

ЗАХВАТОВА Наталья Владимировна

**Супрамолекулярные катализаторы радикального распада пероксидов
на основе четвертичных аммониевых соединений**

1.4.4 — физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук

Научный руководитель: **Касаикина Ольга Тарасовна**
доктор химических наук, профессор
Федеральный исследовательский центр
химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
главный научный сотрудник

Официальные оппоненты: **Анисимов Александр Владимирович**
доктор химических наук, профессор
МГУ имени М.В. Ломоносова
профессор

Психа Борис Львович
доктор химических наук, профессор
Федеральный исследовательский центр проблем
химической физики и медицинской химии РАН
главный научный сотрудник

Ведущая организация: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится 22 октября 2025 года в 11:00 на заседании диссертационного совета 24.1.243.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук по адресу: г. Москва, ул. Косыгина, д. 4, корп. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук.

Автореферат разослан 22 августа 2025 года.

Автореферат размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 25 июня 2025 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.243.02
кандидат физико-математических наук

С.Ю. Сарвадий

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Большим вызовом для химии является антибиотикорезистентность и поиск альтернативных, принципиально новых антибактериальных средств. Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) представляют большой класс катионных биоцидов с широким спектром антимикробной активности. В последние годы резко выросло число публикаций, посвященных синтезу новых ЧАС и изучению механизмов их бактерицидного действия. Исследования, связанные с применением ЧАС в качестве противообрастающих средств для ингибирования роста биопленок на медицинских имплантатах и антибактериальных средств на поверхностях и в водной среде показали, что антибактериальная активность связана с их структурными свойствами, такими как длина алкильной цепи, катионный заряд и амфифильность, и в ряде случаев сопровождается окислительным стрессом.

В работах по окислению липидов было установлено, что катионные поверхностно-активные вещества (кПАВ), в том числе ЧАС, ускоряют процессы радикально-цепного окисления углеводов и липидов путем генерации радикалов при участии гидропероксидов (ROOH), первичных продуктов окисления. Сходное влияние на окисление липидов было обнаружено в присутствии ацетилхолина (ACh), известного нейромедиатора центральной и периферической нервных систем. ACh и другие производные холина (Ch), молекулы которых включают катион четвертичного аммония (R_4N^+), можно отнести к классу эндогенных ЧАС. Биомедицинские исследования последних лет показывают, что ACh синтезируется не только в нейрональной системе, но также вырабатывается иммунными Т-клетками, реагирующими на вирусную инфекцию, участвует в иммунном ответе на внешние воздействия.

Диссертационная работа направлена на исследование взаимодействия природных ЧАС, производных Ch, с ROOH, генерацию радикалов и

инициирование радикально–цепных процессов окисления и полимеризации в объеме и с поверхности различных носителей, как одного из механизмов защитного антимикробного действия, а также получение новых полимерных материалов, содержащих ЧАС.

Цель и задачи исследования. Цель исследования заключалась в получении катализаторов радикального распада ROOH на основе производных Ch, позволяющих управлять процессом генерации радикалов в системах ЧАС–ROOH. Для достижения поставленной цели было необходимо решить следующие задачи:

1) Определить кинетические закономерности генерации радикалов в мицеллярных системах ЧАС–ROOH в органических средах. Оценить влияние природы ЧАС, ROOH, среды и добавок холестерина на скорость генерации радикалов.

2) Иммобилизовать ЧАС на твердых носителях и установить кинетические характеристики радикально-цепных процессов полимеризации стирола и метилметакрилата (ММА), инициированных гетерогенными катализаторами в сочетании с ROOH.

3) Получить размерные характеристики и значения ζ –потенциалов для сочетаний биополимеров (микрокристаллическая целлюлоза (Cel), полилактид (ПЛА), полигидроксibuтират (ПГБ) и поликапролактон (ПКЛ)) с ACh. Определить степень их совместного влияния на генерацию радикалов в системе ACh–ROOH.

Научная новизна. Впервые установлено, что эндогенные ЧАС, Ch и ACh, подобно кПАВ, катализируют распад ROOH на радикалы в органических средах, в то время как L–карнитин (LCh) практически не влияет на скорость генерации радикалов. Определена ключевая роль смешанных мицеллярных наноагрегатов ЧАС–ROOH в генерации радикалов при распаде ROOH.

Впервые выявлена способность эндогенных Ch и ACh при иммобилизации на твердой поверхности (порошки Cel и монтмориллонита

(ММ), хитозана (Chi)) катализировать гомолитический распад ROOH на радикалы в органических средах.

Впервые показано, что ACh взаимодействует с биосовместимыми полимерами ПЛА, ПГБ и ПКЛ в хлороформном растворе. Индивидуальные ПЛА, ПКЛ, ПГБ и ACh ускоряют радикальный распад ROOH, а в смеси полимеров с ACh наблюдается синергизм в генерации радикалов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Генерация радикалов при взаимодействии ЧАС с гидропероксидами и последующие радикальные реакции в условиях окислительного стресса и стимулирующие окислительный стресс являются одним из механизмов бактерицидного действия ЧАС.

Использование эндогенных нетоксичных ЧАС Ch и/или ACh в сочетании с ROOH в качестве инициаторов радикалов открывает пути к получению полимерных композитов. Взаимодействие ACh с биосовместимыми ПЛА, ПГБ и ПКЛ открывает перспективы для создания биополимерных волокнистых материалов, включающих ACh, с новыми свойствами, которые могут использоваться в биомедицине.

Методы исследования. В работе использовались методы спектрофотометрии, динамического светорассеяния (ДСР), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), изотермической калориметрии, хемилюминесцентный (ХЛ) метод анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эндогенные ЧАС Ch и ACh в органических средах образуют с ROOH совместные микроагрегаты, в которых каталитически ускоряется распад ROOH на радикалы. В то же время катион- π взаимодействие R_4N^+ с ароматическими фрагментами в растворителе и ROOH уменьшает скорость генерации радикалов.

2. Холин и ацетилхолин, иммобилизованные на твердых носителях, сохраняют способность катализировать распад ROOH на радикалы и инициировать радикальные процессы полимеризации и окисления.

3. В присутствии ROOH в смесях полиэфиров с ACh наблюдается синергизм в генерировании радикалов.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность результатов научных исследований, полученных в работе, подтверждается корректным выбором и использованием современных физико-химических методов исследований, планированием проводимых экспериментальных исследований, воспроизведением полученных результатов разными методами.

Апробация результатов. Результаты исследований, представленных в диссертации, докладывались и обсуждались на: Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (г. Севастополь, Россия 2017; г. Новый Свет, Россия 2018); International Conference on Bio-antioxidants (г. София, Болгария 2017); Международной конференции по химии и физикохимии олигомеров (г. Черноголовка, Россия 2017, 2021); Euro Fed lipid (г. Уппсала, Швеция 2017); International Conference on Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis (г. Будапешт, Венгрия 2018); XI International Conference “Mechanisms of Catalytic Reactions” (MCR–XI) (г. Сочи, Россия 2019); Catalysis engineering & technology (г. Валенсия, Испания 2019); XXXIII Симпозиуме «Современная химическая физика» (г. Туапсе, Россия 2021); X International Voevodsky Conference. Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes (г. Новосибирск, Россия 2022), VI Международной конференции по коллоидной химии и физико-химической механике (г. Казань, Россия 2023).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ. Статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК – 7.

