

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Каличкиной Людмилы Евгеньевны на тему «Разработка методик аналитического контроля целевых и побочных продуктов в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – аналитическая химия

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Каличкиной Л.Е. посвящено разработке аналитических методик для контроля продуктов реакции взаимодействия глиоксаля и тиомочевины, целевым продуктом которой выступает 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тион (ДГИТ). ДГИТ представляет собой серосодержащий гетероцикл, важный синтетический предшественник многих надмолекулярных структур, находящихся широкое применение в медицинской, электронной, каталитической сферах и пр. В процессе синтеза ДГИТ возможно образование геометрических *цис*- и *транс*-изомеров, а также ряда побочных продуктов. На упаковку супрамолекулярных структур оказывает влияние пространственное расположение активных функциональных групп ДГИТ, поэтому разработка методик качественного и количественного анализа геометрических изомеров соединения является актуальным. К настоящему моменту информация о методах анализа ДГИТ в литературе отсутствует. Кроме того, актуальной задачей является разработка способов идентификации целевых и побочных продуктов реакции тиомочевины и глиоксаля. Полученные результаты важны для изучения механизма реакции, определения кинетических параметров отдельных стадий и последующего масштабирования синтеза ДГИТ.

Научная новизна результатов исследования

Диссертантом впервые предложен метод КР-спектроскопии *in situ* для контроля реакции тиомочевины с глиоксалем, разработана методика определения тиомочевины в реакции получения ДГИТ в результате

использования полосы зонда КР-спектрометра при 790 см^{-1} в качестве внутреннего стандарта. Автором предложен метод аналитического контроля реакции образования *цис*- и *транс*-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона с применением водной нормально-фазовой ВЭЖХ. Каличкиной Л.Е. впервые разделены и идентифицированы *цис*- и *транс*-изомеры ДГИТ и его *N,N'*-диметилпроизводные с использованием импрегнированных кальция ацетатом пластин для хроматографии в тонком слое (Sorbfil ПТСХ-А-В-УФ). С применением видеоденситометрии разработана методика определения *транс*-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона в смеси с *цис*-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионом. Диссертантом впервые с использованием ЯМР-спектроскопии идентифицированы целевые и побочные продукты реакции тиомочевины с глиоксалем. В результате автором установлено, что побочными продуктами являются кислородсодержащие аналоги ДГИТ – смесь геометрических изомеров 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она, а также 1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-тион. Кроме того, предложен способ идентификации тиомочевины, имидазолидин-2-онов и -2-тионов по значению изотопных сдвигов дейтерия (ДИС). Каличкиной Л.Е. впервые исследована кинетика реакции тиомочевины с глиоксалем с помощью метода ВЭЖХ, предложена схема реакции, рассчитаны кинетические параметры модели, удовлетворительно описывающей скорость образования ДГИТ и расхода тиомочевины.

Практическая значимость результатов исследования

На основании проведенных диссертантом исследований и полученных результатов предложены новые методики количественного определения тиомочевины, геометрических изомеров ДГИТ в реакционной массе методом ВЭЖХ, применимые для исследования кинетики процесса образования ДГИТ из тиомочевины и глиоксала.

Результаты исследований по установлению схемы реакции и рассчитанные кинетические параметры отдельных стадий могут быть применены при моделировании технологических процессов и реакционного оборудования получения ДГИТ, а методики разделения геометрических

изомеров ДГИТ – для контроля качества ДГИТ при получении супрамолекулярных структур, схема образования побочных продуктов позволяет выработать новую стратегию синтеза 1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-тиона из тиомочевины и 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений

Основные положения, выводы диссертационной работы Каличкиной Л.Е. базируются на представительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием адекватных поставленным задачам современных аналитических методов, статистической обработке полученных результатов. Результаты достоверны и не вызывают сомнений. Выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов эксперимента, обоснованы.

Основное содержание диссертации

Диссертационная работа Л.Е. Каличкиной построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, методического раздела и обширной главы, представляющей результаты собственных исследований и их обсуждения, выводов, списка цитируемой литературы и одного приложения. Диссертация изложена на 128 страницах, иллюстрирована 71 рисунком и 15 таблицами. Библиографический указатель содержит 103 источника.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, определяет цель и задачи исследования, показывает научную новизну и практическую значимость диссертационной работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертант представляет анализ литературы по методам количественного определения тиомочевины, а также способам получения, идентификации, физико-химическим характеристикам ДГИТ и его производных; методы разделения и исследования диолов с помощью жидкостной хроматографии. Из данных обзора логично вытекает цель исследования и его задачи.

Во второй главе «Общая характеристика объектов и методов исследования» представлена характеристика используемых реактивов и материалов, оборудования, изложены экспериментальные методики и условия получения ДГИТ и его *N,N'*-диметилпроизводного, разделения и определения тиомочевины, геометрических изомеров ДГИТ с использованием ТСХ и ВЭЖХ, а также методики идентификации побочных продуктов в синтезе ДГИТ с использованием ЯМР-спектроскопии и определения тиомочевины в реакции образования ДГИТ с использованием КР-спектроскопии *in situ*. Используемые методы и модели исследования современны. Их набор, как и подходы к статистической обработке полученных результатов, являются адекватным для решения поставленных задач.

