

На правах рукописи

**Рустамов Искандар Рустамович**

**Полиакрилимидобразующие  
сополимеры с низкой температурой  
имидизации и материалы  
биомедицинского применения на их  
основе**

02.00.06 – Высокомолекулярные соединения  
02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва – 2014 год**

Работа выполнена на кафедре химической технологии пластических масс  
Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева

**Научный руководитель:** кандидат химических наук  
**Дятлов Валерий Александрович**  
доцент кафедры химической технологии  
пластических масс Российского химико-  
технологического университета им. Д.И.  
Менделеева

**Научный консультант:** доктор химических наук  
**Малеев Виктор Иванович**  
заведующий лабораторией асимметрического  
катализа Института элемент-органических  
соединений Российской академии наук  
им. А.Н. Несмеянова

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук  
**Аржаков Максим Сергеевич**  
профессор кафедры высокомолекулярных  
соединений ФГБОУ ВПО Московский  
государственный университет им. М.В.  
Ломоносова

кандидат химических наук  
**Верещагин Анатолий Николаевич**  
старший научный сотрудник отдела химии  
нестабильных молекул и малых циклов  
Института органической химии Российской  
академии наук им. Н.Д. Зелинского

**Ведущая организация:** Московский государственный университет  
тонких химических технологий им. М.В.  
Ломоносова

Защита состоится \_\_\_\_\_ в 11:00 на заседании  
диссертационного совета Д 212.204.01 при РХТУ им. Д.И. Менделеева  
(125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном  
центре РХТУ им. Д. И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 212.204.01

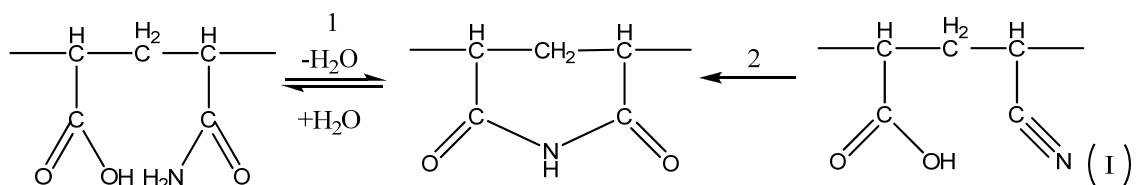
Биличенко Ю. В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы.

Химия полиакрилимидов (ПАИ) насчитывает более 80 лет: первые патенты по синтезу алифатических полиимидов, содержащих циклы в основной цепи, относятся к началу тридцатых годов 20 века, а пик исследований пришелся на предвоенный период и был связан с развитием технологии триплексов. Однако, в химии ПАИ все еще остается множество нерешенных задач.

В зависимости от температуры начала имидизации, ПАИ-образующие гомо- и сополимеры можно разделить на безнитрильные, имидизующиеся выше 120°C в результате реакции кислотных и амидных групп (реакция 1), и нитрилсодержащие, имидизующиеся по реакции Риттера при температуре ниже 100°C (реакция 2).



Разница в температуре имидизации определяет области применения ПАИ, которыми до настоящего времени остаются теплостойкие оптически прозрачные волокна и покрытия для оптоэлектроники, сверхлегкие конструкционные пеноматериалы и сэндвичпанели для авиации и, возникшая относительно недавно, область полностью синтетических пористых биоразлагаемых материалов медицинского назначения. Последнее направление связано с опасностью использования биоматериалов животного происхождения, которые не могут гарантировать полного отсутствия риска вирусных и прионных инфекций. Одним из требований, предъявляемых к таким материалам, является способность полимера нести ковалентно связанные физиологически активные вещества, которые, как правило, представляют собой термически лабильные соединения пептидной природы. Поэтому применение имидизуемых акрилатных пен требует разработки путей понижения температуры имидизации ниже температуры денатурации белка. Образовавшуюся нишу призваны заполнить синтетические полимеры и композиты, среди которых особый интерес представляют полицианакрилаты, так как они способны не только имидизоваться при низких температурах, но и остаются

единственным известным типом безопасных акриловых сополимеров, биodeградируемых в организме.

Расширяющиеся области применения ПАИ-пластиков требуют синтеза новых мономеров и сополимеров, а также углубленного изучения процессов происходящих при имидизации последних. Настоящая диссертация посвящена синтезу новых мономеров, ПАИ-образующих полимеров и композитов на их основе.

### **Цель диссертации.**

- Определение температурных режимов имидизации полиакрилимидобразующих сополимеров в зависимости от их состава и выявление новых легко имидизуемых сополимеров нитрильного типа.

- Синтез новых мономеров цианакрилатного типа и имидизующихся сополимеров на их основе.

- Синтез акриловых сополимеров, имидизующихся при температурах, близких к физиологическим.

- Разработка подходов к получению полностью синтетического имидизуемого костнозамещающего материала с регулируемой скоростью биodeградации и разноскоростным контролируемым выделением физиологически активных веществ пептидного типа.

### **Научная новизна.**

- Получены первые представители нового класса перфторированных ароматических 2-цианакрилатов и бис-2-цианакрилатов и их сополимеры с этил-2-цианакрилатом.

- Доказана возможность существования в мономерном виде тиоэфиров и дитиоэфиров 2-цианакриловой кислоты. Впервые синтезированы и выделены тиоэфир 2-цианакриловой кислоты (S-децил 2-цианопрор-2-ентиоат) и дитиоэфир 2-цианакриловой кислоты (децил 2-цианопрор-2-ен(дитиоат)).

- Обнаружено уменьшение температуры начала имидизации при введении нитрильного заместителя в  $\alpha$ -положение к карбоксильной группе нитрилсодержащего имидизующегося сополимера.

- Разработан способ присоединения коллагена к основной цепи поли-2-цианакрилатного сополимера введением в его состав перфторфенил-2-цианакрилата и последующим взаимодействием с белком.

- Установлено независимое выделение лекарственных средств пептидной природы из полностью синтетического биорезорбируемого полиакрилимидного композитного материала, определена динамика выделения инсулина и коллагена из полимера.

