

**ОТЗЫВ официального оппонента**  
**на диссертацию на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук Чикуровой Натальи Юрьевны**  
**на тему: «Новые высокоэффективные неподвижные фазы с амидными**  
**группами и макромолекулами в функциональном слое для**  
**гидрофильной хроматографии»**  
**по специальности 1.4.2 – «Аналитическая химия»**

Диссертационная работа Чикуровой Натальи Юрьевны посвящена синтезу новых типов сорбентов для гидрофильной хроматографии и исследованию их хроматографических свойств. Работа предназначена для расширения возможностей аналитических лабораторий по использованию новых отечественных селективных и высокоэффективных сорбентов, что актуально в особенности с учетом современного политико-экономического состояния России. Использование при конструировании новых стационарных фаз по реакции Уги как одного из вариантов клик-химии обеспечивает работе несомненную научную новизну. Широкий спектр протестированных в работе соединений, относящихся к различным классам, включая разработанные способы определения ряда реальных объектов из разделов пищевой и фармацевтической химии обеспечивает работе важную прикладную значимость.

Работа очень объемная как по набору синтезированных сорбентов, так и по набору тестированных аналитов из различных классов органической и биоорганической химии поэтому изложена 189 страницах текста. Материалы работы опубликованы в 5 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в ведущих наукометрических базах (Web of Science, SCOPUS), включая статью, опубликованную в журнале J. Chromatography A (Q1). Список цитируемой литературы включает 166 источников. Текст диссертации изложен в традиционной структуре.

Во Введении Чикурова Н.Ю. излагает актуальность выбранной темы с акцентом на гидрофильную хроматографию. Обращается внимание на новые способы конструирования стационарных фаз, направленные на увеличение селективности разделения компонентов сложных природных смесей. В этой части работы поставлены цель и необходимые задачи, решение которых необходимо для достижения поставленных целей. Автором сделан выбор исходной матрицы (3-аминопропилсиликагеля) как удобной основы для использования реакции Уги для химического модифицирования стационарных фаз с широким диапазоном различных сорбционно-активных центров неподвижных фаз. Изложены материалы по научной новизне и практической значимости работы. Представлены научные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 посвящена обзору литературы. Вначале рассматривается кратко история создания гидрофильной хроматографии, ее особенность и назначение в хроматографическом анализе, представления о механизме удерживания. Рассматриваются различные факторы, влияющие на удерживание в этом варианте хроматографии, включая дополнительный фактор - объем *in situ* генерированной полярной фазы на поверхности сорбента. Затем рассматриваются современные направления в создании и развитии ГИХ в плане создания новых неподвижных фаз, включающие цвиттер-ионные, сорбенты с олигомолекулярной структурой, с использованием ионных жидкостей. Приведен анализ матриц, используемых для создания стационарных фаз. Рассмотрены пути иммобилизации функциональных групп на выбранных матрицах. Показано, что в этом отношении популярной исходной матрицей является аминопропил силанизированный силикагель, позволяющий осуществлять достаточно простое модифицирование по активности аминогруппы в ряде соответствующих реакций. Далее рассматривается потенциал использования клик-реакций для ковалентной иммобилизации различных соединений на начальной поверхности привитой фазы и особое внимание уделено реакции

Уги, позволяющей легко за один прием создать устойчивые ковалентные структуры с большими возможностями по варьированию функциональных групп в них. Затем выполнен анализ литературных данных по характеристике неподвижных фаз для ГИХ. В результате анализа выбраны тесты Танака для применения в собственных исследованиях. Наконец, приведен обзор по критическим для ГИХ свойствам и по их удерживанию на торговых марках стационарных фаз (для ГИХ) ряда групп тестовых соединений, которые были использованы в предложенной к защите диссертационной работе. Раздел заканчивается выводами, которые стали основанием для формулировки задач текущего исследования.

Глава 2 традиционно посвящена описанию экспериментальной части. В ней приведен обширный список оборудования, стандартных соединений и приведен перечень объектов для аналитического контроля. Для этих объектов описаны процедуры пробоподготовки. Затем приведены методики синтеза новых стационарных фаз и некоторых необходимых для этого ингредиентов. Описаны также использованные физические и физико-химические методы характеристики полученных стационарных фаз, способ упаковки сорбентов в хроматографические колонки и условия для разделения различных классов использованных в работе соединений.

Следующий раздел, включающий результаты работы и их обсуждение ввиду многоплановости работы разделен на шесть (№3 - №9).

Глава 3 посвящена исследованию свойств стартовых аминопропил функционализированных силикагелей, использованных для получения новых стационарных фаз. Показано большое различие между четырьмя партиями сорбента по удерживанию тестовых соединений при относительно небольшом различии по содержанию азота в них и поэтому был произведен выбор одной из этих фаз для дальнейшего химического модифицирования.

В главе 4 приведен анализ влияния условий проведения реакции Уги на хроматографические свойства получаемых стационарных фаз, проведенный по тестам Танака. Установлено, что существует заметное расхождение между

свойствами различных партий одних и тех же типов сорбентов, зависящих от времени проведения реакции, от типа применяемого растворителя, от используемого катализатора. При этом исследовано влияние на хроматографические свойства получаемых сорбентов и введение линкеров для пространственного удаления синтезируемых функциональных групп от подложки. Изменение хроматографических свойств при этом интерпретировано как степень стерического закрытия исходных аминогрупп. Показана возможность изменения параметров тестов Танака при замене функциональных групп ингредиентов реакции Уги, что делает возможным целенаправленное контролируемое изменение селективности сорбентов, подчеркивая эффективность предложенной работе методологии синтеза стационарных фаз. Важным дополнением стало использование вместо карбоновых кислот полимерных, способных связываться с несколькими реакционными центрами с параллельным стерическим закрытием сорбционно-активных центров исходной матрицы. Предложен вариант, при котором существенно возрастает гидрофильность стационарной фазы, приводящая к росту удерживания всех тестовых соединений. Найдены условия синтеза, повышающие эффективность стационарной фазы (по числу теоретических тарелок). Показано, что колонки, заполненные такими фазами, отличаются высокой стабильностью во времени.

