Povzetek

Alzheimerjeva bolezen (AB) je kronična nevrodegenerativna bolezen, pri kateri igra ključno vlogo agregacija amiloida β (Aβ) in proteina tau. Kljub napredku na področju imunokemijskih in slikovnih metod ostaja zgodnja, široko dostopna in cenovno ugodna diagnostika AB še vedno velik izziv. Ena izmed obetavnih možnosti so majhne fluorescenčne molekulske sonde, ki bi omogočale zaznavo bioloških označevalcev AB v telesnih tekočinah na osnovi merjenja fluorescenčnega odziva. V doktorskem delu smo se zato osredotočili na načrtovanje, sintezo in vrednotenje malih organskih fluoroforov tipa D–π–A za detekcijo agregatov, povezanih z AB.

V okviru študije smo pripravili štiri generacije paličastih fluoroforov, ki se razlikujejo po elektrondonorski (D) in elektronakceptorski (A) skupini ter dolžini oz. zgradbi π-konjugiranega sistema (π). Prva generacija obsega ketone, β-diketone, β-enaminone in malononitrile s fenilnim, naftilnim, naftil-fenilnim in stilbenskim π-skeletom. Druga generacija temelji na različno substituiranih 2*H*-piran-2-onih, tretja generacija na 3-acetilnih 2*H*-piran-2-onih in njihovih BF_2-β-diketonatnih derivatih, četrta generacija pa na konjugiranih alkenih z nitro skupino. Fluorofore smo sintetizirali z uporabo različnih temeljnih in sodobnih organskih sinteznih metod, med drugim s Suzuki–Miyaurovo in Heckovo reakcijo, s Horner–Wadsworth–Emmonsovo reakcijo, z Buchererjevo reakcijo, z Buchwald–Hartwigovim aminiranjem, z mešano Claisenovo kondenzacijo, s Knoevenagelovo kondenzacijo, s ciklizacijo 2*H*-piran-2-onskega obroča ter s Henryjevo reakcijo. S tem smo pripravili štiri strukturno raznolike generacije spojin, pri katerih smo sistematično spreminjali elektrondonorske skupine (dimetilaminsko, azetidinsko, pirolidinsko, piperidinsko in *N*-metil-2-hidroksietilaminsko), π-konjugirane sisteme (fenilni, naftilni, fenil-naftilni in stilbenski sistemi ter podaljšani konjugirani alkeni s fenilnim, naftilnim ali stilbenskim aromatskim ogrodjem) in elektronakceptorske fragmente (ketoni, β-diketoni, β-enaminoni, malononitrili, različno substituirani *2H*-piran-2-oni, njihovi BF_2-β-diketonatni analogi in nitro skupina). Tako smo lahko sistematično proučevali vpliv donorja, π-konjugiranega sistema in akceptorja na optične in vezavne lastnosti spojin.

Optične lastnosti pripravljenih fluoroforov smo proučevali v topilih z različno polarnostjo, in sicer v heksanu, diklorometanu, acetonitrilu, metanolu in pufru HEPES. Pokazali smo, da na vrednosti absorpcijskih in emisijskih maksimumov, Stokesove premike ter kvantne izkoristke pomembno vplivajo narava elektronakceptorja A ter dolžina in zgradba π-konjugiranega sistema. Podaljšanje π-sistema in uvedba močnejših elektronakceptorjev sta praviloma vodila do batokromnega premika absorpcije in emisije, v nekaterih primerih tudi v bližnje infrardeče območje.

Pomemben del doktorskega dela je bilo tudi *in vitro* vrednotenje optičnih in vezavnih lastnosti pripravljenih fluoroforov v prisotnosti fibril $A\beta_{1–42}$. Rezultati so pokazali, da te lastnosti niso odvisne zgolj od dolžine π-konjugiranega sistema, temveč tudi od narave aromatskega skeleta in elektronakceptorske ter elektrondonorske skupine. Pri več generacijah spojin smo ugotovili, da je mogoče z ustrezno kombinacijo teh strukturnih elementov doseči ugodno ravnotežje med afiniteto sond do fibril $A\beta_{1–42}$ in vrednostjo ter intenziteto emisijskih maksimumov po vezavi.

Ključne besede: Alzheimerjeva bolezen, amiloid β, D–π–A, fluorofor, 2*H*-piran-2-on, nitroalken, optične lastnosti, vezavne lastnosti