

Próby aktywowania grupy karboksylowej kwasu 3-amino-1*H*-pirazolo-5-karboksylowego metodą azydkową

Anna KUSAKIEWICZ-DAWID*, Elżbieta MASIUKIEWICZ - Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Opolski, Opole

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2014, **68**, 4, 296–303

Wstęp

Heterocykliczne związki zawierające w swej strukturze dwa atomy azotu, tzw. diazole, od wielu lat są przedmiotem badań pod kątem wbudowywania ich w struktury o znaczeniu farmaceutycznym. Jednym z przedstawicieli tej grupy związków jest pirazol, pięciocłonowy związek pierścieniowy z dwoma atomami azotu sąsiadującymi obok siebie (Rys. 1).



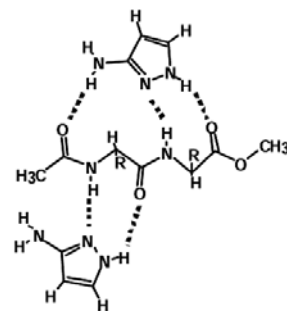
Rys. 1. Struktura pirazolu

Pomimo tego, że układ ten słabo jest reprezentowany w przyrodzie [1 ÷ 5], pirazol jest znanym farmakoforem [6] i pełni ważną rolę w lekach o szerokim spektrum zastosowania. Pochodne zawierające strukturę pirazolu znalazły się wśród antybiotyków stosowanych przeciw wirusom z genomem RNA lub DNA, jak np. HIV. Są lekami przeciwbólowymi i przeciwzapalnymi [1], wykazują też aktywność antynowotworową [7, 8], przeciwgrzybiczą i przeciwbakteryjną [9 ÷ 11]. Badane są jako leki przeciwdrgawkowe [12 ÷ 14], przeciwpasożytnicze [15], anorektyki [16], immunosupresanty [17], hepatoprotektanty [18] hipoglikemiczne [19 ÷ 21] i przeciwmiażdżycowe [22].

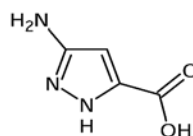
W ostatnich latach pochodna 3-aminopirazolu znalazła również zastosowanie w syntezie związków czytających informacje genetyczne, czyli w leksytropsynach [23], a także w projektowaniu leków przeciwko chorobom konformacyjnym [24 ÷ 32], gdzie wykorzystuje się jego zdolność do tworzenia wiązań wodorowych stabilizujących konformację białek.

Badania nad małymi, niepeptydowymi ligandami, zapoczątkowane w latach 90. ub.w., pokazały, że 3-aminopirazol może stabilizować konformację β -kartki peptydów za pomocą wiązań wodorowych, które tworzą prawie linowy układ dwóch wiązań donorowych i jednego akceptorowego (DAD: donor-akceptor-donor). Wiązania te obejmują łańcuch peptydowy, zarówno z wierzchniej jak i spodniej strony. Dodatkowym atutem cząsteczki 3-aminopirazolu jest to, że wiążąc się z peptydem ze swej jednej strony nie ma zdolności tworzenia wiązań od drugiej strony z kolejnym łańcuchem i w ten sposób może zapobiegać agregacji A β w złoży β -amyloidowe [24, 25, 27, 30, 31].

Przykładem takiego zastosowania 3-aminopirazolu, jest jego pochodna – kwas 3-amino-1*H*-pirazolo-5-karboksylowy (I) (Rys. 3), który jako aminokwas niebiałkogenny, został wbudowany w łańcuch peptydowy dając tzw. hybrydy peptydowe, które są m.in. badane jako potencjalne leki przeciwko chorobie Alzheimer'a [26, 30, 32, 33].

