

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научной и инновационной
деятельности Национального исследовательского
Томского государственного университета,
кандидат геолого-минералогических наук

Краснова Татьяна Семеновна

« 29 мая 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования
«Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Диссертация «Разработка методик аналитического контроля целевых и побочных продуктов в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона» по специальности 1.4.2. Аналитическая химия выполнена в лаборатории органического синтеза химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Соискатель Каличкина Людмила Евгеньевна, 1988 года рождения, в 2010 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Томский государственный университет» по специальности «Химия».

С 20 ноября 2012 г. по 24 сентября 2015 г. очно обучалась в аспирантуре федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Аспирантура окончена без представления диссертации к защите.

Основное место работы соискателя – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», лаборатория органического синтеза, младший научный сотрудник.

Справка об обучении (о периоде обучения) и о сдаче кандидатских экзаменов по истории и философии науки (химические науки) и иностранному языку (английскому) выдана в 2023 году федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Справка о сдаче кандидатского экзамена по специальности «Аналитическая химия» (химические науки) выдана в 2023 году федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертация Л. Е. Каличкиной является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, заключающейся в идентификации

и количественном определении целевых и побочных продуктов взаимодействия тиомочевины и глиоксаля в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона, с использованием спектроскопических (ЯМР-спектроскопия, КР-спектроскопия), хроматографических (ВЭЖХ, ТСХ) методов анализа и имеющей значение для развития аналитической химии гетероциклических соединений.

Актуальность темы и направленность исследования

Имидазолидин-2-тионы и их комплексы с переходными металлами различного строения привлекают пристальное внимание исследователей прежде всего в связи с установленными видами биологической активности. Кроме того, 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионы (ДГИТ) являются важными синтетическими предшественниками надмолекулярных структур – семитиогликолурилов и семитиобамбусурилов, перспективными для применения в биомедицине, нанoeлектронике, катализе и других областях. Наличие серы в структуре этих соединений, в отличие от кислородсодержащих аналогов, позволяет использовать их для терапии каналопатий. Наряду с этим 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионы являются эффективными ингибиторами кислотной коррозии стали, а также применяются в качестве вулканизирующего агента.

В литературе не представлены методики анализа ДГИТ. В таком случае для применения ДГИТ и его производных в медицине, в качестве вулканизирующего агента, ингибитора кислотной коррозии стали, а также синтетического предшественника, необходимо строго контролировать качество исходного ДГИТ, для чего важно разработать эффективные методики его анализа.

4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-тион и его производные получают взаимодействием соответствующих тиомочевины и глиоксаля в присутствии водорастворимых спиртов, при этом образуется смесь цис- и транс-изомеров, однако побочные продукты приводятся только для дифенилпроизводных ДГИТ. Положение гидроксильных групп относительно кольца имидазолидин-2-тиона влияет на упаковку супрамолекулярных структур, поэтому необходим количественный контроль содержания геометрических изомеров в смеси, а также других сопутствующих примесей в процессе образования ДГИТ. Вышесказанное делает актуальным разработку методик определения и идентификации геометрических изомеров ДГИТ в смеси, а также определение побочных продуктов в процессе его получения. Одним из способов определения этих побочных продуктов является изучение кинетики процесса взаимодействия тиомочевины и глиоксаля, по расходованию тиомочевины и образованию целевых продуктов. В литературе представлено несколько методов количественного определения тиомочевины: титриметрические, спектроскопические, спектрофотометрические, электрохимические и хроматографические методы. Почти все перечисленные выше методы обладают высокой чувствительностью и селективностью, но из-за сложной матрицы в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона эти методы не подходят для определения тиомочевины в реакции с глиоксалем, поэтому также актуальна задача разработки методики количественного определения тиомочевины в синтезе ДГИТ.

Диссертация выполнена в соответствии с направлением научно-исследовательской работы лаборатории органического синтеза Национального исследовательского Томского государственного университета.

