

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Fachgebiet: *Chemie*

Betreuer: Prof. Matthias Beller

Ihr Name: Elisa Martinelli

e-mail: elisa.martinelli@sanofi.com and elisa.martinelli@uni-rostock.de

Summary

This thesis reports the development of Hydrogen Isotope Exchange (HIE) methodologies for the late-stage deuterium and tritium labeling of bioactive compounds. In the beginning, the study of HIE in aqueous media has been carried out using a synthesized pH-neutral water-soluble iridium catalyst. The reported results gave an insight on the equilibrium between hydrogen and deuterium and the pH dependency of the reaction in these conditions. The protocol was applied for the deuteration and tritiation of drug compounds containing carbonyl and heteroaromatic directing groups in the presence of deuterium (D_2) and tritium (T_2) gas. In the second part, a mild metal-free photocatalytic method for the selective labeling of benzylic positions was developed using the convenient deuterium oxide (D_2O) as isotopic source. The possibility of using the innate electronic properties of electron rich arenes has been exploited for the application of this protocol to a variety of complex molecules, including bioactive compounds and drug derivatives, with highly selective and good deuterium incorporation. Lastly, the gathered knowledge on HIE in aqueous conditions and the possibility for efficient labeling on aliphatic positions was combined aiming at the deuteration and tritiation of amino acids and oligopeptides. An active *in situ* iridium-mediated catalytic system was reported for the selective deuteration of the γ -position of lysine and the γ - and δ -positions of arginine. This protocol was successfully applied to lysine- and arginine-containing oligopeptides, allowing a direct translation from deuterium to tritium labeling using D_2 and T_2 gas respectively.

The projects herein compiled encompass two important challenges within the isotopic labeling field, namely the possibility to perform HIE on complex molecules in aqueous media and the highly selective labeling of aliphatic positions under mild metal-free conditions. These two topics have been underexplored compared to aromatic and metal-mediated labeling and the works described in this thesis can be considered stepping stones towards the development of more sustainable HIE, also keeping in mind the future applications to complex biotherapeutics and pharmaceuticals.

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschreibt die Entwicklung neuartiger Methodologien des Wasserstoffisotopenaustausches (hydrogen isotope exchange, HIE) für die Markierung bioaktiver Substanzen mit Deuterium oder Tritium in späten Synthesestufen. Zunächst wurde der Wasserstoffisotopenaustausch in wässrigem Medium mittels eines synthetisierten, pH-neutralen und wasserlöslichen Iridium-Katalysators untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie lieferten Einblicke in das Gleichgewicht zwischen Wasserstoff und Deuterium sowie in die pH-Abhängigkeit der Reaktion unter diesen Bedingungen. Arzneimittelverbindungen mit carbonylbasierten oder heteroaromatischen dirigierenden Gruppen konnten mit diesem Protokoll erfolgreich in Gegenwart von Deuterium- oder Tritium-Gas deuteriert bzw. tritiert werden.

Im zweiten Teil wurde eine milde, metallfreie photokatalytische Methode zur selektiven Markierung benzyli-scher Positionen mit D₂O als Deuteriumquelle entwickelt. Die besonderen elektronischen Eigenschaften elektronenreicher Arene wurden genutzt, um dieses Protokoll an einer Vielzahl komplexer Moleküle anzuwenden, darunter bioaktive Substanzen und Arzneimittelderivate, wobei eine hohe und äußerst selektive Deuterium-Inkorporierung erzielt werden konnte.

Abschließend wurden die gewonnenen Erkenntnisse über Wasserstoffisotopenaustausch unter wässrigen Bedingungen sowie über die effiziente Markierung aliphatischer Positionen kombiniert, um die Deuterierung und Tritiierung von Aminosäuren und Oligopeptiden zu realisieren. Es wurde über ein in situ erzeugtes katalytisches System auf Iridium-Basis für die selektive Deuterierung von Lysin an der γ -Position sowie Arginin an den γ - und δ -Positionen berichtet. Dieses Protokoll wurde erfolgreich an Lysin- und Argininhaltigen Oligopeptiden angewandt und ermöglichte einen direkten Übergang von der Deuterierung mit gasförmigem D₂ zur Tritiierung mit T₂-Gas.

Die hier zusammengetragenen Projekte adressieren zwei zentrale Herausforderungen der Isotopen-Markierung: zum einen die Durchführung des Wasserstoffisotopenaustausches an komplexen wasserlöslichen Molekülen unter wässrigen Bedingungen und zum anderen die hochselektive Markierung aliphatischer Positionen unter milden, metallfreien Bedingungen. Beide Forschungsgebiete sind im Vergleich zur aromatischen und Metall-vermittelten Markierung bislang wenig erschlossen. Die vorliegende Arbeit kann daher als Grundlage für die Entwicklung nachhaltiger Methoden des Wasserstoffaustausches zur Isotopen-Markierung dienen, insbesondere im Hinblick auf zukünftige Anwendungen bei komplexen Biotherapeutika und Pharmazeutika.