

На правах рукописи

ИВАНОВА
Анастасия Андреевна

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ МЕТАЛЛСОДЕРЖАЩИЕ
НАНОКОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРОВ
1-ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА С N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНОМ**

1.4.3. Органическая химия
1.4.7. Высокомолекулярные соединения

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:

Поздняков Александр Сергеевич

кандидат химических наук,
ИрИХ СО РАН

Официальные оппоненты:

Бурдуковский Виталий Федорович

доктор химических наук, доцент, ФГБУН
Байкальский институт природопользования СО
РАН (г. Улан-Удэ), заместитель директора по
научной работе, главный научный сотрудник
лаборатории химии полимеров

Смыслов Руслан Юрьевич

кандидат физико-математических наук, ФГБУН
Институт высокомолекулярных соединений РАН
НИЦ «Курчатовский институт» (г. Санкт-
Петербург), заведующий лабораторией
люминесценции, релаксационных и
электрических свойств полимерных систем

Ведущая организация:

ФГБУН Институт синтетических полимерных
материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, г. Москва

Защита состоится 20 июня 2023 года в 11:00 часов на заседании диссертационного
совета 24.1.165.01 на базе Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по
адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте
<http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 664033,
Иркутск, ул. Фаворского, 1, ученому секретарю диссертационного совета;
e-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Востребованность медицинской химии и фармакологии в полимерных материалах с комплексом практически-значимых свойств непрерывно растет, что стимулирует разработку современных медико-биологических препаратов для лечения различных заболеваний, в том числе социально значимых. К такого рода полимерным материалам предъявляются повышенные требования, прежде всего удовлетворяющие нормам безопасности человека (нетоксичность, биосовместимость и др.). В связи с этим целенаправленное создание новых нетоксичных функциональных полимерных материалов, в том числе нанокомпозитных, способно обеспечить и удовлетворить потребности в быстро развивающихся направлениях медицины.

Среди азотсодержащих гетероциклических полимеров научный и практический интерес представляют гидрофильные полимеры на основе 1-винил-1,2,4-триазола, обладающие комплексом практически ценных свойств: гидрофильность, биосовместимость, нетоксичность ($LD_{50} > 5000$ мг/кг), способность к комплексообразованию и кватернизации, химическая и термическая стабильность и т.д. Функциональная 1,2,4-триазольная группа входит в состав лекарственных препаратов, проявляющих различную биологическую активность (Ворозол, Итраконазол, Рибавирин, Анастрозол и др.). Выделяют класс триазольных противогрибковых средств (например, Вориконазол, Флуконазол и др.), которые благодаря высокой активности и широкому спектру действия используются в медицинской практике для лечения микозов.

Широкой практической значимостью обладают полимеры на основе N-винилпирролидона, которые на протяжении более 80 лет привлекают пристальное внимание исследователей. Поли-N-винилпирролидон является гидрофильным, нетоксичным, неионогенным, термостойким, рН-стабильным и биосовместимым полимером. Полимеры N-винилпирролидона применяют в фармацевтике, биомедицине, косметике и пищевой промышленности. Во всем мире поли-N-винилпирролидон признан полимером медицинского назначения, широко используемый в качестве компонента лекарственных средств (Катапол, Метропол, Йодовидон и др.). Он одобрен FDA (Food and Drug Administration) и признан многими странами как безопасный компонент, наполнитель и пищевая добавка.

Перспективным направлением полимерной химии является получение водорастворимых функциональных нанокомпозитов, в которых высокомолекулярные соединения выступают в качестве стабилизирующих матриц наночастиц различных металлов, обеспечивая их растворимость. Свойства таких полимерных материалов обусловлены полимерной (растворимость, биосовместимость, комплексообразующая способность, химическая стабильность и др.) и металлической (оптические, каталитические, биологические и др.) составляющими, что открывает широкие возможности по их практическому использованию. Для формирования и стабилизации наночастиц металлов интенсивно исследуются полимеры синтетического (полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, полиэтилен и др.) и природного (целлюлоза, хитозан, арабиногалактан и др.) происхождения. При этом значимой проблемой является комплексное решение фундаментальных задач, связанных с возможностью получения узкодисперсных наночастиц по размерам, их равномерным распределением в полимерной матрице и агрегативной устойчивостью, особенно в растворах. Поэтому актуальным и перспективным направлением является исследование по синтезу водорастворимых,

биологически активных и нетоксичных функциональных полимерных нанокомпозитов.

Исследования по теме диссертации проводились в соответствии с планами научно-исследовательских работ ИрИХ СО РАН (Рег. № АААА-А16-116112510008-8, № 121021700340-5), а также при финансовой поддержке грантов РФФИ (№ 15-03-08295, № 17-43-380013).

Цель работы. Разработка методов синтеза новых функциональных нанокомпозитов с наночастицами Ag, Au и Fe на основе гидрофильных сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном, изучение физико-химических свойств и биологической активности синтезированных соединений.

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

- Синтез сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола (ВТ) с N-винилпирролидоном (ВП), определение состава и молекулярно-массовых характеристик, исследование физико-химических свойств;
- Синтез функциональных нанокомпозитов с наночастицами различных металлов (Ag, Au, Fe) на основе синтезированных сополимеров, определение содержания металла, размеров и характера распределения наночастиц в полимерной матрице;
- Исследование влияния природы и содержания металла, а также функционального состава стабилизирующего сополимера на размеры формирующихся наночастиц и свойства синтезированных нанокомпозитов;
- Изучение фазового состава и морфологии поверхности, оптических и термических свойств, а также гидродинамических характеристик полученных нанокомпозитов;
- Установление стабильности металлсодержащих нанокомпозитов в водных растворах;
- Исследование токсикологических свойств синтезированных соединений, включая определение полулетальной дозы (LD_{50});
- Изучение антимикробной активности синтезированных соединений, включая определение минимальных бактериостатических и бактерицидных концентраций в отношении различных патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Разработаны методы синтеза новых функциональных нанокомпозитов с наночастицами Ag, Au и Fe на основе сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном.

Показана высокая эффективность сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном при формировании нанокомпозитов с наночастицами Ag, Au и Fe в качестве стабилизирующей матрицы.

Изучено влияние природы, содержания металла и состава сополимера на размеры формирующихся наночастиц и свойства синтезированных нанокомпозитов.

Показана высокая агрегативная устойчивость водных растворов синтезированных нанокомпозитов с наночастицами серебра и золота в течение 6 месяцев.

Определена антимикробная активность новых серебросодержащих полимерных нанокомпозитов в отношении различных патогенных штаммов грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Исследована острая токсичность на беспородных белых мышах, определена полулетальная доза (LD_{50}) сополимера и нанокомпозита с наночастицами Ag на его основе.

Обоснованность и достоверность результатов настоящей работы обеспечивается использованием современных методов синтеза и анализа полимеров и нанокомпозитов на их

основе методами гель-проникающей хроматографии, элементного и атомно-абсорбционного анализа, ИК, ЯМР (^1H , ^{13}C) и УФ спектроскопии, рентгенофазового анализа, электронного парамагнитного резонанса, сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии, термогравиметрического анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии и динамического светорассеяния. Результаты, полученные независимыми методами, надежно дополняют друг друга, а погрешности многократных измерений находятся в допустимых пределах.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах работы: при постановке задачи, проведении всех экспериментальных исследований, подготовке образцов для исследований их свойств, анализе полученных результатов, а также подготовке докладов к конференциям и публикаций по материалам работы.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 статей (6 в рецензируемых научных журналах для химических наук и 2 статьи в журнале из перечня ВАК для медицинских наук) и тезисы 10 докладов. Отдельные результаты работы докладывались и обсуждались на отечественных и международных конференциях: II и V Междисциплинарные конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Судак, Крым, 2015 и 2019 гг.); 12th International Saint-Petersburg Conferences of Young Scientists «Modern Problems of Polymer Science» (Санкт-Петербург, 2016 г.); V научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского; Школа-конференция молодых ученых с международным участием (Иркутск, 2017 г.); VII Всероссийская Каргинская конференция «Полимеры-2017» (Москва, 2017 г.); Международная объединенная конференция по органической химии «Байкальские чтения – 2017» (Иркутск, 2017 г.); Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора (Москва, 2018 г.).

Объем и структура работы Диссертация изложена на 136 страницах. Первая глава представляет собой анализ литературных данных в области полимеров 1-винил-1,2,4-триазола и N-винилпирролидона, полимерных нанокомпозитов с наночастицами серебра, золота и железа на их основе. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе. В третьей главе представлены данные по биологической активности синтезированных соединений. Экспериментальные подробности приведены в четвертой главе. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы (234 источника).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Радикальная сополимеризация 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном

Сополимеризацию 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном проводили в условиях свободно-радикального инициирования при варьировании состава мономерной смеси. Сополимеры образуются при любом соотношении мономеров в исследуемом диапазоне составов исходной смеси (табл. 1, рис. 1). Реакция протекает по схеме 1:

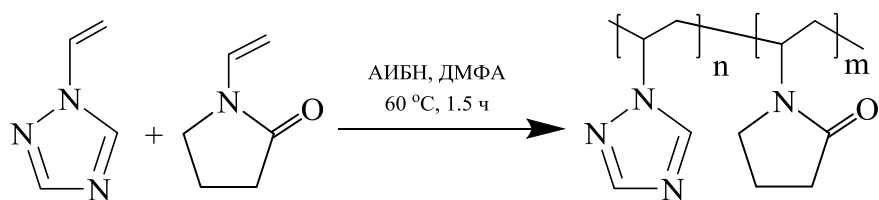


Схема 1. Радикальная сополимеризация VT и VP.

Сополимеры представляют собой белые порошки, растворимые в воде и диполярных органических растворителях (DMF, DMSO, DMAA) независимо от состава сополимера. Сополимеры синтезированы с выходом 69–85%.

Таблица 1. Условия и результаты сополимеризации VT с VP (AIBN – 0.05 ммоль/л).

№ п/п	Состав исходной смеси, мол. %*		Выход сополимера, %	Состав сополимера, мол. %		M _w , кДа	M _w /M _n
	VT	VP		VT	VP		
1	10	90	69	26	74	51.2	1.8
2	30	70	77	49	51	57.1	1.9
3	50	50	76	60	40	94.7	1.9
4	70	30	81	87	13	107.3	2.1
5	90	10	85	95	5	130.4	2.0

* концентрация мономеров в растворе составляет 10 ммоль/л.

Методом гель проникающей хроматографии определены молекулярные массы (M_w) и полидисперсность синтезированных сополимеров (PDI) (рис. 1). Кривые гель-проникающей хроматографии сополимеров были получены с использованием полистирольных стандартов.

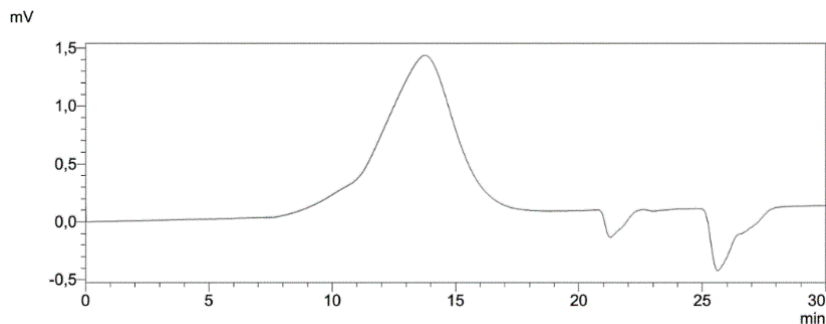


Рис. 1. Хроматограмма сополимера VT-VP 2.

Согласно данным табл. 1 увеличение содержания VT в исходной реакционной смеси приводит к увеличению выходов полученных сополимеров. Наблюдается увеличение значений средневесовой ММ (M_w) в 2.5 раз при увеличении содержания VT в сополимере от 26 до 95%. Полидисперсность составляет около 2-х, что характерно для сополимеров, полученных по свободно-радикальному механизму.

Состав и строение полученных сополимеров доказаны методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. В ИК спектрах сополимеров присутствуют полосы валентных и деформационных колебаний триазольного цикла в области 1503–1506 (C=N), 1432–1435 (C–N), 1274–1276 (N–N), 1137–1140 (C–H), 1003–1004 (C–H), 660–667 см⁻¹ (C–N) и лактамного кольца –

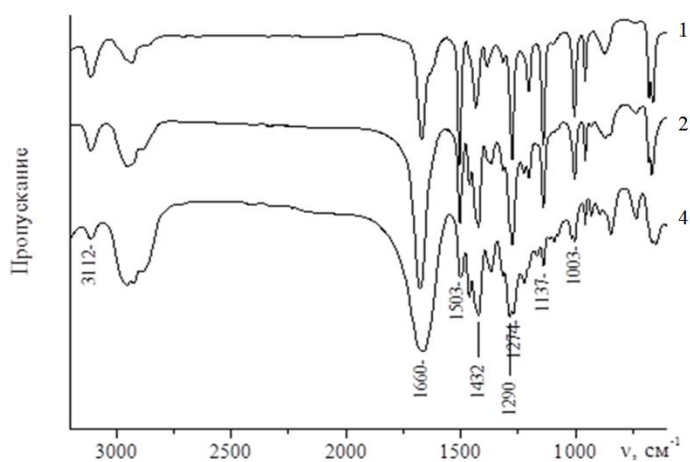


Рис. 2. ИК спектры сополимеров **1**, **2**, **4**.

1660–1665 (C=O) и 1290–1291 cm^{-1} (C–N), интенсивность которых зависит от состава сополимеров. Полоса поглощения валентных колебаний винильной группы при 1654 cm^{-1} отсутствует (рис. 2). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных сополимеров отсутствуют сигналы винильных групп сомономеров. В спектре ЯМР ^1H (рис. 3, а) уширенные сигналы в области 1.10–2.45 м.д. принадлежат резонансу протонов метиленовых групп основной полимерной цепи и α - и β -метиленовых протонов лактамного цикла. Широкие сигналы в области 2.55–4.25 м.д. принадлежат атомам водорода метиновых групп основной полимерной цепи и γ -метиленовым протонам лактамного цикла. Уширенные и неразрешенные сигналы протонов метиновых групп в α -положении по отношению к триазольному и лактамному циклам свидетельствуют о наличии различных типов последовательностей связывания мономерных звеньев в сополимере. Уширенные сигналы в области 7.50–8.40 м.д. принадлежат протонам триазольных колец.

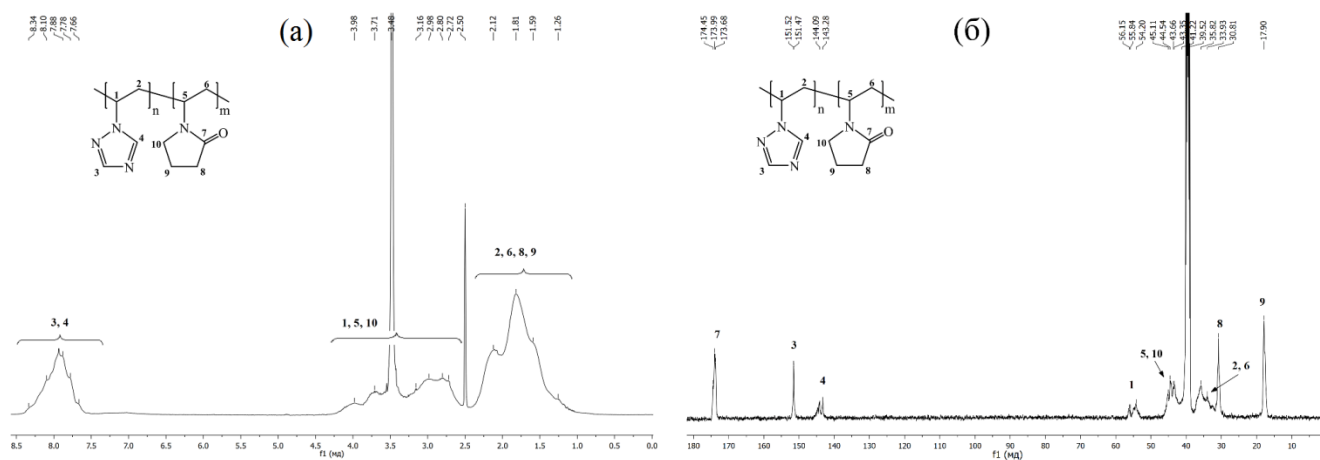


Рис. 3. Спектры ЯМР ^1H (а) и ^{13}C (б) сополимера **3** в $\text{DMSO-}d_6$

В спектре ЯМР ^{13}C (рис. 3, б) наблюдаются сигналы атомов углерода метиленовых групп основной полимерной цепи в диапазоне 32.27–37.95 м.д. Атомы углерода метиновых фрагментов в α -положении по отношению к триазольному циклу резонируют в области 53.00–56.80 м.д. Резонансные сигналы метиновых фрагментов в α -положении к атому азота звена ВП и γ -метиленовых групп лактамного цикла перекрываются и наблюдаются в области 42.50–46.00 м.д. Уширенные резонансные сигналы при δ 151.47–151.52 м.д. и δ 143.28–144.09 м.д. соответствуют атомам углерода триазольного кольца. Химические сдвиги в области 173.00–175.00 м.д. соответствуют сигналам атома углерода карбонильной группы звеньев ВП. Резонансные сигналы, наблюдаемые при δ 17.90 м.д. и δ 30.81 м.д. принадлежат метиленовым атомам углерода лактамного цикла.

2. Нанокompозиты с наночастицами серебра в матрице сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном

Изучены процессы формирования гибридных нанокompозитов (НК) с наночастицами серебра в матрице сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном. В качестве стабилизирующей матрицы использовали сополимер ВТ–ВП **2**, состав которого близок к эквимольному.

Синтез полимерных нанокompозитов с наночастицами серебра проводили смешением водных растворов сополимера и нитрата серебра в различных соотношениях. При этом наблюдали образование полимерного комплекса в виде мелкодисперсного осадка, сформированного за счет координационного взаимодействия ионов серебра с «пиридиновым» атомом азота триазольного кольца и карбонильной группой лактамного цикла. Далее добавляли восстановитель боргидрид натрия (редокс-потенциал -1.24 В), при этом наблюдали изменение цвета раствора от белого до темно-коричневого. Суспензия постепенно исчезала, и формировался окрашенный раствор полимерного нанокompозита (схема 2).

