

На правах рукописи



ЛАРЧЕНКО Елена Юрьевна

**ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГЛИЦЕРИНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ.
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2015

Работа выполнена в лаборатории органических материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Хонина Татьяна Григорьевна

Официальные оппоненты: **Масливец Андрей Николаевич**,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВПО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет»,
профессор кафедры органической химии

Халымбаджа Игорь Алексеевич,
кандидат химических наук,
ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России Б.Н.
Ельцина», младший научный сотрудник кафедры
органической химии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова Российской
академии наук, г. Москва

Защита состоится «18» мая 2015 года в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <http://dissovet.science.urfu.ru/news2/>

Автореферат разослан « » _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ*

Актуальность исследования. Известен большой круг биологически активных кремнийорганических соединений – потенциальных лекарственных средств. Перспективными среди них являются диметилсилиловые эфиры полиолов: некоторые из них обладают широким спектром фармакологической активности. Так, циклический диметилсилиловый эфир глицерина оказывает местное и системное противовоспалительное действие, обладает высокой пенетрирующей активностью в ткани и способствует проникновению в них лекарственных веществ.

Ранее в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (ИОС УрО РАН) синтезированы и запатентованы диметилсилиловые эфиры глицерина, представляющие собой жидкости различной вязкости. Полученные вещества рекомендованы для использования в виде жидкой лекарственной формы при местном лечении урологических заболеваний. Однако, несмотря на практическую значимость этих веществ, их состав, строение и свойства изучены недостаточно. Во многом это определяется тем, что выделить их в индивидуальном (мономерном) виде, как правило, не удается из-за склонности к поликонденсационным превращениям.

С целью усиления и/или расширения фармакологической активности диметилсилиловых эфиров глицерина, а также получения на их основе новых фармакологически активных веществ в виде жидких или мягких лекарственных форм, например, гелей, перспективным является их модификация. Методы модификации могут заключаться во введении в структуру диметилсилиловых эфиров глицерина азотсодержащих фармакофорных группировок, а также в получении комбинированных ди- и тетрафункциональных силиловых эфиров глицерина в качестве прекурсоров в золь-гель синтезе кремнийсодержащих глицерогидрогелей, в том числе, с использованием природного биополимера хитозана, обладающего собственной фармакологической активностью.

При практическом использовании диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных важным является изучение гидролитических превращений этих веществ. Процесс гидролиза необходимо учитывать при разработке фармацевтических композиций. Гидролиз также имеет место при взаимодействии диметилсилиловых эфиров глицерина с тканями организма, например, со слизистой оболочкой, и определяет их дальнейший метаболизм.

Таким образом, разработка методов синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина и способов их модификации, а также изучение состава, строения, физико-химических и медико-биологических свойств синтезированных продуктов является **актуальной задачей**.

Цель работы. Разработка методов синтеза, изучение состава, строения, свойств диметилсилиловых эфиров глицерина и проведение их модификации.

Конкретные задачи работы:

1. Разработка методов синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина, способов их модификации азотсодержащими спиртами; исследование их состава и строения.

* Автор выражает благодарность академику О.Н. Чупахину за постоянное участие в руководстве работой.

2. Изучение гидролитических превращений диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных.

3. Синтез и исследование процесса образования гидрогелей на основе комбинированных ди- и тетрафункциональных силиловых эфиров глицерина.

4. Получение модифицированных кремнийхитозансодержащих гидрогелей; изучение закономерностей их образования и структурных особенностей.

5. Проведение первичных фармакологических исследований модифицированных диметилсилиловых эфиров глицерина; разработка фармацевтических композиций с использованием диметилсилиловых эфиров глицерина для ветеринарной практики.

Научная новизна:

1. Разработан новый метод синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина; изучен их состав и строение.

2. Синтезированы новые азотсодержащие диметилсилиловые эфиры глицерина; определен их состав и строение.

3. Изучен процесс гидролиза диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных, определены продукты их гидролитических превращений.

4. С использованием в качестве прекурсоров диметил- и тетраглицеролатов кремния золь-гель методом синтезированы новые гидрогели; определены оптимальные условия их получения и состав.

5. Получены новые модифицированные кремнийхитозансодержащие гидрогели; изучены закономерности их образования и структурные особенности.

Практическая значимость. Показано, что диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные нетоксичны, обладают выраженной ранозаживляющей, регенерирующей и транскутанной активностью, азотсодержащие диметилглицеролаты кремния дополнительно оказывают положительное влияние на липидный обмен в организме, а модифицированные кремнийхитозансодержащие гидрогели – гемостатическое действие*. Полученные вещества могут быть использованы как самостоятельные лекарственные средства, а также в качестве основ и компонентов фармацевтических композиций для лечения заболеваний кожи и слизистой оболочки различной этиологии.

Совместно с сотрудниками Уральского государственного аграрного университета (УрГАУ) и Уральского научно-исследовательского ветеринарного института (УрНИВИ) разработаны фармацевтические композиции с использованием диметилсилиловых эфиров глицерина для лечения сельскохозяйственных животных, проведена их апробация в ряде опытных хозяйств Свердловской области**.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка методов синтеза, изучение состава и строения диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных.

2. Изучение гидролитических превращений диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных.

* Автор выражает благодарность заведующему кафедрой фармакологии и клинической фармакологии УГМУ, д.м.н., проф. Ларионову Л.П. за проведение фармакологических исследований.

** Автор выражает благодарность д.вет.н., проф. Колчиной А.Ф. (УрГАУ) и д.вет.н. Ряпосовой М.В. (УрНИВИ) за проведение клинической апробации композиций.

3. Направленный синтез фармакологически активных гидрогелей с использованием диметилсилиловых эфиров глицерина, в том числе, хитозансодержащих; исследование их состава и структуры.

4. Выбор наиболее перспективных составов для проведения фармакологических исследований с целью возможного внедрения в медицинскую и/или ветеринарную практику.

Личный вклад автора. Автором составлен литературный обзор, выполнен в полном объеме химический эксперимент. Диссертант принимал непосредственное участие в обсуждении полученных результатов, их обобщении, формулировке выводов по теме диссертации и написании научных статей.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены на 5-и международных и 10-и российских конференциях: Конкурс-конференция по органической химии для молодых ученых «Актуальные проблемы органического синтеза и анализа» (Екатеринбург, 2010, 2012), XI Андриановская конференция «Organosilicon Compounds. Synthesis, Properties, Applications» (Москва, 2010), Ежегодная конференция «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2011, 2012, 2013, 2014), XI Российско-Китайский Симпозиум «Новые материалы и технологии» (Санкт-Петербург, 2011), Всероссийская молодежная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012), III Международная научная конференция «Наноструктурные материалы – 2012: Россия – Украина – Беларусь» (Санкт-Петербург, 2012), Химия и медицина (Уфа, 2013), The 12th China – Russia Symposium on Advanced Materials and Technologies (Kunming, China, 2013), Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), Третья международная конференция стран СНГ Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем «Золь-гель-2014» (Суздаль, 2014), IV Международная конференция "Техническая химия. От теории к практике" (Пермь, 2014).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, 7 статей в сборниках научных трудов, 10 тезисов докладов в материалах конференций, получено 2 патента на изобретения.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов (5 разделов), экспериментальной части, выводов и списка литературы (136 наименований). Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 25 рисунков, 24 схемы и 31 таблицу.

Настоящая работа выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в ИОС УрО РАН (тема гос.рег. № 01.2.00 950737); в рамках проектов РФФИ (№№ 10-03-96072-р_урал_a и 13-03096110-р_урал_a); программы Президиума РАН № 09-П-3-2001; программ Уральского отделения РАН (№№ 11-3-НП-666 и 13-3-НП-682).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулирована цель исследования и конкретные задачи, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В литературном обзоре (глава 1) рассмотрены методы синтеза, состав и строение силиловых эфиров полиолов, золь-гель синтез биологически активных гидрогелей на основе полиолатов кремния, в том числе, полученных с

использованием хитина и хитозана, а также приведены краткие сведения о фармакологически активных соединениях, содержащих Si–O–C группировки.

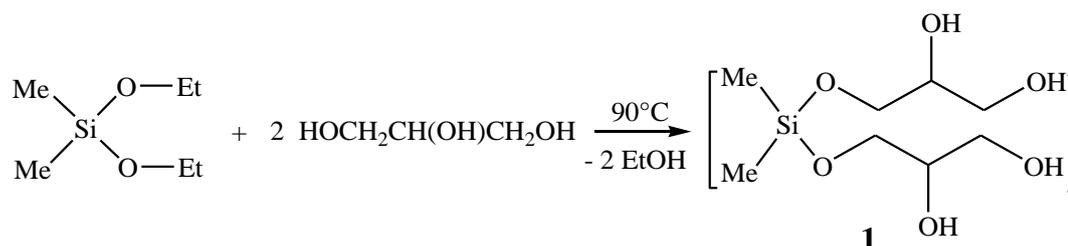
Глава 2. Результаты и обсуждение

2.1 Диметилсилиловые эфиры глицерина

2.1.1. Синтез, исследование состава и строения

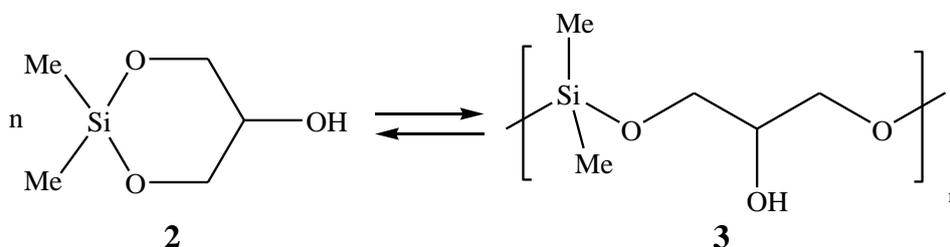
Синтез диметилсилиловых эфиров глицерина осуществляли по реакции алкоголиза диметилдиэтоксисилана $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ глицерином с последующим удалением до теоретического количества этилового спирта в виде азеотропа (схема 1). Полученный продукт **1** представляет собой бесцветную водорастворимую прозрачную вязкую жидкость.

