



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ИНЭОС РАН

член-корр. РАН, д.х.н. Трифонов А.А.

«17» декабря 2021 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Диссертационная работа «Карборановые конъюгаты с мезо-арилпорфиринами: синтез и свойства» выполнена в Лаборатории тонкого органического синтеза 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» (с 2015 г. по 2018 г. – Московский технологический университет).

В период подготовки Алпатова Виктория Михайловна обучалась в очной аспирантуре (2016-2020 гг.) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» и работала в Лаборатории тонкого органического синтеза (2019-2021 гг.) в должности инженера-исследователя, в настоящее время в должности младшего научного сотрудника.

В 2016 году Алпатова В.М. окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский технологический университет» по направлению подготовки 04.04.01 «Химия», получив квалификацию «Магистр». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2021 году Федеральным государственным

бюджетным образовательным учреждением высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет».

Научные руководители: Ольшевская Валентина Антоновна, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук, Лаборатория тонкого органического синтеза, кандидат химических наук, старший научный сотрудник; Брагина Наталья Александровна, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет», кафедра химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского, доктор химических наук, профессор.

Диссертационная работа была представлена на научном коллоквиуме Лаборатории тонкого органического синтеза №109 при участии трех членов диссертационного совета ИНЭОС РАН.

В ходе обсуждения диссертанту были заданы следующие вопросы:

- к.х.н., с.н.с. Черепанов И.А.: Есть ли побочная реакция присоединения аминопроизводных по Михаэлю с малеиновым ангидридом? Почему?

- д.х.н., в.н.с. Колдобский А.Б.: Какая основность аминогруппы в β -аминозамещенных порфиринах? Как проводили получение иминов? Какой водоотнимающий агент использовали? Какая растворимость тетрааминозамещенного порфирина?

Как проводят фотодинамическую терапию (ФДТ) для внутренних органов? Какой свет используют?

Как получали натриевое производное меркаптокарборанов?

-к.х.н., н.с. Сандуленко И.В.: По какому принципу были выбраны линкеры между порфириновым макроциклом и карбораном? По какому принципу выбирали соединение-лидер для исследования? Какие лаборатории ещё занимаются синтезом фотосенсибилизаторов (ФС)?

к.х.н., с.н.с. Амбарцумян А.А. Роль введения металла в координационную сферу порфирина для использования в ФДТ?

д.х.н., в.н.с. Моисеев С.К.: Для каких опухолей могут быть использованы эти соединения? Основные недостатки используемых сейчас ФС?

Как выбирали карбораны для модификации порфиринов?

По итогам заседания коллоквиума принято следующее заключение:

Диссертационная работа Алпатовой В.М. затрагивает актуальные проблемы в области химии элементоорганических соединений и биоорганической химии, направлена на разработку эффективных подходов к синтезу конъюгатов *мезо*-аминоарилпорфиринов и β -аминозамещенных порфиринов с карборанами и изучение их свойств в качестве ФС для терапии злокачественных новообразований. Работа представляет собой целостное научное исследование с четко сформулированными целями и задачами и логичными способам их решения. Исследование выполнено на высоком профессиональном уровне. **Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает**, а их интерпретация не вызывает возражений. Сделанные автором **выводы обоснованы** и четко сформулированы.

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.

Научная новизна включает следующие основные научные результаты:

— В настоящей работе предложен одностадийный метод синтеза не описанных ранее сульфонамидных карборанилпорфиринов при функционализации 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 *para*-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 аминзамещенные порфирины.

— На основе β -аминозамещенных *мезо*-арилпорфиринов (Ar = 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 аминпорфирины.

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

аминозамещенных 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, перспективные 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.

Основное содержание работы отражено в 18 публикациях, а именно 5 – в отечественных и иностранных научных изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 1 – в журнале, включенном в РИНЦ и 12 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Диссертация «Карборановые конъюгаты с мезо-арилпорфиринами: синтез и свойства» Алпатовой Виктории Михайловны полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки России, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 и приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 года № 1093, предъявляемых к диссертационным работам на соискание **ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.8. – Химия элементоорганических соединений, 1.4.9. – Биоорганическая химия.**

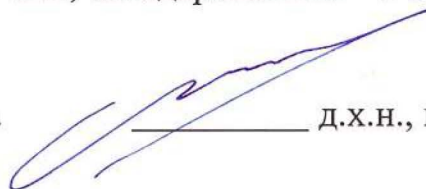
Заключение принято на заседании коллоквиума Лаборатории тонкого органического синтеза № 109 ИНЭОС РАН с участием трех членов диссертационного совета от 16 декабря 2021 года.

На заседании присутствовало 19 человек: д.х.н. Колдобский А. Б., д.х.н. Моисеев С.К., к.х.н. Амбарцумян А.А., к.х.н. Зайцев А.В., к.х.н. Ольшевская В.А., к.х.н. Петрушкина Е.А., к.х.н. Пономарев А.Б., к.х.н. Рыс Е.Г., к.х.н. Макаренков А.В., д.х.н. Осинев С.Н. (член совета), к.х.н. Сандуленко И.В., д.х.н. Снегур Л.В. (член совета), д.х.н. Чкаников Н.Д. (член совета), к.х.н. Черепанов И.А., к.х.н. Фролова Н.Г., к.х.н. Шилова О.С., к.х.н. Шостаковский М.В., к.х.н. Шевалдина Е.В., м.н.с. Зеленцова М.В.

Результаты голосования:

«За» - 19 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел.

Председатель коллоквиума



д.х.н., в.н.с. Моисеев С.К.

Секретарь коллоквиума



к.х.н., н.с. Шевалдина Е.В.



ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮ
ОТДЕЛ КАДРОВ ИНЭОС РАН

Специалист по кадрам

Девлятбаева Э.С.

Дата 16.12.2021