

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Корсакова Михаила Константиновича «Сульфамидные производные двуядерных азолсодержащих систем: синтез и свойства», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03- органическая химия.

Среди огромного числа биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений сульфамидные производные выделяются разнообразным спектром действия, особенно это проявляется в ингибировании карбоангидраз человека, участвующих в различных биохимических процессах организма. Такие ингибиторы используются при лечении глаукомы, эпилепсии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопороза, неврологических заболеваний, поэтому поиск новых ингибиторов карбоангидраз с селективным действием приобретает значительную актуальность. Это может быть реализовано разработкой методов синтеза новых азолсодержащих систем с сульфонамидной группой – перспективных соединений с направленным действием. В настоящей диссертационной работе была разработана стратегия синтеза двуядерных азолсодержащих соединений – производных оксазола, изоксазола и пиразола, имеющих несколько реакционных центров, что позволяло оценить влияние структурных факторов и условий реакций на направление электрофильного замещения на примере реакции сульфохлорирования. Выбор именно этой реакции позволял вводить различные амидные группировки и получать широкий спектр азолсодержащих соединений. Именно это и определяет актуальность настоящей работы, направленной на поиск новых синтетических путей получения соединений, пригодных в качестве потенциальных лекарственных препаратов, она также подтверждена участием автора в выполнении двух государственных контрактов в рамках ФЦП Министерства образования и науки РФ по разработке методов синтеза новых лекарственных средств.

Для реализации поставленной в работе цели – разработка стратегии синтеза сульфамидных производных двуядерных азолсодержащих молекулярных систем – потенциальных ингибиторов карбоангидраз – автор разработал новые методы синтеза разнообразных производных оксазолов, изоксазолов и пиразолов, в основе которых была заложена реакция сульфохлорирования с дальнейшей функционализацией гетероциклических систем.

Настоящая диссертационная работа построена по традиционной схеме и содержит в качестве основных глав литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и библиографию из 201 наименования. Содержательный и многоплановый литературный обзор включает рассмотрение основных реакций электрофильного замещения производных азолов, прежде всего сульфохлорирование, кроме того была привлечена литература по трансформации функциональных групп в азольном цикле,

литийорганический синтез и реакции циклизации. Вдумчивый подход к анализу литературных данных позволил автору правильно сформулировать основную цель диссертации и выделить необходимые задачи для ее достижения.

В качестве основных достижений диссертационной работы, определяющих ее новизну, можно отметить следующие:

- разработаны общие алгоритмы синтеза сульфохлоридов на основе двуядерных азолсодержащих соединений, что позволило:
- установить закономерности сульфохлорирования замещенных 3-метил-(аминосульфонил)-5-винилоксазолов, 3-метил-4-нитро-5-винилизоксазолов и 3-метил-4-N-ацетамид-5-винилизоксазолов;
- провести систематическое исследование закономерностей сульфохлорирования 1-арилпиразолов и 3-арил-6-пиразол-1-илпиридазинов;
- выявить влияние заместителей в арильном фрагменте 3-метил-4-арил-5-ацетиламиномзоксазолов на направление электрофильного замещения при сульфохлорировании;
- обнаружить активирующее действие гидрида натрия в реакции низкоосновных аминов с карбоновыми кислотами;
- доказать образование 5-трифторметил-4,5-дигидроазол-5-олов в реакции циклоконденсации трифторметилзамещенных бета-дикетонных гидросиламинов или гидразинов;
- установить влияние заместителей в 3,5-диметил-4-арилизоксазолах и 3,5-диметил-4-гетерилизоксазолах на селективность и регионаправленность электрофильного замещения при их сульфохлорировании.

