

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности Директора

Федерального государственного

бюджетного учреждения науки

«Институт физиологически активных веществ

Российской академии наук»

Профессор, д.х.н.  С.А. Лермонтов

«15» марта 2022 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Порфирины и их аналоги являются наиболее востребованным классом макрогетероциклических соединений, используемых в различных областях исследований, благодаря сочетанию особых химических, структурных и фотофизических свойств. В последнее время они интенсивно используются в качестве материалов для новых технологий, таких как химические сенсоры, катализаторы, материалы для нелинейной оптики и др. Параллельно с этим успешно развивается биомедицинское применение порфиринов, в частности, при создании различных противоопухолевых лекарственных препаратов, в том числе, фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ), являющейся одним из важных методов лечения онкологических заболеваний за счет окислительной деструкции патогенных клеток. Один из путей решения этой проблемы заключается в создании препаратов, обеспечивающих селективность накопления препарата в опухолевых клетках. В последние годы широкое развитие получили исследования по поиску и

разработке методов синтеза конъюгатов для использования не только в ФДТ, но также обладающих возможностью переключения между несколькими режимами терапии или между терапией и диагностикой. Так, конъюгирование тетрапиррольных макроциклов с карборановыми полиэдрами позволяет воздействовать на опухоль как при облучении светом (ФДТ), так и тепловыми нейтронами (бор-нейтронозахватная терапия, БНЗТ). Кроме того, известно, что подобные конъюгаты проявляют повышенную фотодинамическую активность по сравнению с неборированными аналогами.

В связи с этим диссертационное исследование Алпатовой В.М., посвященное проблеме создания карборанилпорфиринов, имеющих прикладной потенциал в качестве эффективных биологически активных агентов для ФДТ и БНЗТ, несомненно, является **актуальным** с научной и прикладной точек зрения.

**Цель работы** В.М. Алпатовой состояла в разработке эффективных подходов к синтезу конъюгатов *мезо*-аминоарилпорфиринов и  $\beta$ -аминозамещенных порфиринов с карборанами и изучении их свойств в качестве ФС для терапии злокачественных новообразований.

Диссертационная работа Алпатовой В.М. изложена на 187 страницах, имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 168 наименований.

Во введении определена **актуальность** исследования, четко сформулирована его **цель** и **задачи**, а также аргументированы его **научная новизна** и **практическая значимость**. Кроме того, охарактеризован **личный вклад автора**.

В **литературном обзоре**, состоящем из двух глав, диссертантом проведен детальный и исчерпывающий анализ работ отечественных и зарубежных авторов, отражены подходы к синтезу *мезо*-арилпорфиринов, содержащих первичные аминогруппы в *мезо*- и  $\beta$ -положениях макроцикла, описаны методы синтеза карборанилпорфиринов/хлоринов и результаты их



исследования в бинарной противоопухолевой терапии, комбинирующей ФДТ и БНЗТ. Данный анализ способствовал выявлению перспективных методик синтеза соединений для использования в диссертации.

Основная глава работы посвящена изложению и **обсуждению** собственных **результатов**. Здесь диссертантом описывается разработка методов синтеза карборанилпорфиринов, содержащих биологически активные функциональные группы, путем химической модификации тетрапиррольных молекул карборанами по *мезо*- и *β*-положениям макроцикла. Алпатовой В.М. разработано несколько оригинальных синтетических подходов, базирующихся на модификации аминогруппы в *мезо*-аминоарилпорфиринах и *β*-аминозамещенных *мезо*-арилпорфиринах (арил = фенил, пентафторфенил, *n*-трифторметилфенил, *n*-гексадецилоксифенил) функционально замещенными производными карборанов.

