

ROZVOJ INSTRUMENTACE A KATEDER PĚF UK PRAHA

KATEDRA ORGANICKÉ A JADERNÉ CHEMIE PŘÍRODOVĚDECKÉ FAKULTY UK V PRAZE

MARTIN KOTORA

*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Albertov 2030, 128 42 Praha 2
Martin.Kotora@natur.cuni.cz*

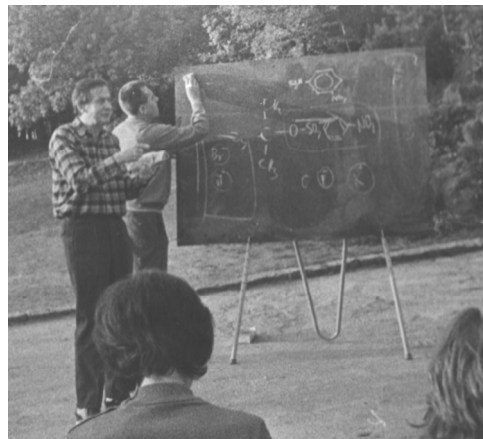
Tento článek je věnován památce předčasně zesnulého RNDr. Jiřího Kroutila, PhD.

Klíčová slova: katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, univerzita Karlova v Praze, výzkum, mezinárodní spolupráce

Katedra organické chemie od počátku svého působení v chemickém ústavu (1905) na Albertově patřila vždy mezi kvalitní pracoviště. V tomto ohledu je nutné připomenout jejího prvního vedoucího, profesora Bohumila Raýmana, žáka Adolfa Würtze a Charlese Friedela, který se zabýval zejména sacharidy (obr. 1). Tato problematika je dnes, po více než sto letech, stále jednou z tradičních výzkumných oblastí. Po dobu existence katedry působila na její půdě celá řada známých vědeckých osobností, byť někteří pouze krátce. Stačí vzpomenout na profesora Františka Šorma, který proslul zejména jako ředitel Ústavu organické chemie a biochemie ČSAV. Jedno období zde přednášel i pozdější profesor VŠCHT Praha Otto Wichterle, který se stal v roce 1989 prezidentem ČSAV.



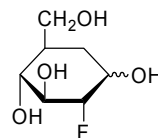
Obr. 1. Profesor Bohuslav Raýman



Obr. 2. Profesoři Černý a Pacák na letní škole

Z osobností, které celý svůj profesní život zasvětily působení na katedře, je vhodné jmenovat profesory Jaroslava Staňka, Aloise Vystrčila, Miloslava Černého, Josefa Pacáka či Jiřího Klinota (obr. 2). Všichni se věnovali studiu přírodních látek, jako jsou terpenoidní sloučeniny či sacharidy. Zvláště činnost na poli sacharidů byla velice plodná a vedla ke světově uznávaným výsledkům. Důkazem jsou dnes již klasické monografie Monosacharidy a Oligosacharidy, které ve své době sloužily jako základní úvod do této problematiky po celém světě. Mezi významné objevy patří první syntéza 2-deoxy-2-fluor-D-glukosy (obr. 3, cit.¹), která je dnes masově využívána v pozitronové emisní tomografii (PET).

Jak napovídá již sám název, vědecko-výzkumná činnost na katedře organické a jaderné chemie zahrnuje v současnosti témata sahající v souladu s vývojovými trendy od klasické organické chemie až po využití radioaktivních prvků. Mezi tradiční zájem stále patří studium sacharidů a terpenoidních sloučenin, zvláště s ohledem na jejich potenciální biomedicínské využití. Z nových oborů se jedná zejména o vývoj nových reakcí zprostředkovaných sloučeninami přechodných kovů, asymetrické reakce a jejich využití v organické syntéze. Slibně se rozvíjejícím oborem je supramolekulární chemie a její využití pro při-



Obr. 3. 2-Deoxy-2-fluor-D-glukosa

pravu chemických senzorů a molekulární elektroniky. Dále se jedná o fytoremediaci a syntézu značených sloučenin pro diagnostické účely. Pozornost je věnována i teoretické a fyzikální organické chemii. Samozřejmou součástí výzkumné činnosti jsou projekty zabývající se moderními analytickými metodami, bez nichž dnes není možné se obejít. Sem patří zejména nukleární magnetická rezonance (NMR), hmotnostní spektrometrie (MS), či infračervená spektroskopie (IR).

