

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: prof. Ing. V. Brezová, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: APVV-0055-07
Názov projektu: Spektroskopická analýza prírodných a syntetických derivátov chinolínov s fotochemickými a fotobiologickými vlastnosťami	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita v Bratislave
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uvedte i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	<p>Bella, M., Schultz, M., Milata, V., Koňariková, K., Breza, M. Application of the Gould-Jacobs reaction to 4-amino-2,1,3-benzoselenadiazole. (2010) <i>Tetrahedron</i>, 41, pp. 8169-8174.</p> <p>Repický, A., Jantová, S., Čipák, Ľ. Apoptosis induced by 2-acetyl-3-(6-methoxybenzothiazol-2-yl)-amino-acrylonitrile in human leukemia cells involves ROS-mitochondrial mediated death signaling and activation of p38 MAPK. (2009) <i>Cancer Letters</i>, 277 (1), pp. 55-63.</p> <p>Jantová, S., Koňariková, K., Letašiová, S., Paulovičová, E., Milata, V., Brezová, V. Photochemical and phototoxic properties of ethyl 1,4-dihydro-8-nitro-4-oxoquinoline-3-carboxylate, a new quinoline derivative. (2011) <i>Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology</i>, 102 (1), pp. 77-91.</p> <p>Barbieriková, Z., Bella, M., Kučerák, J., Milata, V., Jantová, S., Dvoranová, D., Veselá, M., Staško, A., Brezová, V. Photoinduced superoxide radical anion and singlet oxygen generation in the presence of novel selenadiazoloquinolones (An EPR study). (2011) <i>Photochemistry and Photobiology</i>, 87 (1), pp. 32-44.</p> <p>Staško, A., Zalibera, M., Barbieriková, Z., Rimarčík, J., Lukeš, V., Bella, M., Milata V., Brezová, V. Anodic oxidation of selenadiazoloquinolones in alkaline media. <i>Magnetic Resonance in Chemistry</i> v tlači 2011, DOI 10.1002/mrc.2716.</p>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Novopripravené deriváty chinolínov (fluoro-, nitrochinolóny, selenadiazolochinolóny) predstavujú základnú bázu pre ďalší výskum ich fyzikálno-chemických, fotochemických a biologických/fotobiologických vlastností.

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Ciele projektu boli orientované na syntézu, štúdium fyzikálno-chemických vlastností, spektroskopickú charakterizáciu a testovanie biologickej aktivity derivátov chinolínov. V priebehu riešenia projektu sa systematickou aplikáciou Gouldovej-Jacobsovej reakcie a ďalšími metódami klasickej, ako aj neklasickej organickej syntézy (napr. využitie reakcií bez rozpúšťadla, mikrovlnné žiarenie) pripravilo viac ako 40 nových derivátov 4-oxochinolínov, selenadiazolochinolónov a fluorochinolónov, pričom substituenty sa nachádzali v rôznych pozíciách 4-pyridónovej a/alebo benzénovej jednotky chinolónového skeletu. Pre všetky zosyntetizované zlúčeniny boli namerané NMR a FT-IR spektrá, ako aj elektrónové spektrá v aprotických a protických rozpúšťadlách. Fotoindukovaná aktivita sa sledovala pomocou *in situ* EPR spektroskopie. Výsledkom UVA fotoexcitácie derivátov chinolínov v prítomnosti molekulárneho kyslíka je generácia reaktívnych foriem kyslíka (ROS), najmä $O_2^{\bullet-}$ a 1O_2 . Na základe monitorovania fotoindukovanej aktivácie molekulového kyslíka pomocou EPR boli vyselektované zlúčeniny s najvyššou schopnosťou produkovať počas UVA expozície ROS (nitrosubstituované deriváty chinolónov, selenadiazolochinolóny, aminochinazolíny) a následne sa preštudovala ich fotoiniciovaná biologická aktivita. V primárnom skríningu biologickej aktivity zosyntetizovaných heterocyklických zlúčenín sa na nádorových (L1210, HL-60, U937, HeLa, HT-29) a nenádorových (NIH-3T3) bunkách vyseletovali účinné deriváty a zistil sa vzťah medzi štruktúrou a ich aktivitou. Pri vyselektovaných derivátoch sa charakterizoval cytotoxický/fototoxický účinok, ktorý závisel od koncentrácie, času a použitej bunkovej línie, pričom aplikácia UVA žiarenia zvýšila cytotoxicitu. Cytotoxické/fototoxické koncentrácie vybraných derivátov v závislosti od koncentrácie, času pôsobenia a bunkovej línie indukovali nekrotickú/apoptickú smrť. Iniciátormi smrti boli pravdepodobne produkované ROS.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

The aims of project were focused on the synthesis, investigations of physico-chemical properties, spectroscopic characterization and testing of biological activity of quinoline derivatives. Upon the systematic application of Gould-Jacobs reaction, and other classical, as well as non-classical methods of organic synthesis (use of solvent-free reactions, microwave radiation), more than 40 new derivatives were prepared e.g., 4-oxoquinolines, selenadiazoloquinolones and fluoroquinolones, substituted at the various positions of 4-pyridone and/or benzene moieties of quinolone skeleton. All synthesized compounds were characterized by NMR and FT-IR spectroscopy, as well as by the electronic spectra measured in aprotic and protic solvents. The photoinduced activity was monitored using *in situ* EPR spectroscopy. It was found that the UVA photoexcitation of quinoline derivatives in the presence of molecular oxygen resulted in the generation of reactive oxygen species (ROS), mainly $O_2^{\bullet-}$ and 1O_2 . Based on the monitoring of photoinduced activation of molecular oxygen using EPR, the compounds with the highest ability to produce ROS upon UVA exposure were selected (nitrosubstituted quinolone derivatives, selenadiazoloquinolones, aminoquinazolines), and subsequently their photoinitiated biological activity was studied. In the primary screening of biological activity of the synthesized heterocyclic compounds using cancer (L1210, HL-60, U937, HeLa, HT-29) and non-cancer (NIH-3T3) cells, the active derivatives were selected, and the relationship between structure and activity was obtained. The cytotoxic/phototoxic effect of selected derivatives was characterized, which revealed concentration, exposure and cell line behavior, along with the increased cytotoxicity found upon UVA photoexcitation. The cytotoxic/phototoxic concentrations of selected derivatives depending on concentration, exposure time and cell line induced the necrotic/apoptotic death. The death initiators represented probably the produced ROS.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: