

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Корсакова Михаила Константиновича

на тему «СУЛЬФОНАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДВУЯДЕРНЫХ АЗОЛСОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА»,

представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

02.00.03 – «Органическая химия»

Несмотря на то, что пик интереса к сульфаниламидным препаратам относится к 30-м годам прошлого века, в настоящее время следует отметить как появление новых препаратов этого класса с широким спектром антимикробного действия, так и успешное использование сульфонамидов в качестве лекарственных средств от глаукомы, эпилепсии, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, горной болезни, остеопороза и неврологических расстройств. Поэтому синтез и исследование биологической активности новых представителей этого класса соединений не теряет своей актуальности.

С учётом того, что наиболее простые способы синтеза сульфаниламидов включают реакцию сульфохлорирования, для сложных молекулярных систем на первый план выходят вопросы селективности этой реакции. Представленная работа посвящена установлению ранее не изученных закономерностей сульфохлорирования оксазол, изоксазол и пиразол содержащих двуядерных соединений, синтезу на их основе ранее недоступных библиотек сульфаниламидных соединений и поиску среди них высокоселективных эффективных ингибиторов карбоангидразы человека. В связи с этим **актуальность работы не вызывает сомнений.**

Диссертация построена по традиционной схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 201 наименований. Работа изложена на 453 страницах печатного текста и содержит 2 таблицы, 198 схем, 67 рисунка.

Во «Введении» автор определяет актуальность и цели поставленного исследования, положения, выносимые на защиту, а также кратко характеризует полученные результаты, составляющие научную новизну и практическую значимость работы. Там же Михаил Константинович приводит названия государственных контрактов и договоров, в соответствии с которыми проводились представленные в работе исследования. Заказчиками являлись Министерство образования и науки РФ, компания «Chemical Diversity Inc.», Сан-Диего,

США, ООО “Исследовательский Институт Химического Разнообразия”. Сам факт финансирования этих исследований государственными и частными заказчиками, безусловно, является подтверждением и актуальности, и практической значимости результатов работы.

Литературный обзор содержит пять разделов. Первый из них обобщает известные данные по методам синтеза сульфопроизводных азолов и включает рассмотрение следующих подходов:

- “прямое” сульфирование азольного цикла;
- трансформация функциональных групп при азольном цикле в сульфогруппу;
- введение сульфогруппы в азольный цикл с использованием литийорганических производных азолов;
- синтез сульфопроизводных азолов реакциями циклизации.

Остальные разделы раскрывают вопросы связанные с синтезом сульфопроизводных двуядерных пиразол-, изоксазол- и оксазол-содержащих систем, а также вопросы применения этих соединений. Литературный обзор заканчивается выводами.

Литературный обзор отличается логичностью построения, хорошим языком. Обзор позволяет получить полное представление о методах синтеза двуядерных сульфопроизводных азолов. Важно отметить, что работа над обзором продолжалась и тогда, когда были выполнены экспериментальные исследования. Это позволило автору вплотную приблизить охват литературных данных практически до настоящего времени. Особый интерес вызывают разделы 1.1.4. «Синтез сульфопроизводных пиразола и изоксазола путем построения цикла из сульфозамещенных фрагментов» и 1.1.5. «Синтез сульфопроизводных оксазола путем построения цикла из сульфозамещенных фрагментов». При рассмотрении разделов о синтезе сульфопроизводных двуядерных систем (разделы 1.3-1.5) автор ограничивается вопросом региоселективности сульфохлорирования систем типа фенил-гетерил.

**Выводы из литературного обзора** (раздел 1.6) об отсутствии систематизированных исследований сульфохлорирования двуядерных неконденсированных азолсодержащих систем, перспективности сульфонамидов для создания лекарственных средств, в том числе, ингибиторов карбоангидразы человека и соответственно актуальности и практической значимости поставленной во введении задачи в целом **обоснованы**.

Химическая часть начинается с рассмотрения синтеза сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 3-метил-5-винилизоксазола (раздел 2.1.1.). Здесь мы сразу видим тщательность проведения эксперимента, квалифицированный подход и выбор

правильного инструментария для определения структуры продукта, присущие работе в целом.