Šířka záběru výzkumu se odráží i na četných kontaktech a spolupráci se zahraničními pracovišti zabývajícími se podobnou problematikou. Studenti organické chemie tak mohou část svých diplomových úkolů vypracovat i v zahraničí v rámci programu ERASMUS, a získat cenné zkušenosti pro svůj další profesní růst. Řada ocenění získaných studenty ať již na domácí půdě (ceny fy Sigma-Aldrich, ceny za nejlepší přednášku O. Červinky udělovanou ČSCH, Hlávkova cena, atd.) či v zahraničí (ceny za nejlepší postery na mezinárodních konferencích) tuto skutečnost potvrzuje.

Za zmínku stojí i konkrétnější představení jednotlivých výzkumných skupin soustředěných kolem členů katedry.

Studium monosacharidů a polysacharidů je soustředěno kolem prof. Tomáše Trnky, Dr. Jiřího Kroutila a doc. Jindřicha Jindřicha. Tým prof. Trnky zahrnuje Dr. Janu Polákovou, Dr. Jaroslava Pecku, Dr. Viktora Bakose a spolu s Dr. Kroutilem se zabývají výzkumem monosacharidů a to hlavně z hlediska funkčních přeměn a jejich reakčních mechanismů. Jako konkrétní příklad může sloužit studium štěpení aziridinového kruhu 1,6-anhydrohexos nukleofilními činidly k získání substituovaných aminocukrů. Tento projekt má dva cíle. Prvním je zjištění závislosti reaktivity určité konfigurace sacharidu na charakteru nukleofilu ve smyslu teorie měkkých a tvrdých kyselin a zásad (HSAB) a vztahu k aplikovatelnosti Fürstova-Plattnerova pravidla^{2,3}. Druhým cílem je aplikace těchto poznatků pro přípravu fluorderivátů aminopyranos s přírodní (D-glukosamin, D-galaktosamin, D-mannosamin) i nepřírodní konfigurací (D-*ido* a D-*talo*). Tento projekt tak navazuje na úspěšnou syntézu a aplikaci 2-deoxy-2-fluor-D-glukosy. Dalším projektem je syntéza dendrimerních

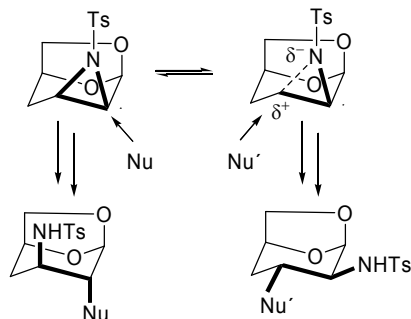
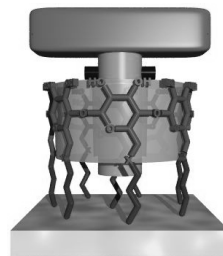


Schéma 1. Regioselektivní štěpení epiminoderivátů 1,6-anhydrohexos nukleofily

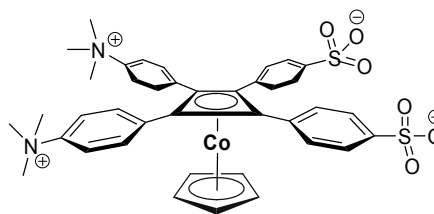
polysacharidů na bázi D-glukosy, D-galaktosy, L-fukosy či jiných monosacharidů. Vzniklé polysacharidy pak mají sloužit jako „targeting groups“ pro kontrastní látky využívané při MRI (magnetic resonance imaging) nebo radio-diagnostice.

