

СИРОТА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

**Синтез комплексных соединений, солей органических оснований и
получение наноразмерных частиц на основе полидентатных
органических лигандов**

02.00.01 – неорганическая химия

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Краснодар – 2004

Работа выполнена на кафедре органической химии
Кубанского государственного университета

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Буйклиский Виталий Дмитриевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Крапивин Геннадий Дмитриевич

кандидат химических наук, доцент
Буков Николай Николаевич

Ведущая организация: Ростовский государственный университет

Защита состоится 2 ноября 2004 г. в 14.00 в ауд. 231 на заседании диссертационного совета Д 212.101.10 в Кубанском государственном университете по адресу: ул. Ставропольская, 149, КубГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Кубанского государственного университета: 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, 149.

Автореферат разослан 24 сентября 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук,
доцент



Киселева Н.В.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Методы синтеза изолированных наноструктур непрерывно развиваются и совершенствуются. Проводится наномасштабный молекулярный дизайн полимеров, включая синтез сложных блок-сополимеров. Несмотря на все эти достижения в области создания изолированных наноструктур, изучение направленной самосборки этих структур в более сложные и объемные объекты еще только начинается. Кроме того, регулируемое создание наноструктур должно привести к созданию новых биосовместимых материалов, чья структура и свойства определяются в наномасштабе. Искусственные неорганические и органические наноматериалы могут вводиться в клетки, использоваться для диагностики и применяться в качестве их активных компонентов.

Нестабильность, нерастворимость в воде, трудность проникновения внутрь клетки многих лекарственных препаратов, используемых в терапевтических целях, существенно затрудняет их применение. Медицинская ценность подобных препаратов может быть повышена путем введения их в носители, которые были бы совместимы с биологическими структурами. Такие частицы могут проходить через капилляры и вводиться при помощи обычных инъекций.

Нанотехнологии повысят эффективность направленной доставки препарата в нужные органы и ткани благодаря уменьшению размеров используемых препаратов и разработке новых «направляющих лигандов», которые эффективно связываются с ними.

Получение биологически активных веществ в виде однородных по размеру наночастиц, которые не образуют агрегатов в растворе, остается сложной технологической задачей, для решения которой необходимы фундаментальные и прикладные исследования.

Цель работы. Направленный синтез биологически активных координационных и органических соединений с полидентатными органическими лигандами и получение наноразмерных частиц (НРЧ) на их основе.

В соответствии с поставленной целью в ходе исследования решались следующие задачи:

1. Синтез и изучение олигомеров и соолигомеров акриловой кислоты (АК) и акриламида (АА) с заданными свойствами (молекулярной массой, равной 5000-7000, с определенным соотношением мономерных звеньев АК и АА 67:33, 50:50, 33:67).
2. Синтез и изучение координационных соединений меди и серебра с полидентатными органическими лигандами, синтезированными на основе АК и АА.
3. Исследование полученных систем методами химического анализа, ИК- и электронной абсорбционной спектроскопии.
4. Получение НРЧ серебра на основе полидентатных органических соолигомерных лигандов.
5. Изучение условий существования и распада НРЧ серебра в полученных системах различными физико-химическими методами.



б. Синтез биологически активных аммониевых солей производных парааминобензойной и аминокусусной кислот, обладающих пролонгированным местноанестезирующим действием на основе олигомерных матриц.

Научная новизна. 1) Синтезированы биологически активные комплексные соединения серебра и меди на основе полидентатных органических лигандов при различных соотношениях АК и АА. 2) На их основе получены системы, содержащие НРЧ серебра, в виде растворов и твердых фаз. 3) Доказана их биологическая активность. 4) Установлена возможность образования в растворе НРЧ серебра в форме стержней, призм и сфер, определены условия их существования и установлены причины распада. 5) Осуществлен синтез аммониевых солей производных парааминобензойной и аминокусусной кислот на основе олигомерных матриц, обладающих пролонгированным местноанестезирующим эффектом.

Практическая значимость. 1) Синтезированные на основе известных местноанестезирующих веществ комплексные соединения могут найти применение в медицине при использовании в качестве местных анестетиков пролонгированного действия. 2) Полученные комплексные соединения меди, возможно, найдут применение в ветеринарии как антимикозное средство. 3) Координационные соединения серебра, а также полученные нами более устойчивые системы НРЧ серебра уже применяются в ветеринарии как антимикробные вещества для лечения маститов и эндометритов у коров. 4) Полученные результаты диссертационной работы могут быть использованы при чтении лекций и проведении семинарских занятий по химии координационных соединений в КубГУ и в других вузах.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы докладывались на: VI Молодежной научной школе-конференции по органической химии, (2002, г. Екатеринбург); Научно-практической конференции "Медицина будущего", (12-15 октября 2002 г. Краснодар – Сочи); XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, (17-23 сентября, 2003, г. Казань); II Международной молодежной конференции – школы по синтезу и строению супрамолекулярных соединений, (26 сентября – 1 октября, 2004, г. Туапсе).

Публикации. По результатам работы имеется 10 печатных работ, из которых 1 патент, 3 статьи, 6 тезисов докладов.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 111 страницах машинописного текста и включает следующие Разделы: введение, обзор литературы, экспериментальную часть, обсуждение полученных результатов, выводы и список используемой литературы.

Работа иллюстрирована 10 таблицами и 5 рисунками. Библиография включает 100 источников, в том числе и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулирована цель, задачи исследования и представлена общая структура работы.

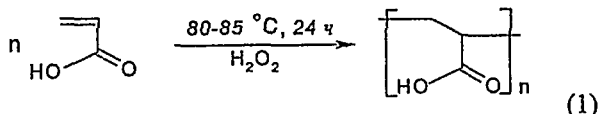
В первой главе проанализированы работы, посвященные использованию полимерных матриц для синтеза комплексных соединений, НРЧ, а также для получения производных аммониевых солей на их основе.

