

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института физической химии и электрохимии
имени Д.В. Фрумкина Российской Академии Наук
и химический наук, чл.-корр. РАН Буряк А.К.

« 11 » сентября 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ
на диссертационную работу Столяровой Елены Дмитриевны
«СИНТЕЗ КОМПЛЕКСОВ ТРАНС (L,L)-[Ru(NO)L₂Cl₃]
С N-ДОНОРНЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ (L) И ИХ ФОТОХИМИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 1.4.1. Неорганическая химия

Нитрозильные комплексы переходных металлов являются важным классом координационных соединений, чье исследование важно как для фундаментального изучения природы химической связи, так и для решения прикладных задач, таких как создание новых комбинированных хемо- и фототерапевтических агентов для лечения онкологических заболеваний за счет контролируемого фотоинициируемого высвобождения NO.

Эти факторы определяют **актуальность** диссертационного исследования Столяровой Елены Дмитриевны, поскольку это исследование нацелено на разработку подходов к направленному синтезу, изучение структурных особенностей, исследование фотохимического поведения и оценку цитотоксичности нитрозильных комплексов рутения, содержащих биорелевантные N-донорные лиганды.

Структура работы является общепринятой – диссертационная работа состоит из списка сокращений, введения, трех глав – литературного обзора, экспериментальной части, результатов и обсуждения, а также заключения, выводов, и списка литературы, включающего 162 источника. Диссертация изложена на 139 страницах, включает 15 таблиц и 68 рисунка. **Автореферат** отражает содержание работы. Работа написана грамотным научным языком с незначительным количеством опечаток и неудачных выражений.

Во **Введении** сформулированы актуальность работы, степень разработанности темы исследования, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая

значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, сформулирован личный вклад автора, приведен список конференций, на которых была апробирована данная работа, степень достоверности результатов, соответствие специальности, структура и объем работы, а также представлена связь работы с научными программами и проектами ИХХ СО РАН.

В *Литературном обзоре* (Глава 1) систематизированы данные о методах синтеза и особенностях структуры нитрозокомплексов рутения, приведены данные о фотофизических свойствах комплексов, включающих фотоизомеризацию комплексов $\text{Ru-NO} \leftrightarrow \text{Ru}(\eta^2\text{-NO}) \leftrightarrow \text{Ru-ON}$, а также фотовысвобождение NO. Проанализированы литературные данные о методах оценки квантового выхода последнего процесса и обозначены недостатки методов, снижающие достоверность определения данной характеристики. Также в обзоре проанализированы достижения в разработке новых рутенийсодержащих хемотерапевтических препаратов в качестве альтернативы высокотоксичным производным платины. Анализ литературных данных позволил сформулировать цели и задачи диссертационного исследования, а также подтвердить его актуальность.

В *Экспериментальной части* (Глава 2) перечислены использованные физические и расчетные методы, а также приведены методики синтеза и характеристики целевых соединений.

В *разделе 3.1* главы *Результаты и обсуждение* описан оригинальный методологически-удобный подход к получению целевых комплексов *транс*-(I, L)- $[\text{Ru}(\text{NO})\text{L}_2\text{Cl}_3]$ с N-донорными гетероциклами – эфирами, амидами и нитрилами никотиновой и изоникотиновой кислот, а также имидазолом и индазолом. Подход заключается в использовании стехиометрического комплекса $\text{K}_2[\text{RuNOCl}_5]$ в качестве синтетического предшественника, замена атомов хлора в котором может быть достигнута в результате простого кипячения его раствора в присутствии N-донорных лигандов в ДМФА. Показано, что наличие катионов калия в комплексной соли является ключевым фактором для двухкратной замены хлоридных лигандов на лиганды L , поскольку это позволяет сместить равновесие в системе в сторону целевых продуктов за счет выпадения хлорида калия в осадок. Использование соли $(\text{Bu}_4\text{N})[\text{RuNOCl}_5]$ позволяет проводить однократную замену хлорида на лиганд L с образованием продуктов *цис*- и *транс*-замещения. Помимо целевых комплексов, также были выделены и охарактеризованы минорные продукты, которые могут служить интермедиатами в ходе синтеза.

Автором проведено подробное и эlegantное изучение механизма реакции замещения в координационной сфере рутения с использованием меченого

соединения – $K_2[Ru(^{15}NO)Cl_5]$ с использованием спектроскопии ^{15}N -ЯМР в одно- и двумерных вариантах, что позволило не только подтвердить сольвент-ассоциированный механизм, но и найти оптимальные температурные режимы для получения различных продуктов замещения.

Автором получены интересные результаты, связанные с конверсией комплексов, содержащих этилизоникотинатные лиганды, в соответствующие производные карбоновых кислот без модификации координационной сферы рутения, с последующей сборкой полученного металлолиганда в уникальный гетероядерный каркасный полимер, содержащий линкер на основе нитрозорутениевого комплекса.

В *разделе 3.2* проанализированы особенности кристаллических структур синтезированных комплексов с особым вниманием к межмолекулярным контактам, определяющим кристаллическую упаковку.

В *разделе 3.3* систематизированы результаты исследования синтезированных комплексов методом ИК-спектроскопии. Помимо информации о состоянии нитрозильных лигандов, автором получены интересные результаты, связанные с определением кинетических характеристик изомеризации сгенерированных под действием облучения метастабильных форм $Ru-ON$ в термодинамически устойчивые формы $Ru-NO$, показано, что переход от мономерного комплекса, содержащего координированную изоникотиновую кислоту, к каркасному полимеру на его основе, позволяет существенно увеличить барьер изомеризации и температуру распада T_d , что может представлять интерес для создания новых систем хранения информации.

