

ОТЗЫВ

официального оппонента проф., д.х.н., зав. каф. органического и нефтехимического синтеза ФГБОУ ВО «СамГТУ» **Красных Евгения Леонидовича** на диссертацию **Михайлова Степана Петровича** «Физико-химические аспекты получения N-метил-D-глюкозамина», представленную на соискание степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия

Создание новых процессов получения фармацевтических субстанций является важной научно-технической задачей современной химии и химической технологии, определяющей вектор промышленного развития экономического потенциала страны. Физическая химия, обладая широтой фундаментальных знаний и практических приложений, может предоставить значительное количество ценных термодинамических и кинетических данных для разработки современных физико-химических основ процессов химической технологии и синтеза новых материалов. N-метил-D-глюкозамин – широко применяемый реагент, используемый в качестве противоиона для увеличения растворимости различных фармацевтических субстанций. Существующие методы синтеза N-метил-D-глюкозамина включают получение основания Шиффа при взаимодействии D-глюкозы и метиламина с последующим его восстановлением химическими восстановителями – спиртовыми растворами боргидрида натрия или гидразина, что требует значительной очистки продуктов реакции от остатков восстановителей. Кроме этого, как реакция образования основания Шиффа, так и реакция его восстановления до N-метил-D-глюкозамина не имеют термодинамического обоснования теоретически возможного максимального выхода целевого продукта. Вышеуказанное обстоятельство обуславливает актуальность проведенных исследований, а диссертационная работа Михайлова С.П. находится в тренде современных исследований в области физической химии и заключается в установлении термодинамических и кинетических особенностей образования N-метил-D-глюкозамина как традиционным способом с использованием химических восстановителей, так и восстановлением водородом с использованием никеля, нанесенного на сверхсшитый полистирол, в качестве катализатора восстановления основания Шиффа. Для достижения поставленной цели были успешно решены задачи аналитического, теоретического и прикладного планов: рассчитанные значения энергии Гиббса для реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина свидетельствуют о существенном

сдвиге равновесия реакции в сторону образования исходных соединений, в связи с чем требуется постоянное удаление продуктов реакции из реакционной среды. Расчёт констант равновесий и выхода основания Шиффа и N-метил-D-глюкозамина показал возможность достижения выхода более 90% в случае уменьшения количества воды в реакционном растворе за счет её возможного связывания или кристаллизации. По результатам теоретических расчётов проведены лабораторные эксперименты по синтезу N-метил-D-глюкозамина, подтвердившие обоснованность полученных результатов о влиянии воды, температуры, концентрации реагирующих веществ. На основании полученных данных установлены оптимальные условия реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина: температура $t=120\text{ }^{\circ}\text{C}$, давление водорода $p_{\text{H}_2}=50\text{ атм}$, концентрация глюкозы 0.36 моль/л .

В качестве научной новизны проведенного исследования необходимо отметить полученные новые термодинамические данные процесса образования N-метил-D-глюкозамина, указывающие на возможность увеличения выхода целевого продукта в случае удаления воды из реакционной массы.

Теоретическая значимость исследования связана с установлением особенностей образования оснований Шиффа и их восстановления в случае неароматических заместителей.

Практическая значимость обуславливается возможностью непосредственного использования полученных результатов для разработки способов промышленного производства N-метил-D-глюкозамина.

Проведенные исследования апробированы в ходе участия автора в работе российских и международных конференций. Результаты диссертационного исследования представлены также в пяти статьях, опубликованных в научных изданиях, рекомендованных ВАК, получен патент на изобретение.

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы. Текст изложен на 165 страницах, включает 80 рисунков и 15 таблиц, список литературы содержит 161 наименование источников.

Во введении дана постановка проблемы, определена цель, сформулированы задачи исследования, приведена краткая характеристика работы.

В первой главе «Литературный обзор» проведен анализ научных статей и патентов по получению оснований Шиффа и их восстановлению с образованием соответствующих

аминов. Проведенный обзор источников показывает необходимость всестороннего подхода к изучению физико-химических особенностей процесса синтеза N-метил-D-глюкозамина и перспективность разработки новых высокоэффективных катализаторов для повышения выхода целевых продуктов.

Вторая глава диссертационного исследования «Методы и методики экспериментов» содержит описание основных методов и методик проводимых исследований, включая методики термодинамических и кинетических расчётов, методики расчета выходов целевых продуктов, методы получения никельсодержащего сверхсшитого полистирола, методы физико-химических исследований, а также методы проведения процесса синтеза N-метил-D-глюкозамина из D-глюкозы и метиламина.