Личный вклад автора. Автор активно участвовал в формулировании задач, планировании исследований, проведении экспериментов и численных расчетов, обсуждении результатов и подготовке публикаций, связанных с темой диссертации. Все выводы и результаты, представленные в диссертации, были получены лично автором или при его непосредственном участии.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, четырех глав, формулировки основных результатов и выводов, списка цитируемой литературы. Работа изложена на 110 страницах и содержит 41 рисунок, 17 таблиц и библиографию из 226 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

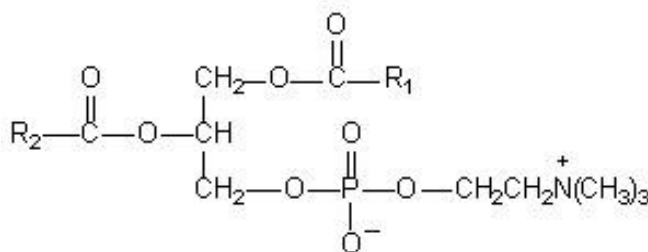
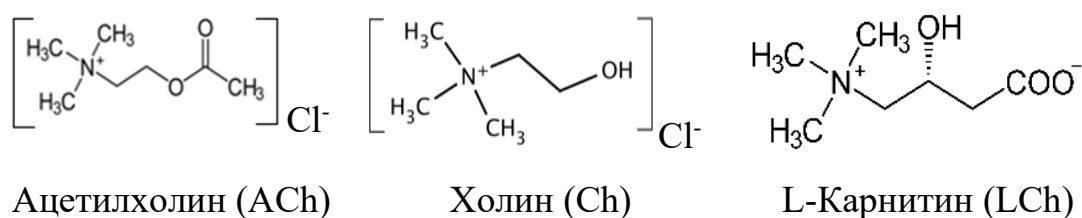
Во введении отражена актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены положения, выносимые на защиту, приведена информация о публикациях и личном вкладе автора, указаны объем и структура диссертации.

В первой главе представлен литературный обзор, в котором рассмотрены существующие представления о поведении ЧАС в органических и водных средах, каталитическом действии ЧАС в процессах окисления и полимеризации, биоцидном действии ЧАС и его предполагаемых механизмах. Приведены имеющиеся данные о применении и свойствах производных Ch, в структуре которых, подобно ЧАС, содержится четвертичный аммониевый катион, и взаимодействии катиона с центрами связывания в белках.

Во второй главе предоставлены сведения об использованных в работе реагентах: ЧАС (все производства Aldrich): бромид (ЦТАБ), хлорид (ЦТАХ) цетилтриметиламмония, цетилпиридиний бромид (ЦПБ); производные Ch (см. рисунок 1): холина хлорид (Ch), ацетилхолина хлорид (ACh), L-карнитин (LCh), яичный фосфатидилхолин (PCh); гидропероксиды: третбутила (ГПТБ), кумила (ГПК). Акцепторы радикалов кверцетин (Q), β -каротин (β -Car). В качестве твердых носителей для хемосорбции ЧАС использованы микрокристаллическая целлюлоза (Cel) (“Эвалар”, Россия), монтмориллонит натрия (MM) (Cloisite Na, США), хитозан (Chi) средней молекулярной массы 190000–310000 Да фирмы “Aldrich”. В качестве растворителей использовались хлорбензол и н-декан.

Для определения скоростей генерирования радикалов методом ингибиторов в системах ЧАС–ROOH в работе использовались методы спектрофотометрии (спектрофотометр СФ–2000, Россия). Для измерения размеров микроагрегатов методом ДСР использовался прибор Zetasizer NanoZS (“Malvern Instruments”, Великобритания), оборудованный 4 мВт He–Ne–лазером (длина волны 633 нм). Возможность окислительной конденсации ненасыщенных липидов (яичного фосфатидилхолина) в присутствии гидропероксидов на поверхности кремниевых пластинок исследовалась методом СЭМ на приборе Thermo Scientific Prisma E (Чехия). Предварительно на пластинки напылялся 10 нм слой золота с помощью напылительной установки Quorum Q150R (Великобритания).

Способность полученных порошков генерировать радикалы и инициировать радикальную полимеризацию исследовалась методом изотермической калориметрии с помощью дифференциального автоматического микрокалориметра ДАК–1–1 типа Кальве (ЭЗАН, Россия) в модельной реакции радикальной полимеризации известных мономеров стирола и метилметакрилата (ММА) при 60°C.



Фосфатидилхолин (PCh)

(R₁, R₂ – (C15 – C23) алкил и алкенил)

Рисунок 1. Структурные формулы эндогенных ЧАС

Третья глава посвящена исследованию генерации радикалов в системах ЧАС – гидропероксид в органических средах и факторов, влияющих на выход радикалов. ROOH являются амфифильными веществами и обладают поверхностной активностью. ЧАС (кПАВ) способны связываться с ROOH в смешанные микроагрегаты – мицеллы, в которых наблюдается ускоренный распад ROOH на радикалы (см. рисунок 2).

Скорость образования радикалов W_i в системах ЧАС – ROOH в органической среде измерялась методом ингибиторов по скорости расходования акцепторов радикалов Q или β -Car. Специальными опытами было показано, что W_i пропорциональна [ROOH] в диапазоне концентраций 0.5–100 мМ, а линейная зависимость W_i от [ЧАС] имеет место в более узком интервале 0.5–2.0 мМ вблизи критической концентрации мицеллообразования (ККМ). Поэтому большинство измерений выполнялось при концентрациях ЧАС 1–1.5 мМ. Исследованные ЧАС не расходуются в ходе распада ROOH, т. е. имеет место мицеллярный катализ генерирования радикалов в системах ЧАС–ROOH.

Из таблицы 1 видно, что катионные ПАВ ускоряют распад ГПК на радикалы с близкими скоростями. Ацетилхолин, не обладающий поверхностной активностью, также способен катализировать распад ROOH, но с меньшей скоростью. Типичные кПАВ – ЦТАХ, ЦТАБ и ЦПБ образуют смешанные мицеллы с размером порядка 30 нм.

