

VAZEBNÉ VLASTNOSTI LÁTEK OBSAHUJÍCÍCH KVARTÉRNÍ DUSÍK VŮČI ENZYMU ACETYLCHOLINESTERÁZE

JIRÍ CABAL, KAMIL KUČA a JIRÍ BAJGAR

*Katedra Toxikologie, Vojenská lékařská akademie JEP,
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové, Česká Republika
e-mail: kucakam@pmfhk.cz*

Enzym acetylcholinesteráza (AChE) působí v lidském těle na nervových synapsích tak, že rozkládá neurotransmiter acetylcholin (ACh) na kyselinu octovou a cholin. Jeho inhibicí, ať už reversibilní nebo ireversibilní, dochází k nahromadění ACh na muskarinových respektive nikotinových receptorech a tím k jejich hyperstimulaci¹.

Důležitou částí AChE, která napomáhá při štěpení ACh, je anionické centrum. ACh se váže k anionickému centru enzymu kvartérním dusíkem a poté je rozložen deprotonovaným hydroxylem aminokyseliny serinu esteratického centra. Strukturně podobné látky obsahující kvartérní dusík vykazují rovněž zvýšenou afinitu k AChE. Jejich navázáním k enzymu dochází k reversibilní nejčastěji kompetitivní inhibici enzymu².

Při otravách nervově paralytickými látkami typu sarin či soman dochází k ireversibilní inhibici AChE. Enzym je fosforylován na serinové hydroxyskupině esteratického centra. Při kauzální léčbě těchto otrav se jako reaktivátorů AChE užívá kvartérních pyridinových oximů (2-PAM, obidoxim či HI-6). Přítomnost kladného náboje má na tyto látky stejný vliv jako v případě ACh. Při navrhování nových struktur reaktivátorů AChE je jedním ze základních požadavků na strukturu nového reaktivátoru zavedení kladného náboje do jeho struktury. Čím větší je afinita těchto látek k AChE, tím větší je pravděpodobnost, že nový reaktivátor AChE bude reaktivovat organofosfonáty inhibovanou AChE³.

Cílem naší práce byla syntéza patnácti monokvartérních heteroaréniových sloučenin a porovnání jejich afinity k AChE s monokvartérními reaktivátory 2-PAM a 4-PAM. Jako zdroje enzymu bylo užito homogenátu z mozků laboratorního potkana. Nejvyšší afinita se projevila u látek K017 (1-methylakridinium jodid), K008 (2-methylisocholinolium jodid) a K007 (1-methylcholinolium jodid). Ostatní testované látky včetně srovnávaných reaktivátorů AChE měly afinitu k AChE nižší. Na základě těchto výsledků budou syntetizovány nové reaktivátory AChE s předpokladem vyšší reaktivací účinnosti, jež budou mít zabudovanou chinolinovou, isochinolinovou respektive akridinovou strukturu ve své molekule.

Práce byla podpořena Projektem obranného výzkumu: Nové možnosti terapie intoxikací cyklosinem: syntéza a testování nových inhibitorů acetylcholinesterázy.

LITERATURA

1. Taylor P.: Anticholinergic agents. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (J.G. Hardman & L.E. Limbird, eds), McGraw Hill, New York, 1996.
2. Lullmann H., Mohr K., Wehling M.: *Farmakologie und Toxikologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999.

3. Kassa J.: *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **40**, 803 (2002).

PŘÍPRAVA NANOČÁSTIC KOMPLEXŮ KOVŮ S VYSOKOMOLEKULÁRNÍMI POLYSACHARIDY

JAROSLAV VOTRUBA^b, JAN CVAK^{a,b}, MICHAELA KANTOROVÁ^{a,b}, OLDŘICH BENADA^b, OLGA KOFRŇOVÁ^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
e-mail: jan_cvak@biomed.cas.cz*

Extracelulární polysacharidy (EPS) produkované submersními kulturami mikroorganismů představují jednu z velmi významných cest náhrady plastických materiálů, produkovaných dosud petrochemickým průmyslem, biodegradovatelnými polymery¹. Jejich další nezanedbatelnou předností je příprava z obnovitelných zdrojů. K izolaci polysacharidů z fermentačních medií se hojně využívá srážecích postupů, nejčastěji organickými rozpouštědly (acetón, metanol a další). V naší práci jsme poprvé k jejich izolaci použili elektrokoagulační metody, užívané např. při čištění odpadních vod.

