

Коверда Анна Александровна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ СИНТЕЗА ДИАСТЕРЕОМЕРНО ЧИСТЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ВИЦИНАЛЬНЫХ ЦИКЛОАЛКАНДИКАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ – МОНОМЕРОВ ПОЛИАМИДОИМИДОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Работа выполнена на кафедре «Органическая и аналитическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный технический университет»

Научный руководитель:

Доктор химических наук, профессор
Кофанов Евгений Романович

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук
Кочетков Константин Александрович,
заведующий лабораторией гомолитических
реакций элементоорганических соединений
ФГБУН Института элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова Российской
академии наук (ИНЭОС РАН)

Доктор химических наук
Яшин Николай Владимирович,
старший научный сотрудник НИЛ
безопасности химических производств МГУ
им. Ломоносова.

Ведущая организация:

ФГБУН Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН).

Защита состоится «__» _____ 2019 года в __ час. на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева по адресу: 125047, г. Москва, Миусская пл., д.9, в _____.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева. Автореферат диссертации размещен на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте ВАК.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.204.04 _____ Т.В. Бухаркина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности. В последнее время «переключение на хиральность» наблюдается в полимерной химии и привлекло внимание к синтезу и применению оптически активных полимеров из-за возможностей использования макромолекулярной хиральности в противоположность центральной хиральности малых молекул. Оптически активные полимеры часто применяют в качестве основных материалов в хиральном хроматографическом разделении. Показан их потенциал для использования в хиральных каталитических системах, жидких кристаллах в сегнетоэлектрике и нелинейной оптике, при изготовлении электродов для энантиоселективного распознавания при проведении биоэлектросинтеза, технологии мембранного разделения и пр.

В качестве хиральных полимеров можно отметить полиамидоимиды (ПАИ), которые являются перспективными материалами для получения нанокомпозитных веществ. Данные полимерные материалы обладают хорошими термостойкими свойствами, но, к сожалению, у них есть один недостаток – плохая растворимость во многих органических растворителях.

Синтез оптически активных ПАИ на основе природных аминокислот может осложняться рацемизацией α -атома углерода фрагмента аминокислоты, что исключает использование кислых и щелочных сред, нагревания реакционной смеси для образования имидного цикла, поэтому требует поиска общего эффективного метода получения имидов с сохранением конфигурации фрагмента природной аминокислоты.

К настоящему времени синтезирован и охарактеризован ряд «полуароматических» (т.е. содержащих в своей структуре ароматические и алифатические фрагменты) полимеров на основе циклоалкендикарбоновых кислот и ароматических диаминов, которые решают проблему растворимости, но получаемые при этом полимерные цепи не обладают стереохимической регулярностью. Сделаны попытки синтеза полиимидов (ПИ) на основе диангида цикла гексаметиленадикарбоновой кислоты и ароматических диаминов, которые также обладают хорошей растворимостью в апротонных полярных и фенольных растворителях. При этом полимеры с *син*-расположением имидных циклов имеют лучшую растворимость в диполярных апротонных растворителях, таких как хлороформ и тетрагидрофуран. Недостаток полученных ПИ заключается в том, что данные полимеры не могут быть получены с высокой молекулярной массой из-за тенденции образования циклических олигомеров.

В связи с этим представляет интерес получение новых оптически активных аминокислот, содержащих имидный фрагмент, которые могут служить исходными веществами в синтезе мономеров для ПАИ. В то же время соединения содержат уже имидный цикл, что придаст будущим полимерам высокую термостойкость. Использование в синтезе ПАИ мономеров, сочетающих в своей структуре разнородные фрагменты, может придать полимеру новые уникальные свойства.

Помимо этого, использование циклоалкендикарбонового фрагмента создает возможность синтезировать ряд соединений, обладающих ярко выраженной биологической активностью – противоопухолевой, противомикробной, противотуберкулезной и противомаларийной. Эти соединения играют важную роль в улучшении противоопухолевой избирательности, которая достигается путем образования систем-носителей с использованием подходящего носителя-белка. Норборнанный скелет, благодаря своей жесткой структуре, также оказался привлекательным составным элементом для синтеза БАВ, поскольку его пространственная структура является идеальным каркасом, подходящим для разработки препаратов на основе пептидов.

Имиды норборнен- и норборнандикарбоновых кислот и производных трифторметиланилина проявили противораковые свойства.

Таким образом, синтез новых хиральных производных аминокислот, содержащих циклоалкановый фрагмент, изучение их химических свойств, получение на их основе новых «полуароматических» ПАИ, а также синтез новых имидов на основе фенилциклоалкендикарбоновых кислот и производных трифторметиланилина, являющихся потенциальными биологически активными веществами, являются актуальными задачами, как с научной, так и с практической точки зрения.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с программой стратегического развития ФГБОУ ВО ЯГТУ по теме: «Материалы с новыми свойствами» 2012-2016 гг. (№ 01201275353).

Цель работы. Целенаправленный синтез диастереомерно чистых мономеров для полимерных материалов, имеющих практическое применение, на основе изучения закономерностей протекания реакции алкилирования ароматических субстратов циклоалкен-1,2-дикарбоновыми кислотами, синтез диастереомерно чистых имидов, содержащих фрагменты природных аминокислот, в качестве исходных соединений для мономеров ПАИ. Исследование методов селективного синтеза диастереомерно чистых имидов вицинальных фенилциклоалкандикарбоновых кислот, содержащих трифторметильную группу.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1) Исследовать особенности протекания реакции алкилирования бензола (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой, (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами в присутствии хлорида алюминия в зависимости от порядка добавления реагентов. Определить состав и строение полученных фенилциклоалкандикарбоновых кислот.

2) Разработать метод синтеза диастереомерно чистых фенилциклоалкандикарбоновых кислот.

3) Разработать метод синтеза диастереомерно чистых имидов производных фенилциклоалкандикарбоновых кислот.

4) Разработать метод синтеза хиральных аминифенилциклоалкандикарбоновых кислот и мономеров на их основе.

Научная новизна диссертационной работы заключается в следующем:

1) Впервые установлено, что стереохимический результат реакции алкилирования ароматических соединений (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой, (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами в присутствии хлорида алюминия зависит от последовательности добавления реагентов. Предложено объяснение наблюдаемой стереоселективности реакции алкилирования.

2) Разработан метод синтеза новых оптически активных имидов на основе производных фенилциклоалкандикарбоновых кислот. Доказано, что в ходе синтеза конфигурация фенилциклоалкандикарбонового фрагмента не изменяется.

3) На основе производных 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот получены новые имиды, из которых при помощи каталитического восстановления синтезированы хиральные аминокислоты, являющиеся исходными соединениями для синтеза мономеров оптически активных ПАИ. Полученные полимерные материалы характеризуются высокой теплостойкостью и термической стабильностью, хорошей растворимостью в диполярных апротонных и протонных растворителях.

