

Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



Sborník abstraktů

Konference
Pokroky v organické, bioorganické
a farmaceutické chemii

38. Konference

28. - 30. listopadu 2003

redakce sborníku
Irena Valterová, Vladimír Pouzar a Pavel Drašar

Organizátoři konference si dovoluují uvést na tomto čestném místě firmy a instituce, které významnou měrou pomohly k uskutečnění této tradiční akce. Budiž jim za to v této formě vysloven dík.



časopis Collection of Czechoslovak Chemical Communications

časopis Chemické listy

IVAX Pharmaceutical, spol. s r. o., Opava

Léčiva, a.s., Praha

Merck, spol. s r.o., Praha

SciTech, spol. s r.o., Praha

Sigma-Aldrich, spol. s r.o., Praha

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Praha

Vysoká škola chemicko-technologická, Praha



Abstrakta konferenčních příspěvků jsou seřazena abecedně, podle přihlášeného autora, který sdělení prezentuje. Předřazen je pouze abstrakt přednášky nositele ceny A. Badera za letošní rok.

CYKLODEXTRINY S PŘIPOJENÝMI KARBOXYLOVÝMI FUNKCEMI A AMINOSKUPINAMI: SYNTÉZA A SAMOSKLADEBNÍ VLASTNOSTI

Abstrakt přednášky k Baderově ceně za organickou chemii za rok 2003

TOMÁŠ KRAUS

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

Cykloextriny BI (Schéma 1) jsou cyklické oligosacharidy složené z glukózových jednotek. Svým tvarem připomínají dutý kornout, jehož širší otvor je obklopen sekundárními a užší otvor primárními hydroxylovými skupinami. Důsledkem unikátní geometrie chirální kavity a schopnosti tvořit inkluzní komplexy s jinými molekulami je široké využití nativních i modifikovaných cykloextrinů v průmyslu (separace enantiomerů chirálních látek, zvýšení biodostupnosti léčiv, katalyzátory emulzních polymerací atd.) i v základním výzkumu (katenany, rotaxany, inkluzní komplexy, molekulární monovrstvy).

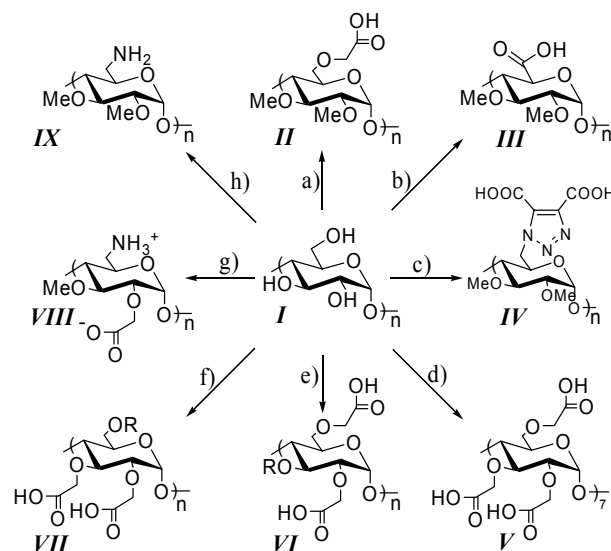
Naším cílem je vývoj syntetických metod pro přípravu strukturně-homogenních derivátů cykloextrinů s připojenými kyselinými a bazickými funkcemi a studium jejich samoskladebných vlastností. Tyto látky jsou zajímavé jak z hlediska potenciálního uplatnění ve farmaceutické chemii (komplexy s léčivy pro zvýšení jejich biodostupnosti a cílenou dopravu, nebo naopak pro přípravu depotních lékových forem), tak pro studium jejich supramolekulární samoskladby prostřednictvím nekovalentních interakcí.

Syntéza chemicky homogenních derivátů cykloextrinů je komplikována velkým počtem reakčních míst (až 24 hydroxylových skupin v případě γ -cykloextrinu) v molekule. Jsou-li požadovány produkty deriváty s různou substitucí jednotlivých druhů hydroxylových skupin (např. úplná substituce jen všech primárních, nebo jen všech sekundárních skupin v polohách C(2) nebo C(3)), je nutné volit pouze syntetické metody se selektivitou blížíci se 100%. Mnohé standardní syntetické postupy jsou nepoužitelné, protože poskytují směsi produktů obsahující až desetitisíce pozičních izomerů. V naší laboratoři bylo vypracováno několik metod, které umožnily přípravu strukturně-homogenních derivátů α - a β -cykloextrinů (Schéma 1).

Karboxymethylderiváty typu **II** byly získány¹ reakcí hydroxylových skupin v poloze C(6) selektivně permethylovaných α - a β -cykloextrinů s ethyldiazoacetátem za katalýzy HBF₄ a následnou hydrolýzou ethylesterů (Schéma 1). Oxidací primárních hydroxylových skupin 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinoxylem (TEMPO) byly získány² karboxylové kyseliny strukturního typu **III**. Dipolární cykloadicí dimethylacetylendikarboxylátu na per(6-azido-6-deoxy-2-O-methyl)- α - a β -cykloextrin byly připraveny³ triazolyldikarboxylové deriváty **IV**.

Byla vypracována univerzální metoda⁴ pro perkarboxymethylaci (t.j. kompletní karboxymethylaci všech hydroxylových skupin) oxidativní transformací allyletherů. Tato metoda umožňuje syntézu cílového produktu **V**.

Selektivní perallylaci (t.j. kompletní allylaci zvolených sad ekvivalentních hydroxylových skupin) a následnou oxidativní transformací per(3-O-alkyl-2,6-di-O-allyl)- β -cykloextrinu a per(6-O-alkyl-2,3-di-O-allyl)- β -cykloextrinu byly připraveny⁴ deriváty strukturních typů **VI** a **VII**. Tato metoda selektivní perkarboxymethylace byla úspěšně využita i při přípravě aminokyselin⁵ **VIII**.



$n=6, 7$

Schéma 1. a) 1/ TBDMSCl, pyridin; 2/ MeI, NaH, DMF; 3/ Bu₄NF, THF; 4/ N₂CHCOOEt, HBF₄; 5/ NaOH, H₂O; b) 1/ TBDMSCl, pyridin; 2/ MeI, NaH, DMF; 3/ Bu₄NF, THF; 4/ TEMPO, NaClO, KBr, H₂O; c) 1/ Ph₃P, I₂, DMF; 2/ NaN₃, DMF; 3/ dimethyl acetylendikarboxylát; 4/ NaOH, H₂O; d) 1/ Allylbromid, NaH, DMF; 2/ OsO₄ kat., 4-methylmorfolin-4-oxid, aceton/H₂O; 3/ NaIO₄, H₂O; 4/ NaBH₄, H₂O; 5/ TEMPO, NaClO, KBr, H₂O; e) 1/ Allylbromid, Ba(OH)₂, BaO, DMF; 2/ MeI, NaH, DMF; 3/ OsO₄ kat., 4-methylmorfolin-4-oxid, aceton/H₂O; 4/ NaIO₄, H₂O; 5/ NaBH₄, H₂O; 6/ TEMPO, NaClO, KBr, H₂O; f) 1/ TBDMSCl, pyridin; 2/ Allylbromid, NaH, DMF; 3/ Bu₄NF, THF; 4/ BuI, NaH, DMF; 5/ OsO₄ kat., 4-methylmorfolin-4-oxid, aceton/H₂O; 6/ NaIO₄, H₂O; 7/ NaBH₄, H₂O; 8/ TEMPO, NaClO, KBr, H₂O; g) 1/ Ph₃P, I₂, DMF; 2/ NaN₃, DMF; 3/ Allylbromid, Ba(OH)₂, BaO, DMF; 4/ MeI, NaH, DMF; 5/ OsO₄ kat., 4-methylmorfolin-4-oxid, aceton/H₂O; 6/ NaIO₄, H₂O; 7/ TEMPO, NaClO, KBr, H₂O; 8/ H₂S, pyridin; h) 1/ Ph₃P, I₂, DMF; 2/ NaN₃, DMF; 3/ Ph₃P, NH₄OH.

Samoskladba vybraných derivátů byla sledována v roztoku i v pevné fázi. Polykarboxylové kyseliny typu **III** tvoří v nepolárních rozpouštědlech (1,2-dichlorethan, chloroform) prostřednictvím intermolekulárních vodíkových vazeb mezi karboxylovými funkcemi velmi stabilní dimery („molekulární kapsle“) v širokém koncentračním rozmezí². Směs kyseliny **III** s komplementárním aminem **IX** vykazuje tvorbu dimerů v pevné fázi (krystalu) a v polárním rozpouštědle (methanol), zatímco v nepolárních rozpouštědlech (1,2-dichlorethan, chloroform) dochází k tvorbě vyšších nespecifických agregátů, jejichž molekulová hmotnost závisí na koncentraci.

Aminokyselina **VIII**, která nese na jedné straně kavitu šest akceptorů vodíkových vazeb (karboxylátové funkce) a na

druhé straně šest donorů (amoniové skupiny), tvoří v pevné fázi velmi pevnou 3D strukturu, ve které je každý stavební blok zakotven třiceti vodíkovými vazbami. Jednotlivé tektony leží na šroubovících a tvoří nekonečné paralelní kanály⁵.

LITERATURA

1. Kraus T., Buděšínský M., Závada J.: Carbohydr. Res. 304, 81 (1997).
2. Kraus T., Buděšínský M., Závada J.: Eur. J. Org. Chem. 3133 (2000).
3. Kraus T., Buděšínský M., Závada J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 534 (1998).
4. Kraus T., Buděšínský M., Závada J.: J. Org. Chem. 66, 4595 (2001).
5. Kraus T., Buděšínský M., Císařová I., Závada J.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 41, 1715 (2002).

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA 1-ARYL-5-BENZYL-SULFANYL-TETRAZOLŮ

JAN ADAMEC^a, JIŘÍ KUNEŠ^a, KAREL WAISSER^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, ^bStátní zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Oddělení pro diagnostiku mykobakterií, Partyzánské nám. 7, 72892 Ostrava, adamec@faf.cuni.cz, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

Antimykobakteriální deriváty 5-alkylsulfanyl-1-aryl-1,2,3,4-tetrazolu patří mezi účinná potenciální antituberkulotika. Předpokládáme, že syntéza 1-aryl-5-benzylsulfanyl-1,2,3,4-tetrazolů povede k novým účinným sloučeninám.

Jako optimální způsob syntézy 1-aryl-5-benzylsulfanyl-1,2,3,4-tetrazolů se osvědčil postup, kde v první fázi reaguje příslušný amin se sirouhlíkem a triethylaminem v bezvodém prostředí za vzniku triethylamoniové soli příslušné dithio-karbamové kyseliny. Ve druhém stupni syntézy tato sůl reakcí s ethylchlorformiatem přechází na isothiokyanát. Výsledný 1-aryl-1,2,3,4-tetrazolyl-5-thiol pak vzniká reakcí isothiokyanátu s azidem sodným a následným okyselením^{1,2}. Poslední fázi přípravy je alkylace pomocí odpovídajících benzylohalogenidů za přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu.

Volby substituentů na fenylovém a benzylovém jádře byly prováděny Toplissovým výběrem³. Připravené látky byly testovány na antimykobakteriální aktivitu *in vitro* na kmenech: *Mycobacterium tuberculosis* (My 331/88), *M. avium* (My 330/88), *M. kansasii* (My 235/80) a *M. kansasii* (kmen 6509/96 izolovaný od pacienta z okresu Karviná).

Sterický vliv substituentů v této řadě patrně snižuje antimykobakteriální účinek.

Projekt je součástí výzkumného záměru MSM 111 600 001.

LITERATURA

1. Waisser K., Kuneš J., Hrabálek A., Macháček M., Odlerová Ž.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 791 (1996).

2. Kuneš J., Hrabálek A., Pour M., Pilař M., Waisser K., Odlerová Ž.: Ž. Org. Chim. (J. Org. Chem. Russ.) 34, 786 (1998).
3. Topliss J.G.: J. Med. Chem. 20, 463 (1977).

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ DERIVÁTY 3-BENZYL-4-THIOXO-2H-1,3-BENZOXAZIN-2(3H)-ONU A 3-BENZYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4(3H)-DITHIONU

MILAN PEŘINA^a, JAN ADAMEC^a, KAREL WAISSER^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^aKatedra anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bStátní zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Oddělení pro diagnostiku mykobakterií, Partyzánské nám. 7, 72892 Ostrava, adamec@faf.cuni.cz, waisser@faf.cuni.cz, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

Pátání po nových širokospektrých antimykobakteriálních látkách vedly tentokrát k sirným analogům 3-benzyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionu^{1,2}.

Příprava sirných analog spočívala v tavení 3-benzyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionu při teplotě 180–190 °C s P₂S₅ po dobu 10 min.

3-Benzyl-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-ony a 3-benzyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dithiony se širokým spektrem antimykobakteriálního účinku překonávají *in vitro* přední soudobá antituberkulotika, např. isoniazid. Antimykobakteriální aktivita byla téměř stejně vysoká u všech derivátů. Tato skupina sloučenin představuje nejučinnější látky, které byly připraveny a antimykobakteriálně hodnoceny v rámci výzkumu o *N*-benzylsalicylamidech, 3-benzyl-2(H)-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionech a jejich sirných analogích.

Projekt je součástí výzkumného záměru MSM 111 600.

LITERATURA

1. Waisser K., Peřina M., Kuneš J., Klimešová V., Kaustová J.: Il Farmaco, v tisku.
2. Waisser K., Peřina M., Kaustová J.: Folia Pharm. Univ. Carol., v tisku.

BLACK AND GREEN TEA – ANTIOXIDANT CAPACITY vs ANTIMICROBIAL ACTIVITY

MARTINA BANCÍŘOVÁ

Department of Physical Chemistry, Faculty of Science, Palacký University, Tr. Svobody 26, 771 46 Olomouc, bancir@aix.upol.cz

The lifetime of free radicals is extremely short, and if they are not immediately neutralized by a physiological acceptor, they can damage biological systems to such an extent that a chain reaction is set off, which may even cause a variety of pathological conditions.

All aerobic organisms have developed more or less complex systems to neutralize free radicals before their potentially harmful effect is activated, most of which derive directly or indirectly from O_2 . Nutritional elements are also extremely important. Foods that have potential or definite antioxidant capacities are mainly vegetables and fruits, as well as beverages like red wine, tea and beer.

Tea is a source of epigallocatechin gallate in green tea, and theaflavin and the associated thearubigins, in black tea. Cancer in the colon, breast, prostate and pancreas may be caused by a new class of carcinogens-the heterocyclic amines, formed during the broiling or frying of creatinine-containing foods, including fish and meats. Their formation and action can be inhibited by antioxidants such as those in soy and tea. Black tea is a powerful chemopreventor of reactive oxygen species and was found to be more efficient than green tea¹.

A sensitive and simple chemiluminescent (CL) method for measuring antioxidant activity was developed. The determination of TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity) is based on the inhibition of CL intensity of luminol by an antioxidant.

Antimicrobial activity was tested as a minimal inhibitory concentration (MIC) by broth microdilution method on gram-positive (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*) and gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) bacterial strains.

This research was supported by a grant from the Ministry of Education MSM 153100008.

LITERATURA

1. Sarkar A., Bhaduri A.: Biochem. Biophys. Res. Com. 284, 173 (2001).

CHEMILUMINISCENČNÍ STANOVENÍ ANTIOXIDAČNÍ KAPACITY NÁPOJŮ

MARTINA BANCÍŘOVÁ, VERONIKA JAREŠOVÁ, TEREZIE NOVOTNÁ, JITKA ŘEPÍKOVÁ, ALENA VEINLICOVÁ a TOMÁŠ ZELENÝ

Katedra fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta University Palackého, Tř. Svobody 26, 771 46 Olomouc, bancir@aix.upol.cz

Aerobní organismy, které získávají svoji energii převážně redukcí kyslíku, jsou nepřetržitě vystaveny působení jeho reaktivních forem. Tyto reaktivní formy kyslíku mohou reagovat s jakoukoli buněčnou strukturou nebo molekulou. Vznikají v důsledku endogenních nebo exogenních procesů. K reaktivním formám kyslíku patří např. singletní kyslík (1O_2), superoxydový radikál anion (O_2^-), peroxid vodíku (H_2O_2) a hydroxylový radikál ($OH^\bullet$). Reaktivní formy kyslíku (ROS – reactive oxygen species) způsobují oxidační stres. Oxidační stres můžeme definovat jako posun rovnováhy mezi vznikajícími volnými radikály, přesněji řečeno reaktivními formami kyslíku, a množstvím těchto forem zlikvidovaných různými systémy. Např. enzymatické mechanismy ve vzájemné

součinnosti přeměňují volné radikály na molekulární kyslík a vodu. Příčinou nerovnováhy může být zvýšení produkce ROS nebo naopak pokles hladiny antioxidantů. Ve prospěch udržení rovnováhy jsme vybaveni přirozenými antioxidanty; antioxidační vlastnosti má mnoho vitamínů a přírodních látek.

Pro navození rovnováhy můžeme tedy zvyšovat hladinu antioxidantů v krvi jejich přijímáním v potravinách a nápojích. Zaměřili jsme se na srovnání celkové antioxidační kapacity nejběžnějších nápojů: vína (červené, bílé), piva, čaje (černý, zelený) a ovocných šťáv (čerstvé, 100%, džusy).

Chemiluminiscenční stanovení celkové antioxidační kapacity je založeno na inhibici světelné emise luminolu při katalytickém rozkladu peroxidu vodíku. Časová prodleva světelné emise po přidání vzorku obsahujícího antioxidanty je vztažena ke standardu – Troloxu (ve vodě rozpustný analog vitamínu E). Výsledné hodnoty jsou přepočteny na příslušná objemová množství nápojů. Bylo provedeno také měření antioxidační kapacity krevní plazmy.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM 153100008.

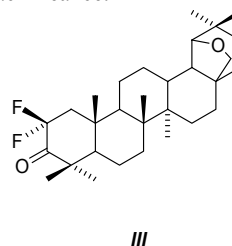
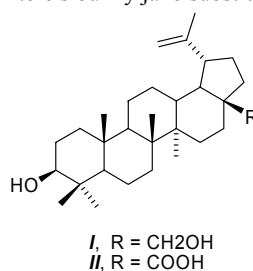
FLUORACE TRITERPENOIDŮ DASTEM

DAVID BIEDERMANN, JAN ŠAREK, JIŘÍ KLINOT, MIROSLAV KVASNICA a MILAN URBAN

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2, bidak@volny.cz

V rámci výzkumu, směřovaného na vývoj nových triterpenoidních¹ cytostatik, který je realizován ve spolupráci s Laboratoří experimentální medicíny (LEM), Dětské kliniky, FN Olomouc, byly připravovány rovněž fluorované deriváty.

Diethylaminosulfurtrifluorid (DAST) je moderní selektivní činidlo², jehož použití spočívá zejména v náhradě kyslíkatých funkčních skupin za fluor. Námi byly zkoumány reakce některých triterpenoidů odvozených od 18-lupenu, 20(29)-lupenu a 18 α -oleananu. Z betulinu (**I**) a kyseliny betulinové (**II**) byly několikastupňovými postupy připraveny vybrané alkoholy, aldehydy, ketony a karboxylové kyseliny, které sloužily jako substráty pro fluorace reakce.



Při pokusech o fluorace triterpenoidních alkoholů s DASTem bylo získáno několik nových fluorderivátů neočekávaných struktur. Takto byl připraven³ i 19 β ,28-epoxy-2,2-difluor-18 α -oleanan-3-on (**III**). Reakce s triterpenoidními

karboxylovými kyselinami naproti tomu vedla k získání několika acylfluoridů ve vysokých výtěžcích.

Struktury připravených sloučenin byly jednoznačně potvrzeny pomocí spektrálních metod jako ^1H , ^{13}C , ^{19}F NMR, IČ spekter a MS. Žádný z připravených fluorderivátů neprokázal významnou *in vitro* cytotoxickou aktivitu na nádorové línii CEM.

Testování na nádorových liniích a chemikálie pro syntézy byly financovány z grantu GA ČR 301/03/1570, kdežto sorbenty, rozpouštědla a drobný materiál z GAČR 203/03D152.

LITERATURA

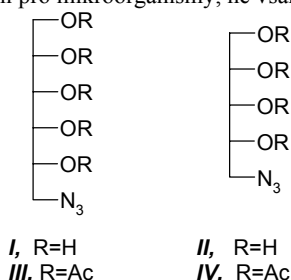
- Hajduch M., Šarek J.: Triterpenoid derivatives. PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 0190136, 23 May 2001.
- Hudlický M.: Org. React. 35, 513, (1988).
- Biedermann D., Kvasnica M., Šarek J., Klinot J., Tišlerová I.: Chem. Listy 95, 743 (2001).

ω -AZIDO- ω -DEOXYHEXITOLY A PENTITOLY: SYNTEZA A STUDIUM KONFORMACE V ROZTOCÍCH POMOCÍ NMR

KATEŘINA BUCHALOVÁ a JAN STANĚK

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

Azidopolyoly jsou jednak důležitými syntetickými intermediáty, zajímavé jsou však i z hlediska biologické aktivity. Bylo zjištěno¹, že některé azidoderiváty alditolů jsou látky mutagenní pro mikroorganismy, ne však pro savce.



Naším cílem je připravit co nejširší spektrum ω -azido- ω -deoxyalditolů co nejjednodušším způsobem s minimem nákladů, purifikačních kroků, za použití jednoduchých chránících skupin, snadno izolovatelných meziproductů, atd. Byly připraveny všechny 6-azido 6-deoxy-D-hexitoly (**I**), některé 5-azido 5-deoxy-D-pentitoly (**II**) a jejich peracetylované deriváty **III** a **IV**. Jedním z klíčových kroků syntézy je epimerace ω -azido ω -deoxyaldos v kyselém prostředí za katalýzy molybdenanovými ionty². Směsi epimerických aldů byly bez další separace redukovány NaBH_4 za vzniku ω -azido- ω -deoxyalditolů.

Alditoly jsou na rozdíl od cyklických sacharidů látky velice flexibilní, a tak se jejich prostorové uspořádání v krystalické formě může značně lišit od prostorového uspořádání v roztoku³. Pomocí NMR experimentů byla

studována konformace uhlíkového řetězce a koncové azidoskupiny všech připravených azidoalditolů a jejich peracetylovaných derivátů v roztocích.

Práce je součástí řešení projektu FRVŠ č. 1565/G6.

LITERATURA

- Gonzales P., Perez M., Santana I., Marcet M., Staněk J., Moravcová J., Jarý J.: Biol. Plant. 35, 388 (1990).
- Angyal S. J., Le Fur R.: J. Org. Chem. 54, 1927 (1989).
- Hazes M. L., Pennings N. J., Serianni A. S., Barker R.: J. Am. Chem. Soc. 104, 6764 (1982).

KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ S POLYDENTÁTNÍMI FOSFINOVÝMI LIGANDY: MOŽNOSTI VYUŽITÍ V ORGANICKÝCH REAKCÍCH

JAN ČERMÁK^a, MARTIN POŠTA^a, JAN STORCH^a, JAROSLAV VČELÁK^a a PAVEL VOJTÍŠEK^b

^aÚstav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^bKatedra anorganické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha, cermak@icpf.cas.cz, pavojt@natur.cuni.cz

V posledních 15–20 letech jsme svědky stále sofistikovanějších přístupů k návrhu ligandů pro stechiometrické nebo katalyzované reakce za účasti komplexů přechodných kovů. Vývoj postupuje od monodentátních jednoduchých fosfinů, které snadno podléhají obtížné kontrolovatelné disociaci od centrálního atomu (přesto však využitelných, jak o tom svědčí příklad Wilkinsonova hydrogenačního katalyzátoru), přes bidentátní chelatující difosfíny a hemilabilní fosfin-ethery, -sulfidy, -aminy a další heterodifunkční ligandy, až k současným polydentátním ligandům, obsahujícím velmi rozmanité kombinace donorových atomů a nadto přinášejícím pevnou ligandovou kostru, kterou je možné vhodně modifikovat a řídit tak přístup substrátů k aktivnímu centru.

Tento vývoj lze velmi dobře ilustrovat příklady ligandů, které byly nebo v současné době jsou používány v jedné z nejdůležitějších reakcí katalyzovaných komplexy přechodných kovů – hydroformylaci alkenů. Souběžně se složitostí struktur ligandů stoupá i úroveň pochopení mechanismu hydroformylace a úlohy, kterou v něm hraje vzájemné postavení donorových atomů ligandu ve vlastním katalyticky aktivním komplexu.

Ukazuje se, že speciální místo zaujímají terdentátní ligandy s pevně (kovalentně) vázaným prostředním atomem a krajními atomy, jejichž spojnice s centrálním atomem svírají úhel kolem 180° . Pro tyto velmi rigidní kostry ligandů se vžil anglické označení pincer ligandy a jejich nejdůležitější typy, především NCN a PCP pincery, budou diskutovány společně s jejich známým použitím v katalytických reakcích a aktivaci silných vazeb.

Koordinované pincer ligandy obvykle vytvářejí s centrálním atomem kovu bicyklickou 1,2-anelovanou substrukturu se stejnou velikostí kruhů, nejčastěji po pěti

atomech, ve které jsou přirozeně oba krajní atomy koordinovány stejně silně. Pro reakce umožněné nebo katalyzované přechodnými kovy je však výhodnější nestejně silná koordinace přinášející možnost vytvořit volné koordinační místo selektivně jen na jedné straně centrálního atomu.

V naší skupině je již několik let rozvíjena chemie difosfinoazinů, potenciálně až tetradentálních, avšak poměrně jednoduchých ligandů, poprvé popsanych Shawem a spolupracovníky¹. Terdentální en-hydraxonový PNP koordinační mod těchto ligandů může být považován za výše zmíněný pincer ligand s nestejnou velikostí kruhů. Koordinační variabilita difosfinoazinů je však nepoměrně bohatší. Jen u tetrakoordinovaných komplexů kovů podskupiny niklu bylo identifikováno osm různých způsobů koordinace, mezi kterými mohou probíhat jak spontánní rovnováhy, tak chemické reakce; přechodem k podskupině kobaltu se koordinační možnosti ještě rozšiřují o penta- a hexakoordinované komplexy.

Kromě přehledu koordinačních modů difosfinoazinů a jejich vzájemných vztahů^{2,3} budou prezentovány přístupy k charakterizaci elektronických a sterických vlivů difosfinoazinů^{4,5} a jejich využití při katalýze Heckovy reakce.

Autoři děkují za podporu GA ČR (203/01/0554).

LITERATURA

1. Perera S. D., Shaw B. L., Thornton-Pett M.: J. Chem. Soc., Dalton Trans. 1992, 1469.
2. Carvalho M. F. N. N., Duarte M. T., Galvão A. M., Pombeiro A. J. L., Čermák J., Šabata S., Vojtíšek P., Podlaha J.: J. Organomet. Chem. 598, 318 (2000).
3. Čermák J., Šabata S., Blechta V., Shaw B. L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 65, 17 (2000).
4. Čermák J., Kvičalová M., Šabata S., Blechta V., Vojtíšek P., Podlaha J., Shaw B. L.: Inorg. Chim. Acta 313, 77 (2001).
5. Almeida F. M. T., Carvalho M. F. N. N., Galvão A. M., Čermák J., Blechta V., Pombeiro A. J. L., Shaw B. L.: Inorg. Chim. Acta 338, 201 (2002).

MIKROVLNNÁ FOTOCHEMIE 2- A 4-*terc*-BUTYL-FENOLŮ

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

*Ústav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02
Praha 6,
cirkva@icpf.cas.cz*

V posledních letech 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. bezelektrodových 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 (troubky, pece) umožnilo, že prvotní idea byla využita při konstrukci originálního mikrovlnného fotoreaktoru^{2,3}. Bezelektrodová lampa byla umístěna do reakční baňky, kde je za působení mikrovln generováno UV záření. V tomto jednoduchém zařízení byly prováděny fotochemické experimenty^{4,5}.

Pro studium simultánního působení mikrovlnného a UV záření byla vybrána fotoreakce 2-*terc*-butylfenolu (2TBP)⁶. Byl sledován vliv teploty, rozpouštědla a senzibilátoru na regioselektivitu produktů. Ozařování vedlo ke vzniku směsi tří C-C dimerů: 3,3'-di-*terc*-butylbifenyl-2,2'-diolu (ortho-ortho), 3,3'-di-*terc*-butylbifenyl-2,4'-diolu (ortho-para) a 3,3'-di-*terc*-butylbifenyl-4,4'-diolu (para-para) v závislosti na použitých podmínkách. V případě ozařování 4-*terc*-butylfenolu (4TBP) byly získány C-O a C-C produkty: 4',5-di-*terc*-butyl-2-hydroxydifenylether (ortho-O), 5,5'-di-*terc*-butylbifenyl-2,2'-diol (ortho-ortho) a produkt izomerace 2TBP.

Výrazné rozdíly v účinku UV a kombinace MW-UV záření na relativní distribuci vznikajících dimerů, popř. produktu izomerace (v případě 4TBP), nebyly při studiu fotochemických reakcí 2TBP a 4TBP zaznamenány. Mikrovlnné záření tak v oblasti mikrovlnné fotochemie 2TBP a 4TBP slouží především jako velmi výhodný a snadný prostředek generace vysoce účinného UV záření.

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*, Chap. 14, s. 463. John Wiley 2002.
5. Müller P., Klán P., Církva V.: J. Photochem. Photobiol., A. 158, 1 (2003).
6. Církva V., Kurfürstová J., Karban J., Hájek M.: J. Photochem. Photobiol. A., v tisku.

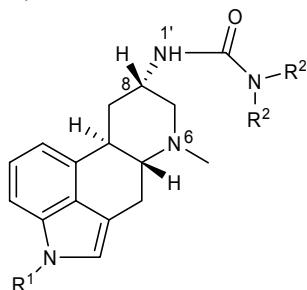
SYNTEZA CHIRÁLNÍCH SELEKTORŮ NA BÁZI TERGURIDU S RŮZNOU VELIKOSTÍ STERICKY BRÁNÍCÍ SKUPINY A JEJICH VYUŽITÍ V CE A HPLC

**JAN CVAK^{a,b}, ALEŠ HONZÁTKO^b, TOMÁŠ TRNKA^a a
MIROSLAV FLIEGER^b**

*^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta,
Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;*

^bMikrobiologický ústav Akademie věd České republiky,
Videňská 1083, 142 20 Praha 4,
jan_cvak@biomed.cas.cz

Allyltergurid (**1**) je první ze sloučenin odvozených od námelových alkaloidů užívaná pro chirální separace¹ především nemodifikovaných (volných) karboxylových kyselin s chirálním centrem v α poloze ke karboxylové skupině. Mechanismus chirálního rozpoznávání byl detailně studován pomocí rentgenové strukturní analýzy komplexů této látky s profeny (2-aryl deriváty kyseliny propionové) a některými enantiomery dansylovaných aminokyselin². Z výsledků těchto analýz byly určeny čtyři základní interakce mající rozhodující vliv na účinnost tohoto chirálního selektoru³ a to: 1. vznik vodíkové vazby mezi vodíkem karboxylové skupiny analytu a bazickým dusíkem (N6 – proton akceptor) selektoru. 2. vznik vodíkové vazby mezi vodíkem vázaným na močovinnovém dusíku N1' (proton donor) a kyslíkem karboxylové skupiny. Oba tyto dusíkové atomy obklopují chirální atom uhlíku v poloze C8. 3. vznik stabilizující interakce analytu (π - π , vodíková vazba, atd.) s další molekulou chirálního selektoru.



- 1**, R¹ = allyl, R² = ethyl
2, R¹ = allyl, R² = methyl
3, R¹ = allyl, R² = isopropyl

Celý tento process je kontrolován sterickým bráněním vazebného místa postranním řetězcem močovinnového zbytku. V této práci jsme studovali vliv velikosti tohoto postranního řetězce na schopnost chirálního selektoru dělit enantiomery dansylovaných aminokyselin, různých profenů a pesticidů v řadě methyl (**2**), ethyl (**1**), isopropyl (**3**). Ze získaných výsledků vyplynulo, že enantioselektivita i rozlišení klesají se zvětšujícím se substituentem, tzn. zvyšující se sterickou zábranou, což potvrzuje výsledky získané pomocí rentgenové analýzy.

Tato práce byla podporována grantem FRVŠ č. 2795/G4-a/2003.

LITERATURA

- Olšovská J., Flieger M., Bachechi F., Messina A., Sinibaldi M.: *Chirality* **11**, 291 (1999).
- Bachechi F., Flieger M., Sinibaldi M.: *Acta Cryst.* **C53**, 136 (1997).
- Bachechi F., Flieger M., Sinibaldi M.: *Structural Chem.* **13**, 41 (2002).

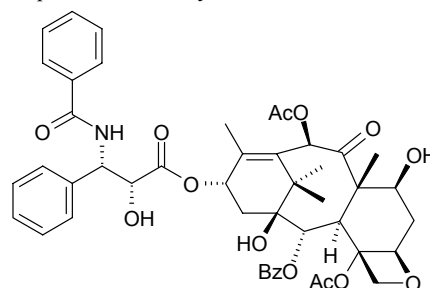
PRŮMYSLOVÁ IZOLACE PACLITAXELU

LADISLAV CVAK a MARTIN BUCHTA

IVAX Pharmaceuticals, 747 70 Opava,
Ladislav_Cvak@ivax-cz.com, Martin_Buchta@ivax-cz.com

Paclitaxel (TAXOL[®]) je přírodní látka izolovaná poprvé z kůry pacifického tisu (*Taxus brevifolia*). V devadesátých letech byla tato látka zavedena do klinického užívání jako cytostatikum a v současné době je komerčně i terapeuticky nejúspěšnějším léčivem této skupiny.

Firma IVAX Pharmaceuticals Opava zahájila v roce 2003 řádnou výrobu paclitaxelu, který je izolován z jehličí a kůry tisu. V přednášce bude podán přehled o historii výzkumu paclitaxelu. Důkladně pak budou diskutovány různé možnosti průmyslové výroby: izolace z tisu, parciální a totální syntéza a fermentační produkce tkáňovými kulturami či houbami.

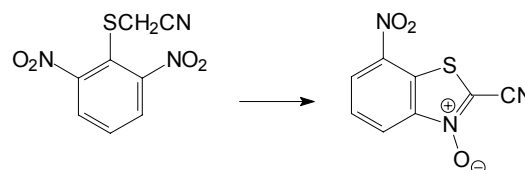


SYNTEZA A KINETICKÉ CHOVÁNÍ 2,6-DINITRO-FENYLSULFANYL-ETHANNITRILU

JIŘÍ ČERNÝ a VLADIMÍR MACHÁČEK

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická,
Univerzita Pardubice, nám. Čs. legii 565, 53210 Pardubice,
ikanek@email.cz

Cílem práce je studium bazické cyklizace 2,6-dinitrofenylsulfanylethannitrilu na 2-kyan-7-nitrobenzo[d]thiazol-3-oxid.



Výchozí 2,6-dinitrofenylsulfanylethannitril byl připraven několikastupňovou syntézou. V prvním kroku reagoval 2,6-dinitrofenol s oxychloridem fosforečným v pyridinu za vzniku 2,6-dinitrochlorbenzenu. Ten reagoval se sulfanylethannitrem v 1,2-dimethoxyethanu za přítomnosti triethylaminu za vzniku 2,6-dinitrofenylsulfanylethannitrilu spolu s minoritním podílem jeho cyklizátu – 2-kyan-7-nitrobenzo[d]thiazol-3-oxidu. Sulfanylethannitril, který je velmi nestabilní, byl připraven ve dvou krocích. V prvním kroku reagoval chloracetonitril s

thiooctovou *S*-kyselinou a vznikl *S*-acetylsulfanylethannitril, který byl posléze solvolyzován v methanolu v přítomnosti Amberlystu 15 za vzniku sulfanylethannitrilu.

Byla studována kinetika a mechanismus cyklizační reakce 2,6-dinitrofenylsulfanyl-ethannitrilu na 2-kyan-7-nitrobenzo[d]thiazol-3-oxid v methanoličtých roztocích aminových, acetátových a methoxyacetátových pufrů při 25 °C za podmínek pseudoprvního řádu. V 2,4-dichlorfenolátových pufrů probíhá srovnatelně rychlá následná reakce. Produktem následné reakce je 2-karbamoyl-7-nitrobenzo[d]thiazol-3-oxid. Tento závěr byl potvrzen také nezávislou syntézou této látky.

Zjištěné závislosti pozorované rychlostní konstanty (k_{poz}) na koncentraci báze v pufru jsou lineární. Zjištěné pozorované rychlostní konstanty pro *N*-methylpiperidinové pufrů splňují jednu závislost bez ohledu na poměr báze – kyselina. Ze závislosti k_{poz} na koncentraci báze extrapolované na nulovou koncentraci báze byly zjištěny rychlostní konstanty reakce katalyzované methanolátovým iontem (k_{extrapol}). Závislosti kextrapol na koncentraci methanolátu nejsou lineární. Pro toto chování není zatím uspokojivé vysvětlení.

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

PROTEIN ENGINEERING OF HALOALKANE DEHALOGENASES

JIŘÍ DAMBORSKÝ^a, ANDREA JESENSKÁ^a, ZBYNĚK PROKOP^a, JAN KMUNÍČEK^a, MICHAL BOHÁČ^a, RADKA CHALOUPKOVÁ^a, MARTINA PAVLOVÁ^a, MARTA MONINCOVÁ^a, MICHAL OTYEPKA^b, YUJI NAGATA^c, and AARON OAKLEY^d

^aNational Centre for Biomolecular Research, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37, Brno, Czech Republic;

^bDepartment of Inorganic and Physical Chemistry, Palacký University, tř. Svobody 26, 771 46, Olomouc, Czech Republic;

^cDepartment of Environmental Life Sciences, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, Katahira, Sendai, 980-8577, Japan; ^dCrystallography Centre, School of Biomedical and Chemical Sciences, University of Western Australia, 35 Stirling Highway, Crawley, WA 6009, Australia, jiri@chemi.muni.cz

Haloalkane dehalogenases (E.C. 3.8.1.5) are microbial enzymes that utilise water as the only co-substrate to transform haloalkanes into halide ions and alcohols. These enzymes have a potential application in detoxification of subsurface pollutants, recovery of industrial side products and biosensors. Modification of their substrate specificity and activity is required for optimisation of catalytic properties for biotechnological applications.

This presentation will summarise the results of long-term (10 years) research project focused on the study of structure-function relationships and engineering of haloalkane dehalogenases.

The major objectives of the project are: (i) to understand the structural determinants of catalytic activity and substrate

specificity of these enzymes, (ii) to design mutant proteins with modified catalytic properties, (iii) to construct these mutants using DNA-recombinant technologies and (iv) to characterise them structurally (Figure 1) and functionally.

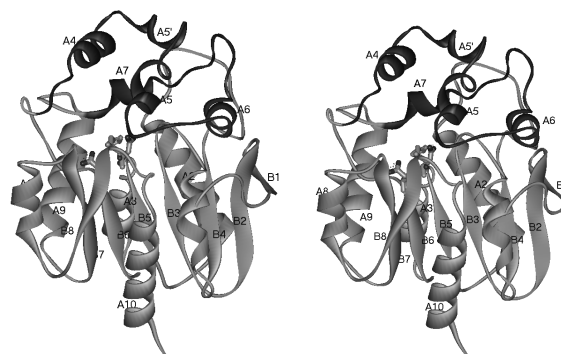


FIGURE 1: Three dimensional structure of haloalkane dehalogenase with main (gray) and cap (black) domain. Catalytic residues are shown in stick

The use of bioinformatics and computer modelling techniques, such as sequence comparisons, molecular docking, quantum mechanics and molecular dynamics for study of basic principles of enzyme catalysis at a molecular level and for rational design of mutant proteins with desired catalytic properties will be demonstrated.

BIOLOGICKÁ AKTIVITA SUBSTITUOVANÝCH ARYLSULFANYLOVÝCH DERIVÁTŮ PYRAZIN-2-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

JOSEF JAMPÍLEK^a, MARTIN DOLEŽAL^a, JIŘÍ KUNEŠ^a, VLADIMÍR BUCHTA^b a DANIEL JUN^c

^aVýzkumné Centrum LN00B125, ^bKatedra lékařských a biologických věd, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^cKatedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, PO BOX 35/T, 500 01 Hradec Králové, jamp@faf.cuni.cz, dolezalm@faf.cuni.cz, kunes@faf.cuni.cz, buchta@faf.cuni.cz, jun@faf.cuni.cz

Naše pracoviště se dlouhodobě zabývá studiem nových biologicky aktivních derivátů pyrazinu¹⁻³. Toto sdělení informuje o antifungální a antiagregační aktivitě derivátů 5- resp. 6-[(3-methoxyfenyl)sulfanyl]pyrazin-2-karboxylové kyseliny a 5- resp. 6-[(4-methoxyfenyl)sulfanyl]pyrazin-2-karboxylové kyseliny.

S deriváty byl proveden *in vitro* test na antifungální aktivitu za použití mikrodiluční bujónové metody v destičkách. Vybrané sloučeniny byly testovány *in vitro* na antiagregační aktivitu v lidské PRP. Jako agonista byla použita kyselina arachidonová.

Studie vznikla za podpory MŠMT ČR (Výzkumné centrum LN00B125, MSM 111600001, MSM 111600002 a FRVŠ

2998/G6/2003) a Ligy proti rakovině v Praze z výtěžku Běhu Terryho Foxe.

LITERATURA

1. Krinková J., Doležal M., Hartl J., Buchta V., Pour M.: *Farmaco* 57, 71 (2002).
2. Doležal M., Miletín M., Kuneš J., Králová K.: *Molecules* 7, 363 (2002).
3. Doležal M., Jampilek J., Osička Z., Kuneš J., Buchta V., Vichová P.: *Farmaco* 58, v tisku (2003).

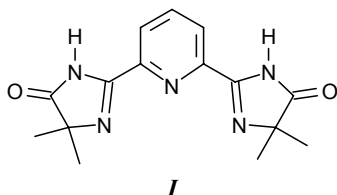
SYNTEZA A CHARAKTERIZACE 2,6-BIS(4-ISOPROPYL-4-METHYL-4,5-DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-5-ONYL)PYRIDINŮ

PAVEL DRABINA^a, MILOŠ SEDLÁK^a, JIŘÍ HANUSEK^a a JITKA MORAVCOVÁ^b

^aKatedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legii 565, 532 10 Pardubice;

^bÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, pavel.drabina@upce.cz

Jednou z nejintenzivněji zkoumaných oblastí organické chemie v současnosti je syntéza a charakterizace nových ligandů vytvářejících koordinační sloučeniny s kovy. Tyto komplexy heterocyklických sloučenin nacházejí uplatnění v mnoha oblastech. Jestliže ligand komplexu obsahuje chirální centrum, pak takovéto komplexy mohou být použity jako homogenní katalyzátory pro asymetrickou syntézu¹.



V dříve publikovaných pracích byla popsána syntéza a NMR spektra substituovaných 4,4-dialkyl-4,5-dihydro-2-fenyl-1H-imidazol-5-onů². V současnosti jsme připravili nové 2,6-bis(4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-2-fenyl-1H-imidazol-5-onyl)pyridiny (**I**), které jsou formálně velmi podobné s dobře známými oxazolinovými deriváty („Pyboxy“) a terpyridiny („Terpy“).

Tyto 2,6-bis(4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-2-fenyl-1H-imidazol-5-onyl)pyridiny (*R,R*) s $[\alpha]_D^{+32}$ ° a (*S,S*) s $[\alpha]_D^{-33}$ ° jsme získali cyklizační reakcí příslušných acylovaných butanamidů. Mesoforma 2,6-bis(4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-2-fenyl-1H-imidazol-5-onyl)pyridinu (*R,S*) byla získána krystalizací z racemické směsi. Všechny připravené ligandy byly charakterizovány pomocí ¹H, ¹³C NMR spektroskopie a rentgenové difrakce. Dále jsme připravili komplexy těchto ligandů s kobaltem, rhodiem a železem, které mohou být potenciálními katalyzátory pro enantioselektivní reakce.

Práce byla podpořena projektem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy CI MSM 253 100 001 a je součástí projektu IG 330 005/2010/3320.

LITERATURA

1. Ojima I. Ed.: *In Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH Publishers Ltd. 1993.
2. Sedlák M., Halama A., Mitaš P., Kaválek J., Macháček V.: *J. Heterocyclic Chem.* 34, 1227 (1997).

INTERAKCE DERIVÁTŮ ELIPTICINŮ S PÁRY BAZÍ DNA (*AB INITIO* VÝPOČTY A EMPIRICKÉ POTENCIÁLY)

MARTIN DRAČÍNSKÝ^a a OBIS D. CASTAÑO^b

^aKatedra organické chemie a radiochemie PřF UK, Albertov 6, 12843 Praha, ^bDepartamento de química física, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Španělsko, martindraca@yahoo.com

Elipticin a jeho deriváty (zejména 9-hydroxyderiváty) jsou protinádorová léčiva¹. Dosud není znám mechanismus jejich působení, silná vazba na DNA (zejména interkalace) je však nutnou podmínkou jejich účinku². Nejjednodušší model pro popis interkalujících systémů je jeden pár bází a jedna molekula interkalátoru³. I pro tento jednoduchý model jsou výpočty interakční energie *ab initio* velmi náročné (jak časově, tak na počítačové vybavení) a pro rozsáhlejší systémy jsou zcela neproveditelné. Empirické potenciály se běžně používají pro výpočet geometrií a dalších vlastností (včetně termodynamických) a lze je použít i v případě velkých molekul (DNA, proteiny).

V této práci byly provedeny výpočty *ab initio* interakční energie pěti různých derivátů elipticinu s páry bází DNA (adenin-thymin a guanin-cytosin) a byla zkoumána závislost interakční energie na vzdálenosti mezi interkalátorem a párem bází a na úhlu pootočení mezi nimi. Výsledky byly porovnány se třemi různými empirickými potenciály a byla vyhodnocena účinnost jednotlivých potenciálů.

LITERATURA

1. Fosse et al.: *Mol. Pharm.* 42, 590 (1992).
2. Auclair C.: *Arch. Biochem. Biophys.* 259, 1 (1987).
3. Řeha D., Kabeláč M., Ryjáček F., Šponer J., Šponer J. E., Elstner M., Suhai P.: *J. Am. Chem. Soc.* 124, 3366 (2002).

SYNTHESIS OF SYNTHONS FOR STEROIDAL DENDRIMER CONSTRUCTION

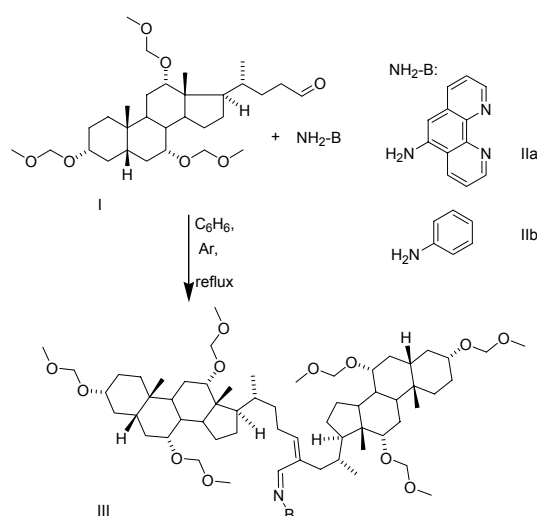
PAVEL DRAŠAR^{a,c}, VLADIMÍR KRÁL^{a,c}, MYKHAYLO DUKH^{a,c}, LADISLAV KALVODA^{b,†}, IVAN ČERNÝ^a, VLADIMÍR POUZAR^a, and DAVID ŠAMAN^a

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry AS CR, 166 10 Prague 6, ^bSynlab, 250 97 Prague-Běchovice,

^cInstitute of Chemical Technology, 166 28 Prague 6,
drasar@uochb.cas.cz

The quest for modified receptors and self-assembly blocks^{1,2} yielded into the synthesis of several unexpected condensation products³ resulting from the steroid side chain terminal aldehyde auto-condensation induced by basic catalysis⁴. The influence of different bases was studied.

Thus, (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-tris(methoxymethoxy)cholan-24-al (**I** ref.⁵) was, upon basic catalysis condensed to branched dimeric condensation product with terminal aldehyde, which was further condensed without isolation with 5-amino-1,10-phenanthroline (**IIa**) in benzene. This reaction was compared with reactions of some other amines, and with aniline the similar condensation product was formed, whereas with pyridin and 1,10-phenanthroline there was no such condensation observed. After chromatographic purification imines **III** were obtained in both positive cases, however, the condensation product with parent unchanged aldehyde **I** was not detected in any case.



The resulting compounds were reduced to the one, which could exhibit strong organogelating properties as demonstrated by Shinkai (cf. e.g.⁶), the studies on this phenomenon are being performed⁷.

The support from the research project Z4 055 905 (MD, IC, VP), from the Ministry of education of the CR, project No. 223300006 (PD) as well as from Spechem Ltd., Prague is greatly acknowledged.

REFERENCES

1. a) Dukh M., Drašar P., Černý I., Pouzar V., Shriver J. A., Král V. M., Sessler J. L.: *Supramolecular Chemistry* 14, 237 (2002). b) Dukh M., Černý I., Urbanský M., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Czech*, 290491 (2002). c) Dukh M., Šaman D., Kroulík J., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Tetrahedron* 59, 4069 (2003).
2. a) Kochana J., Parczewski A.: *Chem. Anal.* 42, 411 (1997). b) Vanko G., Nagy S., Homonnay Z., Vertes A.: *Hyperfine Interact.* 126, 163 (2000).

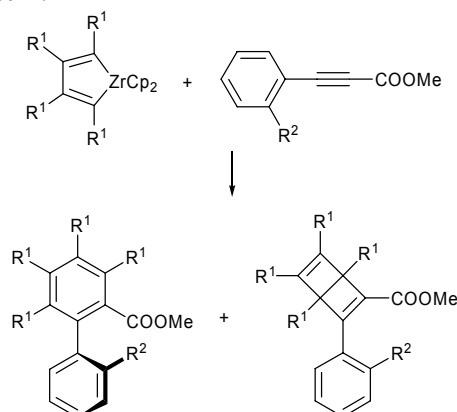
3. Šaman D., Dukh M., Drašar P., Král V., Kolehmainen E.: *2001 Nordic NMR Symposium, and 23rd Finnish NMR Symposium*, Helsinki Finland, Book of Abstracts, p. 55, Yliopistopaino Helsinki, 2001.
4. Dukh M., Kalvoda L., Šaman D., Černý I., Pouzar V., Král V. M., Drašar P.: *Chem. Listy* 96, 400 (2002).
5. Dukh M., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Chem. Listy* 95, 749 (2001).
6. Jung J. H., Nakashima K., Shinkai S.: *Nano Lett.* 1, 145 (2001).
7. Dukh M., Kalvoda L., Kroulík J., Šaman D., Pouzar V., Černý I., Král V. M., Drašar P.: *Chem. Listy* 96, 956 (2002).

PŘÍPRAVA ATROPOIZOMERNÍCH BIARYLŮ POMOCÍ CYKLOTRIMERIZACE ALKYNŮ

LENKA DUFKOVÁ a MARTIN KOTORA*

Přírodovědecká fakulta Universita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2,
katora@natur.cuni.cz

Cyklotrimerizační reakce jsou vhodnou metodou přípravy arenů, neboť tímto způsobem je možné připravit substituované areny ze tří různých alkynů. V případě, že jeden z alkynů je arylalkyn, může být tato metoda základem alternativní syntézy biarylů, které se běžně připravují cross-couplingovými reakcemi.



Pro přípravu biarylů z alkynů byla zvolena reakce tetraalkylsubstituovaných zirkonacyklopentadienů s ortho-arylpropynoáty v přítomnosti stechiometrického množství CuCl^1 nebo $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2^2$, která je standardní metodou pro přípravu polysubstituovaných arenů. Reakce probíhaly podle očekávání (schéma 1), ovšem v případě reakcí s CuCl byl kromě biarylů pozorován i vznik Dewarových benzenů. Jejich tvorba jasně ukazuje, že se během reakce uplatňuje i dosud nepozorovaný reakční mechanismus.

Touto metodou jsme připravili řadu 2,2'-disubstituovaných, potenciálně atropoizomerních biarylů v přijatelných výtěžcích. Navíc byl objeven další možný reakční mechanismus rozkladu zirkonacyklopentadienů.

Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/01/0863.

Sigma-Aldrich, s.r.o., Pobřežní 46, 186 21, Praha 8

LITERATURA

1. (a) Takahashi T., Xi Z. F., Kotora M.: J. Chem. Soc., Chem. Commun, 1995, 361. (b) Takahashi T., Xi Z. F., Yamazaki A., Liu Y. H., Nakajima K., Kotora M.: J. Am. Chem. Soc. 120, 1672 (1998).
2. Takahashi T., Tsai F. Y., Li Y. Z., Nakajima K., Kotora M.: J. Am. Chem. Soc. 121, 11093 (1999).

SYNTETICKÉ PŘÍSTUPY K UNCININU

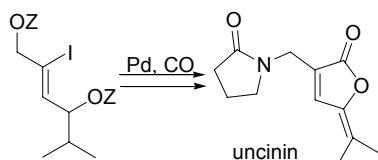
HELENA FÁKOVÁ a MILAN POUR

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

Uncinin¹ je jedním z alkaloidů izolovaných z rostliny *Artabotrys uncinatus*, která byla v minulosti využívána na Taiwanu v lidovém léčitelství. Bylo prokázáno, že některé z těchto alkaloidů skutečně vykazují určitý druh cytotoxické aktivity. Možnost výskytu zajímavých biologických vlastností indikuje i struktura, která je kombinací 5-alkylidenbutenolidu a pyrrolidinu.

Potenciální biologická aktivita je také hlavním důvodem, proč jsme iniciovali syntetické studie, které by měly vyústit v totální syntézu uncininu a dále přípravu různých analog. Vysoce funkcionalizovaná molekula látky rovněž nabízí aplikaci některých modernějších syntetických metod a v neposlední řadě by totální syntéza potvrdila strukturu, odvozenou pouze na základě spektrálních údajů.

Dvě hlavní syntetické cesty jsou založeny na (a) elektrofilní cyklizaci dimethyl-prenylmalonátu a (b) Pd-katalyzované karbonylaci vhodného prekursoru.



Projekt je podporován grantem 262/2003/B-CH/FaF Grantové agentury UK.

LITERATURA

1. Hsieh T. J., Chang F. R., Chia Y. C., Chen C. Y., Lin H. C., Chiu H. F., Wu Y. C.: J. Nat. Prod. 64, 1157 (2001).

PROTEOMIKA – OPROTI GENETICKÉMU MATERIÁLU JE PROTEINOVÉ SLOŽENÍ ORGANISMU VELMI PROMĚNNÉ

MARTIN FUSEK

Hlavní práce na určení lidského genomu jsou skončeny a sekvence obrovského množství párů bází, které lidský genom tvoří (zhruba 3×10^9 bází), je známa¹. Kromě toho jsou určeny sekvenční DNK řady modelových organismů, jako bakterií *Escherichia coli*², kvasinek *Saccharomyces cerevisiae*³, rostliny *Arabidopsis thaliana*⁴, červa *Caenorhabditis elegans*⁵ a dalších. Informace, kterou tato gigantická sekvenční práce poskytuje, je v jistém směru překvapivá – nyní již víme, že lidský genom obsahuje informace pouze pro 30 000 až 40 000 proteinů (tedy informace o sekvenci proteinů zabírá v sekvenci DNK zhruba 2 %). To znamená, že většina sekvenční DNK není do proteinů překládána, ale slouží k regulačním účelům, strukturním a také k neznámým funkcím. Nicméně, počet proteinových individualit, které mohou být v lidském organismu nalezeny, se bude pohybovat řádově ve stovkách tisíců až v milionech. K tomuto závěru vede poznatek, že u proteinů dochází k řadě změn, které nastávají až po transkripci z DNK či translaci z RNK. A tak jedna informace, která je dána sekvencí DNK, je zmnožena na úrovni proteinů do mnoha funkčně odlišných variant. Tyto varianty potom určují mnoho vlastností organismu nebo jeho částí.

Otázky spojené právě s těmito variacemi na úrovni proteinů řeší proteomika⁶. Proteomika navazuje na data získaná genomickým výzkumem, ale kvalitativně zvyšuje hodnotu informace, kterou získáme. Tak jako genomika představovala inventarizaci genetického materiálu, tak proteomika znamená inventarizaci proteinové výbavy, ale především zachycuje dynamiku jejích změn.

K základním otázkám proteomiky patří :

- jak je informace daná sekvencí DNK ještě upravována (tedy otázky spojené s alternativním sestihem informační RNK a posttranslačními modifikacemi);
- jak je tato pozměněná informace odražena ve funkci daných proteinů;
- jak se mění hladina sledovaných proteinů v závislosti na vývoji organismu a jaké jsou rozdíly v proteinové výbavě mezi jednotlivými tkáněmi či orgány;
- jak se projeví patologické změny v proteinové výbavě dané buňky či tkáně.

Metodicky představuje proteomika novou výzvu, protože problémy, se kterými tato vědní oblast bojuje, jsou dány především daleko větší rozmanitostí ve složení a vlastnostech proteinů v porovnání s prací s materiálem DNK. Experimentálně zatím proteomika spoléhá především na dělení souboru proteinů pomocí dvourozměrné elektroforézy a na vyhodnocení (identifikaci a kvantifikaci proteinů) pomocí hmotové spektrometrie. Nedílnou součástí je potom bioinformatika, která obrovské množství dat dovoluje racionálně archívat a porovnávat.

Jaká jsou vlastně očekávání spojená s rozvojem této vědecké disciplíny? Výsledky proteomického výzkumu slibují, kromě čistě vědeckých a obecných biologicko-biochemických informací, především identifikaci nových cílových molekul pro farmaceutický výzkum. Hlavní směr výzkumu je samozřejmě motivován snahou porozumět lépe vzniku a odstranění lidských chorob.

LITERATURA

1. The Human Genome. *Nature*, 2001, 409; *Science*, 2001, 291.
2. Blattner F. R., Plunkett G. 3rd, Bloch C. A., Perna N. T., Burland V., Riley M., Collado-Vides J., Glasner J. D., Rode C. K., Mayhew G. F., Gregor J., Davis N. W., Kirkpatrick H. A., Goeden M. A., Rose D. J., Mau B., Shao Y.: *Science* 277, 1453 (1997).
3. Goffeau A., Barrell B. G., Bussey H., Davis R. W., Dujon B., Feldmann H., Galibert F., Hoheisel J. D., Jacq C., Johnston M., Louis E. J., Mewes H. W., Murakami Y., Philippsen P., Tettelin H., Oliver S. G.: *Science* 274, 563 (1996).
4. The Arabidopsis Genome Initiative: *Nature* 408, 796 (2000).
5. *C. elegans* Sequencing consortium: *Science* 282, 2012 (1998).
6. Wilkins M. R., Sanchez J.-C., Gooley A. A., Apel R. D., Humphrey-Smith I., Hochstrasser D. F., Williams, K. F.: *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* 13, 19 (1996).

POLYFLUOROVANÉ ACETYLENY, NOVÉ STAVEBNÍ BLOKY PRO FLUOROVOU CHEMII

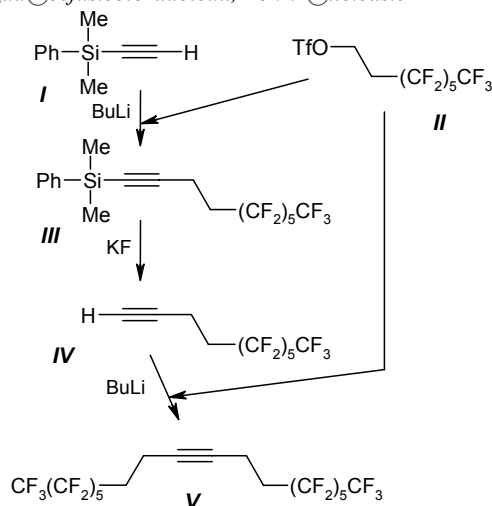
TOMÁŠ BŘÍZA^{a1}, JAROSLAV KVÍČALA^{a2}, MARTIN HAVLÍK^{a3}, OLDŘICH PALETA^{a4}, MARTIN KOTORA^b, MAGDALENA KVÍČALOVÁ^{c1} a OTOMAR KRÍŽ^{c2}

^{a1}Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bKatedra organické chemie a biochemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, ; ^cKatchem, s.r.o., 250 68 Řež,

^{a1}Ftor@seznam.cz; ^{a2}kvicalaj@netscape.net, ^{a3}havlikm@email.cz,

^{a4}Oldrich.Paleta@vscht.cz, ^bkotora@natur.cuni.cz,

^{c1}magda@eefus.colorado.edu, ^{c2}okriz@iic.cas.cz



Organická chemie využívající sloučenin s polyfluorovanými řetězci zažívá v poslední době bouřlivý rozvoj v souvislosti s nástupem reakčních a izolačních technik

známých pod souhrnným názvem fluorová chemie (fluorous chemistry)¹. V souvislosti se syntézou nových polyfluorovaných cyklopentadienů jako ligandů pro fluorovou bifázovou katalýzu jsme připravili nové polyfluorované acetyleny **IV**, **V**, obsahující jeden nebo dva perfluorované řetězce oddělené od reakčního centra ethylenovými spojkami². Syntéza využívá jako klíčových intermediátů ethynyl(fenyl)dimethylsilanu (**I**) a 2-(perfluorohexyl)ethyl-triflátu (**II**).

Zatímco vnitřní acetylen **V** byl využit pro přípravu polyfluorovaných cyklopentadienů a benzenů, terminální acetylen **IV** poskytl reakci s arachno-dekaboranem první známý karboran obsahující polyfluorovaný řetězec.

Práce byla provedena za podpory grantu GA AV ČR A4072203.

LITERATURA

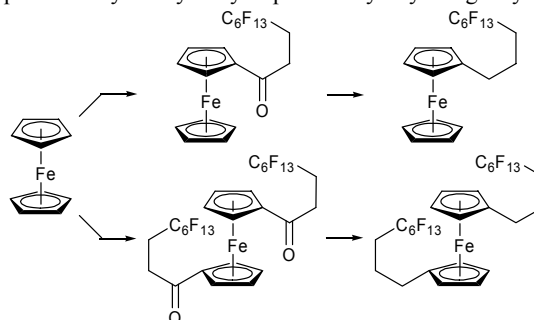
1. Gladysz J. A., Curran D. P.: *Tetrahedron* 58, 3023 (2002).
2. Bříza T., Kvíčala J., Paleta O.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 68, 1043 (2003).

