

«УТВЕРЖДАЮ»

директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Институт
органической химии им. Н. Д.
Зелинского Российской
академии наук
академик РАН Егоров М.П.

«26» *апрель* 2023

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)

на диссертацию 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

Разработка физико-химических основ получения фармацевтических субстанций и материалов является важной задачей современной физической химии, связанной с всесторонним использованием традиционных термодинамических расчётов и исследованием кинетических закономерностей, позволяющих провести теоретическое и экспериментальное обоснование максимально возможных выходов целевых и промежуточных продуктов. N-метил-D-глюкозамин – широко используемое в медицинской и фармацевтической химии вещество, применяемое для повышения солубилизации и стабилизации биологически активных соединений. Синтез N-

26.04.2023
n/2104-197/2171-01

метил-D-глюкозамина основывается на двухэтапном процессе с первичным получением основания Шиффа и последующим каталитическим или некаталитическим гидрированием, при этом совокупный выход конечного продукта варьируется в пределах 60-70% от теоретического. В опубликованных работах не приводится физико-химическое и термодинамическое обоснование протекающих процессов, а также не рассматриваются возможные механизмы образования как основных, так и побочных продуктов, что в свою очередь не позволяет теоретически обоснованно подходить к вопросам улучшения эффективности процесса.

В связи с вышеизложенным диссертационное исследование Михайлова Степана Петровича «Физико-химические аспекты получения N-метил-D-глюкозамина» является актуальным и находится в тренде современных исследований в области физико-химических основ процессов химической технологии, в том числе, в области синтеза фармацевтических субстанций.

В рамках диссертационного исследования Михайловым Степаном Петровичем решена важная научно-техническая задача – термодинамическое обоснование максимально возможного выхода N-метил-D-глюкозамина, проведено исследование кинетических закономерностей его образования одно- и двухстадийными методами синтеза с использованием в качестве восстановителя боргидрида натрия, а также водорода в присутствии никельсодержащего сверхсшитого полистирола в качестве катализатора. В ходе исследования использованы современные методы физико-химического анализа, включая жидкостную и газовую хроматографию, низкотемпературную адсорбцию азота, хемосорбцию газов, хроматомасс-спектрометрию. Изучено влияние температуры, концентрации исходных реагентов, парциального давления водорода, концентрации водосвязывающего агента на процесс образования N-метил-D-глюкозамина.

В качестве научной новизны проведенного исследования необходимо отметить выявленные новые кинетические закономерности процесса образования N-метил-D-глюкозамина, указывающие на увеличение скоростей

протекающих процессов в два-три раза в присутствии водоотнимающего агента и катализатора.

Практическая значимость работы заключается в возможности непосредственного использования результатов исследования для создания технологии производства N-метил-D-глюкозамина, а также основания Шиффа на его основе.

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.

Работа построена традиционным образом, состоит из введения, трех глав, заключения, списка опубликованных работ и списка литературы. Текст изложен на 165 страницах, включает 80 рисунков и 15 таблиц, список литературы содержит 161 наименование использованных источников.

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

В первой главе («Литературный обзор») проведен анализ научно-технической информации по рассматриваемой проблеме. Проведенный обзор достаточно широк (161 источник), он доказывает необходимость комплексного подхода к изучению физико-химических основ процесса получения N-метил-D-глюкозамина и перспективность разработки новых высокоэффективных катализаторов для интенсификации процессов его синтеза.

Во второй главе работы («Методы и методики экспериментов») приведены основные методы и методики проводимых исследований, включая методики проводимых термодинамических расчётов, методы получения никельсодержащего сверхсшитого полистирола, методы физико-химических экспериментов, а также методы проведения процесса синтеза N-метил-D-глюкозамина.