Практическая ценность работы. Разработан метод синтеза диастереомерно чистых фенилциклогександикарбоной (ФЦДК) и метилфенилциклогександикарбоновой кислот. На их основе разработаны методы синтеза имидов, содержащих трифторметильную группу.

Разработаны методы синтеза нитро- и аминокислот, содержащих в своей структуре фрагменты природных аминокислот (L- α -аланин, L-валин, L-лейцин), обеспечивающие хороший выход целевых продуктов. Предложенные методы позволяют сохранить конфигурацию циклоалканового фрагмента и α -углеродного атома фрагмента аминокислоты, входящих в состав данных соединений. Синтезировано 40 новых соединений, не описанных ранее в литературе.

На основе 2-[5-(4-аминофенил)-5-метил-1,3-диоксооктагидро-изоиндол-2-ил]-3-метилбутановой и 2-[5-(4-аминофенил)-5-метил-1,3-диоксооктагидроизоиндол-2-ил]-3-метилпентановой кислоты синтезированы новые «полуароматические» полиамидоимиды, содержащие хиральные фрагменты, обладающие хорошей растворимостью в органических растворителях, термостойкостью и с температурой стеклования T_g 257 °C и 229 °C.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Достоверность и надежность результатов. Данные всех экспериментов подкреплены применением комплекса методов исследования качественного и количественного состава синтезированных соединений (ИК спектроскопия, 1D- и 2D-методы спектроскопии ЯМР, РСА, хромато-масс-спектрометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, жидкостная хроматография, капиллярный зонный электрофорез, рентгеноструктурный, элементный, гравиметрический и поляриметрический анализы). Сделанные по работе выводы следуют из полученных экспериментальных данных.

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались на Международной научно-практической конференции «Общество, наука и инновации» (Уфа, 2013); 66, 67 и 71 региональных научно-технических конференциях студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием (Ярославль, 2013, 2014 и 2018 гг.); Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012); III Всероссийской конференции по органической химии в рамках кластера конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алканов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014); Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием «Достижения и проблемы современной химии» (Санкт-Петербург, 2014); 10-ой Санкт-Петербургской конференции молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах» (Санкт-Петербург, 2014); V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии, (г. Владикавказ, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 5 статьи, которые входят в перечень рецензируемых научных изданий, 3 из которых в журналах, входящих в библиографическую и реферативную базу данных Scopus, 12 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Вклад автора. Непосредственное участие во всех этапах работы: постановка задач, поиск, анализ и систематизация литературных данных, планирование и личное выполнение экспериментальной работы, обобщении и обсуждении полученных результатов и их интерпретации, формулировании выводов, а также в подготовке докладов для конференций и написании статей под руководством Кофанова Е.Р.

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 139 страницах, включает 13 таблиц, 14 рисунков. Список литературы включает 112 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** к диссертации показана актуальность темы работы и степень ее разработанности на данный момент, сформулирована цель и основные задачи исследования в данной области и показана практическая ценность полученных результатов.

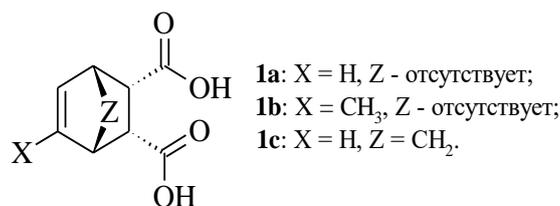
Глава 1 Литературный обзор

В литературном обзоре рассмотрены различные мономеры для получения ПАИ, синтез иминов производных дикарбоновых кислот с целью получения хиральных соединений, восстановление ароматических нитросоединений, содержащих иминовые циклы, и реакция Дильса-Альдера.

Глава 2 Обсуждение результатов

2.1 Синтез циклоалкендикарбоновых кислот с использованием реакции Дильса-Альдера

Реакция Дильса-Альдера является строго стереоспецифичной, позволяя получить диастереомерно чистые предшественники мономеров ПАИ **1a-1c**, содержащие циклоалкеновые фрагменты с общей формулой, показанной на схеме 1.



Для введения в структуру будущего мономера ароматического фрагмента использовалась реакция алкилирования бензола по Фриделю-Крафтсу.

2.2.1 Алкилирование бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой **1a** и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой **1b** кислотами

Поскольку кислота **1a** плохо растворима в бензоле, методика его алкилирования была модифицирована – вместо нагревания смеси из бензола и хлорида алюминия и последующего добавления кислоты вначале нагревали до 55 °С смесь из кислоты и бензола и лишь затем добавляли небольшими порциями хлорид алюминия (соотношение хлорид алюминия : кислота – 3:1).

Спектроскопия ЯМР ¹H, ¹³C и ¹H-¹³C HSQC позволила соотнести сигналы спектра ЯМР ¹H основного продукта с положениями протонов в молекуле, нумерация которых показана на рисунке 1.

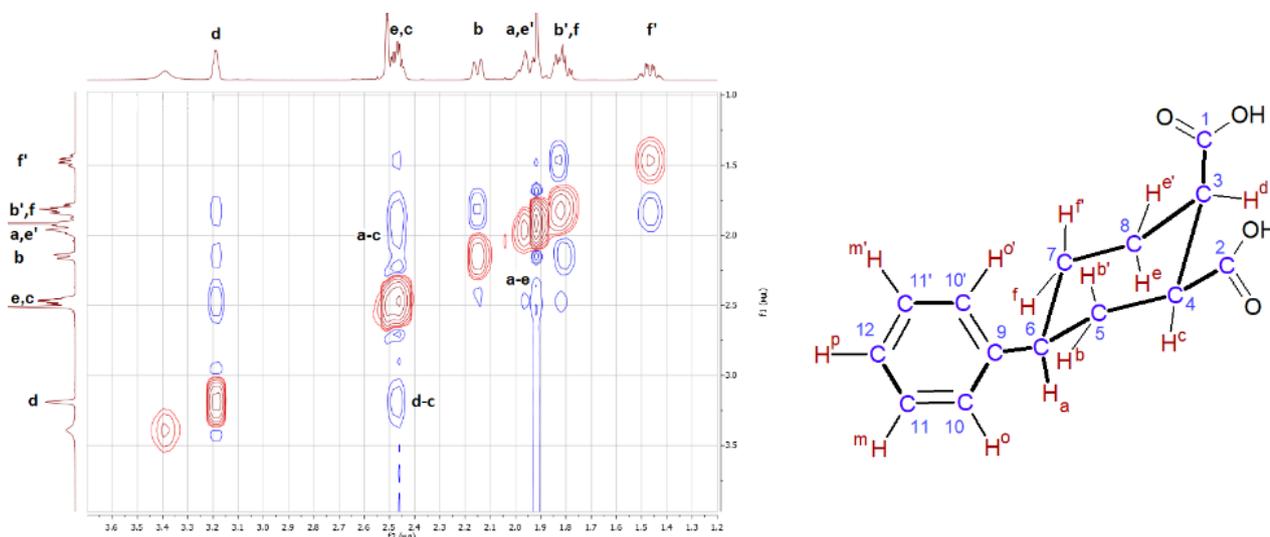
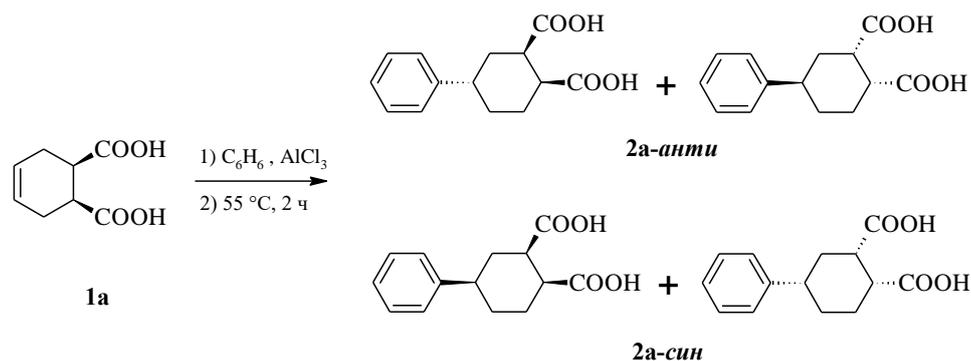


