

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального  
государственного бюджетного  
учреждения науки  
Института органического синтеза  
им. И.Я. Постовского  
Уральского отделения  
Российской академии наук  
академик



Чарушин В.Н.  
2016 г.

## ОТЗЫВ

**ведущей организации на диссертацию Пешкова Романа Юрьевича  
«Исследование бисирильного кросс-сочетания с участием анионных  
восстановленных форм ароматических нитрилов», представленной на  
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности  
02.00.03 – органическая химия**

Реакции кросс-сочетания относятся к одним из перспективных и удобных инструментов для целенаправленного синтеза сложных молекул, которые являются строительными блоками продуктов, прочно вошедших в повседневную жизнь. Среди них: пластики, фармацевтические препараты, материалы для точной электроники и др. высокотехнологичные продукты. Именно за развитие методологии бисирильного кросс-сочетания в присутствии палладиевых катализаторов ученым Р. Хеку, Э. Нагиси (в русскоязычной литературе – Негиши) и А. Судзуки в 2010 г. была присуждена Нобелевская премия. Однако, как и любой тип химического взаимодействия, кросс-сочетание в присутствии катализаторов имеет ряд недостатков: необходимость предактивации субстратов, высокая стоимость катализаторов и каталитических систем, сложность выделения и очистки целевых продуктов, протекание нежелательных побочных процессов и др. В этой связи исследования диссертационной работы Пешкова Р.Ю., основанные на использовании в кросс-сочетании синтетического потенциала легко генерируемых анионных форм цианаренов, являются **актуальными и своевременными**.

На основании актуальности тематики в диссертационном исследовании Пешкова Р.Ю. четко сформулирована **цель работы**, которая предполагает выяснение перспективности генерированных в жидком амиаке анионных форм цианаренов в реакциях кросс-сочетания. Автором подчеркивается, что получение по предлагаемому пути производных циандифенилов открывает широкие возможности для последующих синтезов соединений и материалов с заданными свойствами, поскольку присущая в циандифенилах нитрильная группа является высоко реакционноспособной. Для достижения поставленной цели Пешковым Р.Ю. четко очерчено несколько **основных задач**, среди которых: выявление структурных особенностей нейтральных аренов, использование которых

в кросс-сочетании с дианионом (ДА) терефталонитрила наиболее целесообразно; квантово-химическое исследование предложенной ранее схемы кросс-сочетания с участием ДА; изучение возможности вовлечения в реакции бисарильного типа с бензонитрилом ДА на основе полиароматических цианаренов; разработка однореакторного метода алкилцианбисаренов. Сформулированные диссертантом задачи, на решение которых направлено настоящее исследование, полностью охватывают спектр проблем диссертационной работы.

Достижение поставленной в работе цели позволяет развить общеметодологический подход к синтезу недоступных ранее производных циандифенилов с применением ДА терефталонитрила, поскольку имеющиеся в литературе примеры взаимодействий бисарильного типа с участием указанного ДА являются единичными. Полученные в диссертационном исследовании результаты раскрывают многие аспекты конкурирующих в кросс-сочетании механизмов и выявляют факторы, влияющие на региоселективность процессов. В этой связи **положения, выносимые на защиту**, сформулированы четко и соответствуют содержанию работы.

Диссертационная работа Пешкова Р.Ю. изложена на 158 страницах машинописного текста и содержит введение, четыре главы, выводы, список сокращений и список цитируемой литературы (234 наименования). В диссертации представлено 101 схема, 8 таблиц, 9 рисунков и 5 приложений.

**Глава 1** диссертационной работы содержит литературный обзор по методам синтеза циандифенилов. Эта глава очень уместно и логично разделена на две части, первая из которых посвящена катализическим кросс-сочетаниям (раздел 1.1), а вторая – менее изученным взаимодействиям с использованием анионных восстановленных форм ароматических нитрилов (раздел 1.2).

Раздел 1.1 охватывает практически все известные именные реакции кросс-сочетания (реакции Сузуки, Негиши, Кумады и др.). Автором работы аналитически изложены результаты традиционных взаимодействий бисарильного типа: представлены условия реакций и выходы целевых продуктов, указаны побочные взаимодействия и структурная предпочтительность участников кросс-сочетаний, проанализированы типы катализаторов и катализических систем.

Наиболее близким к тематике представленной работы является Раздел 1.2 Главы 1. Здесь собраны все значимые достижения применения анионных форм ароматических нитрилов в реакциях кросс-сочетания. Особое внимание обращено на результаты работ коллег Пешкова Р.Ю. В конце этого раздела автором представлено критическое заключение, показывающее преимущества использования ДА в реакциях кросс-сочетания по сравнению с классическими катализитическими схемами.

