



**МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
(МГУ)**

Ленинские горы, Москва,
ГСП-1, 119991
Телефон: 8-495-939-10-00
Факс: 8-495-939-01-26

№ _____
На № _____

Председателю
диссертационного совета
24.1.092.01 при Федеральном
государственном бюджетном
учреждении науки Институте
органической химии
им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук
академику РАН
Егорову М.П.

Я, Латышев Геннадий Владимирович, кандидат химических наук по специальностям 02.00.03 – органическая химия, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, даю свое согласие выступать в качестве официального оппонента по диссертации Церфас Марии Олеговны «Синтез новых стероидных антиэстрогенов путем направленной модификации кольца D природного гормона эстрогена», на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Согласен на обработку моих персональных данных и размещение моего отзыва на диссертацию на официальном сайте ИОХ РАН.

Приложение: сведения об официальном оппоненте.

К.Х.Н., В.Н.С.

Г.В. Латышев

Тел.: 7(495)939-53-10
e-mail: latyshev@org.chem.msu.ru

Дата: 3.06.2024



Сведения об официальном оппоненте

по диссертационной работе Церфас Марии Олеговны на тему «Синтез новых стероидных антиэстрогенов путем направленной модификации кольца D природного гормона эстрогена» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место работы (полное наименование) должность, структурное подразделение, контактная информация	Ученая степень, ученое звание, шифр научной специальности	Основные работы, опубликованные в рецензируемых научных журналах за последние 5 лет
1	2	3	4	5
Латышев Геннадий Владимирович	1980 год, РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (химический факультет МГУ) Ведущий научный сотрудник кафедры органической химии Адрес: 119991 г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.3 тел.: 7(495)939-53-10 e-mail: latyshev@org.chem.msu.ru	Кандидат химических наук, (ДКН № 030273 от 13.04.2007)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Barashkova X. A., Latyshev G. V., Kotovshchikov Y. N., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Recent Catalytic Routes to 3-Azabicyclo[3.1.0]hexane Derivatives. // <i>Russ. J. Org. Chem.</i> 2024. V. 60. № 3. P. 359–386. 2. Barashkova X. A., Parulava M. J., Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Alumina-promoted Cu-catalyzed hydroboration of alkynes. // <i>Synthesis</i> 2024. V. 56. № 9. P. 1498–1504. 3. Gevondian A. G., Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Metal-free reductive C–C-coupling between arylboronic acids and 2-(5-iodo-1,2,3-triazolyl)phenols. // <i>Russ. J. Org. Chem.</i> 2023. V. 59. № 9. P. 1465–1472. 4. Kotovshchikov Y. N., Tatevosyan S. S., Latyshev G. V., Kugusheva Z. R., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Divergent Cyclization of 2-(5-Iodo-1,2,3-triazolyl)benzamides toward Triazole-Fused Lactams and Cyclic Imidates. // <i>New J. Chem.</i> 2023. V. 47. № 26. P. 12239–12247. 5. Kotovshchikov Y. N., Binyakovskiy A. A., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Copper-catalyzed deacetonative Sonogashira coupling. // <i>Org. Biomol. Chem.</i> 2022. V. 20. № 38. P. 7650–7657. 6. Kotovshchikov Y. N., Sultanov R. H., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Domino assembly of dithiocarbamates via Cu-catalyzed denitrogenative thiolation of iodotriazole-based diazo precursors. // <i>Org. Biomol. Chem.</i> 2022. V. 20. № 29. P. 5764–5770. 7. Voloshkin V. A., Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Annulation-Triggered Denitrogenative Transformations of 2-(5-Iodo-1,2,3-triazolyl)benzoic Acids. // <i>J. Org. Chem.</i> 2022. V. 87. № 11. P. 7064–7075. 8. Tatevosyan S. S., Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V.,

				<p>Beletskaya I. P. Facile Access to Triazole-Fused 3,1-Benzoxazines Enabled by Metal-Free Base-Promoted Intramolecular C–O Coupling. // <i>Synthesis</i> 2022. V. 54. № 2. P. 369–377.</p> <p>9. Kotovshchikov Y. N., Voloshkin V. A., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Cascade Transformations of [1,2,3]Triazolo[1,5-<i>a</i>]pyridines as Convenient Precursors of Diazo Compounds and Metal Carbenes. // <i>Russ. J. Org. Chem.</i> 2021. V. 57. № 8. P. 1212–1244.</p> <p>10. Gevondian A. G., Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Domino Construction of Benzoxazole-Derived Sulfonamides via Metal-Free Denitrogenation of 5-Iodo-1,2,3-triazoles in the Presence of SO₂ and Amines. // <i>J. Org. Chem.</i> 2021. V. 86. № 8. P. 5639–5650.</p> <p>11. Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Kirillova E. A., Moskalenko U. D., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Assembly of Thiosubstituted Benzoxazoles via Copper-Catalyzed Coupling of Thiols with 5-Iodotriazoles Serving as Diazo Surrogates. // <i>J. Org. Chem.</i> 2020. V. 85. № 14. P. 9015–9028.</p> <p>12. Tatevosyan S. S., Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Erzunov D. A., Sokolova D. V., Beletskaya I. P., Lukashev N. V. A Route to Triazole-Fused Sultams via Metal-Free Base-Mediated Cyclization of Sulfonamide-Tethered 5-Iodotriazoles. // <i>J. Org. Chem.</i> 2020. V. 85. № 12. P. 7863–7876.</p>
--	--	--	--	---

Кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
Химического факультета ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова»

Дата: 3.06.2024 г

 Латышев Г.В.

