

«УТВЕРЖДАЮ»

И.О. ректора ФГБОУ ВО
«Ивановский государственный
химико-технологический университет»



д.х.н., проф. Бутман М.Ф.
18 » « апреля » 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Торозовой Александры Сергеевны
" Каталитический синтез биологически активных веществ из эпоксида
цис-вербенола с применением микро- и мезопористых материалов",
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.15 – Кинетика и катализ

Несомненно, поиск новых путей синтеза высокоэффективных лекарственных средств в мире современных технологий, в первую очередь, вызывает практический интерес. Несомненно, и то, что достижение практического результата невозможно без теоретической проработки изучаемого вопроса, раскрытия механизма превращений и систематического изучения кинетики реакции, а использование в качестве исходного сырья природных компонентов придает работе элемент актуальности. Источником природных компонентов в полной мере может быть скипидар, являющийся многотоннажным и доступным отходом лесохимической промышленности. Скипидар представляет собой смесь терпенов и терпеноидов, на основе которых можно получать новые биологически активные веществ. Особый интерес представляют соединения, которые могут быть синтезированы из эпоксида *цис*-вербенола. *Цис*-вербенол, являясь компонентом эфирных масел хвойных деревьев, в свою очередь по многостадийной схеме может быть получен из вербенона или α -пинена. Обсуждению данных вопросов во многом посвящен раздел рассматриваемой работы «Обзор литературы» (и, конечно же, не «Литературный обзор», как пишет автор). Автор уделяет особое внимание на возможность практического применения производных α -пиненов в лечении болезни Паркинсона, который обладает более высокой эффективностью и исключает побочные эффекты по сравнению с используемыми в настоящее время препаратами. Подробно рассмотрены возможные схемы превращений, иллюстрирующих реакции изомеризации α -пиненов и эпоксида *цис*-вербенола, взаимодействия последнего с бензальдегидом, схемы взаимодействия замещенных диолов и бензальдегидов в присутствии цеолитов как катализаторов.

Среди гетерогенных кислотных катализаторов в тонком органическом синтезе цеолиты и мезопористые структурированные материалы занимают особое место. Автором приводятся веские аргументы в пользу использования цеолитов в качестве эффективных катализаторов, отмечаются несомненные их преимущества перед жидкими бренstedовскими и льюисовскими кислотами, термостабильность, получение бифункциональных катализаторов и возможность регулирования кислотности, простота отделения от реакционной среды и пр. Однако, в реакциях изомеризации эпоксида *цис*-вербенола и его взаимодействия с бензальдегидом данные типы катализаторов не использовались, что подчеркивает новизну работы и своевременность поставленной автором цели и задач, обеспечивающих ее достижение.

Построение работы традиционно, она содержит раздел «Введение», три главы, выводы и список использованных источников. Текст диссертации изложен на 130 страницах, включает 65 рисунков, 17 таблиц, список использованных источников представлен 133 наименованиями, около 50 % ссылок относится к периоду после 2005 года.

Результаты работы отражены в 14 публикациях, в том числе в 6 статьях научных изданий перечня ВАК и в материалах 8 тезисов докладов Международных и Российских конференций. Следует констатировать, что результаты работы опубликованы достаточно полно и доступны для ознакомления широкому кругу специалистов.

Во Введении автором отражены актуальность, новизна и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования.

Для решения задач и достижения поставленной цели работы использован комплекс экспериментальных методов исследования катализаторов: низкотемпературная адсорбция азота, инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье, ядерный магнитный резонанс с применением техники вращения под магическим углом, просвечивающая электронная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, анализ реакционных смесей проводился с использованием газовой хроматографии и газовой хроматомасс-спектрометрии. Следует отметить, что автором выполнен большой объем эксперимента по синтезу, модификации и определению структурных характеристик катализаторов. Структура катализаторов наглядно проиллюстрирована многочисленными фотографиями, приведенными в тексте диссертации.

Достоверность полученных результатов определяется использованием как комплекса надежных инструментальных и расчетных методов, корректной обработкой экспериментальных данных, так и совпадением отдельных результатов с данными литературы. Таким образом новизна полученных результатов и их достоверность не вызывают сомнений.

