

***p*-NITROFENYL-AZIDODEOXY-
-D-HEXOPYRANOSIDY****ALENA POPELOVÁ, KAREL KEFURT
a JITKA MORAVCOVÁ***Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha
e-mail: Alena.Popelova@e-mail.cz*

Titulní glykosidy představují jednak výhodné prekursory¹ pro přípravu příslušných acetamidoanalogů a jednak dosud nestudované glykosydonory pro enzymové reakce.

Dosud nepopsané *p*-nitrofenyl-2-azido-2-deoxy- α -D-hexopyranosidy konfigurace *gluko* (1) a *manno* (2) byly připraveny stereoselektivní glykosidací 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-azido-2-deoxy- α -D-hexopyranosylchloridů v přítomnosti chloristanu stříbrného ve výtěžku 60 %. Pro přípravu *p*-nitrofenyl-2-azido-2-deoxy- β -D-mannopyranosidu (3) byla využita změna konfigurace dobře dostupného *p*-nitrofenyl- β -D-glukopyranosidu (4). K tomuto účelu byly testovány různé strategie spočívající buď v selektivním odstranění (debenzoylace², deacetylce), nebo zavedení (benzoylace³) chránicích skupin tak, aby hydroxylová skupina v poloze C-2 mohla být aktivována pro S_N2 substituci⁴ převedením na skupinu *O*-trifluormethansulfonylovou.

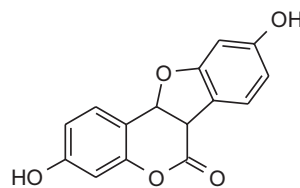
Práce je součástí řešení projektu GA ČR č. 203/01/1018.

LITERATURA

- Paulsen H., Lockhoff O., Schröder B., Stenzel W.: Carbohydr. Res. 68, 239 (1979).
- Ishido Y., Sakairi N., Sekiya M., Nakazaki N.: Carbohydr. Res. 97, 51 (1981).
- Classon B., Garegg P. J., Oscarson S., Tidén A.-K.: Carbohydr. Res. 216, 187 (1991).
- Knapp S., Naughton A. B. J., Jaramillo C., Pipik B.: J. Org. Chem. 57, 7328 (1992).

**KUMESTROL: SYNTÉZA A PŘÍPRAVA
HAPTENU PRO RIA STANOVENÍ****JAN ŠTURSA^a, JITKA MORAVCOVÁ^a,
OLDŘICH LAPČÍK^a, JAN ŠMIDRKAL^b
a HANA DVORÁKOVÁ^c***^aÚstav chemie přírodních látek, ^bÚstav technologie mléka a tuků, ^cCentrální laboratoře, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha
e-mail: Jan.Stursa@vscht.cz*

Kumestrol je dominantním fytoestrogenem vojtěšky (*Medicago sativa*) a může negativně ovlivňovat zdravotní stav skotu. Cílem naší práce je připravit hapten pro imunochemickou analýzu kumestrolu v biologických materiálech. Jedním z meziproduktů navržené nové syntézy byl 2,4-diisopropylhydroxybenzylalkohol, který ale bohužel byl velice nestálý a za různých podmínek poskytoval kalix[4] resorcinaren ve výtěžku vyšším než popsáné postupy^{1,2}. Alkylace kumestrolu



kumestrol

ethyl-chloracetátem v alkalickém prostředí probíhala překvapivě s vysokou regioselektivitou a získán byl výhradně produkt alkylace v poloze 3. K jeho identifikaci byla použita ¹H, ¹³C, COSY, HMQC a HMBC spektra NMR, která byla porovnáována se spektry kumestrolu a příslušného dialkylovaného produktu. Hapten kumestrolu byl připraven následnou hydrolyzou esterové skupiny a byl pomoci dicyklohexylkarbodiimidu navázán na hovězí sérový albumin. V současnosti probíhá imunizace králíků za účelem získání polyklonální protilátky.

Práce je součástí řešení projektu GA ČR č. 523/00/0567.

LITERATURA

- Falalna O. M., Al-Farhan E., Keehn P. M.: Tetrahedron Lett. 35, 65 (1994).
- Kinishi H., Sakakibara H., Kobayashi K., Morikawa O.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1999, 2583.

**ZNAČKOVACÍ FEROMONY: SLOŽENÍ SEKRETU
LABIÁLNÍ ŽLÁZY SAMCŮ *Bombus magnus*****KLÁRA URBANOVÁ^a, IRENA VALTEROVÁ^a,
PIERRE RASMONT^b a MICHAËL TERZO^b***^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha, ^bUniversity of Mons-Hainaut, Laboratory of Zoology, Avenue du Champs de Mars 6, B-7000 Mons, Belgie
e-mail: urbanova@uochb.cas.cz*

Bombus magnus, patřící do podrodu *Bombus sensu stricto*, je příbuzný druhům *B. cryptarum* a *B. patagiatus*. Vyskytuje se v širokém pásmu od atlantického pobřeží Portugalska až po Norsko^{1,2}. Velká variabilita ve zbarvení na straně jedné a značná podobnost genitálií na straně druhé ztěžuje spolehlivou identifikaci druhů *B. magnus*, *B. cryptarum*, *B. terrestris* a *B. lucorum*, které patří do podrodu *Bombus sensu stricto*. Někteří autoři dokonce neuznávají *B. magnus* za samostatný biologický druh³. Vzhledem k druhově specifickému složení samčího značkovacího feromonu u většiny popsáných druhů čmeláků⁴ lze tento feromon považovat za důležitý chemotaxonomický znak, usnadňující určení morfologicky obtížně rozlišitelných druhů.

Hlavní složkou sekretu labiální žlázy *B. magnus* je ethyl-dodekanoát (23 %) stejně jako v případě *B. patagiatus*⁴ a *B. cryptarum*⁵. Tato látka je také známa jako hlavní nebo vedlejší složka značkovacích feromonů všech dalších druhů podrodu *Bombus*⁴⁻⁶. Nenasycené C₁₈ alkoholy a ethyl-estery odpovídajících kyselin byly nalezeny u *B. magnus* a dříve

u *B. lucorum*⁶, ale nikoliv u *B. cryptarum*⁵. Druhy *B. magnus* a *B. cryptarum* jsou si po chemické stránce dosti podobné, liší se však poměry jednotlivých látek v samčím značkovacím sekretu. Další charakteristickou sloučeninou pro sexuální feromon druhu *B. magnus* je geranycitronellol, který je však přítomen pouze v malém množství (0,4 %). Podobně je tomu u *B. lucorum*, kde je přítomno 0,3 % isoprenoidů⁶. *B. terrestris*, další druh patřící do podrodu *Bombus*, obsahuje převážně isoprenoidní látky (2,3-dihydrofarnesal 5 %, 2,3-dihydrofarnesol 18 %, 2,3-dihydrofarnesyl-acetát 2 %, geranycitronellal 4 %, geranycitronellol 8 % a 2,3-dihydrofarnesyl-dodekanoát 6 %), čímž se výrazně liší od ostatních úzce příbuzných druhů. Tento příspěvek je prvním podrobným popisem chemického složení značkovacího sekretu druhu *B. magnus*.

Práce byla provedena za podpory Grantové agentury České republiky (grant č. 203/02/0158) a výzkumného záměru č. Z4 055 905.

LITERATURA

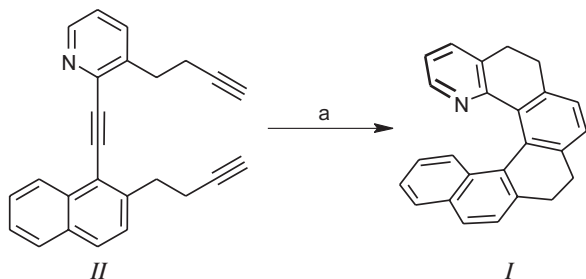
1. Løken A.: Norsk Entomologisk Tidsskrift 20, 1 (1973).
2. Rasmont P.: Spixiana, München 7, 135 (1984).
3. Williams P. H.: Bulletin of the Natural History Museum, Entomology Series 67, 79 (1998).
4. Bergström G., v knize: *Les Phéromones sexuelles et les médiateurs chimiques chez les insectes: utilisation en lutte intégrée*. Les colloques de l'INRA, Colmar, 25–27 novembre, p. 35 (1980).
5. Bertsch A.: Entomol. Gener. 22, 129 (1997).
6. Urbanová K., Valterová I., Hovorka O., Kindl J.: Eur. J. Entomol. 98, 111 (2001).

SYNTEZA TETRAHYDRO-1-AZA-[6]-HELICENU POMOCÍ [2+2+2] CYKLOIZOMERACE TRIINU S PYRIDINOVÝM JÁDREM

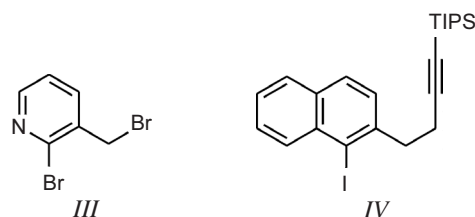
FILIP TEPLÝ, IRENA G. STARÁ*, IVO STARÝ* a DAVID ŠAMAN

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

Azaheliceny slibují řadu zajímavých aplikací v enantioselektivní katalýze, supramolekulární a materiálové chemii. Klasický fotochemický přístup využívající cyklodehy-



a: $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (20 %), PPh_3 (40 %), dekan, 140 °C, 1 h, halogenová lampa, 75 %



drogenacstilbenovýchprekursorů je prosyntézu azahelicenu nepoužitelný a alternativní nefotochemické postupy jsou neefektivní². Obtížná syntetická dostupnost azahelicenu je důvodem jejich minimálního využití.

Vyvinuli jsme originální způsob přípravy modelového tetrahydro-1-aza-[6]-helicenu I. Je založen na [2+2+2] cykloisomeraci^{3–5} triinového prekursoru II katalyzované $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Klíčový triin II je připraven z popsaného 2-brom-3-(brommethyl)pyridinu III a naftalenového derivátu IV v několika krocích. Syntéza je modulární, konvergentní a poskytuje vysoké výtěžky. Příprava dalších azahelicenu jako chirálních ligandů pro tranzitní kovy je předmětem výzkumu.

Podporováno GA ČR (reg. č. 203/02/0248) a ÚOCHB AV ČR (výzkumný projekt č. Z4 055 905).

LITERATURA

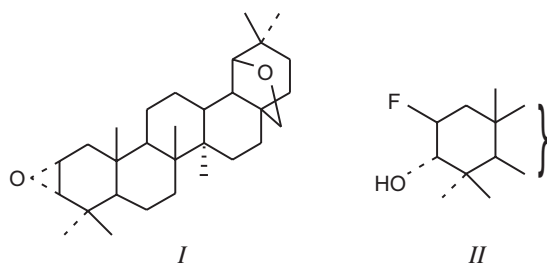
1. Martin R. H., Deblecker M.: Tetrahedron Lett. 10, 3597 (1969).
2. Staab H. A., Diehm M., Krieger C.: Tetrahedron Lett. 35, 8357 (1994).
3. Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: J. Org. Chem. 63, 4046 (1998).
4. Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Vyskočil Š., Šaman D.: Tetrahedron Lett. 40, 1993 (1999).
5. Teplý F., Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Šaman D., Rulíšek L., Fiedler P.: J. Am. Chem. Soc. 124, 9175 (2002).

NOVÉ MOŽNOSTI PŘÍPRAVY 2-FLUOROVANÝCH DERIVÁTŮ ALLOBETULINU

VÁCLAV RICHTR^a, HANA VALENTOVÁ^a, JIŘÍ KLINOT^b a MILAN KRAITR^a

^aKatedra chemie, Fakulta pedagogická, Západočeská univerzita, Veleslavínova 42, 306 19 Plzeň, ^bKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 230, 128 40 Praha

Studie navazuje na práci¹, ve které byl 2,3-epoxidový kruh $2\alpha,3\alpha,19\beta,28$ -diepoxy- 18α -oleananu (I) otevírán na fluorhydrin II dlouhodobým varem epoxidu se směsí triethylamin-trihydrofluoridu a pyridinu v poměru 2:1. Ve snaze zefektivnění tohoto reakčního stupně byla prováděna řada experimentů, jejichž základem bylo zjištění, že při zahřívání vzorku směsi epoxidu I s hydrogenfluoridem amonným na teplotu tání epoxidu na bodotávku Boetius dochází k reakci, jejímž produktem je podle TLC směs výchozího epoxidu I a požadovaného fluorhydrinu II s malou příměsí dále nezkoumané látky. Při zvětšování množství vzorku a přenesení reakční směsi na



vyhříváním na kovovou lázeň se ukázalo, že průběh reakce značně závisí na způsobu a době zahřívání. V souvislosti s tím byla studována i reakce směsi epoxidu s hydrogenfluoridem amonným v prostředí výševroucích bazických rozpouštědel. Dobrých výsledků bylo dosaženo refluxem výše uvedené směsi v kolidinu nebo chinolinu.

Práce byla provedena s podporou grantů FRVŠ č. 492/2000 a 1637/2002.

LITERATURA

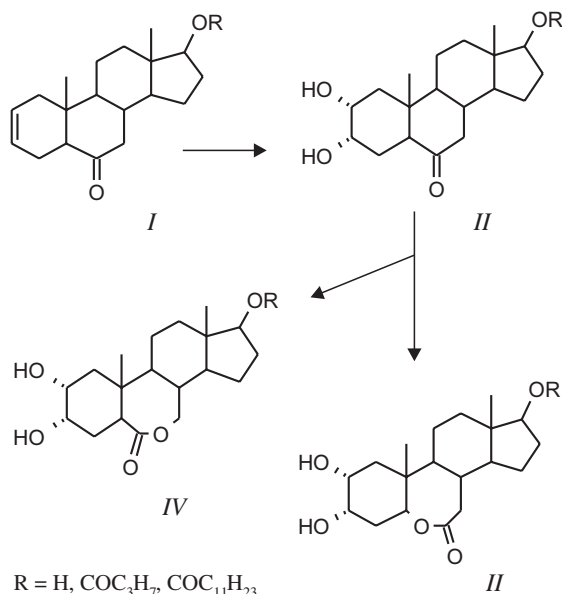
1. Richt V., Klinot J., Kraitr M.: Chem. Listy 92, 963 (1998).

SYNTÉZA NOVÝCH BRASSINOSTEROIDŮ S RŮZNÝMI ESTEROVÝMI FUNKČNÍMI SKUPINAMI V POLOZE 17β

JAROSLAVA HNILČKOVÁ
a LADISLAV KOHOUT

Ústav organické chemie a biochemie, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6
e-mail jarka@uochb.cas.cz, kohout@uochb.cas.cz

V rámci studia vztahu mezi strukturou a aktivitou brassinosteroidů¹⁻⁶ jsme připravili řadu analogů brassinosteroidů s různými esterovými funkcemi v poloze 17β. Jako výchozí



látky byly použity 6 keto-androst-2-en deriváty s upraveným postranním řetězcem v poloze 17β, ze kterých se po hydroxylaci oxidem osmičelým za přítomnosti *N*-methylmorpholinu-*N*-oxidu a po krystalizaci z ethanolu získaly příslušné 6-oxo-2α,3α-dihydroxyandrostanové deriváty. Působením kyseliny trifluorperoctové v dichlormethanu (Baeyerovou-Villigerovou oxidací) přímo bez chránění 2α,3α-hydroxylových skupin byly získány laktony, přednostně 7-oxa typu 6-oxo-7-oxa.

LITERATURA

1. Kohout L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 59, 457 (1994).
2. Gaudinová A., Süßenbeková H., Vojtěchová M., Eder J., Kohout L.: Plant Growth Regulation 17, 121 (1995).
3. Stárka L., Schreiber V., Kohout L.: Sborn. Lek. 98, 21 (1997).
4. Slavíková B., Kasal A., Kohout L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 655 (1998).
5. Brosa C., Zamora I., Terricabras E., Kohout L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 1635 (1998).
6. Klíčová Š., Šebánek J., Hudcová M., Vítková H., Kohout L.: Plant Production 47, 361 (2001).

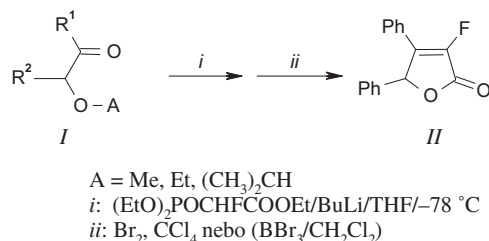
WITTIGOVA-HORNEROVA REAKCE V SYNTÉZÁCH 2-FLUOROBUT-2-EN-4-OLIDŮ; CHIRÁLNÍ BUTENOLIDY JAKO NOVÉ SYNTHONY

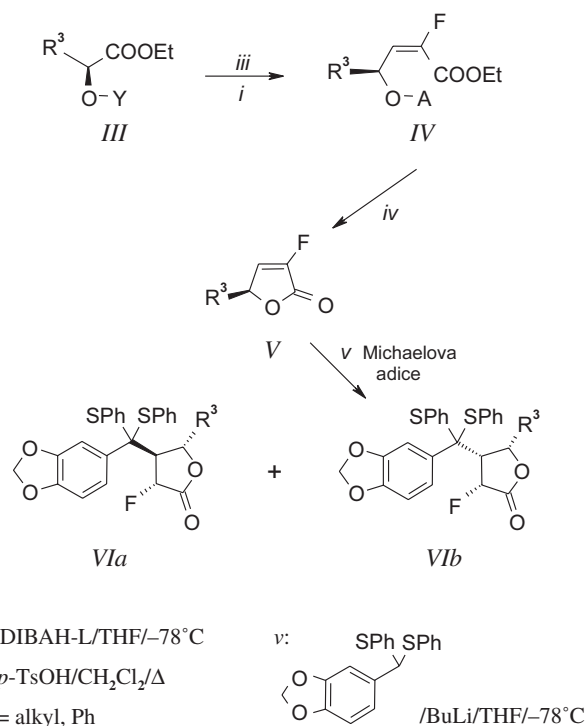
KAREL POMEISL, JAROSLAV KVÍČALA
a OLDŘICH PALETA

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 168 00 Praha 6
e-mail: Oldrich.Paleta@vscht.cz, pomeislk@hotmail.com

But-2-en-4-olidový kruh je součástí řady biologicky aktivních sloučenin¹. Zavedením fluorových substituentů do organických sloučenin lze zpravidla modifikovat nebo i vyvolat jejich bioaktivitu. Příkladem mohou být α,β-nenasycené estery, které po zavedení α-fluoru vykazovaly významnou inhibiční aktivitu². Podobně lze očekávat, že kombinace α,β-nenasyceného systému butenolidové složky s fluorovými substituenty by mohla vést k zajímavým vlastnostem fluorbutenolidů.

První část studie se zabývá aplikací Wittigovy-Hornerovy reakce na deriváty benzoinu (*I*), která ve dvou stupních poskytuje 3,4-difenylyl-2-fluorbut-2-enolid (*II*). Další část se zabývá syntézou chirálních butenolidů (*V*) jako nových synthonů pro přípravy potenciálně karcinostatických lignanů³. V syntézách těchto látek byly aplikovány Michaelovy adice





a tandemové adice. Naše práce se zabývá stereoselektivitou Michaelovy adice na chirální butenolidy V (produkty VIa, VIb) a jejím ovlivněním substituenty na stereogenním centru butenolidu.

Tato práce je podporována Ministerstvem školství ČR (projekt MSM 223100001).

LITERATURA

1. Knight D. W.: *Contemp. Org. Synth.* 1, 287 (1994).
2. Thenappan A., Burton D. J.: *J. Org. Chem.* 55, 4639 (1990).
3. Kvíčala J., Vlasáková R., Plocar J., Paleta O., Pelter A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 772 (2000).

MOLEKULÁRNÍ MODELOVÁNÍ STRUKTUR GAL(NAC) TRANSFERAS

HELENA HEISSIGEROVÁ^{a,b},
CHRISTELLE BRETON^b,
JITKA MORAVCOVÁ^a a ANNE IMBERTY^b

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 3, 166 28 Praha 6, ^bCentre de recherches sur les macromolécules végétales, rue de la Chimie, 38 041 Grenoble, France
e-mail: helen.heissigerova@vscht.cz, jitka.moravcova@vscht.cz, imberty@cermav.cnrs.fr, breton@cermav.cnrs.fr

Koncový galaktosylový či galaktosylaminový zbytek je společným strukturním prvkem nacházejícím se v různých

oligosacharidových antigenech jako jsou antigeny krevních skupin A a B, tzv. xenoantigen, Forssmannův antigen a iGb₃ glykolipid. Enzymy podílející se na syntéze těchto struktur, A a B transferasy (GTA, GTB), α1,3-galaktosyltransferasa (GalT1), Forssmanova synthasa (Forss-S) a iGb₃ synthasa (iGb₃-S), patří do stejné rodiny glykosyltransferas a jejich primární struktury jsou si velice blízké s procentem identity mezi 40 a 55 %. Z toho lze usoudit, že i jejich prostorové uspořádání bude podobné.

V nedávné době byly vyřešeny krystalické struktury hovězí α1,3-galaktosyltransferasy v komplexu s UDP-galaktosou a analogem akceptoru^{1,2}. Na základě této struktury byly metodou homology modeling pomocí modulu COMPOSER programového balíku SYBYL vytvořeny modely struktur ostatních čtyř enzymů. Do aktivního centra každého enzymu byl namodelován patřičný UDP-cukr, iont Mn²⁺ a analog akceptoru. Pro porovnání byl také vytvořen model struktury hovězí α1,3-galaktosyltransferasy obsahující zároveň UDP-galaktosu, Mn²⁺ a analog akceptoru. U všech komplexů proběhlo několik cyklů energetické minimizace k docílení optimální geometrie ligandů i postranních řetězců aminokyselin v blízkosti aktivního centra.

Bylo identifikováno devět různých regionů účastnících se vazby substrátů. Porovnáním aminokyselinového složení těchto regionů u jednotlivých enzymů byly určeny aminokyseliny zodpovědné za specifitu enzymu. Ve vazebném centru UDP-cukru je za rozpoznání Gal/GalNAc zodpovědná velikost postranních řetězců dvou klíčových AK. Co se týče akceptoru, velikost rozpoznávaného oligosacharidu je určena přítomností až tří tryptofanů ve vazebném centru enzymu.

LITERATURA

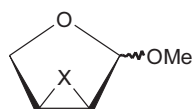
1. Boix E., Swaminathan G. J., Zhang Y., Natesh R., Brew K., Acharya K. R.: *J. Biol. Chem.* 276, 48608 (2001).
2. Boix E., Zhang Y., Swaminathan G. J., Brew K., Acharya K. R.: *J. Biol. Chem.* 277, 28310 (2002).

Ab initio STUDIE VLIVU KONFORMAČNÍCH PARAMETRŮ A SOLVATACE NA NMR A IČ SPEKTRÁLNÍ ÚDAJE

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

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^cÚstav fyzikální chemie J. Heyrovského, Akademie věd České republiky, Dolejškova 3, 182 23 Praha 8
e-mail: kaminskj@post.cz, Ivan.Raich@vscht.cz, bour@uochb.cas.cz, vladimir.sychrovsky@jh-inst.cas.cz

Pro modelování jaderných spin-spinových ¹H-¹H interakčních konstant (^aJ), chemických posunů a IČ vibrací furanových sacharidů s tříčlenným heterocyklickým kruhem byly využity *ab initio* výpočty na DFT/B3LYP/6-311++G(d,p) úrovni. Optimalizované geometrie (B3LYP/6-311++G(d,p) pro výpočty NMR a IČ parametrů byly získány systematicky



X = O, S, NH

I

z několika výchozích modelů v obou možných obálkových konformacích 0E a E_0 , lišících se orientacemi exocyklické methoxylové skupiny. NMR a IČ parametry byly následně zjišťovány pro všechna energetická minima zjištěná geometrickými optimalizacemi. Algoritmus ve výpočtu nJ zahrnuje vliv magnetického pole na výslednou hodnotu vicinální nJ a v molekulovém Hamiltonianu počítá se všemi důležitými elektronovými mechanizmy¹. Chemické posuny a IČ vibrace byly vypočteny standardními procedurami v programu Gaussian 98 (cit.²). Rovněž byl zkoumán vliv solvatace při geometrických optimalizacích na následné výpočty IR a NMR parametrů.

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

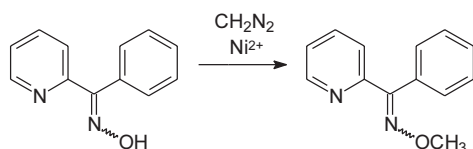
1. Sychrovský V., Grafenstein J., Cremer D.: J. Chem. Phys. 113, 3530 (2000).
2. Frisch M. J. et al.: Gaussian 98, Revision A.7, Gaussian, Pittsburgh, PA 1998.

O-METHYLACE CHELATUJÍCÍCH OXIMŮ DIAZOMETHANEM KATALYZOVANÁ Ni^{2+} IONTY

FILIP KIELAR, RADEK CIBULKA, FRANTIŠEK HAMPL a FRANTIŠEK LIŠKA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha
e-mail: filip.kielar@vscht.cz

Na našem pracovišti byly již dříve prováděny *O*-methylace alkyl(pyridin-2-yl)ketoximů diazomethanem katalyzované Ni^{2+} ionty¹, dosud však nebyla studována souvislost konfigurace výchozích ketoximů s konfigurací výsledných *O*-methyloximů. Uvedená problematika byla předmětem této studie, ve které byly jako modelové sloučeniny použity (*E*)- a (*Z*)-fenyl(pyridin-2-yl)ketoxim.



Bylo zjištěno, že reakce probíhá se zachováním konfigurace na C=N vazbě.

LITERATURA

1. Cibulka R.: Diplomová práce. VŠCHT, Praha 1996.

POROVNÁNÍ A INTERPRETACE DISOCIAČNÍCH KONSTANT 2,6-DISUBSTITUOVANÝCH ANILINŮ A *N,N*-DIMETHYLANILINŮ

OLDŘICH PYTELA^a, EVA JIRÁSKOVÁ^b, JIŘÍ KULHÁNEK^a, MICHAL OTYEPKA^b a TAŤJANA NEVĚČNÁ^b

^aKatedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice,
^bKatedra anorganické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, tř. Svobody 26, 771 46 Olomouc
e-mail: oldrich.pytela@upce.cz, jiraskov@risc.upol.cz, otyepka@risc.upol.cz, nevecna@prfnw.upol.cz

Bylo syntetizováno nebo získáno šest 2-substituovaných (CF_3 , OH, F, Cl, NH_2 , CN) patnáct 2,6-disubstituovaných *N,N*-dimethylanilinů se všemi kombinacemi substituentů H, CH_3 , CH_3O , Cl a NO_2 . U všech sloučenin byly spektrofotometricky změřeny disociační konstanty ve vodě. Získané hodnoty pK_a byly interpretovány z hlediska uplatnění *ortho* efektu ve vazbě na substituci na aminoskupině. Kvantově-chemickou metodou B3LYP/6-311G(d,p) byla vypočtena řada charakteristik studovaných sloučenin. Systematickým výběrem byly jako statisticky nejvhodnější vysvětlující proměnné v anilinové řadě nalezeny Gibbsova energie disociační rovnováhy ΔG_{eq} , suma přirozených nábojů vodíků neprotonované aminoskupiny ΣH a dipolmoment protonované formy anilinu $\mu(p)$, v *N,N*-dimethylanilinové řadě pak Gibbsova energie disociační rovnováhy ΔG_{eq} , Mullikenovy náboje na protonovaném a neprotonovaném dusíku a délka vazby C1-N. Při interpretaci prostřednictvím dvou typů korelačních vztahů vykazovala anilinová řada závislost na sterických konstantách, *N,N*-dimethylanilinová řada nikoliv. Rozdílný vliv substituce na disociaci v obou řadách byl vysvětlen zejména sterickými efekty substituentů v *ortho* polohách jádra a na dusíku neprotonovaných a protonovaných forem a způsobem solvatace reakčního centra.

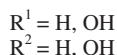
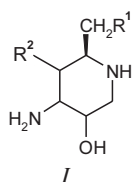
Práce vznikla za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR (Výzkumné projekty CIMS 253 100001, CIMS 153 100007).

PŘÍPRAVA 3-AMINO-1,3,5,6-TETRADEOXY-1,5-IMINO-D(L)-HEXITOLŮ

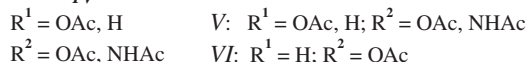
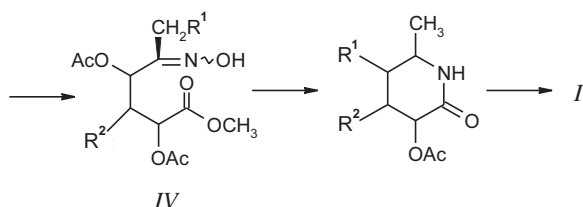
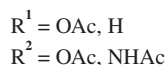
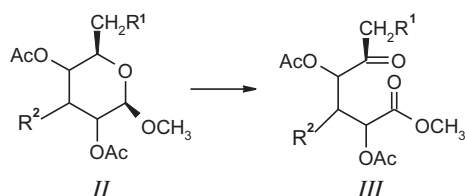
ONDŘEJ ŠIMÁK a JAN STANĚK

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: Ondrej.Simak@vscht.cz, Jan.Stanek@vscht.cz

Deoxynojirimycin, se svou skutečnou i potenciální biologickou aktivitou, zaujímá důležitou pozici v organické syntéze, přestože je velkou stereochemickou výzvou.



I



V souvislosti s našimi studiemi 3-amino-3-deoxy analog 1,6-dideoxynojirimycinu (*I*), se pro nás stal atraktivní Hollingsworthův obecný postup¹ k přípravě trideoxyiminoalditolů. Klasická oxidace metyl-tetra-*O*-acetyl- β -D-hexopyranosidů (*II*) pomocí CrO_3 poskytuje odpovídající ketoester *III*, který je převeden na směs oximů *IV*. Při následné katalytické hydrogenaci dochází k eliminaci kyseliny octové za vzniku 6-deoxy a 4,6-dideoxy derivátů *V* a *VI*. Stereochemický výsledek redukce oximů, to je poměr *5R/5S* diastereoizomerů v laktamech *V* a *VI*, představuje další zajímavý problém. Postup byl dále použit na metyl-3-acetamido-2,4-di-*O*-acetyl-3,6-dideoxy- β -D-glukopyranosid a analogické výchozí látky.

LITERATURA

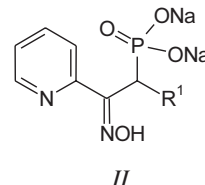
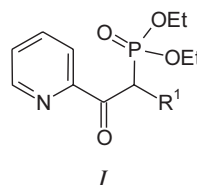
1. Pistia G., Hollingsworth R. I.: Carbohydr. Res. 328, 467 (2000).

DEFOSFONYLACE ESTERŮ 2-OXOETHYLPHOSFONOVÝCH KYSELIN

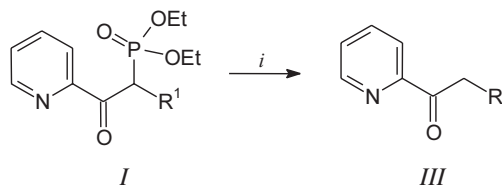
**EVA SVOBODOVÁ, RADEK CIBULKA,
FRANTIŠEK HAMPL a FRANTIŠEK LIŠKA**

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

Estery lipofilních 1-alkyl-2-oxo-2-(pyridin-2-yl)ethylfosfonových kyselin *I* ($R^1 = \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_{10}\text{H}_{21}, \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{C}_{16}\text{H}_{33}$) byly syntetizovány za účelem přípravy solí 1-alkyl-2-hydroxyimino-2-(pyridin-2-yl)ethylfosfonových kyselin *II*. Tyto sloučeniny představují funkcionalizované anionické tenzidy s chelatujícím 2-(hydroxyiminomethyl)pyridinovým seskupením, a proto by mohly účinně transportovat ionty kovů přes kapalnou membránu.



Při pokusu o kyselé katalyzovanou hydrolýzu esterů 1-alkyl-2-oxo-2-(pyridin-2-yl)ethylfosfonových kyselin jsme však pozorovali vznik alkyl(pyridin-2-yl)ketonů *III*, produktů defosfonylace esterů *I*.



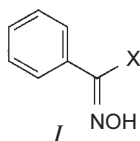
i: HBr v dioxanu nebo BBr_3 v toluenu

STUDIUM REAKTIVITY OXIMŮ PŘI ŠTĚPENÍ 4-NITROFENYL-ACETÁTU

**JAN PÍCHA^a, RADEK CIBULKA^a,
FRANTIŠEK HAMPL^a, FRANTIŠEK LIŠKA^a
a OLDŘICH PYTELA^b**

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 6, 166,28 Praha 6, ^bKatedra organické chemie, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
e-mail: honzapicha@seznam.cz, Oldrich.Pytela@upce.cz

Anion vzniklý deprotonací oximové skupiny je účinným nukleofilem schopným atakovat molekulu esteru (alkanoátu, fosfátu, popř. fosfonátu) a usnadnit tak jeho hydrolýzu. Vysoká reaktivita oximátového aniontu je způsobena α -efektem



sousedního atomu dusíku. Vzhledem k tomu, že pK_a alifatických či aromatických oximů je 11–13, je koncentrace nukleofilního oximátového iontu při neutrálním pH nízká. Vhodnou substitucí, zejména v sousedství hydroxyiminoskupiny, lze kyselost této skupiny zvýšit, na druhé straně to však vede ke snížení nukleofility její konjugované báze. V práci jsme se zaměřili na sledování vzájemného vztahu mezi aciditou a nukleofilitou hydroxyiminoskupiny při hydrolyze modelového substrátu 4-nitrofenyl-acetátu (PNPA). Hydrolyza byla kineticky sledována při různých pH v přítomnosti oximů obecného vzorce *I*, kde $X = [CH_3, H, CF_3, CN, COCH_3, COOCH_3, CH_2N^+(CH_3)_3 Br^-]$.

Analýzou kinetických měření v závislosti na pH prostředí a koncentraci oximu byl nalezen kinetický popis reagujícího systému a nelineární regresí byly získány příslušné disociační a katalytické rychlostní konstanty. Hodnoty pK_a získané výpočtem z kinetických dat byly ve velmi dobré shodě s hodnotami získanými nezávislým měřením spektrofotometrickou metodou. Z kinetického popisu vyplývá, že rychlost hydrolyzy modelového PNPA je závislá jak na koncentraci oximátového anionu, tak i na koncentraci neionizovaného oximu a dalších nukleofilních složek pufru. Při vyšších pH se stává konkurenčním nukleofilem i hydroxidový ion. Bylo prokázáno, že katalytická rychlostní konstanta reakce s oximátovým anionem je obecně nepřímo úměrná kyselosti oximu, přičemž některé substituenty vykazují specifické odlišnosti. Vliv substituce na disociační konstantu oximu a na obě katalytické rychlostní konstanty hydrolyzy PNPA byl vyhodnocen s použitím dvou typově odlišných korelačních vztahů.

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

HYDROLÝZA ORGANOFOSFÁTŮ KATALYZOVANÁ AMFIFILNÍMI PYRIDINIOVÝMI KETOXIMY „OČIMA“ ^{31}P NMR

ROBERT RÖDLING, RADEK CIBULKA,
FRANTIŠEK LIŠKA a FRANTIŠEK HAMPL

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

Rychlá a účinná hydrolyza toxických organofosforových sloučenin za mírných podmínek je stále aktuálním problémem¹. Na našem pracovišti jsme studovali hydrolytickou účinnost micelárních roztoků amfifilních pyridiniových ketoximů². Tyto studie byly prováděny s difenyl-(4-nitrofenyl)-fosfátem (PNPDPP) jako modelovým substrátem a průběh

reakcí byl sledován UV spektrofotometrií. Tato standardní a nejužívanější metoda studia účinnosti hydrolytických katalyzátorů však poskytuje pouze omezené informace o reakcích probíhajících v rámci katalytických cyklů. Proto jsme průběh hydrolyzy PNPDPP účinkem micelárních roztoků amfifilních pyridiniových ketoximů sledovali pomocí ^{31}P NMR. Z hlediska aplikačního je významná ta skutečnost, že se hydroxyiminoskupina pyridiniových ketoximů obnovuje v katalytickém cyklu. V některých případech byl zaznamenán výskyt signálu odpovídajícího pentavalentnímu fosforu – intermediátu transformací derivátů kyseliny fosforečné.

Autoři děkují za podporu GA ČR (grant č. 203/93/0546).

LITERATURA

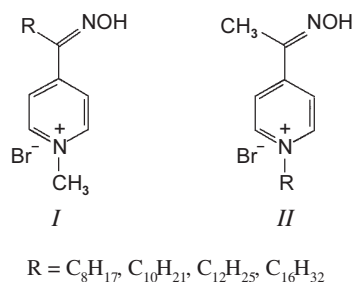
1. Yang Yu-Chu: Acc. Chem. Res. 32, 109 (1999).
2. Kotoučová H., Cibulka R., Hampl F., Liška F.: J. Mol. Catal. A: Chem. 174, 59 (2001) a citace uvedené v této práci.

STUDIUM HYDROLÝZY ESTEROVÉ FUNKCE ÚČINKEM AMFIFILNÍCH KETOXIMŮ V MIKROEMULZI TYPU O/V

FRANTIŠEK HAMPL, MILAN KIVALA
a FRANTIŠEK LIŠKA

*Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: m_kivala@quick.cz*

V předchozích pracích¹ jsme prokázali, že v micelárním prostředí závisí hydrolytická účinnost kvarterních pyridiniových ketoximů *I* a *II* ($R = C_{12}H_{25}$) na relativní poloze nukleofilní skupiny vzhledem k fázovému rozhraní. Tato práce je rozšířením zmíněných studií na mikroemulze typu o/v. Předpokládali jsme, že lépe definované fázové rozhraní zvýší rozdíly v reaktivitě isomerních solí *I* a *II* vůči lipofilním substrátům solubilizovaným v organické fázi. Byla syntetizována série kvarterních pyridiniových ketoximů (struktury *I* a *II*), lišících se nejen předpokládanou orientací na fázovém rozhraní olej–voda, nýbrž i lipofilitou. Jako reakční prostředí byla použita mikroemulze typu o/v stabilizovaná cetyltrimethylammonium-bromidem a 1-butanolem. Hydrolytická účinn



nost byla studována na modelovém substrátu difenyl-(4-nitrofenyl)-fosfátu (PNPDPP) za podmínek reakce pseudoprvního řádu. Průběh byl sledován spektrofotometricky jako přírůstek koncentrace 4-nitrofenoxidového iontu při 400 nm. Zjištěné rychlosti štěpení PNPDPP v mikroemulzích typu o/v byly v souladu s výše uvedeným předpokladem.

Autoři děkují FRVŠ za podporu této práce (grant č. 1522/2002).

LITERATURA

1. Kotoučová H., Cibulka R., Hampl F., Liška F.: J. Mol. Catal. A: Chem. 174, 59 (2001), a citace uvedené v této práci.

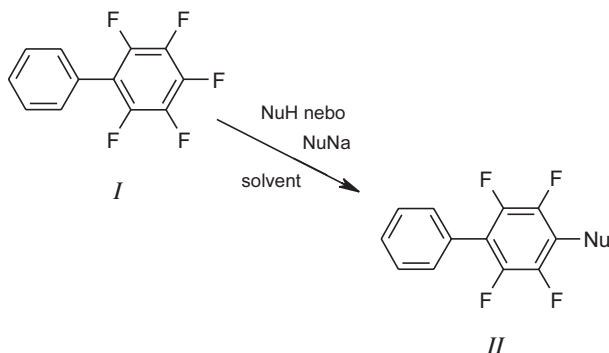
NUKLEOFILNÍ AROMATICKÁ SUBSTITUCE NA 2,3,4,5,6-PENTAFLUORBIFENYLU – MODELOVÉ REAKCE PRO PERIFERNÍ MODIFIKACE MAKROCYKLICKÝCH SLOUČENIN

MICHAL BENEŠ, OLDŘICH PALETA*
a JAROSLAV KVÍČALA

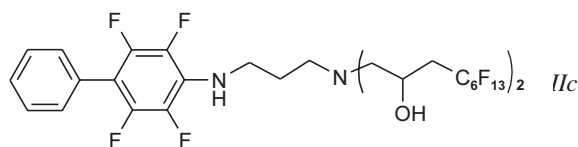
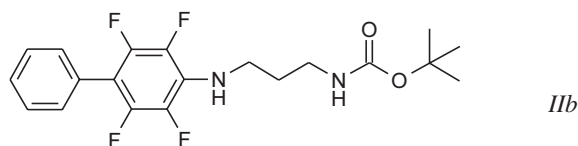
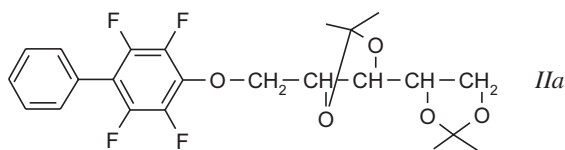
Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5,
168 00 Praha 6

e-mail: Oldrich.Paleta@vscht.cz, Misa.Benes@vscht.cz

Pentafluorofenylová skupina -C₆F₅, která může být součástí makrocyclů, umožňuje následné modifikace struktury v periferních částech. Chemická modifikace se uskutečňuje výměnou atomu fluoru v *para*-poloze při nukleofilních aromatických substitucích. Typickým příkladem jsou substituované



Příklady produktů nukleofilní substituce:



porfyriny obsahující pentafluorofenylové skupiny v *meso*-polohách.

Substituované porfyriny jsou velmi drahé a z toho důvodu jsme hledali vhodnou modelovou látku. Nalezli jsme, že mnohem lacinější 2,3,4,5,6-pentafluorbiphenyl (*I*) velice dobře modeluje chemické vlastnosti zmíněných *meso*-pentafluorofenylovaných porfyrinů. Na této modelové sloučenině a následně na porfyrinovém derivátu jsme provedli řadu reakcí s různými nukleofily.

Tato práce je podporována Grantovou agenturou ČR (projekt č. 203/02/0306) a Ministerstvem školství ČR (projekt MSM 223100001).

LITERATURA

1. Battioni P., Brigaud O., Desvaux H., Mansuy D., Traylor T. G.: Tetrahedron Lett. 32, 2893 (1991).
2. Bouy-Debec D., Brigaud O., Leduc P., Battioni P., Mansuy D.: Gazz. Chim. Ital. 126, 233 (1986).

PŘÍPRAVA A VLASTNOSTI SILYLOVANÝCH DERIVÁTŮ FLUOR(HALO)METHYLLITHIÍ

JAN ŠTAMBASKÝ, JAROSLAV KVÍČALA,
MARTIN SKALICKÝ a OLDŘICH PALETA

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

e-mail: jan.stambasky@vscht.cz, jaroslav.kvicala@vscht.cz

Přestože existují halogenovaná analoga methyllithia, nelze k přípravě fluorovaných látek využít fluorhalomethyllithného ani difluorhalomethyllithného stavebního bloku. Při využití stabilizujícího efektu atomu křemíku je možné připravit¹ brom(*tert*.butyldimethylsilyl)fluormethyllithium při teplotě -100 °C. Po optimalizaci silylační reakce² byla připravena série trisubstituovaných [fluor(halo)methyl]silanů (schéma 1). Byla studována redukce na odpovídající trisubstituované (fluor-methyl)silany. (Fenyldimethylsilyl)fluor(halo)methyllithia byla reagována s různými substráty (schéma 1). Byl studován vliv rozpouštědla a reakční teploty.

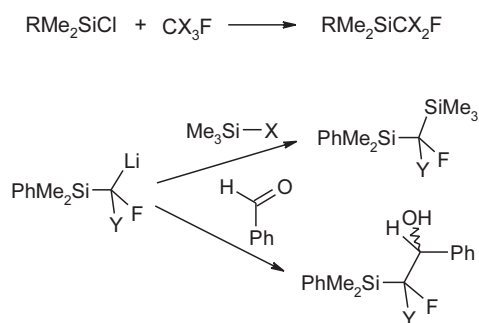


Schéma 1. R = Me, Ph; X = Br, Cl; Y = Br, Cl, F

Součástí práce je studium energetické hyperplochy fluorhalo(trimethylsilyl)methylithií *ab initio* výpočty na úrovni MP2/6-311+G(d,p).

Práce byla provedena za podpory grantů GA ČR 203/99/1630 a 203/02/0716.

LITERATURA

1. Shimizu M., Hata T., Hiyama T.: Tetrahedron Lett. 38, 4591 (1997).
2. Josten R., Ruppert I.: J. Organomet. Chem. 329, 313 (1987).

PŘÍPRAVY POLYFLUOROVANÝCH ACETYLENŮ

**TOMÁŠ BŘÍZA, JAROSLAV KVÍČALA
a OLDŘICH PALETA**

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

Substituované acetyleny jsou vhodnými intermediáty pro přípravu modifikovaných cyklopentadienů, cyklohexadienů, helicenů, karboranů apod. S cílem usnadnit separaci těchto sloučenin některou z technik fluorové chemie¹ jsme syntetizovali sérii fluorovaných acetylenů. Perfluorovaný řetězec je

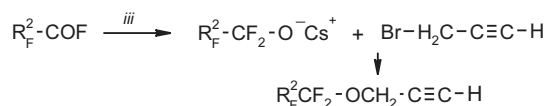
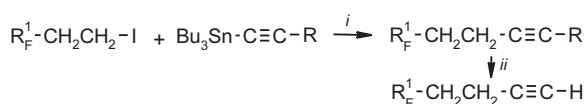


Schéma 1. R = chránící skupina
 $\text{R}^1 = n\text{-C}_4\text{F}_9, n\text{-C}_6\text{F}_{13}, n\text{-C}_8\text{F}_{17}$
 $\text{R}^2 = \text{CClF}_2\text{CF}_2, n\text{-C}_4\text{F}_9, n\text{-C}_6\text{F}_{13}, n\text{-C}_8\text{F}_{17}, n\text{-C}_9\text{F}_{19}, n\text{-C}_{10}\text{F}_{21}, n\text{-C}_{11}\text{F}_{23}, n\text{-C}_{12}\text{F}_{25}$
i: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$; *ii*: deprotektace; *iii*: CsF/tetraglym

oddělen od trojné vazby dvouatomovou, v tomto případě ethylenovou nebo oxymethylenovou spojkou, za účelem zachování elektronických vlastností acetylenů. Zatímco první skupina acetylenů byla připravena pomocí couplingu (perfluoralkyl)ethyljodidů s ethenylstannany analogicky k literatuře², druhá skupina vzniká reakcí perfluoralkoxidů s propargylbromidem (schéma 1).

Práce byla provedena za podpory grantu AV ČR A4072203.

LITERATURA

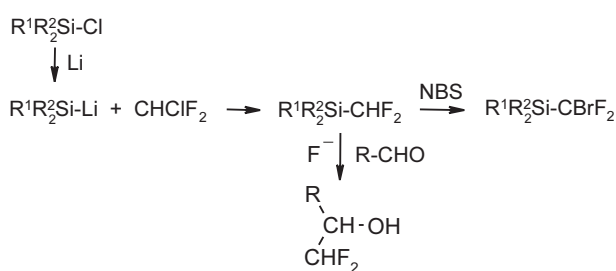
1. Gladysz J. A., Curran D. P.: Tetrahedron 58, 3823 (2002).
2. Shimizu R., Fuchikami T.: Tetrahedron Lett. 37, 8405 (1996).

PŘÍPRAVA, VLASTNOSTI A TEORETICKÉ
STUDIUM (FLUORHALOMETHYL)SILANŮ

**JAROSLAV KVÍČALA*, MARTIN SKALICKÝ,
JAN ŠTAMBASKÝ a OLDŘICH PALETA**

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

Nukleofilní trifluormethylace je s výhodou prováděna pomocí trimethyl(trifluormethyl)silanu (Ruppertovo činidlo) za katalýzy fluoridovým iontem¹. V analogii k literatuře² byly syntetizovány trisubstituované difluormethyl- a (difluorhalomethyl)silany, které byly využity pro nukleofilní difluormethylační a difluorhalomethylační reakce. Klíčové intermediáty těchto reakcí, trisubstituované (difluorhalomethyl)fluorsilikáty, jejich fluorhalomethylované a trifluormethylované analogy byly studovány pomocí *ab initio* výpočetních metod s cílem nalézt jejich rovnovážné geometrie a disociační energie vazby C-Si.

Schéma 1. R = aryl, alkyl; $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$; $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$

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

LITERATURA

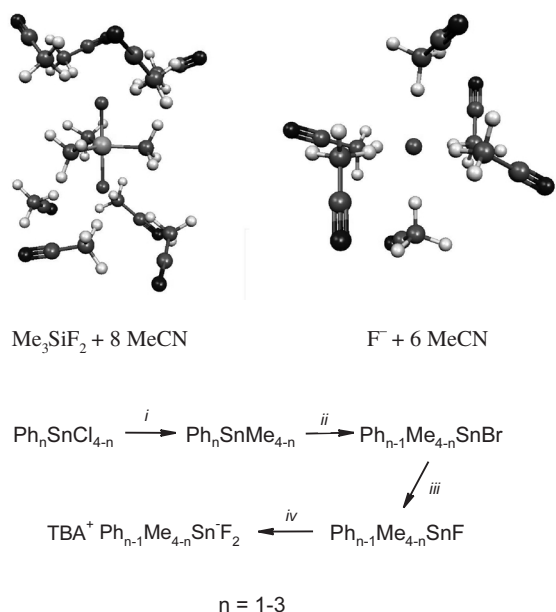
1. Prakash G. K. S., Krishanmurti R., Olah G. A.: J. Am. Chem. Soc. 111, 393 (1989).
2. Hagiwara T., Fuchikami T.: Synlett 1995, 717.

TRISUBSTITUOVANÉ DIFLUORSILIKÁTY A DIFLUORSTANNÁTY

JAROSLAV KVÍČALA*, DENISA HOŘČICOVÁ
a OLDŘICH PALETA

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

Rovnovážné geometrie a NMR stínící konstanty difluor-trimethylsilikátového a fenyldifluor dimethylsilikátového aniontu ve vakuu nebo v simulovaném rozpouštědle byly studovány pomocí *ab initio* výpočetních metod. Vhodnost použitého výpočetního modelu byla ověřena na výpočtech solvatace fluoridového iontu.

Schéma 1. *i*: MeMgI; *ii*: Br₂; *iii*: KF · 2 H₂O; *iv*: TBAF

Trisubstituované difluorstannáty byly připraveny reakcí trisubstituovaných fluorstannanů s tetrabutylamonium-fluoridem. Jejich fluorační schopnosti budou porovnány s dříve připravenými difluorsilikáty¹ na modelových substrátech, 2-bromoktanu a oktan-2-yl-methansulfonátu.

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

LITERATURA

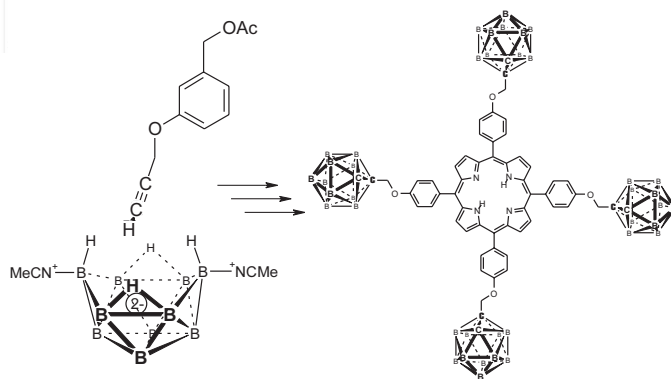
1. Kvíčala J., Mysík P., Paleta O.: *Synlett 2001*, 547.

VYUŽITÍ SUBSTITUOVANÝCH KARBORANŮ V ZÁCHYTNÉ NEUTRONOVÉ TERAPII

**MAGDALENA KVÍČALOVÁ^a,
JAROSLAV KVÍČALA^b a OTOMAR KŘÍŽ^{a,c}**

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

Záchytná neutronová terapie (z angl. Boron neutron capture therapy plyne vžitá zkratka pro tuto metodu BNCT) je poměrně nově se rozvíjející metoda, založená na rozpadu jádra ^{10}B ozařeného pomalými neutrony uvnitř rakovině buněk. K tomuto účelu se dosud v lékařské praxi používají pouze dvě borové sloučeniny, a to L-4-(dihydroxyboryl)fenylalanin (BPA) a sulfanylundekahydro-*closo*-dodekaborát (BSH). Zatímco BPA obsahuje poměrně málo ^{10}B v molekule, nevýhodou BSH je náboj molekuly ztěžující průstup přes buněčnou membránu. Polyedrické karborany nemají žádnou z těchto nevýhod a navíc lze poměrně snadno připravit karborany modifikované různými funkčními skupinami.



S cílem zvýšit selektivně obsah borové sloučeniny v rychle rostoucí rakovině buňce byly navrženy karborany modifikované v postranním řetězci heterocyklickými sloučeninami silně interagujícími s DNA, jako jsou benzimidazoly nebo porfyriny¹. Klíčovým intermediátem těchto sloučenin je 4-[(1,2-dikarba-*closo*-dodekaboranyl)methoxy]benzaldehyd, který lze připravit reakcí vhodné acetylenické sloučeniny s diligandod-derivátem *arachno*-dekaboranu B₁₀H₁₄.

Práce byla provedena za podpory grantu AV ČR S4032007.

LITERATURA

1. Miura M., Gabel D., Oenbrink G., Fairchild R. G.: Tetrahedron Lett. 31, 2247 (1990).

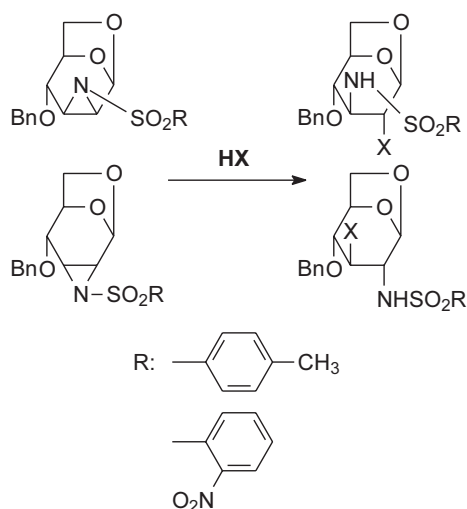
POUŽITÍ ARYLSULFONYLEPIMINŮ V SYNTÉZE CUKERNÝCH DERIVÁTŮ

JIŘÍ KROUTIL^a, JINDŘICH KARBAN^b
a MILOŠ BUDEŠÍNSKÝ^c

^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 40 Praha 2, ^bÚstav chemických procesů, Akademie věd České republiky, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^cÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6

e-mail: kroutil@natur.cuni.cz, karban@icpf.cas.cz, milos.budesinsky@uochb.cas.cz

Byla studována reaktivita a selektivita nukleofilního otevírání aziridinového kruhu při působení halogenovodíkových kyselin (HCl, HBr a HI) na *N*-tosyl- a *N*-*o*-nitrobenzensulfonylepiminy 1,6-anhydro- β -D-hexopyranos konfigurace D-*allo* a D-*manno*. Všechny studované reakce byly vysoce regioselektivní (vznikl pouze *trans*-diaxiální stereoizomer) a poskytly arensulfonamidy v dobrém výtěžku (66–91 %).



o-Nitrobenzensulfonylepiminy se ukázaly být přibližně stejně reaktivní jako tosyllepiminy, což umožňuje jejich preparativní použití namísto tosyllepiminů při zachování stejné specifity otevírání aziridinového kruhu¹. Vzniklé *o*-nitrobenzensulfonyl- amidy lze snadno deprotektovat² (na rozdíl od poměrně rezistentních tosylamidů) a tak se nabízí možnost uplatnění epiminoderivátů 1,6-anhydro- β -D-hexopyranos v syntéze přírodních látek.

Tato práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 203/01/0862).

LITERATURA

1. Kroutil J., Trnka T., Buděšínský M., Černý M.: Eur. J. Org. Chem. 2002, 2449.
2. Fukuyama T., Jow C. K., Cheung M.: Tetrahedron Lett. 36, 6373 (1995).

DETECTION OF ISOFLAVONOIDS IN THE RUTACEAE FAMILY

OLDŘICH LAPČÍK^{a,b}, BOŘIVOJ KLEJDUS^c,
MICHAELA DAVIDOVÁ^d, KHALED AFANDI^e,
and JITKA MORAVCOVÁ^a

^aDepartment of Chemistry of Natural Compounds, Institute of Chemical Technology, Prague, ^bInstitute of Endocrinology, Prague, ^cDepartment of Chemistry and Biochemistry, Mendel University of Agriculture and Forestry Brno, ^dDepartment of Tropical and Subtropical Crops, Czech University of Agriculture, Prague, ^eDepartment of Internal Medicine, Cardioangiolo-
gy and Hepatology, S.orsola Hospital University of Bologna, Italy

Isoflavones (3-phenyl chromanes) are most abundant in the Fabaceae, however their biosynthesis was described in over 20 other families, e.g. Rosaceae, Iridaceae, Asteraceae, Poaceae. Here we present detection of a scale of isoflavonoids in three genera belonging to the Rutaceae family, i.e. *Citrus* sp. (four species), *Fortunella obovata* and *Murraya paniculata*.

