

**ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017./К/ФМ/Т.36.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ХОЛТУРАЕВА НОРОЙ РУЗМАТОВНА

**ГЕКСАМЕТИЛЕНИМИННИНГ N-АЛМАШГАН (МЕТ)-
АКРИЛАМИДЛАРИ ПОЛИМЕРЛАРИ ҲОСИЛ БЎЛИШИНИНГ ФИЗИК-
КИМЁВИЙ АСОСЛАРИ ВА УЛАР ЭРИТМАЛАРИНИНГ ХОССАЛАРИ**

02.00.06-Юқори молекуляр бирикмалар

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

Тошкент-2018

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

Холтураева Норой Рузматовна

Гексаметилениминнинг N-алмашган (мет)акриламидлари
полимерлари ҳосил бўлишининг физик-кимёвий
асослари ва улар эритмаларининг хоссалари3

Холтураева Норой Рузматовна

Физико-химические основы образования полимеров
N-замещённых (мет)-акриламидов гексаметиленимина и
свойства их растворов.....22

Kholturaeva Noroy Ruzmatovna

Physico-chemical bases of polymers formation
of N-substituted (met)-acrylamides hexamethylenimine
and properties of their solutions.....41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....44

**ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017./К/ФМ/Т.36.01
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ

ХОЛТУРАЕВА НОРОЙ РУЗМАТОВНА

**ГЕКСАМЕТИЛЕНИМИНИНГ N-АЛМАШГАН (МЕТ)-
АКРИЛАМИДЛАРИ ПОЛИМЕРЛАРИ ҲОСИЛ БЎЛИШИНИНГ ФИЗИК-
КИМЎВИЙ АСОСЛАРИ ВА УЛАР ЭРИТМАЛАРИНИНГ ХОССАЛАРИ**

02.00.06-Юқори молекуляр бирикмалар

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

Тошкент-2018

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/К49 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Миллий университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (polchemphys.uz) ҳамда «ZiyoNET» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Бабаев Туйгун Мирзаахмедович**
кимё фанлари доктори, профессор.

Расмий оппонентлар: **Кудышкин Валентин Олегович**
кимё фанлари доктори, профессор.

Рафиков Адхам Салимович
кимё фанлари доктори, профессор.

Етакчи ташкилот: **Тошкент кимё технология институти**

Диссертация ҳимояси Полимерлар кимёси ва физикаси институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.27.06.2017. /К /FM /Т.36.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100128, Тошкент шаҳри, Абдулла Қодирий кўчаси, 7^б. Тел: (+99871) 241-85-94; факс: (+99871) 241-26-61, e-mail: polymer@academy.uz).

Диссертация билан Полимерлар кимёси ва физикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100128, Тошкент шаҳри, Абдулла Қодирий кўчаси, 7^б. Тел: (+99871) 241-85-94).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» ____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» ____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

С.Ш. Рашидова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор, академик.

А.А. Атаханов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби, т.ф.д., катта илмий ходим.

В.О. Кудышкин

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда кўп тоннажли полимерлар ишлаб чиқариш ҳажмининг ортиши ҳамда уларнинг халқ хўжалигининг турли соҳаларида кенг қўлланилиши билан махсус хоссаларга эга бўлган полимер материалларга эҳтиёж ортмоқда. Полимерларнинг ўзига хос хусусиятларидан бири уларнинг кимёвий табиати ва физик-кимёвий хоссаларининг ташқи муҳитга нисбатан таъсирчанлигидир. Ён занжирида халқа тутган N-алмашган (мет) акриламидлар асосида олинган полимерларнинг стимул- ва термосезгир хоссалари туфайли тиббиёт, фармацевтика, ҳамда биотехнологияда дори моддаларини ташувчилар сифатида, йўналтирилган таъсирга эга бўлган препаратлар, сенсорлар тайёрлашда ишлатилади.

Бугунги кунда дунёда гидрофил хоссали янги функционал полимерлар синтези ва уларнинг физик-кимёвий хоссаларини тадқиқ қилишга бағишланган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Айниқса, табиий полимерларни модификациялаб, сувда эрувчан синтетик полимерларнинг таркибига турли функционал гуруҳлар киритиш йўли билан янги хоссаларга эга бўлган материаллар олиш ва уларнинг хоссаларини тадқиқ қилиш бўйича илмий изланишлар катта эътибор берилмоқда. N-алмашган (мет)акриламид асосидаги полимерлардан ташқи муҳит таъсирига сезгир сувда эрувчан ва бўкувчан полимерлар эритмаларини яратишда уларнинг физик-кимёвий асослари ва хоссаларини аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда маҳаллий хомашёлар асосида янги турдаги полимер материаллар синтез қилиш ва уларни турли соҳаларда амалиётга киритиш орқали импорт ўрнини босувчи маҳсулотлар олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Жумладан функционал полимерлар асосида турли сорбентлар, доривор моддалар, гидрогеллар ва бошқа материаллар олишда муҳим натижалар қўлга киритилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида¹ «маҳаллий хомашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида юқори қўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш, принципиал жиҳатдан янги маҳсулот ва технология турларини ўзлаштириш, шу асосда ички ва ташқи бозорларда миллий товарларнинг рақобатбардошлигини таъминлаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, жумладан, гексаметиленимин асосидаги N-алмашган акриламид полимерлари эритмаларининг ҳосил бўлиши ва эритмалар физик-кимёвий аспектларини таҳлил қилиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 23 августдаги ПҚ-3236-сон «2017-2021 йилларда кимё саноатини ривожлантириш дастури тўғрисида», 2018 йил 17 январдаги ПҚ-3479-сон «Мамлакат иқтисодиёти тармоқларининг талаб юқори бўлган маҳсулот ва хом ашё турлари билан барқарор таъминлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа

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

меъёрий-хукукий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги вақтларда стимулсезгир хоссаларга эга бўлган N-акрил- ва метакриламид полимерларни ўрганиш ва улардан фойдаланиш бўйича илмий ишлар жадаллик билан олиб борилмоқда. Чоп этилган ишларнинг кўпчилиги гексаметиленимининг N-акрил- ва метакриламидлари (со)полимерларини радикал полимерланиш ёки тайёр полимерларни модификациялаш усулида олишга ва уларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганишга бағишланган. Бундай полимерлардан тиббиётда, биологияда ва бошқа соҳаларда фойдаланиш бўйича илмий йўналишни ривожлантиришга Н.А. Платэ, М.И. Штильман, Ж. Копечек, В.Ф. Громов, Т.А. Соколова, А.С. Дубовик, Е.А. Бектуров, З.С. Нуркеева, Х. Иномата, В. Франсуаза, Матсумура Юрико, Огата Томонари, Е.В. Ануфриева, О.Г. Кулинкович, С.Ж. Ким, Озгур Акдемир, Ф. Секер, А.С. Хофман, Хурихара ва қатор бошқа илмий мактаблар катта хисса қўшишган. N-изопропилакриламид ва (мет)акриламиднинг бошқа ҳосилаларининг полимерланиши ва улардан фойдаланиш соҳаларини кенгайтириш бўйича Н.А.Платэ, М.И. Штильман, Ж. Копечек, Е.В. Ануфриева, А.С. Дубовик, З.С.Нуркеева, Франсуаза Винника, Ю. Матсумуро, Огата Томонари, И.И.Селезнева, С.Ж. Ким, Озгур Акдемир ва бошқа олимларнинг илмий тадқиқот ишларини таъкидлаб ўтиш зарур.

Ўзбек олимлари Х.У.Усманов, К.С.Ахмедов, М.А.Асқаров, С.Ш.Рашидова, У.Н.Мусаев, А.Т.Джалилов ва бошқалар томонидан олинган илмий натижалар республикаимиз халқ хўжалигининг турли соҳаларида кенг қўлланилмоқда.

Бироқ N-гексаметилениминакриламид ва N-гексаметилениминметакриламидларни радикал полимерланиш усулида олиш жараёни кинетикаси ва механизмига тегишли қонуниятларни, уларнинг физик-кимёвий хоссалари ва биологик фаоллигини ўрганиш бўйича илмий тадқиқот ишлари олиб борилмаган. Гексаметиленимин асосида сувда бўкадиган ва сувда эрийдиган янги термосезгир полимерларни радикал полимерланиш усулида олиш, уларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш, дори моддалар назоратли ажралиб чиқадиган системаларни яратиш учун янги импорт ўрнини боса оладиган функционал полимерлар олиш шароитларини аниқлаб беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Миллий университети илмий-тадқиқот ишлари режасининг Ф.3.6 «Сувда эрувчан ва гель ҳосил қилувчи янги стимулсезгир полифункционал полимерлар яратишнинг фундаментал асослари» (2002-2006 йй.), ОТ.3.Ф.151. «Полимерлар биологик фаол бирикмаларни ташувчилари сифатида, ингибиторлар. Детерпеноидларнинг таъсир механизми» (2007-2011 йй.), Ф-7-56 «Комбинирланган таъсирга эга стимулсезгир композицион

полимер геллар яратишнинг илмий асослари» (2012-2016 йй.) мавзуларидаги фундаментал лойиҳалар доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади N-гексаметилениминнинг сувда эрувчан ва бўкувчан полиакрил- ва метакриламидлари ҳосил бўлишининг физик-кимёвий асослари ва улар эритмаларининг хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гексаметиленимин асосидаги мономерлар ва полимерлар ҳосил бўлишининг физик-кимёвий хусусиятларини аниқлаш;

N-гексаметилениминметакриламиднинг радикал полимерланиш кинетикасини ўрганиш ва полимер занжирларининг ўсиш ва узилиш тезлик константалари абсолют қийматларини аниқлаш;

олинган янги полимерлар учун седиментацион мувозанатни, эритмалар қовушқоқлигини ўрганиш ва Марк-Кун-Хаувинк тенгламасидаги «K» ва «α» параметрларини аниқлаш;

турли ҳароратларда сувли эритмаларда N-гексаметилениминакриламид ва N-гексаметилениминметакриламид асосидаги чокланган полимерларнинг бўқиш кинетикасини таҳлил қилиш;

олинган сувда эрувчан ва сувда бўкадиган полимерлар ва сополимерларнинг термосезгирлик хоссаларини бошқариш ва фазавий ҳолатлари диаграммаларини ўрганиш;

Тадқиқотнинг объекти гексаметиленимин, (мет)акрил кислота, радикал полимерланиш инициатори азоизомойкислотаси динитрили, эритувчилардан иборат.

Тадқиқотнинг предмети – синтезнинг асосий шароитларини ва мономерларнинг сувли эритмаларда радикал полимерланиш кинетикасини ўзгартириш орқали гексаметиленимин (мет)акриламид ҳосил бўлиш жараёнларини ўрганиш.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда дилатометрия, вискозиметрия, потенциометрия, калориметрия, ПМР- ва ИҚ-спектроскопия, седиментацион ва бошқа физик-кимёвий усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба гексаметиленимин асосида янги (мет) акрил мономерлар синтез қилинган ҳамда занжирларнинг ўсиш ва узилиш тезлик константаларининг абсолют қийматлари аниқланган ва олинган мономерлар реакция қобилятининг пастлиги ён занжирдаги ўриндошнинг ҳажми билан боғлиқ эканлиги исботланган;

N-гексаметилениминметакриламид сувли эритмаларининг гидродинамик хоссалари асосида Марк-Кун-Хаувинк тенгламасидаги «K» ва «α» параметрлари, Кун сегменти ва макромолекулалар занжири учлари орасидаги масофанинг ўртача квадрат қийматлари аниқланган;

N-гексаметилениминакриламид ва N-гексаметилениминметакриламидларнинг сополимерлаб янги сувда эрийдиган ва чокланган сувда бўкувчан гидрогеллар олинган;

макромолекуланинг ён занжирида олти аъзоли ўриндошнинг (пиперидин) етти аъзолига (гексаметиленимин) алмашиниши билан поли N-алмашган метакриламидларда гемостатик хоссаларнинг пайдо бўлиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

янги мономерларнинг сувли эритмаларда радикал полимерланиш кинетикасини таҳлил қилиш асосида жараён радикал полимерланишнинг одатдаги қонуниятларига бўйсунуши аниқланган;

N-гексаметилениминакриламиднинг полимерлари аралашинишнинг куйи критик ҳароратга эга эканлиги аниқланган ва гексаметилениминнинг янги акрил- ва метакриламидли ҳосилаларини синтез қилиш усуллари ишлаб чиқилган;

N-гексаметилениминметакриламид сувли эритмаларининг гидродинамик хоссалари асосида Марк-Кун-Хаувинк тенгламасидаги «K» ва «α» константаларининг қийматлари, Кун сегменти ўлчами ва макромолекула учлари орасидаги ўртача квадратик масофа аниқланган;

олинган гидрогеллар бўқиш даражасининг бошланғич аралашмадаги чокловчи агентлар миқдори ва табиатига, сувли эритмаларнинг рНига, ион кучига ва ҳароратга боғлиқлиги аниқланган;

синтез қилинган гидрогеллар биологик фаол моддаларни назоратли ажралишига эга макромолекуляр терапевтик системалар учун асос сифатида амалий қўлланилиши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Полиамидларнинг олиниши ва физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш бўйича олиб борилган тажрибалар натижалари, замонавий физик-кимёвий ва биологик усуллар ёрдамида олинди. Иш бўйича хулосалар кимёвий жараёнларнинг кинетикаси ва термодинамикасининг замонавий назарияларида ишлатиладиган тенгламалардан фойдаланган ҳолда олинган натижалар асосида қилинди. Олинган натижаларнинг тасдиғи сифатида республика ва халқаро илмий конференциялардаги муҳокамалар хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, N-гексаметилениминакриламид ва N-гексаметилениминметакриламидларнинг радикал полимерланиши жараёнида кузатиладиган қонуниятларни аниқлашдан ва полимерларнинг термосезгирлиги ҳамда физик-кимёвий хоссалари синтез шароитларига боғлиқлиги, гексаметиленимин асосида олинган янги, сувда эрувчан ва бўкувчан стимулсезгир, реакцион қобилятли гидрогелларнинг бўқиш даражаси бошланғич аралашмадаги чокловчи агентнинг миқдори ва табиатига, сувли эритмаларнинг рНига, ион кучига, ҳароратга боғлиқлиги кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, гемостатик полимер воситалари ва дори моддаларнинг назоратли ажралишига эга термосезгир полимерларни олишдан иборат. Яратилган полимер препарат кичик дозаларда қон кетиш вақтини ва қон йўқотиш миқдорини камайтириш қобилятига эга ва уни гемостатик восита сифатида амалиётда ишлатиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Гексаметиленимининг N-алмашган (мет)акриламидлари полимерлари ҳосил бўлишининг физик-кимёвий асосларини тадқиқ қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