Nosným programem týmu doc. Jindřicha je syntéza a využití cyklodextrinů v různých oblastech chemie. Řešení je založeno na syntéze regioselektivně substituovaných cyklodextrinů a jejich využití jako stavebních jednotek pro tvorbu samoskladebných struktur a konstrukcí chemosenzorů⁴. První téma se týká konstrukce konjugátů cyklodextrinu s makrocyclickými ligandy vázanými na užší straně kavity, které jsou perspektivně použitelné v magnetické rezonanční tomografii. Druhé téma se zabývá možným využitím katalytického vlivu cyklodextrinových derivátů na zastoupení různých diastereomerů vznikajících při radikálové intramolekulární cyklizaci chirálních derivátů jodalkenů. Třetí a poslední oblast pokrývá nanotechnologie se zaměřením na přípravu molekulárních rotorů navázaných na pevnou fázi. Tato koncepce je založena na zakotvení cyklodextrinů na pevnou fázi a inkluzi centrálního rotoru do kavity cyklodextrinu (obr. 4). Je studována schopnost samoskladby těchto rotorů a jejich použitelnost pro molekulární elektroniku.

Podobné zaměření má i další projekt, tentokrát založený na využití sandwichových komplexů kobaltu v molekulární elektronice⁵. Centrálními sloučeninami jsou tetraaryl(cyklobutadien-cyklopentadien)kobaltové komplexy (obr. 5), které jsou vhodné pro samoskladbu za tvorby čtvercových sítí. Díky vysoké hodnotě dipólového momentu, která je způsobena přítomností amoniové a sulfo-



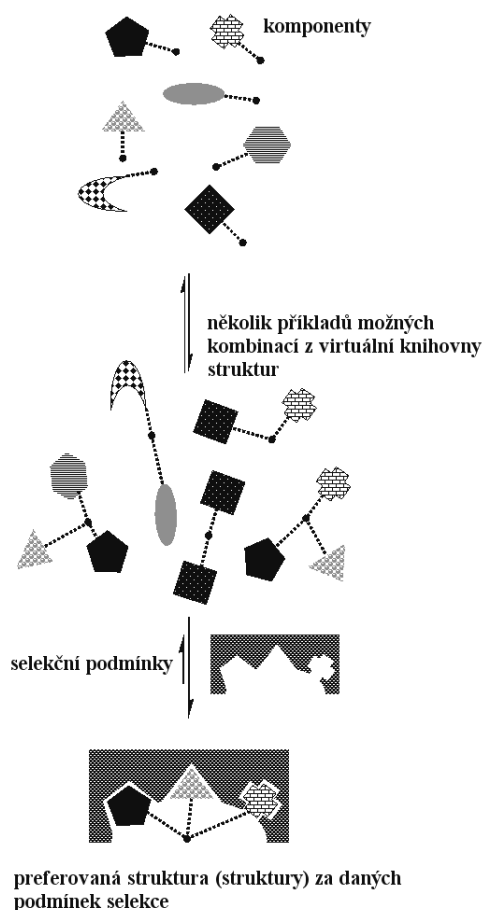
Obr. 4. Rotor



Obr. 5. Tetraaryl(cyklobutadien-cyklopentadien)kobaltový komplex

nátové skupiny v molekule, mají tyto sloučeniny vhodné vlastnosti pro využití v molekulární elektronice.

