

LIBLICE 2009 – DODATKY

FLAVONOIDS IN THE APIACEAE FAMILY

KHALED ABDULMANEA^a, PETRA LANKOVÁ^a, ELENA A. PROKUDINA^a, RADKA KOBLOVSKÁ^a, VÁCLAV ZELENÝ^b, and OLDŘICH LAPČÍK^a

^a Department of Natural Compounds, Faculty of Food and Biochemical Technology, ICT Prague. Technická 5, 166 28 Prague 6; ^b Czech University of Life Sciences, Faculty of Agrobiology, Food and Natural Resources, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6

Flavonoids are polyphenolic compounds of plant secondary metabolism, found in fruits, vegetables and certain beverages, which have multiple effects on human health. In this work we have studied the occurrence of flavonoids in ten selected representatives of the Apiaceae family using immunoaffinity chromatography (IAC) with HPLC-MS-SIM and HPLC-ELISA. Following species were tested: *Pimpinella anisum*, *Foeniculum vulgare*, *Carum carvi*, *Ammi visnaga*, *Coriandrum sativum*, *Petroselinum crispum*, *Apium graveolens*, *Daucus carota*, *Aegopodium podagraria* and *Anethum graveolens*. Leafs and seeds were lyophilized, grinded and extracted with 70% ethanol. After evaporation, the extracts were analyzed directly or after pre-extraction on IAC columns containing immunosorbents specific for several isoflavonoids (i.e. daidzein, genistein, biochanin A and their derivatives). After that they were analyzed by HPLC-MS. Some extracts were fractionated on HPLC and after that analyzed by ELISA methods specific for daidzein, genistein, biochanin A and their derivatives substituted either at the 4'- or 7-positions. Aglycons and glycosides of flavonoids (i.e. narigenin, narigenin-7-glucoside, quercetin, and isoflavonoids (i.e. daidzin, daidzein, genistin, genistein, glycitin, sissotrin, genistein-7,4 dimethyl ether, prunetin, formononetin, isoformononetin and biochanin A) were detected. These data extend the knowledge about the occurrence of isoflavonoids in the Apiaceae.

Acknowledgment: Projects MSM 6046137305 and GACR 525/09/0994.

REFERENCES

1. Liang H., Zhao Y., Cui Y., Liu Q.: Beijing Yike Daxue Xuebao 32, 223 (2000)
2. Tan L., Zhao Y., Yu Y., Wang B., Zhang R.Y., Tu G.Z.: Chin. Chem. Lett. 9, 71 (1998).
3. Vaničková L., Abdulmanea K., Lanková P., Prokudina E.A., Zelený V., Lapčík O.: Chem. Listy 102, 1077 (2008).

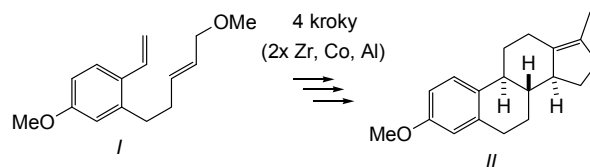
FORMÁLNÍ TOTALNÍ SYNTÉZA ESTRONU

ROBERT BETÍK^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
rbetik@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz

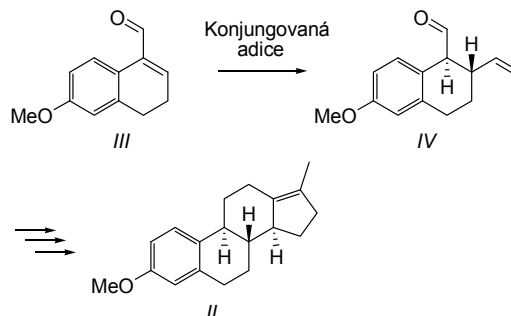
Cílem naší práce bylo vyvinout novou metodu, která by umožňovala diastereoselektivní a enantioselektivní přípravu látek se steroidním skeletem. Nedávno byl publikován syntetický postup přípravy derivátů 16-ketoestronu, který byl založený na opakované cyklizaci α,ω -dienů pomocí Cp_2ZrBu_2 a následné reakci s allylhalogenidy^{1,2}. Podobný přístup byl použit i pro formální totální syntézu estronu³.