K submersní produkci polysacharidů byl použit izolát houby *Claviceps viridis*. Struktura produkovaného polysacharidu byla určena jako 1→3, 1→6 β-glukan s molekulární hmotností 3,5 ± 0,5 MDa. K elektrokoagulaci byly použity železné nebo hliníkové elektrody. Vznikající nanočástice se lišily podle druhu kovu použité elektrody jak tvarem, tak i velikostí vznikajících částic, která se pohybovala v rozmezí 0,10 až 10 μm (stanoveno elektronovou mikroskopií v SEM módu)². Skenovací elektronovou mikroskopií bylo dále prokázáno, že povrch získaných nanočástic je porézní a tedy vhodný jako adsorpční materiál (např. pro HPLC) či jako nosič pro jiné molekuly (např. proteiny, antigeny). Přítomnost daného kovu v částicích byla potvrzena rentgenovou mikroanalýzou (X-ray microanalysis).

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

LITERATURA

1. Flieger M., Kantorová M., Prell A., Řezanka T., Votruba J.: *Folia Microbiol.* **48**, 27 (2003).
2. Flieger M., Kantorová M., Benada O., Kofroňová O., Sobotka M., Cvak J., Votruba J.: *Biotechnol. Bioeng.*, v tisku.

PREDIKCE NOVÝCH STRUKTUR ÚČINNÝCH REAKTIVÁTORŮ CYKLOSINEM INHIBOVANÉ ACETYLCHOLINESTERÁZY S VYUŽITÍM METODY UMĚLÝCH NEURONOVÝCH SÍTÍ

VLASTIMIL DOHNAL^a, KAMIL KUČA^b, JOSEF HAVEL^a, JIŘÍ CABAL^b

^aKatedra analytické chemie, PŘF MU, Kotlářská 2, 611 37 Brno,

^bKatedra toxikologie, VLA JEP, Šimkova Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

e-mail: vlasta@chemi.muni.cz

Hledání chemických struktur nových léčiv je časově a také finančně náročný proces. Proto se stále více využívají databáze známých látek, jejichž data jsou zpracovávána různými chemometrickými metodami (např. Quantitative-Structure Activity Relationship, QSAR).

Na základě znalostí biologických aktivit látek je potom možné vytvořit „model“ jehož je pak využito k predikci těchto aktivit pro látky nové a to aniž by tyto látky bylo třeba syntetizovat. Mezi tyto chemometrické metody patří též i metoda umělých neuronových sítí¹.

V této práci byla hledána struktura nového účinného reaktivátoru acetylcholinesterázy. K vytvoření „modelu“ bylo použito struktur a jim příslušných biologických aktivit 14 látek, používaných a/nebo testovaných jako potenciální reaktivátory acetylcholinesterázy.

Vzniklý „model“ byl následně využit k odhadu reaktivací účinnosti pro nové deriváty. Látka s nejvyšší předpokládanou účinností bude syntetizována a následně i testována standardním reaktivčním testem².

Práce byla podpořena Projektem obranného výzkumu: Nové možnosti terapie intoxikací cyklosinem: syntéza a testování nových inhibitorů acetylcholinesterázy.

LITERATURA

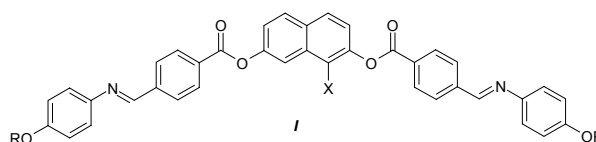
1. Zupan J., Gasteiger J.: Anal. Chim. Acta 248, 1 (1991).
2. Kuča K., Kassa K.: J. Enzyme Inhib. (2003), v tisku.

SYNTEZA NOVÉHO TYPU KAPALNÝCH KRYSTALŮ BANÁNOVÉHO TVARU ODVOZENÝCH OD 2,7-DIHYDROXYNAFTALENU

VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, PŘEMYSL VANĚK^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
Vaclav.Kozmik@vscht.cz

V rámci výzkumu nových kapalných krystalů byla syntetizována řada serií¹ Schiffových bází **I**. Studium mesomorfního chování těchto látek byl prokázán výrazný vliv substituentu v poloze 1 – naftalenového jádra na tyto sledované vlastnosti. Dále byl prokázán menší vliv měnící se délky postranního řetězce na změny chování těchto látek. V prezentaci bude diskutována nejen příprava Schiffových bází **I**, ale i vlastnosti nově připravených látek ve sledovaných oblastech..



R = C₆H₁₃, C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₃,

X = H, Cl, CH₃, CN, NO₂, C₆H₁₃, C₇H₁₅

Práce byla podporována grantem GA ČR 106/00/0580 a 202/02/0840, výzkumným záměrem MŠMT MSM 223100001 a projektem COST D14 WG 0015.

