

# FLAVINY – PERSPEKTIVNÍ KATALYZÁTORY OXIDACÍ A REDUKCÍ

RADEK CIBULKA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
cibulka@vscht.cz

Došlo 14.9.09, přijato 25.1.10.

**Klíčová slova:** flaviny, flavoenzymy, biokatalýza, organokatalýza, oxidace, isoalloxaziny, alloxaziny, riboflavin, flaviniové soli

## Obsah

1. Úvod
2. Chemické vlastnosti flavinů
3. Funkce flavinů ve flavoenzimech
  - 3.1. Biokatalýza s využitím flavoenzymů
4. Katalytické systémy založené na derivátech flavinů
5. Závěr

## 1. Úvod

Flaviny jsou skupina biologicky aktivních látek, jejichž společným strukturním rysem je isoalloxazinové seskupení (cit.<sup>1–4</sup>) (obr. 1). Díky konjugovanému systému dvojných vazeb absorbují isoalloxaziny světlo v oblasti okolo 450 nm, což způsobuje jejich intenzivní žluté zbarvení. Žlutá barva dala derivátům isoalloxazinu společný název flaviny odvozený z latinského *flavus*, žlutý. V literatuře se někdy řadí mezi flaviny rovněž deriváty izomerního alloxazinu (obr. 1).

Flaviny jsou obsaženy jako kofaktory v různých typech enzymů katalyzujících redoxní přeměny<sup>3–6</sup>, např. v oxidasách, disulfidových oxidoreduktasách, monooxygenasách, dehydrogenasách a elektron-transferasách; působí zde jako univerzální oxidační a redukční činidla. Kromě

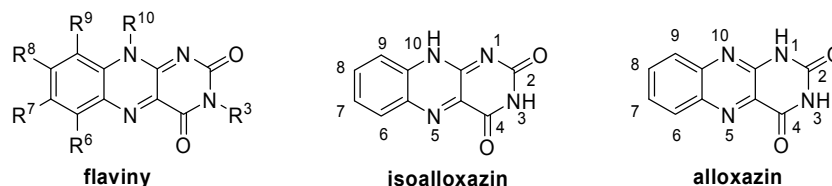
toho však flaviny díky svým fotofyzikálním vlastnostem<sup>1,7,8</sup> hrají důležitou úlohu ve fotoreceptorech<sup>9,10</sup> a v enzymech vyžadujících pro svou činnost světlo, např. v DNA-fotolyasách<sup>7,11,12</sup>. Snadný přechod flavinů do excitovaného stavu a následné vyzařování světla při přechodu na základní energetickou hladinu je podstatou bioluminiscence<sup>3,13</sup>.

Práce z posledních let ukazují, že flaviny jsou perspektivními katalyzátory oxidačních a redukčních reakcí rovněž v umělých systémech. Cílem tohoto přehledného článku je seznámit čtenáře s nejdůležitějšími chemickými vlastnostmi flavinů, které jsou v přímé souvislosti s jejich schopností zapojovat se do redoxních procesů, a podat přehled o dosud známých katalytických systémech využívajících deriváty flavinů. Vybrané příklady funkcí flavinů v enzymech navíc naznačují další směry možného využití flavinů v organické syntéze.

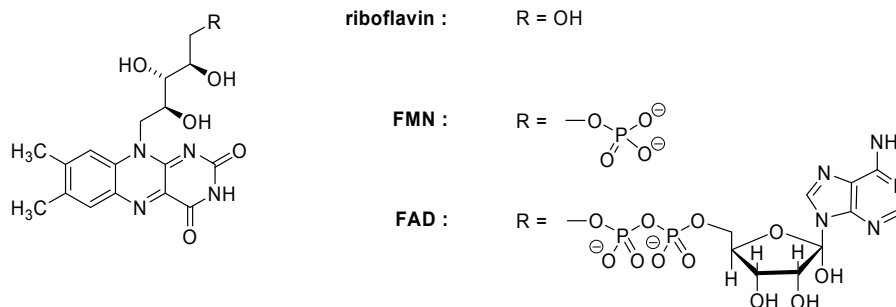
## 2. Chemické vlastnosti flavinů

Nejnámějším zástupcem flavinů je riboflavin (obr. 2), který patří do skupiny vitaminů B (riboflavin = 7,8-dimethyl-10-ribitylisoalloxazin = vitamin B<sub>2</sub>). Riboflavin slouží především jako zdroj flavinů pro vyšší živočichy a člověka, kteří nemají enzymovou výbavu pro jejich syntézu. V enzymech se však flaviny nalézají především ve formě flavinmononukleotidu (FMN) a flavinadeninidnukleotidu (FAD) (obr. 2). V dalších schématech jsou pro zjednodušení flaviny znázorňovány obecně jako 10-substituované 7,8-dimethylalloxaziny.

Široké uplatnění flavinů jako redoxních činidel v biologických systémech je dané jejich schopností zúčastňovat se jedno- i dvouelektronových oxidací a redukcí<sup>1–4</sup>. Redoxní děje probíhají v molekulách flavinů prostřednictvím azadienového seskupení, které je v konjugaci s karbonylovými skupinami dihydropyrimidinového jádra (schéma 1). Přijetím jednoho elektronu přechází flavin **FL** na stabilní radikál **FL-H<sup>•</sup>**, v literatuře označovaný jako semichinon. Přijetím dvou elektronů nebo hydridového iontu se flavin redukuje na dihydroderivát **FL-H<sub>2</sub>**, který je na rozdíl od výchozího flavinu a semichinonu téměř bezbarvý. Semichinon se podle pH prostředí může vyskytovat



Obr. 1. Vztah mezi strukturou flavinů, isoalloxazinu a alloxazinu včetně číslování obou heterocyklických skeletů (flavinové substituenty jsou číslovány podle polohy na heteroaromatickém systému)



Obr. 2. Biologicky významné flaviny

v neutrální formě (viz schéma 1), která je modrá, nebo po ztrátě protonu jako anion, který je červený.

