

HETEROCYKLICKÁ ANALOGA INKRUSTOPORINU

JIRÍ KUNEŠ, VOJTECH BALŠÁNEK,
MARCEL ŠPULÁK a MILAN POUR

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

Připravili jsme sérii analog antifungálního sekundárního metabolitu (–)inkrustoporinu^{1,2} (*I*) s thienylovým jádrem v poloze 3 s cílem zjistit vliv zavedení heteroarylového zbytku na antimykotickou aktivitu.

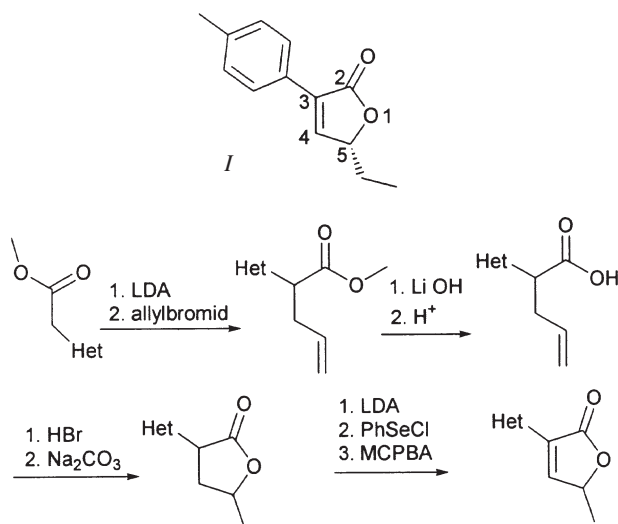
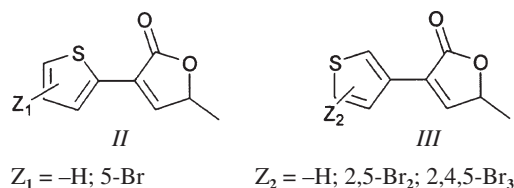


Schéma 1A



$Z_1 = -H; 5-Br$

$Z_2 = -H; 2,5-Br_2; 2,4,5-Br_3$

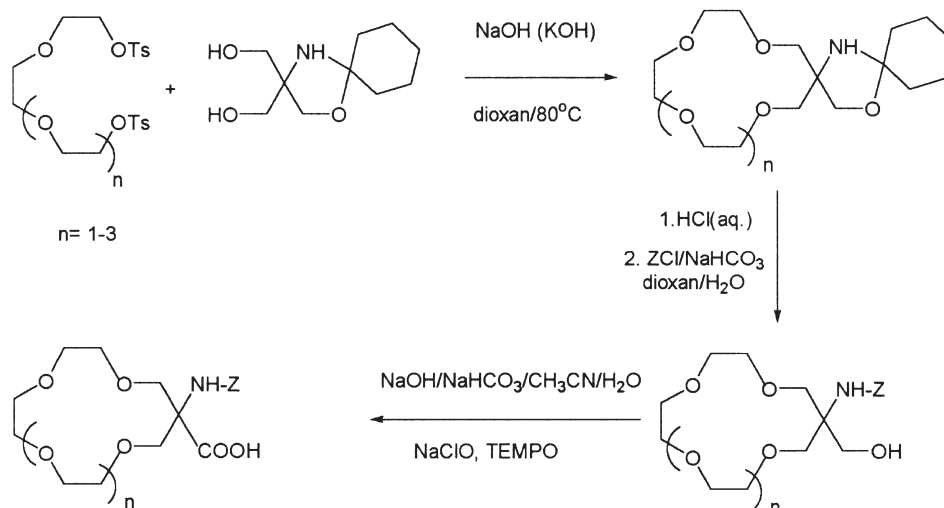


Schéma 1B

Racemické 5-methyl-3-thienyl-5*H*-furan-2-ony (*II*, *III*) jsme připravovali podle schématu 1A.

Vzhledem k vyšší antimykotické aktivitě halogenovaných derivátů v řadě 5-methyl-3-fenyl-5*H*-furan-2-onů jsme rovněž připravili bromované thienylderiváty. Methylestery příslušných thienyloctových kyselin jsme bromovali za různých podmínek do 1., 2. a 3. stupně. Tyto methylestery jsme výše zmíněným způsobem převedli na laktony *II* a *III*.

Připravené látky byly testovány na antimykotickou aktivitu. Ze zjištěných aktivit vyplývá, že náhrada fenylu izosterním thienylem, jakož i substituce thienylového jádra halogeny nevede k látkám o výrazně vyšší účinnosti.

Práce byla podporována granty 27/1999/B GA UK a VŠ 97124.

LITERATURA

1. Zapf S., Anke T., Sterner O.: Acta Chem. Scand. 49, 233 (1995).
2. Yajima A., Mori K.: Liebigs Ann. 1996, 1091.

α -AMINOKYSELINY S ORTHOGONÁLNĚ
ANELOVANÝM OLIGO-(OXYETHYLENOVÝM)
MAKROCYKLEM A JEJICH ANHYDRODERIVÁTY

JIRÍ ZÁVADA^a, MARTIN BĚLOHRADSKÝ^a
a IVANA CÍSAŘOVÁ^b

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: martinb@uochb.cas.cz, ^bKatedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2

V rámci grantového projektu se zabýváme aminokyselinami, které obsahují jako nový strukturní prvek crowntherový makrocyklus, orthogonálně anelovaný k amino a karboxy skupině. Toto uskupení kombinuje schopnost aminokyselin

koordinovat přechodové kovy se schopností crownů komplexovat kationty alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Nyní byly připraveny základní mono- α -aminokyseliny s třemi různě velkými crownetherovými jednotkami. Klíčovými kroky při jejich přípravě jsou makrocyclizační reakce ditosylátu oligoethylenglykolu s chráněným tris(hydroxymethyl)aminomethanem a oxidace vznikajícího aminoalkoholu za katalýzy nitroxylovým radikálem TEMPO (schéma 1B).

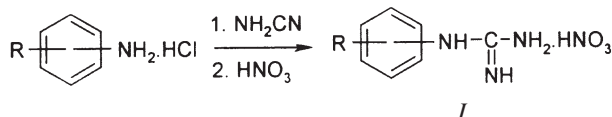
Ze získaných aminokyselin byly připraveny standardním postupem přes chráněný dipeptid odpovídající dioxopiperaziny, u nichž očekáváme zajímavé samoskladebné vlastnosti.

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA NA JÁDRE SUBSTITUOVANÝCH FENYLGUANIDINIUMNITRÁTŮ

KAREL PALÁT^a, GABRIELA BRAUNEROVÁ^b,
MILAN ŠLOSÁREK^b a JIŘÍ JANOTA^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: braunero@faf.cuni.cz, palat@faf.cuni.cz, ^bStátní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

V rámci systematického výzkumu antimykobakteriálních látek na naší katedře byla připravena série substituovaných fenylyguanidiniumnitrátů *I*. Tyto sloučeniny byly připraveny reakcí substituovaných fenylamoniových solí s kyanamidem^{1,2} v tavenině za vzniku substituovaných fenylyguanidiniů. Jejich okyselením byly získány příslušné guanidiniumnitráty.



R = alkyl, alkylsulfanyl, alkyloxy

Látky byly testovány na antimykobakteriální aktivitu proti kmenům *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. avium* a *M. intracellulare*. Nejúčinnější látky vykazovaly antimykobakteriální aktivitu řádově jednotek až desítek $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Naše práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 111600001 Ministerstva školství a mládeže ČR.

LITERATURA

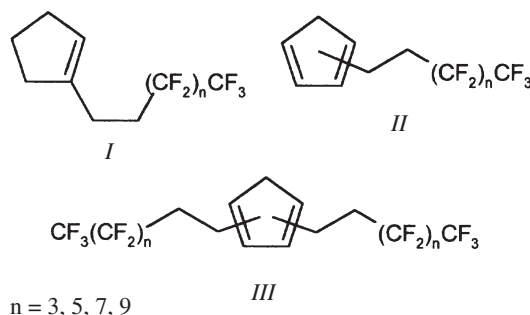
1. Mc. Kee R. M.: Am. Chem. J. 26, 209 (1901).
2. Kämpf A.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1682 (1904).

MONO- A BIS[(PERFLUORALKYL)ETHYL]- CYKLOPENTADIENY JAKO INTERMEDIÁTY PRO FLUOROFILNÍ KATALYZÁTORY

TOMÁŠ BRÍZA^a, JAROSLAV KVÍČALA^a,
OLDŘICH PALETA^a a JAN ČERMÁK^b

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: kvicalaj@vscht.cz, ^bÚstav chemických procesů ČSAV, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6

Komplexy přechodných kovů s cyklopentadienovými ligandy obsahujícími jeden polyfluoralkylový řetězec nejsou dostatečně fluorofilní pro použití ve fluorových dvoufázových systémech^{1,2}. Cílem naší syntézy proto byly cyklopentadieny substituované dvěma polyfluoralkylovými řetězci. První metodou vycházející z radikálové adice na alkenylcyklopentany jsme získali modelové [(perfluoralkyl)ethyl]cyklopenteny *I*, vzhledem k vedlejším reakcím však nebylo možné získat bispolyfluoralkylované produkty. Druhá metoda využívající přímé nukleofilní substituce cyklopentadienylovým aniontem poskytla žádané mono- a bis[(perfluoralkyl)ethyl]cyklopentadieny *II* a *III*.



Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/99/0135.

LITERATURA

1. Hughes R. P., Trujillo H. A.: Organometallics 15, 286 (1996).
2. Auerová K., Čermák J., Nguyen H. T. T., Blechta V.: 31st Symposium on Catalysis. Praha 1999.

CESTA K HETEROCYKLIČKÝM ANALOGŮM PROTITUBERKULÓZNĚ AKTIVNÍCH DERIVÁTŮ 3-ARYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4-DIONŮ

KAREL WAISSER, OTAKAR BUREŠ
a HYNEK DOSTÁL

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

Deriváty 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4-dionů lze považovat za perspektivní širokospektré antimykobakteriální slou-

čeniny. Vliv substitučních obměn na vázaném fenylu v poloze 3 je již znám¹. K dořešení zbývá vliv substitučních analogů v cyklu B a dále vliv jiných heteroatomů. Z velké části se jedná o nepopsané sloučeniny. Při přípravě jejich heterocyklických analogů jsme uvažovali o uplatnění podobných postupů jako u derivátů 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4-dionů². Potkali jsme se však s řadou potíží. Při přípravě derivátů chinazolinu³, na rozdíl od derivátů benzoxazinu, nejdříve vznikaly 2-[(ethoxykarbonyl)amino]benzanilidy, které byly následně termicky cyklizovány na 3-fenylchinazolin-2,4(1H,3H)-diony. Při pokusech o přípravu analogických derivátů pyrido[2,3-e]-1,3-oxazin-2,4-dionů reakce za podobných podmínek neproběhla a 3-[(ethoxykarbonyl)oxy]pikolinanilidy vznikali teprve po převedení hydroxyskupiny výchozích pikolinanilidů na anion (pomocí NaH). Následná termická cyklizace do teploty 280 °C neproběhla. Na dalších modifikacích postupů pracujeme.

Práce byla podporována granty GA UK 234/2000/BCH, FRVŠ 1304/G/2000 a projektem MŠMT MSM 11600001.

LITERATURA

1. Waisser K., et al.: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 331, 3 (1998).
2. Wagner G., et al.: Pharmazie 21, 161 (1996).
3. Waisser K., et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1902 (1999).

VAZEBNÉ VLASTNOSTI ACETYLCHOLINESTERASY INHIBOVANÉ FLOUROORGANOFOSFÁTY

**JIŘÍ CABAL, JIŘÍ PATOČKA, JIŘÍ BIELAVSKÝ
a JIŘÍ KASSA**

Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, 500 01 Hradec Králové, e-mail: cabal@pmfhk.cz, patocka@pmfhk.cz, bielavsky@pmfhk.cz, kassa@pmfhk.cz

Vojensky významné organofosfáty, sarin, soman a cyklosin způsobují fosforylaci aktivního místa acetylcholinesterasy. Kovalentní navázání organofosfátu na enzym je příčinou změny vazebních vlastností pro další látky vstupující do aktivního místa enzymu. Bylo sledováno, jak uvedené organofosfáty mění afinitu šesti vybraných reaktivátorů fosforylované acetylcholinesterasy se strukturou pyridiniumaldoximu. Změny afinity byly kvantifikovány jako poměr disociačních konstant enzym-reaktivátorového komplexu fosforylovaného a intaktního enzymu.

Sarinem způsobené změny afinity byly nevýrazné v rámci jednoho řádu a zřejmě i bez zřetelného vlivu struktury reaktivátorů. Soman ovlivnil všechny disociační konstanty vyrovnaným cca pětinasobným nárůstem jejich hodnoty. S ohledem na to, že uvedené tři organofosfáty se od sebe liší pouze tvarem a velikostí *O*-alkyl skupiny, lze z toho usuzovat, že pinakolylová skupina somanu je již tak objemná, že snižuje afinitu všech reaktivátorů bez ohledu na jejich strukturu. Značně selektivní bylo působení *O*-cyklohexylové skupiny cyklosinu a to jak ve skupině novějších reaktivátorů s vysokou afinitou k enzymu (HLo-7, HI-6, BI-6), tak ve skupině tradičních

reaktivátorů (2-PAM, obidoxim, MMC-4). U reaktivátorů nesoucích karboxamidovou skupinu došlo ke snížení afinity jen u HLo-7 o více jak řád. U 2-PAM způsobil cyklosin pokles afinity téměř o dva řády, přestože 2-PAM má z testovaných reaktivátorů nejmenší molekulu. Roli zde zřejmě hraje to, že 2-PAM je mezi testovanými reaktivátory jediný monokvarterní látkou. Zajímavého výsledku bylo dosaženo u MMC-4, který má z použitých reaktivátorů nejmenší afinitu k intaktnímu enzymu. Je-li však enzym fosforylován cyklosinem, vzrůstá afinita tohoto reaktivátoru o více jak dva řády. Přítomnost cyklosinu v aktivním místě enzymu zřejmě zlepšuje vzájemnou kompatibilitu povrchu enzymu se strukturou reaktivátoru.

SKALÁRNÍ SPIN-SPINOVÁ INTERAKCE PŘES VODÍKOVÉ VAZBY

JIŘÍ CZERNEK^a a MICHAL ČAJAN^b

^aOddělení speciálních a bioanalogických polymerů, Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha 6, e-mail: czernek@imc.cas.cz, ^bLaboratoř struktury a dynamiky biomolekul a Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno

Koncepce vodíkových vazeb byl donedávna chápána¹ jako elektrostatická interakce mezi donorem protonu XH a akceptorem Y, jež spolu vytvářejí vodíkový můstek XH...Y. Nicméně nejmodernější techniky nukleární magnetické rezonance jsou pro celou řadu systémů schopny určit velikost skalárních spin-spinových štěpících konstant J_{XY} a J_{HY} svědčící o kovalentním charakteru vazby. Od úvodního sdělení prezentovaného S. Grzesiekem na XVIII. Mezinárodní konferenci magnetické rezonance biologických systémů v Tokiu v srpnu 1998 byly uvedené interakce předmětem usilovného experimentálního i teoretického studia. V předních chemických časopisech lze nalézt asi třicet prací (včetně přehledů, např. cit.²), které se touto problematikou zabývaly. Stanovení a analýza skalárních spin-spinových interakcí totiž nemá pouze koncepční význam spočívající v důkazu kovalentního charakteru vodíkových vazeb. Tím, že měření štěpících konstant J_{XY} a J_{HY} umožňuje přímou detekci vodíkových vazeb v jednotlivých reziduiích biomolekul ve vodných roztocích, lze od nich očekávat praktickou pomoc při řešení problémů strukturní biologie³. Jako nejdůležitější se jeví možnost určit hodnotu vzdálenosti X-Y (případně úhlu X-H-Y či dalších geometrických charakteristik) pro vybraný fragment makromolekuly v roztoku.

Součástí přednášky je přehled biologicky zajímavých systémů, pro něž byly J_{XY} a J_{HY} studovány, a uvedení principu příslušných NMR experimentů. Poté je diskutována problematika intermolekulárních (formálně) třívazebných ^{31}P - ^{15}N a dvou-vazebných ^{31}P - ^1H štěpících konstant v systému N-H...O⁻-P. Tyto skalární spin-spinové interakce byly nedávno popsány⁴ u komplexu lidského proteinu Ras p21 s GDP. Jelikož *ab initio* kvantově chemický přístup SOS-DFPT dokáže spolehlivě popsat spin-spinovou interakční síť i v relativně rozměrných systémech, např. v anhydrodeoxythymidinech⁵, použili jsme jej pro výpočet⁶ zmíněných J_{PN} a J_{PH} . Výpočty byly provedeny pro modely skládající se z vybraného rezidua bíl-

koviny a vhodného esteru kyseliny fosforečné. Shoda SOS-DFPT hodnot pro model s naměřenými daty byla v případě experimentálně nejdůležitějšího fragmentu Ala-18 vynikající. Proto byla teoreticky prozkoumána závislost J_{PN} a J_{PH} na vzdálenosti N-O a úhlu P-O-H. Výsledky ukazují na značnou citlivost štěpících konstant vůči změnám obou geometrických parametrů, což v sobě skrývá velký potenciál pro řešení třírozměrné struktury komplexů bílkovin s fosfáty.

Práce byla podporována grantem AV ČR 14/96K (reg. č. K2055603).

LITERATURA

1. Jeffrey G. A., Saenger W.: *Hydrogen Bonding in Biological Structures*. Springer-Verlag, Berlin 1991.
2. Gemmecker G.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 39, 1224 (2000).
3. Molloy E. T., Pardi A.: *Curr. Opin. Struct. Biol.* 10, 298 (2000).
4. Mishima M., Hatanaka M., Yokohama S., Ikegami T., Wächli, Ito Y., Shirikawa M.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 5883 (2000).
5. Czernek J., Lang J., Sklenář V.: *J. Phys. Chem. A* 104, 2788 (2000).
6. Czernek J., Čajan M.: *Chem. Phys. Lett.*, zasláno do tisku.

MAPOVÁNÍ STRUKTURY

1-FLUOR-1-LITHIOALK-1-ENŮ V ROZTOKU

JIŘÍ CZERNEK^a, JAROSLAV KVÍČALA^b,
RICHARD HRABAL^c, STANISLAV BŮHM^b
a OLDŘICH PALETA^b

^aOddělení speciálních a bioanalogických polymerů, Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha 6, e-mail: czernek@imc.cas.cz, ^bÚstav organické chemie, ^cLaboratoř NMR spektroskopie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Znalost struktury 1-fluor-1-lithioalk-1-enů (FLE) v roztoku, již lze zkoumat metodami ¹³C NMR (cit.¹) a ¹⁹F NMR (cit.²) a *ab initio* kvantově chemickými přístupy, je žádoucí pro lepší pochopení jejich reaktivity.

Jsou prezentovány výsledky systematického kvantově

chemického studia charakteristik klastrů 1-fluor-1-lithioethenu, *cis*- a *trans*-1,2-difluor-1-lithioethenu a 1,2,2-trifluor-1-lithioethenu se třemi molekulami dimethyletheru (DME). Byly určeny geometrie klastrů kombinací B3LYP/6-31+G* metody s Onsagerovým modelem na úrovni dipólu³ a HF/6-31+G* přístupem, dále MP2(Frozen)/6-31+G** interakční energie FLE s DME a vybrané NMR parametry metodou SOS-DFPT-IGLO. Důraz je kladen na popis vlivu jednotlivých atomů fluoru v molekule FLE na hodnoty ¹⁹F a ¹³C chemických posunů. Vypočtené chemické posuny atomů fluoru jsou konfrontovány s našimi experimentálními daty. Pro *trans*-1,2-difluor-1-lithioethen budou diskutovány interakční energie s 1–4 molekulami DME a energetické rozdíly mezi různými konfiguracemi rozpouštědla.

Práce byla podporována grantem GA ČR č. 203/99/1630 a AV ČR 14/96K (reg. č. K2055603).

LITERATURA

1. Pelter, A., Kvíčala, J.: *Tetrahedron Lett.* 38, 4877 (1997).
2. Pelter, A., Kvíčala, J., Parry, D. E.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 2681.
3. Wong, M. W., Wiberg, K. B., Frisch, M. J.: *J. Chem. Phys.* 95, 8991 (1991).