Схема 1



Диметилдиглицероксисилан (диметилбис(2,3-дигидроксипропокси)силан) $\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_2$ в индивидуальном (мономерном) виде выделить не удалось. При перегонке продукта **1** в вакууме был выделен известный циклический диметилглицеролат кремния (2,2-диметил-5-гидрокси-2-сила-1,3-диоксациклогексан) $\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}]$ (**2**), который медленно полимеризуется при хранении и деполимеризуется при нагревании (схема 2).

Схема 2



Из спектра ЯМР ^1H (рис. 1) видно, что продукт **1** не является индивидуальным веществом. Исходя из соотношений величин интегральных интенсивностей сигналов протонов групп CH_3 , CH_2 , CH и OH в соответствующих областях химических сдвигов (δ , м.д.: $0 \div 0,16$; $3,25 \div 3,81$; $4,37 \div 4,74$, соответственно), предложен состав продукта **1** (схема 3), включающий диметилдиглицероксисилан, а также низкомолекулярные продукты конденсации линейного и циклического строения (в дальнейшем – диметилглицеролаты кремния **1**). Данные спектроскопии ЯМР ^{29}Si также подтверждают неиндивидуальность продукта **1** (δ , м.д.: $-2,9 \div -3,3$; $-4,2 \div -4,5$).

Нами установлено, что диметилглицеролаты кремния того же состава, что и продукт **1**, могут быть получены при взаимодействии циклического диметилглицеролата кремния **2** и продукта его полимеризации $-\left[\text{Me}_2\text{SiOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}\right]_n-$ (**3**) с глицерином (схема 4). Несмотря на то, что продукт **1** не является индивидуальным веществом, его состав и строение четко идентифицируются и воспроизводятся.

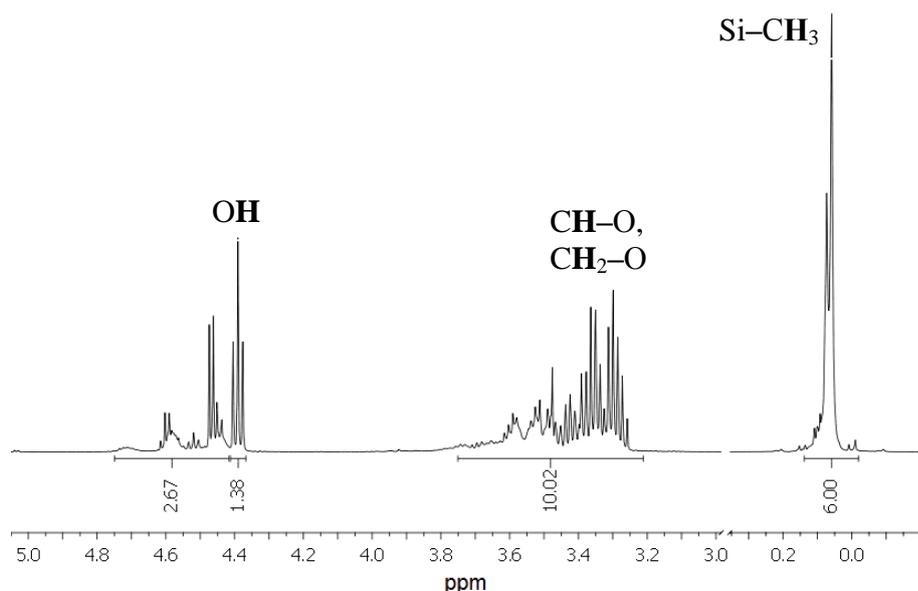


Рисунок 1 – Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) диметилглицеролатов кремния **1**

Схема 3

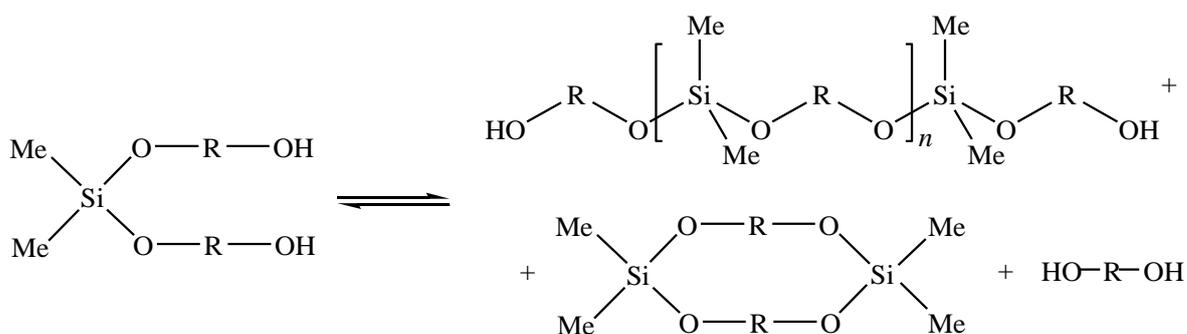
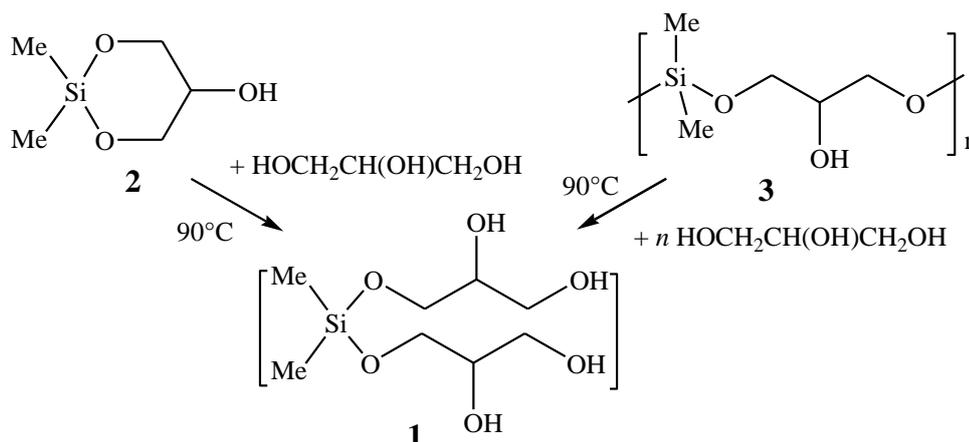


Схема 4



По схеме 1 также были получены диметилглицеролаты кремния **4 – 6**, синтезированные в избытке глицерина, в мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, равном $1,00 : x$, где $x = 0,25$ (**4**), $0,40$ (**5**), $1,00$ (**6**).

В процессе хранения при комнатной температуре наблюдалось изменение вязкости синтезированных продуктов **1, 4 – 6**, что может быть связано с протеканием поликонденсационных процессов с образованием олигомерных

продуктов. Изменение вязкости полученных продуктов необходимо учитывать при их практическом использовании.

На рисунке 2 представлены зависимости кинематической вязкости от срока хранения при 20°C для диметилглицеролатов кремния **1**, **4** – **6**.

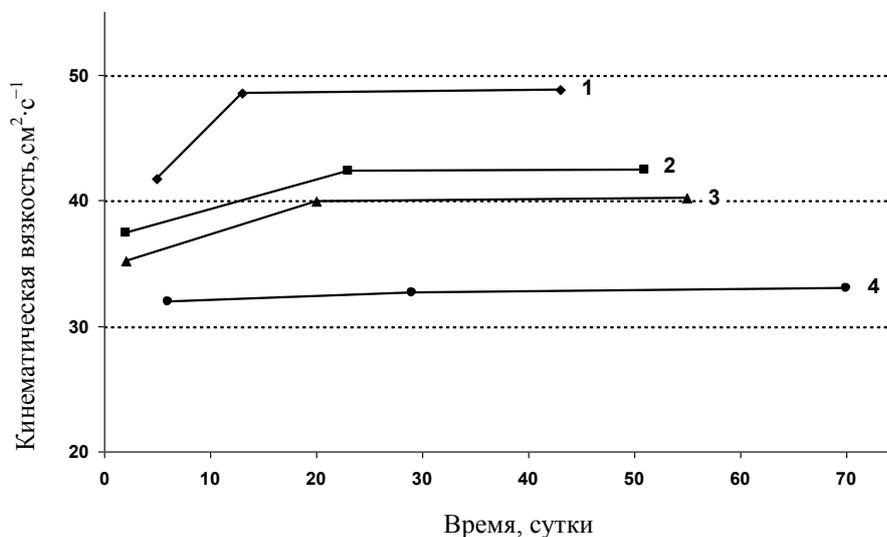


Рисунок 2 – Изменение вязкости во времени диметилглицеролатов кремния, полученных в различном мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, равном 1,00 : x , где $x = 0$ (**1**, кривая 1); 0,25 (**4**, кривая 2), 0,40 (**5**, кривая 3), 1,00 (**6**, кривая 4)

Наибольшее изменение вязкости наблюдалось для диметилглицеролатов кремния **1**, полученных без избытка глицерина, в течение первых десяти суток хранения. В случае диметилглицеролатов кремния **6**, синтезированных в 1-мольном избытке глицерина, изменения вязкости не было обнаружено. Установлению постоянной вязкости соответствует образование равновесной смеси продуктов конденсации, при этом избыток глицерина сокращает время достижения равновесного состояния в системе (схема 3). Следует отметить, что состав продукта **1** определяли после достижения равновесного состояния при комнатной температуре.