Dvouelektronovou redukcí flavinů v umělých systémech lze provést analogicky jako ve flavoenzimech účinkem hydridového iontu, jehož zdrojem může být např. kyanoborohydrid sodný<sup>14</sup>. Nejčastěji využívaným redukčním činidlem pro generování dihydroflavinu z flavinu je však dithioničitan sodný<sup>1,14,15</sup> nebo vodík v přítomnosti palladiového katalyzátoru<sup>1</sup>. Redukci flavinu lze provést rovněž elektrochemicky; v závislosti na rozpouštědle a pH dochází k jednoelektronové redukci za vzniku semichinonu nebo k dvouelektronové redukci<sup>16</sup>.

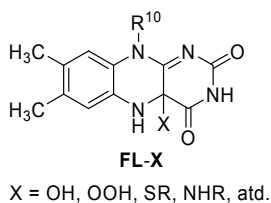
Pro funkci flavinů jako kofaktorů je rovněž důležitá jejich schopnost reagovat s nukleofily či elektrofilu<sup>1–4</sup>. Nukleofily reagují s flaviny v jejich oxidované formě v polohách 5 a 4a. Elektrofilu reagují ochotně s redukovanými flaviny, a to výhradně v poloze 4a. Pro-

dukty reakcí flavinů v poloze 4a, tzv. C4a-adykty **FL-X**, jsou relativně stabilní a představují meziprodukty řady transformací katalyzovaných flavoenzymů (obr. 3).

### 3. Funkce flavinů ve flavoenzimech

Katalytická funkce flavoenzymů je podmíněná tím, že flavinový kofaktor se v katalytickém cyklu zúčastňuje dvou redoxních dějů. Nejprve je redukován jedním substrátem v redukčním stupni katalytického cyklu a následně je v oxidačním stupni oxidován jiným substrátem (schéma 2). Ve většině flavoenzymů jsou oba děje dvouelektronové, v některých případech se oxidační část cyklu skládá ze dvou jednoelektronových procesů<sup>1–6</sup>.

Z hlediska funkce flavoenzymů v biologickém systému je vždy podstatný jeden z redoxních dějů katalytického cyklu. Druhý děj pak slouží k regeneraci aktivní formy flavoenzymu. V případě enzymů katalyzujících redukcí substrátu (příklad viz řádek 1, tabulka I) je aktivní částicí dihydroflavin, který je většinou generován z oxidované formy účinkem NAD(P)H. V případě oxidas je dihydroflavin vznikající v redukční části katalytického cyklu oxidován účinkem kyslíku<sup>1</sup> (příklady viz řádky 2–3, tabulka I). Mechanismus reakce dihydroflavinů **FL-H<sub>2</sub>** s kyslíkem je poměrně složitý, neboť zahrnuje více paralelně probíhajících cest<sup>17</sup>. Hlavní cesta vede přes tvorbu flavin-4a-



Obr. 3. Obecná struktura C4a-adyktů flavinů

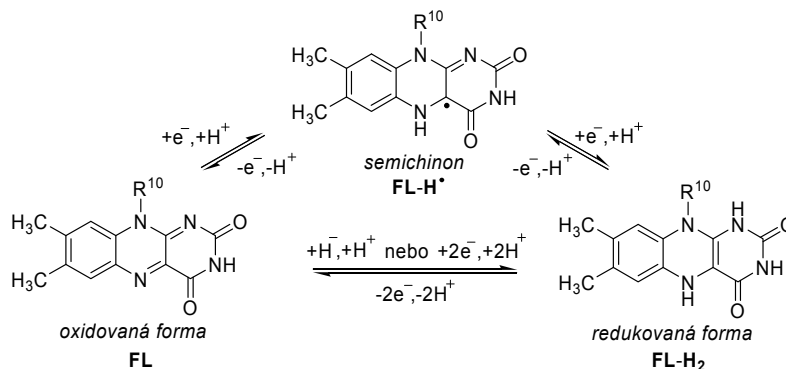


Schéma 1. Různé oxidační stupně flavinů

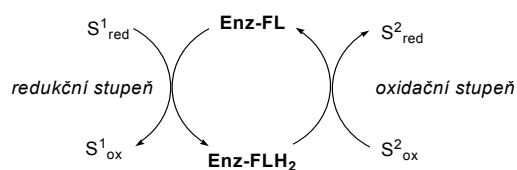


Schéma 2. Účinkování flavoenzymů v katalytickém cyklu

hydroperoxidu **FL-OOH**, který se velmi rychle rozkládá na konečné produkty, peroxid vodíku a oxidovanou formu flavinu **FL** (schéma 3).

Hlavním významem reakce kyslíku s redukováným flavinem v oxidasách je obnovení oxidované formy kofaktoru. Ve flavinových monooxygenasách však tato reakce slouží ke generování flavin-4a-hydroperoxidu **FL-OOH**, který v organismech vystupuje jako „přírodní peroxokyselina“. **FL-OOH** se může zúčastňovat oxidací probíhajícími jako elektrofilním, tak nukleofilním mechanismem (schéma 4). Jako elektrofil vystupuje flavin-4a-hydroperoxid **FL-OOH** především v aromatických hydroxylasách. V organismech však flavin-4a-hydroperoxid **FL-OOH** oxiduje elektrofilním mechanismem i další substráty, jako terciární aminy či sulfidy, čímž se podílí na jejich degradaci<sup>3–6</sup>. Jako nukleofil reaguje flavin-4a-peroxidový anion **FL-OO<sup>-</sup>** při Baeyerových-Villigerových oxidacích ketonů (schéma 4). Pro funkci monooxygenasy je nezbytný kofaktor NAD(P)H, který je obnovován spřaženým enzymovým systémem, a dále kyslík, který je stechiometrickým oxidačním činidlem. Po přenosu aktivovaného kyslíku na

substrát je katalytický cyklus v monooxygenasách uzavřen tvorbou 4a-hydroxyflavinu **FL-OH**, který eliminací vody poskytuje oxidovaný flavin (schéma 4).

