

**ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.Т.04.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ПУЛАТОВА НИЛУФАР УБАЙДУЛЛАЕВНА

**ПИПЕРИДИН АСОСИДА БИОЛОГИК ФАОЛ БИРИКМАЛАРНИ
СИНТЕЗ ҚИЛИШ**

**02.00.14-Органик моддалар ва улар асосидаги материаллар
технологияси**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2020

Фалсафа доктори(PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Пулатова Нилуфар Убайдуллаевна Пиперидин асосида биологик фаол бирикмаларни синтез қилиш.....	3
Пулатова Нилуфар Убайдуллаевна Синтез биологически активных соединений На основе пиперидина	21
Nilufar Pulatova Synthesis of biologically active compounds piperidine based.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	42

**ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.Т.04.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ КИМЁ-ТЕХНОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ПУЛАТОВА НИЛУФАР УБАЙДУЛЛАЕВНА

**ПИПЕРИДИН АСОСИДА БИОЛОГИК ФАОЛ БИРИКМАЛАРНИ
СИНТЕЗ ҚИЛИШ**

**02.00.14-Органик моддалар ва улар асосидаги материаллар
технологияси**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2020

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.3.PhD/K248 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент кимё-технология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (узбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (tkti.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталига (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Максумова Ойтура Ситдиковна
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Мирхамитова Дилором Худайбердиевна
кимё фанлари доктори, доцент

Каримов Масъуд Убайдулла ўғли
техника фанлари доктори, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот:

Тошкент тўқимачилик ва енгил саноати институти

Диссертация ҳимояси Тошкент кимё-технология институти ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019.T.04.01 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100011, Тошкент шаҳар Шайхонтоҳур тумани, А.Навоий кўч. 32. Тел.: (99871) 244-79-20, факс: (99871)244-79-17, e-mail: tkti_info@edu.uz.)

Диссертация билан Тошкент кимё-технология институти Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100011, Тошкент шаҳар Шайхонтоҳур тумани, А.Навоий кўч. 32. Тел.: (99871)244-79-20).

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни тарқатилган.
(2020 йил «___» _____ даги №___ рақамли реестр баённомаси).

С.М.Туробжонов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Х.И. Кадиров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби, т.ф.д., доцент

Г. Раҳмонбердиев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда полифункционал моддалар олиш синтетик органик кимёнинг долзарб вазифаларидан ҳисобланади ва улар орасида пиперидин ҳосилалари алоҳида ўрин эгаллайди. Ҳозирда минглаб пиперидин бирикмалар синтез қилинган ва уч юзга яқини медицинада доривор воситалар сифатида қўлланилади. Шу сабабли полифункционал гуруҳ сақловчи пиперидин ҳосилаларини қайта ишлаш билан амалий жиҳатдан фойдали хоссаларга эга бўлган функционал-фаол моддалар олиш муҳим вазифалардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда хоссалари аввалдан белгиланган гетероциклик бирикмалар олиш, жумладан молекуласида азот, кислород, галоген ва пиперидин фрагментлари сақлаган гетерофункционал мономерлар синтез қилиш, улар асосида гидрокарбоксиллаш, гидроформиллаш, карбониллаш, сулфирлаш, аминлаш ва этерификация реакциялари орқали юқори ҳароратга чидамли, биологик фаол маҳсулотлар ишлаб чиқариш бўйича интенсив равишда илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда

Республикамызда охириги йилларда амалга оширилаётган кенг чоратадбирлар натижасида кимё ва фармацевтика саноати корхоналарини модернизация қилиш, рақобатбардош маҳсулотлар турларини кенгайтириш, хомашёларнинг янги захираларини яратиш, улар асосида импорт ўрнини босувчи маҳсулотлар ишлаб чиқариш технологияларини ривожлантириш борасида муайян илмий ва амалий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган Ҳаракатлар стратегиясида «маҳаллий хомашё ва иккиламчи ресурслардан импорт ўрнини босувчи маҳсулотлар олиш технологияларини яратиш»¹ вазифаси белгилаб берилган. Бу борада сифат жиҳатидан янги босқичга ўтиш орқали кимё саноатини янада ривожлантириш ва диверсификация қилиш билан янги маҳсулот ишлаб чиқариш йўналишида илмий тадқиқот ишлари олиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги ПҚ-4947 сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистонни ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 25 октябрдаги ПҚ-3983 сон «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида», 2019 йил 3 апрелдаги ПҚ-4265 сон «Кимё саноатини янада ислоҳ қилиш ва унинг инвестициявий жозибадорлигини ошириш чоратадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва 2017 йил 6 апрелдаги «Товарлар (ишлар, хизматлар) ҳажми ва таркибини танқидий таҳлил қилиш, импорт ўрнини босадиган ишлаб чиқаришни маҳаллийлаштиришни чуқурлаштириш тўғрисида»ги Ф-4891 сон фармойиши ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947сон фармони

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. «Кимё технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Пиперидин ҳосилалари синтези қонуниятлари ва хоссаларини ўрганиш бўйича Lee K.Y., Mooney D.J., Робертс Э., Плобек Н., Валестедт К., Паттерсон Лори Джин, Рапта Мирослав, Чао Роберт, Москера Пестанья Рамон, Giani Andrea Linde, Antonio Laverde Junior, К.Ю.Лебедев, А.Т.Солдатенков, Х.Ф. Сагитдинова, Н.З. Байбулатова, К.Д. Пралиев, К.Б. Ержанов, Н.Б. Курманалиев, И.П. Белецкая, Г.Д.Тицкий, Т.К. Искакова, Т.П. Кустова, Е.А. Петрушкина, В.Н. Шишкин, М.В. Успенская, Л.И. Власова, Г.С.Ахметова, Т.А.Сулейманов, акад.А.Т.Джалилов, акад.С.Ш. Рашидова, А.Б.Кучкаров, А.Г.Махсумов, Ф.А.Магруппов, Д.Ю.Юсупов, С.М.Туробжонов, О.С.Максумова, А.С.Рафиқов, М.Г.Мухамедиев ва бошқалар илмий-тадқиқот ишлари олиб боришган.

Улар томонидан таркибида турли функционал гуруҳлар сақлаган мономерлар олиш ва уларни полимерланиш усулларини яратиш, гетероциклик бирикмалар ишлаб чиқариш жараёнлари назарий асослари, структураси ва технологияларини такомиллаштириш тавсия этилган.

Шу билан бирга гетероциклик иккиламчи аминлар ишлаб чиқариш, пиперидин фрагментли полифункционал бирикмалар синтез қилиш, акрил ва метакрил кислоталар билан этерфикация реакцияларини ўрганиш, уларнинг радикал полимерланиш жараёни шароитлари ва кинетик қонуниятларини аниқлаш йўналишида илмий ишлар олиб борилмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент кимё-технология институти илмий тадқиқот ишлари режасининг А-12-75 «Терига ишлов бериш учун биологик фаол моддаларни яратиш» (2015-2017 йй.) мавзусидаги фундаментал тадқиқотлар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади пиперидин фрагментли полифункционал бирикмалар синтез қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва физик-кимёвий хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

пиперидин ва эпихлоргидрин асосида 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол синтез қилиш ва тузилишини аниқлаш;

1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол билан акрил ва метакрил кислоталарнинг этерификация жараёни реакция шароитлари ва механизмларини тадқиқ қилиш;

1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-метакрилатнинг радикал полимерланиш реакциялари кинетик қонуниятларини аниқлаш;

1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат асосида гидрогел синтез қилиш жараёнини тадқиқ қилиш;

синтез қилинган пиперидин ҳосилаларини ярим эмперик усулда квант-кимёвий ва молекуляр-динамик ҳисоблаш;

синтез қилинган пиперидинли бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари ва қўллаш соҳаларини аниқлаш.

Тадқиқот объекти сифатида пиперидин, эпихлоргидрин, акрил ва метакрил кислоталар асосида синтез қилинган мономер ва полимер бирикмалар, гидрогеллар, кислотали катализаторлар, радикал инициаторлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети пиперидин сақловчи бирикмаларнинг ҳосил бўлиши, уларнинг радикал полимерланиши қонуниятлари ва синтез қилинган мономер ва полимерларнинг тузилиши ва физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида элемент анализ, ИҚ-, ПМР-спектроскопия, хромато-масс спектрометрия, юпқа қатламли хроматография, термоаналитик таҳлил, оптик микроскопия, квант кимёвий (PM-3, MNDO-3) ярим эмпирик ва бошқа усуллар қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

паст ҳароратда (-5 °С) пиперидин ва хлоргидрин асосида тўйинган ва тармоқланган структурали полифункционал гетероциклик аминоспирт - 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол олинган;

1-хлор-3-пиперидин-2-пропанолни акрил ва метакрил кислотаси билан этерификация реакциясининг оптимал шароитлари аниқланиб, реакция механизмлари асосланган;

1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-метакрилатнинг радикал полимерланишида мономер (1,0 ва 1,5) ва инициатор (0,53 ва 0,54) бўйича реакция тартиби, фаолланиш энергияси (56,7 ва 59,8 кЖ/моль) ва бошқа кинетик қонуниятлари аниқланган;

1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатнинг чокловчи агентларсиз радикал полимерланишидан учламчи структурага эга гидрогел ҳосил бўлиши асосланган;

PM-3 дастурида ярим эмпирик усулда квант-кимёвий ҳисоблашлар орқали синтез қилинган гетероциклик молекулаларнинг реакцион марказлари, электрон тузилиши ва энергетик хоссалари аниқланган;

поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатнинг натрий диклофенакга нисбатан биологик фаоллиги таққосланиб, ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари таркибига қўшилувчи самарали аналгетик субстанция эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагиларда ўз аксини топган:

1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат асосида учламчи структурага эга бўлган фармакологик хусусиятли янги гидрогеллар олиш усуллари ишлаб чиқилган;

пиперидин фрагментли сувда эрувчан фаол полифункционал юқори ҳароратга чидамли полимер маҳсулотлари ишлаб чиқарилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги таҳлилда замонавий физик-кимёвий усуллар ИҚ-спектроскопия, газ-суюқлик хроматографияси, термоаналитик таҳлиллардан, экспериментал маълумотларга статистик ишлов беришда

органик синтез жараёнлари кинетика ва термодинамикасининг замонавий назарияларидан фойдаланилганлиги, назарий ва тажриба тадқиқот натижаларининг ўзаро мутаносиблиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти пиперидин ҳалқали функционал фаол мономерлар синтези, радикал полимерланиш жараёнларининг кинетик қонуниятлари ва реакция механизми, чизикли ва тармоқланган полимер маҳсулотлар олиш жараёнларининг оптимал шароитлари аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти - пиперидин асосида мономерлар ва юқори ҳароратга чидамли полимер бирикмалар олиш, ностероид яллиғланиш касалликларига қарши аналгетик препаратлар таркибига қўшиладиган субстанциялар, иситма, яллиғланиш ва оғриқ қолдириш хусусиятига эга қўшимчалар сифатида фойдаланишга тавсия этишдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Хлоргидрин, тўйинмаган мураккаб эфирлар, уларни полимерланиши билан чизиксимон ва тармоқланган структурали бирикмалар ишлаб чиқариш ва қўллаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

пиперидин фрагментли чизиксимон тузилишга эга полимерлар ишлаб чиқаришга ташкилот стандарти «Ўзстандарт» агентлиги томонидан тасдиқланган (Ts 14825224-0015:2019). Натижада термопластик полимер маҳсулотлари олиш имконини берган.

поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат олиш Фармацевтика ишлаб чиқариш кластери лойиҳаси истиқболли режасига киритилган («Ўзкимёсаноат» АЖ 2020 йил 13 июлдаги №14-3060 сон маълумотномаси). Натижада ностероид яллиғланишга қарши дори воситаларини таркибига қўшилувчи аналгетик ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари маъруза кўринишида 3 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, улардан 3 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан ташкил топган бўлиб, 113 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги, олинган натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, ўтказилган тадқиқотларнинг ишончлилиги, апробация ва натижаларининг нашр қилиниши, диссертациянинг ҳажми ва тузилиши бўйича маълумотлар баён

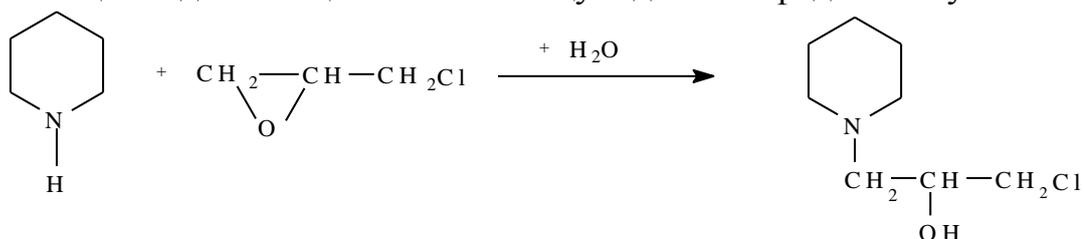
этилган.

Диссертациянинг «**Пиперидин ҳосилалари синтези, хоссалари ва қўлланилиш сохаларининг замонавий ҳолатини ўрганиш**» номли биринчи боби учта параграфдан иборат бўлиб, унда пиперидин ҳосилалари синтези, хоссалари ва қўллаш сохалари, гетероциклик бирикмалар билан акрил, метакрил кислоталарнинг мураккаб эфирлари синтези ва уларнинг радикал полимерланиш жараёнлари натижасида чизиқсимон ва тармоқланган тузилишли полимерлар синтез қилиш ва хоссаларини ўрганишга бағишланган илмий тадқиқотларнинг замонавий ҳолати таҳлил этилган. Кўрилган адабий шарҳлар асосида тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари белгиланган.