PŘÍPRAVA PERFLUORALKYLOVANÝCH METALOCENŮ: (PERFLUORALKYL)ACYLACE FERROCENU

DAVID HAZAFY a MARTIN KOTORA*

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha 2, kotora@natur.cuni.cz

V poslední několika letech se klade značný důraz na zvýšení efektivity homogenně katalyzovaných reakcí, což jednak znamená účinné oddělení katalyzátoru od produktu, tak jeho opětovné použití v dalších krocích. Jedním z možných přístupů je používání dvoufázového prostředí perfluorované rozpouštědlo – organické rozpouštědlo, ve kterém je katalyzátor rozpustný v perfluorované fázi a substráty v organické. Z toho hlediska je značný zájem na vývoj a přípravu různých typů perfluoralkylovaných komplexů přechodných kovů, které jsou využitelné pro homogenní katalýzu. Značný pokrok byl již dosažen v oblasti přípravy komplexů s perfluoralkylovanými fosfinovými ligandy, ale málo prozkoumaná je oblast přípravy komplexů s perfluoralkylovanými cyklopentadienylovými ligandy¹.



Jedním z možných přístupů jejich přípravy je přímá perfluoralkylace cyklopentadienylových komplexů a díky aromatickému charakteru cyklopentadienylových kruhů je možné využít Friedel-Craftsovu acylaci s příslušným (perfluoralkyl)acyl halogenidem. Jako model byla zvolena acylace ferrocenu s 3-(perfluorhexyl)propanoyl chloridem, při které byl zkoumán vliv poměru reaktantů na distribuci produktů a jejich další transformace. Dále byl zkoumán vliv „můstku“ mezi cyklopentadienylovým kruhem a perfluoralkylovým řetězcem na redox vlastnosti získaných ferrocenů².

Práce byla provedena za podpory grantu GA AV ČR IAA4072203.

LITERATURA

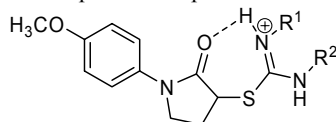
1. Bříza T., Kvíčala J., Paleta O., Čermák J.: *Tetrahedron* 58, 3841 (2002).
2. Hazafy D., Sobociková M., Štěpnička P., Ludvík J., Katora M.: *J. Fluorine Chem.*, v tisku (2003).

ANOMÁLNÍ VLIV METHYLSUBSTITUCE NA HODNOTY pK_a S-(1-FENYLPYRROLIDIN-2-ON-3-YL)ISOTHIURONIOVÝCH SOLÍ

LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ¹, MILOŠ SEDLÁK², MILAN ERBEN² a JIŘÍ HANUSEK²

¹Zentiva, VÚFB a.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 01 Praha 10, ²Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, Čs. Legii 565, 532 10 Pardubice, Hejtmankova@vufb.cz, Milos.Sedlak@upce.cz

Transformační reakce substituovaných S-(1-fenylpyrrolidin-2-on-3-yl)isothiuroniových solí poskytují substituované fenylaminoethylthiazolidin-4-ony¹. Jelikož reakčním centrem transformační reakce je volná aminoskupina isothiomočoviny (protonované isothiuroniové soli uvedené reakci nepodléhají), je nezbytné korigovat pozorovanou rychlostní konstantu k_{obs} na koncentraci neprotonované reaktivní formy. Z tohoto důvodu bylo nezbytné stanovit hodnoty pK_a isothiuroniových solí **1a-c**. Měření byla provedena spektrálně a potenciometrickou titrací.



- 1a:** $R^1=R^2=H$
1b: $R^1=H, R^2=CH_3$
1c: $R^1=R^2=CH_3$

Hodnoty pK_a jednotlivých derivátů se liší v závislosti na methylsubstituci na obou dusíkových atomech isothiuroniové části molekuly: [1-(4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-on-3-yl] isothiuronium bromid (**1a**) pK_a 7,3, S-[1-(4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-on-3-yl] N-methylisothiuronium bromid (**1b**) pK_a 8,8 a S-[1-(4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-on-3-yl] N,N'-dimethylisothiuronium bromid (**1c**) pK_a 10,3. Námi

nalezený řádový rozdíl v hodnotách pK_a může být částečně vysvětlen pozitivním induktivním efektem methylskupin. Dále se uplatňuje výrazné ovlivnění hodnot pK_a tvorbou intramolekulárních vodíkových vazeb.

V tomto případě vzniká relativně stabilní sedmičlenný cyklus. Odštěpení exocyklického protonu z N-methylderivátu **1b** je mnohem výhodnější než odštěpení endocyklického protonu z N,N'-dimethylderivátu **1c**. Hodnota pK_a nejkyslejšího derivátu **1a** je ovlivněna statistickým faktorem. Podobné značné ovlivnění ionizace bylo zjištěno již dříve v případě náhrady vodíku za methylskupinu u N-acetylthiomočoviny².

Práce byla podpořena Grantovou agenturou ČR, číslo grantu 203/02/D170.

LITERATURA

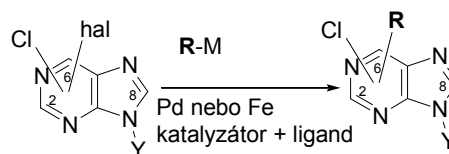
1. Sedlák M., Hanusek J., Hejtmánková L., Kašparová P.: *Org. Biomol. Chem.* 2003, 1204.
2. Kaválek J., Jirman J., Macháček V., Štěrba V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 52, 1992 (1987).

REGIOSELEKTIVNÍ CROSS-COUPLING REAKCE DIHALOGENPURINŮ

MICHAL HOCEK a DANA HOCKOVÁ

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha 6, hocek@uochb.cas.cz

Cross-coupling reakce 2,6- a 6,8-dihalogenpurinových derivátů probíhají regioselektivně¹. U dichlorpurinů probíhá reakce s jedním ekvivalentem organokovového činidla přednostně v poloze 6, zatímco u chlor-jodpurinů probíhá v poloze lépe odstupující skupiny (jod). Zbývající halogen může být nahrazen jiným substituentem např. nukleofilní substitucí nebo dalším cross-couplingem. Byly studovány Pd- a Fe-katalyzované reakce různých dihalogenpurinů s alkyl-, magnesium halogenidy, alkylzink halogenidy, trialkylhlinitky a aryboronovými kyselinami a tyto reakce byly využity²⁻⁴ v regioselektivní syntéze modifikovaných purinových bází a nukleosidů pro studium biologické aktivity.



R = alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl
M = MgCl, ZnCl, AlR₂, B(OH)₂

Práce je součástí výzkumného záměru Z4 055 905 a byla podporována GA AV ČR (grant č. B4055201) a firmou Sumika Fine Chemicals, Co. Ltd. (Osaka, Japan).

LITERATURA

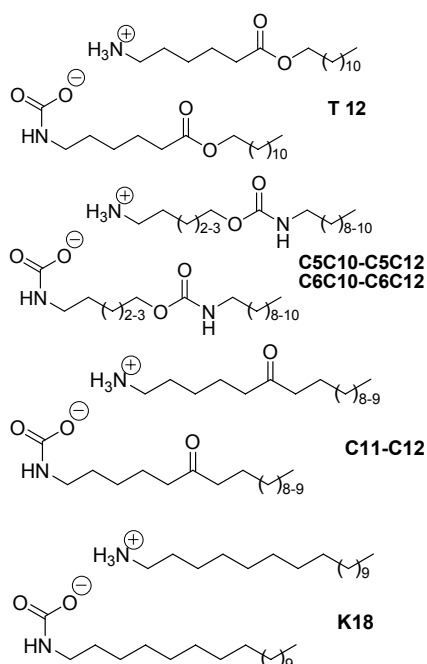
1. Hocek M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 245.

2. Hocek M., Hocková D., Štambaský J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 68, 837 (2003).
3. Hocek M., Votruba I., Dvořáková H.: Tetrahedron 59, 607 (2003).
4. Hocek M., Dvořáková H.: J. Org. Chem. 68, 5773 (2003).

SROVNÁNÍ TRANSDERMÁLNĚ AKCELERAČNÍ AKTIVITY SLOUČENIN NA BÁZI SOLÍ KARBÁMOVÝCH KYSELIN

TOMÁŠ HOLAS, ALEXANDR HRABÁLEK a KATEŘINA VÁVROVÁ

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, holas@faf.cuni.cz



Cílem práce bylo otestovat a porovnat fyzikálně-chemické vlastnosti nasyntetizovaných analogů nejúčinnějšího akceleraantu transdermální penetrace Transkarbamu 12.

Schopnost připravených látek urychlovat průnik theofylinu přes prasečí kůži byla testována *in vitro*.

Tato práce byla uskutečněna za finanční podpory FRVŠ (grant č. 2989/G4/2003), GA UK č. 246/2002/B-CH/FaF a Výzkumného záměru MSM 111600001.

VÝBĚR PROMĚNNÝCH PRO QSAR (QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS)

MIROSLAV HOLÍK^a a JOSEF HALÁMEK^b

^aKatedra teoretické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita v Brně, Kotlářská 2, CZ 611 37 Brno, ^bÚstav přístrojové techniky, AV ČR, Královopolská 147, CZ 612 64 Brno, holik@chemi.muni.cz, josef@isibrno.cz

Biologická aktivita chemických sloučenin je často závislá na jejich kontaktních, energetických a sterických vlastnostech. Toho se využívá k odhadu biologické aktivity u látek dosud netestovaných, jejichž fyzikálně-chemické vlastnosti se dají najít v tabulkách nebo snadno vypočítat. Běžně se postupuje tak, že se u tzv. učicího souboru sloučenin koreluje jejich biologická aktivita s hydrofobností (vyjádřenou jako $\log P$, kde P je rozdělovací koeficient mezi oktanolem a vodou) a výsledek se koriguje pomocí nějaké energetické konstanty (např. tvorné teplo, Hammettova sigma konstanta) a sterického příspěvku (např. ES konstanta Taftova). Přitom se vychází ze zkušenosti a nějaký výběr mezi podobnými konstantami se neprovádí. V případě uspokojivé korelace se pak získaný model použije k předpovědi biologické aktivity u podobných sloučenin.

Tento postup může dát zcela nesprávný odhad, pokud jsou parametry lineárního modelu statisticky málo významné nebo pokud jsou jednotlivé použité proměnné vzájemně lineárně závislé (tzv. multikolinearita). K odstranění multikolinearity je již dlouhá léta nabízena metoda hlavních komponent, která převádí reálné proměnné na ortogonální latentní proměnné. „Budeme raději žít s kolinearitou“ než s latentními proměnnými, prohlašují¹ zkušení odborníci v QSAR. Náš postup vychází těmto chemikům vstříc a současně řeší problémy s multikolinearitou. Z většího souboru původních proměnných se podle velikosti korelačních koeficientů² (případně součtu jejich druhých mocnin) postupně vypouští ty, které mají maximální korelaci s jinými proměnnými. Farrarovým-Glauberovým testem³ na multikolinearitu se určí potřebný počet proměnných a optimální soubor proměnných. Tak se získají proměnné, které jsou reálné, ale přesto jen nepatrně navzájem závislé. Parametry, získané regresi biologické aktivity na takto vybraných proměnných jsou proto málo závislé na volbě vstupního souboru dat (metoda je robustní) a odhady na nich založené jsou relativně přesné.

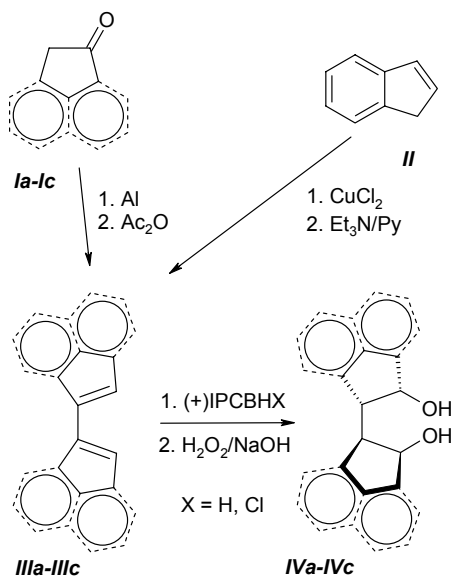
LITERATURA

1. Hansch C., Leo A.: *Exploring QSAR, Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*, s.287, ACS Professional Reference Book, ACS, Washington, DC, 1995.
2. Selwood D. L., Livingstone D. J., Comley J. C. W., O'Dowd A. B., Hudson A. T., Jackson P., Jandu K. S., Rose V. S., Stables J. N.: J. Med. Chem. 33, 136 (1990).
3. Farrar D. E., Glauber R. R.: Review of Economic and Statistics 49, 92 (1967).

CHIRÁLNÍ C2-SYMETRICKÉ 1,1'-BICYKLOPENTAN-2,2'-DIOLY

DENISA HOŘČICOVÁ^{a1}, JAROSLAV KVÍČALA^{a2}, ALENA KRUPKOVÁ^b a OLDŘICH PALETA^{a3}

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6 ^bÚstav chemických procesů AV ČR, Rozvojová 2, 165 02 Praha 6,
^{a1}Denisa.Horcicova@vscht.cz, ^{a2}kvicaj@netscape.net,
^{a3}Oldrich.Paleta@vscht.cz, ^bkrupkova@icpf.cas.cz



Chirální C2-symetrické dioly jsou perspektivní stavební bloky pro syntézu chirálních sloučenin využívaných pro další enantioselektivní transformace jako jsou hydroborace, asymetrické redukce apod.

Chirální C2-symetrický 1,1'-bicyklopentan-2,2'-diol (**IVa**) a jeho benzoanaloga, 1,1'-biindan-2,2'-diol (**IVb**) a 2,2'-biindan-1,1'-diol (**IVc**), jsme syntetizovali enantioselektivní hydroborací odpovídajících alkenů, 1,1'-bicyklopentenu (**IIIa**) a jeho benzoanalogů **IIIb**, **IIIc**, pomocí isopinokamfeylboranu nebo chlor(isopinokamfeyl)boranu analogicky publikacím^{1,2}. Výchozí alkeny **IIIa-IIIc** jsme připravili pinakolovým zdvojením cyklopentanonu (**Ia**), indan-1-onu (**Ib**) nebo indan-2-onu (**Ic**) a jejich následnou dehydratací, alken **IIIb** je navíc dostupný redukčním zdvojením indenu (**II**). Isomerní čistota všech tří chirálních diolů byla stanovena pomocí ¹⁹F NMR spektroskopie jejich esterů s Mosherovou kyselinou.

Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/03/0496.

LITERATURA

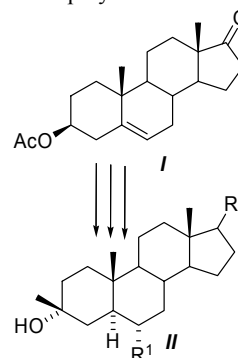
1. Zhu G., Cao P., Jiang Q., Zhang X.: J. Am. Chem. Soc. 119, 1799 (1997).
2. Yang X., Shen J., Da C., Wang H., Su W., Liu D., Wang R., Choi M. C. K., Chan A. S. C.: Tetrahedron Lett. 42, 6573 (2001).

3-METHYL DERIVÁTY BIOLOGICKY AKTIVNÍCH STEROIDŮ

HANA CHODOUNSKÁ

Ústav organické chemie a biochemie, Flemingovo náměstí 2, 166 10, Praha 6, hchod@uochb.cas.cz

Biologicky aktivní látky steroidní povahy jsou v přírodě značně rozšířené. Svoji fyziologickou aktivitou představují velký potenciál pro využití ve farmacii i zemědělství. Širšímu využití mnohdy brání malá stabilita v živém organismu, rychlá metabolická deaktivace. Proto byla studována možnost připravit deriváty s 3-OH skupinou¹, blokovanou přítomností geminální methylové skupiny.



Výchozí látkou pro syntézu byl relativně snadno dostupný dehydroepiandrosteron (DHEA) acetát **I**. Byla zvolena syntetická dráha využívající různé reaktivních funkčních skupin k ortogonálnímu chránění meziproduktů, a tedy co nejjednoduššímu průběhu všech reakčních stupňů. Struktura připravených látek byla určena pomocí NMR spektroskopie.

Reakcí Grignardových činidel s 3-oxo-5 α -steroidy vznikají převážně 3 α -methyl-3 β -hydroxyderiváty². Objemná funkční skupina v poloze 6 α změnila poměr vzniklých methyl derivátů ve prospěch 3 β -methyl-3 α -hydroxyderivátu **II**.

Práce byla podporována v rámci výzkumného záměru Z4 005 905 a grantů GA ČR 2003/01/0084, GA AV ČR IAA4055305.

LITERATURA

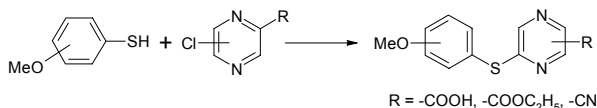
1. Zecchini G., Pagani G., Paradisi M., Paglialunge M., Torrini I.: Tetrahedron 39, 2709 (1993).
2. Han M., Zorumski C. F., Covey D. F.: J. Med. Chem. 39, 4218 (1996).

SYNTEZA DERIVÁTŮ 5- RESP. 6-[(3-METHOXYFENYL)SULFANYL]PYRAZIN-2-KARBOXYLOVÉ KYSELINY A 5- RESP. 6-[(4-METHOXYFENYL)SULFANYL]PYRAZIN-2-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

JOSEF JAMPÍLEK^a, MARTIN DOLEŽAL^a, JIŘÍ KUNĚŠ^a a IVAN RAICH^b

^aVýzkumné Centrum LN00B125, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bÚstav chemie přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, jamp@faf.cuni.cz, dolezal@faf.cuni.cz, kunes@faf.cuni.cz, ivan.raich@vscht.cz

V rámci Výzkumného centra jsme se zaměřili na syntézu vyšších homologů a heterocyklických izosterů potenciálního duálního antileukotrienika chinlukastu (VUFB 19363)¹. Tato práce pojednává o přípravě izosterů chinlukastu, kde první benzenové jádro bylo nahrazeno pyrazinem. Zejména je zde diskutována problematika nukleofilního couplingu 3- resp. 4-methoxybenzen-1-thiolu s deriváty 5- resp. 6-chlorpyrazin-2-karboxylové kyseliny. Získané výsledky jsou porovnány s výpočty elektronového deficitu na uhlíku pyrazinového jádra po odtržení atomu chloru.



Studie vznikla za podpory MŠMT ČR (Výzkumné centrum LN00B125, FRVŠ 2998/G6/2003 a MSM 223300006).

LITERATURA

1. Kuchař M., Kmoníček V., Panajotová V., Brůnová B., Jandera A., Jiříčková H., Bucharová V.: PTC/CZ99/00019, WO 99/67208.

STANOVENÍ KUTIKULÁRNÍCH UHLOVODÍKŮ METODOU GC-MS

PAVEL JIROŠ, JAN ŠOBOTNÍK a IRENA VALTEROVÁ

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

Hmyzí kutikula obsahuje 10–40 majoritně zastoupených uhlovodíků. Porovnání složení kutikulárních uhlovodíků (KU) se dá velmi dobře použít pro chemotaxonomické studie, protože každý druh má unikátní uhlovodíkový profil.

Většinou jsou přítomny *n*-alkany, mono-, di- či trimethylalkany. Pokud se vyskytuje dvojná vazba, je to nejčastěji v poloze 9. Z tohoto důvodu je vhodný hmotnostní detektor, který je schopen jednotlivé struktury přesněji určit a rozlišit.

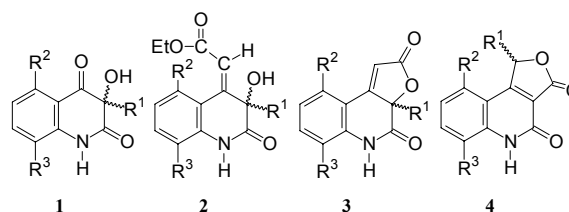
Cílem naší práce bylo vyvinout metodiku, která by dávala podobné profily KU jak pro čerstvé hmyzí jedince, tak i pro jedince ze sbírek. Zkoumány byly 4 druhy z rodu *Rhagium*. Sbírkové exempláře procházejí množstvím změn v průběhu přípravy a uchovávání. Při přípravě se KU kontaminují např. lepidlem a materiálem štítků, na který je hmyz přichycen. Dále se postupem času dostávají na povrch látky lipofilního charakteru, které u čerstvých jedinců zůstávají ve vnitřnostech. Tyto látky pak způsobují problémy při stanovení KU.

FURO[3,4-*c*]QUINOLINE-3,4(1*H*,5*H*)-DIONES. PREPARATION AND STRUCTURE INVESTIGATION

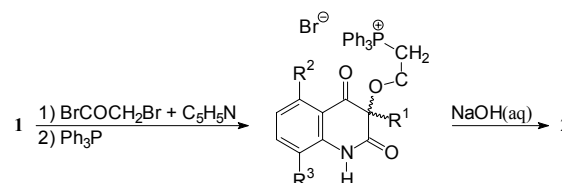
STANISLAV KAFKA^a, ANTONÍN KLÁSEK^a, ANDREJ PEVEC^b, and JANEZ KOŠMRLJ^b

^aFaculty of Technology, Tomas Bata University in Zlin, 762 72 Zlin, Czech Republic, ^bFaculty of Chemistry and Chemical Technology, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia, kafka@ft.utb.cz, janez.kosmrlj@uni-lj.si

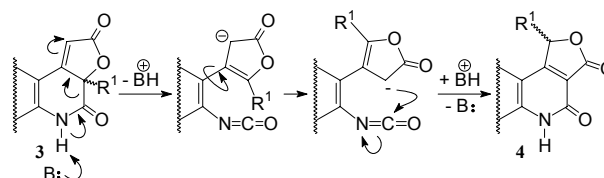
Our previous studies on reactivity of some quinoline derivatives revealed that reactions of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones (**1**) with ethyl (triphenylphosphoranylidene)acetate usually proceeded to ethyl (2*E*)-(3-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ylidene)acetates (**2**) as major products and in some cases to furo[2,3-*c*]quinoline-2,4(3*aH*,5*H*)-diones (**3**) and the isomeric furo[3,4-*c*]quinoline-3,4(1*H*,5*H*)-diones (**4**) as minor products^{1,2}.



A convenient approach to the lactones **3** starting from quinolinediones **1**, with an intramolecular Wittig reaction in the last step of the reaction sequence, was developed³.



Our recent experiments in this field confirmed the hypothesis that the isomeric lactones **4** are formed by rearrangement of **3**, for which the presence of a base catalyst is essential. A satisfactory preparative accomplishment of this transformation has been developed based on a treatment of lactones **3** with catalytic amount of 4-dimethylaminopyridine in boiling cyclohexylbenzene. A plausible reaction mechanism for the rearrangement has been proposed.



The furo[3,4-*c*]quinoline-3,4(1*H*,5*H*)-dione structure of **4** has been elucidated on the basis of IR and mass spectra as well as contemporary 1D and 2D NMR experiments. In one example, the structure **4** was also corroborated by a single crystal X-ray analysis.

This study was supported by the Ministry of Education Youth and Sports of the Czech Republic (Grant No. MSM 265200015) and the Ministry of Education, Science and Sport, Republic of Slovenia (Grant No. P0-0503-0113).

REFERENCES

1. Kafka S., Kovář M., Klásek A., Kappe T.: J. Heterocycl. Chem. 33, 1977 (1996).
2. Klásek A., Kořistek K., Poliš J., Košmrlj J.: Heterocycles 48, 2309 (1998).
3. Klásek K., Kafka S.: J. Heterocycl. Chem. 35, 307 (1998).

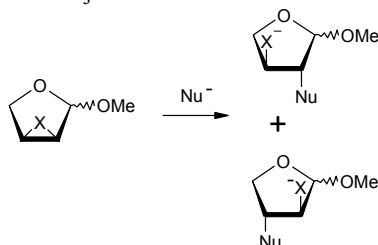
MECHANISMUS NUKLEOFILNÍHO ŠTĚPENÍ ANELOVANÉHO TŘÍČLENNÉHO KRUHU JEDNODUCHÝCH FURANOSIDŮ

JAKUB KAMINSKÝ^a a IVAN RAICH

Vysoká škola chemicko technologická, Technická 5, 166 28 Praha, kaminskj@vscht.cz

Furanosové sacharidy s anelovaným tříčlenným heterocyklickým kruhem (Obr. 1, X=O, S, NH) jsou důležitými deriváty jednoduchých cukrů. Přítomnost tříčlenného kruhu udílí těmto sloučeninám pozoruhodnou reaktivitu. Je zřejmé, že klíčovou roli v chemii těchto látek hraje stereochemie otevírání tříčlenného kruhu. Bohužel v současnosti dostupná experimentální data nedovolují uspokojivě předpovídat výsledky obdobných reakcí. Pro detailní a úspěšné řešení tohoto problému se jeví jako velmi vhodné použití *ab-initio* kvantově chemických výpočtů.

Mechanismus nukleofilního štěpení tříčlenných kruhů byl studován na *ab-initio* úrovni metodami RHF/6-31G** a B3LYP/6-311++G** s využitím programů Gaussian 03W¹ a Hyperchem². Pro lokalizaci tranzitních stavů byla využita Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton (STQN) metoda³ v modifikaci QST3, která vyžaduje tři geometrie ve vstupním souboru: pro reaktanty, produkty a odhad geometrie tranzitního stavu. Podle potřeby byla rovněž použita tradiční optimalizace tranzitního stavu využívající Bernyho algoritmus⁴ pro lokalizaci tranzitních stavů. Vliv rozpouštědla na průběh nukleofilní substituce byl rovněž studován za pomoci SCRF (PCM) metod na stejné teoretické úrovni.



Obr. 1

LITERATURA

1. Frisch M. J. et al, Gaussian 03W, Rev. B03, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (1998).
2. Hyperchem 5.11 for Windows, Hypercube, Inc., Gainesville (2000).
3. Peng C, Ayala P. Y., Schlegel H. B., Frisch M. J.: J. Comp. Chem. 17, 49 (1996).

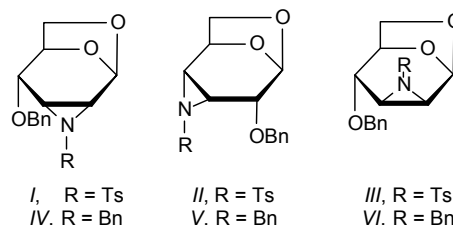
4. Schlegel H. B.: *New Theoretical Concepts for Understanding Organic Reactions*, Ed. Bertran J., Kluwer Academic, Dodrecht (1989).

REAKTIVITA EPIMINOSACHARIDŮ: MODELOVÁ STUDIE V ŘADĚ 1,6 ANHYDRO-β-D-HEXOPYRANOS

JINDŘICH KARBAN^a a JIŘÍ KROUTIL^b

^aÚstav chemických procesů, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, karban@icpf.cas.cz, ^bKatedra organické chemie, Karlova Universita, Albertov 6, 128 43 Praha 2, kroutil@natur.cuni.cz

Studovali jsme otevírání aziridinového cyklu látek **I–VI** vybranými nukleofily s důrazem na stereochemii produktu. *N*-Tosylepiminy **I–III** reagovaly s Cl[−], Br[−], I[−], BnOH, BnSH, and BnNH₂ na produkty *trans*-diaxiálního otevíření. Také *N*-benzylepimin **VI** byl při reakci s Br[−] and I[−] otevírán *trans*-diaxiálně. Naopak *N*-benzylepiminy **IV** a **V** poskytl diaxiální isomery pouze při reakci s N₃[−], zatímco reakce s Br[−] a I[−] vedla k diekvatoriálním produktům. Tyto anomální diekvatoriální produkty vznikají zřejmě termodynamicky řízenou reakcí přes odpovídající diaxiální isomery.



Tato studie vznikla díky podpoře Grantové agentury České republiky (grant č. 203/01/0862).

NAŠE ZKUŠENOSTI S VYŠETŘOVÁNÍM HLADIN NEUROSTEROIDŮ V MOZCÍCH POTKANŮ

HANA KAZIHNITKOVÁ, HANA TEJKALOVÁ^a, RICHARD HAMPL a MARIE BIČÍKOVÁ*

Endokrinologický ústav, Národní 8, Praha 1; ^aPsychiatrické centrum, Bohnice, Praha 8, tejkalova@pcp.lf3.cuni.cz

Mozky krys obsahují měřitelné koncentrace dehydroepiandrosteronu (DHEA), jeho sulfátu (DHEAS), jejich prekurzorů a řadu metabolitů. Mnohé z těchto steroidů účinkují v mozkových buňkách na negenomové úrovni jako modulatory receptorů pro určité neurotransmitery (GABA, NMDA). Přítomnost těchto steroidů v mozkových buňkách u hlodavců je o to zajímavější, že jejich koncentrace v krvi, na rozdíl od primátů, jsou mizivé. To podtrhuje jejich úlohu jako neurosteroidů, významně ovlivňujících některé mozkové funkce (paměť, vzrušivost aj.).

Pro studie vlivu těchto steroidů na mozkové funkce u zvířat je třeba znát jejich aktuální koncentrace nejen v krvi, ale i přímo v mozkových tkáních. Jednou z klíčových otázek je stanovení poměru nekonjugovaných steroidů a jejich sulfátů, vzhledem k opačným účinkům na příslušné receptory.

V této práci přinášíme originální metodu současného stanovení DHEA, jeho 7-hydroxylovaných metabolitů 7 α - a 7 β -OH-DHEA, považovaných dnes za lokálně účinné působky a jejich sulfátů v krysích mozcích. Význam 7-hydroxylovaných steroidů jako neurosteroidů nepřímo dokládá skutečnost, že mozkové buňky jsou místem intenzivní 7-hydroxylace.

Oddělení byly tyto steroidy stanoveny v mozkové kůře a v podkoří. Vlastní metoda zahrnuje homogenizaci tkání, extrakci nekonjugovaných steroidů etherem, roztřepávání extraktu po odpaření mezi různě polární fází k oddělení steroidů od ostatních lipidů, solvolýzu suspendovaného homogenátu obsahujícího steroidní sulfáty a reextrakci solvolýzou uvolněných steroidů. Ztráty během zpracování byly sledovány pomocí přidaného [3H]testosteronu. V případě 7-hydroxylovaných konjugátů bylo po solvolýze nutno zařadit jako další separační krok vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii (HPLC) k oddělení nadbytku DHEA a obou isomerů 7-OH-DHEA. Ke konečnému stanovení bylo použito specifických RIA.

Koncentrace u kontrolních zvířat DHEA v kůře i v podkoří se pohybovaly v řádu jednotek pmol/g tkáně, 7-hydroxylovaných metabolitů v řádu desetin pmol/g, koncentrace DHEAS v desítkách pmol/g, zatímco koncentrace sulfátů obou isomerů 7-OH-DHEA byly blízké koncentracím nekonjugovaných steroidů.

Metoda je využívána ke sledování obsahu uvedených steroidů v mozcích krys, kterým jsou podávány různé látky ovlivňující behaviorální a paměťové funkce potkanů, ve spolupráci s Psychiatrickým centrem Praha.

Práce byla podporována grantem IGA č. 6702.

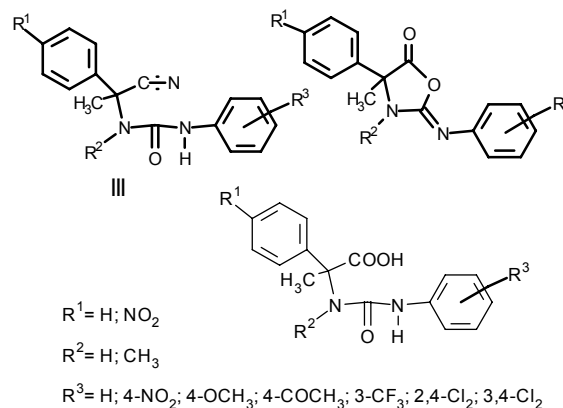
SYNTEZA A REAKTIVITA SUBSTITUOVANÝCH 4-METHYL-4-FENYL-2-FENYLIMINO-1,3-OXAZOLIDIN-5-ONŮ

ROMAN KEDER, MILOŠ SEDLÁK a JIŘÍ HANUSEK

*Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická,
Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice,
roman.keder@upce.cz*

Substituované 2-fenylimino-1,3-oxazolidin-5-ony (**I**) mají analogickou strukturu jako 2-fenylimino-1,3-benzoxazin-5-ony (**II**), které patří mezi heterocyklické inhibitory serin-, cystein- a threoninproteázy. Tyto acylačně působící inhibitory proteáz představují potencionální léčiva onemocnění, jako jsou Alzheimerova choroba, artritida a ischemické poruchy¹. U námi navrhovaných sloučenin **I** je možno předpokládat, že budou mít obdobné chemické a biologické vlastnosti jako **II**. 2-Fenylimino-1,3-oxazolidin-5-ony (**I**) byly připraveny cyklizační reakcí substituovaných ureidonitrilů **III** v polyfosforečné kyselině, kde přechodně vznikající imino

sloučenina se následně hydrolyzuje na cyklický produkt **II**. Cyklizační reakce probíhá s téměř kvantitativními výtěžky. Ureidonitrily **III** byly syntetizovány adicí substituovaných fenyloxykyanátů na aminonitrily, které byly připraveny Streckerovou syntézou ze substituovaných acetofenonů s výtěžky mezi 50-70%. Čistota všech produktů byla ověřena pomocí HPLC a struktura určena pomocí ¹H-NMR, ¹³C-NMR a MS.



Dále jsme studovali kinetiku solvolytických reakcí **I** ve vodných roztocích hydroxidu sodného a methanolických roztocích methanolátu sodného za podmínek pseudoprvního řádu. V bazickém prostředí dochází k otevírání cyklu s vznikem ureidokarboxylových kyselin **IV**. Substráty substituované na dusíkovém atomu reagují o 2–3 řády rychleji než deriváty bez methyl skupiny (R²) na dusíku oxazolidinového cyklu.

Práce byla podpořena projektem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR, CI MSM 253 100 001.

LITERATURA

1. Powers J. C., Asgian J. L., Ekici Ö. D., James K. E.: Chem. Rev. 102, 4639 (2002).

RABEPRAZOL – LÉČIVO ZE SKUPINY PRAZOLŮ A PROBLÉMY SPOJENÉ S JEHO VÝVOJEM JAKO GENERICKÉHO EKVIVALENTU ORIGINÁLU PARIET®

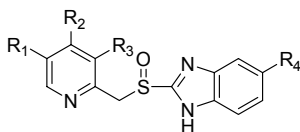
ONDŘEJ KLECÁN¹, JAN STACH² a STANISLAV RÁDL³

*VÚFB, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha 10,
¹klecan@vufb.cz, ²stach@vufb, ³radl@vufb.cz*

Na velmi úspěšné protivředové léčivo ze skupiny inhibitorů protonové pumpy omeprazol (**Ia**) navázalo několik dalších léčiv této skupiny tzv. prazolů, např. pantoprazol (**Ib**), lansoprazol (**Ic**), a rabeprazol (**Id**).

Po zvážení expirace patentů a vlastností těchto látek byl vybrán jako možné generické léčivo vhodné pro portfolio firmy Léčiva rabeprazol, známý pod chráněným názvem Pariet®. Během vývoje substance byly prověřovány známé postupy i nové možnosti syntézy. Naše sdělení shrne tyto naše syntetické aktivity a zmíní se i o ostatních činnostech nutných pro vývoj

generického léčiva, jako je syntéza analytických standardů, syntéza potenciálních nečistot a rozkladných produktů. Stručně budou zmíněny i další aspekty vývoje generik a problémy tohoto typu vývoje léčiv, jejichž vyřešením je podmíněno vytvoření dokumentace (specifikace substance, přirozené a zrychlené stabilitní testy substance a lékové formy, zátěžové testy substance).



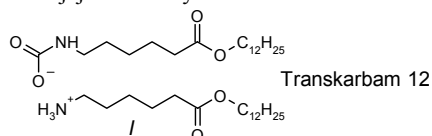
<i>I</i>	Název	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
<i>a</i>	omeprazol	Me	MeO	Me	MeO
<i>b</i>	pantoprazol	H	MeO	MeO	CHF ₂ O
<i>c</i>	lansoprazol	H	CF ₃ CH ₂ O	Me	H
<i>d</i>	rabeprazol	H	MeO(CH ₂) ₃ O	Me	H

DERIVÁTY KYSELINY UHLIČITÉ – SYNTÉZA A VYUŽITÍ K OBJASNĚNÍ MECHANISMU ÚČINKU TRANSKARBAMŮ

**JANA KLIMENTOVÁ^a, ALEXANDR HRABÁLEK,
KAREL PALÁT a JARMILA ZBYTOVSKÁ**

Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, Hradec Králové 500 05,
klimentova@faf.cuni.cz

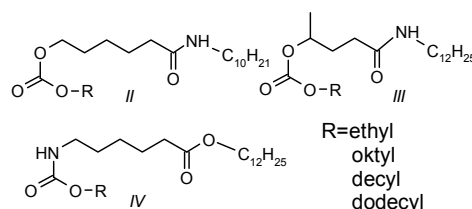
Transkarbamý (I) jsou známy jako efektivní akcelery transdermální penetrace¹. Estery kyseliny uhličitě a karbámové považujeme za jejich isostery.



Reakcí alkyl-chlorformiátu s amidem hydroxykyseliny² (II, III) nebo s esterem ω-aminokyseliny (IV)³ byly připraveny látky obecných struktur II, III a IV.

Cílem bylo sledovat jejich stabilitu ve slabě kyselém prostředí, neboť jejich urychlovací efekt do jisté míry závisí na schopnosti uvolňovat CO₂. Tato vlastnost byla sledována snímáním IČ spekter vzorku obsahujícího v parafinovém oleji směs zkoumané látky a kyseliny palmitové.

U Transkarbam 12 bylo za těchto podmínek pozorováno narůstající množství uvolněného oxidu uhličitěho (2334 cm⁻¹) v závislosti na ubývající vibraci –CONH– (1626 cm⁻¹). U připravených isosterů, které jsou podstatně méně aktivní, tento jev pozorován nebyl.



Práce byla uskutečněna za finanční podpory FRVŠ (grant č. 2989/G4/2003) a Výzkumného záměru MSM 111600001.

LITERATURA

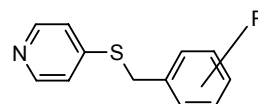
1. Hrabálek A. et al.: US 6,187,938 B1 (2001).
2. Cravotto G., Giovenzano G. B., Sisti M., Palmisano G.: Tetrahedron 54, 1639 (1998).
3. Bowen R. D., Maccoll A.: Org. Mass. Spectrom. 24, 113 (1989).

SYNTÉZA LÁTEK S BENZYL-SULFANYLOVÝM FARMAKOFOREM

JANA KLIMEŠOVÁ^a, VĚRA KLIMEŠOVÁ^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bZdravotní ústav, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava
klimesovaj@faf.cuni.cz

V minulých letech byla připravena série látek 4-(benzylsulfanyl)pyridin-2-karbonitrilů a -2-karbothioamidů, které vykazovaly signifikantní antimykobakteriální aktivitu (MIC 4 μmol/l)¹. Tyto látky obsahují benzylsulfanylovou skupinu, pravděpodobně zodpovědnou za antimykobakteriální aktivitu. Cílem práce je potvrdit biologickou aktivitu výše uvedeného farmakoforu. Proto byla připravena další řada pyridinových derivátů s různě substituovanou benzylovou částí molekuly.



R = H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, CN, OCH₃, NO₂

Látky jsou testovány na kmeny *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* a *M. avium*.

Autoři děkují za finanční podporu grantu GA ČR 203/02/0082 a Výzkumnému záměru MSM 111600001.

LITERATURA

1. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Pour M., Kaustová J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 417 (1999).

ISOFLAVONOIDY ČELEDI MYRTOVÝCH (MYRTACEAE)

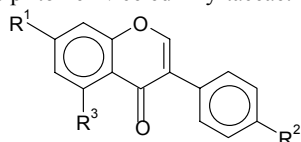
**RADKA KOBLOVSKÁ^a, ZUZANA MACKOVÁ^a,
BOŘIVOJ KLEJDUS^b a OLDŘICH LAPČÍK^a**

^aÚstav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, ^bÚstav chemie a biochemie, Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, Brno

Isoflavony (3-fenylchromony) jsou charakteristickými látkami čeledi Fabaceae (bobovité), ale jejich biosyntéza byla popsána v dalších přibližně 30 čeledích, například Rosaceae, Iridaceae, Asteraceae, Poaceae. V této práci prezentujeme detekci isoflavonoidů v rostlinách čeledi Myrtaceae (myrtovité).

Vodno-ethanolicke extrakty z lyofilizovaných listů byly frakcionovány semipreparativní HPLC (kolona: METACHEM POLARIS C18A, mobilní fáze: gradient 0,2 % kyselina octová, acetonitril) a jednotlivé frakce byly analyzovány čtyřmi imunochemickými metodami specifickými pro daidzein, genistein a jejich deriváty¹. Retenční časy jednotlivých imunoreaktivních frakcí byly porovnány s autentickými standardy. Totožnost hlavních imunoreaktivních látek byla následně potvrzena HPLC-MS².

V rostlinách druhů *Acca sellowiana*, *Psidium cattleianum* a *Psidium guajava* jsme po frakcionaci HPLC detekovali nejméně 24 imunoreaktivit isoflavonového typu, z toho 18 látek bylo plně identifikováno porovnáním s retenčními časy standardů a s charakteristickými fragmenty hmotového spektra. Formononetin (7-hydroxy 4'-methoxy-isoflavon) byl nejvíce zastoupeným isoflavonem, následován biochaninem a několika glykosidy v poloze 7. Obsah jednotlivých isoflavonů byl v řádu zlomků až jednotek mg/kg sušiny. V následném skriningu jsme se zaměřili na formononetin, který jsme prokázali v dalších devíti druhích rodů *Myrtus*, *Psidium*, *Syzgium* a *Eugenia*. Metabolismus isoflavonoidů je přitomen v čeledi Myrtaceae.



Struktura isoflavonoidů: Daidzein: $R^1=R^2=OH$, $R^3=H$; Genistein: $R^1=R^2=R^3=OH$; Formononetin: $R^1=OH$, $R^2=OCH_3$, $R^3=H$; Biochanin A: $R^1=R^3=OH$, $R^2=OCH_3$

Tento výzkum byl podpořen grantem 525/03/0352 Grantové agentury České republiky.

LITERATURA :

1. Hampl R. et al.: Chem. Listy 92, 44 (1997).
2. Davidová M.: *Diplomová práce*, Česká zemědělská univerzita v Praze, Praha 2002.

POKROKY V POČÍTAČOVÉM MODELOVÁNÍ INTERAKCÍ DVOU A VÍCE MOLEKUL. PŘÍKLADY Z OBLASTI CYKLODEXTRINU

JAROSLAV KOČA^{a,b}, ZDENĚK KRÍŽ^a, MARTIN LUDÍN^a a ANNE IMBERTY^c

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul a ^bKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cCentre de Recherches sur les Macromolécules Végétales (CNRS), Université Joseph Fourier de Grenoble, BP 53, 38041 Grenoble Cedex, France, jkoca@chemi.muni.cz, imberty@cermav.cnrs.fr

Díky kvalitnějším metodám, dokonalejším algoritmům a v neposlední řadě díky rychlejšímu počítačům se dnes může počítačové modelování zabývat nejen jednotlivými malými a středně velkými molekulami, ale rovněž z hlediska velikosti podstatně většími makromolekulami. Do hry velmi vážně vstupují také z pohledu teorie principiálně odlišné systémy, které obsahují více než jednu molekulu, nebo obecně celý soubor molekul. Problém modelování a simulaci souborů více molekul není důležitý pouze pro popis chování reaktantů bezprostředně před reakcí, ale také pro postižení solvatace, popis komplexů makromolekul či obecně supramolekul. Dlužno podotknout, že přes velký zájem a masivní podporu zejména ze strany farmaceutického průmyslu dosud neexistuje počítačový program, který by otázku vzájemného optimálního prostorového uspořádání byl jen dvou molekul, jsou-li dostatečně složité, uspokojivě či dokonce úplně řešil.

Problém se řeší postupně a v několika úrovních. V přednášce bude řeč o dvou. První úroveň je využití počítačových simulací, které je také nejbližší realitě. Nejpoužívanějšími simulačními postupy jsou v současné době metody Monte Carlo a hlavně molekulová dynamika¹. Druhá ze zmíněných metod je blízká chemické realitě i tím, že je schopná popisovat chování molekul v nativním prostředí solventu a se zahrnutím časové proměnné. Principiální problém molekulové dynamiky je malý časový úsek, který je schopna v současné době pokrýt (řádově nanosekundy). Z toho vyplývá i její schopnost předpovědět pouze takové interakce, jejichž energetická bariéra je velmi nízká. Jak bude v přednášce demonstrováno, přes tuto klíčovou nevýhodu je ale molekulová dynamika vynikající metodou např. k popisu solvatace molekul (zejména jde-li o vodné prostředí) či k analýze role iontů.

Jinou cestou jak problém řešit je tzv. „docking“², který se rozvíjí zejména v souvislosti s návrhy vhodných inhibitorů enzymů pomocí počítačových metod. Pod pojmem „docking“ se rozumí počítačové postupy, které používají různých „triků“ jak obejít hledání globálního minima funkcí, které mají obvykle tisíce či desetitisíce proměnných. K těmto „trikům“ patří simulované žíhání, neuronové sítě, genetické algoritmy a jiné. Výhodou „docking“ je schopnost zaznamenat takové interakce, jejichž energetické bariéry jsou podstatně vyšší ve srovnání s těmi, jež zachytí molekulová dynamika. Klíčovou nevýhodou „docking“ je to, že nikdy nevíme, zda výsledek je s jistotou správný.

Jedna z metod jak počítačově řešit problém modelování interakcí v souboru dvou a více molekul byla vyvinuta také v naší laboratoři a implementována v počítačovém programu CICADA³ původně navrženém pro konformační prohledávání⁴. Metoda pracuje na bázi tzv. „single coordinate driving“ postupu⁵. Výhodou tohoto přístupu je možnost zahrnout do

modelovaného systému více molekul než dvě (což bývá počet obvyklý u „klasického dockingu“) a systematicnost, s jakou je stavový prostor prohledáván. Za tyto výhody pak platí uživatel časovou náročnost metody. V přednášce budou nastíněny základy metody a ukázané příklady modelování komplexu katechinu a β -cyklodextrinu⁶.

V přednášce bude zmíněn i výhled do budoucnosti, který se zejména opírá o kvantovou molekulovou dynamiku. Ta, na rozdíl od klasické molekulové dynamiky, bude schopna popsat nejen „nevazebné“ interakce dvou a více molekul, ale také chemickou reakci samotnou se zahrnutím časové proměnné.

LITERATURA

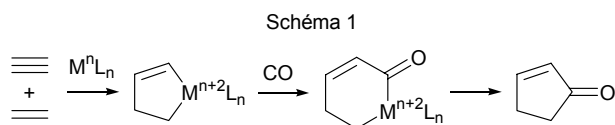
1. Kollman P. A et al.: Acc. Chem. Res. 33, 889 (2000).
2. Wu G., Robertson D. H., Brooks III C. L., Vieth M.: J. Comput. Chem. 24, 1549 (2003).
3. Koča J., Ludin M., Pérez S., Imberty A.: J. Mol. Graphics and Modeling 18, 108 (2000).
4. Koča J.: J. Mol. Struct. (Theochem) 308, 13 (1994).
5. Koča J.: Prog. Biophys. Mol. Biol. 70, 137 (1998).
6. Kříž Z., Koča J., Imberty A., Charlot A., Auzély-Velty R.: Org. Biomol. Chem. 1, 2590 (2003).

PAUSON-KHANDOVA REAKCE V ORGANICKÉ SYNTÉZE

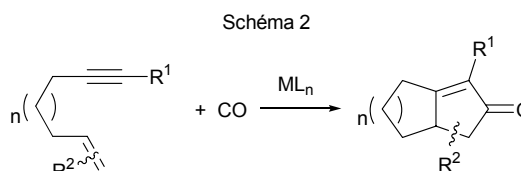
MARTIN KOTORA

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha 2 Ústav organické chemie a biochemie AV ČA, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6, kotora@natur.cuni.cz

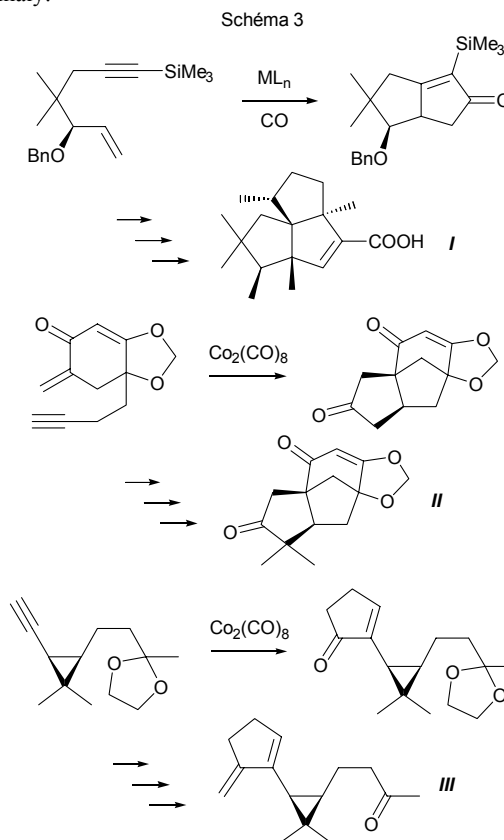
Zavádění reakcí zprostředkovaných nebo katalyzovaných komplexy přechodných kovů do organické syntézy v uplynulých 30 letech umožnilo vyvinout celou řadu syntetických postupů, pomocí kterých bylo možné spojit do jednoho celku několik různých fragmentů za vzniku několik nových vazeb v jedné syntetické operaci. Navíc se ukázalo, že je možné ve větší míře používat jako výchozí materiál relativně nereaktivní, stabilní, ale snadno připravitelné látky obsahující násobné vazby, např. alkeny, alkyne, atd. Typickým příkladem je tzv. Pauson-Khandova reakce (P-K reakce) což je formálně [2+2+1]-cykloadice alkyne, alkenu a oxidu uhelnatého za vzniku derivátů cyklopentenonu. Samotná reakce probíhá nejprve za vzniku metalacyklopentenu reakcí alkyne, alkenu a komplexu přechodného kovu, následovaná inzercí oxidu uhelnatého do vazby C-kov a nakonec reduktivní eliminace poskytne sloučeninu s cyklopentenonovým kruhem (schéma 1).



První zmínka o této reakci pochází ze začátku 70tých let a jednalo se o intermolekulární reakci alkyne s alkeny v přítomnosti stechiometrického množství dikarbonylu kobaltu, který sloužil jako zdroj oxidu uhelnatého¹. Bohužel, tato reakce měla jistá omezení v ohledu použitých substrátů a pokud nebyly použity stericky pnuté alkyne, dávala nízké výtěžky. Rovněž použití nesymetricky substituovaných reaktantů vedlo k tvorbě směsi regioizomerů. Podstatný pokrok byl udělán, když bylo zjištěno, že je možné spojit alkyne a alken můstkem, což vedlo k odstranění problémů jak s regioselektivitou, tak s omezením způsobeným strukturou použitých alkenů. Navíc tento postup umožnil přípravu bicyklických sloučenin z relativně jednoduché lineární výchozí molekuly (schéma 2).



Dalo by se říct, že tento objev znamenal podstatný zlom ve studiu této reakce a vzhledem k značnému syntetickému potenciálu se začal zvětšovat zájem o tuto metodologii. Studium bylo zaměřeno na dva směry, které se vzájemně prolínaly.



První se zabýval otázkami reakčního mechanismu, hledání podmínek pro optimální průběh reakce a hledání

vhodných komplexů přechodných kovů jako zprostředkovatelů této reakce. To nakonec vedlo k vývoji postupů používající jak stechiometrické, tak katalytické množství komplexů přechodných kovů. Ukázalo se, že P-K reakce může být zprostředkována nebo katalyzována celou řadou sloučenin přechodných kovů počínaje od Ti a Zr a konče u Co a Rh. Jako zdroj oxidu uhelnatého mohou sloužit buď karbonyly kovů (Co, Mo), nebo plynný CO, v jehož atmosféře se reakce provádí (Ti, Zr, Ru, Co, Rh)².

Druhý směr se zabýval využitím této metody v organické syntéze a její aplikace se stala základem pro efektivní syntézu celé řady ať již relativně jednoduchých nebo složitých sloučenin. Velký význam má P-K reakce také v totálních syntézách přírodních sloučenin (schéma 3). Jako typické příklady intramolekulární P-K reakce mohou sloužit syntéza pentalenové kyseliny (Zr, cit.²) a tricykloillicinonu (Co, cit.⁴). Využití intermolekulární P-K je nepoměrně vzácnější, vzhledem k výše zmíněným problémům, ale najdou se i výjimky jako syntéza taylorionu⁵.

LITERATURA

1. Khand I. U., Knox G. R., Pauson P. L., Watts W. E., Foreman M. I.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 977 (1973).
2. Gibson S. E., Stevenazzi A.: Angew. Chem. Int. Ed. 42, 1800 (2003).
3. Angel G., Negishi E.: J. Am. Chem. Soc. 113, 7424 (1991).
4. Furuya S., Terashima S.: Tetrahedron Lett. 44, 6875 (2003).
5. Donkervoort J. G., Gordon A. R., Johnstone C., Kerr W. J., Lange U.: Tetrahedron 52, 7391 (1996).

VYŠETŘOVÁNÍ VYBRANÝCH STERIDOGENNÍCH ENZYMŮ V LIDSKÝCH A OPIČÍCH MOZKOVÝCH TKÁNÍCH

**LUBOMÍR KRÍŽ, MILAN MOHAPL^a, IVAN ČERNÝ^b,
VLADIMÍR POUZAR^b, MARIE BIČÍKOVÁ^{*} a MARTIN HILL**

Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1,
^aNeurochirurgická klinika, ÚVN, Střešovice, 160 00 Praha 6,
^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2,
166 10 Praha 6,
lkriz@endo.cz, milan.mohapl@uvn.cz

Podskupinu neuroaktivních steroidů, ovlivňujících činnost nervového systému, tvoří neurosteroidy, které vznikají buď přímo v mozku *de novo* z cholesterolu, nebo se v mozku přeměňují na neuroaktivní metabolity z cirkulujících prekurzorů, procházejících hematoencefalickou bariérou. Mezi nejdůležitější neurosteroidy patří DHEA (dehydroepiandrosteron) a jeho sulfát (DHEAS). Jejich koncentrace je ovlivňována enzymy sulfotransferázou, která sulfát tvoří, a sulfatázou, která je štěpí. Změněná aktivita uvedených enzymů může mít za následek řadu poruch. Steroidní konjugáty pozitivně modulují NMDA (*N*-methyl-D-aspartátové) receptory a tím povzbuzují paměťové a percepční schopnosti, stejně jako

schopnost prostorové orientace. Přes uvedené skutečnosti je dosud známo velmi málo o vlivu steroidogenních enzymů na vznik a vývoj některých onemocnění nervového systému.

Cílem naší práce bylo porovnat produkty enzymatických reakcí v lidských tkáních získaných při operacích různých typů nádorů v mozku. Jako vzor zdravé mozkové tkáně byl použit materiál získaný z kůry, podkoží a mozečku opic, ačkoliv jsme si vědomi, že aktivita enzymů může být druhově specifická.

Pro studium byly použity substráty označené třemi atomy deuteria (d₃-DHEA a d₃-DHEAS). Steroidy značené deuteriem, které jsou komerčně nedostupné, umožňovaly kromě sledování kvantity výtěžků reakcí také detekci hydroxylovaných produktů s využitím GC/MS. Pro kvantitativní hodnocení byly využity rovněž substráty značené tritiem a možnost detekce RIA metodami.

Předběžné výsledky ukazují, že v dosud sledovaných typech mozkových tkání je zcela mizivá aktivita sulfotransferázy. Aktivita sulfatázy se liší podle druhu sledované tkáně.

Práce byla podporována grantem GA ČR č. 203/02/1440.

PŘÍPRAVA PSEUDODISACHARIDŮ S VYUŽITÍM AZIRIDINOVÝCH DERIVÁTŮ 1,6-ANHYDRO-β-D-HEXOPYRANOS

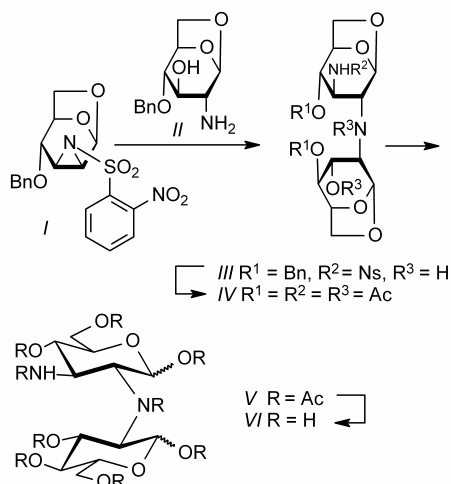
JIŘÍ KROUTIL

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta UK,
Albertov 6, 128 40 Praha 2,
kroutil@natur.cuni.cz

Byla studována možnost přípravy dusíkatých pseudodisacharidů, tedy sloučenin obsahujících dvě monosacharidové jednotky spojené pomocí N-můstku mimo anomerní atomy uhlíku.

Spojení obou monosacharidů bylo vytvořeno pomocí nukleofilního otevření aziridinového kruhu v *N*-o-nitrobenzensulfonylepiminoderivátech 1,6-anhydro-β-D-hexopyranos¹. Epimin **I** D-manno konfigurace poskytl reakcí s aminosacharidem **II** výlučně regioisomer **III** D-gluko konfigurace ve výtěžku 42 %. o-Nitrobenzensulfonylová skupina (Ns) byla následně odštěpena účinkem benzenothiolu v alkalickém prostředí za vzniku derivátu **III** a obě O-benzylové skupiny byly odstraněny hydrogenací na 5 % palladiu na uhlí v kyselém prostředí. Bezprostředně po hydrogenaci byla surová reakční směs acetylována za vzniku peracetylderivátu **IV**. Bis(1,6-anhydro)-derivát **IV** byl dále podroben acetolýze obou 1,6-anhydromůstků účinkem acetanhydridu za katalýzy trimethylsilyl-triflátem. Volný pseudodisacharid **V** byl pak připraven deacetylací látky **V** v celkovém výtěžku 39 % (sekvence **III** → **VI**).

Uvedené syntetické schéma ukázalo reálnou možnost využití epiminoderivátů 1,6-anhydro-β-D-hexopyranos jako výchozích látek pro syntézu pseudodisacharidů. Připravené pseudodisacharidy budou dále testovány na inhibiční aktivitu vůči glykosidasám.



Tato práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (grantový projekt č. 203/02/D047).

LITERATURA

1. Kroutil J., Karban J., Buděšínský M.: Carbohydr. Chem., v tisku (2003).

ABSOLUTNÍ KONFIGURACE CHIRÁLNÍCH TERPENŮ V SAMČÍM ZNAČKOVACÍM FEROMONU ČMELÁKŮ A PAČMELÁKŮ

ANNA LUXOVÁ^{1,2}, KLÁRA URBANOVÁ^{1,2}, IRENA VALTEROVÁ^{*1} a ANNA-KARIN BORG-KARLSON³

¹Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Prague, ČR, ²Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Prague, ČR, ³Department of Chemistry, Organic Chemistry, Ecological chemistry, Royal Institute of Technology, SE-100 44 Stockholm, Sweden luxova@uochb.cas.cz, *irena@uochb.cas.cz

Absolutní konfigurace citronellolu, 2,3-dihydrofarnesolu, a 2,3-dihydrofarnesalu byla určena v samčím značkovacím feromonu (SZF) sedmi druhů čmeláků a pačmeláků. Extrakty z labiálních žláz samců (cca 50 µg) obsahují přibližně 20–100 sloučenin, z nichž lineární terpenické alkoholy a aldehydy tvoří 0,01–15%. Definovat enantiomerní čistotu chirálních terpenů v SZF umožnil vývoj metody dvoudimenzionální plynové chromatografie¹ s enantioselektivní separací na kapilární koloně se stacionární fází 60 % heptakis(2,3-di-O-acetyl-6-O-TBDMS)-β-cyclodextrin v polysiloxanu PS-86. Čisté (S)-(-)-enantiomery všech tří terpenických látek byly identifikovány u všech zkoumaných jedinců dále jmenovaných druhů: *Bombus (Bombus) terrestris*, *B. (Bombus) lucorum*, *B. (Pyrobombus) pratorum*, *B. (Pyrobombus) pyrenaicus*, *B. (Pyrobombus) jonellus*, *B. (Pyrobombus) impatiens* a pačmeláka *B.*

(*Ashtonipsithyrus*) *bohemicus*. Jedinci jednotlivých druhů byli získáni v různém časovém období a z různých lokalit. Vyjma 2,3-dihydrofarnesolu² v *B. terrestris*, poprvé publikujeme enantiomerní čistotu terpenických látek v SZF čmeláků.

LITERATURA

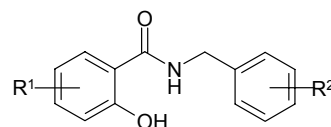
1. Borg-Karlson A.-K., Lindström M., Norin T., Persson M., Valterová I.: Acta Chem. Scand. 47, 138 (1993).
2. Stållberg-Stenhagen S.: Acta Chem. Scand. 243, 58 (1970).

ANTIMYCOBACTERIALLY ACTIVE N-BENZYL-SALICYLANILIDES: QSAR REVISED

MILOŠ MACHÁČEK

Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, machacek@faf.cuni.cz

Waisser et al. recently published the synthesis of *N*-benzylsalicylanilides substituted in positions 3, 4 and 5 of the acyl moiety and in positions 3 and 4 of the benzylic moiety and the evaluation of their antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* and *M. avium*¹. Though the authors named their QSAR procedure the local parameters approach, they used the sum of hydrophobic or Hammett constants in the case of 3,5- and 3,4-disubstitution.



R¹ = H, 3-OCH₃, 3,5-Br₂, 3,5-Cl₂, 4-OCH₃, 4-Cl, 5-CH₃, 5-OCH₃, 5-Cl, 5-Br, 5-NO₂
 R² = H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-F, 4-Cl, 3,4-Cl₂

Here I present the QSAR analysis of the same data where each substitution position was considered separately. As far as the electronic parameter is concerned, Pytela substituent constants σ_i (ref.²) were adopted³. In most cases, there was substantial improvement in statistical significance of derived relationships.

Financial support of the Ministry of Education, Youth and Sports (project No. MSM 111600001) is gratefully acknowledged.

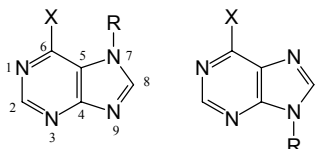
REFERENCES

1. Waisser K., Peřina M., Klimešová V., Kaustová J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 68, 1275 (2003).
2. a) Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 60, 1502 (1995); b) Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 704 (1996); c) Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 1191 (1996).
3. Macháček M.: Chem. Listy 96, 946 (2002).

