

*На правах рукописи*



ТОРОЗОВА АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА

**Каталитический синтез биологически активных веществ  
из эпоксида *цис*-вербенола с применением микро- и  
мезопористых материалов**

Специальность 02.00.15 – Кинетика и катализ

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре биотехнологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной технической университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Сульман Эсфирь Михайловна**  
заведующий кафедрой биотехнологии и химии ФГБОУ ВО  
«Тверской государственной технической университет»

Официальные оппоненты: доктор химических наук  
**Таран Оксана Павловна**  
ведущий научный сотрудник лаборатории каталитических методов преобразования солнечной энергии  
Института катализа СО РАН, г. Новосибирск  
  
кандидат химических наук  
**Голубина Елена Владимировна**  
доцент кафедры физической химии Химического факультета  
Московского государственного  
университета имени М. В. Ломоносова

Ведущая организация: **федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный химико-технологический университет»**

Защита состоится «13» мая 2016 г. в 11<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета Д 212.204.02 в РХТУ им. Д. И. Менделеева (125047 Москва, Миусская пл., д. 9) в аудитории 443 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на сайте РХТУ им. Д. И. Менделеева (<http://diss.muotr.ru/author/126/>).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Д 212.204.02

Староверов Д.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и общая характеристика работы. В мире современных технологий, когда налажены процессы тонкого органического синтеза, огромное внимание уделяют поиску и получению лекарственных веществ, которые смогли бы решить проблему тяжелых заболеваний и связанных с ними болевых симптомов. В настоящее время использование высокопроизводительного скрининга дает возможность оценить уникальные характеристики природных компонентов, которые сложно заменить синтетическими аналогами. Источником таких природных компонентов может быть промышленность, связанная с переработкой хвойных пород деревьев, многотоннажным и доступным отходом которой является скипидар.

Скипидар состоит из смеси терпенов и терпеноидов, на основе которых возможно получать новые биологически активные веществ. Так, вещества с противопаркинсоническим действием и обезболивающим эффектом могут быть синтезированы из эпоксида *цис*-вербенола (ЭВ), который, в свою очередь, в несколько стадий может быть получен из вербенона или  $\alpha$ -пинена, компонентов эфирных масел хвойных деревьев.

Применение каталитических методов в тонкой органической химии открывает широкие перспективы для целенаправленной модификации органических молекул, уже существующих в природе. В качестве гетерогенных кислотных катализаторов активно изучаются цеолиты и мезопористые структурированные материалы, которые обладают рядом преимуществ перед другими каталитическими системами. К таким преимуществам относятся, прежде всего, возможность варьирования кислотности, строгое распределение пор по размерам и термическая стабильность. Но следует отметить, что в реакциях изомеризации ЭВ и его взаимодействия с бензальдегидом немодифицированные цеолиты и мезопористые структурированные материалы не использовались.

Цель и задачи работы. Настоящая работа направлена на всестороннее исследование микропористых цеолитов и мезопористых структурированных материалов MCM-41 и MCM-48 в качестве катализаторов в процессах синтеза биологически активных веществ с противосудорожным и обезболивающим эффектом из эпоксида *цис*-вербенола.

Для достижения поставленной цели в диссертационном исследовании решались следующие задачи:

- провести физико-химическое исследование цеолитов типа бета, Y и ZSM-5 и мезопористых структурированных материалов MCM-41 и MCM-48 методами низкотемпературной адсорбции азота, сканирующей электронной микроскопии, просвечивающей электронной микроскопии, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, твердотельной спектроскопии ядерного магнитного резонанса;

- провести эксперименты с выбранными катализаторами по изомеризации ЭВ;
- изучить кинетические характеристики изомеризации ЭВ в зависимости от структуры и свойств катализатора;
- подобрать условия проведения реакции взаимодействия ЭВ с бензальдегидом с последующим изучением кинетики;
- предложить возможные механизмы протекания исследованных реакций.

Научная новизна и практическая значимость работы. В настоящей работе установлена возможность синтеза биологически активных веществ из ЭВ с применением микро- и мезопористых катализаторов, а именно цеолитов типов бета, Y, ZSM-5 и структурированных материалов MCM-41 и MCM-48. Выбранные реакции изомеризации ЭВ и его взаимодействия с бензальдегидом являются перспективными для совершенствования методов борьбы с тяжелыми заболеваниями. Применяемые в медицине препараты проявляют либо низкую эффективность, либо обладают сильным побочным действием, поэтому создание новых лекарственных веществ является важной научной задачей. Для каталитического синтеза целевых продуктов впервые использованы указанные материалы.

Все катализаторы охарактеризованы с точки зрения влияния их свойств на конверсию субстрата и селективность по всем продуктам рассматриваемых реакций. В ходе физико-химических исследований установлена корреляция кислотных свойств, оцененных с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье и твердотельного ядерного магнитного резонанса. Изучена кинетика и некоторые аспекты механизма обозначенных процессов на предложенных катализаторах, впервые для выбранных реакций рассчитаны значения энергии активации.

Апробация работы. Основные положения диссертации докладывались на следующих конференциях и конгрессах: Конференция с международным участием «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» (г.Чебоксары, 2014); 4-ая Международная конференция по многофункциональным, гибридным и наноматериалам (г.Сиджес, Испания, 2015); Симпозиум по гетерогенному катализу для тонкого органического синтеза «FineCat 2015» (г.Палермо, Италия, 2015); 23-я Конференция-выставка по переработке биомассы (г.Вена, Австрия, 2015); Всероссийская научно-техническая конференция молодых учёных «Физика, химия и новые технологии» в рамках XXII Каргинских чтений (г.Тверь, 2015); XII Европейский конгресс по катализу (г.Казань, 2015); VII Международная конференция российского химического общества имени Д. И. Менделеева «Ресурсо- и энергосберегающие технологии в химической и нефтехимической промышленности» (г.Москва, 2015); VI Молодежная научно-техническая конференция и школа молодых ученых «Наукоемкие химические технологии – 2015» (г.Москва, 2015).

Автор выражает благодарность д.х.н. проф. Мурзину Д.Ю. за предоставленную возможность проводить часть исследований в Лаборатории промышленной химии и химического инжиниринга (Åbo Akademi University, Финляндия), а также доценту П.Мяки-Арвела (Åbo Akademi University, Финляндия), д.х.н. Волчо К.П. (Лаборатория физиологически активных веществ Института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН) и сотрудникам кафедры биотехнологии и химии (Тверской государственный технический университет) за помощь в работе над диссертацией.

