

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский  
государственный химико-фармацевтический университет,

проф.  И.А. Наркевич

«03»  2018 года



### ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава РФ на диссертационную работу Корсакова Михаила Константиновича «Сульфонамидные производные двудерных азолсодержащих систем: синтез и свойства», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

**Актуальность темы выполненной работы.** Настоящее диссертационное исследование посвящено конструированию сульфонамидных двудерных неконденсированных производных азолов (пиразола, 1,2- и 1,3-оксазолов). Наличие в данных системах двух гетероатомов различных типов (электроноацепторного атома N пиридинового типа и электронодонорных атомов N/O/S с электронной парой на *p*-орбитали) приводит к разнообразию химических свойств. При этом более чем столетняя история изучения азолов свидетельствует о том, что их свойства еще подлежат исследованию и систематизации, а синтетический потенциал данных соединений не исчерпан. С другой стороны, сульфонамидная группа может придавать рассматриваемым молекулам уникальные физико-химические и биологические свойства. Являясь изостером карбамидной и карбоксильной групп, сульфамидная группа в ряде случаев придает молекулам свойства антиметаболитов, как это происходит с исторически первыми и применяемыми до сих пор химиотерапевтическими средствами – сульфаниламидами. Сульфонамидный фрагмент присутствует и является важным функциональным блоком многих других групп препаратов: антидиабетических сульфонилмочевин, антиретровирусных (ампренавир и др.), диуретических (фуросемид и др.) и противовоспалительных (оксикамы) средств. Отдельно стоит отметить коксиды – современную группу противовоспалительных препаратов, основы которых как раз и составляют двудерные азолсодержащие сульфонамиды. Наконец, как справедливо отмечено автором диссертации, азолсодержащие сульфонамиды представляют интерес как базовые структуры для получения селективных ингибиторов карбоангидраз человека, создание которых позволит продвинуться в лечении заболеваний, связанных с

нарушением оттока жидкости – в первую очередь, глаукомой и заболеваниями почек.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности и важности темы настоящего диссертационного исследования для современной органической и медицинской химии.

**Оценка содержания диссертации.** Текст диссертации Корсакова написан хорошим литературным языком, без существенных неточностей и опечаток. Диссертационная работа имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов (именуемого «Химическая часть»), экспериментальной части и списка цитируемой литературы (201 источник). Работа изложена на 453 страницах и включает 198 схем, 67 рисунков и 2 таблицы.

Целью работы автором заявлена «разработка стратегии синтеза сульфонамидных производных двуядерных азолсодержащих молекулярных систем – потенциальных селективных ингибиторов карбоангидраз». Для достижения этой цели соискателем были последовательно выполнены следующие задачи:

- а) сбор и систематизация литературных данных об основных способах получения сульфонамидных производных азолов, в том числе двуядерных систем;
- б) исследование и установление закономерностей протекания реакции сульфохлорирования в ряду двуядерных пиразол-, оксазол- и изоксазолсодержащих систем;
- в) исходя из данных о структуре известных ингибиторов карбоангидразы, а также на структуре самой мишени, автором было выполнено конструирование эффективных ингибиторов карбоангидразы на основе исследуемых азолсодержащих сульфамидов.

Литературный обзор соответствует теме диссертации и содержит систематизированные сведения об основных способах введения сульфогруппы и ее производных в структуру азолов: (а) прямое сульфирование или сульфохлорирование азолов, чаще всего с применением хлорсульфоновой кислоты, (б) окисление тиольной или алкилсульфанильной группы, (в) замена диазогруппы на сульфогруппу, (г) взаимодействие литийорганических азолов с диоксидом серы в присутствии хлорирующего агента (N-хлорсукцинимид), (д) построение азольного цикла из сульфосодержащих фрагментов. При этом последний способ наиболее часто применим для получения сульфонов, а не сульфамидов. Последние разделы обзора посвящены сведениям о получении двуядерных пиразол-, оксазол- и изоксазолсодержащих систем, а также об областях их применения. Отдельно стоит отметить раздел обзора, посвященный обсуждению структуры известных ингибиторов карбоангидразы, а также самого фермента. При этом приводятся сведения о наиболее важных сайтах связывания лиганда (ингибитора) с карбоангидразой, что

далее будет применено автором для целенаправленного конструирования структуры новых ингибиторов на основе азолсодержащих сульфамидов.

В качестве объектов исследования соискателем были выбраны производные пиразола, изоксазола и оксазола. Во всех случаях построение сульфамидной функции строилось по схеме: (а) сульфохлорирование двуядерной азолсодержащей системы хлорсульфоновой кислотой в присутствии хлористого тионила, (б) взаимодействие полученного сульфохлорида с аммиаком или аминами. При этом соискатель варьировал температуру и время процесса, а также количество сульфорирующего агента, педантично исследуя влияние данных параметров на выход продуктов реакции и её региоселективность. Заметным достоинством работы является скрупулезность в проведении исследований региоселективности реакции: в большинстве случаев при образовании трудно разделяемых обычными методами смесей соединений автор использовал колоночную хроматографию для того, чтобы выделить и охарактеризовать каждый продукт сульфохлорирования. Удачно применена Корсаковым М.К. и двумерная спектроскопия ЯМР с использованием ядерного эффекта Оверхаузера для однозначного установления места замещения в структуре двуядерного азола.

Начиная с исследования реакции сульфохлорирования простых систем: 5-стирилизоксазолов, 1-арил- и 1-гетерилпиразолов, соискатель, тем не менее, аккуратно и методично исследует закономерности введения в данные соединения сульфамидной группы, устанавливая зависимость от заместителей в арильной и азольной системах, а также от условий процесса. При этом в 5-стирилизоксазолах основным местом атаки является *п*-положение арильного фрагмента, а если оно занято метильной или метоксигруппой – то *о*-положение по отношению к этому заместителю. Здесь стоит отметить мало относящуюся к теме исследования, но замеченную автором оригинальную перегруппировку 4-нитро-5-стирилизоксазолов в пиразол-5-илацетоны, происходящую под действием гидразина. В ходе исследования реакций сульфохлорирования 1-арилпиразолов соискателем была обнаружена достаточно тонкая зависимость направления введения сульфогруппы от строения реагента. Так, если при сульфохлорировании 1-фенилпиразола замещение преимущественно происходило в *п*-положение фенильной системы, то уже в 1-фенил-3,5-диметилпиразоле основным продуктом был пиразол-4-сульфохлорид. При повышении температуры и избытка сульфохлорирующего реагента протекало замещение в обеих системах, при этом частично терялась региоселективность: автором был выделен минорный продукт замещения в *м*-положение бензольного кольца. Корсаковым М.К. было установлено, что при наличии электронодоноров (Me, MeO) замещение проходило в бензольное кольцо, а введение электроноакцепторов (Cl, NO<sub>2</sub>) – замещение протекало в пиразоле.

Вторая часть диссертационной работы посвящена конструированию более сложных азолсодержащих сульфонамидов, содержащих функциональные фрагменты, важные для ингибиторов карбоангидразы. Основным таким фрагментом явилась карбамидная группа, которая использовалась автором в двух вариантах: в составе ациламиноазолов и в составе азолкарбамидов. При этом сами объекты исследования были также синтезированы в ходе выполнения диссертационной работы, к ним относятся: 5-ациламино-4-арилизоксазолы, 5-ациламино-4-арилпиразолы, 5-ациламино-5-арилизоксазолы, 5-арилоксазол-2-карбамиды, 5-арилизоксазол-3-карбамиды и 5-арилпиразол-3-карбамиды. Для всех указанных объектов Корсаков М.К. продолжал изучать закономерности протекания реакции сульфохлорирования. Оказалось, что даже введение электронодонорной ациламиногруппы не делает изоксазол основным местом введения сульфамидной группы и замещение происходит в бензольное кольцо, а в более жестких условиях удается выделить продукты дисульфохлорирования как по фенильному, так и по изоксазольному фрагментам. В случае же азолкарбамидов во всех случаях сульфохлорирование протекало в арильный фрагмент, поскольку азольный цикл был сильно дезактивирован амидной группой. Как и в первой части работы, автор систематично исследовал влияние азольного фрагмента и других заместителей на характер замещения в бензольном кольце.

Третьей частью работы являлось конструирование 5-арил и 5-гетарилоксазолов и изоксазолов исходя из структуры активного центра карбоангидраз. Данные разделы логически продолжают первую часть работы и представляют собой большое исследование особенностей сульфохлорирования в двуядерных не функционализированных оксазолах и изоксазолах при значительном разнообразии заместителей в обоих фрагментах. Значительная часть данных разделов посвящена конструированию именно гетарилазолов: 5-(фуран-2-ил)- и 5-(тиофен-2(3)-ил)оксазолов и изоксазолов. Разумеется, что и здесь автор продолжает использовать методологию варьирования условий и нахождения зависимостей региоселективности реакции от структуры арильного и азольного фрагментов.

Последняя часть диссертационного исследования посвящена исследованию ингибирующей активности полученных 347 азолсодержащих сульфонамидов по отношению к четырем карбоангидразам человека. При этом, поскольку каждая из изоформ карбоангидразы обладает индивидуальной локализацией и особенностями действия, оценивалась не только сила ингибирующей активности, но и селективность действия лишь на одну из форм фермента. Важным достоинством работы является сочетание методов *in vitro* изучения активности с применением компьютерного моделирования. При этом компьютерное моделирование проводилось на основе данных рентгеноструктурного анализа комплекса двух наиболее актив-

ных и селективных соединений **375a** и **386** с активным центром карбоангидразы II. Ключевым практическим результатом стал вывод о том, что мощные и селективные ингибиторы карбоангидразы могут связываться с различными участками активного центра фермента, что может служить ориентиром для дальнейших исследований в данной области.