Диссертациянинг «**Изланиш объектлари, олинган моддаларнинг физик-кимёвий хоссалари, олиниш ва тадқиқ қилиш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот учун танланган объектлар, олиниш усуллари ва физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш усуллари келтирилган. Пиперидин асосида аминоспиртлар синтези, акрил ва метакрил кислоталари иштирокида мураккаб эфирлар олиш ва уларнинг полимерланиш усуллари, синтез қилинган моддаларнинг таркиби ва тузилишини аниқлашнинг физик-кимёвий усуллари баён этилган.

Диссертациянинг «**Пиперидин ҳосилаларининг олиниш жараёнлари ва хоссаларини тадқиқ қилиш**» деб номланган учинчи бобида пиперидин асосида аминоспирт синтези ва ундан тўйинмаган мураккаб эфирлар олиш ва полимерланиш реакцияларининг тадқиқ қилиш жараёнлари ёритилган. Шунингдек, маҳсулотларнинг ҳосил бўлиш унумига турли хил омиллар (органик эритувчилар ва катализаторлар табиати ҳамда миқдори, ҳарорат, реакция давомийлиги ва бошқалар) таъсирини аниқлаш натижалари, полимерланиш жараёнларининг кинетикасини ўрганишда олинган маълумотлар, реакциянинг мономер ва инициатор бўйича тартиби, фаолланиш энергияси қийматлари аниқланган, ҳамда жараённинг реакция механизмлари тавсия этилган.

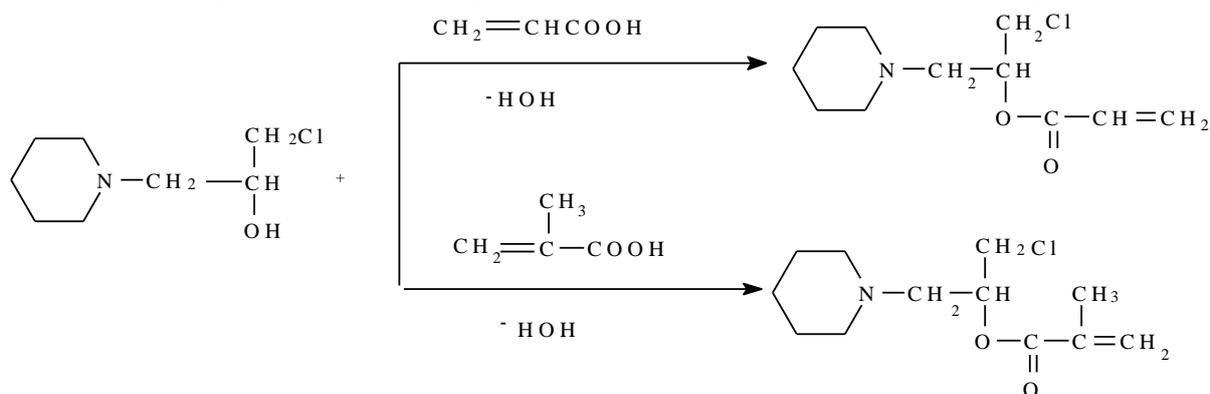
Дастлаб, таркибида пиперидин фрагментини сақловчи аминоспирт синтез қилинди. Бунда пиперидинни эпихлоргидрин (ЭХГ) билан хлоргидринлаш реакцияси паст ҳароратда амалга оширилди ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол (ХПП) синтез қилинди. Реакция схемасини қуйидагича ифодалаш мумкин:



Пиперидинга эпихлоргидрин таъсир эттириш жараёнига ҳарорат ва реакция давомийлиги таъсири ўрганилди. Бунда 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол ҳосил бўлишининг оптимал шароитлари, яъни реакция ҳарорати -5°C ва 12 соат вақт давомида маҳсулот 86% унуми билан ҳосил бўлиши аниқланди. Унинг структураси ИҚ-спектр усул ёрдамида аниқланди. 1-Хлор-3-пиперидин-2-

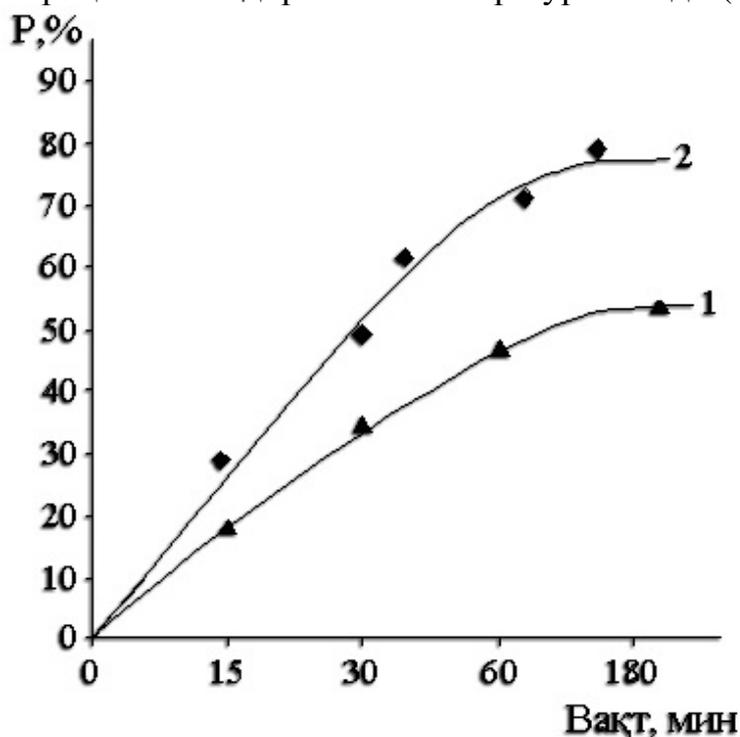
пропанол ИҚ-спектрида қуйидаги ютилиш частоталари намоён бўлди, cm^{-1} : $\nu_{(\text{OH})}$ 3316; $\nu_{(\text{CH}_2)}$ 2980; $\nu_{(\text{C-C})}$ циклдаги 1652; $\nu_{(\text{C-O})}$ 1044; $\nu_{(\text{C-Cl})}$ 632.

1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол молекуласида гидроксил гуруҳи мавжудлиги сабабли у нисбатан кучсиз нуклеофиллик хусусиятини намоён қилиши ва ОН-гуруҳи бирикиш реакцияларида иштирок этиши мумкин. Шу сабабли синтез қилинган 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол билан акрил ва метакрил кислоталарнинг этерификация реакцияси асосида тўйинмаган мураккаб эфирлар синтез қилиш жараёни ўрганилди. Катализатор сифатида протонли кислоталардан фойдаланилди. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат (ХППА) ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилатнинг (ХППМА) ҳосил бўлиш реакцияларини умумий ҳолда қуйидаги схема бўйича ифодалаш мумкин:



Синтез қилинган эфирлар рангсиз суюқликлар бўлиб, улар этанол, ацетон, диметилформамид, диметилсулфоксидда яхши эрийди.

Этерификация реакциясига турли омиллар, жумладан катализаторлар табиати ва концентрацияси микдорининг таъсири ўрганилди (1-расм).



1-расм. 1-Хлор-3-пиперидин-2-пропанол билан акрил ва метакрил кислотсининг этерификация реакциясига катализатор табиатининг таъсири. 1- HCl ; 2- H_2SO_4 ; $T = 60^\circ\text{C}$

1-расмдан 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол билан акрил кислотанинг этерификация реакцияси маҳсулоти 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатнинг унуми сульфат кислота катализаторлигида юқори эканлигини кўриш мумкин. Демак, маҳсулот кучли протон катализаторли муҳитда яхшироқ унум билан ҳосил бўлар экан. Олинган натижаларга кўра, катализатор миқдори ва ҳарорат мураккаб эфир олиш жараёнига сезиларли таъсир кўрсатиши аниқланган. Катализаторлар бошланғич моддалар массасига нисбатан 10% кўшилганда ва 70 °С хароратда маҳсулот унуми 83 % бўлиши кузатилди. Бу ҳолатни ҳарорат ортиши билан дастлабки моддалар концентрациясининг камайиши ва ҳосил бўлган тўйинмаган эфирнинг ҳарорат таъсирида термик полимерланиши натижасида оралик реакциялар ҳосил бўлиши билан изохлаш мумкин.

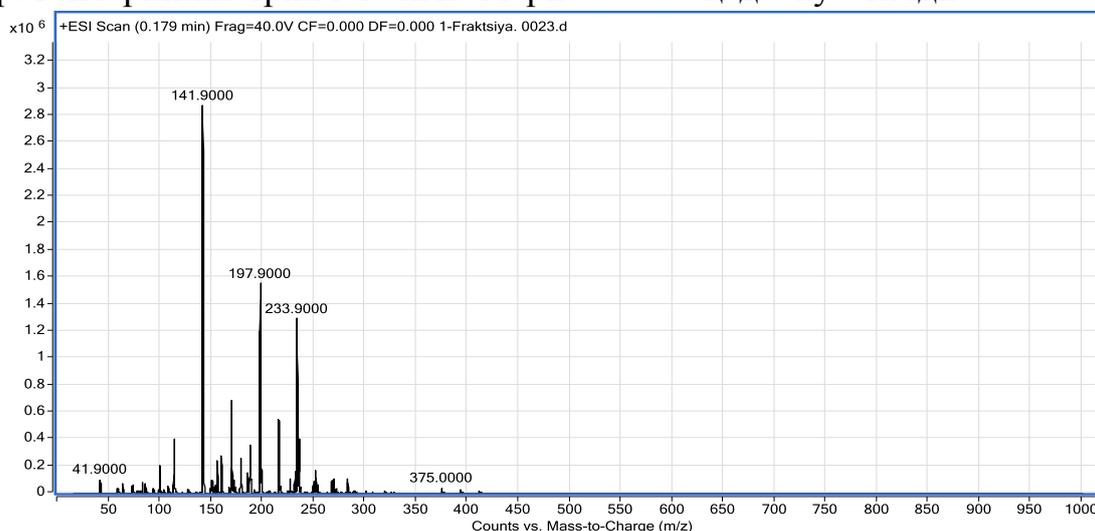
Олинган моддаларнинг структурасини аниқлаш учун, уларнинг ИҚ-, ПМР- ва хромато-масс-спектрлари олинди ва таҳлил қилинди (1-жадвал).

1-жадвал

1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил метакрилатнинг ИҚ-спектр таҳлили

Модданинг номи	Боғлар ва атомлар гуруҳининг ютилиш чизиғи, см ⁻¹					
	C-N	C=C	C-O-C	C=O	CH ₃	Cl
ХППА	3359	1614	1293	1651	-	632
ХППМА	3316	1558	1273	1652	2980	601

ХППА ва ХППМАларнинг ПМР-спектрида пиперидин халқасига хос 1,5-углерод атомларида жойлашган протонларининг дублет-дублет сигналлари 6.321-6.317 м.у. соҳада, 3-углерод атомидаги протонларнинг дублет сигналлари 6.1 соҳаларда, 2,4-углерод атомларида жойлашган протонларнинг дублет-дублет сигналлари 6.278-6.274 м.у. кузатилади. С атомидаги (CH=) протонларнинг синглет сигналлари 6.087 соҳада, Н-С-Cl даги С атомининг протонларининг синглет сигналлари 6.03 соҳаларда, С=C боғидаги С атомларининг протонларининг дублет 6.05 м.у., Н₂С-Cl даги протонларнинг дублет сигналлари 4.314 м.у, 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил метакрилатдаги -СН₃ протонларининг триплет сигналлари 3.658 соҳада кузатилди.



2-расм. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатнинг хромато-масс-спектри

Синтез қилинган 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатнинг молекуласи ($M_{C_{11}H_{18}NO_2Cl}=232$) хромато-масс спектрда ионлаштирилганда юқоридаги 2-расмдаги молекуляр массага эга бўлган ионларга хос сигналлар аниқланди.

Синтез қилинган бирикмаларни физик-кимёвий хусусиятлари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Синтез қилинган бирикмаларнинг физик-кимёвий кўрсаткичлари

Модданинг Номланиши	Брутто формуласи	Маҳсулот унум, %	$T_{кайп}$ °C/мм сим.уст	$d_{4,3}^{20}$ г/см ³	n_D^{20}	R_f
ХПП-2	$C_8H_{16}NOCl$	85	105	1,35	1,372	0,56
ХППА	$C_{11}H_{18}NO_2Cl$	83	125	1,203	1,366	0,73
ХППМА	$C_{12}H_{20}NO_2Cl$	85	132	1,198	1,262	0,65

Кейинги жараёнларда синтез қилинган ХППА ва ХППМАнинг радикал полимерланиш реакцияларининг кинетик қонуниятларини ўрганишда гравиметрик усулдан фойдаланилди. Бунда полимернинг ҳосил бўлиш унумини 9-15% гача олинди. Дастлабки тажрибалар ёрдамида мономерларнинг ўрганилган концентрацияларда радикал инициаторсиз полимерланмаслиги ва уни радикал инициаторлар иштирокида массада, эритувчилар муҳитида полимерланиш реакциясига киришиши аниқланди. Массада полимерланишнинг илк боскичларидаёқ реакциянинг кескин тезлашиши - гел-эффект (Тромсдорф эффекти) кузатилди. Шунинг учун мономерларнинг полимерланиш реакциясининг барча тадқиқот ишлари органик эритувчилар муҳитида олиб борилди.

