

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Тюпина Маргарита Юрьевна

**«2+1» трикарбонильные комплексы технеция и рения
с бидентантными гетероциклическими аминами и этилизоцианацетатом**

Специальность 1.4.13. Радиохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в лаборатории технологий медицинских изотопов Акционерного общества «Радиевый институт имени В.Г. Хлопина»

Научный руководитель

Мирославов Александр Евгеньевич,

доктор химических наук,
главный научный сотрудник Акционерного общества «Радиевый институт имени В.Г. Хлопина»

Официальные оппоненты

Герман Константин Эдуардович,

доктор химических наук,
заведующий лабораторией Института физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН

Чернышева Мария Григорьевна,

доктор химических наук, доцент,
доцент кафедры радиохимии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова

Виданов Виталий Львович,

кандидат химических наук,
ведущий научный сотрудник Акционерного общества «Высокотехнологический научно-исследовательский институт неорганических материалов им. А. А. Бочвара»

Защита диссертации состоится «20» декабря 2023 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета МГУ.014.6 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 10, ауд. 308.
E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (А.В. Северин, ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.6); mtupina@mail.ru (соискатель)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/014.6/2790>.

Автореферат разослан « » декабря 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

А.В. Северин

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

Технеций-99 – искусственный радиоактивный элемент реакторного происхождения. Его изотоп $Tc-99m$ широко используется в ядерной медицине для разработки диагностических препаратов, а его аналог рений-186,188 – для разработки терапевтических препаратов. Химия технеция, в частности, карбонильных комплексов изучена весьма фрагментарно.

В последнее время при разработке радиофармпрепаратов на основе технеция-99m [1,2] в качестве наиболее перспективных прекурсоров рассматривается трикарбонилтриаква комплекс $[Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$. Для введения радиометки в биомолекулу в таком прекурсор необходимо заменить три лабильных водных лиганда. Традиционно для этой цели используют тридентатные лиганды, однако модификация биомолекулы тридентатным хелатным узлом достаточно сложная и трудоёмкая процедура. Альтернативой является так называемый «2+1» подход, включающий введение в трикарбонильный фрагмент сначала бидентатного, а затем монодентатного лиганда. В этом случае процедура введения технециевой метки в биомолекулу характеризуется большей гибкостью, а модификация биомолекулы моно- или бидентатным координационным узлом является более простой.

Именно такой подход подробно исследован в настоящей работе для введения технеция в молекулу жирной кислоты. Из класса монодентатных лигандов был выбран этилизоцианоацетат, который может рассматриваться и как модельное производное жирной кислоты, и как бифункциональный агент, пригодный для присоединения к различным биомолекулами через карбоксильную группу. В качестве бидентатных лигандов использовали нейтральные гетероциклические амины – 2,2-бипиридин и 1,10-фенантролин. Таким образом, в данной работе впервые исследовано комплексообразование трикарбонильных фрагментов технеция и рения с комбинацией гетероциклического амина и 2-этилизоцианоацетата.

Цель работы

Основной целью работы являлось исследование комплексообразования трикарбонильных фрагментов технеция и рения с комбинацией гетероциклического амина и 2-этилизотиоцианоацетата для разработки процедур введения метки технеция-99m в биомолекулы.

Задачи работы

В рамках поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1) Изучить взаимодействие пентакарбонильных комплексов $[MX(CO)_5]$ ($M = Re, Tc, X = Cl^-, Br^-$ или ClO_4^-) с бидентатными аминами (1,10-фенантролин или 2,2'-бипиридин) в водных и неводных растворителях. Выделить и охарактеризовать продукты реакций.

2) Изучить комплексообразование $[MX(CO)_3(N^N)]$ ($M = Re, Tc, N^N = 1,10$ -фенантролин или 2,2'-бипиридин, $X = Cl^-$ или Br^-) и $[M(CO)_3(N^N)(EtOH)]ClO_4$ с 2-этилизотиоцианоацетатом в водных и неводных растворителях. Выделить и охарактеризовать продукты реакций.

3) Изучить кинетику замещения Cl^- ионов в комплексах $[MCl(CO)_3(N^N)]$ и $EtOH$ в комплексах $[M(CO)_3(N^N)(EtOH)]ClO_4$ на 2-этилизотиоцианоацетат ($M = Re, Tc, N^N = 1,10$ -фенантролин или 2,2'-бипиридин).

4) Оценить влияние хлорид ионов, неизбежно присутствующих в элюате технециевого генератора, на процесс введения технеция-99m в виде трикарбонильного фрагмента в биомолекулы с использованием комбинации монодентатного лиганда этилизотиоцианоацетата и бидентатного лиганда 1,10-фенантролина или 2,2'-бипиридина.

5) Синтезировать комплексы $[^{99m}Tc(CO)_3(N^N)CNCH_2COOEt]Cl$ ($N^N = 1,10$ -фенантролин или 2,2'-бипиридин). Оценить минимальные концентрации лигандов, необходимые для образования данных комплексов с высоким выходом.

Объекты исследования

В данной работе объектами исследования являются трикарбонильные комплексы одновалентного технеция-99, 99m и рения.

Положения, выносимые на защиту

1) Процедуры синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов технеция-99,99m и рения с бидентатными гетероциклическими аминами дииминового типа (1,10-фенантролином и 2,2'-бипиридином) и монодентатным изонитрилом (этилизотиоцианатом), удовлетворяющие требованиям производства радиофармпрепаратов.

2) Влияние хлорид-иона и растворителя на синтез «2+1» трикарбонильных комплексов технеция-99,99m и рения с лигандами дииминного типа и 2-этилизотиоцианоацетатом, демонстрирующие возможность дальнейшего использования при разработке новых синтетических подходов в ядерной медицине.

3) «2+1» трикарбонильные комплексы $[M(CO)_3(N^N)CNCH_2COOEt]^+$ ($M = {}^{99m}Tc, Re, N^N = 1,10\text{-фенантролин или } 2,2'\text{-бипиридин}$) могут быть использованы для комбинирования ОФЭКТ-диагностики с люминесцентной микроскопией и фотодинамической терапией, благодаря катионной природе полученных комплексов и подходящим фотофизическим свойствам бидентатных лигандов.

Научная новизна работы

Впервые изучено комплексообразование трикарбонильного фрагмента $[M(CO)_3]^+$ ($M = Tc, Re$) с комбинацией бидентатного гетероциклического амина и 2-этилизотиоцианоацетата; установлены кинетические параметры реакции введения 2-этилизотиоцианоацетата в трикарбонильные комплексы технеция и рения с 1,10-фенантролином или 2,2'-бипиридином; установлено, что хлорид-ионы, присутствующие в элюате технециевого генератора, не оказывают существенного влияния на возможность использования «2+1» комбинации этилизотиоцианоацетата с 1,10-фенантролином или 2,2'-бипиридином для введения технеция-99m в виде трикарбонильного фрагмента в биомолекулы, тогда как для рения необходимо удалять хлорид-ионы из реакционной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы

1) В работе впервые предложена комбинация нейтральных бидентатных лигандов (гетероциклических аминов) с изотиоцианидами для прочного связывания трикарбонильных комплексов одновалентных технеция и рения. В процессе работы

синтезировано и выделено 21 комплексное соединение (из них 13 получены впервые, для 8-и получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, для 5-и сняты ЯМР спектры). Установлена степень влияния хлорид ионов на процесс комплексообразования.

2) Определены и оптимизированы условия введения метки технеция-99m в виде трикарбонильного фрагмента в биомолекулы с использованием комбинации бидентатного гетероциклического амина с 2-этилизоцианоацетатом, моделирующим молекулу жирной кислоты. Разработанная процедура может быть использована для создания новых кардиотропных радиофармпрепаратов.

Методология и методы исследования

В работе использовали спектроскопические методы, такие как ИК, УФ, люминесценция, ^1H ЯМР, а также хроматографические процедуры и рентгеноструктурный анализ. Основной объем работы выполнен с использованием долгоживущего изотопа технеций-99 ($T_{1/2} = 2.111 \cdot 10^5$ лет). Особое внимание уделено разработке методологии проведения синтезов с «горячим» технецием-99m ($T_{1/2} = 6$ ч).

