

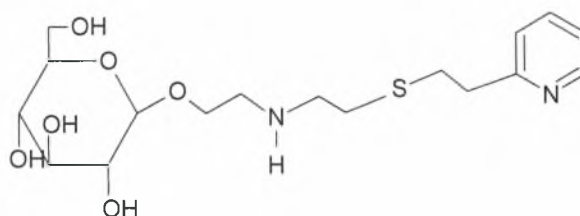
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ-ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΣΗ ΕΝΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΕΝ ΔΥΝΑΜΕΙ ΣΥΜΠΛΟΚΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΞΕΝΙΠΙΔΗΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2006





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 4841/1
Ημερ. Εισ.: 14-11-2006
Δωρεά: Π.Θ.
Ταξιδετικός Κωδικός: ΠΤ - ΒΒ
2006
ΞΕΝ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000087749

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ-ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΠΑΡΑΓΟΝΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΣΗ ΕΝΑ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΕΝ ΔΥΝΑΜΕΙ ΣΥΜΠΛΟΚΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑ ΜΕΤΑΠΤΩΣΗΣ**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΞΕΝΙΤΙΔΗΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2006

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:
ΚΟΜΙΩΤΗΣ ΔΗΜΗΤΡΗΣ-ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΓΓΕΛΗΣ ΓΙΩΡΓΟΣ-ΠΔ 407
ΜΑΡΚΟΥΛΑΤΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ-ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Στην μετάφραση χρησιμοποιήθηκαν οι όροι και οι ονομασίες όπως έχουν αποδοθεί σε σχετικά πανεπιστημιακά βιβλία.

Ευχαριστώ θερμά τον επίκουρο καθηγητή κ.Κομιώτη Δημήτρη για την ανάθεση του θέματος της πτυχιακής μου, τον Π.Δ. 407 κ. Αγγελή Γιώργο, καθώς επίσης και την υποψήφια διδάκτωρ κα. Μαντά Στέλλα για το ενδιαφέρον και την καθοδήγησή τους σε όλο το διάστημα της εργασίας.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πολλά μέταλλα παίζουν σημαντικό ρόλο σε βιολογικά συστήματα. Η εισαγωγή μεταλλικών ιόντων σε βιολογικά συστήματα είναι χρήσιμη για κάθε διαγνωστική και θεραπευτική εφαρμογή. Το χαρακτηριστικό των μετάλλων είναι ότι εύκολα χάνουν ηλεκτρόνια έτσι ώστε να σχηματισθούν θετικά φορτισμένα ιόντα.

Τα περισσότερα στοιχεία του περιοδικού πίνακα χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια, για τον σχεδιασμό νέων φαρμάκων και διαγνωστικών ουσιών.

Στην πυρηνική ιατρική χρησιμοποιούνται φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες είναι ραδιενεργές εξαιτίας της σήμανσης τους με ραδιονουκλίδια όπως το τεχνήτιο (Tc) και το ρήνιο (Re). Ως ραδιονουκλίδιο μπορεί να θεωρηθεί οποιοδήποτε ραδιοδραστικό ισότοπο ή το υλικό με ασταθή ατομικό πυρήνα, το οποίο μειώνει ή αυξάνει την παραγωγή ακτινοβολίας. Τα στοιχεία του περιοδικού πίνακα Tc και Re που ανήκουν στην κατηγορία των μετάλλων μετάπτωσης, χρησιμοποιούνται στην πυρηνική ιατρική για την διάγνωση και για την θεραπεία του καρκίνου αντίστοιχα.

Κατά την αντιμετώπιση του καρκίνου, διαπιστώθηκε ότι αυτά τα στοιχεία δεν έχουν την ικανότητα να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν στην διάγνωση και στην θεραπεία της νόσου. Για το λόγο αυτό, ιδιαίτερο ενδιαφέρον δόθηκε στην ανίχνευση του τρόπου διάσχισης των δύο αυτών στοιχείων (Tc,Re) από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, έτσι ώστε να εκδηλώσουν με επιτυχία τις δράσεις τους. Μια καλή μέθοδος για να διασχίσουν χωρίς δυσκολία αυτά τα δύο ραδιονουκλίδια τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση και για την θεραπεία του καρκίνου, θα μπορούσε να είναι η συμπλοκοποίηση της γλυκόζης με μέταλλα μετάπτωσης όπως το τεχνήτιο και το ρήνιο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

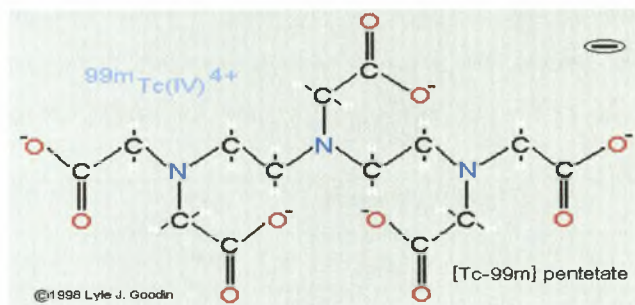
1	Εισαγωγή	7
1.1	Η ανόργανη χημεία στην ιατρική	7
1.2	Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες	8
1.3	Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες σημανσμένες με Tc και Re	9
1.3.1	Το τεχνητίο (Tc)	10
1.3.2	Το ρήνιο (Re)	10
1.3.3	^{99m} Tc-ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες	11
1.3.4	Re-ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες	12
1.3.5	Η χρήση του τεχνητίου και του ρήνιου στην ιατρική	14
1.3.6	Σύμπλοκα μετάλλων για την διάγνωση και θεραπεία ασθενειών.....	16
2	Ειδικό μέρος	17
3	Γενικές μέθοδοι.....	21
3.1	Χρωματογραφία Χάρτου(TLC: Thin Layer Cromatography)	21
3.2	Χρωματογραφία Στήλης.....	21
3.3	Ξήρανση Διαλυτών.....	21
3.4	Ταυτοποίηση Ενώσεων	21
4	Πειραματική διαδικασία.....	22
4.1	Σύνθεση 2-Hydroxyethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside	22
4.2	Σύνθεση 2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide	22
4.3	Σύνθεση 2-N-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose- 2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide	23
4.4	Σύνθεση 2-N-ethyl-β-D-glucopyranose-2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine ..	24
5	Αποτελέσματα-Συζήτηση	25
6	Βιβλιογραφία.....	26

1.Εισαγωγή

1.1 Η ανόργανη χημεία στην ιατρική

Η εφαρμογή της ανόργανης χημείας στην ιατρική πραγματοποιείται τα τελευταία 30 χρόνια, από τότε που ανακαλύφθηκε η αντικαρκινική δράση του λευκόχρυσου.¹

Η ιατρική ανόργανη χημεία αποτελεί την εισαγωγή των μετάλλων σε κάθε βιολογικό σύστημα. Στην ιατρική ανόργανη χημεία μελετήθηκαν τρόποι ώστε να σχηματιστούν χειλικές ενώσεις από μέταλλο εκτός βιολογικού συστήματος, έτσι ώστε να αποφευχθούν τις επιδράσεις από την υπερφόρτωση κάποιου μετάλλου ή από την 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 την διάγνωση του καρκίνου. Τα επόμενα 10-20 χρόνια πιστεύεται ότι θα υπάρξει μεγάλη αύξηση της σύνθεσης των συμπλόκων από μέταλλα που θα χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς.



Εικόνα 1: ^{99m}Tc

1.2 Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες

Οι ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες είναι φάρμακα που περιέχουν ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται ευρέως στην πυρηνική ιατρική για την διάγνωση και για την θεραπεία ασθενειών που οφείλονται σε ιούς³. 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 σημανμένα με ένα ραδιονουκλίδιο. Η επιλογή για το πιο 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 σημανμένα με το ^{99m}Tc. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στην πυρηνική ιατρική για την διάγνωση ασθενειών.

Ραδιονουκλίδια	$t_{1/2}$	γ -ray\energy(MeV)	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, τα ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν α-σωματίδια είναι περισσότερο διαθέσιμα για χρήση στην θεραπεία του καρκίνου όταν η διάγνωση της νόσου είναι δύσκολη. Στο 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 τεχνητίο (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%)

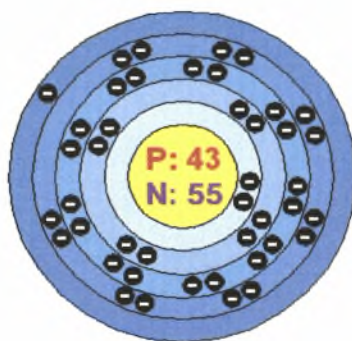
Πίνακας 2: Ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία ασθενειών.

1.3 Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες σημανσμένες με τα ραδιονουκλίδια Tc και Re.

1.3.1 Το τεχνήτιο (Tc)

Το τεχνήτιο είναι στοιχείο του περιοδικού πίνακα, το οποίο συμβολίζεται ως Tc (εικόνα 2), ο ατομικός του αριθμός είναι 43 και το ατομικό του βάρος 98 ². Ανήκει στην έβδομη ομάδα του περιοδικού πίνακα. Εντοπίζεται σε στερεή μορφή και ανήκει στην κατηγορία των μετάλλων.

Η χημεία αυτού του στοιχείου μελετήθηκε το 1970 από τότε που άρχισε η χρήση του ^{99m}Tc, ευρέως στην πυρηνική ιατρική για την διάγνωση διαφόρων μορφών καρκίνου. Το ^{99m}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 του ημιζωής ο οποίος είναι 6 ώρες, ενδείκνυται τόσο για την σύνθεση των ^{99m}Tc-σημανσμένων ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών, όσο και για την εισαγωγή αυτών των ουσιών στους ασθενείς με όσο το δυνατόν λιγότερη επίδραση της ακτινοβολίας σε αυτούς.



Εικόνα 2: Το τεχνήτιο (Tc) ²

Το ραδιονουκλίδιο ^{99m}Tc προκύπτει ύστερα από το διαχωρισμό του από το θυγατρικό του ραδιονουκλίδιο ⁹⁹Mo το οποίο έχει χρόνο ημιζωής 66 ώρες. Η διαδικασία αυτής της αντίδρασης παρουσιάζεται παρακάτω.



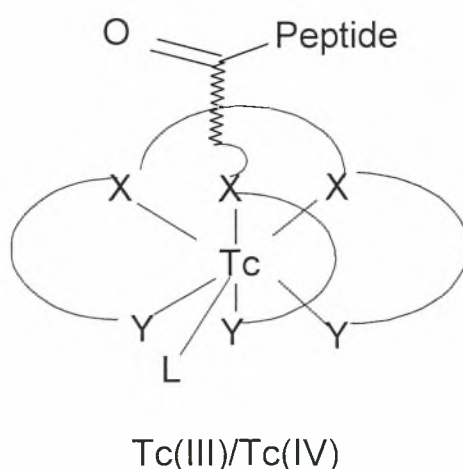
Στο πίνακα 3 παρατίθενται η οξειδωτική κατάσταση, η στεreoχημεία και ο αριθμός συντονισμού των διάφορων μορφών του τεχνήτιου.

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 τεχνήτιου

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

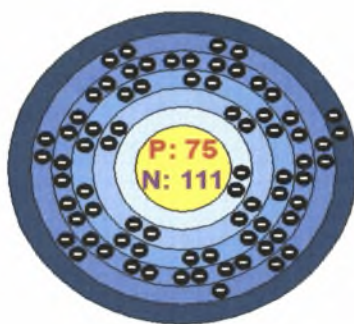
Στην εικόνα 3 παρουσιάζεται ο πυρήνας του τεχνήτιου (Tc), η οξειδωτική κατάσταση του οποίου μπορεί να είναι +3 ή +4.



Εικόνα 3: Πυρήνας του τεχνήτιου

1.3.2 Το ρήνιο (Re)

Το δεύτερο ραδιονουκλίδιο με το οποίο είναι σημανσμένες οι φαρμακευτικές ουσίες, είναι το ρήνιο (εικόνα 4) ². Το ρήνιο είναι ένα στοιχείο του περιοδικού πίνακα, το οποίο συμβολίζεται ως Re. Ο ατομικός του αριθμός είναι 75, το ατομικό βάρος του είναι 186.207 και εντοπίζεται σε στερεή κατάσταση. Το ρήνιο χρησιμοποιείται στην ιατρική για θεραπευτικούς σκοπούς, όπως στην θεραπεία του καρκίνου. Διαπιστώθηκε ότι το ρήνιο 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 4: Το ρήνιο (Re) ²

1.3.3 ^{99m}Tc-Ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες.

