
Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei
Csoportja és a Magyar Kémikusok Egyesülete
rendezvénye

XXXIX.
KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

Programfüzet



Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza
Szeged, 2016. október 17-19.

Szerkesztették:

Bohner Bíborka

SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Ádám Adél, Tímár Zita, Ziegenheim Szilveszter,

SZTE TTIK Szerves Kémia Tanszék

ISBN 978-963-9970-73-1

SZELEKTÍVEN DEUTERÁLT HETEROCIKLUSOS FOLDAMER ÉPÍTŐELEMEK SZINTÉZISE

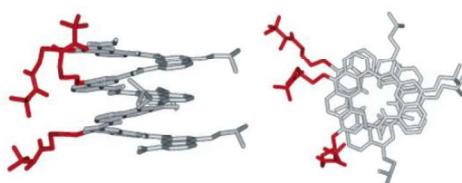
Zwillingner Márton^{1,2}, Sályi Gergő^{1,2}, Csékei Márton², Kotschy András²

¹ Eötvös Loránd Tudományegyetem, 1117 Budapest, Pázmány Péter stny. 1/a

² Servier Kutatóintézet Zrt., 1031 Budapest, Záhony utca 7.

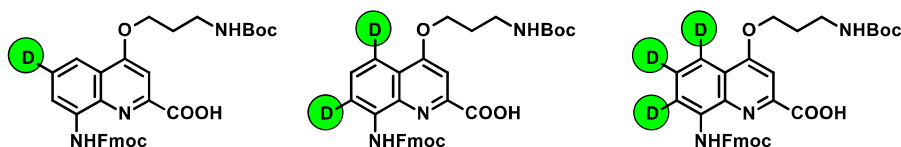
A foldamerek olyan oligomerek, melyek nem kovalens kölcsönhatások révén spontán és reverzibilisen egy jól definiált másodlagos szerkezetet vesznek fel. (1. ábra) Az elmúlt két évtizedben a foldamerek számottevő érdeklődésre tettek szert a gyógyszerkutatás és az anyagtudomány területén. Szerkezetükből adódó előnyeik közé tartozik az enzimekkel szembeni stabilitás, jól tervezhető másodlagos szerkezet, hangolható hidrofilitás, irányított helicitás, illetve képességük szelektív kölcsönhatás kialakítására biológiai célpontokkal.^[1-3]

1. ábra Kinolinvázas monomerekből felépülő foldamer helikális szerkezete^[3]



Az igény a foldamerek biológiai rendszerekben való tanulmányozására szükségessé tette a hatékony és gyors, nagy áteresztő képességű vizsgálati módszerek fejlesztését. Az ICPL (Isotope Coded Protein Labeling^[4]) technikához hasonlóan lehetőségünk van izotópjelölt építőelemekből kombinatorikus szintézissel olyan foldamerek létrehozására, melyeknek szekvenciáját izotóp tartalmuk által kódoljuk. Elméletileg, ha a jelölt foldamerek keverékét egy biológiai rendszerbe helyezzük, a célponthoz legjobban kötődő foldamerek komplexét elválaszthatjuk, majd a kiválasztott foldamereket nagy érzékenységgű tömegspektrometriás módszerekkel vizsgálhatjuk. Az összetett tömegspektrometriás mérési adatok dekonvolúcióját és a keresett szekvencia visszafejtését az izotópjelölés jelentősen egyszerűsítheti, ezzel gyorsabbá és hatékonyabbá teheti a foldamer keverékek vizsgálatát. Kutatásunk célja a fenti elv alkalmazhatóságának bizonyítása egy egyszerű modell rendszeren keresztül, melyben egy adott monomer különböző izotopomereit használjuk fel a jelölt foldamerek felépítéséhez. Munkánk első mérföldköveként a modellhez használható, szelektíven deutertált heterociklusos foldamer építőelemek szintézisét mutatjuk be. (2. ábra)

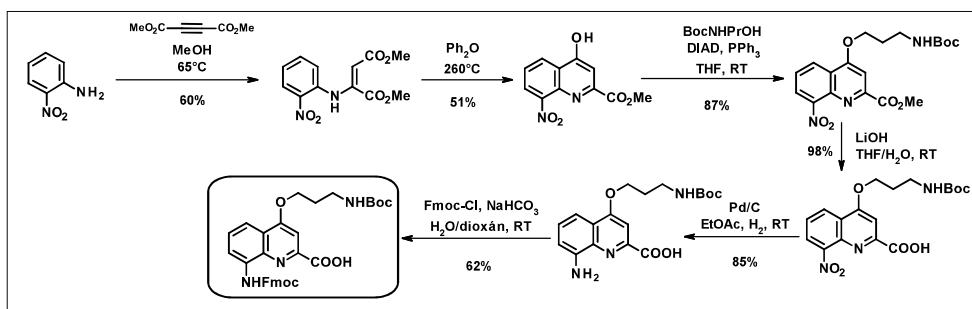
2. ábra A modell rendszer deutertált építőelemei



