

osvrti

13. Europski simpozij iz organske kemije (ESOC-13) Spoj ozbiljnosti i ležernosti, struke i razonode te mirovanja i pokreta

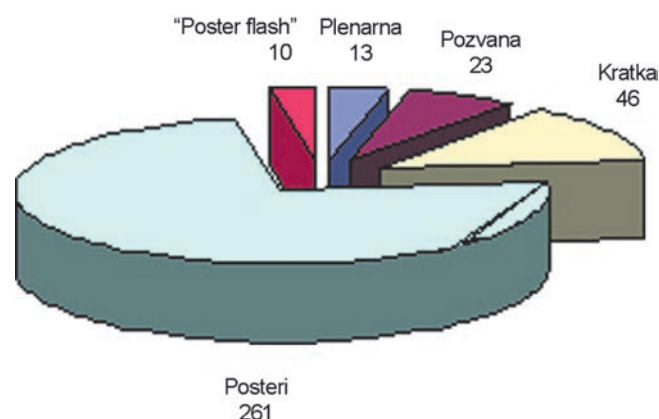
J. Dogan Koružnjak, A. Avdagić i M. Dumić

PLIVA-Istraživački institut d.o.o.,
Prilaz baruna Filipovića 29, 10 000 Zagreb

Proljeće je pokucalo na vrata. Počinje sezona ovogodišnjih znanstvenih i stručnih skupova. Nakon punih šest mjeseci kako je završen, osvježiti ćemo uspomene na 13. europski simpozij iz organske kemije, sa željom da se opet ponovi nešto takvo.

Održan je u izvanrednoj mediteranskoj atmosferi jedinstvenih prostora hotela "Croatia" u Cavtatu, od 10. do 15. rujna 2003. Bio je po redu 13. europski, možda je zato izostala potpora europskih znanstvenih fondova. No to nije smetalo oko 460, mahom mladih organskih kemičara iz gotovo cijelog svijeta, koji su s entuzijazmom radili i družili se tijekom pet dana, od jutra do kasnih večernjih sati, od pozdravnih uvodnih do zahvalnih završnih riječi organizatora, pokrovitelja i sponzora. Prepune dvorane, tijekom radnog dijela skupa, obilni i raznoliki zajednički ručkovi uključeni u kotizaciju, dovoljno dugačke pauze uz kavu i sokove, večernje zakuske uz postere i lagodna opuštenost prilikom neformalnog druženja, kako u Cavtatu na zajedničkoj večeri uz glazbu i ples, tako i u Dubrovniku prigodom programom predviđenog razgledavanja grada, dale su Simpoziju notu prisnosti i obiteljskog "štimuma".

Ukupno 353 izlaganja obuhvatilo je razna područja organske kemije, od stereoselektivne sinteze, organometalne kemije, kemije makrocikličkih spojeva, peptida i proteina, preko "mikrovalne" kemije do nanočestica i tekućih kristala.



Slika 1 – Vrsta i broj izlaganja

Teško je izdvojiti neko od njih. Svaki sudionik, prema osobnom je području interesa, našao nešto specifično, nešto za sebe, nešto za svoju dušu. Već i pogled na listu simboličnih 13 plenarnih predavanja (Tablica 1) govori da je tome tako. Stoga je i ovo osobni pogled autora na stručno-znanstveni, ali i društveni život skupa.

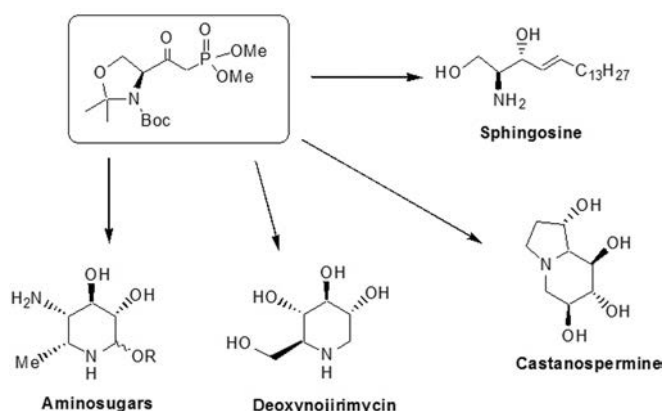
Tablica 1 – Plenarnih 13 predavanja na ESOC 13

