



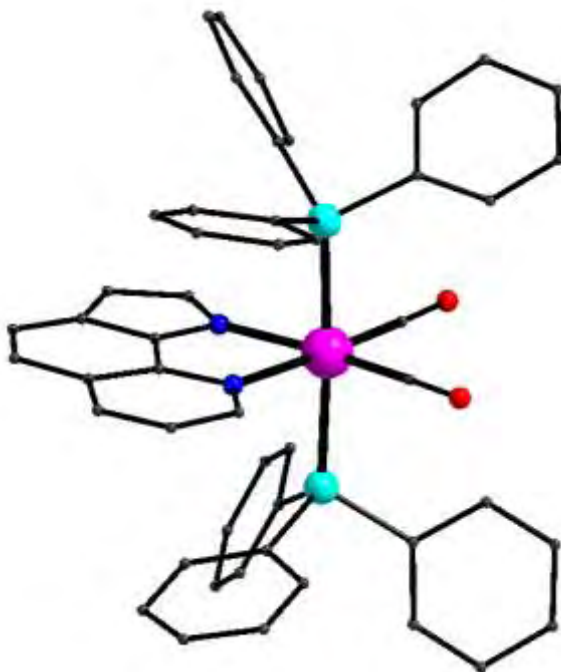
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών του Τμήματος
Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας
«ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ-ΜΟΡΙΑΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ,
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ»

ΠΑΤΣΙΑΟΥΡΑ ΙΟΥΛΙΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΟΥ ΠΥΡΡΟΛΟΚΙΝΟΛΙΝΙΚΟΥ ΑΝΑΛΟΓΟΥ
ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΜΕ ΡΗΝΙΟ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΤΙΟ-99m
ΜΕ ΠΙΘΑΝΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ**



ΛΑΡΙΣΑ 2013

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σύνθεση νέου πυρρολοκινολινικού αναλόγου και των συμπλόκων του με ρήνιο και τεχνητίο-99m με πιθανή φαρμακολογική δράση

Synthesis of a novel pyrrolo quinolinic analogue and its complexes with Re and Tc-99m with potential pharmacological activity

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- **Κομιώτης Δημήτρης** – Αναπληρωτής Καθηγητής Οργανικής Χημείας του Τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- **Μαρκουλάτος Παναγιώτης** – Καθηγητής Εφαρμοσμένης Μικροβιολογίας του Τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- **Μπαλατσός Νικόλαος** – Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας του Τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή Οργανικής Χημείας κ. Κομιώτη Δημήτρη.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Κομιώτη Δημήτρη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντάς μου αυτή την εργασία, για την καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκειά της και κυρίως για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον επιστημονικό αντικείμενο.

Στη διδάκτωρ κ. Μαντά Στέλλα θέλω να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ για τις γνώσεις και τις πολύτιμες συμβουλές που μου παρείχε όλο αυτό το διάστημα, καθώς επίσης και για το αμέριστο ενδιαφέρον και υποστήριξη της τόσο σε επιστημονικό όσο και σε προσωπικό επίπεδο σε όλη τη διάρκεια της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα να απευθύνω ευχαριστίες σε ολόκληρο το προσωπικό του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας, ιδιαίτερα στους υποψήφιους διδάκτορες Χρήστο, Αθηνά, Βανέσσα, για την κατανόηση και το ευχάριστο και φιλικό κλίμα συνεργασίας.

Αισθάνομαι, τέλος, την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά την οικογένειά μου. Τους γονείς μου Βασίλη-Γιάννα και τον αδερφό μου Φώτη για τη βοήθεια και τη στήριξή τους σε όλη τη διάρκεια του διδακτικού και πειραματικού μέρους και το τεράστιο ευχαριστώ φυλάω για το σύζυγό μου Κυριάκο και τον υιό μου Γιώργο, που ήταν μαζί μου όλες αυτές τις στιγμές, ο καθένας με τον τρόπο του...

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα ραδιοϊσότοπα χρησιμοποιούνται στην Ιατρική για θεραπευτικούς ή διαγνωστικούς σκοπούς.

Το ραδιοϊσότοπο που χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή του πρώτου επιτυχούς ραδιοφαρμάκου είναι το ^{131}I , το οποίο έχει πλέον καθιερωθεί στη θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού και του καρκίνου του θυρεοειδούς. Από τότε, πλήθος ραδιοϊσοτόπων, όπως ο ^{13}C , το ^{18}F , ο ^{32}P , το ^{89}Sr , το ^{186}Re , το ^{188}Re και το $^{99\text{m}}\text{Tc}$, έχουν χρησιμοποιηθεί ως ιχνηθέτες σε ραδιοφάρμακα. Ανάλογα με το είδος της ακτινοβολίας που εκπέμπει ένα ραδιοϊσότοπο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ραδιοδιαγνωστικές εξετάσεις, όπως τα σπινθηρογραφήματα θυρεοειδούς (^{131}I) και μυοκαρδίου ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) ή σε θεραπευτικές αγωγές, όπως η στοχευμένη ραδιοθεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς (^{131}I) και η αναλγητική θεραπεία του καρκίνου των οστών (^{186}Re και ^{89}Sr).

Από τα ραδιοϊσότοπα, αυτό του τεχνητίου $^{99\text{m}}\text{Tc}$ και αυτά του ρηνίου ^{186}Re και ^{188}Re , παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον στον τομέα ανάπτυξης ραδιοφαρμάκων. Το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ αποτελεί το ραδιοϊσότοπο επιλογής της Πυρηνικής Ιατρικής επειδή συγκεντρώνει τις καλύτερες ιδιότητες για την επιτυχή και ασφαλή χρήση του στη διάγνωση ασθενειών. Το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ εκπέμπει μονοενεργειακή ακτινοβολία γ , κατάλληλης ενέργειας για ανίχνευση με υπολογιστική τομογραφία μονοφωτονικής εκπομπής (SPECT), μια εύχρηστη και οικονομική απεικονιστική τεχνική που παρέχει ευκρινή εικόνα στις κλινικές εφαρμογές. Επιπλέον, ο σχετικά βραχύς χρόνος υποδιπλασιασμού και η απουσία ακτινοβολίας β , ελαχιστοποιούν τη δόση ακτινοβολίας που δέχεται ο ασθενής, έχει μικρό κόστος παρασκευής και δυνατότητα ευρείας διάθεσης, μέσω των γεννητριών ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Τα ασταθή ισότοπα του ρηνίου, ^{186}Re και ^{188}Re , εκπέμπουν ακτινοβολία β κατάλληλης ενέργειας και χρόνου ημιζωής για τη στοχευμένη ραδιοθεραπεία του καρκίνου. Το ^{188}Re μπορεί να παρασκευαστεί εξίσου εύκολα με το τεχνητίο, χάρη στις φορητές γεννήτριες ^{88}W - ^{188}Re .

Μια άλλη ιδιότητα των δύο ραδιοϊσοτόπων που κάνει ελκυστική τη συνδυασμένη μελέτη τους, είναι ο σχηματισμός ανάλογων συμπλόκων με την ίδια δομή και με παρόμοιες χημικές και βιολογικές ιδιότητες. Έτσι δίνεται η δυνατότητα ανάπτυξης ραδιοφαρμάκων με κοινό ιστό-στόχο χάρη στην παρόμοια δομή τους, αλλά διαφορετική δράση σε αυτό, χάρη στις διαφορετικές πυρηνικές ιδιότητές τους. Κατά συνέπεια, με την εφαρμογή της ίδιας συνθετικής πορείας, είναι δυνατόν να συντεθούν ζεύγη ραδιοφαρμάκων για τη διάγνωση και τη στοχευμένη θεραπεία διάφορων μορφών καρκίνου. Η ικανότητα των συμπλόκων του τεχνητίου και του ρηνίου να προσδένονται επιλεκτικά σε συγκεκριμένα κύτταρα στόχους καθορίζεται από τη δομή τους, στην οποία μπορούν να συμμετέχουν κατάλληλα επιλεγμένες βιοδραστικές ενώσεις.

Διαπιστώθηκε ότι αυτά τα δύο ραδιοϊσότοπα δεν έχουν την ικανότητα από μόνα τους να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Για το λόγο αυτό, ιδιαίτερο ενδιαφέρον δόθηκε σε αυτή την προσπάθεια διέλευσής τους, ώστε να εκδηλώσουν με επιτυχία τη δράση τους. Μια καλή μέθοδος για να μπορέσουν να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και να χρησιμοποιηθούν κατά συνέπεια στη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου, θα μπορούσε να είναι η συμπλοκοποίηση ενός πυρρολοκινολινικού αναλόγου με αυτά τα μέταλλα μετάπτωσης (Tc, Re), που αποτελεί και αντικείμενο της παρούσας εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή	9
1.1 Η Ανόργανη Χημεία στην Ιατρική	9
1.2 Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες	9
1.3 Το τεχνητό και το ρήνιο στην Πυρηνική Ιατρική	11
1.4 Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες σημασμένες με τα ραδιονουκλίδια Tc και Re	13
1.4.1 Το τεχνητό (Tc)	13
1.4.2 Το ρήνιο (Re)	17
1.4.3 Η χημεία σύνταξης του τεχνητίου και του ρηνίου	19
1.4.4 ^{99m} Tc-ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες	21
1.4.5 Re-ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες	25
1.4.6 Η χρήση του τεχνητίου και του ρηνίου στην ιατρική	26
1.4.7 Σύμπλοκα μετάλλων για την διάγνωση και θεραπεία ασθενειών	29
2. Ειδικό μέρος	32
2.1 Στόχος-Σκοπός μελέτης	32
2.2 Μεθοδολογία σύνθεσης	34
3. Γενικές μέθοδοι	36
3.1 Χρωματογραφία Χάρτου/Λεπτής στιβάδας (TLC:Thin Layer Chromatography)	36
3.2 Χρωματογραφία Στήλης	36
3.3 Ταυτοποίηση Ενώσεων	36
3.4 Ξήρανση Διαλυτών	37
4. Πειραματική διαδικασία	38
4.1 Σύνθεση του (8-Νιτρο-7-κινολινυλ)ακετονιτριλίου	38
4.2 Σύνθεση 1H-Πυρρολο[3,2-h]κινολίνης	39
4.3 Σύνθεση του πρόδρομου συμπλόκου <i>mer</i> -[M(PPh ₃) ₂ Cl(CO) ₃]	40
4.4 Σύνθεση του <i>cis</i> -[ML(PPh ₃) ₂ (CO) ₂]	41
4.5 Φασματοσκοπία Υπερύθρου (Infrared Spectroscopy-IR)	43
4.6 Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High Pressure/performance Liquid Chromatography-HPLC)	48

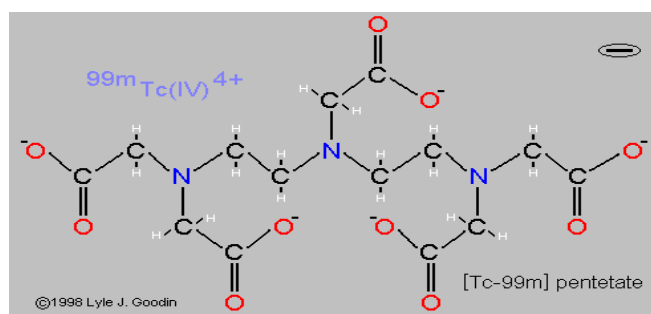
5. Αντικαρκινική αποτίμηση των νέων ενώσεων	50
6. Αποτελέσματα-Συζήτηση	52
7. Βιβλιογραφία	53

1.Εισαγωγή

1.1 Η Ανόργανη Χημεία στην Ιατρική

Εφαρμογή της Ανόργανης Χημείας στην Ιατρική πραγματοποιείται τα τελευταία 40 χρόνια περίπου, από τότε που ανακαλύφθηκε η αντικαρκινική δράση του λευκόχρυσου.

Ένα από τα αντικείμενά της είναι η εισαγωγή μετάλλων σε βιολογικά συστήματα. Στην Ιατρική Ανόργανη Χημεία μελετήθηκαν τρόποι για να σχηματιστούν χηλικές ενώσεις από μέταλλα εκτός βιολογικού συστήματος, έτσι ώστε να αποφευχθούν οι επιδράσεις από την υπερφόρτωση κάποιου μετάλλου ή από τη δηλητηρίαση κάποιου τοξικού μετάλλου. Η σκόπιμη εισαγωγή ιόντος μετάλλου σε βιολογικό σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση και για την θεραπεία ασθενειών. Πολλά στοιχεία του Περιοδικού Πίνακα χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικοί ή ως θεραπευτικοί παράγοντες για διάφορες ασθένειες. Για παράδειγμα, το ^{99m}Tc (Εικόνα 1) χρησιμοποιείται στην Πυρηνική Ιατρική τα τελευταία χρόνια για τη διάγνωση του καρκίνου. Τα επόμενα 10-20 χρόνια πιστεύεται ότι θα υπάρξει μεγάλη αύξηση της σύνθεσης των συμπλόκων από μέταλλα που θα χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς.



Εικόνα 1: ^{99m}Tc

1.2 Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες

Οι ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες είναι φάρμακα που περιέχουν ραδιονουκλίδια, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στην Πυρηνική Ιατρική για

την διάγνωση και για τη θεραπεία ασθενειών. Οι περισσότερες ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες, είναι μικρά οργανικά και ανόργανα συστατικά με καθορισμένη σύσταση. Μπορούν ακόμη να είναι μακρομόρια, μονοκλωνικά αντισώματα και τμήματα αντισωμάτων τα οποία δεν είναι σημασμένα με ένα ραδιονουκλίδιο. Η επιλογή για το ποιο ραδιονουκλίδιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση και για την θεραπεία ασθενειών, εξαρτάται από τις φυσικές ιδιότητες του, τις πυρηνικές ιδιότητες του (χρόνο ημιζωής, χαρακτηριστικά ακτινοβολίας), από το κόστος και από την διαθεσιμότητα του. Σχεδόν το 80% όλων των ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην Πυρηνική Ιατρική είναι σημασμένα με το ^{99m}Tc .

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στην Πυρηνική Ιατρική για την διάγνωση ασθενειών.

Ραδιονουκλίδια	$t_{1/2}$	γ-ray \energy(KeV)	Μορφή εκπομπής
^{64}Cu	12.8 h	511(10%), 185 (24%)	EG reactor
^{67}Ga	78.3 h	93 (10%), 185 (24%)	EG generator
^{99m}Tc	6.02 h	141 (89%)	IT generator
^{111}In	2.83 h	171 (88%)	EC cyclotron
^{117}Sn	14.0 h	159 (87%)	IT cyclotron

Πίνακας 1: Ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση ασθενειών.

Τα ραδιονουκλίδια ανάλογα με το είδος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας, χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- 1) στα ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν α-σωματίδια και
- 2) στα ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν β-σωματίδια.

Το εύρος εφαρμογών των ραδιονουκλιδίων που εκπέμπουν β-σωματίδια, είναι μεγαλύτερο από αυτό των ραδιονουκλιδίων τα οποία εκπέμπουν α-σωματίδια. Σε αντίθεση με τα ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν β-σωματίδια, αυτά που εκπέμπουν α-σωματίδια είναι περισσότερο διαθέσιμα για χρήση στη θεραπεία του καρκίνου όταν η διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη.

Στον Πίνακα 2 εμφανίζεται η λίστα των ραδιονουκλιδίων, τα οποία χρησιμοποιούνται από την FDA (Ομοσπονδιακή Διαχείριση Φαρμάκων) ως εγκεκριμένα φάρμακα. Σήμερα στην Πυρηνική Ιατρική υπάρχει ευρεία χρήση φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες είναι ραδιενεργές λόγω της σήμανσης τους με ραδιονουκλίδια όπως είναι το τεχνήτιο (Tc) και το ρήνιο (Re).

Ραδιονουκλίδια	t_{1/2}	max E_β (MeV)	γ-ray/ energy(MeV)
³² P	14.3	1.71	
⁴⁷ Sc	3.4	0.60	0.159 (68%)
⁶⁴ Cu	0.5	0.57	0.511 (38%)
⁶⁷ Cu	2.6	0.57	0.184 (48%)
⁸⁹ Sr	50.5	1.46	
⁹⁰ Y	2.7	2.27	
¹⁰⁵ Rh	1.5	0.57	0.319 (19%)
¹¹¹ Ag	7.5	1.05	0.342 (6%)
¹¹⁷ Sn	13.6	0.13	0.158 (87%)
¹³¹ I	8.0	0.81	0.364 (81%)
¹⁴⁹ Pm	2.2	1.07	0.286 (3%)
¹⁵³ Sm	1.9	0.80	0.103 (29%)

Πίνακας 2: Ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ασθενειών.

1.3 Το τεχνήτιο και το ρήνιο στην Πυρηνική Ιατρική

Η Πυρηνική Ιατρική είναι ο κλάδος της Ιατρικής στον οποίο αξιοποιούνται οι πυρηνικές ιδιότητες των ραδιοϊσοτόπων για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην Πυρηνική Ιατρική ονομάζονται ραδιοφάρμακα, και όπως προαναφέρθηκε, είναι οργανικές ή ανόργανες χημικές ενώσεις ραδιενεργών στοιχείων που διαθέτουν τις κατάλληλες ιδιότητες για τη διάγνωση (διαγνωστική Πυρηνική Ιατρική) ή τη στοχευμένη ραδιοθεραπεία (θεραπευτική Πυρηνική Ιατρική) διαφόρων

ασθενειών. Τα ραδιοφάρμακα μετά τη χορήγησή τους στον οργανισμό, ανάλογα με τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, αθροίζονται εκλεκτικά σε ένα συγκεκριμένο ιστό ή όργανο-στόχο, όπου παραμένουν για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα.

