

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук

На правах рукописи

ЛАРЧЕНКО Елена Юрьевна

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

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Хонина Т.Г.

Екатеринбург – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1 СИНТЕЗ, СОСТАВ И СТРОЕНИЕ СИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ПОЛИОЛОВ	9
1.2 ЗОЛЬ-ГЕЛЬ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ.....	22
1.2.1 Введение в золь-гель процесс.....	22
1.2.2 Синтез кремнийсодержащих гидрогелей	23
1.2.3 Синтез кремнийхитин(хитозан)содержащих гидрогелей.....	28
1.3 БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ СО СВЯЗЬЮ Si–O–C.....	35
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	42
2.1 ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГЛИЦЕРИНА.....	42
2.1.1 Синтез, исследование состава и строения.....	42
2.1.2 Гидролитические превращения	46
2.2 МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГЛИЦЕРИНА	51
2.3 ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ДИ- И ТЕТРАФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА.....	55
2.3.1 Синтез гидрогелей	55
2.3.2 Исследование процесса образования и структурных особенностей гидрогелей.....	57
2.4 МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ДИ- И ТЕТРАФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА, СОДЕРЖАЩИЕ ХИТОЗАН.....	62
2.4.1 Синтез и исследование процесса образования модифицированных гидрогелей.....	62
2.4.2 Изучение структурных особенностей модифицированных гидрогелей.....	65

2.5 ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГЛИЦЕРИНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА И КОМПОНЕНТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ.....	68
2.5.1 Фармакологические исследования.....	68
2.5.2 Разработка фармацевтических композиций.....	72
3.1 ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ, ОБОРУДОВАНИЕ, ИСХОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ	76
3.2 СИНТЕЗ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА.....	77
3.3 СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА	84
3.4 СИНТЕЗ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ДИ- И ТЕТРАФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА	88
3.5 СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ДИ- И ТЕТРАФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА, СОДЕРЖАЩИХ ХИТОЗАН.....	92
3.6 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА.....	94
3.7 РАЗРАБОТКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА	97
ВЫВОДЫ.....	100
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 – Заключение о перспективности использования разрабатываемых средств	122
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 – Акт о внедрении результатов работы в ветеринарную практику	124

ВВЕДЕНИЕ

Известен большой круг биологически активных кремнийорганических соединений – потенциальных лекарственных средств [1–4]. 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 [5].

Ранее в ИОС УрО РАН синтезированы и запатентованы диметилсилиловые эфиры глицерина [6, 7], представляющие собой жидкости различной вязкости. Полученные продукты обладают выраженной фармакологической активностью (ранозаживляющей, регенерирующей и транскутанной) [8, 9] и рекомендованы для использования в виде жидкой лекарственной формы при местном лечении урологических заболеваний [10–12]. 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 удастся 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 прекурсоров, содержащих ди- и тетрафункциональные силиловые эфиры глицерина, для золь-гель синтеза на их основе глицерогидрогелей, в том числе, содержащих природный биополимер хитозан, обладающий собственной фармакологической активностью.

При практическом использовании диметилсилиловых эфиров глицерина и их азотсодержащих производных важным является определение гидролитических характеристик 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.
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 – гемостатической активностью*. 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

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

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.
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:

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

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 журналах, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, 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).

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

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 СИНТЕЗ, СОСТАВ И СТРОЕНИЕ СИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ПОЛИОЛОВ

Известно большое количество литературных данных, посвященных различным классам биологически активных кремнийорганических соединений [1–4]. Перспективными среди них являются полиолаты кремния: некоторые внедрены в медицинскую практику. Несмотря на практическую значимость полиолатов кремния, основные исследования фокусируются на их синтезе, тогда как их состав и строение глубоко не изучается. Так, запатентован [13] процесс получения продуктов поликонденсации, путем взаимодействия сложного эфира кремниевой кислоты, содержащего одну, две или три метокси- и/или этокси-группу с полиолами, такими как этиленгликоль, триэтиленгликоль, бутандиол, гександиол, глицерин, маннит, декстроза. Синтезированные вещества представляют собой водорастворимые маслообразные и смолообразные продукты; благодаря их способности рассасываться, они могут использоваться в терапевтических целях в медицине.

Авторами патентов [5, 14, 15] синтезирован и охарактеризован продукт взаимодействия диметилалкоксисиланов или диметилсилазанов с глицерином состава $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3)$, имеющий циклическое строение. Образующиеся в ходе реакции соответствующий спирт (при использовании диметилдиалкоксисиланов) или аммиак (при использовании диметилсилазанов), легко удаляются из реакционной массы. Поскольку полученный продукт склонен к полимеризации, его перегоняют при пониженном давлении (схема 1.1):

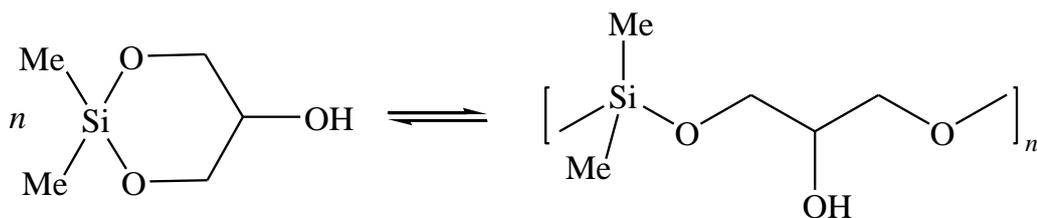


Схема 1.1. Продукт взаимодействия диметилалкоксисиланов или диметилсилазанов с глицерином

Продукт имеет следующие свойства: температура кипения 112–129°C при 4 мм.рт.ст, n_D^{25} 1,4387–1,4452, d_4^{25} 1,117–1,113; представляет собой водорастворимую прозрачную вязкую жидкость, которая полимеризуется при хранении.

Полученный продукт оказывает противовоспалительное, антисклеротическое и гипохолестеринемическое действие [5], а также используется в качестве смазок для органических полимерных материалов, например, каучука [14, 15].

В работах [16–18] синтезированы полиолаты кремния, используемые для получения новых полимеров. Так, путем переэтерификации метил-, этил- и фенилтриэтоксисиланов гликолями получены органогликосилоксаны: метил-, этил-фенилтрис-(β-оксиэтокси)-силан, этил- и фенилтрис-(диэтиленгликокси)-силаны и фенилтрис-(δ-оксибутокси)-силаны (схема 1.2) [17]. При этом синтез проводили в избытке полиола с целью устранения побочной реакции, приводящей к образованию гетероциклов.

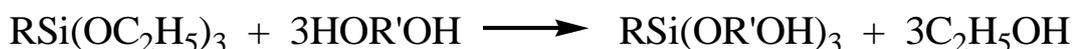


Схема 1.2. Синтез органогликосилоксанов

Из синтезированных органогликосилоксанов поликонденсацией получены соответствующие полимеры (схема 1.3):

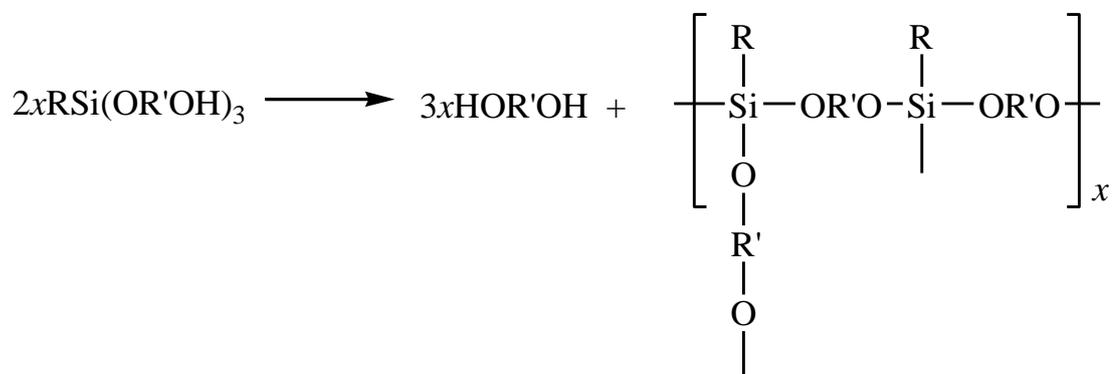


Схема 1.3. Получение полимеров из органогликосилоксанов

В патенте [19–21] описаны водорастворимые кремнийсодержащие производные полиолов общей формулы $\text{Si}(\text{OR})_4$, где по меньшей мере один из радикалов R является остатком многоатомного спирта, а остальные могут быть алкильными группами. Кремнийсодержащие производные получали путем взаимодействия тетраалкоксисилана с многоатомными спиртами (этиленгликолем, пропиленгликолем, бутиленгликолем и глицерином) в присутствии твердого катализатора, который легко удаляется из реакционной массы фильтрованием или декантацией. В качестве твердых катализаторов могут быть использованы ионообменные смолы (кислотные катионо- и анионообменные) и различные неорганические кислоты. Далее путем смешения кремнийсодержащих производных с различными поверхностно-активными веществами получали прозрачные или эмульсионные композиции на водной основе, которые могут быть использованы в качестве косметических средств.

Авторами [22] синтезирован тетраакис(2–гидроксиэтил)ортосиликат из тетраэтоксисилана и этиленгликоля в мольном соотношении 1 : 4 в атмосфере аргона при 413 К. Образующийся этанол непрерывно удаляют отгонкой при атмосферном, а затем при пониженном давлении. Тетраакис(2–гидроксиэтил)ортосиликат нашел широкое применение в золь-гель технологии [23–25].

В работах [26, 27] синтезированы силикатные материалы переэтерификацией тетраэтилортосиликата этиленгликолем, 1,2-пропандиолом и глицерином без растворителя и катализатора, при этом соотношение Si : полиол \approx 1 : 4,5; 1 : 4,7 и 1 : 3,7, соответственно.

Методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{29}Si показано образование олигомерных или полимерных продуктов в равновесии с нековалентно связанным полиолом (схема 1.4):

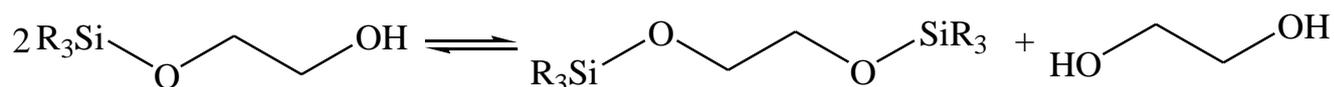


Схема 1.4. Олигомеризация полиолатов кремния

С другой стороны, вместо образования мостиковых молекул полиолатов кремния возможно образование хелатной формы кремния, что опять же приводит к выделению соответствующего полиола и образованию полимерного продукта. Из синтезированных полиолатов кремния получены монолиты с иерархической пористостью.

В более поздних работах [28, 29] с использованием метода масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией показано, что состав и строение продуктов взаимодействия тетраэтилортосиликата и глицерина – глицеролатов кремния состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ зависят от величины избытка глицерина (x). Получение глицеролатов кремния без избытка или в небольшом избытке глицерина ($x < 4$) способствует образованию олигомерных продуктов (рис. 1.1а), хотя нельзя исключить и появление мономерных глицеролатов при значениях $0 \leq x < 4$. При проведении синтеза в большом избытке глицерина ($x \geq 4$) образуются в основном мономерные глицеролаты кремния (рис. 1.1б).

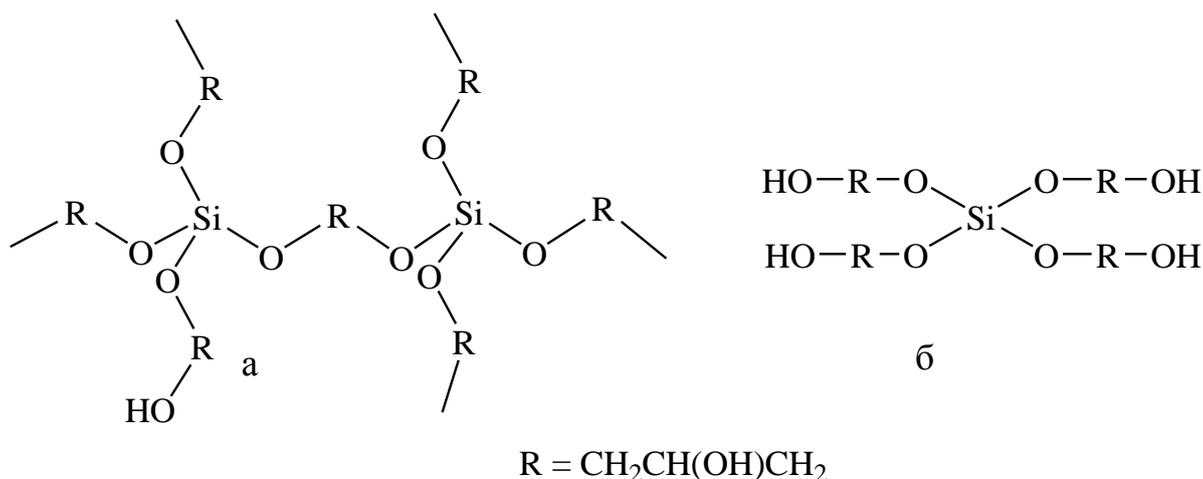


Рисунок 1.1– Олигомерный (а) и мономерный глицеролат кремния (б)

Таким образом, избыток глицерина препятствует процессам поликонденсации глицеролатов кремния. На основе синтезированных глицеролатов кремния получены гидрогели и исследована их структура [30, 31].

Большое количество работ посвящено синтезу циклических и спироциклических соединений.

В работе [32] изучены реакции диметилдиацетоксисиланов с моноциклоацеталами пентаэритрита, триметилолэтана и глицерина. Показано, что в случае моноциклоацеталей пентаэритрита образуются спироциклические эфиры диметилсиландиолов с ацетальной группой в одном из циклов [3-алкил-9,9-диметил-2,4,8,10-тетраоксо-9-силаспиро(5,5)ундеканам] с выходом 30–60% (схема 1.5):

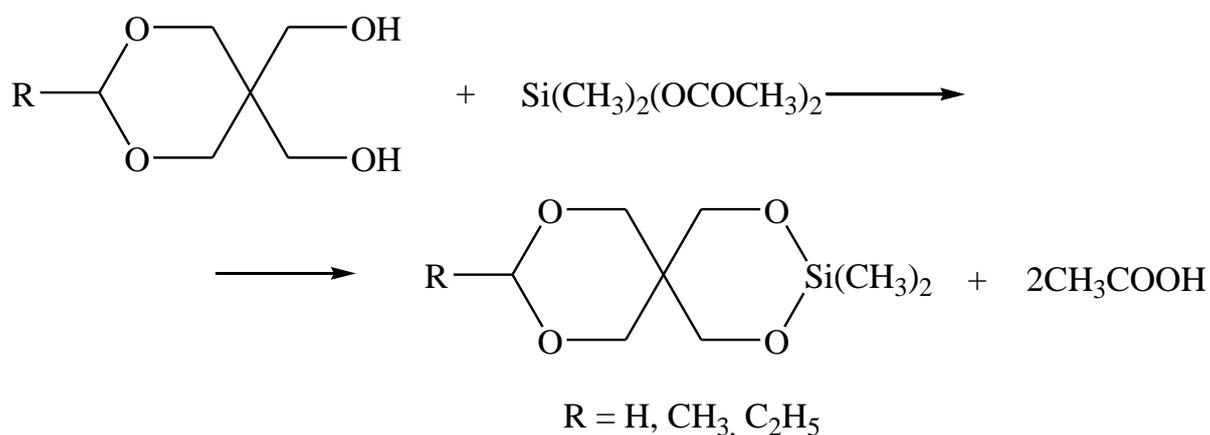


Схема 1.5. Синтез спироциклических эфиров диметилсиландиолов

Моноциклоацетали триметилолэтана и глицерина реагируют с диметилдиацетоксисиланом с образованием эфиров диметилацетоксисиланов (схема 1.6а) и симметричных бис(метадиоксановых) или бис(метадиоксолановых) эфиров диметилсиландиолов (схема 1.6б):

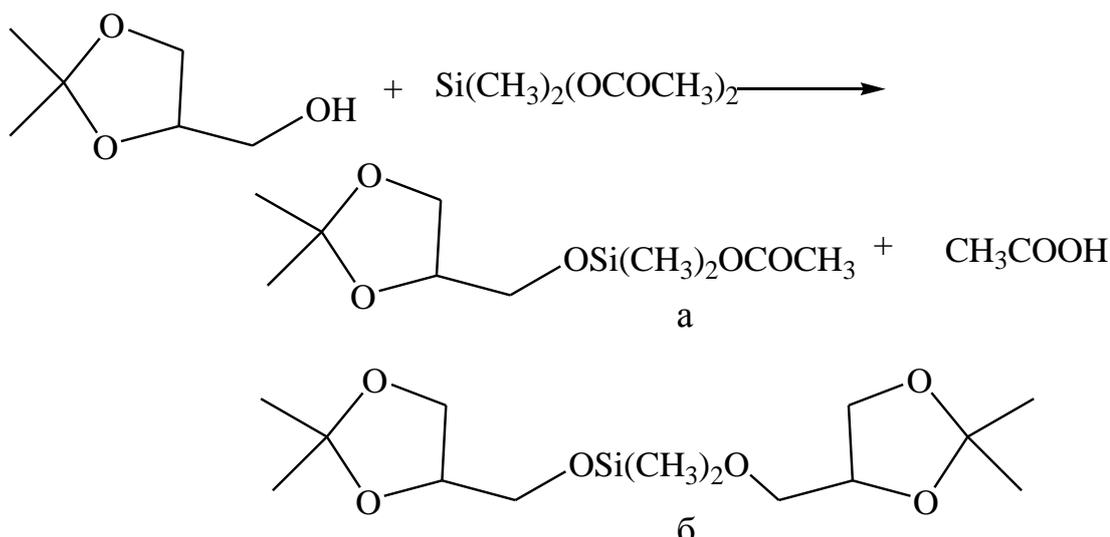


Схема 1.6. Образование эфиров диметилацетоксисиланов (а) и симметричных бис(метадиоксановых) или бис(метадиоксолановых) эфиров диметилсиландиолов (б)

В работе [33] получены циклические эфиры диалкилсиландиолов, содержащие 6–9-членные циклы, путем взаимодействия диалкилдиацетоксисиланов с гликолями, при этом выходы продуктов составляли 50–70% (схема 1.7):

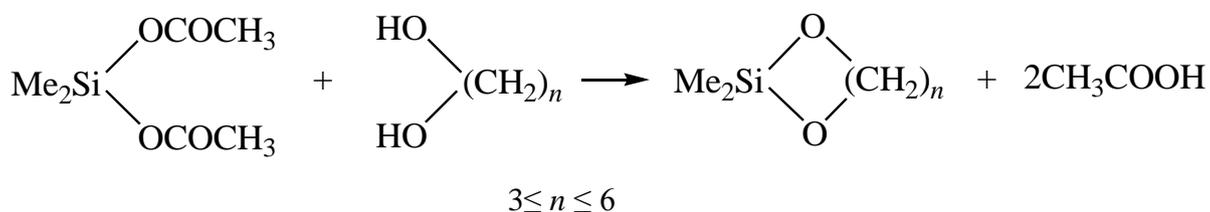


Схема 1.7. Синтез циклических эфиров диметилсиландиолов

Реакция осуществляется путем простого смешения компонентов с последующей отгонкой в вакууме образующейся уксусной кислоты. Следует отметить, что после отгонки уксусной кислоты от смеси диалкилдиацетоксисилана с соответствующим гликолем остаток представляет собой полимер (схема 1.8):

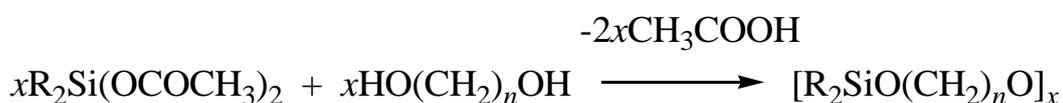


Схема 1.8. Поликонденсация диалкилдиацетоксисиланов с гликолями

Лишь дальнейшая термическая деполимеризация этого полимера приводит к образованию ожидаемого циклического эфира диалкилсиландиола (схема 1.9):

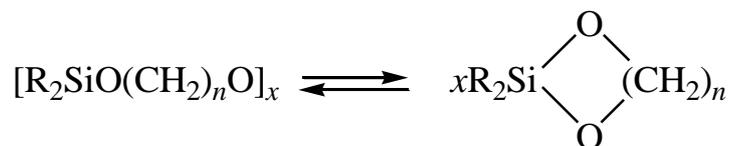
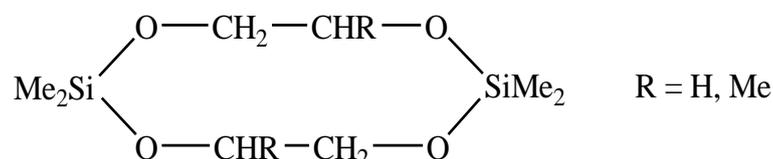


Схема 1.9. Термическая деполимеризация с образованием циклического эфира диалкилсиландиола

Однако при взаимодействии диметилдиэтоксисилана с этиленгликолем и пропиленгликолем вместо ожидаемых пятичленных циклических эфиров были получены десятичленные димеры:



В работах [34, 35] исследована реакция взаимодействия бис(диэтиламино)диметилсиланов [35] и диалкил(диэтиламино)силанов [34] с гликолями (этиленгликоль, 1,2-пропандиол, 1,4-бутандиол, диэтиленгликоль) с целью получения циклических эфиров диалкилсиландиолов. В случае 1,4-бутандиола и диэтиленгликоля образовались мономерные циклические эфиры (схема 1.10, 1.11):

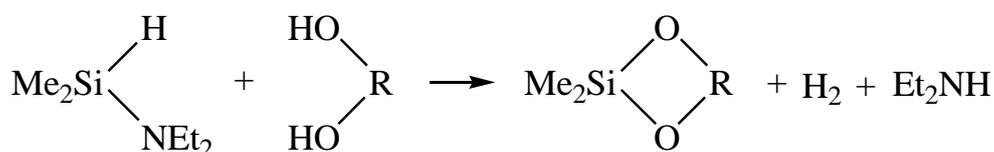


Схема 1.10. Взаимодействие бис(диэтиламино)диметилсилана с гликолями

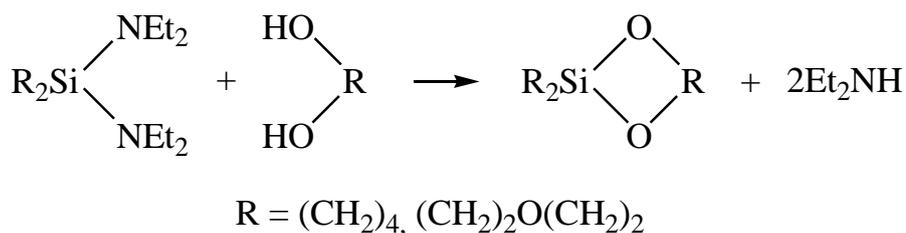
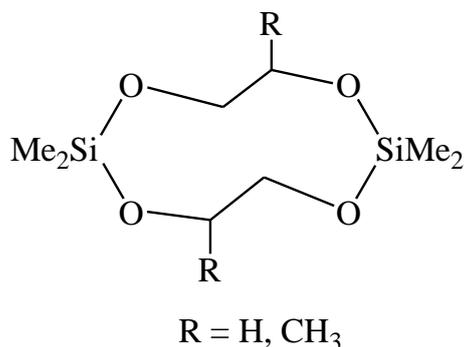
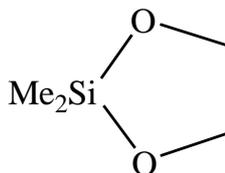


Схема 1.11. Взаимодействие диалкил(диэтиламино)силана с гликолями

Взаимодействие силанов с этиленгликолем и 1,2-пропандиолом приводит к образованию димерных циклических соединений:



Представляло интерес экспериментально установить каким образом структура исходных полиолов влияет на образование пятичленных циклических простых эфиров диалкилсиландиолов:



Авторы [36] показали, что отсутствие заместителя у находящихся в кольце углеродных атомов или наличие только одного такого заместителя, приводит к напряженности 2-сила-1,3-диоксоланового цикла, вследствие бóльшего, чем у углерода, атомного радиуса кремния. Для того, чтобы получить 2-сила-1,3-диоксолановый цикл необходимо уменьшить тетраэдрические валентные углы C–C–O, C–O–Si или O–Si–O, т.е. сжать кольцо. В соответствии с гипотезой Ингольда–Торпе, такое сжатие цикла возможно, если в образующемся пятичленном цикле у атомов C и Si присутствуют геминальные заместители. Напряженность 2-сила-1,3-диоксоланового цикла также показана на молекулярных моделях Бриглеба–Стюарта.

Таким образом, синтезировать 2-сила-1,3-диоксоланы возможно лишь тогда, когда наличие одного или двух заместителей у каждого атома углерода при нахождении двух заместителей у кремния затрудняет образование десятичленного димерного соединения. Так, при взаимодействии диалкилдихлор-

или диалкилдиалкоксисиланов с гликолями типа $\text{HOCHRCH}_2\text{OH}$, $\text{HOCHR}_2\text{CR}_2\text{OH}$ и $\text{HOCH}_2\text{CR}_2\text{OH}$ возможно образование мономерных пятичленных гетероциклов.

Все циклические простые эфиры диалкилсиландиолов, содержащие в гетероцикле шесть и более атомов, имеют ненапряженную конфигурацию и могут быть легко получены в мономерном виде. Авторы считают, что наиболее удобным методом их синтеза является реакция переэтерификации диалкилдиалкоксисиланов 1,3-, 1,4-, 1,5- и 1,6-гликолями. Наилучшими катализаторами данной реакции являются соответствующие гликоляты или алкоголяты натрия или калия.

Авторами также изучена переэтерификация диметил-*n*-бутоксисилана глицерином с целью получения 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксана (схема 1.12):

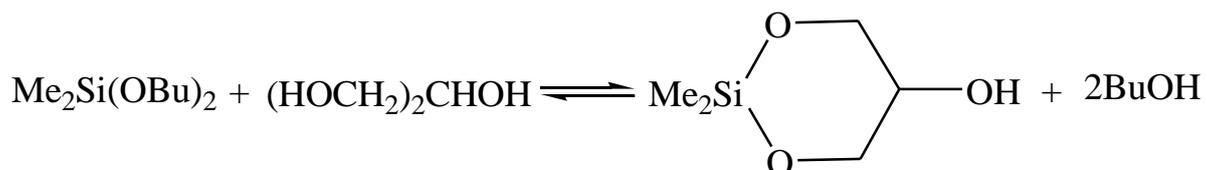


Схема 1.12. Переэтерификация диметил-*n*-бутоксисилана глицерином

Данную реакцию удалось осуществить, применяя кислые катализаторы (AlCl_3 , *n*-толуолсульфокислота), и получить крайне легко полимеризующийся продукт (схема 1.1). Авторы приписывают этому соединению шестичленную циклическую структуру, не приводя доказательств физическими методами анализа; при этом теоретически возможно образование и пятичленного цикла.

В более поздней работе [37, 38] приведены спектры ЯМР ^1H глицерина (рис. 1.2а) и частично полимеризованного 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксана (рис. 1.2б). В спектре глицерина сигналы протонов гидроксильных групп проявляются в виде триплета при CH_2 -группе (δ 4,38 м.д.) и в виде дублета при CH -группе (δ 4,46 м.д.). В спектре 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксана виден дублет в области еще более слабого поля (δ 5,05 м.д.), при этом триплет отсутствует, что возможно только в случае образования шестичленного, а не пятичленного цикла. Определение молекулярной массы с использованием ГЖХ

анализа позволило установить, что анализируемое вещество является мономерным гетероциклическим соединением.

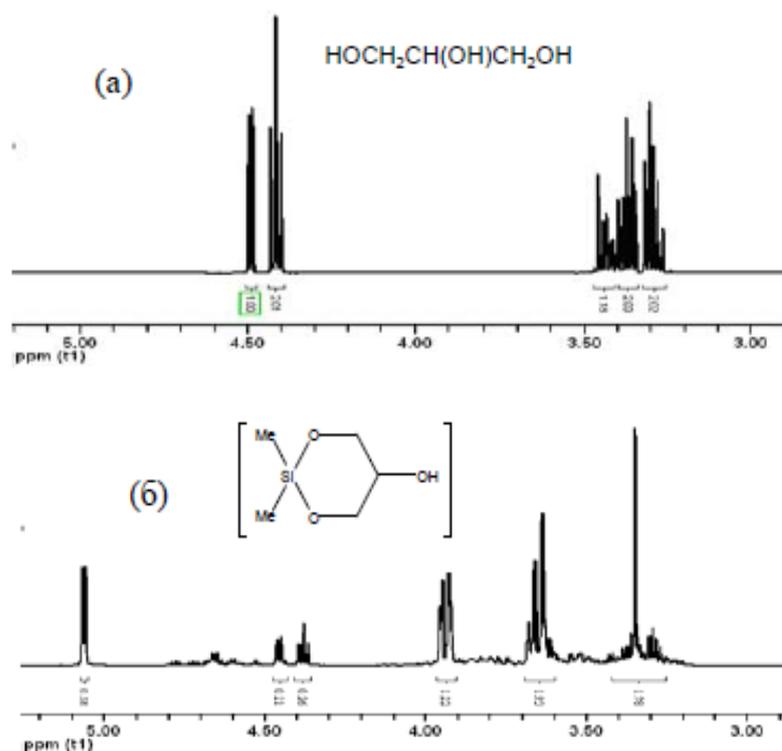


Рисунок 1.2 – Спектры ЯМР ¹Н глицерина (а) и 2,2-диметил-5-окси-2-сила-1,3-диоксана (б) (фрагмент)

В работе [39] разработан метод синтеза спироциклических эфиров ортокремниевой кислоты алифатического ряда путем каталитического диспропорционирования полиэфиров, полученных переэтерификацией тетраэтоксисилана гликолями (схема 1.13). Реакция проводится в присутствии следов оснований и кислот.