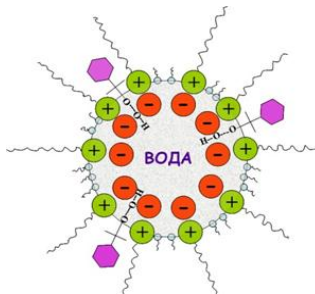


Рисунок 2. Схема обращенной мицеллы кПАВ–ROOH

ACh диспергируется только в смеси с ROOH и образует более крупные микроагрегаты с ROOH. В органических средах гидрофильный ACh и амфифильные ROOH образуют кластеры и агрегаты кластеров за счет гидрофобного выталкивания. При этом ROOH выполняют роль олеотропов (по аналогии с гидротропами), относительно низкомолекулярных веществ, которые повышают растворимость-дисперсность малорастворимого вещества в органической среде. Поскольку в органических средах в присутствии ACh наблюдается катализ распада гидропероксидов, можно предположить, что пероксидная связь ориентируется в кластерах ACh–ROOH подобно ориентации в смешанных мицеллах кПАВ–ROOH. В случае кПАВ ROOH ориентируется в поле двойного электрического слоя (ДЭС), что облегчает радикальный распад (см. рисунок 2).

Исследование скоростей инициирования радикалов и размерных характеристик частиц, образующихся при смешении с гидропероксидами Ch и других производных Ch, содержащих фрагмент R_4N^+ , показало, что LCh отличается от Ch и ACh. Ch, подобно ACh, диспергируется только в сочетании с ROOH (см. рисунок 3 а, б).

Таблица 1. Кинетические характеристики образования радикалов и размеры смешанных мицелл в системе: 20 мМ ГПК – 1.5 мМ ЧАС в хлорбензоле при 37°C

ЧАС	r, нм	$W_i \cdot 10^8$, М/с	$\varpi_i \cdot 10^3$, (М·с) ^{-1*}
Без ЧАС	–	≈0	–
ЦТАХ	20±3	6.4±0.9	2.1±0.2
ЦТАБ	25±3	5.8±0.8	1.9±0.2
ЦПБ	30±4	5.8±0.8	1.9±0.2
ACh	150±25	0.45±0.07	0.015±0.002
PCh	5±1	≈0	≈0

* $\varpi_i = W_i / ([\text{кПАВ}][\text{ROOH}])$ – удельная скорость образования радикалов

LCh способен и в отсутствие ROOH (см. рисунок 3г) формировать микроагрегаты с характерным размером 100 нм, который практически не изменяется при добавлении ROOH (см. рисунок 3в). Стоит отметить, что LCh практически не диспергируется в н-декане даже в присутствии гидропероксида, тогда как Ch, подобно ACh, совместно с ROOH образуют наноагрегаты размером 150–200 нм.

Величины W_i для систем производное Ch – ROOH, измеренные методом ингибиторов по скорости расходования Q, представлены в таблице 2.

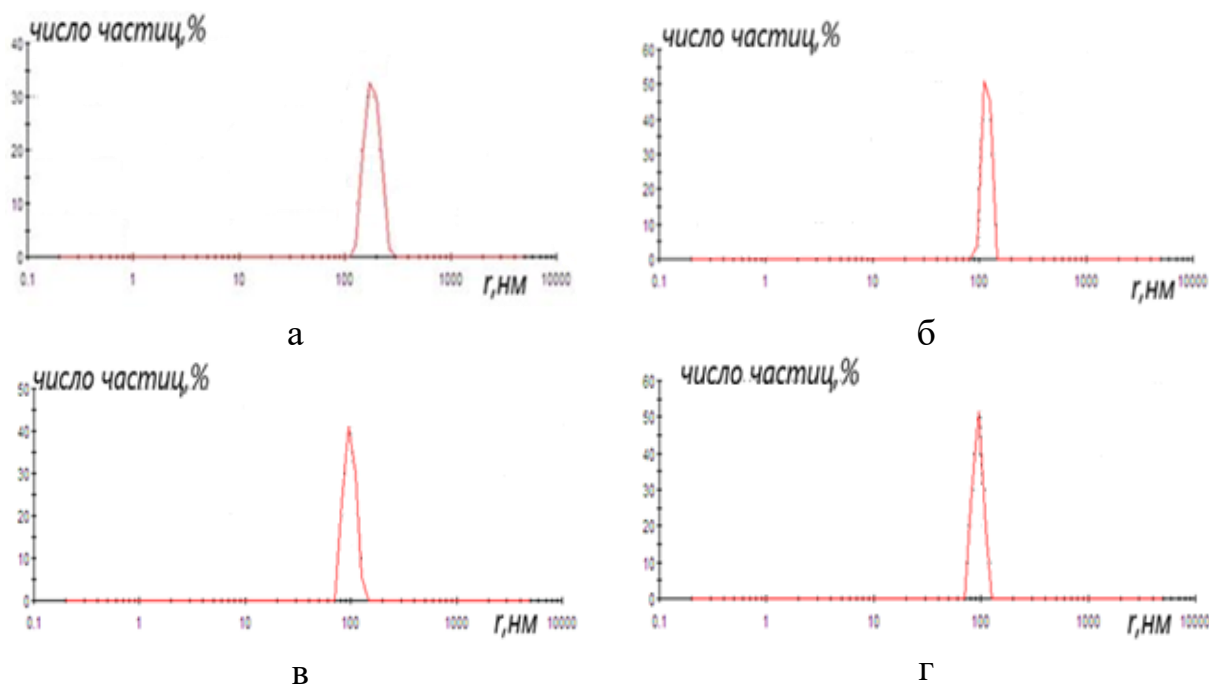


Рисунок 3 — Распределение по размерам частиц, образующихся при диспергировании в 20 мМ ГПК в хлорбензоле и 1 мМ производного Ch: а — Ch–ROOH; б — ACh–ROOH; в — LCh–ROOH; г — LCh

Таблица 2 — Скорости инициирования радикалов W_i в системах R_4N^+ –ROOH в хлорбензоле при 22°C

Система		ACh	Ch	LCh	Без катализатора
$W_i \cdot 10^9$, М/с	1 мМ R_4N^+ , 20 мМ ГПК	3.4 ± 0.5	1.9 ± 0.3	<0.01	≈ 0
	1 мМ R_4N^+ , 20 мМ ГПТБ	1.4 ± 0.2	0.13 ± 0.02	<0.01	≈ 0

Видно, что при одинаковых начальных концентрациях реагентов скорость генерации радикалов при распаде ГПК выше, чем при распаде ГПТБ, и для обоих гидропероксидов уменьшается в ряду: ACh > Ch >> LCh.

Инициирование радикалов при участии гидропероксидов в жидкой фазе происходит преимущественно в реакциях второго порядка, которые протекают с меньшими энергиями активации по сравнению с мономолекулярным распадом пероксидной связи:



где Y может представлять ROOH, RH или >C=C<. Бимолекулярный распад 0.02 М ГПК по реакции с гидропероксидом (Y = ROOH) и константой скорости реакции

$$k = 7.2 \cdot 10^4 \exp(-81000/RT) \text{ (M} \cdot \text{s)}^{-1} \quad (2)$$

при 22°C может генерировать радикалы со скоростью $W_i = 1.3 \cdot 10^{-13}$ М/с. Поэтому даже самый малоактивный в генерации радикалов LCh (0.01 М/с) увеличивает скорость радикального распада ГПК почти в 75 раз.

