Отзыв официального оппонента на диссертацию

Федоровой Ирины Александровны

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ И СМЕШАННЫЕ СОРБЕНТЫ НА ОСНОВЕ ЭРЕМОМИЦИНА ДЛЯ ХИРАЛЬНОЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ,

представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

Начиная с середины 70-х годов, когда появились первые публикации успешного разделения энантиомеров жидкостной, а именно, лигандообменной хроматографией, синтез и исследование новых хиральных сорбентов привлек внимание громадного числа хроматографистов во всем мире. Переход от полимерных носителей к жестким высокопористым силикагельным матрицам вывел эти работы в русло высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и существенно расширил круг потенциальных хиральных селекторов, так как снизил требования к достаточным для разделения уровням энантиоселективности селектора. Наряду с хиральными аминокислотами и их производными, к силикагелю стали прививать циклодекстрины, ферменты и другие белки, антибиотики, циклофруктаны, специально синтезированные пи-комплексообразователи и многие другие типы хиральных селекторов. Тем не менее, ни один сорбент не может считаться универсальным и успешно работает лишь в своей определенной группе рацематов.

Поэтому поиск способов расширения зоны работоспособности хиральных сорбентов остается крайне актуальным. Одним из заманчивых направлений считается сочетание нескольких разных селекторов на одном носителе. Именно этой актуальной задаче посвящено исследование И.А. Федоровой.

В чрезвычайно подробном литературном обзоре автор анализирует имеющуюся в данной области научную литературу, уделяя внимание деталям хроматографического эксперимента. Убедительными примерами автор показывает продуктивность сочетания нескольких хиральных селекторов в неподвижных фазах для капиллярной газовой хроматографии. Здесь решающим фактором оказывается громадная эффективность капиллярных колонок, позволяющая получать полное разделение пиков даже при снижении энантиоселективности колонки по отношению к ряду рацематов. Важно, что комбинированная колонка становится более универсальной и позволяет сразу анализировать увеличенное число компонентов пробы. Другое дело – набивные колонки в жидкостной хроматографии с их относительно небольшой эффективностью. Здесь потери энантиоселективности менее желательны. Поэтому общепринятого мнения относительно целесообразности сочетания нескольких селекторов на единой матрице сорбента для ВЭЖХ до сих пор не выработано.

В этом отношении работа И.А. Федоровой вносит существенный вклад в понимание данной актуальной и важной проблемы. В качестве основного хирального селектора в работе выбран антибиотик эремомицин, впервые введенный в хроматографическую практику работами С.М. Староверова.

И.А. Федорова подробно изучила работоспособность этого хирального сорбента на примере новых важных классов физиологически активных и лекарственных препаратов и, тем самым, расширила области его успешного использования. Ею была также изучена альтернативная возможность закрепления эремомицина на модифицированном алкилтиолами и наночастицами золота пористом силикагеле. Правда, существенных преимуществ данный подход к получению хирального сорбента, по-видимому, не сулит.

Наиболее интересны результаты основного направления исследования, а именно получения ВЭЖХ сорбентов с двумя хиральными селекторами близкой или существенно различной структуры. Изучены сочетание эремомицина с ванкомицином и сочетание эремомицина с бычьим сывороточным альбумином (на этот комбинированный хиральный сорбент авторами получен патент).

Первое сочетание селекторов позволило разделять энантиомеры как β-блокаторов, так и производных аминокислот. Сделан вывод, что, по-видимому, эти два селектора в основном работают раздельно, каждый обеспечивая разделение энантиомеров соответствующего класса соединений. При этом оптимальными для разных классов рацематов оказываются разные условия хроматографии, как по величине pH, так и по природе органического компонента подвижной фазы. Тем не менее, совмещение этих селекторов расширяет области применения сорбента на два класса рацематов, хотя и за счет неизбежного снижения конечной энантиоселективности колонки (по сравнению с индивидуальными хиральными сорбентами).