Личный вклад автора работы

В работах по теме диссертационного исследования вклад автора был определяющим. Он состоял в разработке процедур синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов, изучении полученных продуктов методами ИК, УФ, люминесцентной спектроскопии и ЯМР спектроскопии; проведении ВЭЖХ анализа полученных «2+1» трикарбонильных комплексов; подготовке материалов к опубликованию.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.13 – Радиохимия по области исследований: соединения радиоактивных элементов, синтез, строение, свойства, получение и идентификация меченных соединений; методы радиохимического анализа; химические аспекты использования радионуклидов в биологии и медицине.

Степень достоверности

Достоверность результатов определяется использованием современного сертифицированного оборудования, а также оценкой международных экспертов при рецензировании публикаций по тематике диссертации.

Апробация работы

Результаты работы представлены в виде 34 сообщений на 27 российских и международных конференциях и симпозиумах с 2013 по 2023 гг., в том числе: Научная конференция «Развитие идей В.И. Вернадского в современной российской науке» (2013 г.), First Russian-Nordic Symposium on Radiochemistry (2013 г.), Международная научная конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (2014, 2015, 2016, 2018, 2019, 2021, 2022, 2023 гг.), Российская молодежная школа по радиохимии и радиохимическим технологиям (2014, 2015 г.), Всероссийская конференция по радиохимии «Радиохимия» (2015, 2018, 2022 г.), V Всероссийский молодежный научный форум “Open Science” (2018 г.), Третий Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» (2019 г.), III Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы разработки, производства и применения радиофармацевтических препаратов – Радиофарма» (2019 г.), XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (2019 г.), Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии» (2019 г.), Virtual Meeting – Technical Meeting on New Generation of Technetium-99m Kits for Oncology Applications (IAEA) (2021 г.), VI Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Химия: достижения и перспективы» (2021 г.), Международная научно-практическая конференция молодых учёных и специалистов атомной отрасли «Команда» (2021, 2023 гг.), XII International Conference on Chemistry for Young Scientists "Mendeleev" (2021 г.), 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия» (2022 г.).

Публикации

Основные результаты исследования опубликованы в 13 статьях в том числе 12-ти статьях, опубликованных в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (RSCI, Web of Science и Scopus). Также результаты отражены в 34 тезисах докладов на международных и российских научных конференциях.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 169 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов), выводов, списка используемой литературы. Список библиографических ссылок содержит 104 наименования. Работа содержит 129 рисунков и 35 таблиц в основном тексте.

Основное содержание работы

Введение

Обоснована актуальность работы, сформулирована цель и поставлены задачи для ее реализации, отражена новизна и перечислены положения, выносимые на защиту, сформулированы научная и практическая значимость.

Первая глава

Представляет результаты анализа литературы, посвященной введению технециевой и рениевой радиометок в молекулы жирных кислот. Среди известных прекурсоров трикарбонилтриаква комплекс отмечается как наиболее перспективный. Приведен сравнительный анализ координационных групп, используемых для введения трикарбонильного фрагмента технеция и рения в молекулы жирных кислот. Показано, что «2+1» подход является наиболее гибким и простым с синтетической точки зрения. В рамках данного подхода среди монодентатных лигандов весьма перспективными являются изоцианиды, образующие прочную связь с одновалентными технецием и рением. Отмечается, что комплексообразование трикарбонильных фрагментов рения и технеция с комбинацией гетероциклических аминов (2,2'-бипиридина и 1,10-фенантролина) и изоцианидов практически не изучено. Таким образом, анализ имеющейся

литературы показал, что использование «2+1» подхода для введения технециевой метки в виде трикарбонильного фрагмента в молекулы жирных кислот с помощью комбинации нейтральных гетероциклических аминов и изоцианидной группы является новым и весьма перспективным.

Вторая глава

В данной главе описаны исходные вещества и реактивы, экспериментальные процедуры (ИК, ЯМР, электронная и люминесцентная спектроскопии, рентгеноструктурный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой, элементный анализ) и оборудование (автоклав, металлографический микровизор), использовавшиеся при выполнении настоящей работы.

В главах 3-5 изложены основные результаты работы.

Третья глава

В этой главе описаны синтез, структура и свойства полученных соединений технеция и рения.

В связи с тем, что бидентатные лиганды обладают в той или иной степени π -акцепторными свойствами [3–7], при синтезе «2+1» трикарбонильных комплексов технеция и рения в сначала вводили бидентатный лиганд, а затем монодентатный.

Общая схема синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов рения и технеция с бидентатными гетероциклическими аминами и этилизоцианацетатом представлена на рисунке 1 (на примере технеция).

Реакцию $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})]^+$ с этилизоцианацетатом можно контролировать по изменениям в ИК спектре: низкочастотная полоса разделяется на две хорошо разрешаемые полосы. Такая картина типична для комплексов *fac*- $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ [8–11]. В ИК спектрах комплексов $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]^+$, образующихся после обработки промежуточных форм изонитрилом, не обнаружено признаков присутствия других карбонильных форм технеция.

Методом ЯМР спектроскопии подтверждено присутствие моно- и бидентатных лигандов в составе комплексов $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]^+$ в растворе. Сигнал протонов группы $\text{CN}-\text{CH}_2$ –сдвинут относительно сигнала

свободного изоцианида на 0.05 м.д. в сторону сильного поля. В спектре присутствуют также сигналы всех протонов гетероциклических аминов, смещенные относительно свободных лигандов.