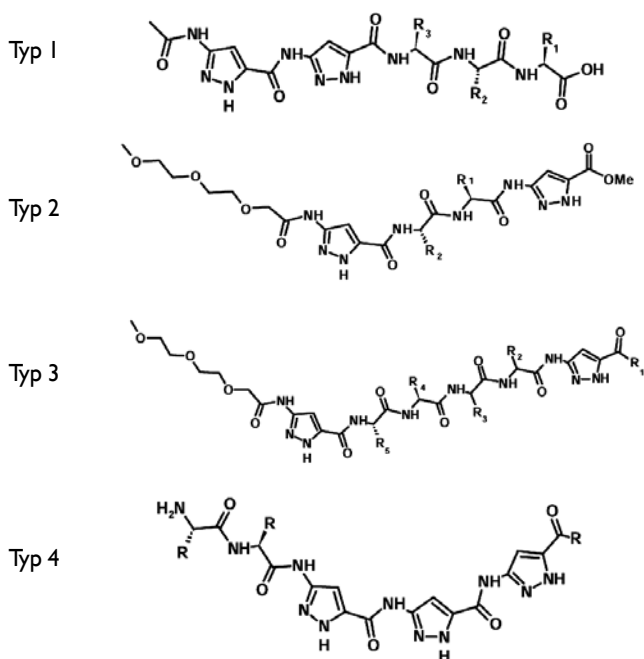


Rys. 2. Układ pomiędzy N/C chronionym dipeptydem a ligandami aminopirazolowymi



Rys. 3. Struktura cząsteczki 3-amino-1*H*-pirazolo-5-karboksylowego (I)

W trakcie badań wypracowano ich najbardziej obiecujące sekwencje [25 ÷ 31]. Są to cztery typy hybryd przedstawione na Rysunku 4.



Rys. 4. Typy hybrydowych ligandów IV generacji [31]

Kwas 3-Amino-1*H*-pirazolo-5-karboksylowy może tworzyć hybrydę peptydową, w której znajduje się na N- i C-końcu bloku zbudowanego z parzystej liczby aminokwasów białkowych (Typ 2 i 3) lub występuje jako sekwencja dwóch lub trzech jednostek pirazolowych obok siebie (Typ 1 i 4).

Autor do korespondencji:

Dr Anna KUSAKIEWICZ-DAWID, e-mail: Anna.Kusakiewicz@uni.opole.pl

Przy syntezie tych hybryd istotna jest umiejętność włączania (I) w łańcuch peptydowy. Z tego punktu widzenia ważne jest opisanie dwóch typów reakcji: acylowania egzocyklicznej grupy aminowej kwasu aminopirazolowego oraz aktywowania jego grupy karboksylowej. W literaturze opisano syntezę aminopirazolowych hybryd według dwóch strategii: syntezy w roztworze [25] i w fazie stałej [28], stosując w obu przypadkach ochronę wszystkich funkcji bocznych aminokwasów, w tym azotów pierścieniowych aminokwasu pirazolowego. Badania przeprowadzone przez zespół Autorów pokazały, że możliwe jest włączenie (I) od N-końca bez ochrony reaktywności azotów pierścienia pirazolowego. Opracowano metody włączania (I) od jego N-końca, czyli acylowania grupy aminowej i zsyntezowano odpowiednie fragmenty hybryd peptydowych [34, 35].

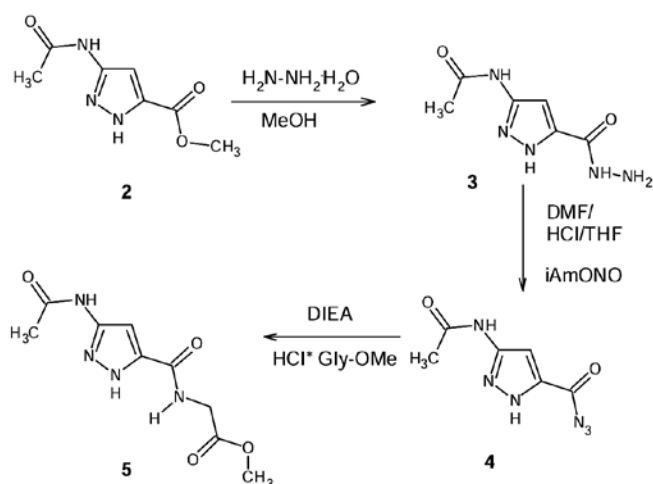
Włączenie (I) w łańcuch peptydowy od C-końca wymaga aktywacji grupy karboksylowej tego aminokwasu. W opisanych w literaturze syntezach aktywacje były stosowane przy chronionych atomach azotu pierścieniowego pirazolu [25÷28]. W tych przypadkach stosowano aktywację z użyciem heksafluorofosforanu O-(1H-6-chlorobenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametylouroniowego i 1-hydroxy-6-chloro-benzotriazolu (HCTU/Cl-HOBt).

