

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А.Н.НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

АЛПАТОВА ВИКТОРИЯ МИХАЙЛОВНА

**КАРБОРАНОВЫЕ КОНЬЮГАТЫ С МЕЗО-АРИЛПОРФИРИНАМИ:
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

1.4.9. – Биоорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) и на кафедре Химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

Научные руководители:

Ольшевская Валентина Антоновна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Брагина Наталья Александровна, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры Химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

Официальные оппоненты:

Мартынов Александр Германович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории Новых физико-химических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук

Жданов Андрей Петрович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории Химии легких элементов и кластеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, г. Черноголовка

Защита диссертации состоится «31» марта 2022 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 24.1.161.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

Автореферат разослан « » февраля 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.161.01
доктор химических наук

Белкова Н.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Тетрапиррольные макрогетероциклы, к числу которых относятся порфирины и металлопорфирины, распространены в природе и находят широкое применение для решения целого ряда задач в технологии, фармакологии и медицине. В последние годы эти соединения активно исследуются в качестве противоопухолевых препаратов, обладающих различным механизмом действия. Прежде всего, это фотосенсибилизаторы (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний. Метод ФДТ основан на способности ФС селективно накапливаться в ткани опухолей вследствие особенностей биохимии злокачественной клетки и при локальном воздействии лазерного облучения определенной длины волны генерировать синглетный кислород и другие активные радикалы, оказывающие токсический эффект на опухолевые клетки. Преимуществами ФДТ являются многократное применение при необходимости и возможность использовать методику, как в качестве самостоятельного способа лечения, так и в комплексе с другими методами противоопухолевой терапии. Кроме фотосенсибилизирующего действия порфирины могут проявлять и радиосенсибилизирующее действие на злокачественные опухоли. Так, введение карборанового полиэдра в тетрапиррольные макроциклы дает возможность получать препараты с двойным терапевтическим эффектом, позволяющим воздействовать на опухоль как при облучении светом (ФДТ), так и тепловыми нейтронами (борнейтронозахватная терапия, БНЗТ). Метод БНЗТ основан на избирательном поражении клеток злокачественных опухолей путём накопления в них стабильного изотопа бора-10, который при облучении тепловыми нейтронами образует высокоэнергетические частицы, которые разрушают клетки с борсодержащим веществом. Кроме того известно, что введение борных полиэдров в структуру тетрапиррольных ФС повышает их фотодинамическую активность по сравнению с неборированными аналогами. В связи с вышеизложенным, важное значение приобретает создание новых методологий и подходов к синтезу карборанилпорфиринов и изыскание на их основе новых биологически активных соединений двойного терапевтического действия для ФДТ и БНЗТ. В этом отношении особое внимание привлекают оригинальные методы синтеза, открывающие новые пути функционализации порфиринов по периферии макроцикла структурными фрагментами заданного строения, обладающими способностью к модификации с карборановыми полиэдрами. Кроме того, периферийные заместители могут определять избирательность накопления и другие свойства ФС.

В связи с вышесказанным разработка препаратов двойного терапевтического действия для ФДТ и БНЗТ является актуальной задачей не только по причине востребованности подобных систем для практического применения, но и с научной точки зрения.

Степень разработанности темы исследования. Накоплен обширный материал по химии, свойствам и биологической активности в области карборанилпорфиринов в виде публикаций, научных (диссертационных) работ и обзоров в научных журналах. За годы изучения этих соединений было показано, что структурная модификация порфиринового макроцикла позволяет широко варьировать физико-химические свойства порфиринов, что во многих случаях определяет их биологическую активность. В настоящее время широко изучаются синтетические мезо-арилзамещенные порфирины, обладающие большим потенциалом структурных трансформаций. Поэтому приоритетная задача данного исследования состояла в разработке препаративных методов функционализации периферии макроцикла

фрагментами заданного строения с целью синтеза новых карборанилпорфиринов, обладающих биологической активностью.

Цель работы. Целью данной работы является разработка эффективных подходов к синтезу конъюгатов *мезо*-аминоарилпорфиринов и β -аминозамещенных порфиринов с карборанами и изучение их свойств в качестве ФС для терапии злокачественных новообразований.

В соответствии с поставленной целью в работе необходимо было последовательно решить следующие **задачи**.

— Синтез ряда *мезо*-аминоарилпорфиринов и β -аминозамещенных *мезо*-арилпорфиринов и их металлокомплексов с различными заместителями в арильных группах, способных вступать в реакции с карборанами.

— Разработка методов синтеза карборанилпорфиринов.

— Идентификация и доказательство строения синтезированных соединений с помощью современных физико-химических методов анализа.

— Изучение фотофизических свойств и комплексообразования с альбумином ряда новых синтезированных соединений.

— Исследования биологической активности *in vitro*.

Научная новизна включает следующие основные научные результаты:

— В настоящей работе 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.

— Впервые получены фторсодержащие порфирины путем конденсации моно- и тетрааминопроизводных *мезо*-арилпорфиринов с пентафторбензальдегидом и последующим восстановлением полученных оснований Шиффа боргидридом натрия. Показана эффективность полученных соединений в синтезе карборановых конъюгатов при нуклеофильном замещении атома фтора в *пара*-положении *мезо*-арильных групп порфирина соответствующими меркаптокарборанами.

— Разработан метод синтеза 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторбензальдегида, перспективного синтона для одновременного введения атомов бора и фтора в аминозамещенные порфирины.

— На основе β -аминозамещенных *мезо*-арилпорфиринов (арил = Ph, C₆F₅, 4-CF₃-C₆H₄) впервые получена и исследована серия β -малеимидзамещенных порфиринов, и изучена их реакционная способность с меркаптокарборанами в условиях реакции Михаэля. Показано, что образующиеся карборанилтиосукцинимидные производные проявляют высокую фотодинамическую активность *in vitro*, которая превышает активность их неборированных аналогов.

— На основании спектральных исследований показано, что β -малеимидзамещенные и β -карборанилтиосукцинимидзамещенные порфирины имеют высокие константы связывания с альбумином и демонстрируют высокий выход генерации синглетного кислорода, что делает их перспективными ФС для ФДТ рака.

— Разработан метод синтеза 3-бром-1-[*N*-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимида, перспективного синтона для одновременного введения карборанового полиэдра и малеимидного фрагмента в аминокпорфирины.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется широким практическим потенциалом синтезированных карборановых конъюгатов *мезо*-арилпорфиринов для биомедицинского использования в качестве

фото/радиосенсибилизаторов для ФДТ и БНЗТ, а также диагностических агентов.

— Предложены эффективные синтетические стратегии получения карборанилпорфиринов, синтезированных на основе доступных аминзамещенных мезо-арилпорфиринов и карборанов с использованием удобных методик.

— Показана эффективность полученных конъюгатов в качестве ФС для ФДТ на биологических объектах *in vitro*.

— Установлено, что конъюгаты мезо-арилпорфиринов с карборанами образуют стабильные комплексы с альбумином, основным переносчиком лекарств в организме, что может служить для адресной доставки молекул лекарственных препаратов.

— Выявлены наиболее активные соединения, полученные в настоящей работе, которые перспективны для создания фото/радиосенсибилизаторов для лечения онкологических заболеваний.

Совокупность результатов исследования вносит фундаментальный и практический вклад в решение актуальной проблемы поиска новых соединений для бинарных противоопухолевых стратегий, таких как ФДТ и БНЗТ.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленной функционализации аминной функции в мезо-арилпорфиринах карборанами с образованием карборанилпорфиринов, содержащих биологически активные группы. В настоящем исследовании использовались такие синтетические методы, как сульфохлорирование, получение оснований Шиффа, нуклеофильное замещение, ацилирование, реакция Михаэля. Все полученные соединения были охарактеризованы комплексом спектральных методов – электронной, ИК-, ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{11}B , ^{19}F и масс-спектрометрии. Темновая и фототоксичность исследованных соединений была определена с помощью МТТ-теста.

Основные положения, выносимые на защиту.

— Синтез ряда новых конъюгатов на основе мезо-арилпорфиринов и карборанов с симметричной и несимметричной системами замещения, включающими фармакофорные биологически активные функциональные группы и содержащими различное количество и расположение карборанов.

— Изучение физико-химических и фотофизических свойств полученных соединений с применением методов электронной, флуоресцентной, ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, импульсного фотолиза.

— Результаты изучения комплексообразования с альбумином ряда синтезированных соединений.

— Результаты исследований *in vitro* противоопухолевой активности синтезированных карборановых конъюгатов мезо-арилпорфиринов.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач исследования и разработки методов синтеза до проведения синтетической работы, анализа и публикации результатов.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность научным руководителям с.н.с., к.х.н. В.А. Ольшевой и проф., д.х.н. Н.А. Брагиной, а также соавторам, коллективу лаборатории Тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН и заведующему и сотрудникам кафедры Химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского «МИРЭА – Российский технологический университет».

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием

совокупности современных физико-химических методов установления строения и исследования свойств полученных соединений (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия) на сертифицированном оборудовании. Достоверность фотофизических и биологических исследований подтверждалась сходимостью и воспроизводимостью полученных данных в повторяемых опытах и тестах и использованием точных и надежных методик определения.

Апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 6 статей (5 – в отечественных и иностранных научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science) и 12 тезисов докладов. Основные результаты данной работы прошли апробацию на всероссийских и международных конференциях: Юбилейные научные чтения, посвященные 120-летию со дня рождения проф. Н.А. Преображенского (Москва, Россия, 2016); XII, XIII Международная конференция «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (Иваново, Россия, 2016, 2019); XXII, XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, Россия, 2019, 2020); VI Научная конференция армянского химического сообщества (с международным участием) «Вызовы XXI века» (Ереван, Армения, 2019); Всероссийская конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019» (Москва, Россия, 2019); VIII Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов (Туапсе, Россия, 2020); Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии (СПОХ-2021)», посвященная 90-й годовщине со дня рождения академика В. А. Коптюга (Новосибирск, Россия, 2021); The 45th FEBS CONGRESS (Любляна, Словения, 2021); III Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (Казань, Россия, 2021).