Рисунок 1 – Спектр ¹H-¹H NOESY (500 МГц, DMSO-*d*₆) спектр основного продукта реакции (**2a-син**) бензола с циклогексендикарбоновой кислотой **1a**.

Из спектра ЯМР ¹H-¹H NOESY основного продукта реакции (Рисунок 1) видно, что он представляет собой (1*R*,2*S*,4*S*)/(1*S*,2*R*,4*R*)-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновую кислоту, т.е. *син*-изомер.

Так, в этом спектре присутствует, во-первых, кросс-пик **c-d**, который указывает на то, что в ходе реакции конфигурация атомов углерода при карбоксильных группах сохраняется, а, во-вторых, кросс-пики **a-c** и **a-e**, которые соответствуют взаимодействиям «флажтоковых» атомов водорода.

При этом из образовавшейся смеси диастереомеров **2a-анти** и **2a-син**, образующихся в соотношении 31/69 при общем выходе 89 %, преобладающий изомер удалось выделить без примеси другого изомера при помощи дробной кристаллизации из 60 % уксусной кислоты (Схема 2).



Проведение реакции с метилзамещенной кислотой **1b** также привело к преобладанию *син*-продукта. Стереоселективность в случае метилзамещенной кислоты оказалось не столь высока и количество эпимеров **2b-син** и **2b-анти** составило 58 и 42 % соответственно.

Одновременно были воспроизведены методики синтеза кислот **2a** и **2b**, опубликованные в литературе. Бензол смешивали с хлоридом алюминия, нагревали до 55 °С и добавляли кислоту **1a** или **1b**, после чего смесь выдерживали при нужной температуре до образования продукта алкилирования.

В случае использования в качестве алкилирующего агента кислоты **1a** оказалось, что образуется смесь диастереомеров, указанная в литературе. В качестве преобладающего продукта алкилирования бензола авторами указан диастереомер **2a-анти**, который образуется через стадию образования наибольшей стабильного карбокатиона, однако согласно полученным данным двухмерной спектроскопии ЯМР при исследовании стереохимического состава полученных в ходе алкилирования продуктов оказалось, что преобладающим продуктом является изомер **2a-син**.

При использовании кислоты **1b** также образуется смесь диастереомеров, но с небольшим преобладанием *анти*-продукта. Полученные результаты алкилирования бензола дикислотами **1a** и **1b** в зависимости от порядка смешивания представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Стереохимические результаты алкилирования бензола кислотами **1a** и **1b** при различном порядке смешивания реагентов.

Порядок смешивания	Методика I:		Методика II:	
	1) Кислота + бензол 2) Хлорид алюминия		1) Бензол + хлорид алюминия 2) Кислота	
Исходная дикарбоновая кислота	1a	1b	1a	1b
Общий выход продуктов алкилирования, %	89	87	94	88
Соотношение <i>син</i> -/ <i>анти</i> -, %	69/31	58/42	82/18	38/62

2.2.2 Объяснение наблюдаемой стереоселективности алкилирования бензола кислотами **1a** и **1b**

Полученные стереохимические данные, изложенные выше, можно объяснить исходя из представлений о наиболее предпочтительном месте подхода молекулы хлорида алюминия к кислотам **1a** и **1b**. Изменение стереоселективности (и даже обращение в случае метилзамещенной кислоты **1b**) реакции при изменении порядка смешивания реагентов и условий свидетельствует о наличии эффектов, определяющих предпочтительность подхода реагентов к молекулам кислот **1a** и **1b**.

Данные рентгеноструктурного анализа кислоты **1a** (Рисунок 2) свидетельствуют о наличии в её кристаллической решетке межмолекулярных водородных связей между карбоксильными группами двух соседних молекул.

Для проверки наличия ассоциатов в растворе с механизмом агломерации, связанным с образованием межмолекулярных водородных связей, проведено исследование ИК спектров растворов кислоты **1a** в бензоле при различных концентрациях.