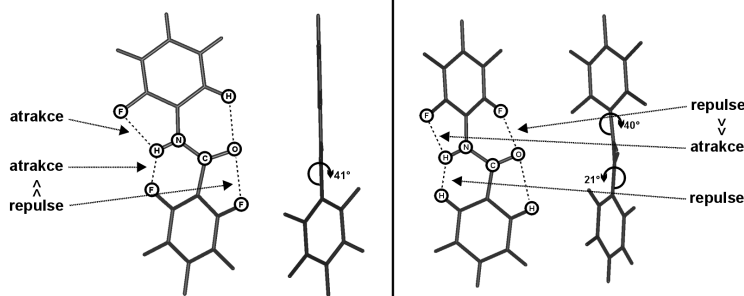
STRUKTURA AROMATICKÝCH AMIDŮ A JEJICH KONFORMAČNÍ CHOVÁNÍ

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

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

Amidická funkční skupina často tvoří základ neutrálních ligandů schopných komplexovat aniony. Jednoduché aromatické amidy odvozené od benzanilidu do této skupiny bezesporu patří také¹.

Experimentální i teoretický popis interakcí v komplexu, prokázal přítomnost vodíkové vazby mezi anionem a amidickým vodíkem^{2,3}. Teoretické studie navíc naznačují nezanedbatelný vliv bezprostředního okolí vazebného místa (amidic-



Obr. 1. Intramolekulární nevazebné interakce v molekulách benzanilidů a jejich konformační důsledky

kého vodíku), tedy substituentů v *ortho* polohách obou aromatických jader. Toto okolí může komplexaci ovlivnit dvojím způsobem. Především se jedná o interakci molekuly s anionem, která může být v závislosti na charakteru těchto substituentů atraktivní nebo repulsivní. Druhým faktorem jsou intramolekulární nezávislé interakce projevující se mezi centrální amidickou skupinou a na ní vázanými aromatickými jádry, resp. substituenty v jejich *ortho* polohách. Tyto nezávislé interakce v molekule samotného amidu způsobují, že konformer odpovídající globálnímu energetickému minimu vždy není, jak by bylo možné předpokládat, planární. Některé z těchto interakcí a jejich konformační důsledky jsou naznačeny na obr. 1. Bylo zjištěno, že komplexační vlastnosti amidu jsou mimo jiné značně závislé právě na míře této neplanarity⁴. Přesný popis intramolekulárních interakcí v molekule ligandu je tedy pro studium struktury a vlastností jeho komplexních sloučenin zcela nezbytný.

V současné době je běžně dostupná celá řada metod molekulového modelování. Ne všechny jsou ovšem schopny zmíněné jevy, např. interakce -H...H-, správně charakterizovat. Prezentovány a porovnány budou možnosti celé škály teoretických metod (molekulová mechanika, semiempirické kvantové chemické metody, DFT, *ab initio* kvantové mechanické metody). Vzájemné kvalitativní srovnání uvedených metod bude doplněno i experimentální strukturní studií.

LITERATURA

1. Stibor I., Hefeed D. S. M., Lhoták P., Hodačová J., Koča J., Čajan M.: *Gazz. Chim. Ital.* 127, 673 (1997).
2. Beer P. D., Drew M. G. B., Graydon A. R., Smith, D. K., Stokes S. E.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1995, 403.
3. Kavallieratos K., Bertao C. M., Crabtree, R. H.: *J. Org. Chem.* 64, 1675 (1999).
4. Čajan M., Stibor I., Koča J.: *J. Phys. Chem. A* 103, 3778 (1999).

SYNTEZA GLYKOSIDŮ DAIDZEINU

**IVAN ČERNÝ^a, PAVEL DRAŠAR^a,
VLADIMÍR POUZAR^a, OLDŘICH LAPČÍK^b
a RICHARD HAMPL^b**

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: cerny@uochb.cas.cz, ^bEndokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1

Isoflavonoidy představují potravní faktory s mírně estrogenními účinky, přítomné v některých luštěninách, zejména v sóji. Zájem o tyto látky je motivován jejich pozitivním pů-

sobením při některých onkogenních či imunitních procesech, diskutuje se i vliv na kardiovaskulární choroby. Tyto látky se často vyskytují vázané ve formě glykosidů a v této formě se i metabolizují.

Úkolem bylo prověřit dosud publikované postupy přípravy matečných isoflavonoidů a připravit syntetický standard glukuronidu daidzeinu pro testování imunoanalytických systémů. Nejprve byly připraveny vhodně chráněné deriváty daidzeinu. Byly zkoušeny skupiny esterového typu a silylované deriváty. Vlastní glykosylace byla pak nejprve testována na přípravě D-glukosidu¹ a získané poznatky byly využity při přípravě cílového D-glukuronidu.

Podporováno grantem GA ČR 203/99/1456.

LITERATURA

1. Lewis P., Kaltia S., Wähälä K.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 2481.

STEROIDNÍ OLIGOMERY ŘETĚZENÉ AMIDICKOU VAZBOU

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

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

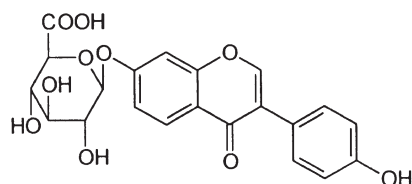
Spojování steroidních jednotek do větších molekulových struktur představuje cestu k agregátům svou velikostí srovnatelným s buněčnou membránou, a tedy použitelným např. k výstavbě modelů iontových kanálů. Syntéza těchto látek je do značné míry ovlivněna jejich vlastnostmi, zejména rozpustností a ta je závislá na způsobu vazby mezi jednotlivými jednotkami steroidů. Cílem modelové studie bylo vypracovat metodu schopnou připravit molekulu složenou až ze čtyř steroidních jednotek spojených lineárně v polohách 3 a 17 amidickou vazbou.

Jako základ byla použita etienová kyselina (3β-hydroxyandrost-5-en-17-karboxylová kyselina), která po převedení na methyl ester a několikastupňovou transformací¹ poskytla analog s azidoskupinou v poloze 3. Aktivace karboxyskupiny jako aktivní ester s *N*-hydroxysukcinimidem pak poskytla základní stavební jednotku, která byla opakovaně kondenzována s aminokomponentou vzniklou redukcí azidoskupiny tetrahydridoboritanem sodným v přítomnosti Ni solí. Jako poslední byl připojen vždy aktivní ester ethienové kyseliny. Tím byly připraveny modelové di, tri a tetrasteroidy, jejichž vlastnosti budou dále studovány.

Podporováno grantem 4/91 UOCHB a COST OC D12.20.

LITERATURA

1. Freiberg L. A., Cole W.: US 3,246,018 (Cl. 260-397.1), April 12, 1966; *Chem. Abstr.* 64, 19725 (1966).

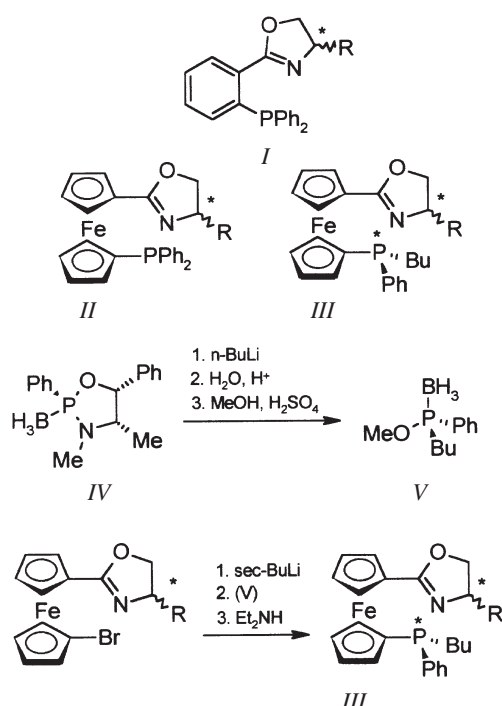


PŘÍPRAVA DIASTEREOMERNĚ ČISTÝCH 1-BUTYLFENYLFOSFINO-1'- -OXAZOLINYLFERROCENŮ

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, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2

V řadě úspěšných chirálních ligandů (*I*)¹ a (*II*)² použitelných pro palladiem katalyzovanou asymetrickou allylovou substituční reakci byla syntetizována struktura (*III*)³ nesoucí dvě stereogenní centra. Problém se získáním diastereomerně čistých ligandů (*III*) byl úspěšně vyřešen syntézou přes chirální oxazafosfolidin (*IV*) a fosfinit (*V*).



LITERATURA

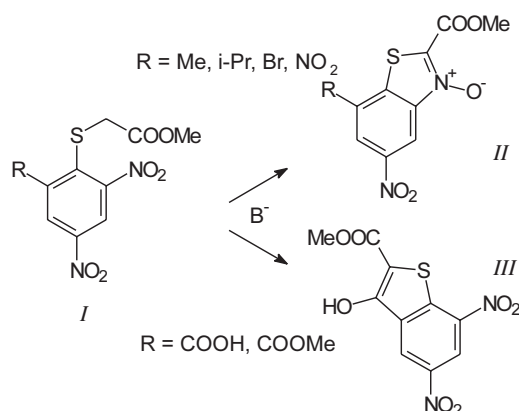
1. Pfaltz A.: Acta Chem. Scand. 50, 189 (1996).
2. (a) Zhang W., Yoneda Y., Kida T., Nakatsuji Y., Ikeda I.: Tetrahedron: Asymmetry 9, 3371 (1998); (b) Park J., Quan Z., Lee S., Ahn K. H., Cho Ch.: J. Organomet. Chem. 584, 140 (1999); (c) Drahoňovský D., Štěpnička P., Dvořák D.: Chem. Listy 92, 945 (1998).
3. Drahoňovský D., Štěpnička P., Dvořák D.: Chem. Listy 93, 754 (1999).

KINETIKA A MECHANISMUS INTRAMOLEKULÁRNÍHO ATAKU KARBANIONTU NA SKUPINY -NO₂ A -COOR

KATEŘINA DUDOVÁ, MAREK JANÍK
a PETR ŠIMŮNEK

Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: katerina.dudova@seznam.cz, p.simunek@email.cz

Byla připravena řada 2,4-dinitro-6-substituovaných chlorbenzenů. Jejich reakcí s methylthioglykolátem za přítomnosti triethylaminu byly získány výchozí látky *I*, které byly dále použity pro studium kinetiky cyklizačních reakcí v bazických methanolických pufrůch na konečné produkty *II*, *III*.



Všechny látky byly identifikovány pomocí ¹H NMR spektrometrie. Kinetická měření byla prováděna pomocí UV VIS spektrofotometrie při 25 °C za podmínek reakce pseudoprvního řádu. Byl sledován vliv substituce na benzenovém jádře a složení methanolických pufrů na rychlost cyklizačních reakcí. V případě 6-methyl, isopropyl, brom a nitro derivátu byl konečným produktem cyklický *N*-oxid *II*. Pokud substituentem na benzenovém jádře v poloze 6 byla karboxylová či methoxykarboxylová skupina byl z konečné reakční směsi izolován namísto očekávaného cyklického *N*-oxidu produkt *III*, který vznikl atakem karbaniontu na danou karboxylovou (resp. methoxykarboxylovou) skupinu (tj. Dieckmannovou kondenzací).

Práce byla podporována vnitřním grantem Univerzity Pardubice IG 300048.

LITERATURA

1. Janík M., Macháček V., Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1429 (1997).

KALIX[4]PYRROLY A PORFYRINY SE STEROIDNÍ SUBSTITUCÍ V *meso*-POLOHÁCH JAKO NOVÉ KOMPLEXAČNÍ ČINIDLO NA CUKRY VE VODĚ S FLUORESCENČNÍMI VLASTNOSTMI

MYKHAYLO DUKH^a, VLADIMÍR POUZAR^a,
IVAN ČERNÝ^a, MAREK URBANSKÝ^a,
VLADIMÍR M. KRÁL^b a PAVEL DRAŠAR^a

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, 166 10 Praha 6, ^bVysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6

Byla připravena serie kalix[4]pyrrolů (*meso*-oktaalkylporfyrinogenů) a porfyrinů a zkoumány jejich fyzikálně chemické vlastnosti, které by vedly k možnosti jejich praktického využití jako sensorových elementů. Byla nalezena velmi zajímavá asociační konstanta u porfyrinu substituovaného v *meso*-poloze nechráněnou cholovou kyselinou vůči sacharidům ve vodném prostředí dosahující hodnot až 10^4 – 10^5 M⁻¹. Důležité je, že tato komplexační schopnost je doprovázena významnou fluorescenční spektrální charakteristikou, která předurčuje tuto skupinu látek jako fluorescenční receptory.

Práce byla podporována GA ČR, granty č. 203/97/0695, 301/98/K042, grantem ÚOCHB AV ČR č. 04/91 a v rámci projektu COST č. OC D12.20.

LITERATURA

1. Sessler J. L., Gale P. A., Genge J. W.: Chem. Eur. J. 4, 1095 (1998).
2. Dukh M., Černý I., Urbanský M., Pouzar V., Král V., Drašar P.: CZ PV3098-99 (31. 08. 1999).
3. Rusin O., Král V.: Chem. Commun. 1999, 2367.
4. Král V., Rusin O., Shishkanova T., Volf R., Matějka P., Volka K.: Chem. Listy 93, 546, (1999).
5. Král V., Sessler J. L., Zimmermann R. S., Seidel D., Lynch V., Andrioletti B.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 39, 1055 (2000).
6. Dukh M., Pouzar V., Černý I., Urbanský M., Král V. M., Drašar P.: Calix[4]pyrroles and porphyrins with steroidal moieties in *meso* positions; novel fluorescence receptors.

European Colloquium on Heterocyclic Chemistry XIX, Aveiro: A-37, 2000.

7. Drašar P., Dukh M., Urbanský M., Černý I., Pouzar V., Král V. M.: Chem. Listy 93, 747 (1999).

SYNTEZA PYRROLOVÝCH MAKROCYKLŮ S KOMBINOVANÝMI SUBSTITUENTY V *meso*-POLOHÁCH, STEROIDNÍCH KALIXFYRINŮ

MYKHAYLO DUKH^a, VLADIMÍR POUZAR^a,
VLADIMÍR M. KRÁL^b, IVAN ČERNÝ^a
a PAVEL DRAŠAR^a

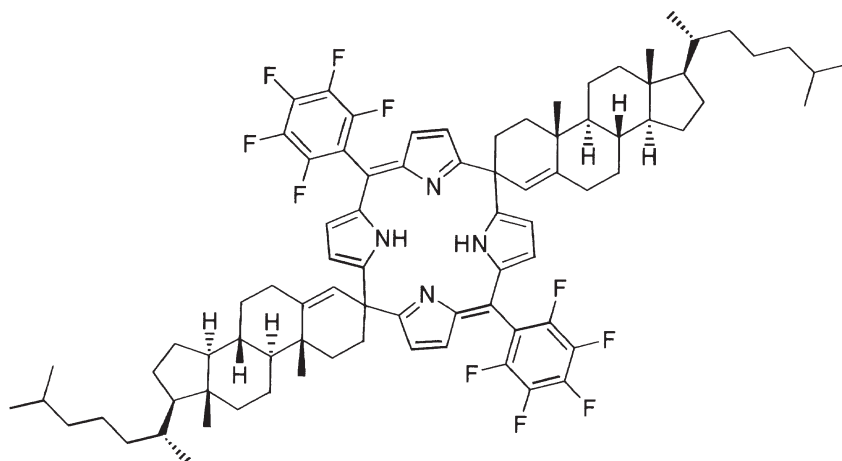
^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, 166 10 Praha 6, ^bVysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6

Nová skupina makrocyclických látek – kalixpyriny; strukturně látek příbuzných porfyrinům a kalixpyrrolům byla popsána v letošním roce¹. V návaznosti na tyto práce byla vypracována syntéza kalixfyrinů obsahujících různé druhy substituentů v *meso*-polohách makrocyklu. Kysele katalyzovaná kondenzace cholest-4-en-3-onu s pyrrolem poskytne 3,3-di(pyrrolyl)-cholest-4-en, který, opět za kyselých katalýz poskytuje s pentafluorobenzaldehydem a následně působením DDQ kalix[4]fyrin substituovaný symetricky „křížem“ ve dvou *meso*-polohách pentafluorofenylovou skupinou a v zbylých dvou je spiro-anelován cholest-4-en. Jde o prvou syntézu spiro-anelovaných cyklických kalixfyrinů.

Podporováno grantem 4/91 UOCHB a COST OC D12.20.

LITERATURA

1. Král V., Sessler J. L., Zimmerman R. S., Seidel D., Lynch V., Andrioletti B.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 39, 1055 (2000) a citace tam uvedené.
2. Dukh M., Černý I., Urbanský M., Pouzar V., Král V. M., Drašar P.: Chem. Listy, Symposia 93, s63 (1999).
3. Dukh M., Pouzar V., Černý I., Urbanský M., Král V. M., Drašar P.: Chem. Listy 94, 797 (2000).



4. Dukh M., Pouzar V., Černý I., Urbanský M., Král V. M., Drašar P.: Calix[4]pyrroles and porphyrins with steroidal moieties in meso positions; novel fluorescence receptors. *European Colloquium on Heterocyclic Chemistry XIX*, Aveiro: A-37, 2000.

STRUKTURA A DYNAMIKA DNA GUANINOVÉHO KVADRUPLEXU GGGGTTTTGGGG ŘEŠENÁ METODAMI MOLEKULOVÉHO MODELOVÁNÍ

EVA FADRŇÁ^a, NAĎA ŠPAČKOVÁ^b,
JIRÍ ŠPONER^b a JAROSLAV KOČA^a

^aLaboratoř struktury a dynamiky biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: evaf@chemi.muni.cz, jkoca@chemi.muni.cz, ^bBiofyzikální ústav, Akademie věd České republiky, Královopolská 135, 612 65 Brno, e-mail: spackova@ibp.cz, sponer@ibp.cz

Molekuly deoxyribonukleové kyseliny mohou nabývat různých tvarů, kromě známých kanonických duplexů (A, B, Z) to mohou být například kvadruplexy tvořené sekvencemi bohatými na guanin (G-DNA)^{1,2}. Tyto motivy se vyskytují v genomu v oblastech genové regulace a v telomerických sekvencích. Příkladem je struktura, která je tvořena dvěma řetězci DNA uspořádanými tak, že tvoří guaninový kvadruplex (stem), jehož středem prochází kanál, a jeho konce jsou překlenuty dvěma thyminovými smyčkami. Geometrie kvadruplexu byla potvrzena rentgenovou krystalografií¹ a NMR (cit.²) a ukázala různé možnosti uspořádání thyminových smyček.

Molekulové modelování pomocí programu AMBER vycházelo z rentgenové struktury¹. Molekulová dynamika zahrnující PME vyjádření elektrostatických interakcí ukázala stabilitu guaninového stemu, k níž je nezbytná přítomnost Na⁺ iontů v kanálu³. Konformační chování nejflexibilnější částí molekuly, tedy thyminových smyček, bylo podrobeno studiu pomocí programu CICADA^{4,5}.

Metodika CICADA našla řadu konformerů, mezi nimi nízkoenergetické konformace thyminových smyček, stabilizované sítí vodíkových vazeb. Stabilita vybraných konformerů byla studována molekulovou dynamikou v explicitním solventu. Analýza MD trajektorií sledovala variabilitu konformačního chování thyminových smyček a jejich vliv na transport iontů do/z kanálu procházejícího kvadruplexem.

Nejnovější vývoj výzkumu kvadruplexů ukazuje důležitost poznání mechanismu transportu iontů, což může přispět k pochopení genové regulace a jejího selhávání.

LITERATURA

1. Kang C. H., Zhang X., Ratliff R., Moyzis R., Rich A.: *Nature* 356, 126 (1992).
2. Smith F. W., Feigon J.: *Nature* 356, 164 (1992).
3. Špačková N., Berger I., Šponer J.: *J. Am. Chem. Soc.* 121, 5519 (1999).
4. Koča J.: *J. Mol. Struct. (Theochem)* 308, 13 (1994).
5. Fadrná E., Koča J.: *J. Phys. Chem. B* 101, 7863 (1997).