Możliwość włączania (I) w łańcuch peptydowy bez konieczności ochrony bocznych grup funkcyjnych w pierścieniu znacznie uprościłoby procedurę syntezy hybryd peptydowych, co stało się też celem niniejszej pracy.

W wyniku przeprowadzonych doświadczeń stwierdzono, że aktywacje opisane w literaturze do syntezy hybryd peptydowych z (I), jak i inne powszechnie stosowane (np. dicykloheksylokarbodiimid DCC), nie mogą być zastosowane w przypadku braku ochrony atomów azotu w pierścieniu.

Po licznych próbach stwierdzono, że do aktywacji grupy karboksylowej tego aminokwasu, bez konieczności blokowania funkcji bocznych, można wykorzystać metodę azydkową.

Celem pracy było sprawdzenie w modelowej reakcji możliwości syntezy estru metylowego N^ε-(3-acetamido-5-karbonylo-1H-pirazolo)glicyny (5) z wykorzystaniem aktywacji azydkowej (Rys. 5).



Rys. 5. Schemat syntezy estru metylowego N^ε-(3-acetamido-5-karbonylo-1H-pirazolo)glicyny (5)

W pierwszym etapie przeprowadzono syntezę 3-acetamido-5-karbonylo-1H-pirazolu (2) według wcześniej opisanej procedury [34, 35]. Następnie w reakcji hydrazynolizy otrzymano 3-acetamido-1H-pirazolo-5-karbonylohydrazid (3). Reakcję tę przeprowadza się działając nadmiarem hydrazyny na estry w środowisku alkoholu [36]. Ze względu na słabą rozpuszczalność (2) w metanolu, użyto sześciokrotnego nadmiaru hydrazyny, która pełniła rolę nie tylko reagenta, ale również rozpuszczalnika dla tej pochodnej. Reakcja przebiegła szybko i już po kilku minutach wytrącił się osad hydrazynu z 82% wy-

dajnością i o 100% jednorodności (HPLC). Strukturę potwierdzono metodami spektroskopowymi ¹H NMR i ¹³C NMR. Dla potwierdzenia struktury kluczowa była obecność na widmie ¹H NMR sygnałów protonów grupy hydrazynowej przy 4,488 i 9,795 ppm oraz w widmie ¹³C NMR sygnału węgla grupy karbonylowej hydrazynu przy 158,48 ppm. Otrzymana pochodna (3) to biały, krystaliczny proszek słabo rozpuszczalny w dimetyloformamidzie, dobrze natomiast w roztworach kwasów, np. 2M HCl.

W kolejnym etapie (3) przeprowadzono w 3-acetamido-1H-pirazolo-5-karbonylohydrazid (4), wykorzystując opisaną w literaturze metodę [36], wkraplając azotan (III) izoamylu w temp. -30°C do roztworu 3 w DMF i HCl/THF. W celu charakterystyki i potwierdzenia struktury (4) został on wyizolowany z mieszaniny reakcyjnej. Otrzymano go z 94% wydajnością oraz o 95% jednorodności wobec HPLC. Strukturę otrzymanego związku potwierdzono metodami spektralnymi FTIR oraz NMR (¹H NMR, ¹³C NMR, HMBC, HSQC). Szczególnie istotne okazało się widmo FTIR, na którym obecny był sygnał drgań asymetrycznych grupy azydkowej przy 2159 cm⁻¹.

Otrzymany (4) jest aktywny w reakcji z aminokwasami białkowymi, co potwierdzono otrzymaniem estru metylowego N^ε-(3-acetamido-5-karbonylo-1H-pirazolo)glicyny (5). Związek ten otrzymano w reakcji estru metylowego glicyny z (4) bez jego izolacji, *in situ*, co pozwoliło na uproszczenie procedury.