Na katedře je i nově založená skupina Dr. Dušana Drahoňovského věnující se konstituční dynamické chemii. Její doménou je studium konstitučně různorodých dynamických systémů, které prostřednictvím molekulárních a supramolekulárních interakcí reagují na změny vnitřních



Obr. 6. Schématické znázornění generování virtuální dynamické knihovny struktur

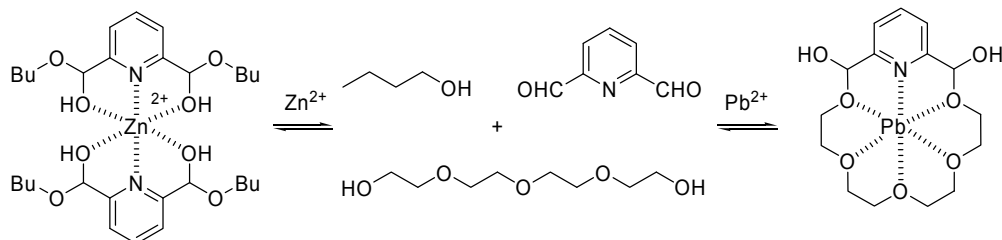
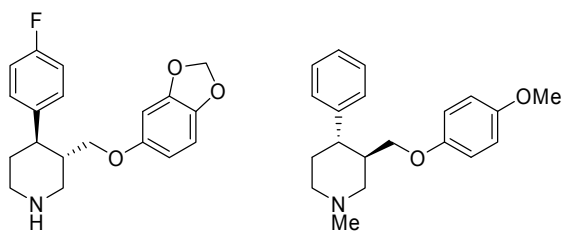


Schéma 2. Příklad selektivní tvorby struktur ze směsi komponent

a vnějších faktorů (re)-adaptací své konstituce. Konkrétnější variantou konstituční dynamické chemie je dynamická kombinatoriální chemie, jež se zabývá studiem systémů, které prostřednictvím reverzibilních spojení komponent tvoří virtuální kombinatoriální knihovny struktur zahrnující všechny možné kombinace vzájemného propojení komponent, jaké mohou být teoreticky generovány (obr. 6). Z reakcí, které jsou v nějaké podobě zkoušeny pro účely dynamické konstituční chemie, je možno zmínit tvorbu iminů (Schiffovy báze), tvorbu hydrazonů, oximů, disulfidů, esterů boronových kyselin, acetalů, Diels-Alderovy reakce, aldolové kondenzace, Michaelovské adice a transacylace. Zajímavá se jeví též tvorba a stabilizace poloacetalů, které vznikají reverzibilní adicí alkoholů na karbonylové sloučeniny. Jako ilustrační příklad lze uvést vznik rozdílných poloacetalů v přítomnosti zinečnatých či olovnatých solí (schéma 2). Aplikace těchto poznatků potom vede ke konstrukcím dynamických materiálů, jako je např. již námi patentovaný systém založený na poloacetaltech pro kontrolované uvolňování vonných látek.

Laboratoř Dr. Jana Veselého se zabývá hlavně využitím organokatalytických reakcí v asymetrické syntéze. Její podstatou je snaha připravit z jednoduchých a snadno dostupných sloučenin látky chirální, jež mohou dále sloužit jako stavební jednotky např. pro výrobu léčiv. Využití katalytických schopností malých organických molekul představuje komplementární přístup k tradiční katalýze založené na využití přechodných kovů a jejich sloučenin. Oproti tradičnímu postupu přináší organokatalýza některé výhody, např. umožňuje syntézu farmaceutických substancí, kde je kontaminace produktu kovem nežádoucí, a je šetrná k životnímu prostředí.

Jeden z projektů je zaměřen na využití konceptu organokatalýzy na alternativní syntézu vybraných antidepressiv – paroxetinu a femoxetinu (obr. 7). Klíčovým krokem je tandemová reakce α,β -nenasyceného aldehydu s 1,3-amidoestery katalyzovaná deriváty prolinu vedoucí k tvorbě asymetricky substituovaného šestičlenného kruhu. Další oblastí výzkumu je příprava enantiomerně čistých látek obsahujících ve své molekule atom fluoru, které mohou nalézt využití v řadě odvětví, a to zejména v medicíně, kde je fluorace v současné době užívána především ke zvýšení metabolické stability léčiv, a tím i jejich biodostupnosti. Syntéza těchto sloučenin je založena na enantioselektivní konjugované adici 2-fluormalonátů na aromatické α,β -ne-



Obr. 7. Antidepresiva (-)-paroxetin a (+)-femoxetin

nasyčené aldehydy za katalýzy komerčně dostupnými deriváty pyrrolidinu (schéma 3, cit.⁶).