Во второй главе описаны методы и методики, использованные для исследования.

В третьей главе представлено обсуждение полученных результатов.

Синтез полидентатых органических лигандов на основе акриловой кислоты и акриламида

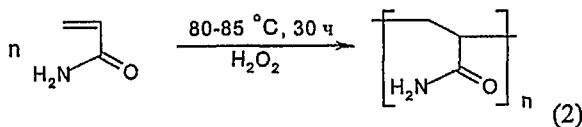
Для синтеза полиакриловой кислоты (ПАК) по схеме (1)



где n (число звеньев) = 80 ± 10 .

были использованы исходные образцы водных растворов, содержащие 1, 5, 10 и 40 % мономерной кислоты. Данный диапазон концентраций исходного мономера позволил синтезировать смесь олигомеров с различной вязкостью, из числа которых выбран наиболее оптимальный по вязкостным характеристикам олигомер с концентрацией 5% мономера ($[\eta]_{\text{хар}}=0,21$). Для получения ПАК с заданной молекулярной массой (5000 – 7000) использовался пероксид водорода (30 %) в качестве инициатора реакции, который распадается на радикалы под действием света и тепла, инициируя рост цепи.

Для получения полиакриламида (ПАА) по схеме (2) также был проведен синтез с концентрацией мономера 5%:



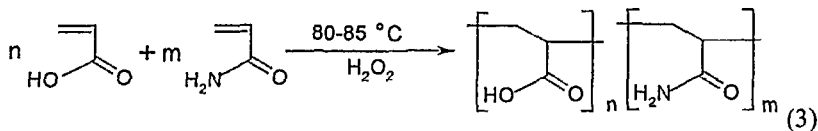
где n (число звеньев) = 80 ± 10 .

Были получены растворы олигомеров с двумя различными диапазонами молекулярных масс: 5000-7000 (ПАК 1) и 14000-17000 (ПАК 2). Молекулярные массы определялись вискозиметрически (Табл. 1).

Известно, что водорастворимые синтетические акрилатные полимеры с молекулярной массой до 8000 обладают менее выраженным токсическим действием на организм, так как биодеструкция таких олигомеров происходит быстрее чем полимеров с большими молекулярными массами, что облегчает выведение их из организма. Исходя из этого для дальнейшего синтеза были выбраны олигомеры с диапазоном молекулярных масс от 5000 до 7000.

С целью расширения ряда лигандов, которые могут быть использованы для связывания металлов, нами была проведена соолигомеризация АК с АА.

Процесс соолигомеризации проводили по схеме (3):



Соолигомеризацию проводили в таких же условиях, что и гомоолигомеризацию: в атмосфере аргона, при перемешивании и с добавлением инициатора (30% перекись водорода) одноразово в начале реакции. Суммарная концентрация мономеров в исходном водном растворе при реакции во всех опытах составляла 5%. В этих условиях были проведены три серии синтезов с различными соотношениями мономеров в водных растворах (начальное мольное соотношение мономеров АК и АА составляло 33:67, 50:50 и 67:33). Характеристики полученных образцов приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Свойства синтезированных полидентатных лигандов

№	Мономеры	Исходное соотношение мономеров, (%)	Характеристическая вязкость, (м ³ /кг), ± Δ 0,01	Выход (по массе сухого остатка), (%), ± Δ 0,1
I	АК	---	0,21	98,8
II	АК-АА	33:67	0,35	99,0
III	АК-АА	50:50	0,24	99,4
IV	АК-АА	67:33	0,25	98,7

Из данных, приведенных в таблице 1, следует, что в предложенных условиях синтеза значения характеристической вязкости растворов олигомеров имеют тот же порядок, что и значение этой величины для ПАК, синтезированной в подобных условиях. Обнаружено, что синтезированные органические олигомерные лиганды способны образовывать пленки при испарении раствора на подложке.

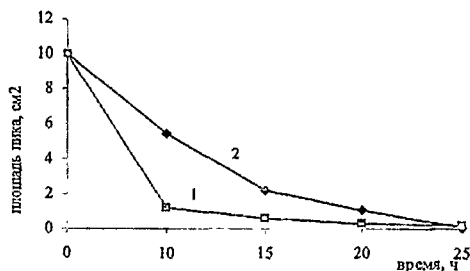


Рисунок 1 - Кинетика расходования мономеров при соолигомеризации

Методом капиллярного электрофореза получены зависимости концентрации сомономеров в смеси от времени реакции. Установлено, что исходные мономеры вступают в реакцию соолигомеризации с высоким выходом, который достигает 99,95% по акриловой кислоте (1) и 99,98% по акриламиду (2) от теоретически возможного (Рис. 1).

Изучение кинетики расходования мономеров АК и АА при малых степенях конверсии позволили рассчитать значения констант соолигомеризации по методу Майо-Льюиса, которые составили для АК ($r_1=0,85$) и АА ($r_2=0,65$), что указывает на статистический характер образующейся сополимерной цепи.