LCh, в отличие от ACh и Ch, является внутренней солью, в которой аммонийный катион R_4N^+ нейтрализуется собственным карбоксильным анионом, т.е. LCh не требует внешнего противоиона и отличается от ACh и Ch по механизму формирования микроагрегатов с ROOH. LCh образует полициклические структуры, труднодоступные для включения ROOH, что отражается в величине скорости инициирования радикалов.

Для исследования влияния катион-π взаимодействия на генерацию радикалов в системах ЧАС-ROOH было проведено сопоставление размерных и кинетических характеристик микроагрегатов, образованных ACh с ГПТБ и ГПК, содержащим ароматический заместитель в молекуле, в растворах алифатического н-декана и ароматического хлорбензола. Сравнивались размеры микроагрегатов и W_i при смешении реагентов, а также их изменения с течением времени.

В таблице 3 показано, что в первоначально приготовленных смесях W_i в н-декане для обоих гидропероксидов выше, чем в хлорбензоле, а в случае

АСh–ГПК W_i выше, чем в АСh–ГПТБ. Однако в течение недели в этой системе происходило медленное уменьшение W_i , а в системе АСh–ГПТБ, наоборот, имело место возрастание W_i в несколько раз, и самая высокая скорость инициирования наблюдалась в системе АСh–ГПТБ в н-декане.

Катион-π взаимодействие способствует образованию микроагрегатов АСh с гидропероксидами, но нарушает ориентацию гидропероксидов в электрическом поле, облегчающую радикальный распад. Поэтому в хлорбензоле скорость генерирования радикалов ниже, чем в н-декане, и размеры микроагрегатов уменьшаются во времени. Энергию катион-π взаимодействия АСh с ароматическим кольцом в водных средах оценивают приблизительно в 10 ккал/моль (41.9 кДж).

Полученные результаты согласуются с представлениями о катион-π взаимодействии катионов R_4N^+ с ароматическими фрагментами в биологических сайтах связывания: ароматические циклы в хлорбензоле и в ГПК способствуют связыванию АСh с гидропероксидом, но нарушают ориентацию пероксидной связи в микроагрегате, оптимальную для радикального распада. Наличие ароматического фрагмента в ROOH и растворителе в определенной степени препятствует слипанию микроагрегатов и стабилизирует образующиеся микрореакторы, кластеры АСh–ГПК, в которых каталитически генерируются радикалы, поэтому в большей части экспериментов использовался хлорбензол в качестве растворителя.

Таблица 3 — Скорости образования радикалов W_i при распаде 20 мМ ГПК или ГПТБ с добавками 1мМ АСh в декане и хлорбензоле в день смешения и через неделю при температуре 37°C

Время после смешения	W_i , моль/(л·с)			
	ГПК/н-декан	ГПТБ/н-декан	ГПК/хлорбензол	ГПТБ/хлорбензол
Несколько часов	$(7.9 \pm 0.8) \cdot 10^{-9}$	$(6.7 \pm 0.7) \cdot 10^{-9}$	$(3.1 \pm 0.3) \cdot 10^{-9}$	$(1.3 \pm 0.1) \cdot 10^{-9}$
Неделя	$(5.9 \pm 0.6) \cdot 10^{-9}$	$(12.1 \pm 1.2) \cdot 10^{-9}$	$(2.9 \pm 0.3) \cdot 10^{-9}$	$(8.6 \pm 0.9) \cdot 10^{-9}$

Четвертая глава посвящена созданию и применению гетерогенных катализаторов распада ROOH на основе кПАВ и производных Ch. Исследование влияния иммобилизации ЧАС на твердых носителях на их каталитическую активность в гомолизе ROOH проводилось с использованием порошков MM, Cel и Chi, на которых адсорбировался ЦТАБ и ACh из хлороформного раствора (см. таблицу 4).

Способность полученных потенциальных катализаторов генерировать радикалы исследовалась в модельных реакциях радикальной полимеризации стирола и MMA, содержащих 50 мМ ГПК. Методом изотермической калориметрии были получены кинетические кривые конверсии стирола и MMA, содержащих ГПК, с добавками (4% масс) полученных катализаторов (см. рисунок 4). В обоих мономерях (Мм) добавки катализаторов увеличивают скорости полимеризации, причем в стироле скорости значительно ниже по сравнению с полимеризацией MMA.

В таблице 5 представлены кинетические характеристики полимеризации стирола и MMA, инициированной ГПК и полученными катализаторами: экспериментальные скорости W , скорости инициирования радикалов W_i и кинетические длины цепей $\nu = W/W_i$.

Таблица 4 — Адсорбция ЦТАБ и ACh на твердых носителях

Катализатор	ЦТАБ			ACh		
	MM/ЦТАБ	Cel/ЦТАБ	Chi/ЦТАБ	MM/ACh	Cel/ACh	Chi/ACh
Адсорбция, $\Gamma \cdot 10^4$, моль/г	5.8 ± 0.9	1.9 ± 0.3	0.15 ± 0.02	12.2 ± 1.8	8.0 ± 1.2	0.4 ± 0.1

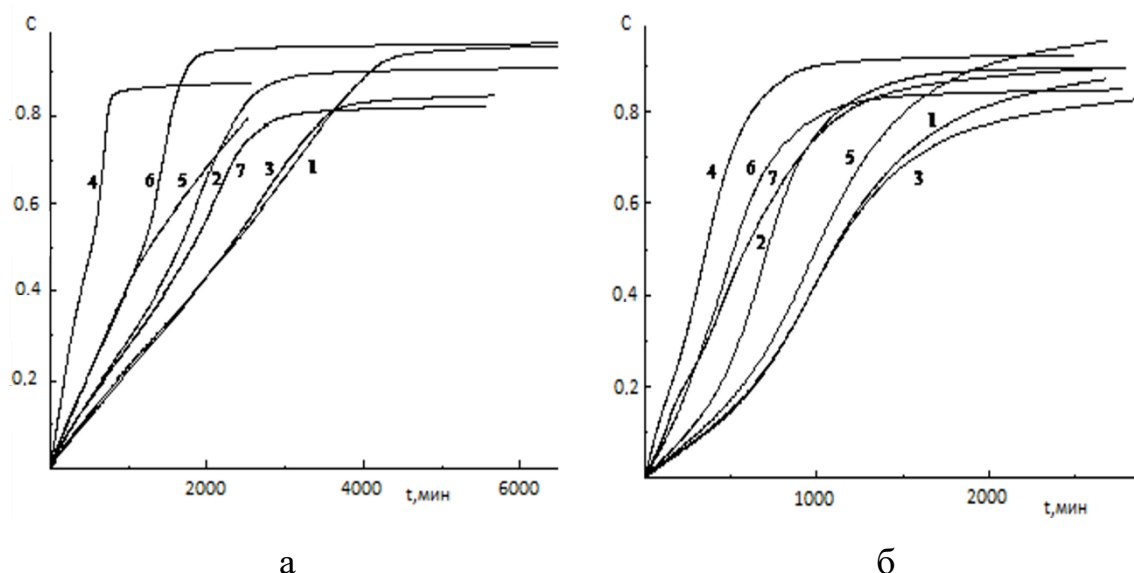


Рисунок 4 — Зависимость конверсии C от времени в процессе полимеризации, инициированной 0.05М ГПК, при температуре 60°C с добавками 4% (масс) гетерогенных катализаторов: а — стирол; б — ММА. Цифрами обозначены катализаторы: 1 – без катализатора; 2 – Chi/ЦТАБ; 3 – Chi/ACh; 4 – Cel/ЦТАБ; 5 – Cel/ACh; 6 – MM/ЦТАБ; 7 – MM/ACh

Таблица 5 — Кинетические характеристики полимеризации стирола и ММА, инициированной 0.05 М ГПК и гетерогенными катализаторами, при температуре 60°C

№	Катализатор	$W \cdot 10^5, \text{М/с}$		$W_i \cdot 10^7, \text{М/с}$		Длина цепи	
		Стирол	ММА	Стирол	ММА	Стирол	ММА
1	—	3.6±0.5	4.6±0.7	0.40	0.018	900	25500
2	MM/ЦТАБ	8.0±1.2	11.0±1.6	2.00	0.104	400	10580
3	Cel/ЦТАБ	17.0±2.5	22±3	8.80	0.410	193	5360
4	Chi/ЦТАБ	5.3±0.8	6.5±0.9	0.86	0.037	616	17570
5	MM/ACh	6.1±0.9	16±3	1.10	0.220	555	7100
6	Cel/ACh	8.1±1.2	5.3±0.8	2.00	0.025	405	21200
7	Chi/ACh	4.0±0.6	5.0±0.7	0.45	0.022	900	22700

При инициировании ГПК (см. рисунок 4) начальные скорости полимеризации W стирола и ММА практически одинаковы. Это означает, что скорость образования радикалов при участии гидропероксида в ММА существенно ниже, чем в стироле. Согласно теории, уравнение для скорости радикальной полимеризации при небольших конверсиях имеет вид:

$$W = a \cdot [\text{Мм}] \cdot W_i^{0.5}, \quad (3)$$

где W_i – скорость инициирования, $a = k_p/(2k_t)^{0.5}$ - отношение констант скорости роста k_p и обрыва k_t цепи, которое определяется активностью мономера и ведущего цепную реакцию макрорадикала. Наряду с W_i параметр a в значительной степени определяет величину скорости полимеризации. При известных значениях параметра a скорость инициирования можно рассчитать по уравнению:

$$W_i = (W/([\text{Мм}] \cdot a))^2. \quad (4)$$

Бимолекулярный распад 0.05 М ГПК по реакции с гидропероксидом и константой скорости $k = 7.2 \cdot 10^4 \exp(-81000/RT)$, $(\text{М} \cdot \text{с})^{-1}$ при 60°C может генерировать радикалы со скоростью $W_i = 3.5 \cdot 10^{-11} \text{ М} \cdot \text{с}^{-1}$.

В среде ММА и стирола инициирование радикалов при участии ГПК происходит по реакции ROOH с двойной связью мономера, и в случае ММА активность ROOH существенно снижена за счет водородных связей с карбонильной группой. По влиянию на скорости полимеризации и генерирования радикалов полученные гетерогенные катализаторы располагаются в ряды:

В стироле: Cel/ЦТАБ > Cel/ACh $\approx$ MM/ЦТАБ > MM/ACh > Chi/ЦТАБ > Chi/ACh. (5)

В ММА: Cel/ЦТАБ > MM/ACh > MM/ЦТАБ > Chi/ЦТАБ > Cel/ACh > Chi/ACh. (6)

Относительно высокие скорости генерирования радикалов при контакте с гидропероксидами в случае Cel/ЦТАБ и Cel/ACh открывают возможность создания дезинфицирующих и лечебных материалов на целлюлозной основе. Эффективность нанесенного катализатора зависит как от величины адсорбции действующего вещества, так и от влияния подложки на его активность.

Из таблицы 4 следует, что ACh превосходит ЦТАБ по удельной адсорбции Г, но уступает по влиянию на скорость генерации радикалов. Чтобы сравнить влияние носителя на активность ЧАС в генерации радикалов, использовался параметр (см. таблицу 6), аналогичный удельной скорости инициирования радикалов, равный

$$\omega_i = (W_i - W_{0i})/([ROOH] \cdot [ЧАС]_s), \quad (7)$$

где W_i и W_{0i} – скорости генерации радикалов с катализатором и без него, $[ЧАС]_s$ – брутто-концентрация ЧАС, которая вносится в реакционную смесь в составе катализатора.

В таблице 6 сопоставлены удельные скорости генерации радикалов ω_i для ЧАС–ГПК в мицеллярной среде в растворе хлорбензола и для ЧАС, адсорбированных на носителе и внесенных в стирол, содержащий ГПК. ЦТАБ и ACh хорошо сорбируются на целлюлозе и монтмориллоните (см. таблицу 4), что позволяет внести в мономер высокие брутто-концентрации ЧАС.

Однако каталитическая активность иммобилизованных ЧАС в разложении ROOH на радикалы ниже, чем в мицеллярном растворе. При адсорбции на твердом носителе уменьшаются степени свободы для ЧАС и затрудняется доступ ROOH, что приводит к уменьшению скорости генерации радикалов.

Таблица 6 — Брутто-концентрации ЧАС и удельные скорости генерации радикалов в процессе полимеризации стирола при температуре 60°C и 0.05 М ГПК

№	Носитель	ЦТАБ		ACh	
		$[ЧАС]_s$, мМ	$\omega_i \cdot 10^4$, (М с) ⁻¹	$[ЧАС]_s$, мМ	$\omega_i \cdot 10^4$, (М с) ⁻¹
1	—	1.00	38.0	1.5	8.50
2	ММ	21.30	1.5	45.0	0.30
3	Cel	10.50	16.0	29.0	1.10
4	Chi	0.55	16.7	1.4	0.05

Относительно невысокое значение удельной скорости для ЦТАБ/М связано с влиянием подложки на гетеролитический распад ГПК с образованием фенола. С другой стороны, относительно высокие значения ω_i для Chi/ЦТАБ и Chi/ACh формально обусловлены низкой адсорбцией ЧАС на Chi, а также могут указывать на участие аминогрупп Chi в инициировании цепей по реакции с ROOH. Опытным путем было показано, что добавки немодифицированного Chi ускоряют окисление липидов подобно добавкам Chi/ЦТАБ.

Гидрофильные производные Ch, аналогично ACh, хемосорбируются на Cel (см. таблицу 7), с которой они могут связываться не только как R_4N^+ , но и за счет водородных связей.

