На правах рукописи

СТЕЛЬМАХ Сергей Александрович

«ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ПОЛИМЕРЫ И ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ ГУАНИДИНОВ»

02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Иркутск - 2012

Работа выполнена в лаборатории химии полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Байкальского института природопользования Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Могнонов Дмитрий Маркович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Царик Людмила Яковлевна

кандидат химических наук, доцент
Тоневицкий Юрий Витальевич

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный технический университет»

Защита состоится «16» мая 2012 г. в 10.00 час на заседании диссертационного совета Д 212.074.06 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата химических наук при Иркутском государственном университете по адресу: 664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 126, химический факультет ИГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИГУ, с авторефератом диссертации - на сайтах ВАК http://vak.ed.gov.ru и ИГУ http://www.isu.ru

Автореферат разослан «12» апреля 2012 г.

Отзывы на автореферат высылать по адресу: 664003, Иркутск, ул. К. Маркса, 1, ИГУ, химический факультет, учёному секретарю диссертационного совета О.А. Эдельштейн.

Учёный секретарь диссертационного совета,
к.х.н., доцент **О.А. Эдельштейн**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Полигуанидины характеризуются антимикробной, антивирусной, спороцидной, фунгицидной, инсектицидной, пестицидной, альгицидной активностью, одновременно воздействуют на аэробную и анаэробную микрофлору, обладают пролонгированным биоцидным действием, малоопасны для окружающей среды. Полигуанидины находят широкое применение в качестве действующего вещества в составе многих дезинфицирующих средств, используемых в сельскохозяйственном производстве и медицине.

Благодаря наличию в повторяющихся звеньях макромолекулярной цепи гуанидиновой группировки, несущей положительный заряд, все эти полимеры являются поликатионами. Повышенная реакционная способность гуанидиновой группировки обеспечивает способность полигуанидинов вступать в различные химические реакции, что существенно расширяет ряд полигуанидиновых соединений и позволяет в широких пределах варьировать их растворимость, биоцидные, токсические и физико-химические свойства. Гуанидиновая группировка служит активным началом многих лекарственных веществ и антибиотиков.

Полигуанидины легкодоступны, высокоэффективны (эффективнее четвертичных аммониевых соединений и хлорактивных препаратов), не образуют токсичных продуктов в воде, не инактивируются белками, легко разлагаются ферментными системами организма человека. Главными представителями полигуанидинов являются высокомолекулярные соли полигексаметиленгуанидина.

Несмотря на столь обширный спектр областей применения полимера, закономерности формирования макромолекул полигексаметиленгуанидин гидрохлорида до конца не изучены. В литературе отсутствуют сведения о механизме взаимодействия солей гуанидинов и гексаметилендиамина, несмотря на то, что поликонденсация таких мономеров является одним из основных путей синтеза полигуанидинов, включая их промышленное производство.

Ввиду широкого применения к ПГМГгх предъявляются различные требования, поэтому изучение закономерностей формирования макромолекул необходимо для получения полимера с заранее заданными молекулярно-массовыми характеристиками. Установление механизма реакции позволит расширить синтетические возможности для получения новых полигуанидинов и сополимеров на их основе.

Настоящая диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ лаборатории химии полимеров Байкальского института природопользования СО РАН по Программе V.36.6. «Развитие научных основ направленного органического, элементоорганического и неорганического синтеза с целью разработки рациональных методов получения новых биологически активных веществ, синтонов, мономеров и полимеров высокотехнологичных продуктов», проект

V.36.6.1 – «Разработка научных основ направленного синтеза гетероциклических мономеров и полимеров, высокотехнологических продуктов и композитов на их основе» (номер государственной регистрации: 01201053805).

Цель работы. Синтез и исследование водорастворимых гуанидинсодержащих полимеров и гидрогелей на их основе.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие ***задачи***:

1. Синтез водорастворимых и сшитых полигуанидинов на основе гексаметилендиамина и солей гуанидинов, с различным соотношением би- и трифукциональных мономеров.
2. Исследование молекулярно-массовых характеристик полученных катионных полиэлектролитов и установление некоторых закономерностей процесса поликонденсации.
3. Исследование механизма поликонденсации бифункциональных аминов и солей гуанидинов на примере взаимодействия гексаметилендиамина с хлоридами гуанидина и N,N′-дифенилгуанидина.
4. Синтез pH-чувствительных гидрогелей на основе полученных полигуанидинов и исследование процесса набухания/сжатия от значения водородного показателя среды, и определение их токсичности по отношению к гидробионтам.

Научная новизна и практическая значимость работы. Исследованы зависимости между условиями синтеза и молекулярно-массовыми характеристиками полигексаметиленгуанидин гидрохлорида, синтезированного в расплаве при различных соотношениях би- и трифункциональных мономеров. Реакция поликонденсации является равновесной.

Впервые определена зависимость константы Хаггинса для разбавленных растворов полигексаметиленгуанидин гидрохлорида от ионной силы раствора и продолжительности синтеза. Показано, что увеличение константы Хаггинса может свидетельствовать об образовании разветвленных макромолекул.

Предложен и экспериментально подтвержден механизм реакции поликонденсации солей гуанидинов и диаминов. Получен и исследован новый N-фенилзамещенный полигексаметиленгуанидин гидрохлорид. На примере образования N-фенилзамещенного полигексаметиленгуанидин гидрохлорида было показано, что реакция представляет собой реакцию трансаминирования, протекающую по механизму нуклеофильного замещения.

Синтезированы сильнонабухающие гидрогели на основе солей гуанидинов и изучены зависимости равновесной степени набухания от pH среды. Определена их токсичность по отношению к гидробионтам.

Установлено, что в острых и хронических экспериментах токсическое действие гидрогеля по сравнению с водорастворимым полимером

значительно снижается. Предложено использование гидрогелей полигексаметиленгуанидин гидрохлорида в качестве контейнера для систем направленного и контролируемого транспорта лекарственных средств.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были доложены на: научной конференции ВСГТУ (Улан-Удэ, 2008); Всероссийской конференции по макромолекулярной химии (Улан-Удэ, 2008); IV Международная научно-практическая конференция «Приоритеты Байкальского региона в азиатской политике России» (Улан-Удэ 2010); VI Школа-семинар молодых ученых России «Проблемы устойчивого развития региона» (Улан-Удэ 2011); XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Волгоград, 25-30 сентября 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей, 9 материалов конференций.

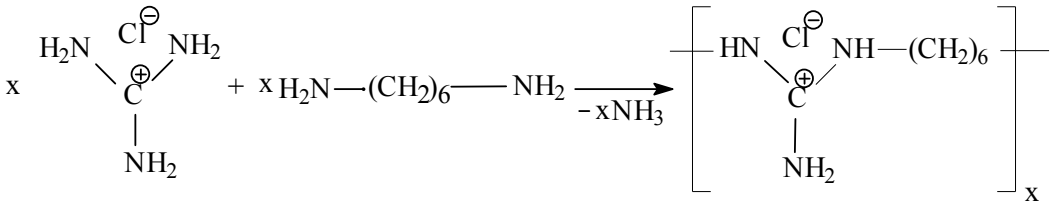
Структура работы. Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и библиографии. Работа изложена на 109 страницах машинописного текста, включая 12 таблиц, 20 рисунков и списка цитируемой литературы из 115 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