2.1.2. Гидролитические превращения

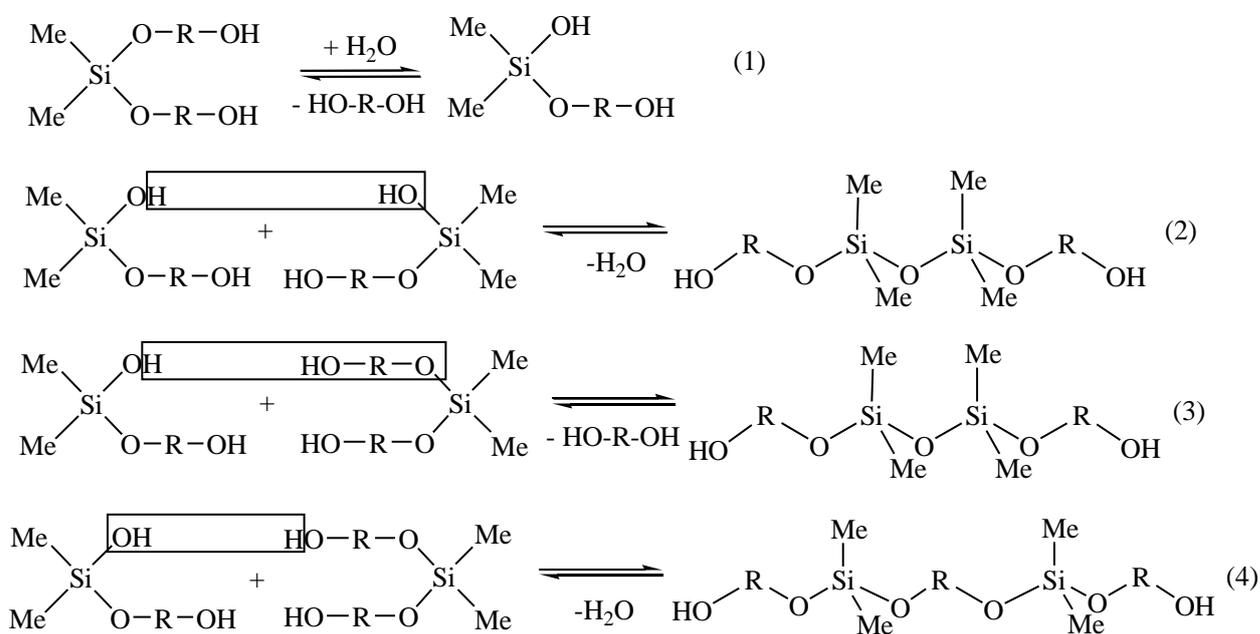
При практическом использовании диметилглицеролатов кремния в виде водных растворов необходимо учитывать процесс гидролиза.

Гидролитические превращения изучали на примере диметилглицеролатов кремния **6**, синтезированных в 1-мольном избытке глицерина. Были приготовлены водные растворы с содержанием диметилглицеролатов кремния **6** 1,0; 2,5; 5,0; 10,0; 20,0; 50,0; 90,0; 95,0; 97,5 и 99,0 масс.%, наблюдение за которыми проводили в течение года сначала ежедневно, затем еженедельно и ежемесячно до установления постоянства состава. Все исходные системы первоначально были прозрачными. Растворы с низкой концентрацией глицеролатов (1 и 2,5 масс.%) оставались прозрачными в течение всего срока наблюдения. Системы, содержащие 5,0 и 10,0 масс.% через 1 – 2 суток становились мутными и не представляли интереса для дальнейшего исследования. В системах, содержащих от 20,0 до 99,0 масс.% диметилглицеролатов кремния **6**, со временем в результате гидролиза наблюдалось расслоение (изменения наблюдались через 1 – 10 суток в зависимости от концентрации).

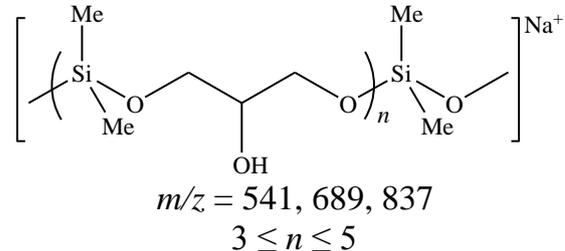
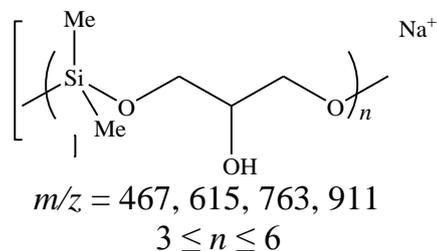
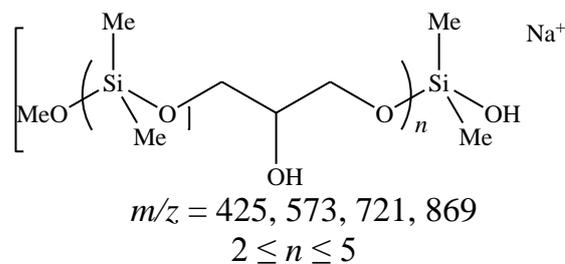
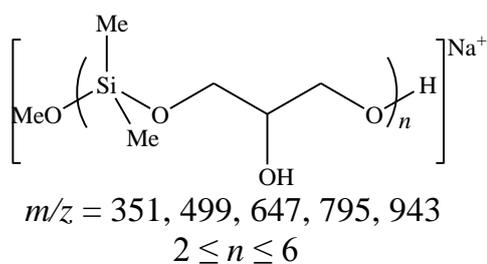
Комплексом физико-химических методов исследованы продукты гидролитических превращений для систем, содержащих $\geq 50,0$ и $\leq 2,5$ масс.% диметилглицеролатов кремния **6**.

С использованием методов ИК спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией и спектроскопии ЯМР ^1H показано, что в случае 50,0 %-ой системы продуктами гидролиза и последующей конденсации (верхний слой) являются полидиметилсилоксаны $-\text{[Me}_2\text{SiO]}_n-$ (схема 5, реакции 2 и 3). По мере увеличения концентрации диметилглицеролатов кремния **6** в исходных водных растворах доля полидиметилсилоксанов уменьшается. В случае 99,0%-ой системы образуются, в основном, олигомерные продукты $-\text{[Me}_2\text{SiOCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O]}_n-$, при этом в реакциях их образования (реакции 1 и 4) вода выполняет роль катализатора.

Схема 5

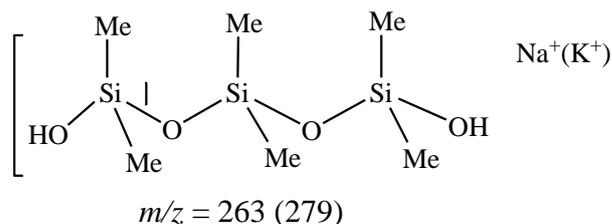
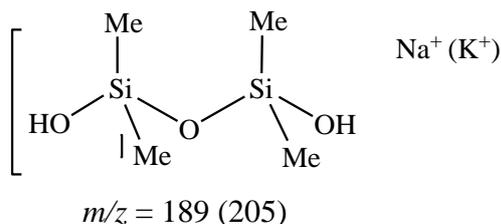


Методом масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией были установлены молекулярные массы олигомерных продуктов и вычислена степень олигомеризации. Так, масс-спектр продукта гидролитических превращений, содержащего в исходной системе 99,0 масс.% диметилглицеролатов кремния **6**, содержит четыре серии пиков в диапазоне массовых чисел $350 \leq m/z \leq 1000$, которые соответствуют четырем рядам олигомеров с $\Delta m/z = 148$. Регистрируемые ионы можно интерпретировать как натриевые аддукты олигомерных диметилглицеролатов кремния линейного и циклического строения; значение $\Delta m/z$ соответствует молекулярной массе структурного звена $-\text{[Me}_2\text{SiOCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O]}-$. Интерпретацию проводили с учетом процессов метанолиза в растворителе (MeOH).



Установлено, что образующийся нижний слой представляет собой в случае 50,0%-ой системы водно-глицериновый раствор, а в случае 99%-ой системы – в основном глицерин.

В масс-спектрах водных растворов, содержащих 1,0 и 2,5 масс.% диметилглицеролатов кремния **6**, можно выделить две серии пиков, соответствующие двум рядам аддуктов, образованных олигомерными диметилсилоксанами с катионами щелочных металлов (Na^+ , K^+).



На основании полученных результатов, для практического применения рекомендуется использование устойчивых 2,5%-х водных растворов диметилглицеролатов кремния **6**, растворы других концентраций рекомендуется использовать непосредственно после приготовления. Безводные диметилглицеролаты кремния **6** можно применять в качестве самостоятельного средства или основы фармацевтических композиций.

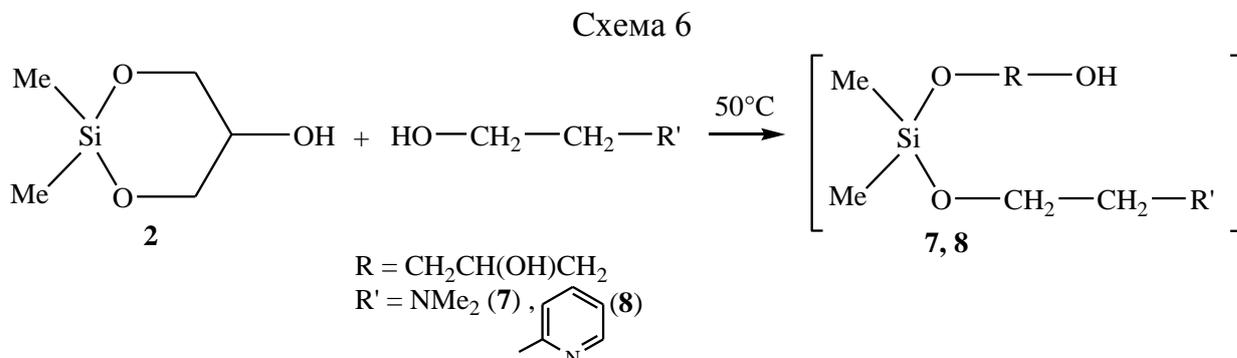
Таким образом, разработан новый метод синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина путем взаимодействия циклического или полимерного диметилглицеролатов кремния с глицерином; методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{29}Si показано, что полученные продукты не являются индивидуальными веществами, при этом их состав и строение идентифицированы и воспроизводимы. Методом вискозиметрии показано, что избыток глицерина в системе сокращает время достижения равновесного состояния. Комплексом физико-химических методов установлено, что состав продуктов гидролитических превращений зависит от концентрации диметилглицеролатов кремния в исходных водных системах; определен их состав и строение.

