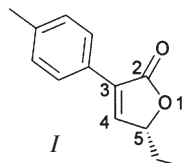


ANALOGA INKRUSTOPORINU S TETRAZOLOVÝM JÁDREM

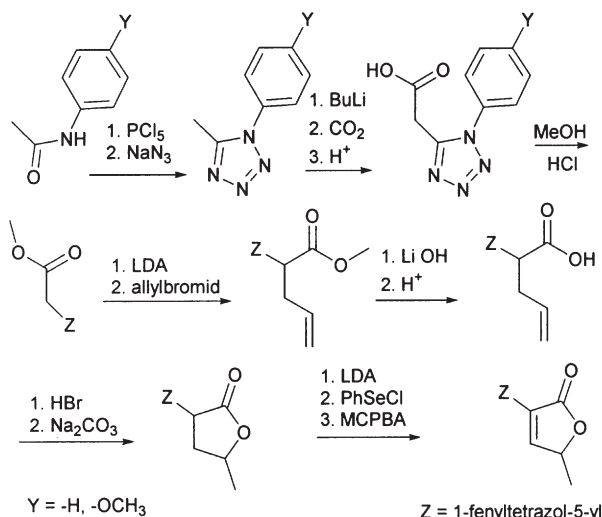
VOJTĚCH BALŠÁNEK, JIŘÍ KUNEŠ,
RADAN SCHILLER, MILAN POUR
a KATEŘINA BORKOVÁ

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

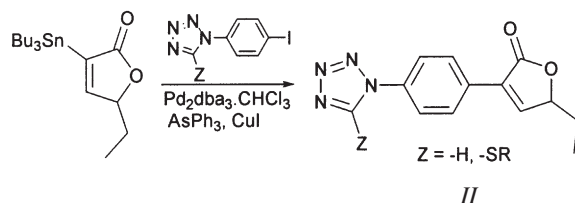
Připravili jsme sérii analog antifungálního sekundárního metabolitu (–)-inkrustoporinu^{1,2} (*I*) s tetrazolovým jádrem, s cílem zjistit vliv zavedení tetrazolového zbytku na antifungální aktivitu.



Racemické 5-methyl-3-(1-fenyl-5-tetrazolyl)-2*H*,5*H*-furan-2-ony jsme připravovali podle následujícího schématu:



Struktura připravených derivátů byla ověřena pomocí ¹H a ¹³C NMR spekter. Vzhledem k nestabilitě těchto látek nebylo možno stanovit jejich antifungální aktivitu. Proto jsme přešli k syntéze stabilnějších analog s tetrazolovým zbytkem vázaným přes fenylové jádro (*II*). Syntéza probíhala podle následujícího schématu:



Práce byla realizována v rámci grantového projektu UK č. 27/1999/B a v rámci výzkumného záměru MŠMT 11160001.

LITERATURA

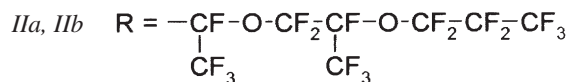
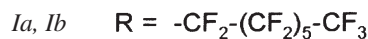
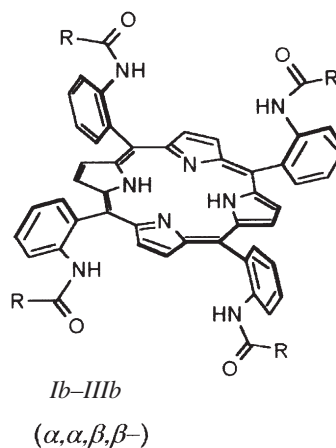
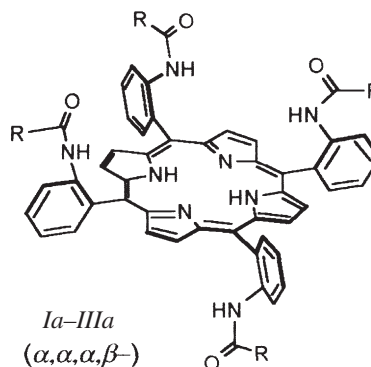
1. Zapf S., Anke T., Sterner O.: Acta Chem. Scand. 49, 233 (1995).
2. Yajima A., Mori K.: Liebigs Ann. Chem. 1996, 1091.

NOVÉ FLUORACYLOVANÉ STABILNÍ ATROPOISOMERY SUBSTITUOVANÝCH PORFYRINŮ: PŘÍPRAVA A PŘEDBĚŽNÉ STUDIE KOMPLEXAČNÍCH VLASTNOSTÍ

MICHAL BENEŠ^a, OLDŘICH PALETA^{a*},
JITKA KOUTNÍKOVÁ^b a VLADIMÍR KRÁL^b

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: paletao@vscht.cz

Substituenty připojené k porfyrinovému skeletu mohou dramaticky ovlivnit spektrální, vazebné a komplexační vlastnosti tetrapyrrolového skeletu¹.



Pro studium vlivů substituce jsme vypracovali syntézu *N*-perfluoracylovaných 5,10,15,20-tetrakis(2-aminofenyl)porfyrinů *I* a *II*, což jsou fluoranaloga porfyrinu *III*, u něhož jsou spektrální a komplexační vlastnosti již známy^{2,3}.

Porfyrinové deriváty *I–III* byly připraveny z konfiguračně čistých atropoisomerů tetrakis(2-aminofenyl)porfyrinu. Acylační reakce probíhaly s úplnou stereoselektivitou. Byly tak připraveny následující fluoracylované stabilní atropoisomery substituovaných porfyrinů: $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$ (*Ia–IIIa*) a $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ (*Ib–IIIb*).

Vlastnosti, které byly a budou předmětem studia:

- komplexace organických látek,
- komplexace oxidů dusíku a dalších plynů,
- příprava sloučenin pro modelování membránových transportů,
- aplikace derivátů *I* a *II* jako fotosenzibilátorů pro fotodynamickou terapii rakoviny (PTD).

Tato práce byla provedena za finanční podpory GA ČR (grant č. 203/01/1311).

LITERATURA

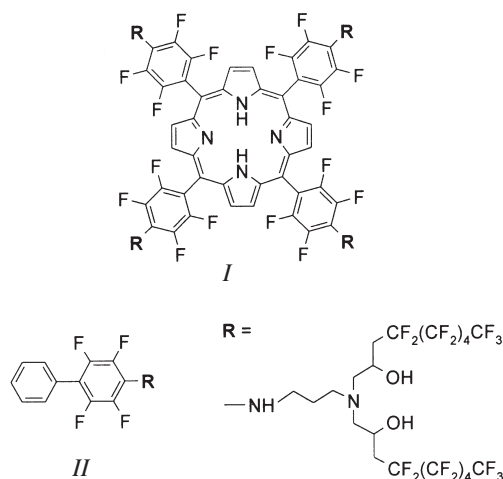
1. Shanmugathan S., Edwards C., Boyle R. W.: Tetrahedron 56, 1025 (2000).
2. Barber C. D., Freitag-Beeston R. A., Whitten D. G.: J. Phys. Chem. 95, 4074 (1991).
3. Barber C. D., Lawrence D. S., Whitten D. G.: J. Phys. Chem. 96, 1204 (1992).

NOVÉ DERIVÁTY PORFYRINU S PERIFERNÍMI PERFLUOROVANÝMI SEGMENTY PRO POTENCIÁLNÍ BIOMEDICÍNSKÉ APLIKACE

MICHAL BENEŠ^a, OLDŘICH PALETA^{a*}
a VLADIMÍR KRÁL^b

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: paletao@vscht.cz

V systémech přenášečů kyslíku by se mohly uplatnit nové porfyrinové deriváty obsahující perfluorované segmenty, kte-



ré obecně v molekulách i polymerech zvyšují schopnost rozpouštět plyny, mj. kyslík¹ a oxid uhličitý, a výrazně ovlivňují komplexační vlastnosti porfyrinového systému.

Pro tyto účely byla studována třístupňová syntéza porfyrinu *I*, která vychází z 5,10,15,20-tetrakis(2,3,4,5,6-pentafluorofenyl)-21*H*,23*H*-porfyrinu. Pro modelování této syntézy byl vybrán 2,3,4,5,6-pentafluorbifenyl, v němž fenylový kruh přijatelně modeluje vlastnosti konjugovaného systému porfyrinového kruhu (modelovou molekulou *II* se podařilo připravit).

Prvním krokem syntézy byla nukleofilní aromatická substituce fluoru v para-poloze částečně chráněným propan-1,3-diaminem^{2,3} následovaná deprotekcí aminoskupiny. Perfluoroalkylové řetězce byly do molekuly zavedeny reakcí volné aminové skupiny s perfluoroalkylovaným epoxidem⁴.

LITERATURA

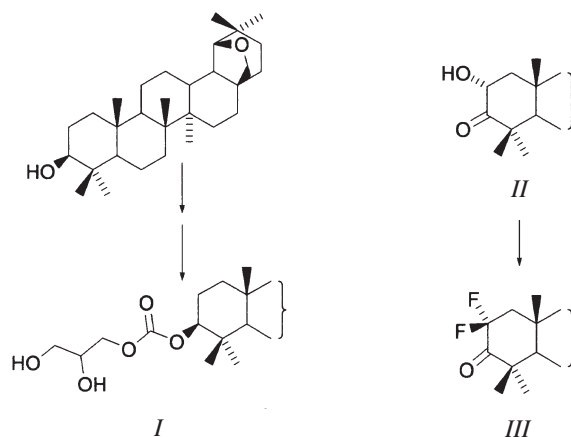
1. Riess J. G., v knize: *Blood Compatible Materials and Devices: Prospectives Towards the 21st Century*. Technomics, Lancaster 1990.
2. Muller D., Zeltser I., Bitan G., Gilon Ch.: J. Org. Chem. 62, 411 (1997).
3. Chaudhry M. T., Stephens R.: J. Chem. Soc. 1963, 4281.
4. Guyot B., Ameduri B., Boutevin B.: J. Fluorine Chem. 74, 233 (1995).

DERIVATIZACE HYDROXYSKUPINY LUPANOVÝCH TRITERPENOIDŮ

DAVID BIEDERMANN, MIROSLAV KVASNICA,
JAN ŠÁREK, JIŘÍ KLINOT a IVA TIŠLEROVÁ

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 43, Praha 2
e-mail: bidak@volny.cz, mirekkv@natur.cuni.cz

V nedávné době byla na našem pracovišti připravena řada lupanových triterpenoidů s významnou cytotoxickou aktivitou¹. Během našich rozsáhlých studií vztahu struktury a aktivity se začala jevit jistá souvislost mezi hydrofilitou testovaných sloučenin a jejich cytotoxickou aktivitou. Proto byly připraveny dvě série sloučenin, v nichž byla hydroxylová skupina derivatizována hydrofilní anebo hydrofobní skupi-



nou. Jako zástupci první skupiny byly vzhledem k vysoce polárnímu charakteru vybrány monoglycerylkarbonáty. Druhou skupinu reprezentují lipofilní fluorderiváty.

Monoglycerylkarbonáty triterpenoidů typu *I* byly připraveny reakcí hydroxyderivátů s (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl chloroformiátem a následnou deprotekcí dioxolanového kruhu v kyselém prostředí.

Triterpenoidní fluorderiváty byly připraveny z hydroxyderivátů působením *N,N*-diethylaminosulfurtrifluoridu². Takto byl získán z hydroxyketonu *II* i geminální difluorderivát *III*. Všechny sloučeniny připravené v rámci této práce byly testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu. Struktury všech sloučenin byly potvrzeny 1D a 2D NMR, MS a IR spektry.

Práce byla financována z grantů: Grant Nadace pro výzkum rakoviny Olomouc, GA ČR 203/00/1232, GA ČR 203/00/1549, GA UK 226/2000 a projektu MŠMT 113100001.

LITERATURA

1. Hajduch M., Sarek J.: Betulinines II. British patent, GB 0012823.1 (25th May 2000).
2. Hudlický M., Pavlath A. E.: Chemistry of Organic Fluorine Compounds II.

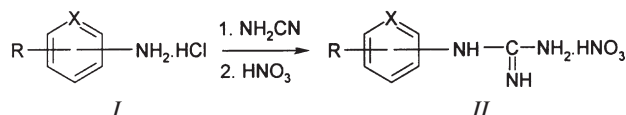
VLIV SUBSTITUCE NA ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITU SUBSTITUOVANÝCH PYRIDYL A FENYLGUANIDINIUM-NITRÁTŮ

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

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

Statistiky Světové zdravotnické organizace WHO uvádějí, že tuberkulóza je každoročně příčinou úmrtí asi tří miliónů lidí.

V rámci studia látek s potenciálním antimykobakteriálním účinkem byla připravena série derivátů fenyl a pyridylguanidinových solí *II*. Tyto sloučeniny byly připraveny reakcí substituovaných fenyl resp. pyridylamoniových solí *I* s kyanamidem^{1,2} v tavenině za vzniku substituovaných fenyl nebo pyridylguanidinů *II*, které byly izolovány ve formě solí s kyselinou dusičnou.



R = alkyl, alkylsulfanyl, alkoxy, halogen
X = CH, N

Látky byly testovány na antimykobakteriální aktivitu proti osmi kmenům mykobakterií.

Antimykobakteriální aktivita stoupá s délkou alifatického řetězce C₆–C₁₂, s dalším prodlužováním řetězce aktivita klesá.

Aromatická substituce vede ke snížení účinku. Nejúčinnější sloučeniny vykazují u atypických kmenů mykobakterií výrazně vyšší antimykobakteriální aktivitu než isoniazid.

Naše práce byla podpořena Výzkumným záměrem MŠMT VZ 111600001 a grantem FRVŠ 1677/2001.

LITERATURA

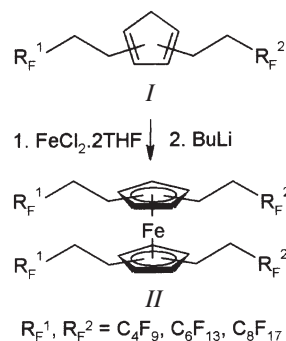
1. Mc. Kee R. M.: Am. Chem. J. 26, 209 (1901).
2. Kämpf A.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1682 (1904).

FLUOROFILNÍ KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ NA BÁZI BIS[(PERFLUORALKYL)ETHYL]CYKLOPENTADIENŮ

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, ^bÚstav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6
e-mail: kvicalaj@vscht.cz

Komplexy železa *I* a rhodia na bázi bis[(perfluoralkyl)ethyl]cyklopentadienů (*II*) vykazují dostatečnou fluorofilitu pro využití ve fluorové bifázové katalýze (FBC). Fluorocyklopentadieny *II* byly získány lithiací mono[(perfluoralkyl)ethyl]cyklopentadienů¹ a následnou reakcí s (perfluoralkyl)ethyl-trifláty² jako směs čtyř regioisomerů. Lithiace a následná reakce s chloridem železnatým poskytla fluorované ferroceny *I* jako směs tří regioisomerů, analogická reakce s dichlordikarbonyldirhodiem vedla ke směsi dvou regioisomerů komplexu rhodia substituovaného jednou molekulou fluorocyklopentadienu *II*. Fluorofilita všech sloučenin byla určena pomocí GLC.



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

LITERATURA

1. Hughes R. P., Trujillo H. A.: Organometallics 15, 286 (1996).
2. Bríza T., Kvíčala J., Mysík P., Paleta O., Čermák J.: Synlett 2001, 5.

STUDIUM KATION- π INTERAKCÍ MEZI CALIX[4]ARENY V 1,3-ALTERNUJÍCÍ KONFORMACI A STŘÍBRNÝM KATIONTEM

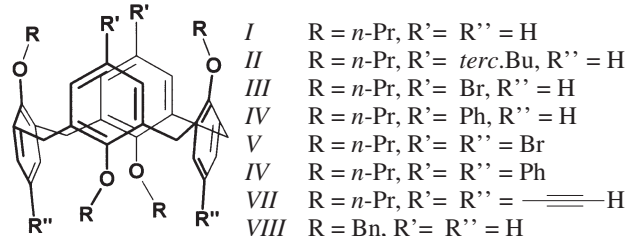
JAN BUDKA^a, JAN SÝKORA^b, IVANA CÍSAŘOVÁ^c,
VERONIKA MICHLOVÁ^a, HANA PETŘÍČKOVÁ^b,
PAVEL LHOTÁK^a a IVAN STIBOR^a

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^cÚstav anorganické chemie, Univerzita Karlova, Hlavo-
va 8, 128 43 Praha 2, e-mail: budkaj@vscht.cz

Pro studium komplexací prostřednictvím kation- π interakcí bylo připraveno 8 derivátů calix[4]arenu v 1,3-alternující konformaci.

Interakce mezi calix[4]areny a triflátem stříbrným byly studovány několika metodami:

- 1) Pomocí technik ¹H NMR spektroskopie byly stanoveny asociační konstanty a stechiometrie komplexů.
- 2) Přítomnost komplexů byla rovněž potvrzena pomocí MS-FAB spektroskopie.
- 3) V případě derivátů I–IV a VIII se podařilo získat monokrystaly vhodné pro X-ray difrakci, jejichž struktura byla úspěšně vyřešena.



Ukázalo se, že v případě derivátů V–VII ke komplexaci nedochází, calix[4]areny II–IV tvoří výhradně komplexy o stechiometrii 1:1, zatímco komplexy 1,3-alternátů I a VIII a triflátu stříbrného mají stechiometrii 1:2. Tato skutečnost je zajímavá zejména v případě derivátu I, jehož zjištěné výsledky se rozcházejí s dosud publikovanými údaji¹.

LITERATURA

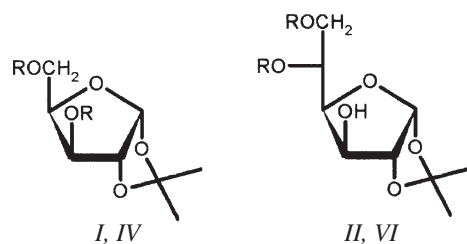
1. Ikeda A., Shinkai S.: J. Am. Chem. Soc. 116, 3102 (1994).

PRODUKTY VZNIKAJÍCÍ PŮSOBENÍM LEWISOVÝCH KYSELIN NA O-ALKYLIDENDERIVÁTY ALDOS A ALDITOLŮ

KATEŘINA BUCHALOVÁ, KAREL KEFURT,
JITKA MORAVCOVÁ a JAN STANĚK

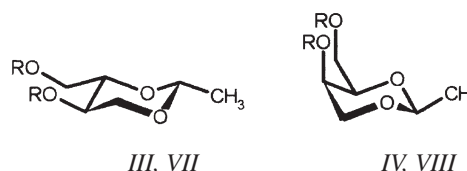
Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: Karel.Kefurt@vscht.cz, Katerina.Buchalova@vscht.cz,
Jitka.Moravcova@vscht.cz, Jan.Stanek@vscht.cz

Přestože jsou acetyly a ketyly v chemii sacharidů považovány za výbornou chránicí skupinu, mohou za určitých pod-



I, II R = H

V, VI R = $\text{>C(CH}_3)_2$



III, IV R = H

VII, VIII R = >CHCH_3

mínek vykazovat svou vlastní reaktivitu. Tento jev lze pozorovat např. u reakcí probíhajících v přítomnosti Lewisových kyselin. Bylo zjištěno, že u roztoků látek I–IV dochází působením katalytického množství BF₃·Et₂O k částečné intermolekulární migraci chránicích skupin. Vedle volných aldolů resp. alditolů vznikají i deriváty V–VIII se dvěma chránicími skupinami.

U látek I a II byla kromě výše uvedené migrace pozorována významná spontánní polymerace za vzniku řetězců s počtem jednotek 2–15. Ve všech případech je množství a poměr vzniklých produktů závislé na teplotě, době reakce i množství použitého katalyzátoru.

Práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300006.

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ A ANTIMYKOTICKÁ AKTIVITA LÁTEK PODOBNÝCH SALICYLANILIDŮM

KAREL WAISSER^a, OTAKAR BUREŠ^a,
PAVEL HOLÝ^a, PETRA KUBANOVÁ^b,
VLADIMÍR BUCHTA^b a JARMILA KAUSTOVÁ^c

^aKatedra anorganické a organické chemie, ^bKatedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, 500 05 Hradec Králové, ^cNárodní referenční laboratoř pro Mycobacterium kansasii, Krajská hygienická stanice, 728 92 Ostrava
e-mail: waisser@faf.cuni.cz, buchta@faf.cuni.cz, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

Salicylanilidy se vyznačují významnou biologickou aktivitou (antibakteriální aktivita, antituberkulotická a antimykotická aktivita, analgetická a protizánětlivá aktivita, neuroleptická aktivita, antiprotozoální a anthelmintická)¹. V naší

pracovní skupině byly studovány jako potenciální antituberkulotika a antimykotika². Cílem naší studie bylo zjistit, jaké budou vztahy mezi strukturou a aktivitou, pokud dojde k některým izosterním změnám v molekule. V souvislosti s tímto sdělením jsme provedli tyto záměny: a) Záměna –OH skupiny v molekulovém fragmentu kyseliny salicylové za –SH fragment. b) Záměna CH v poloze 6 v kruhu salicylové kyseliny za N. Jako výchozí látky jsou proto zvolili 2-sulfanylbenzooxovou kyselinu a 3-hydroxypikolinovou kyselinu. Z výchozích sloučenin jsme připravili běžnými postupy příslušné anilidy.

Antimikrobiální aktivita byla sledována *in vitro*, a to vůči 4 kmenům mykobakterií a 10 kmenům hub potenciálně patogenních pro člověka.

Práce vznikla za podpory grantů GA ČR 203/99/0030, MŠMT 111 600 001 a MŠMT 111 600 002.

LITERATURA

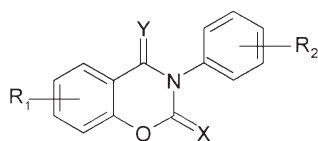
1. Waisser K., Kubicová L.: Cesk. Farm. 42, 218 (1993).
2. Waisser K., Hladůvková J., Kuneš J., Kubicová L., Klimešová V., Karajannis P., Kaustová J.: Chem. Pap. 55, 211 (2001).

QSAR STUDIE ANTIMYKOBAKTERIÁLNĚ AKTIVNÍCH LÁTEK ZE SKUPINY BENZOXAZINDIONŮ A JEJICH SÍRNÝCH ANALOG

KAREL WAISSE^a, OTAKAR BUREŠ^a,
PAVEL HOLÝ^a, JARMILA KAUSTOVÁ^b,
RADEK OSWALD^a a LUCIE JIRÁSKOVÁ^a

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, 500 05 Hradec Králové, ^bNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Krajská hygienická stanice, 728 92 Ostrava
e-mail: waisser@faf.cuni.cz, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

3-Fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diony, 3-fenyl-1,3-(2H)-benzoxazin-4-thioxo-(3H)-2-ony a 3-fenyl-1,3-(2H)-benzoxazin-2,4-(3H)-dithiony se vyznačují významnou antimykobakteriální aktivitou. Cílem naší studie bylo zjistit vliv substituce v poloze 6 resp. 7 na biologickou aktivitu.



X=Y=O,S

R₁ = H, 4-Cl, 4-CH₃, 4-OCH₃, 5-Br, 5-Cl, 5-F, 5-CH₃, 5-OCH₃, 5-NO₂
R₂ = 4-H; 4-CH₃; 4-Cl; 3-Cl; 3,4-Cl₂; 4-Br, 4-F, 3-F, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-OCH₃, 4-N(CH₃)₂, 4-CF₃, 4-COOEt, 4-CN

Za tímto účelem jsme syntetizovali přes 350 sloučenin a stanovili u nich antimykobakteriální aktivitu. Antimykobakteriální aktivita byla sledována *in vitro*, a to vůči 4 kmenům mykobakterií. *M. tuberculosis*, *M. avium* a dvěma kmenům *M. kansasii*.

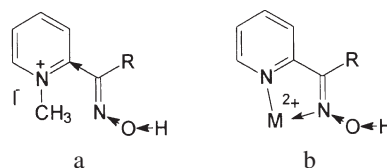
Práce byla podporována grantem GA UK 234/2000/BCH/FaF, GA ČR 203/99/0030 a výzkumným záměrem VZ MŠMT 111600001.

VLIV KOORDINACE IONTŮ KOVŮ NA REAKTIVITU OXIMŮ PŘI HYDROLÝZE ESTERŮ

RADEK CIBULKA, FRANTIŠEK HAMPL
a FRANTIŠEK LIŠKA

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

Anion vzniklý deprotonací oximové skupiny je účinným nukleofilem schopným atakovat molekulu esteru. Vysoká reaktivita (nukleofilita) oximátového iontu je způsobena α -efektem sousedního dusíkového atomu. Aby byla zabezpečena dostatečná koncentrace nukleofilního oximátového iontu také při neutrálním pH, je nezbytné zvýšit kyselost oximové skupiny (pK_a alifatických či aromatických oximů je 11–13). Jednou z možností je zařazení elektronakceptorů skupiny do molekuly oximu. Tak např. kvartérní pyridiniové aldoximy a ketoximy (obr. 1, $pK_a = 7,9–9,1$) jsou velmi účinné při štěpení alkanoátů a fosfátů. Ještě většího efektu při zvýšení kyselosti oximové skupiny u pyridinových oximů lze docílit koordinací k iontům kovů (obr. 1b). Jak koordinace k iontu kovu, tak přítomnost elektronakceptorů skupiny však vedle zvýšení acidity oximu snižují nukleofilitu iontu vzniklého jeho deprotonací. Výsledná hydrolytická účinnost oximu či jeho komplexu je tak výsledkem těchto dvou protichůdných vlivů.