1. J. A. Gladisz (Der Friedrich-Alexander-University, Erlangen, Njemačka), From sp Carbon Chains to sp³ Carbon Double Helices: How to Insulate a Molecular Wire
2. G. C. Lloyd-Jones (University of Bristol, Vel. Britanija), Hydrogen Bonding in the First-generation Proton Sponges – an NMR Investigation of the Stereodynamics and N-H-N Scalar Coupling
3. I. P. Beletskaya (Lomonosov Moscow State University, Rusija), Transition Metal Catalysed Reactions of Carbon-heteroatom Bond Formation by Substitution and Addition Processes
4. J. Clayden (University of Manchester, Vel. Britanija), Stereocontrol with Amides
5. A. Koskinen (Helsinki University of Technology, Finska), Internal Asymmetric Induction in Total Synthesis
6. M. Saunders (Yale University, SAD), Atoms and Small Molecules Inside Fullerenes
7. L. Latos-Grazynski (Wroclaw University, Poljska), Carborporphyrinoids – a Suitable Platform for Organometallic Chemistry
8. M. A. Pericas (University of Barcelona, Španjolska), Catalytic Ligands from Synthetic Epoxides: Strategies and Applications
9. I. Ojima (State University of New York at Stony Brook, SAD), Discovery and Development of New Generation Taxane Anticancer Agents
10. B. L. Feringa (University of Groningen, Nizozemska), In Control of Chirality
11. L. F. Tietze (University of Göttingen, Njemačka), Multiple Pd-Catalyzed Transformations for Natural Product Synthesis
12. R. Deschenaux (University of Neuchâtel, Švicarska), Liquid-Crystalline Fullerenes: New Supramolecular Materials
13. G. Balme (Universite Claude Bernard, Lyon, Francuska), Palladium-Mediated Cascade and Multicomponent Reactions: New Route to Heterocyclic Compounds

Ari M. P. Koskinen (Helsinki University of Technology) govorio je o razvoju sofisticiranih sintetskih metoda za pripremu kompleksnih prirodnih i ostalih novih spojeva s više kiralnih centara u enantiomerno čistom obliku.

Posebna pozornost bila je posvećena enantio- i diastereoselektivnim transformacijama u sintezama prirodnih spojeva s potencijalnom medicinskom i farmaceutskom upotrebom, kao npr.

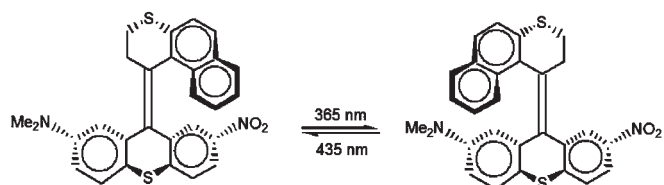
sintezi pojedinih fragmenata calyculina i amphotericina B, taxola i njegovih analoga, 4-substituiranih prolina te različitih sfingolipida i amino šećera (Shema 1).



Shema 1

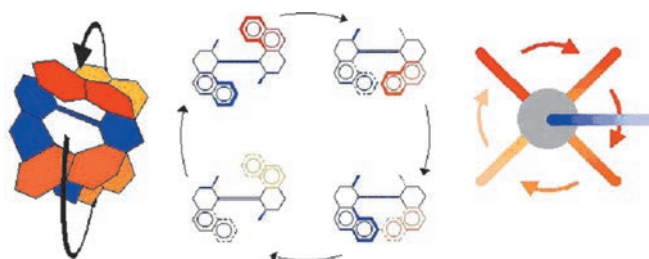
Nadahnto i izuzetno zanimljivo bilo je predavanje **Martina Saundersa** (Yale University, New Haven, Connecticut) o "inkapsuliranju" molekula plemenitih plinova u molekulu fullerena C₆₀. Specijalnim sintetskim tehnikama, koristeći tlak od 2000–3400 bara, atomi helija, neona, argona, kriptonu i ksenona smještaju se u šupljinu molekula fullerena. Postignuta okupiranost šupljina od 0,008–0,3 %, bila je sasvim dovoljna za detekciju, npr. "inkapsuliranog" atoma ³He spektrometrijom masa. Zanimljivo je saznanje da prilikom sinteze fullerena, uobičajeno u atmosferi helija, dolazi do smještanja atoma helija u šupljinu C₆₀. Pokazano je da je jedna od 900 000 molekula fullerena okupirana atomom helija. Kako ³He ima izuzetno povoljnu NMR jezgru, umešanje atoma helija u šupljinu fullerena predstavlja praktičnu metodu za studij kemijskih reakcija takvih spojeva. I na kraju, jako je intrigantno da je izolacijom, a potom ispitivanjem izotopnog sastava u prirodi pronađenih fullerena nedvojbeno utvrđeno da nisu nastali na našem planetu ili u njegovoj atmosferi.

