

ОТЗЫВ

официального оппонента **Яровой Ольги Ивановны** на диссертационную работу **Кургачева Дмитрия Андреевича** по теме: **«Разработка ВЭЖХ-методик определения гликолурила, его N-метильных и N метилольных производных –синтонов супрамолекулярных соединений»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 - «Аналитическая химия» в диссертационный совет ДС.ТПУ.08.

Диссертационная работа **Кургачева Дмитрия Андреевича** посвящена разработке аналитических методик определения гликолурила и его производных с использованием современных инструментальных методов. Гликолурил является ценным веществом, которое применяется в различных социально значимых отраслях промышленности и народного хозяйства (сельское хозяйство, фармацевтика, химическая промышленность, медицина, военная промышленность и др.). Смолы, содержащие гликолурил, входят в состав различных красок и покрытий. Гликолурил и его производные используются в качестве дезинфектантов для бассейнов, ингибиторов горения, при изготовлении бумаги. Гликолурил пригоден для использования в газовой хроматографии в качестве фазы, работающей в широком диапазоне температур и обладающей высокой термической устойчивостью и высокой способностью к разделению алканов, галогеноводородов, ароматических углеводородов, спиртов, эфиров, кетонов, карбоновых кислот, аминов и др. Производные гликолурила широко применяются при производстве сшивающих полимерных составов, психотропных агентов, для предотвращения процессов фотодеградациии органических соединений, при очистке отходов текстильных производств, в качестве активатора отбеливания, а также в комбинаторной химии. В связи с высокой значимостью данного соединения и его производных, представленная диссертационное исследование представляет важность как с точки зрения развития методов современной аналитической химии, так и с практической стороны.

Цель диссертационного исследования, поставленная соискателем, заключается в разработке методики анализа гликолурила, его родственных примесей, N-метил- и N-метилолпроизводных методом жидкостной

хроматографии. Автором в представленной работе была поставлена задачи по разработке методики хроматографического разделения родственных примесей гликолурила; идентификации ключевых примесей гликолурила; разработатке способа препаративного выделения изомерно чистых N,N'-диметилгликолурилов, и установления их строения; выявление оптимальных условий ВЭЖХ-разделения и определения гликолурила и его N-метилпроизводных; идентификации N-метилольных производных гликолурила и разработке методики их анализа.

Диссертационная работа оформлена в классическом стиле и содержит все необходимые разделы. Общий объем диссертации составляет 115 машинописных страниц, список используемой литературы содержит 182 литературных источника. Во введении подчеркнута актуальность исследования, сформулированы цель и задачи работы, обсуждается степень разработанности темы, методология и методы исследования и личный вклад соискателя.

Литературный обзор диссертационного исследования посвящен непосредственно самому объекту исследования – гликолурилу, современному состоянию физико-химических характеристикам и методам исследования данного вещества. В обзоре подробно обсуждаются преимущества и недостатки описанных в литературе методов исследования гликолурила и его аналогов. Автор в заключение обзора делает вывод о том, что наиболее специфичным и перспективным методом анализа гликолурила и его производных является жидкостная хроматография, в тоже время на данный момент нет достоверных методик количественного определения данного вещества и его аналогов. В целом, обзор литературы написан на хорошем научном языке, логичен и последователен, видно, что Дмитрий Андреевич уделил анализу современного состояния значительное время.

Содержание собственных исследований изложено во втором разделе – обсуждении результатов. Представленные данные разделены на четыре подраздела. Методология разработки хроматографического разделения с использованием современного математического аппарата изложена в первой главе. Автором для прогнозирования и оптимизации использована теория равновесной хроматографии Мартина Синджа и модель Снайдера. Кроме того, проведена разработка метода численной оценки специфичности ВЭЖХ-разделения гликолурилов и разработана методология оптимизации

чувствительности методов. Второй раздел обсуждения результатов посвящен практической разработке метода анализа родственных примесей гликолурила. Описан выбор хроматографического режима и условий пробоподготовки. Для идентификации примесей использован метод жидкостной хромато-масс спектрометрии в режиме Q1, изучена линейность и прецизионность метода. Третий раздел посвящен разработке методик анализа N-метил производных гликолурила в смеси с самим целевым объектом исследования. Кроме того, автором разработана методика препаративного хроматографического разделения изомеров N,N-диметилгликолоурилов и изучены их спектры ЯМР Н1. Заключительная глава посвящена разработке методики анализа N-метилпроизводных гликолурила. Показано, что разработанная методика показывает приемлемые показатели чувствительности и специфичности.

В **экспериментальной части** диссертационного исследования приведены используемые реактивы и оборудование и описаны методики анализа.

Работа сделана на современном уровне, однако к оформлению исследования возникает ряд вопросов. Так, в литературном обзоре на стр 21 используется обозначение типа $[M + 1H - 3Na]^{-2}$, что не совсем корректно. Как правило, при обозначении суммарного заряда частицы сначала указывается его величина, а затем знак. В данном случае, корректным вариантом было бы обозначение типа « $^{2-}$ ». На той же странице очень уместно было бы привести структуру соединения, давшего соответствующий масс-спектр и попытаться предположить направления его фрагментации. Иначе смысловая нагрузка рисунка значительно снижается. На стр. 22 Рамановская спектроскопия, или спектроскопия комбинационного рассеяния, ошибочно названа спектроскопией корреляционного рассеяния. На рисунке 1.9. не приводится структура тетраацетилгликолурила 2, который впервые упоминается в тексте работы. Кроме того, отсутствует соединение 3, тогда как нумерация продолжится далее. Наблюдается противоречие в тексте на стр. 27 сразу после таблицы 1.4: соискатель отмечает невозможность идентификации соединений 7 и 5, тогда как значение ΔR_f для них составляет более 0.2. Очевидно, имелись в виду соединения 6 и 7. Ссылка 27 и ссылка 17 – одна и та же работа.