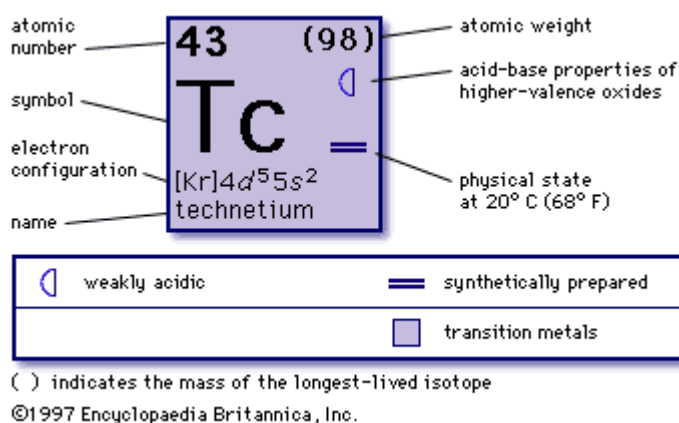
Στη διαγνωστική Πυρηνική Ιατρική χρησιμοποιούνται μικρές ποσότητες ραδιοφαρμάκων για τη μη επεμβατική διάγνωση ασθενειών *in vivo* και *in vitro*. Στην *in vitro* διαγνωστική Πυρηνική Ιατρική το ραδιοφάρμακο προστίθεται στο αίμα, στα ούρα ή σε άλλους ιστούς που έχουν ληφθεί από τον εξεταζόμενο, χωρίς ο ίδιος να εκτίθεται στην ακτινοβολία (μέτρηση ορμονών θυρεοειδούς στο αίμα, ανίχνευση οπιοειδών στα μαλλιά, ανίχνευση ορμονών, αντισωμάτων, καρκινικών δεικτών σε ιστούς/βιολογικά υγρά με ραδιοεπισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα). Στην *in vivo* διαγνωστική Πυρηνική Ιατρική τα ραδιοφάρμακα χορηγούνται στον εξεταζόμενο μέσω της αναπνευστικής οδού, με ενδοφλέβια ένεση ή κατάποση. Η επιβάρυνση του εξεταζόμενου από την έκθεση στην ακτινοβολία του ραδιοφαρμάκου δε θεωρείται επικίνδυνη, διότι είναι πολύ μικρή (στα επίπεδα των συνήθων ακτινολογικών εξετάσεων). Τα σπινθηρογραφήματα δίνουν πληροφορίες για τη δομή και τη λειτουργία του υπό εξέταση οργάνου. Μετά τη χορήγησή του, το ραδιοφάρμακο κατευθύνεται και συγκεντρώνεται στην πάσχουσα περιοχή, όπου εκπέμπει ακτινοβολία που ανιχνεύεται με γ-κάμερα, η οποία τη συλλέγει και σχηματίζει την εικόνα της υπό εξέτασης περιοχής (περιοχές με αυξημένη, μειωμένη, σταθερή συγκέντρωση ραδιοϊσοτόπου). Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατή η διάγνωση πολλών ασθενειών, όπως διάφοροι τύποι καρκίνου, δυσλειτουργίες της καρδιάς, του εγκεφάλου, κλπ.

Η θεραπευτική Πυρηνική Ιατρική αποτελεί ένα σχετικά πρόσφατο τομέα της Πυρηνικής Ιατρικής, όπου τα ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας για θεραπευτικούς σκοπούς. Η θεραπεία νόσων με τη χρήση ραδιοφαρμάκων βρίσκει πλήθος εφαρμογών σε μεγάλο αριθμό καρδιαγγειακών και νεοπλασματικών παθήσεων. Η θεραπεία με ραδιοφάρμακα είναι μια μορφή εκλεκτικής ακτινοθεραπείας που δίνει τη δυνατότητα της θεραπευτικής χρήσης των ραδιοϊσοτόπων για μια βλάβη, με ελάχιστη επιβάρυνση των γειτονικών ιστών. Ο ασθενής λαμβάνει κατάλληλες ποσότητες

συγκεκριμένου ραδιοφαρμάκου, το οποίο έχει την ιδιότητα να συγκεντρώνεται επιλεκτικά στο υπό θεραπεία όργανο και να το ακτινοβολεί. Το πρώτο ραδιοϊσότοπο που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπευτική Πυρηνική Ιατρική είναι το ^{131}I , για τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς, το 1946. Από τότε, το ^{131}I χρησιμοποιείται στη θεραπεία και άλλων παθήσεων, όπως του νευροβλαστώματος (^{131}I -MIBG). Τα τελευταία χρόνια έχει ξεκινήσει η χρήση και άλλων ραδιοϊσοτόπων με σκοπό τη θεραπεία διαφόρων μορφών κακοηθειών. Ο ^{32}P χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυελοπαραγωγικών νόσων, κυρίως για την πολυερυθραιμία Vera και τη θρομβοκυτταραιμία. Το ^{89}Sr σε μορφή χλωριούχου στροντίου, METASTRON, και το ^{186}Re -HEDP χορηγούνται σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη και του μαστού, για την ανακούφιση από τον πόνο.

1.4 Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες σημασμένες με τα ραδιονουκλίδια Tc και Re.

1.4.1 Το τεχνητίο (Tc)

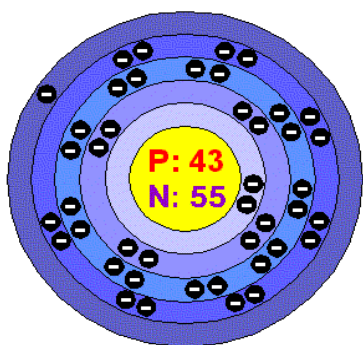


Εικόνα 2

Το τεχνητίο είναι στοιχείο του περιοδικού πίνακα, το οποίο συμβολίζεται ως Tc (Εικόνα 2), ο ατομικός του αριθμός είναι 43 και το ατομικό του βάρος 98. Ανήκει στην έβδομη ομάδα του Περιοδικού Πίνακα, πιο

συγκεκριμένα στην VIIβ υποομάδα της δεύτερης σειράς των στοιχείων μετάπτωσης, και έχει περίπου είκοσι ασταθή ισότοπα (^{91}Tc - ^{110}Tc). Τα σημαντικότερα ισότοπα του τεχνητίου είναι το μετασταθερό $^{99\text{m}}\text{Tc}$, το οποίο λόγω των φυσικών του ιδιοτήτων, έχει εκτεταμένη χρήση στην Πυρηνική Ιατρική και το ^{99}Tc -φορέας το οποίο χρησιμοποιείται σε μακροσκοπικό επίπεδο και κατέστησε δυνατή τη μελέτη της χημείας του τεχνητίου.

Εντοπίζεται σε στερεή μορφή και ανήκει στην κατηγορία των μετάλλων. Στη φύση το στοιχείο απαντά σε ασήμαντες ποσότητες, δηλαδή 10^{-10} γραμμάρια σε ένα τόνο ναστουράνη. Επειδή δεν ήταν δυνατόν να βρεθεί στην φύση, δημιουργήθηκε τεχνητά το 1937 στο πανεπιστήμιο του Μπέρκλεϋ από τους Εμίλ Σεγκρέ και Σαρλ Περιέ. Επειδή ήταν το πρώτο στοιχείο που σχηματίστηκε εξ ολοκλήρου εργαστηριακά ονομάστηκε Τεχνήτιο. Ανακαλύφτηκε το 1940 στα προϊόντα σχάσης του ουρανίου. Παρασκευάζεται με βομβαρδισμό του νιοβίου με σωματία α ή με ακτινοβολία του μολυβδαινίου με νετρόνια. Είναι αργυρόλευκο μέταλλο, αλλά όταν εκτεθεί στον αέρα, χάνει αμέσως τη λάμψη του. Το Τεχνήτιο είναι εξαιρετικά ασταθές στοιχείο. Το σταθερότερό του ισότοπο, το ^{97}Tc έχει χρόνο ημιζωής μόνο 2.600.000 χρόνια, που είναι μικρό χρονικό διάστημα σε σύγκρισή με την ηλικία της Γης.



Εικόνα 3: Το τεχνήτιο (Tc)

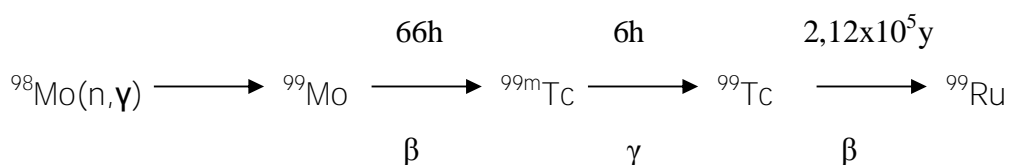
Η χημεία αυτού του στοιχείου μελετήθηκε το 1970 από τότε που άρχισε η χρήση του $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ευρέως στην Πυρηνική Ιατρική για την διάγνωση διαφόρων μορφών καρκίνου. Το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ στην χημική μορφή του

χρησιμοποιείται για την διάγνωση ασθενειών σε ποσοστό 85% κάθε χρόνο στα νοσοκομεία. Τα χαρακτηριστικά αυτού του στοιχείου είναι ιδανικά για την χρήση του ως διαγνωστική ουσία. Ο χρόνος ημιζωής του ο οποίος είναι 6 ώρες, ενδείκνυται τόσο για την σύνθεση των ^{99m}Tc -σημασμένων ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών, όσο και για την εισαγωγή αυτών των ουσιών στους ασθενείς με όσο το δυνατόν λιγότερη επίδραση της ακτινοβολίας σε αυτούς.

Το τεχνητίο-ιχνηθέτης (^{99m}Tc)

Το ^{99m}Tc παράγεται κατά τη διάσπαση του μητρικού ραδιονουκλιδίου ^{99}Mo . Το ^{99}Mo παράγεται σε αντιδραστήρα με βομβαρδισμό του ^{98}Mo με θερμικά νετρόνια. Το ^{99}Mo ($t_{1/2} = 66 \text{ h}$) διασπάται με εκπομπή μέγιστης β-ακτινοβολίας ($\beta = 1.23 \text{ MeV}$, 88.75%) προς το μετασταθερό ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6.03 \text{ h}$). Το τελευταίο διασπάται με εκπομπή γ-ακτινοβολίας (140 KeV, ισομερής μετάπτωση) προς το ψευδοσταθερό ^{99}Tc ($t_{1/2} = 2.1 \times 10^5 \text{ έτη}$). Αυτό, στη συνέχεια, υφίσταται μεταστοιχείωση προς το σταθερό ρουθήνιο (^{99}Ru) με εκπομπή β-ακτινοβολίας.

Η διαδικασία αυτή παρουσιάζεται παρακάτω:



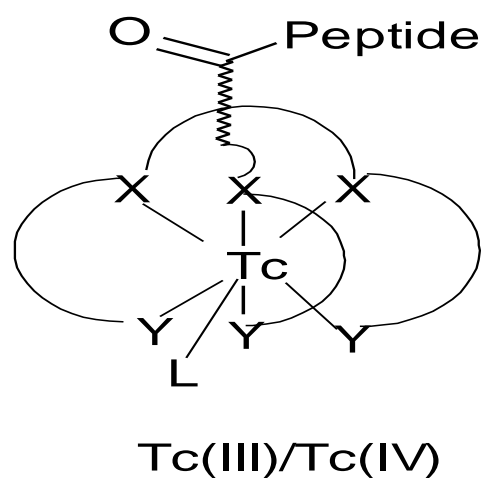
Στον Πίνακα 3 παρατίθενται η οξειδωτική κατάσταση, η στερεοχημεία και ο αριθμός συντονισμού των διαφόρων μορφών του τεχνητίου. Οι οξειδωτικές καταστάσεις που χρησιμοποιούνται σήμερα στη ραδιοφαρμακευτική είναι οι 1, 2, 4, 5 για το τεχνητίο, αλλά και το ρήνιο.

Οξειδωτική κατάσταση	Παράδειγμα	Στεreoχημεία	Αριθμός συντονισμού
+7	$[\text{TcH}_9]^{2-}$	Τετράεδρο	9
+6	TcO_4^-	Τετράεδρο	4
+5	$[\text{TcOCl}]_4^-$	Τετρ. πυραμίδα	4
+4	$[\text{TcCl}_6]^{2-}$	Οκτάεδρο	6
+3	$[\text{Tc}(\text{Diars})_2\text{Cl}_2]^+$	Οκτάεδρο	6
+2	$[\text{TcCl}_2(\text{PhP}(\text{Oet})_2)_4]$	Οκτάεδρο	6
+1	$[\text{Tc}(\text{CO})_3([\text{9}]\text{aneN}_3)]^+$	Οκτάεδρο	6
0	$[\text{Tc}(\text{CO})_{10}]$	Οκτάεδρο	6
-1	$[\text{Tc}(\text{CO})_3]$	Τριγ. πυραμίδα	5

Πίνακας 3: Η οξειδωτική κατάσταση, η στεreoχημεία και ο αριθμός συντονισμού του τεχνητίου

Άλλο ένα χαρακτηριστικό της χημείας του τεχνητίου είναι ο ισομερισμός του, ο οποίος περιλαμβάνει γεωμετρικά ισομερή, εναντιομερή και διαστεreoμερή. Τα ισομερή συχνά εμφανίζουν διαφορετική λιποφιλικότητα και κατανομή σε βιολογικά συστήματα.

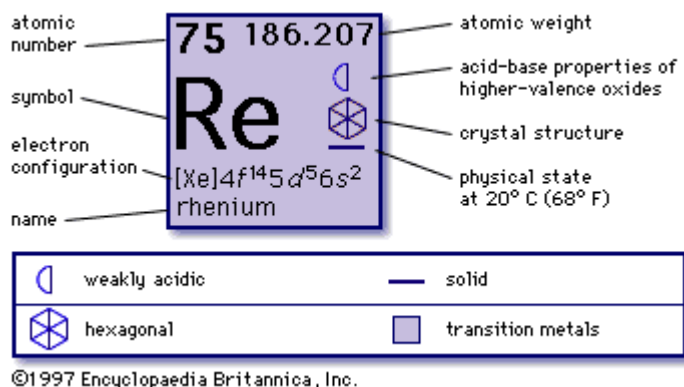
Στην Εικόνα 4 παρουσιάζεται ο πυρήνας του τεχνητίου, η οξειδωτική κατάσταση του οποίου μπορεί να είναι +3 ή +4.



Εικόνα 4: Πυρήνας του τεχνητίου

Το ^{99}Tc είναι το μόνο μακρόβιο ισότοπο του τεχνητίου που μπορεί να παρασκευαστεί σε ζυγίσιμες ποσότητες κι αυτό το καθιστά πολύ σημαντικό για τη μελέτη των ιδιοτήτων του τεχνητίου. Οι σύγχρονες γνώσεις σχετικά με τη χημεία του τεχνητίου, τη δομή των ενώσεών του και τις βαθμίδες οξειδωσής τους βασίζονται στις ερευνητικές μελέτες που έχουν γίνει με αυτό το ισότοπο. Το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ είναι το ραδιοϊσότοπο επιλογής της Πυρηνικής Ιατρικής, επειδή έχει σχετικά μικρό χρόνο υποδιπλασιασμού (6,02 h), εκπέμπει μόνο ακτινοβολία γ και δίνει υψηλό αριθμό κρούσεων. Ο εκθέτης 'm' δίπλα από τον ατομικό αριθμό του τεχνητίου προέρχεται από τον όρο metastable (μετασταθής) και χαρακτηρίζει τον πυρήνα με τη μεγαλύτερη ενέργεια, ο οποίος βρίσκεται σε διεγερμένη κατάσταση. Τα υπόλοιπα ραδιοϊσότοπα είναι υπερβολικά βραχύβια ή παρασκευάζονται σε ελάχιστες ποσότητες.

1.4.2 Το ρήνιο (Re)



Εικόνα 5

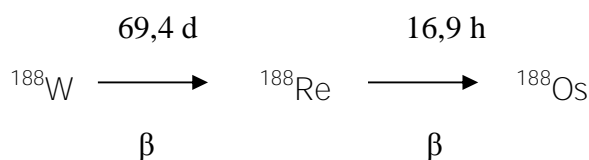
Για την ταυτοποίηση των συμπλόκων του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ χρησιμοποιείται και το ρήνιο-185/187. Ο λόγος είναι ότι το τεχνητίο και το ρήνιο έχουν παρόμοιες χημικές ιδιότητες, γεγονός που σημαίνει ότι σχηματίζουν, συνήθως, ίδιας δομής σύμπλοκα κι έτσι τα σύμπλοκα του ρηνίου μπορούν να αντικαταστήσουν τα σύμπλοκα τεχνητίου-99 στη συγκριτική χρωματογραφία. Οι ομοιότητες των δύο αυτών στοιχείων οφείλονται στο γεγονός ότι ανήκουν

στην ίδια ομάδα του Περιοδικού Πίνακα και ότι έχουν παρόμοια ατομική ακτίνα, λόγω της λανθανιδικής συστολής (οι ιονικές ακτίνες στοιχείων που βρίσκονται μετά τις λανθανίδες στον περιοδικό πίνακα, λόγω των συμπληρωμένων f τροχιακών εμφανίζουν ακτίνες με τιμή μικρότερη από την αναμενόμενη).