#### **Практическая ценность результатов диссертации.**

Подтверждена концепция создания нового биоразлагаемого полностью синтетического пеноматериала для замещения костной ткани, содержащего корпускулярные носители физиологически активных веществ, встроенные в полимерную матрицу и ковалентно связанные биологически активные добавки. Материал прошел вторую стадию биологических испытаний *in vivo* на модели критического анастомоза большеберцовой кости крысы в ЦИТО им. Приорова. Пеноматериал позволяет осуществить выделение лекарств пептидного типа и контролировать скорость биоразложения и замещения собственной костной тканью.

**Личный вклад автора** состоит в формулировке целей и задач исследования, постановке химического эксперимента, обработке и интерпретации полученных результатов, формулировке научных выводов.

#### **Апробация работы.**

Основные результаты и положения диссертации представлены в виде докладов на VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием “Менделеев-2012” (г. Санкт-Петербург, 2012 г.), Международной конференции по химической технологии ХТ-12 (г. Москва, 2012), VII и VIII Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии МКХТ-2011 и МКХТ-2012 (г. Москва, 2011 и 2012 г.).

**Публикации.** Диссертация получила полное отражение в 9 публикациях, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК.

#### **Структура и объем работы.**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2), обсуждения результатов (глава 3), выводов, списка литературы. Общий объем диссертации составляет 114 страниц, включая 45

рисунков, 4 таблицы, 28 формул. Список цитируемой литературы включает 142 наименования.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 1. Выбор сополимеров нитрильного типа, имидзуемых при пониженных температурах

На температуру начала имидизации существенное влияние оказывают следующие факторы:

- тип имидзующейся пары функциональных групп (кислота – нитрил или амид-кислота);
- наличие заместителей облегчающих конденсацию;
- релаксационное состояние при температуре имидизации.

Решающим является тип имидзующейся пары. Безнитрильные сополимеры АА-АК циклизуются при температуре выше 120°C, тогда как нитрилсодержащие АН-МАК начинают реагировать ниже 100°C. Введение активирующего нитрильного заместителя в  $\alpha$ -положение к кислотной группе снижает температуру начала реакции до физиологической (40 - 50°C).

Скорость имидизации при фиксированной температуре определяется микроструктурой основной цепи, а именно содержанием пар функциональных групп способных к циклизации. О завершенности реакции можно судить по относительной предельной степени внутримолекулярной имидизации (ПСВИ), определяемой долей последовательностей звеньев способных к реакции. У полностью статистических сополимеров определяющим является мольное соотношение сомономеров; присутствие в структуре микроблоков значительно снижает как ПСВИ, так и скорость имидизации (рис. 1).

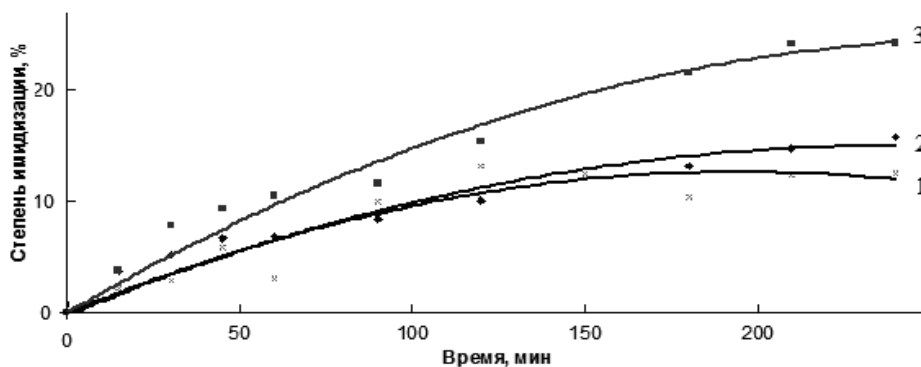


Рис. 1. Имидизация при 100°C сополимеров с различным содержанием блоков АН и МАК: 1 – 10% МАК и 25% АН; 2 – 9% МАК и 18% АН; 3 – 10% МАК и 14% АН

Пределная степень имидизации полностью статистических сополимеров фиксированного мольного состава, получаемых щелочным гидролизом полиакрилонитрила, постоянна и не зависит от микроструктуры цепи. Для безнитрильных сополимеров акриламида и акриловой кислоты (АА-АК) реакция начинается при температуре 130°C. Выше 140°C внутримолекулярная циклизация дополняется межмолекулярной имидизацией и ангидридизацией соседних карбоксильных групп (рис. 2). Причем обе реакции протекают уже в частично отвержденном полимере с температурой стеклования выше 140°C. Увеличение последней связано с тремя факторами: удалением пластифицирующей воды, возрастающей долей внутримолекулярной циклизации и сшивкой полимера с образованием трехмерных структур. Таким образом, несмотря на присутствие воды в полимере, она не играет существенной роли в высокотемпературном процессе имидизации.