Skupina soustředěná okolo doc. Stanislava Smrčka a Ing. Šárky Pšondrové se zabývá problematikou interakcí organických sloučenin s biologickými systémy. Jedná se o multidisciplinární obor na pomezí organické chemie, biochemie a biologie, jehož cílem je fyto-remediace jako metoda dekontaminace životního prostředí od organických ekopolutantů. S tím souvisí jak studium záhytu kontaminantů, tak i řešení otázky biotransformací organických sloučenin v rostlinných tkáních, případně ukládání původních kontaminantů a jejich metabolitů v rostlinách. Typickou studovanou skupinu tvoří látky ohrožující savčí endokrinní systém („endocrine disruptors“), které jsou ostře sledovány v ekosystému jak v rámci EU tak i v USA. Ke studovaným látkám patří především chlorované fenoly, mošusové látky, které jsou součástí vonných komponent pracích prášků, či estrogény z perorálních kontraceptiv (obr. 8). Hlavním objektem studia je biotransformace organických sloučenin ve tkáňových kulturách vyšších rostlin, která umožňuje blíže popsat děje probíhající na úrovni interakce rostliny s prostředím a charakterizovat látky z hlediska aktivity či inaktivace jejich biologické aktivity. Tato problematika úzce souvisí s analýzou organických sloučenin v ekosystémech jako nezbytné součásti všech studií a s vývojem nových metod stanovení vybraných polutantů ve vodních systémech⁷.

Ve spolupráci s doc. Ladislavem Lešetickým je studována i příprava radioaktivně značených sloučenin pro studium osudu organických sloučenin v ekosystému, stejně tak jako pro studium kancerogeneze a farmakologické účely⁸. Pomocí uvedených sloučenin lze účinně sledovat tvorbu metabolitů rozličných xenobiotik a jejich inkorporaci do biologických struktur. Příkladem mohou být studie s tritiem značenými analogy *o*-anisidinu, sanquinarinu, ochratoxinu A a aristolochové kyseliny či studie osudu pentachlorofenolu v rostlinách za použití ¹⁴C značeného

Obr. 8. Sterilní hydroponická kultura pelušky jarní (*Pisum sativum*) při fytoextrakci naproxenu a diklofenaku z kultivačního média

pentachlorofenolu.

Velmi aktivně působí laboratoř Dr. Jany Roithové. Výzkumný program je zaměřen na studium elementárních kroků v organických a organokovových reakcích pomocí metod hmotnostní spektrometrie, iontové spektroskopie a kvantové chemie. Cílem je prohlubování celkového porozumění reakčním mechanismům a formulování nových obecných konceptů v organické a organokovové reaktivitě⁹. V tomto ohledu stojí za zmínku, že na základě svých úspěchů se letos Dr. Rothová stala nositelkou prestižního grantu evropského grantu ERC (European research Council) pro mladé vědce.

Hmotnostní spektrometrie ve spojení s elektro-sprejovou ionizací může být využita ke zkoumání složení reakčních směsí (obr. 9). Roztok se přivádí přímo do hmotnostního spektrometru a jednotlivé částice reakční směsi se detegují ve formě iontů. Ionizované částice můžeme postupně hmotnostně izolovat od ostatních složek směsi a zkoumat jejich vlastnosti. Studium monomolekulární reaktivity poskytuje informace o struktuře iontů a o vazebných energiích mezi jejich komponentami. Můžeme tak např. zjistit energii vazby mezi organokovovým katalyzátorem a substrátem. Můžeme také studovat reaktivitu iontů s dalším reaktantem a zjistit kinetiku dané reakce¹⁰.