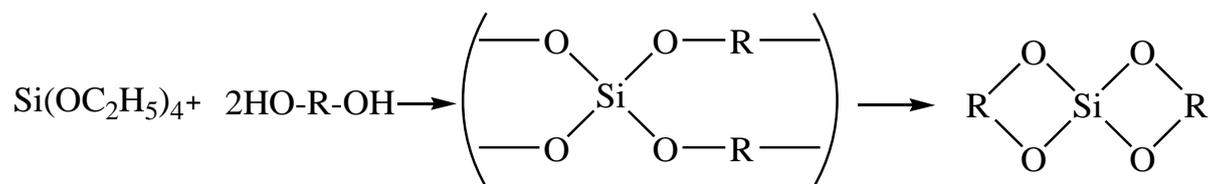


Схема 1.13. Синтез спироциклических эфиров ортокремниевой кислоты

Таким путем получены спироциклические соединения с R = CH₂CH₂CHCH₃, C(CH₃)₂C(CH₃)₂ и CH₂C(CH₃)₂CH₂. С увеличением числа углеводородных

заместителей (метильных групп) в кольце спироциклические эфиры становятся более стабильными и легко образуются. Авторам, однако, не удалось диспропорционировать полиэфиры, полученные с использованием 1,2-этандиола, 1,3-пропандиола, 1,4-бутандиола и 2,3-бутандиола.

В работе [40] исследованы реакции ди- и трифункциональных метилсиланов с диолами, триолами и ацилоксиолами. Авторы показали, что образование диметилалкилендиоксисилана происходит в две стадии (схема 1.14):

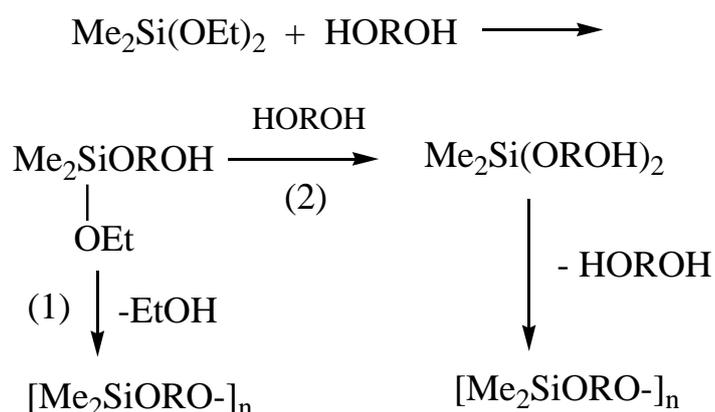


Схема 1.14. Взаимодействие дифункциональных метилсиланов с полиолами

Стабильность гипотетического интермедиата $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OROH})_2$ зависит от природы R и расположения гидроксильной группы (первичная, вторичная или третичная). В данной работе использованы следующие полиолы: пропиленгликоль, изобутиленгликоль и 3-изопропокси-1,2-пропандиол. Показано, что бис(гидроксиалкокси)диметилсилан, имеющий первичные гидроксильные группы, не может быть выделен в реакции диметилдиэтоксисилана и диолов. Вместо этого был получен полиметилендиоксисилан. Подобное диспропорционирование имеет место и в реакциях с ацилоксиолами: бис(гидроксиалкокси)диметилсиланы получены с низким выходом. Реакции с изобутиленгликолем дают, главным образом, циклические продукты дегидратации, не содержащие кремний.

Реакции диметилдиэтоксисилана с триолами (глицерин, 1,1,1-триметиллолэтан и 1,1,1-триметиллолпропан) приводят к образованию полимерных продуктов (схема 1.15). Компоненты использовали в мольном соотношении

диметилдиэтоксисилан : триол, равном 1,5 : 1,0, непрореагировавший диметилдиэтоксисилан удаляли вместе с образовавшимся в ходе реакции этиловым спиртом. Камфорсульфоная кислота оказалась эффективным катализатором реакции. Для того, чтобы нейтрализовать кислоту к продукту добавляли безводный бикарбонат натрия. Полученную смесь фильтровали через стеклянный фильтр.

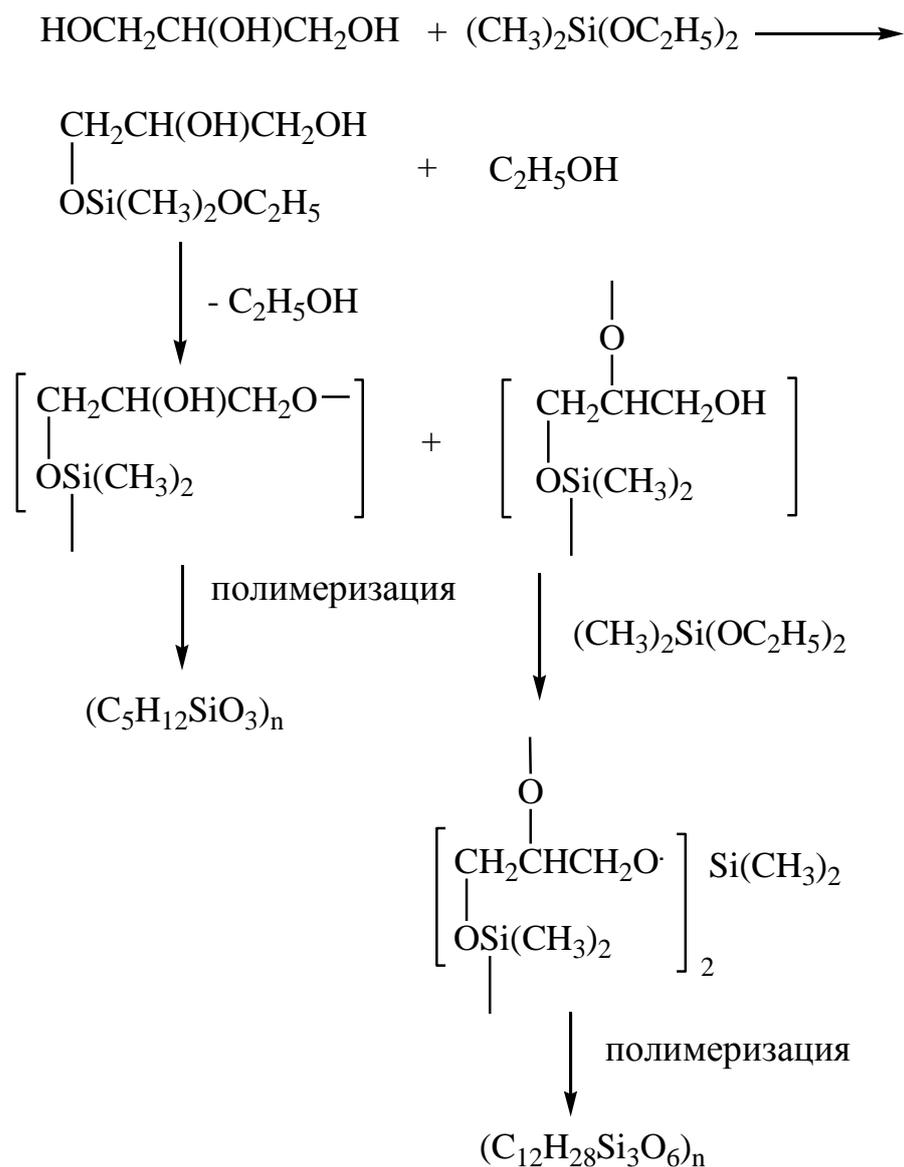
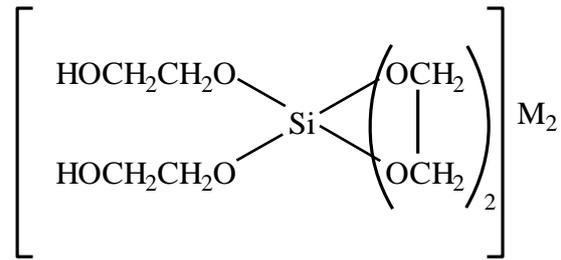


Схема 1.15. Взаимодействие диметилдиэтоксисилана с глицерином

В тоже время известно, что кремнийорганические производные полиолов могут образовывать внутрикомплексные соединения, проявляющие кислотные свойства. Так, Меервейн еще в 1929 г. обнаружил [41], что ортокремниевые

эфиры гликолей и глицерина при титровании едкими щелочами дают соли внутримолекулярных алкоксикислот, для которых была предложена структура:



В работе [42] путем добавления алифатических полиолов к водным растворам силикатов авторы получали комплексные соли, содержащие пента- и гексакоординированный атом кремния. Методом спектроскопии ЯМР ^{29}Si показано, что при соотношении силикат : полиол, равном 1 : 1 или 1 : 2, образуются устойчивые анионные полиолатные комплексы (рис. 1.3):

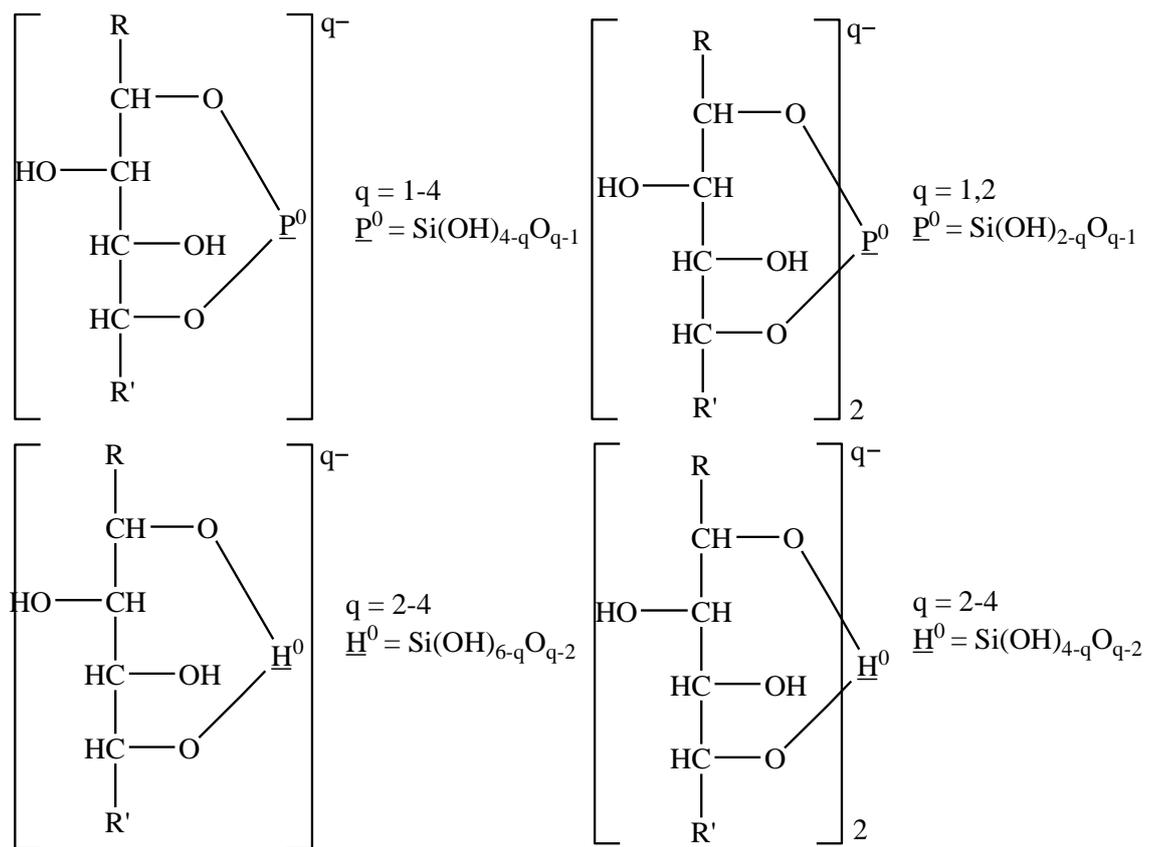


Рисунок 1.3 – Структура анионных полиолатных комплексов силикатов, содержащих пента- ($\underline{\text{P}}^0$) и гексакоординированный ($\underline{\text{H}}^0$) силикатный центр

Высококоординированные полиолатные комплексы образуются в значительных количествах тогда, когда добавляемый алифатический полиол имеет четыре и более гидроксигруппы у соседних атомов углерода, причем, две из них находятся в *трео*-конфигурации. Использование таких полиолов как арабит, маннит, сорбит, ксилит приводит к образованию высоких концентраций полиолатных комплексов, тогда как использование *мезо*-эритритола и адонита приводит к образованию комплексов в гораздо меньшей степени.

Авторами также установлена структура образующихся полиолатных комплексов. Методом спектроскопии ЯМР ^{29}Si показано наличие ковалентных Si–O–C связей в их составе. На примере молекулярных моделей показано, что полиолы, дающие оптимальное комплексообразование, оборачиваются вокруг силикатного центра с образованием водородных связей между свободными OH-группами полиола и OH-группами силикатного аниона, что приводит к стабилизации комплекса. Поскольку гидроксигруппы закомплексованного полиола направлены к силикатному центру, гидрофобный характер его вывернутого наружу углеводородного скелета может хорошо предохранять образовавшийся полиолатный комплекс от гидролиза.

Авторы отмечают, что такие полиолатные комплексы силикатов могут играть жизненно важную роль в переносе и минерализации кремния в биосфере.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что состав и строение диметилсилиловых эфиров полиолов изучены недостаточно, поскольку выделить их в чистом виде, как правило, не удастся из-за склонности к полимеризационным и/или поликонденсационным превращениям.

1.2 ЗОЛЬ-ГЕЛЬ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ

1.2.1 Введение в золь-гель процесс

Золь-гель технология является одной из наиболее перспективных для создания материалов с заданной структурой и набором свойств, прежде всего, наноматериалов. Особенно следует отметить возможность получения золь-гель

методом органо-неорганических гибридов, обладающих достоинствами как органических, так и неорганических материалов [43–46].

Существует несколько вариантов золь-гель синтеза [47]: гелеобразование коллоидных растворов порошков; гидролиз и поликонденсация алкоксильных прекурсоров с последующей суперкритической сушкой гелей; гидролиз и поликонденсация алкоксильных прекурсоров с последующим старением и сушкой при атмосферном давлении.

Классический вариант золь-гель процесса состоит из стадий образования золя, превращения золя в гель и последующей термической обработки геля для удаления воды, уплотнения или придания пористости [48]. С научной точки зрения, золь-гель процесс получения гидрогелей достаточно полно исследован для алкоксильных прекурсоров, прежде всего, алкоксидов кремния [48–51]. Так, типичный золь-гель процесс алкоксильных производных кремния включает в себя несколько стадий: синтез кремнийсодержащего соединения (прекурсора), его гидролиз, конденсацию и образование частиц золя из олигомерных продуктов конденсации, а также формирование пространственной сетки геля.

Согласно современным представлениям, различают коллоидное и полимерное гелеобразование, соответственно, коллоидные и полимерные гели [49, 51]. Коллоидные гели образуются из золь, которые в золь-гель процессе являются результатом гидролиза и конденсации прекурсоров; полимерные гели всегда образуются из истинных растворов прекурсоров; при этом процессы гидролиза и конденсации прекурсора также имеют место, однако без стадии формирования классического золя. Тип гелеобразования зависит от соотношения скоростей реакций гидролиза и конденсации, лежащих в основе золь-гель процесса, что, в основном, зависит от рН среды и мольного соотношения прекурсор / вода.

1.2.2 Синтез кремнийсодержащих гидрогелей

Преимуществами полиолатных прекурсоров по сравнению с традиционными алкоксильными прекурсорами – тетраметоксисиланом и

тетраэтоксисиланом – является их водорастворимость и биосовместимость. Полиолаты кремния, являясь гидролитически нестабильными, в большинстве случаев используются не самостоятельно, а в качестве прекурсоров в золь-гель процессе – как правило, для получения материалов биомедицинского назначения (в силу их биосовместимости). Полиол, выделяющийся в результате реакции гидролиза и гетерофункциональной конденсации прекурсора, не оказывает отрицательного влияния на биомакромолекулы как в случае одноатомных спиртов, вызывающих их денатурацию и/или осаждение.

В работе [52] для биокапсулирования авторы использовали полиолаты кремния, полученные переэтерификацией тетраметокси- и тетраэтоксисилана полиолами – глицерином, сорбитом, мальтозой и декстрином; при этом, по их мнению, одним из наиболее перспективных полиолатов является диглицероксисилан состава $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O})_2$. В работе также изучены основные закономерности процесса гелеобразования полиолатов кремния. Исследовано влияние pH буферного раствора на время гелеобразование диглицероксисилана (рис. 1.4). Показано, что при $5,5 \leq \text{pH} \leq 11$ время гелеобразования остается постоянным,.

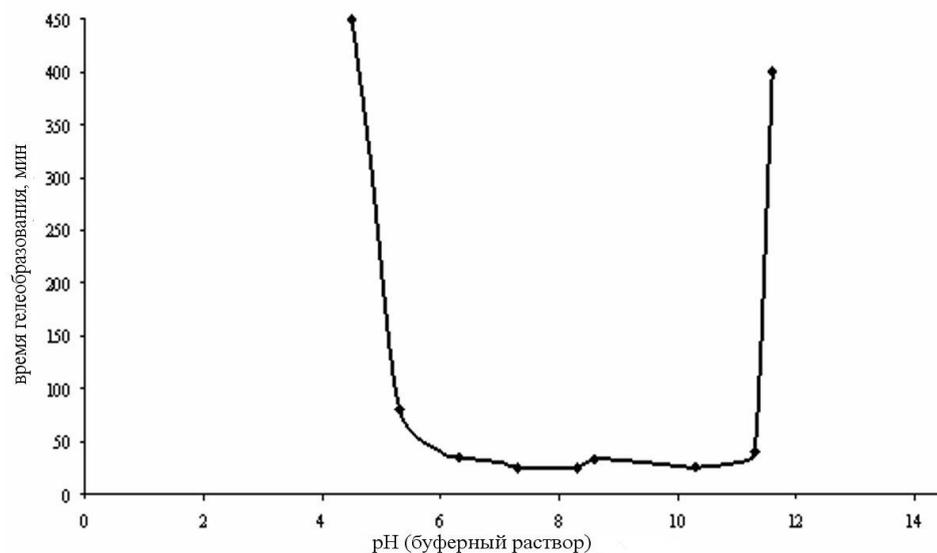


Рисунок 1.4 – Зависимость времени гелеобразования от pH буферного раствора для диглицероксисилана

Кроме того, было обнаружено, что избыток полиола замедляет образование гидрогелей, в то время как избыток одноатомного спирта в случае алкоксисиланов ускоряет гелеобразование.

Также в работе изучено влияние содержания дополнительного количества глицерина в системе на процесс гелеобразования. Показано, что избыток глицерина в системе замедляет гелеобразование (рис. 1.5).

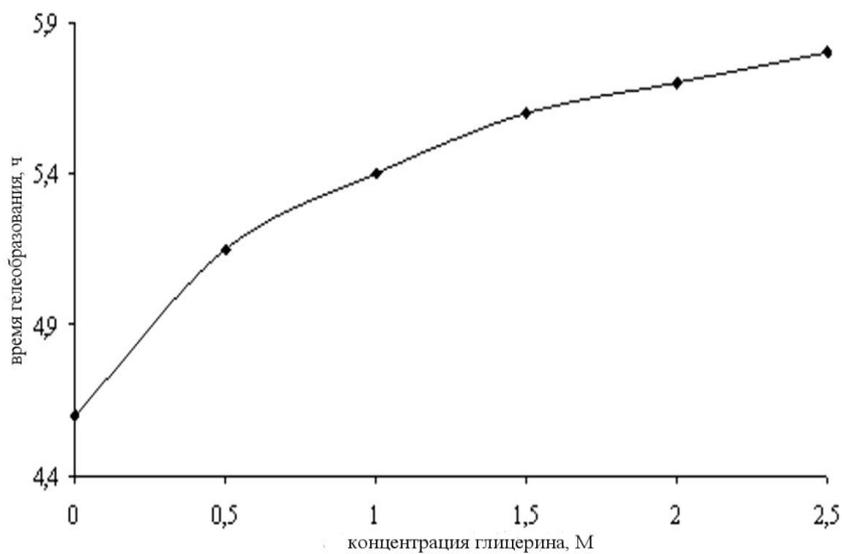


Рисунок 1.5 – Влияние избытка глицерина в системе на время образования гидрогелей на основе диглицероксисилана

Авторами также отмечено, что чем больше молекулярная масса полиола, используемого для синтеза полиолата кремния, тем гель образуют медленнее. Так, гель из производного глицерина получали 15 мин, из производного декстрина – более 10 месяцев.

При исследовании устойчивости гелей к синерезису установлено, что гели, полученные из тетраэтоксисилана, склонны к усадке, которая достигала 85%, при этом происходило его растрескивание и рассыпание. Объемная усадка гидрогелей на основе кремнийсодержащих производных глицерина и сорбита не превышает 65%. При хранении гелей в закрытых контейнерах синерезиса не наблюдалось. Таким образом, полиолы в составе гелей играют роль стабилизаторов и пластификаторов, а также повышают их устойчивость к синерезису.

Установленные закономерности объясняются тем, что в результате гидролиза выделяются полиолы, которые образуют устойчивые комплексы с атомом кремния, который находится в высококоординированном состоянии [52].

Авторами [53] для получения по золь-гель технологии протеинсодержащих силикатов, применяемых для биокапсулирования, в качестве прекурсора был использован полиглицерилсиликат. Показаны различия в гидролизе и конденсации прекурсора, структуре образующихся гелей, токсичности прекурсора и характеристиках пор по сравнению с алкоксисиланами.

В работах [7, 30, 31, 38, 54] в качестве прекурсоров для получения фармакологически активных кремнийсодержащих гидрогелей были использованы полиолаты кремния (производные глицерина, 1,2-пропандиола и ПЭГ-400). Прекурсоры синтезированы реакцией алкоголиза алкоксисиланов различной функциональности (тетраэтоксисилана, метилтриэтоксисилана, диметилдиэтоксисилана) соответствующими полиолами (схема 1.16). Далее при взаимодействии с водой получали устойчивые к синерезису прозрачные гидрогели.

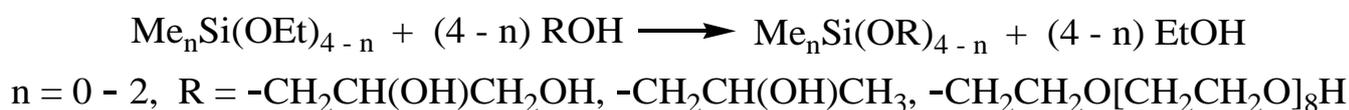


Схема 1.16 Синтез полиолатов кремния

Авторами исследовано влияние различных факторов (мольное содержание воды, pH среды и добавок солей электролитов) на процесс гелеобразования с использованием в качестве прекурсоров тетрафункциональных полиолатов кремния. Показано, что в широком интервале pH гидрогели на основе глицеролатов кремния являются полимерными однофазными системами, образованными полимерной сеткой, гомогенно набухшей в жидкой водно-глицериновой среде. Механизм гелеобразования – это трехмерная поликонденсация, ускоряемая электрически заряженными функциональными группами, связанными с гибкими полимерными цепям. Скорость

поликонденсации уменьшается при $\text{pH} = 1\text{--}2$. Растворы электролитов ускоряют гелеобразование; влияние типа катионов и анионов на гелеобразование происходит в соответствии с прямым лиотропным рядом (рядом Гофмейстера). Производные 1,2-пропандиола и ПЭГ-400 гораздо менее активны в гелеобразовании, чем глицеролаты кремния.

Полимерный тип гелеобразования глицеролатов кремния подтвержден методами динамического и электрофоретического светорассеяния. Методом исчерпывающей холодной экстракции абсолютным этанолом выделена и охарактеризована (ИК спектроскопия, РФА, элементный анализ, СЭМ) полимерная фаза глицерогидрогелей формального состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$. Сетчатая структура полимерных кремнийсодержащих гидрогелей охарактеризована методом Флори-Ренера, который основывается на механических свойствах набухшей сетки гибких полимерных цепей.

На рисунке 1.6 схематично показана структура полимерной фазы гидрогеля на основе глицеролатов кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$.

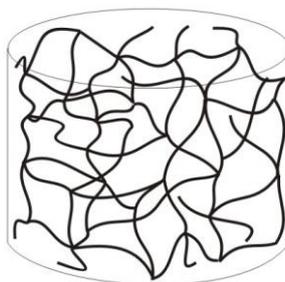


Рисунок 1.6 – Полимерная фаза гидрогеля на основе глицеролатов кремния

Полученные гидрогели перспективны для использования в медицинской практике в качестве самостоятельных лекарственных средств для местного применения с ранозаживляющей, регенерирующей, дерматопротекторной и транскутанной активностью, а также в качестве основ различных фармацевтических композиций (см. раздел 1.3, с. 42).

1.2.3 Синтез кремнийхитин(хитозан)содержащих гидрогелей

Хитин и хитозан – природные, биосовместимые и биоразлагаемые полимеры; они нетоксичны, обладают уникальной химической природой и собственной фармакологической активностью, а именно, ранозаживляющим, антибактериальным, гемостатическим и противовоспалительным действием [55–60].

Хитозан – продукт дезацетилирования хитина; процент дезацетилирования обычно называется степенью дезацетилирования. Аминогруппа хитозана находится в заряженной форме, когда она присоединяет протон. Это происходит, когда значение pH раствора ниже 6,5. Протонирование хитозана делает его растворимым в воде; когда раствор становится нейтральным или щелочным – полисахарид осаждается, поскольку он переходит в незаряженную форму [61, 62]. Молекулярная иллюстрация протонированной формы хитозана представлена на рисунке 1.7:

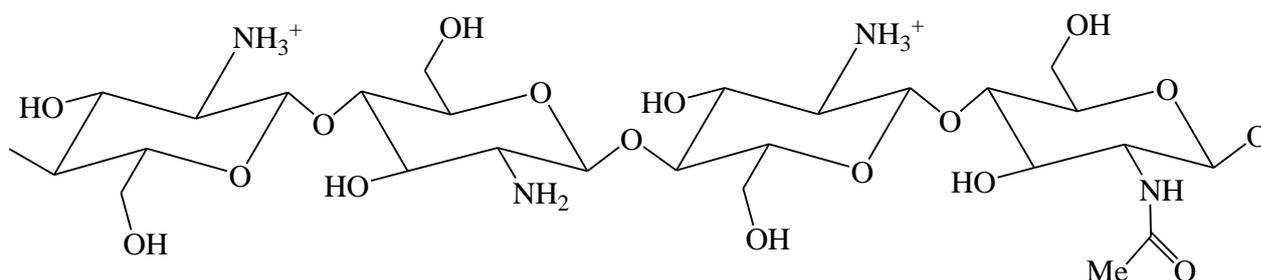


Рисунок 1.7 – Молекулярная структура хитозана в заряженной форме

Комбинация биоразлагаемости полимеров с их биоактивностью позволяет получать усовершенствованные биоразлагаемые гибридные материалы, обладающие широким спектром биомедицинского применения – от перевязочных средств до капсул для доставки лекарств [56–58, 63, 64].

В последнее время хитин и хитозан [56, 57], успешно используются в качестве темплатов [58, 65] при проведении биомиметического золь-гель синтеза – биомиметической минерализации, моделирующей процесс биоминерализации в живой природе; при этом образуются гибридные материалы, обладающие уникальной структурой и комплексом полезных свойств [55, 58–60, 63].

Биоминерализация, сопровождающаяся образованием гидратированного диоксида кремния, широко распространена в живой природе и протекает в клетках различных живых организмов – от одноклеточных диатомовых водорослей до высших растений и животных [65–68, 55–59]. Считается, что в природе темплатами, определяющими морфоструктуру формирующегося SiO_2 , служат гликопротеины, протеогликаны и полисахариды.

Важнейшим фактором при проведении биомиметического золь-гель процесса является природа прекурсора; описано использование для этой цели таких широко известных прекурсоров, как коллоидный диоксид кремния SiO_2 , силикаты, например, Na_2SiO_3 и алкоксиды кремния $\text{Si}(\text{OR})_4$.

Так, в работе [58] получен гидрогель на основе диоксида кремния и хитина. Для этого хитин добавляли к насыщенному раствору CaCl_2 /метанол, после чего нерастворенный хитин удаляли фильтрованием. К полученному раствору хитина добавляли нанопорошок SiO_2 и тщательно перемешивали. Целью данной работы являлось получение хитин/ SiO_2 композитов с использованием метода лиофильной сушки. Полученные композиты обладали высокой биосовместимостью, что позволяло использовать их в инженерии костной ткани.

В работах [67, 69] в качестве прекурсора использован силикат натрия. Так, К. Spinde и соавторами описан синтез кремнийхитинсодержащего гидрогеля, который проводили в кислой среде (рН 5,5). Для исследования структуры полученный гидрогель был отцентрифугирован и высушен при 318К.

Методом ИК спектроскопии показано, что спектр полученного нанокompозита хитин/ SiO_2 (рис. 1.8б) имеет сигналы, характерные как для хитина (рис. 1.8а), так и для диоксида кремния, образующегося в процессе гидролиза прекурсора.

На рисунке 1.9 приведены микрофотографии, полученные методом СЭМ, для хитина (А), диоксида кремния (В) и полученного нанокompозита (С). Чистый хитин состоит из коротких, неупорядоченной волокон длиной 1.5–3 μm . Образец диоксида кремния представляет собой неструктурированные блоки. Если диоксид кремния формируется в присутствии хитина, образец представляет собой

некоторые волокнистые структуры, покрытые диоксидом кремния. Это также подтверждается методом флуоресцентной микроскопии.

Методом спектроскопии ЯМР ^{13}C показано взаимодействие между хитином и SiO_2 с образованием водородных связей, предпочтительно с ОН-группой хитина. Тем не менее, это слабое взаимодействие не привело к ускорению процесса поликонденсации с диоксидом кремния, в отличие от процесса, наблюдаемого для положительно заряженных полимеров [70–76], например, полиаллиламин гидрохлорида.