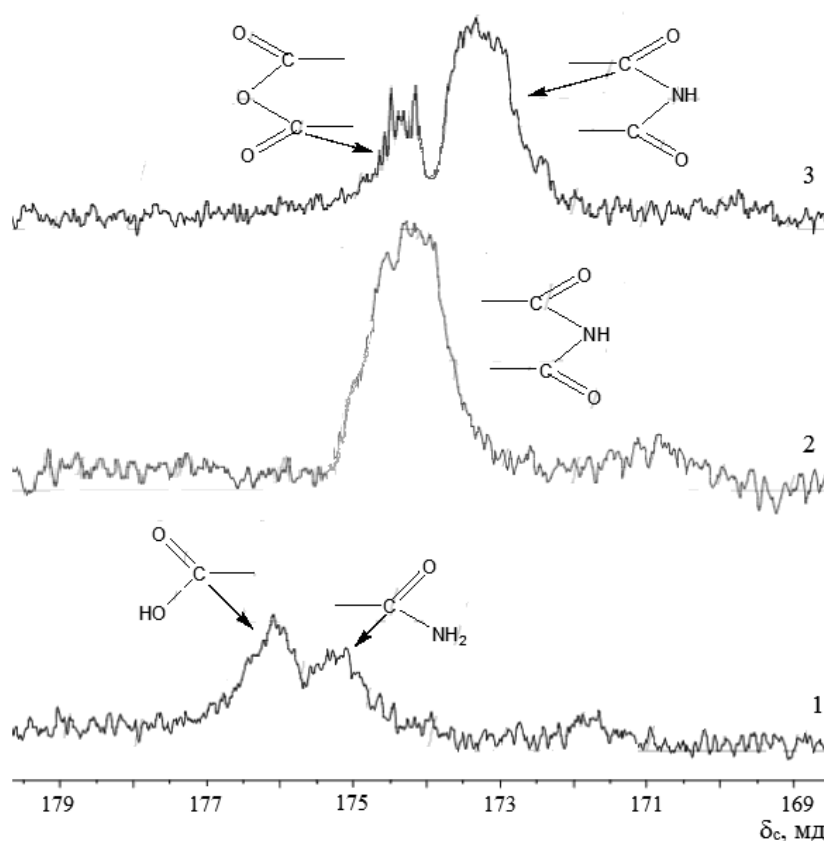
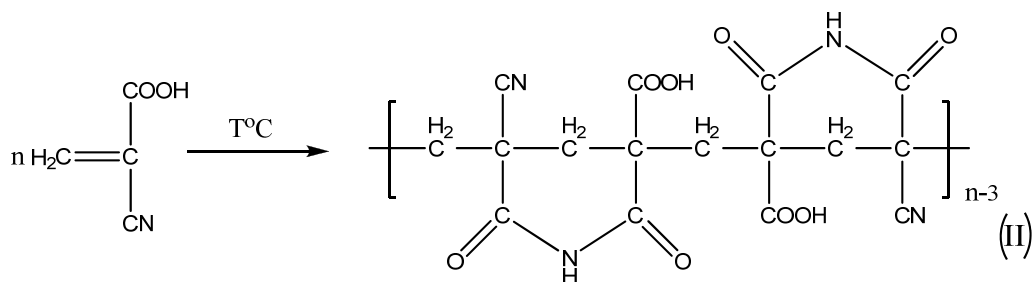


Рис. 2. Твердотельные спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 1 - исходный сополимер АА-АК (мольное соотношение звеньев 40:60% соответственно), 2, 3 - он же после термоллиза в течение 30 мин при 150°C и 200°C соответственно.

Гомополимер 2-цианакриловой кислоты содержит карбоксильную и нитрильную группы у одного углеродного атома, что полностью снимает проблему

блочности и позволяет повысить ПСВИ до 43% (схема II). При этом, вторая пара групп COOH и CN не образует циклы по стерическим причинам.



Активирующее влияние двух акцепторных заместителей (-COOH и -CN) друг на друга приводит к резкому увеличению скорости внутрицепной имидизации в стеклообразном состоянии. Полицианакриловая кислота, полученная радикальной полимеризацией в присутствии перекиси бензоила при 50°C уже частично имидизована.

Медико-биологическое применение полиакрилатов вносит ограничения в процесс их получения. Главным из них является термическая лабильность большинства физиологически активных добавок, используемых при получении материалов биомедицинского назначения. Практически приемлемой считается температура, не превышающая температуру денатурации белковых препаратов равная 40 – 50°C. Это означает, что для практических целей можно использовать только легко имидизуемые акрилаты на основе более доступных и стабильных эфиров 2-цианакриловой кислоты. Введение имидных фрагментов в основную цепь этих биodeградируемых полимеров позволяет резко увеличить биологическую устойчивость и снизить скорость биоразложения материала. Однако, получение новых полицианакрилатов сопряжено с большими синтетическими трудностями и эта задача не решена до сих пор.

## 2. Синтез новых мономеров цианакрилатного типа

**Получение 2-цианоакрилоилхлорида – основного интермедиата в синтезе эфиров 2-цианакриловой кислоты**

2-Цианакриловую кислоту (ЦАК) получают пиролизическим dealкилированием ее этилового эфира. Этот способ, впервые разработанный Ю.Г. Гололобовым, мы использовали в модифицированном варианте, позволяющем получать чистый продукт с высоким выходом из форполимера этил-2-



цианакрилата термической деполимеризацией, совмещенной с высокотемпературным пиролизом.

Взаимодействие ЦАК с сильным хлорирующим агентом – пятихлористым фосфором, без промежуточной защиты двойной связи, приводит к количественному образованию цианоакрилоилхлорида, однако, реакцию трудно остановить на этой стадии и дальнейшее хлорирование двойной связи приводит к 2,3-дихлоро-2-цианопропаноилхлориду с практически количественным выходом даже при комнатной температуре (рис. 3). Незначительный сдвиг сигналов протонов 2-цианакриловой кислоты в процессе образования ее хлорангирида связан с присутствием в реакционной смеси пятихлористого фосфора.