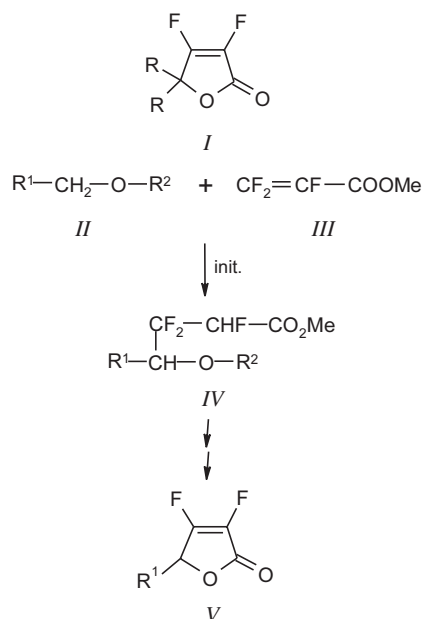
SYNTEZA 4-ALKYL-2-FLUOR-BUT-2-EN-4-OLIDŮ: NEOBVYKLÁ REGIOSELEKTIVITA RADIKÁLOVÉ ADICE ETHERŮ A PODEZŘENÍ NA 1,3-PŘESUN VODÍKU

JAN HAJDUCH, STANISLAV BÖHM
a OLDŘICH PALETA

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

Fluorované butenolidy mohou sloužit jako syntetické intermediáty¹⁻³. U 4,4-dialkyl-2,3-difluor-but-2-en-4-olidů (*I*) jsme našli^{2,3} zajímavou reaktivitu ve vztahu k tvrdým a měkkým nukleofilům, zahrnující vinylovou substituci fluoru a nový přesmyk². Tyto reakce byly využity v syntézách analogů přírodních látek^{2,3}, jako jsou např. disacharidy, kyselina tetronová a nukleosidy.

S ohledem na butenolidy typu *I* lze očekávat zajímavé chemické i biochemické vlastnosti u cílových butenolidů *V*, které v určité strukturní variaci představují analoga vitamínu C. Jedním ze stupňů syntézy butenolidů *V* je radikálová adice etherů na methyl-trifluorakrylát. Během vývoje syntézy jsme zjistili neobvyklou regioselektivitu této adice vzhledem k etherům, která může být vysvětlena 1,3-přesunem vodíku v primárně generovaném etherovém radikálu. Adukty *IV* byly převedeny ve dvou stupních na cílové butenolidy *V*.



LITERATURA

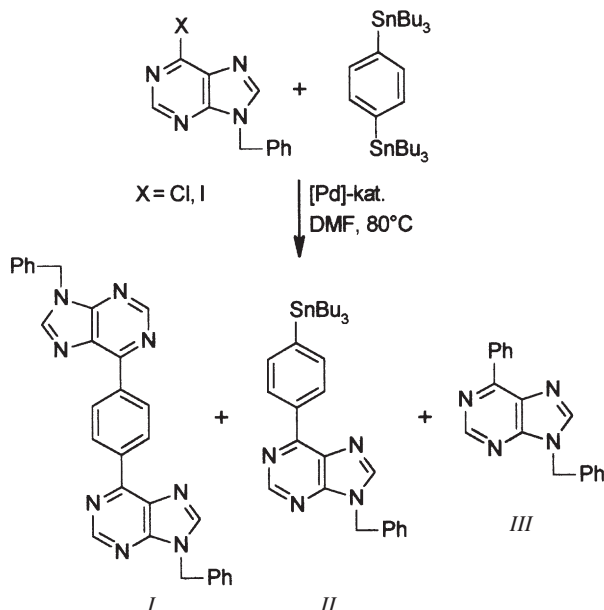
1. Kvíčala J., Vlasáková R., Plocar J., Paleta O., Pelter A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 773 (2000).
2. Paleta O., Pelter A., Kebrle J., Duda Z., Hajduch J.: *Tetrahedron* 56, 3197 (2000).
3. Paleta O., Pelter A., Kebrle J.: *Tetrahedron Lett.* 49, 9259 (1994).
4. Paleta O., Duda Z., Holý A.: *Chem. Listy* 91, 667 (1997).

KAPLING SUBSTITUOVANÝCH 6-HALOGENPURINŮ S 1,4-BIS(TRIBUTYLČÍN)BENZENEM

MARTINA HAVELKOVÁ a DALIMIL DVOŘÁK*

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

Dvě molekuly purinu spojené v poloze 6 1,4-fenylenovým zbytkem představují analogii Watson-Crick duplexu. Byla vypracována metoda přípravy těchto látek založená na Stilleho kaplingu¹ 1,4-bis(tributylčín)benzenu s 6-halogenpuriny. Přitom, podle reakčních podmínek vznikají v přítomnosti Pd-katalyzátoru kromě požadovaného produktu *I* i sloučeniny *II* a *III* v různém poměru.



Práce byla provedena s podporou grantu 203/00/0036 GA ČR.

LITERATURA

- Mitchell T. N.: *Synthesis* 1992, 803.

KONFORMAČNÍ ANALÝZA METHYLTETROFURANOSIDŮ POMOCÍ MOLEKULOVÉ DYNAMIKY

HELENA HEISSIGEROVÁ a IVAN RAICH

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: hhelenka@yahoo.com, Ivan.Raich@vscht.cz

Práce se zabývá studiem konformačního chování methyl- α - a β -D-erythro- a -threofuranosidů s využitím molekulární dynamiky na úrovni molekulové mechaniky.

Byly provedeny molekulární dynamické simulace studovaných látek ve vakuu a ve vodném roztoku. Vodný roztok byl

modelován pomocí krychlové periodické buňky vyplněné molekulami TIP3P vody. Simulace o délce 51 ps byly prováděny za konstantní teploty 300 K, objemu a počtu částic (NVT). Sběru dat předcházela zahřev systému z 0 na 300 K a 10 ps ekvilibrace. Simulace byly prováděny s použitím programu HyperChem s implementovaným silovým polem MM+. Z nasbíraných dat byly spočítány všechny zajímavé strukturní parametry, zastoupení jednotlivých konformací a jejich časové návaznosti. Pomocí dvou tvarů Karplusovy rovnice byly spočítány vicinální interakční konstanty, které byly porovnány s experimentálními NMR daty.

Pro porovnání a zhodnocení vlivu různých experimentálních podmínek na výsledky simulace byly provedeny další 50 ps simulace navazující na základní 51 ps simulace. Takto byl testován vliv výchozí struktury a délky simulace. Dále byly porovnány výsledky simulací solvovaných a nesolvovaných systémů.

Pro názornější porovnání výsledků simulací s experimentálními daty byly provedeny *ab initio* výpočty NMR a IČ parametrů pro studované látky pomocí programu Gaussian 98W. Dále byly výsledky simulací porovnány s daty získanými metodou systematického mapování konformačního prostoru¹.

LITERATURA

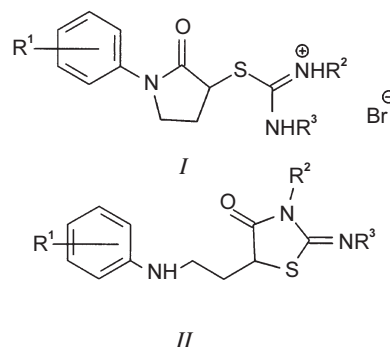
- Ludiková J.: *Diplomová práce*. Vysoká škola chemicko-technologická, Praha 1999.

SYNÉZA A REAKTIVITA SUBSTITUOVANÝCH S-(1-FENYLPYRROLIDIN-2-ON-3-YL)- -ISOTHIURONIOVÝCH SOLÍ

LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ^a,
VLADIMÍR MACHÁČEK^b a MILOŠ SEDLÁK^b

^aVÚFB a.s., Kouřimská 17, 130 00 Praha, vufb.pce@worldonline.cz, ^bKatedra organické chemie, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Vladimír.Machacek@upce.cz, Milos.Sedlak@upce.cz

Reakcí substituovaných 3-brom-1-fenylpyrrolidin-2-onů¹ s thioamocinovou, 1-methylthioamocinovou a 1,3-dimethylthioamocinovou byly připraveny odpovídající isothiuroniové soli *I*. Zjistili jsme, že v mírně alkalickém prostředí se uvolňuje báze, jejíž aminoskupina intramolekulárně nukleofilně atakuje amidický karbonyl pyrrolidinového cyklu přičemž dochází



R¹: H, 4-NO₂, 4-Cl, 4-OCH₃, 3-CF₃ R², R³: H, CH₃

k jeho otevření a vzniku substituovaných iminothiazolidinonů *II*. Látky obsahující iminothiazolidinový cyklus představují farmaceuticky významnou skupinu perorálních antidiabetik².

¹H NMR spekter je patrné, že iminothiazolidinon *Iib* (R^1 : 4-NO₂, R^2 : H, R^3 : CH₃) se v roztoku dimethylsulfoxidu nachází ve formě dvou tautomerů lišících se exocyklickou dvojnou vazbou C=N, tautomer s exocyklickou dvojnou vazbou pak existuje ve formě dvou geometrických izomerů s rozdílnou konfigurací methylskupiny.

Dále jsme podrobněji studovali kinetiku vzniku iminothiazolidinonů *Ila* (R^1 : 4-NO₂, R^2 : H, R^3 : H), *Iib*, *Iic* (R^1 : 4-NO₂, R^2 : CH₃, R^3 : CH₃) při teplotě 25 °C v tris(hydroxymethyl)aminomethanových pufrch (pH 7,1; I = 1 mol.l⁻¹), kde jsme zjistili, že reakce je specificky bazicky katalyzovaná a hodnoty rychlostních konstant aproximovaných na nulovou koncentraci pufru jsou pro jednotlivé deriváty následující: *Ila*: $k = (1,60 \pm 0,13) \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, *Iib*: $k = (1,12 \pm 0,09) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, *Iic*: $k = (2,21 \pm 0,11) \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$. Při studiu reaktivity dalších isothiuroniových solí *Id* (R^1 : 4-OCH₃, R^2 : H, R^3 : CH₃) a *Ie* (R^1 : 4-Cl, R^2 : H, R^3 : CH₃) jsme zjistili, že v tomto případě je vznik substituovaných iminothiazolidinonů *IId* a *IIE* obecně bazicky katalyzován. Z uvedeného vyplývá, že kinetika i mechanismus vzniku iminothiazolidinonů *II* jsou silně závislé na substituci výchozích isothiuroniových solí *I*.

LITERATURA

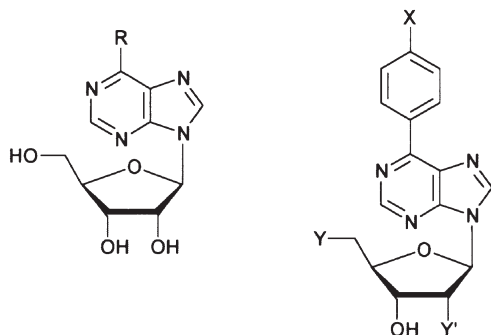
1. Sedlák M.: Chem. Listy 93, 734 (1999).
2. Akarawa K., et al: Chem. Pharm. Bull. 45, 1984 (1997).

SYNTEZA A CYTOSTATICKÁ AKTIVITA 6-ARYL-A 6-BENZYLPUKINOVÝCH NUKLEOSIDŮ

MICHAL HOCEK^{a*}, ANTONÍN HOLÝ^a,
IVAN VOTRUBA^a a HANA DVOŘÁKOVÁ^b

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, 166 10 Praha 6, e-mail: hocek@uochb.cas.cz, ^bLaboratoř NMR spektroskopie, Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6

Nedávno byla v naší laboratoři objevena nová skupina cytostatických látek – substituované 6-fenylpurinové ribonukleosidy¹. Strukturně-aktivitní studie ukázaly, že z této skupiny látek pouze 6-(4-substituované fenyl)purinové ribonukleotidy vykazují významnou cytostatickou aktivitu *in vitro* proti některým buněčným kulturám leukemií a nádorů (IC₅₀ = 0,45–



R = aryl, hetaryl, benzyl; X = H, F, OCH₃; Y = OH, H; Y' = H, OH

10 μmol.l⁻¹), zatímco 6-fenylpurinové báze i 2-amino-6-fenylpurinové nukleosidy jsou neaktivní. V tomto příspěvku bude prezentováno rozšíření této studie na další 6-aryl(substituované fenyl-, naftyl- a hetarylderiváty) a substituované 6-benzylpurinové ribonukleosidy a rovněž studie vlivu modifikace na cukerné části (příprava 2'- a 5'-deoxyribonukleosidů a acyklonukleosidů). Syntézy spočívaly v přípravě vhodných chráněných nukleosidů odvozených od 6-chlorpurinu následované „cross-coupling“ reakcemi s arylboronovými kyselinami² nebo organozinečnými reagenty³. Cytostatická aktivita uvedených látek bude také předmětem diskuse.

Tato práce byla podporována GA ČR, grant 203/00/0036.

LITERATURA

1. Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: J. Med. Chem. 43, 1817 (2000).
2. Havelková M., Hocek M., Česnek M., Dvořák D.: Synlett 1999, 1145.
3. Hocek M., Masojídková M., Holý A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 136 (1997).

ANTIMYKOBAKTERIÁLNĚ ÚČINNÉ DERIVÁTY 3-ARYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2(3H)-2,4-DIONŮ

KAREL WAISSER^a, PAVEL HOLÝ^a, JIŘÍ GREGOR
a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, waisser@faf.cuni.cz, holy@faf.cuni.cz, ^bKrajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava

Deriváty 3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-2,4-dionů jsou antimykobakteriálně aktivní sloučeniny. Aktivita vzrůstá s růstem lipofility a elektronakceptorních vlastností substituentů na fenylu v poloze 3. Cílem této práce bylo získané rovnice z předchozí studie¹ doplněním skupiny o další látky zpětně ověřit a výsledky použít k upřesnění parametrů *a*, *b* a *c* v regresní rovnici $\log(1/\text{MIC}_{\text{Mycobacterium}}) = a \cdot \sigma + b \cdot \pi + c$. Pro tento účel byly připraveny látky ze skupiny salicylanilidů a 3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-2,4-dionů¹.

Antimykobakteriální aktivita (MIC) *in vitro* byla stanovena vůči kmenům *M. tuberculosis* CNCTC My 331/88, *M. kansasii* CNCTC My 235/80, *M. avium* CNCTC My 330/88 a klinicky izolovanému kmeni *M. kansasii* 6509/96 na KHS v Ostravě. Regresní rovnice QSAR byly vypočteny multi-regresním programem vytvořeným v Microsoft Excel prof. p. Klemmerou. Hodnoty Hammetových konstant σ a hydrofóbních substituentových konstant π byly převzaty z literatury^{2,3}.

Práce byla podporována grantem GA UK 234/2000/BCH/FaF a FRVŠ 1304/G/2000 a výzkumným záměrem VZ MSM 111 6 0000 I.

LITERATURA

1. Waisser K., et al.: Collect. Czech Chem. Commun. 64, 1902 (1999).
2. Kuchař M., Rejholec V.: Využití kvantitativních vztahů

mezi strukturou a biologickou aktivitou, str. 51, 85. Academia, Praha 1987.

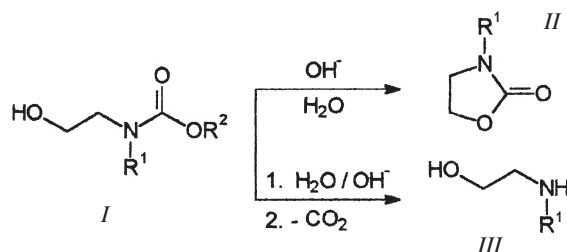
- Hansch C., Leo A., Hoekman D.: *Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic and Steric Constants*. ACS, Washington D.C. 1995.

VLIV N-SUBSTITUCE NA PRŮBĚH SOLVOLYZY N-(2-HYDROXY ETHYL) KARBAMÁTŮ

OLDŘICH HRABÍK, JAROMÍR MINDL,
JAROMÍR KAVÁLEK a VOJESLAV ŠTĚRBA

Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, Pardubice 532 10, e-mail: oldrich.hrabik@upce.cz

N-Hydroxyalkylkarbamáty jsou biologicky aktivní látky, které nacházejí využití jako pesticidy. Substituované alkyl-, nebo aryl-N-(2-hydroxyethyl)karbamáty (*I*) cyklizují na substituované 2-oxazolidony (*II*), nebo podléhají hydrolyze a následné dekarboxylaci na N-alkyl-, nebo N-arylethanolaminy (*III*),



kde R¹ = H, CH₃, Ph a R² = alkyl, nebo aryl.

Reakce pro případ R¹ = CH₃, Ph probíhá v alkalickém vodním prostředí tzv. „concerted“ mechanismem, a to bez ohledu na odstupující R².

Pro případ, kdy R¹ = H dochází u arylesterů i alkylesterů k hydrolyze mechanismem E1cB přes N-(2-hydroxyethyl)isokyanát, který následně hydrolyzuje na alkalický N-(2-hydroxyethyl)karbamát, nebo cyklizuje na N-substituovaný 2-oxazolidon.

LITERATURA

- Sugimoto H., Yonaga M., Karibe N., Limura Y., Nagato S.: EP 468187 (Cl C07-D265/18), 1990; Chem. Abstr. 116, P 23643 (1992).

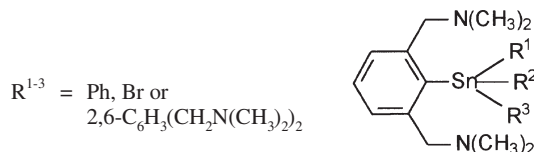
NEW AND SURPRISING STRUCTURES OF SOME ORGANOTIN(IV) COMPOUNDS

ROMAN JAMBOR^a, ALEŠ RŮŽIČKA^a,
IVANA ČISAŘOVÁ^b, and JAROSLAV HOLEČEK^a

^aDepartment of General and Inorganic Chemistry, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Studentská 95, 532 09 Pardubice, Czech Republic, e-mail: jamborini@atlas.cz ^bDepartment of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Charles University of Prague, Albertov 6, 128 43 Prague 2, Czech Republic

In our lab, it was studied, within the investigation of biological and catalytic properties of organotin(IV) compounds,

the ability of this type of compounds to increase their coordination number from usually four to five or six due to formation of one or more donor-acceptor connection(s) between the central tin atom and the donor atom(s) presented at the other part of molecule. The formation of this type of intramolecular bond is accompanied with the changes of different NMR spectra parameters in different types of solvents ($\delta(15\text{N})$, $\delta(119\text{Sn})$, $J(119\text{Sn}, 15\text{N})$) (Ref.¹) and in the solid state ($\delta(119\text{Sn})$) (Ref.²). All these parameters can be taken as direct or non-direct proofs of donor-acceptor bond and its strength. The most reliable verification of this connection is the X-ray diffraction on single crystal, which can give us the realistic scan of molecule. We have prepared and characterized a lot of compounds with potential donor-acceptor N-Sn intramolecular connection(s) with 4 different ligands (C,N-chelating), but only three of them are structurally other than we expected. These different compounds are derivatives of one of so called „pincer“ ligands (2,6-bis(dimethylaminomethyl)benzene).



The research was supported by Grant Agency of Czech Republic (grant no. 203/00/0920) and the Ministry of Education of Czech Republic under the project LN 00A28.

REFERENCES

- Růžička A., Pejchal V., Holeček J., Lyčka A., Jacob K.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 977(1998).
- Růžička A., Jambor R., Brus J., Holeček J., Čisařová I.: to be published.

CHROMOLITH™ – ZAČÁTEK NÁSTUPU MONOLITICKÝCH KOLON

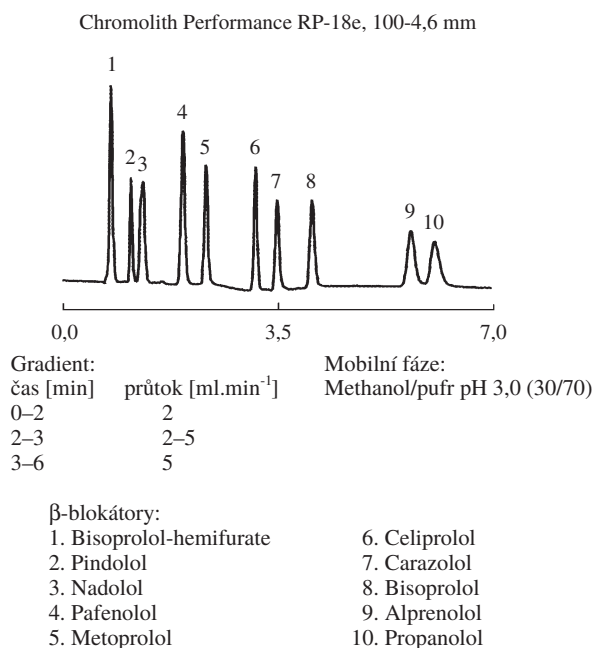
MILAN KALINA

Merck spol. s r.o., 251 01 Jazlovce-Říčany, kalina@merck.cz

V současné době jsou patrné snahy výrobců o zvládnutí tzv. monolitické technologie výroby kolon. Z důvodu podílu na trhu se tyto snahy koncentrují zejména v oblasti kolon na bázi silikagelu. Kolona Chromolith™ je sériově vyráběnou kolonou tohoto druhu vůbec.