Объем и структура работы. Диссертационная работа общим объемом 187 страниц состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов и содержит 59 схем, 6 таблиц и 16 рисунков. Список литературы включает 168 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящее время разработаны самые разнообразные методы синтеза аминоксидных синтетических порфиринов, химическую трансформацию аминной функции в которых мы использовали с целью создания биологически активных систем для введения в структуру макроцикла различных фармакофорных групп, таких как фторсодержащие, гетероциклические, сульфамидные и другие. Также разработаны подходы, которые позволяют модифицировать аминоксидную тетрапирролов различными линкерными группами, способными влиять на биологическую активность субстрата, такую как токсичность, липофильность/липофобность, специфичность накопления, таргетность и позволяют создавать библиотеку новых соединений с разнообразными биологическими характеристиками. Так, химическая модификация тетрапиррольных макроциклов карборановыми кластерами приводит к созданию соединений двойного терапевтического действия: более эффективным ФС для ФДТ по сравнению с их неборированными аналогами и радиосенсибилизаторам для БНЗТ.

В данной работе получены карборанилпорфирины, содержащие сульфонамидные,

тетрафторфенильные, малеимидные и сукцинимидные биологически активные функциональные группы. Сульфонамидные производные представляют собой обширный класс соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности, включая противоопухолевую, действуя как ингибиторы карбоангидразы CAIX [Current Cancer Drug Targets, 2002, 2, 55]. Кроме того, введение сульфонамидных групп в структуру тетрапирролов модулирует их взаимодействие с биологическими мембранами, а также предотвращают агрегацию и повышают фотостабильность ФС [PLoS ONE, 2017, 12, e0185984]. В последнее десятилетие активно исследуются фторсодержащие порфирины в качестве перспективных прекурсоров для создания эффективных карборанилзамещенных фото/радиосенсибилизаторов для ФДТ и БНЗТ. Известно, что модификации порфириновых макроциклов фторсодержащими функциональными группами, как правило, приводят к усилению их фармацевтических характеристик благодаря оптимальным липофильным свойствам и улучшенным взаимодействием с мембранными липидами. Другими крайне популярными производными для получения биологически активных соединений являются малеимиды из-за высокой скорости и селективности реакции с тиольными остатками цистеина и возможности модификации биологических субстратов с целью создания таргетных лекарственных средств.

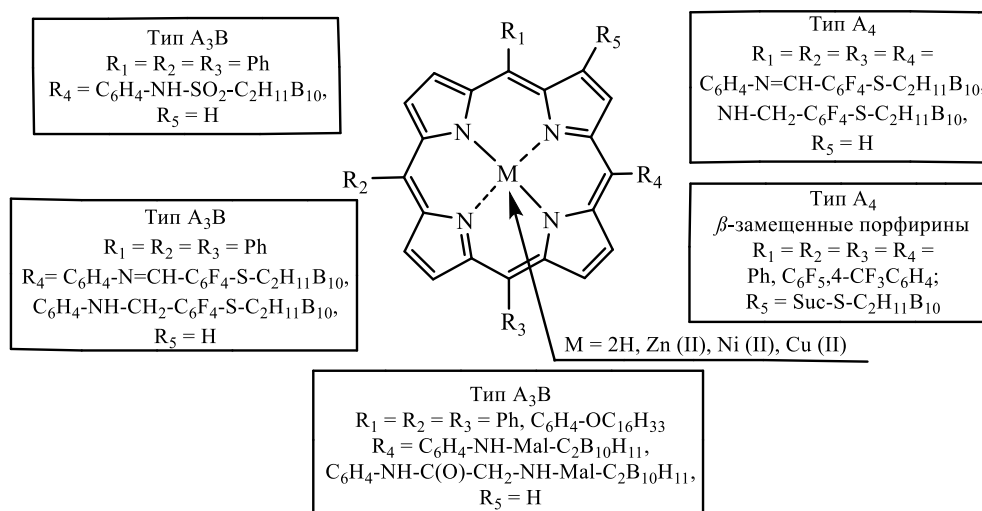


Рисунок 1 - Структура полученных конъюгатов.

С целью получения карборанилпорфиринов, содержащих функциональные группы, обладающие широким спектром биологической активности и перспективными для использования в фармакологии и медицине, в данной работе была проведена модификация структуры тетрапиррольного макроцикла карборанами по мезо- и β -положениям (Рисунок 1). Благодаря разнообразию реакционной способности аминогруппы, стратегия синтеза заключалась в предварительном получении мезо-аминоарилпорфиринов и β -аминозамещенных мезо-арилпорфиринов ($\text{Ar} = \text{Ph, C}_6\text{F}_5, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{OC}_6\text{H}_4$), а также функционально замещенных карборанов, функциональные группы в которых позволяют получать конъюгаты с порфиринами. После этого обе компоненты вводились во взаимодействие друг с другом с получением целевых конъюгатов порфиринов с карборанами для ФДТ и БНЗТ. Поскольку введение металлов в структуру порфиринового макроцикла влияет как на физико-химические свойства, так и на особенности функционирования в качестве ФС (замена двух протонов двухвалентным ионом металла изменяет электронную плотность и окислительно-восстановительный потенциал

порфиринового комплекса), то для некоторых карборанилпорфиринов были получены их металлокомплексы.

В рамках диссертационной работы была проведена химическая модификация по аминогруппе порфиринов, а именно:

1) получение сульфонамидных производных при действии карборанил-сульfoxлоридов;

2) синтез фторсодержащих порфиринов при конденсации аминогруппы с пентафторбензальдегидом и восстановлении полученных оснований Шиффа, с последующим нуклеофильным S_NAr замещением атомов фтора в *para*-положении пентафторфенильного заместителя меркаптокарборанами;

3) прямой синтез фторсодержащих карборанилпорфиринов при конденсации аминогруппы порфиринов с 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторбензальдегидом и восстановлении полученных оснований Шиффа;

4) ацилирование малеиновым ангидридом и последующая термическая циклизация малеамовых кислот с образованием малеимидного цикла в β -положении макроцикла и введение различных карборановых *S*-нуклеофилов по активированной двойной связи в условиях реакции Михаэля;

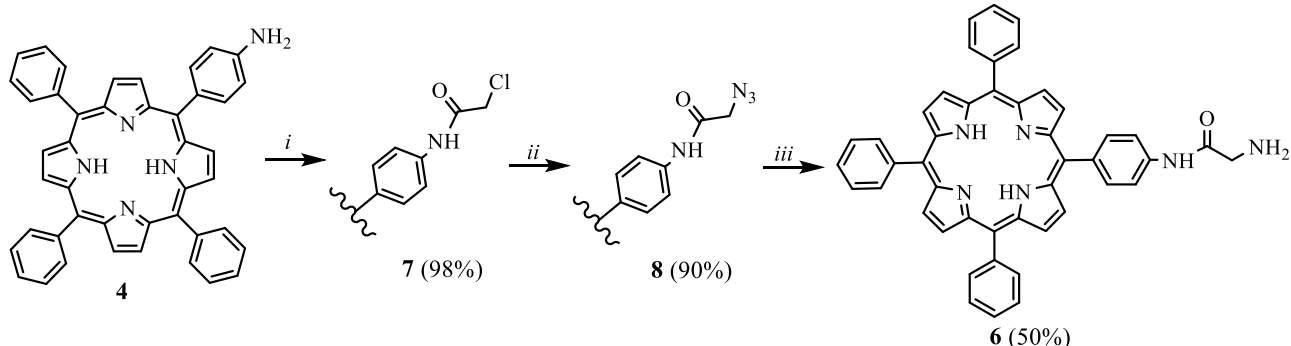
5) прямое одновременное введение карборанового полиэдра и малеимидного фрагмента в аминопорфирины при действии 3-бром-1-[*N*-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимида.

1. Синтез исходных аминоксодержащих порфиринов

В качестве исходных соединений для получения целевых конъюгатов были выбраны 5,10,15,20-тетрафенилпорфирин (**1**), 5,10,15,20-тетракис(пентафторфенил)порфирин (**2**) и 5,10,15,20-тетракис(*n*-трифторметилфенил)порфирин (**3**), полученные по методу Адлера-Лонго или Линдсея. 5-(*n*-Аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (**4**) был получен традиционным методом при восстановлении нитрогруппы $SnCl_2$ в HCl в 5-(*n*-нитрофенил)-10,15,20-трифенил-порфирине (**5**), который был синтезирован при нитровании порфирина **1** $NaNO_2$ в TFA.

С целью получения порфирина, в котором функциональная аминогруппа будет соединена с порфириновым макроциклом спейсерным фрагментом, был получен аминопорфирин **6**, содержащий ацетамидный спейсер. Ацилирование аминогруппы в порфирине **4** путем обработки хлорацетилхлоридом в присутствии Et_3N приводило к образованию ацильного производного **7**, в котором атом хлора в алифатической части молекулы замещали на азидную группу при действии NaN_3 . Заключительной стадией синтеза было восстановление азидной группы порфирина **8** под действием PPh_3 (Схема 1).

Схема 1

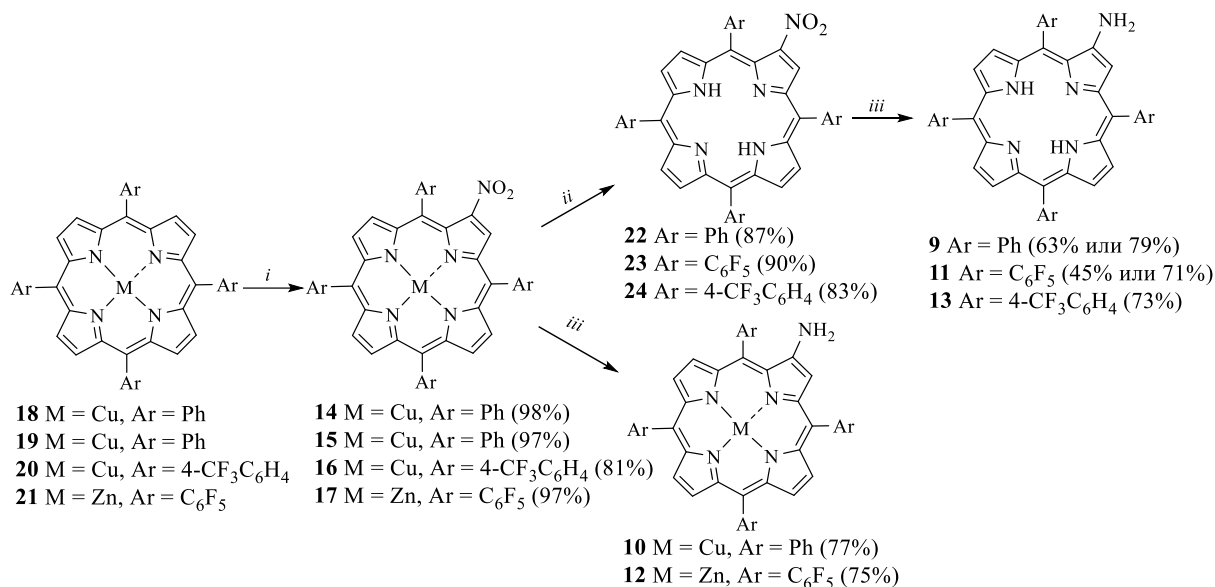


Реагенты и условия реакций: i) $ClC(O)CH_2Cl$, CH_2Cl_2 , Et_3N , $20^\circ C$, 5 мин; ii)

NaN₃, ДМФА, 20°C, 15 ч; *iii*) PPh₃, CHCl₃-MeOH (4:1), 65°C, 2 ч.

β -Аминозамещенные мезо-арилпорфирины **9,10** (Ar = Ph), **11, 12** (Ar = C₆F₅) и **13** (Ar = 4-CF₃C₆H₄) были синтезированы из β -нитрозамещенных комплексов Cu(II) **14-16** и Zn(II) **17**, полученных региоселективным нитрованием соответствующих порфиринов при действии Cu(NO₃)₂•3H₂O. Свободноосновные порфирины **22-24** были получены при удалении Cu(II) в комплексах **14-16** в системе H₂SO₄/TFA. Нитрогруппу в порфиринах **14, 17** и порфиринах **22-24** восстанавливали, используя в качестве восстановителей систему NaBH₄ в присутствии 10% Pd/C или SnCl₂ в HCl, получая целевые β -аминопорфирины **9-13** (Схема 2).

Схема 2



Реагенты и условия реакций: *i*) Cu(NO₃)₂•3H₂O, CHCl₃, AcOH, Ac₂O, 20°C, 3 ч; *ii*) TFA-H₂SO₄ (1:1), 20°C, 3 ч; *iii*) SnCl₂•2H₂O, HCl_(конц.), 75°C, 3 ч или NaBH₄, Pd/C, CH₂Cl₂-MeOH (2:1), 20°C, 30 мин.

Для свободноосновных порфиринов **22, 23** было установлено, что восстановление с использованием NaBH₄ в присутствии 10% Pd/C приводит к образованию β -аминопорфиринов с более высокими выходами 71-79% по сравнению с восстановлением SnCl₂ (45-63%), при этом увеличивается скорость реакции и конечные продукты восстановления образуются в течение 30 минут.

2. Синтез конъюгатов мезо-арилпорфиринов на основе аминозамещенных порфиринов и карборанов

2.1. Синтез сульфонамидных производных карборанилпорфиринов

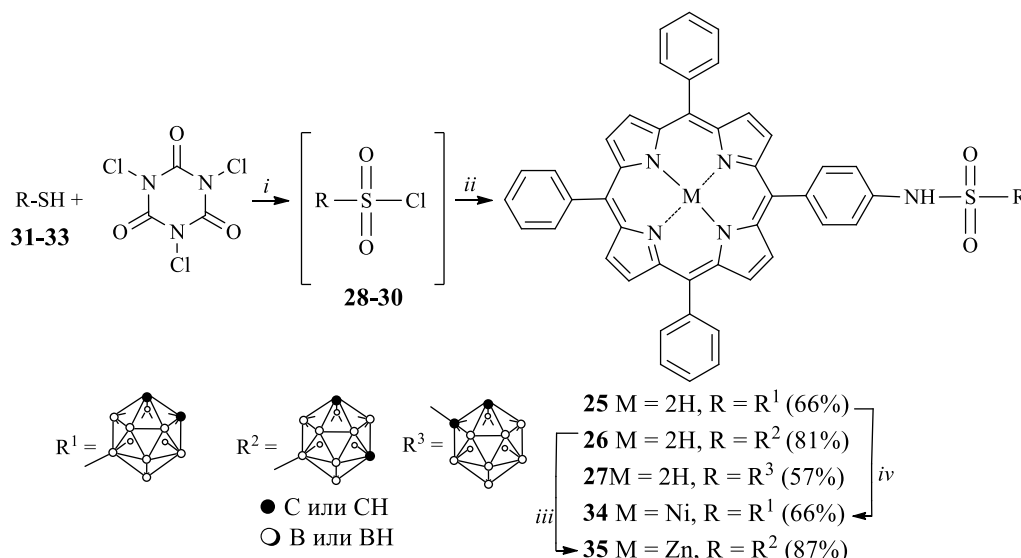
Принимая во внимание активное исследование порфиринов в качестве фотосенсибилизирующих агентов для ФДТ, предполагалось, что введение в структуру порфиринов карборанилсульфонамидной группы позволит получить новые фото/радиосенсибилизаторы для ФДТ и БНЗТ.

Сульфонамидные карборанилпорфирины **25-27** получали при обработке аминопорфирина **4** 9-сульфонилхлорид-*o*-карбораном (**28**), 9-сульфонилхлорид-*m*-карбораном (**29**) и 1-сульфонилхлорид-*o*-карбораном (**30**), которые образовывались *in situ* при окислительном хлорировании соответствующих меркаптокарборанов **31-33** трихлоризоциануровой кислотой (Схема 3). Реакцию проводили в присутствии NaOAc в качестве основания вместо K₂CO₃, что позволило избежать деборирования *клозо*-карборанового полиэдра. В борированных порфиринах **25, 26** порфириновый макроцикл связан с атомом бора карборанового кластера через NHSO₂-группу, в то

время как в соединении **27** он соединен с атомом углерода.

Для карборанилпорфиринов **25** и **26** были получены металлокомплексы с Ni(II) **34** и Zn(II) **35** при кипячении соответствующих порфиринов с ацетатами металлов (Схема 3).

Схема 3



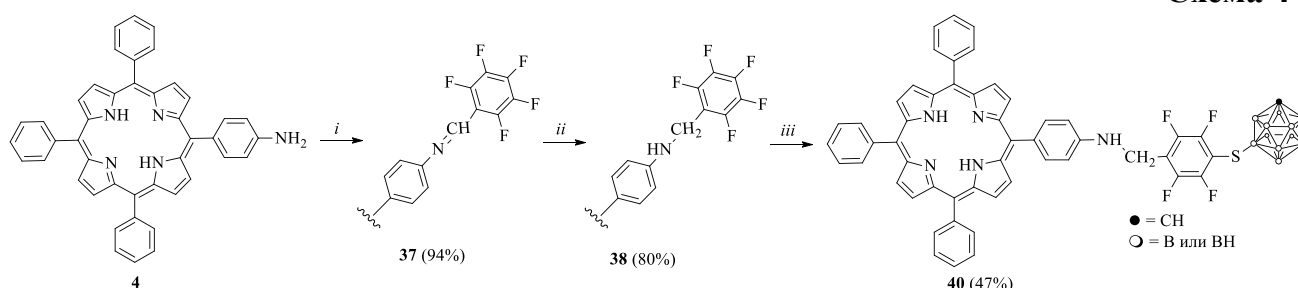
Реагенты и условия реакций: *i*) MeCN-H₂O, 5°C, 15 мин; *ii*) 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин (**4**), NaOAc, CH₂Cl₂, 20°C, 5-9 ч, *iii*) Zn(OAc)₂•2H₂O, CHCl₃-MeOH (5:2), 61°C, 4 ч; *iv*) Ni(OAc)₂•4H₂O, CHCl₃-MeOH (5:2), 61°C, 6 ч.

2.2. Синтез конъюгатов на основе фторсодержащих мезо-арилпорфиринов и карборанов

Пентафторфенильные группы являются важными периферическими заместителями для модификации биологических характеристик порфириновых макроциклов, так как атомы фтора в *n*-положении фенильных групп легко вступают в реакции S_NAr замещения с *S*-, *N*- и *O*-нуклеофилами.

Для получения борированных порфиринов с полифторфенильными заместителями в качестве исходных соединений использовали аминокпорфирин **4** и 5,10,15,20-тетракис(*n*-аминофенил)порфирин (**36**). Реакцию конденсации аминокпорфирина **4** с 2,3,4,5,6-пентафторбенальдегидом проводили в кипящем толуоле в присутствии молекулярных сит (4Å). В результате было получено основание Шиффа **37**, двойную связь N=C в котором затем восстанавливали NaBH₄ до соответствующего вторичного амина **38**. Введение карборана во фторсодержащий порфирин **38** проводили при нуклеофильном замещении атома фтора в *n*-положении пентафторфенильного заместителя при действии натриевой соли 9-меркапто-*m*-карборана **39** с образованием борированного порфирина **40** (Схема 4).