**Глава 2** является описанием достижений автора диссертационной работы и состоит из четырех разделов. В соответствии с целями и задачами исследования здесь представлены данные о развитии общего подхода к использованию ДА терефталонитрила в реакциях кросс-сочетания с монозамещенными бензонитрилами, ди- и трифтобензонитрилами, полиядерными нитрилами, а также изложены результаты взаимодействий ДА на основе конденсированных цианаренов и 4,4'-дициандифенила с бенzonитрилом.

Наилучшие выходы продуктов кросс-сочетания получены при использовании толунитрилов, что объясняется близостью электронных свойств толунитрилов и их анион-радикалов (AP), образование которых трактуется в

рамках схемы кросс-сочетания с участием **ДА** терефталонитрила согласно исследованию [Panteleeva et.al, Eur. J. Org. Chem., 2005].

В работе установлено, что в условиях взаимодействия **ДА** терефталонитрила с метил-, метокси- и фторбензонитрилами возможна реализация двух механизмов – внутренкомплексный перенос электрона (ЕТ) и полярное ароматическое нуклеофильное замещение водорода ( $S_N^H$ ). В зависимости от строения исходных замещенных бензонитрилов возможно преимущественное получение целевых продуктов по тому или иному механизму. Так, при использовании *ортопо-* и *метапо-*толунитрилов, а также 2- и 3-метоксинитрилов предпочтительно реализуется  $S_N^H$  механизм, а при использовании монофторбензонитрилов – механизм ЕТ. Дополнительные доказательства в пользу протекания механизма ЕТ с участием фторбензонитрилов представлены на основании данных циклической вольтамперометрии (ЦВА) (измерены соотношения потенциалов восстановления фторбензонитрилов) и квантово-химических расчетов (рассчитаны строение и энергия основных анионных состояний интермедиатов).

Отметим, что обращение Пешкова Р.Ю. к исследованиям кросс-сочетаний с участием моно-, ди- и трифтормезонитрилов является логичным и обоснованным, поскольку при формировании новой простой С–С-связи наличие фрагмента  $C_{Ar}-F$  создает благоприятные условия для нуклеофильной модификации. Успешность этого направления отражена в разделах 2.1 и 2.2. В ходе эксперимента с ди- и трифтормезонитрилами установлено, что их взаимодействие с **ДА** терефталонитрила приводит к преимущественному получению продуктов, строение которых отвечает связыванию *иско-*-положения **ДА** и *пара*-положения использованных дифторбензонитрилов. Результатами аналогичных взаимодействий с применением трифтормезонитрилов являются сложные смеси продуктов, образование которых связано с конкурентными процессами, протекающими в реакционных смесях.

В разделе 2.3 представлено дальнейшее развитие кросс-сочетания с применением **ДА** терефталонитрила и полиядерных нитрилов (нафтонитрилы и 9-цианантрацен), что расширяет границы применимости общего подхода к формированию циандифенильных структур и позволяет синтезировать более сложные молекулы.

Результаты раздела 2.4, несмотря на непродуктивность использования **ДА** конденсированных цианаренов и 4,4'-дициандифенила как реагентов цианарилирования бензонитрила, являются весомыми в теоретическом плане, поскольку здесь Пешковым Р.Ю. сформулирован вывод об использовании вместо бензонитрила более электроноакцепторных аренов и, что вселяет надежду на развитие изучаемой методологии, намечены будущие творческие планы.

В целом, Глава 2 диссертационной работы представляет собой планомерный, логичный и очень продуманный фрагмент исследования.

В Главе 3 представлены результаты разработки однореакторного метода синтеза алкилцианбисаренов с использованием анионных форм ароматических нитрилов (раздел 3.1). Для этого диссидентом использовался **ДА** терефталонитрила, бенzonитрил и первичные алкилбромиды, функционализированные группами различной природы. Действительно, выбранное направление и организация синтетических работ увенчались полным успехом: в результате синтезированы 4'-алкил-4-циандифенилы, установлена

региоселективность процесса алкилирования по *ипсо*-положению к циано-группе промежуточного 4,4'-дициандифенильного аниона. Все достигнутые результаты обоснованы литературными данными.

В разделе 3.2 представлены аналогичные разделу 3.1 исследования, но здесь варьировался не алкилирующий агент, а структура ароматического фрагмента. В качестве нейтральных участников кросс-сочетания использованы различные производные бензонитрила, активно реагирующие с ДА терефталонитрила, а стадия алкилирования интермедиатов, подобных 4,4'-дициандифенильному аниону, проведена с применением бутилбромида. В результате получена серия соответствующих продуктов кросс-сочетания, структура которых отвечает связыванию *ипсо*-положения ДА и *пара*-положения нейтрального участника процесса с последующим алкилированием по *ипсо*-положению к циано-группе.