3-жадвал

ХППА, ХППМА полимерланиш жараёнига эритувчилар ва инициатор табиати, ҳарорат, вақтнинг таъсири. $[I]=5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $[M]=0,1$ моль/л

Модданинг номи	Инициатор номи	Эритувчи	Ҳарорат °C	Полимерланиш вақти, минут	Маҳсулот унуми, %
1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат	ДАК	Этанол	65	60	14,6
		ДМФА	60	40	15
	Бензоил пероксиди	Этанол	70	150	10,2
		ДМФА	65	120	11,1
	Калий персульфат	Этанол	55	90	11,8
		ДМФА	50	80	12,5
1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-метакрилат	ДАК	Этанол	65	70	12,3
		ДМФА	60	50	13,6
	Бензоил пероксиди	Этанол	80	200	9
		ДМФА	75	180	9,8
	Калий персульфат	Этанол	60	120	10
		ДМФА	55	90	10,6

Полимерланиш реакциясининг асосий қонуниятларини аниқлаш учун турли хил омилларнинг: эритувчи ва инициаторнинг табиати, мономер ва инициатор концентрацияси, ҳарорат таъсири ўрганилди. Инициатор сифатида азобисизобутиронитрил (ДАК) ва бензоил пероксид, калий персульфатлардан фойдаланилди. Полимерланиш реакциясининг тезлиги, мономерларнинг

полимерланиш реакциясининг кинетикаси, 50 - 80 °С хароратда органик эритувчилар мухитида ўрганилди. Эритувчи табиатининг полимерланиш жараёни кинетикасига таъсирини ўрганиш бензол, этанол ва диметилформаид (ДМФА) мухитида ўтказилди (3-жадвал).

Олинган натижаларга кўра, мономерларнинг полимерланиши ДАК иштирокида диметилформаид мухитида ўтказилганда, полимер ҳосил бўлишининг энг юқори унуми кузатилди. Бундай ходисани, кутбли эритувчиларда занжир ўсиш тезлиги константасининг ортиши сабабли юзага келиши орқали тушунтириш мумкин. Полимерланиш реакциясига инициатор ва мономерлар концентрациясининг таъсир этиши аниқланди (4- ва 5-жадваллар).

4-жадвал

ХППА, ХППМА полимерланиш жараёнига инициатор концентрациясининг таъсири. [М] = 0,1 моль/л; эритувчи ДМФ; Т= 60°С

[ДАК]·10 ⁻³ , моль/л	V·10 ⁻⁴ , моль/л·с	Реакция унуми,%	[η], дл/г
1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат			
2	3,2	6,5	0,4
3	4,17	8,7	0,45
5	7,6	13,6	0,6
1-хлор-3-пиперидин-2-пропил метакрилат			
2	2,86	6,1	0,38
3	3,54	8,2	0,4
5	6,4	12,8	0,5

Келтирилган натижалардан шу маълум бўлдики 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилатнинг полимерланиш жараёнида инициатор концентрациясининг ортиши билан полимерланиш тезлиги ва реакциянинг унумдорлиги ҳам ортади. Кейинги босқичда 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилатнинг полимерланиш жараёнига мономер концентрациясининг таъсири ўрганилди (5-жадвал).

5-жадвал

ХППА, ХППМА полимерланиш жараёнига мономер концентрациясининг таъсири. [ДАК] = 5·10⁻³, моль/л; эритувчи ДМФ; Т= 60°С

[М], моль/л	V·10 ⁻⁴ , моль/л·с	Реакция унуми,%	[η], дл/г
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат			
0,1	3	7,4	0,4
0,3	4,2	8,5	0,42
0,5	7,6	10,5	0,6
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилат			
0,1	2,8	6,8	0,39
0,3	3,48	8,2	0,41
0,5	6,4	10	0,5

Келтирилган маълумотлардан танланган мономерлар 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилатнинг концентра-

циясининг ортиши билан полимерланиш жараёнини ортишига олиб келиши аниқланди.

ХППА ва ХППМАнинг полимерланиш жараёнини мономер ва инициатор бўйича реакция тартиби ва фаолланиш энергияси қийматлари топилди (6-жадвал).

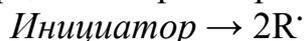
6-жадвал

1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-метакрилатларнинг полимерланиш кинетикаси

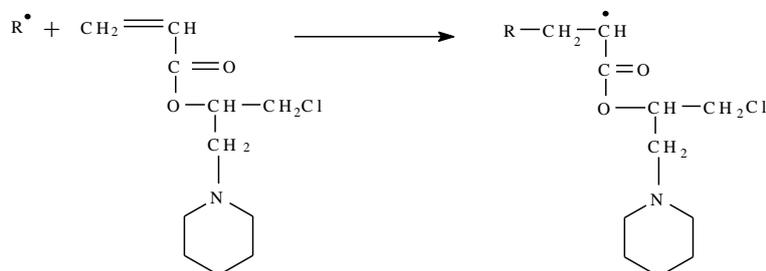
Модданинг номи	Мономер бўйича реакция тартиби	Инициатор бўйича реакция тартиби	Фаолланиш энергияси, Жоуль	Зичлиги г/см ³
ХППА	1,01	0,53	56,7	1,25
ХППМА	1,5	0,56	59,8	1,19

Синтез қилинган 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-метакрилатларни ҳар хил эритувчи муҳитларида полимерланиш реакциясининг тезлиги ва олинган полимернинг қовушқоқлиги, зичликлари аниқланди. Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилатнинг характеристик қовушқоқлиги қийматлари ҳарорат ортиши билан камайиб бориши аниқланди. Олинган натижалар асосида 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил метакрилатларнинг полимерланиш реакциялари занжирли механизми бўйича бориши аниқланди. Бу жараёни 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилатнинг радикал полимерланиши мисолида қуйидаги учта элементар босқичларда содир бўлади: иницирлаш, занжирнинг ўсиши ва занжирнинг узилиши.

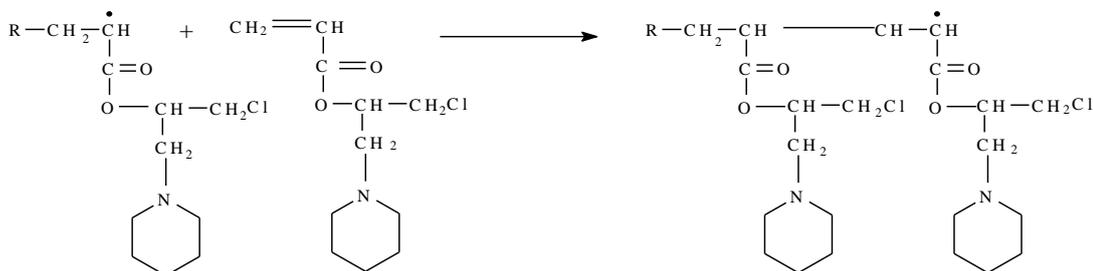
Иницирлаш реакцияси: инициатор занжирни бошлаб берувчи фаол марказларга эга иккита эркин радикалларга парчаланadi:



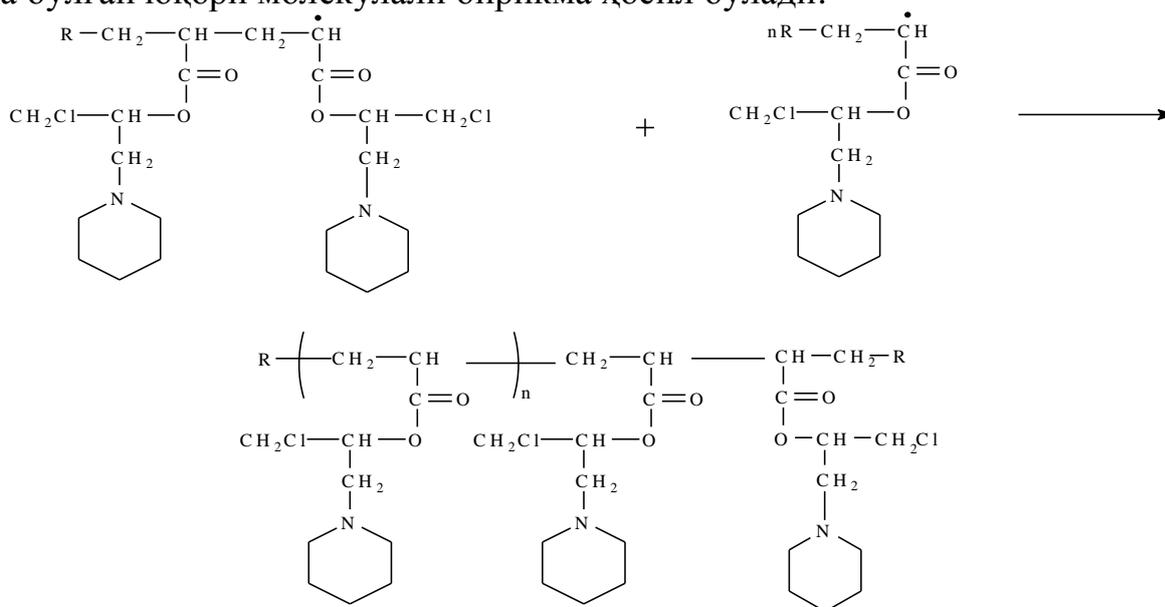
Сўнгра у 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил (мет)акрилат мономерларига фаол таъсир кўрсатади ва шу билан реакция ривожланади:



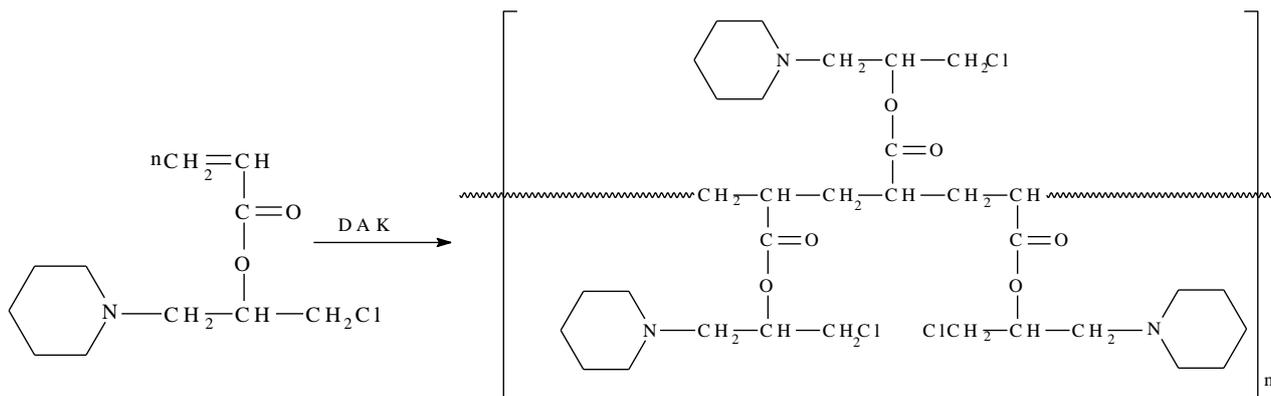
Занжирнинг ўсиши. Занжирнинг ўсиши бошланғич ҳосил бўлган радикалларга мономер молекулаларига кетма-кет бирикиши натижасида ҳосил бўлади.



Занжирнинг узилши. Бу реакция натижасида иккита макрорадикалларни ўзаро бирикиши натижасида занжир ўсишдан тўхтайти ва чизиқли тузилишга эга бўлган юқори молекулали бирикма ҳосил бўлади:



Кейинги жараёнда 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатни(ХППА) ДАК иштирокида полимерланиш реакциясини 80 °С ҳарорат таъсирида ўрганиш жараёнида учламчи структурага эга бўлган чокланган полимер - гидрогел ҳосил бўлиши ўрганилди. Гидрогел ҳосил бўлиш схемасини қуйидагича ифодалаш мумкин:



Синтез қилинган гидрогелнинг хажмий оғирлиги, зичлиги, механик мустаҳкамлиги термик барқарорлик кўрсаткичлари аниқланди (7-жадвал).