Основная часть работы (Глава 3, 61с.). Содержание данной главы наглядно иллюстрирует большой экспериментальный материал, выполненный автором. В главе представлены результаты физико-химических исследований катализаторов; обсуждены закономерности процесса изомеризации эпоксида *цис*-вербенола с применением различных типов цеолитов и мезопористых

структурированных материалов в качестве катализаторов, в том числе катализаторов, модифицированных железом и церием, с целью изменения числа кислотных центров.

Отдельно изучено влияние растворителя на протекание реакции изомеризации эпоксида *цис*-вербенола. В качестве растворителя использованы *N,N*-диметилацетамид и *N*-метилпирролидон. При рассмотрении реакции взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом в качестве растворителя автором использован толуол. Определены условия для проведения реакции взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом, приведены значения энергий активации и констант скорости, рассмотрено влияние соотношения «субстрат : катализатор» на степень конверсии исходных соединений и селективность изучаемых реакций.

На основании полученного массива экспериментальных данных автором работы предложены схемы предполагаемых механизмов изучаемых реакций.

Несомненным достоинством работы является то, что сделанные автором выводы, базирующиеся на собственных экспериментальных данных, полученных впервые, которые наглядно иллюстрируют возможность регулирования селективности изучаемых реакций изменением соотношения числа кислотных центров по Льюису и Бренстеду, выявлены наиболее оптимальные катализаторы, даны рекомендации по их использованию в реакции изомеризации эпоксида *цис*-вербенола или при проведении реакции взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с альдегидом.

Сочетание результатов эксперимента и сделанных обобщений определяют полное соответствие содержания диссертации заявляемой научной специальности 02.00.15 – кинетика и катализ.

Результаты данной диссертационной работы могут быть использованы в организациях, занимающихся синтезом органических соединений и созданием новых перспективных материалов: Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Российский государственный химико-технологический университет им.Д.И.Менделеева, г.Москва, Ивановский государственный химико-технологический университет, Институт органической химии им.Н.Д.Зелинского РАН, Новосибирский институт органической химии им.Н.Н.Ворожцова СО РАН, Иркутский институте химии им.А.Е.Фаворского СО РАН, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им.В.Н.Ореховича РАМН, Институт физиологически активных веществ РАН, Институт органического синтеза УрО РАН, Института органической и физической химии им.А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН и др.

Традиционно, как и для любой квалификационной работы, при ознакомлении с ее текстом и текстом автореферата возникает ряд вопросов и замечаний.

Вопросы.

1. В работе приводятся предполагаемая схема изомеризации эпоксида *цис*-вербенола и предполагаемые механизмы изомеризации эпоксида *цис*-вербенола и его взаимодействия с бензальдегидом. В связи с этим возникает

вопрос: что внесено в приводимые в работе схемы превращений (рис.8 и рис.10 автореф., рис.3.33, с.96 и рис.3.41, с.112 дисс.) лично автором, а что заимствовано из литературы?

2. С чем связано практически неизменное значение селективности реакции по диолу (табл.6 автореф., 3.6, с.83 дисс.), в то время как концентрация сильных бренstedовских кислотных центров изменяется в 12 раз?

3. При обсуждении диаграммы (рис.6 автореф., рис.3.27, с.87 дисс.), автор делает вывод о том, что для достижения высокой селективности, например, в реакции изомеризации эпоксида *цис*-вербенола требуется некоторое оптимальное значение кислотности по Бренстеду и доступность активных центров. Интересно, проводилось ли автором сопоставление селективности, например, с величинами дисперсности, размерами пористого пространства катализатора и пр?

4. Автор делает заключение о влиянии соотношения «катализатор : субстрат» на селективность по диоксинолу (табл. 9 автореф., таблица 3.12, с.108 дисс.). Однако, на каком оптимальном соотношении «катализатор : субстрат» следует остановиться не ясно. Предлагаемый диапазон изменения массы катализатора – (75÷150 мг) / 300 мг субстрата (с.111 дисс.) – представляется весьма широким?

5. В выводе 2 говорится о необходимости поддержания некой оптимальной концентрации бренstedовских кислотных центров, следовало бы указать числовое значение, или относительную величину, например по отношению к массе субстрата. В этом же выводе автором используются одновременно термины «блокировка» и «дезактивация» катализатора. Термин «блокировка» используется и при объяснении экспериментальных результатов. Блокировка, по мнению автора, приводит к снижению скорости реакции, изменению степени конверсии и селективности. Не ясно, «блокировка» - это обратимый процесс? Тождественны ли понятия «блокировка» и «дезактивация» катализатора? Если, по мнению автора, эти понятия тождественны, то насколько это оправданно?

