

Летняя школа учителей химии в МГУ
25-28 июня 2019 г.

Химия поверхностных соединений и её приложения

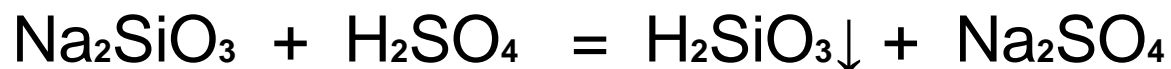
Г.В. Лисичкин

МГУ им. М.В.Ломоносова, Химический факультет

E-mail: lisich@petrol.chem.msu.ru

Сделаем опыт:

1. Осаждаем кремнезём



2. Нагреваем кремнезём от комнатной температуры до 1200 градусов.

Полная дегидратация происходит только при 1200 градусах!!

Значит вода очень прочно связана с каркасом кремнезёма

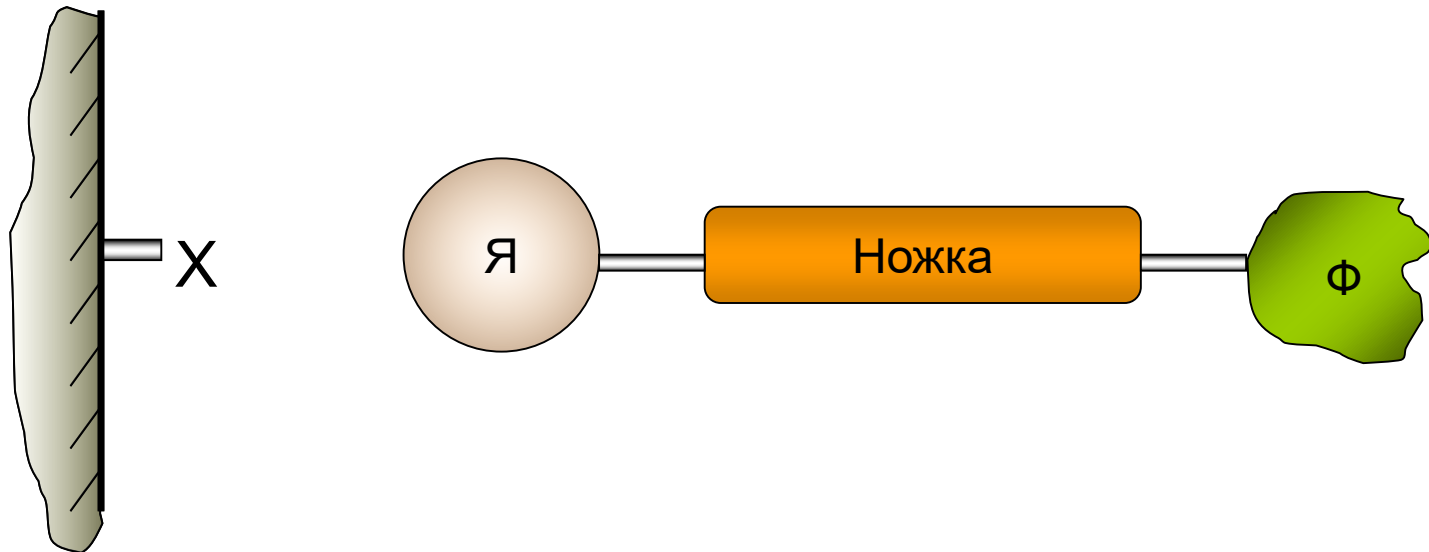


На поверхности твердых тел имеются реакционно-способные группы атомов (функциональные группы)

Основная идея химического модифицирования – проведение химической реакции между этими группами и реагентами-модификаторами поверхности с целью получения тонких покрытий, обладающих заданными свойствами

Химическое модифицирование поверхности

- Поверхностно-модифицированный материал – это твердое тело, физические свойства которого определяются подложкой, а химические – молекулярной природой привитого к поверхности слоя

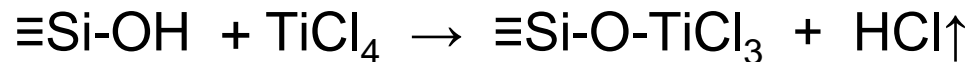


• История вопроса:

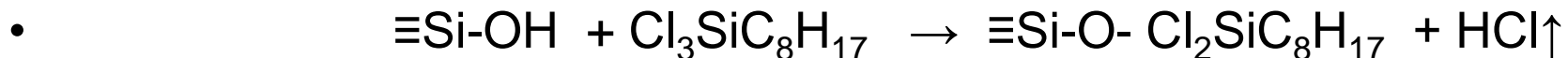
- **А.В.Киселев** (1950 г.) – метоксилирование кремнезёма:



- **В.Б.Алесковский, С.И.Кольцов** (1960-е г.г.) – молекулярное наслаивание летучих и легко гидролизующихся галогенидов металлов:



- **К.К.Унгер, И.Халаш** (1970-е г.г.) – гидрофобные сорбенты для хроматографии:



- **Д.Лейден** (1980-е г.г.) – функционализация кремнезёма органическими лигандами;

- **Ю.И.Ермаков, Г.В.Лисичкин** (1980-е г.г.) – синтез гетерогенных металлокомплексных катализаторов.

В настоящее время:

- Привиты десятки тысяч разнообразных химических соединений;
- Модельная подложка – кремнезём, но используются и другие гидроксिलированные поверхности, а также металлы;
- Главный класс модификаторов поверхности – кремнийорганические соединения;
- Сложилась целая область науки – **химия привитых поверхностных соединений***.

• *Химия привитых поверхностных соединений. Под ред. Г.В. Лисичкина, М., ФИЗМАТЛИТ, 2003 г. 592 с.

Методы исследования поверхностно-модифицированных материалов

- **Элементный анализ**
- **Просвечивающая электронная микроскопия**
- **Определение $S_{уд.}$, $R_{пор}$, $V_{пор}$**
- **Рентгенофазовый анализ**
- **Атомно-силовая микроскопия**
- **Рентгено-фотоэлектронная спектроскопия**
- **Спектроскопия в видимой области**
- **ИК-спектроскопия**
- **Динамическое лазерное светорассеяние**
- **Спектроскопия диффузного отражения**
- **Люминесцентная спектроскопия**

Зачем это нужно?

Синтез поверхностно-модифицированных материалов.

- * Гидрофобизованные поверхности. **Реагенты:** триметилхлорсилан, алкилхлорсиланы, алкилфосфонаты и т.п..
- * Сорбенты для концентрирования тяжелых металлов. **Реагенты:** ω -функциональные кремнийорганические соединения.
- * Сорбенты для хроматографии: **Реагенты:** ω -функциональные кремнийорганические соединения.
- * Гетерогенные металлокомплексные катализаторы. **Реагенты:** координационные соединения переходных металлов.
- * Сенсоры. **Реагенты:** биологически-активные молекулы.
- * Рабочие тела для демпферов. **Реагенты:** алкилдиметилхлорсиланы, полифторалкилдиметилхлорсиланы.
- * Направленный транспорт лекарств. **Реагенты:** лекарственные вещества.

Используются подложки с развитой поверхностью:

- * *пористые*
- * *высокодисперсные – наночастицы*

Схема строения модифицированной поверхности



1. **Металлы** **Ag, Au**

2. **Оксиды** **SiO₂, Fe₃O₄, CrO₂, Ln₂O₃**

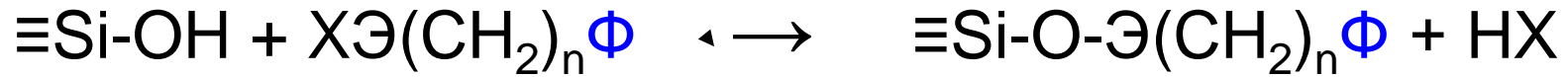
Силаны

Применение: сорбенты, катализаторы, наполнители полимеров, материалы для магнитной памяти, люминесцентные метки, магнитные жидкости, платформы для доставки лекарств

3. **Соли**

4. **Углерод**

Химическое модифицирование поверхности кремнезема



Φ – алкил, лиганд, комплекс переходного металла, аффинный агент, стабильный радикал, хиральная молекула, наночастица

Селективные сорбенты – концентрирующие патроны ≈ 800 тыс. штук*

Сорбенты для хроматографии (ВЭЖХ) ≈ 1000 колонок*

**Производитель: ЗАО «БиоХимМак-СТ»*

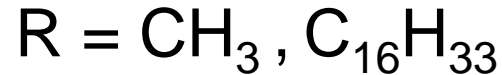
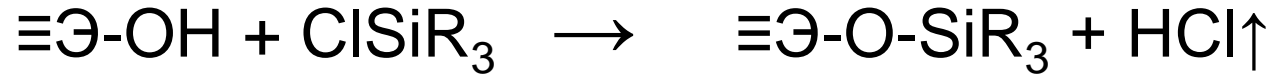
Гетерогенные металлокомплексные катализаторы

Сенсоры

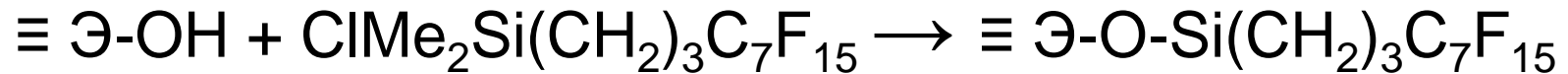
Покрyтия со специальными свойствами

Методы синтеза: а) иммобилизация (одностадийная реакция);
б) сборка на поверхности (несколько стадий)

Синтез гидрофобных покрытий



Лиофобные покрытия:



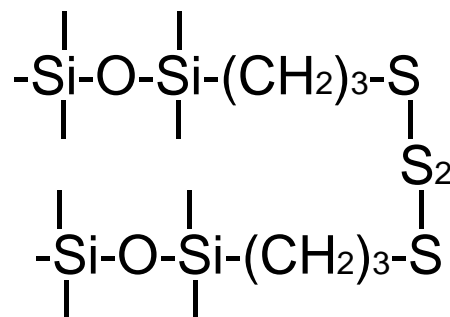
+ дополнительная силанизация триметилхлорсиланом

Лиофилизация поверхности SiO₂ по отношению к каучуку – получение качественной авторезины

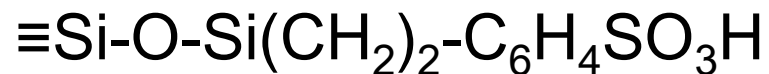


Наполнители:

- Белая сажа
- Аэросилы
- Осаждённый кремнезём
- Росил-175
- БС-120



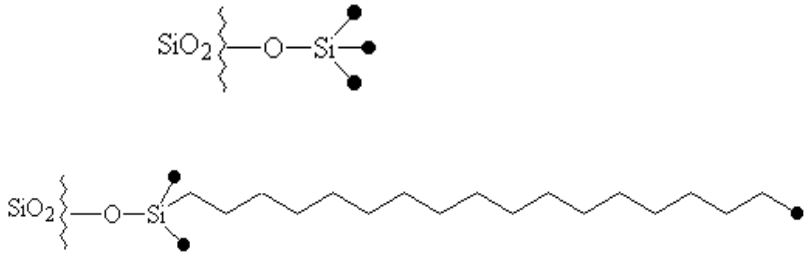
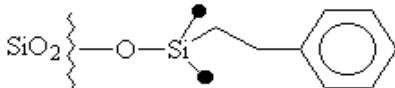
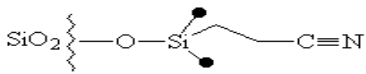
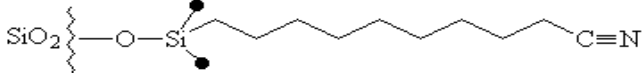
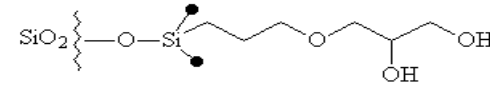
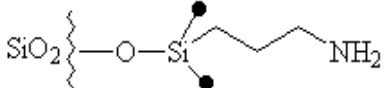
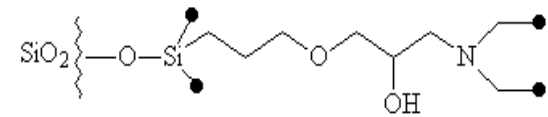
Синтез ионообменных материалов на минеральной подложке



