

Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



Sborník abstraktů

Konference
Pokroky v organické, bioorganické
a farmaceutické chemii

39. Konference

26. - 28. listopadu 2004

redakce sborníku
Irena Valterová, Vladimír Pouzar a Pavel Drašar

Organizátoři konference si dovolují uvést na tomto čestném místě firmy a instituce, které významnou měrou pomohly a pomáhají k uskutečnění této tradiční akce, jejíž význam stále roste.
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



SYNTEZA ALKYLACNÍCH ČINIDEL ALLYLOVÉHO TYPU A JEJICH POUŽITÍ PRO KOMPLEXACÍ ŘÍZENOU REGIOSELEKTIVNÍ ALKYLACÍ β -CYKLODEXTRINU

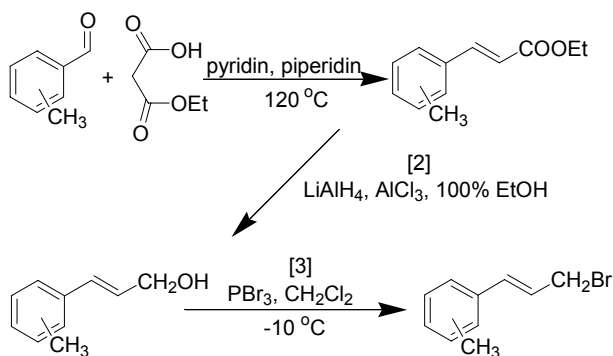
ANTONÍN BERAN a JINDŘICH JINDŘICH

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

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy, jejichž významnou vlastností je schopnost vytvářet inkluzní komplexy s organickými látkami. Komplexace je možno využít pro dosažení regioselektivní substituce hydroxylové skupiny CD komplexovaným činidlem. Jedním z takovýchto činidel je cinnamylbromid (cinBr), který ve vodném alkalickém roztoku poskytuje 20% výtěžek 3¹-O-cinnamyl- β -CD¹.

Cílem této práce bylo připravit jednoduché deriváty cinnamylbromidu, zvoleny byly *orto*-, *meta*- a *para*-methyl-cinBr (viz schéma), a zjistit, zda poskytují při alkylaci β -CD větší výtěžek nebo odlišnou regioselektivitu.

Syntetizovaná činidla však při stejné regioselektivitě poskytovala podstatně nižší výtěžky. Pro *orto*-methyl-cinBr 8.5%, pro *meta*-methyl-cinBr 4.9%. *Para*-methyl-cinBr s β -CD nereagoval.



Projekt je podporován grantem GAUK 424/2004/B-CH/PřF.

LITERATURA

1. Kusák M.: *Diplomová práce*, PřF UK Praha, 2002.
2. Ryo T., Naoky U., Keisuke T., Kengo Y., Norihito S.: *J. Am. Chem. Soc.* 39, 9525 (2001).
3. Hammond M. L., Zambias R. A., Chang M. N., Jensen M. P., McDonald, Thompson K., Boulton D. A., Kopka I. E., Hand K. M., Opas E., Luell S., Bach T., Davies P., MacIntyre D. E., Bonney R. J., Humes J. L.: *J. Med. Chem.* 33, 908 (1990).

SYNTEZA SUBSTITUOVANÝCH TRIPTYCENŮ

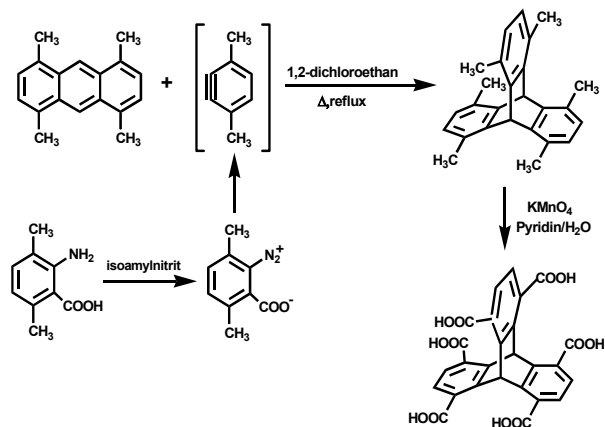
VÁCLAV DEKOJ^b, MARTIN BĚLOHRADSKÝ^a, PETR HOLÝ^a, MARKÉTA RYBÁČKOVÁ^a a JIŘÍ ZÁVADA^a

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6; ^bÚstav organické chemie VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6

Triptycenové deriváty s různým počtem *para*-disubstituovaných aromatických jader tvoří zajímavé stavební bloky pro supramolekulární samoskladebné útvary.

Naše koncepce vychází z methylderivátů, které je možné využít pro transformaci na funkční skupiny – oxidací lze připravit karboxylové kyseliny, snadno přístupné jsou i halogenmethyl deriváty.

Syntéza těchto látek vychází z odpovídajících methylovaných anthracenů.



Schema 1: Syntéza triptycenhexakarboxylové kyseliny.

Arynovou adicí na methylované anthraceny získáme methylované triptyceny. Užitím nesubstituované anthranilové nebo dimethylantranilové kyseliny lze získat různě methylované triptyceny. Následuje finální oxidace methylderivátů na karboxylové kyseliny manganistanem draselným v pyridino-vodném roztoku. Příkladem je příprava 1,4,5,8,13,16-hexamethyltriptycenu a jeho transformace na odpovídající hexakarboxylovou kyselinu (Schema 1).

Uvedený postup umožňuje přípravu *para*-methyl-substituovaných triptycenů v gramových množstvích, což z těchto látek činí atraktivní synthony pro využití v supramolekulární chemii.

Autoři děkují za finanční podporu GA ČR (203/03/0087).

LITERATURA

1. Pakusch J., Ruechardt Ch.: *Chem. Ber.* 123, 2147 (1990).

TEORETICKÁ STUDIE A PŘÍPRAVA 1-HETERACYKLOPENTANŮ A JEJICH DERIVÁTŮ

JAROSLAV KVÍČALA, ONDŘEJ BASZCZYŃSKI a DENISA HOŘČICOVÁ

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
kvicalaj@vscht.cz; basketak@email.cz

C₂-symetrické chirální sloučeniny jsou perspektivními chirálními činidly, katalyzátory a pomocnými látkami. Poměrně novou skupinou takových látek jsou substituované 1-heteracyklopentany, jako je (2*R*,5*R*)-2,5-dimethylborolan,

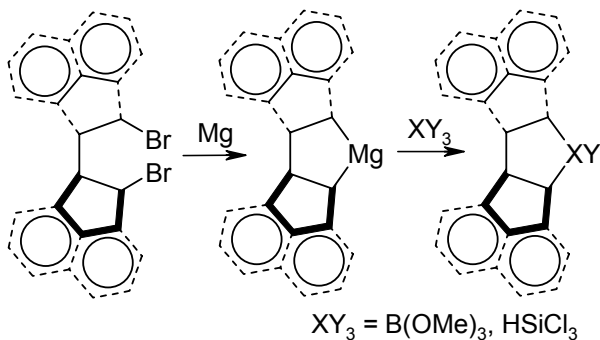
jedno z neúčinnějších hydroboračních činidel¹. Klíčovým krokem pro syntézu těchto látek je reakce 1,4-bifunkčních organokovových sloučenin s vhodnými heteroelektrofilu.

Jako první krok k teoretickému studiu těchto látek jsme pomocí DFT metod vypočetli energie rovnovážných geometrií 1-magnesia-, 1-bora- a 1-silacyklopentanů a jejich derivátů a porovnali je s energiemi jejich necyklických polymerních analogů. Ve vybraných případech jsme simulovali solvataci pomocí PCM metody a přidavku explicitních molekul rozpouštědla. Dále jsme pro substituované 1-heteracyklopentany porovnali energie C₂-symetrických sloučenin s analogicky substituovanými mezoformami.



Obr. 1 Vypočtené rovnovážné geometrie solvovaného cyklického (C₄H₈)Mg (1), *gauche*-poly(C₄H₈)Mg (2) a *anti*-poly(C₄H₈)Mg (3).

Z C₂-symetrických dibromidů jsme připravili pomocí normálního nebo Riekeho hořčiku odpovídající Grignardova činidla a podrobili je reakci s borovými nebo křemíkatými elektrofilními činidly.



Práce byla provedena za podpory GA ČR (grant č. 203/03/0496).

LITERATURA

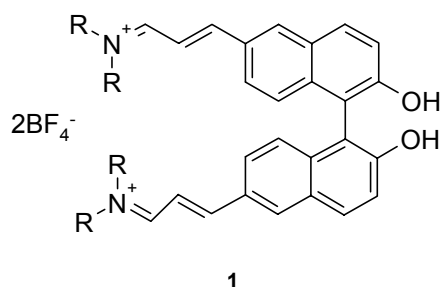
1. Masamune S., Kim B., Petersen J.S., Sato T., Veenstra S., Imai T.: J. Am. Chem. Soc. 107, 4549 (1985).

APLIKACE INHERENTNĚ CHROMOFORNÍCH BINAFTOLOVÝCH DERIVÁTŮ PRO FOTODYNAMICKOU TERAPII

TOMÁŠ BŘÍZA^a, PETR VAŠEK^a, JARMILA KRÁLOVÁ^b, PAVEL MARTÁSEK^c a VLADIMÍR KRÁL^{a*}

^aÚstav analytické chemie, VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bÚstav molekulární genetiky, AV ČR, Praha 6; ^cPrvní lékařská fakulta, UK, Praha
kralv@vscht.cz

Fotodynamická terapie představuje zajímavý přístup k léčení nádorových onemocnění kombinující záření vhodné vlnové délky s vlastnostmi zvoleného fotosensitizeru. Dosud byly pro tento účel využívány převážně deriváty jak přírodních, tak syntetických porfyrinů. V poslední době byla však připravena řada dalších oligopyrrolových makrocyclů, a to jak isomerů porfyrinů, (především porfycen je velice účinný pro generaci singletového kyslíku), tak expandovaných porfyrinů, které vykazují lepší vlastnosti než Fotofrin. Naším cílem bylo navrhnout, připravit a otestovat nové systémy pro fotodynamickou terapii¹. Jedním z možných kandidátů jsou polymethiniové sole, představující velmi zajímavé, stabilní konjugované chromoforní systémy. Cílem této práce byla příprava a užití chromoforních binaftolových derivátů. Naše strategie je založena na substituci dibrombinaftolových derivátů trimethiniovými a pentamethiniovými řetězci.



Podarilo se nám připravit nové deriváty struktury **1**, který vykazoval zajímavou schopnost indukovat apoptózu v rakovinových buňkách.

Autoři děkují za finanční podporu GACR grant č. 203/02/0420, 301/04/1315 a 309/02/1193.

LITERATURA

1. Mishra A., Behera K. R., Behera K. P., Mishra K. P., Behera B. G.: Chem. Rev. 100, 1973 (2000).

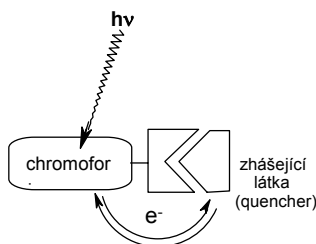
FOTOAKTIVNÍ SYSTÉMY PRO POHÁNĚNÍ CHEMICKÝCH REAKCÍ

RADEK CIBULKA^a a BURKHARD KÖNIG^b

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bInstitut für Organische Chemie, Universität Regensburg, Universitätstraße 31, D-93040 Regensburg, Germany
cibulka@vscht.cz; burkhard.koenig@chemie.uni-regensburg.de

Příroda využívá světelnou energii pro pohánění chemických reakcí již od svého vzniku. Využití světla při endothermní přeměně vody a oxidu uhličitého na sacharidy při fotosyntéze představuje účinný a elegantní způsob přeměny světelné energie na energii chemickou. Odhalení struktury fotosyntetického centra^{1,2} a objasnění podstaty dějů spojených s fotosyntézou inspirovaly řadu chemiků k návrhu, přípravě a testování rozličných modelů fotosyntetických center.

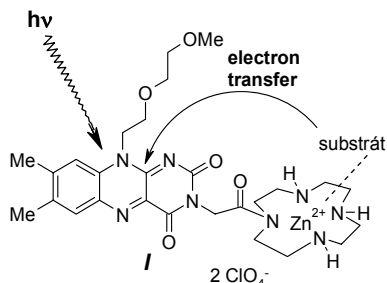
Podstatou procesů využívajících světelnou energii je fotoindukovaný přenos elektronů^{3,4}. Při něm dochází k přenosu elektronů mezi chromoforem v excitovaném stavu a zhášející látkou (*quencher*), která se nachází v jeho blízkosti (příklad viz schema 1). Chromofor vstupuje absorpcí fotonu do excitovaného stavu a stává se tak silnějším oxidačním či redukčním činidlem v porovnání se základním stavem. Excitovaná molekula chromoforu pak může snadno oxidovat elektronově bohatý či redukovat elektronově chudý substrát. Tento proces lze snadno monitorovat ztrátou luminiscence chromoforu.



Schema 1. Schematické znázornění fotoindukovaného přenosu elektronů v supramolekulárním systému.

Energie získaná absorpcí fotonů chromoforem umožňuje provedení reakcí, které bez přítomnosti světla neprobíhají. Cílem chemiků je proto příprava systémů, které po ozáření umožňují průběh reakcí s vysokou aktivací energií nebo endotermních reakcí⁵. Zvláštní pozornost je věnována systémům schopným po ozáření uvolňovat kyslík⁶ či vodík⁷ z molekuly vody. S cílem porozumět lépe mechanismu přenosu elektronů ve fotosyntetických centrech byla rovněž navržena a připravena řada umělých systémů obsahujících chromofor a zhášející látku (buď vázané kovalentně^{1,8} nebo pomocí nekovalentních interakcí²: vodíkových vazeb, koordinace, hydrofobních interakcí), na kterých byl studován mechanismus fotoindukovaného přenosu elektronů. V přednášce budou diskutovány příklady fotoaktivních systémů s výše uvedeným využitím.

Námi připravený komplex **I** představuje ve vodě rozpustný fotomediátor obsahující chromofor a vazebné místo pro substrát kovalentně vázané v jedné molekule. Zinek v komplexu Zn(II)-cyklen poskytuje volné místo pro reverzibilní navázání substrátu, který může po koordinaci vyměňovat intramolekulárně (a tudíž efektivněji než intermolekulárně) elektrony s flavinovou jednotkou (chromofor) excitovanou účinkem viditelného záření (schema 2). Dosud publikované mediátory byly představovány především jednoduchými molekulami, které neinteragovaly se substrátem.



Schema 2. Fotoindukovaný přenos elektronů mezi vázaným substrátem a excitovaným flavinem.

Tento projekt je podporován grantem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České Republiky (1K04105) a DAAD (projekt International Quality Network – Medicinal Chemistry).

LITERATURA

1. Deisenhofer J., Epp O., Miki K., Huber R., Michel H.: *Nature* 318, 618 (1985).
2. Diesenhofer J., Michel H.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 28, 848 (1989).
3. Whitten D. G.: *Acc. Chem. Res.* 13, 83 (1980).
4. Ward M. D.: *Chem. Soc. Rev.* 26, 365 (1997).
5. Balzani V., Bolletta F., Ciano M., Maestri M.: *J. Chem. Educ.* 60, 447 (1983).
6. Yagi M., Kaneko M.: *Chem. Rev.* 101, 21 (2001).
7. Okura I.: *Coord. Chem. Rev.* 68, 53 (1985).
8. Holten D., Bocian D. C., Lindsey J. S.: *Acc. Chem. Res.* 35, 57 (2002).

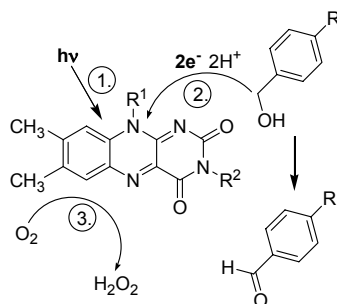
DERIVÁTY FLAVINU JAKO MEDIÁTORY FOTOOXIDACE ALKOHOLŮ

RADEK CIBULKA^a, LENKA MARKOVÁ^a a BURKHARD KÖNIG^b

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6; e-mail: cibulka@vscht.cz; ^bInstitut für Organische Chemie, Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, D-93040 Regensburg, Germany; e-mail: burkhard.koenig@chemie.uni-regensburg.de

Flaviny patří mezi biologicky aktivní látky, které se podílejí na činnosti řady enzymů¹ jako oxidační či redukční činidla. Oxidační síla flavinů (Fl_{ox}) resp. redukční síla jejich redukované formy (Fl_{red}) se silně zvyšuje přechodem do excitovaného stavu². Excitací flavinů, která probíhá účinkem viditelného světla, tak lze získat energii až 241 kJ/mol.

Silného oxidačního účinku excitovaného flavinu bylo využito při aerobní oxidaci *para*-substituovaných benzylalkoholů ($R = Cl, OCH_3$) účinkem katalytického množství 2',3',4',5'-tetraacetylriboflavinu³. Tato reakce probíhá mechanismem intermolekulárního fotoindukovaného přenosu elektronů. Redukovaný flavin je zpětně reoxidován přítomným kyslíkem (schema 1).



Schema 1. Katalytická fotooxidace benzylalkoholu účinkem flavinů

Reakce vyžadující přenos elektronů probíhá daleko rychleji, pokud je intramolekulární. Proto jsme připravili nový

flavinový derivát obsahující vazebné místo pro substrát. Tento fotokatalyzátor je po excitaci schopen vázat a posléze oxidovat 4-methoxybenzylalkohol intramolekulárním přenosem elektronů. Další možnost zvýšení pravděpodobnosti kontaktu substrátu s flavinovým fotokatalyzátorem představuje solubilizace obou reagentů v nanoagregátech (např. micelách).

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy za finanční podporu projektu číslo: 1K04105.

LITERATURA

1. Müller F., (Ed.): *Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes*, CRC: Boca Raton, FL, 1991.
2. Fritz B. J., Kasai S., Matsui K., Photochem. Photobiol. 45, 113 (1987).
3. Fukuzumi S., Yasui K., Suenobu T., Ohkubo K., Fujitsuka M., Ito O., J. Phys. Chem. A 105, 10501 (2001).

PYRAZINY PŘÍRODNÍHO A SYNTETICKÉHO PŮVODU

MARTIN DOLEŽAL

*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv,
Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského
1203, Hradec Králové 500 05
dolezalm@faf.cuni.cz*

Před čtyřiceti lety vyšel souborný referát s názvem *Chemie pyrazinu*¹. Od té doby bylo získáno obrovské kvantum nových informací. Pyraziny se v přírodních zdrojích vyskytují v relativně malých množstvích, proto byl počet známých derivátů přírodního původu před zavedením citlivých analytických metod dlouho relativně nízký. Rovněž počet synteticky získaných sloučenin nebyl do poloviny 20. století vysoký, obrat nastal teprve na přelomu 70. a 80. let minulého století. Od 70. let byla intenzivně studována role jednoduchých látek odvozených od pyrazinu v přírodě, především v rostlinách či hmyzu, kde pyraziny plní úlohu atraktantů, feromonů či signálních látek. Paralelně byly podobné látky objeveny i v potravinách, a následně zjišťovány i jejich senzorické vlastnosti (vonidla, chutidla). Zároveň byl potvrzen i mechanismus tvorby pyrazinového jádra v přírodních zdrojích. Pyrazinové sloučeniny jsou vytvářeny rovněž celou řadou plísní, např. baktericidně účinné antibiotikum aspergillová kyselina, příp. antifungálně aktivní pigment pulcherrimin.

Dnes jsou synteticky připravené pyraziny běžně používány jako identická „vonidla“ či „chutidla“ při výrobě umělých pokrmových tuků, instantní kávy, při výrobě cukrovinek či v tabákovém průmyslu². Synteticky připravené pyraziny vykazují rovněž celou škálu biologických účinků. Některé z nich se používají jako důležitá léčiva. Prvními z nich byly sulfonamidové chemoterapeutikum sulfapyrazin a jeho strukturní varianta sulfalen a antituberkulotikum pyrazinamid. Dalšími důležitými léčivy jsou např. kalium šetřící diuretikum amilorid, hypolipidemikum acipimox, perorální antidiabetikum glipizid, nebenzodiazepinové hypnotikum zopiklon, potenciální antineoplastikum

pyrazindiazohydroxid či zajímavé antivirotikum 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamid.

Deriváty pyrazinu přírodního či syntetického původu představují velmi významný zdroj účinných sloučenin pro potravinářství, kosmetiku a především medicínu.

Studie je součástí projektu IGA Ministerstva zdravotnictví ČR č. 1A/8238-3.

LITERATURA

1. Nováček L., Palát K., Čeladník M.: Chem. Listy 57, 298 (1963).
2. Flavors & Fragrances 2003-2004. Sigma-Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee 2003, 140 p.

SYNTÉZA DERIVÁTŮ ELIPTICINU A VÝPOČTY JEJICH INTERAKCÍ S PÁRY BÁZÍ DNA (*ab initio* A EMPIRICKÉ POTENCIÁLY)

MARTIN DRAČÍNSKÝ^a, JAN SEJBAL^a, OBIS D. CASTAÑO^b

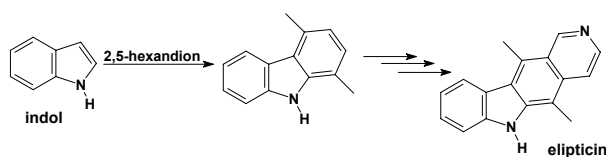
*^aKatedra organické chemie PŘF UK, Albertov 6, 12843 Praha 2;
^bDepartamento de química física, Universidad de Alcalá, Alcalá
de Henares, Španělsko
martindraca@yahoo.com*

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.

Pro naše budoucí NMR experimenty jsme se rozhodli pro přípravu několika derivátů elipticinu. Je známa celá řada metod přípravy elipticinu a jeho derivátů^{3,4}, žádná však není zcela univerzální pro přípravu různě substituovaného základního skeletu. Jako nejvhodnější se ukázala syntéza vycházející z indolu a 2,5-hexandionu. Tímto způsobem jsou v jednom reakčním kroku vybudovány kruhy A, B a C elipticinu. Následující sekvencí pěti reakcí lze připravit elipticin ve 12 procentním výtěžku (vzhledem k výchozímu indolu).

Jinou možností jak studovat interakce DNA s interkalátory je výpočetní chemie. Nejjednodušší model pro popis interkalujících systémů je jeden pár bází a jedna molekula interkalátoru⁵. 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 P., Rene B., Charra M., Paoletti C., Saucier J.M.: Mol. Pharm. 42, 590 (1992).
2. Auclair C.: Arch. Biochem. Biophys. 259, 1 (1987).
3. Gribble G.W., Saulnier M.G.: Heterocycles 23, 1277 (1985).
4. Barone R., Chanon M.: Heterocycles 16, 1357 (1981).
5. Řeha D., Kabeláč M., Ryjáček F., Šponer J., Šponer J. E., Elstner M., Suhai S., Hobza P.: J. Am. Chem. Soc. 124, 3366 (2002).

BIOFARMACIE – JAKÉ JSOU JEJÍ ŠANCE V ČESKÉ REPUBLICE?

LADISLAV CVAK^a a MARTIN FUSEK^b^aIVAX Pharmaceuticals s.r.o., Ostravská 29, 747 70, Opava;^bSigma-Aldrich, s.r.o., Pobřežní 46, 186 00, Praha 8

ladislav_cvak@ivax-cr.com; mfusek@europe.sial.com

Biotechnologie vstoupila do historie farmacie již mnohokrát. Stačí připomenout antibiotika, námelové alkaloidy, cyklosporin a jiná, dnes běžně používaná léčiva. Podstatnou částí jejich výroby je mikrobiologický postup, který danou látku produkuje. Produktem těchto výrob jsou pak komplikované, nicméně v zásadě dobře fyzikálně a chemicky charakterizovatelné molekuly s relativně nízkou molekulovou hmotností. Výroba a distribuce těchto léčiv se řídí v podstatě stejnou legislativou jako výroba a distribuce molekul, které jsou vyrobeny klasickou organickou syntézou či izolací z rostlinného materiálu.

V posledních dvaceti letech však pozorujeme nástup nových biofarmak – léčiv připravených za pomoci manipulace s genovou výbavou organismu, který slouží jako hostitel pro mikrobiologickou výrobu. Konkrétním příkladem může být výroba lidského insulinu a jeho derivátů, které jsou produkovány bakteriemi, do jejichž buněk byla vnesena příslušná genetická informace (tzv. rekombinantní insulin). Insulin je polypeptid nebo malý protein, skládající se dvou řetězců tvořených 51 aminokyselinami. V současnosti je jeho produkce v bakteriích základem výroby v několika farmaceutických firmách. Všechny tyto firmy vyrábějí a distribuují insulin pod vlastní ochrannou značkou jako originální léčivo. Znamená to, že před uvedením na trh musel daný produkt projít stejnými procedurami jako každé nové léčivo, tedy velmi nákladnými klinickými zkouškami¹. Podobnými příklady by mohly být další, dnes už běžně vyráběné a používané rekombinantní proteiny jako interferony, erythropoietin či růstové faktory, tedy vesměs proteiny, po chemické stránce ještě složitější než insulin.

Vedle rekombinantních proteinů jsou nyní používána další nová biofarmaka jako monoklonální protilátky či rekombinantní vakcíny. Celkem je nyní používáno v léčebné

praxi na desítky až stovky preparátů, které spadají do těchto takzvaných nových biofarmak. Všechna tato léčiva jsou registrována jako originální léčiva, vyrábět generická léčiva těmito postupy zatím není možné, protože neumíme dostatečně dobře porovnat kvalitativní parametry těchto látek², tj. prokázat jejich bioekvivalenci.

Současný stav je zřejmě ale pouze začátek biofarmaceutické revoluce. Jsou prováděny první pokusy s genovými terapiemi. Není pravděpodobně daleko doba, kdy bude možno „opravit“ poškozený genom daného jedince, zastavit translaci nebezpečného onkogenu či dodat určité tkáni chybějící protein. Otázkou zůstává, zda je reálné, že některý z těchto biotechnologických postupů bude sloužit výrobě léčiv v České republice. Rozhodně tomu nebude do té doby, než bude možnost alespoň některá biofarmaka vyrábět jako generická léčiva.

LITERATURA

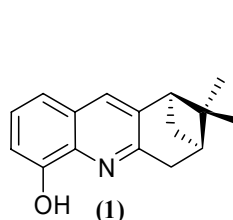
1. DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G., J. Health Econ. 22, 151 (2003).
2. Crommelin D.J.A., Storm G., Verrijck R., de Leede L., Jiskoot W., Hennik, W.E., Int. J. Pharm. 266, 3(2003).

SYNTECKÉ PŘÍSTUPY K CHIRÁLNÍM DERIVÁTŮM 8-HYDROXYCHINOLINU

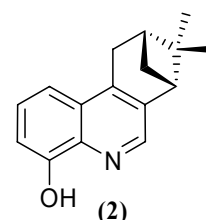
DUŠAN DRAHOŇOVSKÝ, THOMAS BARK a ALEX VON ZELEWSKY

Department of Chemistry, University of Fribourg, Pérolles, 1700 Fribourg, Switzerland
dusan.drahonovsky@unifr.ch

8-Hydroxychinolin představuje široce užívaný ligand k přípravě komplexů kovů různého využití. Anelací pinenového skeletu je možné odvodit několik isomerních struktur chirálních ligandů, z nichž některé, jako např. **Pin[2,3]Oxin 1** a **Pin[3,4]Oxin 2** byly připraveny. Stericky náročnější **Pin[2,3]Oxin 1** tvoří bis-komplexy, jako je např. čtvercový Pd(II) komplex¹, ale v porovnání s **Pin[3,4]Oxinem 2** již nevytváří stabilní oktaedrické tris-komplexy. Práce směřuje k využití těchto nových stavebních bloků v oblasti tvorby supramolekulárních struktur², chirálních separací a organokatalýzy. Syntetické přístupy k ligandům vycházející z myrtenalu, myrtenolu nebo pinokarvonu budou hlavní náplní prezentace.



Pin[2,3]Oxine



Pin[3,4]Oxine

This work was supported by the Swiss National Science Foundation.

LITERATURA

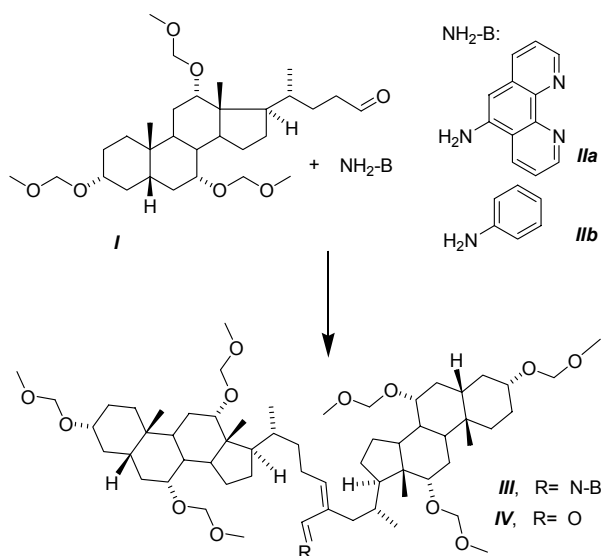
1. Bark T., von Zelewsky A.: unpublished results.
2. Knof U., von Zelewsky A.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 38, 302 (1999).

SUPRAMOLEKULÁRNÍ DENDRITICKÉ SYNTHONY ZE ŽLUČOVÝCH KYSELIN

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

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, 16610 Praha 6,

^bVysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6
Pavel.Drasar@vscht.cz



Při výzkumu kondenzace Schiffovy base tvořené ze žlučové kyseliny a aromatických aminů jsme zjistili, že za použitých pokusných podmínek dochází ke vzniku produktů s rozvětvenou uhlíkatou kostrou typu **III**. Tento dendritický synthon otevírá možnost syntézy komplexních supramolekulárních systémů, u kterých se očekávají zajímavé vlastnosti. Tudiž jsme hlouběji zkoumali reakci 3 α ,7 α ,12 α -tri(methoxymethoxy)-5 β -cholan-24-alu (**I** cit.^{1,2}) s 5-amino-1,10-fenanthrolinem (**IIa**) v benzenu za basické katalýzy za vzniku rozvětveného kondenzačního produktu **IIIa**. Tato reakce byla studována i s jinými basemi, jako např. anilinem (**IIb**), u kterého byl nalezen analogický kondenzační produkt **IIIb**. V případě použití pyridinu a 1,10-fenanthrolinu nebyla zjištěna reakce žádná.

Předpokládali jsme, že kondenzace aldehydu je katalyzována basí, a proto jsme se zaměřili na srovnání našich čtyř basických reaktantů z tohoto hlediska. Jelikož jsme v literatuře nenalezli hodnoty pK_a pro všechny base, využili jsme softwarového produktu ACD/Labs pK_a DB (cit.³) k jejich predikci. Ze zjištěných hodnot je zřejmé, že basicita není klíčovým faktorem kondenzace. Zjištění je potvrzeno i faktem, že nebyl v žádném z případů izolován rozvětvený aldehyd **IV**.

Tabulka I, Basicita aminů

	vypočtené pK _a (cit. ³)	pK _a nalezené v literatuře
anilin IIb	4.61	4.69 (20 °C) ⁴
5-amino-1,10-fenanthrolin IIa	5.87	n/a
1,10-fenanthrolin	4.86	n/a
pyridin	5.23	5.28 (20 °C) ⁵

Výsledky byly získány za finančního příspěvku účelové podpory výzkumu a vývoje v rámci projektů Z4 055 905 (IC, VP, VK), 223300006 (LD, PD) a COST D-31 č. 1P04OCD31.001 (MD).

REFERENCES

1. Duh M., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Chem. Listy* 95, 749 (2001).
2. Duh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 3458 (2003).
3. ACD/Labs pK_a DB Software, ver. 8.07 (2004).
4. Bolton P.D., Hall F.M.: *Aust. J. Chem.* 20, 1797 (1967).
5. Green R.W.: *Aust. J. Chem.* 22, 721 (1969).

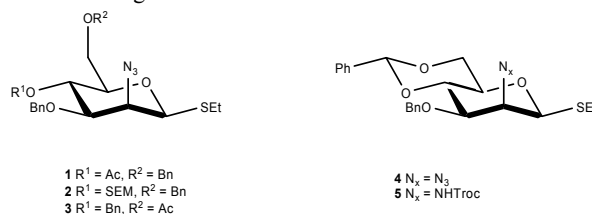
PREPARATION OF ORTHOGONALLY PROTECTED 2-AZIDO- AND 2-AMINOHEXOPYRANOSIDES DERIVATIVES

JAN VESELY^a, MARTINA DŽOGANOVÁ^a, TOMÁŠ TRNKA^a a MIROSLAV LEDVINA^b

^aDepartment of Organic Chemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Praha 2; ^bInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
m_dzoganova@yahoo.com

Mono- and oligosaccharides derived from D-aminosugars are frequently occurring structural units in various biologically important oligosaccharides and their glycoconjugates, having multiple biological functions and activities, e.g. play a key role in molecular recognitions of the type cell-cell, cell-bacteria and cell-virus¹. Preparation of convenient sugar units necessary for building up of structural part of above mentioned oligosaccharides is known by direct functionalization of common D-aminosugars (D-glucosamine², D-galactosamine³ and D-mannosamine⁴). Other synthetic route to derivatives of aminosugars is *via* replacement of sulfonyloxy group at C-2 position to azide.

We have focused on preparation of orthogonally protected 2-amino-2-deoxy-D-mannopyranosides from the most common D-*gluco* precursors by S_N2 substitution at C-2. This synthetic approach affords building units for construction of various oligosaccharide chains.



REFERENCES

1. Varki A.: *Glycobiology* 3, 97 (1993).
2. Ledvina M., Zyka D., Ježek J., Trnka T., Šaman D.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63, 577 (1998).
3. Hansson J., Garegg P. J., Oscarson S.: *J. Org. Chem.* 66, 6234 (2001).
4. Veselý J., Ledvina M., Jindřich J., Šaman D., Trnka T.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 68, 1264 (2003).

OPTIMALIZÁCIA PRÍPRAVY 2-METYLTETRALÓNU A 2-HYDROXY-2-METYLTETRALÓNU

VLADISLAV SEMAK, BORIS GÁŠPÁR, MAREK PAŽICKÝ, MARTA SALIŠOVÁ a ANDREJ BOHÁČ

Katedra organickej chémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Mlynská dolina CH-2, 84215 Bratislava, Slovensko
salisova@fns.uniba.sk

V nedávnej práci¹ sme opisali možnosť využitia 2-hydroxy-2-metyltetralónu **II** na prípravu a deracemizáciu α -aminokyselín. Pri syntéze zlúčeniny **II** sme ako východiskovú zlúčeninu použili 2-metyltetralón **I**, ktorý sme pripravili metyláciou 1-tetralónu. Za uvedených podmienok bola syntéza **I** sprevádzaná vznikom dimetylovaného vedľajšieho produktu, ktorý sme museli pracne oddeliť. Alkylácia však prebiehala selektívne, ak sme pri reakcii použili drahú fosfazénovú bázu. Cieľom našej ďalšej práce bolo preto nájsť selektívnejších a lacnejších metód tak na prípravu zlúčeniny **I** ako aj **II**.

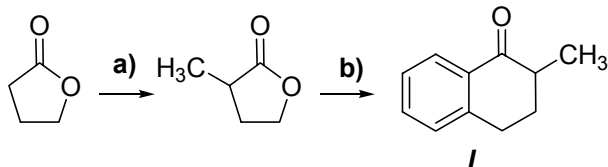


Schéma 1. a) $1/\text{K}_2\text{CO}_3$, DMC, 50atm, 210°C, autokláv b) benzen, AlCl_3

Zistili sme, že zlúčeninu **I** je možné pripraviť selektívne dvoma spôsobmi, uvedenými na schémach 1 a 2. Optimalizáciu podmienok vysokotlakovej syntézy² sme uskutočnili v autokláve. Navrhli a vysvetlili sme mechanizmus metylácie prostredníctvom DMC. Zlúčeninu **II** sme pripravili v dobrých výťažkoch, s využitím vzduchu na oxidáciu, podľa postupu naznačeného na schéme 2 -f.

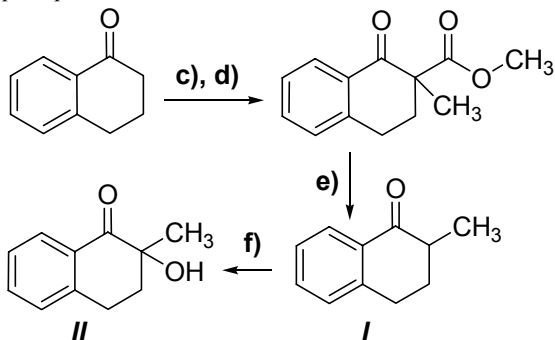


Schéma 2. c) $1/\text{NaH}$, DMC, d) MeI , e) AcOH , HCl , H_2O , f) O_2 (vzduch), 50% NaOH , $\text{P}(\text{OMe})_3$, TEBA

Autori ďakujú Slovenskej grantovej agentúre za finančnú podporu grantu VEGA 1/0217/03 a za technickú pomoc firme SYNKOLA.

LITERATURA

1. Solladié-Cavallo A., Šedý O., Sališová M., Biba M., Welch C. J., Nafie L., Freedman, T.: *Tetrahedron: Asymmetry* 12, 2703 (2001).
2. Selva M., Marques C.A., Tundo P.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*. 1994, 1323.

COORDINATION OF LIPOPHILIC ALKYL 2-PYRIDYL KETOXIMES TO Ni^{2+} IONS AS A PROBE FOR STUDYING THE AQUEOUS/MICELLAR INTERFACERADEK CIBULKA^a, RADEK JUROK^a, TILMANN SCHULZ^b and FRANTIŠEK HAMPL^a

^aDepartment of Organic Chemistry, ICT Prague, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bUniversität Hamburg, BRD
TilmannSchulz@gmx.de; hamplf@vscht.cz

One of the important features of self-assemblies as micelles, vesicles, and microemulsions is their influence on the course and rate of chemical reactions known as micellar catalysis or inhibition^{1,2}. Apart from the generally accepted concept of the attractive or palisade effect of ionic micelles on charged species, only sporadic attempts have been hitherto made to explain the influence of the nanoaggregate interface properties on chemical reactions occurring in these systems^{3,4}.

Formerly, we observed slow coordination of Ni^{2+} ions to lipophilic ligand tridecyl 2-pyridyl ketoxime (**Ig**) in cationic micelles of hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) requiring tens of minutes⁵. On the other hand, the same reaction with homologous methyl 2-pyridyl ketoxime (**Ia**) runs immediately after mixing the reactants. We suppose that the formation of Ni^{2+} complexes with ligand **Ig** (the stoichiometry of them being 1:2 or 1:3) at the nanoaggregate interface is disfavoured since one of the lipophilic ligand molecules must approach the metal ion from aqueous phase. Nevertheless, the mass transfer does exist to some extent in the proximity of the interface due to its dynamic character and there is some probability of the Ni^{2+} complex formation. Once formed, the Ni^{2+} complex exists due to its high stability. Therefore, the described complex formation seems to be a simply probe for the investigation of the character of the interface between the nanoaggregate and bulk aqueous phase.

Analysis of the kinetic data obtained from coordination of lipophilic alkyl 2-pyridyl ketoximes **I** (from C_6 to C_{16}) to Ni^{2+} in solutions of cationic, anionic, and non-ionic micelles reveals that the entitled reaction can serve as a probe for the investigation of the interface between micelles and bulk aqueous phase.

The authors thank to Grant Agency of the Czech Republic for financial support of this research, grant. No. 203/04/0488.

REFERENCES

1. Feiters M. C. in: *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 10, Chap. 11, p. 267. Elsevier Science, Ltd., Oxford, 1996, and references cited therein.
2. Shah D. O. (Ed.): *Micelles, Microemulsions, and Monolayers, Science and Technology*. M. Dekker, New York 1998.
3. Ogino K., Yoshida T., Yamamoto H., Tagaki W.: *Chem. Lett.* 1992, 1197.
4. Ismaël M., Tondre C.: *Langmuir* 8, 1039 (1992) and references cited therein.
5. Hampl F., Liska F., Mancin F., Tecilla P., Tonellato U.: *Langmuir* 15, 405 (1999).

PŘÍPRAVA POLYFLUOROVANÝCH ZIRKONA-CYKLOPENTADIENŮ NA BÁZI 1,8-BIS(PERFLUORHEXYL)OKT-4-YNŮ A JEJICH VYUŽITÍ

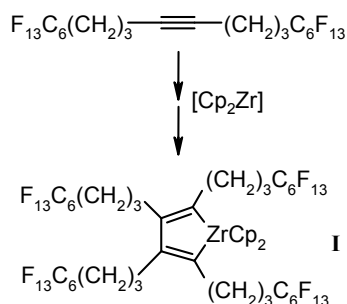
MARTIN HAVLÍK^a, TOMÁŠ BŘÍZA^a, MARTIN KOTORA^b, JAROSLAV KVIČALA^a a OLDŘICH PALETA^a

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

^b Katedra organické chemie a radiochemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Hlavova 2030, Praha 2, 128 40
havlikm@email.cz

Polyfluorované acetyleny s dvěma perfluoralkylovými řetězci izolovanými od trojné vazby ethylenovou nebo trimethylenovou spojkou jsou perspektivní stavební bloky v organické syntéze. Klíčovými intermediáty těchto reakcí jsou polyfluorované trifláty¹.

S pomocí 1,8-bis(perfluorhexyl)okt-4-ynu jsme tak připravili polyfluoralkylované cyklopentadieny, butadieny a benzen se čtyřmi polyfluoralkylovými řetězci. Syntéza využívá zirkonacyklopentadienový komplex **I** jako klíčový intermediát.



Práce byla provedena za podpory GA AV ČR (grant č. A407220361).

LITERATURA

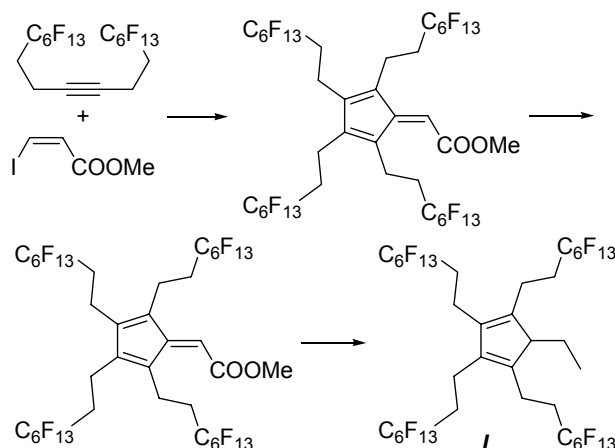
1. Bříza T., Kvičala J., Paleta O.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 68, 1043 (2003).

SYNTÉZA POLYPERFLUORALKYLOVANÉHO CYKLOPENTADIENU

DAVID HAZAFY^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 2030, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz

Schéma 1



V posledním desetiletí byla věnována značná pozornost reakcím v dvoufázovém prostředí organické rozpouštědlo/perfluorované rozpouštědlo. Zvláštní pozornost je pak zaměřena na použití katalyzátorů na bázi komplexů přechodných kovů obsahujících perfluoralkylované řetězce navázané na ligandy, které jsou příčinou jejich snadné rozpustnosti v perfluorovaných rozpouštědlech. Z velké skupiny potenciálních ligandů byla pozornost zaměřena převážně na perfluoralkylované fosfiny, jako zástupce nejčastěji používaných ligandů. Na druhé straně další skupina často používaných ligandů, cyklopentadieny, zatím stály na okraji zájmu².

Cílem této práce bylo pokusit se vypracovat metodu, která by v několika jednoduchých krocích umožnila připravit polyperfluoralkylované cyklopentadieny. Naše strategie byla založena na použití bis(perfluoralkylethyl)alkynů² a jejich [2+2+1]-cyklotrimerizační reakce³, která by v jednom kroku vedla k vytvoření požadovaného pětičlenného kruhu. Dalšími transformacemi funkčních skupin byl získán požadovaný 1-ethyl-2,3,4,5-[tetra(perfluoralkylethyl)cyklopentadien.

Práce byla podpořena grantem GA AV IAA4072203.

LITERATURA

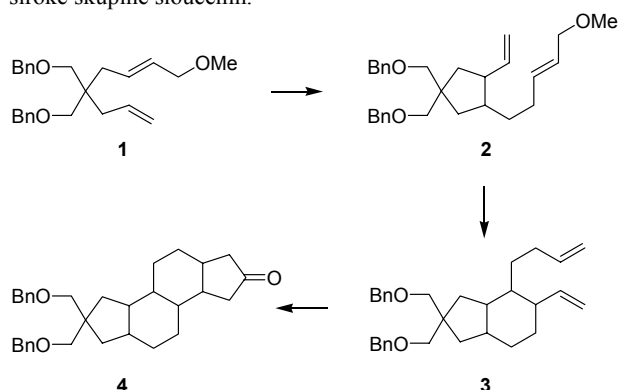
1. Bříza T., Kvičala J., Paleta O., Čermák J.: *Tetrahedron* 58, 3841 (2002).
2. Bříza T., Kvičala J., Paleta O.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 68, 1039 (2003).
3. Kotora M., Matsumura H., Gao G. H., Takahashi T.: *Org. Lett.* 3, 3467 (2001).

MODULÁRNÍ SYNTÉZA TERPENOIDNÍCH LÁTEK

PAVEL HERRMANN^{a,b} a MARTIN KOTORA^{a,b}^aÚstav organické chemie a biochemie AVČR, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha 6; ^bPřírodovědecká fakulta UK, Albertov 2030, 128 43 Praha 2

katora@natur.cuni.cz; herrmann@uochb.cas.cz

Terpenoidy a jejich deriváty představují významnou skupinu přírodních látek, z nichž mnohé vykazují biologickou aktivitu. Nejčastěji jsou získávány izolací z přírodního materiálu a následnou derivatizací. Je proto v syntetickém zájmu vypracovat dostatečně obecnou syntetickou cestu k této široké skupině sloučenin.



Náš přístup je založen na modulární syntéze využívající jedné „one-pot“ reakční sekvence – stechiometrické cyklizace 1-alkoxy-2,7-dienů Negishiho činidlem¹ (Cp_2ZrBu_2), následované transmetalací (CuCl) a allylací² tak, aby produkt této reakční kaskády nesl opět stejné funkční skupiny jako výchozí látka a mohl tedy reagovat stejnou reakcí a mechanismem znovu za vzniku dalšího cyklu. Vhodným počtem takových reakčních kaskád by pak mělo být možné vystavět polycyklický skelet. Volba substrátu pro první cyklizaci a použití různých allylhalogenidů (modulů) pro allylaci by měla umožnit funkcionalizaci skeletu. Společným jmenovatelem těchto reakčních kaskád je právě dibutylzirkonocen (Negishiho reagent).

Jako modelový substrát byl vybrán 1-methoxy-2,7-dien **1**, který lze snadno připravit ve 4 krocích. Jeho cyklizací za výše uvedených podmínek byl získán methoxyderivát **2**. S ním provedená stejná reakční sekvence poskytla α,β -dien **3**, který po cyklizaci a karbonylaci³ poskytl tetracyklický keton **4**. Různé syntetické a stereochemické aspekty výše popsaných reakčních sekvencí budou diskutovány.

LITERATURA

1. Takahashi T., Kondakov D. Y., Suzuki N. *Organometallics* 13, 3411 (1994).
2. Kotora M., Umeda C., Ishida T., Takahashi T., *Tetrahedron Lett.* 38, 8355 (1997).
3. Negishi, E.; in *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds Trost, B. M.; Paquette L. A.; Pergamon: 1991, Vol. 5, 1163.

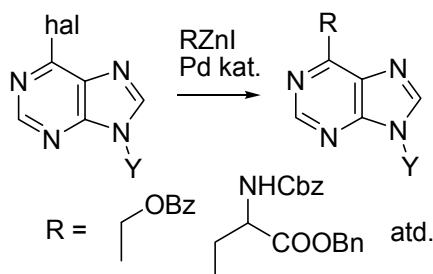
SYNTÉZY NOVÝCH PURINOVÝCH DERIVÁTŮ NESOUČÍCH FUNKCIONALIZOVANÉ C-SUBSTITUENTY

MICHAL HOCEK*, PETR ČAPEK a PETER ŠILHÁR

^aÚstav organické chemie a biochemie AVČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6

hocek@uochb.cas.cz

Modifikované puriny nesoucí C-substituenty v poloze 6 jsou důležité biologicky aktivní látky a jsou připravovány cross-coupling reakcemi 6-halogenpurinů s organokovy.¹ Většina těchto cross-coupling reakcí byla ale v minulosti použita jen pro zavedení jednoduchých nefunkcionalizovaných alkyl-, alkenyl- nebo arylsubstituentů. V tomto sdělení budou prezentovány naše první výsledky s cross-coupling reakcemi chráněných funkcionalizovaných organokovů vedoucími např. k zavedení hydroxymethylové skupiny² nebo aminokyseliny zbytku.³



Schema 1.

Tato práce je součástí Výzkumného záměru Z4 055 905 a byla porporována GAČR (203/03/0035) a firmou Sumika Fine Chemicals Co. Ltd.

LITERATURA

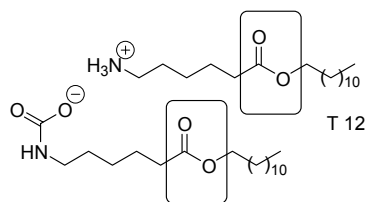
1. Hocek M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 245.
2. Šilhár P., Pohl R., Votruba I., Hocek M.: *Org. Lett.* 6, 3225 (2004).
3. Čápek P., Pohl R., Hocek M.: *J. Org. Chem.*, v tisku.

OXID UHLÍČITÝ JAKO AKCELERANT TRANSDERMÁLNÍ PENETRACE ?

TOMÁŠ HOLAS, ALEXANDR HRABÁLEK, JANA KLIMENTOVÁ a KATEŘINA VÁVROVÁ

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
holas@faf.cuni.cz

S cílem vysvětlit mechanismus účinku a zároveň neobvykle vysokou akcelerační aktivitu Transkarbamu 12 byla připravena řada sloučenin, ve které bylo esterové seskupení přítomné uprostřed lipofilního řetězce akceleraantu (viz obr.) nahrazeno isosterním ketonickým, karbamátovým a karbonátovým. Připraven byl rovněž analog odvozený od uhlovodíku.



Takto získané soli karbamových kyselin byly otestovány na transdermálně akcelerační aktivitu.

Bylo zjištěno, že akcelerační aktivita solí je závislá na jejich stabilitě. Při pH kůže (5,5) dochází k různě rychlému rozkladu solí za uvolnění CO_2 . Zánikem kovalentní vazby, jíž je CO_2 vázán, dojde ke konformačním změnám v molekule akcelerační, které vyvolají další změny ve svém bezprostředním okolí. CO_2 může ve *stratum corneum* dále reagovat s bazickými látkami, např. se sfingosinem, nebo zůstane ve volné formě. Tyto reakce vyvolají ve *stratum corneum* reverzibilní změny, jejichž konečným důsledkem je porušení bariérové funkce kůže.

Porovnáním fyzikálních konstant a IČ spekter připravených akceleračních solí bylo zjištěno, že stabilita solí je nepřímo úměrná akcelerační aktivitě.

Tato práce je podporována grantem FRVŠ (grant č. 963/G6/2004) a Výzkumným záměrem MSM 111600001

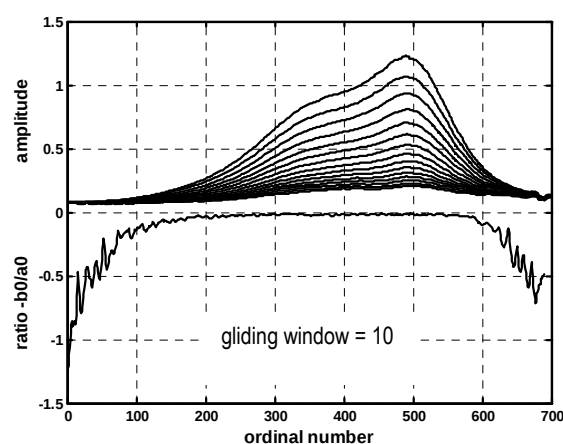
KLOUZÁNÍ PO CHEMICKÝCH DATECH

MIROSLAV HOLÍK^a a JOSEF HALÁMEK^b

^aKatedra teoretické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta MU v Brně, Kotlářská 2, CZ 602 00 Brno; ^bÚstav přístrojové techniky AV ČR v Brně, Královopolská 147, CZ 602 00 Brno
josef@isibrno.cz, holik@chemi.muni.cz

Metodu „klouzání“ jsme použili pro výpočet náklonu lineárně závislých křivek¹. Je to výpočet zátěží, při němž se podrobí singulárnímu rozkladu jen zvolená část matice dat – tzv. okno. Toto okno se postupně posouvá od začátku matice až ke konci. Takto se dá také např. zjistit² počet významných hlavních komponent v matici dat; v literatuře² je tento postup znám jako „fixed-size moving window evolving factor analysis“.

V kvantitativní analýze, která využívá spektrální odezvu jako míru obsahu látky, je třeba najít vhodný spektrální rozsah s nízkým šumem a vysokou citlivostí na změnu koncentrace. K tomu je velmi vhodné „klouzání“. Na obrázku jsou spektra se 700 místy detekce. Ze 700 sloupců matice dat se vezme prvních 10 (volitelné okno) a spočítají se singulární rozklady zátěže. Protože jsou ze začátku spektrální odezvy zatíženy šumem, který přesahuje informaci o koncentraci, je kromě první zátěže významná i hodnota zátěže druhé – poměr standardní odchylky druhé zátěže (b_0) k odchylce zátěže první (a_0) se významně liší od nuly. Minimální poměr b_0/a_0 udává oblast vhodnou pro kvantitativní analýzu (na obrázku jsou to sloupce 300–550). Pro výpočet používáme program GLIDING.M napsaný v Matlabu³.



Takto se dají spektra omezit v horizontálním směru. Podobně je možno omezit spektra i ve vertikálním směru. Z obrázku, který dokumentuje pokles amplitudy a tudíž i koncentrace s časem, je patrné, že nejvhodnější pro kvantitativní analýzu budou spektra z počátku měření. U spekter s nízkou amplitudou bude opět hrát významnou úlohu šum. Klouzání se nyní aplikuje na řádky matice dat. Pro výpočet se používá program KINGLID.M.

LITERATURA

- Holík M., Haláček J.: Chemom. Int. Lab. Syst. 67, 59 (2003).
- Keller H.R., Massart D.L., Kiechle P., Erni F.: Anal. Chim. Acta 256, 125 (1992).
- The MathWorks, USA; v ČR: Humusoft, Novákových 6, 180 00 Praha 8, info@humusoft.cz, www.matlab.cz.

STUDIUM PŘÍPRAVY CHIRÁLNÍCH C_2 -SYMETRICKÝCH DIOLŮ POMOCÍ HYDROBORAČNÍCH REAKCÍ

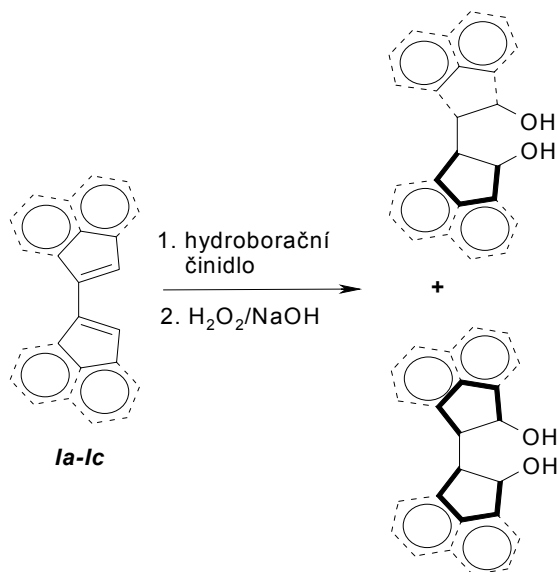
DENISA HOŘČICOVÁ, ONDŘEJ BASZCZYŃSKI A JAROSLAV KVIČALA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, Praha 6, 166 28
denisa.horcikova@vscht.cz

C_2 -symetrické dioly^{1,2} jsou perspektivními stavebními bloky pro syntézu chirálních sloučenin.

Hydroborace alkenů (**1a–1c**), které jsme připravili pinakolovým zdvojením cyklopentanonu, indan-1-onu, indan-2-onu a jejich následnou dehydratací, poskytly směs diastereoisomerních diolů - mesoformy a racemátu.

Pro studium hydroborace jsme zvolili 4 hydroborační činidla: BH_3 jako nejjednodušší boran, stericky bráněný thexylboran jako primární boran, 9-BBN jako sekundární boran a chirální IpcBH_2 . Na použitých činidlech jsme sledovali míru diastereoselektivity reakce. Hydroborací thexylboranem jsme získali racemickou směs o čistotě 95% d.e. Isomerní čistotu chirálních alkoholů jsme stanovili na základě ^{19}F NMR spekter jejich esterů s Mosherovou kyselinou.



Práce byla provedena za podpory GA ČR (grant č. 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).

A SIMPLE METHOD FOR THE PREPARATION OF 5-ALKYLSULFINYL-1-ARYLTETRAZOLES

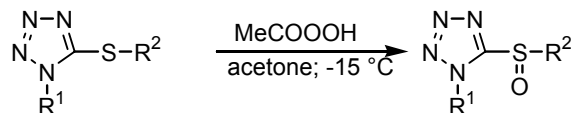
ALEXANDR HRABÁLEK^a, LEONID MYZNIKOV^b, JIŘÍ KUNEŠ^a, KATEŘINA VÁVROVÁ^a a GRIGORII KOLDOBSKII^b

^aCharles University in Prague, ^bSt. Petersburg State Institute of Technology
hrabalek@faf.cuni.cz

Currently, the most widely used reagents for the preparation of alkylsulfonyltetrazoles are *m*-chloroperbenzoic acid (MCPBA) at temperatures from -10 °C (ref.¹) to room temperature² and ammonium heptamolybdate tetrahydrate in ethanol³, a reagent introduced as early as 1963. Such sulfones have also been prepared using 30% H₂O₂ in acetic acid at 70 °C (ref.⁴).

Alkylsulfonyltetrazoles can be prepared using practically the same method – MCPBA at 0 °C. The fact that this reaction can lead to both oxidation products was confirmed by the work of Jungheim, who obtained sulfoxides and sulfones at –78 °C and –10 °C, respectively.

We have developed a simple method for the preparation of 5-alkylsulfinyl-1-aryltetrazoles which consists of oxidizing the relevant sulfanyl derivatives with 34% peracetic acid, where R¹=aryl, R²=alkyl.



The advantages of this method are the following: very low cost of the oxidizing agent, convenient preparation (the reagent can be added all at once into the cooled reaction mixture), and it affords a unique product – alkylsulfonyltetrazole – in very good yields even when there is steric hindrance of the sulfur atom by a bulky isopropyl group⁵.

This work was supported by The Grant Agency of the Czech Republic (GACR No. 203/04/2134) and the Ministry of Education of the Czech Republic (grant MSM 111600001).

REFERENCES

1. Jungheim L.N., Shepherd T.A., Baxter A.J., Burgess J., Hatch S.D., Lubbehusen P., Wiskerchen M., Muesing M.A.: *J. Med. Chem.* **39**, 96 (1996).
2. (a) Blakemore P.R., Cole W.J., Kociński P.J., Morley A.: *Synlett* **1998**, 26; (b) Metternich R., Denni D., Thai B., Sedrani R.J.: *Org. Chem.* **64**, 9632 (1999); (c) Compostella F., Franchini L., Panza L., Prosperi D., Ronchetti F. *Tetrahedron* **58**, 4425 (2002).
3. Schultz H.S., Freyermuth H.B., Buc S.R.: *J. Org. Chem.* **28**, 1140 (1963).
4. Richard I.C., Thomas P.S.: *Pestic. Sci.* **30**, 275 (1990).
5. Hrabálek A., Myznikov L., Kuneš J., Vávrová K., Koldobskii G. *Tetrahedron Lett.* in press.

PŘÍPRAVA ATROPOIZOMERNÍCH PYRIDINŮ [2+2+2] CYKLOTRIMERIZACÍ NITRILŮ S ALKYN

RADIM HRDINA,^a LENKA DUFKOVÁ,^a SCOTT MITCHELL^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

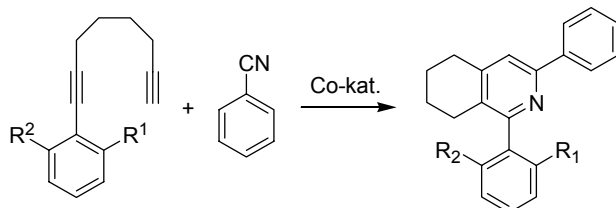
^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 6, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz, radimhrdina@email.cz

Atropoizomerní sloučeniny biarylového typu hrají klíčovou roli v enantioselektivní syntéze, především jako ligandy u reakcí katalyzovaných přechodnými kovy. V poslední době atropoizomerní biarylové sloučeniny s pyridinovým kruhem začaly být také využívány jako tzv. “organické” katalyzátory¹. Jejich příprava je založena převážně na kaplinkových reakcích.

Naším cílem bylo vypracovat alternativní metodu přípravy potenciálně atropoizomerních pyridinů. Syntetická strategie byla založena na [2+2+2] cyklotrimerizaci 1-aryl-1,7-oktadiynů s nitrily. Reakce byly prováděny za standardních podmínek a katalyzovaná cyklopentadienovými komplexy kobaltu². Byla provedena celá řada cyklotrimerizačních reakcí diynů s různými substituenty R¹ a R² za vzniku příslušných pyridinů v obstojných výtěžcích (Schema 1). Ukázalo se, že průběh reakce závisí na jak sterických, tak elektronických vlastnostech funkčních skupin R¹ a R². Jako cyklotrimerizační

katalyzátory byly zkoušeny i komplexy jiných přechodných kovů.

Schema 1



$R^1 = \text{Me, OMe, COOMe, NHCOCH}_3, \text{atd.}; R^2 = \text{H, Me, aryl}$

Práce byla podpořena grantem GA ČR 203/01/0863.

LITERATURA

1. Malkov A. V., Dufková L., Farrugia L., Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 42, 3674 (2003).
2. Bönnemann H., Brijoux W.: *Adv. Het. Chem.* 48, 177 (1990).

THERMOSENSITIVE POLYMERS AS PROMISING NEW MATERIALS FOR NUCLEAR MEDICINE

**MARTIN HRUBÝ^a, JAN KUČKA^b, JÁN KOZEMPEL^b,
ONDŘEJ LEBEDA^c and KAREL ULBRICH^a**

^a*Institute of Macromolecular Chemistry of the Czech Academy of Sciences, Heyrovského náměstí 6, 162 06 Prague 6,*

^b*Department of Organic & Nuclear Chemistry, Faculty of Science of the Charles University, Hlavova 2030, 128 43 Prague,*

^c*Nuclear Physics Institute of the Czech Academy of Sciences, 250 68 Řež near Prague, Czech Republic
mhruby@centrum.cz*

Water-soluble polymers are of tremendously increasing interest for biomedical applications nowadays. They are used in drug formulations, as blood plasma substitutes, in drug delivery systems and numerous other applications.

Thermosensitive polymers based on *N*-alkyl substituted poly(meth)acrylamides that are soluble in aqueous environment at low (room) temperature and precipitate above a very narrow temperature range (body temperature) are promising candidates for medical and pharmaceutical applications.

There are some advantages in using radiopharmaceuticals for drug delivery systems if compared to chemical drugs. Above all the effective dose of the radionuclide is much lower than the effective dose of the chemical drug so a very small weight of polymer carrier is sufficient. It is also not necessary to cleave the drug from the carrier to accomplish the task.

In our contribution we describe a new thermosensitive system based on telecheic polyacrylamides carrying labelable phenolic (reactive towards iodine radioisotopes) respectively chelating (reactive towards polyvalent metal radioisotope cations) moieties at the end of the polymer chains. These polymers are readily soluble in water at room temperature what allows facile isotope labeling and administration *via* injection and they precipitate slightly below the body

temperature so they should persist on the place they were injected to. This is especially advantageous for local applications in nuclear medicine (synovectomy, cavities after surgical removal of solid tumours etc.). The use of the telecheic polymers also makes the precipitation temperature range very narrow in comparison to statistical copolymers that always contain molecules that have high and low content.

The high radioisotope binding ability of the polymers is demonstrated on ¹²⁵I (phenolic group) respectively ²¹¹At (chelating group).

Authors gratefully thank the Grant Agency of the Academy of Science of the CR for financial support (grants No. B4048302 and B4050408).

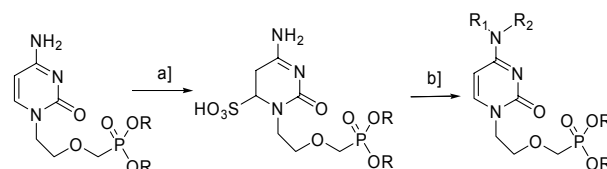
SYNTHESIS OF *N*⁴ – SUBSTITUTED DERIVATIVES OF DIISOPROPYL 1-[2-(PHOSPHONOMETHOXY)ETHYL]CYTOSINE IN THE PRESENCE OF TRIETHYLAMMONIUM HYDROGENSULFITE

ŠÁRKA CHALUPOVÁ^a and ANTONÍN HOLÝ^a

^a*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n.2, 166 10, Praha 6*

sari.s@email.cz, holy@uochb.cas.cz

On reexamination of the old-known reaction (references 1-4) of cytosine derivatives with sodium bisulfite we have studied the reaction of diisopropyl 1-[2-(phosphonomethoxy)ethyl] cytosine with triethylammonium hydrogensulfite in 60 % methanol. In the presence of neutral salt of amine this reaction affords transaminated derivatives accompanied by uracil compounds. Reaction was run at 25 °C and gave the product; the product formation rapidly increased at 70 °C. However, with certain amines the reaction failed. Steric effect may have been responsible for this failure.