### 3.1. Biokatalýza s využitím flavoenzymů

V posledních desetiletích jsou některé flavoenzymy<sup>5,6</sup>, především Baeyer-Villiger-monooxygenasy<sup>18,19</sup> (BVMO), předmětem intenzivního výzkumu v oblasti biokatalýzy. Z hlediska možného využití v biokatalýze je z této skupiny enzymů nejvíce studována cyklohexanon-monooxygenasa (CHMO), která vykazuje vysokou regioselektivitu a stereoselektivitu při Baeyerových-Villigerových oxidacích cyklohexanonů a cyklobutanonů, a 4-hydroxyacetofenon-monooxygenasa (HAPMO), která oxiduje aromatické ketony na arylestery karboxylových kyselin. Kromě aplikací na přírodních substrátech<sup>18,19</sup> (cyklické a aromatické ketony) byly BVMO úspěšně testovány při oxidaci sulfidů na sulfoxidy<sup>20</sup> a terciárních aminů na *N*-oxidy<sup>21</sup>. Obě tyto reakce probíhají na rozdíl od Baeyerových-Villigerových reakcí elektrofilním mechanismem. Nukleofilní mechanismus se předpokládá u epoxidace<sup>22</sup> a oxidace boru<sup>23</sup> katalyzované CHMO. Baeyerovy-Villigerovy oxidace, sulfoxidace a epoxidace probíhají v přítomnosti přírodní CHMO s dobrou enantioselektivitou. Nevýhodou je však poměrně úzký okruh substrátů, pro které je CHMO dostatečně účinná. Spektrum využitelnosti BVMO se daří rozšířit cílenou přípravou jejich mutantů<sup>24,25</sup>.

Nevýhodou využití monooxygenasy pro syntetické aplikace ve větším měřítku je nezbytnost stechiometrické

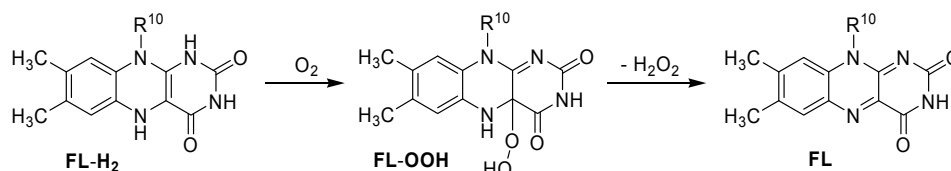


Schéma 3. Reakce dihydroflavinu s kyslíkem

Tabulka I

Příklady oxidační a redukční části katalytického cyklu ve flavoenzymech<sup>1</sup>

Řádek	Enzym	Redukční stupeň katalytického cyklu	Oxidační stupeň katalytického cyklu
1	Glutathion-reduktasa	$\text{NADPH} \longrightarrow \text{NADP}^+$	$\text{R-S-S-R} \longrightarrow 2 \text{RSH}$
2	Oxidasa D-aminokyseliny		$\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
3	Vanilylalkohol-oxidasa		$\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2$

