

Imobilizovaný biokatalyzátor s nitrilhydratasovou aktivitou byl připraven zesíťováním buněk *R. equi* A4 glutaraldehydem v přítomnosti polyethyleniminu.

Tento projekt byl financován GA AV ČR, č. A4020802.

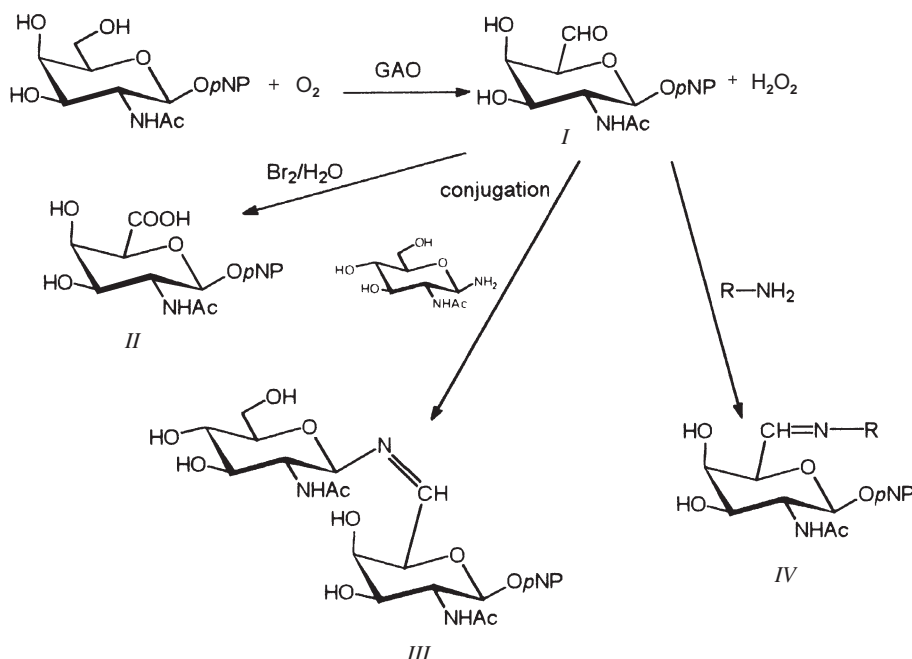
P29 CHEMOENZYMATICKÁ OXIDACE GLYKOSIDŮ – CESTY K NOVÝM IMUNOAKTIVNÍM SLOUČENINÁM

JANA RAUVOLFOVÁ^a, MARTINA MACKOVÁ^b,
PETR SEDMERA^a, KAREL BEZOUŠKA^a,
PETR HALADA^a a VLADIMÍR KŘEN^a

^aLaboratoř biotransformací, Mikrobiologický ústav, Akademie věd České republiky, 142 20 Praha 4, ^bÚstav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 162 00 Praha 6

NK buňky (natural killers – přirození zabijáci) patří do skupiny lymfocytů, které jsou schopny rychle zabít některé nádorové buňky. Na svém povrchu mají aktivní a inhibiční receptory. Jeden z nejvýznamnějších aktivních receptorů NK buněk je NKR – P1 protein, který patří k C-typu zvířecích lektinů, které po vazbě na cukerní ligandy aktivují NK buňky, zvláště jejich protinádorovou aktivitu.

Aminocukry *p*NP- α , β -GalNAc a *p*NP- α , β -Gal, mají dostatečnou afinitu k receptoru NKR-P1. Galaktosooxidasa (GAO) z *Dactylium dendroides* byla použita k selektivní enzymové oxidaci primární hydroxylové skupiny příslušných aminocukrů na aldehydovou skupinu v pozici C-6 (I). Produkty této oxidace byly detegovány metodou tenkovrstevné chromatografie na silikagelu (TLC) a identifikovány NMR ¹³C a ¹H a MALDI TOF MS a následně modifikovány k dalšímu znásobení jejich účinku k receptorům NK buněk.



Modifikace těchto produktů byly uskutečněny pomocí nejrůznějších chemických reakcí (I, II a III). Selektivní chemickou oxidací aldehydové skupiny v pozici C-6 bromovou vodou (II) byla do molekul těchto sacharidů zavedena nabitá skupina (karboxylová). Reakce s primárními aminy či konjugací reakce s dalšími cukerními deriváty vedly ke vzniku Schiffových bází (IV) resp. různě modifikovaných disacharidů (III).

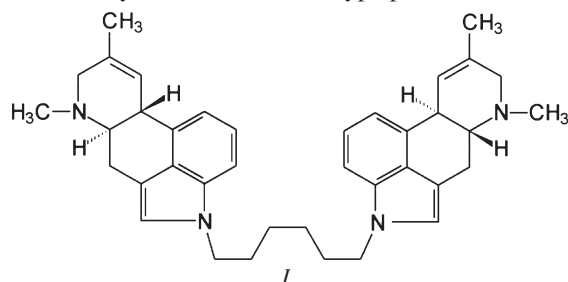
Tento výzkum byl podporován GA ČR, g. č. 303/99/1382 a nadací Volkswagenu.

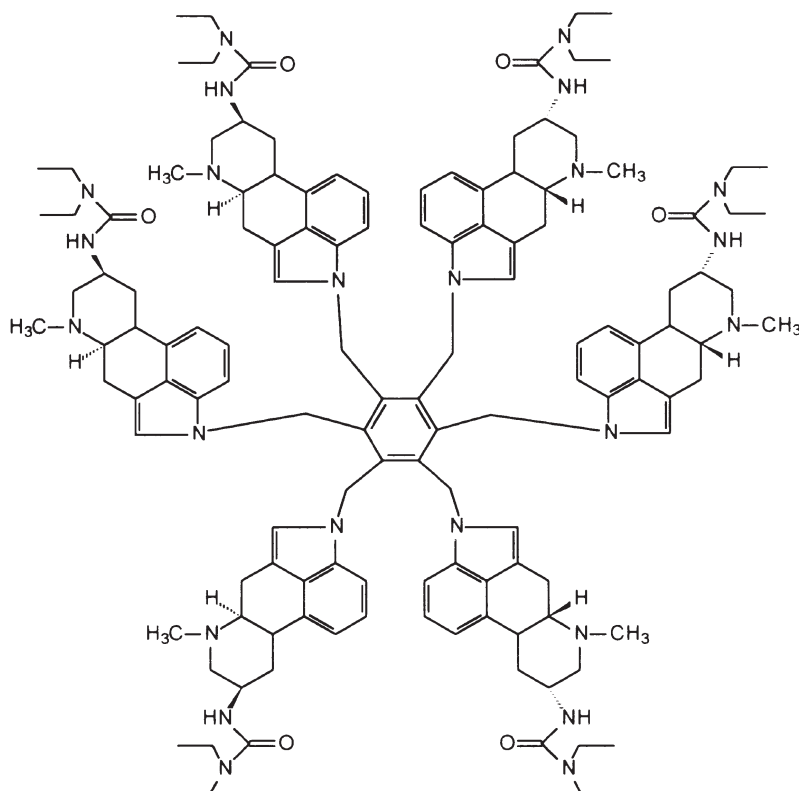
P30 DENDRIMERY NÁMELOVÝCH ALKALOIDŮ

JAN TRNKA^a, PETR SEDMERA^a, PETR HALADA^a,
V. PŘÍKRYLOVÁ^a, ALEXANDR JEGOROV^b
a VLADIMÍR KŘEN^a

^aLaboratoř biotransformací, Mikrobiologický ústav, Akademie věd České republiky, 142 20 Praha 4, ^bGalena a.s., Branišovská 31, 370 05 České Budějovice

Námelové alkaloidy pokrývají široké pole terapeutických aplikací, např. léčba migrén, poporodního krvácení, hypertenze, oběhových nedostatečností, hyperprolaktinémie, acro-





II

megalie a parkinsonismu. Nedávno byly objeveny i významné imunomodulační účinky. Účinky těchto alkaloidů jsou zprostředkovány především přes serotoninové, dopaminové a adrenergické receptory na různých tkáních. Multivalentní účinky obecně zlepšují vazbu různých ligandů na povrchové receptory a finální efekt je často multiplikativní a ne aditivní.