Μέχρι τώρα έχουν εντοπιστεί 28 ραδιοϊσότοπα του τεχνητίου αλλά αυτά που θεωρούνται σημαντικά και που παίζουν σπουδαίο ρόλο στην ιατρική, είναι τα: ^{99m}Tc, ⁹⁹Tc, ⁹⁵Tc. ⁵ 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 διαθεσιμότητάς του. Στο ^{99m}Tc που διατίθεται σε μεγάλες ποσότητες, έγιναν μελέτες για τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά αυτού του στοιχείου το οποίο 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, του εγκεφάλου και του σιελογόνου αδένου. Για την ανάπτυξη των ^{99m}Tc ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών, απαιτούνται μερικές προϋποθέσεις για να ικανοποιήσουν τις κλινικές εφαρμογές τους, όπως πρέπει να έχουν υψηλή καθαρότητα και να είναι κατάλληλα σε θερμοκρασία δωματίου. ⁶ Οι ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες είναι σημανσμένες με το ^{99m}Tc χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: 1) το "τεχνητίο ως ουσία" και 2) το "τεχνητίο ως σήμα". ⁸

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 σημανσμένος 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 υποδοχών ντοπαμίνης, χρησιμοποιείται η ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία [^{99m}Tc]-TRODAT-1 ενώ για την αντιμετώπιση τις υποξείας χρησιμοποιείται η ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία ^{99}Tc -ΒηΑΟ. Οι υποδοχείς νευρώνων είναι στόχοι πολλών ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίοι είναι σημανσμένοι με το ^{99m}Tc εξαιτίας των εφαρμογών αυτού του στοιχείου σε μεγάλο εύρος ασθενειών όπως η νόσος Parkinson, η σχιζοφρένια, η νόσος Alzheimer και οι επιληπτικές κρίσεις.

1.3.4 Re-ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες

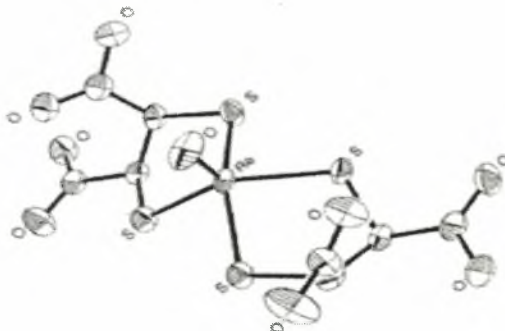
Στην πυρηνική ιατρική χρησιμοποιούνται ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες είναι σημανσμένες με τα ραδιοϊσότοπα του ρηνίου, όπως είναι το ^{186}Re και το ^{188}Re .¹⁸

Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις που εφαρμόζονται οι ραδιενεργές ουσίες οι οποίες είναι σημανσμένες 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 μέρα, 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 την σημαντικότητα των σημανσμένων φαρμακευτικών ουσιών με τα ραδιοϊσότοπα του ρηνίου, είναι το γεγονός ότι το ^{99m}Tc είναι χημικά συγγενές του ρηνίου. Εξαιτίας αυτής της χημικής συγγένειας, τα δυο στοιχεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα στην διάγνωση και στην θεραπεία ασθενειών. Στο πίνακα 4 παρουσιάζονται οι εφαρμογές των ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών οι οποίες είναι σημανσμένες με ^{186}Re και ^{188}Re .

Περιοχές που εφαρμόζονται	Τύποι του ρηνίου
1. Ανακούφιση του πόνου στα κόκαλα	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 $^{188}\text{Re-HEPD}$ και το $^{188}\text{Re-DMSA}$ ¹⁴ είναι νέα και δραστικά ραδιενεργά φάρμακα, τα οποία εφαρμόζονται για την ανακούφιση από τον πόνο των ασθενών, που πάσχουν από την ατελή οστεογένεση ²⁵ (ασθένεια που προσβάλλει τα οστά). Το $^{186}\text{Re-MAG3}$ ¹⁶ είναι ένα ραδιοσημανσμένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου στον εγκέφαλο.