Третья глава состоит из пяти подглав и содержит основной материал диссертации, отражающий описание собственных результатов исследований, полученных автором, и их обсуждение. В ней представлены результаты определения таутомерной формы тиомочевины в условиях получения ДГИТ методом УФ-спектроскопии для цели увеличения конверсии тиомочевины в ДГИТ, исследования тиомочевины, ДГИТ и глиоксаля с помощью КР-спектроскопии. Интересным выступает работа по разработке методики определения тиомочевины методом КР-спектроскопии *in situ* с использованием зонда. Для определения побочных продуктов в синтезе ДГИТ, которые не удалось идентифицировать КР-спектроскопией по причине близости КР-сдвигов для групп атомов, близких по структуре, автор исследовал реакцию взаимодействия глиоксаля с тиомочевинной с использованием ЯМР-спектроскопии, результаты которой представлены в третьей подглаве. В главе также приведены материалы изучения по разделению и определению геометрических изомеров ДГИТ, тиомочевины с использованием ТСХ и ВЭЖХ; результаты применения методики ВЭЖХ тиомочевины, геометрических изомеров ДГИТ и результатов ЯМР-спектроскопии для исследования пути протекания реакции между тиомочевинной и глиоксалем, на основании которых диссертант проясняет механизм протекающих реакций в синтезе ДГИТ. Все результаты

исследований сведены в таблицы или представлены на рисунках. В конце каждого раздела автор резюмирует полученные результаты исследований. В этой главе диссертант также осуществляет анализ полученных результатов и их сопоставление с имеющимися литературными данными.

Выводы закономерно вытекают из полученных данных и отражают решение поставленных задач.

Публикация трудов в научной печати

Основные результаты диссертации отражены в 12 научных работах, из них 4 – статьи в научных журналах, индексируемых базами Web of Science и Scopus, получено 2 патента РФ на изобретение. Работа поддержана программой развития Томского государственного университета (Приоритет-2030), проект № 2.0.14.22 ОНГ «Экспериментальные и теоретические исследования гетероциклических соединений, имеющих имидазольный скелет: от прекурсоров к макро- и супрамолекулярным системам» (01.09.2022 – 31.12.2023 г.). Работа достаточно апробирована на конференциях российского и международного уровня.

Достоинства и недостатки диссертации

Представленные результаты диссертационной работы имеют научный и практический интерес в отношении разработки методик идентификации и количественного определения целевых и побочных продуктов взаимодействия тиомочевины и глиоксаля в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона.

Материал диссертации Каличкиной Л.Е. изложен последовательно, логично и корректно, иллюстрирован достаточным количеством рисунков и таблиц.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Отмечая актуальность, научную новизну и практическую значимость диссертационной работы Каличкиной Л.Е. и оценивая выполненную работу положительно, хочется обратить внимание на некоторые возникшие вопросы и замечания:

1. Осуществляли ли подбор условий (влияния разных факторов) для количественного определения тиомочевины методом КР-спектроскопии?

2. Возможно ли использование другого способа для определения тиомочевины методом КР-спектроскопии вместо применения внутреннего стандарта?

3. Для разделения геометрических изомеров ДГИТ с помощью метода хроматографии в тонком слое рационально ли применение других сорбентов?

4. Учитывая полученный опыт, на Ваш взгляд, каким образом нужно оптимизировать методику количественного определения тиомочевины и *цис*-, *транс*-ДГИТ методом ВЭЖХ?

5. Какие методики качественного обнаружения и количественного определения ДГИТ следует включить в спецификацию?

6. Если геометрические изомеры ДГИТ различаются по своим свойствам (например, влиянию на живой организм), то каким образом их следует разделять при производстве?

7. В тексте диссертации имеются отдельные стилистические погрешности и неточности (например, редкие опечатки – стр. 20, 21; отсутствие списка сокращений и условных обозначений в автореферате; источники литературы, приведенные в работе, преимущественно старше 5 лет).

Вышеперечисленные вопросы и замечания не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Каличкиной Людмилы Евгеньевны на тему «Разработка методик аналитического контроля целевых и побочных продуктов в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, выполненное на современном научном уровне, в котором поставлена и решена важная для аналитической химии задача разработки методик аналитического контроля целевых и побочных продуктов в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и уровню выполненных исследований, публикации результатов в научной печати диссертация Каличкиной Л.Е. соответствует требованиям п. 2.1 Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете, предъявляемым к кандидатским диссертациям (приказ №362-1/од ректора от 28.12.2021), а ее автор, **Каличкина Людмила Евгеньевна**, заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – аналитическая химия.

Даю согласие на обработку персональных данных.

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник фармацевтической группы
лаборатории фитофармакологии и специального питания

Научно-исследовательского института

фармакологии и регенеративной

медицины имени Е.Д. Гольдберга

Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Томский национальный

исследовательский медицинский центр

Российской академии наук»,

доктор фармацевтических наук

Шилова Инесса Владимировна

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

Тел./факс: +7 (3822) 41-83-79

e-mail: shilova_iv@pharmso.ru

Подпись И.В. Шиловой заверяю

Ученый секретарь

НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ,

доктор медицинских наук, профессор РАН

Зюзьков Г.Н.

« 13 » 11 2023 г.