$R = \text{H, iPr}$

a) $\text{Et}_3\text{N}^+\text{HSO}_3^-$, 60% MeOH; b) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}_2^+ \text{CH}_3\text{COO}^-$ ($\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Me, Et, Cp, Allyl, Bu}$) or $\text{R}_1\text{R}_2\text{H}^+\text{HCO}_3^-$ ($\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Et, Pro, iPr, 2-methoxyethyl, 2-aminoethyl, Bu, iBu, HOEt, cyclohexyl, Bn, -CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2, \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$)

This study was performed as a part of research project #4055905 of the Institute of Organic Chemistry and Biochemistry. It was supported by AmFAR grant #106456-34-RGNT, by the Rene Descartes Prize - 2001 of the European Commission(HPAW- 2002 -90001) and by Gilead Sciences (Foster City, CA, USA).

REFERENCES

1. Shapiro R., Servis R.E., Welcher M.: *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 422 (1970).

- Shapiro R., Cohen B.I., Servis R.E.: *Nature* 1970, 227.
- Hayatsu H., Wataya Y., Kai K., Iida S.: *Biochemistry* 9, 2858 (1970).
- Hayatsu H., Miura A.: *Biochem., Biophys. Res. Commun.* 39, 983 (1970).

POROVNÁNÍ METOD STANOVENÍ ANTIRADIKÁLOVÉ AKTIVITY ZALOŽENÝCH NA ZHÁŠENÍ STABILNÍCH RADIKÁLŮ

KATEŘINA CHVÁTALOVÁ a JIŘÍ SLANINA

*Biochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita,
Komenského nám. 2; 662 43 Brno
jslanina@med.muni.cz*

Porušení rovnováhy mezi tvorbou a zánikem volných radikálů vede v organismu k oxidačnímu stresu, který se podílí na vzniku řady závažných onemocnění včetně kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. Při ochraně organismu před nadměrnou tvorbou volných radikálů hrají významnou roli nízkomolekulární antioxidanty především v extracelulárním prostředí, kde je aktivita většiny antioxidačních enzymů nízká. K posouzení antiradikálové aktivity antioxidantů nebo jejich směsí v biologických vzorcích se často používají metody založené na zhášení stabilních barevných organických radikálů. K nejčastěji používaným patří 2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl (DPPH)¹ a radikál generovaný oxidací 2,2'-azino-bis(3-ethybenzthiazolin-6-sulfonové kyseliny) (ABTS)².

Naším cílem bylo porovnat výhody a nevýhody použití různých radikálů v testech antiradikálové aktivity a nalézt optimální podmínky testu založeného na měření rychlosti zhášení radikálů. Z našich výsledků vyplynulo, že použití radikálu DPPH bylo omezeno jeho nízkou rozpustností ve vodě. Nevýhodou použití radikálu ABTS pro měření byla jeho příliš rychlá reakce s antioxidanty, která umožnila určit rychlostní konstanty jen u relativně pomalu reagujících antioxidantů. Jako nejvýhodnější se ukázalo použití dosud málo užívaného radikálu generovaného oxidací *N,N*-dimethyl-*p*-fenyldiaminu (DMPD), protože použití DMPD, na rozdíl od výše jmenovaných radikálů, umožnilo stanovit rychlostní konstanty u všech antioxidantů ve vodném prostředí. Určitou nevýhodou je nutnost generovat tento radikál před měřením v roztoku oxidací.

Tato práce byla podpořena grantem FRVŠ 449/2004.

LITERATURA

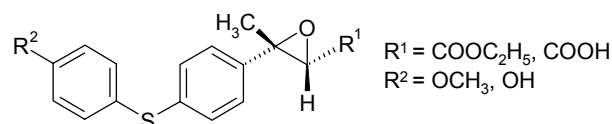
- Yokozawa T., Chen C. P., Dong E., Tanaka T., Nonaka G. I., Nishioka I.: *Biochem. Pharmacol.* 56, 213 (1998).
- Rice-Evans C. A., Miller N. J., Bolwell P. G., Bramley P. M., Pridham J. B.: *Free Radical. Res.* 22, 375 (1995).

PREPARATION AND ANTIPLATELET ACTIVITY OF GLYCIDIC ACID DERIVATIVES

JOSEF JAMPÍLEK^a, MARTIN DOLEŽAL^a, JIŘÍ KUNEŠ^a and DANIEL JUN^b

^aResearch Centre LN00B125, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové; ^bDepartment of Toxicology, Military Medical Academy, PO BOX 35/T, 500 01 Hradec Králové,
*jun@pmfhk.cz; josef.jampilek@zentiva.cz;
dolezal@faf.cuni.cz; kunes@faf.cuni.cz*

A number of methods of 2-phenylpropionic acids preparation^{1,2} were used for potential antileukotrienic agent VUFB 20615 synthesis³. The Darzens reaction⁴ was treated as one of the pathways of 2-arylpropionic acids preparation, nevertheless 2-arylpropionaldehyde or 2-arylpropionic acid was not obtained using this method. Glycidic esters and acids were only generated via the Darzens condensation. All the generated compounds were tested for their antiplatelet activity. The configurations of all prepared compounds were identified on the basis of the comparison of NMR interaction constants with those reported in the paper⁵. As well as preferred *cis*-glycidic ester generation, obtained in 89% fashion, is discussed.



The project was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (No. LN00B125) and by the League Against Cancer (funded from Terry Fox Run).

REFERENCES

- Jampílek J.: *Thesis*. Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Hradec Králové 2004.
- Jampílek J., Doležal M., Kuneš J.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* 29-30, 13 (2003).
- Jampílek J., Doležal M., Kuneš J., Vichová P., Jun D., Raich I., O'Connor R., Clynes M.: *Curr. Org. Chem.* 8, 1235 (2004).
- Field L., Carlile C.G.: *J. Org. Chem.* 26, 3170 (1961).
- Valente V.R., Wolfhagen J.L.: *J. Org. Chem.* 31, 2509 (1966).

RADIOHALOGENACE BIOMOLEKUL WALLACHOVOU METODOU

JAN KADERÁVEK^a a LADISLAV LEŠETICKÝ^a

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2,
jan.kaderavek@tiscali.cz; lesetic@natur.cuni.cz

Rozklad triazenové skupiny působením nukleofilní halogenační částice představuje jednoduchou metodu inkorporace radiohalogenu do vybrané molekuly¹. Nezbytnou přítomnost kyselého katalyzátoru je možno zajistit dvěma způsoby – přidáním katalytického množství kyseliny (například TFA), nebo použitím silně kyselého iontoměničce (např. Dowex 50 v H⁺ cyklu)². Druhá možnost nabízí výhodu jemně kyselých katalýz, obzvláště vhodné při reakcích s některými citlivými látkami. Přítomnost triazenové skupiny

v molekule byla zajištěna konjugací aktivního esteru³ nesoucího triazen s nechráněnou aminoskupinou peptidu nebo amino-kyseliny. Takto modifikované látky byly následně podrobeny radiohalogenačním reakcím, přičemž byl sledován vliv použitého kyselého katalyzátoru (TFA nebo katex) na výtěžek radiohalogenační reakce.

Pro studium byly zvoleny estery aminokyselin (glycinethylester a fenylalanin methylester) a ester jednoduchého tripeptidu (fenylalanin-leucyl-glycin-ethylester). Radiohalogenační reakce s [¹³¹I]NaI byly provedeny v nosičovém i beznosičovém uspořádání, radiohalogenace s ²¹¹At byly provedeny v beznosičovém uspořádání. Přidavek redukčního činidla (Na₂SO₃) k preparátu ²¹¹At pozitivně ovlivnil výtěžek astatačních reakcí vlivem vyššího zastoupení At⁻ oproti jiným oxidačním stavům astatu. Použití katexu jako katalyzátoru vedlo především v případě astatačních reakcí k velmi dobrým radiochemickým výtěžkům (85 – 88 %).

LITERATURA

1. Satyamurthy N., Barrio J. R., Schmidt D. G., Kammerer C., Bida G.T., Phelps M.E.: J. Org. Chem. 55, 4560 (1990).
2. Satyamurthy N., Barrio J.R.: J. Org. Chem. 48, 4394 (1983).
3. Wilbur D.S.: Bioconjugate Chem. 3, 433 (1992).

MOŽNOSTI PŘÍPRAVY STERICKY BRÁNĚNÝCH BIARYLŮ PŘES DEWAROVY BENZENY

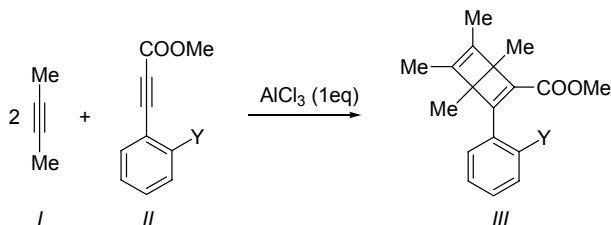
ŠTĚPÁNKA JANKOVÁ^a, LENKA DUFKOVÁ^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 2030, 128 43 Praha.

^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
kotora@natur.cuni.cz

Dewarovy benzeny (DB) jsou prvními izolovanými valenčními izomery benzenu. Vzhledem k velkému kruhovému pnutí je možné přesmykovat DB termicky, fotochemicky a katalytickým působením komplexů přechodných kovů na benzeny. V projektu zabývajícím se [2+2+2] cyklotrimerizačními reakcemi alkynů za vzniku biarylů byly v některých reakčních směsích detekovány kromě očekávaných biarylů též DB jako vedlejší produkty.

Schéma 1

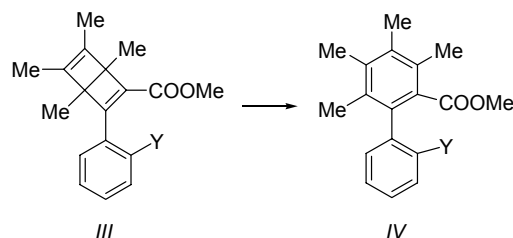


Naším cílem bylo pokusit se připravit potenciálně atropoizomerní biarylové sloučeniny přes DB. Pro přípravu DB se studovala reakce but-2-ynu **I** s *ortho*-substituovanými

arylpropynoáty **II** v přítomnosti Lewisovské kyseliny (Schéma 1)¹.

U takto připravených DB **III** byl studován přesmyk² na biaryly **IV**. Ze získaných výsledků vyplývá, že v některých případech by tato metoda mohla být vhodná pro syntézu polysubstituovaných biarylů (schéma 2).

Schéma 2



Práce byla podpořena grantem GA ČR 203/01/0863.

LITERATURA

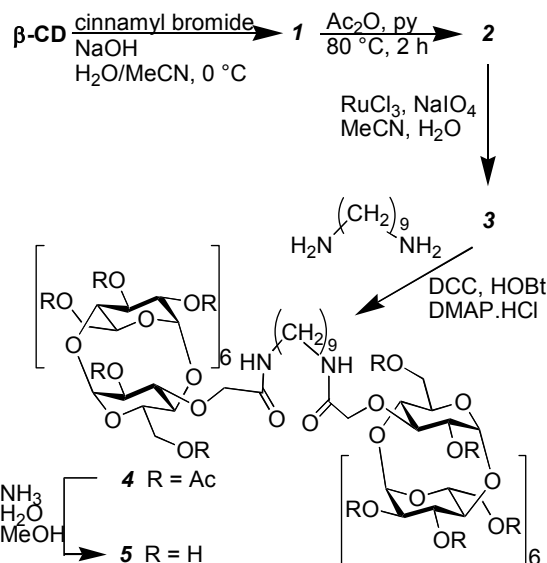
1. Koster J. B., Timmermans G. J., van Bekkum, H.: Synthesis 1971, 139.
2. van Tamelen E. E., Pappas S. P.: J. Am. Chem. Soc. 85, 3297 (1963).

SYNTHESIS OF CYCLODEXTRIN DIMERS - CARRIERS OF PHOTODYNAMIC SENSITISERS

HELENA PUDILOVÁ and JINDŘICH JINDŘICH

Department of Organic Chemistry, Charles University, Hlavova 2030, 128 40, Praha 2
jindrich@natur.cuni.cz

Cyclodextrins (CD) are being used in many applications due to their unique complexation abilities. Selectivity and strength of the complexation (mostly with lipophilic guests) can be modified by derivatization of CD molecules.



Regioselectively monosubstituted CDs belong to the most useful group of such derivatives. Among the monosubstituted derivatives 3-*O* isomers were most difficult to prepare (compared to 6-*O* and 2-*O* isomers)¹.

Now we present a new simple general method for preparation of 3¹-*O*-alkylaminocarbonylmethyl- β -cyclodextrins, that we used for synthesis of cyclodextrin dimer which will be tested as a carrier of photodynamic sensitizers for treatment of cancer. Alkylation of β -CD with cinnamyl bromide gives mainly (20% yield) 3¹-*O*-cinnamyl derivative (**1**), most probably due to inclusion of the reagent in CD cavity. From this compound peracetylated 3¹-*O*-carboxymethyl- β -CD (**3**) can be easily prepared and used as a substrate for preparation of cyclodextrin dimer (**5**) by forming amide bonds with diamines e.g. 1,9-diaminononane.

Project is funded by grants GACR 203/02/1483 and MSM 113100001.

REFERENCES

1. Tian S., Zhu H., Forgo P., D'Souza V. T.: J. Org. Chem. 65, 2624 (2000).

LIPIDICKÉ LÁTKY ČMELÁKŮ

PAVEL JIROŠ^{a,b}, JOSEF CVAČKA^b, ANNA LUXOVÁ^{a,b} a IRENA VALTEROVÁ^b

^aÚstav chemie přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT, Technická 5, 166 28, Praha 6, ^bÚOCHB AVČR Praha, Flemingovo náměstí 2, 166 10, Praha 6
jiros@uochb.cas.cz

Při podrobnějším pohledu na složení alifatických látek v samcích značkových feromonech¹ čmeláků a zastoupení mastných kyselin (včetně od nich odvozených látek) v jejich tukových tělesech jsme pozorovali podobnost v jejich strukturách. Proto jsme analyzovali složení tukových těles samců čmeláků *Bombus lapidarius*, *B. lucorum*, *B. silvarum*, *B. terrestris*.

Tuková tělesa byla po extrakci rozdělena na TLC do jednotlivých lipidických skupin. Ty pak byly dále analyzovány. Analýzy probíhají na přístrojích LC/MS a GC/MS. Na LC/MS byly měřeny celé triacylglyceroly. Pro měření a kvantifikaci na GC/MS byly vzorky upraveny derivatizací na methylestery. Byly určeny polohy dvojných vazeb. Struktury lipidických složek jsme porovnali se složením feromonů. Na příklad ve složení feromonu druhu *B. lapidarius* je více než 80% derivátů hexadekanu, přičemž obsah triacylglycerolů v tukovém tělese je tvořen z 65% z acylů šestnáctiuhlíkatých kyselin. Podobnou shodu pozorujeme i u druhu *B. terrestris*. Naproti tomu u druhu *B. lucorum* jsou hlavními složkami feromonu deriváty tetradekanu (cca 56%), ale jako hlavní podíl v triacylglycerolech jsou acyly o délce 18 uhlíků řetězce. Na základě těchto porovnání jsme studovali biosyntetické souvislosti mezi zásobními lipidy v tukovém tělese a složení feromonů.

Práce byla provedena za podpory Grantové agentury AV ČR (granty č. A4055403 a ISP 1034) a výzkumného záměru č. Z4 055 905.

LITERATURA

1. Urbanová K., Valterová I., Hovorka O., Kindl J.: Eur. J. Entomol. 98, 111 (2001).

AZIDOALDITOLY: KONFORMAČNÍ CHOVÁNÍ A SPEKTRÁLNÍ CHARAKTERISTIKA AZIDOKSYLITOLU

JAKUB KAMINSKÝ, KATEŘINA BUCHALOVÁ a JAN STANĚK

Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha
kaminskj@vscht.cz

Azidoalditoly jsou velmi důležitými chemickými intermediáty, ale současně i sloučeninami se zajímavou biologickou aktivitou¹. Byla připravena široká škála ω -azido- ω -deoxyalditolů. Všechny byly získány redukcí z příslušných 5-azido-5-deoxy-D-pentos připravených z 1,2-*O*-isopropyliden- α -D-xylofuranosy.

Jako modelová látka pro konformační studie byl zvolen 5-azido-5-deoxy-D-xyloitol. Pro nalezení jeho preferovaných konformací byly užity dvě rozdílné techniky molekulového modelování. V prvním případě byl konformační prostor prozkoumáván systematickým mapováním. 81 výchozích geometrií, které měly dostatečně pokrýt celý konformační prostor, bylo optimalizováno na PM3 úrovni a energeticky nejvýhodnější konformery poté znova optimalizovány s použitím řady vyšších úrovní (B3LYP, B3PW91, MPW1PW91 etc.). Pro potvrzení správnosti nalezených minim na hyperploše potenciální energie a tedy preferovaných konformací byly použity výpočty vicinálních vodíkových interakčních konstant a příslušných chemických posunů. Vypočtené hodnoty byly porovnávány s naměřenými experimentálními údaji. Vliv rozpouštědla na geometrii molekuly byl simulován jak implicitním CPCM modelem, tak explicitním klastrem molekul rozpouštědla obalujícím molekulu studovaného alditolu. Všechny výpočty byly provedeny s využitím programu Gaussian 03².

V druhém případě byla modelová struktura azidoxylitolu a její chování zkoumána pomocí molekulové dynamiky (MD) ve vodném periodickém boxu pomocí silového pole MM+. 101ps MD simulaci následoval výpočet vicinálních vodíkových interakčních konstant pomocí Karplusovy rovnice pro všechny získané geometrie. Výsledné hodnoty interakčních konstant byly opět porovnávány s experimentem.

Práce byla podporována grantem GA AV ČR č. A4055104.

REFERENCES:

1. Juříček M., Gruz P., Velemínský J., Staněk J., Kefurt K., Moravcová J., Jarý J.: Mutat. Res. 251, 13 (1991).
2. Frisch M. J. et al., Gaussian 03W, Rev. B03, Gaussian, Inc., Pittsburgh, 2003.

KONFORMACE DISACHARIDŮ OBSAHUJÍCÍCH D-A L-2-DEOXYHEXOPYRANOSU

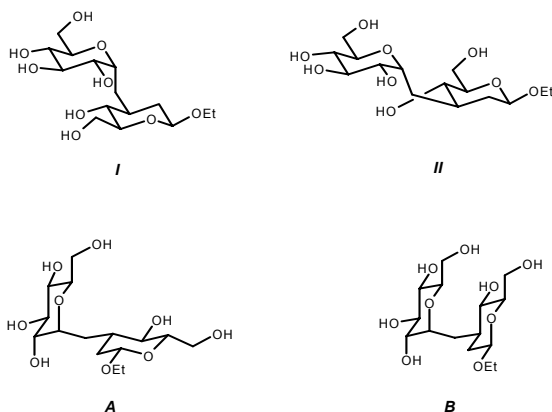
**LADISLAV KNIEŽO^a, ONDŘEJ VÍCH^a,
HANA DVOŘÁKOVÁ^b a IVAN RAICH^a**

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bLaboratoř NMR, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Hana.Dvorakova@vscht.cz; Ladislav.Kniezo@vscht.cz

V posledních letech bylo věnováno hodně úsilí syntéze látek, ve kterých je glykosidový atom kyslíku v oligosacharidech nahrazen methylenovou skupinou. Tyto látky (triviálně nazývané jako C-oligosacharidy) jsou na rozdíl od přírodních oligosacharidů rezistentní vůči enzymatické hydrolýze, a proto se předpokládá, že by mohly rušit biosyntézu glykoproteinů, resp. mezibuněčnou komunikaci, což by v příznivých případech mohlo vést až k jejich terapeutickému využití¹.

Avšak náhradou glykosidového atomu kyslíku za methylenovou skupinu se mění i délka a vlastnosti původních C-O-C vazeb. Vzniká tedy otázka, jak věrně napodobují např. C-disacharidy konformační chování přírodních disacharidů při interakci s příslušnými proteinovými receptory. Proto je důležité obdržet co nejvíce informací o preferované konformaci těchto sloučenin. Zde uvádíme výsledky, které jsme získali studiem konformačního složení pro α -(1→3)-C-disacharidy **I** a **II**, jejichž syntézu jsme publikovali nedávno². Získané výsledky ukazují, že zatímco látka **I** výrazně preferuje konformer **A**, látka **II** je směsí minimálně dvou jiných konformerů, ve které je dominantní konformer **B**.



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

LITERATURA

1. Liu L., McKee M., Postema M. H. D.: Curr. Org. Chem. 5, 1133 (2001).
2. Štěpánek P., Vích O., Kniezo L., Dvořáková H., Vojtíšek P.: Tetrahedron: Asymmetry 15, 1033 (2004)

ISOFLAVONOIDY RODU ROUTA (Ruta)

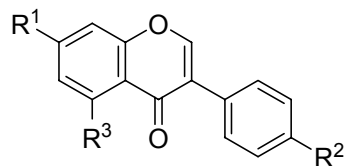
**RADKA KOBLOVSKÁ¹, MICHAELA VÍTKOVÁ¹,
ZUZANA MACKOVÁ¹, LADISLAV KOKOŠKA²,
BOŘIVOJ KLEJDUS³ a OLDŘICH LAPČÍK¹**

¹Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6; ²Institut tropického a subtropického zemědělství, Česká zemědělská univerzita, Kamýčká 129, 165 21 Praha 6; ³Ústav chemie a biochemie, Mendlova zemědělská a lesnická Univerzita, Zemědělská 1, 613 00 Brno,

Isoflavonoidy (3-fenylchromony) jsou biologicky aktivní sekundární metabolity rostlin, které byly doposud zaznamenány v omezeném počtu čeledi, mezi nimiž není jasná fylogenetická vazba. Zatímco v bobovitých (*Fabaceae*) jsou isoflavonoidy zastoupeny hojně, v ostatních čeledích často představují minoritní složky komplexu fenolických látek. Nedávno jsme popsali výskyt isoflavonoidů v čeledi routovitých (*Rutaceae*)¹. V tomto sdělení se zabýváme zástupci rodu *Ruta*: *Ruta graveolens*, *R. corsica* a *R. montana*.

Rostlinný materiál pocházel ze sbírky Institutu tropického a subtropického zemědělství České zemědělské univerzity v Praze. Listy a kvetoucí vrcholy byly bezprostředně po odběru zmrazeny a do lyofilizace uchovávány při -20°C. Suché vzorky byly namlety na tříštivém mlýnku a extrahovány směsí ethanol/voda 8:2 (v/v). Extrakty byly analyzovány HPLC v kombinaci s imunochemickými metodami a HPLC-MS v SIM modu².

Ve všech studovaných routách jsme zaznamenali řadu isoflavonoidů, jak aglykonů, tak glykosylovaných forem, v rozsahu od desítek mikrogramů až jednotek miligramů na kilogram suché váhy. Nejvíce zastoupeným isoflavonoidem v listech byl sissotrin (glykosid biochaninu A, až 7 mg/kg v *R. montana*) následovaný dalšími 4'-methoxyisoflavonoidy (formononetin, biochanin A, ononin). V květních vrcholech převládaly 4'-hydroxyisoflavony, zejména genistein. Kromě známých isoflavonoidů jsme v HPLC chromatogramech pozorovali několik imunoreaktivních frakcí, které byly prozatím popsány chromatografickými a imunochemickými charakteristikami.



Daidzein:	$R^1 = R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{H};$
Genistein:	$R^1 = R^2 = R^3 = \text{OH};$
Formononetin:	$R^1 = \text{OH}, R^2 = \text{OCH}_3, R^3 = \text{H};$
Biochanin:	$R^1 = R^3 = \text{OH}, R^2 = \text{OCH}_3;$
Prunetin:	$R^1 = \text{OCH}_3, R^2 = R^3 = \text{OH};$
Daidzin:	$R^1 = \text{glukosa}, R^2 = \text{OH}, R^3 = \text{H};$
Genistin:	$R^1 = \text{glukosa}, R^2 = R^3 = \text{OH};$
Sissotrin:	$R^1 = \text{glukosa}, R^2 = \text{OCH}_3, R^3 = \text{OH};$
Ononin:	$R^1 = \text{glukosa}, R^2 = \text{OCH}_3, R^3 = \text{H};$

Kontrolní vzorky, které byly sušeny volně, obsahovaly odlišné spektrum isoflavonoidů a celkové imunoreaktivity bylo o 50%-150% vyšší než u lyofilizovaného materiálu.

Význam isoflavonoidů v čeledi *Rutaceae* je zatím nejasný. Odlišný rozsah jejich glykosylace a methylace v listech a v květních vrcholech naznačuje, že by isoflavonoidy mohly hrát určitou roli ve fyziologii rodu *Ruta*.

Tato studie byla podpořena granty GAČR 525/03/0352 a FRVŠ 659/G4.

LITERATURA:

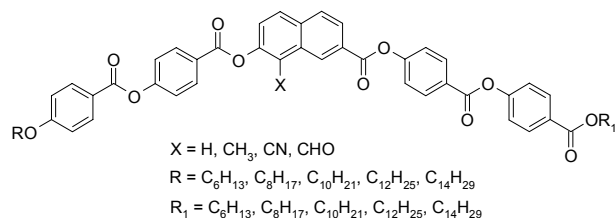
1. Lapčík O., Klejdus B., Davidová M., Kokoška L., Kubáň V., Moravcová J.: *Phytochem Anal.* 15, 293 (2004).
2. Klejdus B., Vitamvášová-Štěřbová D., Kubáň V.: *Anal. Chim Acta* 450, 81 (2001).

SYNTEZA A MESOMORFNÍ VLASTNOSTI LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ NA BÁZI DERIVÁTŮ 7-HYDROXYNAFTALEN-2-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

MICHAL KOHOUT^a, VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

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

V naší laboratoři byly a jsou syntetizovány nové typy kapalných banánovitých krystalů, u nichž jsou využity deriváty naftalen-2,7-diolu jako centrální jádro. Z těchto derivátů připravené sloučeniny vykazují velmi zajímavé mesomorfní chování s výskytem různých typů tzv. B-fází¹. Cílem této práce bylo připravit odpovídající deriváty 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny a z těchto syntetizovat nové série kapalných krystalů (Obr. 1). U těchto nových sloučenin určit strukturu fází a jejich mesomorfní vlastnosti pomocí DSC, studií textur a rentgenostrukturní analýzou.



Obr. 1

V této práci bude diskutován vliv změny centrálního jádra, vliv substituce tohoto jádra a délky postranních řetězců na celkovou změnu v mesomorfním chování jednotlivých kapalných krystalů v připravených seriích nových látek.

Práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 202/02/0840) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt COST OCD 14 a MSM 223100001).

LITERATURA

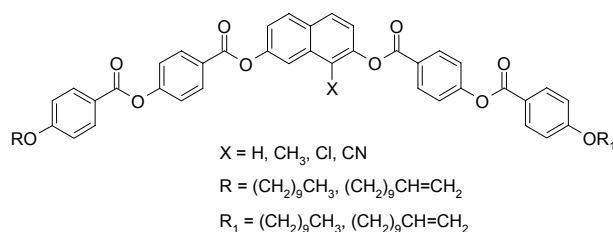
1. Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weisslog W., Diele S., Pelzl G.: *J. Mater. Chem.* 13, 2104 (2003).

SYNTEZA A MESOMORFNÍ VLASTNOSTI NESYMETRICKÝCH LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ NA BÁZI DERIVÁTŮ NAFTALEN-2,7-DIOLU

ANNA KOVÁŘOVÁ^a, MARTIN KUCHAR^a, VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, a MILADA GLOGAROVÁ^b

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

Různé aromatické a heteroaromatické systémy byly aplikovány jako centrální jádra lomených kapalných krystalů. Nedávno jsme zavedli nový typ jádra pro konstrukci banánovitých kapalných krystalů, které vykazovaly různé typy tzv. B-fází¹. Cílem této práce bylo navrhnout nové modifikované struktury na bázi naftalen-2,7-diolu a studovat vliv substituce jádra a zavedených nesymetrických bočních řetězců na mesomorfní chování získaných materiálů.



Struktura fází a jejich mesomorfní vlastnosti byly studovány pomocí DSC, studií textur a rentgenostrukturní analýzou.

Práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 202/02/0840) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt COST OCD 14 a MSM 223100001).

LITERATURA

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

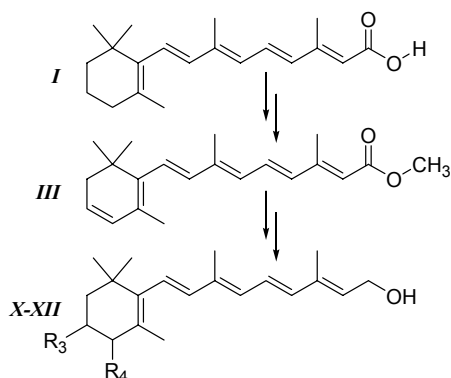
SYNTEZA ANALOG RETINOLU ZNAČENÉHO IZOTOPY JODU PRO IN VIVO SCINTIGRAFIÍ HVĚZDICOVÝCH BUNĚK JAKO ČASNÝ MARKER JATERNÍ FIBRÓZY

JÁN KOZEMPEL^a, LADISLAV LEŠETICKÝ^a, MILAN JIRSA^b, IVAN KOVÁČ^b a PAVEL TAIMR^b

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká Fakulta UK, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2; ^bInstitut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 9/1958, 140 21 Praha 4
kozempel@natur.cuni.cz pavel.taimr@medicon.cz

Hlavní fyziologickou funkcí hvězdicových buněk je akumulace vitamínu A v játrech ve formě esterů mastných kyselin a regulace jeho stálé hladiny v krvi¹. Tuto schopnost v důsledku poškození jater (infekce, alkohol, toxiny) ztrácejí, přičemž dochází ke spuštění fibrogenní kaskády, uvolnění zásob vitamínu A, snížení jeho obsahu v játrech a redistribuci v organismu.

Cílem projektu je syntetizovat vhodně značené analogy retinolu a vypracovat scintigrafickou metodu pro časnou neinvazivní diagnostiku jaterní fibrózy založenou na detekci snížení obsahu retinolu v játrech a jeho redistribuci v organismu. Postup syntéz je uveden ve schematu 1. Cílem bylo připravit z komerčně dostupné retinové kyseliny **I** deriváty modifikované v poloze 3 a 4 snadno značitelnými funkčními skupinami aplikací známých postupů²⁻⁴. Pro značení byl použit izotop jodu - 125.



Schema 1. $R_{3/4}$: H, 4- ^{125}I -BnOH, 4- $\text{CH}_3\text{O}-3$ - ^{125}I -BnOH, 3- NH_2 -4- ^{125}I -BnOH.

Autoři děkují IGA Ministerstva zdravotnictví ČR za podporu tohoto projektu (grant č. NR7833-3/2004).

LITERATURA

1. Geerts A.: Semin. Liver Dis. 21 311 (2001).
2. Tosukhowong P., Supasiri T.: J. Label. Compds. Radiopharm. 32, 925 (1985).
3. Barua A.B., Das R.C., Verma K.: Biochem. J. 168, 557 (1977).
4. Seevers R. H., Counsell R.E.: Chem. Rev. 82, 575 (1982).

NOVEL BIOCOMPATIBLE NANOSIZE DRUG DELIVERY SYSTEM CARRYING ^{211}At FOR CANCER RADIOTHERAPY

JAN KUČKA^a, MARTIN HRUBÝ^b, JÁN KOZEMPEL^a, ONDŘEJ LEBEDA^{c*} and KAREL ULBRICH^b

^aDepartment of Organic & Nuclear Chemistry, Faculty of Science of the Charles University, Hlavova 2030, 128 43 Prague, ^bInstitute of Macromolecular Chemistry of the Czech Academy of Sciences, Heyrovského náměstí 6, 162 06 Prague 6, ^cNuclear Physics Institute of the Czech Academy of Sciences, 250 68 Řež u Prahy

lebeda@ujf.cas.cz

Alpha emitter ^{211}At ($T_{1/2} = 7.214$ h) is considered to be a promising radionuclide for targeted cancer therapy due to its decay properties, for it may deliver large radiation doses into small volumes of cancer tissue, not affecting much the surrounding healthy tissue.

Macromolecules and colloids themselves concentrate in some solid tumour tissues via so-called "enhanced permeability and retention effect" (EPR effect), or they can be modified by attachment of any tumour recognizing molecule (e.g. MAb) in order to increase the specific uptake in the cancer tissue. In addition, a surface modification of nanoparticles by hydrophilic polymers, e.g. poly(ethylene glycol), PEG, which avoid their interaction with plasma proteins, together with the proper choice of their size may protect them from being quickly opsonized and then captured by macrophages and accumulated in liver.

We studied the possibility to label colloidal systems containing silver, which can be used as a good linker of astatine to nanoparticles, because remarkable affinity of astatine towards metallic silver is known for a long time.

In the beginning, commercially available colloidal silver (silver protein) was used to get preliminary data. It was found that it is labelled in high yields (> 94 %) within 10 min in the pH range 5–8. The label was found to be stable after separation on size exclusion chromatography after 5 h even in the presence of high surplus of chloride ions. Labelling take place spontaneously, and the presence of oxidizing (Chloramine-T) or reducing (ascorbic acid) agents does not practically change the yield.

