

Исх. №2104-391/217,2-22  
от 09.12.2016г.

«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ФГБУН «Институт органической  
химии им. Н.Д.Зелинского  
Российской академии наук»



Егоров М.П.

### ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Котовщикова Юрия Николаевича «Медь-катализируемые реакции в синтезе новых производных стероидов» представленную на соискание степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Целью диссертационной работы Котовщикова Юрия Николаевича «Медь-катализируемые реакции в синтезе новых производных стероидов» является изучение возможностей медь-катализируемых реакций применительно к синтезу стероидов и разработка в результате новых эффективных приёмов, основанных на реакциях кросс-сочетания и CuAAC, для модификации стероидного каркаса. Особое внимание уделялось подходам к введению гетероциклических заместителей с целью синтеза аналогов галетерона, являющихся потенциальными ингибиторами CYP17.

Стероидные гормоны – наиболее универсальные низкомолекулярные биорегуляторы, вмешивающиеся во многие процессы жизнедеятельности в организме. Необычайно широкий спектр биологических функций стероидных гормонов часто затрудняет или даже делает невозможным их медицинское использование, так как наряду с лечебным действием нередко проявляются побочные нежелательные эффекты. Поэтому одной из актуальных задач химии стероидных соединений является модификация стероидных молекул, таким образом, чтобы сохранив целевое биологическое действие они, в то же время, не давали нежелательных эффектов.

Одним из возможных путей модификации стероидов является получение веществ, содержащих гетероциклические фрагменты. Интерес к аналогам стероидных гормонов, содержащих азотистые гетероциклы вызван не только тем, что эти соединения применяются в клинической практике, но и возможностью изучения влияния

пространственной структуры стероидной молекулы на биологические свойства. Необходимость развития химии этих соединений не вызывает сомнения.

Методы металлокомплексного катализа, которые диссертант привлек для достижения поставленных в работе целей, открывают широкие возможности в синтезе разнообразных функциональных производных стероидов. В то время как применение Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания в химии стероидов уже изучено достаточно хорошо, использование Cu-катализируемых реакций в данной области изучено недостаточно. Учитывая отсутствие литературных данных по применению медь-катализируемого кросс-сочетания в химии стероидов, а также существенный прогресс достигнутый в последние годы в области металлокомплексного катализа, исследование стероидов в качестве субстратов для медь-катализируемых реакций представляется весьма перспективным.

Введение в молекулы стероидов 1,2,3-триазольного фрагмента представляет отдельный интерес как альтернативный подход к ингибиторам CYP17, поскольку эти гетероциклы могут быть легко получены из азидов и терминальных ацетиленов с помощью Cu-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с терминальными ацетиленами (CuAAC). Поэтому одним из направлений данной работы был синтез новых типов 1,2,3-триазолилстероидов, содержащих гетероциклический заместитель как в боковой цепи, так и непосредственно в цикле *D* стероидного каркаса.

Диссертационная работа Котовщикова Юрия Николаевича построена по стандартной схеме. Диссертация изложена на 194 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 358 ссылок.

Во «Введении» автор аргументировано показал актуальность темы диссертационной работы, обосновал конкретные цели исследования и возможные пути достижения этих целей.

В диссертационной работе имеется «Обзор литературы». Поскольку основная часть работы связана с исследованием медь-катализируемого кросс-сочетания, обзор литературы посвящён одному из разделов этой области металлокомплексного катализа, а именно беспалладиевому варианту реакции Соногаширы. Это одна из немногих современных медь-катализируемых реакций, которой уделено недостаточное внимание в существующих в литературе обзорных статьях.



В «Обсуждении результатов» подробно описана исследовательская работа автора, обсуждаются результаты этой работы и обосновываются выводы.

При выполнении данной работы в качестве методов функционализации стероидных молекул диссертант исследовал три типа медь-катализируемых реакций: беспалладиевый вариант реакции Соногаширы на примере кросс-сочетания стероидных винилиодидов с терминальными ацетиленами, медь-катализируемое C–N сочетание стероидных винилиодидов с NH-гетероциклами и медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к алкинам.