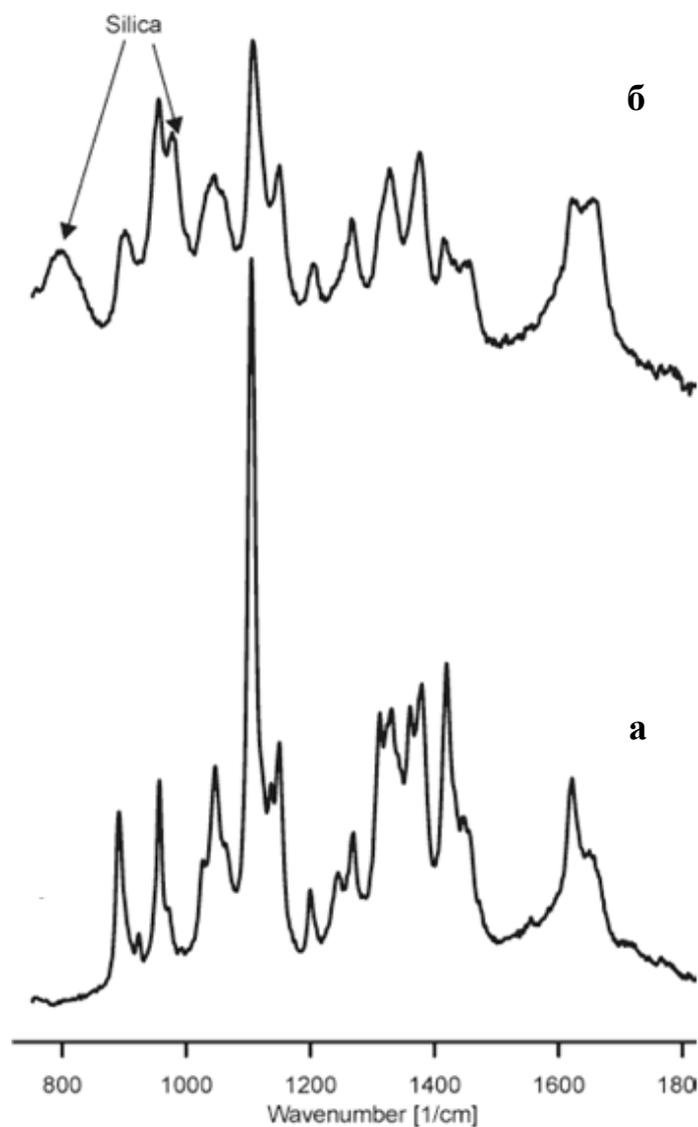


Рисунок 1.8 – ИК спектр хитина (а) и хитин/ SiO_2 композита (б)

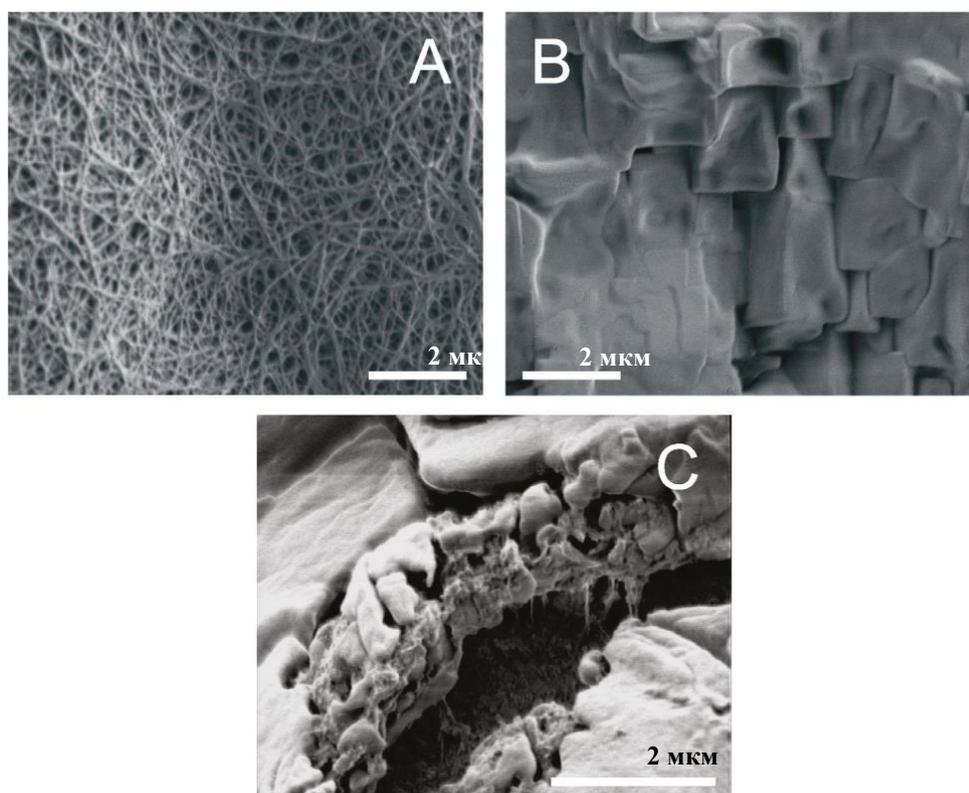


Рисунок 1.9 – СЭМ микрофотографии хитина (А), диоксида кремния (В) и нанокompозита хитин/SiO₂ (С).

V. Pedroni с сотрудниками синтезировали пористый силикатный материал гидротермальным гидролизом силиката натрия, используя хитозан в качестве темплата. Синтез проводили в жестких условиях (кислая среда, повышенные температура и давление), при этом количество прекурсора составляло около 30 масс. %. Далее гидрогель был промыт и прокален в автоклаве при 540°C. Полученный продукт представлял собой волокнистый материал, макроскопические волокна которого сформированы губкоподобной силикатной сеткой с порами, имеющими радиус 0.57 μm. Силикатные стенки пор были, в свою очередь, в форме микропористо-мезопористого материала. Эта структура может быть следствием агрегации гидратированных спиралей хитозана в связки параллельных волокон различного размера и желирования системы. Процессы агрегации могли быть вызваны добавлением силиката натрия.

В работе [65] показано, что биоминерализация хитина происходит при использовании в качестве прекурсора тетраметилортосиликата; при этом хитин

служит органическим темплатом для минерализации SiO_2 . На основании этих результатов предложена модель хитин/ SiO_2 композита, включая взаимодействие между поли-N-ацетилглюкозаминным фрагментом хитина и наночастицами SiO_2 с формированием соответствующих водородных связей (рис. 1.10).

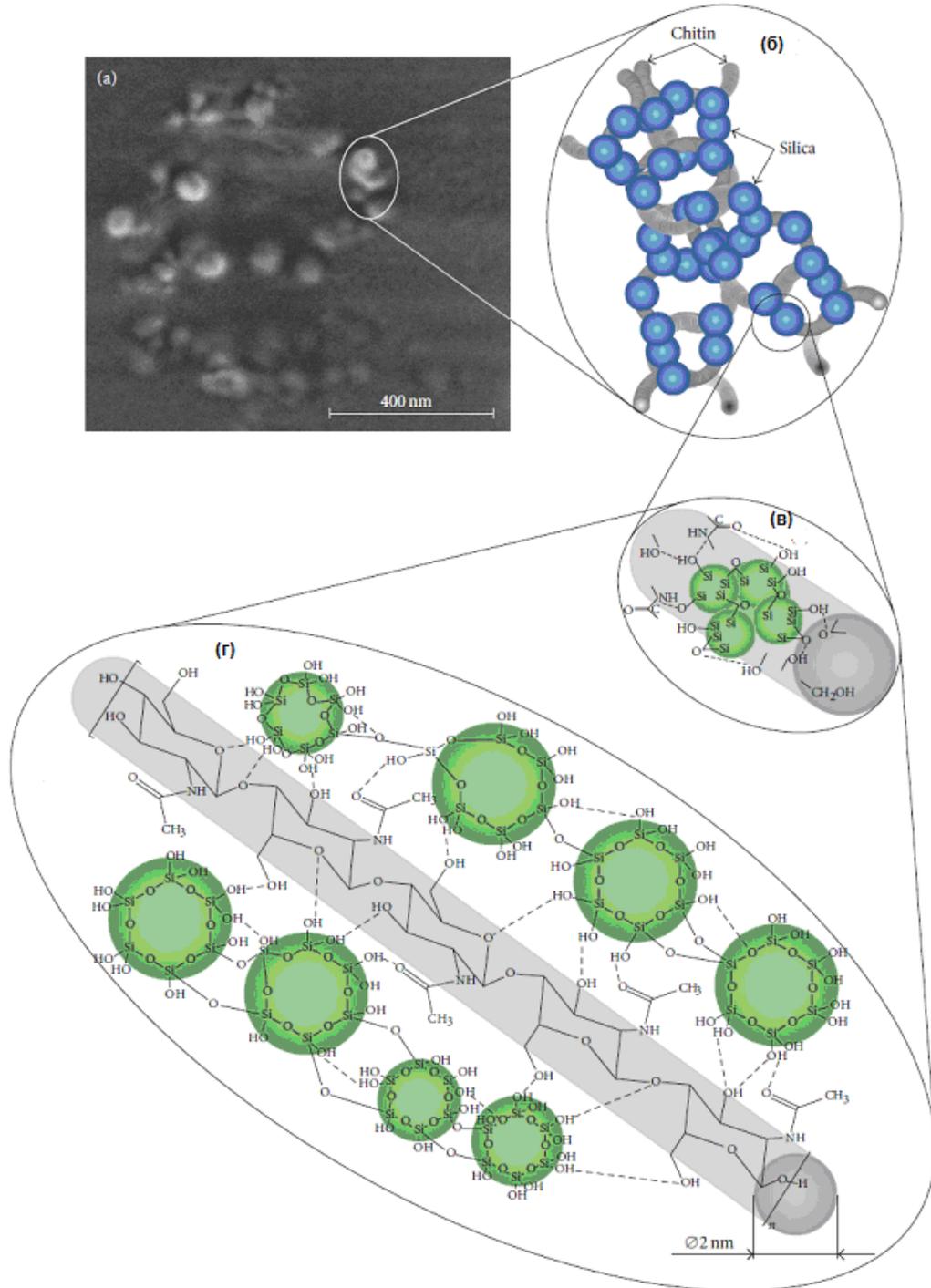


Рисунок 1.10 – Модель наноструктурной организации кремнийхитинсодержащего композита (а), нановолокон хитина, плотно окруженных наночастицами SiO_2 (б), схематический вид, показывающий

возможность распределения SiO_2 на поверхности волокон хитина (в), гипотетическая схема взаимодействия между SiO_2 и волокнами хитина с формированием водородных связей (г).

Авторами отмечено, что полученные композиты могут быть использованы в качестве биоматериалов для замены костной ткани.

В работе [68] получен гель, содержащий хитин, с использованием в качестве прекурсора тетраэтилортосиликата. Из полученного геля при экстремальных биомиметических условиях (выдерживание при температуре 120°C) получены хитинкремнийсодержащие композиты. Полученные композиты охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа, ИК спектроскопии, термического анализа, сканирующей электронной микроскопией. На рисунке 1.11 представлены СЭМ микрофотографии хитина до (а) и после биоминерализации (б). Показано, что использование коллоидного диоксида кремния приводит к гомогенному распределению сферических частиц SiO_2 на поверхности волокон хитина.

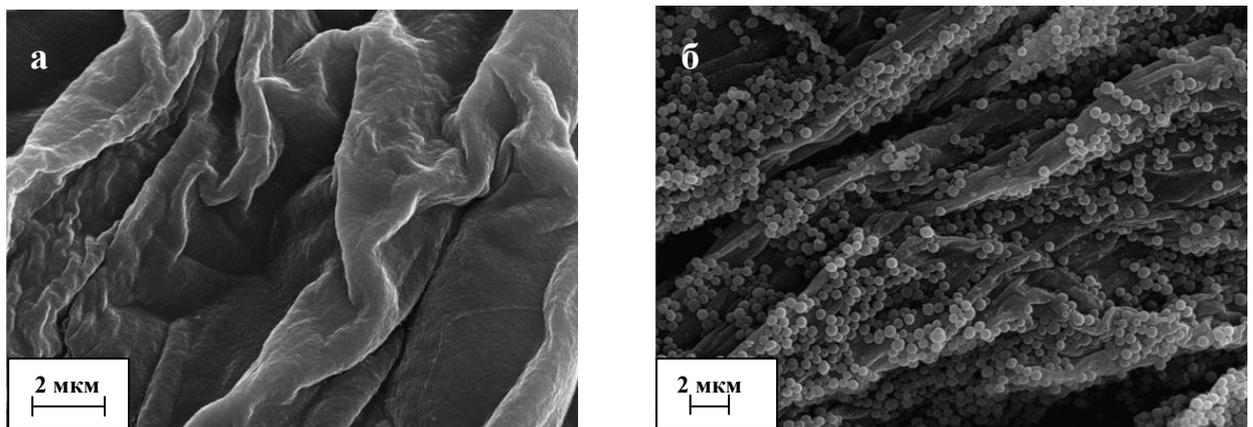


Рисунок 1.11 – СЭМ микрофотография хитина до (а) и после биоминерализации (б)

Проведение синтеза при температуре выше температуры кипения воды увеличивает минерализацию из-за дегидратации как результата конденсации силанолов с ОН-группами, присутствующими в молекулах хитозана [77]. С

использованием различных аналитических методов предложен механизм формирования композитов и взаимодействий между хитином и микро- и наночастицами SiO_2 . Предложенная модель основывается на межмолекулярных взаимодействиях между гидролизованым диоксидом кремния с OH , $\text{C}=\text{O}$ и NH -группами молекул хитина.

В работах [78, 79] для получения кремнийхитозансодержащих гидрогелей авторами впервые использован биосовместимый водорастворимый прекурсор – тетраакис(2-гидроксиэтил)ортосиликат $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_4$, который позволяет проводить золь–гель процесс в мягких условиях – без использования катализатора, растворителя, при комнатной температуре. При гидролизе этого прекурсора выделяется этиленгликоль, который не оказывает отрицательного влияния на полисахариды, тогда как при гидролизе хорошо известных прекурсоров – тетраметокси- и тетраэтоксисилана [80, 81] образуются метанол и этанол, которые вызывают осаждение полисахаридов, что существенно затрудняет их использование.

Методами электронной микроскопии авторами показано, что при образовании гибридных гидрогелей происходит биомиметическая минерализация макромолекул полисахаридов. На примере хитозана установлено, что каркас гидрогелей представляет собой трехмерную пространственную сетку, состоящую из волокон хитозана, покрытых «панцирем» из аморфного SiO_2 . Авторы также выдвигают идею о формировании водородных связей между хитозаном и SiO_2 прекурсором, образующихся в процессах биоминерализации и предполагают, что структурные единицы макромолекул, способные к образованию водородной связи, или их агрегаты могут служить центрами для зарождения диоксида кремния, таким образом, регулируя их синтез и структурную организацию.

Следует отметить, что в литературе отсутствуют сведения о получении золь-гель методом кремнийхитозансодержащих гидрогелей с использованием в качестве прекурсоров глицеролатов кремния.

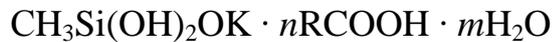
1.3 БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ СО СВЯЗЬЮ Si–O–C

Известны четыре способа создания биологически активных органических производных кремний [1–4]: получение кремниевых аналогов лекарственных средств; модифицирование биологически активных органических соединений введением в их молекулу кремнийсодержащих групп; синтез и изучение активности структурно-специфических кремнийорганических соединений, не имеющих органических аналогов; использование кремнийорганических соединений в качестве носителей кремния как микроэлемента. В результате применения этих методов получены кремнийорганические соединения, обладающие весьма широким спектром биологического действия – потенциальные лекарственные препараты [4, 82–85].

Так, были синтезированы биологически полезные силатраны. Особый интерес представляет кремнийорганический препарат мивал – 1-хлорметилсилатран ($\text{ClCH}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$). Он интенсифицирует рост соединительной ткани и волосяных фолликулов [86], положительно влияет на тканевую проницаемость [87]; обладает противоопухолевым, противосвертывающим действием [88]; увеличивает количество кровеносных сосудов; стимулирует углеводный и белковый обмен (активирует биосинтез РНК, гликогена). Мивал с высоким выходом (89 – 90%) получают одностадийной реакцией алкоголиза хлорметилтриэтоксисилана триэтанолламином в присутствии щелочного катализатора [89].

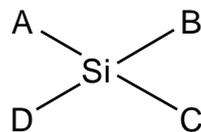
Не меньшего внимания заслуживает другой кремнийорганический препарат мигуген – 1-этоксисилатран ($\text{EtOSi}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$), который также обладает противоопухолевым действием [88], способствует росту шерсти, заживлению ран [90, 91] и ускоренному восстановлению массы печени [92]. Мигуген с выходом 91% легко образуется переэтерификацией тетраэтоксисилана триэтанолламином в присутствии каталитических количеств гидроокиси щелочного металла в среде инертного растворителя [93].

Другой группой биологически активных кремнийорганических соединений являются комплексы метилсиликата калия с аскорбиновой, салициловой, гепариновой, лимонной, пенициллиновой или дезоксирибонуклеиновой кислотой – препараты DNR [94–97]:

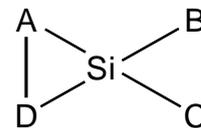


Эти комплексы нашли применение при острых и хронических заболеваниях суставов, склерозе, артритах нижних конечностей, заболеваний капилляров и целом ряде других заболеваний.

Известны также фармакологически активные кремнийорганические соединения [84], соответствующие общим формулам:



(a)



(б)

в которых А, В, С и D представляют собой радикалы, отличающиеся от гидроксильной группы и связанные с атомом кремния ковалентными связями. Следует отметить, что две или три из указанных связей с атомом кремния являются связями типа Si–O–C, Si–S–C или Si–N–C, которые легко гидролизуют *in vivo* с образованием связей Si–OH; связи А и D с атомом Si формулы (б) всегда остаются гидролизуемыми. Стабилизаторами силанольной группы, которые образуются при гидролизе соединений формулы (а) или (б), могут быть α- и β-гидроксикарбоновые кислоты, глюкорониды, гидроксированные или фенольные аминокислоты, такие как серин, треонин или тирозин; соединения, содержащие несколько спиртовых или фенольных группировок и прежде всего, близкие к спиртовым (или фенольным) функциональные группировки; в качестве стабилизаторов могут быть использованы, например, гликоль, катехин и катехоламин, полиэтиленгликоль, многоатомный спирт, такой как глицерин, моносахариды и другие соединения.

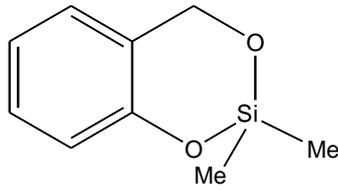
Мономерные силанолы, находясь в водной среде, со временем конденсируются с образованием низкомолекулярных растворимых олигомеров. Наличие силанольных групп Si–ОН обеспечивает растворимость в воде и фармакологическую активность образующихся олигомеров.

Биологически активные кремнийорганические соединения также получены авторами [85] путем гидролиза указанных ранее прекурсоров (а) и (б). Прекурсор добавляется к растворителю, содержащему от 0,1 до 5,0% воды, по капле при перемешивании. В качестве растворителей могут быть использованы спирты такие как этанол, изопропанол; жирные спирты такие как циклогексанол, октилдодеканол; гликоли такие как пропиленгликоль, бутиленгликоль, гексиленгликоль, полиэтиленгликоль; водорастворимые органические растворители – этилацетат, ацетон.

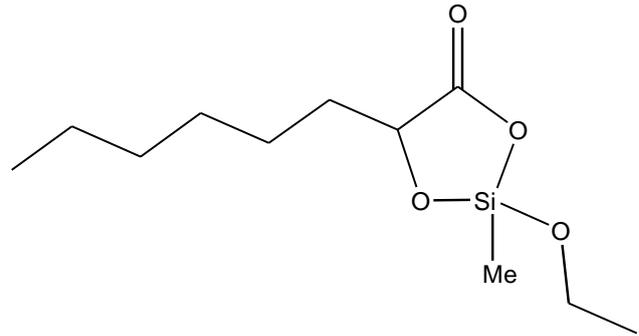
Стабилизированные силанолы обладают широчайшим спектром фармакологической активности; с их использованием разработаны терапевтические композиции различной лекарственной формы и назначения: водный гель (например, на основе карбопола), стоматологические приложения (раствор или гель для десен, жевательная резинка, другие средства), глазные капли, капсулы для перорального введения; косметические композиции – в форме лосьона для волос, крема для кожи лица и прочих средств.

Биологическая активность соединений кремния, полученных данным способом, обеспечивается их биодоступностью и наблюдается только тогда, когда они образуют в результате гидролиза олигомеры низкого молекулярного веса с большим содержанием высокополярных функциональных силанольных групп Si–ОН, способных к образованию со стабилизаторами динамических структур со “смешанным” характером связи (водородная, ковалентная).

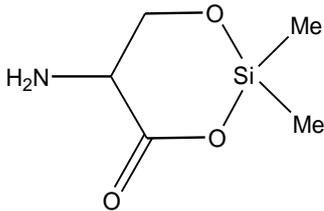
Ниже представлен ряд фармакологически активных кремнийорганических соединений.



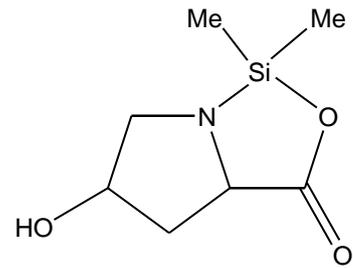
2-оксо-бензилокси-диметилсилан



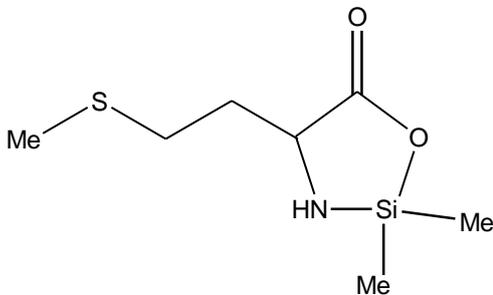
Этоксиметилсилил-2-оксо-октаноат



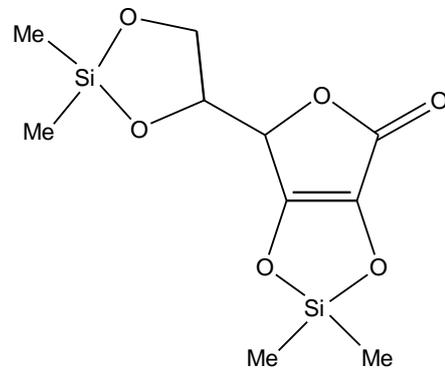
2,2-диметил-4-оксо-5-амино-1,3-диокси-циклосилан или диметилсилил-L-серин



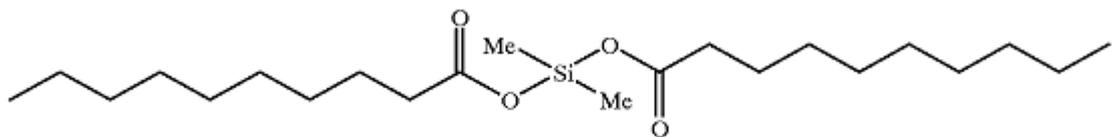
Диметилсилил-L-гидроксипролин



Диметил-силил-L-метионин



Диметилсилил-2,3,5,6-аскорбат



Диметилдидеканоилоксисилан

Так, например, 2-оксо-бензилокси-диметилсилан обладает противовоспалительным, противоотечным, обезболивающим и регенерирующим

действием при лечении ожогов кожи и слизистой оболочки. Исследование проводили путем регулярного нанесения на поврежденный участок масляного геля, содержащего в качестве действующего вещества 2-оксо-бензилоксидиметилсилан.

Этоксиметилсилил-2-оксо-октаноат используется при разработке косметических средств: его добавляют в тушь и губную помаду, предварительно растворив в растительном масле. Установлено, что этоксиметилсилил-2-оксо-октаноат обеспечивает восстановление и защиту слизистой оболочки и эпидермиса от действия свободных радикалов. 2,2-диметил-4-оксо-5-амино-1,3-диокси-циclosилан или диметилсилил-L-серин обладает сахароснижающим действием, восстанавливает эластичность артериальных тканей и предохраняет их от склероза при пероральном приеме.

Диметилсилил-L-гидроксипролин обладает высоким противовоспалительным и регенерирующим действием и может быть использован при лечении артроза (пероральное введение в виде капсул).

Диметил-силил-L-метионин используется в качестве компонента масляного геля, применяемого для похудения. Гель наносили мягкими массажными движениями на «проблемные места» до полного впитывания.

Диметилсилил-2,3,5,6-аскорбат эффективен при борьбе со старением и утомляемостью (периодами депрессии). Кроме того, диметилсилил-2,3,5,6-аскорбат был использован в виде компонента офтальмологической мази, нейтрализуя действие свободных радикалов и тем самым способствуя лечению катаракты.

Применение диметилдидеканоилоксисилана в форме капсул улучшает венозную и лимфатическую микроциркуляцию путем воздействия на стенки капилляров.

Водорастворимое биологически активное кремнийорганическое соединение – поли(диметил-1-сила-1-диокса-2,6-гексанол-4) состава $[-\text{SiMe}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-]_n$, где $n > 1$ [5], полученное путем взаимодействия диметилдиалкоксисиланов или диметилсилазанов с глицерином, обладает

комплексом полезных медико-биологических свойств. Продукт не оказывает токсического действия, стимулирует формирование соединительной ткани, обладает противовоспалительной, регенерирующей, цитопротекторной, транскутанной активностью; он может быть использован как самостоятельно, например, в виде раствора для инъекций (0,25, 0,5 или 1,0 %) или компрессов, а также при местном применении в сочетании с активными лекарственными добавками, например, с салициловой кислотой, что особенно эффективно в случае электрофореза.

Возможно применение полученного продукта для лечения воспалительных процессов, нарушения артериальной и венозной циркуляции, остеопороза, ожогов; также возможны косметические приложения.

Известны также [30, 31, 38] глицероидрогели состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot x\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot y\text{H}_2\text{O}$, где $3 \leq x \leq 10$, $20 \leq y \leq 40$, полученные на основе глицеролатов кремния, обладающих транскутанной проводимостью медикаментозных добавок. Полученные глицероидрогели не оказывают токсического действия и обладают широким спектром фармакологической активности; они могут быть использованы как в качестве самостоятельных лекарственных средств, так и в качестве мазевых основ фармацевтических композиций, обладающих ранозаживляющим, регенерирующим и транскутанным действием.

На основе кремнийорганических глицероидрогелей разработаны фармацевтические композиции для различных отраслей медицины [98–102]. Все композиции прошли предварительные доклинические исследования на примере различных видов экспериментальных животных и показали безопасность применения и эффективность лечебного действия.

Известны также [103] водорастворимые кремнийорганические производные полиолов (глицерина, 1,2-пропандиола, полиэтиленгликоля), состава $(\text{CH}_3)_4\text{-}_n\text{Si}(\text{OROH})_n \cdot x\text{HOROH}$, где $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_m\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $0,5 \leq x \leq 2,9$, $n = 2-4$, $m = 7,7$ или $12,0$, полученные взаимодействием (метил)этоксисиланов с полиолами, а также гидрогели на их основе. Показано, что синтезированные продукты являются физиологически

активными соединениями, проявляют транскутанное и ранозаживляющее действие, а также оказывают существенное влияние на морфофункциональное состояние кожи могут быть рекомендованы как в качестве самостоятельных средств, так и в качестве мазевых основ различных фармацевтических композиций противовоспалительного, ранозаживляющего и регенерирующего действия.

Таким образом, в литературе известны биологически активные кремнийорганические соединения, обладающие широким спектром фармакологической активности (противовоспалительной, ранозаживляющей, регенерирующей, антисклеротической, гипохолестеринемической и др.). Перспективным классом среди них являются производные полиолов. 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. Строение циклического диметилглицеролата кремния изучено ранее в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского.

Основываясь на известных данных, представляло интерес разработать методы синтеза, изучить состав, строение, физико-химические свойства ациклических диметилсилиловых эфиров глицерина, а также провести их модификацию с целью усиления и/или расширения спектра фармакологической активности для возможного использования в медицинской и ветеринарной практике.

2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГЛИЦЕРИНА

2.1.1 Синтез, исследование состава и строения [104–107]

Синтез диметилсилиловых эфиров глицерина осуществляли по реакции алкоголиза диметилдиэтоксисилана $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ глицерином в отсутствие катализатора с последующим удалением до теоретического количества этилового спирта в виде азеотропа, содержащего 19% диметилдиэтоксисилана [36] (схема 2.1). Полученный продукт **1** представляет собой бесцветную водорастворимую прозрачную жидкость.

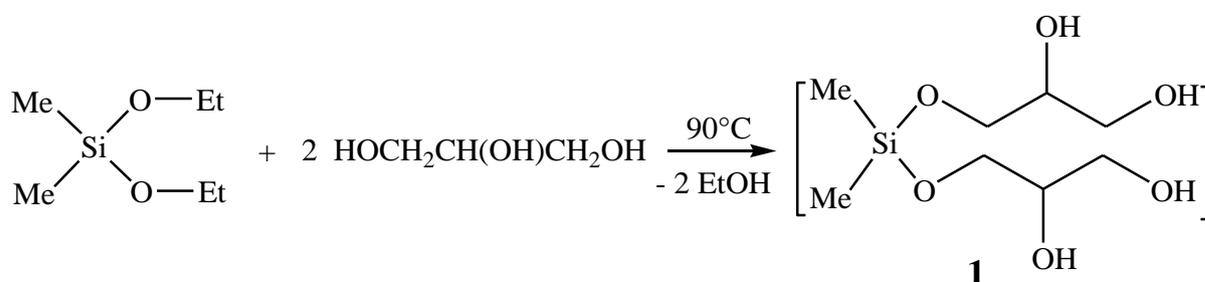


Схема 2.1. Алкоголиз диметилдиэтоксисилана глицерином

Диметилдиглицероксисилан (диметилбис(2,3-дигидроксипропоксисилан) $\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_2$ 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 1.1).