Фактически Пешковым Р.Ю. показана универсальность выбранного подхода, который результативен как при выборе первичных алкилбромидов, так и при выборе нейтрального участника кросс-сочетания.

Аналогичное взаимодействие самих ионных форм (ДА терефталонитрила и анион-радикала на основе бенzonитрила) с алкилбромидами протекает в условиях доминирующего действия нуклеофильных свойств отрицательно заряженных интермедиатов, что приводит к синтезу смеси продуктов – целевым 4-( $\omega$ -Х-алкил)бенzonитрилам и побочным  $\omega$ -Х-алкилбензолам (где Х – функциональная группа в первичном алкилбромиде).

Глава 3 диссертационной работы является массивом для развития удобной синтетической платформы недоступного ранее и востребованного сегодня класса соединений.

Для уточнения возможных механизмов реакции кросс-сочетания ДА терефталонитрила с замещенными бенzonитрилами в Главе 4 диссертационной работы Пешковым Р.Ю. продолжены исследования реакционной способности цианметильного аниона, сгенерированного из ацетонитрила амидом натрия в жидким аммиаке, в процессах с полифторбенzonитрилами. Во всех случаях взаимодействие цианметильного аниона с моно-, ди- и трифтормезонитрилами в среде жидкого аммиака приводит к продуктам двух типов: первый отвечает присоединению нуклеофила по циано-группе, второй – замещению атома фтора. При этом образуются 3-амино-3-фенилакрилонитрилы и цианметилбенzonитрилы соответственно, а выход последних возрастает как при увеличении количества атомов фтора в исходном бенzonитриле, так и при увеличении количества самого цианметильного аниона. Представленные результаты позволяют установить повышение вклада процесса нуклеофильного замещения ( $S_N$ ) при реализации кросс-сочетаний между ДА терефталонитрила и полифторбенzonитрилами в ряду *монофтор- < дифтор- < трифтормезонитрилы*.

В конце Главы 4 Пешковым Р.Ю. представлен яркий пример использования цианметильного аниона во взаимодействии с нитронилнитроксильным радикалом, хотя данная реакция не является объектом представленного диссертационного исследования.

За Главой 4 диссертационной работы Пешкова Р.Ю. следует **Экспериментальная часть**. В ней достаточно подробно описываются аналитическое оборудование, квалификация используемых реагентов и методики

синтеза указанных в работе соединений, а также представлены физико-химические характеристики синтезированных соединений.

**Выводы** диссертационной работы Пешкова Р.Ю. сформулированы четко, грамотно и полностью соответствуют тем результатам, которые были достигнуты.

**Научная новизна** представленной работы является бесспорной и заключается в следующих достигнутых результатах:

- впервые показана эффективность кросс-сочетания **ДА** терефталонитрила с широким набором ароматических нитрилов;
- синтезированы новые, потенциально перспективные структурные блоки – замещенные 4,4'-дициандифенилы, 2,4'-дициан-6-фтордифенил, 2,4'-дициан-3,6-дифтордифенил;
- выявлена эффективность кросс-сочетания **ДА** терефталонитрила с нейтральными цианаренами;
- квантово-химическим методом рассчитаны электронное строение и энергия основных анионных участников кросс-сочетания;
- разработаны однореакторные методы синтеза алкилцианбисаренов;
- исследовано направление нуклеофильной атаки цианметильного аниона по молекулам полифторбензонитрилов (в среде жидкого аммиака).

Достоверность научных положений работы, выводов, рекомендаций и заключений не вызывает сомнений, поскольку в ходе исследования активно использованы мощные современные физико-химические методы анализа: ЯМР, РСА, ГХ-МС, программный комплекс GAMESS и др.

По результатам диссертационной работы Пешковым Р.Ю. опубликовано 4 статьи в высокорейтинговых рецензируемых журналах (Eur. J. Org. Chem., Tetrahedron Lett., Beilstein J. Or. Chem., Изв. АН. Сер. хим.). Отдельные результаты исследования представлены на конференциях различных уровней с опубликованием 11 тезисов доклада. Анализ опубликованных Пешковым Р.Ю. работ показывает, что основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях, и на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми.

**Практическая значимость** диссертационной работы Пешкова Р.Ю. прослеживается, исходя из сформулированной актуальности, и является высокой, поскольку синтезированные в работе соединения относятся к разряду востребованных различными областями мирового промышленного производства, в том числе товаров народного потребления.

