

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-27**
(22) Přihlášeno: **21.01.2008**
(40) Zveřejněno: **29.07.2009**
(Věstník č. 30/2009)
(47) Uděleno: **06.08.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **15.09.2010**
(Věstník č. 37/2010)

(11) Číslo dokumentu:

302 046

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07J 17/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

C07J 75/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 2006/025859 A; CZ 290 491 B6.

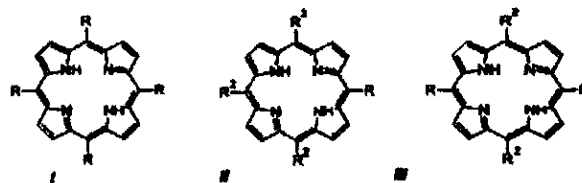
Org. Biomol. Chem., 1, 3458 – 3463, rok 2003, Steroid-porphyrin conjugate for ...; str. 3459, 3462, 3463; Bull. Korean Chem. Soc. 2000, Vol. 21, No. 1, Studies of Porphyrin Synthesis through 3+1 Condensation; celý článek; Tetrahedron 59 (2003) 4069–4076, Metal coordination as a tool for controlling...; str. 4070, 4074, 4075; Chemické Listy 95, 777-778 (2001), Syntéza porfyrinů substituovaných v meso-polohách steroidy s monosacharidovými kotvami; celý článek.

(73) Majitel patentu:

Vysoká škola chemicko-technická, Praha 6, CZ
Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta,
Praha 2, CZ

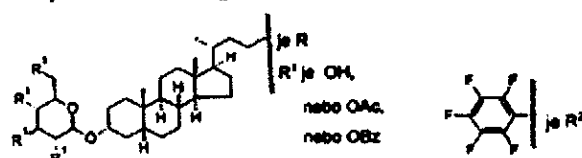
(72) Původce:

Drašar Pavel Prof. RNDr. DSc., Praha 4, CZ
Trnka Tomáš Prof. RNDr. CSc., Praha 5, CZ
Zelenka Karel RNDr. Ph.D., Praha 6, CZ



(54) Název vynálezu:

Oligopyrrolové makrocikly substituované v meso-polohách glykosylovanými steroidy



(57) Anotace:

Způsob přípravy oligopyrrolových makrocyclů s glykosylovanými steroidy v polohách "meso" vzorce I, II, III, kde R1 je OH, -O-acetyl, -O-benzyl, R je glykosylovaný steroid, vycházející ze steroidních aldehydů, které nesou glykosidicky připojený cukr a R2 je pentafluorfenyl, reakcí roztoku chráněného 3 α -(β -D-glukopyranosyloxy)-5 β -cholestan-24-alu, který má hydroxyskupiny na glykosidicky připojeném cukru chráněné acetylem nebo benzylem s pyrrolem či jeho derivátem, s výhodou 2,2'-[(pentafluorfenyl)methylen]bis(1H-pyrrolu) či s pyrrolem ve směsi s pentafluorbenzaldehydem, za katalýzy kyseliny, přičemž na konci lze chráněné hydroxyskupiny odchránit. V závislosti na podmínkách reakce lze ovlivnit počet steroidních jednotek připojených k makrocyclu. Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro výrobu elektrochemických senzorů a výrobků jako detektory a přenašeče vybraných substrátů.

CZ 302046 B6

Oligopyrrolové makrocykly substituované v *meso*-polohách glykosylovanými steroidyOblast techniky

Vynález se týká oligopyrrolových makrocyklů s glykosylovanými steroidy v polohách „*meso*“.

