ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе Ларченко Е. Ю. «Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Диссертация Е. Ю. Ларченко является частью исследований в области производных силиловых эфиров глицеринов, проводящихся уже много лет в Институте органического синтеза УрО РАН. Визитной карточкой данного направления всегда была и остается исключительная актуальность работ, которую питают две неизменные, но вечно обновляющиеся цели – разработка эффективных методов синтеза, базирующихся на основе исследований особенностей строения и реакционной способности силиловых эфиров, и создание веществ с практически ценными свойствами. Диссертация Е. Ю. Ларченко – четко продуманное и тщательно выполненное исследование – представляет собой логическое продолжение и развитие данного направления.

Диссертационная работа построена традиционно (введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, список литературы из 136 наименований и приложения) и изложена на 124 стр., содержит 25 рисунков и 31 таблицу. Обзор литературы, главы которого соответствуют разделам диссертации, посвящен синтезу, анализу состава и строения силиловых эфиров полиолов, золь-гель синтезу биологически активных гидрогелей, а также биологически активным соединениям кремния со связью Si–O–C, и дает ясное представление о той базе, на которую опирается представленное исследование.

Первая часть работы посвящена синтезу и исследованию свойств диметилсилиловых эфиров глицерина. Данный класс соединений прежде не был описан, что можно объяснить низкой стабильностью и склонностью к потере молекулы глицерина его представителями. Показано, что диметилсилиловые эфиры глицерина существуют в виде равновесной смеси соединений, исследованы продукты гидролитического расщепления диметилсилиловых эфиров, а также показано, что глицерин отщепляется обратимо, то есть при определенных условиях возможно его присоединение к молекуле циклического глицеролата.

Во второй части работы Е. Ю. Ларченко представлен синтез модифицированных диметилсилиловых эфиров глицерина и исследована возможность замещения одного фрагмента глицерина на биологически активные соединения со спиртовой функциональной группой; в качестве прототипов были выбраны 2-пиридинэтанол и диметиламиноэта-

нол. В этой части также были определены спектральные характеристики полученных веществ и исследовано гидролитческое расщепление.

Третья часть диссертационного исследования посвящена синтезу и исследованию строения гидрогелей на основе комбинированных ди- и тетрафункциональных силиловых эфиров глицерина. Изучено влияние солей электролитов в качестве гелеобразующих добавок, а также исследовано влияние pH среды на процесс гелеобразования. Выделенная твердая фаза гелей исследована при помощи рентгенофазного анализа и сканирующей электронной микроскопии.

Четвертая часть работы посвящена синтезу и исследованию строения содержащих хитозан гидрогелей на основе ди- и тетрафункциональных силиловых эфиров глицерина; в данном разделе также изучены факторы, влияющие на гелеобразование.

Заключительная часть работы посвящена биологическим испытаниям полученным соединений. Показано, что исследуемые вещества относятся к IV и III классам опасности, то есть представляют собой малотоксичные или умеренно токсичные вещества. В исследованиях *in vivo* продемонстрирована ранозаживляющая и регенерирующая активность исследуемых веществ при местном применении, установлено, что продукты **7** и **8** при пероральном введении оказывают положительное влияние на липидный обмен в организме, для некоторых веществ установлена гемостатическая активность. Также в данной части диссертации продемонстрировано получение фармацевтических композиций на основе полученных веществ.

Научная новизна диссертации определяется, прежде всего, разработкой новых методов синтеза диметилсилиловых эфиров глицерина и формированием представления о равновесных превращениях производных диметилсилиловых эфиров глицерина. В работе впервые показано, что Кроме того, в работе впервые получены гидрогели на основе комбинированных ди- и тетрафункциональных силиловых эфиров глицерина, а также содержащие хитозан гидрогели на основе ди- и тетрафункциональных силиловых эфиров глицерина. Изучены процессы гидролиза диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных, определены продукты их гидролитических превращений; изучены закономерности образования и структурные особенности новых гидрогелей из диметил- и тетраглицеролатов кремния, а также модифицированных кремнийхитозансодержащих гидрогелей.

Актуальность диссертационного исследования обусловлена высокими транспортными свойствами производных кремниевых эфиров, которые, кроме того, могут обладать собственной биологической активностью. Гидролитический распад глицеролатов имеет место при контакте кремниевых эфиров с водой и при взаимодействии с тканями орга-

низма, поэтому данный процесс необходимо учитывать при разработке фармацевтических композиций.

Практическая значимость работы также не вызывает сомнений, что подтверждается эффективностью соединений в испытаниях *in vivo*. Получены соединения с ранозаживляющей, регенерирующей и транскутанной активностью, кроме того, некоторые соединения влияют на липидный обмен и проявляют гемостатическое действие.

Достоверность результатов также не вызывает сомнений, поскольку диссертант использовал при выполнении работы современное оборудование (ИК-, масс-, ЯМР-спектрометры), а интерпретация полученных результатов проведена на основе имеющихся в литературе данных с использованием современных представлений химии.

