



Inovace vzdělávání v chemii a biologii s ohledem na aktuální trendy
v biomedicinálním výzkumu
reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0184

Zpráva ze zahraniční cesty

Zahraníční stáž byla realizována v rámci projektu INOVACE VZDĚLÁVÁNÍ V CHEMII A BIOLOGII
S OHLEDEM NA AKTUÁLNÍ TRENDY V BIOMEDICINÁLNÍM VÝZKUMU (CZ.1.07/2.2.00/28.0184).

<u>Účel cesty:</u>	Zvyšování odborných a jazykových schopností
<u>Účastník:</u>	Ing. Josef Jansa
<u>Doba trvání cesty:</u>	2.3.2015 – 1.4.2015
<u>Místo zahr. cesty:</u>	University of Vienna – Department of Drug and Natural Product Synthesis, Althanstrasse 14, A-1090, Vídeň, Rakousko

Tato měsíční stáž proběhla na Vídeňské univerzitě na oddělení syntézy léčiv a přírodních látek pod vedením prof. Wolfganga Holzera. Do Vídně jsem cestoval vlakem, ubytován jsem byl v apartmánu na Apostelgasse. Na univerzitu jsem dojížděl metrem.

Cílem práce byla syntéza nových derivátů pyrazolu a prozkoumání možností jejich funkcionalizace, vedoucí k tetrasubstituovaným pyrazolům. K tomuto účelu byly třístupňovou syntézou připraveny čtyři, v literatuře dosud nepopsané, jodderiváty pyrazolu. K funkcionalizaci byly navrženy jednak couplingové reakce, jednak výměna jodu za lithium nebo hořčík a následné reakce s elektrofilními činidly.

Couplingové reakce lze realizovat využitím organozinečnatých sloučenin. Lze využít komerční organozinkium bromidy nebo lze potřebnou organozinečnatou sloučeninu připravit *in situ* transmetalací organolithného nebo Grignardova činidla s chloridem zinečnatým. Obě metody byly testovány, přičemž byly využity tyto sloučeniny: 2-pyridylzinkium bromid, fenylzinkium bromid, fenyllithium, fenylmagnesium bromid, 2-thienyllithium a (trimethylsilyl)methylithium. Reakce byly úspěšné zejména s komerčním 2-pyridylzinkium bromidem a *in situ* připraveným 2-thienylzinkium chloridem či (trimethylsilyl)methylzinkium chloridem. Překvapivé je, že reakce s fenylzinkium halogenidy probíhala jen v malé míře, přičemž nezáleželo na tom, zdali byl používán komerční reagent nebo byl generován *in situ* z organolithné či Grignardovy sloučeniny. V dobrých výtěžcích 49-87% byly připraveny čtyři nové tetraarylpyrazoly. Horší reaktivita byla pozorována v případě

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



Inovace vzdělávání v chemii a biologii s ohledem na aktuální trendy
v biomedicinálním výzkumu
reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0184

3-pyridyl substituovaného jodpyrazolu, ale jeden nový derivát byl připraven ve výtěžku 19 %. Reakcí s fenzinečnatými sloučeninami byla připravena jedna nová sloučenina, vzhledem k nízké konverzi, však v malém výtěžku 12 %. Dále byly testovány přímé cross-coupling reakce fenylmagnesium bromidu a fenyllithia (bez transmetalace na organozinečnatou sloučeninu). Hlavním produktem těchto reakcí však byla dehalogenovaná výchozí sloučenina, což je způsobeno povahou substrátu, který je k této vedlejší reakci náchylný.

Byla provedena reakce vybraného jodderivátu s n-butyllithiem. K požadované výměně jodu za lithium došlo a následnou reakcí s oxidem uhličitým byla připravena odpovídající karboxylová kyselina ve výtěžku 57 %. Připravená organolithná sloučenina může sloužit k mnoha dalším reakcím.

Odborným přínosem této stáže je zejména prohloubení teoretických znalostí a praktických zkušeností se studovanými reakcemi. Nově jsem se seznámil s možností přímého využití organolithných sloučenin pro cross-coupling (B. L. Feringa et al *Nature Chemistry* **2013**, 5, 667), přičemž se využívá pomalého dávkování organolithné sloučeniny pomocí přístroje „syringe pump“, s kterým jsem měl možnost pracovat. Velmi důležitý je pro mě přínos jazykový. Veškerá komunikace probíhala v anglickém jazyce. Touto prací byly připraveny podklady pro publikaci výsledků. Po důkladné charakterizaci všech sloučenin a případném rozšíření jejich počtu bude práce publikována.

Ve Vídni dne 2.4.2015

Podpis



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace vzdělávání v chemii a biologii s ohledem na aktuální trendy
v biomedicinálním výzkumu
reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0184

Příloha: Fotky ze stáže



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace vzdělávání v chemii a biologii s ohledem na aktuální trendy
v biomedicinálním výzkumu
reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0184



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace vzdělávání v chemii a biologii s ohledem na aktuální trendy
v biomedicinálním výzkumu
reg. č.: CZ.1.07/2.2.00/28.0184



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky.