

Рецензия

на выпускную квалификационную работу студентки 6 курса Санкт-Петербургского государственного университета, направление *Химия*, уровень образования *специалист*,

Ляш Е.В.

на тему: «Оптимизация синтеза 6-[¹⁸F]-L-3,4-дигидроксифенилаланина (6-[¹⁸F]-L-ФДОФА), важнейшего ПЭТ радиотрейсера класса аминокислот»

Синтез радиофармацевтических диагностических препаратов (РФП) для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) является наиболее перспективной областью развития радиохимии. Для ряда препаратов, используемых в ПЭТ, технология получения является достаточно простой и разработана до мельчайших подробностей. Однако есть РФП, при синтезе которых используются очень сложные многостадийные процессы. К их числу относятся радиотрейсеры на основе меченных фтором-18 ароматических аминокислот, важнейшим из которых является 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА. Предложенные методы синтеза 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА, как электрофильные, так и нуклеофильные, и их оптимизация являются предметом активных исследований, особенно в последние 2-3 года, что вызвано потребностью в данном РФП в диагностике нейроэндокринных опухолей, глиом, болезни Паркинсона и др.

Представленная работа Ляш Е.В. посвящена оптимизации последней стадии асимметрического нуклеофильного синтеза 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА, на которой происходит удаление защиты двух гидроксильных групп бензольного кольца молекулы аминокислоты. Защитные группы изначально вводятся в молекулу нитробензальдегида - предшественника в нуклеофильном синтезе 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА. Возможность удаления этих защитных групп в мягких условиях является крайне важной для автоматизации процесса работы с высокими уровнями радиоактивности в синтезе данного РФП. В работе Ляш Е.В. в результате анализа литературных данных в качестве защитных групп предложены различные эфирные группы, отличающиеся длиной углеродной цепью и ее разветвленностью, которые по данным литературы являются лабильными. Применяемые до настоящего времени метилendiокси- и диметокси защитные группы в молекуле нитробензальдегида имеют существенный недостаток: для их удаления нужны агрессивные агенты и жесткие условия (57% HI, 180-200°C, 20 мин). Это в свою очередь приводит к ускоренному выходу из строя автоматизированного модуля синтеза.

Квалификационная работа содержит хорошо написанный литературный обзор, охватывающий публикации за широкий период времени, что свидетельствует о глубокой проработке автором предмета исследований.

Экспериментальная работа состояла из двух основных частей: выбор замещенного нитробензальдегида с высокой эффективностью радиофторирования на первой стадии синтеза и изучение условий снятия защиты на последней стадии синтеза 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА. Проведение такого сложного эксперимента требует навыков работы с высокорadioактивным фтором-18, управления автоматизированным модулем синтеза, использования для очистки продукта методов твердофазной экстракции или ВЭЖХ, анализ промежуточных и конечного продукта методами радиохроматографии. Судя по полученным результатам, автор ВКР Е.В. Ляш успешно справилась с задачей.

На первом этапе работы изучены условия радиофторирования нескольких новых 4,5-замещённых нитробензальдегидов, включая: 4,5-бис(бутоксид)-2-нитробензальдегид, 4,5-бис(трет-бутоксикарбонилокси)-2-нитробензальдегид, 4,5-бис(этоксиметокси)-2-нитробензальдегид и 4,5-бис(пропокси)-2-нитробензальдегид. Было показано, что достаточно высокий радиохимический выход (РХВ) в реакции радиофторирования при проведении ее в диметилформамиде в присутствии криптофкса (155°C, 10 мин) достигался для всех соединений, кроме 4,5-бис(трет-бутоксикарбонилокси)-2-нитробензальдегида. Поскольку все соединения, синтезированные в СПбГТУ, были предоставлены со спектрами ¹³C ЯМР, Ляш Е.В. Было проведено сравнение величин химических сдвигов на С2 атоме (позиции нуклеофильной атаки фтора-18) и значений радиохимического выхода (РХВ) (Таб. 3), и выявлена зависимость между ними, что представляет самостоятельный научный интерес.

В результате второго этапа работы - изучения стадии снятия защиты – автором был сделан вывод, что в серии новых нитробензальдегидов лишь 4,5-бис (этоксиметокси)-2-нитробензальдегид обладает оптимальными характеристиками. В этом случае высокий и стабильный выход в реакции радиофторирования (79±11%, n=10, [K/2.2.2.]⁺¹⁸F⁻, ДМФА, 155°C, 10 мин) сочетается с возможностью удаления защитных групп в мягких условиях, (6N HCl, 120°C, 10 мин), пригодных для использования в автоматизированных модулях синтеза 6-[¹⁸F]фтор-L-ДОФА. Эти результаты в применении к синтезу 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА получен впервые, они представляет как практический, так и общенаучный интерес и дают возможность оптимизации последней критичной стадии автоматизированного синтеза данного РФП.

По работе есть несколько небольших замечаний:

1. Автором обоснованно выбран нуклеофильный метод введения фтора-18 в ароматическое кольцо 6-[¹⁸F]-L-ФДОФА. Однако в обзоре литературы следовало бы кратко рассмотреть и применяемый во многих ПЭТ центрах электрофильный метод получения данного РФП.

2. Следовало бы привести структурную формулу, где атомы углерода пронумерованы, что облегчило бы понимание данных табл. 3.

3. Автор пишет о выявленной корреляции величин химических сдвигов на C2 атоме (позиции нуклеофильной атаки фтора-18) и значений радиохимического выхода (РХВ). Корреляция - это статистическая взаимосвязь, то есть поддается математической обработке. В этом случае надо было бы представить коэффициент корреляции. Если данные не подвергались математической обработке, то лучше использовать другой термин, например, "зависимость".

Однако отмеченные недостатки являются незначительными и ни в коей мере не умаляют значения выполненной работы.

В целом проведенное исследование выполнено на высоком экспериментальном уровне с использованием современных методов радиохимии и радиофармацевтики. К достоинствам работы относится ясность и последовательность изложения, грамотный научный язык, хорошо подобранный иллюстрационный материал. Данная работа подтверждает высокий уровень как теоретической, так и практической подготовки автора.

Считаю, что выпускная квалификационная работа заслуживает оценки «отлично», а ее автор Ляш Е.В. заслуживает присуждения степени специалист.

Рецензент: Зыков Михаил Петрович, к.х.н., заведующий отделением изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов ФГБУ "СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России.

24 мая 2016 г.



Зыков М.П.

Подпись	Зыков М.П.		
	УДОСТОВЕРЯЮ		
	Специалист отдела персонала		
	ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России		
	М.В. Тученков		
«25»	05	2016 г.	