$M = M_{(0)1} / M_{(0)2}$ – соотношение сомономеров в исходной смеси

где $M_{(0)1}$ – [моль/л] – концентрация акриламида в исходной смеси

где $M_{(0)2}$ – [моль/л] – концентрация акриловой кислоты в исходной смеси

$P = (M_{(0)1} - M_1) / (M_{(0)2} - M_2)$ – мольное соотношение мономерных звеньев в сополимере

$$r_2 = r_1 (M^2 / P) + [M / P - M]$$

где r_1 и r_2 – константы соолигомеризации соответственно акриловой кислоты и акриламида

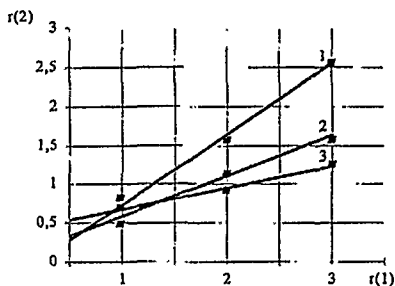


Рисунок 2 - Графическое определение констант соолигомеризации r_1 и r_2 , где 1, 2, 3 - прямые полученные при соотношениях АК:АА соответственно 33:67, 50:50, 67:33.

При малых степенях конверсии сополимер обогащен звеньями АК по сравнению с исходной смесью. Однако, обе константы соолигомеризации находятся в пределах от нуля до единицы, что позволяет сделать вывод о статистической микроструктуре образующегося сополимера с тенденцией к чередованию звеньев.

Водные растворы синтезированных олигомерных лигандов использовались для получения комплексных соединений биологически активных веществ, содержащих ионы серебра, меди, а также некоторые органические вещества, которые используются в медицине как местные анестетики (лидокаин, тримекаин, новокаин).

Синтез комплексных соединений серебра с полидентатными олигомерными лигандами и получение НРЧ серебра на их основе

Для достижения поставленной задачи были поставлены три серии экспериментов, в которых в растворы, содержащие соолигомер при соотношениях АК:АА, равных 33:67, 50:50 и 67:33, вводился влажный свежесажженный оксид серебра. Проведенный поиск по подбору условий реакции показал, что оптимальными являются условия при нагревании (до 80-85°C) и перемешивании в течении 4 часов. Малорастворимый в воде оксид серебра (0,0013% при 20°C) в присутствии соолигомера растворяется, что позволяет однозначно установить наличие взаимодействия серебро-лиганд. При выпаривании из полученных растворов образуются хрупкие бесцветные пленки, которые использовались для дальнейших исследований.

Определение содержания серебра в полученных растворах проводили с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра ААС - 3 с коррекцией неселективного поглощения (дейтериевая лампа) и блок электротермической атомизации ЕА-3 (Карл Цейс, Германия) (Табл. 2).

Таблица 2 – Данные атомно-абсорбционного анализа координационных соединений серебра (I) с полидентатными органическими лигандами

№	Комплексные соединения	Содержание Ag^+ , (г/л) (эксперимент.)	Количество сомономерных звеньев на один ион металла	Температура разложения (сух. в-ва), °C
1	К-с стат-сополи (АК/АА) (33:67) с серебром	3,0	2,50:1	173-175
2	К-с стат-сополи (АК/АА) (50:50) с серебром	3,1	2,40:1	170-168
3	К-с стат-сополи (АК/АА) (67:33) с серебром	2,7	2,76:1	168-171

Из анализа ИК-спектров синтезированных олигомерных полидентатных лигандов на основе АК и АА можно сделать вывод, что в спектрах не координированных олигомеров присутствуют неионизированные карбоксильные и амидные группы. Так, в спектрах олигомеров при различных соотношениях мономеров наблюдаются полосы в области 1720 см^{-1} , соответствующую валентным колебаниям $C=O$ карбонила карбоксильных групп. Аналогичная полоса поглощения $\nu_{(C=O)}$ амидных групп наблюдается при $1670 - 1652\text{ см}^{-1}$.

Для амидной группы наблюдаются следующие полосы поглощения: валентные асимметричные $\nu_{as}(NH_2)$ в области 3365 см^{-1} , валентные симметрич-

ные $\nu_s(\text{NH}_2)$, наблюдающиеся при 3210 - 3205 см^{-1} , деформационные колебания $\delta(\text{NH}_2)$, которые накладываются на валентные колебания связи $\text{C}=\text{O}$ амидной группы, а также валентные колебания $\text{C}-\text{N}$ (1400 см^{-1}) и внеплоскостные деформационные колебания $\delta(\text{NH}_2)$. В ИК-спектрах олигомеров наблюдается валентные асимметричные и симметричные колебания $\text{C}-\text{H}$ (2936 и 2860 см^{-1} соответственно).

Таблица 3 – Данные ИК-спектроскопии полидентатных органических лигандов и комплексных соединений серебра (I) на их основе

Отнесение	Стат-сополи (AK/AA) (33:67)	К-с стат-сополи (AK/AA) (33:67) с Ag^+	Стат-сополи (AK/AA) (50:50)	К-с Стат-сополи (AK/AA) (50:50) с Ag^+	Стат-сополи (AK/AA) (67:33)	К-с Стат-сополи (AK/AA) (67:33) с Ag^+
$\nu(\text{O}-\text{H})$	3440 с.ш.	3400 с.ш.	3440 с.ш.	3400 с.ш.	3440 с.ш.	3400 с.ш.
$\nu_{\text{ас}}(\text{NH}_2)$	3364 с.	3350 с.	3365 с.	3354 с.	3367 с.	3352 с.
$\nu_s(\text{NH}_2)$	3208 с.	3200 с.	3205 с.	3200 с.	3210 с.	3200 с.
$\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_2)$	2936 ср.	2936 ср.	2936 ср.	2936 ср.	2936 ср.	2936 ср.
$\nu_s(\text{CH}_2)$	2860 ср.	2860 ср.	2860 ср.	2860 ср.	2860 ср.	2860 ср.
$\nu(\text{C}=\text{O}$ карбоксил)	1718 с.	1720 пл.	1718 с.	1720 пл.	1718 с.	1720 пл.
$\delta(\text{NH}_2) +$ $\nu(\text{C}=\text{O}$ амидн.)	1657 с.	1670 с.	1652 с.	1668 с.	1650 с.	1670 с.
$\nu_{\text{ас}}(\text{COO}^-)$	-	1558 с.	-	1556 с.	-	1557 с.
$\delta(\text{CH}_2)$	1450 ср.	1450 ср.	1450 ср.	1450 ср.	1450 ср.	1450 ср.
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1400 ср.	-	1400 ср.	-	1400 ср.	-
$\nu_s(\text{COO}^-) +$ $\nu(\text{C}-\text{N})$	-	1401 ср.	-	1402 ср.	-	1404 ср.
$\rho(\text{NH}_2)$	1286 ср.	1321 ср.	1290 ср.	1324 ср.	1237 ср.	1328 ср.