Przebieg reakcji kontrolowano chromatograficznie za pomocą TLC. Po 21 godzinach przerwano reakcję. Otrzymano jednorodny chemicznie (TLC oraz HPLC) produkt z wydajnością 51%. Widmo ¹H NMR potwierdziło obecność sygnałów NH pierścienia pirazolowego przy 13,028 ppm oraz wiązania amidowego Pz-Gly przy 8,914 ppm związku (5). Dodatkowo na widmie ¹³C NMR widoczne były sygnały pochodzące od trzech węgli grup karbonylowych.

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonych doświadczeń stwierdzono, że za pomocą metody azydkowej można dobudować do C-końca kwasu 3-amino-1H-pirazolo-5-karbonylowego aminokwasu białkowe, bez ochrony grup funkcyjnych pierścienia pirazolowego, co może znacznie uprościć sposób syntezy hybryd peptydowych zawierających tę pochodną.

Część eksperymentalna

Rozpuszczalniki suszono standardowymi metodami i destylowano je krótko przed użyciem. Z roztworów poreakcyjnych usuwano je przez odparowanie na rotatorze próżniowym w temperaturze nieprzekraczającej 40°C.

Chromatogramy TLC wykonano na płytkach aluminiowych pokrytych żelazem krzemionkowym z fluorescencją F₂₅₄ (Merck Nr. 1,05554) pod lampą UV i wywoływano za pomocą ninhydryna/Cl₂/KI-toluidyna.

Temperatury topnienia oznaczono w aparacie Boëtiusa oraz za pomocą różnicowej kalymetrii skaningowej (DSC) w kalymetrze DSC-2010 (Thermal Analysis Instruments) pod azotem w zamkniętym naczyniu miedzianym z szybkością grzania 2°C/min.

Wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) wykonano na aparacie firmy Beckman „System Gold” używając kolumny Alltech Alltima C18 (5μm, 150 × 4,6 mm). Szybkość wypływu wynosiła 1 ml/min, a detekcji dokonywano przy długości fali λ=210 nm.

Widma IR rejestrowano na aparacie Philips PU9800 FTIR Spectrometer o rozdzielczości 2 cm⁻¹. Do przetwarzania danych służył program Philips-Eagle, wersja 6.1.

Widma NMR (¹H NMR, ¹³C NMR) wykonywano na Spektrometrze NMR Bruker Ultrashield 400 MHz przy częstotliwości pomiaru protonu 400,13 MHz oraz częstotliwości pomiaru węgla 100,61 MHz.

3-acetamido-1H-pirazolo-5-karbohydrazyd (3)

1,638 g (9 mM) **2** zawieszono w 25 ml MeOH, dodano 2,7 ml (54 mM) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (r-r 99%). Po 3 godzinach osad odsączono, przemyto MeOH i H_2O . Otrzymano 1,343 g (82% wydajności) produktu; t.t. 274,45°C (DSC); **TLC**: Butan-2-on/Pirydyna/AcOH/ H_2O = 50:15:2:15; R_f = 0,90; Butan-2-on/Pirydyna/AcOH/ H_2O = 30:15:2:15; R_f = 0,91; n-Butanol/AcOH/ H_2O = 4:1:1; R_f = 0,24; **HPLC**: 0,1% TFA/ACN = 90:10 t_r = 2,03 min, jednorodność 100%; **$^1\text{H NMR}$** : δ [ppm] 2,020 (s, 3H, CH_3), 4,488 (s, 2H, NH_2 -hydrazyd), 7,083 (s, 1H, CH-pirazol), 9,795 (s, 1H, NH-hydrazyd), 10,486 (s, 1H, NH-amid), 13,035 (s, 1H, NH-pirazol); **$^{13}\text{C NMR}$** : δ [ppm] 22,95 (CH_3), 95,45 (C^4 -pirazol), 135,30 (C^5 -pirazol), 147,41 (C^3 -pirazol), 158,48 (C=O hydrazyd), 167,47 (C=O amid).