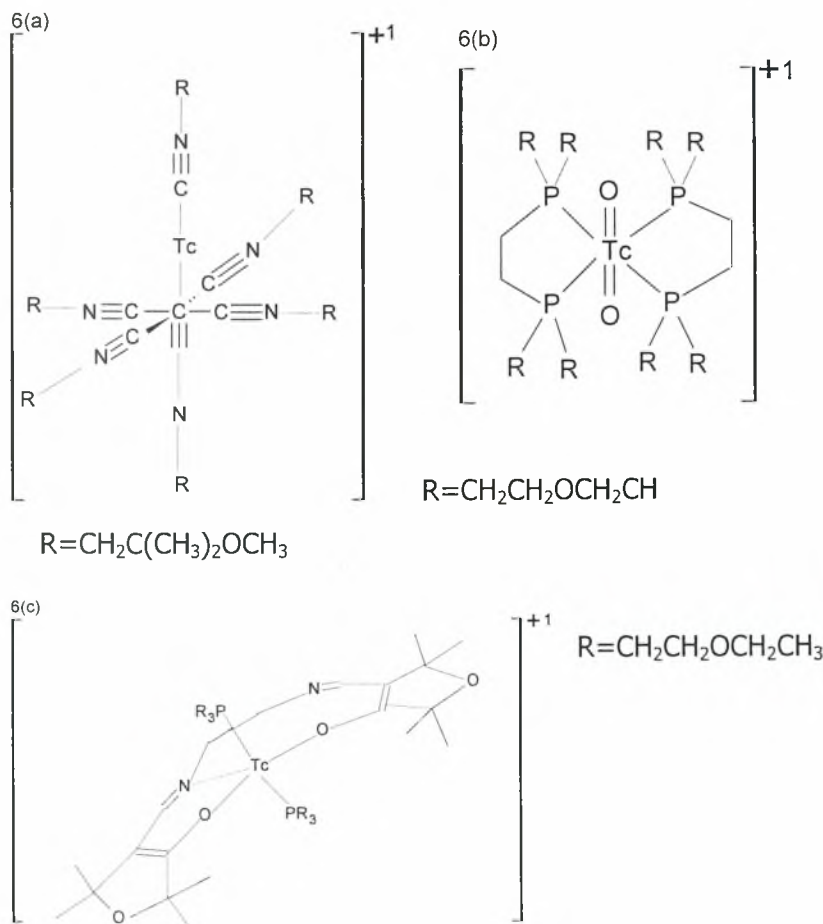


Εικόνα 5: $^{188}\text{Re-DMSA}$

1.3.5 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 στη ιατρική, έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον η βιολογική συμπεριφορά αυτών των στοιχείων στα ζώα και στους ανθρώπους. ^{5,18} Παλιότερα η χρήση του τεχνητίου στην απεικόνιση της λειτουργίας των διάφορων οργάνων και των ιστών βασίστηκε σε πολλά φυσικά του χαρακτηριστικά, όπως είναι ο μικρός χρόνος ημιζωής του που είναι 6 ώρες και είναι ιδανικός για την χαμηλή έκθεση στην ακτινοβολία τόσο στους ασθενείς όσο και στο ιατρικό προσωπικό του νοσοκομείου. Το τεχνητίο χρησιμοποιείται ως διαγνωστική ουσία στην ιατρική και συγκεκριμένα για την διάγνωση του καρκίνου, ενώ το ρήνιο χρησιμοποιείται για την θεραπεία αυτής της νόσου. 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, μπορεί να προσλαμβάνει 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, ανταποκρίνεται 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 170kDa, 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.

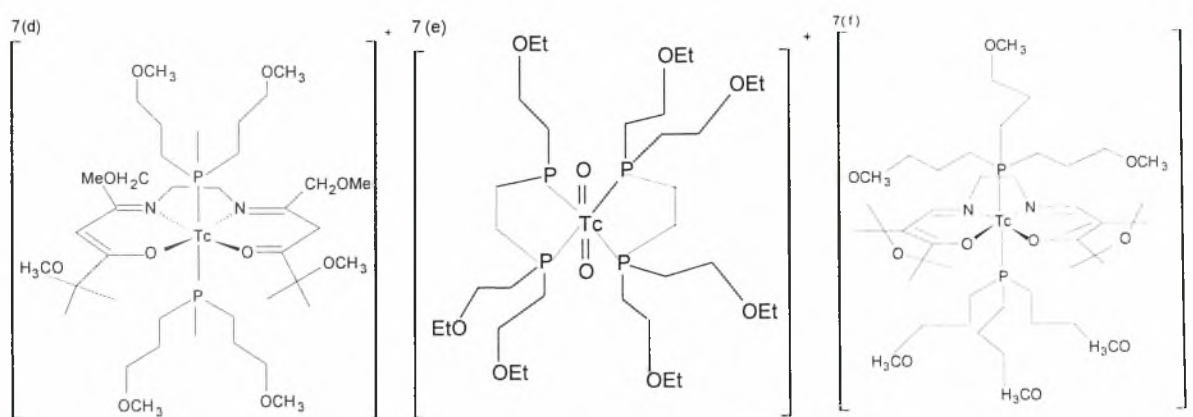
Η πιο σπουδαία επίδραση της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης είναι ότι μειώνει την ενδοκυτταρική συγκέντρωση των υποστερνηκών συστατικών σε καρκινικά κύτταρα τα οποία αντιστέκονται σε φάρμακα και στα οποία εκφράζεται η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, σε σύγκριση με τα ευαίσθητα στα φάρμακα κύτταρα στα οποία δεν εκφράζεται. Η επιλογή για την αποτελεσματική θεραπεία του καρκίνου βασίζεται στη ανάλυση των περιοχών που εμφανίζονται τα καρκινικά κύτταρα, άλλα 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).⁴ Ως παράδειγμα μπορούν να αναφερθούν οι τρεις διαγνωστικές ουσίες (εικόνα 6) που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της μυοκαρδιακής διήδρωσης ⁷ (ασθένεια που προσβάλλει την στεφανιαία αρτηρία) ^{99m}Tc-sestamibi (6a), ^{99m}Tc-tetrofosmin (6b), ^{99m}Tc-furifosmin (6c). Η ^{99m}Tc-sestamibi είναι μονοσθενή hexakis-isonitrile (2-methoxy-2-methyl-1-propyl)isonitrile σύμπλοκο του Tc (V), το οποίο αναγνωρίστηκε ως ουσία για την απεικόνιση του μυοκαρδίου. Η ^{99m}Tc-sestamibi εμφανίζεται να μεταφέρεται έξω από τα καρκινικά κύτταρα με την βοήθεια της Pgp. Το ^{99m}Tc-tetrofosmin είναι μονοσθενή Tc (V) σύμπλοκο. Η ^{99m}Tc-furifosmin είναι μονοσθενές Tc (III) σύμπλοκο με μια τετρακόρυφη Schiff βάση [1,2-bis-[dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-3(2H)-furanonato)-methylene]amino]ethane):



Εικόνα 6: ^{99m}Tc-sestamibi (6a), ^{99m}Tc-tetrofosmin (6b), ^{99m}Tc-furifosmin (6c)

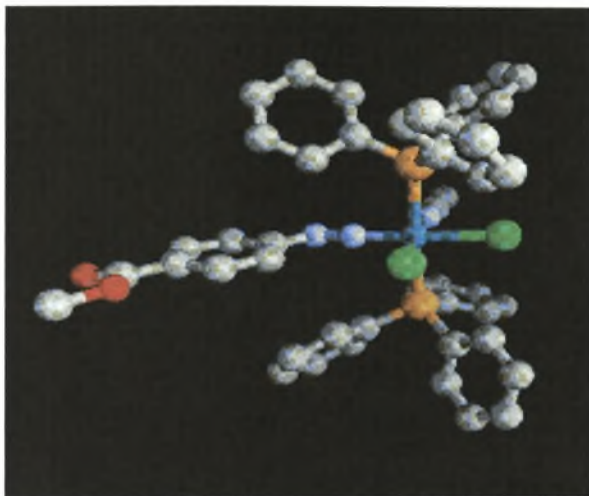
1.3.6 Σύμπλοκα μετάλλων για την διάγνωση και θεραπεία ασθενειών.