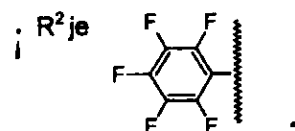
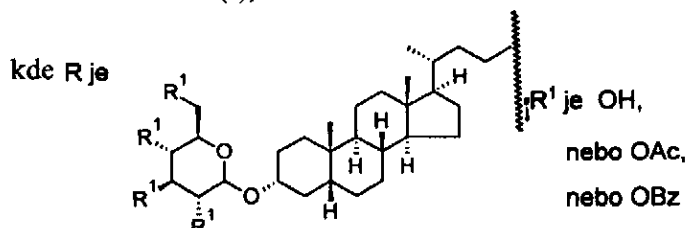
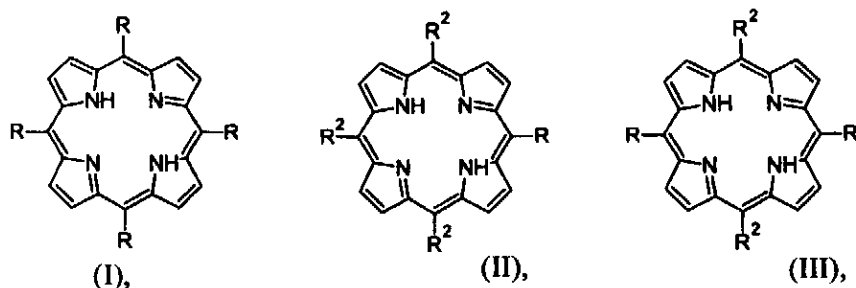
Dosavadní stav techniky

V posledních letech se steroidní struktury stávají stále důležitějšími v mnoha oborech jako je farmakologie, supramolekulární chemie a také nanotechnologie (Virtanen E., Kolehmainen E.: *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 3385). Řazení steroidů mezi přírodní látky je věcí historickou, protože dnes už je počet steroidů izolovaných z přírodních zdrojů menší, než počet steroidů připravených v laboratořích parciální či totální syntézou. Obměna struktury vede k látkám vhodnějších vlastností, popř. k látkám se zcela novými účinky. U systémů tetrapyrrolového makrocyklu s glykosylovanými steroidními substituenty v *meso* polohách lze očekávat nové velmi cenné vlastnosti např. komplexotvorné, schopnost selektivní molekulární interakce, fluorescenční a schopnost podílet se v excitovaných tripletových stavech na elektronové výměně. Tyto molekuly mohou mj. sloužit jako selektivní molekulární receptory na organické i anorganické sloučeniny, dále by se daly využít např. v oblastech chemie molekulového rozpoznání, k výstavbě iontových kanálů pro přenos iontů a nebo ve fotodynamické terapii (PDT). Jako příklad takových oligopyrrolových makrocyklů lze uvést steroidní deriváty (Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol.Chem.* 2003, 1, 3458) případně polycyklické makrocykly obsahující pyrrol s přímo vázanými steroidními substituenty v mesopolohách (CZ 290491), které vykazují schopnost enantioselektivní rozpoznání aprotických organických aniontů, případně samoskladné vlastnosti (Štěpánek P., Dukh M., Šaman D., Moravcová J., Kniežo L., Monto D., Venanzi M., Mancini G., Drašar P.: *Org. Biomol. Chem.*, 2007, 5, 960–970). Sloučeniny tohoto druhu mají také významné elektrochemické vlastnosti (Rumlerová–Lipsová A., Berek J., Drašar P., Zelenka K., Pecková K.: *Int. J. Electrochem. Sci.* 2007, 2, 235), což je předurčuje mj. k možné výrobě senzorů. Příkladem syntézy vzdáleně příbuzných makrocyklických sloučenin může být i dokument WO 2006/025859 z 9/3 2006.

Výhoda nového způsobu je možnost provedení syntézy oligopyrrolových makrocyklů s různým počtem steroidních jednotek, ale zejména unikátní možnost ochrání hydroxylových skupin připojené cukerné jednotky. Výhodou tohoto řešení je i to, že vzniká výhradně jediný oligopyrrolový makrocyklus, porfyrin.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je způsob přípravy oligopyrrolových makrocyklů vzorců **I, II, III**



R v polohách „*meso*“ jsou glykosylované steroidy, vycházející ze steroidních aldehydů, které nesou cukr připojený glykosidovou vazbou, vyznačující se tím, že v závislosti na podmínkách reakce lze ovlivnit počet steroidních jednotek připojených k makrocyklu a tím, že glykosidicky připojený cukr lze na konci syntetického postupu zbavit chránících skupin s dobrými výtěžky, dále je vyznačen způsobem ochrany hydroxylových skupin, kterou nelze odvodit z analogie, neboť takové, použité v přehledu současného stavu techniky, nevyhovují.