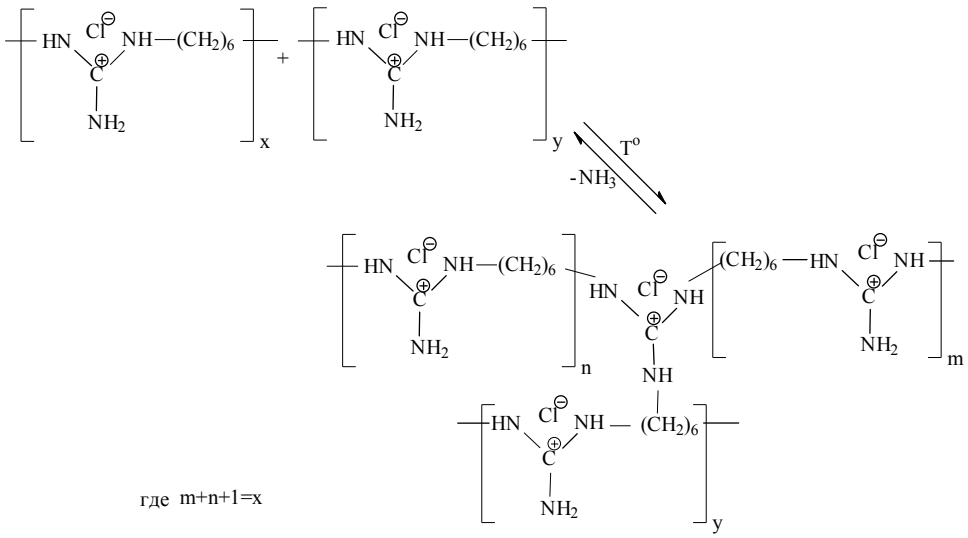
В качестве объектов исследования служили гуанидин гидрохлорид (**ГГХ**), гексаметилендиамин (**ГМДА**), полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (**ПГМГгх**), N-фенилзамещенный полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (**ПГМФГгх**), и нерастворимые сшитые **ПГМГгх** и **ПГМФГгх.**

1. Синтез и молекулярно-массовые характеристики ПГМГгх

Синтезы образцов ПГМГгх проводили поликонденсацией трифункционального ГГХ и бифункционального ГМДА в расплаве по схеме:



Соотношение исходных компонентов изменяли от эквимольного до стехиометрического. Так как ГГХ является трехфункциональным мономером, возможно образование разветвленного или сшитого продукта:



Синтезы проводили в расплаве на воздухе при температурах 165, 180, 200 ºС в течение 9 ч. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Условия синтеза и молекулярно-массовые характеристики ПГМГгх синтезированного в течение 9 ч

№ обр	ГГХ:ГМДА	Т, ºС	[η], дл·г$^{-1}$	$\overline{M}_w \cdot 10^3$	Выход, %	Содерж. геля, %
1	1 :1	165	0.042	2.1	96.7	0
2	1 :1.05		0.050	2.7	96.4	0
3	1 :1.10		0.056	-	96.2	0
4	1 :1.13		0.060	-	96.1	0.7
5	1 :1.15		0.079	-	96.8	33.1
6	1 :1.20		0.076	11.7	96.5	41.1
7	1 :1.30		0.072	-	96.8	44. 9
8	1 :1.50		0.061	-	96.8	44.5
9	1 :1	180	0.063	8.3	96.2	0
10	1 :1.05		0.065	-	96.4	0.4
11	1 :1.10		0.070	-	96.1	5.1
12	1 :1.15		0.066	-	96.8	55.7
13	1 :1.20		0.087	-	96.3	62.1
14	1 :1.30		0.082	-	96.8	64.2
15	1 :1.50		0.042	-	96.7	66.9
16	1 :1	200	0.061	-	95.9	0
17	1 :1.03		0.154	-	96.1	0.9
18	1 :1.05		0.150	-	96.8	18.0
19	1 :1.10		0.099	-	96.8	60.1
20	1 :1.15		0.060	-	96.4	72.2
21	1 :1.20		0.082	-	96.3	82.9
22	1 :1.30		0.054	-	96.7	85.0
23	1 :1.50		-	-	96.9	90.0

Примечание: молекулярные массы полимеров определены на ультрацентрифуге марки 3180 (фирма MOM, Венгрия) в лаборатории физико-химии полимеров ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова.

Анализ данных табл. 1. показывает, что с повышением температуры синтеза увеличиваются молекулярно-массовые характеристики, возрастает выход геля. Появление гель-фракции и нарастание его количества для каждой из температур определяется соотношением мономеров, и с ростом температуры смещается в сторону эквимольного. Так, при Т=165 ºС, появление геля происходит при мольном соотношении реагентов 1:1.13, при Т=180 ºС мольное соотношение реагентов равно 1:1.05, а температуре 200 ºС оно соответствует соотношению мономеров 1:1.03. Таким образом, критическая точка гелеобразования зависит от температуры синтеза и от соотношения исходных мономеров.

Температура плавления ГГХ (185-189 ºС) в ряде случаев (табл. 1, обр № 1-15) выше температуры синтеза, поэтому было предположено, что начальный этап проходит на границе раздела фаз, что подтверждается визуальным наблюдением за ходом реакции, однако это не оказывает влияние на ход синтеза и выход продукта. ИК-спектры образцов полимера, синтезированных в течение 1.5 и 11.5 ч (рис. 1), не имеют выраженных различий и полос поглощений, характерных для мономеров (рис. 2) (сильная полоса при 895 см$^{-1}$ для ГМДА, широкая при 1000 см$^{-1}$ для ГГХ).

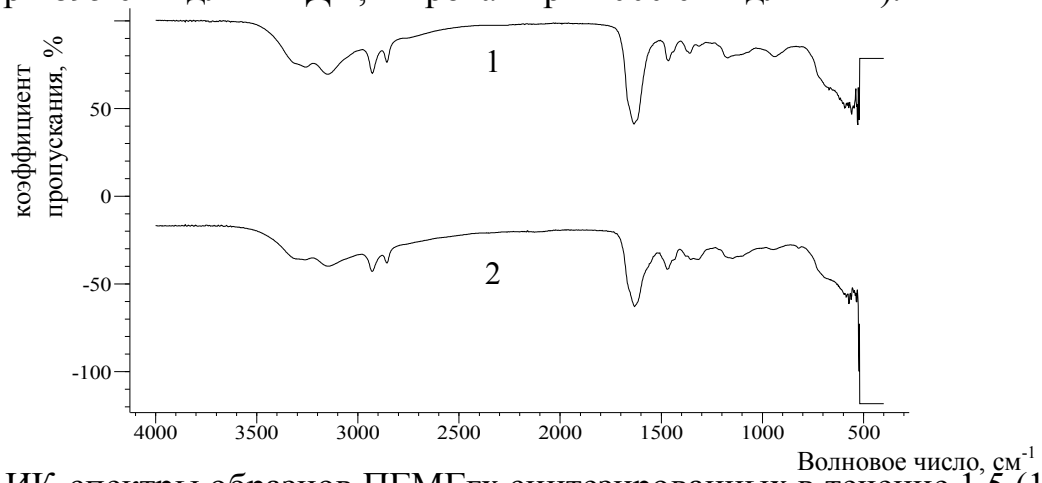


Рис. 1. ИК-спектры образцов ПГМГгх синтезированных в течение 1.5 (1) и 11.5 (2) ч.

