На правах рукописи

ЯКОВЛЕВ Иван Алексеевич

СИНТЕЗ НОВЫХ НИТРО-НИТРОЗОКОМПЛЕКСОВ Ru С N-ДОНОРНЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ФОТОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

1.4.1. Неорганическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН)

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
Костин Геннадий Александрович

Официальные оппоненты:
доктор химических наук, член-корреспондент РАН
Третьяков Евгений Викторович
ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, главный научный сотрудник

кандидат химических наук
Фокин Сергей Викторович
ФГБНУ Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится «27» мая 2026 г. в 10:00
на заседании диссертационного совета 24.1.086.01 на базе ИНХ СО РАН
по адресу: просп. Академика Лаврентьева, 3, г. Новосибирск, 630090

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНХ СО РАН
и на сайте организации по адресу:
http://www.niic.nsc.ru/institute/dissertatsionnyj-sovet/

Автореферат разослан «07» апреля 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, доцент А.С. Потапов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Естественным направлением развития противораковой терапии является повышение избирательности воздействия используемых препаратов, улучшение эффективности их воздействия на раковые клетки, уменьшения количества побочных эффектов и увеличения эффективности проникновения в живые клетки. Одним из способов развития данного направления является разработка новых методов доставки препаратов, включающих в себя инкапсулирование действующего вещества и модификацию различных носителей. Возможность точечной активации препарата может быть достигнута с помощью фотохимиотерапии, суть которой заключается в превращении соединения в биологически активную форму в тканях под действием излучения. Комбинация новых способов доставки препаратов и фоточувствительного воздействия может позволить вывести терапию на более высокий технологический уровень.

Одними из перспективных агентов, которые могут быть использованы в данном подходе, являются нитрозокомплексы рутения, способные высвобождать оксид азота(II) под воздействием облучения с образованием новых комплексных форм рутения. Оксид азота(II) представляет собой радикал, играющий ключевую роль в биологических системах, что было показано лауреатами Нобелевской премии по медицине и физиологии в 1998 году. Благодаря малым размерам, нейтральному заряду и липофильным свойствам, монооксид азота относительно легко проникает через клеточные мембраны. NO участвует во множестве биологических процессов, таких как контроль кровяного давления, нейротрансмиссия, заживление ран и борьба с инфекциями, проявляет противомикробные и противораковые свойства, зависящие от концентрации NO.

С другой стороны, успешное начало клинических испытаний комплексных соединений рутения NAMI-A, KP1019, NKP1339 и TLD1443 вместе с многочисленными сообщениями о многообещающей in vitro и in vivo активности других комплексов Ru привели к тому, что химиотерапевтические препараты на его основе стали рассматриваться для исследования противораковой активности и замены препаратов на основе платины. Основой лигандного окружения в большинстве случаев служат различные N-донорные гетероциклические соединения.

Комбинация двух биологически активных агентов в одном соединений позволяет предположить, что при тонкой настройке фотохимических и цитотоксических свойств необлученной формы и форм комплексных соединений после облучения вместе с контролем количества выделяемого оксида азота (II) будут получены новые эффективные противораковые препараты.

Степень разработанности темы исследования

Перспективными переносчиками оксида азота(II) являются нитрозокомплексы металлов, способные контролируемо высвобождать оксиды азота под действием света. Нитрозокомплексы рутения выделяются среди остальных своей высокой стабильностью в отсутствии облучения. Октаэдрические нитрозильные комплексы рутения с формулой [RuNOL] (L - лиганд) являются выдающимися кандидатами для доставки оксида азота из-за возможности контролируемого разрыва связи Ru-NO с образованием свободного NO. Расщепление связи Ru-NO может быть вызвано несколькими путями: электрохимическим, с использованием химических восстановителей или фотохимическим путем. Последний метод наиболее интересен для использования в фотодинамической (ФДТ) или фотохимической (ФХТ) терапии - методе лечения заболеваний, основанном на использовании светочувствительных веществ.

Существенным условием для использования вещества в ФДТ является наличие полос поглощения вещества в области так называемого терапевтического окна (600–1300 нм), что обусловлено прозрачностью биологических тканей для света в этом диапазоне. Однако обычно фотолиз нитрозильных комплексов изучают с использованием возбуждения при 300–500 нм из-за более высокой эффективности реакции высвобождения NO.

Существуют несколько подходов для решения данной задачи. Одним из методов сенсибилизации нитрозокомплексов рутения является координация к рутению лигандов-антенн, позволяющих сместить спектр поглощения комплекса из УФ-диапазона в область ТО (терапевтическое окно). Помимо этого, изменение лигандного окружения оказывает существенное влияние на растворимость, устойчивость, липофильность и значение квантового выхода реакции фотолиза. Несмотря на достаточно большое количество полученных нитрозокомлексов рутения, на данный момент общую ситуацию в этой области можно охарактеризовать как процесс накопления знаний, говорить о каких-либо общих закономерностях «структура-свойства» пока не представляется возможным.

Также для активации комплексов с учетом светопроницаемости тканей в области ТО было предложено использовать ап-конвертеры – материалы, способные к поглощению одного и более фотонов и последующей эмиссией света с длиной волны меньшей, чем длина волны поглощенного света. Данный эффект может использоваться как для биовизуализации, так и для активации действующих лекарственных веществ.

Наличие интереса к нитрозокомплексам рутения и материалам на их основе подтверждается и большим количеством работ в этой области, наиболее активно с нитрозокомплексами рутения работают группы Peter C. Ford (Department of Chemistry and Biochemistry, University of California, Santa

Barbara, California, United States), Isabelle Malfant (Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, Toulouse, France), Vladimir Arion (Institute of Inorganic Chemistry, University of Vienna, Wien, Austria) и E. Tfouni (Departamento de Química, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil). Упомянутые научные коллективы, в том числе, занимаются и медицинскими приложениями нитрозокомплексов.

Таким образом несмотря на то, что на настоящий момент комплексы рутения являются актуальными и широко исследуемыми аналогами противораковых препаратов на основе платины, исследования в этой области пока находятся на стадии накопления первичной информации о соединениях, методах их изучения и подходах к исследованию биологических свойств. Если говорить о химии комплексных соединений рутения в целом и их биологических приложениях, то количество работ по данной тематике стремительно растёт (от 1700 публикаций в 2000 году до 12000 в 2022), что показывает высокую актуальность тематики.

Целью настоящей работы являлось получение новых комплексов нитрозорутения с N-донорными гетероциклическими лигандами и исследование их фотохимических и биологических свойств

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- разработка и оптимизация методик синтеза нитрозокомплексов рутения с гетероциклическими N-донорными лигандами;
- исследование процессов фотоактивируемого выделения оксида азота(II) при облучении светом с различной длиной волны полученных соединений в растворах и определение продуктов фотолиза;
- изучение биологической активности полученных соединений по отношению к раковым линиям;
- определение параметров соединений, влияющих на различие в биологических свойствах для полученных соединений.