Experimental: Water-ethanolic extracts from lyophilized leaves were fractionated on a semipreparative HPLC (column: METACHEM POLARIS C18A, mobile phase: a gradient 0.2% acetic acid: acetonitrile) and the individual fractions were analyzed by a set of four immunoassays that are highly specific to derivatives of daidzein and genistein¹. Chromatographic mobilities of the immunoreactive fractions were compared to those of the authentic standards. Identities of main immunoreactive species were subsequently confirmed by HPLC-MS in a SIM mode². Full scan studies are in progress.

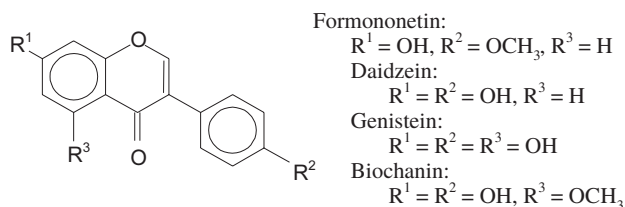


Fig. 1. Structure of isoflavonoids

Results: All six rutaceous plants contained isoflavonoids in a microgram/gram (dry weight) level. Formononetin (7-hydroxy 4'-methoxy isoflavone) was the most abundant isoflavonoid in all species, followed by biochanin A (5,7-dihydroxy 4'-methoxy isoflavone) and several glycosides. Only trace amounts of free daidzein (7, 4'-dihydroxy isoflavone) and genistein (5,7, 4'-trihydroxy isoflavone) were detected.

This study was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (grant No. MSM 43210001).

REFERENCES

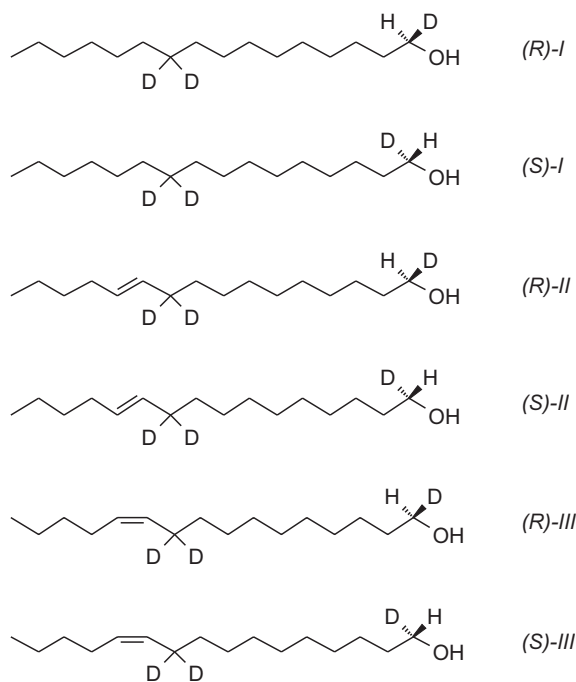
1. Hampl R., Lapčík O., Wahala K., Stárka L., Adlercreutz H.: Chem. Listy 92, 44 (1997).
2. Davidová M.: Thesis. Česká zemědělská univerzita, Praha 2002.

BIOSYNTHESIS OF SEX PHEROMONES IN MOTHS: STEREOCHEMISTRY OF FATTY ALCOHOL OXIDATION IN *Manduca sexta*

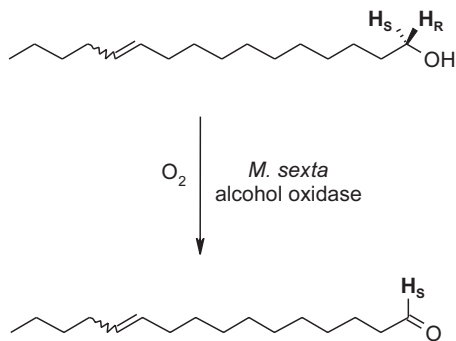
MICHAL HOSKOVEC^{a,b}, ANNA LUXOVÁ^a,
ALEŠ SVATOŠ^b, and WILHELM BOLAND^b

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague, ^bMax-Planck Institute of Chemical Ecology, Winzerlaer Str. 10, D-07745 Jena, Germany

Six chiral deuterium labelled metabolic probes, (*R*)- and (*S*)-enantiomers of [1,10,10-²H₃]-hexadecan-1-ol (*I*), (11*E*)-[1,10,10-²H₃]-hexadec-11-en-1-ol (*II*) and (11*Z*)-[1,10,10-²H₃]-hexadec-11-en-1-ol (*III*) (Scheme 1), were synthesized¹ to examine the stereospecificity of the fatty alcohol oxidase² from the female pheromone gland of the tobacco hawk moth (*Manduca sexta*, Sphingidae). Both *in vitro* and *in vivo* oxidations were found to proceed by selective removal of the C₁-H_R



Scheme 1



Scheme 2

hydrogen or deuterium atom (*Re*-specificity) to yield the corresponding aldehydes (Scheme 2). (*R*)- and (*S*)-enantiomers of deuterium labelled salicyl alcohol³ and 2-thienyl-methanol, compounds entirely chemically diverse from the natural pheromone precursors, were also oxidised *Re*-specifically to salicylaldehyde and 2-thiophenecarbaldehyde, respectively, demonstrating that this stereospecificity is intrinsically linked to the oxidation process.

REFERENCES

1. Hoskovec M., Luxová A., Svatoš A., Boland W.: Tetrahedron, in press (2002).
2. Fang N. B., Teal P. E. A., Tumlinson J. H.: Arch. Insect Biochem. Physiol. 29, 243 (1995).
3. Veith M., Oldham N. J., Dettner C., Pasteels J. M., Boland W.: J. Chem. Ecol. 23, 429 (1997).

IZOLACE OBSAHOVÝCH LÁTEK

Paulownia tomentosa

KAREL ŠMEJKAL^a, VÁCLAV SUCHÝ^a,
DAGMAR VESELÁ^a, JÁN VANČO^b
a RADEK MAREK^c

^aÚstav přírodních léčiv a ^bÚstav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1–3, 612 42 Brno, ^cNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 73 Brno
e-mail: karel.mejkal@post.cz, vancoj@vfu.cz, rmarek@chemi.muni.cz

Rod *Paulownia* z čeledi Scrophulariaceae je možno v současnosti považovat z fytochemického hlediska za málo prozkoumaný. *Paulownia tomentosa* je atraktivní okrasný strom původem z Číny, pěstovaný i ve střední Evropě. Kvete obvykle každé dva roky a vytváří velké množství plodů – dřevnatých pukavých tobolek. Dosud byla z listů a výhonků paulownie izolováno pouze dvanáct obsahových látek typu flavonoidů, iridoidů, fenolických glykosidů a lignanů^{1–5}. Je možné předpokládat, že ostatní části rostliny mohou na základě tkáňové diferenciace produkovat i další obsahové látky jiného typu.

Předmětem práce byla izolace obsahových látek z nezralých plodů *P. tomentosa*, macerovaných v ethanolu. Extrakt byl zahuštěn a pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu rozdělen na řadu frakcí. Flash chromatografií spojených frakcí 15–17 na silikagelu byly izolovány tři látky, které byly přečištěny pomocí preparativní HPLC na reverzní fázi. Čistota produktů izolace byla ověřena analyticky na RP HPLC. Získané sloučeniny byly charakterizovány IR a UV spektrometrií, API MS/MS a NMR. Výsledky měření ukazují, že se jedná o látky flavonoidního typu s modifikovaným geranylovým postraním řetězcem.

LITERATURA

1. Kang K. H., Huh H., Kim B. K., Lee C. K.: Phytoter. Res. 13, 624 (1999).

2. Franzyk H., Jensen S. R., Thale Z., Olsen C. E.: J. Nat. Prod. 62, 275 (1999).
3. Damtoft S., Jensen S. R.: Phytochemistry 34, 1636 (1993).
4. Ina H., Ono M., Sashida Y., Iida H.: Planta Med. 51, 504 (1987).
5. Sticher O., Lahloub M. F.: Planta Med. 46, 145 (1982).

PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH ALLOBETULINOVÝCH A α -APOALLO-BETULINOVÝCH DERIVÁTŮ S CYTOTOXICKOU AKTIVITOU

**MIROSLAV KVASNICA, DAVID BIEDERMANN,
MILAN URBAN, JAN ŠÁREK a JIŘÍ KLINOT**

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

V nedávné době bylo na našem pracovišti připraveno několik allobetulinových derivátů s významnou cytotoxickou aktivitou¹ proti buňkám T-lymfoblastické leukemie ($TCS_{50} < 10 \mu\text{mol.l}^{-1}$). Během našeho dalšího výzkumu cytotoxických triterpenoidních derivátů byla získána řada strukturně modifikovaných allobetulinových derivátů. Jedná se zejména o slou-

čeniny s přikondezovaným heterocyklickým jádrem a fluoro-
vané deriváty.

Dehydratací allobetulinu (*I*) byl v dobrém výtěžku získán α -apoallobetulin (*II*), který jsme využili pro přípravu vysoce oxidovaných sloučenin. Bylo použito oxidační štěpení oxidem rutheničelým a kyselinou peroxyoctovou. Takto byly připraveny 3,5-dioxo-3,5-sekoderiváty a též 5,10-sekoderiváty.

Všechny sloučeniny připravené v rámci této práce byly testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu. Struktury všech sloučenin byly potvrzeny NMR, MS a IR spektry.

Práce byla financována z grantu GA ČR č. 203/00/1232.

LITERATURA

1. Hajduch M., Šarek J.: Triterpenoid Derivatives. PCT Int. Patent Appl. WO 0190096, 23 May 2001.

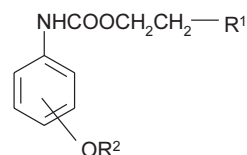
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA BAZICKÝCH ETHYLESTERŮ FENYLKARBAMOVÝCH KYSELIN

**KATEŘINA DRAŽKOVÁ^a, KAREL WAISSER^a,
JOZEF ČIZMÁRIK^b a JARMILA KAUSTOVÁ^c**

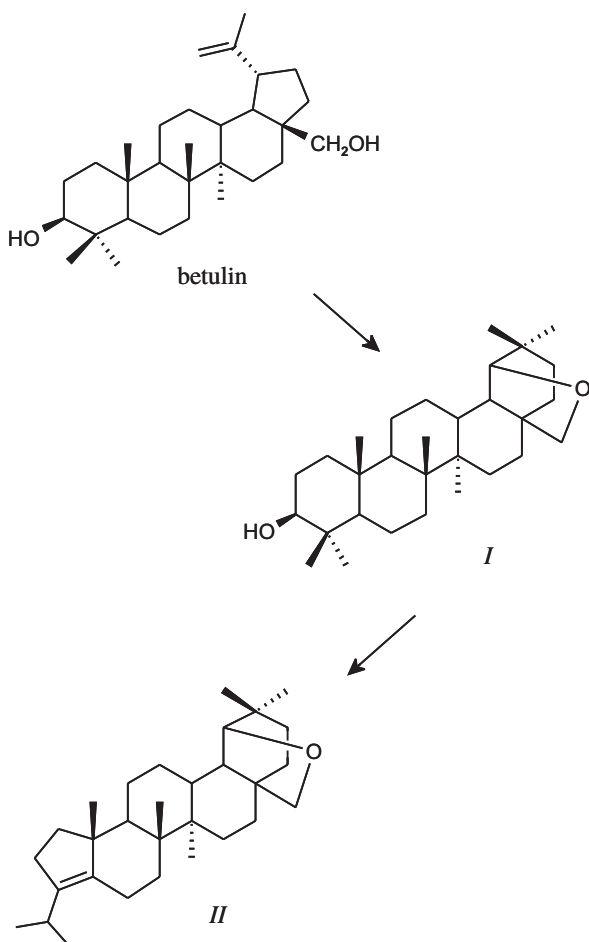
^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bKatedra farmaceutické chemie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského, Odbojarov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika, ^cKrajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava

Lokální anestetika – estery fenyلكarbamových kyselin – připravené na Farmaceutické fakultě Univerzity Komenského v Bratislavě se při testování na antimykobakteriální aktivitu *in vitro* ukázaly jako značně účinné, proto byly studovány vztahy mezi jejich strukturou a antituberkulózní aktivitou.

Kromě vlivu délky alkylového řetězce v alkoxy skupině vázané na fenyl (R^2), vlivu polohy alkoxylového řetězce a dusíkatých cyklů nebo dimethylaminu vázaných v esterové části molekuly (R^1) jsme při QSAR analýze zkoumali i velikost příspěvku k aktivitě daného lipofilitou alkoxylového řetězce.



Antimykobakteriální aktivita sledovaných látek výrazně závisí na délce alkoxylového řetězce. Při jeho prodlužování dochází ke značnému nárůstu aktivity. Vliv polohy alkoxylového řetězce kolísá mezi výraznějšími příspěvky poloh *m*- a *p*-. U substituentů R^2 k růstu antimykobakteriální aktivity u všech kmenů přispívá nejvíce přítomnost navázaného perhydroazepinu.



Práce je součástí výzkumného záměru MSM 111 600 001 a byla podporována grantem Kontakt ČR/78, SR/237.

LITERATURA

1. Waisser K., Čižmárik J., Dražková K., Kaustová J.: *Cesk. Slov. Farm.* 51, 140 (2002).

**ANALÝZA ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ
AKTIVITY DERIVÁTŮ
N-BENZYL SALICYLAMIDU,
N-BENZYLTHIOSALICYLAMIDU
A N-BENZYL-3-HYDROXYPIKOLINAMIDU
FREEHO-WILSONOVOU METODOU**

**MILAN PEŘINA, OTAKAR BUREŠ,
PAVEL HOLÝ a KAREL WAISSER**

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

Pátání po nových širokospektrých antimykobakteriálních látkách nových struktur patří k předním úkolům soudobé medicínské chemie. Několik nových skupin potenciálních antituberkulotik jsme našli na základě obměn fenylů za benzyl v salicylanilidu. Při výzkumu antimykobakteriální aktivity *N*-benzylsalicylamidů¹ jsme zjistili, že se jedná o širokospektré antimykobakteriální sloučeniny, aktivní nejen vůči *Mycobacterium tuberculosis*, ale i dalším příležitostně patogenním kmenům.

Cílem této práce byla studie isosterních obměn *N*-benzylsalicylamidů, a to studium *N*-benzylamidů kyseliny 3-hydroxypikolinové a thiosalicylové². Výsledky antimykobakteriálních aktivit MIC byly zpracovány Freeho-Wilsonovou metodou dle Fujity a Bana a dále kombinovanou metodou dle Hansche-Freeho-Wilsona.

Projekt je součástí výzkumného záměru MSM 111 600 001 a byl podporován granty 234/2000/BCH GA UK a FRVŠ 2251/2002-G4.

LITERATURA

1. Peřina M., Boudová I., Kaustová J., Waisser K.: *Chem. Listy* 94, 913 (2000).
2. Waisser K., Bureš O., Holý P., Kuneš J., Pour M., Kubíková L., Klimešová V., Kubanová P., Buchta V., Kaustová J.: *Pharmazie*, v tisku.

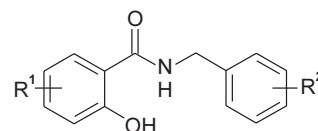
**ANALÝZA ANTIMYKOTICKÉ AKTIVITY
N-BENZYL SALICYLAMIDŮ
FREEHOVOU-WILSONOVOU METODOU**

**MILAN PEŘINA^a, PETRA KUBANOVÁ^b,
KAREL WAISSER^a a VLADIMÍR BUCHTA^b**

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

Antimykotická aktivita derivátů salicylanilidů a jejich isosterních sloučenin byla popsána v 60. letech¹. Nedávno byla antimykotická aktivita nalezena také u dihydroxythio-benzanilidů².

V rámci výzkumu potenciálních antituberkulotik a antimykotik jsme připravili sérii *N*-benzylsalicylamidů a studovali jejich antimykotickou aktivitu *in vitro* proti devíti potenciálně patogenním kmenům pro člověka *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *Trichosporon beigeli*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus*, *Asiadia corymbifera* a *Microsporium gypseum*.



R¹ = H; 5-Cl; 5-Br; 3,5-Cl₂; 5-CH₃; 3,5-Br₂;
4-CH₃O; 5-NO₂; 4-Cl; 5-CH₃O; 3-CH₃O
R² = H; 4-Cl; 4-CH₃; 4-F; 3,4-Cl₂; 4-CH₃O

Výsledky antimykobakteriálních aktivit MIC byly zpracovány Freehovou-Wilsonovou metodou dle Fujity a Bana a dále kombinovanou metodou dle Hansche-Freeho-Wilsona.

Projekt je součástí výzkumného záměru MSM 111 600 001 a byl podporován granty 234/2000/BCH GA UK a FRVŠ 2251/2002-G4.

LITERATURA

1. Weuffen W., Wagner G., Singer D., Petermann M.: *Pharmazie* 21, 613 (1966).
2. Jozwiak K., Szumilo H., Niewiadomy A.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* 23 Suppl., 95 (1998).

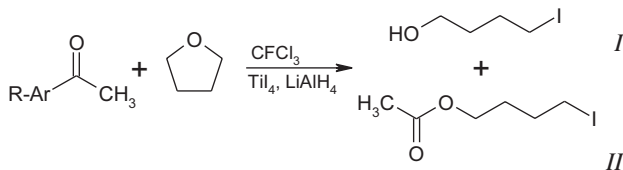
ALIPHATIC IODO DERIVATIVES OF TETRAHYDROFURAN FORMATION BY MEANS OF TITANIC HETEROGENEOUS CATALYST AS BY-PRODUCTS AT THE SYNTHESIS OF 2-ARYLPROPANOIC ACIDS FROM ACETOPHENONE DERIVATIVES

JOSEF JAMPÍLEK^a, MARTIN DOLEŽAL^a,
and JIRÍ KUNEŠ^b

^aDepartment of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control,

^bDepartment of Inorganic and Organic Chemistry, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: jamp@faf.cuni.cz, dolezalm@faf.cuni.cz, kunes@faf.cuni.cz

This paper describes formation of 4-iodobutan-1-ol (*I*) and 4-iodobutyl acetate (*II*) as by-products at the synthesis of 2-arylpropanoic acids in THF, using TiI_4 as the heterogeneous catalyst and LiAlH_4 , CFCl_3 , see Scheme 1. These aliphatic iodo derivatives of THF are formed by means of THF cleaving, THF being used as a solvent. The first derivative is generated by opening THF ring in acid environment with 68 % yield.



Scheme 1

Mechanism of 4-iodobutyl acetate (*II*) formation (with 8 % yield) has not been explained; it may be a combination of opening of THF ring and a rearrangement by means of unreacted TiI_4 as the Lewis acid.

This study was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (projects Nos. LN00B125 and MSM 111 600001).

REFERENCES

1. Llama E. F., Campo C., Sinisterra J. V.: Org. Prep. Proced. Int. 21, 965 (1992).
2. Garcia M., Campo C., Llama E. F., Sanchez-Montero J. M., Sinisterra J. V.: Tetrahedron 49, 8433 (1993).
3. Garcia M., Campo C., Sinisterra J. V., Llama E. F.: Tetrahedron Lett. 34, 7973 (1993).
4. Garcia M., Campo C., Llama E. F., Sinisterra J. V.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1771 (1995).

THE DISINTEGRATION OF RACEMIC CRYSTALS INTO ENANTIOMERS BY CHIRAL BLOCK COPOLYMERS

MILOŠ SEDLÁK^a, YITZHAK MASTAI^b,
HELMUT CÖLFEN^b,
and MARKUS ANTONIETTI^b

^aDepartment of Organic Chemistry, University of Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, ^bMax-Planck Institute of Colloids and Interfaces, Research Campus Golm, 14424 Potsdam, Germany

e-mail: milos.sedlak@upce.cz

The discovery of the importance of stereochemistry in biochemical environments dates back to 1860 when Pasteur reported the different rates of destruction of dextro and levo ammonium tartrate by the mold *Penicillium glaucum*¹. Since then resolution of racemic compounds has been of fundamental importance both for pure science and for applications.

Among those, the resolution of racemic drugs is extremely important in view of the fact that optical isomers of drugs can exhibit different pharmacological profiles in living systems². Resolution of isomers can be achieved by various processes based on physical, chemical, and biological techniques. Among them, chemical methods have a long history. For instance preferential crystallisation and diastereomeric salt formation have been in use for more than 100 years. A series of chiral double hydrophilic block copolymers (DHBCs) was synthesised and employed³ as additives in the crystallisation of calcium tartrate tetrahydrate (CaT). We found that appropriate polymers can slow down the formation of the thermodynamically most stable racemic crystals as well as the formation of one of the pure enantiomeric crystals so that chiral separation by crystallisation occurs even when racemic crystals can be formed. Our study³ demonstrates the potential application of chiral DHBCs in the control of chirality throughout crystallisation, in particular for racemic crystal systems, and also shows that enantiomeric excess of one enantiomer can be maximised by the kinetic control of crystallisation.

The authors wish to acknowledge the financial support provided by the Max-Planck Society Germany and Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Project CI MSM 253 100 001).

REFERENCES

1. Pasteur L.: Rev. Mol. Asym. 1860.
2. Testa B.: Trends Pharmacol. Sci. 7, 60 (1986).
3. Mastai Y., Sedláček M., Cölfen H., Antonietti M.: Chem. Eur. J. 8, 2429 (2002).

ENZYMOVÁ REDUKCE 2-SUBSTITUOVANÉHO CYKLOHEXANONU

PAVLA SOCHŮRKOVÁ, MARIE ZAREVÚČKA
a ZDENĚK WIMMER

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

Cykloalkanony a cykloalkanoly substituované v pozici C(2) určitými, většinou objemnými substituenty, patří do série bioanalogue hmyzích juvenilních hormonů. Jako příklad lze uvést ethyl-*N*-{2-[4-(2-oxocyclohexylmethyl)fenoxy]ethyl}-karbamát (*I*). Stereoselektivní enzymová redukce 2-substituovaných cykloalkanonů proto patří mezi intenzivně studované procesy. Během tohoto výzkumu jsme se zaměřili na porovnání výsledků redukce ketonu *I* pomocí kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*¹ a *Geotrichum candidum*. Produkty těchto asymetrických redukcí jsou chirální stereoisomery ethyl-*N*-

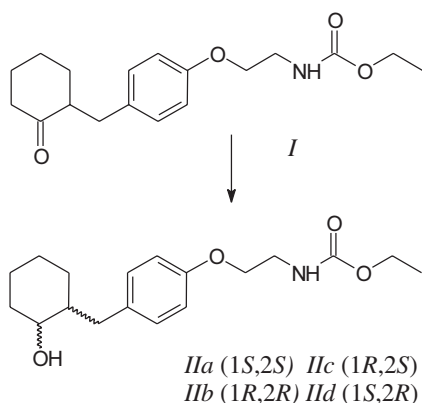


Schéma 1

-{2-[4-(2-hydroxycyclohexyl-methyl)fenoxy]ethyl}karbamátu *IIa–d* (schéma 1) o různé, ale reprodukovatelné enantiomerní čistotě. Proces katalyzovaný kvasinkou *S. cerevisiae*¹ byl pro porovnání proveden rovněž v míchaném reaktoru o objemu 1 litru.

Autoři děkují za finanční podporu prostřednictvím projektů S 4055104 (GA AV ČR) a COST D10/0005/98 (D10.10, MŠMT).

LITERATURA

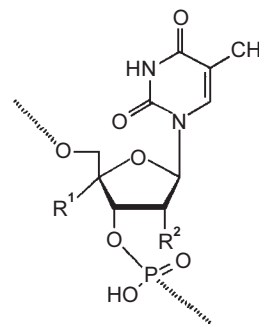
- Novák J., Zarevúčka M., Wimmer Z., Tykva R.: Biotechnol. Lett. 23, 1517 (2001).

HYBRIDIZATION PROPERTIES OF 4'-BRANCHED OLIGONUCLEOTIDES

RADEK LIBOSKA, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ,
IVANA KAVENOVÁ, ONDŘEJ PÁV,
and IVAN ROSENBERG

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

Our previous work's positive results encouraged the continuation of preparation, and evaluation of the properties of specific DNA/RNA analogs¹. The findings that 4'-methoxy substituent (unlike 4'-methyl) in modified oligonucleotides enhances hybridization with RNA but not with DNA^{2,3} prompted us to investigate this phenomenon in detail. The 4'-substituents of oligonucleotide strand in a duplex are oriented into the minor groove, and could interfere with a hydration and/or with groups of a complementary strand. In addition, the 4'-substitution itself influences significantly the ratio of individual sugar ring conformers so that it could lead to thermodynamically more stable duplexes eventually. So the set of 4'-branched dT₁₅ analogues (*e.g.*, R¹ = N₃, alkyloxy; R² = H, CH₃O) containing phosphodiester internucleotide linkage was prepared from the appropriate fully protected nucleoside 3'-phosphoramidites. A 4'-methoxy-2'-*O*-methyl oligoribothymidylate (R¹ = R² = CH₃O) was prepared for the hybridization comparative study. Pentofuranose rings of both 4'-methoxy and 2'-*O*-methyl oligothymidylates adopt 3'-*endo* conformation similar to RNA; therefore a synergic effect of both substituents on the sugar conformation could be expected in the case of that 2',4'-dimethoxy compound.



The *T_m* values of the modified duplexes with dA₁₅ (A₁₅) are compared with those of dT₁₅*dA₁₅ (dT₁₅*A₁₅). NMR data and the enzymatic resistance are evaluated. Our findings, as well as the results of a molecular dynamics simulation (AMBER 5.0), convince us that the hybridization properties could be controlled by the modification at the 4'-position which do not affect, despite principal difference in pentofuranoside ring conformation, the duplex forming ability; therefore such motif could be used in the construction of specific sequences.

Support by grants No. A4055101 (Academy of Sciences of the Czech Republic) and No. 203/01/1166 (Grant Agency of the

Czech Republic) under research project Z4055905 is gratefully acknowledged.

REFERENCES

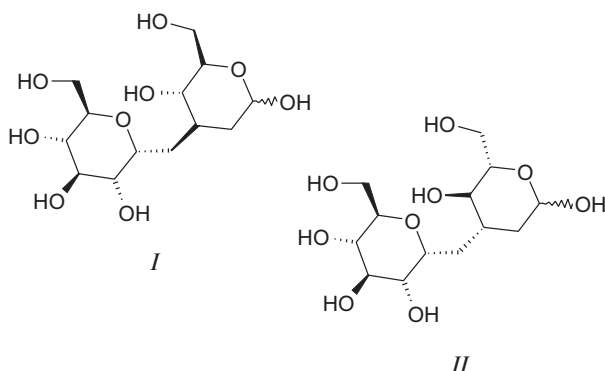
1. Točík Z., Liboska R. et al.: manuscript in preparation.
2. Liboska R., Točík Z., Kavenová I., Rejman D., Buděšínský M., Rosenberg I.: *5th International Meeting on Recognition Studies in Nucleic Acids, NACON-V, Tipton Hall, University of Sheffield, UK, April 8th–12th 2001*.
3. Točík Z., Liboska R., Barvík I. Jr., Štěpánek J., Buděšínský M., Masojídková M., Kavenová I., Vaněk V., Pačes O., Rosenberg, I.: *ibid.*

PŘÍPRAVA α -(1 $\rightarrow$ 3)-C-DISACHARIDŮ JAKO POTENCIÁLNÍCH INHIBITORŮ GLYKOSIDAS

PETR ŠTĚPÁNEK a LADISLAV KNIEŽO

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28, Praha 6
e-mail: petr.stepanek@vscht.cz

Oligosacharidy jsou klíčovou složkou receptorů na povrchu buněk a mají nezastupitelnou funkci v jejich komunikačním systému. Biosyntéza receptorových oligosacharidů je založená na reakcích katalyzovaných glykosidasami, resp. glykosyltransferasami. V poslední době je věnována pozornost derivátům sacharidů, které jsou potencionálními inhibitory těchto enzymů¹. Mezi sloučeniny, které vykazují zajímavou biologickou aktivitu patří i C-disacharidy. C-disacharidy jsou analogy přírodních disacharidů, ve kterých je glykosidický atom kyslíku nahrazen methylenovou skupinou, čímž se tyto látky stávají odolné vůči enzymatické hydrolýze.