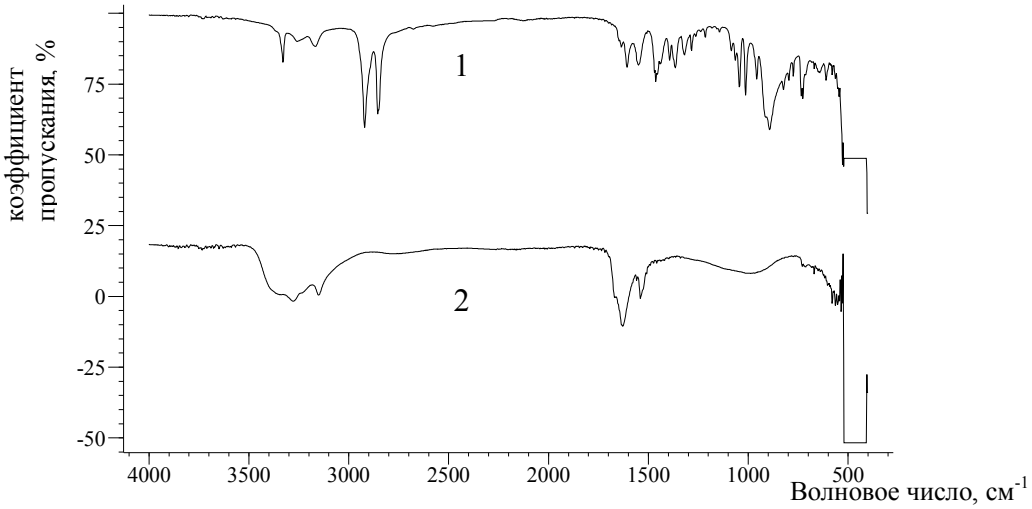


Рис. 2. ИК-спектры ГМДА (1) и ГГХ (2).

Это говорит о полном расходовании мономеров в начале реакции, в результате чего образуются олигомерные продукты с [η]=0.012 дл/г (M_v=250), т.е. образуются ди- и тримеры. Дальнейший рост полимерной цепи происходит в результате их взаимодействия между собой.

Исследование молекулярно-массовых характеристик проводилось вискозиметрическим методом, поскольку нами были определены константы уравнения Марка-Куна-Хаувинка (табл. 2). При использовании в качестве растворителя дистиллированной воды наблюдается полиэлектролитный эффект, для подавления которого использовался 0.3н водный раствор NaCl.

Таблица 2. Параметры уравнения Марка-Куна-Хаувинка в 0.3 н водном растворе NaCl для двух температур и эквимольного соотношения реагентов

№ образца	T, °C	$K \cdot 10^{-3}$	α
1	165	0.46	0.59
9	180	2.08	0.39

Параметр α уравнения Марка-Куна-Хаувинка для образца 1 лежит в диапазоне 0.5÷0.8, обычно характерном для линейных полимеров. Для образца 9 зависимость характеристической вязкости от молекулярной массы ослабевает и величина параметра α для него уменьшается до 0.39. Такое ослабление зависимости характерно для разветвленных макромолекул. Следует отметить, что нефракционированный полимер синтезированный при соотношении ГГХ:ГМДА=1:1.2 (образец 6, табл. 1.), отвечает параметрам уравнения Марка-Куна-Хаувинка образца 9. Конформация макромолекул для образца 1 представляет набухший клубок гибкоцепного полимера в хорошем растворителе.

Для определения молекулярно-массового распределения (ММР) было проведено фракционирование образца ПГМГгх (ГГХ:ГМДА=1:1, [η]=0.042 дл/г, взято 5.2 г) методом хроматографии на сефадексе G-50. Всего было получено 14 фракций ПГМГгх. Потери при фракционировании составили 2.4%. Дифференциальная и интегральная кривая ММР представлена на рис.3.

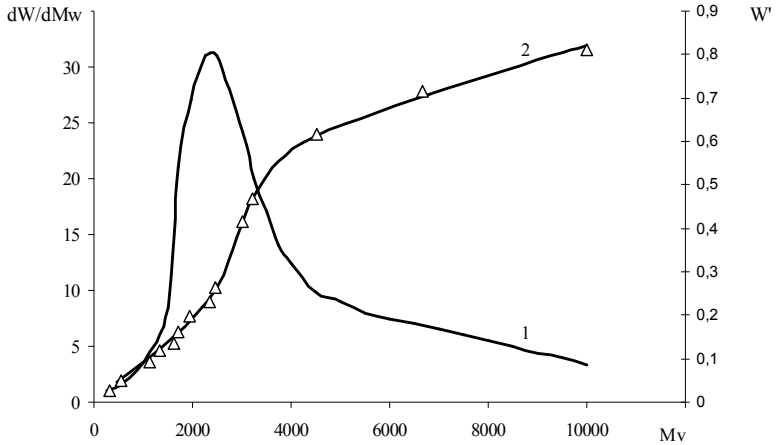


Рис. 3. Дифференциальная (1) и интегральная (2) кривые ММР образца ПГМГгх M_v=2100, полученного в течение 9 ч. при T=165 ºC и эквимольном соотношении мономеров.

Из рис. 3 видно, что исследуемый полимер имеет достаточно широкое ММР, преобладают макромолекулы с молекулярной массой от 1900 до 4000, т.е преимущественно образуется олигомерный продукт.

Методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ) получена кривая ММР для образца ПГМГгх синтезированного при эквимольном соотношении мономеров при температуре 180 ºС в течение 9 ч (M_v=8300) (хроматограмма представлена на рис. 4).

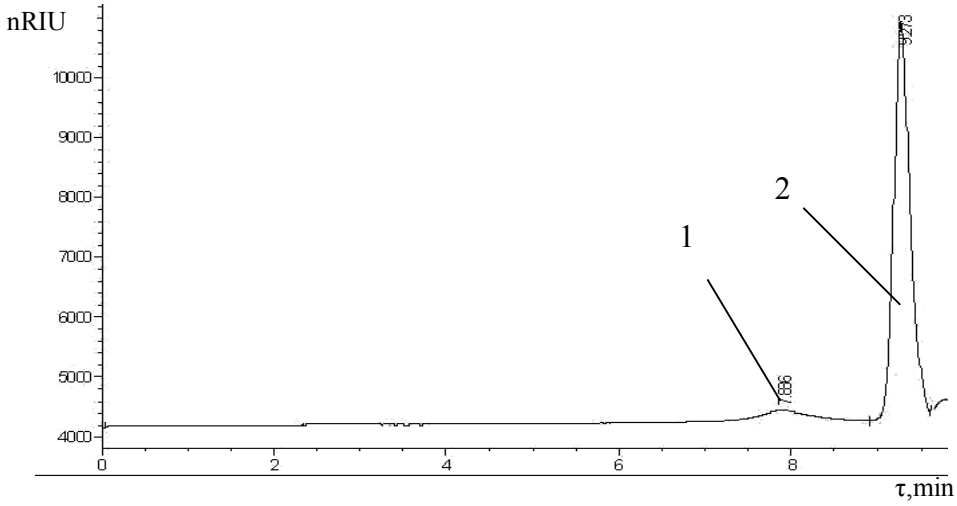


Рис. 4. Хроматограмма ПГМГгх, полученного в течение 9 ч при Т=180 ºС и эквимольном соотношении мономеров

ММР имеет бимодальный характер, пик 1 и 2 соответствуют фракциям полимеров с M_w=49800, (ω=10.73%) и с M_w=1000 (ω=89.27%) соответственно. Наличие высокомолекулярной фракции можно объяснить образованием сильноразветвленных макромолекул в результате взаимодействия низкомолекулярных линейных цепей с участием третей функциональной группы ГГХ, однако, это не приводит к образованию гель-фракции при эквимольном соотношении мономеров.

При исследовании зависимости характеристической вязкости от продолжительности синтеза при температуре 165 °С и эквимольном соотношении мономеров получены результаты, представленные на рис 5. Заметное увеличение характеристической вязкости наблюдается в начале реакции и после 4 ч синтеза значительно не увеличивается.

Появление максимума на кривой 2 можно объяснить увеличением характеристической вязкости вблизи точки гелеобразования, а дальнейшее ее уменьшение – переходом сильноразветвленных макромолекул в гель-фракцию. Таким образом, после формирования геля (табл. 1, образец 6) в реакционной массе остается часть растворимых макромолекул с [η]=0.076 дл/г, и образуется нерастворимый продукт, выход которого составил ~ 40%. Исследование зависимости характеристической вязкости от продолжительности синтеза при стехиометрическом соотношении мономеров не проводилось, поскольку образуется большое количество сшитого продукта (~ 45%).

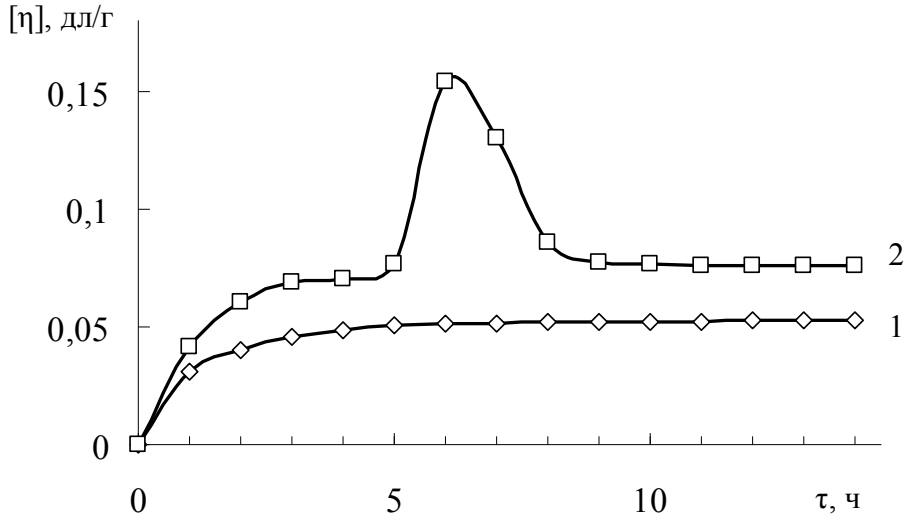


Рис. 5. Зависимости характеристической вязкости образцов ПГМГгх, полученных при Т=165°С и мольном соотношении мономеров ГГХ:ГМДА=1:1 (1) и ГГХ:ГМДА=1:1.2 (2) от продолжительности синтеза

Была определена зависимость константы Хаггинса (k′) от продолжительности синтеза ПГМГгх при эквимольном соотношении мономеров (рис. 6).

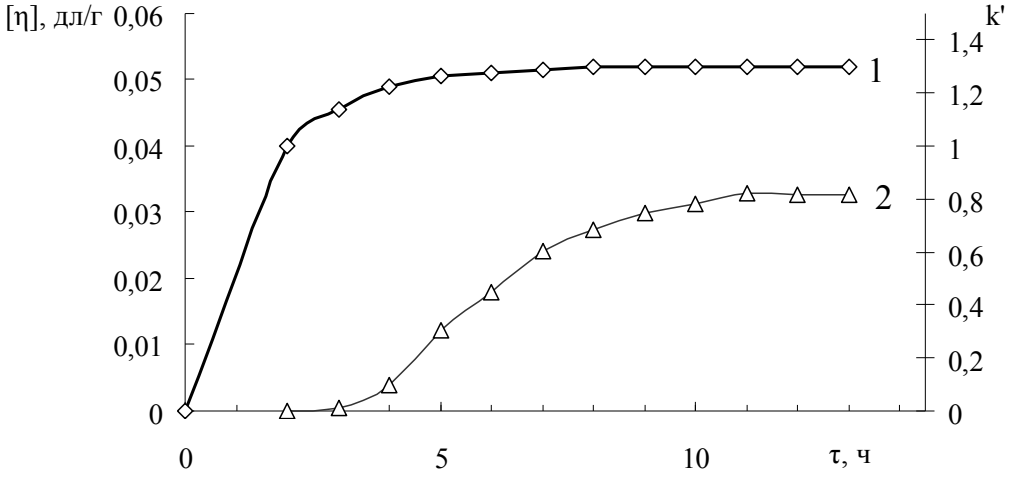


Рис. 6. Зависимости характеристической вязкости (1) и константы Хаггинса k′ (2) образца ПГМГгх, полученного при Т=165°С и эквимольном соотношении мономеров от продолжительности синтеза

В течение синтеза, k′ возрастает от значений близких к нулю, для более низкомолекулярных продуктов, полученных в первые 3 ч синтеза, до 0.8 для полимера синтезированного 11 ч, после чего значительно не изменяется. Таким образом, с ростом характеристической вязкости полимера качество растворителя незначительно ухудшается. Несмотря на то, что в классической литературе k′ связывают только с взаимодействием полимер-растворитель, ряд авторов обнаружили ее корреляцию со степенью ветвленности макромолекул. При образовании разветвленных макромолекул k′ заметно

увеличивается по сравнению с линейными полимерами. Из рис. 6 видно, что вязкость полимера не изменяется после 7 ч синтеза, тогда как k′ остается неизменной только после 11 ч. Таким образом, увеличение k′ в интервале от 7 до 11 ч может свидетельствовать об образовании разветвленных структур, что согласуется с данными ГПХ.

Для полимера, синтезированного при соотношении ГГХ:ГМДА=1:1.2, константа Хаггинса уже на начальном этапе синтеза достигает значений ~ 1.2, что связано с образованием большой доли разветвленных структур уже в первые часы синтеза (рис. 7).

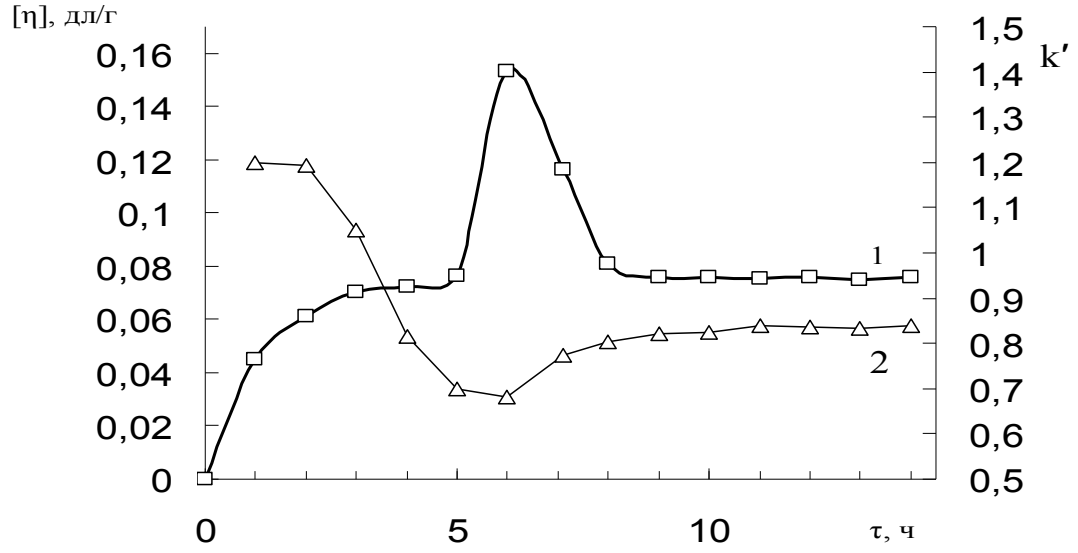


Рис. 7. Зависимости характеристической вязкости (1) и константы Хаггинса k′ (2) образца ПГМГх, полученного при T=165°C и соотношении ГГХ:ГМДА=1:1.2, от продолжительности синтеза.