Из спектра ЯМР ^1H (рис. 2.1) видно, что продукт **1** не является индивидуальным веществом. Исходя из соотношений величин интегральных интенсивностей сигналов протонов групп Me, CH_2 , CH и OH в соответствующих областях химических сдвигов (δ , м.д.: 0–0,16; 3,25–3,81; 4,37–4,74 соответственно), предложен качественный состав продукта **1** (схема 2.2), включающий диметилдиглицероксисилан, а также низкомолекулярные продукты конденсации линейного и циклического строения (в дальнейшем –

диметилглицеролаты кремния **1**). Данные спектроскопии ЯМР ^{29}Si также подтверждают неиндивидуальность состава продукта **1** (δ , м.д.: $-2,9 \div -3,3$; $-4,2 \div -4,5$). Количественное содержание глицерина в системе, по данным спектроскопии ЯМР ^1H , составляет 0,69 мол.%. (26 масс.%)[‡].

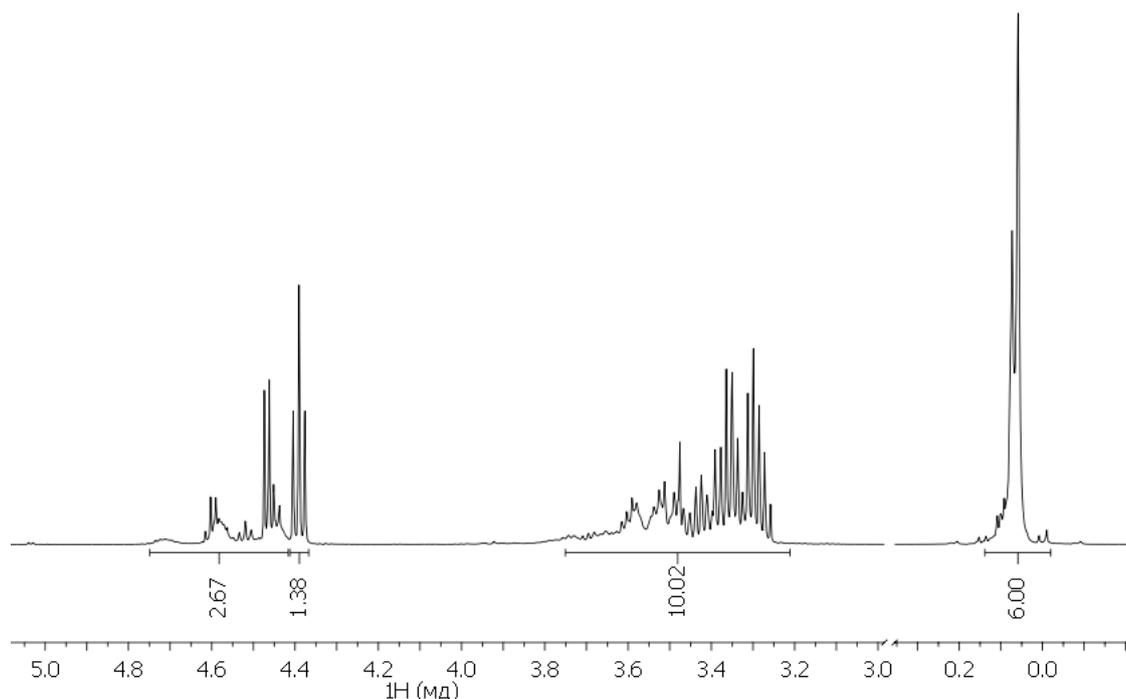


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) диметилглицеролатов кремния **1**

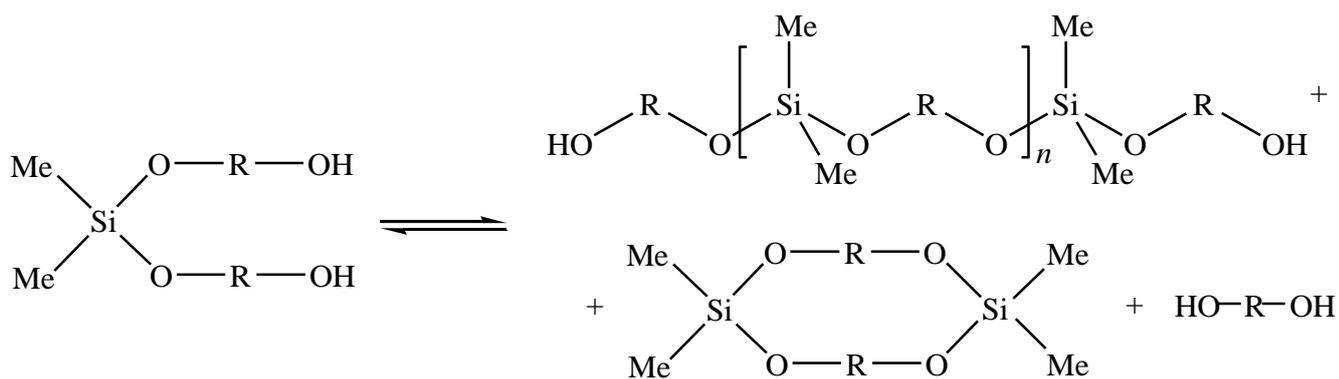


Схема 2.2. Качественный состав диметилглицеролатов кремния

[‡] Результаты по исследованию состава и строения диметилглицеролатов кремния опубликованы в [105, 107] в соавторстве с д.х.н. Хониной Т.Г.; автором выполнена вся экспериментальная часть работы.

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 $-\text{[Me}_2\text{SiOCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O]}_n-$ (**3**) с глицерином (схема 2.3).

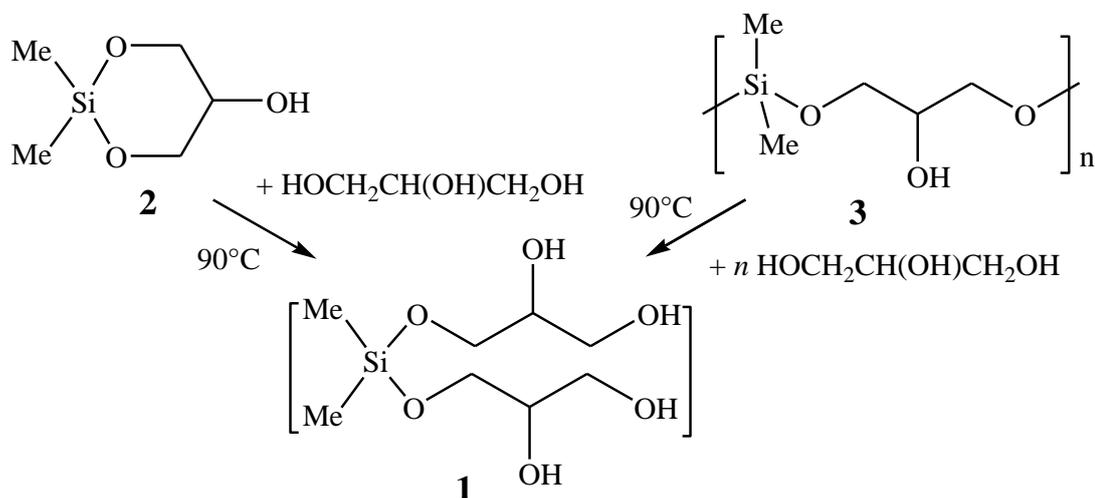


Схема 2.3. Взаимодействие циклического диметилглицеролата кремния и продукта его полимеризации с глицерином

Методом спектроскопии ЯМР ^1H проведен мониторинг реакций получения диметилглицеролатов кремния: наблюдалось уменьшение интегральной интенсивности сигналов протонов, соответствующего гидроксигруппе циклического диметилглицеролата кремния **2** (д. δ_{H} 5,03 м.д) и гидроксильных групп (т. δ_{H} 4,46 м.д.), характерных для исходного глицерина, при этом интегральная интенсивность сигналов протонов, соответствующего гидроксигруппе продукта присоединения **1** возрастала. Следует отметить, что несмотря на то, что продукт **1** не является индивидуальным веществом, тем не менее его состав и строение четко идентифицируются и воспроизводятся.

По схеме 2.1 также были получены диметилглицеролаты кремния **4–6**, синтезированные в избытке глицерина, в мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si(C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$: $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, равном $1,00 : x$, где $x = 0,25$ (**4**), $0,40$ (**5**), $1,00$ (**6**). Все синтезы по схеме 2.1 и 2.3 проводили при 90°C .

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 2.2 представлены зависимости кинематической вязкости (ν) от срока хранения при 20°C для диметилглицеролатов кремния **1**, **4–6**.

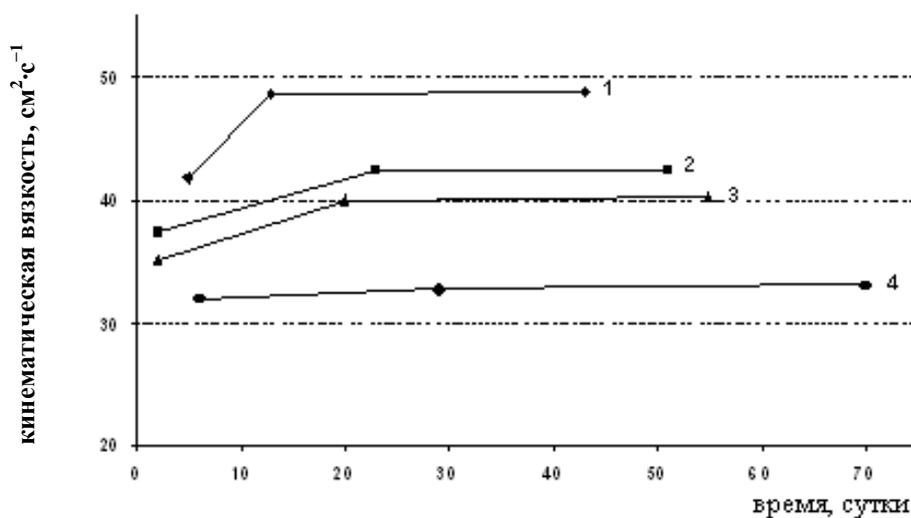


Рисунок 2.2 – Изменение вязкости во времени диметилглицеролатов кремния, полученных в различном мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$: $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, равном 1,00 : x , где $x = 0$ (**1**, кривая 1); 0,25 (**4**, кривая 2), 0,40 (**5**, кривая 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 2.2). Следует отметить, что состав продукта **1** определяли после достижения равновесного состояния при

комнатной температуре. С использованием метода спектроскопии ЯМР ^1H также показано, что избыток глицерина в системе не влияет на качественный состав продукта.

2.1.2 Гидролитические превращения [104, 107–109]

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** от 1 до 99 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 (до 2,5 масс.%) оставались прозрачными в течении всего срока наблюдения. Системы, содержащие от 5,0 до 10,0 масс.% через 1–2-е 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), при этом массовая доля верхнего слоя возрастала от 1,75 до 20,10% (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Массовая доля продуктов гидролиза глицеролатов кремния (верхний слой)

Исходный раствор		Стабильность исходного раствора (T=23°C), сутки	Верхний слой, масс. %
Концентрация 6 , масс. %	Мольное соотношение 6 : H ₂ O		
20,00	1,00 : 74,00	1	1,75
50,00	1,00 : 18,50	1	6,30
90,00	1,00 : 2,10	1	13,10
95,00	1,00 : 1,00	1	16,05
97,50	1,00 : 0,50	1	19,00
99,00	1,00 : 0,20	10	20,10

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

На рисунке 2.3 приведены ИК спектры продуктов (верхний слой), образовавшиеся в результате расслоения исходных растворов, содержащих 50,0, 97,5 и 99,0% диметилглицеролатов кремния **6**. Для сравнения приведены спектры полидиметилсилоксана $-\text{[Me}_2\text{SiO]}_n-$ и исходных диметилглицеролатов кремния.

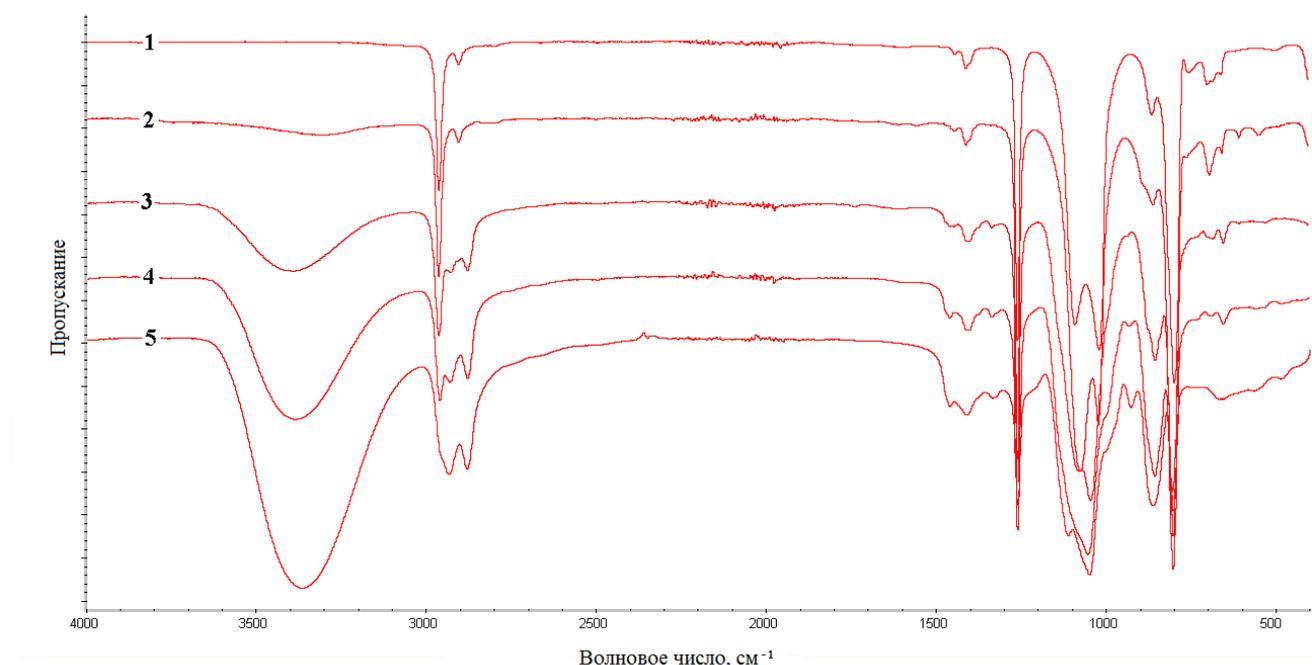


Рисунок 2.3 – ИК спектры продуктов гидролиза и конденсации диметилглицератов кремния **6**: 1 – полидиметилсилоксан, 2 – 50,0% раствор, 3 – 97,5% раствор, 4 – 99,0 % раствор, 5 – диметилглицераты кремния **6**

В случае исходного 50,0%-ого содержания глицератов кремния **6** спектр продуктов гидролиза полностью идентичен спектру полидиметилсилоксана. В спектре продуктов гидролиза, содержащих 97,5% глицератов кремния **6** в исходной водной системе, появляются полосы поглощения, характерные для глицерокси-групп у атома кремния. В случае 99,0%-ого содержания глицератов в спектре присутствуют полосы, характерные для ИК спектров диметилглицератов кремния.

Результаты, полученные методом ИК спектроскопии, подтверждены данными элементного анализа, масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией и спектроскопии ЯМР ^1H .

В случае исходного 50,0%-го раствора продуктами гидролиза и последующей конденсации (верхний слой) являются полидиметилсилоксаны – $[\text{Me}_2\text{SiO}]_n$ – (схема 2.4, реакции 2 и 3). При увеличении содержания диметилглицератов кремния **6** в исходных водных растворах доля полидиметилсилоксанов уменьшается. В случае 99,0%-го раствора образуются в

основном олигомерные продукты состава $-\text{[Me}_2\text{SiOCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O]}_n-$, при этом вода выполняет роль катализатора (реакции 1 и 4) Исходя из соотношений величин интегральных интенсивностей сигналов протонов групп Me, CH₂, CH и OH в спектрах ЯМР ¹H в соответствующих областях химических сдвигов (δ , м.д.: 0,01–0,15; 3,26–3,90; 4,32–4,72 соответственно), показано наличие диметилсилоксановых групп в продуктах конденсации (0,2 мол.%), а также небольшое количество глицерина в системе (0,1 мол.%).

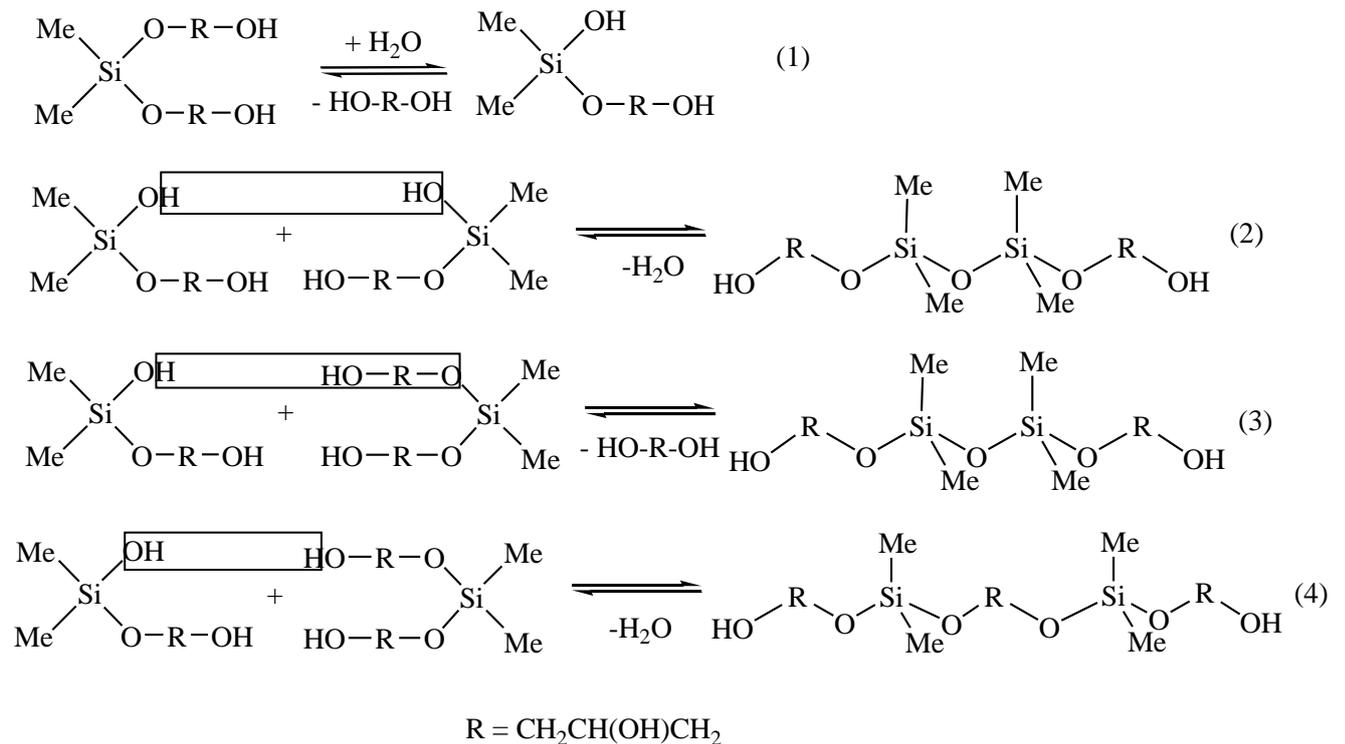
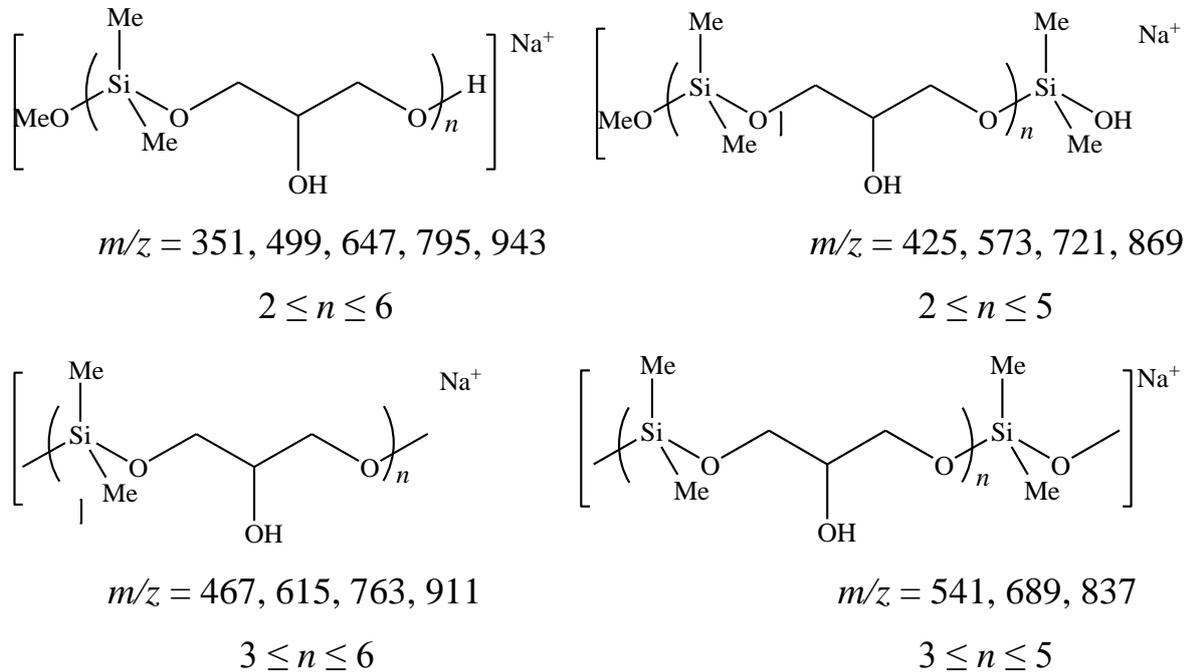


Схема 2.4. Гидролитические превращения диметилглицеролатов кремния

С использованием метода масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией были установлены молекулярные массы олигомерных продуктов и вычислена степень олигомеризации. Так, масс-спектр продукта гидролитических расщеплений, 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

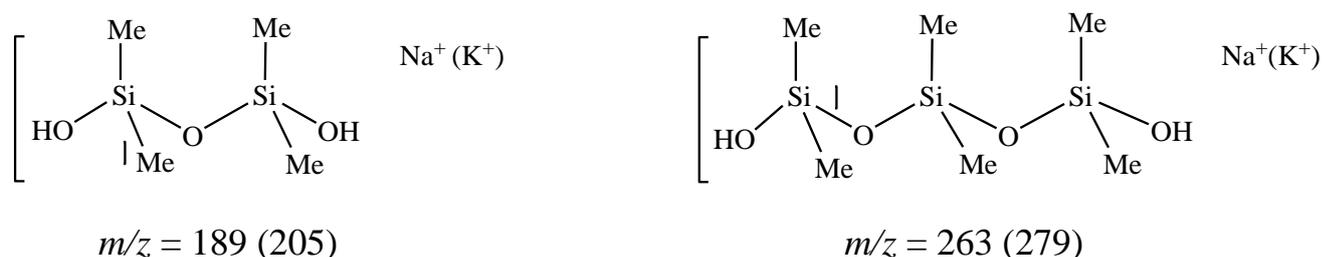
циклического строения; значение $\Delta m/z$ соответствует молекулярной массе структурного звена $-\text{Me}_2\text{SiOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$. Интерпретацию проводили с учетом процессов метанолиза в растворителе (MeOH).



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

Из литературных данных известно, что даже при следовых количествах катионов Na^+ и K^+ , постоянно присутствующих в мобильной фазе, образуются соответствующие аддукты [110]. Также подтверждается лёгкость образования катионизированных олигомеров производными глицерина [111].

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 использовать в качестве самостоятельного средства или в качестве основы композиций медицинского назначения.

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 диметилглицеролатов кремния определяется их концентрацией в исходных водных растворах.

2.2 МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫЕ ЭФИРЫ ГЛИЦЕРИНА [109, 112]

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 (стимулятор защитных функций организма) и 2-пиридинэтанол (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 2.5).

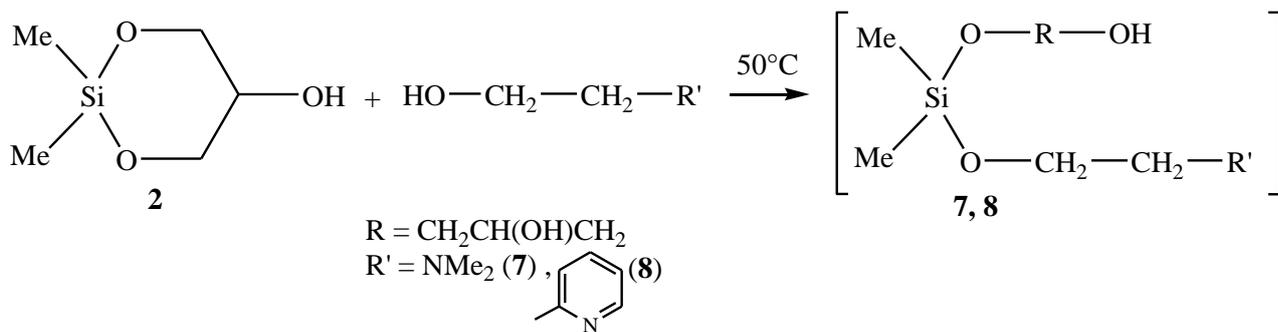


Схема 2.5. Синтез модифицированных азотсодержащих диметилглицеролатов кремния

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 исходный 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** (д. δ_{H} 5,03 м.д.), и присутствуют сигналы протонов метильных (с. δ_{H} 2,13 м.д.), метиленовых (т. δ_{H} 2,29 и 3,35 м.д., $\text{CH}_2\text{-N}$ и $\text{CH}_2\text{-O}$, соответственно) и гидроксильных групп (с. δ_{H} 4,38 м.д.), характерные для исходного 2-диметиламиноэтанола. Об образовании продукта **7** свидетельствует появление новых сигналов протонов метильной (с. δ_{H} 2,14 м.д.) и метиленовых групп (т. δ_{H} 2,35 м.д.) у атома азота, которые также присутствуют в модельном соединении – диметилбис(2-диметиламиноэтокси)силане $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)_2$ (**9**).

В спектре продукта **8** отсутствуют сигналы протонов, соответствующие гидроксильной группе в циклическом диметилглицеролате кремния **2** (д. δ_{H} 5,03 м.д.), присутствуют сигналы протонов, характерные для исходного пиридинэтанола (т. δ_{H} 2,87 и 3,78 м.д., $\text{CH}_2\text{-Py}$ и $\text{CH}_2\text{-O}$, соответственно; д. δ_{H}

8,47, 7,24 и 7,67 м.д., H^a, H^b и H^c в пиридиновом кольце; с. δ_H 4,73 м.д., OH), а также новые сигналы протонов метиленовых групп (т. δ_H 2,93 м.д., CH₂-Py), что подтверждает образование продукта.

Исходя из соотношений величин интегральных интенсивностей сигналов протонов метильных и метиленовых групп в соответствующих областях химических сдвигов, предложен качественный состав продуктов **7** и **8**, включающий наряду с модифицированными азотсодержащими диметилглицеролатами кремния (диметил-2-диметиламиноэтокси-2,3-дигидроксипропоксисиланом Me₂Si(OCH₂CH(OH)CH₂OH)(OCH₂CH₂NMe₂) или диметил-2-пиридинэтокси-2,3-дигидроксипропоксисиланом Me₂Si(OCH₂CH(OH)CH₂OH)(OCH₂CH₂Py) низкомолекулярные олигомерные продукты с концевыми глицерокси- и 2-аминоэтокси- или 2-пиридинэтокси-группами (схема 2.6). При этом количественное содержание соответствующего непрореагировавшего аминспирта, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, составляет 45–50%. Следует отметить, что в отличие от реакций, протекающих по схеме 2.3, в данном случае преобладает процесс полимеризации вследствие меньшей реакционной способности аминспиртов.

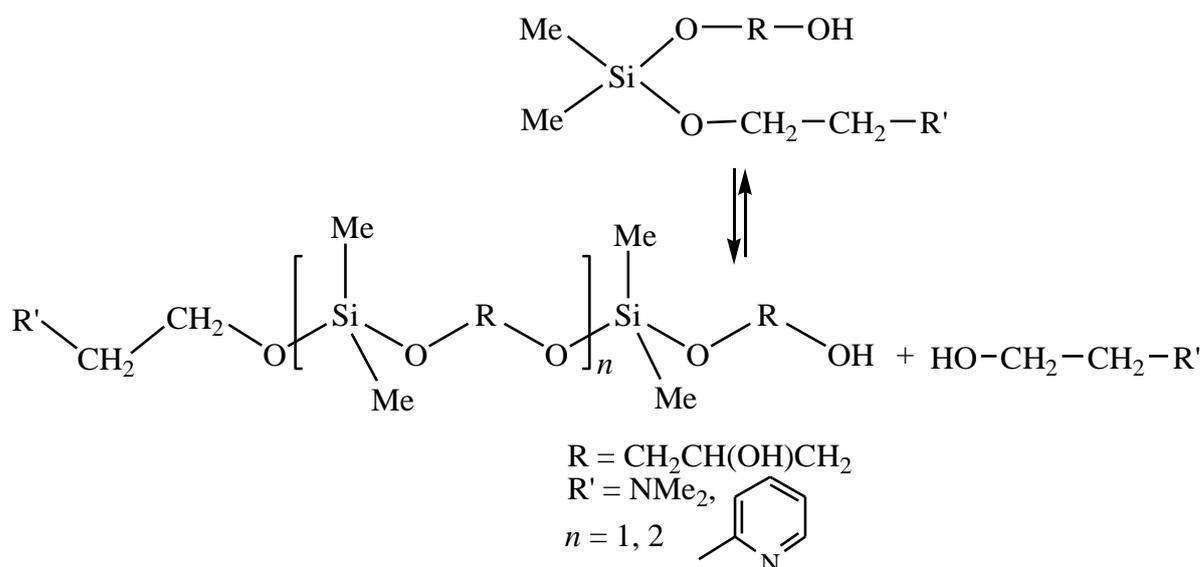


Схема 2.6. Качественный состав модифицированных азотсодержащих диметилглицеролатов кремния

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

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**, системы, содержащие от 1,0 до 20,0 масс.% глицеролатов, со временем становились мутными и не представляли интереса для дальнейшего исследования; в системах, содержащих от 50,0 до 95,0 масс.% глицеролатов, наблюдалось расслоение; системы с высокой концентрацией глицеролатов (выше 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%-го раствора продуктами гидролиза являются полидиметилсилоксаны, в случае 95,0%-го раствора – 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 низкомолекулярные продукты. Исследованы продукты гидролитических превращений азотсодержащих диметилглицеролатов кремния; установлено, что их состав определяется, как и в случае диметилглицеролатов кремния **6**, концентрацией азотсодержащих диметилглицеролатов кремния в исходных водных растворах.