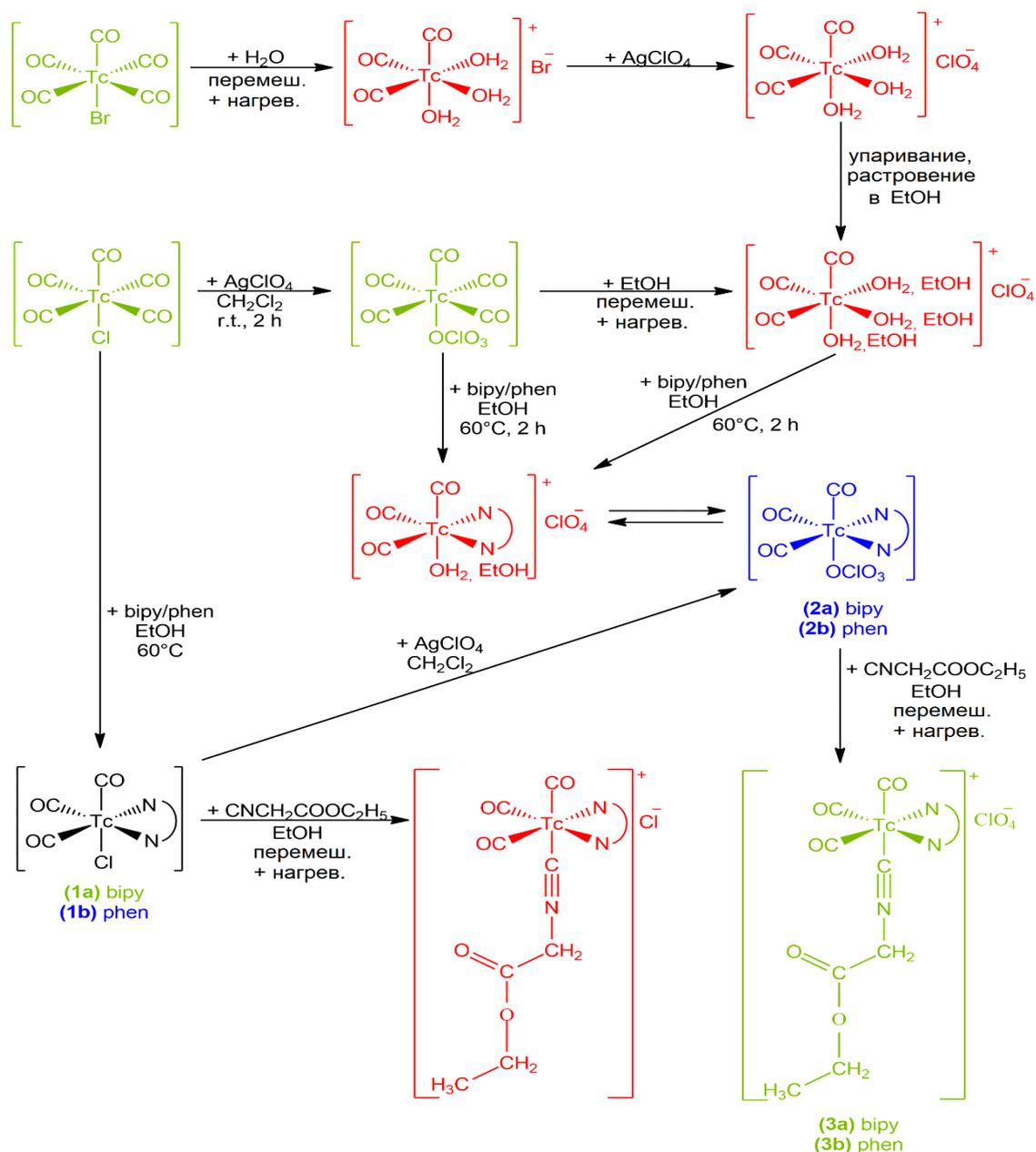


Рисунок 1 - Общая схема синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов технеция с гетероциклическими аминами. Зеленый: выделенные в индивидуальном виде и рентгеноструктурно охарактеризованные комплексы; красный: предполагаемые формы в растворе (на основании ИК-спектров аналогов); синий: выделенные в индивидуальном виде комплексы, охарактеризованные только данными спектроскопии и элементного анализа

Для ряда синтезированных соединений выращены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа:

- [ReCl(phen)(CO)₃], CCDC 2092649

- $[\text{ReClO}_4(\text{bipy})(\text{CO})_3]$, CCDC 1898044
- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]\text{ClO}_4$, CCDC 1898038
- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]\text{ClO}_4$, CCDC 1898041
- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{phen})(\text{CNCH}_2\text{COOMe})]\text{ClO}_4$, CCDC 1898040
- $[\text{TcCl}(\text{bipy})(\text{CO})_3]$, CCDC 1898042 и 2214630
- $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]\text{ClO}_4$, CCDC 1898037
- $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{phen})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]\text{ClO}_4$, CCDC 1898039

Определенный интерес представляет структура $[\text{ReClO}_4(\text{bipy})(\text{CO})_3]$, так как этот комплекс во внутренней координационной сфере содержит лабильный лиганд, способный достаточно легко замещаться на молекулы этанола (в случае его использования в качестве растворителя) или на хлорид-ион (в случае использования в качестве растворителя CH_2Cl_2) (рисунок 2). Структура $[\text{TcCl}(\text{bipy})(\text{CO})_3]$ решена для триклинной и орторомбической сингоний и представляет собой слегка искаженный октаэдр, в котором одна из координационных позиций занята хлорид-ионом (рисунок 2).

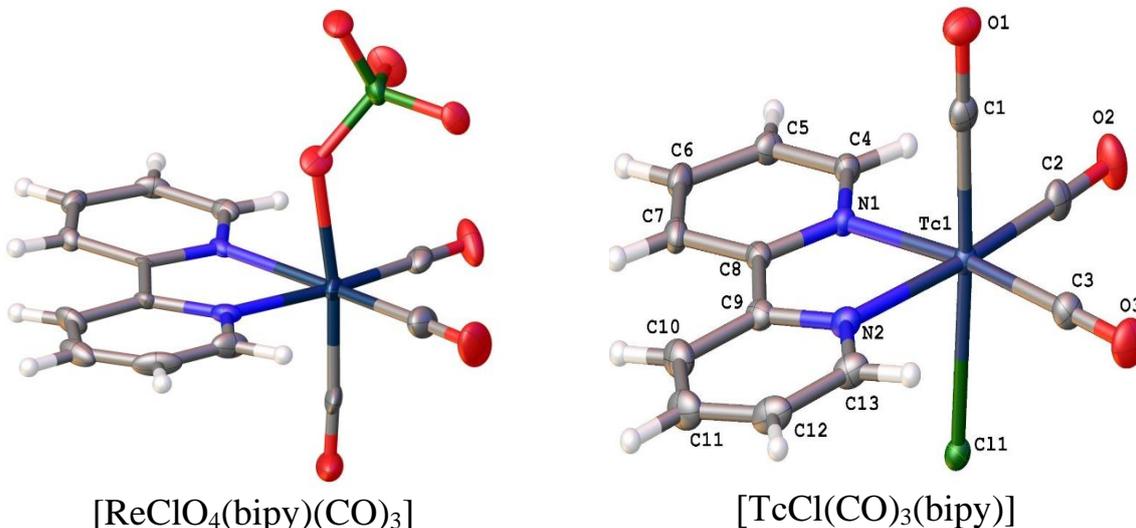
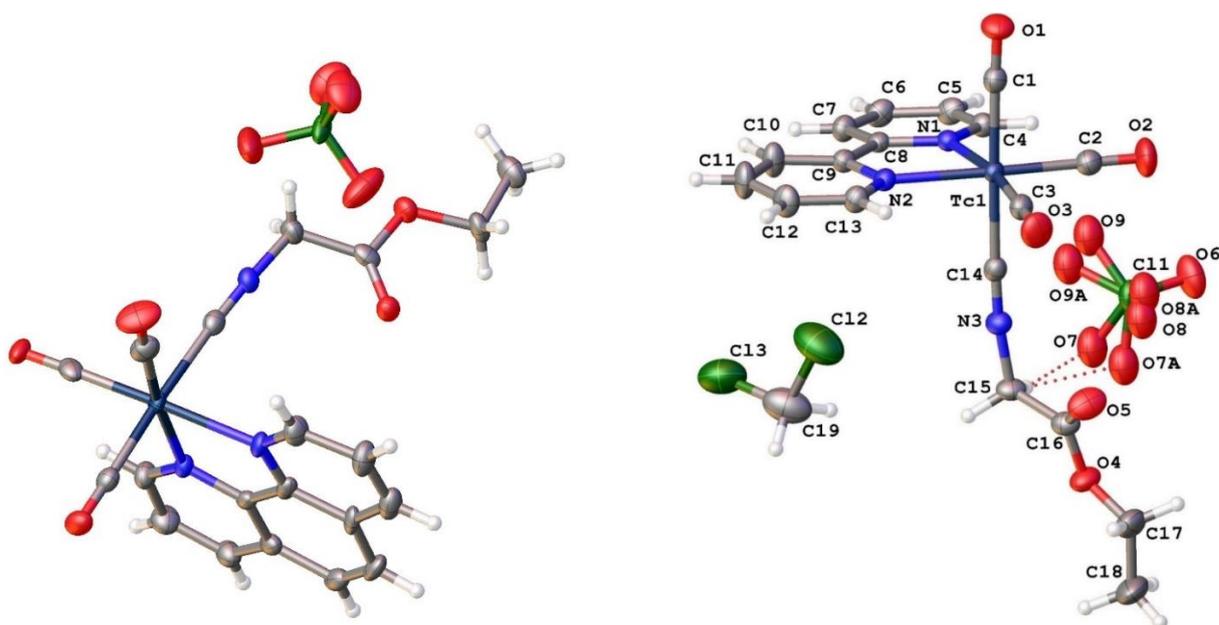


Рисунок 2 – Молекулярная структура $[\text{ReClO}_4(\text{bipy})(\text{CO})_3]$ и $[\text{TcCl}(\text{CO})_3(\text{bipy})]$.

Атомы Re и Tc темно-синий, углерода, кислорода, водорода, азота и хлора, соответственно, серые, красные, белые, синие и зеленые. Тепловые эллипсоиды приведены на 50 % уровне вероятности.