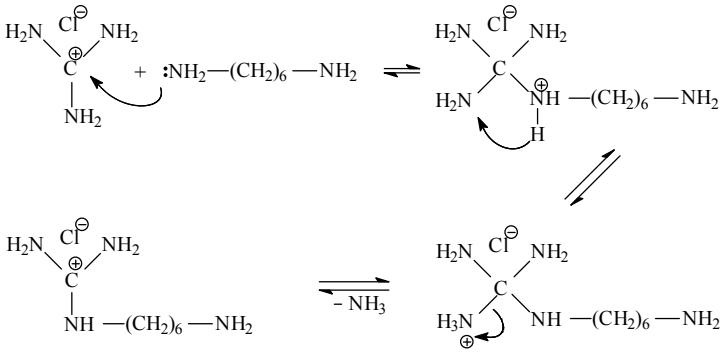
Вблизи точки гелеобразования константа Хаггинса резко уменьшается при незначительном изменении вязкости, что может быть следствием перехода в гель-фракцию наиболее разветвленных макромолекул.

1.3. Механизм поликонденсации

Гуанидин и ГМДА благодаря присутствию аминогрупп являются сильными основаниями, способными связывать даже слабые кислоты. В литературе строение ГГХ описывают как комплексное соединение, где положительный заряд делокализован на атомах азота, а анион хлора связан электростатически. Однако существует и другое представление, в котором положительный заряд в молекуле ГГХ локализован на атоме углерода, о чем говорит отсутствие полос поглощения в ИК-спектре ГГХ в аммонийной области (2700-2000 см$^{-1}$).

Поэтому можно предположить, что поликонденсация ГМДА и ГГХ представляет собой реакцию нуклеофильного замещения. Взаимодействие данных мономеров начинается с атаки неподеленной электронной пары азота ГМДА на положительный углерод ГГХ, с последующим переносом протона

от аминогруппы ГМДА на одну из аминогрупп ГГХ и дальнейшим выделением аммиака.



Для экспериментального подтверждения данного предположения были проведены синтезы в расплаве при эквимольном соотношении мономеров, с использованием вместо ГГХ N,N′-дифенилгуанидин гидрохлорида (ДФГгх), при температуре 135-185 ºС. Термогравиметрический анализ ДФГгх свидетельствует о его стабильности в данном температурном интервале, начало потери массы наблюдается при достижении 200 ºС (ТГ анализ проводился на приборе Netzsch STA 449 C). На начальном этапе синтеза при температуре 135 ºС наблюдается интенсивное выделение аммиака в течение 0.5 ч, после чего его выделение практически прекращается. Предположительно, первоначально образуется 1,6-тетрафенилдигуанидингексан дигидрохлорид, аналогично образованию 1,6-дигуанидингексан дигидрохлорида при поликонденсации ГГХ и ГМДА при эквимольном соотношении в течение 0.5 ч. Дальнейшее увеличение температуры до 185ºС приводит к выделению анилина и образованию полимерного продукта.

Полученный анилин был идентифицирован методом ИК-спектроскопии (ИК-спектры были получены на ИК-Фурье спектрометре Varian Excalibur 3100 FT-IR на приставке МНВПО Pike MIRacle ATR, сравнение ИК-спектров проводилось с помощью программы Bio-Rad Laboratories IR Search Master™ 6.5, базы данных Bio-Rad Introductory library 4cm^{-1} ver.1). На рис. 8 приведены ИК-спектр полученного анилина (2), который идентичен ИК-спектру (1) анилина из базы данных.

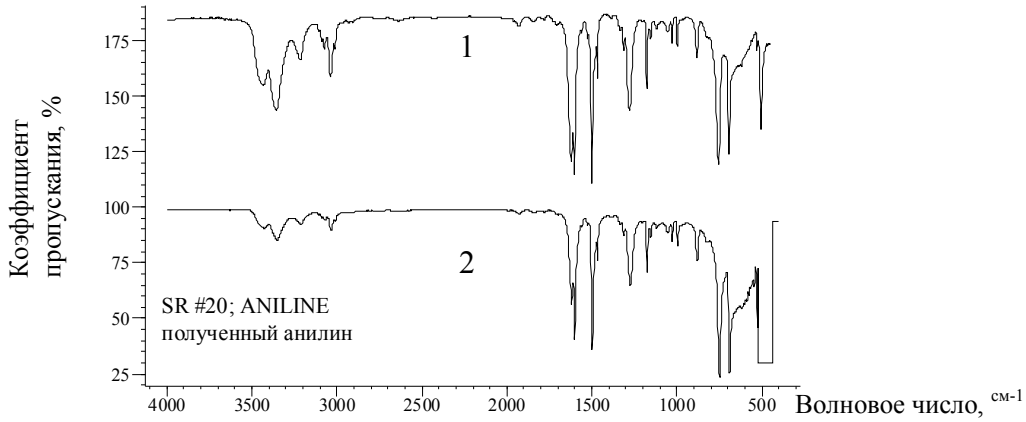
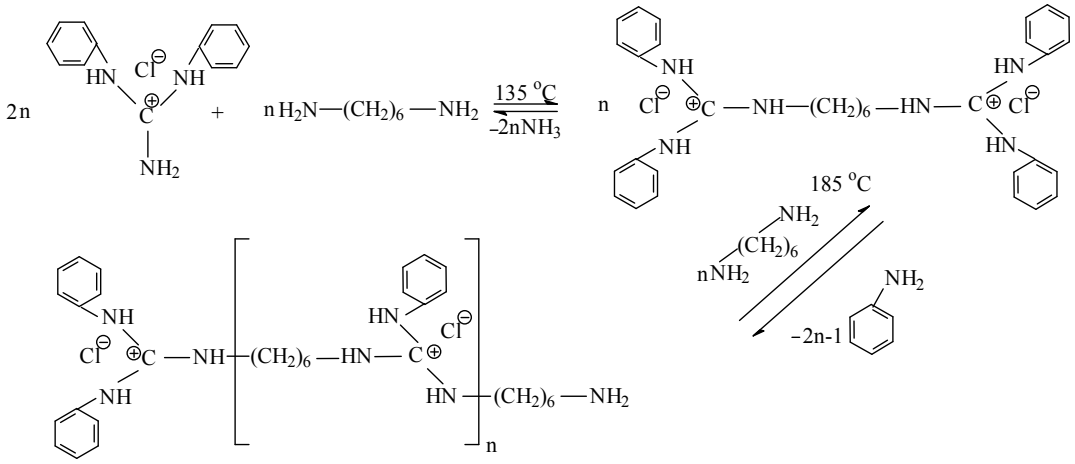


Рис. 8. ИК-спектры анилина (база данных Bio-Rad Introductory library 4cm-1 ver.1) (1) полученного анилина (2).



Полимер, полученный при поликонденсации ДФГгх и ГМДА в течение 4.5 ч, представляет собой гигроскопичную стеклообразную массу красно-коричневого цвета, хорошо растворимую в воде, спирте, ДМФА, не растворимую в ацетоне. Очистку полимера производили переосаждением в ацетон его водного раствора и дальнейшей сушкой в вакуумном шкафу при T=60 ºC и остаточном P=5 мм рт. ст.. Характеристическую вязкость измеряли на вискозиметре Убеллоде с висячим уровнем с диаметром капилляра 0.6 мм. Характеристическая вязкость полимера в 0.3 н. растворе NaCl составила 0.06 дл/г, что сопоставимо с вязкостями ПГМГгх. Следует отметить, что в случае использования в качестве растворителя дистиллированной воды наблюдается полиэлектролитный эффект, подобный полиэлектролитному эффекту ПГМГгх.

На ИК-спектре полученного полимера (рис. 9) присутствует широкая полоса 3175 см$^{-1}$, соответствующая валентным колебаниям вторичной аминогруппы. Сдвиг данной полосы в низкочастотную область обусловлен межмолекулярным взаимодействием в твердом состоянии. Полоса при 1500 см$^{-1}$ соответствует бензольному кольцу, полосы 755 и 690 см$^{-1}$ – пять смежных атомов водорода бензольного кольца; 2930, 2860 и 1490 см$^{-1}$ – метиленовые группы; ряд полос при 1360-1100 см$^{-1}$ – валентные колебания C-N; две сильные полосы при 1630 и 1610 см$^{-1}$ – первая и вторая полоса гидрохлоридов гуанидина. Отличие от спектров ПГМГгх заключается лишь в присутствии ряда полос характерных для бензольного кольца.

