

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИОХ РАН

академик М.П.Егоров

4 июня 2019 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук» – на диссертационную работу **Коверды Анны Александровны** «Закономерности синтеза диастеремерно чистых производных вицинальных циклоалкандикарбоновых кислот - мономеров полиамидоимидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа Коверды А.А. посвящена целенаправленному синтезу диастеремерно чистых мономеров для полимерных материалов, имеющих практическое применение, на основе изучения закономерностей алкилирования ароматических субстратов циклоалкен-1,2-дикарбоновыми кислотами, а также синтезу диастеремерно чистых имидов, содержащих фрагменты природных аминокислот в качестве исходных соединений для мономеров ПАИ, исследованию методов селективного синтеза диастеремерно чистых имидов вицинальных фенилциклоалкандикарбоновых кислот, содержащих трифторметильную группу.

Актуальность работы. Оптически активные полимеры часто применяют в качестве основных материалов для полимеров, используемых в хиральном хроматографическом разделении, общеизвестен 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. Известно, что в качестве хиральных полимеров используются полиамидоимиды (ПАИ). Данные полимерные материалы обладают хорошими термостойкими свойствами, но имеют существенный недостаток – плохую растворимость во многих органических растворителях. В связи с этим, одной из актуальных задач является получение новых оптически активных аминокислот, которые могут служить исходными веществами в синтезе мономеров для ПАИ, содержащими имидный фрагмент, придающий полимерам высокую термостойкость. Использование в синтезе ПАИ мономеров, сочетающих в своей структуре разнородные фрагменты, несомненно перспективно в плане придания полимерам новых уникальных свойств.

Целью работы являлось исследование 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 условий реакции и определение состава и строения полученных фенилциклоалкандикарбоновых кислот.

Структура диссертации традиционна, она состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений, приложений А и Б и списка литературы, включающего 112 источников. Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста и содержит 13 таблиц и 18 рисунков.

Во **введении** обоснована актуальность работы, сформулирована цель, основные задачи исследования и продемонстрирована практическая направленность результатов.

Первая глава посвящена анализу литературных данных, относящихся к теме исследования. Охарактеризованы различные мономеры для получения ПАИ, рассмотрены аспекты синтеза имидов производных дикарбоновых кислот (ФЦДК), их эимеризация, восстановление ароматических нитросоединений, содержащих имидные циклы и реакция Дильса-Альдера.

Во **второй главе** обсуждены результаты исследования, основу которого составляет разработка методов синтеза оптически активных мономеров для ПАИ и синтез диастереомерно чистых имидов вицинальных фенилциклоалкандикарбоновых кислот, содержащих трифторметильную группу.

Третья глава содержит характеристику объектов исследования и методов анализа, подробное описание методик их получения.

Научная новизна и теоретическая значимость, полученные автором результатов заключается в том, что:

- 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.

- Разработан подход к получению новых оптически активных имидов на основе производных фенилциклоалифатических дикарбоновых кислот. Продемонстрировано, что в ходе синтеза конфигурация фенилциклоалкандикарбоновых фрагмента не изменяется.

- 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. Получены полимерные материалы, характеризующиеся высокой термостойкостью и термической стабильностью, хорошей растворимостью в диполярных апротонных и протонных растворителях.

Практическая ценность полученных результатов заключается в том, что разработаны методы синтеза диастереомерно чистых фенилциклогександикарбоновой (ФЦДК) и метилфенилциклогексан-дикарбоновой кислот, а также методы получения имидов их основе, содержащих трифторметильную группу. Предложены способы синтеза нитро- и аминокислот с фрагментами природных аминокислот (L-α-аланин, L-валин, L-лейцин), обеспечивающие хорошие выходы целевых продуктов. Методы позволяют сохранить конфигурацию циклоалканового фрагмента и α-углеродного атома фрагмента аминокислоты, входящих в состав данных соединений. Синтезировано 40 новых соединений. 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-диоксооктагидро-изоиндол-2-ил]-3-метилпентановой кислоты синтезированы новые полиамидоимиды, содержащие хиральные фрагменты, обладающие хорошей растворимостью в органических растворителях, термостойкостью с температурой стеклования T_g 257 °C и 229 °C.