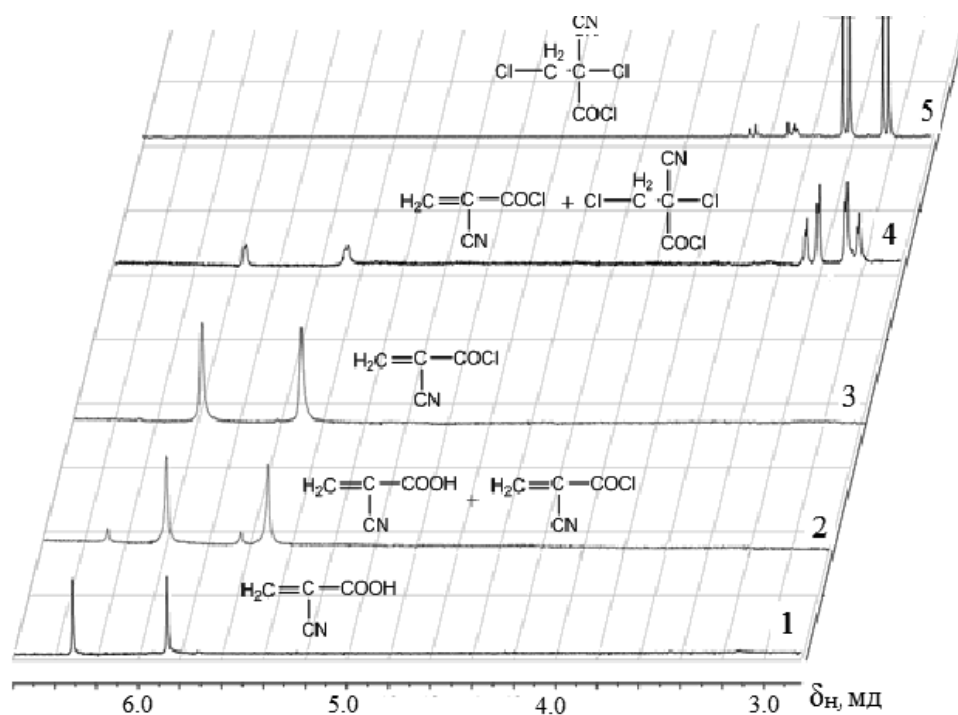
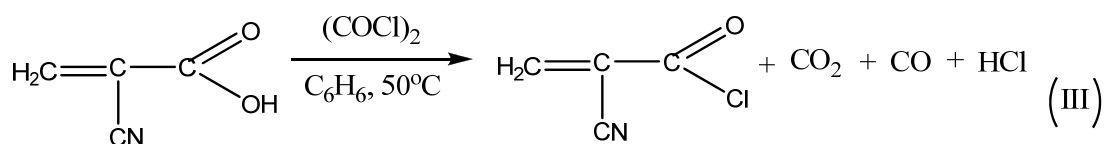
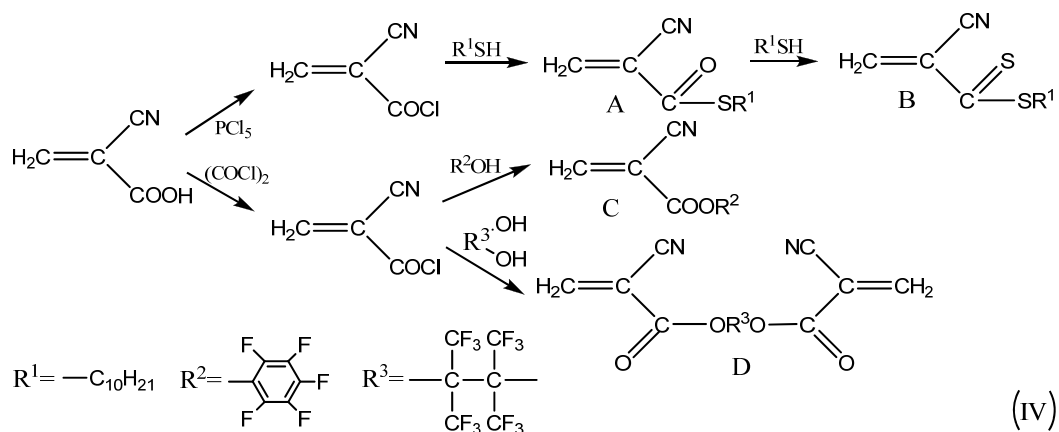


Рис. 3. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H: 1 – 2-цианакриловая кислота; 2 – смесь 2-цианакриловой кислоты и цианоакрилоилхлорида; 3 – цианоакрилоилхлорид; 4 – смесь цианоакрилоилхлорида и 2,3-дихлоро-2-цианопропаноилхлорида; 5 – 2,3-дихлоро-2-цианопропаноилхлорид

Наиболее удобным оказался хлорирующий агент средней силы - оксалил хлорид, образующий цианоакрилоилхлорид высокой степени чистоты с количественным выходом. Побочные газообразные продукты HCl, CO и CO<sub>2</sub> легко удаляются из сферы реакции (схема III).



Получение мономеров цианакрилатного типа проводили в соответствии со схемой IV.



В реакции с циананоакрилоилхлоридом использовали как O- так и S-нуклеофилы (тиолы и спирты). При этом синтезировали как моно, так и бис-2-цианакрилаты.

Присоединение S-нуклеофилов происходит в две стадии. Сначала образуется тиоэфир, который при взаимодействии с избытком тиола превращается в дитиоэфир. Механизм реакции не вполне ясен, вероятно, на второй стадии не последнюю роль играет каталитическая функция пятихлористого фосфора как сильной кислоты Льюиса. При этом в условиях избытка  $\text{PCl}_5$  не происходит ни иницирования анионной полимеризации, ни присоединения тиола по двойной связи - реакций характерных для взаимодействия слабых нуклеофилов с цианакриловой кислотой и ее эфирами.

Разработанный способ получения хлорангидрида  $\alpha$ -цианакриловой кислоты оксалилхлоридным методом позволил синтезировать первые представители классов ароматических перфторированных эфиров и перфторированных бис-2-цианакрилатов одностадийным методом в аналитически чистом виде. Синтезированные соединения были охарактеризованы данными элементного анализа и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопии; в качестве примера на рис. 4 приведен ЯМР  $^{13}\text{C}$  - спектр перфторфенил-2-цианакрилата - соединения C на схеме IV.

