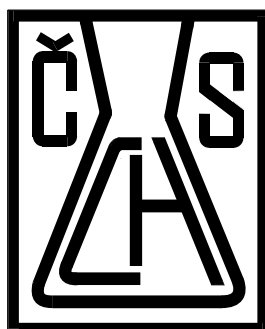


Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



Sborník abstraktů

Konference
Pokroky v organické, bioorganické
a farmaceutické chemii

40. Konference

18. - 20. listopadu 2005

redakce sborníku
Irena Valterová, Vladimír Pouzar a Pavel Drašar

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



časopis Collection of Czechoslovak Chemical Communications

časopis Chemické listy

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

Zentiva, 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



PYRIDINIOVÉ SOLI ESTROGENU A DERIVÁTY ω -(1-FENYL-5-TETRAZOLYLSULFANYL)HEPTYL-ETHERŮ ESTROGENŮ: NOVÉ SLOUČENINY S ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITOU

JAN ADAMEC^a, RAINER BECKERT^b, DIETER WEIB^b,
VĚRA KLIMEŠOVÁ^a, JARMILA KAUSTOVÁ^c a
KAREL WAISSER^a

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^bInstitut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Lessingstr. 8, D- 07743 Jena, ^cStátní zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Oddělení pro diagnostiku Mycobacterií, Laboratoř pro Mycobacterium kansasii, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava
adamec@faf.cuni.cz; Rainer.Beckert@uni-jena.de;
jarmila.kaustova@zuova.cz

ω -Pyridiniumheptyletery estrogeny byly syntetizovány jako sloučeniny s potenciální antimykobakteriální aktivitou¹. 3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on reaguje s přebytkem α,ω -dibromheptanu za vzniku 3-(ω -bromoheptyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-onu. Následnou reakcí s pyridinem se získá příslušná bromidová sůl žádané steroidní ω -pyridiniumheptylové sloučeniny (stejně reakci byly také podrobeny benzylsulfanylderiváty pyridinu). Dále byly připraveny deriváty ω -(1-fenyl-5-tetrazolylsulfanyl)heptyl-etherů estrogenů reakcí 3-(ω -bromoheptyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17-onu s příslušným 1-fenyl-5-tetrazolythiolem^{2,3} za použití triethylaminu jako báze.

Antimykobakteriální aktivita byla testována *in vitro* na kmenech *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* a *M. avium*.

Tento projekt byl uskutečněn za finanční podpory: výzkumný záměr MSM 0021620822, grant FRVŠ 42/G6/2005 a Deutsche Forschungsgemeinschaft SFB 436.

LITERATURA

- Lange C., Holzhey N., Schönecker B., Beckert R., Möllmann U., Dahse H.-M.: *Bioorg. Med. Chem.* 12, 3357 (2004).
- Waisser K., Adamec J., Kuneš J., Kaustová J.: *Chem. Papers* 58, 214 (2004).
- Adamec J., Waisser K., Kuneš J., Kaustová J.: *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 338, 385 (2005).

SYNTHETIC STUDIES LEADING TO HELICALLY CHIRAL COMPOUNDS

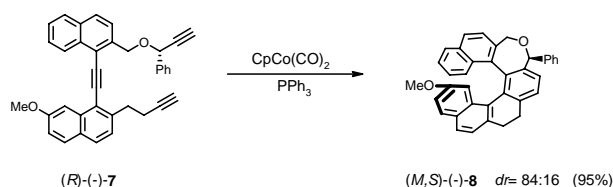
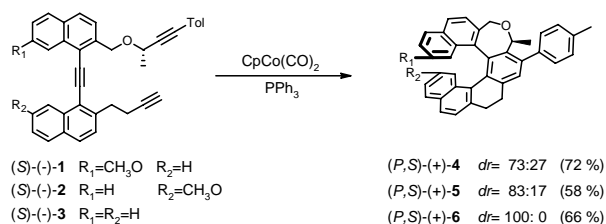
ZUZANA ALEXANDROVÁ, IVO STARÝ*, IRENA G. STARÁ*,
PETR SEHNAL, and DAVID ŠAMAN

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo nám. 2, 166 10 Prague 6
alexa@uochb.cas.cz

We have recently disclosed an original approach to helically chiral compounds that is based on intramolecular

[2+2+2] cycloisomerization of aromatic triynes under cobalt(I) catalysis¹. Utilizing this synthetic methodology we prepared a variety of helically chiral compounds (*P,S*)-(+)-**4** and (*M,S*)-(-)-**8**. We focused on stereoselective cyclization of substituted triynes containing asymmetric carbon atom². In the case of the cyclization of triyne (*S*)-(-)-**3** we obtained compound (*P,S*)-(+)-**6**, whose structure was derived from helicenes³, with excellent diastereoselectivity (100 % *de*).

Efforts aimed at structural modifications leading to enhanced diastereoselectivity are currently under way.



Supported by the Grant Agency of the Czech Republic (Reg. No. 203/02/0248), Ministry of Industry and Trade/Zentiva (Reg. No. FI-IM/073), and Ministry of Education, Youth and Sports (Center for Biomolecules and Complex Molecular Systems, Reg. No. LC05A57).

REFERENCES

- (a) Teplý F., Stará I.G., Starý I., Kollárovič A., Šaman D., Rulíšek L., Fiedler P.: *J. Am. Chem. Soc.* 124, 9175 (2002). (b) Teplý F., Stará I.G., Starý I., Kollárovič A., Šaman D., Vyskočil Š., Fiedler P.: *J. Org. Chem.* 68, 5193 (2003).
- Stará I.G., Alexandrová Z., Teplý F., Sehnal P., Starý I., Šaman D., Buděšínský M., Cvačka J.: *Org. Lett.* 13, 2547 (2005).
- Urbano A.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 42, 3986 (2003).

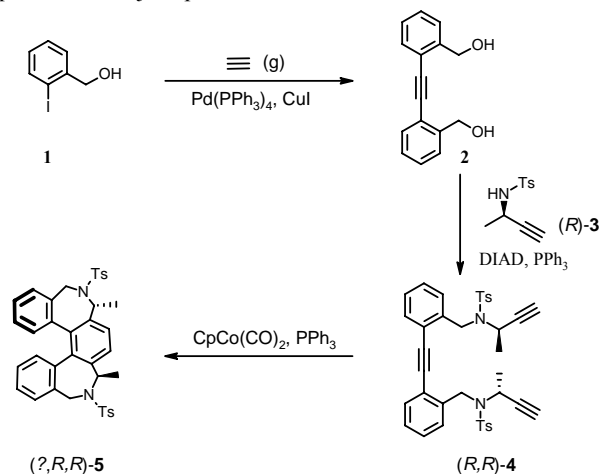
SYNTEZA NOVÉHO TYPU NERACEMICKÝCH HELICENŮ PODOBNÝCH LÁTEK SE DVĚMA CHIRÁLNÍMI CENTRY

ANGELINA ANDRONOVA, IRENA G. STARÁ*
a IVO STARÝ*

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo
nám. 2, 166 10 Praha 6
stara@uochb.cas.cz

Heliceny jako inherentně chirální látky jsou potenciálně zajímavé pro využití např. v enantioselektivní katalýze či při přípravě nových materiálů. Ukazuje se, že širší aplikaci zatím brání jejich obtížná dostupnost v neracemické formě.

Látka **5** byla připravena pomocí asymetrické syntézy, jejíž principy jsme nedávno publikovali¹. Použitá strategie je založená na diastereoselektivní [2+2+2] cykloisomerizaci triynů^{2,3} katalyzované komplexy Co^I . Ukázali jsme, že tento postup je vhodný i pro přípravu neracemických molekul s helikálním uspořádáním obsahujících se dva dihydroazepinové kruhy. Syntéza vychází z komerčně dostupného jodfenylmethanolu **1**, který po Sonogashirově homocouplingu poskytuje ve vysokém výtěžku diol **2**. Ten je převeden na neracemický triyn (*R,R*)-**4** Mitsunobu reakcí se sulfonamidem (*R*)-**3**. Klíčovým krokem syntézy je cykloisomerizace triynu (*R,R*)-**4** v přítomnosti $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ za vzniku neracemického produktu (*?,R,R*)-**5**. Určení stereochemického průběhu reakce stejně jako konverze (*?,R,R*)-**5** na substituovaný derivát pentahelicenu jsou předmětem dalšího studia.



Schema 1

Podporováno Grantovou agenturou České republiky (č. grantu 203/02/0248), Ministerstvem průmyslu a obchodu/ Zentiva (č. grantu FI-IM/073) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (Centrum pro biomolekuly, a komplexní molekulární systémy, reg. č. LC05A57).

LITERATURA

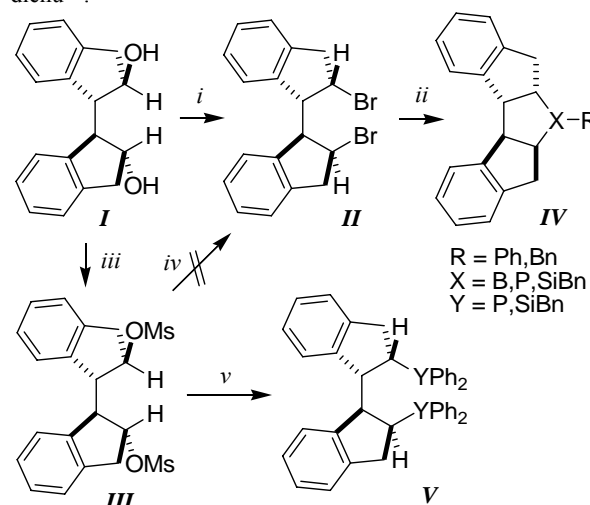
- Stará, I. G.; Alexandrová, Z.; Teplý, F.; Sehnal, P.; Starý, I.; Šaman, D.; Buděšinský, M.; Cvačka, J.: *Org. Lett.* 7, 2547 (2005).
- Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Šaman, D.; Vyskočil Š.; Fiedler, P.: *J. Org. Chem.* 68, 5193, (2003).
- Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Šaman, D.; Rulišek, L.; Fiedler, P.: *J. Am. Chem. Soc.* 124, 9175 (2002).