Způsob přípravy spočívá způsobu ochrany hydroxylových skupin při kondenzaci vhodně zvoleného a chráněného aldehydu s volnými či substituovanými pyrroly. Uvedeným způsobem lze získat oligopyrrolové makrocykly substituované v *meso*-polohách glykosylovanými steroidy s jedním až čtyřmi steroidními substituenty na kruhu a odstranit na závěr syntézy chránící skupiny v každém z nich.

Nový způsob přípravy je doložen následujícími příklady, aniž by jimi byly jakkoliv omezeny.

Příklad I

Míchaný roztok 3α -(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)- 5β -cholan-24-alu (243 mg, 0,35 mmol) a pyrrolu (24 mg, 25 μ l, 0,35 mmol) v suchém dichlormethanu (35 ml) byl probubláván argonem 15 min. Poté byl septem přidán $BF_3 \cdot Et_2O$ (5 mg, 4,5 μ l, 0,035 mmol) a reakční nádoba byla nadále uchováována za nepřístupu světla a byla dále míchána 3 h pod argonem. Poté byl přidán DDQ (104 mg, 0,46 mmol) a směs byla dále míchána 8 h. Po přidání triethylaminu (3,6 mg, 5 μ l, 0,035 mmol) byla rozpouštědla oddestilována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn ve směsi ethyl-acetát-toluen (2:1) a sfiltrován přes kolonku silikagelu (30 g) s tím, že byly posbírány pouze porfyrinové frakce. Chromatografií na koloně silikagelu (toluen-ethyl-acetát 5:1) byly získány dvě porfyrinové frakce. Prvá poskytla po odpaření červeno-hnědou amorfni látku, 5,10,15,20-tetrakis[3α -(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)- 5β -cholan-24-yl]-porfyrin (40 mg, 15 %). UV-Vis: ($CHCl_3$) λ_{max} 421 nm ($\log \epsilon = 5,39$). 1H NMR (400 mHz, C_6D_6): -1,88 bs, 2 H (2 x NH-pyrrol); 0,77 s, 12 H (4 x H-18); 0,96 s, 12 H (4 x H-19); 1,49 d, 12 H ($J = 6,4$, 4 x H-21); 1,69 s, 12 H; 1,71 s, 12 H; 1,72 s, 12 H; 1,80 s, 12 H (12 x OAc); 0,80-2,70, 104 H (4 x steroidní fingerprint); 3,37 ddd, 4 H ($J_1 = 10,0$, $J_2 = 4,4$, $J_3 = 2,4$, 4 x H-5'); 3,64 bm, 4 H (4 x H-3 β); 4,10 dd, 4 H ($J_1 = 12,4$, $J_2 = 2,3$, 4 x H-6a'); 4,32 dd, 4 H ($J_1 = 12,4$, $J_2 = 4,8$, 4 x H-6b'); 4,51 d, 4 H ($J_1 = 8,4$, 4 x H-1'); 4,59 bm, 4 H (4 x H-23a); 4,87 bm, 4 H (4 x H-23b); 5,30 t, 4 H ($J = 9,2$, 4 x H-4'); 5,35 dd, 4 H ($J_1 = 9,2$, $J_2 = 8,0$, 4 x H-2'); 5,50 t, 4 H ($J = 9,2$, 4 x H-3'); 9,42 bs, 8 H (8 x H-pyrrole). ^{13}C NMR (100 mHz, C_6D_6): 13,11, 20,36, 20,85, 20,95, 20,98, 21,15, 22,02, 24,39, 25,21, 27,12, 28,25(2C), 29,72, 33,69, 35,30, 35,55, 36,31, 36,69, 38,60, 40,98, 41,21, 43,26, 43,68, 46,65, 56,62, 56,71, 62,68, 69,58,

