

О Т З Ы В

официального оппонента, доктора химических наук, профессора кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Зенкевича Игоря Георгиевича, на диссертационную работу **КУПРИЯНОВОЙ Ольги Всеволодовны** на тему «Дифференциация позиционных изомеров N-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов методами хроматографии и масс-спектрометрии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – Аналитическая химия

Возможности современных методов идентификации следов органических соединений в сложных смесях во многом определяются наличием надежного информационного обеспечения, а именно баз данных, содержащих масс-спектрометрические и хроматографические характеристики анализаторов. В некоторых областях это условие приобретает особую важность, что и определяет *актуальность диссертационной работы* О.В. Куприяновой. В современных условиях «скорость», с которой на рынке наркотических средств появляются новые психоактивные соединения, часто опережает возможности химиков-аналитиков определять их аналитические параметры, необходимые для их надежной идентификации. Решением проблемы представляется предварительная характеристика потенциальных психоактивных соединений, проведенная еще до их широкого распространения. При этом весьма желательно, чтобы она охватывала не только целевые аналиты, но и их изомеры и/или структурные аналоги. В данном случае речь идет о позиционных изомерах N-(2-замещенных)бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов, отличающихся природой и положениями заместителей в арильных фрагментах.

Из таких посылок достаточно логично следует *цель диссертационной работы*, ее *научная новизна*, а также *практическая и теоретическая значимость*. Так, для достижения цели, заключающейся именно в дифференциации позиционных изомеров, необходимым оказалось решение следующих задач, которые далее прокомментированы в сочетании с достигнутыми результатами:

- Синтезировать шесть серий позиционных изомеров N-(2-замещенных)-бензил-2-(диметоксифенил)этанаминов. В соответствии с этим синтезировано и охарактеризовано 29 соединений этого ряда, причем, что важно отметить, кроме запрещенных к обороту изомеров. Кроме этого синтезировано еще 34 промежуточных соединения и 39 производных целевых аналитов (всего 102 объекта);
- Обеспечить их хроматографическое разделение в условиях газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Задача решена;
- Охарактеризовать закономерности и особенности их масс-спектрометрической фрагментации в условиях ионизации электронами, в результате ионизации электрораспылением, а также диссоциации, индуцированной соударениями. Все перечисленные процессы досконально охарактеризованы;
- На основе полученных данных разработать алгоритм дифференциации позиционных изомеров каждой из синтезированных и охарактеризованных серий анализов. Алгоритм создан.

Задачи работы согласованы как с *выносимыми на защиту положениями, так и с заключением (выводами) диссертации*. По своей конкретности особого внимания заслуживает вывод № 5, согласно которому «Дифференциация позиционных изомеров возможна при регистрации спектров ИЭ самого соединения и его N-ацильного производного». К таким же «последствиям» приводит сочетание спектров ИЭ и ДИС. Следовательно, диссертационную работу Ольги Всеволодовны Куприяновой на соискание ученой степени кандидата химических наук, в название которой специально вынесена дифференциация позиционных изомеров этих соединений с использованием хроматографических и масс-спектрометрических параметров, можно классифицировать как *законченное научное исследование*. Его результаты составили предмет шести статей в ведущих международных журналах и четырех сообщений на Российской конференциях, что позволяет считать *апробацию работы* вполне достаточной.

По убеждению оппонента, несомненным достоинством работы следует считать то, что ее основные моменты, характеризующие ее *цель, научную новизну и практическую значимость* содержат практически одни и те же формулировки. Это можно расценить как подтверждение ее логической непротиворечивости. Кроме того, из этого вполне можно сделать вывод, что автор хорошо владеет обсуждаемой информацией. Кроме этих моментов в научную новизну отдельным пунктом включено положение об особенностях протекания перегруппировки Мак-Лафферти в случае *орт-орт-дизамещенных позиционных изомеров*

Достоверность результатов не вызывает сомнений и заслуживает некоторых дополнительных комментариев. Так, закономерности масс-спектрометрической фрагментации представлены как в табличной форме (интенсивности основных ионов), так и в графической (рисунки масс-спектров). В журнальных публикациях такое дублирование информации не приветствуется, но в тексте диссертации, объем которой не столь лимитирован, это, безусловно, оправданно. Второй момент касается вычисления газохроматографических индексов удерживания. Совершенно справедливо в изотермических условиях автор вычисляет логарифмические индексы (индексы Ковача), а в условиях программирования температуры – линейные индексы. Однако в дополнение к ним в обоих режимах вычислены так называемые линейно-логарифмические индексы, которые в изотермических условиях закономерно совпадают с индексами Ковача, а в неизотермических – с линейными. В других условиях подобное дублирование вычислений можно было бы счесть неоправданным, но в диссертационной работе этот факт наилучшим образом иллюстрирует именно достоверность результатов. И, наконец, в Приложении интенсивности сигналов в масс-спектрах представлены в виде значений, усредненных по результатам шести измерений на трех приборах. Такая форма представления масс-спектрометрических данных встречается крайне редко, но, безусловно, заслуживает внимания.

Еще один небезынтересный факт, который имеет отношение к достоверности результатов – это выявление совпадения порядков газохроматографического элюирования характеризуемых анализаторов (например, серии NBOMe) и их производных (например, трифторацетильных, стр. 72).