2,2'-DIBROM-1,1'-BIINDAN: PŘÍPRAVA, REAKCE A TEORETICKÁ STUDIE

ONDŘEJ BASZCZYŃSKI a JAROSLAV KVÍČALA

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

C_2 -symetrické heterosloučeniny patří mezi perspektivní chirální činidla a ligandy. Klíčovým krokem pro jejich přípravu je regio- a stereoselektivní hydroborace cyklických dienů^{1,2}.



Schema 1. *i* CBr_4 , PPh_3 ; *ii* 1. Mg, 2. RXCl_2 ; *iii* MsCl , NEt_3 ; *iv* NaBr , DMF ; *v* Ph_2YLi

Reakcí 3,3'-biindenu s thexylboranem a následným oxidativním zpracováním reakční směsi vzniká přednostně racemický ($1R^*,1'R^*,2R^*,2'R^*$)-1,1'-biindan-2,2'-diol **I**. Jeho bromace směsí trifenylfosfin-tetrabrommethan poskytla racemický ($1R^*,1'R^*,2S^*,2'S^*$)-2,2'-dibrom-1,1'-biindan **II** jako hlavní stereoisomer v přijatelném výtěžku. Bromace odpovídajícího mesylátu **III** NaBr v DMF byla neúspěšná. Vzniklý racemický dibromid **II** byl transformován na odpovídající bifunkční Grignardovo činidlo a reagován se sérií bifunkčních elektrofilů na C_2 -symetrické heteracyklopentany **V**, zatímco mesylát **III** poskytl diheterosloučeniny **IV**.

Klíčem pro identifikaci jednotlivých stereoisomerů dibromidu **II** bylo porovnání experimentálně získaných ^1H NMR spekter se spektry vypočtenými pomocí DFT metod.

Děkujeme Grantové agentuře České republiky (Grant č. 203/03/0496) a Ministerstvu školství České republiky (Projekt č. MSM223100001) za finanční podporu tohoto projektu.

LITERATURA

- Zhu G., Cao P., Jiang Q., Zhang X.: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 1799 (1997).
- 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).

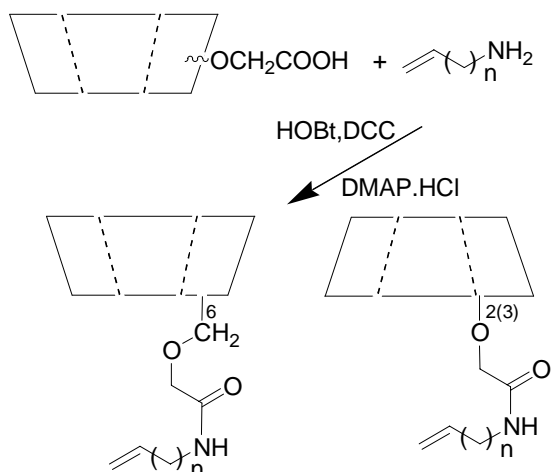
SYNTÉZA POLOHOVÝCH IZOMERŮ DERIVÁTŮ β -CYKLODEXTRINU K NAVÁZÁNÍ NA PORÉZNÍ KŘEMÍK PRO CHEMOSENZORICKÉ APLIKACE

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

Cyklodextriny¹ (CD) jsou cyklické oligosacharidy ve tvaru komolého kužele s vnitřní dutinou, jejichž významnou vlastností je schopnost vytvářet komplexy s různými organickými molekulami. Komplexaci se mění mimo jiné i spektrální vlastnosti obou látek. Proto je možné využít CD pro chemosenzorické aplikace.

Porézni křemík (PS) po ozáření, při laboratorní teplotě, vyzařuje fotoluminiscenční záření². Ukotvením CD na PS se jeho povrch stabilizuje a vzhledem ke komplexačním vlastnostem CD je možné při interakci s analytem pozorovat specifickou spektrální odezvu. Při tom může hrát roli prostorová orientace CD, délka připojovacího raménka a způsob jeho ukotvení.



Cílem této práce bylo syntetizovat polohové izomery β -CD, kdy v polohách 2¹-O-, 3¹-O- a 6¹-O- budou navázány různě dlouhé lineární aminy³ s terminální dvojnou vazbou, která bude sloužit k připojení na PS.

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

LITERATURA

1. Szejtli J.: Chem. Rev. 98, 1743 (1998).
2. Canham L. T.: Appl. Phys. Lett. 57, 1046 (1990).
3. Pudilvá H.: Bakalářská práce, Pff UK Praha (2003).

TRANSFORMACE ISOTHIURONIOVÝCH SOLÍ PYRROLIDIN-2-ONŮ: NOVÁ MOŽNOST KONSTRUKCE THIAZOLIDINDIONOVÉHO CYKLU

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

^aVýzkumný ústav farmacie a biochemie, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha; ^bKatedra organické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, Čs.legií 532 10 Pardubice
Ludmila.Hejtmankova@zentiva.cz

Thiazolidindiony, **I**, jsou jednou z nejperspektivnějších skupin léků k léčbě diabetu 2. typu. Na trh byla první látka tohoto typu uvedena v roce 1997. Látka cíleně působí na inzulinovou resistenci, tedy zvyšují citlivost k inzulinu. Jsou řazeny do nové skupiny tzv. inzulinových senzitizerů. Mohou

také snižovat tvorbu glukózy v játrech. První účinnou látkou z této skupiny byl Troglitazon, **Ia**, který byl však po třech letech stažen z důvodu hepatotoxicity. V České republice jsou v současnosti registrovány dvě látky této skupiny, Rosiglitazon, **Ib** a Pioglitazon, **Ic** (Schéma 1).

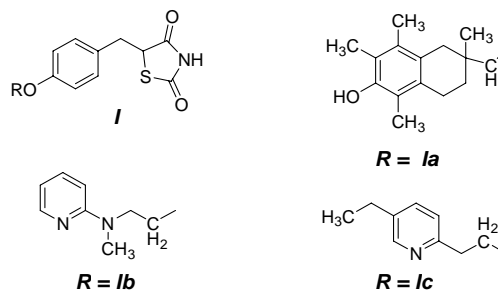


Schéma 1

V naší laboratoři jsme navrhli a ověřili nový způsob konstrukce thiazolidinonového cyklu: reakcí thioamocoviny se substituovanými 3-brom-1-fenylpyrrolidin-2-ony vznikají nejprve odpovídající isothiuroniové soli **II**, které následně v bazickém prostředí kvantitativně podléhají transformační reakci za vzniku iminiothiazolidinonového cyklu **III**¹⁻³ (Schéma 2).

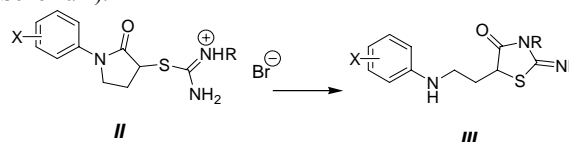


Schéma 2

Práce byla podpořena projektem MŠMT ČR, MSM 002 162 7501.

LITERATURA

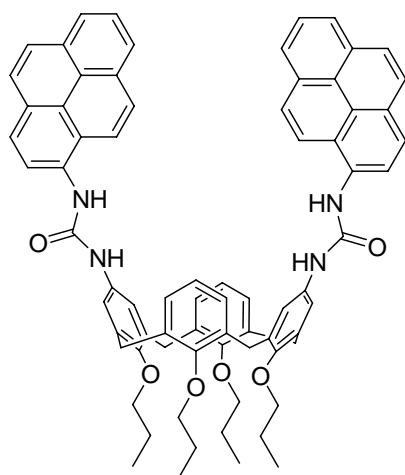
1. Sedlák M., Hejtmánková L., Hanusek J., Macháček V.: J. Heterocyclic Chem. 39, 1105 (2002).
2. Sedlák M., Hanusek J., Hejtmánková L., Kašparová P.: Org. Biomol. Chem. 1, 1204 (2003).
3. Hanusek J., Hejtmánková L., Štěrba V., Sedlák M.: Org. Biomol. Chem. 2, 1756 (2004).

UREA-BASED FLUORESCENT ANION RECEPTOR

**MICHAL BOŽOŇ^a, MARTIN KÁŠ^a, KAMIL LANG^b and
PAVEL LHOTÁK^a**

^aDepartment of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bInstitute of Inorganic Chemistry, Academy of Sciences of the CR, 250 68 Řež
bozonm@vscht.cz

New bis(ureido)calix[4]arene based fluorescent anion receptor containing two pyrene units was prepared. Its complexation properties towards chloride anion were measured using the combination of ¹H NMR, UV-Vis and fluorescence spectroscopy.



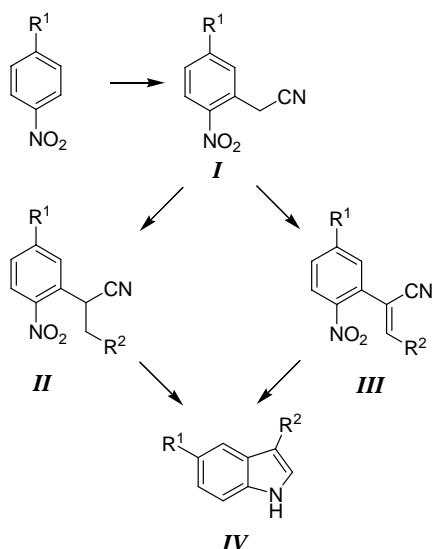
Fluorescent spectra of the receptor in dichloromethane exhibit remarkable changes on addition of the chloride anion – monomer band intensity decreases, while the excimer band intensity increases. The stoichiometry of complex (1:1) was proven using the Job plot analysis and the corresponding complexation constant was determined ($K = 3.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, CH_2Cl_2 , 25°C).

This work is supported by the Grant Agency of the Czech Republic (Grant No. 203/03/1566).

VYUŽITÍ ZÁSTUPNÉ NUKLEOFILNÍ SUBSTITUCE (VNS) PRO PŘÍPRAVU 3,5-DISUBSTITUOVANÝCH INDOLŮ

JOSEF ČERNÝ a STANISLAV RÁDL

ZENTIVA-VÚFB a.s., Dolní Měcholupy 130, 10201 Praha 10
josef.cerny@zentiva.cz.



Řada 3,5-disubstitovaných indolů vykazuje významné biologické aktivity. Příkladem mohou být antimigrenika ze

skupiny triptanů. Obvyklá syntéza těchto látek spočívá ve využití Fisherovy indolové syntézy.

