

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Яковлева Ивана Алексеевича «Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических свойств и биологической активности», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1 – неорганическая химия

Исследование координационных соединений металлов платиновой группы, обладающих цитостатической активностью, является актуальным направлением в современной химии. Применяемые в современной медицине противоопухолевые препараты на основе этих металлов обладают довольно высокой токсичностью, поэтому важнейшей задачей исследований в данной области является поиск менее токсичных и более эффективных препаратов. Их эффективность тесно связана со способностью молекул проникать в живые клетки и воздействовать на пораженные ткани, не затрагивая при этом здоровые. Слабая избирательность препаратов по отношению к пораженным клеткам является серьезной проблемой в химиотерапии и очень перспективным направлением является локальная активация введенных молекул. Возможность точечной активации препарата может быть достигнута с помощью фотодинамической или фотохимической химиотерапии, которая заключается в направленном облучении тканей и взаимодействии излучения с используемым препаратом. Рассматриваемые в данной диссертации нитрозокомплексы рутения, способные высвободить под воздействием облучения оксид азота (II), представляющий собой радикал, играющий ключевую роль в биологических системах являются одними из перспективных агентов, которые могут быть использованы в данном подходе. Введение в молекулу комплекса дополнительных органических лигандов позволяет варьировать величину энергии облучения, необходимого для отщепления NO и подобрать оптимальную для живых систем – т.н. диапазон «терапевтического окна» (600-1300 нм). Таким образом, исследование И.А. Яковлева представляет собой важный вклад не только в фундаментальные знания о химии комплексов Ru, но

и в изучение возможности практического применения таких объектов в медицине для решения актуальнейших задач в лечении онкологии.

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, в котором рассмотрены методы синтеза, строение, фотохимические свойства и биологическая активность нитро-нитрозокомплексов рутения. Рассмотрены предполагаемые механизмы фотодиссоциации и приведены основные методы исследования процессов фотолиза на конкретных примерах соединений и существующие данные по сопоставлению строения комплексов и их фотохимической активности. Подробно разобраны способы определения квантового выхода фотолиза с указанием их преимуществ и недостатков. В результате делается вывод, что на данный момент не имеется представительного ряда комплексных соединений нитро-нитрозорутения с N-гетероциклическими лигандами, который помог бы в установлении зависимостей в их фотохимических и биологических свойствах. Наиболее удобным способом синтеза таких соединений, по мнению автора, является использование  $\text{Na}_2[\text{RuNO}(\text{NO}_2)_4(\text{OH})]$  в качестве исходного реагента.

В экспериментальной части диссертации приводятся методики синтеза 6 новых нитрозокомплексов рутения с гетероциклическими лигандами. Полученные соединения охарактеризованы несколькими физико-химическими методами: элементным анализом, электронной, ЭПР, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией, рентгеноструктурным и рентгенофазовым анализами. Использование широкого круга физико-химических методов позволило автору не только идентифицировать выделенные комплексы, но и подтвердить единый для всех соединений механизм фотолиза с образованием NO и комплексов рутения, содержащих координированную молекулу растворителя. Довольно большой объем аналитических данных и их подробная и грамотная интерпретация позволяют заключить, что все полученные автором результаты надежны и представляют ценность для исследователей, работающих в области координационной химии рутения. Выводы сделанные автором соответствующим образом аргументированы и сомнений не вызывают.

Серьезным достоинством работы является разработанная установка определения квантовых выходов реакции фотолиза нитрозокомплексов рутения

с использованием данных электронной и ИК-спектроскопии, получаемых в реальном времени с помощью проточной системы.

Из недостатков работы следует отметить значительное количество опечаток в окончаниях слов. Кроме того, в ходе чтения диссертации возникли следующие замечания:

1. Стр. 13 – в предложении «Подробно исследовано влияние на результаты синтеза мольного соотношения  $\text{Na}_2[\text{RuNO}(\text{NO}_2)_4(\text{OH})]$  ( $\text{Na}_2\text{An}$ ) и  $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ .» не указывается собственно соотношение. Вероятно, имеется ввиду соотношение 1:2.
2. Стр. 16 – непонятно, откуда взялся мостиковый ацетат-ион в соединении «... $[\text{Ru}(\text{NO})(\text{NO}_2)_2(\mu\text{-NO}_2)(\mu\text{-CH}_3\text{COO})(\mu\text{-O})\text{V}^{\text{VO}}(\text{dbbpy})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$  (dbbpy = 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридил), образующийся при реакции  $[\text{VO}(\text{dbbpy})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]$  с  $\text{Na}_2\text{An}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ », если в приведенных автором реагентах он отсутствует.
3. Стр. 19 – в предложении «Последний метод наиболее интересен для использования в фотодинамической (ФДТ) или фотохимической (ФХТ).» отсутствует слово, соответствующее букве «Т» в аббревиатуре. Вероятно, это «терапии».
4. В экспериментальной части, в описании синтезов соединений 1, 2, 3 количество части реагентов приведено в ммоль, а лигандов – либо в мл, либо в граммах, что очень неудобно для понимания соотношений реагентов.
5. Стр. 34 – в методике синтеза соединения 4 приведенный элементный анализ, в т.ч. вычисленные значения не соответствуют приписываемой формуле.
6. Стр. 45 – автор описывает фактор, приводящий к снижению выхода итогового вещества, заключающийся в «протоциировании гидроксильной группы из-за присутствия гидросульфат аниона в растворе после реакции денитрования». Но во всех приведенных методиках, которые очень схожи между собой, добавляется  $\text{NaHCO}_3$ , который нейтрализует образующуюся кислотную соль, что необходимо априори. Таким образом, этот фактор чисто гипотетический, который, возможно, имел место при разработке методик

- (что отмечается далее), но не работающий в описанных синтезах в разделе 2.1.
7. Стр. 48 – при описании структуры соединения **1** автор упоминает его вторую фазу **1'** с другой пространственной группой. К сожалению, в работе не отражено, при каких условиях эта фаза была получена.
  8. Стр. 54 – автор описывает структуру соединения **4a**, которое образуется при перекристаллизации (вероятно, соединения **4**) из изопропанола. Поскольку оно представляет собой индивидуальную фазу, необходимо было привести методику ее получения, выход и аналитические данные (СНН, РФА). Также, отсутствуют методика и данные для соединения **5a**.
  9. Стр. 58 – автор пишет, что монокристаллы комплекса **6** не удалось получить, но в разделе 2.1 приведена методика их получения «путем медленного испарения водно-этанольного раствора комплекса при комнатной температуре». Такое противоречие требует пояснения.
  10. Для подтверждения структуры комплекса **6** автор синтезировал его ацетатную соль **7**, которая была выделена только в виде единичных кристаллов. Логично было также привести сравнение порошковых дифрактограмм соединений **6** и **4**, которые топологически очень похожи, но в работе отсутствуют данные РФЛ для **4**, хотя для всех остальных полученных комплексов (**1-3**, **5**, **6**) они есть.

Отмеченные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертации. Выполненное Яковлевым Иваном Алексеевичем исследование является заметным вкладом в химию нитрозокомплексов рутения и в изучение их биологической активности, основные результаты опубликованы в зарубежных рецензируемых изданиях. Работа выполнена на высоком экспериментальном уровне, достоверность полученных результатов и сделанных выводов не вызывают сомнений и свидетельствуют о достаточной профессиональной подготовке соискателя. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации. По новизне, значимости для науки и объему полученных результатов, диссертационная работа «Синтез новых нитро-нитрозокомплексов Ru с N-донорными гетероциклами и

исследование их фотохимических свойств и биологической активности» является законченной научно-квалификационной работой и соответствует критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук в соответствии с пунктами **9-11, 13, 14** Положения о присуждении ученых степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 в редакции от 25.01.2024 г.), а ее автор – Яковлев Иван Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.1 – неорганическая химия.

Кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Лаборатории многоспиновых  
координационных соединений  
ФГБУН Института

«Международный томографический центр»  
Сибирского отделения РАН

07.05.2026

630090, г. Новосибирск,  
ул. Институтская 3а;  
Тел.: +7(383)330-81-14  
e-mail: fokin@tomo.nsc.ru



Фокин Сергей Викторович

Подпись Фокина С.В. заверяю  
И.о. заведующий отделом кадров ФГБУН Института  
«Международный томографический центр»  
СО РАН



Вахитова Р.В.