Ένα άλλο πλεονέκτημα του ρηνίου-185/187 σε σχέση με το τεχνητό-99 είναι ότι αποτελεί μίγμα σταθερών ισοτόπων κι έτσι η χρήση του γίνεται σε κοινά εργαστήρια. Πρέπει να σημειωθεί ότι το ρήνιο έχει και ασταθή ισότοπα (^{186}Re : $t_{1/2}=90\text{h}$, ^{188}Re : $t_{1/2}=17\text{h}$) τα οποία εκπέμπουν β-ακτινοβολία κατάλληλης ενέργειας για την ανάπτυξη θεραπευτικών ραδιοφαρμάκων. Οι παραπάνω ιδιότητες του ρηνίου έχουν σαν αποτέλεσμα την ευρύτερη χρήση του τα τελευταία χρόνια στη ραδιοφαρμακευτική χημεία.

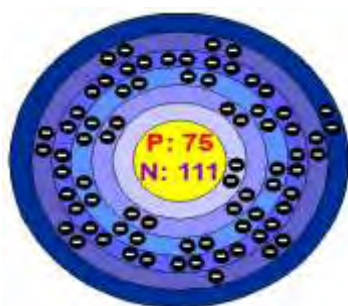
Το ρήνιο (Εικόνα 5) είναι ένα στοιχείο του Περιοδικού Πίνακα, το οποίο συμβολίζεται ως Re. Ο ατομικός του αριθμός είναι 75, το ατομικό βάρος του 186.207 και εντοπίζεται σε στερεή κατάσταση. Ανήκει στην έκτη περίοδο και στην ομάδα VIIIβ του Περιοδικού Πίνακα. Η ανακάλυψή του ανακοινώθηκε το 1925 από τους Γερμανούς χημικούς Βάλτερ Νόντακ, Ίντα Τάκε-Νόντακ και Όττο Μπεργκ και είναι το τελευταίο, με φυσική παρουσία, σταθερό χημικό στοιχείο που ανακαλύφθηκε. Το όνομά του το πήρε από τον ποταμό Ρήνο. Το ρήνιο δεν υπάρχει ελεύθερο στη φύση. Εμφανίζεται σε μικρές ποσότητες μέσα στο ορυκτό μολυβδαινίτης που αποτελεί και τη μεγαλύτερη εμπορική του πηγή. Είναι μέταλλο αργυρόλευκο, με μεταλλική λάμψη, αρκετά βαρύ και ιδιαίτερα σκληρό. Εξωτερικά, έχει παρόμοια μορφή με αυτή του λευκόχρυσου και του μαγνησίου. Παρουσιάζει εξαιρετική αντοχή στη φθορά και τη διάβρωση. Είναι ένα από τα στοιχεία με τη μεγαλύτερη πυκνότητα. Εξαιτίας της χαμηλής διαθεσιμότητάς του σε σχέση με τη ζήτηση, το ρήνιο είναι ένα από τα πιο ακριβά βιομηχανικά μέταλλα. Τέλος, έχει ένα μόνο σταθερό ισότοπο το ^{185}Re .

Το ραδιοϊσότοπο του ρηνίου ^{188}Re παράγεται με εκπομπή ακτινοβολίας β, από το βολφράμιο-188, ^{188}W , το οποίο έχει χρόνο ημιζωής 69,4 ημέρες. Στη συνέχεια, το ^{188}Re , με χρόνο ημιζωής 16,9 h, μεταπίπτει στο σταθερό όσμιο-188:



Η παραγωγή του ${}^{188}\text{Re}$ μπορεί να γίνει εξίσου εύκολα με αυτή του ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$ από μια φορητή γεννήτρια ${}^{188}\text{W}/{}^{188}\text{Re}$, οι οποίες αποδίδουν διάλυμα υψηλής ραδιοχημικής και ραδιοϊσοτοπικής καθαρότητας και είναι χρήσιμες για αρκετούς μήνες, δεδομένου ότι ο χρόνος ημιζωής του βολφραμίου-188 είναι περίπου 70 ημέρες.

Το ρήνιο χρησιμοποιείται στην Ιατρική για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως στην θεραπεία του καρκίνου. Διαπιστώθηκε ότι δεν προκαλεί προβλήματα στην υγεία του ανθρώπου. Η κατανομή αυτού του στοιχείου στον ανθρώπινο οργανισμό καθορίζεται από ορισμένους παράγοντες, όπως είναι το φορτίο του, η μορφή του, η λιποφιλικότητα και η στερεοχημεία του.



Εικόνα 6: Το ρήνιο (Re)

1.4.3 Η χημεία σύνταξης του τεχνητίου και του ρηνίου

Το τεχνήτιο και το ρήνιο είναι μέταλλα και ανήκουν στα στοιχεία μεταπτώσεως ή αλλιώς μεταβατικά στοιχεία. Ως στοιχεία μεταπτώσεως διαθέτουν περισσότερες από μία οξειδωτικές καταστάσεις και έχουν τη δυνατότητα να σχηματίζουν ενώσεις σύντηξης (σύμπλοκα) με ποικίλους υποκαταστάτες. Ο αριθμός σύνταξης ενός συμπλόκου, δηλαδή ο αριθμός των ατόμων που βρίσκονται σε κατευθείαν σύνδεση με το μέταλλο, και ο αριθμός

οξειδωσης του μετάλλου, ο οποίος είναι ίσος με το φορτίο που απομένει στο μέταλλο όταν απομακρυνθούν όλοι οι υποκαταστάτες με το συνηθισμένο για αυτούς φορτίο, αποτελεί σημαντική μεταβλητή για τις αντιδράσεις σύνθεσης των συμπλόκων του τεχνητίου και του ρηνίου.

Τα σύμπλοκα του τεχνητίου και του ρηνίου παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία ως προς τη δομή τους, η οποία οφείλεται τόσο στους οκτώ αριθμούς οξειδωσης, όσο και στο πλήθος των υποκαταστατών με τους οποίους μπορούν να συμπλεχθούν. Οι αριθμοί οξειδωσης του τεχνητίου και του ρηνίου, όπως προαναφέρθηκε, κυμαίνονται από $-I$ έως VII και μπορούν να αλληλομετατρέπονται υπό ήπιες οξειδοαναγωγικές συνθήκες. Οι υποκαταστάτες είναι ανόργανα μονοσχιδή μόρια ή ιόντα και πολυσχιδείς οργανικές ενώσεις που διαθέτουν άτομα δότες, όπως αλκοόλες, θειόλες, αμίνες, καρβοξυλικά οξέα, φωσφίνες, κ.α.

Η μελέτη της χημείας σύνταξης του τεχνητίου και του ρηνίου παρουσιάζει ενδιαφέρον όχι μόνο για τη μεγάλη ποικιλία στη δομή και κατά συνέπεια στις χημικές τους ιδιότητες, αλλά και για τη δυνατότητα που έχουν να σχηματίζουν σύμπλοκα με την ίδια δομή. Τα σύμπλοκα αυτά ονομάζονται ανάλογα και έχουν παρόμοιες χημικές και φυσικές ιδιότητες. Αυτό το χαρακτηριστικό οφείλεται στο γεγονός ότι το ρήνιο και το τεχνητίο, όχι μόνο βρίσκονται στην ίδια ομάδα του Περιοδικού Πίνακα, οπότε έχουν την ίδια εξωτερική ηλεκτρονιακή δομή, αλλά και παρόμοια ατομική ακτίνα παρόλο που ανήκουν σε διαφορετική περίοδο. Το φαινόμενο αυτό κατά το οποίο δεν πραγματοποιείται σχεδόν καθόλου η αναμενόμενη αύξηση της ατομικής ακτίνας, ονομάζεται λανθανιδική συστολή και παρατηρείται στα στοιχεία της 5^{ης} και 6^{ης} περιόδου που ανήκουν στην ίδια ομάδα. Η λανθανιδική συστολή περιγράφει την ελάττωση της ατομικής ακτίνας κατά τη μετάβαση από την 5^η στην 6^η περίοδο του Περιοδικού Πίνακα, παρά την προσθήκη νέας στιβάδας ηλεκτρονίων, που οφείλεται στην αντίστοιχη αύξηση του φορτίου του πυρήνα. Κατά συνέπεια, το μέγεθος των ατόμων και των ιόντων της 5^{ης} περιόδου είναι σχεδόν το ίδιο με αυτό των αντίστοιχων ατόμων ή ιόντων της 6^{ης}. Στην περίπτωση του ρηνίου, η ατομική του ακτίνα είναι σχεδόν ίδια με αυτή του τεχνητίου επειδή τα πρωτόνια του είναι σχεδόν τα διπλάσια σε

αριθμό από αυτά του τεχνητίου με αποτέλεσμα να έλκουν τα ηλεκτρόνια πολύ πιο ισχυρά προς το μέρος τους μειώνοντας την ατομική ακτίνα του ρηνίου.

1.4.4 ^{99m}Tc -Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες

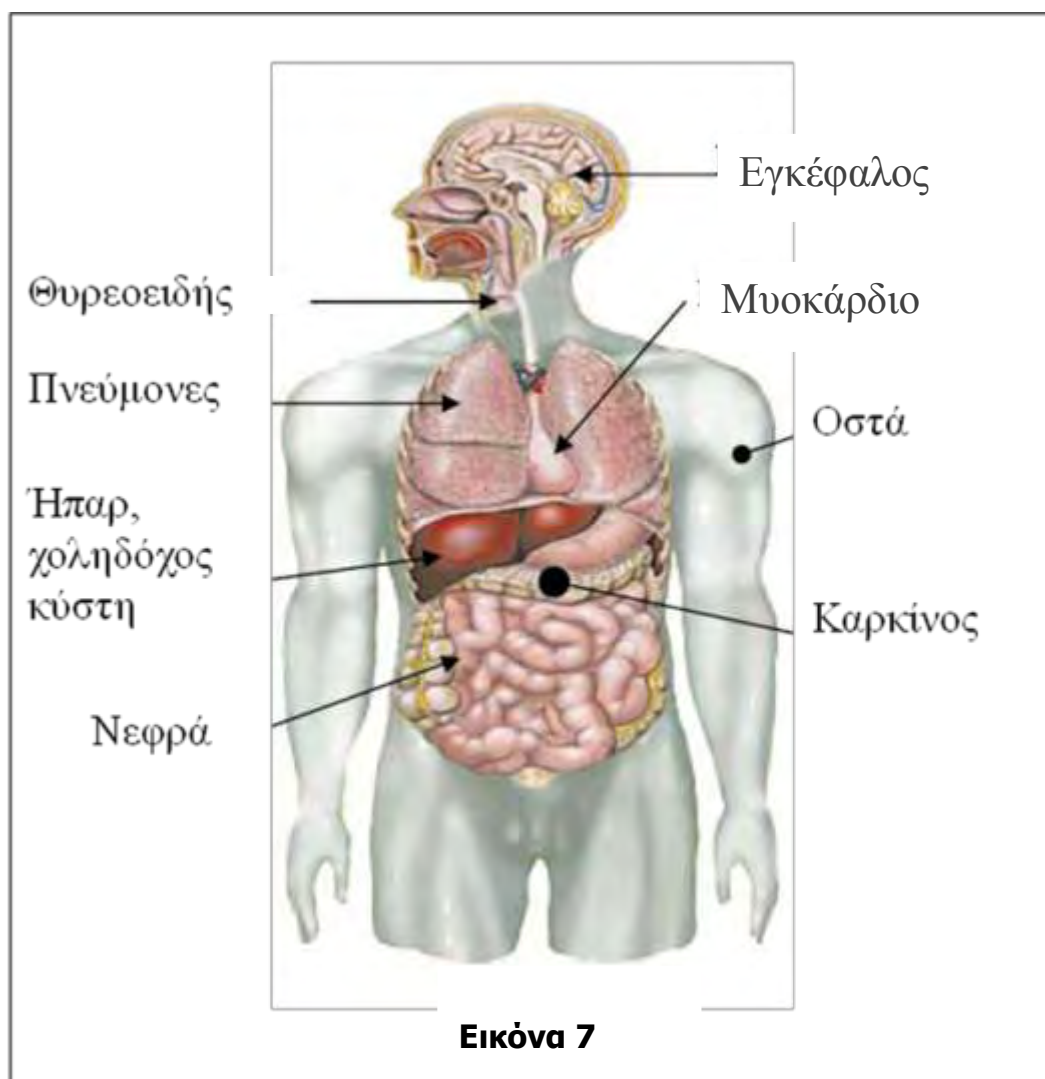
Η σταθερότερη μορφή του τεχνητίου είναι το υπερτεχνητικό νάτριο NaTcO_4 (VII), που χρησιμοποιείται είτε σαν ραδιοφάρμακο για την απεικόνιση του θυρεοειδούς, το οποίο δρα αντικαθιστώντας τα ιωδιούχα, είτε σαν πρώτη ύλη για τη παρασκευή όλων των ενώσεων του τεχνητίου. Μέχρι τώρα έχουν εντοπιστεί 28 ραδιοϊσότοπα του τεχνητίου, αλλά αυτά που θεωρούνται σημαντικά και που παίζουν σπουδαίο ρόλο στην ιατρική, είναι τα: ^{99m}Tc , ^{99}Tc , ^{95}Tc .

Όλα τα ραδιοϊσότοπα του τεχνητίου είναι ραδιενεργά, αλλά το πιο σπουδαίο ραδιοϊσότοπο είναι το ^{99m}Tc , το οποίο χρησιμοποιείται στην Πυρηνική Ιατρική για την διάγνωση ασθενειών όπως ο καρκίνος.

Για την διάγνωση ασθενειών, το ^{99m}Tc είναι το πιο επιθυμητό μόριο εξαιτίας του χαμηλού κόστους και της εύκολης διαθεσιμότητας του. Στο ^{99m}Tc , που διατίθεται σε μεγάλες ποσότητες, έγιναν μελέτες για τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά του και μάλιστα χρησιμοποιείται σε βιοχημικές εφαρμογές επειδή η ακτινοβολία που εκπέμπει δεν προκαλεί προβλήματα στην υγεία. Το ^{99m}Tc που αποτελεί το αρχικό υλικό για την σύνθεση των υπόλοιπων ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών, χρησιμοποιείται για την απεικόνιση εσωτερικών οργάνων όπως του θυρεοειδή αδένου, εγκεφάλου, μυοκαρδίου, οστών, αίματος, λεμφαδένων, ήπατος, νεφρών, χοληδόχου κύστης (Εικόνα 7).

Για την ορθή κλινική εφαρμογή των ^{99m}Tc ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών απαιτούνται μερικές προϋποθέσεις, όπως να έχουν υψηλή καθαρότητα και να είναι κατάλληλες σε θερμοκρασία δωματίου. Η παραλαβή του ^{99m}Tc είναι απλή και οικονομική, αλλά προϋποθέτει κατάλληλη προφύλαξη από την ακτινοβολία γ που εκπέμπει. Η απολύμανση των εργαστηριακών σκευών είναι δυνατή, λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής. Τα ραδιενεργά κατάλοιπα παραμένουν στην εστία για κάποιες μέρες, κι αφού μετρηθούν και

επιβεβαιωθεί η ολική απόσβεση της ραδιενέργειας, απομακρύνονται ως μη ραδιενεργά χημικά απόβλητα.



Οι ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες είναι σημασμένες με το ^{99m}Tc χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- 1) το "τεχνητό ως ουσία"
- 2) το "τεχνητό ως σήμα".

Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι φαρμακευτικές ουσίες στις οποίες το τεχνητό παίζει σημαντικό ρόλο και χωρίς αυτό το ραδιονουκλίδιο, τα φάρμακα δεν μπορούν να δράσουν, ενώ στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα φάρμακα όπου ο στόχος τους (αντισώματα, πεπτίδια, ορμόνες) είναι

σημασμένος με το ^{99m}Tc . Η ποικιλία των ^{99m}Tc -ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών έχει ανακαλυφθεί και εγκριθεί από την FDA (Ομοσπονδιακή Διαχείριση Φαρμάκων) για την απεικόνιση και για το εντοπισμό της λειτουργίας των εσωτερικών οργάνων ή για την διάγνωση ασθενειών.

Για παράδειγμα για την απεικόνιση των υποδοχέων ντοπαμίνης, χρησιμοποιείται η ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία [^{99m}Tc]-TRODAT-1, ενώ για την αντιμετώπιση τις υποξίας όγκων χρησιμοποιείται η ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία ^{99}Tc -BnAO. Οι υποδοχείς νευρώνων είναι στόχοι πολλών ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίοι είναι σημασμένοι με το ^{99m}Tc εξαιτίας των εφαρμογών αυτού του στοιχείου σε μεγάλο εύρος ασθενειών όπως η νόσος Parkinson, η σχιζοφρένεια, η νόσος Alzheimer και οι επιληπτικές κρίσεις.

Όπως αναφέρθηκε, το μετασταθερό ^{99m}Tc είναι το σημαντικότερο ραδιονουκλίδιο που χρησιμοποιείται σήμερα στην Πυρηνική Ιατρική για διαγνωστικούς σκοπούς. Περισσότερο από το 85% των διαγνωστικών ραδιοφαρμάκων που βρίσκουν κλινική εφαρμογή είναι σύμπλοκες ενώσεις του ^{99m}Tc . Η εκτεταμένη χρήση του οφείλεται στις σχεδόν άριστες φυσικές ιδιότητες ($t_{1/2}=6\text{h}$, μονοενεργητική γ -ακτινοβολία, 140 keV). Τα ραδιοφάρμακα του τεχνητίου παρέχουν πληροφορίες τόσο για τη μορφολογία, όσο και για τη λειτουργία διαφόρων οργάνων ή συστημάτων του ανθρώπινου σώματος. Οι ενώσεις αυτές μπορούν να ταξινομηθούν, ανάλογα με τη χρονολογία ανάπτυξης κι εφαρμογής τους, ως ραδιοφάρμακα πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς.