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 $3 \leq x \leq 10$, $20 \leq y \leq 40$ [30, 31]; 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. Предполагается, что наличие диметилглицеролатов кремния в составе гидрогелей приведет к повышению фармакологической активности, поскольку замедлит процессы связывания кремния в малоактивные силоксановые полимеры, увеличит его содержание в биологически активной форме. Кроме того, такая модификация приведет к усилению переноса кремния через липидный бислой клеточных мембран за счет увеличения липофильности молекул.

2.3.1 Синтез гидрогелей [113–117]

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 в виде азеотропа. Далее при взаимодействии комбинированных прекурсоров **10–13** с водой при 80°C получали гидрогели **14–17** (схема 2.7). Образование гидрогеля определяли визуально, по потере в системе текучести.

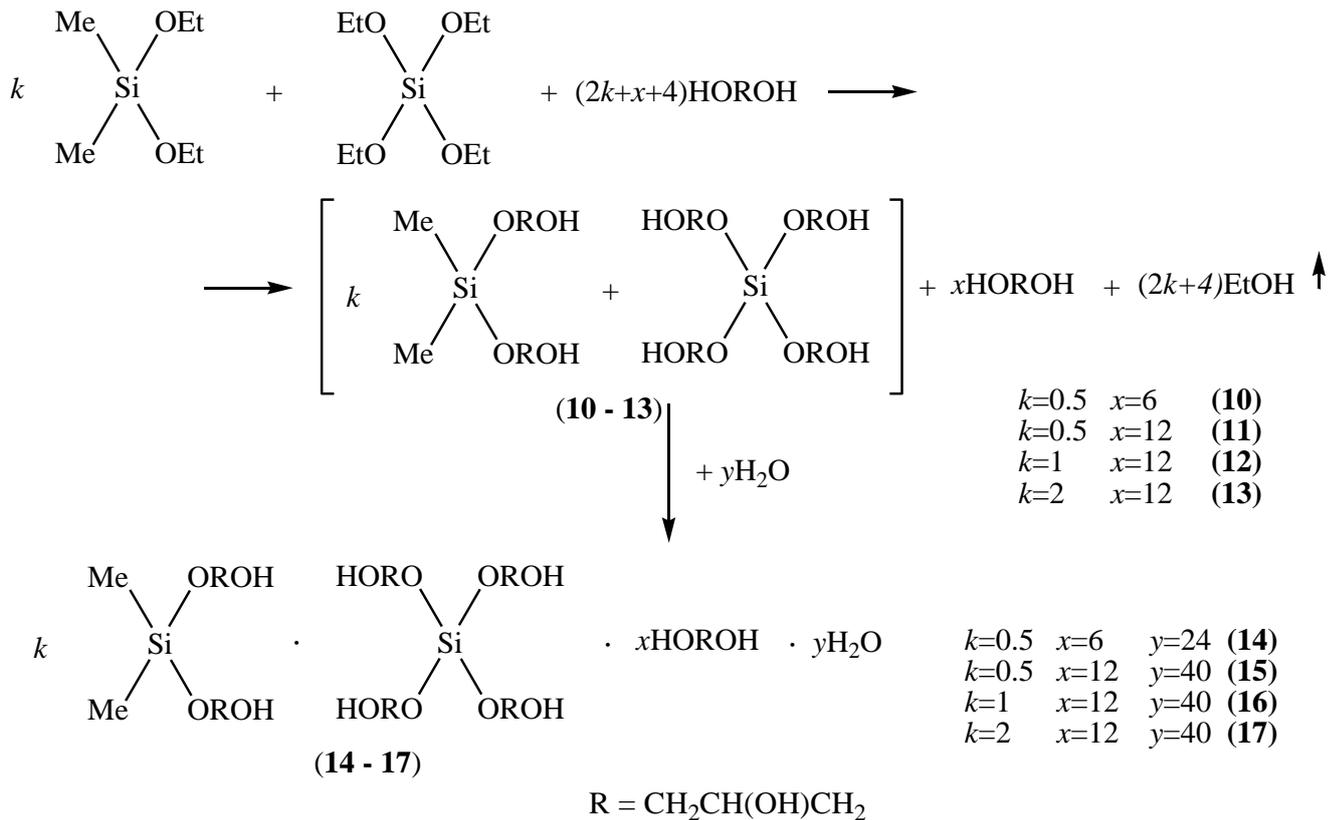
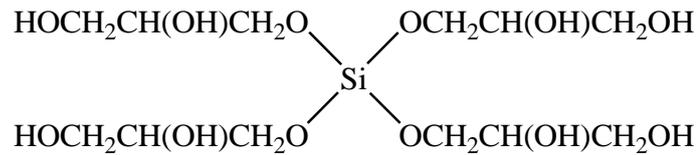


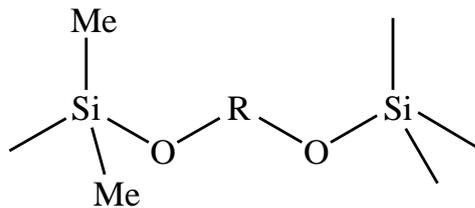
Схема 2.7. Синтез гидрогелей на основе комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния

В разделе 2.1 было показано, что при взаимодействии диметилдиэтоксисилана с глицерином в мольном соотношении 1:2 образуется равновесная смесь диметилдиглицероксисилана с низкомолекулярными продуктами конденсации линейного и циклического строения.

В работах [29, 38] было показано, что состав тетрафункциональных глицеролатов кремния определяется количеством глицерина, который был использован при их получении. Олигомерные глицеролаты кремния – продукты конденсации тетраглицеролата кремния – образуются преимущественно при проведении синтеза без избытка или в небольшом избытке глицерина. Увеличение мольного содержания глицерина (например, до 6-ти мольного) способствует образованию мономерного тетраглицеролата кремния:



Комбинированные прекурсоры – продукты совместного алкоголиза $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ и $\text{Si}(\text{OEt})_4$ глицерином – 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 синтезированные 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 2.7 комбинированные диметил- и тетраглицеролаты кремния заключены в скобки.

Состав 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 всех 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 рефрактометрии, элементного анализа и ИК спектроскопии.

2.3.2 Исследование процесса образования и структурных особенностей гидрогелей [113–117]

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 рН среды и добавок солей-электролитов на время их образования. Для сравнения был использован известный гидрогель на основе тетраглицеролата кремния формального состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3) \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$.

Установлено, что повышение температуры способствует образованию гидрогеля, при этом оптимальной является температура 80°C ; образующиеся гели не плавятся до температуры разложения.

Влияние рН среды

На рисунке 2.4 представлена зависимость времени образования гидрогеля **14** от рН исходного водного раствора при 80° (кривая 1). Для сравнения приведена зависимость, полученная для гидрогеля на основе тетраглицеролата кремния (кривая 2), которая имеет максимум при $\text{pH}=2$, что, в соответствии с литературными данными [26, 118], объясняется различными механизмами нуклеофильного замещения в реакции конденсации с участием депротонированных или протонированных силанольных групп до и после изоэлектрической точки:

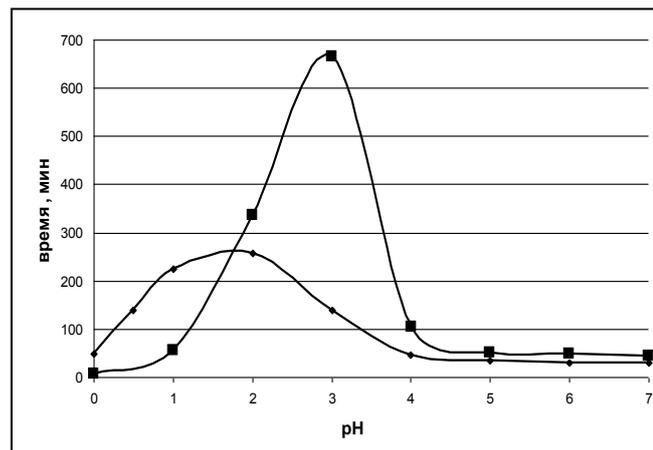
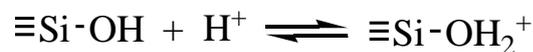


Рисунок 2.4 – Зависимость времени гелеобразования от рН среды при образовании гидрогелей различного состава при 80°C : 1 – $0,5\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 \cdot \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ (**14**), 2 – $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3) \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$

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

Влияние солей-электролитов

Исследовано влияние гелеобразующих добавок – солей-электролитов: $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, NaCl , CaCl_2 , ZnSO_4 , NaF , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ (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 твердая фаза. В ИК спектре присутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным и деформационным колебаниям связей и групп в соответствующих областях (ν , cm^{-1}): 3300 (O–H); 2962, 2882 (C–H); 1451 (CH_2); 1110, 1051 (C–O, Si–O–C); 859 (Si–Me), что

подтверждает наличие остаточных глицерокси- и диметилсилокси-групп. Данные элементного анализа также подтверждают наличие органической составляющей в выделенной фазе. На рисунке 2.5 представлен фрагмент структуры твердой фазы исследуемого гидрогеля.

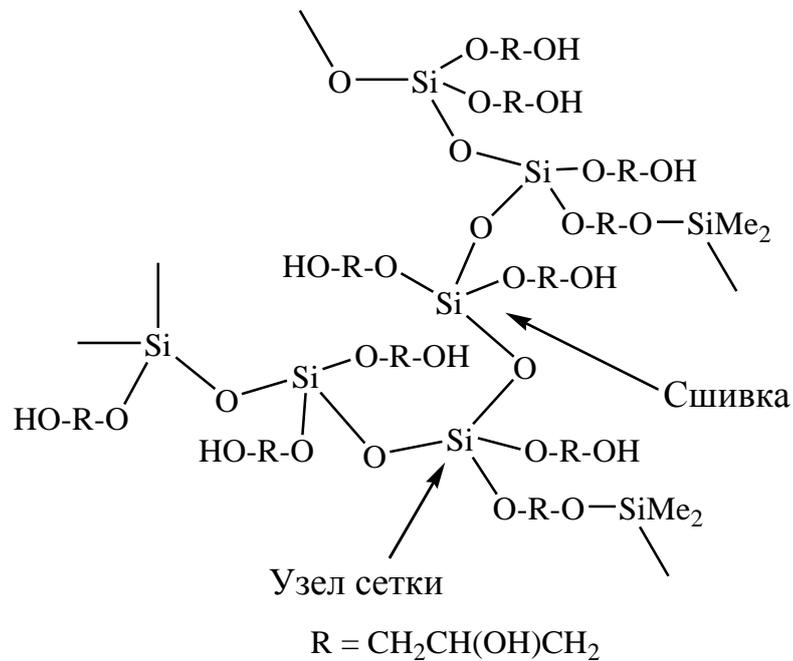


Рисунок 2.5 – Предполагаемая пространственная структура фрагмента полимерной фазы гидрогеля **16**

Методом РФА установлено, что полимерная фаза является аморфной. Размер частиц по данным СЭМ составляет 2–3 мкм (рис. 2.6).

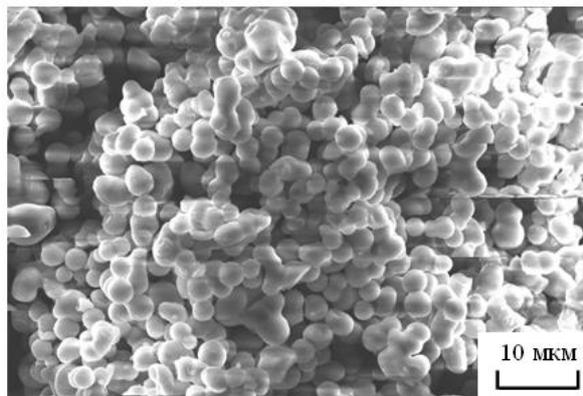


Рисунок 2.6 – Электронная микрофотография полимерной фазы гидрогеля

В основе получения гидрогелей **14–17** золь-гель методом лежат реакции гидролиза (схема 2.8, реакции 1 и 2) и последующей силанольной конденсации (реакции 3 и 4).

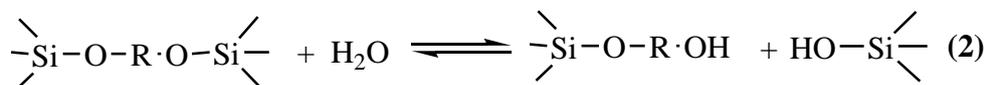
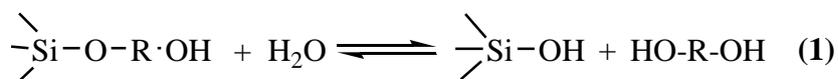


Схема 2.8. Реакции гидролиза и конденсации, лежащие в основе получения гидрогелей

При взаимодействии комбинированных прекурсоров с водой происходит их обратимый гидролиз с образованием групп Si–OH и Si–OROH. Далее происходит конденсация Si–OH групп с образованием дисилоксановых группировок Si–O–Si, при этом вязкость раствора возрастает. 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 и его дальнейшую коагуляцию.

Таким образом, синтезированы новые гидрогели на основе комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния, определены оптимальные условия получения гидрогелей. Установлена зависимость времени

образования гидрогелей от значения рН водного раствора; показано, что добавки солей-электролитов ускоряют гелеобразование. Увеличение мольного содержания диметилглицеролатов кремния в составе комбинированных глицеролатов кремния замедляет процесс 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 [119–128]

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 ($\text{pH} < 6,3$) существует в протонированной форме (рис. 1.4).

Получение кремнийхитозансодержащих гидрогелей проводили путем взаимодействия комбинированных глицеролатов кремния, синтезированных в избытке глицерина, в мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 : \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, равном 0,5 : 1 : 3 (**18**), с водно-кислотными растворами хитозана концентрации 0,1–5,0 масс.% при рН 3,6–6,0. Гелеобразование проводили при 80°C.

Для исследования влияния концентрации прекурсора **18** на гелеобразование использовали 0,5%-ый раствор хитозана (рН 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 рисунке 2.7 представлена зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе при рН реакционной смеси 5,6–6,0.

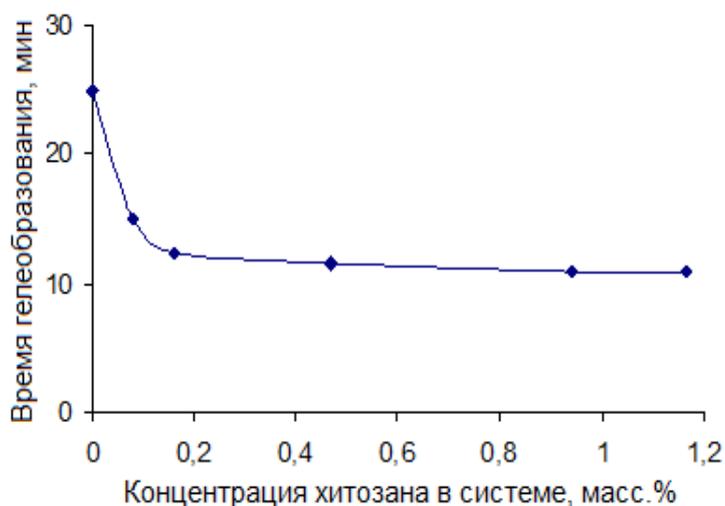


Рисунок 2.7 – Зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе при 80°C

Как видно из рисунка 6, при проведении процесса без хитозана гель образуется за 24 мин; в присутствии хитозана время гелеобразования значительно сокращается, при этом, наименьшее время гелеобразования достигается уже при его концентрации, равной 0,16 масс. %, и далее остается практически постоянным. Ускоряющее действие хитозана может быть связано с образованием межмолекулярных связей, включая водородные связи между NH_2 группами хитозана и Si-OH группами, образующимися в результате гидролиза прекурсора **18**.

На рисунке 2.8 представлена зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе при рН реакционной смеси 3,6–4,2.

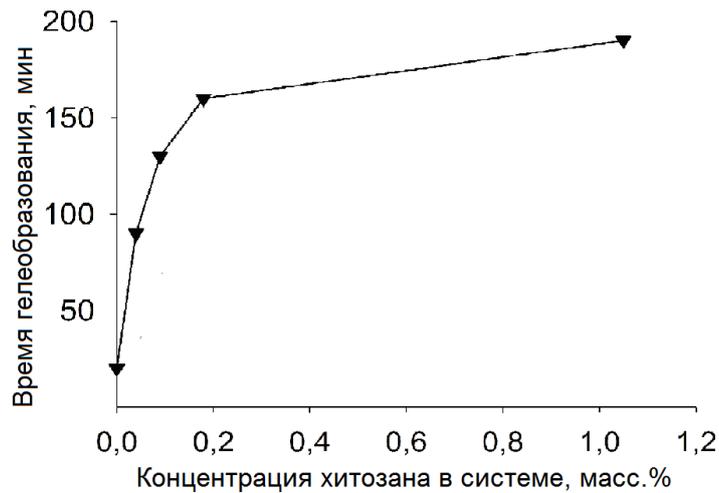


Рисунок 2.8 – Зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе при 80°C

Как видно из рисунка, значительное увеличение времени гелеобразования имеет место уже при содержании хитозана 0,03 масс.%; при увеличении концентрации более 0,18 масс.% время гелеобразования незначительно возрастает. Полученная зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана коррелирует с зависимостью времени гелеобразования от pH среды, установленной ранее (см. раздел 2.3.2).

Таким образом, вид кривой зависимости времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе определяется значением pH среды. При значениях pH, близких к нейтральному, хитозан оказывает выраженное катализирующее действие на гелеобразование, тогда как в более кислых средах (pH 3,6–4,2) гелеобразование, в целом, замедляется.

Поскольку реакции гидролиза и конденсации комбинированных прекурсоров, протекающие при образовании гидрогелей, в данном случае происходят в растворе хитозана, который является полифункциональным соединением, возможно образование многочисленных межмолекулярных связей, включая водородные, с участием $-\text{OH}$, $-\text{NH}_3^+$, а также остаточных $-\text{NHCOMe}$ и NH_2 групп молекул хитозана и $\text{C}-\text{OH}$ групп молекул глицеролатов кремния,

включая Si–ОН группы, образующиеся в результате гидролиза прекурсора. Такого рода взаимодействия оказывают влияние не только на кинетику гелеобразования, но и определяют морфоструктуру образующихся гидрогелей.

2.4.2 Изучение структурных особенностей модифицированных гидрогелей [120, 123, 125, 126]

С целью изучения структурных особенностей модифицированных гидрогелей, сверхкритической сушкой в среде жидкого CO_2 из модифицированного гидрогеля **19**, полученного в мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 : \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 : \text{H}_2\text{O} : [(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N})_{0,18}(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N})_{0,82}]$, 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, полученного в мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 : \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 : \text{H}_2\text{O}$, равном 0,5 : 1 : 3 : 20 (**21**) был получен аэрогель **22**. Полученные аэрогели представляли собой хрупкие пористые монолиты молочно-белого цвета; образцы практически не уменьшились в размерах по сравнению с исходными гидрогелями, трещин и структурных изменений не наблюдалось (рис. 2.9).



Рисунок 2.9 – Типичный вид монолитных аэрогелей на примере аэрогеля **20**

На рисунке 2.10, представлены микрофотографии, полученные методом СЭМ, для аэрогелей **20** (а) и **22** (б).

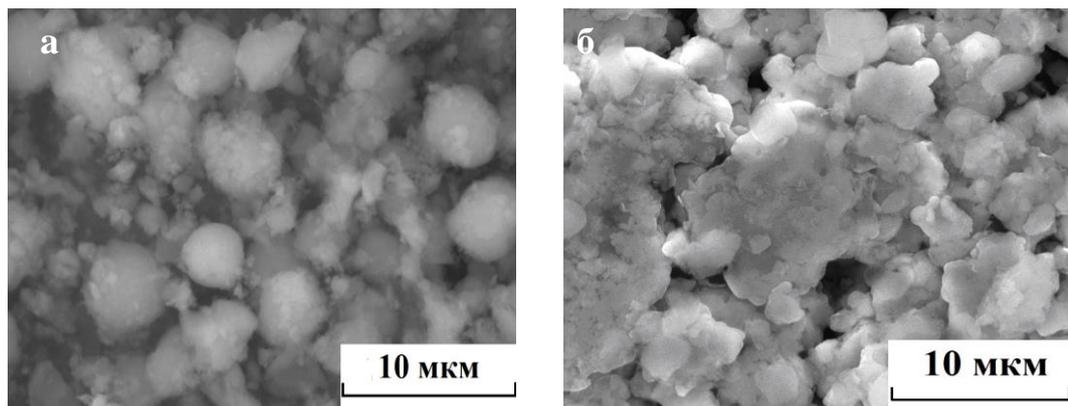


Рисунок 2.10 – СЭМ микрофотографии аэрогелей **20** (а) и **22** (б), полученных из гидрогелей на основе комбинированных глицеролатов кремния, содержащих и не содержащих хитозан, соответственно

Как видно из рисунка 2.10б, трехмерная кремнийсодержащая сетка аэрогеля **22** состоит из твердых частиц, связанных друг с другом. Этот вид морфоструктуры подобен морфоструктуре силикатных материалов, полученных золь–гель методом [129].

Аэрогель **20**, в отличие от аэрогеля **22**, имеет более упорядоченную морфоструктуру (рис. 2.10а), что является следствием влияния хитозана, который служит темплатом при формировании структуры модифицированных кремнийхитозансодержащих гидрогелей.

На рисунке 2.11 представлена гипотетическая схема межмолекулярных взаимодействий в кремнийхитозансодержащем аэрогеле.

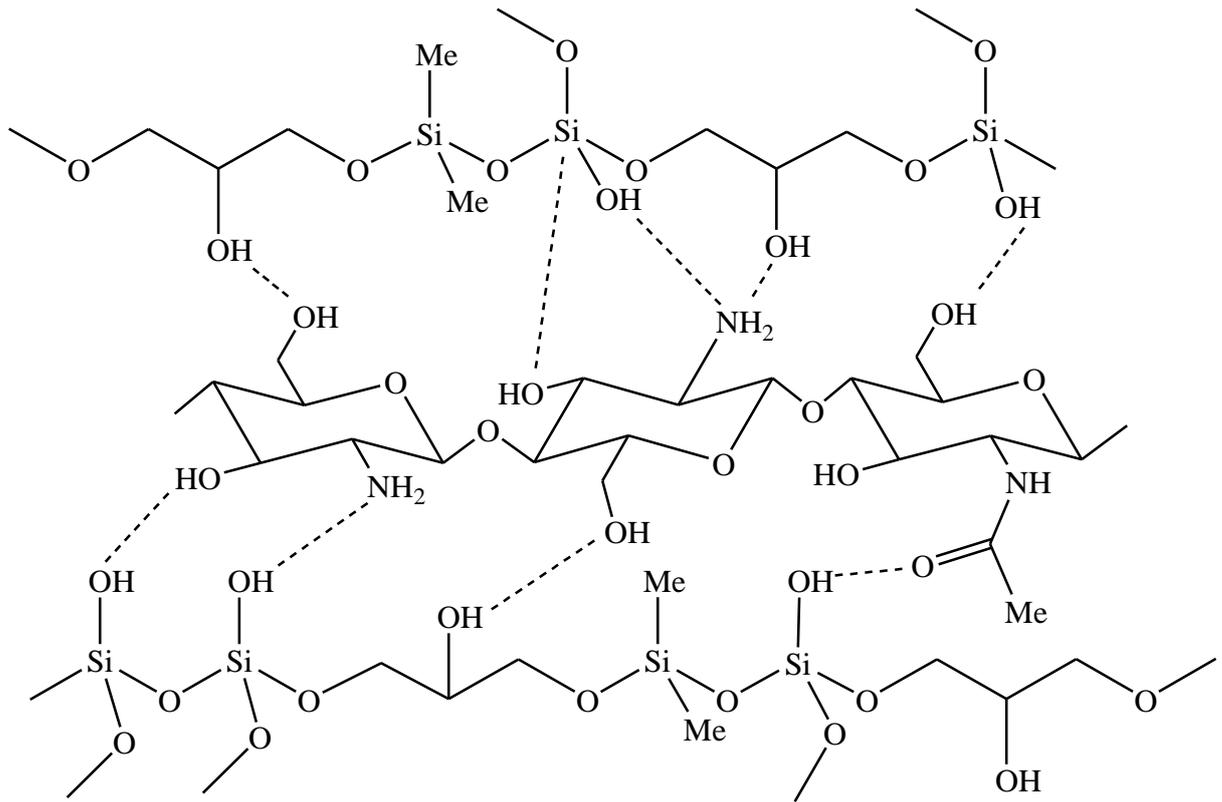


Рисунок 2.11 – Гипотетическая схема межмолекулярных взаимодействий в кремнийхитозансодержащем аэрогеле

Следует отметить, что методы ИК спектроскопии и элементного анализа оказались неинформативны при характеристике аэрогеля **20** и полученных модифицированных гидрогелей, поскольку содержание азота в анализируемых образцах не превышало ошибку измерения ($\sim 0,3\%$). Наличие хитозана в аэрогеле **20** было подтверждено дополнительным экспериментом по оценке его сорбционной способности по отношению к ионам меди (II). Так, в случае кремнийхитозансодержащего аэрогеля **20** сорбционная емкость по отношению к ионам меди (II) составляет 0,88 ммоль Cu/г, а в случае кремнийсодержащего аэрогеля **20** — 0,76 ммоль Cu/г. Образование комплексов меди(II) с кремнийхитозансодержащим аэрогелем подтверждено методом спектрофотометрического анализа по наличию полосы поглощения при 259 нм [130] (рис. 2.12). Менее характеристическая полоса поглощения при 680 нм не

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

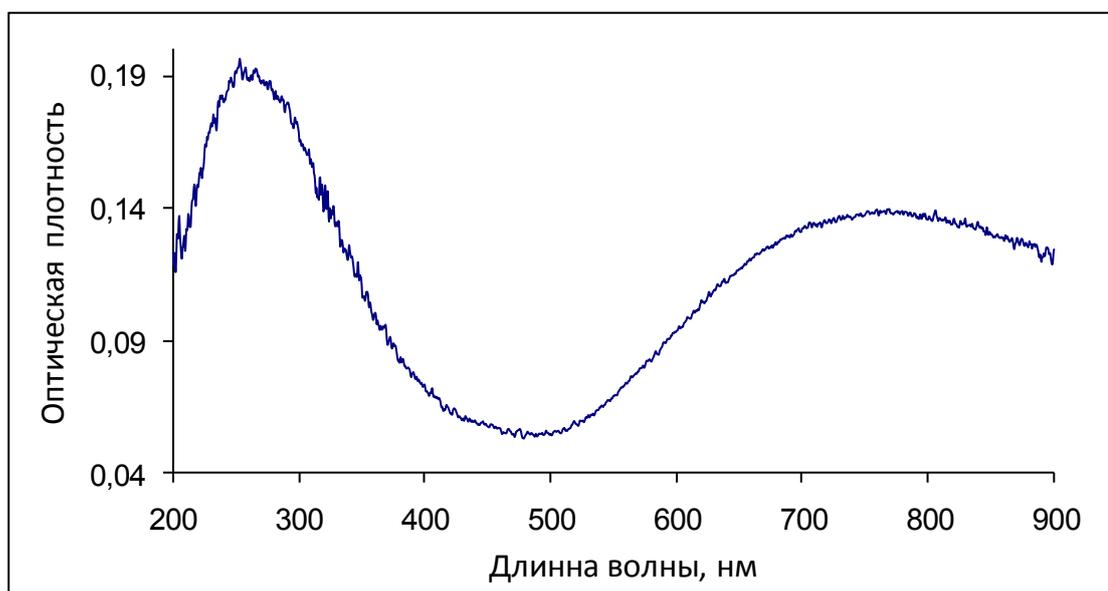


Рисунок 2.12 – УФ спектр Cu-хитозансодержащего комплекса

Таким образом, впервые синтезированы модифицированные гидрогели на основе комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния, содержащие хитозан; установлено влияние концентраций исходных компонентов на процесс гелеобразования. Сверхкритической сушкой в среде жидкого CO_2 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 [112, 114, 122–124]

Проведены фармакологические исследования азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7** и **8**, гидрогеля на основе комбинированных глицеролатов кремния **16**, а также кремнийхитозансодержащего гидрогеля **23**, полученного в мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2 : \text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 : \text{H}_2\text{O}$

: $[(C_8H_{13}O_5N)_{0,18}(C_6H_{11}O_4N)_{0,82}]$, равном 0,5 : 1 : 3 : 19,00 : 0,11 (содержание хитозана 1,75 масс.%, pH 5,6–6,0).

Острая и хроническая токсичность [131]

При изучении острой токсичности достоверно значимых отклонений в поведенческих реакциях экспериментальных животных – белых беспородных мышей и белых крыс популяции Wistar – обнаружено не было, летальных исходов также не отмечено. Все контролируемые показатели у животных опытных и интактных групп существенно не отличались.

