

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию

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

Диссертационная работа Торозовой А.С. посвящена разработке научных основ использования микропористых цеолитов и мезопористых структурированных материалов МСМ-41 и МСМ-48 в качестве катализаторов в процессах синтеза биологически активных веществ с противосудорожным и обезболивающим эффектом из эпоксида цис-вербенола. Интерес к проблемам получения новых лекарственных средств, в особенности из природного сырья, не ослабевает со временем и имеет волнообразный характер – появление новых методов исследования, извлечения и переработки биологически активных веществ и другие причины порождают очередную волну интереса и следующий уровень организации процессов и понимания их природы. Современный высокопроизводительный скрининг лекарственных средств дает возможность оценить уникальные характеристики природных компонентов, которые невозможно полностью заменить синтетическими аналогами. Однако к настоящему времени не разработаны эффективные и, одновременно, безопасные лекарства против широко распространенных нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Распространенные обезболивающие вещества обычно являются полностью синтетическими. Применяемые в медицине препараты часто обладают сильным побочным действием либо проявляют низкую эффективность, поэтому создание новых лекарственных веществ является важной научной задачей.

Биологически активные вещества с противопаркинсоническим действием и обезболивающим эффектом могут быть синтезированы из эпоксида цис-вербенола, который, в свою очередь, в несколько стадий может быть получен из вербенона или α -пинена, компонентов эфирных масел хвойных деревьев. Интерес в данном направлении представляет не только, и не столько, синтез активного соединения, но и разработка максимально экологичных и наиболее выгодных, как по временным, так и по материальным затратам условий проведения процесса. Разработка каталитически процессов вместо стехиометрических, являясь одним из важных направлений исследований в рамках концепции «Зеленой химии», открывает широкие перспективы для совершенствования различных процессов тонкого органического синтеза. Следовательно, актуальность проведенных в диссертационной работе исследований не вызывает сомнений ввиду высокой

фундаментальной и практической значимости результатов, которые могут быть получены в этом направлении.

Основная задача работы состояла в установлении взаимосвязей между физико-химическими характеристиками указанных материалов (текстурными и кислотными) и их каталитическими свойствами (активностью и селективностью) в реакциях изомеризации эпоксида цис-вербенола и его взаимодействия с бензальдегидом. Автором впервые проведено глубокое и целенаправленное исследование микропористых цеолитов и мезопористых структурированных материалов МСМ-41 и МСМ-48 в качестве катализаторов в процессах синтеза БАВ из эпоксида цис-вербенола, поэтому представленная работа характеризуется высокой степенью новизны. Проведенные исследования открывают путь к разработке технологического процесса получения биологически активных веществ с противопаркинсоническим действием и обезболивающим эффектом, что представляет несомненный практический интерес.

Рецензируемая диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованных источников включающего 134 ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 132 страницах печатного текста и содержит 65 рисунков и 17 таблиц.

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

В первой главе («Литературный обзор») проведен глубокий и широкий анализ (93 источника) литературы по рассматриваемой проблеме. Обзор характеризуется равномерным и подробным охватом специальной литературы, в основном иностранной и абсолютно современной. Рассмотрены основные принципы использования природных соединений в качестве основы фармацевтических препаратов. Отдельные разделы посвящены перспективам использования эпоксида цис-вербенола в синтезе биологически активных веществ, в частности реакциям его получения, изомеризации и взаимодействия с бензальдегидом в присутствии катализаторов. Приведены характеристики цеолитов и мезопористых структурированных материалов, используемых на данный момент в качестве катализаторов реакций тонкого органического синтеза.

Проведенный обзор убеждает читателя в актуальности выбранного диссертантом направления исследований. Сформулированная в конце литературного обзора необходимость исследования возможности использования цеолитов и мезопористых структурированных систем в качестве катализаторов превращений эпоксида цис-вербенола представляется вполне разумной и актуальной, несмотря на имеющиеся немногочисленные статьи, опубликованные до начала работ диссертанта.

Во второй главе работы («Методы и методики синтеза и исследования катализаторов, проведения экспериментов и анализа продуктов реакций») подробно

рассмотрены применяемые диссертантом экспериментальные методики и физико-химические методы исследования катализаторов (низкотемпературная адсорбция азота, ИК- Фурье спектроскопия, твердотельная спектроскопия ЯМР с применением техники вращения под магическим углом, просвечивающая электронная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия). Описаны методики синтеза и модификации катализаторов. Приведена конструкция экспериментальной установки и методика проведения реакции изомеризации эпоксида цис-вербенола и его взаимодействия с бензальдегидом. Описаны методики анализа реакционной смеси методами ГХ и ГХ-МС, приведены характеристики использованных реактивов и материалов.

Хорошая техника измерения кинетических характеристик исследуемых процессов, мощные физические методы исследования катализаторов и процессов обеспечивают надежность и достоверность экспериментальных результатов.