янги стимулсезгир полимерларни синтез қилиш шароитлари ва уларнинг физик-кимёвий хоссалари 646659 рақамли «Borohydrate permeability in poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels» мавзусидаги илмий лойиҳада N-алмашган полимерлардаги конформацион ўтишларнинг муҳит кўрсаткичлари ва полиэлектрولит табиатига боғлиқлигини аниқлашда фойдаланилган (Берлин Гельмгольц марказининг 2018 йил 22 ноябрдаги маълумотномаси). Натижада боргидрид ва поли-(N-изопропил-акриламид) ўртасида таъсирлашув механизмини компьютерда моделлаштириш ва назарий жиҳатдан жараённинг Гиббс энергияси, энтальпияси ва энтропиясининг ўзгариши ҳисобланган;

синтез қилинган гидрогеллар А-9-27 рақамли «Батат, картошка ва топинамбурнинг абиотик омилларига чидамлик хусусиятларининг таҳлили ва шўрга чидамли линияларни *in vitro* усули ёрдамида яратиш» мавзусидаги амалий лойиҳаларда ўсимлик илдизи атрофида намликни сақловчи восита сифатида фойдаланилган. (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2018 йил 7 майдаги 89-03-1761 - сон маълумотномаси). Натижада намликни сақлаб турувчи янги гидрогеллар яратиш имконини берган;

гексаметиленимин ва унинг (со)полимерларини синтез қилиш шароитлари И-2016-7-9 рақамли «Мунчоқсимон анионитлар олишни ташкил қилиш» мавзусидаги инновация лойиҳасида сополимерлар синтез қилиш усулида фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги 2018 йил 7 майдаги 89-03-1761 - сон маълумотномаси). Натижада янги стимулсезгир полимер материаллар синтез қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация бўйича олинган асосий натижалар 7 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 22 та илмий ишлар чоп этилган, улардан 6 таси илмий мақолалар бўлиб, докторлик (PhD) диссертациясининг асосий илмий натижаларини нашр этиш учун Ўзбекистон республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган республика журналларида 4 та ва хорижий журналларда 2 таси чоп қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

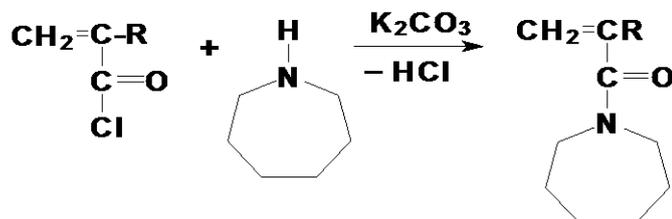
Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объектлари ва предметлари берилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни

ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, унинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш истикболлари бўйича хулоса қилинган ҳамда нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**N-алмашган (мет) акриламидлар радикал полимерланишининг физик-кимёвий аспекти ва улар асосида олинган полимерларнинг термосезгирлик хоссалари**» номли биринчи бобида N-алмашган (мет) амидлар радикал полимерланишининг физик-кимёвий аспекти ўрганиш ва бундай полимерларни тиббиёт ва ветеринариянинг турли соҳаларида стимулсезгир полимерлар сифатида қўлланилиши бўйича дунё тажрибаларининг таҳлиliga бағишланган адабиётлар шарҳи келтирилган.²

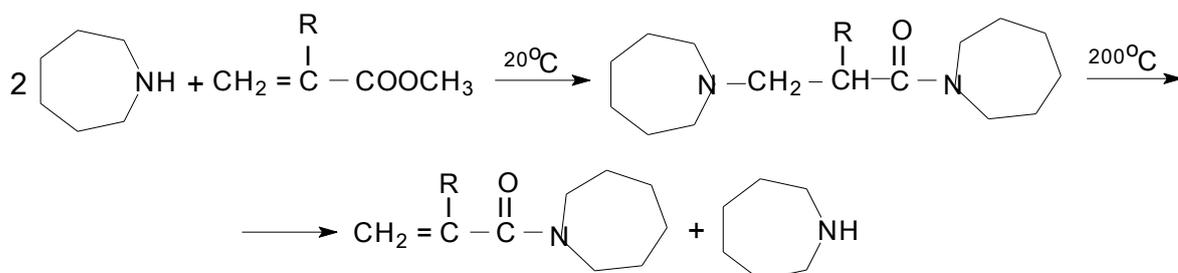
Диссертациянинг «**Гексаметилениминнинг N-алмашган акриламидлари ва метакриламидларининг радикал полимерланиши**» номли иккинчи бобида синтез қилинган мономерларнинг радикал полимерланиши ва сополимерланиши асосида гексаметилениминнинг N-алмашган акриламидлари ва метакриламидларини синтез қилиш бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари келтирилган.

N-гексаметилениминакриламид (N-ГМИАА) ва гексаметилениминметакриламид (N-ГМИМАА) синтези N-гексаметиленимин (ГМИ)нинг (мет) акрил кислотаси хлорангидриди билан поташ (HCl акцептори) иштирокида таъсирлашиши орқали амалга оширилди.



Мономер унуми – 52-54%.

Синтез қилиш шароитларини соддалаштириш ва мономер унумини ошириш мақсадида ГМИ ни метилакрилат ва метилметакрилат билан қуйидаги схема бўйича таъсирлашиши натижасида N-ГМИАА ва N-ГМИМАА олиш усули ишлаб чиқилди:



² Муаллиф Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети доценти, кимё фанлари номзоди Ҳ.А.Мирзахидовга мазкур илмий ишнинг тажрибаларини бажариш ва баъзи натижаларни муҳокама қилишдаги беғараз ёрдами учун чуқур миннатдорлик билдиради.

Гетероциклик иккиламчи аминларни кислоталарнинг тўйинмаган эфирлари кўшбоғларига бирикиш реакциялари эфир гуруҳининг амидогуруҳга айланиши билан бориши кўрсатиб берилди, бу аминокислоталар аминларини олиш имконини беради. Махсулот унуми 72-75%ни ташкил қилди.

N-гексаметилениминакриламид ва N-гексаметилениминметакриламид қовушқоқ шаффоф суюқликлар бўлиб, сув, спиртлар, эфирлар ва диоксанда эрийди. Олинган мономерларнинг физик-кимёвий параметрлари 1-жадвалда келтирилган.

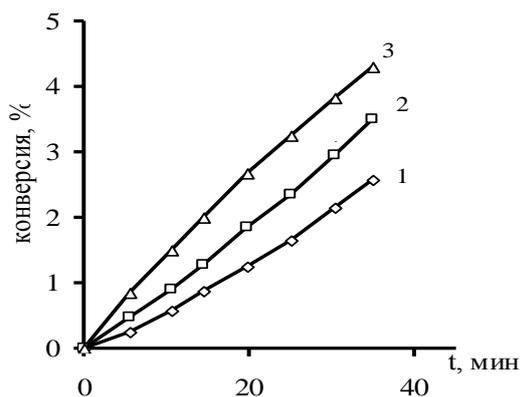
1- жадвал

**N-гексаметилениминакриламид ва
N-гексаметилениминметакриламиднинг физик-кимёвий
константалари**

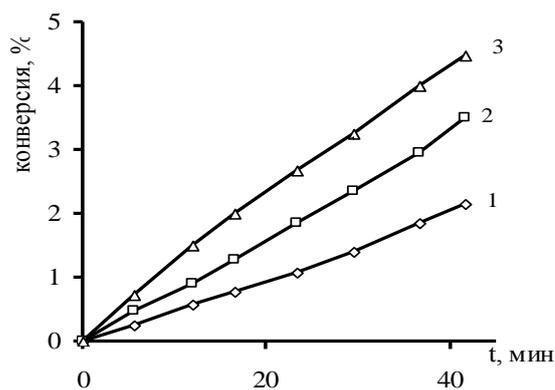
Брутто формула	Молек. масса	T _{кай} , °C. P=2-4 мм.сум.уст	d ₄ ²⁰ г/см ³	n _D ²⁰	MR		Бром. сони	
					топ.	ҳис.	топ.	ҳис.
C ₉ H ₁₅ NO	153	116-121	1,0218	1,5072	45,05	45,47	98,1	100
C ₁₀ H ₁₇ NO	167	121-124	0,9315	1,4783	49,07	49,45	99,0	100

Мономерларнинг кимёвий тузилиши ИҚ- ва ПМР-спектрлар, молекуляр рефракциясини ҳисоблаш, бром сонини аниқлаш ёрдамида идентификация қилинди.

Мономерларнинг радикал полимерланиши. ГМИАА ва ГМИМАА полимерланиш кинетикасини бензол муҳитида 343К ҳароратда дилатометрик усулда, радикал инициатор - изомой кислотасининг динитрили иштирокида ўрганилди. 1 - расмда поли-N-ГМИАА унумининг реакция давомийлигига боғлиқлиги келтирилган. Инициатор бўйича реакция тартибининг 0,5 га тенглиги логарифмик $\lg v = f(\lg I)$ боғлиқликдан топилди.



1-расм. Поли-N-ГМИАА унумининг реакция давомийлигига боғлиқлиги. 1,2,3-ДАК концентрацияси мос равишда 1,52; 2,28; 3,04 · 10⁻³. T=343K, [M]=0,392 моль/л.



2-расм. Поли-N-ГМИАА унумининг реакция давомийлигига боғлиқлиги. 1,2,3- мономер концентрацияси мос равишда 3,3; 7,2; 9,2 моль/л. T=343K, [I]=3 · 10⁻³ моль/л.

Инициатор бўйича реакция тартиби N-ГМИМАА учун 0,6 га тенг, бу инициатор бўйича занжир узилиши бимолекуляр механизм билан борадиган гомоген радикал полимерланиш реакция тартибига мос келади.

Полимерланиш реакциясининг мономер бўйича тартиби N-ГМИАА ва N-ГМИМАА учун мос равишда 1, 2 ва 1,9 га тенг (2- расм).

Реакция тартибининг мономер концентрацияси бўйича назарий қийматга мос келмаслиги ён занжирда катта ҳажмли ўриндошлар тутган акрил мономерлари учун одатий ҳолат ҳисобланади. Биз аниқлаган N-ГМИМАА полимерланиши вақтида «m» қийматининг бирдан кучли четланишига сабаб, мономер молекулаларидан Н-боғлар ёрдамида ҳосил бўлган ассоциатлар туфайли полимерланадиган системанинг структурланиш эхтимоллигидир. Олинган маълумотлар асосида полимерланиш тезлигини ифодалайдиган қуйидаги умумий тенгламалар келтириб чиқарилди:

$$\text{ГМИАА учун } V_n = K_m [I]^{0,5} [M]^{1,2};$$

$$\text{ГМИМАА учун } V_n = K_m [I]^{0,6} [M]^{1,9}$$

Реакция тартибининг мономер ва инициатор бўйича олинган қийматларининг кўрсатишича, ГМИАА ва ГМИМАА полимерланиши, акрил мономерлари эритмада радикал полимерланишнинг оддий қонуниятларига бўйсунди. Бунда ГМИАА радикал полимерланиш тезлиги ГМИМАА га нисбатан анча юқори, бу акрил ва метакрил мономерлари учун хос.

Аррениус тенгласи бўйича ҳисобланган фаолланиш энергияси қийматлари N-ГМИАА ва N-ГМИМАА учун 68,8 ва 78,7 кДж/моль га тенг, бу ўрганилаётган мономерларнинг ДАК иштирокида полимерланиш реакциясининг радикал механизмда боришини тасдиқлайди.

ГМИМАА учун ўсиш ва узилиш реакциялари тезлик константаларининг абсолют қийматлари, мономерларнинг сувли эритмаларда фотокимёвий полимерланиши дилатометрик усул билан $\lambda=365$ нм тўлқин узунлигида УБ-нурланиш таъсирида ДАК иштирокида, 308 К ҳароратда, 2,2,6,6-тетраметилпиперидил-N-оксил («ТЕМПО») иштирокида ингибирлаш билан “айланма сектор” усулида олиб борилди (2-жадвал).

2-жадвал

N-ГМИМАА ни радикал полимерланишнинг кинетик параметрлари ([M] = 0,89 моль/л; [I] = 4,5 · 10⁻³ моль/л; T = 318 К.)

T, сек	V_{uz}/V_{uz-ciz}	T / φ	φ _{ср} , сек	$V_{ин} \cdot 10^{-9}$ моль/л·с	$K_p/K_{yc} \cdot 10^6$	$K_p \cdot 10^2$ л/моль·с	$K_o \cdot 10^8$ л/моль·с
0,9375	0,5300	45,20	1,85	10,8	4,57	11,03	2,44
1,875	0,5590	19,40					
3,75	0,6136	6,21					
7,50	0,6854	1,50					

Олинган маълумотлар асосида V_{uz}/V_{uz-ciz} ни $\lg T/\phi$ га боғлиқлигидан радикалларнинг ўртача яшаш вақти (φ) ни билган ҳолда, $K_p / K_o = \tau (V/[M])^{1,78}$ тенгламадан фойдаланиб K_p/K_o қиймати аниқланди.

