

Отзыв дополнительного члена диссертационного совета ДС.ТПУ.08 на диссертацию Кургачева Дмитрия Андреевича «Разработка ВЭЖХ методик определения гликолурила, его N-метильных и N-метилольных производных – синтонов супрамолекулярных соединений», представленной на соискание ученой степени к.х.н. по специальности 02.00.02 – аналитическая химия

Диссертационная работа Д.А.Кургачева посвящена разработке современных методик ВЭЖХ определения гликолурилов, примесей в них, близкородственных соединений и изомеров. Значительная часть работы описывает идентификацию ранее неизвестных примесей гликолурилов и методики препаративного получения чистых веществ. **Актуальность исследований** не вызывает сомнений, поскольку гликолурил, его N-метил- и N-метилолпроизводные используют в качестве синтонов в супрамолекулярной химии, микроэлектронике, для синтеза перспективных фармакологически активных веществ и при этом отсутствуют регламентированные методы определения их чистоты и состава примесей. Кроме того, **актуальность работы** подтверждается и тем, что работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы».

Для достижения поставленной цели Дмитрий Андреевич решил ряд важных задач, последовательно сформулированных в его работе. Первым этапом стало создание ВЭЖХ методик разделения основных компонентов синтеза гликолурилов и их примесей. Затем проделана значительная работа по идентификации и определению структуры примесей и в завершении предложена методика препаративного получения веществ высокой чистоты с соответствующим метрологическим обоснованием.

Отражённые в литературном обзоре исследования предыдущих авторов показали принципиальную возможность использования ВЭЖХ для разделения гликолурилов и важность исследований в этой области. Далее автор приводит результаты по разработке и оптимизации хроматографических методик, разделяя части главы по группам определяемых веществ и только потом размещает главу экспериментальной части работы, что отличается от классического построения диссертации. Глава 2 разделена на три подраздела, каждый из которых включает оптимизацию методики ВЭЖХ, работу с модельными образцами, изучение влияния элюента и идентификацию соединений.

Замечания к экспериментальной и содержательной частям исследования связаны с интерпретацией полученных результатов.

1. В диссертации использованы термины, которые затрудняют понимание работы: разработка дизайна экспериментов (с.5); характер двосвязанности (с.19); увеличение характера двойной связи (с.19); «Заложенное» значение концентрации

- раствора (с.47-50; с.63 табл.2.9; с.64 табл. 2.11; с. 84 табл. 2.14; с.86 табл. 2.16); нижний «заложенный» диапазон методики (с.59);
2. С.35-36. С какой целью приведена и обсуждена гипотетическая хроматограмма пяти веществ?
 3. С.45-46 Судя по хроматограммам, содержание примесей в гликолуриле менее 1 %. Есть ли необходимость в дополнительной очистке?
 4. С.48-50 Построение калибровочного графика гидантоина описано излишне подробно, достаточно было привести регрессионное уравнение.
 5. С.55-56, рис. 2.12. Ничем не обоснована предложенная схема взаимодействия гликолурила с фазой РНР. Полученный выигрыш в элюировании может быть связан с гидрофильностью поверхности сорбента или формированием монослоя подвижной фазы как промежуточной между сорбентом и сорбатом.
 6. С.56, табл. 2.6; с.59, табл.2.7. Почему таблица названа «Ключевые параметры разработанной хроматографической системы», данные представляют обычную обработку хроматограммы по разрешению пиков. Термин «хроматографическая система» включает три характеристики: 1) агрегатное состояние подвижной и неподвижной фаз; 2) геометрические характеристики системы; 3) механизм взаимодействия между разделяемым веществом и фазами. В диссертационной работе все три характеристики остаются постоянными. Выбор условий использования коммерческой колонки не является разработкой хроматографической системы.
 7. С.10 рис. 2.18. В подписи к рисунку концентрация N-тетраметилгликолурила 2,7 мкг/мл, в тексте идет обсуждение 0,27 мкг/мл. Исходя из хроматограммы, концентрация N-тетраметилгликолурила 2,7 мкг/мл не может быть нижней границей определяемых содержаний, поскольку величина аналитического сигнала в 13000 единиц очень высокая и вполне может быть снижена в 100—150 раз. Например, на хроматограмме рис. 2.15 рассматривают пик производных гликолурила 2,4 с величиной сигнала менее 200 единиц.
 8. С.61. Автор утверждает чувствительность разработанной методики в отношении N-метилпроизводных гликолурила на уровне не выше $2,7 \cdot 10^{-6} \text{ г/см}^3$, эта же величина названа минимальной определяемой концентрацией на с.64. Одновременно на с.63 рассчитана чувствительность $3,72 \cdot 10^{-8}$ в виде коэффициента пересчета значения концентрации к величине площади хроматографического пика, принятого за аналитический сигнал (табл. 2.10). Возможно, автору следует уточнить термины чувствительность, предел

обнаружения и минимальная определяемая концентрация. Подобная ситуация на с.85-86.

9. С.63 табл. 2.10. Каким образом величина свободного члена регрессионного уравнения получилась отрицательной 0,7 мкг/мл ? Это систематическая ошибка или в какой-то момент концентрация становится отрицательной?
10. С.65-66. В разделе по разработке методики препаративного выделения N-диметилгликолурилов полностью отсутствует исследовательская часть, после схемы синтеза (надо указать источник схемы) сразу приведена хроматограмма и заключение «таким образом разработана методика....» Каким именно образом, какое исследование проведено?
11. С.69 рис.2.26 и обсуждение в тексте. Интерпретация масс-спектров затруднена вследствие отсутствия данных о вероятности предложенных структур молекул.
12. С.73. В чем смысл изучения состава неустойчивых растворов N-метилолгликолурилов, если гидролиз зафиксирован через 20 мин и продолжался по крайней мере в течение 1 часа. N-метилолгликолурилы всегда проявляют нестойкость в предложенных условиях хроматографического определения? Как автор нивелировал это явление в предыдущих методиках?
13. Почему сначала установили структуру примесей в N-тетраметилолгликолуриле табл. 2.12 с.79, затем сделали вывод о том, что результаты искажены (с.80) под действием компонентов жидкой фазы (зачем выбрана такая фаза, которая искажает результат?), в заключении предложили оптимизацию хроматографического разделения для устранения искажений (с.80-83), но не показали заключительный правильный результат идентификации примесей?

Диссертационная работа изложена на 116 страницах, содержит 53 рисунка и 20 таблиц. Структура работы: состоит из литературного обзора, главы с описанием экспериментальных методик, собственные исследования автора содержатся во 2 главе, диссертация завершается выводами, списком информационных источников (165 наименований) и 1 приложением.

Работа, в целом, оставляет положительное впечатление, несмотря на небрежности в оформлении работы и представлении графических результатов исследования.

1. Построение диссертации не всегда логично, например, описание оборудования, реактивов и стандартных методик уместнее выглядит до обсуждения результатов, также список сокращений обычно приводят в начале диссертации. Положения, выносимые на защиту, и выводы разумнее сгруппировать по

методикам, поскольку идентификация производных и примесей является составной частью предложенных методик анализа.

2. Ссылка 51 на доклад 1905 года, насколько актуально её использование в современной диссертации?
3. Иностранные обозначения рис. 1.3. (с.11), 2.12 (с.48), 2.14 (с.53), 2.18 (с.60), 2.23 (с.66), 2.27 (с.72), 2.28 (с.72), 2.33 (с.76), 2.42 (с.86); табл. 1.2 (с.11) и др.

Автореферат полностью отражает содержание, основные результаты и выводы диссертационной работы, а публикации автора достаточно полно это представляют.

В целом, по представленной работе можно сделать следующее **заключение.**

Представленная диссертационная работа выполнена на высоком экспериментальном уровне, полученные в ходе исследования результаты вносят вклад в развитие теории химических и физико-химических методов анализа, научное обоснование, разработка методов и приёмов исследования и представляют практический интерес для аналитического контроля промышленных производств, что подтверждается публикациями в журналах, цитируемых международными базами Scopus, Web of Science и апробацией полученных результатов на научных конференциях по новым материалам и химии.

Научные положения, выносимые на защиту, построены на корректном анализе экспериментальных результатов, а потому **являются научно обоснованными.**

Экспериментальные данные получены с использованием современного аналитического оборудования. Выявленные закономерности подтверждены экспериментальными результатами и интерпретированы с учетом анализа литературных данных. Полученные автором экспериментальные результаты согласуются с основными теоретическими положениями, между собой и сопоставимы с данными других исследователей, где сопоставление возможно. Выводы и заключения являются логичными, последовательными и отражают суть проведенных исследований.

Представленная диссертационная работа **соответствует паспорту специальности «аналитическая химия»**, поскольку выполнена в следующих областях исследования: методы химического анализа; анализ органических веществ и материалов; анализ лекарственных препаратов.

Кроме того, в ходе выполнения работы решались основные задачи аналитической химии:

- 1) Разработка оптимальных параметров новых технологий, методик и методов химического анализа;
- 2) Разработка методов разделения веществ и методов концентрирования микропримесей.

Считаю, что диссертационная работа «Разработка ВЭЖХ методик определения гликолурила, его N-метильных и N-метилольных производных – синтонов супрамолекулярных соединений» отвечает требованиям п.п. 8-10 Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете (Приказ № 93/од от 06.12.2018) и является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на актуальную тему и содержащей значимые научные и практические результаты, а её автор Кургачев Дмитрий Андреевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 - аналитическая химия.

Дополнительный член диссертационного совета ДС.ТПУ.08
профессор отделения химической инженерии
Инженерной школы природных ресурсов
ФГАОУ ВО «Национальный
исследовательский Томский политехнический
университет»,
доктор химических наук по специальности
02.00.02 - аналитическая химия, доцент

Подпись Гавриленко М.А. удостоверяю:

Ученый секретарь ТПУ

Сведения:

Полное наименование организации:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Юридический адрес: г. Томск, проспект Ленина, дом 30.

Телефон: 8 (3822) 936-444

Эл. адрес: dce@mail.ru

Должность: профессор ОХИ ИШПР

Ф.И.О.: Гавриленко Михаил Алексеевич



Ананьева О.А.