

JEDY ŽAB ČELEDI DENDROBATIDAE – INSPIRACE PRO BIOORGANICKOU CHEMII

JIRÍ PATOČKA^a a MARIA CRISTINA ARDILA^b

^aKatedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, 500 01 Hradec Králové, e-mail: patocka@pmfhk.cz, ^bInstituto de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de Colombia, A. A. 7495, Santafé de Bogotá, Colombia, e-mail: mcardila@ciencias.ciencias.unal.edu.co

Mezi nejedovatější tvory na Zemi patří kupodivu drobné, pestře zbarvené žáby čeledi *Dendrobatidae*, obývající tropické deštné pralesy Jižní a Střední Ameriky. Domorodí indiáni jich využívali jako zdroje šípových jedů k lovu menších živočichů. V jedech těchto žab bylo nalezeno množství heteroclických dusíkatých látek, z nichž mnohé jsou nejen velmi toxické, ale mají i zajímavou strukturu a neméně zajímavé farmakologické účinky. Jsou proto v poslední době předmětem zájmu mnoha farmaceutických firem i akademických pracovišť. Smyslem tohoto sdělení je podat stručný přehled dosud izolovaných látek a ukázat, jak inspirativní mohou být pro bioorganickou chemii. Dosud popsané látky lze je rozdělit na batrachotoxiny, pumiliotoxiny, histrionicotoxiny, gephyrotoxiny a dendrobatidiny¹.

Batrachotoxiny jsou nejdéle známými a nejvíce prozkoumanými žabími jedy. Mají povahu steroidních alkaloidů a tvoří skupinu podobných sloučenin, jejichž základem je batrachotoxinin A, pregnadienový alkohol s epoxidovým můstkem a oxazepinovým postraním kruhem, jehož estery, jako např. batrachotoxin, homobatrachotoxin, isobatrachotoxin či pseudobatrachotoxin, jsou velmi toxické. Např. LD₅₀ batrachotoxinu² pro myš při s.c. podání je jen 0,2 µg.kg⁻¹. Toxický účinek batrachotoxinů je způsoben jejich vazbou na určité typy sodíkových kanálů savčích buněk, zejména v srdci a mozku, které jejich vlivem zůstávají trvale otevřeny, což vede k depolarizaci excitabilních buněčných membrán. Pumiliotoxiny jsou deriváty 1-azabicyklo[4,3,0]nonanu, oktahydrochinolinu či piperidinu. Jejich biologický účinek lze charakterizovat jako kardiotoxický a myotonický a je zprostředkován jejich vazbou na napěťově řízené sodíkové kanály³. Byla připravena řada syntetických derivátů pumiliotoxinů, z nichž některé by mohly nalézt uplatnění v humánní medicíně⁴. Mnohé z těchto látek jsou velmi účinnými antagonisty nikotinových receptorů. Jinými typy žabích toxinů jsou histrionicotoxiny, deriváty 1-azaspiro[5,5]undekanu. Unikátní struktura azaspiro[5,5]undekanového skeletu se stala výzvou pro syntetiku a brzy byly připraveny oba opticky čisté alkaloidy i řada jejich derivátů⁵. Histrionicotoxin i perhydrohistrionicotoxin jsou silnými nekompetitivními blokátory nikotinových receptorů a sodíkových, draslíkových a kalciových kanálů neuronálních membrán a blokují tak vedení nervového vzruchu. Perhydrohistrionicotoxin, podobně jako synteticky připravený oktahydrohistrionicotoxin, mají také silný lokálně anestetický účinek. Gephyrotoxiny mají strukturu indolizidinu a řadu zajímavých farmakologických účinků, souvisejících s jejich působením na iontové kanály, spojené s receptory pro acetylcholin. Epiatidin je derivátem 2-chlorpyridinu, je dvěstěkrát účinnějším analgetikem než morfin a také specifickým agonistou centrálních nikotinových receptorů.

LITERATURA

1. Walls J. G.: *Poison Frogs of the Family Dendrobatidae: Jewels of the Rainforest*. Amazon Com. Inc. 1994.
2. Albuquerque E. X., Daly J. W., Witkop B.: *Science* 172, 995 (1971).
3. Daly J. W. et al.: *Biochem. Pharmacol.* 40, 315 (1990).
4. Daly J. W. et al.: *J. Med. Chem.* 28, 482 (1985).
5. Thompson C. M.: *Heterocycles* 34, 979 (1992).

IDENTIFICATION OF HUMAN ENZYMATIC SYSTEMS ACTIVATING CARCINOGENIC ALKALOID ARISTOLOCHIC ACID IN VITRO

MARIE STIBOROVÁ^a, EVA FREI^b,
and HEINZ H. SCHMEISER^b

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

Aristolochic acid (AA), a naturally occurring nephrotoxin and carcinogen, is implicated in a unique type of renal fibrosis Chinese herbs nephropathy (CHN) in young Belgian women who had followed a slimming regimen including Chinese herbs. We identified AA-DNA adducts in kidneys and in a ureter obtained after renal transplantation. One major DNA-adduct of AA, 7-(deoxyadenosin-N⁶-yl)-aristolactam I and two minor adducts, 7-(deoxyguanosin-N²-yl)-aristolactam I and 7-(deoxyadenosin-N⁶-yl)-aristolactam II were detected. To answer the question whether differential metabolic activation of AA is responsible for the development of CHN in individual patients, the enzymes principally involved in the activation of AA in humans have to be identified. We tested several enzymatic systems present in experimental animals and in humans for the formation of AA-DNA adducts. Incubations with rat liver microsomes generated AA-DNA adduct profiles reproducing profiles in target tissue of rats. Identical patterns of AA-DNA adducts were also found using liver microsomes of minipig, microsomes of Baculovirus infected insect cells containing specific recombinant human enzymes (SupersomesTM) and microsomes of human livers. NADPH : CYP reductase, NADH:cytochrome b₅ reductase and even CYPs present in microsomes are the major candidates for AA activation. To investigate these possibilities, the modulation of AA-DNA adduct formation in the presence of various specific inhibitors of CYPs and cofactors or inhibitors of reductases was examined. The nuclease P1-enhanced version of the ³²P-postlabelling assay was used for the detection and quantitation of adducts. The microsome-mediated formation of DNA adducts by AA was negligible when NADH was used instead of NADPH as cofactor. This indicates a minor role of NADH : cytochrome b₅ reductase in AA activation. Inhibitors of CYP1A enzymes (α-naphthoflavone, furafylline) significantly decreased the amount of the adducts formed by microsomes. The inhibitor of NADPH:CYP reductase (α-lipoic acid) inhibited adduct formation, too, but to a lower extent. These results suggest a role of NADPH:CYP reductase and mainly the CYP1A enzyme subfamily in DNA adduct forma-

tion by AA in microsomal systems. Using the purified human enzymes (recombinant CYP1A1/2 and NADPH:CYP reductase) the participation of the enzymes in AA-DNA adduct formation was confirmed.

Supported by German Cancer Research Center, the Grant Agency of the Czech Republic (grant 303/99/0893) and the Ministry of Education of the Czech Republic (grant VS96141).

IDENTIFIKACE SEXUÁLNÍHO FEROMONU KLÍNĚNKY JÍROVCOVÉ *CAMERARIA OHRIDELLA* A JEHO POUŽITÍ K OCHRANĚ JÍROVCŮ

ALEŠ SVATOŠ, BLANKA KALINOVÁ, MICHAL HOSKOVEC, JIRÍ KINDL, OLDŘICH HOVORKA a IVAN HRDÝ

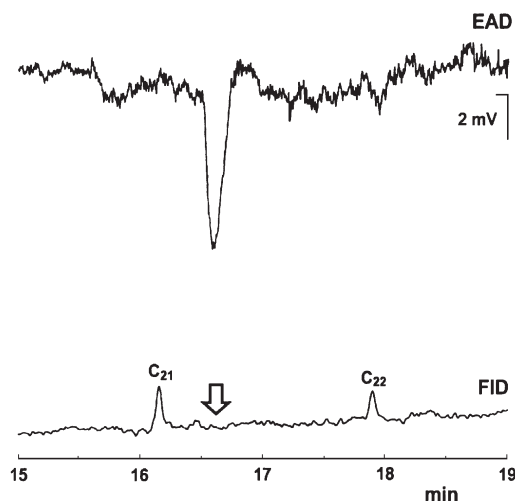
Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
e-mail: svatos@uochb.cas.cz

Nedávno jsme prokázali, že samičky klíněnky jírovcové (*Cameraria ohridella*, Lepidoptera, Gracillariidae) produkují v ranních hodinách sexuální feromon, který je velmi silným atraktantem pro samce stejného druhu¹.

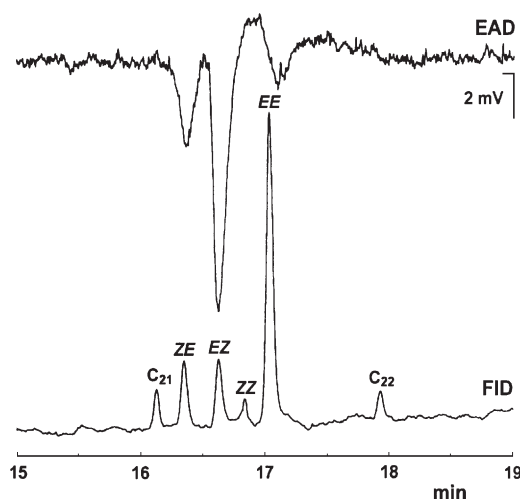
Náplní tohoto referátu bude objasnění jeho chemické struktury. Feromon nebyl v biologicky aktivních extraktech žláz volajících samiček klíněnky zjištěl s využitím dostupné instrumentace (GC, GC-MS, obr. 1a) a jeho struktura byla objasněna pomocí tykadel samců klíněnky, tzv. elektroantennogramu (EAG). Na základě proměřených EAG map knihoven monoenických feromonových látek a retenčního chování EAG aktivní složky na různých GC fázích bylo navrženo 12 látek. Po jejich přípravě byla změřena jejich EAG odpověď a porovnána s aktivním extraktem (obr. 1b).

Na základě dalších biologických testů bylo prokázáno, že sexuální feromonem klíněnky jírovcové je (8E,10Z)-tetradeka-8,10-dienal².

Syntetická látka je aktivní ve feromonových lapácích vy-



Obr. 1a.



Obr. 1b.

věšených v blízkosti jírovců. Feromon bude použitelný při sledování šíření a nástupu první generace škůdce a k hodnocení jeho populační hustoty. Další možnosti jeho použití budou ověřeny v příští sezóně (masové vyčítávání, desorientační pokusy).

LITERATURA

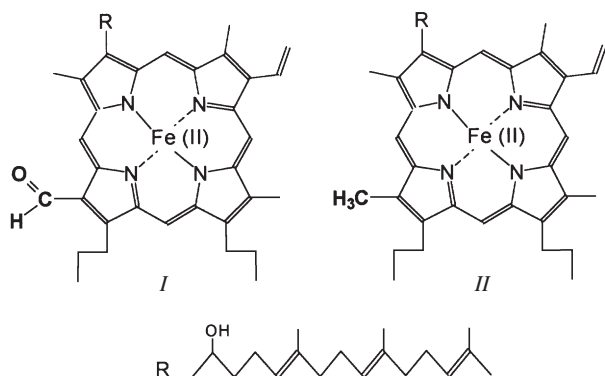
1. Svatoš A., Kalinová B., Hoskovec M., Kindl J., Hrdý I.: Ochrana Rostlin 35, 10 (1999).
2. Svatoš A., Kalinová B., Hoskovec M., Kindl J., Hovorka O., Hrdý I.: Tetrahedron Lett. 40, 7011 (1999) a PV-2156-99, 16.VI.1999.