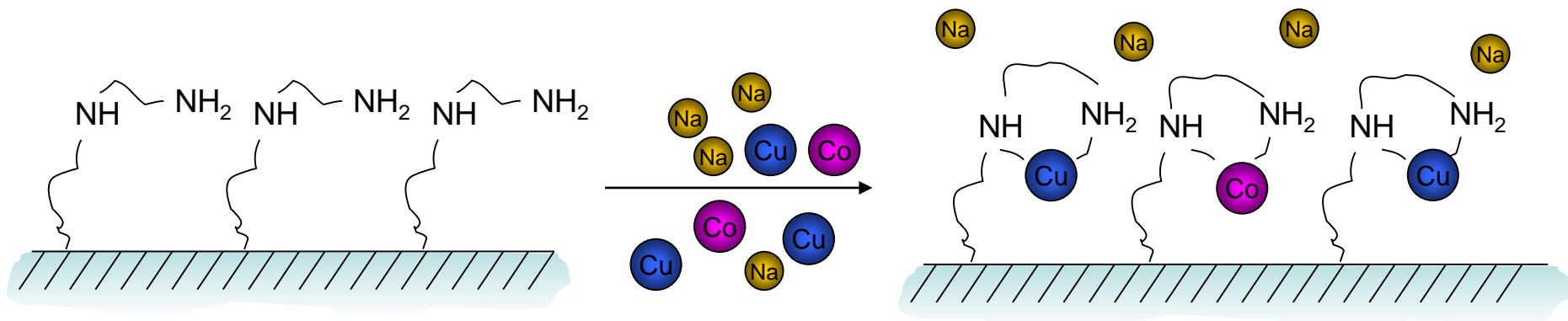
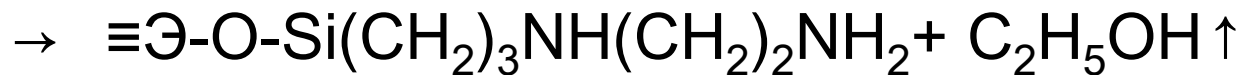
Преимущество: ненабухаемость

Недостаток: невысокая ёмкость

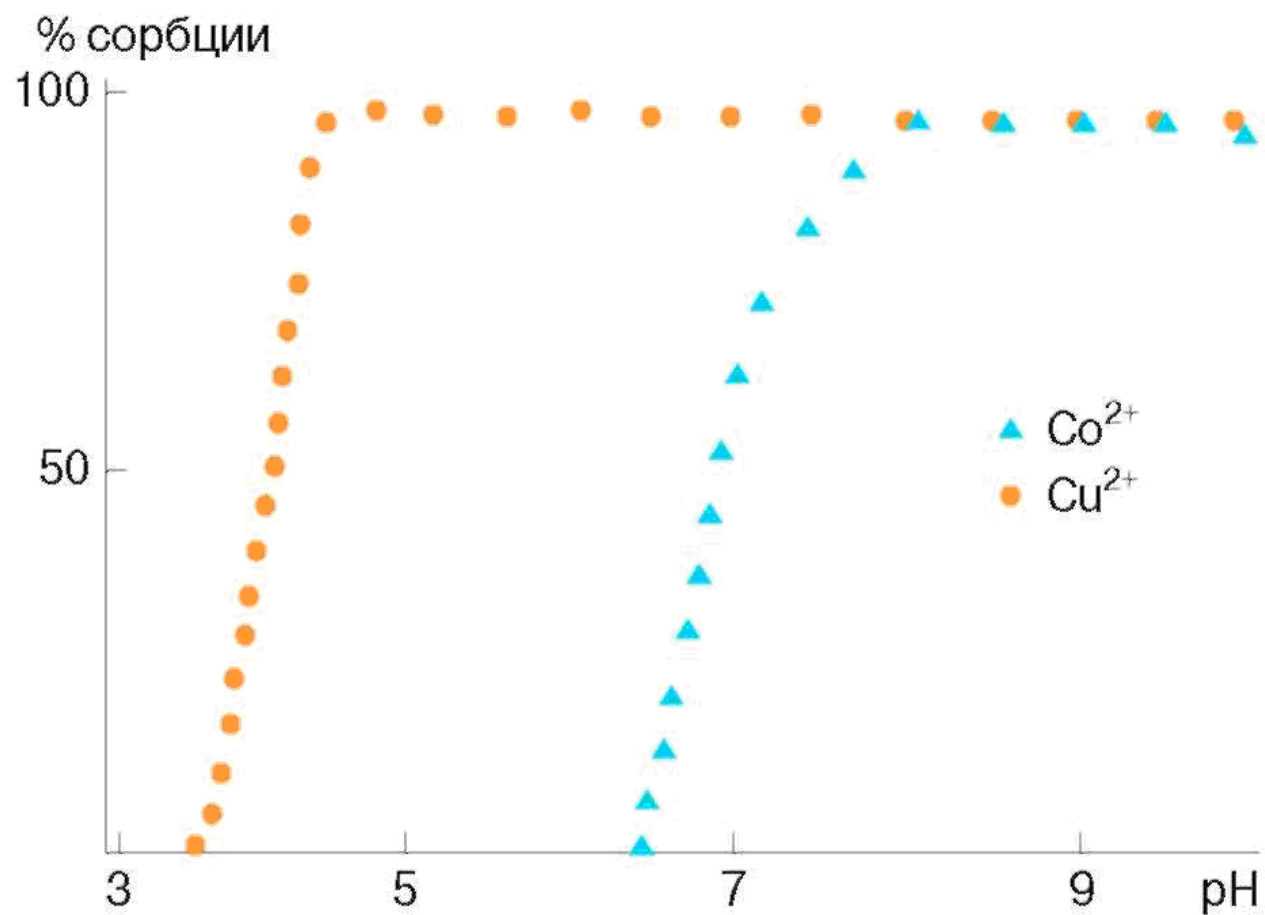
Номенклатура выпускаемых сорбентов

<p>C₁ C₄ C₈ C₁₆ C₁₈</p>	
<p>Фенил</p>	
<p>Нитрил</p>	
<p>C₁₀CN</p>	
<p>Диол</p>	
<p>Амин</p>	
<p>DEAE</p>	

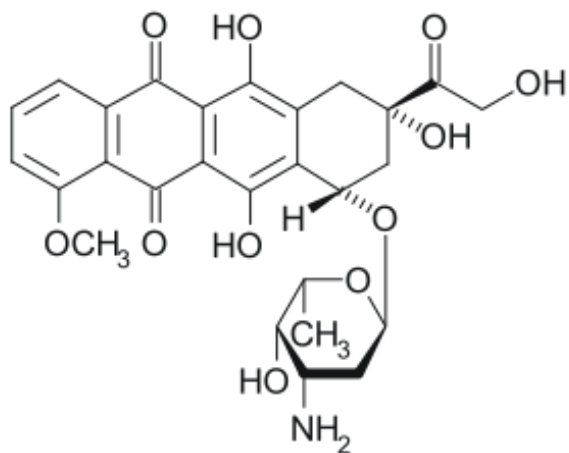
Синтез сорбента с привитым лигандом En (этилендиамин)



Сорбция ионов Co^{2+} и Cu^{2+} на En/SiO_2

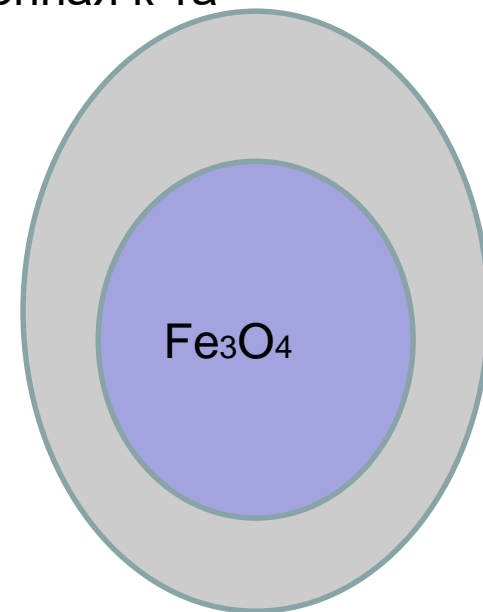
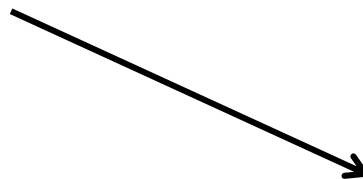


Закрепление цитостатика на магнитной наночастице:
конъюгат ЛВ и/или БАВ с магнетитом

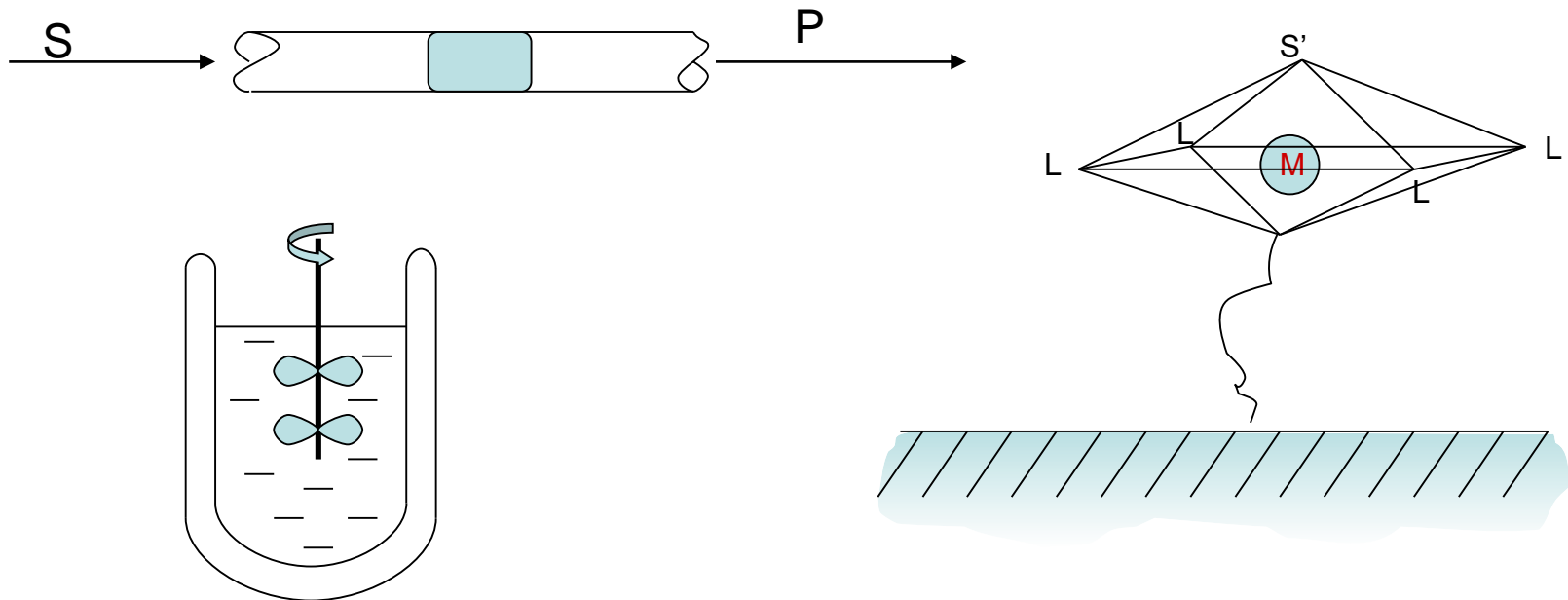
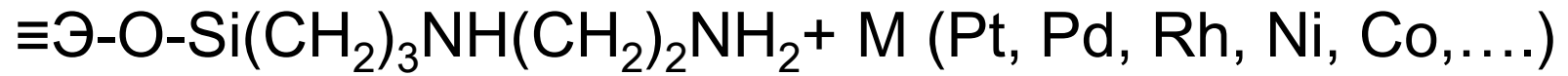


