

Директору федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского»  
академику РАН, д.х.н. Егорову Михаилу Петровичу

Я, Аксёнов Николай Александрович, д.х.н., доц., согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Карлинского Богдана Яновича на тему «*Pd- и Си-катализируемая функционализация 2,5-дизамещенных фуранов – ценных продуктов конверсии возобновляемой растительной биомассы*», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия в диссертационный совет 24.1.092.01 при ФГБУН «ИОХ РАН».

Доктор химических наук, доцент,  
заведующий кафедрой органической  
и аналитической химии СКФУ

Аксенов Н. А.



## **Сведения об официальном оппоненте**

**1.ФИО оппонента:** Аксёнов Николай Александрович

**2. Ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация:** д.х.н., доцент, 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия

**3. Список основных публикаций оппонента:**

1. Aksenov A.V. [3+2]-Annulation of pyridinium ylides with 1-chloro-2-nitrostyrenes unveils a tubulin polymerization inhibitor / A.V. Aksenov, N.A. Arutiunov, N.K. Kirilov, D.A. Aksenov, I.Yu. Grishin, N.A. Aksenov, H. Wang, L. Du, T. Betancourt, S.C. Pelly, A. Kornienko, M. Rubin // Org. Biomol. Chem. – 2021. – V. 19. – P. 7234-7245.
2. Aksenov N.A. Synthesis of 2-(1H-Indol-2-yl)acetamides via Brønsted Acid-Assisted Cyclization Cascade / N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, A.A. Skomorokhov, L.A. Prityko, A.V. Aksenov, G.D. Griaznov, M. Rubin // J. Org. Chem. – 2020. – V. 85. – P. 12128-12146.
3. Aksenov N.A. Electrophilically Activated Nitroalkanes in Reactions With Carbon Based Nucleophiles / N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, S.N. Ovcharov, D.A. Aksenov, M. Rubin // Frontiers in Chemistry. – 2020. – V. 8. – P. 77.
4. Aksenov N.A. Nitroalkanes as electrophiles: synthesis of triazole-fused heterocycles with neuroblastoma differentiation activity / N.A. Aksenov, A.V. Aksenov, N.K. Kirilov, N.A. Arutiunov, D.A. Aksenov, V. Maslivetc, Z. Zhao, L. Du, M. Rubin, A. Kornienko // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V. 18. – P. 6651-6664.
5. Aksenov N.A. Unexpected cyclization of ortho-nitrochalcones into 2-alkylideneindolin-3-ones / N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, D.S. Aksenova, A.V. Aksenov, M. Rubin // RSC Adv. – 2020. – V. 10. – P. 18440-18450.
6. Segat G.C., A new series of acetohydroxamates shows in vitro and in vivo anticancer activity against melanoma / G.C. Segat, G.G. Moreira, E.C. Santos, M. Heller, R.C. Schwanke, A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, D. A. Aksenov, A. Kornienko, R. Marcon, J.B. Calixto // Invest. New Drugs. – 2020. – V. 38. – P. 977-989.
7. Aksenov A.V. Synthesis of Spiro[indole-3,5'-isoxazoles] with Anticancer Activity via a Formal [4+1]-Spirocyclization of Nitroalkenes to Indoles / A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, N.A. Arutiunov, N.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, Z. Zhao, L. Du, A. Kornienko, M. Rubin // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. – P. 7123-7127.
8. Aksenov A.V. Preparation of Stereodefined 2-(3-Oxoindolin-2-yl)-2-Arylacetonitriles via One-Pot Reaction of Indoles with Nitroalkenes / A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, N.A. Aksenov, E.V. Aleksandrova, M. Rubin // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84.(19) – P. 12420-12429.
9. Aksenov A.V. Unexpected cyclization of 2-(2-aminophenyl)indoles with nitroalkenes to furnish indolo[3,2-c] quinolines / A.V. Aksenov, D.A. Aksenov, G.D. Griaznov, N.A. Aksenov, L.G. Voskressensky, M. Rubin // Org. Biomol. Chem. – 2018. – V. 16. – P. 4325-4332.