Based on these results, a new nanoparticle system was developed, containing colloidal silver covered by non-immunoreactive PEG of defined size. Two groups of particles of ca 120 and 160 nm diameter using activated PEG of M_w 2000 respectively 5000 were prepared and labelled under the similar conditions like silver protein. The system was successfully astatinated with high yields (> 90 %) in very short time (10 min) in neutral pH and does show high stability even in the presence of competing chloride ions.

Authors gratefully thank the Grant Agency of the Czech Academy of Science for financial support (grants No. B4048302 and B4050408).

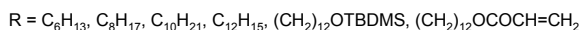
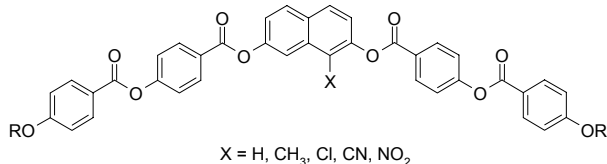
SYNTEZA A VLASTNOSTI KAPALNÝCH KRYSTALŮ ODVOZENÝCH OD SUBSTITUOVANÝCH NAFTALEN-2,7-DIOLŮ

MARTIN KUČKA^a, VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bFyzikální ústav Akademie věd ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
Kuchar1@centrum.cz

V nedávné době jsme zavedli nový typ centrálního jádra pro konstrukci banánovitých kapalných krystalů, které vykazovaly různé typy tzv. B-fáze¹. V rámci systematického

studia mesomorfních vlastností těchto krystalů jsme rozšířili spektrum připravených derivátů, u kterých byly jako centrální jádro využity deriváty 1-substituovaných naftalen-2,7-diolů. Cílem této práce bylo navrhnout nové modifikované struktury na bázi naftalen-2,7-diolu a zavést do postranních řetězců skupiny umožňující polymeraci takto připravených derivátů. Konečným cílem je pak studium vlivu zavedených změn na mesomorfní chování nově připravených látek banánovitěho tvaru.



Struktura fází a jejich mesomorfní vlastnosti byly studovány pomocí DSC, studiem textur a rentgenostrukturní analýzou.

Práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 202/02/0840) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt COST OCD 14 a MSM 223100001).

LITERATURA

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

SYNTEZA A MESOMORFNÍ CHOVÁNÍ 2,5- A 2,6-DISUBSTITUOVANÝCH BENZOTHIOFENŮ

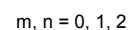
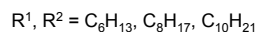
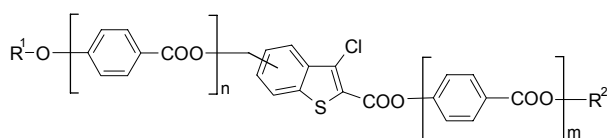
MILAN KURFÜRST^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
Praha 6; ^bFyzikální ústav Akademie věd ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
milan.kurfurst@vscht.cz, jiri.svoboda@vscht.cz

Organické kapalně krystalové látky jsou známy již více než sto let, většího významu však dosáhly až v posledních třiceti letech. Jejich využití zahrnuje široké spektrum aplikací, především v zobrazovacích jednotkách a v elektronických prvcích.

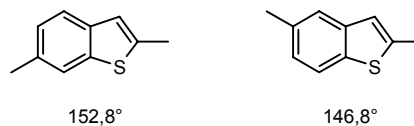
V rámci našeho systematického výzkumu v oblasti syntézy a materiálového využití benzokondenzovaných heterocyklů jsme se zaměřili na přípravu potenciálních kapalných krystalů obsahujících v molekule benzothiofenový systém a na studium jejich vlastností (Obr. I.).

Studované látky vykazují nejen nematickou, ale i uspořádanější smektickou A a C fázi. Sloučeniny obsahující benzothiofenovou jednotku uprostřed molekuly se z hlediska své geometrie nacházejí na pomezí kalamitických molekul, pro něž je význačný naprosto lineární tvar a látek "banánovitěho" typu, jejichž zalomení se v ideálním případě blíží 120° (Obr. II.).



Obr. I.

V tomto příspěvku budou diskutovány mesomorfní vlastnosti studovaných látek a jejich vztahy ke kalamitickým i banánovitým kapalným krystalům.



Obr. II.

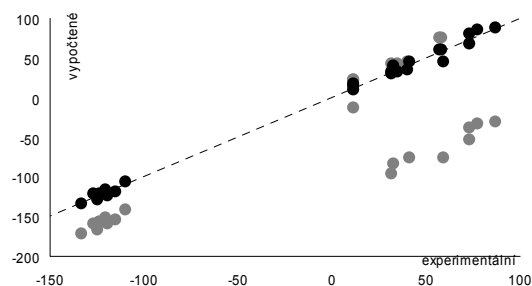
Projekt výzkumu byl podporován grantem GAČR č. 202/02/0840 a výzkumným záměrem MŠMT MSM 223100001.

VÝPOČTY F-F INTERAKČNÍCH KONSTANT VE FLUORALKENECH POMOCÍ DFT METOD

JAROSLAV KVÍČALA a MARTIN SKALICKÝ

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

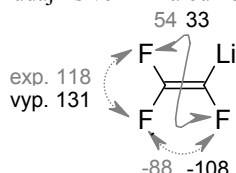
Ab initio výpočty F-F interakčních konstant v ^{19}F NMR spektrech patří k nejnáročnějším úkolům teoretické chemie. Zatímco DFT metody poskytují dostatečně přesné hodnoty ^{19}F NMR stínících konstant a chemických posunů, pro výpočty F-F interakčních konstant je nezbytné využít vysoce náročné multikonfigurační metody, které značně limitují velikost studovaných molekul¹.



Graf 1. Porovnání vypočtených korelovaných (●) a nekorelovaných (○) hodnot F-F interakčních konstant s experimentálními údaji.

Na výpočtech F-F interakčních konstant čtrnácti difluor- a trifluoralkenů pomocí různých DFT metod a sad bázevých funkcí jsme ukázali, že vypočtené absolutní hodnoty ${}^2J_{\text{FF}}$, $\text{cis-}{}^3J_{\text{FF}}$ a $\text{trans-}{}^3J_{\text{FF}}$ jsou zatíženy značnou chybou a prakticky nekoreluje s experimentálními hodnotami. Oddělené lineární korelace pro každou z uvedených interakčních konstant však vedly k přijatelné shodě mezi experimentálními a vypočtenými hodnotami (Graf 1).

Vypočtené korelované hodnoty pro trifluorvinylolithium v simulovaném solvovaném prostředí jsou v přijatelné shodě s experimentálními údaji² s velmi malou hodnotou $\text{trans-}{}^3J_{\text{FF}}$.



Práce byla provedena za podpory GA ČR (grant č. 203/02/0716).

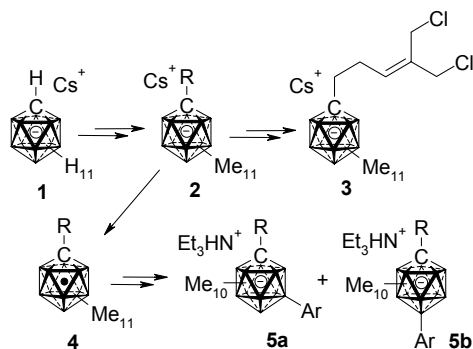
LITERATURA

1. Del Bene J. E., Akorta I., Elguero J.: Z. Phys. Chem. 217, 1565 (2003).
2. Kvíčala J., Hrabal R., Bartošová I., Paleta O., Pelter A.: J. Fluorine Chem. 113, 211 (2002).

SUBSTITUOVANÉ DERIVÁTY 1-KARBA-DODEKABORÁTU: PŘÍPRAVA A KOMPLEXY

MAGDALENA KVÍČALOVÁ^a, JAROSLAV KVÍČALA^b a JOSEF MICHL^c

^aÚstav anorganické chemie AV ČR, 250 68 Řež; ^bÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^cUniversity of Colorado at Boulder, Department of Chemistry and Biochemistry, 80305 Boulder, USA magdaq@email.cz



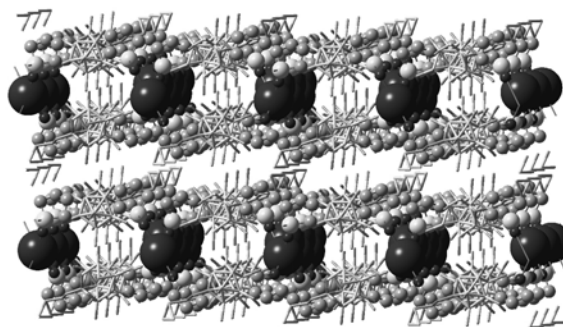
Schema 1. Transformace cesium-1-karbadodekaborátu.

R = H, Me, I, $(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$; Ar = Ph, 4- BrC_6H_4 .

Lithiací cesium-1-karbadodekaborátu (**1**), reakcí s elektrofilů a následnou polymethylací methyl-triflátem byly získány klíčové intermédiáty **2**. Transformace substituentu v poloze 1 vedly k intermédiátu **3** pro polymery propellanového typu, oxidace intermédiátů **2** poskytly stabilní nepolární

radikály **4**. Jejich reakcí s disilany a areny vznikly karborany **5a**, **5b** substituované v poloze 7 nebo 12 arylem (Schema 1).

Smísením etherických roztoků polymethylovaných karboranů **2** se sulfolanem vznikly nerozpustné 1:4 komplexy karboran-sulfolan. Jejich rekrystalizací z vodného methanolu byly získány analogické 1:2 komplexy, jejichž struktury byly prokázány rentgenovou spektroskopií (Obr. 1).



Obr. 1. Komplex $\text{Cs}^+[\text{1-(3-chloropropyl)CB}_{11}\text{Me}_{11}]^-$ se sulfolanem (1:2)

Děkujeme OACD za finanční podporu tohoto projektu.

IDENTIFICATION OF ISOFLAVONOIDS IN ARABIDOPSIS THALIANA.

OLDŘICH LAPČÍK¹, DAVID HONYŠ², RADKA KOBLOVSKÁ¹, ZUZANA MACKOVÁ¹, MICHAELA VITKOVÁ¹ a BOŘIVOJ KLEJDUS³

¹Faculty of Food and Biochemical Technology, Institute of Chemical Technology, Prague, ²Institute of Experimental Botany, Czech Academy of Sciences, Prague; ³Department of Chemistry and Biochemistry, Mendel University of Agriculture and Forestry Brno, Czech Republic

Extracts from leaves and inflorescence stalks of *Arabidopsis thaliana* and from seedlings of *Lepidium sativa* (Brassicaceae) were analyzed for the presence of isoflavonoids by HPLC-MS-SIM and by five isoflavonoid-specific ELISA methods after the HPLC fractionation of samples¹. Both analytical approaches revealed homologous spectra of isoflavonoids in both plant species. Formononetin and prunetin represented the main aglycones followed by biochanin A, daidzein and genistein; sissotrin was the most abundant isoflavonoid glycoside followed by ononin, daidzin and genistin. The content of individual compounds ranged from a few micrograms up to 2.2 milligrams per kilogram (dry weight). Genes homologous to enzymes involved in isoflavonoid synthesis and metabolism found in the *Arabidopsis thaliana* genome and their expression profiles were extracted from number of transcriptomic datasets. Genes likely to be involved in important steps of the isoflavonoid metabolism in *Arabidopsis thaliana* were identified. However, in accord with previously published data, no homologue was found to known isoflavone synthases from the *Fabaceae* plants. These aryl migrating enzymes belong to the CYP93C2 family that is absent in *Arabidopsis thaliana*². We conclude

that another gene must be responsible for biosynthesis of the isoflavone skeleton in the Brassicaceae.

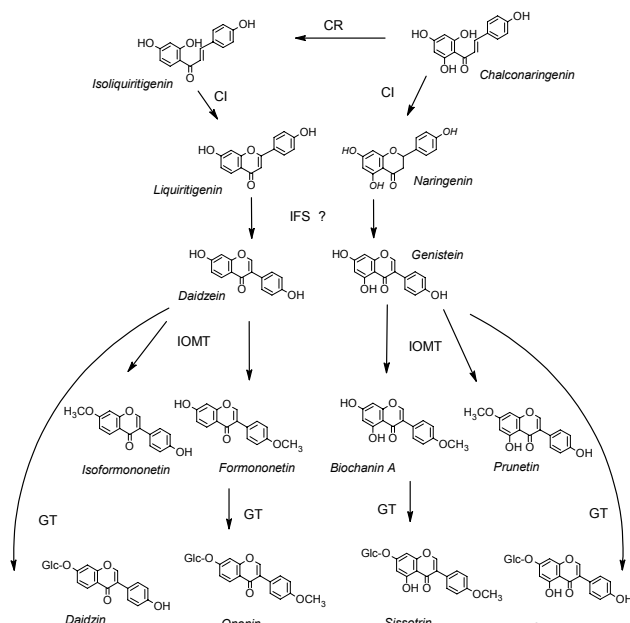


Fig. 1. Proposed scheme of isoflavonoid metabolism in *A. thaliana*

CR: chalcone reductase; CI: chalcone isomerase; IFS: isoflavone synthase; IOMT: isoflavone-O-methyl transferase; GT: glucosyl transferase

This study was supported by grants GACR 525/03/0352 and GAAVCR KJB6038409.

REFERENCES

- Lapcik O., Klejdus B., Davidova M., Kokoska L., Kuban V., Moravcova J.: *Phytochem. Anal.* 15, 293 (2004).
- Yu O., Jung W., Shi J., Croes R.A., Fader G.M., McGonigle B., Odell J. T.: *Plant Physiol.* 124, 781 (2000).

SYNTEZA A FOTOTOXIKOLOGICKÝ SCREENING SALICYLANILIDŮ

LENKA KUBICOVÁ^a, MARTIN PRAVDA^a, VLADIMÍR CHOBOT^b, JITKA VYTLAČILOVÁ^b a MILOŠ MACHÁČEK^a

^aKatedra anorganické a organické chemie a ^bkatedra farmaceutické botaniky a ekologie, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
kubicova@faf.cuni.cz

Salicylanilidy byly v minulosti hojně používány pro své dezinfekční, antioxidační a další účinky jak v medicíně a kosmetice, tak i v technických oborech. Později jejich význam poklesl, zejména pro jejich fototoxický a fotoalergenní efekt¹. V souvislosti s nově objevenými

mechanismy jejich účinku v poslední době zájem o tyto látky znovu vzrůstá². Na našem pracovišti jsou salicylanilidy a jejich analogy studovány zvláště pro jejich antimykobakteriální aktivitu^{2,3}.

Cílem této práce byla syntéza série salicylanilidů a jejich fototoxikologický screening. Zatímco donedávna byly toxikologické studie běžně prováděny na obratlovcích, s rozvojem etických aspektů jsou preferovány jiné metody využívající např. bezobratlé živočichy nebo tkáňové kultury^{4,5}.

Substituované salicylanilidy byly syntetizovány reakcí substituované kyseliny salicylové s příslušným anilinem a chloridem fosforitým v chlorbenzenu³. Syntéza byla provedena v mikrovlnném reaktoru. Připravené sloučeniny byly překrystalizovány ze zředěného ethanolu a podrobeny fototoxikologickému screeningu na bezobratlých.

Práce vznikla za podpory výzkumných záměrů MŠMT ČR MSM 11600001 a 11600003 a Výzkumného centra LN00B125.

LITERATURA

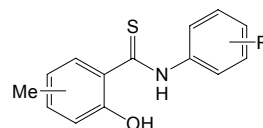
- Kubicová L., Waisser K.: *Cesk. Farm.* 41, 208 (1992).
- Šustr M., Hrnčiarová D., Látalová M., Pravda M., Kubicová L.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* 29/30, 39 (2003).
- Waisser K., Bureš O., Holý P., Kuneš J., Oswald R., Jirásková L., Pour M., Klimešová V., Kubicová L., Kaustová J.: *Arch. Pharm.* 336, 53 (2003).
- Chobot V., Vytlačilová J., Jahodář L.: *Cent. Eur. J. Publ. Health* 12 Suppl., S31 (2004).
- Vytlačilová J., Chobot V., Jahodář L., Laakso I., Vuorela P.: *Cent. Eur. J. Publ. Health* 12 Suppl., S89 (2004).

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA METHYLTHIOSALICYLANILIDŮ

LENKA KUBICOVÁ^a, MARTIN PRAVDA^a, MARTIN ŠUSTR^a, MILOŠ MACHÁČEK^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, ^bNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Krajská hygienická stanice, Partyzánské nám. 7, 728 892 Ostrava
kubicova@faf.cuni.cz

Thiosalicylanilidy mohou mít v závislosti na substituci různé biologické účinky^{1,2}. Nedávno byly publikovány údaje o antimykobakteriální aktivitě thiosalicylanilidů a 5-bromthiosalicylanilidů³. Cílem této práce bylo připravit sérii thiosalicylanilidů substituovaných methylem v thioacylové části molekuly a studovat jejich antimykobakteriální aktivitu.



R = H; 3-Br; 3-Cl; 3-F; 3-CH₃; 4-Br; 4-Cl; 4-F; 4-CH₃; 4-C₂H₅; 4-isoC₃H₇; 4-C₄H₉; 4-*sek*-C₄H₉; 4-OCH₃; 3,4-Cl₂; 3-Cl, 4-F

Různě substituované thiosalicylanilidy byly připraveny z příslušných salicylanilidů reakcí se sulfidem fosforečným v pyridinu a hydrolýzou vzniklé pyridinové soli⁴. Výchozí salicylanilidy byly syntetizovány reakcí substituované kyseliny salicylové s příslušným anilinem a chloridem fosforitým v chlorbenzenu⁵.

Antimykobakteriální aktivita připravených thiosalicylanilidů byla hodnocena *in vitro* na Šulově půdě proti *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*. Vztahy mezi chemickou strukturou a antimykobakteriální aktivitou se diskutují.

Práce byla podporována výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001.

LITERATURA

- Waisser K., Kubicová L.: *Cesk. Farm.* 42, 218 (1993).
- Kubicová L., Šustr M., Pravda M., Waisser K.: *Cent. Eur. J. Publ. Health* 12 Suppl., S56 (2004).
- Waisser K., Kubicová L., Gregor J., Budřová J., Andrlová A., Dršata J., Odlerová Z.: *Cesk. Farm.* 47, 84 (1998).
- Kubicová L., Šustr M., Sedlák M.: *Chem. Listy* 96, 940 (2002).
- Waisser K., Bureš O., Holý P., Kuneš J., Oswald R., Jirásková L., Pour M., Klimešová V., Kubicová L., Kaustová J.: *Arch. Pharm.* 336, 53 (2003).

PŘÍPRAVA A TEORETICKÉ STUDIUM ORGANOZINEČNATÝCH SLOUČENIN NA BÁZI FLUOR(HALO)ETHENŮ

**PETR MACHÁČEK, MARTIN SKALICKÝ a
JAROSLAV KVÍČALA**

Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28
Praha 6
machacep@centrum.cz

Organozinečnaté sloučeniny odvozené od fluor(halo)-ethenů jsou vhodné jako selektivní činidla pro zavedení trifluorethenylové, (Z)- nebo (E)-1,2-difluorethenylové skupiny do organických substrátů.

Analogicky publikovaným údajům¹ jsme připravili 3 výchozí fluorjodethany (Schéma 1) a podrobili je reakcím s aktivním zinkem za vzniku odpovídajících fluorovaných organozinečnatých sloučenin.

Zároveň jsme pro tyto tři organokovy vypočetli pomocí *ab initio* metod ¹⁹F NMR posuny izolovaných molekul i molekul s rozpouštědlem, které jsme porovnali s naměřenými experimentálními hodnotami.

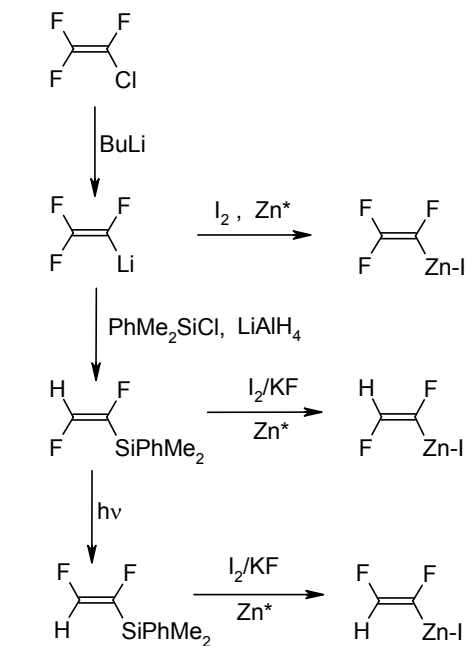


Schéma 1.

Projekt byl proveden za pomoci grantu GA ČR č. 203/02/0716.

LITERATURA

- Davis C.R., Burton D.J.: *Tetrahedron Lett.* 37, 7237 (1996).

NESOUČINNÝ PRŮBĚH CYKLOADIČNÍCH REAKCÍ KONDENZOVANÝCH 2-VINYLTIOFENŮ S DIMETHYL ACETYLENDIKARBOXYLÁTEM

**ALEŠ MACHARA^a, MILAN KURFÜRST^a, VÁCLAV
KOZMÍK^a a JIŘÍ SVOBODA^a**

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28
Praha 6
ales.machara@seznam.cz

Nedávno bylo zjištěno, že topologie uvedených heterocyklických systémů podstatně ovlivňuje jejich stabilitu a reaktivitu¹⁻³. Budou prezentovány výsledky studia cykloadičních reakcí různých 2-vinylthiofenových derivátů s dimethyl acetylendikarboxylátem⁴. Na základě struktur izolovaných látek (Schéma 1) a jejich distribuce byl navržen nesoučinný mechanismus reakce vedoucí k rozšíření thiofenového kruhu na thiopyranový. Dále bylo získáno široké spektrum minoritních produktů vzniklých následnými transformacemi primárních cykloaduktů. V příspěvku bude diskutován vznik všech izolovaných látek.

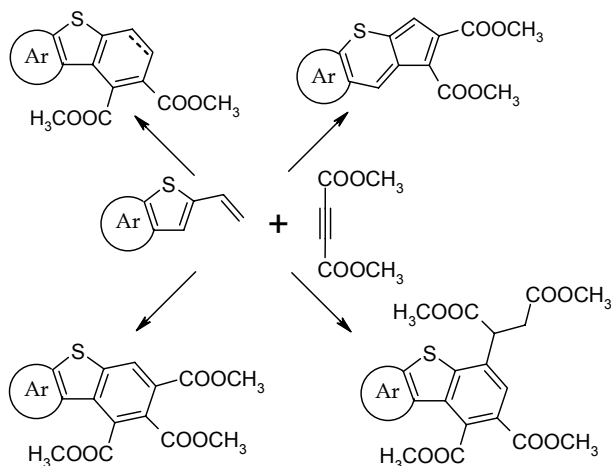


Schéma 1

Práce byly podporovány grantem MŠMT (projekt č. MSM 22310000) a GA ČR (projekt č. 202/02/0840).

LITERATURA

1. Svoboda J., Pihera P., Sedmera P., Paleček J.: Collect. Czech. Chem. Commun. **61**, 888 (1996).
2. Váchal P., Pihera P., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. **62**, 1468 (1997).
3. Pihera P., Dvořáková H., Svoboda J.: Collect. Czech. Chem. Commun. **64**, 389 (1999).
4. Machara A., Kurfürst M., Kozmík V., Petříčková H., Dvořáková H., Svoboda J.: Tetrahedron Lett. **45**, 2189 (2004).

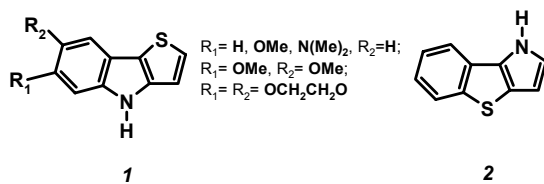
SYNTEZA NOVÝCH DERIVÁTŮ THIENO[3,2-*b*]INDOLU A ELEKTROCHEMICKÉ VLASTNOSTI JEJICH VODIVÝCH POLYMERŮ

**MARIE MEZLOVA^{a,b}, JIRI SVOBODA^a,
JEAN-JACQUES AARON^b a
KATHLEEN 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, Francie.
majova@centrum.cz

Heterocyklické sloučeniny pyrrol, thiofén a jejich funkční deriváty vedou ke skupině vodivých polymerů s důležitými elektrochemickými, optickými a antikorozivními vlastnostmi¹.

V návaznosti na studium chemie thieno[3,2-*b*][1]benzothiofenu a jeho derivátů, které poskytují polovodivé oligomery se zajímavými elektrochemickými vlastnostmi^{2,3}, byl syntetizován thieno[3,2-*b*]indol a jeho deriváty **1** a izomerní sloučenina benzothieno[3,2-*b*]pyrrol **2**.



Bude diskutována příprava všech monomerů **1**, založená na cyklizaci 2-(2-nitrofenyl)thiofenu triethyl fosfitem⁴, a vliv substituce molekuly na elektrochemické vlastnosti a strukturu vodivých polymerů.

Elektropolymerizace připravených látek a elektrochemické vlastnosti polymerů byly zkoumány v organických elektrolytech, jejich struktura byla určena pomocí IR, MALDI-TOF a skenovací elektronovou mikroskopií.

Práce byla podporována grantem FRVS G6 678 a stipendiem Francouzské vlády v rámci doktorátu pod dvojím vedením (2002-2005).

LITERATURA

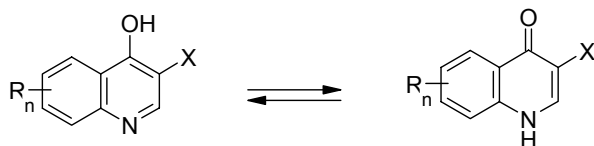
1. Wegner G., Mullen K. (Eds.): *Electronic Materials, The Oligomer Approach*, VCH Publishers, Weinheim 1997.
2. Aaron J. J., Mechbal Z., Adenier A., Parkanyi C., Kozmík V., Svoboda J.: J. Fluorescence **12**, 231 (2002).
3. Fouad I., Mechbal Z., Chane-Ching K., Adenier A., Maurel F., Aaron J. J., Vodička P., Černovská K., Kozmík V., Svoboda J.: J. Mater. Chem. **14**, 1711 (2004).
4. Abramovitch R. A., Chellathurai T., McMaster I. T., Takaya T., Azogu Ch. I., Vanderpool D. P.: J. Org. Chem. **42**, 2914 (1977).

4-QUINOLONES: HISTORY AND PERSPECTIVES

VIKTOR MILATA

Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemical and Food Technology STU, Radlinského 9, SK-812 37 Bratislava, Slovak republic; e-mail: viktor.milata@stuba.sk.

4-Quinolones represent a large group of compounds with a long tradition of isolation and synthesis. Formally they are benzocondensed 4-pyridones with typical features belonging to tautomeric systems representing hydroxyquinoline – quinolone equilibria¹:



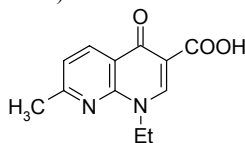
Many 4-quinolones are biologically active and therefore some of them were found in nature in some parts of plants or animals, such as zochromes (uranidine) or alkaloids (echinopsine; melicopine, -pidine, -picine; japonine; eduline, -eine; evocarpine; lunamarine, acridone, acrimarine family (A-H); acromycine, -nidine, -phylline, -phyllidine, (hydroxyl)lunine; lunacrine; balfourodine etc.)^{2,3}.

Because of wide biological and synthetic potential of natural and synthetic quinolones there were developed years

ago many synthetic method for their preparations³. Synthetic methods are divided to group according to many criteria, such as type and position of a substituent etc. We introduced some years ago a classification according to the last bond created during the quinolone ring formation³.

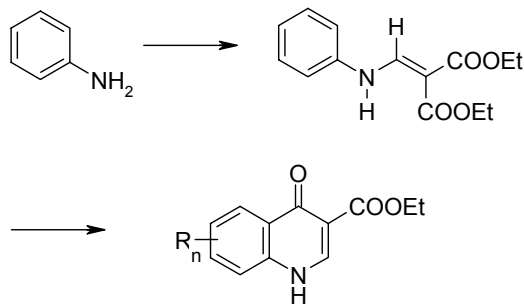
Few and far between are methods that in the last reaction step build a benzene ring (with concomitant aromatization), than formations of bonds between carbon atoms C2-C3 and C3-C4 and most frequently used N1-C2 and C4-C4a. The last case includes many historical methods of building a quinolone system, such as the Just, Conrad-Limpach or Gould-Jacobs reactions^{2,3}.

The main synthetic interest has been based on synthesis of quinolone antibacterials – analogues of nalidixic acid (naphthyridine derivative):

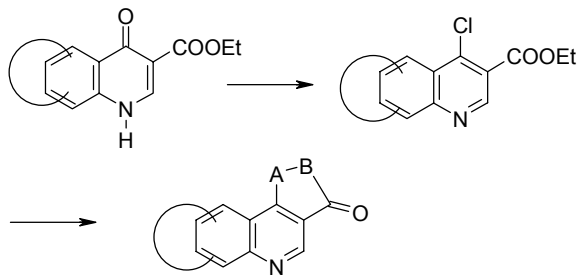


In the 70-ties three generations of bactericides were developed. There are now about 40 different 4-quinolones in human and veterinary undergoing clinical exploitations and tests (including Anthrax treatment). The mechanism of their activity is in inhibition of the bacterial prokaryotic enzyme DNA gyrase (topoisomerase II) with an absence of plasmid-bound resistance³.

The basic reaction for preparing 4-quinolones has been the Gould-Jacobs reaction, known from 1939, but this tandem of two reactions has been published more than a hundred years ago. Thus ethoxymethylenemalonate reacts with aniline to give anilinomethylenemalonate, which under catalytic or thermal cyclization produces 4-quinolone. Modifications are well-known, mostly based on different substituted anilines or tetrahydroquinolines and alkoxyethylene derivatives used in this reaction.



Primary quinolone could be derivatized by alkylation and saponification (or reversed) and following amination:



A-B: O-CH₂, S-CH₂, NH-CH₂, NH-NH, N=CH-N, etc.

Chlorination of primary quinolone gives rise to a very reactive α -chloroester system, which allowed us to prepare condensed tri- to pentacyclic systems with fused furo-, thieno-, pyrrolo-, pyrazolo-, pyrimidino-, pyridopyrimido-, benzimidazo- and triazoloquinolone tautomeric systems:⁴

Newer applications are in anticancer therapy exploiting their antitumor activity of cancer of lungs, large intestine, CNS, ovary, breasts, prostate glands etc; but also antihelmintics, antirheumatics, antiamebics, gastric and neurodegenerative diseases (epilepsy, stroke, heart attack, Alzheimer's disease), antiallergics, antiherpetics, SARS treatment, coccidiostatics³.

Author thanks the Slovak grant agency for financial supports (grants No. 1/9254/02 a 10058/03).

REFERENCES

1. Elguero J., Marzin C., Katritzky A.R., Linda P.: Adv. Heterocycl. Chem., Suppl. 1, Academic Press, New York 1976.
2. Milata V.: Čs. Slov. Farm. 49, 68 (2000).
3. Milata V., Claramunt R.M., Elguero J., P. Zálupský: Targets in Heterocyclic Systems, 4, 167 (2000) and citations therein.
4. Milata V., Saloň J., Černuchová P.: unpublished results.

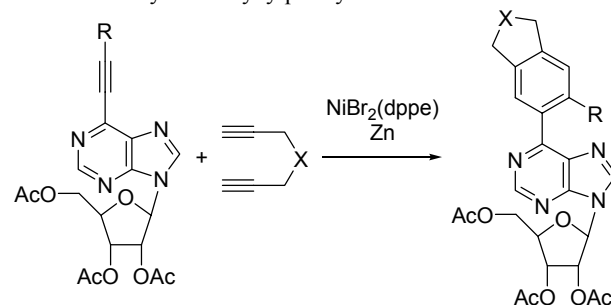
CYKLOTRIMERIZACE S 6-ALKYNYLPURYL-NUKLEOSIDY

PETR NOVÁK^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze, Albertov 2030, 128 43, Praha 2.

^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz

6-Arylpurinové báze a nukleosidy jsou známe svou biologickou aktivitou (cytostatická, antibakteriální, antimykobakteriální atd.). Na jejich přípravu se používají zejména cross-couplingové reakce. Další možností je využití [2+2+2]-cyklotrimerizace 6-alkynylpurinů s diynty katalyzované komplexy přechodných kovů (zejména Ni a Co). Za těchto podmínek byly zkoušeny pouze cyklotrimerizace s 9-allyl a 9-THP ochráněnými 6-alkynylpuriny¹.



Naším cílem bylo ověřit výše uvedenou metodu pro [2+2+2]-cyklotrimerizace 6-alkynylpurynukleosidů s diynty. Reakce byla prováděna v přítomnosti katalytického množství Ni(II) komplexu (NiBr₂(dppe)), který byl redukován in situ za

pomocí Zn. Reakce byly prováděny s celou řadou různě substituovaných substrátů ($R = H$, alkyl, fenyly; $X = C(COOEt)_2$, $C(OMe)_2$, $C(COOEt)CN$, $C(COOEt)COMe$, NTs, NPh), proběhly dle očekávání a poskytly odpovídající produkty v dobrých výtěžcích.