Pro multivalentní prezentaci byly připraveny dimery agrokavínu (*I*) a terguridu přes alifatické a aromatické spacery substitucí na N-1 ergolinového skeletu. Dále byly připraveny trimery a tetramery terguridu na aromatických spacerech a na skeletu pentaerytritu. Konečně byl připraven i hexamer terguridu (*II*).

Pro další konjugaci na polyhydroxy- a polyaminospacery (např. Straburst, calixareny aj.) byly připraveny deriváty terguridu, pergolidu a pyroklavínu s reaktivními spacery ($-\text{Br}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ aj.).

Děkujeme za podporu GA AV ČR, grant č. A4020901 a British Royal Society of Chemistry (V.K.), dále děkujeme prof. I. Stiborovi (VŠCHT, Praha) za laskavé poskytnutí některých aromatických spacerů.

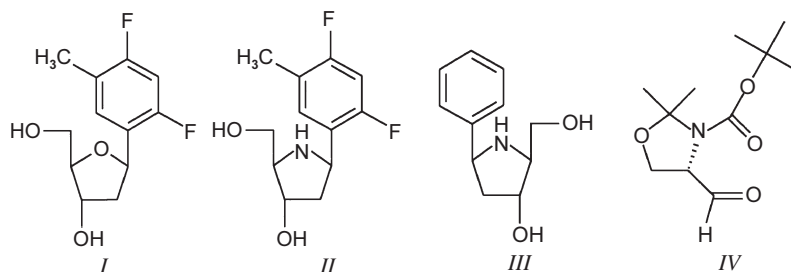
P31 STUDIUM PŘÍPRAVY (2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4-DIFLUOR-5-METHYLFENYL)- -5-HYDROXYMETHYLPYRROLIDIN-3-OLU JAKO POTENCIÁLNÍHO VIROSTATIKA

LADISLAV KNIEŽO^{a*}, ANNA LUXOVÁ^a
a HANA DVOŘÁKOVÁ^b

^aÚstav chemie přírodních látek, ^bLaboratoř NMR, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Ladislav.Kniezo@vscht.cz

Nedávno bylo publikováno sdělení, že aromatická difluor-toluenová sloučenina *I* se může při enzymatické syntéze DNA zabudovat do polynukleotidového řetězce namísto thymidinu, se kterým je izosterní¹. Tato skutečnost nás vedla k rozhodnutí syntetizovat látku *II*, u které je jednak možno očekávat podobné vlastnosti a navíc přítomnost dusíkového atomu, nahrazujícího atom kyslíku by mohla být původcem dalších biologických účinků, např. inhibice glykosidas a pod.

Pro počáteční studie jsme zvolili modelovou reakci vycházející z L-serinu a postupnou výstavbou dalších chirálních



center jsme zamýšleli dospět k finální modelové struktuře *III*. Dosud získané výsledky jsou předmětem tohoto sdělení.

Z L-serinu jsme známým postupem připravili chráněný aldehyd *IV*, který Wittigovou reakcí s fenylkarbonylmethyltrifenyfosforanem poskytl příslušný substituovaný oxadien. Žel původně zamýšlená výstavba dalšího centra chiraloty s požadovanou konfigurací pomocí Michaelovy adice benzylalkoholátu na získaný oxadien nebyla úspěšná, protože reakce neprobíhala s uspokojivou stereoselektivitou. Proto jsme toto centrum chiraloty vybudovali pomocí aldolové reakce litného enolátu acetofenonu s aldehydem *IV*, která je řízená Felkinovým-Ahnovým pravidlem a poskytuje převážně požadovaný *anti*-diastereoizomer. V našem případě jsme získali směs dvou diastereoizomerních alkoholů v poměru 4:1, které sloupcovou chromatografií nebylo možno rozdělit. Tuto směs jsme rozdělili po silylaci pomocí *tert*.-butyldimethylsilylchloridu a získali tak čistý diastereoizomer s požadovanou konfigurací. Pro další reakční stupně se však tato silylová chránicí skupina ukázala jako nevhodná, protože při pokusech o kyselé katalyzované odstranění isopropylidenové a N-Boc chránicí skupiny docházelo i k odstranění silylové skupiny a tím i k dalším nežádoucím reakcím. Pro úspěšné dokončení syntézy bude proto nutné použít jinou chránicí skupinu, stabilnější v kyselém prostředí. Finální cyklizaci jsme zatím uskutečnili s jednodušší modelovou látkou, čímž se potvrdila schůdnost navrhovaného syntetického postupu.

LITERATURA

1. Moran S., Ren R. X. F., Rumney S., Kool E. T. : J. Am. Chem. Soc. 119, 2056 (1997).

P32 FUNGÁLNÍ α -GALAKTOSIDASY – SYNTÉZA GLYKOSIDŮ ZA POUŽITÍ SELEKTIVNĚ CHRÁNĚNÝCH AKCEPTORŮ

LENKA WEIGNEROVÁ^a, MONIKA CASALI^b,
ZDENKA HUŇKOVÁ^a, PETR SEDMERA^a,
PETR HALADA^a, SERGIO RIVA^b a VLADIMÍR KŘEN^{a*}

^aLaboratoř biotransformací, Mikrobiologický ústav, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha, e-mail: kren@biomed.cas.cz. ^bIstituto di Biocatalisi e Riconoscimento Molecolare, CNR, Via Mario Bianco 9, 201 31 Milano, Italy, e-mail: rivas@ico.mi.cnr.it

p-Nitrofenyl- α -D-galaktopyranosid byl použit jako donor a současně akceptor pro testování regioselektivity fungálních extracelulárních α -D-galaktosidas z různých zdrojů (testováno více než 20 enzymů, např. z plísní *Aspergillus*, *Talaromyces*, *Penicillium*). Izomery *p*-nitrofenyl- α -D-galaktobiosy α (1-6), α (1-3) a α (1-2) byly izolovány a spektrálně charakterizovány. Při přípravě isoglobotriosy (*IIa*) enzymovou α -galaktosylací laktosy (*I*) dochází k substituci 6'-OH. Pro zamezení této vedlejší reakce byla jako akceptor galaktosy použita selektivně acylovaná laktosa (*Ib-d*) (N-proteasa, *B. subtilis*). Z testovaných enzymů pouze α -D-galaktosidas z *A. parasiticus*, *A. terreus*, *A. flavipes* a *T. flavus* akceptovaly (*Ib-d*), produktem byly odpovídající acylderiváty isoglobotriosy (*IIb-d*) ve výtěžku 20–30 %.

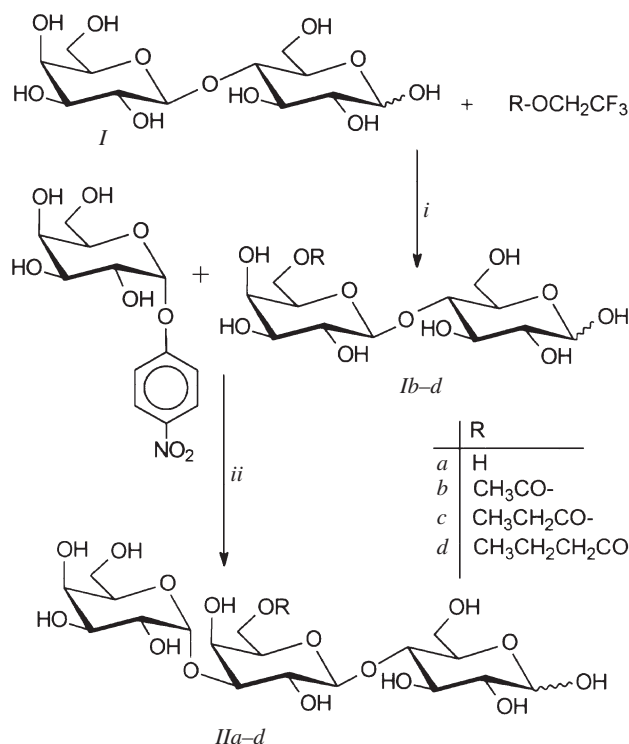


Schéma 1. i) N-proteasa (*B. subtilis*, Amano), DMF, 45 °C, 48 hod., ii) α -D-galaktosidas (*Talaromyces flavus*), citrát-fosfátový pufr (50 mM, pH 5,5), 37 °C, 5 hod.