Автореферат диссертации отражает содержание диссертации, но при его прочтении появились следующие замечания:

1. желательно, чтобы автореферат диссертации отражал содержание и структуру диссертации полностью. В представленном автореферате упоминание о литературном обзоре не сопровождается соответствующим номером главы (Глава 1), и поэтому вся нумерация глав и разделов в автореферате сдвинута на один номер и не соответствует нумерации в самой диссертации;

2. рисунки, схемы и таблицы для облегчения прочтения и понимания лучше всего давать после первого упоминания в тексте, а не на последующих страницах. Это относится к Рисунку 2, Таблице 2 и др. Появление Схем 6 и 7 сразу же после названия раздела и до упоминания в тексте также нежелательно;

3. на Схемах 6, 9 и 12 указываются одни и те же алкилбромиды. Однако их нумерация на Схеме 6 одна, а на Схемах 9 и 12 другая;

4. имеется небольшое количество опечаток (Таблица 1 – формула соединения 33; Схема 2 – слово «диссоциативный»; отсутствие некоторых запятых).

Имеются также замечания по оформлению диссертационной работы:

1. на многих страницах диссертации присутствует отсылка читателя на какую-либо схему, рисунок, таблицу. Эти элементы не находятся на данной странице или на следующей. Желательно при отсылке указывать номер страницы, где представлен данный материал;

2. принятое сокращение слова «минуты» как «мин» в диссертации в отдельных случаях сокращено до «м» (стр. 19, Схема 12);

3. на стр. 40 ошибочно приводится реакция Гомберга-Бахмана как метод гомолитического прямого арилирования. Очевидно, что автор имел в виду реакцию Гомберга-Бахмана-Хея. Кроме того, высказывание что «Недавно круг ее (реакции – прим. рецензентов) субстратов был расширен на производные анилина, которые раньше не применялись в связи с протеканием побочных взаимодействий» также стоит откорректировать, поскольку реакция Гомберга-Бахмана-Хея широко применяется с 70-80-х г.г. прошлого века для синтеза полихлорбифенилов из различных полихлорбензолов и полихлоранилинов [для примера: High-resolution PCB analysis: synthesis and chromatographic properties of all 209 PCB congeners / M.D. Mullin, C.M. Pochini, M.R. McGrindle, M. Romkes, S.H. Safe, L.M. Safe // Environ. Sci. Technol. – 1984. – V. 18. – P. 468–476]. Очевидно, что автор имел в виду анилины с циано-группой;

4. во многих случаях на схемах в диссертации присутствуют промежуточные структуры, которые автором не выделялись. Однако они не отмечены, как принято, квадратными скобками (Схемы 76, 77 на стр. 63; Схема 78 на стр. 64; Схема 81 на стр. 69 и др.);

5. побочные продукты **79-81** на Схеме 89 (стр. 80) автором представлены, однако какие-либо характеристики этих соединений и доказательства их присутствия в реакционных смесях отсутствуют. Можно лишь догадываться, что указанные соединения зарегистрированы ГХ-МС;

6. номера соединений из Таблицы 6 (стр. 84) не соответствуют таковым из экспериментальной части;

7. в экспериментальной части не для всех синтезированных соединений представлены данные элементного анализа. Среди таких веществ есть не новые, и автором уместно приведены литературные ссылки, в которых представлены аналитические характеристики соединений (например, на стр. 114: **97** [229], **98** [230] и др.). Но имеются и впервые синтезированные соединения, для которых, по-видимому, элементный анализ не проводился (например, **48** (стр. 105), **58** и **59** (стр. 106, **74** (стр. 107), **75** (стр. 108) и др.);

8. в списке литературы встречаются некорректные сокращения названий журналов и опечатки.

Приведенные выше замечания не имеют принципиального характера и не снижают ценности полученных автором результатов.

При чтении автореферата и диссертации появились следующие вопросы и замечания, не относящиеся к оформлению:

1. для установления содержания отдельных соединений в составе реакционной массы автором часто используются ГХ-МС и ЯМР  $^1\text{H}$  (Таблицы 1, 2 в автореферате, Таблицы 1, 3 в диссертации и многие схемы). При этом значения,

полученные двумя разными методами анализа, обобществлены и представлены в виде одного значения для каждого указанного автором соединения. Внизу таблицы или схемы приведен типичный комментарий для указанных содержаний: «Усредненные данные не менее двух экспериментов (отклонение  $\leq 5\%$  абс.)». Означает ли это то, что вклад соединений в состав смеси, определенный по ГХ-МС, совпал с цифрами, определенными с помощью ЯМР  $^1\text{H}$ ? Что такое «5% абс.»? Это среднеквадратическое отклонение? Какие статистические методы применялись для обработки данных?;