В ходе выполнения работы продемонстрирована эффективность медного катализа в синтезе стероидных енинов, являющихся важными интермедиатами при получении биологически активных веществ. Впервые проведен синтез 3- и 17-алкинилстероидов в условиях медь-катализируемой реакции Соногаширы. Предложена новая билигандная каталитическая система на основе CuI, Ph<sub>3</sub>P и TMEDA, позволяющая увеличить селективность и выход реакции иодстероидов с терминальными ацетиленами. Выяснено, что TMEDA выступает катализатором межфазного переноса, увеличивая растворимость неорганического основания и тем самым скорость образования ацетиленидного комплекса меди. Разработан беспалладиевый вариант введения в стероидный каркас NH-индольного фрагмента путём кросс-сочетания винилиодидов с *o*-этиниланилинами и последующей медь-катализируемой гетероциклизации. Систематически изучены условия проведения медь-катализируемого кросс-сочетания иодстероидов с NH-гетероциклами. Предложен альтернативный каталитический подход к синтезу аналогов противоракового препарата галетерона, не требующий использования активирующей формильной группы и дорогостоящих катализаторов, содержащих родий или палладий. На основе катализатора, состоящего из CuI и дивалоилметана, разработана высокоэффективная методика C–N сочетания 3-иодстероидов с широким кругом азотсодержащих гетероциклов, среди которых индол, карбазол, ди- и триазолы, а также их бензоаналоги. Показано, что метод применим, в том числе, и к ряду вторичных амидов. Осуществлён синтез новых типов 1,2,3-триазолилстероидов с помощью реакции медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения азидостероидов с терминальными ацетиленами. Оптимизация каталитической системы позволила добиться высоких выходов в реакции со стерически затруднёнными стероидными азидами. Обнаружено, что в присутствии солей меди(II) 16β-триазолилстероиды в мягких условиях вступают в тандемную *D*-гомо перегруппировку.

Таким образом, поставленные диссертантом цели работы были достигнуты. В ходе работы найдены новые синтетические подходы и разработаны новые каталитические

системы, позволившие получить новые ранее не доступные стероидные вещества. Диссертационная работа вносит существенный вклад в развитие химии стероидных соединений.

**Научная новизна** работы не вызывает сомнений. В результате изучения Cu-катализируемой реакции Соногаширы разработан новый эффективный метод синтеза фармакологически значимых алкинилстероидов, позволяющий избежать использования дорогостоящих палладиевых катализаторов. Обнаружено, что активность фосфиновых комплексов меди существенно возрастает при добавлении в систему дополнительного N,N-лиганда TMEDA, выступающего катализатором межфазного переноса для плохо растворимого неорганического основания.

Продемонстрирована эффективность медного катализа в C–N кросс-сочетании стероидных винилиодидов с азолами. Новая каталитическая система на основе CuI и дипивалоилметана использована для введения в молекулы стероидов широкого круга азотсодержащих гетероциклов.

С помощью реакции CuAAC осуществлён синтез новых типов 1,2,3-триазолилстероидов, содержащих гетероциклический фрагмент как в боковой цепи, так и в положении 16-C стероидного каркаса. Обнаружено, что 16 $\beta$ -триазолилстероиды легко вступают в D-гомо перегруппировку в присутствии солей меди(II). Показано, что путём изменения состава каталитической системы можно проводить синтез 1,2,3-триазольного цикла как с тандемной D-гомо перегруппировкой 17 $\alpha$ -гидрокси-20-кетостероидов, так и при её отсутствии.

**Практическая значимость** работы несомненна. Автором разработаны новые подходы к синтезу стероидных веществ, содержащих гетероциклические фрагменты. Найдены каталитические системы, позволяющие повысить выход и селективность в реакциях кросс-сочетания, катализируемых комплексами меди. Полученные азолилпроизводные стероидов являются структурными аналогами известных ингибиторов СУР17, применяемых для лечения андрогензависимого рака предстательной железы.

**Личный вклад автора** состоит в подборе и анализе литературы, постановке локальных задач, проведении синтетических экспериментов, интерпретации и обобщении полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях.