Tuto metodiku jsme chtěli dále zefektivnit a proto jsme vyvinuli alternativní syntézu klíčového tetracyckického intermediátu. Jako výchozí látka sloužil již známý methoxydien **I**, který po sledu 2 reakcí zprostředkovaných Cp_2ZrBu_2 , Pauson-Khandově reakci a chemoselektivní redukci karbonylové skupiny poskytl kýžený estratetraen **II**. Ten může být převeden na estron ve 2 krocích⁴. Celkově byl meziprodukt **4** připraven z komerčně dostupných látek v 7 krocích (50%). Tento postup je vysoce diastereoselektivní.



Nejnovější výsledky ukazují, že další modifikací tohoto postupu je možné připravit intermediát **II** i enantioselektivně.

Klíčovou reakcí je v tomto případě konjugovaná adice na aldehyd **III**, která je uskutečněna asymetricky přes chirální aldimin za vzniku meziproduktu **IV**⁵. Další postup je již podobný výše zmiňovanému a vede k tetracyckickému derivátu **II** enantioselektivně.



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 1M0508.

LITERATURA

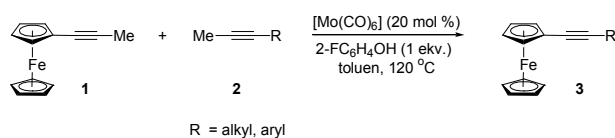
- Herrmann P., Kotora M., Buděšínský M., Šaman D., Císařová I.: *Org. Lett.* 8, 1315 (2006).
- Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: *Chem. Lett.* 36, 1268 (2007).
- Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: *J. Org. Chem.* 73, 6202 (2008).
- Barlett P. A., Johnson W. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7501 (1973).
- Kogen H., Tomioka K., Hashimoto S, Koga K.: *Tetrahedron Lett.* 21, 4005 (1980).

**Mo-KATALYZOVANÁ CROSS-METATHESA
PROPYNILFERROCÉNU**

**TOMÁŠ BOBULA^a, J. HUDLICKÝ^a, R. GYEPES^b,
P. ŠTĚPNIČKA^b a MARTIN KOTORA^{a,c,*}**

^a Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^b Katedra anorganické chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^c Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
tomasbobula@gmail.com; kotora@natur.cuni.cz

Metathesa dvou alkinů založená na Mo(CO)₆-halofenol katalytickom systéme patří medzi moderné a selektivné metody syntézy substituovaných acetylénov. Metodiku homo-metathesy (prop-1-yn-1-yl)ferrocénu **1** sme úspešne využili pri príprave bis(ferrocenyl)etynu¹. V prípade cross-metathesy (prop-1-yn-1-yl)ferrocénu **1** s alkyl a arylpropíni **2** sme sa zamerali na selektivitu vzniku substituovaných derivátov etynylferrocénu **3**, optimalizáciu reakčných podmienok, správnu voľbu katalytického systému a možnosť rozšírenia aplikácie aj na iné typy propínových substrátov².



Vyššie uvedená metodika umožňuje prípravu série alkylovaných aj π -konjugovaných arylovaných derivátov etynylferrocénu nesúcich elektrón-donorné a elektrón-akceptorné skupiny. Reakcia sa javí ako vysokoselektívna a vedie prednostne k vzniku heterodimérov (30–70 %). Získané produkty boli podrobené fyzikálno-chemickým štúdiám z hľadiska ich potenciálneho využitia v rôznych oblastiach chémie (v oblasti nových materiálov, elektrochémie, organickej syntézy, rentgenoštruktúrnej analýzy atď).

LITERATÚRA

- Nečas D., Kotora M., Štěpnička P.: *Coll. Czech. Chem. Commun.* 68, 1897 (2003).
- Bobula T.; Hudlický J.; Gyepes R.; Štěpnička P.; Kotora M.: *Eur. J. Inorg. Chem.* 2008, 3911.

