

**ОТЗЫВ официального оппонента  
на диссертацию на соискание ученой степени  
кандидата химических наук  
Тюпиной Маргариты Юрьевны  
на тему: «2+1» трикарбонильные комплексы технеция и рения с  
бидентатными гетероциклическими аминами и этилизоцианацетатом»  
по специальности 1.4.13. – Радиохимия**

Диссертационная работа Тюпиной Маргариты Юрьевны посвящена созданию химических основ для синтеза новых радиофармпрепаратов на основе изотопа технеция-99m. Работа направлена на поиск новых кардиотропных технециевых препаратов, позволяющих изучать метаболические процессы миокарда. Несмотря на существенное количество работ в этом направлении таких препаратов нет в клинической практике. Поскольку, как известно, жирные кислоты подвергаются метаболизму в тканях миокарда, они являются перспективными транспортёрами радиоизотопа в целевой орган – сердце. Для создания таких препаратов необходимо модифицировать молекулу жирной кислоты технециевым комплексом. Для этой цели в качестве исходного соединения технеция автором был выбран трикарбонилтриаква комплекс  $[Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$ , который в последнее время широко применяется для разработки новых технециевых РФП. Данный комплекс содержит три прочно связанных карбонильных лиганда и три лабильные молекулы воды. Для введения данного комплекса в молекулу жирной кислоты необходимо заместить эти три лабильные молекулы воды на координационные группы подшитые к молекуле жирной кислоты. Для этой цели чаще всего используются тридентатные лиганды, образующие прочные комплексы с трикарбонильным фрагментом. В работе Маргариты Юрьевны рассматривается более гибкий так называется 2+1<sub>B</sub> подход, заключающийся в последовательном заполнении координационной сферы технеция моно и бидентатным лигандом, причем молекула жирной кислоты подсоединяется через монодентатный лиганд. Данный подход более удобен с синтетической точки зрения и к тому же позволяет плавно менять свойства радиофармпрепарата, например, его

липофильность. В качестве бидентатных лигандов были выбраны гетероциклические амины (1,10-фенатролин или 2,2'-бипиридин), а в качестве монодентатного лиганда 2-этилизотиоцианоацетат. Следует отметить, что применение такой комбинации для связывания трикарбонильного фрагмента технеция рассматривается впервые.

Содержание работы представлено в классической форме: введение, обзор литературы, экспериментальная часть, результаты исследований и их обсуждение, выводы и заключение.

Во **введении** отмечены актуальность и значимость подобных исследований для развития ядерной медицины, приведены цели и задачи исследования

**Глава 1.** посвящена обзору литературы по тематике диссертации. В ней отражены результаты, включая работы последних десятилетий, по получению комплексов технеция и рения с различными лигандами, в частности комплексы с жирными кислотами и трикарбонильные комплексы; рассмотрены подходы «2+1» и «4+1» при их получении.

В **главе 2** «Экспериментальная часть» отражены инструментальные методы, используемые в работе.

**Главы 3, 4 и 5** посвящены описанию полученных в данной работе результатов и их обсуждению. В **главе 3** описаны синтез, структура и свойства полученных соединений технеция и рения. **Глава 4** посвящена кинетическим аспектам образования «2+1» трикарбонильных комплексов технеция и рения с гетероциклическими аминами и 2-этилизотиоцианоацетатом. В **главе 5** рассмотрено влияние хлорид-ионов на выходы исследуемых соединений.

Для достижения поставленной цели в работе Маргарита Юрьевна изучила комплексообразование трикарбонильных фрагментов рения и технеция с выбранной комбинацией би- и монодентатных лигандов. Ей