6. Как проводилась регенерация катализаторов, все ли катализаторы могут быть регенированы? Достигаются ли первоначальные показатели активности и селективности катализатора после его регенерации?

Замечания.

1. Автором не отмечены положения, которые могли бы рассматриваться как перспективы дальнейшего развития работы. Необходимо было сформулировать их в заключительной части диссертации и в автореферате. Одним из направлений может быть установление корреляций между структурными характеристиками катализаторов и кинетическими параметрами рассматриваемых процессов..

2. Автором нигде не указаны погрешности определения величин. Кроме того, ничего не говорится и о возможных величинах адсорбции исходных соединений. Резкое падение концентрации исходного соединения в начальный момент времени может быть обусловлено как его адсорбцией,

так и превращением в продукты реакции. В этом случае погрешности в определении начальной скорости реакции, значения которых приводятся в многочисленных таблицах по тексту работы, могут значительно различаться, и их сравнение должно было проводиться с учетом погрешности. Обоснования, например, выбора степени конверсии по диолу 70 % для сравнения скоростей реакции изомеризации эпоксида *цис*-вербенола не приводится (табл.4 автореф., табл.3.4, с.67 дисс.).

3. Не совсем понятно, почему автор смещает начало координат, причем на различные величины, как по оси абсцисс, так и по оси ординат (например, рис.3-5 автореф.)? По нашему мнению, это затрудняет объективное восприятие приводимых зависимостей и проведение сравнительного анализа.
4. К сожалению, в тексте работы автор ничего не говорит о качестве получаемых продуктов, что чрезвычайно важно с точки зрения перспектив их дальнейшего использования.
5. Имеется ряд грамматических ошибок и стилистически неудачных выражений как по тексту диссертации, так и автореферата, оформление некоторых ссылок на первоисточники (например, [17], [57], [60]) не отвечает необходимым требованиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сделанные замечания имеют частный характер и не снижают общего положительного впечатления о рассматриваемой работе.

Работа Торозовой Александры Сергеевны выполнена на высоком научном и методическом уровне и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013), предъявляемого к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Считаем, что диссертация «Каталитический синтез биологически активных веществ из эпоксида *цис*-вербенола с применением микро- и мезопористых материалов», представляет собой законченное исследование в области органической химии реакций со сложными схемами превращений и вносит существенный вклад в развитие теории и практики каталитических реакций – важнейшего из разделов физической химии.

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы при подготовке общих курсов «Органическая химия», «Физическая химия» и специальных курсов «Биорганическая химия», «Кинетика и катализ» для направления «Химия» при подготовке бакалавров, магистров, а также аспирантов химических и биохимических факультетов университетов.


Результаты проведенного исследования отвечают паспорту специальности 02.00.15 – кинетика и катализ в отношении п.3 «Поиск и разработка новых катализаторов и каталитических композиций, усовершенствование существующих катализаторов для проведения новых химических реакций ускорения известных реакций и повышения их селективности», п.5 «Научные основы приготовления катализаторов. Строение и физико-химические свойства кА-

тализаторов. Разработка и усовершенствование промышленных катализаторов, методов их производства и оптимального использования в каталитических процессах».

Считаем, что Торозова Александра Сергеевна заслуживает присуждения ей ученой степени по специальности 02.00.15 – Кинетика и катализ.

Отзыв заслушан, обсужден и единогласно одобрен на заседании кафедры физической и коллоидной химии Ивановского государственного химико-технологического университета « 18 » « апреля » 2016 г., протокол № 9.

Доктор химических наук (02.00.04), доцент,
заведующий кафедры физической и коллоидной
химии федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ивановский государственный химико-

технологический университет»  Шлыков Сергей Александрович
Адрес: 153000, г. Иваново пр. Шереметевский, 7.
Телефон: (+7 9605090774) e-mail: shlykov@isuct.ru

Доктор химических наук (02.00.03), профессор,
профессор кафедры физической и коллоидной
химии федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ивановский государственный химико-

технологический университет»  Лефедова Ольга Валентиновна
Адрес: 153000, г. Иваново пр. Шереметевский, 7.
Телефон: (+7 9605090774) e-mail: vicount@inbox.ru

Подписи заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ивановский государственный химико-

технологический университет»  Гордина Наталья Евгеньевна