Η σταθερότητα ενός μεταλλικού συμπλόκου είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό για την χρήση του ως ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία. Ως παράδειγμα μεταλλικών συμπλοκών μπορούμε να αναφέρουμε το [^{99m}Tc]-sestamibi (7d), το [^{99m}Tc]-tetrofosmin (7e) και το [^{99m}Tc]-furifosmin (7f) ⁸. Το Hexakis(2-methoxyisobutylisonitrile)-^{99m}Tc(I) γνωστό ως [^{99m}Tc]-sestamibi εντοπίστηκε ως ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιείται για την διάγνωση της μυοκαρδιακής διήδρωσης, αργότερα αναγνωρίστηκε ως το πρώτο σύμπλοκο μετάλλου το οποίο είναι υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Κατά την απουσία της έκφρασης της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, το σύμπλοκο [^{99m}Tc]-isonitrile συσσωρεύεται εσωτερικά των κυττάρων ενώ κατά την έκφραση της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης σε καρκινικά κύτταρα υπάρχει μεγάλη συσσώρευση του συμπλόκου [^{99m}Tc]-sestamibi. Έχει αποδειχθεί ότι το σύμπλοκο [^{99m}Tc]-sestamibi (7d), trans-[2,2'-(1,2-ethanediyldimino)bis(1,5-methoxy-5-methyl-4-oxohexenyl)]methylbis(3-methoxy-1-propyl)phosphine]technetium (III) είναι μια ραδιενεργή φαρμακευτική ουσία, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανακάλυψη της αναστολής της λειτουργίας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης στους ασθενείς. Το σύμπλοκο [^{99m}Tc]-tetrofosmin (7e), [1,2-bis{bis(2-ethoxy-ethyl)phosphino}ethane]₂-O₂Tc (V) έχει αναγνωριστεί ως ένα άλλο σύμπλοκο που είναι μεσολαβητής της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. Άλλο ένα σύμπλοκο μετάλλου που χρησιμοποιείτε για την απεικόνιση της μυοκαρδιακής διήδρωσης είναι το σύμπλοκο [^{99m}Tc]-furifosmin (7f), [1,2-bis(hydro-2,2,5,5-tetramethyl-3(2H)furanone-4-methyleneimino)ethane)bis(tris(3-methoxy-1-propyl)phophine)]-technetium (III) το οποίο είναι υδρόφοβο.



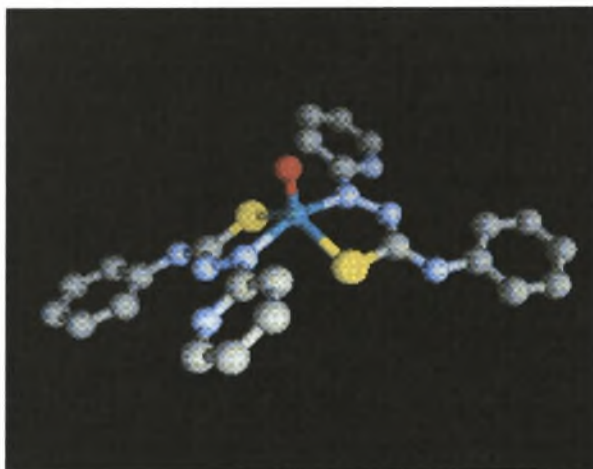
Εικόνα 7: [^{99m}Tc]-sestamibi (7d), [^{99m}Tc]-tetrofosmin (7e), [^{99m}Tc]-furifosmin (7f)

Για την αντιμετώπιση του καρκίνου χρησιμοποιούνται σύμπλοκα του ρηνίου, όπως το $[\text{ReCl}_2(\text{NNC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{R})(\text{PPh})_2]$ ²⁶ (εικόνα 8), το οποίο χαρακτηρίζεται από σταθερότητα, έτσι ώστε η αντιμετώπιση της νόσου να είναι αποτελεσματική.



Εικόνα 8: Rhenium diazenide complex

Επίσης το σύμπλοκο ρηνίου (εικόνα 9) tethered pyridylhydrazine ²⁷, το οποίο χαρακτηρίζεται και αυτό από την σταθερότητα, χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υποξείας.

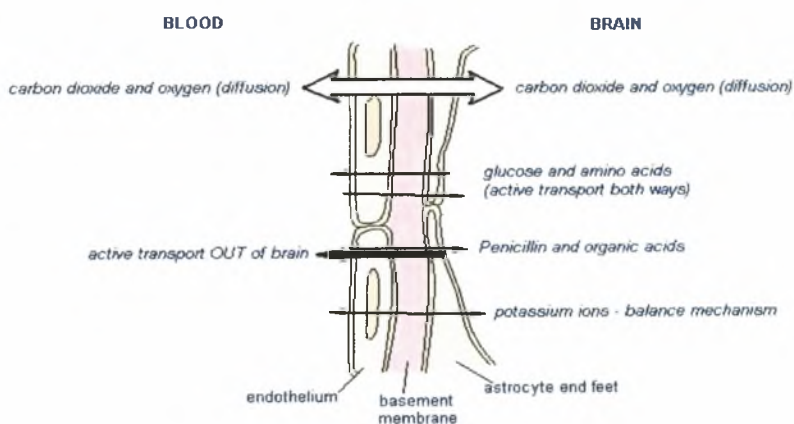


Εικόνα 9: Re(V) complex of a tethered pyridylhydrazin

2. Ειδικό μέρος

Στόχος- Σκοπός μελέτης

Στην Πυρηνική Ιατρική χρησιμοποιούνται για την διάγνωση και θεραπεία ασθενειών, φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες είναι ραδιενεργές, εξαιτίας της σήμανσης τους με ραδιονουκλίδια, όπως το τεχνητίο (Tc) και το ρήνιο (Re). 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 κατά την προσπάθεια διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου είναι, πως τα ραδιονουκλίδια τεχνητίο (Tc) και ρήνιο (Re) δεν μπορούν να διασχίσουν εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό⁹ έτσι ώστε να εισέρθουν στον εγκέφαλο όπου εμφανίζεται καρκίνος, με αποτέλεσμα να μην γίνεται γρήγορα η διάγνωση και η θεραπεία της νόσου. Φυσικοί φραγμοί όπως ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (εικόνα 10), μπορεί να προσλαμβάνει σύμπλοκα του τεχνητίου και του ρηνίου με ειδικές πρωτεΐνες όπως είναι ο μεταφορέας ντοπαμίνης (DAT). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός περιλαμβάνει τα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος των τριχοειδών, τα οποία στον εγκέφαλο δεν έχουν πόρους άλλα φέρουν στεγανές συνδέσεις ανάμεσα στα κύτταρα αυτά.