Obr. 1.

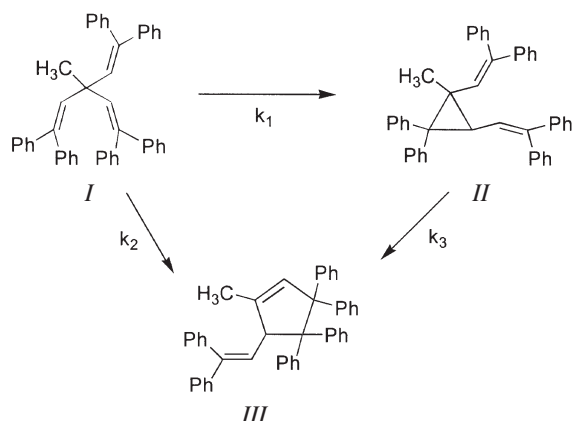
Práce se zabývá porovnáním „efektivnosti“ uvedených dvou způsobů aktivace oximové skupiny při hydrolyze alkanoátů. Jako modely byly zvoleny methyl(pyridin-2-yl)ketoxim, methyl(diazinyl)ketoxim a jejich komplexy s Ni²⁺ a Zn²⁺ ionty a 1-methyl-2-(1-hydroxyiminoethyl)pyridinium-jodid.

TRI- π -METHANOVÝ PŘESMYK

VLADIMÍR CÍRKVA^a a HOWARD E. ZIMMERMAN^b

^aÚstav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^bUniversity of Wisconsin, Madison, Department of Chemistry, University Ave. 1101, Madison, WI, USA
e-mail: cirkva@icpf.cas.cz, zimmerman@chem.wisc.edu

Široce studovaný di- π -methanový přesmyk¹ (Zimmermanův přesmyk) patří mezi [1,2] sigmatopní přesmyky, při kterých dochází k fotolytické isomeraci nekonjugovaných dienů na vinylcyklopropany. Podmínkou průběhu jsou dva



π systémy vázané k centrálnímu sp^3 hybridizovanému uhlíku. Tyto znalosti umožnily předpovědět existenci tzv. tri- π -methanového přesmyku, kdy je nutno, aby molekula obsahovala tři π systémy. První příklad tri- π -methanového přesmyku byl pozorován pouze při ozařování krystalů (v pevné fázi)², snaha objevit tutu reakci při fotolýze roztoků však byla neúspěšná.

Pro studium byl vybrán nejjednodušší základní systém mající tři dvojné vazby, 3-methyl-3-(2,2-diphenylvinyl)-1,1,5,5-tetraphenyl-1,4-pentadien (*I*). Bylo nalezeno, že tento systém fotochemicky přesmykuje za vzniku cyklopentenového kruhu *III*. Tato látka *III* odpovídala tri- π -methanové přeměně, což bylo potvrzeno x-ray spektroskopií. Zároveň byl také pozorován vznik di- π -methanového produktu, vinylcyklopropenu *II*, který se přeměňuje za reakčních podmínek opět na cyklopenten *III*. Tento problém byl kineticky řešen^{3,4} a stanoveny rychlostní konstanty jednotlivých produktů. Na tomto základě byl potvrzen fakt, že reakce probíhá přes tri- π -methanový přesmyk.

Diskutovaný mechanismus tri- π -methanového přesmyku je obdobný známému di- π -methanovému přesmyku a závisí především na preferované konformaci a sterických vlivech v diradikálovém intermediátu. Také byly studovány tri- π -methanové systémy mající dvě esterové jednotky přímo vázané k dvojné vazbě a vliv senzibilace na průběh této fotoreakce. Byl nalezen také tri- π -methanový přesmyk, který probíhá ze základního stavu, tj. bez fotochemické excitace. Jedná se o nový, kysele katalyzovaný přesmyk⁵.

LITERATURA

1. Zimmerman H. E., Armesto D.: Chem. Rev. 96, 3065 (1996).
2. Zimmerman H. E., Zuraw M. J.: J. Am. Chem. Soc. 111, 7974 (1989).
3. Zimmerman H. E., Církva V.: Org. Lett. 2, 2365 (2000).
4. Zimmerman H. E., Církva V.: J. Org. Chem. 66, 1839 (2001).
5. Zimmerman H. E., Církva V., Jiang L.: Tetrahedron Lett. 41, 9585 (2000).

KONFORMAČNÍ CHOVÁNÍ THIALCALIX[4]ARENŮ

MICHAL ČAJAN^a, PAVEL LHOTÁK^b,
JAROSLAV KOČA^a a IVAN STIBOR^b

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, PŘF MU, Kotlářská 2, 612 00 Brno, ^bÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: cajan@chemi.muni.cz

Cyklické fenolické oligomery – calix[n]areny – představují díky své unikátní konkrávní struktuře a modifikovatelné velikosti vnitřní kavity mimořádně atraktivní strukturní motiv pro supramolekulární aplikace¹. Jejich význam rovněž umocňuje snadná příprava a následná regioselektivní modifikovatelnost základního skeletu. Jedním z možných způsobů derivatizace je také náhrada methylenových můstků spojujících fenolické jednotky oligomeru jinými atomy či funkčními skupinami. Relativně novou podskupinu calix[n]arenů tedy reprezentují sloučeniny, obecně nazývané thiacalix[n]areny, v nichž jsou aromatické jednotky spojeny siřnými můstky². Tato strukturní změna vnáší do rodiny calixarenů nové vlastnosti, u klasického systému nepozorované.

Jedním z fenoménů charakteristických právě pro calix[n]arenový skelet je specifická konformační chování. Calix[4]aren odvozený od *p-terc*.butylfenolu zaujímá díky intramolekulárním vodíkovým vazbám mezi sousedícím hydroxylovými skupinami na dolním okraji kavity konickou konformaci, jež mimo jiné dala calixarenům jejich jméno. Jednoduchou alkylací hydroxylů na spodním okraji calix[4]arenu získáme tetraalkylderiváty, u nichž lze rozlišit čtyři známé základní konformace – konickou (*cone*), částečně konickou (*partial cone*), 1,2-střídavou (*1,2-alternate*) a 1,3-střídavou (*1,3-alternate*). V případě zavedení větších substituentů, například propylu, je calixarenový skelet zcela rigidizován a jednotlivé konformery lze izolovat jako chemická individua.

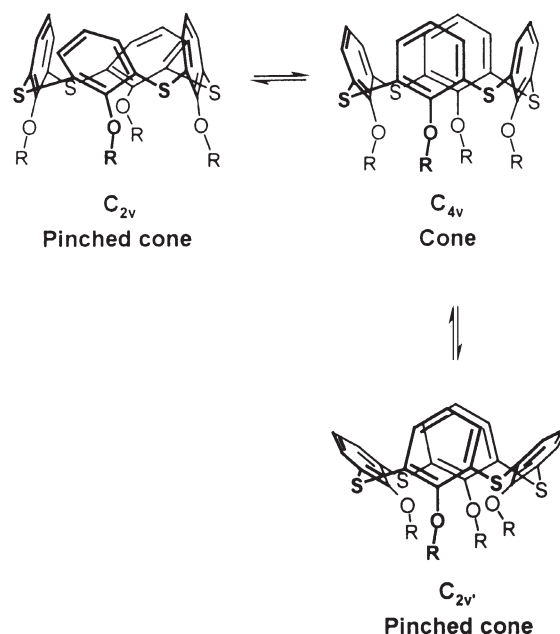


Schéma 1: *Pinched cone* $\leftrightarrow$ *pinched cone* interkonverze thiacalixarenů

Dále bylo zjištěno, že konická C_{4v} (nebo C_4) symetrická struktura pozorovaná v ^1H NMR spektrech reprezentuje spíše tranzitní stav *pinched cone* $\leftrightarrow$ *pinched cone* interkonverze (schéma 1), zatímco oba C_{2v} konformery (*pinched cone*) představují na hyperploše potenciální energie lokální minima.

Tento proces byl experimentálně i teoreticky studován na řadě derivátů klasického calix[4]arenu, dosud však nebyl zcela jasně prokázán u jednoduchých alkylovaných calixarenů odvozených od nesubstituovaného fenolu. Stabilizace *pinched cone* konformerů těchto derivátů vyžaduje teploty nižší než 170 K, což indikuje zřejmě velmi nízkou energetickou bariéru jejich vzájemné interkonverze³. Inkorporace čtyřech atomů síry do calixarenového skeletu vede mimo jiné k dramatické změně konformačního chování a *pinched cone* konformer se stává stabilním již při normální teplotě⁴. Detailní prozkoumání hyperplochy potenciální energie v oblasti konických konformací umožnilo vysvětlení některých rozdílů v chování obou výše uvedených strukturních typů.

LITERATURA

1. Gutsche C. D.: *Calixarenes Revisited*, vyd. 1., sv. 6. The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1998.
2. Harada T., Shinkai S.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1995, 2231.
3. Kumagai H., Hasegawa M., Miyazaki S., Sugawa Y., Sato Y., Hori T., Ueda S., Kamiyama H., Miyano, S.: Tetrahedron Lett. 38, 3971 (1997).
4. Čajan M., Lhoták P., Lang J., Dvořáková H., Stibor I., Koča J.: in preparation.

SYNTEZA 15-HYDROXYLOVANÝCH STEROIDNÍCH HORMONU A JEJICH FYLOGENEZE

IVAN ČERNÝ, 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

Standardními metodami steroidní chemie byly připraveny oba epimerní 15-hydroxyderiváty testosteronu a byla rozpracována chemická syntéza 15α -hydroxyprogesteronu. Cílové 15-hydroxylované steroidní hormony by měly sloužit jako srovnávací vzorky a dále jako výchozí materiál pro přípravu haptenu pro kompletaci kitu na jejich imunostanovení v gonádách mihule říční (*Lampetra fluviatilis*). Ve spolupráci s endokrinologickými pracovišti by měl celý projekt přispět k hlubšímu studiu fylogenetických rozdílů v povaze steroidních hormonů obratlovců.

Tato práce byla provedena v rámci výzkumného záměru AV ČR Z4 055 905.

LITERATURA

1. Hosoda H., Yamushita K., Chino N., Nambara T.: Chem. Pharm. Bull. 24, 1860 (1976).

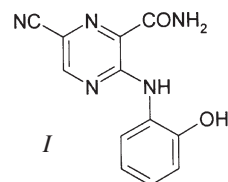
2. Černý I., Fajkoš J., Pouzar V.: Steroids 63, 58 (1996).
3. Kime D. E., Rafter J. J.: Gen. Comp. Endocrinol. 44, 69 (1981).

SYNTEZA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA 5-KYANO-RESP. 6-KYANO-3-ARYLAMINOPYRAZIN-2-KARBOXAMIDŮ

MARTIN DOLEŽAL^a, JANA BAJEROVÁ^a
a VLADIMÍR BUCHTA^b

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

Homolytickou amidací směsi 6- a 5-chlorpyrazin-2-karboxamidu pomocí formamidu byly získány v poměru 10:1 dva polohové isomery, 5- a 6-kyan-3-chlorpyrazin-2-karboxamid. Po izolaci sloupcovou chromatografií byly oba isomery aminodehalogenovány aromatickými aminy; 5-kyan-3-chlorpyrazin-2-karboxamid reagoval ochotně a za vysokých výtěžků (benzen, 80 °C, 30 minut, 80–90 %)¹, zatímco 6-kyan-3-chlorpyrazin-2-karboxamid poskytoval produkty v nižších výtěžcích (*N,N*-dimethylformamid, 140 °C, 5 hodin, 20–30 %). Připravené látky byly podrobeny testování *in vitro* antimykobakteriální a antifungální aktivity. V obou testech byl nejaktivnější 6-kyan-3-(2-hydroxyfenylamino)pyrazin-2-karboxamid (*I*), (MIC = 0,78 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ proti *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv; MIC = 7,81–250 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ proti všem testovaným houbovým kmenům). V případě *Absidia corymbifera* byl při odečítání MIC po 24 hod stejně účinný jako ketokonazol.



Studie byla vypracována za podpory MŠMT ČR (č. FRVŠ 1676/G4/2001, Výzkumné záměry č. 11160001 a 11160002). Antimycobacterial data were provided by the Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF) through a research and development contract with the U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

LITERATURA

1. Doležal M., Hartl J., Lyčka A., Buchta V., Odlerová Z.: Collect. Czech. Chem. Commun. 60, 1236 (1995).

SYNTEZA, STRUKTURA A FUNGICIDNÍ AKTIVITA DERIVÁTŮ [2,6-BIS(DIMETHYLAMINOMETHYL)FENYL] DIFENYLSTANNYLBROMIDU

LIBOR DOSTÁL^a, ALEŠ RŮŽIČKA^a,
ROMAN JAMBOR^a, VLADIMÍR BUCHTA^b,
JAROSLAV HOLEČEK^a

^aKatedra obecné a anorganické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 95, 532 09 Pardubice, ^bFakulta biologických a medicínských věd, Farmaceutická fakulta, Karlova univerzita, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: libdostal@seznam.cz

Organocínitité sloučeniny jsou v poslední době intenzivně studovány vzhledem ke své *in vitro* a *in vivo* fungicidní aktivitě. Zejména triorganocínitité sloučeniny vykazují zajímavé výsledky vůči některým kmenům medicínsky významných hub a plísní. Limitujícím faktorem pro farmakologický výzkum a následné použití těchto sloučenin je jejich omezená rozpustnost ve vodě.

V rámci této práce bylo připraveno sedm originálních triorganocínitých sloučenin (schéma 1) vykazujících zvýšenou rozpustnost ve vodě (200 mg/100 ml) kvůli své iontové struktuře. Struktura připravených sloučenin byla identifikována v roztoku pomocí ¹H, ¹¹⁹Sn NMR spektroskopie a ESI-hmotnostní spektrometrie. V tuhé fázi byly sloučeniny studovány pomocí rentgenostrukturální analýzy¹ monokrystalického materiálu a pomocí ¹³C a ¹¹⁹Sn CP/MAS NMR spektroskopie.

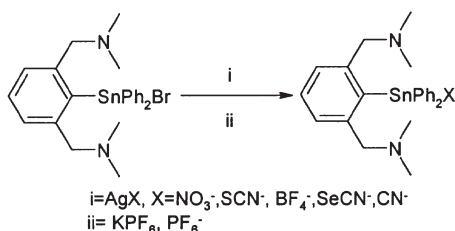


Schéma 1

Připravené sloučeniny byly testovány *in vitro* na některých medicínsky významných kmenech hub a plísní. Výsledky těchto testů spolu s popisem struktury sloučenin budou obsahem sdělení.

Autoři děkují Ministerstvu školství (COST 8.20.) za finanční podporu.

LITERATURA

- Jambor R., Císařová I., Růžička A., Holeček J.: Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 57, 373 (2001).

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ ÚČINKY LÁTEK S BAZICKÝM FARMAKOFOREM: PIPERIDINOETHYLESTERY FENYLKARBAMOVÝCH KYSELIN

KAREL WAISSE^a, KATEŘINA DRAŽKOVÁ^a,
JOZEF ČIŽMÁRIK^b a JARMILA KAUSTOVÁ^c

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, 500 05 Hradec Králové, ^bKatedra farmaceutické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, 832 32 Bratislava, Slovenská republika, ^cNárodní referenční laboratoř pro Mycobacterium kansasii, Krajská hygienická stanice, 728 92 Ostrava, e-mail: waisser@faf.cuni.cz, cizmarik@fpharm.uniba.sk, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

V předchozí studii jsme sledovali vztahy mezi chemickou strukturou a antimykobakteriální aktivitou pyrrolidinoethyl-esterů fenylylkarbamových sloučenin¹. Cílem této práce je studie obdobných derivátů piperidinoethyl-esterů fenylylkarbamových kyselin. Antimykobakteriální aktivita byla hodnocena *in vitro*, a to vůči Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii a Mycobacterium avium. Vztahy mezi strukturou a aktivitou byly kvantitativně hodnoceny. Všechny sloučeniny byly substituovány alkoxykupinou na fenylu. Látky byly převážně aktivnější než odpovídající dříve studované sloučeniny. Velikost antimykobakteriálního účinku souvisela s délkou alkoxyly.

Práce vznikla na základě spolupráce českých a slovenských pracovišť a byla podporována granty GA ČR 203/99/0030, MŠMT 111 600 001 na české straně a grantem 1/8213/01 VEGA SR na slovenské straně.

LITERATURA

- Waisser K., Čížmárik J., Dražková K., Kaustová J.: Česk. Slov. Farm. 50, v tisku (2001).

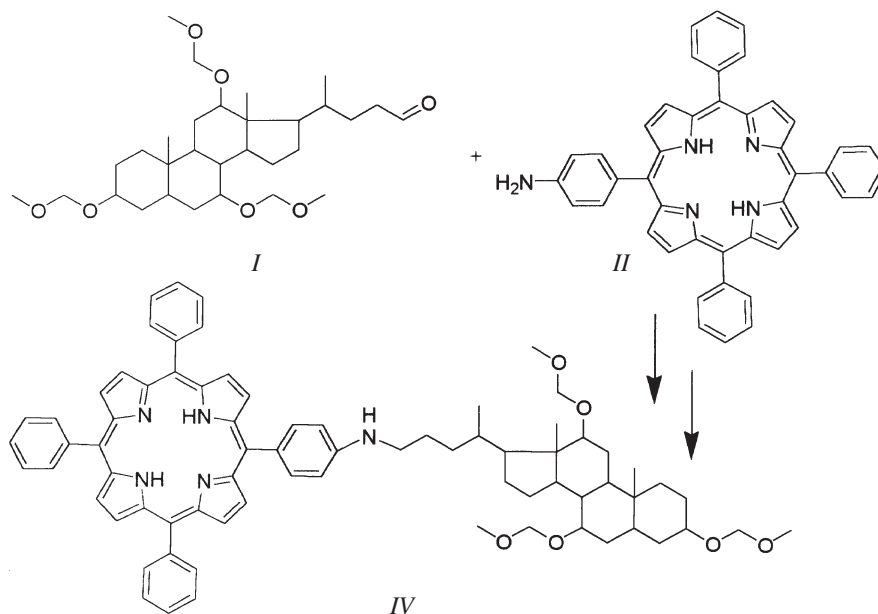
PORPHYRIN RECEPTOR WITH SINGLE STEROID MOIETY

MYKHAYLO DUKH^{a,b}, IVAN ČERNÝ^b,
VLADIMÍR POUŽAR^b, VLADIMÍR KRÁL^a
a PAVEL DRAŠAR^b

^aInstitute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6, ^bInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6
e-mail: drasar@uochb.cas.cz

The chemistry of porphyrins equipped with substituted phenyl moieties in *meso*-positions was largely studied for a period of time¹⁻³. Recently developed method allows the construction of such a system where chiral steroid molecule could affect the binding properties of the receptor.

Thus, the steroidal aldehyde *I* was condensed with 20-(4-aminophenyl)-5,10,15-triphenyl-porphyrin *II* (ref.⁴ ratio 6:1, in dichloromethane, r.t.) to yield the Schiff-base *III*, which upon reduction by LAH in THF at 50 °C gave amine *IV*. The amine *IV* is presented as a basic compound for the construction of the



porphyrin receptors with steroid-induced chirality. The study of physico-chemical properties is under investigation.

The project was supported by the grants of the Grant Agency of the Czech Republic No. 203/97/0695, of Ministry of Education of the Czech Republic (No. VS 97135), of COST No. OCD12.20, and Research project Z4055905.

REFERENCES

1. Davis A. P., Bonar-Law R. P., Sanders J. K. M., in book: *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, V. 4. Supramolecular Reactivity and Transport: Bioorganic Systems. Pergamon 1996.
2. Bonar-Law R. P., Mackay L. G., Walter C. J., Marvaud V., Sanders J. K. M.: *Pure Appl. Chem.* 66, 803 (1994).
3. Bonar-Law R. P., Sanders J. K. M.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 574.
4. Kruper Jr. W. J., Chamberlin T. A., Kochanny M.: *J. Org. Chem.* 54, 2753 (1989).

NETRADIČNÍ HYDROSTANNACE

**MAREK DYMÁK, ALEŠ RŮŽIČKA,
ROMAN JAMBOR a JAROSLAV HOLEČEK**

Katedra obecné a anorganické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: marek.dymak@upce.cz

Organocínitité sloučeniny jsou důležitými meziprodukty v organické syntéze, a proto je jejich přípravě věnována velká pozornost. Jednou z možností přípravy těchto sloučenin je hydrostannace¹, což je adice organocínitého hydridu na násobnou vazbu (schéma 1).

Byla studována reakce výše uvedeného organocínitého hydridu s vybranou řadou nenasyčených sloučenin za různých

podmínek. Vzhledem k povaze použitého hydridu (aktivace vazby Sn–H) by tato reakce měla mít specifický výsledek. Výtěžnost, regioselektivita a stereoselektivita reakce bude diskutována na základě ¹H, ¹³C a ¹¹⁹Sn NMR spektroskopie.

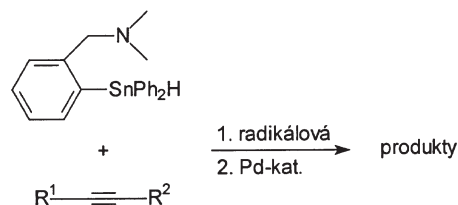


Schéma 1

Autoři by rádi poděkovali GA ČR (grant č. 203/00/0920) za finanční podporu.

LITERATURA

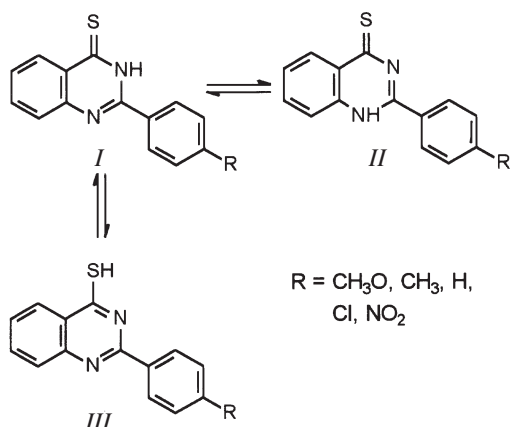
1. Smith N. D., Mancuso J., Lautens M.: *Chem. Rev.* 100, 3257 (2000).

TAUTOMERIE DERIVÁTŮ 2-FENYLCHINAZOLIN-4-THIONU

**JIŘÍ HANUSEK^a, MILOŠ SEDLÁK^a
a MILAN ERBEN^b**

^aKatedra organické chemie, ^bKatedra obecné a anorganické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
e-mail: Jiri.Hanusek@upce.cz

V naší předchozí práci jsme se zabývali syntézou¹ a kinetikou² cyklizační reakce substituovaných 2-benzoylamino-thiobenzamidů, které v bazickém prostředí poskytují ve velmi dobrém výtěžku deriváty 2-fenylchinazolin-4-thionu. Tyto



2-fenylchinazolin-4-thiony se mohou vyskytovat ve třech tautomerních formách.

Na základě interpretace ^{13}C -NMR, IR, Ramanových a UV spekter jsme zjistili, že preferovanou tautomerní formou je forma I, stejně jako u analogických, již dříve v literatuře studovaných 2-fenylchinazolin-4-onů.

Autoři příspěvku děkují GA ČR za poskytnutí finančních prostředků (grant č. 203/01/0227).

LITERATURA

- Hanusek J., Hejtmánková L., Kubicová L., Sedlák M.: *Molecules* 6, 323 (2001).
- Hanusek J., Sedlák M.: *Chem. Listy* 94, 789 (2000).

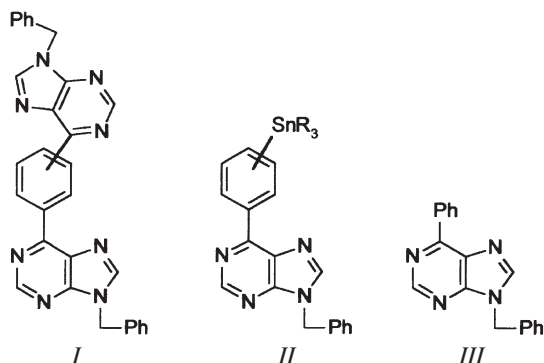
KAPLING 9-BENZYL-6-CHLORPURINU S 1,3- A 1,4-BIS(TRIALKYLČÍN)BENZENEM

MARTINA HAVELKOVÁ^a, DALIMIL DVOŘÁK^{a*} a MICHAL HOCEK^b

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Dvě molekuly purinu spojené v poloze 6 1,3- nebo 1,4-fenylénovým zbytkem představují analogii Watson-Crick duplexu.

