

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ

УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИМ. Х.М. БЕРБЕКОВА»

На правах рукописи

ИСУПОВА ЗАЛИНА ЮРЬЕВНА

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

Специальность 02.00.06 – высокомолекулярные соединения

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Хаширова Светлана Юрьевна

Нальчик – 2018 г.

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	11
1.1 Гуанидинсодержащие полиэлектролиты: синтез и свойства	11
1.2 Целлюлоза и ее модифицированные формы	22
1.3 Композиционные материалы на основе природных полисахаридов и полигуанидинов	37
1.4 Металлополимерные соединения: структура и свойства	43
1.5 Выводы к обзору литературы	49
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Исходные реагенты и растворители	51
2.2. Методики получения исходных соединений	51
2.2.1 Синтез акрилатгуанидина	51
2.2.2 Синтез метакрилат гуанидина	52
2.2.3 Получение диальдегидцеллюлозы	53
2.3 Методика получения полимерных металлокомплексов	53
2.4 Методика получения полимерных композитов акрилатных производных гуанидина на основе диальдегидцеллюлозы	54
2.5 Методика получения металлосодержащих композитных полимеров	54
2.6 Физико-химические методы исследования полученных металлокомплексов	55
2.7 Методика оценки бактерицидной активности мономеров, полимеров, полимерных металлокомплексов	57

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	59
3.1. Синтез металлополимерных комплексов ионов железа(II) и магния с акрилатными полигуанидинами и целлюлозными композитами на их основе	59
3.2 Исследование структуры металлокомплексов полиакрилата и полиметакрилата гуанидина с ионами железа(II) и магния	61
3.3 Исследование структуры полимерных металлокомплексов на основе композита диальдегидцеллюлозы с акрилатными полигуанидинами	74
3.4 Влияние pH на процесс образования полимерных металлокомплексов на основе полиакрилата и полиметакрилата гуанидина и композитов на их основе	83
3.5 Содержание и распределение металлов в металлополимерных комплексах на основе полигуанидинов	85
3.6 Исследование химических состояний атомов железа в синтезированных металлокомплексах	101
3.7. Исследование термических свойств полимерных металлокомплексов	106
3.8 Исследование бактерицидной активности синтезированных металлокомплексов	111
3.9 Исследование скорости высвобождения ионов металлов из синтезированных полимерных металлокомплексов	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

Список сокращений

«х.ч.» – химически чистый

ААМГ акрилатаминогуанидина

АГ – акрилатгуанидина

АК – акриловая кислота

БАВ – биологически активное вещество

ГГП – D-п-гидроглюкопираноза

ГМДА – гексаметилендиамин

ГЭЦ – гидроксиэтилцеллюлоза

ДАА – диаллиламин

ДАГ – N,N-диаллилгуанидин

ДАГАц – N,N-диаллилгуанидин ацетат

ДАГТФАц – N,N-диаллигуанидинтрифтор ацетат

ДАЦ – диальдегидцеллюлоза

ДМСО – диметилсульфоксид

ДЭАГ – (2-хлорметил) диэтиламин гидрохлорид

ДЭЭПА – диэтилэпоксипропиламин

ИК – инфракрасная спектроскопия

МАГ – метакрилат гуанидина

МАК – метакриловая кислота

МАМГ – метакрилат аминогуанидина

МГГХ – метакрилоилгуанидин гидрохлорид

МГУ – метакрилоил гуанидина

ММ – молекулярная масса

НЧ– наночастица

РФЭС – рентгеновский фотоэлектронный спектрометр

ПААГ – полиаминоалкиленгуанидин

ПАГ – полиакрилат гуанидина

ПАК – полиакриловая кислота

ПВП – поливинилпиридин

ПГМБГ – полигексаметиленбигуанид

ПГМГ – полигексаметиленгуанидин

ПГМГХ – полигексаметиленгуанидин гидрохлорид

ПМАГ – полиметакрилат гуанидина

ПОАГ – полиоксиалкиленгуанидины

ПСА – персульфат аммония

ПЭИ – полиэтиленимин

CH_3CN – ацетонитрил

СП – степень полимеризации

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ТГА – термогравиметрической анализ

ЦА – цианамид

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Одной из приоритетных задач современных направлений развития химии полимеров является направленный синтез функциональных полимерных металлокомплексов 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 открывают 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. Так, по статистике ВОЗ в мире насчитывается более 2 млрд. человек, страдающих анемией. В основном это связано с низкой доступностью известных препаратов железа.

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 акрилата гуанидина, метакрилата 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» служит металлические частицы, а «оболочка» представляет собой акрилатные производные гуанидина или композит на их 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.

Практическая значимость. В опытах на клетках грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов показано, что синтезированные полимерные металлокомплексы обладают бактерицидной активностью.

Выявлено, что синтезированные водорастворимые полимерные 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. Установлена возможность направленно менять пролонгированность действия синтезированных полимерных металлокомплексов при варьировании 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.

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 металлосодержащих 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, термогравиметрия, дифференциально-сканирующая калориметрия, ионометрия, фотоэлектроколориметрия, лазерный анализ размера частиц, рентгеновская фотоэлектронная спектрометрия, 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 их 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 акрилатными полигуанидинами;
- соотношение концентрации полимера и ионов металла в водном растворе оказывает существенное влияние на структуру образующегося комплекса, варьирование которой 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, 2016-2018 гг.), 7-й Международной научно-методической конференции «Химия: состояние, перспективы развития» (Грозный 2017 г.), XXIII-й Международной научно-практической конференции «Наука сегодня: теория, практика, инновации» (Москва, 2017 г.), 7-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование – 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.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Гуанидинсодержащие полиэлектролиты: синтез и свойства

Интерес к направленному синтезу полигуанидинов с каждым годом неуклонно растет. Это обусловлено разнообразным спектром полезных свойств указанных полимеров, которые зарекомендовали себя как эффективные эмульгаторы, модификаторы, сорбенты, комплексообразователи, биоциды, носители биологически активных соединений пролонгированного действия и т. д.

Много стран во всем мире широко и интенсивно занимаются исследованием гуанидинов и их производных, среди которых можно назвать США – Американ Цианамид Ко, ГЭА Химикэл Инк., Дженерал Электрикс, Американ Хоум Продуктс, Синтекс, Кэмбридж НейроСкайнц Инк., Якобус Фарм Ко, Олин Корпорейшен., а также университет штата Орегон, государственные научные центры; Японию – Ниппон К.К.К., Ниппон Химикэл, Торри, Ниппон Карбюретор Ко., Сумитомо, Отсука Фарм., Тиссо, Асачи, Такара, Бануй фарм., Тайо Якучин, Кэнон, Танаба, Митсуй Петрол., Сойва Химикал, Такеда Химикэл, Торай, Аджиномото, Оно, З. Х. Бисайбуцу; Германию – БАСФ, БАУЕР, Акзо, СКВ Тростберг, Ивоклар АГ Дегусса АГ, Шеринг ПФ Коштикуит.; Великобританию – Веллком Фоундейшн, Воутс; Голландию – Шелл Инт.; Италию – Итали Фарм Спа, Химонт Инт.; Францию – СКПАС, Рон-Пауленц; Венгрию – Биогал; в Швецию – Астра; Испанию – КСИК; Швейцари – Киба Гайги АГ (Новатирс) [1].

К исследованиям в области создания как гуанидина, так и его производных проявляют интерес во всем мире. В этом плане можно выделить и государственные научные центры и организации, вузы, частные компании различного масштаба.

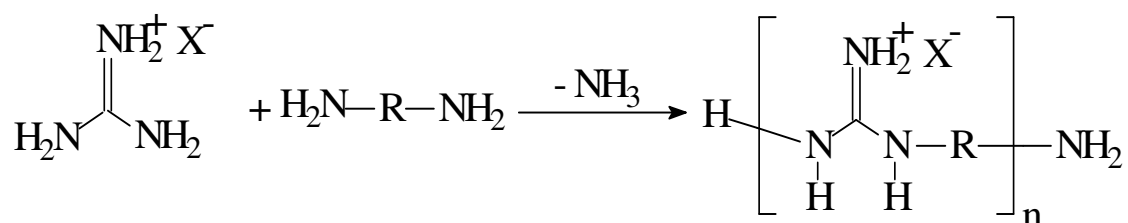
В настоящее время известны следующие классы полигуанидинов:

1. Полиалкиленгуанидины, которые имеют в своем составе углеводородные радикалы различной длины и структуры.
2. Полиоксиалкиленгуанидины, содержащие в своем составе кислородные

мостики разной длины.

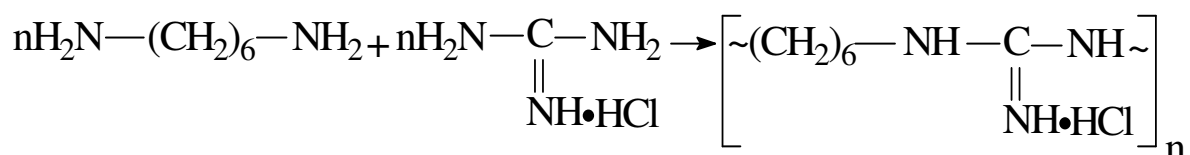
3. Полибигуанидины, включающие по две гуанидиновые группы в каждом повторяющемся звене полимера.
4. Полигуанидины, содержащие в своем составе винильные и аллильные группы.

Синтез полиалкиленгуанидинов традиционно осуществляют путем взаимодействия хлорциана, цианамиды или дицианамиды (полибигуаниды) с диамином или поликонденсацией соли гуанидиния с диамином [2]:



В 30-е годы прошлого века в Германии фирмой «Schering-Kahlbaum AG» [3] из цианидных производных гуанидина был впервые синтезирован полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (ПГМГХ). Позднее сотрудниками американской фирмы «Du Pont» была предложена более совершенная технология синтеза ПГМГХ, заключающаяся в конденсации гексаметилендиамина (ГМДА) с гексаметилендицианамидом [4]. Однако в США эта работа не получила дальнейшего развития из-за высокой токсичности исходных соединений и сложности синтеза.

В конце 60-х годов прошлого века в нашей стране в Институте нефтехимического синтеза РАН П.А. Гембицким был разработан и внедрен в производство простой, дешевый и экологически безопасный способ получения ПГМГХ высокотемпературной поликонденсацией гексаметилендиамина с гуанидингидрохлоридом, в результате которого получается либо разветвленный, растворимый в воде полимер с молекулярной массой (ММ) от 1000 до 150000 у.е., либо сшитый продукт [5-8]:



Различная реакционная способность аминогрупп гуанидингидрохлорида позволяет регулировать молекулярную массу и структуру ПГМГХ. Это можно делать путем варьирования режимов получения продукта и содержания в исходной смеси ГМДА.

Например, при взаимодействии с ГМДА при весьма низких для процесса поликонденсации температурах (120-130 °С) в большинстве случаев вступают две аминогруппы ГМДА, образуя при этом хорошо растворимый линейный олигомер с ММ $1,7-12,5 \times 10^3$. Увеличение концентрации ГМДА в реакционной смеси больше 1 моля на 1 моль гуанидингидрохлорида и повышение температуры до 180-200°С позволяет вступать в реакцию третьей аминогруппе с образованием разветвленного полимера с ММ = $(20-43) \times 10^3$ [9].

Гембицким П.А. с сотрудниками при взаимодействии разных кислот или их солей на основание или карбонат ПГМГХ [9] были также получены различные соли ПГМГХ (глюконат, фторид, фосфат, сорбат, сульфат, силикат, ацетат, стеарат, сукцинат, олеат, фумарат, нитрат, адипинат, себагинат), наибольшее практическое значение среди которых, помимо ПГМГХ, имеют фосфат и глюконат.

Уже первые исследования синтезированного П.А. Гембицким ПГМГХ показали, что по своему биоцидному действию он эффективнее хлорамина в 2 раза, фенола – в 5 раз. Биоцидные свойства ПГМГХл усиливаются при повышении температуры до 40-50 °С и с увеличением рН среды от 3 до 10-11; мало изменяются в присутствии белковой нагрузки [10, 11].

Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид нашел применение в гальванотехнике при цинковании и кадмировании, как стабилизатор буровых растворов, а также как смазочно-охлаждающая жидкость при обработке стекла [12].

В настоящее время ПГМГХ выпускается в нашей стране разными товаропроизводителями под торговыми марками ПОЛИСЕПТ®, БИОПАГ®, БИОР-1®, АКВАТОН-10®.

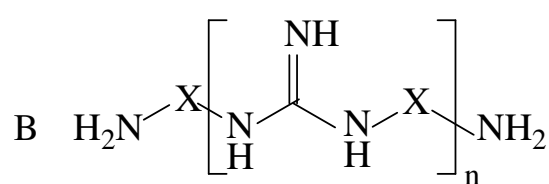
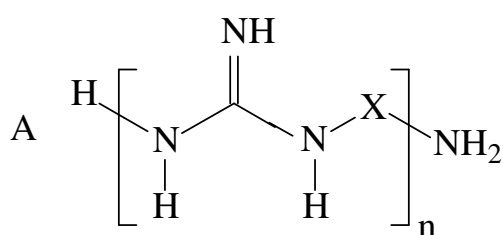
Таким образом, на первом месте среди наиболее изученных классов полигуанидинов были полиалкиленгуанидины, а именно, полигексаметиленгуанидин и его соли (ПГМГ). Хотя наиболее востребованным, в особенности для применения в качестве биоцидных лекарств является полиоксиалкиленгуанидины (ПОАГ) и полиаминоалкиленгуанидины (ПААГ). В том числе и различные гидрофобные полигуанидины, которые получены сополимеризацией с аминами, отличающимися монофункциональными физиологически активными характеристиками, например бензиламином, высшими алкиламинами, алкиламиносилоксанами [13].

ПОАГ и их соли представляют собой продукты поликонденсации солей гуанидина с диаминами, содержащими полиоксиалкиленовые цепи между двумя аминогруппами.

В последние годы было опубликовано несколько работ по синтезу новых олигомеров на основе гуанидина, содержащих полиоксиалкиленовые цепи [14, 15].

Олигомерные гуанидины линейного и макроциклического строения получены путем поликонденсации гидрохлорида или поликарбоната гуанидина с 2,2-этилендиокси-бис-этиламином или гексаметилендиамином (рис.1). Показано, что при использовании карбоната гуанидина в качестве исходного вещества получают олигомеры с более низкой биоцидной активностью, что связано с включением в процесс поликонденсации групп мочевины. Увеличение длины цепи диамина приводит к падению биоцидной активности. Наилучшими биоцидными свойствами обладали олигомеры с ММ 800 у.е.

Структурные формулы полигуанидинов полученных методом поликонденсации с гексаметилендиамином или 2,2-этилендиокси-бис-этиламином показаны на рис.1.



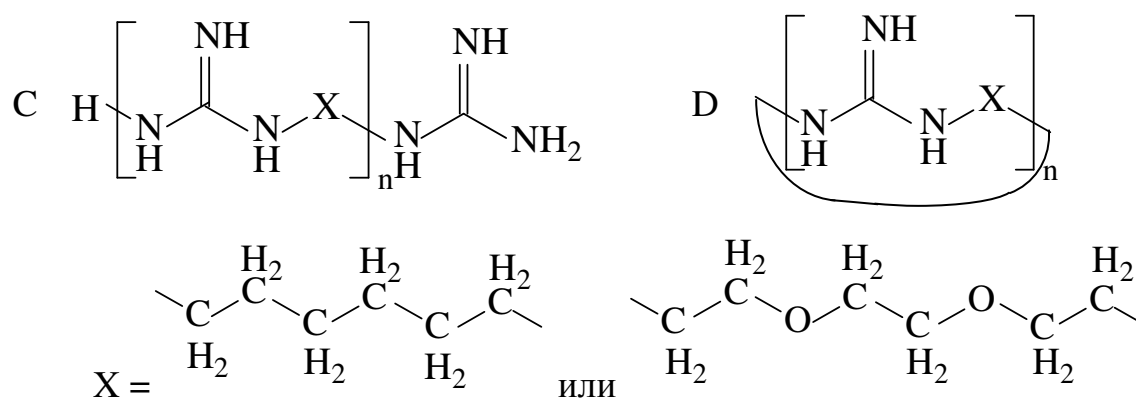


Рисунок 1 – Структуры полигуанидинов, полученных поликонденсацией гуанидина с гексаметилендиамином или 2,2-этилендиокси-бис-этиламином.

В патенте [16] описан поли [2-(2-этоксипропилоксиэтил) гуанидингидрохлорид], содержащий полиалкиленовые цепи между двумя аминогруппами со средней молекулярной массой 1000 у.е., синтезированный поликонденсацией гуанидингидрохлорида с триэтиленгликольдиамином. Выявлена цитостатическая активность указанного полигуанидина относительно раковых клеток.

Другая группа полигуанидинов – это полибигуанидины, содержащие по две гуанидиновые группы в каждом повторяющемся звене полимера. Особенность полибигуанидинов - наличие нескольких гуанидиновых групп, которые должны способствовать повышению биоцидной активности. Наиболее известными из них являются полигексаметиленбигуанидин и его производные («вантоцил» или «космоцил») [17]. Например, полигексаметиленбигуанидин-хлоргидрат, произведенный фирмой «Evans Vadodiene Int.» (Англия) [18], применяют в качестве дезинфицирующего начала для лечения мастита коров, полиоксиэтилендиамин бигуанидин [19] в качестве водорастворимого противомикробного раствора для контактных линз. Полиаминопропилбигуаниды используют в составе различных косметических средств [20].

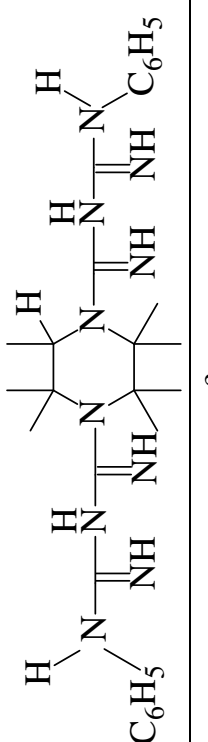
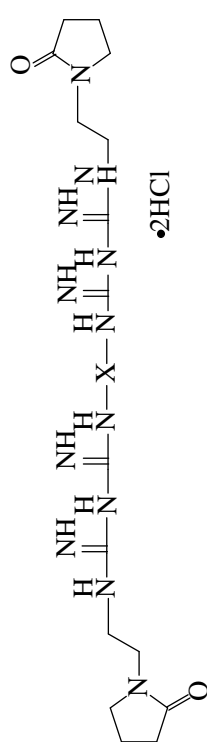
В российских патентах [21, 22] раскрыт полиэтилендиамин бигуанидин, который используется в качестве противомикробного средства для очистки воды и добавляется в пигмент для защиты масляной краски.

В таблице 1 приведены некоторые производные биоцидных бигуанидинов.

Таблица 1 – Некоторые производные бигуанидинов, проявляющие противомикробную активность [23-30]

Авторы	Год	Тестируемое действие на организмы/объект/эффект	Молекулярная структура
1	2	3	4
F.H.S. Curd	1946	Антипаразитическое	a $\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{NH} \quad \text{NH} \quad \text{H} \quad \text{R}' \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{X}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{C}-\text{R}'' \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$
P. Ray	1961	Антипаразитическое	b $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \quad \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ Cl
R.A. Cutler	1964	Staphylococcus aureus Salmonella typhi Clostridium spp. Pseudomonas aeruginosa Tinea mentagraphites Aspergillus niger Candida albicans	$\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{CH}_2)_6- \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{R} \cdot 2\text{HCl} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$
R.A. Coburn	1978	S.Mutants A.naesludii A.viscosus	c $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n- \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{NH} \quad \text{NH} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ -\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{N}-\text{R} \cdot 2\text{HCl} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \end{array}$

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
N. Ishada	1965	Антивирус	$\text{X}-\text{Y}-\text{N}(\text{H})=\text{N}(\text{H})=\text{N}(\text{H})=\text{N}(\text{H})=\text{N}(\text{H})\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$
J.W. James	1968	Staphylococcus aureus Escherichia coli Pseudomonas pyocyaneus Salmonella	
T. Ikeda	1984	Bacillus subtilis Staphylococcus aureus Escherichia coli Aerobacter aerogenes Pseudomonas aeruginosa	$\text{R}-\text{N}(\text{H})=\text{N}(\text{H})=\text{N}(\text{H})=\text{N}(\text{H})=\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{H})=\text{CH}_2$
J.J. Merianos	1992	Escherichia coli Pseudomonas aeruginosa Streptococcus pyogenes Staphylococcus aureus Fung	f 

Примечания: ^aX: арил (п-хлорофенил, фенил, 3,4-диметил); ^bпалудрин; ^cn: 1-10; ^dX: аминогруппа и Y: CO-арил- или SO₂-арил- группа; ^eR: фенил, п-хлорофенил, 3,4-дихлорофенил; ^fX: гексан, додекан,этоксизта

Следующая группа гуанидинсодержащих полимеров – это поливинил- и полиаллилгуанидины.

Хаттон Т. с сотрудниками [31] синтезировали поливинилгуанидины путем гидролиза поливинилформамида с последующей модификацией полученного поливиниламина цианамидом (рисунок 2). Показано, что полученный полимер обладает высокой бактерицидной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям.

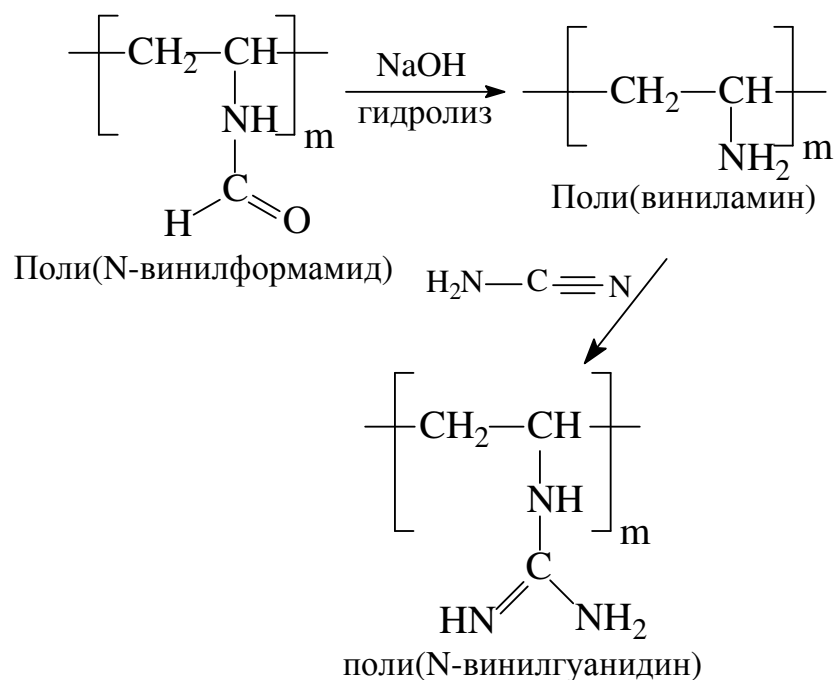


Рисунок 2 – Механизм синтеза поли (N-винил гуанидина).

Аллильные производные гуанидина изучены в работах [32, 33]. В работе [33] полиаллилгуанидин гидрохлорид получен при модификации аминогруппы гидрохлорида аллиламина цианамидом в различных соотношениях (1:1,2, 1:1,8, 1:2,6, 1:5,2).

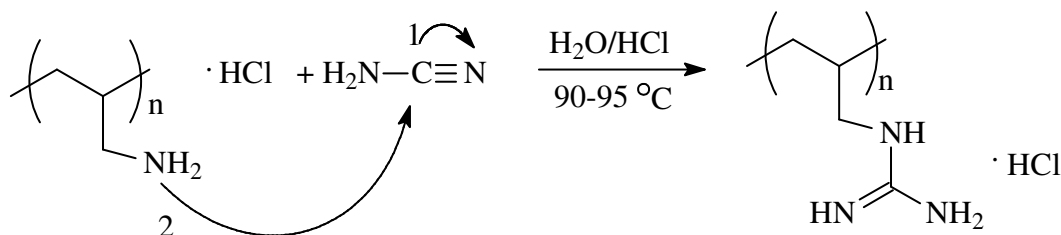
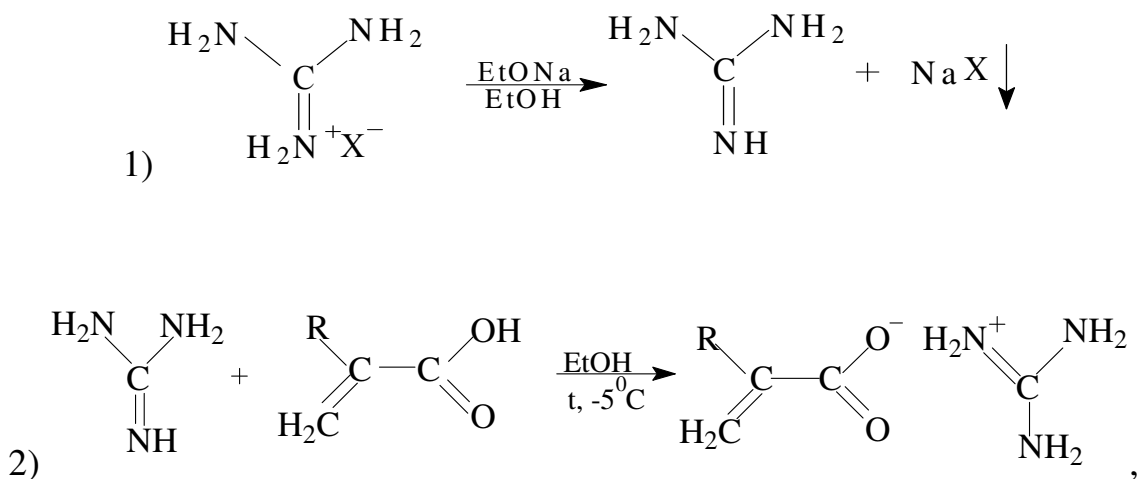


Рисунок 3 – Механизм синтеза полиаллилгуанидина.

Степень превращения аминогрупп в гуанидиновые определялась элементарным анализом по азоту, получены структуры, содержащие 45, 71, 98 % азота. Синтезированные соединения были также охарактеризованы с помощью FT-IR, FT-Raman, ^1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР методами.

В нашей стране виниловые и диаллиловые полигуанидины впервые синтезированы авторами [34-36]. Синтез акрилата гуанидина (АГ), акрилатаминогуанидина (ААМГ) метакрилата гуанидина (МАГ), метакрилатаминогуанидина М(АМГ) был осуществлен в две стадии (схема 1): а) синтез гуанидина из его соли (реакция 1) и б) синтез мономерных солей гуанидина и акриловых кислот (реакция 2).

Схема 1



где $\text{R} = \text{H}$ или CH_3 ; $\text{X} = \text{Cl}^-$, NO_3^- , HCO_3^- и т.п.

Авторами патента [37] впервые удалось осуществить в одну стадию синтез акрилатных производных гуанидина. Для этого дигуанидин карбонат обрабатывали раствором акриловой и метакриловой кислоты. При этом, по новой методике выход акрилатных производных гуанидина составляла 95%, тогда как по старой – 70-75%. Таким образом, как показали те же авторы в работе [38], выполненная в одну стадию методика синтеза имеет лучшие результаты.

Протонированные формы N,N-диаллилгуанидина (ДАГ) в ацетонитриле (CH_3CN) получены взаимодействием диаллиламина (ДАА) и цианамида (ЦА) в

присутствии уксусной кислоты с последующими превращениями получающегося при этом N,N-диаллилгуанидинацетата (ДАГАц) в ДАГ и далее в N,N-диаллигуанидинтрифторацетат (ДАГТФАц) по схеме 2.

Показано [39], что в более разбавленных растворах реакция протонирования диаллилгуанидина ацетатом диаллиламина протекает быстрее и полнее с образованием соли ДАГАц (схема 3).

Схема 2

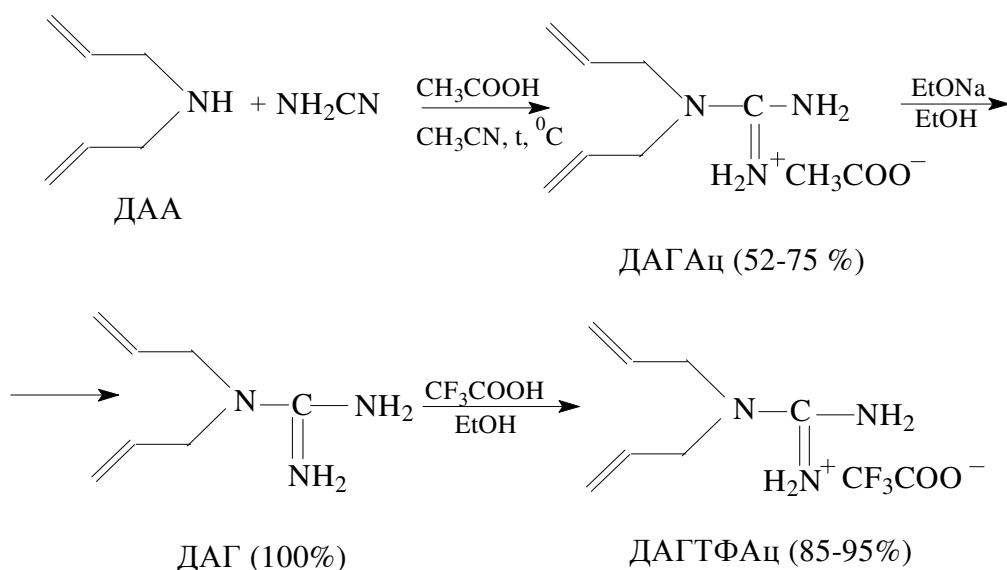
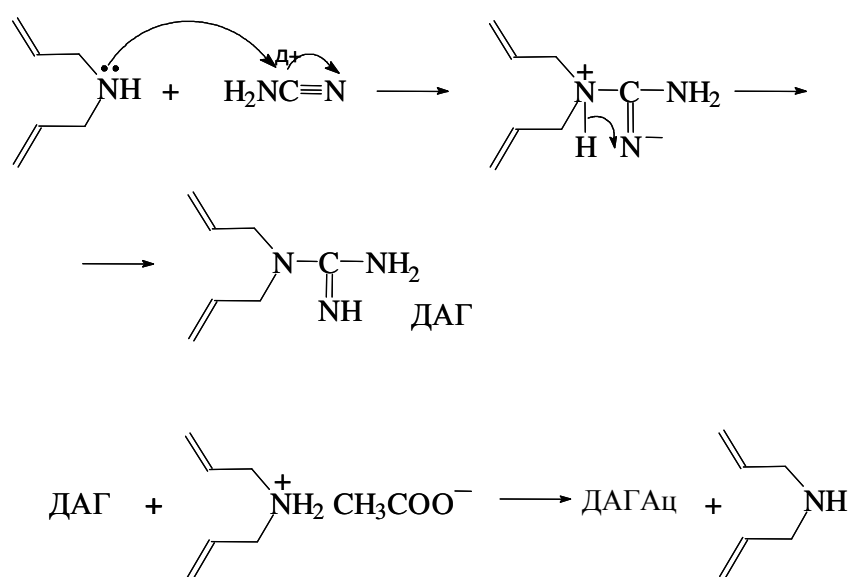


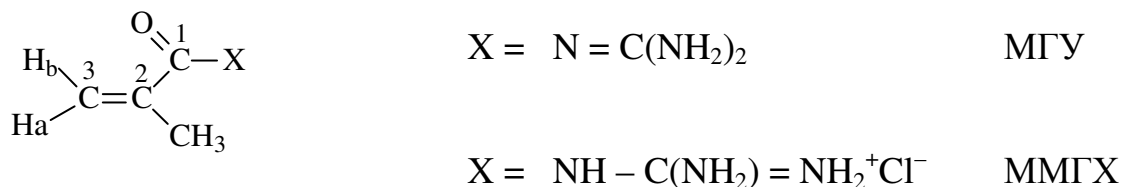
Схема 3



Авторами [40] были разработаны новые методы получения

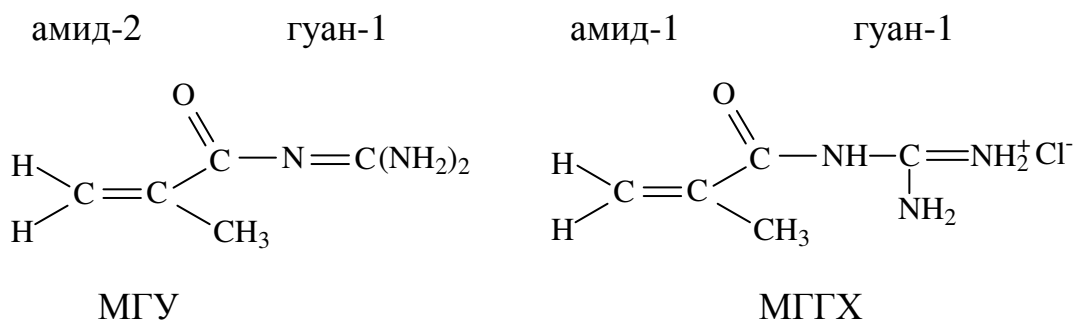
метакрилоилгуанидина (МГУ) и его гидрохлорида (МГГХ), исследованы их структура физико-химические характеристики (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристики спектров ЯМР ^1H мономеров:



Соединение	Растворитель	Химические сдвиги, $\delta_{\text{H, м.д.}}$			
		CH_3	$^3\text{H}_a$	$^3\text{H}_b$	«NH»
МГУ	DMSO- d_6	1,83	5,24	5,93	6,62/7,78
	D $_2$ O	1,89	5,45	5,83	–
МГГХ	DMSO- d_6	1,92	5,86	6,34	8,52/8,72/11,72
	D $_2$ O	2,05	5,92	6,09	–

Таблица 3 – Спектральные характеристики ЯМР ^{13}C мономеров в ДМСО- d_6 :



Соединение	CH_3	$=\text{CH}_2$	$=\text{C}(\text{CH}_3)$	Гуан 1/Гуан 2	СОХ	Амид 1/Амид 2
МГУ	19,10	119,57	144,39	–/162,71	–	–/177,71
МГГХ	17,73	125,82	137,44	155,42/–	–	168,36/–

На основе указанных мономеров методом радикальной полимеризации были получены полимеры с регулируемой молекулярной массой. Определен ряд кинетических параметров радикальной полимеризации указанных мономеров (скорость и константа скорости процесса на начальном участке, а также порядок скорости реакции по концентрации инициаторов и мономеров) [40].

В работах [42, 43] синтезированы сополимеры на основе винильных и диаллильных полигуанидинов и диаллилдиметиламмонийхлорида, акриламида. Изучены их структура и относительная реакционная активность мономеров, определены константы сополимеризации.

По данным биологических испытаний [44] синтезированные полимеры и сополимеры обладают достаточно высокой бактерицидностью и могут быть использованы как самостоятельные биоцидные препараты, так и в качестве функциональных добавок в композиционные материалы. Причем, диаллильные производные полигуанидинов, как утверждают авторы [45], наиболее активны по отношению к грамотрицательным, а акрилатные производные по отношению к грамположительным микроорганизмам.

Полигуанидины также имеют большой потенциал как наноконтейнеры для направленной доставки лекарственных веществ.

В зарубежной литературе встречаются работы, посвященные исследованиям дендримерных гуанидинсодержащих соединений, которые применялись для нанокапсулирования [46]. Показано, что высокая симметрия гуанидиновых групп способствует хорошему конъюгированию с дендримерами, а их сродство к аргинину помогает быстрее проникать в клеточные структуры. Эффективность гуанидинсодержащих соединений для быстрой доставки необходимых материалов в клетку–мишень подтверждена также авторами [47-51].

1.2. Целлюлоза и ее модифицированные формы

Целлюлоза является самым распространенным, возобновляемым и устойчивым биополимером на Земле. Длина цепи целлюлозного полимера варьируется в зависимости от источника целлюлозы. Например, природная растительная целлюлоза имеет степень полимеризации (СП) выше 10 000. Значение СП сильно зависит от метода выделения и, следовательно, применяемая на практике целлюлоза имеет среднюю СП от 800 до 300. Как и другие полимеры целлюлоза в основном полидисперсна. Поэтому молекулярную массу и СП целлюлозы можно рассматривать только как средние значения. Целлюлозные

волокна состоят из микрофибрилл, которые, в свою очередь, состоят из элементарных фибрилл, которые являются основными структурными единицами. Элементарные фибриллы, включающие в себя от 30 до 100 целлюлозных цепей, образуются во время биосинтеза целлюлозы и имеют диаметр около 2-20 нм, длину в несколько микрометров. Внутри каждой из этих элементарных фибрилл есть области, где цепочки макромолекул расположены в высокоупорядоченных кристаллических и аморфных областях [52, 53] (рис. 4).

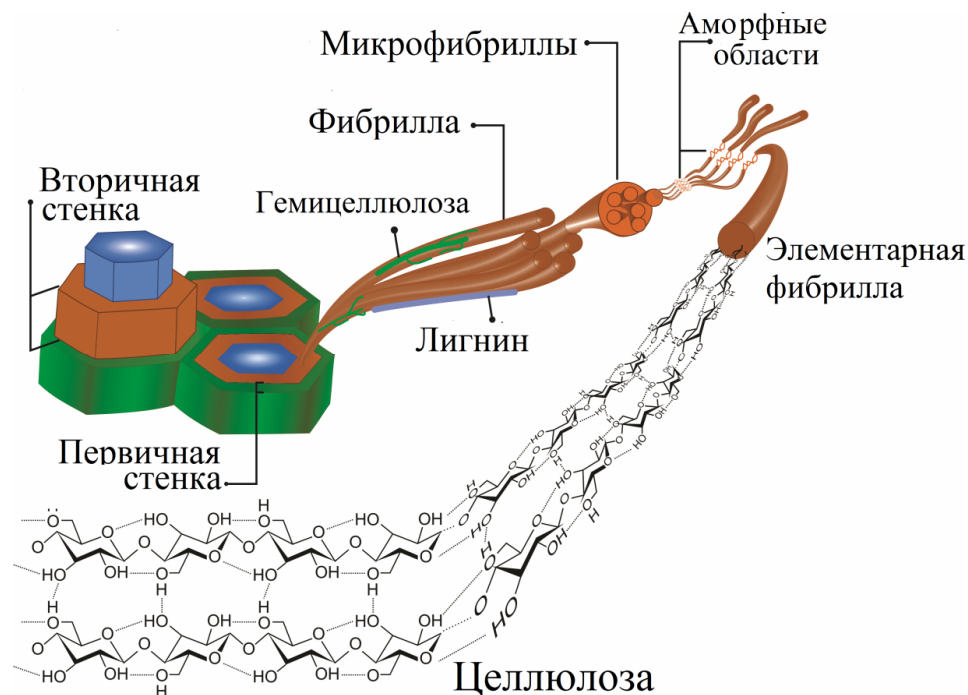


Рисунок 4 – Структура целлюлозы.

По химическому строению целлюлоза представляет собой линейный и довольно жесткий гомополимер, состоящий из звеньев D-п-гидроглюкопиранозы (ГПП), соединенных между собой β -(1 $\rightarrow$ 4) гликозными связями, образованными между C-1 и C-4 соседними глюкозными остатками (рисунок 5) [54].

Под воздействием различных факторов глюкопиранозные звенья могут менять конформацию. На рис. 5 приведена только одна из конформационных структур глюкопиранозы, поворачивающихся на 180° относительно друг друга. Каждое глюкозидное звено целлюлозы имеет три гидроксильные (ОН) группы в положениях C-2, C-3 и C-6. При этом, гидроксильные группы C-1 и C-4 целлюлозной молекулы совершенно разные по своей природе. Так C-1 (ОН)

представляет собой альдегидную группу с восстановительной активностью. Напротив, С-4 (ОН) представляет собой спиртовую гидроксильную группу, которая, не может выступать как восстановитель.

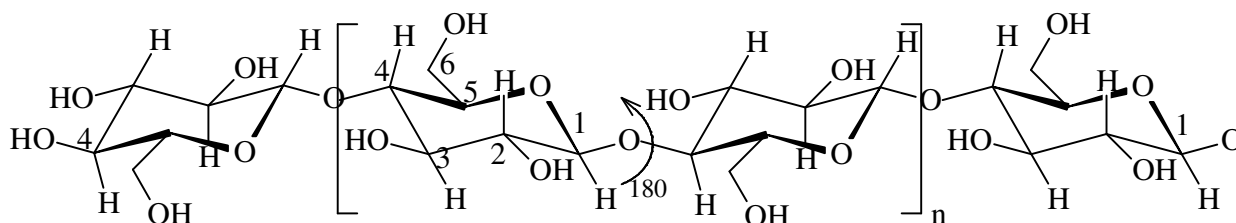


Рисунок 5 – Молекулярная структура целлюлозы, представляющая звено целлобиозы как повторяющееся звено, показывающее восстановительные (правые) и не восстанавливающие (левые) концевые группы.

Исследование структуры целлюлозы инфракрасной спектроскопией (ИК), рентгеновской кристаллографией и ядерно-магнитным резонансом (ЯМР) показало, что именно конформация С1-кресла является наиболее энергетически выгодной для D-глюкопиранозы [55, 56]

Химический характер и реакционная способность целлюлозы определяется наличием трех экваториально расположенных ОН-групп в ГГП, одной первичной и двух вторичных групп. Гидроксильные группы не только играют определенную роль в реакционной способности целлюлозы, но и определяют ее растворимость. Из-за образования в макромолекуле с участием гидроксильных групп обширной сети как как внутри-, так и межмолекулярных водородных связей целлюлоза нерастворима в обычных органических растворителях и в воде [54] (рис. 6).

Существует два возможных механизма, с помощью которых ОН-группы в молекуле целлюлозы образуют водородные связи. Одним из них является взаимодействие между подходяще расположенными группами ОН в макромолекуле (внутримолекулярное), например, С2-ОН и С6-ОН группами и С3-ОН с эндоциклическим кислородом (рис. 6а, I и II). Другой механизм (межмолекулярный) возникает, когда соседние целлюлозные цепи взаимодействуют через группы С3-ОН и С6-ОН (рис. 6, III). Внутримолекулярные

водородные связи между гидроксильной группой на С-3 и кислородом пиранозного кольца были впервые описаны в 1960-х годах Ляном и Марчессо, при этом Блэквелл и др. который утверждали, что существует вторая «пара» внутримолекулярных водородных связей между С-6 и С-2 соседних ГП [57, 58].

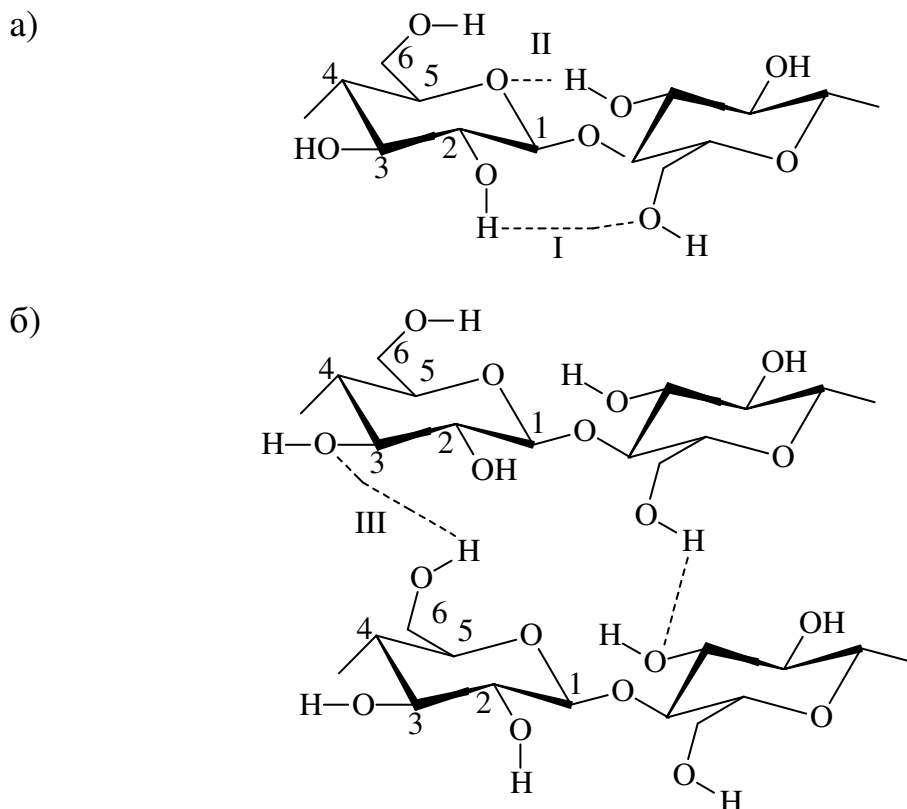


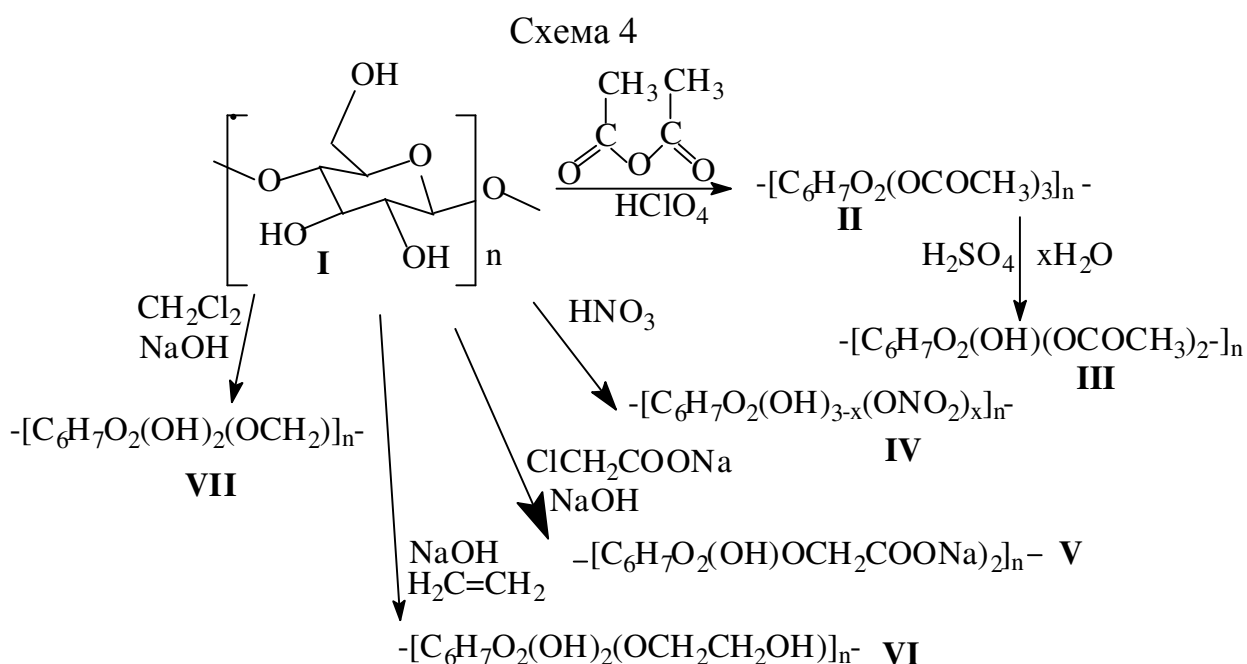
Рисунок 6 – Структуры целлюлозы, показывающие а) внутримолекулярную водородную связь между С2-ОН и С6-ОН (I) и С3-ОН с эндоциклическим кислородом (II); и б) межмолекулярная водородная связь между С3-ОН и С6-ОН (III) (супрамолекулярная структура).