Выбранная автором стратегия синтеза сульфонамидных производных с различными структурными фрагментами изоксазола, оксазола и пиразола включала реакцию сульфохлорирования и дальнейшее амидирование. В тех случаях, когда вводимая сульфонамидная или нитрогруппа активировали метильный заместитель в гетероцикле, использовались реакции конденсации с карбонильными соединениями с формированием винильного структурного фрагмента, что позволяло вести дальнейшую функционализацию. Вовлечение в синтез разнообразных производных оксазолов, изоксазолов и пиразолов, содержащих различные заместители: метил, арильные фрагменты, тиенил, фурил, аминогруппа, трифторметильная группа дало возможность автору получить широкий круг соединений – моно- и двуядерных – с различными типами функциональных групп, как в индивидуальном виде так и в виде смесей регио- и стереоизомеров. Особо следует отметить синтез сульфонамидных производных арил- и гетерилзамещенных 4,5-трифторметилазолов, здесь автор использовал способность трифторметильной группы

проявлять повышенную биологическую активность в соединениях по сравнению с метильными аналогами за счет изменения фармакокинетических и фармакодинамических свойств. Для соединений, содержащих трифторметильную группу, отличительной особенностью является региоселективное протекание в каждом случае реакций сульфохлорирования вне зависимости от нахождения заместителя в азольном цикле. Среди полученных в диссертации веществ заслуживают также внимания соединения, содержащие винильный фрагмент. К сожалению, в работе синтетические возможности этого типа соединений раскрыты не полностью, помимо реакций сульфохлорирования их можно было вовлечь, например, для получения красителей и в реакции циклизации с фотохимическим возбуждением и другие.

В работе Корсакова М.К. получен огромный массив экспериментальных данных, включающих синтетические подходы к получению различных замещенных оксазолов, изоксазолов и пиразолов, часть из них впервые разработаны автором, а также систематические реакции сульфохлорирования практически всех перечисленных соединений. В ходе каждой изученной реакции были получены данные по составу продуктов реакции, идентификация которых представляла в большинстве случаев самостоятельную сложную проблему. Следует отметить широкое использование для установления строения полученных веществ метода ЯМР  $^{-1}\text{H}$ . При кажущейся простоте молекул получаемых соединений установление данных по регио- и стереонаправленности реакций представляло сложную задачу, с которой автор успешно справлялся, что говорит о его высокой квалификации как химика-органика. Использование принципов ЯЭ Оверхаузера и двумерной спектроскопии и грамотная интерпретация их данных как раз и подтверждает вышесказанное.

Из наиболее интересных синтетических результатов настоящей диссертации следует выделить раздел по получению сульфамидных производных замещенных азолкарбоксамидов. Автором были найдены способы получения амидов азолкарбоновых кислот и далее с помощью реакции сульфохлорирования были синтезированы неизвестные ранее сульфохлориды и соответствующие сульфонамиды.

Достоверность огромного массива первичных экспериментальных данных подтверждена использованием всех необходимых современных физико-химических методов для установления состава получаемых продуктов реакций и строения каждого выделенного соединения. Автором были использованы спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  в современных вариантах, масс-спектрометрия, ИК спектроскопия, элементный анализ. Совокупность этих данных для каждого вещества свидетельствует о безусловной достоверности и надежности полученных в диссертации результатов.

Большая часть полученных в диссертационной работе соединений была протестирована на проявление биологической активности в соответствии с поставленной целью – разработать стратегию синтеза азолсодержащих молекулярных систем как потенциальных селективных ингибиторов карбоангидраз. Для этого были использованы четыре изоформы карбоангидраз человека, включенных в различные биохимические процессы, в результате которых происходит распад угольной кислоты. Из всего массива испытанных соединений наибольшую активность проявило производное 5-фенилоксазола в качестве селективного ингибитора одной из изоформ карбоангидраз, его ингибирующее действие способствует снижению внутриглазного давления. В этом разделе диссертации не просто зафиксирована высокая ингибирующая активность сульфонамидного производного, но и подробно рассмотрен механизм его взаимодействия с активным центром изоформ карбоангидраз. Полученные результаты испытаний позволяют надеяться на то, что на основе этого соединения будет создан эффективно действующий лекарственный препарат. Именно в этом заключается практическая ценность данной работы для медицины, а разработанные методы синтеза различных производных азолов несомненно вносят большой вклад в синтетическую химию гетероциклических соединений с несколькими гетероатомами в цикле.