LITERATURA:

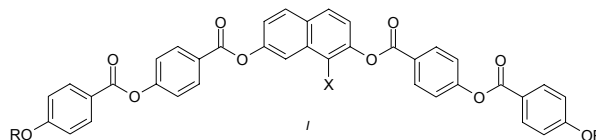
1. Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weissflog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).

BANÁNOVITÉ KAPALNÉ KRYSTALY ODVOZENÉ OD SUBSTITUOVANÝCH 2,7-DIHYDROXYNAFTALENŮ

MARTIN KUCHAR^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, PŘEMYSL VANĚK^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
KucharI@centrum.cz

V rámci výzkumu nových kapalných krystalů banánového tvaru¹ byla vypracována metodika syntézy 1-substituovaných 2,7-dihydroxynaphthalenů² a 4-(4'-alkyloxybenzen-1'-karbonyloxy)benzoových kyselin. Z těchto prekurzorů byly připraveny kapalně krystalové obecného vzorce **I**. U těchto látek bylo studováno mesomorfní chování v závislosti na substituci centrálního jádra a na délce koncových alkoxylových skupin.



X = H, CH₃, NO₂, Cl, CN
R = C₆H₁₃, C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₃

Práce byla podporována grantem GA ČR 106/00/0580 a 202/02/0840, výzkumným záměrem MŠMT MSM 223100001 a projektem COST D14 WG 0015.

LITERATURA

1. Váchal P., Svoboda J., Stibor I., Glogarová M.: Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sect. A 328, 367 (1999).
2. Adams R., Miller M. W., McGrew F. C., Anderson A. W.: J. Am. Chem. Soc.; 64, 1795 (1942).

SYNTEZA A IN VITRO POROVNÁNÍ REAKTIVAČNÍ ÚČINNOSTI POTENCIÁLNÍCH SYMETRICKÝCH BISKVARTERNÍCH REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERÁZY K005 A K033

Kamil KUČA

*Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie Jana Evangelisty Purkyně, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
e-mail: kucakam@pmfhk.cz*

Neurotoxické organofosforové sloučeniny užívané v současné době jako nervově paralytické látky (sarin, soman, tabun, cyklosarin nebo látka VX) patří mezi látky, které “nevratně” inhibují enzym – acetylcholinesterázu (AChE; EC 3.1.1.7). Jejich inhibiční efekt je způsoben fosforylací serinové hydroxy skupiny v aktivním místě enzymu. Mezi běžně užívané reaktivátory organofosfáty inhibované AChE patří monopyridiniové (pralidoxim) či bispyridiniové oximy (obidoxim, methoxim, trimedoxim či oxim HI-6). Žádný z dosud známých reaktivátorů acetylcholinesterázy nedokáže efektivně reaktivovat acetylcholinesterázu inhibovanou všemi známými organofosfáty¹. V této práci jsme se zabývali syntézou a in vitro testováním reaktivační účinnosti dvou potenciálních reaktivátorů AChE - 1,3-bis(2-hydroxyiminomethylpyridinium)propan dibromidu a 1,4-bis(2-hydroxyiminomethylpyridinium)butan dibromidu. Obě látky byly připraveny jednoduchou jednostupňovou kvarternizací 2-hydroxyiminomethylpyridinu. Jako alkylačního činidla bylo užito 1,3-dibrompropanu a 1,4-dibrombutanu. In vitro testování bylo provedeno standardním postupem². Jako zdroje enzymu AChE bylo užito 10 %ního homogenátu z krysích mozků. Cyklosarin byl užito jako modelový inhibitor AChE.

Při celkovém porovnání výsledků reaktivity AChE inhibované cyklosarinem se jeví jako lepší reaktivátor cyklosarinem inhibované AChE oxim 1,4-bis(2-hydroxyiminomethylpyridinium)butan dibromid. Díky téměř stejné chemické struktuře obou testovaných sloučenin, lišících se pouze délkou spojovacího řetězce, můžeme závěrem říci, že délka spojovacího můstku mezi dvěma kvartérními dusíky zásadně ovlivňuje reaktivovatelnost AChE inhibované cyklosarinem. Tyto výsledky korespondují s výsledky prací, které již dříve byly věnovány podobné tematice³.

Práce byla podpořena Projektem obranného výzkumu: Nové možnosti terapie intoxikací cyklosin: syntéza a testování nových inhibitorů acetylcholinesterázy.

LITERATURA

1. Marrs T.C.: Pharmacol. Ther. 58, 51 (1993).
2. Kuča K., Bielavský J., Cabal J., Kassa J.: Bioorg. Med. Chem. Lett. (2003) v tisku.
3. Petrova I., Bielavský J.: Voj. Zdrav. Listy 70, 63 (2001).