Степень достоверности 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 корректны, являются результатами экспериментальных данных.

Научные положения и выводы. Было установлено, что:

- 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, для чего были разработаны методики синтеза фенилциклоалкандикарбоновых кислот и способы разделения их изомеров. Найденные корреляции позволяют предположить механизм реакции, исходя из представлений о наиболее предпочтительном месте подхода молекулы хлорида алюминия к кислотам

- 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 непределённых вицинальных дикарбоновых кислот и последующим их алкилированием из-за раскрытия имидного цикла в ходе алкилирования. Это полезное заключение свидетельствует о необходимости подвергать имидизации уже полученные алкилированные производные дикарбоновых кислот или их ангидриды.

- 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.

- Проведение реакции имидизации 4-нитрофенилциклоалкан-дикарбоновых 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.

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

- На основе показанной последовательности реакций были синтезированы новые хиральные мономеры, из которых были впервые получены оптически активные, термостойкие, растворимые в различных органических растворителях полиамидоимиды.

Выводы работы соответствуют ее содержанию, базируются на большом экспериментальном материале и согласуются с имеющимися в научной литературе данными

Знакомство с работой не дает поводов для принципиальной критики, тем не менее, можно высказать следующие замечания:

- В работе применяется термин «*полуароматические*», что на наш взгляд, не является удачным и может иметь многозначное толкование.
- Из работы не понятно, можно ли выделить фрагменты молекул отвечающие за наличие оптической активности.
- Материал диссертации не дает представления о том, как соотносятся свойства полученных полиамидоимидов с параметрами аналогичных полимерных соединений?
- Нет данных по биологической активности имидов, содержащих трифторметильную группу.
- Неясно, сохраняются ли конфигурации атомов углерода при карбоксильных группах циклогексанового фрагмента дихлорангидридов **10a-син** и **10c-анти** при их получении с использованием тионилхлорида (стр. 71)?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на полученные в диссертации результаты. Основные положения и выводы, полученные в диссертации А.А. Коверды достаточно обоснованы и аргументированы. Поставленные в диссертации задачи решаются на основе корректного использования принципов и подходов, используемых в органической химии. Автору удалось успешно справиться с поставленными задачами и добиться выполнения цели исследования.

Коверда А.А. продемонстрировала достаточный научный уровень и ее диссертационное исследование представляет полностью завершенное комплексное исследование, основанное на многофакторном подходе.

Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание диссертации. Основные результаты работы опубликованы в 5 статьях и 12 тезисах докладов на конференциях.

Таким образом, представленная диссертация является научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи разработки методов синтеза практически значимых производных вицинальных циклоалкандикарбоновых кислот, вносящей значимый вклад в общую методологию развития органической химии.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют областям исследований, включенных в паспорт специальности 02.00.03 Органическая химия, а именно: п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.2 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство» и п.10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений».

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пунктам 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.

Соискатель Коверда Анна Александровна заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертационная работа Коверды Анна Александровна «Закономерности синтеза диастереомерно чистых производных вицинальных циклоалкандикарбоновых кислот - мономеров полиамидоимидов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, заслушана 3 июня 2019 г., и отзыв утвержден на заседании научного коллоквиума лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского (протокол № 3 от 3 июня 2019 г.).

Отзыв подготовил ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН,

д.х.н., проф.

В. Н. Яровенко

Председатель научного коллоквиума лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН, заведующий лабораторией гетероциклических соединений,

проф., д.х.н.

М.М.Краушкин

Секретарь научного colloквиума лаборатории гетероциклических соединений ИОХ РАН,
старший научный сотрудник, к.х.н.

Б.В.Личицкий

119071, Москва, Ленинский проспект 47,

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Тел. 8-(499)137-13-79

4 июня 2019 г.

Подписи В.Н. Яровенко, М.М.Краюшкина, Б.В.Личицкого заверяю.

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Инсти-
тута органической химии им. Н.Д. Зелинского,

к.х.н.



Коршевец И.К.