Гетерогенные катализаторы, полученные путем хемосорбции Ch, ACh и LCh на микрокристаллической целлюлозе, были испытаны в качестве катализаторов распада ГПК в модельной реакции радикальной полимеризации стирола. На рисунке 5 представлены кинетические кривые конверсии и приведенной скорости полимеризации $W/[M]$ в радикальной полимеризации стирола в присутствии 50 мМ ГПК и 4 масс. % катализаторов Cel/ACh, Cel/Ch и Cel/LCh. Видно, что добавки катализаторов Cel/ACh и Cel/Ch увеличивают начальные скорости полимеризации, а Cel/LCh практически не оказывает действия на начальную скорость и конверсию стирола. Влияние LCh

Таблица 7 — Величина адсорбции Γ производных Ch на поверхности Cel, экспериментальные скорости полимеризации $(W/M_0)^*$ стирола и расчетные скорости инициирования цепей W_i в присутствии катализаторов

Катализатор	ACh	Ch	LCh	Без катализатора
Адсорбция ЧАС, $\Gamma \cdot 10^4$, моль/г	7.9 ± 1.2	21 ± 3	19.4 ± 2.9	—
$(W/[M_0]) \cdot 10^6$, с ⁻¹	5.7 ± 0.8	5.6 ± 0.8	4.4 ± 0.6	4.3 ± 0.6
$W_i \cdot 10^8$, М/с	7.3 ± 1.1	7.2 ± 1.1	4.4 ± 0.6	4.1 ± 0.6

проявляется только в 5%–ном снижении максимальной приведенной скорости (см. рисунок 5 б, кривая 3). Скорость инициирования радикальной полимеризации W_i рассчитывалась по уравнению (4).

Скорость полимеризации в присутствии Cel/ACh, Cel/Ch выше примерно в 1.33 раза по сравнению со скоростью полимеризации в отсутствие катализатора. На кривых зависимости $W/[M]$ от времени (см. рисунок 5б) наблюдаются два максимума: первый при конверсии 0.25, второй при 0.74–0.79. Если второй максимум связан с гель–эффектом и дальнейшим падением скорости в результате исчерпания мономера, то первый максимум связан с дополнительным гетерогенным иницированием с поверхности твердого носителя с иммобилизованными ACh и Ch и дальнейшим падением скорости за счет экранирования макромолекулами и продолжением полимеризации в объеме, которой соответствует кривая без катализатора (1).

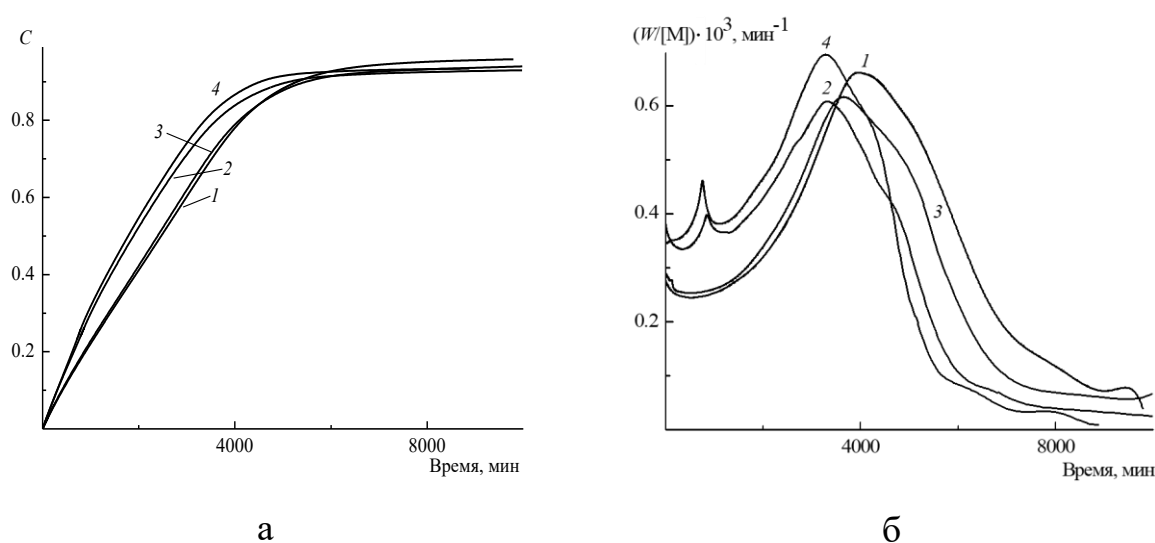


Рисунок 5 — Кинетические кривые полимеризации стирола, иницированной 0.05 М гидропероксида кумила, с добавками 4 масс. % гетерогенных катализаторов при температуре 60°C: а — зависимость конверсии C от времени; б — приведенной скорости полимеризации $W/[M]$ от времени. Цифрами обозначены катализаторы: 1 – без катализатора; 2 – ACh/Cel; 3 – LCh/Cel; 4 – Ch/Cel

Следует отметить, что в случае мицеллярного инициирования на аналогичной зависимости приведенной скорости $W/[M]$ от времени наблюдается только один максимум, обусловленный гелем-эффектом.

Исследование инициирования окислительной конденсации ненасыщенных липидов на плоской поверхности кремниевых пластинок с адсорбционным монослоем производных Ch показало, что в результате погружения на 2 ч в хлороформный раствор 20 мМ ГПК и ненасыщенного липида – яичного 1 мМ PCh, в состав которого входит около 60% остатков линолевой кислоты, на поверхности пластинок, предварительно обработанных Ch и ACh, выросли “холмики” сшитых фосфолипидов (см. рисунки ба и бб), а на пластинке с иммобилизованным LCh “холмики” не обнаружены (см. рисунок бв).