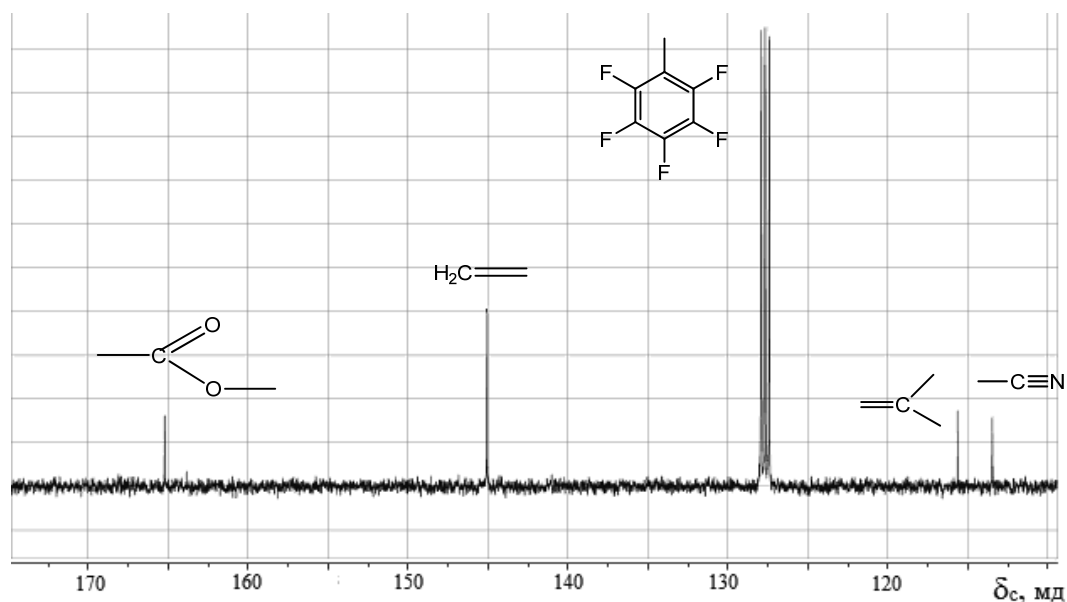


Рис. 4. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  перфторфенил-2-цианакрилата

Ценность этих соединений как сомономеров в медицинских композициях обусловлена их низкой субстратной специфичностью по отношению к протеолитическим ферментам, позволяющая резко замедлить скорость биodeградации фторсодержащих полицианакрилатов медицинского назначения полученных с использованием соединений С и D (схема IV).

#### **Сополимеры этил-2-цианакрилата с функциональными цианакриловыми сомономерами**

Успехи в восстановительной хирургии последних лет убедительно показали, что для синтетических имплантатов недостаточно одной биоинертности. Нами предложена концепция создания активных тканезамещающих материалов участвующих в регенеративном процессе, причем их роль различна на разных этапах лечения. Эта концепция реализована на примере костнозамещающего биорезорбируемого материала с независимым выделением лекарств с различной скоростью. В работе исходили из известных фактов: на первом этапе сразу после операции от протеза требуется активное участие в ранозаживлении, в качестве стимулятора которого использовали гормон инсулин. Одновременно начинается значительно более медленная стадия замещения синтетического материала собственной костью; во время этой стадии необходимо инициировать локальный рост именно костной, а не какой либо другой ткани. В качестве модели дорогостоящих пептидных стимуляторов роста костной ткани класса BMP-2 использовали близкий им по физико-химическим свойствам и молекулярной массе

кожный коллаген. Скорость резорбции протеза должна быть по возможности согласована со скоростью его замещения собственной тканью. Кроме этого материал должен обладать остеокондуктивными свойствами, то есть позволять костной ткани и кровеносным сосудам прорасти через себя: быть открыто-пористым с размером пор достаточным для прорастания сосудов и закрепления клеток костной ткани.

В качестве такого материала нами предложен композит на основе этил-2-цианакрилового сополимера, содержащего ковалентно-связанный коллаген, а также включенные в матрицу этого сополимера наночастицы, заполненные инсулином. Использование двух вариантов иммобилизации физиологически активных веществ (ФАВ) – ковалентное связывание коллагена и физическое заполнение наночастиц инсулином – позволяет осуществлять независимый выход этих ФАВ из матрицы с различной скоростью.

Материал матрицы пористого композита получали анионной сополимеризацией в блоке смеси этил-2-цианакрилата с фторсодержащими сомономерами приведенными в таблице, в которой также указаны основные функции сомономеров в сополимере.

Исходные компоненты для получения матрицы пористого композита

Загрузка	Масса, мг	Функции
Этил-2-цианакрилат	100	Основной компонент материала матрицы
2-Цианакриловая кислота	5	Ингибитор анионной полимеризации, имидизирующий агент
Соединение С на схеме IV	5	Реакционноспособный сомономер, повышающий содержание коллагена в материале
Соединение D на схеме IV	5	Регулятор скорости биоразложения материала
Инсулинсодержащие наночастицы	20	Корпускулярный носитель инсулина – стимулятора ранозаживления
Коллаген	50	Модельный ФАВ, заменяющий морфогенетические белки BMP
Вода	10000	Реакционная среда, вспенивающий агент

Вода играет роль дисперсионной среды, инициатора полимеризации и порообразователя. Соотношение этил-2-цианакрилат - вода подобрано на основании расчетной зависимости размера пор композита от содержания пенообразователя.

Для ковалентного связывания коллагена в композицию вводили реакционноспособный сомономер - перфторфенил-2-цианакрилат, с легко уходящей перфторфениловой-группой в эфирном радикале. Взаимодействие аминогрупп коллагена со звеньями этого сомономера происходит при комнатной температуре в мягких условиях и приводит к прочному многоточечному связыванию с материалом матрицы (рис. 5).

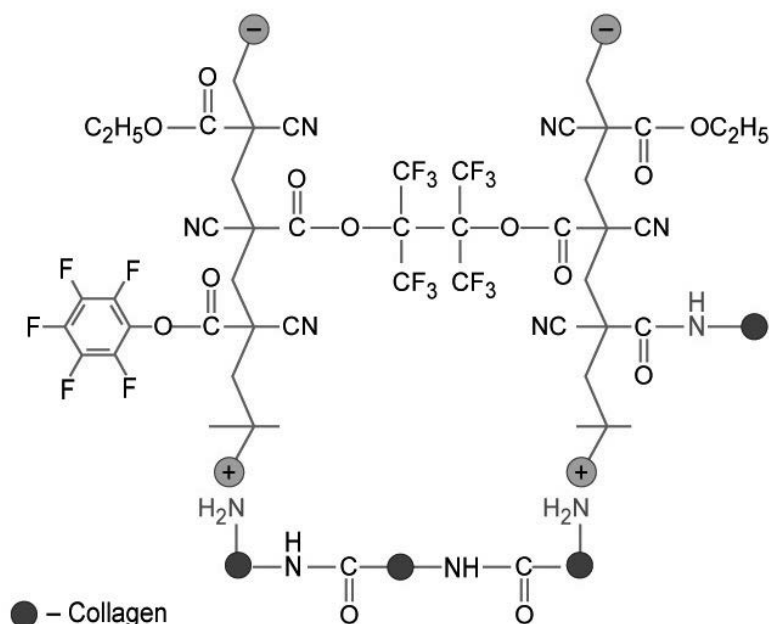
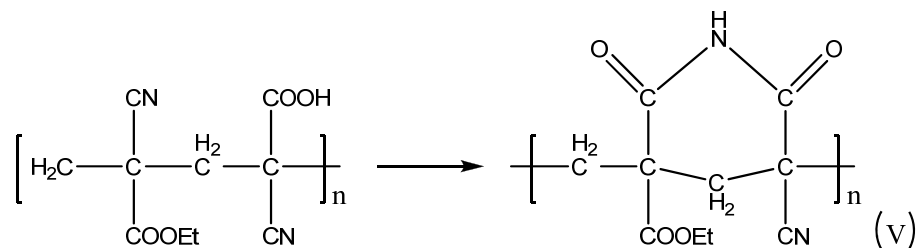