10. Aksenov A.V. Nitrostyrenes as 1,4-CCNO-dipoles: diastereoselective formal [4+1] cycloaddition of indoles / A.V. Aksenov, N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, V.F. Khamraev, M. Rubin // Chem. Comm. – 2018. – V. 54. – P. 13260-13263.

**4. Полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Кавказский федеральный университет"

**5. Занимаемая должность:** заведующий кафедрой органической и аналитической химии

д.х.н., доц., заведующий кафедрой  
органической и аналитической химии СКФУ

Аксенов Н. А.



## **Отзыв официального оппонента**

доктора химических наук, доцента Аксенова Николая Александровича

на диссертационную работу Карлинского Богдана Яновича

"Pd- и Си-катализируемая функционализация 2,5 дизамещенных фуранов – ценных продуктов конверсии возобновляемой растительной биомассы",

представленную на соискание ученой степени кандидата

химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Последние десятилетия представили человечеству огромное количество новых испытаний. Изменения климата, сопровождающиеся бьющими рекорды катастрофическими явлениями, разрушением устоявшихся экосистем, исчерпание ресурсов, появление опасных заболеваний – лишь малая часть вызовов, на которые нам предстоит ответить. Касаясь последнего, кроме опасных вирусов, таких как без малого уничтоживший мировую экономику SARS-CoV-2 или вирус Эболы, существуют высоко патогенные штаммы бактериальных инфекций, например, лекарственно-устойчивые туберкулез и малярия. Не стоит забывать о проблеме молодеющей онкологии, одновременно постепенно становящейся старческой болезнью номер один. Многое из перечисленного может с абсолютной точностью быть названным естественным ходом вещей, неудачно сложившимися обстоятельствами. Другие процессы лежат в области истощения ресурсов планеты, вследствие чего обостряются не только гуманитарные, но биологические вопросы. Усиленная межвидовая конкуренция в купе с антропогенными факторами уже привели к исчезновению сотен видов животных и растений.

Более утилитарный интерес с этой точки зрения составляет устойчивое развитие человечества с учетом хотя бы тех факторов, на которые оно может влиять. С этой целью Европейские страны вводят постепенный отказ многих продуктов нефтепереработки: запрет одноразовой посуды, постепенный

переход на электромобили и «зеленую» энергетику. В данном ключе появляется целый ряд новых вопросов, касающихся стабильного развития. Например, необходимо заменить в синтетических цепочках ряд устоявшихся прекурсоров, на новые, основанные на продуктах переработки растительного сырья, так называемых «соединениях-платформах». Большой вклад в развитие данного направления внес выдающийся химик-фуранщик Александр Валерианович Бутин. Можно вспомнить его замечательную работу «от биомассы к лекарствам» [Org. Biomol. Chem., 2012, 10, 7262-7265], помещенной на обложку соответствующего номера. С тех пор проблема функционализации фурфурола с целью получения соединений с полезными свойствами не исчезла, а значительно выросла. К тому же, поскольку натуральные материалы, такие как дерево, металл, камень, стекло, и т.д. не обладают многими свойствами, которые есть у полимеров, появилась новая задача, связанная с замещением привычных пластмасс на новые - биоразлагаемые, получаемые из продуктов переработки растительного сырья. Как раз решению представленных задач с помощью «соединений-платформ», основанных на фурфуроле, и посвящена эта работа, что делает данную тематику, безусловно, **актуальной и практически значимой**.

Диссертация Карлинского Б. Я. построена по классической схеме и состоит из списка сокращений, введения, трёх глав, выводов, и условных обозначений, списка использованной литературы (255 ссылок) оформленной по ГОСТу и одного приложения. Работа изложена на 144 страницах, содержит 12 рисунков, 50 схем и 2 таблицы. Особенно хотелось бы отметить «кликальность» оглавления, что делает его очень удобным. Текст, вплоть до экспериментальной части, составлен идеально как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

Как это и должно быть, литературный обзор, подтверждает **актуальность** тематики. В первую очередь в нем рассмотрены фурановые