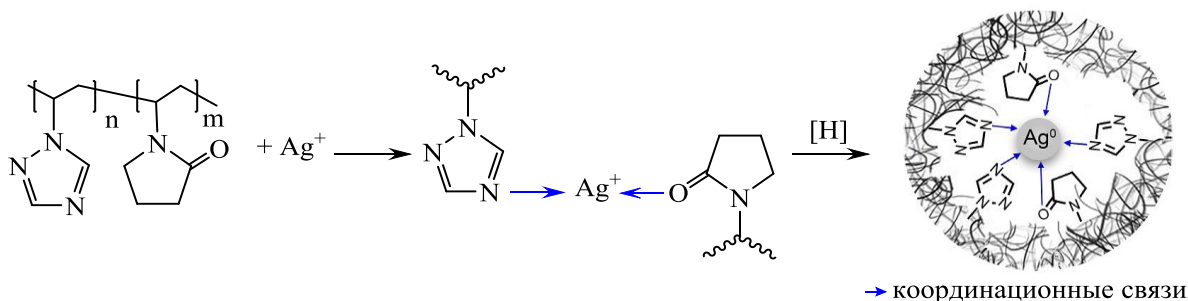


Схема 2. Формирование нанокompозита с наночастицами серебра в полимерной матрице.

Содержание серебра в полученных нанокompозитах составляет от 1.4 до 25.4 мас.% (табл. 2). Обнаружено, что синтезированные нанокompозиты хорошо растворимы в воде при содержании серебра менее 8%. Увеличение содержания металла приводит сначала к частичной, а затем и полной потере растворимости.

Таблица 2. Характеристики серебросодержащих нанокompозитов.

№ п/п	Сополимер : Ag, моль	Ag, %	Выход, %	Растворимость в H ₂ O	λ, нм	d _{нч} , нм
6	80:1	1.4	86	+	402	1–5
7	40:1	3.9	83	+	403	1–6
8	30:1	4.8	85	+	408	1–7
9	20:1	8.0	81	+	411	1–8
10	10:1	11.6	83	-/+	423	1–12
11	5:1	25.4	87	–	–	–

ИК спектры полученных нанокompозитов подобны спектру исходного сополимера. Это указывает на то, что в процессе синтеза нанокompозита макромолекулы сополимера не претерпевают структурных изменений. При этом наблюдается смещение полос валентных колебаний триазольного цикла и карбонильной группы лактамного цикла на 6–14 см⁻¹ по

сравнению с исходным сополимером, что указывает на их координационное взаимодействие с наночастицами серебра в соответствии со схемой 2.

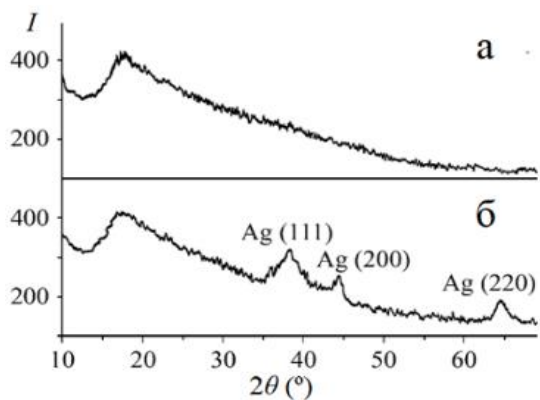


Рис. 4. Дифрактограмма исходного сополимера **2** (а) и НК-Ag **9** (б).

использованием формулы Дебая–Шерера, составляет 2–5 нм.

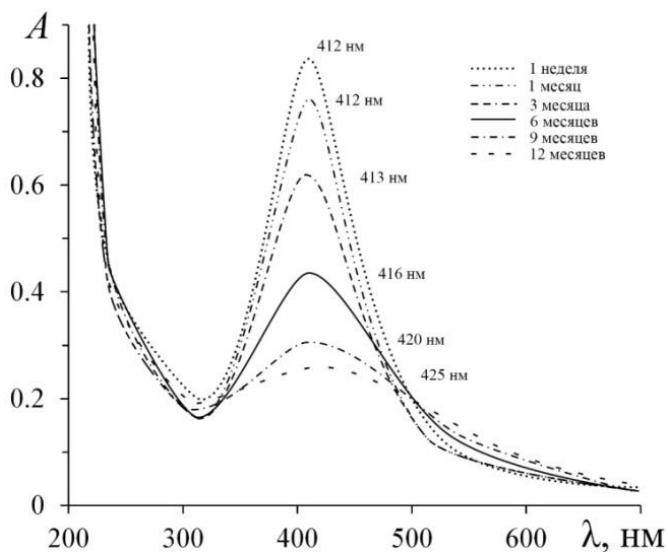


Рис. 5. УФ спектры поглощения водного раствора НК-Ag **9**.

стабилизирующей способности полимерной матрицы (рис. 5).

По данным просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) синтезированные полимерные нанокомпозиты состоят из изолированных электроноконтрастных наночастиц серебра преимущественно сферической формы, равномерно распределенных в объеме полимерной матрицы (рис. 6). Дисперсность наночастиц по размерам зависит от содержания серебра в нанокомпозитах. Уменьшение содержания серебра приводит к формированию нанокомпозита с узким распределением наночастиц с преобладающими размерами до 5 нм. Увеличение содержания серебра в нанокомпозитах приводит к понижению стабилизирующего действия полимерной матрицы относительно большого количества формирующихся наночастиц, что неизбежно приводит к частичной коагуляции и формированию наночастиц большего размера.

Наличие в синтезированных нанокомпозитах металлических частиц серебра в наноразмерном состоянии подтверждено результатами рентгенофазового анализа (РФА). На дифрактограммах нанокомпозитов наряду с аморфным гало полимерной составляющей наблюдаются интенсивные рефлексы, характерные для плоскостей кристаллической фазы нульвалентного серебра (рис. 4). Средний размер нанокристаллитов металлического серебра (средняя область когерентного рассеяния), рассчитанный по уширению линий рентгеновской дифракции с

использованием формулы Дебая–Шерера, составляет 2–5 нм. В электронных спектрах водных растворов полученных нанокомпозитов появляется полоса плазмонного поглощения, что указывает на формирование металлического серебра в наноразмерном состоянии. Увеличение содержания серебра от 4 до 11% приводит к смещению полосы плазмонного поглощения от 403 до 423 нм, что свидетельствует об увеличении среднего размера наночастиц

Проведен УФ-мониторинг водного раствора нанокомпозита **9** (концентрация 10 мг/мл) в течение 12 месяцев. В течение 6 месяцев наблюдается смещение максимума полосы плазмонного поглощения от 412 до 416 нм, что свидетельствует о высокой

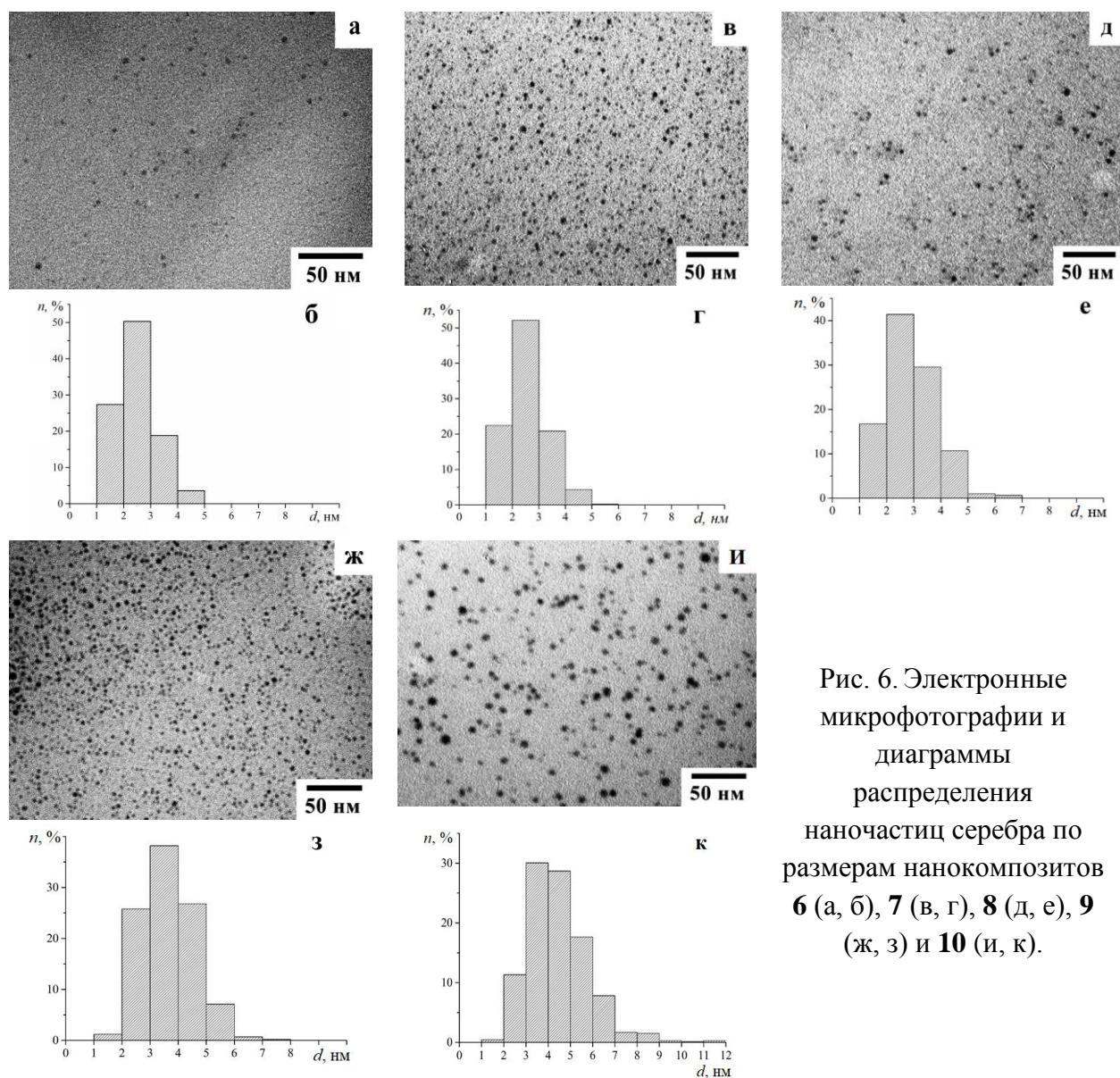


Рис. 6. Электронные микрофотографии и диаграммы распределения наночастиц серебра по размерам нанокompозитов **6** (а, б), **7** (в, г), **8** (д, е), **9** (ж, з) и **10** (и, к).