Byla vypracována metoda přípravy těchto látek založená



na Stilleho kaplingu 1,3- a 1,4-bis(trialkylčín)benzenu s 9-benzyl-6-chlorpurinem. 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.

SROVNÁVACÍ STUDIE STRUKTUR AKTIVNÍCH CENTER GLYKOSYLTRANSFERAS A NÁVRH POTENCIÁLNÍCH INHIBITORŮ

HELENA HEISSIGEROVÁ^a, PETR KOČALKA^a, JITKA MORAVCOVÁ^a a ANNE IMBERTY^b

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bCentre de recherches sur les macromolécules végétales, BP53, 38041 Grenoble cedex 9, France

e-mail: helen.heissigerova@vscht.cz, petr.kocalka@vscht.cz, jitka.moravcova@vscht.cz, anne.imberty@cermav.cnrs.fr

Sacharidy buněčných povrchů hrají dominantní roli v procesech biologického rozpoznávání, které se uplatňují při tak důležitých pochodech jako je imunitní odpověď, růst buněk nebo mezibuněčná komunikace. Studium selektivních inhibitorů glykosyltransferas (GT) účastnících se biosynthesy oligosacharidů buněčných povrchů, může vést k objevení nových, terapeuticky významných látek. Doposud však byly ve vývoji inhibitorů zaznamenány jen dílčí úspěchy.

Teprve v nedávné době byly vyřešeny 3D struktury glykosyltransferasy SpsA (cit.¹) z *Bacillus subtilis*, hovězí β -1,4-galactosyltransferasy T1 (cit.²) a α -1,3-galactosyltransferasy³, lidské β -1,3-glucuronyltransferasy⁴, bakteriální galactosyltransferasy LgtC (cit.⁵) z *Neisseria meningitidis* a králičí *N*-acetylglucosaminyltransferasy I (cit.⁶) díky roentgenové spektrometrii. Tato strukturní data poskytují první detailní pohled na vztah struktury a katalytické funkce.

Primární, sekundární a terciární struktury výše uvedených enzymů byly porovnány metodami „multiple alignment“ a superpozice 2D a 3D modelů. Byly vyhodnoceny konformační parametry ligandů a srovnány s hodnotami popsanými pro ligandy dalších enzymů užívajících nukleotid-cukry jako substráty. Dále byla modelována orientace a umístění syntetického inhibitoru⁷ v aktivním centru β -1,4-galactosyltransferasy T1.

Na základě této teoretické studie byly navrženy struktury nových inhibitorů GT. Z nich byly připraveny α -D-galactopyranosyl-1-fosfonát⁸ a α -D-galactopyranosyl-1-methylenfosfonát, jejichž biologická aktivita bude studována.

Práce je řešena za podpory grantu FRVŠ č. 634/2001.

LITERATURA

- Charnock S. J., Davies G. J.: *Biochemistry* 38, 6380 (1999).
- Gastinel L. N., Cambillau C., Bourne Y.: *EMBO J.* 13, 3546 (1999).
- Gastinel L. N., Bignon C., Joiasse D. H.: *EMBO J.* 20, 638 (2001).
- Pedersen L. C., Tsuchida K., Negishi M.: *J. Biol. Chem.* 275, 34580 (2000).

- Persson K., Wakarchuk W. W., Strynadka N. C. J.: Nat. Struct. Biol. 8, 166 (2001).
- Unligil U. M., Zhou S., Sarkar M., Rini J. M.: EMBO J. 19, 5269 (2000).
- Hashimoto H., Endo T., Kajihara Y.: J. Org. Chem. 62, 1914 (1997).
- Vaghefi M. M., Bernacki R. J., Robins R. K.: J. Med. Chem. 8, 1383 (1987).

KINETIKA A MECHANISMUS RECYKLIZAČNÍ REAKCE SUBSTITUOVANÝCH S-(1-FENYLPYRROLIDIN-2-ON-3-YL)-ISOTHIOURONIOVÝCH SOLÍ

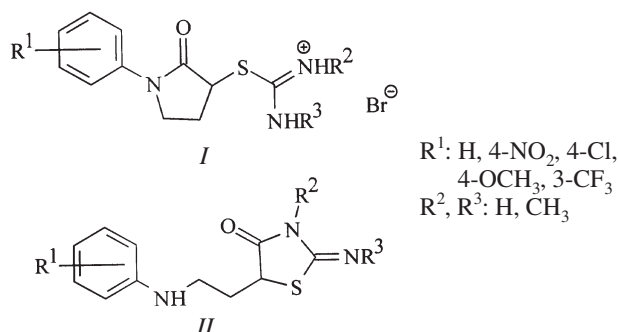
LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ^a,
VLADIMÍR MACHÁČEK^b a MILOŠ SEDLÁK^b

^aVýzkumný ústav farmacie a biochemie, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha, ^bKatedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
e-mail: vufb.pce@worldonline.cz, Milos.Sedlak@upce.cz

Thiomočovina, 1-methylthiomočovina a 1,3-dimethylthiomočovina poskytují reakci se substituovanými 3-brom-1-fenylpyrrolidin-2-ony¹ odpovídající isothiouroniové soli. Zjistili jsme, že v bazickém prostředí rovnovážně vzniká isothiomočovina. Aminoskupina isothiomočoviny pak intramolekulárně nukleofilně atakuje amidický karbonyl pyrrolidinového cyklu přičemž dochází k jeho otevření a vzniku nového iminiotiazolidinového heterocyklu. Tuto tandemovou recykliční reakci můžeme klasifikovat jako transformaci heterocyklického skeletu za účasti tří atomů postranního řetězce².

Podrobně jsme studovali kinetiku a mechanismus recykliční reakce *Id* → *IId* (R^1 : 4-OCH₃, R^2 : H, R^3 : CH₃) ve vodných roztocích aminových pufrů (*N*-methylmorpholin, morfolin, tris(hydroxymethyl)amin, ethanolamin a butylamin) v rozmezí pH 8,1 až 11,5 a v roztocích hydroxidu sodného (v rozmezí koncentrací 1.10⁻³ až 4.10⁻³ mol.l⁻¹) při 25 °C a jednotkové iontové síle za podmínek reakce pseudoprvního řádu. Z uvedených závislostí jsme zjistili, že recykliční reakce *Id* → *IId* je katalyzována jak bazickou, tak kyselou složkou pufru (obecná kyselá a obecná bazická katalýza) a pozorovaná rychlostní konstanta se v uvedeném prostředí řídí následující kinetickou rovnicí:

$$k_{\text{obs}} = k_o + k_{\text{OH}}[\text{OH}] + k_{\text{B}}[\text{B}] + k_{\text{HB}}[\text{BH}]$$



V roztocích hydroxidu sodného se rovnice zjednoduší na obecný tvar:

$$k_{\text{obs}} = k_o + k_{\text{OH}}[\text{OH}]$$

kde jsme na základě experimentální závislosti určili hodnotu $k_{\text{OH}} = 32,5 \text{ l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ (hodnota k_o je tomto případě nulová). Z konstant (k_{extrapol}) získaných ze závislosti k_{obs} vs [B] extrapolací na nulovou koncentraci pufru a pak vynesení proti hodnotám pH v *N*-methylmorpholinových a morfolinových pufrch jsme vypočetli hodnotu $\text{p}K_a = 8,75 \pm 0,10$ pro látku *Id*. Pomocí této hodnoty pak bylo možno vypočíst jednotlivé katalytické konstanty k_{B} a k_{HB} vztažené na reaktivní species (volná NH₂ skupina).

Autoři příspěvku děkují GA ČR za poskytnutí finančních prostředků (grant č. 203/01/0227).

LITERATURA

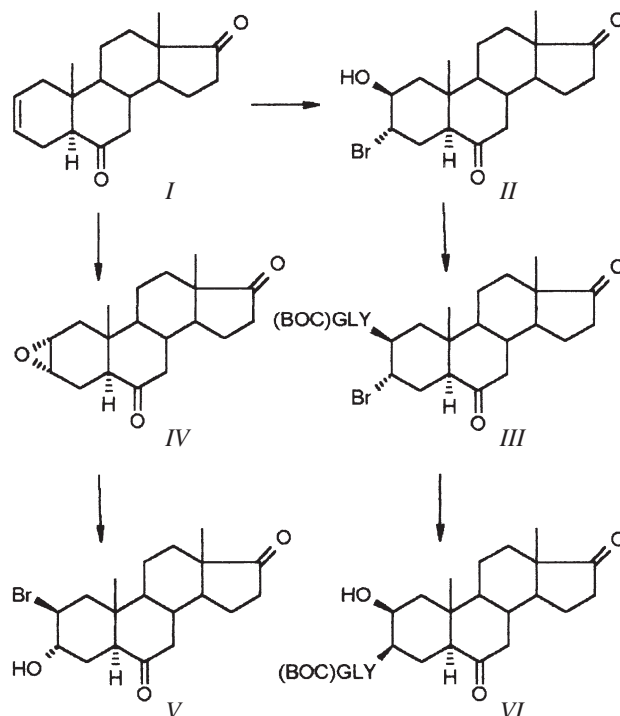
- Sedlák M.: Chem. Listy 93, 734 (1999).
- Van der Plas H. C.: J. Heterocycl. Chem. 37, 427 (2000).

SYNTHESIS OF BRASSINOSTEROID LIGANDS FOR AFFINITY CHROMATOGRAPHY

JAROSLAVA HNILČKOVÁ, LADISLAV KOHOUT,
and MILOŠ BUDEŠINSKÝ

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6, e-mail: jarka@uochb.cas.cz

In the course of our studies on structure-activity relationship of brassinosteroid¹⁻³ there was a need for the synthesis of



a compound which would bind to affinity carriers potentially useful for isolation of protein receptors from plant extracts. In this case we planned to bind the brassinosteroid part through an A ring function.

To elaborate the synthesis, we used 6,17-dioxo-5 α -androst-2-ene (*I*) as the starting material. An addition of hypobromous acid to a 2,3-double bond afforded 3 α -bromo-2 β -hydroxy-5 α -androst-6,17-dione (*II*). To determine the configuration of the adduct, we synthesized an isomeric bromohydrine: 2 β -bromo-3 α -hydroxy-5 α -androst-6,17-dione (*V*) was formed by a hydrobromic acid cleavage of epoxide (*IV*) obtained on epoxidation of olefin *I*. The structures of these two bromohydrines follow from their NMR spectra before and after treatment with TAI. Bromohydrine *II* was used for synthesis (BOC)glycine-ester (*III*) which on acetolysis of bromine atom afforded compound (*VI*) which will be used for binding experiment.

The authors acknowledge financial support by the grant GA CR No. 203/01/0083 and by research project No. Z4 055 905.

REFERENCES

1. Slavíková B., Kasal A., Kohout L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 655 (1998).
2. Brosa C., Zamora I., Terricabras E., Kohout L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 1635 (1998).
3. Kohout L., Chodounská H., Macek T., Strnad M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 65, 1754 (2000).

NEUROSTEROIDY; SYNTÉZA A AKTIVITA LIGANDŮ NMDA RECEPTORU

**HANA CHODOUNSKÁ^a, BARBORA SLAVÍKOVÁ^a,
ALEXANDER KASAL^a, LADISLAV KOHOUT^a,
GALYA ABDRAHMANOVA^b
a LADISLAV VYKLICKÝ ml.^b**

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^bFyziologický ústav, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, e-mail: hchod@uochb.cas.cz

Neurosteroidy jsou látky syntetizované mitochondriemi gliových buněk. Klasické genomické působení steroidů, kdy po vytvoření komplexu s intramolekulárním steroidním receptorem a jeho transportu do jádra je modulována jaderná transkripce, je charakterizováno prodlouženou dobou nástupu účinku (dny až týdny). Rychlé působení steroidů (zlomky sekund až minuty) bylo pozorováno a podrobněji charakterizováno relativně nedávno. Tato aktivita steroidních derivátů ovlivňuje různé psychické (strach, poznávací schopnosti) a neurologické (křeče, excitotoxická buněčná smrt) funkce¹.

Neurosteroidy uvolňované nervovou soustavou působí na funkci ionotropních receptorů pro přenašeče nervového signálu. Patří mezi ně i jeden z receptorů aktivovaných kyselinou glutamovou, NMDA receptor.

Nezbytným strukturálním požadavkem pro aktivitu ve zmíněném receptoru je přítomnost polární substituce v poloze 3 steroidního skeletu. Tento požadavek splňují estery steroidu a kyseliny sírové nebo jantarové.

Reakcí steroidních alkoholů s komplexem oxidu sírového a pyridinu byly připraveny steroidní sulfáty². Poloester kyseliny jantarové vznikl působením anhydridu kyseliny jantarové na steroidní substrát.

Aktivita připravených derivátů byla testována na motoneuronech řezů krysí míchy³. Přítomnost 20-oxo-pregn-5-en-3 β -yl sulfátu zvyšuje elektrofyzilogickou odpověď na kyselinu glutamovou, přítomnost 20-oxo-5 α -pregn-3 α -yl sulfátu a 20-oxo-5 β -pregn-3 α -yl sulfátu tuto odpověď snižuje.

Autoři děkují za finanční podporu GA ČR (grant 203/01/0084 a výzkumný projekt Z4 055 905).

LITERATURA

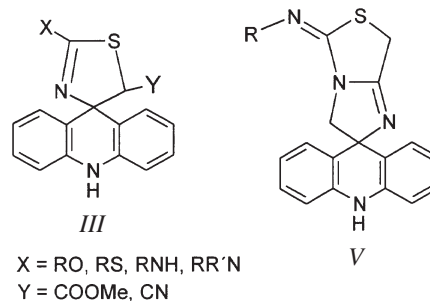
1. Dorda M., Vlček K., Chodounská H., Vyklický L. ml.: Psychiatrie, Supplementum 3 5, 5 (2001).
2. Arnoštová L., Pouzar V., Drašar P.: Steroids 57, 233 (1992).
3. Abdrachmanova G., Chodounská H., Vyklický L. ml.: Eur. J. Neurosci. 14, 1 (2001).

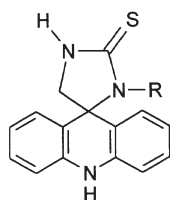
SYNTHESIS OF NEW SPIRO DIHYDROACRIDINES FROM 9-SUBSTITUTED ACRIDINYL SYNTHONS

**JÁN IMRICH^a, JURAJ BERNÁT^a,
PAVOL KRISTIAN^a, KAREL D. KLIKA^b,
KALEVI PIHLAJA^b, EVA BALENTOVÁ^a,
and MÁRIA VILKOVÁ^a**

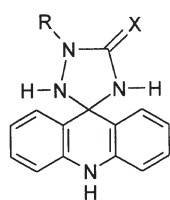
^aDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Science, P. J. Šafárik University, 041 67 Košice, Slovak Republic, ^bDepartment of Chemistry, University of Turku, SF-20014 Turku, Finland, e-mail: jimrich@kosice.upjs.sk, kpihlaja@utu.fi

Specific reactivity of a 9-isothiocyanatoacridine synthon *I* was utilized for preparation of reactive intermediates *e.g.* iminothiocarbonates *Ila*, dithiocarbamates *Iib*, thioamides *Iic* and thioureas *Iid* which further cyclized to new spiro[dihydroacridine-9(10*H*),4'-thiazoli(di)nes] *III* and *IV* (ref.¹). Analogous reaction of 9-aminomethylacridine with isothiocyanates and bromoacetonitrile afforded a new type of heterocycle spiro[dihydroacridine-9(10*H*),2'-(2',7'-dihydro-3'-*H*-imidazo[1,2-*c*] thiazol-5'-ylidene-amine] *V* (ref.²). Without the reagent, the intermediate thioureas spontaneously cyclized to spiro[dihydroacridine-9(10*H*),4'-imidazolidine]s *VI*. Reaction of *I* with phenyl and methylhydrazine submitted new 2'-substituted spiro[dihydroacridine-9(10*H*),5'-triazolidine]-3'-thio-





VII



VII X = S, O

nes(ones) VII whereas 1-substituted (9-acridinyl)thiosemicarbazides did not undergo spirocyclization. Structure of compounds has been confirmed by spectral methods and x-ray crystallography.

The authors are grateful to the Ministry of Education of the Slovak Republic and the Grant Agency for Science for the financial support (VEGA grant No. 1/6077/99).

REFERENCES

- Kristian P., Bernát J., Imrich J., Danihel I., Suchár G., Chomča I., Hočová S., Bušová T., Guspanová J., Linden A.: *Molecules* 1, 181 (1996).
- Klika K. D., Bernát J., Imrich J., Chomča I., Sillanpää R., Pihlaja K.: *J. Org. Chem.* 66, 4416 (2001).

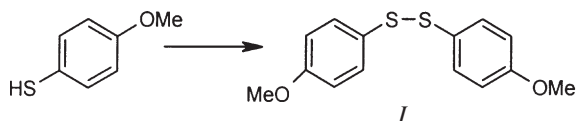
VLIV MĚDĚNÝCH HETEROGENNÍCH KATALYZÁTORŮ S ODLÍŠNÝMI ELEKTRONICKÝMI PARAMETRY NA VZNIK *bis*-(4-METHOXYFENYL)-DISULFIDU

JOSEF JAMPÍLEK^a, MARTIN DOLEŽAL^a
a BOHUMÍR DVOŘÁK^b

^aKatedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bÚstav organické technologie, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: jamp@faf.cuni.cz, dolezalm@faf.cuni.cz, bohumir.dvorak@vscht.cz

Při reakcích s 4-methoxybenzenthiolem na měděných katalyzátorech¹ se vyskytl problém dimerizace na *bis*-(4-methoxyfenyl)-disulfid (*I*).

Všechny reakce byly provedeny za konstantních podmínek s použitím různých typů měděných heterogenních katalyzátorů (typ: kov, polovodič, izolátor), s měděnou složkou v různých oxidačních stavech. Katalyzátory byly aplikovány v práškovité formě, jemná disperze účinné složky byla preparována srážecími nebo impregnačními postupy.



Studie byla vypracována za podpory MŠMT ČR (č. projektu LN00B125).

LITERATURA

- Jampílek J., Doležal M., Dvořák B.: 53. sjezd chemických společností, sborník abstraktů, str. 268. Banská Bystrica, 3.–6.9.2001.

STUDIUM VZTAHU MEZI EXPERIMENTÁLNĚ NAMĚŘENÝMI HODNOTAMI pK_a *ortho*-SUBSTITUOVANÝCH ANILINŮ S TEORETICKÝ VÝPOČTENÝMI VLASTNOSTMI

EVA JIRÁSKOVÁ a MICHAL OTYEPKA

Katedra anorganické a fyzikální chemie, PřF UP, tř. Svobody 8, 771 46 Olomouc
e-mail: jiraskov@risc.upol.cz, otyepka@risc.upol.cz

Pojem *ortho*-efektu je znám od roku 1935, kdy jej L. P. Hammett definoval na Sympoziu „Kinetika reakce“ – 89. Národní setkání ACS v New York City. Dosud bylo objeveno mnoho projevů *ortho*-efektu a byla učiněna řada pokusů o jeho popis. Dnes se předpokládá, že *ortho*-efekt představuje sadu několika efektů, které působí v různých kombinacích (např. elektronové efekty, stericky bráněná rezonance, intramolekulární vodíková vazba a stericky bráněná solvatace reakčního centra ap.). Dosud však jasné fyzikálně-chemické vysvětlení *ortho*-efektu nebylo publikováno.

Nedávno M. E. Vaschettová a kol.¹ publikovala lineární vztah mezi experimentálními hodnotami pK_b monosubstituovaných anilinů a Mullikenovými parciálními náboji na aminoskupině. Závěrem práce shrnula, že příčinou *ortho*-efektu by mohla být vnitřní vodíková vazba. Její závěry byly publikovány na základě DFT výpočtů v úrovni B3LYP/6-31G(d). Tato jednoduchá myšlenka se zdá být přitažlivým vysvětlením, avšak byla ověřována na malé sadě dat. Proto jsme se rozhodli testovací sadu rozšířit a myšlenku M. E. Vaschettové prověřit na sadě 2-monosubstituovaných a 2,6-disubstituovaných anilinů, *N*-methylanilinů a *N,N*-dimethylanilinů.

Teoretické výpočty byly prováděny v úrovni B3LYP/6-311G(d,p) programem Gaussian 98 a spektrofotometricky změřené pK_a byly získány z literatury².

Na základě myšlenky M. E. Vaschettové byl vypočten korelační koeficient mezi parciálními náboji aminoskupiny a pK_a pro všechny studované aniliny a činil $r = -0,467$. Tentýž korelační koeficient spočtený pouze pro 2-monosubstituované aniliny však činí $r = -0,954$, stejný korelační koeficient spočtený pro všechny 2-monosubstituované aniliny, *N*-methylaniliny a *N,N*-dimethylaniliny je roven $r = -0,398$. Je zřejmé, že malý testovací soubor v práci M. E. Vaschettové vede k výsledku, který nemůže být snadno rozšířen na větší sadu molekul. Závěrem lze říci, že pK_a 2-monosubstituovaných anilinů je v lineárním vztahu k Mullikenovým parciálním nábojům aminoskupiny. Jelikož jsou tyto parciální náboje obrazem elektronové hustoty, lze předpokládat, že nejdůležitějšími efekty přispívajícími k *ortho*-efektu u 2-monosubstituovaných anilinů jsou efekty elektronové a ostatní efekty mohou být zanedbány. Situace pro 2,6-disubstituované aniliny, *N*-methylaniliny a *N,N*-dimethylaniliny je komplikovanější a svou úlohu budou sehrávat i sterické efekty. Možná východiska pro jejich popis budou prezentována.

Poděkování Superpočítačovému centru v Brně za výpočetní čas, GA ČR za finanční příspěvek (grant č. 203/98/P095).

LITERATURA

1. Vaschetto M. E., Retamal B. A., Monkman A. P.: J. Mol. Struct. (Theochem) 468, 209 (1999).
2. Jirásková E., Kulhánek J., Nevěčná T., Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1253 (1999); Jirásková E., Nevěčná T., Kulhánek J., Pytela O.: Chem. Listy 94, 1001 (2000).

**FLUOROVANÉ MATERIÁLY
PRO BIOMEDICINÁLNÍ VYUŽITÍ: SYNTÉZA
A POLYMERACE NOVÝCH FLUOROVANÝCH
AMFIFILNÍCH METHAKRYLÁTOVÝCH MONOMERŮ**

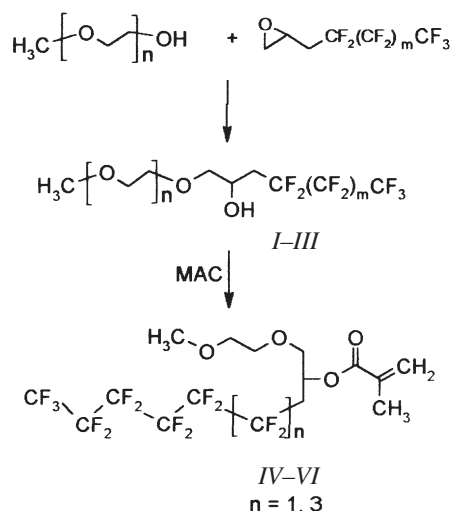
**ROBERT KAPLÁNEK^a, OLDŘICH PALETA^a,
JIRÍ MICHÁLEK^b a MARIE TLUSTÁKOVÁ^b**

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav makromolekulární chemie, AV ČR, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha 6
e-mail: kaplanek@email.cz

Látky obsahující v molekule fluor našly široké uplatnění v medicíně mimo jiné jako biokompatibilní materiály¹. Jednou z těchto aplikací jsou kontaktní nebo intraokulární čočky v očním lékařství. Příslušné polymery musejí vykazovat dobrou propustnost pro kyslík² a pokud možno určitou hydrofilnost. Obě tyto vlastnosti mají materiály obsahující jednak hydrofilní skupinu, jednak fluorované segmenty, které zvyšují transport kyslíku.

Pro výše uvedené použití jsme vypracovali syntézu nových monomerů IV–VI, které obsahují hydrofilní skupinu i perfluoralkylovou skupinu jako dvě větve esterové části molekuly monomeru.

Prvním stupněm syntézy je reakce hydrofilního oligoethylenglykolmono-methyletheru s perfluoralkylovaným epoxidem. Druhým stupněm je acylace meziproduktů I–III methakryloylchloridem podle již dříve vypracované metodiky³.



Monomery IV–VI jsou kopolymerovány s různými hydroxyalkylovanými methakryláty, jako jsou (2-hydroxyethyl)-methakrylát (HEMA), diethylenglykol-methakrylát (DEGMA) atd. a s *N*-vinylaktamy (např. 1-vinyl-2-pyrrolidinon). U kopolymerů připravených radikálovou kopolymerací jsou studovány optické, mechanické a transportní vlastnosti nabídnutých gelů.

Tato práce byla provedena za finanční podpory GA ČR (grant č. 106/00/1296).