Экспериментальная часть настоящей диссертации имеет большой объем, что естественно при таком количестве синтезированных соединений. В ней аккуратно приведены методики получения веществ, основные физико-химические и спектральные данные новых соединений.

**Значимость для науки результатов диссертационного исследования.** Суммируя вышеизложенное можно сказать, что данное диссертационное исследование представляет собой большую научную работу, выполненную на высоком теоретическом и практическом уровне. Соискатель Корсаков М.К. впервые систематически исследовал реакции сульфохлорирования двуядерных пиразол-, изоксазол- и оксазолсодержащих систем, выявил особенности и закономерности протекания данных реакций для широкого ряда субстратов, подробно перечисленных выше. На основании выявленных закономерностей сульфохлорирования азолсодержащих систем возможны дальнейшие теоретические и практические исследования кинетики и динамики данных процессов, а также более широкие обобщения, касающиеся реакционной способности гетероциклических соединений. Важной для дальнейшего развития органической и медицинской химии является развиваемая автором методология конструирования и поиска биологически активных веществ на основе как структуры известных лигандов конкретного фермента, так и структуры активного центра самого фермента. Полученные данные рентгеноструктурного анализа комплексов полученных сульфонамидов с карбоангидразой можно использовать в дальнейшем для компьютерного моделирования при разработке новых эффективных ингибиторов данного фермента.

Значимость настоящего диссертационного исследования для науки также подтверждается 21 работой, опубликованными в научных журналах из перечня ВАК, в том числе 5 статьями в международных изданиях.

**Практическая значимость результатов диссертационного исследования** состоит в разработке эффективных препаративных методов синтеза более трехсот новых сульфонамидных производных двуядерных пиразол-, оксазол- и изоксазолсодержащих систем. Разработанная автором стратегия синтеза данных систем на основе выявленных закономерностей протекания реакций сульфохлорирования вносит заметный вклад в препаративную органическую химию и позволит в дальнейшем целенаправленно конструировать новые соединения с близкой структурой. В ходе данного исследования был собран большой объем спектральных данных изучаемых соединений, которые можно использовать для идентификации

родственных соединений. Полученные новые сульфамидные производные азолов были исследованы на ингибирующую активность в отношении карбоангидразы человека, в результате было выявлено несколько активных и селективных соединений, которые могут послужить для создания на их основе лекарственных средств.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** С результатами диссертационной работы Корсакова М.К. целесообразно ознакомить научные коллективы кафедр и лабораторий органической и медицинской химии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербургского государственного технического университета, Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, Волгоградского государственного медицинского университета, Казанского Федерального университета, Южного федерального университета, Института органической химии РАН им. Н.Д. Зелинского, Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова и Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Результаты и выводы данной работы могут быть использованы научными коллективами, занятыми синтезом и исследованием гетероциклических соединений, а также поиском эффективных лекарственных средств, в том числе методами компьютерного моделирования.

**Замечания и вопросы.** В ходе рассмотрения диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Список используемых сокращений приведен формально, в нем не расшифрованы многие используемые аббревиатуры, такие как КДИ, ЯМР, ЯЭО, КССВ, м.д. и др. Несмотря на тривиальность некоторых из них (например, ЯМР, КССВ), корректнее было бы составить исчерпывающий список, чтобы сделать текст доступным для широкого круга специалистов.
2. Литературный обзор содержит информацию о способах получения сульфопроизводных азолов, начиная с 1959 г. Не понятно по каким причинам в обзоре отсутствуют первые работы по сульфированию пиразола серной кислотой (Кнорр, 1895 г.) и олеумом (Морган и Акерман, 1923 г.), а также по сульфированию изоксазола (1940-ые гг.). В диссертации нет ссылок на обзорные статьи, посвященные изоксазолам (например, обзор Кочеткова и Соколова 1963 г., содержащий, в том числе, сведения о сульфировании изоксазолов) и пиразолам (например, обзор Wiley 1945 г.). Сведения о сульфировании азолов приведены и в классической книге «Гетероциклические соединения» (под ред. Эльдерфилда, 1961 г., т. 5).
3. В разделе литературного обзора 1.2, посвященного сульфированию биядерных азолсодержащих систем, отсутствуют ссылки на серию работ W.J. Barry с соавторами, посвященных сульфированию арилпиразолов. При этом

в данных работах еще в 1968 г. была отмечена региоселективность введения сульфогруппы: 1-фенилпиразол олеумом сульфировался в *p*-положение бензольного кольца, а хлорсульфоновой кислотой в хлороформе – в положение 4 пиразола. Эти вопросы обсуждаются также в не упомянутом диссертантом обзоре С.Д. Соколова 1979 года (Успехи химии).