Комбинация ковалентно привитого эремомицина с адсорбированным на поверхности частиц сорбента альбумином также показывает сохранение активности каждого селектора. Эремомицин проявляет активность по отношению к изомерам профенов и производных аминокислот, альбумин – к энантиомерам бензоина. Однако для этого смешанного сорбента обнаружена очень важная особенность: альбуминовое покрытие гранул сорбента блокирует прохождение крупных молекул белка в поры сорбента. А это позволяет использовать активность эремомицина для энантиомерного анализа малых молекул непосредственно в физиологических жидкостях, содержащих большие количества белков. Эта находка является украшением работы, тем более что она, очевидно, может быть перенесена на многие другие ВЭЖХ сорбенты со схожей пористой структурой силикагельной матрицы. Данную находку диссертанта следует считать важным вкладом в теорию и практику хиральной жидкостной хроматографии.

Кроме всего прочего, следует упомянуть, что существенным вкладом работы И.А. Федоровой в практическую аналитическую химию является нахождение оптимальных условий определения энантиомерной чистоты ряда важных лекарственных препаратов с использованием сорбента с эремомицином.

В целом, необходимо отметить чрезвычайно большой объем экспериментальной работы, выполненной автором диссертации на высоком научном уровне с привлечением целого набора современных приборных методов исследования: высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, порометрия низкотемпературной сорбцией азота, просвечивающая и сканирующая электронная микроскопия, рентгенофлуоресцентный анализ с полным внешним отражением, спектроскопия

диффузного отражения и др. Там, где это необходимо проведена тщательная статистическая обработка результатов измерений.

Изложение и обсуждение полученных результатов автор, как правило, заканчивает формулировкой предполагаемых механизмов удерживания аналитов и энантиораспознавания их пространственной конфигурации. Этот факт говорит о высокой эрудиции автора, глубоком понимании процессов, происходящих в исследуемых системах, способности логично мыслить и убедительно излагать свои выводы.

Оппонент не имеет принципиальных замечаний к работе И.А. Федоровой, хотя и понимает, что в изложении результатов столь обширного и сложного исследования всегда могут быть найдены несущественные огрехи.

- Немного наивными оппоненту кажутся утверждения, что молекулы альбумина могут сорбироваться только на внешней поверхности гранул силикагеля, так как диаметр его пор (10 нм) слишком мал и не допускает проникновения в поры белковых глобул размером 14х6 нм (стр. 91). На самом деле высокопористый силикагель не является регулярной структурой и характеризуется достаточно широким распределением пор по размерам. К сожалению, производитель сообщает только усредненную величину размера пор, даже не указывая, по какому принципу проведено усреднение – по объему пор, по их числу или по соответствующей порам доле удельной поверхности. В любом случае, заметная доля пор силикагеля 10 нм должна быть доступна молекулам альбумина. Впрочем, конечный вывод автора о многослойной адсорбции альбумина и образовании его агрегатов на доступной поверхности не вызывает сомнений, по крайней мере, в тех системах, где адсорбция сопровождается одновременным сшиванием белка глутаровым диальдегидом.
- В работе не дано объяснения того факта, что модификация силикагеля альбумином в тех же условиях дополнительного сшивания глутаровым диальдегидом, что и в случае модификации альбумином сорбента силикагель/эремомицин, приводят к материалам существенно разной гидролитической стабильности.
- На стр. 22 при обсуждении конформации аналитов нечетко характеризуются двугранные углы их фрагментов, а **ребро** двугранного угла названо **осью** угла.
- На странице 20 допущены опечатки в написании термина эремоз**аминил**агликон (эремоз**аменил**агликон).
- Стр. 60 не дает пояснения, зачем при растворении $FeCl_2$ и $FeCl_3$ в соляной кислоте потребовалась обработка ультразвуком. В присутствии кислоты обе соли великолепно растворяются.