Εικόνα 10: Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Έτσι αποκλείεται η ελεύθερη διάχυση ουσιών από το αίμα στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή στο νευρικό ιστό. Οι ουσίες που είναι διαλυτές στο λιπιδιακό τμήμα των κυτταρικών μεμβρανών εισέρχονται γρήγορα στον εγκέφαλο. 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. Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η παραγοντοποίηση της γλυκόζης στην θέση ένα για την εν δυνάμει συμπλοκοποίηση της με μέταλλα μετάπτωσης, όπως είναι το τεχνητίο και το ρήνιο, έτσι ώστε τα δύο αυτά στοιχεία να έχουν την δυνατότητα να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με σκοπό να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση και για την θεραπεία του καρκίνου.

Η ένωση 2-N-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose-2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide ταυτοποιήθηκε με NMR ¹³C και πρωτονίων (σελ. 19,20)

3. ΓΕΝΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 Χρωματογραφία Χάρτου (TLC:Thin Layer Chromatography)

Οι αντιδράσεις ελέγχονται με χρωματογραφία χάρτου, με πλάκες Silica gel (Merk Kieselgel 60F250). Γενικά, τα χρωματογραφήματα εμφανίζονται με ψεκασμό με διάλυμα θειικού οξέος 30%.¹² Τα συστήματα που χρησιμοποιούνται είναι τα εξής:

Διάλυμα Α: Εξάνιο/Οξικός Αιθυλεστέρας 50/50

Διάλυμα Β: Οξικός Αιθυλεστέρας/Εξάνιο 50/50

Διάλυμα Γ: Οξικός Αιθυλεστέρας/Εξάνιο 60/40

Διάλυμα Δ: Οξικός Αιθυλεστέρας/Εξάνιο 60/40

3.2 Χρωματογραφία Στήλης

Η χρωματογραφία στήλης, επιτεύχθηκε με την εισαγωγή αέρα υπό πίεση σε silica gel (Merk grade 9385, 60Å) (flash chromatography) και οι διαλύτες έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν είναι παρακάτω:¹²

Εξάνιο/Οξικός Αιθυλεστέρας 50/50

Οξικός Αιθυλεστέρας/Εξάνιο 60/40

3.3 Ξήρανση Διαλυτών

Χρησιμοποιείται άνυδρος διαλύτης ακετονιτρίλιο (CH_3CN).

Η ξήρανση του CH_3CN γίνεται παρουσία υδριδίου του ασβεστίου με reflux overnight.

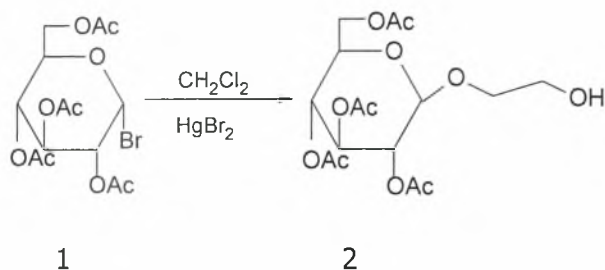
Στην συνέχεια γίνεται απόσταξη υπό άζωτο και το απόσταγμα συλλέγεται σε φιάλη με μοριακά κόσκινα 3Å (molecular sieves).¹²

3.4 Ταυτοποίηση Ενώσεων

Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν έγινε με τη χρήση φάσματος πυρηνικού συντονισμού (NMR) (Nuclear Magnetic Resonance). Τα φάσματα ^1H NMR μετρήθηκαν με Bruker 250 MHz. Το tetramethylsilane (TMS) που χρησιμοποιήθηκε ως σημείο αναφοράς και η πολλαπλότητα των καμπύλων φαίνεται με s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Οι συχνότητες J μετρήθηκαν σε MHz.¹

4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

4.1 Σύνθεση 2-Hydroxyethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (2)



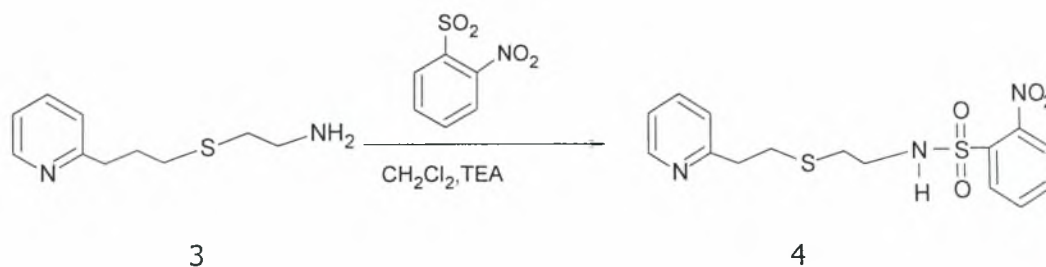
Σε σφαιρική φιάλη η οποία περιέχει την α-D-acetobromoglucose (1) (2g, 4,8mmole), προσθέτονται 25ml dry CH₂Cl₂, 12,7ml αιθυλενο-γλυκόλη και 1g μοριακά κόσκινα 3Å αφού προηγουμένως έχει γίνει ξήρανση για μια νύχτα. Μετά από 15 λεπτά ακολουθεί προσθήκη βρωμιούχου υδραργύρου (HgBr₂) (1,77g, 4,86mmole) στο διάλυμα. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC (πίνακας 5). Ακολουθεί εκχύλιση και έκπλυση της οργανικής φάσης με KI και νερό. Έπειτα, γίνεται ξήρανση της οργανικής φάσης με Na₂SO₄, διήθηση και συμπύκνωση. Τέλος πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης σε εξάνιο/οξικό αιθυλεστέρα 50:50.

Το προϊόν που λαμβάνεται είναι το 2-Hydroxyethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (2) (1,3g, 3,4mmole). Η σύνθεση του 2-Hydroxyethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (2) είχε απόδοση 70%.