Chromolith™ je kolona vyrobená tzv. monolitickou technologií, tzn. že stacionární fáze se neskládá z individuálních částic, nýbrž že je to „tyčka“, mající určitou porézní strukturu a z ní vyplývající výhodné fyzikálně chemické vlastnosti. Takováto „monolitická“ kolona, na rozdíl od „částicových“, nebo „sypaných“ kolon, vyniká mechanickou stabilitou a výbornou průchodností pro mobilní fázi. Díky zcela unikátní porézní struktuře umožňuje použití několikanásobně vyšších průtoků ve srovnání s klasickými kolonami. Výsledný zpětný tlak se přesto pohybuje v akceptovatelných mezích 80–120 bar.

Chemické vlastnosti jsou totožné se sorbentem Purospher



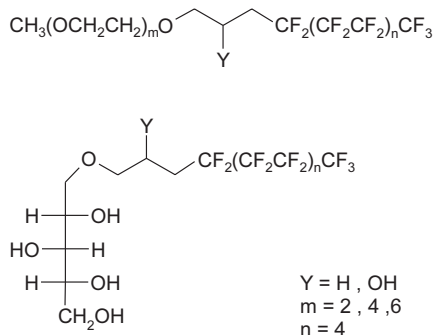
RP-1 8e. Přenositelnost metod je tedy optimální, ve většině případů je třeba jen mírně korigovat retenční časy. Vlastnosti nové stacionární fáze mají zajímavý důsledek: koncentrační gradient, výrazně zpomalující sériové analýzy, lze do jisté míry nahradit průtokovým gradientem, neovlivňujícím čas sériové analýzy rekondicionací kolony.

SYNTEZY NOVÝCH PERFLUORALKYLOVANÝCH AMFIFILNÍCH LÁTEK S POLYETHEROVOU HYDROFILNÍ ČÁSTÍ A STUDIUM JEJICH HEMOKOMPATIBILITY

ROBERT KAPLÁNEK^a, MILAN KODÍČEK^b,
KATEŘINA DAŇKOVÁ^b, IVANA FERENČÍKOVÁ^b,
KAREL KEFURT^c a OLDŘICH PALETA^a

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav biochemie a mikrobiologie,
^cÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Perfluoralkylované amfifilní látky vykazují jedinečné vlastnosti jako tenzidy v oblasti přípravy několikafázových a několikaskložkových koloidních systémů obsahujících emul-



ze perfluorovaných uhlovodíků pro přenašeče kyslíku (umělou krev), gely propustné pro kyslík, nosiče léčiv apod.¹

S ohledem na výše uvedené aplikace jsme syntetizovali nový typ amfifilních látek, a to derivátů monometylovaných polyetherů, určených pro studium vlastností zahrnující testy hemokompatibility. Látky jsme připravili reakcemi monoetherů s perfluoralkylovanými epoxidy² a radikálovými adicemi perfluoralkyljodidů na allylethery¹. Vysoká hemokompatibilita nových polyetherových sloučenin je porovnána s derivátem xylitolu jako standardem.

Práce byla podporována grantem č. 203/98/1174 GA ČR.

LITERATURA

1. Riess J. G., Greiner J., v knize: *Carbohydrates as Organic Raw Materials II* (Descotes G., ed.), str. 209. Weinheim, New York 1993 – a reference tamtéž uvedená; Krafft M. P., Riess J. G., *Biochemie* 80, 489 (1998).
2. Církva V., Paleta O., Améduri B., Boutevin B.: *J. Fluor. Chem.* 84, 53 (1997) a reference tamtéž uvedená.

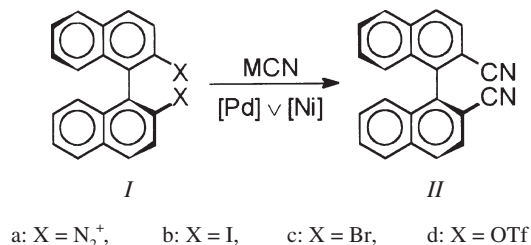
STEREOKONZERVATIVNÁ KYANÁCIA 1,1'-BINAFTYLOVÝCH 2,2'-DIELEKTROFILOV AKO ALTERNATÍVNA METÓDA PRÍPRAVY HOMOCHIRÁLNEHO 1,1'-BINAFTYL-2,2'-DIKARBONITRILU A NÁSLEDNÉ TRANSFORMÁCIE KYANO SKUPINY

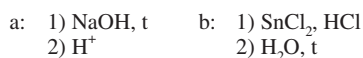
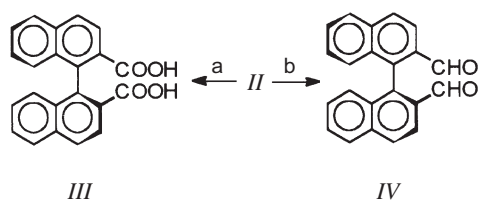
PETER KASÁK a MARTIN PUTALA*

Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina CH-2, 842 15 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: kasak@pobox.sk, putala@fns.uniba.sk

Kyanodehalogenácia (kyanácia) arylhalogenidov a aryltriflátov katalyzovaná komplexami prechodných kovov (Pd, Ni)¹ je efektívnou, synteticky významnou reakciou. 1,1'-Binaftylové 2,2'-dielektrofilové predstavujú elektrónovo chýsťtočne obohatený, stericky výrazne tienený substrát (zvlášť objemný substituent v *orto*-polohe). Navyše substitúcia v polohách 2,2' neracemických C₂-symterických 1,1'-binaftylových derivátov je osobitne zaujímavá s ohľadom na zachovanie stereogénnej informácie v priebehu reakcie².

Zo študovaných 1,1'-binaftylových 2,2'-dielektrofilov *I* (cit.³) boli najlepšie výsledky pozorované pri kyanácii diiodidu *Ib*. Optimalizáciou podmienok nájdená kombinácia kyanáčného činidla, katalyzátora a rozpúšťadla [Zn(CN)₂, Pd(dppf)₂, DMF] bola rozhodujúca ako pre výťažok (94 %), tak aj pre





zachovanie stereogénnej informácie (92 % e.e.) získaného 1,1'-binaftyl-2,2'-dikarbonitrilu *II*. Podrobnejšie budú diskutované podmienky a výsledky jednotlivých pokusov.

Dinitril *II* bol následne úspešne premenený³ na príslušnú dikarboxylovú kyselinu *III* a dialdehyd *IV* vo vysokých výťažkoch (84–87 %).

Práca bola podporovaná grantami 1/7013/20 VEGA SR a UK/80/2000.

LITERATÚRA

1. Brandsma L., Vasilievsky S. F., Verkruijsse H. D.: *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, str. 149. 1998.
2. Putala M.: *Enantiomer 4*, 243 (1999).
3. Kasák P., Putala M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 729 (2000).

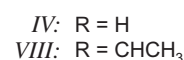
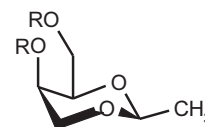
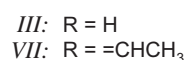
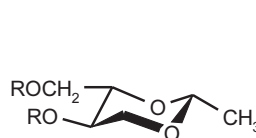
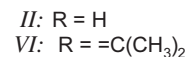
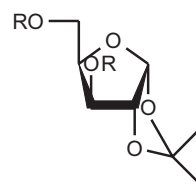
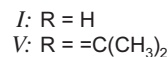
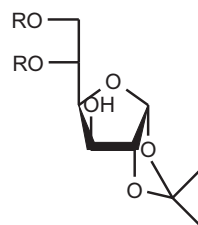
REDISTRIBUCE CHRÁNÍCÍCH ACETALOVÝCH SKUPIN PŘI REAKCÍCH KATALYZOVANÝCH LEWISOVÝMI KYSELINAMI U SACHARIDOVÝCH ACETALŮ

KAREL KEFURT^a, ŠÁRKA BAMBASOVÁ^a,
LUKÁŠ ŠNÁBL^a, BARBORA VYMĚTALÍKOVÁ^a
KATEŘINA BUCHALOVÁ^a a OLDŘICH PALETA^b

^aÚstav chemie přírodních látek, e-mail: karel.kefurt@vscht.cz, ^bÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 1905, 166 28 Praha 6, e-mail: oldrich.paleta@vscht.cz

Při reakcích sacharidů parciálně chráněných acetalovými skupinami byla v přítomnosti katalyzátorů typu BF₃·Et₂O a Mg(ClO₄)₂ pozorována zajímavá „vedlejší“ aktivita vedoucí k produktům jednak zcela zbavených acetalových skupin, jednak zcela „doacetalovaných“ až k maximálnímu počtu chránících skupin v molekule.

Tento jev jsme konstatovali také při zahřívání samotných roztoků 1,2-*O*-isopropyliden- α -D-glukofuranosy (*I*), 1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranosy (*II*), 2,4-*O*-ethyliden-D-erythritolu (*III*) a 1,3-*O*-ethyliden-D-threitolu (*IV*) k mírnému refluxu rozpouštědel (diisopropylether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan) po dobu několika hodin za přítomnosti 5–9 mol.% výše uvedených katalyzátorů. Vedle výchozích nezměněných derivátů *I*–*IV* byly z reakčních směsí izolovány 1,2-



5,6-di-*O*-isopropyliden- α -D-glukofuranosa (*V*), 1,2;3,5-di-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranosa (*VI*), 1,3;2,4-di-*O*-ethyliden-erythritol (*VII*) a 1,3;2,4-di-*O*-ethyliden-D-threitol (*VIII*) ve výťažcích 7–37 %, a odpovídající volné sacharidy, D-glukosa, D-xylosa, erythritol a D-threitol. V současné době je tato reakce hlouběji studována s cílem zjistit možný mechanismus a důvod vzniku takovéto rovnováhy.

Tato práce souvisí s výzkumem podporovaným grantem GA ČR č. 203/98/1174.

2D-SPE S POUŽITÍM AUTOMATU ASPEC XL V OFF-LINE SPOJENÍ S LC-ESI-MS PRO STUDIUM FLAVONOIDNÍCH GLYKOSIDŮ V ROSTLINNÉM MATERIÁLU

BOŘIVOJ KLEJDUS, VLASTIMIL KUBÁŇ
a DAGMAR VITAMVÁSOVÁ

Ústav chemie a biochemie, Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, Zemědělská 1, 613 00 Brno, e-mail: klejdu@seznam.cz

V poslední době se stále více využívá kombinace separačních a obohacovacích technik, které zajišťují předkoncentraci sledovaných analytů a případně i odstranění nežádoucích komponent z analyzovaného materiálu. Pevné místo v této oblasti zaujímá extrakce na pevné fázi (Solid Phase Extraction – SPE). Klasické sorbenty jako je modifikovaný silikagel C18 nebo C8 mají řadu omezujících faktorů. Řadu těchto limitujících faktorů eliminují hydrofilně-lipofilní kopolymery na bázi *N*-vinylpyrrolidinu a divinylbenzenu. Strategie 2D-SPE metody spočívá v adjustaci vzorku a především v promývacích krocích, kde vhodnou úpravou pH hodnot podle typu analytu

(kyselé, bazické, neutrální) a optimalizaci koncentrace organického rozpouštědla dosáhneme maximální selektivity separace sledovaného analytu.

Spojení LC-ESI-MS patří v současnosti k nejpoužívanějším on-line systémům pro detekci sekundárních metabolitů. Cílem této práce bylo navrhnout kombinovanou metodu pro identifikaci flavonoidních glykosidů. 2D-SPE byla provedena na automatickém systému Gilson ASPEX XL a následná identifikace byla provedena v off-line spojení se systémem LC-ESI-MS. Flavonoidní glykosidy byly identifikovány na základě hmotnostních spekter a UV spekter a jejich následné konverze na známé flavonoidní glykosidy a jejich aglykony.

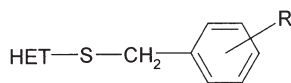
Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR, č. VS-97014.

SYNTEZA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA DERIVÁTŮ BENZAZOLŮ

JAN KOČÍ^a, VĚRA KLIMEŠOVÁ^a
a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, koci@faf.cuni.cz, ^bNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Krajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava

Výzkum předpokládá biologicky aktivních látek vedlo k poznatku, že alkylsulfanyl deriváty heterocyklických sloučenin vykazují výraznou antimykobakteriální aktivitu^{1,2}. Z tohoto důvodu byla syntetizována řada alkylsulfanyl derivátů benzimidazolu se substitucí v benzylové části molekuly. Připravené látky byly testovány na různé kmeny mykobakterií. Výsledky QSAR studie této řady vedly k závěru, že účinek je ovlivněn elektron akceptorovými substituenty na benzylové části molekuly, a proto byly připraveny deriváty obsahující trifluormethyl skupiny, které zpravidla výrazně modifikují chemické vlastnosti a bioaktivitu organických sloučenin (lipofilita, Hammetova konstanta). Další obměna molekuly se týká heterocyklické části. Jedná se o izosterní náhradu -NH skupiny za -S-. Rozložení elektronové hustoty a lokace HOMO orbitalů derivátů benzimidazolu a benzothiazolu budou diskutovány vzhledem k biologickému účinku obou skupin látek.



HET = benzimidazol, benzothiazol

R = H, 4-Cl, 3-Cl, 2-Cl, 4-F, 3-F, 2-F, 4-Br, 3-Br, 4-CH₃, 3-CH₃, 4-OCH₃, 3-OCH₃, 4-NO₂, 3-NO₂, 2-F-6-Cl, 3,4-Cl₂, 3,4-F₂, 3,5-(NO₂)₂, 2,4-(NO₂)₂, 2-F-6-NO₂, 4-CF₃, 3-CF₃, 3,5-(CF₃)₂, 4-CN, 3-CN, 4-CSNH₂, 3-CSNH₂

Práce vznikla za podpory grantové agentury Univerzity Karlovy grant č. 21/1999/B/CH, GA ČR 203/99/0030, výzkumného záměru MSM 111 60000 1.

LITERATURA

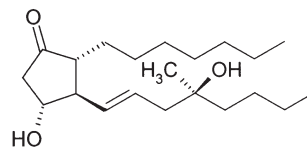
1. Waisser K., Klimešová V., Odlerová Ž.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* 18, 31 (1995).
2. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Pour M., Kausťová J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 417 (1999).

PŘÍPRAVA (3S)-1-JOD-3-METHYLHEPTAN-3-OLU

VÁCLAV KOZMÍK, KATEŘINA DUDOVÁ
a JIŘÍ SVOBODA

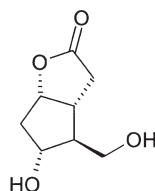
Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Vaclav.Kozmik@vscht.cz

V rámci systematického výzkumu v oblasti chemie prostanooidů byl v naší laboratoři vypracován v nedávné době inovovaný způsob¹ syntézy racemického Misoprostolu. V současné době, v souladu s doporučeními světové zdravotnické organizace WHO o léčivech, bylo naším cílem připravit opticky čistý jediný účinný enantiomer Misoprostolu *I*, a to (8*R*,11*R*,12*R*,16*S*)-15-deoxy-16-hydroxy-16-methylprostaglandin E₁.

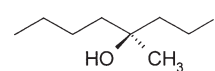


Misoprostol *I*

Klíčovými meziprodukty pro syntézu žádaného Misoprostolu *I* jsou pak komerčně dostupný opticky aktivní Coreyho alkohol *II* a (3*S*)-1-jod-3-methyl-heptan-3-ol *III*. Cílem této práce bylo vypracovat efektivní postup přípravy opticky aktivního (3*S*)-1-jod-3-methyl-heptan-3-olu *III*.



(-)- Coreyho alkohol *II*



(3*S*)-1-jod-3-methylheptan-3-ol *III*

LITERATURA

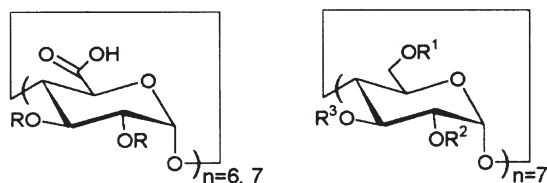
1. Terínek M., Kozmík V., Paleček J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 62, 1325 (1997).

PŘÍPRAVA MODIFIKOVANÝCH CYKLODEXTRINŮ S PŘIPOJENÝMI KARBOXYLOVÝMI SKUPINAMI

TOMÁŠ KRAUS, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ
a JIŘÍ ZÁVADA*

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

Cykloextriny přitahují pozornost svými schopnostmi komplexovat jiné molekuly uvnitř chirálních kavit. Jejich chemickou modifikací lze tyto vlastnosti zásadně ovlivňovat, např. selektivitu komplexace nebo rozpustnost vzniklých aduktů. Řada modifikovaných cykloextrinů našla uplatnění nejen v laboratořích (fáze pro plynnou nebo kapalinovou chromatografii), ale i v průmyslu.



I: R = Me
II: R = Ac
III: R = H

IV: R¹ = R² = R³ = CH₂COOH
V: R¹ = R² = CH₂COOH; R³ = alkyl
VI: R² = R³ = CH₂COOH; R¹ = alkyl

Vypracovali jsme metodiku pro přípravu selektivně permodifikovaných cykloextrinů nesoucích karboxylové funkce. Oxidace primárních hydroxylových skupin α- a β-cykloextrinů, chráněných v polohách O(2) a O(3), 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxylem (TEMPO) poskytla příslušné karboxylové kyseliny strukturních typů I, II a po odstranění chránících skupin (Ac) také typu III.

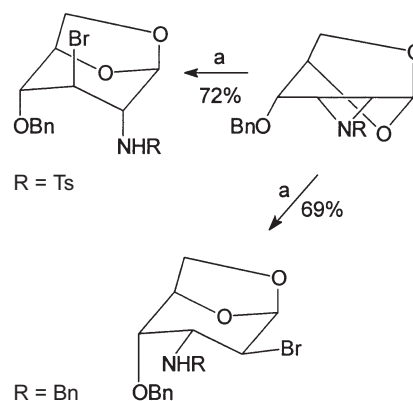
Karboxymethylací byly vneseny karboxylové funkce na primární i sekundární rim kavity. Nejprve byly vybrané polohy selektivně etherifikovány allylovými skupinami, které byly následně oxidačními reakcemi transformovány na karboxymethylové funkce. Tímto postupem byly připraveny látky strukturních typů IV, V, VI.

REAKCE EPIMINODERIVÁTŮ 1,6-ANHYDRO-β-D-HEXOPYRANOS S NUKLEOFILNÍMI ČINIDLY

JIŘÍ KROUTIL, TOMÁŠ TRNKA
a MILOSLAV ČERNÝ

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

Epiminoderiváty 1,6-anhydro-β-D-hexopyranos představují vhodné modelové sloučeniny pro studium reaktivity aziridinového kruhu především z důvodu vysoké konformační rigidity 6,8-dioxabicyklo[3.2.1]oktanového skeletu¹. Byla připravena^{2,3} série 4 *N*-benzyl a 4 *N*-*p*-toluensulfonylepiminoderivátů 1,6-



a: (n-Bu)₄NBr + NH₄Br / toluen, var

-anhydro-β-D-hexopyranos konfigurace *D*-allo, *D*-galakto a *D*-manno a byla studována⁴ regiosektivita otevření aziridinového kruhu při jejich reakcích s nukleofilními činidly (chloridový, bromidový, jodidový a azidový anion, benzylamin, benzylalkohol a ω-toluenthiol). Regiosektivita otevření aziridinového kruhu, tj. vznik produktu *trans*-diaxiálního nebo *trans*-diekvatoriálního otevření aziridinového kruhu závisela na poloze a orientaci aziridinového kruhu vůči 6,8-dioxabicyklo[3.2.1]oktanovému skeletu, typu *N*-substituentu a použitým nukleofilu.