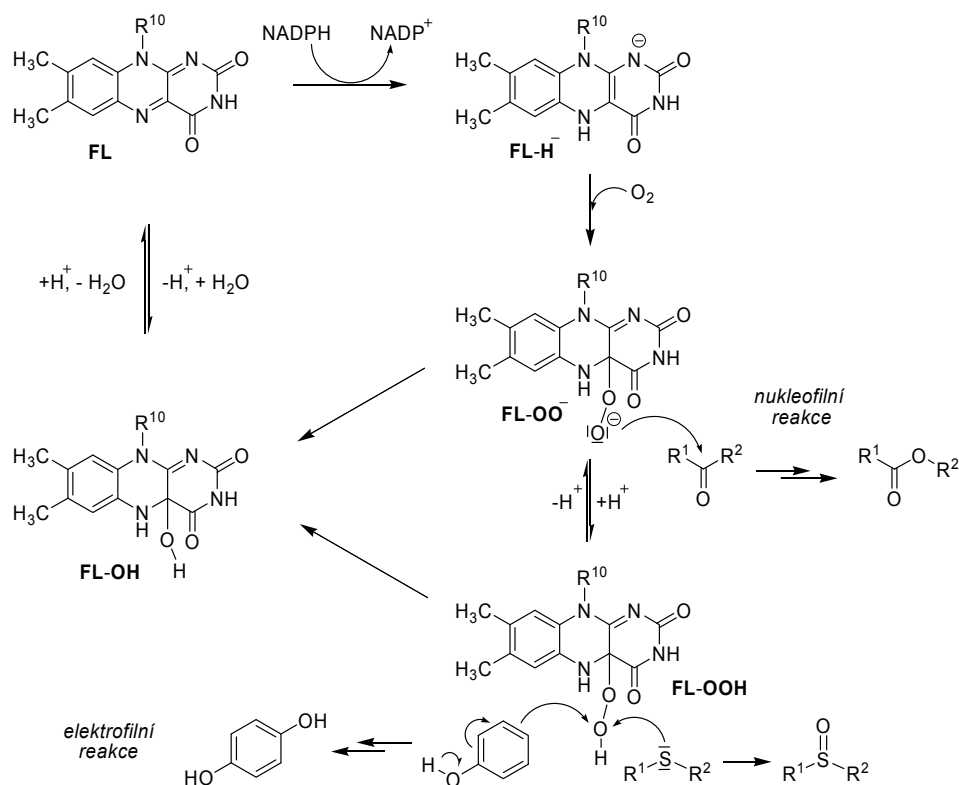


Schéma 4. Vznik a působení flavin-4a-hydroperoxidu ve flavoenzimech

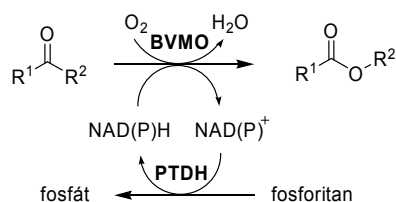


Schéma 5. Oxidace ketonů s využitím spřaženého systému enzymů

ho množství NAD(P)H. Tento problém může vyřešit použití celých buněk, ve kterých je tato forma kofaktoru regenerována jejich enzymovým aparátem. Například buňky *E. coli* obsahující CHMO byly využity k produkci laktonů z příslušných cyklických ketonů v kilogramovém měřítku<sup>26</sup>. Buňky rekombinantu *E. coli* poskytující styrenmonooxygenasu byly využity při přípravě (*S*)-styrenoxidu epoxidací styrenu v množství 400 g (cit.<sup>27</sup>). Dalším přístupem umožňujícím regeneraci NAD(P)H je použití dvou enzymů. Příkladem může být Baeyerova-Villigerova oxidace s využitím systému fenyliceton-monooxygenasa (PAMO) – fosforitan-dehydrogenasa (PTDH). PAMO zabezpečuje vlastní oxidaci ketonu, přičemž produkuje NADP<sup>+</sup>, který je zpět redukován pomocí PTDH na úkor fosforitanu, který je oxidován na fosfát<sup>28</sup> (schéma 5).

Vanilylalkohol-oxidasa (VAO) patří do skupiny flavinových oxidas. Jejím přírodním substrátem je vanilylalkohol, který VAO oxiduje na vanilin. VAO však byla úspěšně otestována na celé řadě jiných substrátů, například při oxidaci ethylbenzenu na 1-fenylethan-1-ol<sup>29</sup>. Tato hydroxylace probíhá s enantioselektivitou<sup>30</sup> až 94 % *ee* s preferencí konfigurace *R*. Výhodou oxidas jako biokatalyzátorů je skutečnost, že nepotřebují pro svoji činnost další kofaktor.

Tzv. „old-yellow enzyme“ (OYE) představuje první izolovaný flavoenzym<sup>2,31</sup>. Jeho biologická funkce však není dosud zcela objasněna. Tento enzym obsahující FMN jako kofaktor vystupuje především jako reduktasa, přičemž jako redukční činidlo využívá NADH. Jako biokatalyzátor byl OYE využit například při hydrogenaci  $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů<sup>32</sup>. Výměnou kofaktoru FMN za 8-kyanoflavin dojde k přeměně OYE z reduktasy na desaturasu, která katalyzuje dehydrogenace ketonů a aldehydů na  $\alpha,\beta$ -nenasycené deriváty<sup>33</sup> (schéma 6).

#### 4. Katalytické systémy založené na derivátech flavinu

Všechny umělé katalytické systémy na bázi flavinů pracují podobně jako monooxygenasy – využívají fla-

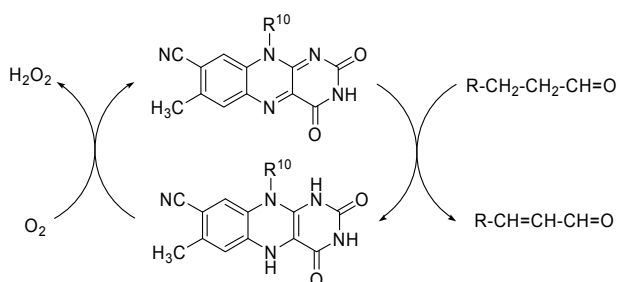


Schéma 6. Oxidace aldehydů účinkem OYE s modifikovaným kofaktorem

vinhydroperoxy pro zavádění kyslíku do molekuly substrátu. V umělých systémech jsou však příslušné hydroperoxy **FL-OOH** velmi nestabilní, což nedovoluje jejich využití jako oxidačních činidel. Problém se řeší použitím jejich 5-alkylanalog **I-OOH**, která lze připravit z odpovídajících 5-alkylflaviniových solí **I** reakcí s peroxidem vodíku, nebo reakcí 5-alkyldihydroflavinů **I-H<sub>2</sub>**

s kyslíkem<sup>34</sup> (schéma 7). Uměle připravené 5-alkylflavin-4a-hydroperoxy oxidují podobně jako flavin-4a-hydroperoxy ve flavinových monooxygenasách terciární aminy, sulfidy či ketony. Uvedené oxidace byly prováděny nejprve ve stechiometrickém uspořádání, tj. smícháním substrátu s vypočteným množstvím předem připraveného flavin-4a-hydroperoxy. V posledních letech však byly úspěšně otestovány systémy, ve kterých je flavin-4a-hydroperoxid generován *in situ* z příslušné flaviniové soli přítomné v katalytickém množství<sup>34,35</sup> (schémata 7–10). Stechiometrickým oxidačním činidlem v těchto systémech je buď peroxid vodíku nebo kyslík.