Práce byla podpořena grantem GAČR 203/03/0035.

LITERATURA

1. Turek P., Kotora M., Hocek M., Cisařová I.: Tetrahedron Lett. 44, 785 (2003).

BIOLOGICKY AKTIVNÍ FENYLGUANIDINY SUBSTITUOVANÉ V POLOZE 4 JÁDRA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA

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

^aFarmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bZdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava, palat@faf.cuni.cz

Byla připravena série 4-substituovaných fenylyguanidinových solí (viz Schéma 1), které byly podrobeny testování na aktivitu proti následujícím kmenům mykobakteria: *M. tuberculosis* (My 331/88), *M. kansasii* (My 235/80 a My 6507/96) a *M. avium* (My 330/88).

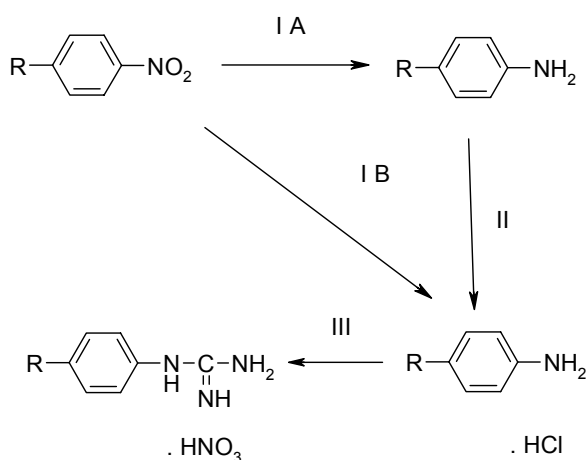


Schéma 1. (I) chlorid cínnatý IA¹, IB²; (II) chlorovodík (III) 1. kyanamid/2. kyselina dusičná³

Sloučeniny s alkylsulfanyls substituací s délkou řetězce C₆-C₁₄ vykazují vysokou antimykobakteriální aktivitu, která je proti některým kmenům výrazně vyšší než aktivita standardu, kterým byl isoniazid.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 111600001 a granty GAČR 203/04/0178 a 203/02/0082.

LITERATURA

1. Bellamy F.D., Ou K.: Tetrahedron Lett. 25, 839 (1984).

2. Ferry C.W., Buck J.S., Baltzly R.: Org. Synth. 22, 31 (1942).
3. McKee R.H.: Am. Chem. J. 26, 209 (1901).

SYNTHESIS AND ANITINFECTIVE EVALUATION OF PYRAZINAMIDE ANALOGUES

**LUKÁŠ PALEK, M. DOLEŽAL, V. BUCHTA and
X. ČERMÁK**

Dept. of Medicinal Chemistry and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Charles University, Prague; Dept. of Medical Sciences, Faculty of Pharmacy, Charles University, Prague; Dept. of Microbiology, General Faculty Hospital, Hradec Králové

Tuberculosis becomes after a period of low incidence one of major health problems worldwide. There is - except of classical tuberculosis incidence gain caused by drug sensitive strains - very alarming growth of tuberculosis caused by multi-drug resistant mycobacterial strains. Because of globalisation and travelling possibilities for almost everyone there is high probability that the resistant strains will become overall major cause of tuberculosis infection. This yields into definite solution: new antitubercular drugs with new mode of action are urgently needed.

A short time ago, there have been reported that compounds derived from pyrazinamide may have different mode of action than pyrazinamide itself. Research on our dept. follows the pyrazinamide analogues synthesis pathway, in fact substituted 2,5-pyrazinedicarbonitrile moieties. The synthesis is then followed by activity assays that should screen the activity of each compound against various strains of Mycobacterium genus and against various fungi species as well. The antitubercular activity assays are projected to report the activity against both major strains and multi-drug resistant strains. Each compound is tested against major strains at Dept. of Microbiology, General Faculty Hospital in Hradec Králové, Czech Republic. Antifungal assays are undertaken at our Faculty by dept. of Medical Sciences.

We synthesized a series of compounds. After complete structure analysis the compounds have been given to undertake activity assays. Results of the assays promise new possibility of activity increase. Model compound (pyrazinamide, MIC = 16 $\mu\text{mol.l}^{-1}$) is less active than the new one we have synthesized (3-(3-chlorophenylamino)pyrazine-2,5-dicarbonitrile, MIC = 8 $\mu\text{mol.l}^{-1}$). There is plan to finish the series, to complete all assays and put everything together to get some structure-activity solution that should yield into preparation of even more active structures.

STUDIUM STAUDINGEROVY REAKCE 4-NITROFENYL-2-AZIDO-2-DEOXY- α -D- MANNOPYRANOSIDU

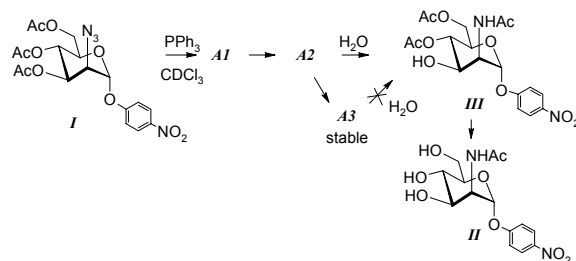
**ALENA POPELOVÁ^a, JARMILA JUKLOVÁ^a, HANA
DVOŘÁKOVÁ^b a JITKA MORAVCOVÁ^a**

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28, Praha 6;

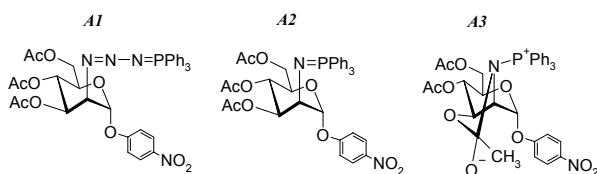
^bCentrální laboratoře, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28, Praha 6.
alena.popelova@vscht.cz

Chemoselektivní redukce azidoskupiny 4-nitrofenyl-2-azido-2-deoxy- α -D-mannopyranosidu (**I**) systémem triphenylfosfin-voda (Staudingerova reakce^{1,2}) je klíčovým krokem přípravy odpovídajícího 2-acetamidoglykosidu **II** vykazujícího silnou interakci³ s aktivačním proteinem NK-buněk u krys (NKR-P1). Tato redukce bez přidavku acetylačního činidla poskytla *N*-acetylovaný produkt identifikovaný pomocí ¹³C a ¹H NMR jako 4-nitrofenyl-4,6-di-*O*-acetyl-2-acetamido-2-deoxy- α -D-mannopyranosid (**III**). Volná hydroxylová skupina v poloze 3 ukazuje na migraci acetylů z polohy 3 na atom dusíku v poloze 2. Intramolekulární přesun acetylů za podmínek Staudingerovy reakce dosud nebyl v literatuře popsán.

Proto byl průběh redukce glykosidu **I** v CH₂Cl₂ a v CDCl₃ sledován ¹H, ¹³C, ³⁵P NMR, MS a IR spektrometrickými metodami.



Byly jasně rozlišeny tři fáze reakce v CDCl₃. Struktura meziproduktů **A1**, **A2** a **A3** byla navržena na základě výsledků ¹⁵N NMR, NOE and MS.



Tato práce je součástí projektu FRVŠ č. 662 G4/2004.

LITERATURA

- Gololobov Y. G., Kasukhin L. F.: Tetrahedron 48, 1353 (1992).
- Scriven E. F. V., Turnbull K.: Chem. Rev. 88, 297 (1988).
- Krist P., Herkommerova-Rajnochová E., Rauvolfová J., Semeňuk T., Vavrušková P., Pavlíček J., Bezouška K., Petruš L., Křen V.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 287, 11 (2001).

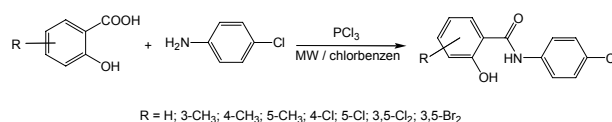
SYNTEZA SALICYLANILIDŮ V MIKROVLNNÉM REAKTORU

MARTIN PRAVDA, LENKA KUBICOVÁ a PAVEL SKÁLA

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

Salicylanilidy patří k farmaceuticky zajímavým skupinám sloučenin¹. Metody jejich syntézy zahrnují např. Friedelovu-Craftsovu acylaci, aminolýzu esterů nebo reakci kyseliny salicylové s aniliny za různých podmínek. Některé z nich byly v poslední době modifikovány využitím mikrovlnného záření^{2,3}. V porovnání s klasickými postupy vedou obvykle mikrovlnné syntézy ke zkrácení reakční doby na několik minut a k získání čistšího produktu ve vysokém výtěžku^{4,5}. Cílem této studie bylo optimalizovat postup⁶ v podmínkách mikrovlnného reaktoru.

Metoda⁶ využívá reakci salicylové kyseliny s anilinem a PCl₃ v chlorbenzenu (Schema 1). V mikrovlnném reaktoru jsme optimalizovali reakční podmínky a připravili modelovou sérii 4'-chlorsalicylanilidů různě substituovaných v acylové části molekuly. Produkty jsme po izolaci z reakční směsi překrystalizovali ze zředěného ethanolu.



Schema 1.

Oproti klasickému postupu (zahřívání reakční směsi pod zpětným chladičem) se převedením syntézy do mikrovlnného reaktoru podařilo výrazně zkrátit reakční dobu (z 3,5 až 6 hodin na 10 až 15 minut) při výtěžku od 87 do 93 % a velice snadné izolaci produktu.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT ČR MSM 11600001.

LITERATURA

- Šustr M., Hrnčiarová D., Látalová M., Pravda M., Kubicová L.: Folia Pharm. Univ. Carol. 29/30, 39 (2003).
- Veverková E., Mečiarová M., Toma Š., Balko J.: Monatsh. Chem. 134, 1215 (2003).
- Paul S., Nanda P., Gupta R., Loupy A.: Synthesis 2003, 2877.
- Microwaves in Organic Synthesis, Loupy A. (Ed.). John Wiley, NY, 2002.
- Perreux L., Loupy A.: Tetrahedron 57, 9199 (2001).
- Waisser K., Bureš O., Holý P., Kuneš J., Oswald R., Jirásková L., Pour M., Klimešová V., Kubicová L., Kaustová J.: Arch. Pharm. 336, 53 (2003).

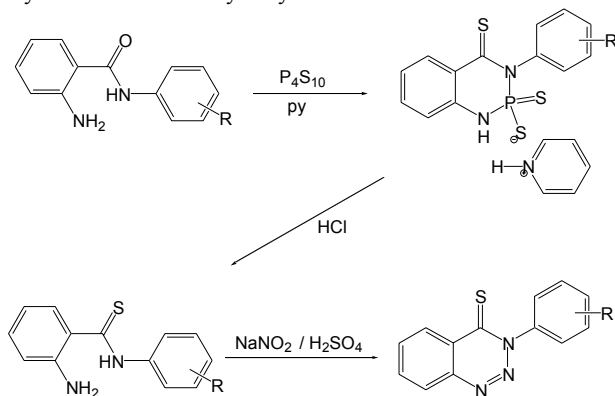
SYNTEZA 3-ARYL-1,2,3-BEZOTRIAZIN-4(3H)-THIONŮ

LENKA KUBICOVÁ, MARTIN PRAVDA a PAVEL SKÁLA

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

V rámci výzkumu¹⁻³ antimykobakteriálních 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionů a jejich analog jsme dospěli ke struktuře 3-aryl-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-thionů (**I**). Tyto látky nebyly dosud v literatuře popsány. Cílem příspěvku bylo najít vhodný postup pro jejich syntézu.

Látky **I** byly připraveny z thioanthranilanilidů diazotací spojenou se spontánní cyklizací (Schema 1). Výchozí thioanthranilanilidy byly syntetizovány thionací anthranilanilidů sulfidem fosforečným v pyridinu a následnou kyselou hydrolyzou vzniklých mezproduktů ve směsi toluenu a vody⁴. Provedením v mikrovlnném reaktoru došlo k podstatnému urychlení obou kroků syntézy thioanthranilanilidů.



Schema 1.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT ČR MSM 11600001.

LITERATURA

1. Waisser K., Macháček M., Dostál H., Gregor J., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Palát K., Jr., Hladůvková J., Kaustová J., Möllmann U.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1902 (1999).
2. Waisser K., Gregor J., Dostál H., Kuneš J., Kubicová L., Klimešová V., Kaustová J.: Farmaco 56, 803 (2001).
3. Waisser K., Gregor J., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Macháček M., Kaustová J.: Eur. J. Med. Chem. 35, 733 (2000).
4. Hanusek J., Hejtmánková L., Kubicová L., Sedláček M.: Molecules 6, 323 (2001).

IZOMERIZACE α -AMINOKYSELÍN PRI REAKCIÁCH S 2-HYDROXY-2-ALKYLTETRALÓNMÍ

BORIS GÁŠPÁR, MAREK PAŽICKÝ, MARTA SALISOVÁ a ANDREJ BOHÁČ

Katedra organickej chémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Mlynská dolina CH-2, 84215 Bratislava, Slovensko
salisova@fns.uniba.sk

Pri snahe o rezolúciu racemického 2-hydroxy-2-metyltetralónu **I** cez diastereoizoméry s L-alanínom sme zistili, že pri reakcii dochádza k racemizácii L-alanínu, (Schéma 1, Tabuľka 1)¹.

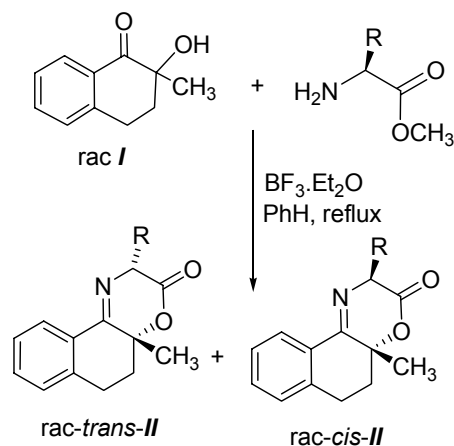


Schéma 1.

Tabuľka 1.: Podmienky a výsledky reakcie L-alaninátu s rac. 2-hydroxy-2-metyltetralónom

Ekv. metylesteru L-alanínu	Čas (h)	Konverzia (%)	II <i>trans</i> / <i>cis</i>
0.5	13	< 10	66 : 34
5	18	> 95	97 : 3

Tieto výsledky nás priviedli k preskúmaniu možnosti využitia uvedenej reakcie na deracemizáciu amino-kyselín (epimerizáciu na α uhlíku aminokyselín), resp. na prípravu neprirodných, D-aminokyselín pri reakcii s enantiomérom čistým 2-hydroxy-2-metyl-tetralónom **I**. Zistili sme však, že pri delení diastereoizomérov **II** na silikagéli dochádza k čiastočnej izomerizácii. Pokúsili sme sa preto o optimalizáciu podmienok epimerizácie pri reakciách racemického 2-hydroxy-2-metyltetralónu resp. 2-hydroxy-2-etyltetralónu s L-alanínom resp. L-fenyl-alanínom.

Autori ďakujú Slovenskej grantovej agentúre za finančnú podporu grantu VEGA 1/0217/03.

LITERATÚRA

1. Solladie-Cavallo A., Šedý O., Sališová M., Schmitt M.: Europ. J. Org. Chem. 17, 3042 (2002).

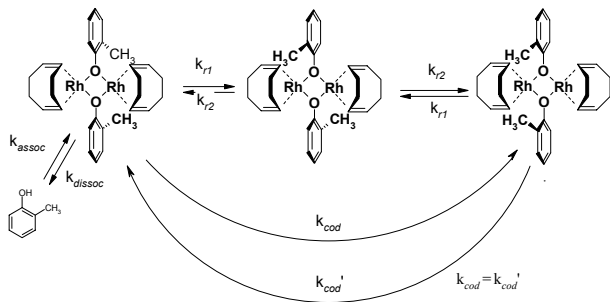
NMR STUDIUM STRUKTURY A DYNAMICKÉHO CHOVÁNÍ CYKLOOKTADIENOVÝCH KOMPLEXŮ RHODIA

JAN SEJBAL^a, JIŘÍ ZEDNÍK^b a JIŘÍ VOHLÍDAL^b

Univerzita Karlova, PrF, ^aKatedra organické chemie, ^bKatedra fyzikální chemie 128 40 Praha 2, Albertov 6
sejbal@natur.cuni.cz; zednik@natur.cuni.cz

Pro testování katalytické aktivity při hydroformylaci¹ byla připravena série komplexů $[\{Rh(\eta^2\text{-cycloocta-1,5-dien})\}_2(\mu\text{-fenoxo})_2]$, kde fenoxo ligandy představoval fenol a všechny tři kresoly.

Na rozdíl od ostatních komplexů, komplex obsahující *o*-kresolový ligand vykazoval podle NMR spekter v roztoku dynamickou rovnováhu majoritní a minoritní komponenty spolu s disociovaným kresolem. Na základě COSY, NOESY, HSQC a HMBC spekter byla pro majoritní komponentu určena struktura s methylovými skupinami *o*-kresolů vedoucími na stejnou stranu roviny tvořené atomy kyslíku a rhodia, u minoritní struktury je konfigurace methylových skupin opačná.



Schema 1. Dynamické rovnováhy u $[\{\text{Rh}(\eta^2\text{-cyclookta-1,5-dien})_2(\mu\text{-(2-Me-fenoxo)}_2)]$ komplexu

Neekvivalence protonových signálů v cyklooktadienových ligandech jednotlivých komponent umožnila studovat probíhající procesy. Rozbor intenzit výměnných krospektrů v EXSY spektrech při teplotách -25°C až 50°C ukázal, že nejrychlejším procesem je rotace cyklooktadienového ligandu, zatímco kresolové ligandy rotují mnohem pomaleji. Za vyšších teplot se uplatňuje i disociace kresolového ligandu. Pro tyto tři procesy byly spočítány hodnoty aktivačních entalpií a entropií.

Tento projekt byl finančně podporován z prostředků grantových agentur GAČR a GAUK.

LITERATURA

1. Kostas I.D., Vallianatou K.A., Kyristis P., Zednik, J. Vohlidal J.: Inorg. Chim. Acta 357, 3084 (2004).

SYNTEZA CHIRÁLNÍCH IMIDAZOLŮ A TVORBA JEJICH KOMPLEXŮ

ROMAN SÍVEK a OLDŘICH PYTELA

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

Již dříve publikovaná^{1,2} úspěšná cesta k přípravě amidů 2-fenylimidazol-4,5-dikarboxylové kyseliny³ a 2-fenylimidazol-4-karboxylové kyseliny byla využita k přípravě relativně rozsáhlé série těchto typů látek. U obou uvedených kyselin byly použity jako aminové složky opticky čisté aminokyseliny (glycin, alanin, valin, fenylglycin, fenylalanin, leucin a isoleucin) a v několika případech i opticky čisté chirální aminy. Všechny připravené látky byly identifikovány

a charakterizovány pomocí ^1H NMR, ^{13}C NMR, elementární analýzou a byla změřena optická otáčivost.

Byla měřena kinetika rozkladu 4-nitrofenylacetátu za přídavku připravených amidů jako nukleofilních katalyzátorů. Nebyl však nalezen očekávaný katalytický efekt. Spektrálně byl sledován vznik komplexů amidů se solemi kovů (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+}) v methanolu a tím byla potvrzena schopnost syntetizovaných látek komplexovat.

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

LITERATURA

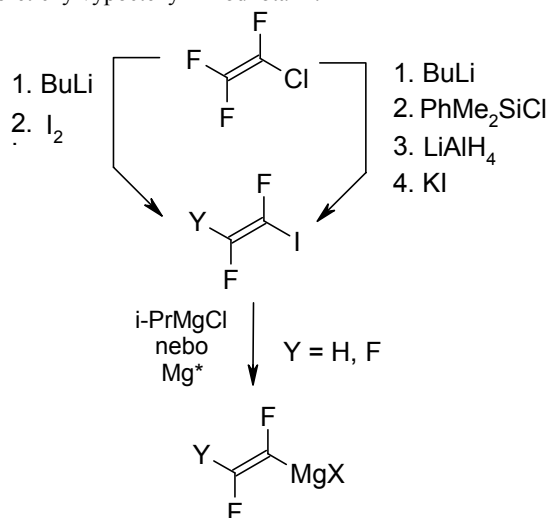
1. Sívek R., Pytela O.: Syntéza chirálních 4,5-substituovaných 2-fenylimidazolů; Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemie; Nymburk, Česká republika, Listopad 28-30 (2003); poster.
2. Sívek R., Pytela O.: Syntéza chirálních derivátů 2-fenylimidazolu; XXVII. Konference organických chemiků, Pardubice, Česká republika, Červen 14-17, 2004; přednáška.
3. Meth-Cohn O., Williams N.J.R.: Tetrahedron 54, 9837 (1998).

PŘÍPRAVA A TEORETICKÉ STUDIUM ORGANOHOŘEČNATÝCH SLOUČENIN NA BÁZI FLUOR(HALO)ETHENŮ A FLUOR(HALO)METHANŮ

MARTIN SKALICKÝ, PETR MACHÁČEK a JAROSLAV KVIČALA

*Ústav organické chemie, VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
martin.skalicky@vscht.cz*

Cílem této práce byla příprava organohorečnatých činidel na bázi fluor(halo)ethenů a fluor(halo)methanů a porovnání jejich naměřených NMR chemických posunů s teoreticky vypočtenými hodnotami.



Z výchozího chlortrifluorethenu bylo lithiací připraveno trifluorethenyllithium¹. Jeho silylace a následná redukce vedla po další transformaci k (Z)-1,2-difluor-2-jodethenu. Reakci

trifluorethenyllithia s jodem byl připraven trifluorjodethen. Oba tyto fluorvinyljodidy byly podrobeny metalacní reakci Riekeho hořčíkem² a transmetalaci isopropylmagnesiumchloridem za vzniku příslušných fluororganohořčnatých sloučenin. Analogicky byl reakcí tribromfluormethanu s Riekeho hořčíkem připraven (tribromfluormethyl)magnesiumbromid.

V teoretické části byly pomocí *ab initio* výpočtů studovány příslušné organohořčnaté sloučeniny – byla provedena geometrická optimalizace a vypočteny ¹⁹F NMR posuny molekul izolovaných nebo solvatovaných dvěma molekulami etherického rozpouštědla. Následně byly teoreticky získané hodnoty porovnány s experimentálními daty získanými nízkoteplotní ¹⁹F NMR spektroskopii.

Práce byla provedena za podpory GA ČR (grant č. 203/02/0716).

LITERATURA

1. Burton D. J., Yang Z.-Y., Morken P. A.: Tetrahedron Lett. 50, 2993 (1994).
2. Rieke R. D., Hudnall P. M.: J. Am. Chem. Soc. 94, 7178 (1972).

ANALÝZA LIGNANŮ *IN VITRO* KULTURY *SCHISANDRA CHINENSIS*

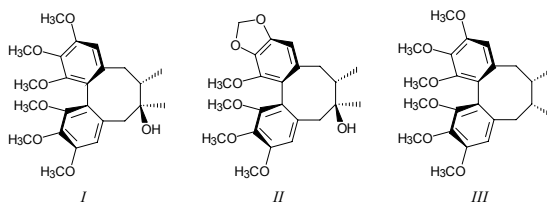
LENKA BŘEZINOVÁ^a, JIŘÍ SLANINA^a, ALEXANDRA SMÍŠKOVÁ^c, HELENA VLAŠINOVÁ^c, PAVEL MUSIL^b a EVA TÁBORSKÁ^a

^aBiochemický ústav a ^bCentrum léčivých rostlin, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského nám. 2, 662 43 Brno, ^cÚstav botaniky a fyziologie rostlin, Agronomická fakulta, Mendlova zemědělská a lesnická univerzita, Zemědělská 1, 613 00 Brno
jlsanina@med.muni.cz

Lignany jsou skupinou sekundárních metabolitů cévnatých rostlin, které se skládají ze 2 fenyylpropanových jednotek. Lignany vykazují antioxidační, antimikrobiální, cytotoxickou, insekticidní a antivirovou aktivitu¹. Některé lignany a jejich deriváty (podofylotoxin a etoposid) našly uplatnění jako léčiva².

V naší práci jsme se zaměřili na analýzu dibenzocyklo[a,c]oktadienových lignanů v *Schisandra chinensis*, která se používá po staletí v tradiční čínské medicíně především jako tonikum a antitusikum. V současnosti je věnována pozornost zejména antioxidační a hepatoprotektivní aktivitě jejich lignanů³.

Stanovili jsme obsah hlavních lignanů v různých částech rostliny a ve vzorcích *in vitro* kultury pomocí optimalizované HPLC metody. Nejvyšší obsah lignanů jsme našli v semenech, hlavním lignanem semen byl schizandrin (**I**) a gomisin A (**II**). Z embrya semen byla odvozena *in vitro* kultura a obsah lignanů byl hodnocen ve všech fázích vývoje embrya. Hlavním lignanem ve vzorcích *in vitro* kultury byl deoxyschizandrin (**III**). Produkce lignanů kulturou byla významně zvýšena světlem a přidávkou polyaminu putrescinu.



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

LITERATURA

1. Charlton J. L.: J. Nat. Prod. 61, 1447 (1998).
2. Canel C., Moraes R. M., Dayan F. E., Ferreira D.: Phytochemistry 54, 115 (2000).
3. Hancke J.L., Burgos R.A., Ahumada F.: Fitoterapia 70, 451 (1999).

BIOLOGICKÁ AKTIVITA KVARTERNÍCH BENZO[c]PHENANTHRIDINOVÝCH ALKALOIDŮ

IVA SLANINOVÁ^a, JIŘÍ ŠINKORA^b a EVA TÁBORSKÁ^c

^aBiologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Tomešova 12, 602 00 Brno; ^bDAKO Cytomation, ^cBiochemický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Komenského nám. 2, 66243 Brno
ipokorna@med.muni.cz

Kvarterní benzo[c]phenanthridinové alkaloidy (QBA), patřící do skupiny izochinolinových alkaloidů, se vyskytují v rostlinách čeledi *Papaveraceae*, *Fumariaceae* a *Rutaceae*. Nejznámějšími a nejvíce prostudovanými jsou alkaloidy sanguinarin a chelerythrin¹. Na našem pracovišti byly ve dvou etapách testovány tyto alkaloidy: sanguinarin (SA), chelerythrin (CHE), sangulutin (SL) chelilutin (CHL), sanguirubin (SR), chelirubin (CHR) a macarpin (MA)². Alkaloidy byly izolovány z *Macleaya microcarpa*³. Byly použity testy na *in vitro* cytotoxicitu (NR-release assay, MTT assay; stanovení IC₅₀) na buněčných liniích různého histogenetického původu HeLa, HL-60, A-431, KF-1. Byl studován mechanismus buněčné smrti testy na apoptózu (Anexin-V FITC, APOTESTTM-FITC, DAKO Cytomation) a ovlivnění cytoskeletu - mikrotubulů (nepřímá imunofluorescence) a aktinových mikrofilament (barvení Rh-phalloidinem).

Vlastnosti alkaloidů vykazovat primární fluorescenci bylo využito při studiu vstupu alkaloidu do buňky a jejich vnitrobuněčné lokalizace.

Cytotoxicita alkaloidů klesala v pořadí: MA>CHE>SA>SR>CHR>CHL, SL. SR, CHE, SA a MA vykazovaly schopnost indikovat programovanou buněčnou smrt (apoptózu).

Práce vznikla za podpory grantu GAČR č. 525/04/0017.

LITERATURA

1. Walterová D., Ulrychová J., Válka I., et al., Acta Univ. Palacki Olomouc Fac. Med. 139, 7 (1995).

- Slaninová I., Táborská E., Bochořáková H., Slanina J.: *Cell Biol. Toxicol.* 17, 51 (2001).
- Dostál J., Táborská E., Slavík J., Potáček M., deHoffmann E.: *J. Nat. Prod.* 58, 723 (1995).

PERFLUORACYLACE FERROCENU

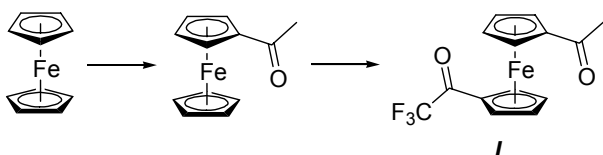
MARIE SOBOCIKOVÁ^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 2030, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz

Komplexy přechodných kovů s cyklopentadienylovými ligandy představují velkou skupinu sloučenin, které mají významné místo v katalýze organických reakcí. Vhodnou substitucí cyklopentadienylového kruhu je možné dosáhnout ladění katalytických vlastností komplexu změnou elektronové hustoty na centrálním atomu kovu a zvýšením sterického bránění v jeho okolí. Jednou z možností přímé funkcionalizace nesubstituovaných cyklopentadienylových komplexů je Friedel-Craftsova acylace¹, která umožňuje zavádění polárních substituentů. Ideální substrátem pro studium v této oblasti je ferrocen, který je přijatelný jak z hlediska finálního, tak z hlediska chemické stability.

Naše pozornost byla zaměřena na přípravu 1,1'-nesymetricky substituovaných acylferrocenů, založená na postupném zavádění dvou různých acylových skupin. Hlavní zájem byl o přípravu nesymetricky substituovaného 1-acetyl-1'-trifluoroacetylferrocenu **I**, jehož příprava nebyla zatím popsána. Přestože mono- a diacylace ferrocenu jsou poměrně dobře prozkoumány, ukázalo se, že se nejedná o zcela triviální záležitost. Nicméně naše snaha byla po mnohých peripetiích korunována úspěchem. V této souvislosti budou diskutovány jak úspěšné, tak neúspěšné syntetické postupy

Schéma 1



Práce byla podpořena grantem GA AV IAA4072203.

LITERATURA

- Hazafy D., Sobociková M., Štěpnička P., Ludvík J., Kotora M.: *J. Fluorine Chem.* 124, 177 (2003).

³²P-POSTLABELING ASSAY - A SUITABLE TECHNIQUE FOR EVALUATION OF THE GENOTOXICITY OF CHEMICALS

MARIE STIBOROVÁ^a, MARTINA RUPERTOVÁ^a, EVA FREI^b and HEINZ H. SCHMEISER^b

^aDepartment of Biochemistry Faculty of Science, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague; ^bDivision of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, Im Neuenheimer Feld 280, 69 120 Heidelberg
e.frei@dkfz-heidelberg.de; h.schmeiser@dkfz-heidelberg.de
stiborov@natur.cuni.cz; martina_rupertova@centrum.cz

The detection of DNA adducts in tissues of organisms (including humans) exposed to chemicals is important to assess the genotoxicity of potential carcinogens. To detect DNA adducts, the most widely used methods include mass spectroscopy, fluorescence spectroscopy, immunoassays and ³²P-postlabeling. Among them, the ³²P-postlabeling method appears to meet best the criteria of sensitivity in low amounts of DNA, and therefore, is most appropriate for biomonitoring human DNA samples. DNA adducts formed by most classes of carcinogens have been subjected to ³²P-postlabeling analysis, ranging from bulky and/or aromatic compounds to small and/or aliphatic compounds. It has also been used, with modifications, to detect apurinic sites in DNA, oxidative damage to DNA, UV-induced photodimers and, to a lesser extent, DNA damage caused by cytotoxic drugs.

The principle of the method is the enzymatic digestion of DNA to nucleotides, 5'-labelling of these nucleotides with radioactive phosphate group, and the resolution, detection and quantitation of the labelled products. Since the development of the original procedure, the method has been modified to increase the sensitivity by enrichment of adducted nucleotides prior to labelling. The increasing use of the ³²P-postlabelling assay for the detection (and/or identification) of DNA adducts in animals and humans exposed to chemicals is attributable to its extremely high sensitivity, without the need to administer radioactive xenobiotics to experimental animals. Here, we review the individual ³²P-postlabeling techniques (standard procedure, enrichment methods) and evaluate critically these assays. We also review the applications of the method to different DNA modifications, and its utilization in human biomonitoring studies. The ³²P-postlabeling method can be used in prospective studies to assess the risk for humans exposed to industrial pollutants, environmental contaminants, food contaminants and drugs. Finally, the method might help to achieve improvements in cancer epidemiology and in the prevention of cancer.

Supported by the Ministry of Industry and Trade of the Czech Republic (grant FD-K/096).

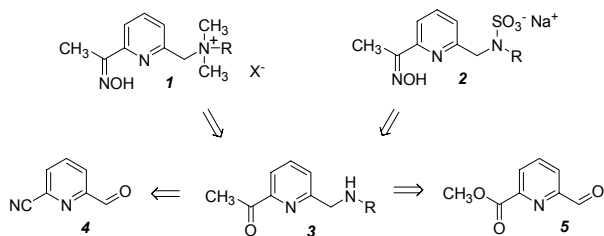
SYNTECKÉ STUDIE SMĚŘUJÍCÍ K AMFIFILNÍM LIGANDŮM NA BÁZI 2,6-DISUBSTITUOVANÝCH PYRIDINŮ

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

^aVysoká škola chemicko-technologická v Praze, Ústav organické chemie, Technická 5, 166 28 Praha 6
svobodoe@vscht.cz

Z předchozích výsledků naší laboratoře je zřejmé, že sloučeniny obsahující 2-(hydroxyiminomethyl)pyridinové

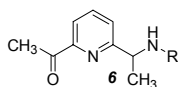
chelátotvorné seskupení jsou velmi dobrými ligandy pro transport iontů přechodných kovů přes kapalnou membránu¹. Je známo, že elektrostatická interakce mezi záporným nábojem povrchu anionické micely a iontem kovu usnadňuje koordinaci tohoto kovu k ligandu zabudovaného v micelě². Pro studium vlivu náboje polární skupiny na koordinaci a transport kovů přes membránu byly navrženy látky **1** a **2**.