Необходимо специально подчеркнуть, что особенности объектов исследования, используемых методов (масс-спектрометрия, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография), а также характер интерпретации полученных результатов и сформулированного на их основании заключения позволяют утверждать, что рассматриваемая диссертационная работа *соответствует специальности 1.4.2 – аналитическая химия. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертации* следует считать высокой.

Обзор литературы завершает постановка задачи (раздел 1.5), в котором, собственно, и детализирована проблема необходимости дифференциации позиционных изомеров. Экспериментальная часть работы содержит исчерпывающую характеристику не только характеризуемых свободных оснований, но и их солей (гидрохлоридов) и трифторацетильных производных. В заключении диссертации логично выглядят перспективы продолжения работы, а именно изучение метаболитов уже охарактеризованных соединений и характеристика их структурных аналогов, содержащих три метоксигруппы в одном из ароматических колец.

После перечисления достоинств работы обычно переходят к обсуждению замечаний и пожеланий. В данном случае целесообразно разделить принципиальные вопросы, заслуживающие обсуждения, и менее значимые встречающиеся в тексте погрешности.

К первому типу можно отнести следующее:

- Автор работы обсуждает перегруппировку Мак-Лафферти, которая приводит к нечетноэлектронным ионам, например $[(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}=\text{CH}_2]^+$ с m/z 164 на схеме 3.7 (стр. 79), $[(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}=\text{CH}_2]^+$ с m/z 194 на схеме 3.8 (стр. 81) и другим. Однако не совсем понятно, в чем состоит особенность соединений с двумя заместителями в *орт-орт-*положениях, поскольку эта перегруппировка определяется наличием карбонильного кислорода ацильного фрагмента и атома водорода при атоме в *гамма*-положении к карбонильной группе. Если обратиться к масс-спектрам родственных соединений (см., например, базу NIST 17), в том числе 2-фенилэтиловых эфиров различных карбоновых кислот $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOR}$ практически с любыми фрагментами R, то в их масс-спектрах сигналы ионов $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}_2]^+$ с m/z 104 отличаются высокой интенсивностью, а во многих случаях – максимальны. Возможные заместители в фенильном фрагменте не оказывают заметного влияния на протекание этой перегруппировки.

- На стр. 84 отмечено, что Рис. 3.8 иллюстрирует другой вариант перегруппировки Мак-Лафферти с образованием ионов $[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$ с m/z 152. Однако на этом рисунке ионы с указанной массой не приведены.

- В таблицах приложения, содержащих статистически обработанные масс-спектры, не всегда корректно соблюдены правила округления чисел. Это относится к Табл. 1, где, например, вместо 76.70 ± 1.08 должно быть 76.7 ± 1.1 (таких примеров там много). В Табл. 3 некорректны записи 1.10 ± 0.007 или 2.20 ± 0.008 , поскольку последние десятичные знаки самих чисел и их доверительных интервалов относятся к разным разрядам.

- Масс-спектры некоторых из обсуждаемых в работе соединений известны. Например, в базе NIST17 для серии NBOMe можно найти масс-спектры

соединений с кодами 25H-NB2OMe, 25H-NB4OMe и 34H-NB4OMe. Возможно, что такие примеры известны и для других серий. Такие спектры было бы полезно сравнить с полученными автором, поскольку от подобного сравнения диссертационная работа только бы выиграла.

- Автор работы отмечает, что соединения серии NBOH, содержащие *орто*-гидроксибензильную группу, термически неустойчивы. Этот факт представляется достаточно интересным, и было бы весьма желательно привести и обсудить экспериментальные подтверждения такой неустойчивости. Например, как это проявляется на хроматограммах соединений этой серии.

- Можно не согласиться с утверждением на стр. 68 о том, что хромато-масс-спектрометрия относится к подтверждающим методам анализа. Скорее всего, про метод в целом подобное сказать нельзя, все зависит от того, для решения каких задач его используют.

Что же касается опечаток и стилистических погрешностей, то должен заметить, их число крайне невелико. Так, например, на стр. 41 в структурах 46 – 50 (схема 2.2) указана лишняя двойная связь. В выражении на стр. 44 «... точки плавления определяли со скоростью 1 град/мин» явно пропущено слово «нагрева». В масс-спектрометрических работах часто встречается такой пример «профессионального жаргона», как на стр. 100 «... этот ион является максимальным ...» (должно быть пик иона). Не совсем удачно выражение на стр. 137 (Заключение) «... в условиях изотермического режима ...». Эти и подобные им стилистические погрешности выделены цветом в файле текста диссертации, который, при необходимости, может быть передан автору работы.

Фактически, на этом перечень замечаний исчерпан. Подобные несущественные погрешности изложения не влекут за собой никаких выводов относительно высокого научного уровня выполненной О.В. Куприяновой работы и неказываются на значимости диссертационного исследования.

Из изложенного выше следует, что диссертационная работа О.В. Куприяновой соответствует требованиям по п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», предъявляемым к кандидатским диссертациям. Следовательно, ее автор — **Ольга Всеволодовна Куприянова** — заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2 – «Аналитическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор

Профессор Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

ЗЕНКЕВИЧ Игорь Георгиевич



31.01.2023 г.

Контактные данные:

Тел. (служ.) (812) 428-4045, E-mail: izenkevich@yandex.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:
02.00.03 – Органическая химия

Служебный адрес:

Университетский проспект 26, С-Петербург 198504
Институт химии ФГБОУВО СПбГУ



Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.html>