HEM O U DENITRIFIKAČNÍCH BAKTERIÍ: PRŮKAZ PŘÍTOMNOSTI A PRAVDĚPODOBNÁ FUNKCE

PETR KAPLAN^a, PETRA ERLEBACHOVÁ^b
a IGOR KUČERA^b

^aBiochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, 662 43 Brno, ^bKatedra biochemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, 611 37 Brno

Cytochromy přenášející elektrony v respiračních řetězcích obsahují různé druhy hemů, označovaných velkými písmeny jako A, B, C, D apod. Některé z nich bývají specifické pro určitý biologický druh vzniklý evolucí. U bakterií se toto hemové složení může měnit v závislosti na podmínkách růstu. Nejvíce zastoupený je protohem (hem B). Dobře prozkoumaným je i hem A (I), obsažený v terminálních oxidasách většiny respiračních řetězců. O jedné z terminálních oxidas vytvářené buňkami *E. coli* se usuzovalo, že obsahuje hem B schopný vázat O₂ jakož i CO. V nedávné době však byl v *E. coli* objeven nový typ hemu, velmi podobný hemu A a označen jako hem O (II). Tento hem ve formě adduktu s CO má charakteristické elektronové absorpční spektrum v Soretově oblasti s maximem 417 nm a minimem 432 nm. V buňkách fakultativně anaerobní bakterie *Paracoccus denitrificans* pěstované za vy-



loučení kyslíku byl prokázán hem se stejnou spektrální charakteristikou jako hem O. Tento poznatek byl ověřován kapalinovou chromatografií. Vzhledem ke zjištěnému časovému průběhu intracelulárních hladin hemů A a O při aerobní adaptaci lze předpokládat, že hem O může být intermediátem biosyntézy hemu A. Otázkou k řešení zůstává, zda tento hem má výlučně funkci prekursoru hemu A, anebo je u těchto bakterií funkční součástí samostatné terminální oxidasy, která se vyznačuje nižší citlivostí vůči kyanidu². Ve druhém případě by se obě oxidasy vzájemně zastupovaly jako reakce organismu na změnu stupně aerace kultury.

LITERATURA

1. Puustinen A., Finel M., Haltia T., Gennis R. B., Wikström M.: *Biochemistry* 30, 3936 (1991).
2. Kaplan P., Kučera I.: *J. Basic Microbiol.* 33, 397 (1993)

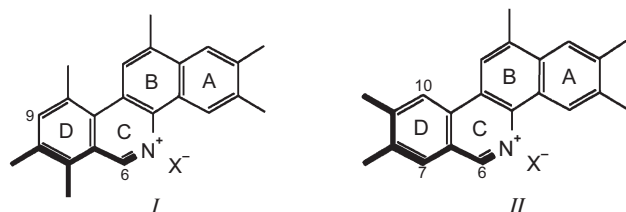
CHEMIE A BIOLOGICKÁ AKTIVITA KVARTERNÍCH BENZO[c]FENANTHRIDINŮ

JITKA ULRICOVÁ

Ústav lékařské chemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
e-mail: ulricho@tunw.upol.cz

Kvarterní benzo[c]fenanthridinové alkaloidy (KBA) se nalézají v čeledích *Papaveraceae* a *Fumariaceae* (chelerythrin, CHE; sanguinarin, SA) a *Rutaceae* (nitidin, NI; fagarinin, FA). Patří k sekundárním metabolitům s allelochemickými vlastnostmi.

Substituce na kruhu D je formálně dělí na skupinu I (CHE, SA) a II (NI, FA). KBA I a II se vzájemně liší elektrofilitou uhlíku C-6 iminiové vazby. CHE a SA jsou silnými elektrofilny,



reagují s nukleofily tvorbou labilní kovalentní vazby, zatímco NI a FA se váží na biomakromolekuly elektrostatickou interakcí. Výrazné biologické účinky řadí KBA obou skupin mezi jedny z nejstudovanějších alkaloidů. V biologickém materiálu jsou stanovovány metodami HPLC, časově i ekonomicky náročnými. Stanovení KBA metodou CZE snižuje limit jejich detekce a umožňuje přesné stanovení jednotlivých strukturních typů¹. Vznik nukleofilního aduktu je jedním z mechanismů interakce KBA s bílkovinou. Reakce probíhá mezi tzv. pseudobází KBA a nukleofilním substituentem bílkoviny. Podmíněné vazebné konstanty CHE a SA s albuminem (měřeno CZE) potvrdily tvorbu pevného komplexu alkaloidu s bílkovinou². CHE a SA jsou nespecifickými inhibitory SH enzymů. Naše výsledky prokázaly, že obě skupiny KBA inhibují membránové proteasy APN a DPP-IV. Známými inhibitory těchto enzymů jsou pouze některé modifikované peptidy. KBA I, na rozdíl od skupiny II jsou silnými toxiny pro fibroblasty a hepatocyty³. *In vitro* biologická aktivita chelerythrinu a sanguinarinu (skupina I) je diskutována ve vztahu k fytopřípravkům, ve kterých jsou aktivní složkou.

Autorka děkuje za finanční podporu grantů IGA MZ ČR (NL 5267-3/1999) a MŠMT ČR (J14/98:151100003).

LITERATURA

1. Ševčík J., Vičar J., Ulrichová J., Válka I., Lemr K., Šimánek V.: *J. Chromatogr., B: Biomed. Appl.*, v tisku.
2. Šedo A., Vlašicová K., Barták P., Vespalec R., Ulrichová J., Šimánek V.: *Phytother. Res.*, zasláno do tisku.
3. Ulrichová J., Vičar J., Šimánek V., Lata J., Šedo A.: *Phytother. Res.*, zasláno do tisku.

REAKCE STEROIDNÍCH O-(KARBOXYMETHYL)OXIMOVÝCH DERIVÁTŮ S CHRÁNĚNÝMI DERIVÁTY α,ω -DIAMINOALKANŮ

VLADIMÍR POUZAR, IVAN ČERNÝ a PAVEL DRAŠAR

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

V příspěvku je popsán nový postup pro přípravu steroidních ω -alkyloximových derivátů s aminoskupinou na konci uhlíkatého řetězce.

Jako výchozí látky byly použity snadno dostupné steroidní O-(karboxymethyl)oximové deriváty I. Tyto látky byly převedeny známým¹ postupem na smíšené anhydridy, které byly podrobeny reakci s α,ω -diaminoalkany s jednou aminoskupinou chráněnou pomocí BOC skupiny². Odštěpením BOC chránic skupiny působením kyseliny trifluoroctové byly připraveny cílové deriváty III s koncovou aminoskupinou.

Výše uvedená reakční sekvence byla aplikována na steroidní deriváty s O-(karboxymethyl)oximovou skupinou v polohách 7, 17 a 19.



I



II



III

Ve vzorcích I–III $n = 2$ a 3

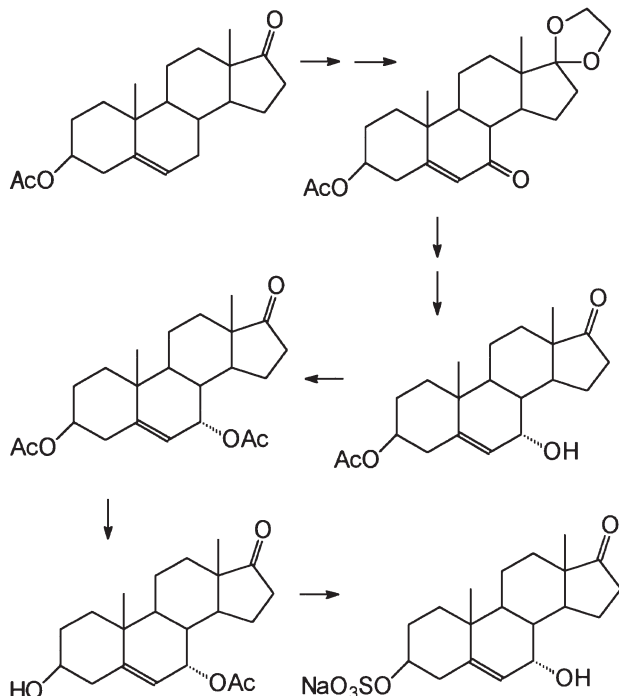
LITERATURA

1. Pouzar V., Černý I.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 288 (1996).
2. Krapcho A. P., Kuell C. S.: Synth. Commun. 20, 2556 (1990).

PŘÍPRAVA 3-SULFÁTU 7 α -OH DHEAVLADIMÍR POUZAR^a, OLDŘICH LAPČÍK^b
a RICHARD HAMPL^b

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha, ^bEndokrino-
logický ústav, Národní 8, 116 94 Praha

Dehydroepiandrosteron (3 β -hydroxy-5-androsten-17-on, DHEA) a jeho metabolity jsou od poloviny devadesátých let předmětem obnoveného zájmu lékařské veřejnosti. Laboratorní i klinické studie popisují ochranný vliv DHEA proti stárnutí, neuroprotektivní, imunoprotektivní a antiglukokortikoidní účinky. Mechanismus působení DHEA není zcela jasný. Předpokládá se, že vlastní účinnou látkou by mohl být některý z hydroxylovaných metabolitů DHEA.



Studium metabolitů DHEA v biologickém materiálu předpokládá dostupnost jejich standardů. Vedle volných steroidů jde i o jejich polární konjugáty – sulfáty a glukosiduronáty. Zde popisujeme přípravu 3-sulfátu 7 α -OH DHEA a jeho využití jako standardu pro průkaz této látky v tělních tekutinách chromatografickými a imunochemickými metodami.

Tato studie byla podpořena grantem 0360-3 GA ČR.

SYNTEZA KOPLANÁRNÍCH HAPTENŮ PCB

JAROMÍR SOCHA^a, T. WEIDLICH^a a M. FRÁNEK^b

^aFakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Legií 565, 532 10 Pardubice, ^bVýzkumný ústav veterinárního lékařství, Hudcova 30, 600 00 Brno

Koplanární PCB, které se strukturně blíží obávanému 2,3,6,7-tetrachlor-dibenzodioxinu se vyznačují tím, že v polohách 2,2',6,6' nejsou na bifenyly substituovány atomy chloru. Za těchto podmínek je bifenylový skelet téměř rovinný. Jestliže v uvedených polohách je umístěna vazebná skupina haptenu, pak se naruší planarita molekuly a mění se i následné interakce s vazebným receptorem. Proto vazebná skupina s dostatečně dlouhým řetězcem musí být umístěna nejlépe ve 4-poloze.

Syntézu 3,3',4,4'-tetrachlorbifenyly (IUPAC 77) popsal již Carlson¹. Při syntéze se vycházelo z 2-chloranisolu, který reaguje s 3,4-dichloranilinem a pentylnitrem. Při reakci vznikají pryskyřičnaté nečistoty a také 4 izomerní methoxytrichlorbifenyly, které se obtížně izolují i dělí. Výsledkem je, že požadovaný 4-methoxy-3,3',4,4'-trichlorbifenyl se získá jen ve výtěžku 3 %. Následné reakční stupně, při kterých vzniká vhodná vazebná skupina, snižují konečný výtěžek až na 0,3 %. Vznik nesymetrického derivátu bifenyly je klíčovým problémem syntézy. Proto jsme k přípravě vhodných derivátů bifenyly využili Suzukiho metodu² využívající reakce fenylboronových kyselin s vhodnými deriváty jodbenzenů a za katalýzy octanu palladnatého.

