

Отзыв официального оппонента на диссертационную работу Михайлова Степана Петровича «ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. – физическая химия

Диссертационная работа Михайлова Степана Петровича посвящена расчетам термодинамических характеристик и экспериментальному исследованию реакций получения N-метил-D-глюкозамина. Знание термодинамических параметров реакции имеет первостепенное значение для дальнейшего конструирования процесса, варьирования условий реакции и дальнейшей оптимизации процесса. Особую важность это имеет для синтеза интермедиатов и продуктов фармацевтической промышленности, где селективность и чистота получаемого целевого продукта играют немаловажную роль в общей стоимости процесса. С этой точки зрения предоставленная работа является *актуальной* как для фундаментальных исследований, так и для практически ориентированных работ. Полученные в работе результаты, несомненно, представляют *практическую значимость* для современной химической промышленности.

В литературе опубликовано небольшое количество работ, посвященных вопросам получения N-метил-D-глюкозамина, однако теоретическая база практически полностью отсутствует. Имеющиеся сведения базируются на экспериментальных закономерностях. Для грамотной и достоверной оценки выходов целевых продуктов на каждой стадии необходимо знание температурных зависимостей термодинамических параметров и равновесного выхода. Полученные в диссертационной работе Михайлова Степана Петровича сведения являются *новыми* и позволят обоснованно проводить оценку эффективности процессов получения N-метил-D-глюкозамина. *Новизна* работы также определяется полученными в работе значимыми результатами о кинетических параметрах стадий получения N-метил-D-глюкозамина.

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, описания методов и методик экспериментов, результатов и обсуждения, заключения и списка цитируемой литературы. Материал

изложен на 165 страницах, содержит 80 рисунков, 15 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 161 наименование.

Глава «Литературный обзор» состоит из двух частей. Первый раздел литературного обзора посвящен краткому описанию применения законов термодинамики для нахождения параметров, соответствующих равновесному состоянию для системы, в которой протекает химическая реакция. Автором кратко описаны первый и второй законы термодинамики. Сделана попытка кратко дать понятия термодинамических потенциалов, а также выражениям параметров системы через изменение термодинамических потенциалов. Второй, более обширный раздел литературного обзора, посвящен описанию имеющихся в литературе сведений о реакциях получения иминов и их дальнейшего превращения. В этом разделе подробно рассмотрены некаталитические и каталитические превращения. Автором очень удачно собран материал в виде таблиц, что делает наглядным сравнение значений конверсии и селективности, полученных в различных условиях или с применением различных катализаторов. Раздел заканчивается кратким перечислением выводов, сделанных автором на основании обзора литературных сведений.

Глава «Методы и методики экспериментов» содержит описание основ методов, использованных для теоретических расчётов, а также методики, использованные при проведении экспериментальной части работы. Представленный в этом разделе материал дает полное представление о ходе выполнения работы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Глава «Результаты и обсуждение» содержит результаты проведенных автором теоретических расчетов, результаты проведенных экспериментальных исследований, а также обсуждение полученных данных. В разделе, отражающем результаты теоретических расчетов, автором подробно изложена последовательность проведенных расчетов. Получена зависимость равновесной конверсии глюкозы для реакции получения N-метил-D-глюкозимины, проанализированы полученные закономерности и предложен способ повышения конверсии путем выведения продукта из реакционной смеси. На следующем этапе работы автором подробно проведен аналогичный расчет для реакции образования N-метил-D-глюкозамина и возможных побочных реакций. В работе также проведен

расчет растворимости и энтальпии растворения N-Метил-D-глюкозимиона и N-Метил-D-глюкозамина в этаноле, в том числе в зависимости от доли воды в этаноле.

Следующая большая часть раздела «Результаты и обсуждение» посвящена полученным данным для процессов получения N-метил-D-глюкозимиона и N-метил-D-глюкозамина с использованием различных восстановителей, водорода и боргидрида натрия. Также рассмотрен процесс прямого процесса получения N-метил-D-глюкозамина методом восстановительного аминирования D-глюкозы. На основании экспериментальных данных автором получены кинетические параметры этих процессов. В частности, определено, что для реакции получения N-метил-D-глюкозамина порядок реакции по боргидриду натрия близок к первому, тогда как при использовании водорода порядок реакции по водороду равен 0,62. В работе получены данные о влиянии количества восстановителя (концентрация  $\text{NaBH}_4$  или давление водорода), а также температуры на протекание реакции. Полученные результаты позволили автору выявить оптимальные условия реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина ( $120^\circ\text{C}$ ,  $P(\text{H}_2)=50$  атм, концентрация глюкозы 0,36 моль/л).