Naším záměrem bylo vyvinutí alternativní cesty vedoucí k přípravě 3,5-disubstituovaných indolů. Prvním krokem bylo využití zástupné nukleofilní substituce (VNS)¹ pro přípravu substituovaných acetonitrilových derivátů **I**. V následujícím kroku byly tyto látky alkylací² převedeny na intermediáty **II**, nebo Knoevanegelovou kondensací³ na alkylden deriváty **III**. Konečné 3,5-disubstituované indoly **IV** byly připraveny reduktivní cyklizací látek **II** a **III**.

Práce byla podpořena z grantu MPO ČR FI-IM/073.

LITERATURA

1. Makosza M., Wojciechowski K.: *Heterocycles* 54, 445 (2001).
2. Makosza M., Danikiewicz W., Wojciechowski K.: *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 203.
3. Makosza M., Tyrala A.: *Synth. Commun.* 13, 419 (1986).

SYNTÉZA A VYUŽITÍ N-DONOROVÝCH LIGANDŮ A JEJICH KOMPLEXŮ S IONTY PŘECHODNÝCH KOVŮ

RADEK CIBULKA

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5,
16628 Praha 6
cibulka@vscht.cz.

Jednu z největších skupin organických ligandů tvoří sloučeniny, které se koordinují k iontu kovu prostřednictvím atomu dusíku¹. Donorový atom dusíku je v takových sloučeninách obsažen nejčastěji ve formě aminoskupiny (aminy, azacykly apod.), iminoskupiny (Schiffovy báze), hydroxyiminoskupiny (oximy) nebo jako součást heterocyklu (deriváty pyridinu). Mezi nejnámější dusíkaté ligandy patří dimethylglyoxim, 2,2'-bipyridin, fenantrolin, cyklen, cyklam, salen nebo porfyriny. N-donorové ligandy se využívají jako analytická či extrakční činidla, pro konstrukci homogenních katalyzátorů, modelů metaloenzymů nebo se přímo zúčastňují dějů v organismech. Dusíkaté ligandy rovněž tvoří důležitou skupinu stavebních bloků v supramolekulární chemii.

Alkyl(pyridin-2-yl)ketoximy **I**, jejichž přípravou a studiem se dlouhodobě zabýváme v naší laboratoři, představují dusíkaté chelatovné ligandy, ve kterých vystupuje jako donorový atom dusík pyridinu a dusík hydroxyiminoskupiny (schéma 1). Koordinací oximové skupiny k iontům kovů dochází ke snížení pK_a této skupiny o několik řádů². Toto zvýšení kyselosti způsobuje, že již při neutrálním pH se koordinovaná hydroxyiminoskupina vyskytuje převážně v deprotonované formě, která je účinným nukleofilem schopným štěpit esterovou vazbu. Tato aktivace nukleofilní skupiny účinkem koordinace představuje analogii aktivace hydroxylové skupiny zinkem v hydrolasách³. Proto byly komplexy ketoximů **I** s ionty přechodných kovů využity k přípravě metalomicelárních systémů urychlujících hydrolyzu esterů⁴. Kromě efektu aktivace oximové skupiny účinkem koordinace se v těchto systémech uplatňuje také micelární katalýza.

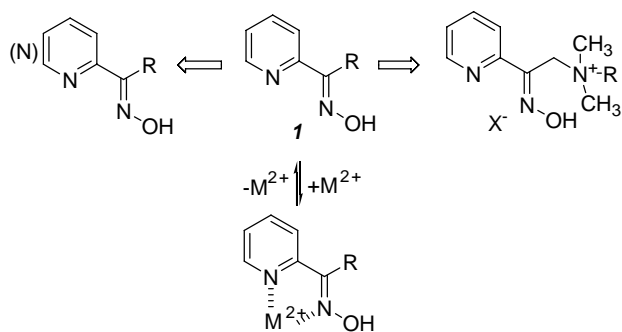


Schéma 1. Koordinace iontů kovů v alkyl(pyridin-2-yl)ketoximech.

Ve snaze zvýšit účinnost těchto komplexů byla struktura ketoximů modifikována jednak zavedením druhého dusíkového atomu na pyridinové jádro⁵, jednak zavedením kvarterní amoniové skupiny do postranního řetězce ligandu⁶ (schéma 1). Výzkum v této problematice nakonec vyústil ve studium vztahu struktura vs hydrolytická účinnost u různých komplexů imino-oximových ligandů.

Lipofilní deriváty alkyl(pyridin-2-yl)ketoximů byly rovněž testovány jako ligandy pro selektivní extrakce iontů kovů z vodných roztoků do organických rozpouštědel^{7,8}. Tyto ligandy velmi dobře transportují ionty tvořící čtvercové planární komplexy (Cu^{2+} , Pd^{2+}). Na druhou stranu netransportují ionty Ni^{2+} tvořící oktaedrické komplexy.

Vazba substrátu na volné vazebné místo iontu přechodného kovu ve stabilních komplexech představuje další možnou aplikaci *N*-donorových ligandů. Tímto způsobem jsou vázány či aktivovány substráty v metaloenzymech. Komplex 2 obsahující ve své molekule flavin kovalentně vázaný ke komplexu Zn^{2+} s cyklenem byl navržen jako nový typ ve vodě rozpustného fotomediátoru (senzibilizátoru) s vazebným místem pro substrát⁹. Flavinová část molekuly představuje chromofor snadno excitovatelný viditelným zářením. Po excitaci se flavin stává silným oxidačním činidlem (pokud je v redukované formě tak redukčním činidlem) schopným intramolekulární a tedy efektivní výměny elektronů se substrátem vázaným reverzibilní koordinační vazbou k cyklenové jednotce. Tento komplex byl testován jako mediátor fotooxidace benzylalkoholů⁹ a jako model fotolyasy¹⁰.

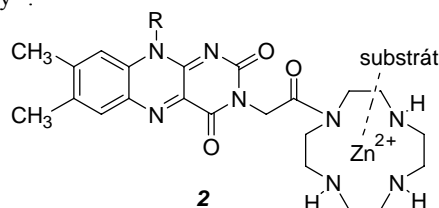


Schéma 2. Interakce substrátu s vazebným místem fotomediátoru 2.

LITERATURA

1. Cotton F. A., Wilkinson G., Murillo C. A., Bochmann M.: *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th ed., John Wiley, NY 1999.
2. Breslow R., Chipman D.: *J. Am. Chem. Soc.* 87, 4195 (1965).

3. Lippard S. J.: *Principles of Bioinorganic Chemistry*. University Science Book, Mill Valley, CA 1994.
4. Hampl F., Liška F., Mancin F., Tecilla P., Tonellato U.: *Langmuir* 15, 405 (1999).
5. Cibulka R., Hampl F., Martinů T., Mazáč J., Totevová S., Liška F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 1159 (1999).
6. Cibulka R., Dvořák D., Hampl F., Liška F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 62, 1342 (1997).
7. Cibulka R., Hampl F., Šmidrkal J., Liška F.: *Tetrahedron Lett.* 40, 6849 (1999).
8. Svobodová E., Cibulka R., Hampl F., Šmidrkal J., Liška F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 70, 441 (2005).
9. Cibulka R., Vasold R., König B.: *Chem. Eur. J.* 10, 6223 (2004).
10. Wiest O., Harrison C. B., Saettel N. J., Cibulka R., Sax M., König B.: *J. Org. Chem.* 69, 8183 (2004).

NOVÉ IZOSTERY ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍCH SALICYLANILIDŮ

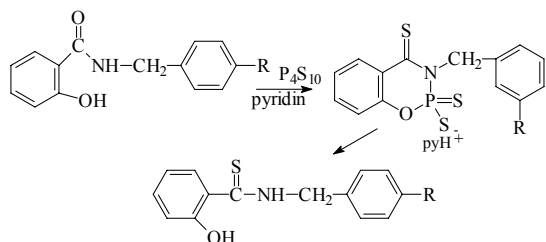
RAFAEL DOLEŽAL, KAREL WAISSER a LENKA KUBICOVÁ

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 50005 Hradec Králové, dolezalr@faf.cuni.cz

Při vývoji nových léčiv k volbě předlohy struktury se používá struktura úspěšného léčiva, sledování vedlejších vlastností léčiv a dedukce ze systematického screeningu, dedukce z farmakoforové analýzy. Méně často se přihlíží k mechanismům biologické aktivity. Náš přístup sleduje poslední myšlenku. Antibakteriální aktivita salicylanilidů má rozdílný mechanismus účinku, kterými se odlišuje od všech používaných antituberkulotik. V předchozích našich pracích jsme zaváděli substituenty do obou fenylů a dusíkový atom do acylové i amidové části molekuly, případně jsem zaměňovali v amidové části fenylů za různé heterocykly nebo benzyl. Předložené sdělení si vzalo za cíl: a) studovat *N*-3-pyridylmethyl-salicylamidy (substituční obměny byly prováděny na acylu), b) syntetizovat deriváty *N*-benzylthiosalicylamidů, substituované na benzylu. Syntézy první skupiny látek byly prováděny přímou reakcí kyseliny salicylové (respektive substituované kyseliny salicylové) s 3-aminomethylpyridinem. Reakce vedla ke dvěma produktům, očekávaného *N*-3-pyridylmethylsalicylamidu a jemu odpovídajícího amidinu. V některých případech byl amidin převládajícím produktem a *N*-3-pyridylmethylsalicylamid se nám nepodařilo izolovat. Protože antimykobakteriální aktivita připravených látek nebyla vysoká, uvedený směr výzkumu jsme opustili.

Protože záměna oxoskupiny za thioxoskupinu je zpravidla spojena se zvýšením antimykobakteriální aktivity, v druhé části studie jsme se věnovali přípravě *N*-benzylsalicylamidům. Pro syntézu jsme použili postupů vypracovaných na našem pracovišti¹, jejichž hlavní předností je, že není třeba blokovat hydroxyl. Substituční obměny jsme prováděli na benzylu, a to podle řady navržené Topplisem (H,

4-CH₃, 4-Cl, 4-OCH₃, 3,4-Cl₂). V dalších postupech budeme pokračovat až po ukončení biologického hodnocení látek..



Projekt byl podporován VZ MŠMT 0021620822, a grantem FRVŠ 42/G6/2005.

LITERATURA

- Šustr M.: Disertační práce, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové 2005.

VYUŽITÍ CHIRÁLNÍCH PYRIDINIMIDAZOLINONŮ JAKO ENANTIOSELEKTIVNÍCH KATALYZÁTORŮ ALLYLOVÉ OXIDACE A HENRYHO REAKCE

PAVEL DRABINA^a a MILOŠ SEDLÁK^a

^aKatedra organické chemie, fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
pavel.drabina@upce.cz

Byly připraveny chirální pyridinimidazolinonové ligandy, jejichž struktura je velmi podobná oxazolinovým ligandům¹. Tyto ligandy vytvářejí stabilní komplexy s měďnatými a mědnými solemi. Struktura těchto komplexů byla podrobně studována pomocí X-ray spektroskopie.

Měďnaté komplexy pyridinimidazolinonových ligandů byly studovány jako enantioselektivní katalyzátory Henryho reakce (Schéma 1). Použitím 5 mol % katalyzátorů na reakci nitromethanu se substituovanými benzaldehydy byly získány příslušné nitroaldoly s celkovými výtěžky v rozmezí 41 – 81% a maximálními optickými výtěžky 19%.

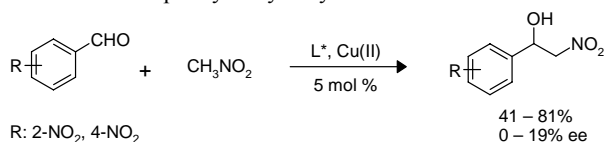


Schéma 1

Měďné komplexy pyridinimidazolinonových ligandů byly použity jako enantioselektivní katalyzátory Karashovy allylové oxidace olefinů². Příprava těchto mědných komplexů byla provedena redukcí měďnatých komplexů fenylhydrazinem *in situ*. Oxidací cyklopentenu, cyklohexenu a cykloheptenu *tert*-butyl peroxybenzoátem za přítomnosti 5 mol % měďného katalyzátoru byly získány příslušné opticky aktivní allyl benzoáty s maximálním optickým výtěžkem 22% (Schéma 2).

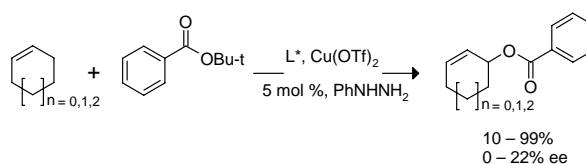


Schéma 2

Práce byla podpořena projektem MŠMT ČR, MSM 002 162 7501 a GAČR (grant č. 203/04/0646).

LITERATURA

- Sedlák M., Drabina P., Císařová I., Růžička A., Hanusek J., Macháček M.: Tetrahedron Lett. 45, 7723 (2004).
- Malkov A. V., Pernazza D., Bell M., Bella M., Massa A., Teplý F., Meghani P., Kočovský P.: J. Org. Chem. 68, 4727 (2003).

STUDIUM INTERAKCÍ MEZI DNA A INTERKALÁTORŮ POMOCÍ NMR TECHNIK

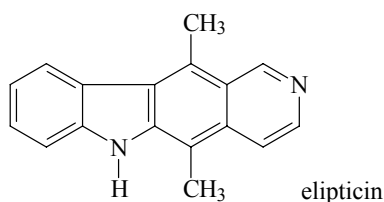
MARTIN DRAČÍNSKÝ a JAN SEJBAL

Katedra organické chemie PŘF UK, Albertov 6, 12843 Praha 2,
martindraca@yahoo.com

Jednou z možností jak studovat interakce biomakromolekul, například DNA a proteinů, s malými molekulami (ligandy) je NMR spektroskopie¹. Použití technik NOESY umožňuje zjištění třídimenzionální struktury molekul v roztoku za fyziologických podmínek (pH, iontová síla)^{2,3}.

Většina protinádorových léčiv se vyznačuje vysokou afinitou k DNA, mnohá z nich (například elipticin^{4,5}) se vmezeují mezi páry bází DNA. Tyto látky se označují jako interkalátory.

V této práci byly studovány interakce derivátů elipticinu s krátkými duplexy oligonukleotidů. Duplexy obsahovaly osm párů deoxyribonukleotidů. Konkrétně byly studovány oligonukleotidy d(CGCTAGCG)₂ a d(ATAGCTAT)₂. Prvním úkolem bylo přiřazení všech ¹H NMR signálů oligonukleotidů. K tomuto účelu byla použita dvoudimenzionální spektra NOESY, TOCSY a DQF COSY. Spektra byla měřena jak v H₂O, tak v D₂O. Měření v H₂O umožňuje sledovat i signály vodíků, které se rychle vyměňují s rozpouštědlem (amino a imino vodíky). Poté byly roztoky oligonukleotidů titrovány elipticinem a byly sledovány změny ¹H NMR spekter způsobené přidávkou interkalátoru. Přidávek elipticinu způsobuje změnu chemických posunů oligonukleotidů, změnu tvaru signálů a ve spektrech se objevují nové signály. Interpretací těchto změn bylo zjištěno, že elipticin tvoří s oligonukleotidy komplexy, jejichž střední doba života se pohybuje v řádu milisekund, geometrie komplexů odpovídá interkalaci. Dále byla zjištěno, že elipticin způsobuje destabilizaci dvojšroubovicové struktury oligonukleotidu bohatého na AT páry a naopak stabilizaci dvojšroubovicové struktury oligonukleotidu bohatého na GC páry.



LITERATURA

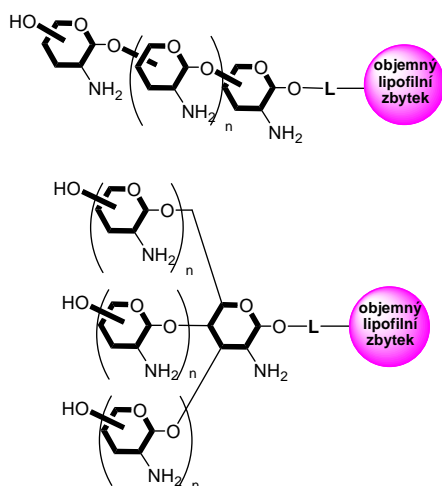
1. Feigon J., Denny W. A., Leupin W., Kearns D. R.: *J. Med. Chem.* 27, 450 (1984).
2. Fede A., Labhardt A., Bannwarth W., Leupin W.: *Biochemistry* 30, 11377 (1991).
3. Gao X., Patel D. J.: *Biochemistry* 28, 751 (1989).
4. Fosse P., Rene B., Charra M., Paoletti C., and Saucier J.M.: *Mol. Pharm.* 42, 590 (1992).
5. Dračinský M., Castaño O.: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6, 1799 (2004).

**SYNTEZA GLYKOSYL DONORŮ OBSAHUJÍCÍCH
2-DEOXY-2-{{(2,2,2-TRICHLOROETHOXY)-
KARBONYL}AMINOVOU} SKUPINU**

LUKÁŠ DRAŠAR^{a,b} a MIROSLAV LEDVINA^a

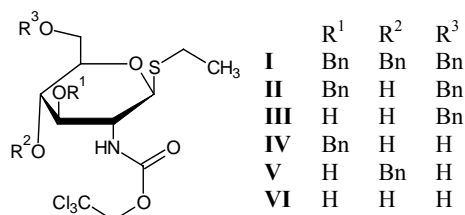
^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6; ^bÚstav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, Technická 5, PSC 166 28, Praha 6

Pro syntézu polykationických lineárních a větvených oligosacharidů D-glukosaminového typu a od nich odvozených glykolipidů, jako vektorů DNA plasmidů při genové terapii byla vyvinuta série stavebních kamenů.



Byly navrženy stavební jednotky I-VI s ortogonálním systémem chránících skupin (tj. schopných nezávislého štěpení nebo transformace).

Jako řídicí skupina glykosylačního procesu byla zvolena 2-deoxy-2-{{(2,2,2-dichloroethoxy)karbonyl}aminová} skupina (Troc), která řídí tento proces jako 1,2-*trans* glykosylaci, a je odstranitelná za mírných podmínek.



Projekt je podpořen granty MZ ČR QF3115/2003 MŠMT IP04OCD31.001 a výzkumnými záměry Z4 055 0506 a MSM6046137305.

LITERATURA

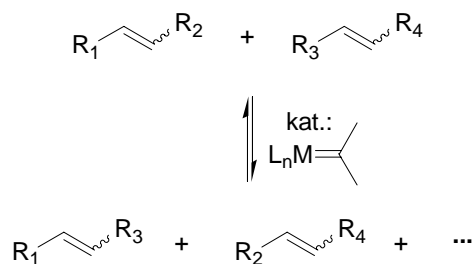
1. Kirby A.J., Camilleri P., Engberts J.B.F.N., Feiters M.C., Nolte R.J.M., Soderman O., Bergsma M., Bell P.C., Fielden M.L., Rodriguez C.L.G., Guedat P., Kermer A., McGregor C., Perrin C., Ronsin G., van Eijk M.C.P.: *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.* 42, 1448 (2003).
2. Miller A.D.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 37,1769 (1998).
3. Ellervik U.: Magnusson G.: *Carbohydr. Res.* 280, 251 (1996).

**SYNTECKÉ VYUŽITÍ METATHESY ALKENŮ A
ALKYŇŮ**

DALIMIL DVOŘÁK

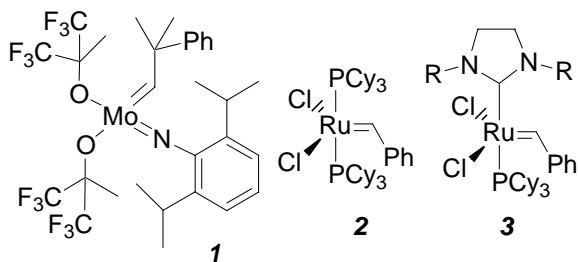
Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, PSC 166 28, Praha 6
dalimil.dvorak@vscht.cz

Metathesa alkenů¹ je reakce, při které dochází k výměně alkyldenových zbytků mezi dvěma alkeny. Reakce je katalyzována karbenovými komplexy přechodných kovů a meziproductem je metalacyklobutan.