Iontová spektroskopie, někdy nazývaná akční spektroskopie, je založena na detekci fragmentace iontů vyvolané absorpcí fotonů. Při měření např. infračervených spekter hmotnostně izolovaných iontů tedy nesledujeme absorpci fotonů spektrofotometricky, ale pomocí detekce iontových fragmentů. Závislost intenzity fragmentace na

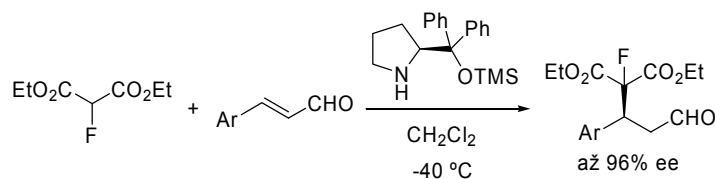
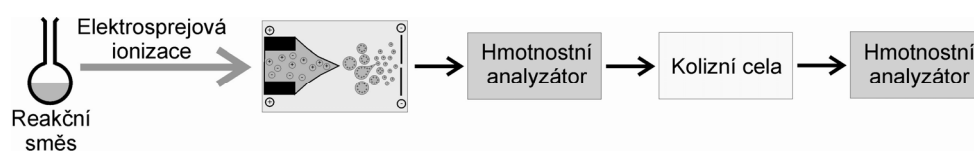
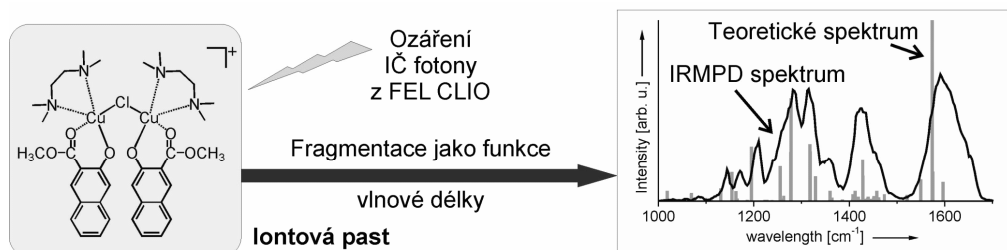


Schéma 3. Enantioselektivní adice 2-fluormalonátu na cinnamaldehyd



Obr. 9. Schématické znázornění identifikace pomocí tandemové hmotnostní spektrometrie



Přifažení struktury intermediátu na základě porovnání experimentálního a teoretického IČ spektra

Obr. 10. Schématické znázornění studia a struktury reaktivních intermediátů pomocí srovnání naměřených a vypočítaných IČ spekter

vlnové délce fotonů pak odpovídá infračervenému spektru (obr. 10). Zatímco hmotnostní spektrometrie nám poskytuje informace o hmotnosti iontu a jeho reaktivitě, iontová spektroskopie přináší informace o jeho struktuře. Kombinací obou metod lze plně charakterizovat jednotlivé složky reakční směsi a identifikovat reaktivní částice. Spojením experimentálních výsledků s detailním teoretickým studiem reakce vede ke komplexnímu obrázku o dané reakci a jejím reakčním mechanismu¹¹.