Dosavadní způsoby přípravy C-disacharidů byly založeny hlavně na vytvoření C-C vazby mezi dvěma monosacharidy, popř. na tvorbě C-C vazby mezi monosacharidem a bicyklickou sloučeninou^{1,2}. Pro syntézu (1 $\rightarrow$ 3)-C-disacharidů I a II jsme využili strategie^{3,4}, podle které byla na původním monosacharidu stereoselektivně vybudována nová dideoxyhexopyranosa s konfigurací D (I), nebo s konfigurací L (II).

Práce byla provedena v rámci řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300006 a interního grantu VŠCHT.

LITERATURA

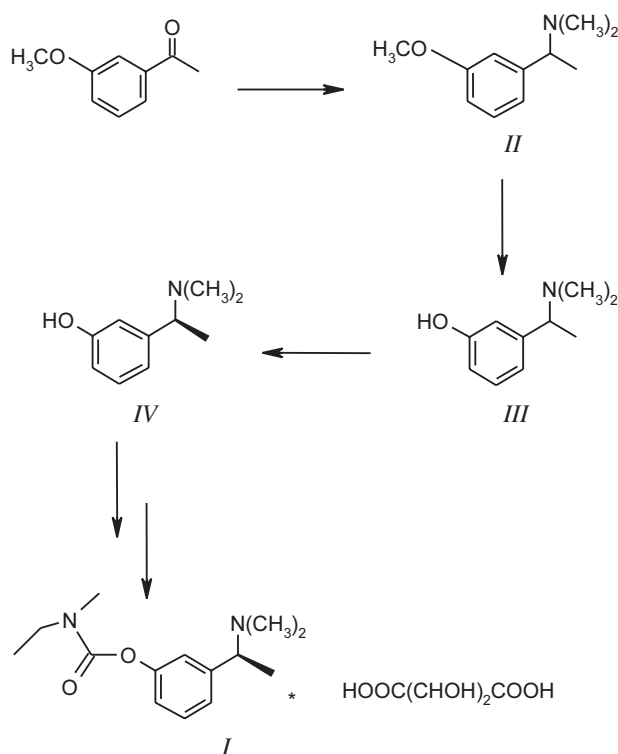
1. Du Y., Linhardt P. J., Vlahov I. R.: *Tetrahedron* 54, 9913 (1998).
2. *Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods* (Chapleur Y., ed.). Wiley, Weinheim 1998.
3. Dondoni A., Kniežo L., Martinková M., Imrich J.: *Chem. Eur. J.* 3, 424 (1997).
4. Kniežo L., Buděšínský M., Vojtíšek P., Martinková M.: *Enantiomer* 4, 351 (1999).

SYNTÉZA S-(+) RIVASTIGMINU HYDROGENTARTRÁTU

HANA ŠTĚPÁNKOVÁ a JOSEF HÁJÍČEK

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

Rivastigmin hydrogentartrát (I) je centrálně působící inhibitor acetylcholinesterasy a byl vyvinut pro léčbu senilní demence Alzheimerova typu¹. Syntéza Rivastigminu vychází ze snadno dostupného 4-methoxyacetofenonu, který po redukci a dimethylaminem² poskytne terciární amin (II). Jeho demethylace vede k racemickému fenolu (III), který krystalizací s opticky aktivní kyselinou poskytne S-(+)-fenol (IV). Z něho se pak reakcí s N-ethyl-N-methyl-karbamoylchloridem



ridem v přítomnosti hydridu sodného připraví Rivastigmin báze, který se pak převede L-kyselinou vinnou na svůj hydrogentartrát (*I*).

V přednášce bude diskutována snadnost přípravy *N*-ethyl-*N*-methyl-karbamoylchloridu a vliv jeho kvality na konečnou kvalitu produktu. Bude zároveň diskutována možnost recyklace odpadního *R*-(+)-fenolu.

LITERATURA

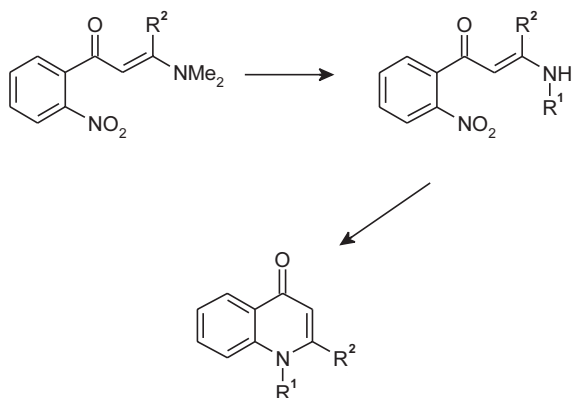
1. Prous J., Rabasseda X., Castaner J.: *Drug Future* 19, 656 (1994).
2. Bhattacharyya S.: *J. Org. Chem.* 60, 4928 (1994).

VYUŽITÍ AROMATICKÉ DENITROCYKLIZAČNÍ REAKCE K SYNTÉZE CHINOLONŮ

STANISLAV RÁDL

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

Řada derivátů 1*H*-chinolin-4-onu je známa pro svou biologickou aktivitu. Jistě nejznámějším příkladem jsou příslušné 3-karboxylové kyseliny označované běžně jako antibakteriální chinolony. Některé 3-nesubstituované chinolony nemající antibakteriální aktivitu jsou aktivní jako inhibitory savčí topoisomerasy II. 1-Methyl-1*H*-chinolin-4-on, echinopsin, je netoxickým přírodním alkaloidem nalézajícím se v *Echinops species*. Tato jednoduchá látka reguluje funkce parasympatického autonomního nervového systému.



R¹ = Me, Et, *c*-Pr, *t*-Bu; R² = H, Me

V rámci známých metod syntézy chinolonů (viz cit.¹) budou stručně uvedeny zvláště známé metody syntézy 3-nesubstituovaných chinolonů. Dále budou prezentovány naše nejnovější poznatky týkající se využití aromatické denitrocyklizační reakce k syntéze těchto látek (pro přehled o denitrocyklizačních reakcích viz cit.²). Bude diskutována snadnost obou reakčních stupňů v závislosti na velikosti *N*-1 substituentu a na závěr budou uvedena omezení tohoto přístupu.

LITERATURA

1. a) Albrecht R.: *Prog. Drug Res.* 21, 9 (1977); b) Rádl S., Bouzard D.: *Heterocycles* 34, 2143 (1992).
2. a) Rádl S.: *Janssen Chimica Acta* 11, 12 (1993); b) Rádl S.: *Chem. Listy* 95, 540 (2001); c) Rádl S.: *Adv. Heterocycl. Chem.* 83, 189 (2002).

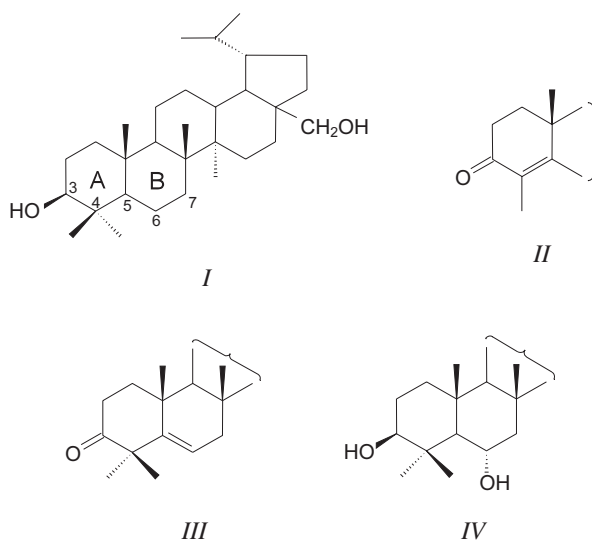
SYNTÉZA DERIVÁTŮ LUPANU SUBSTITUOVANÝCH NA KRUHU B

MARTIN DRAČÍNSKÝ, JAN SEJBAL a SIMONA HYBELBAUEROVÁ

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 43 Praha 2
e-mail: martindraca@yahoo.com, sejbal@natur.cuni.cz

Pro přípravu derivátů lupanu se substituentem na kruhu B byla zvolena metoda částečné demethylace na uhlíku C-4 a opětovné methylace tohoto uhlíku se současným zavedením dvojné vazby do polohy 5. Dihydrobetulin (*I*) byl v deseti reakčních krocích (částečně podle cit.¹) převeden na norke-ton *II*. Důležitým krokem této sekvence reakcí byla nově zavedená selektivní oxidace sekundární hydroxylové skupiny vedle primární u dihydrobetulinu (*I*) na 28-hydroxylupan-3-on bromem při –25 °C. Při methylaci norketonu *II* dochází k posunu dvojné vazby do polohy 5 a vzniká derivát *III*. Hydroborací látky *III* vzniká výhradně lupan-3β,6β,28-triol (*IV*). Dalšími reakcemi byla připravena série 6α-acetoxy, 6-oxo a 6β-hydroxyderivátů.

U 3-oxoderivátů byl sledován vliv zavedení substituentu do kruhu B na konformaci kruhu A. U derivátů s dvojnou vazbou v poloze 5 a u 6α-hydroxyderivátů zaujímá kruh A různé zkřížené vaničkové konformace a u 6-oxoderivátů zaujímá židličkovou konformaci. Spektrální data nově připravených látek byla porovnána s daty publikovanými pro izolované přírodní látky a bylo zpochybněno pět dříve navržených struktur přírodních látek (z novějších např.^{2,3}).



LITERATURA

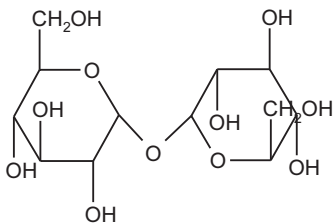
1. Klinot J., Hořejší M., Buděšínský M., Vystřčil A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 3712 (1975).
2. Ali M., Ravinder E., Ramachandram R.: Pharmazie 55, 385 (2000).
3. Mustafa G., Anis E., Ahmed S., Anis I., Ahmed H., Malik A., Shahzad-ul-Hasan S., Choudhary M. I.: J. Nat. Prod. 63, 881 (2000).

OBSAHOVÉ LÁTKY CHOROŠŮ *Trametes versicolor* A *Stereum subtomentosum*

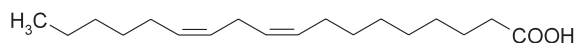
SIMONA HYBELBAUEROVÁ, JAN SEJBAL, MARTIN DRAČÍNSKÝ a VÁCLAV KŘEČEK

Katedra organické chemie a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 43 Praha 2
e-mail: hybsim@hotmail.com, sejbal@natur.cuni.cz

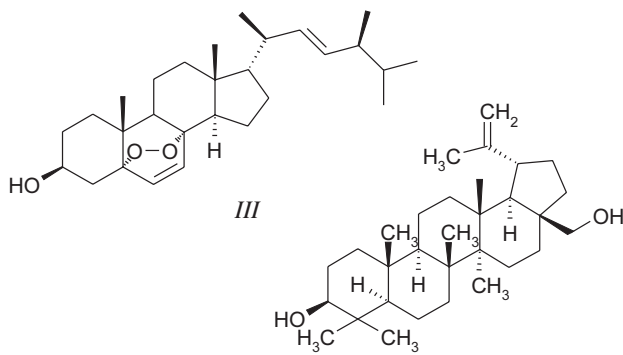
Methanolicke extrakty sušených plodnic dvou druhů chorošů rostoucích na bříze byly podrobně studovány. Extrakty byly rozděleny hrubou frakcionací na polární a nepolární frakci. Polární frakce obsahovaly dle ^1H a ^{13}C NMR spekter pouze sacharidy (u podobných chorošů pozorováno i v literatuře¹), a to u *Stereum subtomentosum* α,α' -trehalosu I, D-arabitol a D-mannitol, u *Trametes versicolor* pouze α,α' -trehalosu. Absolutní konfigurace byly určeny pomocí chirálního posunového činidla a optické otáčivosti.



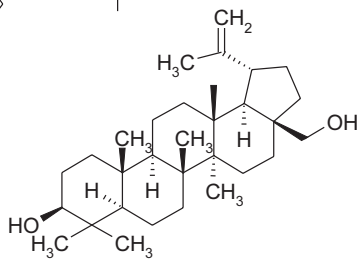
I



II



III



IV

Nepolární frakce byly dále chromatograficky děleny. Frakce obsahující pouze tuky a mastné kyseliny byly hydrolyzovány pro zjištění obsahu a složení mastných kyselin, které byly identifikovány GC-MS analýzou jejich trimethylsilyl esterů. Oba studované druhy chorošů obsahují z mastných kyselin převážně linolovou kyselinu II a dále kyseliny palmitovou, stearovou, laurovou, myristovou, tetrakosanovou, palmitolejovou a olejovou. Podobné složení bylo pozorováno pro další choroše obou rodů v literatuře². V žádné frakci nebyl obsažen vosk.

Steroidní a terpenické frakce obsahují u *Stereum subtomentosum* v choroších běžný³ ergosterolperoxid (5 α ,8 α -epidioxy-ergosta-6,22-dien-3 β -ol, III), u *Trametes versicolor* obsahují ergosterolperoxid, 5 α ,8 α -epidioxy-ergosta-6,9(11)-trien-3 β -ol, (22E,24R)-ergosta-7,22-dien-3 β -ol a 20(29)-lupen-3 β ,28-diol (IV). Struktury všech uvedených sloučenin byly potvrzeny pomocí ^1H a ^{13}C NMR spekter, v některých případech i pomocí korelačních spekter.

LITERATURA

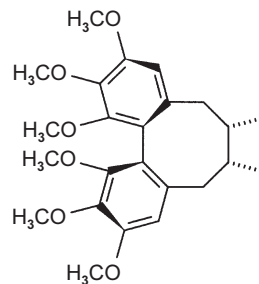
1. Simes J. J. H., Wootton M., Ralph B. J., Pinhey J. T.: J. Chem. Soc., D 1969, 1150.
2. Axelsson K., Bjorndal H., Eriksson K.: Acta Chem. Scand. 22, 1363 (1968).
3. Takaishi Y., Murakami Y., Uda M., Ohashi T., Hamamura N., Kido M., Kadota S.: Phytochemistry 45, 997 (1997).

STANOVENÍ DIBENZO[a,c]CYKLO-OKTADIENOVÝCH LIGNANŮ V TKÁŇOVÉ KULTUŘE *Schisandra chinensis*

JIŘÍ SLANINA^a, EVA TÁBORSKÁ^a a HELENA VLAŠÍNOVÁ^b

^aBiochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského n. 2, 662 43 Brno, ^bÚstav botaniky a fyziologie rostlin, Agronomická fakulta, Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, Zemědělská 1, 613 00 Brno
e-mail: jslanina@med.muni.cz, vlas@mendelu.cz

Dibenzocyklo[a,c]oktadienové lignany vykazují široké spektrum biologických účinků. Největší pozornost je věnována zejména antioxidační a hepatoprotektivní aktivitě. Některé z nich inhibují replikaci viru HIV v netoxických koncentracích. Patří



deoxyschizandrin

mezi méně běžné lignany, vyskytují se pouze v rostlinách čeledi Schisandraceae. Nejznámějším druhem této čeledě je *Schisandra chinensis*, její plody se používají v tradiční čínské medicíně především jako tonikum.

Dibenzocyklo[*a,c*]oktadienové lignany nejsou komerčně dostupné. Využití rostlin k izolaci lignanů je limitováno. Rovněž obsah lignanů v plodech je nízký (~1 %) a tvořen velkým počtem jednotlivých lignanů, jejichž obsah značně kolísá. Využití tkáňových kultur *S. chinensis*, může překonat tyto problémy. V tomto sdělení jsou uvedeny naše první výsledky stanovení lignanů v tkáňové kultuře *S. chinensis*.

Obsah lignanů byl stanoven pomocí HPLC. Množství lignanů produkované tkáňovou kulturou *S. chinensis* bylo nižší než množství obsažené v listech a plodech. Ve vzorcích tkáňové kultury byl v nejvyšší koncentraci nalezen lignan deoxyschizandrin 0,013 %, toto množství je asi 10× menší než v plodech a 3× menší než v listech. Zvýšení produkce lignanů v tkáňové kultuře bude náplní dalších experimentů.

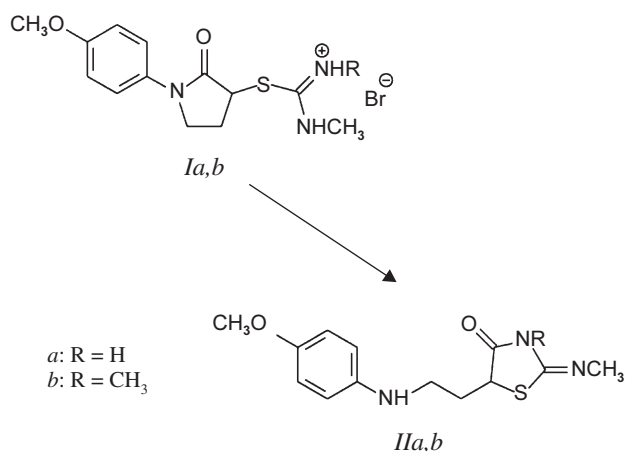
Tato práce byla provedena za finanční podpory GA ČR (grant č. 521/02/1129).

VLIV METHYLSUBSTITUCE NA KINETIKU A MECHANISMUS TRANSFORMAČNÍ REAKCE SUBSTITUOVANÝCH S-(1-FENYLPYRROLIDIN-2-ON-3-YL)- ISOTHIOURONIOVÝCH SOLÍ

**LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ^a, JIŘÍ HANUSEK^b
a MILOŠ SEDLÁK^{a,b}**

^aVýzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha 10, ^bKatedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n.Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
e-mail: milos.sedlak@upce.cz

Byla studována kinetika a mechanismus transformační reakce¹ *S*-[1-(4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-on-3-yl]-*N,N'*-dimethylisothiuroniumbromidu (*Ib*) na 2-methylimino-3-methyl-5-[2-(4-methoxyfenylamino)ethyl]thiazolidin-4-on (*IIB*)



ve vodných roztocích aminových pufrů a vodných roztocích hydroxidu sodného za podmínek pseudoprvního řádu. Získané výsledky byly porovnány s výsledky transformační reakce *S*-[1-(4-methoxyfenyl)-pyrrolidin-2-on-3-yl]-*N*-methylisothiuronium bromidu (*Ia*) na methylimino-5-[2-(4-methoxyfenylamino)-ethyl]-thiazolidin-4-on (*IIB*). V obou případech je transformační reakce obecně kyselé a obecně bazicky katalyzovaná. Spektrálně byla stanovena hodnota $pK_a = 10,3$ pro substrát *Ib*, která je o 1,4 jednotky vyšší než u substrátu *Ia*. Hodnota pK_a intermediátu In (*Ib*) je cca 12–13 tj. o 2–3 jednotky větší než pK_a In (*Ia*). V případě látky *Ib* při nízkých hodnotách pK_a aminových pufru ($pK_a = 8,8–9,6$) převládá kyselá katalýza (k_{HB} je o 3 řády větší než k_{HB} pro *Ia*) a rychlost určujícím krokem je kyselé katalyzovaný rozpad intermediátu In. Při vyšších hodnotách pK_a aminových pufrů ($pK_a > 10$) dochází k nelineárnímu vzestupu pozorované rychlostní konstanty v závislosti na koncentraci pufru, což je dáno změnou v rychlost určujícím stupni reakce. Při vysokých koncentracích pufrů je transformační reakce obecně bazicky katalyzovaná; při velmi vysokých koncentracích pufrů se katalýza mění na specificky bazicky katalyzovanou – rychlost určujícím stupněm je rozpad intermediátu In[–].

Autoři příspěvku děkují Grantové agentuře České republiky za poskytnutí finančních prostředků (grant č. 203/02/D170).

LITERATURA

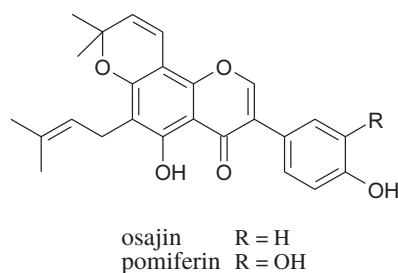
1. Sedlák M., Hejtmánková L., Hanusek J., Macháček V.: J. Heterocyclic Chem., přijato k publikaci.

IZOLACE PRENYLOVANÝCH ISOFLAVONŮ Z *Maclura pomifera* A JEJICH ANTIOXIDAČNÍ AKTIVITA

**MARGITA LIŠKOVÁ, DAGMAR VESELÁ
a VÁCLAV SUCHÝ**

Ústav přírodních léčiv, FaF VFU Brno, Palackého 1–3, 612 42 Brno

Prenylované isoflavony jsou látky přírodního původu patřící do skupiny flavonoidů. Flavonoidy (sekundární metabolity) jsou v rostlině většinou ve formě glykosidů a pomáhají jí přizpůsobit se vnějším životním podmínkám. Aglykon flavonoidů (příp. isoflavonoidů) je odvozen od benzopyranu substituovaným fenylem v poloze C-2 (příp. C-3). Z nich dále



vznikají jednotlivé podskupiny flavonoidů oxidoredukčními pochody. Obvyklá je substituce karbonylovou skupinou v poloze C-4. V dalších polohách jsou možné substituce hydroxyly, methoxyly nebo alkyly. Látky vykazují antioxidační aktivitu v testech s 1,1-difenyl-2-pikrylhydrazylem (DPPH) i 2,2-azino-bis(3-ethylbenzthiazolin)-6-sulfonovou kyselinou (ABTS⁺) (cit^{1,2}).

Prenylované sloučeniny se vyskytují např. v rodu *Humulus* (chmel) nebo v rostlinách rodu *Maclura*, např. *Maclura pomifera* (Moraceae)^{1,2}. Předložená práce se zabývá izolací prenylovaných isoflavonů osajinu a pomiferinu a testováním jejich antioxidační aktivity. Jako zdroj pro izolaci těchto látek byly vybrány plody *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid. (Moraceae). Jedná se o dvoudomý strom pocházející ze severní Ameriky. Plodem je kulovité plodenství oranžové barvy o váze až 500 g.

Extrakcí methanolem v Soxhletově extraktoru byl izolován surový produkt, z něhož byly „flash“ chromatografií (stacionární fáze silikagel, mobilní fáze směs dichlormethan: ethylacetát 9:1) získány prenylované isoflavony osajin a pomiferin. U látek byla testována antioxidační aktivita testem s DPPH. Ve spolupráci s Přírodovědeckou fakultou Masarykovy univerzity v Brně byla změřena rentgenostrukturní analýza osajinu a pomiferinu. Výsledky ukazují, že pomiferin vykazuje vysokou antioxidační aktivitu, u osajinu je aktivita nízká.

Práce byla vypracována za podpory grantu IGA 12/2002/FaF a VZ 163700003.

LITERATURA

1. Henderson M. C., Miranda C. L., Stevens J. F., Deinzer M. L., Buhler D. R.: *Xenobiotica* 30, 235 (2000).
2. Miranda C. L., Stevens J. F., Ivanov V., McCall M., Frei B., Deinzer M. L., Buhler D. R.: *J. Agric. Food Chem.* 48, 3876 (2000).

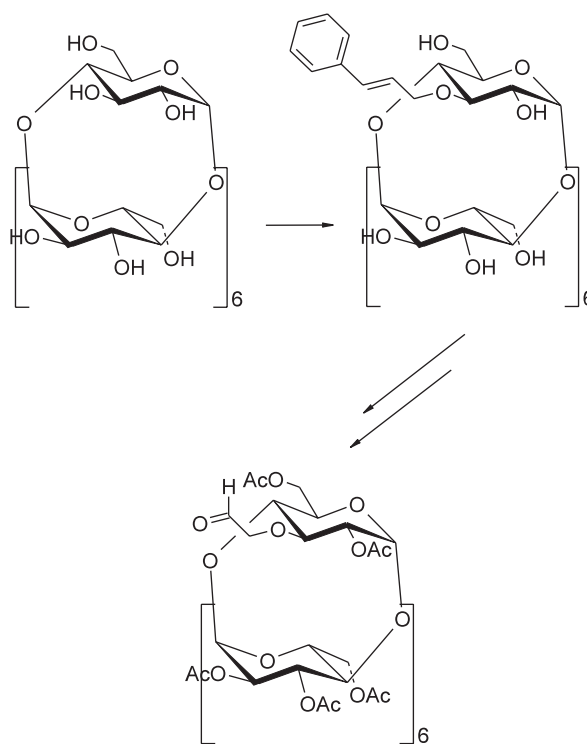
SYNTHESIS OF REGIOSELECTIVELY 3¹-O-ALKYLATED β -CYCLODEXTRIN DERIVATIVES USING WITTIG REACTION

MICHAL KUSÁK, JINDŘICH JINDŘICH,
and IVA TIŠLEROVÁ

Department of Organic Chemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague
e-mail: jindrich@natur.cuni.cz

Regioselectively substituted derivatives of cyclodextrins (CDs) have found their use in many research areas – especially as enzyme models or separating agents in capillary electrophoresis. While monomodification of the secondary hydroxy groups of β -CD is described elsewhere¹ a facile method for synthesis of 3¹-O-alkyl- β -CDs has been developed using cinnamyl bromide as a regioselective reagent in combination with separation techniques.

After protecting the remaining free hydroxy groups the double bond in 3¹-O-cinnamyl- β -CD undergoes an oxidative



cleavage thus giving a suitable precursor to modification via the Wittig reaction. Several functionalized derivatives have been prepared this way in order to show the possibility for a wide application of this method.

Part of the project is covered by GA CR 203/00/1564.

REFERENCES

1. Chiu S.-H., Myles D. C.: *J. Org. Chem.* 64, 332 (1999).

SYNTÉZA METHYL-(5,7-DINITRO-CHINOLIN-8-YLSULFANYL)ACETÁTU

VLASTA VOKÁČOVÁ, BIBIÁNA BARTOŠOVÁ,
JAROMÍR KAVÁLEK
a VLADIMÍR MACHÁČEK

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická,
Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
e-mail: bibiana.bartosova@hotmail.com

V rámci grantového projektu je na naší katedře studována intramolekulární cyklizace karbaniontu na nitroskupinu. V současné době se zabýváme cyklizacemi methyl-(2-nitro-4,6-disubst.fenylsulfanyl)acetátů. Jedním ze substrátů jehož cyklizaci jsme hodlali studovat je methyl-(5,7-dinitrochinolin-8-ylsulfanyl)acetát.

Původní záměr předpokládal analogický postup, který se osvědčil při přípravě podobných derivátů v benzenové řadě.

Nitrací 8-hydroxychinolinu byl připraven 5,7-dinitro-8-hydroxychinolin. Ten byl podroben reakci s oxochloridem fosforečným v pyridinu. Namísto očekávaného jednotného produktu 8-chlor-5,7-dinitrochinolinu však vznikla směs dvou produktů, které se nepodařilo od sebe oddělit. Oba tyto produkty byly identifikovány na základě NMR spekter. Minoritním produktem (cca 40 %) byl žádaný 8-chlor-5,7-dinitrochinolin. Jako majoritní produkt byl trochu překvapivě určen 7,8-dichlor-5-nitrochinolin. V tomto případě byla tedy nukleofilní chlorem nahrazena i nitroskupina v poloze 7. Identifikace obou těchto produktů byla potvrzena i jejich nezávislými syntézami. NMR spektra těchto nezávisle připravených látek byla identická s NMR signály složek reakční směsi.

Vzhledem k tomu, že se oba produkty nepodařilo od sebe oddělit, byla k následujícímu reakčnímu kroku tj. k nukleofilní náhradě Cl skupinou $\text{SCH}_2\text{COOCH}_3$ použita získaná reakční směs v naději, že produkty této následující reakce se již od sebe podaří oddělit. Dichlorderivát reagoval podle očekávání a poskytl reakci s methylthioglykolátem odpovídající methyl-(7-chlor-5-nitrochinolin-8-ylsulfanyl)acetát. Jako druhý produkt však byla získána látka u které bylo analýzou protonového NMR spektra zřejmé, že ve své molekule obsahuje dva naprosto stejné spinové systémy s rozdílnými chemickými posuny protonů. Tato látka byla zatím nazvána pracovním názvem „dimer“ a na přesné identifikaci její struktury se nyní pracuje.

