

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Алпатовой Виктории Михайловны «Карборановые конъюгаты с *мезо*-арилпорфиринами: синтез и свойства», предоставленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям

1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

1.4.9. – Биоорганическая химия

Диссертационная работа Алпатовой Виктории Михайловны посвящена разработке эффективных подходов к синтезу конъюгатов *мезо*-аминоарилпорфиринов и β -аминозамещенных порфиринов с карборанами и изучение их свойств как возможных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний.

Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика онкологических заболеваний в настоящее время является интенсивно развивающейся областью медицины. Разработка новых фотосенсибилизаторов представляет с этой точки зрения большой интерес. Особенно ценной является возможность сочетания разных типов воздействия на опухоль, обеспечиваемая одним и тем же соединением, как это реализуется в разнообразных конъюгатах порфиринов с борными полиэдрами, которые могут быть использованы при совместном использовании фотодинамической и бор-нейтронзахватной терапии. Несмотря на некоторые недостатки, связанные со спектральными свойствами, *мезо*-арилпорфирины могут служить основой для синтеза таких противоопухолевых препаратов. Имеющиеся недостатки в значительной степени компенсируются более широкими синтетическими возможностями по построению макроцикла с разными заместителями, что особенно важно при синтезе соединений с двойным терапевтическим действием. Таким образом, актуальность предпринятого Алпатовой В. М. исследования не вызывает сомнений.

Алпатовой В. М. выполнен большой объем экспериментальной работы по синтезу конъюгатов *мезо*-арилпорфиринов с борными полиэдрами, а также изучению спектральных и биологических свойств вновь синтезированных соединений. В результате предложен одностадийный метод синтеза не описанных ранее сульфонамидных карборанилпорфиринов функционализацией аминогруппы 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина карборанилсульфонилхлоридами, полученными *in situ* окислительным хлорированием соответствующих меркаптокарборанов трихлоризоциануровой кислотой. Кроме того синтезированы порфирины с пентафторфенильными фрагментами и показана эффективность использования полученных соединений в синтезе карборановых конъюгатов при нуклеофильном замещении атома фтора соответствующими меркаптокарборанами и разработан метод

синтеза 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафтор-бензальдегида, представляющего собой перспективный синтон для одновременного введения атомов бора и фтора в молекулу аминозамещенных порфиринов, а также метод синтеза 3-бром-1-[*N*-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимида, который является перспективным синтоном для одновременного введения карборанового полиэдра и малеимидного фрагмента в аминпорфирины. На основе β -аминозамещенных *мезо*-арилпорфиринов Алпатовой В. М. впервые синтезирована серия β -малеимидзамещенных порфиринов, и изучена их реакционная способность с меркаптокарборанами в условиях реакции Михаэля. Представленные в работе данные по спектральным и биологическим свойствам вновь синтезированных соединений убедительно свидетельствуют в пользу перспективности синтезированных соединений для дальнейшего исследования в качестве противоопухолевых фотосенсибилизаторов.

К работе имеется ряд вопросов и замечаний.

1. В работе имеются некоторые неясности при описании условий проведенных реакций. Не совсем понятно, из каких соображений указана температура проведения реакций, которые совпадают с температурой кипения растворителя (схемы 7 («карборанилтетрафторбензальдегид **45**, толуол, 110°C, 6-60 ч»), 8 («малеиновый ангидрид, MeCN, 82°C, 11 ч; *ii*) Ac₂O, NaOAc, 110°C, 5 ч»), 9 («NaOAc, CHCl₃, 61°C, 8 ч»), 12 («NaOAc, ТГФ, 66°C, 10 ч»). Указанные температуры - это результат измерения температуры реакционной смеси или реакцию проводили при кипении реакционной смеси? Во втором случае указывать температуру кипения растворителя неверно, так как раствор кипит при более высокой температуре, чем растворитель, и температура кипения задается составом раствора.

2. На стр. 16 автор пишет: «Измерения квантовых выходов синглетного кислорода проводились при высоких концентрациях кислорода в растворах; все триплетные состояния порфиринов передают энергию синглетному кислороду». Какая именно была концентрация? Какие концентрации считаются «высокими» или «низкими»?

3. На стр. автор пишет: «Сульфонамидный карборанилпорфирин **25** показал низкую темную цитотоксичность в отношении линии НСТ116... поэтому может быть перспективными в дальнейших исследованиях как противораковый препарат-кандидат для ФДТ». Необходимо отметить, что, прежде чем делать такой вывод, этот результат необходимо дополнить данными по фототоксичности. Низкая темновая цитотоксичность может быть обусловлена, например, высокой гидрофобностью, что может не позволить соединению оказать токсический эффект как в темновых условиях, так и при освещении.

4. Уточняющий вопрос по разделу 4.3. Автор пишет: «Для оценки механизмов фотоиндуцированной гибели использовали соединение **60**. Генерация АФК

карборанилпорфирином 60 обнаружена в бесклеточной системе (Таблица 1); функционирует ли этот механизм при освещении клеток, нагруженных этим соединением? Использованы зонды MitoSOX Red для внутриклеточной визуализации $O_2^{\cdot -}$ и MitoTrackerCMXRos Red, чувствительный к трансмембранному электрическому потенциалу митохондрий». В таблице 1 представлены только результаты изучения фотогенерации синглетного кислорода. Не совсем понятно, почему в клетках изучается супероксиданионрадикал? Он тоже генерируется порфирином или является вторичным окислителем? И каков ответ на вопрос, сформулированный в начале раздела «функционирует ли этот механизм при освещении клеток, нагруженных этим соединением?».

Имеющиеся замечания в целом не влияют на общую положительную оценку работы. Выполненная Алпатовой В. М. диссертационная работа является законченным научным трудом. Работа отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук в соответствии с пунктами 9-11, 13, 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 в действующей редакции, 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.

Старший научный сотрудник
Института химии Коми НЦ УрО РАН,
д.х.н. (специальность 1.4.3 Органическая
химия), доцент


Белых Дмитрий Владимирович
14 марта 2022 г.

Адрес: Россия, 167000, г. Сыктывкар,
ул. Первомайская, 48
Тел.: +7(8212)21-99-16
E-mail: belykh-dv@chemi.komisc.ru

Подпись Д.В. Белых заверяю:
Ученый секретарь Института химии
Коми НЦ УрО РАН, к.х.н.




Ключкова Ирина Владимировна