

VÝVOJ ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍCH HETEROCYKlickÝCH LÁTEK ZA POSLEDNÍCH 15 LET

KAREL WAISSE

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: waisser@faf.cuni.cz

Tuberkulóza a další mykobakteriální onemocnění v současné době je považována za vážné ohrožení lidstva. Dřívější prognóza, že okolo roku 2000 tuberkulóza přestane být zdravotnickým problémem, se ukázala chybnou. V současné době na tuberkulózu umírá okolo 3 miliónů lidí. Očekává se však, že okolo roku 2100 se tento počet zvětší na desetinásobek. Od roku 1985, kdy se tuberkulóza vrací do průmyslově vyspělých zemí, pátrání po nových strukturách antimykobakteriálních látek patří mezi přední oblasti chemoterapeutického výzkumu. Heterocyklické sloučeniny bezpochyby náleží k dominantní části organické chemie. Přehledný referát je pohledem do studií provedených v oblasti heterocyklických sloučenin od roku 1984. K rešerši byl použit časopis Chem. Abstr. Meziknihovní (národní i mezinárodní) výpůjčkovou službou se podařilo obdržet většinu původních prací. Získané informace byly roztríděny podle systému organické chemie, tj. podle struktury jednotlivých heterocyklů a nikoliv podle farmakoforů. Ukazuje se však, že vzájemné vztahy mohou nejlépe vyplynout z farmakoforové analýzy. Farmakofory většiny látek jsou však dosud neznámé.

Do tisku byly dány první dvě části studie, věnované pětičlenným heterocyklickým sloučeninám^{1,2}. Další části jsou pro tisk teprve upravovány. Rešerše se ukázala příliš rozsáhlou, protože obsahuje několik set citací. Nejperspektivnější se jeví skupina derivátů oxazolu. Obsahu rešerše bylo využíváno při pátrání po nových látkách účinných vůči *M. avium* (v rámci grantu GA ČR 203/96/0262). Nedávno byl uveřejněn pokus o analýzu části informací pomocí farmakoforové analýzy³.

LITERATURA

1. Waisser K., Drhová L.: Cesk. Farm., zasláno do tisku.

2. Waisser K., Drhová L.: Cesk. Farm., zasláno do tisku.
3. Waisser a kol.: Folia Pharm. Univ. Carol. 21–22, 69 (1998).

ENZYMOVÉ MODIFIKACE SACHARIDŮ A JEJICH APLIKACE V IMUNOTERAPII NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

**VLADIMÍR KŘEN^a, JANA DVOŘÁKOVÁ^a,
PETR SEDMERA^a a KAREL BEZOUŠKA^b**

^aMikrobiologický ústav, Akademie věd České republiky, Laboratoř biotransformací, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, e-mail: kren@biomed.cas.cz, ^bPřírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 40 Praha 2

Pomocí nových enzymových reakcí byla připravena série glykosidických derivátů chito oligomerů [(GlcNAc)_β 1–4], které byly testovány na vazebnou afinitu k proteinu NKR-P1. Tento protein lektinové povahy je jedním z hlavních aktivních receptorů leukocytární řady „přirozených zabíječů“ (NK-buňky), likvidujících v organismu nádorové a infikované buňky.

Deriváty chito oligomerů nesoucí na neredukujícím konci β-glukopyranosyl [Glcβ1→4(GlcNAc)_{1–4}] byly připraveny pomocí bovinní β1,4-galaktosyltransferasy. α-Glukopyranosidy uvedených substrátů – [Glcα1→4(GlcNAc)_{1–2}] byly připraveny pomocí cyklodextrintransferasy z *Bacillus stearothermophilus*.

β(1→4)Gal a β(1→3)Gal deriváty chitobiosy a chitotriosy byly připraveny transgalaktosylací pomocí různých β-galaktosidas. Enzymově katalyzovanou kondenzací *N*-acetylglukosaminu (β-*N*-acetylhexosaminidasa z *Aspergillus oryzae*) byl připraven regioisomer chitobiosy GlcNAcβ(1→6)GlcNAc. *N*-Acetylmannosamin byl zaveden alkalicky katalyzovanou epimerizací chito oligomerů (GlcNAcβ(1→4)ManNAc, GlcNAcβ(1→4)GlcNAcβ(1→4)ManNAc). Analogické glykosidy (GlcNAcβ(1→3)Man, GlcNAcβ(1→6)Man) byly připraveny transglykosylací mannosy pomocí β-*N*-acetylhexosaminidasy z *A. oryzae*. Kromě těchto produktů se tvořil ještě velmi neobvyklý neredukující disacharid GlcNAcβ1,1 βMan.

Deriváty nesoucí β -GalNAc byly připraveny pomocí β -N-acetylhexosaminidasy z *Penicillium oxalicum*, a to z N-acetylglukosaminu disacharidy GalNAc β (1 $\rightarrow$ 4)GlcNAc a GalNAc β (1 $\rightarrow$ 6)GlcNAc a z N-acetylgalaktosaminu GalNAc β (1 $\rightarrow$ 6)GalNAc.

Chitobiosa, chitotrios a chitotetraosa měly afinitu k proteinu NKR-P1 s IC_{50} v rozsahu 2×10^{-7} až 5×10^{-9} M. Prodlužování řetězce [(GlcNAc) $_{5-9}$] afinitu již nezvyšuje. Epimerizace GlcNAc na ManNAc na redukujícím konci dramaticky zvyšuje afinitu (o 1 až 2 řády), stejně jako substituce GlcNAc na neredukujícím konci za GalNAc.

Byla navržena optimální struktura typu GalNAc β (1 $\rightarrow$ 4)GlcNAc β (1 $\rightarrow$ 4)ManNAc pro aktivaci tohoto leukocytárního receptoru. Dále byly připraveny glykodendrimery (na bázi PAMAM sítí), u kterých byla interakce s receptory zvýšena až o 3 řády.

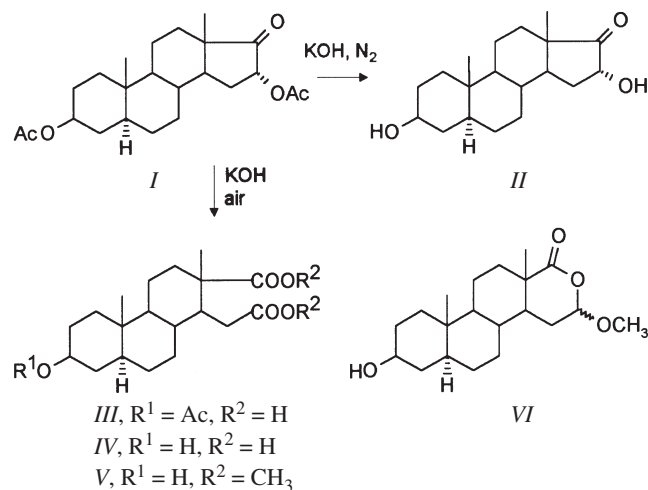
Podpořeno granty GA ČR č. 203/96/1267 a 303/96/0937.

AUTOOXIDACE STEROIDNÍCH α -HYDROXYKETONŮ

BARBORA SLAVÍKOVÁ a ALEXANDER KASAL

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6

Byla pozorována neobvykle snadná autooxidace steroidních α -hydroxyketonů, k níž dochází za podmínek hydrolysy esterů. Byly nalezeny experimentální podmínky



umožňující volit buď hydrolysu esterové vazby, nebo oxidaci C-C vazby za vzniku sekoderivátů.

Za podmínek alkalické hydrolysy při 0 °C s naprostým vyloučením přístupu atmosférického kyslíku vznikl z 3 β ,16 α -diacetoxy-5 α -androst-17-onu (I) příslušný diol II.

Při provádění této reakce v 2-methylpropan-2-olu za přítomnosti atmosférického kyslíku poskytoval steroid I kyselinu 3 β -hydroxy-16,17-seko-5 α -androst-13,15-dikarboxylovou a její acetát (látky III a IV). Ukazuje se tedy, že oxidace C-C vazby probíhala rychleji než hydrolysa acetoxy skupiny.

Při provádění této reakce (tedy hydrolysy za přítomnosti vzduchu) v prostředí methanolu byla dikyselina IV doprovázena neutrálním podílem. Po esterifikaci diazomethanem byly izolovány produkty V a VI. Struktura produktů byla navržena na základě MS, IR a NMR spekter.

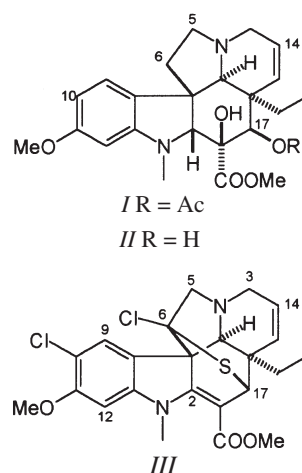
Práce byla provedena za podpory grantu AV ČR (A7045608).

O REAKCI DEACETYLVINDOLINU S THIONYL-CHLORIDEM

JOSEF HÁJÍČEK^a a VÁCLAV HANUŠ^b

^aVýzkumný ústav pro farmacii o biochemii, Kouřimská 17, 130 60 Praha 3, ^bÚstav fyzikální chemie J. Heyrovského, Akademie věd České republiky, Dolejškova 3, 182 23 Praha 8

Vindolin (I), vysoce oxygenovaný aspidospermanový alkaloid, je jednou ze složek dimerního alkaloidu vinkristi-



nu, který našel uplatnění v terapii nádorových onemocnění; to bylo důvodem značné pozornosti chemiků. O-Deacetylvindolin (*II*), snadno přístupný z vindolinu (*I*) hydrolysou, poskytl působením thionylchloridu v chloroformu krystalickou sloučeninu o t. t. 203–205 °C (rozklad). Zatímco maximum v UV spektru při 336 nm svědčilo o eliminaci vody (β -anilinoakrylátový chromofor), MS spektrum naznačovalo (molekulární ion $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3S$), že změny v molekule deacetylvindolinu jsou mnohem hlubší povahy. 1H -NMR spektrum ukázalo, že jeden z chlorů je na $C_{(10)}$ a spinový systém allylaminu je zachován; naproti tomu, spinový systém čtyř vodíků na $C_{(5)}$ a $C_{(6)}$ byl nahrazen methylenovou skupinou. Tomu odpovídala přítomnost v ^{13}C -NMR spektru signálů při δ 69,67 (sekundární uhlík) a 77,44 ppm (kvarterní uhlík). Interpretace 1H -COSY, NOESY, ^{13}C -CPD, DEPT a HETCOR spekter a inspekce Dreidingových stereomodelů umožnila úplné strukturní přiřazení všech vodíků a uhlíků a přiřazení hexacyklické struktury 6,10-dichlor-6,17-epithio-1-methyltabersoninu (*III*) reakčnímu produktu. Bude diskutován mechanismus této komplexní transformace.

BIS-STEROIDNÍ PYRAZINY SPOJENÉ PŘES KRUHY D

**IVAN ČERNÝ, VLADIMÍR POUZAR
a PAVEL DRAŠAR**

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: cerny@uochb.cas.cz

Pyrazino-bis-steroidy kondenzované přes kruhy D představují alternativní výchozí látky pro přípravu výše kondenzovaných systémů (tris či tetrakis pyrazinosteroidy). Byla vylepšena jejich syntéza, takže se podařilo získat větší množství těchto látek, a mohla být studována jejich reaktivita. Klíčovým krokem při této syntéze je finální oxidace směsi dihydropyrazinů na pyraziny. Jejich výtěžek lze zvýšit katalýzou měďnatými ionty. Byly připraveny parciálně substituované deriváty a byly studovány reakce s bromací činidly. Při těchto reakcích nevznikají očekávané produkty, patrně dochází k bromaci v okolí pyrazinového jádra, popř. k destrukci steroidního skeletu.