72,78, 72,95, 74,21, 80,55, 100,45, 119,69, 169,47, 169,78, 170,79, 170,80. Pro $C_{168}H_{238}N_4O_{40}$ vypočteno Exact Mass: 2951,67; MW 295369, m/z : 2952,67 (100,0 %), 2953,68 (98,3 %), 2954,68 (65,8 %), 2951,67 (54,6 %), 2955,68 (32,5 %), 2956,69 (14,2 %), 2957,69 (5,4 %), 2955,69 (2,5 %), 2952,68 (2,3 %), 2958,69 (1,6 %), 2953,67 (1,5 %), 2954,67 (1,4 %); nalezeno MS (MALDI, $CHCl_3$), m/z : 2952,27. Získaný 5,10,15,20-tetrakis[3 α -(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5 β -cholan-24-yl]-porfyrin (30 mg, 10 μ mol) byl rozpuštěn ve směsi suchého methanolu (10 ml) a suchého dichlormethanu (5 ml) a ke směsi byl přidán methanolát sodný (6 mg, 0,15 mmol). Směs byla míchána 1 den, a poté byla neutralizována Dowexem 50 v H^+ cyklu (30 mg). Ke směsi byl přidán dichlormethan (35 ml) a směs byla zfilmována přes Celit. Zbytek byl extrahován směsí dichlormethan-methanol (4:1) a pak pyridinem. Rozpouštědla byla odpařena a byl získán 5,10,15,20-tetrakis[3 α -(β -D-glukopyranosyloxy)-5 β -cholan-24-yl]-porfyrin (20 mg, 86 %) jako hnědý prášek. UV-Vis: (pyridin) λ_{max} 421 nm ($\log \epsilon = 5,50$). 1H NMR (400 MHz, C_5D_5N): -1,85 bs, 2 H (2 x NH-pyrrol); 0,81 s, 12 H (4 x H-18); 0,92 s, 12 H (4 x H-19); 1,67 d, 12 H ($J = 6,4$, 4 x H-21); 0,80-2,90, 104 H (4 x steroidní fingerprint); 3,98-4,12, 12 H; 4,27 t, 4 H ($J = 8,8$); 4,33 t, 4 H ($J = 8,4$) (4 x H-3 β , H-2', H-3', H-4', H-5'); 4,44 dd, 4 H ($J_1 = 11,6$, $J_2 = 5,6$, 4 x H-6a'); 4,63 bd, 4 H ($J = 11,6$, 4 x H-6b'); 5,00-5,30, 8 H (4 x H-23a,b); 5,09 d, 4 H ($J = 7,6$, 4 x H-1'); 9,90 bs, 8 H (8 x H-pyrrol). ^{13}C NMR (100 MHz, C_5D_5N): 12,37, 19,62, 21,11, 23,53, 24,52, 26,56, 27,27, 27,40, 29,04, 33,06, 34,63, 34,81, 35,37, 35,86, 38,00, 40,36, 40,60, 42,26, 43,08, 46,41, 56,36, 56,50, 62,90, 71,75, 75,40, 77,82, 78,58, 78,70, 102,01, 119,69. Pro $C_{136}H_{206}N_4O_{24}$ vypočteno Exact Mass: 2279,50; MW 2281,10, m/z : 2280,51 (100,0 %), 2281,51 (77,9 %), 2279,50 (66,5 %), 2282,51 (41,2 %), 2283,52 (13,7 %), 2284,52 (5,7 %), 2283,51 (4,2 %), 2282,52 (1,7 %), 2285,52 (1,7 %), 2281,50 (1,5 %); nalezeno MS (MALDI, $CHCl_3/MeOH$), m/z : 2280,354. MS (ESI, $MeOH/CHCl_3 + HCOOH$): 2281,1.