Кристаллические структуры целевых «2+1» трикарбонильных комплексов $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]\text{ClO}_4$ и $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{phen})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]\text{ClO}_4$ приведены на Рисунок 3, соответственно).



$[Re(CO)_3(phen)(CNCH_2COOEt)]ClO_4 \cdot Tc(CO)_3(bipy)CNCH_2COOEt]ClO_4 \cdot 0.5CH_2Cl_2$

Рисунок 3 – Молекулярная структура $[M(CO)_3(phen)(N^N)]ClO_4$. Атомы Re и Tc темно-синий, углерода, кислорода, водорода, азота и хлора, соответственно, серые, красные, белые, синие и зеленые. Тепловые эллипсоиды приведены на 50 % уровне вероятности.

Все полученные комплексы имеют *fac*-октаэдрическое строение, характерное для технеция(I) и рения(I). Данные соединения и промежуточные комплексы охарактеризованы методами люминесценции, ИК, УФ, 1H ЯМР спектроскопии и элементным анализом.

Поскольку в дальнейшем предполагается использование «2+1» трикарбонильных комплексов в радиофармацевтической практике, изучение влияния хлорид-иона, неизбежно присутствующего в элюате технециевого генератора, на образование дииминизонитрильных «2+1» комплексов является необходимым этапом нашей работы.

Четвертая глава

В этой главе изучается кинетика образования «2+1» трикарбонильных комплексов технеция и рения с гетероциклическими аминами и 2-этилизоцианоацетатом.

Исследуемый «2+1» подход подразумевает, что в трикарбонильных соединениях технеция и рения две свободные позиции занимает бидентантный лиганд, а третью вакантную позицию – монодентатный лиганд. После введения

бидентатного лиганда, хлорид-ионы, присутствующие в концентрации 0.9 % в составе генераторного пертехнетата и образующие довольно прочные комплексы с одновалентным технецием и рением, будут оказывать существенную конкуренцию введению монодентатного лиганда [12]. Имеются сведения о включении хлорид-ионов в координационную сферу комплексов $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ с лигандами дииминового типа, что подтверждает высказанное предположение [3,4]. Для оценки конкурирующего влияния хлорид-ионов на образование «2+1» трикарбонильных комплексов технеция и рения с гетероциклическими аминами и 2-этилизотиоцианоацетатом нами была изучена кинетика реакции комплексов $[\text{MCl}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})]$ ($\text{M} = ^{99}\text{Tc}, \text{Re}$; $\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bipy}, \text{phen}$) с этилизотиоцианоацетатом в этаноле.

Кинетические исследования проводили по 4 температурным точкам (30, 40, 47, 55 °C) для комплексов технеция и рения. Во всех кинетических экспериментах брали одну и ту же концентрацию дииминовых комплексов, а изотиоцианидный лиганд брали в 10-кратном избытке для поддержания псевдопервого порядка реакции. Пробы реакционной смеси отбирали через определенные промежутки времени и измеряли их ИК спектры в области поглощения сложноэфирной, карбонильной и изотиоцианидной групп (2400 - 1700 cm^{-1}). На спектрах (Рисунок 4), полученных при 30 °C с 10-минутным интервалом для реакции $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{bipyCl}]$ с 2-этилизотиоцианоацетатом, видны четкие изобестические точки, свидетельствующие о наличии в реакционной системе только реагента и целевого продукта.

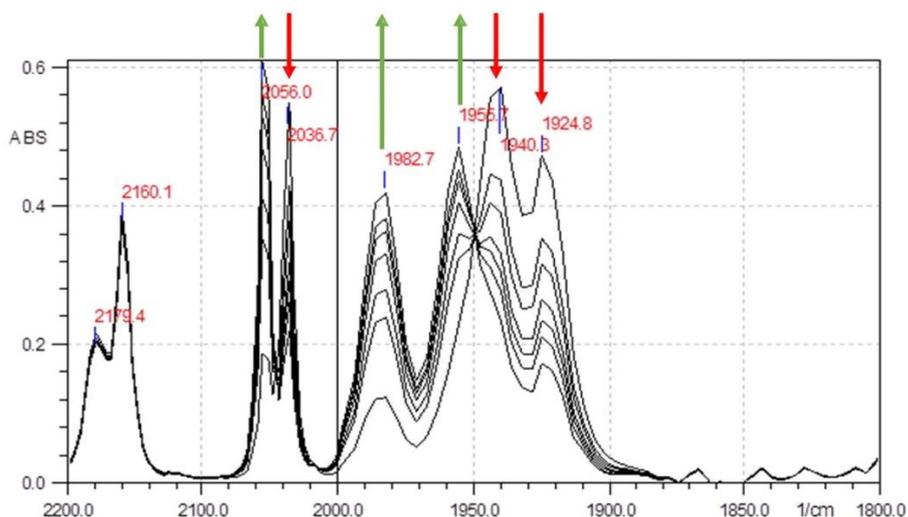


Рисунок 4 – ИК спектры смеси $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})\text{Cl}]$ с 2-этилизоцианацетатом в этаноле при температуре 30 °С, интервал съемки ИК спектров – 10 минут.

Для каждой температуры было получено не менее 5 временных точек. Эксперименты доводили до конверсии 60–95 %. Ниже приведены кинетические зависимости, построенные в полулогарифмических координатах (Рисунок 5).

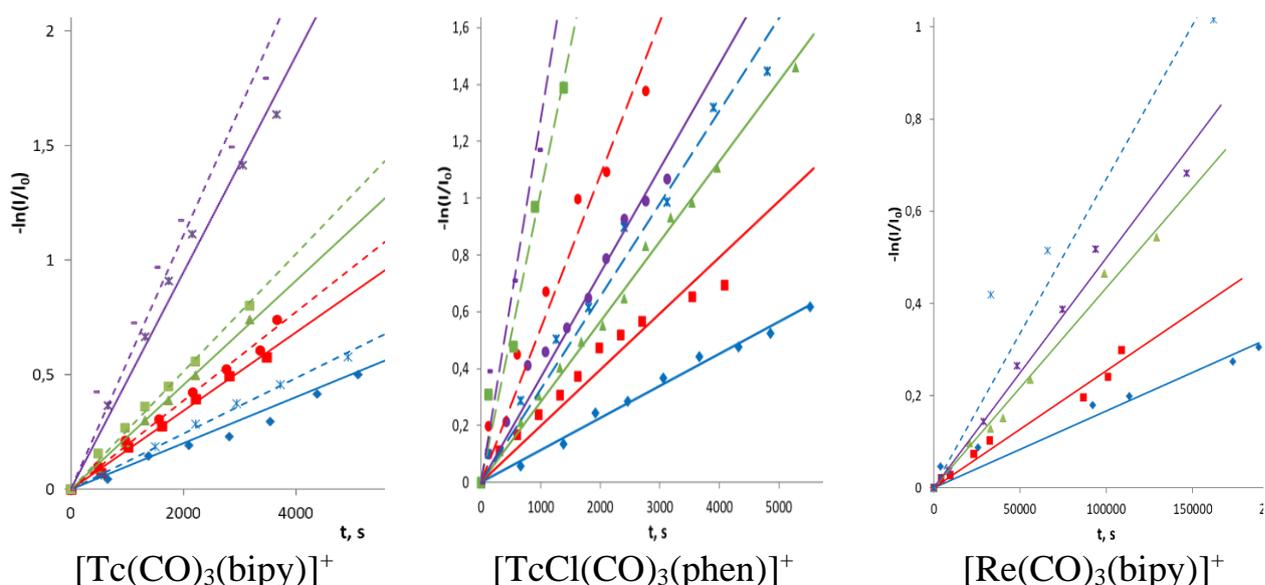


Рисунок 5 - Полулогарифмические анаморфозы кинетических кривых реакций $[\text{MCl}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})]$ (сплошные линии) и $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{H}_2\text{O}, \text{EtOH})]\text{ClO}_4$ (пунктирные линии), где $\text{M} = \text{Tc}, \text{Re}$, с 2-этилизоцианацетатом в этаноле при четырёх температурах (синий – 303.1 К, красный – 313.1 К, зеленый – 320.1 К, сиреневый – 328.1 К)

Из тангенса угла наклона линейных зависимостей рассчитывали константы скорости реакции (k , с^{-1}) для каждой температуры (Таблица 1). Таким образом, в случае комплексов с технецием-99 скорость взаимодействия изонитрила в бесхлоридной системе лишь немного выше, чем в присутствии хлорид-ионов. Для ренийевых комплексов эта разница более существенна.