Схема 4

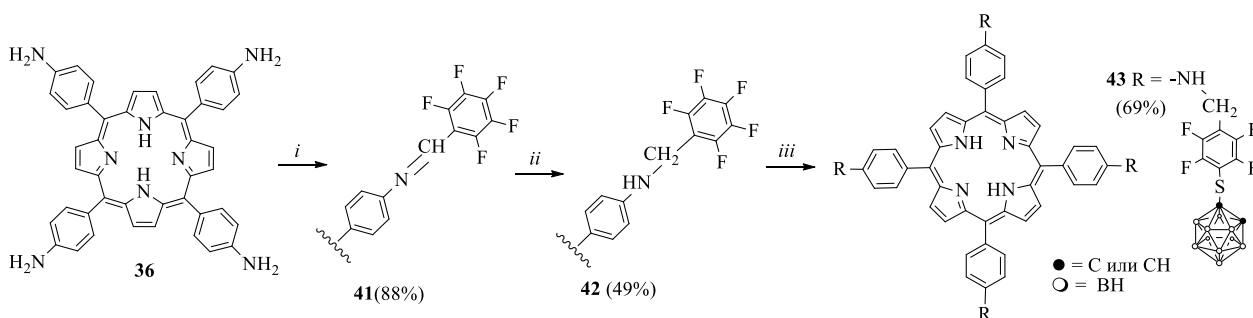


Реагенты и условия реакций: *i*) C₆F₅CHO, толуол, 110°C, 3 ч; *ii*) NaBH₄, CH₂Cl₂-

MeOH (1:1), 20°C, 4 ч; *iii*) 9-NaS-*m*-C₂B₁₀H₁₁ (**39**), ТГФ, 66°C, 6 ч.

С целью увеличения процентного содержания фтора и бора в конечном соединении были получены тетразамещенные производные на основе порфирина **36**. Реакции протекали аналогично превращениям аминопорфирина **4**. Для порфирина **36** реакция конденсации с пentaфторбензальдегидом требовала больше времени по сравнению с монозамещенным аналогом **4**. Борированный порфирин **43** получали реакцией порфирина **42** с натриевой солью 1-меркапто-*o*-карборана (**44**) в ТГФ (Схема 5).

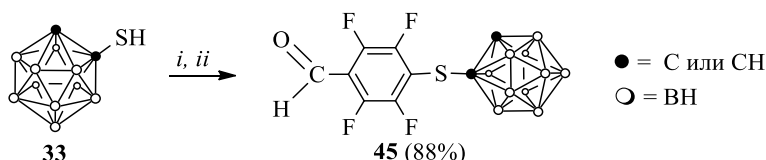
Схема 5



Реагенты и условия реакций: *i*) C₆F₅CHO, толуол, 110°C, 60 ч; *ii*) NaBH₄, CH₂Cl₂-MeOH (1:1), 20°C, 12 ч; *iii*) 1-NaS-*o*-C₂B₁₀H₁₁(**44**), ТГФ, 66°C, 2 ч.

С целью увеличения выхода конечных соединений использован альтернативный способ получения конечных фторсодержащих карборанилпорфиринов: реакция аминопорфиринов **4** или **36** с 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетрафторбензальдегидом (**45**), который был получен при действии пentaфторбензальдегида на натриевое производное *o*-карборана **44** (Схема 6).

Схема 6

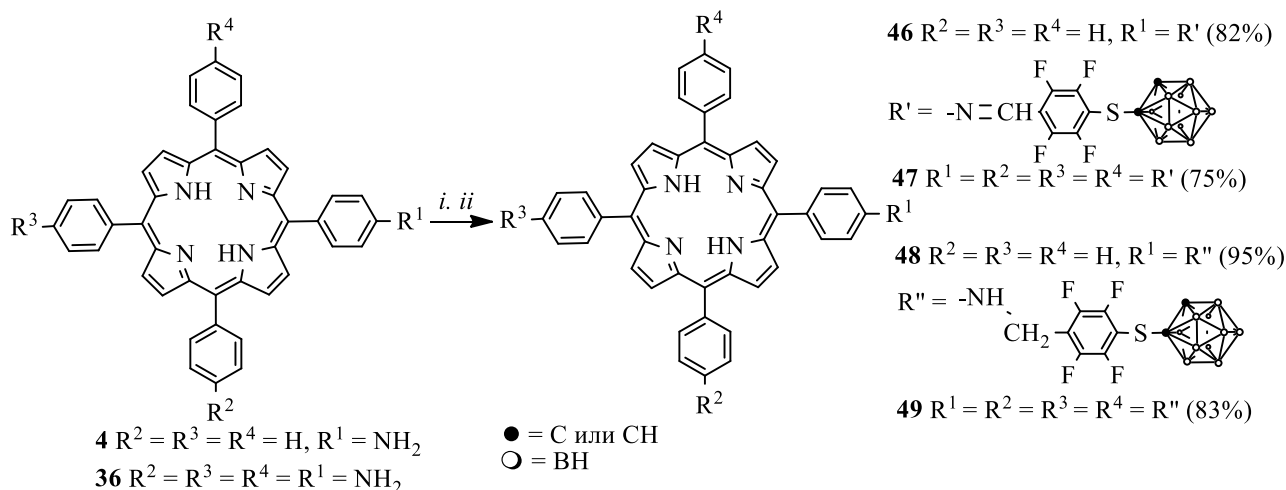


Реагенты и условия реакций: *i*) NaN, ТГФ, 20°C, 1 ч; *ii*) C₆F₅CHO, ТГФ, 0°C, 2.5 ч.

Карборановый фторсодержащий альдегид **45** представляет собой стабильное вещество, полученное с выходом 88% после очистки методом колоночной хроматографией на силикагеле.

Конденсацией аминогрупп в порфиринах **4** и **36** с карборанилфторбензальдегидом **45** были получены моно- и тетракарборансодержащие имины **46** и **47**, соответственно, которые после восстановления под действием NaBH₄ приводили к образованию карборанилпорфиринов **48** и **49** (Схема 7).

Схема 7



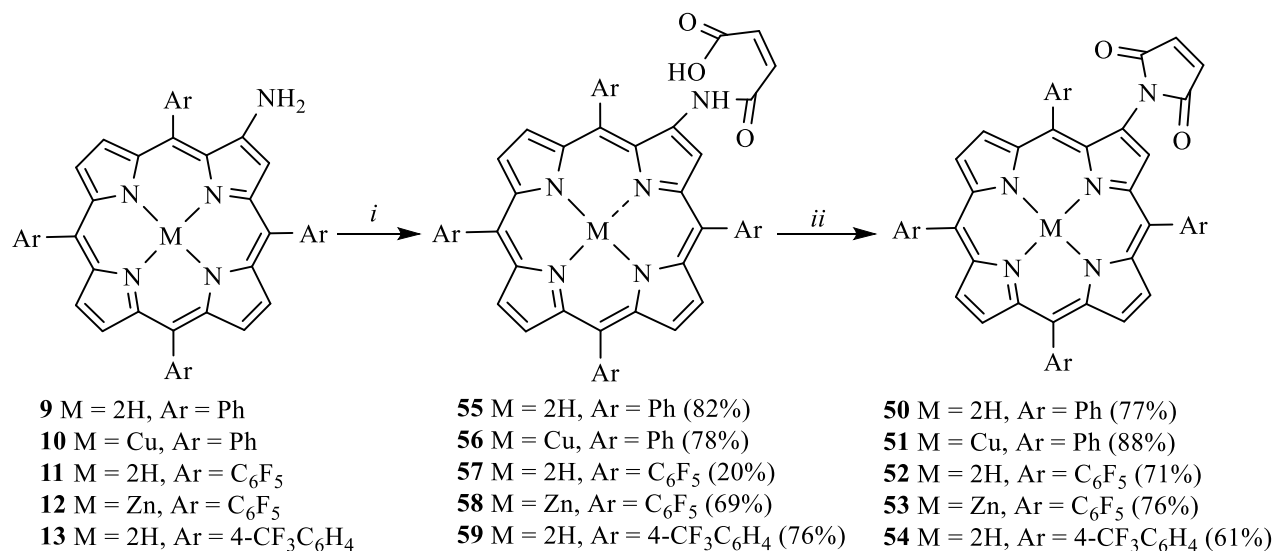
Реагенты и условия реакций: *i*) карборанилтетрафторбензальдегид **45**, толуол, 110°C, 6-60 ч; *ii*) NaBH₄, CH₂Cl₂-MeOH (1:1), 20°C, 3-9 ч.

2.3. Синтез β-малеимидзамещенных порфиринов— эффективных синтонов для получения карборанилпорфиринов

Малеимиды широко используются в химических и биологических исследованиях: в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве диполярофилов, в реакции Дильса-Альдера как диенофилы, а также могут быть акцепторами в реакции присоединения Михаэля с *S*-, *N*- и *O*-нуклеофилами.

В этой работе был разработан метод синтеза β-малеимидзамещенных порфиринов **50-54** ацилированием β-аминогрупп порфиринов **9-13** малеиновым ангидридом с последующей термической циклизацией моноамидов малеиновой кислоты **55-59** в Ac₂O (Схема 8).