Публикации. По результатам опубликовано 6 печатных работ в ведущих рецензируемых научных журналах, в том числе рекомендованных ВАК, и 8 тезисов конференций.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованных источников. Текст изложен на 132 страницах, включает 65 рисунков, 17 таблиц. Список использованных источников содержит 134 наименования.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, изложены цель и задачи, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований, представлены данные об апробации работы на научных конференциях.

В первой главе “Литературный обзор” проведен анализ информации, полученной из научной и патентной литературы по теме диссертационной работы. Рассмотрены основные существующие в настоящее время методы синтеза биологически активных веществ на основе эпоксида *цис*-вербенола (ЭВ). Приведен обзор исследований в области изомеризации ЭВ и его взаимодействия с бензальдегидом (БА) с применением гетерогенных катализаторов, а также освещены существующие гипотезы о механизмах изучаемых реакций. Приведены данные о цеолитах и мезопористых структурированных материалах, используемых на данный момент в качестве катализаторов реакций тонкого органического синтеза. Представлены характеристики широкопористых и среднепористых цеолитов, мезопористых структурированных материалов MCM-41 и MCM-48. Определены основные преимущества гетерогенных кислотных катализаторов, оказывающие непосредственное влияние на конверсию ЭВ и селективность по основным продуктам.

Во второй главе “Методы и методики синтеза и исследования катализаторов, проведения экспериментов и анализа продуктов реакций” описаны физические и физико-химические методы исследования катализаторов: низкотемпературная адсорбция азота, инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье, твердотельная спектроскопия ядерного магнитного резонанса 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 процессов изомеризации ЭВ и его взаимодействия с БА. Описаны методики анализа реакционной смеси методами газовой хроматографии и газовой хроматомасс-спектрометрии, приведены характеристики использованных реактивов и материалов.

**В третьей главе “Результаты и их обсуждение”** представлены результаты физико-химических исследований катализаторов; изучены закономерности процесса изомеризации ЭВ с применением цеолитов Y, бета и ZSM-5, а также мезопористых структурированных материалов MCM-41 и MCM-48 в качестве катализаторов; подобраны условия проведения реакции взаимодействия ЭВ с БА и представлены результаты применения цеолитов типа бета в качестве катализаторов; рассчитаны энергии активации; предложены схемы предполагаемых механизмов изучаемых реакций.

*Исследование катализаторов методом низкотемпературной адсорбции азота.* В настоящей работе изучены следующие катализаторы: H-USY-12, H-USY-80, H-ZSM-5-23, H-ZSM-5-80, H-Beta-25, H-Beta-150, H-Beta-300, 5% Fe-Beta-150, H-Si-MCM-41, H-Al-MCM-41, H-Al-MCM-48, 32% Ce-Si-MCM-41 (в названии цеолитов указаны отношения  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Данные по исследованию катализаторов методом низкотемпературной адсорбции азота представлены в таблице 1. Удельная площадь поверхности и объем микропор были рассчитаны методом БЭТ для мезопористых материалов и методом Дубинина для микропористых материалов.

Таблица 1

Удельная площадь поверхности и объем микропор катализаторов		
Катализатор	Удельная площадь поверхности, $\text{м}^2/\text{г}$	Объем микропор, $\text{см}^3/\text{г}$
H-USY-12	884	0.26
H-USY-80	803	0.29
H-ZSM-5-23	443	0.13
H-ZSM-5-80	570	0.20
H-Beta-25	807	0.05
H-Beta-150	664	0.13
H-Beta-300	805	0.21
5% Fe-Beta-150	686	0.14
H-Si-MCM-41	848	-
H-Al-MCM-41	718	-
H-Al-MCM-48	808	0.02
32% Ce-Si-MCM-41	384	-

Значения удельной площади поверхности для широкопористых цеолитов типа Y (H-USY-12, H-USY-80) и типа бета (H-Beta-25, H-Beta-150, H-Beta-300) были одними из самых высоких и составили более  $660 \text{ м}^2/\text{г}$ , в частности, для катализатора H-USY-12 удельная площадь поверхности была наибольшей из изученных

материалов и составила 884 м<sup>2</sup>/г. Мезопористые материалы обладают развитой поверхностью, материал MCM-48 – за счет своей трехмерной системы каналов, поэтому значения удельной площади поверхности для них также были высокими и составляли более 700 м<sup>2</sup>/г. В случае модифицированного церием образца 32% Ce-Si-MCM-41 наблюдается значительное снижение площади поверхности, так как поры блокируются вследствие введения металла. Среднепористые цеолиты H-ZSM-5-80 и H-ZSM-5-23 показали наименьшие значения площади поверхности, 570 и 443 м<sup>2</sup>/г, соответственно, что характерно для данной группы цеолитов.

*Исследование катализаторов методами инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье и твердотельной спектроскопии ядерного магнитного резонанса.* Кислотные свойства катализаторов были определены методами Фурье-ИКС с применением пиридина в качестве молекулы-зонда и твердотельной спектроскопии ЯМР (вращение под магическим углом (ВМУ)). При исследовании методом Фурье-ИКС принято выделять три типа бренstedовских и льюисовских кислотных центров (БКЦ и ЛКЦ), которые определяются следующим образом: максимум десорбции пиридина при 250°C – слабые, средние и сильные; максимум десорбции при 350°C – средние и сильные; максимум десорбции при 450°C – сильные. Данные о значениях кислотности представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Кислотность цеолитов и мезопористых материалов, определенная методом Фурье-ИКС (количество адсорбированного пиридина)

Катализатор	БКЦ, мкмоль/г			ЛКЦ, мкмоль/г		
	250°C	350°C	450°C	250°C	350°C	450°C
	H-USY-12	255	205	129	41	17
H-ZSM-5-23	416	395	284	36	8	3
H-ZSM-5-80	177	156	122	25	3	2
H-Beta-25	219	187	125	82	43	25
H-Beta-150	176	161	72	43	23	10
H-Beta-300	54	49	23	28	9	4
5% Fe-Beta-150	211	154	6	117	54	4
H-Si-MCM-41	0	0	0	15	4	1
H-Al-MCM-41	26	11	3	40	20	12
H-Al-MCM-48	59	18	2	63	25	7
32% Ce-Si-MCM-41	80	49	10	67	12	9

Таблица 3

Результаты ЯМР ВМУ <sup>27</sup>Al для цеолитов типа Y и типа ZSM-5 (относительные количества различных форм Al)

Катализатор	Al(IV)	Al(V)	Al(н.и. *)	Al(VI)	Норм. сумма
м.д.	55.2	31.1	14 <sup>a</sup> , 45.4 <sup>b</sup>	-1.9 - 3	
H-USY-12	2.39	0.95	0	2.02	5.32
H-USY-80	0.27	0.24	0	0.48	1.0
H-ZSM-5-23	0.97	1.00	0.19	0.97	3.41
H-ZSM-5-80	0.44	0.30	0.14	0.18	1.09