O dizajnu, pripravi i kiroptičkim molekularnim prijelazima ("chiroptical switches") sterički ometanih alkena (*cis-trans* izomerija centralne dvostruke veze), (Shema 2), bilo je govora u predavanju **Bena L. Feringe** (Stratingh Institute, University of Groningen).



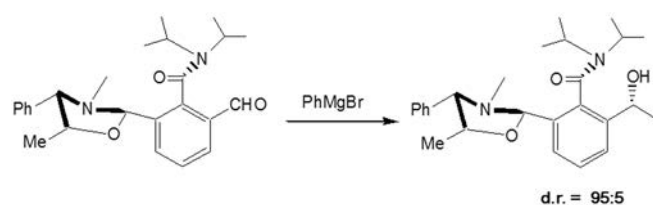
Shema 2

Promjena forme ili orijentacije uzvojnice koju srećemo kod ovakvih molekula, uzrokovane UV zračenjem različitih valnih duljina, dovele su do razvoja tzv. molekularnih motora i kontrole organiziranja na supramolekularnoj razini. Potencijalna primjena ovih sustava ogleda se u "pamćenju" optičkih podataka na molekularnoj razini i kontroli organizacije i orijentacije u tekućim kristalima (velika primjena u elektronskoj industiji). Nedavno je objavljena i prva 360°-rotacija oko dvostruke veze u seriji alkenkih spojeva, koja uključuje 4 izomerizacijska koraka aktivirana UV zračenjem ili promjenom temperature (shema 3.). Aksijalna kiralnost, kao i prisustvo dva kiralna centra, nužni su preduvjeti za kreiranje takvog molekularnog motora.



Shema 3

Jonathan Clayden (University of Manchester) potpuno je opravdao povjerenje organizatora kad je u satnici opravdano odsutnog G. Gottarellija svoje pozvano predavanje pretvorio u plenarno. Bio je to "pun pogodak", kojim smo na jasan i nedvosmislen način uvučeni u svijet njegovih istraživanja o utjecaju određene konformacije na stereokontrolu i prijenos informacije kiralnosti na udaljenu skupinu u molekuli. Takva strategija omogućava provođenje termodinamskih kontroliranih, stereoselektivnih reakcija na pojedinim atropizomernim amidima u kojima konformacijski efekt jedne skupine utječe na stereokemiju prokiralnog centra, koji potom reagira dijastereoselektivno (Shema 4).



Shema 4

Ta strategija proširena je na molekule koje posjeduju više od jedne amidne skupine, te je na nizu primjera pokazano da one zauzimaju orijentaciju s maksimalnom udaljenošću sterički zahtjevnih alkilnih skupina i elektronegativnog karbonilnog atoma kisika. To kao izravnu posljedicu ima definiranu, rigidnu konformaciju i tako prijenos kiralne informacije na (u molekularnom smislu) vrlo udaljenu funkcionalnu skupinu.

Dobro osmišljeni skupovi moraju imati i svoja rezervna, "back up" predavanja. Iako nije jednostavno potencijalnom predavaču unaprijed najaviti da bi trebao održati takvo predavanje, inventivan će organizator skupa naći prikladan način. J. Clayden je to, na najbolji mogući način, potvrdio.

Potvrdio je to i **Mladen Žinić** (Institut "Ruđer Bošković", Zagreb), koji je, u upražnjenoj satnici J. Claydena, održao nadahnto izlaganje o značaju i svojim rezultatima na području organskih gelova.

O pristupu i rezultatima istraživanja i razvoja novih, učinkovitih molekula iz porodice taksana s antitumorskim djelovanjem, čuli smo u izlaganju **Iwao Ojime** (State University of New York at Stony Brook). Studij odnosa strukture i aktivnosti (SAR), molekularskog modeliranja i konformacijske analize te najmodernije tehnike sinteze dovele su do otkrića "druge generacije" taksana, od kojih je Orataxel (SB-T-101131) pokazao odličnu aktivnost i bioraspoloživost te se trenutačno nalazi u završnom stupnju II. faze kliničkih ispitivanja. Kako je osnovni problem kemoterapije toksičnost kemoterapeutika, novi sintetizirani taksoidi korišteni su kao citotoksični agensi u tzv. TAPs ("tumor-activated prodrugs") tehnologiji. Ona se zasniva na kemijskom vezanju novih taksoida s antitumorskim djelovanjem na određeni tip monoklonskih antitijela; antitumorski spojevi su neaktivni sve dok ne uđu u tumorske stanice koje su identificirane pomoću antitijela. Na taj se