соединения-платформы, в основном, ГМФ и ФДКК – их получение, а также, применение в сферах синтеза фармацевтических препаратов и функциональных материалов, перспективы и «белые пятна». Далее, обозначенную проблему предложено решить, как мы знаем по итогам Нобелевской премии 2021 как минимум одним из двух наиболее эффективных путей. Так, осуществление реакции Фриделя-Крафтса фуранов с электрофильными реагентами не представляет никаких проблем. Но таким образом возможно получить только С-С связь типа Het-Alk, но никогда Het-Ar. Поэтому, вторая часть обзора знакомит нас с последними достижениями в С-Н функционализации катализируемой переходными металлами. В конце обзора рассмотрено азид-алкиновое циклоприсоединение. Таким образом, представленный обзор очень подробно подчеркивает важность представленных идей, описывает современное состояние и приемы, с помощью которых авторы собираются решать поставленные задачи.

Обсуждение результатов состоит из двух частей. Первая часть посвящена С-Н – функционализации 3 и 4 положений 2,5-дизамещенных фуранов-производных от фураноз, что является непростой задачей и, как видно из литературного обзора, нерешенной до данного момента. Попытка осуществить такое арилирование первоначально не увенчалась успехом, поэтому в качестве модельного соединения был выбран 2,5-диформилфуран, на основе которого осуществлена полномасштабная оптимизация условий протекания реакции (23 точки). Было изучено влияние растворителя, источника палладия, лигандов, основания, добавок меди на протекание процесса. Качественная оптимизация крайне важна не только с точки зрения увеличения выхода продукта, но и позволяет сделать важные выводы об особенностях протекания реакции, в том числе, и в будущих исследованиях. На конечном этапе активность каталитической системы возросла настолько, что пришлось бороться с продуктами диарилирования. Далее, подробно была изучена применимость реакции и влияние заместителей. Оказалось, что реакция вполне толерантна к любым заместителям в орто-положении

арилиодида, в тоже время, иодбензолы замещенные по *пара*-положению акцепторными заместителями давали продукты со сниженным выходом. Исходные фураны, содержащие сложноэфирные группы, относительно легко вступали в реакцию декарбоксилирования. Проведение реакции с фуран-2,5-дикарбальдегидом-*d*2 установлено, что механизм не включает внедрения палладия по связи С-Н при карбонильной группе, что также подтверждено кинетическими исследованиями. Поэтому, безальтернативно, реакция должна протекать по механизму, родственному реакции Хека, а близость карбонильной группы необходима для эффективного  $\beta$ -гидридного элиминирования в конце реакции.

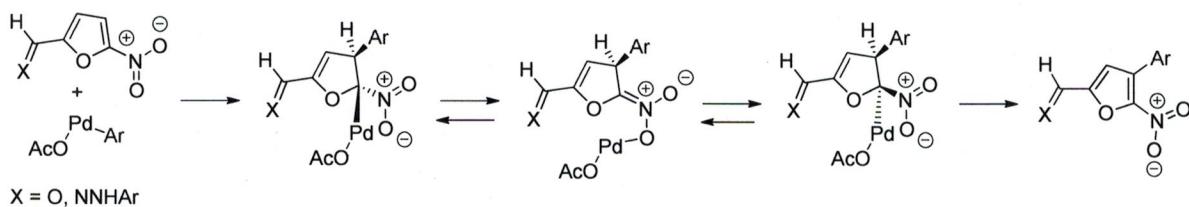
Вторая часть работы посвящена получению азидо- и этинил-производных 5-гидроксиметилфурфурола с целью дальнейшего их вовлечения в клик-реакции. Таким образом, было получено большое количество соединений, содержащих различные фармакофорные фрагменты, что оставляет перспективы для дальнейшего изучения биологической активности. В рамках данного исследования был получен еще более неожиданный и интересный фуран, сочетающий азидную и ацетиленовую функции в одной молекуле. Данный образец настолько активен, что склонен к самополимеризации, полученный на его основе полимер был изучен с помощью ДСК-анализа, была выявлена примерная длина полимерной цепочки, а также морфология с помощью сканирующей электронной микроскопии. Основные положения диссертационной работы изложены в 3 рецензируемых научных изданиях WOS (в основном, Q1), а также обсуждением материалов на большом числе Международных и Всероссийских конференций. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в **высокой новизне и практической значимости** работы.