<sup>a</sup> в H-ZSM-5-80, <sup>b</sup> в H-ZSM-5-23, \*н.и. – не идентифицирован

Концентрации БКЦ и ЛКЦ для исследованных методом Фурье-ИКС материалов в каждой подгруппе катализаторов были обратно пропорциональны соотношениям  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ . Для катализатора, модифицированного железом, 5% Fe-Beta-150 по сравнению с исходным цеолитом H-Beta-150 наблюдается увеличение концентрации ЛКЦ, что и было целью модификации, аналогичный результат получен для 32% Ce-Si-MCM-41. Кислотные свойства также были изучены методом твердотельного ЯМР с применением техники ВМУ (Таблица 3) в случае 4-х выбранных катализаторов. Анализ показал, что относительное количество четырехкоординированного атома алюминия Al(IV) при 55.2 м.д., отвечающего за бренстедовскую кислотность, уменьшается в следующем ряду: H-USY-12 > H-ZSM-5-23 > H-ZSM-5-80 > H-USY-80. Кроме того, относительное количество ЛКЦ, соответствующее пику близкому к нулю м.д., уменьшается в том же ряду. Исходя из полученных результатов твердотельного ЯМР (Таблица 3), подтверждено, что бренстедовская кислотность катализаторов уменьшается с возрастанием соотношения  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ , как для цеолитов типа Y, так и для цеолитов типа ZSM-5.

#### *Исследование кинетики и механизма реакции*

*Реакция изомеризации эпоксида цис-вербенола.* Продукты реакции изомеризации ЭВ (1) представлены на рисунке 1: целевой продукт (1R, 2R, 6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол (2), далее в тексте диол; продукт со структурой циклопентана 2-гидрокси-1-[(1S)-2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил]этанон (3), далее в тексте гидроксикетон; (1R,5R,6R)-4,8,8-триметил-7-оксабицикло[4.2.0]окт-3-ен-5-ол(4), далее в тексте оксетан.

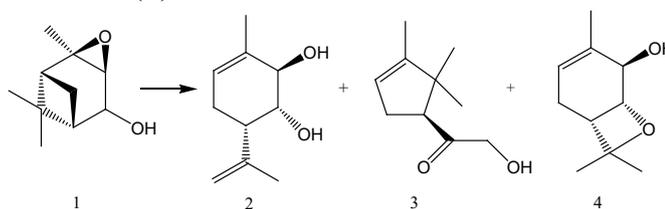


Рис. 1 – Схема реакции изомеризации эпоксида *цис*-вербенола

Целевой продукт реакции (1R, 2R, 6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол (2) обладает выраженной противопаркинсонической активностью.

Кинетические исследования изомеризации ЭВ были проведены с применением широкопористых цеолитов типа Y и среднепористых цеолитов типа ZSM-5, а также широкопористых цеолитов типа бета и мезопористых структурированных материалов MCM-41 и MCM-48. Условия проведения реакции в стеклянном реакторе периодического типа: растворитель – N,N-диметилацетамид (ДМА), 100 мл; температура 140°C; интенсивность перемешивания 390-400 об/мин; масса катализатора 75 мг, размер частиц катализатора < 90 мкм; начальная концентрация  $C_0=0.016-0.018$  моль/л, время реакции – 180 мин. Влияние скорости перемешивания было протестировано при 350 и 400 об/мин, не было обнаружено каких-либо значительных различий в конверсии и скорости процесса. Также было исследовано

влияние размера частиц катализатора, который составлял  $\leq 63$  и  $\leq 90$  мкм. Начальная скорость реакции при использовании частиц  $\leq 63$  была выше, чем при размере частиц  $\leq 90$  мкм, но на конверсию и селективность это производило минимальный эффект.

На рисунке 2 представлены графики зависимости концентрации ЭВ от времени для катализаторов H-USY-12, H-USY-80, H-ZSM-5-23 и H-ZSM-5-80.

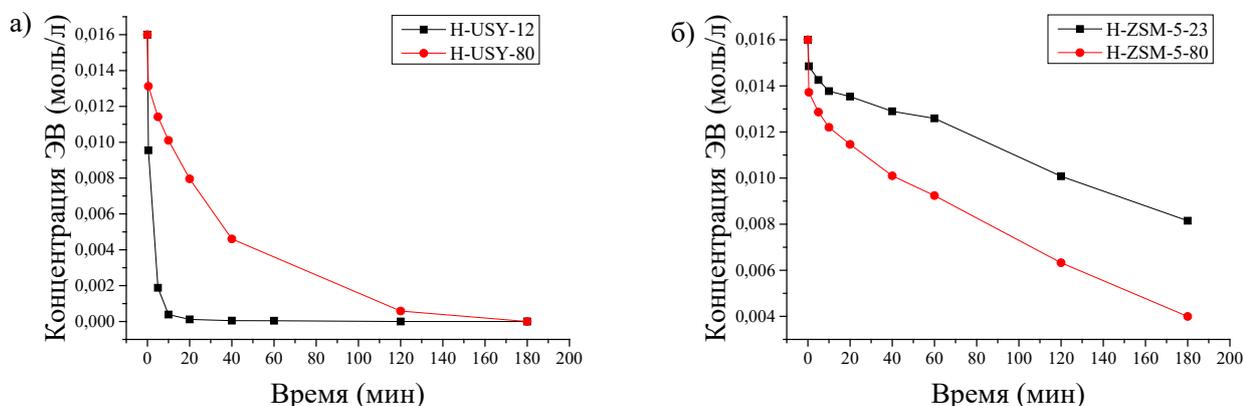


Рис.2 – Графики зависимости концентраций ЭВ от времени для катализаторов: а) H-USY-12, H-USY-80, б) H-ZSM-5-23, H-ZSM-5-80

Из рисунка 2 видно, что широкопористые катализаторы являются более эффективными в превращении субстрата. Начальная скорость конверсии субстрата (через 0.5 мин) для цеолитов Y увеличивается с уменьшением соотношения  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ , а значит, с увеличением бренstedовской кислотности (Таблица 4).