Внутримолекулярные водородные связи обуславливают также относительную жесткость молекулы целлюлозы, которая отражается в высокой вязкости растворов, высокой склонности к кристаллизации и способности образовывать фибриллярные нити. Жесткости цепи дополнительно способствуют также β -глюкозидная связь, которая также придает макромолекулярной цепи линейную форму и конформацию кресла пиранозного кольца [59].

Как было отмечено выше, реакционная способность целлюлозы

определяется реакционной способностью первичного и вторичного гидроксила в целлюлозном кольце.

Химическая активность целлюлозы определяется по наличию трех гидроксильных групп в 2, 3, 6 положениях с относительной реакционной активностью, согласно приведенной последовательности $C6-OH \gg C2-OH > C3-OH$ [60]. Для модификации целлюлозных материалов используют такие подходы, как окисление, сополимеризация с прививкой необходимых функциональных групп, введение селективных функциональных групп, получение простых и сложных эфиров, реакции замещения по нуклеофильному механизму. Наибольшее применение из модифицированных форм целлюлозы получили простые и сложные эфиры, способы получения которых приведены на схеме 4. На схеме 4 приведены наиболее важные и значимые производные целлюлозы – простые и сложные эфиры целлюлозы,



Из класса сложных эфиров целлюлозы наибольший интерес представляют ацетаты (II, III), нитрат (IV), карбоксиметильные производные – пропионат, бутират, ацетобутират. Эти соединения растворяются в различных органических растворителях и широко применяются для получения композиционных материалов и модификации реологических свойств полимерных покрытий. Так в работах [61-63] осуществлен синтез производных целлюлозы (II, III, IV) с

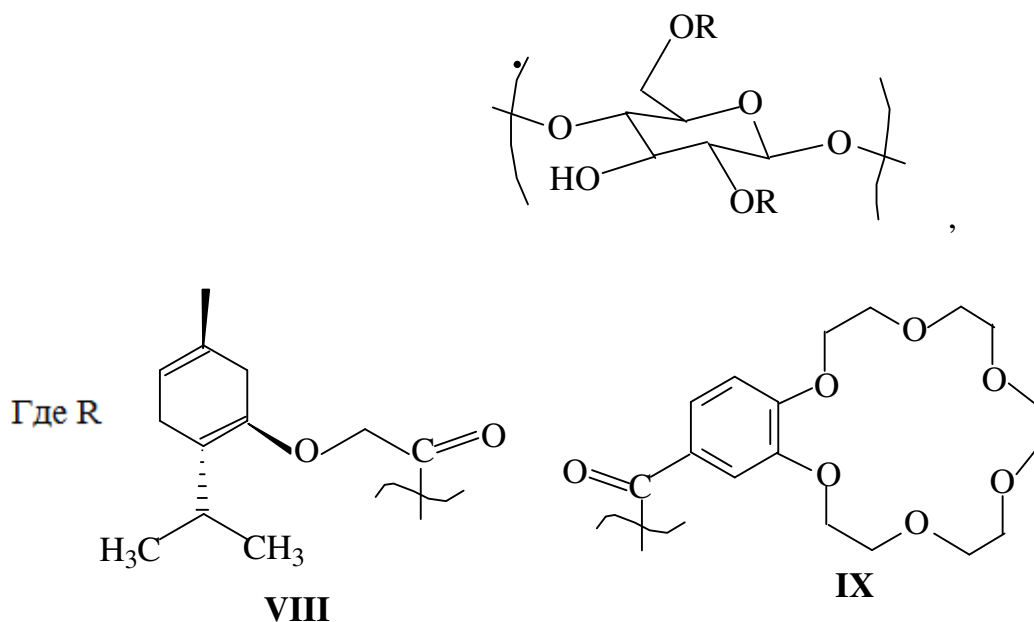
функциональными свойствами, применимых для создания различных практически ценных материалов.

Из простых эфиров целлюлозы наибольшее применение получили водорастворимые производные - натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (V), гидроксипропилцеллюлоза (VI), метилцеллюлоза (VII) [61-63].

Возрастающий интерес к водорастворимым производным целлюлозы обусловлен возможностью реализации в них комплекса ценных свойств, присущих полиэлектролитам. Важнейшими характеристиками перечисленных простых эфиров целлюлозы являются растворимость в воде и способность реагировать на изменение окружающей среды, таких как кислотность, температура, электрическое и магнитное поле и т.д. Благодаря этим свойствам они являются эффективными носителями лекарственных препаратов с пролонгированным действием и направленным транспортом в клетку-мишень, имплантатами в офтальмотологии [64] образуют металло- и кремний содержащие полимерные пленки, например на основе этилцеллюлозы [65]. В работе [66] получены биоразлагаемые полимерные пленки на основе наноразмерных частиц серебра и карбоксиметилцеллюлозы.

Очевиден большой интерес исследователей и разработчиков к созданию новых эфиров целлюлозы оригинальными структурными фрагментами в своей структуре. В частности, сообщается о получении эфиров с хиральными (VIII), циклодекстриновыми, дендримерными центрами, а также фрагментами краун-эфиров (IX) структуре [67, 68] (Схема 5). Один из способов придания сложным эфирам таких важных свойств как окрашиваемость, биоактивность, внедрение в структуру белков прививочной сополимеризацией, это взаимодействие целлюлозы с различными аминокислотами (ацилирование) [69].

Схема 5



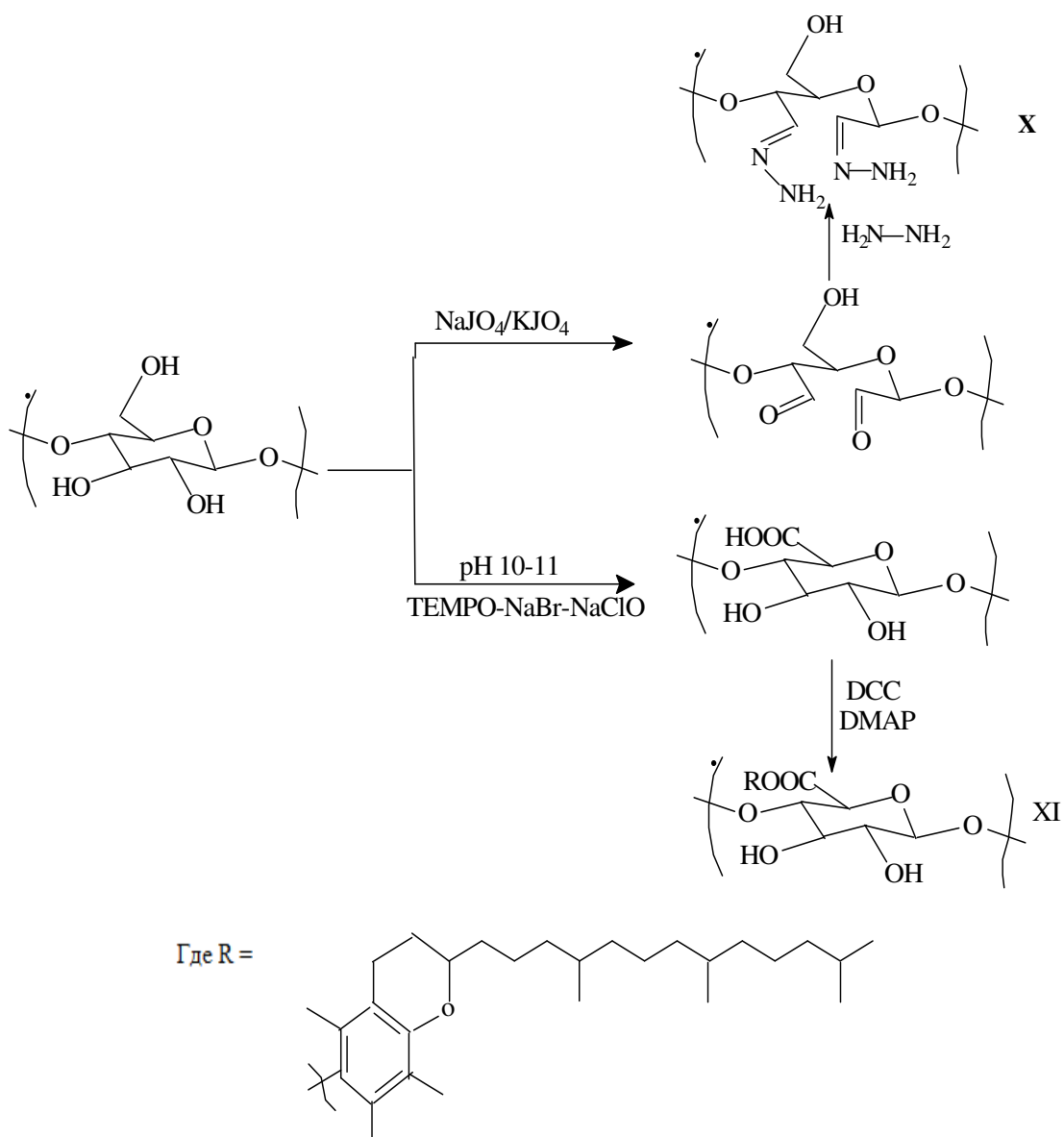
Для получения окисленных форм целлюлозы, содержащих карбонильные и карбоксильные группы применяют ряд соединений – перхлорат натрия, перманганат калия, оксид азота (IV), иодная кислота, пероксид водорода. Окисленная NO_2 целлюлоза получила всемирное признание как хороший гемостатик. Она широко применяется в медицине: хирургии, гинекологии и др., хорошо рассасывается в тканях организма, причем, в течение времени, определяющимся степенью окисления. Окисленная целлюлоза может иметь различные физические формы: нити, тампоны, порошки и т. д., обладает противоопухолевым, иммуностимулирующим и репаративным свойствами. При этом наличие карбоксильных групп в окисленной целлюлозе способствует использованию последней в качестве материала для иммобилизации лекарственных препаратов [70, 71].

При реакции окисления целлюлозы оксидом азота (NO_2) в реакцию вступают преимущественно первичные гидроксильные группы элементарного звена с получением монокарбоксицеллюлозы. В то время как под действием метапериодата натрия или калия превращению претерпевают вторичные гидроксильные группы с образованием альдегидных. Следовательно, альдегидная группа образуется за счет разрыва связи между вторым и третьим атомами

элементарного звена целлюлозы. Образующиеся альдегидные группы дают возможность дальнейшей химической модификации целлюлозы. При использовании, например, гидразина образуется 2,3-дигидразон-целлюлоза (X) – перспективный материал для тканевой инженерии [72].

Более современные исследования посвящены селективному окислению С6-гидроксильной группы целлюлозы, катализатором которого является нитроксильный радикал 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМПО).

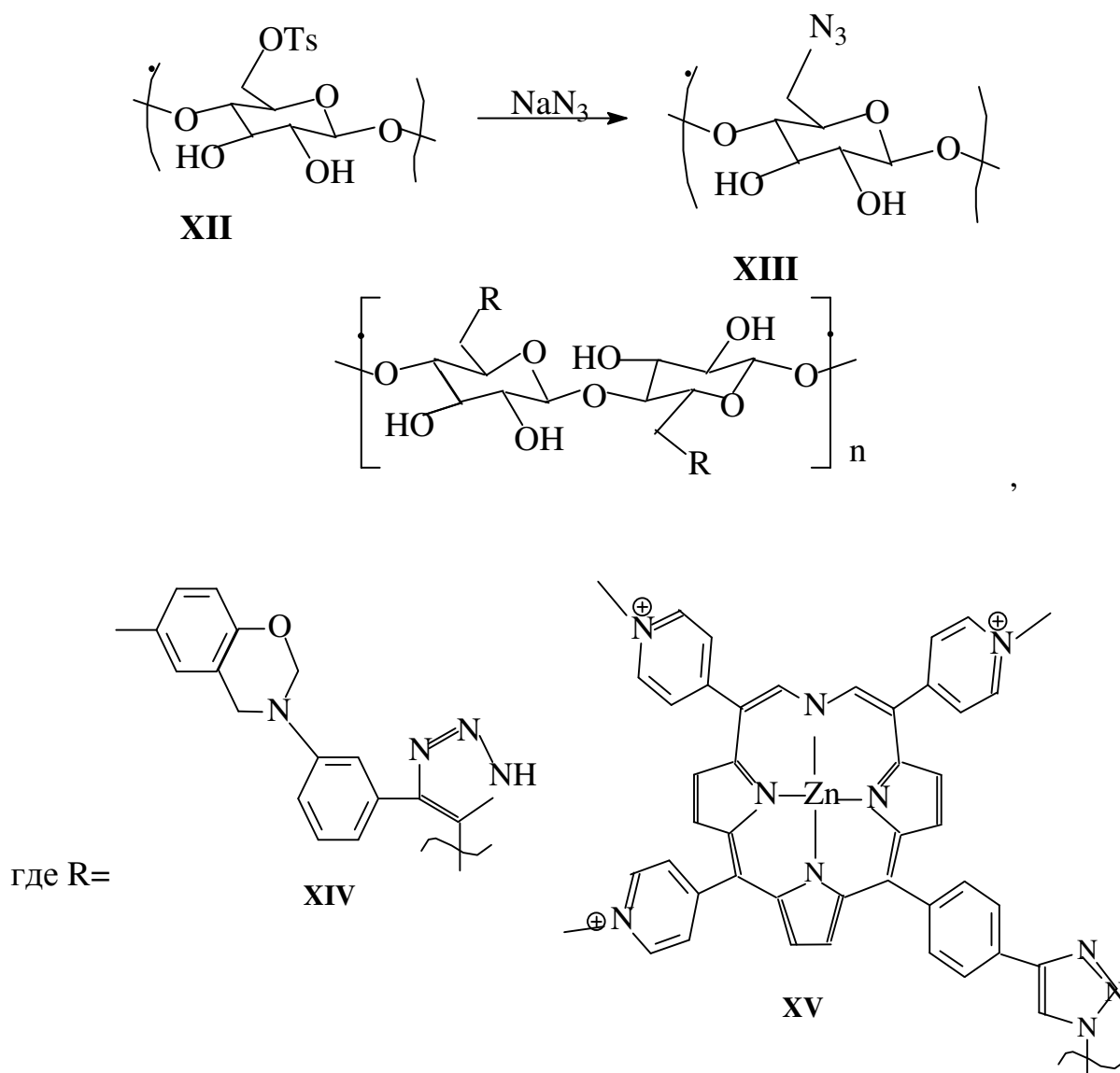
Схема 6



Модифицирование в процессе окисления 6-карбоксицеллюлозы (целлоурановая кислота), к примеру, α -токоферролом, влечет за собой образование производной целлюлозы (XI), обладающих антиоксидантными

свойствами (Схема 6) [73-75]. Отметим, что новые возможности модификации целлюлозы с выходом на более совершенные материалы для науки, техники и медицины появляются за счет образования новых практически важных свойств у продуктов окисления при внедрении в процесс окисления альдегидных и карбоксильных групп.

Схема 7



Реакционная способность гидроксильных групп элементарного звена макромолекулы целлюлозы дает ей возможность участия в реакции нуклеофильного замещения с п-толуолсульфокислотой с образованием тозилата целлюлозы (XII). Детально изучено взаимодействие тозилата целлюлозы с азотсодержащими нуклеофильными агентами (Схема 7). Взаимодействием тозилата целлюлозы с азидом натрия [76] синтезирована 6-азидо-6-

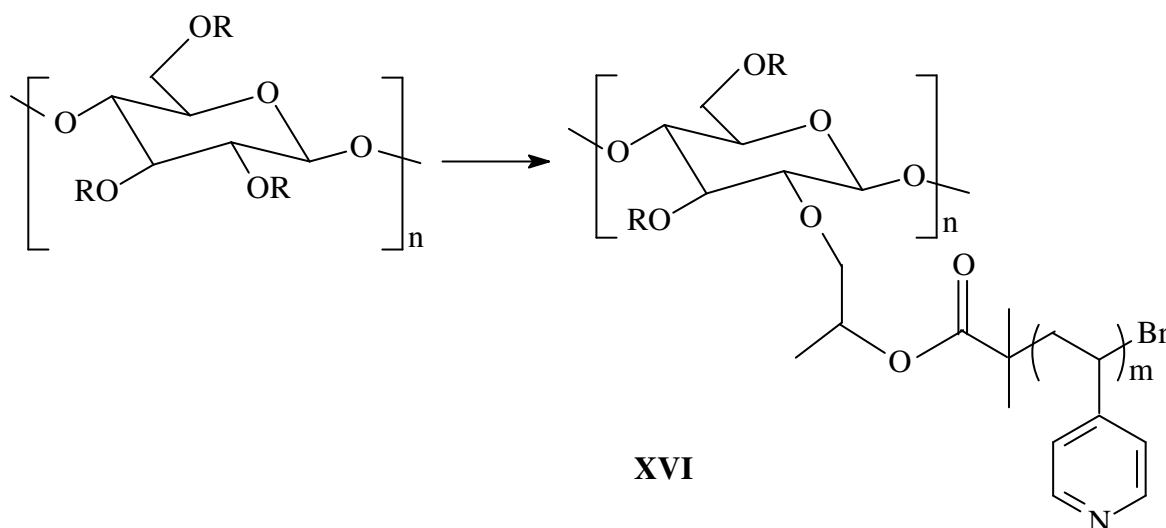
дезоксигцеллюлоза (XIII). Полученное соединение в дальнейшем стало прекурсором для получения производных целлюлозы (XIV и XV) с пониженной горючестью [77] и биоцидностью [78].

Реакцией тозилата целлюлозы с триалкилпроизводными различных аминов синтезированы водорастворимые целлюлозные материалы катионогенной природы и показана их перспективность в качестве матрицы для транспорта белковых веществ, ДНК и генетического материала [79].

В зарубежной литературе встречаются работы, посвященные исследованиям дендримерных соединений, которые применяются для доставки лекарственных средств в клетку-мишень. Так, для избирательной дендронизации и направленной доставки лекарственного препарата успешно использована 6-дезоксиг-6-аминопропаргилцеллюлоза [80].

Использование целлюлозы для создания лекарственных препаратов нового поколения весьма удобно вследствие их низкой стоимости, доступности, биосовместимости и способности к биоразложению. Однако она не содержит реакционноспособных групп, пригодных для связывания лекарств и биологически активных веществ и нерастворима в воде и физиологических растворах. Одним из традиционных способов активации целлюлозы является сополимеризация с ионогенными мономерами с прививкой активных функциональных групп методами радикальной и ионной полимеризации [81-83].

Схема 8



где $R = -H$ или $-CP_2CP(OH)CH_2$

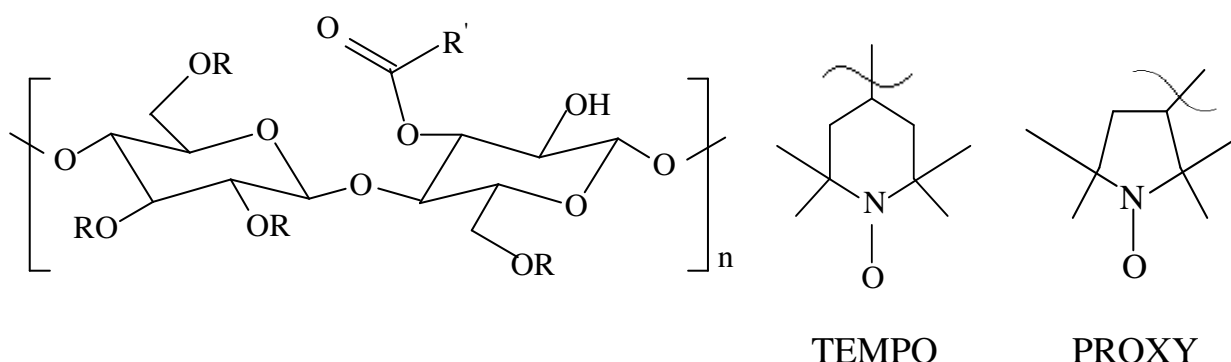
Прививка на макромолекулу целлюлозы активных функциональных групп путем сополимеризации является весьма удобным способом модификации сорбционных, биологически активных и других свойств. Полученные материалы могут использоваться в качестве агентов для доставки лекарств, антибактериальных поверхностей, компонентов для композиционных материалов с суперабсорбирующими свойствами. [84]. Для получения так называемых «умных» материалов многие исследователи в качестве прививок используют полимеры, имеющие высокую чувствительность к изменениям среды. К примеру, прививка на гидроксипропилцеллюлозу и 4-винилпиридина (Схема 8) позволило получить продукт (XVI), свойства которого можно регулировать температурой и pH среды [85]. Также в работах [86, 87] в качестве прививки при синтезе чувствительных сополимеров применяли N,N-диметиламиноэтилметакрилат и полиэтиленгликоль-метилметакрилат. «Умные» материалы на основе целлюлозы представляют интерес как переносчики различных лекарственных препаратов путем их нанокапсулирования для защиты от неблагоприятных внешних воздействий и обеспечивая возможность контроля высвобождения оптимальной дозы лекарства и высокую селективность доставки к ткани или органу-мишени.

Метод *региоселективной функциолизации* гидроксильных групп является перспективно важным направлением для модификации целлюлозы.

Региоселективная функциолизация успешно применяется для синтеза оригинальных супрамолекулярных соединений и исследования корреляционных взаимосвязей их структуры со свойствами. Функционализация целлюлозы этим методом обычно заключается в использовании метода защитных групп: трифенилметильной, триалкил- и триарилсилильной. При этом происходит увеличение диапазона функциональных групп, внедряемых в целлюлозу и ее производных для получения спин-меченых соединений. К примеру, в работе [88] осуществлена этерификация целлюлозы различными производными имидазола – новых нитроксильных радикалов механо–химическим твердофазным путем.

Имеются сведения [89] о получении этил- и ацетилпроизводных целлюлозы (XVII) в соответствии со схемой 9, которые интересны как активные катодные материалы нового вида батарей аккумуляторного типа, где используются радикалы органической природы. могут быть использованы в качестве катод-активного материала для аккумуляторной батареи на органических радикалах. Широк диапазон востребованности спин-меченых производных целлюлозы: доставка лекарственных веществ, нетоксичные контрастирующие агенты для медицинской ЯМР-томографии и ЭПР-томографии живых объектов, другие интересные материалы для техники.

Схема 9



где $R = \text{Et}/\text{Ac}$, $R' = \text{TEMPO}$ (XVII а) и $R = \text{Et}/\text{Ac}$, $R' = \text{PROXY}$ (XVII б)

Одним из направлений современной химии целлюлозы является функционализация известных производных целлюлозы. Такой способ позволяет комбинировать различные функциональные группы с контролируемым составом, чтобы придать продуктам новые благоприятные свойства и, следовательно, расширить область их применения. В этом случае реакцию функционализации можно проводить в растворителе из необработанного целлюлозного материала. Такой подход к функционализации целлюлозы успешно используется во многих работах [90-93]. Изучено влияние различных функциональных групп и их количества на физические, химические свойства, растворимость, биологическую

активность и биоразлагаемость производных. Особый интерес представляют водорастворимые производные катионной целлюлозы. Будучи «умными» полиэлектролитами, они проявляют чувствительность к pH и изменению ионной силы. Они нашли применение в лекарственных системах [94, 95] и биомедицине [96, 97]. Было показано, что производные катионной целлюлозы могут быть использованы для контролируемой доставки препаратов кислотного характера. Длительное высвобождение лекарственного средства достигается за счет ионного взаимодействия между аминогруппами производного целлюлозы и кислотными препаратами. Катионные производные также используются в качестве флокулянтов для очистки сточных вод и в качестве добавок в бумажном производстве, в качестве загустителей для переработки полезных ископаемых и извлечения нефти, в качестве кондиционеров в композициях для ухода за волосами [98, 99]. Из-за их положительного заряда катионные полиэлектролиты используются для покрытия отрицательно заряженной поверхности диоксида кремния для повышения его биосовместимости [100, 101]

Методы, используемые для синтеза водорастворимых производных целлюлозы, можно разделить на обычные и нетрадиционные. Нетрадиционные методы химической модификации целлюлозы подробно обсуждаются в обзорах [102, 103].

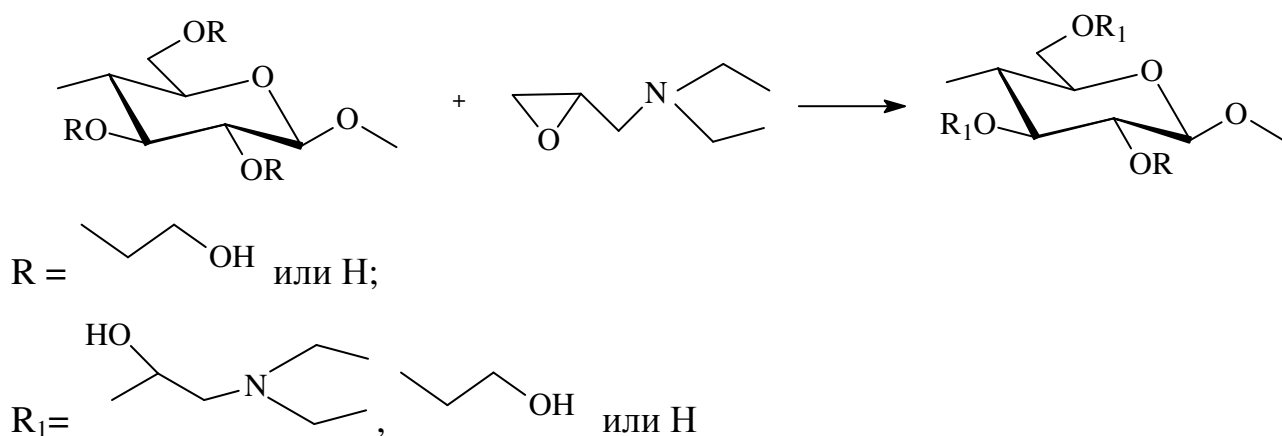
Методы дериватизации целлюлозы, реализованные в промышленности, можно отнести к традиционным. Большинство из них основано на этерификации посредством реакции гидроксильных групп целлюлозы с эпокисоединениями или алкилгалогенидами. Реакции происходят в гетерогенных или гомогенных условиях. В последнее время для гомогенной модификации целлюлозы было изучено и внедрено множество новых систем растворителей, таких, как ионные жидкости [104, 105], смеси апротонных диполярных растворителей с хлоридом лития, NaOH/мочевина и использованы. [106, 107].

Водорастворимые производные кватернизованной целлюлозы, полученные путем этерификации целлюлозного материала с четвертичными галогенгидринами или четвертичными эпоксидами, хорошо известны и обладают

некоторыми ценными свойствами. Однако в некоторых случаях сильный базовый характер таких производных ограничивает их применение. Известно, что производные, содержащие сильные основные группы, вызывают раздражение кожи и слизистой оболочки. Таким образом, для биомедицинских или фармацевтических применений и для косметических составов часто предпочтительны основные катионные производные с третичными аминогруппами промежуточной основности. Существует очень мало методов получения катионных целлюлозных полиэлектролитов промежуточной основности [108, 109], и они имеют некоторые недостатки.

Авторами [110] были получены водорастворимые производные катионной целлюлозы, содержащие до 4 % связанного азота, путем аминирования гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ) с двумя различными этерифицирующими агентами, диэтилэпоксипропиламином (ДЭЭПА) и (2-хлорметил)диэтиламин гидрохлоридом (ДЭАГ). Они исследовали влияние состава реакционной смеси на степень замещения с помощью математического планирования экспериментов. Был исследован эффект этерифицирующего агента на состав катионных групп полученных продуктов. Было обнаружено, что реакция ГЭЦ с ДЭЭПА приводит к монофункциональному катионному полиэлектролиту, содержащему третичные аминогруппы, которые могут быть отнесены к катионным группам промежуточной основности (pK_a около 8,2) (схема 10).

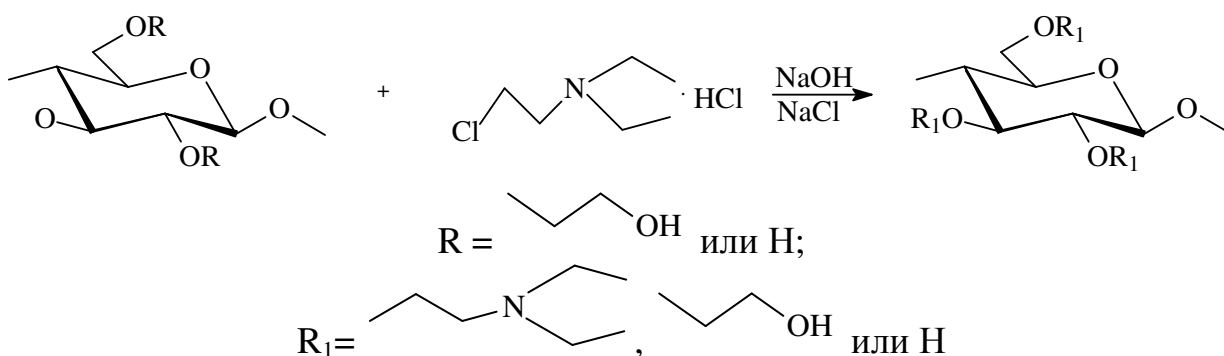
Схема 10



Напротив, аминирование ГЭЦ с ДЭАГ дало полифункциональные

производные, содержащие смесь слабо и промежуточно основных аминогрупп с pK_a 6,0-6,2 и 8,2-8,6 соответственно (схема 11). Синтезированные производные растворимы в полярных апротонных растворителях, а также в воде, а растворы обладают высокой стабильностью при повышенной температуре и высокой концентрации солей.

Схема 11



В качестве растворителей целлюлозы очень эффективны ионные жидкости на основе производных имидазола, пиридина, аммония и фосфония, структуры катионов которых приведены на рис. 7 [111].

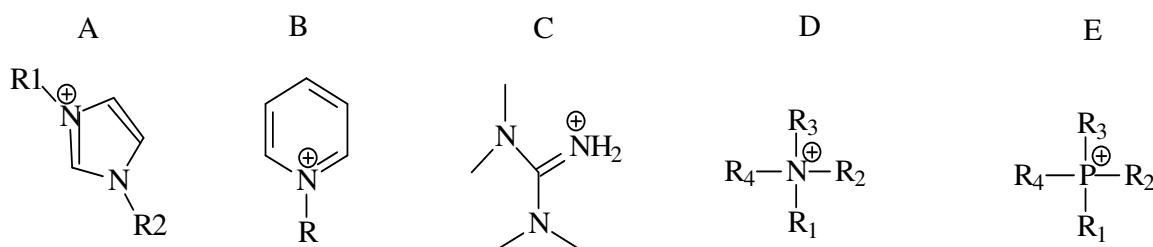


Рисунок 7 – Катионы ионных жидкостей на основе (А) имидазола, (Б) пиридина, (С) тетраметилгуанидиназида, (D) аммония, (Е) фосфония для растворения целлюлозы.

Механизм растворения целлюлозы в ионных жидкостях связан с изменением системы водородных связей, ион-дипольными и другими взаимодействиями и подробно изучены в работах [112-117].

Модифицированные производные целлюлозы являются перспективными материалами для использования в биотехнологических процессах с применением иммобилизованных ферментов, для создания сорбентов и ионообменных мембран, используемых при ультрафильтрации и диализе, для разработки биологически совместимых гибридных композиционных материалов нового

поколения с контролируемой кинетикой биodeградации и чувствительных к изменениям внешней среды [118, 119].

1.3. Композиционные материалы на основе природных полисахаридов и полигуанидинов

Одним из перспективных направлений применения гуанидинсодержащих соединений является создание композиционных материалов с биоцидными свойствами на основе природных полисахаридов.

Так, в работах [120, 121] изучены гуанидинсодержащие композиционные материалы на основе хитозана. Известно, что хитозан проявляет биологическую активность только в кислой среде из-за его плохой растворимости выше $\text{pH} = 6,5$. Введение гуанидиновых групп в структуру хитозана позволяет повысить его растворимость и биологическую активность [122-125].

В работе [126] взаимодействием хитозана с дицианамидом был синтезирован хитозан бигуанидин гидрохлорид (рис. 8).

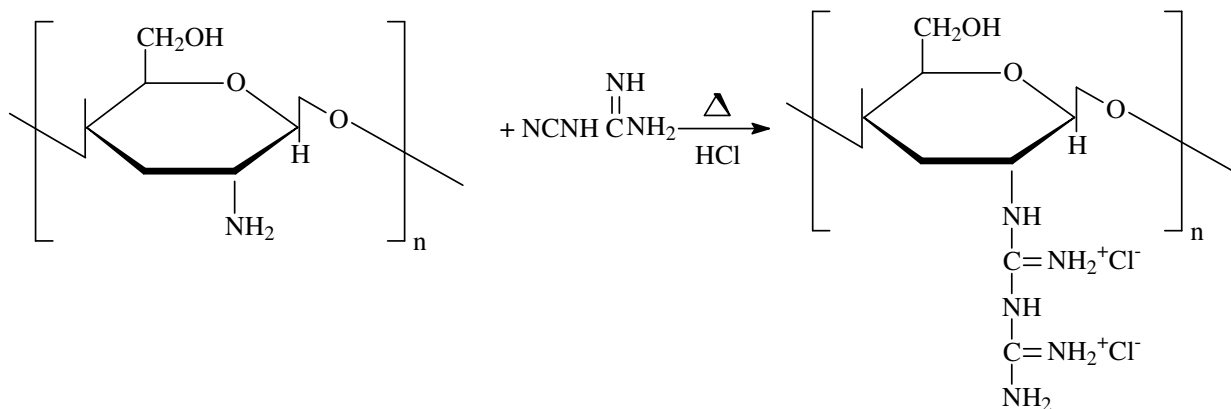


Рисунок 8 – Синтез хитозан бигуанидин гидрохлорида.

Показано, что реакция хитозана с дициандиамидом в водной среде в присутствии в качестве протонирующего агента соляной кислоты протекает по нуклеофильному механизму (рис. 9).

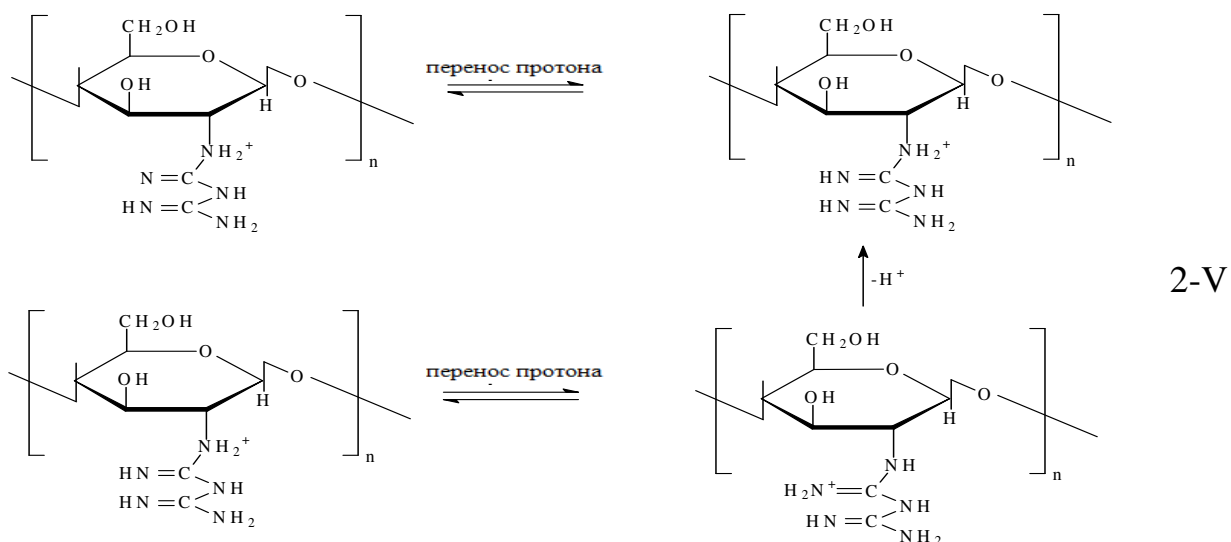
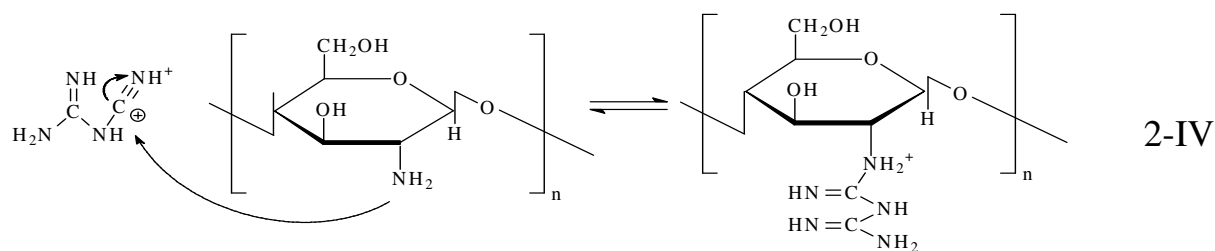
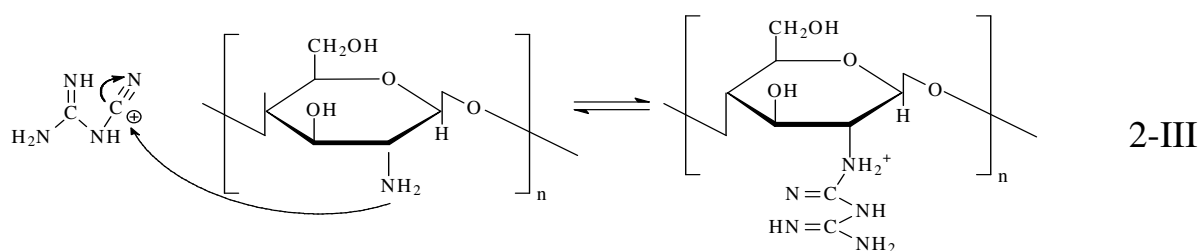
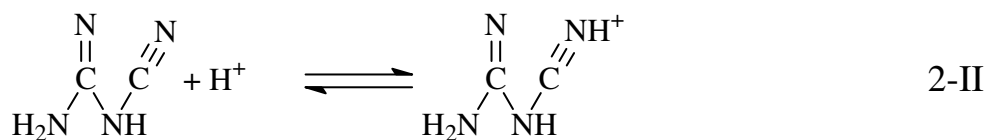
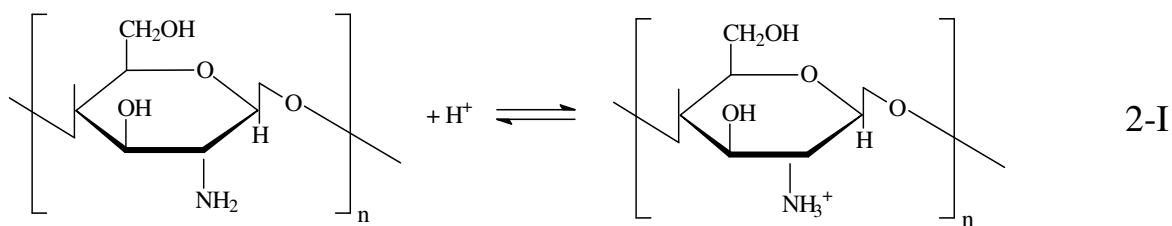


Рисунок 9 – Механизм синтезу композита на основі хітозана і бігуанідину гідрохлориду.

При изучении механизма синтеза хитозан бигуанидин гидрохлорида авторами [126] было обнаружено, что во время синтеза протекает побочная

реакция гидролиза дицианамид в гуанилмочевину, вклад которой возрастает с повышением кислотности (рисунок 10).

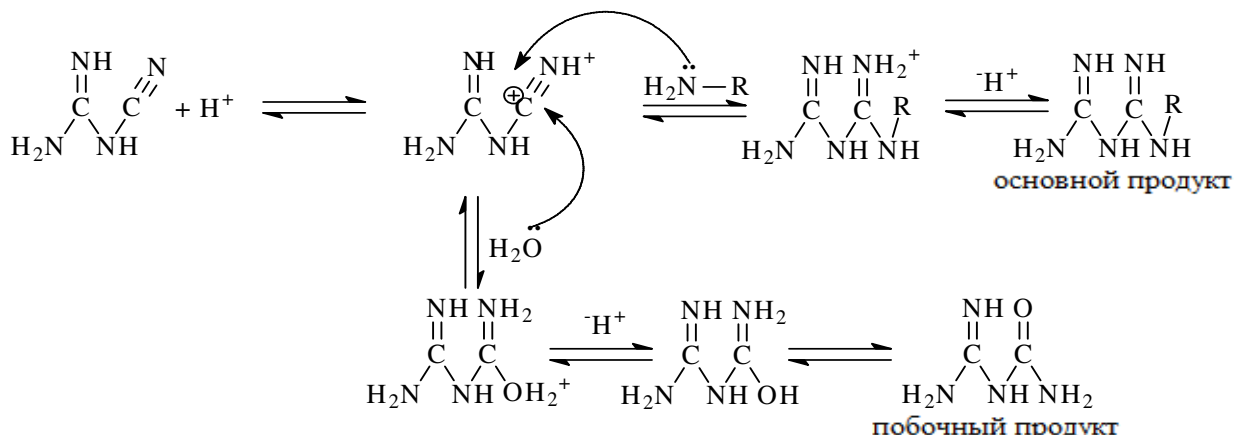


Рисунок 10 – Побочные реакции при синтезе хитозан бигуанидин гидрохлорида.

Структурные изменения хитозана и его гуанидинсодержащего производного были подтверждены ИК-спектроскопией. ИК-спектры хитозан бигуанидин гидрохлорида показали новый пик при 1638 см^{-1} , отнесенный к $\text{C}=\text{NH}$ в гуанидиновой группе $[-\text{NNC}(=\text{NH})\text{NH}_2]$; пик при 1601 см^{-1} группы $-\text{NH}_2$ хитозана исчез, и появился новый более сильный пик на 1435 см^{-1} , который был отнесен к связи $\text{C}-\text{N}-\text{C}$, и пик при 1330 см^{-1} , показывающий образование $\text{C}-\text{N}$ -связи. Синтезированное соединение использовали для получения антимикробной шерсти [126].

Хитозан-гуанидиновые комплексы получали путем взаимодействия хитозана и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида или сшитого полигексаметиленгуанидина гидрохлорида в присутствии триполифосфата натрия в качестве сшивающего агента. При использовании комплексов в качестве функциональных добавок для бумаги наблюдали синергическое улучшение ее прочностных и антимикробных свойств. Выделение гуанидиновых полимеров, включенных в комплексы, контролировалось в динамике с использованием УФ, и результаты показали, что высвобожденное количество превысило 80%. Методом атомно-силовой микроскопии показано, что антимикробный механизм комплексов вызван повреждением мембраны бактериальных клеток [127].

В работе [128] рассмотрены комплексы гексаметиленгуанидинадипината с хитозаном, которые были синтезированы с целью повышения эффективности противомикробных свойств и влажной прочности бумаги.

Тройной композит на основе функционализированного оксида графена, хитозана и полигексаметиленгуанидингидрохлорида синтезирован и изучен авторами [129]. Синтезированный композит демонстрирует повышенную антибактериальную активность по сравнению с исходными компонентами по отношению к грамотрицательным и грамположительным бактериям. Значение минимальной ингибирующей концентрации композита против *E. coli* было 32 мкг/мл.

Ряд исследований посвящен гуанидинсодержащим целлюлозным материалам [130-133]. Модификация целлюлозы гуанидинсодержащими соединениями позволяет придать ей антимикробную активность и растворимость в водных растворах.

Так, в работе [134] получен и исследован композиционный материал на основе бактериальной целлюлозы и полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. Изучение структуры полученного композита методом ИК-спектроскопии показало образование сильных внутримолекулярных и водородных связей между хлорид-ионом полигуанидина и гидроксильными группами бактериальной целлюлозы (рис. 12).