Доксорубицин

Стабилизаторы: цитрат,
лизин, лимонная к-та



Синтез гетерогенных металлокомплексных катализаторов



Свойства гетерогенных металлокомплексных катализаторов

Преимущества:

Гетерогенные катализаторы обеспечивают непрерывность технологического процесса

Высокая селективность

Высокая каталитическая активность

Недостатки:

Трудоемкость синтеза методами «мокрой химии»

Недостаточная стабильность действия

Трудность регенерации

**АППАРАТУРА ДЛЯ ХИМИЧЕСКОГО
МОДИФИЦИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ ВЕНЕ Q P400A
ALD Systems**



Схема строения модифицированной поверхности



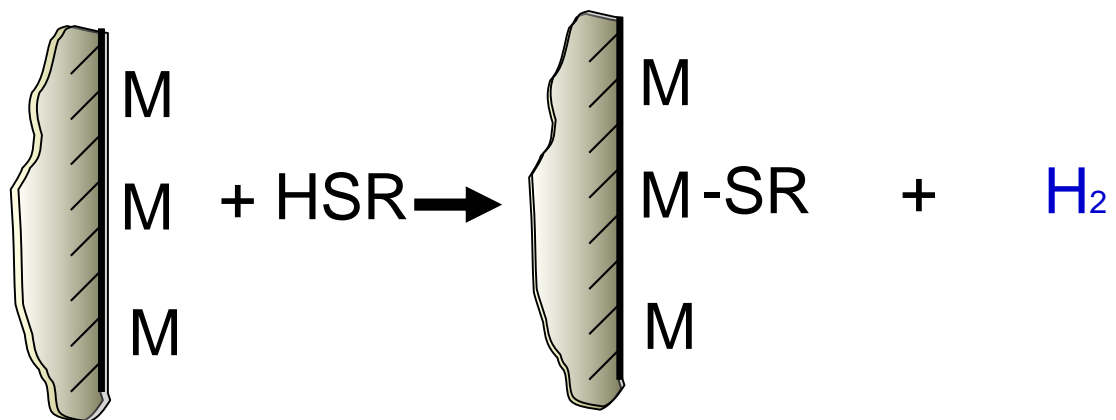
1. Металлы **Ag, Au, Pt** Меркаптаны, сульфиды, дисульфиды
Применение: покрытия, фармацевтика

2. Оксиды

3. Соли

4. Углерод

Модифицирование поверхности благородных металлов

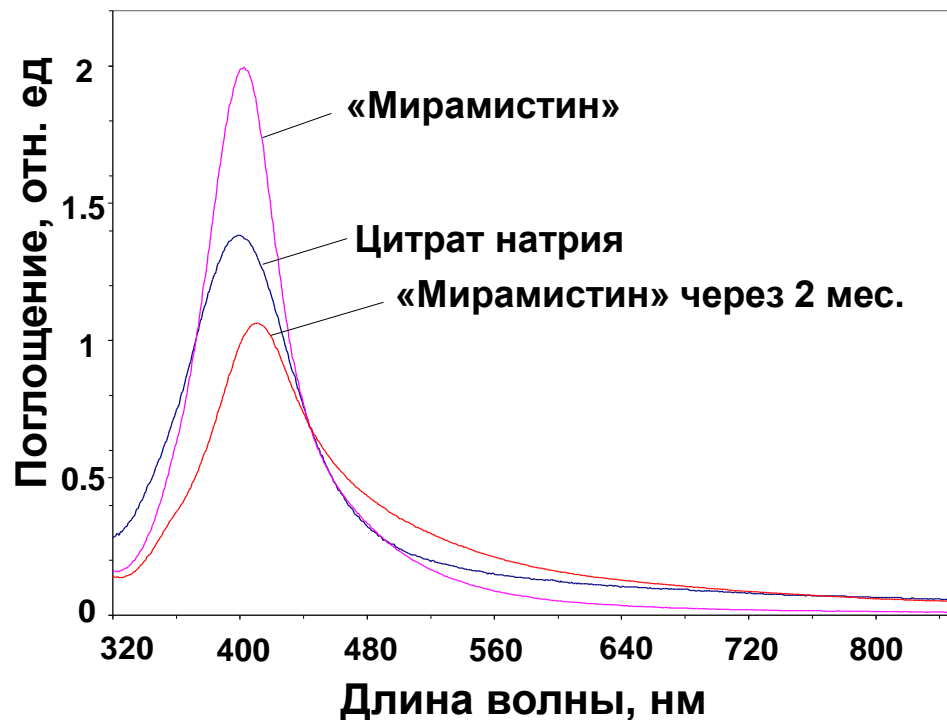
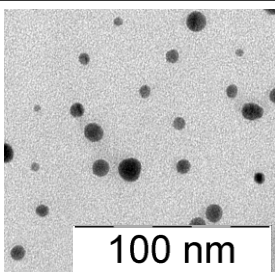
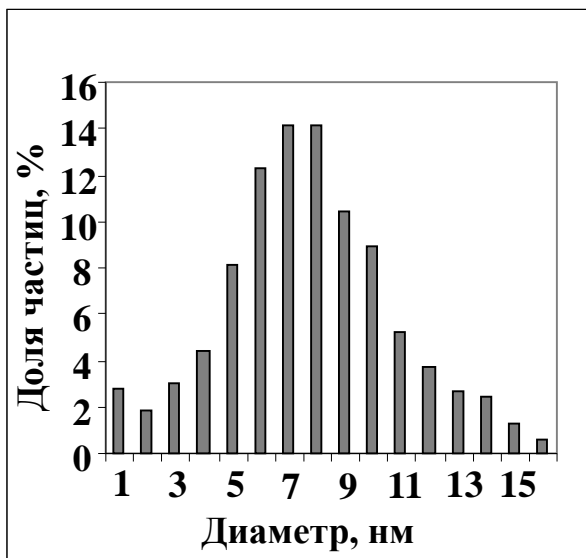
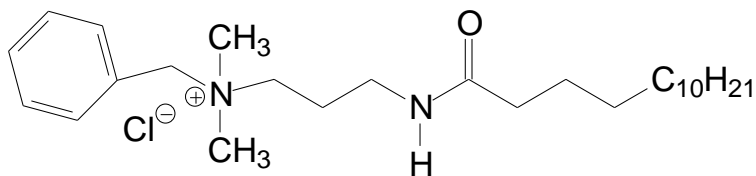


$M = Au, Ag, Pt$

Неблагородные металлы покрыты оксидной плёнкой, которую можно модифицировать

Синтез наночастиц серебра, модифицированных «Мирамистином»

Хлорид бензилдиметил[3-(миристоил-амино)пропил] аммония («Мирамистин»)



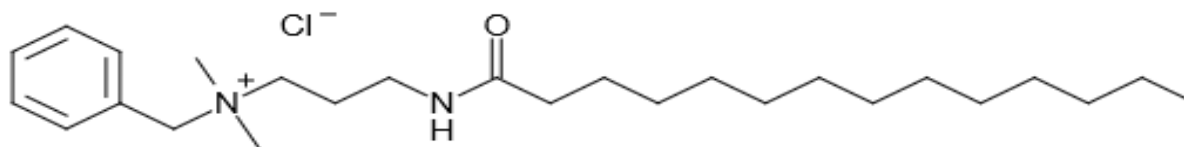
Спектры поглощения наночастиц серебра, стабилизированных: (1) – цитрат-анионом, (2) – «Мирамистином», (3) – «Мирамистином» через 2 месяца после синтеза

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ НАНОСЕРЕБРА В СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

1. Регулятор роста растений **Зеребра® Агро** Ag + ПГМБ*
2. Лекарственный препарат для ветеринарного применения **Аргумистин®** Ag + Мирамистин**
3. Микроэлементное удобрение (агрохимикат) **Зеромикс®**
4. Дезинфицирующее средство для очистки воды **Зеребра® Аква**
Ag + Амфолак***
5. В процессе регистрации эффективное средство против бактериального ожога плодовых и овощных культур **Зерокс®**. Ag + Амфолак***

*ПГМБ – полигексаметиленбигуанид гидрохлорид

**Мирамистин -



***Амфолак – амфополикарбоксихлорид натрия

О ПРЕПАРАТЕ ЗЕРЕБРА АГРО

- Получил государственную регистрацию в 11 странах, включая дальнее зарубежье
- Защищенная патентами технология в нескольких десятках стран
- Уникальное действующее вещество – химически модифицированное коллоидное серебро, зарегистрированное для растениеводства
- Экологически безопасный продукт, самый низкий (4-й) класс опасности
- Возможность использовать минимальную норму расхода фунгицида при совместном применении

НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА

Коллоидное серебро – мощный элиситор – стимулятор неспецифического иммунитета растений. Следствием этого являются:

- Усиление энергии прорастания и повышение полевой всхожести семян
- Активация развития мощной корневой системы
- Выравненность всходов
- Профилактика заболеваний растений
- Эффективное сдерживание развития патогенных грибов и бактерий
- Пролонгация и усиление действия фунгицидов
- Повышение устойчивости к стрессовым факторам
- Прибавка урожайности



Эффект от применения препаратов на основе коллоидного серебра: прибавка к урожайности



Пшеница
до 30 %



Соя
до 19 %



Картофель
до 40 %



Ячмень
до 17 %



Горох
до 18 %



Овощи
до 25 %



Рис
до 25 %



Подсолнечник
до 28 %



Бахчевые
до 21 %



Гречиха
до 33 %



Рапс
до 29 %



Яблоня
до 32 %



Кукуруза
до 36 %



Свекла
до 24 %



Виноград
до 25 %

География продвижения препаратов на основе наносеребра



ПРОДАЖИ:

- Россия
- Беларусь
- Украина
- Казахстан
- Туркменистан
- Таджикистан
- Узбекистан
- Кыргызстан
- Грузия
- Южная Корея
- Вьетнам
- Турция
- Эквадор
- Чили

ИСПЫТАНИЯ:

- Бангладеш
- Марокко
- Перу
- Колумбия
- Панама
- Румыния

продвигаются

в **20**

странах мира

обработано более

3 000 000

га посевных
площадей

производство

500

т/год

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам –

– это устойчивость штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибиотиков, снижение чувствительности культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества. Антибиотики, которые являются основным средством в борьбе с бактериями, постоянно устаревают, потому что штаммы инфекции со временем вырабатывают полную или частичную устойчивость к их воздействию.

Микробы быстро мутируют, становясь устойчивыми к конкретным препаратам. Если не предпринять решительных мер по разработке нового поколения препаратов, уже к 2050 году даже незначительные заражения могут превратиться в серьезную угрозу. (По данным ВОЗ).

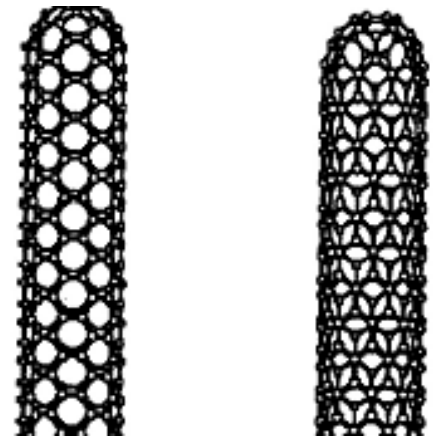
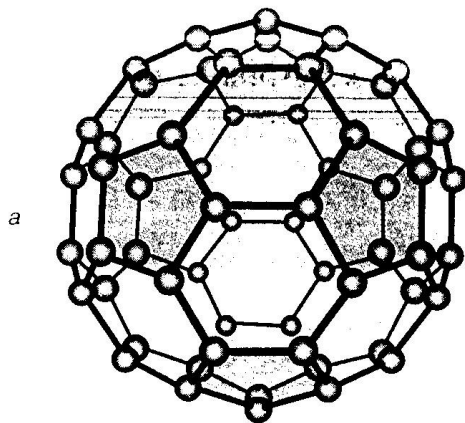
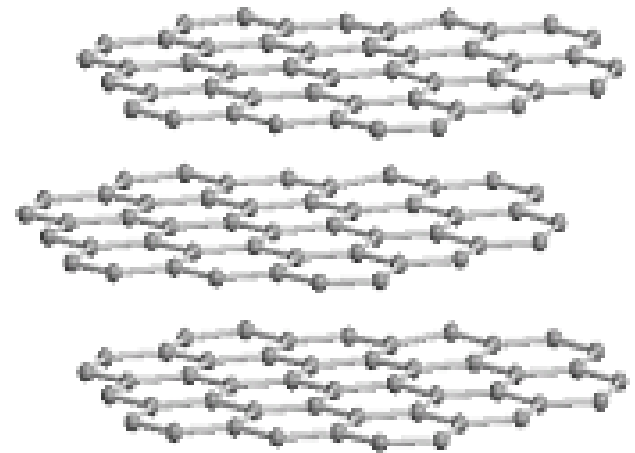
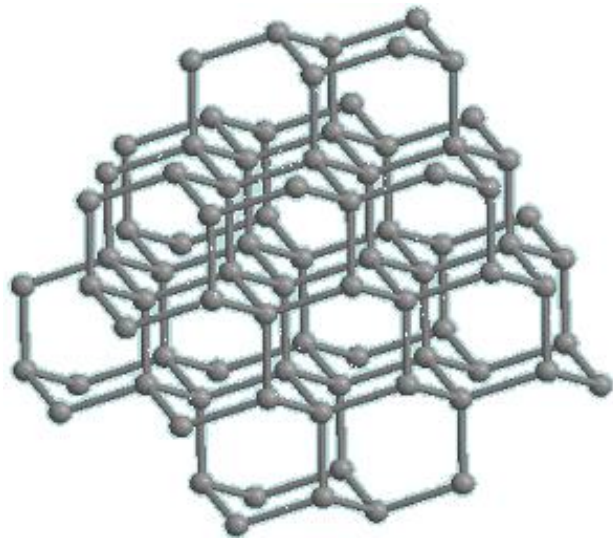
Случаи приобретения патогенными микроорганизмами лекарственной устойчивости к серебру регистрируются крайне редко. Это связано с тем, что для возникновения резистентности к широко применяемым в медицине антибиотикам в большинстве случаев достаточно мутации в ключевом ферменте, дезактивирующем молекулу лекарственного препарата, например, в бактериальной β -лактамазе в случае применения β -лактамных антибиотиков или аминогликозидомодифицирующего фермента при терапии аминогликозидами. В то же время, для приобретения устойчивости к серебру требуется модификация целого комплекса белков, прежде всего белков, связывающих тяжелые металлы, в цитоплазме, и транспортных мембранных белков, ответственных за выведение конъюгированного с протеинами серебра из клетки.

Схема строения модифицированной поверхности

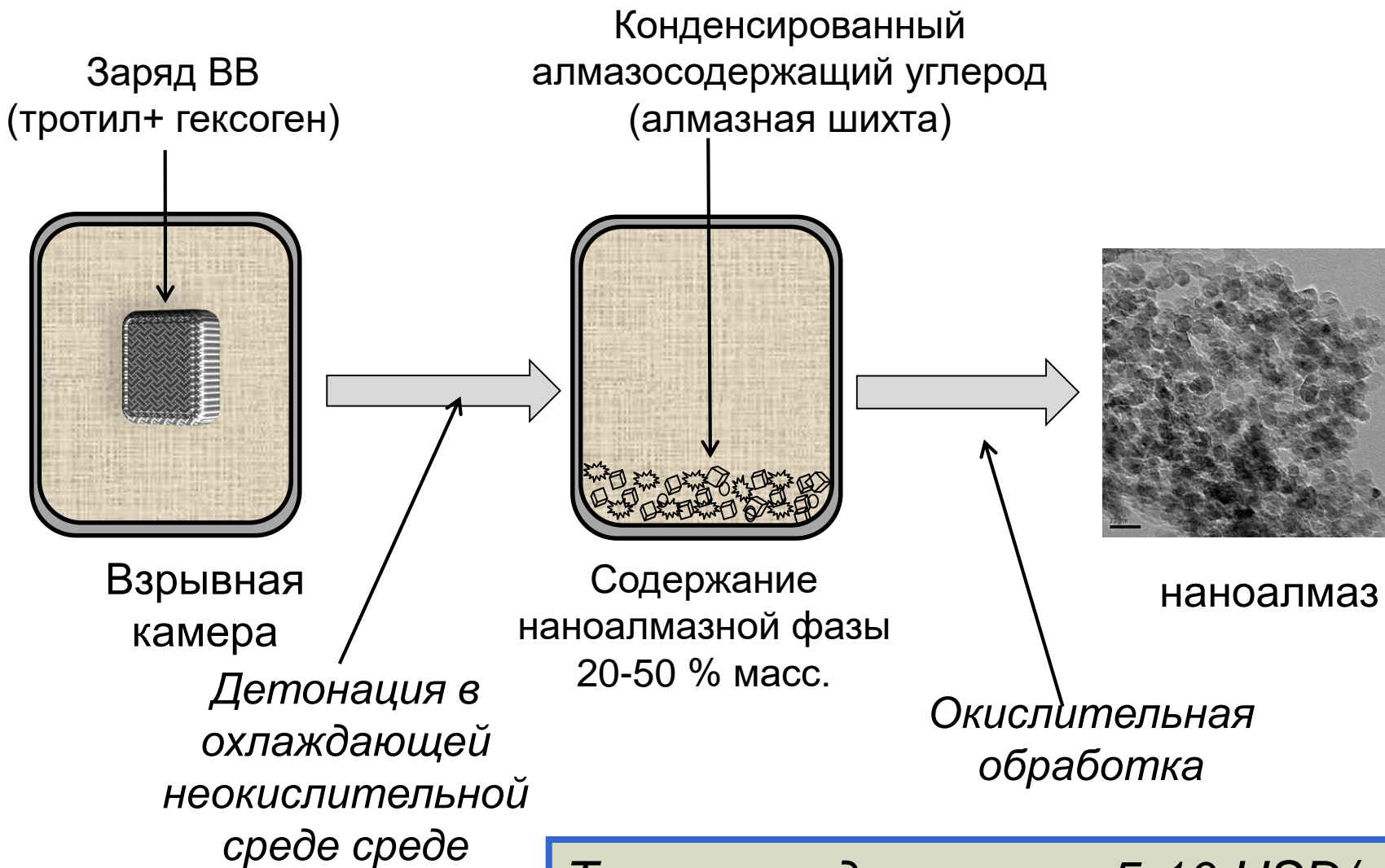


- | | |
|-------------------|---|
| 1. Металлы | Ag, Au |
| 2. Оксиды | SiO₂, Fe₃O₄ |
| 3. Соли | LaF₃, EuF₃, CuS, ZnS, NaCl |
| 4. Углерод | C60, Нанотрубки, Наноалмаз (ДНА) |

Структура алмаза, графита, фуллерена и нанотрубок



Получение детонационного наноалмаза (ДНА)



Тонны в год, цена - ~5-10 USD/г

Структура первичной частицы детонационного наноалмаза



Частицы наноалмаза – [▲] коллоидные частицы:

средний размер 5 нм

число углеродных атомов:

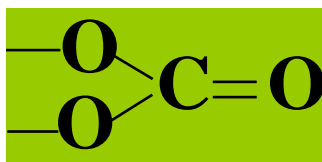
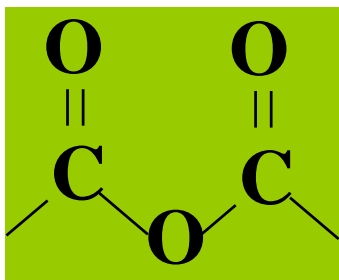
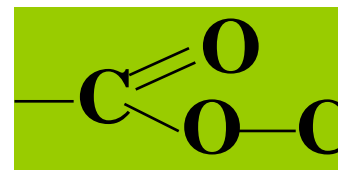
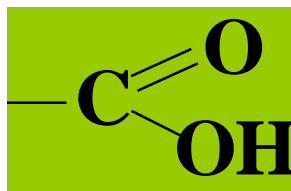
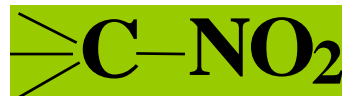
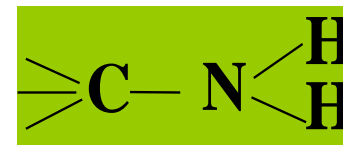
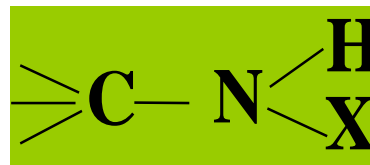
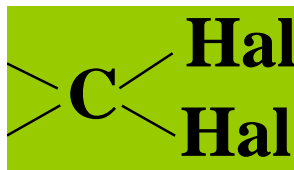
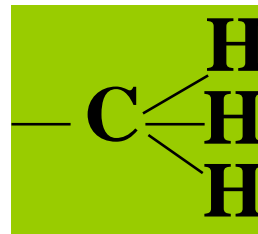
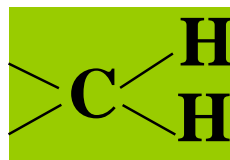
в частице ~ 7000

на поверхности ~ 1000

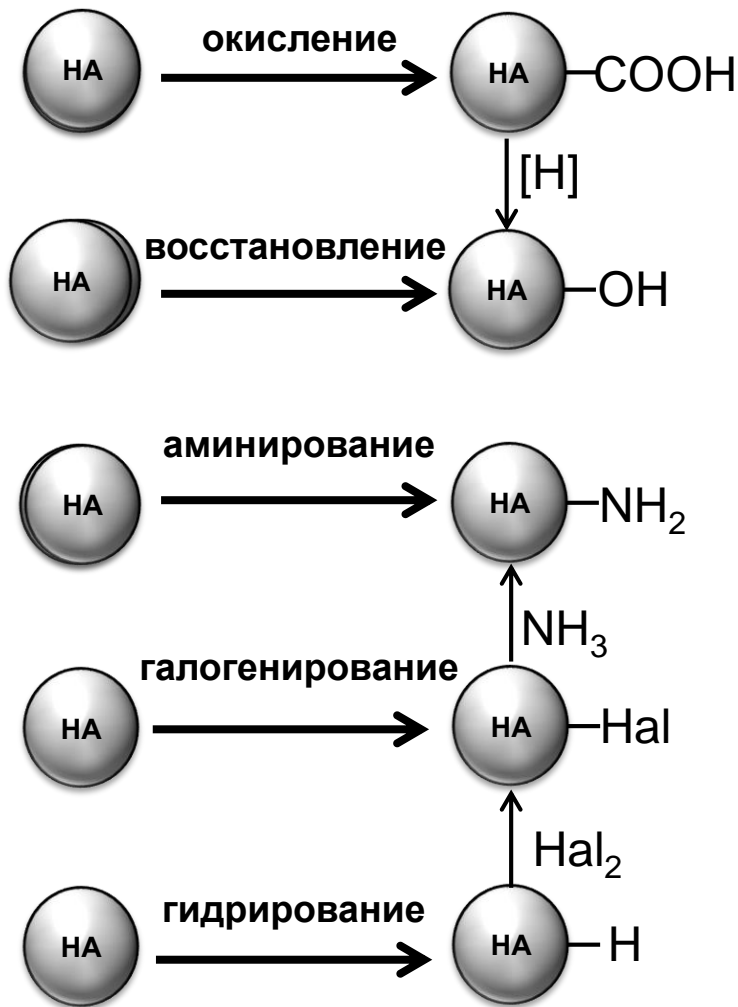
отношение: $C_{\text{пов}} / C_{\text{общ}}$ 15%

в среднем 18 ат/нм²

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ НА ПОВЕРХНОСТИ АЛМАЗА



Методы модифицирования поверхности ДНА



1) $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, 100 °C, 24 ч
2) SOCl_2 , H_2O
3) O_3
4) воздушная плазма

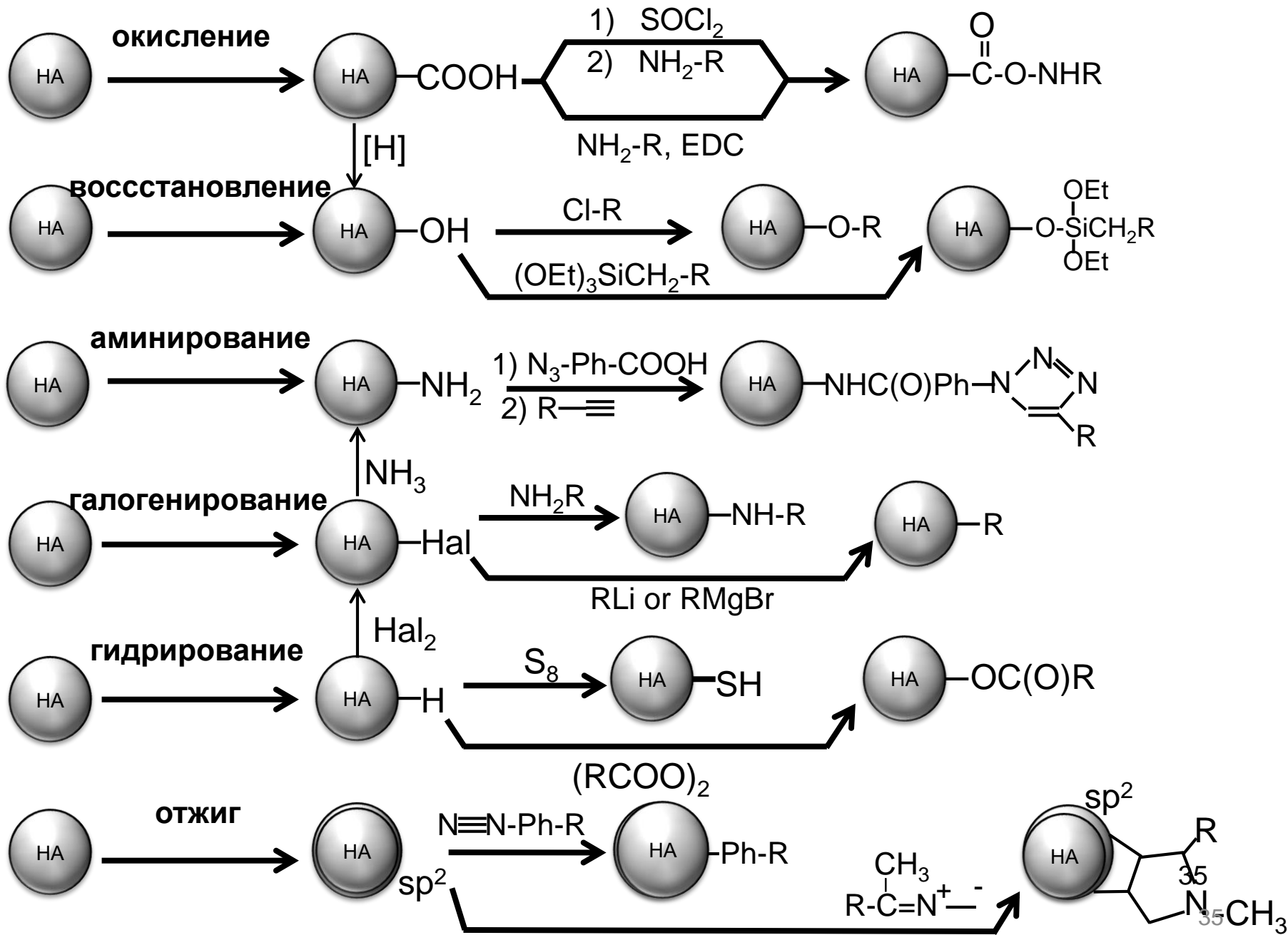
$\text{LiAlH}_4/\text{ТГФ}$, Ar, 12 ч

NH_3 , 450 °C, 3 ч

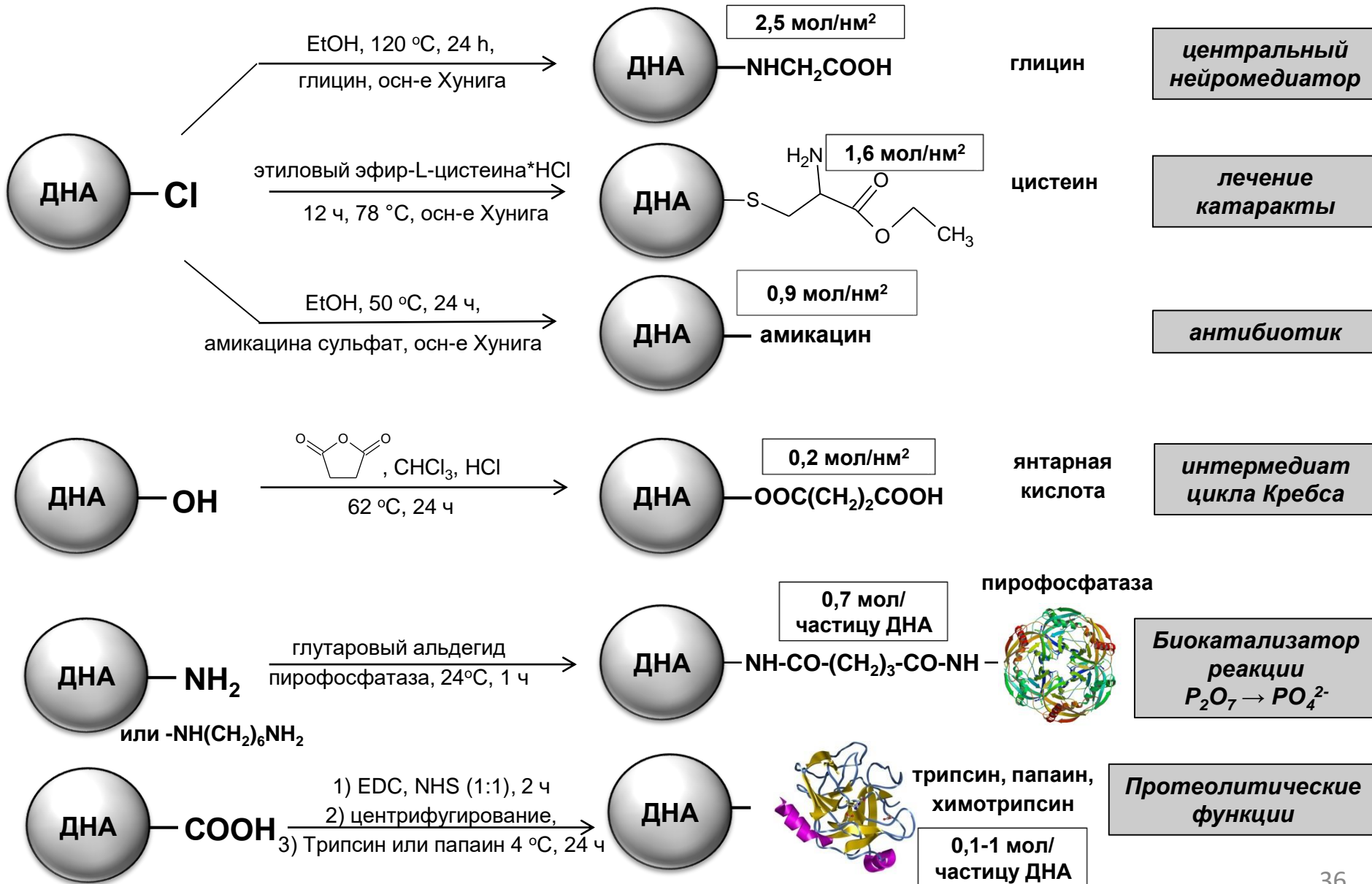
Cl_2 , CCl_4 , CF_4 , SOCl_2

H_2 , 800 °C, 5 ч

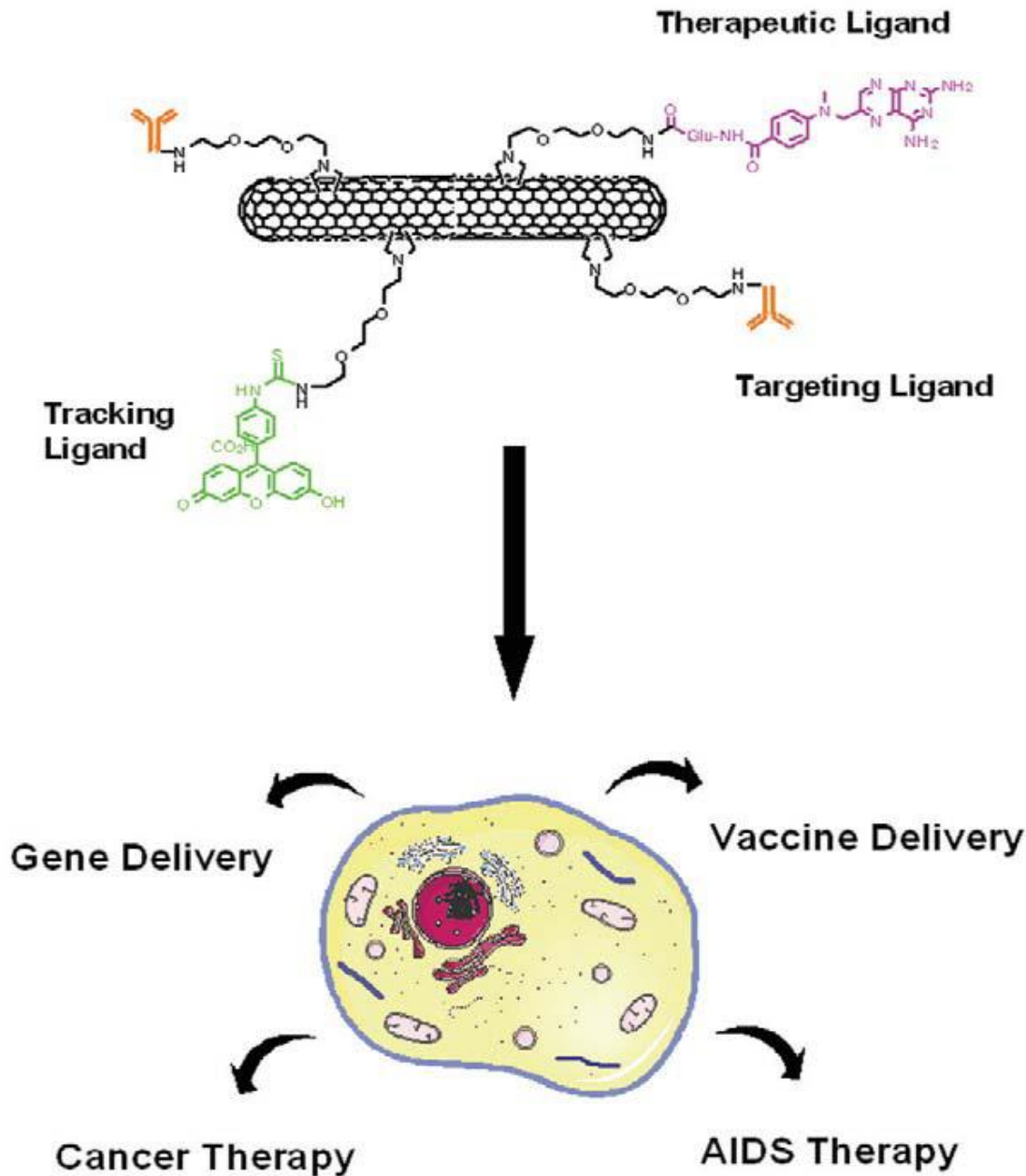
Химическое модифицирование ДНА



Прививка БАВ и ЛВ



Функционализация наночастиц для фармакологии

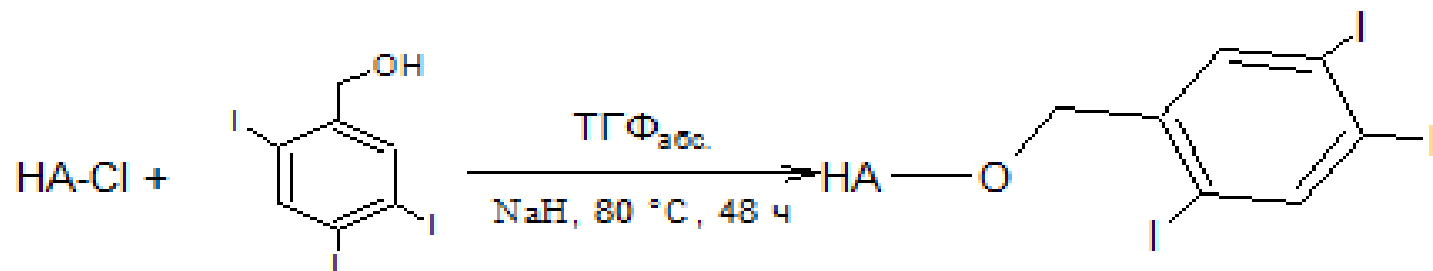


Углеродные нанотрубки как платформа для доставки лекарств

Чем ДНА лучше нанотрубок?

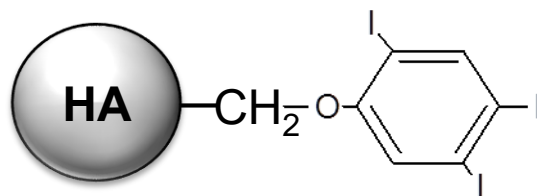
- **Богатая химия поверхности**
- **Доступность**
- **Меньшая токсичность**

Прививка рентгеноконтрастного вещества



Визуализация *in vivo*

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)



$c(I) = 1,7 \% \text{ ат.}$

$c = 5 \text{ мг/кг}$

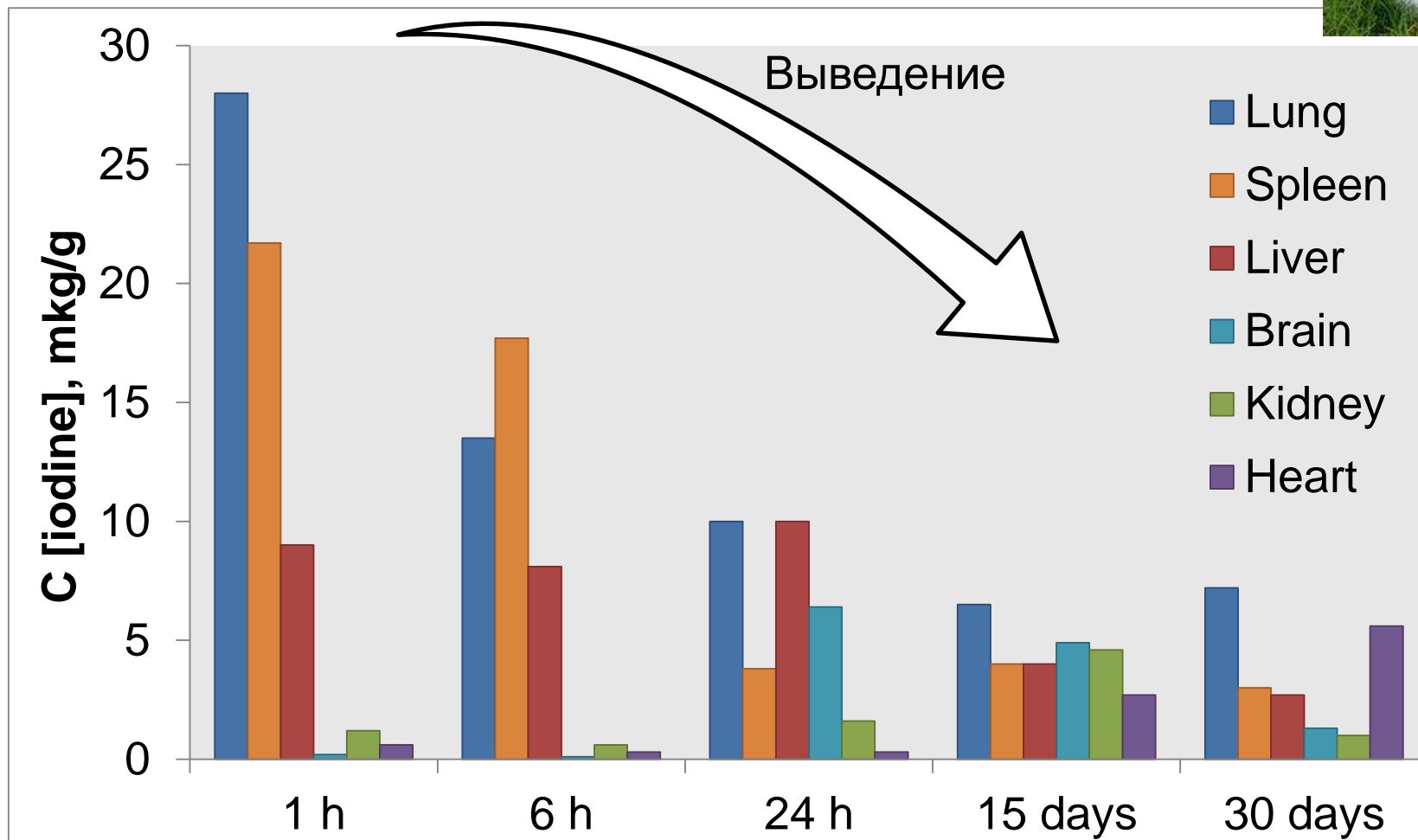
Фиксация кроликов

Получение томограмм