Выводы диссертации сомнений не вызывают, они научно обоснованы, имеют существенное практическое значения, а их достоверность определяется современным уровнем методов, примененных автором в ходе проведения экспериментальных исследований, и интерпретацией полученных результатов с позиций современной органической химии.

Работу отличает высокий уровень экспериментальных исследований, применение современных физико-химических методов для установления строения и структуры получаемых веществ и высокий теоретический уровень интерпретации полученных результатов.

Можно резюмировать, что диссертация Корсакова М.К. представляет собой крупное научное достижение, в ней разработаны методы синтеза сульфамидных производных двуядерных азолсодержащих соединений и показана принципиальная возможность использования некоторых из них в качестве потенциальных ингибиторов карбоангидраз.

Основное содержание работы достаточно полно отражено в публикациях и изложено в виде 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК, главы в монографии и 18 тезисов докладов на конференциях различных уровней.

Автореферат диссертации в полной мере отражает содержание и выводы диссертационной работы.

Представленная диссертационная работа помимо несомненных достижений имеет ряд недостатков, к которым необходимо отнести следующие:

1. При изучении течения практически всех реакций автор не использовал кинетический метод; во многих случаях это могло бы дать более достоверную картину процесса, когда в результате реакции образуется несколько продуктов.

2. Создается впечатление, что все реакции протекают гладко и с высокой селективностью, но в работе не обсуждается, какие могут образовываться побочные продукты. Приведенные величины выходов соединений не всегда были количественными, но автор не дает пояснений – образовывались ли другие соединения и делались ли попытки их идентифицировать.

3. Для производных изоксазола, содержащих фрагмент фурана (стр. 190-192), была проведена только реакция сульфохлорирования, но сульфамидных производных получено не было. Объяснений этому в диссертации нет, хотя от таких веществ можно было бы ожидать широко спектра биологического действия.

4. Значительный круг синтезированных в диссертации веществ тестировался только на один вид биологической активности, следовало бы расширить поиск по другим видам биологического действия, учитывая строение и характер имеющихся в молекулах функциональных групп.

Приведенные замечания не носят принципиального характера, они никоим образом не снижают достоинств и высокой оценки работы.

Диссертационная работа Корсакова М.К. «Сульфамидные производные двуядерных азолсодержащих систем: синтез и свойства» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором фундаментальных и прикладных исследований разработан общий алгоритм синтеза сульфонамидных производных двуядерных азолсодержащих органических соединений, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие химико-фармацевтической отрасли страны. В диссертации на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение.

Рецензируемая диссертационная работа по тематике, методам и объектам исследования, представленным, на защиту новым научным положениям соответствует паспорту заявленной 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.6. Развитие систем описа-

ния индивидуальных веществ. п.7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство». п.8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

Считаю, что работа Корсакова М.К. «Сульфамидные производные двуядерных азолсодержащих систем: синтез и свойства» отвечает всем требованиям ВА РФ, включая п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. в редакции от 21.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, а ее автор – Корсаков Михаил Константинович – заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

### Официальный оппонент

доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия, 02.00.13 – нефтехимия), профессор, заведующий лабораторией гетероатомных соединений кафедры химии нефти и органического катализа химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

16 ноября 2018 г.

Адрес: 11991 Москва, Ленинские Горы, д.1. стр.3

Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова

Тел. 8-495-9391227; e-mail: sulfur45@mail.ru

Анисимов Александр  
Владимирович

И.о.декана химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Член-корр.РАН, профессор



С.Н.Калмыков

Москва, Ленинские Горы, д.1, стр.3, химический факультет МГУ им.М.В.Ломоносова

Тел. 8-495-939-1671

e-mail: dekanat@chem.msu.ru