Таблица 1 - Константы скорости реакций $[MCl(CO)_3(N^{\wedge}N)]$ и $[M(CO)_3(H_2O,EtOH)]ClO_4$ с $CNCH_2COOEt$ в $EtOH$

T, K	303,1 K (30 °C)	313,1 K (40 °C)	320,1 K (47 °C)	328,1 K (55 °C)
$[TcCl(CO)_3(bipy)] + CNCH_2COOEt$ (0,067 моль/л)	$(1,01 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	$(2,18 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	$(2,28 \pm 0,01) \cdot 10^{-4}$	$(3,31 \pm 0,28) \cdot 10^{-4}$
$[ReCl(CO)_3(bipy)] + CNCH_2COOEt$ (0,079 моль/л)	$(1,67 \pm 0,25) \cdot 10^{-6}$	$(3,22 \pm 0,03) \cdot 10^{-6}$	$(4,46 \pm 0,12) \cdot 10^{-6}$	$(4,94 \pm 0,11) \cdot 10^{-6}$
$[Tc(CO)_3(bipy)(H_2O,EtOH)]ClO_4 + CNCH_2COOEt$ (0,066 моль/л)	$(1,22 \pm 0,01) \cdot 10^{-4}$	$(2,18 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	$(2,57 \pm 0,01) \cdot 10^{-4}$	$(5,54 \pm 0,12) \cdot 10^{-4}$
$[Re(CO)_3(bipy)(H_2O,EtOH)]ClO_4 + CNCH_2COOEt$ (0,075 моль/л)	$(6,07 \pm 0,22) \cdot 10^{-6}$	-	-	-
$[TcCl(CO)_3(phen)] + CNCH_2COOEt$ (0,084 моль/л)	$(1,13 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	$(1,98 \pm 0,02) \cdot 10^{-4}$	$(2,82 \pm 0,01) \cdot 10^{-4}$	$(3,68 \pm 0,28) \cdot 10^{-4}$
$[Tc(CO)_3(phen)(H_2O,EtOH)]ClO_4 + CNCH_2COOEt$ (0,071 моль/л)	$(3,27 \pm 0,01) \cdot 10^{-4}$	$(5,39 \pm 0,09) \cdot 10^{-4}$	$(10,22 \pm 0,15) \cdot 10^{-4}$	$(12,74 \pm 0,14) \cdot 10^{-4}$

По методу Аррениуса определены энергии активации ($E_{акт}$). Исходя из уравнения Эйринга в линейной форме [13], рассчитаны энтропия и энтальпия активации. Рассчитанные термодинамические характеристики косвенно указывают на образование на первой стадии активированного комплекса по ассоциативному механизму замещения (Таблица 2). В литературе приводятся близкие значения энтальпии активации для реакции замещения метанола в комплексах *fac*- $[Re(Tror)(CO)_3(MeOH)]$ (Tror = трополонат-анион) при 25°C на нуклеофилы Br^- , I^- , DMAP (4- диметиламинопиридин), и NCS^- в MeOH, (ΔH^\ddagger 76.1 ± 0.6 , 75.3 ± 0.9 , 61 ± 2 , 62 ± 2 кДж моль⁻¹, соответственно ($[Re] = 1 \times 10^{-4}$ М, $[L] = 5 \times 10^{-2}$ М), и в $[Re(CO)_3(MeOH)(phen)]^+$ при 25°C в MeOH при замещении на нуклеофилы I^- , Metu (метилмочевина) (70 ± 1 , 80 ± 1 кДж моль⁻¹, соответственно) [14].

Результаты, полученные при фиксированной концентрации субстрата и различных концентрациях входящего лиганда, взятого в 5-20-кратном избытке, показывают, что кажущийся порядок реакции по входящему лиганду несколько ниже единицы в хлорсодержащих системах и близок к единице в системе с

перхлоратом и 1,10-фенантролином. Эти результаты свидетельствуют либо о сочетании диссоциативного и ассоциативного механизмов обмена лигандов, либо о диссоциативном механизме со значительной степенью возврата из переходного состояния в исходное. Положительная энтропия активации говорит в пользу диссоциативного механизма, как и для похожих комплексов рения [14].

Таблица 2 – Рассчитанные значения энергии, энтропии и энтальпии активации для реакции $[MCl(CO)_3(N^{\wedge}N)]$ и $[M(CO)_3(H_2O, EtOH)]ClO_4$ с $CNCH_2COOEt$ в $EtOH$

Стартовый комплекс	E_a , кДж/моль	ΔS^\ddagger , Дж/(моль·К)	ΔH^\ddagger , кДж/моль
$[TcCl(CO)_3(bipy)]$	37.4 ± 2.8	73 ± 5	86 ± 6
$[ReCl(CO)_3(bipy)]$	36.8 ± 2.3	71 ± 4	85 ± 5
$[Tc(CO)_3(bipy)(H_2O, EtOH)]ClO_4$	47.3 ± 2.5	40 ± 2	109 ± 6
$[TcCl(CO)_3(phen)]$	39.6 ± 0.3	66 ± 1	91 ± 7
$[Tc(CO)_3(phen)(H_2O, EtOH)]ClO_4$	47.5 ± 1.4	31 ± 1	109 ± 8

Таким образом, скорости замещения на этилизоцианацетат в комплексах $[Tc(CO)_3]^+$ с 2,2'-бипиридином, содержащих и не содержащих хлорид-ионы, близки, но для соответствующих комплексов с 1,10-фенантролином заметно различаются. В случае аналогичных комплексов рения с 2,2'-бипиридином и 1,10-фенантролином, скорость замещения на 2-этилизоцианацетат существенно зависит от наличия в системе хлорид-ионов. Учитывая общие данные по кинетике реакций с карбонилами рения (значительно меньшая скорость реакции по сравнению с их технециевыми аналогами), влияние хлорид-ионов может стать критическим, поэтому для получения комплексов рения рекомендуется предварительное удаление хлорид-ионов.

Пятая глава

В этой главе описано влияние хлорид-ионов на образование $[^{99m}Tc(CO)_3(N^{\wedge}N)CNCH_2COOEt]Cl$ ($N^{\wedge}N = 2,2'$ -бипиридин или 1,10-фенантролин).

Поскольку в дальнейшем предполагается использование данных комплексов и их аналогов в медицинских целях, необходимо было определить минимальную концентрацию монодентантного лиганда, достаточную для образования комплексов $[^{99m}Tc(CO)_3(N^{\wedge}N)(изонитрил)]$, а также определить влияние хлорид-ионов на поведение комплексов с «горячим технецием». Для этого мы исследовали

диапазон концентраций монодентантного лиганда от 10^{-5} до 10^{-2} М при наличии хлорид-ионов в реакционной системе на уровне 0.9 %, а также, для сравнения, при отсутствии хлорид-ионов.

В качестве основного метода исследования при работе с комплексами технеция-99m использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография. В качестве реперов использовали хроматографические данные, полученные нами для соединений технеция-99 с использованием UV-Vis детектора (Рисунок 6).