РКТ томограф Siemens Somatom 6

Распределение ДНА в органах кролика



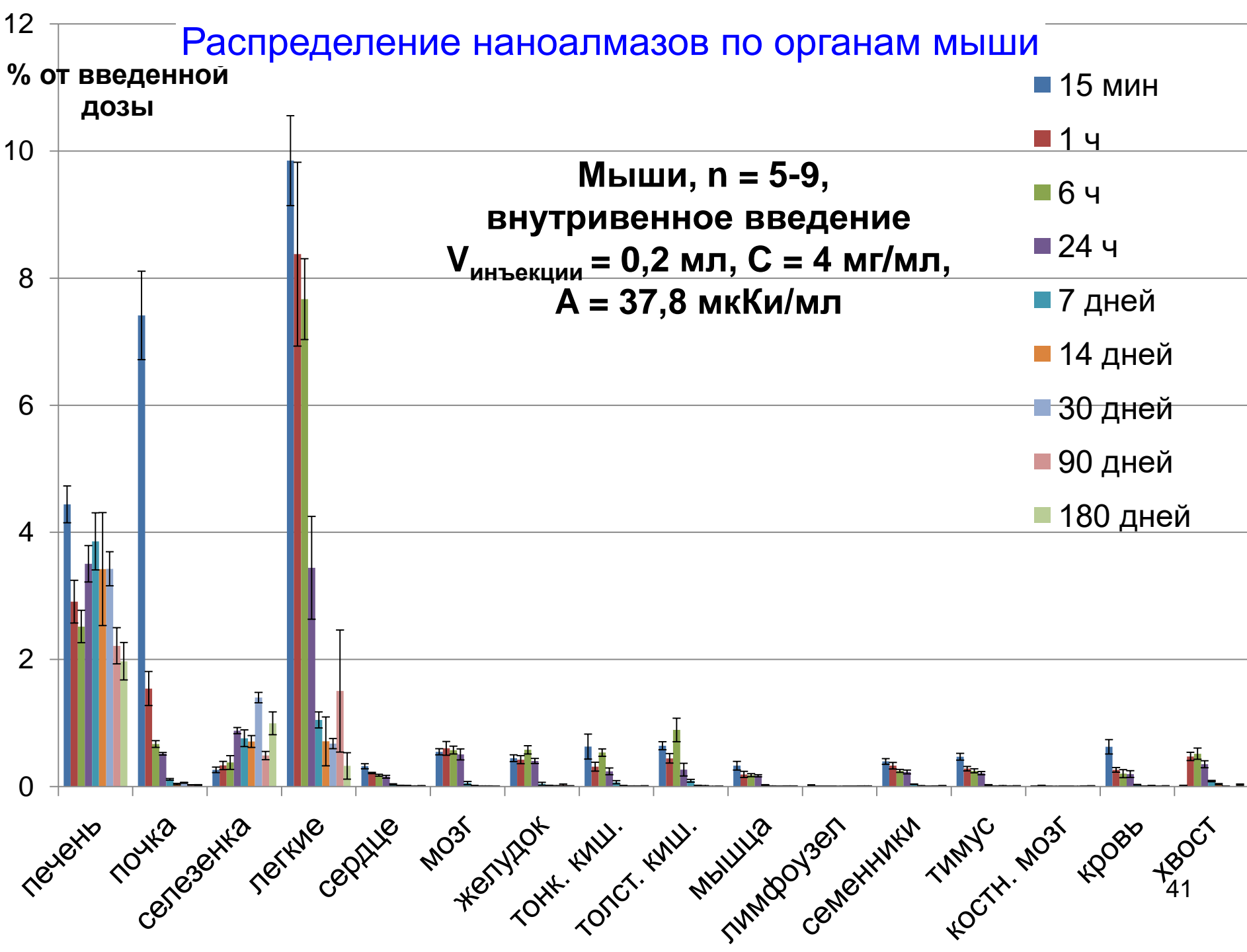
(легкое, селезенка, печень, мозг, почки, сердце)

Распределение наноалмазов по органам мыши

% от введенной дозы

Мыши, n = 5-9,
внутривенное введение
 $V_{\text{инъекции}} = 0,2 \text{ мл}$, $C = 4 \text{ мг/мл}$,
 $A = 37,8 \text{ мкКи/мл}$

- 15 мин
- 1 ч
- 6 ч
- 24 ч
- 7 дней
- 14 дней
- 30 дней
- 90 дней
- 180 дней



Конъюгат ДНА-глицин

Глицин

Анксиолитическое,
Антистрессорное (1 мг/кг),
Седативное (10 мг/кг),
Противогипоксическое
(10 мг/кг)
Противоинсультное
(ишемический инсульт),

Анксиолитическое,
Антистрессорное (0,1 мг/кг),
Седативное (10 мг/кг),
Антидепрессивное (1 мг/кг),
(*амитриптилин, флуоксетин*)
Снотворное (*донормил*),
Антипсихотическое (0,5-3 мг/кг),
Антиалкогольное,
Противосудорожное (10-15 мг/кг)
Противогипоксическое (10 мг/кг),
(*Мексидол*)
Противоинсультное (4 мг/кг)
(геморрагический инсульт),
(*Мексидол*)
Нейропротекторное и др.

Конъюгат ДНА-глицин как противоинсультное средство

Влияние конъюгата (4 мг/кг, 7 дней) на гибель крыс после геморрагического инсульта.