Третья глава работы («Результаты и их обсуждение») является основной в данной диссертационной работе, и включает в себя два раздела. Первый раздел посвящен физико-химическим исследованиям катализаторов. Следует подчеркнуть, что для выявления взаимосвязи каталитической активности с основополагающими морфологическими и физико-химическими характеристиками катализаторов, автором изучен широкий ряд катализаторов отличающихся морфологией и текстурой (широкопористые цеолиты со структурой бета и Y, среднепористые цеолиты со структурой ZSM-5, мезопористые силикатные материалы), а также химическим составом (соотношение $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$, модификация Fe или Ce). Подробно описаны исследования текстуры катализаторов методом низкотемпературной адсорбции азота, а также морфологии – методами СЭМ и ПЭМ, позволившие сделать выводы об особенностях морфологии и текстуры каждой группы катализаторов. Кислотные свойства изучались с помощью метода ИК-Фурье спектроскопии с использованием пиридина в качестве молекулы-зонда. Эти исследования позволили оценить концентрации кислотных центров Бренстеда и Льюиса, а также соотношение между сильными и слабыми центрами. В частности, продемонстрировать, что бренстедовская кислотность возрастает с уменьшением соотношения $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$, а льюисовская увеличивается при модификации катализаторов Fe. Модификация силикатного катализатора MCM-41 церием приводит к формированию в основном кислотных центров Бренстеда. Для 4-х цеолитов Y и ZSM-5 методом твердотельной спектроскопии ЯМР спектроскопии был проведен количественный анализ каркасного алюминия, подтвердивший выводы полученные методом ИК-Фурье спектроскопии.

Во втором разделе третьей главы приводится последовательное описание результатов экспериментальных исследований целевых реакций изомеризации эпоксида цис-вербенола и его взаимодействия с бензальдегидом в присутствии указанных катализаторов. Сравнительные исследования алюмо-силикатных катализаторов отличающихся по морфологии, а также количеству и природе

активных центров в реакции изомеризации эпоксида цис-вербенола позволили сделать выводы о том, что для получения целевого продукта (1R, 2R, 6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола необходимы катализаторы обладающие двумя основными свойствами, а именно: 1) бренstedовской кислотностью; 2) широкопористой структурой. Льюисовские кислотные центры ответственны за образование побочных продуктов, в основном, 2-гидрокси-1-[(1S)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил]этанона, а среднепористая структура способствует дезактивации катализаторов. Однако автор не остановился на полученных результатах, и для подтверждения своих выводов приготовил и испытал в реакции модифицированные катализаторы 5%Fe-Beta-150 и 32% Ce-Si-MCM-41. Модификация цеолита железом привела к уменьшению количества бренstedовских активных центров и, следовательно, снижению активности катализатора. Модификация силикатного материала церием, напротив, увеличивает бренstedовскую кислотность и, как следствие, активность катализатора. Таким образом, подтверждена гипотеза о ключевой роли кислотных центров Бренстеда в образовании целевого диола.

Далее автором проведены кинетические исследования в присутствии катализатора H-USY-80. Изучено влияние растворителя, температурная зависимость скорости реакции, влияние концентрации субстрата на скорость и селективность реакции и др. Полученные кинетические данные позволили автору выдвинуть гипотезу о механизме изомеризации эпоксида вербенола.

Последние несколько разделов третьей главы посвящены исследованиям реакции взаимодействия эпоксида вербенола с бензальдегидом и его производными (4-фторбензальдегид, 4-нитробензальдегид) в присутствии широкопористых катализаторов со структурой бета для получения (2S,4aR,8R,8aR)-4,4,7-триметил-2-фенил-4a,5,8,8a-тетрагидро-4H-бензо[d][1,3]диоксин-8-ола, обладающего выраженным обезболивающим действием. Проведен подбор параметров проведения процесса (растворитель, температура, навеска катализатора и размер его частиц, скорость перемешивания и др.). Существенного влияния заместителей в бензольном кольце на конверсию и селективность реакции не обнаружено. Сравнительное исследование четырех катализаторов со структурой бета H-Beta-300, H-Beta-150, H-Beta-25 и 5% Fe-Beta-150, показало перспективность использования в этом процессе катализаторов с умеренной кислотностью. На основе результатов проведенных автором кинетических исследований (температурная зависимость, соотношение реагентов, соотношение эпоксид вербенола:катализатор и др.) выдвинута гипотеза о механизме протекания процесса.

Резюмируя результаты, изложенные диссертантом в третьей главе, можно отметить, что доказанные возможности эффективной конверсии эпоксида цис-вербенола в присутствии кислотных алюмосиликатных катализаторов в востребованные в медицине биологически активные соединения развивают

существующие представления о каталитических реакциях превращения терпеноидов и соответствуют критериям «научная новизна» и «практическая значимость».

Наряду с рассмотренными выше несомненными достоинствами диссертации, она не лишена и некоторых недостатков.