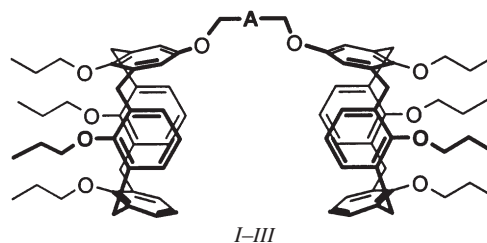
Tento projekt byl podporován grantem č. 303/99/138 GA ČR a EC FAIR 96-1048 (Enzymatic lactose valorization).

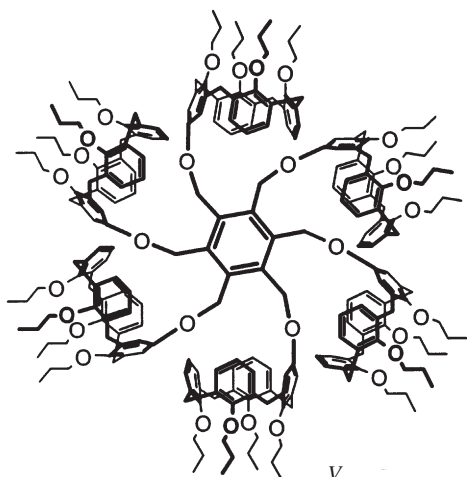
P33 VYUŽITÍ 5-HYDROXY-25,26,27,28-TETRAPROPOXY-CALIX[4]ARENU K SYNTÉZE POLYCALIX[4]ARENOVÝCH MAKROCYKLŮ

JAN BUDKA, PAVEL LHOTÁK a IVAN STIBOR

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

Calixareny jsou makrocyclické oligokondenzáty *p*-substituovaných fenolů a formaldehydu, které lze snadno připravit a vhodnou substitucí na hydroxylové skupině nebo na aromatickém kruhu přeměnit na deriváty, které mohou být použity pro své specifické vlastnosti jednak přímo a jednak jako intermediáty pro další syntézy^{1,2}.





Vlastní metodou připravený 5-hydroxy-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]aren byl využit pro syntézu několika polycalix[4]arenových makrocyclů obsahujících dvě (*I*, *A* = *o*-fenylen; *II*, *A* = *m*-fenylen; *III*, *A* = *p*-fenylen), tři (*IV*), případně šest (*V*) tetrapropoxycalix[4]arenových kavit v cone konformaci ukotvených pomocí oxymethylenových můstků na centrálním benzenovém jádře³, založenou na alkylační reakci s vhodným brommethylovým substrátem⁴.

Pomocí ¹H-NMR spektroskopie byly sledovány komplexační schopnosti derivátů *I*–*VI* vůči vybraným amoniovým solím a konformační mobilita syntetizovaných sloučenin za nízkých teplot. Výsledky měření jsou v práci obsaženy a diskutovány.

LITERATURA

1. *Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry* (Gutsche C. D., Stoddart F. J., ed.). RSC, Cambridge 1989.
2. *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds* (Vicens J., Bohmer V., ed.). Kluwer Academic, Dordrecht 1991.
3. Budka J.; Dudič M.; Lhoták P.; Stibor I.: *Tetrahedron*, v tisku 1999.
4. Závada J., Pánková M., Holý P., Tichý M.: *Synthesis* 1994, 1132.

P34 P-CHIRÁLNÍ

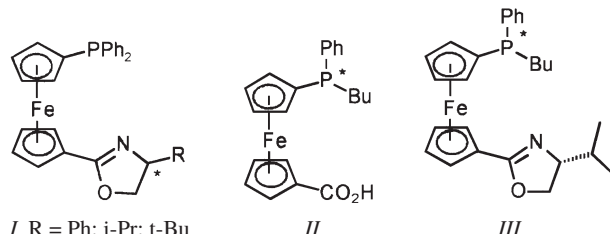
1-BUTYLFENYLFOSFINO-1'-OXAZOLINYL-FERROCENY – NOVÝ TYP FOSFINOOXAZOLINOVÝCH LIGANDŮ PRO ENANTIOSELEKTIVNÍ REAKCE KATALYZOVANÉ PŘECHODNÝMI KOVY

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

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bKatedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 2030, 128 40 Praha 2

Nedávno jsme vypracovali¹ novou syntézu chirálních 1-difenylyfosfino-1'-oxazolinylferrocenových ligandů (*I*), která

vychází z 1'-(difenylyfosfino)ferrocen karboxylové kyseliny. V těchto látkách je zdrojem chiralit oxazolinový kruh. Stejnou metodu vycházející z racemické 1'-(butylfenylfosfino)ferrocen karboxylové kyseliny (*II*) jsme využili k přípravě 1-(butylfenylfosfino)-1'-oxazolinylferrocenu (*III*), který byl vzhledem k *R*-konfiguraci chirálního centra na oxazolinu získán jako nedělitelná směs epimerů s opačnou konfigurací na atomu fosforu. Tyto epimery se podařilo chromatograficky rozdělit ve formě komplexů s boranem. Uvolněním z boranového komplexu byly získány čisté epimerní fosfinooxazoliny (*III*), které vykazují zajímavé výsledky při Pd-katalyzované allylové substituci.



LITERATURA

1. Drahoňovský D., Štěpnička P., Dvořák D.: *Chem. Listy* 92, 945 (1998).

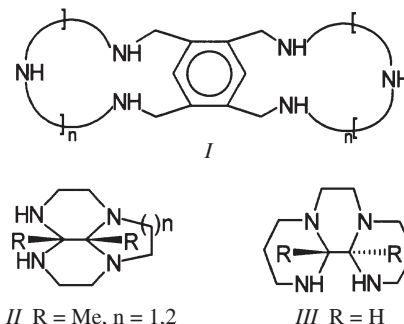
P35 SYNTÉZA NOVÝCH BIS(PERAZACROWNŮ) DVOUBODOVĚ KOTVENÝCH K RIGIDNÍ DURENOVÉ PLATFORMĚ

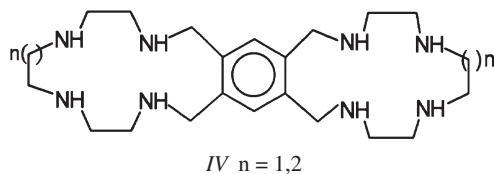
JANA HODAČOVÁ, MARTIN CHADIM
a JIŘÍ ZÁVADA

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

Bis(perazacrown) na sebe v poslední době poutají značnou pozornost, zejména díky prokázané katalytické schopnosti hydrolyzy fosfoesterů včetně RNA¹ a anti-HIV aktivitě². Naším záměrem je připravit analoga těchto ditopických ligandů, jejichž jednotlivé větve jsou dvoubodově kotveny k rigidní durenové platformě.

Tradiční syntetické postupy založené na alkylaci pertosylovaných lineárních polyaminů 1,2,4,5-tetrakis(bromomethyl)benzenem přednostně vedou, jak jsme nedávno zjistili³,





k *meta*-přemostěným strukturám (*I*). K vynucení *ortho*-anelace jsme proto navrhli analogickou alkylaci tricyklických aminaů (*II*, *III*) vznikajících kondensací lineárních tetraaminů s diacetylem⁴ ($R = \text{Me}$) nebo glyoxalem⁵ ($R = \text{H}$). Centrální dvouhlíkatý segment těchto aminaů v reakci působí jako kovalentní templát dirigující postupnou dvoubodovou anelaci dvou molekul aminaů k durenové platformě výlučně v *ortho*-poloze. Po následné deprotekcí vznikajících nonacyklických produktů této alkylace jsou cílené bis(perazacrowny) (*IV*) izolovány ve formě solí.