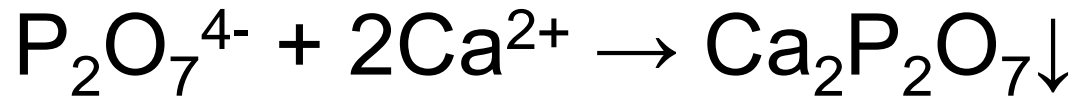
Группа крыс	Количество погибших животных после операции по отношению к общему числу прооперированных животных в а.е. и в %							
	Время после операции, сут.							
	1		3		7		14	
	а.е.	%	а.е.	%	а.е.	%	а.е.	%
Интактные	0/10	0	0/10	0	1/10	10	0/10	0
Ложнооперированные	0/10	0	0/10	0	0/10	0	1/10	10
С геморрагическим инсультом	2/20	10	4/20	20	10/20	50 [#]	14/20	70 [#]
С геморрагическим инсультом + конъюгат	0/10	0	2/10	20	3/10	30	4/10	40 ^{&}

- достоверность значений от ложнооперированных крыс, при $P \leq 0,05$ (точный критерий Фишера);

* - достоверность значений от крыс с геморрагическим инсультом, при $P \leq 0,05$ (точный критерий Фишера);

& - тенденция к достоверности значений от крыс с геморрагическим инсультом, при $P \leq 0,1$ (t-критерий Стьюдента).

Новый подход к получению лекарственного средства для лечения болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция дигидрата (БКПД)



5% населения Земли страдают БКПД

Эффективная
терапия БКПД
отсутствует

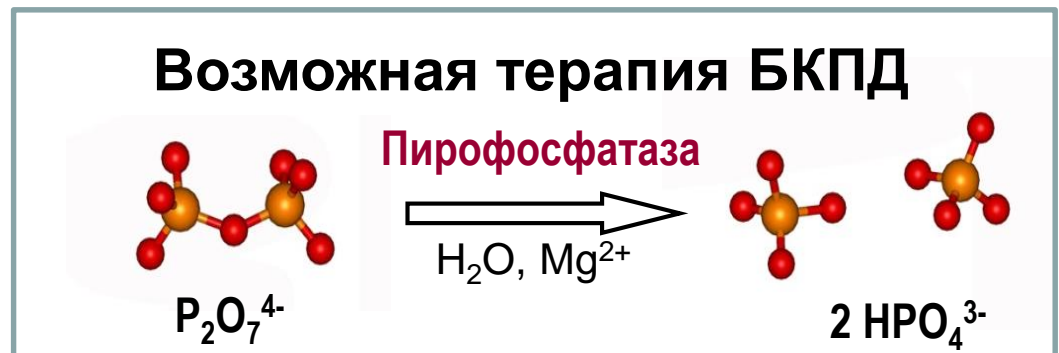
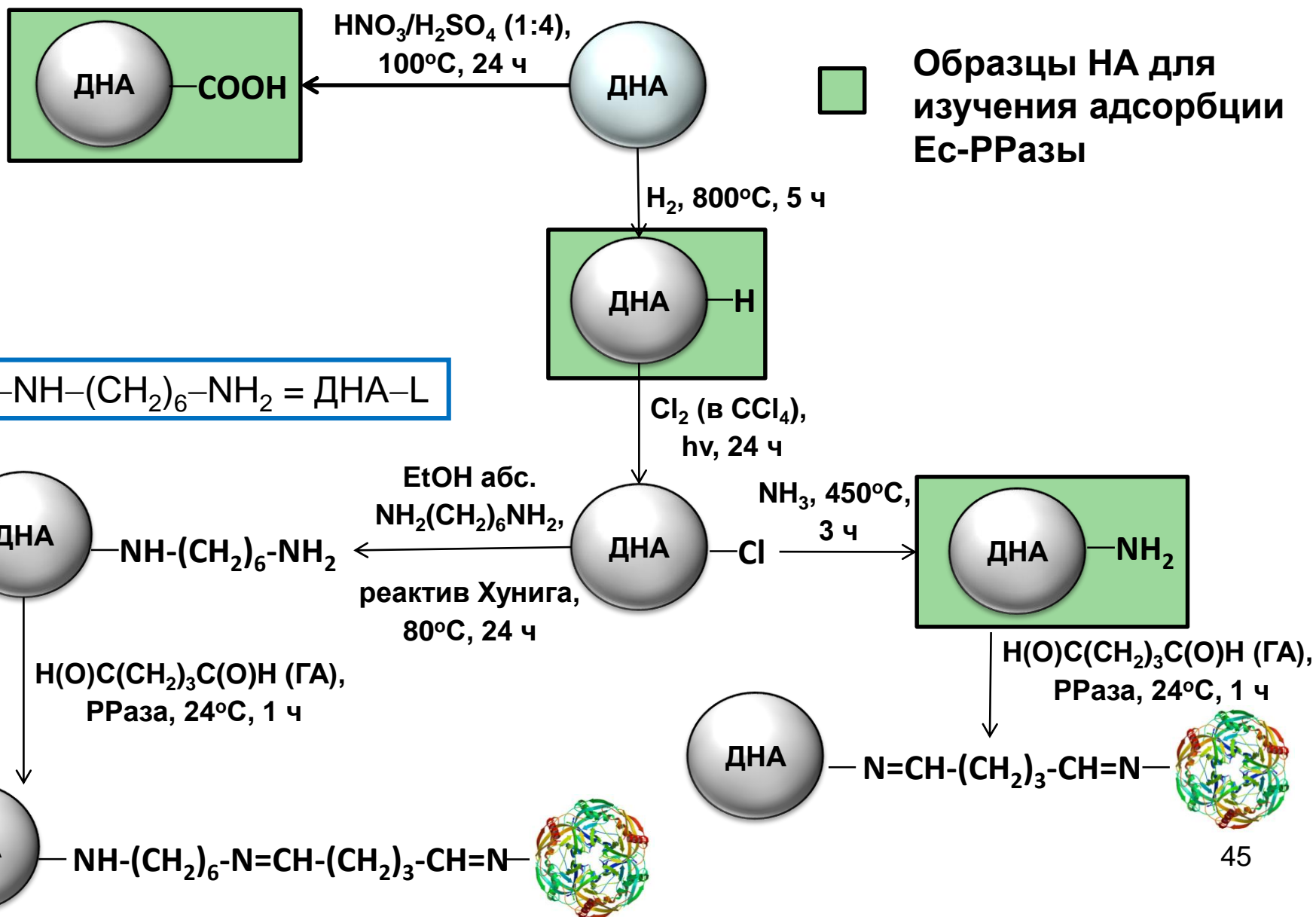


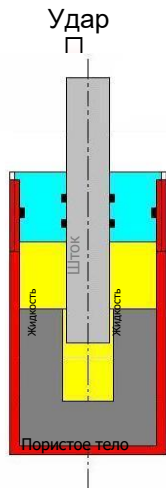
Схема иммобилизации пиррофосфатазы на детонационном наноалмазе



Рассеяние энергии удара

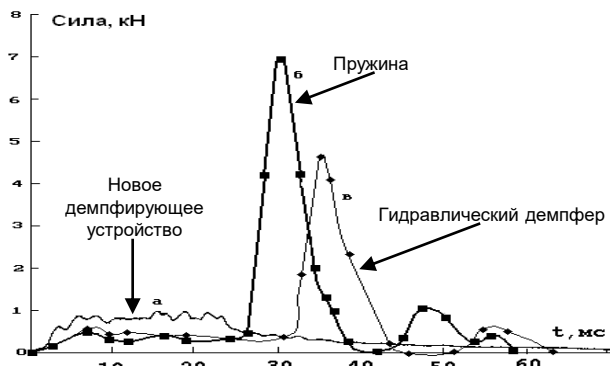
Принцип работы:

Диспергирование несмачивающей жидкости при заполнении системы связанных нанопор в пористом теле



-Удельная энергоемкость ~30 кДж/л

~3 л – полное поглощение энергии в краш-тесте при $m=1$ т, $M=60$ км/ч



Значительное уменьшение силы воздействия.
Уменьшение травматизма за счет растягивания времени воздействия.

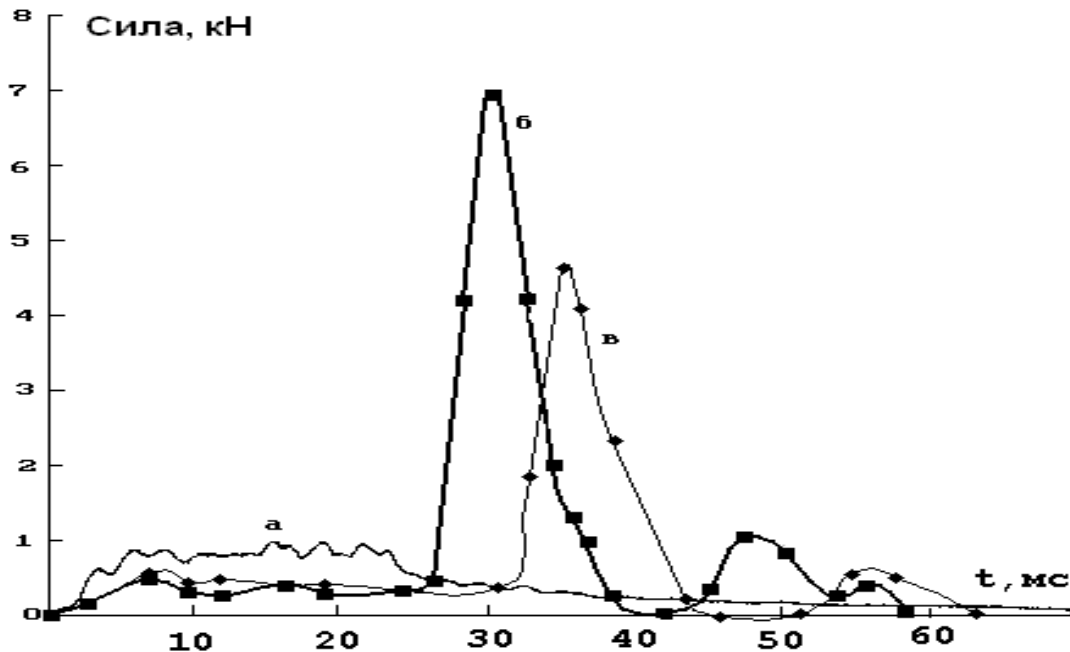
•Синтез лиофобных покрытий на поверхности нанопор:



Дополнительная силанизация

• **ПРОБЛЕМА:** Разработка технологии создания относительно дешевых наноструктурированных материалов, испытывающих динамический перколяционный переход, для демпфирования ударных нагрузок.

Демпфирование удара различными типами демпферов



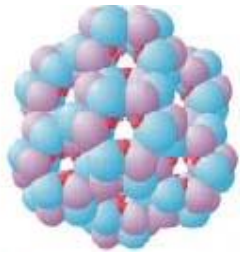
а – система нанопористое тело несмачивающая жидкость

б – пружинный демпфер

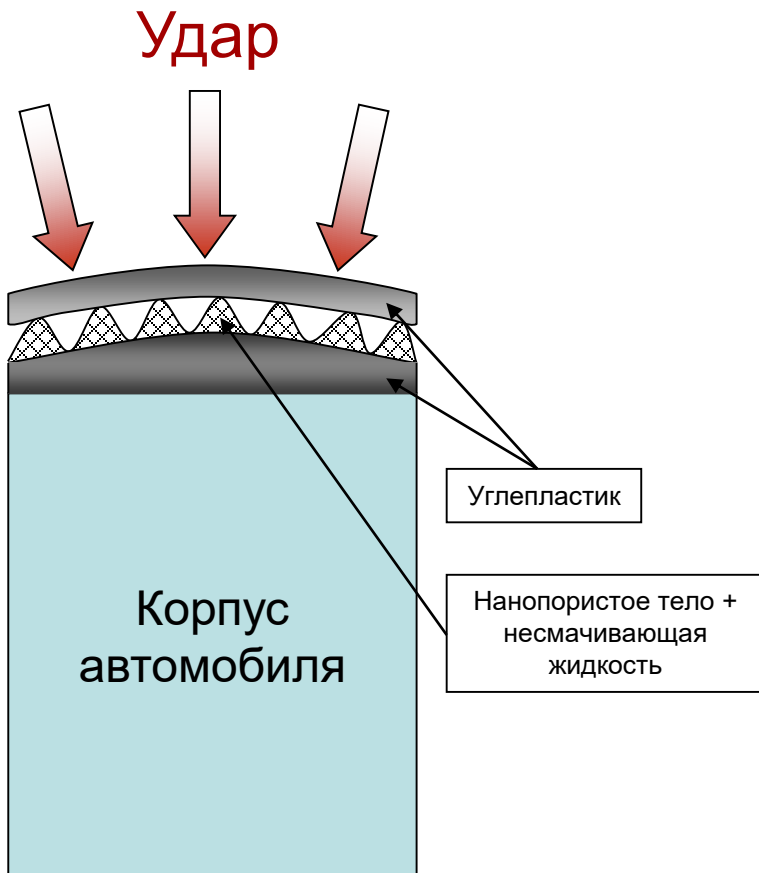
в – гидротормоз

- время срабатывания системы ~ 1 мс
- время возврата в исходное состояние (10 ÷ 100) мс
- уменьшение силы на опору до 10 раз

Характеристика разрабатываемых материалов



Гранула
пористого
тела



- супергидрофобные нонопористые тела на основе SiO_2 , удельной поглощаемой энергией ~ 30 Кдж/литр, при рабочем давлении (100-200) атм.
- опытный образец бампера из углепластика с герметичными вставками, содержащими нанопористое тело и рабочую жидкость.
- использование таких бамперов обеспечит гашение удара автомобиля массы 1 тонна, движущегося со скоростью 60 км/час, без разрушения и деформации жизненного пространства автомобиля.