N-*p*-Toluensulfonylepiminoderiváty byly otevírány *trans*-diaxiálně podle Fürstova-Plattnerova pravidla bez ohledu na druh nukleofilu a konfiguraci epiminu. *N*-Benzyl-epiminoderiváty poskytly produkt *trans*-diaxiálního otevření aziridinového kruhu při svých reakcích s azidem zatímco při reakcích s bromidem a jodidem naopak vznikaly produkty *trans*-diekvatoriálního otevření. Tento rozdíl v regiosektivě byl vysvětlen a byl navržen mechanismus tvorby produktů *trans*-diekvatoriálního otevření aziridinového kruhu. Reakce *N*-benzylepiminů s benzylaminem, benzylalkoholem a ω-toluenthiolem neprobíhaly vůbec.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (projekt č. VS 96 140).

LITERATURA

- Černý M., Staněk J.: Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 34, 23 (1977).
- Kroutil J., Trnka T., Buděšínský M., Černý M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 813 (1998).
- Karban J.: Disertační práce. Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha 1998.
- Kroutil J.: Disertační práce. Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha 2000.

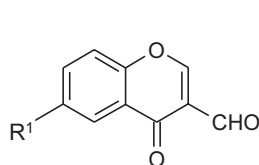
ŠTÚDIUM REAKCIÍ 3-FORMYLCHROMÓNOV S ANILIDMI KYSELINY ANTRANILOVEJ

LENKA KUBICOVÁ^a, MARGITA LÁCOVÁ^b,
KATARÍNA KRÁĽOVÁ^c
a JARMILA CHOVANCOVÁ^b

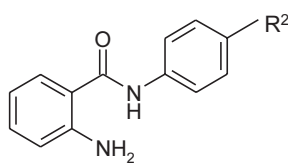
^aKatedra anorganické a organickej chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: kubicova@faf.cuni.cz, ^bKatedra organickej chémie a ^cChemický ústav, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: lacova@fns.uniba.sk, kralova@fns.uniba.sk

3-Formylchromóny (*I*), ako aj antranilanilidy (*II*), ponúkajú zaujímavé možnosti využitia v organickej syntéze^{1,2}, ako aj v aplikáciách pri výskume biologických aktivít^{3,4}. Vďaka trom elektróndeficitným centrá 3-formylchromóny reagujú za veľmi miernych podmienok s amínmi. Výsledkom sú vo väčšine prípadov nové typy dusíkatých heterocyklických zlúčenín s potenciálnou biologickou aktivitou.

Zistili sme, že konečným produktom reakcie látok *I* a *II* sú deriváty 1*H*,3*H*-2-(4*H*-4-oxo-3-benzopyran-1-yl)-3-fenyl-4-chinazolinónu (*III*). Študovali sme danú reakciu paralelne v dvoch odlišných médiách (etanol, xylén) za rôznych experimentálnych podmienok s cieľom zachytiť intermediáty reakcie. Z literatúry je známe, že v reakciách 3-formylchromónov sa etanol chová ako nukleofil, ktorý sa aduje do polohy 2 benzopyranového systému a následne umožňuje otvorenie pyranového kruhu. V etanole vzniká stabilný adukt troch komponent (zlúčenín *I*, *II* a etanolu) za miernych podmienok (0 °C). Adukt sa v roztoku rýchlo mení a prebieha následná reakcia s otvorením pyranového kruhu. Intermediáty sa podarilo izolovať ako stabilné zlúčeniny a dokázať pomocou NMR-spektier. V xyléne reakcie prebiehajú iným mechanizmom. Produkt *III* sa tvorí v oboch reakčných médiách po jedn hodinovom refluxe. Látky *III* mierne inhibovali syntézu chlorofylu u rias *Chlorella vulgaris*.

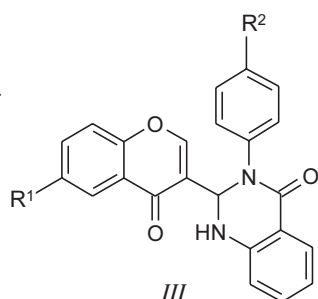


I



II

R¹ = H; CH₃; Cl; Br
R² = CH₃; Cl; Br



III

Práca vznikla za podpory grantov 1301/G/2000 FRVŠ MŠMT ČR, 1/7262/20 VEGA MŠ SR a 1/5085/98 VEGA MŠ SR a projektu MSM 111600001 MŠMT ČR.

LITERATÚRA

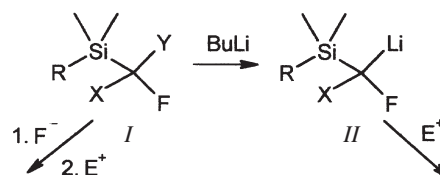
1. Ghosh C. K.: J. Heterocycl. Chem. 20, 1437 (1983).
2. Stankovičová H., Fabian W., Láčov M.: Molecules 1, 223 (1996).
3. Foltínová P., Láčov M., Loos D.: Farmaco 55, 21 (2000).
4. Kubicová L., Dostál H., Kunes J., Kráľová K., Buchta V., Kaustová J., Waisser K.: ECSOC-4. <http://www.mdpi.org/ecsoc-4.htm>. MDPI, Basel, 1.–30.9.2000. C0015.

PŘÍPRAVA A REAKCE SILYLOVANÝCH FLUORLITHIOMETHANŮ

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

^aÚstav organickej chemie, ^bLaboratoř NMR spektroskopie CL, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail kvicalaj@vscht.cz, ^cOddělení speciálních a bioanalogyckých polymerů, Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha 6

Silylová skupina stabilizuje fluorlithiomethany *II* natolik, že jsou schopny existence za nízké teploty a mohou být využity jako stavební bloky¹. Výchozí (fluormethyl)silany *I* jsou dostupné různými metodami v závislosti na struktuře fluoromethylu¹⁻⁴. Silylová skupina umožňuje fluoridovým iontem katalyzované adice na karbonylovou skupinu². V přednášce budou uvedeny jednotlivé typy příprav výchozích fluorsilanů *I*, diskutována stabilita silylovaných fluorlithiomethanů *II* a uvedeny příklady obou typů transformací. Experimentální data budou porovnána s údaji získanými počítačovými metodami.



X = H, Br, Cl, F; Y = H, Br, Cl; R = Me, Ph, t-Bu

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

LITERATURA

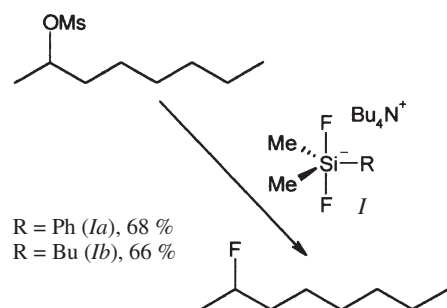
1. Shimizu M., Hata T., Hiyama T.: Tetrahedron Lett. 38, 4591 (1997).
2. Hagiwari T., Fuchikami T.: Synlett 1995, 717.
3. Yudin A. K., et al.: J. Am. Chem. Soc. 119, 1572 (1997).
4. Josten R., Ruppert I.: J. Organomet. Chem. 329, 313 (1987).

NOVÁ NUKLEOFILNÍ FLUORAČNÍ ČINIDLA NA BÁZI HYPERVALENTNÍCH SLOUČENIN KŘEMÍKU

JAROSLAV KVIČALA^a, PETR MYSÍK^a,
OLDŘICH PALETA^a, JITKA MORAVCOVÁ^b,
HANA CHODOUNSKÁ^c, JAN ŠAREK^d
a JIŘÍ KLINOT^d

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: kvicalaj@vscht.cz, ^cÚstav organické chemie a biochemie ČSAV, Flemingovo n. 2, 162 10 Praha 6, ^dKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2

Reakcí TBAF se substituovanými fluordimethylsilany jsme připravili tetrabutylamonium-fenyldifluordimethylsilikonát (*Ia*)¹ a tetrabutylamonium-butyldifluordimethylsilikonát (*Ib*). Tyto sloučeniny byly studovány nízkoteplotní ¹⁹F NMR spektroskopii a využity jako fluorační činidla pro modelové a přírodní organické sloučeniny s aktivovanou hydroxylovou skupinou. Nová fluorační činidla budou porovnávána s činidly běžně používanými (TBAF, DAST, TASF).



Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/00/1232.

LITERATURA

1. Albanese D., Landini D., Penso M.: *Tetrahedron Lett.* 36, 8865 (1995).

KONFORMAČNÍ ANALÝZA METHYLGLYKOFURANOSIDŮ POMOCÍ MOLEKULOVÉ MECHANIKY

JÚLIA LUDIKOVÁ a IVAN RAICH

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Julia.Ludikova@vscht.cz, Ivan.Raich@vscht.cz

Práce se zabývá simulací konformačního chování monosacharidů v řadách methyl- α - a β -D-erythrofuranosidů a methyl- α - a β -D-threofuranosidů a methyl-5-deoxy- α - a β -D-arabinofuranosidů na úrovni molekulové mechaniky.

Při hledání konformací s nejnižší energií byl problém lokálních minim řešen systematickým mapováním konformačního prostoru, vycházejícím z 3D sítě vstupních konformací, lišících se konformací furanosového kruhu a torzními úhly exocyklických substituentů. Pro zachování sítě byly energetické minimalizace prováděny s částečně fixovanou geometrií furanosového kruhu studovaných látek. Pro výpočty u tetra-furanosidů byla pro porovnání využita silová pole MM3(92), MM3(96) a CFF91/Discover, výpočty u arabinofuranosidů byly provedeny v silovém poli MM3(96). Vypočtené energetické profily byly znázorněny ve formě 3D konturových map v polárních konformačních souřadnicích (fázový úhel pseudorotace, amplituda zprohýbání) podle Cremera a Poplea¹. Nejnižší hodnoty energií byly zjištěny samostatnými optimalizacemi rotamerů s nejnižší energií, jejichž vstupní geometrie byly úplně relaxované. Verifikace použitých modelovacích metod se prováděla konfrontací experimentálních NMR dat studovaných látek a dat vypočtených na základě nalezených modelů. Interakční konstanty v NMR spektrech byly počítány podle dvou odlišně formulovaných tvarů obecné Karplusovy rovnice^{2,3} pro energeticky nejvýhodnější rotamery jednotlivých konformerů na základě jejich Boltzmannových populací.

Z nalezených shod vyplývá, že molekulová mechanika představuje užitečný nástroj při konformační analýze a interpretaci NMR dat u velmi flexibilních furanosových sacharidů.

LITERATURA

1. Cremer P., Pople J. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1354 (1975).
2. Haasnoot C. A. G., de Leeuw F. A. A. M., Altona C.: *Tetrahedron* 36, 2783 (1980).
3. Donders L. A., de Leeuw F. A. A. M., Altona C.: *Magn. Reson. Chem.* 27, 556 (1989).

SROVNÁNÍ CHEMOPROTEKTIVNÍ AKTIVITY CHALKONŮ, DIHYDROCHALKONŮ A HOMOISOFLAVONOIDŮ

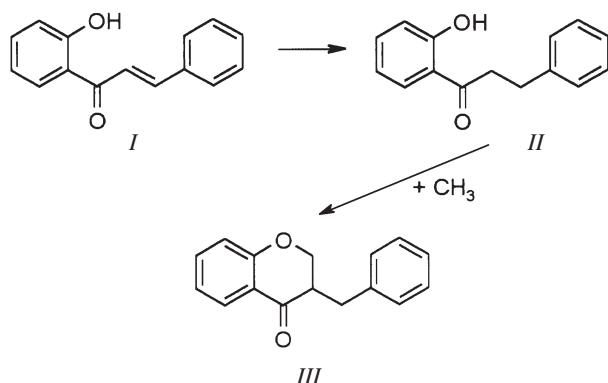
KAMILA LUNEROVÁ^a, DAGMAR VESELÁ^a,
RENATA KUBÍNOVÁ^a, PETR BARTOŠ^b,
EMIL ŠVAJDLENKA^a, BARBORA FRÁNKOVÁ^a,
PAVEL JIRSA^a a VÁCLAV SUCHÝ^a

^aÚstav přírodních léčiv, ^bÚstav chemických léčiv, FaF VFU Brno, Palackého 1–3, 612 42 Brno, e-mail: kristkovak@vfu.cz

Homoisoflavonoidy (*III*) jsou přírodní látky fenolického charakteru, které byly izolovány z rostlin *Eucomis bicolor*, *Muscari comosum*, *Dracaena cinnabari*, *Scilla scilloides* aj¹. V rostlinách vznikají¹ z chalkonů (*I*) a dihydrochalkonů (*II*). U všech tří uvedených typů látek byla zjištěna chemoprotektivní aktivita^{2,3}.

Předložená práce se zabývá srovnáním antioxidační a chemoprotektivní aktivity jednotlivých typů těchto látek. Testovaly se jednak přírodní homoisoflavonoidy a chalkony izolované z *D. cinnabari* a jednak látky připravené synteticky.

Izolace se prováděly sloupcovou chromatografií na silika-



gelu a polyamidu a přečištěny pomocí HPLC. Syntéza chalkonů vychází z vhodně substituovaných 2-hydroxyacetofenonů, které kondenzací s aromatickými aldehydy poskytují chalkony. Po redukci na dihydrochalkon následuje za přítomnosti sodíku a mravenčanu ethylnatého cyklizace na příslušný homoisoflavonoid⁴. Sledovala se schopnost inhibice lipoperoxidace a dále schopnost inhibice bioaktivního izoenzymu cytochromu P450 1A1 ethoxyresorufin-*O*-deethylasy (EROD).

Z výsledků vyplývá, že pro chemoprotektivní aktivitu je rozhodující rozložení substituentů na kruhu A a přítomnost dvojné vazby α,β u chalkonů a dihydrochalkonů a přítomnost hydroxylových skupin v polohách 5, 3' a 4' u homoisoflavonoidů.

LITERATURA

1. Heller W., Tamm C.: Fortschr. Chem. Org. Naturst. 40, 106 (1981).
2. Arty I. S., Timmerman H., Samhoedi M., Sastrohamidjojo, Sugiyanto, van der Goot H.: Eur. J. Med. Chem. 35, 449 (2000).
3. Juránek I., Suchý V., Stará D., Mašterová I., Gračaiová Z.: Pharmazie 48, 310 (1993).
4. Davis F. A., Bang Chi-Chen: J. Org. Chem. 58, 175 (1993).

OXIDACE ALKOHOLŮ ENZYMOVÝM SYSTÉMEM FEROMONOVÉ ŽLÁZY LIŠAJE TABÁKOVÉHO

ANNA LUXOVÁ a ALEŠ SVATOŠ

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, luxova@uochb.cas.cz

Využití enzymatické katalýzy v organické syntéze patří již mezi standardní postupy organické chemie. V posledním období se repertoár dostupných enzymových systémů pro syntézu rozšířil o mnoho nových typů, jako jsou např. aldolasy a Diels-Alderasy, nicméně nemáme k dispozici enzym, který by byl použitelný k oxidaci alkoholů na aldehydy.

Konečným krokem biosyntézy řady hmyzích sexuálních feromonů je oxidace primárních alkoholů na aldehydy. U lišaje tabákového (*Manduca sexta*) dochází k oxidaci hexadec-

-11-en-1-olů a hexadeca-10,12-dien-1-olů na odpovídající aldehydy. Tato přeměna je katalyzována enzymovým oxidačním systémem lokalizovaným ve feromonové žláze motýla na spodní části abdomenu. Z předběžných výsledků bylo patrné, že vypreparovaný abdomen jak v intaktní, tak v homogenizované formě katalyzuje oxidaci různých alkoholů, a proto jsme začali studovat stabilitu enzymu a jeho substrátovou specifitu.

Studovaný enzymatický systém je za *in vitro* podmínek (hexan/fosfátový pufr) velmi robustní s tepelnou stabilitou do 50 °C (teplotní optimum 25 °C) a je možné jej recyklovat (5×). Jeho substrátová specifita byla určena na různých alkoholech: 1) s lineárním nerozvětveným řetězcem, 2) nenasycené, 3) s aromatickým jádrem v postranním řetězci, 4) sekundární. Zjištěné pořadí reaktivity 3>1>2>>4 je určitým překvapením. Dalo se předpokládat, že primární alkoholy (skupina 1) budou oxidovány nejlépe, neboť jsou strukturně blízké nativním feromonovým substrátům. Primární alkoholy lze selektivně oxidovat ve směsi se sekundárními alkoholy nebo primární alkoholovou skupinu v přítomnosti sekundárních a terciárních alkoholových skupin v molekule.

U enzymového systému nyní určujeme jeho základní biochemické charakteristiky a pokusíme se o jeho izolaci a podrobnější strukturní charakterizaci.

SLOŽENÍ LIPIDŮ V TUKOVÉM TĚLESE RŮZNÝCH DRUHŮ ČMELÁKŮ

**ANNA LUXOVÁ, ALEŠ SVATOŠ,
OLDŘICH HOVORKA, KAREL STRÁNSKÝ
a IRENA VALTEROVÁ**

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, Praha 6, 16600, luxova@uochb.cas.cz

V rámci studia biosyntézy lipidických složek značkových feromonů samců několika druhů rodu *Bombus* jsme se zabývali analýzou složení extraktů jejich tukových těles. K analýze jsme použili techniku spojení plynová chromatografie – hmotnostní spektrometrie. Polohy dvojných vazeb v nenasycených složkách byly určeny analýzou hmotnostních spekter jejich aduktů s dimethyldisulfidem.

Zajímavým poznatkem je především druhově specifické složení majoritních mastných kyselin deponovaných v tukovém tělese ve formě triglyceridů. Složení hlavních nenasycených a nenasycených mastných kyselin s řetězcem od 12-ti do 18-ti uhlíků se liší především procentuálním zastoupením a polohou dvojných vazeb u nenasycených kyselin. Tyto údaje o složení tukové zásoby budou porovnány se složením extraktů labiální žlázy jednotlivých druhů čmeláků.

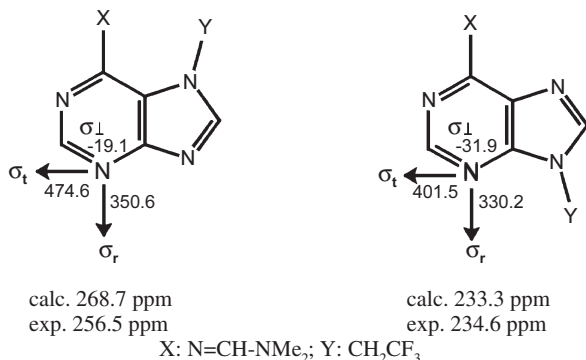
Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/98/0453.

¹⁵N NMR SPECTROSCOPY OF PURINE DERIVATIVES**RADEK MAREK^a, JAROMÍR TOUŠEK^b,
JÍŘÍ BRUS^c, LAJOS KOVÁCS^d,
and DANA HOCKOVÁ^e**

^aLaboratory of Biomolecular Structure & Dynamics, ^bDepartment of Theoretical and Physical Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic, email: rmarek@chemi.muni.cz, ^cInstitute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Heyrovského n. 2, 162 06 Prague, Czech Republic, ^dDepartment of Medicinal Chemistry, University of Szeged, Dóm tér 8, H – 6720 Szeged, Hungary, ^eInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague, Czech Republic

N⁹-Substituted analogues of natural purine nucleosides have been extensively studied for their biological activity, especially as anticancer and antiviral compounds¹. N⁷-Nucleoside analogues have been studied less frequently², often in context with N⁷/N⁹-glycosyl transfer³. ¹⁵N isotope is a very sensitive NMR probe for studying structure and its changes in nitrogen containing compounds.

The ¹⁵N NMR parameters of adenine^{4,5} and guanine⁵ derivatives in DMSO-*d*₆ solutions were studied by gradient inverse techniques⁶. The principal components of chemical shielding tensors for selected compounds were determined by solid-state ¹⁵N NMR and/or *ab initio* quantum chemical calculations⁷ (X-ray geometry and Gaussian94).