Исследовано влияние функционального состава стабилизирующей матрицы ВТ–ВП на размеры формирующихся металлических наночастиц при мольном соотношении сополимер : Ag = 20:1 (табл. 3). Для снижения влияния молекулярно-массовых характеристик сополимеров на формирование наночастиц проведено фракционирование сополимеров ВТ-ВП **1**, **2** и **4** методом дробного осаждения, и выделены фракции с M_w 30–40 кДа и M_w/M_n 1.3–1.4. Согласно данным атомно-абсорбционной спектроскопии содержание серебра в полученных нанокompозита составило 7.0–7.4%.

Таблица 3. Характеристики серебросодержащих нанокompозитов.

№ п/п	Соотношение ВТ : ВП	Ag, %	Выход, %	λ , нм	$d_{нч}$, нм
12	26:74	7.0	72	423	1–15
13	49:51	7.4	75	413	1–8
14	87:13	7.2	77	413	1–8

УФ спектр поглощения водных растворов полученных нанокомпозитов характеризуется наличием полосы плазмонного поглощения с максимумами 413 и 423 нм, что указывает на формирование металлического серебра в наноразмерном состоянии.

Согласно данным ПЭМ, наиболее широкая полидисперсность наблюдается для нанокомпозита **12**. С увеличением содержания в составе сополимера триазольных звеньев полидисперсность наночастиц синтезируемых нанокомпозитов уменьшается (рис. 7).

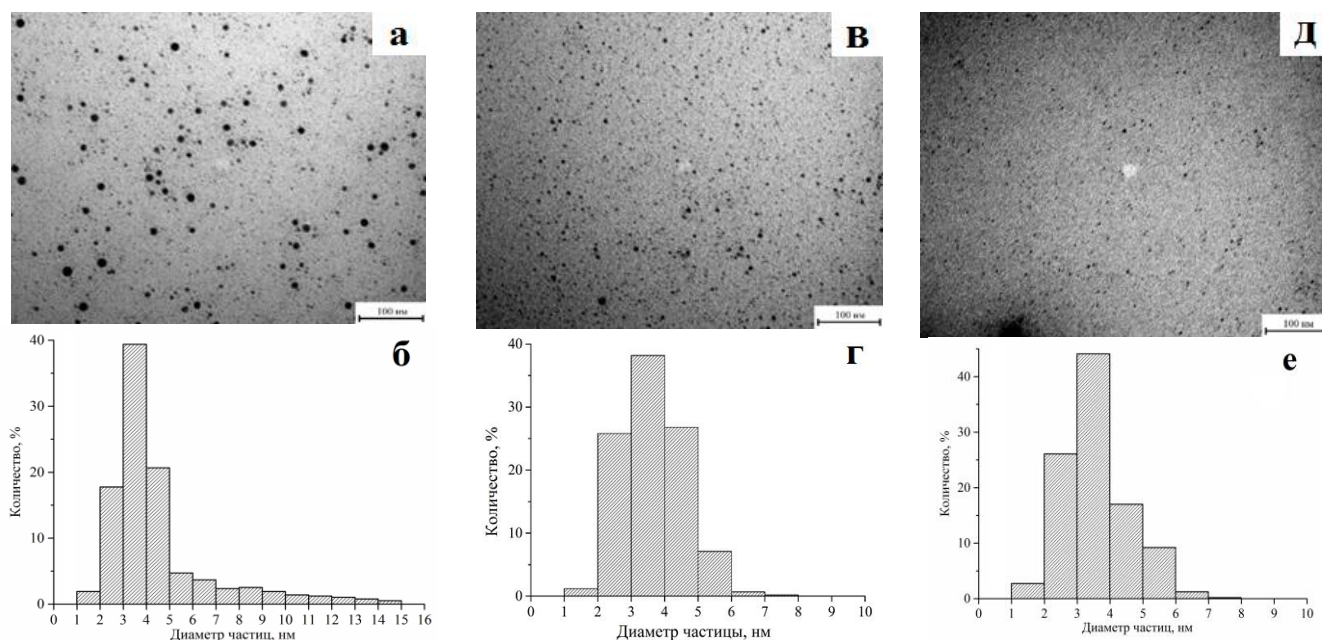


Рис. 7. Электронные микрофотографии (а, в, д) и диаграммы распределения наночастиц серебра по размерам (б, г, е) нанокомпозитов **12** (а, б), **13** (в, г) и **14** (д, е).

Согласно данным сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) поверхностная морфология нанокомпозита и исходного сополимера существенно отличаются (рис. 8). Сополимер обладает высокопористой структурой с множеством каналов диаметром 2–6 мкм, в случае нанокомпозита морфология поверхности становится более плотной.

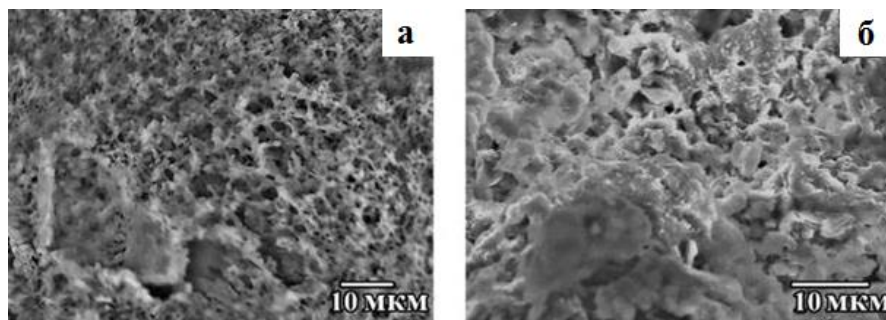


Рис. 8. СЭМ-микрофотографии сополимера **2** (а) и НК-Ag **9** (б).

Методом термогравиметрического анализа (ТГА) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) исследованы термические характеристики синтезированного сополимера и нанокомпозита на его основе (рис. 9). Начало термодеструкции нанокомпозита ниже на 35°C по сравнению с исходным сополимером (320 °C). Согласно данным масс-спектрометрии продуктов термоокислительной деструкции в температурном диапазоне от 270 до 410°C наблюдается отрыв и окисление триазольных и лактамных циклов полимера.

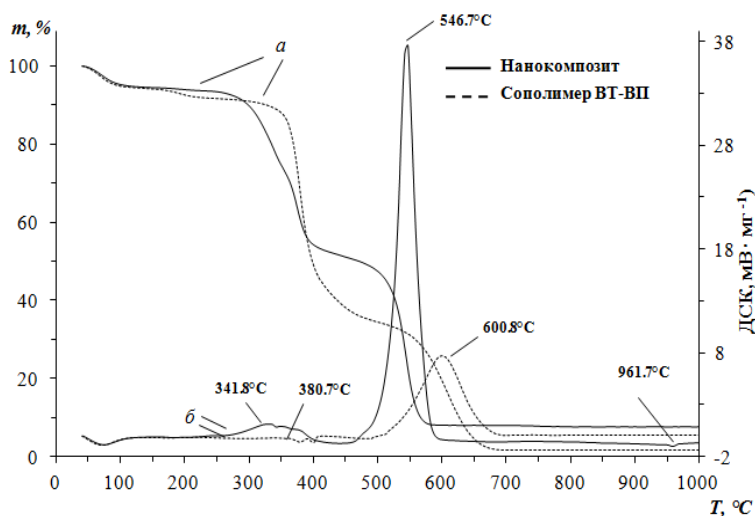


Рис. 9. Кривые ТГА (а) и ДСК (б) сополимера **2** и НК-Аg **9**.

каталитическими свойствами металлических наночастиц, которые уменьшают энергию активации термодеструкции полимерной матрицы.

3. Наноккомпозиты с наночастицами золота в матрице сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном

Синтез наноккомпозитов с наночастицами золота проводили методом химического восстановления ионов золота в водной среде с использованием гидразин гидрата в качестве восстановителя. Реакцию проводили в две стадии при различном мольном соотношении сополимера **2** к Au(III) в диапазоне от 80:1 до 5:1. На первом этапе получали металлполимерный комплекс в виде суспензии желтого цвета путем смешения водных растворов сополимера и HAuCl_4 . Координационное взаимодействие ионов золота с триазольными и лактамными группами макромолекул сополимера создает благоприятные условия, способствующие эффективной стабилизации наночастиц на ранних этапах формирования. Далее восстанавливали ионную форму металла до металлического состояния. Мелкодисперсная взвесь полимерного комплекса постепенно исчезала с образованием окрашенного раствора полимерного наноккомпозита (схема 3).