Таблица 4

Начальная скорость изомеризации ЭВ, конверсия и селективность по диолу, оксетану и гидроксикетону при конверсии 70%

Катализатор	Начальная скорость, моль/л в мин на г катализатора	Конверсия после 180 мин реакционного времени, %	Селективность по диолу, %	Селективность по оксетану, %	Селективность по гидроксикетону, %
H-USY-12	0.128	100	34	13	4
H-USY-80	0.076	100	47	6	35
H-ZSM-5-23	0.067	49	52 <sup>a</sup>	13 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>
H-ZSM-5-80	0.091	58	48 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>	27 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>при конверсии 49%, <sup>b</sup> после 240 мин реакционного времени

Из результатов, полученных на среднепористых катализаторах типа ZSM-5, можно видеть, что начальная скорость конверсии ниже для более кислотного катализатора H-ZSM-5-23 по сравнению с менее кислотным H-ZSM-5-80 (Таблица 4). Данный факт можно объяснить тем, что происходит более быстрая дезактивация БКЦ H-ZSM-5-23, которая вызвана, по-видимому, тем, что часть пор блокируется продуктами реакции. Самая высокая селективность по диолу 48% (при конверсии 70%) была достигнута при использовании катализатора со средним диаметром пор H-ZSM-5-80 (Таблица 4), в то время как для H-USY-80 селективность составила 47%. Но

селективность продолжает незначительно расти с увеличением конверсии и составляет 50% при полной конверсии ЭВ для H-USY-80 и при конверсии 78% – для H-ZSM-5-80. При этом максимум конверсии 78% для H-ZSM-5-80 достигается только при увеличении реакционного времени до 300 мин (Рисунок 3). 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 именно средней и слабой силы.

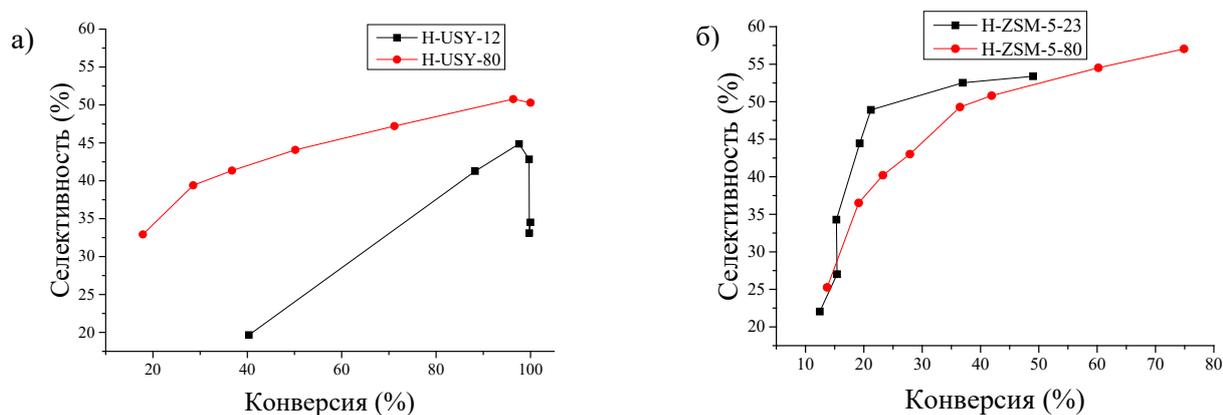


Рис. 3 – Графики зависимости селективности по диолу от конверсии для различных по соотношению  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$  цеолитов а) типа Y, б) типа ZSM-5

На рисунке 4 изображены графики зависимости концентраций ЭВ для цеолитов типа бета и мезопористых структурированных материалов.

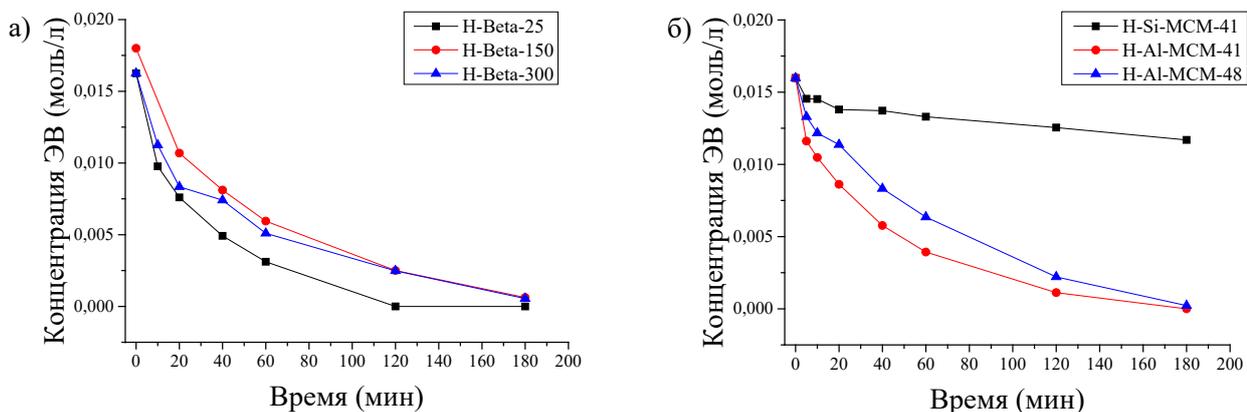


Рис. 4 – Графики зависимости концентрации ЭВ от времени для: а) H-Beta-25, H-Beta-150, H-Beta-300 и б) H-Si-MCM-41, H-Al-MCM-48 и H-Al-MCM-41

В соответствие с рисунком 4 за 180 мин эксперимента концентрация ЭВ достигает нуля в случае H-Beta-25 и H-Al-MCM-41. Для катализатора H-Si-MCM-41, не обладающего БКЦ, наблюдается незначительное превращение субстрата,

концентрация ЭВ меняется с 0.016 моль/л до 0.012 моль/л в течение всего эксперимента. Результаты для исследованных катализаторов H-Beta-25, H-Beta-150, H-Beta-300, H-Si-MCM-41, H-Al-MCM-48 и H-Al-MCM-41 даны в таблице 5. Начальную скорость реакции рассчитывали по пробе, отобранной через 5 мин.

Таблица 5

Начальная скорость изомеризации ЭВ, конверсия и селективность по диолу, оксетану и гидроксикетону при конверсии 90%

Катализатор	Начальная скорость, моль/л в мин на г катализатора	Конверсия после 180 мин реакционного времени, %	Селективность по диолу, %	Селективность по оксетану, %	Селективность по гидроксикетону, %
H-Beta-25	0.007	100	46	10	23
H-Beta-150	0.007	97	48	3	32
H-Beta-300	0.003	97	58	9	17
H-Si-MCM-41	0.004	27	15 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	31 <sup>a</sup>
H-Al-MCM-41	0.012	100	46	5	25
H-Al-MCM-48	0.007	100	42	10	22

a – при 27% конверсии

Наиболее селективным по диолу катализатором оказался H-Beta-300 с селективностью 58% при конверсии 90% (Таблица 5, Рисунок 5). Высокое значение селективности по диолу было достигнуто на H-Al-MCM-41 и H-Al-MCM-48. Большее значение селективности на катализаторе H-Al-MCM-41 было получено по причине более низкой кислотности данного образца. При этом начальная скорость выше для H-Al-MCM-41, возможно, вследствие того, что кислотные центры оказываются более доступны, тогда как для H-Al-MCM-48 доступ снижен из-за усложнения структуры за счет трехмерной системы каналов.