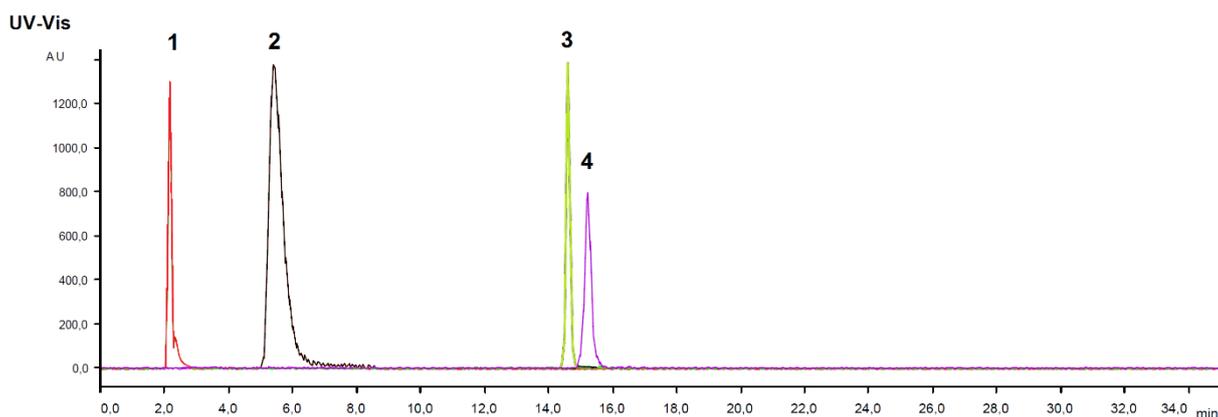


Рисунок 6 – ВЭЖ хроматограмма для $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (1, красный), $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (2, черный), $[\text{}^{99m}\text{TcCl}(\text{bipy})(\text{CO})_3]$ (3, зеленый) и $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]^+$ (4, фиолетовый).

Синтез «2+1» трикарбонильных комплексов технеция-99m проводили по модифицированной процедуре описанной в [1,2] (Рисунок 7). В работе использовали $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ для медицинского применения, выпускаемый в АО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина».

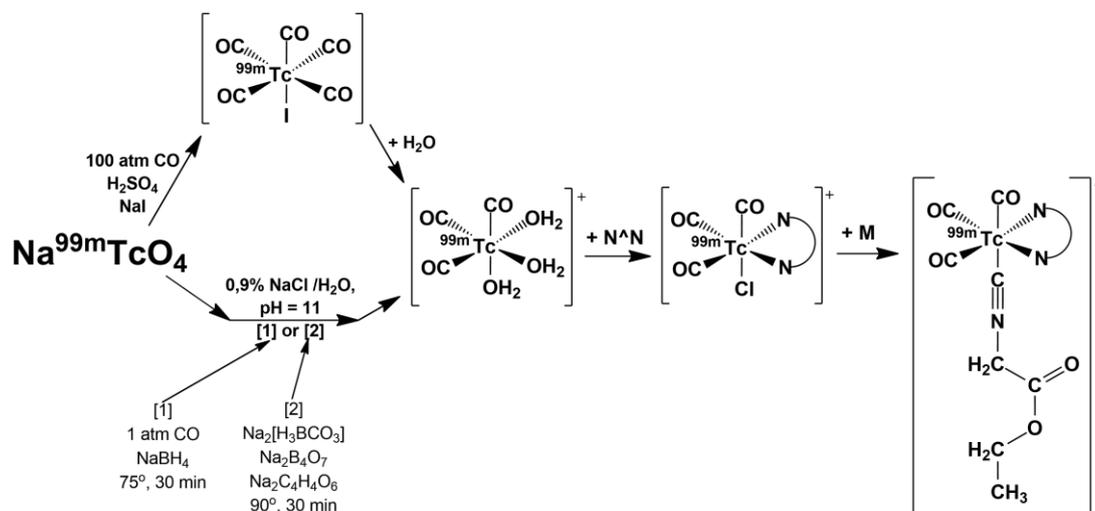


Рисунок 7 – Схема синтеза трикарбонилтриаква комплекса технеция-99m

Хроматографические пики, соответствующие исходному соединению, промежуточным и конечному продукту с технецием-99m, представлены на Рисунок 8.

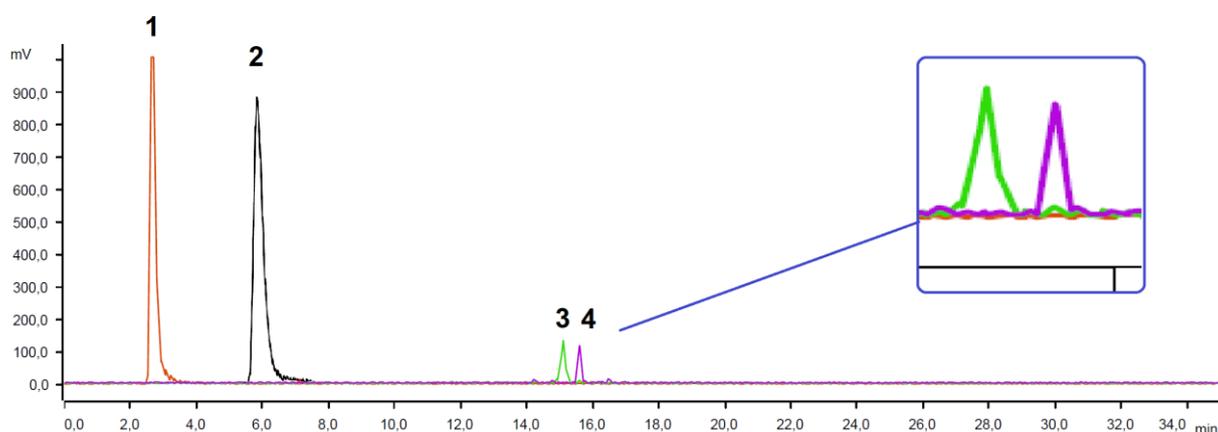


Рисунок 8 – ВЭЖ хроматограмма для $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (1, красный), $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (2, черный), $[\text{}^{99m}\text{TcCl}(\text{bipy})(\text{CO})_3]$ (3, зеленый) и $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]^+$ (4, фиолетовый).

Значения выхода $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]^+$ в зависимости от концентрации монодентантного лиганда представлены в таблице (Таблица 3).

Таблица 3 - Выход $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]^+$

Концентрация $\text{CNCH}_2\text{COOEt}$, моль/л	Выход, %	
	Система без Cl^- ионов	Система с Cl^- ионами
10^{-5}	73	—
10^{-4}	93	28
10^{-3}	100	100
10^{-2}	100	100

Видно, что лишь при концентрации 2,2'-бипиридина 10^{-2} М выход 2,2'-бипиридинового комплекса технеция-99m достигает 100 %. В присутствии хлорид-ионов минимальная концентрация монодентантного лиганда, необходимая для полного связывания трикарбонильного фрагмента, составляет 10^{-3} М, а в отсутствие хлорид-ионов — 10^{-4} М, то есть хлорид-ионы не оказывают существенного влияния на замещение монодентантного лиганда на изоцианидную группу.

Основными результатами работы являются:

1) Процедуры синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов технеция-^{99m}Tc и рения с бидентатными гетероциклическими аминами дииминового типа (1,10-фенантролином и 2,2'-бипиридином) и монодентатным изонитрилом (этилизотиоцианатом), приемлемые для производства РФП. Комплексы технеция-^{99m}Tc получены с высоким выходом при концентрации изонитрила 10^{-3} М. При предварительном удалении хлорид-ионов из реакционной системы достаточными становятся значительно более низкие концентрации изонитрила (10^{-5} М). Таким образом, мешающее влияние хлорид-ионов на комплексообразование изонитрила в системе с трикарбонильным ядром технеция-^{99m}Tc и лигандом дииминового типа (2,2'-бипиридином) на уровне микроконцентраций существенно. Следовательно, могут потребоваться дополнительные хроматографические стадии для удаления хлорид-ионов после получения промежуточного трикарбонилтриаквакомплекса (с последующим кондиционированием по концентрации хлорид-ионов).