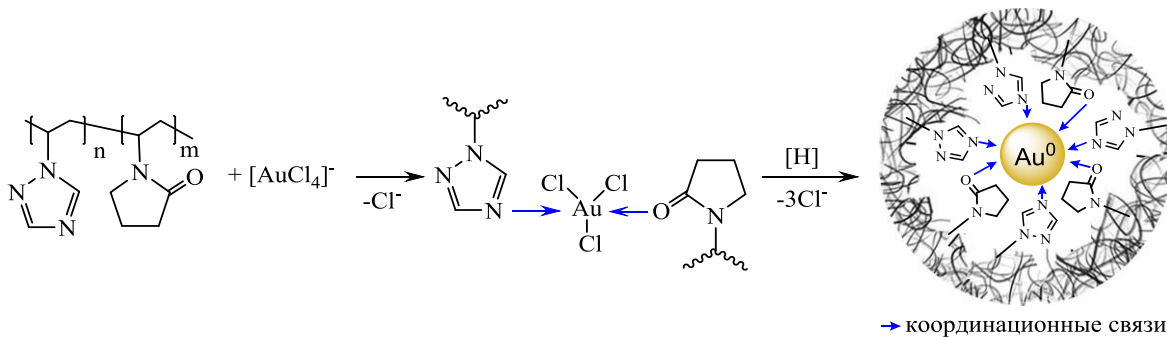


Схема 3. Формирование наноккомпозита с наночастицами золота в полимерной матрице.

Полученные наноккомпозиты представляют собой порошки фиолетового цвета,

растворимые в воде, с содержанием золота от 2.2 до 25.7% (согласно данным атомно-абсорбционной спектроскопии) (табл. 4).

Таблица 4. Характеристики золотосодержащих нанокомпозитов.

№ п/п	Сополимер : Au, моль	Au, %	Выход, %	$d_{нч}$, нм	Растворимость в H ₂ O	λ , нм	D_n , нм
15	80:1	2.2	92	1–5	+	511	67.2
16	40:1	4.4	83	1–6	+	511	135.9
17	20:1	8.3	81	1–9	+	522	210.2
18	10:1	16.2	83	1–12	+	534	358.3
19	5:1	25.7	79	2–20	-/+	554	482.8

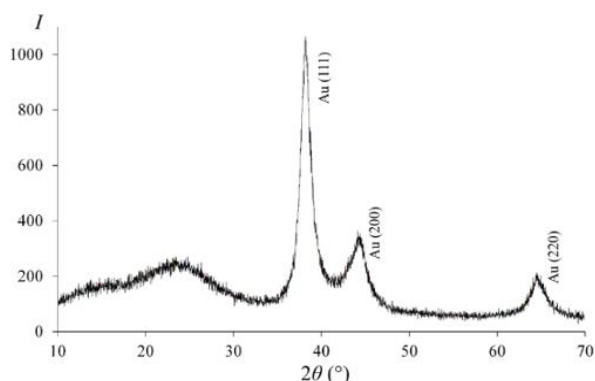


Рис. 10. Дифрактограмма полимерного НК-Au **18**.

методами УФ спектроскопии и РФА. На рентгеновских дифрактограммах нанокомпозита **18** четко дифференцируются аморфное гало полимерной составляющей и интенсивные рефлексы металлических наночастиц золота (рис. 10).

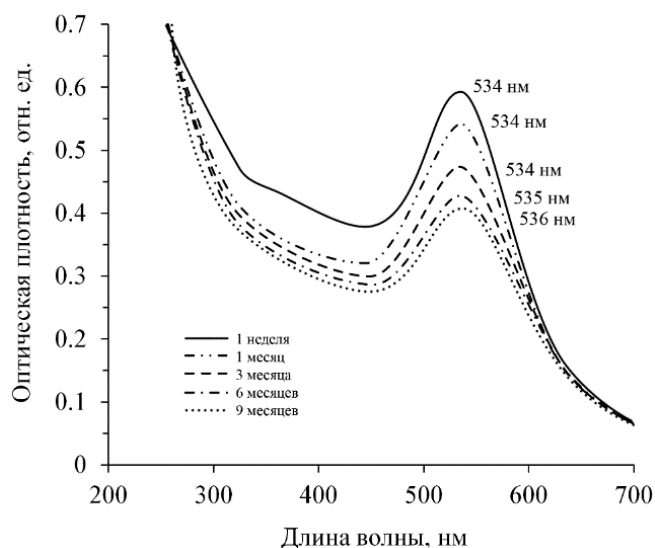


Рис. 11. УФ спектры поглощения водного раствора НК-Au **17**.

В ИК спектрах золотосодержащего нанокомпозита **17** наблюдается смещение полос валентных колебаний триазольного цикла и карбонильной группы 1510 (C=N), 1271 (N=N), 1665 cm^{-1} (C=O) на 3–13 cm^{-1} по сравнению с исходным сополимером. Такое поведение свидетельствует о координационном взаимодействии металлических наночастиц золота с функциональными группами сополимера.

Образование наночастиц золота в нульвалентном состоянии подтверждено

методами УФ спектроскопии водных растворов нанокомпозитов появляется полоса плазмонного поглощения с максимумом в области 511–554 нм, характерная для систем с изолированными частицами золота в наноразмерном нуль-валентном состоянии.

С целью установления агрегативной стабильности наночастиц золота проведен УФ-мониторинг водного раствора нанокомпозита **17** (концентрация 10 мг/мл) (рис. 11). В течение 9 месяцев наблюдается смещение максимума полосы плазмонного поглощения от 534 до 536 нм, что свидетельствует о высокой стабилизирующей способности полимерной матрицы.

По данным просвечивающей электронной микроскопии синтезированные наноконпозиты характеризуются равномерным узкодисперсным распределением в полимерной матрице преимущественно сферических наночастиц золота (рис. 12). Размеры наночастиц Au варьируются от 1–5 до 2–20 нм при увеличении содержания металла до 25%.

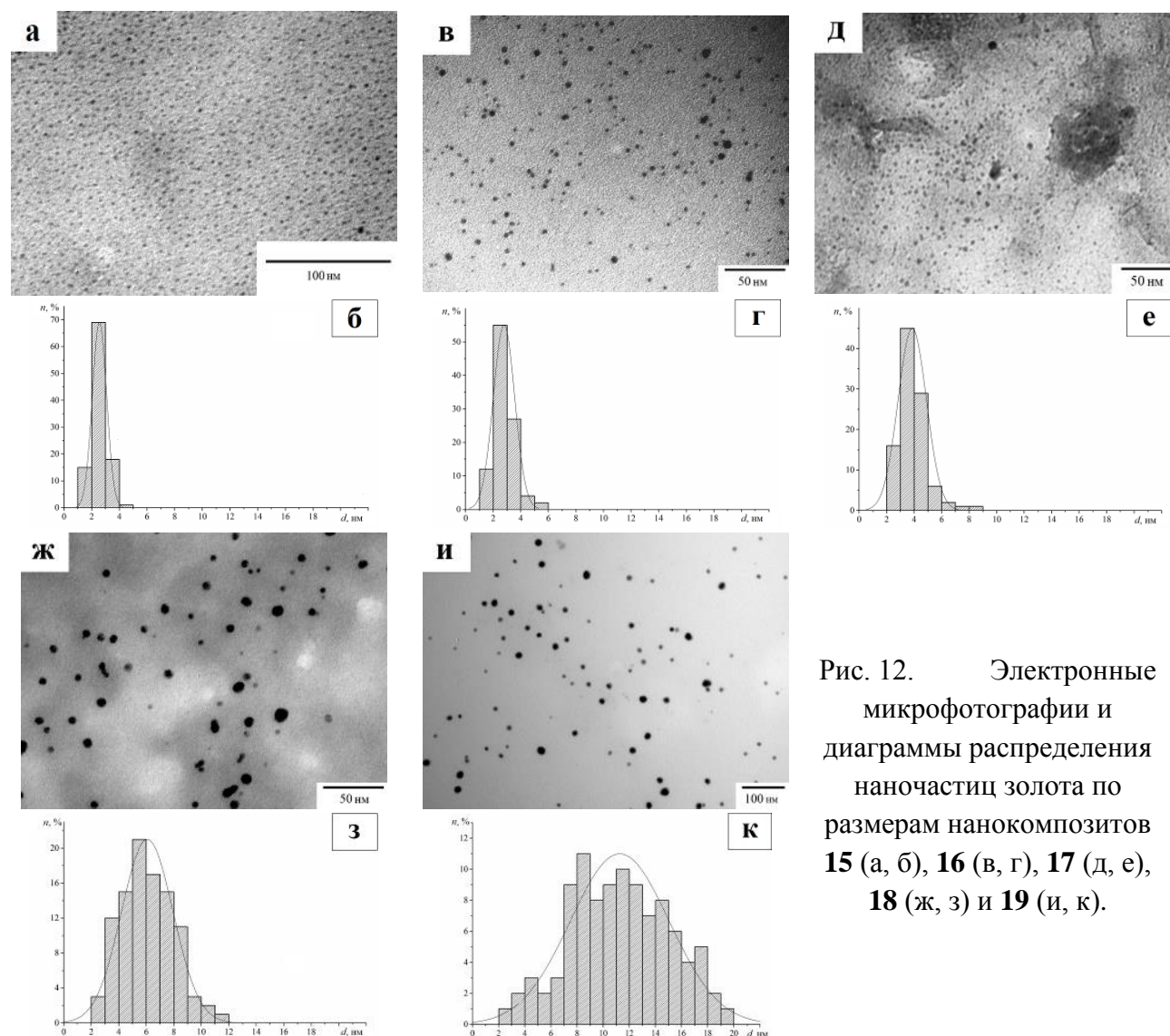


Рис. 12. Электронные микрофотографии и диаграммы распределения наночастиц золота по размерам наноконпозитов **15** (а, б), **16** (в, г), **17** (д, е), **18** (ж, з) и **19** (и, к).