TLC (Διάλυμα A)	Rf=0,2
Απόδοση	70%

Πίνακας 5: Αποτελέσματα σύνθεσης του 2-Hydroxyethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside

4.2 Σύνθεση 2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (4)



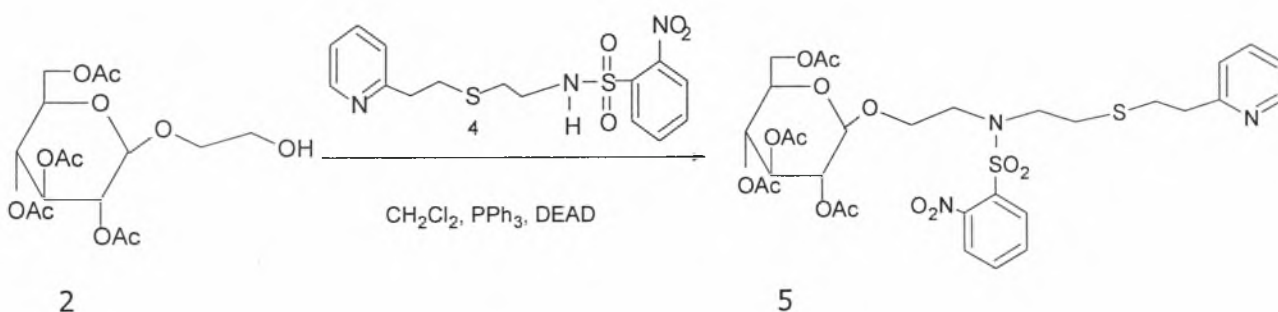
Η ουσία 2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine (3) (0,88g, 4,83mmole) διαλύεται σε dry CH₂Cl₂ (10ml) και ακολούθως προστίθεται 1,2g 2-Nitrobenzenesulfonylchloride (5,45mmole) και τριαιθυλαμίνη (TEA) (780μl) σε 0°C. Η αντίδραση διεξάγεται υπό N₂ και ελέγχεται με TLC (πίνακας 6). Ακολουθεί εκχύλιση και έκπλυση της οργανικής φάσης με νερό και NaCl. Τέλος ξήρανση με Na₂SO₄, διήθηση και συμπύκνωση.

Το προϊόν 2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (4) (1,1g, 3,1mmole) κρυσταλλώνεται σε διχλωρομεθάνιο/εξάνιο. Η σύνθεση του 2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (4) είχε απόδοση 65%.

TLC (Διάλυμα B)	Rf=0,1
Απόδοση	65%

Πίνακας 6: Αποτελέσματα σύνθεσης του 2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide

4.3 Σύνθεση 2-N-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose-2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (5)



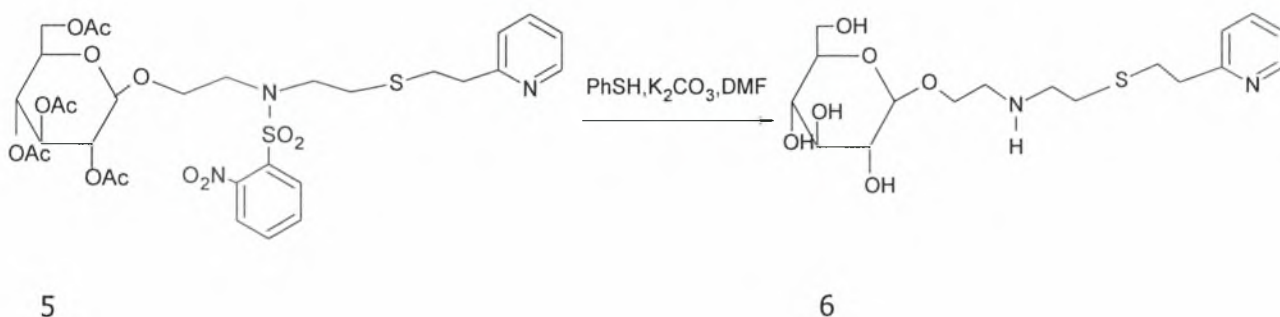
Η ουσία 2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (4) (1,13g, 4,03mmole) προστίθεται στην 2-Hydroxyethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (2) (1,3g, 3,04mmole) και ακολουθεί προσθήκη τριφαινυλοφωσφίνης (PPh₃) (1,5g) και αζω-δικαρβοξυλικός διαιθυλεστέρας (DEAD) (930μl). Η αντίδραση η οποία πραγματοποιείται σε dry CH₂Cl₂, φάσης ελέγχεται με TLC (πίνακας 7). Ακολουθεί εκχύλιση και έκπλυση της οργανικής φάσης με CH₂Cl₂ και νερό. Έπειτα, ξήρανση με NaSO₄, διήθηση και συμπύκνωση. Μετά από την χρωματογραφία στήλης σε οξικό αιθυλεστέρα/εξάνιο 60:40, λαμβάνεται το προϊόν που είναι το 2-N-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose-2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (5)

(2,53g, 2,1mmole). Η σύνθεση του 2-N-ethyl-2,3,4,6-O-acetyl-β-D-glucopyranose-2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (5) είχε απόδοση 63%.

TLC (Διάλυμα Γ)	Rf=0,7
Απόδοση	63%

Πίνακας 7: Αποτελέσματα σύνθεσης του 2-N-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose-2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide

4.4 Σύνθεση 2-N-ethyl-β-D-glucopyranose-2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine (6)



Διάλυση θειοφαινόλη (PhSH) (0,09mmole, 0,031g) σε dry διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) (0,5ml) υπό N₂ και ακολουθεί προσθήκη K₂CO₃ (0,031g) υπό ψύξη σε διάρκεια 10 λεπτών.

Μετά από 5 λεπτά απομακρύνεται το μίγμα από τον πάγο. Το 2-N-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose-2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (5) (2,53g, 2,1mmole) διαλύεται σε διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF) (1,6ml) και προστίθεται στο παραπάνω μίγμα σε διάρκεια 20 λεπτών. Η αντίδραση ελέγχεται με TLC (πίνακας 8). Τέλος ξήρανση με Na₂SO₄, διήθηση, συμπύκνωση και λαμβάνεται το 2-N-ethyl-β-D-glucopyranose-2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine (6) (0,462g, 1,2mmole). Η σύνθεση του 2-N-ethyl-β-D-glucopyranose-2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine (6) είχε απόδοση 60%.