STUDIUM STRUKTURY A NMR PARAMETRŮ *N*-SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ PURINUKATEŘINA MALIŇÁKOVÁ^a, RADEK MAREK^a, JAROMÍR TOUŠEK^b a MICHAL HOCEK^c

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno,
^bKatedra teoretické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha
 kamala@mail.muni.cz

Deriváty purinu jsou významné díky svým biologickým účinkům^{1,2}. Na jejich chemickou reaktivitu má vliv rozložení elektronové hustoty ve struktuře molekuly, které určuje prototropní tautomerie event. protonační rovnováhy. Změny v distribuci elektronů jsou studovány na N3-, N7- (**I**) a N9- (**II**) substituovaných derivátech purinu pomocí NMR spektroskopie v roztoku a rentgenové difrakce v krystalu. V závislosti na substituci jsou studovány změny tenzoru chemického posunu jednotlivých atomů uhlíku (¹³C, cit.³) a dusíku (¹⁵N, cit.⁴). Zároveň jsou srovnávány hodnoty vicinálních spin-spinových ¹H-¹³C interakčních konstant (H8-C4 a H8-C5, cit.⁵). Experimentálně zjištěná data jsou korelována s hodnotami získanými kvantově-chemickými výpočty. Výsledky budou využity ke studiu tautomerních rovnováh purinových bází.



X = NH₂, I, Cl, CCH
 R = CH₂Ph

Tato práce byla podpořena grantem MŠ MT (LN00A016).

LITERATURA

- Kidwai M., Venkataraman R., Mohan R., Sapra P.: *Curr. Med. Chem.* 9, 1209 (2002).
- Holý A., Gunter J., Dvořáková H., Masojídková M., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., De Clercq E.: *J. Med. Chem.* 42, 2064 (1999).
- Chenon M. T., Pugmire R. J., Grant D. M., Panzica R. P., Townsend L. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4627 (1975).
- Gonnella N. C., Roberts J. D.: *J. Am. Chem. Soc.* 104, 3162 (1982).
- Schumacher M., Günther H.: *J. Am. Chem. Soc.* 104, 4167 (1982).

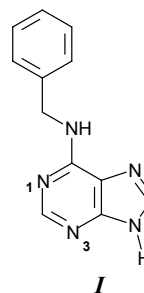
PROTONACE A TAUTOMERIE DERIVÁTŮ 6-BENZYLAMINOPURINOVÝCH CYTOKININŮ

RADEK MAREK^a, JAROMÍR TOUŠEK^b, JIŘÍ BRUS^c a ZDENĚK TRÁVNÍČEK^d

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, rmarek@chemi.muni.cz,
^bKatedra teoretické a fyzikální chemie, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cÚstav makromolekulární chemie, AVČR, Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha, ^dLaboratoř růstových regulátorů & ÚEB AV ČR, Univerzita Palackého, Šlechtitelů 11, 78371 Olomouc

6-Benzylaminopurinové deriváty jsou významnou skupinou růstových regulátorů¹. Znalost molekulární a elektronové struktury těchto sloučenin je klíčem k detailnímu pochopení jejich role v cyklu buněčného dělení. V příspěvku budou prezentovány výsledky NMR analýzy, monokrystalové rentgenové strukturní analýzy a kvantově chemického studia tautomerních a protonačních rovnováh některých derivátů odvozených od 6-benzylaminopurinu (**I**).

Ke studiu struktury těchto derivátů v roztoku byly využity charakteristické hodnoty ¹³C a ¹⁵N NMR chemických posunů a vicinálních ¹H-¹³C skalárních interakcí. Struktura v pevné fázi byla studována pomocí NMR spektroskopie (CP/MAS) a rentgenové difrakce. Teoretické hodnoty NMR parametrů byly počítány kvantově-chemickými metodami pro obě fáze a budou korelovány s experimentálními daty.



Tato práce byla podpořena grantem MŠ MT (LN00A016) a GAČR (203/02/0436).

LITERATURA

- D. W. S. Mok and M. Mok (eds): *Cytokinins: Chemistry, Activity and Functions*, CRC Press, Boca Raton, 1994.

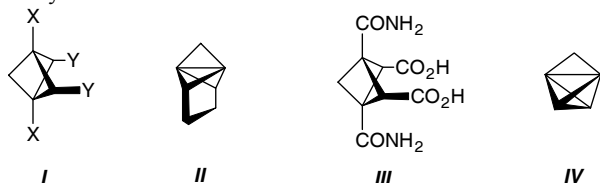
WILL SUBSTITUTED BICYCLOPENTANES AFFORD TETRACYCLOPENTANE?

CTIBOR MAZAL^a and JOSEF MICHL^b

^aDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University Brno, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic, ^bDepartment of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, CO 80309, U.S.A.

In the last two decades, bicyclo[1.1.1]pentane structural unit turned from a chemical curiosity¹ into a routine target of organic synthesis². Its unique geometrical features have found interesting applications in physical organic studies³ as well as in the development of a molecular size construction set⁴ with envisioned application in the design and preparation of new sophisticated materials. Unlike bridgehead (1,3) substitution, which became readily accessible after discovery of a facile synthesis of [1.1.1]propellane, the bridge (2,4,5) substitution is still rare, offering only a limited variety of functionalities². We have developed a method of preparation of 1,3-disubstituted bicyclo[1.1.1]pentanes bearing additional functionalities on two parallel bonds in positions 2 and 4 (**I**). This substitution pattern could be useful in the development of molecular modules that would position active functions (electrochemical, photochemical, etc.) into the plane perpendicular to the 1,3 axis of the bicyclopentane cage. Molecular or supramolecular devices utilizing such modules would profit either from rotation of an active element around the axis or from propagation of a specific interaction of such elements along the axis in staffane molecules made by bridgehead-to-bridgehead linking of bicyclopentane cages.

Our synthesis of the substituted bicyclopentanes started from tetracycloheptane⁵ **II**, which was transformed into 1,3-biscarbamoylbicyclo[1.1.1]pentane-2,4-dicarboxylic acid (**III**) in several steps. The diacid **III** opens a way to derivatives of type **I** with differentiated bridgehead and bridge substituents. The carboxyls then offer a variety of possible conversions into many other functions.



Moreover, this approach might offer access to another structural curiosity, tetracyclo[2.1.0.0^{1,3}.0^{2,4}]pentane (**IV**). Full hydrolysis of **III** followed by decarboxylative iodination and reductive dehalogenation of the resulting tetraiodide is now under investigation.

LITERATURE

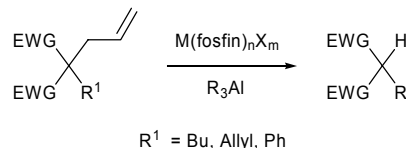
1. Wiberg K. B., Connor D. S.: J. Am. Chem. Soc. 88, 4437 (1966).
2. Levin M. D., Kaszynski P., Michl J.: Chem. Rev. 100, 169 (2000).
3. Della E. W., Lochert I. J., Peralta J. E., Contreras R. H.: Magn. Reson. Chem. 38, 395 (2000).
4. Kaszynski P., Friedli A. C., Michl J.: J. Am. Chem. Soc. 114, 601 (1992).
5. Belzner J., Gareiss B., Polborn K., Schmid W., Semmler K., Szeimies G.: Chem. Ber. 122, 1509 (1989).

ŠTĚPENÍ $\gamma\delta$ -C-C VAZBY TERMINÁLNÍCH ALKENŮ

DAVID NEČAS a MARTIN KOTORA*

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

Jednou z možných reakcí alkenů s komplexy přechodných kovů je tvorba organokovových sloučenin za vzniku vazeb C-kov. Tyto sloučeniny většinou reagují dále za vzniku jedné či více nových C-C vazeb. Typickým zástupcem těchto reakcí jsou např. cyklizace dienů¹ nebo polymerizace². Opačný proces, tj. degradace alkenů na menší celky, není příliš znám. Tento jev totiž vyžaduje, aby při reakci docházelo k aktivaci a štěpení C-C vazeb. Štěpení C-C vazeb pomocí komplexů přechodných kovů je sice známá reakce, ale probíhá většinou pouze s látkami se silným sterickým pnutím, kde je hnací silou snížení tohoto pnutí³. Štěpení alicyklických alkenů je spíše chemická rarita⁴.



Tato práce vychází z předešlého studia cyklizací 2-chlor- α,ω -dienů, při které bylo zjištěno, že volbou vhodně substituovaných alkenů a komplexu přechodného kovu za určitých podmínek nedochází k cyklizaci na deriváty cyklopentanu (tvorba nové C-C vazby), ale ke štěpení γ,δ vazby výchozího dienu. Výsledná látka přitom ztratila tříuhlíkatý fragment a formálně tedy došlo k deallylaci.

Tento jev byl podroben zkoumání z hlediska substituce na terminálních alkenech a vlivu komplexů různých přechodných kovů. V příspěvku bude diskutován vliv přechodného kovu a substituce na průběh reakce a pravděpodobný reakční mechanismus.

Práce byla provedena za podpory grantu FRVŠ 2800/2003.

LITERATURA

1. (a) Knight K. S., Waymouth R. M.: J. Am. Chem. Soc. 113, 6268 (1991). (b) Yamamoto Y., Ohkoshi N., Kameda M., Itoh K.: J. Org. Chem. 64, 2178 (1999).
2. Chen E. Y. X., Marks T. J.: Chem. Rev. 100, 1391 (2000).
3. Bishop K. C. III: Chem. Rev. 76, 461 (1976).
4. Yamazaki T., Kasatkin A., Kawanaka Y., Sato F.: J. Org. Chem. 61, 2266 (1996).

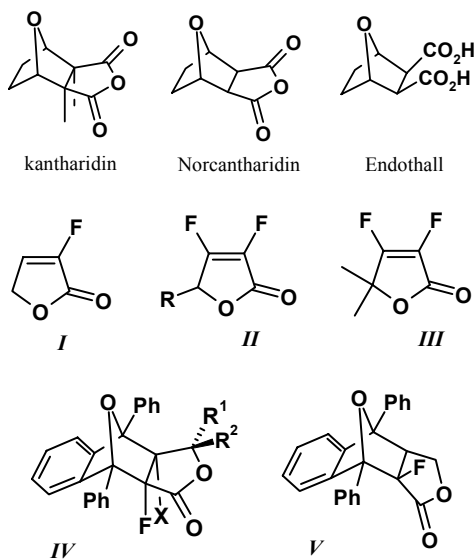
FLUOROVANÉ 2(5H)-FURANONY V SYNTÉZE ANALOG KANTHARIDINU

JAN HAJDUCH^a, OLDŘICH PALETA^a a GÜNTER HAUFÉ^b

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 16628 Praha 6, ^bOrganisch-Chemisches Institut, Westfälische Wilhelms-Universität Münster D-48149 Münster, Germany

Kanthalidin je toxin vyskytující se v přírodě, který byl izolován ze „španělských mušek“ *Cantharis vesicatoria*. Má široký rozsah biologických aktivit. Byl použit jako insekticid, zatímco produkt hydrolyzy Norcanthalidinu, Endothall, byl použit jako herbicid. Od zavedení atomu fluoru do jeho molekuly se očekává, že způsobí modifikaci anebo zvýšení jeho biologické aktivity. Syntetizovaný¹ fluorovaný Norcanthalidin však již vzdušnou vlhkostí podléhá rychlé hydrolyze za vzniku otevřené formy, fluorovaného Endothallu, který má však značně sníženou bioaktivitu. Z toho důvodu byl zahájen výzkum analog, které obsahují místo anhydridové části strukturu laktonovou.

Obvyklým strategickým krokem je aplikace Dielsovy-Alderovy cykloadice k vytvoření polycyklického skeletu, který se pak dále chemicky upravuje. K tomuto účelu jsme syntetizovali² fluorované 2(5H)-furanony **I-III**. Výsledky výzkumů cykloadičních reakcí³ furanonů **I-III** ilustrují struktury **IV-V**.



Výzkum je podporován Ministerstvem školství České republiky (projekt MSM 223100001).

LITERATURA

- Essers M., Mück-Lichtenfeld C., Haufe G.: J. Org. Chem. 67, 4715 (2002).
- Paleta O., Volkov A., Hetflejš J.: J. Fluorine Chem. 102, 147 (2000).
- Hajduch J., Paleta O., Fröhlich R., Haufe G.: Eur. J. Org. Chem., zasláno redakci.

CHEMICKÉ ZBRANĚ PRO 21. STOLETÍ

JIŘÍ PATOČKA^{a,b} a JIŘÍ CABAL^a

^aKatedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové, ^bKatedra radiologie a

toxikologie, Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, Jírovцова 24, 370 04 České Budějovice, patocka@pmfhk.cz,

V oblasti chemických zbraní bylo 20. století poznamenáno jejich prudkým rozvojem na straně jedné a intenzivním mezinárodním jednáním o jejich zákazu na straně druhé. Výsledkem byl vývoj a výroba do té doby zcela neznámých a neobyčejně účinných jedů, které v obou světových válkách a řadě lokálních konfliktů usmrtily statisíce lidí, když byly použity ve formě chemické munice. Současná mezinárodní legislativa zakazuje výrobu, hromadění a používání jedovatých chemických látek pro válečné účely a nařizuje likvidaci již vyrobených zbraní, což ale nemůže zabránit jejich zneužití. Současně vzniká potřeba vývoje takových prostředků, které by umožnily vynutit nastolení práva a pořádku, aniž by došlo k porušení mezinárodně platných úmluv.

Velkou skupinu takových prostředků tvoří tzv. neletální zbraně. Jsou tak označovány prostředky a zbraňové systémy, které vyřadí člověka z bojové či jiné cílevědomé činnosti tím, že jej na určitou dobu fyzicky či psychicky zneschopní. Pokud jsou prostředkem dočasného zneschopnění chemické látky, bývají označovány jako neletální chemické látky a zbraně či zbraňové systémy z nich vyrobené pak neletální chemické zbraně. V současné době jsou za neletální chemické zbraně považovány zejména tyto skupiny látek (cit.²):

Slzotvorné látky (lakrimátory), označované též jako policejní plyny, jsou řazeny mezi dráždivé otravné látky. Účelem jejich použití je snížit bojeschopnost protivníka, případně ztížit protivníkovi používání ochranné masky. Vyznačují se charakteristickým dráždivým účinkem na oči, kůži a sliznice dýchacího a zažívacího traktu. Některé dráždivé OL jsou běžně používány v řadě zemí k policejním a výcvikovým účelům (včetně testování těsnosti ochranných prostředků). Nejvýznamnějšími představiteli lakrimátorů jsou 2-chlorbenzalmalondinitril (látko CS) a dibenzo-(b,f)-1,4-oxazepin (látko CR).

Psychicky zneschopňující látky vyvolávají poruchy vnímání a myšlení. Ovlivňují psychiku člověka a jsou označovány také jako psychomimetika, halucinogeny, fantastika či psychedelika. Jsou též zneužívány jako drogy. Patří k nim např. kyselina *d*-lysergová a její deriváty, skopolamin, 3-chinuklidinylbenzilát (látko BZ) a další.

Calmativa představují chemicky nejednotnou skupinu látek s rozdílným mechanismem působení. Bývají též označovány jako znehybňující látky a jsou mezi ně řazena disociační anestetika (fencyklidin a ketamin), vyvolávající uklidnění a strnulost, benzodiazepiny (midazolam) způsobující otupělost, ospalost až spánek, opioidy (fentanyl, carfentanyl), které zvyšují práh pro bolest a navozují sedativně-hypnotický stav blaženého klidu, agonisté alfa2-adrenergických receptorů, které tlumí bolest, snižují pozornost a navozují stav polobdění a konečně myorelaxancia (suxamethonium), u nichž dochází k znehybnění v důsledku poklesu svalového napětí. Calmativa jsou v současné době nejvýznamnější skupinou neletálních chemických látek³. Za méně významné lze považovat lepicí pěny, značkovače, či látky s odpudivým zápachem.

Neletální chemické látky představují významný trend současného směřování dalšího rozvoje chemických zbraní. O neletálních chemických zbraních se hovoří jako o zbraních 21. století. Jinou skupinou perspektivních látek jsou tzv. bioregulatory, přirozeně se vyskytující substance, regulující v živých organismech všechny životní funkce (enzymy, hormony, neuromediátory apod.). Vyznačují se vysokou biologickou aktivitou již v extrémně nízkých koncentracích. Pokud se zvýší jejich koncentrace ve tkáních nad fyziologickou hodnotu, čehož lze dosáhnout např. inhalováním aerosolu, může dojít k selhání fyziologických funkcí s fatálními následky⁴. Předmětem výzkumu jsou zejména látky peptidové povahy, jako např. endorfiny, neurokininy, cytokiny, endotheliny a další.

LITERATURA

1. Úmluva o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a jejich ničení. Ženeva 1993.
2. Lewer N., Schofield S.: *Non-Lethal Weapons: A Fatal Attraction – Military Strategie and Technologies for 21st Century Conflict*. Zech Bath Ltd., Londres 1997.
3. Hess L., Schreiberová J., Fusek J.: *Vesmír* 82, 156 (2003).
4. Kagan E.: *Clin. Lab. Med.* 21, 607 (2001).

SYNTEZA DUSÍKATÝCH HETEROCYKLŮ MULTI-KOMPONENTNÍMI DOMINO REAKCEMI

PAVEL PAZDERA

Výzkumná skupina pro chemické syntézy a technologie udržitelného rozvoje, Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity v Brně, Kotlářská 2, 611 37 Brno, pazdera@chemi.muni.cz

Se stále intenzivnějším negativním globálním vlivem lidské činnosti na životní prostředí, surovinové a energetické zdroje se ukázalo, že toto není výlučnou záležitostí ani individuálních osob ani vlád jednotlivých zemí, ale je věcí celé mezinárodní komunity.

Racionální odpovědné chování lidstva ve vztahu k jeho životnímu prostředí se označuje spojením „trvale udržitelný rozvoj“. Tím je míněno komplexně respektování přirozeného ekonomického růstu moderní civilizace, růstu její životní úrovně a zároveň jeho usměrňování takovým způsobem, aby se tak nedělo na úkor budoucích generací, a to jak z hlediska životního prostředí, zdraví populace, tak i surovinových a energetických zdrojů.

Jedním z hlavních činitelů, který má největší negativní vliv na životní prostředí jako celek a zdroje, jsou chemický, farmaceutický průmysl a další výrobní odvětví využívající chemické technologie. Jedná se zejména o produkci odpadů, o technologické využívání hazardních surovin, meziproduktů a postupů, plýtvání zdroji. Nejsložitější, varující situace je v oblasti kvalifikované chemie, kde poměr produkt : odpad dosahuje hodnoty až 1 : 150.

A právě k nalezení nových strategií k ochraně životního prostředí jako celku a k efektivnímu nakládání se zdroji slouží tzv. „Chemie a technologie udržitelného rozvoje“ (ChTUR), označovaná v USA termínem „Green Chemistry“.

Tyto strategie a přístupy jsou už několik let zcela běžně aplikovány např. v USA, řadě zemí EU, Kanadě, v Japonsku. Výzkum, vývoj a produkce jsou zde velmi významně v tomto směru podporovány a preferovány jak politicky, ekonomicky, tak i morálně. U nás máme z tohoto pohledu systémovou mezeru (např. viz Národní politika výzkumu a vývoje České republiky na léta 2004–2008).

Postupy a metody aplikované v rámci ChTUR jsou známy již několik desítek let, ale jsou ve větší míře využívány pouze ve výzkumu a ve vývoji, do technologického využití se dostávají jen sporadicky: např. katalýza fázovým přenosem, micelární katalýza, reakce s využitím tuhých nosičů, reakce v iontových kapalinách, sonochemické reakce, procesy podpořené mikrovlnami a dále multikomponentní domino syntézy (MDS).

Termín domino je v tomto případě odvozen od hracích destiček hry „domino“, od jejich organizovaného, strukturovaného pádu a má obecné použití v takových vědních oborech jako jsou např. politologie, ekonomie, (sociální) psychologie, (astro)fyzika, biologie i chemie.

Na tomto domino pohybu je zajímavé, že je vyvolán primárním impulzem (externí/interní); přenos impulzu se děje z prvního objektu/situace na druhý a další, vše v prostoru a čase kupředu; opakování přenosu se děje až do momentu dosažení (pseudo)stabilního stavu; objekt/situace musí být vhodně organizovány; základní zákony a principy zůstávají zachovány (energie, hybnosti, náboje, akce-reakce, atd.); celý proces může být kontrolován kineticky i termodynamicky.

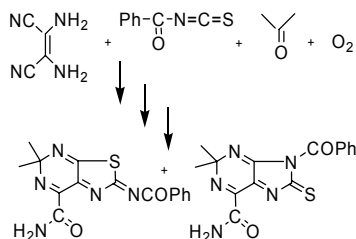
Zřejmě první organicko-syntetickou MDS byla Mannichova reakce¹. Od té doby je známa celá řada domino procesů, byla provedena jejich klasifikace podle počtu reagentů, dílčích reakčních stupňů, mechanismu dílčích reakcí².

MDS lze charakterizovat jako děje zahrnující v jednom syntetickém stupni tvorbu dvou nebo více vazeb, tzn. spadají do skupiny one-pot syntetických reakcí. Jejich specificitou je ale to, že reakční podmínky jsou v průběhu domino procesu tytéž, nejsou z okolí měněny, nedochází k následným přidávkám dalších reagentů, rozpouštědel ani katalyzátorů; tvorba následných struktur je výsledkem interakce funkčních skupin/strukturních fragmentů vytvořených v předcházejících dílčích reakčních krocích. Počáteční iniciační impulz musí poskytovat dostatek energie pro následné kroky a/nebo předchodzí domino stupeň musí být energetickým donorem pro následné energeticky „chudé“ reakční kroky. To znamená, že k vyvolání chemického domino procesu je nezbytný buď silný vnější energetický impulz (fotochemická iniciace, laserový impuls apod.), a nebo musí reagovat multifunkční edukty, celý proces končí dosažením (pseudo) energetického minima systému.

V příspěvku budou demonstrovány aplikace multifunkčních reagentů k MDS heterocyklů³ ze skupiny různých kondenzovaných pyrimidinů, chinolinů, imidazolů, thiazolů, thiadiazolů a oxathiolů.

Průběh procesů bude objasněn na základě izolovaných meziproduktů, resp. srovnání s jinými známými „jednokrokovými“ reakcemi⁴.

Příklad čtyřkomponentní šestistupňové nukleofilně radikálové hetero-domino reakce je uveden na obrázku 1.



Výsledky byly získány za finanční podpory grantů GA ČR č. 203/01/1333 a MŠMT ČR č. 143100011.

LITERATURA

1. Mannich C., Krösche W.: Arch. Pharm. 250, 647 (1912).
2. Tietze L. F.: Chem. Rev. 96, 115 (1996).
3. Pazdera P., Meindl J., Nováček E.: Chem. Papers 46, 322 (1992); Divišová H., Havlišová H., Borek P., Pazdera P.: Molecules 5, 1210 (2000); Fathalla W., Čajan M., Marek J., Pazdera P.: Molecules 6, 574 (2001); Fathalla W., Čajan M., Marek J., Pazdera P.: Molecules 6, 588 (2001). Fathalla W., Pazdera P.: ARKIVOC 1, 7 (2002); Fathalla W., Marek J., Pazdera P.: J. Heterocycl. Chem. 2002, 1139.
4. Kristian P., Hamulaková S., Bernat J., Imrich J., Voss G., Bošová D.: Heterocycles 49, 197 (1998).

POROVNÁNÍ STRUKTURY PRODUKTŮ VZNIKLYCH AZOKOPULAČNÍ REAKCÍ 4-METHYLAMINOPENT-3-EN-2-ONU A 1-FENYL-3-METHYLAMINO BUT-2-EN-1-ONU SE 4-SUBST. BENZENDIAZONIÝMI SOLEMI POMOCÍ NMR SPEKTROSKOPIE A RENTGENOVÉ DIFRAKČNÍ ANALÝZY

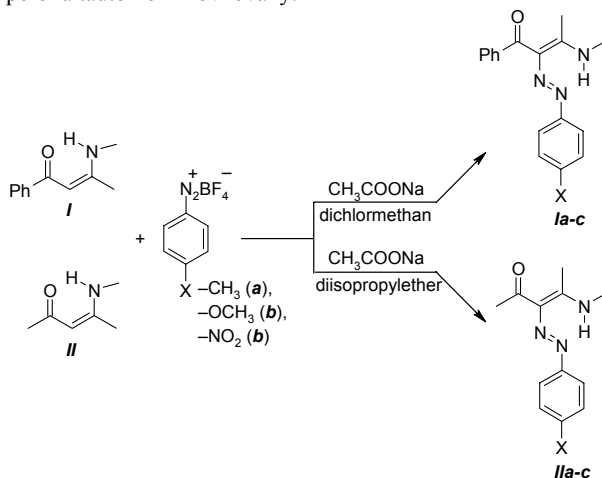
MARKÉTA PEŠKOVÁ^a, PETR ŠIMŮNEK^a, VALERIO BERTOLASI^b a VLADIMÍR MACHÁČEK^a

^aKatedra organické chemie, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, ^bUniversità di Ferrara, Dipartimento di Chimica, Centro di Strutturistica Diffattometrica, Via L. Borsari 46, 441 00 Ferrara, Italy. marketa.peskova@upce.cz

Azokopulační produkty **Ia-c** (resp. **Ila-c**) byly připraveny reakcí 1-fenyl-3-methylaminobut-2-en-1-onu **I** (resp. 4-methylaminopent-3-en-2-onu¹ **II**) se 4-subst. benzendiazoniými solemi dle níže uvedené reakce (Schéma 1). Každý ze vzniklých produktů je schopen účastnit se rychlé azohydraxonové tautomerie.

Práce se zabývá kvalitativním i kvantitativním popisem polohy této tautomerní rovnováhy, a to pomocí dvou metod. Jednak pomocí NMR spektroskopie (především pak ¹⁵N NMR

v roztoku CDCl₃ a jednak na základě rentgenové difrakční analýzy v krystalu. V práci je diskutován vliv struktury výchozího enaminonu (**I** resp. **II**) na strukturu vznikajících produktů azokopulace, změna struktury při přechodu z roztoku do pevné fáze, vliv teploty a substituentů na diazoniové soli na polohu tautomerní rovnováhy.



Autoři děkují za finanční podporu Grantové Agentury České republiky (grant č. 203/03/0356).

LITERATURA

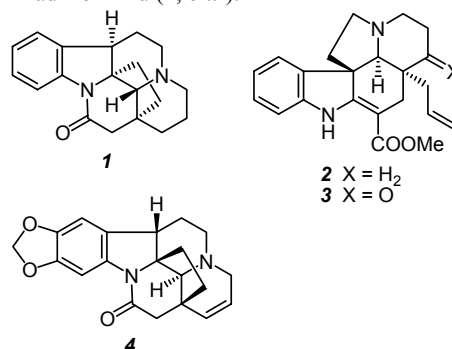
1. Macháček V., Lyčka A., Šimůnek P., Wedlich T.: Magn. Reson. Chem. 38, 293 (2000).

TOTÁLNÍ SYNTHESA 18-METHYLEN-15-OXOVINKA-DIFFORMINU

JOSEF HÁJÍČEK a TOMÁŠ PILARČÍK

VÚFB, a.s., U kabelovny 130, 10201 Prague 10, Czech Republic; hajicek@vufb.cz, tomaspilarcik@vufb.cz

Schizozyganové alkaloidy představují malou skupinu hexacyclických post-sekudinových indolových alkaloidů. Nejjednodušší alkaloid tohoto typu, (–)-strepeliopin (**1**), jsme dříve připravili s využitím skeletálního přesmyku 18-methylenvinkadiforminu (**2**, cit.¹).



Předmětem tohoto sdělení je příprava 18-methylen-15-oxovinkadifforminu (3), který by měl být pokročilým intermediátem v plánované syntese (+)-schizozyginu (4), hlavního alkaloidu² východoafrického keře *Schizozygia caffaeoides* (Boj.) Baill. S využitím Kuehneho přístupu³ je v klíčovém stupni generován reakcí azepinu 5 s chlorvinylketonem 6 intermediát sekodinového typu 7, který podléhá stereoselektivní [4+2]-cykloadici za vzniku pentacyklické base³.

LITERATURA

1. Hájiček J., Trojánek J.: Tetrahedron Lett. 23, 365 (1982).
2. Renner U., Fritz H.: Helv. Chim. Acta 48, 308 (1965).
3. Kuehne M. E., Bornmann W. G., Earley W. G., Marko I.: J. Org. Chem. 51, 2913 (1986).

PŘÍPRAVA HAPTENU PRO IMUNOSTANOVENÍ 16 α -HYDROXY-7-OXO-DEHYDROEPIANDROSTERONU

VLADIMÍR POUZAR^a, IVAN ČERNÝ^a, 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

Deriváty dehydroepiandrosteronu (DHEA) s dalšími kyslíkatými funkčními skupinami 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 příslušný steroidní hapten. Na základě předchozích zkušeností byl navržen hapten s *O*-(karboxymethyl)oximovým (CMO) můstkem v poloze 19.

Jako výchozí látka byl zvolen 19-CMO derivát DHEA a funkční skupiny do poloh 7 a 16 byly vpraveny postupně. Pořadí reakčních kroků bylo prověřeno nejprve na matečném DHEA. Pro přípravu seskupení 5-en-7-oxo byla zvolena allylová oxidace komplexem oxidu chromového s 3,5-dimethylpyrazolem. Příprava seskupení 17-oxo-16 α -hydroxy spočívala v převedení matečného ketonu na vhodně chráněný enol derivát, epoxidaci dvojné vazby a následném přesmyku působením kyseliny. Při přípravě 16 α -hydroxy-7-oxo-DHEA je možno zvolit obě možná pořadí vpravování nových substituentů do molekuly DHEA, ale při přípravě cílového haptenu bylo nutno s ohledem na seskupení 19-CMO zvolit pořadí, v němž je 16 α -hydroxyl zaváděn přednostně.

Syntetizovaný hapten bude využit pro přípravu komponent pro stanovení RIA tj. konjugátu s hovězím sérovým albuminem a radioligandu pro značení isotopem ¹²⁵I.

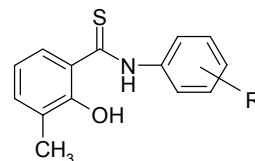
Práce bylo podporována grantem GA ČR č. 203/03/0142 v rámci výzkumného záměru Z4055905.

3-METHYLTHIOSALICYLANILIDY – INHIBITORY HILLOVY REAKCE

MARTIN PRAVDA^a, DÁŠA HRNČIAROVÁ^a, KATARÍNA KRÁČOVÁ^b a LENKA KUBICOVÁ^{a*}

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bChemický ústav, Přírodovědecká fakulta Univerzity Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, kubicova@fjf.cuni.cz, kralova@fns.uniba.sk

Thiosalicylanilidy mohou mít v závislosti na substituci různé biologické účinky¹. Cílem této práce bylo připravit sérii thiosalicylanilidů substituovaných methylem v poloze 3 a studovat jejich vliv na rychlost fotosyntézy. Různě substituované 3-methylthiosalicylanilidy (**I**) byly připraveny z příslušných 3-methylsalicylanilidů reakcí se sulfidem fosforečným v pyridinu a hydrolýzou vzniklé pyridiniové soli². Vliv **I** na inhibici rychlosti vývoje kyslíku v chloroplastech špenátu byl studován spektrofotometricky³ v přítomnosti akceptoru elektronů 2,6-dichlorfenol-indofenolu (DPIP). Studované látky inhibovaly fotosyntetický transport elektronů v chloroplastech špenátu, hodnoty poloviční inhibiční koncentrace (IC₅₀) byly v rozmezí od 2,8 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ (R = 3-Br) do 20,4 $\mu\text{mol dm}^{-3}$ (R = 4-*iso*C₃H₇). Po přidání umělého donoru elektronů 1,5-difenykarbazidu (DPC) se známým místem účinku (intermediáty Z+/D+) k chloroplastům inhibovaným thioanilidy **I** docházelo ke kompletní obnově redukce DPIP. Z toho vyplývá, že jádro fotosystému 2 (P 680) a část elektronového transportního řetězce – přinejmenším až po plastochinon – zůstaly nepoškozené.