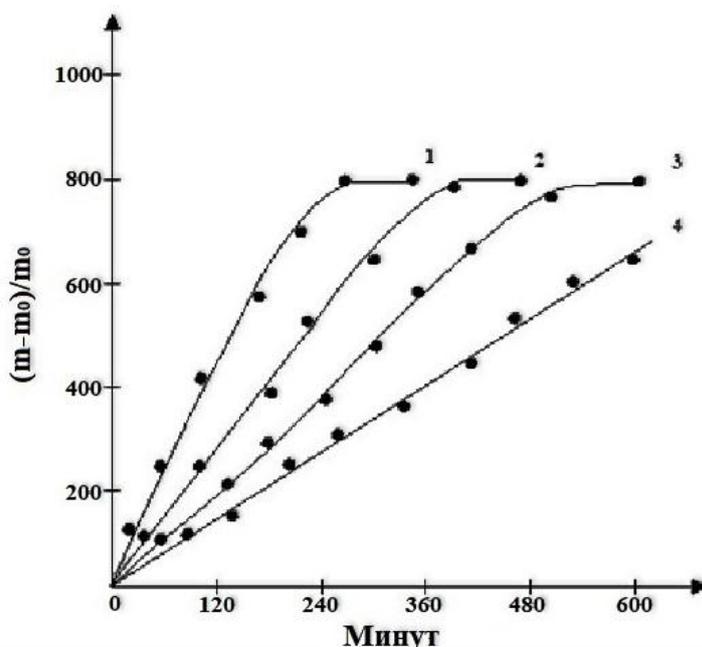
7-жадвал

Синтез қилинган гидрогелнинг физик-кимёвий кўрсаткичлари

Гидрогел номи	Сочма, хажмий оғирлик, г/см ³	Зичлик, г/см ³	Намлик, %	Механик мустаҳкамлик, %	Термик барқарорлик, °С
Поли-ХППА	0,2057	1,1820	0,23	83	220

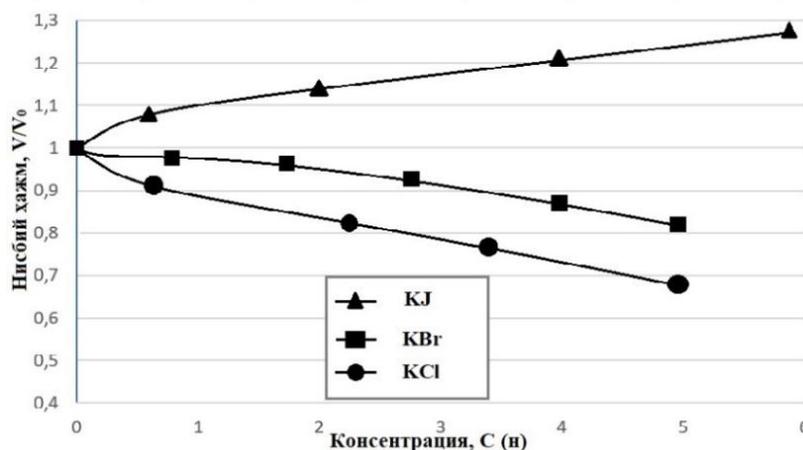
Жадвалдаги натижаларга кўра, синтез қилинган гидрогелнинг термик барқарорлиги ва механик мустаҳкамлиги анча юқори эканлигини кўриш мумкин.

Турли ўлчамларда олинган гидрогел намуналарининг бўқиш тезлиги аниқланди (3-расм).



3-расм. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат асосида олинган гидрогелнинг 20°C сувда бўқиш кинетикаси, мм: 1-0,25; 2- 0,5; 3-1,0; 4 - 2,0

Графикдаги маълумотларга кўра, турли ўлчамларда олинган гидрогел намуналарини бўқиш тезлиги вақт давомида турлича эканлигини кўриш мумкин. Энг кичик - 0,25 мм ўлчамли гидрогел намунаси 240 минутда бўқиши ва бўқиш даражаси 800 тенг эканлиги, 2,0 мм бўлган намунанинг бўқиш тезлиги эса 600 минутда 640 тенг бўлиши аниқланди. Энг кичик ўлчамдаги намунанинг тезроқ бўқишига сабаб, унинг майдаланиш даражасига кўра, сирт юзаси анча каттадир. Шунинг учун сув молекулаларининг гидрогел ички юзасига тасир этиши анча осонроқ бўлади.

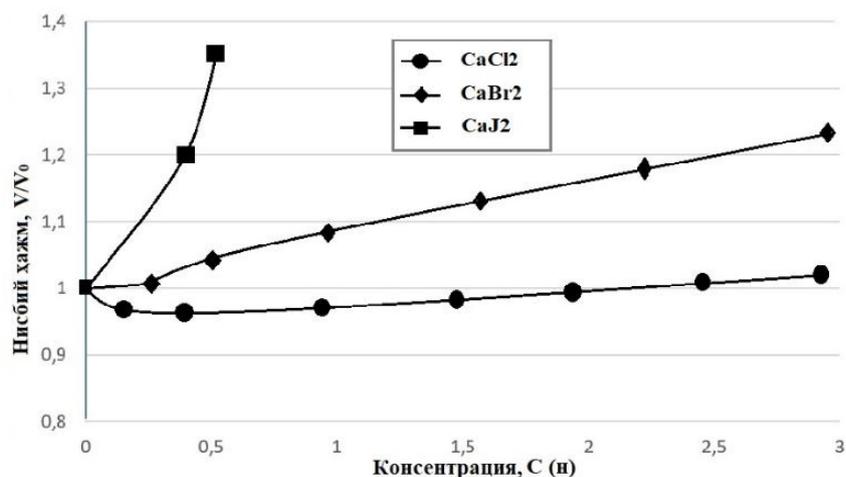


4-расм. Гидрогелнинг бўқиш даражаларини KJ, KBr, KCl эритмаларидаги электролитларнинг концентрациясига боғлиқлиги

Кейинги жараёнларда синтез қилиб олинган гидрогелни I ва II гуруҳ катионитларининг галогенидлари таъсирида бўқиши ҳам ўрганилди. Келтирилган туз эритмаларида гидрогелнинг бўқиш қийматлари уларнинг ион радиусларини қийматлари билан узвий равишда ўзгариб бориши аниқланди (4-

расм). Дипол моментлари катта бўлган ионлар полимернинг кутбли гуруҳлари билан мустаҳкам боғланишлар ҳосил қилади, бу эса кутбли гуруҳлар орасида боғланишларнинг узилишини кўпайиши ва шунга мос равишда гел ҳажмининг ортишига олиб келади.

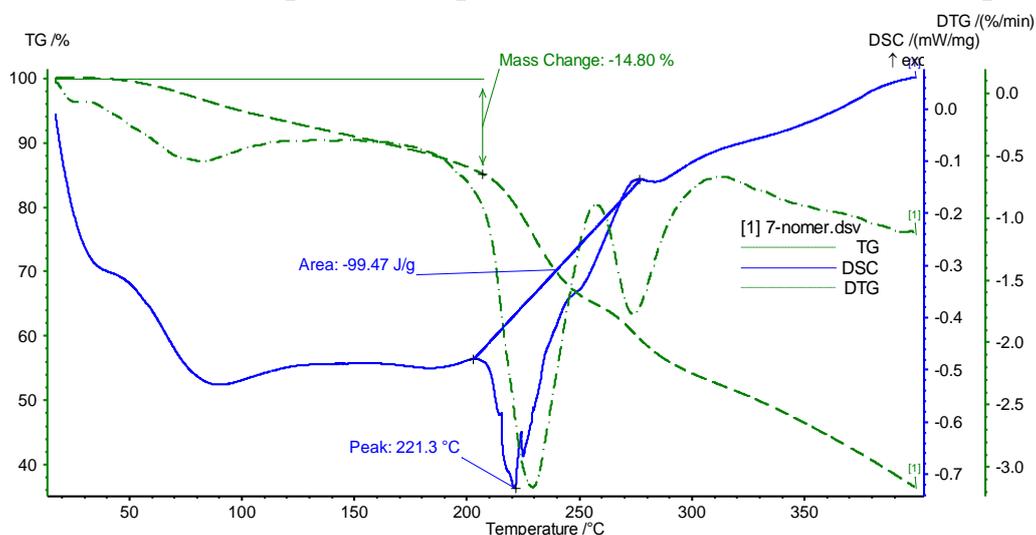
Шунингдек, гидрогелни калций галогенидларда бўкиши ўрганилди. Бизга маълумки калий ионининг радиуси 1,33 Å, калций иониники эса 1,04 Å га тенг, улар бир-биридан озгинага фарқ қилар экан. Олинган натижаларни солиштирсак, калций катионининг қайтарувчанлик хусусияти ва реакция қобилияти юқори бўлганлиги учун калций галогенидларда гидрогелни бўкиш даражаси ҳам юқори бўлиши кузатилди (5-расм).



5-расм. Гидрогелнинг бўкиш даражаларини CaJ₂, CaBr₂, CaCl₂ эритмаларидаги электролитларнинг концентрациясига боғлиқлиги

Бу тажриба натижалари шуни аниқ кўрсатдики, гидрогелнинг бўкишига анионларнинг табиати турлича таъсир кўрсатар экан. Буни йод ионининг катта ион радиусига эга эканлиги, бу эса водород боғларни осон узилишига имкон яратганлиги билан тушунтириш мумкин.

Синтез қилинган гидрогелни термоаналитик таҳлил қилинди (6-расм).



6-расм. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат асосида олинган гидрогелнинг термограммаси

кўрсатмаган ҳолда ижобий таъсир кўрсатиши аниқланди.

Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат синов натижалари бўйича аналгетик фаолиятни баҳолаш учун ўтказилган тадқиқотлар натижалари (8-жадвал) шуни кўрсатдики, касалланган сичқонларнинг қорин бўшлиғига контрол ва синалаётган поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат юборилгандан сўнг 20 дақиқа ичида касалланганларнинг ўртача сони таққосланди. Шунда поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат препарати сичқонларнинг қорин бўшлиғига киритилишдан олдинги контрол ҳолатга нисбатан жуда кам миқдорда ҳам касалланганлар сони тезлигини сезиларли даражада камайтирган. Энг юқори аналгетик таъсир 50 мг/кг дозада кузатилди, соғайган хайвонлар сони мос равишда 50.5% га ортганини кўришимиз мумкин.

8-жадвал

Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат аналгетик таъсирини синов натижалари (n=5)

№	Препарат	Миқдори мг/кг	Касалланганлар сони 20 минут вақт оралиғида		Самарадорлик, %
			Сони	%	
1	Контроль - 2,5% ли сирка кислота	250,0	50	100,0	-
2	Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат+ сирка кислотаси 250 мг/кг	10,0	49	97,4	2,6
		25,0	41	82,5	17,5
		50,0	29	58,8	50,5
		100,0	25	49,5	41,2

Шунингдек, ўрганилаётган модданинг яллиғланишга қарши ва иситмани пасайтириш фаолияти ўрганилди.

Поли 1-хлор-3-пиперидино-2-пропил акрилатнинг аналгетик таъсирини солиштириш учун Ultra Laboratories Pvt Ltd, Ҳиндистонда ишлаб чиқарилган диклофенак натрий PCO га (ишчи стандарт намунаси) нисбатан таъсирлари ўрганилиб чиқилди. Диклофенак натрий- фенилсирка кислотасининг ҳосиласи (НЯҚП) бўлиб, дори турларини яратишда субстанция сифатида фойдаланилади. У яллиғланишга қарши, аналгетик ва иситма тушириш таъсирларига эга. Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва диклофенак натрийнинг аналгетик таъсири ўрганилди (9-жадвал).

9-жадвал

Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат ва диклофенак натрийнинг биофаоллигини ўрганиш натижалари

Тажриба шароитлари	Назорат	Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат	Диклофенак натрий
Аналгетик таъсири	35,0 ± 2,9	17,0 ± 1,3*	21,2 ± 1,1*

* аниқлиги назорат гуруҳи билан солиштирилганда P < 0,01.

Олинган натижалар бўйича синтез қилинган поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатнинг биофаоллиги ностероид яллиғланишга қарши ишлатилади-

ган дори моддалари таркибида субстанция сифатида қўлланиладиган диклофенак натрийга нисбатан бир мунча яхшироқ эканлиги ва шу препарат билан эквивалент бўла олиши мумкинлиги кўрсатилди.

ХУЛОСА

1. Пиперидин билан эпихлоргидрин реакцияси ёрдамида 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол синтез қилинган ва синтез қилинган аминоспиртнинг структураси тасдиқланган.

2. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол ва акрил-, метакрил кислоталари билан этерификация реакциялари орқали тўйинмаган мураккаб эфирлар олиш жараёнлари тадқиқ қилинган. Олинган мураккаб эфирларнинг тузилиши ИҚ-, ПМР- спектроскопия ва масс-спектрометрия усуллари ёрдамида кўрсатиб берилган.

3. Синтез қилинган 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат ва 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилатнинг радикал полимерланиш кинетик қонуниятлари ўрганилган. Реакциянинг мономерлар бўйича тартиби 1,0, ва 1,5, инициатор бўйича 0,53 ва 0,54, полимерланиш жараённинг фаолланиш энергияси 56,7 ва 59,8 кДж/моль эканлиги ҳисобланган.

4. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатни 80 °С да полимерланиши натижасида учамчи структурали гидрогеллар ҳосил бўлиш шароитлари аниқланган ва реакция маҳсулотларининг тузилиши, турли муҳитларда бўкиш хусусияти ҳамда физик-кимёвий кўрсаткичлари тавсия этилган.

5. РМ-3 дастурида ярим эмпирик усулда квант-кимёвий ҳисоблашлар орқали синтез қилинган гетероциклик молекулаларнинг реакцион марказлари, электрон тузилиши ва энергетик хоссалари аниқланган;

6. Поли-1-хлоро-3-пиперидин-2-пропил акрилатнинг ностероид яллиғланишга қарши субстанция сифатида аналгетик таъсири аниқланган. Поли-1-хлоро-3-пиперидин-2-пропилакрилат қўшилиши билан аналгетик таъсир 50 мг/кг дозада кузатилган ва ҳозирда қўлланилаётган диклофенак натрий билан таққослаганда соғайган сичқонлар сони 50,5% га кўпайганлиги кузатилган.

7. Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатнинг «ўткир» захарлилик даражаси, ўртача ҳалокатли дозаси (ЛД₅₀) ҳисобланган (2720 (1942÷3808) мг/кг) ва ГОСТ 12.1.007-76 даги кам захарли бирикмаларнинг IV синфига тавсия этилган.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.03/30.12.2019.Т.04.01.ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ
ТАШКЕНТСКИЙ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

ПУЛАТОВА НИЛУФАР УБАЙДУЛЛАЕВНА

**СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ
ПИПЕРИДИНА**

02.00.14. - Технология органических веществ и материалы на их основе

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент - 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по техническим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.3.PhD/К248.

Диссертация выполнена в Ташкентском химико-технологическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу www.tktiti.uz и информационно-образовательном портале «ZiyoNET» по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель:

Максумова Ойтура Ситдиқовна
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мирхамитова Дилором Худайбердиевна
доктор химических наук, доцент

Каримов Масъуд Убайдулла ўғли
доктор технических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация:

Ташкентский институт текстильной и лёгкой промышленности

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в «___» часов на заседании Ученого совета № DSc.03/30.12.2019.T.04.01. при Ташкентском химико-технологическом институте по адресу: 100011, г. Ташкент, Шайхонтохурский р-н, ул. А.Навои, 32. Тел.: (99871) 244-79-20), факс: (99871) 2447917, e-mail: tkti_info@edu.uz. Административное здание Ташкентского химико-технологического института, 2-этаж, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского химико-технологического института (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100011, г. Ташкент, Шайхонтохурский р-н, ул. А.Навои, 32. Тел.: (99871) 244-79-20).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.

(протокол реестра рассылки № _____ от «___» _____ 2020 г.).

Туробжонов С.М.

Председатель научного совета
по присуждению учёных степеней,
д.т.н., профессор

Кадиров Х.И.

Учёный секретарь научного совета по
присуждению учёных степеней, д.т.н., профессор

Рахмонбердиев Г.

Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
учёных степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день одной из актуальных задач синтетической органической химии является поиск полифункциональных веществ новыми свойствами, среди которых производные пиперидина занимают особое место. К настоящему времени синтезировано несколько десятков тысяч соединений пиперидина, и более трехсот из них используются в медицине в качестве лекарственных средств. Поэтому одной из важных задач остается получение функционально-активных веществ с практически полезными свойствами путем переработки производных пиперидина, содержащих полифункциональные группы.

В мире ведутся интенсивные исследования по синтезу гетероциклических соединений с заданными свойствами, содержащих в молекуле атомы азота, кислорода, галогена и фрагменты пиперидина по получению на их основе реакциями гидрокарбоксилирования, гидроформилирования, карбонилирования, сульфирования, аминирования и этерификации высокотемпературных, биологически активных полимерных продуктов.

В результате масштабных мер, принятых в последние годы в стране, достигаются определенные научные и практические результаты в модернизации химической и фармацевтической промышленности, расширении ассортимента конкурентоспособной продукции, создании новых запасов сырья, разработке технологий импортозамещающей продукции. Стратегия действий Республики Узбекистан на 2017-2021 годы ставит задачу «создать технологии производства импортозамещающей продукции из местного сырья и вторичных ресурсов»². В связи с этим важно проводить исследования в области новых продуктов с дальнейшим развитием и диверсификацией химической отрасли за счет перехода на качественно новый этап.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 25 октября 2018 года № ПП-3983 «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности Республики Узбекистан», от 3 апреля 2019 года № ПП-4265 «О мерах по дальнейшему реформированию и повышению инвестиционной привлекательности химической промышленности» и Распоряжению Президента Республики Узбекистан от 6 апреля 2017 года № Р-4891 «О критическом анализе объема и структуры импорта товаров (работ, услуг), углублению локализации производства импортозамещающей продукции», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии VII – «Химическая технология и нанотехнология».

Степень изученности проблемы. Lee, KY, Mooney, DJ, Roberts E., Plobek N., Valestedt K., Patterson Lori Jin, Rapta Miroslav, Chao Robert, Moskera Pestanya Ramon, Giani Andrea Linde, Antonio Laverde Junior, К.Ю. Лебедев, А.Т. Солдатенков, Х.Ф. Сагитдинова, Н.З. Байбулатова, К.Д. Пралиев, К.Б. Ержанов, Н.Б. Курманалиев, И.П. Белецкая, Г.Д. Тицкий, Т.К. Искакова, Т.П. Кустова, Е.А. Петрушкина, В.Н. Шишкин, М.В. Успенская, Л.И. Власова, Г.С. Ахметова, Т.А.Сулейманов, акад.А.Т.Джалилов, акад.С.Ш.Рашидова, А.Б.Кучкаров, А.Г.Махсумов, Ф.А.Магруппов, Д.Ю.Юсупов, С.М.Туробжонов, О.С.Максумова, А.С.Рафиков, М.Г.Мухамедиев и другие проводили исследования по изучению закономерностей синтеза и свойств производных пиперидина.

Ими разработаны методы получения и полимеризация мономеров, содержащих различные функциональные группы, предложены теоретические основы процессов получения, усовершенствования структуры и технологии гетероциклических соединений.

Вместе с тем ведутся научные работы по получению гетероциклических вторичных аминов, синтезу полифункциональных соединений с фрагментацией пиперидина, изучению реакций этерификации акриловой и метакриловой кислоты, определению условий и кинетических закономерностей процесса их радикальной полимеризации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в рамках фундаментального исследования Ташкентского химико-технологического института А-12-75 «Создание биологически активных веществ для обработки кожи» (2015-2017 гг.).

Целью исследования является синтез полифункциональных соединений с пиперидиновым фрагментом и определение их физико-химических свойств.

Задачи исследования:

синтез и определение структуры 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанола на основе пиперидина и эпихлоргидрина;

исследование условий реакции и механизма процесса этерификации акриловой и метакриловой кислот с 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанолом;

определение кинетических закономерностей реакций радикальной полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата;

изучение процесса синтеза гидрогелей на основе 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанолакрилата;

квантово-химические и молекулярно-динамические расчеты синтезированных производных пиперидина полуэмпирическими методами;

определение физико-химических свойств и областей применения синтезированных соединений пиперидина.

Объектом исследования являются мономерные и полимерные соединения, гидрогели, синтезированные на основе пиперидина, эпихлоргидрина, акриловой и метакриловой кислот, кислотные катализаторы, радикальные инициаторы.

Предметом исследования является определение закономерностей образования радикальной полимеризации пиперидинсодержащих соединений, определение структуры и физико-химических свойств синтезированных мономеров и полимеров.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы элементный анализ, ИК-, ПМР-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, тонкослойная хроматография, термогравиметрический анализ, оптическая микроскопия, полуэмпирические квантово-химические (PM-3, МНДО-3) и другие методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

получен насыщенный и разветвленной структуры полифункциональный гетероциклический аминспирт – 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол на основе пиперидина и эпихлоргидрина при низкой температуре (-5°C);

определены оптимальные условия реакции этерификации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанола с акриловой и метакриловой кислотами и представлен механизм реакции;

определены порядок реакции по мономеру (1,0 и 1,5) и инициатору (0,53 и 0,54), суммарная энергия активации процесса (56,7 и 59,8 кДж/моль) и другие кинетические параметры радикальной полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата;

выявлено, что радикальная полимеризация 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата без присутствия сшивающих агентов приводит к образованию гидрогеля с третичной структурой;

с использованием полуэмпирического метода PM-3 квантово-химическими расчетами определены реакционные центры, электронная структура и энергетические свойства синтезированных гетероциклических молекул;

сравнивая биологическую активность поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата с диклофенаком натрия, было доказано, что он является эффективным обезболивающим веществом, добавляемый к нестероидным противовоспалительным средствам.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны методы получения новых гидрогелей с фармакологическими свойствами на основе 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата с третичной структурой;

получены водорастворимые активные полифункциональные и устойчивые к высоким температурам полимерные продукты с пиперидиновым фрагментом и использованы в качестве гидрогелей.

Достоверность полученных результатов исследования объясняется использованием современных физико-химических методов ИК-спектроскопии, газожидкостной хроматографии, термоаналитического анализа, современных

теорий кинетики и термодинамики процессов органического синтеза при статистической обработке экспериментальных данных, согласованностью теоретических и экспериментальных данных.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что синтезированы функционально активные мономеров пиперидинового цикла, определены кинетические закономерности и механизмы реакций процессов радикальной полимеризации, оптимальные условия получения линейных и разветвленных полимерных продуктов.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что рекомендуется получение термостойких полимерных соединений на основе пиперидина и изучение их фармакологических свойств в качестве добавки к анальгетикам, применяемым в медицине.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что получены термостойкие полимерные соединения на основе пиперидина и рекомендованы в качестве добавки в состав анальгетических препаратов, применяемых в медицине.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных по производству и применению хлоргидринов, ненасыщенных сложных эфиров, линейных и разветвленных структурных соединений их полимеризации:

стандарт организации производства полимеров линейной структуры с фрагментом пиперидина утвержден Агентством «Узстандарт» (Ts 14825224-0015:2019). В результате удалось получить изделия из термопластичных полимеров;

производство поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата включено в перспективный план проекта кластера фармацевтического производства. (справка АО «Узкимёсаноат» № 14-3060 от 13 июля 2020 года). В результате появилась возможность производить анальгетики, входящие в состав нестероидных противовоспалительных средств.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 3 международных и 5 республиканских научно-технических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ. Из них 5 научных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций (PhD).

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации состоит из 113 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

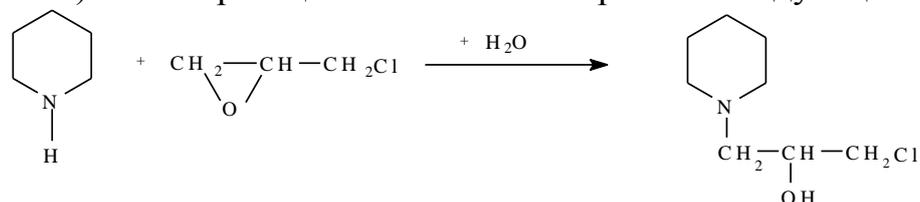
Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, формулируются цель и задачи, объект и предмет исследования, приводится соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, научную новизну, научную и практическую значимость результатов, надежность, апробацию и публикацию результатов.

В первой главе диссертации под названием «**Изучение современного состояния синтеза, свойств и применения производных пиперидина**» состоит из трех параграфов, которые включают синтез, свойства и применение производных пиперидина, синтез сложных эфиров акриловой и метакриловых кислот с гетероциклическими соединениями и процессы их полимеризации. Проанализировано современное состояние научных исследований, посвященных синтезу и изучению свойств полимерных гидрогелей на основе метакриловой кислоты. На основании проанализированных обзоров литературы были определены цели и задачи исследования.

Во второй главе диссертации под названием «**Объекты исследования, физико-химические свойства полученных веществ, методы получения и исследования**» представлены выбранные для исследования объекты, методы получения и изучения физико-химических свойств. Описаны синтез аминспиртов на основе пиперидина, синтез сложных эфиров в присутствии акриловой и метакриловой кислот и методы их полимеризации, физико-химические методы определения состава и структуры синтезированных веществ.

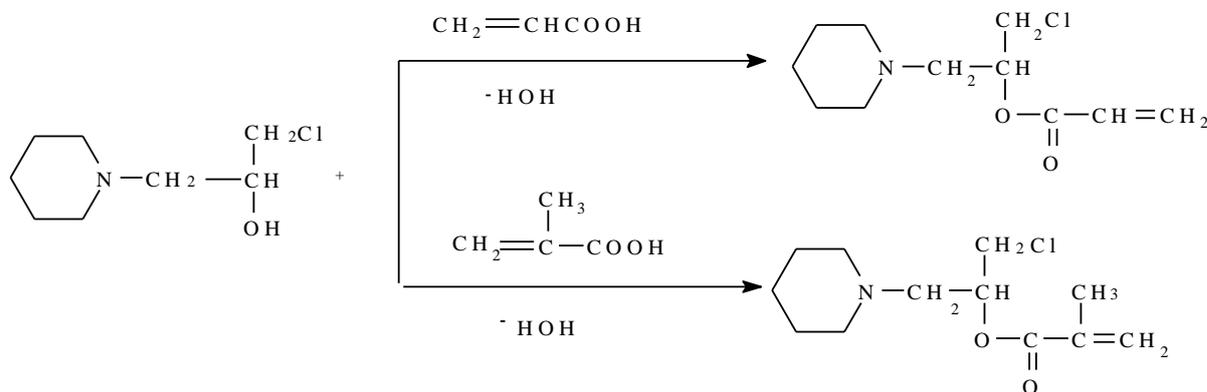
Третья глава диссертации под названием «**Исследование методов получения и свойств производных пиперидина**» описаны процессы синтеза аминспирта на основе пиперидина и получение с использованием аминспирта ненасыщенных сложных эфиров и реакций их полимеризации. Приведены также результаты определения влияния различных факторов (природы и количества органических растворителей и катализаторов, температуры, продолжительности реакции и др.) на выход продуктов, кинетические показатели процессов полимеризации, порядок реакции по мономеру и инициатору энергии активации, а также предложены механизмы реакций.