The results indicate that N-3 nucleus is more shielded in the N⁹-isomer than that in the N⁷-isomer⁸ and the change of isotropic chemical shift (~20 ppm) is predominantly associated with the change of component σ_t , tangential to the ring (~60 ppm)⁵.

This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (VS 96 095, CEZ:J07/98:143100005), the Grant Agency of the Czech Republic (203/99/0311, 203/98/P026), and grant OTKA T 22551 to L.K.

REFERENCES

- Huryň D. M., Okabe M.: Chem. Rev. 92, 1745 (1992).
- Seela F., Winter H.: Helv. Chim. Acta 77, 597 (1994).

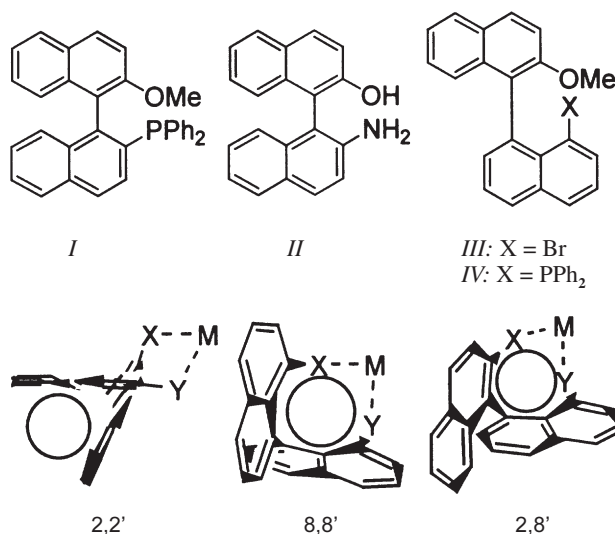
- Boryski J.: Nucleosides Nucleotides 15, 771 (1996).
- Hocková D., Buděšínský M., Marek R., Marek J., Holý A.: Eur. J. Org. Chem. 1999, 2675.
- Marek R., Brus J., Toušek J., Kovács L., Hocková D.: unpublished results.
- Marek R., Humpa O., Dostál J., Slavík J., Sklenář V.: Magn. Reson. Chem. 37, 195 (1999).
- Toušek J., Marek R., Dostál J., Dommissie R., Sklenář V.: Chem. Listy 94, this issue (2000).
- Remaud G., Kjellberg J., Bazin H., Johansson N. G., Chattopadhyaya J.: Tetrahedron 42, 5073 (1986).

PŘÍPRAVA 2,8'-DISUBSTITUOVANÝCH BINAFTYLŮ**LUDEK MECA a ŠTĚPÁN VYSKOČIL**

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, e-mail: lmece@natur.cuni.cz, stepanv@natur.cuni.cz

Chirální 2,2'-disubstituované deriváty 1,1'-binaftylu patří mezi nejspěšnější ligandy používané v asymetrické katalýze¹. Nesymetricky substituované binaftylly (např. MOP I, cit.², NOBIN II, cit.³) často poskytují lepší výsledky než příslušné symetricky substituované sloučeniny.

2,8'-Disubstituované deriváty 1,1'-binaftylu by mohly být výbornými chirálními ligandy, protože koordinovaný atom kovu je vázán ještě blíže k chirálnímu binaftyllovému systému než v obdobném komplexu 2,2'-derivátů (obr. 1). 2,8'-Disubstituované binaftylly jsou také méně náchylné k racemizaci než 8,8'-deriváty. Bude představena syntéza 8-brom-2'-methoxy-1,1'-binaftylu III a 8-difenylfosfino-2'-methoxy-1,1'-binaftylu IV.



Obr. 1.

LITERATURA

- Noyori R.: Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis. Wiley & Sons, New York 1994.
- Uozumi Y., Hayashi T.: J. Am. Chem. Soc. 113, 9887 (1991).

3. Smrčina M., Poláková J., Vyskočil Š., Kočovský P.: J. Org. Chem. 58, 4534 (1993). Použití NOBINu: Carreira E. M., Singer R. A., Lee W.: J. Am. Chem. Soc. 116, 8837 (1994).

PŘÍPRAVA *O*⁶-DERIVÁTŮ GUANINU JAKO STANDARDŮ PRO DIAGNOSTIKU POŠKOZENÍ DNA

JAN NOVÁK a IGOR LINHART*

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

Poškození DNA alkylujícími látkami lze diagnostikovat detekcí příslušných derivátů purinových basí v moči a nukleotidových derivátů v leukocytech vysoce citlivými analytickými metodami. U lidí exponovaných styrenu jsou významnými indikátory poškození *O*⁶-deriváty guaninu. V práci je popsána příprava těchto derivátů metodou aktivace 2-amino-6-chlorpurinu 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem². Vzniklý 2-amino-6-(1-azonia-4-azabicyklo[2.2.2]-1-oktyl)purin („DABCO-purin“) reaguje snadno s 1-fenylethan-1,2-diolátem sodným za vzniku dvou regioizomerních produktů, *O*⁶-(1-fenyl-2-hydroxy-ethyl)guaninu (α -adukt) a *O*⁶-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)guaninu (β -adukt) v poměru 1:2. Jednotlivé regioizomery lze izolovat pomocí HPLC, avšak v roztoku opět izomerizují, jak to bylo popsáno u analogických guanosinových derivátů. Struktura připravených látek byla ověřena NMR, UV a hmotnostními spektry.

Práce byla podporována granty MSM 223100001 Ministerstva školství ČR a 313/99/1460 GA ČR.

LITERATURA

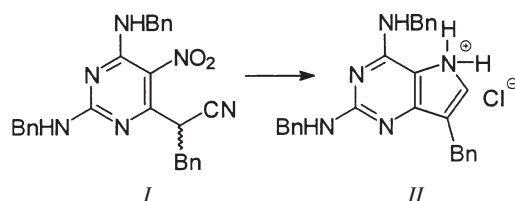
1. Vodička P., Vodičková L., Trejblová K., Šrám R. J., Hemminki K.: Carcinogenesis 15, 1949 (1994).
2. Lembicz N. K., Grant S., Clegg W., Griffin R. J., Heath S. L., Golding, B. T.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 185.

PŘÍPRAVA 7-ALKYLPYRROLO[3,2-*d*]PYRIMIDINŮ REDUKTIVNÍ CYKLIZACÍ 6-KYANOMETHYL-5-NITROPYRIMIDINŮ

MIROSLAV OTMAR, MILENA MASOJÍDKOVÁ
a ANTONÍN HOLÝ

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

Syntetický přístup, který se ukázal být poměrně univerzálním, lze dobře ilustrovat následujícím příkladem. Reakce 2,4-bis(benzylamino)-6-brommethyl-5-nitropyrimidinu s nadbytkem kyanidu draselného poskytla příslušný 6-kyanomethyl-derivát. Stejný produkt byl překvapivě získán i z dale-



ko snáze dostupného 2,4-bis(benzylamino)-6-dibrommethyl-5-nitropyrimidinu. Benzylací aktivní methylenové skupiny tohoto kyanomethyl-derivátu vznikl 2,4-bis(benzylamino)-6-(2-fenyl-1-kyanoethyl)-5-nitropyrimidin (*I*). Jeho reductivní cyklizace poskytla hydrochlorid 7-benzyl-2,4-bis(benzylamino)-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu (*II*). Struktura připravovaných látek byla ověřena NMR, MS a elementární analýzou. Produkt *II* patří do skupiny derivátů složek nukleových kyselin triviálně nazývaných 9-arylmethyl-9-deazapuriny, z nichž některé se vyznačují silnou schopností selektivně inhibovat proliferaci T-lymfocytů.

Práce byla podporována grantem GA ČR 203/96/K001.

LITERATURA

1. Morris P. E., Elliott A. J., Walton S. P., Williams C. H., Montgomery J. A.: Nucleosides Nucleotides 19, 379 (2000).
2. Otmar M., Masojídková M., Buděšínský M., Holý A.: Tetrahedron 54, 2931 (1998).

STUDIUM MOLEKULÁRNĚ DYNAMICKÉHO CHOVÁNÍ ENZYMU CDK2 A KOMPLEXU CDK2/ROSCOVITIN

MICHAL OTYEPKA^a, ZDENĚK KRÍŽ^c,
MIROSLAV STRNAD^b a JAROSLAV KOČA^c

^aKatedra anorganické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, tř. Svobody 26, 771 46 Olomouc, e-mail: otyepka@risc.upol.cz, ^bLaboratoř růstových regulátorů, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého a ÚEB, Šlechtitelů 11, 783 71 Olomouc, ^cLaboratoř struktury a dynamiky biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno

Studium dynamického chování enzymů na molekulární úrovni vede v řadě případů k lepšímu pochopení mechanismu příslušné enzymové reakce, inhibice enzymu ap. Cílem práce bylo studovat chování jednoho z kontrolních enzymů buněčného cyklu, cyclin-dependentní kinasy 2 (CDK2), která kontroluje přechod mezi fázemi G1/S buněčného cyklu a replikaci DNA¹ a jeho komplexu s purinovým inhibitorem 6-(benzylamino)-2*R*-[[1-(hydroxymethyl)propyl]amino]-9-isopropylpurinem (roscovitinem). V současnosti se intenzivně studují nové možnosti umělé inhibice cyclin-dependentních kinas, neboť bylo prokázáno, že umělé inhibitory mohou hrát klíčovou roli v terapii onemocnění souvisejících s deregulací zmíněných enzymů, např. při terapii nádorových onemocnění²⁻⁴.

Tabulka I

Příspěvky vybraných reziduí k vazebné energii roscovitinu k CDK2, vdw značí Van der Waalsovský příspěvek a el. stat. je příspěvek elektrostatický

Reziduum	el. stat. kcal.mol ⁻¹	vdw kcal.mol ⁻¹	Reziduum	el.stat. kcal.mol ⁻¹	vdw kcal.mol ⁻¹
lys 9	-1,488	-0,287	glu 81	-3,075	-0,428
ile 10	-0,923	-6,063	phe 82	-3,085	-3,532
glu 12	1,259	-0,729	leu 83	-5,876	-2,964
val 18	-0,040	-3,261	lys 84	0,632	-1,667
ala 31	-0,405	-1,966	gln 85	-0,225	-2,387
lys 33	1,910	-1,753	asp 86	0,186	-2,433
val 64	0,136	-1,407	gln 131	-2,067	-1,147
phe80	0,244	-2,749	asp145	-1,759	-1,297

Ze srovnání chování volného enzymu CDK2 a jeho komplexu s inhibitorem CDK2/Ros. plyne, že vnesení inhibitoru do aktivního místa neovlivní zásadním způsobem chování enzymu. Rmsd průměrných struktur volné CDK2 a komplexu CDK2/Ros. činí 1,6 Å. Ze srovnání teplotních faktorů vypočtených ze simulací není patrný žádný zásadní rozdíl v chování enzymu, pouze velmi výrazně poklesne teplotní faktor u histidinu 84 u komplexu CDK2/Ros oproti volnému enzymu.

Dále byly analyzovány průměrné energetické příspěvky jednotlivých reziduí enzymu k vazebné energii inhibitoru (tabulka I).

Práce byla podporována granty 31703013 UP Olomouc, VS96095 MŠMT. Za výpočetní čas děkujeme Superpočítačovému centru v Brně.

LITERATURA

1. Lybrand T. P.: Curr. Opin. Struc. Biol. 5, 224 (1995).
2. Sielecki T. M., Boylan J. F., Benfield P. A., et al.: J. Med. Chem. 43, 1 (2000).
3. Crews C. M., Mohan R.: Curr. Opin. Cell Biol. 4, 47 (2000).
4. Otyepka M., Kryštof V., Havlíček L., et al.: J. Med. Chem. 43, 2506 (2000).

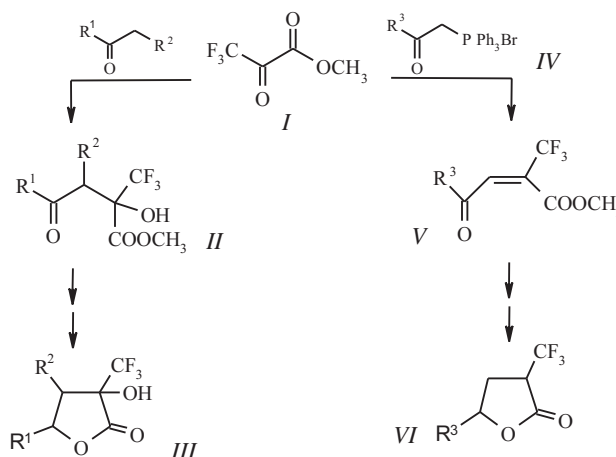
METHYL-3,3,3-TRIFLUORPYRUVÁT JAKO STAVEBNÍ BLOK: SYNTÉZY α-TRIFLUOROMETHYL-BUTANOLIDŮ

JIŘÍ PALEČEK, BOHUMIL DOLENSKÝ,
JAROSLAV KVÍČALA a OLDŘICH PALETA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, jiri.palecek@vscht.cz

V řadě biologicky aktivních přírodních sloučenin lze nalézt γ-laktonový kruh. Trifluomethylová skupina je používána jako modifikující substituent v medicínské chemii, proto jsme syntetizovali 2-trifluormethylované butan-4-olidy jako sloučeniny s potencionální bioaktivitou.

Vyvinuli jsme dvě syntetické cesty (které jsou odlišné od dříve užitých postupů¹), ve kterých jsme použili methyl-trifluorpyruvát *I* jako stavební blok. První cesta je založena na aldolizační reakci^{2,3} *I* a poskytuje α-hydroxy-γ-ketoestery *II*, které jsou transformovány ve dvou stupních na α-hydroxybutanolidy *III*. Druhá cesta využívá Wittigova činidla *IV* připravená z α-halogenketonů. Je zajímavé, že α,β-nenasycené ketoestery *V* poskytují převládající příznivé (*E*)-izomery, který jsou transformovány k produktům *VI* ve dvou stupních.



LITERATURA

1. Kitazume T.: J. Fluorine Chem. 35, 287 (1987); Watanaabe S., Sakai Y., Kitazume T., Yamazaki T.: J. Fluorine Chem. 68, 59 (1994).
2. Golubiev A. S., Galakhov M. V., Kolomiets A. F., Fokin A. F.: Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim. 9, 2127 (1989).
3. Paleček J.: Diplomová práce. Vysoká škola chemicko-technologická, Praha 1999.

SYNTEZA DERIVÁTŮ 2-FENYLIMIDAZOLU

PATRIK PAŘÍK a JIŘÍ KULHÁNEK

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

Strukturní skelet 2-fenylimidazolu byl pro studium reaktivity jeho substitučních derivátů vybrán záměrně z důvodu své blízké podobnosti se skeletem benzoové kyseliny. Navíc systém umožňuje studovat substituci jak na fenylovém, tak i na heterocyklickém jádře. Pro další výzkum byly zvoleny substituenty typu acyl nebo dialkylhydroxymethyl (alkylarylhydroxymethyl) v poloze 4 imidazolového kruhu a v *o*-poloze benzenového jádra.

Reakcí 1,2-dichlorethylenu s acetylchloridem a následně s methanolátem sodným byl připraven 3-chlor-4,4-dimethoxy-2-butanon, který s benzamidin hydrochloridem kondenzuje na žádaný 4-acetyl-2-fenylimidazol¹. Tento derivát byl podroben Grignardově reakci s rozmanitými Grignardovými činidly s cílem připravit odpovídající chirální alkoholy, které tak poskytly informaci o stereochemii studované reakce.

Reakcí 2-formylbenzoové kyseliny s glyoxalem a amoniakem byla připravena kyselina 2-(2-imidazolyl)benzoová. Cyklizací chloridu této kyseliny byl získán imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-on². Reaktivita karbonylové skupiny byla analogicky studována prostřednictvím Grignardovy reakce a byla tak připravena série 2-(*o*-acylfenyl)imidazolů.

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky za finanční podporu (Výzkumný záměr CI MSM 253 100001).

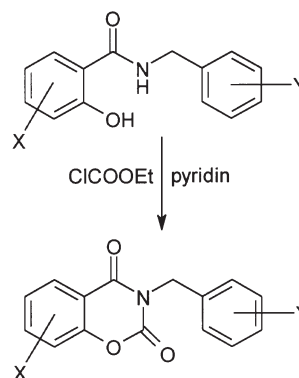
LITERATURA

1. Sayre L. M., Jin S.-J.: J. Org. Chem. 49, 3498 (1984).
2. Fife T. H., Bamberg R. J., DeMark B. R.: J. Am. Chem. Soc. 100, 5500 (1978).

PROTITUBERKULÓZNÍ DERIVÁTY
3-BENZYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4(3H)-DIONUMILAN PEŘINA^a, IVA BOUDOVÁ^a,
JARMILA KAUSTOVÁ^b a KAREL WAISSER^a

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05, Hradec Králové, e-mail: perina@faf.cuni.cz, ^bNárodní referenční laboratoř pro mycobacterium Kansasi, Krajská hygienická stanice, 728 92 Ostrava, e-mail: khsava@ha-vel.cz

V předchozích pracích^{1,2} bylo zjištěno, že substituované 3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diony mají antimykobakteriální (antituberkulózní) aktivitu. Cílem této práce bylo připravit látky obdobné, v poloze 3 substituované benzylskupinou, a zjistit, zda se jedná o antimykobakteriálně účinné látky. Syntéza byla provedena reakcí z výchozího substituovaného *N*-benzylsalicylamidu s ethylchloroformiátem v pro-



Substituenty z pohledu benzoxainu:

X = H; 6-Br; 6-Cl; 6,8-Cl₂; 6-Me; 6,8-Br₂; 7-MeO; 6-NO₂; 7-Cl; 8-MeO; 6-MeO; Y = H; 4-Cl; 4-Me; 4-F

středí pyridinu. Skupina CH₂ zvyšuje lipofilitu, což vede převážně ke snížení rozpustnosti.

Struktura připravených látek překrystalovaných převážně ze směsi ethanol-aceton byla ověřena IČ spektry, NMR spektry a elementární analýzou. Připravené látky jsou v současné době testovány na antimykobakteriální aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*.

Práce byla podporována granty č. 234/2000/BCH GA UK, č. 1304/G/2000 GA FRVŠ a projektem MŠMT MSM 11600001.

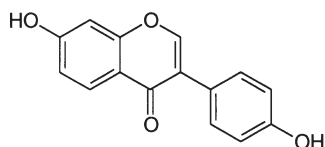
LITERATURA

1. Waisser K., Macháček M., Dostál H., et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1902 (1999).
2. Waisser K., Gregor J., Kubicová L., et al.: Eur. J. Med. Chem. 35, 733 (2000).

MOŽNOSTI REGIOSELEKTIVNÍ PŘÍPRAVY
SULFÁTŮ ISOFLAVONOIDŮVLADIMÍR POUZAR^a, IVAN ČERNÝ^a,
OLDŘICH LAPČÍK^b a RICHARD HAMPL^b

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: pouzar@uochb.cas.cz, ^bEndokrinologický ústav, Národní tř. 8, 116 94 Praha 1

Kysele katalysovanou kondenzací¹ kyseliny 4-hydroxyfenyloctové a resorcinu byl připraven deoxybenzoinový meziprodukt, který byl reakcí s orthoformiátem ethylnatým² převeden na cílový daidzein v celkovém výtěžku přes 40 %. Acetylací daidzeinu byl připraven 7,4'-diacetát, který při hydrolyze za mírných podmínek poskytl odpovídající 7-monoacetát ve vysokém výtěžku. Regioizomerní 4'-monoacetát byl získán selektivní acetylací za chladu. Pozice chránicích skupin byla určena rozбором NMR spekter. Při použití stericky náročnější izobutyrylové chránicí skupiny byly získány analogické deriváty.



Pro regioselektivní přípravu sulfátů daidzeinu je možno aplikovat obecný postup³ využívající sulfatace volné hydroxylové skupiny zvoleného monoacetátu a následné selektivní hydrolýzy acetátové chránicí skupiny. U všech připravených látek byly také studovány jejich chromatografické vlastnosti v závislosti na struktuře.

Práce byla podporována grantem GA ČR č. 203/99/1456.

LITERATURA

1. Wähälä K., Hase T., Adlercreutz H.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 208, 27 (1995).
2. Farkas L., Várady J.: *Chem. Ber.* 92, 819 (1959).
3. Arnošťová L. M., Pouzar V., Drašar P.: *Synth. Commun.* 20, 1521 (1990).