R = H; 3-Br; 4-Br; 4-Cl; 3-F; 4-F; 3-Cl-4-F;
4-Cl₂; 3-Br; 3-CH₃; 4-CH₃; 4-C₂H₅;
4-*iso*C₃H₇; 4-C₄H₉

Práce byla podporována grantem VEGA MŠ SR č. 1/0089/03 výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001.

LITERATURA

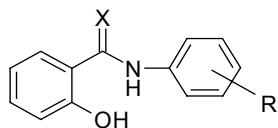
1. Šustr M., Hrnčiarová D., Látalová M., Pravda M., Kubicová L.: Folia Pharm. Univ. Carol. 29/30, v tisku (2003).
2. Kubicová L., Šustr M., Sedlák M.: Chem. Listy 96, 940 (2002).
3. Kráčová K., Šeršeň F., Csöllei J.: Biol. Plant. 34, 253 (1992).

ANTIFUNGÁLNÍ AKTIVITA SALICYLANILIDŮ A THIOSALICYLANILIDŮ

MARTIN PRAVDA^a, LENKA KUBICOVÁ^{a*}, LUIS SILVA^b a VLADIMÍR BUCHTA^b

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

Salicylanilidy a thiosalicylanilidy patří ke sloučeninám se širokým spektrem biologických aktivit^{1,2}. Cílem tohoto příspěvku bylo syntetizovat sérii salicylanilidů (**I**) a thiosalicylanilidů (**II**) a studovat jejich účinek vůči některým kmenům potenciálně patogenních hub.



X = O; S R = H; 4-Br; 4-Cl; 4-F;
4-CH₃; 4-*iso*C₃H₇; 4-OCH₃; 3,4-Cl₂

Salicylanilidy (**I**) byly připraveny zahříváním kyseliny salicylové s příslušným anilinem a PCl₃ v chlorbenzenu³. Jejich reakcí se sulfidem fosforečným a následnou hydrolyzou vzniklého meziproductu byly získány thiosalicylanilidy⁴ (**II**). Antifungální aktivita *in vitro* byla testována mikrodiluční bujnovou metodou proti *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *Trichosporon beigeli*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus* a *Absidia corymbifera*⁵.

Thiosalicylanilidy jsou ve většině případů účinnější než odpovídající salicylanilidy. Extrémní nárůst aktivity po zavedení thioxoskupiny byl pozorován proti *Absidia corymbifera* z řádu Mucorales, do kterého patří původci těžkých systémových mukormykóz.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001 a MSM 111600002.

LITERATURA

1. Kubicová L., Waisser K.: *Cesk. Farm* 41, 208 (1992).
2. Šustr M., Hrnčiarová D., Látalová M., Pravda M., Kubicová L.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* 29/30, v tisku (2003).
3. Waisser K., Macháček M., Dostál H., Gregor J., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Palát K., Jr., Hladůvková J., Kaustová J., Möllmann U.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 1902 (1999).
4. Kubicová L., Šustr M., Sedlák M.: *Chem. Listy* 96, 940 (2002).
5. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Macháček M., Buchta V., Odlerová Ž.: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 329, 438 (1996).

MECHANISMUS KYSELE KATALYZOVANÉHO ROZKLADU 3-ALKYL-1,3-DIFENYLTRIAZENŮ TRICHLOROCTOVOU KYSELINOU V HEXANU

OLDŘICH PYTELA^a, ROMAN BEDNÁŘ^b a JAROMÍR KAVÁLEK^a

^aFakulta chemicko-technologická Univerzity Pardubice, 532 10 Pardubice, ^bIVAX-CR, 747 70 Opava
oldrich.pytela@upce.cz

Bylo syntetizováno osm 3-alkyl-1,3-difenyltriazenů se substituenty methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, isopropyl, secbutyl a cyklohexyl. U těchto sloučenin byla změřena kinetika jejich rozkladu trichloroctovou kyselinou v rozmezí koncentrací 0,01–0,25 mol·dm⁻³ v hexanu. Ze závislosti pozorované rychlostní konstanty k_{obs} na koncentraci trichloroctové kyseliny c byl nelineární regresí nalezen kinetický model reakce ve tvaru

$$k_{\text{obs}} = \frac{(k_M \sqrt{K_D} \sqrt{c/2} + k_D c/2) e^{g c}}{(1 + K_1 c e^{g c})}$$

kde $k_M \sqrt{K_D}$ je nerozdělitelný součin katalytické rychlostní konstanty obecné katalýzy monomerní kyselinou trichloroctové a odmocniny z disociační konstanty jejího dimeru na monomer v daném prostředí, součin $\sqrt{c/2}$ popisuje koncentraci monomeru za předpokladu malého rozsahu disociace dimeru kyseliny na monomer v daném prostředí, k_D je katalytická rychlostní konstanta obecné katalýzy dimerem trichloroctové kyseliny, K_1 je rovnovážná konstanta protonace dusíku N1 a konstanta g je směrnice závislosti aktivační Gibbsovy energie, resp. Gibbsovy energie rovnováh v daném systému popisující změnu vlastností prostředí způsobených přidáním trichloroctové kyseliny jako kosolventu. Podle tohoto modelu dochází v bočné rovnováze k protonaci dusíku N(1) a rychlost určujícím krokem je obecná kyselá katalýza nedisociovanou trichloroctovou kyselinou a jejím dimerem. Současně se uplatňuje i změna polaritativy prostředí v důsledku přidání trichloroctové kyseliny. Byly vyhodnoceny substituční efekty alkylových substituentů. Bylo zjištěno, že se vzrůstající velikostí substituentu dochází k poklesu rychlostní konstanty reakce s dimerem trichloroctové kyseliny v důsledku sterické zábrany přístupu činidla k reakčnímu centru.

Práce vznikla za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR (Výzkumný projekt CIMS 253 100001).

KONFORMAČNÍ ANALÝZA ACETYL-, TOSYL- A AZIDODERIVÁTŮ METHYLTETROFURANOSIDŮ

IVAN RAICH, JAKUB KAMINSKÝ a JÚLIA LUDIKOVÁ

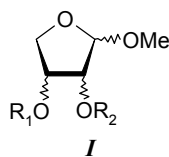
Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6,
Ivan.Raich@vscht.cz

Detailní prostorové uspořádání, které má velký význam v řadě biologických procesů i organických reakcí, bylo studováno u skupiny konformačně flexibilních derivátů v řadě methyltetrofuranosidů.

U acetyl-, tosyl- a azidoderivátů furanosových sacharidů obecného vzorce **I** ($R_1/R_2=OH, O-Ac, O-Ts, N_3$) byla změřena a analyzována 1H a ^{13}C NMR spektra a vicinální 1H - 1H spin-spinové interakční konstanty byly použity pro výpočet konformačních parametrů pomocí dvou nových formulací Karplusovy rovnice^{1,2}.

Konformační chování výše uvedených sacharidů bylo rovněž studováno výpočetními metodami. Nejprve byly pomocí systematického mapování konformačního prostoru počáteční 3D sítě hledány konformery s nejnižší energií. K tomu byly použity metody založené na molekulové mechanice i *ab-initio* kvantově-chemických výpočtech s různými silovými poli (MM3, CFF9X) a různými teoretickými úrovněmi. Pak byly pro různá simulovaná prostředí (plynný stav, roztok) vypočteny Boltzmannovy populace a použity pro zpětný výpočet interakčních konstant.

Na závěr byla na *ab-initio* úrovni spočtena i teoretická NMR spektra (chemické posuny i interakční konstanty). Při porovnání experimentálních a vypočtených údajů je diskutována shoda a spolehlivost jednotlivých dat.



Práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT ČR č. 223300006.

LITERATURA

- Haasnoot C. A. G., de Leeuw F. A. A. M., de Leeuw H. P. M., Altona C.: *Org. Magn. Reson.* 15, 43 (1981).
- Donders L. A., de Leeuw F. A. A. M., Altona C.: *Magn. Reson. Chem.* 27, 556 (1989).
- Sychrovský V., Grafenstein J., Cremer D.: *J. Chem. Phys.* 113, 3530 (2000).

NEOBVYKLÉ REAKCE 3 β ,28-DIACETOXY-18-OXO-19,20,21,29,30-PENTANORLUPAN-22-OVÉ KYSELINY

JAN ŠÁREK^a, MILAN URBAN^a, JIŘÍ KLINOT^a a MARIÁN HAJDÚCH^b

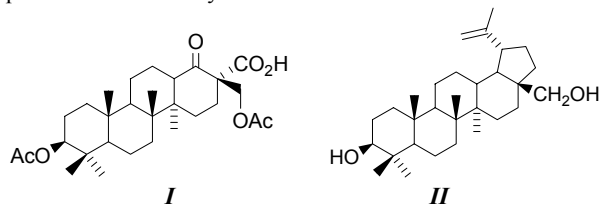
^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2, jan.sarek@volny.cz; ^bLaboratoř Experimentální Medicíny, Děť. Klin., Lékařská fakulta, Univerzita Palackého a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc, hajduchm@atlas.cz

3 β ,28-Diacetoxy-18-oxo-19,20,21,29,30-pentanorlupan-22-ová kyselina (**I**) (β -ketokyselina **I**) je des-E-lupanový derivát, který je již delší dobu předmětem zájmu naší skupiny zejména pro svou významnou protinádorovou aktivitu¹ ($TCS_{50} < 2 \mu mol/l$), potvrzenou na mnoha liniích různého histogenetického původu – L1210, L1210/VCR, A549, HT29, SK – MEL2 a CEM. Mechanismus působení β ketokyseliny **I** dosud není zcela prostudován, avšak bylo zjištěno, že

způsobuje velmi rychlou a selektivní apoptózu² nádorových buněk, která je srovnatelná s paclitaxelem. Během dalších *in vivo* experimentů, realizovaných na pracovišti LEM, Dětské kliniky, FN Olomouc, však vyvstaly problémy s nízkou stabilitou β ketokyseliny **I** a rovněž její poměrně značnou toxicitou. Proto je vyvíjena snaha připravit její účinné deriváty s lepšími farmakokinetickými vlastnostmi.

Poté, co bylo připraveno dostatečné množství (300 g) β -ketokyseliny **I** pětistupňovým procesem³ z dobře dostupného lupanového triterpenoidu betulinu (**II**), byly vedeny snahy o přípravu derivátů, např. alkyl-esterů a polárních esterů na bázi dihydroxymethanu⁴ a dále o redukce, oxidace a kondenzační reakce. Ve většině případů však tyto pokusy nevedly k očekávaným sloučeninám, ale k neobvyklým produktům nebo komplikovaným směsím. Žádané deriváty se podařilo získat většinou strategickými oklikami v dobrých výtěžcích (60–80 %).

Struktury připravených sloučenin byly jednoznačně potvrzeny pomocí spektrálních metod jako 1H , ^{13}C NMR, IČ spekter a MS. Všechny připravené deriváty byly testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu na nádorové línii CEM. Některé z polárních esterů β -ketokyseliny **I** vykazaly cytotoxický účinek při současně velmi vysoké stabilitě. Nalezení vhodné rozpouštěcí „formulace“ pro realizace *in vivo* testů je nyní předmětem dalšího výzkumu.



Testování na nádorových liniích a chemikálie pro syntézy byly financovány z grantu GA ČR 301/03/1570, kdežto sorbenty, rozpouštědla a drobný materiál z GA ČR 203/03D152.

LITERATURA

- Hajdúch M., Šárek J.: Triterpenoid derivatives. PCT Int. Patent Appl. WO0190136, 23 May 2001.
- Šárek J., Klinot J., Bražínová S., Džubák P., Klinotová E., Nosková V., Křeček V., Kořínková G., Thomson J. O., Janošťáková A., Wang S., Parsons S., Fischer P. M., Zhelev N. Z., Hajdúch M.: *J. Med. Chem.*, v tisku.
- Fischer P. M., Šárek J., Blaney P. M., Collier P., Ferguson J., Hull J. D.: Medicament. PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 03045971, 5 June 2003.
- Šárek J., Klinot J., Tišlerová I.: *Chem. Listy* 93, 745 (1999).

BETULININY S PROTINÁDOROVOU AKTIVITOU SE ŠÍROKÝM SPEKTRUM ÚČINNOSTI

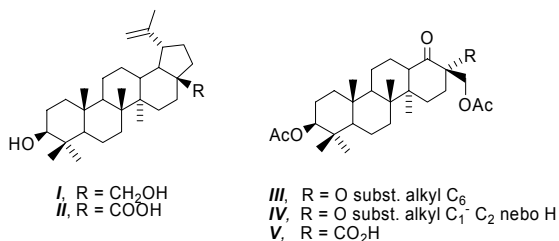
JAN ŠÁREK^a, MILAN URBAN^a, MIROSLAV KVASNICA^a, DAVID BIEDERMANN^a a MARIÁN HAJDÚCH^b

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2,

^bLaboratoř Experimentální medicíny, Děť. Klin., Lékařská fakulta, Univerzita Palackého a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc, jan.sarek@volny.cz, hajduchm@atlas.cz

V návaznosti na primární screening cytotoxicity lupanových derivátů, připravených na našem pracovišti, realizovaný ve spolupráci s Laboratoří experimentální medicíny (LEM), Děť. klin., FN Olomouc na buněčné linii CEM, byla provedena selekce nadějných kandidátů pro prozkoumání jejich spektra účinnosti. V souvislosti s požadavky testovacího pracoviště byl výběr zaměřen na sloučeniny, které na linii CEM vykazaly reprodukovatelnou aktivitu $TCS_{50} < 10 \mu\text{mol/l}$ a současně budou dobře dostupné v gramových kvantech; tyto sloučeniny jsou označovány jako betulininy¹.

Několika víceetapovými postupy^{2,3} byly z betulinu **I** a kyseliny betulinové **II** připraveny vybrané výše oxidované 20(29)-lupenové, 18-lupenové, 18,19-sekolupanové (typ **III**) a des-E-lupanové deriváty (typ **IV**). Těchto připravených 35 betulininů bylo poté na pracovišti LEM testováno pomocí MTT testu⁴ na *in vitro* cytotoxickou aktivitu na buněčných liniích různého histogenetického původu A172, B16F, L1210, L1210/VCR, A549, HT29, SK – MEL2 a také na neuroektodermálních liniích U87Mg, U118Mg a K562.



Některé z 18-lupenových a 18,19-sekolupanových derivátů vykazaly vysokou cytotoxicitu na většině nádorových liniích. Mezi des-E-lupanovými sloučeninami byly nalezeny dva vysoce účinné deriváty, z čehož kyselina **V** prokázala aktivitu $TCS_{50} < 2 \mu\text{mol/l}$ na sedmi z deseti nádorových liniích. β Ketokyselina **V** navíc způsobuje velice rychlou a selektivní apoptózu nádorových buněk, srovnatelnou s paclitaxelem. Mechanismus účinku β -ketokyseliny **V** je nyní předmětem intenzivního zkoumání.

Testování na nádorových liniích a chemikálie pro syntézy byly financovány z grantu GAČR 301/03/1570, kdežto sorbenty, rozpouštědla a drobný materiál z GAČR 203/03D152.

LITERATURA

- Šarek J., Klinot J., Bražínová S., Džubák P., Klinotová E., Nosková V., Křeček V., Kořínková G., Thomson J. O., Janošťáková A., Wang S., Parsons S., Fischer P. M., Zhelev N. Z., Hajdúch M.: J. Med. Chem., v tisku.
- Hajdúch M., Šarek J.: Triterpenoid derivatives. PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 0190136, 23 May 2001.
- Hajdúch M., Šarek J.: Triterpenoid derivatives. PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 0190046, 23 May 2001.

- Hajdúch M., Mihál V., Minařík J., Faber E., Šafářová M., Weigl E., Antálek P.: Cytotechnology 19, 243 (1996).

STUDIUM TAUTOMERNÍCH ROVNOVÁH PURINOVÝCH DERIVÁTŮ POMOCÍ NÍZKOTEPLTNÍ NMR SPEKTROSKOPIE A KVANTOVĚ CHEMICKÝCH VÝPOČTŮ

PAVLÍNA SEČKÁŘOVÁ^a, JAROMÍR TOUŠEK^b,
 MICHAL HOCEK^c, VLADIMÍR SKLENÁŘ^a a RADEK
 MAREK^{a*}

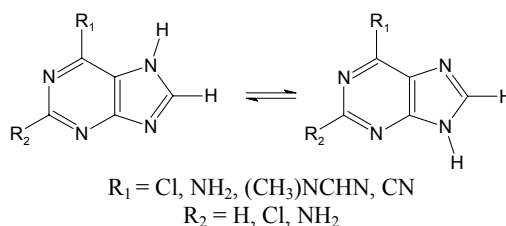
^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 61137 Brno,

^bKatedra teoretické a fyzikální chemie, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 61137 Brno; ^cÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha

pavlina@chemi.muni.cz

Purinové deriváty jsou zajímavé z hlediska biologické aktivity (např. antibakteriální či protinádorové účinky)^{1,2}. Mohou se vyskytovat v několika tautomerních formách. Vzhledem k rychlé chemické výměně mezi tautomery vidíme často v NMR spektru za laboratorní teploty pouze signály, které odpovídají časově zprůměrovanému příspěvku jednotlivých tautomerů. Měření NMR spekter za nízkých teplot pak v některých případech umožňuje separaci signálů jednotlivých tautomerů díky zpomalení vzájemné chemické výměny. Signály v NMR spektrech byly přiřazeny jednotlivým tautomerům na základě heteronukleárních 2D korelačních spekter. Charakteristické hodnoty chemických posunů a interakčních konstant pak byly využity k určení polohy vodíkového atomu na purinovém jádře³. Pro jednotlivé tautomery různých derivátů byla data rovněž počítána teoreticky pomocí kvantově chemických výpočtů.

Kombinace obou metod umožňuje vyvodit obecnější závěry o závislosti tautomerního zastoupení (resp. rozložení elektronové hustoty v systému) různých derivátů na jejich substituci.



LITERATURA

- Kidwai M., Venkataramanan R., Mohan R., Sapra P.: Curr. Med. Chem. 9, 1209 (2002).
- Holý A., Gunter J., Dvořáková H., Masojídková M., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., De Clercq E.: J. Med. Chem. 42, 2064 (1999).
- Chenon M.-T., Pugmire R. J., Grant D. M., Panzica R. P., Townsend L. B.: J. Am. Chem. Soc. 97, 4636 (1975).

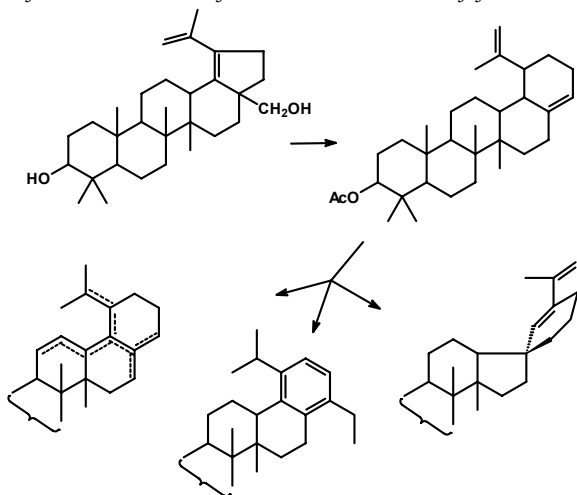
PŘÍPRAVA A POSUNY DVOJNÝCH VAZEB U 22(17→28)-ABEOLUPANŮ

JAN SEJBAL a VÁCLAV VANĚK

Katedra organické a jaderné chemie Přírodovědecká fakulta UK Praha, 128 40 Praha 2, Albertov 6, sejbal@natur.cuni.cz

V posledních deseti letech se dostaly triterpeny, a to především triterpeny s lupanovým skeletem opět do popředí zájmu, protože mezi nimi byly nalezeny sloučeniny s protinádorovými a anti-HIV účinky.

Anhydrobetuliny, 22(17→28)-abeolupanové deriváty, byly studovány jako možné meziproducty pro přípravu triterpenoidů s degradovaným, nebo na prostředních kruzích více substituovaným skeletem. Posun dvojných vazeb působením roztoku bromovodíku v kyselině octové vedl ke směsi řady dienů s dvojnými vazbami na kruzích C, D a E a dalším dvěma neočekávaným produktům: sloučenině s aromatizovaným a ethylovaným kruhem E a spirocyklické sloučenině s pozmeněným skeletem. Vznik těchto dvou sloučenin je zde diskutován a je navržen mechanismus jejich vzniku.



U získaných sloučenin byly studovány konfigurace a konformace především pomocí korelačních NMR technik.

LITERATURA

1. Fuchino N., Nozawa O., Tanaka N.: Chem. Pharm. Bull. 42, 1745 (1994).

COMPARISON OF 28-HOMO AND 24-EPI BRASSINOSTEROIDS IN RLIT

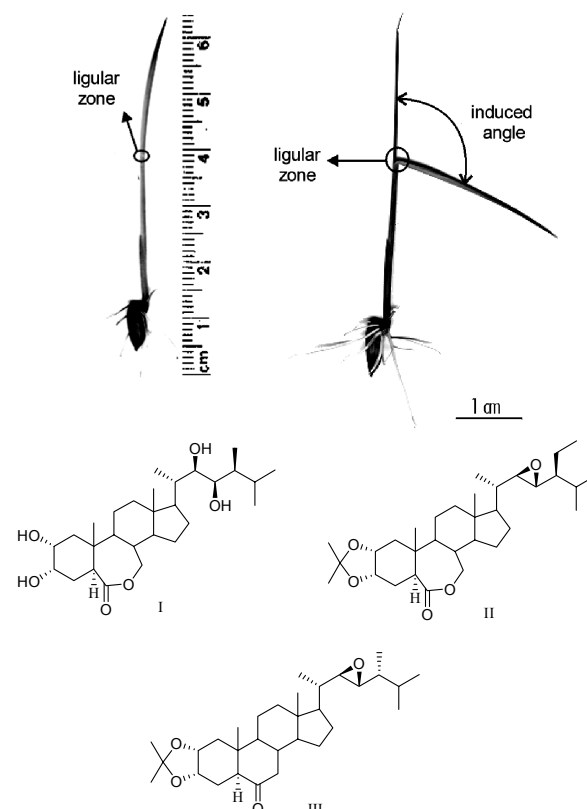
MIROSLAV ŠÍŠA^a, SONIA ESPELTA^b, CARME BROSA^b, and LADISLAV KOHOUT^a

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo nám. 2, 166 10, Prague 6, Czech Republic, ^bInstitut Químic de Sarria, Universitat Ramon Llull, Via Augusta 390, 08024 Barcelona, Spain, sisa@uochb.cas.cz, kohout@uochb.cas.cz, brosa@iqs.url.es

Brassinolide **I** is known as the most potent compound for plant growth promoting activity¹. It was reported² that brassinolide analogue **II** showed even better activity under the field conditions, although it was completely inactive under the rice lamina inclination test. In our structure-activity relationships studies of brassinosteroids³ we prepared brassinolide analog **III**, which shows better activity even in the rice lamina inclination test in comparison with brassinosteroid **II**.

Bioassays were measured by modified rice lamina inclination test (RLIT): Seeds of Bahia rice cultivar were soaked in water and incubated in a growth chamber under a 16h light/8h dark photoperiod at 30 °C for two days.

Germinated seeds were planted on the surface of 0.5 % aqueous agar medium and incubated under the above conditions for four days.



Selected seedlings were treated with a brassinosteroid test solution (95 % ethanol) by applying with a microsyringe (0.5 mL) to the second lamina joint of the plant sheath. Treated and untreated (control) seedlings were returned to the growth chamber at 30 °C in the dark for two days.

Then the interior angle between the leaf lamina of the second leaf and its leaf sheath was measured (as shown at figure) and statistical parameters were calculated. The difference in the angle of the treated and control plants was used as a measure of the activity.

This work was supported by grants Nos. 203/01/0083, IBS4055304, A 4055204 and Z 4055905.

REFERENCES

1. Sasse J.: in: *Brassinosteroids: Steroidal Plant Hormones*, Sakurai A., Yokota T., Clouse S.D. (Eds.), p. 137. Springer-Verlag, Tokyo 1999.
2. Kakiuchi T., Kamuro Y., Takatsuto S., Kobayashi K.: *Agric. Biol. Chem.* 52, 2381 (1988).
3. Strnad M., Kohout L.: *Plant Growth Regulation* 40, 39 (2003).

SYNTEZA CHIRÁLNÍCH 4,5-SUBSTITUOVANÝCH 2-FENYLIMIDAZOLŮ

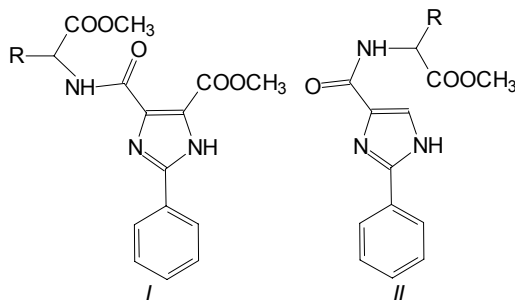
ROMAN SÍVEK, OLDŘICH PYTELA, MIROSLAV LUDWIG, JIŘÍ KULHÁNEK a PATRIK PAŘÍK

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Čs. Legii 565, 532 10 Pardubice, roman.sivek@upce.cz

Byla syntetizována 2-fenylimidazol-4,5-dikarboxylová kyselina¹ a následně její monomethylester. Reakci kyseliny s ethylchlorformiátem byl připraven methyl-4-(ethoxykarbonyloxykarbonyl)-2-fenylimidazol-5-karboxylát. Jeho reakci s estery aminokyselin byla připravena série chirálních amidů (**I**).

Byl syntetizován 2-fenyl-4-hydroxymethylimidazol². Následnou oxidací koncentrovanou kyselinou dusičnou byla připravena 2-fenylimidazol-4-karboxylová kyselina, která byla podrobena reakci s ethylchlorformiátem. Takto připravený ethyl-(2-fenylimidazol-4-yl)karbonyl-karbonát poskytl reakci s estery aminokyselin druhou řadu chirálních amidů (**II**).

Byl syntetizován 2-fenylimidazol-4,5-dikarbonitril³. Reakci s methylmagnesium bromidem byl připraven 4-acetyl-2-fenylimidazol-5-karbonitril.



Tato práce byla finančně podpořena GA ČR, číslo grantu 203/02/0750.

LITERATURA

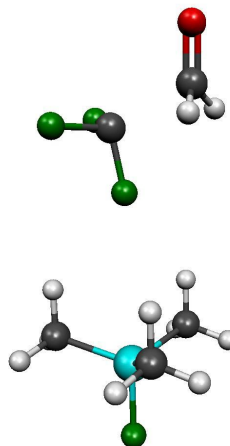
1. Otto Meth-Cohn, Nicola J. R. Williams: *Tetrahedron* 54, 9837 (1998).
2. Widler Leo, Jaeggi Knut A.: *J. Med. Chem.* 45, 3721 (2002).
3. Hioraki Yanagisawa, Yoshiya Amemiya, Takuro Kanazaki, Yasuo Shimoji: *J. Med. Chem.* 39, 323 (1996).

STUDIUM NUKLEOFILNÍ DIFLUOR- A TRIFLUOR-METHYLACE KARBONYLOVÉ SKUPINY

MARTIN SKALICKÝ¹, JAROSLAV KVIČALA² a OLDŘICH PALETA³

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, : ¹Martin.Skalicky@vscht.cz; ²kvicalaj@netscape.net, ³Oldrich.Paleta@vscht.cz.

Nukleofilní trifluormethylace aldehydů a ketonů pomocí trimethyl(trifluormethyl)silanu (Ruppertovo činidlo) za katalýzy fluoridovým iontem je dobře známá reakce¹.



obr. 1

V předběžném sdělení byla publikována analogická metoda nukleofilní difluormethylace pomocí (difluormethyl)-fenyldimethylsilanu², kterou jsme ověřili a porovnali s novým difluormethylačním činidlem – *tert*-butyl(difluormethyl)-difenylsilanem. Zatímco trifluormethylace probíhá snadno již za laboratorní teploty, difluormethylaci je nutné provádět za vyšších teplot v dipolárních aprotických rozpouštědlech.

Pomocí *ab initio* výpočtů jsme studovali reakční intermediáty a mechanismus těchto reakcí. Nalezli jsme optimalizované geometrie pentakoordinovaných intermediátů vzniklých atakem fluoridového iontu na difluormethylované a trifluormethylované trimethylsilany a dále tranzitní stavy jejich rozpadu na příslušné fluorsilany a difluor- nebo trifluormethylový anion. Na modelové reakci jsme studovali reakční cesty ataku obou těchto aniontů na formaldehyd. Zaměřili jsme se zejména na modelování přenosu aniontu z rozpadajícího se pentakoordinovaného silikátu na karbonylovou skupinu formaldehydu (obr. 1). Porovnáním relativních energií získaných tranzitních stavů jsme potvrdili větší náročnost provedení difluormethylace, což je v souladu s experimentálními daty.

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

LITERATURA

1. Prakash G. K. S., Yudin A. K.: *Chem. Rev.* 97, 757 (1997).
2. Hagiwara T., Fuchikami T.: *Synlett* 717 (1995).

PŘÍPRAVA A VLASTNOSTI NOVÝCH ORGANOHOŘEČNATÝCH SLOUČENIN NA BÁZI FLUOR(HALOGEN)METHANŮ

JAN ŠTAMBASKÝ, JAROSLAV KVÍČALA a OLDŘICH PALETA

*Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
jan.stambasky@vscht.cz*

Organohořečnaté deriváty fluor(halogen)methanů patří mezi velmi málo probádané sloučeniny s velkým syntetickým potenciálem. Příprava těchto sloučenin transmetalací reakcí selhává i při nízké teplotě.

Vypracovali jsme přípravu organohořečnatých sloučenin na bázi fluor(halogen)methanů nízkoteplotní reakcí s kovovým hořčíkem. Dostatečnou reaktivitu kovu zajistilo použití Riekeho hořčíku. Takto jsme připravili dibromfluormethylmagnesium-bromid a bromdifluormethylmagnesium-bromid. Tyto organokovy byly dosud považovány za krajně nestálé. Reakce těchto organokovů probíhají rychle a bez vedlejších produktů.

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

STUDIUM STABILITY 7-OH EPIMERŮ 3 β -HYDROXY-5-EN STEROIDŮ

EVA ŠTASTNÁ^a, VLADIMÍR POUZAR a HANA CHODOUNSKÁ^b

Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, Flemingovo náměstí 2, Praha 6, 166 10, Česká republika, ^astastnae@email.cz, ^bhchod@uochb.cas.cz

7-Hydroxylace 3 β -hydroxy-5-en steroidů je charakteristická oxidační reakce probíhající v mnoha savčích tkáních¹ (např. plíce, ledviny, srdce, játra, atd.).

