

**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
бидентантными гетероциклическими аминами и этилизоцианоацетатом»
по специальности 1.4.13. – Радиохимия**

Актуальность работы. Диссертационная работа посвящена весьма важной теме – исследованию комплексов технеция и рения для разработки перспективных диагностических радиофармпрепаратов на их основе.

Целью работы являлось исследование комплексообразования трикарбонильных фрагментов технеция и рения с комбинацией гетероциклического амина и 2-этилизоцианоацетата для разработки процедур введения метки технеция-^{99m} в биомолекулы.

Научная новизна работы состоит в том, что:

- Впервые изучено комплексообразование трикарбонильного фрагмента $[M(CO)_3]^+$ ($M = Tc, Re$) с комбинацией бидентантного гетероциклического амина и 2-этилизоцианоацетата;

- Впервые установлены кинетические параметры реакции введения 2-этилизоцианоацетата в трикарбонильные комплексы технеция и рения с 1,10-фенантролином или 2,2'-бипиридином;

- Впервые установлено, что хлорид-ионы, неизбежно присутствующие в элюате технециевого генератора, не оказывают существенного влияния на возможность использования «2+1» комбинации этилизоцианоацетата 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.

Достоверность и новизна научных положений и выводов сомнений не вызывает и подтверждается значительным объемом экспериментальных исследований. В работе использовали современные физико-химические методы анализа. Также обращает на себя внимание оценка международных экспертов при рецензировании публикаций по тематике диссертации.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в том, что:

- Впервые предложена комбинация нейтральных бидентатных лигандов (гетероциклических аминов) с изоцианидами 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-ми получены монокристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа, для 5-ти сняты ЯМР спектры). Установлена степень влияния хлорид-ионов на процесс комплексообразования.

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

Диссертация содержит введение, 5 глав, выводы, список цитируемой литературы, состоящий из 104 наименований. Работа изложена на 169 страницах машинописного текста, включает 129 рисунков, 36 таблиц.

По результатам диссертационной работы опубликовано 47 научных работ, среди них 13 статей, из которых 12 опубликованы в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (RSCI, Web of Science и Scopus). Результаты работы неоднократно докладывались на престижных российских и международных конференциях.

Во введении приводится описание актуальности работы, ставятся цели и задачи исследования, излагается научная новизна, практическая значимость полученных результатов, а также приводятся основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава работы - приводится обзор и анализ научно-технической литературы, посвященной введению технециевой и рениевой радиометок в молекулы жирных кислот. 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. По итогу анализа сделан вывод о том 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 посвящена подробному описанию используемых реактивов, оборудования и методов исследования полученных соединений (ИК, ЯМР, электронная и люминесцентная спектроскопии, рентгеноструктурный анализ, высокоэффективная жидкостная хроматография, атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой, элементный анализ).

В третьей главе подробно описан синтез, структура и свойства полученных соединений технеция и рения. Также представлены общие схемы синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов рения и технеция с бидентантными гетероциклическими аминами и этилизоцианоацетатом.

Все полученные комплексы имеют *fac*-октаэдрическое строение. Данные соединения и промежуточные комплексы охарактеризованы методами люминесценции, ИК, УФ, ^1H ЯМР спектроскопии и элементным анализом.

В четвёртой 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.

Для оценки конкурирующего влияния хлорид-ионов на образование «2+1» трикарбонильных комплексов технеция и рения с гетероциклическими аминами и 2-этилизоцианоацетатом в работе 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 этилизоцианоацетатом в этаноле. Кинетические исследования реакций с конверсией 60–95 % проведены по 4 температурным точкам (30, 40, 47, 55 °C) для комплексов технеция и рения.

В процессе работы установлено, что в случае комплексов с технецием-99 скорость взаимодействия изонитрила в бесхлоридной системе лишь немного выше, чем в присутствии хлорид-ионов. Для рениевых комплексов эта разница более существенна. Для получения комплексов рения рекомендовано предварительное удаление хлорид-ионов.

Так же в главе приводятся данные по определению энергии активации и расчету энтальпии и энтропии активации для реакций $[\text{MCl}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})]$ и $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O}, \text{EtOH})]\text{ClO}_4$ с $\text{CNCH}_2\text{COOEt}$ в EtOH. Сделано предположение о механизме реакции.

В пятой главе описано влияние хлорид-ионов на образование $[{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CNCH}_2\text{COOEt}]\text{Cl}$ ($\text{N}^{\wedge}\text{N} = 2,2'$ -бипиридин или 1,10-фенантролин). В

качестве основного метода исследования при работе с комплексами технеция-99m использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография.

Показано, что при концентрации 2,2'-бипиридина 10^{-2} М выход 2,2'-бипиридинового комплекса технеция-99m достигает 100 %, а так же, что хлорид-ионы не оказывают существенного влияния на замещение монодентатного лиганда на изоцианидную группу.

В качестве замечания по работе можно отметить следующее:

1. Не совсем корректное использование терминологии "одновалентный Tc/Re" и "технеций(I), рений(I)". Обычно, таким образом, выражают количество атомов способных присоединиться и/или степень окисления металла, а по сути, в работе имеется ввиду комплексный ион с зарядом +1.

2. На некоторых рисунках (рис. 94, рис. 97, рис. 117) в основном тексте диссертации названия операций на английском языке.

3. Выход синтезированных комплексов технеций-99m дан с учётом распада элемента?

4. Какое оценочное время синтеза препарата?

Вышеуказанные замечания не носят принципиальный характер

Сделанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования, и в целом не меняют общего положительного впечатления о выполненной диссертационной работе и не влияют на главные практические результаты диссертации. Представленная диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу. Проведённые научные исследования привели к получению новых научных знаний.

Оценивая работу в целом, считаю, что она является законченным научным исследованием, посвящённым решению важной проблемы.

Работа выполнена на высоком научном и техническом уровне и написана чётким научным языком.

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:

Кандидат химических наук,

Ведущий научный сотрудник отдела радиохимических технологий АО «Высокотехнологический научно-исследовательский институт неорганических материалов» имени академика А.А. Бочвара»,

Виданов Виталий Львович

Дата: “ 07 ” декабря 2023 г.

Контактные данные:

тел.: +7-499-190-89-99 (доб. 82-89), e-mail: VL.Vidanov@bochvar.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

05.17.02 Технология редких, рассеянных и радиоактивных элементов

Адрес места работы:

123098, г. Москва, ул. Рогова, 5а

АО «Высокотехнологический научно-исследовательский институт неорганических материалов» имени академика А.А. Бочвара» (АО «ВНИИНМ»)

Тел.: +7(499)190-8999,

e-mail: VL.Vidanov@bochvar.ru

<http://www.bochvar.ru>

Подпись В.Л. Виданова удостоверяю:

ученый секретарь АО «ВНИИНМ»,

кандидат экономических наук

Поздеев Михаил Васильевич



“ 07 ” декабря 2023 г.