Skupina prof. Martina Kotory je zaměřena na využívání reakcí zprostředkovaných stechiometrickým či katalytickým množstvím komplexů přechodných kovů. Téma zahrnuje jak vývoj a studium nových reakčních postupů, tak jejich aplikaci v syntéze přírodních či biologicky aktivních látek. Komplexy přechodných kovů často v organické syntéze umožňují transformace, jichž nelze dosáhnout pomocí klasických organických postupů, a to jak z hlediska selektivity (enantioselektivita, regioselektivita, a diastereo selektivita) a reakčních podmínek (nízké reakční teploty 0–100 °C nebo tlaky okolo 1 atm), tak z hlediska počtu přeměněných či nově vzniklých vazeb. Jako typický příklad je možné uvést syntézu chirálních nesymetricky substituovaných tetrahydroisochinolinů ve třech reakčních stupních z komerčně dostupné látky, kdy klíčovým krokem je cyklotrimerizace dvou alkyňů a jednoho nitrilu katalyzovaná komplexem kobaltu. Vzniklé sloučeniny pak slouží jako chirální katalyzátory pro enantioselektivní allylace aldehydu za vzniku homoallylových alkoholů, které se jeví jako užitečné stavební bloky pro syntézu přírodních látek, např. goniotalaminu (schéma 4, cit.¹²).

Reakce založené na aplikaci přechodných kovů byly použity i pro vývoj nových syntéz látek se steroidním ske-

letem jako je estron¹³, nebo při jejich modifikacích zavedením perfluoralkylovaných, arylových¹⁴ a karboranových funkčních skupin. Pozornost je zaměřena i na jiné typy sloučenin, jako jsou deriváty deoxyribosy, ribosy a purinů. Z hlediska vývoje nových reakcí je cílem aktivace jednoduchých vazeb uhlík–uhlík, které jsou součástí cyklického nebo lineárního řetězce (např. u C-allylmalonátů) nebo štěpení cyklobutanového kruhu bifenylenů, které vede k jejich následné funkcionalizaci. Část studované problematiky je i zaměřena na syntézu a reaktivitu substituovaných Dewarových benzenů jako reprezentantů energeticky bohatých organických sloučenin (obr. 11).

Mezi další členy katedry patří Dr. Martin Štícha (hmotnostní spektrometrie), Dr. Stanislav Hilgard (infračervená spektroskopie) a Dr. Iva Plutnarová (NMR), jejichž odborné znalosti a činnost jsou nezbytným faktorem pro hladký průběh výzkumu na katedře.

Děk patří i Bohuně Šperlichové a Jaroslavě Čečrdlové (laborantky) a Ludmile Petrákové (sekretářka), bez jejich práce by katedra nemohla fungovat tak dobře, jak funguje.

Katedra v rámci vědecké činnosti rozvíjí spolupráci jak s ostatními katedrami UK, tak s celou řadou tuzemských vysokých škol (VŠCHT Praha, Jihočeská univerzita, Masarykova univerzita, atd.) a ústavů Akademie věd ČR (Ústav organické chemie a biochemie, Ústav molekulární genetiky, Algologický ústav v Třeboni) či zahraničními pracovišti (University of Glasgow, University of Sund, University of Barcelona, GSF Mnichov, Swiss Federal Institute of Technology Lausanne, Linköpings Universitet ve Švédsku, Institut de Science et d'Ingénerie Supramoléculaires-Strasbourg, a další).

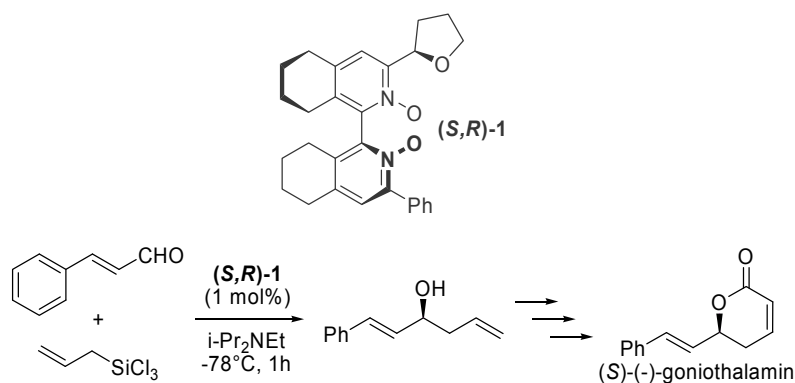
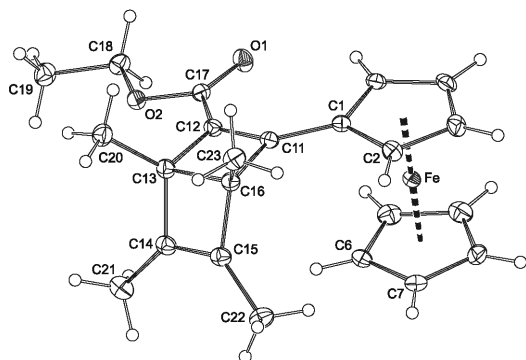