Сначала были синтезированы аминспирты, содержащие фрагмент пиперидина. Реакцию хлоргидрирования пиперидина эпихлоргидрином (ЭХГ) проводили при низкой температуре и синтезировали 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол (ХПП). Схема реакции может быть выражена следующим образом:



Изучено влияние температуры и продолжительности реакции на процесс взаимодействия пиперидина и эпихлоргидрин. Было обнаружено, что при оптимальных условиях образования 1-хлор-3-пиперидин-пропанола-2, т.е. при температуре $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и продолжительности реакции 12 часов выход продукта был высоким - 86%. Его структура определена ИК-спектральным методом. В ИК-спектре 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанола, наблюдались следующие частоты поглощения, в cm^{-1} : $\nu_{(\text{OH})}$ 3316; $\nu_{(\text{CH}_2)}$ 2980; $\nu_{(\text{C-C})}$ в цикле 1652; $\nu_{(\text{C-O})}$ 1044 ; $\nu_{(\text{C-Cl})}$ 632.

Из-за присутствия гидроксильной группы в молекуле 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанола он может проявлять относительно слабые нуклеофильные свойства и участвовать в реакциях слияния OH -групп. В связи с этим был изучен процесс синтеза ненасыщенных эфиров на основе реакции этерификации акриловой и метакриловой кислот с синтезированным 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанолом. В качестве катализаторов использовали протонные кислоты. Реакции образования 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата (ХППА) и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата (ХППМА) можно представить следующим образом:



Синтезированные эфиры представляют собой бесцветные жидкости, хорошо растворимые в этаноле, ацетоне, диметилформамиде, диметилсульфоксиде.

Было изучено влияние различных факторов на реакцию этерификации, включая природу и концентрацию катализаторов (рис.1).

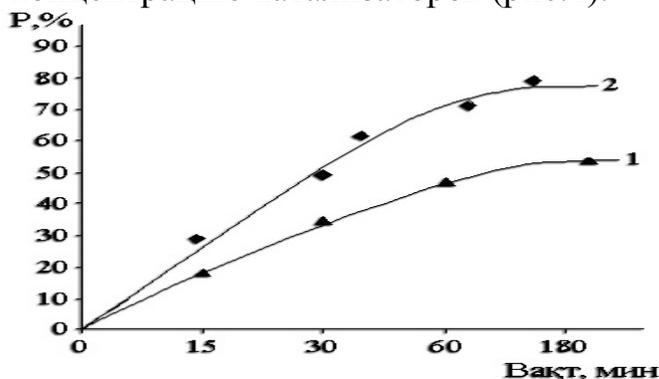


Рис.1. Влияние природы катализатора на реакцию этерификации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанола с акриловой и метакриловой кислотами.

1-HCl; 2-H₂SO₄; T= 60 °C.

Из рис.1 можно видеть, что выход продукта реакции этерификации акриловой кислоты с 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанолом – 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата выше в присутствии серной кислоты в качестве катализатора. Следовательно, продукт будет образовываться с лучшим выходом в сильной протонной среде. Результаты показали, что количество и температура катализатора существенно влияют на процесс экстракции сложного эфира. Когда катализаторы добавляли в количестве 10 % от веса исходных материалов и при температуре 70 °C, выход составил 83 %. Эту ситуацию можно объяснить уменьшением концентрации исходных материалов с повышением температуры и термической полимеризацией образующегося ненасыщенного эфира при высоких температурах с образованием промежуточных реакций.

Для определения структуры полученных веществ были получены и проанализированы их ИК-, ПМР- и хромато-масс-спектры.

Таблица 1

**Анализ ИК-спектров синтезированных эфиров
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата**

Название вещества	Полосы поглощения связей и группы атомов, см ⁻¹					
	C-N	C=C	C-O-C	C=O	CH ₃	Cl
ХППА	3359	1614	1293	1651	-	632
ХППМА	3316	1558	1273	1652	2980	601

В спектре ПМР ХППА и ХППМА двойные дублетные сигналы протонов, расположенных на углеродных атомах 1,5, специфичных для пиперидинового кольца, обнаружены в области 6,321 - 6,317 м.д., дублетные сигналы протонов на углеродного атома 3- при 6,1 м.д., дублет-дублетные сигналы протонов на углеродных атомах 2,4- при 6,278 - 6,274 м.д. Синглетные сигналы протонов атома С (СН =) наблюдаются в области 6,087, синглетные сигналы протонов атома С в НС-Сl обнаруживаются в области 6,03, дублет протонов атомов С в связи С = С – при 6,05 м.д. Триpletные сигналы протонов -СН₃ в 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилате наблюдались в области 3,658 м.д.

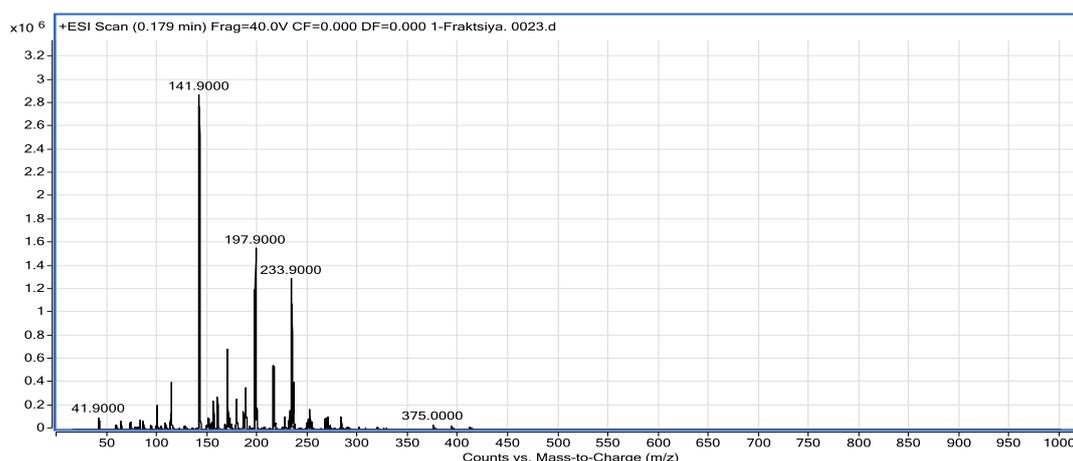


Рис. 2. Хромато-масс-спектр 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата

Молекула синтезированного 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата ($M_{C_{11}H_{18}NO_2Cl}=232$) разлагается на ионы с вышеуказанной молекулярной массой, которые приведены на рис.2.

В последующих процессах был использован гравиметрический метод для изучения кинетических закономерностей реакций радикальной полимеризации синтезированных 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилатов. В этом случае выход полимера составляет 12 - 15 %. Физико-химические свойства всех синтезированных соединений изучены и приведены (табл. 2).

Таблица 2

Физико-химические показатели синтезированных соединений

Название вещества	Брутто-формула	Выход продукта, %	$T_{\text{кип}}$, °С/мм. ртут.ст.	$d_{4,20}^{20}$, г/см ³	n_D^{20}	R_f
ХПП-2	$C_8H_{16}NOCl$	85	105	1,35	1,372	0,56
ХППА	$C_{11}H_{18}NO_2Cl$	83	125	1,203	1,366	0,73
ХППМА	$C_{12}H_{20}NO_2Cl$	85	132	1,198	1,262	0,65

Предварительные эксперименты показали, что 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат, 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилаты не полимеризуются без радикального инициатора в исследованных концентрациях и вступают в реакцию полимеризации в присутствии радикальных инициаторов в массе, в среде растворителя. На ранних стадиях полимеризации в массе наблюдалось резкое ускорение реакции - гель-эффект (эффект Тромсдорфа).

Таблица 3

Влияние природы растворителей и инициатора, температуры и времени на процесс полимеризации ХППА, ХППМА. $[C] = 5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; $[M]=0,1$ моль/л

Название вещества	Инициатор	Растворитель	Температура, °С	Время полимеризации, мин.	Выход продукта, %
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат	ДАК	Этанол	65	60	14,6
		ДМФА	60	40	15,0
	Пероксид бензоила	Этанол	70	150	10,2
		ДМФА	65	120	11,1
	Персульфат калия	Этанол	55	90	11,8
		ДМФА	50	80	12,5
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилат	ДАК	Этанол	65	70	12,3
		ДМФА	60	50	13,6
	Пероксид бензоила	Этанол	80	200	9,0
		ДМФА	75	180	9,8
	Персульфат калия	Этанол	60	120	10,0
		ДМФА	55	90	10,6

Поэтому все исследования реакции полимеризации мономеров проводились в среде органического растворителя. Для определения основных закономерностей реакции полимеризации было изучено влияние различных факторов: природы растворителя и инициатора, концентрации мономера и инициатора, температуры. В качестве инициаторов использовались азобис-изобутиронитрил (ДАК) и пероксид бензоила, персульфат калия. Поскольку скорость реакции полимеризации высока в присутствии ДАК, кинетику реакции полимеризации мономеров изучали, в среде органических растворителей при температуре 50-80 °С. Изучение влияния природы растворителя на кинетику процесса полимеризации проводилось в среде бензола, этанола и диметилформамида (ДМФА) (табл.3).

Согласно полученным результатам, наибольший выход образования полимера наблюдается, когда полимеризацию мономеров проводят в среде диметилформамида в присутствии ДАК. Это явление можно объяснить тем, что в полярных растворителях константа скорости роста цепи увеличивается. Было определено влияние концентраций инициатора и мономера на реакцию полимеризации (табл. 4 и 5).

Таблица 4

Влияние концентрации инициатора на процесс полимеризации ХППА, ХППМА. [М] = 0,1 моль/л; растворитель - ДМФА; T= 60°C

[ДАК]·10 ⁻³ , моль/л	V·10 ⁻⁴ , моль/л·с	Выход реакции, %	[η], дл/г
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат			
2	3,2	6,5	0,4
3	4,17	8,7	0,45
5	7,6	13,6	0,6
1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилат			
2	2,86	6,1	0,38
3	3,54	8,2	0,4
5	6,4	12,8	0,5

Из представленных данных видно, что скорость полимеризации и эффективность реакции увеличиваются с увеличением полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата. На следующем этапе было изучено влияние концентрации мономера на процесс полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата (табл. 5).

Из приведенных данных было установлено, что скорость процесса полимеризации увеличивается с увеличением концентрации выбранных мономеров: 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата. Были найдены порядок реакции по мономеру и инициатору и значения энергии активации процесса полимеризации ХППА и ХППМА (табл.6).

Таблица 5

Влияние концентрации мономера на процесс полимеризации ХППА,
ХППМА. [ДАК] = $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л; растворитель - ДМФА; T= 60 °С

[M], моль/л	$V \cdot 10^{-4}$, моль/л·с	Выход реакции, %	[η], дл/г
1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат			
0,1	3,0	7,4	0,40
0,3	4,2	8,5	0,42
0,5	7,6	10,5	0,60
1-хлор-3-пиперидин-2-пропил метакрилат			
0,1	2,80	6,8	0,39
0,3	3,48	8,2	0,41
0,5	6,40	10,0	0,50

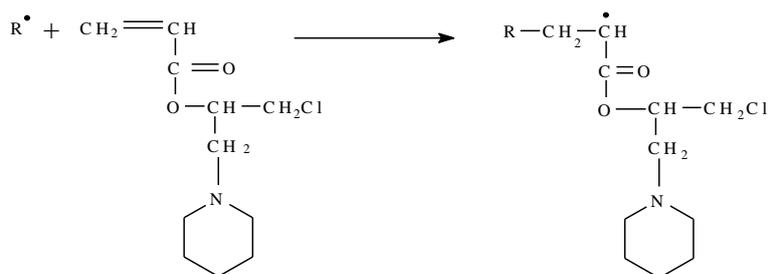
Таблица 6

Кинетика полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата
и 1-хлор-3-пиперидин-2-метакрилатов

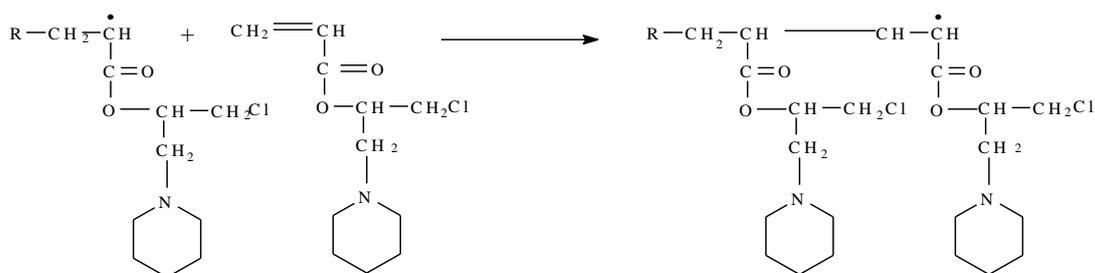
Название вещества	Порядок реакции по мономеру	Порядок реакции по инициатору	Энергия активации, кДж/моль	Плотность, г/см ³
1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат	1,01	0,53	56,7	1,25
1-хлор-3-пиперидин-2-пропил-метакрилат	1,5	0,56	59,8	1,19

Определены скорость реакции полимеризации синтезированных 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-метакрилатов в различных средах растворителей, а также вязкость и плотность полученного полимера. Было обнаружено, что характеристические значения вязкости поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата уменьшаются с увеличением температуры. В третьей стадии протекает реакция радикальной полимеризации 1-хлор-3-пиперидино-2-пропилакрилата в присутствии инициатора ДАК с образованием нерастворимого полимера. Радикальная полимеризация указанного мономера состоит из трех стадий:

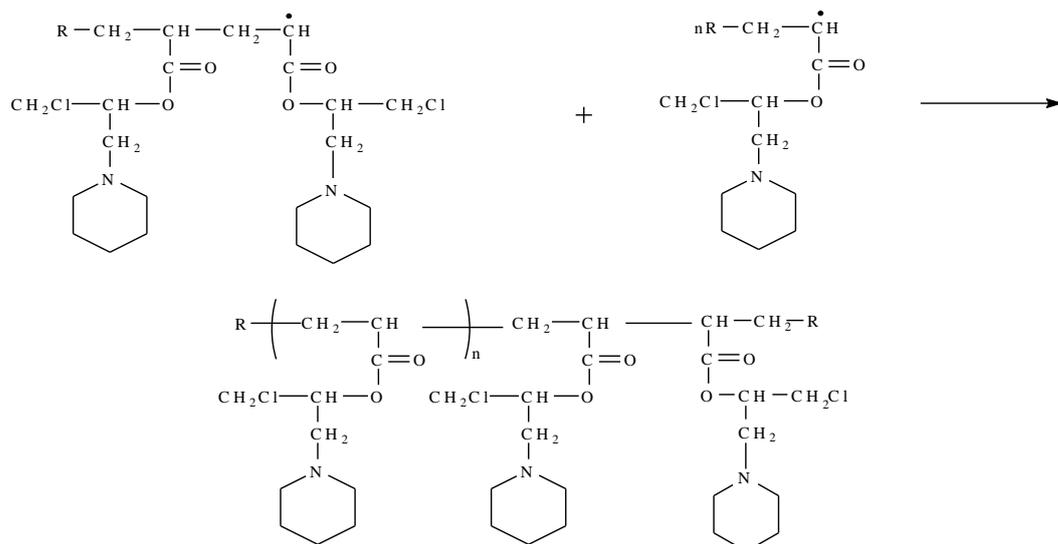
1-стадия. Реакция инициирования. При иницировании, образующиеся при распаде инициатора свободные радикалы, присоединяются по двойным связям молекулы 1-хлор-3-пиперидино-2-пропилакрилата, вследствие которого образуются активные центры.



2-стадия. Рост цепи осуществляется посредством присоединения образованных активных центров с молекулой исходного мономера, т.е.:

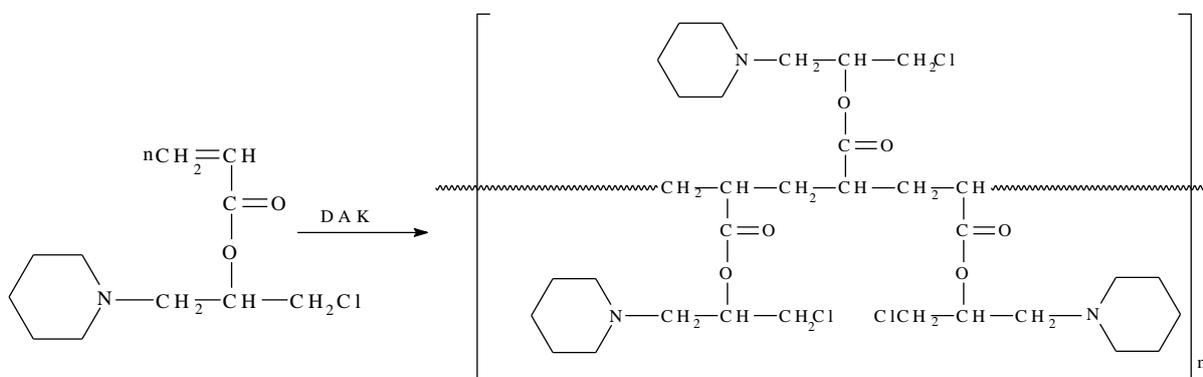


3-стадия. Реакция обрыва цепи. В этой реакции при взаимодействии двух макрорадикалов цепь обрывается с образованием высокомолекулярного соединения с линейной структурой:



На следующем этапе была изучена реакция полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата (ХППА) в присутствии ДАК при температуре 80°C с образованием полимер-гидрогеля с третичной структурой.

Изучена реакция полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата (ХППА) в присутствии ДАК при температуре 80°C с образованием полимерного гидрогеля с третичной структурой. Схема образования гидрогеля может быть выражена следующим образом:



Определены насыпной вес, плотность, механическая прочность и термическая стабильность синтезированного гидрогеля (табл. 7).

Таблица 7

Физико-химические свойства синтезированного гидрогеля

Название гидрогеля	Воздушно насыпной вес, г/см ³	Плотность, г/см ³	Влажность, %	Механическая прочность, %	Термостойкость, °С
Поли-ХППА	0,2057	1,1820	0,23	83	220

По результатам таблицы видно, что термостойкость и механическая прочность синтезированного гидрогеля намного выше.

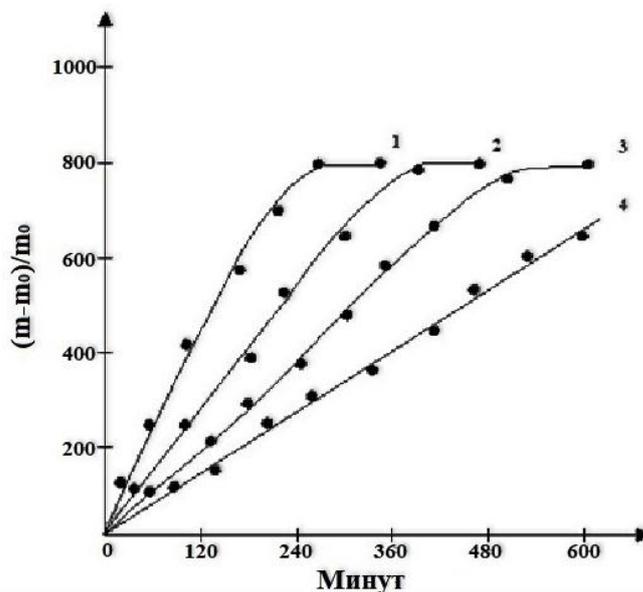


Рис. 3. Кинетика набухания гидрогеля, полученного на основе 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата в дистиллированной воде при 20 °С: 1 - 0,25 мм; 2 - 0,5 мм; 3 - 1,0 мм; 4 - 2,0 мм.

Определены скорости набухания образцов гидрогелей разного размера (рис. 3).

Из данных на рис. 3 видно, что скорость набухания образцов гидрогеля, взятых в разных размерах, изменяется со временем. Самый маленький, образец гидрогеля 0,25 мм, как было обнаружено, набухал за 240 минут и имел скорость набухания 800, тогда как образец 2,0 мм набухал на 640 за 600 минут. Причина, по которой образец наименьшего размера набухает быстрее, заключается в том,

что площадь поверхности намного больше в зависимости от степени его измельчения. Поэтому молекулам воды намного легче воздействовать на внутреннюю поверхность гидрогеля.

На последующих этапах также изучалось набухание синтезированного гидрогеля под действием галогенидов катионов I и II групп. Было обнаружено, что величина набухания гидрогеля в данных растворах солей обратно пропорциональна величине их ионных радиусов (рис. 4).

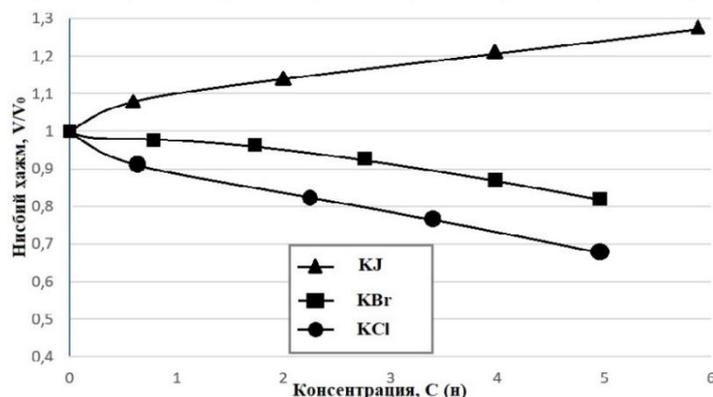


Рис. 4. Зависимость степени набухания гидрогеля от концентрации электролитов в растворах KJ, KBr, KCl.

Ионы с большими дипольными моментами образуют прочные связи с полярными группами полимера, что приводит к увеличению разрыва связей между полярными группами и, соответственно, увеличению объема геля.

Изучено набухание гидрогеля в галогенидах кальция. Как известно, радиус иона калия равен 1,33 Å, а радиус иона кальция 1,04 Å, видно они немного отличаются друг от друга. Сравнивая полученные результаты, было замечено, что степень набухания гидрогеля в галогенидах кальция была высокой, по-видимому из-за высокой восстановительной и реакционной способности галогенидов кальция (фиг. 5).

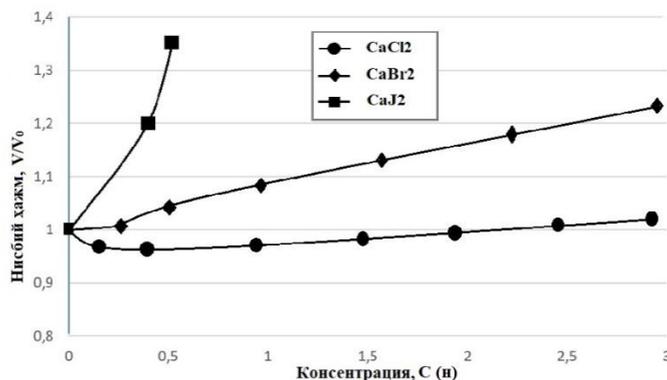


Рис. 5. Зависимость степени набухания гидрогеля от концентрации электролитов в растворах CaJ₂, CaBr₂, CaCl₂.

Результаты этого эксперимента ясно показали, что на набухание гидрогеля по-разному влияет природа анионов. Было обнаружено, что ионы йода имеют большой ионный радиус, что позволяет легко разрывать водородные связи. Синтезированный гидрогель был подвергнут термогравиметрическому анализу (рис. 6).

Согласно термограмме было замечено, что образец начинает плавиться при повышении температуры. При наличии эндотермического минимума ($T_{\max} = 221,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$) в интервале температур 220 - 260 $^{\circ}\text{C}$ видно, что реакция протекает эндотермически, энтальпия плавления $\Delta Q = -99,5 \text{ Дж/г}$, после чего наблюдается деструкция образца.

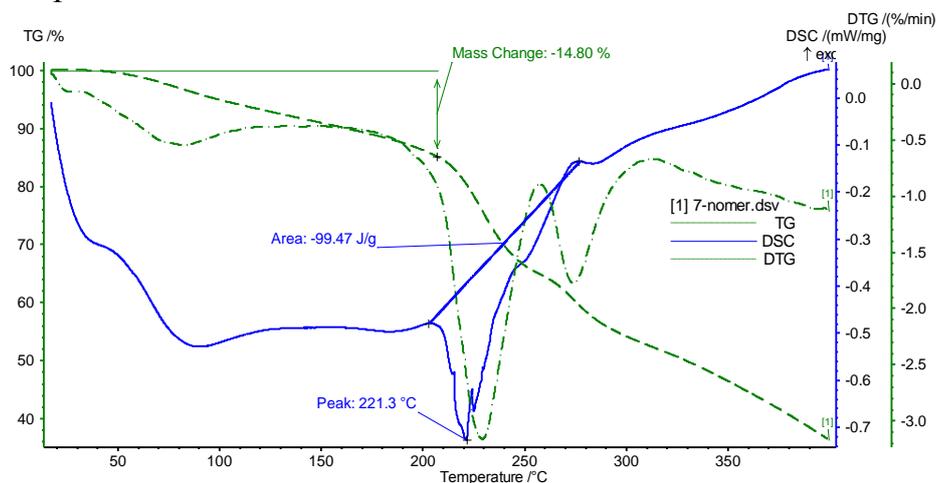


Рис. 6. Термограмма гидрогеля на основе 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата.

Определены электронная и пространственная структура синтезированных соединений, распределение электронов, оптимальная геометрия, длины связей между атомами, значения зарядов атомов. Квантово-химические расчеты молекул 1-хлор-3-пиперидин-пропанол-2, 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата были выполнены полуэмпирическим методом РМ-3 (в программе Hyper Chem 8.07).

Ниже приведены результаты квантово-химических расчетов синтезированных соединений, пространственной геометрии и электронной структуры, полученные с использованием полуэмпирического метода РМ-3 (рис. 7).

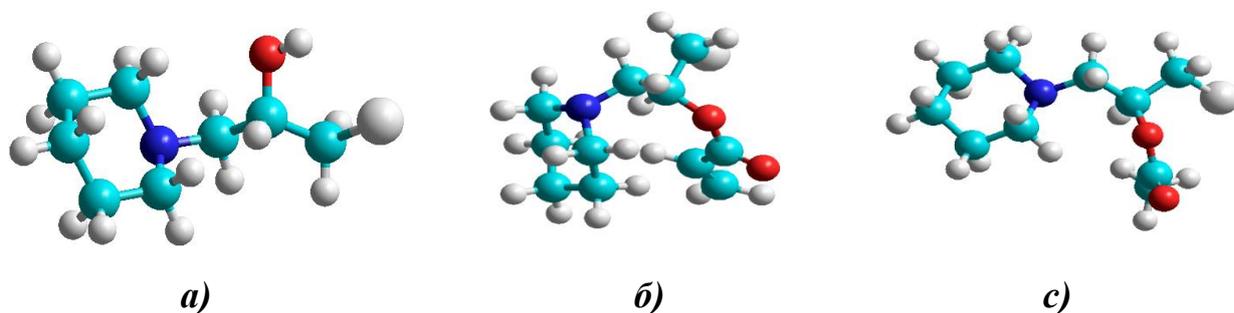


Рис. 7. 3D структура молекул 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанола (а), 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата (б) и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата (в).