Na schématu 1 je znázorněna syntéza dosud nepopsaného haptenu 3,3',4,4',5,5'-hexachlorbifenyly (IUPAC 169) včetně nutných meziproduktů. Při syntéze se vychází z 2,6-dichlorfenolu, který se joduje na 4-jod-2,6-dichlorfenol (I) a následně se methyluje dimethylsulfátem na 4-jod-2,6-dichloranisol (II). Tato látka reakcí s hořčíkem se převádí na organohorečnatou sloučeninu, která reaguje při –60 °C s trimethylborátem a následnou hydrolýzou vzniká 4-methoxy-3,5-dichlorfenylboronová kyselina (III). Z 3,4,5-trichloranilinu (IV) přes diazoniovou sůl reakcí s jodidem draselným vzniká 3,4,5-trichlor-jodbenzen (V). Boronová kyselina (III) s jodbenzenem (V) v prostředí uhličitanu sodného a vodného ethanolu v atmosféře dusíku a za katalýzy octanu palladnatého poskytuje 4-methoxy-3,3',4',5,5'-penta-chlorbifenyl (VI) ve výtěžku 67 %. Následnou demethylací bromidem boritým vzniká 4-hydroxy-3,3',4',5,5'-penta-chlorbifenyl (VII), který se alkyluje ethyl 6-bromhexanoátem na ester (VIII) a ten po hydrolýze poskytuje žádaný hapten – kyselinu 6-(3,3',4',5,5'-penta-chlorbifenyl-4-yl-oxy)hexanovou (IX).

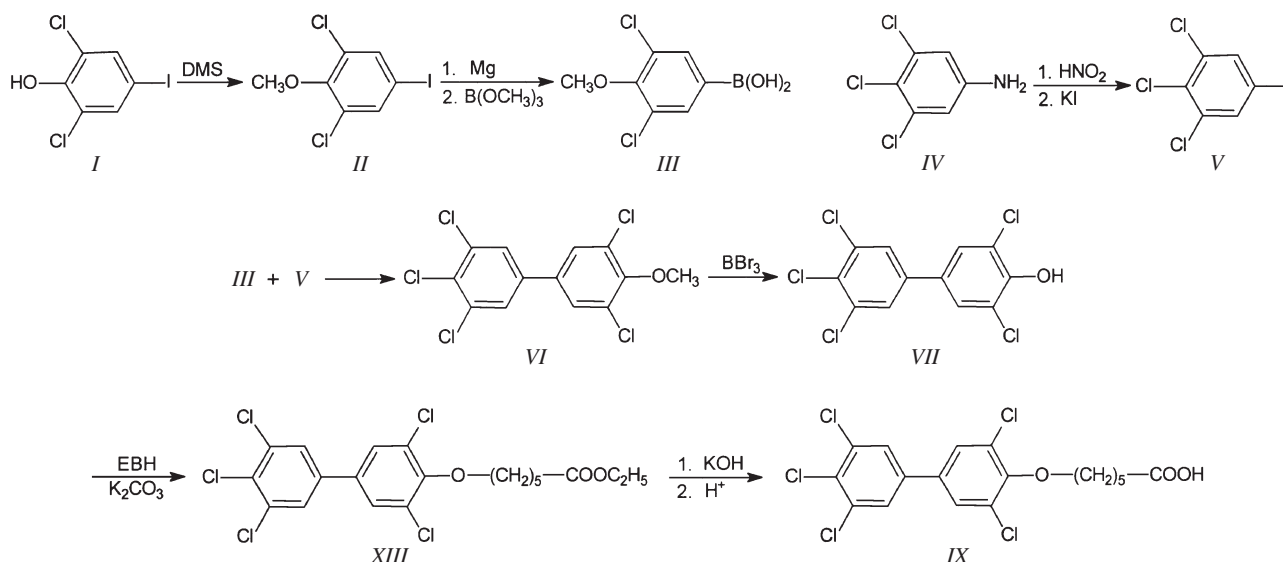


Schéma 1. Syntéza haptenu PCB IUPAC 169

Další cesty vedoucí k přípravě haptenu PCB IUPAC-77 i 3,3',4,4',5-pentachlorbifenylu budou podrobně diskutovány.

Práce je sponzorována grantem GA ČR č. 525/97/0924.

LITERATURA

1. Ya-Wten Chiu, Carlson R. E., Marcus K. L.: Anal. Chem. 67, 3829 (1995).
2. Miyaura N., Yanagi T. Suzuki A.: Synth. Commun. 11, 513 (1981).
3. Campi E. M., Jackson W. R., Marchccio S. M., Naeslud C. G. M.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 2395.

RESVERATROL, SYNTÉZA A VLASTNOSTI

**JAN ŠMIDRKAL^a, VLADIMÍR FILIP^a,
KAREL MELZŮCH^b, IRENA HANZLÍKOVÁ^b,
DANIELA BUCKIOVÁ^c a PAVEL DRAŠAR^d**

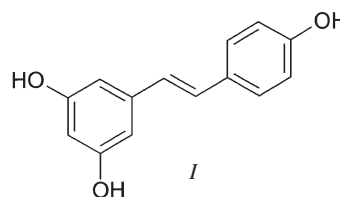
^aÚstav technologie mléka a tuků, e-mail: Jan.Smidrkal@vscht.cz, ^bÚstav kvasné chemie a bioinženýrství, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^cÚstav experimentální medicíny, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, ^dÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6

Resveratrol (3,4',5-trihydroxystilben, I) se vyskytuje ve více než 72 rostlinných druzích, které patří systematicky do 31 rodů a 12 čeledí. Poměrně bohatým a rozšířeným zdrojem resveratrolu jsou hrozny révy vinné. Víno, jako nápoj obsahuje cca 1–3 mg.l⁻¹ resveratrolu (červené), resp. 0,2–1,0 mg.l⁻¹ (bílé).

Předpokládá se, že tzv. „francouzský paradox“, tj. nižší počet infarktů myokardu ve Francii, je způsoben právě resveratrolem. V současné době řada pracovišť testuje biologické

vlastnosti resveratrolu, od antioxidačních vlastností a vlivu na aterosklerosu a kardiovaskulární choroby až po chemoprevenci před nádorovým onemocněním. V řadě případů bylo dosaženo pozoruhodných výsledků.

Syntéza resveratrolu je popsána^{1,2}, žádná z uvedených metod se však nehodí pro přípravu většího množství této sloučeniny. Proto byl vypracován následující postup. Reakcí diethyl-3,5-dimethoxybenzylfosfonátu s 4-methoxybenzaldehydem byl připraven (E)-3,4',5-trimethoxystilben (Arbusova reakce) a tento byl demethylován bromidem boritým na žádaný (E)-3,4',5-trihydroxystilben (I).



Při HPLC analýzách resveratrolu bylo zjištěno, že, že působením světla se (E)-3,4',5-trihydroxystilben ve vodně-ethanolickém roztoku izomerizuje částečně na Z-derivát. Rovnovážná směs (po cca 5 h) obsahuje E- a Z-izomer v poměru 1:5.

Tuto snadnou izomerizaci potvrzuje i malý energetický rozdíl mezi E- a Z-formou, který je 14,5 kJ.mol⁻¹ (metoda MM2/Chem3D, verze 5.0 z Cambridge Software ChemOffice 2000), podobně rozdíl vypočtených celkových PM3 energií (např. jako slučovací teplo) je 16,4 kJ.mol⁻¹ (Hyperchem, verze 5.0, optimalizační algoritmus Polak-Ribiere s akcelerovanou konvergencí, RMS gradient 0,419 kJ.A⁻¹.mol⁻¹).

Projekt je podporován grantem GA ČR 525/99/1338.

LITERATURA

1. Ali M. A., Kondo K., Tsuda Y.: Chem. Pharm. Bull. 40, 1130 (1992).
2. Alonso E., Ramón D. J., Yus M.: J. Org. Chem. 62, 417 (1997).

DESIGN STEREOSPECIFICKÉHO SYNTHONU GLYCINU A JEHO APLIKACE PRO JEDNODUCHOU SYNTÉZU L-β-[¹¹C]ALANINU

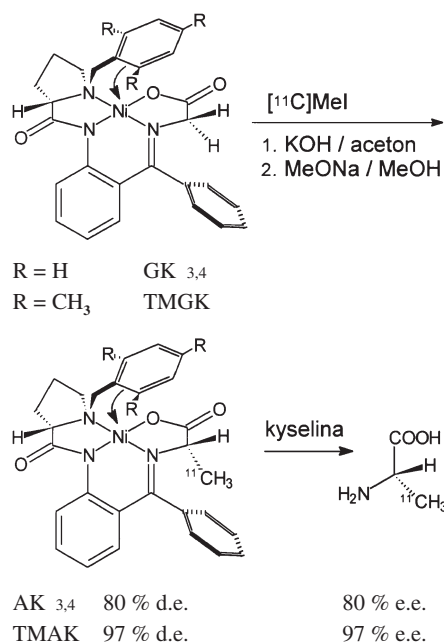
ALEXANDR POPKOV^{a,b}, MILAN NÁDVORNÍK^c,
RITA HAZELL^d, ANTONÍN LYČKA^e
a ANTONY GEE^{a,f}

^aPositron Emission Tomography Centre, Aarhus University Hospital, Norrebrogade 44, 8000 Aarhus C, Dánsko, ^bsoučasná adresa: Laboratoř biomembrán, Jihočeská univerzita, Branišovská 31, 370 05 České Budějovice, e-mail: sasha@jcu.cz, ^cKatedra obecné a anorganické chemie, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice, ^dKemický Institut, Aarhus University, 8000 Aarhus C, Dánsko, ^eVÚOS a.s., 532 18 Pardubice-Rybitví, ^fsoučasná adresa: SmithKline Beecham, Clinical Research Unit, Addenbrooke's Centre for Clinical Investigation, Addenbrooke's Hospital, Cambridge CB2 2GG, UK

Positronová emisní tomografie (PET) (cit.¹) a NMR tomografie (fMRI) v rozvinutých zemích jsou nejčastěji používaným skenovacím vyšetřením. Zvláštností PET je použití značených metabolických markerů zejména uhlíkem-11 (poločas rozpadu 20 min) a fluorem-18 (poločas rozpadu 110 min). Rychlý rozpad zmíněných nuklidů dovozuje významně snížit radiační poškození pacienta, avšak rapidně zvyšuje nároky na syntetický postup používaný pro přípravu markeru.

Synthony glycinu aplikované dříve pro syntézu L-β-[¹¹C]-alaninu (až na BMI a BDI (cit.²)) vyžadovaly zdlouhavou separaci diastereomerů získaných metylací. Nový stereospecifický synthon TMGK zkracuje přípravu značeného alaninu, vzhledem k tomu, že uvedený postup nevyžaduje separaci diastereomerů.

V literatuře popsaný synthon GK byl zkoumán za použití rentgenostrukturní analýzy, multinukleární NMR spektroskopie v roztoku a NMR spektroskopie v pevném stavu, což dovolilo navrhnout možné cesty zvýšení asymetrické indukce



GK – zesílením donace elektronové hustoty z π-systému benzylové skupiny do *d*_{z2} orbitalu niklu a zavedením objemných substituentů do *ortho*-poloh benzylové skupiny.

Aplikace získaných poznatků vedla k návrhu a přípravě nového stereospecifického synthonu TMGK.