25

Příklad 2

Roztok 2,2'-[(pentafluorfenyl)methylen]bis(1 *H*-pyrrolu) (71 mg, 0,22 mmol) a 3 α -(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5 β -cholan-24-yl (200 mg, 0,22 mmol) v suchém dichlormethanu (46 ml) byl 10 minut probubláván argonem. K reakci byla jako katalyzátor přidána TFA (17,5 μ l, 0,22 mmol). Reakční nádoba byla chráněna před světlem a obsah míchán pod inertní atmosférou za laboratorní teploty 18 h. Poté byl přidán triethylamin (32 μ l, 0,22 mmol) a DDQ (102 mg, 0,45 mmol) a směs byla dále míchána další 3 h. Poté byla rozpouštědla odpařena ve vakuu. Zbytek byl nanesen na kolonku Celitu, jež byl vymyt methanolem, nerozpuštěný zbytek byl převeden do toluenu (obsahujícího 0,5 % triethylaminu). Opakovaná chromatografie získané látky na koloně silikagelu (1-2, toluen + 0,5 % triethylamin, 3, toluen - ethyl-acetát 40:1 + 0,5 % triethylamin) poskytla 5,15-bis(pentafluorfenyl)-10,20-bis[3 α -(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5 β -cholan-24-yl]porfyrin (58 mg, 21 %) ve formě červenohnědé amorfnní látky. UV-Vis: ($CHCl_3$) λ_{max} 416 nm ($\log \epsilon = 5,53$). 1H NMR (400 MHz, C_6D_6): -2,38 bs, 2 H (2 x NH-pyrrol); 0,72 s, 6 H (2 x H-18); 0,93 s, 6 H (2 x H-19); 1,36 d, 6 H ($J = 6,4$, 2 x H-21); 0,80-2,46, 52 H (2 x steroidní fingerprint); 3,50-3,81, 14 H (2 x H-3 β , 2 x H-2', H-3', H-4', H-5', H-6a', H-6b'); 4,35 bm, 2 H (2 x H-23a); 4,44 d, 2 H ($J = 12,2$); 4,48 d, 2 H ($J = 12,2$); 4,54 d, 2 H ($J = 11,5$) (6 x H-benzyl); 4,61 d, 2 H ($J = 7,6$, 2 x H-1'); 4,64 bm, 2 H (2 x H-23b); 4,81 d, 2 H ($J = 11,2$); 4,84 d, 2 H ($J = 11,5$); 4,88 d, 2 H ($J = 11,5$); 5,03 d, 2 H ($J = 11,2$); 5,20 d, 2 H ($J = 11,2$) (10 x H-benzyl); 7,04-7,43, 40 H (H-arom.); 8,66 d, 4 H ($J = 4,6$, 4 x H-pyrrol); 9,27 d, 4 H ($J = 4,9$, 4 x H-pyrrol). ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): 13,05, 20,15, 21,96, 24,35, 25,15, 27,28, 28,24, 28,67, 29,63, 33,06, 35,55, 35,89, 36,36, 36,73, 38,37, 41,10, 41,37, 43,16, 43,69, 46,75, 56,62, 56,96, 70,41, 74,10, 75,50, 75,68, 76,09, 76,22, 79,20, 80,64, 83,71, 85,95, 101,86, 103,66, 118,28, 122,64, 129,93, 130,96, 139,79, 139,93, 140,24, 140,28, 146,35, 148,82. ^{19}F NMR (376 MHz, C_6D_6): -137,74 m, 4 F; -153,03 m, 2 F; -162,65 m, 4 F. Pro $C_{146}H_{156}F_{10}N_4O_{12}$ vypočteno Exact Mass: 2347,16; MW 2348,80, m/z : 2348,16 (100,0 %), 2349,16 (80,8 %), 2347,16 (62,4 %), 2350,17 (41,9 %), 2351,17 (18,4 %), 2352,17 (6,1 %), 2350,16 (3,6 %), 2349,17 (1,8 %), 2353,18 (1,3 %); nalezeno MS (FAB, $CHCl_3$), m/z : 2348,9. MS (ESI, $MeOH/CHCl_3$): 2369,9 (M + Na^+). K roztoku takto získaného 5,15-bis(pentafluorfenyl)-10,20-bis[3 α -(2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl- β -D-glukopyranosyloxy)-5 β -cholan-24-yl]-