LITERATURA

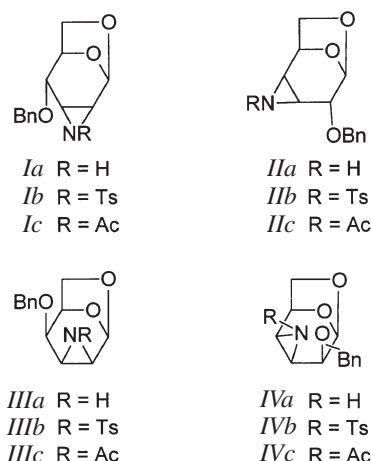
1. Banks R. E., Lowe K. C.: *Fluorine in Medicine in the 21st Century*. UMIST, Manchester, UK 1994.
2. Tigh B., v knize: *Fluorine in Medicine in the 21st Century* (Banks R. E., Lowe K. C., ed.). UMIST, Manchester, UK 1994.
3. Církva V., Améduri B., Boutevin B., Paleta O.: J. Fluorine Chem. 84, 53 (1997).

**SYNTÉZA N-TOSYL
A N-ACETYLEPIMINODERIVÁTŮ
1,6-ANHYDRO- β -D-HEXOPYRANOS
A JEJICH REAKTIVITA**

JINDŘICH KARBAN^a a JIRÍ KROUTIL^b

^aÚstav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^bKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 40 Praha 2
e-mail: karban@icpf.cas.cz, kroutil@natur.cuni.cz

Reduktivní cyklizaci vicinálních azidotosylátů s *trans*-di-axiální orientací azidoskupiny a tosyloxyskupiny účinkem LiAlH₄ v tetrahydrofuranu jsme připravili 1 epiminoderiváty Ia–IVa. Konfigurace získaných epiminů byla potvrzena difrakcí rentgenového záření. Jejich reakcí s tosylchloridem v pyridinu jsme získali *N*-tosylepiminy Ib–IVb a reakcí s acetanhydridem v tetrahydrofuranu jsme připravili *N*-acetylepiminy Ic–IVc. Nukleofilní otevírání aziridinového cyklu *N*-tosylepiminů Ib a IIb vybranými nukleofily (Cl[−], Br[−], I[−], BnNH, BnOH, BnSH) probíhá stereospecificky na uhlíku C(3) a dává



produkty s *trans*-diaxiální orientací tosylaminoskupiny a nukleofilu.

LITERATURA

1. Karban J., Buděšinský M., Černý M., Trnka T.: Collect. Czech. Chem. Commun. 66, 799 (2001).

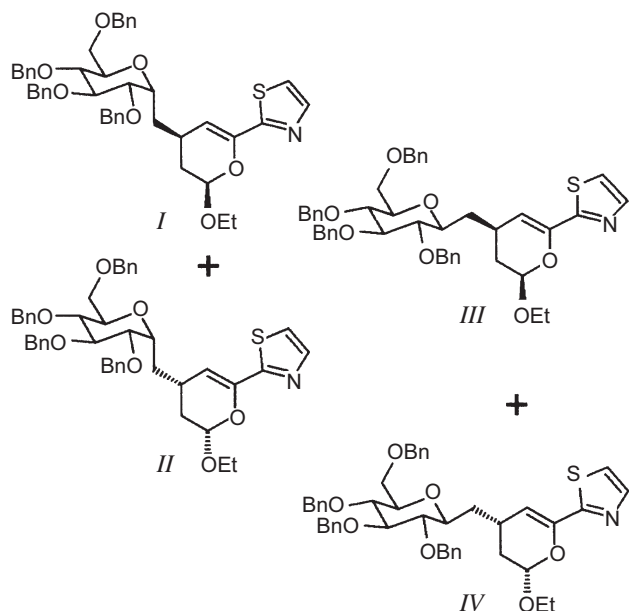
TRANSFORMACE GLUKOPYRANOSYLPROPENŮ NA PREKURSORY C-DISACHARIDŮ

LADISLAV KNIEŽO^a, PETR ŠTĚPÁNEK^a,
ONDŘEJ ŠIMÁK^a, IVAN RAICH^a
a HANA DVOŘÁKOVÁ^b

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

C-Disacharidy, tj. disacharidy, ve kterých je atom kyslíku glykosidické vazby nahrazen methylenovou skupinou, reprezentují skupinu látek, která byla v posledních letech intenzivně studována hlavně proto, že tyto látky jsou potenciálními inhibitory glykosidas, resp. glykosyltransferas¹. Dosavadní způsoby syntézy C-disacharidů jsou založeny hlavně na vytvoření C–C vazeb mezi dvěma monosacharidy, nebo na vytvoření C–C vazby mezi monosacharidem a deriváty 7-oxabicyklo[2,2,1]heptan-2-onu (tzv. „naked sugar“), které se v sérii dalších reakcí transformují na novou hexopyranosu^{1,2}. Pro syntézu (1→3)-C-disacharidů jsme se rozhodli využít našich předchozích zkušeností, podle kterých je možno hexopyranosu vybudovat z aldehydické skupiny^{3,4}.

Ozonolýzou známých α a β 3-(D-glukopyranosyl)-1-propenů^{5,6} byly připraveny příslušné aldehydy, které byly námi publikovaným postupem^{3,4} transformovány na směs diastereoisomerů *I* + *II*, resp. *III* + *IV*. Získané diastereoisomery, které jsou prekursory (1→3)-C-disacharidů, byly separovány a je-



jich struktura byla stanovena na základě interpretace NMR spekter v konfrontaci se semiempirickými výpočty.

Práce byla provedena v rámci řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300006.

LITERATURA

1. Du Y., Linhardt P. J., Vlahov I. R.: Tetrahedron 54, 9913 (1998).
2. Chapleur Y.: Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods. Wiley, Weinheim 1998.
3. Dondoni A., Kniezo L., Martinková M., Imrich J.: Chem. Eur. J. 3, 424 (1997).
4. Kniezo L., Buděšinský M., Vojtíšek P., Martinková M.: Enantiomer 4, 351 (1999).
5. Hosomi A., Sakata Y., Sakurai Y.: Carbohydr. Res. 171, 223 (1987).
6. Best W., Ferro V., Harle J., Stick R. V., Matthew D., Tilbrook G.: Aust. J. Chem. 50, 463 (1997).

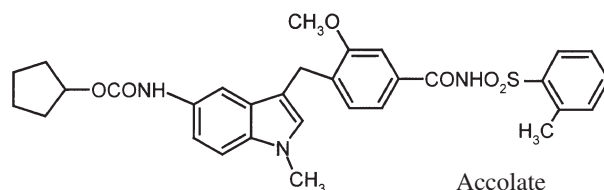
STUDIUM ALKYLACE 5-NITROINDOLU

VÁCLAV KOZMÍK, BEDŘICH KOŠATA
a JIŘÍ SVOBODA

Ústav organické chemie, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6 e-mail: VACLAV.Kozmik@vscht.cz, Bedrich.Kosata@vscht.cz, Jiri.Svoboda@vscht.cz

V naší laboratoři byl v rámci uceleného výzkumu a vývoje nových inhibitorů lipoxigenas syntetizován standard substance Accolate (ICI-204219).

Postup přípravy se opíral o patent¹ a následné publikace^{2,3}. Nejproblematictějším stupněm celé syntézy Accolatu byla Friedel-Craftsova alkylation 5-nitroindolu methylesterem kyseliny 4-brommethyl-3-methoxybenzoové. Protože alkylation 5-nitroindolu byly velmi málo propracovány^{1,2}, podrobili jsme tuto alkylation důkladnějšímu zkoumání za použití různých katalyzátorů, činidel a reakčních podmínek. Zjistili jsme, že některé získané výsledky této studie ne zcela odpovídají reakcím obecně uváděným v učebnicích organické chemie.



LITERATURA

1. Brown F. J., Bernstein P. R., Yee Y. K., Matassa V. G.: Eur. Pat. Appl. 199, 543 (1986).
2. Matassa V. G., Maduskuie T. P., Jr., Shapiro H. S., Hesp B., Snyder D. W., Aharony D., Krell R. D., Keith R. A.: J. Med. Chem. 33, 1781 (1990).
3. Bernstein P. R.: Drugs Future 19, 217 (1994).

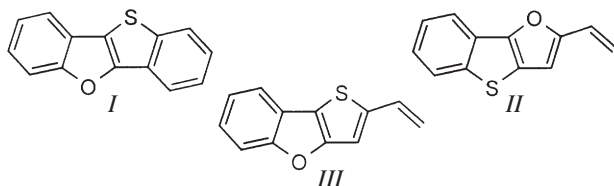
STUDIUM CYKLOADIČNÍCH REAKCÍ VINYLDERIVÁTŮ BENZOTHIENO[3,2-*b*]FURANU A THIENO[3,2-*b*]BENZOFURANU

MILAN KURFÜRST, PAVEL PIHERA
a JIŘÍ SVOBODA

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

V rámci našeho systematického výzkumu syntézy a reaktivity benzokondenzovaných 1,4-diheteropentalenů jsme se pokusili vypracovat syntézu substituovaných benzothieno[3,2-*b*]benzofuranů (*I*) pomocí cykloadičních reakcí 2-vinylbenzothieno[3,2-*b*]furanu (*II*) a 2-vinylthieno[3,2-*b*]benzofuranu (*III*).

Výchozí vinylderiváty *II* a *III* jsme připravili Wittigovou reakcí příslušných aldehydů s methylen-trifenyfosforanem v průměrném výtěžku.



Ke studiu cykloadičních reakcí jsme zvolili následující dienofily: methyl-propiolát, maleinanhydrid, dimethyl-acetylen-dikarboxylát (DMAD) a nitroethylen. V případě prvních dvou poskytl reakce obou vinyl derivátů v očekávaný adukt, který se za podmínek reakce aromatizoval. Reakce vinylderivátů s DMAD byla komplikována následnou reakcí primárního aduktu s další molekulou DMAD. V případě látky *III* docházelo navíc jednak k přesmyku za vzniku kondenzovaného cyklopentathiopyranového systému, jednak k [2+2] reakci vinylové skupiny a tvorbě cyklobutenového derivátu. Cykloadiční reakce nitroethyleny byla rovněž komplikována sérií následných přeměn primárních [4+2] a [2+2] cykloaduktů.

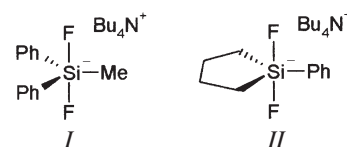
Z odlišného chování obou vinylderivátů v cykloadičních reakcích usuzujeme na rozdílnou aromaticitu mateřských heterocyklických systémů.

DIFLUORSILIKÁTY JAKO NUKLEOFILNÍ FLUORAČNÍ ČINIDLA

JAROSLAV KVÍČALA^a, PETR MYSÍK^a,
BLANKA ŠTEFÁČKOVÁ^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, ^cÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^dKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2, e-mail: kvicalaj@vscht.cz

Reakcí TBAF se substituovanými fluorsilany jsme připravili sérii analogů tetrabutylamonium-fenyldifluordimethylsi-



likonátu (TAMPS)^{1,2}, např. difenyldifluorsilikonát *I* a difluorsilolanuid *II*. Připravené difluorsilikáty jsou méně účinné než činidlo TAMPS. Nízkoteplotní ¹⁹F NMR spektra ukázala, že difluorsilikáty s jednou fenylovou skupinou obsahují oba fluory v apikálních polohách, zatímco v případě difluorsilikonátu *I* má významné zastoupení i konformer s jedním fluorem v poloze pseudoekvatorální. Pozorovaná ¹⁹F spektra byla porovnána s hodnotami stínění vypočtenými metodou B3LYP-GIAO/6-311++G(3df,p). Činidlo TAMPS bylo využito pro fluorace vybraných analogů přírodních látek.

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

LITERATURA

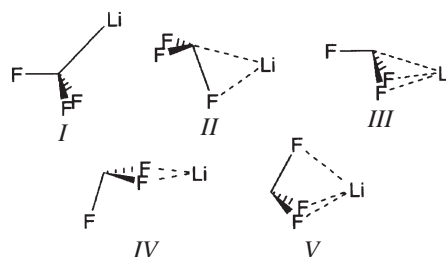
1. Albanese D., Landini D., Penso M.: Tetrahedron Lett. 36, 8865 (1995).
2. Kvíčala J., Mysík P., Paleta O.: Synlett 2001, 547.

VÝPOČTY POVRCHŮ POTENCIÁLNÍ ENERGIE PRO CHLOR- A FLUORLITHIOMETHANY

JAROSLAV KVÍČALA, OLDŘICH PALETA
a STANISLAV BŮHM

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 29 Praha 6, e-mail kvicalaj@vscht.cz

Zatímco chlormethylthium, dichlormethylthium a trichlormethylthium jsou stabilní při –100 °C, analogické fluorované sloučeniny se rozkládají již při teplotách pod –140 °C. Výpočetní studie povrchů potenciální energie na úrovni MP2/6-311++G(d,p) ukázaly, že s rostoucím počtem halogenů v molekule substituovaného methylthia se zvětšuje počet nalezených konformačních minim¹. Pro trifluormethylthium tak bylo nalezeno pět rozdílných konformačních minim *I*–*V* s karbaniontovou strukturou. Rozklad halomethylthií začíná z konformačního minima *II* s trojúhelníkovým uspořádáním uhlík–halogen–lithium. Zatímco relativní energie tranzitních stavů vzhledem ke globálnímu minimu klesají prudce s rostoucím počtem halogenů v molekule substituovaného methylthia, u chlorovaných a fluorovaných derivátů methylthia se stej-



ným počtem halogenů jsou tyto energie překvapivě téměř shodné. Rozdíly v experimentálně pozorované stabilitě musí tedy způsobeny jinými faktory, které budou diskutovány.

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

LITERATURA

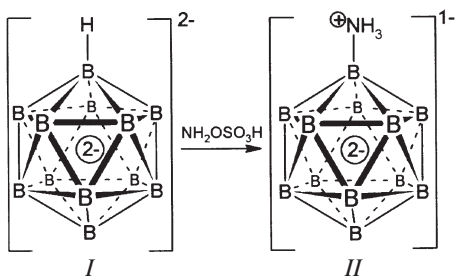
1. Kvíčala J., Štambaský J., Böhm S., Paleta O.: J. Fluorine Chem., v tisku.

POLYEDRICKÉ BORANOVÉ ANIONTY A ZÁCHYTNÁ NEUTRONOVÁ TERAPIE

MAGDALENA KVÍČALOVÁ^a, JAROMÍR PLEŠEK^b,
BOHUMÍR GRÜNER^b, JOSEF HOLUB^b,
ZBYNĚK JANOUŠEK^b, TOMÁŠ JELÍNEK^b,
JAROSLAV KVÍČALA^c a OTOMAR KRÍŽ^{a,b}

^aKATCHEM, s.r.o., 250 68 Řež, ^bÚstav anorganické chemie, Akademie věd České republiky, 250 68 Řež, ^cÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: magda@ic.cas.cz

Záchytná neutronová terapie je poměrně novou léčebnou metodou, která selektivně ničí maligní buňky v přítomnosti buněk normálních. Principem metody je transport sloučeniny obsahující isotop ¹⁰B do nádorové buňky a následné ozáření nádoru pomalými neutrony, které vede k exotermnímu rozpadu isotopu ¹⁰B. Typickým představitelem vhodné sloučeniny je natrium-sulfanylundekahydro-*closo*-dodekaborát (BSH), který patří mezi boranové polyedrické anionty. Charakteristickým znakem těchto sloučenin je trojrozměrná aromaticita, jak bylo potvrzeno *ab initio* výpočty. Proto podléhají četným substitučním reakcím v blízké analogii k elektrofilní substituci na aromatickém jádře. *Closo*-borát *I* tak reaguje s hydroxylamin-*O*-sulfonovou kyselinou za vzniku substituovaného *closo*-borátu *II* s betainovou strukturou¹.



Práce byla provedena za podpory grantů AV ČR S4032007 a GA ČR 104/99/1096.

LITERATURA

1. Hertler W. R., Raasch M. S.: J. Am. Chem. Soc. 86, 3661 (1964).

SYSTEMATICKÉ MAPOVÁNÍ KONFORMAČNÍHO PROSTORU FLEXIBILNÍCH MONOSACHARIDŮ

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

Pro studium konformačního chování flexibilních sacharidů je důležitá znalost nejenom nejstabilnější konformace, tj. globálního energetického minima, ale i dalších relativně stabilních konformací, tj. lokálních minim. Systematické mapování konformačního prostoru umožňuje vytvářet energetické profily v závislosti na vybraných strukturních parametrech.

V případě studovaných sacharidů, tj. všech čtyř konformačních isomerů methyl-D-tetrofuranosidů, byly jako strukturní parametry použity konformační souřadnice buď podle Altony a Sundaralingama¹, nebo podle Cremera a Poplea². V případě první notace, která je založena na endocyklických torzních úhlech, byly při systematickém mapování fixovány dva endocyklické úhly na předem zvolené hodnoty tak, aby byl pseudorotační itinerář rovnoměrně pokryt v celém uvažovaném rozmezí. Druhá notace je založena na kartézských souřadnicích atomů kruhu a vstupní geometrie pro systematické mapování byly generovány systematickým vychylováním dvou atomů kruhu nad a pod rovinu zbylých tří. Na příkladu silových polí MM3(96) a CFF9X/Discover je ilustrována nutnost použití obou způsobů generování při použití různých optimalizačních programů, resp. silových polí. Zpracování přibližně 20000 optimalizací pro každou strukturu a silové pole bylo ve všech případech provedeno stejně a energetické konformační profily jsou znázorněny ve formě 3D konturových map v polárních konformačních souřadnicích (fázový úhel pseudorotace, amplituda zprohýbání).

Kritériem správnosti použitých modelovacích metod byla konfrontace s experimentálními NMR daty a IČ spektry studovaných látek.

Práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300006.

LITERATURA

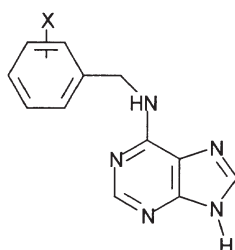
1. Altona C., Sundaralingam M.: J. Am. Chem. Soc. 94, 8205 (1972).
2. Cremer P., Pople J. A.: J. Am. Chem. Soc. 97, 1354 (1975).

NMR SPEKTROSKOPIE DERIVÁTŮ 6-BENZYLAMINOPURINU. ČÁST II: KOMPLEXACE A HETERONUKLEÁRNÍ NMR

MARCELA LUKÁŠKOVÁ^a, JIŘÍ BRUS^b,
ZDENĚK TRÁVNÍČEK^c, IGOR POPA^c,
KAREL DOLEŽAL^c a RADEK MAREK^{a*}

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno,
^bÚstav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha, ^cKatedra anorganické a fyzikální chemie, Univerzita Palackého, Křížkovského 10, 771 47 Olomouc
e-mail: marcela@chemi.muni.cz, rmarek@chemi.muni.cz

Deriváty 6-benzylaminopurinu jsou selektivními inhibitory cyklin-dependentních kinas (CDK)¹. Bylo prokázáno, že inhibitory mohou sehrát klíčovou roli v terapii onemocnění souvisejících s deregulací buněčného cyklu (např. nádorových onemocnění)². Aktivita těchto inhibitorů je významně ovlivněna nejen substitucí, ale i tvorbou komplexů, např. s Pt, Cu, Cd (cit.^{3,4}).



X = H, Cl, F, OH, OMe

Cílem práce je studium chemických vlastností některých 6-benzylaminopurinů pomocí NMR spektroskopie. NMR spektra purinů byla měřena v několika rozpouštědlech (DMSO, DMF, TFA) a za různé teploty. Při různých podmínkách tak byl mapován proces chemické výměny⁵ probíhající nejen v roztoku, ale i v pevné fázi (MAS experiment). Komplexace, včetně stanovení místa koordinace, byly studovány pomocí heteronukleární NMR spektroskopie.

Práce byla podporována granty MŠMT LN00A016 (RM) a GA ČR 203/00/0152, 522/01/0275 (ZT).

LITERATURA

1. Strnad M.: *Physiol. Plant.* 101, 674 (1997).
2. Crews C. M., Mohan R.: *Curr. Opin. Cell Biol.* 4, 47 (2000).
3. Trávníček Z., Maloň M., Šindelář Z., Doležal K., Rolčík J., Kryštof V., Strnad M., Marek J.: *J. Inorg. Biochem.* 84, 23 (2001).
4. Trávníček Z.: nepublikované výsledky.
5. Marek R., Lukášková M., Brus J., Trávníček Z., Kolehmainen E.: *Chem. Listy* 95, 760 (2001).

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

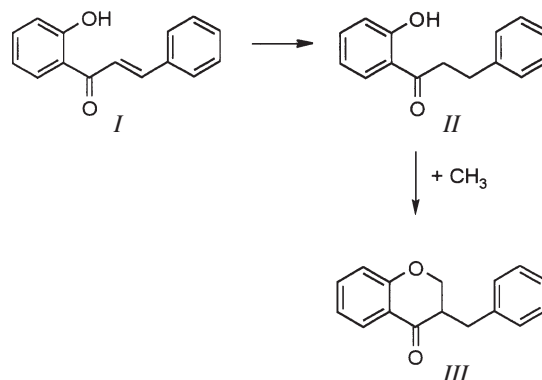
^aÚstav přírodních léčiv, ^bÚstav chemických léčiv, FaF VFU, Palackého 1–3, Brno 612 42, e-mail: kristkovak@vfu.cz

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 *Dracaena cinnabari* a jednak látky připravené synteticky.

Izolace se prováděly sloupcovou chromatografií na silikagelu 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 isoenzymu cytochromu P450 1A1 ethoxyresorufin-*O*-deethylasy (EROD).

Z výsledků vyplývá, že pro chemoprotektivní aktivitu je rozhodující rozložení substituentů na kruhu 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 Ch.: *Fortschr. Chem. Org.* 40, 106 (1981).
2. Arty I. S., Timmerman H., Samhoedi M., Sastroamidjojo, 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, 1751 (1993).

ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITA NÍZKOMOLEKULÁRNÍCH POLYFENOLŮ

**KAMILA LUNEROVÁ^a, DAGMAR VESELÁ^a,
RENATA KUBÍNOVÁ^a, VÁCLAV SUCHÝ^a
a JIŘÍ SMOLA^b**

^aÚstav přírodních léčiv VFU, ^bÚstav mikrobiologie a imunologie VFU, Palackého 1–3, 612 42 Brno, e-mail: kristkovak@vfu

Přírodní polyfenoly, mezi které řadíme flavonoidy a chalkony, vykazují celou řadu biologických aktivit. Vedle antioxidačního, chemoprotektivního, protizánětlivého a protinádorového účinku je můžeme zařadit také mezi fytoalexiny^{1,2}.

U čtyřiceti látek ze skupiny flavonoidů, isoflavonoidů, homoisoflavonoidů, chalkonů a dihydrochalkonů byla testována antimikrobiální aktivita³ na kmenech *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus*. Testované látky byly přírodního původu: 7,4'-dihydroxyflavan, 7,4'-dihydroxyflavon, 7-hydroxy-3-(4-hydroxybenzyl)chroman, 2,4,4'-trihydroxydihydrochalkon a 4,4'-dihydroxy-2-methoxydihydrochalkon izolované z *Dracaena cinnabari* Balf. a dva prenylované isoflavonoidy osajin a pomiferin izolované z *Maclura pomifera* Rafin. Další třicet chalkonů, dihydrochalkonů a homoisoflavonoidů bylo připraveno synteticky⁴.

Vůči kmenům *S. aureus* a *E. coli* byla účinná většina testovaných dihydrochalkonů a některé z homoisoflavonoidů, chalkony nevykazovaly aktivitu vůči žádnému z použitých kmenů. Ani v jednom případě zkoumané látky neinhibovaly růst *P. aeruginosa*. Nebyla potvrzena ani dříve publikovaná antimikrobiální aktivita osajinu a pomiferinu⁵.

LITERATURA

1. Pathak D., Pathak K., Singla A. K.: Fitoterapia 62, 371 (1991).
2. Coxon T. D., O'Neill T. M., Mansfield J. W.: Phytochemistry 19, 889 (1980).
3. Mitscher L. A., Ruey-Ping L., Bathala M. S: Lloydia 35, 157 (1972).
4. Davis F. A., Bang Chi-Chen: J. Org. Chem. 58, 1751 (1993).
5. Mahmoud Z. F.: Planta Med. 42, 299 (1981).

AKTIVITA CHLORTHIOSALICYLANILIDŮ PROTI *Absidia corymbifera*

**MARTIN ŠUSTR^a, MILOŠ MACHÁČEK^a,
LENKA KUBICOVÁ^a a PETRA KUBANOVÁ^b**

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

Mukormykóza je vzácné, život ohrožující infekční onemocnění, vyvolané vláknitými houbami z řádu *Mucorales*. Většina těchto infekčních agens, mj. *Absidia corymbifera*, je primárně rezistentní k antimykotikům. Jedinou klinicky účinnou látkou je amfotericin B. V rámci výzkumu potenciálních antituberkulotik a antimykotik jsme pomocí Wagnerovy metody¹ připravili sérii 5-chlor- (I) a 3,5-dichlorthiosalicylanilidů (II) a studovali² *in vitro* jejich antifungální aktivitu proti

Tabulka I

Aktivita látek I a II proti *A. corymbifera*

Látka	R	R'	MIC [μmol.dm ⁻³]
Ia	5-Cl	H	0,49
Ib	5-Cl	3-F	0,49
Ic	5-Cl	4-F	0,49
Id	5-Cl	4-Cl	0,49
Ie	5-Cl	3,4-Cl ₂	0,49
If	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇	0,49
Ig	5-Cl	4-C ₄ H ₉	1,98
Ih	5-Cl	4-sek-C ₄ H ₉	1,98
Ii	5-Cl	4-OCH ₃	0,49
Ila	3,5-Cl ₂	H	0,12
Ilb	3,5-Cl ₂	3-Br	0,12
Ilc	3,5-Cl ₂	4-F	0,12
Ild	3,5-Cl ₂	4-Cl	0,24
Ile	3,5-Cl ₂	4-Br	0,12
Ilf	3,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂	0,98
Ilg	3,5-Cl ₂	4-CH ₃	0,06
Ilh	3,5-Cl ₂	4-C ₂ H ₅	0,03
Amfotericin B			4,3

A. corymbifera. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) jsou uvedeny v tabulce I. Látky překonávaly *in vitro* amfotericin B, zavedení dalšího atomu chloru do polohy 3 thioacylové části vedlo zpravidla ke zvýšení aktivity.

Práce byla podporována grantem FRVŠ 1680/G4/2001 a výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001 a MSM 111600002.

LITERATURA

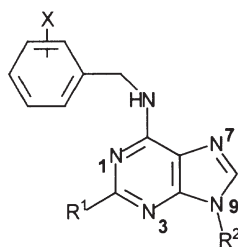
1. Wagner G., Singer D., Weuffen W.: Pharmazie 21, 166 (1966).
2. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Macháček M., Buchta V., Odlerová Z.: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 329, 438 (1996).

NMR SPECTROSCOPY OF 6-BENZYLAMINOPURINE ANALOGUES. PART I: ¹⁵N NMR AND PROTONATION STUDY

**RADEK MAREK^a, MARCELA LUKÁŠKOVÁ^a,
JÍŘÍ BRUS^b, ZDENĚK TRÁVNÍČEK^c,
and ERKKI KOLEHMAINEN^d**

^aNational Centre for Biomolecular Research, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^bInstitute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Heyrovského n. 2, 162 06 Prague, ^cDepartment of Inorganic and Theoretical Chemistry, Palacký University, Křížkovského 10, 771 47 Olomouc, ^dDepartment of Chemistry, University of Jyväskylä, P.O. Box 35, FIN-40351 Jyväskylä, Finland, e-mail: rmarek@chemi.muni.cz,

Analogues of 6-benzylaminopurine are extensively investigated for their biological activity (inhibition of cyclin-de-



X = Cl, H

R¹ = H, NHCH(CH₂OH)(CH₂CH₃)

R² = H, Me, i-Pr

pendent kinases)^{1,2}. The complexes of 6-benzylaminopurine derivatives are even more active than the free ligands³. Since nitrogen atom is the centre of primary interaction, ¹⁵N NMR spectroscopy is a very sensitive probe for studying the protonation and complexation processes. The ¹⁵N NMR parameters were investigated by gradient inverse techniques⁴. The principal components of ¹⁵N chemical shielding tensors for selected compounds were determined by CP/MAS.

The proton in 4-chloro-6-benzylaminopurine (4Cl-BAP) is localised at nitrogen N-9, protons in (4Cl-BAP)⁺ ClO₄⁻ at nitrogens N-3, N-7 and protons in (4Cl-BAP)²⁺ (CF₃COO⁻)₂ at nitrogens N-3, N-7 and N-9. Extended systematic study including ¹³C NMR, CP/MAS data, and complexation will be presented in our additional contribution⁵.

This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (RM) (LN00A016) and Grant Agency of the Czech Republic (ZT) (203/00/0152, 522/01/0275).

REFERENCES

1. Strnad M.: *Physiol. Plant.* 101, 674 (1997).
2. Havlíček L., Hanuš J., Veselý J., Leclerc S., Meijer L., Shaw G., Strnad M.: *J. Med. Chem.* 40, 408 (1997).
3. Trávníček Z.: unpublished results.
4. Marek R., Lyčka A.: *Curr. Org. Chem.*, in press.
5. Lukášková M., Marek R., Brus J., Trávníček Z., Popa I., Doležal K.: *Chem. Listy* 95, 759 (2001).

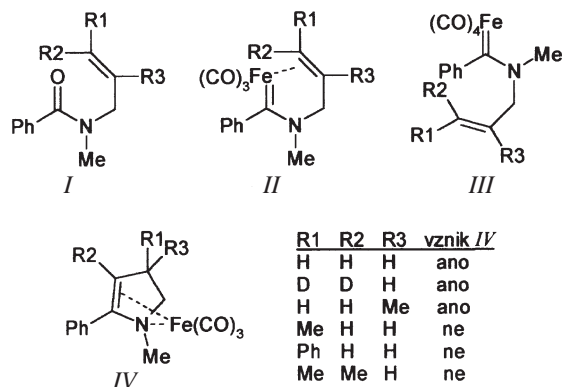
TERMOLOGIE AMINOKARBENOVÝCH KOMPLEXŮ ŽELEZA:

VZNIK η^3 -ENAMINOVÝCH KOMPLEXŮ ŽELEZA

LUDEK MECA a DALIMIL DVOŘÁK*

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

Reakcí $\text{Fe}(\text{CO})_4^{2-}$ s *N*-allyl-*N*-methylbenzamidem I a následným působením trimethylchlorsilanu vzniká směs chelátovaného II a nechelátovaného III karbenového komplexu. Zahříváním směsi vzniklých karbenových komplexů v toluenu na 100 °C vznikají neobvyklé η^3 -enaminové komplexy IV s dobrým výtěžkem. Bude navržen mechanismus



reakce podpořený reakcemi značených sloučenin a *ab initio* výpočty.

Tato práce byla podporována GA ČR, grant 203/00/1240.

ENZYMOVÁ HYDROLÝZA ACETÁTŮ JAKO ÚČINNÁ METODIKA PRO SELEKTIVNÍ CHRÁNĚNÍ POLYFUNKČNÍ MOLEKULY

JITKA MORAVCOVÁ^a, KAREL KEFURT^a, JAN STANĚK^a a PETER BIELY^b

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha, ^bChemický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, Bratislava, Slovenská republika
e-mail: Jitka.Moravcova@vscht.cz

Převedení hydroxylové skupiny cukrů na skupinu *O*-acetylovou představuje jednoduchý a efektivní způsob chránění polyfunkční molekuly při glykosylacích a jiných transformacích. Enzymová hydrolýza esterů nebo esterifikace tvoří dnes asi 40 % všech biotransformací¹. Kromě komerčních enzymů, jako je např. esterasa z vepřových jater (PLE, E.C.3.1.1.1.)², se hledají i nové, původní esterasy z rostlinných i živočišných zdrojů.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-β-D-arabino- a ribopyranosidy³, methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl-β-D-ribofuranosidy³, methyl-2,3-di-*O*-acetyl-5-deoxy-α(β)-D-xylo-⁴, α(β)-D-arabino-⁵ a -α(β)-L-arabinofuranosidy byly hydrolyzovány pomocí PLE. Na základě reakční kinetiky byla formulována obecná pravidla řídicí regioselektivity hydrolýzy. Methyl-2,3-di-*O*-acetyl-5-deoxypentofuranosidy byly použity ke studiu substrátové specifity acetylxyanesteras izolovaných ze *Schizophyllum commune*, *Streptomyces lividans* a *Trichoderma reesei*.

Práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT č. 22330006 a projektu GA ČR č. 203/01/1018.

LITERATURA

1. Roberts S. M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1998, 157.
2. Bashir N. B., Phytian S. J., Reason A. J., Roberts S. M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1995, 2203.
3. Moravcová J., Kefurt K., Hladůvková R., Staněk J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 1619 (2000).

4. Moravcová J., Vanclová Z., Čapková J., Kefurt K., Staněk J.: J. Carbohydr. Chem. 16, 1011 (1997).
5. Moravcová J., Hamerník I., Funková G., Čapková J., Kefurt K.: J. Carbohydr. Chem. 17, 1191 (1998).

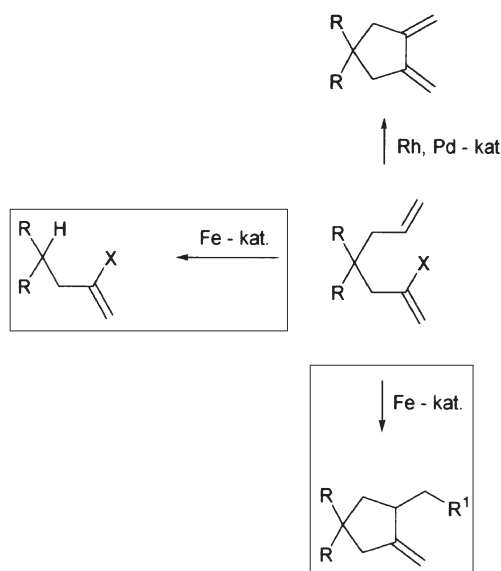
KATALÝZA KOMPLEXY ŽELEZA: TVORBA *versus* ŠTĚPENÍ C–C VAZEB

MARTIN KOTORA* a DAVID NEČAS

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta,
Univerzita Karlova, Hlavova 6, 128 43 Praha 2
e-mail: kotora@natur.cuni.cz

Tvorba nových C–C vazeb katalyzovaná sloučeninami přechodných kovů je dnes nedílnou součástí organické syntézy. Některé kovy a jejich sloučeniny nacházejí větší či menší uplatnění v homogenní katalýze a jak bohužel ukazuje praxe, čím „lacinější kov“, tím menší je jeho uplatnění. Jako typický případ může sloužit železo, které je jedním z nejdůležitějších kovů pro lidskou společnost, a jeho sloučeniny. Sloučeniny železa jsou sice schopné katalyzovat celou řadu reakcí jako kaplingové reakce, cykloadice, enové reakce, radikálové adice a v poslední době také polymerace olefinů, ale jejich rozšíření a uplatnění ve srovnání s ostatními přechodnými kovy je zatím minimální. V tomto příspěvku bychom rádi upozornili na některé zcela nové reakce katalyzované sloučeninami železa, které rozšiřují možnosti jeho použití. Zajímavou vlastností těchto reakcí je, že probíhají jinak, než jak k tomu dochází v případě použití katalýzy komplexů jiných přechodných kovů.

Typickým příkladem jsou cyclizační reakce α,ω -halodienů katalyzované komplexy přechodných kovů (Pd, Rh), které probíhají za vzniku 1,2-dimethylidencycloalkanů. V případě katalýzy železem však dochází nejen k cyclizaci, ale i k tvorbě další nové C–C vazby. Dalším zajímavým jevem je, že průběh reakce závisí na substituentech nacházejících se



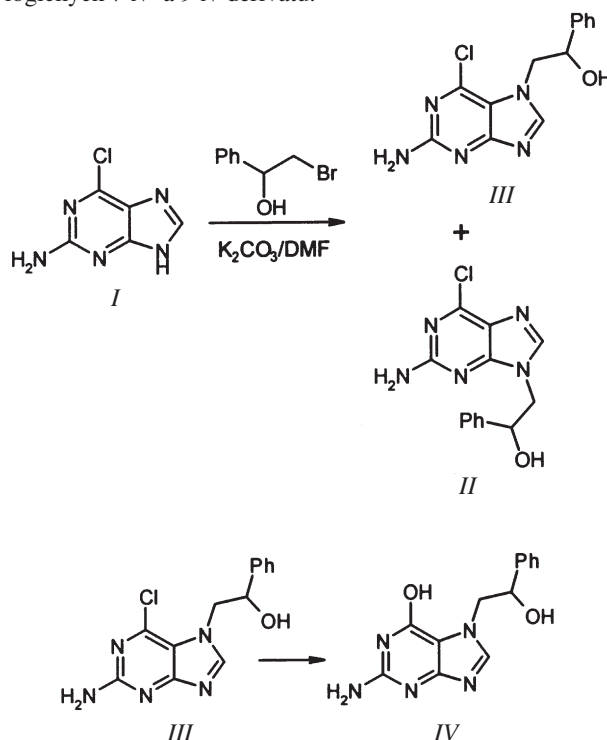
v molekule substrátu a místo cyclizace tak v některých případech dochází ke štěpení C–C vazeb.

SYNTEZA 7-N-(FENYLHYDROXYETHYL)GUANINŮ, BIOLOGICKÝCH INDIKÁTORŮ EXPOZICE STYRENU

JAN NOVÁK^a, IGOR LINHART^a,
HANA DVORÁKOVÁ^b a VLADISLAV KUBELKA^b

^aÚstav organické chemie, ^bCentrální laboratoře, Vysoká škola
chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: Novakhon@vscht.cz

U lidí exponovaných styrenu jsou fenylhydroxyethyl-deriváty guaninu významnými indikátory poškození DNA. 2-Amino-6-chlorpurin (*I*) poskytuje reakcí s 2-brom-1-fenylethanol směr příslušných 9-*N*- (*II*) a 7-*N*-derivátů (*III*). Hydrolyza derivátu *III* katalyzovaná 1,4-diazabi-cyklo[2.2.2]-oktanem poskytla žádaný 7-*N*-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)guanin (*IV*). Reakce aminochlorpurinu *II* s isomerním 2-brom-2-fenylethanol za stejných podmínek nevede ke vzniku analogických 7-*N*- a 9-*N*-derivátů.



Guaninový adukt (*IV*) je možné očekávat jako nejvíce zastoupený DNA adukt v moči lidí a zvířat exponovaných styrenu a jeví se proto jako nadějný indikátor genotoxického účinku styrenu. Pro jeho snazší analytické stanovení pomocí hmotnostní spektrometrie byl reakcí s pentafluorbenzylbromidem převeden na elektroforetický derivát.

Autoři děkují GA ČR za finanční podporu grantem 313/99/1460.

STUDIUM VAZEBNÝCH MÓDŮ ISOPENTENYLADENINU A ROSCOVITINU V CDK2 METODOU MM-PB/GBSA

MICHAL OTYPEKA^a, ZDENĚK KRÍŽ^b
a JAROSLAV KOČA^b

^aKatedra anorganické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, tř. Svobody 26, 771 46 Olomouc, ^bNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno
e-mail: otypka@risc.upol.cz, zdenek@chemi.muni.cz, jkoca@chemo.muni.cz

Jedním z východisek pro návrh účinných léčiv je i detailní popis a pochopení povahy interakce inhibitoru s enzymem. Cílem práce bylo studium vazebných módů inhibitorů cyklin-dependentní kinasy 2 (cdk2), která kontroluje přechod mezi fázemi G1/S buněčného cyklu a replikaci DNA. Deregulace tohoto proteinu byla prokázána v některých lidských tumorech a nádorových liniích, což inhibitory cdk2 předurčuje k potenciální aplikaci v nádorové terapii. Byly vybrány dva inhibitory z oblasti purinových derivátů isopentenyladeninu a roscovitinu, které se vážou do aktivního místa cdk2, avšak každý zaujímá jiný vazebný mód.

Vazebné módy byly analyzovány metodou energetické dekompoziční analýzy¹ a metodou MM-PB/GBSA (cit.²), které byly aplikovány na 1000ps dlouhé molekulárně dynamické simulace komplexů cdk2/inhibitor.

Tabulka I shrnuje jednotlivé příspěvky k volné vazebné energii inhibitoru k substrátu. Je zřejmé, že isopentenyladenin je elektrostaticky lepší inhibitor než roscovitin, ale celkově vykazuje menší vazebnou energii k enzymu než roscovitin, zejména kvůli van der Waalovým příspěvkům. To dokazuje velký význam van der Waalových příspěvků. Navíc se ukazuje, že vazebný mód isopentenyladeninu by mohl, po modifikacích vedoucích ke zvýšení vdW kontaktů s enzymem, poskytovat východiska pro návrh velmi účinných a selektivních inhibitorů cdk2.

Tabulka I

Příspěvek [kcal.mol ⁻¹]	cdk2/ roscovitin		cdk2/ isopentenyladenin	
	Ø	sm.odchylnka	Ø	sm.odchylnka
E _{electrostat}	-14,2	3,5	-20,8	3,0
E _{vdW}	-48,6	2,8	-32,3	2,3
Poisson-Boltzmannova metoda				
E _{nonpolar}	-5,8	0,2	-4,2	0,1
E _{PB}	37,5	3,1	27,5	2,0
E _{solvation}	31,8	3,0	23,2	2,1
E _{total}	-36,0	4,4	-29,7	2,5
Zobecněná Bornova metoda				
E _{nonpolar}	-6,4	0,2	-4,4	0,2
E _{GB}	50,2	4,3	38,9	2,8
E _{solvation}	43,8	4,3	34,5	2,9
E _{total}	-24,0	5,0	-18,5	2,9

Práce byla podpořena granty MSM 153100008, VS96095 MŠMT, 201/98/K041 GA ČR. Za výpočetní čas děkujeme Superpočítačovému centru v Brně.

LITERATURA

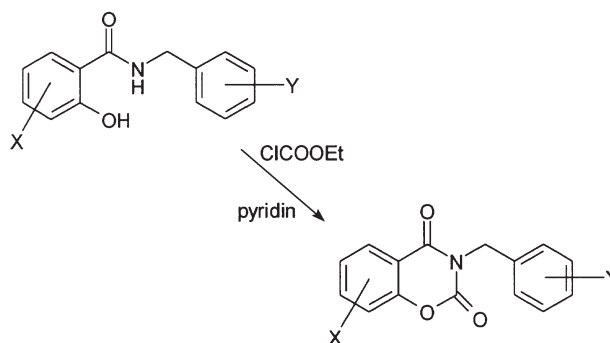
- Otypka M., Kríž Z., Koča J.: J. Med. Chem., zasláno do tisku.
- Cheatham T. E., Srinivasan J., Case D. A., Kollman P. A.: J. Biomol. Struct. Dyn. 16, 265 (1998).

PŘÍPRAVA PROTITUBERKULÓZNÍCH DERIVÁTŮ 3-BENZYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4(3H)-DIONU

MILAN PEŘINA a KAREL WAISSER

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05, Hradec Králové, e-mail: perina@faf.cuni.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 ethylchloroformátem v prostředí pyridinu. Skupina CH₂ zvyšuje lipofilitu, což vede převážně ke snížení rozpustnosti.



Substituenty z pohledu benzoxazinu:

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 = 4-F, 3,4-Cl₂

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, 203/99/0030 GA ČR a projektem MŠMT MSM 11600001.

LITERATURA

- Waisser K., Macháček M., Dostál H., Gregor J., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Palát K. Jr., Hladůvková J.,

- Kaustová J., Möllmann U.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1902 (1999).
2. Waisser K., Gregor J., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Macháček M., Kaustová J.: Eur. J. Med. Chem. 35, 733 (2000).

α -SUBSTITUOVANÉ OXIMY JAKO KATALYZÁTORY HYDROLÝZY ESTERŮ

JAN PÍCHA, RADEK CIBULKA,
FRANTIŠEK HAMPL a FRANTIŠEK LIŠKA

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

Anion vzniklý deprotonací oximové skupiny je účinným nukleofilem atakujícím esterovou funkci, a proto se aldoximy a ketoximy studují jako katalyzátory hydrolýzy esterů¹. Hydrolýtická účinnost oximů závisí jak na aciditě hydroxyiminoskupiny, která ovlivňuje koncentraci oximátových iontů, tak na jejich nukleofilitě. Přítomností elektronakceptorů skupiny v sousedství hydroxyiminoskupiny lze zvýšit její aciditu. Tím však na druhé straně dochází ke snížení nukleofility oximátového iontu.

Zaměřili jsme se na sledování vzájemného vztahu mezi aciditou hydroxyiminoskupiny a nukleofilitou oximátového iontu při hydrolýze modelového substrátu (4-nitrofenyl)-acetátu (PNPA). Hydrolýzy byly prováděny v přítomnosti α -substituovaných oximů obecného vzorce *I* a *II*, kde Y = CH₃, H, pyridin-2-yl, CF₃, CN, COCH₃, COOCH₃, COCF₃, C₆H₅, 1-metyl-2-metylpyridinio.



Práce byla vypracována s finanční podporou GA ČR (grant č. 203/01/1093).

LITERATURA

1. Terrier F., Mac Cormack P., Kizilian E., Halle J. C., Demerseman P., Guir F., Lion C.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1991, 153.

PŘÍPRAVA HAPTENŮ PRO IMUNOSTANOVENÍ 16 α -HYDROXYDEHYDROEPIANDROSTERONU

VLADIMÍR POUZAR^a, IVAN ČERNÝ^a,
OLDŘICH LAPČÍK^b, MARTIN HILL^b
a RICHARD HAMPL^b

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

16 α -Hydroxydehydroepiandrosteron (3 β ,16 α -dihydroxyandrost-5-en-17-on) je další z hydroxylovaných metabolitů

dehydroepiandrosteronu¹, na jehož imunostanovení se zaměřila naše pozornost. Základním předpokladem pro vypracování použitelné metody pro toto imunostanovení je syntéza vhodných haptenu. Na základě zkušeností byly navrženy hapteny s *O*-(karboxymethyl)oximovým můstkem (CMO) v poloze 7 nebo 19 steroidního skeletu.

Jako základní látky pro jejich syntézu byly zvoleny odpovídající 7-CMO a 19-CMO deriváty matečného dehydroepiandrosteronu. Byla tedy zvolena strategie syntézy, která předpokládá vytvoření poměrně labilního α -ketolového seskupení až u látek, které mají v molekule CMO skupinu chráněnou jako methylester.

Pro přípravu α -ketolového sestupení (16 α -hydroxy-17-oxo) byly uvažovány dvě metody. Prvá využívá jako intermediát enolacetát, následnou selektivní epoxidací byl získán epoxyacetát, který kyselé katalyzovaným přesmykem poskytl α -acetoxyketon. Druhá metoda využívá přímé bromace 17-ketoderivátu a následnou selektivní „hydrolýzu“ na cílový hydroxyketon.

Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4 055 905 a řešení grantu GA ČR 203/01/0098.

LITERATURA

1. Hampl R., Stárka L.: Endocr. Regul. 34, 161 (2000).

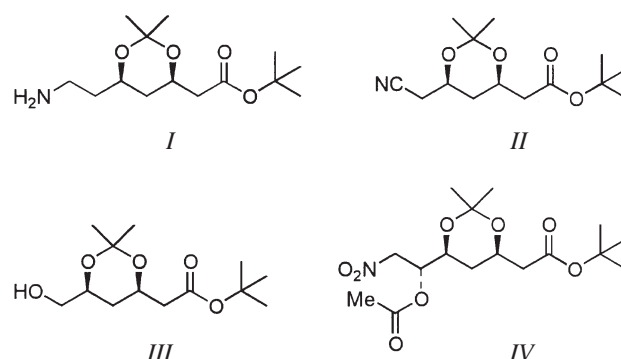
NOVÝ ZPŮSOB SYNTÉZY *terc*.BUTYL (6-AMINOETHYL-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXAN-4-YL)ACETÁTU

STANISLAV RÁDL

VÚFB, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha 10
e-mail: radl@vufb.cz

V názvu uvedená sloučenina je klíčovým meziproduktem syntézy některých statinů, které jsou účinnými inhibitory HMG-CoA reductasy. Je popsáno několik přístupů k syntéze *I*. Všechny dosud popsané metody syntézy této látky využívají *terc*.butyl(6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetátu (*II*) jako klíčového meziprojektu.

Námi zvolený přístup je založen na komerční dostupnosti (4*R*,6*S*) *terc*.butyl(6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-



-4-yl)acetátu (*III*), který Swernovou oxidací poskytl příslušný aldehyd. Tato látka zase reakcí s nitromethanem ve smyslu Henryho reakce poskytla *terc.*butyl[6-(1-hydroxy-2-nitroethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetát. Tento nitroalkohol byl acylován na acetoxyderivát *IV*. Zjistili jsme, že acetoxy skupinu v této sloučenině lze efektivně reduktivně eliminovat borohydridem sodným na odpovídající nitroderivát, který byl pak snadno za atmosférického tlaku katalyticky hydrogenován na amin *I*.

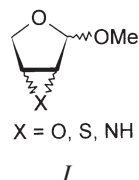
***Ab initio* VÝPOČTY NMR A IČ PARAMETRŮ JEDNODUCHÝCH MONOSACHARIDŮ**

**IVAN RAICH^a, PETR BOUŘ^b,
VLADIMÍR SYCHROVSKÝ^c, JAKUB KAMINSKÝ^a
a TEREZA LABÍKOVÁ^a**

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^cÚFCHE AV ČR, Dolejškova 3, 182 23 Praha 8

e-mail: Ivan.Raich@vscht.cz, bour@uochb.cas.cz, Vladimír.Sychrovsky@jh-inst.cas.cz

Konformačně stálé furanosové sacharidy s tříčlenným heterocyklickým kruhem obecného vzorce *I* (cit.¹) byly použity jako modelové látky pro *ab initio* výpočty a modelování jaderných spin-spinových interakčních konstant², chemických posunů a IČ vibrací. V prvním případě byl proveden plně analytický výpočet konstant na úrovni B3LYP/IGLOII včetně všech důležitých magnetických členů v Hamiltoniánu. Chemické posuny a IČ vibrace byly vypočteny standardními procedurami v programu Gaussian 98.



Optimalizované geometrie (B3LYP/6-311+G(d,p) pro výpočet NMR a IČ parametrů byly získány systematicky z několika výchozích modelů v obou možných obálkových konformacích ⁰E a E₀, lišících se orientací exocyklické methoxylové skupiny.

Konformační analýza s využitím *ab initio* výpočtů v tomto případě plně nahradí tradiční postup založený na použití empirické Karplusovy rovnice.

Práce je finančně podporována grantem GA AV ČR A4055104/127/01.

LITERATURA

1. Jary J., Raich I.: Carbohydr. Res. 242, 291 (1993).
2. Sychrovský V., Grafenstein J., Cremer D.: J. Am. Chem. Soc. 113, 3530 (2000).

LINEÁRNÍ ŘETĚZENÍ KYSELINY ETIENOVÉ ESTEROVOU VAZBOU

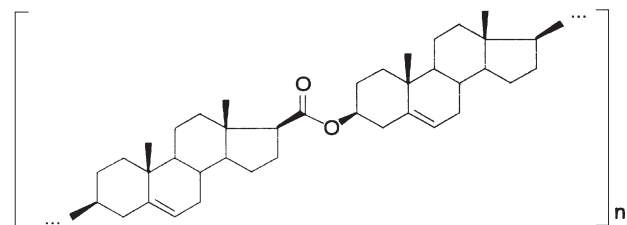
**MIROSLAV RESCHEL, IVAN ČERNÝ,
VLADIMÍR POUZAR a PAVEL DRAŠAR**

Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Oligoestery a zvláště pak cyklické, vzniklé ze steroidních hydroxykyselin, představují jednu z populárních skupin látek, sloužících k syntéze supramolekul¹, receptorů² a látek, vmezežujících se do biologických membrán³.

Cyklické tetraestery kyseliny cholové (cyklocholáty) pak představují útvar, podobný cyklodextrinům, mající však „převrácenou“ polaritu zevnitř navenek, schopný komplexovat jiné substráty v jiném prostředí⁴.

Záměr vybudovat „cykloetienát“ jako cyklický tetraester kyseliny etienové znamenal prostudovat podrobněji esterifikaci etienové kyseliny samu na sebe, ale i analogické reakce jejích vhodně chráněných derivátů.



V tomto sdělení předkládáme studium syntézy tetrameru kyseliny etienové s esterovou spojovací vazbou. Předpokladem a významnou odlišností od syntéz se žlučovými kyselinami je relativně krátká esterová spojka s omezenou pohyblivostí. Za použití nitrátu jako chránící skupiny pro hydroxyl a methylesteru pro karboxyl etienové kyseliny byl postupně vybudován lineární tetraester.

Práce byla podpořena z grantu COST OC D12.2 a v rámci výzkumného záměru Z4 055 905.

LITERATURA

1. Davis A. P.: Chem. Soc. Rev. 1, 243 (1993).
2. Evans S. M., Burrows C. J., Venzani C. A.: J. Mol. Struct. 334, 193 (1995).
3. Janout V., Di Giorgio C., Regen S. L.: J. Am. Chem. Soc. 122, 2671 (2000).
4. Bonar-Law R. P., Sanders J. K. M.: Tetrahedron Lett. 33, 2071 (1992).

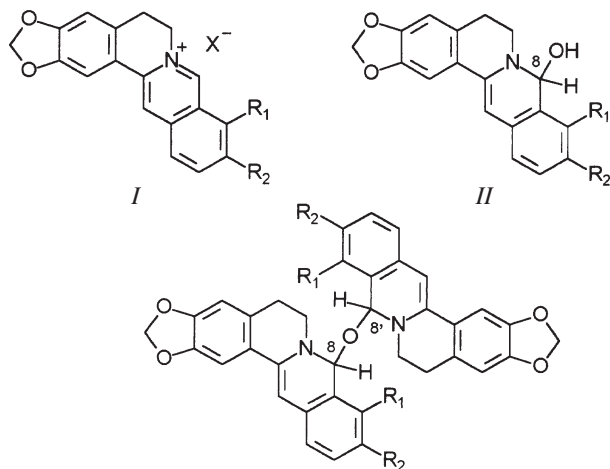
NMR STUDY OF BERBERINE AND COPTISINE FREE BASES

PAVLÍNA SEČKÁŘOVÁ^a, STANISLAV MAN^b,
JIRÍ DOSTÁL^c, ROGER DOMMISSE^d,
and RADEK MAREK^{a*}

^aNational Center for Biomolecular Research, ^bDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cDepartment of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Komenského n. 2, 662 43 Brno, ^dDepartment of Chemistry, University of Antwerp RUCA, Groenenborgerlaan 171, B-2020 Antwerpen, Belgium, e-mail: pavlina@chemi.muni.cz

Berberine and coptisine belong to the group of quaternary protoberberine alkaloids (QPA). They show anticancer^{1,2} and antimalarial³ effects and inhibit the DNA topoisomerase⁴. In Europe, the best source of berberine is the root of *Berberis vulgaris* L. Coptisine is the main alkaloid of *Chelidonium majus* L. QPA occur also in the other plants of *Berberidaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae* and other families⁵.

In the presence of OH⁻ anion, the iminium bond of QPA (*I*) is attacked and the 8-hydroxyderivative called pseudobase (*II*) is formed. Free bases of alkaloids berberine and coptisine were investigated by NMR spectroscopy. Pseudobases (*II*) predominate in NaOH-alkalized solutions of QPA. However, we managed to confirm a formation of two diastereomers of a bimolecular aminoacetal (*III*) as minor components. It is for the first time that the formation of PA bimolecular free base was detected and unequivocally confirmed. NMR data of protoberberines in DMSO-d₆, C₆D₆, and CD₂Cl₂ solutions will be presented.



Berberine: R₁ = R₂ = OCH₃
Coptisine: R₁ = R₂ = OCH₂O

III

The financial support of this work by the Ministry of Education (LN00A016) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

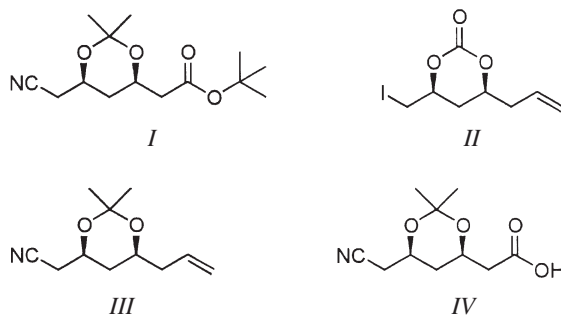
- Slaninová I., Táborská E., Bochořáková H., Slanina J.: Cell Biol. Toxicol. 17, 51 (2001).
- Fukuda K., Hibiya Y., Mutoh M., Koshiji M., Akao S., Fujiwara H.: J. Ethnopharmacol. 66, 227 (1999).
- Iwasa K., Kim H. S., Wataya Y., Lee D. U.: Eur. J. Med. Chem. 33, 65 (1998).
- Krishnan P., Bastow K. F.: Anti-Cancer Drug Des. 15, 255 (2000).
- Ikram M.: Planta Med. 28, 351 (1970).

SYNTETICKÁ STUDIE PŘÍPRAVY *terc*.BUTYL (6-KYANOMETHYL-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXAN-4-YL)ACETÁTU

JAN STACH a STANISLAV RÁDL

VÚFB, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha 10
e-mail: stach@vufb.cz

V patentové literatuře je popsáno několik metod syntézy v názvu uvedené sloučeniny *I*, která je obvyklým klíčovým meziproductem syntézy některých statinů. V rámci našich studií syntézy těchto látek jsme se rozhodli prověřit metodu založenou na jodlaktonech hepta-1,6-dien-4-olu na 4-allyl-6-jodmethyl-1,3-dioxan-2-on (*II*), který byl v několika krocích převeden na (6-allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetonitril (*III*). Tento meziproduct poskytl *cis*-(6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)octovou kyselinu (*IV*).



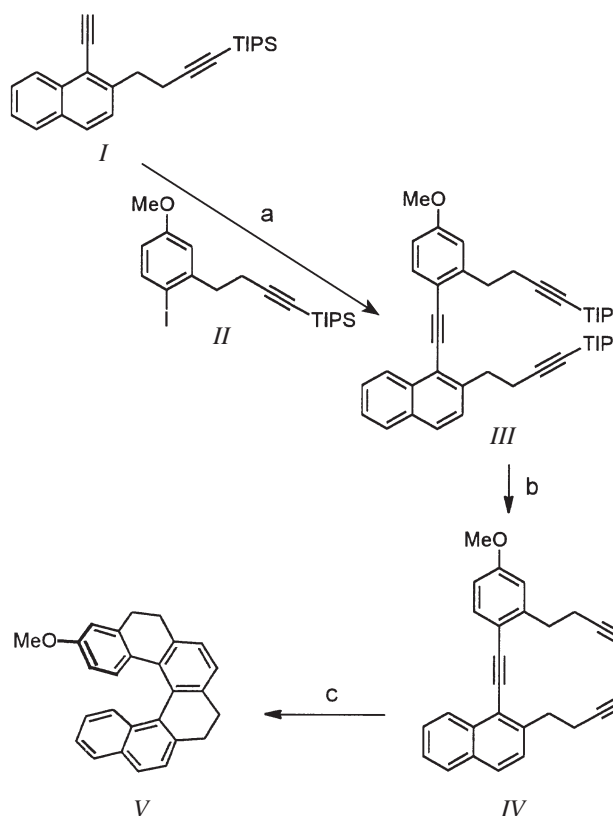
V rámci krátkého sdělení bude popsána námi vyvinutá modifikace tohoto postupu, který vychází z produktu jodlaktone *II* a několika námi vyvinutými stupni poskytuje kyselinu *IV* v podstatně lepších výtěžcích než původní postup. Stručně budou zmíněny i neúspěšné přístupy, včetně pokusů o štěpení *cis*-*IV* na (4*R*,6*R*) a (4*S*,6*S*) isomery.

MODULÁRNÍ SYNTÉZA SUBSTITUOVANÝCH HELICENŮ A JEJÍ ENANTIOSELEKTIVNÍ VERZE

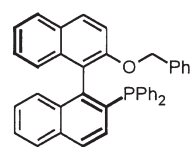
FILIP TEPLÝ, IRENA G. STARÁ*,
ADRIAN KOLLÁROVIČ, IVO STARÝ*,
DAVID ŠAMAN a MILOŠ BUDEŠÍNSKÝ

Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: stara@uochb.cas.cz

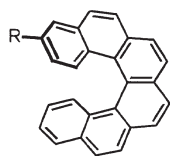
Inherentně chirální substituované helicity jsou předurčeny k tomu, aby v budoucnosti hrály významnou roli v různých oblastech chemie. Vyvinuli jsme modulární or-



(a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , 99 %; (b) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 80 %; (c) $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, PPh_3 , 140 °C, halogenová lampa, 95 %



(S)-(-)-VI (cit.³)



VII
R = PPh_2 , OH, NH_2 , CO_2Me

ganometalický způsob přípravy funkcionalizovaných helicenů, který je založen na intramolekulární [2+2+2] cykloisomerizaci trienů za katalýzy Co(I) nebo Ni(0) (cit.¹).

Sonogashirův coupling synteticky snadno přístupných stavebních bloků I a II poskytuje trien III. Po deprotektaci terminálních acetylenických jednotek dochází v klíčovém stupni ke Co-katalyzované cyklizaci trienu IV za vzniku substituovaného tetrahydro[6]helicenu V v téměř kvantitativním výtěžku. Tuto reakci, při níž vzniká helikální uspořádání, lze provést enantioselektivně s pomocí chirálních ligandů. Cyklizaci látky IV za $\text{Ni}(\text{cod})_2$ /(S)-(-)-VI katalýzy vzniká (+)-V s 75 % ee. Funkcionalizovaný tetrahydro[6]helicen V lze standardními postupy převést na příslušné deriváty [6]helicenu VII.

Tato metodologie může být použita pro syntézu i jiných CH_3O -substituovaných [6]- nebo [7]helicenů.

Podporováno GA ČR (reg. č. 203/99/1448) a ÚOCHB AV ČR (výzkumný projekt č. Z4 055 905).

LITERATURA

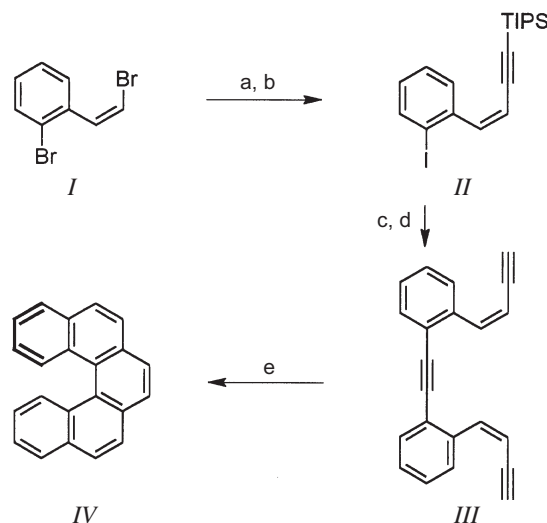
- (a) Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: J. Org. Chem. 63, 4046 (1998); (b) Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Vyskočil Š., Šaman D.: Tetrahedron Lett. 40, 1993 (1999).
- Uozumi Y., Tanahashi A., Lee S.-Y., Hayashi T.: J. Org. Chem. 58, 1945 (1993).

SYNTEZA [5]-, [6]- A [7]HELICENU POMOCÍ Ni(0)- A Co(I)-KATALYZOVANÉ ISOMERIZACE AROMATICKÝCH *cis,cis*-DIENTRIENŮ

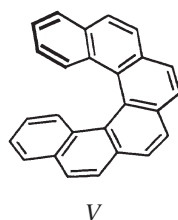
FILIP TEPLÝ, IRENA G. STARÁ*, IVO STARÝ*, LUBOMÍR RULÍŠEK a DAVID ŠAMAN

Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: stary@uochb.cas.cz

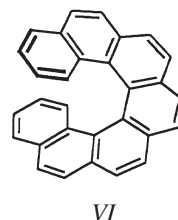
Vyvinuli jsme nový způsob přípravy helicenů, který je založen na isomerizaci energeticky bohatých aromatických *cis,cis*-dientrienu a odpovídá konceptu atomové ekonomie¹. Příprava [5]helicenu vychází ze známého² (Z)-β,ο-dibromstyrenu I, který je převeden v průběhu čtyř jednoduchých syntetických kroků na klíčový aromatický *cis,cis*-dientriin III. Za katalýzy Ni(0) podléhá okamžitě tato látka intramolekulární [2+2+2] cykloisomerizaci za vzniku [5]helicenu IV v dobrém výtěžku, zatímco Co(I) katalýza je méně efektivní. Bě-



(a) $\text{HC}\equiv\text{CTIPS}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , 99 %; (b) $t\text{-BuLi}$, I_2 , 98 %; (c) $\text{HC}\equiv\text{CH}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , 79 %; (d) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 92 %; (e) $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (20 %), PPh_3 (40 %), 64 %



V



VI

hem této energeticky výhodné reakce ($\Delta H = -156 \text{ kcal.mol}^{-1}$, DFT výpočet) dochází k posunu šesti π -elektronů a následně k simultánnímu uzavření tří nových aromatických kruhů. Podobným způsobem jsme připravili [6]helicen V a [7]helicen VI.

Podporováno GA ČR (reg. č. 203/99/1448) a ÚOCHB AV ČR (výzkumný projekt č. Z4 055 905).

LITERATURA

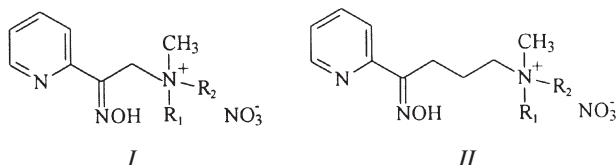
1. Trost B. M.: Science 254, 1471 (1991).
2. Yasuike S., Shiratori S., Kurita J., Tsuchiya T.: Chem. Pharm. Bull. 47, 1108 (1999).

NOVÉ AMFIFILNÍ LIGANDY PRO TRANSPORT IONTŮ PŘES KAPALNOU MEMBRÁNU

EVA SVOBODOVÁ, RADEK CIBULKA,
FRANTIŠEK HAMPL a FRANTIŠEK LIŠKA

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

Lipofilní *N,N*-dialkyl-*N*-methyl-2-hydroxyimino-2-(pyridin-2-yl)ethanaminiové soli *I*, syntetizované dříve na našem pracovišti vykazují schopnost transportovat ionty kovů (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pd^{2+}) přes kapalnou membránu¹. Účinnost a selektivita nosičů *I* při transportu iontů kovů závisí na počtu a délce hydrofobních alkylových řetězců. Další možností ovlivnění transportních schopností ligandů *I* by mohlo být prodloužení alkylového řetězce spojujícího ligandové seskupení hydroxyimino-2-(pyridinyl)methylovou skupinu a kvartérní amoniou skupinu. Proto byly navrženy a syntetizovány ligandy *II*, které mají spojovací řetězec prodloužený o dvě methylenové jednotky oproti ligandům *I*.



Ukázalo se, že připravené ligandy *II* jsou účinnými nosiči Cu^{2+} iontů přes kapalnou membránu. Rychlost transportu Cu^{2+} iontů přes fázové rozhraní prostřednictvím nosičů *II* vzrůstala s jejich lipofilitou.

Z porovnání účinnosti ligandů *I* a *II* při transportu iontů Cu^{2+} vyplývá, že prodloužení spojovacího řetězce mezi chelataující částí ligandu a kvartérní amoniou skupinou z jedné methylenové jednotky (ligandy *I*) na tři (ligandy *II*) má výrazný pozitivní vliv na transportní schopnosti těchto amfifilních ligandů.

LITERATURA

1. Cibulka R., Hampl F., Šmidrkal J., Liška F.: Tetrahedron Lett. 40, 6849 (1999).

GALANTHAMIN

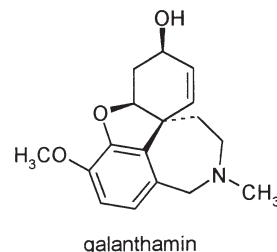
LUCIE ŠEVELOVÁ a GABRIELA KREJČOVÁ

Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, 500 01 Hradec Králové, e-mail: sevelova@pmfhk, krejцова@pmfhk

Galanthamin je fenantridinový alkaloid izolovaný ze sněženek (rod *Galanthus*) a narcisů (rod *Narcissus*) čeledi Amaryllidaceae. V medicíně se používá již od 60. let, a to převážně ve Východní Evropě pro svůj antikurarový efekt k antagonizaci neuromuskulární blokády a pro terapii neurologických poruch. Působí jako antagonist dechového útlumu navozeného opioidy. I když je strukturně velmi podobný kodeinu, nemá analgetický účinek. V současnosti je hlavní terapeutické využití galanthaminu v léčbě Alzheimerovy choroby¹. Galanthamin významně zlepšuje kognitivní, funkční i behaviorální symptomy této choroby.

Galanthamin je selektivní kompetitivní inhibitor acetylcholinesterasy a allosterický modulátor nikotinových acetylcholinových receptorů. Tato schopnost galanthaminu modlovat nikotinové receptory a tím zvyšovat účinek a produkci acetylcholinu je významným faktorem zvyšujícím galanthamin před ostatními terapiemi Alzheimerovy choroby². Selektivita galanthaminu k acetylcholinesterase vs. butyrylcholinesterase může snižovat riziko jeho nežádoucích účinků v porovnání s neselektivními inhibitory cholinesteras (např. takrin, fysostigmin).

Pro vazebné schopnosti galanthaminu a tedy jeho biologický účinek jsou v molekule důležitá 4 místa: hydroxylová skupina cyklohexenového kruhu, cyklohexenový kruh, methoxyskupina a terciární aminoskupina. Byly připraveny a také testovány různé deriváty galanthaminu: *O*- a *N*-substituované deriváty, konjugáty, estery³.



Syntéza galanthaminu je v porovnání s izolací z přírodních zdrojů finančně náročná. Galanthamin se získává především z bledule letní (*Leucojum aestivum*) (průměrně 1,64 % hmotnosti suché rostliny). Syntéza je možná např. z isovanilinu a tyraminu. Další možný způsob je využití intermediátu biologicky významného hydrobenzazepinu, který je dostupný z prekurzoru cinnamonitrilu.

Galanthamin v biologických materiálech je možné stanovit několika metodami – HPLC, zónovou kapilární elektroforézou, průtokovou injekční analýzou, radioimunoanalýzou nebo enzymoimunoanalýzou.

Účinky této látky svědčí o další možnosti využití, např. jako profylaktikum otravy organofosfáty. Přírodní látka s podobnými účinky – huperzin A, již byla v zahraničí v této souvislosti úspěšně testována.

LITERATURA

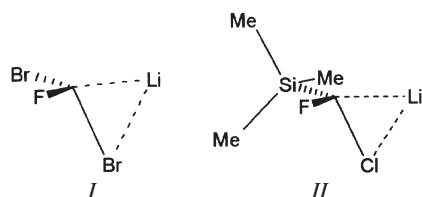
1. Fulton B., Benfield P.: *Drugs Aging* 9, 60 (1996).
2. Sramek J. J., Frackiewicz E. J., Cutler N. R.: *Exp. Opin. Invest. Drugs* 9, 2393 (2000).
3. Bores G. M., Huger F. P., Petko W.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277, 728 (1996).

FLUORHALOLITHIOMETHANY A JEJICH SILYLOVANÉ ANALOGY

JAROSLAV KVÍČALA, JAN ŠTAMBASKÝ,
MARTIN SKALICKÝ a OLDŘICH PALETA

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

Fluorhalolithiomethany jsou extrémně nestálé a pouze dibromfluormethylithium (*I*) je možné generovat a reagovat s elektrofilu při $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$ za Barbierovských podmínek¹. Výpočty minim na površích potenciální energie pro bromfluor- a chlorfluorolithiomethany na úrovni MP2/6-31+G(d,p)² ukázaly, že globální minima pro difluorhalolithiomethany mají charakteristické trojúhelníkové seskupení uhlík-halogen-lithium s extrémně dlouhou vazbou uhlík-halogen. Atom křemíku stabilizuje sousední karbanion natolik, že (*tert.*-butyldimethylsilyl)bromfluormethylithium je stále při $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (cit.³). Povrchy potenciální energie pro silylované analogy



fluorhalolithiomethanů (FLMS), např. chlorfluor(trimethylsilyl)methylithium (*II*), byly studovány výpočetními metodami. Nalezená minima jsou analogická nesilylovaným sloučeninám. (Fluorhalomethyl)silany, prekursor FLMS, byly připraveny třemi různými postupy a jejich lithiace a další reakce byly studovány.

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

LITERATURA

1. Kuroboshi M., Yamada N., Takebe Y., Hiyama T.: *Synlett* 1995, 987.
2. Kvíčala J., Štambaský J., Böhm S., Paleta O.: *J. Fluorine Chem.*, v tisku.
3. Shimizu M., Hata T., Hiyama T.: *Tetrahedron Lett.* 38, 4591 (1997).

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ 3,5-DICHLORSALICYLANILIDY – INHIBITORY HILLOVY REAKCE

MARTIN ŠUSTR^a, KATARÍNA KRÁLOVÁ^{b*}
a LENKA KUBICOVÁ^a

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

Salicylanilidy vykazují v závislosti na substituci široké spektrum biologických aktivit¹. 3,5-Dichlorsalicylanilidy (*I*) různě substituované v anilidové části molekuly ($R' = \text{H}$; $3'\text{-F}$; $4'\text{-F}$; $3'\text{-Cl}$; $4'\text{-Cl}$; $3',4'\text{-Cl}_2$; $3'\text{-Br}$; $4'\text{-Br}$; $4'\text{-CH}_3$; $4'\text{-C}_2\text{H}_5$; $4'\text{-OCH}_3$; $3'\text{-NO}_2$; $4'\text{-N(CH}_3)_2$) byly připraveny jako potenciální antituberkulotika zahříváním kyseliny 3,5-dichlorsalicylové s příslušnými aniliny a PCl_3 v chlorbenzenu.

Vliv *I* na inhibici rychlosti vývoje kyslíku v chloroplastech špenátu byl studován spektrofotometricky² v přítomnosti akceptoru elektronů 2,6-dichlorfenol-indofenolu (DPIP). Studované látky inhibovaly fotosyntetický transport elektronů v chloroplastech špenátu, hodnoty poloviční inhibiční koncentrace (IC_{50}) byly v rozmezí od $1,5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ($R' = 3\text{-NO}_2$) do $119,8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ ($R' = 4\text{-N(CH}_3)_2$).

Inhibiční aktivita studovaných sloučenin významně závisela na Hammettově konstantě σ substituentu R' :

$$\log (1/\text{IC}_{50}) = 4,936 (\pm 0,075) - 0,168 (\pm 0,108)\sigma +$$

$$+ 1,303 (\pm 0,143)\sigma^2$$

$$r = 0,947; s = 0,188; F = 43,6; n = 13$$

Po přidání umělého donoru elektronů 1,5-difenylnitrokarbazidu (DPC) se známým místem účinku (intermediáty Z^+/D^+) k chloroplastům inhibovaným anilidy *I* docházelo ke kompletní obnově redukce DPIP. Z toho vyplývá, že jádro fotosystému (PS) 2 (P 680) a část elektronového transportního řetězce – přinejmenším až po plastochinon – zůstala nepoškozená. Získané výsledky jsou v souladu s výsledky získanými pro 5-brom- a 3,5-dibromsalicylanilidy, u kterých jsme pomocí EPR spektroskopie prokázali, že interagují s tyrosiny Tyr_Z a Tyr_D, lokalizovanými v proteinech D₁ a D₂ na donorové straně PS 2 (cit.³).

Práce byla podporována granty VEGA MŠ SR č. 1/7262/20 a FRVŠ č. 1680/G4/2001 a výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001.

LITERATURA

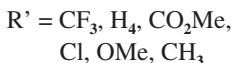
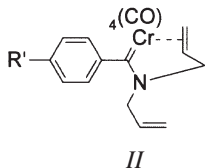
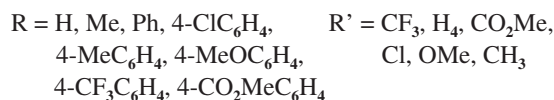
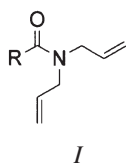
1. Kubicová L., Waisser K.: *Cesk. Farm.* 41, 208 (1992).
2. Králová K., Šeršeň F., Csöllei J.: *Biol. Plant.* 34, 253 (1992).
3. Králová K., Kubicová L., Šeršeň F., Waisser K.: *Zborník príspevkov* 3. 51. Zjazd chemických spoločností, 6.–9. 1999, Nitra, H-PO66. STU Bratislava, 1999.

SYNTEZA A VLASTNOSTI AMINOKARBENOVÝCH KOMPLEXŮ CHROMU S KOORDINOVANOU DVOJNOU VAZBOU V POSTRANNÍM ŘETĚZCI

TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK*

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

Reakcí *N,N*-diallylamidů karboxylových kyselin *I* s karbonyláty přechodných kovů a Me_3SiCl vznikají přímo chelátované aminokarbenové komplexy. Bude diskutován vliv struktury výchozího amidu *I* na vznik chelátovaného karbenového komplexu chromu *II*. U připravených karbenových komplexů *II* byla stanovena velikost ΔG^* rotace okolo vazby aromát-karbenový uhlík. Vzájemná orientace koordinované dvojné C=C vazby a dvojné vazby kov uhlík u komplexu *II*, $R' = \text{H}$ byla určena s využitím NOE efektu.



Tento projekt byl financován GA ČR (grant č. 203/00/1240).

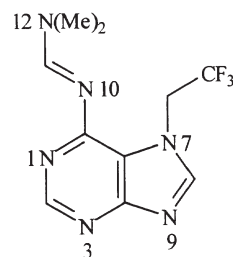
THEORETICAL STUDY OF ^{15}N CHEMICAL SHIELDING TENSORS OF N^7 - AND N^9 -SUBSTITUTED PURINE DERIVATIVES

JAROMÍR TOUŠEK^a, RADEK MAREK^b, JIŘÍ BRUS^c, LAJOS KOVÁCS^d, and DANA HOCKOVÁ^e

^aDepartment of Theoretical and Physical Chemistry, ^bNational Center for Biomolecular Research, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cInstitute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Heyrovského n. 2, 162 06 Prague, ^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
e-mail: tousek@chemi.muni.cz

Since the nitrogens of nucleosides and nucleotides play an important role in the molecular recognition of these compounds, ^{15}N NMR became a method of choice in this field. ^{15}N NMR parameters of selected adenine and guanine derivatives were investigated using gradient inverse techniques¹. In order to study the individual components of the ^{15}N chemical shielding tensors and their differences for pairs of N^7/N^9 -isomers, ^{15}N CP/MAS spectra were recorded and quantum chemical calculations of chemical shielding tensors were carried out².

Based on the results of the calculations performed with the



I
7-(2,2,2-Trifluoroethyl)- N^6 -{(dimethylamino)methylene}adenine

purine analogue *I* the quantum chemical calculations were performed as follows: geometry was optimized by RHF/6-31G** method and chemical shielding tensors were computed by B3LYP/6-31G** method (all calculations were performed with the Gaussian 94 (cit.³) and deMon⁴ software). The results obtained enabled the assigning of the experimentally determined chemical shifts and determining the orientations of the particular components of the shielding tensors. Rmsd between the calculated and experimental values is approximately 6 ppm, that is ~1 % of the ^{15}N chemical shift scale.

REFERENCES

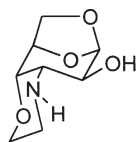
1. Marek R., Lyčka A.: Curr. Org. Chem., in press.
2. Marek R., Brus J., Toušek J., Kovács, L., Hocková D.: manuscript in preparation.
3. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Gill P. M. W., Johnson B. G., Robb M. A., Cheeseman J. R., Keith T., Petersson G. A., Montgomery J. A., Raghavachari K., Al-Laham M. A., Zakrzewski V. G., Ortiz J. V., Foresman J. B., Cioslowski J., Stefanov B. B., Nanayakkara A., Challacombe M., Peng C. Y., Ayala P. Y., Chen W., Wong M. W., Andres J. L., Replogle E. S., Gomperts R., Martin R. L., Fox D. J., Binkley J. S., Defrees D. J., Baker J., Stewart J. P., Head-Gordon M., Gonzalez C., Pople J. A.: Gaussian 94, Revision D.4. Gaussian Inc., Pittsburgh (PA) (1995).
4. Malkin V. G., Malkina O. L.: MASTER-CS Program. Université de Montreal, Quebec 1994.

SYNTEZA 3,10,12-TRIOXA-6-AZA-TRICYKLO[7.2.1.0^{2,7}] DODEKANOVÉHO SKELETU

TOMÁŠ TRTEK^a, MILOSLAV ČERNÝ^a, TOMÁŠ TRNKA^a a MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ^b

^aKatedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 120 00 Praha 2, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Oxiranové deriváty 1,6-anhydro-hexopyranos reagují díky rigiditě svého skeletu s vysokou regio- a stereoselektivitou. Díky tomu jsou používány s výhodou jako chirální synthony ke stereoselektivním syntézám cukerných i necukerných sloučenin. V našem případě byly použity k výstavbě nové hetero-



cyklické molekuly 3,10,12-trioxa-6-aza-tricyklo[7.2.1.0^{2,7}]dodekan-8-olu i některých jeho derivátů jako potencionálně biologicky aktivních sloučenin se zatím blíže nespecifikovanou biologickou aktivitou.

LITERATURA

1. Jindřich J., Černý M., Trnka T., Buděšínský M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 56, 2950 (1991).

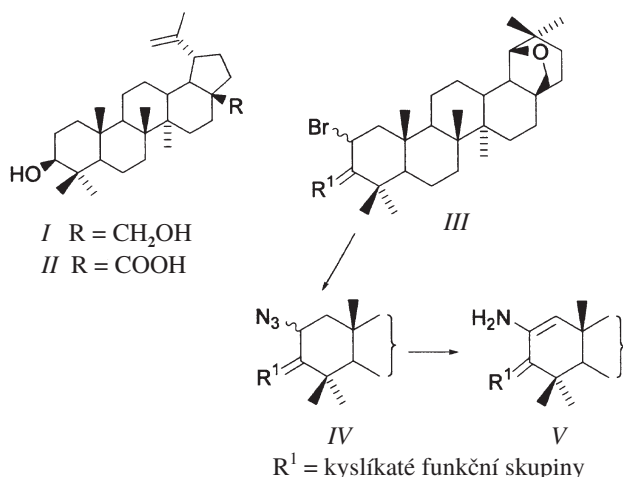
NOVÉ CYTOTOXICKÉ TRITERPENOIDNÍ DERIVÁTY S DUSÍKATÝMI FUNKČNÍMI SKUPINAMI NA KRUHU A

MILAN URBAN, JAN ŠAREK, JIŘÍ KLINOT
a IVA TIŠLEROVÁ

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 43, Praha 2
e-mail: murban@natur.cuni.cz

Výzkum triterpenoidních derivátů vedl na našem pracovišti k objevu sloučenin s významnou cytotoxickou aktivitou proti buněčným liniím CEM-lymfoblastické leukemie ($TCS_{50} < 10 \text{ mmol.l}^{-1}$) (cit.¹). Další strukturně aktivní studie vedly k závěru, že cytotoxicitu výrazně ovlivňuje přítomnost polárních funkčních skupin. V minulosti byl již zkoumán vliv přítomnosti různých kyslíkatých funkčních skupin na cytotoxicitu sloučenin připravených z betulinu¹ I a kyseliny betulinové² II.

Nyní se náš zájem soustředí také na deriváty lupanu a 18 α -oleananu, modifikované různými dusíkatými funkčními skupinami. Syntézy vychází z bromderivátu III nebo jeho analoga, 2-brom-3-oxolupan-28-ové kyseliny, ze kterých byly připraveny azidoderiváty typu IV, které následnou eliminací posky-



tly enaminy obecného vzorce V. Z enaminů V byly pyrolýzou získány dimerní eniminoketony. Všechny nové sloučeniny, připravené v rámci této práce jsou testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny 1D a 2D NMR, MS a IR spektry.

Práce byla financována z grantů: Grant Nadace pro výzkum rakoviny Olomouc, GA ČR 203/00/1232, GA ČR 203/00/1549, GA UK 226/2000 a projektu MŠMT 113100001.

LITERATURA

1. Hajduch M., Šarek J.: Betulinines I. British patent, GB 0012526.0, (23rd May 2000).
2. Urban M.: Diplomová práce. Univerzita Karlova, Praha 2000.

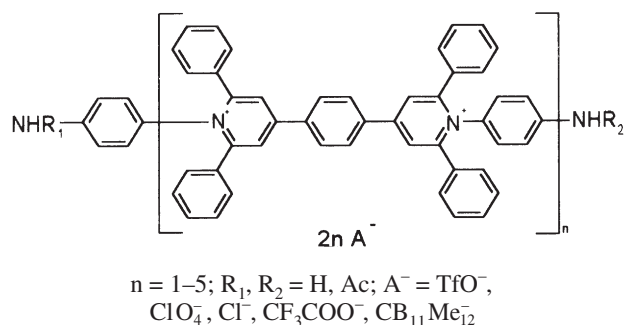
SYNTEZA POLYPYRIDINIOVÝCH IONTŮ PRO MOLEKULOVOU ELEKTRONIKU

MICHAL VALÁŠEK^a, JAROSLAV PECKA^a,
JINDŘICH JINDŘICH^a a JOSEF MICHL^b

^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, ^bDepartment of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, CO 80309-0215, U.S.A.

Poslední desetiletí se zájem chemie ubírá k novým materiálům využitelným v molekulové elektronice. Námi připravené polypyridiniové ionty slouží jako konstrukční články v molekulárně elektronických obvodech (diodách¹, logických sítích), ve kterých dochází k přenosu negativního náboje (elektronů) pomocí oxidačně redukčních procesů.

Cílem našeho projektu bylo připravit lineární oligomery polypyridiniového typu s obecnou strukturou znázorněnou na obr. 1 a přesně definovanou délkou nepřesahující 10 nm, zakončené jak volnou, tak ochráněnou aminoskupinou (nejčastěji pomocí acetátu). Syntéza těchto [n]ewirů vychází ze tří základních molekul: *p*-fenylen-bis-4,4'-(2,6-difenylypyrilylového) iontu², diamino nebo monoamino[1]ewiru³, *p*-fenylen-diaminu případně 4-aminoacetanilidu a závisí pouze na poměru a pořadí přidávání těchto reaktantů do reakční směsi. Jako anionty byly použity a studovány nejenom trifláty ale i chloridy, chloristany, trifluoracetáty a dokonce i dodekamethylkarba-closo-dodekakarboráty(–)⁴ CB₁₁Me₁₂[–].



Obr.1. [n]Ewire

Tento projekt byl financován z grantů ONR/DARPA NO0014-99-1-0474 a GA ČR 203/01/0644.

LITERATURA

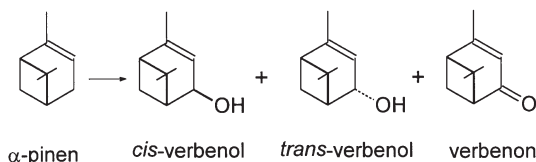
1. Rouhy M. A.: Chem. Eng. News 79, 46 (2001).
2. Dimroth K., Reichardt Ch.: Liebig's Ann. Chem. 727, 93 (1969).
3. Huang S. A. X., Chuang K. C.: Polymer 41, 5001 (2000).
4. King B. T., Noll B. C., Michl J.: J. Am. Chem. Soc. 118, 10902 (1996).

TRANSFORMACE α -PINENU TKÁŇOVÝMI KULTURAMI SMRKU (*Picea abies*)

IRENA VALTEROVÁ^a, MARICA LINDMARK^b,
DAN ISAKSSON^b, KRISTINA SJÖDIN^b,
HANS-ERIK HÖGBERG^b a TOMÁŠ VÁNEK^a

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha, ^bDepartment of Natural and Environmental Sciences, Chemistry, Mid Sweden University, S-851 70 Sundsvall, Sweden
e-mail: irena@uochb.cas.cz

Oba enantiomery α -pinenu byly transformovány tkáňovými kulturami smrku (*Picea abies*) na *cis*- a *trans*-verbenol. Delší reakční časy vedly k tvorbě verbenonu, který se již dále netransformoval. Oba enantiomery α -pinenu poskytly stejné produkty, avšak s odlišnou absolutní konfigurací. Časový průběh transformace ukazuje na rychlejší tvorbu produktů z (*S*)-(-)- α -pinenu než v případě jeho (*R*)-(+)-enantiomeru.



Použijeme-li jako substrát *cis*-verbenol, dojde k rychlé tvorbě *trans*-verbenolu a po delší době narůstá množství vzniklého verbenonu. *Trans*-verbenol se transformuje na jediný produkt – verbenon. Verbenon sám se působením buněčných kultur smrku nemění. Transformace *cis*-verbenolu značeného deuteriem v poloze 4 prokázala, že isomerizace *cis*-verbenol/*trans*-verbenol neprobíhá přes verbenon.

Transformace α -pinenu je velmi rychlá. Již po 3 hodinách bylo ve směsi produktů přítomno kolem 35 % *trans*-verbenolu. Malá množství produktů byla detekována i po přidání substrátu a okamžitým zpracování reakční směsi. Navíc bylo zjištěno, že i filtrát buněčné suspence transformuje α -pinen na stejné produkty. Tyto výsledky ukazují na přítomnost enzymů rozpustných ve vodě.

Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4 055 905 a za podpory GA AV ČR (grant č. IAA 4055001).

STUDIUM BIOSYNTÉZY SEMIOCHEMIKálií U ČMELÁKŮ

ANNA LUXOVÁ^a, ALEŠ SVATOŠ^b
a IRENA VALTEROVÁ^b

^aÚstav přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10, Praha 6, e-mail: luxova@uochb.cas.cz, irena@uochb.cas.cz

Značkovací feromon čmeláků je produkovan labiální žlázou samců v období jejich námluv a páření. Typickým chováním samců je tzv. patrolování, při němž samci obletují svá teritoria označená feromonem a k těmto místům lákají samičky svého druhu. Složení feromonu je druhově specifické a obsahové látky patří mezi nasycené a nenasycené alkoholy, aldehydy, estery a acyklické terpenické alkoholy.

Pro biosyntetické experimenty jsme použili dva druhy – čmeláka skalního (*Bombus lapidarius*) a čmeláka hájového (*Bombus lucorum*). Samci obou druhů produkují v labiální žláze nevětvené alifatické sloučeniny. Ve žláze *B. lucorum* jsou nejvíce zastoupenými chemickými sloučeninami estery mastných kyselin, a to především ethyltetradekanoát a (*Z*)-ethyltetradec-9-enoát. Po aplikaci izotopicky značené palmitové kyseliny ($[^2\text{H}_{31}]$ -hexadekanové) do těla samců byly v extraktech labiálních žláz nalezeny pomocí GC-MS předpokládané metabolity: $[^2\text{H}_{29}]$ -ethylhexadec-9-enoát a $[^2\text{H}_{31}]$ -ethylhexadekanoát. Zkrácení řetězce za tvorby deuterovaného ethyltetradecenoátu pozorováno nebylo. U druhu *B. lapidarius* jsou hlavními složkami samčího značkovacího feromonu alkoholy, především (*Z*)-hexadec-9-en-1-ol. Zde bylo zjištěno, že značená hexadekanová kyselina se sledem biochemických reakcí přemění až na $[^2\text{H}_{31}]$ -hexadecan-1-ol a $[^2\text{H}_{29}]$ -hexadec-9-en-1-ol.

Získané výsledky naznačují přítomnost desaturačních a oxidačně-redukčních enzymů v labiálních žlázách samců čmeláků. Tyto enzymy jsou schopny transformovat nasycené mastné kyseliny, pocházející patrně z primárního metabolismu, na semiochemikálie. Znalost biosyntetických drah vedoucích k tvorbě semiochemikálií u hmyzu nám pomůže objasnit jejich biogenezi a souvislosti se základním metabolismem.

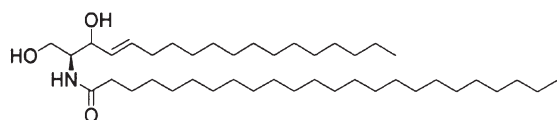
Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4 055 905 a za podpory Ministerstva školství ČR (projekty COST OC828.20 a FRVŠ 0655/G4).

MECHANISMUS ÚČINKU AKCELERANTŮ TRANSDERMÁLNÍ PENETRACE ZALOŽENÝ NA INTERAKCI S CERAMIDY STRATUM CORNEUM

KATEŘINA VÁVROVÁ^a, ALEXANDR HRABÁLEK^a,
KAREL PALÁT^a a PAVEL DOLEŽAL^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, ^bkatedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

Hlavní limitací podání léčiv přes kůži je její nejsvrchnější vrstva – stratum corneum (SC)¹, a to především díky složení



Obr. 1. Ceramid 2

intercelulárních lipidů a jejich strukturálnímu uspořádání². Nejdůležitější polární lipidy SC představuje strukturně heterogenní skupina 7 typů ceramidů (obr. 1).

V současné době nejpoužívanějším přístupem k usnadnění průniku léčiv přes kůži je použití akceleračních transdermálních penetrací. Mechanismus účinku nejaktivnějších a nejméně toxických akceleračních pravděpodobně spočívá právě v jejich interakci s ceramidy SC.

Byla vyslovena myšlenka, že pro zajištění této interakce musí existovat určitá podobnost mezi molekulou akceleračního a ceramidy³. Není však známo, kde leží hranice v podobnosti, tedy kdy ještě daná molekula uspořádání ceramidů naruší a vyvolá akcelerační efekt a kdy její vlastnosti budou již ceramidům natolik podobné, že je bude tato molekula schopná nahradit.

Cílem této práce bylo připravit řadu analogů ceramidů, kde je polární hlava molekuly tvořena aminokyselinami, případně hydroxykyselinou a hydrofobní část dvěma alkylovými řetězci o délce 11 až 18 uhlíků.

Tato práce byla uskutečněna za finanční podpory GA UK, grant č. 256/2001/B-CH/FaF a Výzkumného záměru MSM 111600001.

LITERATURA

1. Scheuplein R. J., Blank I. H.: *Physiol. Rev.* 51, 702 (1971).
2. Potts R. O., Francoeur M. L.: *J. Invest. Dermatol.* 96, 495 (1991).
3. Hrabálek A., Doležal P., Palát K.: *Perspectives of Percutaneous Penetration*, Vol. 7A (2000).

PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 5-THIOXOPERHYDROIMIDAZO[4,5-d]IMIDAZOL-2-ONU SMĚSNOU CRISS-CROSS CYKLOADICÍ

JIŘÍ VERNER a MILAN POTÁČEK

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

Zatímco criss-cross cykloadice 2,3-diaza-1,3-butadienů (azinů) (*I*) je poměrně dobře prostudována (schéma 1), reakce na 1,4-diaza-1,3-butadienech (glyoxalimínech) (*III*) (schéma 2) je popsána pouze v ojedinělých případech. Tak Sakamoto¹ publikoval cykloadici 1,1'-biisochinolinů s aryl a benzoylisokyanáty a Takahashi² cykloadici trimethylsilyl-isothiokyanátu s alifatickými a aromatickými glyoxalimíny.

Naše experimenty prokázaly, že 1,4-diaza-1,3-butadieny

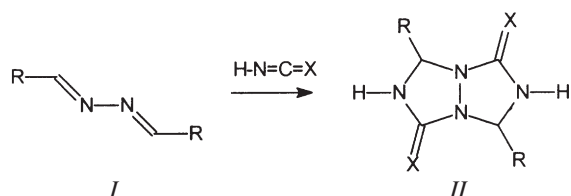


Schéma 1

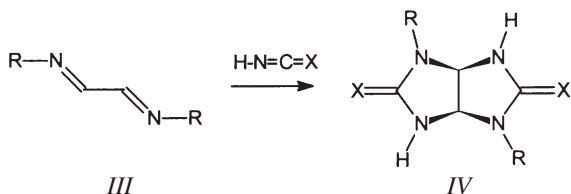


Schéma 2

(*III*) poskytují criss-cross produkty (*IV*) s isokyanatou ($X = O$) a isothiokyanatou ($X = S$) kyselinou v dobrých výtěžcích.

Nově byly nalezeny podmínky pro uskutečnění smíšené criss-cross cykloadice, kde hlavním reakčním produktem jsou nesymetrické kondenzované heterocyklické sloučeniny s jedním pětičlenným kruhem s oxoskupinou a druhým s thioxoskupinou.

Tak lze jednoduchým způsobem připravit složité nesymetrické sloučeniny.

LITERATURA

1. Sakamoto M., Tomimatsu Y., Miyazawa K., Tokoro K.: *Yakugaku Zasshi.* 92, 1462 (1972).
2. Masahiko T., Shinji T.: *Heterocycles* 31, 883 (1990).

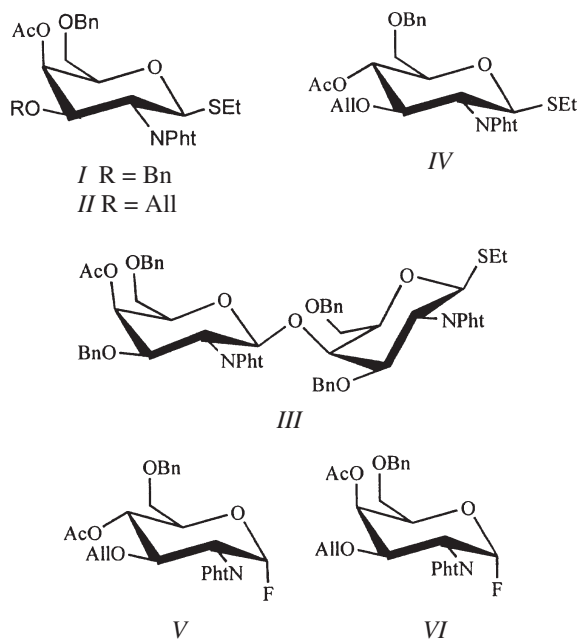
PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 2-AMINO-D-HEXOPYRANOS

JAN VESELÝ^a, JINDŘICH JINDŘICH^a, MIROSLAV LEDVINA^b a TOMÁŠ TRNKA^a

*^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10, Praha 6
e-mail: jxvesely@natur.cuni.cz*

Sacharidy a jejich konjugáty (glykoproteiny, glykolipidy) patří k látkám nejčastěji se vyskytujícím v přírodě, a proto jsou velmi vhodným výchozím materiálem pro řadu syntéz.

Smyslem naší práce byla syntéza orthogonálně chráněných cukerných jednotek, které je možno využít pro efektivní krokovou syntézu nové skupiny cyklických oligosacharidů tvořených 2-amino-2-deoxy-D-hexopyranosovými jednotkami s 1,2-trans-(1→4)-O-glykosidickou vazbou. Podmínku pro axiální a ekvatoriální orientaci vazeb na uhlících C-1 a C-4 pyranosových stavebních jednotek, která je nezbytná pro kon-



strukci cyklických oligosacharidů, splňují v oblasti 2-amino-2-deoxy-D-hexopyranos jednotky odvozené od D-galaktosaminu a D-mannosaminu. Jako výchozí látka pro přípravu jednotek *I* a *II* byl použit D-glukosamin, který byl po derivatizaci následně transformován inverzí konfigurace na uhlíku C-4. Vhodnost stavební jednotky *I* pro *de novo* syntézu cyklických oligosacharidů byla potvrzena přípravou disacharidu *III*. V rámci použití *O*-allylové chránicí skupiny v případě thioglykosidů *II* a *IV* byla věnována pozornost přípravě glykosylfluoridů *V*, *VI*, jež jsou perspektivní skupinou glykosyldonorů pro glykosylační reakce.