удалось выделить и охарактеризовать продукты реакций с помощью ИК, ЯМР спектроскопии и во многих случаях с помощью рентгеноструктурного анализа. Большой, важной и интересной частью работы Маргариты Юрьевны является оценка конкурирующего влияния хлорид-ионов на образование «2+1» трикарбонильных комплексов технеция и рения с гетероциклическими аминами и 2-этилизотиоцианоацетатом. Для этой цели ей была изучена кинетика реакции замещения этилизотиоцианоацетатом хлоридного лиганда в комплексах  $[MCl(CO)_3(N^{\wedge}N)]$  и водного/этанольного лигандов, в которых хлорид-ион был замещен на лабильную перхлоратную группу  $[M(CO)_3(N^{\wedge}N)(H_2O, EtOH)]ClO_4$  ( $M = {}^{99}Tc, Re$ ;  $N^{\wedge}N = bipy, phen$ ). Данные эксперименты проводили в этаноле по причине не растворимости исходных трикарбонильных комплексов в воде. Результаты этой работы показали, что скорость замещения лабильных лигандов (вода, этанол) в бесхлоридных комплексах на изонитрил лишь немного выше, чем скорость замещения хлоридного лиганда. То есть для получения «2+1» трикарбонильных комплексов технеция с лигандами гетероциклического диаминового типа и изонитрилом предварительное удаление хлорид-иона не требуется. В случае рениевых аналогов данная разница становится существенной и для синтеза «2+1» рениевых комплексов за время, определяемое требованиями приготовления радиофармпрепаратов хлорид-ионы необходимо удалять из реакционной смеси. Из температурных зависимости констант скоростей реакций замещения были определены термодинамические параметры активации. На основании рассчитанных значений энергии активации, энтропии и энтальпии активации высказано предположение, что, вероятнее всего, сначала образуется активированный комплекс по ассоциативному механизму замещения. Имея в виду применение изучаемых «2+1» комплексов в медицинских целях, Маргаритой Юрьевной было проведено детальное изучение условий образования данных комплексов на уровне ультра малых количеств технеция-99m. Здесь, как и в случае с макроколичествами комплексов технеция-99 и рения, было прослежено



влияние хлорид-ионов неизбежно присутствующих в элюате технециевого генератора на процесс связывания трикарбонильного фрагмента в прочный «2+1» комплекс. Было установлено, что концентрация бидентатного лиганда 2,2'-бипиридина на уровне  $10^{-3}$  М обеспечивает количественное образование  $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{VipyCl}]$ . В присутствии хлорид-ионов минимальная концентрация монодентатного лиганда ( $\text{CNCH}_2\text{COOEt}$ ), необходимая для количественного превращения данного комплекса, в целевой «2+1» комплекс  $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{VipyCNCH}_2\text{COOEt}]^+$  составляет  $10^{-3}$  М, а при отсутствии хлорид-ионов это значение может быть снижено до  $10^{-4}$  М. Таким образом, результаты работы Маргариты Юрьевны показали, что «2+1» комбинация монодентатного лиганда этилизоцианоацетата и бидентатных лигандов – 1,10-фенатролина и 2,2'-бипиридина может быть использована для введения меток технеция-99m и рения-186,188 в виде трикарбонильного фрагмента в биомолекулы.

В качестве замечаний хотелось бы отметить следующие моменты, в основном связанные с изложением материала:

1. Диссертация содержит более 100 рисунков, что затрудняет ее прочтение. По мнению рецензента, часть из них могли бы быть вынесена в «Приложение».
2. В разделе «Экспериментальная часть» подробно приведено описание методов анализа, в то время как экспериментальные методики отнесены в раздел «Обсуждение результатов».
3. В тексте диссертационной работы делается акцент, что хлорид-ионы не оказывают влияния на образование продуктов реакций. В то же время, в таблице 35 показано, что при концентрации  $\text{CNCH}_2\text{COOEt}$   $10^{-4}$  М выход в реакции образования  $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2)(\text{CNCH}_2\text{COOEt})]^+$  составил 93% в системе без хлорид-ионов и лишь 28% в системе с хлорид-ионами.



Сделанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Представленная диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу.

Автореферат полностью и адекватно описывает сделанную работу. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.13. – Радиохимия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, а также оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Тюпина Маргарита Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13. – Радиохимия (по химическим наукам).

Официальный оппонент:

Доктор химических наук,

Доцент химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

ЧЕРНЫШЕВА Мария Григорьевна

  
Дата: 11.12.2023