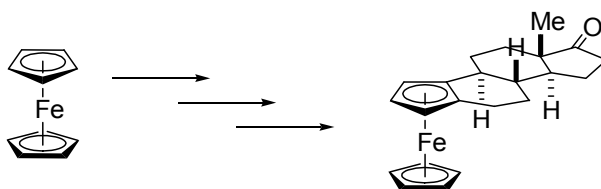
SYNTEZA FERROCENESTRONU

FILIP HESSLER^a a MARTIN KOTORA^{a,b,*}

^a Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^b Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
fhessler@c-box.cz; kotora@natur.cuni.cz

Sloučeniny ferrocenu s různými přírodními a biologicky aktivními látkami jsou předmětem zkoumání v organické chemii již řadu let pro své jedinečné vlastnosti^{1,2}. Příkladem může být ferrocifen, derivát tamoxifenu obsahující ferrocen, s potenciální aktivitou proti rakovině prsu.

Je známo několik sloučenin ferrocenu a steroidů, ale ještě nikdy nebyl zabudován ferrocenový fragment přímo do steroidního skeletu. Vycházejí z nedávných výsledků při syntéze estronu³, rozhodli jsme se připravit ferrocenestron, první steroid s integrovaným ferrocenovým motivem.



Syntéza byla založena na přípravě substituovaného chirálního ferrocenu a jeho následných transformací katalyzovaných přechodnými kovy. Mezi použité reakce patří například oxidativní adice s navazující alkylací pomocí zirkonocenu, cross-coupling katalyzovaný palladiem, enynová metathese katalyzovaná rutheniem a další.

Tato práce vznikla za podpory grantu MSM0021620857 a IM0508 (Center for New Antivirals and Antineoplastics).

LITERATURA

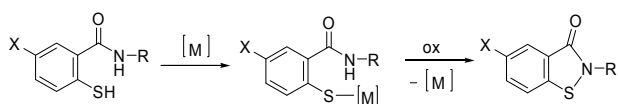
- Van Staveren D. R., Metzler-Nolte N.: *Chem. Rev.* 104, 5931 (2004).
- Schatzschneider U., Metzler-Nolte N.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 1504 (2006).
- Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: *J. Org. Chem.* 73, 6202 (2008).

**EFFECTIVE SCAVENGING OF HEAVY METALS
BY ORGANOSULFUR MOIETIES**

DENISA HIDASOVÁ and JIŘÍ ŠROGL

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech Academy of Sciences, Flemingovo nám. 2, 166 10 Prague 6
dhidasova@centrum.cz.*

Metal-thiol interactions occur commonly and are important in the biochemistry of life sustaining processes¹. Given the stability of the metal-thiol bond, it is of interest that Nature has evolved significant metalloenzymatic processes, which use key interactions of sulfur-containing functionalities with metals such as Ni, Co, Cu and Fe.



M = Cu
X = nitro and aminotoluoyl groups
R = isopropyl, *p*-methoxyphenyl, dodecyl

In this work we will discuss variety of heavy metal-thiol interactions to form S-N bond.

This work was supported by grant ASCR number M200550908.

REFERENCE

- Šrogl J., Liu W., Marshall D., Liebeskind L. S.: J. Am. Chem. Soc. 121, 9449 (1999).

DEWAROVÝMI BENZENY K POLYAROMATICKÝM SLOUČENINÁM

ŠTĚPÁNKA JANKOVÁ^a, PETR ŠTĚPNIČKA^b
a MARTIN KOTORA^{a,c}

^a Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^b Katedra anorganické chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^c Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6 kotora@natur.cuni.cz.

Dewarovy benzeny společně s benzvalenem a dalšími sloučeninami jsou valenčními izomery benzenu, které mohou být připraveny jejich termickým přesmykem¹. V naší předchozí práci jsme ukázali, že přítomnost vhodného substituentu – fenylu – výrazně zvyšuje termickou stabilitu Dewarových benzenů². V další práci jsme se pak zabývali možností záměny fenylu za ferrocen³ a možností přípravy valenčních izomerů terfenylů a kvarfenylů⁴ použitím aromatických dipropynoátů (Schéma 1).