В *разделе 3.4* описано исследование фотохимических свойств комплексов, связанное с фотоконтролируемым высвобождением NO . Детектирование образующегося оксида азота проведено как с использованием колориметрического реагента – реактива Грисса, так и с применением спиновой ловушки – диэтилдитиокарбамата железа(II).

Для определения квантового выхода генерации NO автором использована оригинальная установка, позволяющая облучать растворы, содержащие нитрозильные комплексы рутения, и регистрировать ИК-спектры и спектры поглощения полученных продуктов реакций. Создана математическая модель, позволяющая из полученных спектральных данных определять квантовые выходы фоторазложения комплексов, и показано, что именно одновременное применение

двух видов спектроскопии является залогом надежного определения квантовых выходов.

В *разделе 3.5* приведены результаты квантово-химических расчетов структуры, энергий и симметрий граничных орбиталей, а также спектров поглощения комплексов. Показана качественная согласованность расчетных и экспериментальных спектров поглощения нитрозильных комплексов и продуктов их фоторазложения.

В *разделе 3.6* приведены результаты исследования темновой и световой цитотоксичности синтезированных комплексов по отношению к клеточным линиям Нер2 (рак гортани человека) и НерG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека). Определены величины цитотоксичности комплексов по сравнению с уже применяющимися противоопухолевыми препаратами – цисплатином и карбоплатином, а также *транс*-[Ru(NO)Py₂Cl₃].

Продемонстрирована более высокая цитотоксичность комплексов, содержащих метил- и этилизоникотинатные лиганды по сравнению с никотинатными аналогами, однако фотоиндуцированного увеличения цитотоксичности для изученных комплексов обнаружено не было. Важным результатом проведенного исследования является демонстрация того, что по параметрам IC₅₀ InicMe- и InicEt-содержащие комплексы превосходят платинусодержащие химиотерапевтические агенты, при этом основным механизмом клеточной гибели в исследованных системах является апоптоз.

По результатам проведенного исследования сделано *заключение* и сформулированы *выводы*, определяющие *научную новизну и практическую значимость* работы.

В *заключении* систематизированы основные результаты, после чего сформулированы *выводы* диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов анализа и воспроизводимостью экспериментальных данных.

Результаты работы *изложены* в шести публикациях в профильных журналах, проиндексированных в Белом списке научных журналов, а также международных базах данных Web of Sciences и Scopus. Работа апробирована на пяти профильных конференциях.

К диссертационной работе имеется ряд *замечаний*:

1. Формулировка цели работы как «синтез ряда новых комплексов» некорректна, целью может быть «разработка методов синтеза» или «выявление закономерностей», а сам по себе синтез является одной из задач к достижению цели.

2. Возможно ли использование спектрофотометрического анализа накопления азокрасителя, образующегося из реактива Грисса (стр. 92, рис. 54), для определения квантового выхода генерации NO?

3. Можно было бы использовать методы квантовой химии для расчета спектров ^{15}N -ЯМР интермедиатов, чье образование постулируется в разделе 3.1, тем более что программный пакет ORCA содержит такую возможность, а расчет не должен занять много времени.

4. Каким образом проводился расчет ИК-спектров комплексов (например, на стр. 82 и 83)? Залогом успешного расчета колебательных спектров является предварительное нахождение локального минимума при заданном уровне теории, тогда как геометрия молекул в кристалле заведомо является неравновесной по отношению к геометрии изолированной молекулы в газовой фазе, что может снижать корректность полученных результатов.

5. Отсутствие разницы в темновой и световой цитотоксичности нитрозокомплексов по отношению к раковым клеткам может свидетельствовать о том, что при попадании в клеточную среду происходит их трансформация, не связанная с облучением. Проводился ли контроль сохранности NO-группы на первых этапах биологических испытаний, предшествующих облучению?

Сформулированные замечания не снижают общего положительного впечатления от представленной работы, а высказанные вопросы предполагают дальнейшую дискуссию.

Содержание диссертационной работы *соответствует паспорту специальности* 1.4.1. Неорганическая химия по п. 7. «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, Реакции координированных лигандов».

Таким образом, в данной научно-квалификационной работе *решена научная задача* создания нового подхода к получению нитрозокомплексов рутения с N-донорными лигандами, способных к фотоизомеризации и фотовысвобождению NO, а также проявляющих цитотоксичность по отношению к ряду раковых клеточных линий, превосходящую цитотоксичность платиносодержащих химиотерапевтических агентов. Таким образом, диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в

действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор – Столярова Елена Дмитриевна *заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук* по специальности 1.4.1. – Неорганическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании коллоквиума секции «Физикохимия нано- и супрамолекулярных систем» Ученого Совета ИФХЭ РАН (протокол № 195 от 10 сентября 2025 г.).

Составитель отзыва:

Чл-корр. РАН, д.х.н., проф. РАН,
в.н.с. лаборатории новых физико-
химических проблем ИФХЭ РАН,
119071, Москва, Ленинский проспект
31, корп. 4
e-mail martynov@phych.e.ac.ru
тел. +7(495)955-44-87

 Мартынов
Александр Германович

Подпись руки

Мартынова А.Г. заверяю

Секретарь ученого совета ИФХЭ
РАН, к.х.н.

 Варшавская
Ираида Германовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение
химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российск
119071, г. Москва, Ленинский проспект, 31, корп. 4

титут физической
наук (ИФХЭ РАН)

+7 (495) 955 44 87 dir@phych.e.ac.ru <http://www.phych.e.ac.ru/>