

Минобрнауки России



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физической химии и электрохимии
им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук
(ИФХЭ РАН)

Ленинский проспект, д. 31, корп. 4. Москва. 119071.
Тел. (495) 955-46-01; Факс: (495) 952-53-08; E-mail: dir@phyche.ac.ru; <http://www.phyche.ac.ru>
ОКПО 02699292; ОГРН 1037739294230; ИНН/КПП 7725046608/772501001

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию **Тюпиной Маргариты Юрьевны**

« «2+1» трикарбонильные комплексы технеция и рения с бидентантными гетероциклическими аминами и этилизоцианацетатом», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.13. – «Радиохимия».

Разработка радиофармацевтических диагностических препаратов (РФДП) третьего поколения во всем мире привлекает большое внимание. Диссертационная работа М.Ю. Тюпиной « «2+1» трикарбонильные комплексы технеция и рения с бидентантными гетероциклическими аминами и этилизоцианацетатом», посвящена изучению как раз такого класса веществ и может стать научной основой для расширения спектра инновационных РФДП. Исследование трикарбонильных комплексов Tc и Re с бидентантными гетероциклическими аминами интересно как с практической, так и с фундаментальной точки зрения и заявленная **тема работы безусловно является актуальной**. В качестве объектов исследования выбраны две группы веществ: «2+1» трикарбонильные комплексы технеция и рения с бидентантными гетероциклическими аминами и этилизоцианацетатом – свойства которых заметно различаются, и применение разрабатываемых на их основе РФДП также может отличаться как по методам подготовки препаратов,

так и по их таргетированию. Это является важной особенностью рассматриваемой работы и подчеркивает, какую непростую задачу пришлось решать диссертанту. С одной стороны, М.Ю. Тюпина продемонстрировала, что используемый подход позволяет получать полезную информацию для столь различных объектов. И здесь привлекает комбинация методов исследования, а использование радиохимических методов позволило выявить очень интересные свойства рассматриваемых систем. С другой стороны – заставляет провести тщательный анализ результатов для того, чтобы выявить общие черты и различия, что на мой взгляд, удалось тоже сделать, однако оставляет место для дальнейшей работы.

Полученные результаты соответствуют современному научному уровню и обладают **научной новизной**, а именно:

1. М.Ю. Тюпиной впервые изучено комплексообразование трикарбонильного фрагмента $[M(CO)_3]^+$ ($M = Tc, Re$) с комбинацией бидентатного гетероциклического амина и 2-этилизоцианоацетата;
2. Установлены кинетические параметры реакции введения 2-этилизоцианоацетата в трикарбонильные комплексы технеция и рения с 1,10-фенантролином или 2,2'-бипиридином;
3. Впервые установлено, что хлорид ионы, 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.

Результаты работы имеют **практическую значимость**, так как полученная информация о взаимодействии исследованных соединений и предложенная комбинация нейтральных бидентатных лигандов (гетероциклических аминов) с изоцианидами для прочного связывания трикарбонильных комплексов одновалентных технеция и рения могут быть использованы в биологических и медицинских целях при разработки новых

кардиотропных препаратов 3-ей генерации РФДП на основе Tc-99m и РФТП на основе радионуклидов Re-186,188.

Анализ содержания работы. Работа М.Ю. Тюпиной изложена на 169 страницах текста, состоит из введения, 5 глав (обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов), выводов, списка используемой литературы. Работа содержит 129 рисунков и 35 таблиц в основном тексте. Список цитируемой литературы содержит 104 источника, из них 10 (10 %) – это работы, опубликованные за последние 5 лет и 53 источника (50%) – работы последних 15 лет.

Во «**Введении**» отражены актуальность работы, указана цель, поставлены задачи исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, рассмотрены новизна работы и ее практическая значимость. Цель работы и задачи сформулированы четко и выполнены в достаточной степени.

Анализ имеющейся литературы, проведенный М. Ю. Тюпиной в Главе 1, показал, что использование подхода «2+1» 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.