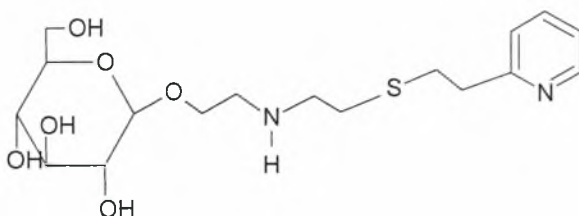
TLC (Διάλυμα Δ)	Rf=0,4
Απόδοση	60%

Πίνακας 8 : Αποτελέσματα σύνθεσης του 2-N-ethyl-β-D-glucopyranose-2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της 2-N-ethyl-β-D-glucopyranose-2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine (6) (εικόνα 11) η οποία είναι πολύ σημαντική για την συμπλοκοποίηση της γλυκόζης με μέταλλα μετάπτωσης όπως είναι το τεχνητίο και το ρήνιο. Οι τελικές αποδόσεις των προϊόντων που παρήχθησαν κατά την πειραματική διαδικασία είναι αρκετά καλές. Συγκεκριμένα η σύνθεση του 2-Hydroxyethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranoside (2) είχε απόδοση 70%, του 2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (4) είχε απόδοση 65%, του 2-N-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranose-2-nitro-N-{2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethyl}benzenesulfonamide (5) είχε απόδοση 63% και του 2-N-ethyl-β-D-glucopyranose-2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine (6) είχε απόδοση 60%.

Τα τελευταία 30 χρόνια υπάρχει εφαρμογή της ανόργανης χημείας στην ιατρική, κατά την οποία πραγματοποιείται εισαγωγή μετάλλου σε βιολογικό σύστημα με σκοπό την διάγνωση και θεραπεία ασθενειών. Πολλά στοιχεία του περιοδικού πίνακα χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικοί ή ως θεραπευτικοί παράγοντες για διάφορες ασθένειες. Στην πυρηνική ιατρική για την διάγνωση και για την θεραπεία του καρκίνου, χρησιμοποιούνται ραδιενεργές φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες είναι σημανμένες με το τεχνητίο (Tc) και το ρήνιο (Re). Διαπιστώθηκε ότι τα δύο αυτά ραδιονουκλίδια δεν μπορούν να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν για την διάγνωση και για την θεραπεία του καρκίνου. Η συμπλοκοποίηση της γλυκόζης με το τεχνητίο και το ρήνιο είναι πολύ σημαντική, με αυτό τον τρόπο αυτά τα δύο μέταλλα μετάπτωσης πιστεύεται ότι θα μπορέσουν να διαπεράσουν 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 υπάρχει αύξηση της σύνθεσης συμπλόκων από μέταλλα για την θεραπεία ασθενειών.



Εικόνα 11: 2-N-ethyl-β-D-glucopyranose-2-[(2-pyridine-2-ylethyl)thio]ethanamine

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chris Orvig, Michael J. Abrams Medical Inorganic Chemistry, Volume 99, Number 9 September 1999
2. <http://www.webelements.com/webelements/elements/text/Tic/key.html>
3. Wynn A. Volkert, Timothy J. Hoffman, Therapeutic Radiopharmaceuticals Chem. Rev. 1999, 99, 2269-2292
4. Vijay Sharma, David Piwnica-Worms Metal Complexes for therapy and diagnosis of drug Resistance Chem. Rev. 1999, 99, 2545-2560
5. S.K. Shukla, G.B. Manni, C. Cipriani Inorganica Chimica Acta Volume 79, 1983, Page 286
6. Shuang Liu, D. Scott Edwards ^{99m}Tc-Labeled Small Peptides as Diagnostic Radiopharmaceuticals Chem. Rev. 1999, 99, 2235-2268
7. Silvia S. Jurisson John, D. Lydon Potential Technetium Small Molecule Radiopharmaceuticals Chem. Rev. 1999, 99, 2205-2218
8. J.G. Mc Geown, Συνοπτική Φυσιολογία του Ανθρώπου
9. Vander, M.D, Sherman, Ph.D. Luciano, Ph.D. Μ. Τσακόπουλος M.D. Φυσιολογία Του Ανθρώπου
10. 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
11. 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
12. Radioisotopes in medicine, Nuclear Issues Briefing Paper 26 May 2004
13. 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
14. Knut Liepe, Roswitha Runge, Jorg Kotzerke Journal of Cancer Research and clinical Oncology 2005 Vol. 131
15. Marthalena Ramli, A. Mutalib, Fitri Yunita Recent Developent and Future work in preparation of ¹⁸⁰Re-MAG3- Monoclonal Antibodies for Cancer Therapy at center for Developent of Radioisotopes and Radiopharmaceuticals-National Atomic Energy Agency Of Indonesia J. Nucl. Med. 2001
16. Spencer, R.P. Survers, R.H. Friedman, A.M. Radionuclides in Therapy 1987
17. Hoffman. T.J. Li N. Volkert, W.A.; Sieckmann G.L. Labelled Comp. Radiopharm. 1997, 40, 490

18. G.B. Manni C. Cipriani *Inorganica Chimica Acta* Volume 92, Issue 1 May pages 83-88 1984
19. Fish, R.H. ;Windle, J.J ;Gaffield, W. Schere, J.R. *Inorg.Chem.* 1973, 12 885.
20. Alfasser, R.vanEldik, R.*Inorg.Chem.*1996,35, 628. Spies
21. Johansen, B Spies, H. *Top.Curr. Chem.*1996,176,77
22. Alberto,R. Schilbi, R. Egli, A.; Schulbiger, P. A. Hermann, W. A.; Artus , T.A. J. *Organomet. Chem.*1995, 493, 119
23. A. P.;Abram , U.;Kaden, T.A.J. *Am.Chem. Soc.*1998,120,7987
24. Thomas D.Gelehrter, Francis S. Collins, Danid Ginsburg Αρχές Ιατρικής Γενετικής
25. <http://www.chemistry.unimelb.edu.au/people/donnely.php>
26. <http://www.chem.ox.ac.uk/icl/dilworth/hypoxic.html>