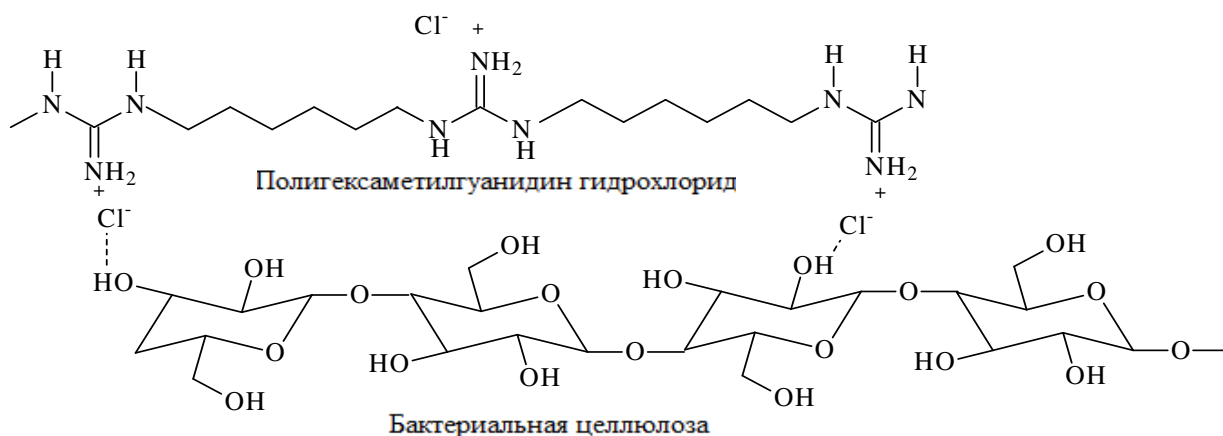


Рисунок 12 – Образование водородных связей между бактериальной целлюлозой и полигексаметиленгуанидингидрохлоридом.

Образование сильных водородных связей подтвердилось также при изучении композитов методом сканирующей электронной микроскопии. С увеличением содержания полигуанидина микрофибриллы целлюлозы в композите агрегируют, образуя более компактную структуру (рис.13).

Полученная гуанидинсодержащая бактериальная целлюлоза, как отмечают авторы [134], обладает отличной противомикробной и фунгицидной активностью и пролонгированным действием. Как было показано, скорость высвобождения полигуанидина зависит от содержания влаги в композитных пленках.

В работе [135] изучены гуанидинсодержащие полиэлектролитные комплексы на основе анионной карбоксиметилцеллюлозы. Было установлено, что стабильность комплекса зависит от соотношения зарядов анионного и катионного полиэлектролитов. Отмечено повышение антимикробной эффективности анионной карбоксиметилцеллюлозы при введении гуанидиновых фрагментов.

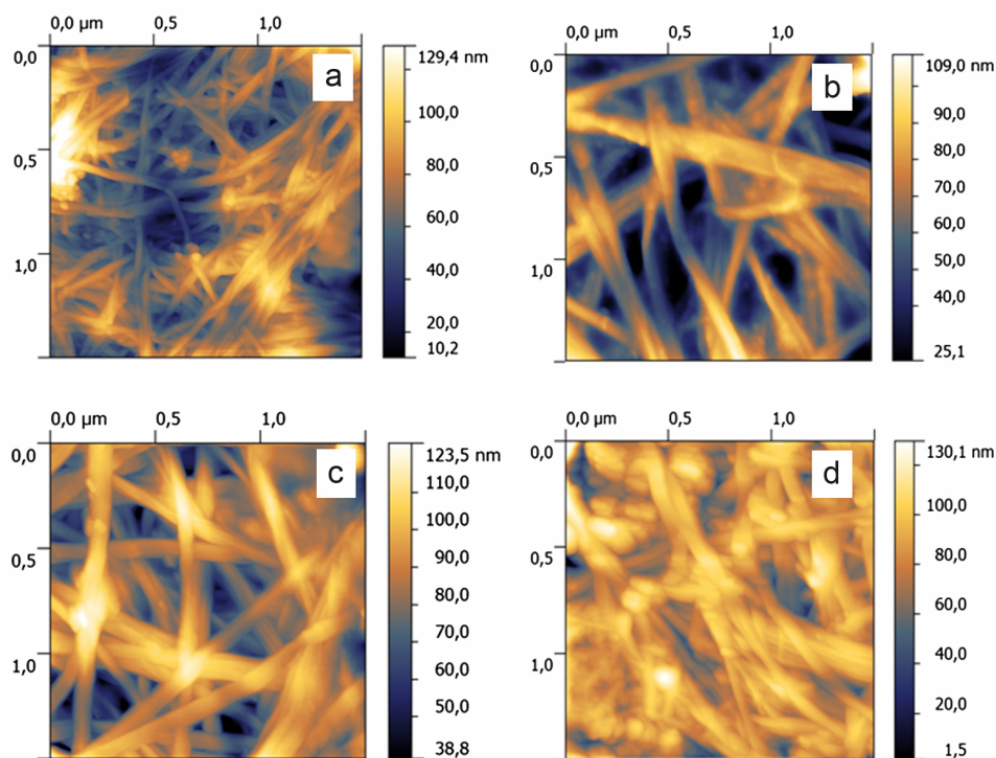


Рисунок 13 – Микрофотографии: а – бактериальная целлюлоза; содержание полигексаметиленгуанидингидрохлорида в композите: б – 34,1 %; в – 63,2 %; д – 76,1 % [134].

Авторы [136] разработали композиционный материал на основе сульфата целлюлозы, альгината натрия и полигексаметиленгуанидингидрохлорида. Отмечено, что имплантация капсул композита в лабораторных крыс не вызывало воспалительного процесса и отторжения организмом.

Композиты на основе целлюлозы и полигексаметиленбигуанида (ПГМБГ) изучены в работе [137]. Экспериментальными и теоретическими исследованиями было установлено, что при более низких концентрациях полигуанидина электростатическое взаимодействие с целлюлозой происходит посредством водородной связи, которая по мере увеличения концентрации гуанидинсодержащего полимера становится все более доминирующей (рис.14).

Увеличение адсорбции ПГМБГ при высоких концентрациях объясняются монослойной агрегацией и многослойной укладкой полигуанидина в фибриллах целлюлозы посредством электростатических взаимодействий с противоионами и водородной связью бигуанидных групп.

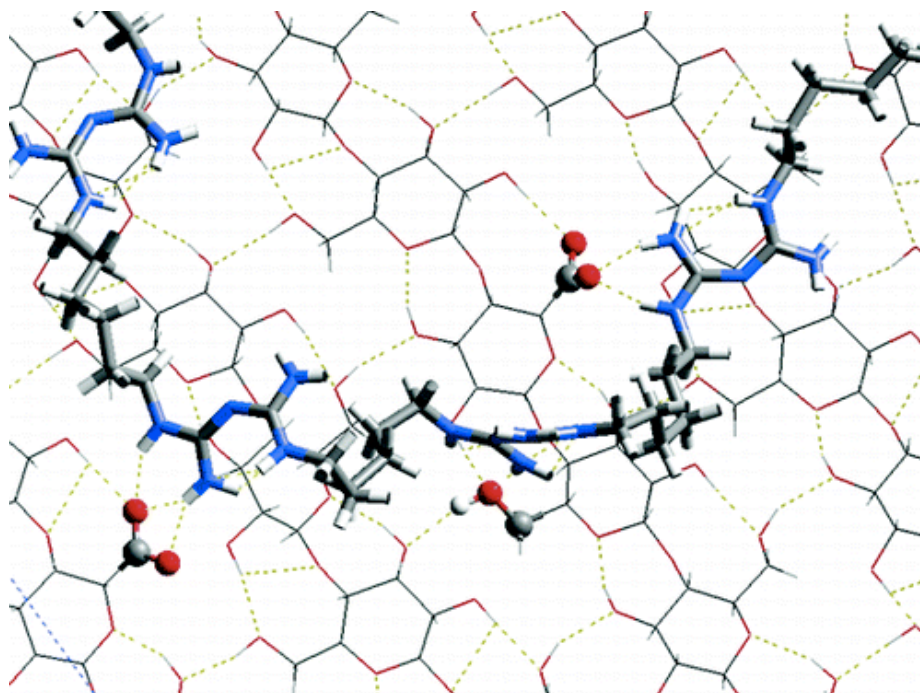


Рисунок 14 – Образование системы водородных связей в системе целлюлоза – полигексаметиленбигуанид [137].

Исследователями [138] разработан гуанидинсодержащий крахмал, путем

предварительного окисления крахмала до диальдегида периодатом натрия и последующей обработки гуанидингидрохлоридом. Обработка целлюлозной бумаги гуанидинсодержащим крахмалом позволила придать ей антимикробные свойства и повышенную прочность.

1.4. Металлополимерные соединения: структура и свойства

Металлополимеры привлекают интерес как разработчиков, так и потребителей большого ассортимента изделий из них благодаря комплексу физико-химических свойств и характеристик. Достаточно широк спектр элементов, используемых в качестве металлического компонента. Это переходные металлы (платина, палладий, рутений и осмий), а также алюминий, железо, кремний, олово и золото и др. Весьма важны прикладные аспекты использования металлополимеров. Например, некоторые комплексы на основе ионов Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} и функциональных полимеров можно использовать в регулировании биологических процессов ввиду выраженного противоопухолевого эффекта их применения [140-144]. Можно намного усилить иммунитет организма за счет комплексообразования с участием микробных и вирусных антигенов при взаимодействии комплексов полиэлектролитов с ионами металлов, обеспечивая, таким образом, направленную доставку лекарственных веществ *in vivo* [145-151].

Известно, что комплексы меди взаимодействуют с ДНК, что приводит к химически индуцированному расщеплению ДНК, т.е., противоопухолевой активности [152-154]. Таким образом, полиэлектролит-металлические системы становятся все более важными как биохимические, аналитические, противомикробные и противораковые реагенты.

Схема 12 – Предложенная трехмерная структурная модель для двойного комплекса ПАК- Cu^{2+} . Квадраты - связь между СОО-группами и Cu^{2+} [155].

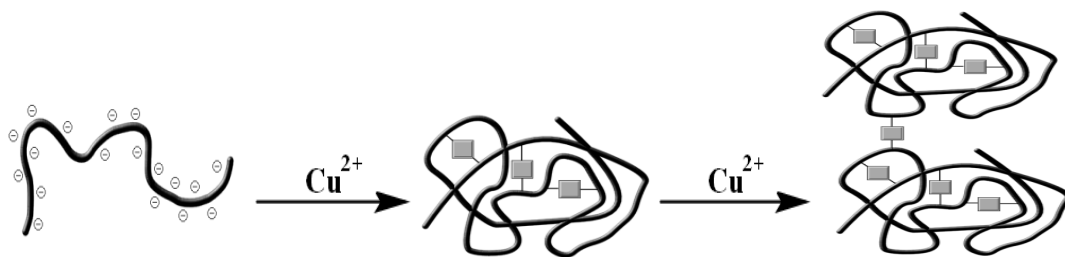
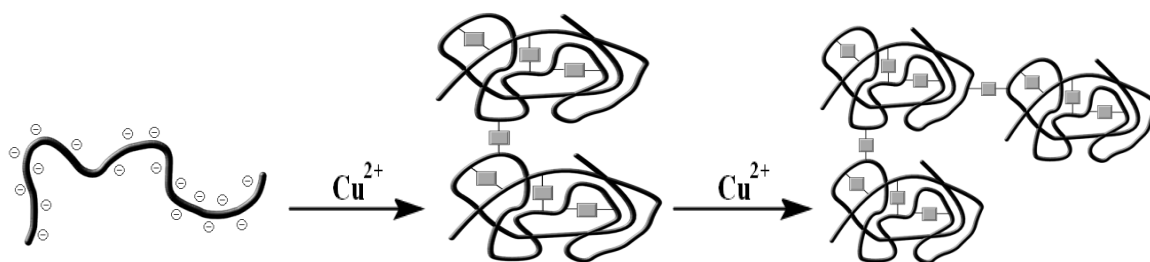


Схема 13 – Предложенная трехмерная структурная модель для двойного комплекса ПМВЭ-МК- Cu^{2+} . Квадраты - связь между COO -группами и Cu^{2+} [155].



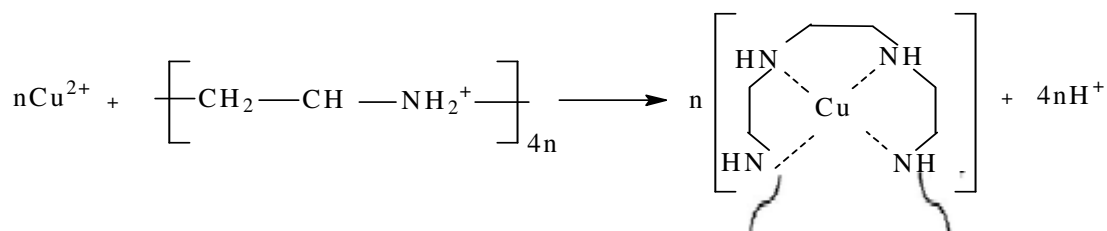
Так, в работе [155] было исследовано взаимодействие полиакриловой кислоты и полиметилвинилового эфира малеиновой кислоты с ионами меди в водном растворе и противоопухолевые свойства полученных металлокомплексов. Авторами [155] установлено, что исследованные полиэлектролиты могут образовывать стабильные бинарные комплексы с ионами меди (схема 12, 13).

На стабильность полиэлектролитных металлокомплексов в водном растворе сказываются рН среды, полимерных лигандов, степень ионизации полимерных лигандов, их конформация, микроструктура, ионная сила раствора, природа растворителя, температура и другие. Установлению влияния данных факторов на свойства и структуру металлополимерных комплексов посвящены многочисленные исследования [155-160].

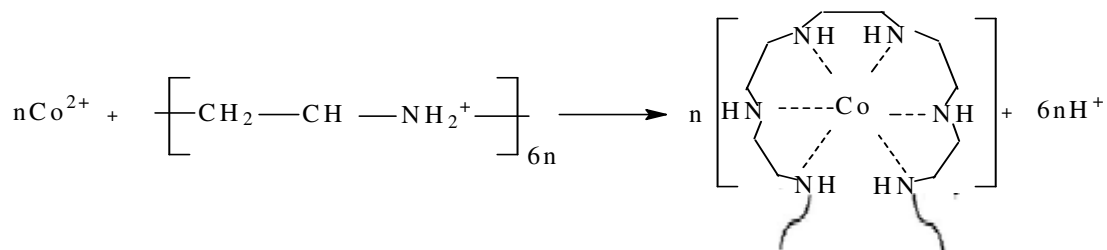
Так, в работах [161, 162] авторами было изучено комплексообразование ионов меди (II) и кобальта (II) с полиэтиленимином (ПЭИ) и поливинилпиридином (ПВП) потенциометрическим, кондуктометрическим, вискозиметрическим методами. Им удалось установить влияние ионной силы и температуры на образование полиэлектролитных металлокомплексов. Определены

составы полученных комплексов, показано, что в системах с ионами меди образуются комплексные соединения состава 1:6, а в системах с кобальтом - соответственно 1:6 и 1:4, причем, число лигандов в указанных составах однозначно связано с количеством донорных атомов полимера, связанных с одним катионом металла. В соответствии с этим предложенная схема взаимодействия ионов металлов с полимерными лигандами выглядит так:

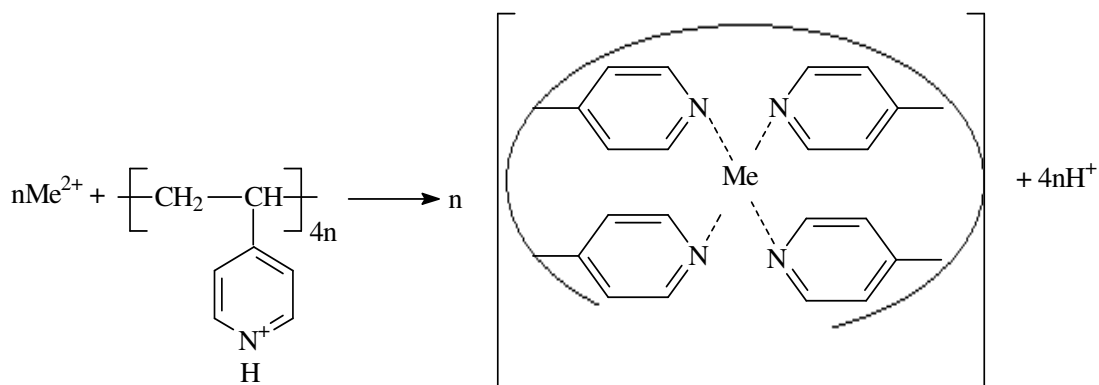
Соединение состава ПЭИ:Cu²⁺=4:1:



Соединение состава ПЭИ:Co²⁺=6:1:

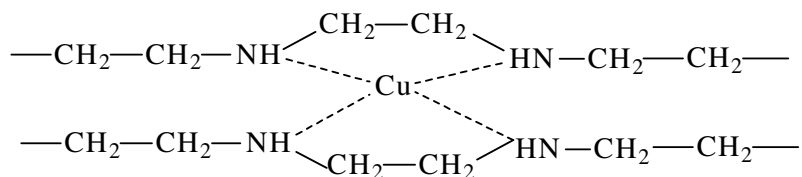


Соединение состава ПВП:Me²⁺=4:1:



Особенности взаимодействия соединений переходных металлов меди (II), кобальта (II) и никеля (II) с полиэтиленимином подробно изложены в работах [155, 163-166]. Показано, что до 70 % звеньев линейного ПЭИ могут участвовать в образовании комплексов Cu (II) с ПЭИ CuN₄ (к. ч. = 4, а комплекс образуется с участием донорного атома азота в иминной группе =NH звена полимера ~NH-

CH₂-CH₂~) [155], причем комплексы с полимерными и низкомолекулярными лигандами-аналогами имеют схожее строение:



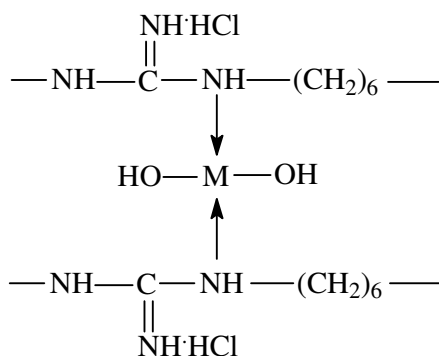
Комплексообразование Co(II) или Ni(II) с ПЭИ протекает ступенчато с последовательным образованием комплексных соединений, в которых соотношения $(\sim\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\sim)/\text{M(II)}$ равны 2, 4, 5 и 6 [155, 167]. В высоколигандных комплексах с ионами Co(II) или Ni(II) (от MN_4 до MN_6) донорные атомы азота цепей ПЭИ являются ресурсом при достраивании координационной сферы [165]. Высокое сродство ПЭИ к ионам переходных металлов позволяет реализовать мембранное разделение в практике аналитической химии [168].

Авторами [169] мембранная фильтрация использована для оценки способности анионного полиэлектролита полистиролсульфоната натрия к связыванию ионов ряда металлов Cu (II), Cd (II), Co (II), Cr (III), Hg (II), Ni (II), Pb (II), Zn (II), и Fe (II). Различие в pH, содержании ионов металлов и полимера, варьирование молекулярной массы полимера привело к разнящимся результатам.. Так, при pH = 1 полимером были удержаны из указанных только ионы железа и хрома. Это означает возможность их селективного отделения от других ионов металлов. Примерно одинакова удерживающая способность полистиролсульфоната натрия для всех ионов при pH = 3.

В области рН 4-6 равновесные реакции связывания ионов указанного выше ряда ионов с полиакриловой кислотой (ПАК) изучены методом ультрафильтрации [170]. Полученные данные описаны моделью комплексообразования, включающей три типа соединений: LM^+ , L_2M и $L_2M(ПАК)_2$. На основе предложенной модели комплексообразования определено среднее координационное число. Предложенная модель подтвердилась при дальнейшем изучении комплексов тех же металлов с поли- α -ациламино-акриловой кислотой [171].

Продукты реакции гидрохлорида полигексаметиленгуанидина с ионами меди (II), цинка (II) и никеля (II), представляющие собой разнолигандные полимер-металлические комплексы, изучены авторами [172] методами ИК- и УФ-спектроскопии и спектрофотометрии. В их стабилизации участвуют координационные связи полигуанидиновых и гидроксильных групп.

Получены и исследованы методами ИК-, УФ-спектроскопии и спектрофотометрии разнолигандные полимер-металлические комплексы, являющиеся продуктами реакции гидрохлорида полигексаметиленгуанидина с ионами Cu (II), Zn (II) и Ni (II), стабилизированные координационными связями полигуанидиновых и гидроксильных групп [172]. Авторы сделали заключение о том, что возможно протекание синтеза устойчивых комплексов полигексаметиленгуанидина с указанными ионами со следующим строением координационного узла:



Две молекулы полигексаметиленгуанидингидрохлорида (ПГМГ) и две гидроксильные группы образуют внутреннюю сферу таких комплексов. Координационная связь образуется за счет свободной пары электронов на аминном атоме азота гуанидиновой группы ПГМГ.

Результаты изучения структуры комплексных соединений меди (II) и азотсодержащих полимерных лигандов показывают, что в таких структурах ион меди находится в плоско-квадратном или схожем окружении [155]. Оценка антибактериальных свойств синтезированных комплексов (по отношению к молочнокислым и облигатно аэробным бактериям) показала, что во всех случаях введение иона металла в полимер повышало бактерицидную активность. Все образцы признаны обладающими антибактериальными свойствами в

концентрации 0,01 масс. %.

Представляют интерес тройные металлполимерные комплексы на основе хитозана, ионов меди и полигексаметиленгуанидингидрохлорида (ПГМГ гидрохлорид), изученные авторами работ [173-175]. Оптимальные свойства среды при образовании комплексов: $\text{pH} = 5-6,5$. Внутренняя сфера указанных комплексов образована двумя молекулами полимеров и двумя гидроксильными группами, а координационные связи образуются за счет свободной пары электронов азотов аминных групп хитозана и гидрохлорида ПГМГ (рис. 15).

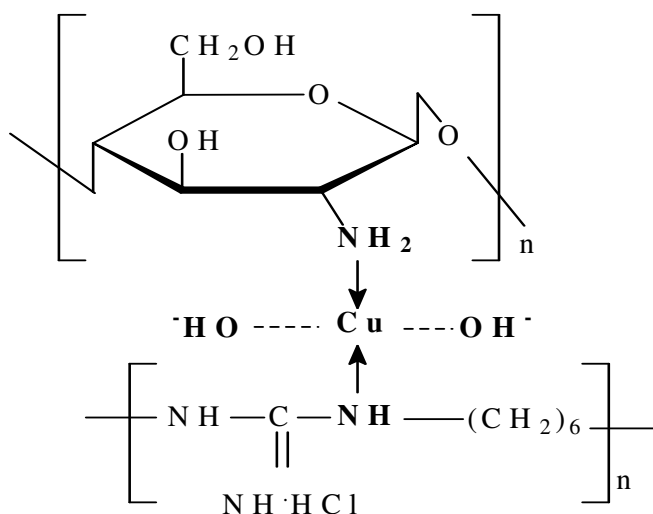


Рисунок 15 Координационный узел тройного полимер-металлического комплекса хитозан–Cu(II)-ПГМГ (схема).

Даже при уменьшении содержания полигуанидина указанные соединения отличаются высокой эффективностью воздействия на грамположительные бактерии.

1.5. Выводы к обзору литературы

Таким образом, полимерные системы, содержащие в химической структуре гуанидиновую группу, приобретают все большее значение как биоцидные препараты, антисептики, функциональные модификаторы для создания композиционных материалов, сорбенты, комплексообразователи и для многих других целей.

При анализе отечественной и зарубежной научной литературы в области

исследований обнаружено, что попытки создания гуанидинсодержащих полимеров, композиционных материалов и металло-полимерных комплексов на их основе с антибактериальными свойствами предпринимались еще с середины XX века: суть известных методов их получения в основном заключается в проведении реакций поликонденсации при получении полигуанидинов и модификации при получении композитов путем выдерживания полимерного материала в растворах антисептиков и(или) солей металлов.

В настоящее время научная литература в основном посвящена полигексаметиленгуанидингидрохлориду, полигексаметиленбигуанидину и композиционным материалам на их основе.

Несмотря на широкий спектр бактерицидного действия и высокий потенциал для использования в качестве матрицы для получения лекарственных препаратов нового поколения, применяемые в настоящее гуанидинсодержащие полимерные материалы (полигексаметиленгуанидин и его производные) имеют ряд ограничений при их использовании в медицине из-за высокой токсичности и низкой молекулярной массы. Основным предлагаемый в литературе подход к получению полигуанидинов основывается на реакции поликонденсации при высокой температуре с выделением токсичных низкомолекулярных соединений.

Получение композитов методом выдерживания полисахаридов в растворах гуанидинсодержащих полимеров или солей металлов также малоэффективен, так как незакрепленные прочными связями биологически активные соединения легко удаляются в процессе эксплуатации и не обеспечивают длительного антимикробного эффекта.

В этой связи использование радикальной полимеризации для синтеза полигуанидинов будет являться перспективным, так как при этом исключается использование высоких температур, ядовитых химических веществ, а образующиеся полимеры имеют регулируемую молекулярную массу. Присутствие в структуре полигуанидинов винилового ряда и целлюлозных композитов на их основе нескольких типов функциональных групп ионного строения открывает возможность образовывать комплексные соединения с

широким спектром соединений различной природы и легко осуществлять различные химические модификации. При этом важно отметить, что при анализе литературных источников работы, касающиеся получения методом радикальной сополимеризации и исследования металлосодержащих акрилатных полигуанидинов и тройных систем «полигуанидин – окисленная целлюлоза – ионы железа (магния)», не обнаружены. Систематическое изучение таких систем является актуальной задачей не только с точки зрения фундаментальной науки, но и для нахождения и развития новых возможностей создания биосовместимых полимерных материалов с помощью эффективных и экологически чистых методов.

В связи с этим разработка и исследование механизмов взаимодействий, приводящих к образованию новых металлосодержащих полигуанидинов и композиционных материалов на их основе, является актуальной задачей и может внести значительный вклад в создание новых функциональных материалов на основе биополимеров и разработке эффективных технологий их получения, позволяющих добиться сочетания двух конечных факторов: 1) экологической безопасности процессов химического производства и 2) достижения оптимального комплекса свойств продуктов такого производства.

Поэтому можно сделать вывод, что выбранное направление исследований в рамках данной диссертационной работы является своего рода уникальным и актуальным.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Исходные вещества

Реагенты и растворители.

Ацетон ($T_{\text{кип}} = 56^{\circ}\text{C}$, $n_D^{20} = 1,3550$) –предварительно сушили над CaCl_2 , кипятили над оксидом фосфора (P_2O_5) в течение двух часов, затем осуществляли двойную перегонку над P_2O_5 .

Диэтиловый эфир ($T_{\text{кип}} = 34\text{-}35^{\circ}\text{C}$) заранее выдерживали над щелочью и перегоняли два раза над металлическим Na. Приготовленный эфир хранили и абсолютировали над Na в присутствии бензофенона и использовали свежеперегнанным.

Метанол абсолютный (Aldrich) использовали без дополнительной обработки.

Персульфат аммония $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (ПСА) марки «ч.д.а.», перекристаллизовали из бидистиллированной воды и высушивали в вакууме до постоянного веса.

Акриловую кислоту ($T_{\text{пл}} = 13,5^{\circ}\text{C}$) марки «х.ч.», **метакриловую кислоту** ($T_{\text{пл}} = 16,0^{\circ}\text{C}$) марки «х.ч.», **соли металлов:** $\text{MgSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – марки «х.ч.», **соляную кислоту** - марки «х.ч.», **целлюлозу микрокристаллическую** марки «х.ч.» (влажность 4,5%), **карбонат гуанидина** $\text{C}_3\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$ – марки «х.ч.», **инертный газ - аргон** («о.с.ч») использовали без дополнительной очистки.

Во всех опытах использовали бидистиллированную воду (pH 7).

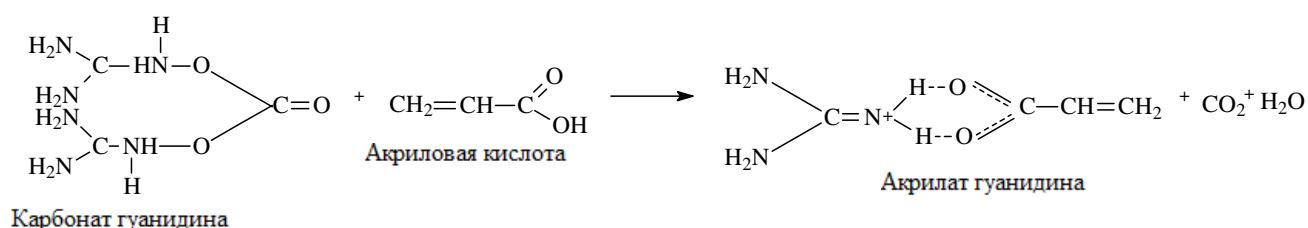
2.2. Методики получения исходных соединений

2.2.1. Синтез акрилата гуанидина

В колбу, снабженную мешалкой, наливали 250 мл метанола. Добавляли 1 моль карбоната гуанидина (90,08 г) и перемешивали до получения однородной массы около 2-х часов. Затем колбу опускали в кристаллизатор со льдом и

прикапывали через делительную воронку 2 моль акриловой кислоты, $pH = 7$, медленно перемешивали до растворения соли. Осадитель полученного прозрачного раствора – 10-кратный избыток диэтилового эфира. Далее АГ в виде выпавших белых игольчатых кристаллов был отфильтрован через плотный стеклянный фильтр. Затем следовали многократная промывка диэтиловым эфиром и сушка в вакуумном шкафу при комнатной температуре. Конечный выход АГ составил 80-85% [175].

Схема 15



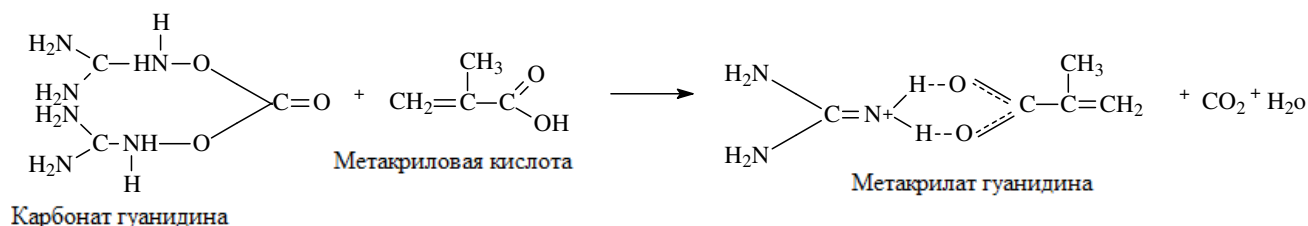
2.2.2. Методика синтеза метакрилата гуанидина

Выход МАГ – мономерной соли, синтез которого проводили (схема 16) на основе метакриловой кислоты и гуанидина по такой же, как описано выше для АГ методике, составил 80-85%.

Таблица 4 - Характеристики исходных мономеров

Исходные реагенты	ММ	Т.пл., °С	Структура
Акрилат гуанидина (АГ)	131,134	175- 176	$R=H$
Метакрилат гуанидина (МАГ)	145,160	161-163	$R=CH_3$

Схема 16



2.2.3. Получение диальдегидцеллюлозы

10 г (~ 0,06 моль) МКЦ и 1 л водного 0,1н раствора NaIO₄ (pH ≈ 4) помещали в сосуд из светонепроницаемого стекла (V ~1,2 л) с притертой пробкой. Находящиеся в склянке МКЦ и раствор окислителя хорошо перемешивали. После чего оставляли ее в темном месте. Каждый день доставали и перемешивали 2 раза, при этом брали аликвотную часть на анализы. Спектрофотометрический метод (сравнение оптической плотности разбавленных в 20 раз водой проб рабочего и контрольного опытов в УФ области спектра при λ = 305 нм) использовался для отслеживания поглощения иона IO₄⁻ из раствора окислителя. При этом считалось, что превышение количества ионов IO₄⁻ 1 моль на 1 моль МКЦ свидетельствует о завершении реакции окисления. Для отфильтровывания от раствора продуктов реакции нерастворимой фракции ДАЦ по окончании реакции периодатного окисления использовался полотняный фильтр. Затем она последовательно промывалась водой (1-1,2 л с добавлением HCl) до достижения кислой среды с pH ~ 1 (контроль по йодкрахмальной бумаге). Далее для промывки использовались 1-1,2 л смеси ацетон/вода: 1/8-10 (контроль по реакции с раствором азотнокислого серебра) и 75-100 мл ацетона. В конечном продукте – ДАЦ – определяли содержание CHO- и COOH-групп, затем его высушивали до постоянного веса при 103-105 °С [176].

2.3. Методика получения полимерных металлокомплексов

Полимерные металлокомплексные соединения на основе (мет)акрилатагуанидина получали:

а) Методом радикальной полимеризации. К водным растворам солей FeSO₄·7H₂O, MgSO₄·5H₂O (концентрация соли 0,1%) добавляли необходимое

количество (мет)акрилата гуанидина, полимеризовали в присутствии инициатора ПСА 8-10 часов. Полученный раствор высаживали ацетоном. Затем, осадок фильтровали через стеклянный фильтр, несколько раз промывали ацетоном и сушили в вакуумном шкафу.

б) В процессе смешения водных солей металлов и (мет)акрилата гуанидина в эквимольных соотношениях 1:1 при перемешивании в течение 1-2 часов. Раствор высаживали ацетоном. Полученный осадок фильтровали через стеклянный фильтр, промывали ацетоном и сушили в вакуумном шкафу при комнатной температуре [179].

2.4 Методика получения полимерных композитов акрилатных производных гуанидина на основе диальдегидцеллюлозы

Способ получения композиционных материалов на основе диальдегидцеллюлозы (ДАЦ) и полиакрилата (полиметакрилата) гуанидинам состоял в следующем. Водный раствор гуанидинсодержащего мономера и персульфата аммония (ПСА) добавляли при перемешивании к водной суспензии ДАЦ (с содержанием альдегидных групп до 33%). Полученную смесь нагревали до температуры 60 °С, при которой в течение 5-20 часов проводили полимеризацию. Использовались следующие соотношения: ДАЦ:Н₂О = 1:1 (по массе); содержание гуанидинсодержащего мономера в воде – 1,0-3,5 масс. %; содержание ПСА ~ 0,1 масс. % по отношению к гуанидинсодержащему мономеру. В качестве осадителя использовали ацетон. Конечный продукт отфильтровывали и высушивали.

2.5. Методика получения металлосодержащих композитных полимеров

Были использованы следующие способы получения металлосодержащих композиционных материалов:

а) радикальная полимеризация акрилата и метакрилата гуанидина – ионогенных гуанидинсодержащих солей – в меж- и внутрифибриллярных порах диальдегидцеллюлозы в водных растворах солей металлов FeSO₄·7H₂O,

$\text{MgSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (концентрация соли 0,1 %) в присутствии радикального инициатора ПСА.

б) смешение композитов ДАЦ/(АГ)МАГ с водными растворами солей данных металлов [179].

2.6. Физико-химические методы исследования полученных металлокомплексов

ИК-спектральное исследование синтезированных мономеров и полимеров осуществили на спектрофотометре “Perkin Elmer FT-IR” с использованием порошкообразных образцов при частоте от 4000 до 450 см^{-1} .

Термические превращения изучали методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) на дериватографе «Perkin Elmer DSC 4000» в атмосфере воздуха в интервале температур 20 до 350 °С, Скорость нагревания ячейки с образцом составила 10 °С/мин.

Дифракционные данные получены на дифрактометре **D2 Phaser**.



Рисунок 15 – Внешний вид дифрактометра D2 Phaser.

Дифрактометр D2 PHASER построен по схеме вертикальной геометрии Брэгга-Брентано и состоит из ультракомпактного гониометра, рентгеновской трубки, высоковольтного генератора, систем формирования рентгеновского пучка и высокоскоростного полупроводникового детектора LYNXEYE и оснащен программным обеспечением для съемки DIFFRAC.COMMANDER (Measurment),

DIFFRAC.SUITE, программой идентификации фаз DIFFRAC.EVAV 2.0, программой нестандартного количественного фазового и структурного анализа TOPAS и базами порошковых данных ICDD.

Иономер ЭВ-74 использовался для контроля *pH среды изучаемых растворов*.

Спектрофотометрические исследования проводились на установке СФ-26. Для проведения анализа брали 4 пробирки. В первую наливали дистиллированную воду, во 2-ю – раствор исходного полимера, в 3-ю – раствор полиметаллического комплекса ПАГ(ПМАГ)-Fe²⁺, в 4-ю – раствор композита ПАГ(ПМАГ)-ДАЦ-Fe²⁺. Переносили готовые растворы в кюветы и измеряли оптическую плотность через каждые 10 нм, начиная от $\lambda = 370$ нм, а в области максимального поглощения – через каждые 2 нм.

Структура полученных композитов исследовалась *методом растровой электронной микроскопии* с использованием сканирующего электронного микроскопа Vega 3 LMH (TESCAN, Чехия), VEGA 3 (TESCAN), который управляем от персонального компьютера, оснащен электронной пушкой с вольфрамовым термоэмиссионным катодом.

Анализ размеров частиц полученных металлокомплексных соединений проводился методом лазерной дифракции лазерным анализатором размеров частиц FritschAnalysette-22 Nanotech.



Рисунок 16 – Внешний вид растрового электронного микроскопа Vega 3.

Рентгеновский микроанализ производился с использованием

рентгеновского детектора X-Max (OXFORD, Великобритания).

Рентгеновский фотоэлектронный спектрометр K-Alpha производства фирмы Thermo Fisher Scientific с программным обеспечением Advantage, позволяющий провести анализ элементного состава исследуемой поверхности, химического и электронного состояния элементов, распределения элементов по поверхности (картирование) и вглубь (профиль распределения), был использован для исследования в синтезированных металлокомплексах химического состояния атомов железа.



Рисунок 17 – Внешний вид РФЭС K-Alpha.

В качестве источника рентгеновского излучения используется $K_{\alpha 12}$ -линия Al ($h\nu = 1486,6$ эВ).

2.7. Методика оценки бактерицидной активности мономеров, полимеров, полимерных металлокомплексов

Бактерицидные свойства синтезированных соединений определены следующим путем. Основные тест-микробы - из международной коллекции эталонных штаммов – E-coli (кишечной палочки) и St.aureus (золотистого стафилококка). Микробная нагрузка составляла 0,1 мл суспензии (1 миллиард

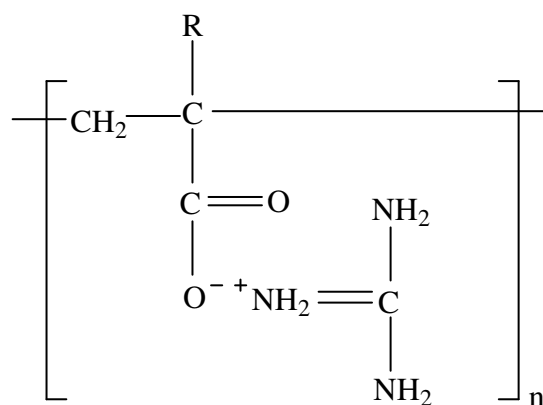
единиц на 1 мл раствора) на 1 мл препарата. Определенные концентрации получали двукратным разведением препарата в стерильном растворе дистиллированной воды. В контрольной пробирке содержались тест-штаммы *E. coli*, *St. aureus* и 1 мл дистиллированной воды. Препараты с тест-микробами выдерживали при комнатной температуре в течение одного часа с последующим высевом в стерильные чашки Петри на питательный агар Эндо из контрольной и опытных пробирок. Перед началом определения антибактериальной активности изучаемых образцов осуществляли их инкубацию при термостатировании в течение 18 часов при 37 °C.

Глава 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

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

Для получения полимерных металлокомплексов были выбраны полигуанидины – полиакрилат гуанидина (ПАГ) и полиметакрилат гуанидина (ПМАГ) (схема 16) их композиты на основе диальдегидцеллюлозы (ДАЦ) (схема 17) и соли металлов железа (II) и магния, обладающие биологической активностью.

Схема 16 – Структура полиакрилат и полиметакрилат гуанидина

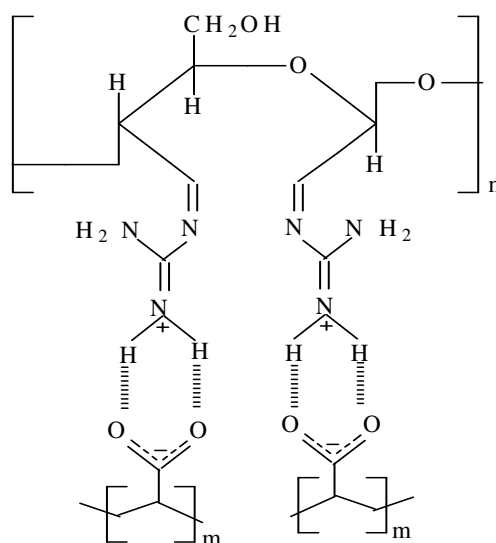


ПАГ: R=H

ПМАГ: R=CH₃

Как видно из схем 16, 17, в составе элементарного звена полиакрилата и полиметакрилата гуанидина и композитов на их основе имеются активные функциональные центры, обладающие высокой способностью к образованию координационных связей с соответствующими ионами металлов.

Схема 17 – Структура композиционного материала на основе диальдегидцеллюлозы акрилатных производных гуанидина на примере ПМАГ



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 и полиметакрилата гуанидина и целлюлозных композитов на их основе ионами железа (II) или Mg (II) путем смешения водных растворов полимеров (композитов) и семиводных гидросульфатов при комнатной температуре.

Взаимодействие полигуанидинов и композитов на их основе с выбранными ионами металлов изучали с помощью методов спектрофотометрии, ИК-спектроскопии, рентгенофазового, рентгенофлюоресцентного анализа, электронной микроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии, термогравиметрического анализа, рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии.

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

На первом этапе исследований изучено взаимодействие ионов железа (II) и магния с полиакрилатом и полиметакрилатом гуанидина.

Образование комплексного соединения полигуанидинов с ионами железа (II) как в процессе радикальной полимеризации, так и при смешении в водном растворе сопровождается изменением цвета растворов от бесцветного 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 $\lambda = 500$ нм ПАГ и $\lambda = 510$ нм для ПМАГ (рис.18).

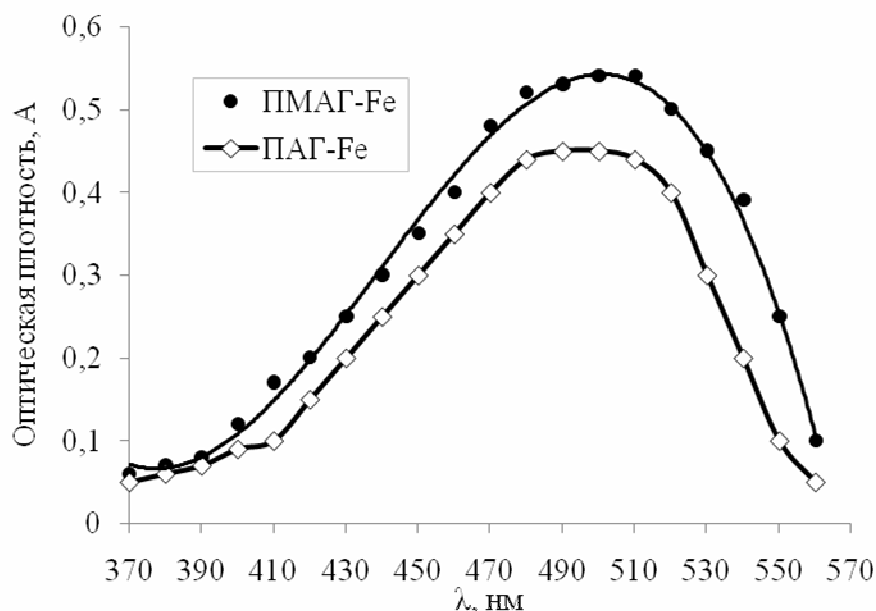


Рисунок 18 – Зависимость оптической плотности растворов металлополимерных комплексов на основе ПАГ и ПМАГ от длины волны λ .

ИК-спектроскопический анализ полимерных металлокомплексов полиакрилата и полиметакрилата гуанидина с ионами железа (II) и магния, полученных радикальной полимеризацией, показал, что введение иона металла сопровождается значительным изменением спектров исходных полигуанидинов.

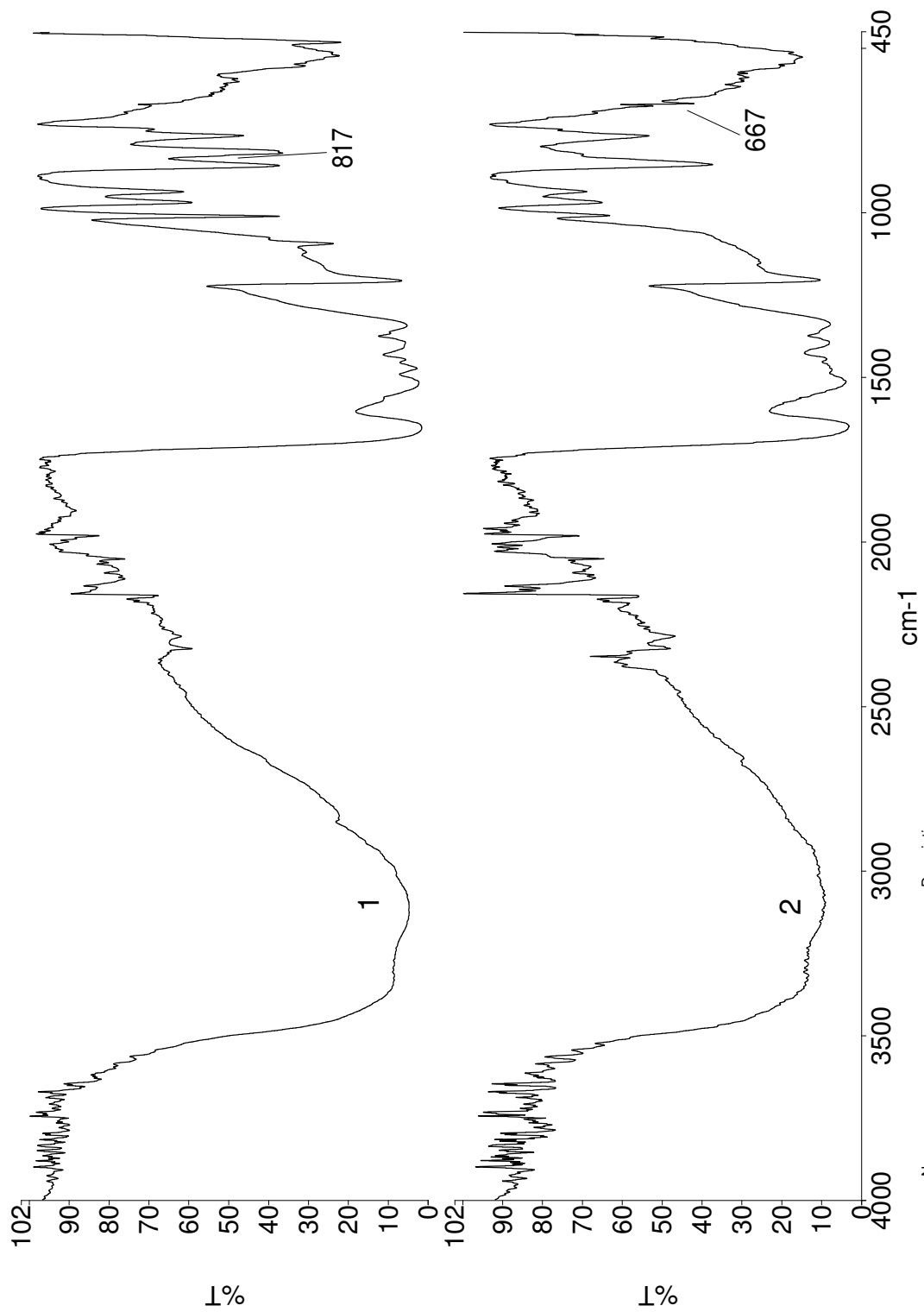


Рисунок 19 – ИК-спектры: 1 – ПАГ; 2 – ПАГ/Fe²⁺ (полимеризация).

Образование металлокомплексных полимерных соединений ПАГ с Fe^{2+} доказываемся реорганизацией полос поглощения $\text{C}=\text{O}$ -связей ПАГ и рекомбинацией интенсивностей пиков 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. Разрушение пика при 817 см^{-1} ПАГ, который соответствует связи N-H и образование новых пиков поглощения в области $600\text{ см}^{-1}\text{--}700\text{ см}^{-1}$ подтверждает появление аминных групп, участвующих в координационных связях с ионами железа (рис.19).

Таким образом, 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 полиакрилатагуанидина, образуя новое координационное соединение.

Подобная картина наблюдается и в случае ПМАГ. Так, например, как видно из рис. 20, образование комплекса полиметакрилатгуанидина с ионами железа сопровождается также расщеплением и расширением полосы карбонильных связей ПМАГ в области $1500 - 1250\text{ см}^{-1}$, что указывает на образование координационных связей ионов железа с ПМАГ.

Как и в ИК-спектрах ПАГ-Fe^{2+} , в спектрах ПМАГ-Fe^{2+} наблюдается новый интенсивный пик в области 1078 см^{-1} ПМАГ, который свидетельствует об образовании связи Fe-OH . Условия образования гидроксильного окружения ионов железа реализуются в процессе диссоциации координированной воды в комплексах d-элементов при наличии группы, акцептирующей протон [176]. В нашем случае акцептор протона – высокоосновные гуанидиновые фрагменты полимера. Связывание ионов железа с гуанидиновой группой ПМАГ подтверждается также перераспределением интенсивностей маятниковых колебаний связей N-H при 611 см^{-1} и 531 см^{-1} .

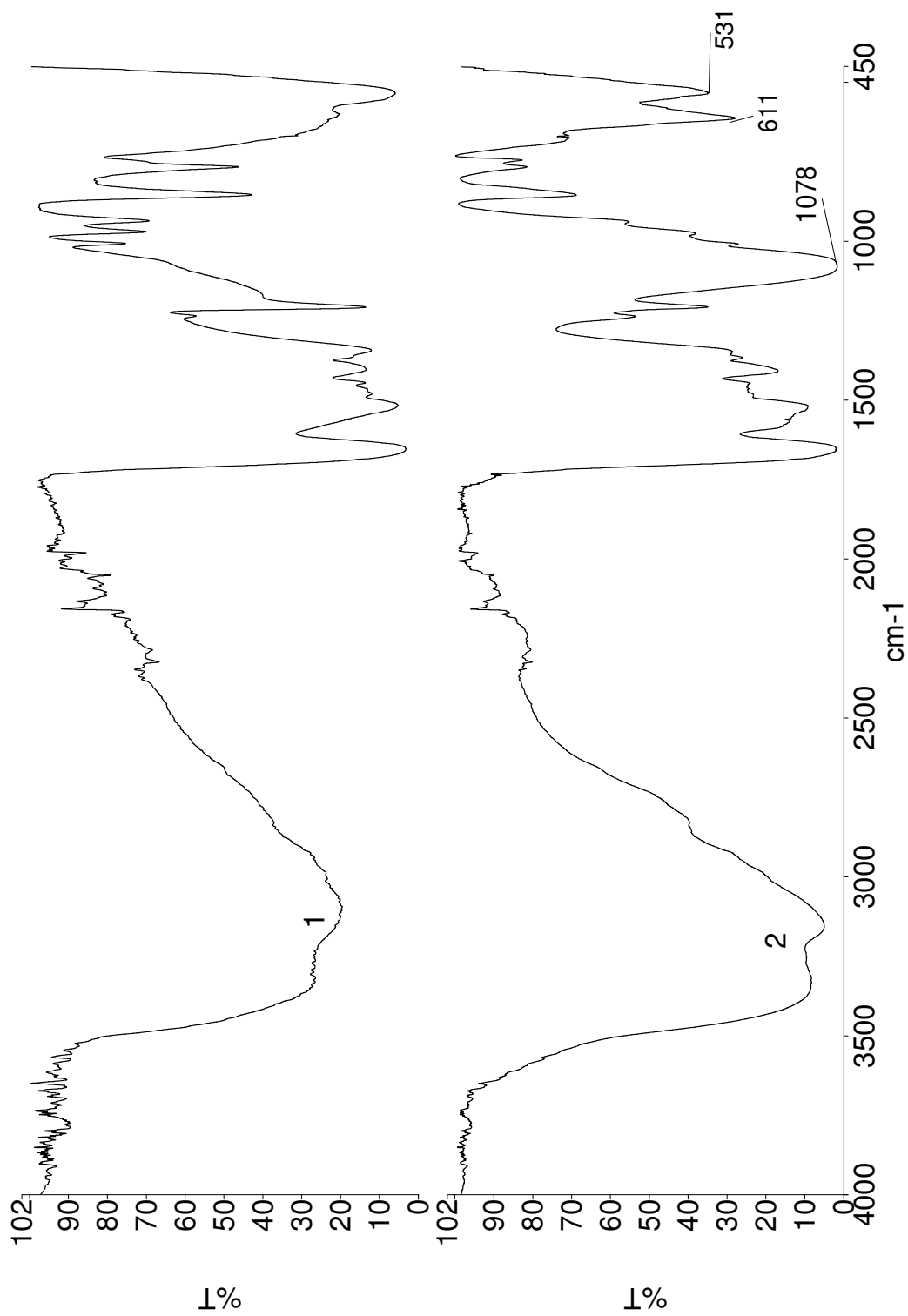


Рисунок 20 – ИК-спектры ПМАГ(1) и ПМАГ/Fe²⁺(2) (полимеризация).

Отметим, что, характерные для делокализованного цвиттер-иона и соответствующие координационно-связанному карбоксилу полосы поглощения при 1528 см^{-1} (для ПМАГ) или 1523 см^{-1} (для ПАГ), сохраняются в ИК-спектрах металлополимерных комплексов ПАГ и ПМАГ. Это говорит о сохранении биполярного характера исходных 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 (рис. 21).

Так, взаимодействие ионов магния с ПАГ приводит к перераспределению интенсивностей полос в области $1260\text{--}1500\text{ см}^{-1}$, разрушению пика при 817 см^{-1} , появлению новых пиков поглощения в области $600\text{--}700\text{ см}^{-1}$. Это свидетельствует об образовании нового координационного соединения за счет активного взаимодействия с атомом кислорода карбоксилат-иона и с атомом азота аминной группы полиакрилатагуанидина ионов магния и железа (II). При этом наиболее выраженное взаимодействие с изученными полигуанидинами проявляют ионы железа.

Изучение ИК-спектров полимерных металлокомплексов ПАГ и ПМАГ, полученных при смешении готовых полимеров с солями металлов, также подтвердило образование комплексных соединений (рис. 22-24).

Однако, в отличие от предыдущих 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. Тем не менее, при смешении раствора полимера с раствором металла во всем изученном диапазоне частот наблюдается значительное расширение и увеличение интенсивности характеристических полос. Увеличение интенсивности полос асимметричных и симметричных валентных колебаний ионизированной

карбоксильной группы COO^- в области $1100\text{ см}^{-1} - 900\text{ см}^{-1}$ и уменьшение пиков деформационных колебаний NH-групп гуанидинового фрагмента в области $800-700\text{ см}^{-1}$ свидетельствует о том, 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) со множеством близко расположенных друг к другу высоких узкополосных дифракционных пиков.

На примере ПАГ (рис. 25) наглядно можно наблюдать, что внедрение ионов металлов в структуру акрилатных полигуанидинов в процессе радикальной полимеризации сопровождается значительным снижением его степени кристалличности (рис. 26, 27), что, вероятнее всего, связано со снижением плотности упаковки при образовании объемных боковых заместителей полимерной цепи.

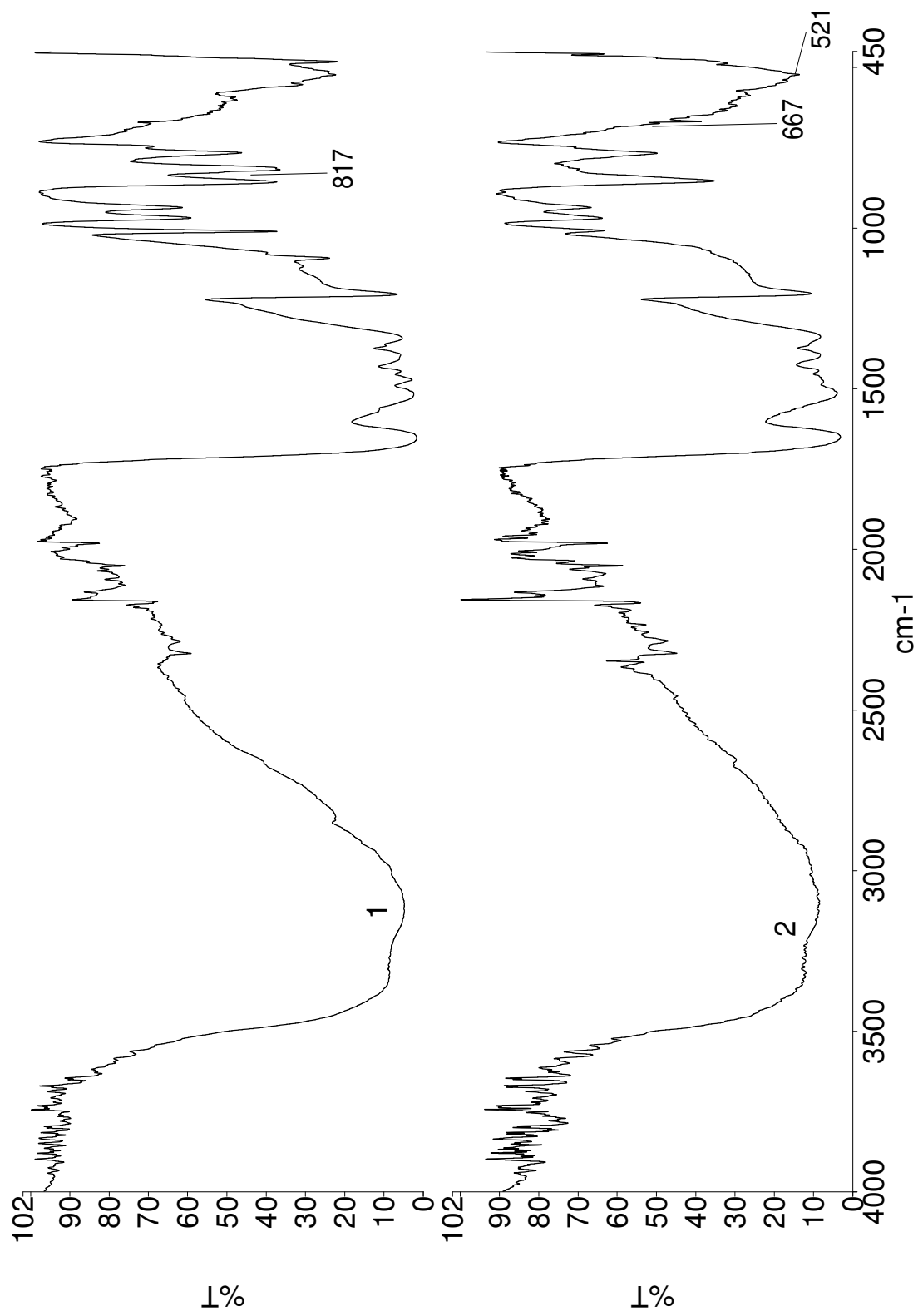


Рисунок 21 – ИК-спектры ПАГ(1) и ПАГ/Mg²⁺(2) (полимеризация).

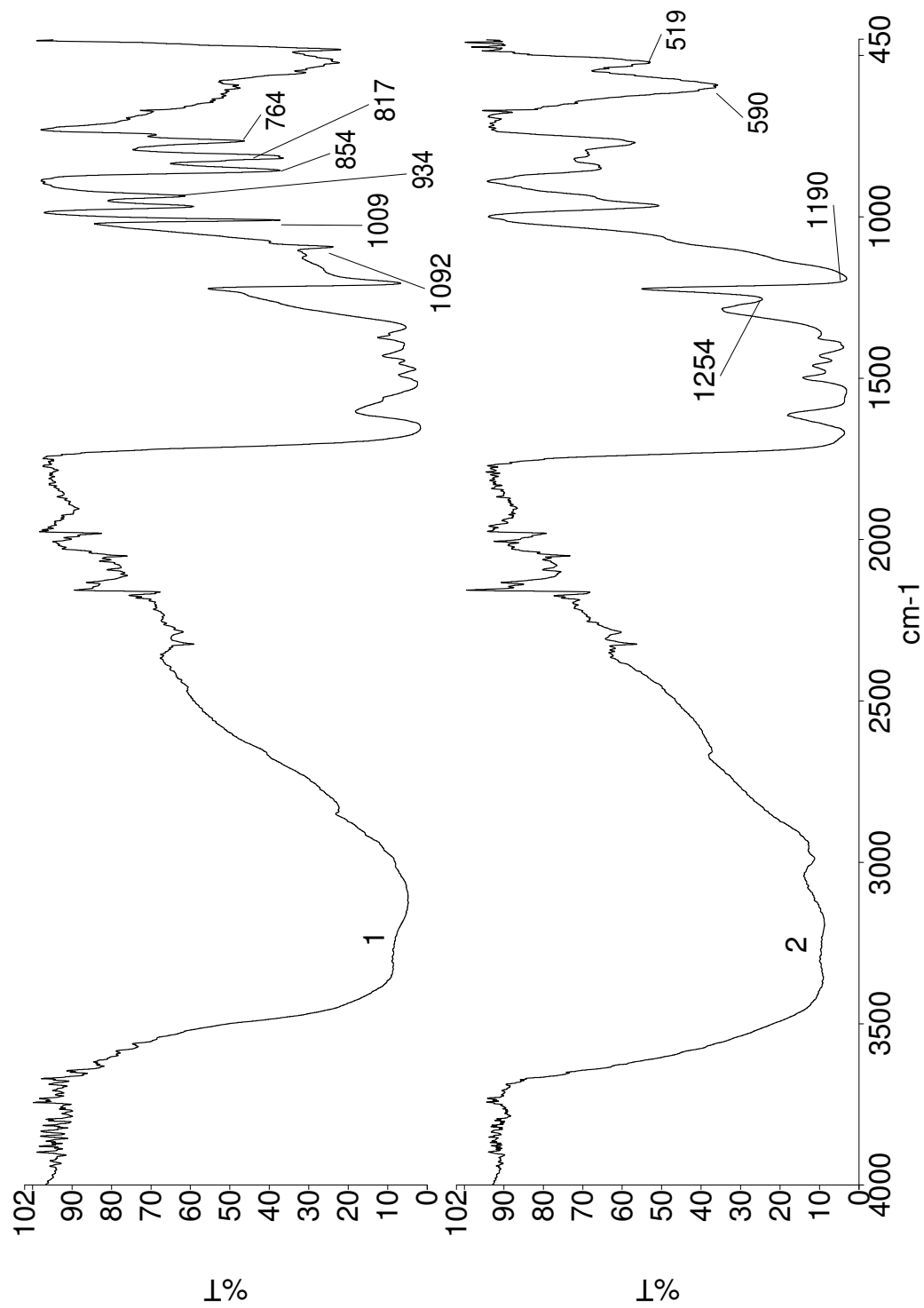


Рисунок 22 – ИК-спектры: 1 - ПАГ; 2 – ПАГ/ Fe^{2+} (смешение).

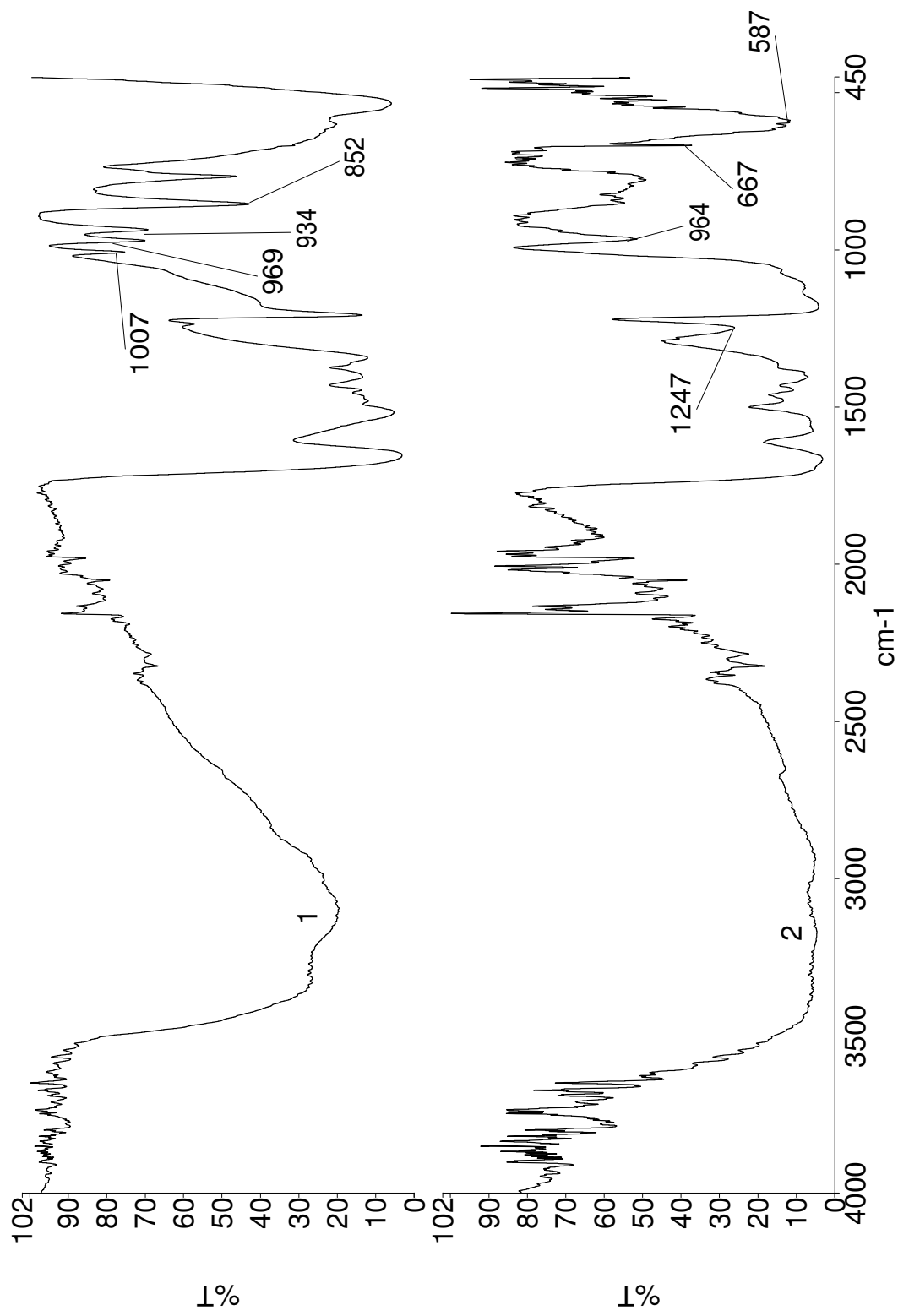


Рисунок 23 – ИК-спектры: 1 - ПМАГ; 2 – ПМАГ/Fe²⁺ (смещение).

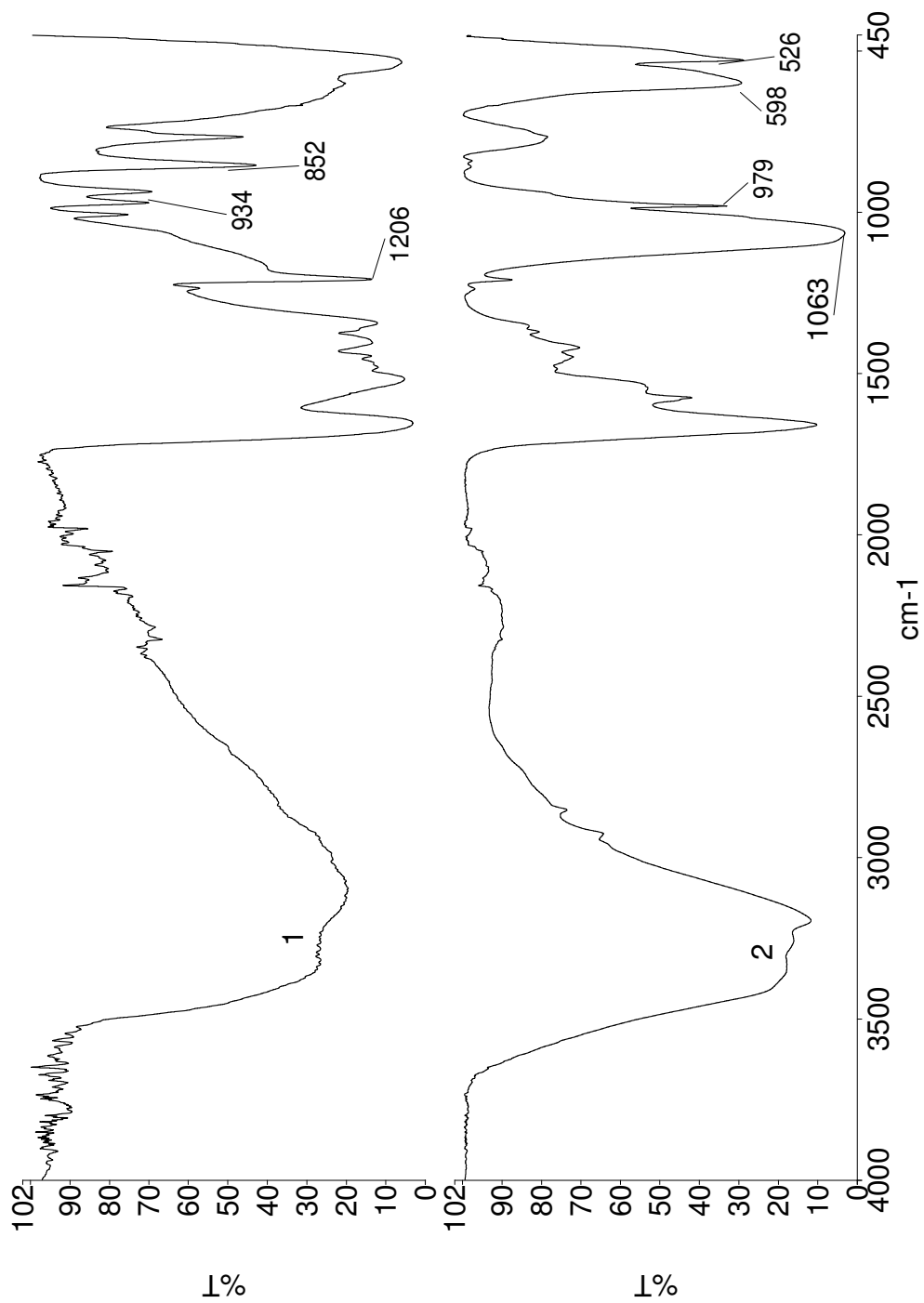


Рисунок 24 – ИК-спектры: 1 - ПМАГ; 2 – ПМАГ/Мg²⁺ (смешение).

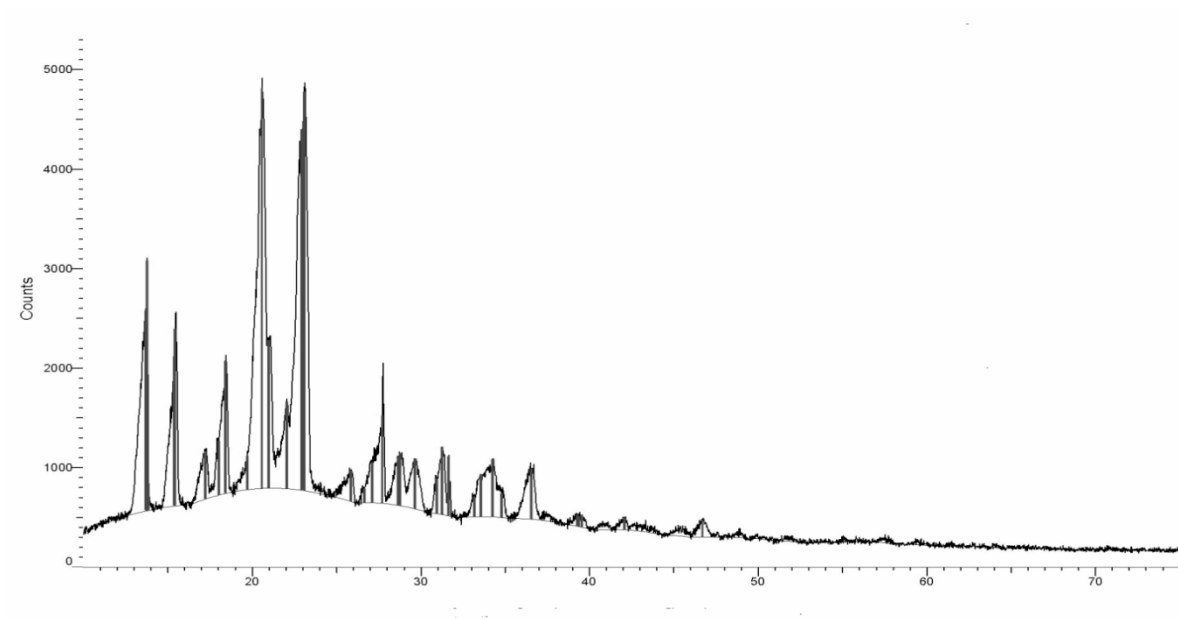


Рисунок 25 – Дифрактограмма ПАГ.

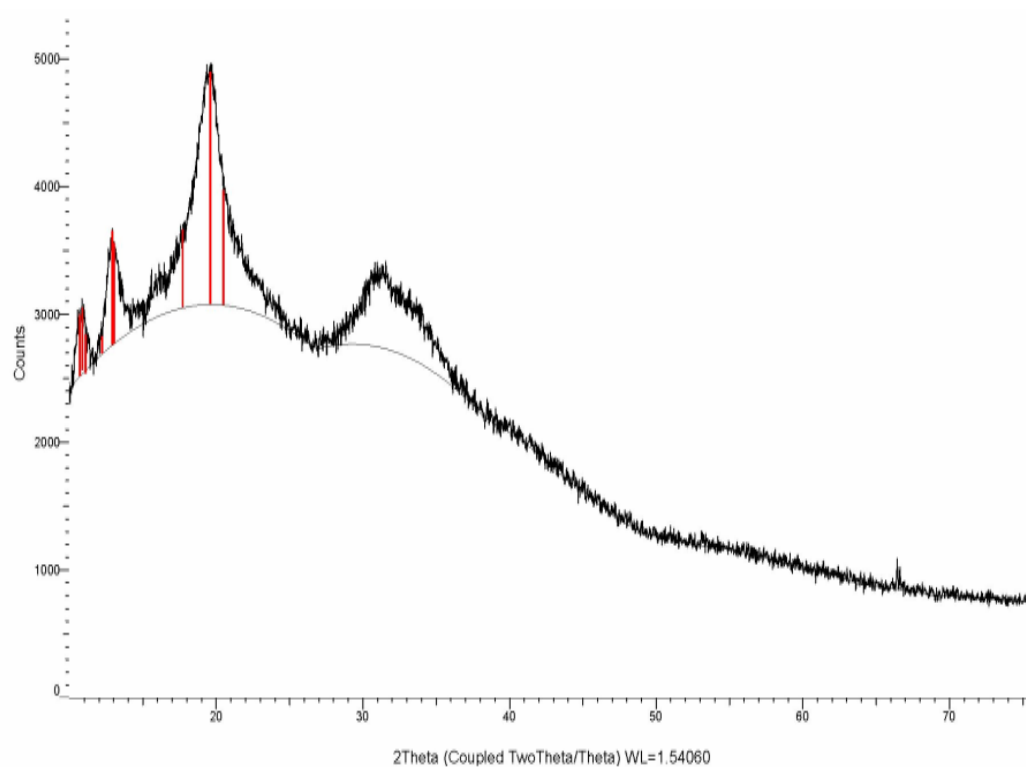


Рисунок 26 – Дифрактограмма ПАГ/Fe²⁺ (полимеризация).

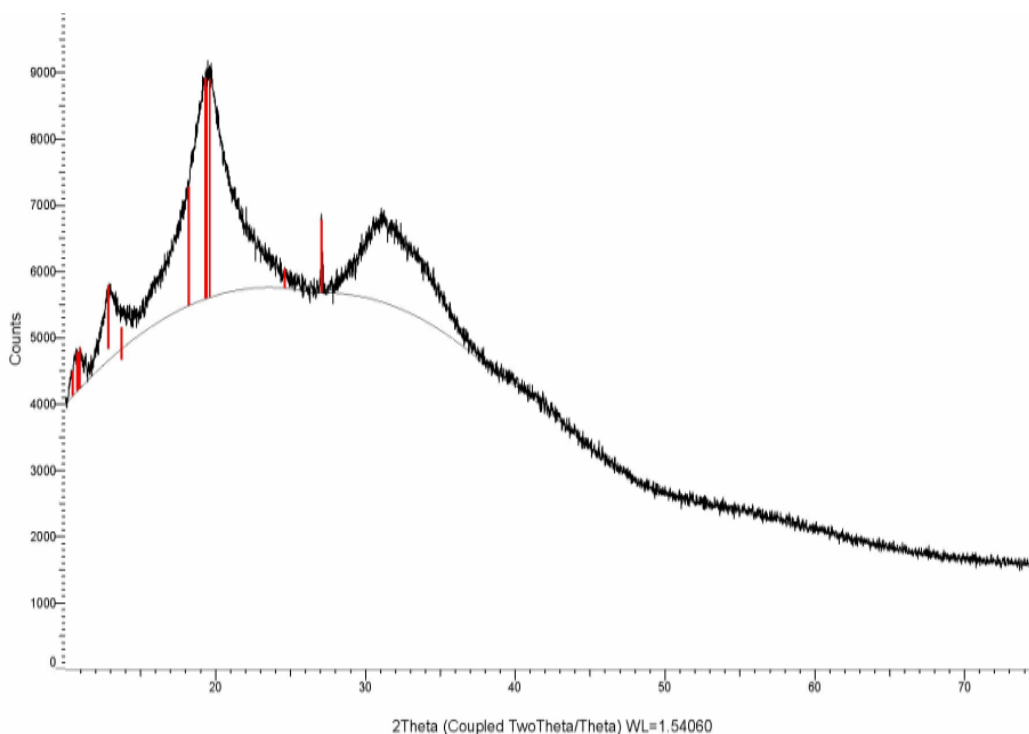


Рисунок 27 – Дифрактограмма ПАГ/ Mg^{2+} (полимеризация).

Известно, что, металлокомплексные полимеры могут образовываться в результате взаимодействия ионов металлом с макролигандами как с одной цепью (внутримолекулярные комплексы), так и с несколькими (межмолекулярные комплексы) цепями

Металлокомплексные полимерные соединения на основе акрилатных производных гуанидина и ионов железа (II) и магния, полученные в данной работе являются внутримолекулярными комплексами, что подтверждается их хорошей растворимостью в воде.

Увеличение содержания в водном растворе полимера ионов металла (более 1 %) приводит сначала к частичной, а затем и полной потере растворимости полимерного металлокомплекса. Это обусловлено усилением межмолекулярного взаимодействия вследствие сшивки макромолекул ионами металлов (рис. 28).

Таким образом, выявлены оптимальные концентрации ионов железа и магния, которые позволяют получить хорошо растворимые в воде полимерные металлокомплексные соединения на основе акрилатных производных гуанидина с ионами железа (II) и магния.

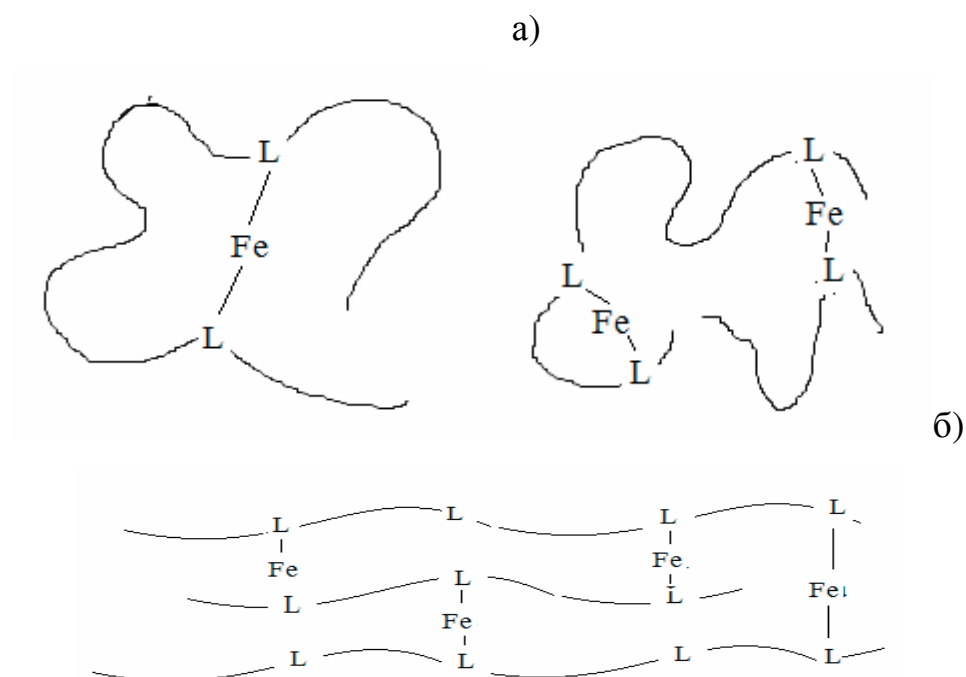


Рисунок 28. Внутримолекулярное (а) и межмолекулярное (б) взаимодействие ионов металлов с макромолекулами полимера на примере Fe^{2+} .

Предполагаемая структура координационного узла полученных комплексов приведена на рис. 29.

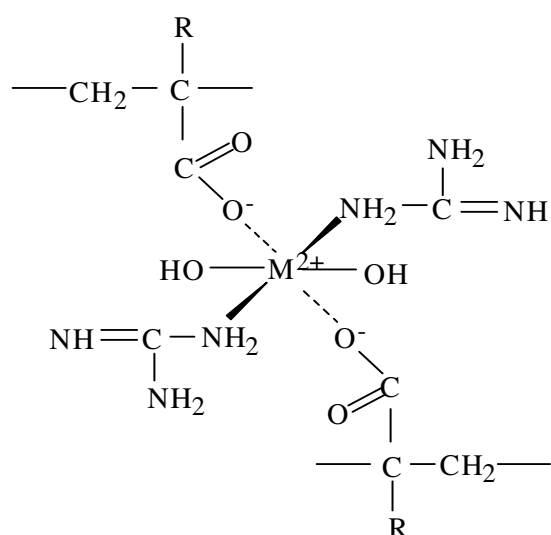


Рисунок 29 – Предполагаемая структура координационного узла полученных металлокомплексов ПАГ и ПМАГ.

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

Использование целлюлозных материалов для получения металлполимерных комплексов весьма удобно вследствие их низкой стоимости, доступности, биосовместимости и способности к биоразложению. Однако целлюлоза, несмотря на высокое сродство к биологическим объектам, из-за высокой степени упорядоченности структуры и интенсивного межмолекулярного взаимодействия не растворяется в воде и биологических жидкостях, и отличается низкой реакционной способностью, в том числе в реакциях комплексообразования.

Традиционные способы активации целлюлозы сложны и предусматривают использование высокотоксичных промежуточных продуктов. В предыдущих исследованиях моих коллег [176, 177] было установлено, что акрилат и метакрилат гуанидина могут активировать производные целлюлозы и переводить их в водорастворимые формы. Поэтому второй этап исследований был посвящен получению и исследованию структуры металлосодержащих композитов на основе акрилатных полигуанидинов и диальдегидцеллюлозы.

ИК-спектральное исследование новых полимерных комплексов (рис. 30), показало, что введение ионов металлов в композиционные материалы ДАЦ и акрилатных производных гуанидина как в процессе радикальной полимеризации, так и в процессе смешения приводит к значительным изменениям их ИК-спектров.

В ИК-спектрах композиционного полимера ДАЦ/ПАГ и металлокомплексного ДАЦ/ПАГ/ Fe^{2+} наблюдается практически полное перераспределение полос поглощений. Взаимодействие с аминогруппой гуанидиновой части полимерного композита сопровождается значительным изменением интенсивностей полос валентных колебаний NH -связей. Образование новых пиков в области частот $1800\text{--}750\text{ см}^{-1}$ с пиками при 1527 см^{-1} , 1344 см^{-1} , 1207 см^{-1} , 856 см^{-1} , 764 см^{-1} и 531 см^{-1} доказывает о том, что ионы Fe^{2+} входят в структуру полимера ДАЦ/ПАГ за счет образования координационной связи с атомом кислорода карбоксилат-иона и атомом азота аминной группы акрилатных

производных полигуанидина. На ИК спектрах также видны полосы поглощения соответствующие взаимодействию ионов металлов и с целлюлозным фрагментом композита. Так, в композиционном полимере ДАЦ/ПАГ/ Fe^{2+} велико значение интенсивности пиков в области частот $1100\text{--}1160\text{ см}^{-1}$, говорящих о влиянии ионов металлов на диальдегидцеллюлозу.

Появление на ИК-спектре ДАЦ/ПАГ/ Fe^{2+} узкого пика при 672 см^{-1} и нескольких маленьких полос поглощения в области низких частот говорят об образовании связи Me-O и также доказывают образование нового координационного соединения. Аналогичные закономерности наблюдаются и в случае композита ПМАГ/ДАЦ с ионами изученных металлов (рис. 31, 32).

Так как на рассматриваемых ИК спектрах нет пиков поглощения, которые отвечают за сульфат-анионы, то можно утверждать, что образование комплексных полимеров происходит в результате взаимодействия ионов металлов с гуанидиновым фрагментом полимера по донорно-акцепторному механизму, а не за счет возникновения двойных солей.

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. 33, 34). Так, например, для композита ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ, полученного методом смешения, наблюдается усиление пика при 1190 см^{-1} , образование маленьких пиков при 1480 см^{-1} , 1444 см^{-1} , 1403 см^{-1} , образование нескольких полос в области $1190\text{--}1057\text{ см}^{-1}$, соответствующих пикам адсорбированной воды. Помимо этого происходит образование новых пиков в области $850\text{ см}^{-1}\text{--}700\text{ см}^{-1}$, которые отвечают за M-N связь, появляются пики при $666\text{--}481\text{ см}^{-1}$ связи M-O .

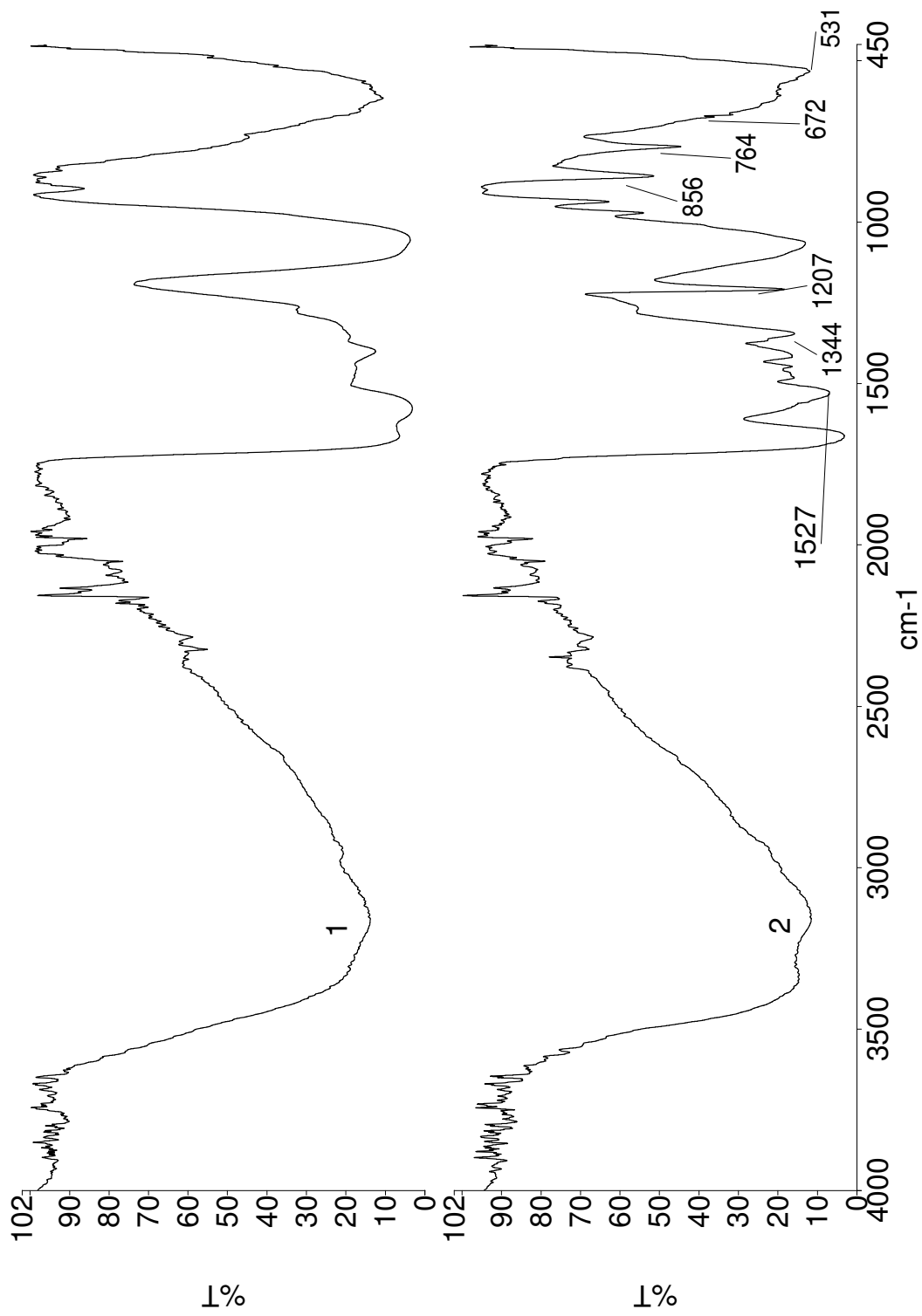


Рисунок 30 – ИК-спектры: 1 – ПАГ/ДАЦ; 2 – ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (полимеризация).

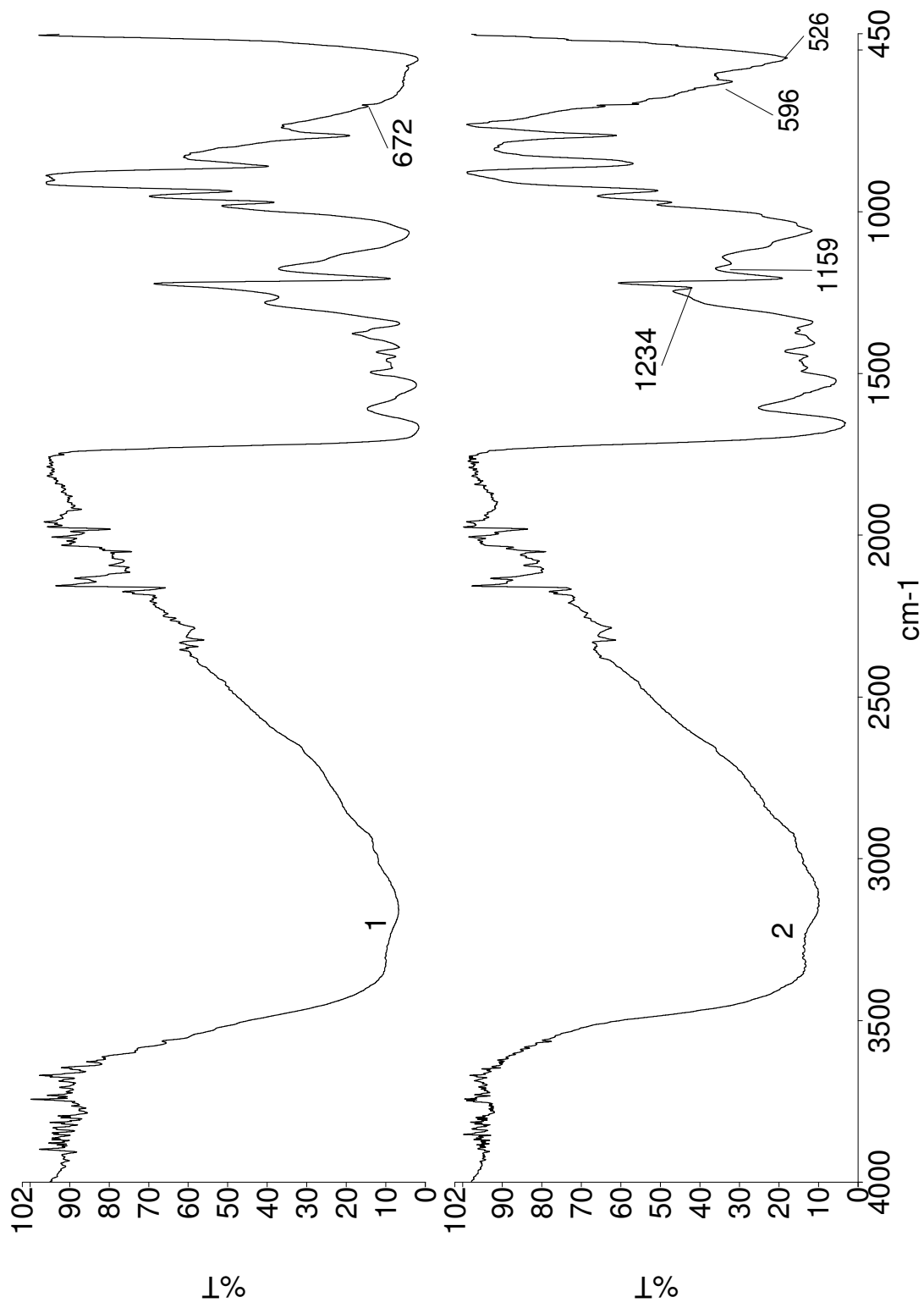


Рисунок 31 – ПМАГ/ДАЦ; 2 – ПМАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (полимеризация).

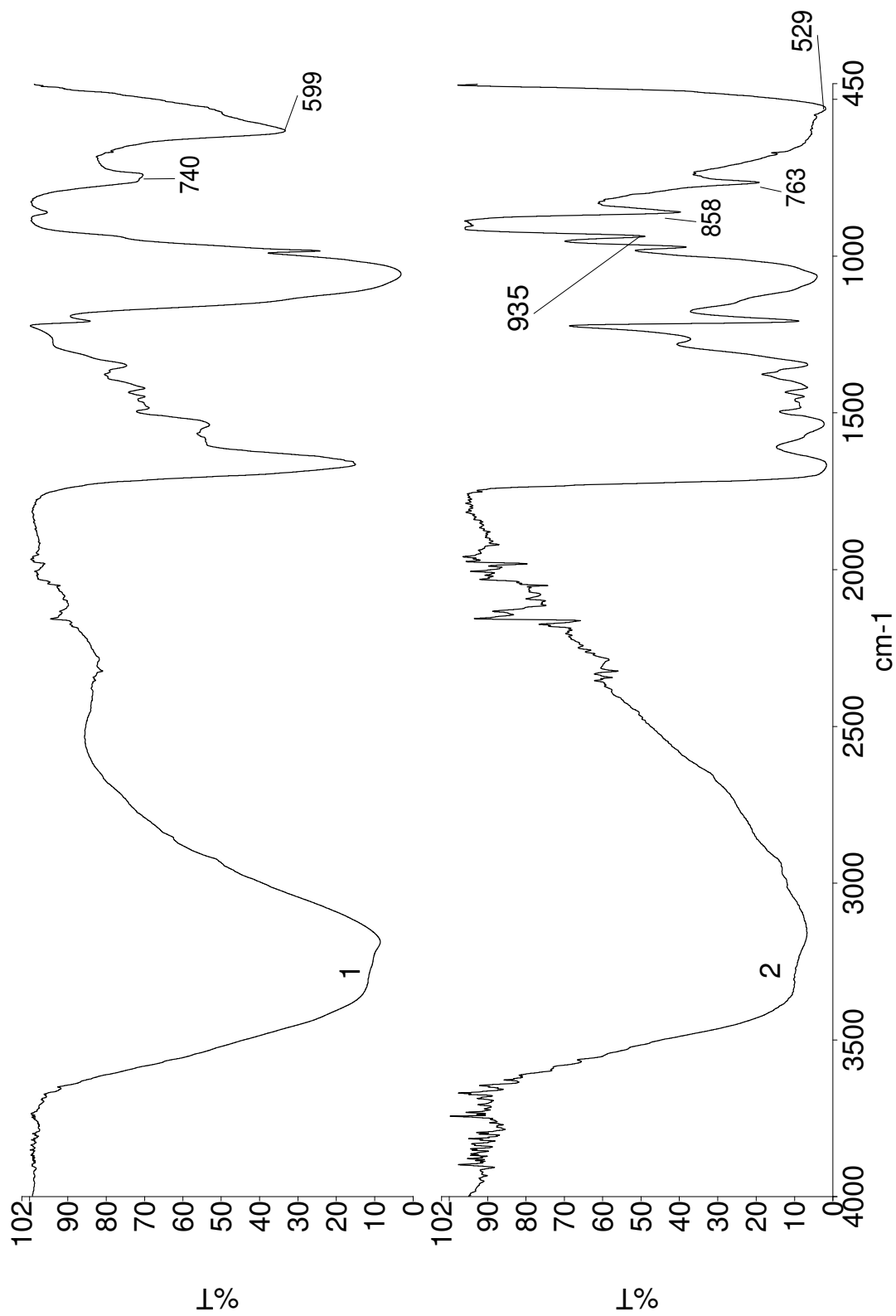


Рисунок 32 – ПМАГ/ДАЦ; 2 – ПМАГ/ Mg^{2+} /ДАЦ (полимеризация).

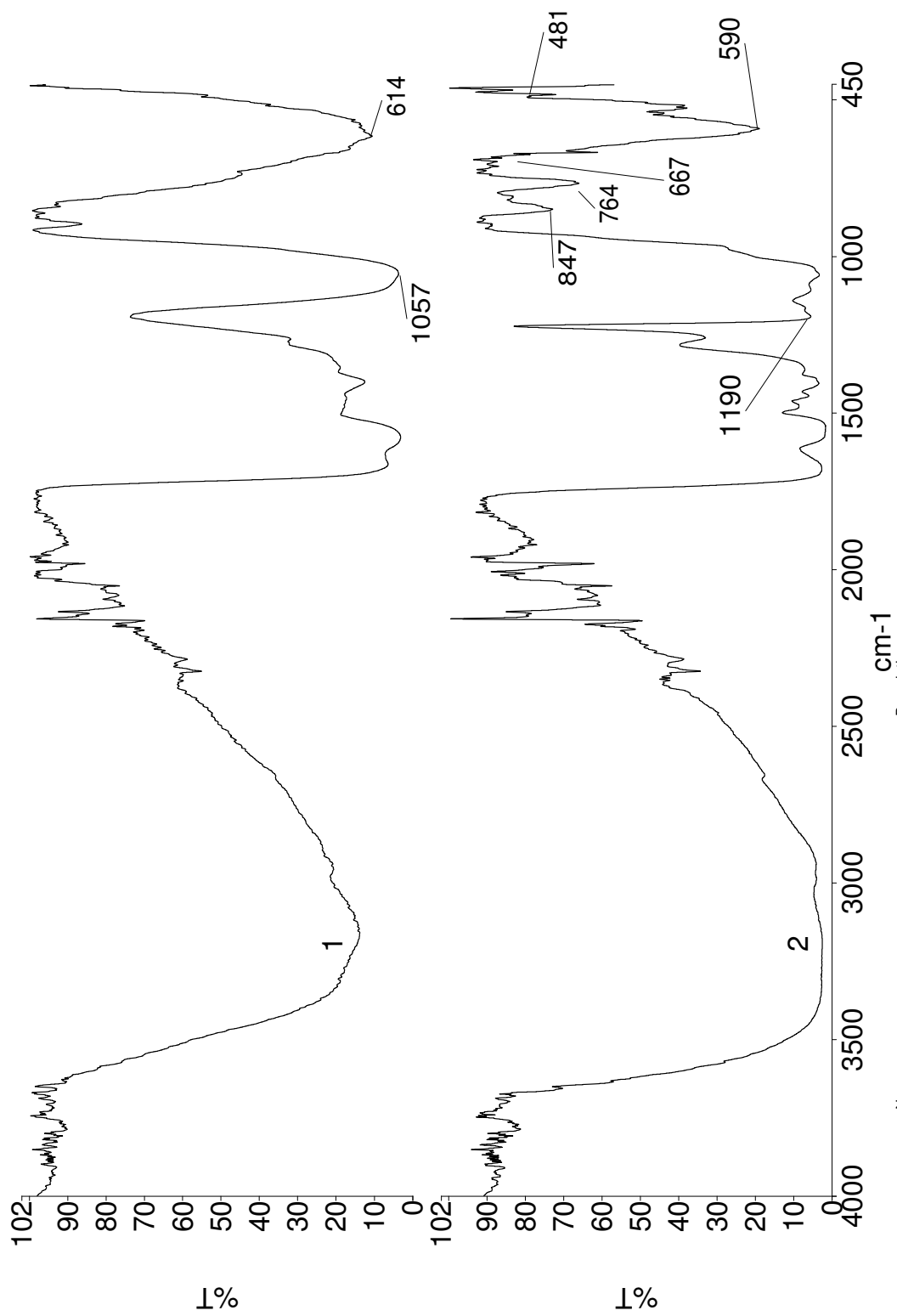


Рисунок 33 – ИК-спектры: 1 – ПАГ/ДАЦ; 2 – ПАГ/Fe2+/ДАЦ (смешение).

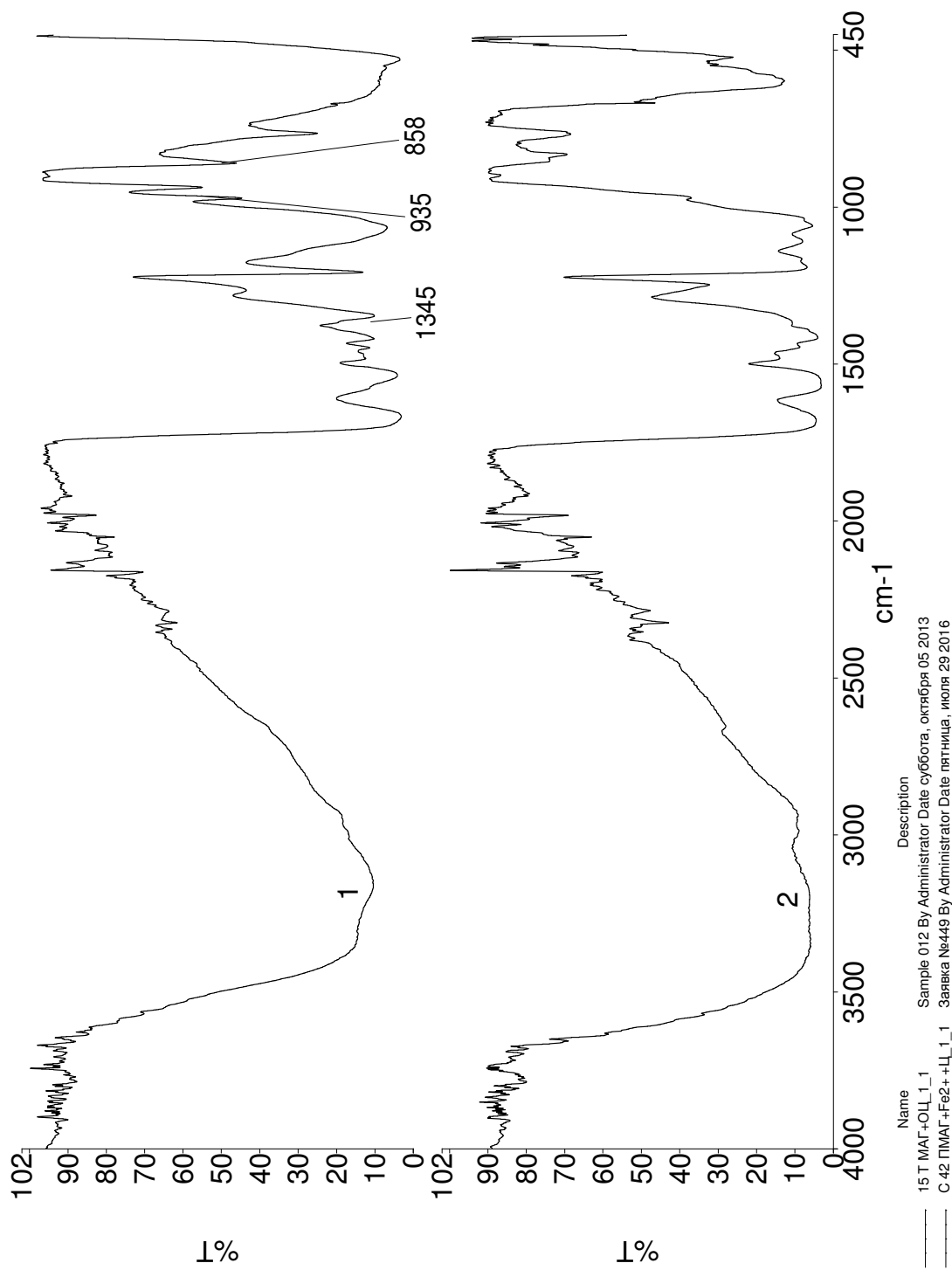


Рисунок 34 – ИК-спектры: 1 – ПАГ/ДАЦ; 2 – ПАГ/Fe2+/ДАЦ (смешение).

Это позволяет сделать предположение, что при смешении образование комплекса композитных целлюлозосодержащих акрилатных полигуанидинов с ионами железа и магния 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. Адсорбция происходит преимущественно на поверхности более крупных пор композитного материала, так как гидратированные ионы металлов в растворе из-за больших размеров не могут проникать в узкие межфибриллярные пространства диальдегидцеллюлозы.

Как показывают рентгеновские данные, исходный композит ПАГ/ДАЦ имеет преимущественно аморфную структуру (рис. 35).

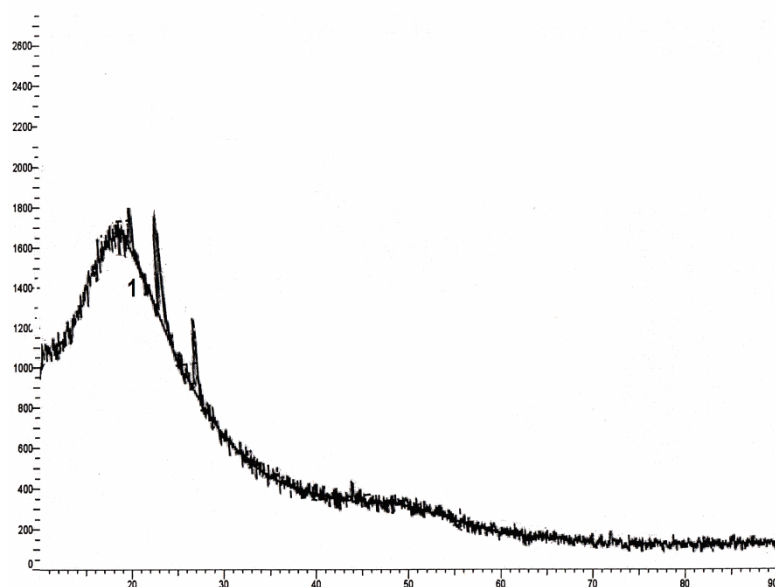


Рисунок 35 – Дифрактограмма композита ДАЦ/ПАГ.

Введение в матрицу ПАГ/ДАЦ методом радикальной полимеризации металлических ионов приводит к изменению надмолекулярной структуры, что можно видеть по характеру дифрактограммы комплекса (рис. 36), пики, соответствующие участкам кристалличности композита, сглаживаются, что отражает аморфизацию.

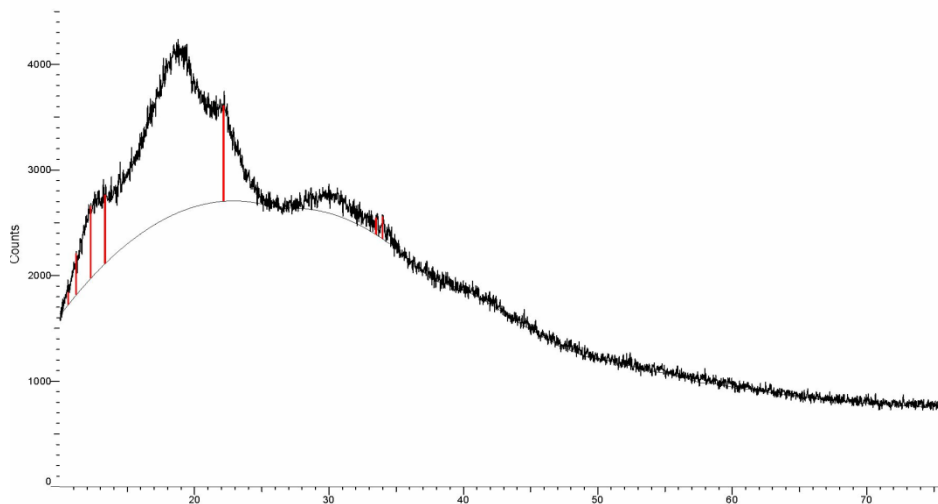


Рисунок 36 – Дифрактограмма ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (полимеризация).

В случае получения металлополимерного композита методом смешения наблюдается полная рекристаллизация (рис. 37).

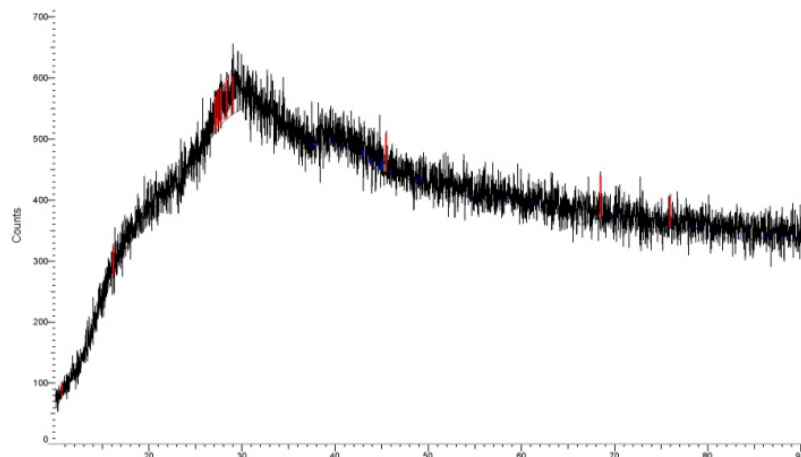


Рисунок 37 – Дифрактограмма ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (смешение).

Наблюдаемое изменение надмолекулярной организации композита возможно при условии исчезновения внутренних напряжений в целлюлозе при сорбции воды и гидратированных ионов металлов. В этом случае перестройка надмолекулярной структуры происходит в результате проникновения молекул воды и гидратированных ионов металлов между макромолекулами диальдегидцеллюлозы в менее упорядоченных областях и их «раздвижения».

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

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.

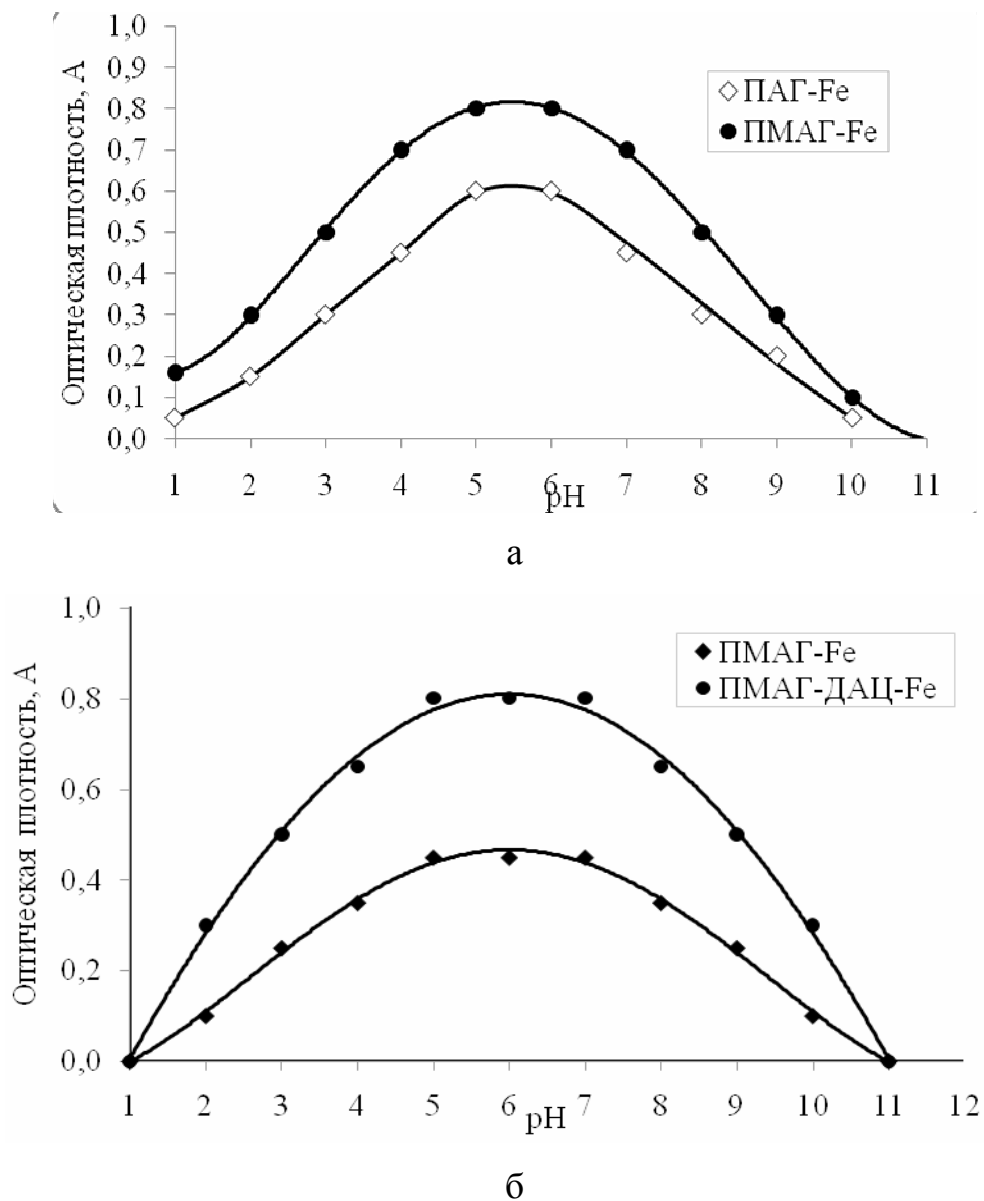


Рисунок 38 – Зависимость оптической плотности растворов комплексов от pH среды.

Составы и условия образования комплексов приведены в таблицах 5, 6.

Таблица 5 - Составы и условия образования комплексов на основе ПАГ и ПМАГ с ионами металлов

№	Основа комплекса	М	pH	Соотношение компонентов	Окраска комплекса
1	ПАГ	Fe	5 - 8	1:1	светло-оранжевый
2	ПМАГ	Fe	5 – 8	1:1	светло-коричневый
3	ПАГ	Mg	5 – 7	1:1	белый
4	ПМАГ	Mg	6 - 13	1:1	белый

Таблица 6 - Составы и условия образования комплексов ПАГ – ДАЦ и ПМАГ – ДАЦ с ионами металлов

1	ПАГ+ДАЦ	Fe	6 - 8	1:1	оранжевый
2	ПАГ+ДАЦ	Mg	6 – 7	1:1	бежевый
3	ПМАГ+ДАЦ	Fe	5 - 8	1:1	коричневый
4	ПМАГ+ДАЦ	Mg	6 - 13	1:1	бежевый

Из рисунка 38 и таблиц 5, 6 видно, что наиболее устойчивые комплексы образуются в интервале pH = 6-7 водного раствора, в котором доминирует цвиттер-ионная структура исходных полигуанидинов, что также подтверждает

участие в комплексообразовании с ионами исследованных металлов карбоксилат-аниона и гуанидина с образованием смешанолигандных координационных соединений.

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

Исследование состава синтезированных комплексов методом рентгено-флуоресцентного анализа и микроанализа участков образца показало (рис. 39, 40) наличие в составе комплекса ионов металлов.

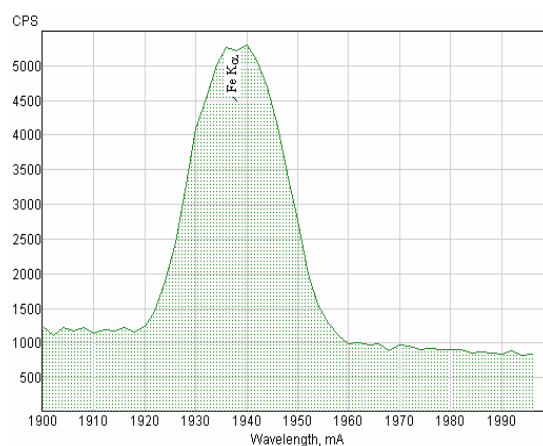


Рисунок 39 – Рентгено-флуоресцентный анализ ПАГ/Fe²⁺ (полимеризация).

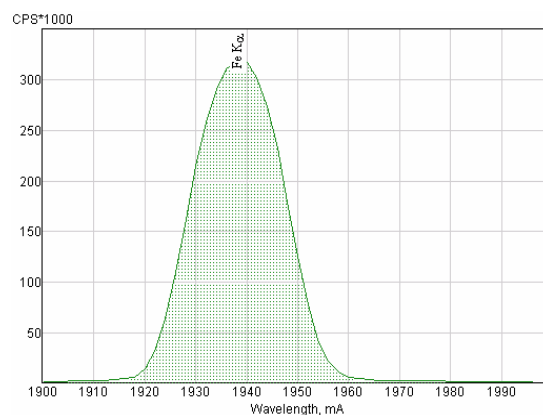
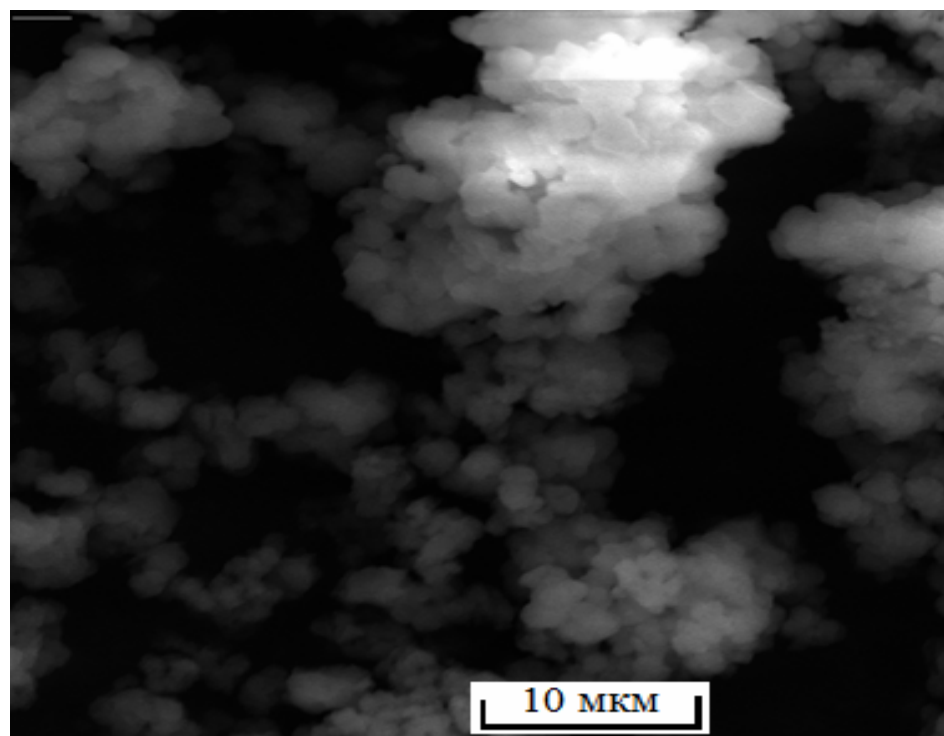
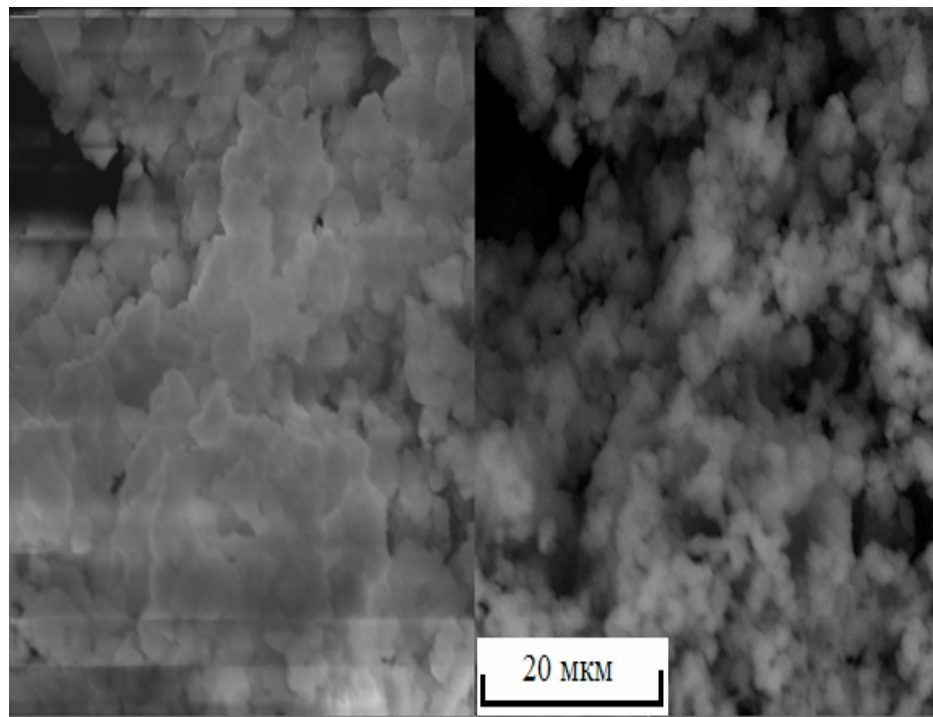


Рисунок 40 – Рентгенофлуоресцентный анализ ПАГ/Fe²⁺ (смешение).

Электронно-микроскопические исследования металлосодержащих полимеров, полученных методом радикальной полимеризации, показали образование частиц преимущественно сферической формы (рис. 41, 42).



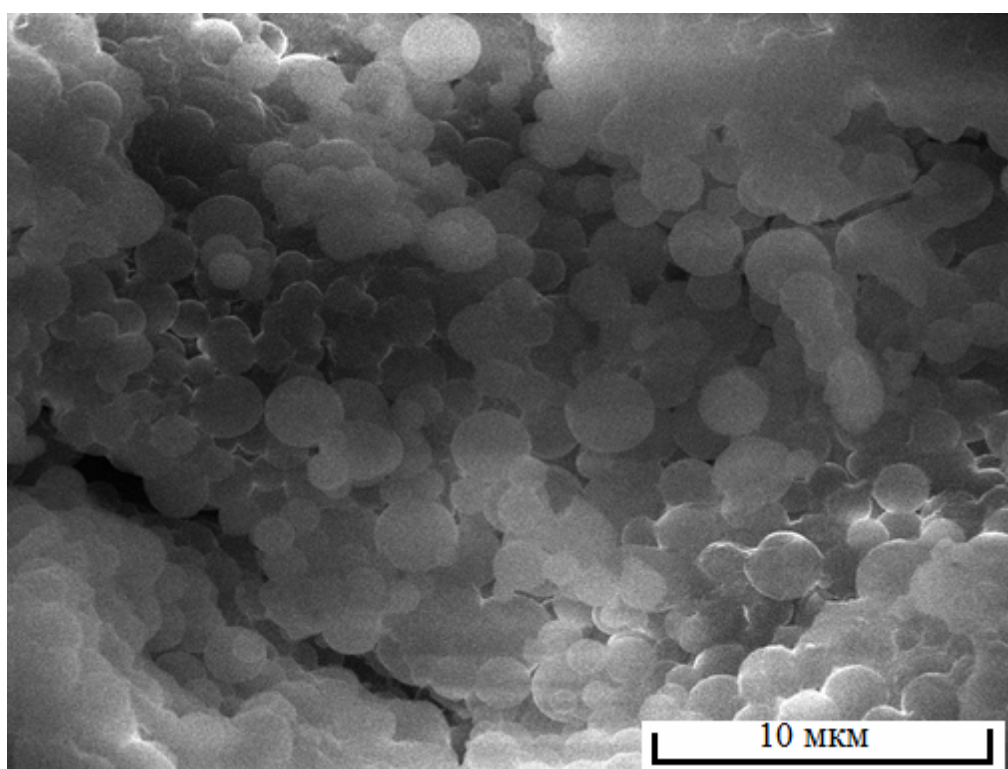
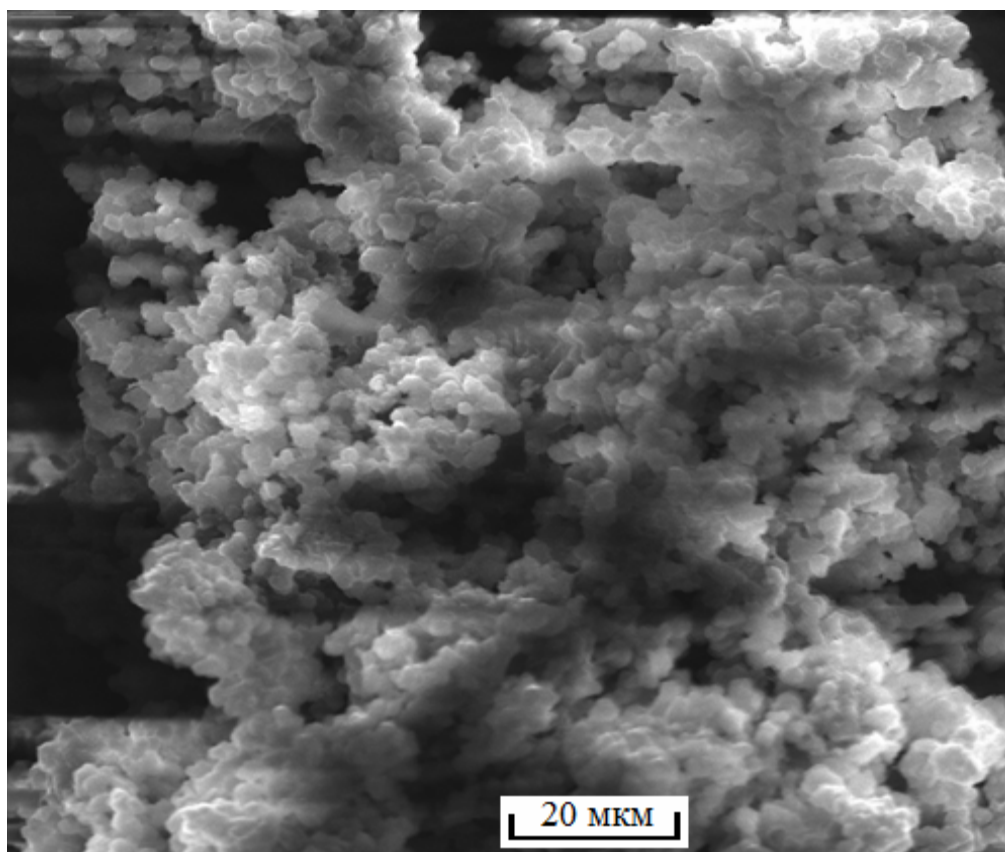


Рисунок 41 – Микрофотографии ПМАГ/ Mg^{2+} (полимеризация).



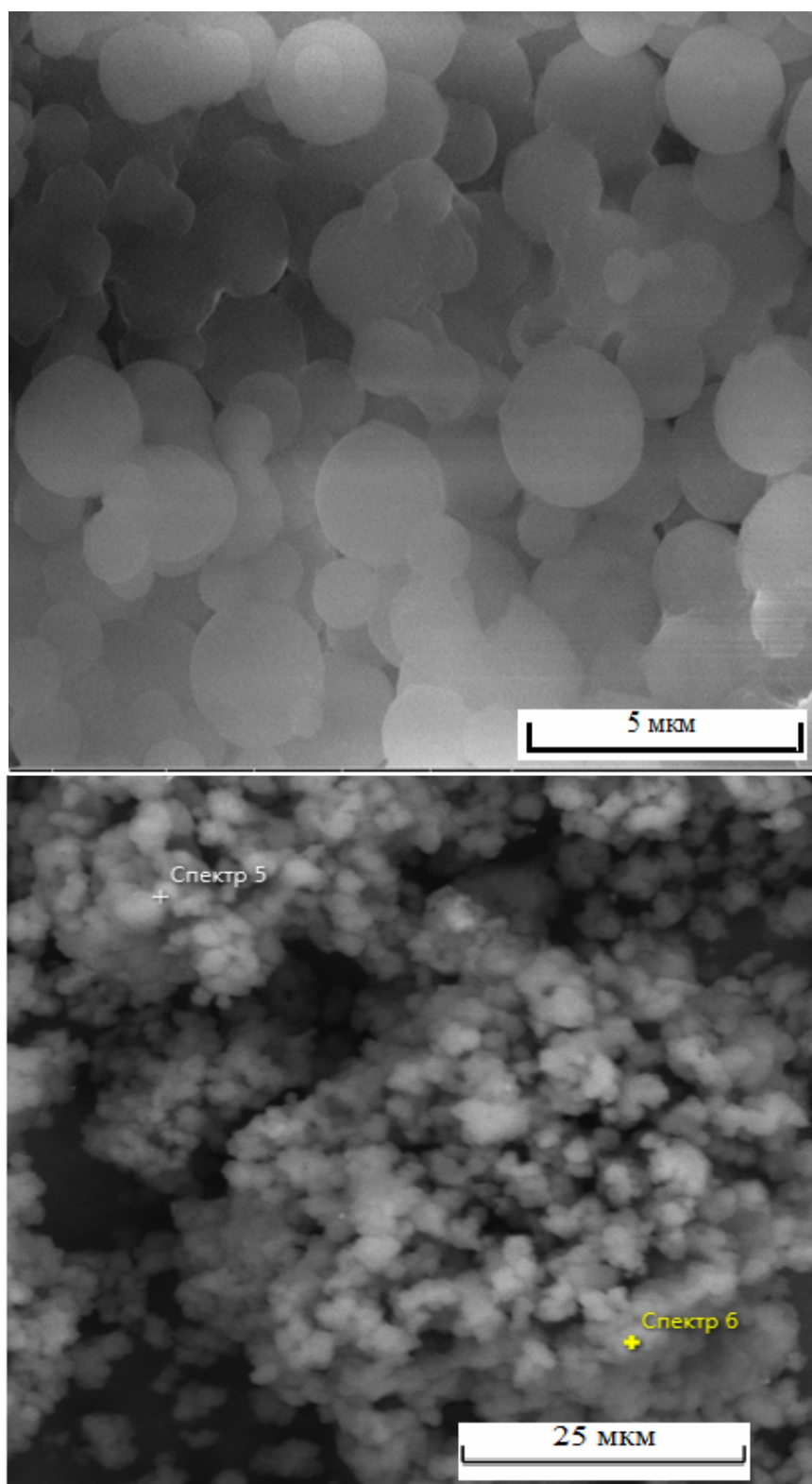


Рисунок 42 – Микрофотографии ПМАГ/ Fe^{2+} (полимеризация).

При получении полимерных металлокомплексов в процессе смешения образование микросфер не обнаружено (рис. 43, 44).

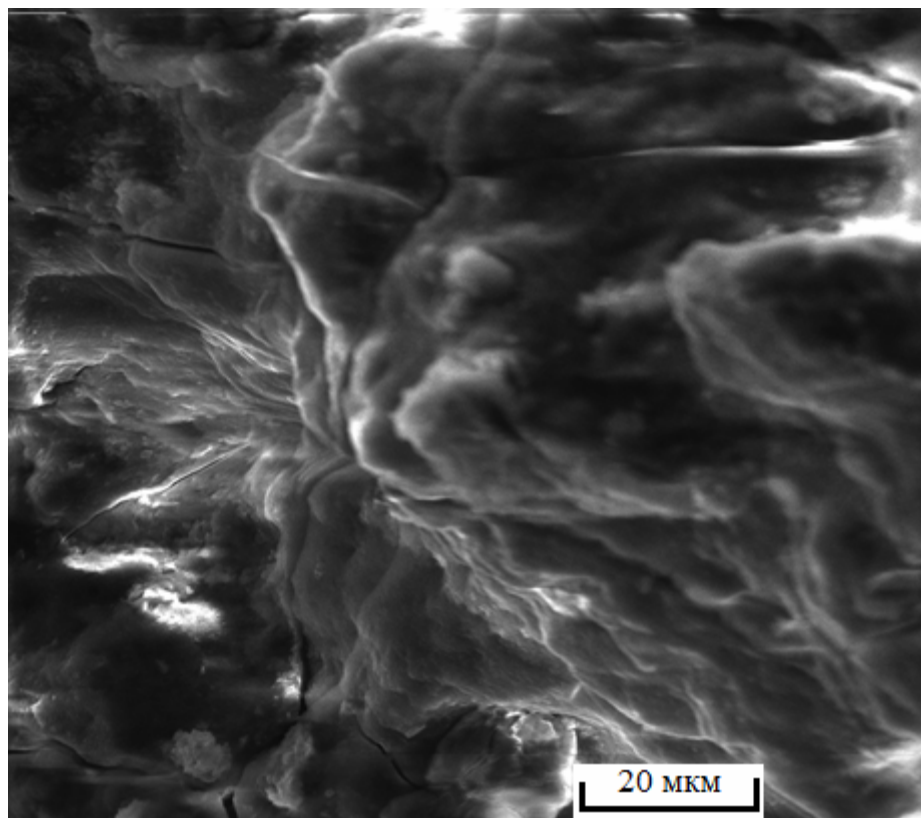


Рисунок 43 – Микрофотографии ПАГ/ Fe^{2+} (смешение).

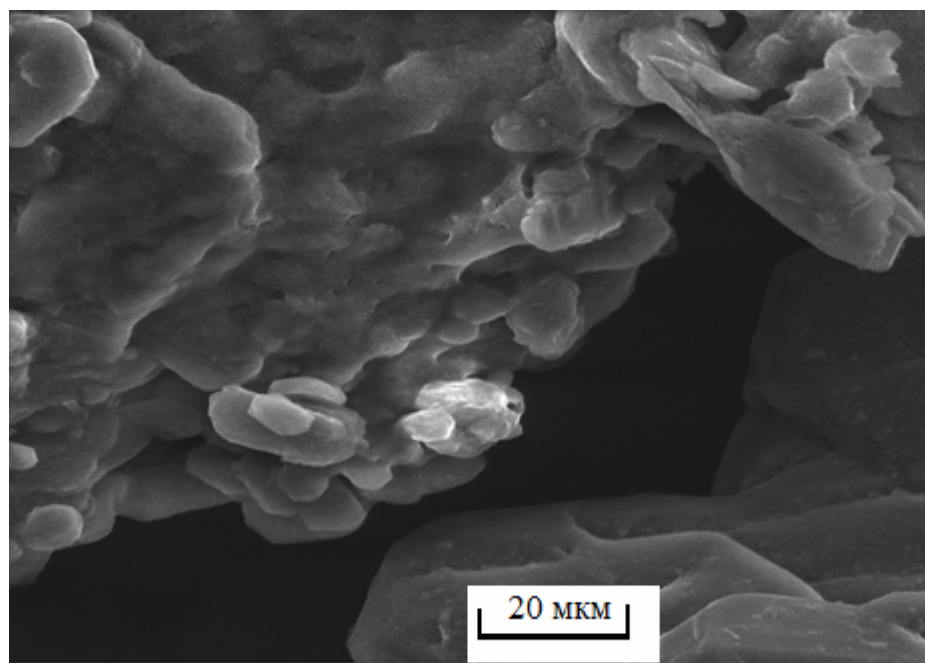
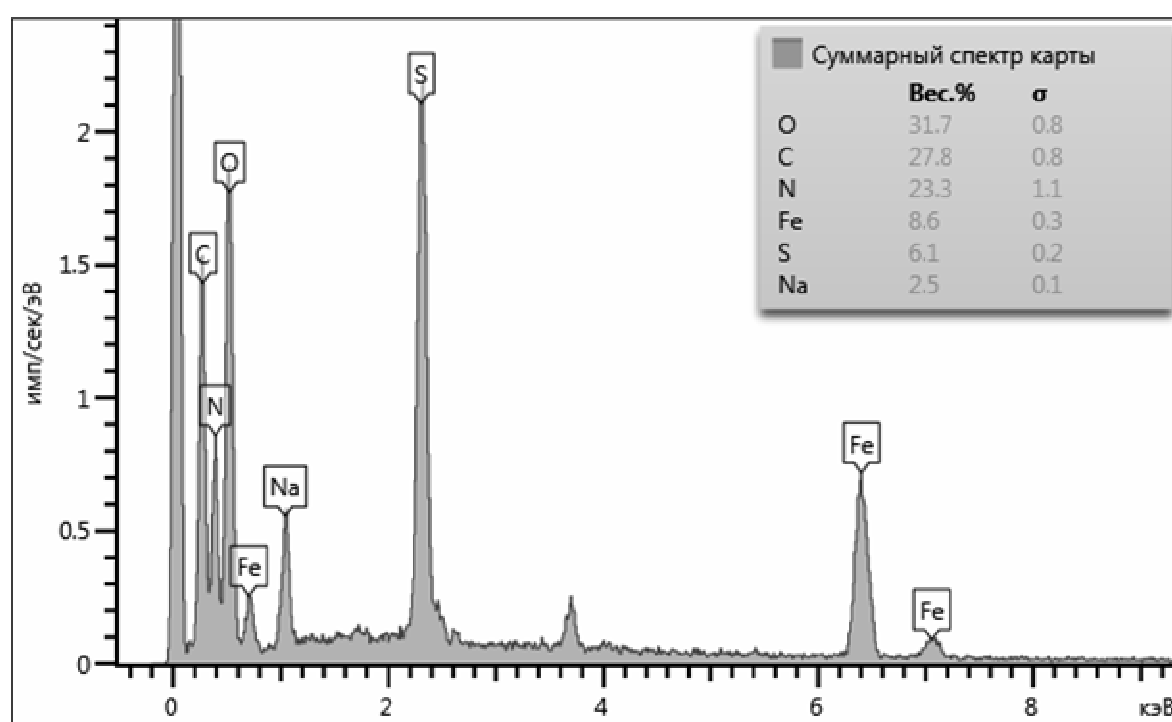


Рисунок 44 – Микрофотографии ПАГ/ Mg^{2+} (смешение).

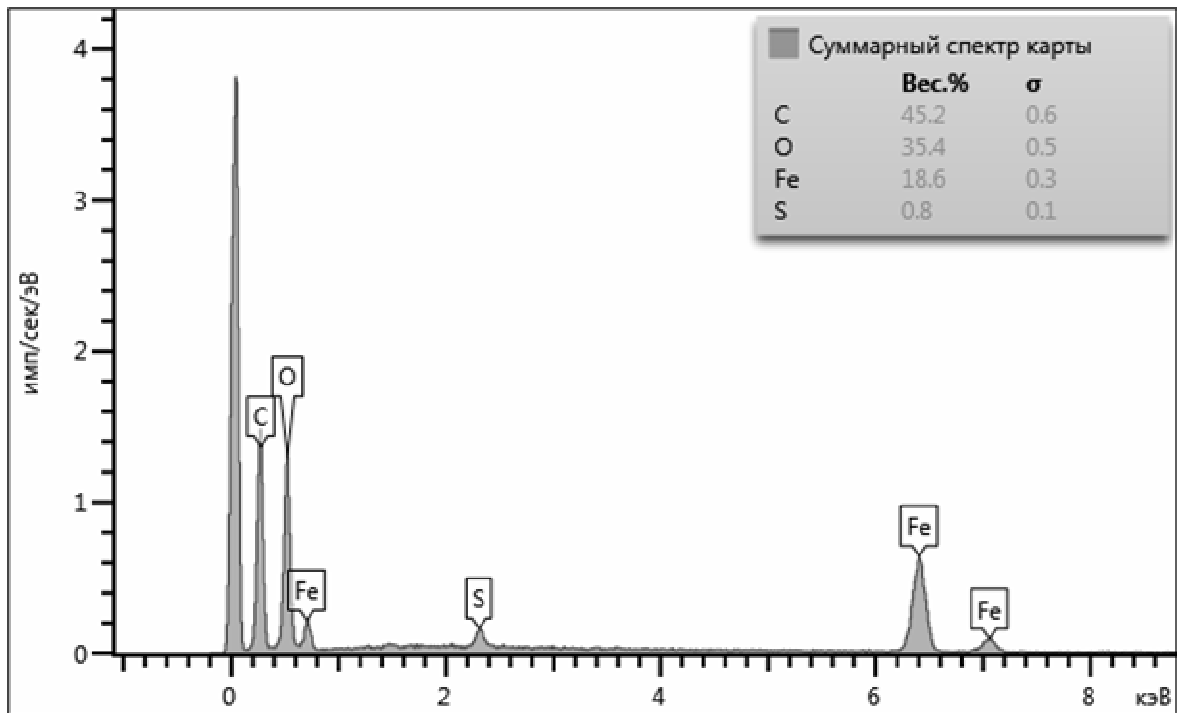
Это означает, что полимерные металлокомплексы, образующиеся в процессе радикальной полимеризации, имеют характерную структуру «ядро-

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. Отметим интерес к широкому спектру использования подобных структур в последнее время – от использования в магнитной сепарации различных технических сред до полимерных суспензий биомедицинского назначения.

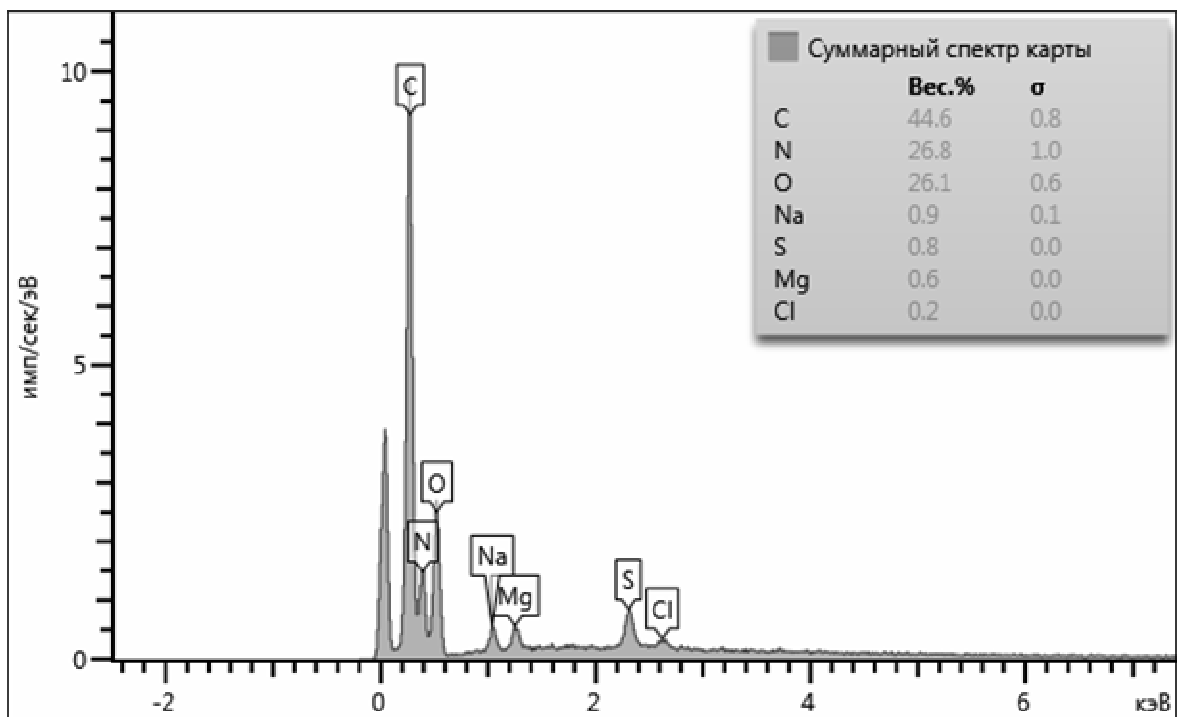


Спектр 1

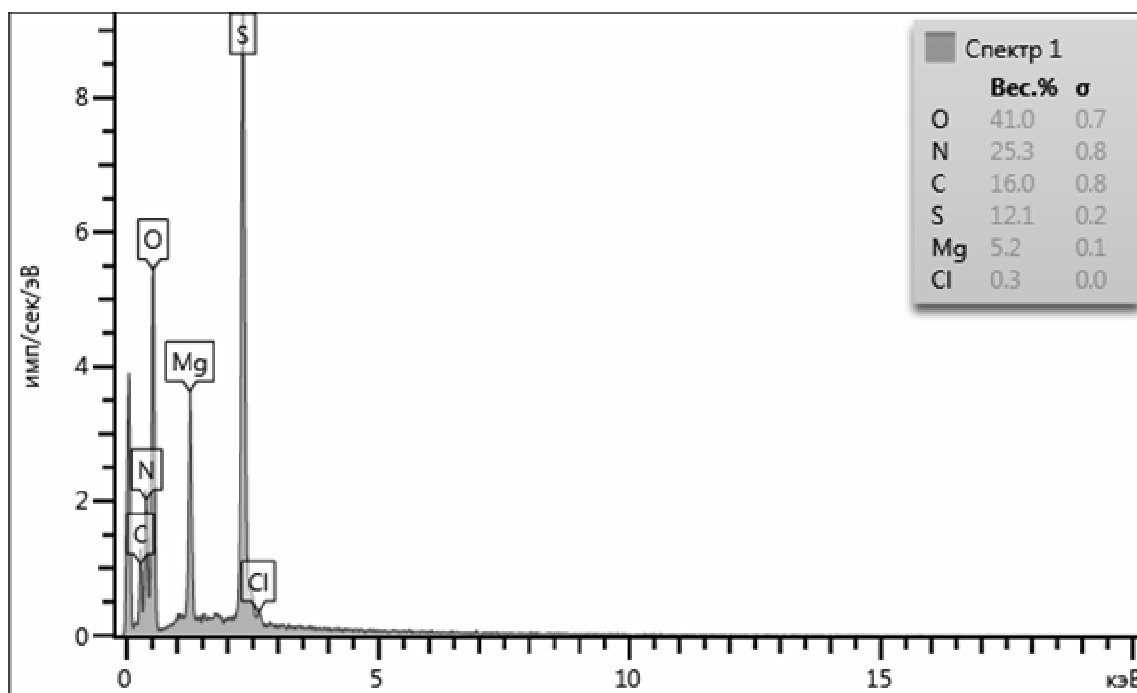


Спектр 2

Рисунок 45 – Элементный анализ участков образца 1 - СЭМ ПМАГ/ Fe^{2+} (полимеризация); 2 - СЭМ ПАГ/ Fe^{2+} (смешение).



Спектр 1



Спектр 2

Рисунок 46 – Элементный анализ участков образца: 1 - СЭМ ПМАГ/ Mg^{2+} (полимеризация); 2 - СЭМ ПАГ/ Mg^{2+} (смешение).

Как видно из рис. 45, 46, в случае магний- и железосодержащих комплексов на основе ПАГ и ПМАГ наибольшее содержание металла отмечается в случае ионов железа ($2+$). Ранее мы отмечали, что именно в присутствии соли железа наблюдаются наиболее значительные изменения в ИК-спектрах. В случае комплексов с ионами Mg^{2+} как при полимеризации, так и при смешении наблюдается самое малое содержание металла в комплексе.

Повышенная способность акрилатных производных гуанидина и композитов на их основе к взаимодействию с ионами железа ($2+$) важна в плане селективности извлечения ионов металлов полимерными соединениями из водных растворов их солей. Так, обнаружено, что при $pH = 7$ из смеси ионов железа и магния раствора в соотношении 1:1 акрилатные полигуанидины и композиты на их основе извлекают только ионы железа. Это также подтверждает сделанные при ИК-спектральных исследованиях выводы о более сильном

взаимодействии ионов железа с функциональными группами полимеров и КОМПОЗИТОВ.

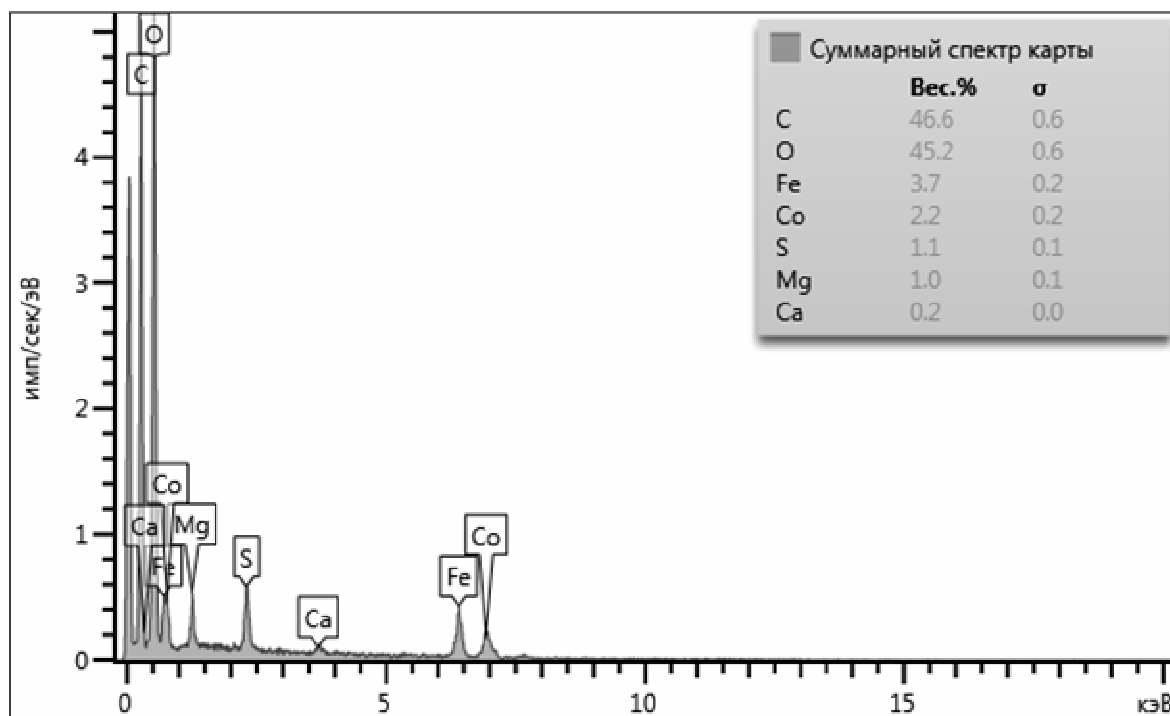


Рисунок 47 – Селективность ПАГ-ДАЦ по отношению Fe^{2+} , Co^{2+} и Mg^{2+} .

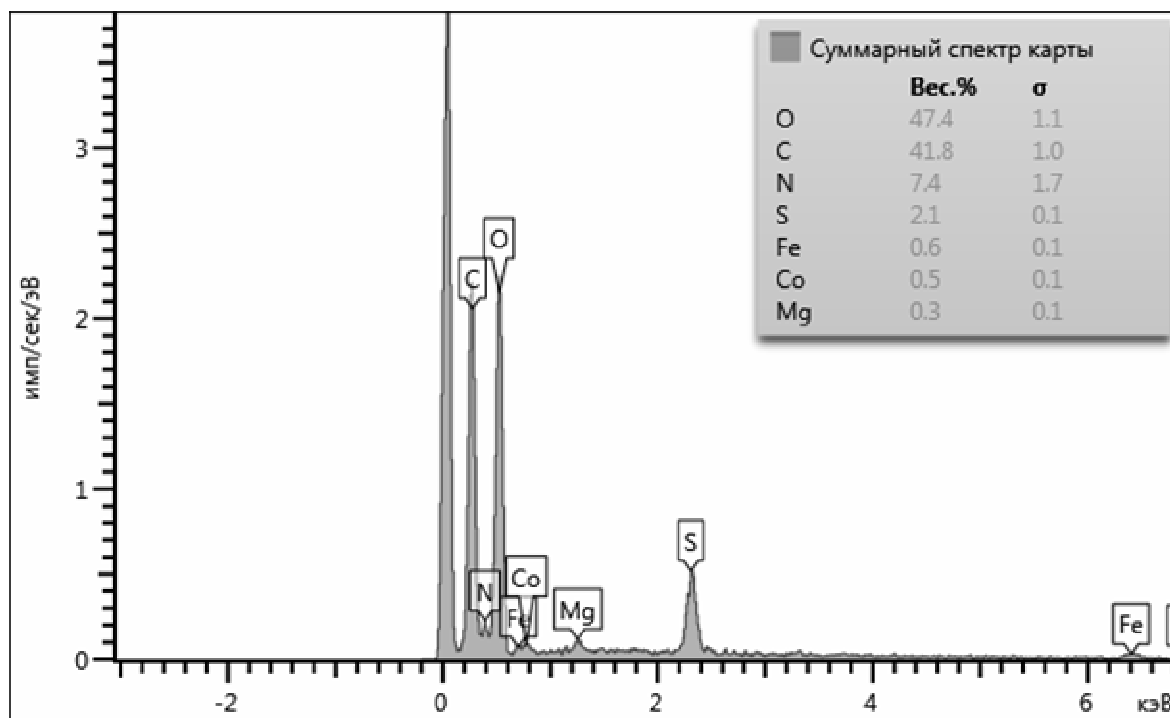


Рисунок 48 – Селективность ПАГ по отношению Fe^{2+} , Co^{2+} и Mg^{2+} .

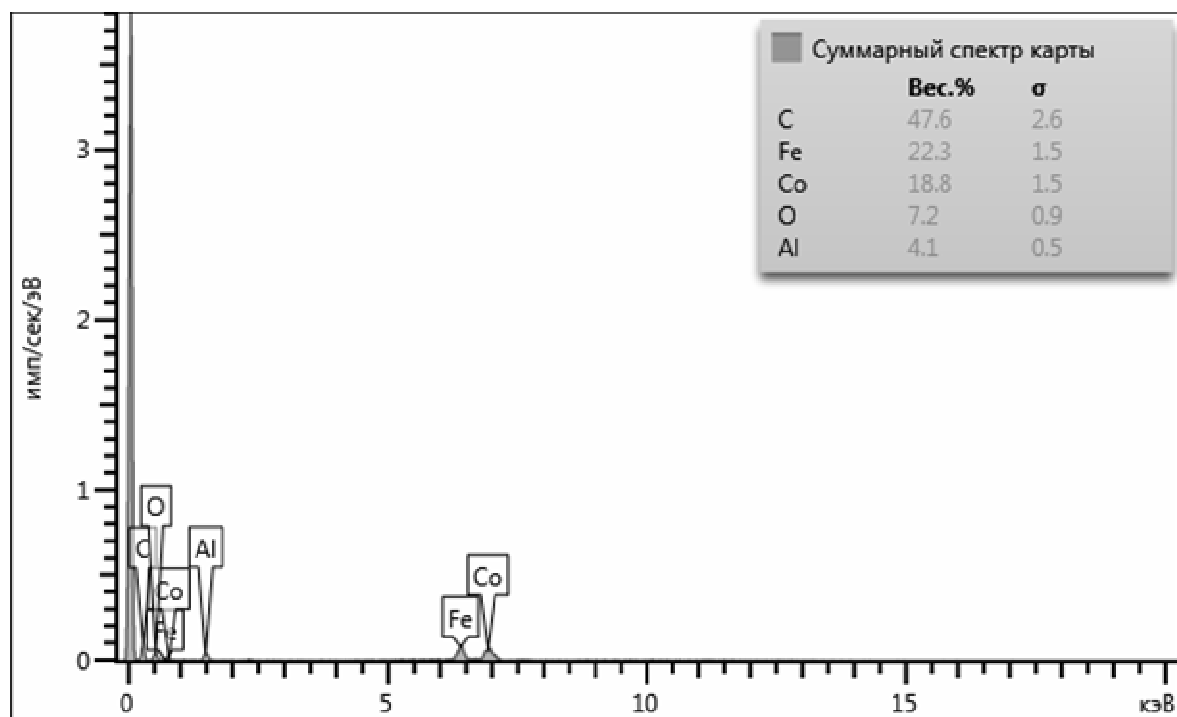


Рисунок 49 – Селективность ПМАГ-ДАЦ по отношению Fe^{2+} , Co^{2+} и Mg^{2+} .

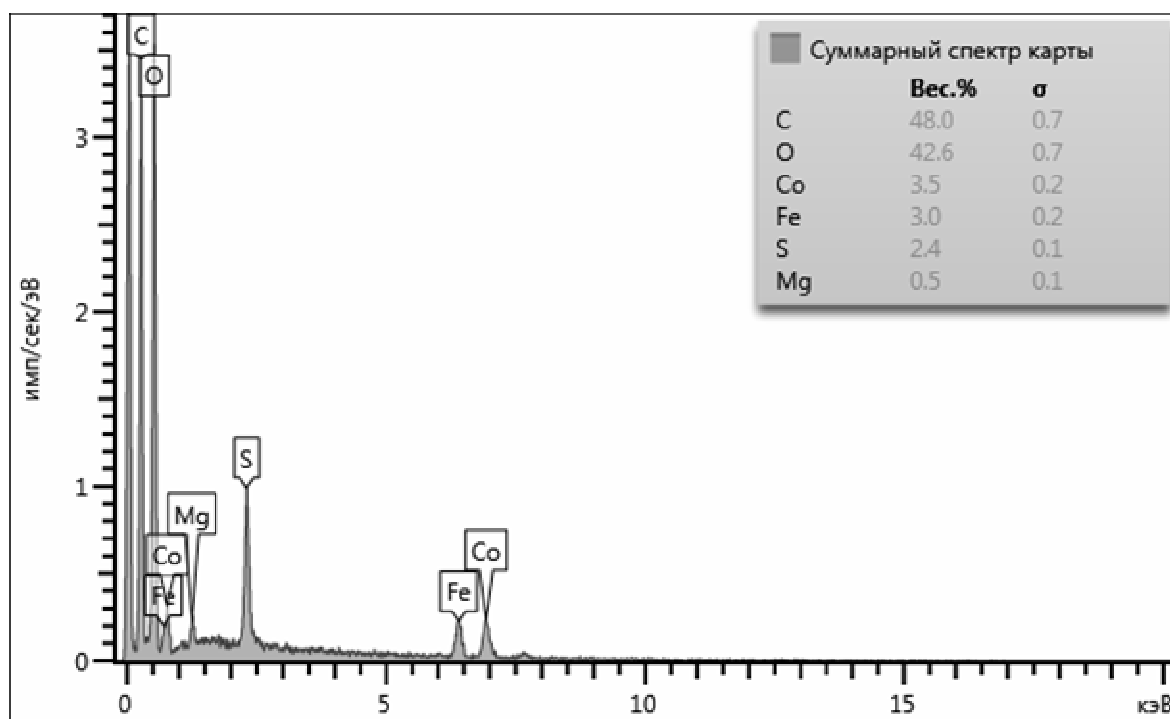
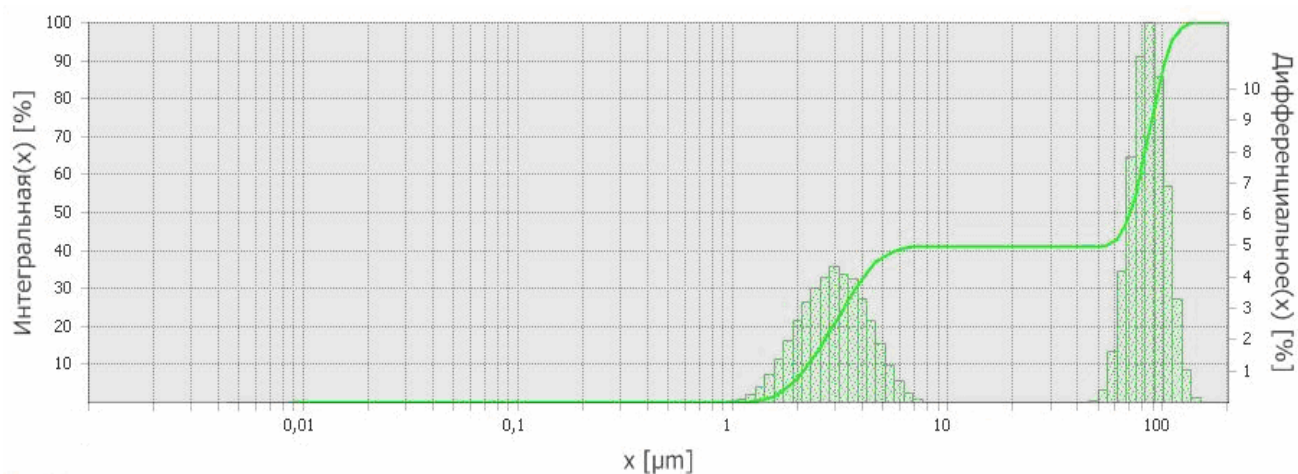


Рисунок 50 – Селективность ПАМГ-ДАЦ по отношению Fe^{2+} , Co^{2+} и Mg^{2+} .

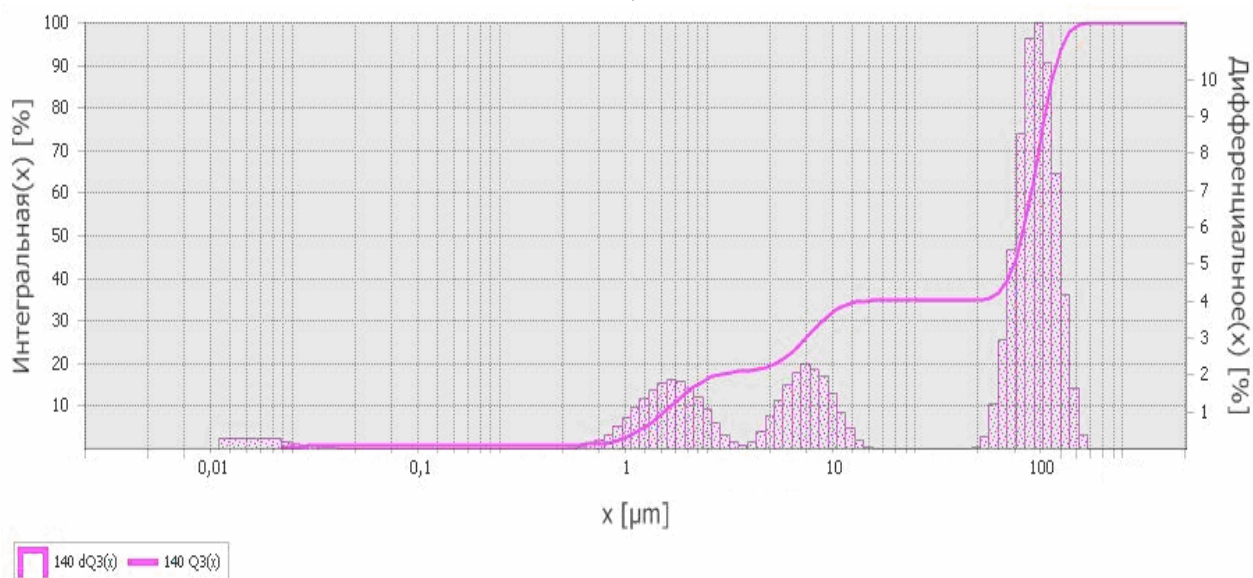
Обнаружено, что в комплексах, полученных смешением, во всех случаях

наблюдается большее содержание металлической фазы. Видимо, в процессе смешения, наряду с внутримолекулярными комплексами, частично образуются межмолекулярные. Частичная «сшивка» макролигандов через ионы металла подтверждается видимым повышением вязкости реакционного раствора при длительном перемешивании.

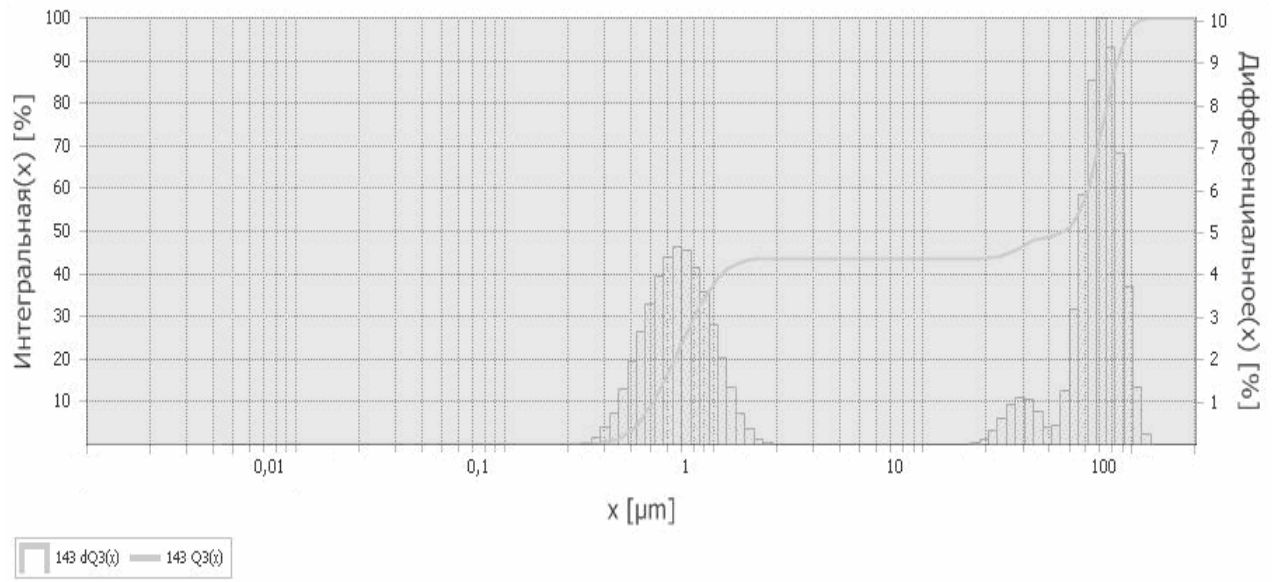
По данным электронной микроскопии и дифракционного анализа размера частиц при формировании полимерных металлокомплексов в зависимости от строения полимерного макролиганда образуются как нано, так и микрочастицы размерами от 10 нм до 100 мкм (рис. 51). Максимальное содержание фракций наночастиц в комплексах составляет до 10 %.



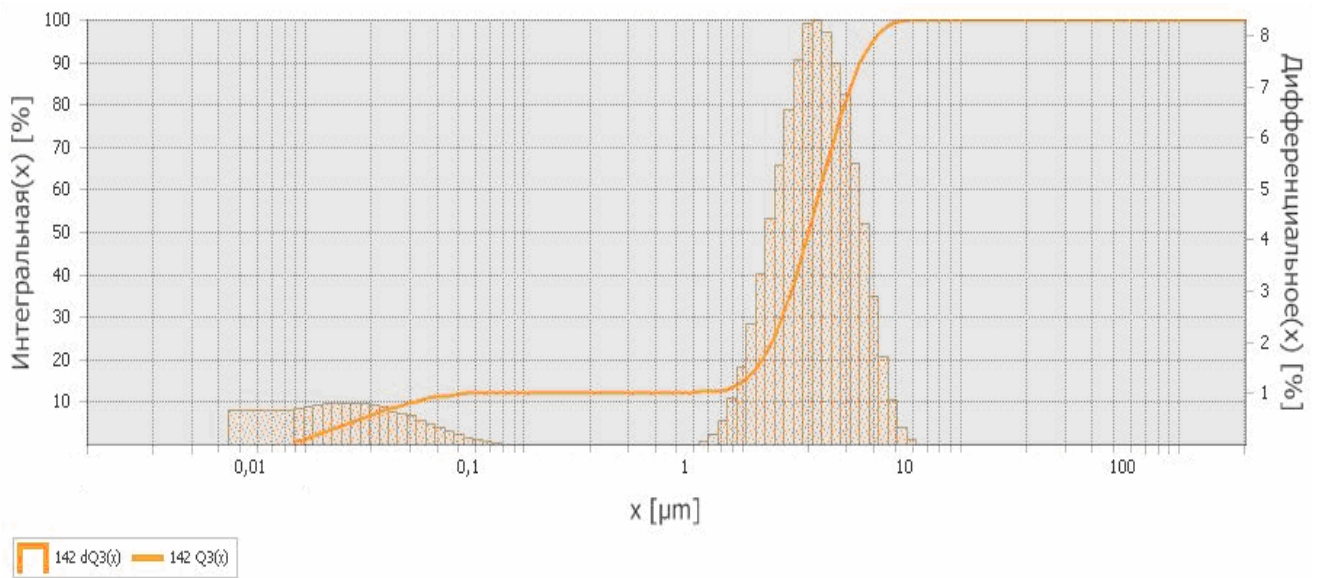
а)



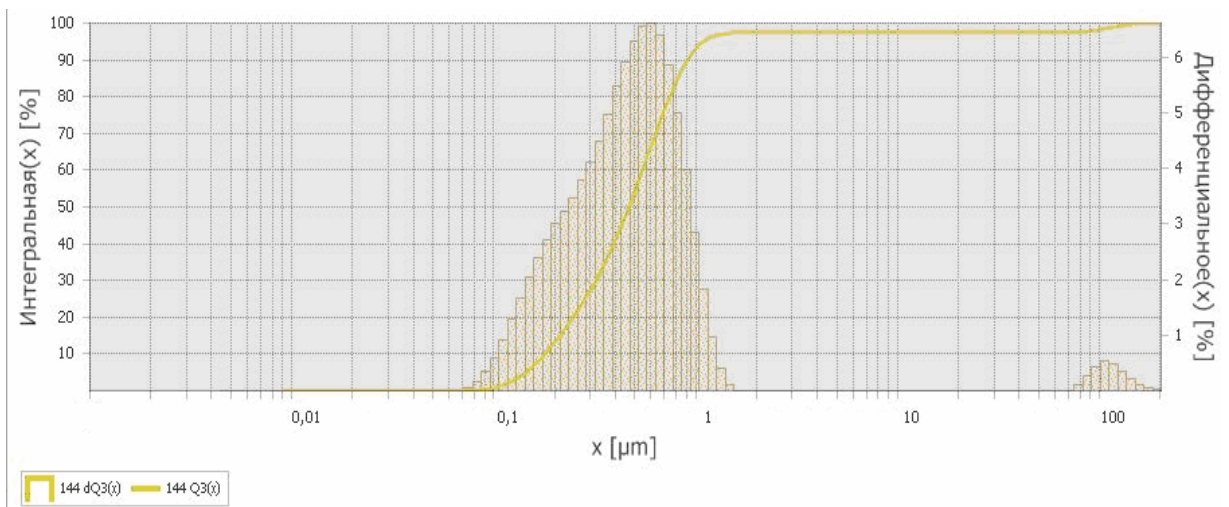
б)



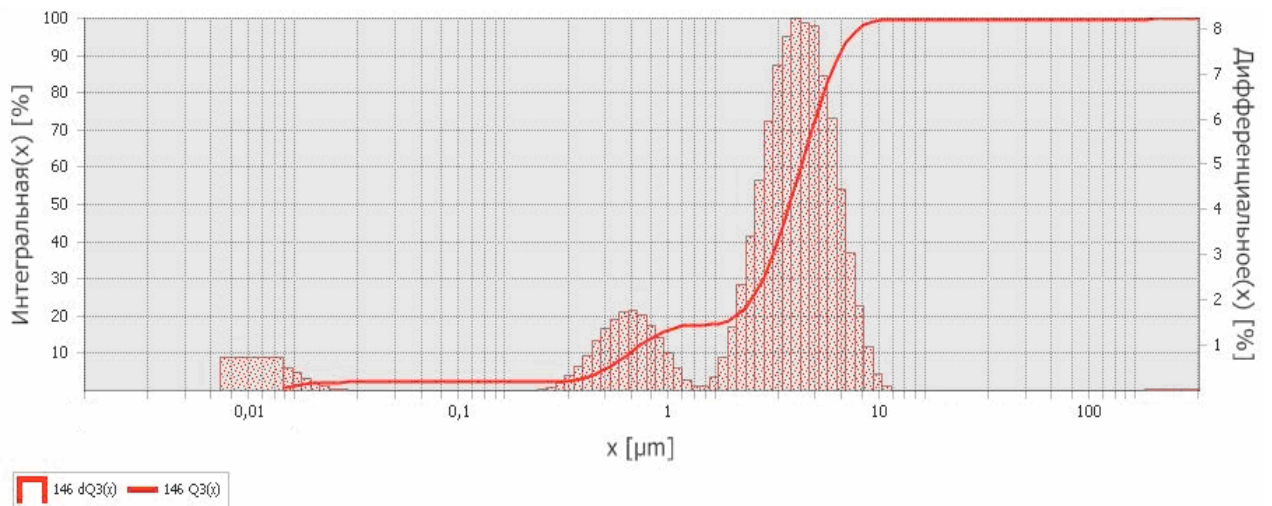
В)



Г)



Д)



е)

Рисунок 52 – Распределение частиц по размерам в металлокомплексах: а- ПАГ/ Fe^{2+} , б - ПАГ / Fe^{2+} /ДАЦ; в – ПМАГ/ Fe^{2+} ; г- ПМАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ; д – ПМАГ/ Mg^{2+} ; е - ПАГ/ Mg^{2+} /ДАЦ.

Как видно из рисунка 52, 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 своеобразный защитный экран.

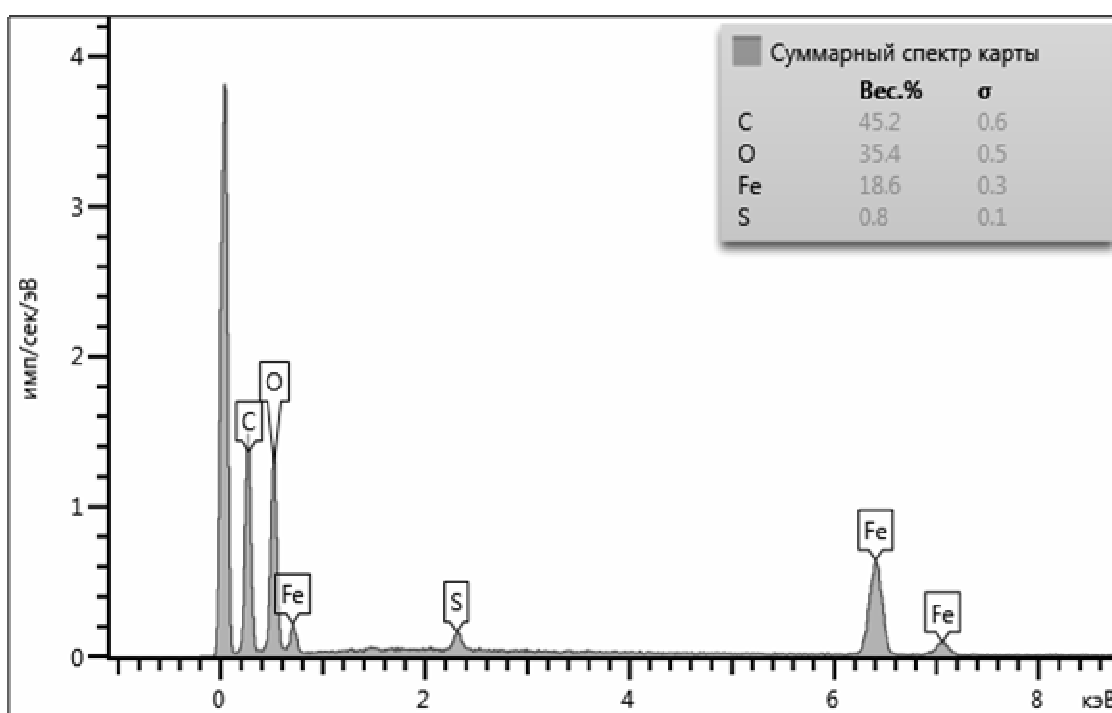
Псевдоматричный характер процессов формирования частиц новой фазы в полимерных растворах, а именно – прекращение роста частицы из-за экранирования ее поверхности вследствие образования термодинамически устойчивого комплекса макромолекула-наночастица при достижении определенного размера частицы был выявлен также авторами [178, 179].

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

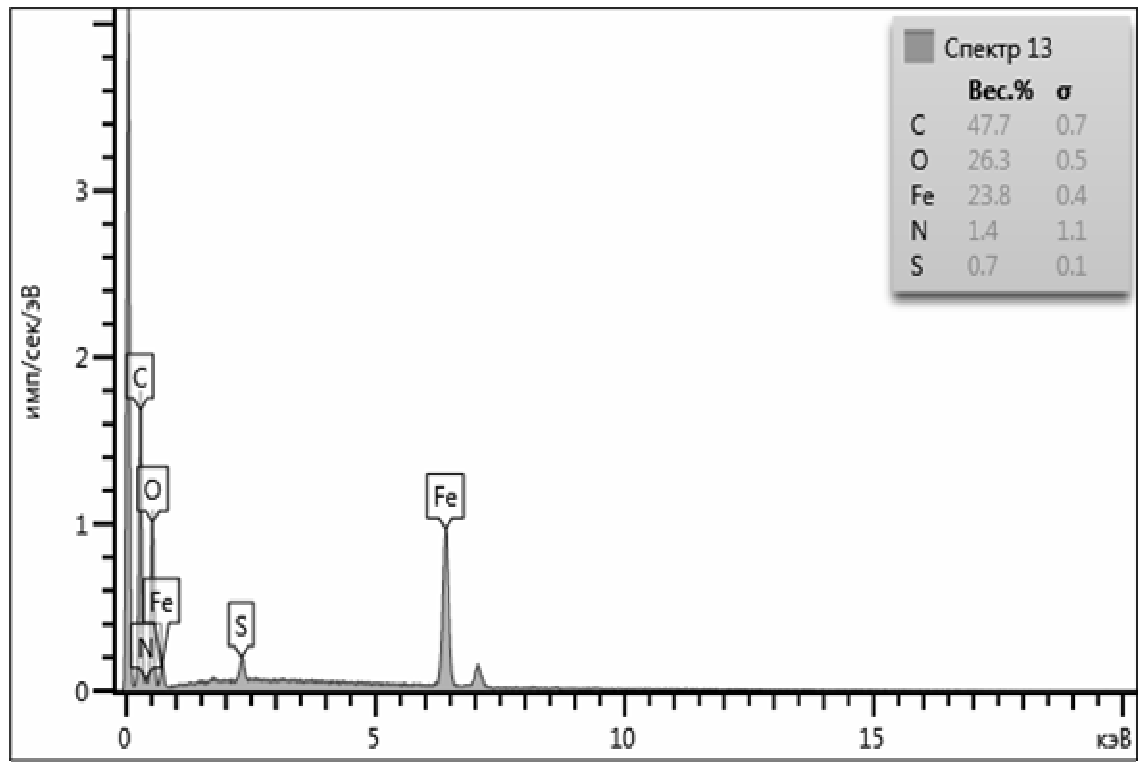
Как и в случае с исходными акрилатными полигуанидинами ПАГ и ПМАГ, большее содержание металлической фазы наблюдается в композитах, полученных

смешением в водном растворе. При этом следует отметить, что в обоих случаях у металлокомпозитов, полученных методом смешения, по данным электронной микроскопии пористость выше.

Металлополимеры на основе ДАЦ имеют рыхлую объемную структуру. Морфология поверхности полимерного композита с ионами металлов в значительной степени изменяется по сравнению с исходным композитом: она представляет собой развитую пористую структуру, напоминающую губку со множеством каналов (рис. 54-57).



а)



б)

Рисунок 53 – СЭМ а) ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (полимеризация); б) ПАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (смешение).

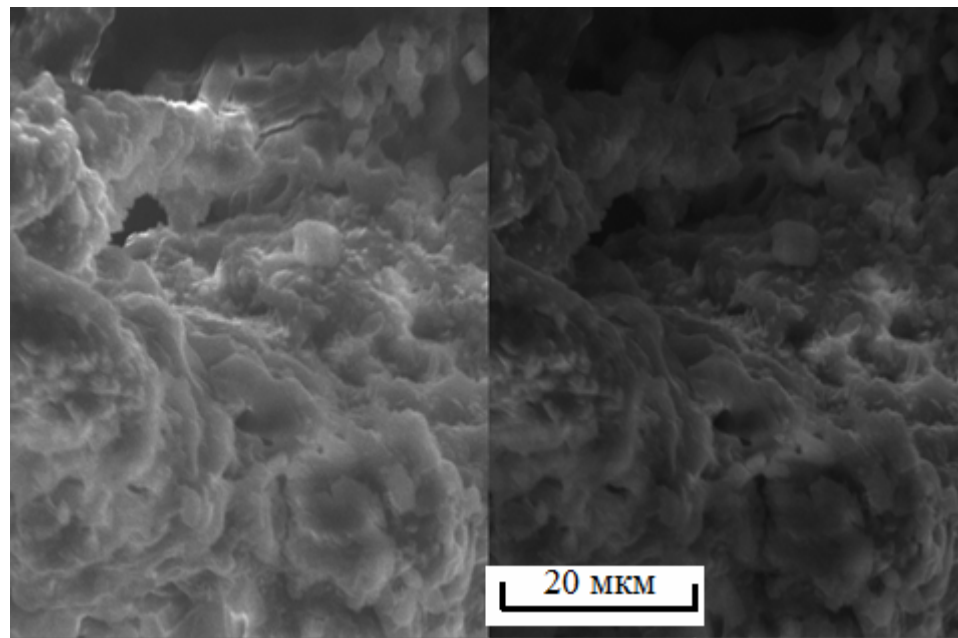


Рисунок 54 – Микрофотографии а) ПМАГ/ Mg^{2+} /ДАЦ (смешение).