LITERATURA

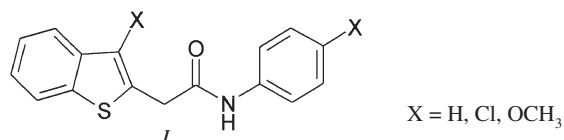
1. Fowler J. S., Wolf A. P.: Acc. Chem. Res. 30, 181 (1997).
2. Seebach D., Hoffmann M.: Eur. J. Org. Chem. 1998, 1337.
3. Belokon Y. N., Bakhmutov V. I., Chernoglazova N. I., Kochetkov K. A., Vitt S. V., Garbalinskaya N. S., Belikov V. M.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1988, 305.
4. Fasth K. J., Langstrom B.: Acta Chem. Scand. 44, 720 (1990).

SYNTÉZA DERIVÁTŮ 2-(BENZO[b]THIOFEN-2-YL)ACETAMIDŮ

VÁCLAV KOZMÍK a JIŘÍ SVOBODA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: Vaclav.Kozmik@vscht.cz

Příspěvek zahrnuje syntézu derivátů 2-(benzo[b]thiofen-2-yl)acetamidů obecného vzorce I jako nových potencionálních inhibitorů lipoxigenas.



Syntéza dosud nepopsaných žádaných acetamidů I, vycházela z odpovídajících methylesterů benzo[b]thiofen-2-karboxylových kyselin (schéma 1). Některé stupně byly provázeny neočekávaným průběhem standardních reakcí za vzniku málo předpokládaných produktů. Jejich vznik bude ve sdělení blíže diskutován.

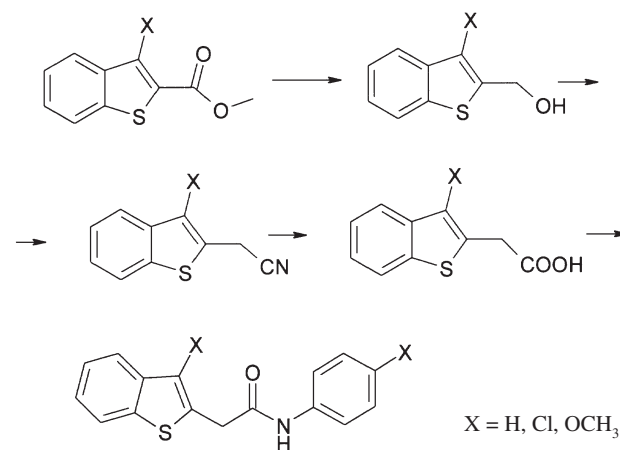
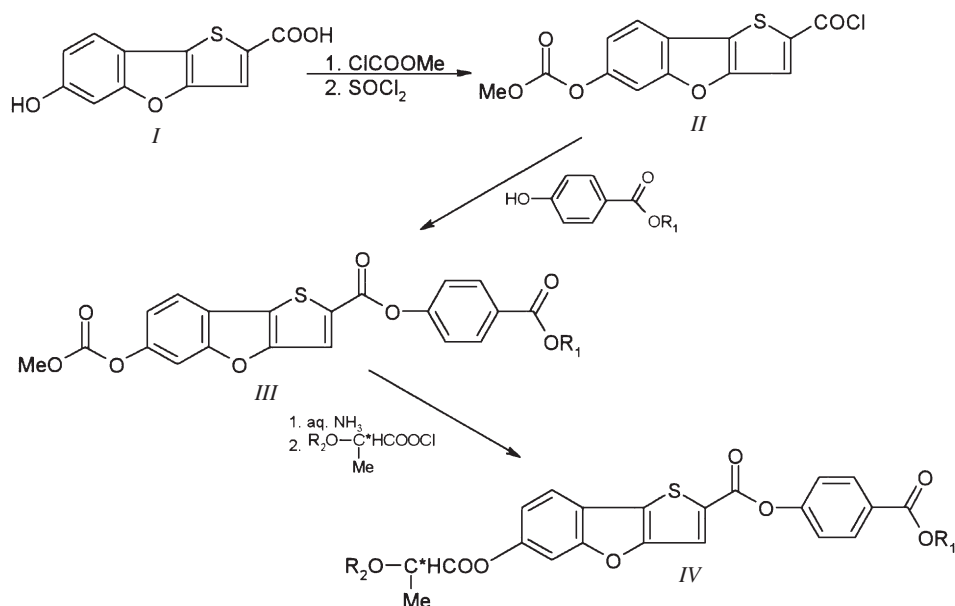


Schéma 1

Tato práce byla podporována grantem GA ČR č. 203/97/0212.



SYNTEZA NOVÝCH TYPŮ KAPALNÝCH KRYSTALŮ S KONDENZOVANÝM HETEROCYKICKÝM JÁDREM

**KATEŘINA ČERNOVSKÁ^a, JIŘÍ SVOBODA^a,
IVAN STIBOR^a a MILADA GLOGAROVÁ^b**

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Katerina.Cernovska@vscht.cz, Jiri.Svoboda@vscht.cz, Ivan.Stibor@vscht.cz, ^bFyzikální ústav, Akademie věd České republiky, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8, Glogarova@fzu.cz

V rámci syntézy a studia reaktivity nových heterocyklických sloučenin¹⁻³ jsme se rozhodli tyto struktury využít pro design nových typů ferroelektrických kapalných krystalů⁴.

Bude diskutována syntéza klíčové části molekuly (jádra) 2,6-disubstituovaného thieno[3,2-*b*][1]benzofuranu *I* a výstavba cílové molekuly *IV*. Pro přípravu esterů *IV* jsme využívali sérii standardních acylačních reakcí. Nejprve byla chráněna hydroxyskupina v látce *I* ethyl-chlorformiátem následovaná transformací na příslušný acylchlorid *II*. Reakcí s estery *p*-hydroxybenzoové ($R_1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, $n\text{-C}_9\text{H}_{19}$, $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$) byly získány estery *III* v dobrých výtěžcích. Po deprotekcí byla uvolněná hydroxyskupina acylována předem připraveným (S)-2-alkoxypropionylchloridem ($R_2 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$, $n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}$, $n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$) za vzniku žádaného produktu *IV*.

Při hodnocení série látek *IV* bylo nalezeno pět látek tvořících požadovanou SmC* fázi.

Autoři děkují za finanční podporu GA ČR, projekty č. 202/96/1687 a 106/97/0337.

LITERATURA

1. Váchal P., Pihera P., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1468 (1997).

2. Pihera P., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 681 (1998).
3. Pihera P., Dvořáková H., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 389 (1999).
4. Svoboda J., Váchal P., Glogarová M., Stibor I.: Mol. Cryst. Liq. Cryst., v tisku (1999).

CHEMIE KARBAMÁTŮ

JAROMÍR MINDL^a a ALEXANDR ČEGAN^b

^aKatedra organické chemie, ^bKatedra biologických a biochemických věd, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice, e-mail: Jaromir.Mindl@upce.cz, Alexandr.Cegan@upce.cz

Karbamáty jsou biologicky aktivní látky a důležité chránící skupiny v organické syntéze. Trivalentní systém karbamátů $>\text{NCOO-}$ je planární, vazby C-O a C-N mají charakter částečných dvojných vazeb. Vysoké body varu a body tání jsou u primárních a sekundárních karbamátů důsledkem přítomných vodíkových vazeb.

Příprava karbamátů vychází z alkoholů derivátů kyseliny karbamové, aminolýzy derivátů kyseliny uhličitě, adice alkoholů (nebo fenolů) na isokyanáty, reduktivní karbonylace nitrolátek nebo dvojstupňové karboxylace – alkylace aminů. Reaktivita karbamátů je podstatně ovlivněna přítomností vodíku na dusíku. Ten má kyselý charakter a je příčinou jejich termální, nebo bazické eliminace na isokyanáty. Bazická eliminace je obvykle následována adicí rozpouštědla. Některé terciální karbamáty termálně eliminují alkeny na sekundární aminy.

Karbamáty reagují s nukleofily cestou aminolýzy, transesterifikace nebo hydrolýzy většinou za výměny alkoxylové skupiny na močoviny, alternativní karbamáty, nebo soli kyseliny karbamové. V případech, kdy je k dusíku prostřednictvím

řetězce, nebo cyklu) připojena skupina OH, SH nebo NHR, dochází za podmínek uvedených solvolýz rovněž k cyklizaci.

Elektrofilní činidla reagují s primárními a sekundárními karbamáty za výměny jednoho nebo obou vodíků na dusíku. Produkty těchto reakcí mají další syntetické využití. Karbamáty jsou látky stabilní vůči mnohým činidlům a jsou chránícími skupinami pro primární a sekundární aminy. Methyldialkylaminy je možno přes karbamáty demetylovat.

Tato práce byla podpořena grantem č. 203/97/05445 GA ČR.

LITERATURA

1. Mindl J.: Chem. Listy, zasláno k tisku.

ORTHO EFEKT A DISUBSTITUCE V ANILINOVÉ ŘADĚ

**JIŘÍ KULHÁNEK^a, OLDŘICH PYTELA^a,
EVA JIRÁSKOVÁ^b a TATJANA NEVEČNÁ^b**

^a*Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Jiri.Kulhanek@upce.cz, Oldrich.Pytela@upce.cz,* ^b*Katedra anorganické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, tř. Svobody 8, 771 46 Olomouc, e-mail: jiraskova@prfnw.upol.cz, nevecna@prfnw.upol.cz*

Bylo syntetizováno deset 2,6-disubstituovaných anilinů se vzájemnou kombinací substituentů CH₃, OCH₃, Cl a NO₂. Dále byly připraveny *N*-methyl a *N,N*-dimethyl deriváty výše uvedených látek. U všech 30 derivátů byly spektrálně stanoveny hodnoty p*K*_A ve vodném prostředí. U anilinů, pro něž se předpokládalo p*K*_A větší než jedna, bylo měření provedeno v pufrech (Britton-Robinson a hydroxid sodný), u ostatních pak v kyselinách (sírová, chloristá, methansulfonová). Měření byla provedena na spektrofotometru Beckman DU 7500 při 25 °C. Pro jednotlivé kyseliny byla vypočítána *H* funkce pomocí vlastního software¹. Prostřednictvím hodnot p*K*_A jednotlivých derivátů byla pomocí matematicko-statistických metod vyhodnocena aditivita vlivu substituentů na reakční centrum pro jednotlivé typy derivátů a vliv substituce na různě modifikované reakční centrum v anilinové řadě. Byla prokázána aditivita substitučních efektů pro 2,6-disubstituované aniliny. Abnormální chování naopak vykazovaly *N,N*-dimethyl deriváty. Dále bylo provedeno srovnání vlivu substituce u derivátů s přímou konjugací reakčního centra s deriváty bez této přímé konjugace.

Práce byla podporována GA ČR, grant číslo 203/97/P095.

LITERATURA

1. Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 645 (1997).

STUDIUM ACIDBAZICKÝCH REAKCÍ SUBSTITUOVANÝCH NAFTALENKARBOXYLOVÝCH KYSELIN

PATRIK PAŘÍK a MIROSLAV LUDWIG

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Patrik.Parik@upce.cz, Miroslav.Ludwig@upce.cz

Disociační konstanty (p*K*_{HA}) osmnácti substituovaných 1-naftoových kyselin (série 3α, 4α, 5α) a dvaceti pěti substituovaných 2-naftoových kyselin (série 4β, 5β, 6β, 7β, 8β) změřené v šesti organických rozpouštědlech (methanol, ethanol, acetonitril, *N,N*-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, pyridin) byly analyzovány s využitím chemometrických metod.