Основные результаты работы и выводы, перечисленные в главе «Заключение» в достаточной степени обоснованы. В качестве наиболее значимых результатов работы можно выделить следующие:

- Рассчитаны термодинамические параметры (энергия Гиббса, значения констант равновесия, равновесный выход) для процессов получения N-метил-D-глюкозимиона и N-метил-D-глюкозамина. Показана возможность смещения равновесного выхода за счет выведения воды из реакционной смеси.

- Получены экспериментальные результаты для реакции получения N-метил-D-глюкозимиона, подтвердившие обоснованность сделанных выводов о влиянии воды, температуры, концентрации реагирующих веществ.

- На основании теоретических расчетов и экспериментальных исследований установлены оптимальные условия реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы. Основные результаты прошли обсуждение на российских и международных научных

конференциях. По материалам диссертационной работы опубликованы в 7 печатных работах, включая 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, получен 1 патент на изобретение.

По рассматриваемой диссертационной работе Михайлова Степана Петровича можно сделать следующие замечания:

1. В первом разделе литературного обзора автор попытался собрать основные положения законов термодинамики. К сожалению, из-за краткости изложения некоторые утверждения получились немного запутанными. Видно, что автор разбирается в материале, но часть сведений можно было бы не приводить, ограничившись ссылками на учебники по физической химии.
2. Уравнение (52) требует пояснений, в какой форме  $\text{SiO}_2$  может быть использован в качестве акцептора воды, вряд ли кристаллический  $\text{SiO}_2$  можно использовать для этой цели.
3. Из материала диссертационной работы не ясно, проводили ли эксперимента, подтверждающие кинетическую область проведения реакции. Так, например, данные, представленные на рисунке 47 по зависимости скорости в координатах уравнения Аррениуса, можно трактовать как переход диффузионная-кинетическая область.
4. На кинетических кривых зависимости концентрации N-метил-D-глюкозимирина от времени при различной начальной концентрации D-глюкозы в растворе (Рисунок 69) при концентрации глюкозы 0,2 и 0,3 моль/л на начальном этапе реакции концентрация N-метил-D-глюкозимирина остаётся постоянной. В то же время для опытов с другими значениями концентрации глюкозы, как меньшими, так и большими, такого эффекта не наблюдается.
5. В работе не приведен коэффициент достоверности аппроксимации  $R^2$  для линейной аппроксимации экспериментальных данных. Также не приведена ошибка, с которой определяли концентрации хроматографическим методом.
6. К сожалению, очень мало информации представлено о физико-химических характеристиках использованного катализатора. Размер частиц 50-70 мкм, вероятно, относится к частицам сверхсшитого полистирола. Не приведен

размер частиц никеля в катализаторе, что является важным параметром гетерогенного катализатора.

7. Рисунок 4 и подпись к нему очень запутана и непонятна.
8. Ряд замечаний касается оформления работы:
  - a. В таблицах плохо организованы подписи столбцов, слова разрываются, некоторые буквы съезжают. Как альтернативный вариант, автору стоило бы рассмотреть возможность горизонтального вида таблиц.
  - b. В тексте работы встречается большое количество опечаток. Например, слово «Эксперимент» встречается по всему тексту работы, «рентгенфлуорисцентного анализа» и многие другие.
  - c. РФА обычно используют для сокращения рентгенофазового анализа, лучше использовать РФЛА
  - d. Сокращения МГИ и МГА не расшифрованы и в тексте диссертационной работы встречаются только в разделе «Заключение». Расшифровка приведена только в автореферате.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают общее хорошее впечатление о работе.

Диссертационная работа Михайлова С.П. представляет логическое и завершенное научное исследование. В диссертационной работе решена поставленная научная задача получения термодинамических характеристик основных стадий получения N-метил-D-глюкозамина, определения кинетических параметров, экспериментальных зависимостей скорости превращения реагентов и установления оптимальных условий проведения реакции. Содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности 1.4.4 - «Физическая химия», в частности:

- п. 7. Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физикохимическая гидродинамика, растворение и кристаллизация.
- п. 9. Связь реакционной способности реагентов с их строением и условиями протекания химической реакции

п. 12. Физико-химические основы процессов химической технологии и синтеза новых материалов.

Можно заключить, что диссертационная работа Михайлова Степана Петровича «Физико-химические аспекты получения N-метил-D-глюкозамина» по содержанию, научной новизне, актуальности, объему и обоснованности результатов полностью соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации и авторефераты диссертаций на соискание ученых степеней («Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. От 11.09.21)), а ее автор, Михайлов Степан Петрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – физическая химия.

Официальный оппонент:

Доцент кафедры физической химии

Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова,

Доцент по специальности «Кинетика и катализ»,

Кандидат химических наук

Голубина Елена Владимировна

*10.05.2023*

119991, Москва, Ленинские горы д.1, стр.3,

Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова

Тел +7(495)9393337

golubina@kge.msu.ru

подпись к.х.н. Голубиной Е.В. заверяю:

и.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В.Ломоносова,

доктор химических наук, профессор

Карлов С.С.