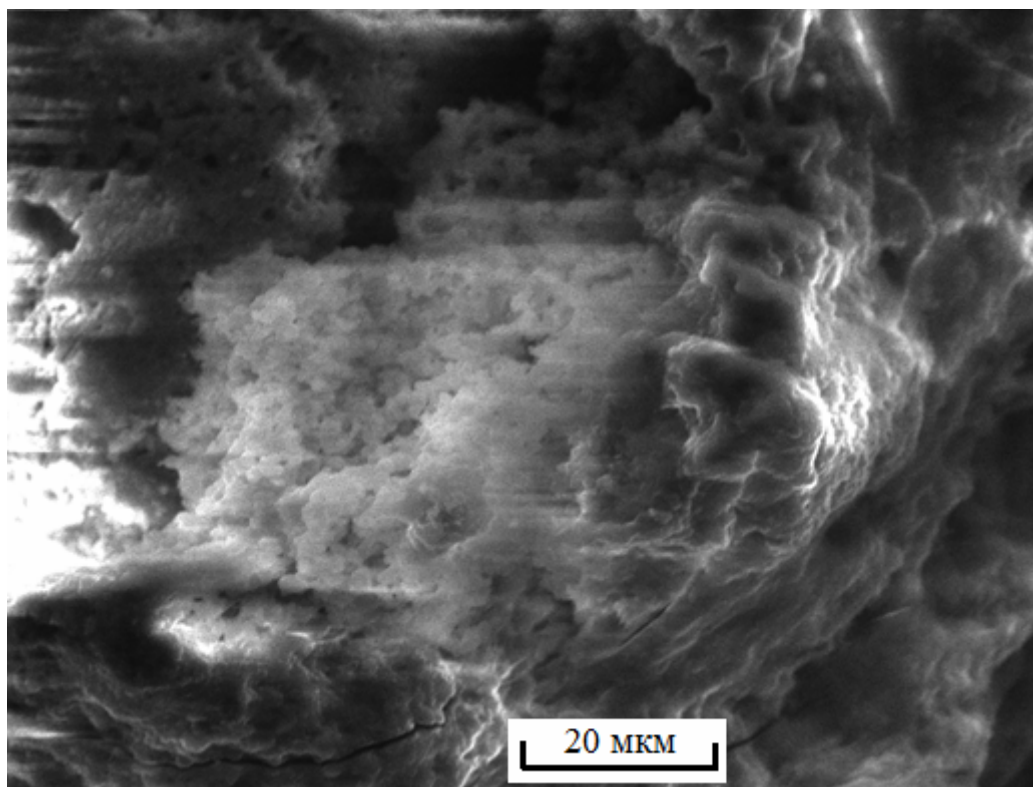


Рисунок 55 – Микрофотографии ПМАГ/ Fe^{2+} /ДАЦ (смешение).

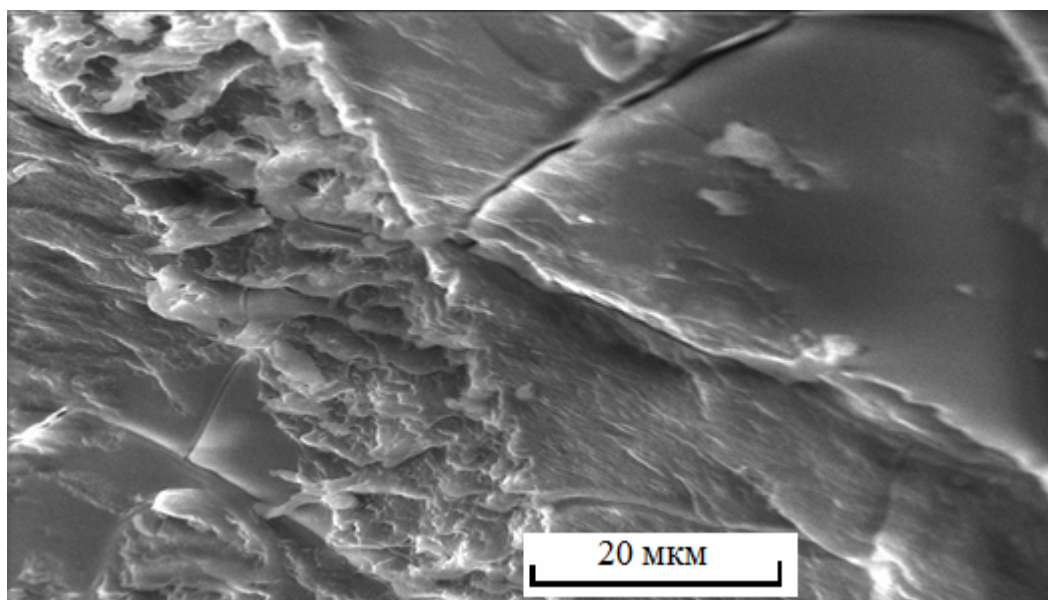


Рисунок 56 – Микрофотографии ПМАГ/ Mg^{2+} /ДАЦ (полимеризация).

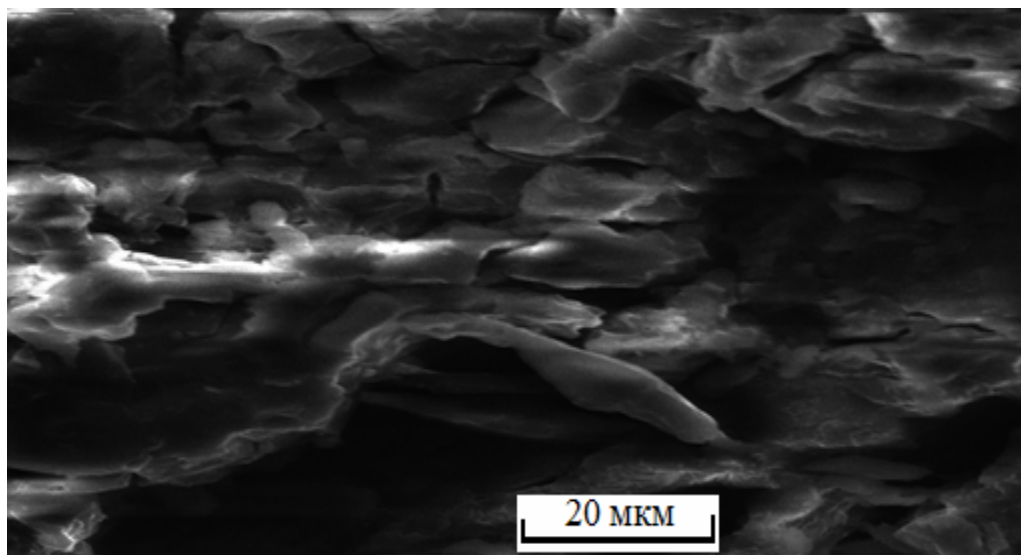


Рисунок 57 – Микрофотографии ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ (полимеризация).

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).

Измерения РФЭС проводились на электронном спектрометре системы «K-Alpha» в Центре коллективного пользования «Физика поверхности, наносистем и технологии наноструктур» Кабардино-Балкарского государственного университета.

С целью очистки поверхности исследуемого образца от загрязнений и минимизации эффекта уширения пиков, вызванных дифференциальной зарядкой поверхности, предварительно проводилось травление объектов исследования ионами аргона с энергией 500 эВ в течение 30 сек. Также для уменьшения зарядки

поверхности диэлектрических материалов в процессе электронной фотоэмиссии использовался поток низкоэнергичных электронов.

При анализе химических сдвигов фотоэлектронных оболочек и определении химических состояний атомов железа исследовались положения пиков дублета Fe2p и пика Fe3p. Химические сдвиги пика Fe2p_{3/2} незначительны, и по ним трудно судить о нахождении атомов элемента в том или ином состоянии. Это особенно затруднительно при незначительном содержании железа в исследуемом материале. Поэтому дополнительно проводился анализ пика Fe3p.

Для первого исследуемого образца ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ (полимеризация) предварительно был снят обзорный спектр для определения элементного химического состава. Результаты приведены на рис. 57 и табл. 7.

Анализ химического состояния железа в металлокомплексе первоначально проводился с помощью пика дублета Fe2p (рис. 58).

Таблица 7 - Элементный состав ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ (полимеризация)

<i>Элемент</i>	<i>Энергия связи, эВ</i>	<i>Относительное содержание, ат. %</i>
O1s	531.38	18.36
C1s	285.03	51.30
N1s	399.73	19.84
Fe2p	709.59	7.43
S2p	168.90	3.07

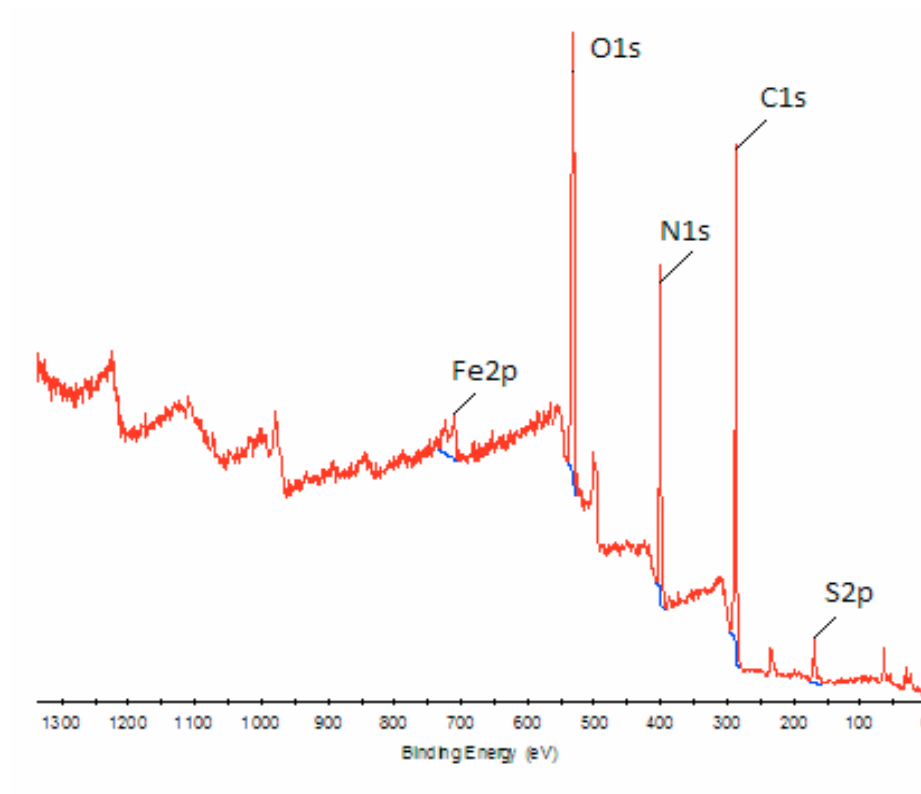


Рисунок 57 – Рентгеновский фотоэлектронный спектр ПМАГ/Fe²⁺ /ДАЦ (полимеризация).

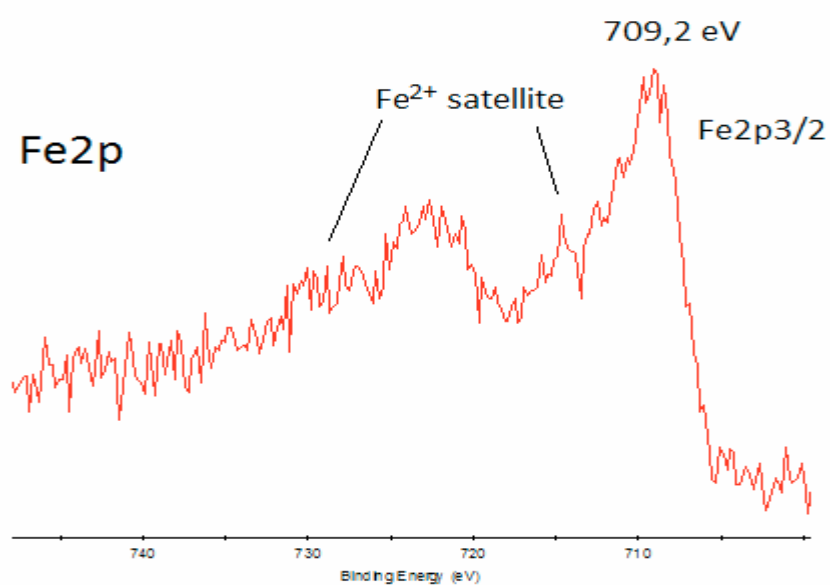


Рисунок 58 – Пик дублета Fe2p образца ПМАГ/Fe²⁺ /ДАЦ (полимеризация).

Положение максимума пика Fe2p_{3/2} на значении 709,2 эВ, а также наличие сателлитов плазменных потерь [180, 181], свойственных двухвалентному железу позволяет говорить о значительном содержании железа в состоянии Fe²⁺. Для анализа стехиометричности состава был рассмотрен пик Fe3p. Для этого проводилось разложение на составляющие методом подгонки функций распределения Гаусса и вычитания фоновой составляющей методом Ширли. Результаты приведены на рис.59 и табл. 8.

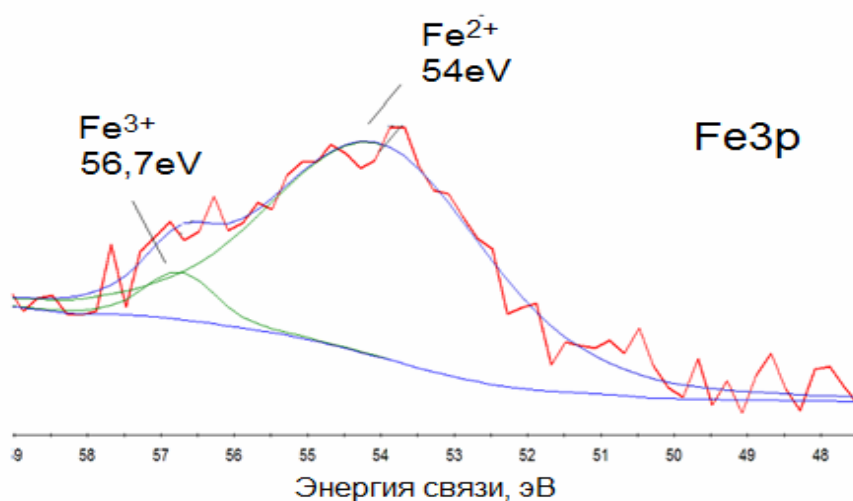


Рисунок 59 – Анализ пика Fe3p образца ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ (полимеризация).

Таблица 8 - Соотношение содержания двухвалентного и трехвалентного железа в образце ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ (полимеризация)

Элемент	Энергия связи, эВ	Относительное содержание, ат. %
Fe ²⁺	54.02	93.06
Fe ³⁺	56.74	6.94

Проведенный анализ позволил выявить значительное содержание двухвалентного железа в образце (более 90%), и присутствие незначительного количества трехвалентного железа в образце ПМАГ/Fe²⁺/ДАЦ синтезированного в процессе радикальной полимеризации.

При анализе состава и химических состояний атомов железа в образце ПМАГ/ Fe^{2+} , синтезированного в процессе радикальной полимеризации фотоэлектронные измерения пика дублета $\text{Fe}2p$ показали плохую выраженность пика плазмонных потерь пика $\text{Fe}2p_{3/2}$ на энергии 712 эВ (рис. 60). Анализ методом разложения на составляющие пика $\text{Fe}3p$ показал нахождение в образце более 63 % атомов железа в двухвалентном состоянии (табл.9).

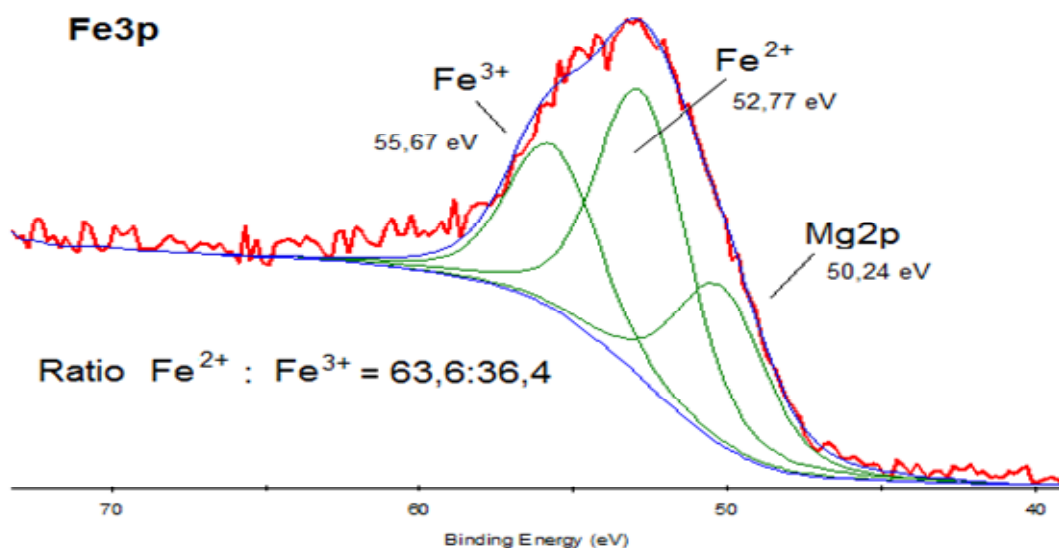


Рисунок 60 – Анализ пика $\text{Fe}3p$ образца ПМАГ/ Fe^{2+} (полимеризация).

Таблица 9 - Соотношение содержания двухвалентного и трехвалентного железа в образце ПМАГ/ Fe^{2+} (полимеризация)

Элемент	Энергия связи, эВ	Относительное содержание, ат. %
Fe^{2+}	52.77	63.6
Fe^{3+}	55.67	36.4

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

диальдегидцеллюлозы.

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

Термический анализ полимерных металлокомплексов методом дифференциальной сканирующей калориметрии показал, что внедрение в структуру исходных полигуанидинов и композитов на их основе ионов железа и магния приводит к изменению тепловых переходов, что свидетельствует об образовании новых координационных соединений.

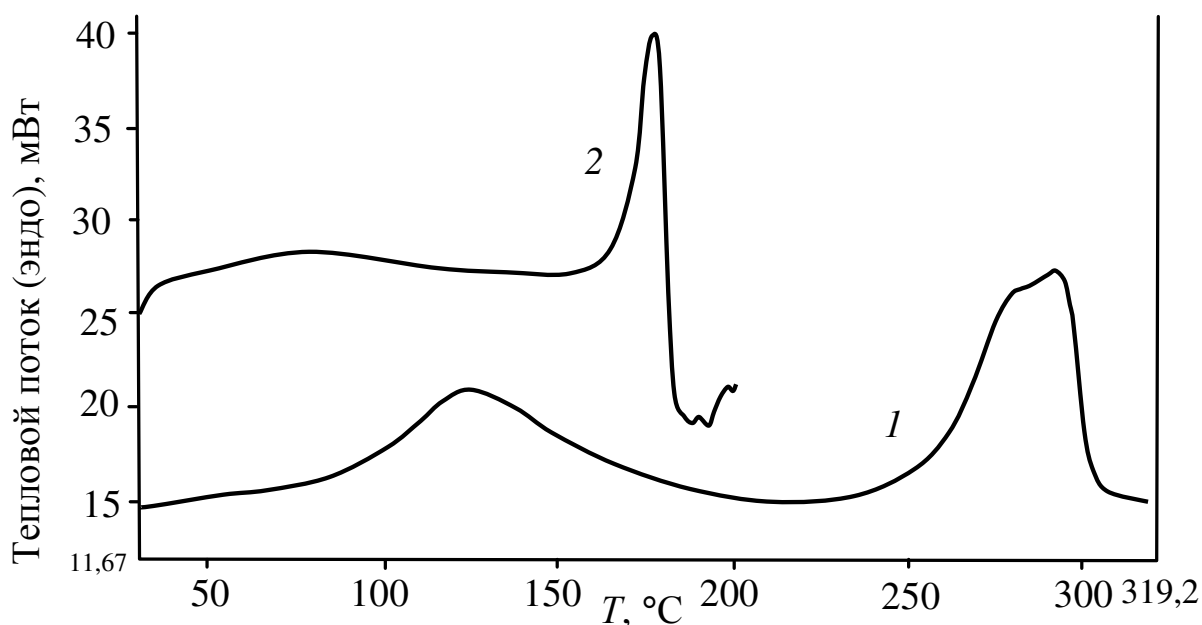


Рисунок 61 – Диаграммы ДСК: 1 – ПАГ, 2 – ПАГ-Fe²⁺.

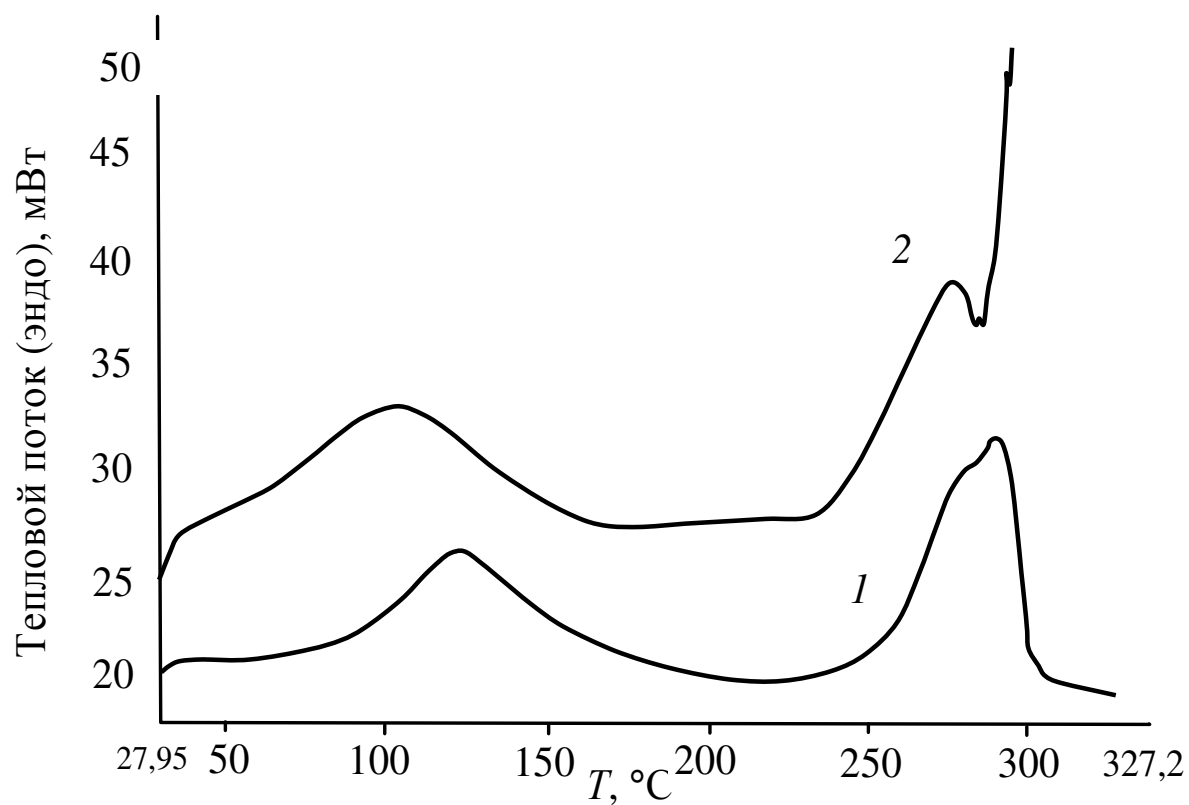


Рисунок 62 – Диаграммы ДСК: 1 – ПМАГ, 2 – ПМАГ-Fe²⁺.

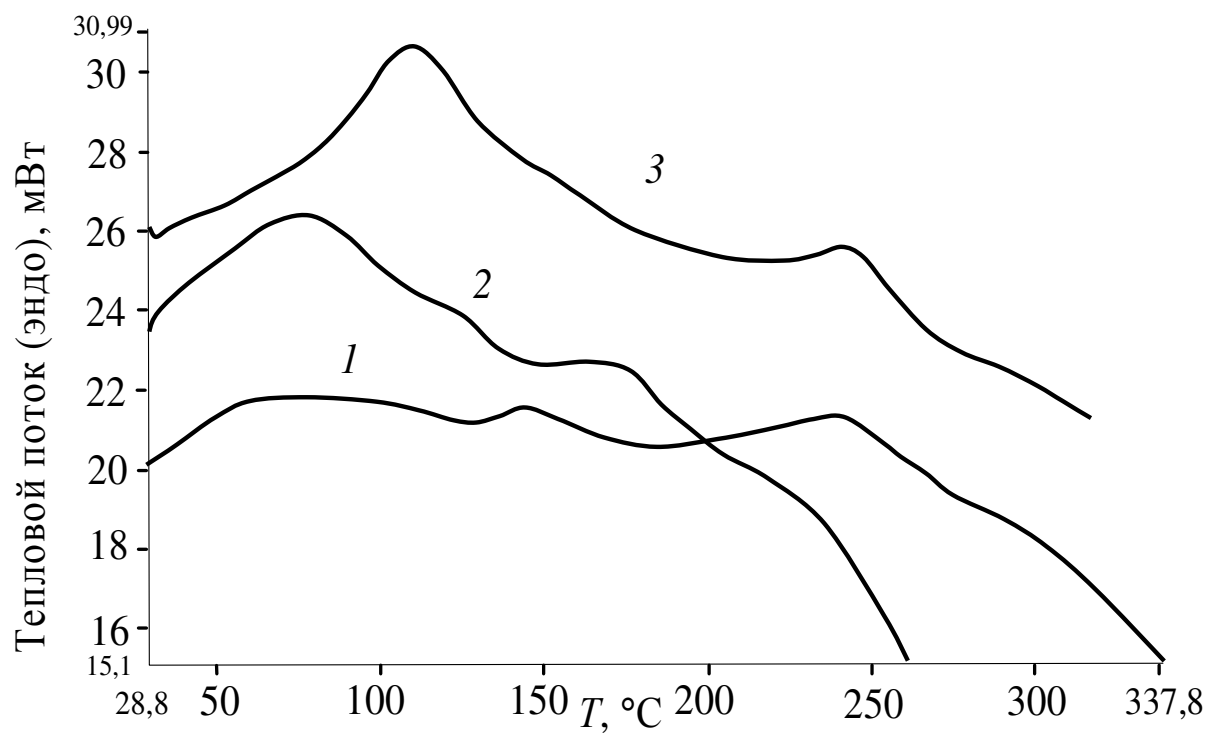


Рисунок 63 – Диаграммы ДСК: 1 – ПАГ/ДАЦ, 2 – ПАГ/ДАЦ-Fe²⁺;
3 – ПАГ/ДАЦ-Mg²⁺.

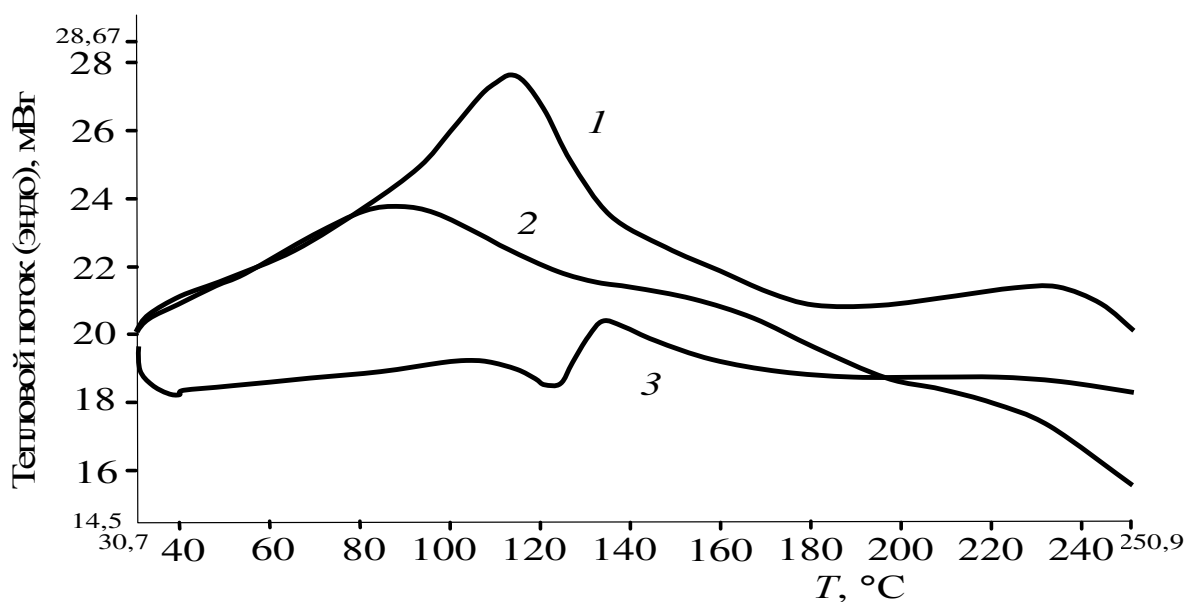


Рисунок 64 – Диаграммы ДСК: 1 – ПМАГ/ДАЦ, 2 – ПМАГ/ДАЦ-Fe²⁺; 3 – ПМАГ/ДАЦ-Mg²⁺.

Пики, соответствующие исходным макролигандам, сохраняются в комплексах, что свидетельствует о сохранении их вторичной структуры при взаимодействии с металлами (рис. 61-64).

Сравнение термограмм полученных полимерных металлокомплексов (рис. 65, 66) показывает, что их термолиз происходит в 3 стадии.

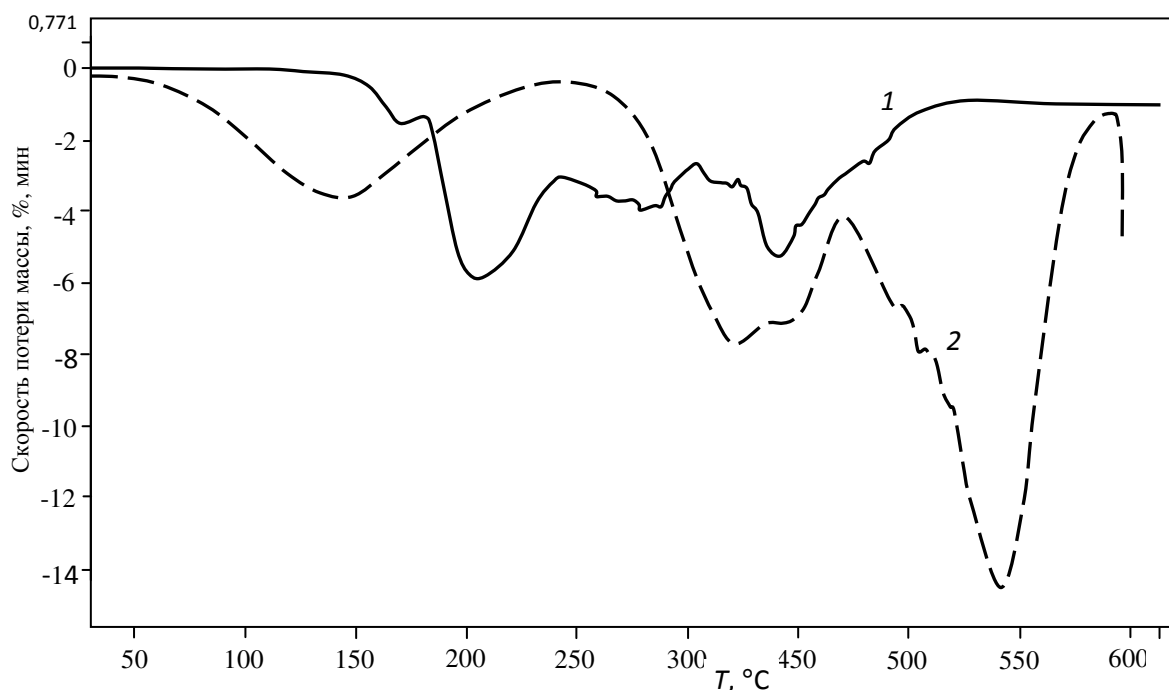


Рисунок 65 – Дериватограммы: 1 – ПАГ, 2 – ПАГ-Fe²⁺.

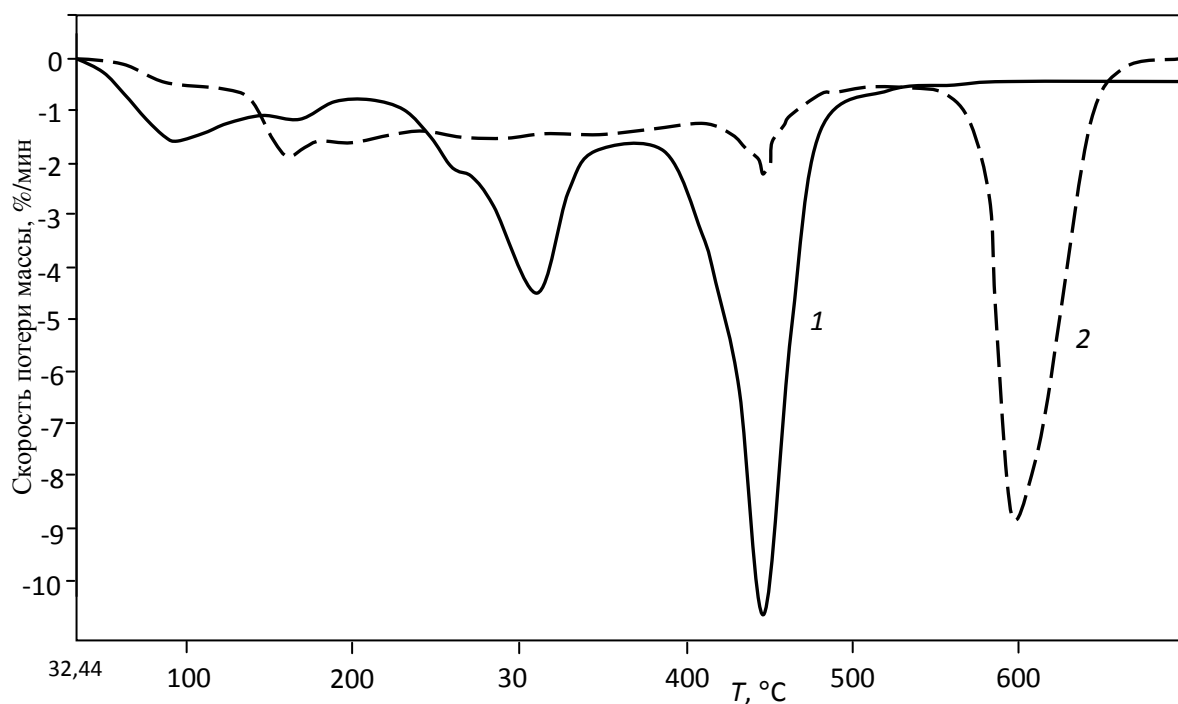


Рисунок 66 – Дереватограммы: 1 – ПАГ/ДАЦ, 2 – ПАГ/ДАЦ-Fe²⁺.

На первой стадии при температурах 100-150 °C имеются тепловые эффекты, которые соответствуют процессам дегидратации. Исключение составил лишь ПАГ. Из работы [182] известно, что полимерные акрилатные производные гуанидина содержат до 20% воды, включенной в структуру полимеров. В образцах синтезированных соединений такая характеристика термостабильности соединений, как потеря 10 % массы, требует корректировки термических данных для данных полимерных соединений ввиду того, что вода еще оставалась после сушки в течение суток в вакуумном шкафу над P₂O₅ при температуре ~40 °C.

Последующие экзотермические термоэффекты, наблюдаемые в области 300-350 °C, связаны вероятнее всего, с сопровождающимися межмолекулярной дегидратацией процессами перехода цвиттер-ионной связи в амидную –C(O)–NH–. Это подтверждается данными газовой хроматографии образцов полимерных металлокомплексов.

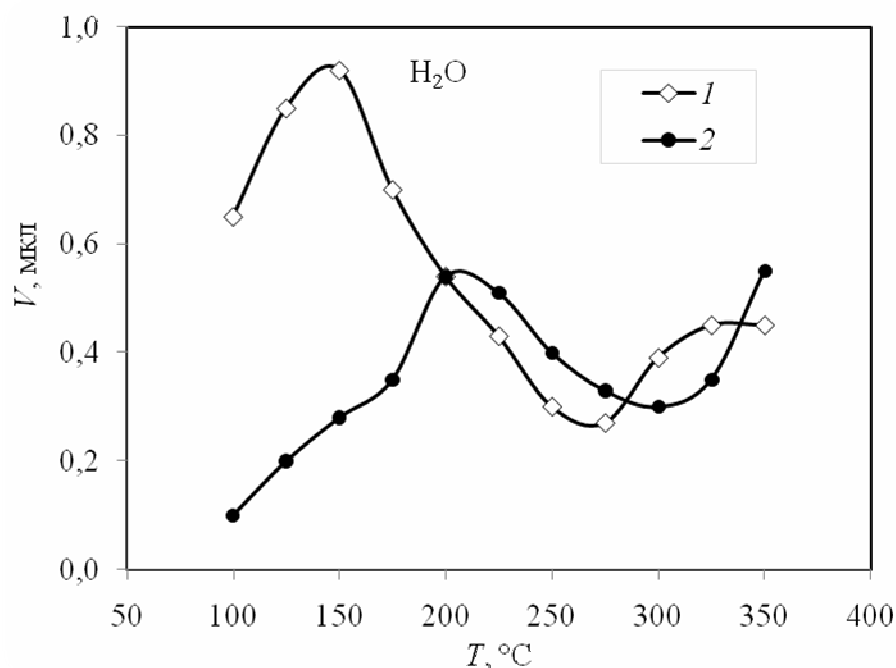


Рисунок 67 – Кинетические кривые выделения воды из образцов металлокомплексов. 1 - ПАГ-Fe²⁺; 2- ПАГ/ДАЦ-Fe²⁺.

Как видно из рис. 67, 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.

Следует заметить, что термостойкость полимерных металлокомплексов, содержащих полиметакрилат гуанидина, выше по сравнению с комплексами с полиакрилатом гуанидина. Это объясняется большей упорядоченностью структуры метакрилатных производных гуанидина за счет более сильного водородного связывания и гидрофобных взаимодействий.

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

Биодоступность, биоразлагаемость, нанометровый диапазон размеров, низкие концентрации веществ, транспортные свойства и т.д. – вот перечень свойств, которые составляют требования к разрабатываемым биологически активным полимерам и композитным материалам на их основе. Современный уровень развития биоиндустрии делает актуальной проблемой поиск новых материалов, удовлетворяющих этим требованиям, дающих возможность создания систем с комплексом управляемых свойств.

Синтезированные в рамках настоящей работы соединения по набору свойств могут быть перспективны для создания лекарственных препаратов нового поколения. Поэтому следующим этапом работы стало изучение их бактерицидной активности.

На первом, предварительном этапе, оценка бактерицидной активности синтезированных комплексов была выполнена совместно с сотрудниками бактериологической лаборатории Государственного санитарно-эпидемиологического надзора Кабардино-Балкарской республики (КБР). При исследовании антимикробной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным тест-штаммам было однозначно определено проявление разработанными полимерными металлокомплексами антимикробного эффекта в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов. Результаты представлены в табл. 10.

Таблица 10 - Бактерицидные свойства разработанных металлокомплексных полимеров и их композитов и исходных соединений

№ пп	Соединение	E. coli ^a	St. Aureus ^б
1	ПАГ	---	+++
2	ПМАГ	---	+++
4	ДАЦ	---	---

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

Примечание –а – Escherichia coli, кишечная палочка, представитель грамотрицательной бактерии и б – Staphylococcus Aureus 906, золотистый стафилококк, представитель грамположительной бактерии; (+++) – 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 10, во всех случаях введение ионов металлов в состав акриалтных полигуанидинов и их композитов на основе диальдегидцеллюлозы усиливает их антимикробную активность и расширяет спектр их действия в отношении изученных тест-штаммов.

Формирование в макромолекулярных клубках синтезированных соединений внутренней гидрофобной полости (ядра), дает возможность использовать такие структуры в качестве наноконтейнеров для транспорта биологически активных веществ (в том числе металлов) и лекарственных препаратов. Данные системы интересны и тем, что, варьируя природу, структуру, концентрацию компонентов, рН раствора и т.д., можно направленно менять их свойства, а именно целенаправленно управлять процессом дозирования лекарственного препарата в организме в различных средах.

Формирование в макромолекулярных клубках синтезированных соединений внутренней гидрофобной полости (ядра), дает возможность использовать такие структуры в качестве наноконтейнеров для транспорта биологически активных веществ (в том числе металлов) и лекарственных препаратов. Данные системы

интересны и тем, что, варьируя природу, структуру, концентрацию компонентов, pH раствора и т.д., можно направленно менять их свойства, а именно целенаправленно управлять процессом дозирования лекарственного препарата в организме в различных средах.

3.9 Исследование скорости высвобождения ионов металлов из синтезированных полимерных металлокомплексов

Полнота и скорость высвобождения ионов металлов из полимерного носителя является одной из ключевых характеристик, определяющая возможности практического применения полимерного комплекса в качестве лекарственного препарата. 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. 68).

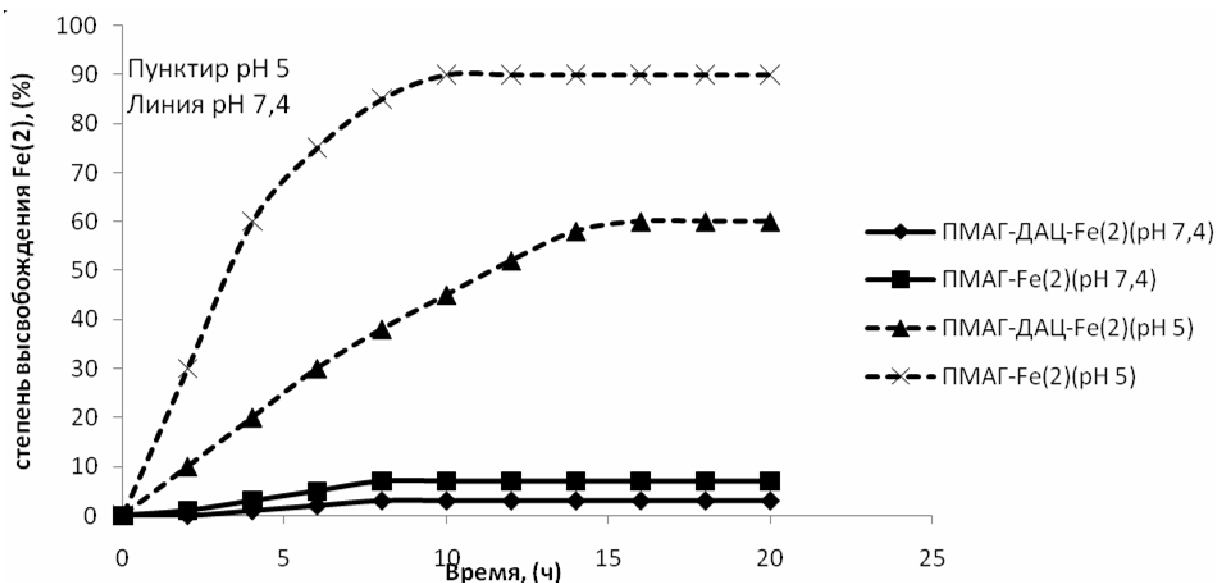


Рисунок 68 – Кинетические кривые pH–высвобождения Fe^{2+} в комплексах ПМАГ- Fe^{2+} и ПМАГ-ДАЦ- Fe^{2+} .

Из полученных кинетических кривых видно, что высвобождение железа происходит быстрее в случае комплексов ПМАГ-Ме по сравнению с композитами. Полнота высвобождения составила биогенного металла из полимерного носителя составила 75 %, что значительно выше, чем у известных

препаратов для лечения железодефицитной анемии биодоступность которых не превышает 40 %.

Это объясняется тем, что в случае полимерных композитных металлокомплексов ионы металлов находятся в более глубоких межфибриллярных слоях диальдегидцеллюлозы, что снижает скорость их высвобождения, в связи с чем, ДАЦ/ПМАГ/ Fe^{2+} высвобождают ионы железа медленнее, что перспективно для создания лекарственных препаратов пролонгированного действия с контролируемым высвобождением биологически активного вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных в диссертации комплексных исследований синтезированы полимерные металлокомплексные соединения акрилатных производных гуанидина и целлюлозных композитов на их основе с ионами железа (II) и магния, установлены закономерности и выявлены оптимальные условия образования водорастворимых полимерных комплексов. Детально изучены структура, термические и бактерицидные свойства полученных полимерных металлокомплексных соединений, показана их способность стабилизировать ионы металлов, образовывать структуры типа «ядро-оболочка», установлено, что химическое строение гуанидинсодержащих полимеров и состав композитов оказывают существенное влияние на размер частиц металлов в образующихся полимерных комплексах, биологическую активность и пролонгированность действия, биодоступность, химическое состояние атомов металлов, включенных в полимерное соединение. Несомненное практическое значение имеет и получение наночастиц Fe^{2+} , Mg^{2+} , стабилизированных в матрице полимерного композиционного материала на основе диальдегидцеллюлозы и акрилатных производных гуанидина. Биологическая активность и агрегативная устойчивость полученных полимерных металлокомплексных соединений и нанокомпозитов могут стать основой для разработки систем направленной доставки лекарственных средств. Важно, 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. Совокупность полученных результатов позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Впервые синтезированы полимерные металлокомплексные соединения акрилатных производных гуанидина и целлюлозных композитов на их основе с ионами железа (II) 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 аминной 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. Показано, что наиболее устойчивые металлокомплексные полимеры образуются при λ 500 – 510 нм, pH 6-7. Выявлено влияние концентрации ионов металлов на растворимость образующихся комплексов. Определена оптимальная концентрация металла для получения полимерных металлокомплексных соединений с хорошей растворимостью в водных растворах (1 %).
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 %.

Полученные результаты позволяют рассматривать синтезированные соединения как перспективные для создания новых высокоэффективных макромолекулярных лекарственных препаратов нового поколения.