Schéma 4. Chirální nesymetricky substituovaný bis(tetrahydroisochinolin) a jeho využití v katalýze enantioselektivní allylace aldehydů



Obr. 11. Konjugát ferrocenu a Dewarova benzenu

LITERATURA

- Pacák J., Černý M.: Chem. Listy 96, 704 (2002).
- Karban J., Kroutil J., Buděšínský M., Sýkora J., Císařová I.: Eur. J. Org. Chem. 36, 6399 (2009).
- Karban J., Sýkora J., Kroutil J., Císařová I., Padělková Z., Buděšínský M.: J. Org. Chem. 75, 3443 (2010).
- Vrkoslav J., Jelínek I., Trojan T., Jindřich J., Dian J.: Physica, E 38, 200 (2007).
- Valášek M., Pecka J., Jindřich J., Calleja G., Craig P. R., Michl J.: J. Org. Chem. 70, 405 (2005).
- Číhalová S., Remeš M., Císařová I., Veselý J.: Eur. J. Org. Chem. 2009, 6277.
- Golan-Goldhirsh A., Barazani O., Nepovím A., Soudek P., Smrček S., Dufková L., Křenková S., Yrjala K., Schröder P., Vaněk T.: J. Soil. Sediments 4, 69 (2004).
- Stiborová M., Mikšanová M., Havlíček V., Smrček S., Bieler Ch., Breuer A., Klokow K. A., Schmeiser H. H., Frei E.: Carcinogenesis 25, 833 (2004).
- Roithová J., Schröder D.: Chem. Listy 103, 636 (2009).
- Roithová J., Schröder D.: Chem. Rev. 110, 1170 (2010).
- Roithová J., Milko P.: J. Am. Chem. Soc. 132, 281 (2010).
- Kadlčíková A., Valterová I., Ducháčková L., Roithová J., Kotora M.: Chem. Eur. J. 16, 9442 (2010).
- Betik R., Herrmann P., Kotora M.: Eur. J. Org. Chem. 2010, 646.
- Sedlák D., Novák P., Kotora M., Bartůnek P.: J. Med. Chem. 53, 4290 (2010).

M. Kotora (Department of Organic and Nuclear Chemistry, Faculty of Science, Charles University in Prague): Department of Organic and Nuclear Chemistry of Faculty of Science of Charles University in Prag

The department of organic chemistry has always been at the forefront of research since its establishment in 1905 in a newly constructed building at Albertov. During the span of more than 100 years a number of leading Czech scientist in the area of organic chemistry have spent there their whole careers (e.g. Raýman, Černý, Pacák, Staněk) or were to bigger or lesser extent associated with it (e.g. Šorm, Wichterle, etc.). The current research endeavors in the department encompass several areas: chemistry of natural products (saccharides, polysaccharides, and their transformations), physical organic chemistry (reaction mechanism, quantum chemistry), macro- and supramolecular chemistry (host-guest chemistry, self-assembly), molecular electronics (molecular wires and nets), catalysis (transition metal catalyzed transformations, organocatalysis), organic synthesis (synthesis of natural products and biologically active compounds), phytoremediation (degradation of organic compounds in Nature), synthesis of isotopically labeled compounds for medicinal purposes, and analysis of organic compounds (mass spectrometry, NMR, IR, etc.). Most of the above mentioned research activities are carried out in cooperation with domestic as well as foreign universities or research institutions.