Tato studie byla podporována grantem č. 203/97/0695 GA ČR.

PRODUŽOVÁNÍ ALKYLOVÉHO ŘETĚZCE STEROIDNÍCH O-(ω -KARBOXYALKYL)OXIMŮ WITTIGOVOU REAKCÍ

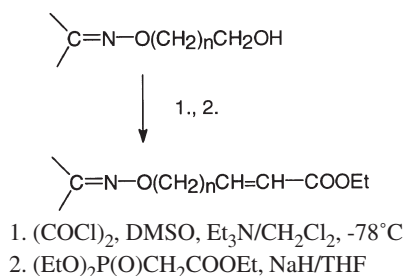
**VLADIMÍR POUZAR, TEREZA SLAVÍKOVÁ†
a IVAN ČERNÝ**

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: pouzar@uochb.cas.cz

Steroidní O-alkyloximy s různou délkou uhlíkového řetězce ($n = 1-3$) a koncovou hydroxylovou skupinou¹ byly převedeny Swernovou oxidací² na odpovídající aldehydy. Tyto aldehydy byly podrobeny Wittigově reakci (fosfonátová modifikace).

17-Oximové deriváty odvozené od androst-5-en-3 β -yl acetátu poskytují očekávané estery nenasycených karboxylových kyselin, které je možno hydrolyzovat na volné kyseliny. Oximové deriváty cholest-5-en-3 β -yl acetátu v poloze 7 a 19 poskytují nenasycené estery až při větší délce alkylového řetězce ($n = 2$ a 3).

Diskutovaná metoda poskytuje tedy možnost prodlužování uhlíkového řetězce O-alkyloximových derivátů o dva uhlíkové atomy.



Finanční podporu poskytla GA ČR (grant č. 203/96/0329).

LITERATURA

- Slavíková T., Pouzar V., Černý I.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 557 (1998).
- Omura K., Swern D.: Tetrahedron Lett. 34, 1651 (1978).

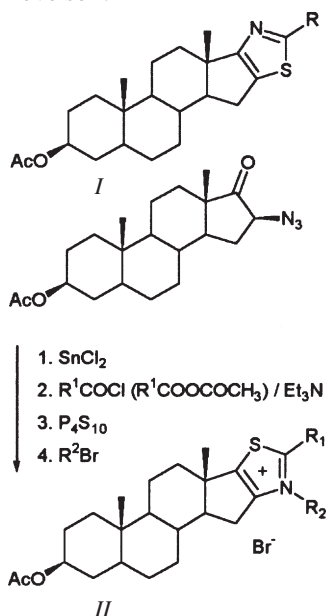
PŘÍPRAVA A KVARTERNIZACE THIAZOLO[4',5':16,17]ANDROSTANŮ

MAREK URBANSKÝ a PAVEL DRAŠAR

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České Republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: maur@uochb.cas.cz, drasar@uochb.cas.cz

Hantzschova syntéza thiazolů¹ byla využita při přípravě 2'-substituovaných thiazolo[5',4':16,17]androst-16-enů² (*I*). Látky tohoto typu jsou patentovány jako antagonisté hormonálních substancí³.

Součástí projektu zabývajícího se hledáním kvarterních oniových struktur s afinitou k cholinergním receptorům byla naše studie, jejímž cílem bylo ověřit možnosti syntézy izomerních thiazolo[4',5':16,17]androst-16-enů Gabriellovou thiazolovou syntézou⁴ a najít podmínky jejich konverze v thiazoliové soli.



Výchozí 16 β -azido-17-oxo-5 α -androst-3 β -yl acetát byl redukován dihydrátem chloridu cínatého v tetrahydrofuranu a vzniklý α -aminoketon *in situ* acylován ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CF}_3, \text{CCl}_3$). Byla pozorována inverze konfigurace na C-16 a v případě trihaloacetylaminoketonů se podařilo 16 α i 16 β epimery chromatograficky separovat a charakterizovat. Cyklizace α -acylaminoketonů účinkem sulfidu fosforečného poskytla thiazolo[4',5':16,17]-5 α -androst-16-en-3 β -yl acetáty. Jejich kvarternizace vedla k thiazoliovým solím *II* ($\text{R}^2 = \text{Et}, \text{Bn}$).

Práce byla provedena s podporou grantů 203/97/0302 a 203/97/0695 GA ČR.

LITERATURA

1. Hantzsch A.: Justus Liebigs Ann. Chem. 249, 1 (1888).
2. Catsoulacos P., Kallias D.: J. Heterocycl. Chem. 16, 763 (1979).
3. Yoneno T. (Shionogi & Co., Ltd.): US 3119816; Chem. Abstr. 60, 10757h (1964).
4. Gabriel S.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 134 (1910).

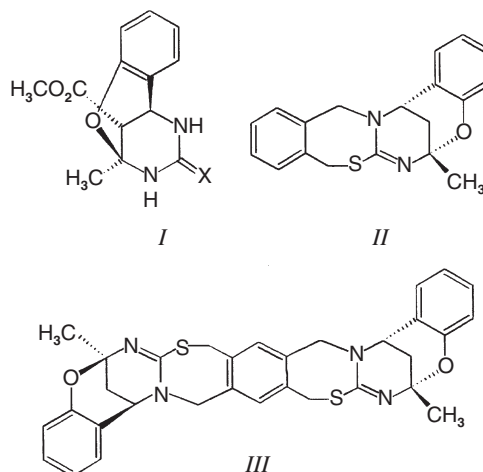
6,16-METHANO-6H,16H-[2,4]BENZOTHIAZEPINO-[3,4-d][1,3,5]BENZOXADIAZOCIN A 6,26:13,19-DI-METHANO-6H,9H,13H,22H,26H-BENZO[1'',2'':5,6;4'',5'':5',6']BIS[1,3]THIAZEPINO[2,3-d:2',3'-d']-BIS[1,3,5]BENZOXADIAZOCIN: SYNTÉZA A KONFORMAČNÍ STUDIE

JAN SVĚTLÍK^a a TIBOR LIPTAJ^b

^aKatedra farmaceutické analýzy a nukleární farmacie, Farmaceutická fakulta, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, ^bLaboratoř NMR Spektroskopie, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava

Během našich studií konformačně vynucených heterocyklů jsme vypracovali¹ diastereoselektivní cyklokondensaci Biginelliho typu vedoucí ke kyslíkem přemostěným pyrimidinům *I*. Derivát s thiomocovinovým seskupením ($\text{X} = \text{S}$) se osvědčil jako stavební blok při cykloalkylační konstrukci polykondensovaných sloučenin¹.

Cyklizační reakce klíčového thionu *I* s 1,2-bis(brommethyl)benzenem a 1,2,4,5-tetrakis(brommethyl)benzenem umožňují snadný přístup k biologicky atraktivním anelova-



ným benzothiazepinům *II* a *III*. Molekulární konformace těchto zcela nových typů heterocyklických systémů byly zkoumány pomocí 1D a 2D NMR, RTG analýzy a semiempirických výpočtů.

LITERATURA

1. Světlík J., Hanuš V., Bella J.: J. Chem. Res., Synop. 1991, 4.

NOVÁ FLUORAČNÍ ČINIDLA NA BÁZI PENTA-KOORDINOVANÝCH SLOUČENIN KŘEMÍKU

JAROSLAV KVÍČALA^a, MAGDALENA KVÍČALOVÁ^b, PETR MYSÍK^a
a OLDŘICH PALETA^a

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav chemických procesů, Akademie věd České republiky, Rozvojová 35, 165 02 Praha 6, e-mail: kvicalaj@vscht.cz

Pentakoordinované sloučeniny křemíku – silikonáty jsou již dlouhou dobu známy jako potenciální intermediáty převážné většiny reakcí zahrnující nukleofilní atak na tetrakoordinovaný atom křemíku. Teprve v posledním desetiletí však byly syntetizovány stále difluorsilikonáty, které jsou využívány jako jedny z neúčinnějších fluoračních činidel, případně jako bezvodý lipofilní zdroj fluoridového iontu.

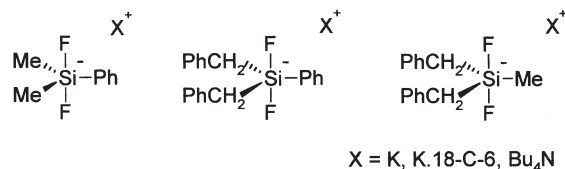


Schéma 1

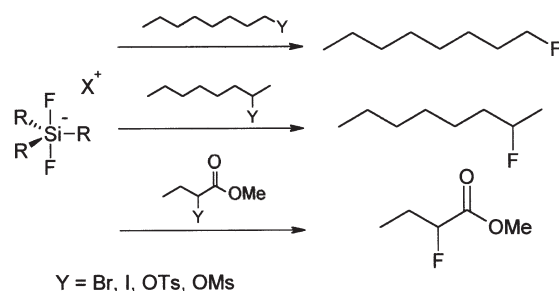


Schéma 2

V rámci studia nových fluoračních činidel jsme syntetizovali tři nové difluorsilikonáty s různými kationty.

Detaily jejich přípravy, hydrolytická stabilita a účinnost při nukleofilních fluoracích budou diskutovány.

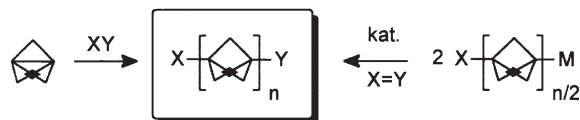
[n]STAFFANY

CTIBOR MAZAL

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: mazal@bilbo.chemi.muni.cz

Vytváření dobře definovaných molekulárních či supra-molekulárních architektur, různých orientovaných polí, sítí, mřížek a podobných struktur vyžaduje soubor stavebních prvků široké škály vlastností, jako jsou rigidita a flexibilita struktury, různě četná konektivita, možnost zavedení vhodných funkčních skupin do předem definovaných poloh a mnohé další. Mezi tyto stavební kameny nesporně patří i „molekulární tyčinky“, kterých je v současné době studována celá řada v různých aplikacích¹.

[n]Staffany jsou relativně novým příspěvkem do této skupiny. Jejich molekuly tvořené bicyclo[1.1.1]pentanovými jednotkami spojenými navzájem v polohách 1 a 3 se přes svoji poněkud bizarní strukturu a značné vnitřní pnutí (68 kcal.mol⁻¹ pro základní bicyclo[1.1.1]pentan (cit.²)) vyznačují relativní chemickou inertností, vysokou symetrií a malou délkou strukturního inkrementu³.



Syntéza koncově substituovaných [n]staffanů byla umožněna nalezením způsobu přípravy jejich ideálního prekursoru, [1.1.1]propellanu⁴, jehož oligomerace⁵ vedou ke směsím, z nichž byly izolovány deriváty s $n = 1-5$ a širokou škálou substituentů na jednom nebo na obou koncích staffanové „tyčinky“. Nízkou efektivitu oligomerací syntézy pro staffany s vyšším n se snaží nověji odstranit metody, založené na oxidativním couplingu vhodných staffanových derivátů¹.