В ИК-спектрах комплексных соединений серебра с органическими олигомерными лигандами наблюдаются закономерные изменения по сравнению со спектрами не координированных лигандов. Так, понижение частоты валентных асимметричных колебаний $\text{N}-\text{H}$ на 11-17 см^{-1} и валентных симметричных колебаний на 5-10 см^{-1} , повышение частоты деформационных колебаний $\delta(\text{NH}_2)$ на 13-20 см^{-1} , а внеплоскостных деформационных колебаний $\delta(\text{NH}_2)$ на 34-40 см^{-1} , что свидетельствует о координации амидных групп с ионами серебра.

Большинство карбоксильных групп в комплексных соединениях ионизированы. На это указывает наличие интенсивных полос поглощения в спектрах всех комплексов в области 1572 - 1556 см^{-1} , которые соответствуют валентным асимметричным колебаниям ионизированной карбоксильной группы. Наблюдается также увеличение интенсивности полосы в области 1408-1400 см^{-1} по сравнению с не координированными лигандами, связанное с тем, что на полосу поглощения валентных колебаний связи $\text{C}-\text{N}$ накладывается полоса поглощения валентных симметричных колебаний анионной формы карбоксильной группы.

Из вышесказанного можно сделать вывод о том, что в результате взаимодействия поликислоты с ионами серебра происходит замещение протонов карбоксильных групп на ионы серебра. Однако, в спектрах комплексных соединений в области 1720 см^{-1} наблюдается плечо, что говорит о наличии неионизированных карбоксильных групп.

В спектрах всех комплексных соединений наблюдаемую широкую интенсивную полосу при 3400 см^{-1} можно отнести к валентным колебаниям О-Н колебаниям связанной воды (Табл. 3).

Данные элементного анализа комплексных соединений серебра на основе органических олигомерных лигандов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные элементного анализа комплексных соединений серебра (I) на основе полидентатных лигандов АК-АА

Соединение	С, %		Н, %		N, %		Ag, %	
	найд. ($\Delta\pm 1\%$)	расчет.	найд. ($\Delta\pm 2\%$)	расчет.	найд. ($\Delta\pm 1\%$)	расчет.	найд. ($\Delta\pm 1\%$)	расчет.
К-с стат-сополи (АК/АА) (33:67) с Ag^+	31,3	31,4	4,2	3,9	5,9	6,0	37,2	37,6
К-с стат-сополи (АК/АА) (50:50) с Ag^+	30,1	30,9	4,0	3,8	5,1	5,3	38,4	38,7
К-с стат-сополи (АК/АА) (67:33) с Ag^+	32,7	32,5	4,2	4,0	6,1	6,3	35,1	35,5

В процессе комплексообразования отмечали изменение рН раствора. В начале реакции рН раствора лиганда составляет 4,6. В конце реакции рН раствора составляет 6,8.

При облучении полученного раствора не фильтрованным светом лампы ПРТ 400 наблюдали изменение окраски раствора от бесцветного до синего.

Обнаружено, что растворы НРЧ серебра, стабилизированных данной полидентатной матрицей, имеют рН, близкий к нейтральному, а именно, 6,8. Полученные системы чувствительны к изменению рН среды, при уменьшении которого наблюдается последовательный переход окраски растворов от синего к желтому. Известно, что рН раствора влияет на конформацию макромолекул лиганда. Так, при рН, близком к нейтральному, молекулы имеют более скрученную форму, но при подкислении образуются одноименно заряженные группы атомов, возникает их взаимное отталкивание и структура лиганда приобретает развернутую форму. Из общей картины электронных спектров (Рис. 3) видно,

что при понижении pH раствора спектры растворов НРЧ серебра пересекаются в изобестической точке. Из полученных данных можно сделать вывод о присутствии в растворе двух форм НРЧ: призматических и сферических. Причем при изменении pH раствора в диапазоне от 6,8 до 5,0 происходит разрушение больших по размеру частиц, имеющих форму призмы, и образование меньших по размеру и обладающих большей симметрией сферических частиц, которые сильно поглощают в коротковолновой области.

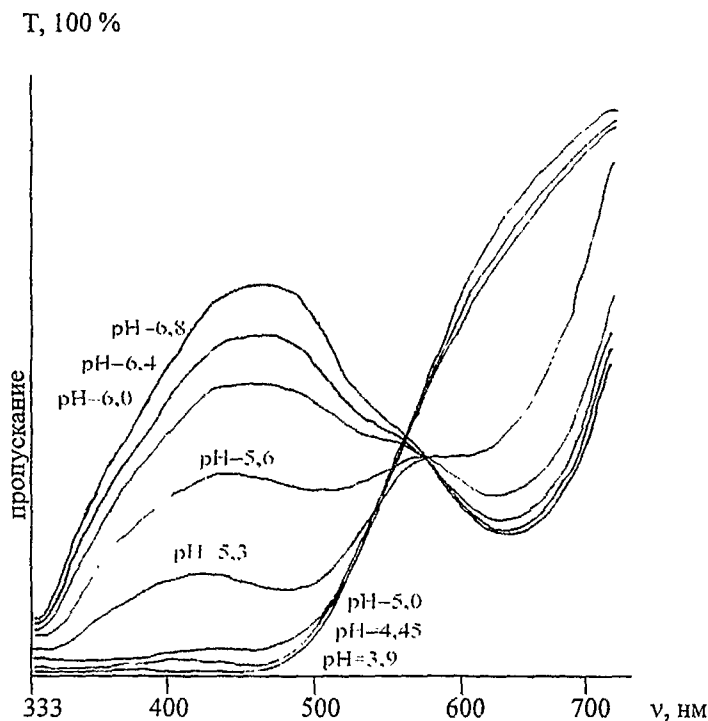


Рисунок 3 – Электронные спектры растворов стабилизированных олигомером НРЧ серебра при уменьшении pH раствора

