

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Кузьминой Натальи Сергеевны**

«Конъюгаты порфириновых и бор-дипиррометеновых фотосенсибилизаторов с цитостатиками: синтез и фотофизические свойства», представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – органическая химия

Диссертационная работа Кузьминой Н.С. посвящена синтезу новых гибридных молекул противоопухолевого действия, перспективных для использования в комбинированной фотодинамической терапии и фотоактивируемой химиотерапии, а именно, конъюгатов водорастворимого производного тетрафенилпорфирина с антимитотиком комбрестатином, соединенных с помощью о-нитробензильного линкера, а также конъюгатов производных дипиррометеновых красителей типа BODIPY с производными химиотерапевтических препаратов дуокармицина и кабозантиниба, соединенных фоточувствительной карбонатной группой. Разработка фоторасщепляемых пролекарств – конъюгатов на основе фотосенсибилизаторов-тераностиков, обладающих флуоресценцией, способностью к генерации синглетного кислорода и поэтому пригодных для фотодинамической терапии опухолевых заболеваний, с одной стороны, и химиотерапевтических агентов – цитостатиков, с другой, является обоснованной и насущной задачей на фоне роста числа онкологических заболеваний. Это свидетельствует о несомненной **актуальности и практической значимости** представленной работы.

В работе предложены эффективные многостадийные методы синтеза указанных конъюгатов с использованием современной методологии тонкого органического синтеза, в том числе подходов металлокомплексного катализа (кросс-сочетание Соногаширы, клик-реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения). Строение синтезированных соединений было подтверждено современными физико-химическими методами (ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия). Кроме объемной синтетической части работы, были выполнены исследования фотофизических и фотохимических свойств синтезированных конъюгатов, определены квантовые выходы флуоресценции, генерации

синглетного кислорода, фотодеструкции, а также фотовысвобождения химиотерапевтического препарата.

Работа хорошо спланирована. Единственно, на что хотелось бы обратить внимание: при дизайне таких сложных молекулярных устройств, как конъюгаты **19a** и **19b**, целесообразно было бы *сначала* проверить, является ли соединение **8** фотоактивируемым пролекарством, и лишь потом, при положительном результате, приступать к синтезу конъюгатов **16**, **17** и **19**. Аналогично, приступать к синтезу конъюгатов **19a** и **19b** имело смысл лишь убедившись, что более простой по строению прототип **16** подвергается фоторасщеплению.

Автореферат тщательно оформлен. Обнаружены только мелкие погрешности: ацетильная группа названа ацетатной (стр. 16); термин «метилирование» пишется с одной буквой «л», а не с двумя, как на стр. 16 и 19. Имеется претензия к пронумерованной схеме на стр. 5: не следует использовать стрелки одновременно и для обозначения перехода от структуры к структуре, и для позиционирования обозначения или сокращенного обозначения структурного фрагмента. Кстати, аббревиатура **PS** на этой схеме обозначает не фоторасщепляемую группу, а фотосенсибилизатор.

По существу автореферата замечаний нет, но хотелось бы получить ответы на следующие вопросы.

1. Поскольку достичь эффективного высвобождения *транс*-комбрестатина А-4 из конъюгата с порфирином не удалось, проводились ли попытки синтезировать конъюгаты порфирина с другими химиотерапевтическими агентами с карбонатным линкером или конъюгаты BODIPY красителей с *транс*-комбрестатином А-4 с *о*-нитробензильным линкером?
2. Как будет решаться проблема доставки наиболее эффективных конъюгатов на основе BODIPY в раковую опухоль, ведь, судя по их строению, они должны быть весьма гидрофобными и нерастворимыми в воде?
3. В автореферате отсутствуют данные о квантовом выходе синглетного кислорода для конъюгатов **1a**, **1b** на основе тетрафенилпорфирина, хотя в разделе «Научная новизна» (п. 3, стр. 6) указано, что они были определены. Можно ли рекомендовать конъюгаты **1a**, **1b** в качестве

потенциального фотосенсибилизатора для «моно-ФДТ», а не комбинированной ФДТ-химиотерапии, при условии удовлетворительного квантового выхода генерации синглетного кислорода и учитывая, что конъюгаты **1a**, **1b** водорастворимы?

4. С какой целью проводилось метилирование бора в соединениях **30-Br**, **30-I** и **35** (схемы 8, 10)?
5. Почему в реакции, изображенной на схеме 11 (стр. 20), используется такой большой (10-кратный) избыток производного кабозантиниба **32**? При 10-стадийном синтезе это вещество, наверное, стоит дороже золота.

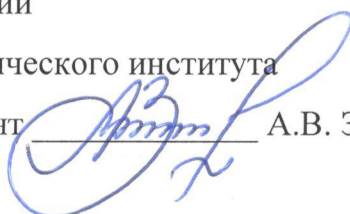
Сделанные замечания и заданные вопросы имеют, в основном, дискуссионный или уточняющий характер, они ни коим образом не отменяют высокой оценки рецензируемой работы и профессионального мастерства ее автора.

Таким образом, из рассмотрения разделов автореферата «Общая характеристика работы», «Основное содержание работы» и «Заключение» следует, что диссертант успешно справилась с задачами исследования и получила **ценные научные и практические результаты**, которые исчерпывающе представлены в указанных разделах автореферата. **Достоверность полученных в работе результатов и обоснованность сделанных по ней выводов** обеспечены сочетанным использованием современных методов тонкого органического синтеза и физико-химических методов анализа. **Выводы** по работе соответствуют результатам проведенных исследований. Представленные **публикации** диссертанта адекватно и в полной мере отражают основное содержание работы. Результаты работы **апробированы** на международных и всероссийских конференциях.

На основании изложенного заключаем, что, судя по автореферату, **рецензируемая диссертация является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития тонкого органического синтеза – в плане рационального конструирования фотоактивируемых противоопухолевых пролекарств комбинированного действия, а также химии (макро)гетероциклических соединений – в плане создания эффективных фотосенсибилизаторов.**

Судя по автореферату, рецензируемая диссертационная работа по тематике, объектам и методам исследования, обработке и трактовке результатов, выносимым на защиту положениям **соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 – органическая химия (пункты 1, 3 и 7).** По актуальности, новизне, уровню решения поставленных задач, научной и практической ценности полученных результатов она полностью **отвечает требованиям**, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в пунктах 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), а ее автор **Кузьмина Наталья Сергеевна** безусловно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Зав. кафедрой химической технологии
органических красителей и фототропных соединений
Санкт-Петербургского государственного технологического института
(технического университета) д-р хим. наук, профессор,
почетный работник сферы образования РФ  С.М. Рамш

Доцент кафедры химической технологии
органических красителей и фототропных соединений
Санкт-Петербургского государственного технологического института
(технического университета) канд. хим. наук, доцент  А.В. Зиминов

« 3 » марта 2025 г.

Подпись *Татьяна Сташисова Михайловна,*
Зиминов Александр Викторович
Начальник отдела кадров *Миреева Д.*

Контактные данные:

ФИО: Рамш Станислав Михайлович

Почтовый адрес: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Телефон: +7 (911) 724-26-42

e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

ФИО: Зиминов Андрей Викторович

Почтовый адрес: 190013, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

Телефон: +7 (962) 724-31-35

e-mail: ziminov@technolog.edu.ru

Наименование организации (полное / сокращенное):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)» / СПбГТИ(ТУ)