2.2. Модифицированные азотсодержащие диметилсилиловые эфиры глицерина

С целью усиления и/или расширения спектра фармакологической активности диметилглицеролатов кремния **1** была проведена их модификация путем введения фармакофорных азотсодержащих группировок. В качестве модифицирующих агентов использовали биологически активные 2-

диметиламиноэтанол $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (стимулятор защитных функций организма) и 2-пиридинэтанол $\text{PyCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (интермедиат для получения биологически активных веществ).

Новые модифицированные азотсодержащие диметилглицеролаты кремния получали путем взаимодействия циклического диметилглицеролата кремния **2** с $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $\text{PyCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ в эквимольном соотношении исходных веществ (схема 6).



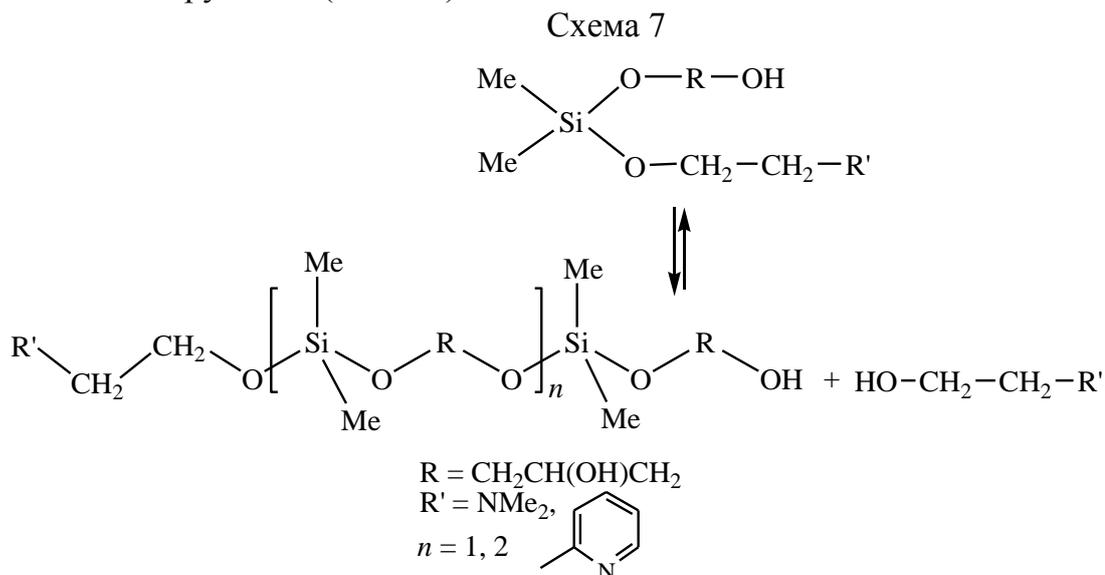
Полученные продукты **7** и **8** представляют собой бесцветные прозрачные жидкости с характерным запахом амина; при попытке перегнать в вакууме выделяется исходный циклический диметилглицеролат кремния **2** и соответствующий спирт. Полученные вещества охарактеризованы методами элементного анализа, ИК спектроскопии, рефрактометрии и спектроскопии ЯМР ^1H .

При сравнении спектров ЯМР ^1H исходных 2-диметиламиноэтанола и циклического диметилглицеролата кремния **2** со спектром продукта **7** можно отметить, что в спектре продукта отсутствуют сигналы протонов, соответствующие гидроксильной группе в исходном глицеролате кремния **2** (δ 5,03 м.д., д), и присутствуют сигналы протонов метильных (δ 2,13 м.д., с), метиленовых $\text{CH}_2\text{-N}$ (δ 2,29 м.д., т), $\text{CH}_2\text{-O}$ (δ 3,35 м.д., т) и гидроксильных групп (δ 4,38 м.д., с), характерные для 2-диметиламиноэтанола. Об образовании продукта **7** свидетельствует появление новых сигналов протонов метильной (δ 2,14 м.д., с) и метиленовых групп у атома азота (δ 2,35 м.д., т), которые также присутствуют в модельном соединении – диметилбис(2-диметиламиноэтоксисилане $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)_2$ (**9**).

В спектре продукта **8** также отсутствуют сигналы протонов, соответствующие гидроксильной группе в циклическом диметилглицеролате кремния **2** (δ 5,03 м.д., д), присутствуют сигналы протонов, характерные для пиридинэтанола (δ , м.д.: 2,87 т и 3,78 т, $\text{CH}_2\text{-Py}$ и $\text{CH}_2\text{-O}$, соответственно; 8,47 д, 7,24 д и 7,67 д, H^a , H^b и H^c в пиридиновом кольце; 4,73 с, OH), а также новые сигналы протонов метиленовых групп $\text{CH}_2\text{-Py}$ (δ 2,93 м.д., т), что подтверждает образование продукта.

Исходя из соотношений величин интегральных интенсивностей сигналов протонов метильных и метиленовых групп в соответствующих областях химических сдвигов, предложен состав продуктов **7** и **8**, включающий наряду с модифицированными азотсодержащими диметилглицеролатами кремния (диметил-2-диметиламиноэтоксисиланом $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)$ или диметил-2-пиридинэтоксисиланом $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Py})$ и дигидроксипропоксисиланом $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH})_2$).

олигомерные продукты с концевыми глицерокси- и 2-диметиламиноэтокси- или 2-пиридинэтокси-группами (схема 7).



Гидролиз азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7** и **8** исследовали по методике, описанной для диметилглицеролатов кремния **6**. Были изучены водные системы с исходным содержанием азотсодержащих глицеролатов кремния от 1,0 до 99,0 масс.% в соответствующих интервалах.

Комплексом физико-химических методов установлено, что гидролиз азотсодержащих глицеролатов кремния **8** протекает аналогично гидролизу глицеролатов кремния **6** с образованием идентичных продуктов.

При гидролизе азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7**, растворы, содержащие от 1,0 до 20,0 масс.% глицеролатов, со временем становились мутными и далее не исследовались; в системах, содержащих от 50,0 до 95,0 масс.% глицеролатов, наблюдалось расслоение; системы с высокой концентрацией глицеролатов (> 95 масс.%) оставались прозрачными. Методом спектроскопии ЯМР ^1H , ИК спектроскопии и элементного анализа показано, что как и при гидролизе диметилглицеролатов кремния **6**, в случае 50,0%-ой системы продуктами гидролиза являются полидиметилсилоксаны, в случае 95,0%-ой системы – в основном, олигомерные диметилглицеролаты кремния.

Для практического применения рекомендуется использование устойчивых 2,5%-х водных растворов азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **8** или стабильных систем с высоким содержанием (> 95,0%) азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7**; растворы других концентраций азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7** и **8** рекомендуется использовать непосредственно после приготовления.

Таким образом, впервые проведена модификация диметилглицеролатов кремния 2-диметиламиноэтанолом и 2-пиридинэтанолом; определен состав полученных продуктов. Показано, что наряду с модифицированными азотсодержащими глицеролатами кремния образуются олигомерные продукты. Исследованы продукты гидролитических превращений азотсодержащих диметилглицеролатов кремния; установлено, что их состав зависит, как и в случае диметилглицеролатов кремния **6**, от концентрации азотсодержащих диметилглицеролатов кремния в исходных водных системах; определен их состав и строение.

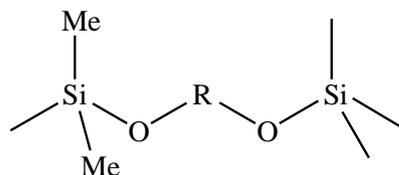
2.3. Гидрогели на основе комбинированных ди- и тетрафункциональных силиловых эфиров глицерина

Ранее в ИОС УрО РАН были получены и запатентованы фармакологически активные гидрогели на основе тетраглицеролата кремния, синтезированного в различном избытке глицерина, в мольном соотношении $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 : \text{H}_2\text{O}$, равном $1 : x : y$, где $3 \leq x \leq 10$, $20 \leq y \leq 40$; при этом состав геля формально отвечает формуле $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$. Поскольку диметилглицеролаты кремния гелей не образуют, представляло интерес провести их модификацию тетраглицеролатом кремния с целью получения гидрогелей на их основе. Предполагалось, что такая модификация приведет к повышению фармакологической активности гидрогелей, поскольку замедлит процессы связывания кремния в дисперсную фазу при гелеобразовании, увеличит количественное содержание кремния в биологически доступной форме и, кроме того, повысит липофильность молекулы, что должно способствовать трансмембранному переносу кремния через липидный бислой клеточных мембран.

2.3.1. Синтез гидрогелей

Синтез новых гидрогелей проводили золь-гель методом. В качестве прекурсоров использовали комбинированные диметил- и тетраглицеролаты кремния, полученные совместным алкоголизом $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ и тетраэтоксисилана $\text{Si}(\text{OEt})_4$ избытком глицерина с последующим удалением теоретического количества этилового спирта. Далее при взаимодействии комбинированных прекурсоров **10** – **13** с водой при 80°C получали гидрогели **14** – **17** (схема 8). Время образования гидрогелей определяли визуально по потере в системе текучести.

