

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Котовщикова Юрия Николаевича “Медь-катализируемые реакции в синтезе новых производных стероидов”, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Диссертационное исследование Котовщикова Ю. Н. посвящено исследованию модификации стероидов с помощью производных меди. Фундаментальное значение работы связано с пониманием возможностей использования медь-катализируемых реакций для получения новых стероидов. Практическое значение работы состоит в возможности получения аналогов противоракового препарата галетерон.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, постановки задачи, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов, а также списка литературы, насчитывающего 358 наименований. В литературном обзоре собрано и описано большинство известных на данный момент работ по медь-катализируемой реакции Соногаширы. Автором проведен критический анализ имеющейся информации и сделаны важные заключения. Представленный обзор логически связан с проведенным диссертационным исследованием. Дополненный собственными результатами автора литературный обзор может быть рекомендован для публикации в журнале «Успехи химии».

Обсуждение результатов логически разбито на два раздела: медь-катализируемое кросс-сочетание стероидных винилиодидов и медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидостероидов с терминальными ацетиленами. В работе предложена новая билигандная система на основе иодида меди(I), трифенилфосфина и диаминов, позволяющая увеличить эффективность беспалладиевого варианта реакции Соногаширы для производных стероидов. Впервые произведен синтез 3- и 17-алкинилстероидов в условиях медь-катализируемой реакции Соногаширы.

Работа выполнена в классическом стиле для органической химии. Все исследования выполнены обстоятельно и методично. Для всех твердых продуктов измерена температура плавления. В реакции алкинилирования субстрата **7** 4-бромфенилацетиленом удается добиться количественного выхода с сохранением атома брома. Это достижение позволяет использовать полученный продукт в дальнейших реакциях кросс-сочетания. Экспериментальная часть диссертации соответствует всем общепринятым стандартам для синтетических работ подобного рода. Строение всех полученных автором соединений надежно подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Для новых соединений

дополнительно выполнен масс-спектральный анализ высокого разрешения или элементный анализ.

Материал диссертационного исследования адекватно отражен в автореферате, а также трех научных статьях, опубликованных в международных журналах. Результаты работы были также представлены на российских и международных конференциях. Разработанные Котовщиковым Ю. Н. синтетические методы могут быть с успехом использованы в ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского, в ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, ИОНХ им. Н. С. Курнакова РАН, а также в других научных коллективах.

По содержанию диссертации можно сделать следующие замечания и предложения:

1. При расчете масс-спектров высокого разрешения, автор забывает, что электрон тоже имеет массу.
2. При описании ^1H ЯМР спектров сигналы типа мультиплет где-то описываются интервалом, а где-то одним значением. Уширенные синглеты тоже лучше указывать в виде интервалов.
3. Не очень понятно, почему в масс-спектрах высокого разрешения амиды получались в виде ионов $[\text{M}+\text{H}]^+$ (например, **23p**, **23q** и др.), а ароматические амины (**18c**, **18d**), индолы (**16c**, **21b**, **21c**, **23c**) в виде ионов $[\text{M}]^+$.
4. В таблице 2 изучается влияние лигандов на выход продукта реакции **7** с 1-гексином. Поскольку выходы целевого продукта далеки от количественных, непонятно почему не был произведен опыт с дипивалоилметаном в качестве лиганда, ранее зарекомендовавшим себя хорошо (см. таблицу 1).
5. В таблице 4 логичным выглядит проведение отдельной оптимизации для электроноакцепторных ацетиленов.
6. В ряде случаев, например, в таблице 6, удается добиться выходов близких к количественным. Возникает вопрос, почему для этих случаев не попытаться уменьшить количества катализатора (например, до 5%). Варьирование количества меди и лигандов тоже представляется разумным.
7. На рисунке 1 представлен предполагаемый механизм медь-катализируемой реакции Соногаширы. Однако нигде не фигурирует трифенилфосфин, роль которого в тексте активно обсуждается.
8. В таблице 7 сравниваются два схожих N,N -лиганда **L3** и **L5**, для которых в выход целевого продукта отличается почти на порядок. Однако эти результаты никак не обсуждены в тексте работы.
9. На странице 87 в реакции аминирования субстрата **7** имидазолом обсуждается уменьшение выхода целевого продукта при использовании избытка последнего.