Третья глава «Результаты и обсуждение» включает основные результаты работы, в том числе результаты проведенных термодинамических расчётов энергии Гиббса реакции образования N-метил-D-глюкозамина, а также промежуточных и побочных продуктов. Приведены полученные данные энтальпий растворения N-метил-D-глюкозамина и промежуточного продукта N-метил-D-глюкозимиона. Представлены результаты определения физико-химических свойств никельсодержащего сверхсшитого полистирола и исследования процесса синтеза N-метил-D-глюкозамина при варьировании концентраций исходных веществ, парциального давления водорода, концентрации водосвязывающего агента и температуры проведения реакции. Показано, что в ходе протекания реакции образования основания Шиффа происходит накопление воды, наличие которой, в свою очередь, приводит к ускорению обратного процесса гидролиза N-метил-D-глюкозимиона. Удаление образующейся воды приводит к росту скорости образования основания Шиффа и конечного продукта N-метил-D-глюкозамина. Использование никельсодержащего сверхсшитого полистирола в качестве катализатора восстановления промежуточного основания Шиффа до N-метил-D-глюкозамина также приводит к увеличению скорости образования целевого продукта и к отсутствию необходимости очистки реакционной среды от токсичных неорганических восстановителей – боргидрида натрия и гидразина. На основании полученных данных установлены оптимальные условия, позволяющие проводить процесс получения N-метил-D-глюкозамина с выходом до 90%.

В заключении представлены основные результаты диссертационного исследования, приведены значения полученных энергий Гиббса и энтальпий растворения исходных веществ и продуктов реакции, подчеркнута новизна и практическая значимость

диссертационного исследования, определены перспективы возможных дальнейших исследований. Результаты проделанной работы в полной мере приведены также в автореферате диссертации.

По работе имеется ряд вопросов и замечаний.

Вопросы по содержанию диссертации:

- 1) Был ли произведен расчет ошибок проводимых измерений, и каковы они для основных рассчитанных значений энергий Гиббса и энтальпий растворения?
- 2) Возможно ли связывание образующейся в процессе реакции синтеза основания Шиффа воды другими водосвязывающими веществами?
- 3) Возможно ли использование метода Шварцмана-Темкина вместо метода изобары для определения энергии Гиббса реакции образования N-метил-D-глюкозамина и основания Шиффа?
- 4) Насколько правомерно использование метода Ван-Кравлена – Чермена для определения энтальпии и энтропии образования иминов и аминов сахаров?
- 5) Как производился анализ изотерм адсорбции азота для определения площадей поверхности синтезированного никельсодержащего сверхсшитого полистирола?

Замечания:

- 1) В главе 2 отсутствует раздел, посвященный кинетическим исследованиям.
- 2) В работе (раздел 3.3) определены порядки реакций и энергии активации ряда реакций, однако не приведено ни одного кинетического уравнения, где бы применялись полученные величины.
- 3) Нигде не указано для какой фазы (газовой, жидкой) были определены энергии Гиббса.
- 4) При термодинамическом расчете реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина энергия Гиббса находится на уровне -200 кДж/моль (стр. 78 диссертации), что говорит о том, что реакция практически необратима. Какой тогда смысл рассчитывать значения констант равновесия.
- 5) Если полученное значение константы при 20С имеет порядок 37, то как равновесная конверсия может составлять 75% (стр. 79-80 диссертации).
- 6) Какая константа равновесия была получена (стр. 79 диссертации) концентрационная или термодинамическая.

- 7) Непонятны результаты представленные на рис. 27 диссертации. Если мы рассматриваем систему всех протекающих реакций, то конверсия может относиться только к исходным веществам. А для определения оптимального температурного интервала строится зависимость равновесного состава всех рассматриваемых реакций протекающих в системе от температуры.
- 8) Вывод 1. Фраза «для смещения равновесия в сторону образования продукта требуется постоянное удаление образующихся веществ из реакционной среды». Это написано в любом учебнике по физической химии, и нет необходимости об этом писать. Аналогично и с выводом 3. Если энергия Гиббса равна -200 кДж/моль, то реакция практически не обратима.
- 9) Также в работе имеется ряд орфографических, стилистических и пунктуационных ошибок и неточностей.

Указанные замечания носят дискуссионный характер, не затрагивают существа работы и основных выводов.

По актуальности, научной новизне и практической значимости работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Диссертация отвечает паспорту специальности 1.4.4 – Физическая химия по п. 2 «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчет термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамических аспектов фазовых превращений и фазовых переходов», по п. 7 «Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физико-химическая гидродинамика, растворение и кристаллизация», по п. 12 «Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов», а диссертант Михайлов Степан Петрович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Официальный оппонент

09.05.2023

доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой органического и
нефтехимического синтеза ФГБОУ ВО

«Самарский государственный технический университет» Красных Евгений Леонидович

443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет», кафедра органического и нефтехимического синтеза, Красных Евгений Леонидович – доктор химических наук по специальности 02.00.04 – физическая химия, заведующий кафедрой, тел: 8(846) 333-52-55, e-mail: kinterm@samgtu.ru.

Подпись Красных Евгения Леонидовича удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет»

д.т.н., проф. Малиновская Ю.А.

