

**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_B 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