Τα ραδιοφάρμακα πρώτης γενιάς αναπτύχθηκαν κατά τη δεκαετία του 60 και του 70. Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει κολλοειδή σωματίδια ή μικροσωματίδια επισημασμένα με τεχνητίο και σχετικά απλές ενώσεις του τεχνητίου. Η χημική δομή των περισσότερων ραδιοφαρμάκων της κατηγορίας αυτής είναι ακόμα και σήμερα άγνωστη. Τα ραδιοφάρμακα δεύτερης γενιάς αναπτύχθηκαν στη δεκαετία του 80 και περιλαμβάνουν σύμπλοκα του τεχνητίου σε καθορισμένη οξειδωτική κατάσταση. Οι ενώσεις αυτές έχουν γνωστή χημική δομή και σχεδιάστηκαν να έχουν κατάλληλα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά ώστε να επιτυγχάνεται η εντόπιση τους σε συγκεκριμένα

όργανα στόχους και να συμμετέχουν σε σχετικά απλούς βιοχημικούς μηχανισμούς. Τα ραδιοφάρμακα τρίτης γενιάς έχουν αρχίσει να αναπτύσσονται από τις αρχές της δεκαετίας του 90. Η ανάπτυξή τους έχει βασιστεί στις ανάγκες της σύγχρονης ιατρικής για ακριβέστερη διάγνωση διαφόρων παθήσεων και πρόκειται για σύμπλοκα του τεχνητίου τα οποία εμφανίζουν εξειδίκευση σε συγκεκριμένο βιοχημικό υπόστρωμα του οργανισμού.

Κατηγορίες ραδιοφαρμάκων τεχνητίου

- Λειτουργίας και μορφολογίας νεφρών
- Πνευμόνων
- Μυοκαρδίου
- Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
- Ήπατος
- Οστεοκαθελωτικά ραδιοφάρμακα

Ραδιοφάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι $\text{dl-}^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-exametazime}$), $\text{LL-}^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-bicisate}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-[δισ(κυστεϊνοαιθυλεστέρας)]}$) για την **απεικόνιση αιματικής ροής**, $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$, $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, pentetate (μερκαπτοακετυλοτριγλυκίνη), γλυκονικό τεχνητίο, $^{99\text{m}}\text{Tc-DMSA(III)}$ meso-διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ, $^{99\text{m}}\text{TcO-DMSA(V)}$ για την **απεικόνιση των νεφρών**, $^{99\text{m}}\text{Tc-πυροφωσφορικό}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$) για την **απεικόνιση του μυοκαρδίου** (όπως και $^{99\text{m}}\text{Tc-sestamibi}/^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}/\text{Myoview}$ που αναφέρθηκαν παραπάνω), $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, $^{186}\text{Re-HEDP}$ για **απεικόνιση οστών/οστεοκαθελωτικά ραδιοφάρμακα**, $^{99\text{m}}\text{Tc-HIDA}$ για την **απεικόνιση ήπατος**, και $^{99\text{m}}\text{Tc-μακροσυσσωματώματα αλβουμίνης}$ για την **απεικόνιση αιμάτωσης πνευμόνων**.

1.4.5 Re-ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες

Στην πυρηνική ιατρική χρησιμοποιούνται ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες είναι σημασμένες με τα ραδιοϊσότοπα του ρηνίου, όπως είναι το ^{186}Re και το ^{188}Re .

Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις που εφαρμόζονται οι ραδιενεργές ουσίες οι οποίες είναι σημασμένες με $^{186,188}\text{Re}$. Τα στοιχεία ^{186}Re και ^{188}Re έχουν ταυτοποιηθεί ως ραδιονουκλίδια με σημαντική θεραπευτική δράση και εκπέμπουν β-σωματίδια. Το ^{186}Re που έχει χρόνο ημιζωής 3,7 μέρες, δημιουργείται με σκοπό την απομάκρυνση επιβλαβών ουσιών που δεν απομακρύνονται από το αίμα. Αντίθετα το ^{188}Re που έχει μικρό χρόνο ημιζωής 17 ώρες είναι καταλληλότερο για το σχεδιασμό των ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών, που στοχεύουν στην γρήγορη θεραπεία του καρκίνου.

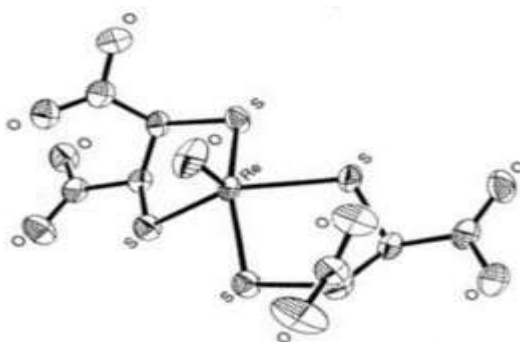
Ένας σημαντικός παράγοντας που δείχνει τη σημαντικότητα των σημασμένων φαρμακευτικών ουσιών με τα ραδιοϊσότοπα του ρηνίου, είναι το γεγονός ότι το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ είναι χημικά συγγενές του ρηνίου. Εξαιτίας αυτής της χημικής συγγένειας, τα δυο στοιχεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα στην διάγνωση και στην θεραπεία ασθενειών.

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι εφαρμογές των ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών οι οποίες είναι σημασμένες με ^{186}Re και ^{188}Re .

Περιοχές που εφαρμόζονται	Τύποι του ρηνίου
1. Ανακούφιση του πόνου στα οστά	Re-HEDP, Re-DMSA
2. Υμενεκτομή	Re-sulfide
3. Ενδοαγγειακή θεραπεία	Re-perrhate, Re-MAG3
4. Θεραπεία όγκων	Re-peptides

Πίνακας 4: Εφαρμογές των Re-ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών

Το ^{188}Re -HEDP και το ^{188}Re -DMSA είναι νέα και δραστικά ραδιενεργά φάρμακα, τα οποία εφαρμόζονται για την ανακούφιση από τον πόνο των ασθενών, που πάσχουν από την ατελή οστεογένεση (ασθένεια που προσβάλλει τα οστά). Το ^{188}Re -DMSA χρησιμοποιείται επίσης στη στοχευμένη ραδιοθεραπεία του καρκίνου των οστών (απεικόνιση με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA). Το ^{186}Re -MAG3, τέλος, είναι ένα ραδιοσημασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου στον εγκέφαλο.



Εικόνα 8: ^{188}Re -DMSA

1.4.6 Η χρήση του τεχνητίου και του ρηνίου στην ιατρική

Λόγω της μεγάλης διαθεσιμότητας και των πολλών εφαρμογών του τεχνητίου και του ρηνίου στην Βιολογία και την Ιατρική, έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον η βιολογική συμπεριφορά αυτών των στοιχείων στα ζώα και στους ανθρώπους.

Από πιο παλιά, η χρήση του τεχνητίου στην απεικόνιση της λειτουργίας των διάφορων οργάνων και των ιστών βασίστηκε σε φυσικά του χαρακτηριστικά, όπως είναι ο μικρός χρόνος ημιζωής του (6 ώρες) και η χαμηλή ακτινοβολία που εκπέμπει τόσο στους ασθενείς όσο και στο ιατρικό προσωπικό του εργαστηρίου.

Το τεχνητίο χρησιμοποιείται ως διαγνωστική ουσία στην ιατρική και συγκεκριμένα στη διάγνωση του καρκίνου, ενώ το ρήνιο χρησιμοποιείται για στη θεραπεία του. Το πιο δύσκολο εμπόδιο για την επιτυχή δράση των δύο

αυτών στοιχείων στην διάγνωση και στην θεραπεία του καρκίνου είναι η δύσκολη διάχυση τους από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Φυσικοί φραγμοί, όπως ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός, μπορούν να προσλαμβάνουν σύμπλοκα του τεχνητίου και του ρηνίου με ειδικές πρωτεΐνες όπως είναι ο μεταφορέας ντοπαμίνης (DAT), ο οποίος εντοπίζεται στους προσυναπτικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες, συγκεντρωμένος στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου.

Άλλο ένα σημαντικό εμπόδιο στην θεραπεία ασθενών που πάσχουν από καρκίνο είναι η αντίσταση που παρουσιάζουν στην χημειοθεραπεία. Πολλά καρκινικά κύτταρα αντιστέκονται στην χημειοθεραπεία ενώ κάποια άλλα ανταποκρίνονται αρχικά σε αυτήν, αλλά στην συνέχεια αποκτούν αντίσταση σε ορισμένα φάρμακα κατά την διάρκεια της. Στην αντίσταση αυτή συμμετέχει η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, η οποία είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη με μέγεθος 170 kDa, χαρακτηρίζεται από 12 διαμεμβρανικές περιοχές και πιστεύεται ότι υδρολύει το ATP έτσι ώστε να επηρεάζει την μεταφορά των ουσιών διαμέσου της επιφάνειας της μεμβράνης του κυττάρου.

Η παρουσία της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (p 170) στα καρκινικά κύτταρα έχει σοβαρές κλινικές συνέπειες, επειδή αρκετά κυτταροτοξικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη στόχευση ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων σε καρκινοπαθείς, προσδένονται πάνω της και ακολούθως «εξοστρακίζονται» από το κύτταρο. Η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη λειτουργεί ως αντλία μεταφοράς φαρμάκων στον εξωκυττάριο χώρο και είναι συχνά υπεύθυνη για τις υποτροπές (επανάκαμψη όγκων) μετά από μια αρχικά ευοδωτική χημειοθεραπεία. Η επιλογή για την αποτελεσματική θεραπεία του καρκίνου βασίζεται στην ανάλυση των περιοχών που εμφανίζονται τα καρκινικά κύτταρα, αλλά και στην μέτρηση της αντίστασης που εμφανίζουν αυτά τα κύτταρα στα φάρμακα.

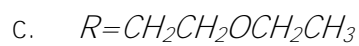
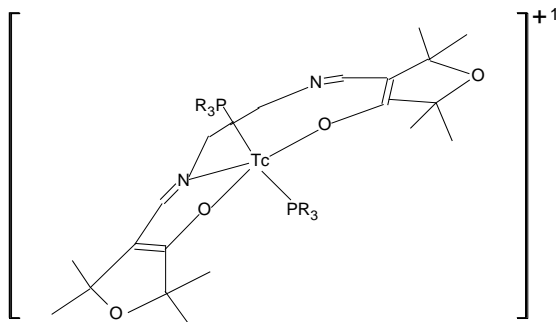
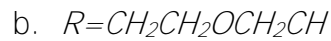
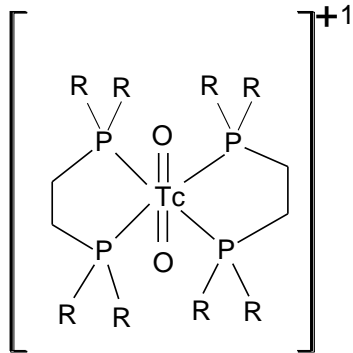
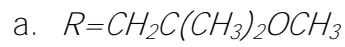
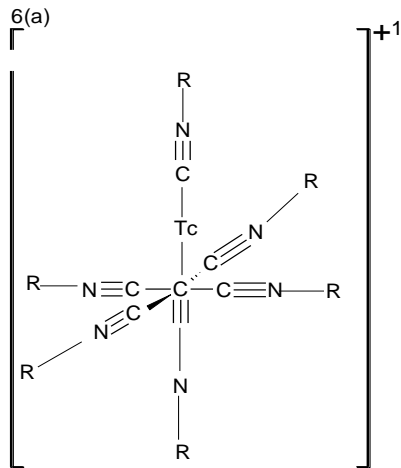
Κάποιες ερευνητικές ομάδες έχουν ενδιαφερθεί για την ανάπτυξη διαγνωστικών ουσιών που εμφανίζουν πολλαπλή αντίσταση στα φάρμακα (MDR). Ως παράδειγμα μπορούν να αναφερθούν οι τρεις διαγνωστικές ουσίες (Εικόνα 9) ^{99m}Tc -sestamibi (9a), ^{99m}Tc -tetrofosmin (9b), ^{99m}Tc -furifosmin (9c).

Το ^{99m}Tc -sestamibi είναι μονοσθενές hexakis-isonitrile (2-methoxy-2-methyl-1-propyl)isonitrile) σύμπλοκο του Tc, το οποίο αναγνωρίστηκε αρχικά

ως ουσία για την απεικόνιση του μυοκαρδίου (σπινθηρογράφημα), στη διάγνωση και τον εντοπισμό του εμφράγματος, και αργότερα απέκτησε εφαρμογή σε απεικόνιση άλλων οργάνων, όπως μαστό, εγκέφαλο, καρκίνο θυρεοειδούς και αδένωμα θυρεοειδούς ή παραθυρεοειδών αδένων. Το ^{99m}Tc -sestamibi εμφανίζεται να μεταφέρεται έξω από τα καρκινικά κύτταρα με την βοήθεια της P-gp. Το ^{99m}Tc -MIBI μεταφέρεται ταχέως στο μυοκάρδιο (~1,5%) και συγκεντρώνεται με τρόπο που ανταποκρίνεται στην αιματική ροή του μυοκαρδίου. Η υποξία μειώνει την ικανότητα πρόσληψής του από το μυοκάρδιο. Συγκεντρώνεται στο κυτταρόπλασμα και τα μιτοχόνδρια με βάση το ηλεκτρικό δυναμικό μεταξύ των λιπιδικών διπλοστιβάδων. Ως λιπόφιλο και κατιονικό σύμπλοκο μεταφέρεται από τη P-γλυκοπρωτεΐνη, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη πρόβλεψη ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία.

Το ^{99m}Tc -tetrofosmin ή αλλιώς Myoview είναι μονοσθενές λιπόφιλο κατιονικό Tc (V) σύμπλοκο. Χρησιμοποιείται στη μοριακή καρδιακή απεικόνιση, για τη διάγνωση μειωμένης εντόπισης μυοκαρδίου, ισχαιμικής καρδιοπάθειας και εντόπιση εμφράγματος. Προσλαμβάνεται γρήγορα και φτάνει στο μέγιστο σε 5 λεπτά περίπου. Οι λιπόφιλες ομάδες βοηθούν στη μεγαλύτερη πρόσληψη από τα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η ένωση μεταβολίζεται στο ήπαρ λόγω των αιθερικών ομάδων που διαθέτει. Μπορεί να εντοπίσει περιοχές του μυοκαρδίου με αντιστρεπτή ισχαιμία, μεταβολές στην αιμάτωση που προκαλείται από φαρμακολογικό στρες (αδενοσίνη) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή τέλος μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον έλεγχο λειτουργίας της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης) σε ασθενείς με καρδιακή νόσο.

Το ^{99m}Tc -furifosmin είναι μονοσθενές Tc σύμπλοκο με μια τετρακόρυφη Schiff βάση [1,2-bis-[dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-3(2H)-furanonato)-methylene]amino]ethane). Δεν έχει ακόμη εφαρμογή στην κλινική πράξη στον άνθρωπο, ωστόσο παρουσιάζεται αρκετά ελπιδοφόρο για το μέλλον.

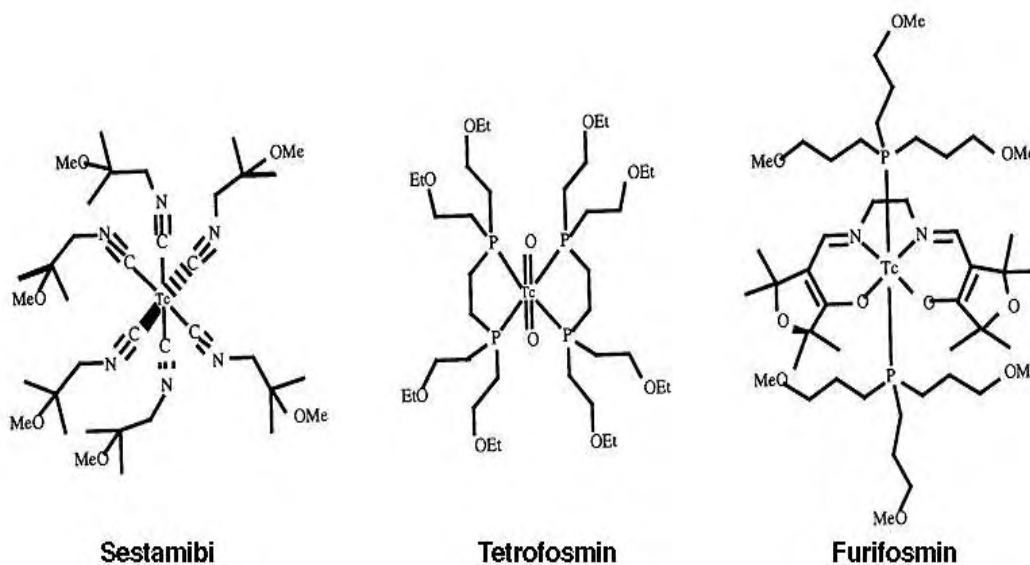


Εικόνα 9: ^{99m}Tc -sestamibi (a), ^{99m}Tc -tetrofosmin (b), ^{99m}Tc -furifosmin (c)

1.4.7 Σύμπλοκα μετάλλων για την διάγνωση και θεραπεία ασθενειών

Η σταθερότητα ενός μεταλλικού συμπλόκου είναι ένα πολύ σημαντικό στοιχείο για την χρήση του ως ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία.