Научная новизна работы состоит в разработке или адаптации методик синтеза. Выделены и описаны набором физико-химических методов новые нитрозокомплексы рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами и показана возможность получения их ацетатных солей. Разработана методика изучения процессов фотолиза нитрозокомплексов рутения с помощью одновременной записи ИК и оптических спектральных данных и предложен математический аппарат расчёта квантового выхода на её основе. Получены значения квантовых выходов при облучении светом с различной длиной волны: 450 нм для 6 соединений и 532 нм для двух. Методом ESI-MS исследованы комплексные формы в растворах до облучения и после для 6 соединений. Исследования липофильности для ряда комплексов $[RuNO(L)_2(NO_2)_2OH]$, где L = этиловые и метиловые эфиры никотиновой и изоникотиновых кислот, показало, что изменение структуры комплексного

соединения путём увеличения длины алкильного заместителя в сложноэфирной группе способно кардинально повысить значения цитотоксичности по отношению к раковой линии MCF-7.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы значительно расширяют класс октаэдрических нитро-нитрозокомплексов рутения, содержат фундаментальные знания о их строении, устойчивости в растворах с различными растворителями, фотохимические свойства соединений, а также данные об их цитотоксичности и липофильности. Показано значительное влияние строение лигандов для данного класса комплексов на липофильность и цитотоксическую активность

Разработанная проточная система записи ИК/ЭСП данных может быть использована для изучения фотоактивируемых процессов различного характера. Было показано, что расчёт квантовых выходов с использованием только данных ЭСП для нитро-нитрозокомплексов рутения с объёмными органическими лигандами приводит к занижению значений. Изучение биологической активности комплексных соединений рутения расширяет круг возможных агентов для фотоактивируемой противораковой терапии, так как несколько полученных комплексных соединений обладают как фотоактивируемой цитотоксичностью, так и высоким индексом селективности по отношению к раковым клеткам. Данные по кристаллическим структурам полученных соединений были размещены в банке структурных данных CCDC и являются общедоступными.

Методология и методы диссертационного исследования включают:

- Синтез и характеризацию нитрозокомплексов рутения набором физико-химических методов;
- исследование процесса фотолиза методами ИК, оптической и ЭПР спектроскопии, и определение с их помощью значений квантового выхода реакции фотолиза;
- изучение продуктов фотолиза с помощью ESI-MS (электроспрей-масс) спектроскопии;
- определение значений IC50 по отношению к раковым линиям;
- установление значения коэффициента распределения комплексных форм между водой и н-октанолом до и после облучения для определения липофильности полученных соединений.

Положения, выносимые на защиту:

- методики синтеза нитронитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами и их физико-химические свойства;
- данные об изменениях оптических и ИК-спектров, происходящих при процессе фотолиза, и квантовые выходы, определённые при облучении светом с длиной волны 450 нм;

- значение коэффициентов распределение вода-октанол для комплексов с эфирами никотиновых и изоникотиновых кислот, индазолом и бензимидазолом;
- данные о продуктах фотолиза, определенных методом ESI-MS спектроскопии.
- результаты изучения цитотоксичности на раковых клетках A549 (карцинома легких), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) и нераковых клетках MRC5 (неопухолевые фибробласты легких).

Личный вклад автора

Весь объём исследований по разработке методик синтеза получения новых нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами, выращиванию пригодных для рентгеноструктурного анализа (РСА) монокристаллов полученных соединений и расшифровка их структуры, расшифровка данных порошковой дифракции, получение и расшифровка данных инфракрасной (ИК)-, ультрафиолетовой-видимой (УФ-вид) спектроскопии, расшифровка данных ESI-MS спектроскопии и элементного анализа, создание установки проточного изучения реакции фотолиза, расчёт квантовых выходов, определение коэффициента распределения вода-октанол и проведение квантово-химических расчётов выполнены автором. Автор участвовал в разработке плана исследований, обсуждении результатов и подготовке публикаций по теме диссертации с соавторами и научным руководителем.

Апробация результатов

Основные результаты работы были представлены и обсуждались на следующих конференциях:

XXVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии – 2021 (Туапсе), Международная научная студенческая конференция – 2022 (Новосибирск), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных Ломоносов – 2023 (Москва), XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии – 2024 (федеральная территория «Сириус».

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 4 статьи в международных журналах, которые входят в перечень индексируемых в международной системе научного цитирования Web of Science. В материалах российских и международных конференций опубликованы тезисы 4 докладов.

Степень достоверности результатов

Достоверность представленных результатов основывается на высоком методическом уровне проведения работы, согласованности экспериментальных данных, полученных с помощью разных физико-химических методов, а также их согласованности с данными других исследований. О признании

информативности и значимости основных результатов работы мировым научным сообществом также говорит их публикация в рецензируемых международных журналах и высокая оценка на российских и международных конференциях.

Соответствие специальности 1.4.1. Неорганическая химия

Диссертационная работа соответствует п. 7. «Процессы комплексообразования и реакционная способность координационных соединений, реакции координированных лигандов» паспорта специальности 1.4.1. Неорганическая химия.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 123 страницах, содержит 45 рисунков и 15 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы (гл. 1), экспериментальной части (гл. 2), результатов и их обсуждения (гл. 3), заключения, выводов, списка литературы (168 наименования) и приложения.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН) в соответствии с госзаданием ИНХ СО РАН «Раздел фундаментальных и поисковых исследований: 1.4.1.1. Природа химической связи, реакционной способности, механизмов реакций, физико-химических свойств веществ», тема «Неорганические соединения, наночастицы и материалы на основе благородных и редких металлов: механизмы реакций, получение, физико-химические свойства» (FWUZ-2021-0002). Отдельные разделы работы были частично поддержаны грантом РФФИ 20-43-543002 «Дизайн и исследование молекулярных светоиндуцируемых генераторов оксида азота (II) на основе нитрозокомплексов рутения для применения в фотодинамической терапии» и РНФ 22-43-09001 «Структурная динамика фотопереключаемых твердых фаз».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во ***введении*** обоснована актуальность темы, поставлена цель и определены задачи исследования, сформулированы научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы и положения, выносимые на защиту.

В ***первой главе*** диссертации представлен обзор литературы, посвященный нитро-нитрозокомплексам рутения и различным аспектам химии этих соединений: синтетическим подходам, фотохимическим свойствам и биологической активности таких соединений

Первая часть обзора посвящена анализу общих закономерностей получения комплексов нитрозорутения с органическими лигандами, и выделению основных синтетических подходов для их получения. Детально рассмотрены подходы к получению именно нитро-нитрозокомплексов на примере всех

известных на данный момент соединений этого типа. В конце подводится итог, что одним из наиболее удобных способов синтеза нитро-нитрозокомплексов рутения является использование $Na_2[RuNO(NO_2)_4(OH)]$ в качестве исходного вещества.