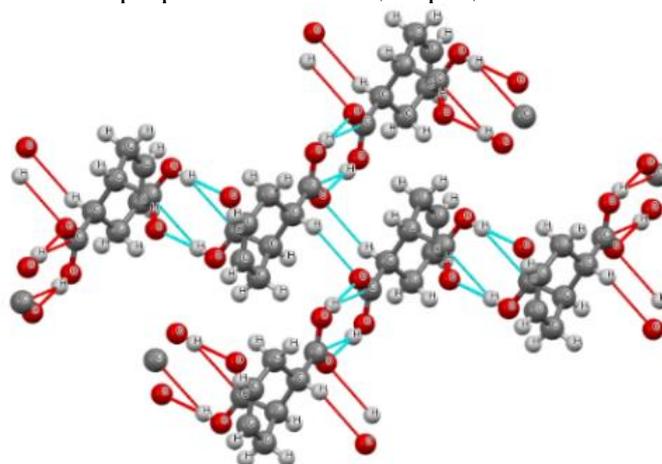
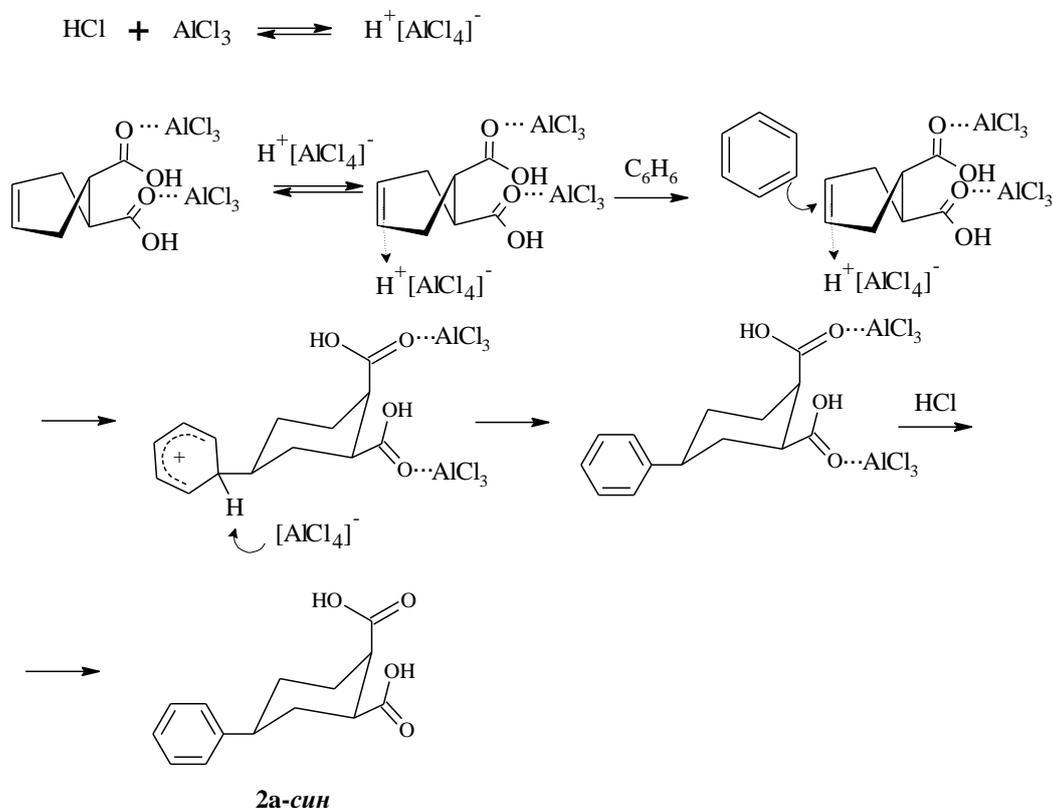


Рисунок 2 – Структура кристаллической решетки кислоты **1a**, полученная методом РСА. Межмолекулярные водородные связи обозначены пунктиром.

Интенсивность полосы поглощения карбонильных групп, связанных межмолекулярной водородной связью, увеличивается с возрастанием концентрации растворов. Это позволяет предположить, что в бензольных растворах кислота **1a** также существует в виде ассоциатов, причем степень их разрушения возрастает при уменьшении концентрации раствора.

Подобные данные позволяют объяснить наблюдаемый стереохимический результат реакции. В случае кислоты **1a** образование *син*-изомера происходит при атаке бензола активированной хлоридом алюминия молекулой кислоты с менее пространственно доступной стороны циклогексенового цикла (Схема 3).

Схема 3



Рассмотрим случай добавления хлорида алюминия к избытку смеси нагретой кислоты **1a** и бензола (Методика I). В нагретой смеси кислоты **1a** и бензола степень ассоциации молекул кислоты

Для проверки гипотезы обратимости реакции для метилзамещенной кислоты **1b** проведено реалкилирование одного из полученных заранее изомеров (были использованы **2a-син** и **2b-син**) до достижения термодинамического равновесия. При этом изомер **2a-син** практически не претерпел изменений, а изомер **2b-син** превратился в смесь **2b-анти** и **2b-син** в соотношении 74/26, что подтвердило обратимость реакции алкилирования для метилзамещенных кислот.

Для исключения фактора влияния растворителя был проведен синтез **2a** с заменой бензола в качестве растворителя на *n*-декан (добавление хлорида алюминия к нагретой смеси бензола и кислоты **1a**). Соотношение образующихся продуктов алкилирования полностью соответствует соотношению, полученному при использовании бензола (хотя общий выход реакции сильно снижается).

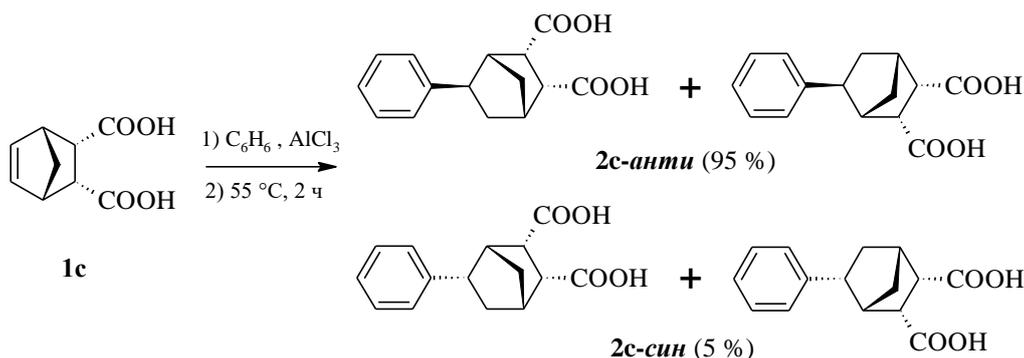
Таким образом, указанные экспериментальные факты свидетельствуют о протекании реакции алкилирования циклоалкендикарбоновых кислот по предложенным механизмам. Знание особенностей протекания данных реакций позволяет в значительной мере управлять ее стереоселективностью.

2.2.3 Алкилирование бензола кислотой **1c**

Алкилирование бензола (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислотой **1c** проведено в условиях, аналогичных получению кислот **2a** и **2b**.

В результате с высоким выходом (96 %) в обоих случаях (методика I и методика II) была получена смесь диастереомеров с практически полным преобладанием дикарбоновой кислоты **2c-анти** и незначительным количеством диастереомера **2c-син**. Перекристаллизация из уксусной кислоты позволяет выделить только изомер **2c-анти** (Схема 5).

Схема 5

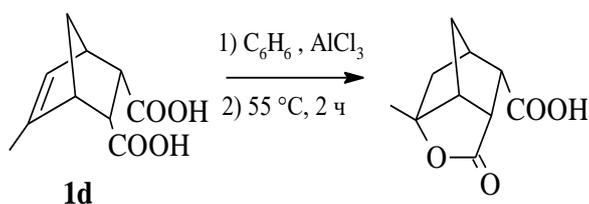


Наблюдаемая стереоселективность полностью согласуется с предполагаемым механизмом, описанным для алкилирования бензола кислотами **1a** и **1b**. Хлорид алюминия из-за стерических затруднений первоначально вынужден всегда атаковать двойную связь со стороны, противоположной углеродному мостику. Затем активированная двойная связь реагирует с бензолом с противоположной стороны.

