

Prof. dr hab. Józef Mieczkowski

Pracownia Syntezy Nanomateriałów Organicznych i Biomolekuł

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

Ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa

mieczkow@chem.uw.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Justyny Pijarowskiej – Kruszyny pt.: „Innowacyjna metoda syntezy radiofarmaceutyku do obrazowania transportera dopaminy (DAT) w technice Pozytonowej Tomografii Emisyjnej PET” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Renaty Mikołajczak przedstawionej Radzie Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej celem uzyskania stopnia doktora Nauk Chemicznych.

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) stanowi znakomity instrument dostarczający informacji o przebiegu procesów biologicznych w organizmach żywych. Technika ta bazuje na administracji i detekcji biodystrybucji radiofarmaceutyków znakowanych emitującymi pozytony radionuklidami. Technika PET pozwala również dokładnie określić regionalną koncentrację radiofarmaceutyków. Istnieje szereg radionuklidów wykorzystywanych w technice PET mających zastosowanie jako wskaźniki. Są to: ^{11}C ($t_{1/2}=20\text{min}$); ^{13}N ($t_{1/2}=9.9\text{min}$); ^{15}O ($t_{1/2}=2\text{min}$); ^{68}Ga ($t_{1/2}=68\text{min}$); ^{18}F ($t_{1/2}=109.8\text{min}$); ^{64}Cu ($t_{1/2}=12.7\text{h}$); ^{124}I ($t_{1/2}=4.12\text{d}$). Wybór odpowiedniego radionuklidu zależy od czasu półtrwania izotopu tak, aby można było dokonać pożądanego pomiaru i jednocześnie nie narazić pacjenta na niepotrzebne napromieniowanie. Radionuklidem relatywnie najczęściej stosowanym w technice PET jest radionuklid fluoru 18 (^{18}F) charakteryzujący się krótkim okresem półtrwania

($t_{1/2}=109.8\text{min}$), niską energią promieniowania pozytonowego β^+ (0.64MeV) i łatwością wytwarzania.

Istnieje wiele sposobów syntezy fluorowanych radiofarmaceutyków (^{18}F). Polegają one na bezpośrednim fluorowaniu (F^- , HF) wiązań wielokrotnych, np. addycji fluorowodoru do glukozy, co prowadzi do otrzymania 2-deoksy[18]fluoroglukozy. Niestety ten sposób fluorowania radiofarmaceutyków prowadzi do niskiej aktywności i niespecyficzności związków tak znakowanych. Możliwa jest również mniej agresywna i bardziej elegancka metoda otrzymywania związków znakowanych wykorzystująca reakcję substytucji nukleofilowej dwucząsteczkowej. Na związek posiadający w swej strukturze dobrą grupę opuszczającą (tosylan, mesylan, halogenopochodną) działamy anionem fluorkowym K^{18}F , ^{18}F TBAF w obecności kryptofiksu K.2.2.2. Metoda ta pozwala na wprowadzenie ^{18}F w sposób pozwalający na uniknięcie agresywnego środowiska reakcji. Syntezie wybranego związku znakowanego fluorem ^{18}F wykorzystującej reakcję $\text{S}_{\text{N}}2$ jest poświęcona rozprawa doktorska pani magister Justyny Pijarowskiej – Kruszyny wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Renaty Mikołajczak w Instytucie Chemii i Techniki Jądrowej.

Rozprawa napisana jest w sposób klasyczny i składa się z przeglądu literaturowego (226 pozycji literaturowych), części eksperymentalnej, dyskusji wyników, podsumowania i wniosków. Cel pracy zamieszczony w tytule rozprawy, tj. synteza radiofarmaceutyku do obrazowania transportu dopaminy jest konsekwentnie realizowany w pracy. W części literaturowej doktorantka wykazała się znakomitą znajomością chemii radiofarmaceutyków, w szczególności pochodnych znakowanych fluorem ^{18}F . Zagadnienia omówione w tej części rozprawy wskazują na doskonałe przygotowanie teoretyczne doktorantki, co pomogło przy konstruowaniu i realizacji jej badań.

^{18}F FECNT i jego synteza były wcześniej opisane w literaturze. W metodzie pierwszej, wykorzystując disulfonowe pochodne glikolu etylenowego oraz K^{18}F wobec kryptofiksu, otrzymano monosulfonową pochodną, którą potraktowano 2- β -karbometoksy-3- β -(4-chlorofenylo)nortropanem otrzymując związek docelowy w dwóch etapach. Metoda druga polegała na reakcji pochodnej bromonitrosylowej z pochodną $^{18}\text{F}^-$. Tak otrzymany produkt transformowano wobec trifluorosulfonianu srebra w pochodną tosyłową. Kolejna reakcja z nortropanem doprowadziła do związku docelowego w trzech etapach.

Mankamentem obydwu metod było wprowadzenie znakowanego atomu na początku syntezy. Istotnym ulepszeniem zaproponowanym i wykonanym przez doktorantkę było wprowadzenie promieniotwórczego atomu fluoru w końcowym etapie syntezy (jeden etap). Startując z chlorowodorku kokainy otrzymano anhydroekogninę, którą potraktowano bromkiem p-chlorofenylomagnezowym otrzymując dwa epimery, które rozdzielono chromatograficznie. Demetylacja atomu azotu doprowadziła do otrzymania 2- β -karbometoksy-3- β -(4-chlorofenilo)nortropanu. Tak otrzymany związek zalkilowano na atomie azotu bromoetanolem, a otrzymana pochodna nortropanu posłużyła do otrzymania czterech kluczowych dla syntezy pochodnych: tosyłowej, mesyłowej, bromo- i chloropochodnej. Otrzymane pochodne posłużyły jako substraty w reakcji S_N2 do wykonania prób prowadzących do związku docelowego. Na wstępie otrzymano pochodną ^{19}F jako związek referencyjny. W trakcie prowadzonych badań okazało się, że optymalnym podstawnikiem do reakcji substytucji jest chloropochodna nortropanu.

Struktury wszystkich otrzymanych związków potwierdzono metodami spektralnymi a przypisane im struktury nie budzą moich wątpliwości. Otrzymane wyniki badań są dobrze udokumentowane. Otrzymano także, co oczywiste, dzięki zmodyfikowanej przez doktorantkę syntezie radioznacznika, pożądany produkt [^{18}F] FECNT, ale w jednym etapie. Powiodło się również zaprojektowanie automatycznego systemu do otrzymywania tego ostatniego radiofarmaceutyku. Przeprowadzona optymalizacja metody otrzymywania związku docelowego dowiodła, że najbardziej wydajnym i powtarzalnym procesem radiosyntezy znacznika [^{18}F] FECNT jest wymiana S_N2 chloro- i mesylopochodnej nortropanu. Stwierdzono również, że preparat radiofarmaceutyczny był relatywnie (5h) stabilny radiochemicznie a jego aktywność właściwie nie odbiegała od wartości określonych wcześniej na podstawie doniesień literaturowych. Przeprowadzone badania dowiodły, że proponowany cykl przemian można stosować do wielokrotnych badań z zastosowaniem technik PET, tak więc założony cel pracy został w pełni osiągnięty.

Zazwyczaj w tym fragmencie recenzji należy wytknąć mankamenty pracy, ale recenzent jest pełen usatysfakcjonowany edytorskim i merytorycznym poziomem pracy. Pomimo bardzo dokładnych poszukiwań udało mi się znaleźć jedynie dwie tzw. „literówki”, co na pracę liczącą wiele stron jest godne najwyższej pochwały.