Глава 5 посвящена изучению свойств стационарных фаз с иммобилизованным эремоницином, полученным с использованием 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром в качестве линкера. В качестве исходных матриц использовали не только аминопропил-силикагель, но и гидрофобный сополимер стирола с дивинилбензолом. Это привело не только к получению пригодных для ГИХ фаз с увеличенной гидрофильностью, но и к возможности разделения оптически активных соединений, а также к возможности использования сорбента на основе дивинилбензола в обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Глава 6 посвящена сравнению способов конструирования сорбентов. Показано, что использование реакции Уги позволяет уменьшить или сохранить гидрофильность сорбентов как при синтезе мономерного, так и при синтезе полимерного слоев. А иммобилизация эремомицина позволяет повысить гидрофильность в 3 раза, указывая на высокую эффективность такого способа конструирования сорбционного слоя. Найдены варианты синтеза стационарных фаз с эффективностью, превышающую эффективность исходных аминопропил-силикагелей. Почеркнуто улучшение стабильности стационарных фаз при формировании полимерных слоев.

Глава 7 посвящена классификации свойств сорбентов, выполненной по тестам Танака в сравнении с рядом коммерчески доступных стационарных фаз для ГИХ. Отмечается, что ряд полученных стационарных фаз обладают высокой анионообменной активностью. Показана большая разделяющая способность синтезированных фаз при разделении сахаров с более высокой эффективностью по сравнению с коммерческими фазами. Сопоставлены результаты разделения азотистых оснований и нуклеозидов, водорастворимых витаминов, природных органических кислот.

В главе 8 рассматривается изучение механизмов удерживания, и на основе известных подходов делается вывод о вкладе распределительного и адсорбционного механизма при разделении аминокислот и азотистых оснований и нуклеозидов, гербицидов и фосфоновых кислот, а также и некоторых галогенуксусных кислот. Оценен вклад электростатических взаимодействий в суммарное удерживание.

В главе 9 представлена информация о применении разработанных сорбентов для определения веществ различных классов с установление диапазона линейности, среднеквадратичного отклонения, предела определения. Показано успешное применение при определении: а) углеводов в кофе и вине с детектированием по светорассеиванию; б) водорастворимых витаминов; в) противовирусного препарата с контролем содержания примесей; г) аминокислот. Показана эффективность колонки с сорбентом,

полученным по реакции Уги при изучении кинетики ферментативного расщепления нуклеозидов до оснований и рибозы.

В Заключение и в Выводах приведены сведения, подтверждающие, что все поставленные задачи решены и цель достигнута.

Сложная по объему информации работа изложена на хорошем научном языке. Диссертант проявил отличные знания современных подходов при обработке и интерпретации данных.

К замечаниям и пожеланиям по работе следует отнести:

1. Почему в работе не приведены стадии реакции Уги и почему не воспользовались контролем вещественного баланса реакционной среды до и после окончания реакции для оценки степени превращения по каждой из стадий.
2. Почему не оценены возможности полной дериватизации аминогрупп исходного сорбента с учетом геометрических параметров образующихся заместителей с учетом степени заполнения поверхности сорбента аминофазой?
3. Было очень желательно воспользоваться любыми компьютерными программами для визуализации структур, образуемых по реакции Уги, которые позволили бы предположить доступность функциональных групп образующихся структур – как полярных, так и неполярных.
4. Рассуждения о факторах, влияющих на эффективность хроматографических пиков, можно было бы оценить и подтвердить или отвергнуть по анализу параметров уравнения Ван Деемтера (или Нокса).
5. Уравнение Снайдера применимо к ОФ ВЭЖХ без дифференциации механизмов (абсорбционного или адсорбционного), но вследствие нелинейности в широком диапазоне лучше использовать квадратичное уравнение. Кстати, какова линейность в зависимости удерживания от концентрации органического модификатора (или воды) для удерживания в условиях ГИХ?

6. К использованию факторов удерживания любых аналитов при одном заданном составе подвижной фазы для сравнения колонок (стационарных фаз) следует относиться с осторожностью, поскольку в это параметр кроме термодинамической константы входит соотношение фаз, которое может существенно различаться. От этого свободны сопоставления селективностей. Но и к сопоставлению селективностей также следует относиться с осторожностью, если они зависят от условий определения.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.2 – «Аналитическая химия» (по химическим наукам), а также критериям, определенным Положением о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Чикурова Наталья Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – «Аналитическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор кафедры общей химии  
института фармации, химии и биологии  
федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет» (НИУ «БелГУ

Дейнека Виктор Иванович

20.11.2023

Контактные данные:

тел.: [REDACTED] e-mail: d [REDACTED]

Специальность 05.11.11 хроматография и хроматографические приборы

Адрес места работы:

308015, РФ г. Белгород, ул. Победы, д. 85,  
НИУ БГУ, ИФХиБ, кафедра общей химии

Тел.: ([REDACTED])