3-acetamido-1H-pirazolo-5-karboazydek (4)

0,364 g (2 mM) **3** zawieszono w 4 ml DMF i oziębiono do temp. ok. 20°C, dodano 2 ml 4.5M HCl/THF (9 mM), a następnie 0,28 ml azotanu (III) izoamylu (2 mM) i oziębiono do temp. ok. 30°C. Po 45 min. dodano 1,56 ml (9 mM) dietyloaminy i mieszaninę pozostawiono przez pierwsze 30 min. w temp. 0°C, a w ciągu następnych 30 min. w temp. pokojowej. Odparowano rozpuszczalniki, a powstały osad rozpuszczono w 15 ml AcOEt i ekstrahowano wodą oraz solanką. Warstwę octanową suszono bezw. MgSO_4 . Odsączono środek suszący i AcO-Et odparowano otrzymując 0,366 g osadu (94% wydajności); t.t. 144,02°C (eksplozja-DSC); **TLC**: CHCl_3 :Aceton = 1:1; R_f = 0,57; CHCl_3 /MeOH/AcOH = 95:5:3; R_f = 0,37; **HPLC**: 0,1% TFA/ACN = 80:20 t_r = 3,89 min, jednorodność 95%; **FTIR (KBr)**: [cm^{-1}] 1687 ($\nu\text{C}=\text{O}$), 2159 ($\nu\text{N}=\text{N}$), 3318, 3175 ($2 \times \nu\text{N-H}$); **$^1\text{H NMR}$** : δ [ppm] 2,052 (s, 3H, CH_3), 7,054 (s, 1H, CH-pirazol), 10,724 (s, 1H, NH-amid), 13,823 (s, 1H, NH-pirazol); **$^{13}\text{C NMR}$** : δ [ppm] 22,97 (CH_3), 99,90 (C^4 -pirazol), 133,69 (C^5 -pirazol), 148,31 (C^3 -pirazol), 163,52 (C=O azydek), 167,94 (C=O amid).

Ester metylowy N^6 -(3-acetamido-5-karbonylo-1H-pirazolo) glicyny (5)

0,182 g (1 mM) **3** zawieszono w DMF (2 ml) i oziębiono do temp. ok. -20°C. Dodano 1 ml 5.5M HCl/THF, następnie 0,14 ml (1 mM) azotanu (III) izoamylu, po czym pozostawiono w ciągu 30 min. w temp. -30°C. Dodano 1,3 ml (7,5 mM) dietyloaminy oraz 0,126 g (1 mM) HCl-Gly-OMe i pozostawiono 21 godzin w temp. ok. 0°C, po czym odparowano rozpuszczalniki do objętości 1 ml. Mieszaninę reakcyjną naniesiono na kolumnę (Φ = 3 cm, h = 6 cm) wypełnioną żelem krzemionkowym do chromatografii cienkowarstwowej 60H, firmy Merck (Nr 1,07736). Kolumnę eluowano w gradiencie stężeń chloroform-metanol. Frakcje zawierające produkt odparowano, przemyto 1M NaHCO_3 i wodą. Otrzymano 0,123 g osadu (51% wydajności); t.t. 220–224°C (aparatury Boëtiusa); **TLC**: CHCl_3 /MeOH/AcOH = 95:5:3; R_f = 0,43; **HPLC**: 0,1% TFA/ACN = 90:10 t_r = 5,56 min, jednorodność 100%; **$^1\text{H NMR}$** ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 2,022 (s, 3H, CH_3 -acyl), 3,637 (s, 3H, CH_3 -ester), 3,977 (s, 2H, CH_2 -Gly), 7,021 (s, 1H, CH-pirazol), 8,914 (s, 1H, NH-Gly), 10,623 (s, 1H, NH-acetyl), 13,028 (s, 1H, NH-pirazol); **$^{13}\text{C NMR}$** ($\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] 22,96 (CH_3 -acyl), 40,48 (CH_2 -glicyna), 51,73 (CH_3 -ester), 95,73 (C^4 -pirazol), 137,69 (C^5 -pirazol), 146,01 (C^3 -pirazol), 159,64 (C=O amid pirazol), 167,61 (C=O amid acetyl), 170,18 (C=O ester).

Literatura

- Elguero J. [w:] "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, red. A. R. Katritzky, Ch. W. Rens, Pergamon Press 1984, **5**, 291–293, 294–295, 302–303.
- Adesanya SA, Nia R., et al.: *Pyrazole alkaloids from Newboldia laevis*. Phytochem. 1994, **35**, 1053–1055.
- Parameswaran P.S., Naik, C.G., Hegde, V.R.: *Secondary metabolites from the sponge Tedania anhelans: Isolation and characterization of two novel pyrazole acids and other metabolites*. J. Nat. Prod. 1997, **60**, 802–803.