Schema 1. Retrosyntetická analýza.

Retrosyntetickou analýzou cílových struktur lze dospět ke klíčovému meziproductu, kterým je 2-acetyl-6-alkylaminomethylpyridin **3**. Ten lze připravit např. z 6-formyl-2-kyanopyridinu **4** (cit.³) kondenzací s příslušným alkylaminem a adicí methylmagnesium-jodidu nebo z methyl-6-formylpikolinátu **5**, připraveného parciální redukcí dimethylpyridin-2,6-dikarboxylátu⁴.

Přes obtíže vyskytující se při ověřování schůdnosti syntetického postupu jsme připravili 6-acetyl-2-(1-alkylamino)ethylpyridin **6**, modifikovaný klíčový meziproduct.



Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy za finanční podporu projektu číslo: MSM 223100001.

LITERATURA

1. Svobodová E., Cibulka R., Hampl F., Liška F.: Chem. Listy 95, 768 (2001).
2. Son S. - G., Hebrant M., Tecilla P., Scrimin P., Tondre Ch.: J. Phys. Chem. 96, 11072 (1992).
3. Eichinger K., Berbalk H., Kronberger H.: Synthesis 1982, 1094.
4. Masiero S., Fini F., Gottarelli G., Spada G. P.: J. Chem. Res. Miniprint 10, 2736 (1998).

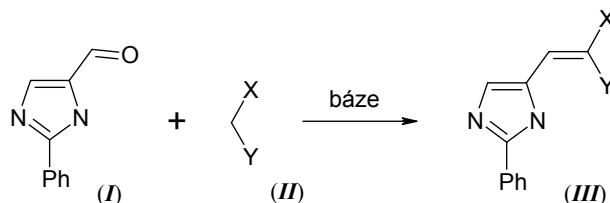
SYNTEZA DERIVÁTŮ 2-FENYLIMIDAZOLU S VYUŽITÍM ALDOLOVÉ KONDENZACE

TOMÁŠ SZOTKOWSKI a OLDŘICH PYTELA

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Čs. Legií 565, 532 10 Pardubice
Tomas.Szotkowski@upce.cz

Práce se zabývá možností přípravy prekurzorů chirálních derivátů 2-fenylimidazolu. Z literatury je známo využití aldehydu odvozeného od imidazolu k syntéze derivátů imidazolu pomocí aldolové kondenzace¹. V této práci je

použitou výchozí látkou pro syntézu 2-fenyl-4-formylimidazol (**I**). Jeho kondenzací s vhodnými substráty s aktivní methylenovou skupinou (**II**) za bazické katalýzy vznikají nenasycené deriváty obecného vzorce (**III**). Alespoň jeden ze substituentů X, Y musí být silně elektronakceptorním substituentem typu CN, COOR, COOH, COR, apod. Struktura produktu obsahující dvojnou vazbu a dvě další funkční skupiny představuje vhodnou výchozí látku pro následné vybudování chirálního centra v molekule. Schema 1. Obecná rovnice aldolové kondenzace.



Bylo připraveno 10 dosud nepublikovaných látek – produktů aldolové kondenzace. Tři z nich se ukázaly jako vhodné substráty pro další přeměny na chirální látky. Celkem bylo připraveno 5 rovněž dosud nepublikovaných chirálních derivátů. Struktura všech produktů byla potvrzena pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie.

Práce vznikla za finanční podpory grantu č. 203/02/0750 GA ČR.

LITERATURA

1. McNab H., Thornley C.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 2203.

PRÍPRAVA FEROCÉNOVÉHO ANALÓGU 2-HYDOXY-2-METYL-TETRALÓNU

ANDREA ŠKVORČOVÁ, MARTA SALIŠOVÁ a ANDREJ BOHÁČ

Katedra organickej chémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, Mlynská dolina CH-2, 84215 Bratislava, Slovensko
salisova@fns.uniba.sk

Prírodné, enantioméne čisté α-hydroxyketóny typu α-hydroxypinanónu sa využívajú ako pomocné chirálne zlúčeniny pri cielenej syntéze prírodných aj neprirodných α-aminokyselín, modifikáciou glycinu^{1,2,3}. V posledných rokoch sa venuje pozornosť syntetickému analógu α-hydroxypinanónu - 2-hydroxy-2-metyltetralónu.

Zaujala nás možnosť prípravy prikondenzovaného feroce-nového analógu cyklického α-hydroxyketónu a jeho reaktivita pri stereoselektívnej syntéze α-aminokyselín.

Východiskovú zlúčeninu - prikondenzovaný feroce-nylén-cyklohexanón **I** sme pripravili známou štvorstupňovou syntézou z feroce-nu⁴. Snaha o jednoduchú prípravu tejto zlúčeniny reakciou feroce-nu s butyrolaktónom nebola zatiaľ úspešná. Požadovaný hydroxyketón **IV** sme pripravili sledom reakcií uvedených na schéme 1. Zistili sme, že pri reakcii hydroxyketónu **IV** s metyl glycinátom nedochádza k tvorbe

odpovídajícího iminolaktónu, ale reakce sa zastaví v štádiu iminoesteru, podobne ako pri reakcii s α -hydroxypinanónom.

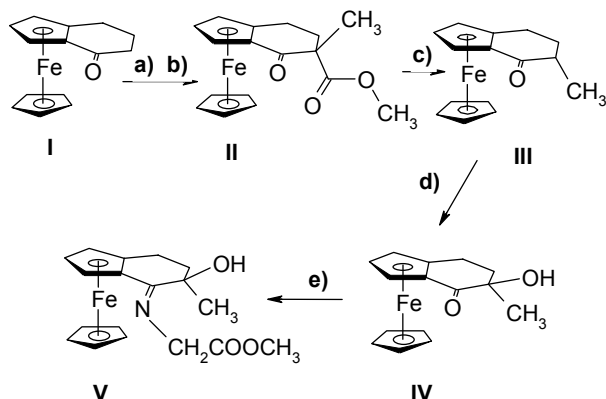


Schéma 1. a) 1/NaH, DMC, b) MeI, c) 8% aq. KOH, d) O₂, 50% NaOH, P(OMe)₃, TEBA, e) metyl glycinát, BF₃.Et₂O, benzén

Autori ďakujú Slovenskej grantovej agentúre za finančnú podporu grantu VEGA 1/0217/03.

LITERATURA

1. Yamada S., Oguri T., Shioiri T.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1976, 136.
2. Bajgrowicz J.A., Cossec B., Pigier Ch., Jacquier R., Viallefont P.: Tetrahedron Lett. 24, 3721 (1983).
3. Solladié – Cavallo A., Simon M. C., Schwarz J.: Organometallics 12, 3743 (1993).
4. Schlögl K., Fried M., Falk H.: Monatsh. Chem. 95, 558 (1964).

UPLATNĚNÍ 3,7-ANHYDRO-2-DEOXYOKTOS V SYNTÉZE OLIGOPYRROLOVÝCH MAKROCYKLŮ

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

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

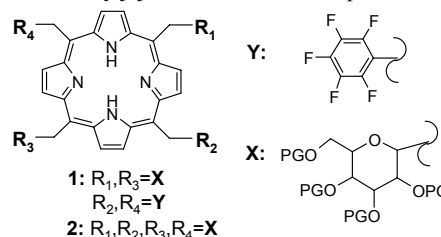
Sloučeniny, ve kterých je aktivní chromofor spojen s vektorem na bázi peptidu, oligonukleotidu nebo sacharidu¹, jsou předmětem intenzivního výzkumu. Použití chirálního polyhydroxylovaného vektoru, v tomto případě sacharidu, předurčuje tyto supramolekulární syntony jako prostředky pro molekulární rozpoznávání v polárním (vodném, biologickém, atd.) prostředí²⁻³. Podobné látky byly již testovány jako fotosenzibilizátory pro fotodynamickou terapii a byly potvrzeny jejich interakce s DNA a nukleotidy⁴.

Tématem prezentované práce je konstrukce konjugátů typu sacharid-oligopyrrol, kde je cukerná část připojena k makrocyklu pomocí robustní kovalentní vazby C-C. Na rozdíl od klasické O-glykosidické vazby jsou použité

„C-glykosidy“ odolné vůči hydrolytickému, potažmo enzymovému štěpení.

Syntetická část projektu je zaměřena především na syntézu *meso*-C-glykosylovaných porfyrinů. Pro jejich syntézu byly použity dvě základní strategie. První, vedoucí k oligopyrrolu 1, je založena na postupné výstavbě z bipyrrolových prekurzorů, zatímco druhá, vedoucí k porfyrinovému typu 2, vychází z přímé cyklizace 3,7-anhydro-2-deoxy-oktos s pyrrolem.

Byla připravena a charakterizována serie nových látek a dále bylo testováno jejich vlastnosti a další použití.



Tato práce byla podporována MŠMT projekt č. 223300006 (LK), COST D-31 IP04OCD31.001 (PD) a částečně projektem Z4 055 905 (PS).

LITERATURA

1. Mikata Y., Ouchi Y., Tabata K., Ogura S.-I., Okura I., Ono H., Yano S.: Tetrahedron Lett. 8, 3007 (1998).
2. Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: Org. Biomol. Chem. 1, 3458 (2003).
3. Dukh M., Drašar P., Černý I., Pouzar V., Shriver J. A., Král V., Sessler J. L.: Supramolecular Chem. 14, 237 (2002).
4. Sirish M., Schneider H.-J.: Chem. Commun. 2000, 23.

ODHAD RIZIKA EXPOZICE SMĚSÍM CHEMIKÁLIÍ, IDENTIFIKACE NEBEZPEČNOSTI A ROZDĚLOVACÍ KOEFICIENTY

MILON TICHÝ^a, VIKTOR MEJSTRÍK^b, IVETA HANZLÍKOVÁ^a, MARIÁN RUCKI^a, ZDENĚK ROTH^a, LADISLAV FELTL^c

^aStátní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 10042 Praha 1; ^bCentrum ekologie, toxikologie a analytiky Výzkumného ústavu organických syntéz as., Rybitví 296, 53218 Pardubice 20; ^cKatedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 2030, Praha 2. viktor.mejstrik@vuos.cz; mtichy@szu.cz

První krok při odhadu rizik expozice chemikáliím je identifikace hazardu – odhad nebezpečnosti (toxicity). U směsí látek je to prováděno za předpokladu aditivity jejich účinností, tj. úměrně zastoupení chemikálie ve směsi jsou v celkové toxické účinnosti směsi sčítány odpovídající díly. Ve studiích s binárními směsmi jsme u indexu akutní toxicity (EC50 *Tubifex tubifex*) prokázali, že předpokladem aditivity může být odhad nebezpečnosti až o tři řády chybný¹. Tuto problematiku jsme studovali technikami analýzy QSAR² v rozsahu molárního zlomku 0 - 1. U směsi benzenu s ethanolom byla nalezena inhibice, benzenu s anilinem potenciace, jen u směsi

benzenu s nitrobenzenem aditivita. Další chyba může být způsobena tím, že vzájemné ovlivnění látek při účinku někdy závisí na poměru látek ve směsi (charakterizováno molárním zlomkem): podle toho může nastat inhibice i potenciace, nebo se v úzké části hodnot molárního zlomku může vedle aditivity objevit výrazná ne-aditivita. Nálezky budou prezentovány. Tyto studie se mohly uskutečnit díky stanovení indexu akutní toxicity rychlým laboratorním testem na oligochaete *Tubifex tubifex* (nitěnky) testu, jehož validace probíhá³. Index měřený s nitěnkami těsně koreluje v sériích látek i s LD₅₀ stanovenou na potkanech nebo na dalších testovaných objektech⁴. Pokud se projeví interakce mezi účinky chemikálií na indexu měřeném na nitěnkách, projeví se i na LD₅₀ stanoveném na potkanech. Je hledána fyzikálně-chemická vlastnost, která by se chovala podobně. Vhodné se zdají opět rozdělovací koeficienty jako pro individuální chemické sloučeniny. Příklady budou ukázány na rozdělovacích koeficientech látek, jsou-li v binární směsi, mezi vodný roztok a vzduch⁵ a mezi oktanol a vodu.

Práce byly podpořeny granty GA ČR 305/03/1169, 203/00/1619, IGA MZ ČR NJ/7435-3 a MŽP ČR VaV/340/2/01.

LITERATURA

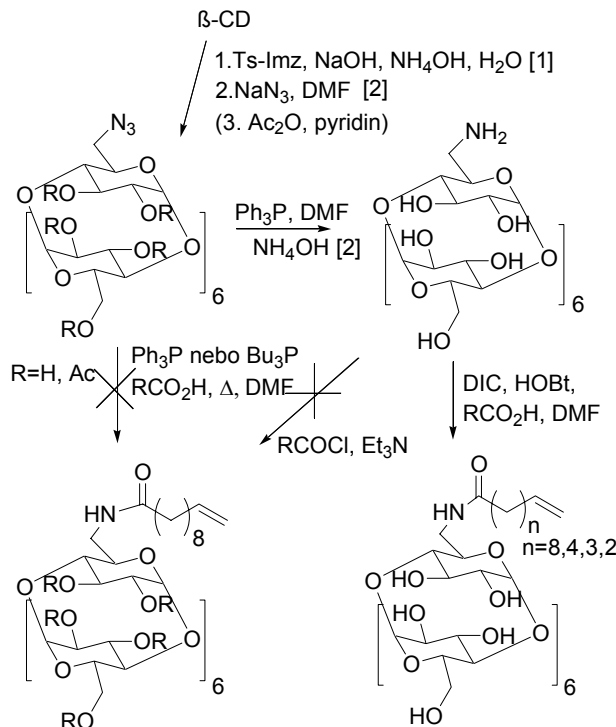
1. Tichý M., Bořek-Dohalský V., Rucki M., Reitmajer J., Feltl L.: Int. Arch. Occup. Environ. Health 75 (Suppl.), S133 (2002).
2. Tichý M., Cikrt M., Roth Z., Rucki M.: SAR QSAR Environ. Res. 9, 155 (1998).
3. Tichý M., Rucki M.: Pracov. Lék. 48, 225 (1996).
4. Tichý M., Bořek-Dohalský V., Rucki M.: v knize *Progress in reduction, refinement and replacement of animal experimentation* (Balls M., van Zeller A.-M., Halder M.E., red.), Elsevier BV 513 (2000).
4. Reitmajer J., Feltl L., Roth Z., Tichý M.: Chem. Listy, zasláno do tisku (2004).

SYNTEZA 6'-ALKENOYLAMINO-6'-DEOXY DERIVÁTŮ β-CYKLODEXTRINU JAKO MODIFIKÁTORŮ SENZORICKÉ ODEZVY PORÉZNÍHO KŘEMÍKU

TOMÁŠ TROJAN a JINDŘICH JINDŘICH

Katedra organické a jaderné chemie, PrF UK Praha, Hlavova 8, 128 43, Praha 2
jindrich@natur.cuni.cz

Cykloextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy. Významnou vlastností CD a jejich derivátů je schopnost tvořit inkluzní komplexy s organickými molekulami. Vzhledem k jejich selektivnímu komplexačnímu schopnostem je možno CD deriváty použít jako rozpoznávací element chemosenzoru, kde transducery jsou nejčastěji optické. Lze předpokládat, že CD navázaný na povrch porézního křemíku (PS) bude ovlivňovat luminiscenci, kterou PS vykazuje při osvětlení UV zářením. PS má na svém povrchu Si-H vazby, na které je možno hydrosilylační reakcí ukotvit CD deriváty nesoucí koncovou dvojnou vazbu. Syntézu těchto derivátů ukazuje schema.



Projekt je podporován granty GAUK 424/2004/B-CH/PrF, MŠM 113100001.

LITERATURA

1. Brady B., Lynam N., O'Sullivan T., Ahern C., Darcy R.: Org. Synth. 77, 220 (2000).
2. Baugh S. D. P., Yang Z., Leung D. K., Wilson D. M., Breslow R.: J. Am. Chem. Soc. 123, 12488 (2001).
3. Lee W.-S., Ueno A.: Macromol. Rapid Commun. 22, 448 (2001).

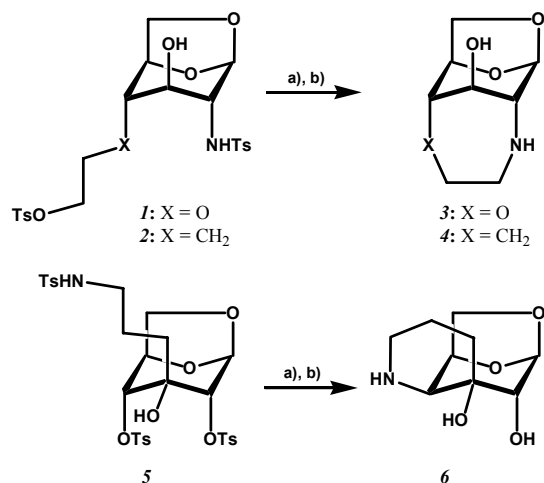
HETEROCYKICKÉ MODIFIKACE NĚKTERÝCH AMINO-1,6-ANHYDRO-DEOXY-β-D-HEXOPYRANOS

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

^aKatedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 120 00 Praha 2 ^bÚstav organické chemie a biochemie, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6; ^cKatedra anorganické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 120 00 Praha 2
tomastrtek@email.cz; mila@natur.cuni.cz;
trnka@natur.cuni.cz; budesinsky@uochb.cas.cz;
cisarova@natur.cuni.cz

Mnoho přírodních glykokonjugátů včetně aminoglykosidových antibiotik obsahuje vedle méně obvyklých aminosacharidů i 2-amino-2-deoxy-D-glukopyranosu. Její modifikace mohou interagovat s ribosomální RNA bakterií¹ nebo zasahovat do biosyntézy glykokonjugátů.

Připravili jsme nová analoga 2-amino-2-deoxy-D-glukopyranosy (**3**, **4**) obsahující oxazepanový a azepanový kruh. Prekursory **1**, **2** byly připraveny z 1,6-anhydro- β -D-glukopyranosy v osmi krocích. Jejich paralelní cyklizace následovaná *N*-detosylací poskytla látky **3** a **4**. Pokusy o kyselou hydrolýzu a acetolýzu 1,6-anhydro vazby byly neúspěšné a nebylo tak zatím dosaženo kompletního odchránění. Stejný sled reakcí byl použit při přípravě derivátu 4-amino-4-deoxy-D-gulopyranosy (**6**) ze sloučeniny **5**.



Schema 1: a) K_2CO_3 , DMF; b) naftalenid sodný, DME.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného projektu MSM 1131 00001.

LITERATURA

1. Rosenbohm C., Berghe D.V., Vlietinck A., Wengel J.: *Tetrahedron* 57, 6277 (2001).

KATALYTICKÁ DEALLYLACE ALLYLMALONÁTŮ

DAVID NEČAS^a, MATYÁŠ TURSKÝ^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

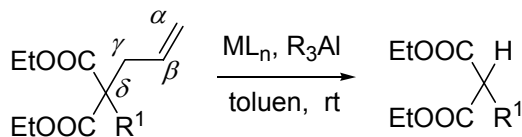
^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 2030, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
kotora@natur.cuni.cz; tursky@natur.cuni.cz

Alkeny podléhají řadě reakcí vyvolaných komplexy přechodných kovů. Stechiometrickým či katalytickým množstvím komplexů je možné provést např. cykloisomerace¹, polymerace² nebo cykloadice³. V prvním kroku obvykle vzniká organokovová sloučenina s vazbou uhlík-kov, která se dále může účastnit tvorby jedné či více nových vazeb uhlík-uhlík. Alternativně může dojít i ke štěpení sousedních C-C vazeb. Tento jev byl však zatím znám převážně jen u pnutých cyklických systémů⁴ a v alicyklické řadě se vyskytuje spíše výjimečně⁵.

Při studiu katalytických cyklizací některých 2-chlor- α,ω -dienů jsme zjistili, že za určitých podmínek nedochází k cyklizaci na deriváty cyklopentanu, nýbrž k přerušení C-C

vazby v poloze γ,δ a tím ztrátě allylového fragmentu⁶. Podrobným studiem bylo zjištěno, že ke ztrátě allylového fragmentu dochází u celé řady sloučenin, které na δ -uhlíku nesou elektronakceptorovou skupinu⁷.

Bude diskutován vliv substituce dienu a použitého komplexu přechodného kovu na průběh reakce, předpokládaný reakční mechanismus a její další syntetické využití.



Práce byla podpořena grantem FRVŠ č.2800.

LITERATURA

1. Grigg R., Malone J.F., Mitchell T.R.B., Ramasubbu A., Scott R.M.: *J.Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1980, 1745.
2. Chen E.Y.X., Marks T.J.: *Chem. Rev.* 100, 1391 (2000).
3. Ohara H.: *Chem. Lett.* 2001, 624.
4. Bishop K.C. III.: *Chem. Rev.* 76, 461 (1976).
5. Yamazaki T., Kasatkin A., Kawanaka Y., Sato F.: *J. Org. Chem.* 61, 2266 (1996).
6. Nečas D., Kotora M., Císařová I.: *Eur. J. Org. Chem.* 126,1280 (2004).
7. Nečas D., Turský M., Kotora M.: *J. Am. Chem. Soc.* 126, 10222 (2004).

KONFORMAČNÍ ANALÝZA KARBAANALOGŮ DISACHARIDŮ S VYUŽITÍM MM3 A PM3 METOD

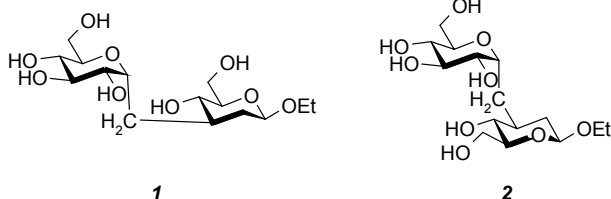
ŠTĚPÁN VALENTA, IVAN RAICH
a LADISLAV KNIEŽO

Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha, valentas@vscht.cz

Karbaanaloga disacharidů jsou významnou skupinou látek, odvozených od disacharidů nahrazením glykosidického kyslíku methylenovou skupinou. Tato záměna má za následek změnu reaktivity karbaanalogů při biologických dějích, kterých se za normálních podmínek účastní disacharidy, a využívá se jí například při terapii různých chorob nebo enzymových studiích.

Při studiu prostorového uspořádání karbaanalogů **1** a **2** a odpovídajících *O*-glykosidů bylo provedeno systematické mapování konformačního prostoru. S využitím silového pole MM3(96)¹ byly na úrovni molekulové mechaniky provedeny geometrické optimalizace serií více než 100 000 vstupních konformací pro všechny studované látky. Výpočty byly provedeny s konstantní a také „distance dependent“ dielektrickou konstantou. Alternativně bylo zjednodušené systematické mapování provedeno i na PM3 úrovni, při kterém byla využita částečná symetrie studovaných látek. Byl studován i vliv rozpouštědla na geometrii zkoumaných molekul. Rozpouštědlo bylo simulováno solvatačním modelem CPCM, opět na PM3 úrovni. Všechny semiempirické výpočty byly provedeny v programu Gaussian03W (cit. ²).

Výsledky byly zpracovány do podoby energetických konturových map v závislosti na glykosidických torzích Φ a Ψ a byly rovněž porovnány s experimentálními NMR daty.



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

LITERATURA

1. Allinger N. L., Yuh Y. H., Lii J. H.: J. Am. Chem. Soc. 111, 8551 (1989).
2. Frisch M. J. *et al.*, Gaussian 03W, Rev. B03, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

LIPIDICKÉ SLOŽKY FEROMONŮ ČMELÁKŮ A JEJICH BIOSYNTÉZA

IRENA VALTEROVÁ^a, ANNA LUXOVÁ^{a,b}, PAVEL JIROŠ^{a,b} a ALEŠ SVATOŠ^{a,c}

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha; ^bÚstav chemie přírodních látek, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha; ^cMax Planck Institute for Chemical Ecology, Winzlaer Str., Jena, Germany
irena@uochb.cas.cz; svatos@ice.mpg.de;
luxova@uochb.cas.cz

Samčí značkovací feromony jsou produkovány labiální žlázou a uplatňují se v předkopulační fázi vývoje kolonie čmeláků¹. Biosyntetické cesty vedoucí k jejich vzniku byly studovány pomocí série *in vitro* a *in vivo* experimentů. Preparované žlázy druhu *Bombus lucorum* byly inkubovány *in vitro* s deuteriem značenými mastnými kyselinami o délce řetězce 12–18 a dále s d_5 -ethanolem a d_4 -methanolem. Ve všech případech se tvořily estery. Ethylestery a v menší míře i methylestery vznikaly z deuteriem substituovaných mastných kyselin. Při inkubaci ekvimolární směsi kyselin C_{12} – C_{18} byla pozorována preference pro tvorbu esterů s kratším kyselinovým řetězcem (12, 14). Při *in vitro* inkubacích jsme nenalezli žádné nenasyčené metabolity, přestože hlavní složkou feromonu je ethyl-tetradec-9-enoát a desaturace by se dala očekávat. To byl hlavní rozdíl mezi experimenty *in vitro* a *in vivo*, při nichž nenasyčené metabolity vznikaly ve velkém množství².

Inkubace žlázy z deuteriem substituovaným ethanolem a methanolem vedla ke vzniku směsi příslušných esterů mastných kyselin. Analýza homogenizované tkáně labiální žlázy prokázala obsah velkého množství volných mastných kyselin, které byly ve tkáni přítomny zhruba ve stejném poměru, v jakém jsou jejich ethylestery obsaženy ve feromonu. Předpokládáme, že kyseliny jsou uloženy v labiální žláze a v případě potřeby se z nich tvoří estery za katalýzy esterázou. Zdá se, že poměr esterů ve feromonu není dán

selektivitou této esterázy, ale dostupností prekurzorů, tj. mastných kyselin. Zda jsou tyto kyseliny transportovány do žlázy ze zásobních tuků či syntetizovány *de novo* nelze z dosavadních pokusů zatím rozhodnout.

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

LITERATURA

1. Kullenberg B., Bergström G., Stållberg-Stenhagen S.: Acta Chem. Scand. 24, 1481 (1970).
2. Luxová A., Valterová I., Stránský K., Hovorka O., Svatoš A.: Chemoecology 13, 81 (2003).

PREPARATION OF STRUCTURAL ELEMENTS OF THE CAPSULAR POLYSACCHARIDES

JAN VESELY^a, STEFAN OSCARSON^b, MIA ALPE^b and TOMÁŠ TRNKA^a

^aDepartment of Organic Chemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Praha 2; ^bDepartment of Organic Chemistry, Arrhenius Laboratory, Stockholm University, S- 106 91 Stockholm, Sweden
s.oscarson@organ.su.se; jxvesely@prfdec.natur.cuni.cz

Cryptococcus neoformans, an opportunistic fungal pathogen, causes severe diseases, including meningitis, and death, especially in immunodeficient patients^{1,2}. *C. neoformans* is classified into the four different serogroups A, B, C and D on the basis of the structure of the capsular polysaccharide (CPS). Typically, these structures consist of a linear (1→3)-linked α -D-mannopyranosyl backbone substituted with β -D-xylopyranosyl, β -D-glucopyranosyluronic acid and 6-O-acetyl moieties.

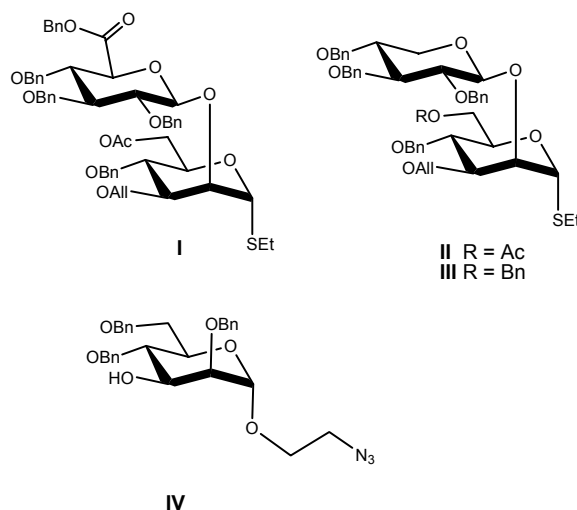


Fig 1.

The glucuronic acid residue is always attached *via* a β -(1→2) linkage to a mannosyl moiety in the backbone; whereas the xylose residues can be bound either through β -(1→2) or β -(1→3) linkages.

(1→4) linkage. The 6-positions of mannosyl residues not carrying a glycosyl substituent at position 4 are acetylated in an uneven manner. Although little is known about this acetylation pattern, it is thought to be important to the biological activity of *C. neoformans*³.

An attractive synthetic pathway to various CPS structures would be to first build up mono- and disaccharide building blocks corresponding to the substituted mannose motives and then combine these through the formation of the internal α -(1→3) linkages of the mannan backbone. With four building blocks (Fig.1) all possible structures could then, at least theoretically, be constructed. The successful formation and subsequent assembly of some analogs of the basic core of CPS of *Cryptococcus neoformans* will be presented.

Supported by GAUK No. 244/2003, MSM No. 1131 0001.

REFERENCES

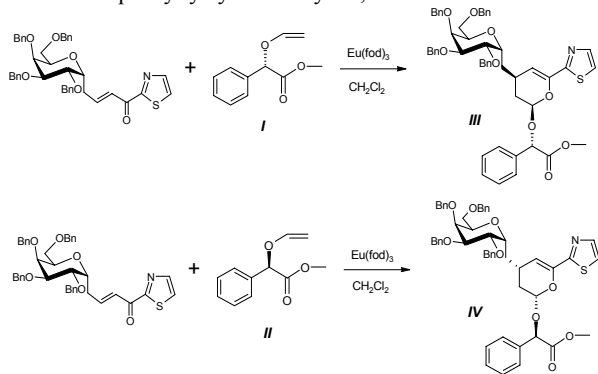
1. Varki A.: Glycobiology 3, 97 (1993).
2. Bhattacharjee A. K., Bennet J. E., Glaudemans C. P. J.: Rev. Infect. Dis. 6, 619 (1984).
3. Belay T., Cherniak R.: Infect. Immun. 63, 1810 (1995).

PŘÍPRAVA NOVÝCH TYPŮ ANALOG DISACHARIDŮ

ONDŘEJ VÍCH, PETR ŠTĚPÁNEK a LADISLAV KNIEŽO

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28, Praha 6
ondrej.vich@vscht.cz

Nedávno jsme publikovali přípravu (1→3)-C-disacharidů, kde v klíčovém kroku syntézy vznikaly dva diastereoizomerní cykloadukty¹. V tomto příspěvku uvádíme postup, pomocí kterého lze připravit stereoselektivně jednotlivé stereoizomery. Pro tento účel byly použity chirální vinyl étery **I** a **II**², které po cykloadici s výchozím chráněným oxadienem poskytly cykloadukty **III**, **IV**.



Za účelem stanovení absolutní konfigurace u získaných diastereoizomerů **III**, **IV** jsme v cykloaduktu **III** hydrogenaci na palladiu současně zredukovali dvojnou vazbu a odstranili benzylové chránicí skupiny. X-ray analýza krystalického produktu umožnila přiřadit konfiguraci na nově vzniklých stereocentrech látky **III**. V dalších krocích jsme se

pokusili o transformaci získaných cykloaduktů na cílové C-disacharidy.

Tato metoda umožňuje stereoselektivní přípravu (1→3)-C-disacharidů, kde se jako výchozí látky dají použít různě vhodně chráněné monosacharidy.

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

LITERATURA

1. Štěpánek P., Vích O., Kniežo L., Dvořáková H., Vojtíšek P.: Tetrahedron: Asymmetry 15, 1033 (2004).
2. Dujardin G., Rossignol S., Brown E.: Synthesis 1998, 763.

ANTIMYKOBAKTERIÁLNĚ AKTIVNÍ 5,7-DI-*terc*-BUTYLBENZOXAZOLY

JARMLA VINŠOVÁ, K. ČERMÁKOVÁ

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

Benzoxazolové deriváty bývají v literatuře považovány za strukturní izostery přírodně se vyskytujících nukleových bází adeninu a guaninu, což jim dovoluje snadno interagovat s biopolymery živých systémů. Jsou studovány především pro své antimikrobiální, antifungální, antivirotické a protinádorové aktivity, též jako insekticidy, herbicidy, anthelmintika, dále jako antagonisté histaminových receptorů a fluorescenční barviva¹.