В четвертой главе диссертации под названием «Определение биоактивности и токсичности синтезированных производных пиперидина» в научно-экспериментальной лаборатории фармакологии и токсикологии Института химии растений были проведены эксперименты по определению уровня острой токсичности синтезированного вещества. Эксперименты проводились на белых

мышьях - самцах массой 18 - 22 г, и при тестировании препаратов *in vivo* в дозах 500 - 4000 мг/кг не наблюдалось гибели мышьях в течение одного дня. По результатам эксперимента с использованием метода Литчфилда-Уилкоксона было определено, что индекс LD50 составил 2720. На сегодняшний день при производстве таблетированных препаратов используется ряд вспомогательных веществ и сырья, которые широко используются в фармацевтической промышленности. Были изучены трехсторонние эффекты синтезированного поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата в качестве сырья, добавляемого в композицию таблетированных лекарств, которые снижали температуру тела, снимали боль и лечили от простуды. Было обнаружено, что даже очень небольшое количество этого вещества оказывает положительный эффект, не влияя отрицательно на деятельность других органов.

Результаты исследований по оценке анальгетической активности теста с поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилатом (табл. 8) показали, что в течение 20 минут после введения контроля и тестируемого поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата в брюшную полость мышьях сравнивалось среднее количество инфицированных мышьях. При этом препарат поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат значительно снизил показатель количества инфицированных даже в очень небольших количествах по сравнению с контрольным условием до введения мышьям. Как можно видеть, наибольший обезболивающий эффект наблюдался при дозе 50 мг/кг, при этом количество выздоровевших животных увеличилось на 50,5% соответственно.

Таблица 8

Результаты испытаний обезболивающего действия поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата (n=5)

№	Препарат	Доза мг/кг	Количество корчей в течение 20 минут		Эффективность %
			Кол-во	в %	
1	Контроль 2,5% уксусная кислота	250,0	50,5	100,0	-
2	Полимер на основе 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанола с акриловой кислотой + уксусная кислота 250 мг/кг в/бр	10,0	49,2	97,4	2,6
		25,0	41,7	82,5	17,5
		50,0	25,0	49,5	50,5
		100,0	29,7	58,8	41,2

Также изучали противовоспалительную и жаропонижающую активность исследуемого вещества.

Обезболивающая активность поли-1-хлор-3-пиперидино-2-пропилакрилата изучена в сравнении с рабочим стандартным образцом (PCO) диклофенака натрия, производимого в Ultra Laboratories Pvt. Ltd, Индия. Диклофенак является производным натриевой соли фенилуксусной кислоты (Na-ФУК) и используется как вещество при производстве лекарственных препаратов. Обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием. Были изучены анальгетические эффекты поли-1-хлор-3-пиперидин-

2-пропилакрилата и диклофенака натрия (табл. 9).

Таблица 9

Результаты по сравнительному изучению биологической активности поли-1-хлор-3-пиперидино-2-пропилакрилата и диклофенака натрия

Условия эксперимента	Контроль	Поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат	Диклофенак натрия
Действие анальгетика	35,0 ± 2,9	17,0 ± 1,3*	21,2 ± 1,1*

На основании полученных результатов выявлено, что синтезированный поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилат обладает большей биоактивностью, чем диклофенак натрия, который используется в качестве субстанции в нестероидных противовоспалительных средствах, и может быть эквивалентен этому препарату.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезирован 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол с использованием реакции эпихлоргидрина с пиперидином и подтверждена структура синтезированного аминспирта.

2. Изучены процессы получения новых ненасыщенных эфиров реакциями этерификации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанола с акриловой и метакриловой кислотами. Структура полученных эфиров показана методами ИК-, ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

3. Изучены кинетические закономерности реакций радикальной полимеризации синтезированных 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата и 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата. Были изучены влияние различных факторов: природы растворителя и инициатора, концентрации мономера и инициатора, температуры процесса полимеризации на процесс полимеризации. Определено, что порядок реакции по 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилату и метакрилату составляет 1,0 и 1,5, а по инициатору - 0,53 и 0,54, рассчитанная энергия активации процесса полимеризации составляет 56,7 и 59,8 кДж/моль.

4. Выявлены условия образования третичных структурных полимерных гидрогелей при полимеризации 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата при температурах выше 80 °С и рекомендованы состав, свойства набухания в различных средах, а также физико-химические параметры продуктов реакции.

5. Определены реакционные центры, электронная структура и энергетические свойства синтезированных гетероциклических соединений с использованием полуэмпирического метода РМ-3 квантово-химическими расчетами.

6. Выявлено анальгетическое действие поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата в качестве субстанции нестероидных противовоспалительных средств. Показано, что при добавке поли-1-хлор-3-пиперидин-2-пропилакрилата наблюдается обезболивающий эффект при дозе 50 мг/кг и количество выздоровевших опытных мышей при этом увеличилось на 50,5% по сравнению с базовым диклофенаком натрия.

7. Рассчитана степень «острой» токсичности вещества, средняя летальная доза (LD50) 2720 (1942 ÷ 3808) мг/кг и рекомендовано как малотоксичное соединение, относящееся по ГОСТ 12.1.007-76 к IV классу.

**ONE SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.03/30.12.2019.T.04.01.AT ON AWARDING SCIENTIFIC
DEGREES AT THE TASHKENT CHEMICAL-TECHNOLOGICAL
INSTITUTE**

TASHKENT CHEMICAL-TECHNOLOGICAL INSTITUTE

PULATOVA NILUFAR UBAIDULLAEVNA

**SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES BASED ON
PIPERIDINE**

02.00.14 - Technology of organical compounds and materials on their base

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
BY CHEMICAL SCIENCES**

Tashkent - 2020

The theme of dissertation Doctor of Philosophy (PhD) was registered by Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number of B2019.3.PhD/K248

The dissertation has been carried out at the Tashkent Chemical Technological Institute.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) is available on line www.tkti.uz and on the website of information-educational portal «ZiyoNet» www.ziynet.uz

Scientific supervisor:

Maksumova Oytura Sitdikovna
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents:

Mirkhamitova Dilorom Khudaiberdievna
doctor of chemical sciences, docent

Karimov Masud Ubaydulla Uli
doctor of technical sciences, senior researcher

Leading organization

Tashkent Institute of Textile and Light Industry

Defence of the dissertation will take place on «___» _____ 2020 at the meeting of Scientific council DSc.03/30.12.2019.T.04.01. at Tashkent Chemical Technological Institute. (Address: Navoi str., 32. Tashkent, 100011, Tel.: +998-71-244-79-20; Fax: +998-71-244-79-17; e-mail: info_tkti@edu.uz. Conference hall of the Tashkent Chemical Technological Institute).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent Chemical Technological Institute under №__ (Address: Navoi str., 32 Tashkent, 100011, Administrative Building of the Tashkent Chemical Technological Institute, Tel.: +998-71-244-79-20)

The abstract of the dissertation has been distributed on “___” _____ 2020
Protocol at the register №__ dated “___” _____ 2020

S.M. Turobjonov

Chairman of scientific Council for the
Award of the scientific Degrees,
Doctor of Technical Sciences, Professor

H.E. Qodirov

Scientific Secretary of the Scientific Council
for the Award of the scientific Degrees,
Doctor of Technical Sciences, Professor

G.Rakhmonberdiev

Chairman of the Scientific Seminar at the
Scientific Council for the Award of the scientific Degrees,
doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is the synthesis of piperidine-containing polyfunctional compounds and to determine their physicochemical properties.

The object of research work is monomeric and polymeric compounds, hydrogels synthesized on the basis of piperidine, epichlorohydrin, acrylic and methacrylic acids, acid catalysts, and radical initiators.

The scientific novelty of the research is as follows:

a saturated and branched structure polyfunctional heterocyclic amino alcohol - 1-chloro-3-piperidine-2-propanol based on piperidine and epichlorohydrin at low temperature (-5°C);

the optimal conditions for the esterification reaction of 1-chloro-3-piperidine-2-propanol with acrylic and methacrylic acids were determined and the reaction mechanisms were substantiated;

the order of monomer (1.0 and 1.5) and initiator (0.53 and 0.54), activation energies (56.7 and 59.8 kJ / mol) and other kinetic regularities of radical polymerization of 1-chloro-3-piperidine-2-propyl acrylate and 1-chloro-3-piperidine-2-propyl methacrylate;

it was revealed that radical polymerization of 1-chloro-3-piperidine-2-propylacrylate without the presence of crosslinking agents leads to the formation of a hydrogel with a tertiary structure;

using the semiempirical method PM-3, quantum-chemical calculations were used to determine the reaction centers, electronic structure and energy properties of the synthesized heterocyclic molecules;

studied the biological activity of poly-1-chloro-3-piperidine-2-propylacrylate in comparison with diclofenac sodium and proved that it is an effective analgesic substance added to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Implementation of the research results. According to the results of the reactions of the formation of linear and branched structural compounds based on chlorohydrin, unsaturated esters and their polymerization products:

the standard for organizing the production of polymers of linear structure with a piperidine fragment was approved by the Uzstandart Agency (Ts 14825224-0015: 2019). As a result, the possibility of obtaining thermoplastic polymer products appeared;

the production of poly-1-chloro-3-piperidine-2-propyl acrylate is included in the long-term plan of the pharmaceutical production cluster project. (certificate of JSC "Uzkimyosanoat" No. 14-3060 dated July 13, 2020). As a result, it became possible to produce analgesics that are part of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of introduction, four chapters, a conclusion, list of the literature and applications. The volume of the thesis is 113 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Пулатова Н.У., Максумова О.С. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол ва акрил кислота асосидаги мономернинг полимерланиши // Техника университети хабарлари. Илмий техникавий ва амалий журнал. 2019. -№1. -Б. 161-165. (02.00.00.№11).

2. Pulatova N.U., Maksumova O.S. Physico-chemical polimer and hydrogel on the basis of 1-chloro-3-piperidine-2-propylacrylate // Journal of Critical Riviews. 2020. -№7. -PP. 287-293 (Scopus [http:// www. jcreview. Com / ?mno = 91554](http://www.jcreview.Com/?mno=91554)).

3. Пулатова Н.У., Максумова О.С. Синтез и свойства геля на основе сложного эфира акриловой кислоты //Universum: Химия и биология: электрон. научн. журн. №6 (48). - Москва. 2018 г. -С. 38-42 (02.00.00.№2).

4. Пулатова Н.У., Максумова О.С. Пиперидин асосидаги мураккаб эфир синтези ва полимерланиши // Композицион материаллар. Илмий техникавий ва амалий журнал. 2019. №2. -Б.30-32. (02.00.00.№4)

5. Пулатова Н.У., Максумова О.С.Физико-химические свойства гидрогеля на основе 1-хлор-3-пиперидино-2-пропилакрилата // Кимё ва кимё технологияси. Илмий техникавий ва амалий журнал. 2019. -№3.-Б.95-97. (02.00.00.№3).

II бўлим (II часть; part II)

6. Пулатова Н.У., Максумова О.С. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол синтези // Техник ва ижтимоий-иқтисодий фанлар соҳаларининг муҳим масалалари Республика Олий ўқув юртлараро илмий ишлар тўплами, 2017. -№1. -Б.187 - 188.

7. Пулатова Н.У., Максумова О.С. Изучение кинетики набухания гидрогеля на основе 1-хлор-3-пиперидино-2-пропил акрилата // 3 rd International Conference on Innovations anddevelopment patternsin Technical and Natural Sciences. Berlin, 2018. -PP. 74 - 76.

8. Пулатова Н.У., Максумова О.С. Синтез полимеров на основе 1-хлор-3-пиперидин-2-пропилметакрилата // 8 th International conference Science and society -Methods and problems of practical application. Vancouver, Canada 2019. - PP. 139 - 141.

9. Пулатова Н.У., Максумова О.С. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропанол ваметакрил кислота асосида мураккаб эфир олиш //Актуальные проблемы внедрения инновационной техники и технологий на предприятиях по производству строительных материалов, химической промышленности и в смежных отраслях, 2019. - №2.-Б.49 - 50.

10. Пулатова Н.У., Максумова О.С. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат асосида олинган гидрогелнингфизик-кимёвий хусусиятлари // Внедрения

достижений науки в практику и устрание в дней деятельности коррупции III международная конференция-симпозиум / Тошкент 2019, 295 - 297 бет.

11. Пулатова Н.У., Максумова О.С. 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилат ва метакрилатнинг электрон тузилиши// Нефт-газ саноатида инновациялар. Тошкент-2020, 484 - 485 бет.

12. Пулатова Н.У., Максумова О.С. Исследование анальгезирующего действия поли 1-хлор-3-пиперидин-2-пропил акрилата // Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истикболлар (халқаро илмий-амалий анжумани). Тошкент-2020, 394 - 395 бет.

13. Пулатова Н.У., Максумова О.С. Синтез сложны эфиров на основе пиперидина // The scientific method. №10 /Warszava, Poland 2017, 26-28 p.

Автореферат «Кимё ва кимё технологияси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 240.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.