IN VITRO REAKTIVACE ORGANOFOSFÁTŮ INHIBOVANÉ ACETYLCHOLINESTERÁZY α,ω -BIS-(4-HYDROXYIMINOMETHYLPYRIDINIUM)ALKÁNY

KAMIL KUČA, JIŘÍ PATOČKA a JIŘÍ CABAL

*Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie Jana Evangelisty Purkyně, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
e-mail: kucakam@pmfhk.cz*

Otravy sloučeninami fosforu jsou časté díky tomu, že tyto látky jsou široce užívány jako insekticidy. Některé z nich se řadí již od druhé světové války mezi letální chemické zbraně – nervově paralytické látky (NPL), např. sarin, soman, tabun. NPL patří do skupiny vysoce toxických organofosforových bojových chemických látek, které mohou být zneužity teroristy, jak se stalo v roce 1995 v tokijském metru.

Při intoxikacích těmito sloučeninami se užívá jako antidot atropin společně s oximy. Atropin působí jako antagonist acetylcholinu na acetylcholinových receptorech. Oximy reaktivují fosforylovanou acetylcholinesterázu (AChE) tak, že defosforylují enzym a tím regenerují jeho fyziologické funkce¹. V této práci jsme se zabývali vztahem mezi schopností reaktivovat AChE inhibovanou nervově paralytickými látkami (sarin, cyklosarin, tabun a VX) a délkou spojovacího řetězce mezi kvartérními dusíky biskvartérních 4-hydroxyiminomethylpyridiniových aromatů jednotlivých reaktivátorů AChE. α,ω -bis(4-hydroxyiminomethylpyridinium)alkány se lišily délkou spojovacího řetězce. Reaktivační schopnost testovaných oximů byla měřena standardním in vitro reaktivačním testem. Jako zdroje enzymu bylo užito homogenátu z mozku laboratorního potkana².

Tříčlenné a čtyřčlenné spojovací řetězce se ukázaly být ideální délkou pro uspokojivou reaktivační účinnost u sarinu, tabunu a látky VX. Při reaktivacích cyklosarinem inhibované AChE se ukázal být nejúčinnějším reaktivátorem inhibované AChE biskvartérní oxim se spojovacím řetězcem, jenž obsahoval pouze jeden methylen. Tento výsledek je pravděpodobně způsoben tím, že poměrně rigidní cyklohexylová skupina cyklosarinu zamezuje přístup větším molekulám reaktivátorů³.

Práce byla podpořena Projektem obranného výzkumu: Nové možnosti terapie intoxikací cyklosin: syntéza a testování nových inhibitorů acetylcholinesterázy.

LITERATURA

1. Kassa J.: J. Toxicol. Clin. Toxicol. 40, 803 (2002).
2. Kuča K., Bielavský J., Cabal J., Bielavská M.: Tetrahedron Lett. 44, 3123 (2003).
3. Kassa J., Cabal J.: Pharm. Toxicol. 84, 41 (1999).

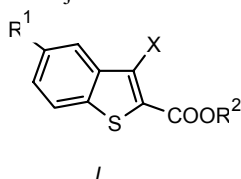
SYNTEZA A MESOMORFNÍ CHOVÁNÍ 2,5-DISUBSTITUOVANÝCH BENZOTHIOFENŮ

MILAN KURFÜRST^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, MILADA GLOGAROVÁ^b a PŘEMYSL VANĚK^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bFyzikální ústav Akademie věd ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8

milan.kurfurst@vscht.cz, jiri.svoboda@vscht.cz

V rámci našeho systematického výzkumu v oblasti syntézy a materiálového využití benzokondenzovaných heterocyklů jsme se zaměřili na přípravu potenciálních kapalných krystalů obsahujících benzothiofenový systém jako centrální nebo terminální jednotku a studium jejich vlastností.



Pro lepší pochopení vztahu mezi strukturou a kapalně-krystalickým chováním látky jsme připravili několik různých derivátů benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny (**I**) a provedli srovnání s odpovídajícími deriváty thiofen-2-karboxylové kyseliny, benzoové kyseliny a naftalen-2-karboxylové kyseliny. Ze získaných dat lze usuzovat na vliv geometrie jádra a substituce v poloze 3 benzo[b]thiofenového jádra na mesomorfní vlastnosti látky.

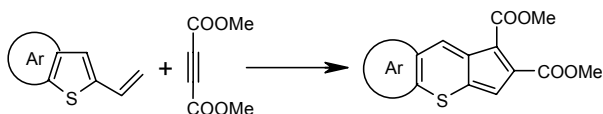
Projekt výzkumu byl podporován granty GAČR č. 106/00/0582 a 202/02/0840, výzkumným záměrem MŠMT MSM 223100001 a projektem COST D14 WG 0015.