Схема строения модифицированной поверхности



1. **Металлы**

Ag, Au

2. **Оксиды**

SiO₂, Fe₃O₄, CrO₂

3. **Соли**

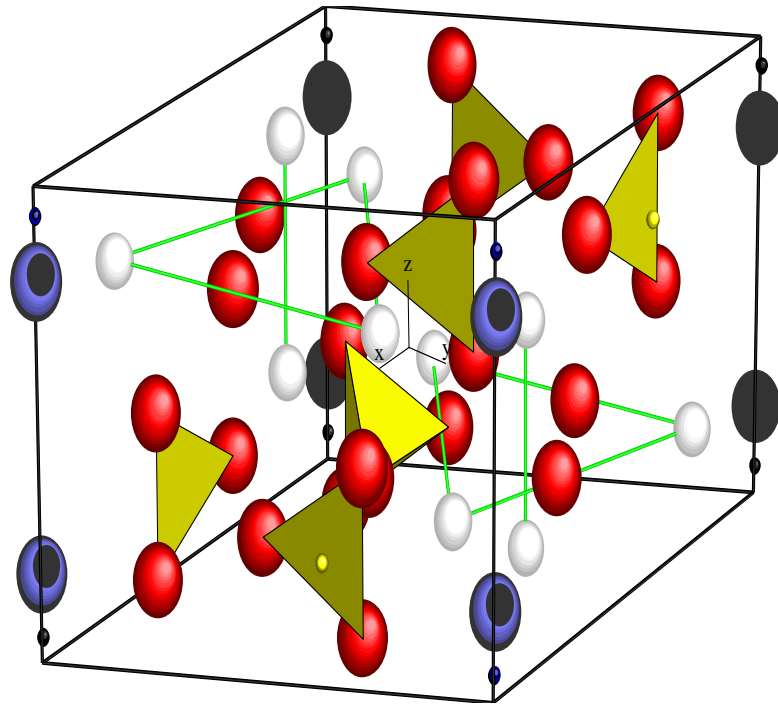
LaF₃, EuF₃, NaCl, CuS, ZnS, гидроксилапатит

Органические лиганды, способные к комплексообразованию

Применение: люминесцентные метки, лекарства

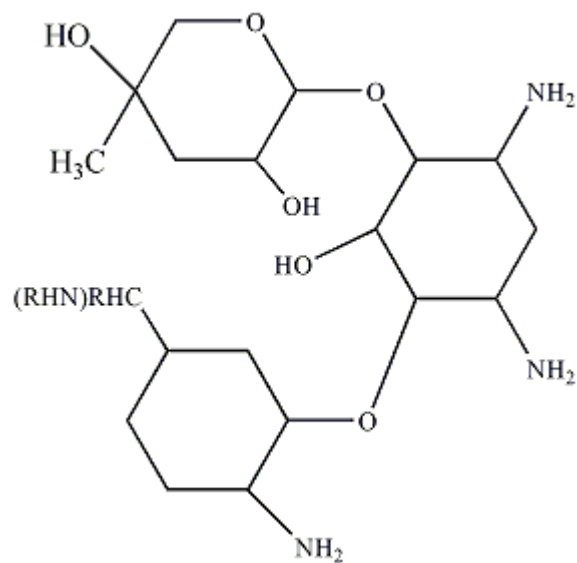
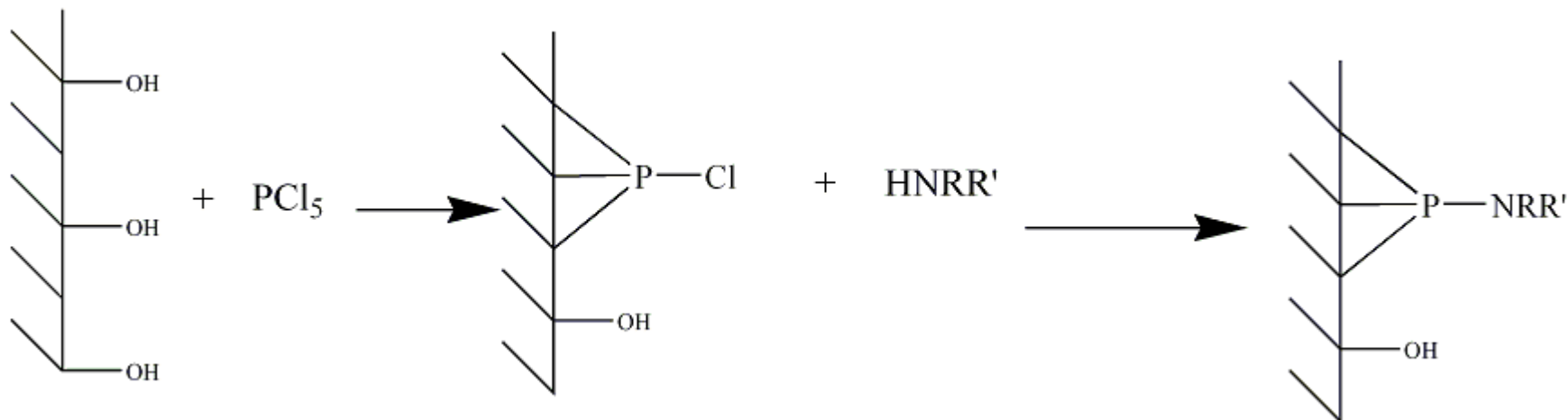
4. **Углерод**

ГИДРОКСИЛАПАТИТ (ГАП)



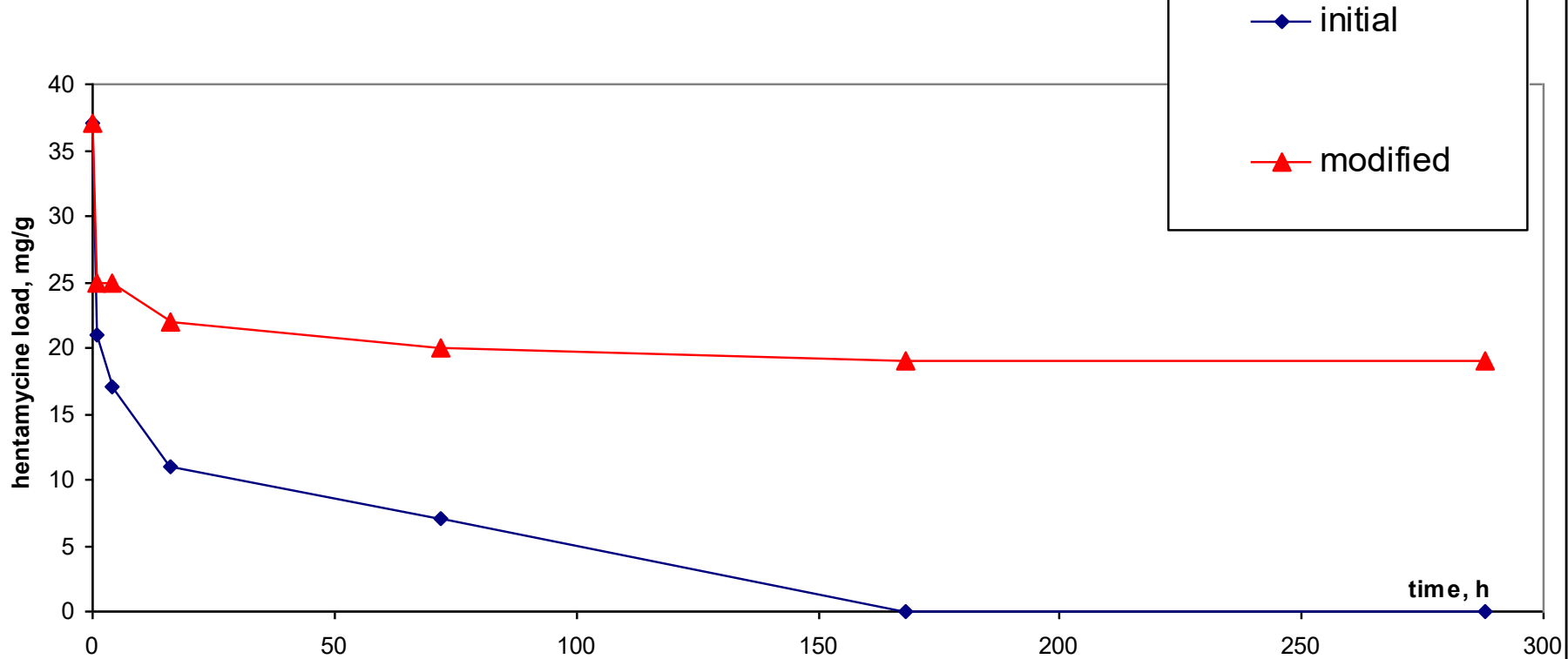
Кристаллическая структура ГАП. Синие шарики – OH^- группы, красные – ионы O^{2-} , белые – ионы Ca^{2+} . Тетраэдрами представлены фосфатные анионы PO_4^{3-} .

Модифицирование поверхности ГАП



Гентамицин

Hentamycine desorption



Перспективы и актуальные направления в химии поверхностных соединений (ПОПЫТКА ЛИНЕЙНОГО ПРОГНОЗА)

1. Применение конъюгатов лекарственных веществ с металлическими, оксидными и углеродными наночастицами в фармацевтике. Разработка систем направленного транспорта лекарств. Использование привитых молекул-векторов.

2. Микрогетерогенный катализ в «сларри»-реакторах – трёхфазных аппаратах, которые позволяют эффективно отводить тепло реакции, минимизировать поперечный градиент температуры, предотвращать местные перегревы. Катализатор может быть удален из реактора или введен в него без остановки на перегрузку. Кроме того, стоимость сларри-реактора на 20-40% ниже стоимости аппарата с фиксированным слоем катализатора той же мощности.

3. Не вызывает сомнений перспектива использования модифицированных наноксидов с привитым слоем молекул, вызывающих аналитический сигнал, в качестве высокоспецифичных люминесцентных меток.

4. Наночастицы благородных металлов, прежде всего серебра, используются в качестве активных сред, обладающих эффектом гигантского комбинационного рассеяния (ГКР). Коэффициент усиления сигнала ГКР может достигать 10^9 - 10^{10} раз. В настоящее время исследования в данной области перешли в стадию активного применения метода для широкого круга задач в областях химического и биохимического анализа.

БЛАГОДАРЮ

ЗА ВНИМАНИЕ