2. очевидно, что для анализа ГХ-МС какие-либо внутренние стандарты не применялись, а расчеты содержаний проводились по методу внутренней нормализации, что следует обязательно указывать в тексте;

3. на Схеме 4 автореферата (стр. 13) представлены результаты взаимодействий полиядерных нитрилов с ДА терефталонитрила. Здесь же сделан вывод о том, что использование полиядерных нитрилов приводит к меньшему выходу целевых продуктов в сравнении с бензонитрилом. Предположительно, причиной этого является образование более устойчивых промежуточных анион-радикалов используемых нитрилов. Введением каких заместителей в молекулы полиядерных нитрилов можно понизить стабильность анион-радикалов?

В целом, диссертационная работа Пешкова Р.Ю. построена логично и обладает внутренним единством, поскольку результаты каждой предыдущей главы являются связанными с достижениями последующих глав. Она содержит совокупность новых сведений по некatalитическим методам кросс-сочетания с участием анионных форм ароматических нитрилов. Согласно представленному исследованию в практику органического синтеза могут быть введены новые препаративные методы и реагенты. По уровню выполнения исследований диссертационная работа Пешкова Р.Ю. достойна самых высоких оценок. Автором использована сложная техника эксперимента, структуры синтезированных соединений подтверждены данными современного аналитического оборудования, в работе присутствует грамотная и профессиональная интерпретация полученных анализов. Личный вклад Пешкова Р.Ю. в диссертационную работу является решающим, а полученные им результаты вносят значимый вклад в развитие химии полиароматических соединений.

Результаты диссертационной работы Пешкова Р.Ю. представляют интерес для специалистов в области органической и медицинской химии, в области материаловедения и могут быть использованы в таких научных учреждениях как ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, ИНЭОС РАН, МГУ, СПбГУ и др.

Согласно паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия представленная работа соответствует пунктам:

3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
4. Развитие теории химического строения органических соединений;
7. Выявление закономерностей типа "структура-свойство".

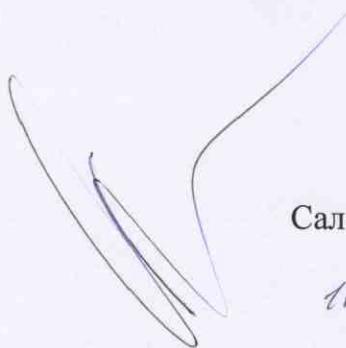
Таким образом, диссертационная работа Пешкова Р.Ю. «Исследование бисарильного кросс-сочетания с участием анионных восстановленных форм ароматических нитрилов» является научно-квалификационной работой высокого уровня. Она содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает достаточной новизной, а полученные результаты вносят вклад в развитие химической отрасли, а также в развитие теоретических основ органической химии в целом и химии полиароматических соединений в частности.

Перечисленная совокупность достоинств диссертационной работы соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – **Пешков Роман Юрьевич** – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв на диссертационную работу Пешкова Р.Ю. «Исследование бисарильного кросс-сочетания с участием анионных восстановленных форм ароматических нитрилов» обсужден на научном семинаре лаборатории фторорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (Протокол № 8 от 16.11.2016 г.).

**Салоутин Виктор Иванович,**  
член-корреспондент РАН,  
доктор химических наук,  
профессор,  
заместитель директора по научной работе  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института органического  
синтеза им. И.Я. Постовского  
Уральского отделения  
Российской академии наук  
(ИОС УрО РАН)

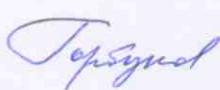
620137, Россия, г. Екатеринбург,  
ул. С. Ковалевской / Академическая, д. 22 / 20.  
Тел./факс: + 7 (343) 374-59-54  
e-mail: saloutin@ios.uran.ru

  
Салоутин В.И.

16.11.2016

**Горбунова Татьяна Ивановна,**  
доктор химических наук,  
старший научный сотрудник  
лаборатории фторорганических соединений  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Института органического  
синтеза им. И.Я. Постовского  
Уральского отделения  
Российской академии наук  
(ИОС УрО РАН)

620137, Россия, г. Екатеринбург,  
ул. С. Ковалевской / Академическая, д. 22 / 20.  
Тел./факс: + 7 (343) 369-30-58  
e-mail: gorbunova@ios.uran.ru

  
Горбунова Т.И.

16.11.2016

Подписи Салоутина В.И. и Горбуновой Т.И. заверяю:  
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.:



Красникова О.В.

  
16.11.2016