Při použití peroxidu vodíku jako stechiometrického oxidačního činidla je flavin-4a-hydroperoxid **I-OOH** generován reakcí flaviniové soli **I** s peroxidem vodíku (schéma 8). Systém založený na soli **Ia** byl úspěšně využit pro chemoselektivní oxidace sulfidů na sulfoxidy<sup>36</sup>; **Ib** katalyzuje Baeyerovu-Villigerovu oxidaci<sup>37</sup> cyklobutanů. Murahashi<sup>36</sup> se zabýval kinetickým studiem oxidace sulfidů peroxidem vodíku v methanolu s využitím 5-ethyl-3,7,8,10-tetramethylisoalloxazinium-perchlorátu (**Ia**) jako

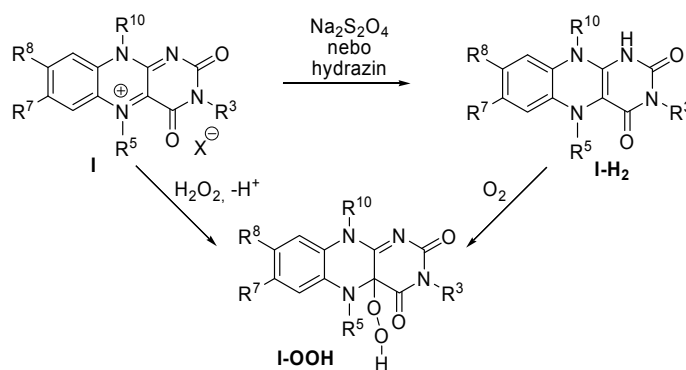
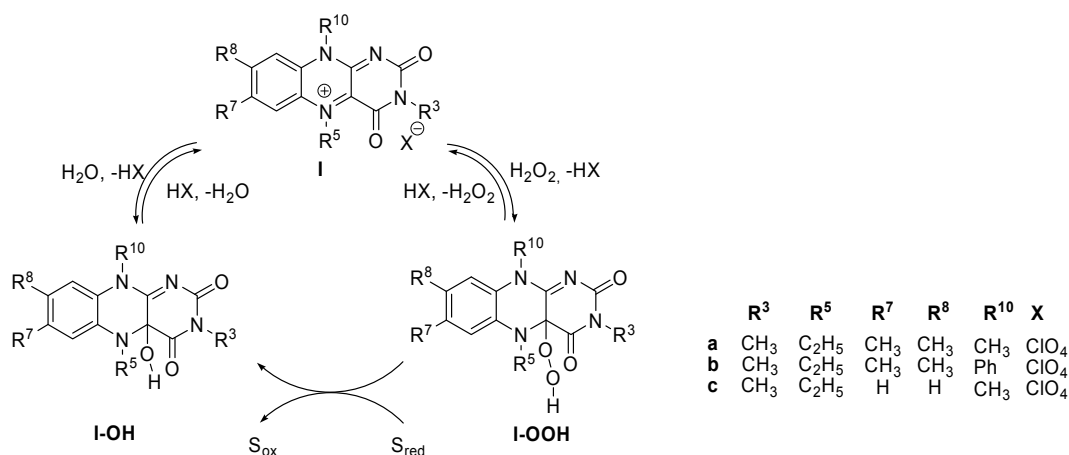


Schéma 7. Příprava 5-alkylflavin-4a-hydroperoxidů

Schéma 8. Průběh oxidace peroxidem vodíku v přítomnosti isoalloxaziniových solí **I**

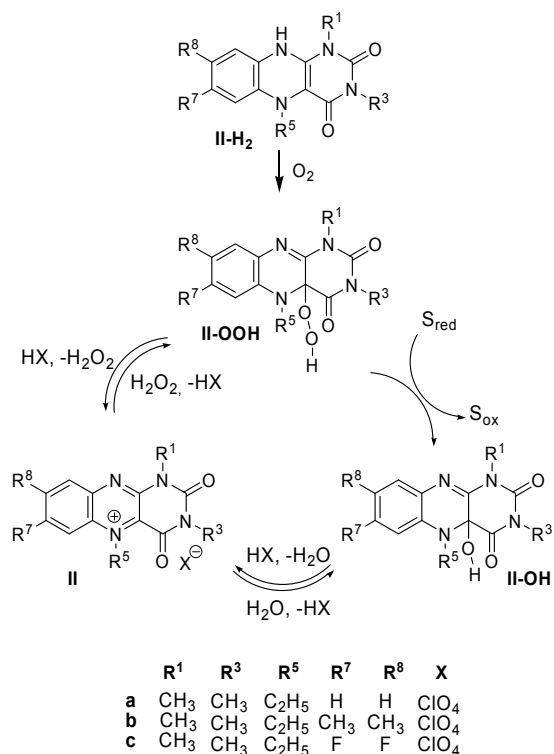


Schéma 9. Průběh oxidace peroxidem vodíku v přítomnosti alloxazinových soli II

katalyzátoru. Výsledky ukázaly, že rychlost určujícím dějem katalytického cyklu je tvorba soli I z pseudobáze I-OH.

Bäckvall se spolupracovníky optimalizoval strukturu flavinových soli s cílem dosažení co nejvyšší účinnosti katalyzátoru<sup>34,38,39</sup>. Vedle derivátů isoalloxazinu I testoval rovněž deriváty alloxazinu II. Ve svých experimentech používal flavinové katalyzátory ve formě jejich dihydroderivátů I-H<sub>2</sub> a II-H<sub>2</sub>, které sloužily jako prekurzory příslušné flavinové soli I, resp. II. Oxidace katalyzované deriváty alloxazinu II probíhají obdobným mechanismem jako oxidace katalyzované isoalloxaziny I. Autoři<sup>38,39</sup> předpokládají, že za aerobních podmínek nejprve dochází k tvorbě flavin-4a-hydroperoxidu II-OOH reakcí dihydroderivátu II-H<sub>2</sub> s kyslíkem (schéma 9). Dále už flavin-4a-hydroperoxid II-OOH vzniká v každém katalytickém cyklu reakcí flavinové soli II s peroxidem vodíkem přidaným jako stechiometrické oxidační činidlo do reakční směsi.