Z uvedeného je zřejmé, že pokus o přípravu žádaného produktu analogickým způsobem jako u derivátu benzenové řady zde nebyl úspěšný. Proto byla využita alternativní cesta. 5,7-Dinitro-8-hydroxychinolin byl podroben reakci s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové. Získaný reakční produkt nebyl izolován a byl ihned zpracován reakcí s methylthioglykolátem. V reakční směsi byly identifikovány dva produkty. Majoritním produktem byl žádaný methyl-(5,7-dinitrochinolin-8-ylsulfanyl)acetát (ca 90 %). Jako minoritní byl identifikován 2-methoxykarbonyl-5-nitrochinolino[7,8-*d*]thiazol-3-oxid který vznikl pravděpodobně následnou intramolekulární cyklizací karbaniontu z methylenové skupiny na nitroskupinu.

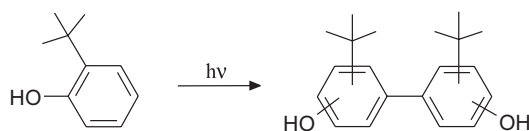
Autoři děkují Grantové agentuře České republiky za finanční podporu (grant č. 203/01/0227).

FOTOCHEMIE V MIKROVLNNÉ TROUBĚ

**VLADIMÍR CÍRKVA, JANA KURFÜRSTOVÁ
a MILAN HÁJEK**

*Ústav chemických procesů, Akademie věd České republiky,
Rozvojová 135, 165 02 Praha 6
e-mail: cirkva@icpf.cas.cz*

V poslední době výrazně stoupá zájem o nové a progresivní metody, mezi které se řadí i využití mikrovlnné energie v chemii. Mechanismus působení mikrovln v chemických reakcích je příliš komplexní a dosud nebyl plně objasněn, nicméně rychle rostoucí počet studovaných reakcí nezvratně prokázal, že mikrovlnná technika¹ poskytuje mnoho výhod, jako je rychlý vzrůst teploty, vyšší výtěžek a účinný specifický



ohřev. V současnosti se výzkum v tomto oboru zabývá také kombinací mikrovlnného záření s UV zářením, ultrazvukem nebo vysokým tlakem.

Myšlenka generovat UV záření pomocí tzv. bezelektrodo- vých lamp v mikrovlnném poli je známa již 50 let. Pro aplikace však byla tato metoda použita pouze v absorpční spektroskopii (zdroje záření). Teprve komerční uplatnění mikrovln v praxi (trouby, pece) umožnilo, že prvotní idea byla využita při konstrukci originálního mikrovlnného fotoreaktoru^{2,3}. Bezelektrodo- vá lampa byla umístěna do reakční baňky, kde je za působení mikrovln generováno UV záření. V tomto jednoduchém zařízení byly prováděny fotochemické experimenty⁴.

Pro studium simultánního působení mikrovlnného a UV záření byla vybrána fotoreakce 2-*terc*.butylfenolu. Byl sledován vliv teploty, rozpouštědla a senzibilátoru na regioselektivitu produktů. Pro porovnání byly experimenty prováděny také v klasickém fotoreaktoru (lampa RVC-125 W).

Tato práce byla podporována GA ČR (projekt 203/02/0879).

LITERATURA

1. Lidström P., Tierney J., Wathey B., Westman J.: *Tetrahedron* 57, 9225 (2001).
2. Církva V., Hájek M.: *J. Photochem. Photobiol., A* 123, 21 (1999).
3. Klán P., Hájek M., Církva V.: *J. Photochem. Photobiol., A* 140, 185 (2001).
4. Klán P., Církva V., v knize: *Microwaves in Organic Synthesis, Microwave Photochemistry*. John Wiley, 2002, v tisku.

STUDY OF RADICAL AROYLATION ON THE PYRAZINE NUCLEUS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF 5-AROYLPYRAZINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

**JOSEF JAMPÍLEK^a, MARTIN DOLEŽAL^a,
JIRÍ KUNEŠ^b, and VLADIMÍR BUCHTA^c**

^aDepartment of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, ^bDepartment of Inorganic and Organic Chemistry, ^cDepartment of Biological and Medical Sciences, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové

e-mail: jamp@faf.cuni.cz, dolezalm@faf.cuni.cz, kunes@faf.cuni.cz, buchta@faf.cuni.cz

Substituted derivatives of 5-aroilpyrazine-2-carboxylic acids could be prepared in several synthetic pathways¹⁻⁶. Homolytic aroylation of the pyrazine ring³, provided some aroylated pyrazine-2-carboxylic acid derivatives, which were put

to the fundamental antimycobacterial and antifungal screening. The present paper is the continuation of our studies on SAR among pyrazine-2-carboxylic acid derivatives. This catalytic study deals with several salts of transition metals as homogeneous catalysts.

This study was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (project Nos. FRVS 2245/G4/2002, MSM 111600001, and 111600002). 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.

REFERENCES

1. Melloni P., Della Torre A., De Munari S., Meroni M., Tonani R.: *Gazz. Chim. Ital.* 115, 159 (1985).
2. Sato N., Kadota H.: *J. Heterocycl. Chem.* 29, 1685 (1992).
3. Heinisch G., Loetsch G.: *Synthesis* 2, 119 (1988).
4. Houmier Y., Southwick E. W., Williams A. D.: *J. Org. Chem.* 54, 640 (1989).
5. Ward J. S.: *J. Heterocyclic. Chem.* 28, 765 (1991).
6. Miyashita A., Suzuki Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 45, 1254 (1997).

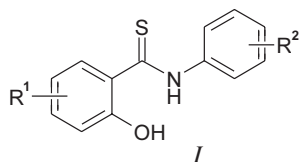
NOVÁ METODA SYNTÉZY
THIOSALICYLANILIDŮ

LENKA KUBICOVÁ^a, MARTIN ŠUSTR^a
a MILOŠ SEDLÁK^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bKatedra organické chemie, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
e-mail: e-mail: kubicova@faf.cuni.cz, milos.sedlak@upce.cz

Thiosalicylanilidy (*I*) představují zajímavou skupinu biologicky aktivních sloučenin^{1–3}. Dosud známé metody syntézy *I* mají řadu zásadních nedostatků (nízké výtěžky, omezené možnosti výběru substituentů, toxická či karcinogenní činidla nebo rozpouštědla aj.). Cílem této studie je prezentovat nový postup syntézy *I*, který vede k vyšším výtěžkům a umožňuje připravit i deriváty nedostupné pomocí dosud používaných metod.

Nová cesta syntézy *I* vychází ze salicylanilidů. Prvním krokem je reakce salicylanilidů se sulfidem fosforečným za



R¹ = H; 3-CH₃; 4-CH₃; 4-OCH₃; 5-Br; 5-Cl; 5-CH₃; 3,5-Cl₂
R² = H; 3-Br; 3-F; 3-NO₂; 4-Br; 4-Cl; 4-F; 4-CH₃; 4-C₂H₅;
4-isoC₃H₇; 4-C₄H₉; 4-*sek*-C₄H₉; 4-OCH₃; 3,4-Cl₂

vhodných podmínek. Následuje rozklad vzniklého meziprodktu na *I* a rekrystalizace, resp. chromatografie na sloupci silikagelu. Metodou byly připraveny *I* různě substituované v obou částech molekuly. Výtěžky *I* se pohybují v rozmezí 40–60 % (vztaženo na výchozí salicylanilidy).

Nyní studujeme možnost využití našeho postupu pro přípravu substituovaných di- a trihydroxythiobenzamidů, látek s významnou biologickou aktivitou^{4,5}, při jejichž syntéze dosud známými způsoby se vyskytují podobné problémy jako v případě *I*.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001.

LITERATURA

1. Waisser K., Kubicová L.: *Cesk. Farm.* 42, 218 (1993).
2. Šustr M., Macháček M., Kubicová L., Kubanová P.: *Chem. Listy* 95, 760 (2001).
3. Waisser K., Kubicová L., Gregor J., Buřová J., Andrllová A., Dršata J., Odlerová Ž.: *Cesk. Slov. Farm.* 47, 84 (1998).
4. Niewiadomy A., Matysiak J., Macik-Niewiadomy G.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 13, 243 (2001).
5. Honda I., Yoneyama K., Iwamura H., Konnai M., Takahashi N., Yoshida S.: *Agric. Biol. Chem.* 54, 1227 (1990).

VLIV 6-CHLOR-3-FENYL-2-METHYL-
CHINAZOLIN-4(3H)-THIONŮ
NA FOTOSYNTETIZUJÍCÍ ORGANISMY

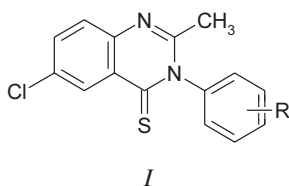
LENKA KUBICOVÁ^a, MARCELA LÁTALOVÁ^a
a KATARÍNA KRÁLOVÁ^b

^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: kubicova@faf.cuni.cz, kralova@fns.uniba.sk

Deriváty chinazolinu mohou mít v závislosti na strukturálních obměnách různé biologické účinky a mnohé z nich jsou registrovány jako léčiva^{1,2}. 6-Chlor-3-fenyl-2-methylchinazolin-4(3H)-thiony (*I*) různě substituované na fenylu v poloze 3 (R = H; 3-Cl; 4-Br; 4-Cl; 4-CH₃; 4-isoC₃H₇; 4-OCH₃) byly syntetizovány jako potenciální antituberkulotika reakcí příslušných 6-chlor-3-fenyl-2-methylchinazolin-4(3H)-onů se sulfidem fosforečným v pyridinu. Cílem tohoto příspěvku bylo studovat vliv *I* na rychlost vývoje kyslíku v chloroplastech špenátu a obsah chlorofylu v zelené řase *Chlorella vulgaris*.

Inhibice rychlosti vývoje kyslíku v izolovaných chloroplastech špenátu byla stanovena³ spektrofotometricky v přítomnosti akceptoru elektronů 2,6-dichlorfenol-indofenolu (DPIP). Antialgální účinek *I* byl studován⁴ ve staticky kultivovaných algálních suspenzích *Chlorella vulgaris* (7 dní, světelný režim 16 h světlo / 8 h tma, pH 7,2, koncentrace chlorofylu na začátku kultivace: 0,5 mg.dm⁻³).

Sloučeniny *I* mírně inhibovaly rychlost vývoje kyslíku



R = H; 3-Cl; 4-Br; 4-Cl; 4-CH₃; 4-isoC₃H₇; 4-OCH₃

v chloroplastech špenátu. Relativně nízká aktivita pravděpodobně souvisí s nízkou rozpustností *I* ve vodě, čímž je limitován průchod látek přes hydrofilní části thylakoidních membrán. Látky *I* prakticky neovlivňovaly biochemické pochody spojené se syntézou resp. degradací fotosyntetického pigmentu chlorofylu, maximální pokles obsahu chlorofylu byl 14,7 % (R = 3-Cl) oproti kontrole.

Práce byla podporována grantem VEGA MŠ SR č. 1/7262/20 a výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001.

LITERATURA

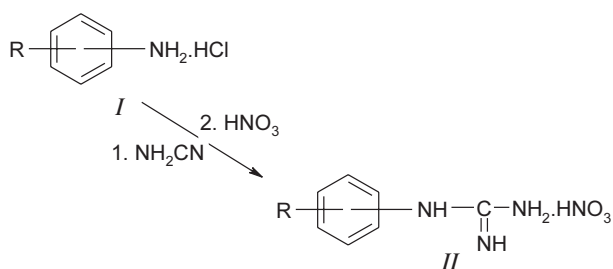
1. Amin A. H.: Fortschr. Arzneim.-Forsch. 14, 218 (1970).
2. Waisser K., Dostál H., Kubicová L., Kolář K.: Česk. Farm. 49, 113 (2000).
3. Králová K., Šeršeň F., Čížmárik J.: Gen. Physiol. Biophys. 11, 261 (1992).
4. Králová K., Kisošová K., Švajlenová O.: Chem. Inz. Ekol. 7, 1077 (2000).

FENYLGUANIDIINIUM-NITRÁTY. SYNTÉZA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA

GABRIELA BRAUNEROVÁ^a, KAREL PALÁT^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b

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

V rámci studia látek s potenciálním antimykobakteriálním účinkem byla připravena série derivátů fenylylguanidinových solí *II*. Tyto sloučeniny byly připraveny reakcí substituovaných fenylylamoniových solí *I* s kyanamidem v tavenině^{1,2} za



R = alkyl, alkylsulfanyl, alkoxy, fenylsulfanyl

vzniku substituovaných fenylylguanidinů *II*, které byly izolovány ve formě solí s kyselinou dusičnou.

Látky byly testovány na antimykobakteriální aktivitu proti čtyřem kmenům mykobakterií (*M. tuberculosis* My 331/88, *M. avium* My 330/88, *M. kansasii* My 235/80, *M. kansasii* 6509/96). Antimykobakteriální aktivita je optimální při délce alifatického řetězce C₆–C₁₃, s dalším prodlužováním řetězce aktivita klesá. Sloučeniny s kratším alkylovým řetězcem vykazují též výrazně nižší aktivitu. Tuto účinnost mají látky s alkyl, alkoxy i alkylsulfanyl substitucí. Fenylsulfanyl deriváty mají sníženou účinnost. Překvapivě nejcitlivějším kmenem je *M. avium* My 330/88, u kterého neúčinnější sloučeniny vykazují výrazně vyšší aktivitu než isoniazid (řádově v jednotkách μmol.l⁻¹). Vzhledem k tomu, že toto mykobakterium je zvláště odolné vůči používaným léčivům, jsou výsledky velice nadějné.

Práce byla podpořena grantem FRVŠ 2258/2002 a výzkumným záměrem MSM 111600001.

LITERATURA

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

STEREOSELEKTIVITA URYCHLOVAČŮ V TRANSPORTU LÉČIV PŘES LIDSKOU KŮŽI

ALEXANDR HRABÁLEK, KATEŘINA VÁVROVÁ a PAVEL DOLEŽAL

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: hrabalek@faf.cuni.cz

I přes to, že průniku chirálních látek přes kůži je v poslední době věnována stále větší pozornost, nesetkali jsme se v literatuře doposud se studií zabývající se stereoselektivitou urychlovačů transdermální permeace v závislosti na jejich akcelerační aktivitě. Toto zjištění je překvapivé, neboť podle poznatých mechanismů průniku látek přes neporušenou kůži je zřejmé, že při tomto způsobu podání léčivo překonává právě chirální prostředí, jehož velmi významnou složku představují kožní ceramidy 1–7.

Cílem naší práce bylo syntetizovat modelový chirální akcelerační transdermální permeace, konkrétně *R*-(–)-, *S*-(+)- a racemický 2-oktylster 6-aminohexanové kyseliny a podle jeho schopnosti urychlit průnik theofylinu přes lidskou kůži za podmínek *in vitro* usoudit na to, zda je prostorové uspořádání akcelerační důležité pro jeho účinek. Syntéza byla provedena reakcí 6-benzoyloxykarbonylaminohexanové kyseliny s chirálními, resp. racemickým 2-oktanolom za použití dicyklohexylkarbodiimidu jako kondenzačního činidla. Chráncí skupina byla odbourána bromovodíkem v kyselině octové a volný aminoester byl získán v čas potřeby reakcí hydrobromidové soli s triethylaminem.

Aminoestery byly podrobeny testování na urychlení průchodu theofylinu přes excidovanou lidskou kůži s následujícími výsledky: 1) nebyly zaznamenány rozdíly v transdermál-

ně akcelerační aktivitě mezi jednotlivými enantiomery *R* a *S* (akcelerační poměr $\approx 2,8 \pm 0,5$); 2) zjištěná aktivita racemické směsi byla nižší než u obou enantiomerů (akcelerační poměr $\approx 1,9 \pm 0,3$). Jednotlivé enantiomery tedy vykázaly poněkud vyšší akcelerační aktivitu než jejich racemická směs.

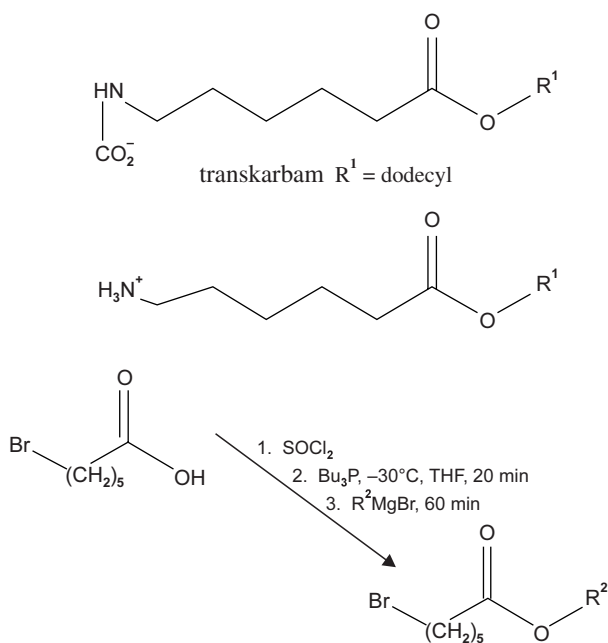
Práce je podporována grantem FRVŠ 2262/2002-G4 a VZ MSM 111600001.

AMINOKETONY JAKO AKCELERANTY TRANSDERMÁLNÍ PENETRACE

TOMÁŠ HOLAS a ALEXANDR HRABÁLEK

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

Tvar molekuly akceleračtů hraje při jejich účinku důležitou, ne-li zásadní roli. Sloučeniny, kterých se týká tato práce, patří do skupiny isosterů mimořádně účinné struktury založené na soli karbámové kyseliny derivátu esteru ω -aminokyseliny Transkarbamu 12. Cílem práce bylo připravit isosterní



analogu tohoto esteru. Z řady reakcí pro přípravu ketonů se osvědčila reakce acyltributylfosfoniového iontu připraveného *in situ*¹, který vznikl z chloridu 6-bromkapronové kyseliny a tributylfosfinu v THF při -30°C . Následná reakce bromketonu s kalium-ftalimidem poskytla hladce *N*-alkylftalimid, který hydrolyzou poskytl aminoketon a následnou reakcí s oxidem uhličitým odpovídající sůl karbámové kyseliny. Připravené látky byly testovány *in vitro* na urychlení průniku theofylinu přes prasečí kůži s použitím Franzovy cely.

Tato práce byla uskutečněna za finanční podpory Grantové agentury Univerzity Karlovy, grant č. 246/2002/B-CH/FaF a Výzkumného záměru MSM 111600001.

LITERATURA

1. Maeda H., Okamoto J., Ohmori H.: Tetrahedron Lett. 37, 5381 (1996).

BENZOXAZOLY – PŘÍPRAVA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA

**JARMILA VINŠOVÁ^a, ALEXANDRA
TOMEČKOVÁ^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b**

^aFarmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bNárodní referenční laboratoř pro Mycobacterium kansasii, Krajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava I
e-mail: vinsova@faf.cuni

Studium reaktivity 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzochinonu (DTBBQ)¹ jako modelové látky pyridoxalu nás vedlo k přípravě série 2-substituovaných 5,7-di-*tert*-butylbenzoxazolů. Testování první série takto získaných di-*tert*-butylbenzoxazolů ukázalo, že se jedná o látky s potenciální antimikrobiální aktivitou. Vzhledem k tomu, že příprava 5,7-di-*tert*-butylbenzoxazolových derivátů reakcí DTBBQ s odpovídající aminokyselinou či dipeptidem majícím *N*-koncový glycin je provázána vznikem celé řady vedlejších barevných produktů, značně zneprůjemňujících izolaci a čištění, bylo přistoupeno k hledání vhodnějších příprav di-*tert*-butylovaných benzoxazolů a jejich možnému biologickému využití, které budou součástí prezentace.

Přípravu benzoxazolů je možno rozdělit do dvou základních typů reakcí: *a*) cyklizace aminofenolů či jiných výchozích látek, *b*) kontrakce *ortho* kondenzovaných heterocyklů nebo jejich fotochemický přesmyk. Benzoxazolové deriváty mohou být považovány jako strukturní isostery přírodně se vyskytujících nukleových bází jako je adenin a guanin, což jim dovolu je snadno interagovat s biopolymery živých systémů. Vedle jejich různých biologických aktivit byla též publikována jejich nízká toxicita u teplokrevných živočichů^{2,3}. Jsou studovány především pro jejich antimikrobiální, antifungální, antivirotické aktivity, též jako insekticidy, herbicidy a anthelmintika.

Práce byla řešena za finanční podpory GA ČR 203/201/0442, FRVŠ 120/51/244 a MSM 111600001.

LITERATURA

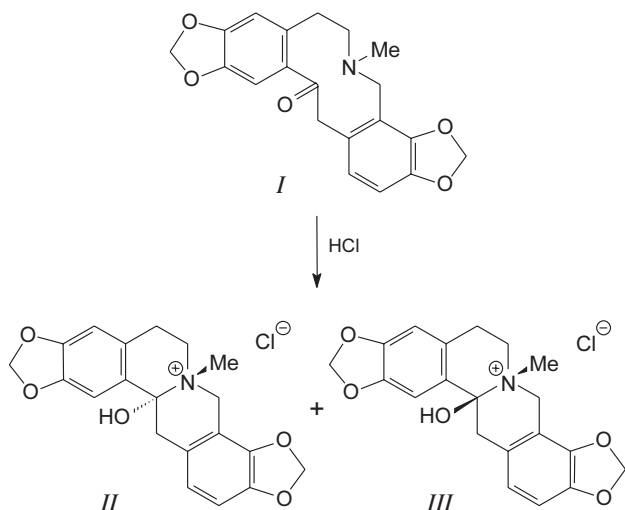
1. Vinšová J., Horák V.: Chem. Listy, odesláno do redakce.
2. Dunwell D.W., Evans D.: J. Med. Chem. 20, 797 (1977).
3. Farbenfabriken Bayer AG, Netherlands Patent 6,505,511 (1965).

KVANTOVĚ-CHEMICKÉ VÝPOČTY CHEMICKÝCH POSUNŮ SOLÍ PROTOPINOVÝCH ALKALOIDŮ

JAROMÍR TOUŠEK^a, RADEK MAREK^b,
KATEŘINA MALIŇÁKOVÁ^b a JIŘÍ DOSTÁL^c

^aKatedra teoretické a fyzikální chemie a ^bNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova Univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cBiochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského n. 2, 662 43 Brno
e-mail: tousek@chemi.muni.cz, rmarek@chemi.muni.cz, kamala@mail.muni.cz, jrdostal@med.muni.cz

Protopinové alkaloidy (např. protopin *I*) se hojně vyskytují v čeledích Fumariaceae a Papaveraceae¹. V poslední době jsou studovány zejména díky svým příznivým účinkům na kardiovaskulární systém. Biologicky aktivní jsou pravděpodobně soli těchto alkaloidů.



Předmětem této práce bylo studium dvou isomerů protopin hydrochloridu. Detailní struktura byla studována pomocí rentgenostrukturní analýzy², NMR měření a kvantově-chemických výpočtů. Cílem teoretické části práce bylo vypočítat chemické posuny *trans* (*II*) a *cis* (*III*) isomeru a porovnáním s experimentálními daty přiřadit strukturu získaným experimentálními hodnotám a určit relativní stabilitu jednotlivých isomerů. Výpočty byly prováděny následujícím způsobem: geometrie byla počítána metodou RHF/6-31G**, chemické posuny metodou B3LYP/6-31G**. Lepší shody s experimentem bylo dosaženo v případě *trans* isomeru (pro jádra ¹³C rmsd = 1,27), hodnota rmsd pro *cis* isomer je 3,18. Horší výsledek v případě *cis* isomeru je pravděpodobně způsoben přítomností více konformerů v roztoku.

LITERATURA

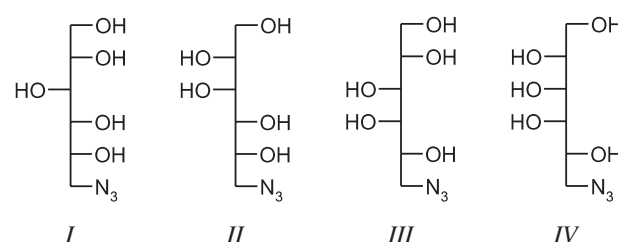
- Guinaudeau H., Shamma M.: J. Nat. Prod. 45, 237 (1982).
- Dostál J., Žák Z., Nečas M., Slavík J., Potáček M.: Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 57, 651 (2001).

STUDIUM KONFORMACE 6-AZIDO-6-DEOXYALDITOLŮ V ROZTOCÍCH

KATEŘINA BUCHALOVÁ,
MICHAELA ROUBALOVÁ a JAN STANĚK

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

Byly připraveny 6-azido-6-deoxy-D-glucitol (*I*), 6-azido-6-deoxy-D-mannitol (*II*), 6-azido-6-deoxy-D-galaktitol (*III*) a 6-azido-6-deoxy-D-talitol (*IV*) a jejich peracetylované deriváty. Při syntéze látek *II* a *IV* byly jako klíčové kroky ke změně konfigurace na uhlíku C(2) použity isomerace molybdenanovými ionty v kyselém prostředí a isomerace v zásaditém prostředí v přítomnosti kyseliny fenylborité.



Struktury byly potvrzeny ¹H a ¹³C NMR spektry, která byla zároveň využita k diskusi o prostorovém uspořádání těchto molekul v roztoku. V souvislosti s měřením chromatografických parametrů jednotlivých azidoalditolů byla sledována tvorba komplexů s vápenatými ionty.

Práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300006.

LITERATURA

- Bílik V.: Chem. Listy 77, 476 (1989).
- Hayes M. L., Pennings N. J., Seriani A. S., Barker R.: J. Am. Chem. Soc. 104, 6764 (1982).
- Walker T. E., Unkefer C. J., Ehler D. S.: J. Carbohydr. Chem. 7, 115 (1988).
- Angyal S. J.: Le Fur R.: J. Org. Chem. 54, 1927 (1989).

SANGUINARIN A CHELERYTHRIN V SYSTÉMU OKTANOL-VODA

PAVLÍNA KOUTNÁ^a, JIŘÍ DOSTÁL^{b*},
EVA TÁBORSKÁ^b a RADEK MAREK^a

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^bBiochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského n. 2, 662 43 Brno
e-mail: jrdostal@med.muni.cz

Kvartérní benzofenanthridinové alkaloidy se vyskytují v řadě rostlinných druhů čeledi Papaveraceae, Fumariaceae a Ru-

taceae. Jejich biologická aktivita je velmi různorodá, vykazují zřetelný antimikrobiální, antitumorový, antiplakový a protizánětlivý účinek. Mezi hlavní alkaloidy patří sanguinarin a chelerythrin. Základním chemickým rysem těchto alkaloidů je citlivost k nukleofilnímu ataku na iminiovou $C=N^+$ vazbu¹⁻³. Zajímavá je také tvorba volných bází⁴.

Předmětem našeho výzkumu je studium chování sanguinarinu a chelerythrinu v soustavě oktanol–voda za různých hodnot pH a příprava aduktů s oktanolem. Výsledky mohou být využity k dělení směsi benzofenanthridinových alkaloidů, případně k oddělení těchto alkaloidů ze směsi strukturně odlišných alkaloidů.

LITERATURA

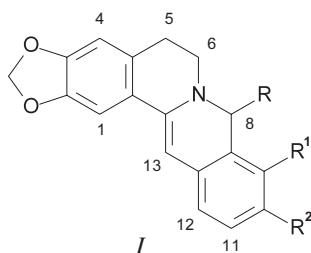
1. Dostál J., Slavík J.: Chem. Listy 94, 15 (2000).
2. Dostál J., Potáček M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 55, 2840 (1990).
3. Stermitz F. R., Larson K. A., Kim D. K.: J. Med. Chem. 16, 939 (1973).
4. Sečkářová P., Marek R., Dostál J., Dommissie R., Esmans E. L.: Magn. Reson. Chem. 40, 147 (2002).

NEFYZIOLOGICKÉ ADUKTY KVARTÉRNÍCH PROTOBERBERINOVÝCH ALKALOIDŮ

DAGMAR HULOVÁ^a, PAVLÍNA SEČKÁŘOVÁ^a, JIŘÍ DOSTÁL^b a RADEK MAREK^{a,*}

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno,
^bBiochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského n. 2, 662 43 Brno
 e-mail: rmarek@chemi.muni.cz

Protoberberinové alkaloidy se vyskytují v rostlinách mnoha čeledí (Berberidaceae, Fumariaceae, Ranunculaceae a další) a vykazují významnou biologickou aktivitu – působí cytotoxicky¹, antimalaricky² a antibakteriálně².



R = OH, OMe, OEt, CCl₃
 berberin: R¹ = R² = OMe
 koptisin: R¹ + R² = OCH₂O

Reakcí kvartérních protoberberinových alkaloidů s nukleofilními činidly vznikají 8-substituované adukty I. Byly připraveny 8-hydroxy-, 8-methoxy-, 8-ethoxy-, 8-trichloromethyl- deriváty a identifikovány pomocí NMR spektroskopie a rentgenostrukturní analýzy. Naměřené parametry uvedených

sloučenin budou porovnány s některými nekonzistentními literárními údaji.

LITERATURA

1. Wright C. W., Marshall S. J., Russell P. F., Anderson M. M., Phillipson J. D., Kirby G. C., Warhurst D. C., Schiff P. L., Jr.: J. Nat. Prod. 63, 1638 (2000).
2. Iwasa K., Nishiyama Y., Ichimaru M., Moriyasu M., Kim H. S., Wataya Y., Yamori T., Takashi T., Lee D. U.: Eur. J. Med. Chem. 34, 1077 (1999).

QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE TRANSDERMAL PERMEATION ENHANCER TRANSKARBAM 12 IN THE STRATUM CORNEUM BY TAPE STRIPPING

KATEŘINA VÁVROVÁ^a, TOMÁŠ HOLAS^a, ALEXANDR HRABÁLEK^a, and PAVEL DOLEŽAL^b

^aDepartment of Inorganic and Organic Chemistry, ^bDepartment of Pharmaceutical Technology, Charles University, Faculty of Pharmacy, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
 e-mail: vavrovak@faf.cuni.cz

Permeation enhancers are substances that promote drug diffusion through the least permeable skin layer – stratum corneum (sc). Although there is an evidence that the site of enhancer action is sc, there is no information about the basic concentration profile or kinetic data. Transkarbam 12 (Ref.¹) (T12) is a promising enhancer with high enhancing activity for many drugs, very low toxicity, no dermal irritability and non-toxic metabolites. Tape stripping is a widely used method for determination of drug localized in the stratum corneum or for analysis of skin lipids. It consists of horizontal sectioning of the stratum corneum by the consecutive application of adhesive tape combined with a suitable extraction procedure and analytic method.

T12 was applied as a 0.1 % suspension in a 8 cm² patch (50 µl.cm⁻²) on a ventral forearm. The application period varied from 5 min to 24 hours. After that, the skin surface was cleaned with 50 % ethanol and stripped 10 times upon standardized conditions. After extraction and derivatization for UV detection, the sample was analysed by means of HPLC.

Conclusion: T12 can be detected in the skin already after 5 min. The steady state is reached after 1.5 hr, the concentration increase is linear. The steady state concentration of T12 is about 0.25±0.05 % of the sc weight.

This work was financially supported by FRVŠ 2246/2002-G4 a VZ MSM 111600001.

REFERENCES

1. Hrabálek A., Doležal P., Farsa O., Krebs A., Roman M., Šklubalová Z.: US Pat. 6, 187, 938 (2001).
2. Weerheim A., Ponc M.: Arch. Dermatol. Res. 293, 191 (2001).

PREFEROVANÉ DEHALOGENAČNÍ CESTY CHLOROVANÝCH FENOLŮ

LEONA VLKOVÁ^a, VLADIMÍR PEKÁREK^{a,*}, JINDŘICH KARBAN^a a VĚRA PACÁKOVÁ^b

^aÚstav chemických procesů, Akademie věd České republiky, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^bKatedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 2030, 128 40 Praha 2

e-mail: pekarek@icpf.cas.cz, pacakova@natur.cuni.cz

Chlorované fenoly jsou široce používány v chemickém průmyslu při výrobě herbicidů, pesticidů, insekticidů a barviv. Vznikají také jako vedlejší produkty při několika procesech a operacích, jako je dezinfekce vody, bělení buničiny chlorem či hydrolyza herbicidů. Z důvodu jejich širokého výskytu jsou tyto látky pro životní prostředí velmi nebezpečné. Mají vysokou bioakumulaci a toxicitu, která se ještě zvyšuje přítomností dioxinů a PCB.

Pro odstranění a snížení obsahu chlorovaných fenolů bylo navrženo několik technologií, jako je biodegradace, ozonolýza, UV ozařování, redukce kovy či hydrogenace na katalyzátoru. Všechny tyto metody jsou založeny na výměně chloru za vodík (dechlorace) a na poznatku, že se snižujícím obsahem chloru klesá toxicita. Velmi dobrým dehalogenačním činidlem je popílek z filtrů spaloven komunálního odpadu (MWI-FA), který se používal při našich dřívějších experimentech^{1–3}.

Dehalogenace chlorovaných fenolů na popítku probíhá v přítomnosti mědi (Ullmannova reakce) přes organo-měďné intermediáty. Mechanismus³ a základní principy dechlorace na popítku byly nejprve studovány u hexachlorbenzenu včetně interpretace reakčního mechanismu z termodynamického hlediska^{4,5}. Preferované dehalogenační cesty u jednotlivých chlorovaných fenolů umožnily navrhnout pořadí reaktivity chloru v různých polohách.

Dehalogenace chlorovaných fenolů (100 µg) na popítku (0,3 g) byla prováděna (30 min) v zatavené skleněné ampuli (6,4 ml) v inertní dusíkové atmosféře (N₂), při teplotě 200 °C. Složení reakční směsi bylo stanoveno pomocí GC-MS.

Tato práce byla podporována GA ČR (projekt 101/01/0830).

LITERATURA

1. Stach J., Pekárek V., Endršt R., Hetflejš J.: *Chemosphere* 39, 2391 (1999).
2. Stach J., Pekárek V., Grabic R., Lojkásek M., Pacáková V.: *Chemosphere* 41, 1881 (2000).
3. Pekárek V., Karban J., Fišerová E., Bureš M., Pacáková V., Večerníková E.: *Environ. Sci. Pollut. Res.*, v tisku.
4. Bureš M., Pekárek V., Karban J., Fišerová E.: *Environ. Sci. Pollut. Res.*, v tisku.
5. Bureš M., Pekárek V.: *Mezinárodní slovenský a český kalorimetrický seminář, Seč u Chrudimi, 27.–31.5.2002*, sborník konference, str. 115.

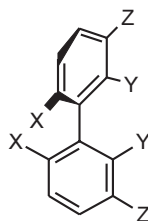
KRYSTALOVÁ SAMOSKLADBA BIFENYLOVÝCH OLIGOKARBOXYLOVÝCH KYSELIN

MILOŠ TICHÝ^a, PETR SEHNAL^a, PETR HOLÝ^a, IVANA CÍSAŘOVÁ^b a JIŘÍ ZÁVADA^a

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^bKatedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2

Na základě rentgenostrukturní analýzy 1,1'-bifenyl-2,2',6,6'-tetrakarboxylové kyseliny *I* a jejích amidů jsme ukázali^{1–3}, že molekuly sloučenin tohoto strukturního typu se v krystalu uspořádávají vodíkovým můstkováním do dvourozměrných sítí se čtvercovými oky. Tento výsledek je zajímavý s ohledem na možnost využití pro konstrukci porézních materiálů s definovanými dutinami.

Proto jsme nyní přistoupili ke studiu 1,1'-bifenyl-2,2',5,5'-tetrakarboxylové kyseliny *II* a jejího tetraamidu⁴. Podle molekulového modelování bylo možno očekávat tvorbu dvoudimenzionálních sítí na základě vodíkového můstkování i těchto posíčně isomerních molekul.



I: X = Y = COOH, Z = H

II: X = Z = COOH, Y = H

III: X = Y = Z = COOH

V tomto kontextu jsme rovněž řešili krystalovou strukturu 1,1'-bifenyl-2,2',3,3',6,6'-hexakarboxylové kyseliny *III*. Struktura je *III* zajímavá tím, že je hybridem obou předchozích typů a systém vodíkových vazeb této hexakyseliny lze tak přímo porovnávat s vodíkovým můstkováním tetrakyseliny *I* a *II*. Dále bylo možno u této hexakyseliny předpokládat kromě tvorby dvoudimenzionálních síťovaných vrstev analogických tetrakyselinám *I* či *II* mezivrstvou interakci zbývajících karboxylů vedoucí k příznivému (zákrytovému) uspořádání jednotlivých vrstev a tím k formování integrálních 3D chirálních dutin. Tato hexakyselina totiž vykazuje axiální chiralitu a tudíž síť formovaná z molekul jednoho enantiomeru je také chirální.

Studie byla provedena s finanční podporou Grantové agentury České republiky (grant č. 203/00/0138).

LITERATURA

1. Holý P., Závada J., Císařová I., Podlaha J.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 38, 381 (1999).
2. Holý P., Podlaha J., Císařová I., Závada J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 66, 947 (2001).
3. Holý P., Závada J., Císařová I., Podlaha J.: *Tetrahedron: Asymmetry* 12, 3035 (2001).
4. Sehnal P.: *Diplomová práce*. Univerzita Karlova, Praha 2002.

IDENTIFICATION OF A GENOTOXIC MECHANISM FOR THE 2-NITROANISOLE AND 2-ANISIDINE CARCINOGENICITY

MARIE STIBOROVÁ^a, MARKÉTA MIKŠANOVÁ^a, HELENA RÝDLOVÁ^a, HEINZ H. SCHMEISER^b, and EVA FREI^b

^aDepartment of Biochemistry, Faculty of Science, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague 2, ^bDepartment of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
e-mail: stiborov@natur.cuni.cz

2-Nitroanisole and 2-anisidine are important industrial chemicals posing a high health risk to human population. Both chemicals are strong carcinogens for rats and mice. An industrial accident in the Hoechst company in Germany in 1993 caused a large-scale leakage of 2-nitroanisole and subsequent regional contamination. The mechanism of carcinogenicity of both chemicals, unknown until the present time, was investigated in this study. We show by the ³²P-postlabeling technique for the first time that both chemicals are genotoxic carcinogens, forming covalent adducts in DNA of target tissues (urinary bladder, and in a lesser extent, kidney, spleen and liver) in rats. 2-Nitroanisole is activated by cytosolic reductases, mainly by xanthine oxidase, to species binding to DNA. Oxidation of this carcinogen by CYP2B and 2E1 leads to its detoxication. Besides CYPs, 2-anisidine is also activated by peroxidases. *N*-(2-methoxyphenyl)hydroxylamine is a proximate carcinogen produced by reduction of 2-nitroanisole and oxidation of 2-anisidine. The nitrenium ion is the reactive species generating covalent adducts with deoxyguanosine in DNA *in vivo* and *in vitro*. The results obtained represent a basis for exposure monitoring in humans and therefore will facilitate risk assessment towards exposure to environmental sources containing both carcinogens.

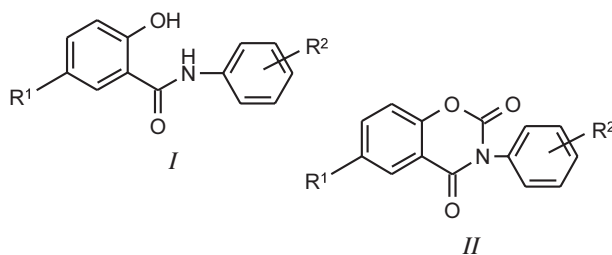
Supported by Grant Agency of the Czech Republic (grant 201/99/1003) and the Ministry of Education of the Czech Republic (grant MSM 1131 00001).

QSAR STUDIE ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍCH SALICYLANILIDŮ A 3-FENYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4(3H)-DIONŮ

MILOŠ MACHÁČEK

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

Syntézu salicylanilidů *I* a výchozích 3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionů *II* a jejich antimykobakteriální aktivitu vůči *M. tuberculosis*, *M. kansasii* a *M. avium* (MIC) publikoval Waisser a spol.^{1,2} V QSAR analýze byl elektronový vliv substituentu R¹ vyjádřen pomocí obou Hammettových substitučních konstant, tj. pro polohu *para* i *meta*, což odpovídá jeho umístění vzhledem k O(H) a CON(H).



R¹ = H, Cl, Br, F, NO₂
R² = 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

V alternativní teorii substitučních efektů (AISE) navržené Pytelou³⁻⁵ je jednomu každému substituentu přiřazena jediná substituční konstanta a substituent je zařazen do jedné ze tří tříd, I., II. (vnitřní nukleofily, např. halogeny) a III. (vnitřní elektrofil, např. NO₂). V této studii je poprvé využit ortogonální model AISE (cit.⁴) v rámci QSAR analýzy pro odvození statisticky významnějších vztahů popisujících antimykobakteriální aktivitu studovaných látek *I* a *II*.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MŠMT 111600001.

LITERATURA

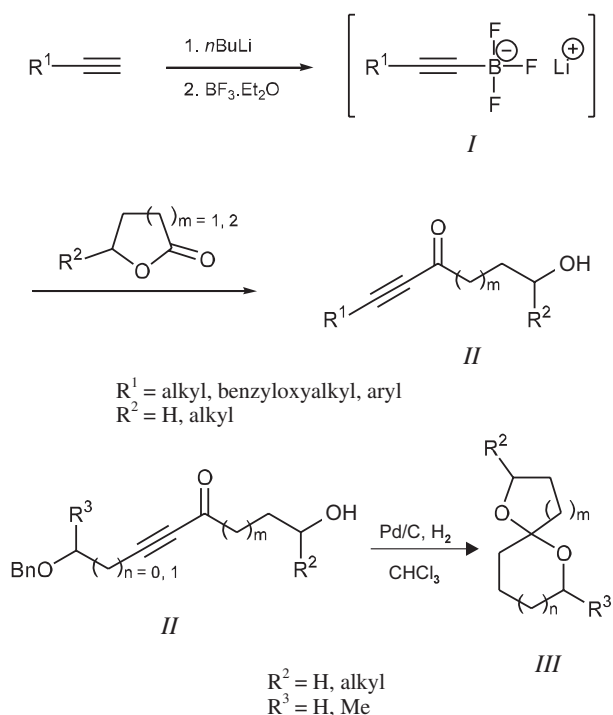
1. Waisser K., Hladůvková J., Kuneš J., Kubicová L., Klimešová V., Karajannis P., Kaustová J.: Chem. Pap. 55, 121 (2001).
2. Waisser K., Hladůvková J., Holý P., Macháček M., Karajannis P., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Kaustová J.: Chem. Pap. 55, 323 (2001).
3. Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 60, 1502 (1995).
4. Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 704 (1996).
5. Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 1191 (1996).

REAKCE ALKYNYLTRIFLUOROBORÁTŮ S LAKTONY A JEJÍ VYUŽITÍ V SYNTÉZE SPIROACETALŮ

JAN DOUBSKÝ a BOHUMÍR KOUTEK

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

Přítomnost BF₃ významně ovlivňuje rychlost, selektivitu i výtěžek mnoha reakcí organolithných sloučenin. V případě acetylidů lithných se na základě NMR spekter předpokládá, že reakcí s BF₃·Et₂O vznikají nejprve příslušné alkynyltrifluoroboráty (*I*), které pak následně mohou reagovat s řadou sloučenin, jako např. s acylhalogenidy, anhydridy kyselin, oxetany, iminy nebo ketony^{1,2}. Jak jsme zjistili, tyto látky ochotně reagují rovněž s různými laktony za vzniku acetylenických γ-, resp. δ-hydroxyketonů (*II*). Ve srovnání s obdobnou reakcí se samotnými acetylidy lithnými³ poskytuje tato varianta obecně vyšší, dobře reprodukovatelné výtěžky a není ani komplikována vznikem vedlejších produktů⁴.



Této nové metody jsme s úspěchem využili při syntéze několika spiroacetalů (*III*), známých jako hmyzí feromony. Vychází-li se navíc z *O*-benzylovaných alkynolů, lze redukci trojné vazby, odchránění alkoholu i cyklizaci provést za mírných podmínek v jediném kroku, a to hydrogenací na palladiu v prostředí chloroformu, přičemž vlastní cyklizace je katalyzována *in situ* vznikajícím HCl.

LITERATURA

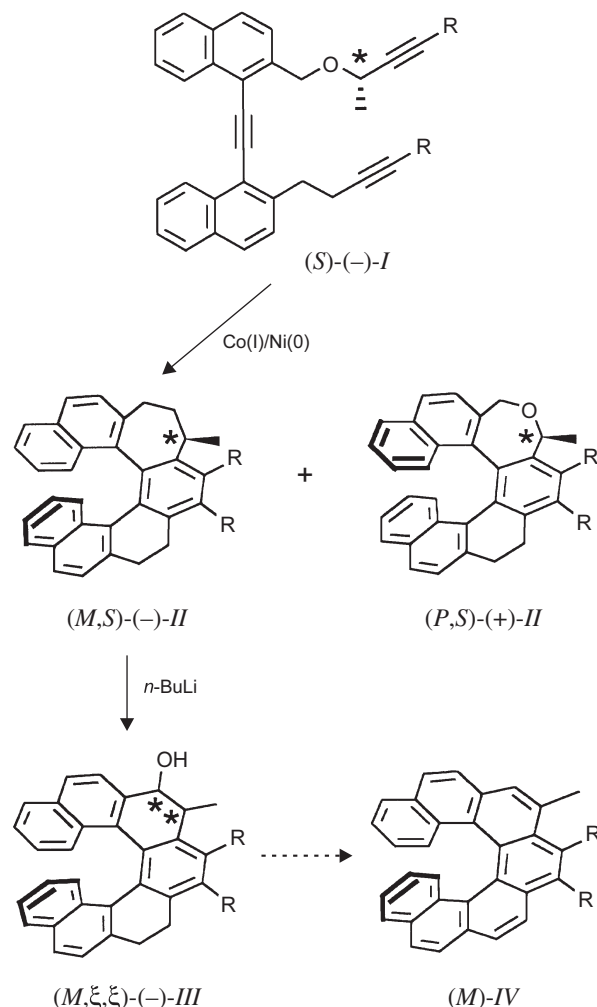
1. Brown H. C., Racherla U. S., Singh S. M.: Tetrahedron Lett. 25, 2411 (1984).
2. Collum D. B., Aubrecht K. B., Winemiller M. D.: J. Am. Chem. Soc. 122, 11084 (2000).
3. Wedler C., Schick H.: J. Prakt. Chem. 335, 410 (1993).
4. Hayes P., Fletcher M. T., Moore C. J., Kitching W.: J. Org. Chem. 66, 2530 (2001).

DIASTEREOSELEKTIVNÍ SYNTÉZA HELICENŮ

IRENA G. STARÁ*, FILIP TEPLÝ, IVO STARÝ*, ZUZANA ALEXANDROVÁ, DAVID ŠAMAN, LUBOMÍR RULÍŠEK a MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ

Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, 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 organometalický způsob přípravy neracemických helicenů, který je založen na diastereo selektivní intramolekulární



ní [2+2+2] cykloisomerizaci chirálních trienů za katalýzy Co(I) nebo Ni(0) (cit. ¹⁻³).

Výchozí chirální trieny *I* jsou v několika krocích snadno přístupné z komerčně dostupných stavebních bloků. V klíčovém stupni dochází ke Co- či Ni-katalyzované cyklizaci trienů *I* za vzniku derivátů [7]helicenů *II* s oxepinovým kruhem. Chirální centrum přítomné v molekule řídí při této reakci smysl nově vznikající helicity. Diastereo selektivita cykloisomerizace závisí na reakčních podmínkách, použitím katalyzátoru a substitucí acetylenových jednotek.

Účinkem silné báze podléhá látka *II* stereoselektivnímu Wittigovu přesmyku za vzniku derivátu *III*. Jeho převedení na substituovaný [7]helicen *IV* je předmětem dalšího studia. Uvedená metodologie představuje nový přístup k neracemickým helicenům.

Podporováno GA ČR (reg. č. 203/02/0248) a ÚOCHB AV ČR (výzkumný projekt č. Z4 055 905).

LITERATURA

1. Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: J. Org. Chem. 63, 4046 (1998).

- Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Vyskočil Š., Šaman D.: *Tetrahedron Lett.* 40, 1993 (1999).
- Teplý F., Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Šaman D., Rulišek L., Fiedler P.: *J. Am. Chem. Soc.* 124, 9175 (2002).

SYNTÉZA SULFÁTU DEHYDROEPIANDRO- STERONU ZNAČENÉHO DEUTERIEM

**IVAN ČERNÝ^a, PAVEL DRAŠAR^a,
VLADIMÍR POUZAR^a, MARTIN HILL^b,
MARIE BIČÍKOVÁ^b a RICHARD HAMPL^b**

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České Republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^bEndokrinologický ústav, Národní 8, 116 98 Praha 1
e-mail: cerny@uochb.cas.cz

Značení steroidů stabilními isotopy má široké využití jak pro strukturní analýzu, tak pro jejich sledování v biologickém materiálu. Při použití značení deuteriem v kombinaci s MS analýzou je nutnou podmínkou přítomnost minimálně dvou (lépe tří) atomů deuteria v molekule. Deuterium musí být dostatečně stabilní vůči zpětné výměně protienu a chceme-li zachovat možnost rozšíření sledování i na metabolity, musí být značená poloha dostatečně vzdálená od místa předpokládaných metabolických změn.

Jako první cílová látka byl z výchozího 19-acetátu 3,19-dihydroxyandrost-5-en-17-onu čtrnáctistupňovou syntézou připraven 19-[²H₃]-dehydroepiandrosteron sulfát. V první fázi syntézy bylo použito chránění ve formě 3,5-cykloderivátu a po deacetylaci oxidace na 19-aldehyd a pak příslušnou karboxylovou kyselinu. Cykloderivát byl štěpen a bylo provedeno chránění ve formě methyl esteru, 17-ketalu a 3-methoxymethoxy etheru. Redukcí deuteridem byly vneseny do polohy 19 dvě molekuly deuteria a třetí pak reduktivní demesylovací v přítomnosti těžké vody. Sulfát byl po odchránění připraven reakcí s komplexem oxidu sírového a pyridinu. Pyridiniová sůl byla převedena v závěrečné fázi na sodnou.

Výsledky této studie by měly přispět k lepšímu pochopení mechanismu působení sulfátů neurosteroidů na receptory nervových buněk.

Tato práce byla provedena v rámci výzkumného záměru AV ČR Z4 055 905 a byla podpořena grantem GA ČR č. 203/02/1440.

BIOSYNTÉZA SAMČÍHO ZNAČKOVACÍHO FEROMONU ČMELÁKŮ

**ANNA LUXOVÁ^{a,b}, ALEŠ SVATOŠ^b,
OLDŘICH HOVORKA^b a IRENA VALTEROVÁ^b**

^aÚstav přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6
e-mail: luxova@uochb.cas.cz, irena@uochb.cas.cz

Samčí značkovací feromon (SZF) vylučují čmeláci z labiální žlázy, umístěné v hlavě. Tato druhově specifická směs látek je produkována v období námluv, kdy patrolující samci značí své území a lákají neoplozené královny. Obsahové látky se dělí do dvou skupin: deriváty lineárních mastných kyselin a terpenické alkoholy. Biosyntézu alifatických látek jsme studovali u tří druhů. Ve žláze čmeláka hájového (*Bombus lucorum*) jsou nejvíce zastoupenými sloučeninami estery mastných kyselin, a to především ethyl-tetradekanoát a (Z9)-ethyl-tetradec-9-enoát. Po aplikaci perdeuterované dodeka-, tetradeka-, hexadeka- a oktadekanové kyseliny do těla samců byly v extraktech labiálních žláz nalezeny pomocí GC-MS předpokládané metabolity: značené ethylestery výchozích kyselin a jejich nenasycené analogy. Po inkubaci preparované žlázy s kyselinami *in vitro* byly nalezeny pouze nasycené formy ethylesterů. Čmelák skalní (*Bombus lapidarius*) vylučuje jako hlavní složku SZF alkoholy, především (Z9)-hexadec-9-en-1-ol. Zde bylo zjištěno, že injektovaná značená hexadekanová kyselina se sledem biochemických reakcí přemění až na [²H₃₁]-hexadekan-1-ol a [²H₂₉]-hexadec-9-en-1-ol. Třetím studovaným druhem je čmelák zemní (*Bombus terrestris*), patřící do skupiny čmeláků s převahou terpenických alkoholů v SZF. Z alifatických látek je přítomný zejména ethyl-dodekanoát, který byl také ve značené formě nalezen po aplikaci deuterované dodekanové kyseliny. Stejný typ metabolitu jsme detegovali po aplikaci tetradekadekanové kyseliny. Hexadekanová kyselina se nepřeměnila, což koresponduje s nepřítomností jejích derivátů v SZF.

Získané výsledky naznačují přítomnost desaturačních a oxidačně-redukčních enzymů v labiálních žlázách samců čmeláků. Tyto enzymy jsou schopny transformovat nasycené mastné kyseliny, pocházející pravděpodobně 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 projektu GA ČR 203/02/0158 a výzkumného záměru Z4 055 905.

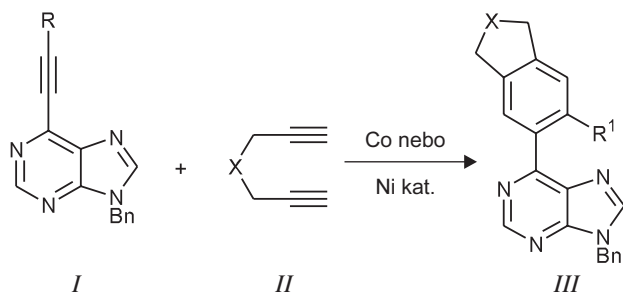
PŘÍPRAVA 6-ARYLPURINŮ [2+2+2]-CYKLOTRIMERIZACÍ DIYŇŮ S 6-ALKYNYLPURINY

**PAVEL TUREK^a, MICHAL HOCEK^b
a MARTIN KOTORA^a**

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 43 Praha 2, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6
e-mail: kotora@natur.cuni.cz, hocek@marilyn.uochb.cas.cz

6-Arylpurinové báze a nukleosidy vykazují zajímavé biologické vlastnostmi (cytostatická, antibakteriální a antitumorigenní aktivita, jsou antagonisty hormonu spouštějícího kortikotropin atd.). Dosud používané metody jejich přípravy jsou převážně založené na využití cross-couplingových reakcí. Jedna z potenciálních možností pro jejich přípravu je [2+2+2]-cyklotrimerizace 6-alkynylpurinů s dalšími alkyne katalyzovaná komplexy přechodných kovů, která by umožnila vystavět substituované benzenové jádro ze snadno dostupných meziproduktů.

Nedávno připravené výchozí 6-alkynylpuriny¹ dosud nebyly použity pro cyklotrimerizace (kromě homocyklotrimerizace jednoho z jejich členů²). Proto se počáteční úsilí zaměřilo na optimalizaci podmínek a nalezení vhodného katalytického systému pro reakci alkynylpurinů *I* s diyne *II* poskytující 6-arylpuriny *III*. Výsledky rozsáhlého studia katalytické cyklotrimerizační reakce ukázaly, že úspěšný průběh reakce závisí na kombinaci řady faktorů jako: *i*) substituent R v alkynylpurinu *I*, *ii*) můstek X v diyne *II*, *iii*) kov katalyzátoru (Ni a Co byly nejúspěšnější) a *iv*) ligandy v příslušném katalyzátoru.



I R = H, Bu, Ph
II X = CH₂, C(COOEt)₂, C(COOEt)CN, O, NPh, (CH₂)₂

Rovněž byly provedeny cyklotrimerizace za použití stochiometrického množství niklových komplexů. Ze syntetického hlediska byl kladen důraz na přípravu vícenásobně substituovaných derivátů, které by se obtížně získávaly používanými metodami.

Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR č. 203/01/0836 a 203/00/0036.

LITERATURA

- Hocek M., Stará I. G., Starý I., Dvořáková L.: Collect. Czech. Chem. Commun., v tisku (2002).

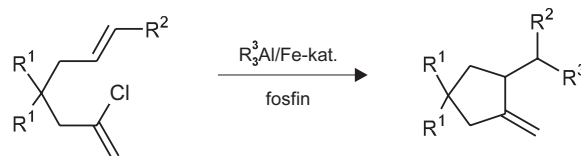
- Hocek M., Stará I. G., Starý I., Dvořáková L.: Tetrahedron Lett. 42, 519 (2001).

