

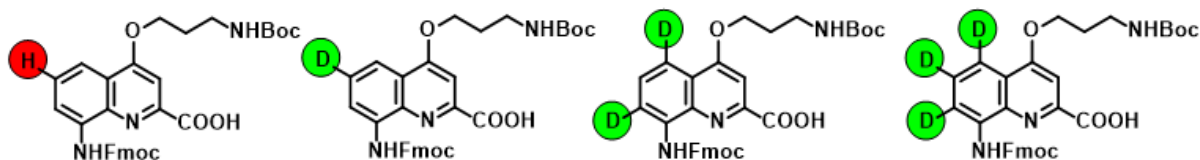
Szelektíven deuterált heterociklusos foldamer építőelemek szintézise

Zwillingner Márton, MSc. II. évf. vegyész

ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék
Servier Kutatóintézet Zrt.

Témavezetők: **Dr. Kotschy András** igazgató
Servier Kutatóintézet Zrt.
Dr. Csékei Márton kutató
Servier Kutatóintézet Zrt.

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.^[1,2] 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^[3]) 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.



1. ábra A modell rendszer deuterált építőelemei

Munkánk során sikerrel valósítottuk meg egy heterociklusos foldamer építőelem négy izotopomerének szintézisét több grammos tételekben. 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.

Felhasznált irodalom:

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