

## 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

Поиск и оптимизация методик синтеза лекарственных препаратов является важной частью современной науки. Грамотно подобранная методика синтеза обеспечивает рациональное использование углеводородного сырья, что является одним из условий соответствия процесса принципам «зеленой химии». Кроме того, на сегодняшний день все больше приходит понимание механизмов действия лекарственных препаратов на организм, и поиск путей синтеза соединений, обладающих фармакологическими свойствами становится целенаправленным. К таким соединениям относятся лекарственные препараты с противопаркинсоническим действием. На сегодняшний день, пожалуй, единственным эффективным препаратом является левопода, применение которого сопровождается большим количеством побочных эффектов и противопоказаний. Поиск путей синтеза соединений, которые имеют противопаркинсонический эффект, до сих пор остается сложным и требующим фундаментальной научной базы. Одним из наиболее перспективных путей поиска аналогов левоподы является синтез биологически активных веществ из эпоксида *цис*-вербенола. Применение в этом процессе гетерогенных катализаторов позволит существенно повысить его эффективность. В связи с этим рассматриваемая диссертационная работа является крайне актуальной и полезной.

Диссертационная работа А.С. Торозовой посвящена разработке и оптимизации методики гетерогенно-каталитического синтеза биологически активных веществ с противопаркинсоническим действием и обезболивающим эффектом из эпоксида *цис*-вербенола.

Материал диссертации изложен на 132 страницах машинописного текста, включает 17 таблиц и 65 рисунков. Список цитируемой литературы состоит из 134 наименований. Работа аккуратно оформлена и легко читается.

В первой главе диссертационной работы представлен литературный обзор, посвященный проблеме синтеза соединений, потенциально обладающих фармакологическими свойствами. Рассмотрены реакции синтеза эпоксида *цис*-вербенола из  $\alpha$ -пинена. Автором показана возможность использования компонентов биомассы, а именно древесины, для выделения исходных соединений для синтеза эпоксида *цис*-вербенола. На примере реакции изомеризации эпоксида  $\alpha$ -пинена показана возможность применения гетерогенных катализаторов для синтеза целевого продукта с заданной структурой. В литературном обзоре обоснована целесообразность использования гетерогенных катализаторов, содержащих на поверхности кислотные центры, для реакции изомеризации эпоксида *цис*-вербенола, а также взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом для синтеза биологически активного соединения. Автором проанализированы структурные характеристики цеолитов различных типов и мезопористых структурированных материалов типа МСМ. На основании анализа литературных источников четко обоснована необходимость систематического исследования механизма и кинетики реакций изомеризации эпоксида *цис*-вербенола и взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом в присутствии катализаторов на основе цеолитов.

Вторая глава (экспериментальная часть) содержит подробные методики синтеза каталитических систем и исследования физико-химических характеристик исходных катализаторов, а также методики проведения каталитических экспериментов и анализа продуктов реакции. Для каждого метода физико-химического исследования, который применялся в работе, приведено небольшое теоретическое введение, описывающее применимость метода к исследуемым системам. В работе грамотно подобран и используется

набор методов исследования. Материал экспериментальной части дает подробное представление о том, как выполнялась работа. Оценивая главу в целом, можно отметить, что достоверность полученных результатов исследований не вызывает сомнений.

Третья глава диссертации содержит результаты проведенных исследований и их обсуждение. Автором изучены текстурные характеристики образцов, морфология поверхности, а также состав и количество кислотных центров. Полученные данные позволили установить закономерности «состав образца – пористость – кислотные свойства поверхности», в том числе определить зависимость количества брэнстедовских и льюисовских кислотных центров от соотношения Si/Al и при модифицировании металлами. В работе приведен большой массив результатов каталитических испытаний в реакциях изомеризации эпоксида цис-вербенола и взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом. К достоинствам этой части работы следует отнести всесторонний анализ полученных кинетических данных. Для установления механизма реакции автор не ограничился рассмотрением только кинетических кривых. В работе проведен подробный анализ зависимости селективностей при различных значениях конверсии, а также проанализированы взаимные зависимости селективности образования продуктов реакции. Всесторонний анализ результатов каталитических испытаний и физико-химических исследований позволил А.С.Торозовой обоснованно сделать заключения о механизмах реакций.