A kidolgozott eljárásaink lehetővé teszik a kívánt monomerek grammos méretű szintézisét, kiváló szelektivitással és magas deutérium beépüléssel. Az így előállított nagy tisztaságú építőelemek kiindulási alapot biztosítanak a különböző izotópjelölt foldamer szekvenciák szintéziséhez és tömegspektrometriás tanulmányozásához, amely Ivan Huc kutatócsoportjával együttműködésben történik.

A jelöletlen építőelemhez (D_0) az irodalomban leírt szintézis utat^[2] követve, illetve azt egy további kromatográfiás lépéssel kiegészítve jutottunk. (3. ábra)

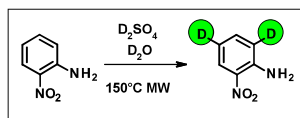
3. ábra D_0 építőelem szintézise



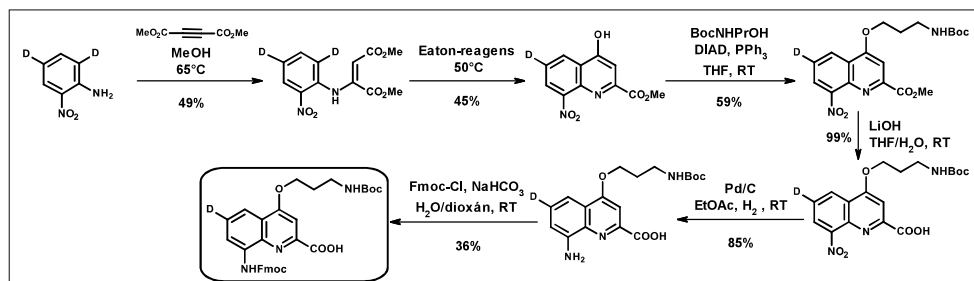
Az izotópjelölt építőelemek szintézise során a legnagyobb kihívást a kívánt magas (minimum 98%) deutérium tartalom elérése és megőrzése jelentette. Első kísérleteink arra irányultak, hogy a deutérium beépítést a szintézis késői stádiumában valósítsuk meg, azonban elektrofil szubsztitúciós, átmenetifém-katalizált, illetve poláris fémorganikus reagenseket alkalmazó eljárásokban nem sikerült a 90-95%-os határ fölé kerülnünk. A fenti módszerek korlátainak következtében a deutérium korai beépítését választottuk, még ha ez magában hordozta is a későbbi szintetikus átalakítások során a deutérium tartalom eróziójának veszélyét.

Az egyszerűen deuterált építőelem szintézisének első lépésében 2-nitroanilin szelektív elektrofil deuterálását oldottuk meg 4-es és 6-os helyzetben. Optimált reakciókörülmények mellett, két lépésben 98,5% feletti deutérium beépülést értünk el kiváló regioszelektivitással. (4. ábra) A monodeuterált építőelem szintézise a D_0 származékához hasonlóan történik, kivéve a gyűrűzárás körülményeit. (5. ábra) Magas hőmérsékleten, difeniléterben zárva a heterociklust a 3-as helyzetben nem kívánt deutérium beépülés lép fel (~10%), míg alacsony hőmérsékleten, Eaton-reagens alkalmazásával ez elkerülhető. A méretnövelt szintézis eredményeképpen több mint 4 gramm nagy tisztaságú és magas deutérium tartalmú termékhez jutottunk.