Структура (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)/(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-фенилбицикло-[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой кислоты **2c-анти**, подтверждена методами ИК спектроскопии, спектрами ЯМР 1H , ^{13}C , 1H - 1H NOESY, 1H - 1H COSY, 1H - ^{13}C HSQC, 1H - ^{13}C HMBC.

В отличие от кислоты **1c** использование в той же реакции (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-5-метилбицикло[2.2.1]гепта-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты **1d** приводит к образованию лактона (Схема 6).

Схема 6



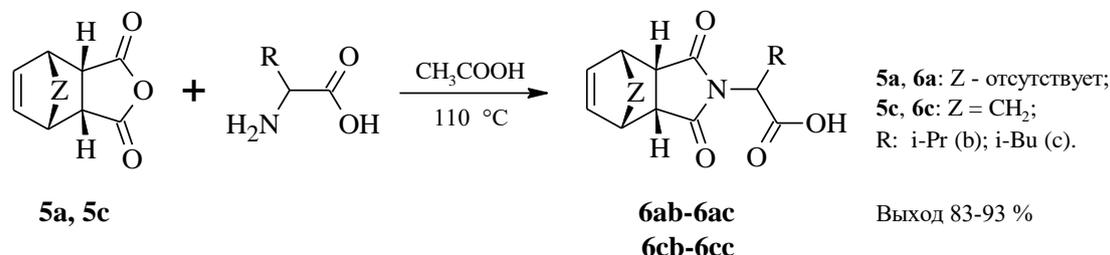
Наличие метильной группы создает условия для образования третичного карбокатиона и обратимости реакции, а строение норборнанового фрагмента способствует замыканию лактонного

цикла в отличие от циклогексанового субстрата, поэтому в условиях термодинамического контроля в реакционной смеси происходит медленно образование термодинамически более устойчивого лактона.

2.2.4 Алкилирование бензола имидами на основе циклоалк-4-ен-1,2-дикарбоновых кислот и природных аминокислот

Получение целевых имидов **6** проводили в соответствии со схемой 7.

Схема 7

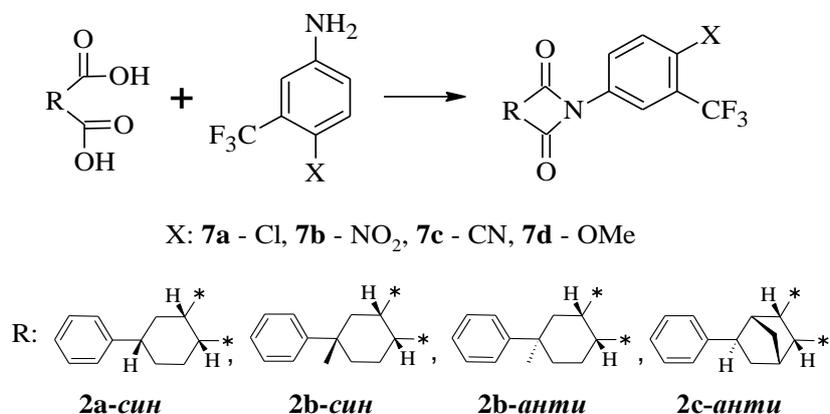


Были предприняты попытки алкилирования бензола полученными имидами **6ab-6ac**, **6cb-6cc** при различных условиях. В качестве кислоты Льюиса использовались хлорид алюминия или железа. Обнаружено, что в условиях реакции происходит раскрытие имидного цикла с образованием циклоалкендикарбоновых кислот **1a-1c**. Использование в качестве катализатора кислоты Бренстеда (концентрированной серной кислоты) привело к аналогичным результатам. Этот способ оказался непригодным для получения целевых соединений, содержащих имидный фрагмент.

2.3 Синтез имидов на основе фенилциклоалкандикарбоновых кислот и производных трифторметиланилина

Был исследован синтез имидов синтезированных кислот **2a-син**, **2b-син**, **2b-анти** и **2c-анти** с производными 3-трифторметиламинобензола **7a-7d** (Схема 8).

Схема 8



Установлено, что уксусная кислота при нагревании способствует замыканию ангидридного цикла в кислоте **2c-анти**, а поскольку ангидрид является более сильным ацилирующим агентом, то синтез имидов был проведен в ледяной уксусной кислоте при нагревании. В ходе реакции образуется смесь 70 % имида и 30 % изомерных амидов. Последующее добавление уксусного ангидрида, как водоотнимающего агента, не приводит к желаемому результату и удается выделить смесь имида и амида в соотношении 4/1.

Дополнительная термическая ангидридизация приводит к образованию имида, но общий выход продукта существенно уменьшается.

Для кислот **2a-син**, **2b-син** и **2b-анти** уксусная кислота не способна катализировать образование ангидридов **8a-син**, **8b-син** и **8b-анти**. Поэтому ангидридизация была проведена отдельно на примере реакции с кислотой **2a-син**, которую переводили в ангидрид нагреванием в уксусном ангидриде.

Синтезированный ангидрид **8a-син** использовали для синтеза имидов. Реакцию проводили в апротонных растворителях (ДМФА, толуол) с триэтиламин (ТЭА) или в смеси пиридина и

уксусной кислоты в соотношении 2/3. Во всех случаях образовывались только имиды с различными выходами (32-72 %).

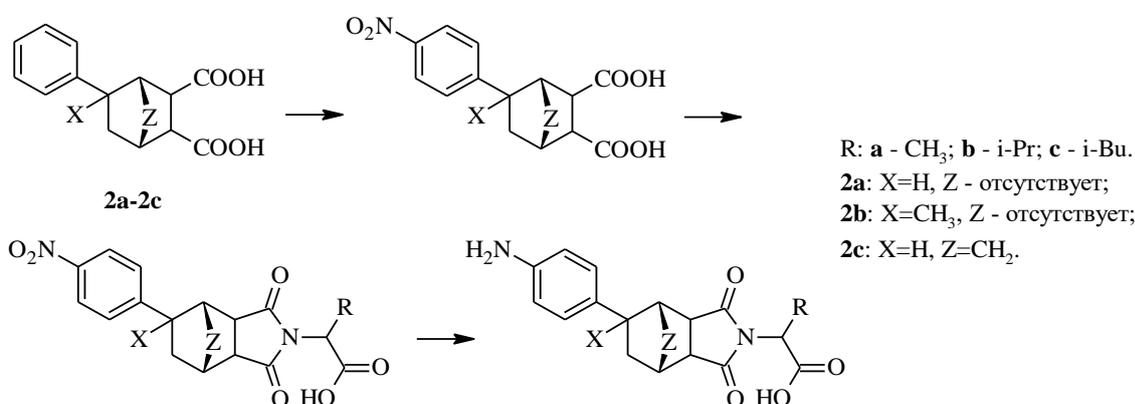
Также была опробована методика получения имидов через стадию получения дихлорангидридов **9a-син** и **9c-анти** соответствующих кислот. Последние были получены двумя путями: с использованием тионилхлорида и при помощи системы трифенилфосфин – четырехлористый углерод. Полученные дихлорангидриды затем вводили в реакцию с амином **7d**. В обоих случаях удалось осуществить синтез имидов с приемлемыми выходами (70-76 %).

