

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.

Podsumowując moją recenzję stwierdzam, że przedstawiona rozprawa spełnia z naddatkiem wymogi stawiane pracom doktorskim przez Komisję do Spraw Tytułów i rekomenduję Radzie Naukowej Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej nadanie pani magister Justynie Pijarowskiej – Kruszynie stopnia doktora nauk chemicznych.

Józef Mieczkowski