Hodnoty p*K*_{HA} byly korelovány s pěti sadami substitučních konstant. Duální separace substitučních efektů na základě korelace p*K*_{HA} vs. σ_I, σ_R⁰ umožnila zhodnotit výslednou směs induktivních a rezonančních efektů ve všech studovaných polohách a zároveň porovnat jednotlivé polohy α-naftylsystému resp. β-naftylsystému z hlediska jak induktivních tak rezonančních příspěvků celkových substitučních efektů. Bylo zjištěno, že polohy 3α a 4β můžeme zhruba připodobnit k poloze *meta* benzenového skeletu, podobně můžeme polohu 4α zhruba přirovnat k *para* poloze. Dále bylo pozorováno, že v polohách 4α a 8β se podíl rezonančních příspěvků významně mění se změnou prostředí. Vlivy rozpouštědel jsou v sérii 1-naftoových i 2-naftoových kyselin následující: amfiprotní rozpouštědla MeOH a EtOH spolu s dipolárním aprotickým protoborním AN solvují lépe nabitě částice acidobazického děje, zejména pak konjugované báze naftoových kyselin. Naopak dipolární aprotická protofilní rozpouštědla vykazují horší solvatační schopnosti.

Průměrné disociační konstanty $\overline{pK}_{HA}$ byly analyzovány metodami s latentními proměnnými (metodou hlavních komponent PCA). Zhodnocením loadings vektorů byla porovnána míra přenosu substitučních efektů z jednotlivých poloh naftalenového skeletu. Latentní proměnné z výpočtu na α-naftylsystému odhalily vliv sousedního *peri* vodíku na efekty substituentů připojených v poloze 4α. V případě 2-naftoových kyselin je míra přenosu substitučních efektů z jádra B (polohy 5β, 6β, 7β, 8β) zhruba srovnatelná a zároveň podstatně nižší než z poloh jádra A (poloha 4β).

Práce byla podporována GA ČR, číslo grantu 203/98/0602.

REAKCE 1-BENZOYL-3-(2-HALOGEN-5-NITROFENYL)-THIOMOČOVIN V ROZTOCÍCH METHANOLÁTU SODNÉHO

**JIŘÍ HANUSEK, MILOŠ SEDLÁK
a VOJESLAV ŠTĚRBA**

Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, Čs. Legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Jiri.Hanusek@upce.cz

1-Benzoyl-3-(2-fluor-5-nitrofenyl)thiomočovina v roztocích methanolátu sodného při teplotě 25 °C podléhá paralelně

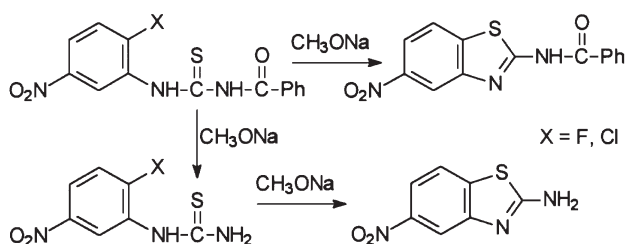


Schéma 1

cyklizaci a methanolýze (schéma 1). Produkt methanolýzy tj. 2-fluor-5-nitrofenylthiomočovina pak následně cyklizuje na 2-amino-5-nitro-1,3-benzothiazol. Poměr obou paralelních reakcí a tím i složení produktů závisí na koncentraci methanolátového iontu: např. v $0,1 \text{ mol.l}^{-1} \text{ CH}_3\text{ONa}$ probíhá cyklizace a solvolýza srovnatelnou rychlostí (poměr produktů solvolýzy a cyklizace je 1:1) kdežto v $1,9 \text{ mol.l}^{-1} \text{ CH}_3\text{ONa}$ je solvolýza již prakticky potlačena. Rovněž byl zjištěn vliv koncentrace výchozí thiomočoviny na poměr vznikajících produktů. Při koncentraci výchozí látky $2 \cdot 10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$ v $0,1 \text{ mol.l}^{-1} \text{ CH}_3\text{ONa}$ je poměr produktů solvolýzy a cyklizace 1:1 ale při koncentraci výchozí látky $2 \cdot 10^{-2} \text{ mol.l}^{-1}$ a při stejné koncentraci CH_3ONa se poměr produktů solvolýzy a cyklizace změnil na 7:3.

1-Benzoyl-3-(2-chlor-5-nitrofenyl)thiomočovina za stejných podmínek jako v případě fluorderivátu v roztocích CH_3ONa podléhá pouze methanolýze benzoylskupiny, přičemž vzniklá 2-chlor-5-nitrofenylthiomočovina za uvedených podmínek dále necyklizuje. K cyklizaci dochází až při zvýšené teplotě (reflux).

Práce byla podpořena GA ČR, číslo grantu 203/97/0545.

CO NABÍZÍ VÝPOČETNÍ CHEMIE (NEJEN) ORGANICKÝM CHEMIKŮM?

ZDENĚK HAVLAS

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

Bouřlivý rozvoj výpočetní techniky, rozvoj metod a snadná dostupnost chemických výpočetních programů s jednoduchým, často grafickým ovládáním přeměnila metody teoretické chemie v užitečný a mocný nástroj pro experimentální chemiky. Teoretická chemie v některých případech poskytuje informace srovnatelné s nejpřesnějšími měřeními. Pokud je problém příliš komplexní, poskytne alespoň principy a návody na uvažování pomocí vhodně zvolených modelů.

Metod teoretické chemie je značné množství, poskytují informace na nejrozličnější úrovni o nejrozličnějších vlastnostech molekulových systémů. Právě tato rozsáhlá různorodost metod a programů je hlavním problémem v úspěšném využívání těchto technik u neprofesionálních teoretických chemiků.

Cílem přednášky je poskytnout přehled o teoretických metodách jak stacionárních, tak i časově proměnných systémů. Jednotlivé (základní) metody kvantové chemie, molekulové mechaniky a dynamiky budou probírány s ohledem na jejich možnosti, přesnost, výpočetní náročnost a omezení. Některé metody budou ilustrovány konkrétními výsledky z naší laboratoře (tvorba C-C vazby v dianiontu hexafenylbenzenu, komplexy jodu v molekulových krystalech, vodíkové vazby typu C-H...X, jemné štěpení v excitovaných tripletových stavech *m*-xylylenu).

Součástí přednášky bude i přehled nejpoužívanějších programů, jejich nároků a možností.

NOVÝ MS DETEKTOR PRO HPLC MERCK-HITACHI

MILAN KALINA

Merck spol. s r. o., Bělohorská 39, 169 01, Praha 6, e-mail: kalinam@merck.cz

Na světový trh byl tento rok uveden nový hmotnostní detektor pod označením M-8000. Je určen pro náročné aplikace v oblasti analýzy farmaceutických, toxikologických a environmentálních vzorků.

Při konstrukci bylo využito principu iontové pasti s možností rychlého skenování a víceetapové fragmentace až do desátého řádu, techniky FNF (Filtered Noise Fields) a ASC (Automatic Sensitivity Control). Výsledkem je vynikající citlivost i při silném pozadí (matrice), které lze právem očekávat u reálných vzorků.

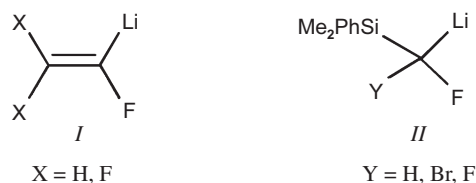
Software pro řízení a zpracování dat pracuje pod operačním systémem Windows NT a je plně kompatibilní s HPLC LaChrom (Merck-Hitachi). K dispozici je otevřené rozhraní DDE (Dynamic Data Exchange) pro komunikaci s dalšími aplikacemi. Pro lepší orientaci je možno připojit další detektor s analogovým výstupem (např. UV-VIS). Ke zvýšení citlivosti zejména u teplotně labilních vzorků je možno využít rozhraní SSI (Sonic Spray Ionization). Na rozdíl od tradičních technik ESI (Electro Spray Ionization) a APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) se zde nevyužívá extrémních podmínek (vysoké napětí nebo vysoká teplota), molekulové ionty jsou tak generovány s neobvykle vysokou účinností. SSI má též vysokou toleranci k určitým typům mobilních fází, které jsou tradičně v oblasti LC/MS problematické.

CHEMIE A NÍZKOTEPLTNÍ ¹⁹F NMR SPEKTROSKOPIE FLUORDERIVÁTŮ ETHENYLLITHIA A (FENYLDIMETHYLSILYL)METHYLLITHIA

JAROSLAV KVÍČALA^a, JIŘÍ CZERNEK^b,
RICHARD HRABAL^c, OLDŘICH PALETA^a,
STANISLAV BÖHM^a a IVANA BARTOŠOVÁ^c

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: kvicalaj@vscht.cz, ^bKatedra teoretické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cLaboratoř NMR spektroskopie CL, Vysoká škola chemicko-technologická Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6

Alkenylové a alkylové karbanionty obsahující geminální atomy fluoru a lithia jsou perspektivní syntony pro fluorované biologicky aktivní sloučeniny a zároveň mohou být s výhodou studovány pomocí nízkoteplotní NMR spektroskopie¹ a počítačových metod². Údaje o jejich stabilitě jsou často rozporné.



V přednášce budou diskutovány syntézy, syntetické aplikace, teoretické výpočty a stability zjištěné pomocí nízkoteplotní ¹⁹F NMR spektroskopie pro dva typy fluorlithiokarbenoidů, fluorderiváty ethenyllithia I a silylovou skupinou stabilizovaného methyllithia II.

Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/99/1630.

Table I

Selected ¹H, ¹³C and ¹⁵N chemical shifts observed for sanguinarine pseudobase I, bis[6-(5,6-dihydrosanguinarinyl)] ether (IIa and IIb) and the corresponding chelerythrine and chelilutine analogues

Atom	Sanguinarine			Chelerythrine		Chelilutine ⁵		
	Pseudo-base I ³	Ether		Pseudo-base	Ether a	Pseudo-base	Ether	
		IIa	IIb				a	b
H-1	7.11	7.13	7.08	7.13	7.16	7.11	7.15	7.17
H-4	7.65	7.96	7.17	7.67	7.92	7.69	7.93	7.06
H-6	5.83	6.33	5.86	6.01	6.60	5.97	6.45	6.01
H-9	6.93	6.71	6.87	7.07	6.85	6.66	6.42	6.52
H-10	7.42	7.23	7.37	7.65	7.49	—	—	—
H(NCH ₃)	2.74	2.98	2.59	2.72	3.05	2.67	2.99	2.47
C-4	100.78	102.25	101.65	100.77	101.11	^a	100.96	^a
C-6	78.92	79.33	81.56	79.01	77.51	79.06	77.79	^a
C-6a	113.89	112.98	113.92	^a	126.18	128.74	128.28	^a
N-5	51.1	42.0	^a	51.1	39.8	^a	39.5	^a

^a Undetermined value; ¹H resonances were assigned using NOESY experiment and heteronuclear ¹³C and ¹⁵N chemical shift measurements and assignments were carried out using GSQMB⁸ and GHMBC⁹ techniques

LITERATURA

1. Pelter, A., Kvíčala, J., Parry, D. E.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995, 2681.
2. Wang, B., Deng, C.: Chem. Phys. Lett. 147, 99 (1988).