2) На макроскопическом уровне концентраций технеция скорости введения изонитрила в комплексы $[\text{}^{99}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ с 2,2'-бипиридином, в системах содержащих и не содержащих хлорид-ионы, близки, тогда как для аналогичных комплексов с 1,10-фенантролином заметно различаются. В случае аналогичных комплексов рения с 2,2'-бипиридином и 1,10-фенантролином, скорость введения изонитрила существенно зависит от наличия в системе хлорид-ионов. Учитывая, что скорости реакций карбониллов рения, в целом, значительно ниже по сравнению с технециевыми аналогами, влияние хлорид-ионов может стать критическим. Поэтому для получения комплексов рения рекомендуется предварительное удаление хлорид-ионов.

3) С точки зрения медицинского применения, катионная природа полученных комплексов благоприятна для разработки кардиотропных радиофармпрепаратов, а фотофизические свойства бидентатных лигандов (2,2'-бипиридин и 1,10-фенантролин) открывают перспективы для совмещения ОФЭКТ-диагностики с люминесцентной микроскопией и фотодинамической терапией.

Выводы

- 1) Показана возможность синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов технеция-99, 99m и рения с бидентатными гетероциклическими аминами (1,10-фенантролином и 2,2'-бипиридином) и этилизоцианацетатом.
- 2) Методом рентгеноструктурного анализа определена кристаллическая и молекулярная структура полученных 2+1 трикарбонильных комплексов технеция(I) и рения(I). Все комплексы имеют *фац*-октаэдрическое строение. Комплексы охарактеризованы спектроскопическими методами (люминесценция, ИК, УФ, ^1H ЯМР).
- 3) При изучении кинетики замещения Cl⁻ ионов в комплексах $[\text{MCl}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})]$ и EtOH в комплексах $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{EtOH})]\text{ClO}_4$ на 2-этилизоцианоацетат установлено, что в случае технеция, скорости замещения хлоридного и этанольного лигандов сопоставимы, в то время как в случае рения, хлорид-ионы замещаются существенно медленнее, чем этанольный лиганд. В целом, константы скорости реакций замещения для рениевых комплексов примерно на порядок ниже по сравнению с технециевыми аналогами.
- 4) Методом ВЭЖХ показано, что минимальная концентрация изоцианидного лиганда, необходимая для получения трикарбонильных комплексов технеция- 99m $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{Cl}$ ($\text{N}^{\wedge}\text{N}$ = 1,10-фенантролин или 2,2'-бипиридин) с высоким выходом, составляет 10^{-4} М.
- 5) Установлено, что «2+1» комбинация монодентатного лиганда этилизоцианоацетата и бидентатных лигандов – 1,10-фенантролина и 2,2'-бипиридина может быть использована для введения меток технеция- 99m и рения-186,188 в виде трикарбонильного фрагмента в биомолекулы. При этом хлорид-ионы, неизбежно присутствующие в элюате технециевого генератора, не оказывают существенного влияния на процесс конъюгации, в то время как в случае рения, хлорид ионы должны быть удалены из системы.

Основные результаты работы представлены в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI:

- 1) Georgy V. Sidorenko, Alexander E. Miroslavov, *Margarita Yu. Tyupina*, Vladislav V. Gurzhiy, Anna P. Sakhonenkova, Alexander A. Lumpov. 2+1 Tricarbonyl Complexes of Technetium(I) with a Combination of N,N-Bidentate Ligands and Ethyl Isocyanoacetate: How Strong Is the Interfering Effect of Chloride Ions on Their Formation? // *Inorganic Chemistry*, 2023, Vol. 62, № 38, pp. 15593–15604 (DOI: 10.1021/acs.inorgchem.3c02204), (Q1, IF 5.436, WoS, Scopus, 1.50 п.л./50%)
- 2) Georgy V. Sidorenko, Alexander E. Miroslavov, *Margarita Yu. Tyupina*. Technetium(I) carbonyl complexes for nuclear medicine: Coordination-chemical aspect // *Coordination Chemistry Reviews*, 2023, Vol. 476, 214911 (doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214911) (Q1, IF 24.833, WoS, Scopus, 7.47 п.л./25%)
- 3) А.Е. Мирославов, Г.В. Сидоренко, *М.Ю. Тюпина*, В.В. Гуржий. Комплекс $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{ClO}_4)]$: получение из донорного растворителя, кристаллическая и молекулярная структура» // *Журнал Общей Химии*, 2020, том 90, № 12, с. 1933–1938 (DOI: 10.31857/S0044460X20120173) (А.Е. Miroslavov, G.V. Sidorenko, *M.Yu. Tyupina*, V.V. Gurzhiy. $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{ClO}_4)]$: Synthesis in a Proton-Donor Solvent, Crystal, and Molecular Structure // *Russian Journal of General Chemistry*, 2020, Vol. 90, No. 12, pp. 2333–2337 (DOI: 10.1134/S1070363220120178)) (Q3, IF 0.868, WoS, Scopus, 0.44 п.л./60%)
- 4) *М.Ю. Тюпина*, А.Е. Мирославов, Г.В. Сидоренко, В.В. Гуржий, А.П. Сахоненкова. «2+1» трикарбонильные комплексы рения с N,N'-бидентатными лигандами и этилизоцианоацетатом: синтез, структура и свойства» // *Журнал Общей Химии*, 2022, том 92, № 1, с. 110–120 (DOI: 10.31857/S0044460X22010127) (*M.Yu. Tyupina*, А.Е. Miroslavov, G.V. Sidorenko, V.V. Gurzhiy, А.П. Sakhonenkova. «2+1» Rhenium Tricarbonyl Complexes with N,N'-Bidentate Ligands and Ethyl Isocyanoacetate: Synthesis, Structure, and Some Properties // *Russian Journal of General Chemistry*, 2022, Vol. 92, № 1, pp. 69–78 (DOI: 10.1134/S1070363222010108)) (Q3, IF 0.868, WoS, Scopus, 1.03 п.л./60%)
- 5) Г.В. Сидоренко, Д.А. Мальцев, А.Е. Мирославов, Е.С. Степанова, *М.Ю. Тюпина*, А.А. Лумпов, Д.Н. Суглобов. Особенности эффекта цис-лабильности в ряду пентакарбонилгалогенидов технеция // *Радиохимия*. 2017. Т.

59. № 3. С. 210-215. (G.V.Sidorenko, D.A.Mal'tsev, A.E.Miroslavov, E.S.Stepanova, M.Yu.Tyupina, A.A.Lumpov, D.N.Suglobov. Specific Features of cis Labilization Effect in Pentacarbonyltechnetium Halides // Radiochemistry. 2017. Т. 59. № 3. С. 240-246. (DOI: 10.1134/S1066362217030055) (Q3, IF 0.9, WoS, Scopus, 0.7 п.л./20%)
- 6) G.V. Sidorenko, D.A. Maltsev, A.E. Miroslavov, D.N. Suglobov, V.I. Baranovskii, V.V. Gurzhiy, A.A. Lumpov, M.Yu. Tyupina. Reactivity of higher technetium carbonyls in CO replacement: A quantum chemical analysis // Computational and Theoretical Chemistry, 2016, Vol. 1093, pp. 55–66 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.comptc.2016.08.013>) (Q2, IF 2.292, WoS, Scopus, 1.07 п.л./20%)
- 7) A.E. Miroslavov, I.E. Alekseev, M.Yu. Tyupina, A.A. Lumpov, E.S. Stepanova, V.V. Kol'tsov, G.V. Sidorenko. Synthesis of [¹⁸⁸ReX(CO)₅] (X = Cl, Br, and I) // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2016, Vol. 308, Issue 3, pp 1039-1042 (DOI 10.1007/s10967-015-4558-7) (Q2, IF 1.754, WoS, Scopus, 0.63 п.л./40%)
- 8) E.S. Stepanova, V.V. Gurzhiy, M.Yu. Tyupina, A.E. Miroslavov, G.V. Sidorenko, A.A. Lumpov. Does [TcF(CO)₅] exist? The crystal and molecular structure of [Tc(CO)₃(OH)_{0.49}F_{0.51}]₄·[Tc(CO)₅(BF₄)] // Dalton Transactions, 2016, Vol. 45, pp. 8428-8432 (DOI: 10.1039/c6dt00958a) (Q1, IF 4.569, WoS, Scopus, 0.81 п.л./30%)
- 9) Сидоренко Г.В., Мирославов А.Е., Мальцев Д.А., Лумпов А.А., Полоцкий Ю.С., Тюпина М.Ю., Суглобов Д.Н. Реакционная способность тетракарбонильных комплексов Tc(I) // Радиохимия. 2014. Т. 56. № 2. С. 134-138. (G.V. Sidorenko, A.E. Miroslavov, D.A. Mal'tsev, A.A. Lumpov, Yu.S. Polotskii, M.Yu. Tyupina, D.N. Suglobov. Reactivity of Tc(I) Tetracarbonyl Complexes // Radiochemistry, 2014, Vol. 56, No. 2, pp. 156-161. (DOI: 10.1134/S1066362214020052)) (Q3, IF 0.9, WoS, Scopus, 0.9 п.л./25%)
- 10) Alexander E. Miroslavov, Yuriy S. Polotskii, Vladislav V. Gurzhiy, Alexander Yu. Ivanov, Alexander A. Lumpov, Margarita Yu. Tyupina, Georgy V. Sidorenko, Peter M. Tolstoy, Daniil A. Maltsev, Dmitry N. Suglobov. Technetium and rhenium pentacarbonyl complexes with C₂ and C₁₁ ω-isocyanocarboxylic acid esters // Inorganic Chemistry 2014, Vol. 53, pp. 7861–7869. (dx.doi.org/10.1021/ic500327s) (Q1, IF 5.436, WoS, Scopus, 1.25 п.л./30%)