Возникает ощущение, что добавление имидазола порциями может привести к увеличению выхода.

10. Для соединения **38** не указано соотношение образующихся диастереомеров.
11. Различить соединения **19** и **20** можно прямо в реакционной смеси с использованием двумерной спектроскопии ЯМР, например, НМВС.
12. Работа практически лишена опечаток и стилистических неточностей. В качестве одного из немногих недочетов можно привести отсутствие расшифровки заместителей R на рисунке (страница 98).

Сделанные замечания не затрагивают основные положения работы и не снижают ее ценности. На основании всего вышеизложенного можно утверждать, что по актуальности, новизне полученных результатов и выводов, их достоверности и доказательности, данная диссертационная работа является научно-квалификационной работой, заслуживающей высокой оценки, и 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.

Ф.И.О. составителя:	Чусов Денис Александрович
Почтовый адрес:	119991, Москва, ул. Вавилова 28
Телефон:	+74991359291
Адрес электронной почты:	chusov@ineos.ac.ru
Наименования организации:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Должность:	Старший научный сотрудник
------------	---------------------------

Старший научный сотрудник ИНЭОС РАН
кандидат химических наук,

Подпись Чусова Д. А. заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН,
Доктор химических наук,



Чусов Д. А.

Любимов С. Е.

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

Я, Чусов Денис Александрович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова 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. N. V. Shvydkiy, E. A. Trifonova, A. M. Shved, Yu. V. Nelyubina, D. Chusov, D. S. Perekalin, A. R. Kudinov, *Cyclobutadiene Arene Complexes of Rhodium and Iridium* // *Organometallics*, 2016, 35, 17, 3025–3031.
2. O. I. Afanasyev, A. A. Tsygankov, D. L. Usanov, D. S. Perekalin, N. V. Shvydkiy, V. I. Maleev, A. R. Kudinov, D. Chusov, *Cyclobutadiene Metal Complexes: A New Class of Highly Selective Catalysts. An Application to Direct Reductive Amination* // *ACS Catal.*, 2016, 6, 3, 2043–2046.
3. N. Z. Yagafarov, P. N. Kolesnikov, D. L. Usanov, V. V. Novikov, Yu. V. Nelyubina, D. Chusov, *The synthesis of sterically hindered amines by a direct reductive amination of ketones* // *Chem. Commun.*, 2016, 52, 1397–1400.
4. N. Z. Yagafarov, D. L. Usanov, A. P. Moskovets, N. D. Kagramanov, V. I. Maleev, D. Chusov, *Reductive Transformations of Carbonyl Compounds Catalyzed by Rhodium Supported on a Carbon Matrix by using Carbon Monoxide as a Deoxygenative Agent* // *ChemCatChem*, 2015, 7, 2590–2593.
5. P. N. Kolesnikov, N. Z. Yagafarov, D. L. Usanov, V. I. Maleev, D. Chusov, *Ruthenium-Catalyzed Reductive Amination without an External Hydrogen Source* // *Org. Lett.*, 2015, 17, 2, 173–175.
6. P. N. Kolesnikov, D. L. Usanov, E. A. Barablina, V. I. Maleev, D. Chusov, *Atom- and Step-Economical Preparation of Reduced Knoevenagel Adducts Using CO as a Deoxygenative Agent* // *Org. Lett.*, 2014, 16, 19, 5068–5071.
7. D. Chusov, B. List, *Reductive Amination without an External Hydrogen Source* // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 5199–5201.

Не являюсь членом экспертного совета ВАКа.

Дата

06.10.2016

Подпись