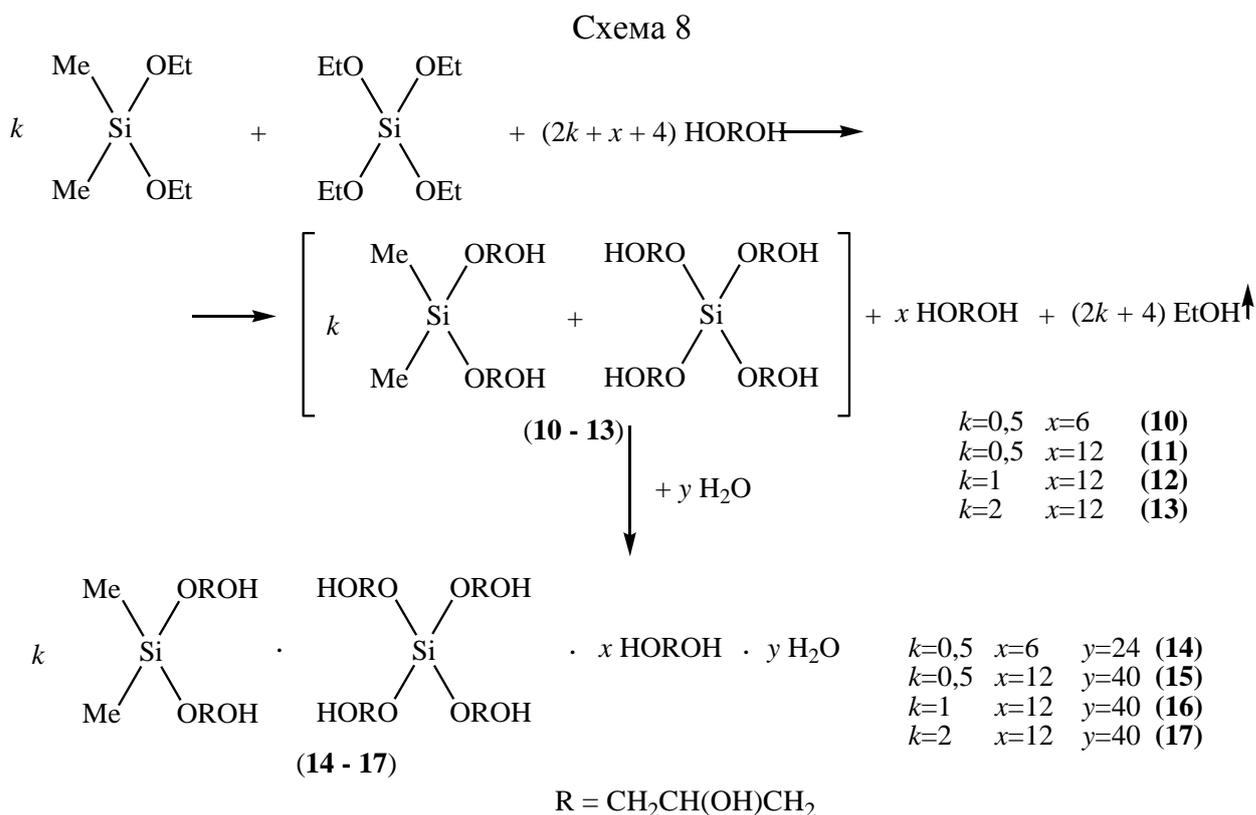
Комбинированные прекурсоры являются сложной равновесной смесью мономерных глицеролатов кремния с их низкомолекулярными продуктами (со)конденсации, которые содержат в своем составе глицеролатные фрагменты между атомами кремния:



Тот факт, что комбинированные прекурсоры не являются механической смесью диметилглицеролатов кремния и тетраглицеролата кремния, подтверждается результатами по гелеобразованию: в случае их механической смеси гели не образуются; поэтому в схеме 8 комбинированные диметил- и тетраглицеролаты кремния заключены в скобки.

Составы полученных гидрогелей формально отвечают формулам **14** – **17**, что соответствует мольному соотношению диметилглицеролаты кремния : тетраглицеролат кремния : глицерин : вода, равному $k : 1 : x : y$, при этом не отражают всю сложность превращений прекурсоров, протекающих в золь-гель процессе.

Полученные гидрогели представляют собой устойчивые к синерезису полупрозрачные монолиты; при диспергировании легко переходят в мазеподобное состояние. Гидрогели охарактеризованы методами ИК спектроскопии, элементного анализа и рефрактометрии (см. также раздел 2.3.2).

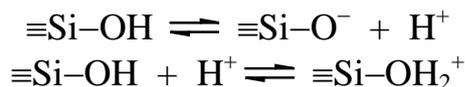


2.3.2. Исследование процесса образования и структурных особенностей гидрогелей

С целью установления общих закономерностей и выявления особенностей процесса образования гидрогелей на основе комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния, а также выбора оптимальных условий их получения в работе исследовано влияние pH среды и добавок солей-электролитов на время гелеобразования. Для сравнения был использован известный гидрогель на основе тетраглицеролата кремния формального состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3) \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$.

Влияние pH среды

На рисунке 3 представлена зависимость времени образования гидрогеля **14** от pH исходного водного раствора при 80°C (кривая 1). Для сравнения приведена зависимость, полученная для гидрогеля на основе тетраглицеролата кремния (кривая 2), которая имеет максимум при pH ~ 2, что, в соответствии с литературными данными, объясняется различными механизмами нуклеофильного замещения в реакции конденсации с участием депротонированных или протонированных силанольных групп до и после изоэлектрической точки:



Аналогичный характер носит кривая 1, полученная для гидрогеля **14**, со смещением максимума времени гелеобразования в область с несколько большим значением pH ~ 3. Увеличение времени гелеобразования вероятно связано с тем, что в состав гидрогеля **14** входят диметилглицеролаты кремния, которые гелей не образуют.

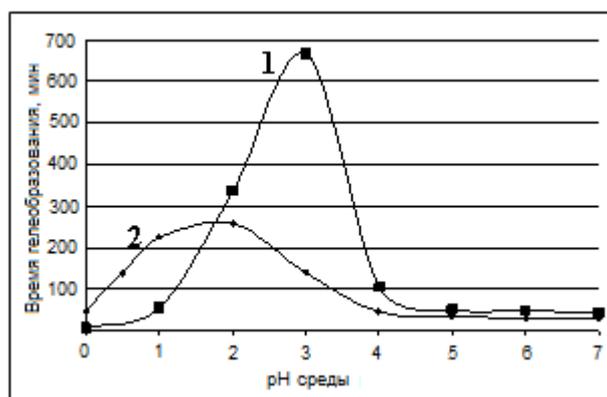


Рисунок 3 – Зависимость времени образования гидрогелей различного состава от pH среды при 80°C: 1 – $0,5\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ (**14**), 2 – $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3) \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$

Влияние солей-электролитов

Исследовано влияние гелеобразующих добавок – солей-электролитов: $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, NaCl, CaCl_2 , ZnSO_4 , NaF, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (использовали 0,15M растворы) на время образования гидрогелей **14** – **17** при 80°C.

Установлено, что увеличение мольного содержания диметилглицеролатов кремния в составе гелей затрудняет процесс гелеобразования. Так, образованию гидрогелей **14** и **15**, содержащих минимальное мольное количество диметилглицеролатов кремния в составе комбинированных прекурсоров, способствуют все исследуемые соли. Следует отметить, что гидрогель **9**, по сравнению с гидрогелем **14**, образуется за более длительное время, ввиду большего мольного избытка глицерина в его составе, что препятствует процессам гидролиза и последующей конденсации. Гидрогель **16**, содержащий 1 моль диметилглицеролатов кремния, образуется в присутствии $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и NaF. Гидрогель **17**, содержащий 2 моля диметилглицеролатов кремния в своем составе, образуется только в присутствии активной гелеобразующей добавки NaF.

Установленные закономерности позволяют выбрать оптимальные условия процесса образования гидрогелей (гидрогель **14** получали в воде, гидрогель **15** – в растворе NaCl, гидрогели **16** и **17** – в растворе NaF).

Изучение структурных особенностей гидрогелей

На примере гидрогеля **16** методом исчерпывающей холодной экстракции этиловым спиртом была выделена его твердая фаза. Методом ИК спектроскопии показано наличие остаточных глицерокси- и диметилсилокси-групп у атома кремния (ν , cm^{-1}): 3300 (O–H); 2962, 2882 (C–H); 1451 (CH_2); 1110, 1051 (C–O, Si–O–C); 859 (Si–Me). Данные элементного анализа также подтверждают наличие органической составляющей в выделенной фазе. На рисунке 4 представлен фрагмент структуры твердой фазы исследуемого гидрогеля.

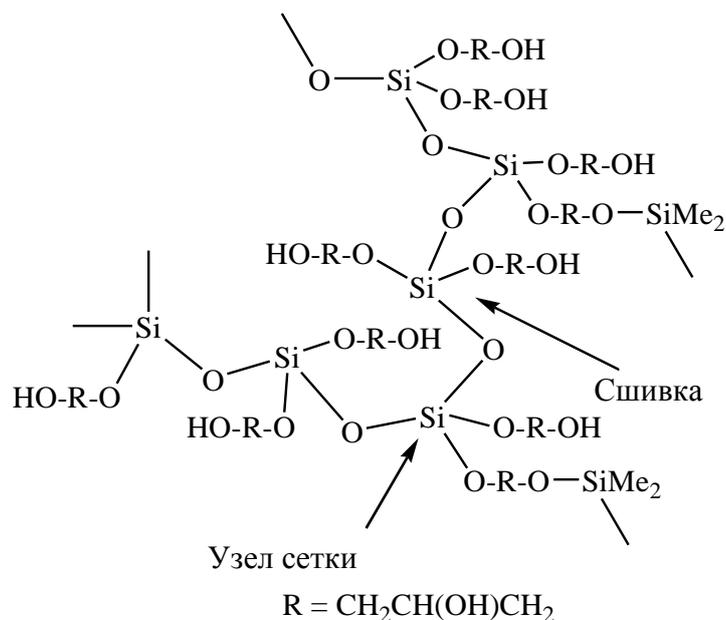


Рисунок 4 – Предполагаемая пространственная структура фрагмента твердой фазы гидрогеля **16**

Методом РФА установлено, что выделенная фаза является аморфной. По данным СЭМ размер частиц составляет 2 – 3 мкм (рис. 5).