Παράδειγμα μεταλλικών συμπλοκών, όπως προαναφέραμε, αποτελεί το ^{99m}Tc -sestamibi, το ^{99m}Tc -tetrofosmin και το ^{99m}Tc -furifosmin. Το Hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile)- ^{99m}Tc , γνωστό ως ^{99m}Tc -sestamibi, μια ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιείται στην απεικόνιση του μυοκαρδιακού ιστού, αργότερα αναγνωρίστηκε ως το πρώτο σύμπλοκο μετάλλου το οποίο είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης. Κατά την απουσία της έκφρασης της P-γλυκοπρωτεΐνης, το σύμπλοκο ^{99m}Tc -isonitrile συσσωρεύεται εσωτερικά των κυττάρων, ενώ κατά την έκφραση της P-γλυκοπρωτεΐνης σε καρκινικά κύτταρα υπάρχει μεγάλη συσσώρευση του συμπλόκου ^{99m}Tc -sestamibi. Έχει αποδειχθεί ότι το σύμπλοκο ^{99m}Tc -sestamibi, trans-[2,2'-(1,2-ethanedioldimino)bis(1,5-methoxy-5-methyl-4-oxohexenenyl)]methylbis(3-methoxy-1-propyl)phosphine]technetium είναι μια ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της αναστολής της λειτουργίας της P-γλυκοπρωτεΐνης σε ασθενείς.



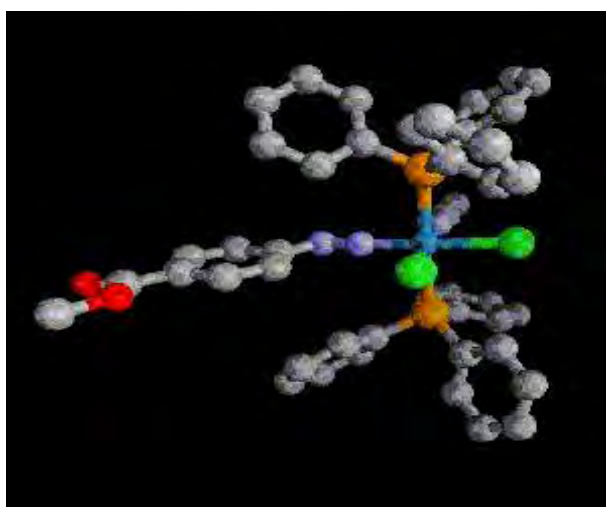
Εικόνα 10

Το σύμπλοκο ^{99m}Tc -tetrofosmin, [1,2-bis{bis(2-ethoxy-ethyl)phosphino}ethane] $_2$ -O $_2$ Tc έχει αναγνωριστεί ως ένα άλλο σύμπλοκο μεσολαβητής της P-γλυκοπρωτεΐνης.

Τέλος, άλλο ένα σύμπλοκο μετάλλου που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην απεικόνιση του μυοκαρδίου είναι το σύμπλοκο ^{99m}Tc -

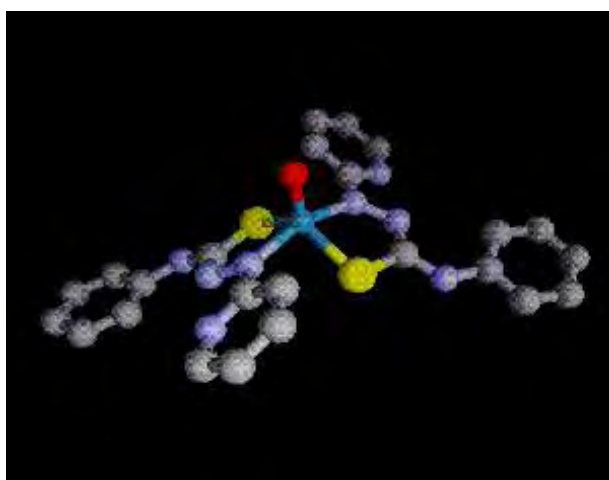
furifosmin, $[1,2\text{-bis(hydro-2,2,5,5-tetramethyl-3(2H)furanone-4-methyleneimino)ethane)bis(tris(3-methoxy-1-propyl)phosphine)]\text{-technetium}$ το οποίο είναι υδρόφοβο.

Για την αντιμετώπιση του καρκίνου χρησιμοποιούνται σύμπλοκα του ρηνίου, όπως το Rhenium diazenide complex $[\text{ReCl}_2(\text{NNC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{R})(\text{PPh})_2]$ (Εικόνα 11), το οποίο χαρακτηρίζεται από σταθερότητα, έτσι ώστε η αντιμετώπιση της νόσου να είναι αποτελεσματική.



Εικόνα 11: Rhenium diazenide complex

Επίσης, το σύμπλοκο ρηνίου (Εικόνα 12) tethered pyridylhydrazine, το οποίο χαρακτηρίζεται και αυτό από σταθερότητα, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υποξίας.



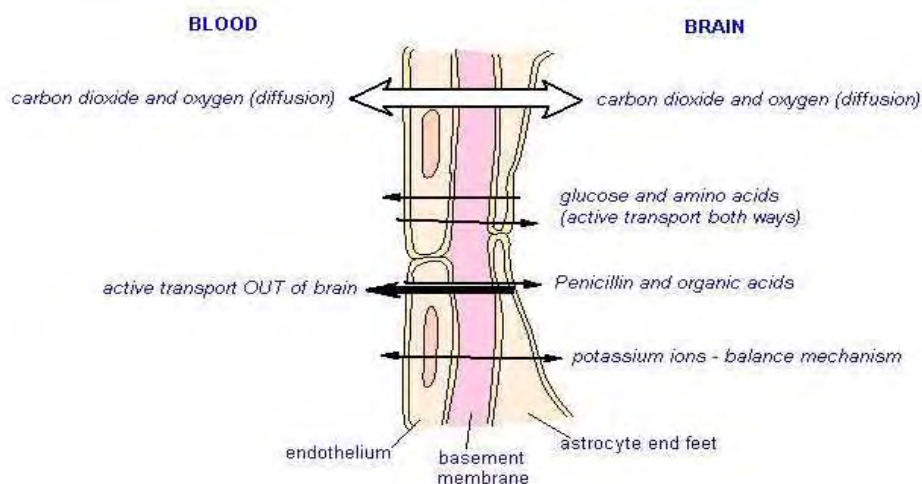
Εικόνα 12: Re(V) complex of a tethered pyridylhydrazin

2. Ειδικό μέρος

2.1 Στόχος-Σκοπός μελέτης

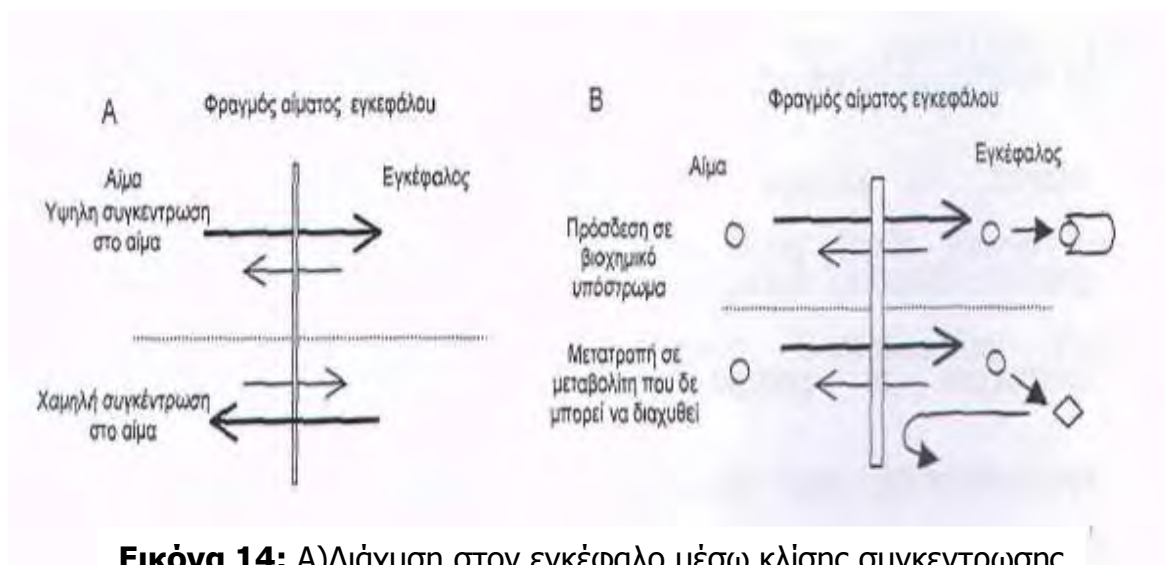
Στην Πυρηνική Ιατρική χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και θεραπεία ασθενειών, φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες είναι ραδιενεργές, εξαιτίας της σήμανσής τους με ραδιονουκλίδια, όπως το τεχνητίο και το ρήνιο. Αυτά τα στοιχεία ανήκουν στην κατηγορία των μετάλλων μετάπτωσης και χρησιμοποιούνται για την διάγνωση και για την θεραπεία του καρκίνου αντίστοιχα.

Το πρόβλημα που παρουσιάζεται είναι ότι τα ραδιονουκλίδια τεχνητίο και ρήνιο από μόνα τους δεν μπορούν να εισέλθουν στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα να μην πετυχαίνεται αυτό. Φυσικοί φραγμοί, όπως ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (Εικόνα 13), μπορούν να προσλαμβάνουν σύμπλοκα του τεχνητίου και του ρηνίου με τη βοήθεια ειδικών πρωτεϊνών, όπως ο μεταφορέας ντοπαμίνης (DAT). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός περιλαμβάνει και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος των τριχοειδών, τα οποία στον εγκέφαλο δεν έχουν πόρους αλλά φέρουν στεγανές συνδέσεις ανάμεσά τους.



Εικόνα 13: Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Έτσι αποκλείεται η ελεύθερη διάχυση ουσιών από το αίμα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Οι ουσίες που είναι διαλυτές στο λιπιδιακό τμήμα των κυτταρικών μεμβρανών εισέρχονται γρήγορα στον εγκέφαλο, οπότε και ραδιοφάρμακα του ^{99m}Tc λιπόφιλα, ουδέτερα και μικρού μοριακού βάρους μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ο μηχανισμός κατακράτησής τους είναι η μετατροπή σε πιο υδρόφιλο μεταβολίτη που δεν μπορεί να εξέλθει του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και η δέσμευση σε βιολογικό υπόστρωμα (Εικόνα 14). Πολλές μη λιποδιαλυτές ουσίες, όπως η γλυκόζη και άλλα υποστρώματα για τον εγκεφαλικό μεταβολισμό, μπορούν να εισέρχονται στον εγκέφαλο αρκετά γρήγορα συνδυαζόμενα όμως με μεμβρανικές πρωτεΐνες-μεταφορείς (όπως ο DAT) που κείνται στα κύτταρα του τοιχώματος των πιο μικρών αγγείων.



Εικόνα 14: Α) Διάχυση στον εγκέφαλο μέσω κλίσης συγκέντρωσης
 Β) Μηχανισμοί κατακράτησης στον εγκέφαλο

Η χημεία σύνταξης του τεχνητίου και του ρηνίου μελετάται συνήθως σε συνδυασμό, καθώς αυτά τα δύο μέταλλα έχουν παρόμοιες φυσικές και χημικές ιδιότητες και σχηματίζουν σύμπλοκα παρόμοιας δομής.

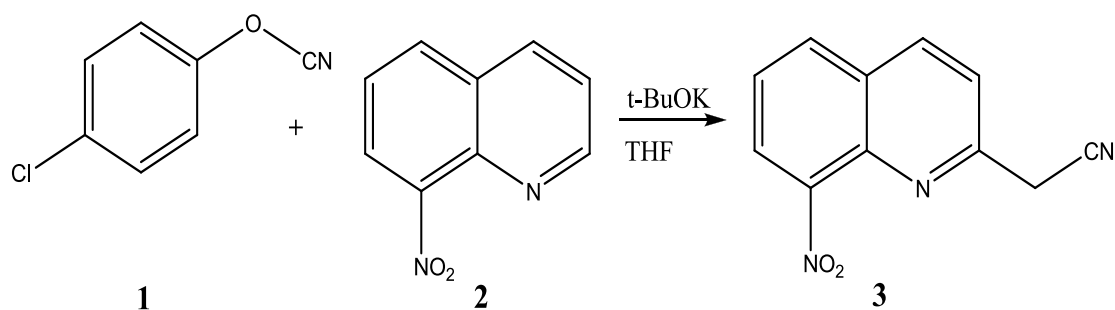
Στον τομέα της Πυρηνικής Ιατρικής, το ^{99m}Tc αποτελεί το ραδιοϊσότοπο επιλογής για τις διαγνωστικές απεικονιστικές εξετάσεις, τόσο με το απλό σπινθηρογράφημα όσο και με το SPECT (τρισδιάστατη απεικόνιση). Τα ασταθή ισότοπα του ρηνίου, ^{186}Re και ^{188}Re , συγκεντρώνουν επιθυμητές ιδιότητες για τη στοχευμένη ραδιοθεραπεία του καρκίνου. Τα ισότοπα ^{99m}Tc ,

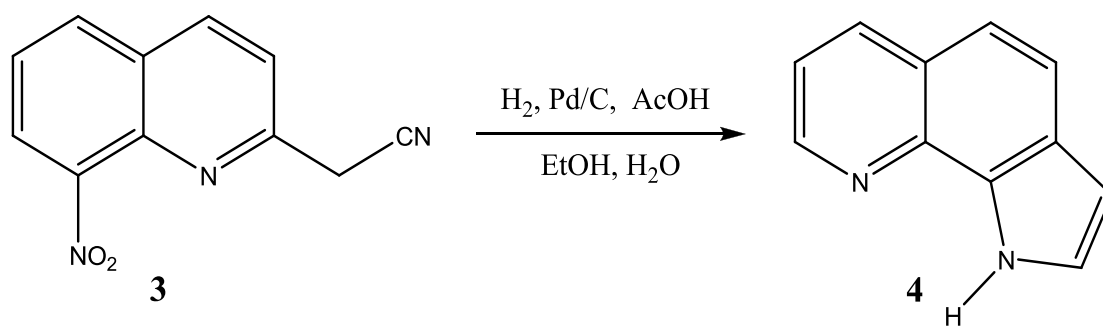
^{186}Re και ^{188}Re μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση ανάλογων συμπλόκων, τα οποία στην περίπτωση καρκίνου είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση και την τοπική ακτινοβολήση του καρκινικού ιστού. Η εκλεκτική πρόσδεση του συμπλόκου στον επιθυμητό ιστό-στόχο βασίζεται όχι μόνο στη χημεία σύνταξης, τη συνολική δομή, το φορτίο και τη λιποφιλικότητα του τελικού συμπλόκου, αλλά και στο είδος των βιοδραστικών ενώσεων που επιλέγονται να συμπλεχθούν με το μέταλλο.

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η δημιουργία ενός πυρρολοκινολινικού αναλόγου και η εν δυνάμει συμπλοκοποίησή του με το τεχνητίο και το ρήνιο. Έτσι, τα δύο αυτά στοιχεία θα έχουν την δυνατότητα να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ώστε να χρησιμοποιηθούν στη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου. Επιπλέον, θα κάνουμε αντικαρκινική αποτίμηση των ενώσεών μας.

2.2 Μεθοδολογία σύνθεσης

Με επίδραση του 4-χλωροφαινοξυακετονιτριλίου (**1**) επί της 8-νιτροκινολίνης (**2**) λαμβάνεται η ένωση (8-Νιτρο-7-κινολινυλ)ακετονιτρίλιο (**3**). Στη συνέχεια, έπειτα από υδρογόνωση του προϊόντος **3**, παρουσία παλλαδίου επί άνθρακος 10% (Pd/C), παρασκευάζεται η 1*H*-Πυρρολο[3,2-*h*]κινολίνη (**4**) (Εικόνα 15).





Εικόνα 15

Ακολουθεί η συμπλοκοποίηση του τελικού προϊόντος **4** με το τεχνήτιο και το ρήνιο. Τα δύο αυτά στοιχεία πιστεύεται ότι θα μπορούν να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με στόχο τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου.