Среди новых и наиболее важных достижений автора диссертации можно выделить следующие:

– установлено, что высокая селективность целевого продукта определяется присутствием на поверхности брэнстедовских кислотных центров;

– обнаружена возможность влияния на селективность образования целевого продукта путем изменения кислотности поверхности при модифицировании исходного катализатора: показано негативное действие

модификации железом цеолита H-Beta-150 и промотирующее влияние добавок церия к H-Si-MCM-41;

– впервые продемонстрирована возможность применения цеолитов типа Бета в реакции взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом для получения целевого соединения с выраженным обезболивающим действием;

– установлены основные закономерности механизмов реакции изомеризации эпоксида *цис*-вербенола и взаимодействия эпоксида *цис*-вербенола с бензальдегидом.

Задачи, поставленные в диссертационной работе, четко сформулированы, выбор объектов исследования аргументирован. Все полученные автором результаты отражены в разделе Выводы.

По рассматриваемой диссертационной работе Торозовой Александры Сергеевны имеются некоторые замечания и предложения:

1. Целесообразно было бы уделить больше внимания обсуждению результатов, полученных методом низкотемпературно адсорбции/десорбции азота и виду изотерм адсорбции/десорбции. Так, в работе изотермы, представленные на Рис. 3.3 и 3.4 автор относит к микропористым образцам. В тоже время, изотермы типа I имеют горизонтальный участок в области высоких значений относительного давления. Наклонный характер этого участка свидетельствует о вкладе внешней поверхности. Скорее всего, наблюдаемый вид изотерм является комбинацией I и II типов.

2. При сравнении каталитической активности цеолитов типа Y более высокое значение начальной скорости наблюдается для образца H-USY-12, характеризующегося более высоким значением кислотности поверхности. Для катализаторов на основе цеолита ZSM-5 наблюдается обратная зависимость, что особенно хорошо видно из Рис.3.12. Из текста работы не совсем ясно, почему для образцов катализаторов с разным размером пор наблюдается различная зависимость активности от кислотности поверхности.

3. Снижение начальной скорости изомеризации *цис*-вербенола в присутствии H-ZSM-5-23 по сравнению с H-ZSM-5-80 автор связывает с

дезактивацией катализатора. Объяснение, приведенное автором, представляется не вполне удачным, поскольку в начальный момент времени поверхность катализатора еще не подвержена действию реакционной среды. Влияние дезактивации, скорее всего, должно проявиться при более высоких временах проведения реакции.

4. В работе получено много интересных кинетических зависимостей. Однако неясно, проводились ли дополнительные эксперименты по подтверждению того, что реакция протекает в кинетической области, что крайне важно при работе с образцами пористых гетерогенных катализаторов. Для более убедительного сравнения кинетических параметров, а также значений конверсии и селективности, необходимо привести погрешности определения этих величин.

5. В выводе №5 говорится, что «Наиболее эффективным и регенерируемым катализатором оказался цеолит H-Beta-30». Однако в работе приведены экспериментальные данные по регенерации только для H-USY-80, которые автор сравнивает с литературными данными. Выдвинутое автором предположение о блокировке центров, приводящее к дезактивации, можно было бы подтвердить анализом кислотных центров отработанного и регенерированного катализаторов.

Однако перечисленные отдельные недостатки не снижают общей теоретической ценности и большой практической значимости рассматриваемой диссертационной работы Торозовой А.С. по теме: «Каталитический синтез биологически активных веществ из эпоксида *цис*-вербенола с применением микро- и мезопористых материалов», которая, несомненно, представляет собой законченную квалификационную работу, актуальность, научная новизна и практическая значимость которой не вызывают сомнений.

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

материалов» соответствует требованиям, установленным п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, а автор работы, Торозова Александра Сергеевна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.15 – Кинетика и катализ.

Официальный оппонент,

Доцент кафедры физической химии

Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Кандидат химических наук

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

Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова

Телефон: +7 (495) 939-33-37

E-mail: golubina@kge.msu.ru,

Е.В. Голубина

20 апреля 2016г.

Подпись к.х.н. Е.В. Голубиной заверяю

Декан Химического факультета

МГУ имени М.В.Ломоносова,

Академик РАН



В.В. Лунин