Zatímco variabilita substituentů v koncových polohách staffanů je pestrá, laterálně substituovaných [n]staffanů je doposud známo jen několik^{6,7}. V současné době probíhá

výzkum syntézy 2,4-disubstituovaných bicyclo[1.1.1]pentanů, které mohou sloužit jako vhodné prekurzory přípravy obdobně substituovaných [n]staffanů, a to v zásadě oběma výše zmíněnými syntetickými metodami. Umístění ionizovatelných, chromoforních, fluoroformních či dalších vhodných funkčních skupin podél osy staffanu dá vzniknout novému typu tyčinek slibujících využití různých efektů podélné interakce nebo lineárního rozpoznávání.

LITERATURA

1. Lehn J.-M., v knize: *Supramolecular Chemistry*, str. 139. VCH, Weinheim 1995.
2. Wiberg K. B.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 25, 312 (1986).
3. Kaszynski P., Michl J.: *J. Org. Chem.* 110, 5225 (1988).
4. Wiberg K. B., Walker F. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 104, 5239 (1982); Semmler K., Szeimies G., Belzner J.: *J. Am. Chem. Soc.* 107, 6410 (1985).
5. Přehled syntetických metod Kaszynski P., Michl J., v knize: *Advances in Strain in Organic Chemistry*. (Halton B., ed.), sv. 4, str. 283. JAI Press Inc., London 1995.
6. Mazal C., Paraskos A. J., Michl J.: *J. Org. Chem.* 63, 2116 (1998).
7. Belzner J., Szeimies G.: *Tetrahedron Lett.* 28, 3099 (1987); Schlüter A.-D.: *Angew. Chem.* 100, 283 (1988); Hamrock S. J., Michl J.: *J. Org. Chem.* 57, 5027 (1992).

CHEMICKÁ KOMUNIKACE HMYZU POHLEDEM ORGANICKÉHO CHEMIKA

MICHAL HOSKOVEC

Přednáška nositele „Ceny Alfreda Badera“ pro rok 1998

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: hoskovec@uochb.cas.cz

Z velkého množství semiochemikálií tj. organických sloučenin používaných živými organismy k chemickému přenosu informace, jsou nejznámější feromony zajišťující vnitrodruhovou komunikaci. Jednou ze skupin živočichů, u které hraje chemická komunikace pomocí feromonů klí-

čovou roli, jsou motýli (Lepidoptera). U tohoto hmyzího řádu jsou sice naše současné informace o chemické komunikaci relativně na nejvyšší úrovni, většina znalostí byla však dosud získána pouze použitím běžných screeningových metod „zkoušek a omylů“.

Chceme-li ovlivnit biochemické procesy, jejichž výsledkem je biologický efekt, měli bychom znát jeho mechanismus na různých úrovních biologického systému. V našem případě to znamená na molekulární úrovni objasnit povahu interakcí (vodíkových můstků, Van der Waalových, elektrostatických, hydrofobních a hydrofilních interakcí atd.) molekuly feromonu s proteiny čichového receptoru.

Výzkum mechanismů čichové percepce na molekulární úrovni, možné praktické využití semiochemikálií (zvláště sexuálních feromonů a jejich analogů) pro ekologicky nezávadnou (fyziotaktickou) obranu proti škůdcům, metody syntézy a testování semiochemikálií na živých systémech je typicky multidisciplinárním oborem. Moji vlastní práci v této oblasti lze rozdělit do tří hlavních samostatných (mnohdy se prolínajících) celků:

1. *Studium mechanismu chemorecepce pomocí metod QSAR (model: nesytká rybízová).*
2. *Studium nových reaktivních analogů mimikujících acetátovou funkci a dalších inhibitorů chemorecepce (modely: obaleč východní a zavíječ kukuřičný).*
3. *Stanovnění fyzikálních vlastností složek feromonů a modelování jejich emise.*

BIOTRANSFORMACE LIMONENU ROSTLINNÝMI TKÁŇOVÝMI KULTURAMI

IRENA VALTEROVÁ a TOMÁŠ VANĚK

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: irena@uochb.cas.cz

(S)-(-)-Limonen o vysoké enantiomerní čistotě byl transformován na *cis*- a *trans*-karveol a karvon s použitím tkáňových kultur *Solanum aviculare* a *Dioscorea deltoidea* jako biokatalyzátorů. Vzniklé karveoly a karvon byly racemické, jak bylo prokázáno plynovou chromatografií na chirální koloně a měřením cirkulárního dichroismu. Stejná směs produktů vznikla i biotransformací (*R*)-(+)-limonenu. Průběh reakce je naznačen ve schématu 1. Použitím obou druhů tkáňových kultur byly získány směsi stejných látek,

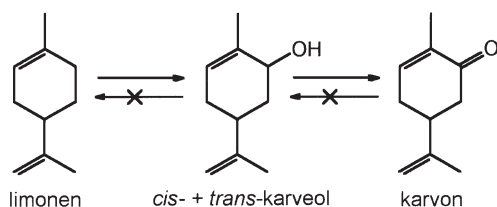


Schéma 1

avšak zastoupených v různém poměru. Vzniklá směs se podstatně lišila od produktů transformace limonenu mikroorganismy druhu *Aspergillus cellulosa*, popisované v literatuře¹. Japonští autoři dospěli biotransformací ke směsi několika alkoholů, ale karveoly ani karvon nebyly nalezeny¹.

Studiem časového průběhu biotransformace bylo zjištěno, že s použitím kultur *Solanum aviculare* probíhá reakce rychleji a poskytuje vyšší výtěžek karvonu.

Finanční podporu poskytla GA ČR (grant č. 203/94/0644) a Ministerstvo školství České republiky (COST projekt č. 66.20).

LITERATURA

1. Noma Y., Yamasaki S., Asakawa Y.: *Phytochemistry* 31, 2725 (1992).

CHEMICKÉ SIGNÁLY ČMELÁKŮ

KLÁRA URBANOVÁ a IRENA VALTEROVÁ

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: urbanova@uochb.cas.cz

Chemická komunikace má důležitou úlohu při rozmnožování většiny druhů hmyzu. Samci čmeláků používají ke komunikaci značkovací sekret, jímž označují svá teritoria a lákají samičky svého druhu k páření. Sekret je pro každý druh specifický, což spolu s jinými faktory brání mezidruhovému křížení. Řada druhů byla již studována ve Švédsku. My jsme se zaměřili na druhy žijící na našem území. Zde jsou prezentovány výsledky analýzy tří druhů čmeláků, *Bombus lucorum*, *B. pratorum* a *B. pomorum*. Labiální žlázy obsahující značkovací sekret byly extrahovány hexa-

nem. Extrakt byl analyzován plynovou chromatografií a jednotlivé složky byly identifikovány z hmotnostního spektra a srovnáním se standardy. Poloha dvojných vazeb byla zjištěna z hmotnostního spektra připravených dimethyldisulfidových aduktů.

B. lucorum se vyskytuje ve Skandinávii ve dvou formách. Tyto formy se liší morfologicky zbarvením povrchu těla (světlá a tmavá). Obě formy mají i rozdílné složení sekretu labiální žlázy¹. Hlavní složkou světlé formy je ethyl-9-tetradecenoát, zatímco u tmavé formy dominuje ethyldodekanoát. V České republice žije pouze jedna forma druhu *B. lucorum*, morfologicky podobná spíše tmavé formě, ale chemické složení sekretu se blíží spíše formě světlé. Hlavní složkou je ethyl-9-tetradecenoát stejně jako u světlé skandinávské formy. Hexadekanol, který byl popsán pouze ve světlé formě, jsme našli i u jedinců žijících na našem území. Ethyldodekanoát byl nalezen pouze v minoritním množství spolu s několika dalšími ethylestery.

Druh *B. pratorum* byl již v minulosti ve Švédsku studován², ale popsané složení labiální žlázy se lišilo od našich výsledků. Hlavní složkou sekretu jedinců žijících na našem území je 7,17-pentakosadien, zatímco švédští autoři popsali jako hlavní složky farnesol a jeho acetát. V naší populaci se farnesol vyskytuje pouze v minoritním množství. V menším množství jsme také našli geranylgeranylacetát.

Chemická analýza značkovacího sekretu druhu *B. pomorum* byla provedena poprvé a hlavní složkou byl nonakosen ve formě dvou isomerů. Dvojná vazba byla určena v poloze 7- a 9- v poměru 1:1. V minoritním množství byly identifikovány i další uhlovodíky. V labiální žláze bylo také přítomno několik methylesterů mastných kyselin.

Výsledky ukázaly, že existují rozdíly v chemickém složení značkovacího sekretu samců čmeláků v rámci stejného druhu u jedinců žijících v rozdílných zeměpisných šířkách.

Finanční podporu poskytla GA ČR (grant č. 203/98/0453) a Ministerstvo školství České republiky (COST projekt č. 828.20).

LITERATURA

1. Bergström G., Kullenberg B., Stållberg-Stenhagen S.: *Chem. Scr.* 4, 174 (1973).
2. Svensson B. G., Bergström G.: *Insectes Soc.* 24, 213 (1977).

SEXUÁLNÍ KOMUNIKACE U KLÍNĚNKY JÍROVCOVÉ (*CAMERARIA OHRIDELLA*)

ALEŠ SVATOŠ, BLANKA KALINOVÁ,
MICHAL HOSKOVEC, JIŘÍ KINDL a IVAN HRDÝ

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10, Praha 6

Klíněnka jírovcová, *Cameraria ohridella* Deschka & Dimic 1986 (Lepidoptera: Lithocelidae), představuje v současnosti hlavního škůdce žijícího na jírovci maďalu, *Aesculus hippocastanum*. Drobný motýlek, objevený roku 1986 v Makedonii, osídlil během 10 let podstatnou část jižní a střední Evropy a je potenciální příčinou hromadného hynutí kaštanů.

Předmětem tohoto příspěvku bude popis sexuálního chování klíněnky jírovcové, evidence přítomnosti sexuálního feromonu (polní pokusy, větrný tunel, elektroantennografie, EAG) a pokusy o určení chemické struktury jeho aktivního principu (GC/EAG, GC/MS). Dále budou diskutovány možnosti ochrany kaštanů před tímto škůdcem.

ALIFATICKÉ ALKYLESTERY A ALKYLAMIDY 6-DIMETHYLAMINOHEXANOVÉ KYSELINY JAKO AKCELERANTY TRANSDERMÁLNÍ PENETRACE

OLDŘICH FARSA^a, ALEXANDR HRABÁLEK^{*a},
PAVEL DOLEŽAL^b, ALEŠ KREBS^a, ZDEŇKA
ŠKLUBALOVÁ^b a LENKA PETERKOVÁ^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, ^bKatedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 12 Hradec Králové, e-mail: hrabalek@faf.cuni.cz

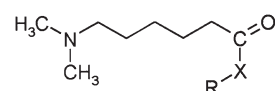
Na katedře anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty UK byly už dříve připraveny alkylestery 6-aminohexanové kyseliny, jež jako akceleranty transdermální penetrace vykazaly vysokou účinnost. Jako jejich strukturní analogy byly nyní syntetizovány alkylestery a alkylamidy 6-dimethylaminohexanové kyseliny.