Рис. 5. Схематическое изображение коллагена присоединенного к цианакрилатной матрице

Способ является вариантом метода активированных эфиров и его используют для иммобилизации химически лабильных ФАВ пептидной природы. Введение перфторфенил-2-цианакрилата позволяет регулировать в широких пределах количество белка в биомедицинской композиции. Некоторое количество коллагена также может связываться с концевыми группами поли-2-цианакрилата в процессе инициирования анионной полимеризации. Содержание звеньев перфторфенил-2-цианакрилата определяется необходимым количеством связываемого белка: их обычное весовое соотношение от 1:10 до 1:20

Скорость биодegradации материала матрицы пористого композита регулировали введением звеньев фторированного бис-2-цианакрилата -

соединение D на схеме IV. Это самый дорогой компонент композиции, его содержание не оптимизировано, однако, наличие даже 5 масс.% приводит к резкому увеличению времени пребывания полимера в организме без существенной биодеструкции. Вторым способом уменьшения скорости биodeградации является частичная имидизация сополимера этил-2-цианакрилата с цианакриловой кислотой в соответствии со схемой V:



Количество 2-цианакриловой кислоты в композиции определяется требуемой скоростью полимеризации этил-2-цианакрилата, и колеблется от 1 до 5 масс.%. Недостаточное количество кислоты в композиции приводит к быстрому нарастанию вязкости, не позволяющему сформировать и вспенить композит. Введение более 5% приводит к образованию липкого полимера низкой молекулярной массы.

Нитрильные группы в сополимере находятся в большом избытке по отношению к карбоксильным группам, вступающим в имидизацию. Поэтому в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  имидизованного сополимера практически полностью исчезает сигнал карбоксильных групп цианакриловой кислоты.

### **3. Пористый частично имидизованный композитный материал медицинского назначения на основе цианакрилатного сополимера**

Пористый композит получали в соответствии со следующими последовательными стадиями:

1. Синтез инсулин-содержащих нанокапсул и приготовление смеси коллагена и цианакриловых мономеров;
2. Смешение компонентов в соответствии с вышеприведенной таблицей с формированием материала матрицы;
3. Замораживание с формированием твердого блока;
4. Лиофилизация со вспениванием и полимеризацией.

В работе получены инсулин-содержащие нанокapsулы в двухфазных водных системах в условиях ингибирования полимеризации этил-2-цианакрилата в непрерывной фазе и ее активирования на поверхности дискретной фазы. Средний диаметр частиц составляет около 200 нм, при этом смесь содержит весьма незначительную примесь частиц большего диаметра (рис. 6).

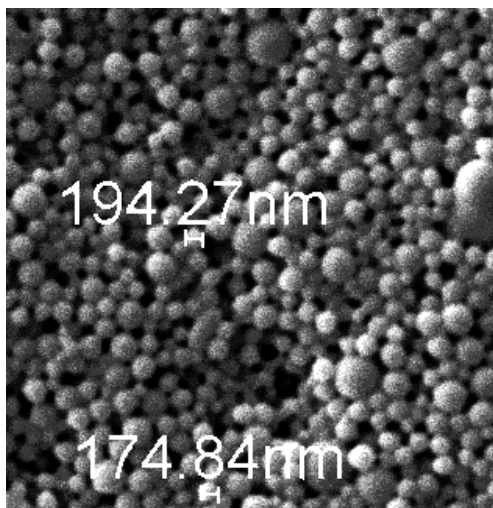


Рис. 6. Сканирующая электронная микрофотография инсулин-содержащих нанокapsул

Вспенивание композита проводили до окончательной полимеризации этил-2-цианакрилата в замороженном блоке. Порообразователем является вода, удаляемая в процессе лиофилизации. При этом образуется пористый материал с размером пор 50-70 мкм, размер которых можно регулировать количеством воды в замороженном блоке (рис. 7)

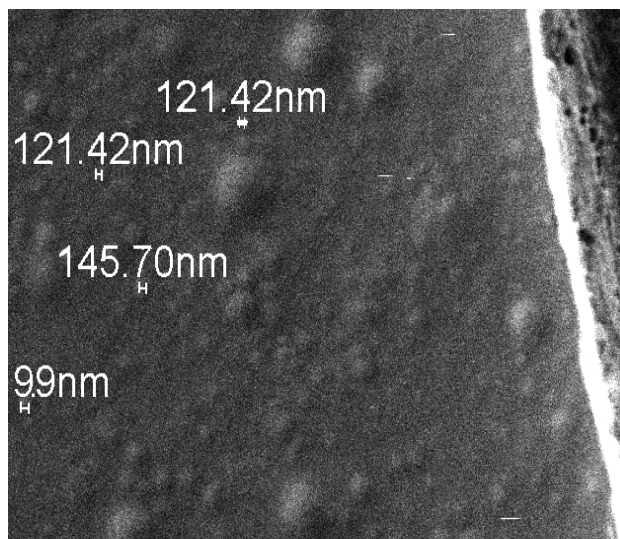
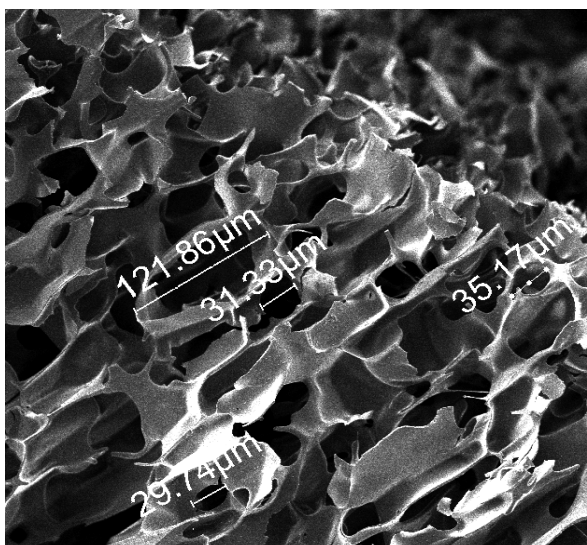