Полученные в ходе выполнения работы вещества надежно охарактеризованы и сомнений в достоверности результатов нет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.



### Замечания:

1. Литературный обзор занимает имеет очень большой объем, и, возможно, его следовало несколько сократить и оставить наиболее существенные литературные сведения, поскольку некоторые приведенные работы фактически дублируют друг друга.
2. При выполнении работы автором получено большое число стероидных веществ. Как уже отмечалось выше, строение веществ надежно доказано. Однако необходимо отметить, что стероидные вещества являются оптически активными и при их описании следовало привести данные об их оптической активности – измерить и привести в работе углы оптического вращения. Тем более, что эти процедуры не являются слишком сложными.

Сделанные замечания не снижают положительного впечатления от работы в целом.

Диссертационная работа Котовщикова Юрия Николаевича по актуальности, научной новизне и практической значимости безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24-сентября 2013г. №842), а его автор - Котовщиков Юрий Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия и 02.00.08 – химия элементоорганических соединений.

Отзыв обсужден и одобрен на коллоквиуме Лаборатории химии стероидных соединений ФГБУН ИОХ РАН 22 ноября 2016 г., протокол №5.

Заведующий Лаборатории химии стероидных соединений,  
доктор химический наук,

И.В. Заварзин

Наименований организации: Федеральное бюджетное учреждение науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва

Телефон: +7(495)792-26-56

Адрес электронной почты: zavi@ioc.ac.ru

Подпись Заварзина И.В. заверяю  
Ученый секретарь ИОХ РАН  
к.х.н.

«26» ноября 2016 г.



И.К. Коршевец

## Сведения о ведущей организации

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ИОХ РАН
Ведомственная принадлежность	ФАНО России
Почтовый индекс, адрес организации	119991, Москва, Ленинский пр., д. 47
Веб-сайт	<a href="http://zioc.ru/">http://zioc.ru/</a>
Телефон	+7 -(499)-137-13-79
Факс	+7-(499)-135-53-28
Адрес электронной почты	sci-secr@ioc.ac.ru

### Список публикаций работников по теме диссертации за последние 5 лет:

1. Е. И. Чернобурова, Е. С. Полюхова, М. А. Щетинина, А. В. Колобов, М. Х. Джафаров, Ф. И. Василевич, И. В. Заварзин. Синтез 5-О-эфиров желчных кислот авермектина В<sub>1</sub>. // *Изв. АН. Сер. хим.*, **2016**, № 12, 2956-2964.
2. Y.A. Volkova, Y.S. Antonov, A.V. Komkov, A.M. Scherbakov, A.S. Shashkov, L.G. Menchikov, E.I. Chernoburova, I.V. Zavarzin. Access to steroidal pyridazines via modified thiohydrazides // *RSC Adv.*, **2016**, 6, 42863-42868.
3. I.V. Rassokhina, Y.A. Volkova, A.S. Kozlov, A.M. Scherbakov, O E. Andreeva, V.Z. Shirinian, I.V. Zavarzin. Synthesis and antiproliferative activity evaluation of steroidal imidazo[1,2-a]pyridines // *Steroid*, **2016**, 113, 29-37.
4. Irina V. Rassokhina, Valerii Z. Shirinian, Vladimir Gevorgyan, Yulia A. Volkova.

Copper(II)-Mediated Aerobic Synthesis of Imidazo[1,2a]pyridines via Cascade Aminomethylation/Cycloisomerization of Alkynes. // *J. Org. Chem.* 2015, 80 (21), pp 11212–11218

5. А.К. Назаров, Н.В. Сигаи, И.В. Заварзин, И.С. Левина. Синтез 6-метилен-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексапрегн-4-ен-3,20-диона. *Изв. А.Н. Сер.хим.*, 2014. № 9. 2064-2066.

**Ученый секретарь**

кандидат химических наук



И.К. Коршевец

Адрес: г. Москва, Ленинский проспект, 47

Телефон: (499) 137-1379

Электронная почта: [ikk@ioc.ac.ru](mailto:ikk@ioc.ac.ru)