Во второй части литературного обзора рассмотрены фотохимические свойства нитрозокомплексов начиная с первых исследований в данной области и заканчивая современным состоянием. Показано, что нитрозокомплексы способны проявлять как связевый изомеризм Ru-NO, так и подвергаться фотолизу с образованием свободного NO. Рассмотрены предполагаемые механизмы фотодиссоциации. 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 плюсов и минусов.

В заключительной части рассмотрены биологические свойства комплексов рутения и нитрозокомплексов, а именно возможность их применения в качестве противораковых агентов в химиотерапии и фотоактивируемой химиотерапии.

Во ***второй главе*** приведен перечень применяемых в работе оборудования и реактивов, изложены методы получения и характеризации новых комплексов нитрозорутения, из фотохимических свойств и биологической активности

Третья глава посвящена полученным результатам и их обсуждению. Глава разделена на три части. В первой части обсуждаются синтез новых комплексных соединений, их структурные особенности и данные ИК-спектроскопии. Во второй части рассмотрены фотохимические свойства полученных соединений, фотолиз растворов, ТФП-расчёты электронных переходов, доказательство выделения оксида азота, подробно рассматривается созданная проточная установка одновременной записи ИК и оптических спектров при проведении фотолиза и математическая модель расчёта квантового выхода с её помощью, а также приведены основные комплексные формы в растворах до и после фотолиза с помощью ESI-MS спектроскопии. В третьей части рассмотрена биологическая активность соединений по отношению к раковым клеточным линиям во взаимосвязи со структурой и свойствами полученных комплексов.

Синтез и характеризация нитро-нитрозокомплексов рутения

Общий синтетический подход, используемый в работе представлен на **схеме 1**.

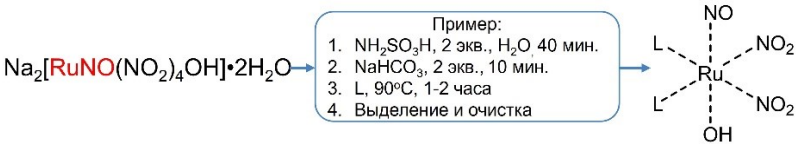

Схема 1. Общий синтетический подход используемый в работе

После проведения первых 3 стадий в ряде случаев экстрагировали комплекс дихлорметаном, удаляли растворитель при пониженном давлении и осаждали с помощью гексана или диэтилового эфира и промывали. При невозможности экстракции отфильтровывали комплекс после охлаждения и промывали. По данной методике было получено 6 новых нитро-нитрозокомплексов рутения (см. **Рис. 1**) вида цис(L,L)-транс(NO,OH)-$[RuNO(L)_2(NO_2)_2OH]$ (L – метиловый и этиловый эфиры никотиновой кислоты (Me-nic, Et-nic), метиловый эфир изоникотиновой кислоты (Me-nic), бензимидазол (Benz-im), и индазол (HInd)) или транс(NO,OH)-$[RuNO(L)(NO_2)_2OH]$ (L –фенантролин (Phen)). Выходы реакций составили 45-67 %, для всех соединений, кроме комплекса с индазолом проведена полная характеризация методами РСА, РФА, ЭА, ИК- и УФ-вид спектроскопии. Структура комплекса с индазолом установлена косвенно путём получения ацетатной соли $[RuNO(HInd)_2(NO_2)_2H_2O]AcOH$ путём выпаривания растворов в ледяной уксусной кислоте. Также был получен ранее известный комплекс с этиловым эфиром изоникотиновой кислоты (Et-inic).

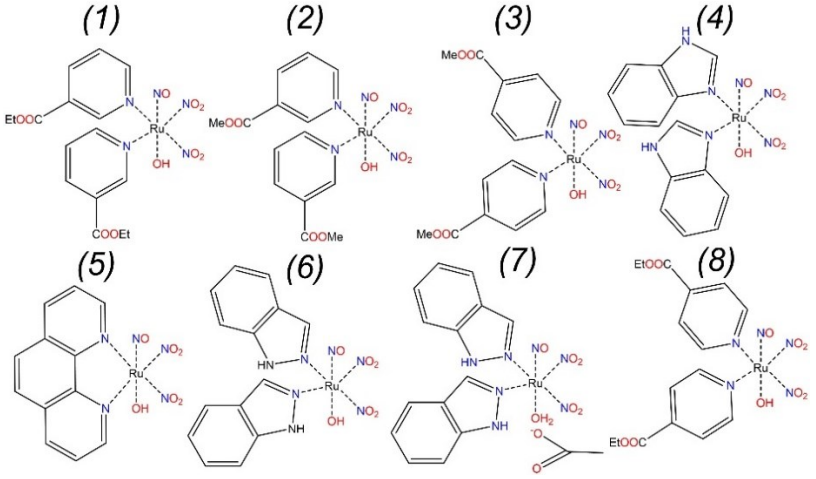

Рисунок 1. Схемы структур всех полученных соединений

Было показано, что нейтрализация растворов перед добавлением органического лиганда приводит к увеличению выхода из-за невозможности протонирования гидроксогруппы в образующихся комплексах и их более полного выделения. Для этого также были получены данные ИК-спектроскопии нейтральных и подкисленных растворов комплексов, и показано, что при подкислении образуется протонированная форма со полосой колебаний ν(N-O) смещенной на 40-70 $см^{-1}$ в сторону больших волновых чисел.

Фотохимические свойства

Фотоиндуцированное высвобождение NO исследовали с помощью УФ- и ИК-спектроскопии в статических (облучение в кювете спектрофотометра СФ2000) и проточных (установка для одновременной записи ИК-ЭСП) условиях, используя монохроматические светодиоды 445 и 532 нм для возбуждения света. Стабильность $5•10^{-5}$ М растворов комплексов в ДМСО, MeCN и PBS в темновых условиях была изучена независимо и не было выявлено значительных изменений в ЭСП при отсутствии облучения в течение 72 часов. Для всех комплексов первоначальный процесс фотолиза происходит при наличии изобестической точки в диапазоне 290-350 нм, что свидетельствует о протекании единственной фотохимической реакции, цвет раствора менялся с жёлтого на голубой или бирюзовый. При увеличении времени экспозиции (до 10-15 минут) изобестическая точка пропадала и наблюдалось общее увеличение поглощения раствора. Длительное время экспозиции может вызывать такие процессы, как изомеризация, протонирование и элиминирование лиганда. Кроме того, возможно восстановление Ru^{III} до Ru^{II}. Также увеличение поглощения наблюдается при ~600 нм, что характерно для Ru(III) (см. **Рисунок 2**).

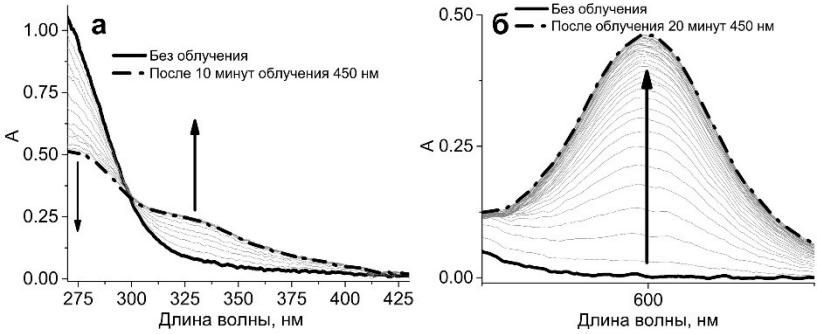

Рисунок 2. Изменение спектров поглощения при фотолизе $[RuNO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$ с концентрацией $5•10^{-5}$ М (а) и $3•10^{-3}$ М (б)

Необходимо отметить, что принципиальный механизм фотолиза с разрывом Ru-NO связи не меняется при замене растворителя, хотя количественные характеристики фотолиза могут изменяться. Эта позволяет говорить о

том, что в физиологических средах, включая PBS, фотохимические превращения исследуемых комплексов будут протекать аналогичным образом.

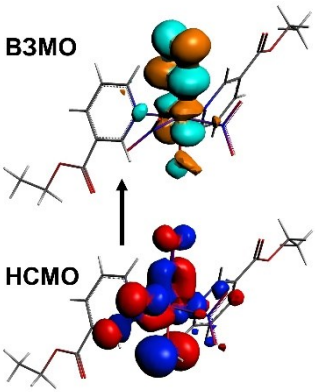

Рисунок 3. МО для $[RuNO(Et\text{-}nic)_2(NO_2)_2OH]$

В спектрах комплексов наблюдается интенсивная полоса поглощения при ~280 нм. Согласно DFT-расчетам, эта полоса связана с переносом заряда между лигандами и металлами (LLCT и MLCT) с нитритных, гидроксильных, гетероциклических лигандов или рутениевых орбиталей на никотинатные кольца и нитритные лиганды. Природа малоинтенсивных полос в диапазоне 350-550 нм связана с переходами НСМО(-1) → ВЗМО (+1) (см. **Рисунок 3**).

Эти переходы связаны с переносом заряда с цепочки OH-Ru-NO и нитритных лигандов на разрыхляющие орбитали Ru-NO. Именно эти переходы ответственны за разрыв связи Ru-NO:

$$[Ru^{2+}\text{-}NO^{+}\} + \text{растворитель} + h\nu \rightarrow \{Ru^{3+}\text{-}(\text{растворитель})\} + NO^{0}.$$

Определение выделения NO в процессе фотолиза

Важным вопросом является подтверждение выделения оксида азота (II) в результате реакции фотолиза, а не прохождение побочных процессов, связанных с другими лигандами или превращениями.

Для подтверждения фотоиндуцированной реакции высвобождения NO мы провели фотолиз для всех полученных соединений в присутствии реактива Грисса - высокочувствительного реагента для обнаружения ионов NO_2^- (см. **Рисунок 4**). При облучении растворов комплексов в присутствии реактива Грисса высвобожденный NO подвергается окислению с образованием нитрит-иона по реакции $4NO + O_2 + 2H_2O = 4HNO_2$ или по реакции диспропорционирования $2NO_2 + H_2O = HNO_2 + HNO_3$. В результате образуется краситель с характерной полосой поглощения в районе 500 нм. В присутствии реактива Грисса без облучения ЭСП растворов комплек-

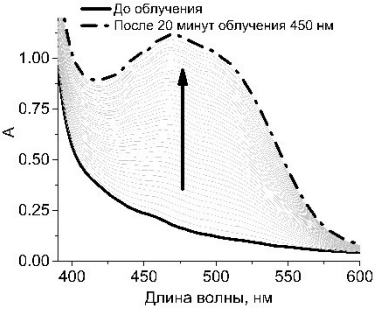

Рисунок 4. Изменения в ЭСП при тесте Грисса для $[RuNO(Phen)(NO_2)_2OH]$

сов оставались стабильными по крайней мере в течение 30 минут, что свидетельствует пренебрежимо малой диссоциации NO_2^- ионов из внутренней сферы соединений.

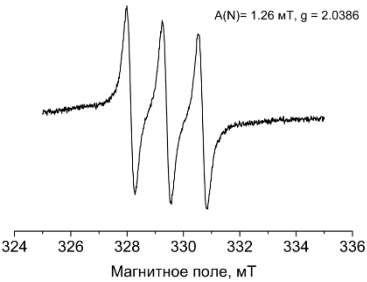

Рисунок 5. ЭПР спектр раствора $[RuNO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$ после облучения светом с длиной волны 450 нм

Для дополнительной характеристики продуктов фотолиза и исключения возможности фоторасщепления лигандов NO_2 все комплексы были подвергнуты облучению в присутствии спин-ловушки $[Fe^{II}(DETC)_2]$ (DETC = диэтилдитиокарбамат). Парамагнитный продукт фотолиза $[Fe^{II}(NO^0)(DETC)_2]$ дает характерный спектр ЭПР. В спектре проявляется триплетный сигнал с константой сверхтонкого взаимодействия (aN) 1,26 мТл и g = 2,0386 (см. **Рисунок 5**). В отсутствие светового возбуждения в спектре ЭПР сигналы отсутствовали.

Определение квантового выхода процесса фотолиза

Важным параметром фотохимического процесса является квантовый выход. Для его определения было использовано несколько методик, описанных в экспериментальной части. Основным отличием применяемых методов является число приближений, которое прямо влияет на точность определения параметра.

Базовым (рутинным) методом является измерение спектра поглощения раствора с помощью спектрофотометра с последующим построением кинетики зависимости уменьшения оптической плотности от времени в диапазоне 280-300 нм до изобестической точки. В предположении единственности первоначального фотолиза реагента и линейности данного участка кинетики можно оценить квантовый выход процесса. Однако данная методика не учитывает изменение поглощения раствора на длине волны облучения, что приводит к занижению результатов и не учитывает остаточную оптическую плотность раствора на длине волны 280-300 нм в приближении полного прохождения реакции. К тому же, для некоторых комплексных соединений в такой методике невозможно достаточно точно и корректно оценить падение интенсивности, например для соединений $[RuNO(Benz\text{-}im)_2(NO_2)_2OH]$ и $[RuNO(Phen)(NO_2)_2OH]$, и значения квантового выхода для них в результате такого расчёта получаются некорректными.

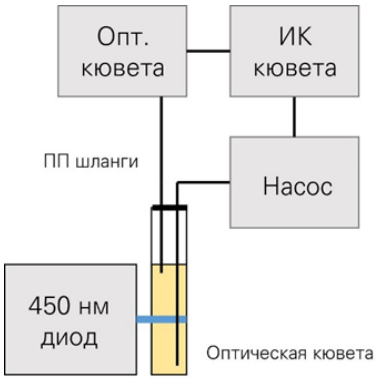

Рисунок 6. Схема созданной проточной системы для одновременной записи данных ИК и оптической спектроскопии

Для решения данной проблемы нами была разработана установка для одновременной записи ИК-оптических спектров (см. **Рисунок 6**).

Данная система позволяет записывать ИК-спектры и ЭСП одновременно при проведении фотолиза растворов комплексов (см. **Рисунок 7**). В результате облучения происходит понижение интегральной интенсивности полосы валентных колебаний группы NO в диапазоне 1800-1900 $см^{-1}$, что связано с фотохимическим разложением исходного комплекса. При этом не наблюдается значительных изменений в полосах колебаний иных групп. Это подтверждает предположение, что на первом этапе процесса преобладает именно фотодиссоциация NO. Важно уточнить, что исследования с помощью данной методики требуют повышенных концентраций ($1 \cdot 10^{-3}$ М) по сравнению с обычной методикой облучения кюветы в спектрофотометре ($5 \cdot 10^{-5}$ М).

Так как квантовый выход по определению является отношением числа актов химического превращения (или убыли количества вещества реагента) к числу поглощённых фотонов:

$$\varphi = \frac{\Delta C \cdot V}{N},$$

то, так как для ИК-спектроскопии сохраняется действие закона Бугера-Ламберта-Бера, использование зависимости интегральной интенсивности полосы поглощения валентных колебаний NO от времени позволяет опреде-

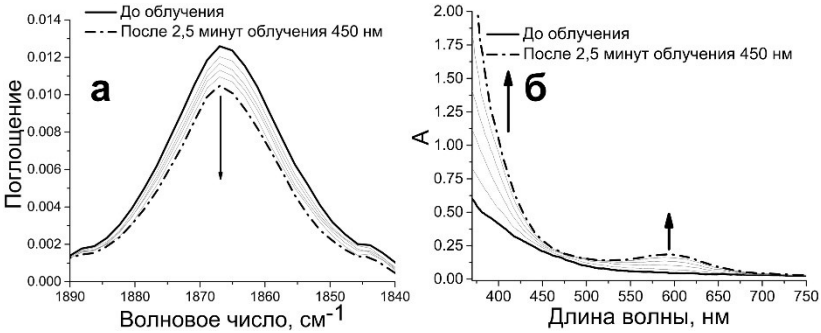

Рисунок 7. а – ИК-спектр кинетики фотолиза для $[RuNO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$, б – ЭСП кинетики фотолиза.

лить остаточную концентрацию исходного комплекса от времени (ΔC):

$$C_i(t) = \frac{C_0 S_i(t)}{S_0},$$

При этом из данных ЭСП можно определить уровень поглощения на длине волны облучения (450 нм) в зависимости от времени. Зная концентрацию исходного комплекса в определенный момент времени и его коэффициент поглощения на длине волны облучения (450 нм, определяется по градуировочной прямой) мы может определить поглощение реагента как функцию от времени:

$$A_i(t) = \varepsilon \cdot \mathrm{l} \cdot C_i(\mathrm{t}).$$

Скомбинировав эти данные с зависимостью концентрации исходного комплекса от времени возможно точно определить, какую часть облучения поглощает именно реагент, а не весь раствор по формуле:

$$I = I_0 \frac{A_i}{A_{all}}(1 - 10^{-A_{All}}),$$

Чтобы теперь получить количество поглощенных фотонов за определенный промежуток времени нужно проинтегрировать данное выражение по времени (так как I (Эйнштейн/с) = $\frac{dN}{dt}$ – количество поглощаемых фотонов в единицу времени):

$$\int_0^N dN = I_0 \int_0^t \frac{\varepsilon \cdot \mathrm{l} \cdot C_i(\mathrm{t})}{A_{all}(t)} \left(1 - 10^{-A_{All}(t)}\right) dt$$

Так как вывести функциональную зависимость поглощения общего поглощения от времени без известных коэффициентов поглощения продуктов от времени невозможно, для нахождения итогового числа поглощенных фотонов мы строили график зависимости A_i от времени по экспериментальным точкам, аппроксимировали его экспоненциальной кривой и интегрировали полученную функциональную зависимость (см. **Рисунок 8**). При расчёте только с помощью оптических спектров поглощения значения квантового выхода соединений лежат в пределах 0.29–2.82 %, причём адекватно можно оценить только квантовый выход для соединений с эфирами никотиновых кислот. Сводные

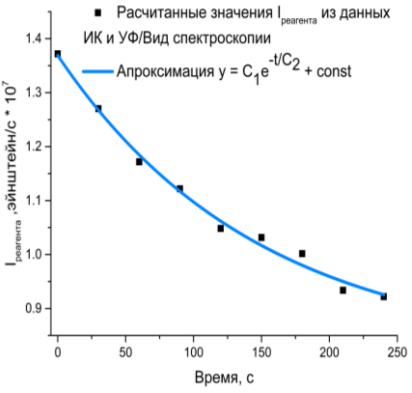

Рисунок 8. Зависимость числа поглощенных фотонов для $[RuNO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$ от времени в растворе во время фотолиза

данные для всех полученных соединений представлены в **таблице 1.**

Таблица 1. Значения квантового выхода фотолиза растворов полученных соединений при облучении светом с длиной волны 450 нм.

L	ε_{450}, M^{-1} cm^{-1} CH_3CN	ϕ_{PBS}, %	$\phi_{ДМСО}$, %	ϕ_{CH3CN}, %	$\phi_{поток,\ CH3CN}$ %
Et-nic (1)	224±10	-	2.28±0.02	2.41±0.15	5.0±0.1
Me-nic (2)	170±7	-	1.58±0.07	2.15±0.15	5.7±0.5
Me-inic (3)	181±5	2.27±0.06	2.45±0.07	2.57±0.18	5.3±0.2
Et-inic (8)	219±13	1.42±0.04	2.33±0.12	2.82±0.13	5.0±0.2
Benz-im (4)	342±14	0.11±0.01	0.29±0.02	0.43±0.05	6.0±0.2%*
Phen (5)	1820±35	-	0.31±0,03	0.40±0.09	4.0±0.2
HInd (6)	196±1	-	-	-	11.4±0.3*

*В ДМСО

Для комплексов с бензимидазолом, индазолом и фенантролином использование данного метода приводит к сильно заниженным результатам, хотя их электронное строение и данные ТФП расчётов не слишком сильно отличаются от комплексов с эфирами никотиновой и изоникотиновой кислот, что позволяет ожидать похожих значений квантового выхода. Данная гипотеза подтверждается при переходе к расчётам с помощью данных ИК+УФ/Вид спектроскопии. Для всех соединений, за исключением цис-$[RuNO(Hind)_2(NO_2)_2OH]$ **(6)** значения квантового выхода лежат в диапазоне 4–6 %. Увеличение значений квантового выхода для растворов ДМСО и MeCN по сравнению с водными растворами PBS согласуется с литературными данными. Растворители с более низким акцепторным числом (AN, кислотность Льюиса) показывают более высокие квантовые выходы, например, $AN(H_2O) = 54,8$ и AN(ДМСО) = 19,3, AN(MeCN)= 18,9.