При исследовании хронической токсичности (кожно-резорбтивного, кожно-раздражающего и сенсибилизирующего действия) исследуемых веществ у всех испытуемых животных (белых крыс популяции Wistar и кроликов породы Шиншилла) отсутствовали какие-либо видимые изменения на коже в области воздействия. В исследовании «открытое поле» каких-либо отличий по всем показателям в опытной и интактной группе не наблюдалось. При внесении веществ **7**, **16**, **23** за веко глаза кролика не было выявлено изменений склеры, конъюнктивы, слезного протока, что свидетельствовало об отсутствии местнораздражающего действия. Однако в случае использования азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **8** наблюдалось покраснение и отек глаза. Таким образом, азотсодержащий диметилглицеролат кремния **7**, гидрогель на основе комбинированных глицеролатов кремния **16**, а также кремнийхитозансодержащий гидрогель **23** относятся к IV классу опасности – малотоксичные вещества (ГОСТ 12.1.007-76), азотсодержащий диметилглицеролат кремния **8** относится к III классу опасности – умеренно токсичные вещества.

Ранозаживляющая и регенерирующая активность (in vivo)

Ранозаживляющую активность изучали на модели термического ожога II-III степени у экспериментальных животных (крысы). Без лечения (контрольная группа) полное заживление ран наблюдалось на 21–23-е сутки. При лечении диметилглицеролатами кремния **6** (группа сравнения) сроки заживления составляли ~16 суток. При лечении исследуемыми веществами: азотсодержащими

диметилглицеролатами кремния **7** и **8** (опытные группы) заживление ран происходило на ~13-е сутки; при этом значимых изменений в сроках заживления ран в этих опытных группах не наблюдалось. Тами образом, эффективность лечения по сравнению с контролем составляла ~ 35%. При использовании гидрогеля на основе комбинированных глицеролатов кремния **16** и модифицированного гидрогеля **23**, содержащего 1,75% хитозана, сроки заживления составляли ~ 15 суток; эффективность лечения по сравнению с контролем – ~ 30%.

При оценке морфоструктуры кожи наблюдались некоторые морфофункциональные изменения: в контрольной группе в области ожога наблюдается некроз эпидермиса, а также обнаруживаются лимфоидные элементы в небольшом количестве; видны очаги ангиоматоза; в подкожно-жировой клетчатке и поперечно-полосатой мышечной ткани – выраженный интерстициальный склероз.

При лечении исследуемыми веществами у опытной группы крыс наблюдалась положительная динамика с улучшением морфоструктурных показателей кожи. Кроме того, наблюдалось отсутствие воспаления и гнойного экссудата, формирование более мягкого и эластичного послеожогового рубца, а также появление густого шерстистого покрова (рис. 2.13).



Рисунок 2.13 – Состояние ожоговой поверхности крыс на 13-е сутки лечения азотсодержащим диметилглицеролатом кремния **7** (а) и на 21-е сутки без лечения (б)

Влияние на липидный обмен (in vivo)

Влияние на липидный обмен азотодержащих диметилглицеролатов кремния **7** и **8** проводили путем взятия крови из полости сердца крыс, которым предварительно перорально ввели исследуемые вещества. Было показано, что в плазме крови под влиянием исследуемых веществ имела тенденция к снижению количества липопротеидов и триглицеридов, что свидетельствует о гипохолестеринемическом действии исследуемых веществ.

Гемостатическое действие

Для исследования гемостатического действия кремнийхитозансодержащего гидрогеля **23**, содержащего 1,75% хитозана, были созданы механические повреждения хвостов крыс посредством продольного разреза (*in vivo*) (рис. 2.14), а также резаные раны печени мышей (*in vivo*).



Рисунок 2.14 – Модель механического повреждения хвостов крыс

Определяли время остановки кровотечения при использовании кремнийхитозансодержащего гидрогеля **23** в сравнении с контролем (без использования средств). Также исследовали влияние гидрогеля на свертывание крови *in vitro*. Дополнительно гемостатическое действие кремнийхитозансодержащего гидрогеля оценивали при использовании антикоагулянта гепарина (табл. 2.2).

Таблица 2.2 – Время остановки кровотечения и свертывания крови при использовании кремнийхитозансодержащего гидрогеля

Используемые средства	Время, мин		
	остановка наружного кровотечения	остановка висцерального (печеночного) кровотечения	свертывание крови (<i>in vitro</i>)
Без использования средств (контрольная группа)	8,2±1,3	13,6±2,2	5,0±0,4
Гидрогель 23	3,0±0,2	2,1±0,1	0,2±0,2
Гепарин (контрольная группа)	13,2±1,5	26,2±3,5	18,2±2,3
Гепарин + гидрогель 23	4,4±0,5	5,3±0,2	2,3±0,5

Из таблицы видно, что время кровотечения у контрольных групп животных как из висцерального органа (печени), так и из периферической резаной раны значительно больше, чем при использовании кремнийхитозансодержащего гидрогеля, что особенно заметно при проведении опытов *in vitro*. Этот эффект в большей степени проявился на фоне предварительного внесения гепарина в качестве антикоагулянта как *in vivo*, так и *in vitro*.

2.5.2 Разработка фармацевтических композиций [132, 133]

Совместно с сотрудниками УГАУ на основе субстанции кремнийсодержащего гидрогеля «Силативит» состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$ была разработана фармацевтическая композиция в виде мази для лечения гиперкератоза сосков вымени у коров. В качестве активного компонента был использован сверхкритический CO_2 -экстракт календулы (0,5%).

CO_2 -экстракты лекарственных растений, полученные путем экстракции сверхкритическим диоксидом углерода, не требуют дополнительной обработки; они хорошо сочетаются с липофильными компонентами смесей, в которые они вносятся при применении.

Большинство СО₂-экстрактов из лекарственных трав обладают противовоспалительными, бактериостатическими или бактерицидными свойствами. Извлекаемые СО₂-экстракцией биологически активные вещества находятся в естественной среде, состоящей из смол, масел и воска – это позволяет им сохранить свою повышенную активность и определяет большую эффективность лечебного применения СО₂-экстрактов [134].

Большие перспективы имеют СО₂-экстракты для создания натуральных экологически чистых препаратов, в том числе, для производства мягких лекарственных форм, предназначенных для лечения продуктивных животных.

Календула – широко используемое лекарственное растение, для медицинских целей ее выращивают во многих областях России [135].

СО₂-экстракт календулы содержит флавоноиды, каротиноиды, сапонины, дубильные вещества, органические кислоты и др [136]. Экстракт представляет собой маслянистую пастообразную массу от оранжевого до коричневого цвета хорошо растворимую в спиртах и маслах.

СО₂-экстракт календулы был выбран в качестве компонента фармакологически активного средства как обладающий комплексом ценных фармакологических свойств, а именно, выраженным ранозаживляющим, антисептическим, противовоспалительным, регенерирующим действием. Кроме того, СО₂-экстракт календулы не вызывает резистентности организма, а в сочетании с кремнийорганическим глицерогидрогелем представляет серьезную альтернативу имеющимся лекарственным средствам местного применения.

Согласно литературным данным, содержание экстрактов с высшими качественными характеристиками в составе фармацевтических композиций должно составлять 0,05 – 0,20 %; рекомендуемая норма внесения экстрактов с меньшим содержанием биологически активных веществ – от 1,00 до 5,00 % (ТУ 9169-007-39745443-2000).

Разработанная композиция может быть использована в виде мягкой лекарственной формы. Однако часто востребованы жидкие лекарственные формы, например, для инстилляционного введения в органы репродуктивной

системы при лечении и профилактике эндометритов у коров. На основе жидких диметилглицеролатов кремния **6** с использованием сверхкритического CO₂-экстракта календулы (0,5%) было предложено средство для профилактики эндометритов. Разработанная фармацевтическая композиция однородна, стабильна при хранении, обеспечивает высокое качество лечения и не вызывает резистентности организма[§]. Средство использовали в виде 50%-го водного раствора, приготовленного непосредственно перед применением.

Химическую совместимость кремнийсодержащего гидрогеля «Силативит» и диметилглицеролатов кремния **6** с CO₂-экстрактом календулы, устанавливали методом ИК спектроскопии. Поскольку характеристические полосы лекарственных веществ в ИК спектрах проявляются плохо из-за их малой концентрации, регистрировали ИК спектры модельных композиций, содержащих 10% CO₂-экстрактом календулы и 90% кремнийсодержащей основы. Затем спектры модельных композиций сопоставляли со спектрами CO₂-экстракта календулы и основ. Отмечено, что в ИК спектрах отсутствовали существенные изменения в характеристических частотах поглощения компонентов разрабатываемых композиций, а также не наблюдалось появление новых полос, что подтверждает их химическую совместимость.

При исследовании физической и физико-химической совместимости компонентов разрабатываемых средств показано, что все опытные образцы стабильны при центрифугировании (отсутствие расслоения). Кроме того, в процессе хранения (3 месяца) не наблюдалось никаких видимых изменений: появление окраски, посторонних запахов, выделения воды в результате химических реакций, изменения консистенции.

[§] Получение фармацевтических композиций целенаправленного действия описано в патентах [132, 133]. Работа проводилась в соавторстве с д.х.н. Хониной Т.Г. Автором выполнено приготовление различных составов фармацевтических композиций, исследована химическая совместимость компонентов средств.

Разработанные средства апробированы в сельхозпредприятиях Свердловской области: ЗАО «Патруши» (Сысертский район) и ФГУП Учхоз «Уралец» (Белоярский район); показана эффективность их действия.

Также был предложен ряд фармацевтических композиций для лечения заболеваний органов репродуктивной системы у высокопродуктивных коров, в которых диметилглицеролаты кремния **6** использовались в качестве добавки (2,5%) для усиления фармакологического действия водных растворов активных лекарственных компонентов антимикробного действия. Средства апробированы в СПХК «Первоуральский»; показана высокая эффективность при лечении эндометритов.

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.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ, ОБОРУДОВАНИЕ, ИСХОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

1. Элементный анализ

Элементный анализ выполнен с помощью элементного анализатора PE 2400 серия II CHNS-O EA 1108 фирмы Perkin Elmer.

2. ИК спектроскопия

ИК спектры записывали на ИК Фурье спектрометре Spectrum One фирмы Perkin Elmer в тонком слое чистого вещества и Nicolett 6700 фирмы Thermo Scientific методом нарушенного полного внутреннего отражения в области 400–4000 см⁻¹.

3. Масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией

Масс-спектры регистрировали на жидкостном хроматомасс-спектрометре LCMS-2010 фирмы Shimadzu.

4. УФ спектроскопия

УФ спектры записывали на спектрофотометре UV-2401 фирмы Shimadzu.

5. Спектроскопия ЯМР ¹H, ²⁹Si

Спектры ЯМР ¹H и ²⁹Si регистрировали на спектрометре AVANCE DRX-400 фирмы Bruker при рабочей частоте 400 и 99 МГц, соответственно, с использованием в качестве растворителя – ДМСО-d₆, стандарта – SiMe₄.

6. Сканирующая электронная микроскопия

Для получения электронной микрофотографии использовали сканирующий электронный микроскоп BS-301 фирмы Tesla.

7. Рентгенофазовый анализ

Для проведения РФА твердой фазы использовали рентгеновский дифрактометр STADI-P фирмы STOE & Cie GmbH.

8. Рефрактометрия

Показатель преломления определяли на рефрактометре ИРФ-456 фирмы Карат-МТ.

9. Вискозиметрия

Кинематическую вязкость определяли на вискозиметре Уббелодде с внутренним диаметром капилляра 2,75 мм, $K = 3,339 \text{ мм}^2/\text{с}^2$ при $20,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (относительная ошибка измерения $\pm 3\%$).

10. Атомно-эмиссионная спектроскопия

Содержание меди определяли на оптическом эмиссионном спектрометре «Optima 4300 DV» фирмы «Perkin Elmer» с индуктивно связанной плазмой.

11. Центрифугирование

Коллоидную стабильность изучали на центрифуге марки ЦЛН-2.

Подготовка исходных соединений

Перед проведением синтезов все исходные вещества очищали перегонкой. Диметилдиэтоксисилан $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ и 2-диметиламиноэтанол $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ перегоняли при атмосферном давлении. Тетраэтоксисилан $\text{Si}(\text{OEt})_4$, 2-пиридинэтанол $\text{PyCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и глицерин $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ перегоняли при пониженном давлении (глицерин перегоняли над металлическим магнием). Водные растворы, содержащие 5.00% хитозана (степень ацетилирования 0,18, молекулярная масса $2,5 \cdot 10^5$), готовили растворением навесок хитозана в воде при интенсивном перемешивании и подкислении ледяной уксусной кислотой до $\text{pH} = 6,0$ или концентрированной соляной кислотой до $\text{pH} = 5,60$, соответственно. Растворы хитозана меньшей концентрации готовили разбавлением исходных концентрированных растворов дистиллированной водой при интенсивном перемешивании; перед использованием полученные растворы выдерживали в течение суток.

3.2 СИНТЕЗ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА

Метод А. В одnogорлую круглодонную колбу, снабженную трехрогой насадкой, механической мешалкой, обратным водяным холодильником и капельной воронкой, помещали глицерин и диметилдиэтоксисилан (табл. 3.2). Реакционную массу перемешивали в течение 5–15 ч при температуре $100\text{--}120^\circ\text{C}$, после чего удаляли образующийся этанол сначала при атмосферном давлении,

затем при вакуумировании на ротационном испарителе до постоянной массы реакционной смеси (что соответствует убыли теоретического количества спирта) при остаточном давлении 5–10 мм.рт.ст. и температуре 100°C. Образующийся этанол удаляли в виде азеотропа, содержащего 19% диметилдиэтоксисилана, т.е. при загрузке использовали несколько большее количество диметилдиэтоксисилана, чем необходимо по уравнению реакции. Выход продукта 99%.

Диметилсилиловые эфиры глицерина (табл. 3.1) представляют собой прозрачные бесцветные жидкости, растворимые в воде и спирте.

Метод В. В плоскодонную колбу помещали 61,68 г (0, 416 моль) циклического глицеролата кремния **2** и 38,32 г (0, 416 моль) глицерина. Реакционную массу тщательно перемешивали в течение 15 мин до образования гомогенного раствора. Полученный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 6 суток. Выход продукта 100%.

Метод С. В плоскодонную колбу помещали 61,68 г (0, 416 моль) поли(1,1-диметил-4-гидрокси-1-сила-2,6-диоксагексан) $-\text{[SiMe}_2\text{O-CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O]}_n-$ **3** (твердое резиноподобное вещество, полученное при хранении соединения **2** в течение 1 месяца) и 38,32 г (0, 416 моль) глицерина. Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение 3 месяцев до образования гомогенного раствора. Выход продукта 100 г (100%).

Таблица 3.1 – Диметилсилиловые эфиры глицерина

№	Глицеролат	x
1	$\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH})_2$	–
2	$\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O}]$	–
3	$-\text{[SiMe}_2\text{O-CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O]}_n-$	–
4	$\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH})_2$ $x\text{HOCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$	0,25
5		0,40
6		1,00

Синтез и характеристики полученных продуктов приведены в таблицах 3.2–3.4.

Таблица 3.2 – Синтез диметилсилиловых эфиров глицерина **1, 2, 4–6**

№	Диметилдиэтоксисилан		Глицерин		n_D^{20}
	г	моль	г	моль	
1	70,67	0,477	76,62	0,832	1,4690
2	114,68	0,773	62,16	0,675	1,4420
4	64,51	0,435	78,67	0,854	1,4703
5	61,30	0,413	79,74	0,866	1,4709
6	51,11	0,345	83,10	0,902	1,4705

Таблица 3.3 – Элементный состав диметилсилиловых эфиров глицерина **1, 2, 4–6**

№	Найдено, %			Вычислено, %			Брутто-формула
	C	H	Si	C	H	Si	
1	39,91	8,78	11,48	39,98	8,39	11,69	$C_8H_{20}O_6Si$
2	40,26	8,31	18,62	40,51	8,16	18,95	$C_5H_{12}O_3Si$
4	39,88	8,53	10,59	39,91	8,42	10,67	$C_{8,75}H_{22}O_{6,75}Si$
5	39,79	8,50	10,09	39,87	8,44	10,13	$C_{9,2}H_{23,2}O_{7,2}Si$
6	39,33	8,52	8,34	39,75	8,49	8,45	$C_{11}H_{28}O_9Si$

ИК спектры всех синтезированных диметилсилиловых эфиров глицерина идентичны.

ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3424 (OH); 2960, 2934, 2876, (C–H); 1462, 1402 (CH₂); 1258 (Si–C); 1149, 1066 (C–O, Si–O–C); 851, 801 (Si–Me).

Спектр ЯМР ¹H продукта **1** (400 МГц, DMSO) δ , м.д.: 0–0,16 (м, 6H, Me); 3,25–3,81 (м, 10H, CH₂, CH); 4,37–4,74 (м, 4H, OH).

Спектр ЯМР ²⁹Si продукта **1** (99 МГц, DMSO) δ , м.д.: –2,9÷–3,3; –4,2÷–4,5.

Исследование изменения вязкости во времени диметилсилиловых эфиров глицерина, синтезированных в различном избытке глицерина. Испытуемую жидкость (диметилсилиловые эфиры глицерина **1, 4–6**) заливали в вискозиметр Убеллоде, устанавливали в вертикальный жидкостный термостат и выдерживали в нем в течении 30 мин при температуре 20°C. После чего исследуемое вещество засасывали в резервуар резиновой грушей. Вязкость рассчитывали по среднему времени истечения жидкости:

$$\nu = \tau_{\text{cp}} \cdot k, \text{ где}$$

ν – кинематическая вязкость,

τ_{cp} – среднее время истечения,

k – постоянная вискозиметра, равная 3,339 мм²/с².

Изучение процесса гидролиза диметилсилиловых эфиров глицерина, синтезированных в одномольном избытке глицерина. Водные растворы глицеролатов кремния **6** различной концентрации (табл. 3.4) готовили путем тщательного перемешивания компонентов до полной гомогенизации. Каждый приготовленный раствор разливали в 5 бюксов объемом 10 мл по 10,00 г. Наблюдение за исследуемыми растворами проводили в течение 11 месяцев.

Таблица 3.4 – Гидролиз диметилглицеролатов кремния **6**

Концентрация 6 , масс. %	Массовое соотношение 6 : H ₂ O	Мольное соотношение 6 : H ₂ O	Стабильность исходного раствора (T=20-25°C), сутки	Внешний вид
1,00	0,50 : 49,50	1,00 : 33000,00	365	Прозрачный раствор
2,50	1,25 : 48,75	1,00 : 12828,90	365	Прозрачный раствор
5,00	2,50 : 47,50	1,00 : 351,90	2	Эмульсия
10,00	5 : 45,00	1,00 : 166,10	1	Эмульсия

Продолжение табл.3.4

20,00	10,00 : 40,00	1,00 : 74,00	1	Расслоение эмульсии
50,00	25,00 : 25,00	1,00 : 18,50	1	Расслоение эмульсии
90,00	45,00 : 5,00	1,00 : 2,10	1	Расслоение эмульсии
95,00	47,50 : 2,50	1,00 : 1,00	1	Расслоение эмульсии
97,50	48,75 : 1,25	1,00 : 0,50	1	Расслоение эмульсии
99,00	49,50 : 0,50	1,00 : 0,20	10	Расслоение эмульсии

Характеристики продуктов гидролиза, содержащих 50,0, 97,5 и 99,0 мас.% диметилглицеролатов кремния **6**, приведены в таблицах 3.5 – 3.9.

Таблица 3.5 – Элементный состав продуктов гидролиза глицеролатов кремния **6** (верхний слой)

Концентрация 6 , масс.%	Найдено, %			Вычислено, %			Брутто-формула	n_D^{20}
	C	H	Si	C	H	Si		
50,00	31,93	8,01	38,36	32,39	8,16	37,88	C ₂ H ₆ OSi	1,4000
99,00	38,89	8,30	20,00	40,51	8,16	18,95	C ₅ H ₁₂ O ₃ Si	1,4435

Таблица 3.6 – Характеристические частоты поглощения продуктов гидролиза глицеролатов кремния **6** (верхний слой)

Концентрация 6 , масс.%	ν , см ⁻¹
50,00	2963, 2905, 1412 (C–H); 1261 (Si–C); 1076, 1022 (Si–O–Si); 862, 804 (Si–Me)
99,00	3384 (OH); 2960, 1460, 1404, 1335, 2931, 2878 (C–H); 1260 (Si–C); 1053 (Si–O–Si); 857, 802 (Si–Me)

Для сравнения был использован ИК спектр полидиметилсилоксана ν , см⁻¹: 2962, 2905, 1412 (C–H); 1260 (Si–C); 1091, 1020 (Si–O–Si); 865, 799 (Si–Me).

Таблица 3.7 – Характеристические частоты поглощения продуктов гидролиза глицеролатов кремния **6** (нижний слой), воды и глицерин в ИК спектрах

Концентрация 6 , масс.%	ν , см ⁻¹
50,00	3380 (ОН); 2959, 2889, 1458, 1337 (С–Н); 1646 (НОН); 1111, 1045 (С–О)
99,00	3350 (ОН); 2934, 2880, 1456, 1414, 1331 (С–Н); 1111, 1044 (С–О)
вода	1648 (НОН)
глицерин	3368 (ОН); 2934, 2883, 1456, 1412, 1329 (С–Н); 1110, 1041 (С–О)

Таблица 3.8 – Результаты исследований продуктов гидролиза диметилглицеролатов кремния **6** (верхний слой) методом спектроскопии ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-d₆)

Концентрация 6 , масс.%	δ , м.д
50,00	-0.21–0.13 (м, 6Н, Me)
99,00	0.01–0.15 (м, 6Н, Me); 3.26–3.90 (м, 5Н, CH ₂ , CH); 4.32–4.72 (м, 1Н, OH)

Таблица 3.9 – Результаты исследований продуктов гидролиза диметилглицеролатов кремния **6** (нижний слой) методом спектроскопии ЯМР ¹Н (400 МГц, DMSO-d₆)

Концентрация 6 , масс.%	δ , м.д
50,00	3.22–3.48 (м, 5Н, CH ₂ , CH); 5.56 (т, 2Н, OH); 6.21 (д, 1Н, OH)
99,00	3.20–3.85 (м, 10Н, CH ₂ , CH); 4.25–4.70 (м, 4Н, OH)

Исследование состава продуктов гидролиза диметилглицератов кремния 6 методом масс-спектрометрии. Исследовали продукты гидролиза, содержащие 1,0, 2,5 и 99,0 масс.% диметилглицератов кремния 6 (рис. 3.1–3.3). Предварительно готовили растворы исследуемых веществ в метаноле с концентрацией $\sim 5 \cdot 10^{-3}$ мг/мл (мобильная фаза MeOH : H₂O = 95% : 5%).

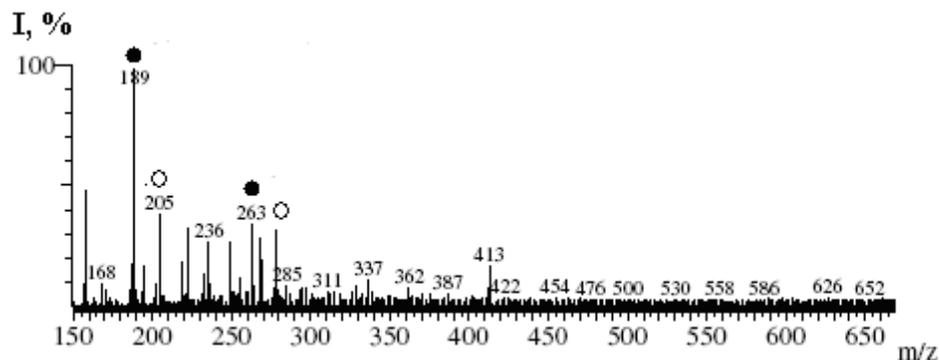


Рисунок 3.1 – Масс-спектр продукта гидролиза, содержащего 1,0 масс.% глицератов кремния 6

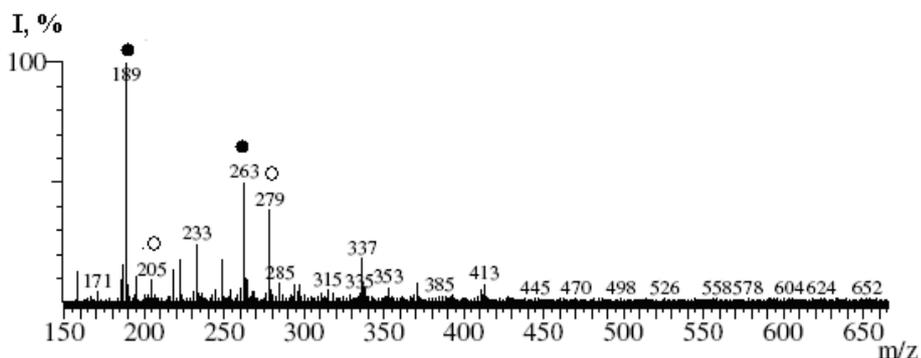


Рисунок 3.2 – Масс-спектр продукта гидролиза, содержащего 2,5 масс.% глицератов кремния 6

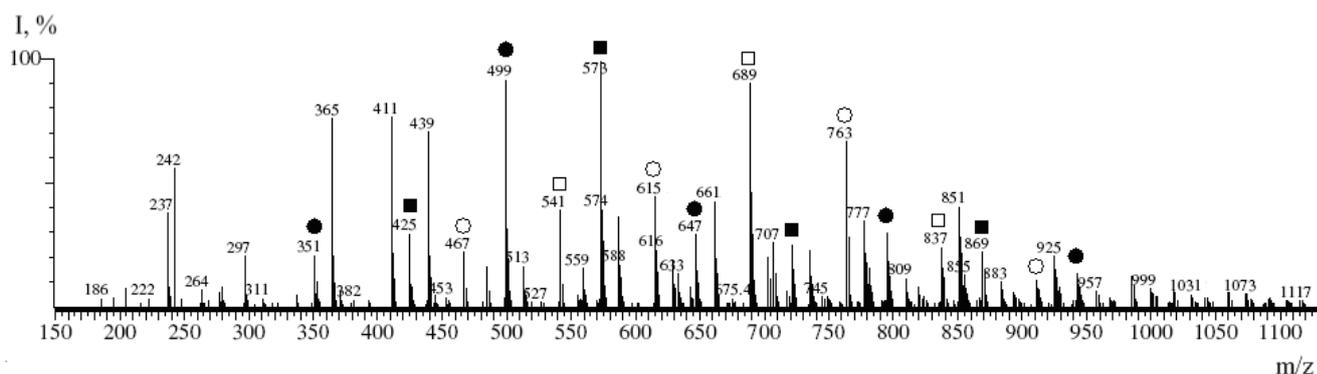
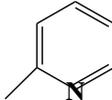


Рисунок 3.3 – Масс-спектр продукта гидролиза, содержащего 99,0 масс.% глицератов кремния 6

3.3 СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА

В плоскодонную колбу помещали циклический глицеролат кремния **2** и диметиламиноэтанол или 2-пиридинэтанол. Реакционную массу тщательно перемешивали в течение 15 мин до образования гомогенного раствора при температуре 20–50°C. Выход продукта 100%. Полученные продукты представляют собой бесцветные прозрачные жидкости с характерным запахом амина (табл. 3.10).

Таблица 3.10 – Азотсодержащие диметилглицеролаты кремния

№	Глицеролат	R
7	$\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R})$	NMe ₂
8		

Синтез и характеристики азотсодержащих диметилглицеролатов кремния представлены в таблицах 3.11–3.14.

Таблица 3.11 – Синтез азотсодержащих диметилглицеролатов кремния

№	Циклический глицеролат кремния 2		Азотсодержащий спирт				n _D ²⁰
			2-диметил-аминоэтанол		2-пиридинэтанол		
	г	моль	г	моль	г	моль	
7	62,45	0,421	37,55	0,421	–	–	1,4437
8	54,62	0,037	–	–	45,38	0,037	1,4942

Образец сравнения $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)_2$ (**9**) получали аналогично синтезу диметилглицеролатов кремния (метод А) из 72,47 г (0,489 моль) диметилдиэтоксисилана и 76,04 г (0,853 моль) 2-диметиламиноэтанола; n_D²⁰ 1,4430.

Таблица 3.12 – Элементный состав азотсодержащих диметилглицеролатов кремния

№	Найдено, %				Вычислено, %				Брутто-формула
	C	H	Si	N	C	H	Si	N	
7	45,46	9,92	11,75	5,71	45,54	9,77	11,83	5,90	$C_9H_{23}O_4SiN$
8	53,04	7,90	10,28	5,01	53,11	7,80	10,35	5,16	$C_{12}H_{21}O_4SiN$
9	51,13	11,48	11,78	11,81	51,24	11,18	11,98	11,95	$C_{10}H_{26}O_2SiN_2$

Таблица 3.13 – Характеристические частоты поглощения азотсодержащих диметилглицеролатов кремния

№	ν , cm^{-1}
7	3386 (O–H); 2947, 2873, 2825, 2781 (C–H); 1460, 1400 (CH ₂); 1363 (C–N); 1258 (Si–C); 1046 (C–O, Si–O–C); 854, 802 (Si–Me)
8	3381 (OH); 3011 (=C–H); 2958, 2927, 2875 (C–H); 1596, 1570, 1478(C=C, C=N); 1438 (CH ₂); 1258 (Si–C); 1081 (C–O, Si–O–C); 862, 801 (Si–Me)
9	2943, 2859, 2818, 2775 (C–H); 1460, (CH ₂); 1363 (C–N); 1258 (Si–C); 1043 (C–O, Si–O–C); 855, 803 (Si–Me)

Таблица 3.14 – Результаты исследований азотсодержащих диметилглицеролатов кремния методом спектроскопии ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6)

№	δ , м.д.
7	0,06 –0,17 (м, 6 H, Me); 2,13 (с, 6H, Me); 2,14 (с, 6H, Me); 2,29 (т, 2H, CH ₂ -N); 2,35 (т, 2H, CH ₂ -N); 3,27–3,96 (м, 7H, CH ₂ , CH); 4,39–4,59 (м, 2H, OH)
8	-0,10 –0,12 (м, 6H, Me); 2,87 (т, 2H, CH ₂ -Py); 2,93 (т, 2H, CH ₂ -Py); 3,28–3,98 (м, 7H, CH ₂ , CH); 4,40– 4,76 (м, 2H, OH), 7,24 (д, 2H, H ^b), 7,67 (д, H H ^c), 8,47 (д, 2H, H ^a).
9	0,05 (с, 6H, Me); 2,14 (с, 12H, Me); 2,35 (т, 4H, CH ₂ -N); 3,68 (т, 4H, CH ₂)

Гидролиз азотсодержащих диметилглицеролатов кремния. Водные растворы глицеролатов кремния **7** и **8** различной концентрации (табл. 3.15) готовили путем тщательного перемешивания компонентов до полной гомогенизации. Каждый приготовленный раствор разливали в 5 бюксов объемом 10 мл по 10,00 г. Наблюдение за исследуемыми растворами проводили в течение 5-ти месяцев.

Таблица 3.15 – Гидролиз азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7**

Концентрация 7 , масс.%	Массовое соотношение 7 : H ₂ O	Мольное соотношение 7 : H ₂ O	Внешний вид	Массовая доля верхнего слоя, %
1,00	0,50 : 49,50	1 : 1304	эмульсия	–
2,50	1,25 : 48,75	1 : 514	эмульсия	–
5,00	2,50 : 47,50	1 : 250	эмульсия	–
50,00	25,00 : 25,00	1 : 13	расслоение эмульсии	11,50
90,00	45,00 : 5,00	1 : 1,5	расслоение эмульсии	30,20
95,00	47,50 : 2,50	1 : 0,7	расслоение эмульсии	33,50
97,50	48,75 : 1,25	1 : 0,3	прозрачный раствор	–
99,00	49,50 : 0,50	1 : 0,1	прозрачный раствор	–

Характеристики продуктов гидролиза азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7** (верхний слой) приведена в таблицах 3.16–3.18.

Таблица 3.16 – Элементный состав продуктов гидролиза глицеролатов кремния **7** (верхний слой)

Концентрация 7 , масс.%	Найдено, %				Вычислено, %				Брутто-формула
	C	H	Si	N	C	H	Si	N	
50,00	31,79	8,29	35,38	–	32,39	8,16	37,88	–	C ₇ H ₁₈ O ₄ Si ₂
95,00	36,92	8,34	24,36	–	37,81	8,16	25,26	–	C ₅ H ₁₂ O ₃ Si

Таблица 3.17 – Характеристические частоты поглощения продуктов гидролиза глицеролатов кремния **7** (верхний слой) в ИК спектрах

Концентрация 7 , масс.%	ν , cm^{-1}	n_D^{20}
50,00	2963, 2905, 2832, 2792, (C–H); 1447, 1412 (CH ₂); 1261 (Si–C); 1074 (C–O, Si–O–C); 862, 805 (Si–Me)	1,4092
95,00	3365 (OH); 2962, 2875, 2827, 2784 (C–H); 1462, 1410 (CH ₂); 1260 (Si–C); 1079, 1032 (C–O, Si–O–C); 860, 801 (Si–Me)	1,4224

Таблица 3.18 – Результаты исследований продуктов гидролиза диметилглицеролатов кремния **7** (верхний слой) методом спектроскопии ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆)

Концентрация 7 , масс.%	δ , м.д
50,00	0,03–0,18 (м, 6H, Me)
95,00	0,01–0,15 (м, 6H, Me); 3,30–3,75 (м, 5H, CH ₂ , CH); 4,38–4,68 (м, 1H, OH)

3.4 СИНТЕЗ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ДИ- И ТЕТРАФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА

Комбинированные диметил- и тетраглицеролаты кремния получали из диметилдиэтоксисилана, тетраэтоксисилана и глицерина по методу А, описанному для синтеза диметилсильных эфиров глицерина. Выход продукта 99%. Комбинированные глицеролаты кремния (табл. 3.19) представляют собой прозрачные бесцветные жидкости, растворимые в воде и спирте.

Таблица 3.19 – Комбинированные диметил- и тетраглицеролаты кремния

№	Глицеролат	<i>k</i>	<i>x</i>
10	$k\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH})_4 \cdot x\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$	0,5	6
11		0,5	12
12		1,0	12
13		2,0	12

Синтез и характеристики комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния **10–13** приведены в таблицах 3.20, 3.21.

Таблица 3.20 – Синтез комбинированных глицеролатов кремния **10–13**

№	Тетраэтоксисилан		Диметил-диэтоксисилан		Глицерин		n_D^{20}
	г	моль	г	моль	г	моль	
10	19,56	0,094	19,00	0,128	95,10	1,033	1,4792
11	12,98	0,062	7,98	0,054	97,53	1,059	1,4778
12	12,07	0,058	12,34	0,083	95,98	1,042	1,4766
13	10,60	0,051	7,70	0,052	93,68	1,042	1,4759

Таблица 3.21 – Элементный состав комбинированных глицеролатов кремния **10–13**

№	Найдено, %			Вычислено, %			Брутто-формула
	C	H	Si	C	H	Si	
10	38,50	7,99	3,81	38,56	7,61	3,98	$\text{C}_{34}\text{H}_{80}\text{O}_{33}\text{Si}_{1,5}$
11	38,84	7,93	2,52	38,90	7,66	2,62	$\text{C}_{52}\text{H}_{122}\text{O}_{51}\text{Si}_{1,5}$
12	38,90	8,02	3,12	38,97	7,71	3,25	$\text{C}_{56}\text{H}_{132}\text{O}_{54}\text{Si}_2$
13	39,02	7,98	4,05	39,10	7,79	4,29	$\text{C}_{64}\text{H}_{152}\text{O}_{60}\text{Si}_3$

ИК спектры всех синтезированных комбинированных глицеролатов

кремния **10–13** аналогичны.

ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3345 (ОН); 2937, 2882 (С–Н); 1451 (CH_2); 1111, 1046 (С–О, Si–O–C); 866 (Si–Me).

Синтез гидрогелей на основе комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния. К комбинированным глицеролатам кремния **10–13** при перемешивании приливали порционно воду, раствор HCl (рН 0 – 6) или раствор солей-электролитов. Гелеобразование проводили при нагревании (80°C) и перемешивании. Время гелеобразования определяли визуально по потере в системе текучести. Выход гидрогеля 100% (табл. 3.22–3.25).

Таблица 3.22 – Синтез гидрогелей на основе комбинированных глицеролатов кремния

№	Глицеролаты кремния			Вода / водный раствор		n_D^{20}
	№	г	моль	г	моль	
14	10	74,72	0,071	25,28	1,403	1,4792
15	11	69,19	0,043	30,81	1,710	1,4692
16	12	70,67	0,041	29,33	1,628	1,4532
17	13	73,30	0,037	26,70	1,482	1,4540

Таблица 3.23 – Элементный состав комбинированных гидрогелей **14–17**

№	Найдено, %			Вычислено, %			Брутто-формула
	С	Н	Si	С	Н	Si	
14	27,21	9,36	2,90	27,27	9,02	2,81	$\text{C}_{34}\text{H}_{134}\text{O}_{57}\text{Si}_{1.5}$
15	26,66	9,51	1,98	26,71	9,23	1,80	$\text{C}_{52}\text{H}_{214}\text{O}_{91}\text{Si}_{1.5}$
16	27,33	9,49	2,48	27,36	9,18	2,28	$\text{C}_{56}\text{H}_{224}\text{O}_{94}\text{Si}_2$
17	28,42	9,48	3,29	28,48	9,11	3,12	$\text{C}_{64}\text{H}_{244}\text{O}_{100}\text{Si}_3$

ИК спектры всех синтезированных комбинированных гидрогелей **14–17** аналогичны.

ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3354 (OH); 2939, 2883 (C–H); 1653 (H–O–H); 1260 (Si–C); 1043, 1024, 995 (C–O, Si–O–C, Si–O–Si); 806 (Si–Me).

Таблица 3.24 – Влияние pH среды на время образования гидрогеля **14**

pH	0	1	2	3	4	5	6	7
Время гелеобразования, мин	8	35	335	665	110	50	48	45

Для сравнения использовали гидрогель на основе тетраглицеролата кремния формального состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3) \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$, синтезированный по методике [30, 31].

Таблица 3.25 – Влияние добавок солей-электролитов на время образования гидрогелей

Добавка	Время образования, мин			
	гидрогель 10	гидрогель 11	гидрогель 12	гидрогель 13
Без добавки	28	35	–	–
KF	1	5	35	52
$(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$	3	11	54	–
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	8	16	73	–
CaCl_2	10	23	–	–
NaCl	14	52	–	–
ZnSO_4	24	–	–	–
$\text{Al}(\text{NO}_3)_3$	88	–	–	–

Твердую фазу глицерогидрогеля 15 выделяли методом исчерпывающей холодной экстракции абсолютным этиловым спиртом: в бюкс объемом 50 мл помещали 5,00 г исследуемого геля, добавляли 10 мл абсолютного этилового спирта и перемешивали на магнитной мешалке 30 мин. Далее осадок отделяли фильтрованием, многократно промывали этанолом (по 5 мл) и сушили 2 ч в

эксикаторе при комнатной температуре и остаточном давлении 10 мм рт. ст.. Полученную твердую фазу анализировали методами ИК спектроскопии, элементного анализа, РФА и СЭМ.

3.5 СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ДИ- И ТЕТРАФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА, СОДЕРЖАЩИХ ХИТОЗАН

Синтез комбинированных диметил- и тетраглицеролатов кремния, синтезированных в избытке глицерина, в мольном соотношении $\text{Me}_2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_2$: $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$: $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$, равном 0,5 : 1 : 3 (**17**), проводили аналогично синтезу комбинированных глицеролатов кремния **9–12** из 16,25 г (0,110 моль) диметилдиэтоксисилана, 26,41 г (0,127 моль) тетраэтоксисилана и 93,39 г (1,014 моль) глицерина. Выход продукта 99%, n_D^{20} 1,4793.

Найдено (%): С, 37,66; Н, 8,18; Si, 5,29. $\text{C}_{25}\text{H}_{62}\text{O}_{24}\text{Si}_{1.5}$.

Вычислено (%): С, 38,06; Н, 7,92; Si, 5,34.

ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3345 (O–H); 2937, 2882 (C–H); 1451 (CH_2); 1260 (Si–C); 1111, 1046 (C–O, Si–O–C); 866 (Si–Me).

Синтез кремнийхитозансодержащих гидрогелей. К полученному глицериновому раствору комбинированных глицеролатов кремния (68,65 г) при перемешивании приливали порционно 31,35 г раствора хитозана. Гелеобразование проводили при 80°C и перемешивании до потери в системе текучести и образования полупрозрачного светло-желтого геля (табл. 3.26, 3.27). Выход гидрогеля составляет 100,00 г (100%).

Таблица 3.26 – Кремнийхитозансодержащие гидрогели

№	Содержание хитозана в исходном растворе, %	Содержание хитозана в геле, %	Мольное соотношение глицеролат 17 : глицерин : H_2O : хитозан	n_D^{20}
18	1,5	0,47	0,50 : 3,00 : 19,70 : 0,03	1,4293
19	5,0	1,75	0,50 : 3,00 : 19,00 : 0,11	1,4333

Таблица 3.27 – Характеристика кремнийхитозансодержащих гидрогелей

№	Найдено Si, %	Вычислено Si, %	Характеристические частоты поглощения, $\nu/\text{см}^{-1}$
18	3,61	3,66	3354 (O–H); 2943, 2883 (C–H); 1648 (HOH); 1454 (CH ₂); 1258 (Si–C); 1112, 1043, 995 (C–O, Si–O–C, Si–O–Si); 877 (Si–Me)
19	3,59	3,66	3370 (O–H); 2942, 2885 (C–H); 1650 (HOH); 1455 (CH ₂); 1258 (Si–C); 1111, 1043, 995 (C–O, Si–O–C, Si–O–Si); 851 (Si–Me)

Гидрогель, состав которого отвечает мольному соотношению $\text{Me}_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_2 : \text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}]_4 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 : \text{H}_2\text{O}$, равному 0,5 : 1 : 3 : 20 (**20**), получен без хитозана по методике, описанной выше и использован для сравнения.

Аэрогели 21 и **22** получали из гидрогелей **18** и **20**, соответственно. Для получения аэрогелей гидрогели предварительно обрабатывали абсолютным этиловым спиртом для замещения дисперсионной среды. Органический растворитель (этиловый спирт) удаляли сверхкритической сушкой в течение 14 ч в среде жидкого CO_2 при 40 °С, давлении 140 атм, расходе 60–70 н.л.ч–1. Полученные аэрогели были охарактеризованы методом СЭМ. Образование комплексов меди(II) с кремнийхитозансодержащим аэрогелем подтверждали методом спектрофотометрического анализа. Содержание меди(II) в сорбентах определяли атомно-эмиссионной спектроскопией. Данные элементного анализа и ИК спектроскопии оказались неинформативны, поскольку содержание азота в анализируемом образце не превышало ошибку измерения ($\pm 0,3$ масс.%).

3.6 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА

Фармакологические исследования синтезированных веществ проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [131].

Острая и хроническая токсичность

Исследования острой токсичности азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7** и **8**, гидрогеля на основе комбинированных глицеролатов кремния **19**, а также кремнийхитозансодержащего гидрогеля **16**, проводили на белых беспородных мышах обоего пола массой 17–21 г и на белых крысах популяции Wistar обоего пола массой 180–220 г (по две опытные группы из десяти особей каждая). Мыши и крысы содержались в виварии при температуре 18–20°C, при этом соблюдались условия естественного светового цикла и стандартная диета со свободным доступом к пище и воде. Исследуемые вещества в форме жидких субстанций (для азотсодержащих глицеролатов) или в виде 10%-ных водных суспензий (в случае гидрогелей) однократно в желудок через зонд мышам по 0.5 мл на 10 г особи, крысам – по 2.5 мл на 100 г особи. Объем вводимого раствора или суспензии соответствовал максимальной вместимости желудка опытных животных. После введения веществ ежедневно наблюдали за поведением животных в течение первых суток, а в последующие 13 суток – ежедневно. При этом оценивали общую двигательную активность животных, нервно-мышечную возбудимость, рефлексы (болевой, роговичный), вегетативные реакции (саливация, диурез, дефекация) в сравнении с интактной группой животных. Эксперимент по оценке возможного проявления хронической токсичности (кожно-резорбтивного, кожно-раздражающего, местнораздражающего, сенсибилизирующего действия) проводили на белых крысах обоего пола массой 210–280 г (две опытные группы по 20 особей) и кроликах породы шиншилла обоего пола массой 2550–3400 г (две опытные группы по три особи). Для оценки кожно-резорбтивного и кожно-раздражающего действия исследуемое вещество в

дозе $50 \text{ мг} \cdot \text{см}^{-2}$ ежедневно в течение 14 дней равномерно наносили на хвосты опытных групп крыс, зафиксированных в специальных конструкциях (пластмассовых камерах) с экспозицией 5 ч. За сутки до исследования, а также после его завершения были изучены поведенческие реакции животных опытных и интактной групп. Использовали методику «открытое поле», в которой регистрировали время ухода животных с центрального круга, а в дальнейшем в течение 3 мин их горизонтальную (количество пересеченных квадратов) и вертикальную (количество вертикальных стоек) двигательную активность, груминг и заглядывание в «норки». Для исследования местнораздражающего действия исследуемое вещество вносили за веко глаза кролика в дозе 10 мг один раз в сутки в течение 10 дней. Указанная доза свободно помещалась за веко и не мешала моргательному рефлексу глаза кролика. Для выявления сенсibiliзирующих свойств исследуемых веществ кроликам опытных групп на выстриженную от шерсти кожу боковой области размером 6×6 см наносили тонкий слой исследуемого вещества в дозе $50 \text{ мг} \cdot \text{см}^{-2}$ один раз в сутки в течение двух дней. На третьи сутки изучаемые вещества были нанесены на подобный участок кожи противоположного бока кролика. Повторно вещества наносили на 7-, 14-, 21- и 28-е сутки. Оценку проводили в сравнении с интактной группой.

Ранозаживляющая и регенерирующая активность (in vivo)

Ранозаживляющую активность азотсодержащих диметилглицеролатов кремния **7** и **8**, гидрогеля на основе комбинированных глицеролатов кремния **10**, а также модифицированного гидрогеля **19**, содержащего 1,75 масс.% хитозана, проводили на примере процесса заживления моделированного ожога II–III степени у белых крыс популяции Wistar обоего пола массой 180–220 г, по методике, разработанной на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ. Крысы были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой. Электрическим паяльником (температура рабочей поверхности 250°C) наносили термические ожоги на подготовленную кожу боковой области (20×60 мм). У крыс опытных групп (1-ая и 2-ая группа) область ожога смазывали исследуемыми

веществами; у крыс группы сравнения (3-я группа) – диметилглицеролатами кремния **6**; крысы контрольной группы (4-я группа) лечения не получали. Лечение животных проводили ежедневно в течение 21-го дня – до полного заживления ран во всех группах.

До нанесения ожогов и на 14-й день лечения были изучены поведенческие реакции животных. После курса лечения у крыс под эфирным наркозом брали кровь из полости сердца. Висцеральные органы (сердце, легкие, печень, селезенку, почки, надпочечники, головной мозг) и лоскуты кожи с локальными ожогами фиксировали в 10% растворе формалина и оценивали морфоструктурные показатели.

Влияние на липидный обмен (in vivo)

Влияние на липидный обмен (количество липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов) модифицированных азотсодержащих диметилглицерлатов кремния **7** и **8** изучали на примере белых крыс популяции Wistar обоего пола массой 180–220 г. Крысы были разделены на три группы (две опытные и одна контрольная по десять особей). Крысам опытных групп перорально вводили 0,12–0,15 г исследуемого вещества ежедневно в течение 10 дней. Крысы контрольной группы лечения не получали. Влияние веществ на липидный обмен исследовали путем взятия крови из полости сердца. Анализ крови белых крыс производили на автоматическом биохимическом анализаторе BioSystemsA25.

Гемостатическое действие

Исследование гемостатического действия кремнийхитозансодержащего гидрогеля **19** проводили на модели механического повреждения хвостов крыс посредством продольного разреза. Крысы были разделены на три группы (две опытные и одна контрольная по десять особей). Всем крысам под эфирным рауш-наркозом были нанесены продольные разрезы длиной 3,0 см и глубиной 0,3 см на расстоянии 1,5–2,0 см от основания хвоста. После появления кровотечения на разрезы животных двух опытных групп равномерно тонким слоем наносили

исследуемый гидрогель в дозах $50 \text{ мг}\cdot\text{см}^{-2}$ и определяли время остановки кровотечения. Крысы контрольной группы лечения не получали. Также были проведены исследования *in vivo* на модели резаной раны печени мышей. Предварительно белые беспородные мыши были разделены на две опытные и одну контрольную группы по десять особей. Под эфирным раушнаркозом у животных всех групп вскрывали брюшную полость и делали разрез на печени длиной 0,5 см и глубиной 0,3 см. Травмы печени мышей опытных групп обрабатывали тонким слоем гидрогеля в дозах $50 \text{ мг}\cdot\text{см}^{-2}$, в контрольной группе гидрогель не использовали. По завершению эксперимента была проведена эвтаназия животных. Дополнительно были проведены исследования по свертыванию крови *in vitro*. В лунки специальных пластиковых пластин предварительно наносили исследуемый гидрогель в количестве по 0,1 г, затем добавляли каплю цельной крови мышей и определяли время ее свертывания. Аналогичная серия опытов была проведена с использованием антикоагулянта гепарина в дозе 1500 ЕД в контрольных и опытных группах перед нанесением гидрогеля.

3.7 РАЗРАБОТКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИМЕТИЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА

Для гомогенизации фармацевтических композиций использовали Homogenizer (type MPW-302) фирмы Mechanika precyzyjna.

Средство для лечения гиперкератоза сосков вымени у коров

Для получения 100,00 г средства 99,50 г субстанции кремнийсодержащего гидрогеля «Силативит» и 0,50 г сверхкритического CO_2 -экстракта календулы помещали в гомогенизатор и перемешивали до однородного мазеподобного состояния.

Средство для профилактики эндометритов у коров

Для получения 100,00 г средства 99,50 г диметилглицеролатов кремния **6** и 0,50 г сверхкритического CO_2 -экстракта календулы помещали в гомогенизатор. Полученную смесь интенсивно перемешивали до однородного состояния.

*Исследование фармацевтической совместимости компонентов
разрабатываемых средств*

Химическую совместимость CO₂-экстракта календулы и кремнийсодержащих основ устанавливали методом ИК спектроскопии. Для этого регистрировали ИК спектр модельной системы, содержащей 10% CO₂-экстракта календулы, и сопоставляли его со спектрами CO₂-экстракта календулы и кремнийсодержащего гидрогеля «Силативит» или жидких диметилглицеролов кремния **б**.

Для исследования химической совместимости 0,10 г сверхкритического CO₂-экстракта календулы растирали в ступке с 1,00 г кремнийсодержащего гидрогеля «Силативит» или жидких диметилглицеролов кремния **б** до гомогенного состояния (табл. 3.28, 3.29).

Таблица 3.28 – Химическая совместимость «Силативита» и сверхкритического CO₂-экстракта календулы

Характеристические частоты поглощения в ИК спектрах, см ⁻¹			Вид колебаний группы атомов
Силативит	CO ₂ -экстракт календулы	Модельная композиция	
3363	3389	3368	$\nu(\text{O-H})$
2939 2882	2926 2854	2942 2879	$\nu(\text{C-H})$ в $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}-$
	1745 1165	1744 1166	$\nu(\text{C=O})$ в карбоновых кислотах
1109, 1040		1109 1042	$\nu(\text{C-O, Si-O-C})$

Таблица 3.29 – Химическая совместимость диметилглицеролатов кремния **6** и сверхкритического CO₂-экстракта календулы

Характеристические частоты поглощения в ИК спектрах, см ⁻¹			Вид колебаний группы атомов
Диметил-глицеролаты кремния 6	CO ₂ -экстракт календулы	Модельная композиция	
3424	3389	3350	$\nu(\text{O-H})$
2933 2876	2926 2854	2933 2879	$\nu(\text{C-H})$ в $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}$
	1745 1165	1744 1166	$\nu(\text{C=O})$ в карбоновых кислотах
1258		1258	Симметричные $\delta(\text{Si-CH}_3)$
1149		1151	$\nu(\text{C-O, Si-O-C})$

Физическую и физико-химическую совместимость CO₂-экстракта календулы с кремнийсодержащими основами устанавливали методом центрифугирования. В соответствии с ГОСТ 24.12.1991 № 291883-91 в лабораторную центрифугу помещали навеску разрабатываемого средства (около 5,0 – 7,0 г), центрифугирование проводили в течение 5 минут при 6000 об/мин. Для анализа готовили пять опытных серий, для каждой серии проводили выборку и испытания средней пробы.

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 CO_2 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.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

ИК спектроскопия (спектр) – инфракрасная(ый) спектроскопия (спектр)

УФ спектроскопия (спектр) – ультрафиолетовая(ый) спектроскопия (спектр)

РФА – рентгенофазовый анализ

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ИОС УрО РАН – Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук

УрФУ – Уральский федеральный университет им. первого Президента
России Б.Н. Ельцина

УГМУ – Уральский государственный медицинский университет

УрГСХА – Уральская государственная сельскохозяйственная академия

УрНИВИ – Уральский научно-исследовательский ветеринарный институт

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воронков, М. Г. Кремний и жизнь. Биохимия, фармакология, токсикология / М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, Э. Я. Лукевиц. – Рига: Зинатне, 1978. – 587 с.
2. Воронков, М.Г. Кремний в живой природе / М.Г. Воронков, И.Г. Кузнецов. – Новосибирск: Наука, 1984. – 157 с.
3. Лукевиц, Э.Я. Биологическая активность соединений кремния / Э.Я. Лукевиц, З.А. Зелме. – Рига: Зинатне, 1984. – 301 с.
4. Brook, M.A. Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry / M.A. Brook. – New York: Wiley, 2000. – 680 p.
5. Patent FR2160293 A 61 K, C 07 F, C 08 G Pharmacologically active, water-soluble organosilicon compounds [Electronic resource] / Gueyne J., Duffaut I.; applicant Gueyne Jean // Espacenet. - URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=FR&NR=2160293A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19730629&DB=EPODOC&locale=en_EP – (Дата обращения 09.02.2015 г.).
6. Патент 2415144 Российская Федерация, МПК⁷ С 07 F 7/18, А 61 К 47/24. Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина, проявляющее трансмукозную активность, и фармацевтическая композиция на его основе / Бурда В.Д., Бойко А.А., Волков А.А., Иваненко М.В., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Шадрина Е.В.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН (RU), ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU). – № 2009102553/04; заявл. 26.01.2009; опубл. 27.03.2011, бюл. № 9.
7. Патент 2382046 Российская Федерация, МПК⁷ С 07 F 7/18, А 61 К 31/695. Водорастворимые кремнийорганические производные полиолов и гидрогели на их основе / Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Шадрина Е.В., Бойко А.А., Забокрицкий Н.А., Волков А.А.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН (RU). – № 2008133273/04; заявл. 13.08.08; опубл. 20.02.10, бюл. № 5.

8. Волков, А.А. Доклиническое исследование фармакологических свойств диметилдиглицероксисилана – новой основы местных фармацевтических композиций ранозаживляющего и транскутанного действия / А.А. Волков, Л.П. Ларионов, В.Д. Бурда, Т.Г. Хонина // Фармация и общественное здоровье: сборник материалов конференции. – Екатеринбург, 2010. – С. 17–20.
9. Волков, А.А. Разработка и доклиническое изучение новых фармацевтических композиций на основе диметилдиглицероксисилана для местного применения: дис. ... канд. мед. наук : 14.03.25 / Волков Артем Александрович. – Челябинск, 2011. – 129 с.
10. Бурда, В.Д. Новые фармацевтические композиции на основе водорастворимого кремнийорганического производного глицерина для предотвращения и устранения типовых патофизиологических процессов при местных лечебно-диагностических манипуляциях в урологии / В.Д. Бурда, Л.П. Ларионов, А.А. Волков, Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, М.В. Иваненко, А.А. Бойко, В.Н. Журавлев, С.Г. Вахлов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С. 268–269.
11. Бурда, В.Д. Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина и местные урологические средства на его основе / В.Д. Бурда, Л.П. Ларионов, Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, А.А. Волков, А.А. Бойко, М.В. Иваненко, О.Н. Чупахин // Фармация и общественное здоровье: сборник материалов конференции. – Екатеринбург, 2009. – С. 21–23.
12. Бурда, В.Д. Разработка новых композиций на гидрофильных основах для лечебно-диагностических манипуляций в урологии и сравнительная оценка их фармакологической активности в эксперименте: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Бурда Виктор Дмитриевич. – Челябинск, 2009. – 141 с.
13. Patent GB712845, C 08 G 77/48, C 08 G 77/60. Process for the production of polycondensation products containing silicon [Electronic resource] / Applicant Farbenfabriken Bayer // Espacenet. - URL.: <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3>

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19540804&CC=GB&NR=712845A&KC=A – (Дата обращения 09.02.2015 г.).

14. Patent GB749958, C 07 F 7/18, C 07 F 7/00. Water-soluble organosilicon compounds [Electronic resource] / Applicant Midland Silicones Ltd. // Espacenet. - URL.:

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19560606&CC=GB&NR=749958A&KC=A – (Дата обращения 09.02.2015 г.).

15. Patent US2811542, C 07 F 7/18. Water soluble organosilicon compounds [Electronic resource] / Speier J.L, Shorr L.M.; applicant Dow Corning // Espacenet. - URL.:

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19571029&CC=US&NR=2811542A&KC=A – (Дата обращения 09.02.2015 г.).

16. Гетероцепные высокомолекулярные соединения: сборник научных трудов / под ред. К.А. Андрианова. – М.: Наука, 1964. – С.18–23.

17. Андрианов, К.А. Синтез органогликоксисиланов и их конденсация / К.А. Андрианов, Л.М. Хананашвили, А.С. Кочетков // Пластические массы. – 1964. – № 8. – С. 13–16.

18. Кузнецова, В.П. Синтез оксиалкоксисиланов и уретанов на их основе / В.П. Кузнецова, Г.Н. Белоголова // Журнал общей химии. –1969. –Т. 39, № 3. –С. 547–549.

19. Patent EP2062563, A 61 K 8/04; A 61 K 8/19; A 61 K 8/25; A 61 K 8/34; A 61 K 8/39; A 61 K 8/891; A 61 Q 19/10. Silica composite capsules obtained with water-soluble silane derivative, composition containing the same, and transparent gel-form composition [Electronic resource] / Nagare Y., Watanabe K., Sakamoto K., Takahashi Sh., Hineno T.; applicant Shiseido Co., Ltd. // Espacenet. - URL.:

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090527&CC=EP&NR=2062563A1&KC=A1 – (Дата обращения 09.02.2015 г.).

20. Patent JP2008063310, A 61 K 8/04, A 61 K 8/19. Transparent gel cosmetic [Electronic resource] / Ishikawa Y., Watanabe K., Sakamoto K., Takahashi Sh., Hineno T.; applicant Shiseido Co., Ltd. // Espacenet. - URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20080321&CC=JP&NR=2008063310A&KC=A – (Дата обращения 09.02.2015 г.).
21. Patent JP2009057333, A 61 K 8/03; A 61 K 8/06; A 61 K 8/34; A 61 K 8/44; A 61 K 8/58; A 61 Q 19/00. Cosmetic and method for producing the same [Electronic resource] / Nagarei Y., Watanabe K.; applicant Shiseido Co., Ltd. // Espacenet. - URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090319&CC=JP&NR=2009057333A&KC=A – (Дата обращения 09.02.2015 г.).
22. Nakamura, T. New Strategy Using Glycol-Modified Silane to Synthesize Monodispersed Mesoporous Silica Spheres Applicable to Colloidal Photonic Crystals / T. Nakamura, H. Yamada, Y. Yamada, A. Gurtanyel, S. Hartmann, N. Husing, K. Yano // *Langmuir*. – 2010. – № 26(3). – P. 2002–2007.
23. Shchipunov, Y. Regulation of silica morphology by proteins serving as a template for mineralization / Y. Shchipunov, N. Shipunova // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2008. – № 63. – P. 7–11.
24. Постнова, И.В. Синтез монолитного мезопористого силиката с регулярной структурой (SBA-15) и макропорами в нейтральном водном растворе при комнатной температуре / И. В. Постнова, Li-Jen Chen, Ю. А. Щипунов // *Коллоидный журнал*. – 2013. – Т. 75, № 2. – С. 255–257.
25. Postnova, I. Hyperbranched polyglycerol hydrogels prepared through biomimetic mineralization / I. Postnova, V. Silant'ev, M.H. Kim, G.Y. Song, I. Kim, C.S. Ha, Y. Shchipunov // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2013. – № 103. – P. 31– 37.
26. Brandhuber, D. Glycol-modified silanes in the synthesis of mesoscopically organized silica monoliths with hierarchical porosity / D. Brandhuber, V. Torma, C. Raab, H. Peterlik, A. Kulak, N. Hüsing // *Journal of Materials Chemistry*. – 2005. – V. 17. – P. 4262–4271.