Схема 8

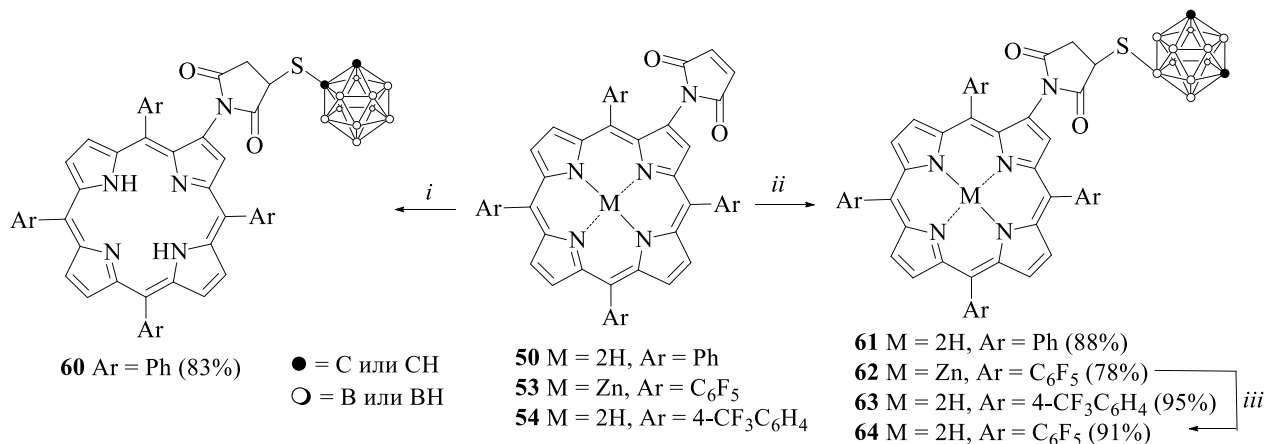


Реагенты и условия реакций: *i*) для порфиринов **9, 10, 11**: малеиновый ангидрид, AcOH, 20°C, 50 ч; для порфиринов **12, 13**: малеиновый ангидрид, MeCN, 82°C, 11 ч; *ii*) Ac₂O, NaOAc, 110°C, 5 ч.

Была изучена реакционная способность полученных малеимидзамещенных порфиринов **50, 53** и **54** в условиях реакции Михаэля с 1-меркапто-*o*-карбораном (**33**) и 9-меркапто-*m*-карбораном (**32**). Функционализацию активированной двойной связи

малеимидного заместителя в порфиринах **50**, **53** и **54** меркаптокарборанами **33**, **32** проводили в присутствии NaOAc с образованием соответствующих карборанилтиосукцинимидных производных порфиринов **60-63** с хорошими выходами. Свободноосновный порфирин **64** получали при удалении Zn из координационной сферы порфирина **62** при действии TFA (Схема 9).

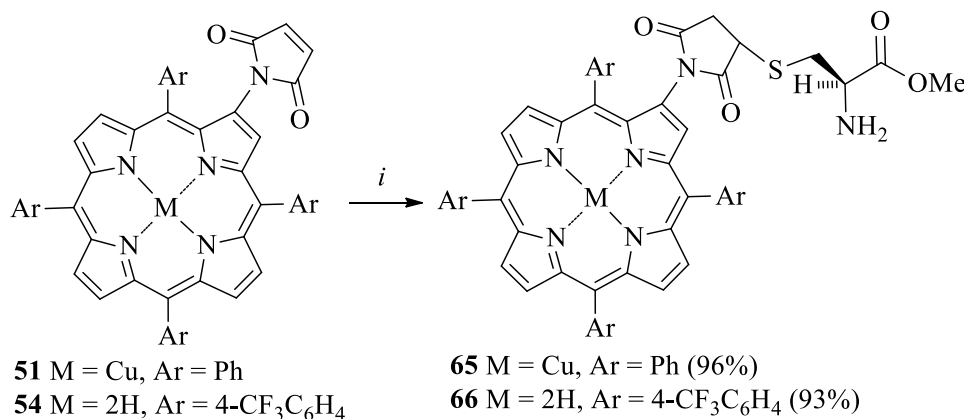
Схема 9



Реагенты и условия реакций: *i*) 1-HS-*o*-C₂B₁₀H₁₁ (**33**), NaOAc, CHCl₃, 61°C, 8ч; *ii*) 9-HS-*m*-C₂B₁₀H₁₁ (**32**), NaOAc, CHCl₃, 61°C, 8 ч; *iii*) TFA, CH₂Cl₂, 20°C, 1 мин.

Также была продемонстрирована реакция малеимидзамещенных порфиринов **51**, **54** с аминокислотой на примере гидрохлорида метилового эфира *L*-цистеина. Реакции проводили в системе ТГФ-Н₂О при комнатной температуре в атмосфере аргона с получением конъюгатов **65**, **66** с количественным выходом (Схема 10).

Схема 10

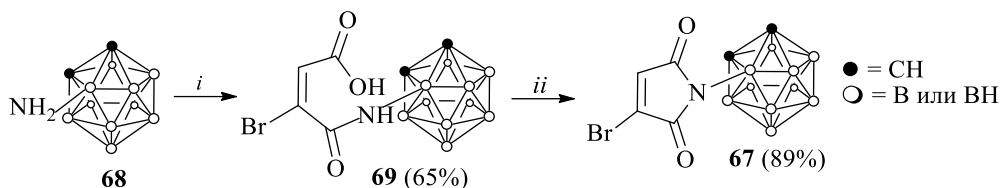


Реагенты и условия реакций: *i*) H-Cys-OMe•HCl, ТГФ-Н₂О (3:2), 20°C, 8 ч.

2.4. Синтез *N*-карборанзамещенных малеимидсодержащих мезо-арилпорфиринов

Для одновременного введения малеимидного фрагмента и карборана в порфирины был использован малеимидзамещенный карборан **67**, который также может быть перспективным для применения в БНЗТ. При реакции 3-амино-*o*-карборана (**68**) с броммалеиновым ангидридом была получена *N*-карборанилмалеамовая кислота **69**, которая легко циклизовалась в присутствии NaOAc с образованием *N*-карборанилмалеимида **67** (Схема 11).

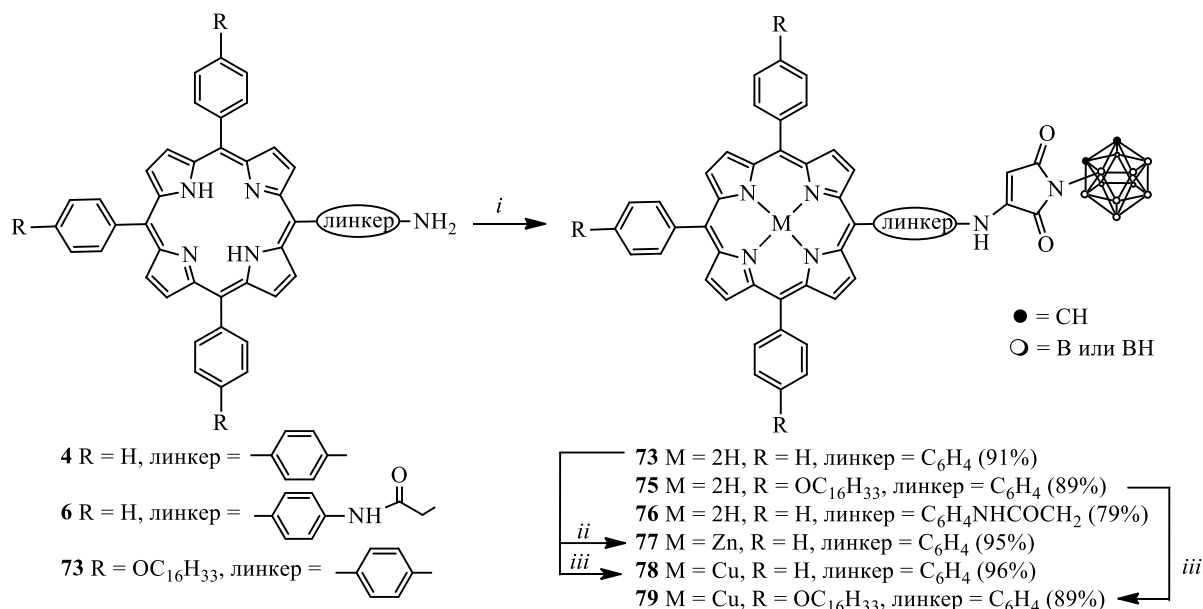
Схема 11



Реагенты и условия реакций: i) 3-броммалеиновый ангидрид, CHCl_3 , 20°C , 4 ч; ii) NaOAc , Ac_2O , 70°C , 4 ч.

При модификации аминопорфиринов **4**, **6** и **73** 3-броммалеимидзамещенным карбораном **67** были получены конъюгаты **74-76**, содержащие в своей структуре порфирин, карборан и малеимид. Введение карборанилмалеимидного фрагмента в порфирины **4,6** и **73** проводили при кипячении в ТГФ в присутствии NaOAc (Схема 12). Для карборанилпорфиринов **74**, **75** были получены с количественными выходами металлокомплексы Zn(II) **77** и Cu(II) **78**, **79** (Схема 12).

Схема 12



Реагенты и условия реакций: i) Бром-1-[N-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимид (**67**), NaOAc , ТГФ, 66°C , 10 ч; ii) $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CHCl_3 -MeOH (1:1), 20°C , 1 ч; iii) $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CHCl_3 -MeOH (1:1), 20°C , 1 ч.

Наличие длинноцепных алкоксильных заместителей $\text{OC}_{16}\text{H}_{33}$ в мезо-арильных заместителях порфиринов **75**, **79** представляет интерес для биологических исследований, поскольку они могут встраиваются в мембранные структуры.

Строение всех полученных соединений подтверждено данными электронной, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

3. Исследование физико-химических и фотофизических свойств¹

3.1. УФ-видимая абсорбционная и флуоресцентная спектроскопия

Исследуемые соединения флуоресцировали в видимой области спектра, что делает их удобными для обнаружения в клетках. Спектры излучения порфиринов **50**, **52-54**,

¹Экспериментальная часть работы выполнена совместно с лабораторией процессов фотосенсибилизации ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН под руководством д.х.н., проф. Кузьмина В.А.

60 и **63** нормированы к соответствующему Q^*_{X00} (**50**, **54**, **60**, **63**) или Q^*_{X01} (**52**, **53**), максимумы показаны на Рисунке 2.

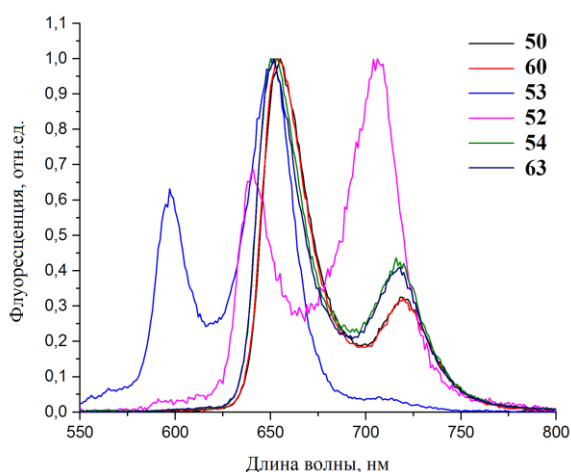


Рисунок 2 - Спектры флуоресценции порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63**.

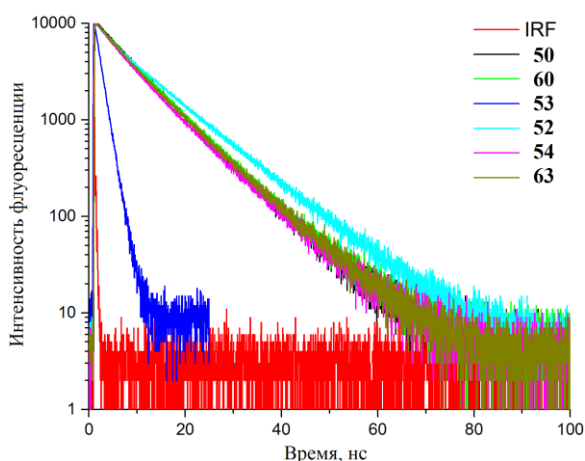


Рисунок 3 - Кинетика затухания флуоресценции порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** в ДМСО (IRF - функция отклика прибора).

3.2. Время жизни и квантовые выходы флуоресценции

Время жизни флуоресценции и квантовые выходы флуоресценции в ДМСО (измеренные относительно родамина 6G) для всех протестированных порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** приведены в Таблице 1 и на Рисунке 3. Флуоресценция, которая в значительной степени зависит от внутренней π -электронной системы макроцикла, не подвержена влиянию периферических заместителей, которые не искажают планарность макроцикла. Значения квантовых выходов флуоресценции варьировались от 0.04 для **66** до 0.01 для цинкового комплекса **53**.

Таблица 1. Квантовые выходы и времена жизни флуоресценции, а также квантовые выходы синглетного кислорода в ДМСО.

Порфирин	ϕ_f (ДМСО) ^{a, c}	τ_f (ДМСО), нс	ϕ^1O_2 (ДМСО) ^b
50	0.03	8.20	0.69
52	0.02	10.52	0.92
53	0.01	1.37	0.77
54	0.03	8.73	0.70
60	0.03	8.39	0.81
63	0.04	9.08	0.91

^{a, b} Воспроизводимость $\pm 10\%$. ^c Оптическая плотность согласована для тестируемых соединений и эталона при длинах волн возбуждения.

3.3. Триpletные состояния порфиринов и генерация синглетного кислорода

Одним из важнейших параметров, определяющих эффективность ФС, является квантовый выход синглетного кислорода. Возбуждение видимым светом (400-510 нм или 480-560 нм) в органических растворителях (этанол, пропанол-1, ДМСО) индуцировало короткоживущее триpletное состояние порфиринов. Дифференциальные спектры поглощения триpletных состояний (Рисунок 4 для карборанилпорфирина **60** в качестве примера) показали полосы поглощения при 440–510 нм и 540–750 нм и выцветание S- и Q-полос.

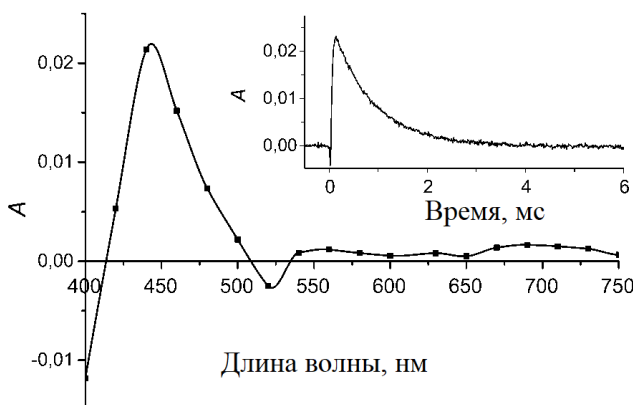


Рисунок 4 - Дифференциальный спектр триплетного состояния порфирина **60** (2 мкМ) в пропанол-1 (200 мкс после вспышки) и кинетический след триплет при 440 нм.

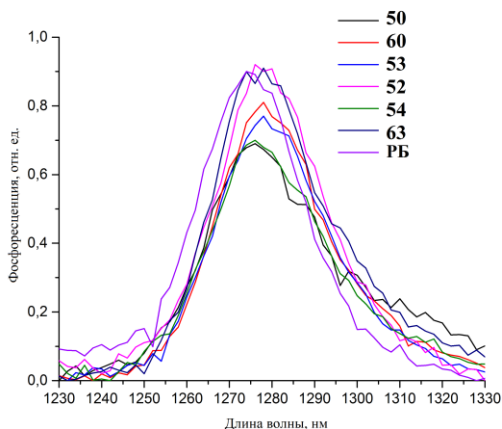


Рисунок 5 - Относительная квантовая эффективность генерации синглетного кислорода в ДМСО, приведенная к РБ. Показаны спектры флуоресценции синглетного кислорода.

Тушение триплетных состояний для порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** кислородом приводит к образованию синглетного кислорода (Рисунок 5 для спектров флуоресценции $^1\text{O}_2$; роза бенгальская (РБ) является эталонным соединением). Измерения квантовых выходов синглетного кислорода проводились при высоких концентрациях кислорода в растворах; все триплетные состояния порфиринов передают энергию синглетному кислороду. Квантовые выходы в растворах представлены в Таблице 1. Все новые соединения показали значительный квантовый выход синглетного кислорода (0.69-0.92).

3.4. Комплексообразование с альбумином

В работе было изучено комплексообразование порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА) - основным переносчиком ксенобиотиков в организме. Константы равновесной диссоциации показаны в Таблице 2. Соединения **50** и **52** показали наибольшее сродство к ЧСА. Введение карборановых и трифторметильных заместителей по периферии макроцикла, а также цинка в координационную сферу, несколько ослабило способность к образованию комплекса порфирин-альбумин.

Таблица 2. Константы диссоциации (K_d) комплексов порфирин-ЧСА.

Порфирин	K_d, M	Chemical Structure
50	$(0.83 \pm 0.25) \times 10^{-6}$	<p> 50 M = 2H, Ar = Ph 52 M = 2H, Ar = C₆F₅ 53 M = Zn, Ar = C₆F₅ 54 M = 2H, Ar = 4-CF₃C₆H₄ 60 Ar = Ph, R = R¹ 63 Ar = 4-CF₃C₆H₄, R = R² </p>
52	$(1.10 \pm 0.34) \times 10^{-6}$	
53	$(4.14 \pm 1.76) \times 10^{-6}$	
54	$(2.09 \pm 0.73) \times 10^{-6}$	
60	$(3.39 \pm 0.96) \times 10^{-6}$	
63	$(1.84 \pm 0.52) \times 10^{-6}$	

Наиболее важно, что периферические заместители или ион металла в координационной сфере тетрапиррольного макроцикла не ухудшили такие свойства порфиринов, как способность генерировать активные формы кислорода (АФК) при световой активации и формировать стабильные комплексы с альбумином.

4. Биологические свойства²

4.1. Темновая и фотоиндуцированная токсичность

Исследование сульфонамидных карборанилпорфиринов

Противоопухолевая активность карборанилпорфиринов **25** и **35** исследована путем измерения темновой цитотоксичности на опухолевых клетках (линии аденокарциномы толстой кишки человека НСТ116 и лейкоза К562). О жизнеспособности клеток судили с помощью МТТ-теста. Критерием оценки цитотоксического эффекта являлась величина IC_{50} . Сульфонамидный карборанилпорфирин **25** показал низкую темную цитотоксичность в отношении линии НСТ116 ($IC_{50} > 50$ мкМ в течение 72 ч непрерывного воздействия), поэтому может быть перспективными в дальнейших исследованиях как противораковый препарат-кандидат для ФДТ. Цинковый комплекс **35** проявил цитотоксический эффект в низких микромолярных концентрациях ($IC_{50} = 10$ мкМ дл НСТ116) и ($IC_{50} = 5.2$ мкМ для К562), т.е. может быть использован как цитостатический препарат.

Исследование конъюгатов

на основе фторсодержащих мезо-арилпорфиринов и карборанов

Фторсодержащие порфирины и карборанилпорфирины **47,48, 40-42, 46** и **48** проявили низкую темновую цитотоксичность в отношении линии НСТ116 ($IC_{50} > 50$ мкМ в течение 72 ч непрерывного воздействия) и оказались нетоксичными в низких терапевтических концентрациях: $IC_{50} > 20$ мкМ при освещении белым светом в течение 20 минут клеток НСТ116 после инкубации с порфиринами **47,48, 40-42, 46** и **48** в течение 24 часов.

Исследование β -малеимидзамещенных порфиринов и карборановых конъюгатов на их основе

Темновая цитотоксичность порфиринов **50, 52-54, 60** и **63** тестирована при обработке линии клеток НСТ116 каждым соединением (до 50 мкМ) в течение 72 часов с последующим МТТ-тестом. Заметного торможения роста или гибели клеток не зарегистрировано. Затем оценена фотоактивируемая гибель после инкубации клеток НСТ116 с порфиринами **50, 52-54, 60** и **63** (0-50 мкМ каждый, 24 часа) и освещения лазером (длина волны 420 нм, мощность дозы 1.5 Дж/см²). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста через 2 часа после освещения. Данные в Таблице 3 показывают, что карборанилпорфирин **60** показал наибольший фототоксический эффект в низких микромолярных концентрациях; более того, фотоактивность **60** превышала таковую неборированного аналога **50**.