K_p қиймат N-ГМИМАА радикал полимерланиши вақтида стирол ($K_p=190$) ва метакрилоилпиперидинга ($K_p=146$) нисбатан фаоллиги кам бўлиши билан бирга, бошқа винил мономерларга яқин. Фаолликнинг бундай кичик бўлиши

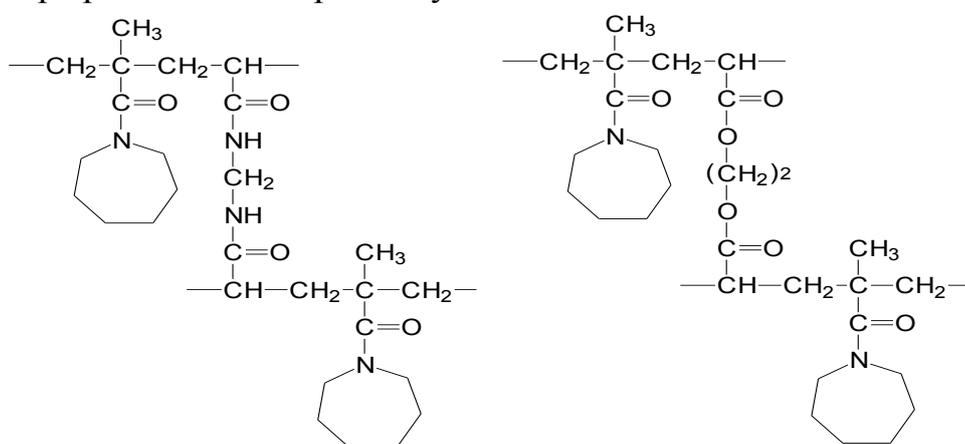
мономернинг винил гуруҳидаги ўриндошнинг катта ҳажми билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Сўнгги вақтларда тадқиқотчилар полимер гидрогеллар (ПГ) га эътибор қаратмоқдалар, чунки улардан термосезгир системалар яратилиб, улар атроф муҳит ҳароратининг жуда кичик ўзгаришига адекват жавоб қайтара олади.

ПГларнинг чизиқли полимерларнинг эритмаларига нисбатан афзалликлари шундан иборатки, макромолекуляр занжирларнинг конформацион ўзгаришлари гел намунасининг макроскопик ўлчамлари ўзгаришига олиб келади ва уларни визуал кузатиш имконини беради.

N-ГМИМАА ва N-ГМИАА асосида ПГ олиш учун ДАК ва чокловчи агентлар (ЧА) N,N-метилден-бисакриламид (МБАА), диметакрилатэтиленгликоль (ДМЭГ) иштирокида кимёвий иницирланган полимерланиш усулидан фойдаланилди.

Чокланган полимерлар звенларининг кимёвий тузилишини қуйидаги формулалар ёрдамида тасвирлаш мумкин:



3-жадвалдан кўриниб турибдики, сополимерларда ЧА миқдорининг ортиб бориши билан гел фракциянинг миқдори ҳам ортиб боради.

N-ГМИААнинг чокланган полимерлари сувда яхши бўкади, ГМИМАА эса ГМИААга нисбатан гидрофоб мономер бўлганлиги сабабли, деярли бўкмайдиган полимер ҳосил қилади.

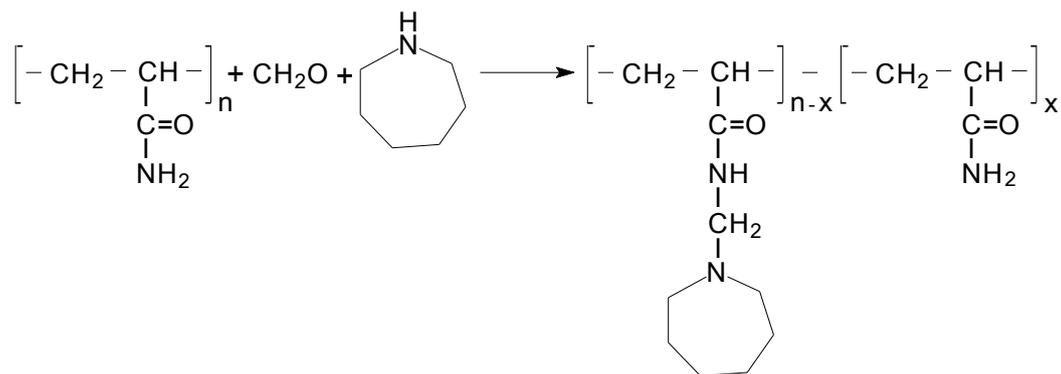
Маълумки, полиакриламид (ПАА) структурасига турли хилдаги N-алмашган органик молекулаларнинг киритилиши унга рН ва термосезгирлик, бўка олиш қобилиятини ва органик эритувчиларда эриш имкониятини беради.

3 - жадвал

N-ГМИМАА чокланган сополимерларида гел ва золь фракцияларнинг миқдори

МБАА, %	Гель фракция миқдори, %	Золь фракция миқдори, %	ДМАЭГ, %	Гель фракция миқдори, %	Золь фракция миқдори, %
5	60,4	39,6	5	49,9	50,1
10	62,9	37,1	10	50,1	49,9
15	63,6	36,4	15	56,8	43,2
20	64,9	35,1	20	57,9	42,1
25	69,6	30,4	25	59,6	40,4

Илгари N-ГМИААнинг радикал полимерланиши вақтида аралашининг юқори критик ҳароратига (АЮКХ) эга полимерлар олингани кўрсатиб берилган ва унинг сополимерлари акриламидлар билан сувли эритмаларда аралашининг қуйи критик ҳароратига эга эканлиги кўрсатилган эди. Бу ПААни шу имин билан Манних реакцияси ёрдамида модификациялашга қизиқиш уйғотди. Бунда ААнинг формальдегид билан таъсирлашишидан полиметиленакриламид ҳосил бўлиши, у эса гексаметиленимин билан реакцияга киришиб сув ажралиб чиқиши ва натижада қуйидаги схема бўйича ПАА:ГМИ ҳосил бўлиши кўрсатиб берилди.



Синтез қилинган полимернинг кимёвий тузилиши ИҚ-спектрлар таҳлили натижаларига кўра идентификация қилинди.

Диссертациянинг «Гексаметиленимин асосидаги полимерларнинг физик-кимёвий хоссалари» номли учинчи бобида гексаметилениминнинг N-алмашган (мет)-акриламидларининг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Поли-ГМИМАА сувда ва баъзи органик эритувчилар формаид, этиленгликоль ва изопропил спиртда эрийди, лекин ацетон, диметилформаид ва эфирда эрмайди. Сувли эритмаларда келтирилган қовушқоқликнинг концентрацияга боғлиқлик эгриси аномал характерга эга. Полимернинг сувли эритмасига этанол ёки формаид қўшилиши $z_{\text{кел}}$ нинг камайишига олиб келади. Бу, полимернинг сувли эритмалари қовушқоқлигининг аномал бўлишига, ундаги амид гуруҳларнинг протонланиши, органик эритувчининг қўшилиши, формальдегид амид гуруҳларининг протонланиши туфайли полимер ионланишининг камайишига олиб келишини тасдиқлайди. Эритма қовушқоқлигининг аномалияси КСІ қўшилиши билан бартараф этилиши яна бир бор олинган полимер эритмаларининг полиэлектрولитик характерга эга эканлигини кўрсатади.

ГМИМАА сувли эритмалари фракцияларининг гидродинамик характеристикалари вискозиметрия ва тезкор седиментация усулида ўрганилди.

ММТ эгрисидан ўртача молекуляр массани ҳисоблаш натижалари $M_w=4,0 \cdot 10^5$ ва $M_n=2,85 \cdot 10^5$ қийматларга эгалигини ва полидисперслик параметри $M_w/M_n=1,4$ га тенг эканлигини кўрсатди. Ўрганилган интервалдаги ММ функциялар чизиқли характерга эга бўлиб, Марк-Кун-Хаувинк тенгламаси билан ифодаланиши мумкин. Уларнинг энг кичик квадратлар усулида аниқланган коэффицентлари қуйидаги кўринишга эга (4-жадвал):

$$[\eta] = 6,4 \cdot 10^{-4} \cdot M^{0,56}; \quad S_0 = 1,34 \cdot 10^{-15} \cdot M^{0,45}$$

Гидродинамик параметрлар қийматлари ва Марк - Кун - Хаувинк тенгламасидаги кўрсаткичлар термодинамик эгилувчанлик ва ПГМИМАА тинч ҳолатидаги ўлчамларини баҳолаш учун макромолекулани эгилувчан оқмайдиған гаусс калаваси каби кўрадиган усулдан фойдаланишни тақозо этди.

Штокмейер-Фиксман усулига биноан фракцияларнинг гомологик қатори учун $[\eta]/M^{1/2}$ катталигининг $M^{1/2}$ га боғлиқлик графиги чизилди. $[\eta]/M^{1/2} - M^{1/2}$ координаталарида олинган функция тўғри чизиқли ва $A=38 \cdot 10^{-8}$ см қийматни беради, сегментдаги мономер звеноларнинг сони 14,8 га тенг.

4 - жадвал

ПГМИМААнинг гидродинамик ва молекуляр-массавий параметрлари

Фракция №	$[\eta]$	$S_0 \cdot 10^{13}, c$	$M_s \eta$	1-хс	$K_s, cm^3/\Gamma$	M_w/M_n
1	0,90	4,60	409000	0,24	585	1,4
2	0,82	4,20	338844		559	1,3
3	0,73	3,78	296153		156	1,3
4	0,62	3,2	204173		63	1,2
5	0,52	2,97	158000		63	1,2

Шунга ўхшаш седиментация маълумотларидан фойдаланиб конформацион параметрларни миқдорий баҳолаш учун қуйидаги тенглама тузилди.

$$(M^{1/2} / S_0)^3 = (N_A \eta_0 P / 1 - VP)^3 \cdot (\lambda / M_0)^{3/2} A^{3/2} + B(N_A \eta_0 P / 1 - VP_0)^3 M^{1/2}$$

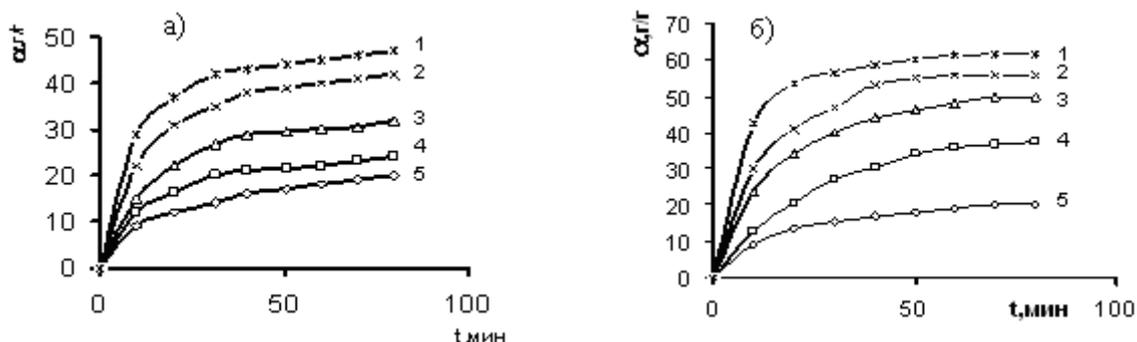
Ордината ўқининг кесишиш нуктасидан Кун сегменти узунлиги $40 \cdot 10^{-8}$ см га тенглиги ҳисоблаб топилди.

Тинч ҳолатдаги конформацион параметрларнинг маълумотларидан фойдаланиб ички айланишнинг тормозланиш параметрлари $\sigma = 1,8$ ва ПГМИМААни 0,1 н. КС1 сувли эритмасидаги бўкиш даражаси ($\alpha = 1,2$) аниқланди. Эгилувчан полимерлар учун бу маълумотлар қийматининг кичик бўлиши, ПГМИМААнинг макрозанжири учун сув-тузли эритмада занжир ичида кучсиз таъсирлашув борлигини ва бунда тинч ҳолатга келиш учун сув кучли термодинамик қарши таъсир этмаётганини кўрсатади.

Олинган гидрогелларнинг стимулсезгирлик хоссаларини характерлаш мақсадида ПГнинг сувда бўкиш кинетикаси ўрганилди (3-расм).

ГМИАА ва ГМИМАА асосида олинган куруқ ПГнинг бўкиш кинетикаси гравиметрик усулда ўрганилди.

3 - расмдан кўриниб турибдики, ҳарорат ортиши билан бўкиш даражаси ва тезлиги ортиб боради. Бошланғич босқичларда бўкиш даражаси вақтга чизиқли боғлиқ эканлиги, кейинчалик бўкиш тезлиги камайгани ва жараён тўхташи кузатилади. Бўкиш характери чокланган полимерларда золь фракциянинг йўқлигидан далолат беради.



3 - расм. МБАА (а) ва ДМЭГ билан (б) чокланган поли ГМИМАА нинг сувда турли ҳароратларда бўкиш кинетикаси. (Намуналар реакция давомийлиги 10 соат. $T=343\text{K}$, ЧА миқдори 5 моль%; $[\text{ГМИМАА}]=2,6$ моль/л; $[\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8]=0,92 \cdot 10^{-5}$ моль/л да олинган); Ҳарорат: 1-303; 2-298; 3-293; 4-288; 5-283К

ГМИМАА асосида олинган полимер гелларнинг бўкиш даражаси ва тезлик константаси қийматлари 5-жадвалда келтирилган. Ундан кўриниб турибдики, МБАА билан чокланган полимерлар сувли эритмаларда ДМЭГ билан чокланганларга нисбатан кучсизроқ бўкади. Барча ҳолатларда бошланғич аралашмадаги ЧА миқдорининг ортиб бориши билан намуналарнинг бўкиш даражаси камайиб боради. Бунда бўкиш тезлик константасининг қиймати ЧА миқдори ва эритувчи табиатига деярли боғлиқ бўлмайди. ДМЭГ (5%) билан $\text{pH}=12$ сувли эритмаларда чокланган полимерлар энг кўп бўкиш қобилиятига эга.