NMR STRUCTURAL ANALYSIS OF BENZO[c]PHENANTHRIDINE ALKALOIDS

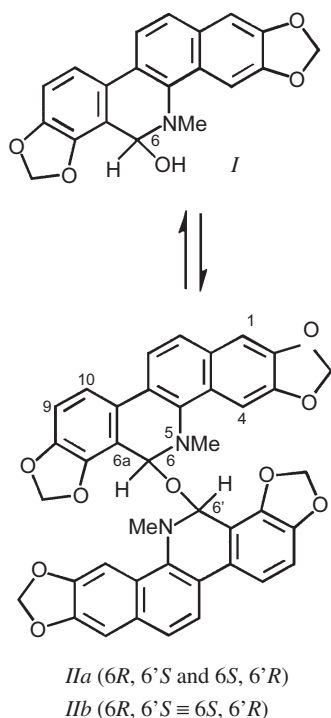
RADEK MAREK^{a,b}, JAROMÍR TOUŠEK^c,
JIŘÍ DOSTÁL^d, ROGER DOMMISSE^e,
MILAN POTÁČEK^a, and VLADIMÍR SKLENÁŘ^{b,c}

^aDepartment of Organic Chemistry, ^bLaboratory of Biomolecular Structure & Dynamics, ^cDepartment of Theoretical and Physical Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: rmarek@chemi.muni.cz, ^dDepartment of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Komenského nám. 2, 662 43 Brno, ^eDepartment of Chemistry, University of Antwerp RUCA, Groenenborgerlaan 171, B-2020 Antwerp, Belgium

Sanguinarine and chelerythrine are fully aromatized quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids frequently found in the Papaveraceae, Fumariaceae and Rutaceae families¹. Among richest sources belong *Sanguinaria canadensis*, *Chelidonium majus*, *Dicranostigma lactucoides* and *Maclaya* and *Bocconia* species. In most plants, these benzophenanthridine alkaloids are accompanied by the pentasubstituted minor alkaloids chelirubine, chelilutine and several others.

Upon action of hydroxide anion, quaternary alkaloids are converted into their free bases. Depending on alkaloid substitution the pseudobase (I), dimeric structure (IIa and IIb) or their equilibrium mixture are observed in the solution. NMR

study of quaternary benzophenanthridine alkaloids², pseudo-bases³, and both diastereomers^{4,5} of dimeric structures *II* was carried out and the results obtained (see Table I) are presented^{6,7}.



This work was supported by the Ministry of Education (VS 96 095) and internal grant of University of Antwerp RUCA.

REFERENCES

1. Krane B. D., Fagbule M. O., Shamma M., Gözler B.: *J. Nat. Prod.* 47, 1 (1984).
2. Marek R., Toušek J., Dostál J., Slavík J., Dommissie R., Sklenář V.: *Magn. Reson. Chem.* 37, in press (1999).
3. Dostál J., Marek R., Slavík J., Táborská E., Potáček M., Sklenář V.: *Magn. Reson. Chem.* 36, 869 (1998).
4. Marek R., Toušek J., Králík L., Dostál J., Sklenář V.: *Chem. Lett.* 1997, 369.
5. Dostál J., Slavík J., Potáček M., Marek R., Humpa O., Sklenář V., Toušek J., de Hoffmann E., Rozenberg R.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63, 1045 (1998).
6. Toušek J., Dommissie R., Dostál J., Sklenář V., Marek R.: in preparation.
7. Toušek J., Marek R., Dostál J., Dommissie R., Sklenář V.: *Chem. Listy* 93, 757 (1999).
8. Marek R., Králík L., Sklenář V.: *Tetrahedron Lett.* 38, 665 (1997).
9. Willker W., Leibfritz D., Kerssebaum R., Bermel W.: *Magn. Reson. Chem.* 31, 287 (1993).

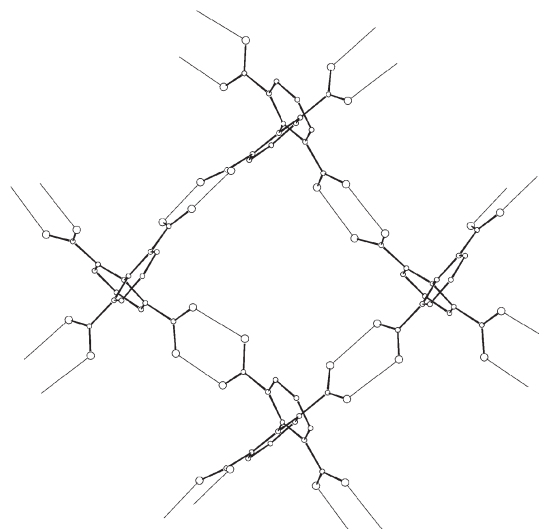
SUPRAMOLEKULÁRNÍ SAMOSKLADBA BIARYLOVÝCH TEKTONŮ DO PORÉZNÍCH STRUKTUR

PETR HOLÝ^a, MILOŠ TICHÝ^a, TOMÁŠ KRAUS^a,
JIRÍ ZÁVADA^a, JAROSLAV PODLAHA^b
a IVANA CÍSAŘOVÁ^b

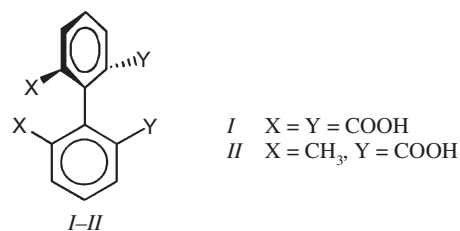
^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: petrholý@uochb.cas.cz, ^bKatedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2

V rámci studia vodíkového můstkování symetrických polykarboxylových kyselin předkládáme projekt konstrukce materiálů s chirálními dutinami pomocí supramolekulární samoskladby biarylových tektonů a jeho první experimentální výsledky.

Vycházíme z našeho nedávného zjištění, že molekuly 2,2',6,6'-bifenylyltetra-karboxylové kyseliny (*I*) v krystalu vytvářejí pomocí dvojité vodíkové můstky mezi orthogonálně orientovanými karboxyly čtvercové cyklotetramery, které jsou vzájemně propojeny do nekonečné sítě se čtvercovými oky¹ (obr. 1).



Obr. 1.



Pro dosažení nejtěsnějšího uspořádání jsou jednotlivé vrstvy uspořádány střídavě, takže bifenylové části molekul jedné vrstvy jsou zanořeny do středů čtvercových ok vrstev z obou stran přiléhajících. Prvním záměrem je proto pomocí strukturní modifikace vynutit zákrytové uspořádání vrstev, v němž by čtvercová oka vytvářela kanály prostupující napříč vrst-

vami. Další zamyšlenou změnou hodláme měnit rozměry základních čtvercových jednotek. Konečně je naším cílem dosažení tohoto typu samoskladby u homochirálních tektonů. Nejjednodušším příkladem tohoto typu je homochirální 2,2'-dimethyldifenová kyselina (*II*), v jejímž krystalu jsme našli chirální cyklotetramery se zákrytovým uspořádáním jednotlivých čtvercových ok².

Za finanční podporu autoři děkují GA ČR (grant 203/97/0025).

LITERATURA

1. Holý P., Závada J., Císařová I., Podlaha J.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 38, 381 (1999).
2. Tichý M., Kraus T., Závada J., Císařová I., Podlaha J.: *Tetrahedron: Asymmetry*, v tisku (1999).

THIACALIX[4]ARENY: NOVÉ STAVEBNÍ BLOKY SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE

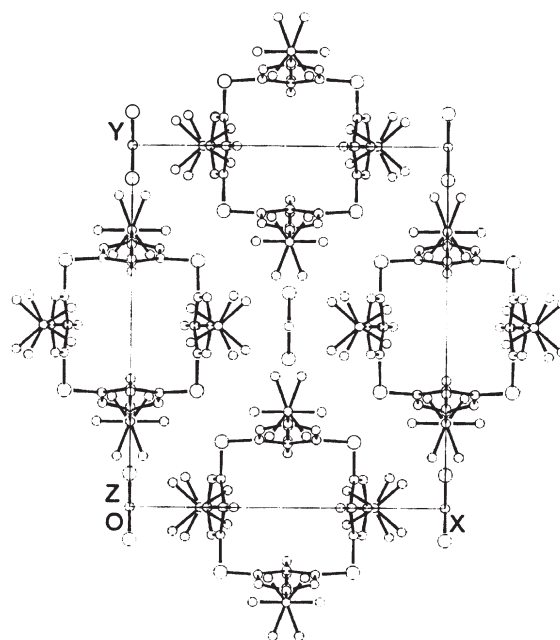
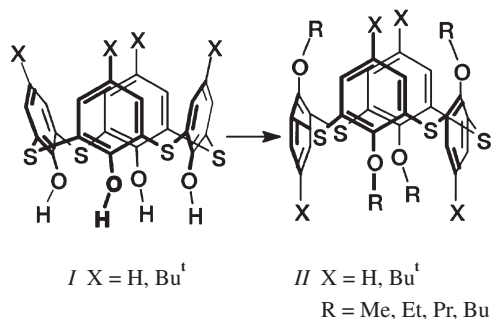
PAVEL LHOTÁK

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: lhotakp@vscht.cz

Hledání nových makrocyclických sloučenin, vhodných pro aplikace v oboru supramolekulární chemie (komplexace iontů popř. neutrálních látek, design a syntéza nových receptorů, self-assembly procesy atd.), vedlo k syntéze tzv. thiacalix[4]arenů (*I*). Tyto látky mají oproti klasickým calixarenům čtyři atomy síry v molekule, což jim propůjčuje nové v této oblasti dosud nepoznané vlastnosti.

Je známo, že alkyací fenolických hydroxylů lze u calix[4]arenů dosáhnout zafixování určité konformace, což vede ke vzniku sloučenin s přesně definovaným trojrozměrným uspořádáním. Studium možnosti přípravy podobně fixovaných thiacalix[4]arenů ukázalo¹, že jednoduchá alkylation výchozích látek *I* (aceton, alkylhalogenid, K₂CO₃, reflux) vede ke vzniku tetraalkylovaných produktů *II*, přičemž tyto látky vykazují 1,3-alternátní konformaci. Bylo prokázáno, že v krystalickém stavu jsou molekuly *II* uspořádány do tvaru nekonečných kanálů, které jsou případně vyplněny molekulami rozpouštědla (obr. 1, *II*, R = Et, X = Bu^t).

Pomocí NMR spektroskopických metod bylo sledováno dynamické chování peralkylovaných² popř. parciálně alkylovaných thiacalix[4]arenů s nižšími alkyly, dovolujícími pro-



Obr. 1.

smýknutí alkylovaných fenolických jader přes rovinu makrocyclu (Me, Et). Tato data byla konfrontována s konformačními preferencemi v tuhém stavu (krystalografické studie).

LITERATURA

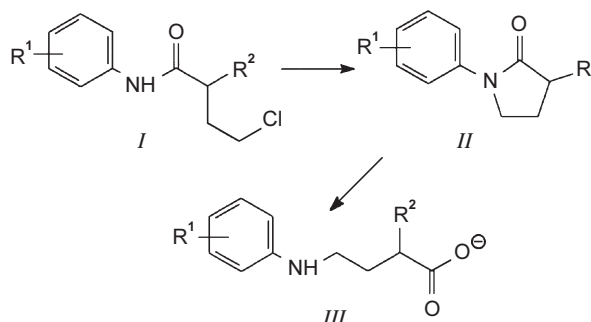
1. Lhoták P., Himl M., Pakhomova S., Stibor I.: *Tetrahedron Lett.* 39, 8915 (1998).
2. Lang J., Dvořáková H., Bartošová I., Lhoták P., Stibor I., Hrabal R.: *Tetrahedron Lett.* 40, 373 (1999).