Кроме того, клетки освещали с помощью 650 нм лазера (5 Дж/см²). Только карборанилпорфирин **60** вызвал выраженную гибель клеток, в то время как порфирины **50, 52-54** и **63** были инертными. При 30 Дж/см² **53** был несколько активен.

Таблица 3. Фототоксичность порфиринов **50, 52-54, 60** и **63**.

порфирин	IC_{50} , мкМ
50	13.2
52	32.6
53	7.8
54	>50
60	1.1
63	>50

● = С или СН
○ = ВН
60 Ar = Ph

²Экспериментальная часть работы выполнена совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина под руководством д.м.н. Штиля А.А.

4.2. Исследование внутриклеточного накопления и распределения³

Для порфиринов **50**, **52-54**, **60** и **63** исследовали внутриклеточное накопление. Клетки НСТ116 были инкубированы с 5 мкМ каждого соединения 24 часа. Карборанилпорфирин **60** визуализируется в цитоплазме клеток НСТ116 (Рисунок 6). С помощью флуоресцентных зондов не было обнаружено совместной локализации с лизосомами, митохондриями, эндосомами или ядрами. Аналогичная картина внутриклеточной локализации наблюдались для соединений **50**, **52-54** и **63** (Рисунок 7), что указывает на то, что новые малеимидзамещенные и сукцинимидзамещенные порфирины распределяются диффузно в цитоплазме (нет предпочтительности к органеллам).

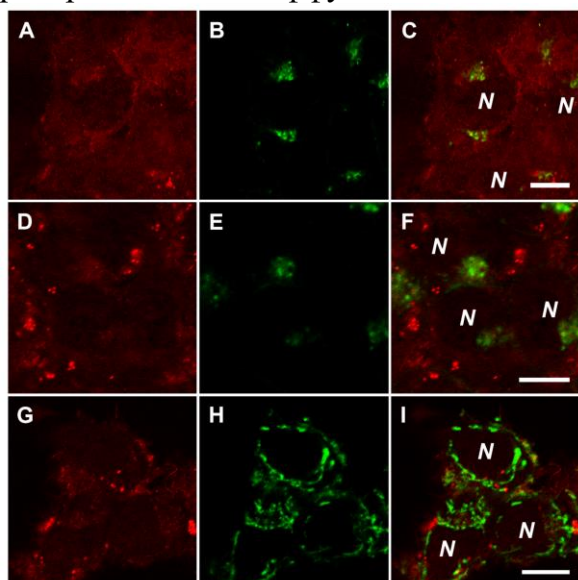


Рисунок 6 - Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие цитоплазматическую локализацию карборанилпорфирина **60** в клетках НСТ116.

Клетки подвергали воздействию 1 мкМ карборанилпорфирина **60** в течение 1 ч при 37°C, 5% CO₂, промывали и визуализировали с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии. А, D, G: автофлуоресценция порфирина **60**, В: LysoTracker Green DND-26, Е: transferrin-FITC, Н: MitoTracker Green FM; С: наложение А и В; F: наложение D и E; I: наложение G и H. N: ядра. Масштабный отрезок 10 мкм.

Основываясь на выраженной фототоксичности, отсутствии темновой цитотоксичности, хорошей проницаемости клеток и хорошей генерации синглетного кислорода в бесклеточной системе, карборанилпорфирин **60** был выбран для дальнейших экспериментов в качестве противоопухолевого фотосенсибилизатора.

4.3. Летальное фотоповреждение клеток при фотоактивации карборанилпорфирина **60**

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? Используются зонды MitoSOX Red для внутриклеточной визуализации O₂⁻ и MitoTrackerCMXRos Red, чувствительный к трансмембранному электрическому потенциалу митохондрий. В интактных клетках НСТ116 флуоресценция MitoSOX Red локализована в митохондриях (Рисунок 8 А-С; желтый цвет означает колокализацию

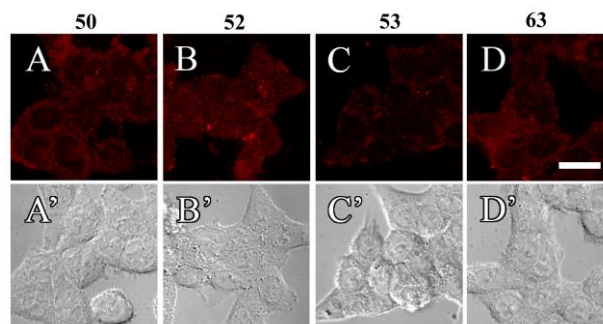


Рисунок 7 - Снимки конфокального микроскопа, показывающие цитоплазматическую локализацию порфиринов **50**, **52**, **53**, **63** в клетках НСТ116. А-D: флуоресценция порфиринов в клетках; А'-D': фазовый контраст. Масштабный отрезок 10 мкм.

³Экспериментальная часть работы выполнена совместно с межкафедральной лабораторией конфокальной микроскопии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова под руководством к.б.н. Мойсеновича М.М.

зондов). Освещение клеток, инкубированных с карборанилпорфирином **60**, приводило к быстрому (30 секунд) увеличению флуоресценции MitoSOX Red, тогда как флуоресценция MitoTrackerCMXRos Red уменьшалась (Рисунок 8 D,E). Объединение изображений (Рисунок 8 F) показало, что в освещенных клетках флуоресценция MitoSOX Red (зеленый цвет) преобладает вне митохондрий (редкие области слабого желтого цвета).

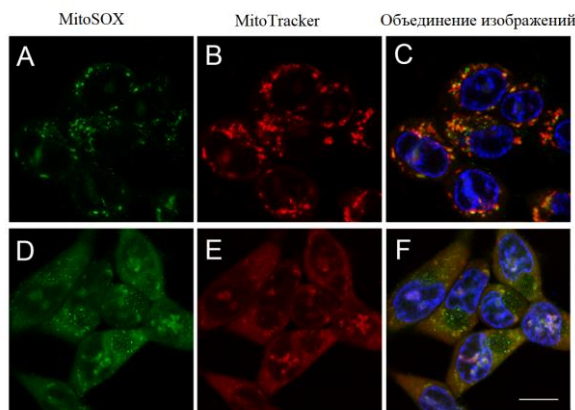


Рисунок 8 - Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие обнаружение $O_2^{\cdot-}$ в клетках HCT116. Синий цвет – окраска ДНК (ядерный краситель Hoechst 33342). Масштабный отрезок 10 мкм.

Для одновременного мониторинга повреждения митохондрий и гибели клеток в культуру клеток перед освещением добавляли интеркалирующий агент - йодид пропидия (PI). Окрашивание ядер PI является признаком нарушения целостности плазматической мембраны. Мембранный электропотенциал митохондрий резко снижался в первые 1-2 минут после освещения (Рисунок 9 A-D). Этот эффект сопровождался повышением проницаемости клеток для PI. Как показано на Рисунке 9 E,F, PI не влиял на морфологию неосвещенных клеток, которые оставались PI-отрицательными в течение эксперимента. Напротив, уже через 5 минут после освещения PI проникал в отдельные клетки; через 10 мин краситель стал отчетливо обнаруживаться в ядрах и околоядерных областях (Рисунок 9 G,H). Таким образом, генерация АФК, совпадающая с падением потенциала митохондрий, предшествовала входу PI в освещенные клетки. Вместе с данными на Рисунке 6 эти результаты показали, что, хотя карборанилпорфирин **60** не имеет специфического митохондриального накопления, внутриклеточный окислительный “взрыв” при световой активации может повредить митохондрии и, возможно, другие органеллы. Наиболее важно, что проницаемость плазматической мембраны для PI указывает на необратимое фотоповреждение клетки (первичный некроз).

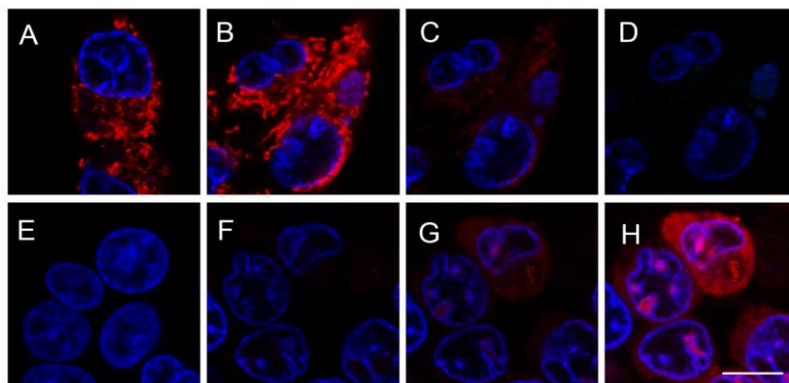


Рисунок 9 - Снимки конфокального флуоресцентного микроскопа, показывающие

механизм действия карборанилпорфирина **60** на клетки НСТ116 в результате фотоактивации.

Интересно, что в описанных экспериментах не обнаружены нарушения целостности ядер. Гибель при фотоактивации **60** протекает по механизму генерации внутриклеточных АФК с последующим некрозом.