- Mishra L.C., Singh B.B., Dagenais S.: *Scientific basis for the therapeutic use of Withania somnifera (ashwagandha): a review*. Altern. Med. Rev. 2000, **5**, 334–346.
- Gupta G.L., Rana A.C.: *Withania somnifera (Ashwagandha): a review*. Phcog. Rev. 2007, **1**, 129–136.
- Dewangan D., Kumar et al.: *Pyrazole: Their Chemistry and Pharmacological Potentials: A Review*. CPR **1**(4), 2011, 369–377.
- Rostom, Sh. A. F., Shalaby M. A., El-Demellawy M. A.: *Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents*. Europ. J. Med. Chem. 2003, **38**, 959–974.
- Ishida J., Ohtsu H., et al.: *Antitumor Agents. Part 214: Synthesis and Evaluation of Curcumin Analogues as Cytotoxic Agent*. Bioorg. Med. Chem. 2002, **10**, 3481–3487.
- El-Gaby M. S. A., Atalla A. A., Gaber et al.: *Studies on aminopyrazoles: antibacterial activity of some novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidines containing sulfonamido moieties*. Il Farmaco 2000, **55**, 596–602.
- Kaymakçioğlu B. K., Rollas S.: *Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones*. Il Farmaco 2002, **57** 595–599.
- Karrouchi K., Charkaoui Y., et al.: *Synthesis, characterization and preliminary biological activity of some new pyrazole carbohydrazide derivatives*. J. Chem. Pharm. Res. 2013, **5**, 1–6.
- Unverferth K., Engels J., et al.: *Synthesis, anticonvulsant activity, and structure-activity relationships of sodium channel blocking 3-aminopyrroles*. J. Med. Chem. 1998, **41**, 63–73.
- Minchon V., Hervé du Penhoat C., et al.: *Preparation, structural analysis and anticonvulsant activity of 3- and 5-aminopyrazole N-benzoyl derivatives*. Europ. J. Med. Chem. 1995, **30**, 147–155.
- Lankau H.-J., Menzer M., Rostock et al.: *3-amino- and 5-aminopyrazoles with anticonvulsant activity*. Arch. Pharm. 1999, **332**, 219–221.
- Kingsbury W.D., Gyurik R.J., et al.: *Synthesis of 1- and 2-substituted indazoles as anthelmintic agents*. J. Med. Chem. 1976, **19**, 839–840.
- Kordik Ch. P., Chi Luo et al.: *Pyrazolecarboxamide human neuropeptide Y5 receptor ligands with in vivo antifeedant activity*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, **11**, 2287–2290.
- Wang A. X., Xie Q et al.: *Synthesis and immunosuppressant activity of pyrazole carboxamides*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, **8**, 2787–2792.
- Ji Ram V., Nath M., Saraswat B., Patnaik G. K.: *Amino azoles and azolo-azines as potential hepatoprotectants: Part III*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, **5**, 1537–1540.
- Bauer V.J., Dalalian H.P., Fanshawe W.J., Safir S.R.: *4-[3(5)-Pyrazolyl]pyridinium salts: A new class of hypoglycemic agents*. J. Med. Chem. 1968, **11**, 981–984.
- Cottineau B., Toto P., Marot Ch., Pipaud A., Chenault J.: *Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, **12**, 2105–2108.
- Shrof J.R., Bandurco V., Desai R., Kobrin S., Cervoni P.: *Chemistry and Hypoglycemic Activity of Benzimidoylpyrazoles*. J. Med. Chem., 1981, **24**, 1521–1525.
- Skinner P.J., Webb P.J., et al.: *5-N,N-Disubstituted 5-aminopyrazole-3-carboxylic acids are highly potent agonists of GPR109*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, **19** 4207–4209.
- Nguyen D. H., Szewczyk J. W., Baird E.E., Dervan P. B.: *Alternative heterocycles for DNA recognition: an N-methylpyrazole/N-methylpyrrole pair specifies for A.T/T.A base pairs*. Bioorg. Med. Chem. 2001, **9**, 7–17.
- Kirsten Ch.N., Schrader T.H.: *Intermolecular β -Sheet Stabilisation with Aminopyrazoles*. J. Am. Chem. Soc. 1997, **119**, 12061–12068.
- Rzepecki P., Wehner M., Molt O., Zadnarm R., Harms K., Schrader T.: *Aminopyrazole Oligomers for β -Sheet Stabilization of Peptides*. Synthesis 2003, **12**, 1815–1826.
- Rzepecki P., Nagel-Steger L., et al.: *Prevention of Alzheimer's associated A β aggregation by rationally designed nonpeptidic β -sheet ligands*. J. Biol. Chem. 2004, **279**, 47497–47505