KONSTRUKCE VÁZANÝCH ACIDITNÍCH FUNKCÍ NA *ORTHO*-SUBSTITUOVANÝCH ANILINECH A *N*-METHYLANILINECH JAKO INDIKÁTORECH

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

^aKatedra organické chemie, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice, e-mail: oldrich.pytela@upce.cz, jiri.kulhanek@upce.cz, ^bKatedra anorganické a fyzikální chemie, Univerzita Palackého, 771 46 Olomouc, e-mail: JIRASKOVA@prfnw.upol.cz, NEVECNA@prfnw.upol.cz

Bylo syntetizováno 15 substitučních derivátů anilinu a *N*-methylanilinu se substituenty methyl, methoxy, chlor, nitro a s převládající substitucí v poloze *ortho*. Spektrofotometricky byly změřeny hodnoty $\log I$ v kyselině sírové, chloristé a methansulfonové. Byl navržen nový algoritmus pro konstrukci aciditních funkcí umožňující současně a nezávisle konstruovat aciditní funkce v různých prostředích za podmínky shody hodnot pK_a stejných indikátorů v daných prostředích. S použitím tohoto algoritmu byly z naměřených hodnot $\log I$ v uvedených prostředích konstruovány tzv. vázané aciditní funkce a vypočteny hodnoty pK_a . Výsledné aciditní funkce a hodnoty pK_a byly ve velmi dobré shodě s literaturou.

Tato práce byla podpořena Grantovou agenturou České republiky grantem č. 203-97-P095.

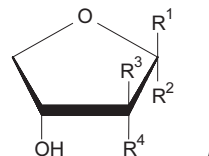
KONFORMAČNÍ ANALÝZA METHYLTETROFURANOSIDŮ S VYUŽITÍM VÝPOČETNÍCH METOD

IVAN RAICH, JÚLIA LUDIKOVÁ
a HELENA HEISSIGEROVÁ

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Ivan.Raich@vscht.cz

Klasické použití Karplusovy rovnice¹ pro zjištění konformace nevede v případě flexibilních derivátů sacharidů s furanosovým kruhem ke konzistentním výsledkům. Poněkud lepší výsledky dává matematické řešení rovnováhy *N*- a *S*-konformerů, avšak největší perspektivu mají v tomto směru modelovací studie založené na molekulové nebo kvantové mechanice.

Na příkladu methyltetraofuranosidů obecného vzorce **I** ($R^1 = H, OMe$; $R^2 = OMe, H$; $R^3 = H, OH$; $R^4 = OH, H$) jakožto nejjednodušších neredukujících sacharidů s furanosovým kruhem je porovnáváno použití jednak systematického mapování konformačního prostoru pomocí molekulové mechaniky a *ab initio* výpočtů, jednak použití molekulární dynamiky. Kromě správnosti jednotlivých modelů posuzované podle shody vypočtených a experimentálních vicinálních interakčních konstant jsou porovnány i časové a další nároky použitých metod. Z nalezených shod vyplývá, že modelovací studie představují užitečný nástroj při konformační analýze a interpretaci NMR dat u flexibilních furanosových sacharidů.



LITERATURA

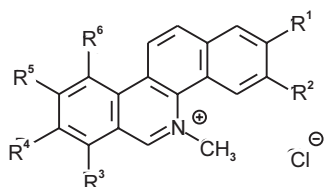
1. Haasnoot C. A. G., de Leeuw F. A. A. M., Altona C.: *Tetrahedron* 36, 2783 (1980).

STRUCTURAL STUDIES OF BENZO[*c*]PHENANTHRIDINE ALKALOID FREE BASES BY NMR SPECTROSCOPY

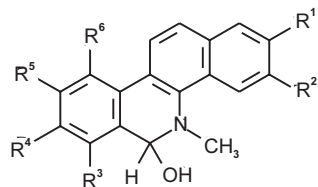
PAVLÍNA SEČKÁŘOVÁ^a, JIŘÍ DOSTÁL^b,
ROGER DOMMISSE^c, and RADEK MAREK^{a*}

^aLaboratory of Biomolecular Structure & Dynamics, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic, e-mail: pavlina@chemi.muni.cz, rmarek@chemi.muni.cz, ^bDepartment of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Komenského n. 2, 662 43 Brno, Czech Republic, e-mail: jrdostal@med.muni.cz, ^cDepartment of Chemistry, University of Antwerp RUCA, Groenenborgerlaan 171, B – 2020 Antwerpen, Belgium, e-mail: dommisse@ruca.ua.ac.be

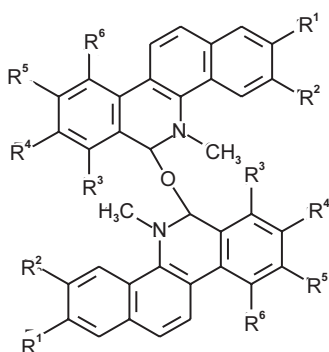
Quaternary benzo[*c*]phenanthridine alkaloids (QBA) are widely distributed in the Papaveraceae, Fumariaceae and Ru-



I



II



III

taceae families¹. These alkaloids show considerable biological activity, for example antimicrobial and anti-inflammatory.

In the presence of OH⁻ anion QBA (I) are converted into 6-hydroxyderivatives called pseudobases (II), which may change to bimolecular aminoacetals (III) by elimination of H₂O molecule. Free bases of alkaloids chelerythrine, sanguilutine, sanguirubine, chelirubine, chelilutine, sanguinarine, nitidine, and fagaronine were studied by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy (1D and 2D techniques). Pseudobases (6-hydroxyderivatives) are found the only products of alkalization of the quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids in DMSO-*d*₆ solutions using sodium carbonate. This observation differs from the measurements of preparative free bases measured in CDCl₃ solutions²⁻⁵, under the conditions where the structures of bimolecular aminoacetals were unequivocally confirmed.

Chemical shifts of benzo[c]phenanthridine free bases in DMSO-*d*₆ solutions as well as the results observed for CDCl₃/D₂O systems will be presented.

This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (VS 96 095, CEZ:J07/98:143100005).

REFERENCES

1. Krane B. D., Fagbule M. O., Shamma M., Gözler B.: J. Nat. Prod. 47, 1 (1984).
2. Dostál J., Táborská E., Slavík J., Potáček M., de Hoffmann E.: J. Nat. Prod. 58, 723 (1995).

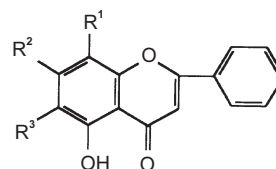
3. Dostál J., Slavík J., Potáček M., Marek R., Sklenář V., de Hoffmann E., Rozenberg R., Tinant B., Declercq J. P.: Phytochemistry 47, 879 (1998).
4. Dostál J., Slavík J., Potáček M., Marek R., Humpa O., Sklenář V., Toušek J., de Hoffmann E., Rozenberg R.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 1045 (1998).
5. Dostál J., Marek R., Slavík J., Táborská E., Potáček M., Sklenář V.: Magn. Reson. Chem. 36, 869 (1998).

ANTIOXIDACNÍ PRINCIPY ROSTLINNÉHO DRUHU *Scutellaria baicalensis*

HANA PAULOVÁ, HANA BOCHOŘÁKOVÁ,
JIŘÍ SLANINA, JAN TRNÁ a EVA TÁBORSKÁ

Biochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského n. 2, 662 43 Brno, e-mail: taborska@med.muni.cz

Scutellaria baicalensis patří do čeledi Labiateae a řadí se k nejznámějším léčivým rostlinám ve Východní Asii. Extrakty z jejího kořene se používají proti zánětům, alergiím, hypercholesterolemii a ke snížení krevního tlaku. Z kořene *S. baicalensis* bylo izolováno 5 flavonoidů: baicalein (I), wogonin (II), oroxylin (III), wogonin glukuronid (IV) a baicalin (V). Antiradikálový účinek flavonoidů byl hodnocen na základě reakce se stabilním 1,1-difenyl-2-pikrylhydrazyllovým (DPPH) radikálem¹ a schopnost flavonoidů vychytávat hydroxylový radikál byla stanovena pomocí detekce hydroxylovačnických produktů kyseliny salicylové metodou HPLC². Výrazný antiradikálový účinek vůči DPPH vykázal pouze baicalin a baicalein. Hydroxylové radikály byly vychytávány baicalinem a wogonin glukuronidem, které ve srovnání s kyselinou askorbovou byly 3× účinnější.



- | | | | |
|-----|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| I | R ¹ = H, | R ² = OH, | R ³ = OH |
| II | R ¹ = OCH ₃ , | R ² = OH, | R ³ = H |
| III | R ¹ = H, | R ² = OH, | R ³ = OCH ₃ |
| VI | R ¹ = OCH ₃ , | R ² = O-glukoronyl, | R ³ = H |
| V | R ¹ = H, | R ² = O-glukoronyl | R ³ = OH |

Práce byla provedena s podporou grantu FRVŠ 896/2000 a 886/2000.

LITERATURA

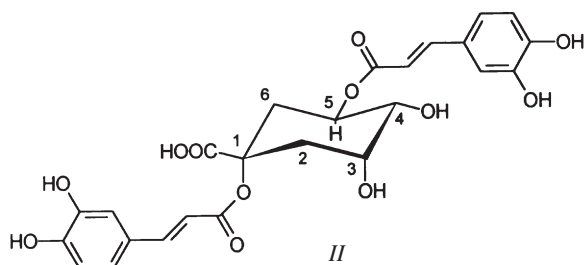
1. Joyeux M., Lobstein A., Anton R., Mortier F.: Planta Med. 61, 126 (1995).
2. Prasad K., Laxdal V. A.: Mol. Cell. Biochem. 135, 153 (1994).

ANTIRADIKÁLOVÁ AKTIVITA CAFFEYOYLCHINOVÝCH KYSELIN Z *Cynara cardunculus*

JIRÍ SLANINA^a, HANA PAULOVÁ^a,
HANA BOCHORÁKOVÁ^a, OTAKAR HUMPA^b
a EVA TÁBORSKÁ^a

^aBiochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského n. 2, 662 43 Brno, e-mail: jslanina@med.muni.cz, ^bKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno

Dvě polyfenolické kyseliny, 1,3-dicaffeoylchinová kyselina (cynarin, *I*) a 1,5-dicaffeoylchinová kyselina (*II*), byly izolovány z listů artyčoku kardového (*Cynara cardunculus* L., Asteraceae). Caffeoylchinové kyseliny jsou obsaženy v některých potravinách rostlinného původu (např. jablka, brambory, káva) a vykazují mimo jiné antioxidační, antihepatotoxické a hypocholesterolemické účinky. Dicaffeoylchinové kyseliny inhibují replikaci viru HIV-1 v netoxických koncentracích ireverzibilní inhibicí HIV integrasy^{1,2}. Předpokládá se, že mechanismus cytoprotektivní i antiretrovirové aktivity souvisí s redoxními vlastnostmi těchto sloučenin¹. Zjistili jsme, že schopnost zřádit stabilní radikál 2,2-difeny-1-pikrylhydrazyl klesala v řadě: *II* ($EC_{50} = 2,8 \mu\text{mol.l}^{-1}$) > *I* ($3,9 \mu\text{mol.l}^{-1}$) > chlorogenová kys. ($5,0 \mu\text{mol.l}^{-1}$) > kávová kys. ($5,8 \mu\text{mol.l}^{-1}$) a byla vyšší než u askorbové kys. ($EC_{50} = 10,3 \mu\text{mol.l}^{-1}$).



Práce byla provedena s podporou grantu GA ČR (grant 303/00/D062).

LITERATURA

1. Zhu K., Cordeiro M. L., Atienza J., Robinson W. E., Chow S. A.: J. Virol. 73, 3309 (1999).
2. Holý A.: Chem. Listy 93, 478 (1999).

MOLECULAR STUDY ON THE CARCINOGENICITY OF *O*-NITROANISOLE AND *O*-ANISIDINE, CARCINOGENS WITH UNKNOWN MECHANISM

MARIE STIBOROVÁ^a, MARKÉTA MIKSANOVÁ^a,
and EVA FREI^b

^aDepartment of Biochemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague 2, e-mail: stiborov@prfdec.natur.cuni.cz, ^bDepartment of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, 69 120 Heidelberg

The study is aimed at elucidation of the mechanism of carcinogenicity of two important industrial pollutants, *o*-nitro-

anisole and *o*-anisidine. An industrial accident in the Hoechst company in Germany caused a large-scale leakage of one of these carcinogens, *o*-nitroanisole, and subsequent regional contamination. As a result, researchers in countries of European Union started to address in particular the following research problems: (i) the toxicity and carcinogenicity of this compound, (ii) the metabolic pathway of *o*-nitroanisole, and (iii) the persistence of residues of this compound and/or its metabolites in the environment after the accident. The research interest in *o*-anisidine has similar grounds as in the case of *o*-nitroanisole. The US National Cancer Institute ranks *o*-anisidine as the potentially most effective carcinogen of the urinary bladder, very dangerous also for humans. We first concentrate on the search for the most effective enzyme systems, catalyzing the oxidative and reductive metabolic pathways, and on the characterization of the products formed. The potential of the metabolites to form adducts with nucleic acids is also tested. The major route of metabolism of *o*-nitroanisole *in vitro* is its cytochrome P450-dependent oxidative demethylation to *o*-nitrophenol. Next two metabolites are the C-hydroxylated derivatives of the *o*-nitrophenol. Oxidation of *o*-nitroanisole seems to be its detoxication pathway. The reduction of this carcinogen (catalyzed by xanthine oxidase) led to formation of DNA adducts. *o*-Anisidine is a good substrate for peroxidases, which convert it to reactive metabolites binding to DNA. Diimine, directly determined in our laboratory as a product of *o*-anisidine oxidation by peroxidases, is the major reactive intermediate binding to deoxyguanosine in DNA. The results indicate that both compounds are genotoxic carcinogens binding covalently to DNA after enzymatic activation.

Supported by the Grant Agency of the Czech Republic (grant 203/99/1003).

ANALYSIS OF THE SILKWORM MOTH [PHEROMONE BINDING PROTEIN-PHEROMONE] COMPLEX BY ELECTROSPRAY IONIZATION-MASS SPECTROMETRY

NEIL J. OLDHAM^b, HEINZ BREER^c,
JÜRGEN KRIEGER^c, MICHAL HOSKOVEC^a,
and ALEŠ SVATOŠ^a

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, Praha 6, 166 10, svatos@uochb.cas.cz, ^bMPI for Chemical Ecology, Carl-Zeiss-Promenade 10, D-07745 Jena, Germany, ^cInstitute of Physiology, University of Stuttgart-Hohenheim, Garbenstrasse 30, D-70593 Stuttgart, Germany

Lipophilic pheromone molecules enter the antennal sensilla (sensory hairs) through cuticular pores, where they come into contact with the aqueous lymph that surrounds the receptor (nerve) cells. Here they are solubilized by a pheromone binding protein (PBP; a small (<20 kDa), water-soluble lipid binding protein), and transported through the lymph to the nerve cell membrane. The pheromone receptor itself resides in this membrane and is of the G protein-coupled type. Acti-

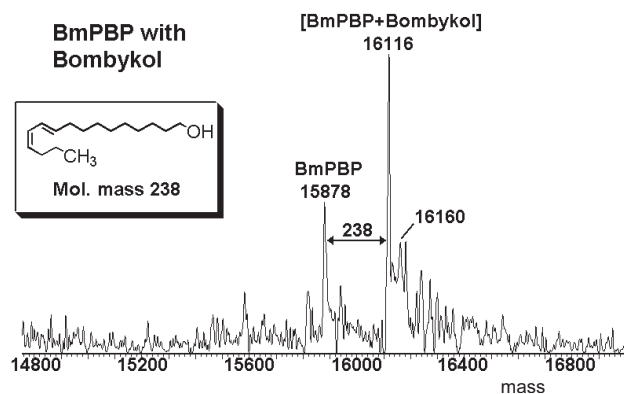


Fig. 1.

vation of the receptor, therefore, stimulates a secondary messenger cascade and ion channel opening, thereby generating a receptor potential.

A [PBP-pheromone] complex has been observed in the gas phase using electrospray-mass spectrometry (ESI-MS) under non-denaturing conditions. Bombykol ((10*E*,12*Z*)-hexadeca-10,12-dien-1-ol), the sex attractant of the silkworm moth, *Bombyx mori*, can be seen (Fig. 1) bound to the *B. mori* antennal pheromone binding protein (BmPBP). The method allows a uniquely unambiguous assessment of odorant binding protein specificity. In conclusion, the non-denaturing ESI-MS technique is a powerful tool for unambiguous assessment of the specificity of interactions between odorant molecules and olfactory binding proteins.

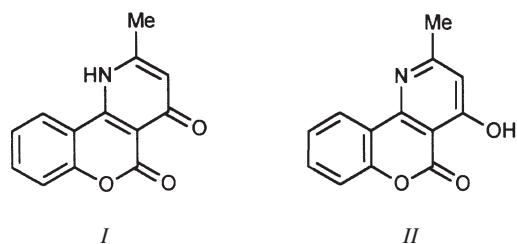
Plans exist to extend this methodology to develop a competitive binding assay and to study the binding of pheromone analogues synthesized in our laboratory.

1,5-DIHYDRO-4H-[1]BENZOPYRANO[4,3-*b*]PYRIDIN-4,5-DIONY NEBO 4-HYDROXY-5H-[1]BENZOPYRANO[4,3-*b*]PYRIDIN-5-ONY?

JAN SVĚTLÍK a VIKTOR KETTMANN

Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, e-mail: svetlik@fpharm.uniba.sk

Trojsložková heterocyklizace 2-hydroxybenzaldehydů s 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-onem v přítomnosti octanu amonného představuje novou metodu syntézy substituovaných 1,5-dihydro-2-methyl-4H-[4,3-*b*]pyridin-4,5-dionů *I* (cit.¹). V rámci série těchto sloučenin jsme pozorovali jisté spektrální zvláštnosti, které nás přivedly k detailnějšímu studiu molekulární struktury obdržených produktů. V případě 7-methoxy derivátu *I* byly získány krystaly vhodné pro rentgenostrukturní analýzu. Touto metodou bylo zjištěno, že se vlastně jedná o 4-hydroxy-7-methoxy-2-methyl-5H-[1]benzopyrano-[4,3-*b*]pyridin-5-on, tedy izomer typu *II*. Je nutné podotknout, že hydroxyl v poloze 4 je zapojen do intramolekulární vodíkové vazby s přilehlým kumarinovým karbonylem, jak patrně nejen z určených vzdáleností zúčastněných atomů a orientace OH skupiny, nýbrž i vlnočtu pásu C=O. Tento výsledek byl dále konfrontován s kvantovochemickými výpočty (AM1, PM3),



které zcela zřetelně poukazují na termodynamickou preferenci tautomeru *II* ($\Delta\Delta H_f \approx 12 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Pomocí zmíněné struktury *II* lze lépe pochopit a interpretovat některé „abnormální“ jevy v IR a NMR spektrech těchto heterocyklických sloučenin. Zároveň lze konstatovat, že zkoumané látky kromě tuhé fáze existují i v roztoku jako 4-hydroxypyridinová forma.

Práce byla provedena za podpory grantu GA SR č. 1/5014/98 a č. 1/5201/98.

LITERATURA

1. Světlík J., Pronayová N., Hanuš V.: J. Heterocycl. Chem. 37, 395 (2000).

KINETICKÁ STUDIE KYSELE KATALYZOVANÉ HYDRATACE α -ALKYL STYRENŮ S DŮRAZEM NA VYHODNOCENÍ SUBSTITUČNÍHO EFEKTU ALKYLŮ

JAN SVOBODA a OLDŘICH PYTELA

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Jan.Svoboda@upce.cz, Oldrich.Pytela@upce.cz

Byla připravena řada α -alkylstyrenů s alkyly methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec.butyl, isobutyl, *tert*-butyl a přečištěn byl rovněž nesubstituovaný styren. Identita připravených styrenů byla ověřena ¹H NMR spektroskopii a čistota HPLC chromatografií. Na připravené řadě látek byly změřeny kinetiky hydratace katalyzované kyselinou sírovou. Měření kinetik bylo prováděno spektrofotometricky při 25 °C. Závislost změny absorbance na čase byla vyhodnocena jako následná reakce optimalizačními postupy a byly získány pozorované rychlostní konstanty. Ze závislosti pozorovaných rychlostních konstant na aciditní funkci byly vyhodnoceny katalytické rychlostní konstanty. Rovněž byla změřena infračervená spektra. Získané výsledky byly interpretovány z hlediska substitučních efektů.