4. ábra 2-nitroanilin szelektív elektrofil deuterálása

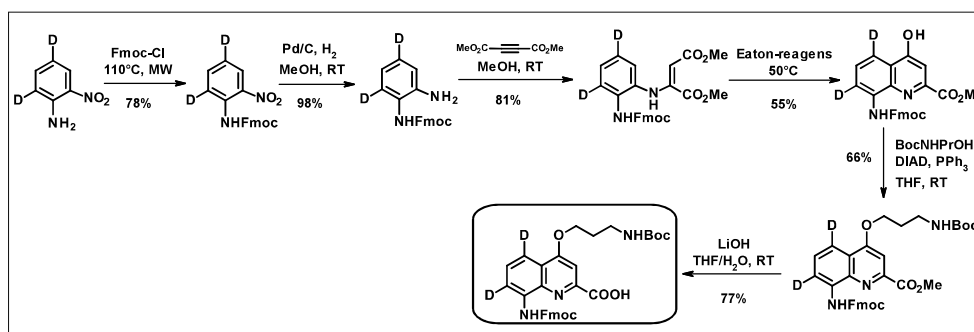


5. ábra D₁ építőelem szintézise



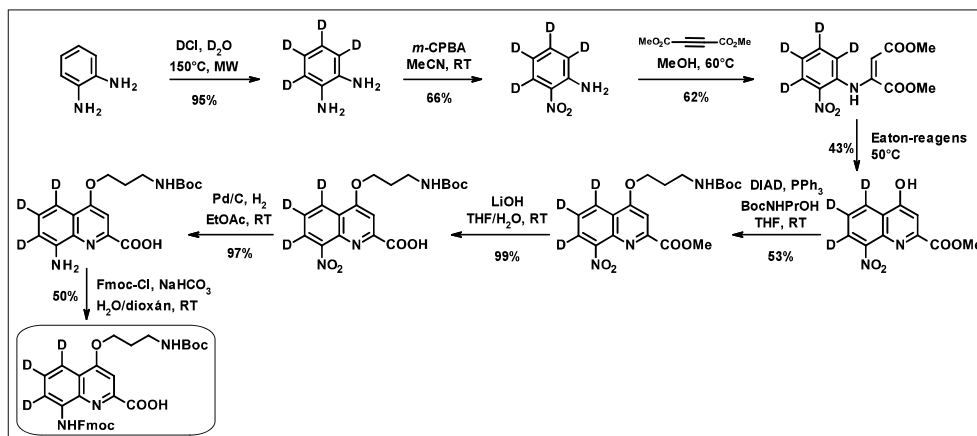
A kétszeresen deuterált építőelem szintézisének kézenfekvő megoldás volt a már rendelkezésre álló 4,6-dideutero-2-nitroanilin felhasználása. A védőcsoportok kialakításának stratégiáján változtatva lehetőségünk nyílt az 5,7-es helyzetekben szelektíven deuterált származék előállítására. (6. ábra) A nitrocsoport korai redukcióját követően számos lépés gyorsabban, kisebb reagens felesleg mellett és jobb termeléssel volt kivitelezhető. A méretnövelt szintézisben több mint 12 gramm D₂ építőelemhez jutottunk.

6. ábra D₂ építőelem szintézise



A háromszorosan deuterált építőelem szintézisét az egyszerűen perdeuterálható *o*-feniléndiaminból kiindulva valósítottuk meg. A perdeutero-*o*-feniléndiaminból kiinduló direkt szintézis során azt tapasztaltuk, hogy a gyűrűzárás során az elektrondús karbociklus 6-os helyzetében erős deutérium veszteség (~70%) lép fel. A szintézis stratégiát megváltoztatva a perdeutero-*o*-feniléndiamint perdeutero-2-nitroanilinné alakítottuk át, majd ezt követően a D₁ származék előállításánál kidolgozott szintézisutat követtünk. A nitrocsoportot hordozó, elektronhiányos, így elektrofil támadással szembem tartalmat rendszer gyűrűzárása során a 6-os helyzetben nem tapasztaltuk a deutérium tartalom csökkenését. A szintézis méretnövelését követően több mint 6 gramm termékhez jutottunk, magas deutérium beépülés mellett. (7. ábra)

7. ábra D₃ építőelem szintézise



Munkánk során sikerrel valósítottuk meg egy heterociklusos foldamer építőelem négy izotopomerének szintézisét több grammos tételben. A reakciók kereskedelmi forgalomban kapható vegyszerekre épülnek. A deutérium beépítést kiváló szelektivitással és nagy hatékonysággal valósítottuk meg. A további átalakítások során erózió nem történt, a termékek minden esetben magas deutérium tartalommal rendelkeznek. Az előállított építőelemek foldamerekbe való beépítése folyamatban van. Az előzetes vizsgálatok alapján a foldamer szintézis során a deutérium tartalom nem csökken, így adott a lehetőség szelektíven izotópjelölt foldamerek előállítására és szekvenciájuk tömegspektrometriás dekonvolúciójának vizsgálatára.

- [1] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore; *Chemical Reviews*, **2001** (101) 3893-4012.
- [2] S. J. Dawson, Á. Mészáros, L. Pethő, C. Colombo, M. Csékei, A. Kotschy, I. Huc; *European Journal of Organic Chemistry*, **2014** (20) 4265-4275.
- [3] E. R. Gillies, C. Dolain, J. M. Léger, I. Huc; *The Journal of Organic Chemistry*, **2006** (71) 7932-7939.
- [4] J. Kellermann, F. Lottspeich, *Methods in Molecular Biology*, **2012** (893) 143-153.