4. Неудачным представляется название главы 2 «Химическая часть» с учетом того, что она содержит описание экспериментов по изучению биологической активности.
5. Стр. 66, 70, 76, 121: наличие в спектрах ПМР соединений **18, 20, 27, 29, 39, 41, 156-159, 260-283** трехспиновой АВХ системы не свидетельствует однозначно о нахождении сульфогруппы в *o*-положении к заместителю. Доказать ее местоположение можно с использованием двумерных спектров, как это было сделано автором для веществ **60-63**.
6. Стр. 68: неясно, зачем автор приводит обсуждение реакции нитрования 3,5-диметилизоксазола и последующую конденсацию с образованием стирилизоксазолов 26. Обсуждаемые реакции являются известными (например, нитрование 3,5-диметилизоксазола описано в 1921 году G.T. Morgan и H. Burgess, а конденсация с альдегидами – в 1983 году S. Chimichi, F. De Sio, D. Donati и др.), а сами 4-нитро-5-стирилизоксазолы интенсивно изучаются (можно привести публикации 1980 года P. Sarti - Fantoni, D. Donati, F. De Sio, 2002 года M.F.A. Adamo, S. Chimichi, F. De Sio и 2011 года S. Bruchi, M. Moccia, M.F.A. Adamo).
7. Стр. 78: неясно, зачем автором обсуждается получение 1-фенилпиразолов **47, 49** с помощью хорошо известного синтеза Кнорра. Если соединения известны (как, например, 1-фенил-3,5-диметилпиразол **47a**), то достаточно было привести методику их получения в экспериментальной части, снабдив соответствующими ссылками на оригинальную методику. Если некоторые из них получены впервые, уместно было бы это обозначить особо. Аналогичные замечания касаются получения исходных азолов на стр. **115-116, 119, 125-126, 130-131, 144-148, 169-170, 182-183**.
8. Стр. 81 и далее по тексту: более корректно было бы обозначать «<sup>1</sup>H ЯМР спектр с использованием ЯЭО» как «спектр ЯМР [<sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H]-NOESY» (или ROESY).
9. Чем вызвано различие в используемой ацильной защите структурно похожих изоксазолов **151** и пиразолов **165**?

Данные замечания являются частными, не затрагивают основных результатов и выводов по работе и не снижают общего положительного впечатления от настоящего исследования.

Достоверность полученных результатов подтверждается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании. Состав и структура синтезированных соединений подтверждена данными  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ-масс-спектрометрии, элементного анализа.

Таким образом, диссертация Корсакова М.К. является законченной научно-квалификационной работой, в которой проведен значительный объем исследований и которая содержит разработку стратегии синтеза сульфонамидных производных двудерных неконденсированных азолов, вносящей значительный вклад в развитие синтетической и теоретической органической и медицинской химии.

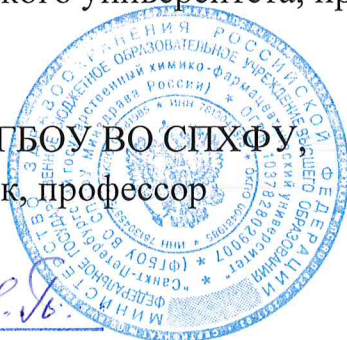
Автореферат работы, как по структуре, так и по сути изложения полученных результатов полностью и верно отражает содержание диссертации.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части формулы специальности: п.1 установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений; п.2. направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами. В части области исследований: п.1.Выделение и очистка новых соединений; п.3 Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п.7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство» и п. 8 – Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

**По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и уровню выполнения** диссертационная работа «Сульфонамидные производные двудерных азолсодержащих систем: синтез и свойства» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842), а ее автор – Корсаков Михаил Константинович – заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв заслушан и одобрен на совместном заседании кафедры органической химии и отдела химического синтеза Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, протокол №4 от «16» ноября 2018 г.

Заведующий кафедрой  
органической химии ФГБОУ ВО СПбФУ,  
доктор химических наук, профессор



Игорь Павлович Яковлев

Подпись руки

*Яковлев И.В.*

удостоверено

*03.12.2018*

Начальник отдела документации

*И.В.*

Павлов И.В.

ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России



Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», кафедра органической химии, отдел химического синтеза.

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А,

Тел. 8 (812) 499-39-00, доб. 4200, e-mail: [organicchem.dept@pharminnotech.com](mailto:organicchem.dept@pharminnotech.com).