3.ΓΕΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΧΑΡΤΟΥ/ΛΕΠΤΗΣ ΣΤΙΒΑΔΑΣ

(TLC : Thin layer chromatography)

Ο έλεγχος των αντιδράσεων έγινε με τη χρήση της χρωματογραφικής μεθόδου TLC. Πρόκειται, για πλάκες αλουμινίου επιστρωμένες με Silica gel (Merck Kieselgel 60F₂₄). Τα προϊόντα στα χρωματογραφήματα ανιχνεύονται είτε ψεκάζοντας με διάλυμα H₂SO₄ (θειικού οξέος) 30%, είτε μέσω UV ακτινοβολίας (254nm). Τα συστήματα που χρησιμοποιούνται είναι τα εξής :

Σύστημα A: Εξάνιο/ Οξικός Αιθυλεστέρας 70/30

Σύστημα B: Εξάνιο/ Οξικός Αιθυλεστέρας 50/50

3.2 ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗΛΗΣ

Η χρωματογραφία στήλης πραγματοποιείται για τον καθαρισμό των προϊόντων και επιτυγχάνεται με την εισαγωγή αέρα υπό πίεση (flash chromatography) σε silica gel (240-400, Merck grade). Οι διαλύτες έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι εξής:

Σύστημα A: Εξάνιο/ Οξικός Αιθυλεστέρας 70/30

Σύστημα B: Εξάνιο/ Οξικός Αιθυλεστέρας 50/50

3.3 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΩΣΕΩΝ

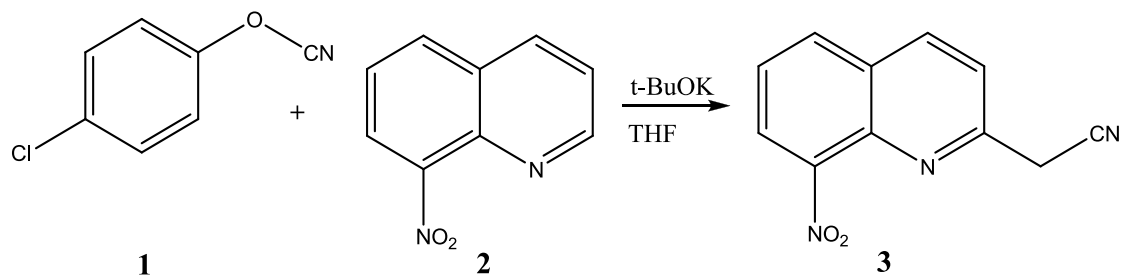
Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν έγινε με τη χρήση του φάσματος πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού NMR (Nuclear Magnetic Resonance). Τα φάσματα ¹H-NMR καταγράφηκαν στα 300MHz στο φωτόμετρο Bruker AVANCEIII 300 και τα φάσματα ¹³C-NMR καταγράφηκαν στα 75.5MHz στο ίδιο φωτόμετρο, χρησιμοποιώντας chloroform-d (CDCl₃). Το τετραμεθυλοσιλάνιο (TMS) χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς.

3.4 Ξήρανση Διαλυτών

Χρησιμοποιήθηκε τετραϋδροφουράνιο (THF). Το THF απεστάχθη από sodium/benzophenone αμέσως πριν από τη χρήση.

4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

4.1 Σύνθεση του (8-Νιτρο-7-κινολινυλ)ακετονιτριλίου (3)



Εικόνα 16

Σε αναδευόμενο εναιώρημα *tert*-βουτοξυκαλίου (0.71 g, 6.32 mmol) σε τετραϋδροφουράνιο (6 ml) προστίθεται στάγδην διάλυμα 8-νιτροκινολίνης (2) (0.50 g, 2.85 mmol) και 4-χλωροφαινοξυακετονιτριλίου (1) (0.53 g, 3.16 mmol) σε THF (9 ml) στους -10° C. Το μίγμα αναδύεται στην ίδια θερμοκρασία για 25 λεπτά και στη συνέχεια προστίθεται υδροχλωρικό οξύ 5% (5 ml). Ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα, πλύση της οργανικής στοιβάδας με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και στη συνέχεια ξήρανση με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα που προκύπτει καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (εξάνιο/οξικός αιθυλεστέρας 70:30), για να δώσει το επιθυμητό ακετονιτρίλιο 3, ως ανοιχτόχρωμο στερεό.

Η αντίδραση ελέγχεται με TLC (Πίνακας 5).

Η σύνθεση του (8-Νιτρο-7-κινολινυλ)ακετονιτριλίου (3) είχε απόδοση 58%.

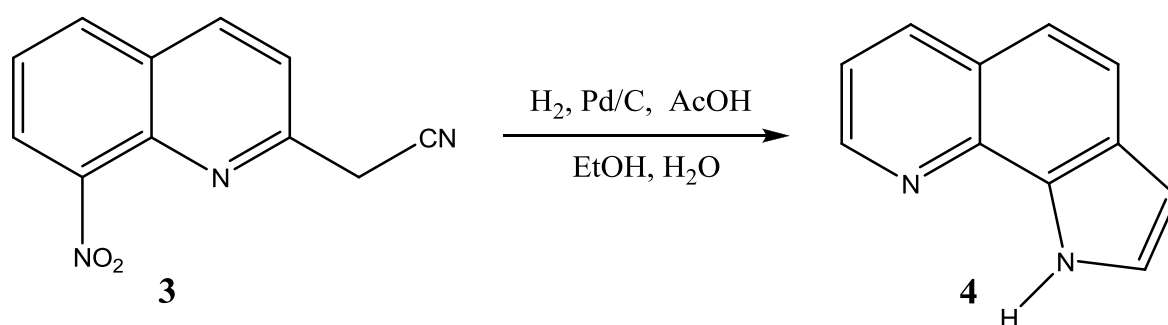
TLC (Διάλυμα A)	R _f =0.2
Απόδοση	58%

Πίνακας 5: Αποτελέσματα σύνθεσης του (8-Νιτρο-7-κινολινυλ)ακετονιτριλίου (3)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.98 (s, 2H, CH₂CN), 7.59 (dd, 1H, H₃, *J*=4.4, 8.7 Hz), 7.78 (d, 1H, H₆, *J*=8.7 Hz), 8.05 (d, 1H, H₅, *J*=8.7 Hz), 8.27 (d, 1H, H₄, *J*=8.7 Hz), 9.04 (d, 1H, H₂, *J*=4.1 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 20.1, 115.3, 122.2, 123.4, 125.7, 128.4, 130.9, 135.9, 139.4, 147.8, 153.2

4.2 Σύνθεση της 1H-Πυρρολο[3,2-h]κινολίνης (4)



Εικόνα 17

Διάλυμα του (8-Νιτρο-7-κινολινυλ)ακετονιτριλίου (**3**) (0.25 gr, 1.17 mmol) σε μείγμα αιθανόλης/νερού (7:1, v/v, 24ml) και παγόμορφου οξικού οξέος (0.2 ml) υδρογονώνεται παρουσία παλλαδίου επί άνθρακος 10% (Pd/C) (0.18 gr) σε 50 psi για 1-3.5 ώρες. Στη συνέχεια, το μίγμα διηθείται από γη διατόμων (Cellite) και ο διαλύτης του διηθήματος εξατμίζεται υπό κενό. Το υπόλειμμα διαλύεται σε οξικό αιθυλεστέρα και στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα 10% ανθρακικού καλίου (10ml). Ακολουθεί διαχωρισμός της οργανικής στιβάδας, πλύση με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και στη συνέχεια ξήρανση με Na₂SO₄. Ο διαλύτης απομακρύνεται υπό κενό και το υπόλειμμα είτε κατεργάζεται με μίγμα οξικού αιθυλεστέρα/κυκλοεξανίου (8:2 v/v) (trituration) είτε καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης, για να δώσει την 1H-Πυρρολο[3,2-h]κινολίνη (**4**) ως ανοιχτόχρωμο στερεό.

Η σύνθεση της 1H-Πυρρολο[3,2-h]κινολίνης (**4**) είχε απόδοση 78 %.

TLC (Διάλυμα Β)	R _f =0.3
Απόδοση	78%

Πίνακας 6: Αποτελέσματα σύνθεσης της 1H-Πυρρολο[3,2-h]κινολίνης (**4**)

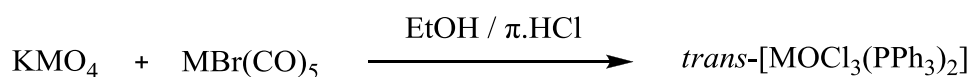
¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.73 (dd, 1H, H₃, *J*=2.0, 3.0 Hz), 7.35-7.48 (m, 3H, H₂+H₇+H₅), 7.81 (d, 1H, H₄, *J*=8.8 Hz), 8.26 (d, 1H, H₆, *J*=8.4 Hz), 8.81 (d, 1H, H₈, *J*=4.0 Hz), 11.11 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 102.3, 118.6, 119.4, 121.9, 125.3, 128.0, 128.9, 129.2, 135.9, 139.7, 147.4

4.3. Σύνθεση του πρόδρομου συμπλόκου *mer*-[M(PPh₃)₂Cl(CO)₃] (5**)**

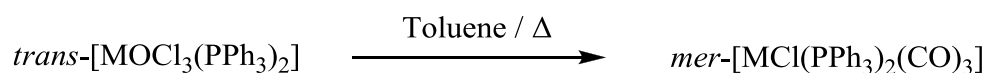
Η σύνθεση του *mer*-[M(PPh₃)₂Cl(CO)₃] (*mer*: meridional) πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο παρασκευάζεται το *trans*-[MOC₃(PPh₃)₂], το οποίο θα χρησιμοποιηθεί στη συνέχεια.

Η ένωση *trans*-[MOC₃(PPh₃)₂], παρασκευάζεται σύμφωνα με το παρακάτω συνθετικό σχήμα:



Σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη των 50 mL που φέρει κάθετο ψυκτήρα φέρονται 3.46 mmol KMnO₄, 5.72 mL πυκνού υδροχλωρικού οξέος και 5.72 mL αιθανόλης. Στη συνέχεια προστίθενται 5.148 g τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃) (19.62 mmol) διαλυμένα σε 29 mL θερμής αιθανόλης. Ακολουθεί βρασμός με επαναροή για 30 min, όπου εμφανίζεται ένα κίτρινο στερεό. Το στερεό συλλέγεται με διήθηση, εκπλένεται με αιθανόλη και ανακρυσταλλώνεται από βενζόλιο / πετρελαϊκό αιθέρα, οπότε λαμβάνονται τα *trans*-[MOC₃(PPh₃)₂] σε απόδοση 80 %³⁴.

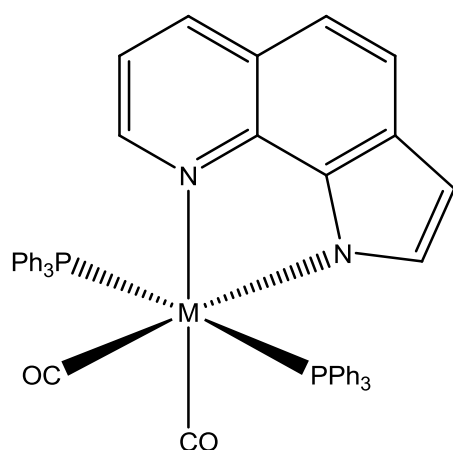
Η σύνθεση του πρόδρομου συμπλόκου *mer*-[MCl(PPh₃)₂(CO)₃], πραγματοποιείται σύμφωνα με το παρακάτω συνθετικό σχήμα:



Σε εσφυρησμένη τρίλαιμη σφαιρική φιάλη των 500 mL με κάθετο ψυκτήρα, φέρονται 2 g *trans*-[MOC₃(PPh₃)₂] και 2 g τριφαινυλοφωσφίνης διαλυμένα σε 150 mL τολουολίου. Ακολουθεί βρασμός με επαναροή για 3 ώρες, υπό διαβίβαση αζώτου και μονοξειδίου του άνθρακα. Το διάλυμα συμπυκνώνεται στα 10 mL και με προσθήκη αιθανόλης σχηματίζεται ένα κόκκινο-ροζ στερεό. Με ανακρυστάλλωση από βενζόλιο/αιθανόλη λαμβάνονται τα *mer*-[M(PPh₃)₂Cl(CO)₃] σε απόδοση 78 % .

* όπου M: Re ή Tc-99m

4.4. Σύνθεση του *cis*-[ML(PPh₃)₂(CO)₂] (6)



Εικόνα 18: Δομή του συμπλόκου *cis*-[ML(PPh₃)₂(CO)₂] (6)

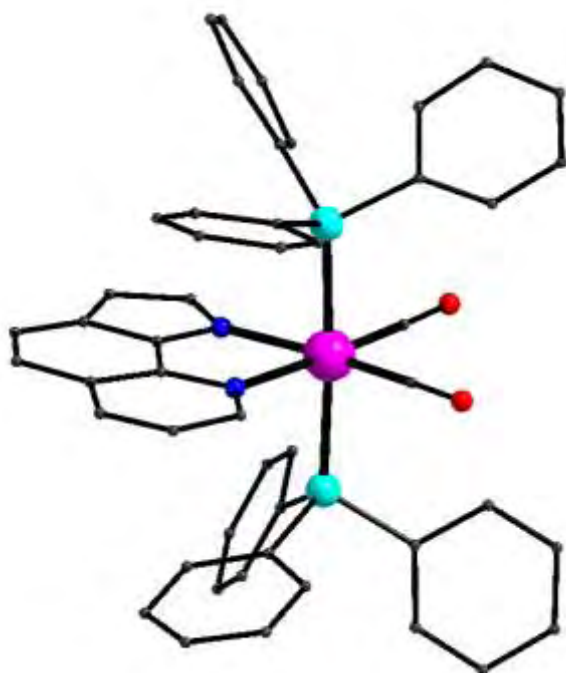
Σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη των 50 mL που φέρει κάθετο ψυκτήρα προστίθενται 25.2 mg (0.15 mmol) L και 15.1 mg τριαιθυλαμίνης (0.15 mmol) διαλυμένα σε 5 mL μεθανόλης. Στη φιάλη προστίθενται τα πρόδρομα σύμπλοκα *mer*-[M(PPh₃)₂Cl(CO)₃], (0.1 mmol) σε 5 mL βενζόλιο και ακολουθεί βρασμός με επαναροή για 6 ώρες. Απομακρύνεται ο διαλύτης και το στερεό ανακρυσταλλώνεται από διχλωρομεθάνιο / μεθανόλη οπότε λαμβάνονται τα *cis*-[ML(PPh₃)₂(CO)₂] (6) σε απόδοση 82 %. Με αργή εξάτμιση από διχλωρομεθάνιο / μεθανόλη λαμβάνονται κρύσταλλοι κατάλληλοι για κρυσταλλογραφία.

Ενδεικτικά για: *cis*-[ReL(PPh₃)₂(CO)₂] (6): HPLC: $t_R = 31.2$ min, IR(cm⁻¹): 1810, 1835, 1631, 1432, 1090, 692. Στοιχειακή ανάλυση για

C₄₉H₃₇N₂O₂P₂Re: Υπολογισθέν: C: 63.01 %, H: 3.99 %, N: 3.00 %. Ευρεθέν: C: 63.25 %, H: 4.15 %, N: 3.12%.

Το σύστημα υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση του συμπλόκου (**6**), φέρει: αντλία τύπου Waters 600, στήλη αντίστροφης φάσης Nucleodur 100 - C18 ec (10 μm 4.6 mm x 250 mm) και ανιχνευτή UV, Dual Absorbance Detector τύπος 2487 της εταιρίας Waters.

Η χρωματογραφική ανάλυση πραγματοποιείται με σύστημα διαλυτών έκλουσης, την κινητή φάση A μεθανόλη/0.1 % τριφθοροξικό οξύ (TFA) και την κινητή φάση B H₂O/0.1 % TFA. Οι διαλύτες έκλουσης είχαν υποστεί απαέρωση με διαβίβαση ηλίου υψηλής καθαρότητας. Η ροή των διαλυμάτων έκλουσης στη χρωματογραφική στήλη ρυθμίζεται σε 1.0 mL/min. Χρησιμοποιήθηκε το εξής μίγμα διαλυτών κλιμακωτά μεταβαλλόμενης σύστασης (gradient). Στο χρόνο t=0-1 min η σύσταση είναι 0 % A (100 % B) και ακολούθως μεταβάλλεται γραμμικά για 9 min έως 70 % A (30 % B). Η σύσταση αυτή διατηρείται για 10 min και στη συνέχεια η στήλη εκλούεται με 95 % A (5 % B) για άλλα 10 min.



Εικόνα 19: cis-
[ReL(PPh₃)₂(CO)₂]

* όπου M: Re ή Tc-99m

4.5. Φασματοσκοπία Υπερύθρου (Infrared Spectroscopy-IR)

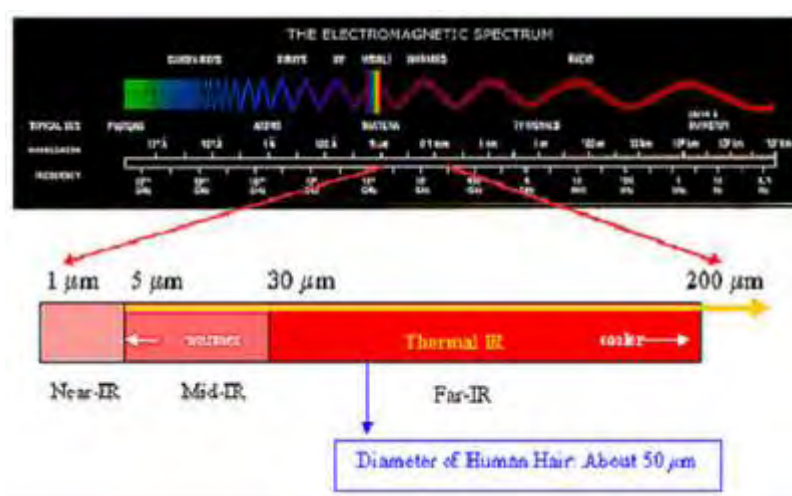
Η φασματοσκοπία υπέρυθρου στηρίζεται στην αλληλεπίδραση της ύλης με το υπέρυθρο φως. Η αλληλεπίδραση αυτή προκαλεί αλλαγές στη διπολική ροπή του μορίου που μελετάται, δημιουργώντας δονήσεις. Οι δονήσεις αυτές, που εμφανίζονται σε ένα φάσμα υπέρυθρου, μπορούν να μας δώσουν την ταυτότητα των χημικών ειδών που υπάρχουν στο δείγμα. Συνήθως μετράται η απορρόφηση του φωτός από το δείγμα σε σχέση με συχνότητα η οποία εκφράζεται από το νόμο των Beer-Lambert.