Экспериментальная часть содержит данные, собранные с самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, 2D ЯМР спектроскопия, масс спектрометрия высокого

разрешения в сочетании с колоночной хроматографией, РСА, ИК, ГХ-МС (в том числе, в кинетических исследованиях), а также сканирующая электронная микроскопия. Качество данных, в равной степени с набором использованного инструментария не оставляет сомнений в выводах сделанных в работе.

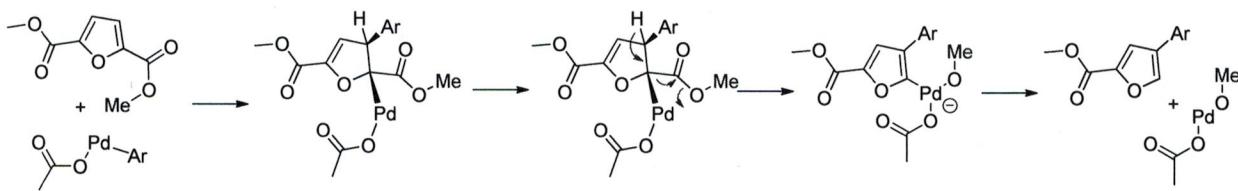
Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Карлинского Б. Я. имеются некоторые замечания и вопросы:

1) Прежде всего, карбонильная группа является не единственной енолизуемой. Рассматривали ли Вы широко применяемые 5-нитрофуран-2-карбальдегиды и их производные в качестве субстратов? Будет ли при этом происходить отщепление  $\text{HNO}_2$ ?



2) Пробовали ли Вы использовать другие источники арильного фрагмента, например арилтрифлаты? Это могло бы изменить поведение каталитической системы. Некоторые из таких соединений значительно более доступны, чем соответствующие иодиды.

3) Изучали ли Вы более подробно механизм деметилирования/декарбонилирования производных фурана? Обычно такие процессы протекают при более жестких условиях. Предшествует ли декарбоксилированию арилирование? Пробовали ли Вы проводить реакцию без арилиодида?



4) Страница 90. В веществе 3-(2-(5,5-диметил-1,3-диоксан-2-ил)фенил)-2,5-дiformилфуран (**14**) пик 77.7 - это явно хлороформ

5) Небольшие недостатки стилистического характера в экспериментальной части:

A. На мой вкус, десятичные, сотые доли предпочтительней отделять точкой, особенно,

если идет перечисление через запятую: например, на странице 88: 7.30 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

B. Первая буква в начале предложения после цифр должна быть заглавной, например 3-(2-(Метоксикарбонил)фенил)-2,5-дiformилфуран (**9**).

C. Со страницы 98 порядок перечисления пиков на ЯМР меняется – теперь это от меньшего к большему. Конечно, это незначительный недостаток, но единообразие предпочтительней.

D. Небольшая рассогласованность предложений в некоторых методиках, например: Страница 84 «полнота протекания окисления контролировали» Страница 85 «реакционная смесь аккуратно переместили в солянокислый раствор»

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства, а, скорей, отражают интерес к работе. Диссертационная работа Карлинского Б. Я. "Pd- и Cu-катализируемая функционализация 2,5 дизамещенных фуранов – ценных продуктов конверсии возобновляемой растительной биомассы" является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии, значительный практический задел для устойчивого развития человечества, путем развития новых эффективных подходов к C-H

функционализации на основе доступных из биомассы производных фурана и полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук, установленным в п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции. Автор диссертации, Карлинский Богдан Янович, заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 (02.00.03) – Органическая химия, доцент, заведующий кафедрой органической и аналитической химии химико-фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович

 22.11.2021

Почтовый адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1.

**ПОДПИСЬ  
УДОСТОВЕРЮ  
НАЧАЛЬНИК УПРАВЛЕНИЯ  
ДЕЛАМИ СКФУ**

Телефон: 8(8652)33-08-56.

E-mail: naksenov@scfu.ru

  
**Логачева А.В.**