LITERATURA

- Williams N. H., Takasaki B., Wall M., Chin J.: Acc. Chem. Res. 32, 485 (1999).
- De Clercq E.: J. Med. Chem. 38, 2491 (1995).
- Hodačová J., Závada J., Junk P. C.: Collect. Czech. Chem. Commun., zasláno do tisku.
- Hervé G., Bernard H., Le Bris N., Yaouanc J.-J., Handel H., Toupet L.: Tetrahedron Lett. 39, 6861 (1998).
- Jażwiński J., Koliński R. A.: Tetrahedron Lett. 22, 1711 (1981).

P36 ANTIALGÁLNÍ 5-NITRO- A 5-FLUORSALICYLANILIDY

**LENKA KUBICOVÁ^a, KATARÍNA KRÁLOVÁ^b,
KATARÍNA KISSOVÁ^b, JANA HLADŮVKOVÁ^a
a KAREL WAISSER^a**

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: kubicova@faf.cuni.cz, ^bChemický ústav, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, e-mail: kralova@fns.uniba.sk

V závislosti na substituci mohou salicylanilidy vykazovat široké spektrum biologických aktivit¹. Různě substituované 5-nitro- (*I*) a 5-fluorsalicylanilidy (*II*) ($R = 5\text{-NO}_2$; 5-F ; $R' = \text{H}$; $4'\text{-CH}_3$; $4'\text{-Br}$; $4'\text{-OCH}_3$; $4'\text{-Cl}$; $3',4'\text{-Cl}_2$; $3'\text{-Cl}$; $3'\text{-NO}_2$; $3'\text{-F}$; $4'\text{-F}$) byly připraveny zahříváním kyseliny 5-nitro- nebo 5-fluorsalicylové s příslušným anilinem a PCl_3 v chlorbenzenu.

Vliv *I* a *II* na inhibici produkce chlorofylu byl studován ve staticky kultivovaných algálních suspenzích *Chlorella vulgaris* (96 h, světelný režim 16 h světlo/8 h tma, pH 7,2, koncentrace chlorofylu na začátku pokusu: $0,5 \text{ mg} \cdot \text{dm}^{-3}$)². Studované látky inhibovaly produkci chlorofylu v algální suspenzi, hodnoty poloviční inhibiční koncentrace (IC_{50}) se v sérii *I* pohybovaly v rozmezí od 8,7 ($R' = 3',4'\text{-Cl}_2$) do $150,8 \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ($R' = 4'\text{-OCH}_3$) a v sérii *II* od 8,7 ($R' = 4'\text{-Cl}$) do $178,3 \mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ($R' = 4'\text{-OCH}_3$). Inhibiční aktivita studovaných sloučenin významně závisela na hydrofobním parametru π

a Hammettově konstantě σ substituentu R' . Vztah struktura–aktivita lze vyjádřit regresními rovnicemi:

5-nitrosalicylanilidy

$$\log(1/\text{IC}_{50}) = 4,008(\pm 0,064) + 0,294(\pm 0,053)(\pi)^2 -$$

$$- 0,188(\pm 0,199)\sigma$$

$$r = 0,916; s = 0,158; F = 18,2; n = 10$$

5-fluorsalicylanilidy

$$\log(1/\text{IC}_{50}) = 4,540(\pm 0,097) - 0,170(\pm 0,075)(\pi)^2 +$$

$$- 2,504(\pm 0,440)s - 2,935(\pm 0,775)\sigma^2$$

$$r = 0,920; s = 0,224; F = 11,04; n = 10$$

Výsledky antialgální aktivity *I* jsou v souladu s výsledky získanými při studiu inhibice fotosyntetického přenosu elektronu v chloroplastech špenátu³, která je vyvolána interakcí salicylanilidů s intermediátem D^+ , tj. s tyrosinovým radikálem na 161. pozici v proteinu D_2 , lokalizovaném na donorové straně fotosystému 2 (cit.⁴).

Práce byla podporována granty 203/99/0030 GA ČR a 1/4013/97 VEGA MŠ SR.

LITERATURA

- Kubicová L., Waisser K.: Cesk. Farm. 41, 208 (1992).
- Králová K., Šeršeň F., Melník M.: J. Trace Microprobe Tech. 16, 491 (1998).
- Kubicová L., Králová K., Hladůvková J., Waisser K.: Chem. Listy 92, 969 (1998).
- Gregor J., Kubicová L., Králová K., Šeršeň F., Hladůvková J., Waisser K.: Sborník abstraktů: XXIII. konference organických chemiků, P09. 7.–10.9.1998 Litomyšl.

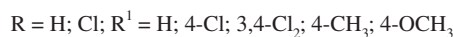
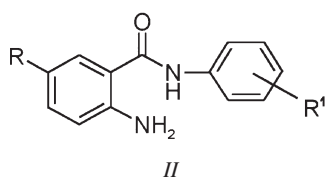
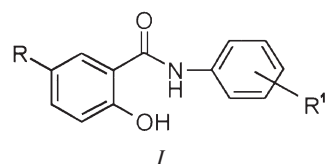
P37 SALICYLANILIDY A ANTHRANILANILIDY JAKO POTENCIÁLNÍ ANTIMYKOTIKA

**LENKA KUBICOVÁ^a, HYNEK DOSTÁL^a,
JANA HLADŮVKOVÁ^a, KAREL WAISSER^a
a VLADIMÍR BUCHTA^b**

^aKatedra anorganické a organické chemie, ^bKatedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: kubicova@faf.cuni.cz

Salicylanilidy, zejména při substituci halogeny, mohou vykazovat významnou antifungální aktivitu¹. V rámci systematického výzkumu jejich analog jsme studovali antimykotický účinek salicylanilidů a anthranilanilidů vůči některým kmenům potenciálně patogenních hub.

Salicylanilidy (*I*) byly připraveny zahříváním kyseliny salicylové nebo 5-chlorsalicylové s příslušným anilinem a PCl_3



v chlorbenzenu. Anthranilanilidy (*II*) byly připraveny kondenzací 2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dionu, resp. 6-chlor-2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-dionu s odpovídajícím anilinem.

Antimykotická aktivita *in vitro* byla testována mikrodiluční bujonovou metodou proti *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *Trichosporon beigeli*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus*, a *Absidia corymbifera*². Významná aktivita byla nalezena u *I*, zatímco *II* byly většinou neúčinné nebo mírně účinné, s výjimkou 5-chloranthranilanilidu, který vykazoval významnou účinnost vůči *T. mentagrophytes*. Záměna kyslíku za dusík měla za následek pokles až ztrátu aktivity také u cyklických derivátů *I* a *II* (cit.³). K podobným výsledkům vedly i studie antimykobakteriální aktivity *I* a *II* (cit.⁴) a jejich cyklických analog⁵.

Práce vznikla za podpory UK, výzkumného záměru CEZ J 13/98: 11600001.

LITERATURA

1. Kubicová L., Waisser K.: *Cesk. Farm.* 41, 208 (1992).
2. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Macháček M., Buchta V., Odlerová Ž.: *Arch. Pharm., Pharm. Med. Chem.* 329, 438 (1996).
3. Kubicová L., Dostál H., Foltýn M., Kudelová P., Waisser K., Buchta V., Kaustová J.: *Chem. Listy* 92, 970 (1998).
4. Kubicová L., Dostál H., Kolář P., Waisser K., Kaustová J.: *Sborník XXVIII. konference Syntéza a analýza léčiv*, str. 54. Hradec Králové 1999.
5. Waisser K., Dostál H., Gregor J., Hladůvková J., Kubicová L., Kaustová J.: *Chem. Listy* 92, 969 (1998).