5 - жадвал

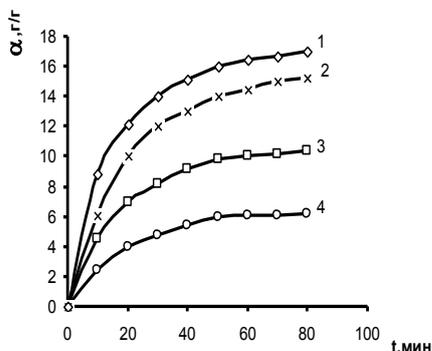
МБАА ва ДМЭГ билан чокланган полиГМИМААнинг мувозанатли бўкиш даражаси ва тезлик константалари қийматлари

Чокловч и агент	Бошл. аралаш. ЧА миқдори, моль.%	H_2O		0,1 н. КСІ		$\text{pH}=12$		$\text{pH}=1,1$	
		б, г/г	К, мин ⁻¹	б, г/г	К, мин ⁻¹	б, г/г	К, мин ⁻¹	б, г/г	К, мин ⁻¹
N,N-МБАА	5	16	0,04	8,3	0,03	17,2	0,03	12,2	0,02
	10	9,8	0,03	5,2	0,03	14,3	0,03	8,2	0,02
ДМЭГ	5	51	0,04	22,5	0,02	61,2	0,04	12,3	0,02
	10	35,4	0,03	19,2	0,02	41,7	0,04	9,27	0,02

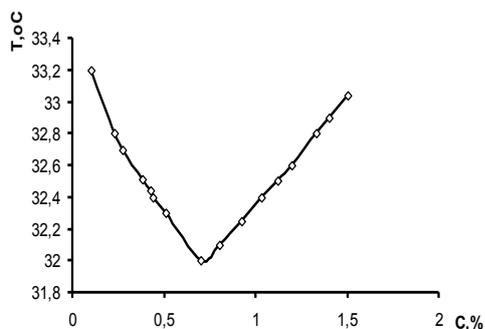
Маълумки, сополимерлаш усули билан полимерларнинг гидрофоб-гидрофил балансини ўзгартириш ва шу йўл билан бу таъсирлашувларга таъсир кўрсатиш мумкин. ЧА МБАА ва ДМЭГ билан чокланган N-ГМИАА полимерлари хона ҳароратида сувда бўкмайди, шунинг учун ҳароратнинг бўкишга таъсирини ўрганиш учун ААнинг N-ГМИАА билан сополимерлари олинди. Бошланғич реакцион муҳитда модификацияловчи мономерларнинг миқдори 11 дан 2 моль%га ўзгариб туради. Олинган сополимерлар сувда бўкиши мумкин. Ҳароратнинг сополимерлар бўкишига таъсирини ўрганиш учун мономерларнинг 0,8:0,2 оғирлик нисбатида, 10 моль % ЧА иштирокида

олинган намуналари танлаб олинди. Бунда ҳарорат ортиши билан бўқиш даражаси камайганини кўриш мумкин (4-расм).

Полимер эритмаларининг фазавий ҳолатлари диаграммаларини ўрганиш, системадаги фазавий ўтишлардан дарак берадиган аралашининг критик ҳарорати борлигини аниқлаш имконини беради. Шу муносабат билан N-ГМИАА:АА сополимерининг сувли эритмадаги фазавий ҳолат диаграммаси тузилди.



4 - расм. N-ГМИАА +АА сополимерларининг турли ҳароратда бўқиш кинетикаси. 1, 2, 3, 4-ҳарорат 278, 283, 293, 303К



5 - расм. Оксидланиш-қайтарилиш полимерланиши орқали сув-спирт эритмасида олинган N-ГМИАА:АА сополимери сувли эритмасининг фазавий ажралиш диаграммаси (акриламид миқдори 85 моль%), $T=293\text{К}$ $[M]=2,5\text{моль/л}$, $[I]=2\cdot 10^5\text{ моль/л}$.

5 - расмда дастлабки аралашмада 85 мол % АА тутган N-ГМИАА:АА сополимернинг сувли эритмаси фазавий ҳолати диаграммаси ифодаланган. Кўриниб турибдики, полиакриламиддан фарқ қилиб, таркибида 15 мол % N-ГМИАА тутган сополимер АҚКҲга эга ва 305Кда фазавий ўзгаришга учраши мумкин. Бунда имин компоненти миқдорининг 15 дан 30 моль% га ортиши системанинг АҚКҲ 286,5К гача камайишига олиб келади. Аралашини ҳароратининг бундай ўзгаришига, сополимер таркибидаги N-ГМИАА миқдорининг кўпайиши гидрофобликнинг ортиши билан тушунтирилади.

Диссертациянинг «Гексаметиленимин ва доривор бирикмаларнинг полимерларга имобилизацияси» номли тўртинчи бобида полиметакрил кислотаси ва полиакриламиднинг гексаметиленимин билан таъсирлашувини ўрганиш, N-ГМИАА асосида олинган полимерларга доривор органик бирикмаларнинг сорбцияланиш кинетикаси ва полимерларга имобилланган дориларнинг ажралиб чиқишини ўрганиш натижалари келтирилган.

Аввалги бобларда келтирилган тадқиқотлар, гексаметиленимин асосий полимер занжири билан ковалент боғ ёрдамида боғланган полимерлар олиш имконини беришини кўрсатди.

Имин ноковалент боғ билан боғланса, полимернинг фармакологик ва физик-кимёвий хоссалари қандай ўзгаришини аниқлаш муҳим. Шу муносабат билан гексаметиленимин (ГМИ) ва унинг хлорводородли тузи (ХГГМИ) нинг полиметакрил кислотаси билан (ПМАК) таъсирлашувлари ўрганилди. ГМИ

молекуласи ва унинг хлоргидратида иккита фаол марказ мавжуд бўлиб, улардан бири сувли эритмада протонлашади, иккинчи углеводородли халқа гидрофоб таъсирлашиш қобилиятига эга. Шунинг учун ҳам ГМИ нинг ПМАК билан сувли эритмада боғланиши мураккаб характерга эга бўлади, бунга электростатик, гидрофоб ва бошқа молекулалараро таъсирлашувлар сабаб бўлади.

Дори модда (ДМ)ларнинг назоратли ажраб чиқишига эга бўлган макромолекуляр терапевтик системалар учун асос бўла оладиган N-ГМИАА ни АА билан термосезгир гидрогелидан фойдаланиш имкониятларини аниқлаш мақсадида сувли эритмаларда полимер матричасидан метилен кўкининг сорбцияси ва десорбцияси ўрганилди.

Жараённинг термодинамик параметрларини аниқлаш учун метилен кўкининг гидрогелларга турли ҳароратларда сорбцияси ўрганилди (6- жадвал).

Метилен кўкининг гидрогелларга сорбцияланиш жараёни ўз-ўзидан ΔG нинг камайиши ва ΔS нинг ортиши билан боради. Энтропиянинг ортишига сабаб, ДМ молекулаларининг бирикиши туфайли полимернинг гидрофобланиши ҳисобига амид гуруҳларидаги гидрат қобикчаларнинг йўқолишидир. Ҳарорат ортиши билан боғланиш константаси қийматининг ортиши жараён хемосорбция ҳисобига боришидан далолат беради.

6 - жадвал

ПГМИАА асосидаги гидрогелларга метилен кўки сорбцияланишининг термодинамик параметрлари

Т.К	n	$K_{св}$	$\Delta G_{Дж/моль}$	$\Delta H_{Дж/моль}$	$\Delta S_{Дж/моль}$
298	0,50	620	-16046,94	-105,88	53,49
303	0,40	710	-16542,80	-105,88	54,25
308	0,36	1120	-17967,55	-105,88	57,99

Полимер гидрогелидан метилен кўкининг ажралиб чиқиш кинетикаси турли ҳароратларда сувда статик шароитларда ўрганилди.

Полимер комплекслардан метилен кўкининг ажралиб чиқиш тезлиги ҳарорат ортиши билан ортиб боради, бу бошланғич термосезгир полимер гелининг юқори ҳароратлардаги коллапси билан тушунтирилади. Бу ўз навбатида полимер гелидан ДМларнинг термоназоратли ажралишига эга макромолекуляр терапевтик системалар учун асос сифатида фойдаланиш мумкинлигини кўрсатади.

Диссертациянинг «Гексаметиленимин асосида синтез қилинган полимерларнинг фармакологик хоссалари» номли бешинчи бобида гексаметиленимин асосида олинган полимерларнинг фармакологик хоссаларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Мономерлар ва ГМИ асосидаги полимерларни тиббий-биологик синовлари Ўз ФА Биоорганик кимё институти фармакология лабораториясида олиб борилди (илм.ходимлар Выпова Н. ва Казанцева Д.С.). Бунда мономерлар ва ГМ асосидаги полимерлар гемостатик хоссалар намоён қилиши аниқланди.

Фармакологик синовлар натижалари ПГМИМАА ва унинг мономерини ўртача токсик моддалар синфига киришини кўрсатди. Мономер ПГМИМААга нисбатан худди шундай дозаларда токсикроқ бўлиб, гемостатик хоссага эга эканлиги ва унинг таъсири организмга юборилганидан 30 дақиқа ўтгач намоён бўлиши ва 60 дақиқадан кейин максимал эффектга эга бўлиши аниқланди. Қон кетиш вақтини қисқартириш ва қон йўқотиш ҳажмини камайтириш учун энг самарали доза 5 мг/кг эканлиги аниқланди.

ПГМИМАА қон кетиш вақтига ва қон йўқотиш ҳажмига амалдаги Дицинон препаратига нисбатан кўпроқ таъсир кўрсатади. Ўрганилаётган полимернинг таъсири кичик дозалардаёқ намоён бўлади.

Шундай қилиб, фармакологик натижалар ПГМИМААни кейинги чуқурлаштирилган синовлар учун гемостатик восита сифатида тавсия этиш имкониятини беради.

Диссертациянинг олтинчи бобида фойдаланилган реактивларнинг характеристикалари, дастлабки бирикмалар, мономерлар ва полимерларни синтез қилиш усуллари, ишни бажариш тартиби ва ҳисоблашлар усуллари келтирилган.

ХУЛОСА

«Гексаметилениминнинг N-алмашган (мет) акриламидлари полимерлари ҳосил бўлишининг физик-кимёвий асослари ва улар эритмаларининг хоссалари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Илк мартаба N-гексаметиленимин асосида N-гексаметиленимин-акриламид ва N-гексаметилениминметакриламид мономерларини олишнинг физик-кимёвий асослари ишлаб чиқилди. Олинган мономерларнинг тузилиши ИҚ-, ПМР-спектроскопия усуллари, физик-кимёвий константаларни аниқлаш ёрдамида идентификация қилинган;

2. N- гексаметилениминакриламид ва N-гексаметилениминметакриламид-нинг бензолда радикал полимерланиш кинетикаси ўрганилди ва полимерланиш тезлигининг қуйидаги умумий тенгламалари келтириб чиқарилган:

$$\text{ГМИАА учун } V_n = K_m [I]^{0,5} [M]^{1,2};$$

$$\text{ГМИМАА учун } V_n = K_m [I]^{0,6} [M]^{1,9}$$

Эритмаларда ГМИАА ва ГМИМАА полимерланиши акрил мономерлари радикал полимерланишнинг одатдаги қонуниятларига бўйсунгани ҳамда ГМИААнинг радикал полимерланиш тезлиги ГМИМААга нисбатан анча юқорилиги кўрсатиб берилган.

3. N-гексаметилениминметакриламиднинг радикал полимерланиши вақтида полимер занжирларининг ўсиш ва узилиш тезлик константалари абсолют қийматлари аниқланди. ГМИМАА мономер занжирининг ўсиш константаси қиймати метакрилоилпиперидиннинг K_p га нисбатан кичиклиги, бунга имин мономеридеги ўриндошнинг ҳажми катталиги сабаб эканлиги билан тушунтирилган.

4. Поли-N-гексаметилениминметакриламиднинг физик-кимёвий ва гидродинамик хоссалари сувли эритмаларда тезкор седиментация усулида ўрганилди. Полимерларнинг молекуляр массаларини ҳисоблаш учун Кун сегменти (А) қиймати аниқланди ва Марк-Кун-Хаувинк тенгламаси константалари келтириб чиқарилган: $[\eta] = 6,4 \cdot 10^{-4} M^{0,56}$; $S_0 = 1,34 \cdot 10^{-15} M^{0,45}$.

5. Стимулсезгир гидрогеллар олиш мақсадида N-гексаметилениминакрил-амиднинг акриламид билан, N-гексаметилениминметакриламиднинг чокловчи агентлар N,N-метилен-бис-акриламид ва диметакрилатэтиленгликол иштирокида (со)полимерланиш реакциялари ўрганилди. Олинган гидрогелларнинг бўкиш даражаси бошланғич аралашмадаги чокловчи агентнинг миқдори ва табиатига, сувли эритмаларнинг рНига, ион кучига, ҳароратга боғлиқлиги аниқланди. Ҳарорат ортиши билан N-гексаметилениминакриламиднинг акриламид билан сополимери гидрогелининг бўкиш даражаси камайиб бориши ва бу ҳарорат ортиши билан полимерда фазавий ўзгаришлар содир бўлишига олиб келиши аниқланган.

6. Полиметакрил кислотасининг гексаметиленимин билан комплекс ҳосил бўлиш реакцияси сувли эритмаларда потенциометрик ва вискозиметрик титрлаш усуллари ёрдамида ўрганилди. Бу системадаги таъсирлашувлар полимернинг карбоксил гуруҳлари ва органик ионнинг аммонийли гуруҳлари ўртасидаги электростатик боғланиш, компонентларнинг углеводородли фрагментлари ўртасидаги гидрофоб таъсирлашувлар ҳисобига содир бўлиши билан тушунтирилган.

7. N-гексаметилениминакриламиднинг акриламид билан чокланган сополимерига метилен кўкининг сорбция ва десорбция кинетикаси ўрганилди ва жараённинг термодинамик параметрлари (ΔG , ΔH , ΔS) ҳисобланган.

Метилен кўкининг гидрогелларга сорбцияланиш жараёни ўз-ўзидан эркин энергиянинг камайиши ва система энтропиясининг ортиши билан бориши аниқланди. Дори модданинг гелдан десорбияланиш жараёни узок вақт давом этиши ва ҳарорат ортиши билан тезлашиши аниқланди, бу гелларнинг биологик фаол моддаларни назоратли ажралишига эга бўлган макромолекуляр терапевтик системалар учун асос сифатида тавсия этилган.

8. Полигексаметилениминметакриламиднинг фармакологик синовлари ўтказилди. Полимер кичик дозаларда қон кетиш вақтига ва қон йўқотиш ҳажмига амалдаги Дицинон препаратига нисбатан яхшироқ таъсир кўрсатиши аниқланди ва у гемостатик восита сифатида чуқурлаштирилган синовлар ўтказиш учун тавсия этилган.