27. Rzepecki P., Gallmeier H., Geib N., Cernovska K., König B., Schrader T.: *New heterocyclic β -sheet ligands with peptidic recognition elements*. J. Org. Chem. 2004, **69**, 5168–5178.
28. Cernovská K., Kemter M., Gallmeier H.-Ch., Rzepecki P., Schrader T., König.: *PEG-supported Synthesis of Pyrazole Oligoamides with Peptide β -Sheet Affinity*. Org. Biomol. Chem. 2004, **2**, 1603–1611.
29. Rzepecki P., Schrader T.: *β -Sheet Ligands in Action – KLVFF-Recognition by Aminopyrazole Hybrid Receptors in Water*. J. Am. Chem. Soc. 2005, **127**, 3016–3025.
30. Rzepecki P., Geib N., Peifer M., Biesemeier F., Schrader T.: *Synthesis and Binding studies of Alzheimer-Ligands on Solid Support*. J. Org. Chem. 2007, **72**, 3614–3624.
31. Fricke H., Gerlach A., Unterberg C., Wehner M., Schrader T., Gerhards M.: *Interactions of Small Protected Peptides with Aminopyrazole Derivatives: The Efficiency of capping a β -Sheet Model in the Gas Phase*. Angew. Chem. 2009, **48**, 900–904.
32. Hochdörffer K., März-Berberich J., et al.: *Rational Design of β -Sheet Ligands against A β 42-induced toxicity*. J. Am. Chem. Soc. 2011, **133**, 4348–4358.
33. Kroth H., Ansaloni A., Varisco Y., Jan A. et al.: *Discovery and Structure Activity Relationship of Small Molecule Inhibitors of Toxic β -Amyloid-42 Fibril Formation*. J. Biol. Chem. 2012, **287**, 34786–34800.
34. Patent PL 212788 B1 „Sposób wytwarzania alkilo 3-(acyloamino)-1H-pirazolo-5-karboksylanu” (2012) Anna Kusakiewicz-Dawid, Łukasz Górecki, Elżbieta Masiukiewicz, Barbara Rzeszotarska, Polska.
35. Kusakiewicz-Dawid A., Górecki Ł., Masiukiewicz E., Rzeszotarska B.: *Successibility of Methyl 3-Amino-1H-pyrazole-5-carboxylate to Acylation Synth. Comm.* 2009, **23**, 4122–4132.
36. Lutz J., Musiol H. J., Moroder L., *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*, Ed. M. Goodman, Thieme Stuttgart – New York E22, 2002, 427.

* Dr Anna KUSAKIEWICZ-DAWID jest absolwentką Uniwersytetu Opolskiego (1998). Obrona pracy doktorskiej w Instytucie Chemii Uniwersytetu Opolskiego, wykonanej pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Barbary Rzeszotarskiej (2008). Zainteresowania naukowe: synteza peptydów. Jest współautorką 4. oryginalnych publikacji, 1. patentu oraz 3. komunikatów opublikowanych w materiałach zjazdowych różnych konferencji naukowych.
e-mail: Anna.Kusakiewicz@uni.opole.pl

Dr Elżbieta MASIUKIEWICZ jest absolwentką WSP w Opolu (1973). Obrona pracy doktorskiej na Uniwersytecie Wrocławskim, wykonanej pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Barbary Rzeszotarskiej (1984). Zainteresowania naukowe: synteza peptydów. Jest współautorką 9. prac przeglądowych, 34. oryginalnych publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej, 27. patentów oraz 26. komunikatów opublikowanych w materiałach zjazdowych różnych konferencji naukowych w kraju i za granicą.