В разделе 2.1.2. приводятся результаты исследований синтез сульфонамидов на основе 4-нитро- и 4-амино-5-винилзамещенных изоксазолов. По использованным методикам раздел во многом повторяет предыдущий – введение электроноакцепторной группы в 4- положение изоксазольного цикла, реакция СН-кислоты с ароматическим альдегидом, сульфохлорирование с последующим получением сульфонамидных производных. Автором тщательно отработаны условия реакции, обеспечивающие высокий выход целевых соединений. В конце раздела приводится впервые открытая перегруппировка, обнаруженная при попытке восстановления нитрогруппы 4-нитро- 5-винилзамещенных изоксазолов традиционной системой Ni-Ra – гидразин-гидрат. Хотя известно, что изоксазолы достаточно легко реагируют с гидразином с образованием пиразолов, найденная перегруппировка отмечается впервые и, безусловно, заслуживает тщательного исследования. Строение продуктов перегруппировки надёжно доказано совокупностью методов  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, также масс-спектрометрии.

Далее в том же разделе 2.1.2. представлены данные по получению аминов на основе 3-метил-4-нитро-5-винилизоксазолов и их вовлечение в реакцию с арилсульфохлоридами. Обнаружено, что при взаимодействии в присутствии пиридина образуются сульфонамиды, тогда как в присутствии триэтиламина происходит селективное образование продуктов бис-замещения.

Достаточно подробно в этой части работы рассмотрены вопросы селективности сульфохлорирования 3-метил-4-N-ацетамид-5- винилизоксазолов.

Таким образом, в разделе 2.1. приводятся данные подтверждающие, что автором разработаны подходы к синтезу замещенных 3-метил-4-(аминсульфонил)-5-винилизоксазолов, 3-метил-4-нитро-5-винилизоксазолов и 3-метил-4-N-ацетамид-5-винилизоксазолов и методы получения их сульфонамидных производных (п. 1 раздела «**Заключение**»). Рассмотрение опубликованных материалов позволяет с уверенностью говорить о **абсолютной обоснованности этого вывода, его достоверности и новизне.**

Раздел 2.2. содержит подробные материалы по синтезу сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 1-арил- и 1-гетерилпиразола. Установлена региоселективность этой реакции на основе исследования широкого круга 1-арил- и 1-гетерилпиразолов. Показано, что в зависимости от структуры субстрата и условий реакции получают соответствующие моно- и дизамещённые сульфохлориды. Хочется отметить

большой объём синтетических исследований, умелое использование современных методов анализа для установления структуры синтезированных соединений. В качестве одного из основных методов установления структуры продуктов сульфохлорирования использовалась  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопия соответствующего сульфонамида с методикой ядерного эффекта Оверхаузера.

Отдельно надо остановиться на разделе 2.1.2, содержащем экспериментальные данные о синтезе сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент пиразол-1-илпиридазина. Высокая ингибирующая активность соединений, содержащих пиримидиновый цикл, по отношению к карбоангидазам I и II обусловила интерес автора к разработке подхода к введению в структуру 1-арилпиразолов пиридазинового фрагмента и получению соответствующих сульфонамидных производных в качестве потенциальных ингибиторов карбоангидраз. В результате работы были изучены возможности прямого сульфохлорирования арилзамещённых пиразол-1-илпиридазинов.

Вышеизложенное позволило автору сделать **достоверный и обоснованный вывод** о том, что *проведено систематическое исследование методов синтеза сульфонамидных и дисульфонамидных производных 1-арилпиразолов и 3-арил-6-пиразол-1-ил-пиридазинов с помощью реакции сульфохлорирования, установлена взаимосвязь закономерностей протекания электрофильного замещения от влияния заместителей в пиразольном и бензольном структурных фрагментах.* (п. 2 раздела «**Заключение**»). Описание выполненных исследований свидетельствует об их **новизне**.

Раздел 2.3. содержит результаты исследования по синтезу сульфонамидных производных замещённых 5-аминоазолов. Интерес к этим продуктам автор объясняет тем, что «введение в молекулярную структуру азольного цикла ацилированной аминогруппы, способствующей обратимому связыванию соединений с активным центром ферментов за счет образования водородных связей» представляет интерес для поиска высокоактивных ингибиторов карбоангидраз.

Автором был синтезирован ряд замещённых 5-аминоизоксазолов, исследована реакция их моно- и диацилирования по атому азота, получен ряд продуктов сульфохлорирования ацильных производных и соответствующие сульфонамиды. Интересным представляется обнаруженное протекание реакции циклизации *o*-сульфохлорида, приводящее к образованию 1-(8-метокси-1-метил-5,5-диоксидо-4H-[1,2]оксазоло[5,4-с][1,2]бензотиазин-4-ил)этанона (с.124).