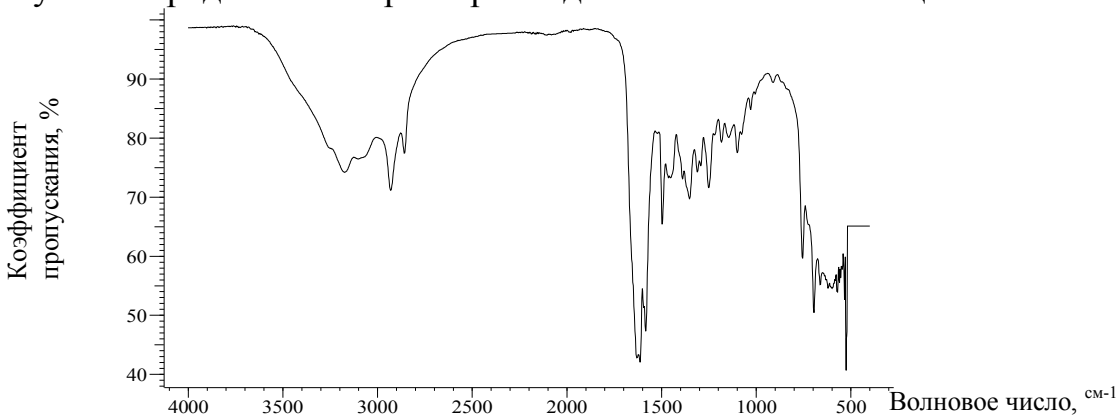


Рис. 9. ИК-спектры N-фенилзамещенного ПГМГгх.

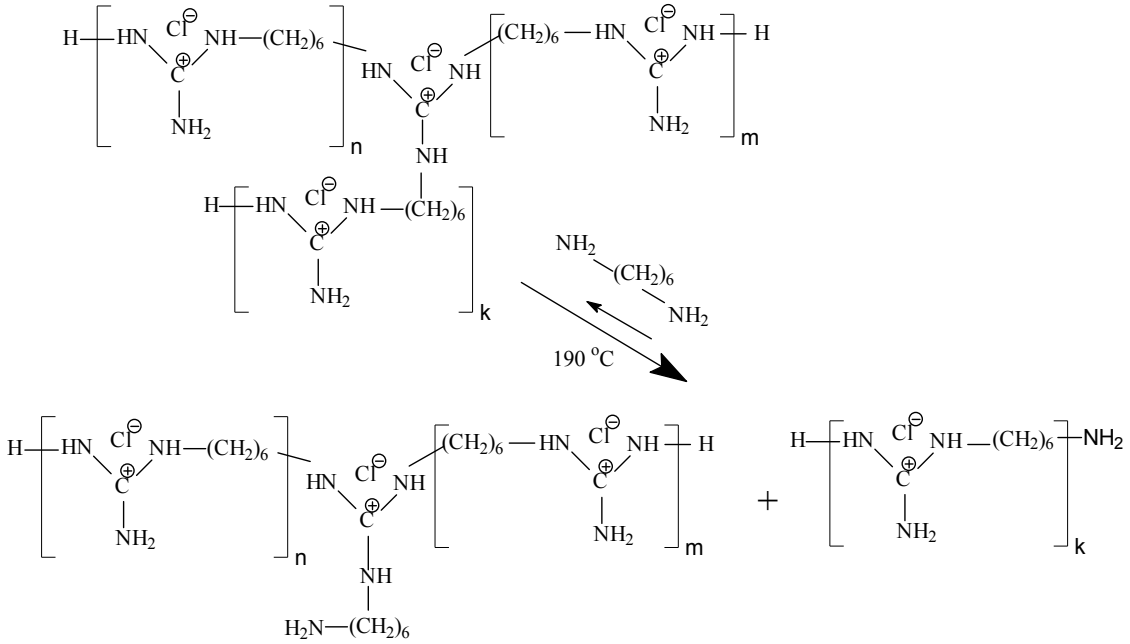
Элементный состав N-фенилзамещенного ПГМГгх и ПГМГгх приведен в табл. 3.

Таблица 3. Элементный состав N-фенилзамещенного ПГМГгх и ПГМГгх

№	образец	Элементный состав, % (вычислено/найдено)			
		N	C	H	Cl
1	ПГМГгх	23.66/23.45	47.32/46.80	9.01/9.30	20.00/20.05
2	ПГМФГгх	16.57/16.35	61.54/61.05	7.89/8.10	14.00/13.80

Таким образом, в результате поликонденсации ГМДА и ДФГгх получен новый полимер, представляющий собой N-фенилзамещенный ПГМГгх (ПГМФГгх). На примере образования ПГМФГгх было показано, что реакция поликонденсации ГМДА и ГГХ, в которой аминогруппа ГМДА замещает аминогруппу ГГХ, представляет собой реакцию трансаминирования, протекающую по механизму нуклеофильного замещения. Подобное взаимодействие происходит при конденсации карбонильных соединений с аминами в условиях кислотного катализа, причем протонирование неподеленной пары электронов азота RNH_2 делает невозможной его атаку на углерод карбонильной группы. Проведенный нами эксперимент с использованием в качестве бифункционального мономера дигидрохлорида ГМДА, показал отсутствие взаимодействия в расплаве с ГГХ.

Для подтверждения предложенного механизма был проведен синтез с использованием вместо ГГХ нерастворимого геля ПГМГгх, который можно рассматривать как замещенный продукт, в котором атомы водорода трех аминогрупп ГГХ замещены на макромолекулярные фрагменты. Гель предварительно был получен при стехиометрическом соотношении мономеров, который затем многократно промывался от растворимой части.



В результате взаимодействия геля и ГМДА было получено около 60% растворимого ПГМГгх, в результате замещения макромолекулярных

фрагментов на ГМДА. Предположительно, данное взаимодействие возможно только благодаря переносу протона от аминогруппы ГМДА на иминогруппу, которая в результате становится концевой аминогруппой макромолекулы. Таким образом, было показано, что процесс поликонденсации является равновесным.

2. pH-чувствительные гидрогели на основе ПГМГгх

Гидрогели являются гидрофильными поперечно-сшитыми полимерами, которые способны набухать в воде и формировать нерастворимую объемную сеть. Основой для создания гидрогелей может служить целый ряд водорастворимых соединений. По содержанию воды и эластичности гидрогели схожи с биологическими тканями, что дает возможность их широкого биомедицинского применения. Наиболее известные гидрогели – полимеры на основе целлюлозы.

В водном растворе ПГМГгх диссоциирует на поликатион и хлорид анион. Благодаря наличию трех функциональных групп ГГХ возможно образование не только растворимого линейного и разветвленного полимера, но и нерастворимого гидрогеля. На рис. 10 представлены зависимости выхода гидрогеля от мольного соотношения мономеров и температуры синтеза. Пунктирной линией показана теоретическая зависимость согласно теории трехмерной поликонденсации Флори, по которой образование сшитого полимера должно наблюдаться даже при недостатке бифункционального мономера. Однако при поликонденсации ГМДА и ГГХ образование геля наблюдается только при избытке бифункционального мономера, причем каждой температуре синтеза соответствует свое равновесное количество сшитого продукта. Это свидетельствует о том, что классическая схема трехмерной поликонденсации, предложенная Флори, в данном случае не работает. Поскольку при поликонденсации ГМДА и ГГХ 100% образование геля не наблюдается, было предположено, что такой характер гелеобразования вызван обратимостью процесса поликонденсации.