6-Dimethylaminohexanová kyselina byla připravena Eschweilerovou-Clarkeovou methylací 6-aminohexanové

kyseliny formaldehydem a kyselinou mravenčí¹, její methylester pak přímou esterifikací. Aminolýzou methylesteru heptyl- až dodecylaminem za zvýšené teploty byla připravena homologická řada alkylamidů 6-dimethylaminohexanové kyseliny. Hydrolýzou methylesteru kys. chlorovodíkovou byl připraven hydrochlorid 6-dimethylaminohexanové kys., z něhož byl přes chlorid připraven oktyl- až dodecylester této kyseliny. Akcelerační aktivita látek byla testována na katedře farmaceutické technologie FaF UK *in vitro* na štěpech excidované lidské kůže. Modelovým penetrantem byl zvolen theofylin. Výsledky byly vyjádřeny veličinou zvanou akcelerační poměr (AP), která udává podíl množství theofylinu prošlého přes kůži ze vzorku s akceleranem ku množství prošlému ze vzorku bez akcelantu. Výsledky permeačních testů z lipofilního vehikula shrnuje tabulka I.

Tabulka I

Akcelerační poměry připravených látek



R	AP	
	X = O	X = NH
Heptyl	–	0,9
Oktyl	2,5	11,2
Nonyl	1,3	1,9
Decyl	3,5	11,6
Undecyl	13,7	–
Dodecyl	13,7	9,9

Práce byla uskutečněna za finanční podpory GA ČR č. grantu 203/97/0925.

LITERATURA

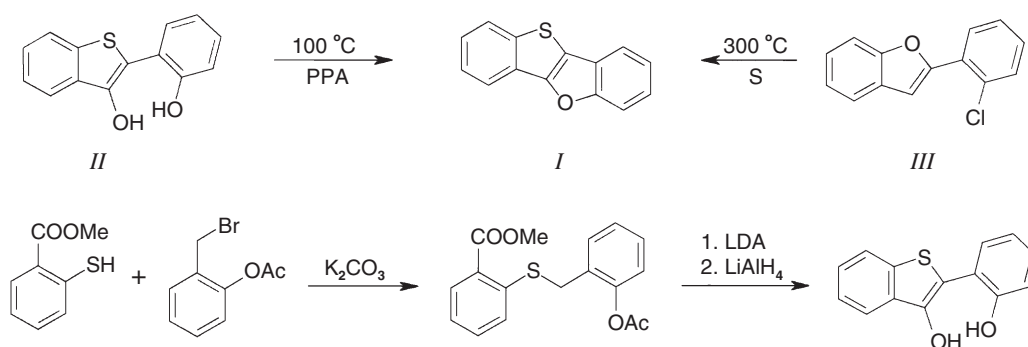
1. Fusco R., Palazzo G., Chavarelli S., Bovet D.: Gazz. Chim. Ital. 79, 836 (1949).

NOVÉ ZPŮSOBY SYNTÉZY [1]BENZOTHIENO-BENZO[b]FURANU

KATEŘINA ČERNOVSKÁ, MILOSLAV NIČ
a JIŘÍ SVOBODA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: katerina.cernovska@vscht.cz, miloslavnic@vscht.cz, jiri.svoboda@vscht.cz

V rámci syntézy a studia reaktivity nových sloučenin s kapalně krystalickými vlastnostmi¹ jsme se rozhodli budovat do jejich struktury titulní sloučeninu *I*. Předpokládáme, že zavedení tohoto skeletu poskytne nové vlastnosti kapalným krystalům. Příprava tohoto skeletu však není triviální². Bylo proto vypracováno několik syntetických strategií pro přípravu titulní sloučeniny.



Syntéza založená na cyklizaci 2-(2-halogenfenyl)benzo[b]furanů *III* umožňuje sice připravit titulní látku *I*, reakce však vyžaduje použití velmi vysokých teplot neslučitelných s řadou substituentů. Další syntetická strategie vycházející z komerčně dostupných sloučenin, jejímž závěrečným krokem je cyklizace 3-hydroxy-2-(2-hydroxyfenyl)benzo[b]thiofenu *II*, tyto problémy vyřešila a titulní sloučenina *I* je nyní dostupná v preparativním měřítku.

LITERATURA

1. Váchal P., Svoboda J., Stibor I., Glogarová M.: Mol. Cryst. Liq. Cryst., v tisku.
2. Pihera P., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 681 (1998).

2-(*N,N*-DIMETHYLAMINO)-2'-DIFENYLFOSFINO-1,1'-BINAFTYL JAKO VYSOCE EFEKTIVNÍ LIGAND PRO Pd(0)-KATALYZOVANOU ARYLACI AMINŮ

ŠTĚPÁN VYSKOČIL^{a,b,*}, MARTIN SMRČINA^a
a PAVEL KOČOVSKÝ^{b,*}

^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, ^bDepartment of Chemistry, University of Leicester, Leicester LE1 7RH, UK

N-Alkylace aminů pomocí alkylhalogenidů je tradiční metoda syntetické organické chemie. Naproti tomu *N*-arylace byla obtížně proveditelná až do nedávné doby. Nezávisle na sobě, Hartwig¹ a Buchwald² objevili novou syntetickou metodu založenou na Pd(0) nebo Ni(0)-katalyzo-

vaném couplingu primárních a sekundárních aminů s arylhalogenidy, trifláty a tosyláty (schéma 1). Jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících průběh reakce je volba ligandu koordinovaného na přechodný kov. Do současnosti bylo popsáno pouze několik ligandů vhodných pro tuto reakci, mezi kterými výrazně převažují bidentátní difosfíny (např. BINAP, DPPF)^{1,2}.

V nedávné době jsme v rámci širšího projektu syntézy ligandů pro asymetrickou katalýzu připravili binaftylový aminofosfin MAP (*I*) jako ligand pro asymetrickou katalýzu³. Protože aminofosfin *I* je vhodný ligand pro Pd(0)³, použili jsme jeho komplex s Pd jako katalyzátor pro feny-

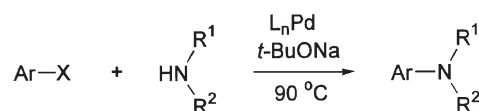
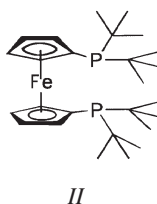
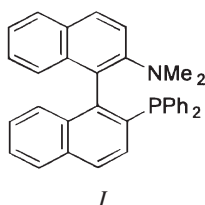


Schéma 1



laci aminů. Ukázalo se, že aminofosfin *I* je mnohem aktivnější než většina dosud známých ligandů^{1,2}. Reakce pomocí ligandu *I* probíhají rychleji a za nižších teplot ve srovnání s obvykle používanými katalyzátory. Aminofosfin *I* poskytuje výsledky srovnatelné s dosud nejlepším difosfinem *II* (cit.^{1b}). Pd(0) komplexy připravené z těchto dvou ligandů katalyzují fenylaci aminů nejen arylbromidy, ale i arylchloridy za relativně mírných podmínek.

Tato práce byla vytvořena za přispění grantů GA ČR (203/98/1185) a GA UK (18/98).

LITERATURA

1. (a) Driver M. S., Hartwig J. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 7217 (1996). (b) Hamann B. C., Hartwig J. F.: *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 7369 (1998). Review: (c) Hartwig J. F.: *Synlett* **1997**, 329. (d) Hartwig J. F.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **37**, 2046 (1998).
2. Wolfe J. P., Buchwald S. L.: *J. Org. Chem.* **61**, 1133 (1996).
3. Vyskočil Š.; Smrčina M., Hanuš V., Polášek M., Kočovský P.: *J. Org. Chem.*, v tisku.

CHIRÁLNÍ 1-DIFENYLFOSFINO-1'-OXAZOLINYL-FERROCENY – NOVÝ TYP FOSFINOOXAZOLINOVÝCH LIGANDŮ PRO ENANTIOSELEKTIVNÍ REAKCE KATALYZOVANÉ PŘECHODNÝMI KOVY

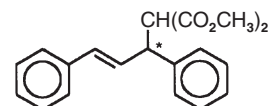
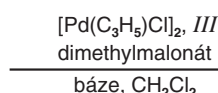
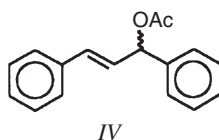
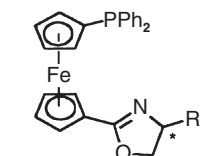
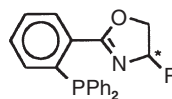
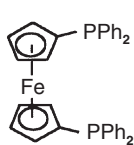
**DUŠAN DRAHOŇOVSKÝ^a, PETR ŠTĚPNIČKA^b
a DALIMIL DVOŘÁK^{a*}**

^a*Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bKatedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 230, 128 40 Praha 2*

1,1'-Bis(difenylofosfino)ferrocen (*I*) je jedním z nejaktivnějších ligandů při Pd-katalyzovaných reakcích. Chirální fosfinooxazoliny typu *II* patří mezi nejúspěšnější chirální ligandy při enantioselektivních reakcích katalyzovaných přechodnými kovy¹. V tomto příspěvku bude popsána příprava a katalytické vlastnosti komplexů ligandů *III*, které kombinují strukturní rysy ligandů *I* a *II*.

Příprava fosfinooxazolinů *III* vychází z 1-difenylofosfino-1'-ferrocenkarboxylové kyseliny², která se nejprve převede na fosfinoxid, jeho reakcí s (COCl)₂ a následně s příslušným chirálním aminoalkoholem vznikne odpovídající amidoalkohol, který cyklizuje působením tosylchloridu. Posledním krokem syntézy je redukce fosfinooxidu působením Cl₃SiH.

Ligandy *III* se ukázaly velmi aktivní při Pd-katalyzované allylové substituci³. Acetát *IV* reaguje kvantitativně již s 1 mol % katalyzátoru při 0 °C (*I*). Přitom je dosaženo ee ≥ 85 %. Bude diskutována enantioselektivita reakce v závislosti na struktuře ligandu a reakčních podmínkách. Rovněž bude zmíněna aktivita ligandů *III* při jiných reakcích než je allylová substituce.



výtě, ek >90 %; ee > 85 %

(1)

LITERATURA

1. von Matt P., Pfaltz A.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 32, 566 (1993).
2. Podlaha J., Štěpnička P., Ludvík J., Císařová I.: *Organometallics* 15, 543 (1996).
3. a) Leutenegger U., Umbricht G., Fahrni Ch., von Matt P., Pfaltz A.: *Tetrahedron* 48, 2143 (1992); b) Zhang W., Kida T., Nakatsuji Y., Ikeda I.: *Tetrahedron Lett.* 37, 7995 (1996).

SYNTETICKY VYUŽITELNÉ REAKCE AMINO-KARBENOVÝCH KOMPLEXŮ ŽELEZA

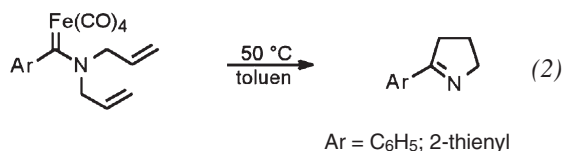
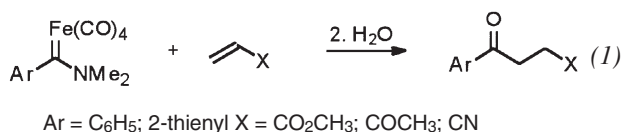
LIBOR VYKLIČKÝ, DALIMIL DVOŘÁK
a IVAN ROTREKL

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Na rozdíl od aminokarbenových komplexů chromu, které našly široké uplatnění v organické syntéze¹, obdobné komplexy železa na využití svého syntetického potenciálu teprve čekají. Metoda nedávno vypracovaná v naší laboratoři umožňuje jednoduchou přípravu aminokarbenových komplexů železa z příslušných amidů². Nyní se věnujeme systematickému studiu reaktivity těchto látek.

