

Отзыв официального оппонента на диссертационную работу
Котовщикова Юрия Николаевича «Медь-катализируемые реакции в синтезе
новых производных стероидов», представленную на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 –
органическая химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Диссертационная работа Ю. Н. Котовщикова посвящена разработке методов функционализации стероидов введением в молекулу стероида азот-содержащих гетероциклов или фрагментов, позволяющих эти гетероциклы синтезировать. В качестве инструмента автор выбрал Cu-вариант хорошо известной реакции Соногаширы, которая обычно проводится в присутствии соединений низковалентного палладия. Учитывая то, что стероидные препараты широко применяются как противоопухолевые, противовоспалительные, противомикробные препараты, а также обладают анти-ВИЧ действием, тему работы следует признать вполне актуальной.

Работа оформлена по классической схеме: Введение, Обзор литературы, Обсуждение результатов, Экспериментальная часть, Выводы.

Основные положения диссертации изложены в разделе Обсуждение результатов.

В первой части работы автором была исследована реакция Соногаширы под действием комплексов низковалентной меди на примере реакции терминальных ацетиленов с тремя специально синтезированными стероидами, содержащими атом йода при sp^2 углероде в положениях 3 или 17 стероидной молекулы.

В работе показано, что модельный стероид, содержащий атом йода в положении 17, легко вступает в реакцию кросс-сочетания с различными терминальными ацетиленами с образованием соответствующих алкинированных продуктов. Автор нашел, что как арил-, так и алкил-ацетилены активны в исследуемой реакции, причем в большинстве случаев

сочетание идет с высокими выходами – более 80%. Совершенно неактивными оказались лишь пропаргиловые спирты, триметилсилилацетилен и некоторые арилацетилены, замещенные в ароматическое кольцо.

В работе сделана интересная находка – значительное увеличение скорости и селективности реакции образования С-С связи при добавлении к катализатору дополнительного хелатирующего лиганда, самым активным из которых оказался тетраметилэтилендиамин – TMEDA. Автор разумно предполагает, что роль диамина может состоять не только в хелатировании иона меди, но и в выполнении функции катализатора межфазного переноса, повышающего концентрацию каталитических частиц в растворе.

Свои предположения автор подтвердил экспериментом с классическим катализатором межфазного переноса – тетраалкиламмониевыми солями.

На основании оптимизированной методики диссертант провел реакцию алкинилирования двух 3-йодстероидов и показал, что они вступают в реакцию Соногаширы с большей скоростью и большей селективностью, чем стероид, содержащий йод в положении 17 – препаративные выходы равнялись или превышали 80%.

На основании проделанной работы автор предложил механизм медь-катализируемой реакции Соногаширы, который выглядит вполне убедительно.

Основной целью, поставленной в главе 2 Обсуждения результатов, была разработка каталитического метода образования связи $C_{sp^2}-N_{\text{гетероцикла}}$ с помощью кросс-сочетания на низковалентных комплексах меди. Решение подобной задачи позволило бы значительно упростить синтез фармакологически перспективных стероидных соединений.

В качестве модельной реакции диссертант выбрал реакцию индола с 17-йодстероидом и показал, что в безлигандном варианте получается всего 5% желаемого продукта, однако после добавления хелатирующих лигандов скорость реакции и ее селективность вырастают самым существенным образом. Автор исследовал широкий круг N,N-; N,O-; и O,O- лигандов и нашел, что наиболее эффективный вариант – это использование дипивалоилметана в качестве лиганда – выход целевого продукта составил 79% при использовании K_2CO_3 в качестве основания.

В найденных оптимальных условиях были проведены реакции алкинилирования 17-йодстероидов десятью азолами и диазолами и показано, что только четыре из них позволяют получать препаративные выходы целевых продуктов, причем с умеренными выходами – 55 – 26%.

Более активными в реакции медь-катализируемого алкинилирования оказались менее стерически затрудненные стероиды с атомом йода в положении 3. В ряде случаев выходы продуктов достигали 100%, в большинстве случаев не наблюдалось образования побочных, близких по структуре продуктов, затрудняющих разделение реакционных смесей.

Третья глава Обсуждения результатов посвящается синтезу новых типов стероидов, содержащих цикл 1,2,3-триазола. Автор использовал реакцию 1,3-диполярного присоединения терминальных ацетиленов и алкилазидов, содержащих азидогруппу при первичном или вторичном sp^3 атоме углерода. Следует отметить, что в данной части использовались азиды в стероидной молекуле (4 вещества), по этой причине получающиеся триазолы были соединены со стероидом атомом азота, а не углерода.