Результаты исследования получены в том числе при выполнении проекта № 2.0.14.22 ОНГ «Экспериментальные и теоретические исследования гетероциклических соединений, имеющих имидазольный скелет: от прекурсоров к макро- и супрамолекулярным системам» в рамках Программы стратегического академического

лидерства «Приоритет–2030» (2022–2023 гг., руководитель – В. А. Яновский, в числе соисполнителей – Л. Е. Каличкина).

Утверждение темы диссертации, назначение научного руководителя

Тема диссертации утверждена решением ученого совета химического факультета от 25 апреля 2023 г., протокол № 7.

Научный руководитель – Мальков Виктор Сергеевич, кандидат химических наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», лаборатория органического синтеза, заведующий лабораторией; назначен приказом от 18 мая 2023 г. № 548/ОД.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Постановка цели и задач исследований выполнены соискателем совместно с научным руководителем. Соискателем самостоятельно проведен анализ актуальной отечественной, зарубежной научной и научно-технической литературы по теме диссертационного исследования. Все экспериментальные результаты получены соискателем лично или при его непосредственном участии. Совместно с научным руководителем обсуждены полученные результаты и подготовлены соответствующие публикации по теме диссертационной работы.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность результатов подтверждается соответствием результатов, полученных при использовании нескольких независимых методов анализа. Работа выполнена на поверенном современном аналитическом оборудовании. Выполнена оценка метрологических характеристик методик. Методики анализа использовались для изучения кинетики реакции взаимодействия тиомочевины с глиоксалем.

Новизна результатов проведенного исследования

В диссертации впервые предложен метод контроля реакции между тиомочевинной и глиоксалем с использованием КР-спектроскопии *in situ*. Использование зонда в качестве внутреннего стандарта позволило разработать методику количественного определения тиомочевины в реакции получения 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона.

Разработан метод аналитического контроля реакции образования цис- и транс-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Метод основан на количественном определении тиомочевины и геометрических изомеров ДГИТ в реакционной смеси, разбавленной ацетонитрилом, с помощью водной нормально-фазовой жидкостной хроматографии.

Впервые методом ТСХ разделены и идентифицированы цис- и транс-изомеры 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона и его N, N'-диметилпроизводные с использованием модифицированных ацетатом кальция пластин. С помощью денситометрии разработана количественная методика определения транс-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона в смеси с цис-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионом.

С использованием ЯМР-спектроскопии идентифицированы целевые и побочные продукты реакции тиомочевины с глиоксалем. Установлено, что побочными продуктами являются кислородсодержащий аналог ДГИТ – смесь геометрических изомеров 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-она и 1,3-дигидро-2H-имидазол-2-тион. Предложен способ идентификации тиомочевины, имидазолидин-2-онов и -2-тионов по значению изотопического сдвига (ДИС).

Впервые исследована кинетика реакции тиомочевины с глиоксалем с использованием ВЭЖХ. Предложена схема реакции, рассчитаны кинетические параметры модели. Модель удовлетворительно описывает кинетику образования ДГИТ и расхода тиомочевины.

Теоретическая и практическая значимость диссертации и использование полученных результатов

Исследование вносит вклад в разработку подходов для идентификации и количественного определения целевых и побочных продуктов в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона из тиомочевины и глиоксаля. Результаты идентификации продуктов реакции тиомочевины с глиоксалем, полученные с использованием ЯМР-спектроскопии, позволили предположить механизм образования 1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-тиона из 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона взаимодействием с тиомочевинной.

Разработанные методики разделения геометрических изомеров ДГИТ могут быть использованы на фармацевтических предприятиях, научно-исследовательскими лабораториями для контроля качества ДГИТ при получении супрамолекулярных структур. Предложенная схема реакции и рассчитанные кинетические параметры отдельных стадий могут быть использованы при моделировании технологических процессов и реакционного оборудования получения 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона.

Разработанная ВЭЖХ методика была использована научным коллективом лаборатории органического синтеза Национального исследовательского Томского государственного университета для установления концентраций тиомочевины, цис- и транс- ДГИТ в реакционной массе, для исследования кинетики процесса образования ДГИТ из тиомочевины и глиоксаля.