Bäckvall zjistil, že za použitých podmínek jsou deriváty alloxazinu II daleko účinnějšími katalyzátory oxidací než deriváty odvozené od isoalloxazinu I (cit.<sup>38</sup>). Tuto skutečnost autoři vysvětlují usnadněním rychlosti určujícího děje celého katalytického cyklu, totiž vzniku flavinové soli II z hydroxyflavinu II-OH, díky tvorbě aromatického pyrazinového jádra. Mezi testovanými alloxazinovými deriváty IIa-c je nejúčinnější 5-ethyl-1,3-dimethylalloxazinium-perchlorát (IIa) vznikající z 5-ethyl-1,3-di-

methyl-5,10-dihydroalloxazinu (IIa-H<sub>2</sub>). Přídavek látky IIa-H<sub>2</sub> v množství 1,8 mol.% vzhledem k substrátu urychloval oxidaci 4-methylthioanisolu peroxidem vodíku 74× ve srovnání s nekatalyzovanou reakcí<sup>38</sup>. Ještě většího urychlení oproti nekatalyzované reakci (až 136násobné v případě derivátu IIa) vykazují flavinové soli při oxidacích thioanisolu peroxidem vodíku v micelách hexadecyltrimethylamonium-nitrátu<sup>40,41</sup>. Toto zvýšení poměru rychlosti katalyzované a nekatalyzované reakce je způsobeno jednak urychlením katalyzované reakce a jednak zpomalením nekatalyzované reakce v prostředí kationických micel. Flaviny II-H<sub>2</sub> katalyzují rovněž oxidaci terciárních aminů na N-oxidy<sup>42</sup>. Například oxidace benzyldimethylaminu byla v methanolu 67× rychlejší v přítomnosti 2,5 mol.% látky IIa-H<sub>2</sub> než bez přítomnosti katalyzátoru.

Druhý katalytický systém<sup>34,43,44</sup>, využívající jako stechiometrické oxidační činidlo kyslík, byl testován pouze s isoalloxazinovými deriváty I (schéma 10). Pro funkce tohoto katalytického cyklu je nezbytná přítomnost stechiometrického množství redukčního činidla A<sub>red</sub> (například hydrazinu) generujícího dihydroflavin I-H<sub>2</sub> ze soli I. Reakcí I-H<sub>2</sub> s kyslíkem pak vzniká flavin-4a-hydroperoxid I-OOH, který oxiduje substrát. Rovněž tento systém je chemoselektivní a poskytuje pouze sulfoxidy bez přeoxidování na sulfony. Za přítomnosti 1 mol.% soli Ia za aerobních podmínek (1 atm O<sub>2</sub>) bylo dosaženo vysokých výtěžků (> 95 %) jak v případě oxidace sulfidů, tak terciárních aminů.

Oxidace kyslíkem za katalýzy flavinovými solemi jsou prováděny nejčastěji ve fluorovaných alkoholech pro dosažení vyšší koncentrace rozpuštěného kyslíku. Relativně kyselá fluoralkoholy v oxidačních systémech využívajících hydrazin k redukci soli I rovněž ovlivňují reaktivitu

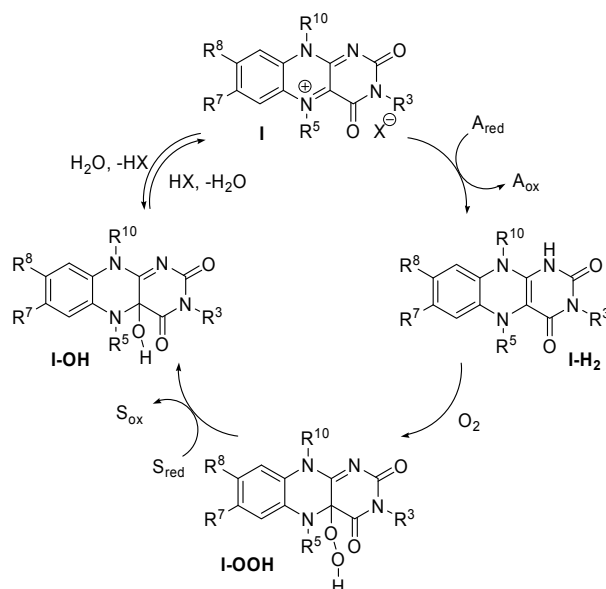
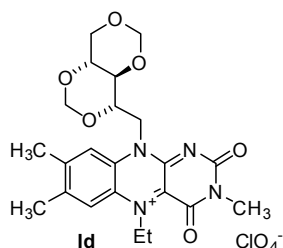


Schéma 10. Průběh oxidace kyslíkem v přítomnosti isoalloxazinových soli I

hydrazinu. Hydrazin je díky  $\alpha$ -efektu silnějším nukleofilem ve srovnání se sulfidy či aminy a reaguje v nefluorovaných alkoholech s flavin-4a-hydroperoxidem přednostně namísto substrátu<sup>44</sup>; oxiduje se při tom na diimid. Ve fluorovaných alkoholech je však jeho nukleofilita snížena interakcí s rozpouštědlem, a proto přednostně probíhá oxidace sulfidu či aminu.