При подкислении соляной кислотой до pH 5,0 раствор приобретает желтую окраску, наблюдается опалесценция. Явление светорассеяния наблюдается из-за взаимодействия ионов серебра, иммобилизованных на олигомере, с хлорид-ионами, концентрация которых в растворе увеличивается. В результате происходит образование кристаллов хлорида серебра, которые затем выпадают в виде белого мелкокристаллического осадка.

Увеличение pH исходного раствора до pH=8,7 не приводит к изменению электронного спектра, что можно объяснить устойчивостью полученной системы в диапазоне pH 6,8 – 8,7. Из вышесказанного можно сделать вывод, что при подщелачивании раствора до pH~9 соотношение концентраций призматических и сферических частиц остается одинаковым.

Однако при последовательном уменьшении рН картина спектра изменяется по сравнению со спектрами, полученными при подкислении без предварительного подщелачивания. Установлено, что в растворе, в котором проводили предварительное подщелачивание, разрушение наноразмерных частиц происходит при более высоких значениях рН относительно раствора, где не проводили предварительного повышения рН.

Обнаружено, что полное разрушение частиц серебра в растворе без предварительного подщелачивания происходит при рН 5,0 (при этом значении рН исчезает полоса поглощения при 640 нм, раствор начинает опалесцировать). Из анализа спектров растворов, полученных с предварительным подщелачиванием до рН > 8, сделано заключение, что полное разрушение наноразмерных частиц происходит уже при рН 6,4. Этот факт можно объяснить ослаблением связи олигомера с НРЧ серебра при изменении конформации матрицы, что вызывает быстрое разрушение НРЧ серебра.

Установлено, что на образующуюся в процессе облучения окраску влияет также и концентрация соолигомерного лиганда в растворе. Это объясняется изменением конформации макромолекул при изменении концентрации олигомерных лигандов и ионов серебра, что способствует образованию частиц серебра различных форм и размеров. Как видно из рисунка 4, фотолиз приводит к появлению в спектрах 0,5, 1,5 и 2 % растворов полимеримобилизованных НРЧ серебра полосы поглощения в области 515 (1), 520 и 625 (2) и 645 (3) нм.

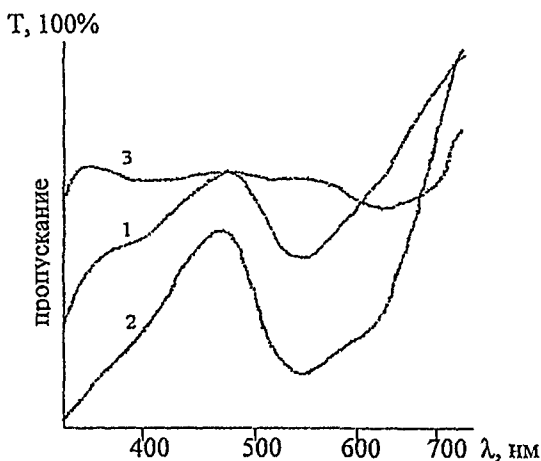


Рисунок 4 - Электронные спектры поглощения водного раствора НРЧ серебра на органическом олигомерном лиганде на основе АК-АА (50:50) с концентрацией лиганда 0,5, 1,5 и 2,0 % (кривые 1, 2, 3 соответственно)

В соответствии с имеющимися в литературе данными, полосу с максимумом в области более 450 нм можно отнести к комплексам кластеров серебра с полиакрилат-анионом. Наличие длинноволновых полос поглощения (600-700 нм) может быть обусловлено как агрегацией малых частиц, так и образова-

нием больших сферических или эллипсоидальных частиц, связанных с олигомерным лигандом. Увеличение концентрации олигомера в растворе приводит к сдвигу длинноволновой полосы в красную область, причем положение коротковолновой полосы практически не меняется. Известно, что подобные изменения в спектрах поглощения обусловлены ростом эллипсоидальных или стержневых частиц, объем которых близок к объему эквивалентной им сфере с диаметром более 60 нм. На основании вышесказанного сделан вывод о том, что синтезированные системы представляют собой стабилизированные полидентатным лигандом НРЧ серебра. Обнаружено, что в зависимости от суммарной концентрации в растворе лиганда и серебра меняется размер и форма НРЧ серебра, формирующихся в водных растворах при фотохимическом восстановлении ионов серебра.

Как показали исследования, изменение концентрации тех или иных атомов или групп атомов в лиганде приводит к изменению размеров и (или) формы наночастиц, что подтверждается переменной окраски раствора.

Синтез комплексов меди с полидентатными лигандами на основе АК и АА

В ходе исследований особенностей координации ионов металлов с водорастворимыми полидентатными органическими лигандами на основе АК и АА изучено их взаимодействие с гидроксидом меди (II). Выбор переходного металла не случаен, так как известно, что медь в ионном виде обладает антимикробным действием.

