

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové

Katedra organické a bioorganické chemie

Školitel: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.

Student: Pavel Kruchkou

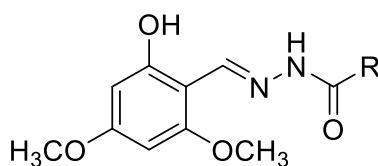
Název diplomové práce: Syntéza analog chelátoru SIH se zvýšenou stabilitou vůči hydrolyze

Nadměrné množství volných iontů železa v organismu může katalyzovat tvorbu hydroxylových radikálů, které se podílí na rozvoji různých onemocnění. Jednou z možností ochrany organismu je chelatace volných iontů železa pomocí chelátorů, a tím zabránit rozvoji železem katalyzovanému oxidačnímu stresu.

Účinnými chelátory jsou látky ze skupiny analogů salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazonu. Salicylaldehyd isonikotinoyl hydrazon (SIH) je chelátor, který vytváří komplexy s ionty Fe^{3+} . Díky jeho vysoké lipofilite může být podáván perorálně. Jeho hlavní nevýhodou je nízká stabilita ve vodném prostředí způsobená rychlou hydrolyzou hydrazonové vazby.

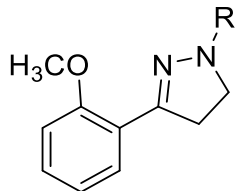
Cílem této práce bylo syntetizovat série nových aroylhydrazonů odvozených od chelátoru SIH, které by měly mít zlepšenou schopnost chelatace iontů železa a s ní spojenou schopnost ochrany buněk před oxidačním stresem, a potenciálně také zvýšenou stabilitu vůči hydrolyze.

U první sérii analogů SIH – *N'*-(2-hydroxy-4,6-dimethoxybenzyliden)-hydrazidových derivátů – byly na benzenové jádro zavedeny dvě methoxyskupiny, které jednak zvyšují elektronovou hustotu na benzenovém jádře a navíc methoxyskupina v poloze 6 stericky chrání sousední hydrazonovou vazbu. Bylo připraveno jedenáct analogů chelátoru SIH. Tyto látky byly následně dále studovány na Katedře biochemických věd Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové, kde byla hodnocena jejich cytoprotektivní aktivita. Ze studovaných látek prokázaly nejlepší výsledky deriváty 4-chlorbenzohydrazidu a cyklohexankarbohydrazidu.



Obrázek 1. *N'*-(2-hydroxy-4,6-dimethoxybenzyliden)-hydrazidové deriváty

Druhá série cyklických analogů SIH – 3-(2-hydroxyfenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolové deriváty – byla navržena za účelem zvýšení stability hydrazinové vazby vůči hydrolýze, a tím prodloužení plazmatického poločasu. Bohužel, finální látky se nepodařilo syntetizovat. Byly připraveny pouze deriváty 1-acyl-3-(2-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolu.



Obrázek 2. 1-acyl-3-(2-methoxyfenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazolové deriváty