

**Отзыв дополнительного члена диссертационного совета ДС.ТПУ. 08
на диссертационную работу КАЛИЧКИНОЙ Людмилы Евгеньевны
«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

Исследования Л.Е. Каличкиной направлены на разработку новых аналитических методик, предназначенных для контроля за протеканием реакции гетероциклизации при взаимодействии тиомочевины и ее производных с глиоксалем. Образующиеся соединения (4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тион или его аналоги) являются полупродуктами при синтезе практически важных комплексов переходных металлов, а также строительными блоками для супрамолекулярных систем, используемых в электронике, медицине и других областях. Поэтому решаемые в рамках диссертации задачи можно считать весьма актуальными.

Диссертационная работа изложена на 128 страницах и состоит из введения, трех глав, выводов, списка используемых сокращений, списка цитируемой литературы из 103 наименований, приложения.

Первая глава диссертационной работы представляет собой обзор литературных данных об особенностях протекания реакции между тиомочевинной и глиоксалем, строении молекул исходных веществ, основного и побочных продуктов реакции. В частности, рассматриваются сведения о таутомерии тиомочевины, кристаллической и молекулярной структуре 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона (ДГИТ), N,N'-диметил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона (ДиМеДГИТ) и N,N'-дифенилзамещенного аналога. Значительное внимание в литературном обзоре уделено методам анализа тиомочевины, ДГИТ и его производных. Отмечается, что весьма перспективными методами мониторинга реакционных смесей при синтезе ДГИТ являются спектроскопия комбинационного рассеяния (КР) и жидкостная хроматография, тогда как спектроскопия ЯМР может служить надежным методом идентификации продуктов. Л.Е. Каличкина приводит опубликованные ранее особенности механизма образования побочных продуктов при взаимодействии бензила с тиомочевинной, важные для исследования реакции между глиоксалем и тиомочевинной. Рассматриваются различные способы модификации неподвижной

фазы в хроматографии (ТСХ и ВЭЖХ), актуальные применительно к объектам исследования в диссертационной работе.

Во второй главе дается описание необходимых экспериментальных подробностей. Перечисляются приборы и лабораторное оборудование, приводятся характеристики использованных веществ, растворителей и аналитических реагентов, методики синтеза ДГИТ и ДиМеДГИТ, а также методы исследования объектов (УФ, КР и ЯМР спектроскопия, хроматографическое определение соединений с применением ТСХ и ВЭЖХ, особенности модификации неподвижных фаз для жидкостной хроматографии солями металлов, выполнение кинетических измерений).

Третья глава диссертационной работы посвящена описанию и обсуждению собственных результатов автора. Л.Е. Каличкиной детально исследовано влияние природы растворителя и рН среды на положение тиол-тионного таутомерного равновесия тиомочевины. Отмечается, что в водно-спиртовых средах при увеличении диэлектрической проницаемости растворителя без добавления соляной кислоты количество тионной формы уменьшается, а при добавлении кислоты – увеличивается. Этот результат представляется важным с точки зрения разработки методик анализа тиомочевины и согласуется с данными, полученными автором с использованием метода спектроскопии КР. Л.Е. Каличкиной показано, что Рамановская спектроскопия может быть успешно применена для анализа реакционных смесей при синтезе ДГИТ из глиоксаля и тиомочевины. Путем тщательного подбора условий регистрации спектров были найдены среды, в которых наблюдается раздельное наблюдение КР-полос компонентов реакционной смеси. При использовании зонда в качестве внутреннего стандарта удалось получить линейные градуировочные графики, обеспечивающие хорошие метрологические характеристики методики и позволяющие на количественном уровне следить за расходом тиомочевины и образованием целевого продукта при выполнении синтеза ДГИТ. С применением этого подхода автором обнаружено, что количество образующегося ДГИТ ощутимо ниже, чем расход тиомочевины, и было сделано предположение об образовании побочных продуктов. Эти продукты были далее идентифицированы в работе с помощью спектроскопии ЯМР, в том числе путем мониторинга интенсивностей сигналов во времени и изучения влияния

дейтерообмена на химические сдвиги. Набор побочных продуктов в целом соответствует механизму их образования, предложенному ранее для реакции бензила с тиомочевинной (см. выше) и сводящемуся к восстановлению ДГИТ тиомочевинной с образованием мочевины, 1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-тиона и серы. Несомненной заслугой автора является проведение кинетических экспериментов, косвенно подтверждающих этот механизм.