Электроспрей масс-спектроскопия

Для выявления форм, возникающих при фотолизе, использовалась электроспрей-масс-спектрометрия (см. **Таблица 2, Рисунок 9**). Исходя из предложенного механизма фотолиза, основными формами в растворах после облучения будут $[Ru^{II/III}(растворитель)(L)_2(NO_2)_2OH]^{-/0}$.

Доминирующей формой в растворе для комплекса $[RuNO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH$ (3) до облучения является состоящий из комплекса и захваченного катиона Na^+ катионный ассоциат 1A $[Ru^{II}NO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]+Na^+$. Аналогичные формы с Na^+ были обнаружены почти для всех исследуемых комплексов, наряду с формой, содержащей K^+ (1B). Форма с координацией 5 лигандов 1C $[Ru^{II}NO(Me\text{-}inic)(NO_2)_2OH]+Na^+$ аналогична форме 1A, но содержит только один лиганд Me-inic из-за потери в процессе ионизации.

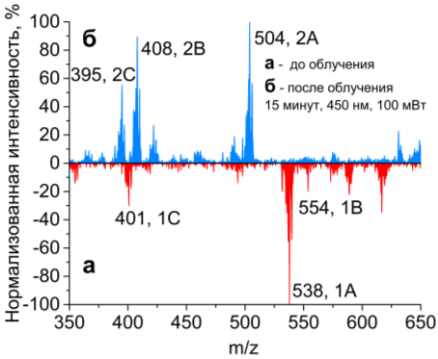

Рисунок 9. ЭСИ-МС спектр $[RuNO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$ до и после облучения

Данные закономерности частично сохраняются для всех полученных соединений, дополнительно возможно образование протонированных и депротонированных форм (с образованием отрицательно заряженных ионов), а также димеров, тримеров и продуктов более глубокого распада. Также присутствуют продукты восстановления со степенью окисления рутения +2, которые не являются продуктами деструкции. Для соединений с бензимидазолом и индазолом удалось также описать положительно заряженные формы, полученные отщеплением одного из отрицательно заряженных лигандов, а для комплексов с бензимидазолом и фенантролином форм с оксо-мостиком вместо гидроксильных групп.

Таблица 2. Основные формы до и после облучения $[RuNO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$ **(3)** в ацетонитриле, определённые с помощью ЭСИ-Масс спектроскопии

Номер	m/z	Форма
До облучения		
1A	537.9	$[Ru^{II}NO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]+Na^+$
1B	553.8	$[Ru^{II}NO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]+K^+$
1C	400.9	$[Ru^{II}NO(Me\text{-}inic)(NO_2)_2OH]+Na^+$
После облучения		
2A	504.0	$[Ru^{III}(H_2O)_2(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2]^+$
2B	407.9	$[Ru^{III}(H_2O)_2(Me\text{-}inic)(CH_3CN)(NO_2)_2]^+$
2C	395.0	$[Ru^{II}(CH_3CN)(Me\text{-}inic)(NO_2)_2]+Na^+$

Цитотоксическая активность соединений по отношению к клеточным линиям

Исследования цитотоксической активности проводили на опухолевых клетках легкого A549 и неопухолевых фибробластах легкого MRC5 для определения индекса селективности (SI) для части комплексов, а также на клетках аденокарциномы молочной железы MCF-7 с помощью окрашивания Hoechst 33342/ PI.

Цитотоксические свойства комплексов [RuNO(Et/Me-(i)nic)$_2$(NO$_2$)$_2$OH] (1, 2, 3, 8)

Цитотоксичность комплексов **(1)-(3)**, **(8)** была изучена против клеточной линии аденокарциномы молочной железы человека MCF-7. Исследование цитотоксической активности новых соединений показало, что комплекс **(8)** демонстрирует значительную цитотоксичность в диапазоне концентраций 1-50 мкМ. Важно отметить, что **(8)** индуцировал апоптоз в клетках MCF-7. Напротив, комплекс **(3)** с Me-inic показал меньшую цитотоксичность по сравнению с **(8)**, так как количество живых клеток превышало 50 % при максимальной исследуемой концентрации 100 мкМ (IC50 > 100 мкМ). Цитотоксические свойства **(2)** (L = Me-nic) и **(1)** (L = Et-nic) были сходны с таковыми **(3)** (L = Me-inic) и **(8)** (L = Et-inic) соответственно (см. **Таблица 3**). Впоследствии фотоиндуцированная цитотоксичность **(1)-(3)**, **(8)** была изучена против клеточной линии MCF-7: клетки преинкубировали с соединениями в течение 2 часов, а затем подвергали воздействию света 450 нм, 30 мВт в течение 30 минут.

Таблица 3. Значения IC_{50} до и после облучения для комплексов **(1)-(3)**, **(8)**

Комплекс	До облучения	После облучения
	IC_{50}, мкМ	IC_{50}*, мкМ
Et-nic (1)	5.1 ± 0.2	4.8 ± 0.7
Me-nic (2)	44.2 ± 3.0	52.2 ± 1.3
Me-inic (3)	> 100	> 100
Et-inic (8)	6.0 ± 0.1	5.4 ± 0.7

При исследовании фотоиндуцированной цитотоксичности **(3)** в максимальной концентрации выжило 60 % клеток, что не позволило рассчитать значение IC_{50} для (3) (IC_{50irr} > 100 мкМ).

Различия в цитотоксических свойствах структурно близких комплексов, а также их различное фотоиндуцированное цитотоксическое поведение, вероятно, объясняются разными физико-химическими свойствами комплексов. Хотя значения квантовых выходов, полученные при исследовании высвобождения NO при фотолизе в различных средах, сходны для всех соединений, этот фактор (эффективность высвобождения NO) может быть не единственной причиной различий в фотоиндуцированных цитотоксических эффектах. Анализ форм комплексов, присутствующих в растворах до и после фотолиза с помощью ЭСИ-МС, также выявил сходство основных форм/ионов для всех комплексов, что не объясняет разницу в IC_{50}. Исходя из литературных данных, еще одним параметром, влияющим на цитотоксичность является липофильность соединений

Измерение липофильности

Оценка липофильности была произведена с использованием водно-октанольного теста. Логарифм отношения оптических плотностей (logP, P = A_{oct}/A_{H2O}), при распределении комплекса между гидрофильной (H_2O) и липофильной (1-октанол) фазами, является удобным параметром для быстрой оценки липофильных свойств вещества. Более высокое значение logP указывает на большую степень липофильности. Значения logP для комплексов $[RuNO(Et\text{-}nic)_2(NO_2)_2OH]$ **(1)** и $[RuNO(Et\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$ **(8)** были положительными до облучения, что указывает на высокую липофильность. С другой стороны, соединения $[RuNO(Me\text{-}nic)_2(NO_2)_2OH]$ **(2)** и $[RuNO(Me\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$ **(3)** демонстрировали систематически отрицательные значения logP до облучения, что свидетельствует о более низкой липофильности.

Сопоставление данных о липофильности и цитотоксичности (**Таблица 4**) на примере соединений (**1-3, 8**) показывает, что увеличение липофильности комплекса достаточно сильно влияет на его цитотоксичность. При этом воздействие света на комплексы (**1-3, 8**) слабо влияет на цитотоксичность, хотя немного снижает индекс липофильности в случае соединений (**1**) и (**8**).