Закономерности получения ряда сульфонамидных производных, содержащих

структурный фрагмент 4-арил-5-аминопиразола приводятся в разделе 2.3.2. В этом разделе вызывает интерес внутримолекулярная реакция аза-Михаэля приводящая к (6-метил-2-оксо-7-арил-2,3-дигидро-1H-имидазо-[1,2-b]пиразол-3-ил)уксусным кислотам.

Продолжает раздел 2.3. синтез сульфонамидных производных, содержащих структурный фрагмент 3-арил и 3-гетерил-5-аминоизоксазола (2.3.3.). Для синтеза 3-арил и 3-гетерил-5-аминоизоксазолов разработан подход, заключающийся в последовательном проведении реакций конденсации эфиров арил- и гетерилкарбоновых кислот с ацетонитрилом с последующей циклоконденсацией с гидроксиламином. Удачно подобранное основание (NaH) позволило автору существенно повысить выход сульфонамидов для малоактивных 5-аминоизоксазолов. Традиционно было изучено влияние условий на направление и селективность протекания реакции сульфохлорирования и получены соответствующие сульфонамидные производные.

Таким образом, **утверждение 3** *Заключения о разработке подходов к получению сульфонамидов, содержащих структурный фрагмент N-замещенных 4-арил-5-аминоазолов и исследовании способов формирования структурного разнообразия молекулярной периферии молекул и особенности их сульфохлорирования* и **утверждение 4** *Заключения «Впервые проведено исследование закономерностей взаимодействия N-(3-арил-изоксазол-5-ил)-ацетамидов и N-(3-гетарил-изоксазол-5-ил)-ацетамидов с хлорсульфоновой кислотой, связанных со строением. Установлена возможность в зависимости от соотношения структурных фрагментов молекул получения продуктов монозамещения и дизамещения реакции сульфохлорирования и осуществлен синтез ряда новых сульфонамидных производных»* считаю **обоснованным, достоверным**, а обнаруженные реакции циклизации, тщательно подобранные условия получения сульфонамидов малоактивных 5-аминоизоксазолов, несомненно, **отвечают критерию научной новизны**.

Следующий раздел химической части (2.4.) посвящён синтезу сульфонамидных производных замещенных азолкарбоксамидов. В этом разделе содержатся методики разработанные автором для получения замещённых 2-оксазолкарбоновых кислот, термическая неустойчивость которых (установленная в ходе исследований) не позволила получить их амидные производные. Для синтеза последних был разработан способ ацилирования аминов эфирами 2-оксазолкарбоновых кислот. Здесь же приводятся данные о получении серии 3-изоксазол и 3-пиразол карбоновых кислот и их амидов.

Исследование реакции сульфохлорирования описанных в этом разделе

азолкарбоксамидов показало, что для 5-арил и 5-гетерилзамещенных оксазол-2-карбоксамидов, изоксазол-3-карбоксамидов и пиразол-3-карбоксамидов она протекает по общим закономерностям: сульфогруппа всегда располагается в арильном или гетерильном фрагменте, связанном с 5-положением азольного цикла. Получен широкий ряд соответствующих сульфонамидов.

Таким образом содержание раздела 2.4. позволяет считать **утверждение 5** **Заключения** *«впервые разработаны подходы к конструированию сульфонамидных производных 5-арил- и 5-гетарилазолкарбоксамидов, дающие возможность получения широкого структурного разнообразия»* **обоснованным, достоверным**, а как следствие из самой формулировки **обладающим новизной**.

Появление раздела 2.5. «Синтез сульфонамидных производных арил- и гетерилзамещенных 5-трифторметилазолов» обусловлено тем, что трифторметильная группа может кардинально влиять на биологическую активность соединений. Автором отработаны схемы синтеза 3-гетарил-5-трифтор и 3-арил-5-трифторметилизоксазолов исходя из соответствующих кетонов. В ходе исследования было показано, что при взаимодействии 3-гетарил- и 3-арил-5-трифторметил-4,5-дигидроазол-5-олов с хлорсульфоновой кислотой в присутствии тионилхлорида происходит не только дегидратация, но и сульфохлорирование связанного с азолом арильного или гетарильного фрагмента. Таким образом, автор предложил элегантный способ получения соответствующих сульфохлоридов, что подтверждает **достоверность и новизну п. 6 Заключения** *«Впервые разработан подход к синтезу 3-арензамещенных 4,5-дигидроазол-5-олов и показана возможность получения на их основе соответствующих сульфонамидных производных 3-арил-5-трифторметилазолов и 3-гетарил-5-трифторметилизоксазолов путем сульфохлорирования, сопровождающегося дегидратацией и ароматизацией 4,5-дигидроазольного цикла»*. Однако, **более корректной была бы формулировка с указанием того, что 3-арензамещенные 4,5-дигидроазол-5-олы содержат трифторметильную группу в 5-положении**. Полученные в разделе **результаты экспериментально обоснованы**.