Автореферат и публикации полно отражают содержание диссертации; сформулированные в ходе работы *выводы и рекомендации, обоснованы* и соответствуют диссертации и автореферату.

Основные результаты работы опубликованы в виде 4 статей в рецензируемых научных изданиях и 2 патентов, многократно докладывались на конференциях различного уровня.

Нельзя не отметить междисциплинарный характер представленной работы. В то время как разделы 2.1 и 2.2 представляют собой типичный органический синтез с его характерными методами исследования, разделы 2.3 и 2.4 по сути могут быть отнесены к химии высокомолекулярных соединений, а раздел 2.5 – к фармацевтике; однако разнонаправленность представленной работы скорее является ее преимуществом, а не недостатком, поскольку все главы объединены общей идеей.

Диссертация логично выстроена, легко читается, аккуратно оформлена и создает впечатление законченной работы при прочтении.

Таким образом, очевидно, что мы имеем дело с добротной квалифицированной работой, актуальность которой также подтверждается финансированием грантами РФФИ (10-03-96072-р_урал_а и 13-03096110-р_урал_а); программами Президиума РАН № 09-П-3-2001; программами Уральского отделения РАН (№№ 11-3-НП-666 и 13-3-НП-682).

Диссертация в целом изложена ясно, однако при прочтении работы возникли следующие вопросы:

(**а**) Одним из важных требований, предъявляемых к лекарственным средствам, является их стабильность во времени. Из автореферата и диссертации можно сделать вывод, что глицеролаты **6**, **7** и **8** в 1 и 2,5% водных растворах с течением времени полностью расщепляются с образованием глицерина, низкомолекулярного силикона и азотсодержа-

щего спирта в случае веществ **7** и **8**. Тем не менее, диссертант рекомендует использовать для практического применения именно 1 и 2,5% водные растворы. С чем связан такой выбор? Возможно, было бы проще растворить компоненты (олигомерный силикон, глицерин и азотсодержащий спирт) в воде по отдельности?

(**б**) Транспортные свойства, безусловно, являются ключевыми для лекарственных веществ при трансдермальном введении. Предложенный диссертантом метод позволяет из гидрофильных веществ, содержащих гидроксильные группы, получать пролекарства с высокой липофильностью. Не предпринимались ли попытки модифицировать силиловыми остатками какие-либо лекарственные средства, содержащие в своей структуре свободные гидроксильные группы, а не 2-(пиридин-2-ил)этанол и 2-диметиламиноэтанол?

(**в**) Как указано в разделе **2.4.1**, при pH 3,6–4,8 гелеообразование значительно ускоряется в присутствии хитозана, а при pH 4,8–6,0 наблюдается противоположный результат. С чем, по мнению диссертанта, может быть связано столь необычное различие в поведении при столь небольшом изменении pH?

(**г**) В полученной работе продемонстрирована ранозаживляющая и регенерирующая активность исследуемых веществ. Может ли данный вид активности быть связанным не с самими веществами **7** и **8**, а с продуктами их гидролитического распада в организме или при хранении водных растворов?

(**д**) Нуклеофильное замещение при насыщенном атоме кремния представляет собой достаточно необычный раздел органической химии. Каков, по мнению диссертанта, наиболее вероятный механизм замещения алкоксигрупп при синтезе силиловых эфиров кремния **6**, **7** и **8**?

Какие-либо серьезные недостатки в диссертационной работе отсутствуют. Можно сделать лишь несколько небольших замечаний:

(**а**) По всему тексту автореферата указано, что при синтезе диметилглицеролатов этанол удаляется в виде азеотропа, однако остается неясным в виде какого конкретно азеотропа. Только в тексте диссертации указано, что этанол образует азеотроп с исходным диметилдиэтоксисиланом.

(**б**) Также без привлечения диссертации остается неясным, откуда в масс-спектрах глицеролатов **6** берутся ионы калия и натрия и метоксигруппы.

(**в**) В работе использовано множество физических методов для исследования строения, однако совершенно не использована ^{13}C ЯМР спектроскопия.

(**г**) По тексту диссертации и автореферата иногда встречаются опечатки и пунктуационные ошибки.

Приведенные замечания не снижают общего хорошего впечатления от рассмотренной диссертации и не затрагивают фундаментального существа этого исследования. Полагаю, что диссертационная работа выполнена на актуальную тему, содержит необходимые элементы научной новизны и практической значимости, полученные результаты достоверны. Сформулированные выводы и рекомендации обоснованы, информативны и носят обобщающий характер.

Диссертационная работа Ларченко Е. Ю. «Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства» является научно-квалификационной работой и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор – Ларченко Е. Ю. – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Младший научный сотрудник кафедры
органической химии Уральского федерального
университета имени первого Президента России
Б.Н.Ельцина
кандидат химических наук по специальности
(02.00.03 – органическая химия)
e-mail:xajibim@mail.ru
Тел.: (343)3754501

Игорь Алексеевич Халымбаджа

620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, Химико-технологический институт

Подпись Халымбаджа Игоря Алексеевича заверяю

30 апреля 2015 г.