ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ларченко Елены Юрьевны «Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Химия биологически активных кремнийорганических соединений является одним из интенсивно развивающихся разделов современной элементорганической химии. Устойчивый интерес к исследованиям в этой области обусловлен необычными свойствами и широкими перспективами практического применения кремнийорганических соединений, в частности производных полиолов, в качестве потенциальных лекарственных препаратов. Однако, несмотря на практическую значимость этих продуктов, их состав, строение и свойства изучены недостаточно. В случае диметилсилиловых эфиров полиолов, в частности, глицерина, имеются лишь единичные работы, касающиеся синтеза циклического диметилглицеролата кремния и продукта его полимеризации.

Таким образом, тематика диссертационной работы Ларченко Е.Ю., посвященная разработке методов синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина и исследованию способов их модификации, а также изучению состава, строения, физико-химических и медико-биологических свойств синтезированных кремнийорганических продуктов является **актуальной**.

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

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.

В главе 2 приведены результаты собственных исследований автора. Они в достаточной мере отражают цель исследования и соответствуют сделанным по работе выводам.

Разработан новый метод синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина путем взаимодействия циклического или полимерного диметилглицеролатов кремния с глицерином;

методом спектроскопии ЯМР ^{1}H 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; сделаны рекомендации по практическому применению.

С целью усиления и/или расширения спектра фармакологической активности 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, от концентрации азотсодержащих диметилглицеролатов кремния в исходных водных системах; определен их состав и строение.

Поскольку диметилглицеролаты гелей не образуют, была проведена их модификация тетраглицеролатом кремния с целью получения гидрогелей на их основе. Определены оптимальные условия получения гидрогелей. Установлена зависимость времени гелеобразования от значения pH среды 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.

Синтезированы новые 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 значениях pH среды, 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. Сверхкритической сушкой в среде жидкого CO_2 из синтезированных гидрогелей получены аэрогели: методом СЭМ показано, что хитозан служит темплатом при формировании структуры гибридных гидрогелей.

Установлена фармакологическая актитвность модифицированных диметилсилиловых эфиров глицерина Для использования в ветеринарной практике разработаны фармацевтические композиции с использованием диметилглицеролатов кремния как в качестве основы, так и в качестве активной лекарственной добавки.

В главе 3 приведены материалы и методы эксперимента, использованные в работе.

В целом, автором выполнен большой объем экспериментальной работы, результаты которой корректно обсуждены.

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что автором разработан новый метод синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных; изучен их состав и строение; определены продукты их гидролитических превращений. С использованием в качестве прекурсоров комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния золь-гель методом синтезированы новые гидрогели; определены оптимальные условия их получения и состав. Получены новые модифицированные кремнийхитозансодержащие гидрогели; изучены закономерности их образования и структурные особенности.

Практическая значимость также не вызывает сомнений. Фармакологически активные диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные 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. С использованием диметилсилиловых эфиров глицерина разработаны средства для лечения заболеваний органов репродуктивной системы у высокопродуктивных коров. Имеется заключение об эффективности их лечебного действия от сельхозпредприятий Свердловской области.

Диссертация и автореферат грамотно написаны и аккуратно оформлены. Опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации. По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах, 7 статей в сборниках научных трудов, 10 тезисов докладов в материалах международных и всероссийский конференций, получено 2 патента на изобретения.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Ларченко Е.Ю. выполнена с привлечением комплекса современных физических и физико-химических методов исследования (ЯМР ^{1}H, ^{29}Si, ИК- и УФ-спектроскопии, СЭМ, масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией и др.), что обусловливает достоверность полученных экспериментальных данных. Интерпретация автором полученных результатов логична и определенна. Выводы изложены четко, дают ясное представление о новизне полученных результатов и не вызывают сомнений.

По диссертационной работе Ларченко Е.Ю. имеются вопросы и замечания:

1. Традиционно не ясна полнота литературного обзора. Неясно, был ли проведен машинный поиск описываемых структур и реакций по компьютерным базам данных (CAS, Beilstein и подобным)?

2. Недостаточно, на взгляд рецензента, обоснован выбор объектов исследований. Почему, например, исследованы диметилглицеролаты, а не монометилглицеролаты? Или диэтилглицеролаты? Сказанное относится и к выбору реагентов для модификации (аминоспиртов).

3. Большое место в работе посвящено изучению состава полученных композиций – продуктов 1-6 и далее. Отмечено, что продукт 1, например, представляет собой смесь как минимум 4 веществ, что убедительно доказано спектральными методами. Неясно, почему не приведен процентный (или мольный) состав продуктов при конкретных значениях температур, скажем, при 20°С, 25°С, во времени, тем более, что этот состав изменяется при хранении. Особенно интересны эти данные после длятельного хранения, когда состав далее не меняется. Эти значения, на взгляд рецензента, существенны при стандартизации методов получения полученных продуктов, без чего неясны перспективы их внедрения.

4. Свойства хитозана зависят от его молекулярной массы и степени дезацетилирования. Следовало эти данные также указать в автореферате.

5. Азотсодержащие модифицированные соединения (продукты 7 и 8) исследованы на токсичность и активность. Напрашивается сопоставление с данными по токсичности и активности исходных компонентов для их получения, тем более, что эти соединения не являются индивидуальными веществами и исходные субстраты в них присутствуют.

6. Вопрос об обосновании выбора относится и к выбору конкретных продуктов для испытаний. Например, почему выбран именно композитный хитозансодержащий гидрогель 23 с описанным составом 0,5:1:3:19:0,11? Остальные тоже планируется испытывать?

7. Аналогичный вопрос по соединению 6, испытанным для ветеринарии. Каковы критерии выбора именно его? Проводилось ли сопоставление биоактивности композиции без отдельных компонентов в ней? Скажем, без экстракта календулы? Или без соединения 6?

В диссертации встречаются некоторые неточности, неудачные выражения, орфографические ошибки, хотя их число и невелико.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проделанной работы. В целом, по актуальности, новизне, практической значимости, значению самой работы и объему экспериментального материала диссертация Ларченко Е.Ю. является законченной научно-квалификационной работой.

Заключение. Диссертационная работа Ларченко Е.Ю. «Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства» полностью удовлетворяет требованиям, предьявляемым к кандидатским диссертациям, и требованиям п. 9 «Положении о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Ларченко Елена Юрьевна, несомненно заслуживает

заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности – 02.00.03 – органическая химия.

Профессор кафедры органической химии
Пермского государственного национального
исследовательского университета,
доктор химических наук по специальности
(02.00.03 – органическая химия), профессор
e-mail: koh2@psu.ru
Тел. 8(9[illegible]

Масливец
Андрей Николаевич

614990, Россия, г. Пермь, ГСП, ул. Букирева, 15, химический факультет ПГНИУ, ауд. 405.

Подпись профессора Масливца Андрея Николаевича заверяю: Ученый секретарь ПГНИУ Е.П. Антропова

23 апреля 2015 г.