1. Так, На странице 69 утверждается «Возрастание селективности с ростом конверсии объясняется частичным закоксовыванием сильных кислотных центров, данный факт показывает, что важную роль для синтеза целевого продукта, диола, играют кислотные центры средней и слабой силы». Однако из представленных в работе экспериментальных результатов не следует, что факт закоксовывания установлен. Объяснение увеличения селективности, наблюдающегося с ростом конверсии, образованием кокса на сильных кислотных центрах является, скорее, предположением, которое опирающимся на косвенные данные полученные в диссертации при исследований реакции изомеризации эпоксида цис-вербенола, литературные данные и общие соображения о природе процесса. Доказать корреляцию оккоксовывания и возрастающей с конверсией селективности могут исследования отработанных катализаторов. В частности, измерение концентраций БКЦ и ЛКЦ, текстурных характеристик (удельной поверхности), а также доказательство формирования кокса (элементный (СНО) анализ, XPS и др.).

2. Механизм реакции изомеризации эпоксида вербинола, представленный на рисунке 3.32 представляется не полностью раскрытым. Не объясняет, через какие стадии катион, образовавшийся при непосредственном протонировании эпоксида вербенола (1), претерпевает перестройку углеродного скелета, включающую миграцию атомов углерода и сопряженную с ней миграцию заряда с образованием нового промежуточного продукта, из которого и получается диол (2).

3. На рисунке 3.39 представлен график зависимости $\ln(k)$ от обратной температуры для реакции взаимодействия эпоксида цис-вербенола с бензальдегидом, а в тексте приведены рассчитанные с помощью этого графика: энергия активации процесса равная $127.3 \text{ кДж моль}^{-1}$ и $k_0 - 0,082 \text{ с}^{-1}$. Однако использование для расчетов всего трех точек, которые аппроксимируются прямой с большой натяжкой, без указания погрешностей и доверительных интервалов для значений каждой точки, вызывает вопросы о точности полученных результатов. Какова абсолютная и относительная ошибка определения концентраций использованным методом анализа? Какова ошибка определения значения констант скорости? И, наконец, какой может быть доверительный интервал для приведенного значения энергии активации?

4. Выводы 6 и 7 являются, скорее, констатацией фактов, полученных при исследовании.

5. В тексте диссертации имеются не удачные и жаргонные выражения. Например: стр. 7 – «Выбранные реакции изомеризации эпоксида цис-вербенола и взаимодействия его с бензальдегидом являются перспективными для

совершенствования методов борьбы с тяжелыми заболеваниями»; стр. 53. – «Из рисунка 3.1 видно, что...»; стр. 55. – «При исследовании методом Фурье-ИКС с использованием пиридина в качестве молекулы-зонда можно выделить три типа брэнстедовских и льюисовских кислотных центров...»; стр. 106 – «Для установления степени влияния температуры на активность катализатора...» и др.

Указанные замечания носят дискуссионный характер, они не затрагивают основных положений и выводов диссертационной работы. Диссертация Торозовой А.С. в целом представляет собой законченное и актуальное исследование, выполненное на высоком квалификационном уровне. Рукопись диссертации и автореферат в целом хорошо оформлены. Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. Выводы диссертации убедительно обоснованы разносторонним и обширным экспериментальным материалом и не вызывают сомнений.

Диссертантом поставлена и решена важная научно-техническая задача, имеющая существенное значение для области катализа превращений терпеноидов: впервые проведено всесторонне исследование реакции изомеризации эпоксида цис-вербенола катализируемые немодифицированными среднепористыми и широкопористыми цеолитами и мезопористыми структурированными материалами МСМ-41 и МСМ-48, а также реакции его взаимодействия с бензальдегидом на цеолитах со структурой бета. В результате работы, синтезированы биологически активные вещества с противосудорожным и обезболивающим действием.

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 02.00.15 – Кинетика и катализ по п. 2. «Установление механизма действия катализаторов. Изучение элементарных стадий и кинетических закономерностей протекания гомогенных, гетерогенных и ферментативных каталитических превращений. Исследование природы каталитического действия и промежуточных соединений реагентов с катализатором с использованием химических, физических, квантово-химических и других методов исследования», по 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» и по п. 5. «Научные основы приготовления катализаторов. Строение и физико-химические свойства катализаторов. Разработка и усовершенствование промышленных катализаторов, методов их производства и оптимального использования в каталитических процессах».

Автореферат диссертации и список опубликованных работ в полной мере отражают основные положения диссертационной работы. Основные научные положения работы докладывались на международных и всероссийских съездах, симпозиумах и конференциях. По результатам исследований опубликовано 6 печатных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК, и 8 тезисов конференций.

В целом диссертация Торозовой А.С. является законченным научным исследованием, которое обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и аргументированные выводы. Диссертант Торозова Александра Сергеевна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.15 – Кинетика и катализ.

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор РАН

Ведущий научный сотрудник

лаборатории каталитических методов

преобразования солнечной энергии

Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН

Оханап 22.04.2016

Таран О.П.

ФГБУН «Институт катализа им. Г.К. Борескова
Сибирского отделения Российской академии наук»

630090, г. Новосибирск,

пр. Академика Лаврентьева, д. 5

тел. (383) 330-75-63

e-mail: ohanap(@).catalysis.ru

Подпись д.х.н. Таран О.П. заверяю:

Ученый секретарь ИК СО РАН,

д.х.н., профессор РАН



Козлов

Козлов Д.В.

22.04.2016