Reakcí aminokarbenových komplexů železa s Michaelovskými akceptory dochází ve vysokých výtěžcích k formální adici acylového aniontu (I). Tato reakce je omezena na akceptory, které nejsou substituované v poloze β. Podobný průběh byl zaznamenán již dříve při reakci (CO)₅Cr = C(CH₃)N(CH₃)₂ s methylakrylátem³.

Termolýzou N,N-diallylaminokarbenových komplexů železa vznikají 5-substituované 3,4-dihydro-2H-pyrroly



(2). Pokud je nám známo, nebyla podobná reakce u karbenových komplexů přechodných kovů dosud pozorována.

Bude diskutován průběh obou reakcí v závislosti na struktuře výchozích látek a jejich pravděpodobný mechanismus.

Tento projekt byl financován GA ČR (č. 203/95/0160).

LITERATURA

1. Hegedus L. S., v knize: *Transition Metals in The Synthesis of Complex Organic Molecules*. University Science Books, 1994.
2. Dvořák D.: *Organometallics* 14, 570 (1995).
3. Sierra M. A., Soderberg B., Lander P. A., Hegedus L. S.: *Organometallics* 12, 3769 (1993).

VYUŽITÍ NÍZKOTEPLTNÍ NMR A NUKLEÁRNÍHO OVERHAUSEROVA EFEKTU (NOE) KE STUDIU KONFORMACÍ AMINODE-OXYHEXONOLAKTAMŮ

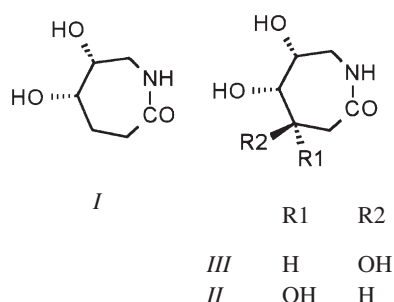
MICHAELA HAMERNÍKOVÁ^a,
JAROSLAV HAVLÍČEK^b a KAREL KEFURT^a

^aÚstav chemie přírodních látek, ^bÚstav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

V poslední době jsou intenzivně studovány deriváty laktamů kyselin odvozených od některých aminohexos pro jejich biologickou aktivitu ve funkci inhibitorů glykosidas, viz např.^{1,2}. Sedmičlenný laktamový kruh v důsledku planarity amidového segmentu C6-N-C1-C2 existuje jako židlička ⁴C_{1,N} nebo ¹N₄C₄. V roztocích 6-amino-6-deoxyhexonolaktamů a 6-amino-3,6-dideoxyhexonolaktamů je preferován konformer s ekvatoriálním hydroxylem na uhlíku sousedícím s karbonylem^{3,4}.

Tato práce se zabývá studiem konformací 6-amino-2,3,6-trideoxy-D-erythro-hexonolaktamu (I), 6-amino-2,6-dideoxyhexonolaktamů konfigurací D-ribo (II) a D-arabino (III), které mají substituent na C-2 nahrazen vodíkem (obr. 1). NOE a nízkoteplotní NMR experimenty ukázaly, že tyto laktamy existují v roztocích jako rovnovážné směsi konformerů ⁴C_{1,N} a ¹N₄C₄. Rovnováha je posunuta ve prospěch konformeru s vyšším počtem ekvatoriálních hydro-

xylových skupin. V roztoku laktamu *I* se stejným počtem ekvatoriálních a axiálních hydroxylů jsou konformery $^4C_{1,N}$ a 1N_C4 zastoupeny v poměru 1:1, pro laktam *II* byl zjištěn poměr 1:13, pro laktam *III* poměr 7:3. Energetická bariéra výměnného procesu je přibližně 45 kJ.mol⁻¹.



Obr. 1. Aminodeoxyhexonolaktamy *I–III*

Tato práce byla z části podpořena grantem GA ČR č. 203/97/0621.

LITERATURA

- Overkleeft H. S., Wiltenburg J., Pandit U. K.: *Tetrahedron* 50, 4215 (1994).
- Hoos R., Vasella A., Rupitz R., Withers S. G.: *Carbohydr. Res.* 298, 291 (1997).
- Kefurt K., Kefurtová Z., Trška P., Bláha K., Frič I., Jarý J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 54, 2156 (1989).
- Hamerníková M., Kefurt K., Havlíček J., Votavová H., Raich I.: *Chem. Listy* 91, 991 (1997).

VYUŽITÍ NMR KE KONFORMAČNÍ ANALÝZE NOVÝCH TETRAALKYLOVANÝCH THIACALIX[4]ARENŮ

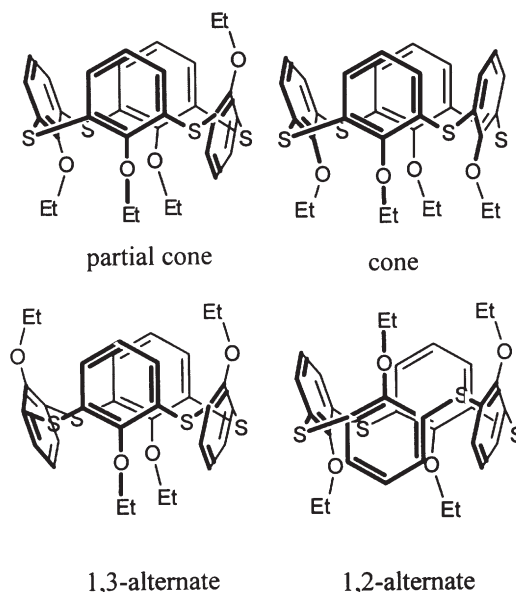
**HANA DVOŘÁKOVÁ^a, JAN LANG^a,
IVANA BARTOŠOVÁ^a, PAVEL LHOTÁK^b,
IVAN STIBOR^b a RICHARD HRABAL^a**

^aLaboratoř NMR spektroskopie, ^bÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

V posledních letech přitahují velkou pozornost v oblasti supramolekulární chemie calix[4]areny vzhledem k jejich jednoduché syntéze, konformační flexibilitě a výborným komplexačním schopnostem^{1–3}. Velmi slibnou modi-

fikací vedoucí ke změnám jejich dynamických vlastností a komplexačních schopností se zdá být substituce methylenových můstků sírou^{4–6}.

Konformační analýzou nového tetraethylthiacalix[4]-arenu *I* pomocí NMR spektroskopie bylo zjištěno, že v roztoku CDCl₃ jsou zastoupeny všechny čtyři konformace: konická (cone), částečně konická (partial cone), 1,2-střídavá (1,2-alternate) a 1,3-střídavá (1,3-alternate) (obr. 1). Chemická výměna, která byla pozorována mezi jednotlivými konformery, svědčí o vyšší flexibilitě thioderivátu ve srovnání s nemodifikovaným calix[4]arenem.



Obr. 1. Základní konformace tetraethyletheru thiacalix[4]arenu *I*

Tato práce byla podporována GA ČR (grant č. 110137211) a GA VŠCHT (grant č. 402158007).

LITERATURA

- Gutsche C. D., v knize: *Calixarenes: Monographs in Supramolecular Chemistry* (Stoddart J. F., ed.), sv. 1. The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1989.
- Vicens J., Boehmer V., v knize: *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*. Kluwer, Dordrecht 1991.
- Böhmer V.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 34, 713 (1995).
- Kumagai H., Hasegawa M., Miyanari S., Sugawa Y., Sato Y., Hori T., Ueda S., Kamiyama H., Miyano S.: *Tetrahedron Lett.* 38, 3971 (1997).
- Akdas H., Bringel L., Graf E., Hosseini M. W., Mislin G., Pansanel J., DeCian A., Fischer J.: *Tetrahedron Lett.* 39, 2311 (1998).

6. Lhoták P., Himl M., Pakhomova S., Stibor I.: Tetrahedron Lett., v tisku.

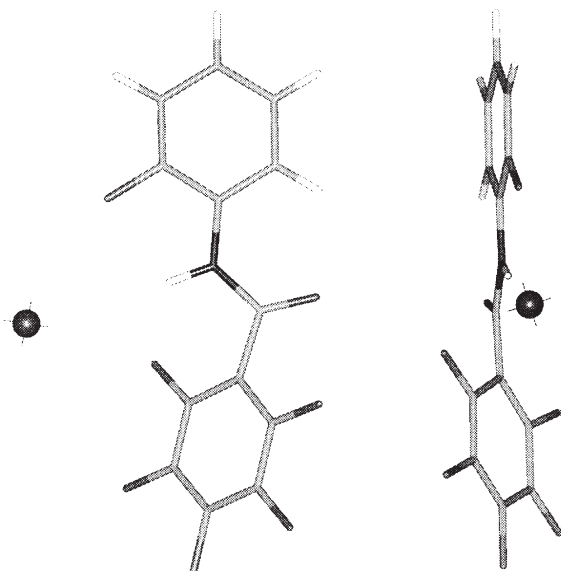
QSPR MODELOVÁNÍ STABILITY KOMPLEXŮ [AMID]Br⁻

MICHAL ČAJAN^{a,b}, JIŘÍ DAMBORSKÝ^a,
JAROSLAV KOČA^{a,b} a IVAN STIBOR^c

^aLaboratoř struktury a dynamiky biomolekul, ^bKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: cajan@chemi.muni.cz

V posledních letech je značná pozornost věnována přípravě a studiu vlastností ligandů komplexujících anionty. Významným typem molekul, které nenesou náboj a mohou interagovat s anionty, jsou amidy. Vhodně aktivovaný vodík amidické funkční skupiny interaguje s aniontem vazbou vodíkovým můstkem za vzniku komplexu (obr. 1). Aktivovanou funkční skupinu lze potom zabudovat do složitějších molekulárních celků konstruovaných pro selektivní vazbu aniontů¹.

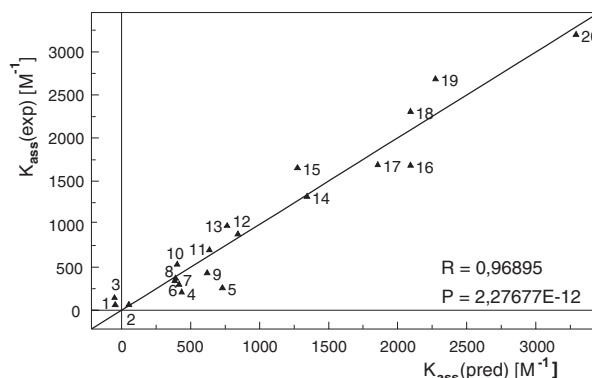
Metodami teoretické chemie a molekulového modelování byly studovány vlastnosti 20 jednoduchých aromatických amidů obecné struktury R¹-CONH-R², kde R¹,



Obr. 1. Prostorová struktura komplexu [amid]Br⁻ (2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(2-fluorofenyl)-benzamid)

R² jsou fenylová, monofluorofenylová, perfluorofenylová a pyridilová funkční skupina. Cílem bylo nalezení souboru parametrů umožňujících predikci stability komplexů těchto amidů s halogenidovými anionty s využitím metod QSPR.