9. Олинган илмий-амалий натижалар Мирзо Улугбек номидаги Ўзбекистон Миллий университетининг ўқув жараёнига жорий қилинган ва кимё факультетининг магистрантларига махсус курслар ўқитилишида, гексаметиленимин ва унинг (со)полимерларини синтез қилиш шароитлари, уларни тадқиқ қилишдаги олинган қонуниятлар, инновация лойиҳа дастурларини бажаришда, ўсимлик илдизи атрофида намликни сақловчи восита сифатида амалиётга жорий қилинган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017./К/ФМ/Т.36.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ И ФИЗИКИ
ПОЛИМЕРОВ**

НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ УЗБЕКИСТАНА

ХОЛТУРАЕВА НОРОЙ РУЗМАТОВНА

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОБРАЗОВАНИЯ ПОЛИМЕРОВ N-
ЗАМЕЩЁННЫХ (МЕТ)-АКРИЛАМИДОВ ГЕКСАМЕТИЛЕНИМИНА И
СВОЙСТВА ИХ РАСТВОРОВ**

02.00.06 – Высокмолекулярные соединения

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

Ташкент-2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирован в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2017.2.PhD/К49.

Диссертация выполнена в Национальном университете Узбекистана

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (polchemphys.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz).

Научный руководитель:	Бабаев Туйгун Мирзаахмедович доктор химических наук, профессор.
Официальные оппоненты:	Кудышкин Валентин Олегович доктор химических наук, профессор. Рафиков Адхам Салимович доктор химических наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.2017./K/FM/T.36.01 при Институте химии и физики полимеров по адресу: 100128, г. Ташкент, ул. Абдулла Кадыри, 7^б. Тел. (99871) 241-85-94; факс: (99871) 241-26-61, e-mail: polymer@academy.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии и физики полимеров за №__ (Адрес: 100128, г. Ташкент, ул. Абдулла Кадыри 7^б, Тел. (99871) 241-85-94)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(протокол рассылки №__ от _____ 2018 года).

С.Ш. Рашидова

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор, академик

А.А. Атаханов

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, д.т.н., старший научный сотрудник

В.О. Кудышкин

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. С ростом объема производства крупнотоннажных полимеров и широким их применением в различных отраслях народного хозяйства увеличивается потребность полимерным материалам со специальными свойствами. Одним из особенностей полимеров является изменение их химической природы и физико-химических свойств от внешней среды. N-замещенные (мет)акриламиды, содержащие в боковой цепи циклы, благодаря своим стимул- и термочувствительным свойствам, применяются в медицине, фармацевтике, биотехнологии в качестве полимерных носителей, и используются в создании препаратов и сенсоров направленного действия.

В настоящее время в мире ведутся научные исследования, посвященные синтезу и изучению физико-химических свойств новых функциональных полимеров с гидрофильными свойствами. Особенно, большое внимание уделяется получению водорастворимых полимеров путем модификации природных полимеров. Имеет важную роль создание физико-химических основ и исследование свойств растворимых и набухающих полимеров на основе N-замещенных (мет)акриламидов, чувствительных на изменение внешней среды.

В нашей стране особое внимание уделяется решению проблемы выпуска полимерных материалов на основе местного сырья и внедрение их в практику в качестве замены импортируемых продуктов. В данном направлении достигнуты значительные результаты в сфере получения на основе полимеров различных сорбентов, лекарственных веществ, гидрогелей и других материалов. В стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹ намечены задачи по «производству готовой продукции с высокой добавленной стоимостью на базе глубокой переработки местных сырьевых ресурсов, освоение выпуска принципиально новых видов продукции и технологий, обеспечение на этой основе конкурентоспособности отечественных товаров на внешних и внутренних рынках». В связи с этим исследование физико-химических аспектов образования и свойств растворов полимеров на основе N-замещенных акриламидов гексаметиленмина является одной из актуальных задач химии высокомолекулярных соединений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан от 23 августа 2017 г. № ПП-3236 «О программе развития химической промышленности на 2017-2021 годы», от 17 января 2018 г. «О мерах по стабильному обеспечению отраслей экономики страны востребованными видами продукции и сырья», а также указанных в другие нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии в Республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий в республике: VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. В последнее время усиленно развиваются научные работы по исследованию и применению полимеров N-акрил- и метакриламидов со стимулчувствительными свойствами. Значительное количество публикаций посвящено получению (со)полимеров N-акрил- и метакриламидов гексаметиленimina радикальной полимеризацией или модификацией готовых полимеров и исследованию их физико-химических свойств. В развитии научного направления по применению таких полимеров в медицине, биологии и др. областях значительная заслуга принадлежит Н.А. Платэ, М.И. Штильману, Ж. Копечек, В.Ф. Громову, Т.А. Соколовой, А.С. Дубовику, Е.А. Бектурову, З.С. Нуркеевой, Х. Иномата, В. Франсуаза, Матсумура Юрико, Огата Томонари, Е.В. Ануфриевой, О.Г. Кулинковичу, С.Ж. Ким, Озгур Акдемир, Ф. Секеру, А.С. Хофману, Хурихару и немаловажный вклад внесен также многими другими школами. В области полимеризации N-изопропилакриламида и других производных (мет)акриламида и расширению областей применения необходимо отметить проводимые научные исследования Н.А. Платэ, М.И. Штильмана, Ж. Копечка, Е.В. Ануфриевой, А.С. Дубовика, З.С. Нуркеевой, Франсуаза Винника, Ю. Матсумуро, Огата Томонари, И.И. Селезневой, С.Ж. Ким, Озгур Акдемира и других ученых. В данном направлении научные результаты, полученные узбекскими учеными Х.У. Усмановым, К.С. Ахмедовым, М.А. Аскарковым, С.Ш. Рашидовой, У.Н. Мусаевым, А.Т. Джалиловым и др. находят широкое применение в различных областях народного хозяйства нашей республики.

Однако исследования закономерностей по кинетике и механизму процесса получения радикальной полимеризацией N-гексаметиленiminaкрил-амида и N-гексаметилениминметакриламида, их физико-химических свойств и биологической активности не проводились. Получение новых водонабухающих и водорастворимых термочувствительных полимеров, содержащих гексаметиленимин радикальной полимеризацией, исследование их физико-химических свойств, выявляет условия получения новых импортозамещающих функциональных полимеров для создания систем с контролируемым выделением лекарственных веществ.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательским планом Национального Университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека по государственному гранту: Ф.3.6. "Фундаментальные основы создания новых стимулчувствительных полифункциональных водорастворимых и гелеобразующих полимеров". (2002-2006 гг), ОТ.3.Ф.151. «Полимеры в качестве носителей биологически активных соединений, ингибиторы. Механизм действия детерпеноидов» (2007-2011 гг), Ф-7-56

«Научные основы создания стимул - чувствительных полимерных гелевых композиций комбинированного действия» (2012-2016 гг).

Целью исследования является определение физико-химических аспектов образования водорастворимых и водонабухающих полиакрил- и метакриламидов N-гексаметиленмина и свойства их растворов.

Задачи исследования:

изучение физико-химических особенностей образования мономеров и полимеров на основе гексаметиленмина;

изучение кинетики радикальной полимеризации N-гексаметиленмина (мет)акриламида и определение абсолютных значений констант скоростей роста и обрыва полимерных цепей;

изучение седиментационного равновесия, вязкости растворов и определение параметров «K» и «α» в уравнении Марка – Куна - Хаувинка для полученных новых полимеров;

изучение кинетики набухания сшитых полимеров на основе N-гексаметиленминакриламида и N-гексаметиленминметакриламида в водных растворах при различных температурах;

исследование диаграмм фазового состояния и регулирование термочувствительных свойств полученных водорастворимых и водонабухающих полимеров и сополимеров.

Объектами исследования являются гексаметиленмин, мономеры-(мет)акриловая кислота, инициатор радикальной полимеризации-динитрил азо-изомасляной кислоты, растворители.

Предмет исследований - изучение процессов образования (мет)акриламида гексаметиленмина путем варьирования основных условий синтеза и кинетики радикальной полимеризации мономеров в водных растворах.

Методы исследования. В исследованиях использованы дилатометрия, вискозиметрия, потенциометрия, калориметрия, ПМР- и ИК-спектроскопия, седиментационный и другие физико-химические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые синтезированы новые (мет) акриловые мономеры на основе гексаметиленмина и определены абсолютные значения констант скоростей роста и обрыва цепей доказано, что полученные мономеры обладают низкой реакционной способностью, обусловленной большим объёмом заместителя в боковой цепи;

определены параметры «K» и «α» в уравнении Марка-Куна-Хаувинка, сегмент Куна и среднеквадратичное расстояние между концами цепи макромолекул исследованием гидродинамических свойств водных растворов N-гексаметиленминметакриламида.

получены новые водорастворимые и сшитые водонабухающие гидрогели путем сополимеризации N-гексаметиленминакриламида и N-гексаметиленминметакриламида.

доказано появление у поли N-замещённых метакриламидов гемостатических свойств заменой шестичленного заместителя (пиперидина) в боковой цепи макромолекулы на семичленный (гексаметиленимин).

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

изучением кинетики радикальной полимеризации в водном растворе новых мономеров найдено, что процесс подчиняется обычным закономерностям радикальной полимеризации:

выявлено, что полимеры N-гексаметилениминакриламида обладают нижней критической температурой смешения и разработаны способы синтеза новых акрил- и метакриламидных производных гексаметиленимина;

на основе изучения седиментационного равновесия, вязкости растворов полимеров N-гексаметилениминметакриламида определены параметры «К» и «α» в уравнении Марка – Куна – Хаувинка, сегмент Куна и среднеквадратичное расстояние между концами макромолекулы;

выявлена зависимость степени набухания полученных гидрогелей от количества и природы сшивающих агентов в исходной смеси, значения рН, ионной силы водных растворов и температуры;

доказана возможность практического использования синтезированных гидрогелей в качестве основы для макромолекулярных терапевтических систем с контролируемым выделением биологически активных веществ;

Достоверность результатов исследований. Экспериментальные результаты по получению и исследованию физико-химических свойств полиамидов, получены с применением современных физико-химических и биологических методов. Выводы в работе сделаны на основе результатов, обработанных с применением уравнений, используемых в современных теориях кинетики и термодинамики химических процессов. Подтверждением полученных результатов служат обсуждения на республиканских и международных научных конференциях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении закономерностей, наблюдаемые при радикальной полимеризации N-гексаметилениминакриламида и N-гексаметилениминметакриламида, показано, что термочувствительность и физико-химические свойства полимеров регулируются условиями синтеза, выявлена зависимость степени набухания полученных гидрогелей от количества и природы сшивающих агентов в исходной смеси, значение рН, ионной силы водных растворов и температуры.

Практическая значимость результатов исследования заключается в получении гемостатического полимерного средства и термочувствительных полимеров с контролируемым выделением лекарственного вещества. Синтезированный полимерный препарат в меньших дозах оказывает более выраженное действие на время кровотечения и величину кровопотери, что позволяет рекомендовать его в качестве гемостатического средства.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов по определению физико-химических основ образования полимеров N-замещённых (мет)-акриламидов гексаметиленмина и исследованию их свойств:

синтез и физико-химические свойства новых стимул-чувствительных полимеров использованы в научном проекте №646659 «Borohydrate permeability in poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels» для изучения конформационных переходов N-замещённых полиакрилатов в зависимости от параметров среды и природы полиэлектролита (справка Берлинского центра Гельмгольца от 22 ноября 2018 года). В результате показано возможность компьютерного моделирования механизма взаимодействия между боргидратом и поли-(N-изопропил-акриламид)ом и теоретически рассчитаны изменения энергии Гиббса, энтальпии и энтропии процесса;

синтезированные гидрогели использованы в качестве препарата, сохраняющего влажность возле корней растений, выполненной по прикладному проекту «Анализ стабильности батата, картошки и тапинамбура против абиотических факторов и создание соле - устойчивых линий с помощью in vitro метода», выполненного в 2015-2017 гг. (справка Министерства Высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан № 89-03-1761 от 7 мая 2018 года). В результате получены новые гидрогели удерживающие влагу;

синтез гексаметиленмина и его сополимеров, условия и закономерности получения дали возможность их использования в инновационном проекте И-2016-7-9, выполненного в 2016-2017 годах по теме «Получение гранулированных анионитов и их внедрение» (справка Министерства Высшего и среднего специального образования Республики Узбекистан № 89-03-1761 от 7 мая 2018 года). В результате показана возможность синтеза новых стимулчувствительных полимеров.

Апробация результатов исследования. Основные результаты по диссертации представлялись на 7 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 22 научных работ, их них 6 научных статей, 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской (PhD) диссертации.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

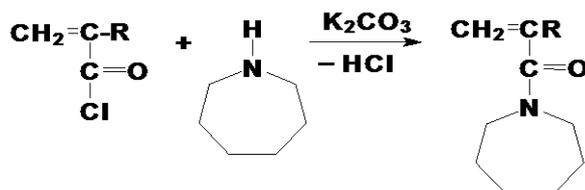
Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, приведены объекты и предметы исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты научная и практическая

значимость результатов диссертации. Сделаны выводы о перспективах внедрения в практику результатов исследований и даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием «**Физико-химические аспекты радикальной полимеризации N-замещенных (мет) акриламидов и термочувствительные свойства полимеров на их основе**» представлен обзор литературы по анализу мирового опыта по исследованию физико-химических аспектов радикальной полимеризации N-замещенных амидов и по применению таких полимеров в качестве стимулчувствительных полимеров в различных областях медицины и ветеринарии.³

Во второй главе диссертации под названием «**Радикальная полимеризация N-замещенных акриламидов и метакриламидов гексаметиленимины**» представлены результаты исследований по синтезу N-замещенных акрил и метакриламидов гексаметиленимины, радикальной полимеризации и сополимеризации синтезированных мономеров.

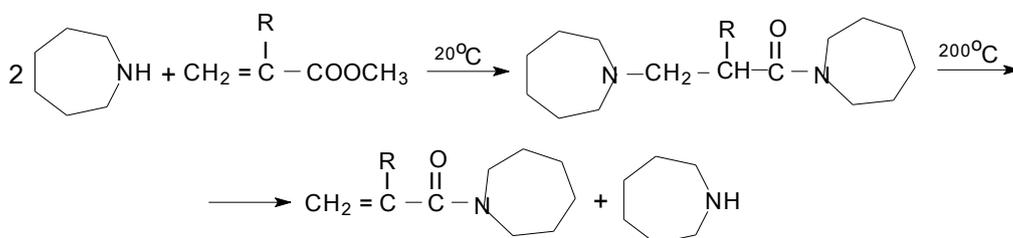
Синтез N-гексаметилениминокриламида (N-ГМИАА) и гексаметилениминметакриламида (N-ГМИМАА) осуществлен взаимодействием N-гексаметиленимины с хлорангидридом (мет) акриловой кислоты в присутствии поташа, в качестве акцептора HCl, выделяющегося в процессе реакции по схеме:



Выход мономера составляет 52-54%.