Analogický systém využívající sůl **Id** jako katalyzátor a zinek jako redukční činidlo oxiduje cyklobutanony ve směsi rozpouštědel acetonitril-ethylacetát-voda 8:1:1 ve smyslu Baeyerovy-Villigerovy reakce. Oxidace probíhá i v přítomnosti 4-methylthioanisolu nebo cyklooktenu; vzniká pouze malé množství sulfoxidu a žádný epoxid<sup>45</sup>.

Využití chirálních flaviniových solí pro stereoselektivní oxidace je zatím spíše sporadické. Shinkai<sup>46,47</sup> a Murahashi<sup>48</sup> připravili chirální soli **III** a **IV**, v jejichž přítomnosti prováděli oxidace aryl(methyl)sulfidů peroxidem vodíku. S využitím 10 molárních procent látky (+)-**III** bylo dosaženo při  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  *ee* 19 až 65 %. Sůl **IV** katalyzovala oxidaci methyl(naftyl)sulfidu s *ee* až 72 %. V přítomnosti planárně chirální bisflaviniové soli **V** byly při  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  oxidovány *p*-substituované 3-fenylcyklobutanony peroxidem vodíku na příslušné laktony s *ee* 61 až 68 % (cit.<sup>49</sup>). V případě 3-(4-fluorfenyl)cyklobutanonu bylo při  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  dosaženo *ee* až 74 %.



Jak bylo uvedeno dříve, flaviniové soli oxidují hydrazin na diimid, který je známý jako mírné redukční činidlo pro nenasyčené vazby. Na těchto skutečnostech je založen systém, který využívá katalytické množství flaviniové soli **I**, 1–2 ekvivalenty hydrazinu jako prekursoru diimidu a kyslík<sup>50</sup>, který slouží k reoxidaci přechodně vznikajícího dihydroflavinu **I-H<sub>2</sub>** na flavin-4a-hydroperoxid **I-OOH** (schéma 11). Tento systém realizovaný v alkoholech redukuje vazbu C=C, a to dokonce v přítomnosti nukleofilní síry v sulfidech<sup>51</sup> (nevzniká sulfoxid).

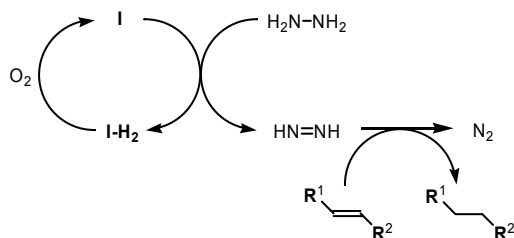
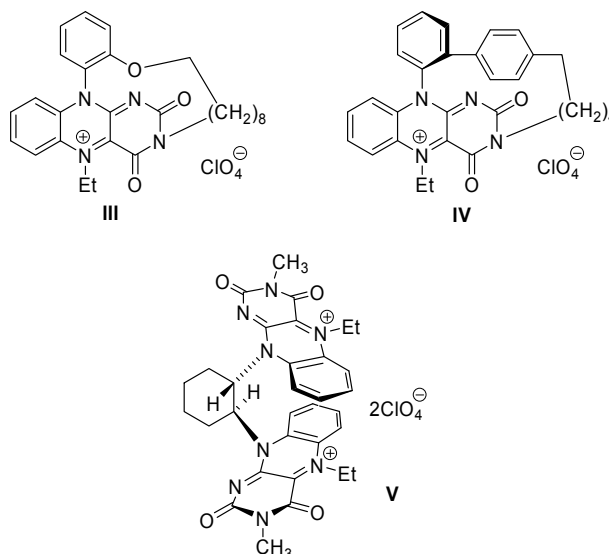


Schéma 11. Redukce alkenů diimidem generovaným z hydrazinu účinkem flaviniové soli **I**



## 5. Závěr

V průběhu posledních dvaceti let lze zaznamenat zvýšený zájem o výzkum v oblasti katalýzy flavinovými deriváty. Byly popsány účinné systémy využívající flaviniové soli jako katalyzátory oxidace sulfidů, aminů a cyklických ketonů. Externím oxidačním činidlem je kyslík nebo peroxid bez přítomnosti kovu. Jedná se tedy po všech stránkách o systémy šetrné k životnímu prostředí. Při výběru reakcí vhodných pro katalýzu flavinovými deriváty se autoři inspirovali biologickými procesy katalyzovanými flavoenzymy. Z uvedených příkladů chování flavinů ve flavoenzymech navíc vyplývá, že seznam substrátů by nemusel být konečný a že flaviny by mohly být využitelné i pro jiné typy transformací. Prvním takovým příkladem je redukce alkenů diimidem generovaným účinkem flaviniových solí.

*Práce byla sepsána za podpory MŠMT České republiky (výzkumný záměr č. MSM 6046137301).*

## LITERATURA

1. *Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes* (Müller F., ed.). CRC, Boca Raton 1991.
2. Massey V.: *Biochem. Soc. Trans.* 28, 283 (2000).
3. Palfey B., Massey V., v knize: *Comprehensive Biological Catalysis* (Sinnott M., ed.), sv. 3, str. 83. Academic Press, London 1998.
4. Ghisla S., Massey V.: *Eur. J. Biochem.* 181, 1 (1989).
5. Moonen M. J. H., Fraaije M. W., Rietjens I. M. C. M., Laane C., van Berkel W. J. H.: *Adv. Synth. Catal.* 344, 1023 (2002).
6. Joosten V., van Berkel W. J. H.: *Curr. Opin. Chem. Biol.* 11, 195 (2007).
7. *Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences* (Silva E., Edwards A. M., ed.), sv. 6.