Pro porovnání syntetických možností jsme takto substituované terfenyly a kvarfenyly připravili také reakcí aromatických dipropynoátů s zirkonacyklopentadienem v přítomnosti CuCl, popř. NiBr₂(PPh₃)₂.

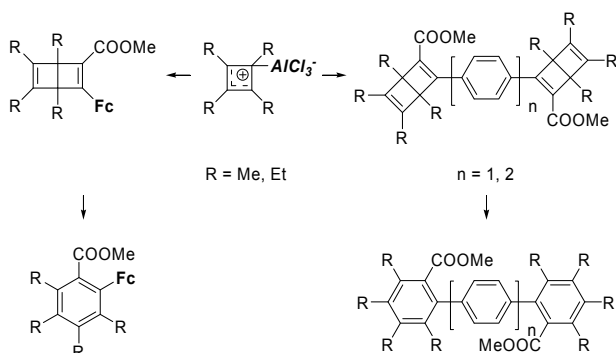


Schéma 1.

Tato práce vznikla za podpory grantů MSM0021620857, LC06070, a Z40550506.

LITERATURA

- van Tamelen E. E., Pappas S. P.: J. Am. Chem. Soc. 84, 3789 (1962).
- Janková Š., Dračínský M., Císařová I., Kotora M.: Eur. J. Org. Chem. 47 (2008).
- Janková Š.; Štěpnička P.; Kotora M.: Dalton Transactions 2009, 3137.
- Janková Š., Kotora M.: rukopis v přípravě.

ELISA STANOVENÍ DAIDZEINU, GENISTEINU A EQUOLU VE VZORCÍCH LIDSKÉ MOČI

LUCIE SOSVOROVÁ^a, PETRA LANKOVÁ^a, NAWAF AL MAHARIK^b a OLDŘICH LAPČÍK^a

^a Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT v Praze, 166 28 Praha 6; ^b University of Dundee, College of Life Sciences, Division of Biological Chemistry & Drug Discovery, Sir James Black Centre, Dundee DD1 5EH, UK lucie.sosvorova@vscht.cz

Isoflavonoidy daidzein a genistein patří do široké skupiny fytoestrogenů – rostlinných metabolitů s estrogenními účinky. Tyto látky jsou podstatou potravinových doplňků určených pro ženy v klimakteriu (nehormonální substituční terapie – NHRT) jako alternativa nebo doplněk k hormonální substituční terapii. Část daidzeinu se činností střevní mikroflóry v lidském těle transformuje na equol, který je považován za látku se silnějším estrogením účinkem. Produkce equolu závisí na složení střevní mikroflóry a je individuálně velmi rozdílná.

Cílem této studie bylo optimalizovat dříve vyvinuté ELISA metody pro stanovení daidzeinu, genisteinu a equolu v lidské moči. Jako imunogeny byly použity konjugáty isoflavonů s BSA navázaných na nosič prostřednictvím karboxymethylového můstku v pozicích 4'-O a 7-O. Byla provedena optimalizace koncentrací imobilizovaných antigenů a protilátek, zjištěn vliv matrice, rozpouštědla a extračního stupně.

Vyvinuté metody byly použity pro stanovení isoflavonoidů ve vzorcích moči pacientek Endokrinologického ústavu v Praze. Vyšetřeny byly vzorky negativní (před zahájením terapie fytoestrogeny) a pozitivní (po 3 měsících užívání NHRT). Hladiny volných fytoestrogenů v pozitivních vzorcích moči se pohybovaly v rozmezích 0,32–11 600 ng daidzeinu/ml moči, 0,43–64,8 ng genisteinu/ml moči a 0,015–31,1 ng equolu/ml moči.

Práce vznikla za podpory projektů MSM 6046137305 a GAČR 303/08/0958.