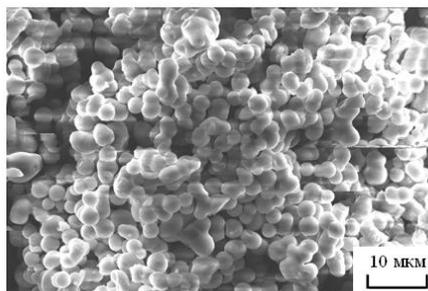
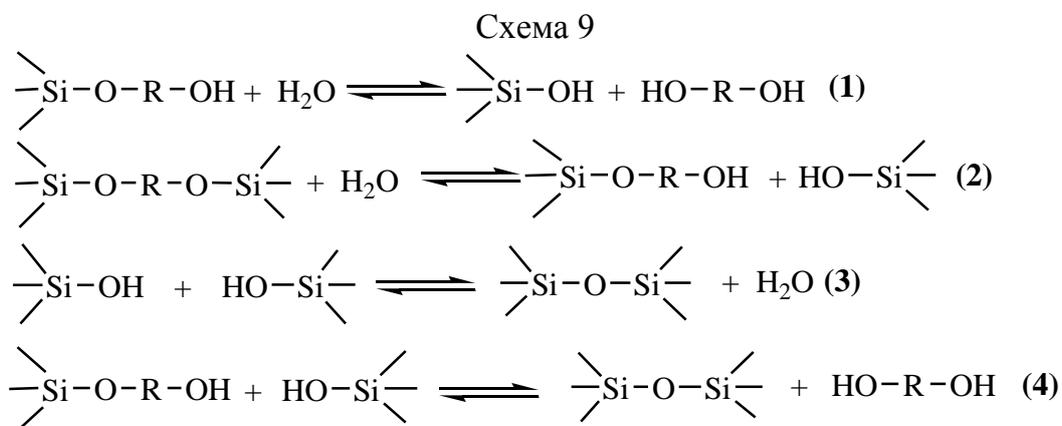


Рисунок 5 – Электронная микрофотография твердой фазы гидрогеля **16**

В основе получения гидрогелей **14** – **17** золь-гель методом лежат реакции гидролиза (схема 9, реакции 1 и 2) и последующей силанольной конденсации (реакции 3 и 4).



При взаимодействии комбинированных прекурсоров с водой происходит их обратимый гидролиз с образованием групп Si-OH и Si-OROH. Далее происходит

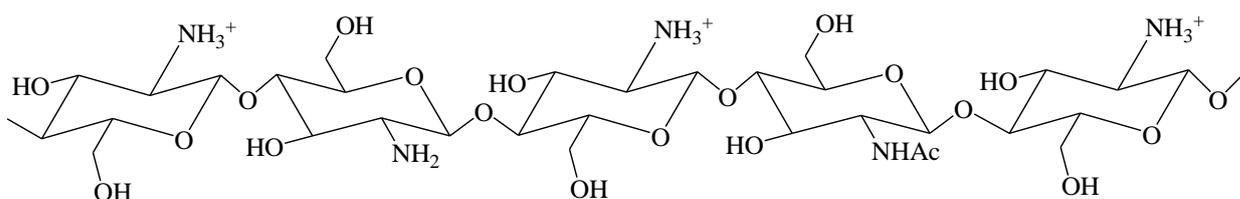
конденсация Si–ОН групп с образованием дисилоксановых группировок Si–O–Si. Происходящие поликонденсационные процессы приводят к формированию полимерного пространственного каркаса, что сопровождается потерей текучести в системе и образованием монолитного геля. Избыток глицерина в реакционной среде сдвигает равновесие реакции гидролиза в сторону исходных веществ, а также, являясь стабилизатором, препятствует полному гидролизу прекурсоров и последующей конденсации, приводящей к образованию неорганического геля или выпадению осадка SiO₂. Полученные гидрогели можно отнести к полимерным, поскольку образование пространственного каркаса гелей в золь–гель процессе не включает стадию образования классического золя.

Таким образом, синтезированы новые гидрогели на основе комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния, определены оптимальные условия получения гидрогелей. Установлена зависимость времени гелеобразования от значения pH водного раствора с максимумом при pH ~ 3. Показано, что увеличение мольного содержания диметилглицеролатов кремния в составе комбинированных глицеролатов кремния замедляет процесс гелеобразования. Обнаружено ускоряющее влияние добавок солей-электролитов на время гелеобразования. Предложена структурная модель полимерной фазы гидрогелей.

2.4. Модифицированные гидрогели на основе комбинированных ди- и тетрафункциональных силиловых эфиров глицерина, содержащие хитозан

2.4.1. Синтез и исследование процесса образования модифицированных гидрогелей

Модификацию гидрогелей на основе комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния проводили путем введения в их состав природного биополимера – хитозана, обладающего антибактериальной, гемостатической, иммуностропной активностью. Хитозан – продукт дезацетилирования хитина, который в разбавленных растворах (pH < 6,3) существует в протонированной форме:



Получение кремнийхитозансодержащих гидрогелей проводили путем взаимодействия комбинированных глицеролатов кремния, синтезированных в избытке глицерина, в мольном соотношении Me₂Si(C₃H₇O₃)₂ : Si(C₃H₇O₃)₄ : C₃H₈O₃, равном 0,5 : 1 : 3 (**18**), с водно-кислотными растворами хитозана концентрации 0,1 – 5,0 масс.% при pH 3,6 – 6,0. Гелеобразование проводили при 80°C.

Для исследования влияния концентрации прекурсора **18** на гелеобразование использовали 0,5%-ый раствор хитозана (pH ~ 6,0). Установлено, что гели образуются при концентрации комбинированных глицеролатов кремния ≥ 30 масс.%. Полученные гидрогели были очень мягкими и подвергались синерезису при хранении. С увеличением концентрации прекурсора **18** до 45 масс.% получали полупрозрачные монолитные гидрогели, стабильные при хранении; при диспергировании гидрогели легко переходили в мазеподобное состояние.

Установлено, что глицеролаты кремния полностью совместимы с хитозаном, фазового разделения или осаждения не наблюдалось. Дальнейшее увеличение концентрации прекурсора **18** приводило к фазовому разделению, при этом время гелеобразования значительно увеличивалось. Для дальнейших исследований была выбрана концентрация прекурсора, равная 45 масс.%.

На рисунках 6 и 7 представлены зависимости времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе при различных значениях рН среды, соответственно, 3,6 – 4,8 и 4,8– 6,0.

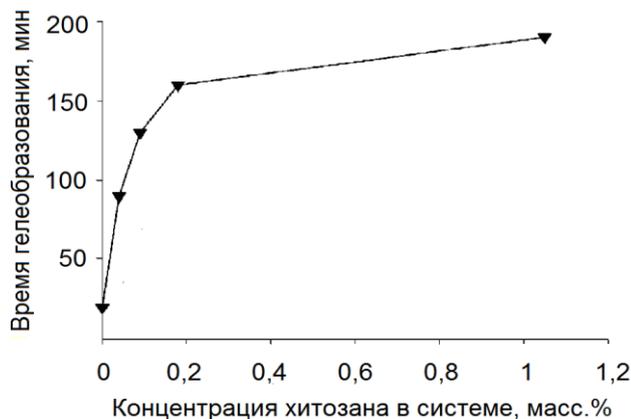


Рисунок 6 – Зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе при 80°C, рН среды 3,6 – 4,8

Как видно из рисунка 6, в отсутствие хитозана гель образуется ~ за 24 мин, при увеличении концентрации хитозана до ~ 0,2 масс.% время гелеобразования резко возрастает; при дальнейшем увеличении концентрации хитозана время гелеобразования возрастает незначительно. Полученная зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана коррелирует с зависимостью времени гелеобразования от рН среды, установленной ранее (см. раздел 2.3.2).

Противоположная зависимость наблюдается при значениях рН среды, близких к нейтральному.

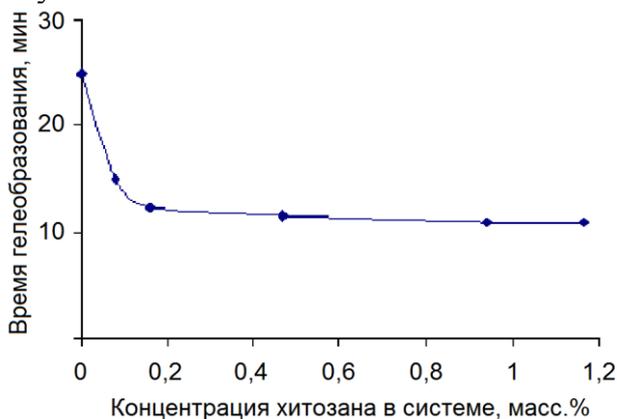


Рисунок 7 – Зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе при 80°C, рН среды 4,8– 6,0

Как видно из рисунка 7, при увеличении концентрации хитозана до ~ 0,2 масс.% время гелеобразования значительно сокращается и далее остается практически постоянным. Ускоряющее действие хитозана может быть связано с образованием межмолекулярных связей, включая водородные, с участием –ОН, –NH₃⁺, остаточных –NHCOMe и NH₂ групп молекул хитозана и С–ОН групп

молекул глицеролатов кремния, а также Si–ОН групп, образующихся в результате гидролиза прекурсора **18**. Такого рода взаимодействия оказывают влияние не только на кинетику гелеобразования, но и определяют морфоструктуру образующихся гидрогелей.