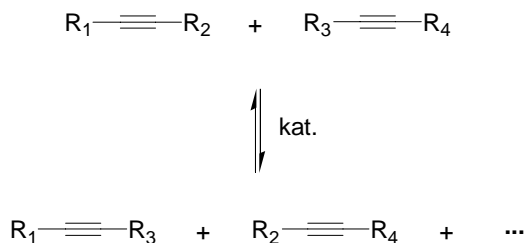
V současné době jsou využívány převážně tři typy katalyzátorů metathesy, které dobře tolerují řadu funkčních skupin. Molybdenové katalyzátory byly zavedené Schrockem a jsou to tetrakoordinované alkyldenové komplexy obecné struktury $[M(=CHCMe_2Ph)(=NAr)(OR)_2]$ ($M = Mo, W$) s velkými substituenty Ar a R. Katalyzátor **I** patří mezi nejaktivnější² a je komerčně dostupný. Komplexy tohoto typu jsou citlivé na vzduch, vlhkost a stopy nečistot obsažené v rozpouštědlech použitých při reakci. Tyto nevýhody jsou vyváženy vysokou reaktivitou - umožňují metathesu di- a trisubstituovaných alkenů a tolerují některé funkční skupiny,

kteří inhibují rutheniové katalyzátory. Rutheniové katalyzátory zavedené Grubsem mají obecnou strukturu $L_2X_2Ru=CH-R$ ($L = PR_3$, N-heterocyklický karbenový ligand, $X = Cl, Br, CF_3CO_2$, $R = CH=CPh_2, Ph, \dots$). Aktivita těchto katalyzátorů je ve většině případů nižší než u „Schrockových“ molybdenových katalyzátorů. Komplex **2**³ je známý "Grubsov katalyzátor první generace", zatímco komplex **3**⁴, nesoucí heterocyklický karbenový ligand, patří mezi "Grubsovy katalyzátory druhé generace". Díky toleranci k mnoha funkčním skupinám, stabilitě na vzduchu a necitlivosti ke stopovým znečištěninám v rozpouštědle se oba tyto typy katalyzátorů široce využívají.



Nejčastější oblasti využití metathesy alkenů jsou: metathesa za uzavření kruhu RCM (Ring-closing metathesis), metathesa za otevření a znovuzavření kruhu (Ring-opening-closing metathesis); „cross“ metathesa alkenů a metathesa enynů.

Metathesa alkenů^{1b} je reakce při které dochází mezi dvěma různými alkeny k výměně skupin vázaných na trojnou vazbu. Předpokládá se, že meziproducty této reakce jsou metalacyklobutadieny.



Jednu skupinu katalyzátorů metathesy alkenů tvoří karbynové komplexy jako je Schrockův komplex $[(t\text{-BuO})_3W\equiv CMe_3]$. Předpokládá se, že mechanismus je obdobný mechanismu metathesy alkenů přičemž klíčovým meziproductem je metalacyklobutadien. Druhou skupinu pak tvoří několikasožkové katalyzátory, jejichž struktura je neznámá, např. kombinace $Mo(CO)_6$ s některými fenoly (*p*- ClC_6H_4OH , *p*- $(F_3C)C_6H_4OH$). V organické syntéze našla metathesa alkenů uplatnění teprve nedávno. Tato reakce řeší nevýhodu metathesy alkenů – obtížnost ovlivnit *E/Z* selektivitu na nově vzniklé dvojné vazbě. Trojnou vazbu je možno metodami klasické organické syntézy převést na (*Z*)-alken (např. hydrogenací na Lindlarově katalyzátoru) nebo na (*E*)-alken (redukcí kovem v kapalném amoniaku).

LITERATURA

1. Přehledy: a) Grubbs R. H., Chang S.: *Tetrahedron* 54, 4413 (1998); b) Fürstner A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 39, 3012 (2000).

2. Přehled: Schrock R. R.: *Acc. Chem. Res.* 23, 158 (1990).
3. Wilhelm T. E., Belderrain T. R., Brown S. N., Grubbs R. H.: *Organometallics* 16, 3867 (1997).
4. a) Huang J., Schanz H.-J., Stevens E. D., Nolan S. P.: *Organometallics* 18, 5375 (1999); b) Chatterjee A. K., Morgan J. P., Scholl M., Grubbs R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 3783 (2000); c) Weskamp T., Kohl F. J., Hieringer W., Gleich D., Herrmann W.A.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 38, 2416 (1999).

BIOTRANSFORMACE MONOTERPENICKÝCH SMĚSÍ

MARCELA DVOŘÁKOVÁ^a, IRENA VALTEROVÁ^b a TOMÁŠ VANĚK^b

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Albertov 6, Praha 2

^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, Praha 6

Monoterpenické směsi se získávají z rostlin destilací s vodní parou. Používají se v řadě odvětví a jsou základním zdrojem jednotlivých monoterpenů. Monoterpenické směsi obsahují zejména monoterpenické alkeny, jejichž biotransformací lze získat oxidované monoterpeny, které se často používají jako dochucovadla a složky parfémů.

Naše studie se zabývá biotransformací terpentýnu (monoterpenická frakce pryskyřice jehličnanů, získává se zpracováním dřeva) pomocí *in vitro* kultury *Picea abies*. Soustředí se na identifikaci produktů biotransformace a zjištění závislosti relativního zastoupení produktů ve směsi v průběhu biotransformace.

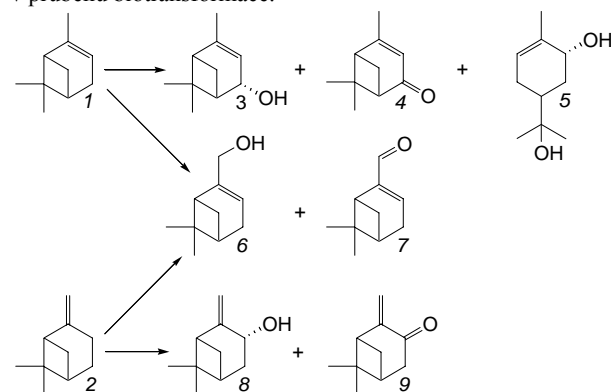


Schéma 1: Hlavní složky terpentýnu: α -pinen (1), β -pinen (2), a hlavní produkty jeho biotransformace: *trans*-verbenol (3), verbenon (4), *trans*-sobrerol (5), myrtenol (6), myrtenal (7), *trans*-pinocarveol (8), pinocarvon (9)

Bylo zjištěno, že hlavní produkty biotransformace terpentýnu odpovídají produktům biotransformace jeho jednotlivých složek^{1,2} (viz Schéma 1). Je tedy možné použít pro biotransformace směsi monoterpenů bez jejich předchozího dělení na jednotlivé monoterpeny. Tím je možné získat řadu cenných produktů v jednom biotransformačním kroku.

Studie byla podporována projektem COST 926.10.

LITERATURA

1. Lindmark-Henriksson M., Isaksson D., Sjödin K., Högberg H.-E., Vaněk T., Valterová I., J. Nat. Prod. 66, 337 (2003).
2. Lindmark-Henriksson M., Isaksson D., Vaněk T., Valterová I., Högberg H.-E., Sjödin K., J. Biotechnol. 107, 173 (2004).

NÁZVOSLOVÍ ORGANICKÉ CHEMIE S ANIMOVANÝMI MODELY MOLEKUL

JAROSLAV FIKR

Gymnázium Velké Meziříčí, Sokolovská 27
fikr@gvm

Při výuce názvosloví organické chemie je vhodné studium strukturních vzorců spojit s pozorováním kuličkových modelů. Kliknutím myši na kterýkoliv název nebo vzorec v knize se objeví kuličkový model, se kterým můžeme v prostoru libovolně otáčet.

Např. kuličkový model glukosy se po kliknutí na chirální uhlík sám natáčí tak, aby bylo možno snadno určit konfiguraci na C2 až C5.

Fischerův vzorec fruktosy (ribosy, glukosy) se v animované scéně postupným klikáním mění na Haworthův vzorec tak, aby student lépe pochopil např. souvislost mezi názvem D-glukosa a α - nebo β -D-glukopyranosa.

Dva modely glycerinaldehydu (butan-2-olu, serinu) se můžeme pokusit ztotožnit otáčením, převrácením nebo posouváním. Animované modely těchto molekul se pak klikáním postupně natáčí do takové polohy, aby student mohl snadněji určit konfiguraci podle konvence D/L nebo konvence R/S.

Studium názvů a vzorců organických sloučenin spojené s pozorováním vnitřní architektury těchto molekul pomocí kuličkových modelů vytváří velice dobré předpoklady k lepšímu pochopení chemických vlastností těchto sloučenin při řešení reakcí.

STUDIUM CYKLOKONDENZAČNÍCH REAKCÍ ISOCYKLIČKÝCH I HETEROCYKLIČKÝCH AMINOSLOUČENIN A JEJICH VYUŽITÍ K SYNTÉZÁM NEKONDENZOVANÝCH I KONDENZOVANÝCH HETEROCYKLŮ CHINOXALINOVÉ, TRIAZINOVÉ, PYRAZOLOVÉ, PURINOVÉ A DEZA-PURINOVÉ ŘADY

IVETA FRYŠOVÁ^a, ANTONÍN LYČKA^b a JAN SLOUKA^a

^aKatedra organické chemie, Universita Palackého, Olomouc
Tř. Svobody 8, 771 46 Olomouc; ^bVýzkumný ústav
organických syntéz, Rybitví 296, CZ-532 18 Pardubice 20

K nejzajímavějším principům, na kterých jsou založeny takřka veškeré životní funkce, náleží intramolekulární

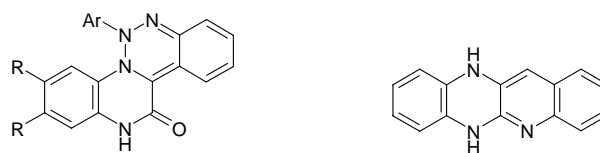
vodíkové vazby N-H...N a N-H...O u DNA a RNA, ale i enzymů a jiných proteinů.