Таблица 4. Значения $logP_{280}$ и IC_{50} для комплексов (**1-3**), **(8)** до и после облучения

Комплекс	До облучения		После облучения	
	$LogP_{280}$	IC_{50}, μM	$LogP_{280}$	IC_{50}^{irr}, μM
Et-nic **(1)**	0.46 ± 0.09	5.1 ± 0.2	-0.15 ± 0.08	4.8 ± 0.7
Me-nic **(2)**	-0.50 ± 0.03	44.2 ± 3.0	-0.55 ± 0.04	52.2 ± 1.3
Me-inic **(3)**	-0.44 ± 0.07	> 100	-0.50 ± 0.03	> 100
Et-inic **(8)**	0.51 ± 0.06	6.0 ± 0.1	0.38 ± 0.03	5.4 ± 0.7

Цитотоксические свойства комплекса $[RuNOPhen(NO_2)_2OH]$ (5)

Для изучения цитотоксической активности нитрозильного комплекса рутения $[RuNOPhen(NO_2)_2OH]$ **(5)** исследования проводили на опухолевых клетках легкого A549 и неопухолевых фибробластах легкого MRC5 для определения индекса селективности (SI), а также на клетках MCF-7.

Было показано, что исследуемое соединение вызывает дозозависимую гибель клеток A549 и MRC5 со значением IC_{50} 33,4 ± 2,6 мкМ и 62,6 ± 3,1 мкМ, соответственно. Опухолевые клетки A549 были более чувствительны к действию соединения, чем неопухолевые фибробласты MRC5 (SI = 1,9). При воздействии соединения на клетки MCF-7 наблюдалась менее выраженная цитотоксичность с IC_{50} 90,6±6,2 мкМ. Затем фотоиндуцированную цитотоксичность изучали на тех же клеточных линиях человека. Цитотоксический профиль соединения зависит от облучения: цитотоксический эффект на клет-

ки A549 и MRC5 усиливается (см. **Таблица 5**), а избирательность действия сохраняется (SI = 2,2). Статистически значимых различий между значением IC_{50} препарата **(5)** без облучения и с облучением на свету на клетках MCF-7 не обнаружено.

Таблица 5. IC_{50}, μM для комплекса $[RuNO(Phen)(NO_2)_2OH]$ **(5)**

Без облучения		
A549	MRC5	MCF-7
33.4 ± 2.6	62.6 ± 3.1	90.6 ± 6.2
После облучения		
A549	MRC5	MCF-7
21.2 ± 3.3	47.2 ± 2.3	95.3 ± 11.4

Цитотоксические свойства комплексов с Benz-im(4) и Hind(6)

Цитотоксичность комплексов $[RuNO(Benz\text{-}Im)_2(NO_2)_2OH]$ **(4)** и $[RuNO(Hind)_2(NO_2)_2OH]$ **(6)** оценивали in vitro на клетках человека A549 (аденокарцинома легкого) и MRC5 (нетрансформированные фибробласты легкого) (см. **Таблица 6**). Комплекс на основе бензимидазола **(4)** не проявлял цитотоксичности в отношении обеих клеточных линий (IC_{50} >75 мкМ), однако при максимальной концентрации он снижал общее количество клеток до 64 ± 10 % (аденокарцинома легкого) и 67,7 ± 2,9 % (фибробласты), что указывает на мягкий цитостатический эффект.

Таблица 6. IC50 и (SI) комплексов с Benz-im**(4)**, Hind**(6)** и Et-inic **(8)** по отношению к A549 и MRC5

Соединение	IC_{50}, μM (SI)			
	Без облучения		*С облучением*	
	A549	MRC5	A549	MRC5
Hind (6)	12.16 ± 0.13 (2.1)	24.9 ± 0.4	9.1 ± 1.4 (2.8)	25.6 ± 1.9
Benz-im (4)	> 75	> 75	> 75	> 75

В отличие от него, комплекс, содержащий индазол **(6)**, проявлял значительную цитотоксическую активность в отношении клеток A549 (IC_{50} = 12,16 ± 0,13 мкМ), близкую к таковой для цисплатина (литературные данные варьируются в диапазоне 6–13 мкМ). Хотя он также индуцировал гибель нетрансформированных клеток (IC_{50} = 24,9 ± 0,4 мкМ), этот эффект был менее выраженным, что привело к высокому индексу селективности цитотоксичности (SI), равному 2,1. Важно отметить, что воздействие комплекса **(6)** увеличивало долю апоптотических клеток в обеих клеточных линиях. Была исследована фотоиндуцированная цитотоксичность комплексов **(4)** и **(6)**. Облуче-

ние практически не повлияло на цитотоксические профили комплексов, а все наблюдаемые различия были статистически незначимы.

Бензимидазол и индазол являются изомерами с различным расположением атомов азота в пятичленном цикле. Альтернирование атомов азота в бензимидазол приводит к его существенно большей основности по сравнению с индазолом (pKa сопряженной кислоты ≈ 5.4–5.8 для бензимидазола против ≈ 1.0 для индазола). Как следствие, комплексы Ru с бензимидазолом с могут иметь положительный заряд при протонировании «пиридинового» атома Benz-im при pH = 5-7, что, как правило, снижает пассивную проницаемость через мембраны по сравнению с более нейтральным/менее основным аналогом на основе индазола. Это косвенно подтверждается и тестом на липофильность при распределении комплексов между фазами PBS и н-октанолом. Полученные значения $logP_{300}$ составили 1.21 и 0.32 для комплексов **(6)** и **(4)** соответственно, что указывает на значительно большую липофильность комплекса с индазолом.

Суммируя все полученные результаты - комплексы с этиловыми эфирами никотиновой и изоникотиновой кислот являются наиболее цитотоксичными в полученной серии, даже против химиорезистентной клеточной линии MCF-7. Комплекс с фенантролином, с другой стороны, имеет низкую цитотоксичность по отношению к MCF-7, однако проявляет одновременно и фотоактивируемую цитотоксичность, и высокий индекс селективности по отношению к раковой линии A549 вместе с индазольным комплексом, который при этом обладает еще и в 3 раза большей цитотоксичностью. Влияние липофильности на цитотоксичность для комплексов (**1-3**, **8**) и (**6, 4**) может быть связано с тем, что соединения с более высокой липофильностью легче проникают через клеточную мембрану. Отсутствие или наличие фотоиндуцированной цитотоксичности может быть связано с несколькими причинами. Несмотря на то комплексы устойчивы в солевом фосфатном буфере, их устойчивость в биологической среде может быть иной. В зависимости от лигандного окружения образующиеся в результате фотолиза соединения Ru (III) и возможные продукты их восстановления могут проявлять различные цитотоксические свойства.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Получено и структурно охарактеризовано 6 новых нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклическими лигандами. Методика получения соединений вида цис-$[RuNOL_2(NO_2)_2OH]$ (L = Me-nic, Me-inic, Et-nic, Benz-im, Hind) или цис-$[RuNOL(NO_2)_2OH]$ (L = Phen) с использованием $Na_2[RuNO(NO_2)_4OH]$ и NH_2SO_3H была модифицирована для каждого отдельного вещества, что позволило получать их с высокими

выходами вплоть до 60%. Показано, что стадия нейтрализации растворов после удаления нитрито-лигандов приводит к повышению выхода. Все полученные соединения охарактеризованы методами ЭА, ИКС, РСА.