Опробованы методики получения имида в *one-pot* реакциях, в которых происходило взаимодействие замещенного трифторметиланилина с непосредственно образующимися в реакционной среде ацилирующими реагентами. Так, при нагревании смеси пиридина, кислоты, амина и тионилхлорида с хорошим выходом (76-85 %) происходит образование имида.

2.4 Синтез хиральных имидов нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот, содержащих фрагмент природной аминокислоты

Для введения в ПАИ хирального центра определенной конфигурации использованы энантимерно чистые природные L-аминокислоты. Для введения аминогруппы было проведено нитрование кислот **2a-2c** с последующим каталитическим восстановлением (Схема 9).

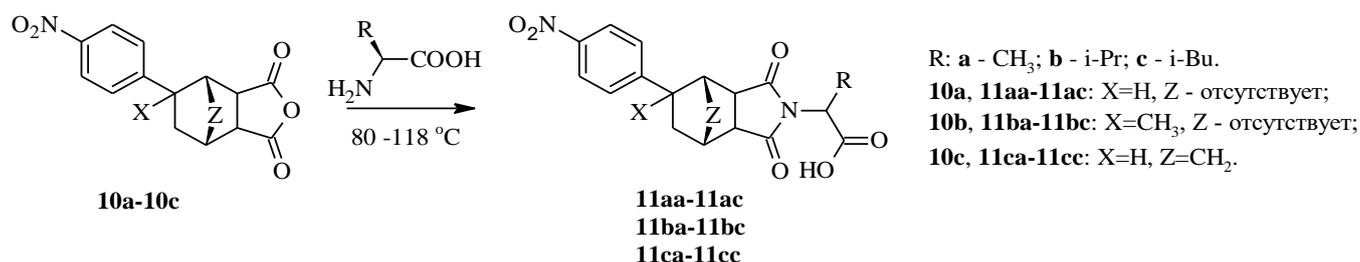
Схема 9



Перекристаллизацией из ледяной уксусной кислоты был выделен *para*-продукт, что подтверждается с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ВЭЖХ.

Были синтезировали имиды **11aa-11ac**, **11ba-11bc**, **11ca-11cc**. Для этого их нагревали в уксусной кислоте с природными аминокислотами (L-α-аланин, L-валин, L-лейцин) (Схема 10).

Схема 10



Поскольку для ангидридов **10a** и **10b** в этих условиях происходит не полное замыкание имидного цикла, полученные амиды подвергали дополнительной термической обработке (нагреванием после перекристаллизации из этанола) для замыкания цикла.

По данным электрофореграмм обнаружено, что образующиеся имиды представляют собой смесь двух веществ с очень близкими физическими свойствами, по всей видимости диастереомеров.

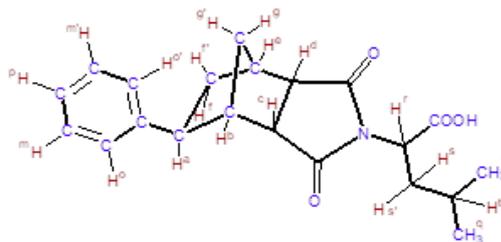
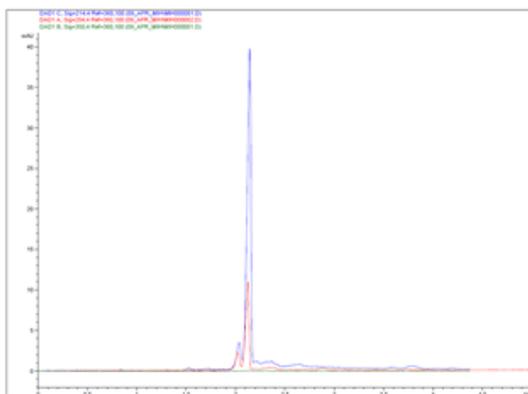


Рисунок 3– Электрофореграмма имида **11cs**. Соотношение пиков 9/91

Для имидов, полученных при дополнительной термической циклизации, доля минорного диастереомера, как следует из электрофореграммы, возрастает (Рисунок 4).

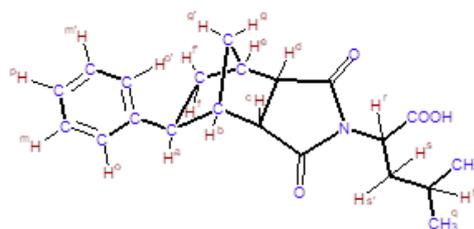
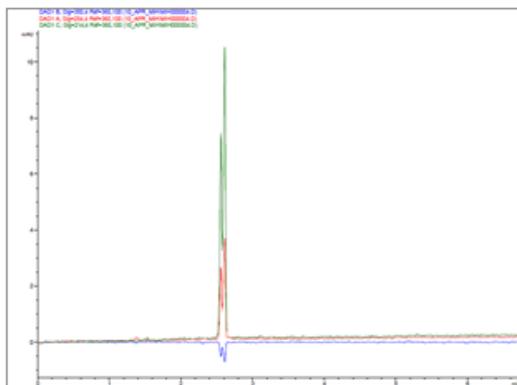


Рисунок 4 – Электрофореграмма имида **13bc**. Соотношение пиков 39/61.

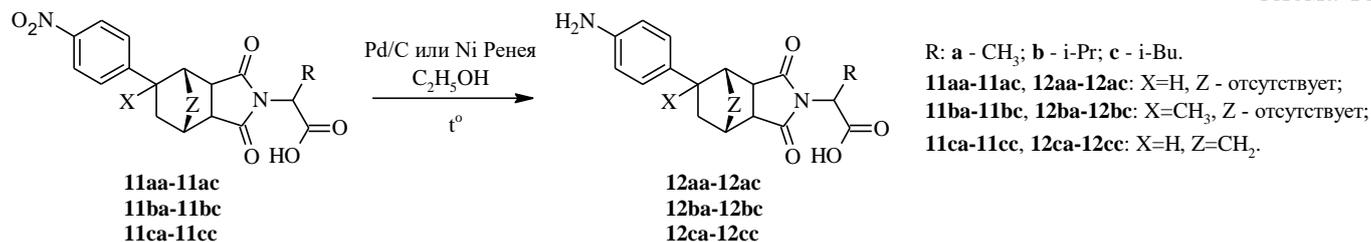
Так как для синтеза хиральных ПАИ необходимы энантимерно или диастеремерно чистые мономеры, то синтез имидов был проведен в ДМФА, поскольку его использование позволяет проводить реакцию при комнатной температуре в отличие от использования уксусной кислоты. В связи с плохой растворимостью образующийся имид выпадает в осадок, сдвигая равновесие реакции в сторону образования продуктов. В результате выделены имиды с *S*-конфигурацией хирального атома углерода фрагмента аминокислоты (Выход 88-94 %).