Таким образом, вид зависимости времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе определяется значением pH среды. При значениях pH, близких к нейтральному, хитозан оказывает выраженное ускоряющее действие на гелеобразование, тогда как в более кислых средах (pH 3,6 – 4,8) гелеобразование, в целом, замедляется.

2.4.2. Изучение структурных особенностей модифицированных гидрогелей

С целью изучения структурных особенностей модифицированных гидрогелей, сверхкритической сушкой в среде жидкого CO₂ из модифицированного гидрогеля **19**, синтезированного в мольном соотношении Me₂Si(C₃H₇O₃)₂ : Si(C₃H₇O₃)₄ : C₃H₈O₃ : H₂O : [(C₈H₁₃O₅N)_{0,18}(C₆H₁₁O₄N)_{0,82}], равном 0,5 : 1 : 3 : 19,70 : 0,03 (содержание хитозана 0,47 масс.%), был получен аэрогель **20**. Для сравнения из гидрогеля, не содержащего хитозан, синтезированного в мольном соотношении Me₂Si(C₃H₇O₃)₂ : Si(C₃H₇O₃)₄ : C₃H₈O₃ : H₂O, равном 0,5 : 1 : 3 : 20 (**21**) был получен аэрогель **22**. Аэрогели представляют собой хрупкие пористые монолиты молочно-белого цвета; образцы практически не уменьшились в размерах по сравнению с исходными гидрогелями, трещин и структурных изменений не наблюдалось.

На рисунке 8 представлены микрофотографии, полученные методом СЭМ, для кремнийхитозансодержащего аэрогеля **20** (а) и кремнийсодержащего аэрогеля **22** (б).

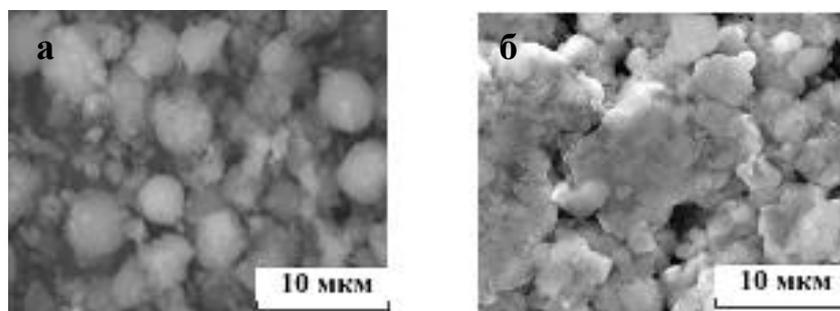


Рисунок 8 – СЭМ микрофотографии аэрогелей **20** (а) и **22** (б), полученных из гидрогелей на основе комбинированных глицеролатов кремния, содержащих и не содержащих хитозан, соответственно

Как видно из рисунка, аэрогель **20** (рис. 8а), в отличие от аэрогеля **22** (рис. 8б), имеет более упорядоченную морфоструктуру, что является следствием влияния хитозана, который служит темплатом при формировании структуры модифицированных кремнийхитозансодержащих гидрогелей.

Наличие хитозана в аэрогеле **20** было подтверждено дополнительным экспериментом по оценке его сорбционной способности по отношению к ионам меди (II). Так, сорбционная емкость аэрогеля **20** по отношению к ионам меди (II) составляет 0,88 ммоль Cu/г, в случае аэрогеля **22** – 0,76 ммоль Cu/г. Образование комплексов меди(II) с кремнийхитозансодержащим аэрогелем подтверждено методом спектрофотометрического анализа по наличию полосы поглощения при 259 нм. Менее характеристическая полоса поглощения при 680 нм не

идентифицируется из-за наложения интенсивной полосы поглощения при 755 нм, соответствующей глицеролатным комплексам меди (II).

Таким образом, впервые синтезированы модифицированные гидрогели на основе комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния, содержащие хитозан. Показано, что оптимальная концентрация прекурсора для получения стабильных к синерезису гидрогелей составляет ~ 45 масс.%. Установлено, что при pH среды 5,6 – 6,0 хитозан оказывает ускоряющее действие, при pH 3,6 – 4,2 – замедляет гелеобразование. Сверхкритической сушкой в среде жидкого CO₂ из синтезированных гидрогелей получены аэрогели: методом СЭМ показано, что хитозан служит темплатом при формировании структуры гибридных гидрогелей.

2.5. Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные как фармакологически активные вещества и компоненты фармацевтических композиций

2.5.1 Фармакологические исследования

Исследована токсичность азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7** и **8**, гидрогеля на основе комбинированных глицеролатов кремния **16**, а также кремнийхитозансодержащего гидрогеля **23**, полученного в мольном соотношении Me₂Si(C₃H₇O₃)₂ : Si(C₃H₇O₃)₄ : C₃H₈O₃ : H₂O : [(C₈H₁₃O₅N)_{0,18}(C₆H₁₁O₄N)_{0,82}], равном 0,5 : 1 : 3 : 19,00 : 0,11 (содержание хитозана 1,75 масс.%, pH среды 5,6 – 6,0). Установлено, что синтезированные продукты **7**, **16**, **23** относятся к IV классу опасности – малотоксичные вещества (ГОСТ 12.1.007-76), азотсодержащие диметилглицеролаты кремния **8** относятся к III классу опасности – умеренно токсичные вещества.

Показано, что все исследуемые вещества при местном применении проявляют выраженную ранозаживляющую и регенерирующую активность (сокращают сроки заживления ожоговых ран II – IIIa степени у крыс популяции Wistar на ~ 30 – 35% по сравнению с контролем), уменьшают воспаление и отек, способствуют формированию эластичного послеожогового рубца с улучшенными морфоструктурными показателями кожи. Также установлено, что продукты **7** и **8** при пероральном введении оказывают положительное влияние на липидный обмен в организме экспериментальных животных (снижают количество липопротеидов и триглицеридов).

Для гидрогеля **23** установлена гемостатическая активность. Исследование проводили на модели механического повреждения хвостов крыс посредством продольного разреза и резаной раны печени мышей. Также исследовали свертывание крови *in vitro*. Аналогичная серия опытов была проведена с использованием антикоагулянта гепарина. Показано, что время кровотечения у контрольных групп животных как из периферической резаной раны, так и из висцерального органа (печени) значительно больше, чем при использовании модифицированного гидрогеля, что особенно заметно при проведении опытов *in vitro*. Этот эффект в большей степени проявился на фоне предварительного внесения гепарина в качестве антикоагулянта.

2.5.2 Разработка фармацевтических композиций

Совместно с сотрудниками УрГАУ на основе диметилглицеролатов кремния **6** разработана эффективная фармацевтическая композиция в виде жидкой лекарственной формы для профилактики эндометритов у высокопродуктивных коров путем инстилляционного введения в органы репродуктивной системы. В

качестве активного компонента был использован растительный CO₂-экстракт календулы (0,5 масс.%), обладающий комплексом положительных свойств (противовоспалительной, антимикробной, ранозаживляющей активностью). Средство использовали в виде 50%-го водного раствора, приготовленного непосредственно перед применением. Фармацевтическая композиция апробирована в сельхозпредприятиях Свердловской области: ЗАО «Патруши» и учебном хозяйстве «Уралец»; показано высокое профилактическое действие в сравнении с известным препаратом Гинобиотик (производство ЛЕК, Словения). Следует отметить, что ранее CO₂-экстракт календулы был использован нами при разработке высокоэффективного средства на основе глицерогидрогеля, полученного из тетраглицеролата кремния, в виде мягкой лекарственной формы для лечения гиперкератоза у коров.

Также разработан ряд фармацевтических композиций для лечения эндометритов у высокопродуктивных коров, в которых диметилглицеролаты кремния **6** использовали в качестве добавки в водные растворы (2,5 масс.%) для усиления фармакологического действия активных лекарственных компонентов антимикробного и антисептического действия. Средства апробированы в сельскохозяйственном производственном кооперативе «Первоуральский»; показана высокая эффективность при лечении эндометритов в сравнении с известным препаратом Эндометромаг-Т (производство ЗАО «Мосагроген», Россия).

С использованием ИК спектроскопии и метода центрифугирования доказана химическая, физическая и физико-химическая совместимость компонентов разрабатываемых средств.

Таким образом, установлено, что модифицированные диметилсилиловые эфиры глицерина нетоксичны, проявляют выраженное ранозаживляющее и регенерирующее действие; азотсодержащие диметилглицеролаты кремния дополнительно оказывают положительное влияние на липидный обмен в организме, кремнийхитозансодержащие гидрогели – гемостатическое действие. Для использования в ветеринарной практике разработаны фармацевтические композиции с использованием диметилглицеролатов кремния **6** как в качестве основы, так и в качестве активной лекарственной добавки. Средства рекомендованы для стандартизации.

ВЫВОДЫ

1. Предложен новый метод синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина путем взаимодействия циклического или полимерного глицеролатов кремния с глицерином. Показано, что синтезированные продукты не являются индивидуальными веществами, при этом их состав и строение идентифицированы и воспроизводимы.

2. Синтезированы новые азотсодержащие производные диметилсилиловых эфиров глицерина путем взаимодействия циклического глицеролата кремния с 2-диметиламиноэтанолом и 2-пиридинэтанолом; определен состав и строение полученных продуктов.

3. Комплексом физико-химических методов установлено, что состав продуктов гидролитических превращений диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных определяется их концентрацией в исходных водных растворах; установлен их состав и строение.

4. Получены новые гидрогели на основе комбинированных диметил- и

тетраглицеролатов кремния; оптимизированы условия их получения и состав. Предложена модель полимерной фазы гидрогелей.

5. Синтезированы новые модифицированные кремнийхитозансодержащие гидрогели. Сверхкритической сушкой в среде жидкого CO₂ из синтезированных гидрогелей получены аэрогели: методом СЭМ показано, что хитозан служит темплатом при формировании структуры гидрогелей.

6. Установлено, что модифицированные диметилсилиловые эфиры глицерина безопасны в применении, проявляют ранозаживляющее и регенерирующее действие; азотсодержащие диметилглицеролаты кремния оказывают гипохолестеринемическую, а кремнийхитозансодержащие гидрогели – гемостатическую активность. Разработаны средства с использованием диметилсилиловых эфиров глицерина для профилактики и лечения эндометритов у коров.

Выраженная фармакологическая активность диметилсилиловых эфиров глицерина и их модифицированных производных открывает широкие перспективы для создания на их основе или с их использованием целой серии новых высокоэффективных и экономически доступных отечественных лекарственных средств для местного применения не только в ветеринарной, но и медицинской практике.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. Хонина, Т.Г. Исследование состава, строения и свойств фармакологически активных диметилглицеролатов кремния / Т.Г. Хонина, Е.Ю. Ларченко, Е.В. Шадрина, И.Н. Ганебных, А.А. Бойко, Е.Г. Маточкина, М.И. Кодесс, О.Н. Чупахин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2010. – № 12. – С. 2175–2180 [*Russian Chemical Bulletin. International Edition.* –2010. –V. 59. – № 12. –P. 2230–2235] (0,64 п.л./0,08 п.л.).

2. Ларченко, Е.Ю. Синтез и исследование закономерностей образования фармакологически активных гидрогелей на основе тетра- и метилзамещенных глицеролатов кремния / Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов // Перспективные материалы. – 2011. – №13. – С. 978–983 (0,64 п.л./0,16 п.л.).

3. Ларченко, Е.Ю. Фармакологически активные гидрогели на основе глицеролатов кремния и хитозана / Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, А.В. Пестов, О.Н. Чупахин, Н.В. Меньшутина, А.Е. Лебедев, Д.Д. Ловская, Л.П. Ларионов, С.А. Чигвинцев // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – № 5. – С. 1225–1231 [*Russian Chemical Bulletin, International Edition.* –2014. –V. 63. – № 5. –P. 1225–1231] (0,76 п.л./0,08 п.л.).

4. Larchenko, E.Yu. New hybrid chitosan–silicone-containing glycerohydrogels / E.Yu. Larchenko, E.V. Shadrina, T.G. Khonina, O.N. Chupakhin // *Mendeleev Communications.* – 2014. – V. 24. – P. 201–202 (0,23 п.л./0,06 п.л.).

Патенты РФ:

5. Патент 2458696 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 К 36/00. Средство для лечения гиперкератоза сосков вымени у коров и способ его применения / Колчина А.Ф., Баркова А.С., Елесин А.В., Шурманова Е.И., Баранова А.Г., Липчинская А.К., Курочкина Н.Г., Хонина Т.Г., Бойко А.А., Ларченко Е.Ю.; заявитель и патентообладатель ФГОУ ВПО Уральская государственная

сельскохозяйственная академия (RU). – № 2010144282/15; заявл. 28.10.2010; опубл. 20.08.2012, бюл. №23.

6. Патент 2489158 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 К 36/00, А 61 Р 15/00. Средство для профилактики эндометритов у коров и способ его применения / Колчина А.Ф., Стуков А.Н., Хонина Т.Г., Ларченко Е.Ю., Бойко А.А., Курочкина Н.Г., Серебрицкий П.Н.; заявитель и патентообладатель ФГОУ ВПО Уральская государственная сельскохозяйственная академия (RU). – № 2011126462/15; заявл. 27.06.2011.; опубл. 10.08.2013, бюл. №22.

Другие публикации:

7. Ларченко, Е.Ю. Синтез, изучение состава, строения и свойств продуктов взаимодействия диметилдиэтоксисилана с глицерином / Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, И.Н. Ганебных, Е.Г. Маточкина, М.И. Кодесс // Актуальные проблемы органического синтеза и анализа: сборник статей. – Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2010. – С. 250–257 (0,41 п.л./0,07 п.л.).

8. Ларченко, Е.Ю. Фармакологически активные гидрогели на основе тетра- и метилзамещенных глицеролатов кремния / Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов // Фармация и общественное здоровье: сборник материалов конференции. – Екатеринбург, 2011. – С. IX–XI (0,12 п.л./0,04 п.л.).

9. Ларченко, Е.Ю. Фармакологически активный азотсодержащий диметилглицеролат кремния / Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, А.Н. Бондарев // Фармация и общественное здоровье: сборник материалов конференции. – Екатеринбург, 2012. – С. 40–42 (0,12 п.л./0,03 п.л.).

10. Шадрина, Е.В. Состав продуктов гидролитических превращений тетрафункциональных глицеролатов кремния / Е.В. Шадрина, Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, И.Н. Ганебных // Актуальные проблемы органического синтеза и анализа: сборник статей. – Екатеринбург: АМБ, 2012. – С. 161–168 (0,41 п.л./0,10 п.л.).

11. Ларченко, Е.Ю. Разработка биоактивных гидрогелей на основе хитозана и глицеролатов кремния различной функциональности / Е.Ю. Ларченко, Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов // Медицина, фармация и общественное здоровье: сборник материалов евразийского конгресса. – Екатеринбург, 2013. – С. 348–352 (0,47 п.л./0,12 п.л.).

12. Larchenko, E.Yu. Biomimetic mineralization of chitosan by silicon polyolates / E.Yu. Larchenko, E.V. Shadrina, T.G. Khonina, O.N. Chupakhin // Materials of 12th China-Russia Symposium on Advanced Materials and Technologies. – Kunming. 2013. – С. 212–215 (0,39 п.л./0,10 п.л.).

13. Ларченко, Е.Ю. Новые гибридные кремнийхитозансодержащие гидрогели, обладающие гемостатической активностью / Е.Ю. Ларченко, Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов // Фармация и общественное здоровье: сборник материалов конференции. – Екатеринбург, 2014. – С. 103–109 (0,64 п.л./0,16 п.л.).

14. Larchenko, E.Yu. Investigation of the compositions and structures of the hydrolysis products of di- and tetrafunctional silicon glycerolates / E.Yu. Larchenko, E.V. Shadrina, T.G. Khonina, I.N. Ganebnykh, E.G. Matochkina // Organosilicon compounds. Synthesis, properties, applications: materials of XI Andrianov conference. – Moscow, 2010. – P. 156 (0,12 п.л./0,02 п.л.).

15. Ларченко, Е.Ю. Синтез и исследование закономерностей процесса образования модифицированных кремнийорганических глицерогидрогелей / Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина // Теоретическая, синтетическая, биологическая и

прикладная химия элементоорганических соединений: сборник материалов Всероссийского Симпозиума, посвященного 90-летию академика М.Г. Воронкова. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 107 (0,12 п.л./0,06 п.л.).

16. Ларченко, Е.Ю. Закономерности образования гидрогелей из тетра- и диметилзамещенных глицеролатов кремния и титана / Е.Ю. Ларченко, М.В. Иваненко, Т.Г. Хонина // Актуальные проблемы органической химии: сборник трудов молодежной научной школы-конференции. – Новосибирск, 2012. – С. 21 (0,12 п.л./0,06 п.л.).

17. Хонина, Т.Г. Фармакологически активные кремний- и кремнийтитансодержащие производные полиолов – перспективные лекарственные средства для использования в медицинской и ветеринарной практике / Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, М.В. Иваненко, Е.Ю. Ларченко, О.Н. Чупахин // Наноструктурные материалы – 2012: Россия – Украина – Беларусь: сборник материалов III Международной научной конференции. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 147 (0,12 п.л./0,03 п.л.).

18. Ларченко, Е.Ю. Биологически активные диметилсилиловые эфиры глицерина и их модифицированные производные / Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина // Химия и медицина: сборник материалов IX Всероссийской конференции. – Уфа, 2013. – С.80–81 (0,23 п.л./0,12 п.л.).

19. Ларченко, Е.Ю. Глицеролаты кремния – новые биосовместимые прекурсоры для биомиметической минерализации полисахаридов / Е.Ю. Ларченко, Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина // Кремнийорганические соединения. Синтез, свойства, применение: сборник материалов XII Андриановской конференции. – Москва, 2013. – С. 46 (0,23 п.л./0,08 п.л.).

20. Ларченко, Е.Ю. Исследование закономерностей образования, структуры и свойств гибридных кремнийхитозансодержащих гидрогелей / Е.Ю. Ларченко, Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Современные проблемы органической химии: сборник материалов XVII Международной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2014. – С. 79 (0,12 п.л./0,03 п.л.).

21. Larchenko, E.Yu. Gel formation and structure of hybrid chitosan–silicone-containing hydrogels / E.Yu. Larchenko, E.V. Shadrina, T.G. Khonina // Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем: сборник материалов третьей международной конференции стран СНГ. – Суздаль, 2014. – С. 168 (0,06 п.л./0,02 п.л.).

22. Larchenko, E.Yu. Chitosan–silicone-containing glycerohydrogels with a broad range of pharmacological activity / E.Yu. Larchenko, E.V. Shadrina, T.G. Khonina // Там же. – С. 170 (0,08 п.л./0,03 п.л.).

23. Ларченко, Е.Ю. Биомиметическая минерализация хитозана глицеролатами кремния / Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин // Техническая химия. От теории к практике: сборник материалов IV Международной конференции. – Пермь, 2014. – С. 40 (0,12 п.л./0,04 п.л.).