



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta, Katedra organické chemie

128 43 Praha 2, Hlavova 2030/8

e-mail: orgchem@natur.cuni.cz

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации Котовщикова Юрия Николаевича “Медь-катализируемые реакции в синтезе новых производных стероидов”, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Диссертационная работа Котовщикова Ю. Н. посвящена исследованию стероидных молекул в качестве субстратов для современных реакций, катализируемых комплексами меди. Наибольшее внимание уделяется изучению методов, позволяющих ввести в стероидный каркас различные гетероциклические заместители, что представляет практический интерес для синтеза новых биологически активных соединений. Стоит подчеркнуть, что реакции медь-катализируемого кросс-сочетания в химии стероидов использовались крайне редко. Работа Ю. Н. Котовщикова носит систематический характер и вносит существенный вклад в ликвидацию этого пробела. Актуальность данного исследования подчеркивает и то, что разработанные синтетические подходы позволяют избавиться от необходимости использования дорогостоящих солей палладия и родия при разработке новых противораковых препаратов на основе стероидов.

В данной работе исследован метод синтеза стероидных енинов в условиях беспалладиевого варианта реакции Соногаширы. Предложенная автором новая каталитическая система на основе CuI, Ph₃P и TMEDA позволяет ввести в реакцию с иодстероидами не только различные арил- и гетарилацетилены, но и алифатические 1-алкины, а также (триметилсилил)алкины. При этом подробно изучена истинная роль тетраметилэтилендиамина в данной реакции. На основе проведенных детальных исследований автором представлен предполагаемый механизм медь-катализируемой реакции Соногаширы.

Очевидной авторской находкой является разработанное медь-катализируемое C–N сочетание стероидных винилиодидов с NH-гетероциклами. До настоящего времени единственным общим методом синтеза подобных азолизамещённых стероидов являлось присоединение по Михаэлю солей азолов к соответствующим стероидным β-хлореналам с последующим каталитическим декарбонилированием с использованием дорогостоящих комплексов благородных металлов (Rh, Pd). Предложенный автором альтернативный каталитический подход на основе катализатора, состоящего из CuI и дипивалоилметана, позволяет избежать этих недостатков. В работе изучено влияние условий проведения реакции на конверсию и селективность процесса. В результате был синтезирован большой набор продуктов аминирования с различными индолами, карбазолами и азолами. Кроме того разработанная методика оказалась применима к синтезу енамидов.

В результате детального синтетического исследования предложен оригинальный препаративный метод синтеза 1,2,3-триазолилстероидов, основанный на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидостероидов с терминальными ацетиленами. Разработанные синтетические протоколы позволяют ввести триазольный фрагмент как в боковую цепь, так и непосредственно в цикл *D* стероида, несмотря на стерические затруднения. Полученные азолилпроизводные стероидов являются структурными аналогами известных ингибиторов CYP17, применяемых для лечения андрогензависимого рака предстательной железы.

В качестве замечания следует отметить, что в работе автором особое внимание уделяется синтезу аналогов галетерона и VN/87-1, являющихся потенциальными ингибиторами CYP17, однако не проведено никаких биологических испытаний полученных соединений.

Приведенное замечание ни в коей мере не снижает благоприятного впечатления от работы. Диссертационная работа Котовщикова Юрия Николаевича выполнена на хорошем экспериментальном уровне с использованием современных физико-химических методов исследования структуры органических соединений. Стоит подчеркнуть достаточно высокую степень опубликования результатов исследования: по теме диссертации имеется 13 печатных работ, среди которых три представлены в высокорейтинговых журналах, входящих в перечень ВАК. Автореферат написан хорошим научным языком и оформлен в соответствии с правилами ВАК.

По актуальности, новизне и объему проведенных исследований, а также по значимости полученных результатов работа соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, по специальностям 02.00.03 - органическая химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений, а автор работы, Котовщиков Юрий Николаевич, безусловно, заслуживает присуждения ему искомой ученой степени кандидата химических наук.

Макухин Николай Николаевич

Научный сотрудник лаборатории химической биологии и биокатализа кафедры органической химии природоведческого факультета Карлова университета в Праге.

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

25.10.2016

UNIVERZITA KARLOVA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
Katedra organické chemie
Albertov 6, 128 43 Praha 2
IČO: 00216208, DIČ: CZ00216208
UK - 71