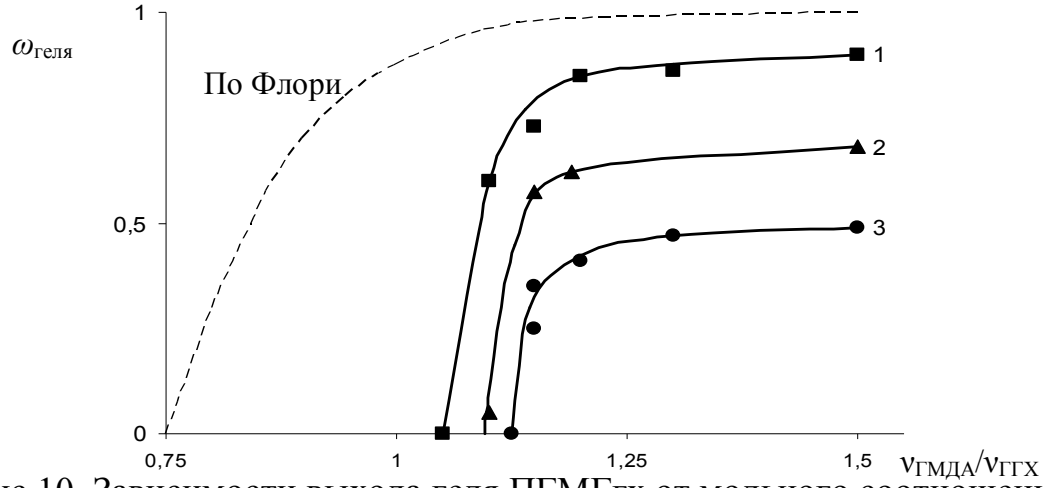


Рис.10. Зависимости выхода геля ПГМГгх от мольного соотношения мономеров и температуры синтеза: 1 – 200 ºС; 2 – 180 ºС; 3 –165 ºС

Важным свойством синтезированных гелей на основе полигуанидинов является их способность к набуханию в воде и коллапс в кислой среде, причем данный процесс является обратимым. Набухание полиэлектролитных гелей вызвано взаимным отталкиванием одноименно заряженных звеньев полимерной сетки, а так же ионным распирающим осмотическим давлением, которое является основным стимулом к набуханию.

Гели были синтезированы в расплаве при температуре 200 в течение 3 ч. при соотношении ГГХ:ГМДА и ДФГГХ:ГМДА 1:1.15, 1:1.25, 1:1.35, 1:1.5 (табл. 4) и гравиметрическим методом определена равновесная степень набухания Q_p некоторых гидрогелей от pH водной среды в диапазоне от 0 до 7 (рис. 11).

Таблица 4. Выходы гелей синтезированных при различных соотношениях мономеров в течение 3 ч при T=200 ºC

№ обр.	ГГХ:ГМДА	Выход, %	№ обр.	ДФГГХ:ГМДА	Выход, %
1	1:1.15	48.3	5	1:1.15	4.3
2	1:1.25	59.6	6	1:1.25	9.5
3	1:1.35	65.1	7	1:1.35	17.4
4	1:1.5	73.7	8	1:1.5	25.8

Поликонденсация ГГХ и ДФГГХ с ГМДА при стехиометрическом соотношении мономеров (1:1.5) приводит к образованию неоднородного геля, в котором присутствуют сильносшитые участки, поэтому для них зависимость Q_p от pH среды не определялась. Q_p в дистиллированной воде для таких гидрогелей составляет ~ 30 г/г. Для гелей полученных поликонденсацией ДФГГХ и ГМДА при избытке бифункционального мономера менее 0.35, выход составил не более 10%, поэтому в настоящей работе они не рассматриваются. Для достижения максимальной равновесной степени набухания синтезированных гелей при комнатной температуре требуется не более 2 ч, поэтому изучение процессов набухания/сжатия проводили выдержав гидрогели в растворах с интересующим pH в течении 2-3 ч.

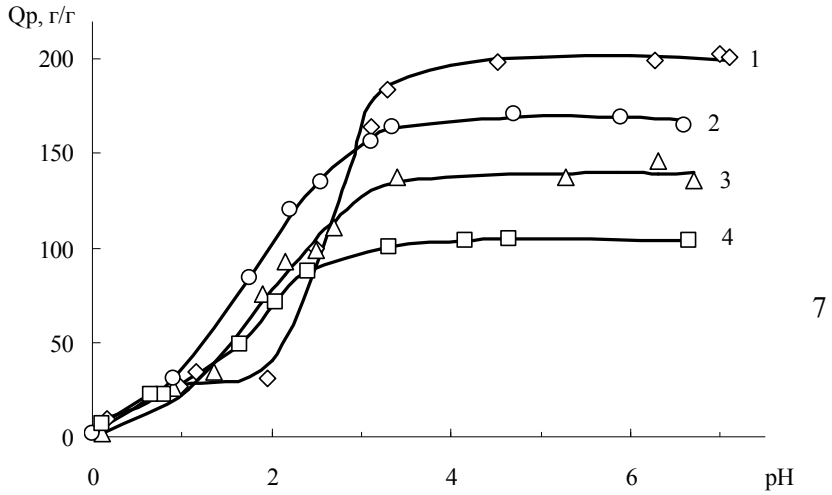


Рис. 11. Зависимость равновесной степени набухания гидрогелей от pH.

Равновесная степень набухания данных образцов в дистиллированной воде достигает максимальных значений и остается практически неизменной в диапазоне pH 3.5 ÷ 7. Дальнейшее увеличение концентрации HCl провоцирует сжатие гидрогелей, причем исходное соотношение мономеров не влияет на величину водородного показателя среды, при котором начинается объемно-фазовый переход. Для всех представленных образцов, полное сжатие, при котором масса набухшего образца стремится к массе сухого, наблюдается при pH близком к нулю. Предположительно, узкий интервал объемно-фазового перехода образца 1 при pH 2 ÷ 3.5 вызван наименьшим числом межмолекулярных сшивок в совокупности с бо́льшим количеством заряженных гуанидиновых звеньев относительно бифункционального ГМДА, что приводит к резкому уменьшению объема при незначительном понижении pH среды.

Гидрогель, синтезированный на основе ПГМФгх имеет меньшую степень равновесного набухания (~100 г/г) по сравнению с образцом гидрогеля ПГМГгх, полученного при таком же избытке бифункционального мономера (рис. 11, кривые 3, 4). Это связано с наличием фенильных групп в составе макромолекулы, гидрофобные взаимодействия которых частично подавляют силы электростатического отталкивания положительно заряженных гуанидиновых групп и распирающее осмотическое давление анионов хлора. Кроме того, величина pH, при которой начинается выраженное сжатие гидрогеля ПГМФгх, смещается в кислую сторону.

Равновесная степень набухания полиэлектролитных гелей зависит от степени сшивки, и уменьшается с ее увеличением, что не противоречит полученным в настоящей работе данным. При увеличении избытка бифункционального мономера увеличивается показатель полидисперсности и степень ветвления макромолекул, что приводит к образованию геля с бо́льшим числом межмолекулярных сшивок.

Определена токсичность водорастворимых образцов ПГМГгх и гидрогеля ПГМГгх на одноклеточных пресноводных водорослях Scenedesmus quadricauda, инфузориях Tetrachymena pyriformis и простейших ракообразных Daphnia magna (табл. 5).