Целесообразность синтеза сульфонамидных производных арил- и гетерилзамещенных азолов (раздел 2.6.) автор обуславливается тем, что сульфонамидные производные двуйдерных азолсодержащих систем со свободным вращением между ароматическими ядрами содержащие компактный алифатический гидрофобный фрагмент являются потенциальными объектами для поиска ингибиторов карбоангидраз. В этом разделе автором были разработаны подходы к синтезу сульфонамидных производных 4-арил- и 4-

гетарилзамещенных изоксазолов, 5-арил- и 5-гетарилзамещенных оксазолов, 5-арил- и 5-гетарилзамещенных изоксазолов.

Основываясь на экспериментальных данных был предложен механизм образования изоксазолов реализуемый в реакции ароматических (гетероциклических) альдегидов и нитроэтана. Здесь, как и в остальных частях исследования приводятся обширные данные по синтезу библиотек сульфонамидных производных и установлению структуры синтезированных соединений, что согласуется с **п.7 Заключения** – *«Впервые разработан метод синтеза сульфонамидных производных 3,5-диметил-4-арилизоксазолов и 3,5-диметил-4-гетарилизоксазолов, исследованы закономерности протекания реакции сульфохлорирования, связанные с влиянием заместителей и свойствами циклов в 4-положении изоксазола»* и **п.8 Заключения** *«Впервые разработаны подходы к синтезу сульфонамидных производных 5-арил и 5-гетарилзамещенных азолов и выявлены особенности и закономерности протекания электрофильного замещения при сульфохлорировании, связанные со строением субстратов»* Таким образом, **содержание п.7, и п.8 Заключения** является обоснованным, достоверным и обладающим новизной.

Раздел 2.7 содержит значительный объём экспериментальных и расчётных данных, позволяющих судить о **большой практической значимости проведённого исследования**, которая определяется тем, что в ходе проверки биологической активности библиотеки из 347 описанных в работе новых соединений был найден кандидат - сульфонамидное производное 5-фенилоксазола 375(а), проявляющий высокую селективность ингибирующей активности в отношении изоформы СА II карбоангидраз человека. Таким образом, он является перспективным кандидатом для создания лекарственного средства для лечения глаукомы. На практике подтверждено, что активность этого соединения в отношении уменьшения внутриглазного давления превосходит активность используемого для терапии глаукомы лекарственного средства дорзоламид.

**П.9. Заключение** *«Среди синтезированных сульфонамидных производных двуядерных азолсодержащих соединений выявлен высокоселективный и высокоактивный ингибитор карбоангидразы человека, являющийся кандидатом для создания лекарственного средства от глаукомы и выведенный на доклинические исследования является обоснованным, достоверным и обладающим новизной.*

Экспериментальная часть работы значительна по объёму – 226 страниц. Это связано с приведением методик синтеза и результатов анализа большого количества новых соединений, встречающихся в работе. Представленные здесь данные ещё раз

свидетельствуют о достоверности результатов, представленных в химической части, а также об огромном объёме экспериментальных исследований. **Достоверность полученных результатов** обеспечивается 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, **положения, выносимые на защиту** – *(Стратегии и подходы к конструированию структурно разнообразных двуядерных молекулярных систем, содержащих оксазольный, изоксазольный или пиразольный гетероцикл, связанный с ароматическим или гетароматическим фрагментом через C-C, C-N связь или посредством других связующих элементов; Определение совокупного влияния молекулярных структур двуядерных азолсодержащих соединений на ориентацию электрофильного замещения при их сульфохлорировании и установление положения заместителей методами физико-химического анализа)* опираются на материалы проведённого исследования, **достоверны и обоснованы**. **Результаты исследования** обладают значительной **новизной** и систематичностью.

Огромный экспериментальный материал, широта исследований не позволяют в должной мере подробности остановиться при рассмотрении каждого раздела на его достоинствах. Поэтому отмечу общие положительные моменты, встречающиеся практически в каждом разделе:

1. Достоверность разработанных автором стратегий и подходов к синтезу целевых соединений подтверждается большим количеством синтезированных новых соединений.
2. Огромное внимание уделено установлению структуры синтезированных соединений. Профессионально использованы комбинации самых современных методов физико-химического анализа.
3. Автор продемонстрировал хорошее владение очень разнообразными методами органического синтеза, способностью их комбинировать в зависимости от решаемой задачи.
4. Не остались в стороне необычные, «случайные» результаты.