porfyrinu (40 mg, mmol) bylo ve směsi suchého dichlormethanu (1,5 ml) a methanolu (3 ml) přidáno 10% Pd(C) (40 mg). Reakční směs byla míchána pod atmosférou H₂ (za atmosférického tlaku) při laboratorní teplotě 8 h. Pak bylo ke směsi přidáno několik kapek triethylaminu, směs byla zfiltrována přes Celit a promyta směsí chloroform–methanol (4:1), filtrát byl odpařen dosucha ve vakuu. Zbytek byl suspendován v toluenu a zfiltrován přes vatku. Vymytím směsí chloroform–methanol (4:1) a odpařením byl získán amorfni hnědý 5,15–bis(pentafluorfenyl)–10,20–bis[3 α –(β -D–glukopyranosyloxy)–5 β –cholan–24–yl]porfyrin (20 mg, 72 %). UV–Vis: (pyridin) λ_{\max} 417 nm (log ϵ = 5,29). ¹H NMR (400 MHz, C₅D₅N): –2,26 bs, 2 H (2 x NH–pyrrol); 0,74 s, 6 H (2 x H–18); 0,90 s, 6 H (2 x H–19); 1,58 d, 6 H (J = 6,0, 2 x H–21); 0,80–2,80, 52 H (2 x steroidní fingerprint); 3,98–4,64, 14 H (2 x H–3 β , 2 x H–2', H–3', H–4', H–5', H–6a', H–6b'); 5,00 bm, 2 H (2 x H–23a); 5,07 d, 2 H (J = 7,2, 2 x H–1'); 5,26 bm, 2 H (2 x H–23b), 9,43 d, 4 H (J = 4,2, 4 x H–pyrrol), 9,94 d, 4H (J = 4,9, 4 x H–pyrrol). ¹³C NMR (100 MHz, C₅D₅N): 12,30, 19,47, 21,10, 23,51, 24,47, 26,54, 27,28, 27,40, 28,91, 32,70, 34,66, 34,82, 35,38, 35,86, 37,93, 40,33, 40,60, 42,28, 43,06, 46,56, 56,33, 56,49, 62,94, 71,81, 75,41, 77,86, 78,55, 78,71, 101,48, 102,04, 117,4 F; –153,89 m, 2 F; –163,01 m, 4 F. Pro C₉₀H₁₀₈F₁₀N₄O₁₂ vypočteno Exact Mass: 1626,78; Mol. Wt. 1627,82, m/z : 1626,78 (100,0 %), 1627,78 (99,3 %), 1628,79 (48,5 %), 1629,79 (18,1 %), 1630,79 (5,0 %), 1628,78 (3,9 %), 1627,79 (1,2 %); nalezeno MS (FAB, MeOH), m/z : 1627,6 (M⁺). MS (ESI, MeOH/CHCl₃): 1627,3 (M⁺).

Příklad 3

Roztok 3 α –(2,3,4,6–tetra–O–acetyl– β -D–glukopyranosyloxy)–5 β –cholan–24–al (240 mg, 0,34 mmol), pyrrolu (95 mg, 100 μ l, 1,39 mmol) a pentafluorbenzaldehydu (210 mg, 1,04 mmol) v suchém dichlormethanu (140 ml) byl probubláván argonem po dobu 15 min. Ke směsi byl septem přidán BF₃.Et₂O (20 mg, 18 μ l, 0,14 mmol) a směs byla odstíněna od světla a míchána pod argonem za laboratorní teploty 4 h, poté byl přidán DDQ (410 mg, 1,8 mmol), směs byla míchána dalších 8 h. Po této době byl ke směsi přidán triethylamin (20 μ l, 0,14 mmol) a směs byla míchána dalších 5 min. Rozpouštědla byla poté odpařena ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v chloroformu, k roztoku byl přidán silikagel (2 g) a směs byla odpařena dosucha. Opakovaná chromatografie na sloupci silikagelu (30g) (1, toluen–ethyl acetát 25:1, 2–3, toluen–ethyl acetát 19:1) poskytla 5,10,15–tris(pentafluorfenyl)–20–[3 α –(2,3,4,6–tetra–O–acetyl– β -D–glukopyranosyloxy)–5 β –cholan–24–yl]porfyrin (65 mg, 12 %) ve formě červenofialové amorfni pevné látky. UV–Vis: (CHCl₃) λ_{\max} 415 nm (log ϵ = 5,69). ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆): –2,71 bs, 2 H (2 x NH–pyrrol); 0,66 s, 3 H (H–18); 0,91 s, 3 H (H–19); 1,35 d, 3 H (J = 6,3, H–21); 1,68 s, 6 H; 1,70 s, 3 H; 1,76 s, 3 H (4 x OAc); 0,80–2,54, 26 H (steroidní fingerprint); 3,53 ddd, 1 H (J_1 = 9,9, J_2 = 4,5, J_3 = 2,4, H–5'); 3,60 m, 1 H (H–3 β); 4,11 dd, 1 H (J_1 = 12,3, J_2 = 2,4, H–6a'); 4,30 dd, 1 H (J_1 = 12,3, J_2 = 4,5, H–6b'); 4,37 bm, 1 H (H–23a); 4,48 d, 1 H (J = 7,8, H–1'); 4,64 bm, 1 H (H–23b); 5,29 t, 1 H (J = 9,6, H–4'); 5,33 dd, 1 H (J_1 = 9,3, J_2 = 7,8, H–2'); 5,48 t, 1 H (J = 9,6, H–3'); 8,62 d, 2 H (J = 4,8); 8,70 d, 2 H (J = 5,1); 8,74 d, 2 H (J = 4,8); 9,29 d, 2 H (J = 4,8) (8 x H–pyrrol). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆): 12,95, 20,10, 20,83, 20,91, 20,93, 21,08, 21,94, 24,29, 25,03, 27,05, 28,12, 28,33, 29,59, 33,35, 35,32, 35,49, 36,28, 36,63, 38,31, 40,96, 41,20, 43,18, 43,65, 47,01, 56,53, 56,69, 62,70, 69,63, 72,86, 73,04, 74,21, 80,61, 100,61, 102,11, 103,38, 116,83, 117,47, 125,43, 130,96, 131,96, 136,80, 140,16, 141,28, 144,67, 145,85, 149,14, 169,42, 169,73, 170,70, 170,73. ¹⁹F NMR (282 MHz, C₆D₆): –137,30 m, 6 F; –151,47 t, 1 F (J = 22,0), –151,79 t, 2 F (J = 21,7), –161,91 m, 6 F. Pro C₇₅H₆₇F₁₅N₄O₁₀ vypočteno Exact Mass: 1468,46; MW 1469,33, m/z : 1468,46 (100,0 %), 1469,47 (82,3 %), 1470,47 (35,5 %), 1471,47 (11,1 %), 1472,48 (1,8 %), 1469,46 (1,5 %), 1470,46 (1,2 %); nalezeno MS (ESI, MeOH), m/z : 1492,3 (M + Na⁺). K míchanému roztoku takto získaného 5,10,15–tris(pentafluorfenyl)–20–[3 α –(2,3,4,6–tetra–O–acetyl– β -D–glukopyranosyloxy)–5 β –cholan–24–yl]porfyrinu (50 mg, 34 μ mol) ve směsi suchého methanolu (25 ml) a dichlormethanu (5 ml) byl přidán methanolát sodný (5 mg), směs byla míchána 4 h a poté zneutralizována Dowexem 50 v H⁺ cyklu (25 mg). Ke směsi byl přidán dichlormethan (20 ml) a směs byla zfiltrována přes vatku, rozpouštědla odpařena ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn ve směsi chloroform–methanol (9:1) a roztok byl zfiltrován přes kolonku silikagelu (0,5 g). Po odpaření rozpouštědel byl získán 5,10,15–tris(pentafluor-