27. Brandhuber, D. Polyol-modified silanes as precursors for mesostructured silica monoliths / D. Brandhuber, N. Hüsing, V. Torma, C. Raab, H. Peterlik // *Organosilicon Chemistry VI - From Molecules to Materials - Volume 2*. WileyVCH: Weinheim, 2005. – P. 955–961.
28. Шадрина, Е.В. Исследование состава и строения глицеролатов кремния методом масс-спектрометрии / Е.В. Шадрина, И.Н. Ганебных, Т.Г. Хонина // *Фармация и общественное здоровье: сборник материалов конференции*. – Екатеринбург, 2010. – С. 201–203.
29. Шадрина, Е.В. Исследование состава глицеролатов кремния и структуры гидрогелей на их основе / Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, И.Н. Ганебных // *Актуальные проблемы органического синтеза и анализа: сборник статей*. – Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2010. – С. 242–250.
30. Патент 2255939 Российская Федерация, МПК⁷ С 07 F 7/04, А 61 К 47/30, А 61 Р 31/04. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н. заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН (RU). – № 2003124688/04; заявл. 07.08.03; опубл. 10.07.05, бюл. № 19.
31. Хонина, Т.Г. Синтез, токсичность и трансдермальная проницаемость глицератов кремния и гидрогелей на их основе / Т. Г. Хонина, О. Н. Чупахин, Л. П. Ларионов, Т.Г. Бояковская, А.Л. Суворов, Е.В. Шадрина // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – № 11. – С. 5–9.
32. Шостаковский, М.Ф. Расщепление 1,3-диоксо-2-силацикланов и их олигомеров галоидангидридами карбоновых кислот / М.Ф. Шостаковский, А.С. Атавин, Е.П. Вялых, Б.А. Трофимов, Н.И. Голованова // *Известия академии наук СССР. Серия химическая*. – 1966. – № 2. – С. 375–376.
33. Воронков, М.Г. Исследования в области алкоксисиланов. Сообщение X. Новый метод синтеза циклических эфиров диалкилсиландиолов и ортокремневой кислоты / М.Г. Воронков, В.П. Давыдова, Б.Н. Долгов // *Известия академии наук СССР. Серия химическая*. – 1958. – № 6. – С. 698–701.

34. Андрианов, К.А. О реакции диалкил(диэтиламино)силанов с гликолями / К.А. Андрианов, Т.К. Джашиашвили, В.В. Астахин, Г.Н. Шумакова // Известия академии наук СССР. Серия химическая. – 1966. – № 11. – С. 2229–2231.
35. Андрианов, К.А. О взаимодействии бис(диэтиламино)диалкилсиланов с гликолями / К.А. Андрианов, Т.К. Джашиашвили, В.В. Астахин, Г.Н. Шумакова // Журнал общей химии. – 1967. – Т. 37, № 4. – С. 928–930.
36. Воронков, М.Г. Исследования в области алкоксисиланов. XVII. Циклические простые эфиры диалкилсиландиолов / М.Г. Воронков, Ю.П. Ромадан // Химия гетероциклических соединений. – 1966. – № 6. – С. 879–891.
37. Шадрина, Е.В. Синтез и исследование водорастворимых полиолатов кремния и гидрогелей на их основе / Е.В. Шадрина, Т.Г. Хонина, А.А. Бойко, Л.П. Ларионов, А.А. Волков, И.Н. Ганебных, М.Г. Первова, О.Н. Чупахин // XI Молодежная конференция по органической химии, посвященная 110-летию со дня рождения И.Я. Постовского: сборник трудов. – Екатеринбург, 2008. – С. 221–224.
38. Шадрина, Е.В. Синтез и свойства полиолатов кремния и гидрогелей на их основе: дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 / Шадрина Елена Владимирована. – Екатеринбург, 2011. – 152 с.
39. Воронков, М.Г. Исследования в области алкоксисиланов. XXIII. Spirocyclic ethers of orthosilicic acid / М.Г. Воронков, Ю.П. Ромадан, В.А. Пестунович, И.Б. Мажейка // Химия гетероциклических соединений. – 1968. – № 6. – С. 972–975.
40. Sprung, M.M. Reactions of di- and trifunctional methylsilanes with diols, triols, and acyloxyols / M. M. Sprung // The Journal of Organic Chemistry. – 1958. – Vol. 23. – P. 58.
41. Воронков, М.Г. Силоксановая связь / М.Г. Воронков, В.П. Милешкевич, Ю.А. Южелевский // – Новосибирск: Наука, 1976. – 413 с.
42. Kinrade, S.D. Stable five- and six-coordinated silicate anions in aqueous solution / S.D. Kinrade, J.W. Del Nin, A.S. Schach, T.A. Sloan, K.L. Wilson, C.T.G. Knight // Science. – 1999. – Vol. 285. – P. 1542–1545.

43. Brinker, C.J. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing. C.J. Brinker, G.W. Scherer. – San Diego: Academic Press, 1990. – 908 p.
44. Максимов, А.И. Основы золь-гель технологии нанокompозитов / А.И. Максимов, В.А. Мошников, Ю.М. Таиров, О.А. Шилова. – СПб. : Изд-во «Элмор», 2008. – 255 с.
45. Шевченко, В.Я. Институт химии силикатов РАН. Исследования в области наномира и нанотехнологий / В.Я. Шевченко // Российские нанотехнологии. – 2008. – Т. 3, № 11–12. – С. 36–47.
46. Грачева, И.Е. Новые материалы с фрактальной структурой / Грачева, И. Е., Мошников, В. А., Шилова, О. А. // Физика и технология наносистем: сборник научных трудов. – СПб., 2011. – С. 87–105.
47. Hench, L.L. The Sol–Gel Process / L.L. Hench, J.K. West // Chemical Reviews. – 1990. – Vol. 90. – P. 33–72.
48. Шабанова, Н.А. Золь–гель технологии. Нанодисперсный кремнезем / Н.А. Шабанова, П.Д. Саркисов. – М.: Бином, 2012. – 328 с.
49. Pierre, A.C. Introduction to Sol–Gel Processing / A.C. Pierre. – Boston: Kluwer, 1998. – P. 25–40.
50. Hench, L.L., Sol-gel silica: properties, processing, and technology transfer / L.L. Hench. – New Jersey: Noyes Publications, 1998. – 176 pp.
51. Pierre, A.C. Chemistry of aerogels and their application / A.C. Pierre, G.M. Pajonk // Chemical Reviews. – 2002. – Vol. 102. – P. 4243–4265.
52. Brook, M. A. Sugar-modified silanes: precursors for silica monoliths / M. A. Brook, Y. Chen, K. Guo, Z. Zhang, J.D. Brennan // Journal of Materials Chemistry. – 2004. – Vol. 14. – P. 1469–1479.
53. Gill, I. Encapsulation of biologicals within silicate, siloxane, and hybrid sol-gel polymers: an efficient and generic approach / I. Gill, A. Ballesteros // Journal of the American Chemical Society. – 1998. – Vol. 120. – P. 8587–8598.
54. Khonina, T.G. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates / T.G. Khonina, A.P. Safronov, E.V. Shadrina, M.V.

Ivanenko, A.I. Suvorova, O.N. Chupakhin // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2012. – Vol. 365. – P. 81–89.

55. Jayakumar, R. Chemistry and Applications of Phosphorylated Chitin and Chitosan [Electronic resource] / R. Jayakumar, R.L. Reis, J.F. Mano // *E-Polymers*. – 2006. – V. 035. – Access mode: <http://repositorium.sdum.uminho.pt/xmlui/bitstream/handle/1822/20155/file.pdf?sequence=1>. - (Дата обращения 9.02.2015 г.)

56. Jayakumar, R. Sulfated chitin and chitosan as novel biomaterials / R. Jayakumar, N. Nwe, S. Tokura, H. Tamura // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2007. – V. 40. – P. 175–181.

57. Maeda, Y. Synthesis, characterization and bioactivity studies of novel beta-chitin scaffolds for tissue-engineering applications / Y. Maeda, R. Jayakumar, H. Nagahama, T. Furuike, H. Tamura // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2008. – V. 42. – P. 463–467.

58. Madhumathi, K. Novel chitin/nanosilica composite scaffolds for bone tissue engineering applications / K. Madhumathi, P.T.S. Kumar, K.C. Kavya, T. Furuike, H. Tamura, S.V. Nair, R. Jayakumar // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2009. – V. 45. – P. 289–292.

59. Janvikul, W. In vitro comparative hemostatic studies of chitin, chitosan, and their derivatives / W. Janvikul, P. Uppanan, B. Thavornnyutikarn, J. Krewraing, R. Prateepasen // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2006. – V. 102 (LP). – P. 445–451.

60. Хитозан / под ред. К.Г. Скрябина, С.Н. Михайлова, В.П. Варламова. – М.: Центр «Биоинженерия» РАН, 2013. – 591 с.

61. Shchipunov, Y.A. Water-soluble polyelectrolyte complexes of oppositely charged polysaccharides / Y.A. Shchipunov, I. V. Postnova // *Composite Interfaces*. – 2009. – V.16. – P. 251–279.

62. Rinaudo, M. Chitin and chitosan: Properties and applications / M. Rinaudo // *Progress in Polymer Science*. – 2006. – V.31. – P. 603–632.

63. Lee, E.J. Membrane of hybrid chitosan–silica xerogel for guided bone regeneration / E.J. Lee, D.S. Shin, H.E. Kim, Y.H. Koh, J.H. Jang // *Biomaterials*. – 2009. – V. 30. – P. 743–750.
64. Юданова, Т.Н. Современные раневые покрытия: получение и свойства (обзор) / Т.Н. Юданова, И.В. Решетников // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2006. – № 40(2). – С 24–31.
65. Ehrlich, H. Nanostructural Organization of Naturally Occuring Composites. Part II. Silica-Chitin-Based Biocomposites / H. Ehrlich, D. Janussen, P. Simon, V. Bazhenov, N. Shapkin, C. Erler, M. Mertig, R. Born, S. Heinemann, T. Hanke, H. Worch, J. Vournakis. // *Journal of Nanomaterials*. – 2008. doi: 10.1155/2008/670235.
66. Sumper, M. Silica biomineralisation in Diatoms: the model organism *Thalassiosira pseudonana* / M. Sumper, E. Brunner // *ChemBioChem*. – 2008. – V. 9. – P. 1187–1194.
67. Spinde, K. Biomimetic silicification of fibrous chitin from diatoms / K. Spinde, M. Kammer, K. Freyer, H. Ehrlich, J.N. Vournakis, E. Brunner // *Chemistry of Materials*. – 2011. – V. 23. – P. 2973–2978.
68. Wysokowki, M.M. Preparation of chitin-silica composites by in vitro silicification of two-dimensional *Ianthella basta* demosponge chitinous scaffolds under modified Stöber conditions / M.M. Wysokowki, T. Behm, R. Born, V.V. Bazhenov, H. Meißner, G. Richter, K. Szwarc-Rzepka, A. Makarova, D. Vyalikh, P. Schupp, T. Jesionowski, H. Ehrlich // *Materials Science and Engineering*. – C. 2013. – V. 33. – P. 3935–3941.
69. Pedroni, V. A chitosan-templated monolithic siliceous mesoporous-macroporous material / V. Pedroni, P.C. Schulz, M.E. Gschaidner de Ferreira, M.A. Morini // *Colloid and Polymer Science*. – 2000. – V. 278. – P. 964–971.
70. Helmecke, O. Influence of polymeric additives on biomimetic silica deposition on patterned microstructures / O. Helmecke, A. Hirsch, P. Behrens, H. Menzel // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2008. – V. 321. – P. 44–51.
71. Menzel, H. Chemical properties of polyamines with relevance to the biomineralization of silica / H. Menzel, S. Horstmann, P. Behrens, P. B€arnreuther, I. Krueger, M. Jahns // *Chemical Communications*. – 2003. – P. 2994–2995.

72. Behrens, P. Handbook of Biomineralisation-Biomimetic and Bioinspired Chemistry / P. Behrens; E.Bauerlein. – WileyVCH: Weinheim, Germany, 2007. – P. 415.
73. Patwardhan, S.V. Silicification and Biosilicification Part 3 / S.V. Patwardhan, S.J. Clarson // Silicon Chemistry. – 2002. – V. 1. – P. 207–214.
74. Patwardhan, S.V. Effect of Process Parameters on the Polymer Mediated Synthesis of Silica at Neutral pH / S.V. Patwardhan, N. Mukherjee, S.J. Clarson // Silicon Chemistry. – 2002. – V. 1. – P. 47–57.
75. Patwardhan, S.V. Silicification and Biosilicification Part 5 / S.V. Patwardhan, S.J. Clarson // Materials Science and Engineering C. – 2003. – V. 23. – P. 495–499.
76. Belton, D.J. From biosilicification to tailored materials: Optimizing hydrophobic domains and resistance to protonation of polyamines / D.J. Belton, S.V. Patwardhan, V.V. Annenkov, E.N. Danilovtseva, C.C. Perry // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2008. – V. 105. – P. 5963–5968.
77. Jiang, X. Hydrothermal synthesis of monodisperse single-crystalline alpha-quartz nanospheres / X. Jiang, Y.-B. Jiang, C.J. Brinker // Chemical Communications. – 2011. – V. 47. – P. 7524–7526.
78. Shchipunov, Y.A. Hybrid Polysacchride-silica Nanocomposites Prepared by the Sol-Gel Technique / Y.A. Shchipunov, T.Yu. Karpenko // Langmuir. – 2004. – V. 20. – P. 3882–3887.
79. Shchipunov, Y.A. Gelling of Otherwise Nongelable Polysacchrides / Y.A. Shchipunov, T.Yu. Karpenko, A.V. Krekoten, I.V. Postnova // Journal of Colloid and Interface Science. – 2005. – V. 287. – P. 373–378.
80. Han, B.-H. Towards porous silica materials via nanocasting of stable pseudopolyrotaxanes from α -cyclodextrin and polyamines / B.-H. Han, B. Smarsly, C. Gruber, G. Wenz // Microporous and Mesoporous Materials. – 2003. – V. 66. – P. 127–132.
81. Coradin, T. Synthesis and Characterization of Alginate/Silica Biocomposites / T. Coradin, J. Livage // Journal of Sol-Gel Science and Technology. – 2003. – V. 26. – P. 1165–1168.

82. Tacke, R. Bio-Organosilicon Chemistry / R. Tacke, H. Linoh, S. Patai, Z. Rappoport // The Chemistry of Organic Silicon Compounds. – 1989. – V. 1. – P. 1143–1206.
83. Tacke, R. Chirality in Bioorganosilicon Chemistry / R. Tacke, S.A. Wagner, Z. Rappoport, Y. Apeloig // The Chemistry of Organic Silicon Compounds. – 1998. – V. 2. – P. 2363–2400.
84. Patent WO9610575, C 07 F 7/18. Biologically active silicon compounds and their therapeutic and cosmetic applications [Electronic resource] / Seguin M.-C., Gueyne J., Nicolay J.-F., Franco A.; applicants Exsymol S., Seguin M.-C., Gueyne J., Nicolay J.-F., Franco A. // Espacenet. - URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19960411&CC=WO&NR=9610575A1&KC=A1 – (Дата обращения 09.02.2015 г.).
85. Patent WO9610574, C 07 F 7/08. Method for preparing concentrated biologically active silicon compounds [Electronic resource] / Seguin M.-C., Gueyne J., Nicolay J.-F., Franco A.; applicants Exsymol S., Gueyne J., Nicolay J.-F., Franco A. // Espacenet. - URL.: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19960411&CC=WO&NR=9610574A1&KC=A1 – (Дата обращения 09.02.2015 г.).
86. Кузнецова, Н.П. Результаты клинического применения кремнийорганического соединения мивал при различных формах облысения / Н.П. Кузнецова, А.Т. Платонова, А.И. Каткевич, Е.В. Бахарева, Л.И. Галченко, Т.Б. Величанская, М.Г. Воронков // Биологически активные соединения элементов IVБ группы: сборник материалов Второго Всесоюзного симпозиума. – Иркутск, 1977. – С. 125–130.
87. Бахарева, Е.В. Влияние мивала на тканевую проницаемость / Е.В. Бахарева, И.Г. Кузнецов, А.Т. Платонова, М.Г. Воронков // Там же. – С. 146–150.
88. Voronkov, M.G. Silicon in Biology and Medicine / M.G. Voronkov // Annual Reports in Medicinal Chemistry. – 1975. – V. 10. – P.265–273.

89. Патент 2096412 Российская Федерация, МПК⁶ С 07 F 7/10. Способ получения 1-(хлорметил)силатрана / Барышок В.П., Воронков М.Г., Жунь В.И., Курбатов Е.В., Устинова О.Л., Чернышев Е.А.; заявитель и патентообладатель Иркутский институт органической химии СО РАН. – № 5064809/04; заявл. 09.10.1992; опубл. 20.11.1997, бюл. №.
90. Мансурова, Л.А. Влияние силатранов на заживление экспериментальных ран / Л.А. Мансурова, А.Т. Платонова, И.Г. Кузнецов, М.Г. Воронков // Биологически активные соединения элементов IVБ группы: сборник материалов Первого Всесоюзного симпозиума. – Иркутск, 1975. – С. 28.
91. Мансурова, Л.А. Динамика лейкоцитов и эритроцитов в процессе регенерации ран при лечении силатранами / Л.А. Мансурова, И.Г. Кузнецов, А.Т. Платонова, М.Г. Воронков // Биологически активные соединения элементов IVБ группы: сборник материалов Второго Всесоюзного симпозиума. – Иркутск, 1977. – С. 131–135.
92. Кононенко, В.Ф. Митотическая активность гепатоцитов регенерирующей печени крыс при введении мигугена / Кононенко В.Ф., Минкина О.И., Москвитина Л.Т., Платонова А.Т., Кузнецов И.Г., Воронков М.Г. // Там же. – С. 110–112.
93. Воронков, М.Г. Методы получения химических реактивов и препаратов / М.Г. Воронков, Г.И. Зельчан. – М., 1966, вып. 14. – С.159–160.
94. Patent Fr5201M, A 61 K 31/19; A 61 K 31/38; A 61 K 31/715. Composition therapeutique a base de monomethyltrisilanol orthohydroxybenzoate d sodium et d'acide parahydroxycinnamique [Electronic resource] / Duffaut M.I. // Espacenet. - URL.:
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19670626&CC=FR&NR=5201M&KC=M – (Дата обращения 09.02.2015 г.).
95. Patent Fr1069M, A 61 K 31/43; A 61 K 31/695; A 61 K 33/18; A 61 K 47/24. Complexe organo-silicique [Electronic resource]/ Gueyne C.H.J., Duffaut M.I. // Espacenet. - URL.:

http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=&CC=FR&NR=1069M&KC=M – (Дата обращения 09.02.2015 г.).

96. Gueyne, J. Absorption cutanée du salicylate de potassium sous forme de complexe organosilicié / J. Gueyne, N. Duffaut, R. Quilichini // *Thérapie*. – 1962. – № 17 (4). – P. 549–557.

97. Kanski, J.J. Intravitreal silicone injection in retinal detachment / J.J. Kanski, R..Daniel // *British Journal of Ophthalmology*. – 1973. – № 57(8). – P. 542–545.

98. Патент 2326667 Российская Федерация, МПК⁷ А61К 31/496, А61К 31/5383, А61К 31/47, А61К 31/167, А61К 31/155, А61К 47/30, А61Р 31/04. Средство для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей различной этиологии / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Зобнина Г.А., Зобнин С.А., Браташ Б.М., Бояковская Т.Г., Забокрицкий Н.А. Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (RU). – № 2006139707/15; заявл. 09.11.2006; опубл. 20.06.2008, бюл. № 17.

99. Патент 2336877 Российская Федерация, МПК⁷ А61К 31/4709, А61К 31/4164, А61К 31/155, А61К 8/25, А61Р 31/04. Местное антимикробное средство / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Чернышева Н.Д., Ронь Г.И., Ларионов Л.П., Зобнина Г.А., Зобнин С.А., Браташ Б.М., Шадрина Е.В., Забокрицкий Н.А.; Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (RU), ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (RU). – № 2007117063/15; заявл. 07.05.2007; опубл. 27.10.2008, бюл. № 30.

100. Патент 2296556 Российская Федерация, МПК А61К 6/033. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Яценко С.П., Ронь Г.И., Чупахин О.Н.; патентообладатель ГУ «Институт химии твердого тела» УрО РАН (RU), Учреждение Институт органического синтеза УрО РАН (RU). – № 2005119112/15 ; заявл. 20.06.2005 ; опубл. 10.04, бюл. № 10.

101. Патент 2330645 Российская Федерация, МПК А61К 31/155, А61К 31/192, А61К 31/203, А61К 31/4164, А61К 33/00, А61К 33/06, А61К 31/355, А61Р 1/02.

Способ лечения пародонтита / Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Сабирзянов Н.А., Богданова Е.А., Яценко С.П., Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н.; патентообладатели Уральская государственная медицинская академия (RU), ГУ «Институт химии твердого тела» УрО РАН (RU). – № 2006126476/14 ; заявл. 20.07.2006 ; опубл. 10.08.2008, бюл. № 22.

102. Патент 2340366 Российская Федерация, МПК А61N 2/04, А61К 47/30, А61К 31/155, А61К 31/4164, А61К 31/47, А61Р 1/02. Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта / Шнейдер О.Л., Баньков В.И., Журавлев В.П., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Шнейдер О.Л., Баньков В.И.; патентообладатели: Шнейдер Ольга Леонидовна (RU), Баньков Валерий Иванович (RU). – № 2007120212/14; заявл. 30.05.2007; опубл. 10.12.2008, бюл. № 34.

103. Хонина, Т.Г. Синтез гидрогелей на основе полиолов кремния / Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, А.А. Волков, В.Д. Бурда // Известия академии наук. Серия химическая. – 2010. – № 1. – С. 76–81.

104. 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.

105. 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.

106. 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.

107. 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.

108. 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.

109. 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.

110. Gross, J.H. Mass Spectrometry / J.H. Gross. – Berlin: Springer-Verlag, 2004. – 518 p.

111. Косевич, М.В. Масс-спектрометрическое исследование криопротекторов на основе оксиэтилированных производных глицерина / М.В. Косевич, В.Г. Зобнина, Е.Н. Животова, И.В. Шмыголь, О.А. Боряк, В.В. Чаговец, В.В. Чеканова, А.В. Зинченко, В.А. Покровский, А. Гомори // Масс-спектрометрия. – 2009. – Т. 6, №1. – С. 7–21.

112. 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.

113. 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.
114. 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.
115. Хонина, Т.Г. Исследование закономерностей, механизма образования и структуры биологически активных полиолатов кремния и гидрогелей на их основе / Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, И.Н. Тосова, Е.В. Шадрина, М.В. Иваненко, Е.Ю. Ларченко // Сборник аннотационных отчетов по проектам регионального конкурса РФФИ «Урал» за 2011 г. – Екатеринбург, 2012. – С. 135–138.
116. 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.
117. 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.
118. Шабанова, Н.А. Основы золь-гель технологии нанодисперсного кремнезема / Н.А. Шабанова, П.Д. Саркисов. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2004. – 207 с.
119. 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 конференции тезисы евразийского конгресса. – Екатеринбург, 2013. – С. 348–352.

120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. Meyer, M. Novel Ringing Silica Gels That Do Not Shrink / M. Meyer, A. Fischer, H. Hoffmann // The Journal of Physical Chemistry B. – 2002. – V. 106. – P. 1528–1533.

130. Rhazi, M. Contribution to the study of the complexation of copper by chitosan and oligomers / M. Rhazi, J. Desbrieres, A. Tolaimate, M. Rinaudo, P. Vottero, A. Alagui // Polymer. – 2002. – V. 43. – P. 1267–1276.

131. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.

132. 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.

133. 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.

134. Фетисова, А.Н. Создание лекарственных средств на основе липофильных фракций растительного сырья, сочетающих противовоспалительное и антиоксидантное действие с бактерио- и фунгистатической активностью: теория и практика / А.Н. Фетисова, А.А. Маркарян, И.Ю. Глазкова, В.А. Садоян. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2008. – 55 с.
135. Монография ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). – Франция: Всемирная организация здравоохранения, 2010. – 454 с.
136. Лавренов, В.К. Полная энциклопедия лекарственных растений / В.К. Лавренов, Г.К. Лавренова. – М.: АСТ «Сталкер», 2008. – 416 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 – Заключение о перспективности использования разрабатываемых средств



МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
"УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ
АКАДЕМИЯ"
(ФГОУ ВПО "Уральская ГСХА")

THE URALS STATE AGRICULTURAL ACADEMY

620075, г. Екатеринбург,
ул. К. Либкнехта, 42
Тел.: /343/ 371-33-63
Факс: /343/ 371-03-61
Эл.почта: ktgrjp7@yandex.ru
academy@usaca.ru
№ _____

42, K. Liebknecht Str., Ekaterinburg,
620075, Russia
Tel.: /343/ 371-33-63
Fax: /343/ 371-03-61
E-mail: ktgrjp7@yandex.ru
academy@usaca.ru

« ____ » _____ 2012 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

о перспективности использования диметилглицеролатов кремния и композиций на его
основе в ветеринарной практике

В соответствии с разрешением Управления ветеринарии Министерства сельского хозяйства Свердловской области от 10.04.2009 № 06-18/126 были проведены клинические испытания диметилглицеролатов кремния и фармакологических композиций на его основе с использованием пefлoксaцинa, метронидaзoлa, хлoргeкcидинa биглoкoнaтa и CO₂-экстpaктa кaлeндулy для лeчeния oргaнoв рeпрoдуктивнoй систeмы выcoкoпрoдуктивныx кoрoв. Испытания проводились в следующих организациях Свердловской области:

- ФГУП «Учхоз «Уралец» Уральской ГСХА Белоярский район,
- хозяйство «Успех».

Диметилглицеролаты кремния и композиции на их основе использовали для лечения органов репродуктивной системы высокопродуктивных коров в течение 2009-2011 годов. Все средства показали высокую терапевтическую и экономическую эффективность по сравнению с традиционными схемами лечения, применяющимися в данных хозяйствах. Разрабатываемые средства являются оригинальными, защищены патентом (пат. РФ 2404756, 2010) и представлены заявкой на изобретение (заявка 20112642/15(039142), 2011, на экспертизе). К настоящему времени заявляемая

сельхозпредприятиями области потребность в разрабатываемых средствах оценивается в десятки килограммов.

Полученные результаты свидетельствуют о реальном практическом выходе и имеют серьезную значимость для внедрения в ветеринарную практику российского животноводства.

Профессор кафедры хирургии и акушерства,
доктор ветеринарных наук
Колчина А.Ф.



ПРИЛОЖЕНИЕ 2 – Акт о внедрении результатов работы в ветеринарную практику

Российская Федерация
Министерство сельского хозяйства и продовольствия Свердловской области

Племзавод ООО «Шиловское»

Инд.623706
Свердловская обл., Берёзовский гор. округ
пос. Шиловка, ул. Новая – 10А
Инд. 6604011895



Телефон, код 34 - 369
Ген. Директор 4 -78 -27
Гл. бухгалтер 4-78 - 42
Секретарь 4 -74 -30
Факс 4 -74 -30

«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор ООО «Шиловское»
А.В. Шабельников
«10» октября 2012 года

АКТ

о внедрении результатов работы научно-исследовательской лаборатории по ветеринарному благополучию и безопасности продуктов питания ФГОУ ВПО «Уральская ГСХА»

Комиссия в составе:

Председатель - А.Н. Стуков (главный ветеринарный врач)

Члены комиссии: А.В. Елесин (старший научный сотрудник, к.в.н.), Н.Я. Стародубцева (главный зоотехник), Л.М. Бартыш (ветеринарный врач молочного комплекса), составили настоящий акт в том, что в течение 2009-2010 гг. на базе ООО «Шиловское» был проведен научно-производственный опыт на 28 коровах по применению композиции с СО₂-экстрактом календулы на основе «Силативита» для лечения осложненного гиперкератоза сосков вымени у коров. В контрольной группе использовался препарат «Аникол». Результаты исследования показали, что терапевтическая эффективность композиции с СО₂-экстрактом календулы на основе «Силативита» при трещинах кожи в области верхушки соска составляет 100%, срок заживления трещин – 5,1 дней, а при использовании препарата «Аникол» терапевтическая эффективность составила 83,93%, срок заживления трещин – 9,4 дней. Отмечалось снижение уровня соматических клеток к концу срока наблюдения в 3,1 раза, по сравнению с животными контрольной группой. Средство отличается простотой в использовании, не требует изменения режима эксплуатации животных.

Использование указанных результатов позволяет повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях сосков молочной железы коров в условиях промышленного производства молока.

Результаты исследования находят практическое применение в ООО «Шиловское» в программе мероприятий по оздоровлению стада от маститов.

Председатель:

Главный ветеринарный врач

А.Н. Стуков

Члены комиссии:

Старший научный сотрудник

А.В. Елесин

Главный зоотехник

Н.Я. Стародубцева

Ветеринарный врач молочного комплекса

Л.М. Бартыш