Третья глава «Результаты и обсуждение» содержит основные результаты проделанной работы в части проведенных термодинамических расчётов химических потенциалов реакции образования N-метил-D-глюкозамина, а также основания Шиффа на его основе. Представлены результаты определения энтальпий растворения N-метил-D-глюкозамина и соответствующего основания Шиффа, синтеза никельсодержащего сверхсшитого полистирола, исследования его физико-химических свойств и характеристик процесса синтеза N-метил-D-глюкозамина при варьировании концентраций исходных веществ, парциального давления водорода, концентрации водосвязывающего агента. Показано, что увеличение содержания воды в реакционном растворе приводит к существенному замедлению скорости расходования D-глюкозы, что является следствием увеличения скорости гидролиза основания Шиффа – N-метил-D-глюкозамина. Внесение водосвязывающего агента - хлорида кальция - способствует увеличению скорости конверсии D-глюкозы с образованием соответствующего основания Шиффа и конечного продукта – N-метил-D-глюкозамина. Проведение процесса синтеза N-метил-D-глюкозамина с использованием никельсодержащего сверхсшитого полистирола также способствует существенному ускорению расходования D-глюкозы. На основании полученных данных установлены оптимальные условия реакции синтеза N-метил-D-глюкозамина: температура $t=120^{\circ}\text{C}$, парциальное давление водорода $P_{\text{H}_2}=48.2$ атм, концентрация глюкозы 0.36 моль/л, позволяющие проводить процесс получения N-метил-D-глюкозамина с выходом до 90%.

В заключении приведены основные результаты работы, подчеркнута новизна и практическая значимость диссертационного исследования, определены перспективы возможных дальнейших исследований. Результаты проделанной работы в полной мере содержатся в автореферате.

По работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1) В литературном обзоре автором диссертации рассматриваются механизмы образования оснований Шиффа (иминов) для ароматических веществ, в то время

как вопросы механизмов образования оснований Шиффа для сахаров и их производных остались мало затронутыми.

- 2) В связи с чем был выбран Ni в качестве активного компонента используемого катализатора? И почему не варьировалось содержание никеля в катализаторе? Использованное содержание 18-20% - оптимальная величина?
- 3) Возможно ли использование других восстановителей для восстановления основания Шиффа (N-метил-D-глюкозимины) до соответствующего амина?
- 4) Возможно ли использование других водосвязывающих агентов, кроме хлорида кальция, в реакции образования основания Шиффа?
- 5) Имеются небольшие замечания по оформлению: в тексте нет ссылок [60], [116], [117], [147], [148], нарушен порядок ссылок после ссылки [152]; в тексте нет ссылки на Рис. 1 и табл. 7; имеется два Рис. 7, нет Рис. 8; на стр. 113 рис. 49 ошибочно назван рис. 48; на стр. 76 табл. 9, а на стр. 93 табл. 12 ошибочно поименованы как табл. 2.

Указанные замечания носят дискуссионный характер, не затрагивают существа работы и основных выводов и могут рассматриваться как рекомендации для дальнейших исследований в выбранном направлении.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть рекомендованы для внедрения в учебной и научной деятельности Тверского государственного университета, Тверского государственного технического университета, Ивановского государственного химико-технологического университета. Также результаты исследования могут быть использованы компаниями фармацевтического сектора, включая Тверскую фармацевтическую фабрику, ООО «Фармконцепт», ООО «Розлекс Фарм», для создания собственного производства N-метил-D-глюкозамина.

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».

Диссертант Михайлов Степан Петрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – Физическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании лаборатории разработки и исследования полифункциональных катализаторов (№14) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, протокол № 96 от «25» апреля 2023 года.

Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией разработки и исследования полифункциональных катализаторов (№14) ИОХ РАН,

Кустов Леонид Модестович

Контактные данные:

тел.: 7(499)1372935, e-mail: lmk@ioc.ac.ru.

Специальность, по которой Кустовым Л.М. защищена диссертация на соискание степени доктора химических наук: 02.00.15 – «Кинетика и катализ».

Подпись сотрудника ИОХ РАН, заведующего лабораторией №14, д.х.н., профессора Кустова Леонида Модестовича удостоверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И.К. Коршевец

«26» апреля 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

Тел.: +7 499 137-29-44

Факс: +7 499 135-53-28

e-mail: secretary@ioc.ac.ru