Рис. 7. Сканирующая электронная микрофотография 2-полицианакрилатного пеноматериала (слева) и поверхности его стенки с заключенными внутрь нанокapsулами с инсулином (справа)

### Динамика выделения инсулина и коллагена из пеноматериала

Выделение инсулина из полимера в физиологических условиях происходит за счет диффузии, описываемой уравнением Фика и заканчивается полностью за 150 часов (6 суток). При этом скорость выделения монотонно убывает (рис. 8).

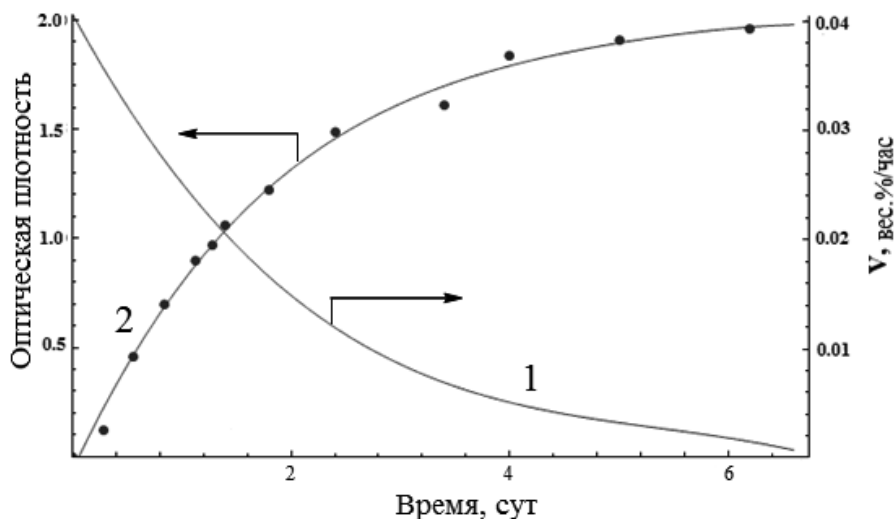


Рис. 8. Выделение инсулина из нанокapsул при 36°C (1) и скорость этого процесса по данным УФ-спектроскопии (2)

Динамика выделения коллагена носит значительно более сложный, однако, типичный для полимерных имплантатов характер (рис. 9).

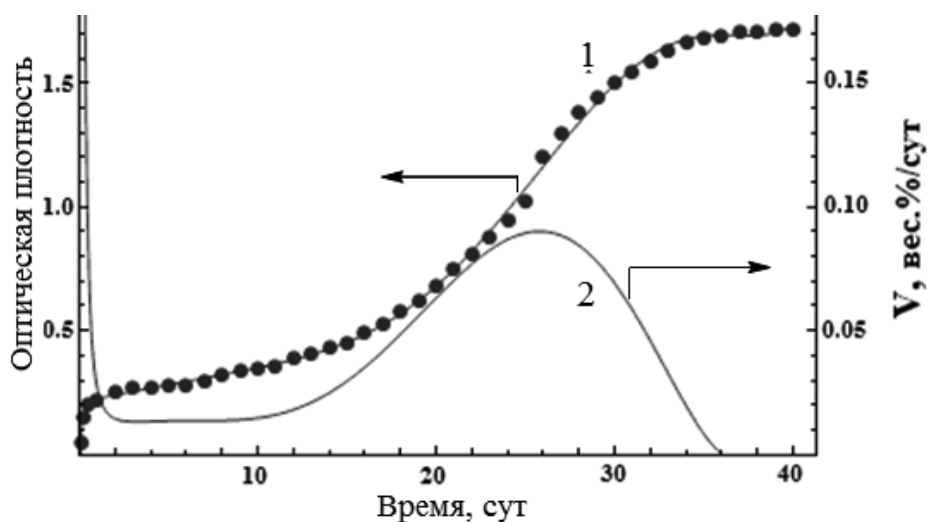


Рис. 9. Выделение коллагена из стенки пористого материала при 36°C (1) и скорость этого процесса по данным УФ-спектроскопии (2)

Процесс можно условно разделить на четыре последовательные стадии. Начальный участок кривой с высокой скоростью выделения связан с вымыванием из матрицы полимера химически несвязанного абсорбированного коллагена. Второй участок - выделение белка с постоянной скоростью, обусловлен биodeградацией полимерной матрицы с поверхности. Процесс описывается



уравнением нулевого порядка (рис. 9). На третьей стадии происходит рост скорости выделения коллагена из полимера связанный с увеличением удельной поверхности матрицы и образованием новых пор. В области максимума происходит фрагментация образца и далее скорость выделения падает, так как в первую очередь расходятся мелкие фрагменты с развитой поверхностью.

#### **Способность цианакрилатного пеноматериала прорасти собственной костной тканью**

Остеокондуктивные свойства вспененного полицианакрилатного материала определяли *in vivo* на модели критического анастомоза большеберцовой кости крысы, т.е. на модели протяженного дефекта костной ткани, которая не может заместиться естественным путем. Пеноматериал помещали в дефект между отломками кости. В качестве стандартного образца сравнения использовали деминерализованный костный матрикс. За процессом ранозаживления наблюдали с использованием сканирующего рентгеновского томографа (рис. 10). Процесс воспаления завершился на седьмые сутки, через 30 дней материал замещался соединительной тканью с образованием тканой капсулы.