J. J. Gladysz



G. C. Lloyd-Jones



I. P. Beletskaya



J. Clayden



A. Koskinen



M. Saunders



C. L. Latos-Grazynski



V. Šunjić



M. A. Pericas



I. Ojima



B. I. Feringa



L. Tietze



R. Deschenaux



G. Balme



K. Wahala

V. Šunjić i 13 plenarnih predavača ESOC 13 te Kristina Wahala, predsjednica Organizacijskog odbora ESOC 14



Prepune dvorane

U prekrasnom okruženju



Dubrovnik sa zidina



Vidici sa Cavtatskog groblja



Relaksacija autora u pauzi



Predah u Dubrovniku



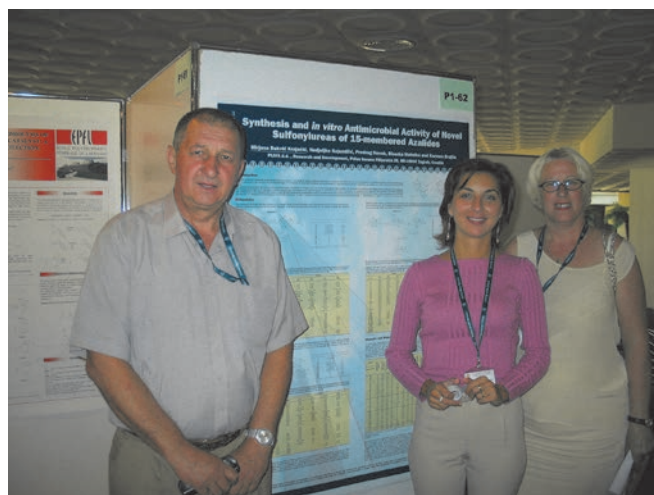
Čakule u kasne večernje sate



*Predavači i domaćin PLIVINE sekcije
(stoje s lijeva: T. Kaneko, M. Dumić, F. Franceschi;
sjede: G. Terfloth, gđa. Y. Ojima, I. Ojima i Ch. S. Frampton)*



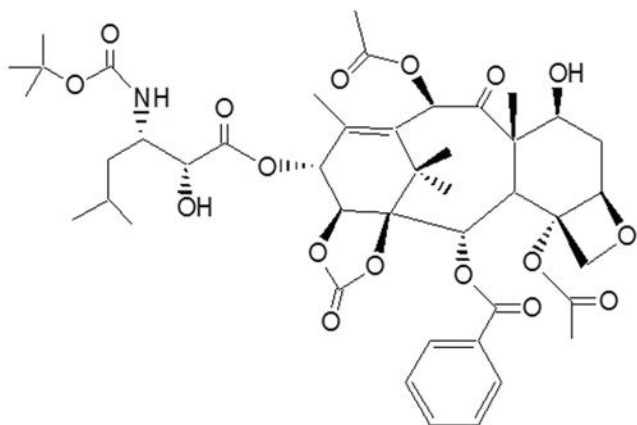
*Društvo iz Zagreba
(s lijeva: O. Kronja, M. Žinić, V. Šunjić, D. Sunko,
V. Rapić i K. Majerski)*



*Druženje kraj postera
(N. Kujundžić, M. Bukvić-Krajačić i B. Metelko)*



Stalan na tom svijetu samo pokret jest (lijevo: V. Dumić i I. Ojima; desno: V. Gabelica i D. Sunko)



Slika 2 – Orataxel (SB-T-101131)

način antitumorski spojevi isključivo prenose do tumorom zahvaćenih stanica, ostavljajući zdrave stanice nedirnutima, što značajno utječe na smanjenje nuspojava vezanih uz toksičnost.

Prof. Iwao Ojima nastupio je i kao moderator sekcije “Current trends in drug research and development”, koja je privukla poseban interes sudionika Simpozija. Ona je obuhvatila trendove u istraživanju i razvoju novih lijekova, ponajprije makrolidnih antibiotika te enantiomerno i polimorfno čistih lijekova (Tablica 2).

Tablica 2 – Izlaganja u sekciji “Current trends in drug research and development”, pod pokroviteljstvom PLIVE

1. Dr. François Franceschi (RIB-X Pharmaceuticals, New Haven, USA) “Ribosomal Subunit Structure as a Basis for Rational Design of Antibiotics”,
2. Dr. Kaneko Takushi (Pfizer, R&D, Groton, USA) “Where are Macrolides Going?”,
3. Dr. Gerald Terfloth (GlaxoSmithKline, King of Prussia, USA) “Industrial Perspectives on Preparative Chiral Chromatography”,
4. Prof. Christopher S. Frampton (University of Southampton, UK) “Polymorphic Drugs. Science, Fashion or Valuable Products?”