Heterocyklické N-H kyseliny chinoxalinové, 1,2,3-triazinové, 1,2,4-triazinové i pyrazolové řady, které jsou poněkud jiného charakteru než přirozené NH kyseliny pyrimidinové řady (thymín, cytosín) nebo řady purinové (adenín, guanín), mohou s vazebnými centry těchto heterocyklů interferovat a tím zasahovat do jejich funkcí.

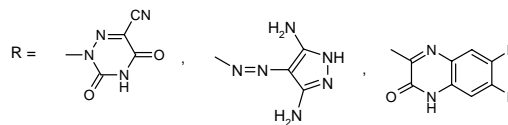
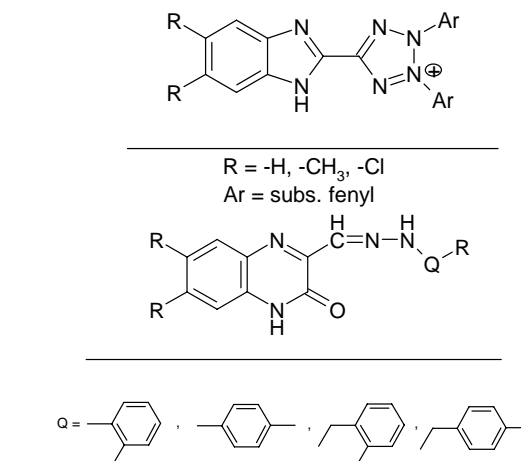
Uvedené heterocykly byly vybrány též i z hlediska možných interakcí jednoho typu, jako jsou donor-akceptorové interakce a hydrofobní interakce methyl-derivátů.

Jako modelové sloučeniny byly vybrány:

- 1) Vícejaderné kondenzované systémy s konstantní vzdáleností N-H skupin^{1,2}



- 2) Vícejaderné nekondenzované heterocyklické N-H kyseliny³⁻⁵



LITERATURA

1. Wiedermannová I., Slouka J., Humpa O., Lemr K.: J. Heterocyclic Chem. 40, 357 (2003).
2. Fryšová I., Lyčka A., Slouka J.: J. Heterocyclic Chem., v tisku (2005).
3. Wiedermannová I., Slouka J.: J. Heterocyclic Chem. 38, 1465 (2001).
4. Wiedermannová I., Slouka J., Lemr K.: Heterocyclic Commun. 8, 479 (2002).
5. Fryšová I., Slouka J., Gucký T.: Arkivoc 11, 1 (2005).

NUKLEOFILNÍ ADICE NA PROTOBERBERINOVÝ A BENZOFENANTHRIDINOVÝ SKELET

LENKA GRÝCOVÁ, DAGMAR HULOVÁ, STANISLAV STANDARA a RADEK MAREK*

Národní centrum pro výzkum biomolekul, PřF, Masarykova univerzita, ILBIT-A4, Kamenice, 625 00 Brno
baracek@chemi.muni.cz, rmarek@chemi.muni.cz

Kvarterní protoberberinové (KPA) a benzo[c]fenanthridinové (KBA) alkaloidy patří mezi isochinolinové alkaloidy a jsou součástí velké skupiny sekundárních metabolitů. KPA se vyznačují značnou biologickou aktivitou. Interagují s nukleovými kyselinami a proteiny, vykazují řadu účinků na organismus, např. antibakteriální, antimalarické nebo cytotoxické.

Základem KPA je 5,6-dihydrobenzo[a,g]chinoliniový systém (I) s modifikacemi nejčastěji v polohách 2,3,9 a 10 a KBA 5-methylbenzo[c]fenanthridiniový systém (III) se substitucí v polohách 2,3,7 a 8. KPA i KBA jsou charakteristické polární iminiovou skupinou C=N⁺ a její citlivostí na nukleofilní atak. V takovém případě dochází ke vzniku 8- (II) resp. 6- (IV) substituovaných derivátů (viz Schéma 1 a 2).

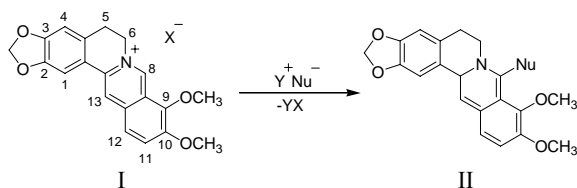


Schéma 1

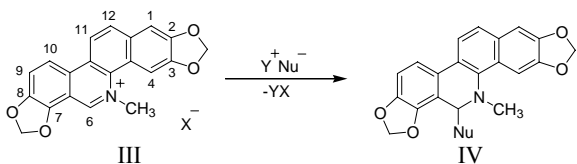


Schéma 2

Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 525/04/0017.

LITERATURA

- Shamma M.: *The isoquinoline alkaloids*, Academic Press, New York, London 1972.
- Marek R., Sečkářová P., Hulová D., Marek J., Dostál J., Sklenář V.: *J. Nat. Prod.* 66, 481 (2003).

“IN VITRO” PHYTOEXTRACTION/PHTODEGRADATION OF CHLORINATED PHENOLS

STANISLAV SMRČEK, VĚRA HABARTOVÁ, ZDEŇKA CHURÁČKOVÁ, and ŠÁRKA PŠONDROVÁ

Charles University in Prague, Faculty of Science, Department of Organic and Nuclear Chemistry, Albertov 6, 128 40 Prague, Czech Republic
smrcek@natur.cuni.cz; verahabartova@centrum.cz

The interaction of pentachlorophenol (PCP) and lower chlorinated phenols with aseptically cultivated plants has been investigated as a model of phytoremediation process. Although the use of PCP is restricted for many years, the low concentrations of this compound are still present in the environment.

The fate of pentachlorophenol in plants has been investigated using non-radioactive and radioactively labelled pentachlorophenol. [U-¹⁴C]Pentachlorophenol was prepared by original reaction sequence which involves chlorination of ¹⁴C-labelled phenol by Ballester-Molinet-Castaner reagent^{1,2} to yield hexachloro-2,5-cyclohexadien-1-one and by subsequent reduction of this compound by sodium iodide.

By using *in vitro* cultivation of various plant species on the PCP contaminated media the phytoextraction curves were obtained and the possibility of PCP extraction demonstrated. The formation of metabolites was investigated using suspension cultures to obtain larger amount of transformed material for subsequent separation and structure elucidation. The storage of PCP in plant tissues was studied using radiolabelled analogue of PCP.

In the studies which are designed as phytoremediation models, it is necessary to investigate the metabolites of primary xenobiotics formed by the microbial attack in rhizosphere as well. Selected lower chlorinated phenols and chlorinated catechols were chosen as possible rhizospheral/microbial metabolites of PCP and their extraction by root system of *in vitro* cultivated various plant species was tested.

In the biological experiments *in vitro* cultivated plant species *Sinapis alba*, *Brassica napus*, *Medicago sativa*, *Zea mays*, and *Avena sativa* were used. All the plant species tested were able to extract PCP or its lower chlorinated analogues. The degree of phytoextraction from nutrient media is time and species dependent. The translocation of pentachlorophenol from roots to shoot plant parts seems to be the best at *M. sativa* and *S. alba* species. PCP and/or its metabolites are stored very fast in unextractable form into cell walls. The dechlorinated and/or hydroxylated PCP analogues were detected in suspension culture biotransformation experiment.

This work is supported by COST 837 action.

REFERENCES

- Ballester M., Molinet C., Castaner J.: *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4254 (1960).
- Deinzer M., Miller T., Lamberton J., Arbogast B.: *J. Org. Chem.* 46, 4800 (1981).

ALKALOIDY A JEJICH SYNTÉZA

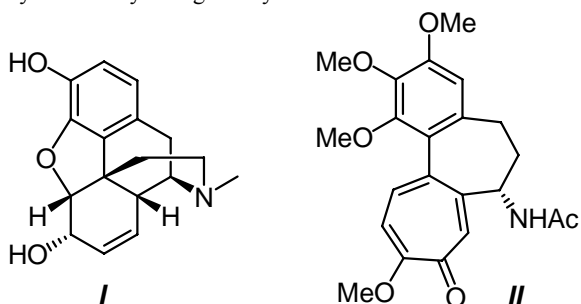
JOSEF HÁJÍČEK

Zentiva VÚFB, a.s., U Kabelovny 130, 10237 Praha 10
josef.hajicek@zentiva.cz

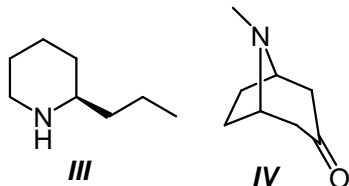
Alkaloidy, které můžeme definovat jako dusíkaté látky přirozeného původu, představují nejrozsašlejší a strukturně nejrozmanitější skupinu přírodních látek i přesto, že některé

typy sloučenin jsou z nich vyčleněny ze specifických důvodů (peptidy a j.).

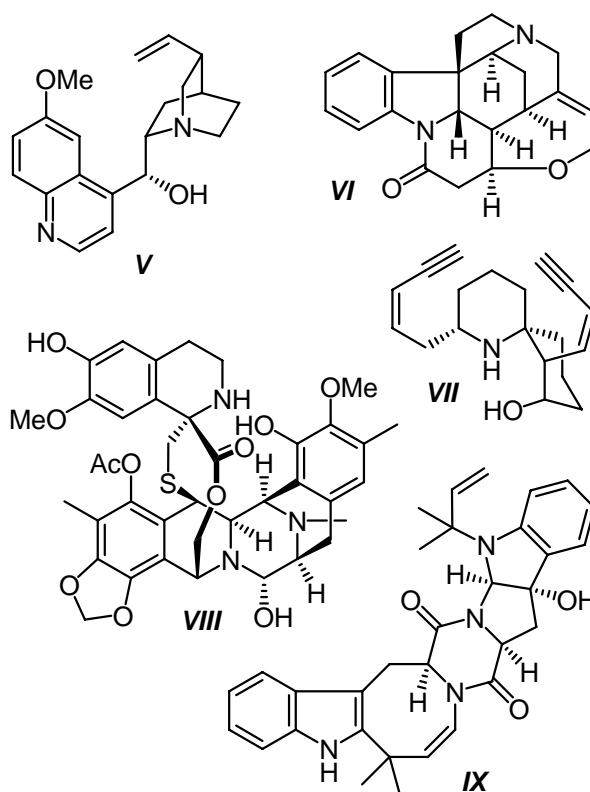
Chemie alkaloidů má zhruba dvoustletou historii; její počátky můžeme klást do doby na počátku 19. století, kdy byly izolovány první alkaloidy v čistém stavu. Vzhledem ke složitým skeletům však často trvalo mnoho let, i více než století, než byla definitivně určena jejich struktura (např. (-)-morfin (**I**), 1804-1925). Termín alkaloid, poprvé užitý Meissnerem v r. 1819, odrážel představu, že tyto basické dusíkaté látky jsou rostlinné alkálie. Význam pojmu alkaloid se postupně měnil v souvislosti s pokrokem v této oblasti, a zahrnul i takové látky, jako je (-)-kolchicin (**II**). V současnosti můžeme řadit k alkaloidům dusíkaté látky produkované jakýmkoli živými organismy.