В целях упрощения синтеза и увеличения выхода мономера нами разработан метод получения N-ГМИАА и N-ГМИМАА, путем взаимодействия ГМИ с метилакрилатом и метилметакрилатом.

Показано, что реакция присоединения гетероциклических вторичных аминов к двойной связи ненасыщенных эфиров кислот сопровождается превращением эфирной группы в амидогруппу, что позволяет получить амиды аминокислот.



Выход продукта составляет 72-75%.

³ Автор выражает искреннюю и глубокую благодарность кандидату химических наук, доценту кафедры химии полимеров Национального университета Узбекистана имени Мирзо Улугбека Х.А. Мирзахидову за поддержку при выполнении экспериментов и обсуждении некоторых результатов данной научной работы.

N-гексаметиленминакриламид и N-гексаметиленминметакриламид представляют собой прозрачные вязкие жидкости, растворимые в воде, спиртах, эфирах, диоксане и т.д. Найденные физико-химические параметры полученных мономеров представлены в таблице 1.

Таблица 1.
Физико-химические константы N-гексаметиленминакриламида и N-гексаметиленминметакриламида

Брутто формула	Молекулярная масса	T _{кип} , °C. P=2-4 мм.рт.ст	d ₄ ²⁰ г/см ³	n _D ²⁰	MR		Бром. число	
					Найд.	Выч.	Найд.	Выч.
C ₉ H ₁₅ NO	153	116-121	1,0218	1,5072	45,05	45,47	98,1	100
C ₁₀ H ₁₇ NO	167	121-124	0,9315	1,4783	49,07	49,45	99,0	100

Химическое строение синтезированных мономеров идентифицировали снятием ИК- и ПМР- спектров, расчетом молекулярной рефракции, определением бромного числа.

Радикальная полимеризация мономеров. Кинетику полимеризации ГМИАА и ГМИМАА изучали dilatометрическим методом в бензоле при 343 К, присутствии радикального инициатора динитрил-азо-изомасляной кислоты (ДАК). На рис. 1 приведена зависимость выхода поли- N-ГМИАА от продолжительности реакции. Порядок реакции по инициатору найденный из логарифмической зависимости $\lg v = f(\lg I)$ составляет 0,5.

Порядок реакции по инициатору для N-ГМИМАА составляет 0,6, что соответствует порядку реакции по инициатору для гомогенной радикальной полимеризации с бимолекулярным механизмом обрыва цепи.

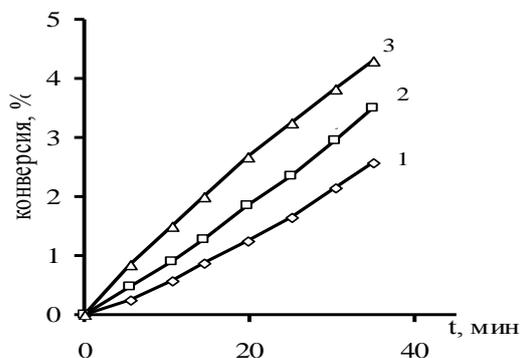


Рис. 1. Зависимость выхода поли-N-ГМИАА от продолжительности реакции. 1,2,3-концентрация ДАК $1,52; 2,28; 3,04 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Соответственно; T=343K, [M]=0,392·моль/л.

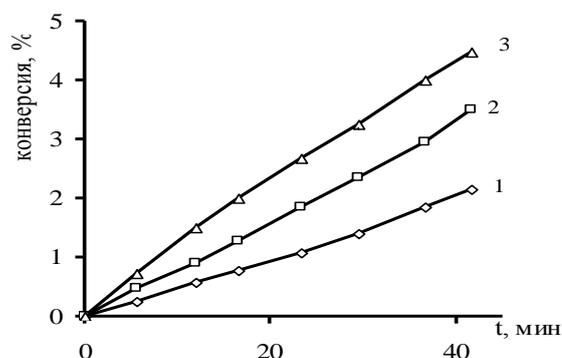


Рис. 2. Зависимость выхода поли-N-ГМИАА. 1,2,3-концентрация мономера, 3,3; 7,2; 9,2-моль/л соответственно; T=343 K; [I]=3·10⁻³ моль/л.

Значение порядка реакции полимеризации по мономеру, определенное из зависимости скорости полимеризации от концентрации мономеров N-ГМИАА и N-ГМИМАА, составляет соответственно 1,2 и 1,9 (рис 2.).

Отклонение порядка реакции по концентрации мономера от теоретического является обычным для акриловых мономеров с объемистыми заместителями в боковой цепи. Обнаруженное нами столь сильное отклонение значения «m» от единицы при полимеризации N-ГМИМАА обусловлено, по-

видимому, возможностью структурирования полимеризующейся системы, благодаря ассоциатам из молекул мономера через молекулярные Н-связи. На основании полученных данных были выведены следующие общие уравнения скорости полимеризации:

$$\text{для ГМИАА } V_n = K_m [I]^{0,5} [M]^{1,2}; \quad \text{для ГМИМАА } V_n = K_m [I]^{0,6} [M]^{1,9}$$

Полученные значения порядка реакции по мономеру и инициатору показывают, что полимеризация ГМИАА и ГМИМАА в растворах в присутствии ДАК подчиняется обычным закономерностям радикальной полимеризации акриловых мономеров в растворе. При этом скорость радикальной полимеризации ГМИАА намного выше, чем ГМИМАА, что закономерно для акриловых и метакриловых мономеров.

Значения энергии активации, вычисленные по уравнению Аррениуса, составили для N-ГМИАА и N-ГМИМАА соответственно 68,8 и 78,7 кДж/моль. Абсолютные значения констант скоростей роста и обрыва полимерных цепей при радикальной полимеризации ГМИМАА были определены фотохимической полимеризацией мономеров в водных растворах дилатометрическим методом. Полимеризацию проводили под действием УФ - облучения при длине волны $\lambda=365$ нм в присутствии ДАК, при 308К, используя в качестве эффективного ингибитора 2,2,6,6- тетраметилпиперидил-N-оксил («ТЕМПО»). Значения констант K_p и K_o рассчитывали по значению среднего времени жизни радикалов (τ), которое было измерено методом «вращающегося сектора» (таблица 2).

Таблица 2

Кинетические параметры радикальной полимеризации N-ГМИМАА.
([M] = 0,89 моль/л; [I] = 4,5 · 10⁻³ моль/л; T = 318 К.)

T, сек	$V_{пр}/V_{непр}$	T/ф	$\phi_{ср}$, сек	$V_{ин} \cdot 10^{-9}$ моль/л·с	$K_p/K_o \cdot 10^6$	$K_p \cdot 10^2$ л/моль · с	$K_o \cdot 10^8$, л/моль · с
0,9375	0,53	45,20	1,85	10,8	4,57	11,03	2,44
1,875	0,559	19,40					
3,75	0,6136	6,21					
7,50	0,6854	1,50					

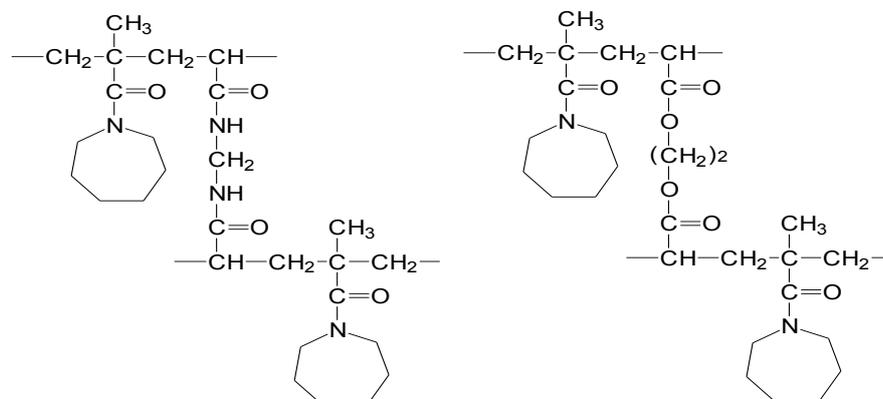
Зная среднее время жизни радикала «ф», определяли отношение K_p/K_o по формуле: $K_p / K_o = \tau (V / [M]^{1,78})$.

Значение K_p свидетельствует о том, что N-ГМИМАА при радикальной полимеризации является менее активным мономером, чем стирол ($K_p=190$) и метакрилоилпиперидин ($K_p=146$), но его активность соизмерима с активностью некоторых других виниловых мономеров. Малая активность мономера обусловлена большим объёмом заместителя у винильной группы мономера.

В последнее время внимание исследователей привлекают полимерные гидрогели (ПГ), пригодные для создания термочувствительных систем, адекватно отвечающих на не большие изменения температуры окружающей среды. Для получения ПГ на основе N-ГМИМАА и N-ГМИАА использовали метод химически инициированной полимеризации в присутствии ДАК и

сшивающих агентов (СА), как N,N- метилен-бисакриламид (МБАА), диметакрилатэтиленгликоль (ДМЭГ).

Химическое строение звеньев сшитых полимеров можно представить следующими формулами:



С увеличением содержания СА в сополимерах наблюдается возрастание количества гель фракции (табл. 3).

Известно, что введение в структуру полиакриламида (ПАА) различных N-замещенных органических молекул придает ему рН и термочувствительность, способность набухать и растворяться в органических растворителях.

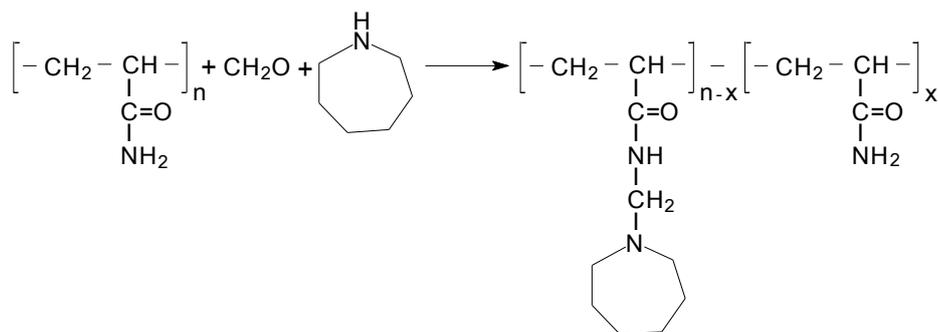
Таблица 3.

Содержание гель и золь фракций в сшитых сополимерах N-ГМИАА

МБАА, %	Количество гель фракции, %	Количество золь фракции, %	ДМАЭГ, %	Количество гель фракции, %	Количество золь фракции, %
5	60,4	39,6	5	49,9	50,1
10	62,9	37,1	10	50,1	49,9
15	63,6	36,4	15	56,8	43,2
20	64,9	35,1	20	57,9	42,1
25	69,6	30,4	25	59,6	40,4

Ранее было показано, что при радикальной полимеризации ГМИАА были получены полимеры, обладающие верхней критической температурой смешения (ВКТС) в изопропиловом спирте, а его сополимеры с акриламидом в водных растворах обладали нижней критической температурой смешения (НКТС), что и представлял интерес модифицировать полиакриламид с данным имином, используя реакцию Манниха. Показано, что происходит взаимодействие АА с формальдегидом с образованием полиметиленакриламида, который взаимодействует с гексаметиленимином выделяя воду, в результате чего образуется сополимер ПАА:ГМИ, химическое строение которого идентифицировали по данным анализа ИК – спектров.

В третьей главе диссертации под названием «Физико-химические свойства полимеров на основе гексаметиленимиона» приведены результаты изучения физико-химических свойств полимеров N-замещенных (мет) акриламидов гексаметиленимиона.



Исследования показали, что поли - ГМИМАА растворяется в воде и некоторых органических растворителях, таких как формамид, этиленгликоль и изопропиловый спирт, но не растворяется в ацетоне, диметилформамиде и эфире. В водном растворе ход кривой зависимости $z_{\text{пр}}$ от C имеет аномальный характер. Добавка этанола или формамида к водному раствору полимера вызывает уменьшение $z_{\text{пр}}$. Эти данные подтверждают, что причиной аномального хода вязкости водных растворов полимера является протонизация его амидных групп. К тому же аномалия вязкости раствора устраняется с добавлением KCl, что еще раз подтверждает полиэлектролитный характер растворов полученного полимера.

Гидродинамические характеристики водных растворов фракций ГМИМАА изучали методами вискозиметрии и скоростной седиментации (табл.4).

Таблица 4

Гидродинамические и молекулярно-массовые параметры ПГМИМАА

№ фракций	$[\eta]$	$S_0 \cdot 10^{13}, \text{с}$	$M_S \eta, \text{г/моль}$	$1 - \nu_{\text{р}}$	$K_S, \text{см}^3/\text{г}$	M_w/M_n
1	0,90	4,60	409000	0,24	585	1,4
2	0,82	4,20	338844		559	1,3
3	0,73	3,78	296153		156	1,3
4	0,62	3,2	204173		63	1,2
5	0,52	2,97	158000		63	1,2

Расчет средних молекулярных масс из кривой ММР дает $M_w=4,0 \cdot 10^5$, а для $M_n=2,85 \cdot 10^5$. Параметр полидисперсности составляет $M_w/M_n=1,4$. В исследованном интервале ММ функции линейны и описываются уравнением Марка-Куна-Хаувинка, коэффициенты которых определены методом наименьших квадратов. Эти соотношения приобрели следующий вид:

$$[\eta] = 6,4 \cdot 10^{-4} M^{0,56}; \quad S_0 = 1,34 \cdot 10^{-15} M^{0,45}$$

Значения гидродинамических параметров и показатели в уравнениях Марка-Куна-Хаувинка обуславливали использование для оценки термодинамической гибкости и невозмущенных размеров ПГМИМАА методику, в которой макромолекула рассматривается как гибкий непротекаемый гауссовый клубок.