Основные результаты диссертационной работы Алпатовой В.М. заключаются в следующем:

1. Разработан одностадийный метод получения сульфонамидных карборанилпорфиринов при реакции аминогруппы порфирина с карборанилсульфохлоридами, полученными *in situ* окислительным хлорированием меркаптокарборанов трихлоризоциануровой кислотой.
2. Разработаны два подхода к синтезу моно- и тетракарборанилпорфиринов, содержащих тетрафторфенильные группы. Один подход заключался в конденсации аминогрупп порфиринов с пентафторбензальдегидом, восстановлении полученных оснований Шиффа, последующем нуклеофильном замещении атомов фтора в *n*-положении пентафторфенильного заместителя меркаптокарборанами. Альтернативным методом синтеза фторсодержащих карборанилпорфиринов того же строения являлась конденсация аминогруппы порфиринов с впервые полученным карборанилтetraфторбензальдегидом с последующим восстановлением

полученных оснований Шиффа. Последний метод приводит к образованию целевых продуктов с высокими выходами.

3. Были синтезированы  $\beta$ -карборанилтиосукцинимидные производные мезо-арилпорфиринов (арил = Ph, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) при взаимодействии меркаптокарборанов с активированной двойной связью  $\beta$ -малеимидзамещенных порфиринов в условиях реакции Михаэля.  $\beta$ -Малеимидзамещенные порфирины были впервые получены ацилированием  $\beta$ -аминопроизводных порфиринов малеиновым ангидридом с последующей термической циклизацией образующихся малеамовых кислот.

4. Разработан одностадийный метод синтеза малеимидзамещенных карборанилпорфиринов при реакции впервые полученного 3-бром-1-[N-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимида с аминогруппами порфиринов.

Скрининг предлагаемых автором соединений базируется на биологических исследованиях высокого уровня, проведенных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Проведенные биологические испытания некоторых синтезированных в работе Алпатовой В.М. соединений позволили как с логической, так и с методологической точки зрения успешно завершить запланированное автором исследование, показав, что введение карборановых полиэдров в структуру тетрапиррольного макроцикла повышает биологическую активность. Так, обнаружено соединение, обладающее выраженной фотоиндуцированной токсичностью, которое вызывает гибель клеток по механизму некроза.

**Экспериментальная часть** содержит подробные методики, применяемые в диссертационной работе, и характеристики синтезированных соединений. Подробное описание методик синтеза и способов очистки исходных и целевых соединений дополнено данными, на основании которых установлено строение полученных соединений.

В заключении сформулированы **выводы**, которые соответствуют поставленным задачам, изложены перспективы дальнейшего развития тематики.



При рассмотрении диссертации возникли следующие **вопросы и замечания**.

1. В связи с тем, что существенную по объему и значимости часть работы представляют физико-химические, фотофизические и биологические исследования, проведенные в сотрудничестве с лабораториями других организаций, было бы вполне уместным уточнить личный вклад автора в реализацию данных исследований в соответствующих разделах диссертации и автореферата.

2. Основу работы составляют синтетические исследования. Автором описано большое число функционально замещенных порфиринов, их металлокомплексов и карборановых конъюгатов, в том числе, ранее неизвестных, а также имеющих нетривиальное строение. В этой связи, было бы полезно обогатить обсуждение результатов иллюстративными материалами, прежде всего масс- (APCI, MALDI) и особенно ЯМР спектрами для ключевых соединений, что существенно бы облегчило оценку качества проведенных синтетических работ. Чтобы не перегружать обсуждение результатов, основную часть таких иллюстраций можно было бы оформить в виде приложения.

3. В обсуждении результатов путем оптимизации формулировок следовало было бы выстроить более стройную нумерацию соединений не только в тексте, но и на соответствующих схемах. Использование такой нумерации в работе привело к необходимости приведения методик в экспериментальной части не строго по росту номеров соединений, что несколько затрудняет анализ и сопоставление данных. Встречаются нарушения нумерации соединений в тексте (стр. 69) и опечатки в нумерации соединений (стр. 74).

4. Использование автором термина «бесклеточная система» в автореферате и диссертации представляется не совсем корректным. Бесклеточные системы создаются на основе клеточных лизатов и клеточных экстрактов и включают в себя все компоненты, необходимые для синтеза

белков и других систем клетки. В работе же речь идет, прежде всего, о растворах порфиринов и их карборановых конъюгатов в ДМСО.

5. В работе встречаются не совсем удачные выражения. Например, словосочетание «роза Бенгальская» (стр. 16 автореферата, и стр. 95 диссертации), более традиционным является термин «бенгальский розовый». «При подготовке данного раздела использована собственная публикация автора» (стр. 69, раздел 3.1.2). Оформление целого раздела диссертации на основе данных, не принадлежащих автору, было бы странным.

6. В диссертации встречаются некоторые опечатки и недочеты в оформлении. Например, для соединения 4 на стр. 67 и стр. 110 указаны разные выходы (91% и 88%, соответственно), для соединения 17 на стр. 70 и стр. 115 указаны разные выходы (97% и 96%, соответственно). На рис. 3.11В (стр. 98) и рис. 3.12 (стр. 101) плохо видны подписи к шкалам. На стр. 89,90 – разрыв между таблицей и ее названием.

Тем не менее, указанные вопросы и замечания не носят принципиальный характер, не вступают в противоречие с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных экспериментальных данных и сделанных выводов. Автором полностью решены поставленные в диссертационном исследовании задачи.

Автореферат диссертации соответствует содержанию работы. Ознакомление с данной диссертационной работой оставляет исключительно хорошее впечатление. Здесь ясно очерчены цели, логичное и профессиональное обсуждение, доказательство структур выполнено квалифицированно. Диссертационная работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Достоверность полученных результатов подтверждается привлечением широкого набора современных физико-химических методов исследования.

Основное содержание работы опубликовано в 6 публикациях в профильных журналах (5 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых Web of Science или Scopus, 1 – в журнале, включенном в



РИНЦ). Работа апробирована участием в международных и всероссийских научных конференциях.

Полученные в диссертационной работе результаты и выявленные закономерности вносят вклад в химию элементоорганических соединений и биоорганическую химию и, несомненно, будут в дальнейшем полезны и востребованы как в теоретическом, так и практическом плане для специалистов в области синтеза производных порфиринов и карборанов. В связи с этим результаты данной работы могут быть рекомендованы к использованию в ряде организаций, а именно: ФГБОУВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», ФГБОУВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН», ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН», ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» и другие профильные исследовательские организации.

Содержание диссертации соответствует задачам, сформулированным в паспортах специальностей 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений, в частности, пунктам 1, 2, 5, 7 и паспорту научной специальности 1.4.9. – Биоорганическая химия, в частности, пунктам 4 и 5.

Таким образом, диссертационная работа Алпатовой В.М. «Карборановые конъюгаты с мезо-арилпорфиринами: синтез и свойства» представляет собой полноценную, завершённую научно-квалификационную работу, демонстрирует высокий уровень квалификации диссертанта и соответствует всем требованиям, предъявляемым к работе на соискание ученой степени кандидата химических наук, обозначенным в п.п. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утверждённом постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а ее автор, Алпатова Виктория Михайловна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических

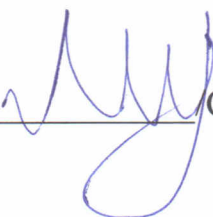
наук по специальностям 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений и 1.4.9. – Биоорганическая химия.

Диссертация Алпатовой В.М. рассмотрена, отзыв заслушан и утвержден на заседании Семинара Лаборатории фталоцианинов и их аналогов ФГБУН ИФАВ РАН (протокол № 1 от 11.03.2022 г.).

Пушкарев Виктор Евгеньевич  
Заведующий Лабораторией фталоцианинов и их аналогов  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физиологически активных веществ Российской академии наук»,  
доктор химических наук (специальность 1.4.3. – Органическая химия)  
e-mail: pushkarev@iras.ac.ru, телефон: +7 (49652) 42566

 /В.Е. Пушкарев/

Подпись В.Е. Пушкарева заверяю:  
Исполняющий обязанности  
Директора ИФАВ РАН  
Профессор, д.х.н.

 /С.А. Лермонтов/

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологически активных веществ Российской академии наук» 142432,  
Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1,  
e-mail: iras@iras.ac.ru, телефон: Телефон: +7(496)524–2546