Při studiu reaktivity 3,5-di-*terc*-butyl-1,2-benzochinonu s aminokyselinami byla připravena řada derivátů 5,7-di-*terc*-butylbenzoxazolů substituovaných v poloze 2 zbytkem aminokyselin. Jejich zjištěná antimykobakteriální aktivita dala podnět pro přípravu série těchto derivátů substituovaných v poloze 2 aromátem, u něhož byly obměňovány substituenty na základě Toplissova schématu. Z dalších substituentů byly vybrány některé aromatické heterocykly. Výchozí 4,6-di-*terc*-butyl-2-aminofenol byl připraven několika postupy, z nichž optimální se zdá být reakce 3,5-di-*terc*-butyl-1,2-benzochinonu s amoniakem s následnou redukcí chinoniminu hydridem sodnoboritým. Tato reakce nevede k tetra-*terc*-butyl-fenoxazinovým vedlejším produktům, které vznikají při redukcí 4,6-di-*terc*-butyl-2-nitrofenolu a znepříjemňují izolace a čištění finálních látek. 5,7-Di-*terc*-butylbenzoxazolové deriváty byly připraveny reakcí 4,6-di-*terc*-butyl-2-aminofenolu s odpovídajícím aldehydem a následnou cyklizací příslušné Schiffovy báze.

Antibakteriální aktivita byla stanovena v National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), v rámci vyhledávacího programu TAACF (USA) vůči *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. U několika derivátů byla nalezena 90 - 100% aktivita. Tyto benzoxazoly postoupily do dalšího stupně testování.

Práce vznikla za finanční podpory grantu IGA MZ 1A/8238-3.

LITERATURA

1. Vinšová J.: Ces. Slov. Farm. 52, 282 (2003).

A REGIOSPECIFIC ROUTE TO C-D-GALACTOFURANSYLIC ONE-CARBON SYNTHONS. SYNTHESIS OF 2-C-GLYCOSYLBENZIMIDAZOLS

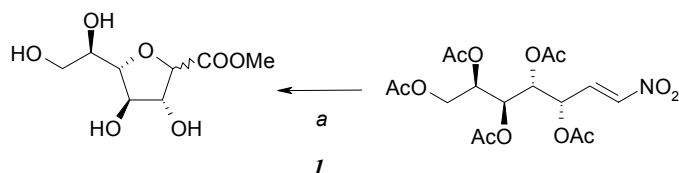
MICHAL VOJTECH, M. PETRUŠOVÁ, and L. PETRUŠ

Institute of Chemistry, Slovak Academy of Sciences, SK-84538 Bratislava, Slovakia
chemmvot@savba.sk

D-Galactofuranose is one of the sugar units that are essential for the production of the glycans found in the cell walls of many pathogenic microorganisms causing mycobacterial infections such as leprosy and tuberculosis^{1,2}. Thus, the compounds that mimic D-galactofuranose and interfere with the biosynthetic enzymes that produce and utilise this sugar in its furanoic form may represent a novel therapeutic strategy for the treatment of these mycobacterial infections.

An array of C-D-galactofuranosyl compounds that originate in 2,5-anhydro-3,4,6,7-tetra-O-benzoyl-D-glycero-L-manno-heptononitrile (β -D-galactofuranosylcyanide) and target at the aforementioned applications has been described recently³. This contribution suggests an alternative approach and is based on a recently described, regiospecific 2,5-anhydring-closure of the *in situ* generated 1,2-dideoxy-1-nitroald-1-enitols that are consecutively transformed by a Nef related reaction to stable C-furanosyl compounds⁴.

Thus, 1,2-dideoxy-1-nitro-D-galacto-hept-1-enitol peracetate (**1**), on treatment with methanolic hydrogen chloride and dependent on the acid concentration, gives either an "anomeric" mixture of methyl D-galactofuranosylmethanates (*a*) or that of D-galactofuranosylmethanal dimethyl acetals (*b*).



Starting from the corresponding glycosylmethanal dimethyl acetals, the contribution describes also a new method of the synthesis of 2-C-glycosylbenzimidazoles with α -D-galactofuranosyl, β -D-galactofuranosyl, β -D-glucopyranosyl, β -D-galactopyranosyl, β -D-mannopyranosyl, and α -D-arabinopyranosyl configurations.

The work was supported by the APVT-51-039802 and VEGA-7144/00 grants.

REFERENCES

1. Brennan P. J., Nikaido H.: Ann. Rev. Biochem. 64, 29 (1995).
2. Brennen P. J., Besra G. S.: Biochem. Soc. Trans. 25, 188 (1997).
3. Owen D. J., Thomson R. J., von Itzstein M.: Carbohydr. Res. 337, 2017 (2002).
4. Petruš L., Petrušová M., Pham-Huu D.-P., Lattová E., Pribulová B., Turjan J.: Monatsh. Chem. 133, 383 (2002).

POLYPYRROLE-FUNCTIONALIZED POROUS SILICON – NOVEL MATERIAL FOR DETECTION OF ORGANIC ANALYTES IN GAS PHASE

VLADIMÍR VRKOSLAV^a, IVAN JELÍNEK^a,
GABRIELA BRONCOVÁ^b, HANA BŘEZNOVÁ^b,
VLADIMÍR KRÁL^b a JURAJ DIAN^c

^aCharles University Prague, Department of Analytical Chemistry, Hlavova 2030, CZ-128 40 Prague, ^bInstitute of Chemical Technology, Technická 5, CZ-166 28 Prague, ^cCharles University Prague, Department of Chemical Physics and Optics, Ke Karlovu 3, CZ-121 16 Prague

Electrodeposition of polymer film on porous silicon surface enabled to improve its photoluminescence properties for sensor applications¹. Polypyrrole has been electrodeposited on porous silicon from 0.1 M pyrrole solution in 0.05 M tetrabutylammonium perchlorate/acetonitrile supporting electrolyte. The growth of polypyrrole layer on porous silicon surface is evident from voltammograms in Fig.1.

We observed change of photoluminescence quenching response and operational stability enhancement from polypyrrole impregnated porous silicon samples as compared to standard porous silicon. From concentration dependence of photoluminescence quenching response to various amounts of linear alcohols in gas phase we determined change of sensor response sensitivity due to polypyrrole functionalization; from long-term evolution of porous silicon photoluminescence intensity we evaluated operational stability of sensor elements.

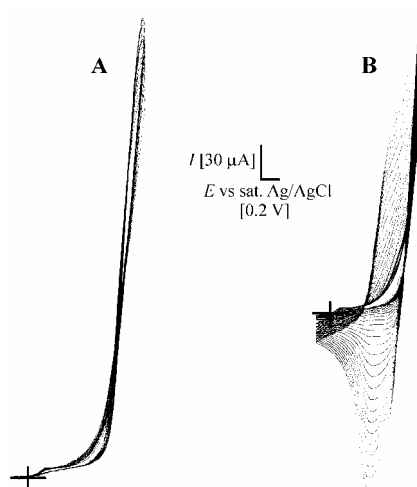


Figure 1. Voltammogram in supporting electrolyte (A) without pyrrole and (B) with added 0.05 M pyrrole; scan -0.2 – 1.2 V (100 mV/s), overall time of electrolysis *t*=30 min.

We thank the Grant Agency of Czech Republic (203/03/0900) and the Grant Agency of Charles University (424/2004/B-CH/PfF) for financial support.

REFERENCES

1. Moreno J.D., Marcos M.L., Agulló-Rueda F., Guerrero-Lemus R., Martín-Palma R.J., Martínez-Duart J.M., González-Velasco J.: Thin Solid Films 348, 152 (1999).

SURFACE MODIFIED POROUS SILICON SENSOR – SELECTIVITY AND STABILITY ENHANCEMENT OF LUMINESCENCE QUENCHING RESPONSE

VLADIMÍR VRKOSLAV^a, IVAN JELÍNEK^a and JURAJ DIAN^b

^aCharles University Prague, Department of Analytical Chemistry, Hlavova 2030, CZ-128 40 Prague, ^bCharles University Prague, Department of Chemical Physics and Optics, Ke Karlovu 3, CZ-121 16 Prague
dian@karlov.mff.cuni.cz

Photoluminescence quenching of porous silicon in presence of chemical species was used for sensing of organic analytes¹. Sensor response of standard (as-prepared), oxidized and methyl 10-undecenoate derivatized porous silicon by hydrosilylation reaction² was studied in the presence of linear alcohols in gas phase.

We measured photoluminescence quenching responses for a homological set of linear alcohols from methanol to 1-hexanol as a function of analyte concentration in gas phase. We observed nearly monotonic increase of quenching sensitivity (slope of linear part of concentration dependence of relative photoluminescence quenching) with the length of alcohol chain for standard porous silicon³. For oxidized and methyl 10-undecenoate derivatized porous silicon photoluminescence quenching change was anomalously low for lower alcohols. The change of quenching response was found to scale with polarity strength of the detected analyte. Change of quenching response was expressed by a sensitivity of surface modified porous silicon related to sensitivity of standard porous silicon – discrimination ratio, polarity strength was quantified by means of empirical polarity parameters – Snyder polarity index⁴ and logarithm of partition coefficient in the system analyte/n-octanol⁵.

The dominant mechanism responsible for the modified sensor response of oxidized and methyl 10-undecenoate derivatized porous silicon is attributed to polar interaction between alcohol groups of detected analytes and Si=O groups of oxidized and C=O groups of methyl 10-undecenoate molecules at porous silicon surface. Oxidized and methyl 10-undecenoate derivatized porous silicon samples revealed enhanced operational stability as compared to standard porous silicon.

We thank the Grant Agency of Czech Republic (203/03/0900) and the Grant Agency of Charles University (424/2004/B-CH/PřF) for financial support.

REFERENCES

1. Lauerhaas J.M., Credo G.M., Heinrich J.L., Sailor M.J.: J. Am. Chem. Soc. 114, 1911 (1992).
2. Buriak J.M.: Chem. Commun. 1999, 1051.
3. Chvojka, T., Vrkoslav, V., Jelínek, I., Jindřich J., Lorenc M., Dian J.: Sens.&Actuators B 100, 246 (2004).
4. Snyder L.R., J. Chromatogr. A 92, 223 (1974).
5. Leo A., Hansch C., Elkins D.: Chem. Rev. 71, 525 (1971).

NOVÉ PŘÍSTUPY V SYNTÉZE IMINO-C-DISACHARIDŮ

LUKÁŠ WERNER a LADISLAV KNIEŽO

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28, Praha 6
lukas.werner@vscht.cz

Polyhydroxylované piperidiny (iminosacharidy) často účinkují jako inhibitory glykosidáz a glykosyltransferáz. Inhibiční účinek je dán přítomností endocyklického dusíku, který je při fyziologickém pH protonován. Vzniklý kation tak napodobuje tranzitní stav řady glykosylačních reakcí, jež se například podílejí na syntéze povrchových receptorů buněk. Polyhydroxylované piperidiny však *in vivo* ovlivňují širší spektrum enzymů, což je diskvalifikuje pro terapeutické využití. Modifikace těchto struktur vedoucí ke zvýšení selektivity inhibičních účinků by mohla vést k látkám využitelným v terapii řady chorob ovlivněním mechanismu komunikace buňka-buňka nebo buňka-patogen.

V příspěvku budou shrnuty výsledky získané při ověřování sekvence ze schematu I. Postup je založený na cross-aldolové reakci methylketonu **I** s azidotetrosou **II**. Následnými transformacemi zahrnujícími redukci azidoskupiny a reaktivní aminaci cyklického iminu **III** se dostáváme k cílovým derivátům piperidinu **IV**.

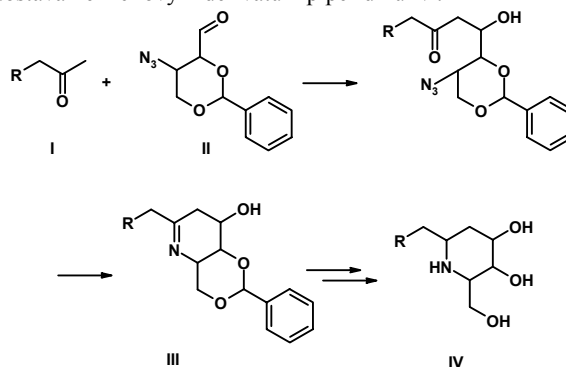


Schéma I

Tato práce byla podporována GAČR, v rámci grantu č.GA 203/03/0497.

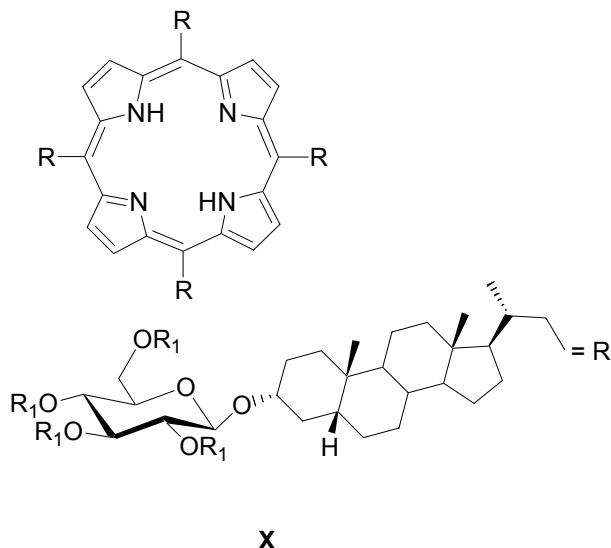
SYNTÉZA PORFYRINOVÝCH RECEPTORŮ SUBSTITUOVANÝCH GLYKOSYLOVANÝMI STEROIDY

KARL ZELENKA^a, TOMÁŠ TRNKA^a, PAVEL DRAŠAR^{b,c}

^aKatedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6, ^cVysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6
zeli1@post.cz

Pro přípravu nového typu *meso*-substituovaných porfyrinů (**X**) byla vypracována¹ vhodná syntetická cesta. Tyto

supramolekuly a supramolekulární synthony jsou používány v elektrochemii², pro membránové, samoskladné a biologické studie. Autoři chtěli demonstrovat možnosti kombinace již známých receptorů se sacharidy, které mohou sloužit jako "polární kotvy", chirální selektory nebo modifikátory polarit (rozpuštěnosti), závisející na stupni jejich chránění/odchránění. V poslední době byly připraveny *meso*-substituované porfyriny¹ se zajímavými vlastnostmi^{3,4}.



Práce byla podporována projekty MSM 113100001 223300006 a COST D-31 č. 1P04OCD31.001.

LITERATURA

1. Zelenka K., Trnka T., Tislerova I., Kral V., Dukh M., Drasar P.: Collect. Czech. Chem. Commun. 69, 1149 (2004).
2. Dukh M., Černý I., Pouzar V., Král V., Barek J., Drašar P., in: *US-CZ Workshop on Electrochemical Sensors*, Abstract Book p. 5, Czech Chemical Society, Prague, 2001.
3. Dukh M., Černý I., Urbanský M., Pouzar V., Král V., Drašar P.: Czech Pat. 290491, Czech Pat. Appl. 3098 (1999).
4. Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: Org. Biomol. Chem. 1, 3458 (2003).

VYSOCE ÚČINNÉ ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ SALICYLANILIDY

JOSEF MATYK, HANA DIVIŠOVÁ, PETRA HUSÁKOVÁ a KAREL WAISSER

Katedra anorganické a organické chemie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlové
matyk@faf.cuni.cz

V minulém roce jsme uveřejnili dvě studie o vztazích mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou salicylanilidů.¹ I když studované skupiny byly početné, z alkylů mezi

substitučními obměnami v poloze 4'-salicylanilidů obsahovaly pouze methyl. Předpokládali jsme, že vyšší alkyly budou zvyšovat antimykobakteriální aktivitu. Cílem práce byla příprava v acylové části halogenem substituovaných 4-alkylsalicylanilidů. Substituci halogenem v acylové části jsme zvolili proto, že nejvýrazněji zvyšovala aktivitu u dříve připravených látek. Výchozí látkou pro syntézu byly příslušné halogenované salicylové kyseliny, tj. 4-chlorsalicylová kyselina, 5-chlorsalicylová kyselina, 3,5-dibromsalicylová kyselina, a 5-bromsalicylová kyselina, a dále příslušné 4-alkylaniliny (4-pentylanilin, 4-hexylanilin, 4-heptylanilin, 4-oktylanilin a 4-*tert*-butylanilin). Syntézy nových salicylanilidů byly prováděny podobným způsobem jako v uvedeném citovaném sdělení. Připravené látky byly po ověření struktury odeslány na hodnocení antimykobakteriální aktivity. Ukázalo se, že náš předpoklad byl správný a jedná se o vysoce účinné antimykobakteriální látky.²

Práce je součástí výzkumného záměru MSM 111600001.

LITERATURA

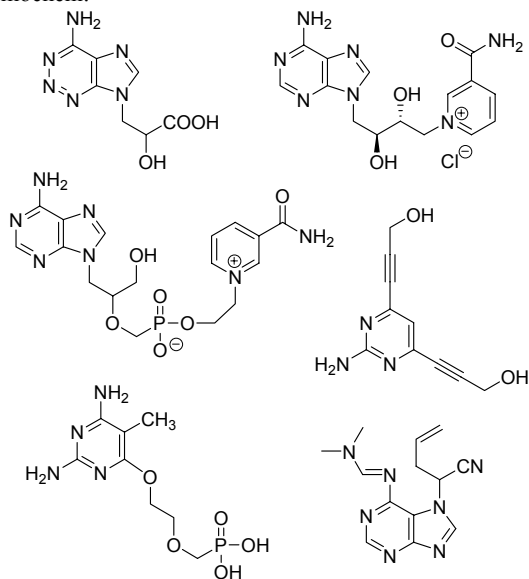
1. Waisser K., Bureš O., Holý P., Kuneš J., Oswald R., Jirásková L., Pour M., Klimešová V., Kubíčková L., Kaustová J.: Arch. Pharm. 336, 53 (2003).

ACYKICKÉ ANALOGY NUKLEOSIDŮ A NUKLEOTIDŮ – VZTAHY MEZI CHEMICKOU STRUKTUROU A BIOLOGICKOU AKTIVITOU

DANA HOCKOVÁ

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

Analogy nukleosidů a nukleotidů jsou stále intenzivně studovány v souvislosti s terapií virových a nádorových onemocnění.



Obr. 1. Příklady studovaných struktur

Syntetické antimetabolity musí být netoxické a splňovat také požadavky na stabilitu v cílovém systému. Tuto podmínku jsou schopny splnit acyklické analogy nukleosidů, neboť neobsahují labilní glykosidickou vazbu a jsou stále vůči chemické i enzymové degradaci. Jejich fosfonomethoxy deriváty (ANP) nemohou, na rozdíl od přirozených nukleotidů, podléhat defosforylaci. Další výhodou acyklických analogů je jejich flexibilita, která umožňuje těmto látkám zaujmout v přítomnosti enzymu nebo receptoru vhodný tvar.

Na příkladech některých našich projektů budou v přednášce ilustrovány možnosti strukturních obměn jak na heterocyklické bazi,¹⁻³ tak i na postranním řetězci⁴ a jejich vliv na biologickou aktivitu látek. Budou diskutovány také standardní metody přípravy purinových i pyrimidinových derivátů, "zkrácených" analogů NAD^{5,6} a acyklických analogů nukleosidů a nukleotidů^{7,8}.

LITERATURA

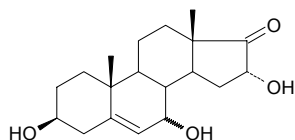
1. Hocková D., Masojídková M., Buděšínský M., Holý A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 60, 224 (1995).
2. Hocek M., Hocková D., Dvořáková H.: Synthesis 2004, 889.
3. Hocková D., Holý A., Masojídková M., Votruba I.: Tetrahedron 60, 4983 (2004).
4. Hocková D., Buděšínský M., Marek R., Marek J., Holý A.: Eur. J. Org. Chem. 1999, 2675.
5. Hocková D., Votavová H., Holý A.: Tetrahedron: Asymmetry 6, 2375 (1995).
6. Hocková D., Masojídková M., Holý A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 1538 (1996).
7. Hocková D., Holý A., Masojídková M., Andrei G., Snoeck R., De Clercq E., Balzarini J.: J. Med. Chem. 46, 5064 (2003).
8. Hocková D., Holý A., Masojídková M., Andrei G., Snoeck R., De Clercq E., Balzarini J.: Bioorg. Med. Chem. 12, 3197 (2004).

STEREOSELEKTIVNÍ SYNTHESA OBOU ISOMERŮ 7-HYDROXYDERIVÁTU 16 α -HYDROXY-DHEA

VLADIMÍR POUZAR a IVAN ČERNÝ

UOCHB AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
pouzar@uochb.cas.cz.

Pro účely vyhledávání polyhydroxylovaných metabolitů DHEA (3 β -hydroxyandrost-5-en-17-onu) v biologickém materiálu bylo nutno připravit oba dosud nepopsané isomery 7-hydroxyderivátu 16 α -hydroxy-DHEA.



V, 7 α -OH
VI, 7 β -OH

Jako výchozí látka byl zvolen 17,17-dimethoxyandrost-5-en-3 β ,16 α -diol (**I**), snadno dostupný¹ ve dvou stupních z

16 α -brom-3 β -hydroxyandrost-5-en-17-onu. Hydroxylové skupiny byly chráněny acetylací a následnou allylovou oxidací² polohy 7 byl připraven 7-oxoderivát **II**. Jeho redukcí³ buď L-Selectridem^(R) nebo NaBH₄ za přítomnosti CeCl₃ byl získán odpovídající 7 α - nebo 7 β -hydroxyderivát **III** nebo **IV**.

Postupným odštěpením chránících skupin nejprve acetátů alkalickou hydrolýzou a následně acetalu v kyselém prostředí byly získány cílové 7 α - nebo 7 β -hydroxyderiváty **V** a **VI** (3 β ,7 α ,16 α - a 3 β ,7 β ,16 α -dihydroxyandrost-5-en-17-on). Jejich struktury ověřeny rozbořem ¹H a ¹³C NMR spekter.

Tato práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4 055 905 a byla podpořena grantem GA ČR č. 203/03/0142.

LITERATURA

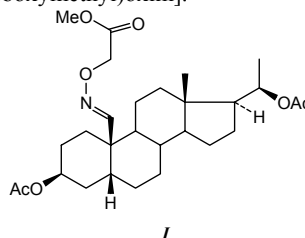
1. Hassner A., Catsoulacos P.: J. Org. Chem. 31, 3149 (1966).
2. Salmond W.G., Barta M.A., Havens J.L.: J. Org. Chem. 43, 2057 (1978).
3. Marwah P., Thoden J.B., Powell D.R., Lardy H.A.: Steroids 61, 453 (1996).

NEOBVYKLÉ CHOVÁNÍ (O-KARBOXYMETHYL)OXIMOVÉ SKUPINY V POLOZE 19 U DERIVÁTŮ 5 β -PREGNANOVÉ ŘADY

IVAN ČERNÝ, KAREL UBIK, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ a VLADIMÍR POUZAR

UOCHB AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
cerny@uochb.cas.cz.

Při přípravě haptenu odvozených od izomerů pregnanolonu bylo nutné najít způsob deacetylace mezi-produktu **I**, obsahujícího kromě (O-karboxymethyl)oximové skupiny (CMO) ještě další dvě acetátové chránící skupiny, lišící se reaktivitou [(19E)-19-oxo-5 β -pregnan-3 β ,20 β -diyl diacetát (O-karboxymethyl)oxim].



Byla zkoušena serie reakčních podmínek jak za použití basické, tak kyselé katalýzy. Působením methanolátu sodného v methanolu za chladu byl získán produkt, který neobsahoval CMO skupinu. Kombinací NMR, MS a IČ spektrálních metod bylo prokázáno, že jde o 19-nitril. Tato reakce nebyla dosud na steroidních derivátech, od kterých byly připravovány v naší laboratoři hapteny, pozorována. Zdá se, že nějakým způsobem souvisí s 5 β -anelací steroidního skeletu, neboť obdobné deriváty v 5 α -řadě či s dvojnou vazbou v poloze 5 reagují standardně a poskytují deacetylované produkty se zachovanou CMO skupinou.

Tato práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4

055 905 a byla podpořena grantem GA ČR č. 203/04/0123.

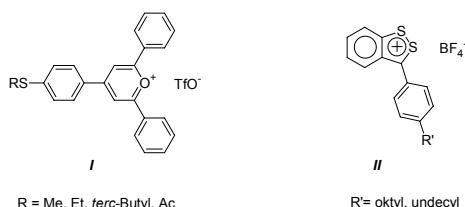
michalvalasek@hotmail.com

SYNTEZA SÍRNÝCH DERIVÁTŮ PYRYLIOVÝCH SOLÍ**ROBERT BETÍK^a, MICHAL VALÁŠEK^a, JAROSLAV PECKA^a a JOSEF MICHL^b**^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2;^bDepartment of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, CO80309-0215, U.S.A.
rbetik@seznam.cz

Velice atraktivní oblastí moderní chemie je molekulová elektronika, kterou se zabývá i tento projekt. Námi připravené pyryliové soli poslouží k přípravě série vhodně zakončených pyridiniových oligomerů, které budou dále podrobeny vodivostním a elektrochemickým studiím.

Bude prezentována metoda na přípravu sírných analogů pyryliových solí **I**. Syntéza těchto sloučenin vycházela z aldolové kondenzace mezi vhodně substituovaným 4-alkylsulfanylbenzaldehydem a acetofenonem, následnou cyklizací takto připraveného diketonu byly pomocí oxidačního činidla ve vysokém výtěžku připraveny pyryliové soli **I**. Tyto sloučeniny byly následně připojeny na obě strany již dříve připravených pyridiniových oligomerů¹ přes koncové aminoskupiny. Na takto vhodně zakončených oligomerech jsou po předchozím ukotvení mezi zlaté elektrody studovány vodivostní charakteristiky v závislosti na oligomerizačním stupni.

Dále bude ukázána syntéza substituovaných benzo-dithioliových solí **II**², které budou také použity jako koncové skupiny v pyryliových solích **I**.



Tento projekt byl financován z grantu GAČR 203/04/092.

LITERATURA

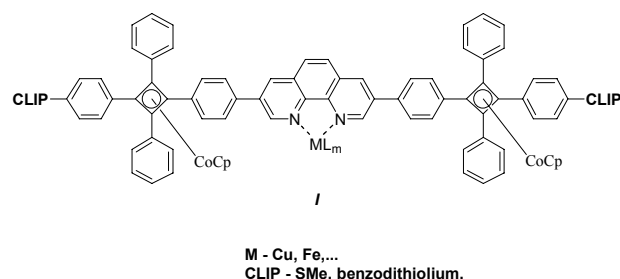
- Valášek M., Pecka J., Jindřich J., Michl J.: J. Org. Chem., přijato k tisku. (2004).
- Chida S., Sato R.: Heterocycles 36, 1209 (1993).

PŘÍPRAVA NOVÝCH CYKLOBUTADIENOVÝCH NANOSENZORŮ PRO MOLEKULOVOU ELEKTRONIKU**MICHAL VALÁŠEK^a a JOSEF MICHL^b**^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2;^bDepartment of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, CO80309-0215, U.S.A.

Využití nanosenzorů je v posledním desetiletí velice rozšířené díky možným aplikacím v oblasti nanotechnologií a supramolekulární chemii, o čemž svědčí i nespočet prací zabývajících se komplexačními vlastnostmi 1,10-fenanthrolinu, 2,2'-bipyridylů, ethylendiaminu a dalších^{1,2}.

Bude prezentována metoda ke konstrukci kobaltových komplexů tetrafenylcyklobutadienů (Cb), využívající Rauschovu dimerizaci tolanových derivátů pomocí CoCp(CO)₂³. Takto připravené sendvičové komplexy, mající vhodné funkční skupiny v *para* polohách na fenylu, byly dále připojeny pomocí Suzukiho kaplingu⁴, a to jak k aktivnímu místu senzoru (1,10-fenanthrolinu **I**, 2,2'-bipyridylu **II**), tak pro porovnání změn vodivostních parametrů i k bifenylenové jednotce (**III**). Takto byly připraveny molekuly **I-III** mající vhodné zakončení (methylsulfanyl, benzodithiolium), díky kterému vykazují afinitu k danému kovu (zlatu).

Tyto vhodně zakončené nanosenzory na bázi cyklobutadienových struktur využívající komplexačních vlastností aktivního centra vůči danému analytu dále poslouží ke studování vlivu komplexace na vodivost, ke konstrukci molekulárně-chemických tranzistorů (molchemFET) nebo logických sítí.



Tento projekt byl financován z grantu GA UK 417/2004.

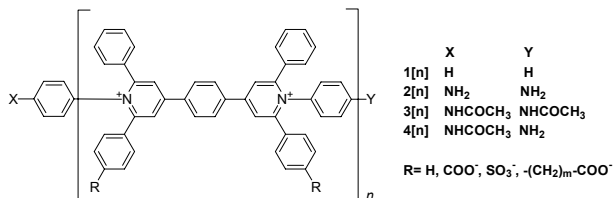
LITERATURA

- Rowan S. J., Stoddart J. F.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 41, 898 (2002).
- Leininger S., Oleniuk B., Stang P.J.: Chem. Rev. 100, 853 (2000).
- Rausch M.D., Genetti R.A.J.: Am. Chem. Soc. 89, 5502 (1967).
- Miyaura N., Suzuki A.: Chem. Rev. 95, 2457 (1995).

PŘÍPRAVA PŘESNĚ DEFINOVANÝCH PYRIDINIOVÝCH OLIGOMERŮ A JEJICH DERIVÁTŮ PRO MOLEKULOVOU ELEKTRONIKU**MICHAL VALÁŠEK^a, JAROSLAV PECKA^a a JOSEF MICHL^b**^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2^bDepartment of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, CO80309-0215, U.S.A.
michalvalasek@hotmail.com

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

Bude prezentována nová syntetická cesta k přípravě oligomerů pyridiniového typu ve kterých se pravidelně střídají 1,4-fenylene a 1,4-pyridiniové jednotky, která nevyžaduje separaci jednotlivých oligomerů. Tyto oligomery *p*-fenylene-bis-4,4'-(1-aryl-2,6-difenyl-pyridinia) mají struktury **1-4**. Monomery ($n=1$) byly připraveny z *p*-fenylene-bis-4,4'-(2,6-difenylpyrylia) **5**^{1,2} a *p*-fenylenediaminu, *p*-aminoacetanilidu nebo anilinu. Vyšší oligomery ($n>1$, $R=H$) byly připraveny krokovým prodlužováním monomerů pomocí pyrylium-fenylene-pyridinia³. Dále bude představena metoda na přípravu různě substituovaných oligomerů v polohách 2,6 na pyridiniových jednotkách. Pro lepší rozpustnost byly též připraveny oligomery mající kovalentně vázané anionty v *para* polohách na fenylech ($R=SO_3^-$, COO^- , alkyl- A^-). Bude také pojednáno o vlivu aniontů na rozpustnost oligomerů, spektroskopických studiích a DFT optimalizací struktury³.



Tento projekt byl financován z grantů GAČR 203/01/0644 a 203/04/092.

LITERATURA

1. Dimroth K., Reichardt Ch.: Liebigs Ann. Chem. 93, 727 (1969).
2. Huang S.A.X., Chuang K. C.: Polymer 41, 5001, (2000).
3. Valášek M., Pecka J., Jindřich J., Michl J.: J. Org. Chem., přijato k tisku (2004).

IMOBILIZACE BETULININŮ NA MATRICE RŮZNÝCH TYPŮ

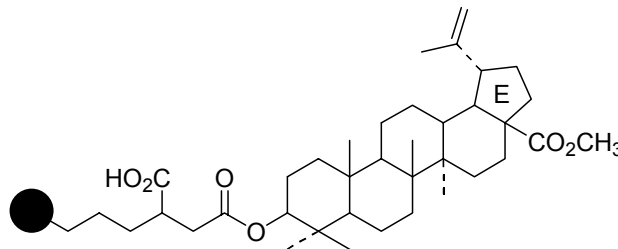
**L. MARKOVÁ^a, J. ŠAREK^a, M. HAJDÚCH^b
a P. DŽUBÁK^b**

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha, ^bLab. experimentální medicíny, Dětská a Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20, Olomouc
lmarko@email.cz;

V nedávné době byly na našem pracovišti syntetizovány deriváty lupanu s významnými *in vitro* cytotoxickými účinky vůči široké škále nádorových linií¹, označované jako betulininy. Během dalšího výzkumu bylo zjištěno, že účinné sloučeniny způsobují vysoce selektivní a rychlou apoptózu nádorových buněk¹, avšak dosud zcela neznámým mechanismem. Pro jeho bližší studium na molekulární úrovni

bylo nezbytné imobilizovat betulininy na inertní matrice². Připravené sorbenty jsou v současné době zkoumány afinitní chromatografií pro identifikaci cílových proteinů a následně mapování mechanismu účinku.

Pro syntézy byly použity jak silikagelové, tak polymerní matrice s různými reaktivními skupinami. Vzhledem k předpokladu, že aktivní centrum betulininů se pravděpodobně nachází v oblasti kruhu E, byla pro kapling účinných sloučenin na matrice využita volná 3β-OH skupina na kruhu A. Na obr. 1. je znázorněn příklad imobilizovaného lupanového derivátu na 3-(2-sukcinanhydrid)propyl modifikovaný silikagel. Stupeň pokrytí matrice triterpenem byl ve všech případech stanovován elementární analýzou.



Obr. 1.

Matrice, adsorbenty a rozpouštědla byly financovány z grantu GA ČR 203/03D/152, kdežto veškeré zkoumání mechanismu účinku a afinitní chromatografie byly hrazeny z grantu GA ČR 301/03/1570.