В соответствии с методикой Штокмейера-Фиксмана построена зависимость величины $[\eta]/M^{1/2}$ от $M^{1/2}$ для гомологического ряда фракций.

Полученная в координатах $[\eta]/M^{1/2}$ - $M^{1/2}$ функция, прямолинейна и дает $A=38 \cdot 10^{-8}$ см. Число мономерных звеньев в сегменте составляет 14,8.

Сходное построение выполнено для количественной оценки конформационных параметров по данным поступательного трения (седиментация).

$$(M^{1/2} / S_0)^3 = (N_A \eta_0 P / 1 - VP)^3 \cdot (\lambda / M_0)^{3/2} A^{3/2} + B(N_A \eta_0 P / 1 - VP_0)^3 M^{1/2}$$

По отсекаемому на оси ординат отрезку рассчитана длина сегмента Куна, что составляла $40 \cdot 10^{-8}$ см.

Из данных конформационных параметров в невозмущенном состоянии были определены параметры заторможенности внутреннего вращения $\sigma = 1,8$ и фактор набухаемости $\alpha = 1,2$ ПГМИМАА в воде с 0,1 н. водном растворе КСl. Небольшое значение этих данных для гибкоцепных полимеров указывает на то, что в макроцепи ПГМИМАА в водно-солевом растворе превалирует несильное внутрицепное взаимодействие и при этом вода не оказывает сильного термодинамического противодействия на становление невозмущенного состояния.

С целью характеристики стимулчувствительных свойств полученных гидрогелей была изучена кинетика набухания ПГ в воде.

Из рис. 3 видно, что с повышением температуры степень и скорость набухания увеличиваются. На начальных стадиях наблюдается линейная зависимость степени набухания от времени, а в дальнейшем уменьшение скорости набухания с последующим запределиванием процесса. Характер набухания свидетельствует об отсутствии золь фракции в сшитых полимерах.

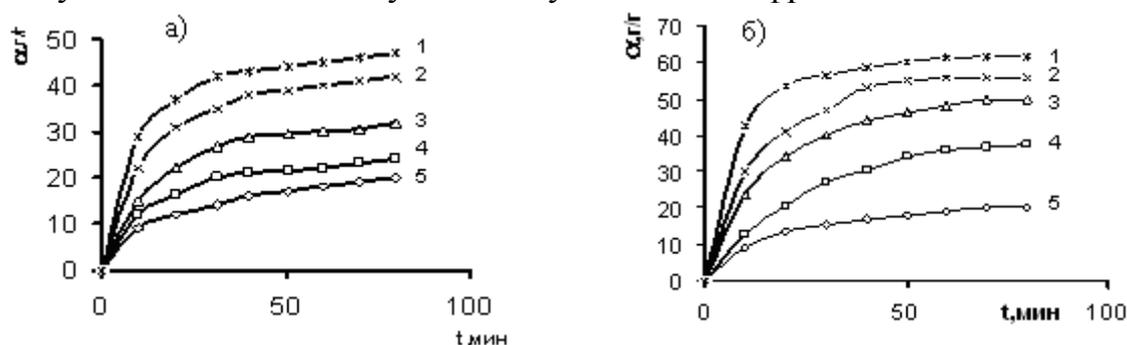


Рис. 3. Кинетика набухания полиГМИМАА, сшитого N,N-МБАА (а) и ДМЭГ (б) в воде при различных температурах. ПГ получены при продолжительности реакции 10 часов. $T=343K$, количество СА 5 моль% ; $[ГМИМАА]=2,6$ моль/л; $[K_2S_2O_8]=0,92 \cdot 10^{-5}$ моль/л; Температура соответственно: 1-303; 2-298; 3-293; 4-288; 5-283К

Экспериментально найденные значения степени и константа скорости набухания ПГ на основе полимеров ГМИМАА приведены в таблице 5. Видно, что степень набухания сшитых полимеров заметно зависит от природы сшивающего агента и его концентрации. Полимеры, сшитые N,N-МБАА слабо набухают в водных растворах, чем полимеры сшитые ДМЭГ. Наибольшую набухающую способность проявляют полимеры, сшитые с ДМЭГ (5%) в водных растворах с $pH=12$.

Таблица 5

Значения равновесной степени набухания и констант скорости набухания полигексаметиленминметакриламида, сшитого N,N-МБАА и ДМЭГ.

СА	СА в исх. смеси, моль. %	Н ₂ O		в 0,1 н. КСl		рН=12		рН=1,1	
		б, г/г	К, мин ⁻¹	б, г/г	К, мин ⁻¹	б, г/г	К, мин ⁻¹	б, г/г	К, мин ⁻¹
N,N- МБАА	5	16	0,04	8,3	0,03	17,2	0,03	12,2	0,02
	10	9,8	0,03	5,2	0,03	14,3	0,03	8,2	0,02
ДМЭГ	5	51	0,04	22,5	0,02	61,2	0,04	12,3	0,02
	10	35,4	0,03	19,2	0,02	41,7	0,04	9,27	0,02

Известно, что путём сополимеризации можно менять гидрофобно-гидрофильный баланс полимеров и тем самым воздействовать на эти взаимодействия. Полимеры N-ГМИАА сшитые с СА N,N-МБАА и ДМЭГ практически не набухают в воде при комнатных температурах, поэтому для изучения влияния температуры на набухание были получены сополимеры АА с N-ГМИАА. Содержание модифицирующих мономеров в исходной реакционной среде меняется от 11 до 2 моль. %. Полученные сополимеры способны набухать в воде. Для исследования влияния температуры на набухание полученных сополимеров были выбраны образцы, полученные при весовых соотношениях мономеров 0,8: 0,2 в присутствии 10 моль % СА. На рис. 4. представлена кинетика набухания полученных сополимеров при различных температурах, откуда видно, что с увеличением температуры наблюдается уменьшение степени набухания.

Аналогичные зависимости степени набухания полимеров от температуры обычно характерны для систем, в которых наблюдается НКТС и показывают возможность фазового перехода в данной системе при возрастании температуры.

Изучение диаграмм фазового состояния растворов полимеров позволяют в явном виде определить наличие критических температур смешения свидетельствующих о фазовых переходах в системе. В связи с этим были построены диаграммы фазового состояния сополимеров N-ГМИАА:АА в водных растворах.

В отличие от ПАА сополимер, имеющий в своём составе 15 моль % N-ГМИАА, обладает НКТС и подвергается фазовому превращению при 305К. При этом исследования показали, что увеличение содержания иминного компонента с 15 до 30 моль. % приводит к снижению НКТС системы до 286,5 К. Такое изменение температуры смешения обусловлено возрастанием гидрофобности сополимера с увеличением содержания N-ГМИАА в его макроцепи.

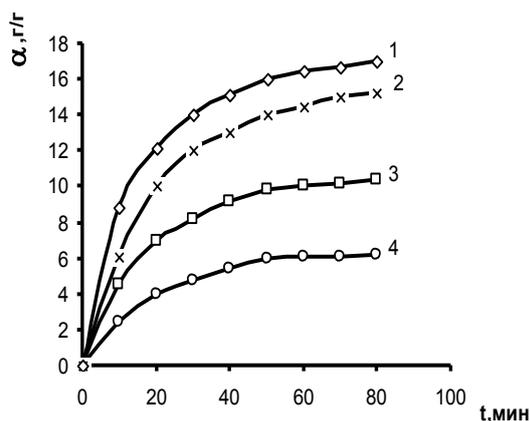


Рис. 4. Кинетика набухания сополимеров N-ГМИАА +АА при различных температурах 1, 2, 3, 4- соответственно температуры 278, 283, 293, 303К

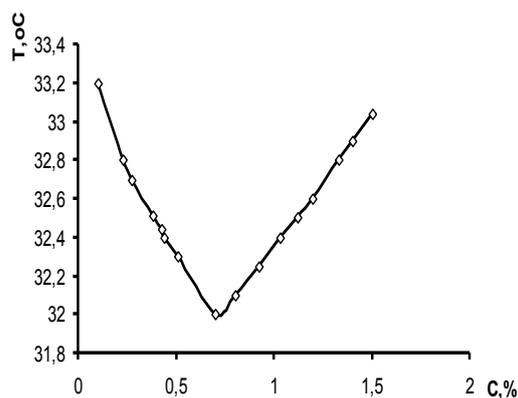


Рис.5. Диаграмма фазового разделения водного раствора сополимера N-ГМИАА:АА (содержание АА 85 мол%), полученного окислительно-восстановительной полимеризацией, в водно-спиртовом растворе, $T=293\text{K}$ $[M]=2,5$ моль/л, $[I]=2 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

В четвертой главе диссертации под названием **«Иммобилизация гексаметиленimina и лекарственных соединений на полимерах»** приведены результаты изучения взаимодействия полиметакриловой кислоты с гексаметиленимином, полиакриламида с гексаметиленимином, исследования кинетики сорбции лекарственных органических соединений полимерами на основе N-ГМИАА и высвобождение иммобилизованных на полимерах лекарств.

Исследования, проведённые в предыдущих разделах, позволили получить полимеры, в которых гексаметиленимин был связан с основной полимерной цепью ковалентной связью. Было бы интересно выяснить, как изменяются фармакологические и физико-химические свойства полимера при связывании ими́на нековалентной связью. В связи с этим были проведены исследования по взаимодействию гексаметиленими́на (ГМИ) и его хлористоводородной соли (ХГГМИ) с полиметакриловой кислотой (ПМАК). Молекула ГМИ и её хлоргидрата включают два активных центра, один из которых протонируется в водном растворе, а второй углеводородный цикл способен к гидрофобным взаимодействиям. Поэтому можно было предполагать, что связывание ГМИ с ПМАК в водном растворе будет иметь сложный характер, обусловленный электростатическими, гидрофобными и другими межмолекулярными взаимодействиями.

О конформационных превращениях макромолекул ПМАК, происходящих за счёт гидрофобных взаимодействий, судили по изменению $z_{\text{пр}}$ её растворов в присутствии ХГГМИ и ГМИ (рис.6). Видно, что при электростатическом связывании ХГГМИ с ПМАК $z_{\text{пр}}$ раствора по мере увеличения количества введенного ХГГМИ уменьшается. Это, как известно, обусловлено уменьшением размеров клубков в результате гидрофобизации макромолекул и переходом их на более компактную структуру. О значительном вкладе

гидрофобных взаимодействий, которые имеют эндотермический характер в образовании комплексов между ПМАК и ХГМИ и в их стабилизации свидетельствуют относительно большие изменения вязкости растворов с возрастанием температуры.

С целью определения возможности использования термочувствительного гидрогеля N-ГМИАА с АА в качестве основы для макромолекулярных терапевтических систем с контролируемым выделением лекарственных веществ (ЛВ) была изучена сорбция и десорбция метиленового синего из полимерной матрицы в водных растворах.

Для определения термодинамических параметров процесса изучена сорбция метиленового синего гидрогелями при различных температурах (табл.6).

Из таблицы 6 видно, что процесс сорбции метиленового синего гидрогелями протекает самопроизвольно с уменьшением свободной энергии и увеличением энтропии системы. Увеличение энтропии, по-видимому, обусловлено удалением гидратных оболочек на амидных группах полимера вследствие гидрофобизации полимера из-за присоединения молекул ЛВ. Возрастание значения константы связывания с увеличением температуры свидетельствует о протекании процесса за счёт хемосорбции.

Таблица 6

Термодинамические параметры сорбции метиленового синего гидрогелями на основе ПГМИАА

Т.К	n	K _{св}	$\Delta G_{\text{Дж/моль}}$	$\Delta H_{\text{Дж/моль}}$	$\Delta S_{\text{Дж/моль}}$
298	0,50	620	-16046,94	-105,88	53,49
303	0,40	710	-16542,80	-105,88	54,25
308	0,36	1120	-17967,55	-105,88	57,99

Кинетику высвобождения метиленового синего из полимерного гидрогеля при различных температурах изучали в воде в статических условиях.

Данные показали, что скорость выделения метиленового синего из полимерных комплексов возрастает с увеличением температуры, что объясняется коллапсом исходного термочувствительного полимерного геля при высоких температурах. Это в свою очередь указывает на принципиальную возможность использования полимерного геля в качестве основы для макромолекулярных терапевтических систем с термо - контролируемым выделением ЛВ.

В пятой главе диссертации под названием **«Фармакологические свойства синтезированных полимеров на основе гексаметиленimina»**, приведены результаты изучения фармакологических свойств синтезированных полимеров на основе гексаметиленimina. Медико - биологические испытания мономеров и полимеров на основе ГМИ проводились в лаборатории фармакологии ИБОХ АНРУЗ (науч. сотр. Выпова Н. и Казанцева Д.С.). При этом установлено, что мономеры и полимеры на основе ГМИ проявляют гемостатические свойства.

Опыты с гепаринизированной плазмой показали, что ПГМИАА в концентрациях 0,1; 0,2; и 1% вызывал свертывание плазмы, тогда как

добавление к гепаринизированной плазме 0,28 % раствора хлористого кальция не вызывало свертывания плазмы (5 опытов). ПГМИМАА наиболее активен в 0,2% -ной концентрации (5 опытов).

Фармакологические испытания показали, что ПГМИМАА и его мономер относятся к классу малотоксичных веществ. Мономер более токсичен в тех же дозах, что и ПГМИМАА, и обладает гемостатическим свойством и его действие начинает проявляться уже через 30 мин. после внутривенного введения, достигая максимум эффекта через 60 мин. Наиболее эффективной дозой по сокращению времени кровотечения и величины кровопотери является доза 5 мг/кг.

ПГМИМАА оказывает более выраженное действие на время кровотечения и величину кровопотери, чем препарат сравнения Дицинон. Причём, действие изучаемого полимера проявляется в меньших дозах.

Таким образом, фармакологические испытания показали возможность рекомендовать ПГМИМАА в качестве гемостатического средства для дальнейших углублённых испытаний.

В шестой главе диссертации под названием **«Экспериментальная часть»** приведены характеристики использованных реактивов, методы синтеза исходных соединений, мономеров, полимеров, методика работы и методика расчетов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Физико-химические основы образования полимеров N-замещенных (мет)акриламидов гексаметиленимина и свойств их растворов» представлены следующие выводы:

1. Впервые на основе N-гексаметиленимина разработаны физико-химические основы синтеза мономеров N-гексаметилениминакриламид и N-гексаметилениминметакриламид. Строение полученных мономеров идентифицировано методами ИК, ПМР-спектроскопии, определением физико-химических констант.