Dramatičan porast razvoja rezistentnih patogenih mikroorganizama velik je izazov farmaceutskim kompanijama širom svijeta na istraživanju novih antibiotika. Tandem **François Franceschi** (Rib-X Pharmaceuticals Inc., New Haven, USA) i **Takushi Kaneko** (Pfizer Global Research and Development, Groton, USA) usredotočio se na kompleksiranje makrolidnih antibiotika s ribosomskim podjedinicama, kao podlogom za racionalan dizajn novih antibiotika s jedne strane, odnosno praktičkim aspektima razvoja cikličkih urea analoga i 13-teročlanih makrolida iz Pfizer-ovog portfelja s druge strane.

Brzo uvođenje novih lijekova na tržište nameće, kao permanentan zahtjev, pronalaženje i novih metodologija izolacija i pročišćavanja lijekova. **Gerald Terfloth** (GlaxoSmithKline, King of Prussia, USA) obrazložio je dostignuća u primjeni preparativne visokotlačne tekućinske kromatografije (HPLC) i višekolonske kontinuirane kromatografije (MCC – “multi column continuous chromatography” ili SMB – “simulated moving bed chromatography”). Iako klasične metode pročišćavanja poput kristalizacije imaju prednost, MCC tehnologija, otkrivena još davnih 40-tih, a naišla na širu primjenu 90-tih godina prošlog stoljeća, metoda je izbora za kontinuiranu separaciju kiralnih molekula. Danas je tom metodom moguće dnevno izolirati kilogramske količine enantiomerno čistih supstancija namijenjenih testiranju u fazi pretkliničkih i kliničkih studija.

Neizbježan pojam u razvoju novih farmaceutskih proizvoda je svakako *polimorfizam*, koji se definira kao sposobnost supstancije da postoji u dva ili više kristalnih oblika koji se razlikuju po biofarmaceutskim svojstvima kao što su reološka svojstva, stabilnost, topljivost, oslobađanje, bioraspoloživost itd.

Christopher S. Frampton (University of Southampton, Highfield, UK) uspio je temom, ali i svojim nastupom, unatoč problema s tehnikom, zadržati pažnju i usredotočenost auditorija te pokazati i dokazati da odabir “pravog” polimorfnog oblika pojedine aktivne farmaceutske supstancije može biti ključan za njenu primjenu, da može biti izazov, ali i prava noćna mora, kako za istraživača i farmaceutsku kompaniju, tako i za patentne pravnike i regulatorne agencije. Uspio je potpuno dokazati da polimorfno čisti lijekovi nisu samo znanost i moda nego stvarni i vrijedni produkti na tržištu.

Dvorana ispunjena do posljednjeg mjesta te gromoglasan pljesak na kraju, bili su priznanje ne samo predavačima ove sekcije nego i **Miljenku Dumiću** (PLIVA, Istraživački institut), koji je osmislio i organizirao rad sekcije te PLIVI kao njezinom pokrovitelju.

Osmišljavanjem zanimljivog i prepoznatljivog znanstvenog programa i pratećih manifestacija, s jedne strane te organizacijskim zahvatima koji su doveli do stapanja, slobodno se može kazati svih učesnika simpozija, s gotovo svih kontinenata svijeta, u jednu skladnu simpozijisku obitelj, s druge strane, uspjeli su Međunarodni znanstveni i Organizacijski odbori postići potpuni sinergizam. Profesoru **Vitomiru Šunjiću**, pod čijim su se “dirigentskim štapićem”, kao čelnikom oba Odbora, planirale i odvijale sve aktivnosti, na skupu i oko njega, mogu se stoga uputiti samo čestitke.

Ovaj simpozij je u potpunosti pokazao da izborom kvalitetnih tema i predavača, pratećih aktivnosti i inspirirajućih lokacija, uz prirođenenu gostoljubivost domaćina, može svatko naći svoj interes, kako aktivni sudionici, tako i prateće osobe, bez obzira na životnu dob. Pokazao je da se može postići spoj ozbiljnosti i ležernosti, struke i rasonode te mirovanja i pokreta, nešto što je prirodno starima i mladima, iskusnima i početnicima. Na kraju, što nego reći, neka nam se i ove godine dogodi još jedan takav skup.