Tato práce byla podpořena granty 203/98/0602 GA ČR a IG 300032 Univerzity Pardubice.

LITERATURA

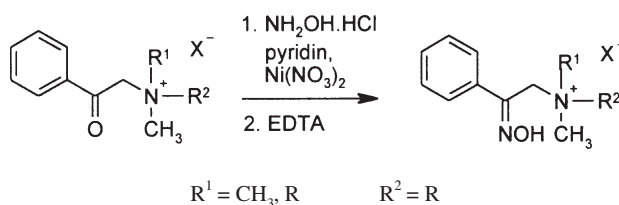
1. Deno N. C., Groves P. T., Saines G.: J. Am. Chem. Soc. 81, 5790 (1959).
2. Deno N. C., Kish F. A., Peterson H. J.: J. Am. Chem. Soc. 87, 2157 (1965).

LIPOFILNÍ *N*-[2-HYDROXYIMINO-2-(PYRIDIN-2-YL)ETHYL]-TRIALKYLAMONIOVÉ SOLI – NOVÉ NOSIČE IONTŮ PŘECHODNÝCH KOVŮ PŘES KAPALNOU MEMBRÁNU

JAN ŠMIDRKAL Jr., RADEK CIBULKA,
FRANTIŠEK HAMPL a FRANTIŠEK LIŠKA

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

Lipofilní *N*-[2-hydroxyimino-2-(pyridin-2-yl)ethyl]-trialkylamoniové soli byly připraveny z odpovídajících ketonů reakcí s hydroxylaminem za přítomnosti Ni^{2+} iontů, které chelataci stabilizovaly vznikající oxim. Připravené ligandové tenzidy byly pomocí kineticky řízeného transportu iontů přes kapalnou membránu testovány jako extrakční činidla iontů přechodných kovů (Cu(II), Ni(II) a Pd(II)) do organických rozpouštědel. Rychlost, účinnost a selektivita transportu je závislá na struktuře jejich trialkylamoniové skupiny, zejména pak na délce a počtu hydrofobních alkylových řetězců.



THIOSALICYLANILIDY S ANTIALGÁLNÍ AKTIVITOU

LENKA KUBICOVÁ^a, KATARÍNA KRÁLOVÁ^b,
AGÁTA FARGAŠOVÁ^c a MARTIN ŠUSTR^a

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: sustr@faf.cuni.cz, ^bChemický ústav, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, e-mail: kralova@fns.uniba.sk, ^cKatedra životního prostředí, Chemickotechnologická fakulta, Slovenská technická univerzita, 812 37 Bratislava, e-mail: agata@chtf.stuba.sk

Salicylanilidy a thiosalicylanilidy mohou v závislosti na substituci vykazovat široké spektrum biologických aktivit. V rámci výzkumu nových potenciálních antituberkulotik byla metodou podle Wagnera¹ připravena série 14 thiosalicylanilidů (*I*), substituovaných v thioacylové ($\text{R}^1 = \text{H}$; 5-Br; 5-Cl) i anilidové (R^2) části molekuly.

Inhibiční účinek *I* na produkci chlorofylu byl studován ve staticky kultivovaných algálních suspenzích *Chlorella vulgaris* (7 dní, světelný režim 16 h světlo/8 h tma, pH 7,2, koncentrace chlorofylu na začátku pokusu 0,5 mg dm⁻³). Sloučeniny *I* inhibovaly produkci chlorofylu v algální suspenzi, hodnoty poloviční inhibiční koncentrace (IC_{50}) se pohybovaly v rozmezí od 1,28 ($\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = 4\text{-Br}$) do 14,26 $\mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ ($\text{R}^1 = \text{Br}$; $\text{R}^2 = 4\text{-CH}_3$). Inhibiční aktivita *I* závisela na hydrofobním

parametru π a Hammettových konstantách σ substituentů R^1 a R^2 . Vztah struktura–aktivita lze vyjádřit regresní rovnicí:

$$\log(1/\text{IC}_{50}) = 0,698(\pm 0,350) (\pi_p)_1 - 0,038(\pm 0,009) (\sigma_p)_1 - 1,815(\pm 0,750) (\sigma_m)_1 + 0,278(\pm 0,055) \pi_2 - 0,151(\pm 0,102) \sigma_2 + 5,404 (\pm 0,053)$$

$$r = 0,946; s = 0,099; F = 13,700; n = 14$$

Výsledky antialgální aktivity *I* jsou v souladu s výsledky získanými při studiu inhibice fotosyntetického přenosu elektronu v chloroplastech špenátu substituovanými salicylanilidy². Inhibiční účinek salicylanilidů je vyvolán jejich interakcí s intermediátem D^+ , tj. s tyrosinovým radikálem na 161. pozici v proteinu D_2 na donorové straně fotosystému 2 (cit.³). Anti-algální aktivita 5-nitro- a 5-fluorsalicylanilidů závisí na parametrech π a σ jednotlivých substituentů⁴.

Práce byla podporována granty 1301/G/2000 FRVŠ a 1/7262/20 VEGA MŠ SR a výzkumným záměrem MSM 111600001 MŠMT ČR.

LITERATURA

1. Wagner G., Singer D., Weuffen W.: Pharmazie 21, 166 (1966).
2. Kubicová L., Králová K., Hladůvková J., Waisser K.: Chem. Listy 92, 969 (1998).
3. Kubicová L., Králová K., Šeršeň F., Gregor J., Waisser K.: Folia Pharm. Univ. Carol. 25, 91 (2000).
4. Kubicová L., Králová K., Kisoová K., Hladůvková J., Waisser K.: Chem. Listy 93, 755 (1999).

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ 5-CHLORTHIOSALICYLANILIDY

MARTIN ŠUSTR^a, LENKA KUBICOVÁ^a,
JARMILA KAUSTOVÁ^b a KAREL WAISSER^a

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: sustr@faf.cuni.cz, ^bKrajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava

Thiosalicylanilidy byly v minulosti vyvíjeny zejména jako anthelmintika¹, avšak nedávno byla u nich popsána také významná antimykobakteriální aktivita *in vitro*². Mezi cyklickými deriváty thiosalicylanilidů byly nalezeny vysoce účinné antimykobakteriální látky se širokým spektrem aktivity, 3-aryl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dithiony a 3-aryl-4-thioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-ony³. Substitucí chlorem v poloze 6 bylo v uvedených skupinách látek dosaženo dalšího zvýšení aktivity⁴.

5-Chlorthiosalicylanilidy (*I*), různě substituované v anilidové části molekuly (*R*), byly syntetizovány z odpovídajících 5-chlorsalicylanilidů po převedení na 6-chlor-3-fenyl-2*H*-1,3-

-benzoxazin-2,4(3*H*)-diony reakcí s estery kyseliny chlormra-
venčí. Jejich tavením se sulfidem fosforečným vznikly směsi
6-chlor-3-fenyl-4-thioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-onů a 6-
chlor-3-fenyl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dithionů, které al-
kalickou hydrolýzou poskytly 5-chlorthiosalicylanilidy.

Antimykobakteriální aktivita *I* byla testována mikrometo-
dou *in vitro* na semisyntetické Šulově půdě proti *Mycobacte-*
rium tuberculosis, *M. kansasii* a *M. avium*. Aktivita *I* vyjádře-
ná jako minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla určována
po 14 nebo 21 dnech inkubace při teplotě 37 °C a pH 7,0.
Všechny *I* byly silně účinné proti všem sledovaným kme-
nům, minimální inhibiční koncentrace (MIC) neaktivnějších
I (R, MIC 14d/21d [μmol dm⁻³]) byly proti *M. tuberculosis*
CNCTC My 331/88: 4-isoC₃H₇, 1/1; (INH, 0,5/1); proti *M. kan-*
sasii CNCTC My 235/80: 4-F, 4-C₂H₅, 4-isoC₃H₇, 8/8; (INH,
>250/>250), proti *M. kansasii* 6509/96: 4-C₂H₅, 4/4; (INH,
4/4) a proti *M. avium* CNCTC My 330/88: 4-C₄H₉, 16/16;
(INH, 250/250). Určitým překvapením však je, že *I* většinou ne-
dosahovaly účinnosti 6-chlor-3-fenyl-4-thioxo-2*H*-1,3-ben-
zoxazin-2(3*H*)-onů a 6-chlor-3-fenyl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4-
(3*H*)-dithionů⁴.

Práce vznikla za podpory grantu FRVŠ 1301/G/2000,
grantu GA ČR 203/99/0030 a výzkumného záměru MŠMT ČR
MSM 111600001.

LITERATURA

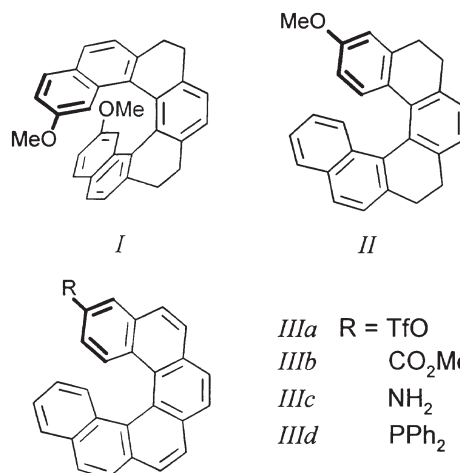
1. Waisser K., Kubicová L.: Cesk. Farm. 42, 218 (1993).
2. Waisser K., Kubicová L., Gregor J., Budová J., Andrllová A., Dršata J., Odlerová Ž.: Cesk. Slov. Farm. 47, 84 (1998).
3. Waisser K., Kubicová L., Kaustová J., Bartsch H., Erker T., Hanuš V.: Sci. Pharm. 67, 123 (1999).
4. Waisser K., Gregor J., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Macháček M., Kaustová J.: Eur. J. Med. Chem. 35, 733 (2000).

EFEKTIVNÍ SYNTÉZA SUBSTITUOVANÝCH HELICENŮ A JEJICH DERIVÁTŮ

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

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

Řada úspěšných aplikací nepřírodních chirálních slou-
čenin vedla v poslední době ke zvýšenému zájmu o chemii
helicenů. Nezbytnou podmínkou pro využití těchto látek je
jejich snadná dostupnost. Před časem jsme publikovali novou
metodu syntézy tetrahydrohelicenů a helicenů založenou na
intramolekulární [2+2+2] cykloizomeraci aromatických triinů
za katalýzy Co(I) nebo Ni(0) (cit.^{1,2}). Tento nefotochemický
způsob přípravy vykazuje značnou flexibilitu a umožňuje
připravit sérii produktů s pěti, šesti a sedmi *ortho*-kon-
denzovanými karbocykly nebo heterocykly.



Funkcionalizované tetrahydroheliceny (*I*) a (*II*) lze získat
z CH₃O-substituovaných aromatických triinů v dobrém vý-
těžku. Aromatizace látky (*II*) a následná konverze na triflát
(*IIIa*) představuje snadnou cestu k substituovaným [6]helic-
enům (*IIIb–d*).

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

LITERATURA

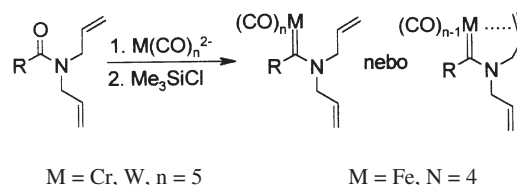
1. Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: J. Org. Chem. 63, 4046 (1998).
2. Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Vyskočil Š., Šaman D.: Tetrahedron Lett. 40, 1993 (1999).

TVORBA (η²-ALLYLAMINO)KARBENOVÝCH KOMPLEXŮ PŘI REAKCI *N,N*-DIALLYLAMIDŮ KARBOXYLOVÝCH KYSELIN S KARBONYLÁTOVÝMI ANIONTY PŘECHODNÝCH KOVŮ

TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK*

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

Chelátované (η²-alkenyl)karbenové komplexy přechod-
ných kovů jsou intermediáty při intramolekulární cyklopropa-
naci a dalších cyklizačních reakcích karbenových komplexů
přechodných kovů¹. Tyto cheláty se většinou připravují ter-
mickou nebo fotochemicky iniciovanou cyklizací karbeno-



vých komplexů, které nesou dvojnou vazbu v postranním řetězci.

Reakcí karbonylátových aniontů chromu, wolframu a železa s *N,N*-dialkylamidů karboxylových kyselin v přítomnosti trimethylchlorsilanu^{2,3} však v některých případech vznikají chelátované komplexy přímo. Byla studována závislost vzniku chelátovaného a nechelátovaného karbenového komplexu v závislosti na struktuře amidu a povaze přechodného kovu.

Práce byla provedena s podporou grantu 203/00/1240 GA ČR.

LITERATURA

1. Shober R.: Trends Organometal. Chem. 2, 57 (1997).
2. Imwinkelried R., Hegedus L. S.: Organometallics 7, 702 (1988).
3. Dvořák D.: Organometallics 14, 570 (1995).

NORSANGUINARINE – QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS OF THE CHEMICAL SHIFTS

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

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

Norsanguinarine is tertiary benzo[c]phenanthridine alkaloid of very weak basicity found in some plant species of the Papaveraceae, Fumariaceae and Rutaceae families. It was isolated as minor alkaloid from *Argemone albiflora* Hornem.¹ and *A. mexicana* L.²

The aim of this work is to find out the most appropriate (CPU time, agreement with the experimental results) method for the calculation of the chemical shifts of the benzo[c]phenanthridine alkaloids. The calculations were performed for the norsanguinarine, because it has rigid structure and calculations are not complicated by the presence of several conformers. The calculation of chemical shifts consists of the two main steps: the geometry optimisation and the calculation of the chemical shifts for the optimised structure. The following methods were used for the geometry optimisation: molecular

mechanics (MM3 method), semiempirical quantum chemical method AM1 and *ab initio* methods (RHF/6-31G, RHF/6-31G**). The chemical shifts were computed by DFT method, with B3LYP functional at the 6-31G** and 6-31G level (GIAO approach).

It can be concluded from the performed calculations, that the use of molecular mechanics and the AM1 method for the geometry optimisation does not provide satisfactory results. The significant improvement is achieved when the geometry is optimised by the *ab initio* methods. The results also show, that the incorporation of polarization functions is very important for the geometry optimisation and also for the chemical shifts calculations. Very good results with acceptable CPU time requirements are achieved when the geometry is optimised by the RHF/6-31G** method and B3LYP/6-31G** method is used for the chemical shifts calculations.

Experimental values were measured on Bruker Avance DRX-400 and DRX-500 spectrometers³. Calculations were performed with the Gaussian 94⁴ software installed on the Power Challenge SGI computer with the R10000 processor in Supercomputing centre in Brno.

This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (VS 96 095, CEZ:J07/98:143100005).

REFERENCES

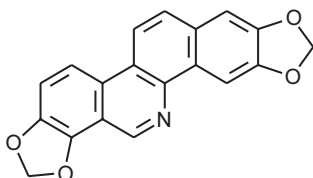
1. Haisová K., Slavík J., Dolejš L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 3312, (1984).
2. Haisová K., Slavík J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 1576, (1975).
3. Marek R., Toušek J., Dostál J., Slavík J., Dommis R., Sklenář V.: Magn. Reson. Chem. 37, 781, (1999).
4. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel 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. Gaussian Inc., Pittsburg (PA) (1995).

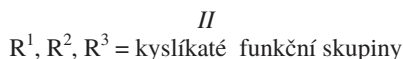
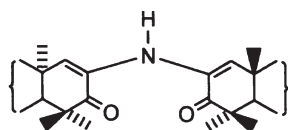
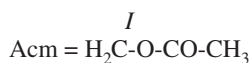
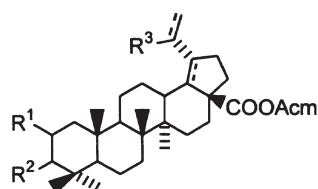
NOVÉ LUPANOVÉ A 18 α -OLEANANOVÉ DERIVÁTY S CYTOTOXICKÝMI ÚČINKY

MILAN URBAN, JAN ŠAREK, JIŘÍ KLINOT
a IVA TIŠLEROVÁ

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40, Praha 2, e-mail: murban@natur.cuni.cz

V nedávné době byla námi nalezena vysoká cytotoxická aktivita u skupiny triterpenoidních kyselin a ketokyselin lupanové řady¹, které by bylo možné v budoucnu využít jako





cytostatika. Proto bylo vyvíjeno velké úsilí nalézt esterovou skupinu, která spojuje výhody esterů a přitom nesnižuje cytotoxickou aktivitu jako *n*-alkylestery. Na několika strukturně odlišných kyselinách se ukázala vhodná derivatizace Acm (acetoxymethyl) skupinou² I, která byla řádově účinnější než methylesterová a také než volný karboxyl.

Dále byl studován vliv strukturních modifikací kruhu A kyseliny betulinové na cytotoxicitu. Zejména přikondenzování pyrazinového kruhu a oxidační štěpení kruhu A. Také byla zkoumána možnost derivatizace kruhu A allobetulinu, jež vedla k přípravě 2-azidoallobetulonů² a neobvyklého bis(triterpenoidního) eniminoketonu² obecného vzorce II. Všechny nové sloučeniny, připravené v rámci této práce, byly testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny 1D a 2D NMR spektry.

Práce byla financována z grantů GA ČR 203/00/1549, GA ČR 203/00/1232, GA UK 226/2000 a za přispění MŠMT projekty VS 96140, LB 98233.

LITERATURA

1. Šarek J., Klinot J., Tišlerová I.: Chem. Listy 93, 745 (1999).
2. Urban M.: Diplomová práce. Univerzita Karlova, Praha 2000.

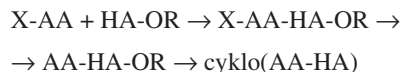
PŘÍPRAVA CYKlickÝCH DIDEPSIPEPTIDOVÝCH ANALOGŮ ALAPTIDU

JARMILA VINŠOVÁ a RICHARD NAGEL

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

Modifikace molekuly spirocyklického dipeptidu Alaptidu cyklo(L-alanyl-1-amino-1-cyklo-pentankarbonyl) (VÚFB 15754)¹ vede k syntéze substituovaných morfolin-2,5-dionů. K cyklizaci bylo použito dvou základních přístupů²:

I. tvorba amidické vazby



II. tvorba esterové vazby



X...*N*-chránící skupina, Y...*O*-chránící skupina, AA... α -aminokyselina, HA... α -hydroxykyselina, R...methyl, ethyl, benzyl.

Z nich vyplývá rozdílná příprava lineárního dipeptidu, kterým je buď *O*-aminoacyl- α -hydroxykyselina nebo *N*-(α -hydroxyacyl)- α -aminokyselina. Při jejich přípravě byly aplikovány metody používané v běžné peptidové chemii s rozdílnými výsledky. Byly vyzkoušeny různé chránící skupiny jak pro aminoskupinu (Cbo, Boc, Fmoc, acetyl) tak pro hydroxyskupinu (*tert*-BuO), jejichž odbourávání (hydrogenolýza, kyselá hydrolýza, basická hydrolýza) vedlo většinou ke směsí produktů. Rovněž tak byla modifikována některá aktivizační (ONSu, ONp, OpCp) a kondenzační činidla. (DCC, CDI, SOCl₂, BOP)³. Zatímco dipeptidy cyklizují bez obtíží, většinou spontánně částečnou aktivací lineárního dipeptidu, u lineárního depsipeptidu jsme se se snadnou cyklizací nesešli. Naopak při izolacích dochází velmi snadno k otevírání vzniklého morfolin-2,5-dionového cyklu. V příspěvku budou porovnány oba použité přístupy a prezentovány námi získané výsledky.

Práce vznikla za finanční podpory grantu UK 24/1998BCH/FaF a Výzkumného záměru MSM 111 6 0000 1.

LITERATURA

1. Rádl S., Kasafírek E., Krejčí I.: Drug Fut. 15, 445 (1990).
2. Vinšová J.: Chem. Listy, v tisku.
3. Vinšová J., Kasafírek E.: Chem. Listy 92, 197 (1998).