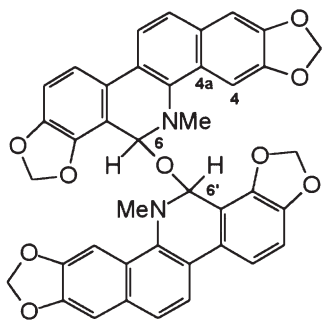


Figure 1. Bis[6-(5,6-dihydrosanguinarinyl)] ether (atom numbering)

P38 QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS OF THE CHEMICAL SHIFTS OF BENZO[c]PHENANTHRIDINE ALKALOIDS

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

^aDepartment of Theoretical and Physical Chemistry, email: tousek@chemi.muni.cz, ^bDepartment of Organic Chemistry, ^cLaboratory of Biomolecular Structure & Dynamics, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37, Brno, ^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

Benzo[c]phenanthridine alkaloids occur in a number of species of the Papaveraceae, Fumariaceae and Rutaceae families¹. These compounds display a number of biological activities, especially antimicrobial, antiparasitic and antitumor properties and inhibit number of enzymes. Quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids reacting in alkaline environment are converted to their free bases.

¹H, ¹³C and ¹⁵N chemical shifts of the sanguinarine free base diastereomers were calculated and compared with experimental values measured on Bruker Avance DRX-400 and DRX-500 spectrometers².

There are two possible diastereomers (configuration at the C6, C6' atoms (Figure 1) is *S,S* or *R,S*) and each diastereomer can adopt several conformations. Therefore calculations of theoretical shielding constants included several steps, namely; conformational analysis, calculation of the chemical shifts for the particular conformer and calculation of average chemical shifts according to the Boltzmann distribution for both diastereomers.

Conformational analysis was performed using systematic conformer search method and the geometries of particular conformers were optimised using semiempirical quantum chemical method AM1. Three and four conformers with reasonable Boltzmann populations were found for *S,S* and *R,S* diastereomers, respectively.

Chemical shielding constants were computed by DFT method, with B3LYP functional at the 6-31G** level (GAO approach) as implemented in the Gaussian 94 program³. Results for both diastereomers are summarised in Table I.

Table I

Selected NMR chemical shifts (ppm) measured [$\delta(\text{exp})$] and calculated [$\delta(\text{calc})$] for the two diastereomers

Atom	<i>S,S</i> diastereom.		<i>R,S</i> diastereom.	
	$\delta(\text{exp})$	$\delta(\text{calc})$	$\delta(\text{exp})$	$\delta(\text{calc})$
H4	7.96	7.50	7.17	7.06
H6	6.33	6.42	5.86	6.04
NMe	2.98	3.39	2.59	3.27
C6	79.33	84.90	81.56	89.47
C4a	127.30	123.22	126.37	122.32

Significant differences in the experimental chemical shifts between the two diastereomers were found for the H4, H6, NMe (hydrogen), C6 and C4a atoms. As can be seen from the Table I, these differences are (at least qualitatively) reproduced with the theoretical quantum chemical calculations thus supporting suggested relative configuration on the stereogenic centres⁴.

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., Dommissie R., Sklenář V.: Chem. Listy 93, 733 (1999).
3. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Gill P. M. W., Johnson B. G., Robb M. A., Cheeseman J. R., Keith T., Petersson G. A., Montgomery J. A., Raghavachari K., Al-Laham M. A., Zakrzewski V. G., Ortiz J. V., Foresman J. B., Cioslowski J., Stefanov B. B., Nanayakkara A., Challacombe M., Peng C. Y., Ayala P. Y., Chen W., Wong M. W., Andres J. L., Replogle E. S., Gomperts R., Martin R. L., Fox D. J., Binkley J. S., Defrees D. J., Baker J., Stewart J. P., Head-Gordon M., Gonzalez C., Pople J. A.: Gaussian 94, Revision D.4. Gaussin Inc., Pittsburg (PA) (1995).
4. Toušek et. al.: in preparation.

P39 ZAVEDENÍ MŮSTKOVÉ METHYLENOVÉ SKUPINY ALKYLACÍ C-H KYSELINY DICHLORMETHANEM

ALEXANDR POPKOV^a a HANA VOTAVOVÁ^b

^aLaboratoř biomembrán, Jihočeská univerzita, Branišovská 31, 370 05 České Budějovice, e-mail: sasha@jcu.cz, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 160 00 Praha 6

Dichlormethan je běžně používán jako rozpouštědlo v reakcích probíhajících za přítomnosti nenukleofilní báze 1,8-di-azabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU). Působení směsi CH₂Cl₂ a DBU na Ni(II) komplex Schiffovy báze (*S*)-2-(*N*-benzylprolyl)amino-5-chlorobenzofenonu a glycinu¹ neočekávaně vedlo ke spojení dvou molekul komplexu methylenovým můstkem (schéma 1).

Navrhujeme následující reakční mechanismus:

1. alkylace jedné molekuly komplexu dichlormethanem;
2. eliminace chlorovodíku za vzniku komplexu Schiffovy

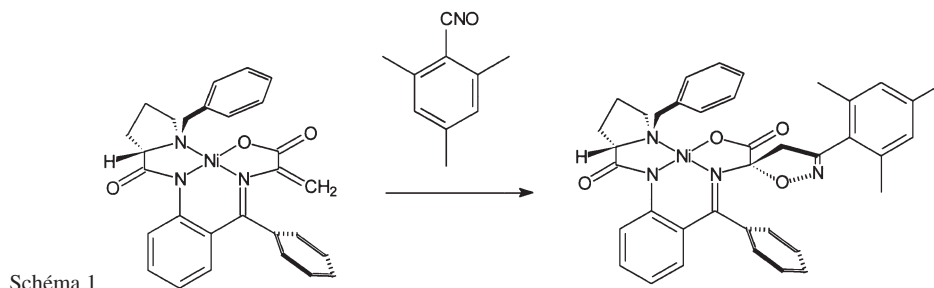
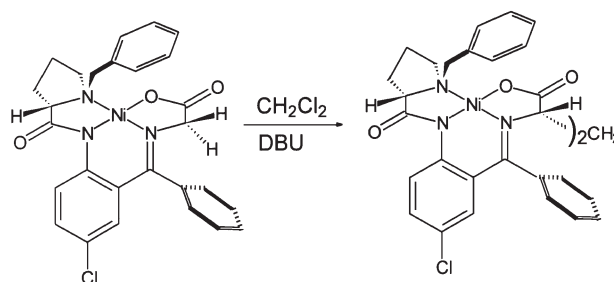


Schéma 1



báze (*S*)-2-(*N*-benzylprolyl)amino-5-chlorobenzofenonu a α -aminoakrylové kyseliny (v literatuře byla popsána podobná reakce, místo Cl⁻ odstupující skupinou byl OAc⁻)²;

3. kondenzace komplexu Schiffovy báze (*S*)-2-(*N*-benzylprolyl)amino-5-chlorobenzofenonu a α -aminoakrylové kyseliny s druhou molekulou komplexu *I* (analogická reakce již byla popsána)³.

LITERATURA

1. Popkov A., Jirman J., Nádvorník M., Manorik P. A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 990 (1998).
2. Belokon Y. N., Sagyan A. S., Djamgaryan S. M., Bakmutov V. I., Belikov V. M.: Tetrahedron 44, 5507 (1988).
3. Sagyan A. S.: *Doktorská disertační práce*. Armenský ústav aminokyselin, Jerevan 1997.

P40 REGIOSPECIFICKÁ, STEREOSELEKTIVNÍ [3+2] CYKLOADICE NITROXIDU A SYNTHONU α -AMINOAKRYLOVÉ KYSELINY (α,β -DEHYDROALANINU)

PETER MIČÚCH^a, JOZEF KOŽÍŠEK^b
a ALEXANDR POPKOV^c

^aKatedra organickej chémie, e-mail: micuch@cvt.stuba.sk,

^bKatedra anorganickej chémie, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, Bratislava, ^cLaboratoř biomembrán, Jihočeská univerzita, Branišovská 31, 370 05 České Budějovice

V literatuře dosud nebyly popsány cykloadiční reakce katalyzované sloučeninami niklu, ani cykloadiční reakce používající niklové komplexy α,β -nenasycených karbonylových sloučenin¹.

Reakce Ni(II) komplexu Schiffovy báze (*S*)-2-(*N*-benzylprolyl)aminobenzofenonu a α -aminoakrylové kyseliny² a me-

sitilnitril oxidu poskytl derivát isoxazolínu s 88 % diastereomerickým přebytkem a 72 % výtěžkem (schéma 1).