Πρόκειται για μια μέθοδο που βασίζεται στην απορρόφηση υπέρυθρου (μήκη κύματος 1-100 μm) από κάποιο μέσο που εξετάζεται. Φωτόνια τέτοιας ενέργειας προκαλούν ταλαντωτικές και περιστροφικές κινήσεις στα μόρια. Στα φωτόνια που είναι ενεργά στο υπέρυθρο γίνεται άμεση σύζευξη της διπολικής ροπής με το φως και έχουμε μετασχηματισμό φωτονίου σε φωνόνιο.

Το υπέρυθρο (Infrared-IR) είναι εκείνο το τμήμα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, το οποίο εκτείνεται πέρα από το ορατό και φθάνει μέχρι την περιοχή των μικροκυμάτων.

Διακρίνεται σε 3 περιοχές:

- Στο Εγγύς υπέρυθρο (0,8 μm -2 μm)
- Στο Κυρίως υπέρυθρο (2 μm -15 μm)
- Στο Άπω υπέρυθρο (15 μm -400 μm).



Εικόνα 20

Η φασματοσκοπία υπέρυθρου βρίσκει πολλές εφαρμογές, οι κυριότερες από τις οποίες είναι η αναγνώριση ουσιών σε ένα δείγμα, ο ποιοτικός έλεγχος της παραγωγής της βιομηχανίας και η ανάλυση εγκληματολογικών στοιχείων.

Ιστορική αναδρομή

Τη δεκαετία του 1980 οι William Abney και Festing ερευνούσαν το υπέρυθρο φάσμα οργανικών ενώσεων και συνέστησαν τη χρήση της υπέρυθρης ακτινοβολίας ως εργαλείο για την αναγνώριση οργανικών μορίων. Ο William Coblentz απέδειξε ότι διαφορετικές ομάδες ατόμων και μορίων απορροφούν συγκεκριμένα και χαρακτηριστικά μήκη κύματος στην περιοχή του υπέρυθρου. Κατά τη διάρκεια του Β' Παγκόσμιου πολέμου η φασματοσκοπία υπέρυθρου χρησιμοποιούνταν από τους Συμμάχους προκειμένου να εξακριβώσουν τα συστατικά των βομβών των Ναζί. Μετά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο άρχισε να γίνεται η τεχνική ευρύτερα γνωστή και να εξελίσσεται διαρκώς.

Η υπέρυθρη φασματοσκοπία θεωρείται σημαντική φασματοσκοπική τεχνική στην Οργανική Χημεία, λόγω της ευκολίας λήψης φασμάτων και της σύγκρισής τους με φάσματα γνωστών οργανικών ενώσεων. Χρησιμοποιείται ευρύτατα κατά τη σύνθεση χημικών ενώσεων και για την πιστοποίηση της καθαρότητάς τους.

Τα φάσματα υπέρυθρου είναι φάσματα απορρόφησης. Στα φάσματα IR δεν χρησιμοποιείται η συχνότητα ή το μήκος κύματος της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας, αλλά εισάγεται μια νέα έννοια, η έννοια του κυματαριθμού (ν). Ο κυματαριθμός ν δίνεται από την σχέση:

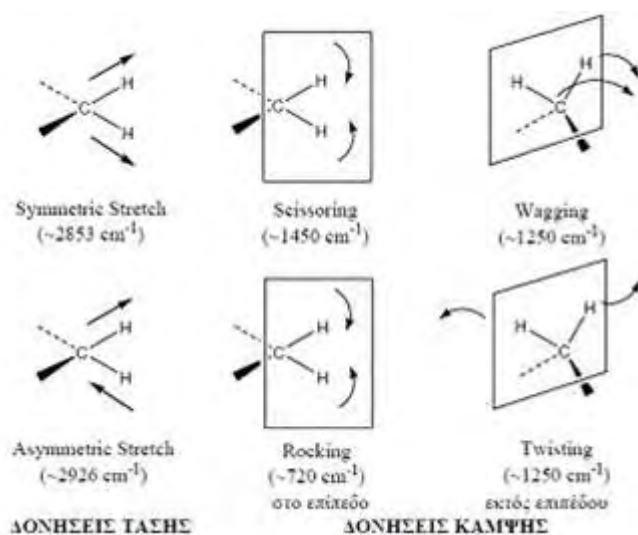
$$\nu(\text{cm}^{-1}) = \frac{1}{\lambda(\text{cm})}$$

όπου λ : το μήκος κύματος της ακτινοβολίας.

Στην περιοχή υπέρυθρου του φάσματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας συμβαίνουν απορροφήσεις που οφείλονται σε δονήσεις ή κάμψεις των δεσμών των μορίων για ενώσεις με μόνιμη διπολική ροή, που

μεταβάλλεται κατά την παραμόρφωση του μορίου και απορροφούν ισχυρά στην περιοχή υπέρυθρου. Στις δονήσεις τάσης τα άτομα του δεσμού διαδοχικά πλησιάζουν και απομακρύνονται μεταξύ τους κινούμενα κατά μήκος του δεσμού, ενώ στις δονήσεις κάμψης τα άτομα των γειτονικών δεσμών κινούνται έτσι ώστε να αλλάζει η γωνία των δεσμών.

Εκτός από τις δονήσεις και τις κάμψεις, υπάρχουν και άλλα είδη παραμόρφωσης της δομής των μορίων, όπως όταν αυτό σείεται (*wagging*), κλυδωνίζεται (*rocking*), στρεβλώνεται (*twisting*), ή έχει ψαλιδωτή κίνηση (*scissoring*), κλπ. (Εικόνα 21).



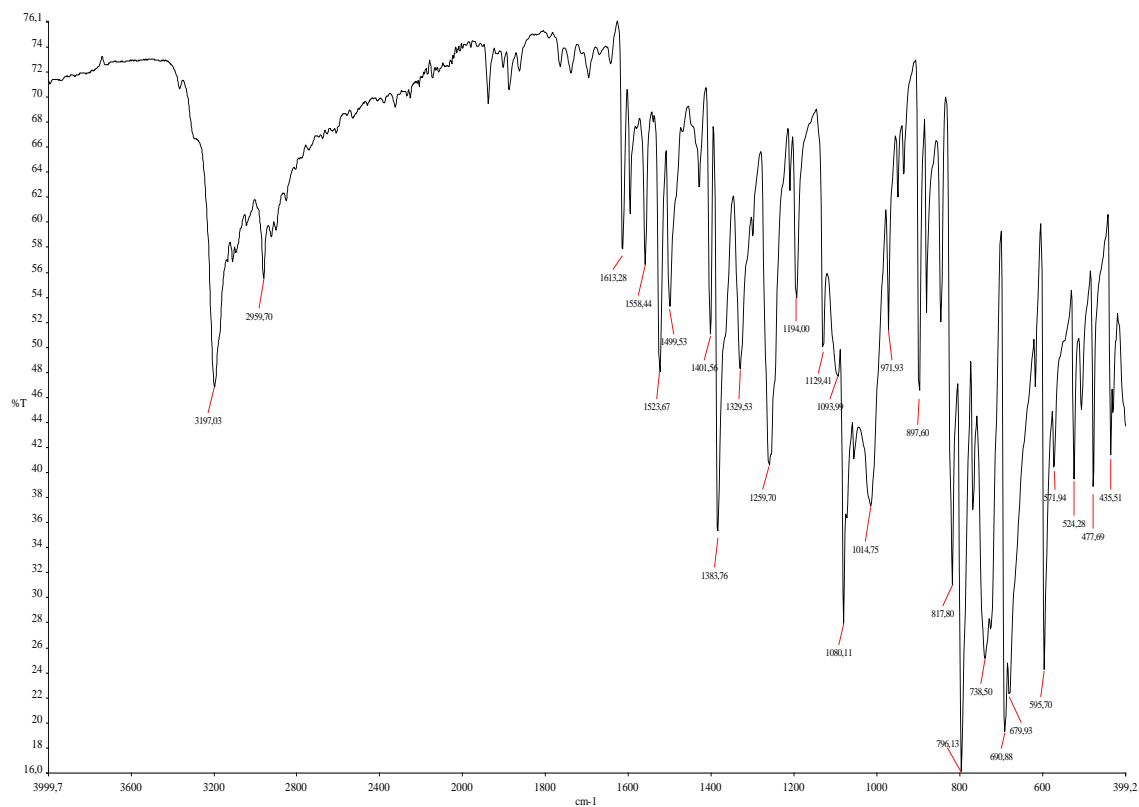
Εικόνα 21: Δονήσεις τάσης και κάμψης των μοριακών δομών και οι περιοχές απορρόφησης στην υπέρυθρη περιοχή

Η ερμηνεία φασμάτων IR δεν είναι εύκολη εργασία αλλά απαιτεί πρακτική εξάσκηση. Απαιτείται μεγάλη εμπειρία και πειραματισμός για την επεξήγηση των διαφόρων ταινιών απορρόφησης, ακόμη και απλών οργανικών ενώσεων. Επίσης, υπάρχει πληθώρα βιβλιογραφίας και πινάκων για τις βασικές απορροφήσεις των σπουδαιότερων οργανικών ενώσεων.

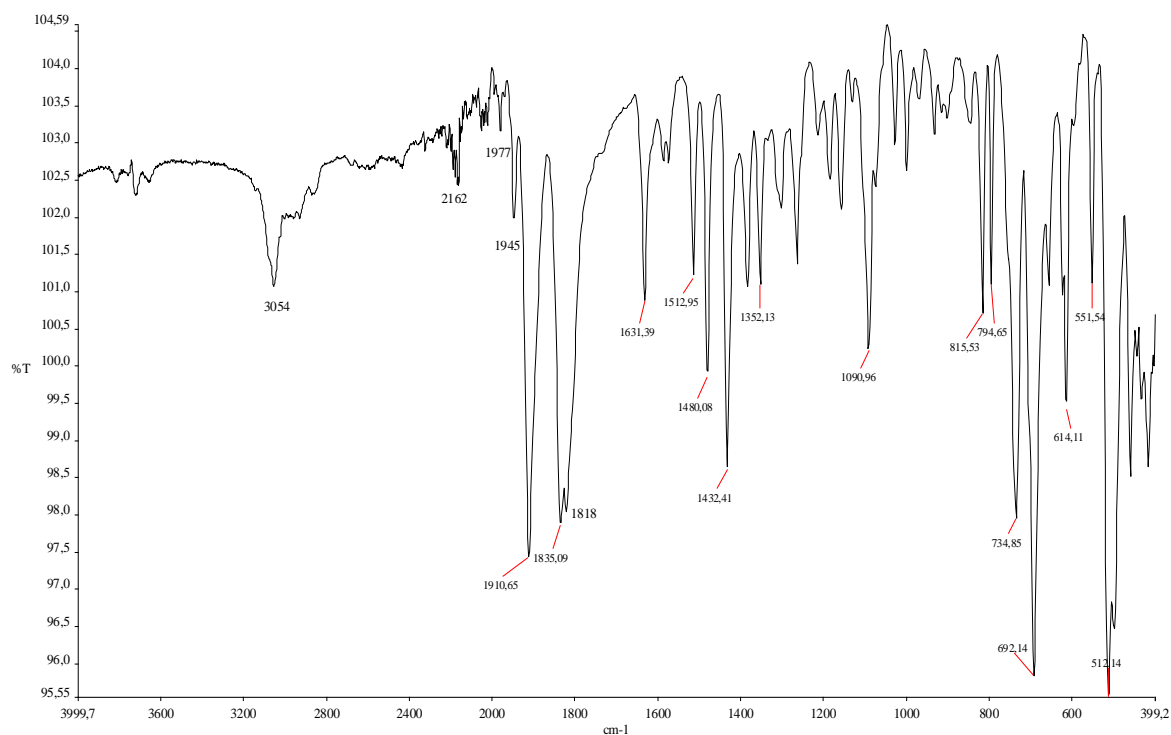
Για την ερμηνεία των φασμάτων IR πρέπει να λάβουμε υπόψη μας τα παρακάτω σημεία:

- (α) Οι απορροφήσεις χαρακτηριστικών ή δραστικών ομάδων εμφανίζονται συνήθως στην περιοχή $4000-1500\text{ cm}^{-1}$.
- (β) Οι απορροφήσεις σκελετού εμφανίζονται στην περιοχή κάτω των 1500 cm^{-1} (περιοχή δακτυλικών αποτυπωμάτων), αλλά η ακριβής εκτίμησή τους είναι πιο δύσκολη.
- (γ) Οι χαρακτηριστικές ομάδες δίνουν μία ή περισσότερες απορροφήσεις, που εξαρτώνται από τη φύση και τη θέση τους στο μόριο.
- (δ) Πολλές χαρακτηριστικές ομάδες δίνουν ασθενείς απορροφήσεις που είναι δύσκολο να διακριθούν.
- (ε) Σύγκριση των φασμάτων αγνώστων ενώσεων (με ορισμένες ενδείξεις ως προς τη δομή τους) με φάσματα γνωστών ενώσεων, μπορούν να δώσουν θετικά αποτελέσματα για την πιστοποίησή τους. Θεωρητικά, τα δύο φάσματα πρέπει να είναι παρόμοια.
- (στ) Οι πίνακες IR με τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις (δραστικών ομάδων και σκελετού) οργανικών ενώσεων είναι συντεταγμένοι με τις γενικές εκτιμήσεις των περιοχών που απορροφούν από την επιστημονική βιβλιογραφία.
- (ζ) Οι απορροφήσεις ταινιών ή γραμμών ή κορυφών (bands, lines, peaks) διακρίνονται ανάλογα με την έντασή τους σε ισχυρές (strong, s), μέτριες (medium, m), ασθενείς (weak, w) και πλατιές (broad, br). Η σύγκριση αυτή είναι ποιοτική και πρέπει να γίνεται κάτω από τις ίδιες συνθήκες συγκέντρωσης, χρόνου σάρωσης κλπ.

Ενδεικτικά, αμέσως παρακάτω απεικονίζονται τα φάσματα υπερύθρου της 1H-Πυρρολο[3,2-h]κινολίνης (**4**) (Εικόνα 22), καθώς επίσης και του συμπλόκου της με ρήνιο, cis-[ReL(PPh₃)₂(CO)₂] (**6**) (Εικόνα 23), αντίστοιχα:



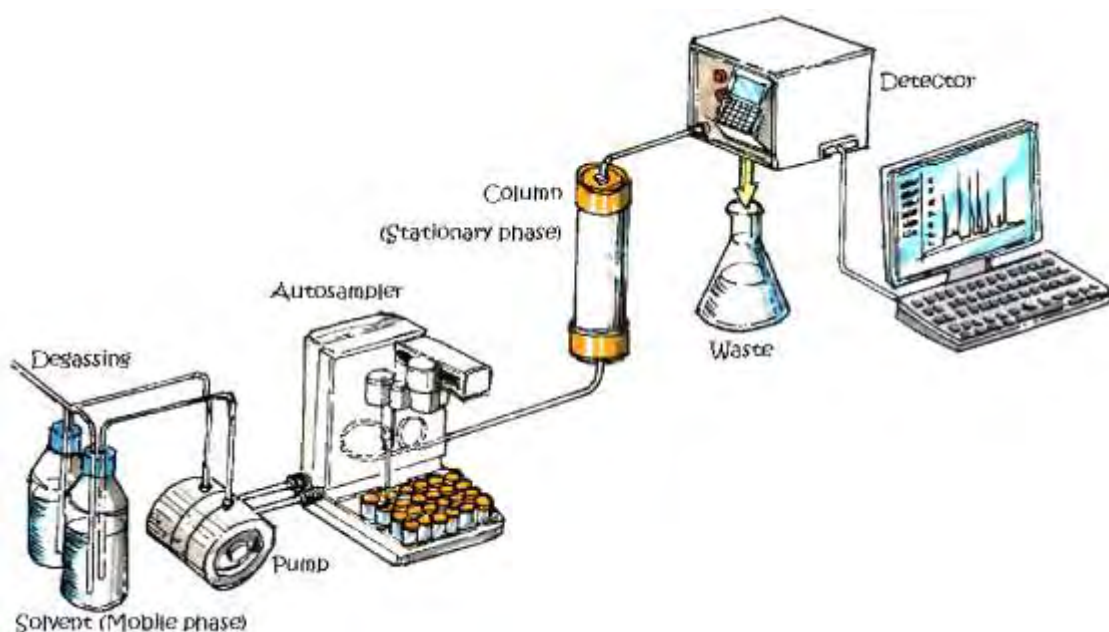
Εικόνα 22: Το φάσμα υπέρυθρου της 1H-Πυρρολο[3,2-*h*]κινολίνης



Εικόνα 23: Το φάσμα υπέρυθρου του cis-[ReL(PPh₃)₂(CO)₂]

4.6. Υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (High Pressure/ Performance Liquid Chromatography-HPLC)

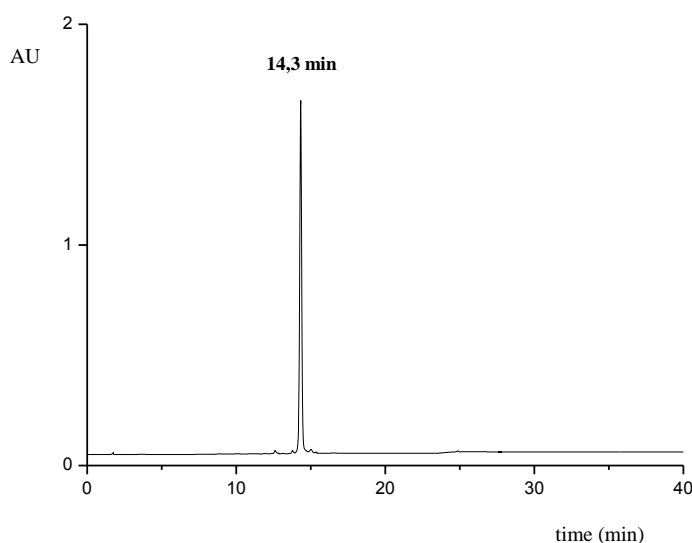
Εξέλιξη της χρωματογραφίας στήλης είναι η χρωματογραφία υψηλής πίεσης ή απόδοσης (HPLC - High Pressure Liquid Chromatography) (Εικόνα 24), στην οποία χρησιμοποιείται ο ακόλουθος ηλεκτρονικός/μηχανολογικός εξοπλισμός: Μία αντλία πιέζει τον διαλύτη προς την στήλη (στην απλή χρωματογραφία ο διαλύτης ρέει με την δύναμη της βαρύτητας) με πιέσεις τάξεως μερικών χιλιάδων psi. Το έκλουσμα περνά στην συνέχεια μέσα από ανιχνευτή, ο οποίος μετρά συνεχώς είτε τον δείκτη διαθλάσεως του υγρού, είτε την ειδική απορρόφηση (φασματοφωτόμετρο) είτε άλλο χαρακτηριστικό με άλλη διάταξη (φθορισμόμετρο, φασματοφωτόμετρο μάζας, αγωγιμόμετρο κλπ) το οποίο παρέχει ένα σήμα σε ένα καταγραφικό. Το καταγραφικό καταγράφει το σήμα (είτε απευθείας είτε μέσω υπολογιστή) με τη μορφή που υπάρχει στη σχετική απεικόνιση. Ακριβώς λόγω της υψηλής πίεσεως, η HPLC είναι ταχύτατη (παρέχει αποτέλεσμα σε μερικά λεπτά της ώρας) και επειδή χρησιμοποιούνται λεπτόκοκκα υλικά προσρόφησης (λίγα μικρόμετρα) έχει μεγάλη ικανότητα διαχωρισμού.