Несомненным успехом исследования является то, что **цель работы** - разработка стратегии синтеза сульфонамидных производных двуядерных азолсодержащих молекулярных систем – потенциальных селективных ингибиторов карбоангидраз **была достигнута**. Полученное в ходе исследования соединение с наилучшим соотношением



свойств находится на стадии доклинических исследований в качестве перспективного кандидата для лечения глаукомы, что, несомненно, имеет **высокую социальную значимость**.

По теме работы опубликовано 20 статей в журналах, рекомендованных ВАК, глава в монографии.

**Научная значимость работы**, по моему мнению, определяется совокупностью разработанных многостадийных методов синтеза двудерных азолсодержащих систем и их сульфонамидных производных, обладающих значительным структурным разнообразием.

**Практическая значимость** определяется как высокой вероятностью возможности появления нового эффективного средства для лечения глаукомы, так и использования разработанных автором подходов для создания других биологически активных соединений.

#### **Замечания**

1. В литературном обзоре, к сожалению, как и в других частях работы, данные, легко поддающиеся структурированию, не оформлены в виде таблиц.
2. В литературном обзоре иногда не хватает «расстановки акцентов». С одной стороны, кажутся не уместными для работы такого уровня заключения, например, о влиянии природы заместителей на скорость селективность электрофильного замещения (раздел 1.1); о том, что «методом литийорганического синтеза можно вводить сульфогруппу в незамещенное положение цикла путем замещения наиболее кислого протона», а с другой – достаточно неожиданные результаты по использованию сульфата меди в качестве сульфорирующего реагента (с.14) вошли в раздел электрофильного замещения безо всяких комментариев. Фрагмент текста по использованию литийорганических соединений (с.15) логичней было бы разместить в одноимённом разделе 1.1.3.
3. Несколько удивляет начало химической части – сразу следует описание синтеза конкретных соединений. Следовало бы изложить логику работы, объясняющую выбор объектов исследования так, как это сделано, например, на с. 6 автореферата.
4. В химической части встречаются достаточно ожидаемые результаты, не требующие «установления». Так, например, на с. 62 «Было установлено, что благодаря электроноакцепторным свойствам сульфамидная группа в 4- положении изоксазольного цикла увеличивает кислотность метильных групп в 3- и 5- положениях».
5. Предложенный механизм перегруппировки изоксазолов (раздел 2.1.2) был бы

более убедителен при рассмотрении влияния различных по природе заместителей в структуре изоксазола, так и в фенильном фрагменте. Продуктивной представляется и попытка вовлечения в эту реакцию и других бинуклеофилов. Удивляет отсутствие в разделе Заключение упоминания об обнаруженной перегруппировке.

6. В химической части работы автор применяет большое количество методов синтеза разнообразных по природе соединений. И если вопросы получения сульфопроизводных подробно рассмотрены в литературном обзоре и оригинальность полученных в работе соединений не вызывает сомнений, то полное отсутствие ссылок в химической части работы порождает вопросы, связанные с определением степени оригинальности используемых методик, новизной полученных полупродуктов.
7. Встречаются неудачные формулировки: «электрофильное замещение ориентируется» (с.19), «продукты бис-присоединения» (с.75, правильно – замещения), «взаимосвязь закономерностей ... от влияния», «молекулярная периферия молекул» (Заключение). Опечатки: (с. 26, 64, 72,74, 198), нумерация соединений (с.75). Некоторые сокращения не вошли в список сокращений (ЯЭО, КССВ). Заключение в диссертации названо «Выводы» в автореферате.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не значительно влияют на положительную оценку работы Михаила Константиновича Корсакова. Результаты и выводы, сделанные на основании большого и тщательно выполненного эксперимента, не вызывают сомнений.

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

По результату рассмотрения представленной М.К. Корсаковым работы можно сделать следующее заключение – диссертация является законченной научно-квалификационной работой в которой **решена крупная научная проблема – разработка стратегии синтеза двуядерных азолсодержащих систем и их сульфонамидных производных, имеющая важное социально-экономическое значение**, заключающееся в практическом использовании результатов для создания лекарственных препаратов.

По тематике, методам и объектам исследования 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, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук (п.п. 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** безусловно заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

**Официальный оппонент**

Проректор по научно-инновационной работе ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», доктор химических наук, доцент



Колобов Алексей  
Владиславович

1 декабря 2018 г.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет» 150026, г. Ярославль, Московский проспект, д.88  
Тел.: (4852) 44-13-10, E-mail: kolobovav@ystu.ru