Гидродинамические диаметры макромолекулярных клубков (D_h) синтезированных золотосодержащих наноконпозитах и исходного сополимера в водных растворах определены методом динамического светорассеяния (рис. 13). Гистограммы характеризуются мономодальным распределением частиц по размерам. С увеличением содержания золота в наноконпозите среднее значение D_h увеличивается по сравнению с исходным сополимером. Это свидетельствует об образовании металлполимерных клубков за счет межмолекулярного взаимодействия функциональных групп сополимера с наночастиц золота.

Методами ТГА и ДСК показано, что полученные наноконпозиты термостабильны до 270–320°C в зависимости от содержания золота. Увеличение содержания металла в полимерном наноконпозите приводит к снижению термостабильности. Первая стадия термического деструкции сополимера наблюдается при 270–405°C, которая сопровождается отрывом

триазольного и лактамного фрагментов из макромолекулярной цепи с последующим окислением до H_2O , CO_2 и NO_2 (рис. 14). При 425–600°C происходит выгорание углеродного скелета. На кривой ДСК присутствует эндотермический эффект при 1070.1°C, соответствующий плавлению металлического золота.

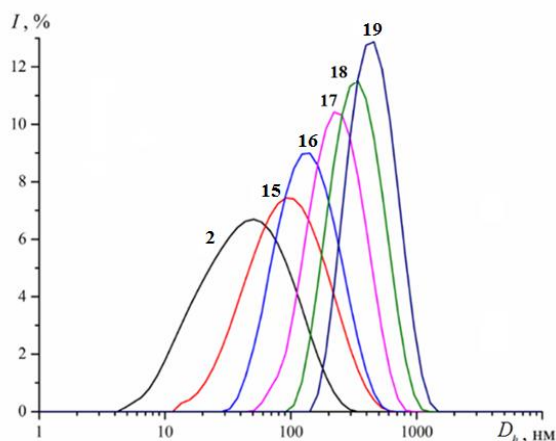


Рис. 13. Гистограмма распределения по D_h рассеивающих частиц НК-Аu **15–19** и сополимера **2**.

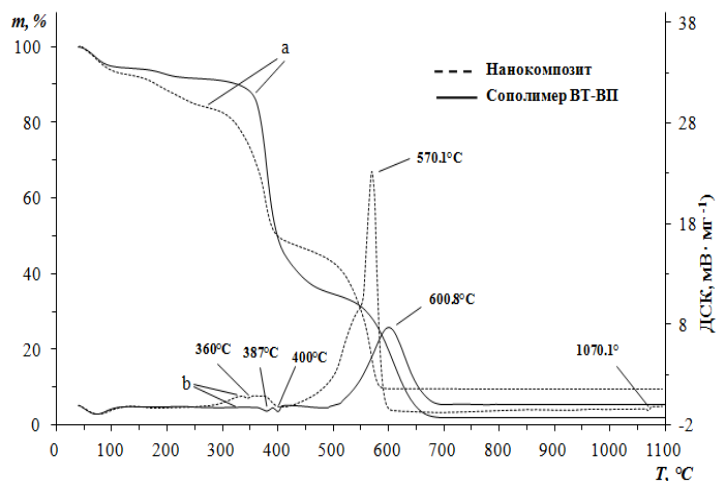


Рис. 14. Кривые ТГА (а) и ДСК (б) исходного сополимера **2** и НК-Аu **17**.

4. Наноконпозиты с наночастицами железа в матрице сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном

Синтез наноконпозитов с наночастицами железа различного состава проводили в два этапа. На первой стадии путем смешения водных растворов сополимера **2** и соли железа ($FeSO_4$) получали металлполимерный комплекс в виде суспензии. На второй стадии осуществляли восстановление ионной формы металла гидразингидратом с формированием полимерного наноконпозита (схема 4).

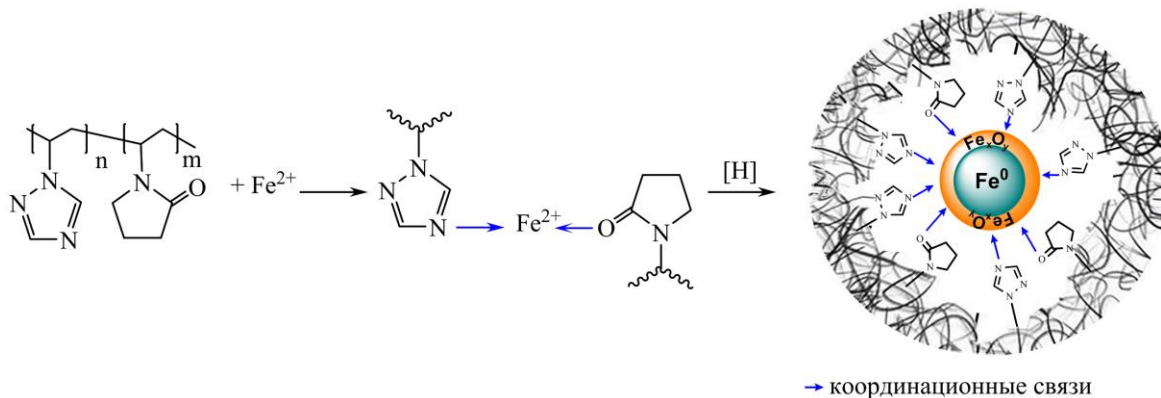
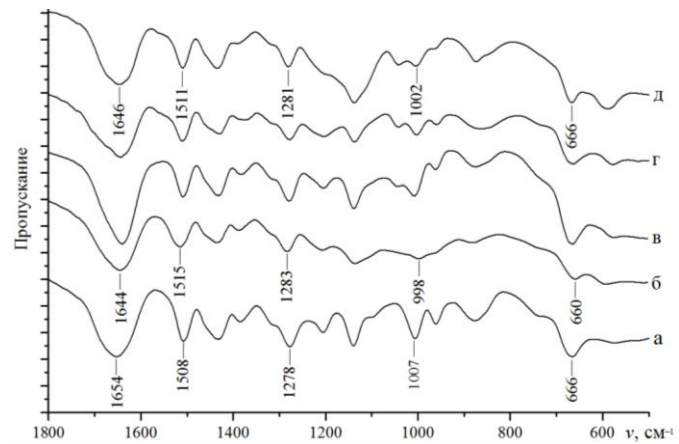


Схема 4. Формирование наноконпозита с наночастицами железа в полимерной матрице.

Путем варьирования мольного соотношения сополимера и сульфата железа получены полимерные водорастворимые наноконпозиты в виде порошков оранжевого цвета с содержанием железа от 1.4 до 5.5% (по данным атомно-абсорбционной спектроскопии) (табл. 5).

Таблица 5. Характеристики железосодержащих нанокompозитов.

№ п/п	Сополимер : Fe, моль	Fe, %	Выход, %	d _{нч} , нм	Термостойкость, °С
20	40:1	1.4	87	1–5	283
21	20:1	2.7	82	2–11	265
22	10:1	5.5	78	2–14	247



ИК спектры нанокompозитов **20–22** подобны спектру исходного сополимера, при этом наблюдаются смещения полос, соответствующих валентным и деформационным колебаниям триазольных и лактамных колец при 1508 (C=N), 1278 (N=N), 1007 (C–H), 666 см⁻¹ (C–N), а также 1654 (C=O) и 1290 см⁻¹ (C–N) на 3–13 см⁻¹ (рис. 15). Наблюдаемый сдвиг полос свидетельствует об участии триазольного и лактамного цикла в стабилизации как ионов железа, так и его наночастиц (схема 4). Повышение содержания металла в

Рис. 15. ИК-спектры для сополимера **2** (а), ионного комплекса (б) и НК **20** (в), **21** (г), **22** (д).

полимерной матрице приводит к увеличению смещения полос.

По данным просвечивающей электронной микроскопии наночастицы железа имеют преимущественно сферическую форму (рис. 16). При этом распределение наночастиц железа по размерам зависит от содержания железа. Нанокompозит **20** с наименьшим содержанием железа характеризуется равномерным распределением наночастиц в объеме полимерной матрицы с размерами 1–5 нм. С увеличением содержания железа формируются нанокompозиты с более широким распределением наночастиц по размерам.