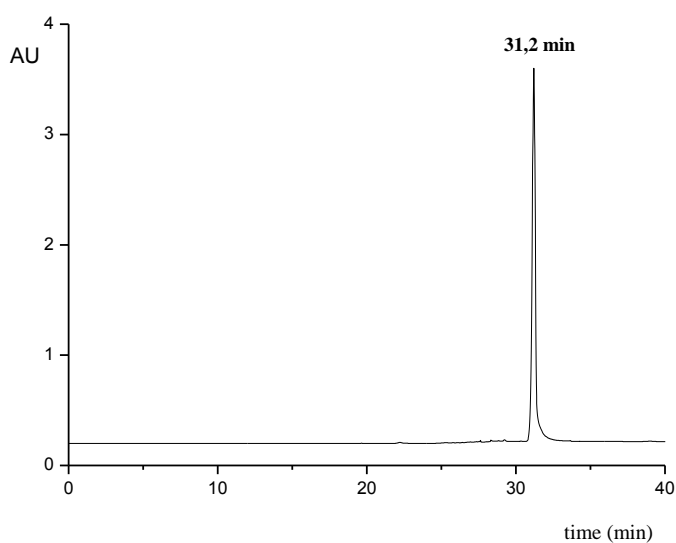
Εικόνα 24

Η HPLC χρησιμοποιεί ως πληρωτικό υλικό σωματίδια μεγέθους μερικών μικρομέτρων με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η εφαρμογή μεγάλης πίεσης για να εξασφαλισθεί η επιθυμητή ταχύτητα ροής της κινητής φάσης, έτσι ώστε να έχει αισθητά βελτιωμένες αποδόσεις και να πλεονεκτεί σε σχέση με την απλή υγρή χρωματογραφία.

Στην πράξη, ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής του, μπορούμε να εντοπίσουμε το καθαρό προϊόν της αντίδρασής μας, όπως φαίνεται παρακάτω:



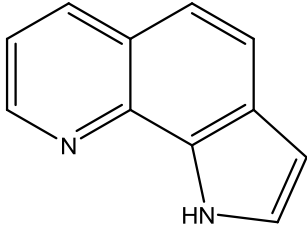
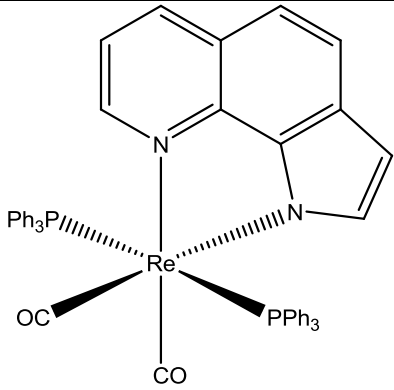
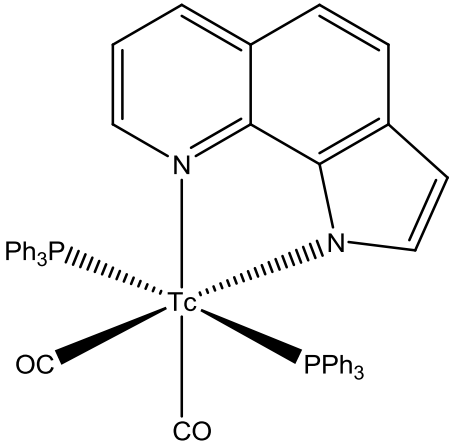
Εικόνα 25: HPLC *1H*-Πυρρολο[3,2-*h*]κινολίνης



Εικόνα 26: HPLC *cis*-[ReL(PPh₃)₂(CO)₂]

5. Αντικαρκινική αποτίμηση των νέων ενώσεων

Η ικανότητα αναστολής του πολλαπλασιασμού διαφόρων καρκινικών κυτταρικών σειρών (L1210, HeLa, CEM) από τα νέα μόρια απεικονίζεται στον παρακάτω Πίνακα.

Προϊόν	IC ₅₀ * (μM)		
	L1210	CEM	HeLa
 4	132 ± 4	111 ± 16	163 ± 54
	56 ± 40	108 ± 69	126 ± 2
	72 ± 3	99 ± 6	128 ± 0

Πίνακας 7

* 50% ανασταλτική συγκέντρωση

Από τα παραπάνω, φαίνεται ότι οι ενώσεις μας εμφάνισαν ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό των τριών χαρακτηριστικών καρκινικών ομάδων κυττάρων: λευχαιμικών κυττάρων ποντικού (L1210), ανθρώπινων Τ-λεμφοκυττάρων (CEM) και ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του τραχήλου της μήτρας (HeLa).

6.Αποτελέσματα-Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της 1H-Πυρρολο[3,2-h]κινολίνης και ακολούθησε η συμπλοκοποίησή της με τα μέταλλα μετάπτωσης, τεχνητίο και ρήνιο. Οι τελικές αποδόσεις των προϊόντων που παρήχθησαν κατά την πειραματική διαδικασία ήταν αρκετά καλές.

Συγκεκριμένα, η σύνθεση του (8-Νιτρο-7-κινολινυλ)ακετονιτριλίου είχε απόδοση 58%, της 1H-Πυρρολο[3,2-h]κινολίνης είχε απόδοση 78%, των πρόδρομων συμπλόκων *mer*-[M(PPh₃)₂Cl(CO)₃] 78% και τέλος των *cis*-[ML(PPh₃)₂(CO)₂] 82%.

Τα τελευταία 30 χρόνια γίνεται αρκετά συχνή εφαρμογή της Ανόργανης Χημείας στην Ιατρική, κατά την οποία πραγματοποιείται εισαγωγή μετάλλων σε βιολογικά συστήματα με σκοπό τη διάγνωση και θεραπεία ασθενειών. Πολλά στοιχεία του Περιοδικού Πίνακα χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικοί ή ως θεραπευτικοί παράγοντες για διάφορες ασθένειες. Στην Πυρηνική Ιατρική για τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου, χρησιμοποιούνται ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες είναι σημασμένες με το τεχνητίο και το ρήνιο. Διαπιστώθηκε ότι τα δύο αυτά ραδιονουκλίδια από μόνα τους δεν μπορούν να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση και για την θεραπεία του καρκίνου. Η συμπλοκοποίηση του πυρρολοκινολινικού αναλόγου μας με αυτά τα δύο είναι πολύ σημαντική, με αυτό τον τρόπο πιστεύεται ότι αυτά τα δύο μέταλλα μετάπτωσης θα μπορέσουν να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση και για την θεραπεία ασθενειών, όπως είναι ο καρκίνος.

Τα επόμενα 10-20 χρόνια πιστεύεται ότι θα υπάρξει αύξηση της σύνθεσης συμπλόκων από μέταλλα με σκοπό τη θεραπεία αλλά και τη διάγνωση, πράγμα πολύ ελπιδοφόρο στην έρευνα σοβαρών νόσων καθώς και του καρκίνου.

7. Βιβλιογραφία

- Chris Orvig, Michael J.Abrams Medical Inorganic Chemistry, Volume 99, Number 9 September 1999.
- Το χρονικό των επιστημονικών ανακαλύψεων - Ισαάκ Ασίμωφ, Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης ISBN 960-524-026-2.
- Live-Pedia, τεχνήτιο.
- 2,0 2,1 2,2 WolframAlpha : Rhenium.
- (α) reiners, C., Dietlein, M., Luster, M., Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2008, 22(6), 989, (β) Gkialas, I., Iordanidou, L., Galanakis, I., Giannopoulos, S., J. BUON., 2008, 13(2), 177.
- Steigman, J., Eckelman, W. C., The Chemistry of Technetium in Medicine, National Academy Press: Washington DC, 1992.
- Bandoli, G., Dolmella, A., Porchia, M., Refosco, F., Tisato, F., Coordin. Chem. Rev., 2001, 43, 14.
- Hashimoto, K., Yoshihara, K., Topics in Current Chemistry, Springer Verlag: Berlin Heidelberg, 1996.
- Mushtaq, A., Bukhari, T.H., Khan, I.U., Radiochim. Acta, 2007.
- Bigott, H.M., Parent, E., Luyt, L.G., Katzenellenbogen, J.A., Welch, M.J., Bioconjugate Chem. 2005, 16, 255.
- Wynn A. Volkert, Timothy J.Hoffman, Therapeutic Radiopharmaceuticals Chem. Rev. 1999, 99,2269-2292.
- Vijay Sharma, David Piwnica-Worms Metal Complexes for therapy and diagnosis of drug Resistance Chem.Rev.1999,99, 2545-2560.
- S.K.Shukla, G.B.Manni, C.Cipriani Inorganica Chimica Acta Volume 79, 1983, Page 286.
- Schwochau 2000, p. 414.
- Shuang Liu, D. Scott Edwards 99mTc–Labeled Small Peptides as Diagnostic Radiopharmaceuticals Chem.Rev. 1999, 99, 2235-2268.
- Silvia S. Jurisson John, D.Lydon Potential Technetium Small Molecule Radiopharmaceuticals Chem.Rev. 1999, 99, 2205-2218.
- **J.G. Mc Geown, Συνοπτική Φυσιολογία του Ανθρώπου.**

- International Journal of Radiation Oncology * Biology * Physics
Volume 42, Issue 4 , Pages 737-740, 1 November 1998.
- Belkas, E.P., Radiochim. Acta, 1969, 11, 56.
- **Vander, M.D, Sherman, Ph.D. Luciano, Ph.D. Μ.Τσακόπουλος Μ.Δ. Φυσιολογία Του Ανθρώπου.**
- O. Karagiorgiou, G. Patsis, M. Pelecanou, C.P. Raptopoulou, A. Terzis, T. Siatra-Papakstaikoudi, R. Alberto, I Pirmettis, M. Papadopoulos (s)-(2-(2-Pyridyl) ethyl) cyteamine and (S)-(2-(2-Pyridyl)ethyl)-D,L-homocysteane as Ligands for the fac-[M(CO)₃]⁺¹ (M=Re, ^{99m}Tc) Core Inor Chem.2005,44,4118-4120.
- Dimitris Komiotis, **Doctorat, A L' universite de Paris VII, Chimie Organique,** synthese chimique et etude de substances cytotoxiques dirigees specifiquement contre les cellules cancreuses.Conjucaison avec des proteins specifiques,1998 :99-102.
- **Πνευματικάκης, Γ.Α., Μαθήματα Χημείας Στοιχείων Μεταπτώσεως, Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων, Αθήνα, 1987.**
- **Κατάκης, Δ., Πνευματικάκης, Γ., Πανεπιστημιακή Ανόργανη Χημεία Α', Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων, Αθήνα, 1983.**
- Liu, S., Chem. Soc. Rev., 2004, 33 445.
- Rouschias, G., Chem. Rev., 1974, 5, 531.
- **(α) Deutsch, E., Libson, K., Vanderheyden, J.-L., Ketring, A.R., Maxon, H.R., Nucl. Med. Biol., 1986,13, 465, (β) Dilworth, J., Parrot, S., Chem. Soc. Rev., 1998, 27, 43.**
- Radioisotopes in medicine, Nuclear Issues Briefing Paper 26 May 2004.
- Eduardo Savio, Javier Caudiano, Ania M.Robles, Henia Batler, Andrea Lopez, Juan C. Herminda Re-HEDP Pharmacokinetic characterization clinical and dosimetic evaluation in osseus metastatic patients with two levels of radiopharmaceutical dose Nuclear Medicine 2001.
- Knut Liepe, Roswitha Runge, Jorg Kotzerke Journal of Cancer Research and clinical Oncology 2005 Vol.131.
- Marthalena Ramli, A.Mutalib, Fitri Yunita Recent Develompent and Future work in preparation of ¹⁸⁰Re-MAG3- Monoclonal Antibodies for Cancer Therapy

at center for Development of Radioisotopes and Radiopharmaceuticals- National Atomic Energy Agency Of Indonesia J. Nucl. Med.2001.

- Baumgartner, A.M., Jones, P.F., Baumgartner, W.A., Black, C.T., J. Nucl. Med., 1979, 20, 748.
- Lieutenant **Colonel William C. Harvey, 'Nuclear Medicine', Air University Review, 2003.**
- Silver, S., Radioactive Nuclide in Medicine and Biology. Treatment of Polycythemia, 3d ed., Philadelphia, 1968.
- Harbert, J.C., Nuclear Medicine Therapy, Thieme Med. Publ., New York, 1987.
- Spencer, R.P. Survers, R.H. Friedman, A.M. Radionuclides in Therapy 1987.
- Hoffman. T.J. Li N. Volkert, W.A.; Sieckmann G.L. Labelled Comp. Radiopharm. 1997,40,490.
- **Μπαλογιάννης, Σ.Ι., Henryk Wisnewsky (1931-1999): Η επιστημονική πορεία του και η συμβολή του εις την έρευναν επί της νόσου του Alzheimer, ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ, Αρχεία νευρολογίας και ψυχιατρικής, 38, 4, 2001.**
- G.B. Manni C. Cipriani Inorganica Chimica Acta Volume 92, Issue 1May pages 83-88 1984.
- Fish, R.H. ;Windle, J.J ;Gaffield, W. Schere, J.R. Inorg.Chem. 1973, 12 885.
- Alfasser, R.vanEldik, R.Inorg.Chem.1996,35, 628. Spies.
- **Ελευθεροεπαγγελματίας Ιατρός, Καρκινογένεση και ανοσολογική επαγρύπνηση, Τεύχος 22- Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2008.**
- ^{99m}Tc-sestamibi, Clinical Applications, Bucerius, Jan; Ahmadzadehfar, Hojjat; Biersack, Hans- **Jürgen (Eds.) 2012, 2012, XI, 194 p. 19 illus., 13 in color.**
- Myoview package insert. Arlington Heights, IL: GE Healthcare, 2006, Aug.
- Cardiac SPECT Imaging, E. Gordon DePuey; Ernest V. Garcia; Daniel S. Berman, Chapter 8.
- Finlay, I.G., Mason, M. D., Shelley, M., Lancet. Oncol., 2005, 6, 32.
- Johansen, B Spies, H. Top.Curr. Chem.1996,176,77.
- Alberto,R. Schilbi, R. Egli, A.; Schulbiger, P. A. Hermann, W. A.; Artus , T.A. J. Organomet. Chem.1995, 493, 119.
- A.P.;Abram , U.;Kaden, T.A.J. Am.Chem. Soc.1998,120,7987.

- Thomas D. Gelehrter, Francis S. Collins, Danid Ginsburg Αρχές Ιατρικής Γενετικής.
- 1997 Encyclopaedia Britannica, Inc.
- Chatt J, Rowe GA. Complex compounds of tertiary phosphines and a tertiary arsine with rhenium(V), rhenium(III), and rhenium(II). J Chem Soc (Resumed), 1962, 4019-4033.
- Chatt J, Dilworth JR, Gunz HP, Leigh GJ. New synthetic routes to mono-, di- and tri-carbonyl halido complexes of Rhenium(I) and Rhenium(III) with tertiary phosphine. J Organometallic Chem, 1974, Vol.64, 245-254.
- Αθανάσιος Βαλαβανίδης, Φασματοσκοπία Οργανικών Ενώσεων. Φασματοσκοπία υπερύθρου, πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, φασματομετρίας μαζών, υπεριώδους-ορατού, Raman και ηλεκτρονικού παραμαγνητικού συντονισμού, Κεφάλαιο 3, Έκδοση Τμήματος Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2006.