Geometrie molekul byly optimalizovány DFT metodou² na úrovni B3LYP/dzvd (cit.³). Na této úrovni byla rovněž provedena analýza konformačního chování amidů na vazbách amidické funkční skupiny. Mullikenovou populační analýzou⁴ byly získány parciální náboje atomů v molekulách. Vybrané vypočítané geometrické parametry, parciální náboje a doplňující semiempirické parametry byly použity pro QSPR modelování stability komplexů s bromidovým aniontem (stechiometrie 1:1). Predikované asociační konstanty byly porovnávány s experimentálně stanovenými rovnovážnými konstantami stability⁵. Model byl vytvořen analýzou PLS (Partial Least Squares Projection to Latent Structures) a poskytuje v rámci výpočetních možností velmi dobré výsledky: R² = 0,94, Q² = 0,90, n = 20 (obr. 2). Model vysvětluje 94 % variability hodnot konstant stability. Získaná data byla rovněž porovnána s dalšími parametry reprezentujícími stabilitu komplexu, vypočítanými na úrovni *ab initio* kvantově chemických metod⁶.



Obr. 2. QSPR model – K_{ass} predikovaná versus K_{ass} experimentální

LITERATURA

- Schmidtchen F. P., Berger M.: Chem. Rev. 97, 1609 (1997).
- Parr R. G., Yang W., v knize: *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, New York 1989.
- Lee C., Yang W., Parr R. G.: Phys. Rev. B 37, 785 (1988); Godbout N., Salahub D., Andzelm R. J., Wimmer E.: Can. J. Chem. 70, 560 (1992).
- Mulliken R. S.: J. Chem. Phys. 23, 1833 (1955).
- Stibor I., Haffed D. S. M., Lhoták P., Hodačová J., Koča J., Čajan M.: Gazz. Chim. Ital. 127, 673 (1997).
- Čajan M., Stibor I., Koča J.: nepublikované výsledky.

SOUČASNÉ INFORMAČNÍ PROSTŘEDÍ V CHEMII

JAN VYMĚTAL

DEZA a. s., Informační středisko, 757 28 Valašské Meziříčí

Většina odborníků se shoduje v tom, že v současné době se nacházíme v přechodném období od společnosti průmyslové ke společnosti informační. V této společnosti jsou informace klíčovým zdrojem jejího dalšího rozvoje, jejím smyslem je zajistit univerzální přístup k informacím a měřítkem její úrovně bude rozsah, obsah, kvalita, užitečnost a dostupnost informačních služeb.

Chemie představuje v oboru informací špičkově zpracovanou oblast. Předmětem přednášky bude dokumentování publikační exploze v chemii včetně jejich důsledků, přehled bibliometrického hodnocení vybraných chemických časopisů a citací, rozdělení chemických informací podle hlavních chemických oborů, geografické rozdělení zdrojů chemických informací, a geografické rozdělení produkce chemikálií. Náklady na informace přesahují u velkých firem často náklady na energie. Tato skutečnost staví informační ekonomiku rozvoje vědy, výzkumu, vývoje, výroby i podnikání do zcela nových podmínek. Nezbytnou podmínkou řízení jakékoliv činnosti i v chemii je vědět, kde a jaké informace lze získat, které země a disciplíny jsou nositeli pokroku a jak lze získat relevantní informace ekonomicky optimálním postupem.

DATABÁZE CROSSFIRE – SOUČASNOST A BUDOUCNOST

MILOSLAV NIČ^a a JAROSLAV ŠILHÁNEK^b

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: miloslav.nic@vscht.cz, jaroslav.silhanek@vscht.cz

Na základě slavné příručky Beilsteins Handbuch der organischen Chemie vznikla v devadesátých letech databáze Crossfire, která znamenala revoluční krok v rozvoji chemické informatiky.

VŠCHT Praha byla jednou z prvních vysokých škol na světě, na které byla tato databáze instalována. Již první zkušenosti ukázaly ohromný význam této databáze pro

práci moderního chemika a během několika let se stala zcela nezastupitelnou.

V letošním roce bylo založeno Konsorcium českých vysokých škol pro společné sdílení chemického informačního systému a báze dat „CrossFire“. Konsorcium je otevřeno pro vysoké školy a university v České republice, jakož i pro jiné akademické nevýdělečné subjekty, jako jsou ústavy AV ČR. Bližší informace o databázi CrossFire a o konsorciu naleznete na adrese:
<http://lib-c.vscht.cz/CrossFire/index.html>.

Přednáška seznamuje se současným stavem databáze, se zkušenostmi, získanými při jejím používání a nastiňuje očekávané trendy v jejím rozvoji.

BLÍZKOINFRACÍČERVENÁ SPEKTROSKOPIE V CHEMICKÉ A FARMACEUTICKÉ VÝROBĚ

MIROSLAV HOLÍK

Katedra teoretické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: holik@chemi.muni.cz

Kontrola identity a kvality chemických a farmaceutických produktů je většinou časově náročný a finančně nákladný proces. Ukazuje se, že zlepšení v tomto směru může přinést náhrada některých tradičních analytických postupů metodou blízkoinfracířervené spektroskopie. Tato metoda je relativně málo citlivá, takže většinou není třeba vzorky před měřením ředit a NIR záření je propustné i pro skleněné obaly, takže se vzorky nemusí vůbec spotřebovat.

Na rozdíl od IR spekter jsou ale NIR spektra málo charakteristická, a proto je třeba pečlivě vybrat pro analýzu ty oblasti, kde se změna způsobená variacemi v čistotě nebo koncentraci nejvíce projevuje. Protože v řadě případů je zrakové rozlišení nedostatečné, podrobují se NIR spektra různým matematickým úpravám. Nejběžnější je výpočet druhé derivace – to způsobí, že málo výrazné extrémy se více projeví, ale spektrum se zkomplikuje o doprovodné signály opačné amplitudy. Pro zlepšení rozhodování se pak volí různé další úpravy, např. převod do polárního kvalifikačního systému¹. Jiné postupy využívají Fourierovy transformace² nebo dvoudimenzionálního NIR spektra³.

K nalezení oblastí NIR spektra citlivých na změnu čistoty nebo koncentrace lze také využít součinnové matice. Spektra vzorků s různými koncentracemi substrátu nebo

s přísávký rúzných možných nečistot představují matici absorbancí $M_{m,n}$, kde m je počet míst detekce (vlnových délek) a n je počet naměřených spekter. Vynásobením této matice maticí transponovanou $(M_{n,m})'$ dostaneme součinnou matici $H_{m,m}$, kterou vykreslíme pomocí konturového zobrazení běžného v dvoudimenzionálních technikách. Místa, kde pozorujeme krosplky, jsou ta, kde dochází k největšímu ovlivnění NIR spektra koncentračními nebo přísávkovými změnami. Tyto části NIR spektra se pak využijí běžným způsobem.

LITERATURA

1. van der Vlies C., Kaffka K. J., Pluge W.: Pharm. Technol. Europe 7, 43 (1995).
2. McClure W. F., Hammersley M. J., v knize: *Making Light Work: Advances in Near Infrared Spectroscopy*, str. 539. VCH, Weinheim 1992.
3. Liu Z., Ozaki Z., Noda I.: J. Phys. Chem. 100, 7326 (1996).

ISOTOPOVÉ JEUV V CHROMATOGRAPHII ORGANICKÝCH SLOUČENIN

MIROSLAV MATUCHA

Isotopová laboratoř, Ústav experimentální botaniky, Akademie věd České republiky, 142 20 Praha 4, e-mail: matucha@biomed.cas.cz

Isotopový jev v chromatografii isotopicky značených organických sloučenin byl poprvé popsán r. 1957 Vilzbachem a Rieszem při plynové chromatografii deuterovaných cyklohexanů na náplňové koloně, které byly eluovány dříve než cyklohexan isotopicky nesubstituovaný¹. Od té doby se začal studovat se zřetelem na vlastní plynově-chromatografickou separaci isotopicky substituovaných molekul (isotopomerů) a na thermodynamiku chromatografické interakce, méně vlastní mechanismus a fyzikální základy. Svými pracemi jsou známi především Američané Bigeleisen, Van Hook a Falconer a italská škola kolem Brunera, Libertiho a Cartoniho, především separací isotopomerů methanu². První separaci isotopicky značených sloučenin pomocí HPLC publikoval³ Tanaka a Thornton r. 1976. Isotopický posun retencí těžších isotopomerů k nižším hodnotám byl nazýván inverzním isotopovým efektem,

zatímco k hodnotám vyšším efektem normálním, předpokládaly se vyšší retence těžších isotopomerů. Většina popsaných chromatografických separací se týkala nepolárních látek substituovaných deuteriem, kde hlavní roli hrály slabé Van der Waalsové interakce se stacionární fází.

V České republice má příprava isotopicky značených sloučenin dlouhou tradici. Při jejich analýze se dlouho předpokládalo stejné chromatografické chování jako nezačených analog. Teprve s příchodem kapilárních kolon o vysoké separační účinnosti se podařilo ukázat, že i u látek značených uhlíkem 14 lze očekávat isotopový jev⁴, který byl naměřen⁵ později také u analog značených ¹³C. Separční faktory pro tyto sloučeniny se lišily od jedné jen v tisícinách, zatímco separační faktory deuteriem nebo tritiem substituovaných látek se stejným hmotnostním rozdílem přesahovaly i hodnotu 1,1. Některé zdánlivé anomálie v chování polárních látek substituovaných isotopy vodíku na polárních stacionárních fázích se podařilo vysvětlit indukci náboje na deuteriu vázaném na uhlíku s polární skupinou. Míru chromatografické interakce lze charakterizovat thermodynamickými veličinami, jejichž rozdíl je při separaci isotopických species přímo měřitelný. Z nalezených hodnot lze soudit, že u tzv. inverzního isotopového jevu je chromatografická interakce úměrná molárnímu objemu, který je u těžších isotopomerů menší⁵, jak lze z fyzikálního hlediska očekávat.

Znalost isotopového jevu má stálý význam, jednak vzhledem k dokonalejším separačním a kombinovaným technikám, jednak k stále rostoucím aplikacím sloučenin značených nejen isotopy uhlíku a vodíku, ale i dusíku 15 a kyslíku 18. Ty jsou užívány často jako vnitřní standardy v analýze, ale i v dalších oblastech výzkumu, v organické chemii, farmakologii, ekologii ke sledování přeměn, cest a osudu organických sloučenin a v poslední době ke zkoumání původu látek pomocí přesného stanovení obsahu uhlíku 13.

LITERATURA

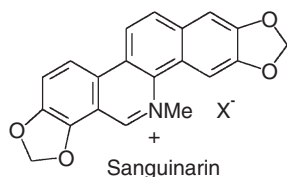
1. Wilzbach K. E., Riesz P.: Science 126, 748 (1957).
2. Bruner F., Cartoni G. P., Possanzini M.: Anal. Chem. 41, 1822 (1969).
3. Tanaka N., Thornton E. R.: J. Am. Chem. Soc. 98, 1617 (1976).
4. Matucha M.: Chromatographia 27, 552 (1989).
5. Matucha M., v knize: *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds 1994* (Allen J., ed.), str. 489. J. Wiley, 1995.