Aktualności z firm

News from the Companies

Dokończenie ze strony 295

NOWE INWESTYCJE

Grupa TAURON inwestuje

O 8,8% wzrosły w 2013 r. nakłady inwestycyjne Grupy TAURON w porównaniu z rokiem poprzednim. Holding zamierza utrzymać tempo wzrostu inwestycji w br. Łączne nakłady inwestycyjne Grupy TAURON wyniosły w 2013 r. 3,78 mld PLN. Najważniejsze obszary inwestycji to: Wytwarzanie, Ciepło, OZE i Dystrybucja. Spółka oczekuje rychłego podpisania kontraktu na realizację swojej kluczowej inwestycji – bloku o mocy 910 MW w Elektrowni Jaworzno III. Istotnym elementem realizacji strategii w zakresie mocy wytwórczych jest także uczestnictwo w projekcie przygotowania i budowy elektrowni jądrowej w Polsce. (kk)

(<http://media.tauron-pe.pl>, 18.03.2014)

SKOTAN – nowa instalacja w Kędzierzynie-Koźlu

12 marca br. Skotan SA i Grupa Azoty ZAK SA wspólnie dokonały symbolicznego otwarcia instalacji badawczej energetycznego wykorzystania gazów odpadowych, w tym pochodzącego z różnych procesów chemicznych odpadowego wodoru. Eksperymentalny blok energetyczny o mocy ok. 1 MW wykorzystuje wodór i inne gazy palne ze znaczną energią spalania w procesie zamiany na energię elektryczną.

Firmy pozyskały środki z Unii Europejskiej i budżetu państwa. Przy współpracy z zespołami naukowymi Politechniki Krakowskiej i Wrocławskiej, zaprojektowano i skonstruowano badawczą instalację przetwarzania wodoru odpadowego w energię elektryczną, która może znaleźć zastosowanie komercyjne. Efektem wykorzystania wodoru odpadowego do wytwarzania energii ma być obniżenie redukcji spalanych paliw pierwotnych/węgla w zakładach chemicznych, a w konse-

kwencji zmniejszenie ekonomicznego wymiaru energochłonności procesów wytwórczych. W aspekcie środowiskowym, pozyskanie energii ze spalania odpadowych gazów spowoduje obniżenie emisji CO₂.

Jest to unikatowe w skali kraju rozwiązanie pozwalające zmniejszyć obciążenie dla środowiska związane z produkcją chemiczną i koksowniczą przy jednoczesnym zwiększeniu jej rentowności.

Instalacja badawcza usytuowana na terenie Grupy Azoty ZAK SA pozwoliła na rozszerzenie realizowanych prac badawczych i wypróbowanie technologii w instalacjach przemysłu chemicznego. Grupa Azoty ZAK SA w Kędzierzynie Koźlu jest otwarta i wspiera współpracę przemysłu i nauki, umożliwiła przeniesienie technologii z „próbówki” na skalę przemysłową. Dla Grupy Azoty i całej branży chemicznej innowacyjne rozwiązania są ważnym elementem rozwoju, a aspekt środowiskowy i optymalizacja kosztów stanowią istotne determinanty w implementacji nowych rozwiązań technologicznych.

W przypadku wdrożenia technologii, Grupa Azoty ZAK SA jako pierwsza wykorzysta innowacyjne rozwiązania opracowane przez SKOTAN SA i jej partnerów technologicznych. W przyszłości, potencjalnymi odbiorcami technologii będą wszyscy producenci z branży chemicznej oraz zakłady koksownicze.

Prace nad budową instalacji rozpoczęły się w czerwcu 2013r., a ostateczny termin zakończenia etapu B+R przypada na 31 grudnia 2014r. Generalnym Wykonawcą eksperymentalnej instalacji była spółka West Technology & Trading Polska, zaś dostawcą specjalnie zmodyfikowanych silników spółka Horus – Energia. Całkowita wartość projektu badawczo-rozwojowego „Wykorzystanie odpadowego wodoru do celów energetycznych” wynosi 48,7 mln zł, w tym 29,5 mln zł pochodzi z dofinansowania przyznanego przez PARP w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka. (em)

(Źródło: info. prasowa Grupy Azoty, 12 kwietnia 2014)

Dokończenie na stronie 303