Tato práce byla podporována GA ČR (projekt 203/00/0071) a MŠMT (projekt 1131 0001).

REAKCE DTBBQ S AMINOKYSELINAMI A DIPEPTIDY

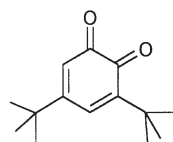
JARMILA VINŠOVÁ^a a VÁCLAV HORÁK^b

^aFarmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bGeorgetown University, Washington DC 20057-1227, USA, e-mail: vinsova@faf.cuni.cz

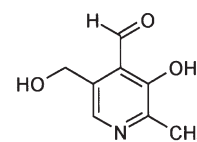
Bylo zjištěno, že 3,5-di-*tert*-butylbenzochinon (DTBBQ) napodobuje biologicky aktivní pyridoxal v několika chemických transformacích¹⁻⁴.

Předmětem našeho zájmu je zjistit, do jaké míry je možné považovat DTBBQ jako modelovou látku pyridoxalu. Do studie byly vzaty některé aminokyseliny: glycin, alanin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, methionin, dále některé jejich estery a amidy. Z dipeptidů kombinace obsahující aminoskupinu na primárním uhlíku (Gly-Gly, Gly-Leu, Gly-Tyr) a sekundárním *N*-koncovém uhlíku (Ala-Gly, Phe-Phe, Leu-Gly).

Prvním krokem je reakce mezi karbonylem v poloze 1



DTBBQ



pyridoxal

a primární aminoskupinou za tvorby chinonmonoiminu, což je analogická reakce pyridoxalové aldehydické skupiny s primární aminoskupinou substrátu. V závislosti na okolí aminoskupiny dvojná vazba chinoniminu migruje za vzniku Schiffovy báze nebo dochází ke štěpení C–C vazby. Regioselektivita prvního kroku je kontrolována objemnými *tert*-butylovými skupinami. Místo mnohem obecnější 1,4-adice u chinonu dochází k reakci nukleofilu se stericky méně chráněným karbonylem v poloze 1. Transformace chinoniminu na Schiffovu bázi zahrnuje přeměnu chinonového systému na aromatický. Energie získaná aromatizací se stává řídicí silou spontánní chemické transformace.

Reakce DTBBQ s výše použitými aminokyselinami vedou zatím jednoznačně k dekarboxylaci za vzniku 2-substituovaných 5,7-di-*tert*-butylbenzo[d][1,3]oxazolů. Pokud je karboxylová skupina převedena na jinou funkci, k cyklizaci nedochází.

U dipeptidů majících na *N*-konci glycin dochází rovněž k zacyklizování na benzoxazolový kruh. U ostatních probíhá oxidativní deaminace za vzniku příslušných ketoderivátů. Jejich příprava bude v další fázi vývoje metody využita k selektivním redukcím na hydroxyacylaminokyseliny což jsou vlastně nejjednodušší dipeptidy, jejichž využití ve farmaceutické chemii skýtá široké pole možností.

Práce vznikla za finanční podpory grantu GA ČR 203/01/0442 a Výzkumného záměru MSM 111 6 0000 1.

LITERATURA

1. Corey E. J., Aichiawa K.: J. Am. Chem. Soc. 91, 1429 (1969).
2. Klein R. F. X., Bargas L. M., Horák V.: J. Org. Chem. 53, 5994 (1988).
3. Horák V., Mermersky Y., Guirgouis D. B.: Collect. Czech. Chem. Commun. 59, 227 (1994).
4. Mermersky Y.: Thesis. Georgetown University, Washington DC 1994.

MORFOLIN-2,5-DIONY, PŘÍPRAVA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA

JARMILA VINŠOVÁ^a, VLADIMÍR BUCHTA^b a JARMILA KAUSTOVÁ^c

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

Strategie syntézy cyklodipeptidů vycházela z analogie syntézy cyklopeptidů cyklizací tvorbou amidické vazby.

N-chráněná aminokyselina (Cbo) byla kondenzována s ethyl (methyl) esterem hydroxykyseliny (kyseliny L-mléčné). Jako kondenzační činidlo byl použit DCC za katalýzy dimethylaminopyridinu. Vzniklý lineární depsipeptid chráněný na *N*-konci byl deblokován hydrogenolýzou, jejíž průběh byl optimalizován (čas, teplota, tlak). Bylo však zjištěno, že dochází k nukleofilnímu ataku esterové vazby a z reakční směsi byl izolován mimo jiné i cyklický dipeptid. Proto byl tento typ syntézy dále modifikován použitím jiných chránících skupin (Boc, Fmoc, acetyl) z hlediska typu jejich odbourání (H_2 /Pd za normálního tlaku, zvýšeného tlaku, kyselé odbourávání – HBr/CH_3COOH , HCl/CH_3COOH , CF_3COOH , bazické – $NH_3/CHCl_3$, sek. báze). Rovněž byla aplikována i různá aktivní a kondenzační činidla (ONp, ONSu, OpCp, DCC, CDI, $SOCl_2$). Z těchto syntéz se nepodařilo izolovat požadovaný morfolin-2,5-dionový derivát, i když nelze vyloučit, že v menší míře vznikl, avšak čistící operací pravděpodobně docházelo k otevírání cyklu. Proto bylo přistoupeno k cyklizaci tvorbou esterové vazby. Nejprve byla připravena *O*-terc.butylhydroxykyselina, která byla kondenzována s esterem aminokyseliny (DCC v dichlormethanu za katalýzy DMAP). Vzniklé estery byly konvergovány v příslušné cyklické depsipeptidy dvěma způsoby. K esterifikaci *N*-hydroxyacylaminokyseliny (cyclizací) došlo varem v benzenu nebo toluenu za katalýzy methansulfonové kyseliny. Problémem však byla většinou velmi malá rozpustnost *N*-hydroxyacylaminokyseliny v nepolárních rozpouštědlech. Určitých výsledků jsme získali při použití BOP, reakce však vedla k velmi nízkému výtěžku. Nejlepších výsledků bylo dosaženo cyklizací *N*-(2-brompropionyl)- α -aminokyseliny.

Vzhledem k tomu, že některé depsipeptidy mají antibiotické vlastnosti, inhibují růst mykobakterií, svými komplexotvornými vlastnostmi mohou selektivně zasahovat do aktivního přenosu alkalických kovů přes buněčné membrány¹, byla u 6 zástupců morfolin-2,5-dionů provedena studie tuberkulostatické a antifungální aktivity.

Práce vznikla za finanční podpory grantu GA ČR 203/01/0442 a Výzkumného záměru MSM 111600001.

LITERATURA

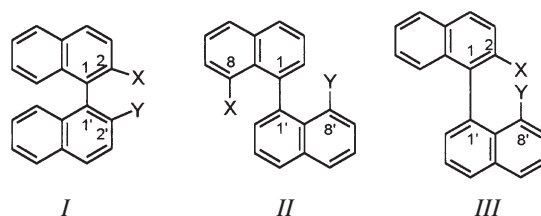
1. Vinšová J., Kasafírek E.: Chem. Listy 92, 197 (1998).

2,8'-DISUBSTITUOVANÉ-1,1'-BINAFTYLY A JEJICH POUŽITÍ V ASYMETRICKÉ KATALÝZE

ŠTĚPÁN VYSKOČIL^{*a}, LUDEK MECA^a,
IVA TIŠLEROVÁ^a, IVANA CÍSAŘOVÁ^a,
YURI N. BELOKON^b a PAVEL KOČOVSKÝ^{*c}

^aKatedra organické chemie, PřF UK, 128 40 Praha 2, ^bA. N. Nesmeyanov Institute of Organo-Element Compounds, 117813, Moskva, Russia, ^cDepartment of Chemistry, University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, UK
e-mail: stepanv@natur.cuni.cz

2,2'-Disubstituované 1,1'-binaftyly *I* patří mezi nejdůležitější ligandy používané v asymetrické syntéze. Zatímco



první generace ligandů *I* obsahovala identické substituenty X a Y (např. BINOL, BINAP)¹, nověji vyvinuté binaftyly obsahovaly rozdílné funkční skupiny (např. NOBIN, MOP, MAP)². Další skupina, 1,1'-binaftyly s koordinujícími skupinami v 8,8'-pozicích *II*, vedla u některých aplikací k vysokým asymetrickým indukci³. Širší použití těchto látek je ovšem komplikováno jejich nízkými racemizačními bariérami³. Naším cílem byla příprava 2,8'-disubstituovaných 1,1'-binaftylů *III*, jež lze považovat za kombinaci ligandů *I* a *II*. Klíčovým krokem umožňujícím syntézu těchto látek je Suzukiho coupling. Transformací funkčních skupin byly připraveny ligandy *iso*-MOP (*III*, X = OMe, Y = PPh₂) a *iso*-NOBIN (X = OH, Y = NH₂). Obě látky byly připraveny v enantiomerně čistých formách a jejich konfigurace byla určena rentgenoskopickou analýzou klíčového intermediátu (X = OH, Y = Br). Měření racemizačních bariér ukázalo, že stabilita látek *III* je srovnatelná se stabilitou látek *I* (ΔG_{rac}^* 40 kcal.mol⁻¹), zatímco racemizační bariéry látek *II* jsou nižší než 30 kcal.mol⁻¹. *iso*-NOBIN a jeho deriváty byly použity jako ligandy pro asymetrickou katalýzu. Bylo prokázáno, že v některých případech vede použití těchto látek k mnohem vyšším enantioselektivitám než poskytují binaftyly typu *I*.

LITERATURA

1. Ojima I.: *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. vyd. Wiley, New York 2000.
2. Kočovský P., Malkov A., Vyskočil Š., Lloyd-Jones G. C.: Pure Appl. Chem. 71, 1425 (1999).
3. (a) Meyers A. I., Price A.: J. Org. Chem. 63, 412 (1998); (b) Kolotuchin S. V., Meyers A. I.: J. Org. Chem. 64, 7921 (1999) a citace tam uvedené; (c) Fuji K., Sakurai M., Kinoshita T., Kawabata T.: Tetrahedron Lett. 39, 6323 (1998).

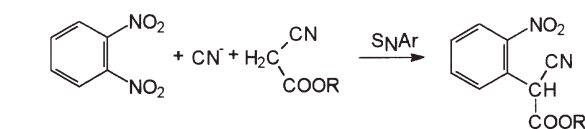
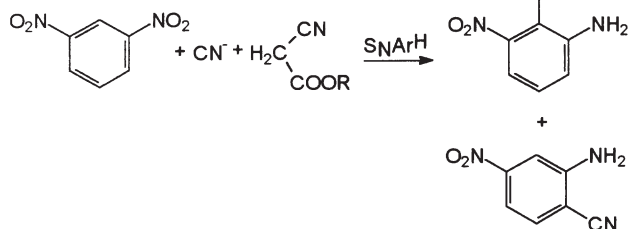
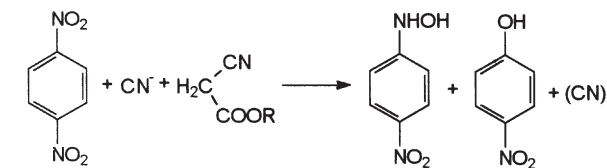
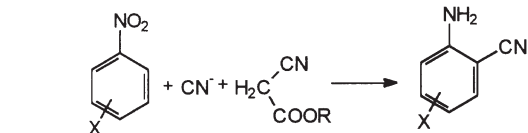
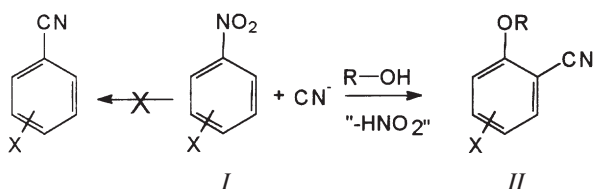
REAKCE AKTIVOVANÝCH NITROBENZENŮ S KYANIDEM A METHYLKYANACETÁTEM, ANEB KONKURENCE MEZI MECHANISMY S_NAr A S_NAr^H

TOMÁŠ WEIDLICH

VÚOS a.s., 530 02 Pardubice-Rybitví
e-mail: Tomas.Weidlich@vuosas.cz

Kyanidový ion reaguje s aktivovanými nitroaromáty většinou mechanismem S_NAr^H , přičemž produktem jeho reakce s aktivovanými nitrobenzeny (*I*) bývá substituovaný benzonitril (*II*), schéma 1.

Náhodně bylo objeveno, že přidáním esteru kyanocto-



vé kyseliny k substrátu nedochází k substituci nitroskupiny, nýbrž k její redukci, viz schéma 2.

Při studiu syntetického rozsahu reakce se však ukázalo, že ne vždy probíhá dle schématu 2.

Extrémní chování bylo pozorováno při provedení reakce s 1,2-, 1,3- a 1,4-dinitrobenzenem, kdy působením methyl-kyanoacetátu a kyanidu vznikaly zcela jiné typy sloučenin. U 1,4-dinitrobenzenu dochází k redukci nebo náhradě nitroskupiny (viz schéma 3).

1,3-Dinitrobenzen reaguje „očekávaným“ mechanismem S_NAr^H (schéma 4), kyanid se uplatní jako nukleofil.

1,2-Dinitrobenzen za stejných podmínek reaguje mechanismem S_NAr . Kyanidový ion se zde uplatňuje pouze jako báze.

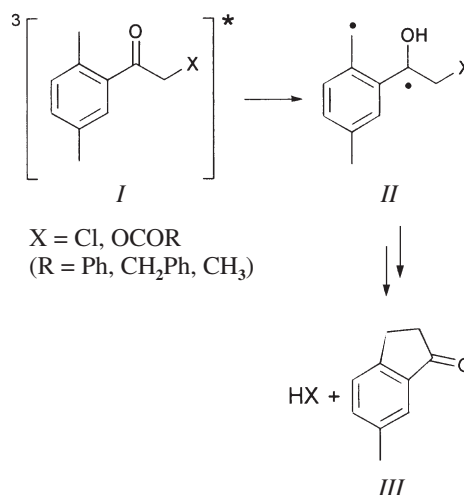
APLIKACE 2,5-DIMETHYLFENACYL FOTOLABILNÍ CHRÁNICÍ SKUPINY

MIROSLAV ZABADAL a PETR KLÁN

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno

e-mail: mzabadal@chemi.muni.cz, klan@sci.muni.cz

V minulém roce jsme navrhli 2-oxo-2-(2',5'-dimethylfenyl)ethyl (dimethylfenacyl) chromofor (DMP) jako chránicí skupinu pro karboxylové kyseliny^{1,2}, sulfáty a fosfáty. Odstranění této fotolabilní chránicí skupiny je založeno na intramolekulárním odštěpení vodíku z methylové skupiny v *ortho*-poloze³. Jedná se o přímou fotolýzu, která nepotřebuje spoluúčast žádné další látky. Reakce DMP esteru probíhá přes tripletový excitovaný stav *I*, 1,4-biradikál *II* a enol. Odštěpení karboxylové kyseliny v benzenu je doprovázeno vznikem příslušné kyseliny ve vysokém výtěžku (85–95 %, $\Phi \sim 0,2–0,25$) a 6-methyl-1-indanonu *III*. Přítomnost nukleofilu (např. methanolu) způsobuje vznik 2-(methoxymethyl)-5-methylacetofenonu jako dalšího vedlejšího produktu.



Jednoduchost experimentu, dobrá stabilita skupiny v bazickém i kyselém prostředí, vysoké kvantové výtěžky a reaktivita v široké oblasti UV záření (254–366 nm) umožňuje další využití této fotolabilní chránicí skupiny v oblasti organické syntézy, biochemie i fotofyziky. Skupina byla např. využita při syntézách ve vodném prostředí⁴ nebo jako chromofor pro stanovení rychlostní konstanty přenosu energie.

LITERATURA

1. Klán P., Zabadal M., Heger D.: Org. Lett. 2, 1569 (2000).
2. Zabadal M., Pelliccioli A. P., Klán P., Wirz J.: J. Phys. Chem. A, v tisku.
3. Pelliccioli A. P., Klán P., Zabadal M., Wirz J.: J. Am. Chem. Soc. 123, 7931 (2001).
4. Růžička R., Zabadal M., Klán P.: Synth. Commun., v tisku.

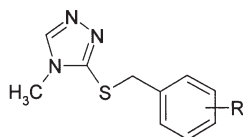
ANTIMYKOBATERIÁLNĚ AKTIVNÍ 1,2,4-TRIAZOLY

VĚRA KLIMEŠOVÁ^a, LENKA ZAHAJSKÁ^a
a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Krajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava
e-mail: klimeso@faf.cuni.cz, 95zal2001@faf.cuni.cz, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

V práci jsme se zaměřily na 3-benzylsulfanyl-4-methyl-1,2,4-triazoly se substitucí v benzylové části molekuly. Látky byly připraveny alkylací 1,2,4-triazol-3-thiolu příslušně substituovanými benzylhalogenidy.

Byla testována jejich antimykobakteriální aktivita proti kmenům *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii* (v Šulově půdě mikrometodou pro stanovení minimální inhibiční koncentrace). Aktivita výše zmíněných látek byla porovnána s aktivitou v poloze 4 nemethylovaných analog^{1,2}.



R = H, 4-Cl, 3-Br, 4-CN, 4-CSNH₂, 2,4-(NO₂)₂, 3,5-(NO₂)₂

Práce byla podporována granty 21/1999 GA UK, 1682/2001 GA FRVŠ a Výzkumným záměrem MSM 111 600001.

LITERATURA

1. Zahajská L., Klimešová V., Kaustová J.: 53. Zjazd chemických spoločností, Zborník príspevkov, str. 216 (2001).
2. Zahajská L., Klimešová V., Kaustová J.: XXV. Konference organických chemiků, Sborník konference, PO 44 (2001).

SYNTEZA PORFYRINŮ SUBSTITUOVANÝCH
V *meso*-POLOHÁCH STEROIDY
S MONOSACHARIDOVÝMI KOTVAMIKAREL ZELENKA^a, TOMÁŠ TRNKA^a,
PAVEL DRAŠAR^b a MYKHAYLO DUKH^b

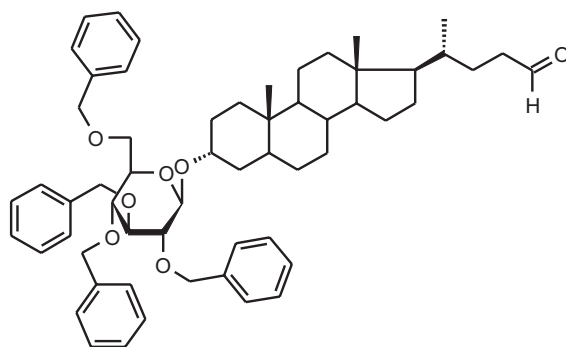
^aKatedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 120 00 Praha 2, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Porfyriny a jejich deriváty, které jsou velmi důležitou skupinou konjugovaných tetrapyrrolických makrocyclů studovaných zejména pro jejich biologickou aktivitu a možné praktické aplikace a to např. analytické, medicínské či technologické.

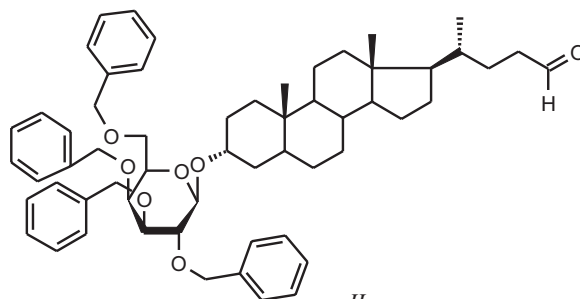
Cílem této práce bylo prozkoumat možnosti přípravy nových derivátů odvozených od porfyrinu. Tyto deriváty měly obsahovat jako základ porfyrinový kruh, jako postraní řetězce v *meso*-polohách (tj. na uhlících 5',10',15',20') na porfyrinu měl být připojen steroid, který měl být na hydroxy skupině v poloze 3 α spojen glykosidickou vazbou se sacharidem, nebo jeho deriváty.

Nejprve bylo nutno připravit steroidní glykosylovaný aldehyd. Jako látky pro přípravu aldehydů *I* a *II* bylo použito lithocholové kyseliny, D-glukosy a D-galaktosy. Dále byly připraveny porfyriny *III* a *IV* (D-galakto) a také *V* a *VI* (D-galakto).

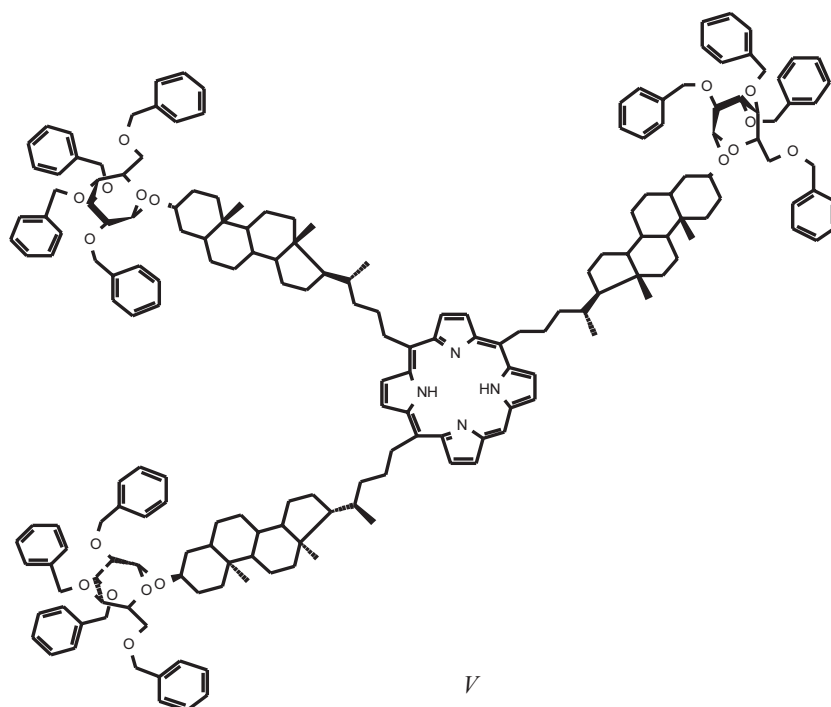
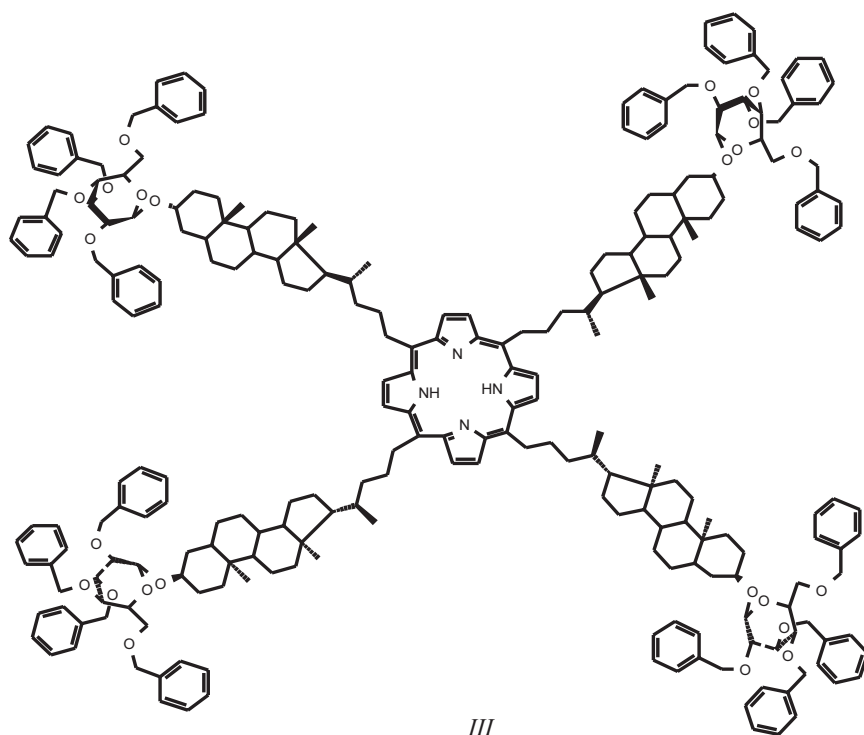
Látky *III*, *IV* a *V*, *VI* jsou velice perspektivní a po jejich



I



II



odchránění (debenzylaci) dostaneme molekuly, které by mohly být biologicky aktivní a použitelné pro praktické aplikace. Tato práce měla za úkol vybudovat syntetický potenciál pro přípravu oligopyrrolových makrocyclů se steroidy a cukernými zbytky tak, aby v následujících projektech mohl být cíleně

syntetizován systém např. s jednou, případně dvěma cukernými kotvami.

Tato práce byla podporována grantovým projektem č. MSM 1131 00001 a byla též součástí výzkumného záměru Z4 055 905.