Postupně se začala rozvíjet i totální syntéza alkaloidů^{1,2}. Prvním syntetizovaným alkaloidem (Ladenburg, 1886) byl patrně racemický i opticky aktivní koniin (**III**), velkým krokem vpřed byla Robinsonova biomimetická syntéza symetrického tropinonu (**IV**), jehož molekula byla elegantně sestavena z jednoduchých stavebních kamenů (1917). Po éře, z níž jasně čnějí syntetické práce Woodwarda a spolupracovníků, následuje dosud pokračující období systematického rozvoje organické syntézy a jejich aplikací v syntéze přírodních látek.



Těžištěm přednášky bude stručný nástin potenciálu obecných syntetických metod v totální syntéze alkaloidů, který bude ilustrován na vybraných příkladech z literatury, např. na (-)-chininu (**V**), (-)-strychninu (**VI**), (-)-histrionikotoxinu (**VII**), ekteinascidinu 743 (**VIII**) a okaraminu N (**IX**). Diskutována bude Mannichova reakce a příbuzné procesy, které mají klíčový význam v syntéze těchto metabolitů; zmíněny budou i další metody, jako jsou Michaelova adice, či [4+2]- a [3+2]-cykloadiční reakce, a rovněž aplikace kovů, které jsou stále významnějším prostředkem při konstrukci alkaloidních skeletů (Heckova reakce, kruhotvorná metatéza ...).



Je nepochybné, že syntéza alkaloidů (a přírodních látek obecně) bude nadále uměním, v němž chemická logika a invence budou spolupůsobit v dalším rozvoji této disciplíny.

LITERATURA

1. Hájiček J.: Chem. Listy 98, 1096 (2004).
2. Hájiček J.: Chem. Listy 99, 298 (2005).

CHEMICKY MODIFIKOVANÉ ANALOGY RESVERATROLU A JEJICH IMUNOMODULAČNÍ VLASTNOSTI

JURAJ HARMATH^a, JAN ŠMIDRKAL^b, EVA KMONÍČKOVÁ^c a ZDENĚK ZÍDEK^c

^aÚstav organické chemie a biochemie AVČR, 16610 Praha 6;

^bVysoká škola chemicko-technologická, Ústav technologie mléka a tuků, 16628 Praha 6; ^cÚstav experimentální medicíny AVČR, 142 20 Praha 4

harmatha@uochb.cas.cz; zidekz@biomed.cas.cz;

Jan.Smidrkal@vscht.cz; kmonickova@biomed.cas.cz

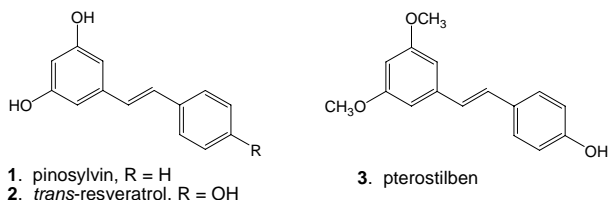
Polyhydroxystilbeny jsou sice malou, ale svým biologickým působením významnou skupinou rostlinných sekundárních metabolitů polyfenolického typu a kombinovaného fenylypropan-polyketidového původu¹. Plní různé chemo-ekologické, především obranné funkce rostlin v interakci s mikroorganismy nebo s nepřízní svého životního prostředí. Tato obrana má často fytoalexinový charakter, to znamená, že rostlina produkuje dané látky v účinné koncentraci teprve až po stresu vyvolaném takovýmto

napadením či nepříznivým působením. Příkladem může sloužit pinosylvin (**1**) u borovic nebo jeho hydroxylový analog resveratrol (**2**) u révy vinné.

Resveratrol a jeho různorodé biologické aktivity² se staly předmětem rozsáhlého výzkumu a využití v potravinářské i farmaceutické praxi. Resveratrol a jeho deriváty jsou uznávanou aktivní složkou mnoha funkčních potravinových doplňků (nutraceutik). Antioxidační vlastnosti a rozsáhlé farmakologické působení s potenciálně chemoprotektivními účinky řadí resveratrol do postavení významného přídatku kvalitní lidské výživy. Řadí ho také k nejvíce zkoumaným polyfenolům posledních let.

Poměrně novým poznatkem je biologická účinnost a z toho vyplývající nezanedbatelná role resveratrolu a příbuzných stilbenoidů v chemické interakci mezi rostlinami a hmyzem. Mnohé ze stilbenoidů se projevují ve specifických testech prováděných na hmyzích buňkách jako antagonisté metamorfózního hormonu ekdysonu³. Takovéto působení na ekdysteroidním receptoru hmyzu svědčí i o jiných než jenom oxido-redukčních mechanismech účinku stilbenoidů. Otvírá úvahy o širších možnostech působení i na některé další receptory.

Zde bylo testováno působení tří vybraných strukturálně příbuzných stilbenů, pinosylvinu (**1**), *trans*-resveratrolu (**2**) a pterostilbenu (**3**), na imunobiologickou odezvu iniciovanou lipopolysacharidem a interferonem- γ v podmínkách *in vitro* za použití myších peritoneálních makrofagů. Zejména byla zkoumána produkce oxidu dusnatého a sekrece cytokinů a chemokinů. Série testovaných látek obsahovala stilbeny lišící se počtem, polohou a charakterem substituentů na fenolických jádrech (s různou kombinací hydroxy- a methoxy- skupin). Účinnost stilbenoidů byla porovnávaná s biogeneticky příbuznými fenylypropanoidy lignanového typu⁴.



1. pinosylvin, R = H
2. *trans*-resveratrol, R = OH

3. pterostilben

Testované látky byly připraveny chemickou syntézou¹. Svoji chemickou strukturou ovšem představují přírodní stilbeny, obsažené většinou jen v minoritním zastoupení v rostlinách rodu *Vitis* (*trans*-resveratrol) či *Pinus* (pinosylvin). Resveratrol, tvořící se v révě vinné (*Vitis vinifera* L. (*Vitaceae*)), dostává se zásluhou technologie výroby červených vín (2-10 mg.l⁻¹) i do konečného produktu této výroby, do vína samotného. V řádově menších koncentracích se ovšem nachází i ve vínech bílých (0,2-0,8 mg.l⁻¹). Předpokládá se, že právě resveratrol spolu s některými flavonoidy je účinnou složkou odpovědnou za blahodárné působení vína na zdraví (tzv. francouzský paradox).

Nejvyšší imunomodulační aktivitu projevily ve vyšších koncentracích *trans*-resveratrol (**2**), u nižších koncentrací se pak aktivita všech tří stilbenů téměř vyrovnala. Z dosavadních výsledků lze usoudit, že strukturálně-aktivitní vztahy nejsou nijak ztlačeny přítomností volného fenolického hydroxyly a jeho chemickou reaktivitou. Je to v souladu s poznatky, které jsme získali i u aktivit lignanů⁴, kde dokonce

methoxy- či methylenedioxyderiváty vykazovaly vyšší aktivity než jejich analogy s volnými fenolickými hydroxyly.

Práce byla podpořena grantem GAČR č. 203/04/0298 a částečně i výzkumnými projekty Z4 055 0506 a AV0Z50390512.

LITERATURA

- Harmatha J.: Chem. Listy 99, 622 (2005).
- Šmidrkal J., Filip V., Melzoch K., Hanzlíková I., Buckiová D., Křisa B.: Chem. Listy 95, 602 (2001).
- Harmatha J., Dinan L.: Phytochemistry Reviews 2, 321 (2003).
- Harmatha J., Kmoníčková E., Zídek Z. ve sborníku: *Polyphenols Communications 2004*, str. 217, Gummerus Printing, Helsinky, 2004.

ECDYBASE [http://ecdybase.org] – DATABASE PŘÍRODNÍCH ECDYSTEROIDŮ, AKTUALIZOVANÁ PRO ROK 2005

JURAJ HARMATHA^a a RENÉ LAFONT^b

^aÚstav organické chemie a biochemie, AVČR, 16610 Praha 6,

^bLaboratoire des Proteines: biochimie structurale et fonctionnelle, Université Pierre et Marie Curie, 75252 Paris 6, France
harmatha@uochb.cas.cz; rene.lafont@snv.jussieu.fr

Příručku „The Ecdysone Handbook“, původně vytvořili René Lafont a Ian D. Wilson. Její první vydání¹ bylo v roce 1992 publikováno ve formě skript. Toto vydání obsahovalo obecná data o 170 tehdy známých přírodních ekdysteroidech. Každá položka obsahovala tehdy dostupná biologická, chemická, strukturální, spektroskopická (UF, IČ, HS, JMR) a chromatografická data jednotlivých látek, spolu s odkazy na příslušnou vybranou literaturu. Rodina přírodních ekdysteroidů se ovšem v průběhu dalších let postupně rozrůstala, takže druhé rozšířené vydání², publikované v roce 1996, už obsahovalo přes 260 látek. Počet nových látek však neustále rostl (například na sklonku roku 2000 jich už bylo 312) a žádal si tudíž nového aktualizovaného vydání. Pokusné zpracování a vytištění 312 položek (minimálně dvoustránkových pro každou látku) ukázalo, že toto vydání by už vlastně představovalo skripta přinejmenším dvoudílná a tudíž i vyšší finanční náklady pro jejich vydání. Protože však počet zájemců o takto specializované dílo zůstával i nadále poměrně omezený, k dalšímu vydání této příručky už nedošlo. Navíc, trvalým problémem by i nadále zůstala neustálá potřeba další a další aktualizace takovéto příručky. To vedlo k nápadu přetvořit příručku na databázi, volně dostupnou všem zájemcům o ekdysteroidy a zároveň umožňující neustálou aktualizaci. Proto byla všechna původně sebraná a i nově aktualizovaná data převedena do formy Ecdybase³, která pak byla prezentována v roce 2002 na 15th Ecdysone Workshop⁴ a zároveň byla i volně zpřístupněna na URL <http://ecdybase.org>. Návrh a tvorba příslušného rozhraní, obsluha souborů, umístění dat na serveru a jeho provoz, jakož i sledování statistiky zákaznických přístupů, byly vytvořeny, udržovány a jsou i nadále rozvíjeny firmou Cybersales a.s. v Praze.