NOVĚJŠÍ POZNATKY O SANGUINARINU A PŘÍBUZNÝCH ALKALOIDECH

JIŘÍ DOSTÁL a JIŘÍ SLAVÍK

Biochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, 662 43 Brno, e-mail: jrdostal@med.muni.cz

Kvartérní benzo[c]fenanthridinové alkaloidy představují poměrně malou skupinu přírodních látek. Vyskytují se v řadě rostlinných druhů čeledi makovitých (Papaveraceae), zemědýmovitých (Fumariaceae) a routovitých (Rutaceae)^{1,2} a jsou nápadné svým výrazným zbarvením. Jejich nejbohatším zdrojem je severoamerická *Sanguinaria canadensis* L. a himalájská bylina *Dicranostigma lactucoides* Hook. f. et Thoms. Jedinou naší rostlinou obsahující tyto alkaloidy je vlašovičník větší (*Chelidonium majus* L.). Červený sanguinarin a žlutý chelerythrin jsou spolu s oranžovým koptisinem a žlutým berberinem odpovědné za typické zbarvení latexu, který vlašovičník roní při poranění. Sanguinarin a chelerythrin jsou komerčně dostupné a spolu s dalšími biogeneticky příbuznými alkaloidy (chelirubin, chelilutin aj.) vykazují široké spektrum biologických aktivit. V popředí stojí antimikrobiální, antifungální, antiplakové účinky, interakce s enzymy a bílkovinami³. Chelerythrin vzbudil nedávno pozornost jako inhibitor protein kinasy C.



Iminiový kation těchto alkaloidů vykazuje velkou citlivost vůči nukleofilním částicím. Řada těchto reakcí je dokumentována v literatuře, některé adukty byly izolovány z rostlinného materiálu a jsou pravděpodobně artefakty. V alkalickém prostředí se kvartérní sůl alkaloidu přeměňuje na bezbarvou terciární bázi. Při tvorbě volnýchází dochází k významné změně skeletu molekuly. Báze sanguinarinu má konstituci dimerního aminoacetalu, bis(dihydrosanguinarinyl)etheru⁴. Působení amoniaku na sanguinarin poskytuje dusíkatý analog, bis(dihydrosanguinarinyl)amin. V případě sanguilutinu byla jako volná báze prokázána autentická heterocyklická pseudobáze, tj. 6-hydroxydihydrosanguilutin.

LITERATURA

1. Krane B. D., Fagbule M. O., Shamma M., Gözler B.: J. Nat. Prod. 47, 1 (1984).

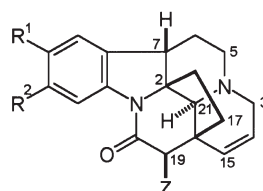
2. Dostál J., Potáček M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 55, 2840 (1990).
3. Vavrečková C., Ulrichová J.: Chem. Listy 88, 238 (1994).
4. Dostál J., Bochořáková H., Táborská E., Slavík J., Potáček M., Buděšínský M., de Hoffmann E.: J. Nat. Prod. 59, 599 (1996).

19β-HYDROXYSCHIZOZYGIN, NOVÝ INDOLOVÝ ALKALOID ZE *SCHIZOZYGIA CAFFAEOIDES* (BOJ.) BAILL.

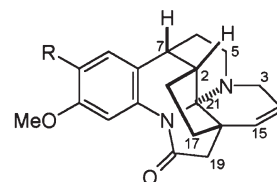
JOSEF HÁJÍČEK^a, JAN TAIMR^a
a MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ^b

^aVýzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Kouřimská 17, 130 60 Praha 3, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6

Schizozyanové alkaloidy představují malou skupinu hexacyklických *N*-acylindolinových basí, které jsou z biogenetického hlediska řazeny k post-sekodinovým indolovým alkaloidům. S výjimkou strempeliopin¹ byly všechny alkaloidy tohoto typu izolovány²⁻⁴ z monotypického keře *Schizozygia caffaeoides* (Boj.) Baill., rostoucího v tropické východní Africe. Vlede hlavního alkaloidu schizozygínu (*I*) byly z této rostliny izolovány schizogamin (*II*) a schizogalin (*III*), zatímco další alkaloidy, (-)-isoschizogamin (*IV*) a (-)-isoschizogalin (*V*) jsou zástupci biogeneticky příbuzných isoschizozyanových alkaloidů^{5,6}.



- I* $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $Z = \text{H}$
II $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $Z = \text{H}$
III $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OMe}$, $Z = \text{H}$
VI $R^1 + R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$, $Z = \text{OH}$



- IV* $R = \text{OMe}$
V $R = \text{H}$

Z kůry/větviček *Schizozygia caffaeoides* byly nyní izolovány alkaloidy *I*, *II* a *III*, a další minoritní alkaloid neznámé struktury, a podrobeny NMR studiu (¹H-COSY, NOESY, ¹³C-CPD, DEPT a HETCOR experimenty). Interpretace spekter naznačovala přítomnost identického he-

xacyklického skeletu u všech studovaných basí. Přítomnost signálu v ^{13}C -NMR spektru (CDCl_3) neznámého alkaloidu při δ 76,46 (terciární uhlík), ve srovnání se schizozynem (sekundární uhlík při 46,98 ppm), spolu s odpovídajícími rozdíly v ^1H -NMR spektrech, dovolily lokalizovat hydroxylovou skupinu na $\text{C}_{(19)}$. Konfigurace vodíku H-19 byla určena a na základě jeho interakce dalekého dosahu (W) s vodíkem H-17a, jakož i jeho kontaktů v NOESY spektru s vodíky H-15 a H-21.

Isolovaný alkaloid je tudíž 19 β -hydroxyschizozyn (VI) a může být identický s caffaeoschizinem⁷.

Jsme velmi zavázáni p. Danielu Acatovi (Prova S. A., Montreuil, Francie) a pí Rose-Anne Hochové (L'Hay les Roses, Francie) za pomoc při získání rostlinného materiálu a rovněž za technickou pomoc.

LITERATURA

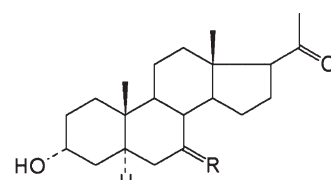
1. Hájíček J., Trojánek J.: Tetrahedron Lett. 22, 2927 (1981); ibid. 23, 365 (1982).
2. Renner U., Kernweisz P.: Experientia 19, 244 (1963).
3. Renner U., Fritz H.: Helv. Chim. Acta 48, 308 (1965).
4. Renner U.: Lloydia 27, 406 (1964).
5. Hájíček J., Taimr J., Buděšínský M.: Chem. Listy 91, 976 (1997).
6. Hájíček J., Taimr J., Buděšínský M.: Tetrahedron Lett. 39, 505 (1998).
7. Caffaeoschizin byl izolován² ze S. c., jeho struktura byla až dosud neznámá.

PŘÍPRAVA DERIVÁTŮ 3 α ,5 α -TETRAHYDROPROGESTERONU MODIFIKOVANÝCH V KRUHU B

HANA CHODOUNSKÁ a ALEXANDER KASAL

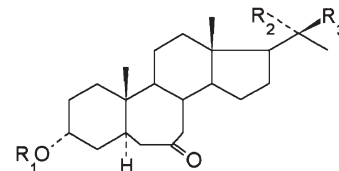
Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: hchod@uochb.cas.cz

3 α ,5 α -Tetrahydroprogesteron¹ („epalon“, I) je jedním z neurosteroidů, látek, které jsou syntetizovány v mozku a jejichž aktivita v centrální nervové soustavě je v posledních několika letech předmětem velkého zájmu biochemiků i lékařů. Několik výzkumných týmů se zabývá strukturně aktivními studiemi derivátů odvozených od výše zmíněného neurosteroidu.



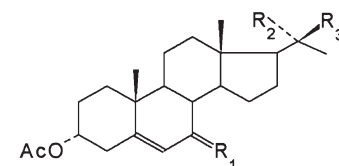
I R = H₂

II R = O



III R₁ = H; R₂ + R₃ = O

XII R₁ = MOM; R₂ = OBz; R₃ = H

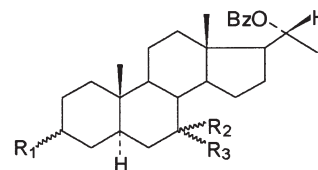


IV R₁ = H₂; R₂ + R₃ = O

V R₁ = H₂; R₂ = OH; R₃ = H

VI R₁ = H₂; R₂ = OBz; R₃ = H

VII R₁ = O; R₂ = OBz; R₃ = H



VIII R₁ = β-TsO; R₂ + R₃ = O

IX R₁ = α-MOMO; R₂ + R₃ = O

X R₁ = α-MOMO; R₂ = CN; R₃ = OH

XI R₁ = α-MOMO; R₂ = CH₂NH₂; R₃ = OH

Součástí takového úkolu byla i syntéza 7-oxo-3 α ,5 α -tetrahydroprogesteronu (II) a B-homo-7-oxo-3 α ,5 α -tetrahydroprogesteronu (III). Výchozím materiálem pro obě sloučeniny byl pregnenolonacetát (IV), jehož oxoskupina byla redukována. Převažující (20R)-alkohol V byl izolován a převeden na benzoát VI. Pak byla do molekuly zavedena požadovaná 7-oxoskupina. Nejvýhodnějším činidlem pro allylovou oxidaci byl dichroman draselný².

Nenasycený keton VII byl hydrogenován na palladiovém katalyzátoru. Při hydrogenaci Δ^5 -dvojně vazby obvykle vznikají oba možné izomery. V našem případě byl izolován pouze 5 α -isomer.

Solvolýza tosylátu VIII v přítomnosti dusitanu sodného vedla k inverzi konfigurace na C-3 na 3 α -hydroxy, která je pro epalony esenciální.

Pro generaci 20-oxoskupiny bylo třeba ochránit vzniklou 3 α -hydroxylovou skupinu. Nejvýhodnějším se ukázalo chránění ve formě methoxymethoxyderivátu *IX*. Pak byla hydrolyzována benzoylová skupina na C-20. Uvolněná C-20 hydroxylová skupina byla oxidována podle Jonesa na keton. Odstraněním etherické chránicí skupiny z hydroxylu na C-3 byl získán zmíněný 7-oxo-analog *II*.

Chráněný meziprodukt *IX* byl výchozím materiálem i pro přípravu druhé cílové látky *III* presentované studie. Keton *IX* reakcí s kyanovodíkem poskytuje kyanhydrin *X*, jehož redukcí na platinovém katalyzátoru byl získán β -hydroxyamin *XI*, který za podmínek Demjanovova přesmyku dává B-homo-keton *XII* (cit.³). Stejně jako u 7-oxoderivátu *II* byla hydrolyzována 20-benzoyloxyskupina. C-20 Hydroxylová skupina byla oxidována podle Jonesa a deblokací etherické chránicí skupiny byla připravena látka *III*.

Oba připravené analogy jsou testovány na vazebnou aktivitu do GABA_A receptoru.

Práce byla provedena za podpory grantu IGA MZ ČR 4668-3/98.

LITERATURA

1. Lan N. C., Gee K. W.: *Drugline 10*, 604 (1997).
2. Chodounská H., Kasal A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.*, v tisku.
3. Kohout L., Fajkoš J., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32, 1210 (1967).