Основное замечание вызывает раздел 2.2 обсуждения результатов. На страницах 44-46 приводятся масс-спектры молекулярных ионов примесей, содержащихся в образце, а также их предполагаемые структуры. При этом

совершенно не понятно, как были идентифицированы данные соединения, поскольку масс-спектры были получены на спектрометре с низким разрешением с записью в режиме Q1. Кроме того, интенсивность сигналов в масс-спектрах оставляет желать лучшего. Плюсом является сопоставление времен удерживания примесей А и В, однако для остальных веществ стандартных образцов не было. Идеальным вариантом было бы проанализировать вещества в режиме фрагментации и сопоставить полученные масс-спектры со спектрами стандартов. Очень непонятно сопоставление масс молекулярных ионов и их типов. Так, для примеси А масса иона $[M+H]^+$ равна 158. Далее идет ион типа $[M+H_3O]^+$, имеющий $m/z = 175$ и образующийся в результате присоединения молекулы воды. Увеличение масс в таком случае должно составлять 18, т.е. ион $[M+H_3O]^+$ должен иметь $m/z = 176$. Аналогичное противоречие наблюдается и для примеси D. Может ли автор прокомментировать указанные противоречия? В дополнение к этому, важно отметить следующее: в структуре предлагаемой молекулы примеси А присутствует четыре атома азота. В этом случае молекулярная масса нейтральной молекулы будет четным числом, а продукт присоединения протона имеет нечетное значение m/z . Снова наблюдается противоречие, которое усиливает сомнения в достоверности идентификации примеси А. Брутто-формула примеси С равна $C_7H_{10}N_6O_4$, что соответствует молекулярной массе 242. Это вещество не может дать протонированный аддукт с $m/z = 242$. Да. Такого же типа вопросы возникают и к идентификации примеси В. Автор утверждает, что это гидантоин, однако масса этого соединения 100, гидрат имидазолин-2,4-диона имеет массу 118. Однако в таблице 2.1 значение m/z приведено 117 и предполагаемый ион указан как $[M+H_3O]^+$ в то время как такой ион должен иметь $m/z = 119$, не понятно также, почему не удается зафиксировать молекулярный ион самого вещества, а виден только его гидрат. Учитывая также предыдущее замечание, идентификация примесей гликолурила вызывает сомнения. Возможно, это было обусловлено сбоями настройки прибора? На стр. 47 приводится хроматограмма стандартного образца гидантоина. Время удерживания вещества составляет примерно 6.3 мин, тогда как в разработанном методе оно равно 5.6 мин. Может ли автор прокомментировать данное противоречие?

На стр. 59 – 0.27 или 2.7 мкг/мл нижний предел обнаружения?

В разделе 2.4 диссертации описывается оптимизация условий анализа и процесс идентификации примесей N-метилпроизводных гликолурила, а в

таблице 2.12 (стр. 79) приводятся предполагаемые структуры этих примесей. В то же время хочется отметить, что доказательная база, на которой основывается установление структур, очень мала. На рисунках 2.35, 2.36 и 2.37 приведены масс-спектры с пиками молекулярных ионов примесей, однако, приведенные спектры соответствуют только молекулярным ионам, а не спектрам распада. При анализе данных, приведенных в таблице 2.12, также возникают вопросы к соотношению молекулярных формул веществ и величин m/z наблюдаемых ионов. Почему в некоторых примесях наблюдаются одновременно аддукты как потерявшие одну или две молекулы воды, так и присоединившие, но не наблюдается иона типа $[M+H]^+$? Возможно, это связано с нестабильностью структуры исследуемых соединений. Остальные замечания носят редакционный характер и не влияют на принципиальный смысл полученных результатов.

Основные результаты опубликованы в 3 статьях, опубликованных в профильных журналах, рекомендованных ВАК РФ и 2 патентах. Апробация работы сделана на профильных конференциях.

Внимательное прочтение диссертационной работы позволяет заключить, что автору в целом удалось **решение поставленных задач** и достижение цели, обозначенной соискателем. Сформулированные научные положения являются обоснованными, автореферат диссертации изложен логично и отражает содержание исследования. Список используемых публикаций оформлен в соответствии с правилами. Диссертационное исследование Дмитрия Андреевича **соответствует заявляемой специальности 02.00.02 – «аналитическая химия»**. Представленная работа соответствует пунктам заявляемой специальности: 1. Теория методов аналитической химии. 2. Методы химического анализа. 10. Анализ органических веществ и материалов. Не смотря на высказанные замечания, диссертационная работа **Кургачева Дмитрия Андреевича** представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по актуальности научного направления, способам решения поставленных задач, объему и уровню исследований, новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени апробации, опубликованию основных положений в печати соответствует требованиям п.8, п 9. п.10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете», утвержденного приказом ректора №93/од от 06.12.2018 г., предъявляемым к кандидатским

диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – «аналитическая химия», а ее автор **Кургачев Дмитрий Андреевич** заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории физиологически активных веществ НИОХ
СО РАН

Яровая Ольга Ивановна

21

23.11.2020

630090 г. Новосибирск, проспект Академика
Лаврентьева, д. 9, Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)
Телефон:(383)330-88-50, +79 3 90 47 3
Факс:(383)330-97-52
e-mail: ooo@nioch.nsc.ru (Яровая О.И.)

Подпись Яровой О.И. заверяю:
Ученый секретарь НИОХ СО РАН
К.х.н. Бредихин Р.А.