11) A.E. Miroslavov, G.V. Sidorenko, A.A. Lumpov, *M.Yu. Tyupina*, D.N. Suglobov Higher carbonyl cores of Tc and Re bioconjugates: Prospects and limitations // Nuclear Medicine and Biology, 2014 Vol. 41, Issue 7, P. 614. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2014.05.027>) (Q2, IF 2.947, WoS, Scopus, 0.1 п.л./20%)

12) A.E. Miroslavov, V.V. Gurziy, *M.Yu. Tyupina*, A.A. Lumpov, G.V. Sidorenko, Yu.S. Polotskii, D.N. Suglobov, Technetium and rhenium pentacarbonyl perchlorates: Structure and reactivity, Journal of Organometallic Chemistry, 2013 Vol. 745-746, p. 219-225. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.07.019>) (Q2, IF 2.345, WoS, Scopus, 0.73 п.л./40%)

Прочие публикации:

13) *Тюпина М.Ю.*, Мирославов А.Е., Лумпов А.А. / Карбонильные комплексы технеция как препараты для диагностики перфузии миокарда // Медицина: теория и практика, 2019, том 4, спецвыпуск, с.558-559 (ISSN 2658–4190) (РИНЦ, ВАК, 0.13 п.л./80%).

Список цитируемой литературы

1. Alberto R. et al. A Novel Organometallic Aqua Complex of Technetium for the Labeling of Biomolecules: Synthesis of $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ from $[^{99m}\text{TcO}_4]^-$ in Aqueous Solution and Its Reaction with a Bifunctional Ligand // J. Am. Chem. Soc. 1998. Vol. 120, № 31. P. 7987–7988.
2. Alberto R. et al. Synthesis and Properties of Boranocarbonate: A Convenient in Situ CO Source for the Aqueous Preparation of $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123, № 13. P. 3135–3136.
3. Bourkoula A. et al. Synthesis and characterization of rhenium and technetium-99m tricarbonyl complexes bearing the 4-[3-bromophenyl]quinazoline moiety as a biomarker for EGFR-TK imaging // European Journal of Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 44, № 10. P. 4021–4027.
4. Seridi A. et al. Rhenium(I) and technetium(I) complexes of a novel pyridyltriazole-based ligand containing an arylpiperazine pharmacophore: Synthesis, crystal

- structures, computational studies and radiochemistry // *Inorganic Chemistry Communications*. 2011. Vol. 14, № 1. P. 238–242.
5. Kothari K.K. et al. Characterization of complexation reactions of mono- and bidentate-hydroxymethyl phosphine ligands with the organometallic $^{99m}\text{Tc}(\text{I})(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3^+$ synthon // *Radiochimica Acta*. 2003. Vol. 91, № 1. P. 53–58.
 6. Pietzsch H.-J. et al. Chemical and Biological Characterization of Technetium(I) and Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes with Dithioether Ligands Serving as Linkers for Coupling the $\text{Tc}(\text{CO})_3$ and $\text{Re}(\text{CO})_3$ Moieties to Biologically Active Molecules // *Bioconjugate Chem*. 2000. Vol. 11, № 3. P. 414–424.
 7. Seifert S. et al. EXAFS analyses of technetium(I) carbonyl complexes – stability studies in solutions // *Radiochimica Acta*. 2000. Vol. 88, № 3–4. P. 239–246.
 8. Alberto R. et al. Reactions with the technetium and rhenium carbonyl complexes $(\text{NEt}_4)_2[\text{MX}_3(\text{CO})_3]$. Synthesis and structure of $[\text{Tc}(\text{CN-But})_3(\text{CO})_3](\text{NO}_3)$ and $(\text{NEt}_4)_2[\text{Tc}_2(\text{u-SCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3(\text{CO})_6]$ // *Polyhedron*. 1996. Vol. 15, № 7. P. 1079–1089.
 9. Riondato M. et al. Synthesis and Characterisation of $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{P})]$ Complexes: A [2+1] Concept for ^{99m}Tc - and ^{188}Re -Radiopharmaceutical Applications // *Eur. J. Inorg. Chem*. 2005. Vol. 2005, № 20. P. 4048–4055.
 10. Mizuno Y. et al. The synthesis of a ^{99m}Tc -labeled tetravalent targeting probe upon isonitrile coordination to $^{99m}\text{Tc}^{\text{I}}$ for enhanced target uptake in saturable systems // *RSC Adv*. 2019. Vol. 9, № 45. P. 26126–26135.
 11. Kasten B.B. et al. Isothiocyanate-Functionalized Bifunctional Chelates and *fac*- $[\text{M}^{\text{I}}(\text{CO})_3]^+$ ($\text{M} = \text{Re}, ^{99m}\text{Tc}$) Complexes for Targeting uPAR in Prostate Cancer // *Bioconjugate Chem*. 2016. Vol. 27, № 1. P. 130–142.
 12. Mundwiler S. et al. A new [2 + 1] mixed ligand concept based on $^{99(\text{m})}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3^+$: a basic study // *Dalton Trans*. 2004. № 9. P. 1320–1328.
 13. Эйринг Г., Лин С.Г., Лин С.М. Основы химической кинетики: перевод с англ. Москва: Мир, 1983. 528 p.
 14. Schutte M. et al. Tuning the Reactivity in Classic Low-Spin d^6 Rhenium(I) Tricarbonyl Radiopharmaceutical Synthon by Selective Bidentate Ligand Variation

(*L,L'*-Bid; *L,L'* = *N,N'*, *N,O*, and *O,O'* Donor Atom Sets) in *fac*-[Re(CO)₃(*L,L'*-Bid)(MeOH)]^{*n*} Complexes // *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50, № 24. P. 12486–12498.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность за руководство и помощь на всех этапах выполнения работы научному руководителю д.х.н. А.Е. Мирослаову, а также его научного руководителя и идеолога лаборатории, д.х.н. Д.Н. Суглобова за научное консультирование на первых шагах в науке и поддержку. Автор также выражает благодарность сотрудникам АО «Радиевый институт имени В.Г. Хлопина» (д.х.н. Сидоренко Г.В., д.х.н. Смирнову И.В., к.х.н. Хохлову М.Л., к.х.н. Лумпову А.А., Сахоненковой А.П., к.х.н. Горшкову Н.И.) и Санкт-Петербургского государственного университета (д.г.-м.н. Гуржию В.В.). Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-33-90040\19А), Российского научного фонда (грант № 22-13-00057).