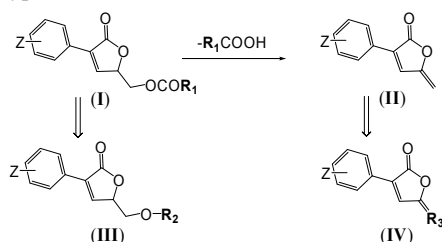
STUDIUM VZTAHŮ STRUKTURA – ANTIFUNGÁLNÍ AKTIVITA U SUBSTITUOVANÝCH BUTENOLIDŮ

PETR ŠENEL, JIŘÍ KRATOCHVÍL, JIŘÍ KUNEŠ a MILAN POUR

^a Centrum pro výzkum nových virostatik a antineoplastik, UK v Praze, FarmF v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 02 Hradec Králové petr.senel@faf.cuni.cz

Podrobnější studium^{1,2} mechanismu antifungálního účinku látek typu 3-halogenfenyl-5-acyloxymethyl-2,5-dihydrofuran-2-onů (**I**, *in vitro* aktivita srovnatelná s amfotericinem B) odhalilo, že vlastní antifungálně aktivní látkou je γ -metylenbutenolid **II** (způsobující destrukci buněčné membrány hub), vzniklý eliminací odpovídající kyseliny.

Cílem této práce byla syntéza nových, potenciálně antifungálně aktivních, 3,5-disubstituovaných furanů (**III**, **IV**) s obměněným substituentem v poloze 5 a vyhodnocení změny antifungální aktivity v porovnání s předlohovými strukturami (**I**, **II**). Pozornost jsme zaměřili především na substituenty alkyldenového typu a alkyl- resp. aryloxymethylového typu.



Z = halogen, R₁ = alkyl, R₂ = alkyl or subst. aryl, R₃ = H, alkyl, subst. alkyl, aryl...

Za finanční podporu děkujeme „Centru pro výzkum nových virostatik a antineoplastik“; MŠMT ČR (1M6138896301), GA ČR(203/04/2134) a VZ MSM0021620822.

LITERATURA

- Vale-Silva L.A., Buchta V., Vokurková D., Pour M.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 2492 (2006).
- Nobilis M., Pour M., Šenel P., Pavlík J., Kuneš J., Vopršalová M., Kolářová L., Holčápek M.: *J. Chromatogr. B* 853, 10 (2007).

PŘÍPRAVA JODOVANÝCH FLAVONOIDŮ

ADÉLA TUNTUROVÁ, LUCIE SOSVOROVÁ, ELENA PROKUDINA a OLDŘICH LAPČÍK

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6 tunturoa@vscht.cz

Potraviny bohaté na flavonoidy se často doporučují jako „zdravá výživa“. O některých flavonoidech je však známo, že jsou inhibitory thyroideální peroxidázy (TPO) a při větším dietním příjmu snižují účinnost využití jódu a ovlivňují tak funkci štítné žlázy. Studie posledních let ukazují, že se isoflavonoidy genistein

a daidzein mohou chovat jako falešné substráty pro TPO. Cílem práce je připravit jodované flavonoidy, které by sloužily jako standardy při stanovení látek vznikajících v biologickém systému. Kvercetin, apigenin, genistein a daidzein reagovaly s jedním ekvivalentem benzyltrimethylamonium dichlorodáta v systému CH₂Cl₂-MeOH-CaCO₃ a za laboratorní teploty. V případě apigeninu, genisteinu a daidzeinu bylo pomocí TLC v reakčních směsích detekováno několik nových produktů. U genisteinu HPLC-MS analýza prokázala přítomnost dvou látek o hmotě odpovídající monoiodod derivátu, přičemž obě byly v ELISA systému rozpoznávány protilátkami specifickými pro deriváty genisteinu. V současné době pracujeme na jejich podrobnější charakterizaci.

Práce vznikla s podporou grantů MSM 6046137305 a GACR 303/08/0958.

LITERATURA

- Doerge D.R., Chang H.: *J. Chromatogr. B.* 777, 269 (2002).