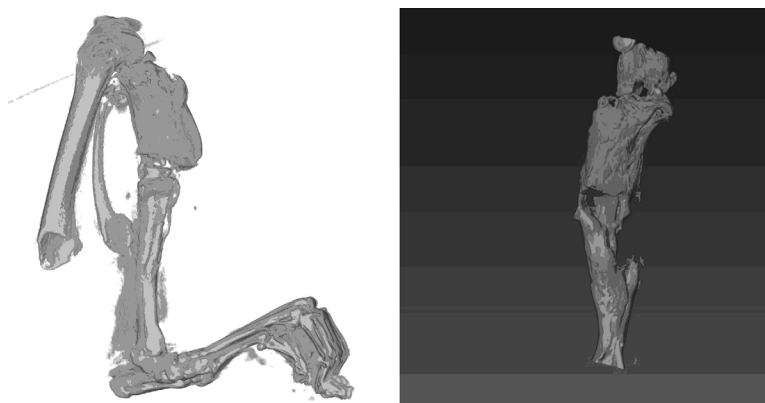


Рис. 10. Рентгеновский снимок большеберцовой кости крысы через 30 дней (слева) и 60 дней (справа) после начала эксперимента

На 60-ый день животных выводили из эксперимента и определяли остеокондуктивные свойства материала. Материал частично рассасывался и обрастал слоем надкостницы с поверхности с той же скоростью, что и костный матрикс. Это первая стадия образования костной мозоли при сращивании переломов. Анастомоз (дефект) длиной 5 мм является избыточным и соответствует отсутствию 10 – 15% общей длины конечности. Без применения замещающего материала анастомоз срастись не может. Таким образом, разработанный материал является биоразлагаемым, подавляющим воспаление, вызывающим ускоренное

ранозаживление и обладает osteoconductive свойствами. Модель не является количественной и способна дать только качественные характеристики биосовместимости и биоразлагаемости испытанных материалов.

### **Выводы**

1. При исследовании имидизации нитрилсодержащих и безнитрильных сополимеров акрилового типа, установлено уменьшение температуры начала имидизации в зависимости от типа имидизующейся пары, а также активирующее влияние нитрильного заместителя в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе сополимера. Наиболее низкую температуру имидизации имеет гомополимер 2-цианакриловой кислоты.

2. Разработан универсальный способ синтеза фторированных эфиров 2-цианакриловой кислоты и фторированных бис-2-цианакрилатов из 2-цианоакрилоилхлорида. На основе синтезированных мономеров получен сополимер с 2-цианакриловой кислотой, имидизующий при температурах, близких к физиологическим.

3. Доказана возможность существования в мономерном виде тио- и дитиоэфиров 2-цианакриловой кислоты.

4. Получен полностью синтетический имидизуемый материал на основе цианакрилатного пористого сополимера с регулируемой скоростью биodeградации и независимым разноскоростным контролируемым выделением физиологически активных веществ пептидного типа, и продемонстрирована возможность его использования в качестве костнозамещающего материала в ортопедической хирургии.

### **Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Dyatlov V.A., Rustamov I.R., Grebeneva T.A., Maleev V.I., Gololobov Yu.G., Kireev V.V. Synthesis of 2-cyanoacryloyl chloride and its interaction with O- and S-nucleophiles. // Mendeleev Communications. 2013. V. 23. I. 6. P. 356.

2. Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Рустамов И.Р., Коледенков А.А., Колотилова Н.В., Киреев В.В., Прудсков Б.М. Особенности гидролиза полиакрилонитрила

водным раствором карбоната натрия // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. Т. 54. № 3. 2012. С. 491.

3. Дятлов В.А., Гребенева Т.А., Рустамов И.Р., Белоконь О.В., Киреев В.В., Ильина М.Н. Влияние состава полиакрилимидобразующих сополимеров на процесс их переработки // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. Т. 55. № 3. 2013. С. 369.

4. Дятлов В.А., Тимошенко Н.В., Коледенков А.А., Гребенева Т.А., Киреев В.В., Рустамов И.Р. Влияние строения основной цепи полиакрилимидобразующих сополимеров на предельную степень термической имидизации // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. Т. 55. № 5. 2013. С. 562.

5. Дятлов В.А., Рустамов И.Р., Гребенева Т.А., Малеев В.И. Полиакрилимиды, материалы для оптики и теплостойкие пены и герметики на их основе // Все материалы. Энциклопедический справочник. № 6. 2013. С. 18.

6. Рустамов И.Р., Гребенева Т.А., Коледенков А.А., Дятлов В.А. Кинетика и механизм щелочного гидролиза полиакрилонитрила // Успехи в химии и химической технологии. 2011. Т. 25. № 3. С. 28.

7. Рустамов И.Р., Карманов П.В., Дятлов В.А. Синтез новых, ранее неизвестных классов цианакриловых мономеров для гидрофобных “мгновенных” клеевых композиций // Успехи в химии и химической технологии. 2012. т. 26. № 4. С. 80.

8. Рустамов И.Р., Дятлов В.А. Синтез новых цианакрилатных и бисцианакрилатных адгезивов для стоматологии // Менделеев-2012. Органическая химия: Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012». Санкт-Петербург, 2012. С. 414-415.

9. Рустамов И.Р., Дятлов В.А. Синтез новых фторсодержащих эфиров 2-цианакриловой кислоты // Международная конференция по химической технологии ХТ-12. Тезисы докладов. Москва, 2012. Т. 3. С. 329-331.

Для заметок


Для заметок

Для заметок

---

Заказ № 59-Р/05/2014 Подписано в печать 21.05.14 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,0

---

ООО "Цифровичок", г. Москва, Большой Чудов пер., д.5  
тел. (495) 797-75-76  
 [www.cfr.ru](http://www.cfr.ru) ; e-mail: [zakpark@cfr.ru](mailto:zakpark@cfr.ru)