NESTANDARDNÍ PRŮBĚH DIELSOVÝCH-ALDEROVÝCH REAKCÍ 2-VINYLTHTIOFENOVÝCH DERIVÁTŮ S DIMETHYL-BUTYNDIOÁTEM

ALEŠ MACHARA, JIŘÍ SVOBODA, VÁCLAV KOZMÍK a MILAN KURFÜRST

*Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: Jiri.Svoboda@vscht.cz*

V předchozím výzkumu reaktivity 2-vinylnthieno[3,2-b][1]benzothiofenu v Dielsových-Alderových reakcích s řadou dienofilů jsme při reakci s dimethyl-butyndioátem (DMAD) kromě předpokládaných produktů cykloadice isolovali i thiopyranový derivát. Jeho vznik si vysvětlujeme jako důsledek nesynchronního průběhu cyklizační reakce následované dosud nepozorovaným přesmykem.



Zaměřili jsme se tedy na přípravu různých aromatických substrátů s 2-vinylnthiofenovým seskupením (2-vinyl[1]benzothiofen, 2-vinylnthieno[3,2-b]thiofen, 2-vinylnthiofen) a studium jejich cykloadičních reakcí s DMAD s cílem nalézt a vysvětlit průběh těchto transformací.

LITERATURA

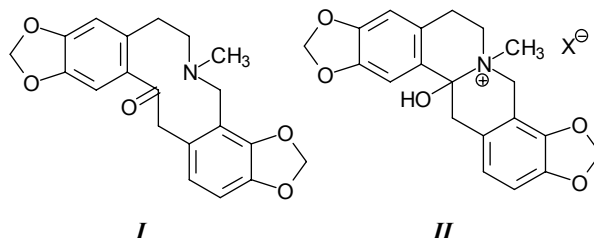
1. Pihera P., Dvořáková H., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 389 (1999).
2. Abarca B., Ballesteros R., Enriquez E., Jones G.: Tetrahedron 41, 2435 (1985).
3. Váchal P., Pihera P., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1468 (1997).

IZOMERIE SOLÍ PROTOPINOVÝCH ALKALOIDŮ

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

*^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^bKatedra teoretické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta MU, Brno, ^cBiochemický ústav, Lékařská fakulta MU, Komenského nám. 2, 662 43 Brno
e-mail: kamala@mail.muni.cz, jrdostal@med.muni.cz*

Protopinové alkaloidy, např. protopin a allokryptopin, patří k nejrozšířenějším alkaloidům v rostlinách, zejména v čeledi makovité (Papaveraceae)¹. V poslední době je zvýšený zájem o protopin z hlediska farmakologie pro jeho příznivé účinky na kardiovaskulární systém² a anti-trombotickou aktivitu³. Na rozdíl od ostatních typických alkaloidů existuje u protopinů zásadní rozdíl ve struktuře volné báze a soli. Báze protopinu (**I**) je tricyklická s oxoskupinou zatímco soli (**II**) mají tetracyklickou konstituci s hydroxylovou skupinou. V roztoku existují soli **II** jako směs cis/trans izomerů vzhledem k poloze -OH a -CH₃ skupiny. Byla připravena řada solí protopinu a allokryptopinu, jejich struktura byla studována pomocí rentgenostrukturní analýzy, NMR a kvantově chemických metod. Vzájemný poměr izomerů za různých podmínek je předmětem prezentované práce.



Autoři děkují FRVŠ (G3/470/2003) za finanční podporu.

LITERATURA

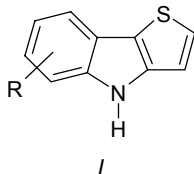
1. Guinaudeau H., Shamma M.: J. Nat. Prod. 45, 237 (1982).
2. Song L.S., Ren G.J., Chen Z.L., Chen Z.H., Zhou Z.N., Cheng H.: Br. J. Pharmacol. 129, 893 (2000).
3. Saeed S.A., Gilani A.H., Majoo R.U., Shah B.H.: Pharmacol. Res. 36, 2 (1997).

SYNTÉZA NOVÝCH DERIVATU THIENO[3,2-b]INDOLU A STUDIUM JEJICH ELEKTROPOLYMERIZACE

M. MEZLOVA^a, J. SVOBODA^a, J. J. AARON^b a K. CHANE-CHING^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bITODYS, Université Paris 7 Denis Diderot, 1, rue Guy de la Brosse, 75005 Paris, France
e-mail: majova@centrum.cz

V návaznosti na studium chemie thieno[3,2-b][1]benzothiofenu a jeho derivátů, které poskytují polovodivé oligomery se zajímavými elektrochemickými vlastnostmi^{1,2}, byl syntetizován thieno[3,2-b]indol (**I**) a jeho deriváty (R = methoxy, hydroxy, dimethylamino).



U takto připravených látek byla zkoumána elektropolymerizace a jejich elektrochemické a spektrální vlastnosti. Bude diskutována příprava³ monomerů **I** a vliv substituce molekuly na strukturu a chování nových polovodivých oligomerů.

Práce byla podporována grantem GA ČR 106/00/0580 a 202/02/0840, výzkumným záměrem MŠMT MSM 223100001 a projektem COST D14 WG 0015.

LITERATURA

1. Aaron J. J., Mechbal Z., Adenier A., Parkanyi C., Kozmík V., Svoboda J.: J. Fluorescence 12, 231 (2002).
2. Fouad I., Mechbal Z., Chane-Ching K., Adenier A., Maurel F., Aaron J. J., Vodička P., Černovská K., Kozmík V., Svoboda J.: J. Mater. Chem. v tisku.
3. Abramovitch R. A., Chellathurai T., McMaster I. T., Takaya T., Azoga Ch. I., Vanderpool D. P.: J. Org. Chem. 42, 2914 (1977).

VYUŽITÍ KVANTOVÉ CHEMICKÝCH VÝPOČTŮ PŘI STUDIU PROTONIZACE FENYLGUANIDINU A 3-PYRIDYLGUANIDINU.**KAREL PALÁT, EVGHENIJA EMELIN a GABRIELA BRAUNEROVÁ**

Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: palat@faf.cuni.cz

Deriváty feny- a pyridylguanidinů vykazují některé zajímavé biologické aktivity, např. tuberkulostatickou a fungicidní. Guanidinová skupina obsahující tři dusíkové atomy má silné bázecké vlastnosti, které se určitě výrazně účastní při jejím biologickém působení. Cílem práce bylo sledovat, v jakém pořadí budou při acidobasické reakci protonizovány dusíkové atomy této dvojsojtné báze a u 3-pyridylderivátu též

zjistit, kdy dojde k protonizaci dusíkového atomu pyridinového jádra. Prvotní modely byly vytvořeny za pomoci semiempirické AM1 metody, kdy byly molekuly podrobeny kompletní konformační analýze. Energeticky nejvýhodnější konformace byly optimalizovány na B3LYP/6-311+G(d,p) úrovni. Na základě vypočtených energií byl popsán postup vázání protonů na dusíkové atomy v molekule. Dále byla vypočtena protonová afinita protonizace do prvního, druhého a případně třetího stupně jak z údajů ze semiempirických výpočtů¹, tak z modelů počítaných na DFT úrovni.

Práce navazuje na dříve prezentované studie alkoxykarbonylace a protonizace guanidinové skupiny^{2,3}, jejichž závěry podporuje.

Práce byla podpořena grantem FRVŠ 2990/2003 a výzkumným záměrem MSM 111600001; vznikla za přispění superpočítačového centra Univerzity Karlovy.

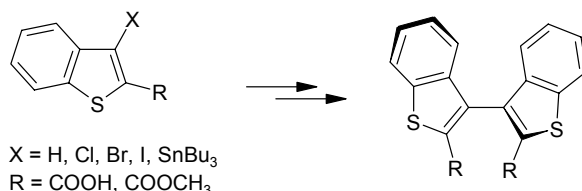
LITERATURA

1. M. J. S. Dewar, K. M. Dieter: J. Am. Chem. Soc. 108, 8075 (1986).
2. K. Palát: Chem. Listy 93, 747 (1999).
3. Palát K., Braunerová G.: Chem. Listy 96, 408 (2002).

AXIÁLNĚ CHIRÁLNÍ 3,3'-BI(BENZO[b]THIOFEN)Y – SYNTÉZA A ELEKTROCHEMICKÉ STUDIUM**MICHAL REJŇÁK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, JIŘÍ KLÍMA^b a JIŘÍ LUDVÍK^b**

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav fyzikální chemie J. Heyrovského, Akademie věd České republiky, Dolejškova 3, 182 23 Praha 8
e-mail: Michal.Rejnak@vscht.cz

V rámci našeho systematického výzkumu kondenzovaných heterocyklů¹ byla vypracována syntéza bi(benzothiofenových) derivátů s využitím Ullmanovy reakce a Stilleho kaplingu vycházející ze snadno dostupných derivátů benzothiofenu.



Dále byla studována alternativní metoda přípravy odpovídajících dimerů za podmínek elektrochemické redukce. Uvedené prekurzory (X = Cl, Br, I) byly podrobeny studiu elektrochemických vlastností z hlediska dvouelektronové dehalogenace a zejména možnosti ovlivnění mechanismu ve prospěch jednoelektronové reduktivní dimerizace.

Takto získané dimerní sloučeniny budou dále využity pro syntézu složitějších bi(benzothiofenových) systémů a pro design látek s kapalně-krytickým chováním.

Projekt výzkumu byl podporován granty GAČR č. 106/00/0582 a 202/02/0840, výzkumným záměrem MŠMT MSM 223100001 a projektem COST D14 WG 0015.

LITERATURA:

1. Mězlíková M., Petříčková H., Kozmík V., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 68, 1020 (2003).

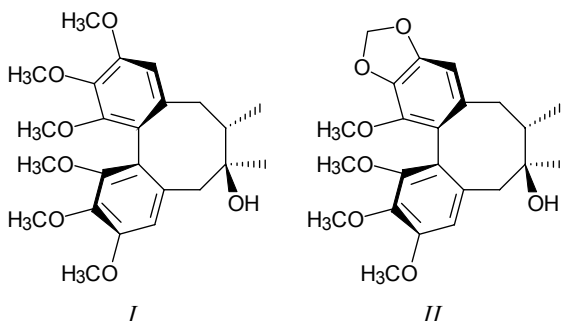
LIGNANY V IN VITRO KULTUŘE *Schisandra chinensis*

JIRÍ SLANINA^a, EVA TÁBORSKÁ^a, ALEXANDRA SMÍŠKOVÁ^b a HELENA VLAŠINOVÁ^b

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

Dibenzocyklo[a,c]oktadienové lignany jsou produkovány pouze rostlinami čeledi Schisandraceae, která je považována za vývojově nejstarší čeleď dvouděložných rostlin. Tyto lignany vykazují široké spektrum biologických účinků. Největší pozornost je věnována zejména jejich antioxidační a hepatoprotektivní aktivitě¹. Některé z nich inhibují replikaci viru HIV v netoxických koncentracích². Nejznámějším rostlinným druhem této čeledě je *Schisandra chinensis*, jejíž plody se často používají v tradiční čínské medicíně.

Dibenzocyklo[a,c]oktadienové lignany nejsou komerčně dostupné. Využití rostlin k izolaci lignanů je limitováno. Rovněž obsah lignanů v plodech je nízký (~1 %) a tvoření velkým počtem jednotlivých lignanů, jejichž obsah značně kolísá. Využití tkáňových kultur *S. chinensis* může překonat tyto problémy.



Stanovili jsme množství 5 hlavních lignanů ve vzorcích embryogenní in vitro kultury *S. chinensis* pomocí HPLC. Obsah lignanů ve vzorcích kultury se nám podařilo zvýšit oproti výchozím hodnotám více jak stokrát (0,001 - 0,42 % suché hmotnosti). Množství 5 hlavních lignanů ve vzorku in vitro kultury, ve kterém jsme zjistili nejvyšší koncentraci lignanů (0,42 %), bylo vyšší než v listech (0,2 %), ale nižší než v semenech (1,6 %). Zatímco hlavním lignanem semen je schizandrin (**I**) (0,64 %), ve vzorcích embryogenních kultur byl vždy obsah gomisinu A (**II**) (max. 0,20 %) vyšší než obsah

schizandrinu (max. 0,08 %). Nejvyšší zjištěný obsah gomisinu A v embryogenní kultuře *S. chinensis* (0,20 %) se tak vyrovnal jeho koncentraci v semenech (0,19 %). Další zvýšení produkce lignanů in vitro kulturou bude naplní následujících experimentů.

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

LITERATURA

1. Opletal L., Křenková M., Havlíčková P.: Česk. Slov. Farm. 50, 173 (2001).
2. Chen D.-F., Zhang S.-X., Xie L., Xie J.-X., Chen K., Kashiwada Y., Zhou B.-N., Wang P., Cosentino L. M., Lee K.-H.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 1715 (1997).

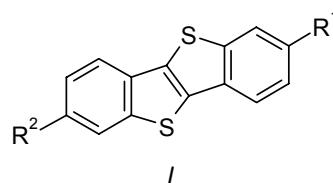
NOVÝ TYP ANTIFERROELEKTRICKÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ ODVOZENÝ OD KONDENZOVANÝCH THIOFENŮ

JIRÍ SVOBODA^a, BEDŘICH KOŠATA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, PŘEMYSL VANĚK^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8 e-mail: Jiri.Svoboda@vscht.cz

V rámci systematického studia syntézy a fyzikálního zkoumání vlivu typu heterocyklu na mesomorfní chování¹⁻³ byl zaveden do jádra kapalného krystalu benzothien[3,2-b]benzothiofen.

Prodloužením molekuly v dlouhé ose byly konstruovány nové typy kapalných krystalů I. Budou diskutovány syntetické aspekty přípravy kapalných krystalů a vliv změny struktury na změny mesomorfního chování připravených materiálů.



Práce byla podporována grantem GA ČR 106/00/0580 a 202/02/0840, výzkumným záměrem MŠMT MSM 223100001 a projektem COST D14 WG 0015.

LITERATURA

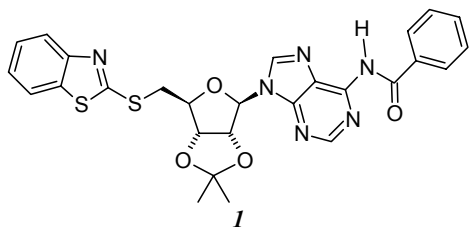
1. Váchal P., Svoboda J., Stibor I., Glogarová M.: Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sect. A 328, 367 (1999).
2. Černovská K., Svoboda J., Stibor I., Glogarová M., Vaněk P., Novotná V. Ferroelectrics 241, 248 (2000).
3. Košata B., Kozmík V., Svoboda J., Novotná V., Vaněk P., Glogarová M.: Liq. Cryst. 30, 603 (2003).

PŘÍPRAVA POTENCIÁLNÍCH INHIBITORŮ SAH-HYDROLASY**IVANA TOMEČKOVÁ, ALENA KAPUSTOVÁ, JITKA MORAVCOVÁ***Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 160 00 Praha, Česká republika
e-mail: jitka.moravcova@vscht.cz*

S-adenosylhomocysteinhydrolasa (SAH-hydrolasa) je klíčovým enzymem transmethylačních reakcí, které se uplatňují¹ ve všech eukaryotních buňkách. V methylačním cyklu se odštěpuje methylová skupina z S-adenosylmethioninu za vzniku S-adenosylhomocysteinu, který se reverzibilně štěpí na adenosin a homocystein za katalýzy SAH-hydrolasy. Ta má v této reakci dvojí na sobě nezávislou aktivitu: oxidativní a hydrolytickou. Ve zvýšené míře probíhají methylace v buňkách rakovinných, a proto se některé inhibitory SAH-hydrolasy již dnes používají jako účinná cytostatika. Vedle tohoto účinku mohou mít inhibitory i antibakteriální, antivirovou nebo imunosupresivní aktivitu.

Inhibitory lze rozdělit² do tří skupin. Inhibitory typu I jsou substráty pro oxidativní aktivitu enzymu a irreverzibilně jej převádí na inaktivní formu, což vyřazuje cyklus ze všech dalších enzymových reakcí. Neváží se však kovalentně. Inhibitory typu II mohou využívat obou aktivit enzymu za vzniku elektrofilního místa na inhibitoru, který se pak může kovalentně připojit na aktivní místo nukleofilu (enzymu). Proinhibitory působí teprve po interakci s enzymem, kdy jsou převáděny na účinnou formu a poté inaktivují enzym inhibicí typu I.

Cílem této práce byla příprava nových, dosud nepopsaných potenciálních inhibitorů na bázi 5'-thioadenosinu **1**. Syntéza je teoreticky možná buď dvoustupňovou cestou přes 5'-O-tosyladenosin a následnou nukleofilní substituci nebo jednostupňovou substitucí za podmínek Mitsunobuovy reakce, kdy je hydroxylová skupina aktivována *in situ*. První cesta k požadovaným produktům nevedla, ve druhém případě bylo nejobtížnějším krokem odstranění vedlejších produktů od látky **1**. Efektivnější separace bylo dosaženo teprve po odstranění chránicí isopropylidenové skupiny.

**LITERATURA**

1. http://www.brenda.uni-koeln.de/php/result_flat.php3?ecno=3.3.1.1
2. Holý A., Merta A., Votruba I.: Chem. Listy, 79, 165 (1985).

Organizační výbor konference

„LIBLICE 2004“**Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii**

(listopad 2004)

se těší na hojnou účast chemiků organických, supramolekulárních, biologických, farmaceutických ale i biochemiků, přátel z oboru chemie výpočetní i teoretické a dalších kolegů, jež mohou napomoci pozvednutí úrovně poznání a přispět k vzájemnému oplodnění všech zúčastněných, ba i rozhojnit styky kulturní a společenské.

informace:

Pavel.Drasar@vscht.cz