2. Исследована кинетика радикальной полимеризации N-гексаметилениминакриламида и N-гексаметилениминметакриламида в бензоле и выведены следующие общие уравнения скорости полимеризации:

$$\text{для ГМИАА } V_n = K_m [I]^{0.5} [M]^{1.2}; \quad \text{для ГМИМАА } V_n = K_m [I]^{0.6} [M]^{1.9}$$

Показано, что полимеризация ГМИАА и ГМИМАА в растворах подчиняется обычным закономерностям радикальной полимеризации акриловых мономеров. Установлено, что скорость радикальной полимеризации ГМИАА намного выше, чем ГМИМАА, что также закономерно для акриловых и метакриловых мономеров.

3. Определены абсолютные значения констант скоростей реакции роста и обрыва полимерных цепей при радикальной полимеризации N-гексаметилениминметакриламида. Установлено, что величина константы роста цепи мономера - ГМИМАА меньше, чем K_p у аналога метакрилоилпиперидина, что обусловлено большим объёмом заместителя у мономера имина.

4. Исследованы физико-химические и гидродинамические свойства поли-N-гексаметилениминметакриламида методом скоростной седиментации в водных растворах. Определены значения сегмента Куна (A) и получены константы уравнения Марка – Куна - Хаувинка для расчёта молекулярной массы полимеров. $[\eta] = 6,4 \cdot 10^{-4} M^{0.56}$; $S_0 = 1,34 \cdot 10^{-15} M^{0.45}$.

5. С целью получения стимулчувствительных гидрогелей проведена (со) полимеризация N-гексаметилениминакриламида с акриламидом, N-гексаметилениминметакриламида в присутствии сшивающих агентов N,N-метилен-бис-акриламида и диметакрилатэтиленгликоля. Выявлено, что степень набухания полученных гидрогелей зависит от количества и природы сшивающего агента в исходной смеси, pH, ионной силы водных растворов и температуры. Установлено уменьшение степени набухания гидрогеля сополимера N-гексаметилениминакриламида с акриламидом с повышением температуры, что свидетельствует о фазовых превращениях полимера с возрастанием температуры.

6. Исследована реакция комплексообразования полиметакриловой кислоты с гексаметиленимином методами потенциометрического и вискозиметрического титрования в водных растворах. Установлено, что взаимодействие в данной системе протекает за счёт электростатического

связывания карбоксильных групп полимера и аммониевых групп органического иона и гидрофобных взаимодействий между углеводородными фрагментами компонентов.

7. Изучена кинетика сорбции и десорбции метиленового синего со сшитым сополимером N-гексаметиленминакриламида с акриламидом и определены термодинамические параметры процесса (ΔG , ΔH , ΔS). Установлено, что процесс сорбции метиленового синего гидрогелями протекает самопроизвольно с уменьшением свободной энергии и увеличением энтропии системы. Выявлено, что процесс десорбции лекарственного вещества из геля протекает длительно и возрастает с увеличением температуры, что позволяет рекомендовать гели в качестве основы для макромолекулярных терапевтических систем с контролируемым выделением биологически активных веществ.

8. Проведены фармакологические испытания полигексаметилен-иминметакриламида. Установлено, что полимер в меньших дозах оказывает более выраженное действие на время кровотечения и величину кровопотери, чем препарат сравнения Дицинон, что позволило его рекомендовать для дальнейших углублённых испытаний в качестве гемостатического средства.

9. Полученные научно-практические результаты используются при чтении специальных курсов магистрантам и внедрены в учебный процесс химического факультета Национального Университета Узбекистана. Синтезированные гидрогели используются в качестве препарата, сохраняющего влажность возле корней растений, что показано практически по выполненному гранту. Синтез гексаметиленмина и его сополимеров, условия получения, закономерности, полученные в ходе исследования, дали возможность их использования в программе инновационных грантов.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017./K/FM/T.36.01 AT INSTITUTE OF POLYMER
CHEMISTRY AND PHYSICS**

NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN

KHOLTURAEVA NOROY RUZMATOVNA

**Physico-chemical bases of polymers formation of N-substituted (met)-
acrylamides hexamethylenimine and properties of their solutions**

02.00.06 - High molecular compounds

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

Tashkent-2018

The theme of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2017.2. PhD/K49.

The dissertation was carried out at the National University of Uzbekistan.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online (polchemphys.uz) and on the website of «ZiyoNET» information-educational portal (www.ziyo.net.uz).

Scientific supervisor: **Babaev Tuygun**
doctor of chemical sciences, professor

Official opponents: **Kudishkin Valentin**
doctor of chemical sciences, professor

Rafikov Adham
doctor of chemical sciences, professor

Leading organization: **Tashkent chemical technological institute**

The defense of the dissertation will take place on «__» ____2018 at «__» at a meeting of Scientific council DSc.27.06.2017./K/FM /T.36.01 at the Institute of polymer Chemistry and Physics (Address: 100128, Tashkent city, Abdulla Kadiri str., 7^b, Ph.: (998-71)-241-85-94; fax: (998-71)-241-26-61; e-mail: polymer@academy.uz)

The dissertation can be reviewed at the informational Resource Centre of Institute of Polymer Chemistry and Physics (registration number ____ (Address: 100128, Tashkent city, Abdulla Kadiri str., 7^b, Ph.: (998-71)-241-85-94;)

The abstract of the dissertation has been distributed on «__» ____2018 year
(Protocol at the register № ____ dated «__» ____2018 year)

S.Sh.Rashidova
Chairman of scientific council for awarding
the scientific degrees, doctor of chemical
sciences, professor, academician

A.A.Atakhanov
Scientific secretary of scientific council
on award of scientific degrees,
doctor of technical science, senior researcher

V.O.Kudishkin
Chairman of scientific Seminar under Scientific
council for awarding the scientific degrees,
doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy (PhD) thesis)

The aim of research work is consisted in investigation of physico- chemical aspects of formation of water-soluble and water-swelling polyacryl- and methacrylamide of N-hexamethylene and the properties of their solutions.

The objects of research work are hexamethylenimine, monomers - (meth) acrylic acids, radical polymerization initiator – dinitrile azo-isobutyric acid and different solvents.

Scientific novelty of the research work is consisted in follows:

determination of the absolute values of the growth and chain-breaking rates constants proved that the obtained monomers have a low reactivity due to the large amount of substituent in the side chain;

were found the values of the constants "K" and " α " in the Mark-Kun-Houwink equation, the value of the Kuhn segment and the mean square distance between the ends of the macromolecule based on the hydrodynamic properties of aqueous solutions of N-hexamethyleneimine methacrylamide.

new water-soluble and cross-linked water-swelling hydrogels were obtained by copolymerization of N-hexamethyleneimine acrylamide and N-hexamethylenimine methacrylamide.

the appearance of hemostatic properties in poly N-substituted methacrylamides has been proven by replacing a six-membered substituent (piperidine) in the side chain of a macromolecule by a seven-membered (hexamethylenimine).

Implementation of the research results. Based on the scientific results on the physicochemical principles of the formation of polymers of N-substituted (meth) - acrylamides of hexamethylenimine, the study of their properties:

the results obtained on the synthesis and study of new physico-chemical properties of stimulus-sensitive polymers were used in the research project No. 646659 "Borohydrate permeability in poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels" to study the conformational transitions of N-substituted polyacrylates depending on environmental parameters and the nature of polyelectrolyte (certificate of the Berlin Helmholtz Center dated November 22, 2018). The application of scientific results made them possible for computer simulation of the mechanism of interaction between borohydrate and poly- (N-isopropyl-acrylamide) and theoretically calculate the changes in the Gibbs energy, enthalpy and entropy of the process;

the synthesized hydrogels were used as a preparation that retains moisture near the roots of the plants, carried out according to the scientific project "Analysis of the stability of sweet potatoes, potatoes and Jerusalem artichoke against abiotic factors and the creation of salt - resistant lines using the in vitro method", performed in 2015-2017 (certificate of the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Republic of Uzbekistan No. 89-03-1761 dated May 7, 2018). As a result, new moisture retaining hydrogels were obtained;

synthesis of hexamethylenimine and its copolymers, conditions for obtaining, patterns made it possible to use them in the innovative project I-2016-7-9, performed in 2016-2017 on the topic "Getting granular anion exchangers and their introduction"

(certificate of the Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Republic of Uzbekistan No. 89-03-1761 dated May 7, 2018). As a result, the possibility of synthesizing new stimulating-sensitive polymers was shown.

The structure and volume of the thesis. Dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusions, and a list of references. The volume of dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Ким Е.А. Физико-химические свойства термочувствительных (со)полимеров на основе N-пиперидинилакриламида с акриловой кислоты // Вестник НУУз.-Ташкент, 2010.-№ 4. -С. 35-39. (02.00.00, №12).

2. Холтураева Н.Р. Мирзахидов Х.А., Определение термодинамических параметров сорбции метиленового синего гидрогелями. // Вестник НУУз.-Ташкент, 2010. -№ 4. -С.63-66. (02.00.00, №12).

3. Мирзахидов Х.А., Холтураева Н.Р. Радиальная полимеризации гексаметилениминакриламида и гексаметилениминметакриламида // Вестник НУУз. -Ташкент, 2012 -№3/1.-С.19-24. (02.00.00, №12).

4. Kholturaeva N.R., Boboyev T. M. Investigation of hydrodynamical properties of polyhexa methyleniminmethacrylamide solutions // European applied sciences - №4. 2015.-p.83-86. (02.00.00, №4).

5. Kholturaeva N.R., Boboyev T. M. The synthesis and macromolecular characteristics of polyhexamethyleniminethacrylamide // European applied sciences - № 4. 2015.-p.86-88. (02.00.00, №4).

6. Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Бабаев Т.М. Стимул-чувствительные полимеры на основе гексаметиленимина // Композиционные материалы. -Ташкент, № 3. 2017. –С. 6-7. (02.00.00, №4).

II бўлим (II часть; part II)

7. Мусаев У.Н., Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А. Взаимодействие полиметакриловой кислоты с гексаметиленимином в водных растворах. // Вестник НУУз. -Ташкент, 2000. -№ 3. -С. 14-18.

8. Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Синтез N-(гексаметиленимино)-метакриламида. // Химия природных соединений. –Ташкент, 2001. спецвыпуск -С. 84-85.

9. Холтураева Н.Р., Мусаев У.Н., Мирзахидов Х.А. Изучение вязкости водных растворов поли-N-гексаметилениминметакриламида. // Вестник НамГУ. –Наманган, 2001. -№ 2. -С. 40-41.

10. Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Полимеризация N-(гексаметиленимино)-этилметакрилата. // Вестник НУУз. -Ташкент, 2003. -№ 3. -С. 47-50.

11. Холтураева Н.Р., Кодырханов М.Р., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Гидродинамические и конформационные характеристики полигексаметилениминметакриламида // Известия учебных заведений химия и химическая технология. Научно-технический журнал. 2006. Том 49. Выпуск 4.

12. Kholturaeva N.R., Mirzakhidov Kh.A., Musaev U.N. Investigation of hydrodynamical properties of polyhexamethyleniminmethacrylamide solutions // Chemcon 2000, Book of abstracts, - Peshawar, April 10-14, 2001. -p. 186.
13. Kholturaeva N.R., Mirzakhidov Kh.A., Musaev U.N. The Synthesis and makromolekula characteristics of polyhemthylen-iminemethckylamide // XVIII. Ulusal kimya kongresi. – Kars, 5-9 temmuz, 2004.-p. 1097.
14. Акбарова С.Р., Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Получение и свойства гидрогелей на основе N-гексаметилениминметакриламида // Межд. конф. -Санкт-Петербург, 1-3 февраль, 2005 -С. 96.
15. Худойкулова С.А., Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Мусаев У.Н. Синтез термочувствительных полимеров на основе гексаметиленимина и изучение их свойств // Ёш олимлар илмий ишлар тўплами. ЎзМУ. -Ташкент 2007. -С. 103-104.
16. Худойкулова С.А., Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А. Изучение термочувствительных свойств N-замещённых полиакриламидов гексаметиленимина // Ёш олимлар илмий ишлар тўплами. ЎзМУ. -Ташкент, 2007.-С. 85-90.
17. Мирзахидов Х.А., Холтураева Н.Р. Взаимодействие гидрогелей на основе акриламидов с метиленовым синим в водных средах // Республика илмий-амалий конференция «Кимёнинг долзарб муаммолари». –Самарканд, 2009.-1-қисм.-С. 94.
18. Холтураева Н.Р., Жалолова Н., Мухамедиев М.Г., Мирзахидов Х.А., Бабаев Т.М. Модификация полиакриламида гексаметиленимином и физико-химические свойства полученных полимеров // Респ.научно-практич. конф. «Актуальные проблемы науки о полимерах» -Ташкент, 2013.-С. 89-90.
19. Холтураева Н.Р., Жалолова Н., Мухамедиев М.Г., Мирзахидов Х.А., Бабаев Т.М. Получение стимулчувствительных полимеров на основе полиакриламида // Респ.научная и научно-тех. конф. «Роль полимерных материалов в инновационном развитии промышленности» -Ташкент, 2014.-С. 35-36.
20. Холтураева Н.Р., Жалолова Н., Мухамедиев М.Г., Мирзахидов Х.А., Бабаев Т.М. Термочувствительные полиакриламидные гели для создания полимерных сенсорных систем // IV Респ.научно-практич. конф. «Актуальные проблемы аналитической химии». -Термиз, 2014. -С. 60-61. I часть. Сб.науч. статей.
21. Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Бабаев Т.М. Модификация полиакриламида с гексаметиленимином // Респ.науч.-техн. конф. «Современные технологии получения и переработки композиционных и нанокоспозиционных материалов» -Тошкент, 2017. –С.210-211.
22. Холтураева Н.Р., Мирзахидов Х.А., Бабаев Т. М. Стимулчувствительные полимеры на основе гексаметиленимина // Академик А. Ф. Ганиевнинг 85 йиллигига бағишланган Аналитик кимё фанининг долзарб муаммолари V Респ. Илмий-амалий анжумани материаллари -Термиз, 2017 –С.328-330.