Отмеченные частные замечания никак не умаляют достоинства и весомость диссертационной работы. И.А. Федорова выполнила большое, разностороннее и важное исследование, заслуживающее самой высокой оценки. Выводы обоснованы и сомнений не вызывают.

Результаты, полученные в диссертационной работе И.А. Федоровой, опубликованы в 5 статьях, 6 тезисах докладов и 1 патенте и обсуждены на международных и всероссийских конференциях. Автореферат и публикации полностью отражают научные результаты, приведенные в диссертации.

Полученные в рецензируемой диссертационной работе результаты могут использоваться в Институте химии Санкт-Петербургского государственного университета, Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева, Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (технический университет), Новосибирском государственном университете, Самарском государственном техническом университете и ряде других учреждений науки.

Диссертационная работа И.А. Федоровой «Индивидуальные и смешанные сорбенты на основе эремомицина для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии» выполнена на современном теоретическом и экспериментальном уровне и полностью соответствует требованиям п. 9 Положения ВАК РФ «О порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года в редакции от 21.04. 2016 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Ирина Александровна Федорова – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Заведующий лабораторией

стереохимии сорбционных процессов,

Доктор химических наук 02.00.03 – «Органическая химия», профессор

Даванков Вадим Александрович

Подпись профессора В.А. Даванкова

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ИНЭОС РАН,

д.х.н. Любимов Сергей Евгеньевич

04.09.2017

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН»

Почтовый адрес: ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова, 28. +7 (499) 135-92-02,

+7 (499) 135-64-71

e-mail: larina@ineos.ac.ru, davank@ineos.ac.ru www.ineos.ac.ru

В диссертационный совет Д 501.001.88.
при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
от Даванкова Вадима Александровича

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Федоровой Ирины Александровны на тему: «Индивидуальные и смешанные сорбенты на основе эремомицина для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

О себе сообщаю следующие сведения:

1. Даванков Вадим Александрович, гражданин РФ.
2. Доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия), профессор, заведующий лабораторией стереохимии сорбционных процессов.
3. Место работы: ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова» Российской академии наук.
4. Адрес места работы:
   119334, ГСП-1, г. Москва, ул. Вавилова, 28
   Тел.: +7 (499) 135-64-71
   e-mail: davank@ineos.ac.ru
   https://ineos.ac.ru

Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:

1. *Vadim A. Davankov,* Homochirality of Organic Matter – Objective Law or Curious Incident // Isr. J. Chem. 2016. V. 56. P. 1036–1041. DOI: 10.1002/ijch.201600042.

2. *Даванков В. А.*, Возможно ли разделение энантиомеров в ахиральных хроматографических системах? // Журн. физич. химии. 2016. Т. 90. № 10. С. 1593–1595. DOI: 10.7868/S004445371610008.

3. *Tsyurupa M.P., Klimova T.P., Blinnikova Z.K., Davidovich Yu.A., Davankov V.A., Baranov A.N., Anan'eva M.P.* Optical properties of hypercrosslinked polystyrene sorbents // Сорбц. хромат. процессы. 2016. Т. 16. № 2. С. 145–153.

4. Цюрупа М. П., Блинникова З.К., Ильин М.М., Даванков В.А., Паренаго О.О., Покровский О.И., Усович О.И., Монодисперсные микрогранулы сверхсшитого полистирола - сорбенты для жидкостной и сверхкритической флюидной хроматографии. // Журн. физич. химии. 2015. Т. 89. № 11. С. 1802–1809. DOI: 10.7868/S0044453715110217.

5. Davankov V., 50 Years in chromatography and sorption techniques: a look from the east. LC-GC North America. 2012. V. 30. №7. P. 578–601.

Доктор химических наук,
(02.00.03 – Органическая химия), профессор — Даванков В.А.

Подпись профессора В.А. Даванкова **ЗАВЕРЯЮ**
Ученый секретарь ИНЭОС РАН,
д.х.н. — С.Е. Любимов