Jedním ze zástupců 3 β -hydroxy-5-en steroidů je dehydroepiandrosteron (DHEA), jehož 7-hydroxylace je hlavní metabolickou dráhou DHEA. Reakce probíhá dle níže uvedeného mechanismu²:

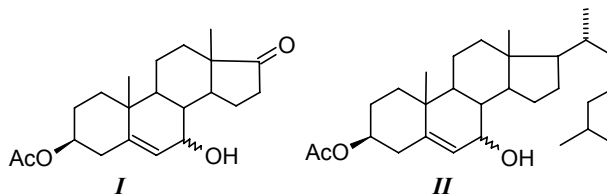
DHEA $\rightarrow$ 7 α -OH-DHEA $\rightarrow$ 7-oxo-DHEA $\rightarrow$ 7 β -OH-DHEA

Vznikající 7 α -OH a 7 β -OH epimery se vyznačují odlišnou biologickou aktivitou³ (endokrinnologická regulace imunitní odpovědi, imunostimulační efekty, etc.).

Podmínky epimerizace 7-OH DHEA byly již zkoumány⁴: 7 α -OH a 7 β -OH epimery byly inkubovány s preparáty myších jater a v prostředí kyselého i bazického pufru a následně byly vždy identifikovány oba epimery v rozdílných zastoupeních. Možnost snadné epimerizace 7-hydroxyderivátů může způsobit nemalé problémy právě při syntéze 7-OH-DHEA derivátů. Kritickým bodem syntézy je chránění a odchránění 7-OH skupiny v kyselém prostředí.

V naší výchozí studii jsme se rozhodli studovat syntézu, stabilitu a následně odchránění obou izomerů 7-hydroxyandrost-5-en-3 β -yl acetátu (**I**) a 7-hydroxycholest-5-

en-3 β -yl acetátu (**II**), jako srovnávacího skeletu, při použití chránících skupin acetálového typu. Podstatnou výhodou právě těchto chránících skupin je jejich poměrně snadná příprava, jednoduché štěpení za podmínek mírně kyselé katalýzy a obecně vzato stabilita vůči činidlům jako jsou silné báze, hydridy a organometalická činidla. V této studii jsme se především zaměřili na přípravu a štěpení 1-ethoxyethyl a tetrahydropyranyl etherů.



Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4 055 905, za podpory grantů GA ČR 2003/ 01/0084 a GA AV ČR IAA4055305.

LITERATURA

1. Hampl R., Morfin R., Stárka L.: *Endocr. Reg.* 31, 211 (1997).
2. Lardy H., Marwah A., Marwah P.: *Lipids* 37, 1187 (2002).
3. Morfin R., Courchay G.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 50, 91 (1994).
4. Hampl R., Stárka L.: *J. Steroid Biochem.* 1, 47 (1969).

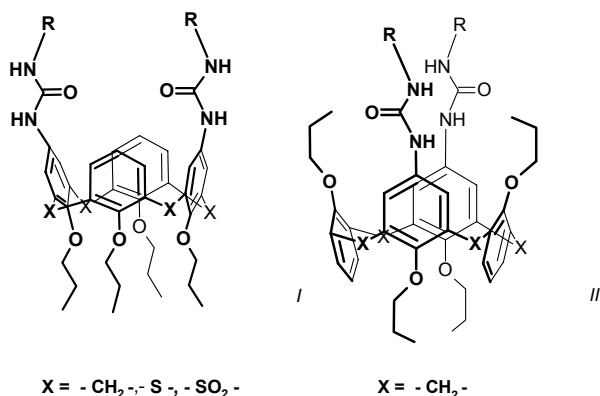
SYNTETICKÉ LIGANDY PRO ROZPOZNÁNÍ CHIRÁLNÍCH ANIONTŮ

IVAN STIBOR

Ústav organické chemie, VŠCHT, Technická 5, 16628 Praha 6, stibori@vscht.cz

V přednášce budou shrnuty výsledky systematického výzkumu ligandů pro rozpoznání chirálních aniontů na bázi calix[4]arenu a 1,1'-binaftalenu za období posledních více než pěti let. Přednáška bude členěna do následujících témat.

1. Receptory aniontů – typová analýza.
2. Nenabitě receptory chirálních aniontů – přehled dosažených výsledků.
3. Receptory aniontů na bázi calix[4]arenu a 1,1'-binaftalenu - přehled.
4. Amidy vázící anionty.
5. Amidy, močoviny a příbuzné struktury při komplexaci aniontů.
6. Systematické hodnocení funkce ureido-calix[4]arenů jako receptorů aniontů.
7. Struktura komplexu v roztoku.
8. Chirální močovinné receptory na bázi calix[4]arenu a 1,1'-binaftalenu a jejich komplexační schopnosti (**I**, **II**).
9. Shrnutí a perspektivy.



LITERATURA

1. Gale P. A.: *Coord. Chem. Rev.* 240, 191 (2003).
2. Gale P. A.: *Coord. Chem. Rev.* 213, 79 (2001).
3. Gale P. A.: *Coord. Chem. Rev.* 199, 181 (2000).
4. Bianchi A., Bowman-James K., Garcia-Espana E. (Eds.): *Supramolecular Chemistry of Anions*, Wiley-VCH, New York 1997.
5. Schmidtchen F. P., Berger M.: *Chem. Rev.* 97, 1609 (1997).
6. Stibor I., Dana S. M. H., Lhoták P., Hodačová J., Koča J., Čajan M.: *Gazz. Chim.* 127, 673 (1997).
7. Čajan M., Stibor I., Koča J.: *J. Phys. Chem. A* 103, 3778 (1999).
8. Čajan M., Damborský J., Stibor I., Koča J.: *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 40, 1151 (2000).
9. Stibor I., Holakovský R., Mustafina A. M., Lhoták P.: *Collect. Czech. Chem. Commun.*, v tisku (2003).
10. Budka J., Lhoták P., Michlová V., Stibor I.: *Tetrahedron Lett.* 42, 1583 (2001).
11. Šťastný V., Lhoták P., Michlová V., Stibor I., Sýkora J.: *Tetrahedron* 58, 7207 (2002).
12. Dudič M., Lhoták P., Stibor I., Lang K., Prošková P.: *Org. Lett.* 5, 149 (2003).
13. Casnati A., Masera Ch., Pelizzi N., Stibor I., Pinkhassik E., Ugozzoli F., Ungaro R.: *Tetrahedron Lett.* 43, 7311 (2002).

CHARACTERIZATION OF CYTOCHROME P450-MEDIATED METABOLITES OF ANTICANCER DRUG ELLIPTICINE

MARIE STIBOROVÁ^a, DAGMAR AIMOVÁ^a, LUCIE BOŘEK-DOHALSKÁ^a, JITKA POLJAKOVÁ^a, TEREZA DLOUHÁ^a, JAN KUČKA^{a,b}, JAN SEJBAL^b, and EVA FREI^c

^aDepartment of Biochemistry, ^bDepartment of Organic Chemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague 2, ^cDivision of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, 69 120 Heidelberg
stiborov@natur.cuni.cz

Ellipticine and several of its derivatives isolated from Apocyanaceae plants are alkaloids exhibiting significant antineoplastic and anti-HIV activities. We described that cytochrome P450 (CYP)-dependent metabolism of ellipticine leads to activation of this agent to metabolite(s) forming covalent DNA adducts *in vitro* and *in vivo*. CYP3A4 and 1A are the most efficient enzymes activating ellipticine to form these DNA adducts. On the basis of these data, ellipticine might be considered a drug, whose pharmacological efficiency and/or genotoxic side effects are dependent on its metabolic activation in target tissues. The pattern of ellipticine metabolites formed by CYPs has not been characterized so far. Therefore, here we investigated the metabolites of this anticancer drugs formed by CYP catalyzed reactions.

Five metabolites containing an oxygen atom in their molecules (M1-M5) were generated from ellipticine by CYPs; two of them were identified to be 9-hydroxy- and 7-hydroxyellipticines. Both these metabolites were predominantly formed by CYP1A1/2. The metabolites M3 and M5 were identified to be 5-hydroxyellipticine and N2-oxide of ellipticine, respectively, while the structure of metabolite M2 has not yet been exactly characterized. CYP3A is the major enzyme generating all three ellipticine metabolites (M2, M3, M5). 5-hydroxyellipticine and N2-oxide of ellipticine are metabolites responsible for formation of two major ellipticine-derived adducts generated on deoxyguanosine in DNA. The reaction mechanism of their formation is discussed.

Supported by Grant Agency of the Czech Republic (grant 203/01/0996) and the Ministry of Education of the Czech Republic (grant MSM 1131 00001).

STUDIUM CHOVÁNÍ DERIVÁTŮ STYRENU PŘI ELEKTROFILNÍCH ADICÍCH – ANALÝZA SUBSTITUČNÍCH EFEKTŮ VE VZTAHU K MECHANISMU

JAN SVOBODA^a, OLDŘICH PYTELA^b, MONIKA PELCOVÁ^c a TATJANA NEVEČNÁ^c

^aSpolečná laboratoř chemie pevných látek Ústavu makromolekulární chemie AVČR, a UPa, Studentská 84, 53 210 Pardubice, ^bKatedra organické chemie UPa, Nám. Čs. legií 565, 53 210 Pardubice, ^cKatedra anorganické a fyzikální chemie, Univerzita Palackého, Tř. Svobody 8, 77 146 Olomouc,
Oldrich.Pytela@upce.cz, Jan.Svoboda@upce.cz,
Palcova@prfnw.upol.cz, Nevecna@prfnw.upol.cz

Byly připraveny série α alkylstyrenů a ortho substituovaných α alkylstyrenů. V různých koncentrovaných roztocích vodné kyseliny sirové byly měřeny časové závislosti změny absorbance roztoků těchto derivátů. Tvar těchto závislostí nebyl triviální a lišil se pro jednotlivé typy substitučních derivátů a použitou koncentraci kyseliny. Pro jejich vyhodnocení a interpretaci bylo nutno získat doplňující informace jak z literatury, tak z dalších vlastních experimentů. Na základě získaných údajů byl navržen mechanismus kyseliny

katalyzované hydratace uvedených sloučenin a ten byl porovnán se známými mechanismy adičních elektrofilních reakcí z literatury¹, jako jsou solvomerkační reakce, argentace, halogenace a hydroborace.

Bylo zjištěno, že se rychlostní konstanty kyseliny katalyzované hydratace v případě α -alkyl styrenů a 2-substituovaných α -methyl styrenů s rostoucí koncentrací kyseliny sírové zvyšovaly. U 2-methyl α -alkyl styrenů nebyla takováto závislost pozorována a rychlostní konstanty jednotlivých derivátů specificky závisely na koncentraci kyseliny sírové. Z toho lze usuzovat, že na rozdíl od ostatních studovaných derivátů styrenu v případě 2 methyl α alkyl styrenů nevystupuje kyselina sírová jako katalyzátor v rychlost určujícím stupni hydratace. Změna mechanismu po zavedení methylskupiny do ortho polohy benzenového jádra styrenu byla pozorována rovněž v případě merkurační reakce.

Práce vznikla za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR (Výzkumný projekt CIMS 253 100001).

LITERATURA

1. Freeman F.: Chem. Rev. 75, 439 (1975).

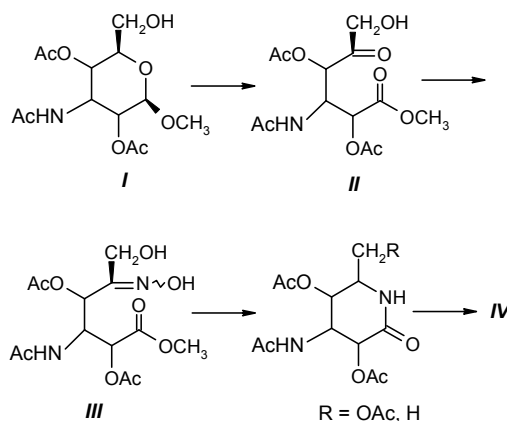
SYNTEZA 3-AMINO-3-DEOXY DERIVÁTŮ DEOXYNOJIRIMYCINU

ONDŘEJ ŠIMÁK a JAN STANĚK

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

Deoxynojirimycin a jeho deriváty jsou pro svou potencionální i skutečnou biologickou aktivitu předmětem zájmu mnohých studií. Cílem naší práce je příprava 3-amino-3-deoxy derivátů deoxynojirimycinu jedním postupem.

Jako výchozí látky naší syntézy byly použity methyl-3-acetamido-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-deoxy- β -D-glykopyranosidy (**I**) konfigurace gluko, galakto a manno, které byly připraveny Baerovým postupem¹. Takto připravený methyl-3-acetamido-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-deoxy- β -D-glukopyranosid byl oxidován CrO_3 za vzniku metyl-3-acetamido-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-deoxy-D-xylo-hex-5-ulosonátu (**II**). Ten byl dále reakcí s $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ v pyridinu převeden na směs methyl-3-acetamido-2,4,6-tri-*O*-acetyl-3-deoxy-D-xylo-hex-5-ulosonát oximů (**III**). Ty byly chromatograficky odděleny a charakterizovány. Směs oximů byla dále katalyticky redukována na palladiu a poskytla směs 3-acetamido-3-deoxy a 3-acetamido-3,6-dideoxy derivátů nojirimycinu s konfiguracemi D-gluko a L-ido. Tato směs byla rozdělena chromatografií na silikagelu a deacetylována. Takto připravený 3-acetamido-3,5,6-trideoxy-1,5-imino-D-glukonolaktam (**IV**) byl charakterizován a připraven pro testy biologické aktivity."



Stejným způsobem byly připraveny i 3-acetamido-3,5,6-trideoxy-1,5-imino-D-galaktonolaktam a 3-acetamido-3,5,6-trideoxy-1,5-imino-D-mannonolaktam.

Tato práce je podporována Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky, projekt číslo FRVŠ 1566/G6.

LITERATURA

1. Baer H. H.: Chem. Ber. 93, 2865 (1960).

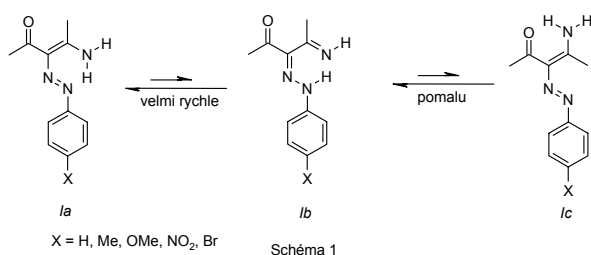
STRUKTURA A DYNAMICKÉ CHOVÁNÍ AZOKOPULOVANÝCH ENAMINONŮ

PETR ŠIMŮNEK

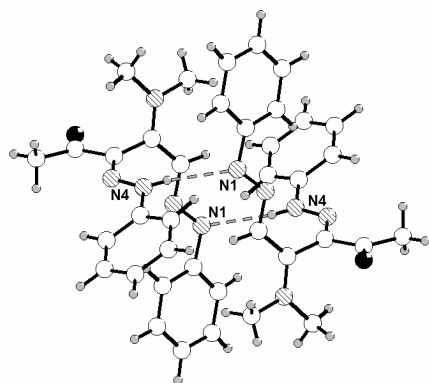
Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, katedra organické chemie, Nám. Čs. Legií 565, 532 10, Pardubice, p.simunek@email.cz

Produkty reakce enaminonů s různě substituovanými benzendiazoniiovými solemi se ukázaly být vhodnými objekty pro strukturální studie. Během několika let práce v této oblasti bylo u těchto sloučenin popsáno množství zajímavých strukturálních jevů. Tyto sloučeniny jsou schopny účastnit se tautomerních přeměn, vytvářet různé geometrické izomery díky polarizovaným dvojným vazbám a jsou schopny rovněž do jisté míry vytvářet nadmolekulární útvary nebo komplexovat jiné molekuly. Jako metody pro tyto strukturální studie sloužily multinukleární magnetická rezonance (zvláště ^{15}N) a rentgenová difrakce.

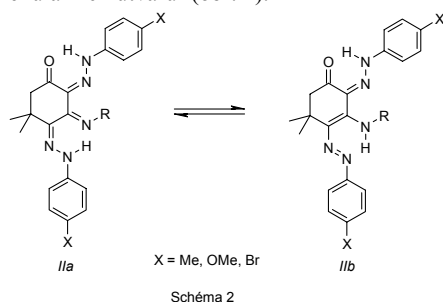
Enaminony odvozené od acetylacetonu. Struktura produktů azokopulace je u těchto sloučenin závislá takřka výhradně na substituci aminoskupiny¹. Produkty azokopulace na 4-aminopent-3-en-2-on představují první případ, kdy byla nalezena hydrazoforma u produktu azokopulace na sloučeninu nesoucí aminoskupinu. Zároveň se jedná o první případ, kdy byla nalezena azoforma u azokopulovaného alifatického substrátu.



Poloha azo-hydrazonové tautomerizace je posunuta převážně (i když ne zcela) k azoformě. Produkty navíc existují v roztoku deuteriochloroformu jako rovnovážná směs dvou geometrických izomerů (Ia+Ib, Ic), které se liší polohou intramolekulární vodíkové vazby. Strukturu těchto produktů lze vyjádřit Schématem 1. Na rozdíl od roztoku je však v pevném stavu přítomen pouze jeden tento izomer Ib, který je převážně azoformou². V krystalu se tyto molekuly spojují do řetězců působením intermolekulárních vodíkových vazeb C=O...H-N (lit.²). Pokud je enaminon na dusíku substituován fenylo skupinou, je situace zcela opačná, dominující formou je hydrazoforma, a to jak v roztoku CDCl₃, tak i v pevné fázi³.



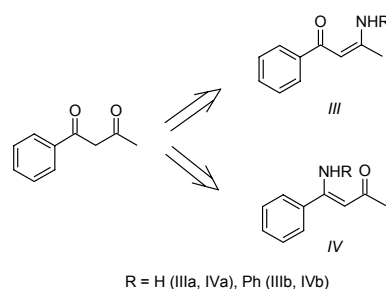
4-Dimethylaminopent-3-en-2-on jakožto představitel enaminonů s terciární aminoskupinou vykazuje při azokopulaci zcela anomální chování. Reakcí s benzendiazoniovou solí poskytuje produkt dvojnásobné azokopulace, a to i v případě, že molární poměr reagujících komponent je 1:1. Vzniklý produkt má v roztoku i v pevné fázi tendenci k tvorbě supramolekulárních útvarů⁴ (obr. 1).



Enaminony odvozené od dimedonu. Při přechodu od acyklických enaminonů k alicyklickým derivátům (enaminony odvozené od dimedonu) opět pozorujeme vznik produktů dvojnásobné azokopulace, a to opět i v případě, že molární poměr reagujících komponent byl 1:1. Struktura těchto sloučenin je ve Schématu 2.

Poloha tautomerizace je závislá jednak na substituci aminoskupiny, jednak na substituentu na diazoniové soli. Fenylo skupina na dusíku způsobí, že poloha tautomerizace je posunuta zcela ve prospěch hydrazoformy. Pokud je na výchozím enaminonu primární aminoskupina, pak je vzniklý produkt rovnovážnou směsí tautomerů⁵.

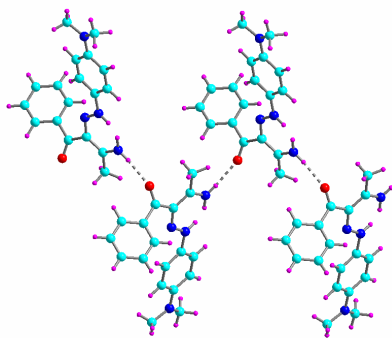
Enaminony odvozené od benzoylacetonu. Benzoylacetone může tvořit dvě řady enaminonů (Schéma 3). Svou strukturou i chováním se produkty azokopulace na tyto enaminony do určité míry podobají analogickým derivátům acetylacetonu, avšak v řadě rysů se od nich diametrálně odlišují.



Enaminony s primární aminoskupinou (IIIa, IVa) poskytují reakci s 4-methylbenzendiazonium-tetrafluoroborátem azokopulační produkty, které jsou převážně azolátky (to je situace podobná analogickým derivátům od acetylacetonu). Produkty odvozené od IIIa však tvoří jak v roztoku CDCl₃, tak i v pevné fázi pouze jeden geometrický izomer (na rozdíl od acetylacetonových derivátů). Oproti tomu produkt azokopulace na enaminon IVa existuje v roztoku deuteriochloroformu jako rovnovážná směs dvou geometrických izomerů. V pevném stavu u derivátů IIIa silně převládá azoforma. Stejně jako sloučeniny typu I se v krystalu spojují intermolekulárními vodíkovými vazbami do řetězců (Obr. 2).

Náhrada vodíku fenylo skupinou vede k derivátům IIIb, IVb a pro polohu azo-hydrazonové tautomerie to znamená posun směrem k hydrazoformě. Zatímco u derivátů enaminonu IIIb nepozorujeme nějakou výraznou odchylku oproti acetylacetonovým analogům, derivát IVb tvoří reakcí s 4-methylbenzendiazonium-tetrafluoroborátem produkt, který v roztoku CDCl₃ tvoří tři geometrické izomery, z nichž jednoznačně převládá ten bez intramolekulární vodíkové vazby.

Je-li N-fenylo skupina u derivátu IIIb substituována v polohách 2 a 4 methoxyskupinami, má tento enaminon jistou tendenci reagovat ve smyslu dvojnásobné azokopulace a vznikající produkt je pravděpodobně schopen vytvářet komplexy s některými molekulami (např. BF₃).



Autor děkuje Grantové agentuře České republiky za finanční podporu (Grant 203/03/0356).

LITERATURA

1. Macháček V., Lyčka A., Šimůnek P., Weidlich T.: *Magn. Reson. Chem.* 38, 293 (2000).
2. Šimůnek P., Bertolasi V., Macháček V.: *J. Mol. Struct.* 642, 41 (2002).
3. Kettmann V., Lokaj J., Šimůnek P., Macháček V.: *Acta Cryst. C* 57, 737 (2001).
4. Šimůnek P., Bertolasi V., Lyčka A., Macháček V.: *Org. Biomol. Chem.*, v tisku (2003).
5. Šimůnek P., Lyčka A., Macháček V.: *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2764.

CHEMILUMINESCENCE AS A TOOL FOR DETECTION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES - THE EMPLOYMENT OF CYPRIDINA LUCIFERIN ANALOGUES

IVA ŠNYRYCHOVÁ^a and MARTINA BANCÍŘOVÁ^b

^aDepartment of Experimental Physics, Faculty of Sciences, Palacký University, Tř. Svobody 26, 771 46 Olomouc;

^bDepartment of Physical Chemistry, Faculty of Sciences, Palacký University, Tř. Svobody 26, 771 46 Olomouc, bancir@aix.upol.cz

Reactive oxygen species (ROS) are presently thought to play an important role in an increasing number of physiological and pathological processes in living organisms. Various chemiluminescent compounds have been studied in order to find suitable and specific probes for detection of particular ROS. Luminol (5-amino-2,3-dihydro-1,4-phthalazinedione) chemiluminescence (CL) is known to be nonspecific and can be induced by various oxidants. Recently two Cypridina luciferin analogues, 2-methyl-6-phenyl-3,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-one (CLA) and 2-methyl-6-(*p*-methoxyphenyl)-3,7-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-3-one (MCLA) have been used for detection of ROS *in vivo*. They are thought to emit light only when reacting with superoxide anion radical and singlet oxygen.

Luminol, CLA and MCLA CL reactions were studied in three ROS generating chemical systems *in vitro* (horseradish peroxidase-H₂O₂, CuSO₄-H₂O₂ and NaClO-H₂O₂ system). Measurements were carried out in phosphate buffer (pH 7.4) at 25 °C and 37 °C using Fluoroskan Ascent FL luminometer. Superoxide dismutase and sodium azide were used as specific scavenger of superoxide radical anion and quencher of singlet oxygen, respectively. Their effect was compared to that of Trolox (water soluble analogue of vitamin E), which should scavenge all reactive species present in the reaction mixture.

According to obtained results the proclaimed specificity of Cypridina luciferin analogues CL towards superoxide anion radical and singlet oxygen has been questioned and a suitability of sodium azide employment as singlet oxygen quencher has been discussed.

This research was supported by a grant from the Ministry of Education MSM 153100008.

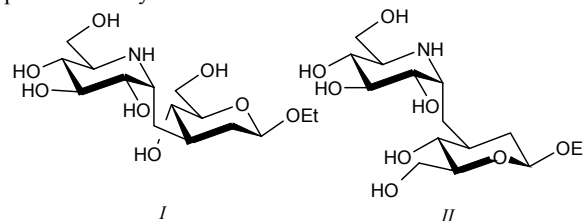
PŘÍPRAVA NOVÝCH DERIVÁTŮ IMINOHEXITOLŮ A JEJICH POUŽITÍ PRO STEREOSELEKTIVNÍ SYNTÉZU AZA-C-DISACHARIDŮ

PETR ŠTĚPÁNEK^a, LADISLAV KNIEŽO^b a OLIVIER R. MARTIN^c

^aÚstav organické chemie a biochemie, Flemingovo nám. 2, 166 10, Praha 6, ^bÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28, Praha 6; ^cI.C.O.A., Université d'Orléans, BP6759 Rue de Chartres, 45067 Orléans, France petr.stepanek@vscht.cz

Aza-C-disacharidy představují kombinaci dvou zajímavých struktur: C-disacharidů a iminohexitolů, též nazývaných jako azacukry.

C-Disacharidy jsou analogy O-disacharidů, ve kterých je glykosidický atom kyslíku nahrazen methylenovou skupinou, čímž se tyto látky stávají odolné vůči enzymovému štěpení. Naproti tomu iminohexitoly je možno získat formální záměnou atomu kyslíku v kruhu pyranosy za atom dusíku. Sloučeniny tohoto typu (nojirimycin, australin, ...) se vyskytují v přírodě a vykazují zajímavé biologické vlastnosti, zvláště pak inhibiční účinky na glykosidasy, což jsou enzymy podílející se na základních buněčných procesech. Právě tyto schopnosti předurčují tento typ látek jako prostředky proti širokému spektru závažných chorob¹.



Pro syntézu aza-(1->3)-C-disacharidů jsme využili strategie², podle které byla na původním iminohexitolu

stereoselektivně vybudována nová dideoxyhexopyranosa **I** s konfigurací D-, nebo **II** s konfigurací L-.

Práce byla provedena v rámci řešení výzkumného záměru MŠMTČR, č.223300006 a grantu GAČR č. 203/03/0497

LITERATURA

1. Winchester B., Fleet G. W. J.: *Glycobiology* 2, 199 (1992).
2. Štěpánek P., Kniežo L., Dvořáková H., Vojtíšek P.: *Synlett*. 963 (2003).

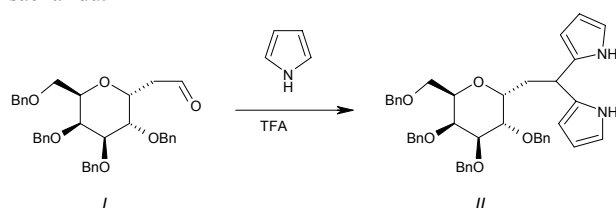
PŘÍPRAVA NOVÝCH SUPRAMOLEKULÁRNÍCH SYNTHONŮ S (1→X)-C „C-GLYKOSIDICKOU“ VAZBOU

**PETR ŠTĚPÁNEK^a, LADISLAV KNIEŽO^b,
MYKHAYLO DUKH^a a PAVEL DRAŠAR^{a,b}**

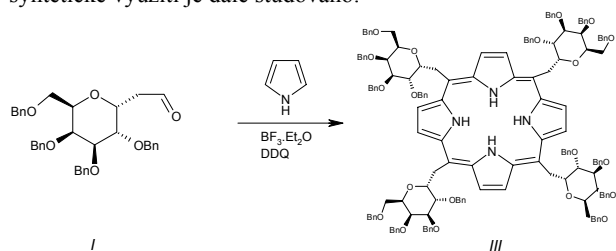
^aÚstav organické chemie a biochemie, Flemingovo nám. 2, 166 10, Praha 6, ^bÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28, Praha 6, petr.stepanek@vscht.cz

Design a konstrukce synthonů pro supramolekuly umožňující molekulární rozpoznání v polárním (vodném) prostředí je jedním z důležitých problémů současné chemie¹.

Zásadní otázkou je připojit k zvolenému receptoru definovanou, s výhodou chirální hydrofilní část, jejíž struktura v případě tohoto sdělení je např. odvozena z molekuly sacharidu.



Dvě možné strategie, tj. postupná výstavba oligopyrrolového heterocyklu z dipyrrolových precursorů² (typ **II**) a „eintopf“ cyklizace (reakce **I** → **III**) jsou možnosti, které byly úspěšně prověřeny. Syntetizované látky byly charakterizovány pomocí NMR a MS a jejich vlastnosti a syntetické využití je dále studováno.



Autoři děkují za podporu projektu Z4 055 905 (MD, PŠ), a projektu MŠMT ČR č. 223300006 (PD, LK).

LITERATURA

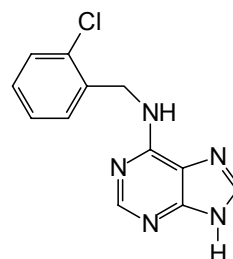
1. Dukh M., Černý I., Urbanský M., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Czech Pat.* 290491, Appl. 3098-99 (1999), Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 3458 (2003) a citace tam uvedené.
2. Kiovukorpi J., Valkonen A., Kolehmainen E.: *25th Finnish NMR Symposium*, June 5-7, 2003, Helsinki, p. 6. *Book of Abstracts*,

KVANTOVÉ CHEMICKÉ VÝPOČTY ¹⁵N NMR CHEMICKÝCH POSUNŮ DERIVÁTŮ 6-BENZYL-AMINOPURINU

**JAROMÍR TOUŠEK^a, RADEK MAREK^b, JIŘÍ BRUS^c a
ZDENĚK TRÁVNÍČEK^d**

^aKatedra teoretické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^bNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno; ^cÚstav makromolekulární chemie, AVČR, Heyrovského náměstí 2, 162 06 Praha; ^dLaboratoř růstových regulátorů & Ústav experimentální botaniky AV, Univerzita Palackého, Šlechtitelů 11, 783 71 Olomouc, tousek@chemi.muni.cz

Purinové deriváty hrají důležitou roli v řadě biologických procesů¹. Pro pochopení těchto procesů je důležitý popis tautomerních rovnováh uvedených látek. K tomuto popisu může sloužit NMR spektroskopie ve spojení s kvantově chemickými výpočty chemických posunů. Vzhledem k velmi snadné tvorbě vodíkových vazeb dusíkových atomů (molekuly rozpouštědla v roztoku, krystalové balení v pevné fázi) není možné provádět výpočty pouze s izolovanou molekulou, ale je nutné zahrnout její interakce s okolím².



6-(2-chlorobenzylamino)purin

Cílem tohoto projektu bylo vypočítat ¹⁵N chemické posuny 6-(2-chlorobenzylamino)purinu a zjistit vliv intermolekulárních interakcí na jejich hodnoty. Vypočtené chemické posuny v roztoku i v pevné fázi byly porovnány s experimentálně stanovenými hodnotami. ¹⁵N NMR posuny vypočtené pro izolovanou molekulu se především pro pevnou fázi značně liší od experimentálních hodnot (pro pevnou fázi je hodnota rmsd(s) 10,74 ppm, pro kapalnou fázi rmsd(l) = 5,23 ppm). Shoda teorie s experimentem se zlepší po zahrnutí těch

molekul rozpouštědla (DMSO), které tvoří vodíkové vazby se studovanou molekulou (rmsd(l) = 4,53 ppm). V pevné fázi vede zahrnutí intermolekulárních interakcí k výraznému zlepšení výsledků (rmsd(s) = 3,89 ppm).