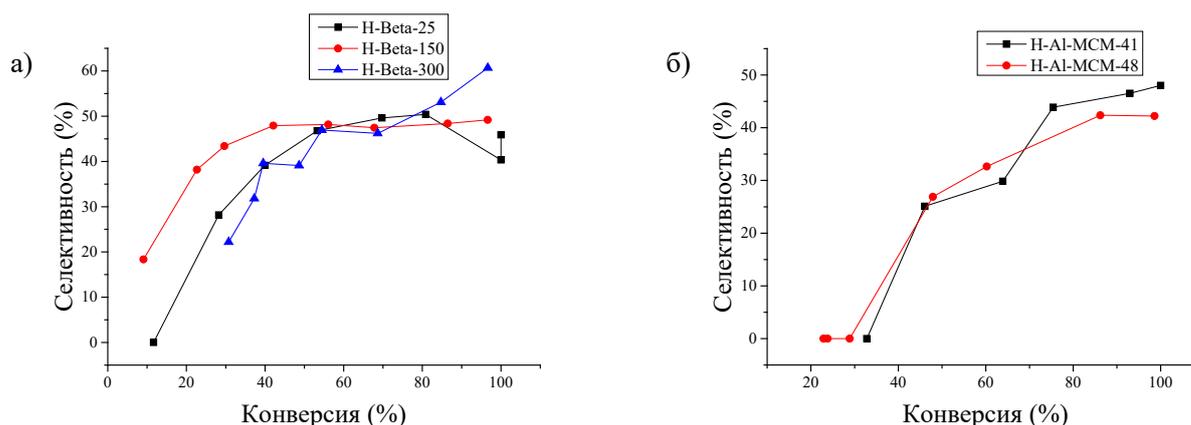


Рис.5 – Графики зависимости селективности по диолу от конверсии для а) цеолитов бета и б) мезопористых материалов H-Al-MCM-41 и H-Al-MCM-48

Для сильнокислотного цеолита H-Beta-25 имеет место снижение селективности, так как целевой продукт превращается в побочные продукты реакции,

для слабокислотного H-Beta-300 наблюдается возрастание селективности (Рисунок 5). Катализатор H-Beta-300 подлежит регенерации и не снижает своей активности.

Чтобы сравнить катализаторы с сильно различающимися значениями льюисовской кислотности, катализатор H-Beta-150 был модифицирован железом, а катализатор H-Si-MCM-41 – церием.

При исследовании катализатора 5% Fe-Beta-150 наблюдалась более низкая конверсия субстрата, чем в случае немодифицированного образца. Значения начальной скорости (по пробе, отобранной через 5 мин), конверсии и селективности по диолу представлены в таблице 6.

Таблица 6

Начальная скорость, конверсия и селективность по диолу при конверсии 80% для катализаторов H-Beta-150 и 5% Fe-Beta-150

Катализатор	Начальная скорость, ммоль/л в мин на г катализатора	Конверсия после 180 мин реакционного времени, %	Селективность по диолу, %
H-Beta-150	0.007	97	49
5% Fe-Beta-150	0.003	83	50

Скорость превращения ЭВ на 5% Fe-Beta-150 ниже скорости на H-Beta-150. Это вызвано тем, что при модификации железом снижена концентрация сильных БКЦ (6 мкмоль/г – для 5% Fe-Beta-150, 72 мкмоль/г – для H-Beta-150).

Сравнивая катализаторы H-Si-MCM-41 и 32% Ce-Si-MCM-41, надо отметить, что образец H-Si-MCM-41 не обладает БКЦ, а наличие слабой кислотности по ЛКЦ приводит к синтезу побочных продуктов, в частности гидроксикетона. После модификации катализатора церием основным продуктом реакции является диол, при этом полная конверсия субстрата достигается через 60 мин после начала эксперимента. Значения начальной скорости реакции, конверсии ЭВ и селективности по отношению к диолу представлены в таблице 7.

Таблица 7

Начальная скорость, конверсия и селективность по диолу для катализаторов H-Si-MCM-41 и 32% Ce-Si-MCM-41

Катализатор	Начальная скорость, моль/л в мин на г катализатора	Конверсия после 180 мин реакционного времени, %	Селективность по диолу, %
H-Si-MCM-41	0.004	27	15
32% Ce-Si-MCM-41	0.016	100	55

Как видно из таблицы, модифицированный катализатор 32% Ce-Si-MCM-41 является более активным и обеспечивает селективность, в 3.7 раз превышающую селективность в случае катализатора H-Si-MCM-41. Если учесть результаты описанных ранее экспериментов с широкопористыми цеолитами, надо сказать, что решающую роль в достижении полной конверсии и высокой селективности играет именно концентрация БКЦ. Можно сделать вывод, что важно добиться оптимального

значения концентрации БКЦ, но при этом учесть и повышение концентрации ЛКЦ, которое может негативно сказываться на селективности. Рассмотрим диаграмму значений концентрации БКЦ и селективности по целевому продукту (Рисунок 6) для изученных широкопористых цеолитов и мезопористых материалов (за исключением цеолита H-USY-80, кислотность которого не была определена методом Фурье-ИКС).

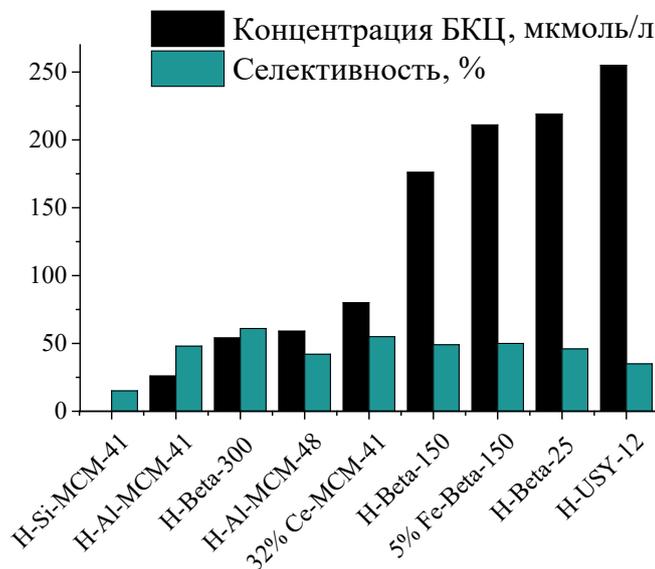


Рис.6 – Диаграмма значений концентрации БКЦ и селективности

Из представленной диаграммы видно, что высокий уровень селективности соответствует средним значениям кислотности по Бренстеду, имея минимум при отсутствии таковой. Данные для катализатора H-Al-MCM-48 объясняются тем, что активные центры этого образца менее доступны, чем в случае других катализаторов. Снижение селективности наблюдается при высоких значениях бренstedовской кислотности.