Получение координационных соединений осуществляли путем введения 2-3 кратного избытка свежесозданного, влажного гидроксида меди (II) в водный раствор, содержащий 0,5 % олигомерного лиганда при различных соотношениях АК и АА. Реакцию проводили в течении 48 часов при температуре 40-50 °С и постоянном перемешивании. Затем избыточный гидроксид меди (II) отфильтровывался.

Получаемые таким образом комплексы меди с полидентатными лигандами АК - АА, представляют собой прозрачные жидкости с зелено-голубой окраской. Испарение этих растворов приводит к образованию интенсивно окрашенных прозрачных пленок, сохраняющих способность к последующим растворениям в воде. Полученные вещества анализировались на содержание ионов меди с помощью атомно-абсорбционного анализа (Табл. 4).

Даже трехкратное пересаживание комплексов из концентрированного водного раствора в диоксан не изменяет содержание меди в веществе, что является подтверждением координации ионов меди лигандом. Из вышесказанного можно сделать вывод, что синтезированные вещества являются индивидуальными соединениями.

Таблица 4 – Данные атомно-абсорбционного анализа комплексов меди с полидентатными лигандами

№	Соединение	Содержание Cu^{2+} , (г/л) (эксперимент.)	Количество сомоно- мерных звеньев на один ион металла	Температура разложения (сух. в-ва), °C
1.	К-с стат-сополи (АК/АА) (33:67) Cu^{2+}	0,3	13,8:1	135-138
2.	К-с стат-сополи (АК/АА) (50:50) Cu^{2+}	1,2	3,6:1	136-139
3.	К-с стат-сополи (АК/АА) (67:33) Cu^{2+}	1,1	4,0:1	133-136

Таблица 5 – Данные ИК-спектроскопии

Отнесение	Стат- сополи (АК/АА) (33:67)	К-с стат- сополи (АК/АА) (33:67) Cu^{2+}	Стат- сополи (АК/АА) (50:50)	К-с стат- сополи (АК/АА) (50:50) Cu^{2+}	Стат- сополи (АК/АА) (67:33)	К-с Стат- сополи (АК/АА) (67:33) Cu^{2+}
ν (O-H)	3440 с.ш.	3400 с.ш.	3440 с.ш.	3400 с.ш.	3440 с.ш.	3400 с.ш.
$\nu_{\text{ас}}$ (NH_2)	3364 с.	3344 с.	3365 с.	3340 с.	3367 с.	3348 с.
$\nu_{\text{с}}$ (NH_2)	3208 с.	3200 с.	3205 с.	3200 с.	3210 с.	3200 с.
$\nu_{\text{ас}}$ (CH_2)	2936 ср.	2936 ср.	2936 ср.	2936 ср.	2936 ср.	2936 ср.
$\nu_{\text{с}}$ (CH_2)	2860 ср.	2860 ср.	2860 ср.	2860 ср.	2860 ср.	2860 ср.
ν (C=O карбоксил)	1718 с.	1720 пл.	1718 с.	1720 пл.	1718 с.	1720 пл.
δ (NH_2) + ν (C=O амидн.)	1657 с.	1665 с.	1652 с.	1665 с.	1650 с.	1665 с.
$\nu_{\text{ас}}$ (COO^-)	-	1572 с.	-	1565 с.	-	1570 с.
δ (CH_2)	1450 ср.	1450 ср.	1450 ср.	1450 ср.	1450 ср.	1450 ср.
ν (C-N)	1400 ср.	-	1400 ср.	-	1400 ср.	-
$\nu_{\text{с}}$ (COO^-) + ν (C-N)	-	1406 ср.	-	1408 ср.	-	1409 ср.
ρ (NH_2)	1286 ср.	1325 ср.	1290 ср.	1335 ср.	1237 ср.	1337 ср.

В ИК спектрах полученных комплексных соединений меди наблюдаются закономерные изменения по сравнению со спектрами лигандов: наблюдается понижение частоты валентных асимметричных колебаний NH_2 на 20-25 см^{-1} и валентных симметричных колебаний на 5-10 см^{-1} ; повышение частоты деформационных колебаний δ (NH_2) на 8-15 см^{-1} , а внеплоскостных деформационных

колебаний NH_2 на $40\text{-}47\text{ см}^{-1}$. Из анализа спектров можно сделать вывод о координации амидных групп с ионами меди.

Большинство карбоксильных групп в комплексных соединениях ионизированы вследствие замещения протонов карбоксильных групп на ионы меди. Об этом можно судить по наличию интенсивных полос поглощения в спектрах всех комплексов в области $1572\text{-}1576\text{ см}^{-1}$, которые соответствуют валентным асимметричным колебаниям ионизированной карбоксильной группы. Полоса поглощения валентных симметричных колебаний анионной формы карбоксильной группы накладывается на валентные колебания связи C-N в области $1409\text{-}1406\text{ см}^{-1}$. Из вышесказанного можно сделать вывод о координации иона меди с карбоксильной группой. Данные ИК спектров представлены в таблице 5.

Предположение о тетраэдрическом строении комплекса представляется наиболее вероятным, так как при образовании комплекса от лиганда участвуют как карбоксилат анионы $-\text{COO}^-$ так и амидные группы.

Синтез аммониевых солей производных парааминобензойной и аминокусусной кислот

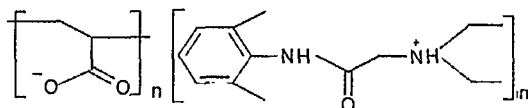
Метод синтеза, использующийся нами для получения комплексных соединений соолигомерных матриц с ионами серебра и меди также можно использовать для получения комплексных соединений соолигомерных матриц с органическими веществами. В качестве таковых нами были выбраны аммониевые соли производных парааминобензойной и аминокусусной кислот, которые используются в медицине в качестве местных анестетиков.