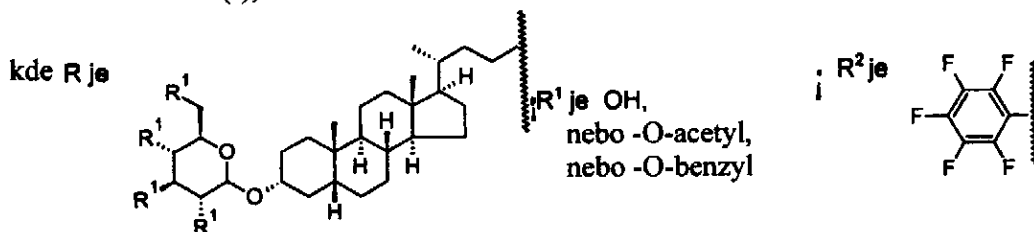
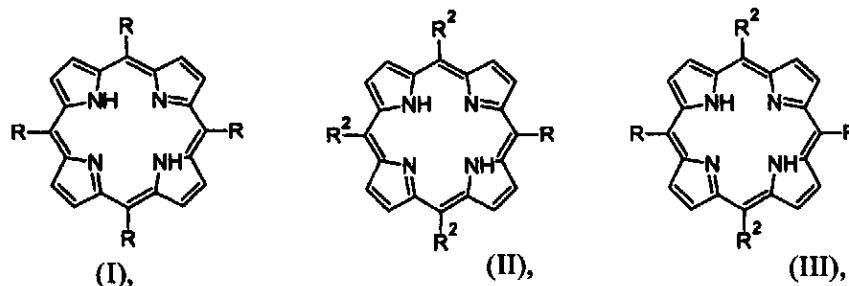
fenyl)-20-[3 α -(β -D-glukopyranosyloxy)-5 β -cholan-24-yl]porfyrin (38 mg, 85 %) jako červeno-
 nohnědá pevná látka. UV-Vis: (CHCl₃) λ_{\max} 415 nm (log ϵ = 5,48). ¹H NMR (300 MHz, C₅D₅N):
 -2,49 bs, 2 H (2 x NH-pyrrol); 0,73 s, 3 H (H-18); 0,90 s, 3 H (H-19); 1,59 d, 3 H (J = 6,3, H-
 21); 0,80-2,85, 26 H (steroidní fingerprint); 3,96-4,68, 7 H (H-3 β , H-2', H-3', H-4', H-5', H-
 6a', H-6b'); 4,90-5,40, 3 H (H-1', H-23a,b); 6,52 bs, 1 H; 7,05 bs, 1 H; 7,16 bs, 2H (4 x OH);
 9,49 d, 2 H (J = 4,8); 9,54 d, 2 H (J = 4,8); 9,57 d, 2 H (J = 4,8); 10,03 d, 2 H (J = 4,8) (8 x H-
 pyrrol). ¹³C NMR (75 MHz, C₅D₅N): 12,27, 19,45, 21,09, 23,50, 24,46, 26,54, 27,29, 27,41,
 28,89, 33,12, 34,66, 34,82, 35,39, 35,86, 37,95, 40,34, 40,60, 42,28, 43,06, 46,84, 56,29, 56,48,
 62,94, 71,81, 75,40, 77,88, 78,54, 78,71, 101,61, 102,04, 102,99, 116,08, 116,68, 125,85, 131,41,
 132,44, 139,73, 140,70, 144,07, 145,46, 148,67. ¹⁹F NMR (282 MHz, C₅D₅N): -138,15 m, 6 F;
 -152,99 t, 1 F (J = 21,2), -153,01 t, 2 F (J = 22,0), -162,38 m, 6 F. Pro C₆₇H₅₉F₁₅N₄O₆ vypočteno
 Exact Mass: 1300,42; MW 1301,18, m/z : 1300,42 (100,0 %), 1301,42 (74,2 %), 1302,43
 (26,5 %), 1303,43 (7,2 %), 1302,42 (2,3 %), 1304,43 (1,5 %); nalezeno MS (ESI, MeCN/CHCl₃),
 m/z : 1302,0 (M⁺) MS (ESI, MeOH) 1301,9 (M⁺) 1323,9 (M + Na⁺).

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro výrobu elektrochemických senzorů a výrobků
 sloužících jako detektory a přenašeče vybraných substrátů.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy oligopyrrolových makrocyklů s glykosylovanými steroidy v polohách
 „meso“ vzorce I, II, III, kde R¹ jsou skupiny OH, -O-acetyl, -O-benzyl a R v polohách „meso“
 jsou glykosylované steroidy, vycházející ze steroidních aldehydů, které nesou cukr připojený
 glykosidovou vazbou, vyznačující se tím, že roztok chráněného 3 α -(β -D-glukopyra-
 nosyloxy)-5 β -cholan-24-alu, který má hydroxyskupiny na glykosidicky připojeném cukru chrá-
 něné acetylem nebo benzylem,



se nechá reagovat s pyrrolem či jeho derivátem, s výhodou 2,2'-[(pentafluorfenyl)methylen]bis-
 (1H-pyrrolem), či s pyrrolem ve směsi s pentafluorbenzaldehydem, za katalýzy kyseliny, s výho-
 dou BF₃.Et₂O nebo kyseliny trifluoroctové a poté lze glykosidicky připojený cukr na konci synte-
 tického postupu zbavit chránících skupin působením báze, s výhodou methanolátu sodného

v případě chránění acetátovou skupinou a hydrogenolyticky vodíkem v případě chránění skupinou benzylovou a dále, že v případě použití pyrrolu je získán derivát *I*, v případě použití pyrrolu ve směsi s pentafluorbenzaldehydem derivát *II* a v případě použití derivátu pyrrolu 2,2'-[(pentafluorfenyl)methylen]bis(1*H*-pyrrol), je pak získán derivát *III*.

5

10

Konec dokumentu