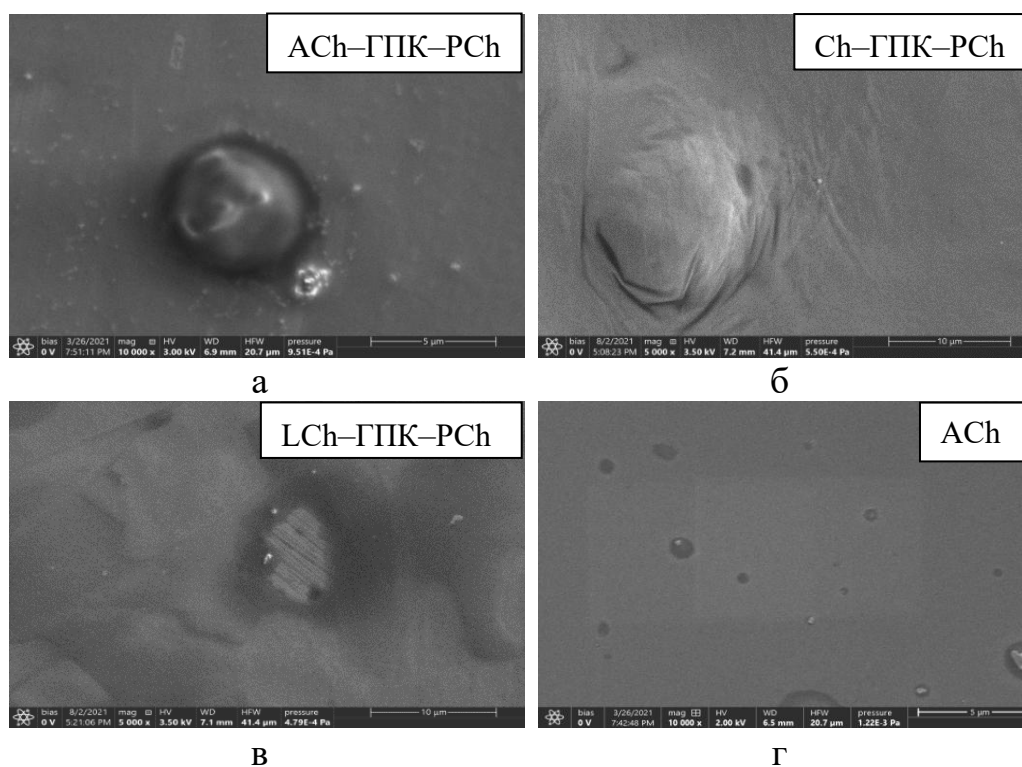


Рисунок 6 — СЭМ изображения участков кремниевых пластинок с иммобилизованными на них производными Ch, выдержанными в растворе 20 мМ ГПК и 1 мМ PCh: а — ACh; б — Ch; в — LCh; г — с первичным адсорбционным слоем ACh

LCh образует сетку на поверхности твердого носителя, недоступную для гидропероксида, и поэтому не влияет на его распад. Окислительную конденсацию PCh в присутствии гидропероксида на поверхности кремниевой пластинки с хемосорбированными ACh и Ch можно рассматривать как первый шаг в моделировании атеросклероза.

Исследование взаимодействия ACh с биополимерами ПГБ, ПЛА и ПКЛ, используемыми в качестве материала для швов, а также способность полученных композиций генерировать радикалы в присутствии ROOH вызывают принципиальный интерес для создания новых биополимеров с антибактериальными свойствами (см. рисунок 7). ПГБ, ПЛА и ПКЛ являются биосовместимыми биоразлагаемыми полиэфирами, пригодными для получения волокон, нитей и нетканых материалов медицинского назначения с

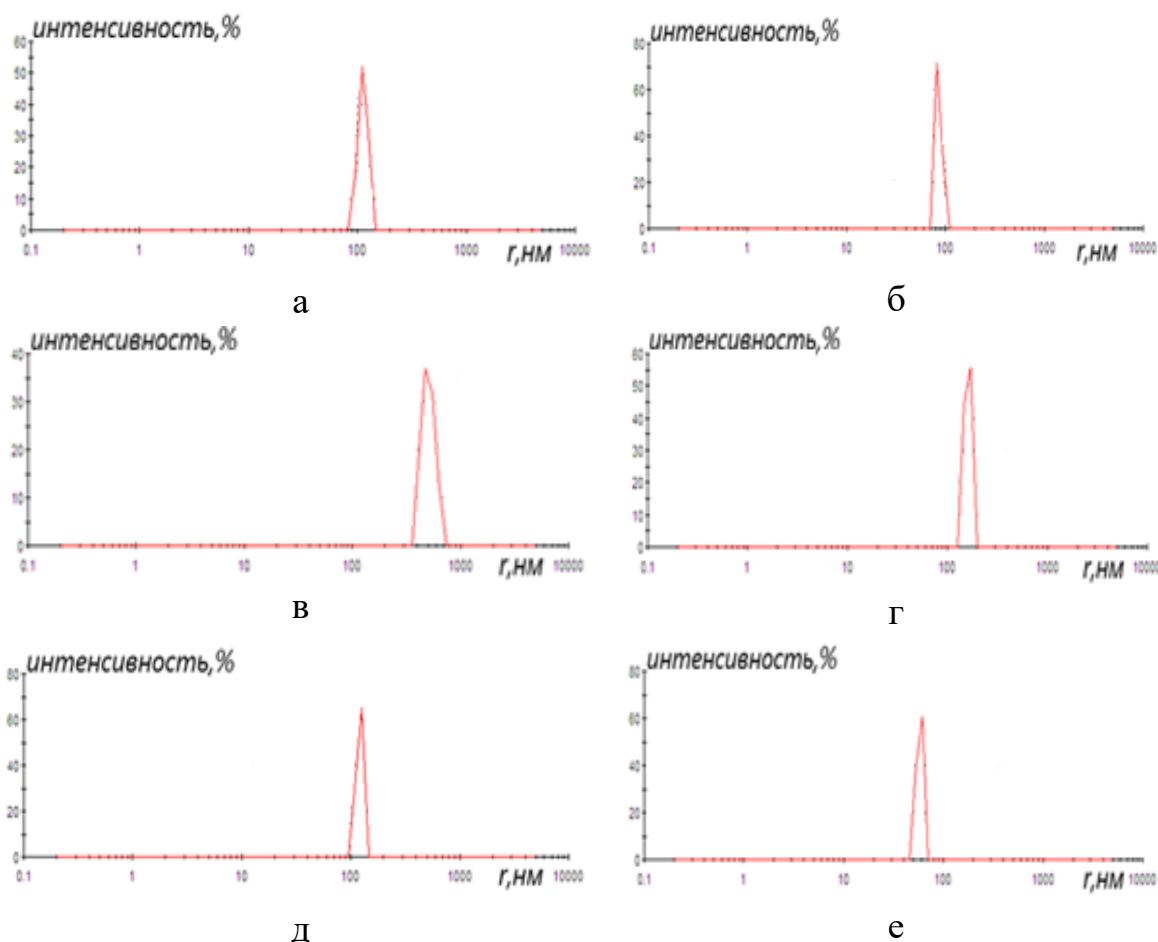


Рисунок 7 — Распределение частиц по интенсивности для систем в хлороформе: а — 10 г/л ПЛА; б — 10 г/л ПЛА– 1 мМ ACh; в — 10 г/л ПГБ; г — 10 г/л ПГБ– 1 мМ ACh; д — 10 г/л ПКЛ; е — 10 г/л ПКЛ– 1 мМ ACh

особыми свойствами, получаемыми путем поверхностной модификации, наноструктурирования волокнистых слоев, инкапсулирования биоактивных молекул.

ПЛА, ПГБ и ПКЛ растворяются в хлороформе с образованием полимерных наночастиц (см. рисунок 7). Анализ размерных характеристик методом ДСР показал, что добавление 1 мМ АСh к растворам полимеров приводит к уменьшению размеров. На рисунке 7 представлено распределение частиц по интенсивности рассеянного ими света, показывающее какой вклад в общую интенсивность вносят частицы разного размера. В основе наблюдаемого уменьшения размеров лежит нейтрализация заряда полимерных клубков катионами АСh.

Для исследования взаимодействия полимеров и АСh был измерен электрохимический потенциал или ζ – потенциал, возникающий на границе раздела между твердой поверхностью и жидкостью в коллоидных системах. Он характеризует заряд частиц в дисперсных системах, а его изменение свидетельствует о химической адсорбции частиц на поверхности. Оказалось, что в хлороформном растворе клубки полиэфиров заряжены положительно, а добавление 1мМ АСh в раствор приводит к снижению ζ – потенциала полимерных частиц (см. таблицу 8).

Таблица 8 — Влияние 1 мМ АСh на средний размер r и ζ – потенциал микроагрегатов ПЛА, ПГБ и ПКЛ, образующихся в хлороформе 10 г/л

Система	ПЛА	ПЛА +АСh	ПГБ	ПГБ +АСh	ПКЛ	ПКЛ +АСh
r , нм	110±17	90±14	500±80	150±23	120±18	55±8
Отношение размеров	1.5		3.3		2.2	
ζ -Потенциал, мВ	+18.2	+2.2	+3.3	+0.4	+3.2	+3.1
Отношение ζ -потенциалов	8.30		8.25		1.03	

В случае ПЛА и ПГБ добавка ACh заметно уменьшает потенциал, однако в смеси ПКЛ с ACh ζ – потенциал практически такой же, как в растворе индивидуального ПКЛ (см. таблицу 8). Уменьшение размеров наночастиц и снижение ζ – потенциала при добавлении ACh к растворам полимеров свидетельствует об их взаимодействии.

Можно было предположить, что в основе наблюдаемого уменьшения размеров лежит нейтрализация заряда глобул катионами ACh. В литературе есть данные о том, что ПГБ и его композиты в растворе хлороформа заряжены положительно.

Положительный заряд полиэфиров связан с протонированием карбонильных групп, поскольку уменьшение положительного потенциала полиэфиров коррелирует с уменьшением брутто-концентрации карбонильных групп $[C=O]$ в 1% растворе полиэфиров, рассчитанная как отношение к молекулярной массе одного звена полиэфира (см. таблицу 9).

Измерение скорости инициирования радикалов в присутствии 20 мМ ГПК показало, что индивидуальные полимеры тоже ускоряют образование радикалов. При этом скорость инициирования в растворах полиэфиров почти на порядок превышает скорость инициирования при участии ACh: $W_{iACh} = 2.4 \cdot 10^{-9}$ М/с (см. таблицу 9).

Таблица 9 — Синергическое действие ACh и полиэфиров в инициировании радикалов и брутто - концентрация карбонильных групп в хлороформе 10 г/л

Система	ПЛА -[72]n	ПЛА +ACh	ПГБ -[86]n	ПГБ +ACh	ПКЛ -[114]n	ПКЛ +ACh
$W_i \cdot 10^8$ М/с	1.80±0.27	2.6±0.4	1.40±0.21	6.9±1.0	2.3±0.4	4.4±0.7
$W_i \Sigma / (\Sigma W_i)$	1.25		4.20		1.73	
$[C=O]$, М	0.140		0.120		0.088	

При добавлении ACh наблюдается синергизм в инициировании радикалов, т.е. скорость инициирования в смеси больше, чем сумма индивидуальных скоростей. Синергическое действие оценивалось как отношение $W_{i\Sigma}$ – скорости инициирования радикалов в смеси биополимер – ACh –ГПК к ΣW_i – сумме скоростей инициирования при участии ACh и биополимера по отдельности. Таким образом, из полученных данных следует что в среде хлороформа имеет место молекулярное взаимодействие полиэфиров с ACh, что проявляется в уменьшении размеров и снижении ζ – потенциалов наночастиц, образующихся в растворе. В смеси полиэфиров с ACh в присутствии ROOH наблюдается синергизм в генерировании радикалов. Наибольшие эффекты проявляются в сочетаниях ACh с ПГБ.

Взаимодействие ACh с ПЛА и ПГБ открывает перспективы для создания биополимерных волокнистых материалов, включающих ACh, с новыми свойствами, в том числе бактерицидными, которые могут использоваться в биомедицине.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Определены кинетические закономерности генерации радикалов в мицеллярных системах ЧАС–ROOH в органических средах. Проведена оценка влияния природы ЧАС, ROOH, среды и добавок холестерина на скорость генерации радикалов. Показано, что эндогенные ЧАС Ch и ACh в органических средах образуют с ROOH совместные микроагрегаты, в которых каталитически ускоряется распад ROOH на радикалы. В то же время катион– π взаимодействие R_4N^+ с ароматическими фрагментами в растворителе и ROOH уменьшает скорость генерации радикалов.

2. Имобилизованы ЧАС на твердых носителях и установлены кинетические характеристики радикально-цепных процессов полимеризации стирола и ММА, инициированных гетерогенными катализаторами в сочетании с ROOH. Показано, что Ch и ACh, имобилизованные на твердых носителях, подобно кПАВ, сохраняют способность катализировать распад ROOH на радикалы и инициировать радикальные процессы полимеризации и окисления.

3. Получены размерные характеристики и значения ζ -потенциалов для сочетаний биополимеров (Cel, ПЛА, ПГБ и ПКЛ) с ACh. Установлена степень их совместного влияния на генерацию радикалов в мицеллярной системе ACh–ROOH. Показано, что в присутствии ROOH в смесях полиэфиров с ACh наблюдается синергизм в генерации радикалов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Касаикина О.Т., Потапова Н.В., Круговов Д.А., Писаренко Л.М. Катализ радикальных реакций в смешанных мицеллах поверхностно-активных веществ с гидропероксидами // Кинетика и катализ. — 2017. — Т. 58, № 5. — С. 567–573.
2. Касаикина О.Т., Потапова Н.В., Круговов Д.А., Березин М.П. Гетерогенные инициаторы для синтеза полимерных нанокомпозитов // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. — 2017. — Т. 59, № 3. — С. 181–185.
3. Касаикина О.Т., Потапова Н.В., Круговов Д.А., Плащина И.Г. Влияние холестерина на генерирование радикалов в смешанных обращенных мицеллах катионных поверхностно-активных веществ с гидропероксидами // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2018. — Т. 67, № 11. — С. 2141–2143.
4. Potapova N.V., Krugovov D.A., Kasaikina O.T. Effect of some membrane lipids on radical generation in the system acetylcholine–hydroperoxide // Bulgarian Chemical Communications. Special Issue C. — 2018. — V.50. — P. 275–279.
5. Потапова Н.В., Касаикина О.Т., Березин М.П., Плащина И.Г. Каталитическое генерирование радикалов в супрамолекулярных системах с участием ацетилхолина // Кинетика и катализ. — 2020. — Т. 61, № 5. — С. 700–707.
6. Потапова Н.В., Касаикина О.Т., Березин М.П., Плащина И.Г., Гулин А.А. Супрамолекулярные катализаторы радикального распада гидропероксидов на основе производных холина // Кинетика и катализ. — 2023. — Т. 64, № 1. — С. 78–85.
7. Потапова Н.В., Касаикина О.Т., Ольхов А.А., Иорданский А.Л., Плащина И.Г. Взаимодействие ацетилхолина с биоразлагаемыми биополиэфирами и катализ радикального распада гидропероксидов в растворах // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2023. — Т. 72, № 8. — С. 1942–1945.