Struktura majoritního (*S,S*)-diastereomeru produktu reakce byla stanovena pomocí rentgenostrukturální analýzy. Jeho hydrolyza vedla k rozkladu nově utvořeného heterocyklického kruhu v souladu s publikovanými údaji o nestabilitě volného stavu α -aminokyseliny s β -substituentem nesoucím volný elektronový pár³.

LITERATURA

1. Gothelf K. V.; Jorgensen K. A.: Chem. Rev. 98, 863 (1998).
2. Belokon Y. N., Sagyan A. S., Djamgaryan S. M., Bakhmutov V. I., Belikov V. M.: Tetrahedron 44, 5507 (1988).
3. Tekeuchi Y., Kamezaki M., Kirihara K., Haufe G., Laue K. W., Shibata N.: Chem. Pharm. Bull. 46, 1062 (1998).

P41 VÝZKUM INTERAKČNÍCH KONSTANT DALEKÉHO DOSAHU V NMR SPEKTRECH ČTVERCOVÝCH Ni(II) KOMPLEXŮ

ALEXANDR POPKOV^a, PETR A. MANORIK^b
a TOMÁŠ WEIDLICH^c

^aLaboratoř biomembrán, Jihočeská univerzita, Branišovská 31, 370 05 České Budějovice; e-mail: sasha@jcu.cz, ^bÚstav fyzikální chemie AV Ukrajiny, pr. Nauki 31, 252039 Kyjiv, Ukrajina, ^cKatedra organické chemie, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice

V naší původní práci^{1,2} byly popsány interakční konstanty dalekého dosahu ($^nJ(^{13}\text{C}, ^{13}\text{C})$, $^nJ(^{15}\text{N}, ^{15}\text{N})$ a $^nJ(^{15}\text{N}, ^{13}\text{C})$) v NMR spektrech deuteriochloroformových roztoků Ni(II) komplexů Schiffových bází (*S*)-2-(*N*-benzylprolyl)aminobenzenofenonu a ^{15}N - nebo ^{13}C -značeného glycinu, na jejichž základě jsme poprvé formulovali hypotézu o možném přenosu interakcí přes vazby Ni-N a Ni-C ležící v rovině komplexů (schéma 1).

Tato hypotéza však nebyla schopna uspokojivě vysvětlit nepřítomnost výše zmíněných interakcí v případě komplexů obsahujících substituenty u α -uhlíku glycinového fragmentu komplexů^{3,4}.

Objev donace elektronové hustoty z π -systému benzylové skupiny do d_{z^2} orbitalu niklu⁵ dovolil zformulovat alternativní hypotézu o přenosu interakcí přes hybridní orbital vznikající v důsledku donace. Bylo provedeno měření interakčních konstant v deuterodimethylsulfoxidových roztocích dříve zkoumaných glycinových komplexů, které ukázalo, že za nepří-

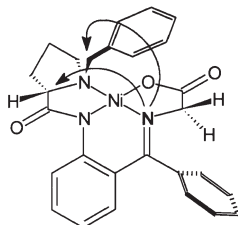


Schéma 1

tomnosti donace elektronové hustoty z π -systému benzylové skupiny do d_{z^2} orbitalu niklu se interakce dalekého dosahu neprojevují, což potvrdilo hypotézu o přenosu interakcí přes hybridní orbital vznikající v důsledku donace.

LITERATURA

1. Jirman J., Nádvorník M., Sopková J., Popkov A.: Chem. Listy 91, 1018 (1997).
2. Jirman J., Nádvorník M., Sopková J., Popkov A.: Magn. Reson. Chem. 36, 351 (1998).
3. Popkov A., Jirman J., Nádvorník M., Manorik P. A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 990 (1998).
4. Lyčka A., Popkov A.: nepublikované výsledky.
5. Popkov A., Hazell R., Jakobsen H. J., Manorik P. A., Lyčka A., Gee A.: XXIII. Konference organických chemiků, KS17. 7.–10. září 1998 Litomyšl.

P42 VLIV ORTHO-EFEKTU NA DISOCIACI DIORTHO-SUBSTITUOVANÝCH N-FENYLBENZENSULFONAMIDŮ

JIŘÍ NÁDVORNÍK a MIROSLAV LUDWIG

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

Bylo syntetizováno 25 diortho-ubstituovaných *N*-fenylobenzensulfonamidů s mono-substitucí na obou jádrech (*o*-X-C₆H₄SO₂NHC₆H₄-Y-*o*), jejich struktura byla potvrzena elementární analýzou. Set modelových substrátů byl tvořen uvedenými sloučeninami se všemi možnými kombinacemi substituentů methoxy, methyl, vodík, chlor a nitro. Potenciometrickou titrací za použití skleněné a modifikované kalomelové elektrody byly změřeny disociační konstanty všech sloučenin v methanolu, pyridinu, dimethylsulfoxidu, *N,N*-dimethylformamidu, acetonu a acetonitrilu.

Získané hodnoty disociačních konstant, ve formě pK_{HA} , byly korelovány s různými známými soubory substitučních konstant popisujících polární a sterické vlivy substituentů. Na základě výsledků tohoto matematicko-statistického zpracování dat byl diskutován podíl těchto efektů na disociaci a rozdíl mezi substitučními efekty substituentů působících z obou jader. Byl nalezen a diskutován lineární regresní model vysvětlující ve všech použitých rozpouštědlech okolo 99 % variabilitu experimentálních dat. K interpretaci experimentálních dat byly dále využity metody s latentními proměnnými, které nepotřebují žádnou externí parametrizaci substituentů: metoda hlavních komponent (PCA) a metoda konjugovaných odchylek (CDA). Z výpočtů těmito metodami vyplývá, že pro popis acidobazického děje jsou statisticky významné dvě hlavní komponenty. První latentní proměnná popisuje efekty substituentů, druhá pak pravděpodobně specifické efekty rozpouštědel.

Tato práce byla finančně podpořena GA ČR, číslo grantu 203/98/0602

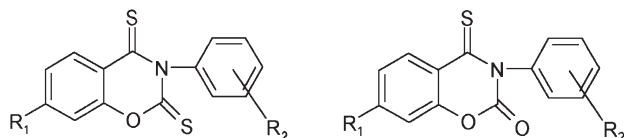
**P43 NOVÉ ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY
S VYSOKOU AKTIVITOU NA BÁZI
3-FENYL-4-THIOXO-2H-1,3-BENZOXAZIN-2(3H)-ONŮ,
3-FENYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4(3H)-DITHIONŮ**

**KAREL WAISSER, OTAKAR BUREŠ, JIŘÍ DRHA
a LENKA ADÁŠKOVÁ**

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

Z výchozí substituované kyseliny salicylové byly s příslušně substituovanými aniliny reakcí v chlorbenzenu připraveny salicylanilidy¹ a v dalším kroku byly tyto salicylanilidy zacyklizovány reakcí s ethylchloroformiátem v pyridinu¹. Tavením připravených 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionů s P₂S₅ a rozdělením reakční směsi na chromatografické kolony byly získány 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dithiony a 3-aryl-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-ony¹.

Struktura připravených látek překrystalovaných z ethanolu byla ověřena IČ spektry, NMR spektry a elementární analýzou.



R₁ = -CH₃; -Cl R₂ = 4-H; 4-CH₃; 4-Cl; 3-Cl; 3,4-Cl₂; 4-Br

Připravené látky jsou v současné době testovány na antimykobakteriální aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*. U těchto látek předpokládáme vyšší aktivitu než u dnes běžně užívaných antituberkulotik INH rifampicin, OFL.

Práce byla podporována granty 203/99/0030 GA ČR a FRVŠ 1273/99.