STUDIUM PŘÍPRAVY SUBSTITUOVANÝCH 1-FENYLPYRROLIDIN-2-ONŮ

MILOŠ SEDLÁK

Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, Čs. Legií 565, 532 10 Pardubice, Milos.Sedlak@upce.cz.

Studiem chemického chování amidů *I* v roztocích hydroxidu sodného bylo zjištěno, že nejprve dochází k cyklizaci a následně pak k hydrolyze vzniklých 1-fenylpyrrolidin-2-onů



II, přičemž vznikají sodné soli substituovaných 4-amino-*N*-fenylobutanových kyselin *III* (schéma). Studium cyklizace amidů *Ia* ($R^1 = 4\text{-NO}_2$, $R^2 = \text{Br}$) a *Ib* ($R^1 = 4\text{-NO}_2$, $R^2 = \text{H}$), byly kineticky stanoveny hodnoty cyklizačních konstant k_c a hodnoty pK_a (*Ia*: $k_c = (1,68 \pm 0,01)10^{-2} \text{ s}^{-1}$, $pK_a = 13,56 \pm 0,01$; *Ib*: $k_c = (1,94 \pm 0,05)10^{-2} \text{ s}^{-1}$, $pK_a = 11,64 \pm 0,05$). Při hydrolyze derivátu *Iib* ($R^1 = 4\text{-NO}_2$, $R^2 = \text{H}$) je hlavní reakční cestou nekatalyzovaný rozpad tetrahedrálního intermediátu. U derivátu *Iia* ($R^1 = 4\text{-NO}_2$, $R^2 = \text{Br}$) je rychlost určujícím krokem hydroxidovým iontem katalyzovaný rozpad tetrahedrálního intermediátu. Substituce bromem v α poloze látky *Iia* vede ve srovnání s derivátem *Iib* k urychlení všech reakčních stupňů hydrolyzy a zvýšení kyselosti intermediátu. Na základě tohoto studia cyklizace a hydrolyzy byla vypracována optimalizovaná syntéza substituovaných 1-fenylpyrrolidin-2-onů ve vodném prostředí pro následnou syntézu laktamylvinylcefalosporinů¹.

Práce byla podpořena GA ČR, číslo grantu 203/97/0545.

LITERATURA

1. Heinze-Krauss I. et al.: J. Med. Chem. 39, 1867 (1996).

HELIKÁLNÍ MOLEKULY JAK A PROČ

IRENA G. STARÁ

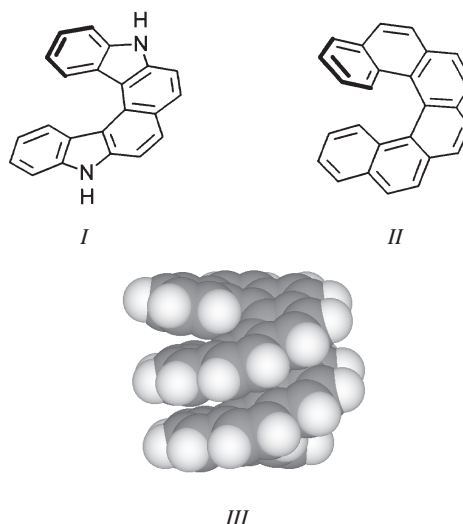
Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
e-mail: stara@uochb.cas.cz

Heliceny jsou nelineární kondenzované polycyklické aromáty, jejichž aromatické kruhy jsou navzájem spojeny v polohách *ortho*¹⁻⁶. Díky tomu mají helikální neboli šroubovicové uspořádání. Dělí se podle toho, zda obsahují pouze benzenové kruhy (jedná se o karboheliceny) či také pyrrolové, furanové a thiofenové cykly (pak jsou to heteroheliceny).

První heterohelicen (*I*) byl připraven už v r. 1927 (cit.⁷), první karbohelicen (*II*) roku 1955 (cit.⁸). Nejdelší molekula karbohelicenu, kterou se podařilo do současné doby syntetizovat, obsahuje 14 benzenových cyklů (*III*), v případě heterocyklů je počet kruhů 15.

K tomu, aby molekula vykazovala zajímavé vlastnosti plynoucí z jejího stočení, je třeba nejméně pět *ortho* kondenzovaných benzenových kruhů, u heterohelicenů s pětičlennými cykly alespoň šest. Konfigurace helicenů byla v minulosti podrobně zkoumána mj. pomocí roentgenostrukturní analýzy. Na rozdíl od lineárně kondenzovaných aromátů, tj. acenů, jsou heliceny stabilní látky. Jsou dobře rozpustné v běžných organických rozpouštědlech. Některé heliceny podléhají spontánní aglomeraci v roztoku. Obecně se vyznačují extrémně vysokými hodnotami optické rotace (u (*P*)-[13]helicenu je uváděna hodnota + 9 620°). Bylo dokázáno, že paradoxně i vyšší homology helicenů racemizují, byť při teplotách okolo 300 °C. Byly vypočteny a u některých zástupců rovněž změřeny racemizační bariéry. Pozoruhodné je, že se hodnota racemizační bariéry vyšších homologů limitně blíží cca 44 kcal.mol⁻¹.

Syntézy helicenů je možné klasifikovat podle toho, které



reakce se podílejí na klíčovém kroku, při němž vzniká helikální uspořádání skeletu. U karbohelicenů jsou to z tradičních metod jednak přípravy využívající fotochemické cyklizace⁹, Dielsovy-Alderovy adice¹⁰, McMurryho couplingu¹¹ a nověji [2+2+2] cykloizomerační reakce¹².

Heteroheliceny se připravují především fotochemicky, dále pak např. McMurryho couplingem¹³.

Byly činěny pokusy o asymetrickou syntézu helicenů, i když prací na toto téma bylo publikováno mnohem méně. Z teoretického hlediska je zajímavá absolutní asymetrická syntéza hexahelicenu využívající kruhově polarizovaného světla (optický výtěžek pod 2 % ee, cit.¹⁴). Při asymetrických syntézách se často uplatňovala chirální pomocná skupina. V poslední době jsou helikálně chirální látky připravovány také pomocí enantioselektivní katalýzy (zatím s nejvyšším dosaženým enantiomerním nadbytkem 52 %, cit.¹⁵).

Heliceny lze dělit na enantiomery kapalinovou chromatografií na chirálních stacionárních fázích (TAPA, triacetylcelulosa, poly(tritymetakrylát), WHELK O1).

Helikální látky se nyní opět stávají předmětem soustředěného zájmu chemiků. Nejen proto, že vykazují slibné účinky při enantioselektivních reakcích (stechiometrická enová reakce 100 % de, cit.¹⁶, katalytická hydrogenace 39 % ee, cit.¹⁷). Jsou zajímavé i z hlediska svých nelineárně optických vlastností¹⁸ a např. také jako helikopodandy pro molekulové rozpoznávání¹⁹.

Tato práce byla podporována GA ČR, grant č. 203/99/1448.

LITERATURA

1. Laarhoven W. H., Prisen W. J. C.: Top. Curr. Chem. 125, 63 (1984).
2. Meurer K. P., Vögtle F.: Top. Curr. Chem. 127, 1 (1985).
3. Oremek G., Seiffert U., Janecka A.: Chem.-Ztg. 111, 69 (1987).
4. Vögtle F., v knize: *Reizvolle Moleküle der Organischen Chemie*, str. 183. B. G. Teubner, Stuttgart 1989.
5. Osuga H., Suzuki H.: J. Synth. Org. Chem., Jpn. 52, 1020 (1994).
6. Grimme S., Harren J., Sobanski A., Vögtle F.: Eur. J. Org. Chem. 1998, 1491.

- Fuchs W., Niszel F.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 209 (1927).
- Newman M. S., Lutz W. B., Lednicer D.: J. Am. Chem. Soc. 77, 3420 (1955).
- Liu L., Yang B., Katz T. J., Poindexter M. K.: J. Org. Chem. 56, 3769 (1991).
- Willmore N. D., Liu L. B., Katz T. J.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 31, 1093 (1992).
- Dubois F., Gingras M.: Tetrahedron Lett. 39, 5039 (1998).
- Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: J. Org. Chem. 63, 4046 (1998).
- Tanaka K., Suzuki H., Osuga H.: Tetrahedron Lett. 38, 457 (1997).
- Kagan H., Moradpour A., Nicoud J. F., Balavoine G., Martin R. H., Cosyn J. P.: Tetrahedron Lett. 1971, 2479.
- Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Vyskočil Š., Šaman D.: Tetrahedron Lett. 40, 1993 (1999).
- Hassine B. B., Gorsane M., Pecher J., Martin R. H.: Bull. Soc. Chim. Belg. 96, 801 (1987).
- Reetz M. T., Beuttenmüller E. W., Goddard R.: Tetrahedron Lett. 38, 3211 (1997).
- Fox J. M., Katz T. J., Vanelshocht S., Verbiest T., Kauranen M., Persoons A., Thongpanchang T., Krauss T., Brus L.: J. Am. Chem. Soc. 121, 3453 (1999).
- Owens L., Thilgen C., Diederich F., Knobler C. B.: Helv. Chim. Acta 76, 2757 (1993).

SYNTEZA SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ HEXA- A HEPTAHELICENU

**ADRIAN KOLLÁROVIČ, FILIP TEPLÝ,
IRENA G. STARÁ*, IVO STARÝ* a DAVID ŠAMAN**

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

Jednoduchý a efektivní přístup k substituovaným karbohelicenům je základní podmínkou pro jejich další využití. Na

našem pracovišti jsme syntetizovali substituované deriváty hexa- a heptahelicenu s využitím námi nedávno publikované metody pro přípravu helikálně chirálních látek^{1,2}.

Klíčovým stupněm syntézy tetrahydroheptahelicenu *IV* je [2+2+2] cykloizomerace triinu *III* za katalýzy $\text{CpCo}(\text{CO})_2/\text{PPh}_3$. Triin *III* je snadno dostupný pomocí Sonogashirova couplingu naftyljodidu *I* s naftylacetylenem *II*. Tyto stavební bloky byly připraveny z komerčně dostupných chemikálií sledem jednoduchých reakcí.

Analogicky byly připraveny deriváty tetrahydrohexahelicenu a hexahelicenu nesoucí kyslíkaté, uhlíkaté a fosforové substituenty. Uvedené schéma syntézy helikálních látek lze realizovat i v multigramovém měřítku.

Tato práce byla podporována GA ČR, grant 203/96/0288 a 203/99/1448.

LITERATURA

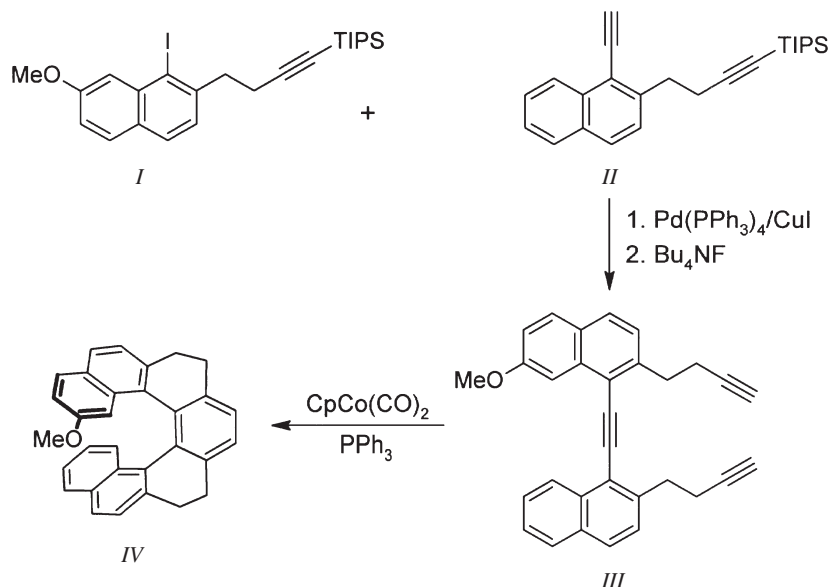
- Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: J. Org. Chem. 63, 4046 (1998).
- Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Vyskočil Š., Šaman D.: Tetrahedron Lett. 40, 1993 (1999).