Для этого выбрали следующий набор местноанестезирующих веществ:

α -диэтиламино-2,6-диметилацетиленида гидрохлорид (лидокаин), α -диэтиламино-2,4,6-триметилацетанилида гидрохлорид (тримекаин), β -диметиламиноэтилового эфира *para*-аминобензойной кислоты гидрохлорид (новокаин).

Перед проведением синтеза к полученному основанию местного анестетика прибавлялось эквимолярное количество 5 % раствора олигомерной кислоты. Полученную смесь нагревали на водяной бане при температуре $80\text{-}85^\circ\text{C}$ в течении 4-5 часов при перемешивании.

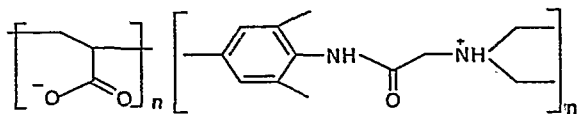
Синтезированные соединения предположительно имеет следующую структуру:



полиакрилат лидокаина (ПАЛ)

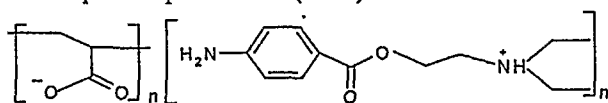
Полиакрилат лидокаина (ПАЛ) и полиакрилат тримекаина (ПАТ) представляют собой белые аморфные порошки, а полиакрилат новокаина (ПАН) представляет собой аморфный порошок светло-желтого цвета. Состав и строе-

ние полученных веществ установлены на основании данных элементного анализа (таблица 6) и ИК спектров.



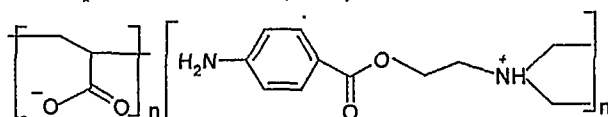
где n (число звеньев) = 80 ± 10 .

Полиакрилат тримекаина (ПАТ)



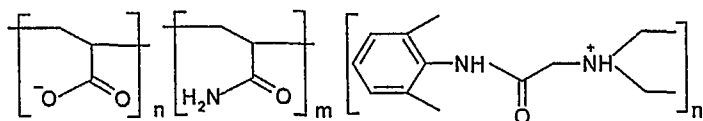
где n (число звеньев) = 80 ± 10 .

Полиакрилат новокаина (ПАН)



где n (число звеньев) = 80 ± 10 .

Стат-сополи (акриловая кислота/акриламид) (50:50) новокаина.



где n (число звеньев) = 80 ± 10 .

Стат-сополи (акриловая кислота/акриламид) (50:50) лидокаина.

Состав синтезированных веществ определен с помощью данных элементного анализа (Табл.6).

В ИК спектре полученного ПАЛ наблюдается появление полосы поглощения при 1560 см^{-1} относительно ПАК, что свидетельствует о присутствии карбоксильной группы в виде карбоксилат-аниона. Смещения полос поглощения конечного продукта реакции по отношению к исходным веществам не происходит. Следовательно, в полученном веществе можно предположить наличие только ионного связывания между полианионом акриловой кислоты и катионом лидокаина.

Такая же форма связывания наблюдается и для других полученных веществ – полиакрилата тримекаина (ПАТ), полакрилата новокаина (ПАН), стат-сополи (акриловая кислота/акриламид) (50:50) лидокаина и стат-сополи (акриловая кислота/акриламид) (50:50) новокаина.

Подвижность катионов лидокаина, тримекаина и новокаина, связанных с полианионом, повидимому, значительно меньше в сравнении с таковой для

гидрохлоридов этих веществ, что, очевидно, и обуславливает пролонгирование действия местного анестетика.

Таблица 6 – Состав синтезированных производных аминоексусной и парааминобензойной кислот на олигомерных матрицах по данным элементного анализа

Вещество	С, %		Н, %		N, %	
	найд. ($\Delta \pm 1\%$)	расчет.	найд. ($\Delta \pm 2\%$)	расчет.	найд. ($\Delta \pm 1\%$)	расчет.
ПАЛ ($C_{17}H_{26}N_2O_3$) _n	66,5	66,7	8,7	8,5	8,7	9,1
ПАТ ($C_{18}H_{29}N_2O_3$) _n	67,5	67,3	9,1	9,0	8,6	8,8
ПАН ($C_{16}H_{24}N_2O_4$) _n	62,1	62,3	7,5	7,8	8,8	9,1
ПАК-ПАА (50:50) лидо- каина ($C_{20}H_{31}N_3O_4$) _n	63,5	63,6	8,0	8,2	10,8	11,1
ПАК-ПАА (50:50) ново- каина ($C_{19}H_{29}N_3O_4$) _n	60,0	60,1	7,9	7,7	10,7	11,1

В Краснодарском краевом научно-исследовательском медицинском центре под руководством член-корреспондента РАМН Галенко-Ярошевского П.А., которому автор выражает искреннюю благодарность, было проведено сравнительное исследование поверхностной анестезии, индуцированной синтезированными веществами. При исследовании острой токсичности установлено, что картина отравления, наблюдавшаяся при подкожном введении ПАЛ и лидокаина, имеет много общего. При сравнении признаков отравления для ПАЛ и лидокаина на первый план выступает однотипность как течения, так и симптомов интоксикации. Установлено, что ПАЛ в 1,2 раза менее токсичен, чем лидокаин (Табл. 7).

Следует отметить, что ПАЛ, также как и лидокаин, в исследованных растворах не оказывал раздражающего действия на ткани переднего отдела глаза.