ALKYLATIVNÍ CYKLIZACE 2-CHLOR- -α,ω-DIENŮ POMOCÍ R₃Al KATALYZOVANÉ KOMPLEXY ŽELEZA

DAVID NEČAS a MARTIN KOTORA

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

Intramolekulární reakce cross-couplingového typu katalyzované komplexy přechodných kovů jsou dnes nepostradatelnou metodou syntetických organických chemiků. Některé přechodné kovy a jejich komplexy nacházejí větší či menší uplatnění v homogenní katalýze a zatím bohužel platí, že čím lacinější kov, tím menší je jeho uplatnění. Železo a jeho sloučeniny již sice byly uplatněny v couplingových reakcích, cykloadicích, enových reakcích, radikálových reakcích a v poslední době také při polymeraci olefinů, ale jeho využití ve srovnání s ostatními přechodnými kovy je zatím minimální. V tomto příspěvku bychom rádi upozornili na možnost využití komplexů železa při katalýze cyklizace 2-chlor-α,ω-dienů pomocí alanů a poukázat tak na další možnost využití tohoto levného kovu v organické syntéze.



Na rozdíl od jiných přechodných kovů (Pd, Rh) využívaných při cyklizačních reakcích 2-halogen-α,ω-dienů dochází při katalýze železem nejen k cyklizaci, ale i k tvorbě další nové C-C vazby s přenosem alkylového zbytku (Et, Me) do molekuly substrátu a navíc jsou při této reakci využívány dostupnější chloridové výchozí dienů.

[2+2+2]-CYKLOTRIMERIZACE S FERROCENYLALKYNY: NOVÁ METODA PRO PŘÍPRAVU FERROCENYLARENŮ

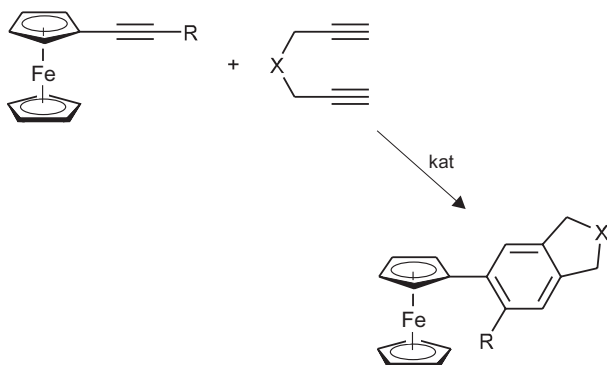
**LENKA DUFKOVÁ^a, HIROSHI MATSUMURA^a,
PETR ŠTĚPNIČKA^b a MARTIN KOTORA^a**

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

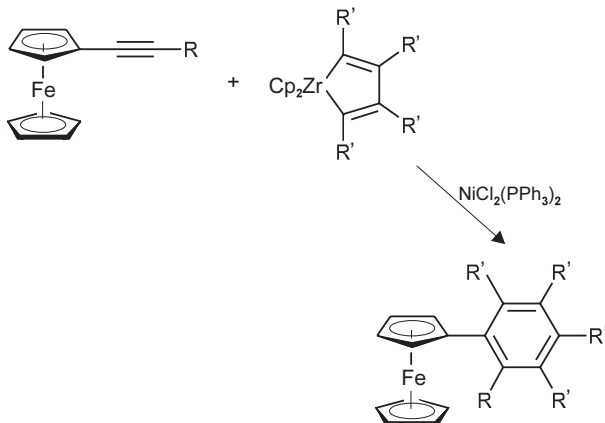
Ferrocenylareny jsou zajímavé sloučeniny, které v poslední době našly uplatnění při přípravě kapalných krystalů, látek s nelineárními optickými vlastnostmi a hemilabilních redox ligandů. Alternativní a dosud nevyužitou metodou pro přípravu takových látek je [2+2+2]-cyklotrimerizace ferrocenylal-

kynů s dalšími alkyny či diyny. V tomto ohledu je pozoruhodné, že kromě homocyklotrimerizace ferrocenylethynu se studiem výše uvedené metody dosud nikdo nezabýval¹.

Hlavní důraz byl kladen na prozkoumání jak katalytické, tak stechiometrické cyklotrimerizace ferrocenylalkynů s různými alkyny. V prvním případě se hledal nejúčinnější katalytický systém, a proto se zkoušela řada různých komplexů přechodných kovů (Co, Rh, Ni, Ir), které jsou běžně používány v cyklotrimerizačních reakcích. V tomto ohledu je zajímavé srovnání aktivity fosfinových komplexů Co a Rh, kdy se ukázalo, že levný kobaltový katalyzátor může za identických reakčních podmínek úspěšně nahradit drahý rhodiový katalyzátor. Dále se ukázalo, že na průběh cyklotrimerizace má nezanedbatelný vliv substituce v diynech.



Vhodnou metodou pro přípravu stéricky bráněných polysubstituovaných se ukázala být reakce zirkonacyklopentadienů s ferrocenylalkyny.



Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR č. 203/01/0836.

LITERATURA

- Štěpnička P., Císařová I., Sedláček J., Vohlídal J., Poláček M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1577 (1997).
- a) Takahashi T., Kitora M., Xi Z.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 361. b) Takahashi T., Tsai F.-Y., Li Y., Nakajima K., Kitora M.: J. Am. Chem. Soc. 121, 11093 (1999).

PŘÍPRAVA 1-ETHYL-1,4-DIHYDRO-5H-TETRAZOL-5-ONU

JIŘÍ BIELAVSKÝ, LUBOŠ DEJMEK
a JIŘÍ CABAL

Vojenská lékařská akademie JEP, 500 01 Hradec Králové
e-mail: bielavsky@pmfhk.cz, cabal@pmfhk.cz

Tetrazoly si udržují stálé místo v syntéze farmakologicky účinných látek. Jedním z užívaných stavebních kamenů je právě 1-ethyl-1,4-dihydro-5H-tetrazol-5-on. V literatuře je popsána „onepot“ syntéza z propionylchloridu a směsi azidu sodného s bezvodým chloridem hlinitým v prostředí tetrahydrofuranu, eventuálně přímo z ethylisokyanátu¹, který v prvním případě vzniká v reakční směsi. Nevýhodou je bouřlivá reakce chloridu hlinitého s tetrahydrofuranem a nutnost pracovat pod dusíkem.

Naše syntéza vychází z ethylisothiokyanátu, který lze snadno ve vodném prostředí převést azidem sodným na 1-ethyl-1H-tetrazol-5-thiol. Problém záměny síry za kyslík byl neuspokojivě řešen oxidací pomocí hydrogenperoxidu a dalších oxidačních činidel. Určité výsledky byly dosaženy po methylovaní merkaptoskupiny a následným odhydrolyzováním methylmerkaptanu v alkalickém prostředí, avšak úspěch byl dosažen až po alkylaci ethylenchlorhydrinem a následnou alkalickou hydrolyzou.

Reakce thiolu s ethylenchlorhydrinem a ekvimolárním množstvím KOH probíhá kvantitativně v prostředí EtOH (60 °C, 3 h). Po odsátí KCl se surový produkt (1-ethyl-5-(2-hydroxyethylthio)-1,4-dihydro-5H-tetrazol) získá odpařením ve výtěžku 95 % a bez dalšího čištění se podrobí rozkladu v 1 M vodném NaOH. Výtěžek 1-ethyl-1,4-dihydro-5H-tetrazol-5-onu je 95 %, b.t. 73–77 °C (benzen), cit.¹ 79–80 °C. Identita produktů obou syntéz byla prokázána pomocí HPLC a IČ.

LITERATURA

- Janssens F., Torremans J., Janssen P.: J. Med. Chem. 29, 2290 (1986).

REAKTIVACE CYKLOSARINEM INHIBOVANÉ ACETYLCHOLINESTERASY

KAMIL KUČA a JIŘÍ CABAL

Vojenská lékařská akademie JEP, 500 01 Hradec Králové
e-mail: kucakam@seznam.cz, cabal@pmfhk.cz

Cyklosarin (GF, Cyklosin, cyclohexylmethylfluorofosfát) byl do současnosti neužívanou nervově paralytickou látkou. Po válce v Perském zálivu bylo nicméně zjištěno, že Irák tuto látku začlenil do své výzbroje¹. Současné reaktivátory acetylcholinesterasy (AChE) jako je HI-6 (1-(2-hydroxyiminomethylpyridinium)-3-(4-karbamoylpyridinium)-2-oxapropan dichlorid) či 2-PAM (pralidoxim, 2-hydroxyiminomethyl-1-methylpyridinium chlorid) mají nedostatečnou reaktivní účinnost vůči AChE inhibované cyklosarinem².

Proto bylo vyzkoušeno 26 strukturně odlišných kvartérních aldoxidů jako potenciálních reaktivátorů cyklosarinem inhibované AChE. Jejich reaktivací účinnost byla testována standardním způsobem³ pomocí *in vitro* screeningu užitím enzymu inhibovaného cyklosarinem. Jako referenční sloučeniny byly použity látky HI-6 a 2-PAM.

Nejúčinnějším reaktivátorem cyklosarinem inhibované AChE se ukázala být látka HS-6 (70 %). Mezi látky s poměrně vysokou účinností můžeme zařadit látku BI-6 (57 %) a referenční látku HI-6 (58 %). Ostatní látky patří mezi látky se střední (25–30 %), malou (do 25 %) či žádnou reaktivací účinností.

LITERATURA

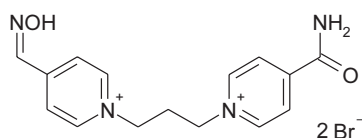
1. Tucker J. B.: *The Nonproliferation Review*, Evidence Iraq Used Chemical Weapons During The 1991 Persian Gulf War, str. 114. Spring-Summer 1997.
2. Kassa J., Cabal J.: *Pharmacol. Toxicol.* 84, 41 (1999).
3. Patočka J., Bielavský J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 40, 1794 (1975).

DVĚ CESTY PŘÍPRAVY 1-(4-HYDROXY-IMINOMETHYLPYRIDINIUM)-3-(4-KARBAMOYLPYRIDINIUM)-PROPAN DIBROMIDU

JIŘÍ BIELAVSKÝ, KAMIL KUČA
a JIŘÍ CABAL

Vojenská lékařská akademie JEP, 500 01 Hradec Králové
e-mail: bielavsky@pmfhk.cz, kucakam@seznam.cz, cabal@pmfhk.cz

Při terapii otrav bojovými organofosfáty se v poslední době nejvíce uplatňuje reaktivátor acetylcholinesterasy HI-6 (1-(2-hydroxyiminomethyl-pyridinium)-3-(4-karbamoylpyridinium m)-2-oxapropan dichlorid)¹. Jeho nevýhodou je nižší stabilita přičítaná oxapropanovému můstku. Starší reaktivátor TMB-4 (1,3-bis(4-hydroxyiminomethyl-pyridinium)propan dibromid)² tímto neduhem netrpí. Proto jsme syntetizovali dosud nepopsanou sloučeninu slučující aktivní 4-pyridinaldoximovou část reaktivátoru, která je součástí molekuly TMB-4, s kvarternizovaným isonikotinamidem, jenž je obsažen v látce HI-6, a ověřili jsme její reaktivací účinnost.



Reakce	Podmínky	Výt. %	B.t. °C
1	Acetonitril, 70 °C, 40 h	73	179–182
2	EtOH, reflux 36 h	72	214–217
3	CHCl ₃ , reflux 144 h	55	178–181,5
4	DMFA, 80 °C, 72 h	34	205–210

Jak plyne ze struktury látky, existují dvě základní cesty její syntézy. První vychází z isonikotinamidu, který reakcí s pětinasobným nadbytkem 1,3-dibromopropanu poskytuje 1-(3-bromopropyl)-4-karbamoyl-pyridinium bromid (reakce 1), jehož reakcí s 4-pyridinaldoximem (reakce 2) vzniká konečný produkt. Druhá reakční cesta zahrnuje reakci 1,3-dibromopropanu s 4-pyridin-aldoximem (reakce 3) a následně se vzniklým produktem kvarternizuje isonikotinamid (reakce 4). Srovnání obou cest je uvedeno v tabulce.

Celkový výtěžek postupu vycházejícího z isonikotinamidu je 52 %, výtěžek postupu z 4-pyridinaldoximu 19 %. Identita produktu byla ověřena pomocí UV-VIS, IČ a HPLC. Měření reaktivací účinnosti bylo provedeno standardní metodou na acetylcholinesterase inhibované bojovou chemickou látkou³. Reaktivací účinnost je vyjádřena v procentech – sarin (33 %), tabun (10 %), cyklosarin (0 %) a látka VX (70 %). Syntetizovanou látku je možno hodnotit jako středně účinný reaktivátor.

LITERATURA

1. a) Lüttringhaus A., Hagendorn I.: Patent BRD 1190941, 1960; b) Hagedorn I.: Patent 3852294, 1974.
2. Poziomek E. J., Hackley B. E., Steinberg G. M.: *J. Org. Chem.* 23, 714 (1958).
3. Patočka J., Bielavský J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 40, 1794 (1975).

INHIBICE BUTYRYLCHOLINESTERASY BISKVARTERNÍMI PYRIDINIOVÝMI A AMONIOVÝMI SOLEMI S TRANSBUTENOVÝM SPOJOVACÍM MŮSTKEM

JIŘÍ CABAL a JIŘÍ BIELAVSKÝ

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

Byla syntetizována řada látek se strukturou biskvartérních pyridiniových a amoniiových solí, kdy oba pyridinové skelety byly spojeny transbutenovým můstkem v poloze *N,N'*. Pyridinové skelety byly substituovány různými funkčními skupinami nebo nahrazeny trimethylamoniovou skupinou. Byla testována jejich inhibiční účinnost vůči butyrylcholinesterase a byl sledován charakter vazby inhibitoru na enzym.

Vysokou afinitu k butyrylcholinesterasejevým látkám se substitucí pyridinu benzyl skupinou v poloze 4 ($pI_{50} = 5,3$), 4-kyano skupinou ($pI_{50} = 4,9$), 4-dimethylamino ($pI_{50} = 4,3$) a látky kde kvarternizovaný pyridin byl nahrazen chinolinem ($pI_{50} = 4,7$). Další zkoušené látky měly inhibiční účinnost na úrovni afinity substrátu k enzymu. Bylo zjištěno, že žádná ze substitučních poloh pyridinu není preferenční ve vztahu k afinitě. Zcela neúčinné byly látky kde jeden nebo oba pyridiny byly nahrazeny trimethylamoniovou skupinou.

Testované látky se chovaly jako plně nebo parciálně kompetitivní inhibitory. Ty, které měly pI_{50} větší jak 4,5, lze považovat za látky schopné částečně ochránit butyrylcholinesterasu před inhibicí organofosfáty nebo tuto výrazně zpomalit.

PALYTOXIN – NEUVĚŘITELNÁ MOLEKULA

JIRÍ PATOČKA

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

Palytoxin, jedovatý produkt měkkých korálů ssp. *Palythoa*, byl z tohoto zdroje známého na Hawai pod názvem „Limu make o Hana“, izolován na Univerzitě v Hawai v roce 1971 (cit.¹). Látka má nejen zajímavou historii, protože byla nalezena na základě lidové pověsti, ale i chemickou strukturu a biologické vlastnosti. Chemická struktura palytoxinu byla publikována o čtrnáct let později² a krátce na to byla popsána i syntéza této neobyčejně složité látky³. Palytoxin představuje velkou nepeptidovou molekulu o molekulárním vzorci $C_{129}H_{223}N_3O_{54}$. Z toho 115 atomů uhlíku tvoří dlouhý, žádným jiným atomem nepřerušovaný řetězec, nejdelší, jaký kdy byl v přírodním produktu nalezen. Palytoxin dále obsahuje 54 atomů kyslíku, převážně v podobě hydroxylových skupin, ale jen tři atomy dusíku. Ve své molekule má 64 stereogenních center a 7 dvojných vazeb s možností *cis-trans* isomerie, takže existuje více než 10^{21} možných stereoisomerů této látky. Palytoxin je neuvěřitelná molekula.

Palytoxin je neobyčejně toxický a je považován za nejedovatější přírodní nepeptidovou sloučeninu. Jeho LD_{50} pro myš při *i.p.* podání je pouhých 50–100 ng.kg⁻¹. Na základě přepočtu toxických dávek palytoxinu z laboratorních zvířat na člověka vyplývá, že k usmrcení člověka stačí neuvěřitelné 4 mikrogramy tohoto biotoxinu. Neméně zajímavé jsou také farmakologické a toxikologické vlastnosti palytoxinu⁴. V organismu působí na několika úrovních, ale nejvýznamnějším biologickým účinkem je jeho inhibiční vliv na sodíkovou pumpu (Na^+ , K^+ -ATPasu) v biologických membránách, což je zřejmě hlavním mechanismem jeho toxického účinku. V poslední době byly nalezeny v některých jedovatých mořských organismech další látky strukturálně blízké palytoxinu⁵.

LITERATURA

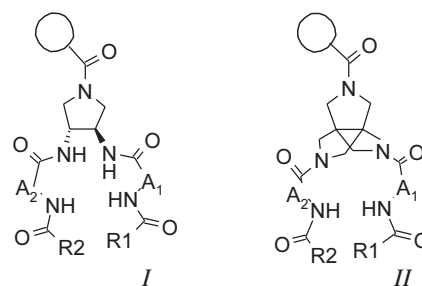
1. Moore R. E., Scheuer P. J.: Science 172, 495 (1971).
2. Moore R. E.: Fortschr. Chem. Org. 48, 81 (1985).
3. Uenishi J., Beau J.-M., Armstrong R. W., Kishi Y.: J. Am. Chem. Soc. 109, 4756 (1987).
4. Frelin C., Van Renterghem C.: Gen. Pharmacol. 26, 33 (1995).
5. Ukena T., Satake M., Usami M., Oshima Y., Naoki H., Fujita T., Kan Y., Yasumoto T.: Biosci. Biotechnol. Biochem. 65, 2585 (2001).

SYNTEZA KNIHOVNY LIGANDŮ PRO SCREENING KATALYTICKÉ AKTIVITY

MIROSLAV HAVRÁNEK^a a DALIBOR SAMEŠ^b

^aRE&D VÚFB, s.r.o., Poděbradská 56/186, 180 66 Praha 9,
^bColumbia University, Department of Chemistry, 3000 Broadway, New York, NY 100 27, USA

Kombinatoriální katalýza je rychle se vyvíjející se obor. Mnoho dosavadních postupů však používá paralelní syntézu jednotlivých katalyzátorů a jejich následné paralelní testování. Abychom plně využili výhody kombinatoriální chemie, snažili jsme se vyvinout metodiku pro „high-throuput screening“, kde by testování aktivity katalyzátoru proběhlo na jediné kuličce polymerního nosiče (asi 300 pmol). Jedním z klíčových kroků je syntéza knihovny „one-bead-one-compound“ (cit.¹).



Při předběžném testování naší původní knihovny ligandů znázorněné na obrázku I jsme nedosáhli uspokojivých výsledků. Důvodem mohla být nízká diverzita monomerů a konformační flexibilita dvouramenného systému. Chtěli jsme proto syntetizovat novou knihovnu, kde bychom použili a více různorodých stavebních bloků a omezit flexibilitu molekuly použitím tricyklického systému (II). Bylo však zjištěno, že při deprotekcí chránících skupin dochází k destrukci molekuly. Proto musel být vyvinut „jednoramenný“ systém s jednotkou zajišťující „U“ konformaci řetězce.

LITERATURA

1. Lam K. S., Lebl M., Krchňák V.: Chem. Rev. 97, 411 (1997).

HAPTENY PRO IMUNOANALÝZU 7-HYDROXY, 16-HYDROXY A 7,16-DIHYDROXYDERIVÁTŮ DEHYDROEPIANDROSTERONU

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

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^bEndokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, ^cVysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: pouzar@uochb.cas.cz

Hydroxylované deriváty dehydroepiandrosteronu (DHEA) jsou odpovědné za většinu fyziologických účinků matečného

steroidu. Proto je vývoj metod pro jejich stanovení stále aktuální. Důležitou roli zde hrají imunoanalytické metody, pro které je nutno připravit příslušné steroidní hapteny.

Na základě předchozích zkušeností byly navrženy hapteny s *O*-(karboxymethyl)oximovým (CMO) můstkem v poloze 19 a v případě 16 α -hydroxyderivátů i v poloze 7 steroidního skeletu. Jako klíčové látky pro jejich syntézu byly zvoleny odpovídající CMO deriváty matečného DHEA. Byla tedy zvolena strategie, která předpokládá vpravení nové hydroxylové skupiny či skupin až u látek, které mají již v molekule CMO skupinu chráněnou jako methylester.

Výjimku tvoří deriváty s 7 α -hydroxylovou skupinou, které se získávají redukcí 7-oxo derivátů za podmínek, kdy není chráněná 19-CMO skupina stabilní. V tomto případě bylo nutno provést redukci u vhodně chráněného 19-hydroxyderivátu, a ten pak následně převést na 19-CMO derivát. Vybrané deriváty byly použity pro vývoj imunoanalytických stanovení.

Práce byla podpořena z grantu GA ČR č. 203/01/0098 a v rámci výzkumného záměru Z4 055 905.

LITERATURA

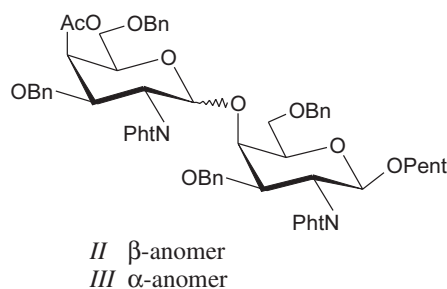
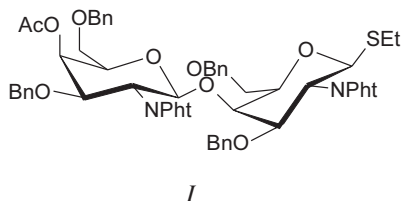
1. Hampl R., Stárka L.: *Endocr. Regul.* 34, 161 (2000).
2. Morfin R.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 80, 273 (2002).

A COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF 2-AMINO-2-DEOXY-GALACTOPYRANOSYL DONORS FOR THE SYNTHESIS OF (1→4)-*O*- β -D-GALACTOPYRANOSIDES

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

^aDepartment of Organic Chemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague 2, ^bInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6
e-mail: jxvesely@prfdec.natur.cuni.cz

In contrast to a large amount of work devoted to the synthesis of oligosaccharides consisting of β (1→4) linked 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose units, the synthesis of analogous oligosaccharides consisting of β (1→4) linked 2-amino-2-deoxy-D-galactopyranose units has been paid much less attention. The β (1→4) linked *N*-acetylglucosamine moieties form an important polysaccharide chitin, and the glycan part of peptidoglycan of bacterial cell walls as well as the reducing end of glycan residues of *N*-glycoproteins. The problem of formation of β (1→4) glycosidic bond between two D-galactos-



amine units was reported in the case of synthesis of ganglioside lactams, analogs of unstable ganglioside lactones¹. This, and the fact that oligosaccharides consisting from β (1→4) linked *N*-galactosamine units having equatorially oriented glycosidic bond and axially oriented C(4)-O bond which meets the criteria for cyclization, motivated us to focus our attention on the problem of their synthesis.

This contribution describes the synthesis of 2-amino-2-deoxy- β -D-galactopyranosyl-(1→4)- β -D-galactopyranosides **I**, **II** and **III** from corresponding glycosyl donors and acceptors, and their comparison of their efficiency at the formation of 1,2-*trans*-glycosidic bond. The unexpected intermolecular migration of alkylsufanyl group from reducing end of glycosyl acceptor onto the reducing end of activated glycosyl donor in the glycosylation step is also described.

This work was supported by grants No MSM 1131 0001 and GA CR 203/00/0071.

REFERENCES

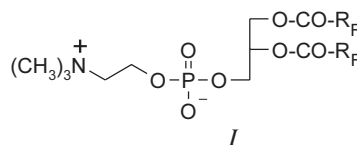
1. Wilstermann M., Konov L. O., Nilsson U., Ray A. K., Magnusson G.: *J. Am. Chem. Soc.* 117, 4742 (1995).

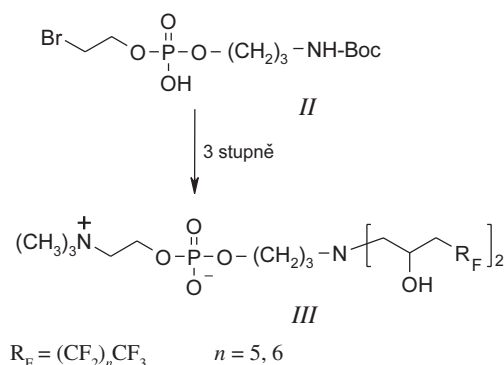
NOVÉ FLUORALKYLOVANÉ DERIVÁTY FOSFOCHOLINU PRO MEDICINÁLNÍ APLIKACE

ROBERT KAPLÁNEK a OLDŘICH PALETA*

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

Obsahem širšího projektu je příprava složek pro přenos kyslíku včetně krevních náhrad, vícesložkové koloidní systémy k intravenóznímu transportu léčiv, léčení neprůchodnosti cév, pro diagnostiku nemocí a další medicínské aplikace. Tato práce je zaměřena na výzkum syntéz nových perfluoralkylovaných derivátů fosfatidylcholinu (**I**) a fosfocholinu (**III**). Podobné sloučeniny jsou m.j. zkoušeny pro krevní náhrady na bázi emulzí vysoce fluorova-





ných látek, kde plní funkci biokompatibilních emulgátorů a stabilizátorů emulzí^{1,2}.

Nový derivát fosfatidylcholinu *I* jsme připravili acylací glycerofosfatidylcholinu příslušným acylchloridem. Syntéza nových derivátů fosfocholinu *III* vychází z vhodně chráněného alkanolaminu, který se převede na fosfátový meziprodukt *II*. Z něj se nejdříve vybuduje cholinová část a nakonec po odchránění aminoskupiny se perfluoralkylové řetězce zavedou pomocí perfluoralkylovaného oxiranu.

Výzkum je podporován Grantovou agenturou ČR (grant č. 106/00/1296), Ministerstvem školství ČR (projekt MSM 223100001) a Vysokou školou chemicko-technologickou v Praze.

LITERATURA

1. Ravily V., Gaentzler S., Santaella C., Vierling P.: *Helv. Chim. Acta* 79, 405 (1996).
2. Riess J. G.: *Chem. Rev.* 101, 2797 (2001).

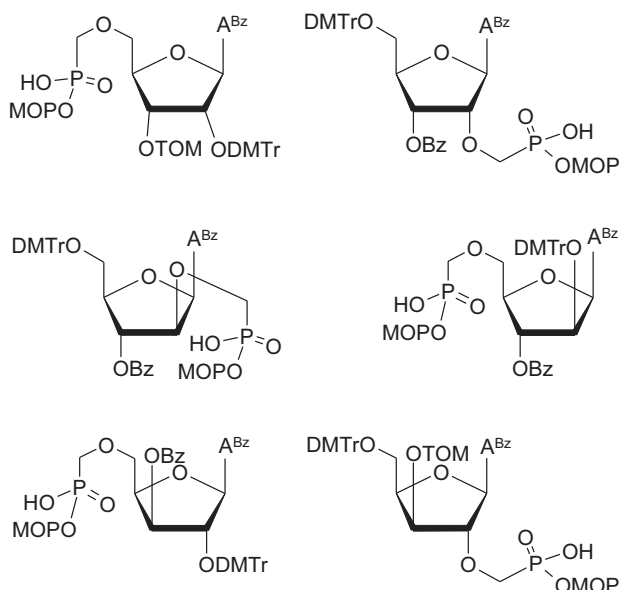
2'-5' OLIGOADENYLATE ANALOGUES WITH C-PHOSPHONATE INTERNUCLEOTIDE LINKAGE

**ONDŘEJ PÁV, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ,
and IVAN ROSENBERG**

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

RNase L is a latent and constitutive endoribonuclease that functions in the interferon-regulated 2-5A system. It is converted from a silent to an active form upon binding to short 2',5'-phosphodiester-linked oligoadenylates (2-5A), causing degradation of viral and cellular ssRNA¹. Surprisingly, among a number of prepared oligoadenylate analogues there is no other modification of the internucleotide linkage with the exception of phosphorothioate one.

In the frame of our investigation of nuclease-resistant, phosphonate-based nucleotide and oligonucleotide analogues^{2,3} we report here a novel class of short 2'-5' linked oligoadeny-



lates, potential RNase L activators with an ultimate nuclease resistance, containing nonisosteric phosphonate internucleotide linkages. This linkage, isopolar to phosphodiester one, contains an *extra* methylene group inserted between phosphorus and sugar-oxygen atoms. The presence of the bridging methylene group makes the linkage one atom longer and gives rise to two regioisomeric 2'-5' oligoadenylates from one type of adenine nucleoside. Starting from adenine β -D-nucleosides with *ribo*, *xylo* and *arabino* configuration, we have elaborated the synthesis of protected nucleoside derivatives with free 2' and 5' hydroxy groups, respectively. These compounds were phosphorylated with diisopropyl tosyloxymethylphosphonate to afford fully protected nucleoside phosphonates in both 2' and 5' series. Further transformation of these compounds gives the monomer building blocks (examples below) for the synthesis of modified 2'-5' oligoadenylates with the regioisomeric 2'-O-P-CH₂-O-5'' and 2'-O-CH₂-P-O-5'' linkage, respectively. For the solid-phase synthesis of oligomers were also prepared "first letters", which were anchored to LCAA-CPG *via* hemisuccinate, resulting in starting units for the synthesis.