Особое внимание в диссертации Л.Е. Каличкиной уделено разработке методик хроматографического разделения и определения продуктов реакции при синтезе ДГИТ и ДиМеДГИТ, а также их отделения от тиомочевинной. Автором проделан большой объем экспериментальной работы, направленной на подбор условий хроматографирования и модифицирование пластин ТСХ солями металлов. Обнаружено, что весьма эффективным модификатором является ацетат кальция, который координируется ионом кальция с гидроксильными группами анализируемых вицинальных диолов. Это выгодно отличает ацетат кальция от сульфата меди, который координируется ионом меди(II) главным образом с тиаомидной группой. Координация с участием ацетата кальция была изучена автором в независимых экспериментах методом электронной спектроскопии. Преимущественное связывание иона кальция с ОН-группами аналитов позволило достигнуть хорошей степени разделения между *цис*- и *транс*-изомерами ДГИТ и ДиМеДГИТ на модифицированных ТСХ-пластинах. Более того, Л.Е. Каличкиной разработана ТСХ-методика количественного анализа продуктов с применением видеоденситометрии, а также ВЭЖХ-методика определения тиомочевинной, *цис*- и *транс*-ДГИТ в реакционной массе.

Метрологические характеристики всех методик, разработанных при выполнении диссертационного исследования, детально задокументированы в Приложении А, что свидетельствует о тщательном подходе автора к проведению экспериментов. Хорошие показатели этих методик позволяют использовать их на практике для контроля производственных процессов, включающих технологическую стадию гетероциклизации тиомочевинной с глиоксалем.

Выводы диссертационной работы научно обоснованы и не вызывают сомнений. Результаты исследований в достаточной мере опубликованы в печати и представлены в докладах на конференциях. Автореферат соответствует содержанию

диссертации. Работа обладает несомненной научной новизной и высокой практической значимостью, связанной с хорошими перспективами применения разработанных методик в производстве биологически активных соединений и функциональных материалов.

При прочтении диссертации возникли некоторые вопросы, которые сформулированы ниже, наряду с замечаниями по работе.

1). Фиксировалось ли образование побочного продукта **2a** (рисунок 2 литературного обзора) в экспериментах автора?

2). Каждый из *транс*-изомеров ДГИТ и ДиМеДГИТ существует в виде двух энантиомеров. Делались ли попытки разделить полученные рацематы *транс*-изомеров на индивидуальные энантиомеры?

3). При перечислении сигналов в спектрах ЯМР ^1H синтезированных смесей *цис*- и *транс*-изомеров ДГИТ и ДиМеДГИТ (с. 23) следовало указать соотношения изомеров, легко определяемые из интегральных интенсивностей сигналов. В представленных методиках синтеза также отсутствует информация о препаративных выходах продуктов и температуре плавления чистого *транс*-ДГИТ.

4). В описании кинетического эксперимента (с. 26) не указано, с какой точностью выполнялось термостатирование при 30°C. Кроме того, в работе не отмечается, проверялось ли отсутствие заметной конверсии исходных веществ и сохранение состава продуктов после «остановки реакции» ацетонитрилом и дальнейшего хранения проб до их хроматографического анализа.

5). На рисунках 63 и 64 экспериментальные точки очень неравномерно распределены вдоль оси абсцисс, что снижает статистическую обусловленность линейных моделей. Почему были выбраны такие наборы измерений для построения графиков?

6). В работе встречаются терминологические неточности. Например, используются слова «йод» и «йодат» вместо правильных терминов «иод» и «иодат» (с. 18). Метод (алгоритм) деформируемых многогранников Нелдера-Мида, использованный при решении системы дифференциальных кинетических уравнений, в диссертации назван алгоритмом «Недледера-Мида» (с. 81). Не понятно,

что означает «исследование механизма реакции ... в режиме *онлайн*» (с. 12). Возможно, имеется в виду симуляция кинетической модели механизма с помощью онлайн-сервисов, однако в цитируемой работе [17] такая симуляция не выполнялась.

Перечисленные недостатки не являются принципиальными и не снижают общее положительное впечатление о работе. Считаю, что по своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Л.Е. Каличкиной «Разработка методик аналитического контроля целевых и побочных продуктов в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона» соответствует критериям п. 2 «Порядка присуждения ученых степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете» (утвержден приказом № 362-1/од от 28.12.2021), а ее автор Каличкина Людмила Евгеньевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия.

Я, Андрей Иванович Хлебников, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Дополнительный член ДС.ТПУ. 08

Доктор химических наук, профессор

Профессор научно-образовательного
центра Н.М. Кижнера

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский

Томский политехнический университет»

634050 г. Томск, пр. Ленина, 30

Тел. (3822) 56-38-61, e-mail: aikhl@tpu.ru

Андрей Иванович Хлебников

19.11.23

Подпись А.И. Хлебникова удостоверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГАОУ ВО НИ ТПУ

Е.А. Кулинич