Для изучения влияния растворителя на протекание реакции изомеризации ЭВ были протестированы *N,N*-диметилацетамид (ДМА) и *N*-метилпирролидон (МП). Было обнаружено, что полная конверсия через 120 минут была достигнута при использовании ДМА, в случае МП конверсия составила только 25%. Кроме того селективность по целевому продукту оказалась выше в случае ДМА и составила 47%, когда в случае более основного МП превалирует образование побочного гидроксикетона (с селективностью 40%). По результатам экспериментов с различными температурами для катализатора H-USY-80 были рассчитаны константы скорости, а также значение энергии активации изомеризации ЭВ, исходя из уравнения Аррениуса. Энергия активации составила 84.5 кДж/моль,  $k_0 - 0,095 \text{ c}^{-1}$ . При варьировании концентрации субстрата обнаружено, что увеличение соотношения субстрат: катализатор приводит к замедлению процесса изомеризации, что характерно для большинства каталитических процессов.

Исходя из полученных кинетических данных, была выдвинута гипотеза о механизме реакции изомеризации ЭВ (Рисунок 7).

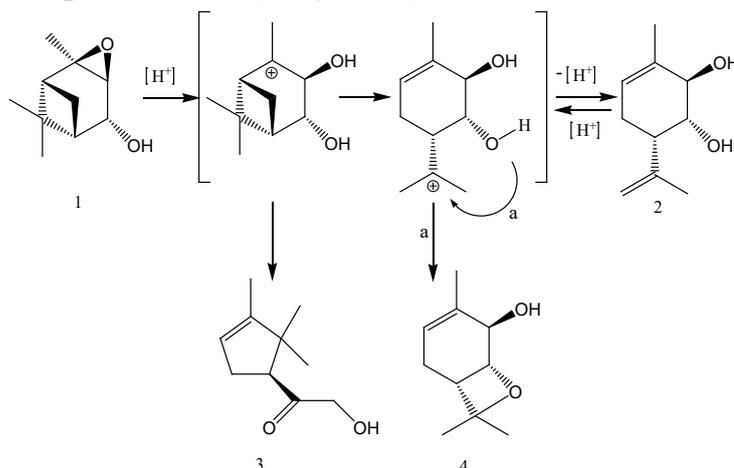


Рис.7 – Предполагаемый механизм реакции изомеризации ЭВ

Механизм включает в себя протонирование и раскрытие эпоксидного кольца, затем реализуются параллельные пути: катион превращается в соединение (3) с остовом циклопентана, или может далее подвергаться скелетной перегруппировке до образования структуры пара-ментана. Катион с пара-ментановым остовом или превращается в диол (2) (эта стадия обратима – протонирование/депротонирование), или через внутримолекулярную гетероциклизацию в оксетан (4) (путь а). Сильные кислотные центры, которые остаются активными во времени, как например для катализатора H-USY-80, способствуют образованию данных продуктов. Диол (2) также может протонироваться в присутствии кислотного катализатора, при этом давая бициклический монотерпеноид с оксетановым остовом (4).

*Реакция взаимодействия эпоксиды цис-вербенола с бенальдегидом.* Целевая реакция взаимодействия ЭВ с БА дает два гетероциклических продукта (Рисунок 8).

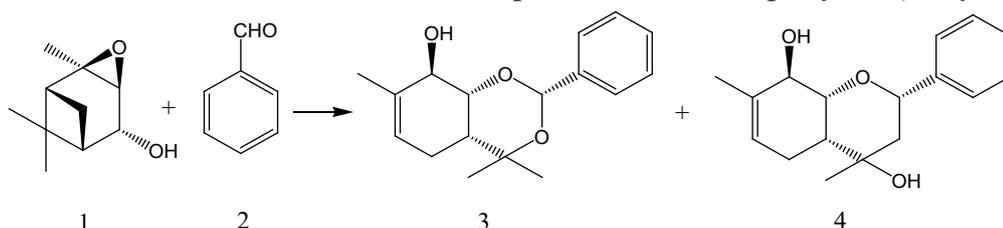


Рис.8 – Схема взаимодействия эпоксиды *цис*-вербенола (1) с бенальдегидом (2)

Кроме изображенных на рисунке 8 целевого (2S,4aR,8R,8aR)-4,4,7-триметил-2-фенил-4a,5,8,8a-тетрагидро-4H-бензо[d][1,3]диоксин-8-ола (3) и побочного продукта (2S,4S,4aR,8R,8aR)-4,7-диметил-2-фенил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол (4) (далее обозначается ПП), также образуются неидентифицированные побочные продукты (далее обозначается НП) и продукты изомеризации ЭВ: диол, гидроксикетон и оксетан. Целевым продуктом является диоксинол (3), который обладает выраженным обезболивающим эффектом.

В качестве катализаторов были протестированы цеолиты типа бета: H-Beta-300, H-Beta-150, H-Beta-25 и 5% Fe-Beta-150. Были использованы три различных альдегида: БА, 4-фторбензальдегид, 4-нитробензальдегид. Установлено, что влияние нитро- и фторгруппы на конверсию и селективность минимально. По результатам подбора условий проведения реакции выявлено, что избыток альдегида является важным параметром для осуществления процесса. Влияние скорости перемешивания было протестировано при 350 и 400 об/мин, при этом не наблюдалось различий в конверсии и скорости процесса. Также было исследовано влияние размера частиц катализатора, который составлял  $\leq 63$  и  $\leq 90$  мкм. Влияние размера было незначительным, при использовании частиц  $\leq 90$  мкм начальная скорость реакции составила 90% от скорости реакции при размере частиц  $\leq 63$ .