2. На основании данных ИКС, ЭСП, масс-спектрометрии, ТФП-расчётов, ЭПР и тестов с реактивом Грисса подтвержден единый для всех соединений механизм фотолиза с образованием NO и комплексов рутения, содержащих координированную молекулу растворителя. Методом ИК-спектроскопии показана возможность протонирования гидроксогруппы в полученных соединениях при непосредственном подкислении или в результате понижения pH из-за окисления образующегося при фотолизе NO и последующих превращениях в азотную и азотистую кислоту, что структурно подтверждено образованием ацетатной соли цис-$[RuNO(Hind)_2(NO_2)_2H_2O]$•AcO•0.5AcOH.

3. Разработана установка определения квантовых выходов реакции фотолиза нитрозокомплексов рутения с использованием данных ИКС и ЭСП, получаемых в реальном времени с помощью проточной системы. Определен квантовый выход фотолиза для всех полученных соединений, который лежит в диапазоне 4-11%. Показано, что использование только ЭСП для определения квантового выхода приводит к заниженной оценке, особенно в случае лигандов, содержащих сопряженную π-систему из нескольких циклов.

4. Результаты биологических исследований показали, что полученные комплексные соединения способны проявлять цитотоксическую и цитостатическую активность по отношению к раковым линиям A549 и MCF-7, и фотоактивируемую цитотоксичность в случае $[RuNO(Et\text{-}inic)_2(NO_2)_2OH]$, $[RuNOPhen(NO_2)_2OH]$ и $[RuNO(HInd)_2(NO_2)_2OH]$. Последние два соединения также продемонстрировали высокие индексы селективности равны 2.2 и 2.1, что делает их перспективными агентами для фотоактивируемой химиотерапии.

5. Показано, что одной из причин большой разницы в цитотоксичности соединений является разница в липофильности. Более липофильные комплексы $[RuNO(Et\text{-}(i)nic_2(NO_2)_2OH]$ проявляли на порядок большую цитотоксичность по сравнению с $[RuNO(Me\text{-}(i)nic_2(NO_2)_2OH]$, что связано с длиной цепи углеводородного радикала в лиганде. В случае комплексов с бензимидазолом и индазолом на липофильность оказывает влияние существенная разница в основности лигандов и степень протонирования при физиологическом pH.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. **Yakovlev I.A.**, Golubeva J.A., Klyushova L.S., Nadolinny V.A., Kostin G.A., Mikhailov A.A. Ligand environment and light: two triggers for controlling cytotoxicity of ruthenium nitrosyl complexes // ChemPhotoChem. 2024. V.8. N7. e202300292:1-13. DOI: 10.1002/cptc.202300292
2. **Yakovlev I.A.**, Golubeva J.A. , Klyushova L.S., Kostin G.A. , Mikhailov A.A. Photoinduced cytotoxic activity of a rare ruthenium nitrosyl phenanthroline complex showing NO generation in human cells // Dalton Transactions. 2024. V.53. N43. P.17642-17653. DOI: 10.1039/d4dt02653e
3. **Yakovlev I.A.**, Mikhailov A.A., Eremina J.A., Klyushova L.S., Nadolinny V.A., Kostin G.A. Nitric oxide release and related light-induced cytotoxicity of ruthenium nitrosyls with coordinated nicotinate derivatives // Dalton Transactions. 2021. V.50. N38. P.13516-13527. DOI: 10.1039/d1dt02190g
4. **Yakovlev I.A.**, Golubeva J.A., Klyushova L.S., Sheven D.G., Kostin G.A., Mikhailov A.A. Tuning photochemical and biological properties of nitro-nitrosyl ruthenium complexes via nitrogen heterocycle geometry: Benzimidazole vs. Indazole // Journal of Photochemistry and Photobiology A-chemistry. 2026. V.473. 116897:1-13. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2025.116897
5. **Яковлев И.А.**, Михайлов А.А., Костин Г.А., Синтез и исследование свойств новых нитрозокомлексов рутения с лигандами биомиметиками пиридинового ряда. // XXVIII Международная Чугаевская конференция по координационной химии. Туапсе, 3-8 октября, 2021.
6. **Яковлев И.А.** Синтез и фотоиндуцированные превращения нитро-нитрозокомплексов рутения с N-донорными гетероциклами. // Международная научная студенческая конференция 2022. Новосибирск – 2022. 10 – 20 апреля, 2022.
7. **Яковлев И.А.** Синтез новых нитро-нитрозокомлексов рутения с N-донорными гетероциклами и исследование их фотохимических и биологических свойств. // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных Ломоносов 2023. Москва, 10-21 апреля 2023 года.
8. **Яковлев И.А.**, Голубева Ю.А., Костин Г.А. Новые методики исследования фотохимических и биологических свойств нитро-нитрозокомплексов рутения. // XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии , федеральная территория «Сириус»,07-12 окт. 2024.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю г.н.с. ИНХ СО РАН, д.х.н., доценту Геннадию Александровичу Костину за постановку задач при выполнении работы и обсуждении полученных результатов; к.х.н. Михайлову А.А, к.х.н. Столяровой Е.Д., Бровко А.О., к.х.н. Бородину А.О., коллективу лаборатории химии редких платиновых металлов за поддержку и помощь на всех этапах выполнения работы. Коллегам из ИНХ СО РАН: к.х.н. Куратьевой Н.В. за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Зубаревой А.П. за проведение CHN-анализа, д.ф.-м.н. Надолинному В.А. за запись и обработку ЭПР-спектров, к.ф.-м.н. Шевеню Д.Г. за проведение ESI-MS исследований, к.х.н. Филатову Е.Ю. за проведение рентгенофазового анализа, к.х.н. Голубевой Ю.А. и к.б.н. Клюшовой Л.С. за проведение биологических исследований, ЦКП ИНХ СО РАН за проведение исследований соединений, своим родным и друзьям за всестороннюю поддержку в работе.

ЯКОВЛЕВ Иван Алексеевич

СИНТЕЗ НОВЫХ НИТРО-НИТРОЗОКОМПЛЕКСОВ Ru С N-ДОНОРНЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ФОТОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук
Изд. лиц. ИД № 04060 от 20.02.2001.

Подписано к печати и в свет 18.03.2026
Формат 60×84/16. Бумага № 1. Гарнитура “Times New Roman”

Печать оперативная. Печ. л. 1,2. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 120. Заказ № 43
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН
Просп. Акад. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090