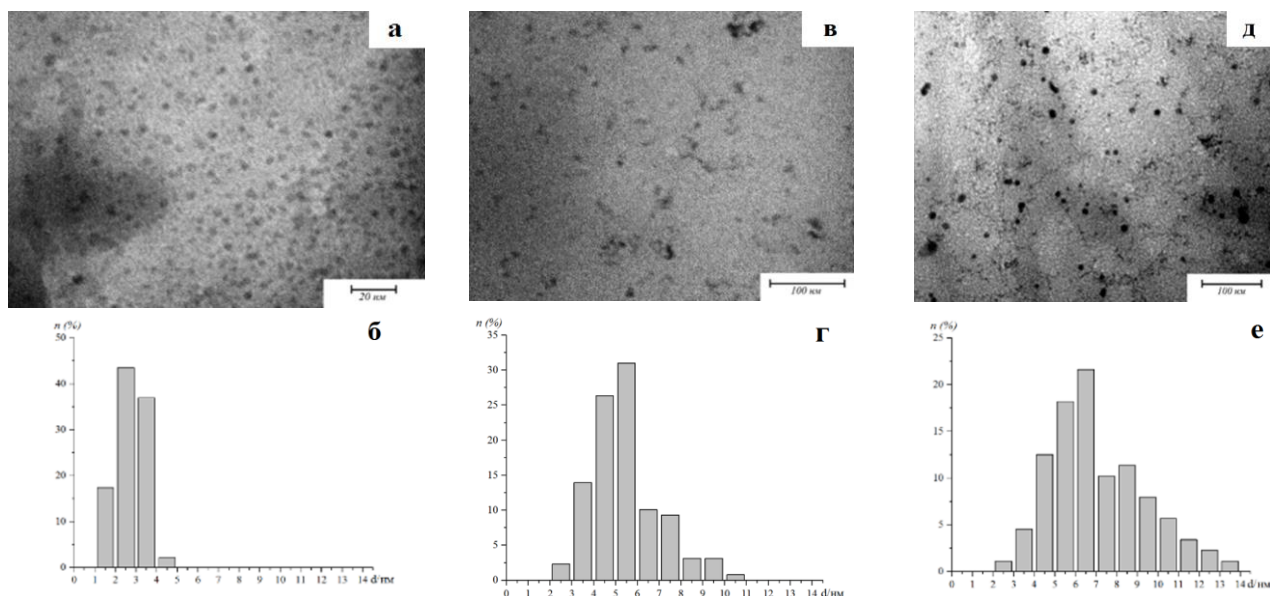


Рис. 16. Электронные микрофотографии и гистограммы распределения наночастиц железа по размерам для нанокompозитов **20** (а, б), **21** (в, г) и **22** (д, е).

Наряду с изолированными равномерно распределенными наночастицами Fe, в нанокompозитах **21** и **22** наблюдаются сгруппированные агрегаты из отдельных наночастиц с размерами 55–75 нм и единичными скоплениями – 100–150 нм. Такие агрегаты самоорганизуются и формируют слабо упорядоченные разветвленные цепочки (рис. 17). Из анализа данных следует, что количество цепных агрегатов в нанокompозите с максимальным содержанием железа больше, чем в нанокompозите с меньшим содержанием (2.7%). При содержании железа 1.4% цепные агрегаты в нанокompозите не наблюдаются. Таким образом, с увеличением содержания железа образуется большее количество наночастиц, которые менее эффективно стабилизируются сополимером.

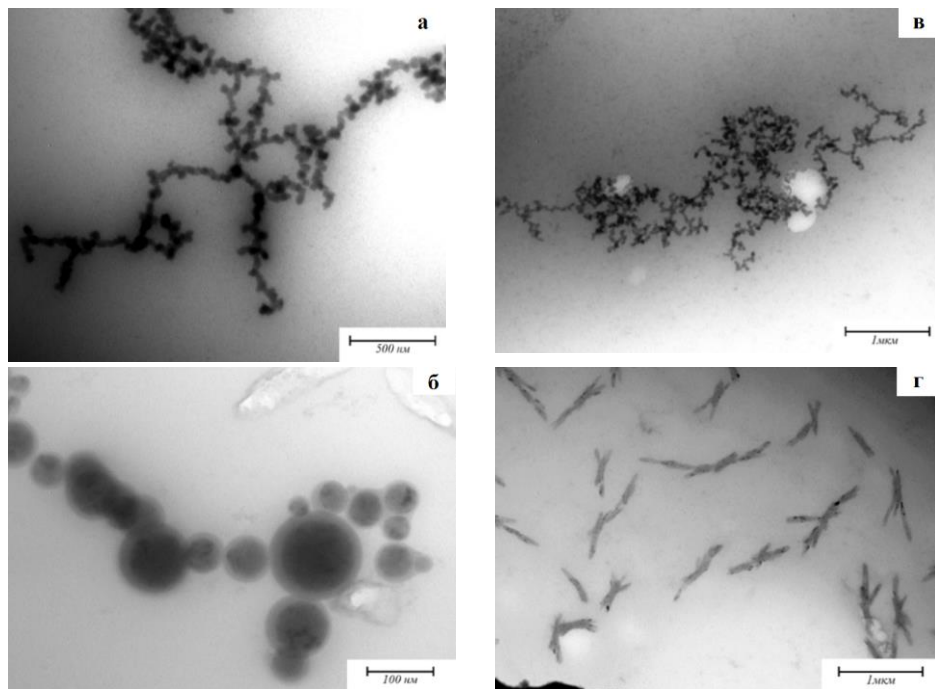


Рис. 17. Электронные микрофотографии нанокompозитов **21** (а, б) и **22** (в, г).

В спектре ЭПР полимерного комплекса с FeSO_4 присутствуют линии поглощения в области g фактора 4.3 и 2.23, которые соответствуют двухвалентному состоянию железа, координированному по азотсодержащим лигандам (Рис. 18, а). В спектрах нанокompозитов **20–22** наблюдается широкий асимметричный сигнал с эффективным g -фактором в области 2.03–2.1 и шириной 70–100 мТл, обусловленный оксидами железа (Рис. 18, б). В спектрах наблюдаются дополнительные сопутствующие сигналы железосодержащих частиц в области g -фактора от 1.875 до 4.3, наличие и интенсивность которых изменяется от содержания железа в нанокompозитах и соотношения окисленных форм железа (Fe^{2+} и Fe^{3+}).

Во всех спектрах ЭПР нанокompозитов присутствуют сигналы в области $g = 1.9–2.1$, соответствующие наличию нульвалентного железа, что вероятно связано с формированием наночастиц типа «ядро-оболочка». В этом случае наночастицы представляют собой ядро из нульвалентного железа, которое покрыто оксидной оболочкой.

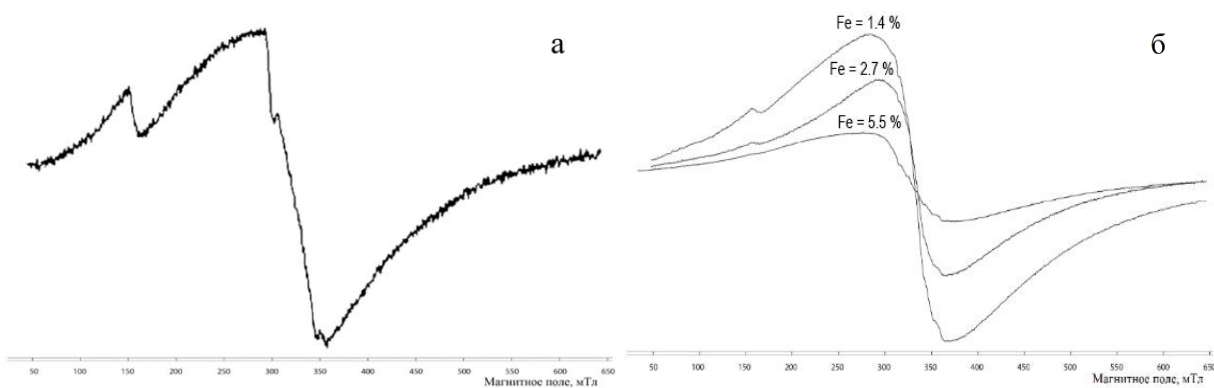


Рис. 18. Спектр ЭПР полимерного комплекса с FeSO_4 (а) и нанокompозитов (б) **20–22**.

Синтезированные нанокompозиты проявляют свойства органических высокоомных полупроводников с электрической проводимостью 10^{-11} — 10^{-12} См/см. Электропроводность полимерных нанокompозитов увеличивается в среднем на два-три порядка по сравнению с исходным сополимером ($4.5 \cdot 10^{-14}$ См/см), что, вероятно, обусловлено вкладом отдельных локальных токов, возникающих между электропроводящими металлическими наночастицами, расположенными близко друг к другу в диэлектрической полимерной матрице.

5. Биологическая активность сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и нанокompозитов на их основе

Исследована биологическая активность синтезированных сополимера и нанокompозитов на его основе. Совместно с сотрудниками Восточно-Сибирского научного центра РАМН определена токсичность (LD_{50}) сополимера **2** и НК-Ag **9**. Исследования проводились на 48 беспородных белых мышах массой (24 самца и 24 самки) методом однократного внутрижелудочного введения. Клиническая картина после введения субстанций белым мышам не отличалась от контрольной группы. Каких-либо отклонений в поведении, потреблении корма у подопытных групп не наблюдалось. Различий в массе между опытными и контрольными животными не наблюдалось. В ходе исследования не выявлено различий в чувствительности по половому признаку к исследуемым субстанциям. При вскрытии подопытных и контрольных групп животных (через 14 дней) различий при макроскопическом обследовании не установлено, внутренние органы были без изменений, кровоизлияний не наблюдалось. При однократном внутрижелудочном введении исследуемых субстанций в дозе 5000 мг/кг установлена хорошая переносимость препаратов, отсутствие симптомов интоксикации и гибели животных. Величина LD_{50} сополимера **2** и НК-Ag **9** находится выше 5000 мг/кг и характеризуется для белых мышей как малоопасная (4 класс). При однократном подкожном введении сополимера **2**, НК-Ag **6** и **9**, НК-Au **15** и **17** в дозах 1.0, 0.1 и 0.01 г сухого вещества на кг веса животного препараты не вызывали гибели белых мышей. Повышение температуры и уменьшение массы тела подопытной группы по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Значение LD_{50} для исследуемых соединений при однократном подкожном введении составило более 1000 мг/кг.