Так как избыток альдегида являлся одним из ключевых параметров протекания процесса, было решено проводить реакцию с использованием БА в качестве растворителя (избыток при массе ЭВ 300 мг составляет 218/1). Чтобы изучить влияние кислотности катализатора на протекание реакции взаимодействия ЭВ и БА, были проведены эксперименты с цеолитами H-Beta-25 и H-Beta-150. Условия проведения опытов в стеклянном реакторе периодического типа: растворитель – толуол 10 мл, БА 40 мл; температура 70°C; интенсивность перемешивания 390-400 об/мин; размер частиц катализатора  $\leq 90$  мкм, масса катализатора – 150 мг; масса ЭВ – 300 мг; время реакции – 120 мин. При проведении реакции в избытке БА наблюдается высокая скорость конверсии ЭВ независимо от кислотности катализатора, через 5 мин концентрация последнего уже равна нулю. В таблице 8 представлены данные о селективности по основным продуктам реакции.

Таблица 8

Селективность по основным продуктам для катализаторов H-Beta-25 и H-Beta-150 в реакции взаимодействия ЭВ и БА

Катализатор	Селективность по диоксинолу, %	Селективность по диолу, %	Селективность по гидроксикетону, %	Селективность по оксетану, %	Селективность по ПП, %
H-Beta-25	50	10	8	18	6
H-Beta-150	56	4	4	20	5

Результаты показывают, что менее кислотный катализатор H-Beta-150 является более селективным в процессе синтеза диоксинола, обеспечивая выход 56%.

Для установления степени влияния температуры на активность и селективность процесса взаимодействия ЭВ с БА на катализаторе H-Beta-150 были проведены эксперименты по варьированию температуры процесса. Условия проведения опытов: растворитель – толуол 10 мл, БА 40 мл; интенсивность перемешивания 390-400 об/мин; размер частиц катализатора  $< 90$  мкм, масса катализатора – 75 мг; масса ЭВ – 300 мг; время реакции – 120 мин.

График зависимости селективности по диоксинолу от конверсии ЭВ при температурах 50°C, 60°C и 70°C представлен на рисунке 9.

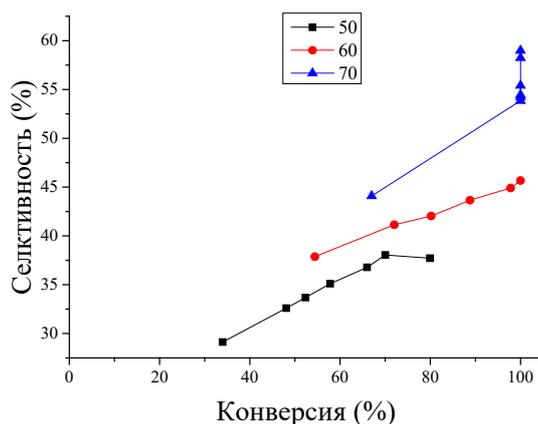


Рис. 9 – График зависимости селективности по диоксинолу от конверсии при температурах 50°C, 60°C и 70°C

Из кривых зависимости селективности от конверсии ЭВ при различных температурах видно, что селективность по целевому продукту нарастает быстрее при температуре 70°C, достигая максимума (58%). Преобразование ЭВ при 70°C происходит в первые 5 мин с постоянным ростом селективности по целевому продукту. В случае температуры 50°C селективность не превышает 40%, а в случае 60°C – 46%. Для расчета энергии активации дополнительно исследовали реакцию при 40°C, данные по конверсии и селективности при различных температурах представлены в таблице 9.

Таблица 9

Температура, °C	Конверсия, %	Селективность, %
40	80	39
50	86	40
60	100	46

По результатам экспериментов были рассчитаны константы скорости, а также значение энергии активации взаимодействия ЭВ и БА, исходя из уравнения Аррениуса. Энергия активации составила 127.3 кДж/моль,  $k_0 = 0,082 \text{ c}^{-1}$ .

Для изучения влияния соотношения субстрат : катализатор на селективность процесса были проведены эксперименты с варьированием массы катализатора H-Beta-150 (масса катализатора составляла 75, 150 и 300 мг). При увеличении массы катализатора до 300 мг при неизменных условиях проведения реакции концентрация диоксинола проходит через максимум, а достигаемая селективность выше при массе катализатора 75 и 150 мг.

Исходя из полученных кинетических данных, была выдвинута гипотеза о механизме реакции взаимодействия ЭВ с БА (Рисунок 10).

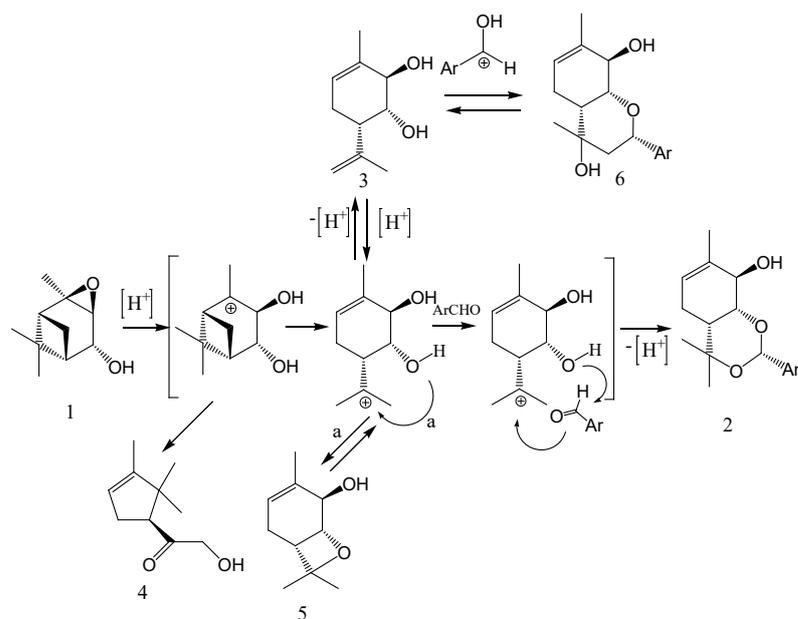


Рис.10 – Предполагаемый механизм реакции взаимодействия ЭВ с БА

На первом этапе происходит раскрытие эпоксидного кольца с последующим протонированием, при этом образуются катионы с циклопентановым и параментановым остовом, которые дают различные продукты: катион с циклопентановым остовом превращается в гидроксикетон (4), а катион с пара-ментановым остовом превращается в диол (3), или циклизуется в оксетан (5). Затем происходит взаимодействие катиона с пара-ментановым остовом с альдегидом, при этом синтезируется целевой продукт с оксирановым остовом (2), диоксинол. Образовавшийся диол при взаимодействии с альдегидом дает побочный продукт с пирановым остовом (6). Также диол может отдавать протон и таким образом расходоваться на образование оксетана (5) и/или диоксинола (2).