LITERATURA

1. Šarek J., Klinot J., 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. 46, 5402 (2003).
2. Srivastava G.K., Pathak A., Batra S., Raj K., Ksipra Singh, Puri S.K., Kundu B.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 2803 (2002).

PŘÍPRAVA NETRADIČNÍCH ESTERŮ TRITERPENOIDNÍCH KYSELIN

**B. MARTINOVÁ^a, J. ŠAREK^a, M. KVASNICA^a
a M. HAJDÚCH^b**

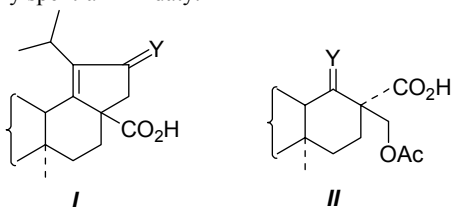
^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha 2; ^bLab. experimentální medicíny, Dětská a Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20, Olomouc
jan.sarek@volny.cz

V nedávné době byly na našem pracovišti syntetizovány deriváty lupanu s významnými *in vitro* cytotoxickými účinky vůči široké škále nádorových linií, označované jako betulininy¹. Během dalšího výzkumu betulininů bylo zjištěno, že účinné sloučeniny nemají zcela výhodné farmakologické vlastnosti – zejména stabilitu a rozpustnost ve vodných médiích. Pro další *in vivo* testování bylo nezbytné vhodnou derivatizací² eliminovat tyto nežádoucí vlastnosti a

syntetizovat deriváty s optimálními vlastnostmi, které by navíc mohly sloužit i jako prodrug.

V rámci této práce byly připraveny estery několika cytotoxicky významných triterpenoidních kyselin (např. typ **I**, **II**)^{3, 4} s 4-(2-hydroxyethyl)-morfolinem, cholin hydrochloridem, methoxyethanolem, 2-(2-methoxyethoxy)ethan-1-olem nebo glukosou různými esterifikačními procedurami.

Připravené sloučeniny byly testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu proti nádorové linii T-lymfoblastické leukémie CEM. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními daty.



Obr. 1. Y = kyslíkaté funkční skupiny

Chemikálie, adsorbenty a rozpouštědla byly financovány z grantu GA ČR 203/03D/152, laboratorní míchačky a HPLC kolony byly zakoupeny z grantu MPO FT-TA/027, kdežto testování cytotoxicity bylo hrazeno z grantu GA ČR 301/03/1570.

LITERATURA

- Šarek J., Klinot J., 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. 46, 5402 (2003).
- Gewehr M., Kunz H.: Synthesis 1997, 1499.
- Urban M., Šarek J., Klinot J., Korinková G., Hajdúch M.: J. Nat. Prod. 67, 1100 (2004).
- Fischer P. M., Šarek J., Blaney P. M., Collier P., Fergusson J. R.: Medicament. PCT Int. Patent Appl. WO 03/045971, 5 June 2003.

PŘÍPRAVA HETEROCYKlickÝCH DERIVÁTŮ BETULININŮ

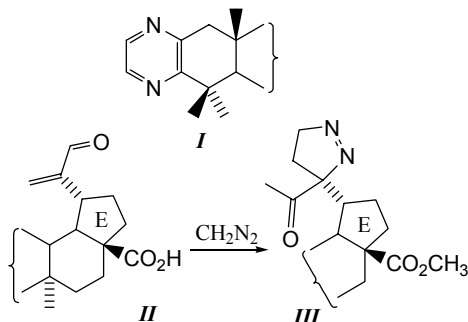
MILAN URBAN^a, JAN ŠAREK^a, JIŘÍ KLINOT^a, MARIÁN HAJDÚCH^b a PETR DŽUBÁK^b

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^bLab. experimentální medicíny, Dětská a Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc. murban@natur.cuni.cz

V návaznosti na náš rozsáhlý výzkum cytotoxicity¹ derivátů lupanu a 18 α -oleananu bylo nalezeno několik dusíkatých terpenoidů (např. **I**), vykazujících vysokou cytotoxicitu na nádorové linii CEM (TCS₅₀ < 10 μ mol/l)², což podnítilo zájem o syntézu řady dusíkatých a heterocyklických terpenických analogů. Byly připraveny³ výchozí sloučeniny (např. **II**) a jejich reakcí s diazomethanem, thiomocovinou, močovinou, formamidem, acetamidem, guanidinem, hydrazinem, ethylendiaminem, *o*-fenyldiaminem a hydroxyl-

aminem vzniklo několik řad heterocyklických derivátů (např. **III**).

Připravené sloučeniny byly testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu vůči nádorové linii T-lymfoblastické leukémie CEM. Nejaktivnější deriváty jsou v současnosti testovány na sérii dalších nádorových linií. Struktura všech nových sloučenin byla potvrzena spektrálními daty.



Obrázek 1. **I** derivát 18 α -oleananu; **II**–**III** deriváty lupanu.

HPLC kolony a adsorbenty byly financovány z grantu MPO FT-TA/027, chemikálie, rozpouštědla byly financovány z grantu GA ČR 203/03D/152, kdežto veškeré testování cytotoxicity bylo hrazeno z grantu GA ČR 301/03/1570.

LITERATURA

- Šarek J., Klinot J., 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. 46, 5402 (2003).
- Urban M., Šarek J., Klinot J., Tišlerová I.: Chem. Listy 95, 771 (2001).
- Urban M., Šarek J., Klinot J., Korinková G., Hajdúch M.: J. Nat. Prod. 67, 1100 (2004).

PŘÍPRAVA FLUOROVANÝCH DERIVÁTŮ BIOLOGICKY VÝZNAMNÝCH IMIDAZOLŮ

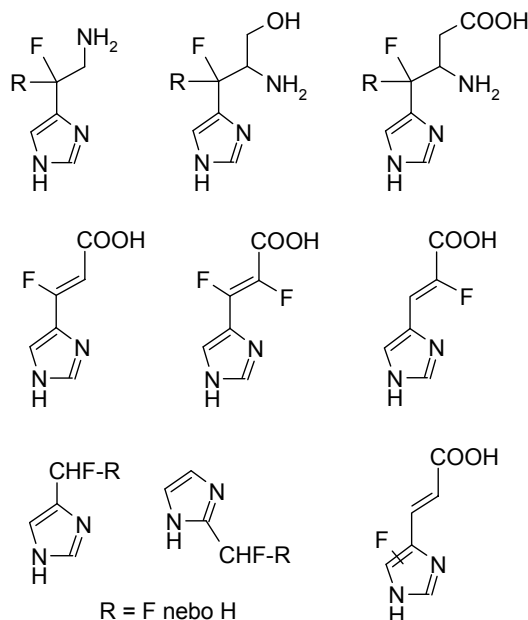
BOHUMIL DOLENSKÝ^a a KENNETH L. KIRK^b

^aÚstav analytické chemie, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bNational Institutes of Health, NIDDK, LBC, Bethesda, MD 20892, USA
dolenskb@vscht.cz

Přírodní látky, v jejichž struktuře je atom vodíku nahrazen atomem fluoru, nacházejí použití v nejrůznějších oblastech výzkumu pochodů probíhajících v živých organismech. Využívá se především skutečnost, že záměnou vodíku za fluor nedochází k velké změně velikosti molekuly a enzymy ji proto často nerozeznají a přirozeného substrátu či produktu. Záměnou však dochází k dramatickým změnám polarity, hydrofilicity, stability či reaktivity molekuly a následně k jinému průběhu enzymatické reakce. Skutečnost, že fluorované organické látky téměř nejsou v živých organismech obsaženy, je rovněž využívána ke sledování různých dějů v organismu.

Problémem však zůstává příprava těchto fluorovaných látek. Téměř vždy jsou fluorované deriváty přírodních látek

připravovány vícestupňovou syntézou. Úspěšné i neúspěšné přístupy k přípravě fluorovaných derivátů histaminu, histidinolu, histidinu, methylimidazolů a urokanové kyseliny a jejich (ne)použitelnost v biologických studiích budou prezentovány.



LITERATURA

1. Dolensky B., Takeuchi Y., Cohen L.A., Kirk K.L.: J. Fluorine Chem. 107, 147 (2001).
2. Dolensky B., Kirk K.L.: J. Org. Chem. 66, 4687 (2001).
3. Dolensky B., Kirk K.L.: J. Org. Chem. 67, 3468 (2002).
4. Dolensky B., Kirk K.L.: Coll. Czech. Chem. Comm. 67, 1335 (2002).
5. Fan J., Dolensky B., Kim I.H., Kirk K.L.: J. Fluorine Chem. 115, 137 (2002).
6. Dolensky B., Narayanan J., Kirk K.L.: J. Fluorine Chem. 123, 95 (2003).
7. Dolensky B., Kirk K.L.: J. Fluorine Chem. 124, 105 (2003).
8. Dolensky B., Nam G., Deng W.-P., Narayanan J., Fan J., Kirk K.L.: J. Fluorine Chem. 125, 501 (2004).

SYNTEZA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA C⁶-SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ 2-HYDROXY- A 2-AMINO-3-(PURIN-9-YL)PROPANOVÉ KYSELINY

**P. DOLÁKOVÁ^a, A. HOLÝ^a, M. MASOJÍDKOVÁ^a
a Z. ZÍDEK^b**

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd ČR, Praha; ^bÚstav experimentální medicíny, Akademie věd ČR, Praha

dolakova@uochb.cas.cz

Alkylací 6-chlorpurinu **1a** a 2-amino-6-chlorpurinu **1b** diethylacetalem bromacetaldehydu byl připraven 9-(2,2-diethoxyethyl)-6-chlorpurin **2a** a příslušný derivát 2-amino-6-chlorpurinu **2b**. Reakcí těchto látek s primárními nebo

sekundárními aminy byly připraveny N⁶-substituované deriváty 9-(2,2-diethoxyethyl)adeninu **3a** – **3c** a -2,6-diaminopurinu **3f** – **3h**. Bazickou hydrolyzou 6-chlorderivátu **2a** a 2-amino-6-chlorderivátu **2b** byl získán derivát hypoxanthinu **3d** a guaninu **3i**, reakcí s thiomocovinou 6-sulfanyl analoga **3e** a **3j**. Takto připravené látky byly kyanhydrinovou resp. Streckerovou syntézou převedeny na příslušné C⁶-substituované 2-hydroxy- a 2-amino-3-(purin-9-yl)propanové kyseliny **4a** – **4j** a **6a** – **6j**. Vybrané kyseliny byly pro zvýšení průniku do buněk převedeny na 2-methylpropylestery¹ (Schéma 1). Některé z těchto látek mají imunostimulační a imunomodulační účinky. Efekt je závislý na aktivaci purinergního receptorového systému².

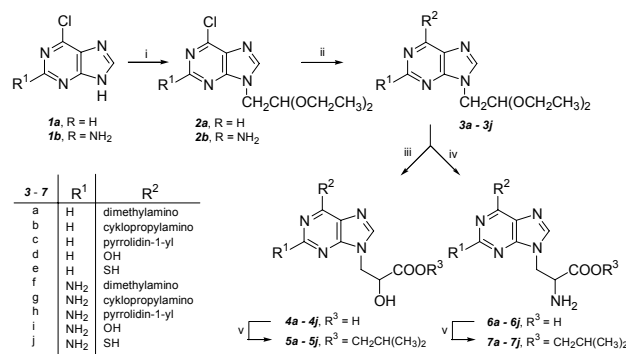


Schéma 1. i) BrCH₂CH(OCH₂CH₃)₂, Cs₂CO₃, DMF, 100 °C; ii) (CH₃)₂NH₂⁺(CH₃)₂NCOO⁻ nebo cyklopropylamin nebo pyrrolidin nebo DABCO, OH⁻ nebo NH₂CSNH₂; iii) 1. H⁺, 2. KCN, NH₄OH, NH₄Cl, 3. H⁺; iv) 1. H⁺, 2. KCN, NH₄OH, NH₄Cl, 3. H⁺; v) H⁺, (CH₃)₂CHCH₂OH.

Práce je součástí výzkumného záměru č. 4055905 Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky a byla finančně podporována Cíleným projektem Grantové agentury Akademie věd České republiky S4055109, mezinárodním programem MŠMT COST D.13.20 a zčásti Descartovou cenou Evropské unie.

LITERATURA:

1. Doláková P., Masojídková M., Holý A.: Nucleos. Nucleot. Nucl. Acids 22, 2145 (2003).
2. Zídek Z.: nepublikovaná data.

PŘENÁŠEČE KYSLÍKU A PŘÍBUZNÉ MEDICINÁLNÍ APLIKACE

OLDŘICH PALETA^a, VLADIMÍR CÍRKVA^b, MILAN KODÍČEK^c a JIŘÍ MICHÁLEK^d

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 16628 Praha 6; ^bÚstav chemických procesů AVČR, Rozvojová 135, 16502 Praha 6; ^cÚstav biochemie a mikrobiologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 16628 Praha 6; ^dÚstav makromolekulární chemie AVČR, Heyrovského nám., 16206 Praha 6

Oldrich.Paleta@vscht.cz; cirkva@icpf.cas.cz;
Milan.Kodicek@vscht.cz; jiri@imc.cas.cz

Záměrem přednášky je podat přehledný obraz o stavu výzkumů v uvedené problematice. Nebude asi pochyb o tom, že jde významnou oblast medicínálních aplikací. Pojem "přenašeč kyslíku" je v medicínálním pohledu obvykle spojován s krevními náhradami na bázi syntetických sloučenin nebo na bázi chemicky upraveného hemoglobinu. Avšak zásobování živých tkání kyslíkem se týká také kožních náhrad, kontaktních preparátů (obvazový materiál, kontaktní čočky) a některých typů implantátů, tj. problematiky buněčných náhrad. V obecném pohledu nás v některých aplikacích zajímá hlavně rozpustnost kyslíku v dané substanci, která dodává kyslík tkáním, v jiných aplikacích je důležitou vlastností propustnost pro kyslík, kde řídicím dějem je difúze, resp. transport kyslíku ke tkáním (např. kontaktní čočky).

Nejatraktivnější aplikací v oblasti kapalných transportérů kyslíku jsou tzv. krevní náhrady. Pojem "krevní náhrada" není přesný, protože krev je orgánem, který má velký počet funkcí a umělé krevní náhrady zastupují jen přenos kyslíku. Svět již delší dobu zápasí s nedostatkem krve pro transfúze, darovaná krev může být infikovaná, do jisté míry pozměněná skladováním a konzervací; protože není nikdy dokonale stejná jako krev pacienta, může být zdrojem imunitních obtíží. V současné době postoupily do posledního stadia klinických zkoušek dva typy krevních náhrad, a to:

náhrady na bázi hemoglobinu,

náhrady na bázi perfluoruhlovodíku.

V případě hemoglobinu jde o tři druhy náhrady, dvě z lidského a jedna z hovězího hemoglobinu. Klíčové práce z klinických zkoušek lze zpravidla nalézt v časopisech *Surgery* a *Transfusion*, ale i zde se projevuje komercializace medicíny v tom smyslu, že klíčové informace nejsou zveřejňovány zejména u produktů, které jsou ještě ve výzkumu před uvedením na trh.

Tento souhrn uvádí literaturu, která se týká chemické a fyzikálně-chemické stránky problematiky¹⁻⁵.

Perfluorované uhlovodíky (perfluorohlíky) a jejich emulze jsou zkoušeny v dalších medicínálních aplikacích (některé jsou módně zařazované mezi nano-aplikace)^{2,5}:

respirační léčba (zlepšení funkce alveol, kesonová nemoc),
přenos některých typů léčiv do plicní tkáně a krevního oběhu,

perfúze ischemických tkání (srdečních, mozkových) a
prevence infarktu,

kontrastní látky pro ultrazvukové vyšetření,

kultivace tkání a uchovávání orgánů pro transplantace,

oční chirurgie a další.

Gelovité materiály se zvýšenou propustností (permeabilitou) kyslíku se zkoušejí v léčbě popálenin a pro náhrady tkání. Dobře známou oblastí aplikací materiálů s vysokou difuzivitou kyslíku jsou kontaktní čočky^{6,7}.

V přednášce budou rovněž uvedeny naše výsledky výzkumů v oblasti biokompatibilních emulgátorů a materiálů pro medicínální aplikace se zvýšeným transportem kyslíku⁸⁻¹¹.

Výzkum v oblasti transportérů kyslíku je podporován Vysokou školou chemicko-technologickou, dále byl podporován GAČR (projekty č. 203/01/1131 a 106/00/1206) a rovněž Ministerstvem školství mládeže a tělovýchovy ČR (projekt MSM 223100001). Některé fluorované sloučeniny byly laskavě poskytnuty firmou Atafina S.A. (dříve Atochem S.A., Francie.).

LITERATURA

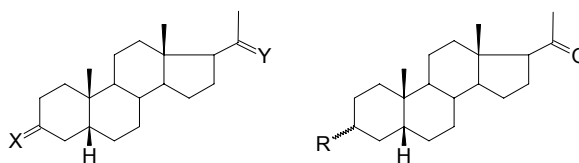
- Greiner J., Riess J.G., Vierling P. in: *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (R. Filler et al., ed.), p. 339. Elsevier, Amsterdam, 1993.
- Lowe K.C. in: *Conference Papers "Fluorine in Medicine in the 21st Century"*, Chap. 19. UMIST, Manchester, 1994.
- Riess J. G., Greiner J.: *Carbohydr. Res.* 327, 147, 2000.
- Riess J.G.: *Chem. Rev.* 101, 2797 (2001).
- Riess, J.G.: *Tetrahedron* 58, 4113 (2002).
- Tighe B.J. in: *Conference Papers. Optical Applications of Fluoropolymers: Contact Lenses*, Chap. 11 and references therein. UMIST, Manchester, 1992.
- Tighe B.J. in: *Contact Lens Practise* (N. Efron (Ed.), pp. 76-81. Butterworths-Heinemann, New York, 2002.
- Církva V., Kaplánek R., Paleta O., Kodíček M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 67, 1436 (2002).
- Paleta O., Dlouhá I., Kaplánek R., Kefurt K., Kodíček M.: *Carbohydr. Res.* 337, 2411 (2002).
- Církva V., Polák R., Paleta O., Kefurt K., Moravcová J., Kodíček M., Forman S.: *Carbohydr. Res.* 339, 2177 (2004).
- Kaplánek R., Paleta O., Michálek J., Přádný M.: *J. Fluorine Chem.*, submitted.

SYNTEZA 3-KARBOXY DERIVÁTŮ 5β-PREGNAN-20-ONU

HANA CHODOUNSKÁ^a, JIŘÍ URBAN^b,
EVA ŠTASTNÁ^{a,c} a MILOŠ BUDĚŠINSKÝ^a

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám.2, 166 10 Praha 6; e-mail, ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, Praha 8, 182 21; ^cKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Universita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;
stastna@uochb.cas.cz; hchod@uochb.cas.cz

V rámci projektu, který se zabývá přípravou steroidních sloučenin s předpokládanou aktivitou na NMDA receptorech^{1,2} byly připraveny 3α a 3β karboxy deriváty V a VI.



I, X = O, Y = O

V, R = α-COOMe

II, X = (OMe)₂, Y = H, OH

VI, R = β-COOMe

III, X = O, Y = H, OBz

IV, X = CN, OH, Y = H, OBz

Při syntéze jsme vycházeli z 5β-pregnan-3,20-dionu I, který byl „one-pot“ reakcí ochráněn v poloze 3 a zredukován na 20-hydroxy derivát II. Ochráněním alkoholu a uvolněním 3-oxo skupiny jsme získali keton (III) pro transformaci na kyanhydrin IV. Dehydratací, hydrolyzou a převedením vzniklé karboxylové kyseliny na methyl ester a oxidací 20-hydroxy skupiny jsme získali dva epimery V a VI. V reakční směsi

převažoval 3 α -V epimer v poměru 3 : 1. Struktura a konfigurace získaných sloučenin byla potvrzena pomocí NMR spektroskopie.

Práce vznikla za podpory výzkumného úkolu Z4 005 905 a grantu AV ČR IAA 4055305. Účast na konferenci podporuje VTS ÚOCHB.

LITERATURA

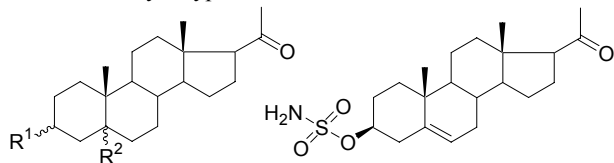
1. Irwin R.P., Lin S., Rogawski M.A., Purdy R.H., Paul S.M.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 677 (1994).
2. Weaver C.E., Land M.B., Purdy R.H., Richards K.G., Gibbs T.T., Farb D.H.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 293, 747 (1998).

SYNTÉZA STEROIDNÍCH 3-SULFAMOYL DERIVÁTŮ

VOJTĚCH KAPRAS^{a,b} a HANA CHODOUNSKÁ^a

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám.2, 166 10 Praha 6; ^bPřírodovědecká fakulta, Universita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2
hchod@uochb.cas.cz; vojtkapras@quick.cz

Práce je součástí širšího tématu, zabývajícího se přípravou pregnanových derivátů, které by mohly ovlivnit funkci synaptických membránových receptorů neuronu. V této souvislosti byly připraveny 3-sulfamoyl (**I-V**) deriváty 5 α - i 5 β - pregnan-20-onu a pregn-5-en-20-onu. Aktivita některých těchto látek byla elektrofyziologicky testována na NMDA receptorech. U připravených derivátů lze též předpokládat inhibici některých typů sulfatáz.



I R¹ = α -OSO₂NH₂, R² = α -H

II R¹ = β -OSO₂NH₂, R² = α -H

III R¹ = α -OSO₂NH₂, R² = β -H

IV R¹ = β -OSO₂NH₂, R² = β -H

Práce vznikla za podpory výzkumného úkolu Z4 005 905 a grantu AV ČR IAA 4055305. Účast na konferenci podporuje VTS ÚOCHB.

LITERATURA

1. Dorda M., Vlček K., Chodounská H., Vyklický L. Jr.: Psychiatrie 5, suppl. 3, 5 (2001).
2. Pouzar V.: osobní sdělení

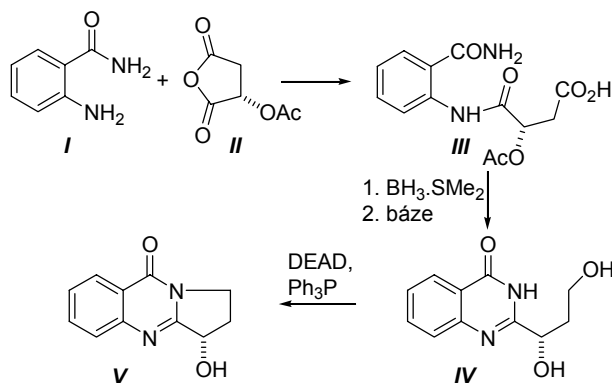
VASICINON: ZKRÁCENÁ TOTÁLNÍ SYNTÉZA A BRONCHOPROTEKTIVNÍ VLASTNOSTI

HELENA FÁKOVÁ^a, JANA SUCHÁNKOVÁ^b, MARIE VOPRŠALOVÁ^b, JITKA SEDLÁKOVÁ^a, MILAN POUR^a

^aKatedra anorganické a organické chemie, UK-Farmaceutická fakulta, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^bKatedra farmakologie a toxikologie, UK-Farmaceutická fakulta, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
fakova@faf.cuni.cz; pour@faf.cuni.cz; suchanko@faf.cuni.cz; voprshalo@faf.cuni.cz

Adhatoda vasica se využívá v indické domorodé medicíně Ayurvěda více než 2000 let. Nejvýznamnější indikací použití je tlumení projevů onemocnění respiračního traktu. Jednou z obsahových látek, jejíž bronchoprotektivní účinky byly zkoumány, je chinazolinový alkaloid vasicinon (**V**). Vzhledem k tomu, že výsledky těchto výzkumů jsou nejednoznačné, pokusili jsme se je ověřit na modelu alergického astmatu.

Ekonomický přísun látky pro farmakologické studie byl zajištěn modifikací syntézy¹, jenž v původním provedení vyžadovala převedení kyseliny **III** na methyl ester, redukci esteru LiAlH₄ a cyklizaci vzniklého alkoholu působením báze na pegamin **IV**. Zatímco jak příprava esteru látky **III**, tak jeho redukce se ukázaly obtížnými, zjistili jsme, že karboxylovou funkci kyseliny **III** je možné selektivně (kvantitativní výtěžek) zredukovat působením BH₃.SMe₂ a vzniklý alkohol cyklizovat působením báze in situ (Schema 1).



Schema 1.

Účinky vasicinonu (**V**) (2 x 50 mg.kg⁻¹ per os) byly zkoumány na modelu alergického astmatu u potkana Wistar. V intervalu za 24 hodin po antigen challenge došlo ke snížení bronchiální reaktivity, k signifikantnímu poklesu infiltrace buněk do plic a k snížení podílu buněk zánětu (neutrofilů a signifikantně eozinofilů) v bronchoalveolární laváži.

Projekt byl podporován výzkumným záměrem MŠMT ČR (MSM 11600001 a 11600002).

LITERATURA

1. Mhaske S.B., Argade N.P.: J. Org. Chem. 66, 9038 (2001).

Rejstřík autorů

Aaron, Jean-Jacques	1025	Holý, Antonín	1014, 1046
Alpe, Mia	1037	Holý, Petr	1003
Bark, Thomas	1007	Honys, David	1022
Baszczyński, Ondřej	1003, 1012	Hořicová, Denisa	1003, 1012
Bělohradský, Martin	1003	Hrabálek, Alexandr	1011, 1013
Beran, Antonín	1003	Hrdina, Radim	1013
Betík, Robert	1043	Hrubý, Martin	1014, 1020
Boháč, Andrej	1009, 1029, 1033	Husáková, Petra	1041
Braunerová, Gabriela	1027	Chalupová, Šárka	1014
Broncová, Gabriela	1039	Chane-Ching, Kathleen	1025
Březinová, Lenka	1031	Chobot, Vladimír	1023
Březnová, Hana	1039	Chodounská, Hana	1047, 1048
Bříza, Tomáš	1004, 1010	Chvátalová, Kateřina	1015
Buděšínský, Miloš	1035, 1042, 1047	Jampílek, Josef	1015
Buchalová, Kateřina	1017	Janková, Štěpánka	1016
Buchta, V.	1027	Jelínek, Ivan	1039, 1040
Castaño, Obis D.	1006	Jindřich, Jindřich	1003, 1016, 1035
Cibulka, Radek	1004, 1005, 1009, 1032	Jiroš, Pavel	1017, 1037
Církva, Vladimír	1046	Jirsa, Milan	1019
Císařová, Ivana	1035	Juklová, Jarmila	1027
Cvačka, Josef	1017	Jun, Daniel	1015
Cvak, Ladislav	1007	Jurok, Radek	1009
Čapek, Petr	1011	Kadeřávek, Jan	1015
Čermák, X.	1027	Kaminský, Jakub	1017
Čermáková, K.	1038	Kapras Vojtěch	1048
Černý, Ivan	1008, 1042	Kaustová, Jarmila	1023, 1027
Černý, Miloslav	1035	Kirk, Kenneth, L.	1045
Dekoj, Václav	1003	Klejdus, Bořivoj	1018, 1022
Dian, Juraj	1039, 1040	Klimentová, Jana	1011
Divišová, Hana	1041	Klinot, Jiří	1045
Doláková, P.	1046	Kniežo, Ladislav	1018, 1034, 1036, 1038, 1040
Dolenský, Bohumil	1045	Koblovská, Radka	1018, 1022
Doležal, M.	1027	Kodiček, Milan	1046
Doležal, Martin	1006, 1015	Kohout, Michal	1019
Dračínský, Martin	1006	Kokoška, Ladislav	1018
Drahoňovský, Dušan	1007	Koldobskii, Grigorii	1013
Drašar, Lukáš	1008	König, Burkhard	1004, 1005
Drašar, Pavel	1008, 1034, 1040	Kotora, Martin	1010, 1011, 1013, 1016, 1026, 1032, 1036
Dufková, Lenka	1013, 1016	Kováč, Ivan	1019
Dukh, Mykhaylo	1008	Kovářová, Anna	1019
Dvořáková, Han	1018, 1027	Kozempel, Ján	1014, 1019, 1020
Džoganová, Martina	1008	Kozmík, Václav	1019, 1020, 1024
Džubák, Petr	1044, 1045	Král, Vladimír	1004, 1008, 1039
Fáková, Helena	1048	Králová, Jarmila	1004
Feltl, Ladislav	1034	Kubicová, Lenka	1023, 1028
Frei, Eva	1032	Kučka, Jan	1014, 1020
Fusek, Martin	1007	Kuchař, Martin	1019, 1020
Gášpár, Boris	1009, 1029	Kuneš, Jiří	1013, 1015
Glogarová, Milada	1019, 1020, 1021	Kurfürst, Milan	1021, 1024
Hajdúch, Marián	1044, 1045	Kvasnica, M.	1044
Halámek, Josef	1012	Kvíčala, Jaroslav	1003, 1010, 1012, 1021, 1022
Hampl, František	1009, 1032		1024, 1030
Hanzlíková, Iveta	1034	Kvíčalová, Magdalena	1022
Havlík, Martin	1010	Lapčík, Oldřich	1018, 1022
Hazafy, David	1010	Lebeda, Ondřej	1014, 1020
Herrmann, Pavel	1011	Ledvina, Miroslav	1008
Hocek, Michal	1011	Lenka, Dufková	1016
Hocková, Dana	1041	Lešetický, Ladislav	1015, 1019
Holas, Tomáš	1011	Liška, František	1032
Holík, Miroslav	1012	Luxová, Anna	1017, 1037

Macková, Zuzana	1018, 1022	Smíšková, Alexandra	1031
Macháček, Miloš	1023	Sobocíková, Marie	1032
Macháček, Petr	1024, 1030	Staněk, Jan	1017
Machara, Aleš	1024	Stiborová, Marie	1032
Marková, L.	1044	Suchánková, Jana	1048
Marková, Lenka	1005	Svatoš, Aleš	1037
Martásek, Pavel	1004	Svoboda, Jiří	1019, 1020, 1021, 1024, 1025
Martinová, B.	1004	Svobodová, Eva	1032
Masojídková, M.	1046	Szotkowski, Tomáš	1033
Matyk, Josef	1041	Šarek, Jan	1044, 1045
Mejstřík, Viktor	1034	Šilhár, Peter	1011
Mézlová, Marie	1025	Šinkora, Jiří	1031
Michálek, Jiří	1046	Škvorcová, Andrea	1033
Michl, Josef	1022, 1043	Šťastná, Eva	1047
Milata, Viktor	1025	Štěpánek, Petr	1034, 1038
Mitchell, Scott	1013	Šustr, Martin	1023
Moravcová, Jitka	1027	Táborská, Eva	1031
Musil, Pavel	1031	Taimr, Pavel	1019
Myznikov, Leonid	1013	Tichý, Miloň	1034
Nečas, David	1036	Trnka, Tomáš	1008, 1035, 1037, 1040
Novák, Petr	1026	Trojan, Tomáš	1035
Novotná, Vladimíra	1019, 1020, 1021	Trtek, Tomáš	1035
Oscarson, Stefan	1037	Turský, Matyáš	1036
Palát, Karel	1027	Ubík, Karel	1042
Palek, Lukáš	1027	Ulbrich, Karel	1014, 1020
Paleta, Oldřich	1010, 1046	Urban, Jiří	1047
Pažický, Marek	1009, 1029	Urban, Milan	1045
Pecka, Jaroslav	1043	Valášek, Michal	1043
Petruš, L.	1039	Valenta, Štěpán	1036
Petrušová, M.	1039	Valterová, Irena	1017, 1037
Popelová, Alena	1027	Vašek, Petr	1004
Pour, Milan	1048	Vávrová, Kateřina	1011, 1013
Pouzar, Vladimír	1008, 1042	Veselý, Jan	1008, 1037
Pravda, Martin	1023, 1028	Vích, Ondřej	1018, 1038
Pudilová, Helena	1016	Vinšová, Jarmila	1038
Pytela, Oldřich	1030, 1033	Vítková, Michaela	1018, 1022
Raich, Ivan	1018, 1036	Vlašínová, Helena	1031
Roth, Zdeněk	1034	Vohlídal, Jiří	1029
Rucki, Marián	1034	Vojtech, M.	1039
Rupertová, Martina	1032	Von Zelewsky, Alex	1007
Rybáčková, Markéta	1003	Vopršalová, Marie	1048
Sališová, Marta	1009, 1029, 1033	Vrkoslav, Vladimír	1039, 1040
Sedláková, Jitka	1048	Vytlačilová, Jitka	1023
Sejbal, Jan	1006, 1029	Waisser, Karel	1041
Semak, Vladislav	1009	Werner, Lukáš	1040
Schmeiser, Heinz, H.	1032	Závada, Jiří	1003
Schulz, Tilmann	1009	Zedník, Jiří	1029
Sívek, Roman	1030	Zelenka, Karel	1040
Skála, Pavel	1028	Zidek, Z.	1046
Skalický, Martin	1021, 1024, 1030		
Slanina, Jiří	1015, 1031		
Slaninová, Iva	1031		