Ценность научных работ соискателя, полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По материалам диссертации Л. Е. Каличкиной опубликовано 12 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (из них 2 статьи в зарубежных научных журналах, входящих в Web of Science, 1 статья в зарубежном научном журнале, входящем в Scopus, 1 статья в российском научном журнале, входящем в Russian Science Citation Index), 1 статья в прочем зарубежном журнале, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских конференций и симпозиума; получено 2 патента Российской Федерации. Общий объем публикаций – 4,4 а.л., личный вклад автора – 1,73 а.л. В опубликованных работах достаточно полно изложены материалы диссертации.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

1. Mamko K. Separation of cis/trans Isomers of 4,5-Dihydroxy-imidazolidine-2-thione and 4,5-Dimethoxy-imidazolidine-2-thione by Aqueous Normal-Phase HPLC Mode / K. Mamko, **L. Kalichkina**, O. Kotelnikov, A. Nikulina, N. Dementeva, D. Novikov // *Chromatographia*. – 2020. – Vol. 83, № 9 – P. 1087–1093. – DOI: 10.1007/s10337-020-03926-8. – 0,7 / 0,23 а.л. (*Scopus*).

2. **Kalichkina L. E.** Spectral study of thione-thiol tautomerization of thiourea in aqueous alcohol solution / L. E. Kalichkina, A. A. Bakibaev, V. S. Malkov // *Bulletin of the University of Karaganda–Chemistry*. – 2020. – Vol. 99, № 3. – P. 66–71. – DOI: 10.31489/2020Ch3/66-71. – 0,5 / 0,25 а.л. (*Web of Science*).

3. **Kalichkina L. E.** The Study of Structural Features of N- and O-Derivatives of 4,5-Dihydroxyimidazolidine-2-Thione by NMR Spectroscopy and Quantum-Chemical Calculations / L. E. Kalichkina, A. V. Fateev, P. K. Krivolapenko, K. A. Isakova, A. S. Knyazev, V. S. Malkov,

A. A. Bakibaev, V. P. Tuguldurova // *Magnetochemistry*. – 2023. – Vol. 9, № 1. – Article number 15. – 13 p. – URL: <https://www.mdpi.com/2312-7481/9/1/15> (access date: 23.05.2023). – DOI: 10.3390/magnetochemistry9010015. – 1,5 / 0,5 а.л. (*Web of Science*).

4. Никулина А. Е. 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тион как ингибитор кислотной коррозии стали в солянокислых водных средах / А. Е. Никулина, Л. Е. Каличкина, Г. В. Лямина, О. В. Водянкина, В. С. Мальков // *Коррозия: материалы, защита*. – 2017. – № 7. – С. 18–23. – 0,5 / 0,17 а.л. (*Russian Science Citation Index*).

Патенты Российской Федерации:

5. Патент 2580289 Российская Федерация, МПК C07D233/00. Способ анализа 4,5-дигидроксиимидазолин-2-тиона / Каличкина Л. Е. (RU), Никулина А. Е. (RU), Мальков В. С. (RU); патентообладатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (ТГУ, НИ ТГУ) (RU). – № 2015119881/15; заявл. 27.05.2015; опубл. 10.04.2016, Бюл. № 10. – 5 с.

6. Патент 2625312 Российская Федерация, МПК C07D233/84, C23F11/16. Способ получения ингибитора кислотной коррозии и способ его применения / Никулина А. Е. (RU), Каличкина Л. Е. (RU), Мальков В. С. (RU); патентообладатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (ТГУ, НИ ТГУ) (RU). – № 2016143588; заявл. 11.08.2016; опубл. 13.07.2017, Бюл. № 20. – 5 с.

Публикации в прочих научных изданиях:

7. Каличкина Л. Е. Идентификация побочных продуктов реакции взаимодействия тиомочевины с глиоксалем / Л. Е. Каличкина, Д. В. Новиков // *Перспективы развития фундаментальных наук : сборник научных трудов XIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых*. Томск, 26–29 апреля 2022 г. – Томск, 2022. – Т. 2 : Химия. – С. 103–105. – 0,2 / 0,1 а.л.

