

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Алпатовой Виктории Михайловны «Карборановые конъюгаты с мезо-арилпорфиринами: синтез и свойства», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений и 1.4.9. – Биоорганическая химия.

Мезо-арилпорфирины являются синтетическими аналогами природных макроциклов – хлоринов, бактериохлоринов и др., а обилие синтетических подходов для модификации самого макроцикла и его периферических заместителей делает порфириновые системы удобными молекулярными платформами для создания биологически активных соединений с заданным набором свойств.

Создание борсодержащих конъюгатов порфиринов это сложная междисциплинарная задача, актуальность которой связана с разработкой подходов к получению препаратов для сочетанной терапии онкологических заболеваний (ФДТ и БНЗТ). Кроме того, подобные системы могут быть использованы в качестве тераностических препаратов, в которых макроциклический фрагмент выполняет диагностическую функцию. Это, в свою очередь, помогает решить чрезвычайно важную и трудоемкую задачу по определению фармакокинетических параметров борсодержащих препаратов и оценке распределения бора в тканях и органах. Именно созданию подобных систем посвящена диссертационная работа Алпатовой В.М.

Диссертация построена по общепринятой схеме, она состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, сделанных на основе работы выводов, а также списка цитируемой литературы. Работа содержит 59 схем, 6 таблиц и 16 рисунков и изложена на 187 страницах. Список цитируемой литературы включает 168 наименований.

Во введении приведены обоснование актуальности и значимости исследования, сформулированы цели и задачи диссертационной работы. Литературный обзор представляет собой подробный анализ существующих синтетических подходов к получению *мезо*-арилзамещённых порфиринов и их направленной функционализации. Рассмотрены подходы к получению конъюгатов синтетических порфиринов с карборанами *клозо*- и *нидо*-структуры, а также сформулирован круг актуальных задач и рассмотрена проблематика получения карборан-порфириновых систем.

Экспериментальная часть и обсуждение результатов содержат данные о синтезе, методах исследования, физико-химических и спектральных характеристиках полученных продуктов, а также описание исследованных процессов, их особенностей и закономерностей. Важной частью работы является исследование биологической активности ряда синтезированных соединений. Выводы, сделанные диссертантом, полностью отражают полученные результаты.

В ходе работы Алпатовой В.М. предложен ряд подходов к получению карборанил-содержащих порфиринов:

- предложен одностадийный метод синтеза карборанилпорфиринов с сульфонамидным спейсером посредством функционализации аминоксигруппы замещенного ТФП;

- разработан метод введения перфторарильных заместителей на основе конденсации моно- и тетрааминопроизводных *мезо*-арилпорфиринов с пентафторбензальдегидом и последующим восстановлением полученных оснований Шиффа боргидридом натрия. Причем дальнейшая модификация за счет нуклеофильного замещения атома фтора в *пара*-положении показала высокую эффективность при синтезе конъюгатов на основе меркаптокарборанов меркаптокарборанами.

- предложен ряд β -малеимидзамещенных порфиринов в качестве стартовых синтонов для получения конъюгатов меркаптокарборанов и цистеина. В основе процесса лежит реакция Михаэля. Стоит также отметить

малеимидный спейсер может быть введен в конъюгат с использованием предложенного автором 3-бром-1-[N-(о-карборан-3'-ил)]малеимида.

Полученные в работе соединения охарактеризованы набором современных методов физико-химического анализа, необходимого для подтверждения состава и структуры продуктов реакций. Оценка медико-биологических характеристик ряда полученных конъюгатов является важным дополнением к работе и выгодно подчеркивает практическую значимость исследования. Кроме того, подобная оценка необходима для дальнейшего получения эффективных противоопухолевых препаратов.

Внимательное изучение текста диссертации и автореферата вызвало ряд вопросов и замечаний.

1. В работе впервые получен довольно обширный ряд органических и элементоорганических соединений. Для оценки чистоты и индивидуальности новых веществ обычно используют элементный анализ или сочетание данных ^{13}C ЯМР спектроскопии масс-спектрометрии высокого разрешения. Автором данные этих методов приводятся выборочно. Производили ли запись ^{13}C ЯМР спектров для всех полученных соединений?
2. На стр. 77 для ряда порфиринов описан синтез малеимидов. Выходы продуктов варьируются от 20 до 82%. Связывает ли автор данные различия в процессах исключительно с электронным строением порфириновых субстратов или на выход влияет растворимость компонентов реакционной смеси?
3. Проводились ли эксперименты по определению оптической активности в соединениях 65-66? Каким образом доказывалось сохранение оптической активности?
4. Чем был обусловлен выбор конъюгатов и соответствующих клеточных линий для проведения экспериментов по фотодинамической активности?

5. Имеется ряд терминологических замечаний: в случае кластеров бора термин «борированный» более уместно заменить термином «борилированный», использование термина «радиосенсибилизатор» также вызывает вопросы.
6. В тексте обнаруживается достаточно большое количество грамматических ошибок. Встречаются стилистические неточности: на стр. 56 «... к некротической гибели...к некрозу», на стр. 99 «...показал низкую темную токсичность» и др.
7. Кроме того, «несковзная» нумерация полученных соединений местами затрудняет восприятие материала, а добавление в текст диссертации спектров ЯМР для некоторых из полученных продуктов упростило бы анализ спектральных данных.

Высказанные вопросы и замечания носят рекомендательный характер, и ни в коей мере не снижают общее положительное впечатление от работы. Достоверность полученных результатов подтверждается проведением исследований с использованием апробированных методик и привлечением современного аналитического оборудования, а также их соответствие актуальным литературным данным.

Результаты диссертационной работы в полной мере представлены в автореферате диссертации и публикациях автора по теме работы. Сама диссертационная работа Алпатовой В.М. «Карборановые конъюгаты с мезо-арилпорфиринами: синтез и свойства» является законченным научным исследованием, направленным на решение значимой синтетической задачи, соответствует всем требованиям к актуальности, новизне и практической значимости, предъявляемых к квалификационным работам.

Таким образом, диссертация Алпатовой В.М. «Карборановые конъюгаты с мезо-арилпорфиринами: синтез и свойства» удовлетворяет требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о

порядке присуждения ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (пункты 9-14), а ее автор, Алпатова Виктория Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений и 1.4.9. – Биоорганическая химия.

Официальный оппонент

Старший научный сотрудник лаборатории
химии легких элементов и кластеров
Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт общей и
неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН
кандидат химических наук



Жданов А.П.

16.03.2022

Рабочий адрес:

119991, Москва, Ленинский проспект, д. 31

Тел. +7 (495) 955-48-41

e-mail: zhdanov@igic.ras.ru

Подпись руки

Жданова Андрея Петровича заверяю



Зименцова М.В.
зав. протектората
10/11/2022