Из табл. 5. видно, что наблюдается снижение токсического действия в ряду: низкомолекулярный ПГМГгх (M_v=1000) – среднемолекулярный ПГМГгх (M_v=5000) – гидрогель ПГМГгх. Наибольшей чувствительностью к действию полимеров обладают одноклеточные водоросли. В острых и хронических экспериментах токсическое действие гидрогеля на представленные гидробионты по отношению к водорастворимому полимеру снижается в 10 и 100 раз соответственно.

Из литературы известно, что химические реакции, протекающие при взаимодействии ПГМГгх с клетками живого организма, приводят к одинаковому нарушению механизмов регуляции метаболических процессов у микро- и макроорганизмов, причем микроорганизмы более чувствительны к действию препаратов на его основе.

Таблица 5. Влияние гидрогеля и водорастворимых полимеров на основе гуанидин гидрохлорида на гидробионты

Препарат	Объект исследования	Острая токсичность*, мг/л	Недействующая концентрация*, мг/л	Хроническая токсичность**, мг/л	Недействующая концентрация**, мг/л
ПГМГ-гх гидрогель	Водоросль Scenedesmus quadricauda	1.0	0.0100	0.01	0.0001
	Инфузория Tetrachymena pyriformis	1.0	0.0010	0.10	0.0010
	Дафния Daphnia magna	1.0	0.0100	-	-
ПГМГ-гх M_v=5000	Водоросль Scenedesmus quadricauda	0.1	0.0001	0.01	0.0001
	Инфузория Tetrachymena pyriformis	0.1	0.0010	0.01	0.0001
	Дафния Daphnia magna	1.0	0.0010	-	-
ПГМГ-гх M_v=1000	Водоросль Scenedesmus quadricauda	0.1	0.0001	0.01	0.0001
	Инфузория Tetrachymena pyriformis	0.1	0.0001	0.100	0.0001
	Дафния Daphnia magna	1.0	0.0001	-	-

* – 3 суток биотестирования (условно «острая токсичность»)
** – 7 суток биотестирования (условно «хроническая токсичность»)

Это предполагает возможность использования гидрогелей в медицине, в том числе для создания систем контролируемого и направленного транспорта лекарственных и диагностических средств.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы в расплаве (T=165÷200 ºC) водорастворимые и сшитые полигуанидины на основе бифункционального гексаметилендиамина и трифункциональных хлоридов гуанидина и N,N′-дифенилгуанидина при соотношении мономеров от эквимольного до стехиометрического. По данным ИК-спектроскопии за 1.5 ч синтеза мономеры полностью вступают в реакцию с образованием ди- и тримеров. Дальнейший рост полимерной цепи происходит в результате их взаимодействия между собой.
2. Установлено, что поликонденсация при эквимольном соотношении мономеров (T=180 ºC) приводит к образованию фракции высокомолекулярного растворимого продукта с выходом ~ 10%. Избыток гексаметилендиамина (более 0.15 моль) приводит к образованию гель-фракции с выходом более 30%, причем каждой температуре синтеза

соответствует свое равновесное количество сшитого полимера. Показано, что процесс поликонденсации является равновесным.

3. Определены параметры уравнения Марка-Куна-Хаувинка и константы Хаггинса для некоторых образцов полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. Показано, что при эквимольном соотношении мономеров возможно образование разветвленных макромолекул, которое сопровождается увеличением константы Хаггинса.
4. Предложен механизм реакции поликонденсации солей гуанидинов и диаминов. На примере образования N-фенилзамещенного полигексаметиленгуанидин гидрохлорида было показано, что реакция представляет собой реакцию трансаминирования, протекающую по механизму нуклеофильного замещения.
5. Синтезированы сильнонабухающие гидрогели полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и N-фенилзамещенного полигексаметиленгуанидин гидрохлорида, и показана их восприимчивость к водородному показателю среды. Максимальная равновесная степень набухания наблюдается в нейтральной и слабокислой средах, объемно-фазовый переход происходит при значениях pH ниже 3.5÷4. Процесс набухания/сжатия является обратимым.
6. Исследована токсичность гидрогелей по отношению к гидробионтам (водоросль Scenedesmus quadricauda, инфузория Tetrachymena pyriformis, дафния Daphnia magna) и установлено, что в острых (3 суток биотестирования) и хронических (7 суток биотестирования) экспериментах токсическое действие гидрогеля по сравнению с водорастворимыми образцами полимеров снижается в 10 и 100 раз соответственно.

Список основных публикаций по теме диссертации

1. Базарон Л.У., Стельмах С.А. // Молекулярно-массовые характеристики полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. ЖПХ. – 2008. – Т. 81, Вып. 11. – С. 1906-1910.
2. Стельмах С.А., Базарон Л.У., Могнонов Д.М. // О механизме поликонденсации гексаметилендиамина и гуанидин гидрохлорида. ЖПХ. – 2010. – Т. 83, Вып. 2. – С. 244-246.
3. Григорьева М.Н., Стельмах С.А., Базарон Л.У., Могнонов Д.М. // pH-чувствительные гидрогели на основе полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. ЖПХ. – 2011. – Т. 84, Вып. 4. – С. 689-691.
4. Стельмах С.А., Базарон Л.У., Григорьева М.Н. // Гидрогели на основе полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – Вып. 3. – С. 80-82.
5. Стельмах С.А., Григорьева М.Н., Базарон Л.У., Жамсаранова С.Д., Лебедева С.Н. // Токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида по отношению к гидробионтам. Вестник Бурятского государственного университета. – 2011. – Вып. 3. – С. 56-58.

6. Стельмах С.А. Водорастворимые полимеры на основе полифункциональных аминов и гуанидин гидрохлорида // Материалы научной конференции ВСГТУ. – Улан-Удэ, 2008. – С. 100-103.
7. Стельмах С.А. Особенности образования водорастворимых полимеров на основе полифункциональных аминов и гуанидин гидрохлорида // Материалы всероссийской конференции по макромолекулярной химии. – Улан-Удэ, 2008. – С. 130-131.
8. Григорьева М.Н., Базарон Л.У., Стельмах С.А. // Синтез pH-чувствительных гидрогелей на основе полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. Материалы региональной научно-практической крнференции с междунар участием. – Улан-Удэ, 2010. С. 15-17.
9. Григорьева М.Н., Базарон Л.У., Стельмах С.А. // Гидрогели на основе полигуанидинов. Материалы IV Международной научно-практической конференции «Приоритеты Байкальского региона в азиатской геополитике России». – Улан-Удэ, 2010. – С. 113-114.
10. Стельмах С.А., Базарон Л.У., Григорьева М.Н. // Поликонденсация гексаметилендиамина и гуанидин гидрохлорида. Материалы IV Международной научно-практической конференции «Приоритеты Байкальского региона в азиатской геополитике России». – Улан-Удэ. 2010, – С. 114-115.
11. Григорьева М.Н., Стельмах С.А. // Стимулчувствительные сшитые полигуанидины. VI школа-семинар молодых ученых России «Проблемы устойчивого развития региона». – Улан-Удэ, 2011. – С.87-89.
12. Стельмах С.А., Григорьева М.Н., Базарон Л.У. // Гетероцепные полимерные гидрогели. Материалы V Международной научно-практической конференции, посвященной 350-летию добровольного вхождения Бурятии в состав Российского государства «Приоритеты и особенности развития байкальского региона». – Улан-Удэ, 2011. – С. 175-176.
13. Григорьева М.Н., Стельмах С.А. // Гуанидинсодержащие полимерные гидрогели. Материалы Всероссийской молодежной научно-практической конференции с международным участием «Экологобезопасные и ресурсосберигающие технологии и материалы». – Улан-Удэ, 2011. – С. 16-17.
14. Стельмах С.А., Григорьева М.Н., Базарон Л.У. // Синтез водорастворимых полигуанидинов и pH-чувствительных гидрогелей на их основе. XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Волгоград, 2011 г. – Том 1. – С. 384.