MITSUNOBUOVA REAKCE – UŽITEČNÝ NÁSTROJ ORGANICKÉHO CHEMIKA?

**JITKA MORAVCOVÁ^a, JINDRA ČAPKOVÁ^a,
ALENA KAPUSTOVÁ^a a PATRICK ROLLIN^b**

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Jitka.Moravcova@vscht.cz; ^bUniversité d'Orléans, Francie

Aktivace hydroxylové skupiny pro nukleofilní substituce a acylace tím, že je *in situ* převedena na *O*-fosfoniovou skupinu, z níž dobře odstupuje trifenyfosfinoxid (TPPO) (Mit-



sunobuova reakce), je nejen v cukerné chemii vítanou alternativou ke dvoustupňovému klasickému postupu¹. Vedle velkých výhod (selektivita, konverze, rychlost) má řadu ne-nepodstatných nevýhod: *i*) mechanismus je složitý a zahrnuje v počátečních fázích reakce i tvorbu radikálů², což může vést ke vzniku neočekávaných produktů, *ii*) jako interní nukleofil se může uplatňovat i vhodně orientovaná skupina dané polyfunkční molekuly, *iii*) jako externí nukleofil může atakovat fosfoniovou sůl i anion diethylhydrazindikarboxylátu (DEHDC), *iv*) o tom, ke kterému produktu reakce vlastně směřuje, rozhoduje i pořadí dávkování jednotlivých činidel, *v*) vedlejší produkty (TPPO, DEHDC) se velmi špatně odstraňují a snižují tak výtěžek reakce.

Z parciálně chráněných pentos³ a pentofuranosidů byly připraveny Mitsunobuovou reakcí s thionukleofily příslušné thiocukry, které byly dále použity jako chirální synthony pro syntézu sulfonů⁴. Při optimalizaci experimentálních podmínek byla studována stabilita výchozích látek za podmínek Mitsunobuovy reakce a byla izolována a identifikována řada vedlejších produktů, jejichž vznik doposud nebyl v literatuře zaznamenán.

Práce byla podpořena GA ČR, projekt č. 203/97/0621.

LITERATURA

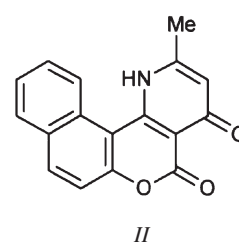
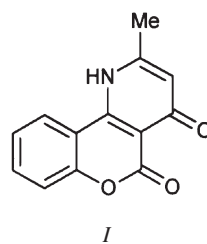
1. Moravcová J., Mazáč J., Čapková J., Rollin P.: *Sborník abstraktů, Liblice '94*, str. 37. Praha 1994 a citace tam uvedené; Moravcová J., Špilová L., Čapková J., Rollin P.: *Sborník abstraktů, Liblice '95*, str. 36. Praha 1995.
2. Ebersson L., Persson O., Svensson J. O.: *Acta Chem. Scand.* 52, 1293 (1998); Camp D., Hanson G. R., Jenkins I. D. J.: *J. Org. Chem.* 60, 2477 (1995).
3. Moravcová J., Rollin P., Lorin C., Gardon V., Čapková J., Mazáč J.: *J. Carbohydr. Chem.* 16, 113 (1997).
4. Gueyraud D., Lorin C., Moravcová J., Rollin P.: *J. Carbohydr. Chem.* 18, 317 (1999).

KRUHOVÁ TRANSFORMACE 4-HYDROXY-6-METHYL-2H-PYRAN-2-ONU: INOVAČNÍ PŘÍSTUP K BENZOPYRANO[4,3-*b*]PYRIDINOVÉMU SYSTÉMU

JAN SVĚTLÍK

Katedra farmaceutické analýzy a nukleární farmacie, Farmaceutická fakulta, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, e-mail: svetlik@fpharm.uniba.sk

2H-Pyran-2-ony skýtají řadu přeměn oxacyclického skeletu, čímž nezanedbatelně rozšiřují preparativní potenciál heterocyklické chemie. V této souvislosti jsme nedávno studovali hydrazinolýzu 6,12-methanodipyran[4,3-*b*;4,3-*f*][1,5]-dioxin-1,7-dionu poskytující biologicky zajímavou 3,4,6-trimethyl-1H-indazol-7-karboxylovou kyselinu¹.



Multikomponentní kondenzační strategie je významným nástrojem k vytvoření základu nosné struktury jednokrokovou operací. Se zřetelem na tento syntetický princip jsme vyvinuli jednoduchou metodu přípravy substituovaných 2-methyl-1,5-dihydro-4H-[1]benzopyrano[4,3-*b*]pyridin-4,5-dionů *I*. Prezentovaná reakce spočívá v trojsložkové heterocyklizaci 2-hydroxybenzaldehydů s titulovaným pyranonem v přítomnosti octanu amonného, který plní funkci zdroje dusíku i kondenzačního činidla. Analogicky z 2-hydroxy-1-naftaldehydu jsme získali příslušný benzolog *II*. Změnou experimentálních podmínek se docílilo izolace dvou klíčových intermediátů pomocí nichž lze korektně formulovat reálný reakční mechanismus.

LITERATURA

1. Světlík J., Hanuš V., Lagoja I. M., Schantl J. G.: *Heterocycles* 45, 1833 (1997).

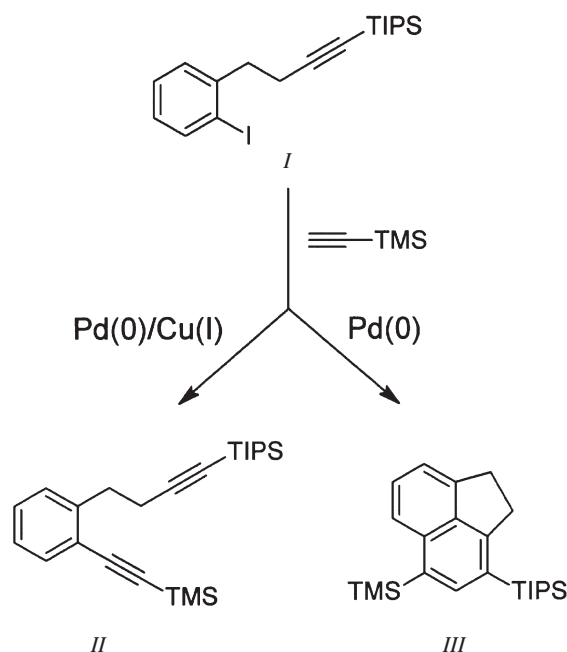
ŘÍZENÍ PRŮBĚHU REAKCE ARYLHALOGENIDŮ S ALKINY POMOCÍ TRANZITNÍCH KOVŮ: ARYL-ALKINOVÝ COUPLING vs VZNIK ACENAFTENŮ

FILIP TEPLÝ, IRENA G. STARÁ*,
ADRIAN KOLLÁROVIČ, IVO STARÝ*
a DAVID ŠAMAN

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

Kaskádové reakce katalyzované komplexy tranzitních kovů se řadí k nejúčinnějším nástrojům moderní organické syntézy, neboť umožňují zvýšit komplexitu molekuly v jediném syntetickém stupni. V souvislosti s přípravou arylalkinů jako prekurzorů helikálně chirálních látek jsme pozorovali nový kaskádový proces za katalýzy Pd(0), jenž se projevil neočekávanou dichotomií reakce arylhalogenidů s alkiny.

Zjistili jsme, že výsledek reakce terminálních alkinů s fenylhalogenidy, ke kterým je připojena alkinová jednotka, závisí na povaze použitého katalyzátoru. Zatímco aplikace katalytického systému Pd(0)/Cu(I) vede k předpokládanému couplingu za vzniku arylalkinů (např. *I* → *II*), absence mědné soli vyvolá dramatickou změnu průběhu reakce. Produktem kaskády reakcí katalyzovaných pouze Pd(0) jsou překvapivě deriváty acenaftenu (např. *I* → *III*). Úspěšné provedení této



dvousložkové multicyklizace závisí na struktuře použitých terminálních alkinů, z nichž nejvhodnějším je trimethylsilyl-acetylen.

Pro výběr reakční cesty je rozhodující kompetice dvou procesů, tj. intermolekulární koordinace terminálního alkinu k intermediátu (koordinace terminálního alkinu k intermediátu (σ -aryl)-Pd-X za vzniku acetylidového komplexu (σ -aryl)-Pd-C $\equiv$ C-R s následným couplingem (v případě Pd/Cu katalýzy) a intramolekulární koordinace připojené alkinové jednotky za vzniku alkinového komplexu (σ -aryl)-Pd(X)-(η^2 -alkin) jako výchozího species pro multicyklizaci (v případě Pd katalýzy).

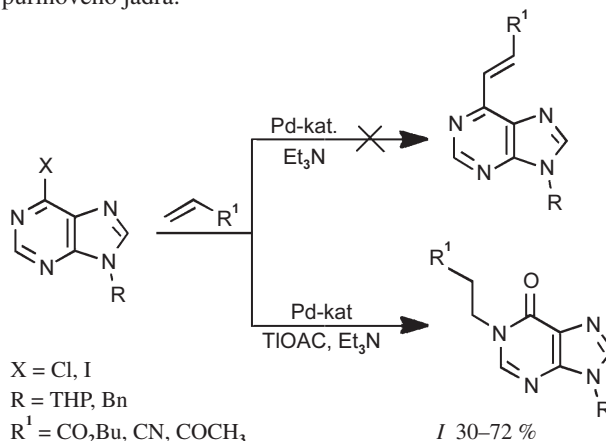
Tato práce byla podporována GA ČR, grant č. 203/99/1448.

ANOMÁLNÍ PRŮBĚH HECKOVY REAKCE 6-HALOGENPURINŮ

MARTINA HAVELKOVÁ, DALIMIL DVOŘÁK*
a MARTIN STUDENOVSKÝ

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

Heckova reakce je velmi užívanou metodou pro přípravu substituovaných alkenů¹. Mimo jiné bylo této metody využito k přípravě řady substituovaných heterocyklů, včetně pyrimidinů. Pokud je nám však známo, neexistuje v literatuře zmínka o využití Heckovy reakce k modifikaci purinového jádra.



Pokusy o Heckovu reakci 6-halogenpurinů v naší laboratoři ukázaly, že za obvyklých podmínek (Pd-katalyzátor, triethylamin) k reakci nedochází vůbec, zatímco v přítomnosti octanu thalného nebo stříbrného vzniká nasycený, N(1)-substituovaný derivát (I). Bude diskutován pravděpodobný mechanismus této anomální reakce.

Tento projekt byl financován GA ČR (grant č. 203/96/0005) a VŠCHT Praha (vnitřní grant č. 110010015).

LITERATURA

1. de Meijere A., Meyer F. E.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 33, 2379 (1995).