LITERATURA

1. Wagner G. et.al.: Pharmazie 21, 161 (1966).

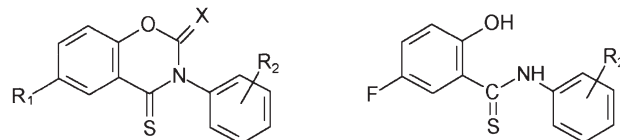
**P44 NOVÉ VYSOCE ÚČINNÉ
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY TYPU
3-FENYL-4-THIOXO-2H-1,3-BENZOXAZIN-2(3H)-
-ONŮ, 3-FENYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4(3H)-
-DITHIONŮ A 5-FLUORTHIOSALICYLANILIDŮ**

**KAREL WAISSER, PAVEL HOLÝ,
JANA HLADŮVKOVÁ a ONDŘEJ BEDNÁŘÍK**

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

Reakcí derivátů kyseliny salicylové s aniliny byly v chlorbenzenu připraveny příslušné salicylanilidy^{1,2}. Jejich reakcí

s ethylchloroformiátem v pyridinu byly připraveny substituované 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diony^{1,2}. Tavením s P₂S₅ byla získána směs 3-aryl-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-onů a 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dithionů^{1,2}. Substituované 5-fluorthiosalicylanilidy byly připraveny rozštěpením benzoxazinového cyklu NaOH v dioxanu. Směs 3-aryl-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-onů a 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dithionů byla rozdělena na chromatografickém sloupci a jednotlivé látky rekrystalovány z ethanolu. Struktura byla ověřena IČ spektry, NMR spektry a elementární analýzou.



X = O, S R₁ = CH₃, Br R₂ = 4-H, 4-CH₃, 4-Cl, 3-Cl, 3,4-Cl₂, 4-Br

U připravených látek byla testována antimykobakteriální aktivita *in vitro* proti *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*. MIC připravených látek se pohybovala v rozmezí 0,5–64 μmol.l⁻¹. Jako standard byl použit isoniazid.

Práce byla provedena s podporou grantu 203/99/0030 GA ČR a FRVŠ 1273/99.

LITERATURA

1. Waisser K., Kubicová L., Klimešová V., Odlerová Z.: Collect. Czech. Chem. Commun 58; 2977 (1993).
2. Wagner G. et.al.: Pharmazie 21, 161 (1966).

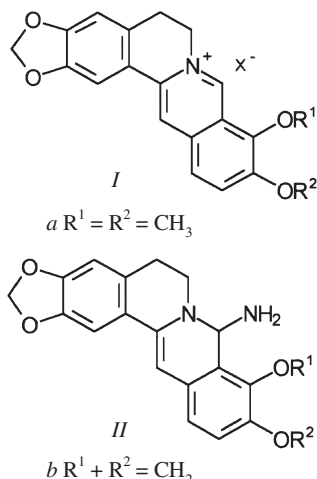
**P45 BERBERIN A KOPTISIN V KAPALNÉM
AMONIÁKU**

**STANISLAV MAN^a, MILAN POTÁČEK^a,
JIŘÍ DOSTÁL^b, ZDIRAD ŽÁK^c a MAREK NEČAS^c**

^aKatedra organické chemie, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: sten@chemi.muni.cz, potacek@chemi.muni.cz, ^bBiochemický ústav, Masarykova univerzita, 662 43 Brno, e-mail: jrdostal@med.muni.cz, ^cKatedra anorganické chemie, Masarykova univerzita, 611 37 Brno, e-mail: zak@chemi.muni.cz, man@chemi.muni.cz

Kvartérní protoberberinové alkaloidy, odvozené od 5,6-dihydrodibenzo[a,g]chinoliziniového systému, jsou velmi rozšířené v rostlinách čeledi Berberidaceae, Fumariaceae, Papaveraceae a jiných. Nejbohatším zdrojem berberinu (*Ia*) u nás je dřevitá keč *Berberis vulgaris* L.), trnitý keř rostoucí volně i pěstovaný v parcích jako okrasná rostlina. Jeho kůra a zejména kořenová kůra je velmi bohatá na alkaloidy a obsahuje až 7 % žlutého berberinu¹. Oranžový koptisin (*Ib*) je dominantním alkaloidem v kořenu a latexu vlašovičnicku většního (*Chelidonium majus* L.)². Iminiový kation těchto alkaloidů vykazuje značnou citlivost vůči nukleofilním činidlům^{3,4}. Dosud je velmi málo známo o reakcích berberinu

s dusíkatými nukleofily, pravděpodobně pro nízkou stabilitu těchto derivátů. Studovali jsme přeměny berberinu a koptisinu v kapalném amoniaku. Pomalým odpařením amoniaku z reakční směsi byly získány krystaly 8-aminodihydroberberinu (*Ila*), jehož struktura byla potvrzena hmotnostní spektrometrií a rentgenovou strukturní analýzou. Podobně reagoval i koptisin za vzniku aduktu *Ilb*. Aminoadukty jsou v roztoku velmi nestabilní a prakticky okamžitě se rozkládají zpět na kvartérní formy *I*. Krystalová struktura obou produktů prokázala rozsáhlý systém vodíkových vazeb, který tyto deriváty stabilizuje v pevném stavu.



Práce vznikla za podpory grantu FRVŠ 403/1999.

LITERATURA

1. Slavík J., Slavíková L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 60, 1034 (1995).
2. Tomč F., Colombo M. L.: Phytochemistry 40, 37 (1995).
3. Šimánek V., Preininger V.: Heterocycles 6, 475 (1977).
4. Bentley K. W., v knize: *The Isoquinoline Alkaloids*, str. 219. Harwood Academic Publishers, Amsterdam 1998.

P46 IMUNOCHEMICKÝ PRŮKAZ 7-METHOXY-ISOFLAVONOIDŮ VE VOJTĚŠCE *MEDICAGO SATIVA*

**OLDŘICH LAPČÍK, MARTIN HILL
a RICHARD HAMPL**

Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1

Isoflavonoidy jsou charakteristickými sekundárními metabolity vikvovitých rostlin. Syntéza a sekrece isoflavonoidů je důsledkem určitých fyziologických nebo patologických stavů. Některé typy substituce isoflavonoidního skeletu jsou charakteristické pro určité rody a byly dříve využívány v chemotaxonomii. Z pohledu humánní a veterinární medicíny jsou

isoflavonoidy zajímavé jako látky schopné interakce se hormonálními receptory a s enzymy metabolismu steroidů.

Methoxyskupina v poloze 7 isoflavonoidního jádra patří ke vzácněji popisovaným typům substituce. Kombinací HPLC, TLC a imunochemických metod jsme prokázali přítomnost isoformononetinu (4'-hydroxy-7-methoxyisoflavon) a prunetinu (4',5-dihydroxy-7-methoxyisoflavon) v semenech a v klíčící vojtěšce. Vyvinutá metoda extrakce na pevné fázi Lichrolut-NH₂ (Merck) umožňuje snadné oddělení 7-methoxyisoflavonoidů od isoflavonoidů a flavonoidů s hydroxylovou skupinou na chromanovém jádře isoflavonoidního skeletu včetně izomerních 7-hydroxy 4'-methoxyisoflavonoidů, které jsou v rostlinách popisovány častěji.

Tato studie byla podpořena grantem 311-97-468 GA ČR.

P47 PŘÍPRAVA A STANOVENÍ STABILITY AMINOVÝCH ADUKTŮ GERMAKRANOLIDOVÝCH EXOMETHYLENLAKTONŮ K OVĚŘENÍ JEJICH BIOLOGICKÉ AKTIVITY

**MILAN PAVLÍK, JITKA KOHOUTOVÁ,
MILOŠ BUDEŠÍNSKÝ, SOŇA VAŠÍČKOVÁ,
VĚRA LAUDOVÁ a JURAJ HARMATHA**

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

Připravili jsme sérii jak diethylaminových, tak i morfolinových aduktů s eupatolidem, eupatoriopricinem a alatolidem podle práce Harmathy a Samka¹. Pro izolaci aduktů jsme využili preparativní TLC. Potvrdili jsme vznik eupatolidu vytvořeného solvolýzou esterové skupiny z eupatoriopricinu². Eupatolid vzniká z diethylaminového aduktu eupatoriopricinu již po rozpuštění MeOH. Vzniká také v průběhu separace na HPLC koloně, naplněné Separonem SGX C18, elucí methanolu s vodou. Připravené diethylaminové adukty nejsou dostatečně stabilní, a proto je jejich využití pro biologické testy sporné³.