Личную подпись
ЗАВЕРЯЮ:
Нач. отдела делопроизводства
химического факультета МГУ


Паланская В. В.

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Церфас Марии Олеговны «Синтез новых стероидных антиэстрогенов путем направленной модификации кольца D природного гормона эстрона», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

Представленная работа посвящена разработке подходов к синтезу стероидных антиэстрогенов с модифицированным кольцом D, а также анализу их биологической активности. Разработка новых лекарственных препаратов путем модификация природных биологически активных веществ является одним из наиболее эффективных подходов к синтезу новых селективных терапевтических агентов. Среди многообразия доступных субстратов стероиды занимают особое положение, во многом связанное с их высокой активностью и участием в важнейших процессах, протекающих в организме. Общность структур основных стероидных гормонов и, в то же время, высокая зависимость их биологической активности от положения и природы заместителей, делают стероидные субстраты идеальными предшественниками для синтеза соединений, обладающих биологической активностью.

В настоящей работе предпринята попытка систематического варьирования заместителей в кольце D эстрона с целью установления закономерностей изменения антиэстрогенной активности. Выбранные методы модификации представляются довольно простыми и универсальными, и позволяют в широких пределах изменять структуру заместителей. Таким образом, несомненными являются как направленность работы на практическое применение, так и ее актуальность и новизна.

Диссертация изложена на 161 странице текста и состоит из 6 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы на 221 наименование.

Обзор литературы состоит из нескольких глав посвященных методам модификации кольца D эстроновых стероидов. Отдельно рассматриваются подходы к 15-, 16- и 17-замещенным соединениям, а также методы синхронного замещения по нескольким положениям. Обзор написан достаточно подробно, охватывает современную литературу и дает представление о текущих тенденциях модификации стероидов.

В обсуждении результатов проанализированы и обобщены полученные автором экспериментальные результаты. Синтетический базис работы составляют 2 реакции – циангидринный синтез и тандемное восстановление-деметилование стероидов под действием DIBAL-H. Модификация циангидринов позволила разработать простые подходы алкил- и циклоалкилсодержащим эстроанам на основе реакций Дильса-Альдера и Кори-

Чайковского, присоединения реактивов Гриньяра и тд. Разработанные на 13β-производных подходы к синтезу целевых соединений были с успехом перенесены на 13α-серию. При этом следует особо отметить внимание диссертанта к деталям стереохимического протекания реакций и желание объяснить даже не очень значительные факты, в том числе с привлечением методов квантовой химии. Полученная библиотека соединений была испытана на антипролиферативную активность, также был изучен механизм действия соединений на ERα.

Экспериментальная часть содержит подробное изложение методик синтеза и анализа, а также спектральных свойств рассматриваемых в работе соединений, показывая и достоверность полученных автором результатов. Ключевые результаты исследования, проведенного автором, представлены в Выводах. Они полностью соответствуют содержанию работы и в сжатом виде отражают ее научную и практическую значимость.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнения. По материалам диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ: 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 9 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Несмотря на однозначно высокое качество представленной работы, в ней присутствует ряд недостатков:

- Не очень понятен выбор защитной группы на фенольном гидроксиле. Очень часто жесткие условия удаления защиты под действием DIBAL-H приводят к побочным реакциям. Возможно, стоило бы использовать трет-бутилдиметилсилильную защиту.
- Иногда в данных масс-спектров приведена брутто формула для нейтральной молекулы, а точная масса (правильно) вычислена для протонированной (стр. 60, соединение **24**; стр. 91, гидрированный стероид)
- Для соединений **19** и **20** на стр. 97-98 отсутствует номер CCDC
- Не вполне корректно считать дублетами и триплетами протоны фенильной группы (например, соединения **26** и **30**, стр. 103, 106)
- В экспериментальной части отсутствует отнесение сигналов для ЯМР ¹³C.
- Хотелось бы видеть более подробное обсуждение закономерностей изменения спектральных данных (¹³C и ¹H), что позволило бы меньше отвлекаться на «аномальные» химические сдвиги (например, δ 73.4 мд для соединения **28**) при прочтении экспериментальной части.

В работе также присутствует ряд несущественных погрешностей и опечаток, в основном встречающихся в обзоре литературы.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация Церфас Марии Олеговны является завершенной научно-квалификационной работой, и по новизне, научно-практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г № 842 с последующими изменениями, а ее автор, Церфас Мария Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «органическая химия»

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник
кафедры органической химии

Химического факультета ФБГОУ ВО «Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова»

Латышев Геннадий Владимирович

31 мая 2024 г

Контактные данные:

тел.: 7(495)939-53-10, e-mail: latyshev@org.chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

Адрес места работы:

119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3

Подпись Латышева Г.В. удостоверяю
и.о. декана Химического факультета
Московского Государственного Университета
им. М.В. Ломоносова
профессор



Карлов С.С.
2024 г