8. Никулина А. Е. Влияние добавок 4,5-дигидроксиимидазолин-2-тиона на скорость растворения стали в кислой среде / А. Е. Никулина, Л. Е. Одышева (Каличкина), Г. В. Лямина, В. С. Мальков // *Сборник научных трудов XXXII Всероссийского симпозиума молодых ученых по химической кинетике*. Москва, 17–20 ноября 2014 г. – Москва, 2014. – С. 33. – 0,1 / 0,03 а.л.

9. Одышева (Каличкина) Л. Е. Изучение реакции взаимодействия глиоксала с тиомочевинной методом Раман-спектроскопии *in situ* / Л. Е. Одышева (Каличкина), А. Е. Никулина, В. С. Мальков // *Тезисы докладов XXXII Всероссийского симпозиума молодых ученых по химической кинетике*. Москва, 17–20 ноября 2014 г. – Москва, 2014. – С. 34. – 0,1 / 0,05 а.л.

10. Каличкина Л. Е. Разработка метода разделения изомеров 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона методом хроматографии в тонких слоях с денситометрией / Л. Е. Каличкина, А. А. Бакибаев, В. С. Мальков // *Интеграция науки, образования и производства – основа реализации Плана нации : труды Международной научно-практической online конференции (Сагиновские чтения № 12)*. Караганда, Республика Казахстан, 18–19 июня 2020 г. – Караганда, 2020. – Ч. 2. – С. 764–766. – 0,1 / 0,05 а.л.

11. Новиков Д. В. Расчет кинетических параметров синтеза 4,5-дигидроксиимидазолин-2-тиона в условиях протекания побочных реакций / Д. В. Новиков, Л. Е. Каличкина // *Тезисы докладов XXII Всероссийской конференции молодых ученых по математическому моделированию и информационным технологиям*. Новосибирск, 25–29 октября 2021 г. – Новосибирск, 2021. – С. 25. – 0,1 / 0,05 а.л.

12. **Kalichkina L.** Reaction Pathway and Kinetic Study of 4,5-Dihydroxyimidazolidine-2-thione Synthesis by HPLC and NMR / L. Kalichkina, D. Novikov, O. Kotelnikov, V. Malkov, A. Knyazev // Heterocycles. – 2022. – Vol. 104, № 11. – P. 1954–1965. – DOI: 10.3987/COM-22-14731. – 0,6 / 0,3 а.л.

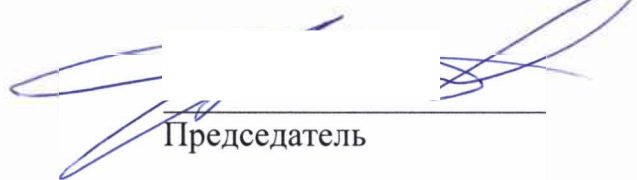
Соответствие содержания диссертации избранной специальности

Содержание диссертации соответствует научной специальности 1.4.2. Аналитическая химия (химические науки) по направлениям исследований «Методы химического анализа (физико-химические, хроматография и др.)» (п. 2 паспорта специальности), «Анализ органических веществ» (п. 10 паспорта специальности), «Аналитический контроль технологических процессов» (п. 18 паспорта специальности).

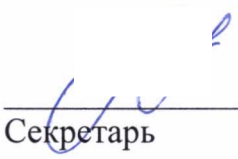
Диссертация «Разработка методик аналитического контроля целевых и побочных продуктов в синтезе 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тиона» Каличкиной Людмилы Евгеньевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании лаборатории органического синтеза химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Присутствовало на заседании – 15 чел. Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 10 от 24 мая 2023 г.


Председатель

Бакибаев Абдигали Абдиманопович,
доктор химических наук, профессор,
лаборатория органического синтеза,
ведущий научный сотрудник


Секретарь

Тугульдурова Вера Петровна,
кандидат химических наук,
лаборатория органического синтеза,
старший научный сотрудник