Литература

1. Светлов, Д.А. Биоцидные препараты на основе производных полигексаметиленгуанидина // Жизнь и безопасность. – 2005. – № 3-4. – С. 46-48.
2. Zhang, Y. Synthesis and antimicrobial activity of polymeric guanidine and biguanidine salts / Y.Zhang, J.Jiang, Y.Chen // Polymer. – 1999. – V. 40. – P. 6189-6198.
3. Пат № DE494918 С, ФРГ // Herbert Schotte. A process for the preparation of guanidines. 2004.
4. Пат. № 2325586, США // Bolton, E.K. Polymeric guanidines and process for preparing the same. 1943.
5. Гембицкий, П.А. Осинтезеполи (алкиленгуанидинов) иполи (алкиленбигуанидинов) / П.А.Гембицкий, Я.И.Корявов, Н.М. Ерусалимский, В.Е.Лиманов, Д.С.Жук // Журнал прикладной химии. – 1975. – Т. 48. – № 8. – С. 1833-1836.
6. Гембицкий, П.А. Синтез метацида / П.А. Гембицкий, Л.Ф. Бокша, Г.Ф.Болденков, С.И.Мурмыло, Д.С.Жук // Химическая промышленность. – 1984. – № 2. – С. 82-84.
7. А.с. СССР. № 1616898. Сафонов Г.А. Способ получения дезинфицирующего средства / Сафонов Г.А., Гембицкий П.А., Кузнецов О.Ю., Ключев В.Г., Калинина Т.А., Родионов А.В. 1990.
8. Базарон, Л.У. Молекулярно-массовые характеристики ПГМГ ХЛ / Л.У.Базарон, С.А.Стельмах // Журнал Прикладной Химии. – 2008. – Т. 81. – № 11. – С. 1906-1910.
9. Гембицкий, П.А. Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин / П.А.Гембицкий, И.И.Воинцева // Запорожье: Полиграф. – 1998. – С.42-43.
10. А.с. № 1969247463, СССР // Бактерицидное средство Жук, Д.С. / Жук Д.С., Гембицкий П.А., Скворцова Е.К., Лиманов В.Е., Нехорошева А.Г., Волкова А.П. 1969.
11. Скворцова, К.Е. Бактерицидные свойства производных гуанидина /

- К.Е.Скворцова, А.Г.Нехорошева, П.А.Гембицкий // Всб. ВНИИДис. Проблемы дезинфекции и стерилизации. М.: ВНИИДиС. – 1975. – Вып. 24. – С. 58-60.
12. А.с. № 247463, СССР // Способ получения бактерицидного средства. Гембицкий П.А. 1968.
 13. Пат. № 2214281, РФ // Препарат для борьбы с внутрибольничной инфекцией, обработки медицинских инструментов и средств личной гигиены. 2003.
 14. Feiertag, P. Structural characterization of biocidal oligoguanidines / P.Feiertag, M.Albert, E-M.Ecker-Eckhofen, G.Hayn, H.Honig, H.WOberwalder, R.Saf, A.Schmidt, O.Schmidt, D.Topchiev // Macromol Rapid Commun. – 2003. – V. 24. – P. 567-570.
 15. Albert, M. Structure – activity relationships of oligoguanidines – influence of counterion, diamine, and average molecular weight on biocidal activities / M.Albert, P.Feiertag, G.Hayn, R.Saf, H.Honig // Biomacromolecules. – 2003 – V. 4. – P. 1811-1817.
 16. Пат. № 011127, РФ / Полимерные производные гуанидина как цитостатические лекарственные средства / Шмид О. 2008.
 17. Franklin, T.J. Biochemistry of Antimicrobial Action / T.J.Franklin, G.A.Snow // London: Chapman and Hall. – 1981. – V. 3. – P. 115.
 18. Пат. GB. № 2182245 / Композиция для лечения мастита у коров / Evans Vadodine Int / Brit. 2008.
 19. Пат. США № 4891,423 / Polymeric biguanides / Richard F. Stockel. 1990.
 20. Liying, Q. Modified guanidine polymers: Synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM / Q.Liying, G.Yong, H.Beihai, X.Huining // Polymer. – 2008. – V. 49. Issue 10, 13 – P. 2471-2475.
 21. Пат. № 2317950, РФ / Дезинфицирующее средство / Гембицкий, П.А., Ефимов, К.М., Мартыненко С.В., Юрьевич В.П. 2006.
 22. Пат. № 1750979, США / Способы реставрации красочного слоя произведений монументальной живописи на штукатурке/ С.Г. Каспаров, С.В. Тамаева, П.А. Гембицкий, Ю.П. Петушкова. 1992.
 23. Curd, F.H.S. Synthetic antimalarials. Part X. Some aryl-diguanide derivatives /

F.H.S.Curd, F.L.Rose // J. Chem. Soc. – 1946. – V. 149. – P. 729-737.

24. Ray, P. Complex compounds of biguanides and guanylureas with metallic elements / P.Ray // Chem Rev. – 1961. – V. 61. – P. 313-359.
25. Пат № 3468898, США / Bridged bis-biguanides and bis-guanidines. 1969.
26. Coburn, R.A. In vitro antiplaque properties of a series of alkyl bis-biguanides. / R.A.Coburn // J Med Chem. – 1978. – V. 21. – P. 828-829.
27. Ishada, N. Virus inhibitory activity of biguanides and related compounds. / N.Ishada // Annal softhe New York Academy of Sciences. – 1965. – V. 130. – P. 460-468.
28. James, J.W. The synthesis of some heterocyclic derivatives of biguanide with antibacterial activity / J.W.James, J.A.Baker, L.F.Wiggins // J Med Chem. – 1968. – V. 11. – P. 942-945.
29. Ikeda, T. New polymeric biocides synthesis and antibacterialactivities of polycations with pendant biguanide groups / T.Ikeda, H.Yamaguchi, S.Tazuke // Antimicrob Agents Chemother. – 1984. – V. 26. – P. 139-144.
30. Пат. № 952704, США / Bis-pyrrolidonylalkylenebiguanides. 1990.
31. Bromberg, L. Poly(N-vinylguanidine): Characterization, and Catalytic and Bactericidal Properties / L.Bromberg, T.A.Hatton // Polymer. – 2007. – V. 48. – P. 7490-7498.
32. Yu, J.-H. Guanidinylated, Poly(allyl amine) as a Gene Carrier / J.-H.Yu, J.Huang, H.-L.Jiang, J.-S.Quan, M. -H.Cho, C.-S.Cho // Journal of Applied Polymer Science. – 2009. – V. 112. – P. 926-933.
33. Ufuk, Y. Synthesis and characterization of poly(allylguanidine. hcl) and investigation of its antimicrobial property: магистерская диссертация: / Ufuk Yildiz // – Хасеттепе: 2013. – С. 92-94.
34. Сивов, Н.А. Метакрилатиакрилатгуанидины: синтезисвойства / Н.А.Сивов, А.И.Мартыненко, Е.Ю.Кабанова, Н.И.Попова, А.М.Эсмурзиев // Нефтехимия. – 2004. – № 1. – С. 47-51.
35. Хаширова, С.Ю. Изучение сополимеризации диалилдиметиаммоний хлорида и диаллилгуанидинацетата на глубоких степенях конверсии для создания новых биоцидных материалов / С.Ю.Хаширова, Ю.А.Малкандуев,

- А.И.Сарбашева, М.Х.Байдаева, Н.А.Сивов // Известия ВУЗов Северо-Кавказский регион. Сер. Естественные науки. – 2012. – № 1. – С. 62-64.
36. Sivov, N.A. Co-polymerization of diallyldimethylammonium chloride and diallylguanidine acetates on high conversion for creation of new biocide materials (Book Chapter) / N.A.Sivov, Y.A.Malkanduev, A.I.Sarbasheva, M.H.Baidaeva, S.Y.Khashirova // Modern Tendencies in Organic and Bioorganic Chemistry: Today and Tomorrow. – 2008. – P. 341-344.
37. Пат. № 2466125, РФ // Способ получения цвиттер-ионных акрилат- и метакрилатаминогуанидинов Хаширова С.Ю., Мусаев Ю. И., Мусаева Э.Б., Лигидов М.Х., Киржинова И.Х. 2012.
38. Меняшев, М.Р. Метакрилатгуанидин и метакрилоилгуанидин гидрохлорид: синтез и полимеризация / М.Р.Меняшев, А.И.Мартыненко, Н.И.Попова, Н.А.Клещева, Н.А.Сивов // Высокомолекулярные соединения Б. – 2016. – Т. 58. – № 5. – С. 394-396.
39. Zaikov, G.E. Synthesis and potential radical copolymerization of new monomers based on diallylguanidine / G.E.Zaikov, Yu.A.Malkanduev, S.Yu.Khashirova, J.I.Sivova, N.A.Sivov // Journal of Applied Polymer Science. – 2004. – 91 (1). – P. 439-444.
40. Хаширова, С.Ю. Синтез новых мономеров метакроилгуанидина и его гидрохлорида и их способность к радикальной полимеризации / С.Ю.Хаширова, А.А.Жанситов, А.Н.Сивов, А.И.Мартыненко, Н.И.Попова // Химия и химическая технология. – 2012. – Т. 55. – № 9. – С. 46-51.
41. Хаширова, С.Ю. Исследование особенностей строения и поведения в различных растворителях метакрилоилгуанидина и его гидрохлорида методом спектроскопии ЯМР / С.Ю.Хаширова, А.А.Жанситов, М.П.Филатова., А.Н.Сивов, А.И.Мартыненко, Н.И.Попова., Н.А.Сивов // Известия ВУЗов Северо-кавказский регион. Сер. Естественные науки. – 2012. – № 2. – С. 50-52.
42. Хаширова, С.Ю. Изучение сополимеризации диаллилдиметиламмонийхлорида и диаллилгуанидинацетата на глубоких степенях конверсии для создания новых биоцидных материалов / С.Ю.Хаширова, Ю.А.Малкандуев,

- А.И.Сарбашева, М.Х.Байдаева, Н.А.Сивов // Известия вузов Северо-Кавказский регион. Сер. Естественные науки. – 2012. – № 1. – С. 62-64.
43. Хаширова, С.Ю. Синтез и определение состава и строения сополимеров акриламида с метакрилатгуанидином методом ЯМР ^1H спектроскопии / С.Ю.Хаширова, З.А.Тлупова, Н.А.Сивов // Материалы V Международной конференции по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов (ядерный магнитный резонанс, хроматография / масс-спектрометрия, ИК-Фурье спектроскопия и их комбинации) для изучения окружающей среды. Ростов-на-Дону. – 2009. – С. 86.
 44. Khashirova, S.Y. Biocide and toxic properties of polymers on the base of vinyl and diallyl monomers. Бицидные и токсичные свойства полимеров на основе виниловых и диаллиловых мономеров / S.Y.Khashirova, N.A.Sivov, A.I.Martinenko, N.I.Popova, E.Yu.Kabanova // European Polymer Congress, Moscow, Russia. – 2005. – P. 165-168.
 45. Хаширова, С.Ю. Сканирующая зондовая микроскопия как способ исследования механизма влияния биоцидного полимера на морфологию бактериальной клетки / С.Ю.Хаширова, Э.М.Мешев, Т.Б.Гуппоев, С.С.Пекарь // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Сер. Естественные науки. – 2008. – № 2. – С. 126-128.
 46. Colin, V. Dendritic Guanidines as Efficient Analogues of Cell Penetrating Peptides / V.Colin, R.Elizabeth // Gillies Pharmaceuticals. – 2010. – V. 3. – P. 636-666.
 47. Wender, P.A. The Design of Guanidiniumrich. Transporters and Their Internalization Mechanisms / P.A.Wender, W.C.Galliher, E.A.Goun, L.R. ones, T.H.Pillow // Drug Delivery Rev. – 2008. – V. 60. – P. 452-472.
 48. Rothbard, J.B. Arginine-Rich Molecular Transporters for Drug Delivery: Role of Backbone Spacing in Cellular Uptake / J.B.Rothbard, E.Kreider, C.L.Van Deusen, L.Wright, B.L.Wylie, P.A.Wender // J. Med. Chem. – 2002. – V. 45. – P. 3612-3618.
 49. Wender, P.A. Oligocarbamate Molecular Transporters: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a New Class of Transporters for Drug Delivery /

- P.A.Wender, J.B.Rothbard, T.C.Jessop, E.L.Kreider, B.L.Wylie // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – P. 13382-13383.
50. Potocky, T.B. Effects of Conformational Stability and Geometry of Guanidinium Display on Cell Entry by Beta-Peptides / T.B.Potocky, A.KMenon, S.H.Gellman // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – P. 3686-3687.
 51. Rueping, M. Cellular Uptake Studies with Beta-Peptides / M.Rueping, Y.Mahajan, M.Sauer, D.Seebach // Chem. Bio. Chem. – 2002. – V. 3. – P. 257-259.
 52. Li, J. Research development on hydrophobic modification of cellulose nanofibrils [Электронный ресурс] / J.Li, QH.Xu, LQ // Jin. Adv Mater Res. – 2013; – P. 785-786: 440-3. – Режим доступа: [http:// www.scientific.net / AMR.785-786.440](http://www.scientific.net/AMR.785-786.440).
 53. Robles, N.B. Tailoring cellulose nanofibrils for advanced materials. / N.B.Robles KTH Royal Institute of Technology. – 2014. – P. 82.
 54. Klemm, D Comprehensive Cellulose Chemistry / D.Klemm, B.Philipp, T.Heinze, U.Heinze, W.Wagenknecht // Fundamentals and Analytical Methods. Wiley-VCH. Weinheim. – 1998. – V. 1. – P. 586.
 55. Hermanutz, F. New developments in the manufacture of cellulose fibers with ionic liquids / F.Hermanutz, F.Meister, E.Uerdingen // Chemical Fibres Int. – 2006. – № 6. – P. 342-344.
 56. Krässig, H. Cellulose Polymer Monographs / H.Krässig // Gordon and Breach Science Publishers. Amsterdam. – 1996. – V 11. – P. 6-42.
 57. Marchessault, R.H. Infrared Spectra of Crystalline Polysacharides. III. Mercerised Cellulose / R.H.Marchessault, C.Y.Liang // J. Polymer Sci. – 1960. –V. 43. – P. 71-84.
 58. Blackwell, J. Cellulose / J.Blackwell, F.Kolpak, K.Gardner // Chemistry and Technology. Ed. Arthur, J. ACS-Symp. Series. mer. Chem. Soc., Washington. – 1977. – № 48. – P. 42.
 59. Gao, J. Cellulose science. / J.Gao, L.G.Tang // Beijing: Science Press. – 1996. – № 3. – P. 65.
 60. Zhan, H.Y. Fiber chemistry and physics. / H.Y.Zhan // Beijing: Science Press. –

2005. – 267 p.

61. Ивахнов, А.Д. Влияние параметров сверхкритического диоксида углерода на процесс ацетилирования целлюлозы и свойства получаемых ацетатов / А.Д.Ивахнов, Т.Э.Скребец, К.Г.Боголицын // Сверхкрит. флюиды: теория и практика. – 2012. – Т. 7. – № 4. – С. 82-87.
62. Готлиб, Е.М. Влияние способа получения диацетата целлюлозы на проявление эффекта модификации / Е.М.Готлиб, А.В.Робинова, М.Р.Гараева, Р.Н.Халлилулин // Вестник Казанского технологического университета. – 2009. – № 5. – С. 366-371.
63. Корчагина, А.А. Синтез производных гидротропной целлюлозы / А.А.Корчагина, М.Н.Денисова, В.В.Будаева, В.Н.Золотухин // Химия в интересах устойчивого развития. – 2014. – Т. 22. – № 5. – С. 461-468.
64. Валуев, Л.И. Гидрогелевые офтальмологические имплантаты / Л.И.Валуев, Д.В.Давыдов, Г.А.Сытов, И.Л.Валуев // Высокомолекулярные соединения Б. – 2014. – Т. 56. – № 6. – С. 656-660.
65. Суворова, А.И. Получение и свойства кремний и титансодержащих гибридных нанокomпозиционных пленок этилцеллюлозы / А.И.Суворова, А.Р.Шарафеева, А.Л.Суворов, И.С.Тюкова, Б.И.Лирова // Высокомолекулярные соединения Б. – 2013. – Т. 55. – № 7. – С. 787-796.
66. Юнусов, Х.Э. Структура и свойства биоразлагаемых пленок карбоксиметилцеллюлозы, содержащих наночастицы серебра / Х.Э.Юнусов, А.А.Сарымсаков, С.Ш.Рашидова // Высокомолекулярные соединения Б. – 2014. – Т. 56. – № 3. – С. 276-281.
67. Ohno, S. Aggregation behavior in water of amphiphilic diblockcopoly-mers bearing biocompatible phosphorylcholine and cholesteryl groups / S.Ohno, S.Hasegawa, H.Liu, K.Ishihara, S.Yusa // Polymer J. – 2014. – V. 47. – № 1. – P. 71-76.
68. Zhu, F. Organic/inorganic fusion materials: cyclodextrin-based polymer CaCO₃ hybrids incorporating dye molecules through host-guest interactions / F.Zhu, T.Nishimura, T.Kato // Polymer J. – 2014. – V. 47. – № 2. – P. 122–127.
69. Коньшин, В.В. Исследование молекулярной подвижности сложных эфиров

целлюлозы методом диэлектрических потерь / В.В.Коньшин, А.А.Беушев, Н.А.Чемерис, М.М.Чемерис, Е. М.Скуридина, А.А.Коваленко // Пласт. массы. – 2008. – № 4. – С. 37-39.

70. Капуцкий, Ф.Н. Изучение иммобилизации цисплатинакарбоксил-содержащими целлюлозами / Ф.Н.Капуцкий, Т.Л.Юркштович, П.М.Бычковский, С.А.Беляев, Д.А.Адамчик, С.О.Соломевич // Вестн. Белорусск. гос. ун-та. Сер. 2. Химия. Биология. География. – 2010. – № 1. – С. 3–6.
71. Адамчик, Д. А. Сравнительная оценка противоопухолевой активности цисплатина, иммобилизованного на модифицированных хлопковой и бактериальной целлюлозах / Д.А.Адамчик, П.М.Бычковский, Т.Л.Юркштович, Е.Н.Александрова // Онколог. журн. – 2012. – Т. 6. – № 3(23). – С. 30-33.
72. Коробко, А. П. Взаимодействие низкотемпературной окислительной плазмы с модифицированной целлюлозой / А.П.Коробко, С.В.Крашенинников, И.В.Левакова, С.Н.Дрозд // Журн. физ. химии. – 2010. – Т. 84. – № 2. – С. 332-339.
73. Красильникова, О.К. Адсорбционная очистка воды от катионов никеля окисленными целлюлозами / О.К.Красильникова, Т.Ю.Гранкина, О.В.Соловцова // Энергосбережение и водоподготовка. – 2013. – № 5(85). – С. 21-24.
74. Островская, В. М. Комплексы меди(І) с 1-(2-карбоксифенил)-5-гетерилгидразидинил-6-целлюлозами как обратимые окислительно-восстановительные индикаторы / В.М. Островская, В.В. Минин, Г.А. Зверева, А.В.Цыганков, Н.Н.Ефимов, Д.А.Маньшев // Координац. химия. – 2012. – Т. 38. – № 11. – С. 773-778.
75. Ryotaro, Ch. Addition effects of imidazolium salts on mesophase structure and optical properties of concentrated hydroxypropyl cellulose aqueous solutions / Ch.Ryotaro, I.Mitsuhiro, N.Yoshiyuki // Polymer J. – 2010. – V. 42. – №. 3. – P. 232-241.
76. Shunsuke, Ya. Synthesis and characterization of cellulose-b-polystyrene /

- Ya.Shunsuke, K.Natsuki, F.Kiyoharu // *Polymer J.* – 2010. – V. 42. – №. 4. – P. 342-348.
77. Takeharu, H. Molecular-recognition-directed formation of supramolecular polymers / H.Takeharu // *Polymer J.* – 2013. – V. 45. – № 4. – P. 363-383.
 78. Kensuke, O. Development of functional polyplex micelles for systemic gene therapy / O.Kensuke // *Polymer J.* – 2014. – V. 46 – № 8. – P. 469-475.
 79. Toshimi, Sh. Self-organized nanotube materials and their application in bioengineering / Sh.Toshimi, M.Hiroyuki, K.Masaki, A.Masaru, K.Naohiro, D.Wuxiao, M.Mitsutoshi // *Polymer J.* – 2014. – V. 46. – № 12. – P. 831-858.
 80. Fukuhara, G. Polymer-based supramolecular sensing and application to chiral photochemistry / G.Fukuhara // *Polymer J.* – 2015. – V. 47. – № 10. – P. 649-655.
 81. Littunen, K. Free radical graft copolymerization of nanofibrillated cellulose with acrylic monomers / K.Littunen, U.Hippi, L.-S.Johansson, M.Osterberg, T.Tammelin, J.Laine, J.Seppala // *Carbohydr. Polymer.* – 2011. – V. 84, – № 3. – P. 1039-1047.
 82. Carlmark, A. Grafting of cellulose by ring-opening polymerisation –A review / A.Carlmark, E.Larsson, E.Malmstrom // *Europ. Polymer J.* – 2012. – V. 48. – № 10. – P. 1646-1652.
 83. Tizzoti, M. Modification of Polysaccharides Through Controlled / Living Radical Polymerization Grafting–Towards the Generation of High Performance Hybrids / M.Tizzoti, A.Charlot, E.Fleury, M.Stenzel, J.Bernard // *Macromol. Rapid Commun.* – 2010. – V. 31. – № 20. – P. 1751-1756.
 84. Et-Khouly, A. S. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of modified cellulose-graft-polyacrylonitrile with some aromatic aldehyde derivatives / A. S.Et-Khouly, E.Kenawy, A.A.Safaan, Y.Akahashi, Y.A.Hafiz, K.Sonomoto, T.Zendo // *Carbohydr. Polymer.* – 2011. – V. 83. – № 2. – P. 346-353.
 85. Ma, L. Smart assembly behaviors of hydroxypropylcellulose-graft-poly(4-vinyl pyridine) copolymers in aqueous solution by thermo and pH stimuli / L.Ma, H.Kang, R.Liu, Y.Huang // *Langmuir.* – 2010. – V. 26. – № 23. – P. 18519-18524.
 86. Wang, D. Synthesis, self-assembly and drug release behaviors of pH-responsive

- copolymers eethyl cellulose-graft-PDEAEMA through ATRP / D.Wang, J.Tan, H.Kang, L.Ma, X.Jin, R.Liu, Y.Huang // Carbohydr. Polymer. – 2011. – V. 84. – № 1. – P. 195-202.
87. Ma, L. Crystallization and preliminary crystallographic analysis of earthworm fibrinolytic enzyme component B from *Eisenia fetida* / L.Ma, R.Liu, J.Tan, D.Wang, X.Jin, H.Kang, M.Wu, Y.Huang // Langmuir. – 2010. – V. 26. – № 11. – P. 8697-8704.
 88. Душкин, А. В. Твердофазное механохимическое введение спиновой метки в целлюлозу / А.В.Душкин, И.Б.Троицкая, В.В.Болдырев, И.А.Григорьев // Изв. РАН. Сер. хим. – 2005. – № 5. – С. 1127-1130.
 89. Qu, J. Synthesis and charge/discharge properties of cellulose derivatives carrying free radicals / J.Qu, F.Z.Khan, M.Satoh, J.Wada, H.Hayashi, K.Mizoguchi, T.Masuda // Polymer. – 2008. – V. 49. – № 6. – P. 1490-1496.
 90. Khan, F.Z. Synthesis and charge/discharge properties of cellulose derivatives carrying free radicals / F.Z.Khan, M.Shitsuki, F.Sanda, Y.Nishio, T.Masuda // J. Polym. Sci. – 2008. – № 46. – P. 2326.
 91. Sirvio, J. Carbohydrate Polymers/ J.Sirvio, A.Honka, H.Liimatainen, B.Niinimaki, O.Hormi // Carbohydr. Polym. – 2011. – № 86. – P. 266.
 92. Zheng, G.Z. Inter- and intra-molecular ionic interactions of polyampholyte: carboxymethyl-2-diethylaminoethylcellulose / G.Z.Zheng, G.Meshitsuka, A.Ishizu // Polym. J. Sci. B. – 1995. – № 33. – P. 2211.
 93. Danilevicius, A. Phenoxyhydroxypropylhydroxyethylcellulose - New amphiphilic cellulose derivative / A.Danilevicius, J.Dobilienė, Ch.Wutz, J.Liesienė // Cellulose. – 2007. – № 14. – P. 321.
 94. Rodriguez, R. Cationic cellulose hydrogels: kinetics of the cross-linking process and characterization as pH-/ion-sensitive drug delivery systems /R. Rodríguez, C.Alvarez-Lorenzo, A.Concheiro // J. Control. Release. – 2003. – № 86. – P. 253.
 95. Pillai, O. Polymers in drug delivery / O. Pillai, R.Panchagnula // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2001. – № 5. –P. 447.
 96. Liesienė, J.Application of water-soluble diethylaminoethylcellulose in oral drug

- delivery systems / J.Liesiene, J.Matulioniene // *React. Funct.Polym.* – 2004. – № 59. – P. 185.
97. Garnett, M. C.Gene-delivery systems using cationic polymers. / M.C.Garnett, // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* – 1999. – № 16. – P. 147.
 98. Fayazpour, F. Physicochemical and transfection properties of cationic Hydroxyethylcellulose/DNA nanoparticles / F.Fayazpour, B.Lucas, C.Alvarez-Lorenzo, N. N.Sanders, J.Demeester, S.C.De.Smedt // *Biomacromolecules.* – 2006. – № 7. – P. 2856.
 99. Finch, C. A. Industrial Water Soluble Polymers / C.A.Finch // *The Royal Society of Chemistry. Cambridge.* – 1996. – P. 62-75.
 100. Scott (Ed.), G. Degradable Polymers: Principles and Applications / G.Scott (Ed.) // *Kluwer Academic. Dordrecht.* – 2002. – P. 321-375.
 101. Petro, M. Polymers immobilized on silica gels as stationary phases for liquid chromatography Review / M.Petro, D.Berek // *Chromatographia.* – 1993. – V. 37. – № 9-10. – P. 549-561.
 102. Heinze, T. New ionic polymers by cellulose functionalization / T.Heinze // *Macromol. Chem. Phys.* – 1998. – № 199. – P. 2341.
 103. Heinze, T.Unconventional methods in cellulose functionalization / T.Heinze, T.Liebert // *Prog. Polym. Sci.* – 2001. – № 26. – P. 1689.
 104. Zarth, C. S. P. Charging behavior and stability of the novel amino group containing cellulose ester cellulose-4-[N-methylamino]butyrate hydrochloride / C.S.P.Zarth, A.Koschella, A.Pfeifer, S.Dorn, T.Heinze // *Cellulose.* – 2011. – № 18. – P. 315.
 105. El Seoud, O. Applications of Ionic Liquids in Carbohydrate Chemistry: A Window of Opportunities / O.El.Seoud, A.Koschella, L.C.Fidale, T.S.Dorn, // *Biomacromolecules.* – 2007. – № 8. – P. 26-29.
 106. Klemm, D. Comprehensive cellulose chemistry./ D.Klemm, B.Philipp, T.Heinze, U.Heinze, W.Wagenknecht // *Fundamentals and Analytical Methods // Comprehensive Cellulose Chemistry / Wiley-VCH, Weinheim.* – 1998. – V. 1. – P. 2547-2651.
 107. Song, Y. Homogeneous quaternization of cellulose in NaOH / Urea aqueous

- solutions as gene carriers / Y.Song, Y.Sun, X.Zhang, J.Zhou, L.Zhang // *Biomacromolecules*. – 2008. – № 9. – P. 2259.
108. Santarelli, X. Dextran-coated silica packings for high-performance size-exclusion chromatography of proteins / X.Santarelli, D.Muller, J.Jozefonvicz // *Chromatogr.* – 1988. – № 55. – P. 443.
 109. Liesiene, J. Synthesis of water-soluble cationic cellulose derivatives with tertiary amino groups / J.Liesiene // *Cellulose*. – 2010. – № 17. – P. 167.
 110. Liesiene, J. Functionalization of cellulose: synthesis of water-soluble cationic cellulose derivatives / J.Liesiene, J.Kazlauske // *Cellulose. Chem. Technol.* – 2013. – № 47 – P. 515-525.
 111. Swatloski, R.P. Dissolution of cellulose with ionic liquids / R.P.Swatloski, S.K.Spear, J.D.Holbrey, R.D.Rogers // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – № 124(18). – P. 4974-4975.
 112. Zhang, H. 1-allyl-3-methylimidazolium chloride roomtemperature ionic liquid: A new and powerful nonderivatizing solvent for cellulose / H.Zhang, J.Wu, J.Zhang, J.He // *Macromolecules*. – 2005. – № 38(20). – P. 8272-8277.
 113. Remsing, R.C. Mechanism of cellulose dissolution in the ionic liquid 1-N-butyl-3-methylimidazolium chloride: a ¹³C and ^{35/37}Cl NMR relaxation study on model systems / R.C.Remsing, R.P.Swatloski, R.D.Rogers, G.Moyna // *Chemical Communications*. – 2006. – № 12. – P. 1271-1273.
 114. Zhang, J. NMR spectroscopic studies of cellobiose solvation in Emim Ac aimed to understand the dissolution mechanism of cellulose in ionic liquids / J.Zhang, H.Zhang, J.Wu, J.Zhang, J.He, J.Xiang // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2010. – № 12(8). – P. 1941-1947.
 115. Swatloski, R.P. Dissolution of cellulose with ionic liquids / R.P.Swatloski, S.K.Spear, J.D.Holbrey, R.D.Rogers // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – № 124(18). – P. 4974-4975.
 116. Vitz, J. Extended dissolution studies of cellulose in imidazolium based ionic liquids / J.Vitz, T.Erdmenger, C.Haensch, U.S.Schubert // *Green Chemistry*. – 2009. – № 11(3). – P. 417-424.

117. Lu, B. Cation does matter: how cationic structure affects the dissolution of cellulose in ionic liquids / B.Lu, A.Xu, J.Wang // *Green Chemistry*. – 2014. – № 16(3). – P. 1326-1335.
118. Lochman, P. Nanofiber. Micro-Dispersed Oxidized Cellulose as a Carrier for Topical Antimicrobials: First Experience / P.Lochman, M.Plodr, J.Paral, K.Smejka // *Surgical Infections*. – 2010. – V. 11. – № 1. – P. 29-32;
119. Ткачева, Н.И. Модификация целлюлозы – перспективное направление в создании новых материалов / Н.И.Ткачева, С.В.Морозов, И.А.Григорьев, Д.М.Могнонов, Н.А.Колчанов // *Высокомолекулярные соединения Б*. – 2013. – Т. 55. – № 8. – С. 1086-1107.
120. Пат. № 5637681, США, Richard, F.Stockel. Aminosaccharidebiguanides. 1997.
121. Ying, H. Synthesis, characterization and antibacterial activity of guanidinylated chitosan / H.Ying, D.Yumin, Y.Jianhong, F.John, X.Kennedy, L.Wang // *Carbohydrate Polymers*. – 2007. – № 67. – P. 66-72.
122. Zhishen, J. Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salt of chitosan. / J.Zhishen, Sh.Dongfeng, X.Weiliang // *Carbohydrate research*. – 2001. – № 333. – P. 1-6.
123. Yajun, X. Synthesis and characterization of water-soluble chitosan derivate and its antibacterial activity / X.Yajun, L.Xiaofei, Ch.Qiang // *Carbohydrate polymers*. – 2007. – № 69. – P. 142-147.
124. Liu, X F. Antibacterial action of chitosan and carboxymethylated chitosan / X.F.Liu, Y.L.Guan, D.Z.Yang // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2001. – № 79. – P. 1324-1335.
125. Wenming, X. Preparation and antibacterial activity of a water-soluble chitosan derivative / X.Wenming, X.Peixin, W.Wei // *Carbohydrate Polymers*. – 2002. – V.50. – P. 35-40.
126. Xue Zhao, Ph.D. Preparation of Chitosan Biguanidine Hydrochloride and Application in Antimicrobial Finish of Wool Fabric / Ph.D.Xue Zhao, Q.Zhen-Zhen, H.Jin-Xin // *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*. – 2010. – V. 5. – P. 16-24.
127. Sun, S. Synergistic effects of chitosanguanidine complexes on enhancing

- antimicrobial activity and wet-strength of paper Bioresour / S.Sun, Q.An, X.Li, L.Qian, B.He, H.Xiao // Technol. – 2010. – P. 5693.
128. Qian, L. Preparation of Guanidine Polymer and Its Complex as Dual-Functional Agent for Cellulose Fibre-Based Hygiene Products / L.Qian, X.Li, Sh.Sun, H.Xiao // Journal of Biobased Materials and Bioenergy. – 2011. – V. 5. – P. 219-224.
 129. Ping, L. Synthesis, Characterization, and Bactericidal Evaluation of Chitosan/Guanidine Functionalized Graphene Oxide Composites / L.Ping, G.Yangyang, S.Zijia, Ch.Dan, G.Ge, D.Alideertu // Molecules. – 2017. – V. 22. – P. 12.
 130. Mathurin, Y.K. Antimicrobial activities of polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant against fungi isolated from cocoa beans and reference strains of bacteria / Y.K.Mathurin, R.Koffi-Nevry, S.T.Guéhi, K.Tano, M.K.Oulé // J Food Protect. – 2012. – V. 75. – P. 1167-1171.
 131. Qian, L. Modified guanidine polymers: synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM. / L.Qian, Y.Guan, B.He, H.Xiao // Polymer. – 2008. – V. 49. – P. 2471.
 132. Пат. №0245079 CIIIA, Duan X, Jiang Y, Feng L, Wu F. Use of polyhexamethylene guanidine hydrochloride as preservative for preventing and controlling citrus sour rot and its application. 2013.
 133. Yudanova, T.N Fabrication of textile materials with a combined biological effect / T.N.Yudanova, I.F.Skokova, L.I.Gavrikova, L.S.Gal'braikh // FibreChem. – 1999. – V. 31 – № 2. – P. 90-95.
 134. Kukharenko, O. Promising low cost antimicrobial composite material based on bacterial cellulose and polyhexamethylene guanidine hydrochloride / O.Kukharenko, J.-F Bardeau, I.Zaets, L.Ovcharenko, O.Tarasyuk, S.Porhyn, I.Mischenko, A.Vovk, S.Rogalsky, N. Kozyrovska // European Polymer Journal. – 2014. – V. 60. – P.247-254.
 135. Liying, Q. Polyelectrolyte complex containing antimicrobial guanidine-based polymer and its adsorption on cellulose fibers / Q.Liying, D.Chao, L.Xiangtao, X.Huining // International Journal of the Biology, Chemistry, Physics, and

Technology of Wood. – 2014. – V. 68. Issue 1. P. 158.

136. Renken, A. Polymethylene-co-guanidine based capsules: A mechanistic study of the formation using alginate and cellulose sulphate / A.Renken, D.Hunkeler // *Journal of Microencapsulation Micro and Nano Carriers*. – 2007. – V. 24. – P. 20-39.
137. Blackburn, R.S. Sorption of poly(hexamethylenebiguanide) on cellulose: mechanism of binding and molecular recognition / R.S.Blackburn, A.Harvey, L.L.Kettle, J.D.Payne, S.J.Russell // *Langmuir*. – 2006. – V. 22. – P. 5636-5644.
138. Liu, K. Preparation of guanidine-modified starch for antimicrobial paper // *Journal of Bioresources and Bioproducts*. – 2016. – V. 1. – P. 3-6.
139. Zhao, X-Z. Interaction of curcumin with Zn(II) and Cu(II) ions based on experiment and theoretical calculation / X-Z.Zhao, T.Lang, L.Wang, H.Yang, S.Zhang, P.Zhou // *J. Mol. Struct.* – 2010. – V. 1. – P. 316-325.
140. Karahan, M. Development of functional biopolymer systems containing metal / M.Karahan // *Istanbul:Chemistry Yildiz Technical University*. – 2009. – 236 p.
141. Karahan, M. Investigation of Ternary Complex Formations of Polyacrylic Acid with Bovine Serum Albumin in the Presence of Metal Ions by Fluorescence and Dynamic Light Scattering Measurements / M.Karahan, Z.Mustafaeva, C.Ozeroglu // *The Protein Journal*. – 2010. – V. 29. – P. 336-342.
142. Ding, N. Novel hyperbranched aromatic polyamide containing bithiazole: Synthesis, metal complexation and magnetic properties, *Science* / N.Ding, W.Lin, W.Sun, Z.A.Shen // *China Chemistry*. – 2011. – V.54. – P. 320-325.
143. Etaiw, Se-Dh. In vitro and in vivo antitumor activity of novel 3D-organotin supramolecular coordination polymers based on CuCN and pyridine bases / Se-Dh.Etaiw, M.A.Sultan, S.M. El-Bendary // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – P. 1668-1676.
144. Andrianov, A. Microneedles with Intrinsic Immunoadjuvant Properties: Microfabrication, Protein Stability, and Modulated Release / A.Andrianov, A.Marin, D.Decolibus // *Pharm. Res.* – 2011. – V. 28. – P. 58-65.
145. Mustafaev, M.I. Functionally Biopolymer Systems / M.I.Mustafaev // *Sigma, Journal of Engineering and Natural Sciences*. – 1996. – P. 343-349.

146. Man'ko, B.M. THA Role of two Types of Supramolecular Structure of Polyelectrolyte Complexes in Their Immunomodulating Activity / B.M.Man'ko, E.A.Sokolava, P.J.Gajiev, M.I.Mustafaev // Immunologiya. – 1991. – V. 1. – P. 75.
147. Kendirch, M.J. Metal in Biological Systems / M.J.Kendirch, M.T.May, J.Pm, D.Dak // New York: Ellis Harwood. – 1992. – P. 258.
148. Liu, C. DNA hydrolysis promoted by di- and multi-nuclear metal complexes / C.Liu, M.Wang, T.Zhang, H.Sun // Coord. Chem. Rev. – 2004. – V. 248. – P. 147-168.
149. Zheng, Y. Preparation of chitosan–copper complexes and their antitumor activity / Y.Zheng, Y.Yi, Y.Qi, Y.Wang, W.Zhang, M.Du // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2006. – V. 16. – P. 4127-4129.
150. Muzzareli, R.A.A. Light-scattering, X-ray diffraction, elemental analysis and infrared spectro-photometry characterization of chitosan, a chelating polymer / R.A.A.Muzzareli, A.Ferrero, M.Pizzoli // Talanta. – 1972. – V.19. – P. 1222-1226.
151. Varma, A.J. Metal complexation by chitosan and its derivatives: a review / A.J.Varma, S.V.Deshpande, J.F.Kennedy // Carbohydr. Polym. – 2004. – № 77. – P. 93.
152. Hirano, S. Ions on the Surface of a Chitosan-CuCl₂ Chelate Membrane / S.Hirano // Lancaster: Industrial Biotechnological Polymers Technomic. – 1995. – P. 251-257.
153. Qin, C. Enzymic preparation of water-soluble chitosan and their antitumor activity / C.Du.Qin, Y.L.Xiao, Li.Z.Gao // Int. J. Biol. Macromol. – 2002. – V. 31. – P. 111-117.
154. Liang, F. Copper complex of hydroxyl-Substituted triazamacrocyclic ligand and its antitumor activity / F.Liang, C.Wu, H.Lin // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – V. 13. – P. 2469-2472.
155. Помогайло, А.Д. Полимерные иммобилизованные металлокомплексные катализаторы / А.Д.Помогайло // М.: Наука. – 1988. – С. 303.
156. Кабанов, В.А. Избранные труды / В.А.Кабанов. – М.: Наука. 2010. – 603 с.
157. Pergushov, D.V. Advanced functional structures based on interpolyelectrolyte complexes / D.V.Pergushov, A.A.Zezin, A.B.Zezin, A.-H.E.Muller // Adv. Polym.

Sci. – 2013. – V. 12. – № 12. – P. 1177-1190.

158. Шупик, А.Н. Строение и каталитические свойства комплексов полиэтиленimina и политриметиленимина с солями металлов VIII группы / А.Н.Шупик, И.С.Калашникова, В.Н.Перченко // Журнал физической химии. – 1984. – Т. 58. – № 6. – С. 1313-1319.
159. Полинский, В.С. Особенности комплексообразования в системе Co^{2+} -полиэтиленimin / В.С.Полинский, А.С.Пшежецкий // Высокомолекулярные соединения – 1981. –Т. 23. – №2. – С. 246-254.
160. Бектуров, Е.А. Комплексы водорастворимых полимеров и гидрогелей / Е.А.Бектуров, Л.А.Бимендина, Г.К.Мамытбеков // Алматы: Гылым. – 2002. – 220 с.
161. Зезин, А.Б. Новый класс комплексных водорастворимых полиэлектролитов / А.Б.Зезин, В.А.Кабанов // Успехи химии. – 1982. – Т. 51. – № 9. – С. 1447-1483.
162. Зезин, А.Б. Тройные полимер-металлические комплексы на основе полиакриловой кислоты, линейного полиэтиленimina и меди / А.Б.Зезин, Н.М. Кabanов, А.И.Кокорин, В.Б.Рогачева // Высокомолекулярные соединения А. – 1977. – Т. 19. – № 1. – С. 118-124.
163. Geckeler, K. Preparation and application of water-soluble polymer-metal complexes / K.Geckeler, G.Lange, H.Eberhardt, E.Bayer // Pure and Appl. Chem. – 1980. – V. 52. – № 7. – P. 1883-1905.
164. Kislenko, V.N. Complex formation of polyethyleneimine with copper (II), nickel (II), and cobalt (II) ions / V.N.Kislenko, L.P.Oliynyk // J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. – 2002. – V. 40. – № 7. – P. 914-922.
165. Antonelli, M.L. Preparation of a cobalt (II) compound with polyethylenimine / M.L.Antonelli, R.Bucci, V.Carunchio, E.Cernia // J. Polym. Sci.: Polym. Lett. Ed. – 1980. – V. 18. – № 3. – P. 179-181.
166. Fujimori, K. Complexation of poly(ethyleneimine) with copper(II) and nickel(II) ions in 0.05 M KNO_3 solution / K.Fujimori // J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed. – 1985. – V. 23. – № 1. – P. 169-174.
167. Полинский, А.С. Особенности связывания ионов металла полимерными

- лигандами / А.С.Полинский, В.С.Пшежецкий, В.А.Кабанов // Высокомолекулярные соединения. – 1983. – Т. 25. – № 1. – С. 72-79.
168. Москвин, Л.Н. Методы разделения и концентрирования в аналитической химии / Л.Н.Москвин, Л.Г.Царицына.– Л.: Химия. 1991. – 220 с.
169. Moreno-Villoslada, I. Poly(sodium 4-styrenesulfonate)-metal ion interactions / I.Moreno-Villoslada, C.Munoz, B. L.Rivas // J. Appl. Polym. Sci. – 1998. – V. 70. – № 2. – P. 219-225.
170. Tomida, T. Binding Properties of a Water-Soluble Chelating Polymer with Divalent Metal Ions Measured by Ultrafiltration. Poly(acrylic acid) / T.Tomida, K.Hamaguchi, S.Tunashima, M.Katoh, S.Masuda // Ind. Eng. Chem. Res. – 2001. – V. 40. – № 16. – P. 3557-3562.
171. Kawano, K. Binding Properties of a Water-Soluble Chelating Polymer with Divalent Metal Ions Measured by Ultrafiltration. Poly(α -acethylaminoacrylic acid) / K.Kawano, K.Hamaguchi, S.Masuda, T.Tomida// Ind. Eng. Chem. Res. – 2002. – V. 41. – P. 5079-5084.
172. Добыш, В. А. Синтез и свойства комплексов полигексаметиленгуанидина с ионами Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} / В.А.Добыш, Н.В.Коктыш, В.А.Тарасевич // Журнал общей химии. – 2012. – Т. 82. – № 11. – С. 1772-1777.
173. Добыш, В.А. Исследование структуры и свойств тройного полимер-металлического комплекса хитозан-Cu(II)-полигексаметиленгуанидин / В.А.Добыш, Н.В.Коктыш, Н.А.Белясова, В.В.Корней, В.А.Тарасевич // Известия ВУЗов. Прикладная химия и биотехнология. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 31-39.
174. Kramareva, N.V. Copper complexes stabilized by chitosans: peculiarities of the structure, redox, and catalytic properties / N.V.Kramareva, A.V.Finashina, A.V.Kuchеров, L.M.Kustov // Kinetics and Catalysis. – 2003. – V. 44. – № 6.– P. 793-800.
175. Низельский, Ю.Н. Строение бактерицидоактивных комплексов меди (2+) на поверхности хитозана / Ю.Н.Низельский, Н.В.Козак, С.В.Рябов, С.М.Кобылинский, Ю.Ю.Керча // Материалы Восьмой Международной

конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана». М. – 2006. – С. 114-118.

176. Тлупова, З.А. Новые композиционные материалы на основе микрокристаллической целлюлозы и акрилатных производных гуанидина / З.А.Тлупова, А.А.Жанситов, С.А.Эльчепарова, С.Ю.Хаширова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11. – Ч. 3. – С. 739-743.
177. Тлупова, З.А. Новые водорастворимые бактерицидные материалы на основе диальдегидцеллюлозы и производных диаллилгуанидина / З.А.Тлупова, А.А.Жанситов, С.А.Эльчепарова, С.Ю.Хаширова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11. – Ч. 4. – С. 970-974.
178. 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.
179. 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.
180. Интернетный источник <https://xpssimplified.com/elements/iron.php>.
181. Yamashita, T. Analysis of XPS spectra of Fe^{2+} and Fe^{3+} ions in oxide materials / T.Yamashita, P.Hayes // Applied Surface Science. – 2008. – V. 254. – P. 2441-2449.
182. Хаширова, С.Ю. Гуанидинсодержащие полимеры и нанокompозиты на их основе: диссертация доктора химических наук: 02.00.02 / Хаширова Светлана Юрьевна. – Нальчик, 2009. – С. 195-198.