Geometrie jednotlivých molekul byly optimalizovány metodou RHF/6-31G**, chemické posuny byly počítány metodou B3LYP/6-31G**. Výpočty byly prováděny programem Gaussian 94.

Tento projekt byl podporován grantem MŠMT ČR (LN00A016).

LITERATURA

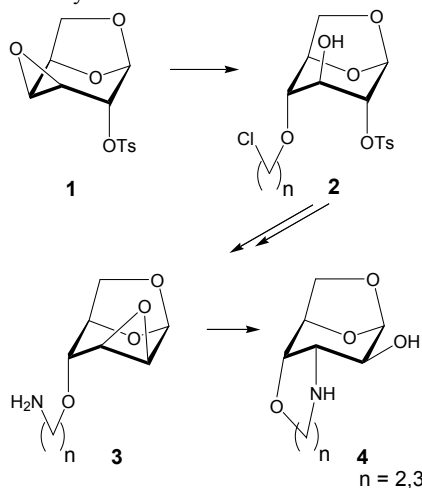
1. Mok D. W. S., Mok M. (eds) in: *Cytokinins: Chemistry, Activity and Functions*. CRC Press, Boca Raton, 1994.
2. Facelli J. C., Pugmire R. J., Grant D. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 118, 5488 (1996).

SYNTHESIS OF SOME ENANTIOMERICALLY PURE NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES ON THE BASIS OF 1,6-ANHYDRO- β -D-HEXOPYRANOSSES

TOMÁŠ TRTEK^a, MILOSLAV ČERNÝ^a, TOMÁŠ TRNKA^a, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ^b, and IVANA CÍSAŘOVÁ^c

^aDepartment of Organic Chemistry, Charles University, Hlavova 2030, 120 00 Prague 2, ^bInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Prague 6, ^cDepartment of Inorganic Chemistry, Charles University, Hlavova 2030, 120 00 Prague 2, tomastrtek@email.cz, mila@natur.cuni.cz, trnka@natur.cuni.cz, budesinsky@uochb.cas.cz, cisarova@natur.cuni.cz

Nitrogen-containing heterocyclic compounds fused with a sugar pyranose ring in non-anomeric position have been studied to a limited extent, irrespective of their potential biological activity¹.



In view of the growing interest in these compounds, we focused on the synthesis of some sugar-derived heterocycles containing morpholine and [1,4]oxazepane ring fused with 1,6-anhydro- β -D-hexopyranoses.

The key step of the synthetic route was opening of the oxirane ring in 1,6:3,4-dianhydro-2-*O*-tosyl- β -D-galactopyranose **1** with 2-chloroethanol or 3-chloropropanol to give compound **2**, which was converted in four steps into 4-*O*-(2-aminoethyl/3-aminopropyl)-1,6:2,3-dianhydro- β -D-mannopyranose **3**. The latter compound underwent intramolecular cyclisation to afford the morpholino or oxazepano derivative **4**.

Part of the project No. MSM 1131 00001.

REFERENCES

1. Thiering S., Sund C., Thiem J., Giesler A., Kopf J.: *Carbohydr. Res.* 336, 271 (2001).
2. Trtek T., Černý M., Trnka T., Buděšínský M., Císařová I.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 68, 1295 (2003).

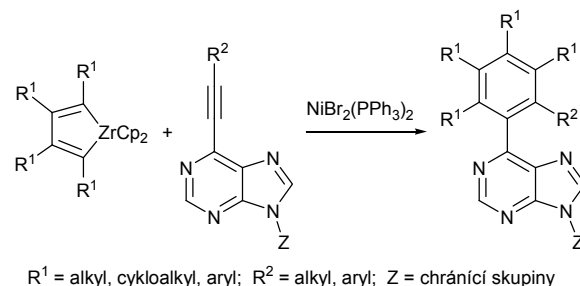
PŘÍPRAVA PENTASUBSTITUOVANÝCH 6-ARYL-PURINŮ REAKCÍ ZIRKONACYKLOPENTADIENŮ S 6-ALKYNYLPURINY

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

^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha 2, kotora@natur.cuni.cz, ^bÚstav organické chemie a biochemie ČA AV, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6, hocek@marilyn.uochb.cas.cz

6-Arylpurinové báze a nukleosidy vykazují zajímavé biologické vlastnosti (cytostatická, antibakteriální a antimykobakteriální aktivita, jsou antagonisty hormonu spouštějícího kortikotropin atd.). Dosud používané metody jejich přípravy jsou převážně založené na využití cross-couplingových reakcí. Nedávno jsme ukázali, že [2+2+2]-cyklotrimerizace 6-alkynylpurinů s dalšími diyny katalyzovaná komplexy přechodných kovů (zejména komplexy Ni a Co) je vhodným postupem pro syntézu celé řady substituovaných 6-arylpurinů¹.

Schéma 1



Dalším cílem bylo vypracovat metodu pro přípravu pentasubstituovaných 6-arylpurinů. Pro tento účel však z principiálního hlediska není možné použít katalytickou cyklotrimerizaci, a proto jsme použili metodu založenou na stechiometrické reakci zirkonacyklopentadienů s 6-alkynylpuriny v přítomnosti $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ (cit.²). Reakce proběhly podle očekávání a poskytly odpovídající produkty.

Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR/203/01/0836 a 203/00/0036 a 203/03/0035.

LITERATURA

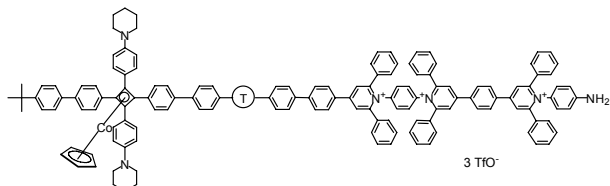
1. Turek P., Kotora M., Hocek M., Cisařová I.: *Tetrahedron Lett.* 44, 785 (2003).
2. Takahashi T., Tsai F. Y., Li Y. Z., Nakajima K., Kotora M.: *J. Am. Chem. Soc.* 121, 11093 (1999).

SYNTEZA NOVÝCH D-I-A MOLEKUL PRO MOLEKULOVOU ELEKTRONIKU

MICHAL VALÁŠEK^{1,2}, JINDŘICH JINDŘICH¹, JAROSLAV PEČKA¹, VÁCLAV VŠETEČKA¹ a JOSEF MICHL²

¹Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 6, Praha 2, 128 43, ²Department of Chemistry and Biochemistry, Colorado University, Boulder, 80309, U.S.A., michalvalasek@hotmail.com

Bude prezentována příprava nového typu D-I-A molekul (donor-insulator-akceptor), které se skládají z elektronově bohatého kobaltového sendviče¹ (donoru) a elektronově chudého „pyridiniového drátu“² (akceptoru). Při výběru „molekulových odporů“³ bylo využito alifatických molekul majících vysoký ionizační potenciál k omezení tunelového efektu. Cyklobutadienový kruh byl vystavěn Rauschovou dimerizací tolanových derivátů s CoCp(CO)₂. Tato cykloadice poskytla směs snadno separovatelných pozičních izomerů. Tyto sendvičové komplexy nesou dva atomy bromu, přičemž jeden z nich byl převeden na boronový ester před připojením k „molekulovým odporům“, a dále dvě piperidinylové skupiny jako laterální substituenty, u kterých předpokládáme snadnou oxidovatelnost a tím zvýšení stability oxidované formy.



T - bicyklo[1.1.1]pentany, bicyklo[2.2.2]oktan, 10-vertex a 12-vertex *p*-karborany

Dále byla připravena sada „molekulových odporů“, ve kterých je středová jednotka tvořena bicyklo[2.2.2]oktanem, jedním nebo dvěma bicyklo[1.1.1]pentany (staffany), 1,10-dikarba-*closo*-dekaborany a 1,12-dikarba-*closo*-dodekaborany. Pyridiniové akceptory byly připraveny známými reakcemi přes příslušné pyryliové soli. Konečná konstrukce D-I-A molekul byla navržena ve dvou krocích využívajících Suzukiho kaplinku boronového esteru kobaltového sendviče s jododeriváty „molekulových odporů“ a pyridiniových drátů.

Tyto molekuly byly odeslány na měření rychlostí přenosů náboje přes „molekulární odpory“ pomocí pulzní radiolýzy.

Tento projekt byl financován z grantů FRVŠ 2801/2003; GA ČR 203/01/0644 a ONR/DARPA NOO014-99-1-0474.

LITERATURA

1. Harrison R. M., Brotin T., Noll B. C., Michl J.: *Organometallics* 16, 3401 (1997).
2. Valášek M.: *Diplomová práce*, Univerzita Karlova, Praha 2002.
3. Schwab P. F. H., Levin M. D., Michl J.: *Chem. Rev.* 99, 1863 (1999).

ANALOGY CERAMIDŮ JAKO AKCELERANTY TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE; VZTAHY MEZI STRUKTUROU A AKTIVITOU

K. VÁVROVÁ, A. HRABÁLEK, P. DOLEŽAL, L. ŠÁMALOVÁ, K. PALÁT, J. ZBYTOVSKÁ, T. HOLAS, J. KLIMENTOVÁ

Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, vavrovak@faf.cuni.cz

Připravili jsme sérii analogů ceramidů zahrnující 8 různých struktur polární hlavy a 6 různých délek hydrofobních řetězců a otestovali jejich schopnost urychlit permeaci modelového léčiva přes prasečí kůži *in vitro*^{1,2}. Fyzikálně-chemické parametry analogů získané počítačovým modelováním byly použity k analýze vztahu mezi strukturou a akceleračními poměry. Potvrdil se náš předchozí předpoklad, že schopnost tvořit vodíkové vazby snižuje akcelerační účinek. Zjistili jsme, že pro vlastní interakci akceleračního s ceramidem ve stratum corneum je důležitá pouze délka hydrofobní části molekuly, a ne celková lipofilita. IR spektra připravených látek navíc naznačují, že neaktivnější akcelerační mají nejvíce uspořádané hydrofobní řetězce. Dále jsme zjistili, že akcelerační aktivita látek, které se liší jen strukturou polární hlavy, je závislá pouze na jejich permeabilitních koeficientech. To znamená, že struktura polární hlavy akceleračního ovlivňuje jeho průnik na místo účinku, případně zakotvení v ceramidové lamelle, nikoliv však vlastní mechanismus účinku, což potvrzuje Warnerovu hypotézu³. Tyto poznatky mohou přispět k racionálnějšímu navrhování nových akceleračních, jejichž použití by umožnilo využít výhody transdermální aplikace širší paletě léčiv.

Práce vznikla za podpory grantů GA UK 256/2001/B-CH/FaF a MSM 111600001.

LITERATURA

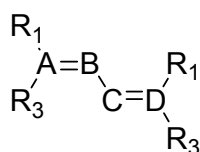
1. Vávrová K., Hrabálek A., Doležal P., Holas T., Zbytovská J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 2351 (2003).
2. Vávrová K., Hrabálek A., Doležal P., Šámalová L., Palát K., Zbytovská J., Holas T., Klimentová J.: *Bioorg. Med. Chem.*, v tisku.
3. Warner K. S., Li S. K., Higuchi W. I.: *J. Pharm. Sci.* 90, 1143 (2001).

CRISS-CROSS CYKLOADICE NA ALIFATICKÝCH CYKLICKÝCH KETAZINECH**JIŘÍ VERNER a MILAN POTÁČEK**

*Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta,
Masarykova univerzita v Brně, Kotlářská 2, 611 37 Brno, :
jverner@chemi.muni.cz, potacek@chemi.muni.cz*

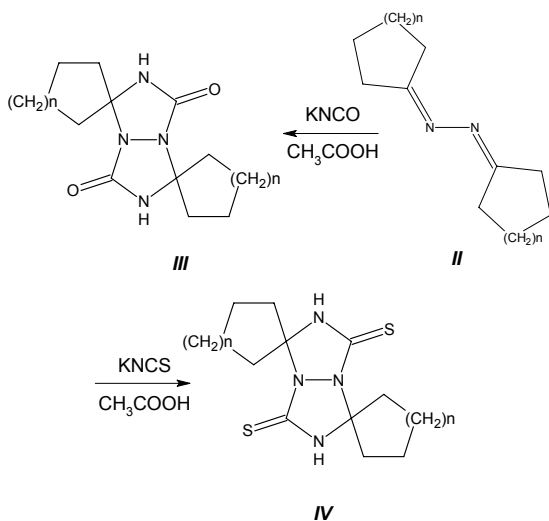
Criss-cross cykloadice jsou vyjímečnou podskupinou 1,3-dipolárních cykloadic. Zatímco dipolarofilů pro tyto reakce je známá celá řada, z dienů jsou reaktivní 1,4-disubstituované 2,3-diazabuta-1,3-dieny (aziny)¹ (**Ia**), vyjímečně 1,2-diazabuta-1,3-dieny (**Ib**) a 1,4-diaza-1,3-dieny (glyoxaliminy)²⁻⁴ (**Ic**).

V minulosti většina použitých azinů byla připravena z alicyklických a aromatických aldehydů. Ketaziny byly spíše výjimkou^{5,6}. Oblast cyklických ketazinů není dobře zmapována. Jejich použití je zajímavé z toho pohledu, že při jejich reakci vznikají spirocyklické criss-cross produkty.



Ia, B=N, C=N, **Ib**, A=N, B=N, **Ic**, A=N, D=N

Proto jsme se rozhodli prozkoumat reaktivitu cyklických ketazinů **II** s rozdílnou velikostí kruhu v systémech KNCO/CH₃COOH a KNCS/CH₃COOH a vlastnosti jejich produktů **III** a **IV**.

**LITERATURA**

1. Wagner-Jauregg T.: *Synthesis* 1976, 349.
2. Sakamoto M., Tomimatsu Y., Miyazawa K., Tokoro K.: *Yakugaku Zasshi*, 92, 1462 (1972).
3. Masahiko Takahashi, Shinji Takahashi: *Heterocycles* 31, 883 (1990).

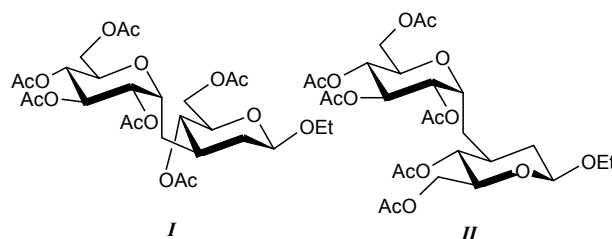
4. Verner J., Taraba J., Potáček M.: *Tetrahedron Lett.* 43, 4833 (2002).
5. Dutt D. B., Guha P. C.: *Current Science* 18, 297 (1949).
6. Schantl J. G., Gstach H., Hebeisen P., Lanznaster N.: *Tetrahedron* 41, 5525 (1985).

PŘÍPRAVA NOVÝCH TYPŮ α -(1→3)-C-DISACHARIDŮ**ONDŘEJ VÍCH, PETR ŠTĚPÁNEK a LADISLAV KNIEŽO**

*Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-
technologická, Technická 5, 166 28, Praha 6,
ondrejvich@yahoo.com*

Formální substituce glykosidického kyslíkového atomu za methylenovou skupinu v disacharidech vede ke skupině sloučenin, které se dají triviálně označit jako C-disacharidy. Předpokládá se, že zmíněné látky dobře napodobují strukturu přírodních disacharidů, ale na rozdíl od nich jsou rezistentní vůči kyselé i enzymatické hydrolyze. Jsou proto potenciálními inhibitory glykosidas resp. glykosyltransferas. Protože tyto enzymy hrají důležitou roli v biosyntéze cell-surface oligosacharidů (tvorba konjugátů s proteiny a lipidy), některé z C-disacharidů by mohly najít uplatnění jako látky s terapeutickými účinky.

Pro syntézu nových typů (1→3)-C-disacharidů jsme využili strategie^{1,2}, na základě které byla k výchozí jednotce monosacharidu stereoselektivně vybudována nová hexopyranosa. Ta byla získána s konfigurací D- (**I**) i konfigurací L- (**II**). Absolutní konfigurace nově vzniklých chirálních center látky **II** byla potvrzena pomocí X-ray analýzy.



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

LITERATURA

1. Dondoni A., Kniežo L., Martinková M., Imrich J.: *Chem. Eur. J.* 3, 424 (1997).
2. Kniežo L., Buděšínský M., Vojtíšek P., Martinková M.: *Enantiomer* 4, 351 (1999).

SALICYLANILIDOVÉ ESTERY α -AMINOKYSELIN JAKO POTENCIÁLNÍ ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY**JARMILA VINŠOVÁ a ALEŠ IMRAMERSKÝ**

Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové,
vinsova@faf.cuni.cz

Bakteriální rezistence, vznikající na velký počet používaných antibakteriálních látek jako jsou β -laktamová antibiotika, makrolidy, chinolony a vankomycin, se stává velkým problémem světové zdravotnické organizace. Z tohoto důvodu je věnována neustálá pozornost antibakteriálním látkám založených na nových nebo strategicky obměněných strukturách. Jedním ze slibných přístupů je navázání aminokyselin na biologicky aktivní molekulu. Touto obecně aplikovatelnou metodou vznikají nové biolabilní molekuly tzv. „drug delivery system“, jejichž lipofilně-hydrofilní charakter lze ovlivnit volbou aminokyseliny. Enzymatickou hydrolýzou se pak uvolní bioaktivní faktor. Aminokyseliny a jim odpovídající sloučeniny byly zavedeny do různých forem tzv. „prodrugs targets“ ve formě esteru nebo amidu¹.

U salicylanilidů je jejich antibakteriální a antifungální aktivita známa již dlouhou dobu². V r. 1998 byl nalezen nový mechanismus působení salicylanilidů, který je založen na inhibici dvoukomponentových regulačních systémů (TCS) bakterií^{3,4}. Vyskytují se u všech bakteriálních kmenů včetně mykobakterií a u některých hub, ale ne u vyšších eukaryontních organismů. Sloučeniny, které inhibují TCS, blokují tyto signální cesty a mohou tak způsobit uhybnutí bakterií⁵.

Jako výchozí byl vybrán jeden z *in vitro* neúčinnějších salicylanilidů 5-chloro-2-hydroxy-*N*-(4-chlorofenyl)-benzamid. Esterifikace fenolického hydroxyly u výchozího salicylanilidu přebytkem anhydridu octové kyseliny probíhá velmi pomalu, lepších výtěžků bylo dosaženo reakcí s přebytkem acetylchloridu. Takto byl připraven 4-chlor-2-(4-chlorfenylkarbamoyl)-fenylester kyseliny octové, který vykázal antimykobakteriální aktivitu shodnou s výchozím salicylanilidem. Kondenzací aminokyselin se salicylanilidem bylo vyzkoušeno několik. Úspěšná se ukázala reakce s *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidem, kterou jsme připravili sérii esterů salicylanilidů s *N*-chráněnými aminokyselinami. V dalším sledu reakcí je uvolněna aminoskupina hydrogenací za katalýzy palladia na aktivním uhlí. Vzniklé salicylanilidové estery α -aminokyselin jsou testovány na antimykobakteriální aktivitu vůči *Mycobacterium tuberculosis* a některým atypickým kmenům.

Práce byla řešena za finanční podpory FRVŠ 2994/2003 a MSM 111600001.

LITERATURA

1. Aboul-Fadl T., El-Shorbagi A.: Eur. J. Med. Chem. 31, 165 (1996).
2. Kubicová L., Waisser K.: Ces. Slov. Farm. 41, 208 (1992).
3. Macielag M. J., Demers J. P., Fraga-Spano S. A., Hlasta D. J., Johnson S. G., Kanojia R. M., Russell R. K., Sui Z., Weidner-Wells M. A., Werblood H., Foleno B. D., Goldschmidt R. M., Loeloff M. J., Webb G. C., Barrett J. F.: J. Med. Chem. 41, 2939 (1998).

4. Ellsworth, E. L.; Olson, E. R.; Showalter, H. D. H.: Chemtracts 12, 656(1999); ref. CA 131, 295129 (1999).
5. Hlasta D. J., Demers J. P., Foleno B. D., Fraga-Spano S. A., Guan J., Hillard J. J., Macielag M. J., Ohemeng K. A., Sheppard C. M., Sui Z., Webb G. C., Weidner-Wells M. A., Werblood H., Barrett F. F.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 1923 (1998).

DEHALOGENACE CHLOROVANÝCH FENOLŮ NA POPÍLKU

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

^aÚstav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, : vlkova@icpf.cas.cz, pekarek@icpf.cas.cz, ^bKatedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 2030, 128 40 Praha 2, pacakova@natur.cuni.cz

Chlorované fenoly (CP) a chlorované benzeny (CB) jsou prekurzory vzniku polychlorovaných dibenzo-*p*-dioxinů (PCDDs), polychlorovaných dibenzofuranů (PCDFs) a polychlorovaných bifenyli (PCBs). Zdrojem těchto látek jsou obecně tepelné procesy, a to především v metalurgickém průmyslu a spalování nebezpečného či nemocničního odpadu. Tyto perzistentní organické polutanty (POP) vznikají de novo syntetickými reakcemi probíhajícími na popílku za spalovací zónou při teplotách 250–450 °C. Popílků z filtrů spaloven komunálního odpadu (MWI-FA) jsou však materiálem, který disponuje rovněž značným dechloračním potenciálem^{1,2,3} a za vhodných podmínek tytéž vysoce toxické sloučeniny destrukuje. Syntéza a chlorace těchto látek a jejich dehalogenace jsou dva konce jedné reakce, ve které valenční stav mědi a reakční podmínky určují její směr³. Předchozí studie dechlorace hexachlorbenzenu⁴ prokázaly, že měď je nekatalytickou komponentou reakčního mechanismu. Úkolem této práce bylo nalézt vhodnou metodu pro extrakci chlorfenolů z popílku, nalézt preferované dehalogenační cesty chlorfenolů a určit pravidla, kterými se dehalogenace chlorfenolů řídí.

Dehalogenace chlorovaných fenolů⁵ (100 µg) na popílku (0,3 g) byla prováděna (30 min) v zatavené skleněné ampuli (6 ml) v inertní dusíkové atmosféře (N₂), při teplotě 200 °C. Složení reakční směsi bylo stanoveno pomocí GC/MS.

Jednoznačně preferovaný dechlorační postup byl následující: pentaCP → 2,3,5,6-tetraCP → 2,3,5-triCP → 3,5-diCP → 3-monoCP. Při dechloraci pentachlorfenolu byl vedle hlavního produktu (2,3,5,6-tetraCP) pozorován ve značné míře i vznik 2,3,4,5-tetraCP; při dechloraci 2,3,4,5-tetraCP byl hlavním produktem 3,4,5-triCP, druhým silně zastoupeným produktem byl 2,3,5-triCP a při dechloraci 3,4,5-triCP byl v nemalé míře detekován i 3,4-diCP. Tvorba 2,3,4,6-tetraCP, 2,3,4-, 2,3,6-, 2,4,6-triCP a 2,3-, 2,6-diCP byla minoritní.

Z výsledků dehalogenačních experimentů vyplývá, že obtížnost dechlorace z molekuly chlorovaných fenolů klesá v pořadí poloh m > p > o. Za daných experimentálních podmínek jsou nejstabilnějšími isomery 2,3,5,6-tetraCP; 2,3,5-a 3,4,5-triCP; 3,5-diCP a 3-monoCP.

Tato práce byla podporována GA AV ČR (projekt IA A4072206).

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.* 10, 39 (2003).
4. Bureš M., Pekárek V., Karban J., Fišerová E.: *Environ. Sci. Pollut. Res.* 10, 121, (2003).
5. Vlková L., Pekárek V., Pacáková V., Karban J., Bureš M., Štulík K.: *Chemosphere*, v tisku (2003).

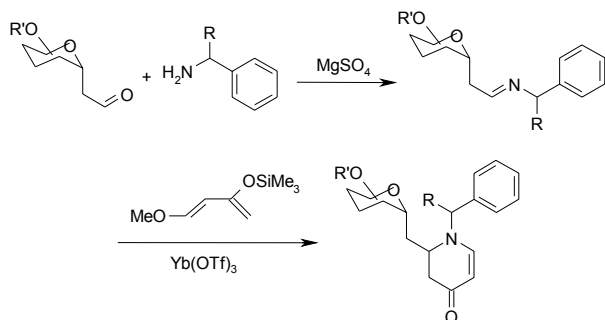
TRANSFORMACE GLYKOSYLOVANÝCH IMINŮ NA IMINO C-DISACHARIDY

LUKÁŠ WERNER a LADISLAV KNIEŽO

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28, Praha 6, wernerlukas@yahoo.com

V práci jsou uvedeny výsledky získané při hledání vhodného postupu syntézy hydroxylovaných glykosylmethylpiperidinů (imino-C-disacharidů). Cílem práce je najít nový způsob přípravy sloučenin, které napodobují strukturu přírodních disacharidů. Jedna monosacharidová jednotka má však pyranosový atom kyslíku nahrazen atomem dusíku a navíc kyslíkový atom O-glykosidové vazby je nahrazen methylenovou skupinou. U těchto látek se předpokládá inhibiční účinek na glykosidasy resp. glykosyltransferasy.

Syntéza vychází z chráněných glykosylacetaldehydů¹, které jsou reakcí s benzylaminem respektive methylbenzylaminem transformovány na příslušné iminy. Ty pak po cykloadiční reakci s Danishefského dienem² poskytují substituované dihydropyridony. Získané látky jsou vhodnými prekursory v syntéze imino-C-disacharidů.



Práce byla finančně podporována GA ČR, grant č. 203/03/0497.

LITERATURA

1. Abdel-Rahman, Adel A. H., Ashry, El Sayed H. E., Schmidt R.: *Carbohydr. Res.* 315, 106 (1999).
2. Herczegh P., Kovács I., Szilágyi L., Sztaricskai F., Berecibar A., et al.: *Tetrahedron* 50, 13671 (1994).

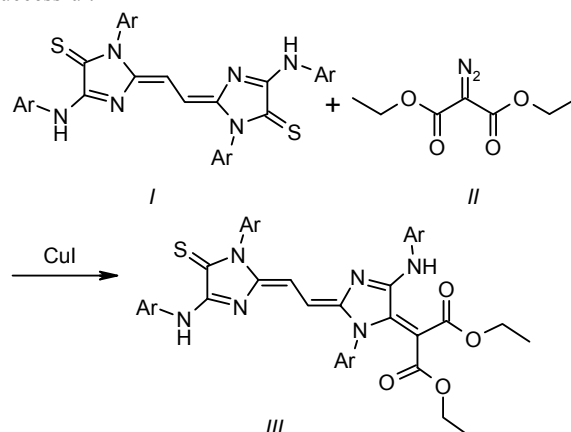
BARTON-KELLOGG-OLEFINATION OF CONJUGATED DITHIOXO COMPOUNDS

RAINER BECKERT^{a*}, LENKA ZAHAJSKÁ^b, CHRISTIAN KÄPPLINGER^a, and VĚRA KLIMEŠOVÁ^b

^aInstitute of Organic and Macromolecular Chemistry, Friedrich Schiller University, Lessingstrasse 8, D-07743 Jena, Germany ^bDepartment of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic, c6bera@uni-jena.de, 95zal2001@faf.cuni.cz

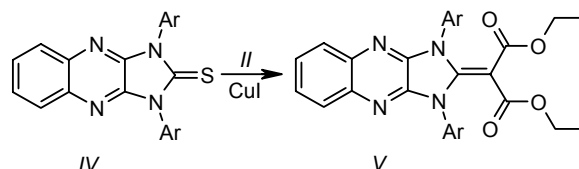
Stable and deeply colored tetraazafulvalenes **I** can be easily prepared by a one-step cascade reaction of thioacetamide with oxalimidoyl chlorides^{1,2}. In order to modify their structure we tried to introduce further functional groups. The Barton-Kellogg-Olefination was chosen because it is such an efficient method which works under mild conditions and has often been successfully employed for the synthesis of highly hindered alkenes.

Starting from the dithio compounds **I** and diazomalonic acid diethylester **II**, we succeeded in substituting the C=S groups by ester substructures and obtained mainly the mono-product **III** (Scheme 1). Attempts to carry out the Barton-Kellogg-Olefination of **I** with diazofluorenone were not successful.



Scheme 1. Ar = 3-CF₃C₆H₄

Treatment of 1,3-bis(3-trifluoromethylphenyl)-1,3-2H-imidazo[4,5-b]quinoxalin-2-thione (**IV**) with **II** furnished the new semicyclic ketene amination **V**. Diazo acetic acid ethylester and diazo diphenyl methane gave with **IV** no reaction.



Scheme 2. Ar = 3-CF₃C₆H₄

The work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 436), Roche Diagnostic GmbH (Penzberg, Germany) and Fonds der Chemischen Industrie. Residency of student was sponsored by Erasmus fellowship.

REFERENCES

1. K  pplinger Ch., Beckert R., Darsen A., Günther W.: Sulfur Lett. 24, 281 (2001).
2. Käpplinger Ch., Beckert R., Günther W., G  rls H.: Liebigs Ann. 617 (1997).

REFERENCES

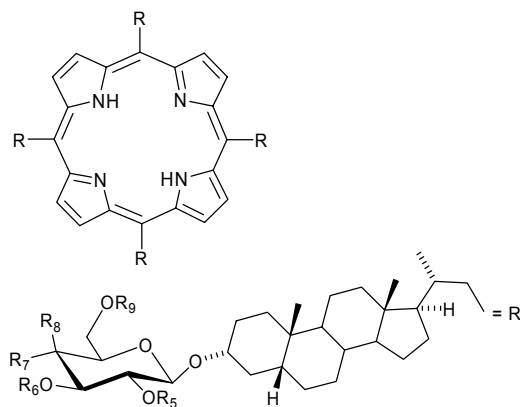
1. Dukh M.,   ern   I., Urbansk   M., Pouzar V., Kr  l V., Dra  ar P.: Czech Pat. 290491, Appl. 3098-99 (1999).
2. (a) Dukh M.; Pouzar V.,   ern   I., Urbansk   M.; Kr  l V. M., Dra  ar P.: Chem. Listy 94, 797 (2000). (b) Dra  ar P., Dukh M., Urbansk   M.,   ern   I.; Pouzar V., Kr  l V. M.: Chem. Listy 93, 747 (1999). (c) Dukh M., Pouzar V.,   ern   I., Urbansk   M., Kr  l V. M., Dra  ar P.: Chem. Listy 94, 1039 (2000).

SYNTHESIS OF MULTICOMPONENT STRUCTURES WITH SACCHARIDE UNITS

KAREL ZELENKA¹, TOMÁŠ TRNKA¹, PAVEL DRA  AR^{2,3*}, and MIKHAYLO DUKH^{2,3}

¹Department of Organic Chemistry, Charles University, Hlavova 2030, 128 40 Prague 2, ²Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Flemingovo n  m  st   2, 166 10 Prague 6, ³Institute of Chemical Technology, 166 28 Prague 6, Czech Republic

The aim of the work was to prepare compound that contains three different "natural" structure motives. Primary idea was based on glycosylated-linker-porphyrins that can have many interesting properties.



- I.** R₅ = R₆ = R₉ = Bn, R₇ = OBn, R₈ = H
II. R₅ = R₆ = R₉ = Bn, R₇ = H, R₈ = OBn
III. R₅ = R₆ = R₉ = SEM, R₇ = OSEM, R₈ = H

All of these structure units have many important properties themselves and play great role in living organism. In recent works, porphyrin structures substituted in *meso* positions by steroid units with some interesting properties were prepared^{1,2}. Porphyrin ring core substituted with glycosylated steroid linkers like compounds **I**, **II** and **III** were target structures in this study.

Work was supported by projects MEYS 1131 00001, MEYS 223300006 and was part of FRVS grant 2796 and project Z4 055 905.