По местнообезболивающей активности (EC_{50}) ПАЛ в 5,67 раза превосходит лидокаин (Табл. 7).

Установлено, что 1% раствор ПАЛ по времени анестезии слизистой оболочки глотки и трахеи практически сопоставим с лидокаином, хотя имеет место тенденция к отсроченной потере чувствительности.

Таблица 7 - Сравнительная активность ПАЛ и лидокаина при поверхностной анестезии в опытах на роговице глаз кроликов

Вещество	Местноанестезирующая активность		Острая токсичность	
	EC ₅₀ , %	Относительная	LD ₅₀ , мг/кг	Относительная
ПАЛ	0,89 (0,73 - 1,10) при m=24	5,67	352 (339,0 - 365,6) при m=24	0,83
Лидокаин	5,05 (3,87 - 6,57) при m=24	1	292 (286,8 - 299,1) при m=40	1

По длительности действия ПАЛ (1 и 2%) значительно (в 4,3 и 4,0 раза соответственно) превосходил лидокаин при анестезии слизистой глотки и трахеи. При повышении концентрации ПАЛ и лидокаина до 2% время наступления анестезии под влиянием ПАЛ существенно не отличалось от данных при применении лидокаина. По анестезирующему эффекту на слизистые оболочки глотки и трахеи ПАЛ (1 и 2%) существенно (в 4,6 и 4,4 раза соответственно) превосходил лидокаин.

Выводы.

1. Синтезированы олигомеры и сополимеры акриловой кислоты и акриламида с заданными свойствами (с определенным соотношением звеньев АК и АА, молекулярной массой, со статистической микроструктурой).
2. Синтезированы комплексы сополимеров акриловой кислоты и акриламида с ионами меди и серебра и исследованы их физико-химические свойства.
3. Синтезированы системы, содержащие НРЧ серебра, стабилизированные сополимерами акриловой кислоты с акриламидом.
4. Исследована биологическая активность полученных систем, содержащих НРЧ серебра. Установлено, что они обладают широким спектром бактерицидной активности и низкой токсичностью.
5. Синтезированы аммониевые соли производных параамино-бензойной и аминокусусной кислот с полиакриловой кислотой и сополимерами акриловой кислоты и акриламида.
6. Исследованы биологические свойства полученных солей и установлено, что по анестезирующему эффекту и по длительности действия они превосходят гидрохлориды соответствующих оснований, используемых в настоящее время в медицине.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Галенко-Ярошевский П.А., Пономарев В.В., Кучерова А.Н., Сирота А.В. Острая токсичность и активность полиакрилата лидокаина и лидокаина при поверхностной анестезии // Бюллетень экспериментальной биологии

и медицины. Фармакология и токсикология, 2002, приложение №3, с. 52-55.

2. Галенко-Ярошевский П.А., Буикликий В.Д., Андреев А.А., Пономарев В.В., Кучерова А.Н., Сирота А.В. Полиакрилат лидокаина, обладающий пролонгированным анестезирующим действием // Решение о выдаче патента на изобретение на заявку № 2002135254 / 04 (03187) МПК⁷ C07D 487/04. 6 с.
3. Буикликий В.Д., Андреев А.А., Сирота А.В., Кучерова А.Н., Ковалева М.В.. Синтез и пролонгированный анестезирующий эффект полиакрилата лидокаина // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки, прил. 3, 2004, с. 37-45.
4. Буикликий В.Д., Андреев А.А., Сирота А.В., Галенко-Ярошевский П.А., Пономарев В.В. Исследование взаимодействия органических оснований, обладающих местноанестезирующим действием, с органическими кислотами // Мат. VI Молодежной научной школы-конференции по органической химии, Екатеринбург, 2002, с. 97.
5. Кучерова А.Н., Пономарев В.В., Джамирзе Ш.Х., Сирота А.В. Сравнительные исследования местнораздражающих свойств полиакрилата лидокаина и лидокаина // Сборник материалов научно-практической конференции “Медицина будущего”, Краснодар - Сочи, 2002, с. 113.
6. Пономарев В.В., Кучерова А.Н., Сирота А.В. Сравнительная активность полиакрилата лидокаина и лидокаина в условиях инфльтрационной анестезии // Сборник материалов научно-практической конференции “Медицина будущего”, Краснодар-Сочи, 2002, с. 112.
7. Кучерова А.Н., Пономарев В.В., Джамирзе Ш.Х., Сирота А.В. Сравнительная активность полиакрилата лидокаина и лидокаина в условиях спинномозговой анестезии // Сборник материалов научно-практической конференции “Медицина будущего”, Краснодар-Сочи, 2002, с. 114.
8. Пономарев В.В., Кучерова А.Н., Джамирзе Ш.Х., Сирота А.В. Сравнительная активность полиакрилата лидокаина и лидокаина в условиях проводниковой анестезии // Сборник материалов научно-практической конференции “Медицина будущего”, Краснодар-Сочи, 2002, с. 113.
9. Буикликий В.Д., Андреев А.А., Сирота А.В., Галенко-Ярошевский П.А., Пономарев В.В. Использование полимерных матриц для связывания лекарственных средств и биологически активных металлов // Мат. XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Казань, 2003, с. 189.
10. Буикликий В.Д., Андреев А.А., Сирота А.В. Синтез наноразмерных частиц серебра на олигомерной матрице // Мат. II Международной молодежной конференции – школы по синтезу и строению супрамолекулярных соединений, Туапсе, 2004.

РНБ Русский фонд

2007-4

17013

Бумага тип. №2. Печать трафаретная
Тираж 100 экз. Заказ № 285 от 24.09.2004 г.
Кубанский государственный университет.

350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149,
Центр "Универсервис", тел. 699-551.

27 СЕН 2004