В Главе 2 - разделе, посвященном материалам и методам - приведены характеристики используемых исходных веществ, методики работы, использование спектроскопических методов, таких как ИК, УФ, люминесценция, ¹H ЯМР, а также хроматографические процедуры и рентгеноструктурный анализ. Основной объем работы диссертантом выполнен с использованием долгоживущего изотопа технеций-99. Большое внимание в работе также уделено разработке методологии проведения синтезов с технецием-99m.

В Главе 3 описаны синтез, структура и свойства полученных соединений технеция и рения.

Особый интерес представляют процедуры синтеза «2+1» трикарбонильных комплексов технеция-99,99m и рения с бидентантными гетероциклическими

аминами дииминового типа (1,10-фенантролином и 2,2'-бипиридином) и монодентатным изонитрилом (этилизоцианацетатом), приемлемые для производства РФП. Комплексы технеция-99m получены с высоким выходом при концентрации изонитрила 10^{-3} М. Тюпиной М.Ю. показано, что при предварительном удалении хлорид-ионов из реакционной системы достаточными становятся значительно более низкие концентрации изонитрила (10^{-5} М). Таким образом объяснено мешающее влияние хлорид-ионов на комплексообразование изонитрила в системе с трикарбонильным ядром технеция-99m и лигандом дииминового типа (2,2'-бипиридином) на уровне микроконцентраций.

На макроскопическом уровне концентраций технеция, М.Ю. Тюпиной обнаружено, что скорости введения изонитрила в комплексы $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ 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 то же время, для случая аналогичных комплексов рения с 2,2'-бипиридином и 1,10-фенантролином скорость введения изонитрила существенно зависела 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. Для получения комплексов рения автор рекомендует предварительное удаление хлорид-ионов.

В «Заключении» перечислены основные результаты работы. Основная цель достигнута.

К работе Тюпиной М.Ю. есть несколько вопросов и замечаний:

1. При изучении реакций карбониллов рения, для которых кинетика реакций значительно ниже по сравнению с технециевыми аналогами автором показано, что влияние хлорид-ионов может стать критическим. Хотелось бы получить разъяснения о возможностях, имеющихся в этом направлении.

2. В разделе 5 методом ВЭЖХ показано, что минимальная концентрация изоцианидного лиганда, необходимая для получения трикарбонильных комплексов технеция-99m с высоким выходом, составляет 10^{-4} М. Необходимо уточнить, в каком диапазоне при этом может меняться объемное соотношение реагентов.
3. Насколько универсальным является использованный в работе подход «2+1»? Есть ли ограничения по числу и типу вводимых лигандов близкой химической природы?
4. В работе есть небольшое число опечаток (см. например стр. 155 – несогласование «приведена на Рисунок» встречается дважды). Однако число их невелико, и в целом работа хорошо оформлена.

Сделанные замечания не снижают положительного впечатления о работе. В целом диссертационная работа Тюпиной М.Ю. выполнена на современном экспериментальном уровне с привлечением оригинальных радиохимических приемов. Использованный комплексный подход и большое число использованных методов анализа не дают возможности усомниться в достоверности результатов. **Выводы работы обоснованы** и соответствуют поставленным задачам. Результаты работы опубликованы в 13 статьях в рецензируемых научных журналах, из которых 12 относятся к высокорейтинговым и индексируются в Web of Science и Scopus. Работа прошла апробацию на российских и международных конференциях. Автореферат полностью соответствует основному содержанию диссертации.

Диссертация Тюпиной Маргариты Юрьевны отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертационным работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.13 – «Радиохимия» (по химическим наукам), а также требованиям пунктов 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете

имени М. В. Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям Положения о диссертационном совете 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».

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник (заведующий) лаборатории химии технеция
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии
наук (ИФХЭ РАН)

Герман Константин Эдуардович

Адрес организации: 119071, г. Москва, Ленинский пр., 31, корп. 4
Тел: +7 495 333 85 22,
E-mail: guerman_k@mail.ru
Специальность, по которой официальным оппонентом защищена
диссертация: 1.4.13. – «Радиохимия».

Дата 7.12. 2023

Подпись Германа Константина Эдуардовича удостоверяю:

Зав. канцелярией
тел. +7495-955 46 01,
e-mail: office@phychе.ac.ru
Дата 7.12. 2023



Емельянова Наталья Александровна