Perspektivnější se ukázala adice morfolinu s eupatolidem, eupatoriopricinem a alatolidem. Vhodně zde byla využita HPLC analýza morfolinových aduktů na Separonu SGX C18 s UV detekcí pro sledování jejich stability. Adukty s morfolinem jsou vhodné pro biologické testy, protože jsou, na rozdíl od dimethylaminových aduktů, dostatečně stabilní v průběhu separace i z hlediska délky trvání a způsobu provedení biologických testů. Adukty lze snadno separovat z reakčních směsí buď preparativní TLC, nebo pomocí sepačkových kolonek. Pro ověření identity jak výchozích látek, tak připravených aduktů bylo použito IR, MS a NMR. U morfolinových aduktů při MS EI⁺ vzniká typický fragment 100(100), který odpovídá 4-methylenmorfolinu. To nepřímo potvrzuje, že vazba mezi exomethylenem a morfolinem je pevnější než vazba exomethylen s diethylaminem.

LITERATURA

1. Harmatha J., Samek Z.: Coll. Czech. Chem. Commun. 47, 2779 (1982).
2. Phan Ngoc Tho: *Kandidátská disertační práce*. Ústav organické chemie a biochemie, Praha 1983.
3. Harmatha J., v knize: *Proceedings FECS 5th Int. Conf. Chem. & Biotechnol. Nat. Prod.*, Varna, sv. 1, str. 85. Acad. Sci., Sofia 1989.

**P48 PREPARATION OF TARGETED
20-HYDROXYECDYSONE DERIVATIVES
FOR BIO-ACTIVITY TESTING**

**VOLODYMYR MAŇKO, JURAJ HARMATHA*,
MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ, and JITKA KOHOUTOVÁ**

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy
of Sciences of the Czech Republic, 166 10 Prague
e-mail: harmatha@uochb.cas.cz*

Preparation of targeted analogues of natural ecdysteroid conjugates with specific physicochemical properties was performed for biological activity testing and for structure – activity relationship evaluation¹. Several lipophilic fatty acid esters of 20-hydroxyecdysone (20E) were prepared for this purpose. Regioselectivity of the esterification of various hydroxyls in 20E was achieved by the application of a combination of protective groups (cyclic phenyl-boronates and acetates), that was previously developed and generally used in our laboratory for several chemical modifications of ecdysteroids². The same approach was used also for synthesis of fluorescent conjugates, designed for tracing ecdysteroids in a special *in vitro* B₁₁ bioassay¹, which permits monitoring the binding of ecdysteroid derivatives to the ecdysone receptor. This bioassay is performed in a co-operation with biologists in Exeter (UK).

*Supported by the Grant Agency of the Czech Republic, grant
No. 203/98/0451.*

REFERENCES

1. Harmatha J., Dinan L.: Arch. Insect Biochem. Physiol. 35, 219 (1997).
2. Píš J., Hykl J., Buděšínský M., Harmatha J.: Tetrahedron 50, 9679 (1994).

**P49 URČOVÁNÍ STRUKTURY
1-FLUORO-1-LITHIO-1-ALKENŮ KOMBINACÍ
NMR MĚŘENÍ A AB INITIO VÝPOČTŮ**

**JIŘÍ CZERNEK^{a,b}, JAROSLAV KVÍČALA^c,
RICHARD HRABAL^d, STANISLAV BÖHM^c
a OLDŘICH PALETA^c**

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

Struktura karbenoidů, mezi něž 1-fluoro-1-lithio-1-alkeny (FLE) patří, je velmi zajímavá¹. Pro její studium lze s úspěchem použít metody ¹³C NMR (cit.²) a ¹⁹F NMR (cit.³).

Budou prezentovány výsledky kvantově chemického studia geometrií a interakčních energií klastřů vybraných FLE s různým počtem molekul solventu (THF resp. dimethylether). Bude demonstrována účelnost nasazení kombinace B3LYP/6-31+G* s Onsagerovým modelem na úrovni dipólu⁴ pro geometrické optimalizace těchto systémů. Dále budou diskutována ¹⁹F NMR data a srovnána s výsledky *ab initio* výpočtů některých NMR parametrů. Obdržení přesných hodnot ¹⁹F NMR chemických posunů FLE teoretickým výpočtem je velice náročné, mj. z důvodu pomalé konvergence *ab initio* dat vzhledem ke zvětšování počtu bázevých funkcí.

Práce byla podporována grantem GA ČR č. 203/99/1630.

LITERATURA

1. Boche G., Marsch M., Müller A., Harms K.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 32, 1032 (1993).
2. Pelter A., Kvíčala J.: Tetrahedron Lett. 38, 4877 (1997).
3. Pelter A., Kvíčala J., Parry D. E.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1995, 2681.
4. Wong M. W., Wiberg K. B., Frisch M. J.: J. Chem. Phys. 95, 8991 (1991).

**P50 SELEKTIVNÍ METODA N-DEBENZYLACE
V ŘADĚ 1,6-ANHYDRO-β-D-HEXOPYRANOS**

JIŘÍ KROUTIL a TOMÁŠ TRNKA

*Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2
e-mail: kroutil@natur.cuni.cz, trnka@natur.cuni.cz*

Dusíkaté deriváty sacharidů hrají významnou úlohu v chemii přírodních látek¹, není proto udivující, že se zaměřuje úsilí syntetických chemiků na přípravu vhodných prekurzorů aminoderivátů sacharidů, které by se následně zaváděly do cílové molekuly. Obvyklým problémem je diferenciací reaktivity v molekule přítomných amino- a hydroxyskupin. Standardním řešením je použití vhodných chránících skupin, které umožňují snadno a ve vysokém výtěžku modifikovat

reaktivitu. Velmi oblíbenou chránicí skupinou je v chemii sacharidů skupina benzylová². Umožňuje chránění jak amino-, tak i hydroxyskupiny. Její zavedení do molekuly zpravidla nečiní potíže, problémem nicméně zůstává selektivní deprotekce obou chráněných skupin vedle sebe. Běžně používané metody (např. různé druhy hydrogenolýzy) často selhávají anebo selektivní deprotekce není vůbec možno dosáhnout. Metodiky, které umožní takovou selektivní deprotekci *O*- a *N*-benzylové skupiny určitě naleznou uplatnění v syntéze aminosacharidů.

Při přípravě aziridinových derivátů cyklizací benzylaminoalkoholů pomocí Mitsunobuovy reakce³ jsme v jednom případě narazili na neobvyklý průběh reakce, při které byl místo očekávaného aziridinu izolován *N*-debenzylovaný amin. Dalším systematickým studiem se nám podařilo nalézt příčinu neobvyklého průběhu reakce a vyvinout metodiku reakce benzylaminoderivátů s diisopropylazodikarboxylátem, která umožňuje připravovat volné *N*-debenzylované aminy ve vý-
těžcích 62–97 %. Případně přítomná *O*-benzyloxyskupina

zůstává zachována. Uvedená metodika byla testována na vybraných 2-, 3- a 4-benzylaminoderivátech 1,6-anhydro- β -D-hexopyranos *D-gluko*, *D-arabino* a *D-xylo* konfigurace a některých alifatických benzylaminech (2-benzylaminoalkohol, methylester *N*-benzylglycinu, *trans*-2-benzylaminocyklohexanol, dimethylacetal 2-benzylaminoacetaldehydu); výtěžky reakce v alifatické řadě silně kolísají podle druhu reaktantu. Vysvětlení a možný mechanismus reakce jsou předmětem dalších studií.

LITERATURA

1. Lehman J.: *Carbohydrates – Structure and Biology*. Thieme-Stuttgart, New York 1998.
2. Greene T. W., v knize: *Protective Groups in Organic Synthesis*, str. 29 (OBn deriváty) a str. 272 (NBn deriváty). Wiley, New York 1981.
3. Kroutil J., Trnka T., Buděšínský M., Černý M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 813 (1998).