Support by grants No. A4055101 (Academy of Sciences of the Czech Republic) and No. 203/01/1166 (Grant Agency of the Czech Republic) under research project Z4055905 is gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. Player M. R., Torrence P. F.: *Pharmacol. Ther.* 78, 55 (1998).
2. Rejman D., Snášel J., Liboska R., Točík Z., Pačes O., Králíková Š., Rinnová M., Koiš P., Rosenberg I.: *Nucleosides Nucleotides* 20, 819 (2001).
3. Hanuš J., Barvík I., Ruzssová-Chmelová K., Štěpánek J., Turpin P.-Y., Bok J., Rosenberg I., Petrová-Endová M.: *Nucleic Acids Res.* 29, 5182 (2001).

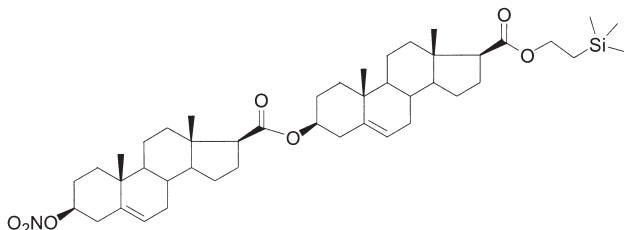
2+2 SYNTHONOVÝ PŘÍSTUP K SYNTÉZE ETIENYLETIENÁTŮ

MIROSLAV RESCHEL^a, VLADIMÍR POUZAR^a,
IVAN ČERNÝ^a a PAVEL DRAŠAR^{a,b}

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

Steroidní hydroxykyseliny poskytují oligoestery a to jak lineární tak cyklické, které představují jednu z populárních skupin látek, využívaných v syntéze a studiu samoskladných supramolekul¹, receptorů² a látek vmezeřujících se do umělých i biologických membrán³, případně schopné komplexovat jiné substráty⁴.

Záměr vybudovat takový „cykloetienát“ jako cyklický tetraester kyseliny etienové znamenal prostudovat podrobněji esterifikaci etienové kyseliny samu na sebe, ale i analogické reakce jejích vhodně chráněných (nitrát a methylester) derivátů⁵.



V tomto sdělení předkládáme alternativní možnost spojování orthogonálně chráněných etienových kyselin na etienyl etienát a použití analogické chráněné strategie pro syntézu lineárního tetraesteru. Jako orthogonální chránicí skupiny jsou použity opět nitrát pro chránění hydroxyskupiny v poloze 3 a nově 2-(trimethylsilyl)ethylová skupina pro chránění karboxylu. Obě skupiny bylo možno odstranit vždy bez ztrát na druhé chránicí skupině. Byl tak položen základ pro 2+2 syntézu cílového tetraesteru, který svojí předpokládanou délkou kolem 40 Å odpovídá tloušťce lipidické dvojvrstvy.

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., Venanzi 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).
5. Reschel M., Černý I., Pouzar V., Drašar P.: Chem. Listy 95, 765 (2001).

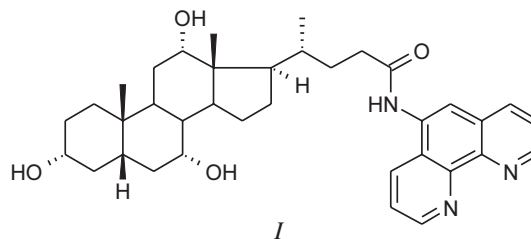
STUDY OF Zn COMPLEX SELF-ASSEMBLY OF NEW CHOLYLAMIDO PHENANTHROLINE

MYKHAYLO DUKH^{a,b}, DAVID ŠAMAN^a,
JÍŘÍ KROULÍK^b, VLADIMÍR KRÁL^b,
VLADIMÍR POUZAR^a, IVAN ČERNÝ^a,
and PAVEL DRAŠAR^{a,b}

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6, ^bInstitute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6

Phenanthroline derivatives are intensively studied for the complexation properties^{1,2} towards selected ions and for their self-assembly properties. 5-[(3 α ,7 α ,12 α -Trihydroxy-5 β -cholestan-24-yl)amino]-1,10-phenanthroline **I** was synthesized and proved to be potent self assembly element. The self-assembly was studied upon cation complexation. Triformylcholic acid³ was transformed with oxalyl chloride in benzene to the acid chloride, which was condensed with 5-amino-1,10-phenanthroline in dichloromethane with Et₃N.

The compound synthesized was purified and its complexation behavior examined in ¹H-NMR experiments for the presence of supramolecular structures in its Zn complex⁴. Changes of chemical shifts on both phenanthroline and steroid moieties proved the supramolecular complexation in the presence of zinc cation in the mixture of perdeuteromethanol and perdeuteriochloroform (4:3). As the backing proof for the complexation chemical shift measurements, there were also studied 5-acetamido-1,10-phenanthroline and methyl cholate. In the latter two cases, changes of chemical shifts were observed in the magnitude of experimental errors only, upon similar conditions where **I** showed shifts in the magnitude of tens of Hz.



Analytical as well as supramolecular behavior of the compound **I**, and its relative structures are further studied.

The support from the research project Z4 055 905, from the Ministry of education of the CR, project No. COST OCD12.20 as well as from Spechem Ltd., Prague is greatly acknowledged.

REFERENCES

1. Kochana J., Parczewski A.: Chem. Anal. 42, 411 (1997).
2. Vanko G., Nagy S., Homonnay Z., Vertes A.: Hyperfine Interact. 126, 163 (2000).
3. Cortese F., Bauman L.: J. Am. Chem. Soc. 57, 1393 (1935).
4. Ning-Hai H., Yong-Sheng L.: Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 47, 2324 (1991).

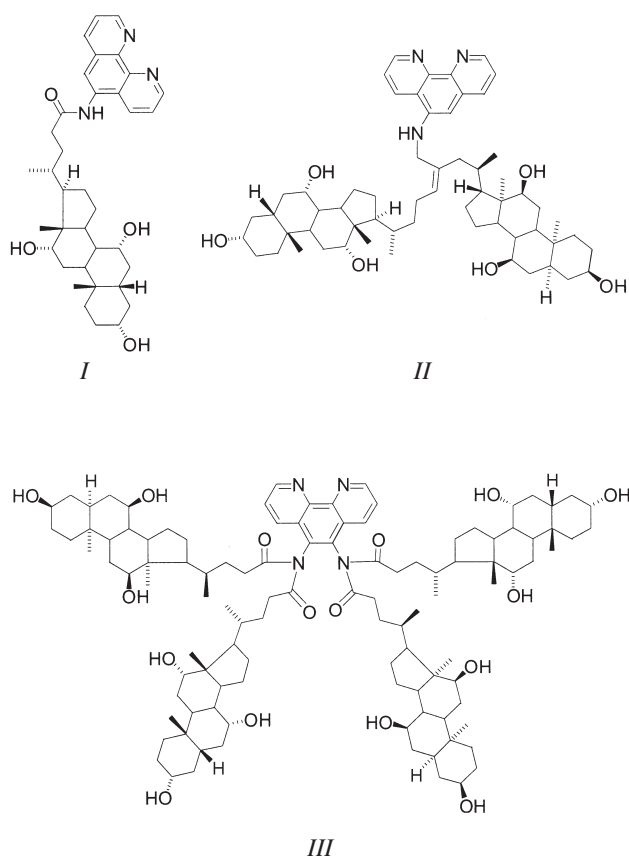
NEW TYPES OF PHENANTHROLINES WITH STEROID MOIETIES – METAL COMPLEXATION AND SELF-ASSEMBLY

MYKHAYLO DUKH^{a,c}, LADISLAV KALVODA^{b,†}, JIŘÍ KROULÍK^c, DAVID ŠAMAN^a, VLADIMÍR POUZAR^a, IVAN ČERNÝ^a, VLADIMÍR M. KRÁL^c, and PAVEL DRAŠAR^{a,c}

^a*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6, ^bSynlab, 250 97 Prague-Běchovice, ^cInstitute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6*
e-mail: dukh@uochb.cas.cz

The study of a series of new complexation receptors and self-assembly components yielded into the synthesis of several condensation blocks resulting from a series of cholic acids exploitation. They were condensed with phenanthroline and different types of products proved to be potent complexation and self assembly units. The self-assembly and its control by the cation complexation was studied with the use of macroscopic as well as spectral observations.

As a result we see clearly the possibility of utilization of similar models in the micro and nanodevices whose will employ the features of the observed analytical as well as supramolecular behavior.



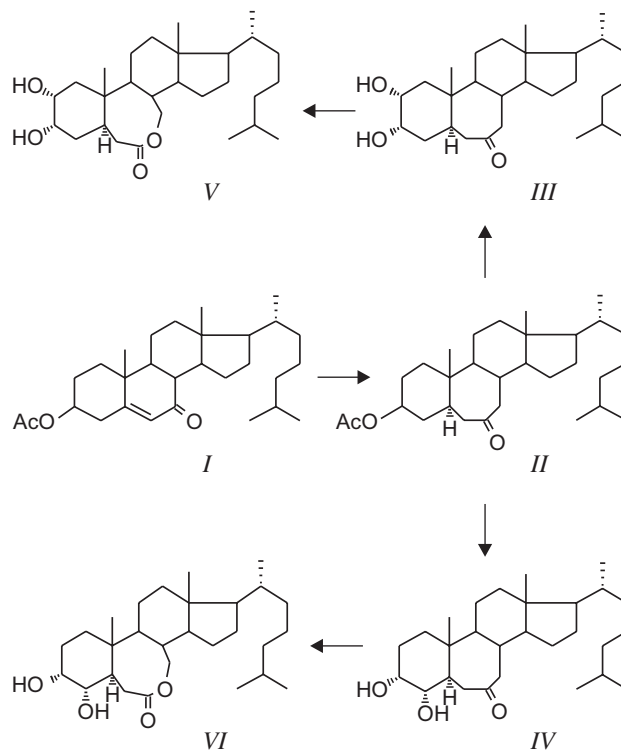
The support from the research project Z4 055 905, from the Ministry of education of the CR, project No. COST OCD12.20 as well as from Spechem Ltd., Prague is greatly acknowledged.

SYNTHESIS OF 7a,7b-BISHOMO-5 α -CHOLESTANE ANALOGUES OF BRASSINOLIDE

MIROSLAV ŠÍŠA, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ, and LADISLAV KOHOUT

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

Brassinosteroids, potent plant growth regulators, have potential use in agriculture due to their ability to improve crop yield as well as to overcome environmental stress¹. Since the chemical structure of brassinolide² was established, many structurally related compounds have been synthesised and their biological activities tested. In this connection two problems are to be solved. The first one is the structure-activity relationship of brassinosteroids, the second one is biological activity in different bioassays. Having studied^{3–7} structure-activity relationships of brassinosteroids, we now turn our attention to brassinolide analogues of 7a-homo- and 7a,7b-bishomo-5 α -cholestanes.



Scheme 1

To elaborate the synthesis (see Scheme 1), we used 3 β -acetoxycholest-5en-7-one (*I*) as the starting material. 3 β -Acetoxy-7 α -homo-5 α -cholestan-7-one (*II*) was prepared from compound *I* via the corresponding cyanohydrin by the *Demjanoff ring enlargement* as described in literature⁸. Hydrolysis of acetate *II* afforded 3 β -hydroxy-7 α -homo-5 α -cholestan-7-one which was transformed to the tosylate. On reaction with collidine, it afforded two isomeric olefins (2,3- and 3,4-olefines). These olefines were hydroxylated with osmium tetroxide to 2 α ,3 α -dihydroxy-7 α -homo-5 α -cholestan-7-one (*III*) and 3 α ,4 α -dihydroxy-7 α -homo-5 α -cholestan-7-one (*IV*). When treated with trifluoroperacetic acid in dichloromethane, each of compound *III* and *IV* afforded only one product: 2 α ,3 α -dihydroxy-7 α -oxa-7 α ,7 β -bishomo-5 α -cholestan-7-one (*V*) and 3 α ,4 α -dihydroxy-7 α -oxa-7 α ,7 β -bishomo-5 α -cholestan-7-one (*VI*). Their structures will be discussed on the basis of NMR spectra.

This work was supported by grants Nos. 203/01/0083 (GA CR), A4055204 (GA AV CR) and Z4 055 905 (IOCHB AV CR).

REFERENCES

1. Brosa C.: *Biochemistry and Functions of Sterols* (Parish E. J., Nes D., ed.), Chap. 15, p. 201. CRC Press, Boca Raton 1997.
2. Grove N. D., Spencer G. F., Rohwedder K. W., Mandava N., Worley J. F., Warthen J. D. Jr., Steffens G. F., Flippen-Anderson J. L., Cook J. C. Jr.: *Nature* 281, 216 (1979).
3. Kohout L., Slavíková B., Strnad M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63, 646 (1998).
4. Slavíková B., Kasal A., Kohout L.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63, 655 (1998).
5. Brosa C., Zamora I., Terricabras E., Kohout L.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63, 1635 (1998).
6. Kohout L., Chodounská H., Macek T., Strnad M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 1754 (2000).
7. Klíčová Š., Šebánek J., Hudcová M., Vítková H., Kohout L.: *Plant Production* 47, 361 (2001).
8. Kohout L., Fajkoš J., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32, 1210 (1967).

FOSFONÁTY HEXOPYRANOS JAKO INHIBITORY GLYKOSYLTRANSFERAS

**PETR KOČALKA, JITKA MORAVCOVÁ
a HELENA HEISSIGEROVÁ**

*Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha
e-mail: Petr.Kocalka@email.cz*

Glykosyltransferasy, které se spolu s glykosidasami účastní biosyntézy oligosacharidů buněčných povrchů, jsou důležitými enzymy při hledání nových terapeutických agens^{1–8}. Jejich přirozeným substrátem jsou glykosyl-UDP a naším záměrem bylo připravit vhodné analogy, hexopyranosylfosfonáty s konfigurací *galakto*, které by bylo možné zkoumat z hlediska inhibičních účinků. Proto byla provedena optimalizace přípravy dosud nepopsaných diethyl- α - a β -D-galaktopyranosylfosfonátů z methyl-tetra-*O*-acyl(alkyl)-D-galaktopyranosidů. Další studovaná strategie přípravy umožňující selektivní zavedení substituentu do polohy 4 fosfonátů vycházela z methyl-2,3-di-*O*-benzyl-4,6-*O*-benzyliden- α - a β -D-glukopyranosidů. Pokud byly tyto glykosidy vystaveny podmínkám Arbuzovovy reakce, docházelo k neočekávanému ataku činidla na acetalový kruh a tím byly získány doposud nepopsané cyklické sedmičlenné fosfonáty struktury (6*R*)-2-ethoxy-3-fenyl-(methyl-4-deoxy- α /b-D-xylopyranosido)-[5,4-*c*]-1,4-di-oxa-2-fosfepan-2-oxidu.

Práce je součástí řešení projektu FRVŠ č. 265/G4.

LITERATURA

1. Hashimoto H., Endo T., Kajihara Y.: *J. Org. Chem.* 62, 1914 (1997).
2. Hayashi T., Murray B. W., Wang R., Wong C.-H.: *Bioorg. Med. Chem.* 5, 497 (1997).
3. Hindsgaul O., Kaur K. J., Srivastava G., Blaszczyk-Thurin M., Crawley S. C., Heerze L. D., Palcic M. M.: *J. Biol. Chem.* 266, 17858 (1991).
4. Endo T., Kajihara Y., Kodama H., Hashimoto H.: *Bioorg. Med. Chem.* 4, 1939 (1996).
5. Vaghefi M. M., Bernacki R. J., Hennen W. J., Robins R. K.: *J. Med. Chem.* 30, 1391 (1987).
7. Wang R., Steensma D. H., Takaoka Y., Yun J. W., Kajimoto T., Wong C.-H.: *Bioorg. Med. Chem.* 5, 661 (1997).
8. Yuasa H., Palcic M. M., Hindsgaul O.: *Can. J. Chem.* 73, 2190 (1995).

SYNTÉZY A REAKCE NOVÝCH 3-AMINO-1H,3H-CHINOLIN-2,4-DIONŮ

STANISLAV KAFKA^a, ANTONÍN KLÁSEK^a,
MARIJAN KOČEVAR^b, JANEZ KOŠMRLJ^b,
JIRÍ POLIS^a a OTTO S. SODINSALO^a

^aFakulta technologická, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně,
762 72 Zlín, ^bFaculty of Chemistry and Chemical Technology,
University of Ljubljana, SI-1000 Ljubljana, Slovenia
e-mail: kafka@ft.utb.cz

Práce přináší uspokojivé metody syntézy 3-amino-1H,3H-chinolin-2,4-dionů (II). V literatuře je popsáno jen několik těchto sloučenin, přičemž, pokud je nám známo, dosud nebyly popsány žádné analogy se sekundární aminoskupinou (II, R³ = alkyl, aryl). Pro syntézu primárních aminů II (R³ = H) jsme použili dva různé postupy: redukci azidů III a amonolýzu 3-chlor-1H,3H-chinolin-2,4-dionů I v bezvodém prostředí. V analogii s druhou z uvedených metod byly sekundární aminy II (R³ = alkyl, aryl) připraveny aminací sloučenin I (X = Cl, Br).

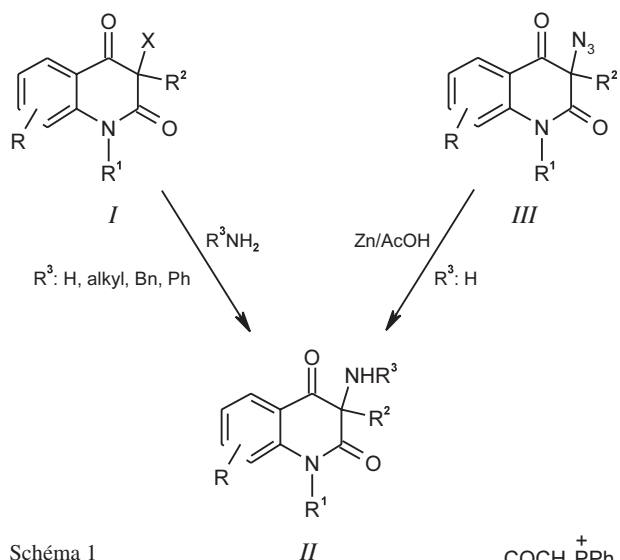


Schéma 1

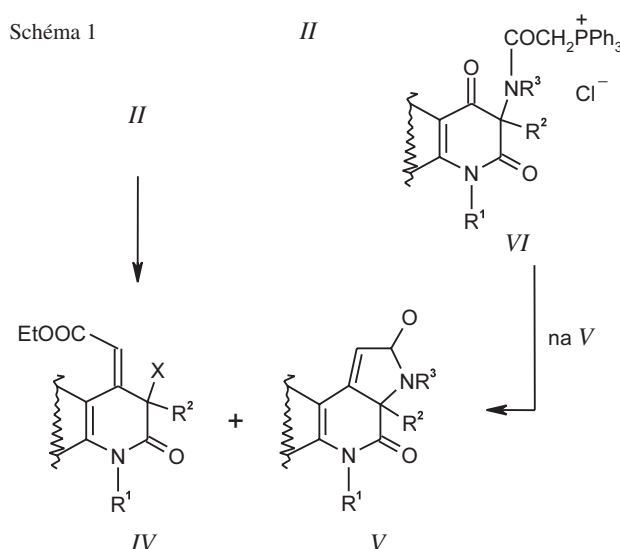


Schéma 2

Na základě našich zkušeností s reaktivitou 3-hydroxy-1H,3H-chinolin-2,4-dionů¹⁻⁵ jsme předpokládali, že aminoanalogy II nám umožní přístup k různým novým typům sloučenin. Skutečně, Wittigovou olefinací II ethyl-(trifenylfosforanylidem)acetátem jsme získali sloučeniny IV jako hlavní produkty vedle malých množství 3aH,5H-pyrrolo[2,3-c]chinolin-2,4-dionů V. Struktura pyrrolo[2,3-c]chinolinového kruhu ve sloučeninách V byla potvrzena vstřícnou syntézou spočívající v intramolekulární Wittigově olefinaci sloučenin VI.

Práce byla podpořena prostředky Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky a Ministerstva školství, vědy a sportu Republiky Slovinska.

LITERATURA

1. Kafka S., Kovář M., Klásek A., Kappe T.: J. Heterocycl. Chem. 33, 1977 (1996).
2. Klásek A., Kafka S.: J. Heterocycl. Chem. 35, 307 (1998).
3. Klásek A., Kořistek K., Polis J., Košmrlj J.: Heterocycles 48, 2309 (1998).
4. Klásek A., Kořistek K., Polis J., Košmrlj J.: Tetrahedron 56, 1551 (2000).
5. Kafka S., Klásek A., Košmrlj J.: J. Org. Chem. 66, 6394 (2001).

IZOLACE A IDENTIFIKACE LÁTEK OVLIVŇUJÍCÍCH CHOVÁNÍ ČMELÁKŮ

LUCIE ČEGANOVÁ a IRENA VALTEROVÁ

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

Chemická komunikace hraje důležitou roli při rozmnožování většiny druhů hmyzu. Na důležitost čmeláků bylo upozorněno již v minulém století, především na jejich úlohu opylovačů. Čmeláci vzhledem k vyvinutému dlouhému jazyčku jsou nepostradatelní při opylování těch rostlin, které mají dlouhé trubkovité květy (např. jetel, náprsník). Studium chování a komunikace čmeláků má proto významný praktický smysl.

Vývoj čmeláčích kolonie je z velké části regulován chemickými signály produkovanými královnou. Dominantní postavení královny by mělo být zajištěno, podobně jako u včel, existencí tzv. mateří tlumicí látky. Ta složitým mechanismem reguluje diferenciaci kast v kolonii. Mateří látka, je-li přítomna v kolonii čmeláků v dostatečné koncentraci, inhibuje činnost přilehlých tělísek (corpora allata) u dělnic a tím i produkci juvenilního hormonu. Při nízké koncentraci tohoto hormonu v organismu dělnic je potlačen vývoj jejich vaječníků. Jakmile koncentrace mateří látky poklesne, rozeběhne se biosyntéza juvenilního hormonu, vaječníky dělnic se začnou zvětšovat, až tento vývoj vyvrcholí kladením vajíček dělnicemi. Předpokládá se, že zdrojem této látky by mohla být mandibulární (kusadlová) žláza.

Samice jednotlivých druhů čmeláků byly získány z laboratorních chovů. Oplozené matky byly vždy odchyceny na jaře

v přírodě a chovy založeny v laboratoři. Pro studium chemické komunikace bylo použito pět druhů čmeláků (*Bombus terrestris*, *B. lucorum*, *B. lapidarius*, *B. pascuorum* a *B. hypnorum*). Byly analyzovány různé exokrinní žlázy (mandibulární, labiální a Dufourova) umístěné na těle samičky.

Porovnáním chemického složení exokrinních žláz panenských samic různých druhů čmeláků byly zjištěny významné rozdíly v jejich složení, které mohou být využity při určování obtížně rozlišitelných druhů.

Chemická analýza sekretů exokrinních žláz panenských samic čmeláka zemního (*B. terrestris*) ukázala, že během života samičky dochází k postupnému vývoji a ke změnám ve složení. Byly pozorovány určité trendy v obsahových změnách jednotlivých typů látek, které by mohly napomoci při studiu biosyntézy uplatňující se u čmeláků.

Práce byla provedena za podpory Grantové agentury České republiky (grant č. 203/02/0158) a výzkumného záměru č. Z4 055 905.

LITERATURA

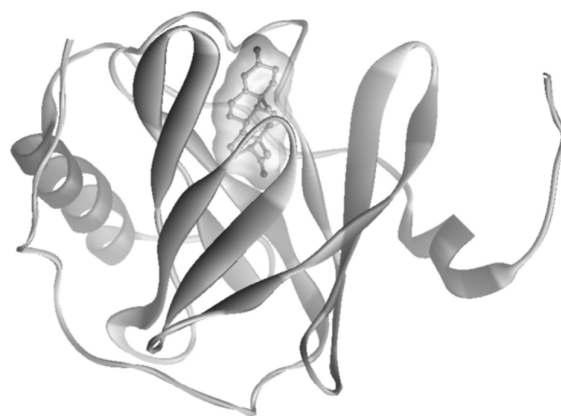
1. Van Honk C. G. J., Velthuis H. H. W., Röseler P.-F.: J. Ent. Exp. Appl. 55, 191 (1990).
2. Bloch G., Hefetz A.: J. Chem. Col. 25, 881 (1999).

URČENÍ SEKUNDÁRNÍ A TERCÍÁRNÍ STRUKTURY LIDSKÉHO α_1 -Kyselého GLYKOPROTEINU POMOCÍ HOMOLOGNÍHO MODELOVÁNÍ A VIBRAČNÍ SPEKTROSKOPIE

VLADIMÍR KOPECKÝ Jr.^{a,b,*}, RÜDIGER ETTRICH^c, KATEŘINA HOFBAUEROVÁ^{b,d}, VLADIMÍR BAUMRUK^b a VLADIMÍR KARPENKO^d

^aFyzikální ústav, Univerzita Karlova, Ke Karlovu 5, 121 16 Praha 2, ^bKatedra biochemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, Albertov 2030, 128 40 Praha 2, ^cÚstav fyzikální biologie, Jihočeská univerzita, Zámek 136, 373 33 Nové Hradky, ^dKatedra fyzikální a makromolekulární chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 2030, 128 40 Praha 2
e-mail: kopecky@karlov.mff.cuni.cz, hofbauer@biomed.cas.cz

Lidský α_1 -kyselý glykoprotein, též zvaný orosomukoid (ORS), je jednoduchý glykoprotein složený ze 183 aminokyselin, se dvěma disulfidovými můstky a pěti rozvětvenými polysacharidovými řetězci, které tvoří asi 40 % z jeho celkové hmotnosti 41 kDa. Ačkoli je známo, že ORS hraje určitou roli při zánětlivých onemocněních a je též schopen vázat některá



léčiva a steroidní hormony, jeho biologická funkce stejně tak jako 3D struktura zůstává neznámá i po 50 letech intenzivního výzkumu¹. Naše předchozí studie byla zaměřena na teplotní stabilitu a některé strukturní aspekty ORS v kyselém prostředí². Abychom završili toto studium a určili 3D strukturu proteinové části ORS, spojili jsme Ramanovu a infračervenou spektroskopii s molekulárním modelováním.

Model, vytvořený pomocí programu Modeller 6, ukazuje, že struktura ORS dominuje vysoce symetrický β -barel tvořený devíti antiparalelními β -skládanými listy. Obsah sekundárních struktur určených z analýzy infračervených spektrálních pásů amidu I & II a Ramanova pásu amidu I byl ve shodě s modelovou předpovědí, tj. 15 % α -helixu, 41 % β -skládaného listu, 12 % β -ohybů a 32 % neuspořádané struktury. Další ověření modelu bylo provedeno pomocí Ramanovy spektroskopie, která poskytla informace o konformaci a okolí S-S můstků a aromatických aminokyselin. Vazbu progesteronu (PGS), coby typického zástupce steroidních hormonů, do ORS jsme provedli v programu AutoDock. Podařilo s nám identifikovat vazebné místo ORS, přičemž samotná vazba PGS vede ke strukturní změně α -helixu nad β -barelem v antiparalelní β -skládaný list, který funguje jako „víčko“ vazebné kapsy. Předpovězený pokles α -helixu a nárůst β -struktury při vazbě PGS se podařilo potvrdit vibrační spektroskopii. Ramanova diferenční spektroskopie navíc potvrdila přítomnost Trp¹²² ve vazebném místě.

Tento výzkum je podporován granty GA UK (No. 220/2000/B-CH) a MŠMT (No. MSM113100001, No. MSM1230001).

LITERATURA

1. Fournier T., Medjoubi-N N., Porquet D.: Biochim. Biophys. Acta 1482, 157 (2002).
2. Hofbauerová K., Kopecký V. Jr., Sýkora J., Karpenko V.: Biophys. Chem., v tisku (2002).