- RSC Publishing, Cambridge 2006.
8. Kowalczyk M., Sikorska E., Khmelinskii I. V., Komasa J., Insińska-Rak M., Sikorski M.: *J. Mol. Structure: Theochem* 756, 47 (2005).
  9. Losi A., Gärtner W.: *Photochem. Photobiol. Sci.* 7, 1168 (2008).
  10. Losi A.: *Photochem. Photobiol.* 83, 1283 (2007).
  11. Heelis P. F., Hartman R. F., Rose S. D.: *Chem. Soc. Rev.* 1995, 289.
  12. Sancar A.: *Chem. Rev.* 103, 2203 (2003).
  13. Tu S.-C.: *Photochem. Photobiol. Sci.* 7, 183 (2008).
  14. Ghisla S., Hartmann U., Hemmerich P., Müller F.: *Liebigs Ann. Chem.* 1973, 1388.
  15. Kuhn R., Weygand F.: *Chem. Ber.* 67, 1409 (1934).
  16. Niemz A., Imbriglio J., Rotello V. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 887 (1997).
  17. Massey V.: *J. Biol. Chem.* 269, 22459 (1994).
  18. Kamerbeek N. M., Janssen D. B., van Berkel W. J. H., Fraaije M. W.: *Adv. Synth. Catal.* 345, 667 (2003).
  19. Mihovilovic M. D.: *Curr. Org. Chem.* 10, 1265 (2006).
  20. Colonna S., Gaggero N., Pasta P., Ottolina G.: *Chem. Commun.* 1996, 2303.
  21. Ottolina G., Bianchi S., Belloni B., Carrea G., Danieli B.: *Tetrahedron Lett.* 40, 8483 (1999).
  22. Colonna S., Gaggero N., Ottolina G., Pasta P., Zambianchi F.: *Tetrahedron Lett.* 43, 1797 (2002).
  23. Branchaud B. P., Walsh C. T.: *J. Am. Chem. Soc.* 107, 2153 (1985).
  24. Reetz M. T., Brunner B., Schneider T., Schulz F., Cluothier M., Kayser M. M.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 4075 (2004).
  25. Reetz M. T., Daligault F., Brunner B., Hinrichs H., Deege A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 4078 (2004).
  26. Hilker I., Wohlgenuth R., Alphand V., Furstoss R.: *Biotechnol. Bioeng.* 92, 702 (2005).
  27. Panke S., Held M., Wubbolts M. G., Witholt B., Schmid A.: *Biotechnol. Bioeng.* 80, 33 (2002).
  28. Pazmino D. E. T., Snajdrova R., Baas B.-J., Ghobrial M., Mihovilovic M. D., Fraaije M. W.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 2275 (2008).
  29. Drifhout F. P., Fraaije M. W., Jongejan H., van Berkel W. J. H., Franssen M. C. R.: *Biotechnol. Bioeng.* 59, 171 (1998).
  30. van Heuvel R. H. H., Fraaije M. W., Mettevi A., Laane C., van Berkel W. J. H.: *J. Mol. Catal., B* 11, 185 (2001).
  31. Williams R., Bruce N. C.: *Microbiology* 148, 1607 (2002).
  32. Stott K., Saito K., Thiele D. J., Massey V.: *J. Biol. Chem.* 268, 6097 (1993).
  33. Murthy Y. V. S. N., Meah Y., Massey V.: *J. Am. Chem. Soc.* 121, 5344 (1999).
  34. Gelalcha F. G.: *Chem. Rev.* 107, 3338 (2007).
  35. Bäckvall J.-E., v knize: *Modern Oxidation Methods* (Bäckvall J.-E., ed.), str. 193. Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2004.
  36. Murahashi S.-I., Oda T., Masui Y.: *J. Am. Chem. Soc.* 111, 5002 (1989).
  37. Mazzini C., Lebreton J., Furstoss R.: *J. Org. Chem.* 61, 618 (1996).
  38. Minidis A. B. E., Bäckvall J.-E.: *Chem. Eur. J.* 7, 297 (2001).
  39. Lindén A. A., Hermanns N., Ott S., Krüger L., Bäckvall J.-E.: *Chem. Eur. J.* 11, 112, (2005).
  40. Bergstad K., Bäckvall J.-E.: *J. Org. Chem.* 63, 6650 (1998).
  41. Baxová L., Cibulka R., Hampl F.: *J. Mol. Catal., A* 277, 53 (2007).
  42. Cibulka R., Baxová L., Dvořáková H., Hampl F., Ménová P., Mojr V., Plancq B., Sayin S.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 74, 973 (2009).
  43. Imada Y., Iida H., Ono S., Murahashi S.-I.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 2868 (2003).
  44. Imada Y., Iida H., Ono S., Masui Y., Murahashi S.-I.: *Chem. Asian J.* 2006, 136.
  45. Imada Y., Iida H., Murahashi S.-I., Naota T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 1704 (2005).
  46. Shinkai S., Yamaguchi T., Kawase A., Kitamura A., Manabe O.: *Chem. Commun.* 1987, 1506.
  47. Shinkai S., Yamaguchi T., Manabe O., Toda F.: *Chem. Commun.* 1988, 1399.
  48. Murahashi S.-I.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 34, 2443 (1995).
  49. Murahashi S.-I., Ono S., Imada Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2366 (2002).
  50. Imada Y., Iida H., Naota T.: *J. Am. Chem. Soc.* 127, 14544 (2005).
  51. Smit C., Fraaije M. W., Minnaard A. J.: *J. Org. Chem.* 73, 9482 (2008).

**R. Cibulka** (*Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, Czech Republic*): **Flavins – Promising Oxidation and Reduction Catalysts**

Flavins contained in flavoenzymes are versatile oxidizing and reducing agents. This fact inspired many researchers to test flavin derivatives as oxidation or reduction catalysts in organic synthesis. In this article, flavin-based catalytic and biocatalytic systems are reviewed. Relevant flavin properties are discussed in the context with their possible catalytic applications.