2.5 Восстановление хиральных нитрокарбоновых кислот

Для получения аминокарбоновых кислот, содержащих имидный цикл, использованы различные восстановительные системы: олово или хлорид олова (II) и соляная кислота, дитионит натрия в воде и каталитическое восстановление водородом в ацетоне или этиловом спирте при различных давлениях и температурах. В качестве катализаторов были использованы палладий на угле (Pd/C), КПГ (Pd/Al₂O₃) и никель Ренея в ацетоне или этиловом спирте при различных давлениях и температурах.

Полное восстановление нитрокислоты происходит только при использовании палладия на угле при температуре 100 °С и давлении водорода 40 атм или никеля Ренея при 70 °С и давлении 65 атм H₂ в этиловом спирте (Схема 11).

Схема 11

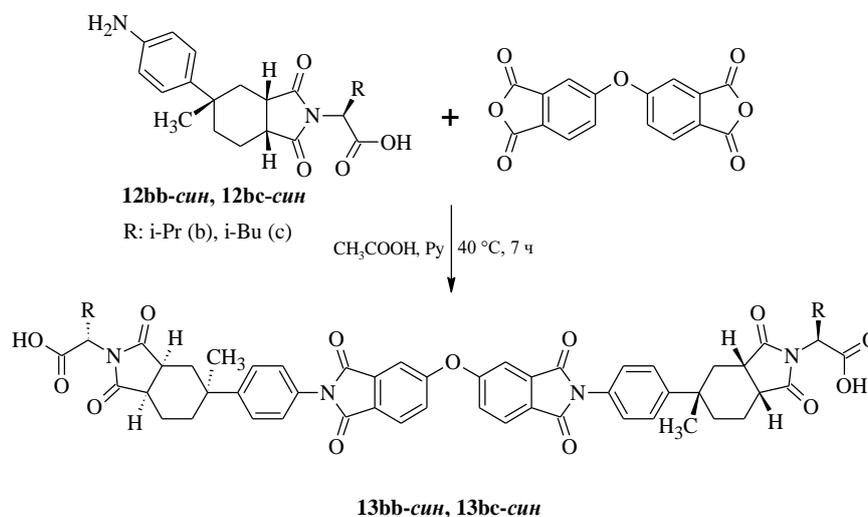


Никель Ренея очень чувствителен к каталитическим ядам, даже небольшое количество загрязнений (например, щелочи), оставшихся после получения и отмывки катализатора приводит к его полной дезактивации. Поэтому синтез с применением никеля Ренея хотя и возможен, но с практической точки зрения является неудобным. В отличие от этого, при использовании в качестве катализатора палладия на угле после его дополнительной активации водородом полное восстановление нитрогруппы протекает при более низкой температуре и давлении (50 °С, 25 атм H₂).

2.6 Синтез мономеров оптически активных полиамидоимидов на основе хиральных аминокислот

Синтез мономеров осуществлялся в две стадии. На первой стадии аминокислоты **12bb-син** и **12bc-син** подвергли взаимодействию с диангидридом 3,3',4,4'-дифенилоксидтетракарбоновой кислоты (ДФО) (Схема 12). Реакцию проводили при незначительном нагревании в смеси уксусной кислоты и пиридина.

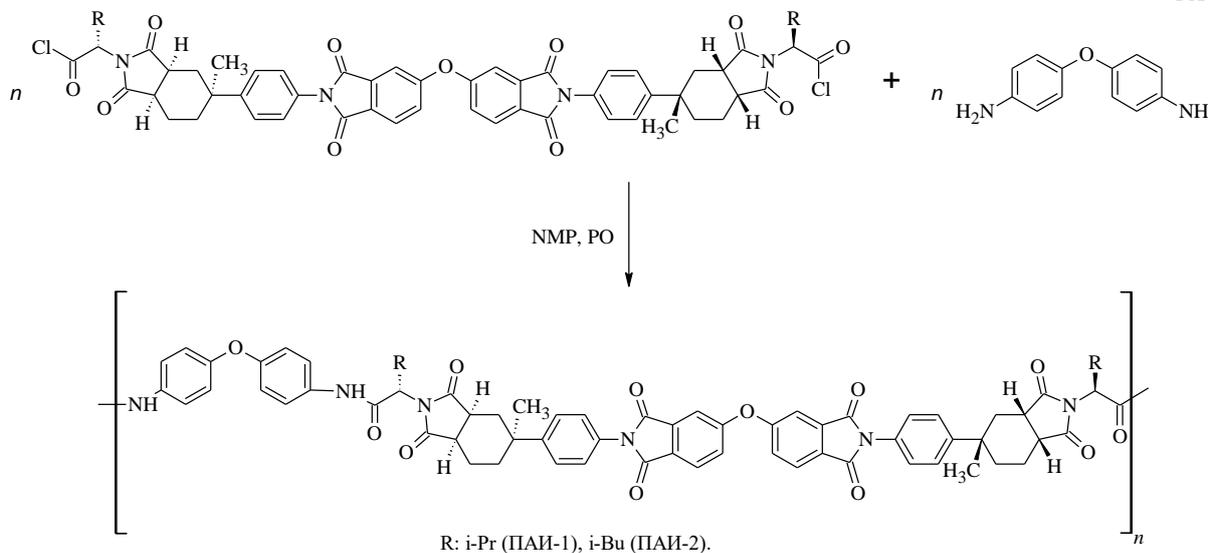
Схема 12



На второй стадии полученные дикарбоновые кислоты **13bb-син** и **13bc-син** переводили в дихлорангидриды с использованием тионилхлорида или системы трифенилфосфин – четыреххлористый углерод.

Полиамидоимиды получали методом низкотемпературной поликонденсации дихлорангидридов с 4,4'-диаминодифениловым эфиром (ДАДФЭ).

Схема 13



По данным ДСК были определены температуры стеклования T_g для ПАИ-1 и ПАИ-2 составляет 257°C и 229°C соответственно.

Синтезированные ПАИ легко растворимы в различных органических растворителях (этанол, ацетон, ДМФА, NMP и ДМСО), частично растворимы при нагревании в диоксане и тетрагидрофуране. По данным ТГА полиамидоимиды характеризуются высоким уровнем термостойкости (τ_5 и τ_{10} для ПАИ-1 составляет 342, 376 соответственно, а для ПАИ-2 – 352 и 387 °С).

Выводы

1. Изменение порядка смешивания реагентов в реакции алкилирования бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами в присутствии хлорида алюминия позволяет регулировать стереохимический результат реакции. На основе этого были разработаны методики синтеза фенилциклоалкандикарбоновых кислот и способы разделения их изомеров с целью получения необходимого диастереомера. Установленная зависимость позволила предположить механизм реакции, исходя из представлений о наиболее предпочтительном месте подхода молекулы хлорида алюминия к кислотам

2. Синтез новых хиральных имидов 4-фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых и 4-нитрофенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот, содержащих фрагменты трифторметиланилина или природной аминокислоты не может быть осуществлён имидизацией исходных неопределённых вицинальных дикарбоновых кислот и последующим их алкилированием из-за раскрытия имидного цикла в ходе алкилирования, поэтому необходимо подвергать имидизации уже полученные алкилированные производные дикарбоновых кислот или их ангидриды.

3. Ангидрид, содержащий норборнанный фрагмент, является более реакционноспособным и легко вступает в реакцию с природными аминокислотами в отличие от ангидридов циклогексановых производных, что определяется строением циклоалканового фрагмента и позволяет синтезировать чистые хиральные имиды с высокими выходами (83-94 %).

4. Проведение реакции имидизации 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот с природными аминокислотами при комнатной температуре, в отличие от других способов имидизации, позволяет синтезировать имиды на основе 4-нитрофенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых и природных аминокислот с сохранением конфигурации всех хиральных центров.

5. Исследование различных методов восстановления нитрогруппы имидов 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот с природными аминокислотами позволило подобрать каталитический метод получения соответствующих аминсоединений без изменения конфигурации и с сохранением имидного цикла.

6. На основе показанной последовательности реакций были синтезированы новые хиральные мономеры, из которых были получены новые оптически активные (удельное вращение +2,47 - +5,52), термостойкие (T_g 229 – 257 °С), растворимые в различных органических растворителях (этанол, ацетон, ДМФА, NMP, ДМСО и частичная растворимость при нагревании в диоксане и тетрагидрофуране) полиамидоимиды.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ РАБОТЫ

1. **Баканова А.А.**, Байков С.В., Бетнев А.Ф., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г., Соснина В.В. Синтез фенилциклоалкиламинокарбоновых кислот, содержащих имидный цикл // Изв. вузов: химия и хим.технология. – 2012. – Т. 55, № 12. – С. 32-34.
2. **Баканова А.А.**, Назарова А.А., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г., Бетнев А.Ф. Синтез 2,4-динитрофенилнорборнандикарбоновых кислот, содержащих имидный цикл // Изв. вузов: химия и хим.технология. – 2013. – Т. 56, № 12. – С. 138-139.
3. **Баканова А.А.**, Субботина Л.И., Кофанов Е.Р., Попова Е.Н., Власова Е.Н., Светличный В.М. Оптически активные полиамидоимиды на основе аминокислот, содержащих циклогексановый фрагмент // Журнал прикладной химии. - 2015. - Т. 88, № 10 – С. 55-61.
4. **Коверда А.А.**, Коверда М.Н., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г. Стереохимия реакции алкилирования бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами // Бутлеровские сообщения. – 2018. – Т. 55, № 9 – С. 106-114.

5. **Коверда А.А.**, Коверда М.Н., Коршунова А.И., Сечин Е.Н. Синтез мономеров для получения оптически активных полиамидоимидов. Часть 1. Синтез хиральных имидов нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот, содержащих фрагмент природной аминокислоты // Бутлеровские сообщения. – 2019. – Т. 57, № 1 – С. 27-40.
6. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г. Получение неприродных аминокислот // Всероссийская молодежная конференция «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск – 2012. – С. 45.
7. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р. Получение неприродных аминокислот // IX Региональная студенческая научная конференция с международным участием «Фундаментальные науки-специалисту нового века», Иваново – 2012, - С. 86.
8. **Баканова А.А.**, Назарова А.А., Кофанов Е.Р. Синтез мономеров для полиамидоимидов // IX Региональная студенческая научная конференция с международным участием «Фундаментальные науки-специалисту нового века», Иваново – 2012, - С. 129.
9. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р. Получение аминокислот – мономеров для полиимидамидов, содержащих циклогексановый и норборнановый фрагменты // III Всероссийская конференция по органической химии в рамках кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург – 2013. – С. 46.
10. **Bakanova A.A.**, Kofanov E.R., Krasovskaja G.G., Betnev A.F. Synthesis of dinitrocarboxylic acids containing imide and norbornane cycles // Международная научно-практическая конференция «Общество, наука и инновации», Уфа – 2013. – С. 175.
11. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р. Синтез оптически активных нитрокарбоновых кислот, на основе 4'-нитро-4-метил-фенилциклогександикарбоновой кислоты // Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алканов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург -2014. – С.21.
12. **Баканова А.А.**, Единов А.Ю., Конанова Д.М., Кофанов Е.Р. Исследование реакции алкилирования бензола норборнен-дикарбоновой кислотой и синтез мономеров на его основе // Всероссийская молодежная конференция-школа с международным участием «Достижения и проблемы современной химии», Санкт-Петербург - 2014. – С. 44.
13. **Баканова А.А.**, Субботина Л.И., Кофанов Е.Р., Светличный В.М. Синтез полиамидоимидов на основе аминокислот, содержащих циклогексановый фрагмент // 10-ая Санкт-Петербургская конференция молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах», Санкт-Петербург - 2014. – С. 63.
14. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р. Получение аминокислот, содержащих норборнановый фрагмент // 66 региональная научно-технических конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль – 2013. – С. 57.
15. **Баканова А.А.**, Зудина Н.Ю., Кофанов Е.Р. Синтез (1*R**,2*S**,4*S**)-4-метил-2-[5-метил-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидроизоиндол-2-ил]-бутановой кислоты // 67 региональная научно-технических конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль – 2014. – С. 67.
16. **Коверда А.А.**, Буланина В.Д., Кофанов Е.Р. Синтез имидов на основе (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой кислоты и производных 3-трифторметиламинобензола // 71 региональная научно-технических конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль – 2018 – С. 181.
17. **Коверда А.А.**, Коршунова А.И, Коверда М.Н., Кофанов Е.Р. Синтез имидов на основе фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты и производных 3-трифторметиланилина // V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии, г. Владикавказ – 2018 – С. 352.