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено всестороннее исследование реакции изомеризации эпоксида *cis*-вербенола на цеолитах типа бета, Y, ZSM-5 и мезопористых структурированных системах MCM-41 и MCM-48 с целью получения аналога леводопы – диола, обладающего противопаркинсонической активностью. Показано, что широкопористые цеолиты и мезопористые материалы, обладающие бренstedовской кислотностью, обеспечивают более высокий выход целевого продукта, чем среднепористые цеолиты.
2. Выявлено, что определяющим фактором в селективном синтезе диола является бренstedовская кислотность катализаторов. В случае широкопористых цеолитов типа бета и Y, а также мезопористых материалов, активность катализатора повышается с увеличением кислотности. Найдено, что бренstedовские кислотные центры (БКЦ) необходимы для синтеза целевого продукта, в частности, их оптимальная концентрация. На примере мезопористых материалов было показано,

что льюисовские кислотные центры (ЛКЦ) отвечают за синтез побочного продукта – гидроксикетона и неидентифицированных побочных продуктов. В случае среднепористых цеолитов типа ZSM-5 наблюдалась сильная дезактивация катализаторов вследствие недостаточного размера пор, которые блокируются продуктами реакции.

3. Проведено сравнение модифицированного железом цеолита H-Beta-150 с исходным цеолитом. Обнаружено, что вследствие снижения концентрации сильных БКЦ и увеличения концентрации ЛКЦ происходит снижение активности и эффективности катализатора.
4. Обнаружено, что мезопористый катализатор MCM-41, не обладающий кислотными центрами Бренстеда, при модификации церием обеспечивает выход продукта, сравнимый с широкопористыми цеолитами бета.
5. Рассмотрена возможность регенерации примененных в реакции изомеризации ЭВ катализаторов. Наиболее эффективным и регенерируемым катализатором оказался цеолит H-Beta-300.
6. Впервые протестированы цеолиты типа бета в реакции взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом с целью синтеза биологически активного вещества, обладающего обезболивающим действием. Обнаружено, что катализаторы с соотношением SiO<sub>2</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, равным 25 и 150, обеспечивают полную конверсию субстрата, но при этом менее кислотный образец H-Beta-150 дает более высокий выход целевого продукта, диоксинола.
7. Рассчитаны энергии активации, составляющие 84.5 кДж/моль и 127.3 кДж/моль для реакции изомеризации эпоксида *цис*-вербенола и реакции его взаимодействия с бензальдегидом, соответственно.
8. На основе кинетических данных предложены гипотезы относительно механизмов протекания исследуемых реакций. Реакция изомеризации является побочной при взаимодействии эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом.

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Статьи в журналах*

1. Торозова А.С., Сульман Э.М., Сеницына П.В., Мяки-Арвела П., Волчо К. П., Мурзин Д. Ю. Каталитический синтез диоксинола с обезболивающим эффектом // Научно-технический вестник Поволжья. 2015. №5. С. 88-90
2. A. Torozova, Mäki-Arvela, N. Kumar, A. Aho, M. Stekrova, P. Sinitcyna, N. D. Shcherban, K. P. Volcho, N. Salakhutdinov, D. Yu. Murzin Effect of acidity and texture of micro-, mesoporous and hybrid micromesoporous materials on the synthesis of paramenthane diol exhibiting anti-Parkinson activity // Catalysis, Structure and Reactivity, 2015. Vol.1 Is.3. p. 146-154

3. Торозова А.С., Сульман Э.М., Мяки-Арвела П., Волчо К. П., Салахутдинов Н. Ф., Мурзин Д. Ю. Исследование мезопористых структур МСМ-41и МСМ-48 в синтезе биологически активного вещества для лечения болезни Паркинсона // Вестник ТвГУ. серия: Химия. 2015. № 2. С. 31– 37
4. A. Torozova, P. Mäki-Arvela, N. Kumar, A. Aho, A. Smeds, M. Peurla, R. Sjöholm, I. Heinmaa, K.P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, D.Yu. Murzin Isomerization of verbenol oxide to a diol with *para*-methane structure exhibiting anti-parkinson activity // Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis. 2015. № 116. p. 299-314
5. A. Torozova, P. Mäki-Arvela, A. Aho, N. Kumar, A. Smeds, R. Sjöholm, F. Salakhutdinov, K. Volcho, D. Yu. Murzin Heterogeneous catalysis for transformation of biomass derived compounds beyond fuels: Synthesis of monoterpene dioxinols with analgesic activity // Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 2015. № 397. p. 48-55
6. Торозова А.С., Молчанов В.П., Мяки-Арвела П., Волчо К. П., Салахутдинов Н. Ф., Мурзин Д. Ю. Каталитическая изомеризация эпоксида вербенола с использованием цеолитов // Научно-технический вестник Поволжья. 2014. №5. С. 77-80

*Тезисы конференций*

1. Torozova A., Mäki-Arvela P., Stekrova M., Kumar N., Aho A., Heinmaa I., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Murzin D.Yu. Isomerization of verbenol oxide to a diol with paramethenic structure exhibiting anti-parkinson activity // XII European Congress on Catalysis "Catalysis: Balancing the use of fossil and renewable resources" 30.08-04.09.2015, Kazan, Russia, p.1517-1518
2. Kumar N., Torozova A., Mäki-Arvela P., Aho A., Smeds A., Peurla M., Sjöholm R., Heinmaa I., Volcho K., Salakhutdinov N., Murzin D. Biomass transformation to pharmaceutical, specialty and fine chemicals using acid and metal supported solid porous heterogeneous catalysis // 23<sup>rd</sup> European biomass conference and exhibition 01.06-04.06.2015, Vienna, Austria, p.34
3. Torozova A., Mäki-Arvela P., Kumar N., Aho A., Smeds A., Peurla M., Sjöholm R., Heinmaa I., Volcho K., Salakhutdinov N., Murzin D. Catalytic synthesis of dioxinol formed by addition of monoterpene, verbenol oxide, with benzaldehydes over metal modified zeolites FineCat 2015 Symposium on heterogeneous catalysis for fine chemicals 08.04-09.04.2015, Palermo, Italy, p.42-43
4. P. Mäki-Arvela, Torozova A., N. Kumar, A.Aho, M. Stekrova, N.D. Scherban, K. Volcho, N. Salakhutdinov, D.Murzin Hybrid, micro- and mesoporous materials as catalysts for synthesis of paramethenic diols, exhibiting anti-Parkinson activity Fourth international conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials 09.03-13.03.2015, Sitges, Spain, p.159