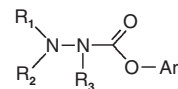
KARBAZÁTY – MÁLO ZNÁMÉ DERIVÁTY KYSELINY KARBAMOVÉ

**JIŘÍ CABAL^a, JIŘÍ PATOČKA^a,
VĚRA PAVLOVÁ^b, ALEXANDR ČEGAN^b
a KATEŘINA ŠEVČÍKOVÁ^c**

^a*Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, 500 01 Hradec Králové,* ^b*Katedra biologických a biochemických věd, Univerzita Pardubice, Nám. Legií 565, 532 10 Pardubice,* ^c*Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: cabal@pmfhk.cz*

Karbazáty jsou hydrazinovými analogy karbamátů. Existence dvou dusíků v molekule těchto látek zvyšuje substituční možnosti a tím i variabilitu biologické účinnosti těchto látek. Znamé deriváty kyseliny karbazové se uplat-

nily v podobných oblastech jako karbamáty, tj. léčiva¹ (antidepresiva, tranquilizery, antihypertenziva a antimikrobiálně účinné látky), eventuálně jako výchozí látky pro syntézu^{2,3}. Karbamáty s potenciálním cholinergním účinkem byly syntetizovány již před 1. světovou válkou, avšak tato jejich aktivita nebyla testována. Látky s obecnou strukturou:



byly využity jako additiva polymerů a meziprodukty ve výrobě herbicidů.

Některé z těchto látek byly resyntetizovány a byla potvrzena jejich dobrá inhibiční účinnost vůči mozkové acetylcholinesteráze (pI₅₀ 4–5) (cit.⁴). Tento inhibiční efekt může být využit při testování těchto látek jako potenciálních léčiv Alzheimerovy choroby nebo profylaktických antidot otrav vysoce toxickými organofosfáty.

Práce byla vykonána s podporou grantů GA ČR 203/96/1585 a 203/97/0545.

LITERATURA

1. Negwer M., v knize: *Organic-chemical Drugs and their Synonyms*. Akademie – Verlag, Berlin 1987.
2. Ressler C.: *J. Org. Chem.* 36, 3961 (1971).
3. Yamada H.: *Bull. Soc. Chem. Jpn.* 57, 3333 (1984).
4. Pavlová V.: *Diplomová práce*. Univerzita Pardubice 1998.

SOUČASNOST A BUDOUCNOST GENOMOVÝCH PROJEKTŮ

VÁCLAV PAČES

Ústav molekulární genetiky, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, Praha a Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha

Genom je tvořen veškerou DNA přítomnou v buňce nebo viru. Metody molekulární genetiky dnes umožňují stanovit sled nukleotidů celých genomů a tak si „přečíst“ úplnou dědičnou informaci organismů. Do roku 1995 se práce soustředila především na genomy virů, jež se skládají z tisíců až sta tisíců nukleotidových párů. Tehdejší metody sekvenace DNA neumožňovaly pustit se do náročnějších projektů stanovení úplné nukleotidové sekvence genomů pravých buněk. Naše laboratoř byla mezi prvními na světě, která dokončila genomový projekt viru (v roce 1985), a sice

bakteriálního viru PZA (DNA složena z pouhých 20 tisíců nukleotidových párů).

V roce 1995 byla publikována první úplná nukleotidová sekvence buněčného genomu, a to genomu bakterie *Haemophilus influenzae*. Tento genom je složen z 1,83 milionů nukleotidových párů, které skládají celkový počet 1800 genů. Podařilo se nalézt geny kódující mnoho biochemických drah, odhalených v minulosti biochemickými metodami. Kromě toho se však našlo mnoho genů, o jejichž funkci v organismu dosud nic nevíme.

Do dneška byla stanovena úplná dědičná informace 13 genomů, z toho dvanácti bakteriálních a jednoho kvasinkového. Velmi zajímavý je například genom mikroorganismu *Mycoplasma genitalium*, který se skládá z pouhých 580 tisíc nukleotidových párů. Je to pravděpodobně nejmenší buněčný genom. Obsahuje jen 500 genů, což je daleko méně, než se soudilo, že je třeba k samostatnému životu. Zdá se tedy, že molekulární genetika a zejména genomika, jejímž předmětem je právě stanovení struktury a funkce celých genomů, nám dává nástroje pro studium skutečné podstaty života.

Důležitým krokem v genomice bylo stanovení úplné nukleotidové sekvence genomu kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* (pekařské droždí). Tato kvasinka je jednobuněčný eukaryotický mikroorganismus. Na rozdíl od bakterií má jádro a v něm DNA rozdělena do 16 chromosomů. Z molekulárně biologického hlediska je kvasinka příbuznější člověku než bakteriím. Její genom je složen z 12 milionů nukleotidových párů a obsahuje 6500 genů. Naše laboratoř se na tomto velkém mezinárodním projektu podílela – sekvencovali jsme části chromosomu 15. Jen pro zajímavost, celá nukleotidová sekvence chromosomu 15 (něco přes milion nukleotidových párů) byla publikována v pětistránkovém článku s 98 autory z laboratoří z 26 států. V genomice se dnes přestává publikovat ve vědě zavedeným způsobem a informace se pouze ukládají do světových databází.

Nejdůležitějším genomovým projektem současnosti je ovšem projekt lidského genomu. Lidský genom je rozdělen do 23 chromosomů a celkové délce asi 3 miliard nukleotidových párů.

Znalost a analýza úplných dědičných informací organismů nám postupně odhaluje, jak je na molekulární úrovni organizován a řízen život. Blížíme se snad poznání, jak život vznikl a jaké jsou mechanismy evoluce. Na výsledcích genomiky jsou vyvíjeny biotechnologie nového typu. Nedozírné jsou zejména možnosti praktických aplikací projektu Lidský genom: od přesné identifikace osob pro účely kriminalistiky přes dokonalou diagnostiku dědičných

chorob až po náhradu vadných genů geny funkčními (tzv. genová terapie).

Projekt Lidský genom a metody genového inženýrství vyžadují i zamyšlení nad etikou současné a budoucí vědy.

TO THE EXPLANATION OF THE CARCINOGENIC ACTION OF NON-AMINOAZO DYES: CHARACTERIZATION OF DNA- AND RNA-ADDUCTS GENERATED BY CYP1A AND PEROXIDASE OXIDATION OF SUDAN I

MARIE STIBOROVÁ^a, HEINZ H. SCHMEISER^b, CHRISTIAN A. BIELER^b, H. CHRISTIAN KLIEM^b, MANFRED WIESSLER^b, and EVA FREI^b

^aDepartment of Biochemistry, Charles University, 128 40 Prague 2, ^bDepartment of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, 69120 Heidelberg

1-(Phenylazo)-2-hydroxynaphthalene (Sudan I) is a non-aminoazo dye causing tumors in the liver and urinary bladder. While the mechanism of the initiation of carcinogenesis induced by aminoazo dyes has been elucidated, initiation by non-aminoazo dyes has not been fully explained as yet. Sudan I used by us as a model non-aminoazo dye is oxidized *in vitro* by cytochrome P450 (CYP1A) and peroxidase. During these reactions, DNA, RNA and protein adducts are formed. The structure of the major DNA adduct formed by the benzenediazonium ion derived from Sudan I by CYP1A was determined as an 8-(phenylazo)guanine adduct. By the characterization of this stable adduct we confirmed that the CYP1A-dependent splitting of the azo group represents a new activation pathway, which might explain the mechanism of carcinogenicity of non-aminoazo dyes. Peroxidase-mediated oxidation of Sudan I is more efficient in the formation of adducts than CYP1A. Adducts in DNA and tRNA formed by Sudan I through peroxidase activation were analyzed by the ³²P-postlabelling technique. The major Sudan I adduct formed in tRNA was characterized by UV/vis spectroscopy and by the chromatographic properties on TLC and HPLC. The characteristics are identical to those of the adduct formed from guanosine 5'-monophosphate and Sudan I activated by peroxidase, identified by mass and UV/vis spectroscopy. The results strongly suggest that a peroxidase-mediated one-electron oxidation of Sudan I leads to formation of a radical, which

binds to O⁶ of guanosine in tRNA. The characterization of this adduct formed by a radical mechanism is an additional contribution to resolve the activation reactions, which can explain the mechanism of carcinogenicity of non-aminoazo dyes.

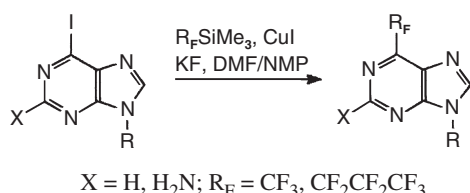
Supported by German Cancer Research Center and by a grant from the Ministry of Education of the Czech Republic (VS 96 141).

„CROSS-COUPLING“ REAKCE 6-JODPURINŮ S (PERFLUORALKYL)TRIMETHYLSILANY. SYNTÉZA 6-(PERFLUORALKYL)PURINOVÝCH DERIVÁTŮ

MICHAL HOCEK a ANTONÍN HOLÝ

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: hocek@uochb.cas.cz

Příprava a studium biologické aktivity 6-(perfluoroalkyl)purinů jsou součástí našich systematických studií biologické aktivity 6-C-substituovaných purinových derivátů¹. K jejich syntéze byly použity „cross-coupling“ reakce snadno dostupných 6-halopurinů s perfluoralkylkupráty, generovanými² *in situ* z (perfluoralkyl)trimethylsilanů a CuI v přítomnosti KF. Tato metoda poskytuje cílové 6-(perfluoroalkyl)puriny v relativně dobrých výtěžcích a byla aplikována v syntéze potenciálně biologicky aktivních systémů.



Tato práce byla podporována grantem GA ČR č. 203/98/P027.

LITERATURA

1. Hocek M., Masojídková M., Holý A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 136 (1997) a práce zde citované.
2. Urata H.; Fuchikami T.: Tetrahedron Lett. 32, 91 (1991).

NOVÁ SKUPINA NUKLEOSIDŮ S ANELOVANÝM PYRAZOLIDINOVÝM KRUHEM

ROMANA BLÁHOVÁ^a, PAVLÍNA STRÍŽOVÁ^a, JITKA MORAVCOVÁ^{a*}, IVAN ROSENBERG^b a PATRICK ROLLIN^c

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: jitka.moravcova@vscht.cz, ^bÚstav organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, Praha 6, ^cICOA, Université d'Orléans, BP 6759, F-45067 Orléans, Francie

Analogům nukleosidů patří bezesporu významné postavení v terapii virových, ale i nádorových onemocnění. Mezi perspektivní struktury studované v nedávné době patří 3'-deoxy-3'-hydroxyaminonukleosidy, mezi nimiž nukleosid *I* má aktivitu jako inhibitor replikace HIV 1 a HIV 2 virů¹. V této souvislosti představuje pyrazolidin *II* nový typ neobvyklého skeletu², který by mohl být zajímavým synthonem pro přípravu nukleosidů s potenciálním protivirovým účinkem.

Pyrazolidin *II* byl acetolysou s výtěžkem 90 % převeden na anomerní směs příslušných 1,2-di-*O*-acetylderivátů s relativním zastoupením $\alpha/\beta = 1$. Vorbrüggenovou metodou³ byly připraveny nukleosidy se čtyřmi nukleo-