В соответствии с ожидаемым вещества, содержащие первичные азидогруппы, оказались более реакционноспособными по сравнению со стероидами, в которых азидогруппа находилась при вторичном атоме

углерода – во втором случае автору пришлось использовать сильные хелатирующие лиганды для стабилизации ионов Cu(I) .

Диссертация Ю. Н. Котовщикова производит очень хорошее впечатление – материала много, он изложен логично, хорошим языком. Выводы обоснованы, структура синтезированных соединений определена однозначно. Обзор литературы весьма значителен по объему.

Принципиальных недостатков в работе я не нашел. К замечаниям бы отнес следующее:

1. В разделе Обзор литературы отсутствует раздел про образование C-N-связи с помощью реакции кросс-сочетания, а ведь глава про это в Обсуждении результатов занимает примерно одну треть от объема работы.

2. Слишком много внимания уделено изучению побочной в данном случае и, судя по всему, обыденной для стероидов реакции $\text{C}_5 \rightarrow \text{C}_6$ перегруппировки.

3. Совершенно непонятно использование пропаргиловых спиртов в качестве более доступной замены терминальных ацетиленов – насколько мне известно, пропаргиловые спирты получают из ацетиленов, а не наоборот, то есть замена менее доступна.

Сделанные замечания ничуть не изменяют мою оценку диссертационной работы как высококлассного научного исследования. На основании всего вышеизложенного могу утверждать, что по актуальности, новизне полученных результатов и выводов, их достоверности и доказательности, данная диссертационная работа является научно-квалификационной работой, которая полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Котовщиков Юрий Николаевич, достоин присуждения ему ученой степени кандидата

химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и
02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Официальный оппонент

д.х.н., профессор

Лермонтов С.А.

Личную подпись д.х.н., профессора Лермонтова С.А. заверяю.

Уч. Секретарь ИФАВ РАН

к.х.н.

Великохатъко Т.Н



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Россия 142432 г. Черноголовка Московская обл. Северный проезд, д.1. ИФАВ РАН
Тел: (496) 524-95-08 • Факс:(496) 524-95-08

12321-9311/583
№ _____ от 14.10.2016

В диссертационный совет Д 501.001.69 по
химическим наукам
при МГУ имени М.В. Ломоносова

Я, Лермонтов Сергей Андреевич, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Лаборатории новых синтетических методов ФГБУН «Институт физиологически активных веществ РАН», даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Котовщикова Юрия Николаевича на тему «Медь-катализируемые реакции в синтезе новых производных стероидов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

По теме рассматриваемой диссертации, связанной с разработкой методов направленной функционализации органических молекул для достижения требуемых свойств и заданных параметров, имею достаточное число публикаций в рецензируемых научных изданиях, в частности:

1. S.A. Lermontov, N.A. Sipyagina, A.N. Malkova, A.V. Yarkov, S.G. Vasil'ev, N.P. Simonenko, A.E. Baranchikov, V.K. Ivanov. SiO₂ aerogels modified by perfluoro acid amides: a precisely controlled hydrophobicity // RSC Adv., 2016, 6, 80766–80772.
2. S.A. Lermontov, N.A. Sipyagina, A.N. Malkova, A.E. Baranchikov, V.K. Ivanov. Chiral lactate-modified silica aerogels // Microporous and Mesoporous Material. 2017, 237, 1, 127–131.
3. S.A. Lermontov, N.A. Sipyagina, A.N. Malkova, A.V. Yarkov, A.E. Baranchikov, V.V. Kozik, V.K. Ivanov. Functionalization of aerogels by the use of pre-constructed monomers: a case of trifluoroacetylated (3-aminopropyl) triethoxysilane. // RSC Adv., 2014, 4 (94), 52423 – 52429.
4. S. A. Lermontov, A. N. Malkova, L. L. Yurkova, V. K. Ivanov, A. Ye. Baranchikov, L. P. Vasilyeva. Fluorinated metal oxide-assisted oligomerization of olefins // Mend.Comm., 2013, 23, 110-112.
5. S. A. Lermontov, A. N. Malkova, E. Kh. Lermontova, A. V. Churakov. “Hexafluoropropylene Oxide – Alcohol” - a Convenient System for Silica Dissolution // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 2011, V.186, 1, 178-188.
6. Lermontov S.A., Malkova A.N., Lermontova E.Kh., Churakov A.V. 1-Fluorosilatrane synthesis from SiF₄ complexes and its properties // J. Organomet. Chem., 2009, V.694, p.2476-2479.

Не являюсь членом экспертного совета ВАКа.

14 OCT _____ .2016



_____/С.А. Лермонтов/

Подпись д.х.н., профессора Лермонтова С. А. заверяю

Ученый секретарь ИФАВ РАН, к.х.н.

/Т. Н. Великохатко/

_____/Т. Н. Великохатко/