Совместно с сотрудниками Иркутского научного центра хирургии и травматологии исследована антимикробная активность сополимера **2** и НК-Ag **9** в отношении различных патогенных штаммов грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (табл. 6). Установлено, что синтезированный нанокompозит проявляет высокую антимикробную

активность: бактериостатическая концентрация (МИК) варьируется в интервале от 0.5 до 8 мкг/мл, бактерицидная (МБК) – от 0.5 до 16 мкг/мл (табл. 6). Самой чувствительной оказалась грамтрицательная культура *E. coli*, МИК и МБК составили 0.5 мкг/мл. Наиболее высокие значения МИК и МБК нанокompозит проявил в отношении грамположительного тест-штамма *E. faecalis*. Исследования антимикробной активности исходного сополимера показали отсутствие эффекта при таких же концентрациях.

Таблица 6. Антимикробная активность серебросодержащего нанокompозита 9.

Вид микроорганизма	Минимальная ингибирующая/бактерицидная концентрация									
	МИК/МБК, мкг/мл									
	500-32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	
<i>E. coli</i> ATCC 25922	--/--	--/--	--/--	--/--	--/--	--/--	--/--	--/--	++/++	++/++
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	--/--	--/--	--/--	--/--	--/++	--/++	++/++	++/++	++/++	++/++
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	--/--	--/--	--/--	--/--	--/++	++/++	++/++	++/++	++/++	++/++
<i>S. aureus</i> ATCC 29523	--/--	--/--	--/--	--/--	--/++	++/++	++/++	++/++	++/++	++/++
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	--/--	--/--	--/++	++/++	++/++	++/++	++/++	++/++	++/++	++/++

*(-) рост тест-штаммов микроорганизмов не обнаружен; (+) наличие роста тест-штаммов микроорганизмов.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза новых функциональных нанокompозитов с наночастицами различных металлов (Ag, Au и Fe) на основе гидрофильных сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном различного состава и исследованы основные физико-химические свойства.

2. Установлена высокая стабилизирующая способность сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном при формировании функциональных металлсодержащих нанокompозитов. Синтезированные нанокompозиты характеризуются равномерным распределением наночастиц металла в объеме полимерной матрицы преимущественно сферической формы.

3. Показано, что природа и содержание металла, а также функциональный состав стабилизирующего полимера оказывают влияние на размеры формирующихся наночастиц и свойства нанокompозитов. По данным просвечивающей электронной микроскопии размеры наночастиц составляют: Ag 1–15 нм, Au 1–20 нм и Fe 1–14 нм. Повышение содержания металла по отношению к сополимеру приводит к формированию наночастиц большего размера. Увеличение содержания 1,2,4-триазольных звеньев в составе стабилизирующего полимера способствует формированию наночастиц с меньшими размерами и более узкой полидисперсностью.

4. По данным РФА в полученных серебро- и золотосодержащих нанокompозитах наночастицы находятся в кристаллическом состоянии. Методом ЭПР спектроскопии установлено, что наночастицы железа сформированы по типу «ядро–оболочка» и представляют собой нуль-валентное железо, покрытое оксидной оболочкой. Полученные нанокompозиты обладают водорастворимостью и высокой термической стабильностью.

5. Исследована стабильность полимерных нанокомпозитов с наночастицами серебра и золота в водных растворах. Установлено, что полимерная матрица обеспечивает высокую агрегативную устойчивость наноразмерных частиц в течение 6 месяцев.

6. Изучена острая токсичность синтезированных соединений на беспородных белых мышах и определена полулетальная доза (LD₅₀). Установлено, что сополимер и серебросодержащий нанокомпозит при однократном внутрижелудочном введении являются нетоксичными (LD₅₀>5000 мг/кг), что позволяет их отнести к малоопасным (4 класс опасности). При однократном подкожном введении значение LD₅₀ для сополимера и нанокомпозитов с наночастицами Ag и Au составляет более 1000 мг/кг.

7. Установлено, что серебросодержащий нанокомпозит обладает высокой антимикробной активностью в отношении патогенных штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: бактериостатическая концентрация варьируется в интервале от 0.5 до 8 мкг/мл, бактерицидная концентрация – от 0.5 до 16 мкг/мл.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Иванова А.А.**, Новиков М.А., Титов Е.А., Поздняков А.С., Емельянов А.И., Ермакова Т.Г., Соседова Л.М., Прозорова Г.Ф. Исследование токсичности азотсодержащего полимера и нанокомпозита с наночастицами серебра // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2016. – Т. 6, № 4 (19). – С. 28-33. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2016-6-4-28-33>
2. Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Емельянов А.И., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Нанокомпозиты с наночастицами серебра на основе сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – № 6. – С. 1099-1103. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1860-2>
3. Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Емельянов А.И., Хуцишвили С.С., Вакульская Т.И., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Железосодержащие нанокомпозиты на основе биосовместимого сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – № 12. – С. 2308-2013. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-2020-4>
4. Прозорова Г.Ф., Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Емельянов А.И., Фадеева Т.В., Ермакова Т.Г. Биологическая активность полимерного серебросодержащего нанокомпозита // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2018. – Т. 8, № 2 (25). – С. 63-68. <https://doi.org/10.21285/2227-2925-2018-8-2-63-68>
5. Дубровина В.И., Витязева С.А., Корытов К.М., Пятидесятникова А.Б., Войткова В.В., Прозорова Г.Ф., Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Балахонов С.В. Функциональное состояние клеток иммунофагоцитарной системы под действием сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и металлосодержащих нанокомпозитов // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – V. 3, No 5. – P. 132-136. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.19>
6. Корытов К.М., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Витязева С.А., Войткова В.В., Прозорова Г.Ф., Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Балахонов С.В. Оценка токсических и иммуноадьювантных свойств нанокомпозитов // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – V. 4, No 4. – P. 102-109. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38557240>
7. Pozdnyakov A.S., **Ivanova A.A.**, Emel'yanov A.I., Bolgova Yu.I., Trofimova O.M., Prozorova

- G.F. Water-soluble stable polymer nanocomposites with AuNPs based on the functional poly(1-vinyl-1,2,4-triazole-co-N-vinylpyrrolidone) // Journal of Organometallic Chemistry – 2020. – V. 922. – P. 121352. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121352>
8. Tsvileva O.M., Perfilva A.I., **Ivanova A.A.**, Pozdnyakov A.S., Prozorova G.F. The Effect of Selenium- or Metal-Nanoparticles Incorporated Nanocomposites of Vinyl-Triazole Based Polymers on Fungal Growth and Bactericidal Properties // Journal of Polymers and the Environment. – 2021. – V. 29. – p. 1287-1297. <https://doi.org/10.1007/s10924-020-01963-w>
 9. Емельянов А.И., Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Кузнецова Н.П., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Серебросодержащие нанокompозиты на основе сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном // Тезисы докладов V Всероссийской с международным участием конференции для молодых ученых «Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокompозиты». – Москва, 2015. – С. 49 (О-19).
 10. Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Емельянов А.И., Кузнецова Н.П., Ермакова Т.Г., Соседова Л.М., Прозорова Г.Ф. Сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном – основа нетоксичных материалов медицинского назначения // Тезисы докладов Второго междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии (МОБИ-Хим2015). – Крым, 2015. – С. 63.
 11. Емельянов А.И., Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Кузнецова Н.П., Ермакова Т.Г., Фадеева Т.В., Прозорова Г.Ф. Антимикробная активность серебросодержащего нанокompозита на основе сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном // Тезисы докладов Второго междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии (МОБИ-Хим2015). – Крым, 2015. – С. 112.
 12. **Иванова А.А.**, Поздняков А.С., Прозорова Г.Ф. Сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и нанокompозиты с наночастицами серебра на их основе // Вестник Иркутского государственного университета – материалы Научно-теоретической конференции аспирантов и студентов ИГУ, Иркутск. – 2016, В. 19. – С. 354.
 13. Emel'yanov A.I., Pozdnyakov A.S., **Ivanova A.A.**, Ermakova T.G., Prozorova G.F. Gold nanocomposites based on copolymers of 1-vinyl-1,2,4-triazole and N-vinylpyrrolidone // 12th International Saint-Petersburg Conference of Young Scientists «Modern Problems of Polymer Science». – St. Petersburg, 2016. – P. 85.
 14. **Иванова А.А.**, Поздняков А.С., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Нанокompозиты с наночастицами серебра и золота на основе сополимеров 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном // Тезисы докладов V научных чтений, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского. – Иркутск, 2017. – С. 73 (С-10). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28428499>
 15. **Иванова А.А.**, Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и нанокompозиты золота на их основе // Тезисы докладов Международной объединенной конференции по органической химии «Байкальские чтения – 2017». – Иркутск, 2017. – С. 131 (Ш:У-11). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32819824>
 16. Емельянов А.И., Поздняков А.С., **Иванова А.А.**, Кузнецова Н.П., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Металлосодержащие нанокompозиты с триазольными и пирролидоновыми группами.

Синтез, свойства, биологическая активность // VII Всероссийская Каргинская конференция: сб. тезисов. – Москва, 2017. – С. 43. http://kargin.msu.ru/archive/2017/files/abstracts_2017.pdf

17. Витязева С.А., Корытов К.М., Войткова В.В., Пятидесятникова А.Б., **Иванова А.А.**, Поздняков А.С. Оценка действия металлосодержащих нанокompозитов на основе сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном на функциональную способность фагоцитов // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы X Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. – Москва, 2018. – С. 27-29.
18. Прозорова Г.Ф., **Иванова А.А.**, Емельянов А.И., Дубровина В.И., Витязева С.А., Войткова В.В., Поздняков А.С. Иммуномодулирующая способность полимерных серебро и золотосодержащих нанокompозитов // Сб. тезисов докладов V Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2019). – Судак, Крым, 2019. – С. 210. <https://elibrary.ru/item.asp?id=42666750>

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.