ВЫВОДЫ

1. Предложены методы синтеза новых карборанилпорфиринов, содержащих фармакофорные сульфонамидные, фторсодержащие, малеимидные и сукцинимидные группы, базирующиеся на использовании ключевых *мезо*-аминоарил- и β -аминозамещенных порфиринов и карборанов.
2. Разработан одностадийный метод синтеза сульфонамидных карборанилпорфиринов при реакции аминогруппы 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина с карборанилсульфонилхлоридами, получаемыми *in situ* окислительным хлорированием меркаптокарборанов трихлоризоциануровой кислотой.
3. Впервые получены порфирины, содержащие функциональные пентафторфениламиногруппы, путем конденсации 5-(*n*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина или 5,10,15,20-тетракис(*n*-аминофенил)порфирина с пентафторбензальдегидом и последующим восстановлением полученных оснований Шиффа боргидридом натрия. Показана эффективность полученных соединений в синтезе карборановых производных при нуклеофильном замещении атома фтора в *пара*-положении фторфенильных групп карборановыми *S*-нуклеофилами. Также разработан метод синтеза 4-(*o*-карборан-1'-ил)тио-2,3,5,6-тетра-фторбензальдегида, перспективного синтона для одновременного введения атомов бора и фтора в аминопорфирины.
4. Впервые получена серия β -малеимидзамещенных *мезо*-арилпорфиринов (Ar = Ph, C₆F₅, 4-CF₃C₆H₄) при ацилировании аминогрупп β -аминопорфиринов малеиновым ангидридом, и изучена функционализация двойной связи малеимида в условиях реакций Михаэля меркаптокарборанами и цистеином, протекающая с образованием соответствующих тиосукцинимидных производных.
5. Синтезированы малеимидзамещенные карборанилпорфирины при взаимодействии аминогруппы *мезо*-аминоарилпорфиринов (Ar = Ph, C₆H₄OC₁₆H₃₃) с впервые полученным 3-бром-1-[*N*-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимидом.
6. Спектральные исследования показали, что β -малеимидзамещенные и β -карборанилтиосукцинимидные порфирины имеют высокие константы связывания с альбумином и высокие выходы генерации синглетного кислорода. Полученные соединения демонстрируют низкую темновую токсичность и высокую фотодинамическую эффективность в клеточных испытаниях *in vitro*, вызывая гибель клеток по механизму некроза, что делает их перспективными ФС для фотодинамической терапии рака.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные результаты диссертационной работы могут являться экспериментальным обоснованием для проведения дальнейших доклинических исследований карборанилпорфиринов в качестве потенциальных ФС для ФДТ. Кроме того, химическая модификация по периферии *мезо*-арилпорфиринов карборанами приводит к созданию карборанилпорфиринов, обладающих высокой стабильностью, хорошим внутриклеточным накоплением и отсутствием темновой (собственной) токсичности, что позволяет рекомендовать эти соединения для дальнейших исследований в качестве препаратов двойного действия ФС для ФДТ и радиосенсибилизаторов для БНЗТ.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Публикации в журналах:

1. Ol'shevskaya V.A. Synthesis of sulfonamide derivatives of carboranyl porphyrins based on 5-(4-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin and mercapto carboranes / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, N.V. Konovalova, E.G. Kononova, Y.A. Borisov, E.G. Rys, E.S. Kolotova, A.A. Shtil // *Macroheterocycles*. – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 251–256.
2. Ol'shevskaya V.A. Fluorinated derivatives of *meso*-(aminophenyl)porphyrins: Synthesis and some transformation / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, N.V. Konovalova, E.G. Kononova, E.G. Rys, N.A. Bragina // *J. Porphyr. Phthalocyanine*. – 2018. – Vol. 22, № 11. – P. 989–996.
3. Ol'shevskaya V.A. β -Maleimide substituted *meso*-arylporphyrins: Synthesis, transformations, physico-chemical and antitumor properties / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, A.S. Radchenko, A.A. Ramonova, A.S. Petrova, V.V. Tatarskiy, A.V. Zaitsev, E.G. Kononova, N.S. Ikonnikov, A.A. Kostyukov, A.E. Egorov, M.M. Moisenovich, V.A. Kuzmin, N.A. Bragina, A.A. Shtil // *Dyes Pigments*. – 2019. – Vol. 171. – P. 107760.
4. Zaitsev A.V. Photosensitizers based on carborane conjugates of *meso*-arylporphyrins/chlorins and dipyrromethenes for photodynamic and boron neutron capture therapy / A.V. Zaitsev, V.M. Alpatova, V.A. Ol'shevskaya // *INEOS OPEN*. – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. 188–199.
5. Егоров А.Е. Взаимодействие триплетного состояния модифицированного порфиринового красителя с нитроксильным радикалом / А.Е. Егоров, А.А. Костюков, В.М. Алпатова, В.А. Ольшевская, В.А. Кузьмин // *Хим. Выс. Энергий*. – 2021. – Т. 55, № 1. – С. 98–100.
6. Ol'shevskaya V.A. Synthesis of maleimide-functionalized carboranes and their utility in Michael addition reactions / V.A. Ol'shevskaya, V.M. Alpatova, A.V. Makarenkov, E.G. Kononova, A.F. Smol'yakov, A.S. Peregudov, E.G. Rys // *New J. Chem*. – 2021. – Vol. 45. – P. 12159-12167.

Тезисы конференций:

1. Алпатова В.М. Синтез сульфамидных производных на основе 5-(4-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирина и меркаптокарборанов / В.А. Ольшевская, Н.В. Коновалова, В.М. Алпатова, Е.Г. Кононова, В.Н. Калинин // XII Международная конференция «Синтез и применение порфиринов и их аналогов» (ICPC-12): Тезисы докладов, 08 – 13 февраля 2016 г., Иваново, Россия, 2016. С. 153.
2. Ольшевская В.А. Синтез фторсодержащих карборанилпорфиринов на основе аминокпроизводных тетрафенилпорфирина / В.А. Ольшевская, В.М. Алпатова, Е.Г. Кононова, Н.В. Коновалова // Юбилейные научные чтения, посвященные 120-летию со дня рождения проф. Н.А. Преображенского: Тезисы докладов, 20 октября 2016 г., Москва, Россия, 2016. С. 91.
3. Алпатова В.М. Синтез карборановых конъюгатов фторсодержащих *мезо*-арилпорфиринов / В.М. Алпатова, В.А. Ольшевская, Е.Г. Кононова, Н.А. Брагина, Н.В. Коновалова // XXII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): Тезисы докладов, 23 – 25 апреля 2019 г., Нижний Новгород, Россия, 2019. С. 42.
4. Alpatova V.M. Carborane conjugates of porphyrins based on *meso*-aminophenylporphyrin and mercapto-carboranes / V.M. Alpatova, V.A. Ol'shevskaya, E.G. Kononova, N.A. Bragina, N.V. Konovalova // XIII International conference “Synthesis and application of porphyrins and their analogues”: Book of abstracts, 24 –27 June 2019, "Silver Plyos", Kostroma, Russia, 2019. P. 82.

5. Alpatova V.M. New porphyrin conjugates on the base of 5-(4'-aminophenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin and mercapto carboranes for use in PDT and BNCT / V.M. Alpatova, V.A. Ol'shevskaya, E.G. Kononova, N.A. Bragina, N.V. Konovalova // VI Научная конференция армянского химического общества (с международным участием) «Вызовы XXI века»: Тезисы докладов, 7 – 12 октября 2019 г., Ереван, Армения, 2019. С. 130.
6. Alpatova V. Carborane conjugates of β - and *meso*-maleimide-substituted porphyrins and chlorins: synthesis and biological properties / V. Alpatova, A. Zaitsev, A. Radchenko, A. Kostyukov, A. Petrova, V. Kuzmin, A. Shtil, V. Ol'shevskaya // International Conference "Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2019": Book of abstracts, 18 – 22 November 2019, Moscow, Russia, 2019. P. 131.
7. Алпатова В.М. Малеимидзамещенные порфирины и хлорины: синтез, превращения и биологические свойства / В.М. Алпатова, А.В. Зайцев, А.С. Петрова, А.А. Штиль, В.А. Ольшевская // XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): Тезисы докладов, 21 – 23 апреля 2020 г., Нижний Новгород, Россия, 2020. С. 41.
8. Коновалова Н.В. *мезо*-Тетраарилпорфирины с функциональными нитро- и аминогруппами: стратегии синтеза и использование для создания молекулярных ансамблей / Н.В. Коновалова, В.А. Ольшевская, В.М. Алпатова // VIII Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов, и фталоцианинов: Тезисы докладов, 20 – 24 сентября 2020 г., Туапсе, Россия, 2020. С. 23.
9. Алпатова В.М. β -Малеимидзамещенные *мезо*-арилпорфирины: синтез, превращения и противоопухолевые свойства / В.М. Алпатова, А.В. Зайцев, А.С. Петрова, Н.А. Брагина, А.А. Штиль, В.А. Ольшевская // VIII Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов, и фталоцианинов: Тезисы докладов, 20 – 24 сентября 2020 г., Туапсе, Россия, 2020. С. 90.
10. Алпатова В.М. Малеимидзамещенные карбораны: синтез и реакции с S-нуклеофилами / В.М. Алпатова, А.В. Макаренков, Е.Г. Рыс, Е.Г. Кононова, В.А. Ольшевская // Всероссийская конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии (СПОХ-2021)», посвященная 90-й годовщине со дня рождения академика В.А. Коптюга: Тезисы докладов, 9 – 11 июня 2021 г., Новосибирск, Россия, 2021. С. 66.
11. Alpatova V. Synthesis, transformations and antitumor properties of new β -maleimide substituted *meso*-arylporphyrins / V. Alpatova, A. Zaitsev, A. Petrova, A. Egorov, A. Kostyukov, V. Kuzmin, N. Bragina, A. Shtil, V. Ol'shevskaya // The 45th FEBS Virtual Congress, 3-8 July 2021, Ljubljana, Slovenia, FEBS Open Bio, 11, 2021. P-06.2-25.
12. Алпатова В.М. Синтез малеимидсодержащих карборанилпорфиринов / В.М. Алпатова, К.А. Жданова, Н.А. Брагина, В.А. Ольшевская // III Школа-конференция для молодых ученых Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы (с международным участием): Тезисы докладов, 25-28 октября 2021, Казань, Россия, 2021. С. 58.