Současná aktualizace se týče doplnění Ecdybase o nové látky publikované na přelomu let 2004-5 a o dodatky

nových dat k již zařazeným látkám z minulých let, získaných ovšem z nejnovější literatury nebo z vlastních měření. K současné aktualizaci patří i rozšíření tabulky preparátů s obsahem ekdysteroidů, včetně přímých spojení na domovské stránky jejich producentů. Tato aktualizace se provedla již podruhé v letošním roce. Zdokonalena byla také funkce umožňující vyhledávání látek podle jejich jména, nebo i jen části jména (s výslednou nabídkou seznamu jmen všech látek obsahujících zvolenou část, či jen fragment jména, obsahující alespoň řadu 3 po sobě následujících písmen). Vyhledávání je formálně nezávislé (case-insensitive), takže i chybně napsané jméno vede k nalezení správného výsledku. Současný systém umožňuje taktéž vyhledávání podle molekulové hmotnosti, podle elementárního složení $C_{nx}H_{ny}O_{nz}$ (nebo selektivně jen podle počtu jednotlivých prvků, například C_{nx} nebo O_{nz}), ale také podle výskytu v biologických zdrojích (vyhledávání je i zde „case-insensitive“, a tudíž i zde sada alespoň 3 po sobě následujících písmen umožní vyhledávání i jen podle neúplného jména, jeho fragmentu, nebo i chybného přepisu, či zkomoleného názvu). Vyhledávání je možné i podle jmen autorů (z nabídnutého seznamu všech spoluautorů podílejících se na publikování dat zahrnutých v Ecdybase). Vyhledávání podle jmen umožní vlastně získat i přehled o tom, kdo které látky má, nebo by mohl mít k dispozici jako standardy nebo vzorky pro další biologická bádání.

Ze statistiky zákaznických přístupů, lze získat zajímavé informace o vývoji sledovanosti i o současném využití Ecdybase. Celkový počet návštěv od zveřejnění Ecdybase (včetně její zkušební verze od prosince 2001) dosahuje již počtu 65 tisíců. Do její prezentace na 15th Ecdysone Workshop⁴ šlo ovšem jen o desítky návštěv měsíčně, po něm ovšem již o stovky. Návštěvnost pak neustále a plynule rostla. Od března 2003 měsíční návštěvnost již stabilně přesahovala jednoho tisíce návštěv, od září 2004 pak dvou tisíců a od února 2005 trvale překračuje 2500 návštěv, s maximem 3795 návštěv v dubnu 2005. Distribuce návštěvnosti podle zemí je značně nerovnoměrná. Například v dubnu 2005 vykazuje zastoupení zemí v rozmezí od USA - komerční zájemci (18%), přes Německo (8%), Švýcarsko (4%), Itálii, Kazachstan a USA - akademická obec (po 3%), až po Nizozemsko a ČR (po 2%). Dalších 51 zemí se podílelo na návštěvnosti souhrnně 13%, přímá vyhledávání ze sítě 13% a z nezjištěných nebo neznámých adres 31%. Přímý dopad (tzv. real impact) lze jen těžko posoudit. Podle Web of Science byla Ecdybase citovaná různými autory dosud jen 8 krát, zatím co předešlá vydání The Ecdysone Handbook 61 krát (druhé, z r. 1996) a 20 krát (první, z r. 1992). Počet návštěv Ecdybase z akademických adres (přímo zjištěných i těch odhadovaných) je ve velkém nepoměru ke skutečné citovanosti, což znamená, že mnozí autoři buď ještě stále nepovažují za závazné odkazovat na své internetové zdroje informací, nebo je využívají především k orientaci pro nalezení zdrojů původních, které pak citují.

Práce byla podpořena grantem GAČR č. 203/04/0298 a částečně i výzkumným projektem Z4 055 0506.

LITERATURA

- Lafont R., Wilson I.D.: The Ecdysone Handbook, 1st Edition, The Chromatographic Society Press, Nottingham, U.K. (1992), pp. 1-392.
- Lafont R., Wilson I.D.: The Ecdysone Handbook, 2nd Edition, The Chromatographic Society Press, Nottingham, U.K. (1996), pp. 1-525.
- Lafont R., Harmatha J., Marion-Poll F., Dinan L., Wilson I.D.: Ecdybase – The Ecdysone Handbook, 3rd Edition, <http://ecdybase.org>, Cybersales, Prague, Czech Republic (2002).
- Lafont R., Harmatha J., Marion-Poll F., Dinan L., Wilson I.D.: Ecdybase – The Ecdysone Handbook, 3rd Edition, <http://www.insectscience.org/2.16/index.htm>.

BRANCHED FLUORINATED TRIFLATES – BUILDING BLOCKS FOR THE CONSTRUCTION OF FLUORINATED DENDRONES

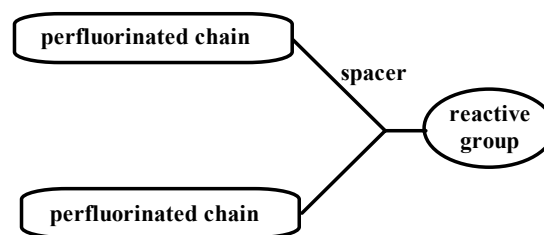
MARTIN HAVLÍK^a, ROBERT KAPLÁNEK^{a,b}, TOMÁŠ BRÍZA^{a,b}, BOHUMIL DOLENSKÝ^a, ZDENĚK KEJÍK^a, PAVEL MARTÁSEK^b, and VLADIMÍR KRÁL^a

^aDepartment of Analytical Chemistry, Institute of Chemical Technology in Prague, Technická 5, 16628 Prague 6;

^bFirst Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Kateřinská 32, 12108 Prague 2

One of the several approaches of construction dendrimers is synthesis of corresponding dendrone. This one is connected in final step to chosen core. In this case there are two fundamental problems. At first, to find suitable synthetic route for preparation of dendrone. The second problem is reactivity of such dendrone toward core.

At first we had to developed the synthesis of corresponding fluorinated agent suitable for introducing of fluorinated units. The synthesis starts from commercially available polyfluorinated iodide which is in several steps transformed into branched fluorinated triflate^{1,2}. Its reactivity was tested with alcohols and amines. Furthermore, this triflate will be used as a building block for construction of fluorinated dendrones.



Authors thank for financial support. Grant of GAAV No.: KJB401280501

REFERENCES:

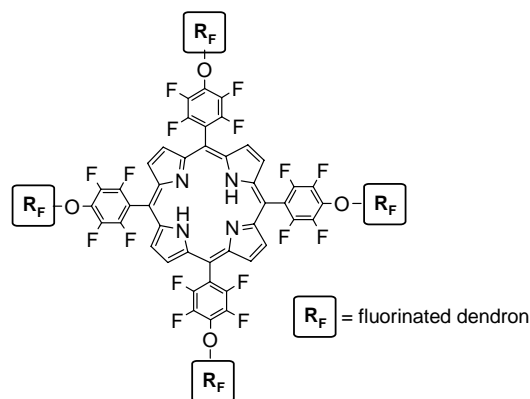
- Bříza T., Kvíčala J., Mysík P., Paleta O., Čermák J.: Synlett 5, 685 (2001).
- Loiseau J., Fouquet E., Fish R.H., Vincent J.M., Verlhac J.B.: J. Fluorine Chem. 108, 195 (2001).

FLUORINATED DENDRIMERS BASED ON PORPHYRINS

MARTIN HAVLÍK^a, TOMÁŠ BŘÍZA^{a,b}, ROBERT KAPLÁNEK^{a,b}, BOHUMIL DOLENSKÝ^a, ZDENEK KEJÍK^a, PAVEL MARTÁSEK^b, and VLADIMÍR KRÁL^a

^aDepartment of Analytical Chemistry, Institute of Chemical Technology in Prague, Technická 5, 16628 Prague 6, ^bFirst Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Kateřinská 32, 12108 Prague 2

Dendrimers constitute one of the major new developments in the field of polymers, very different from linear polymers. Few dendrimers having fluorine in some part of their structure are already described. Three main topics are emerging for applications and uses of fluorinated dendrimers: catalysis, new materials and biomedical applications.



We aimed our effort on synthesis of fluorinated dendrimers based on porphyrines. As a starting porphyrine we have chosen meso-pentafluorophenyl-porphyrin, which serves as a core with four reactive centers. To this core we have tried to connect corresponding small dendrones. We have synthesised porphyrine substituted with twelve fluorinated chains and synthesis of larger dendrimers is in development.

Authors thank for financial suport. Grant of GAAV No.: KJB401280501.

REFERENCES

1. Caminade A.-M., Turrin C.-O., Sutra P., Majoral J.-P.: Curr. Opin. in Colloid Interface Sci. 8, 282 (2003).

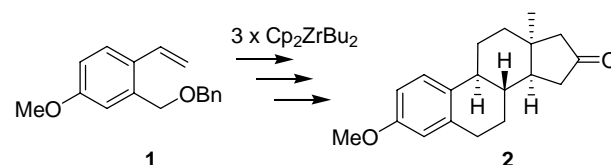
MODULÁRNÍ SYNTÉZA STEROIDŮ S AROMATICKÝM A-KRUHEM

PAVEL HERRMANN^{a,b} a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, a Centrum pro nová antivirotika a antineoplastika, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AVČR, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha 6 herrmann@uochb.cas.cz, kotora@natur.cuni.cz

Cílem našeho projektu je vyvinout jednoduchou a jednotnou syntetickou metodiku pro přípravu polycyklických přírodních sloučenin (isoprenoidů). Naše strategie je založena na opakovaném použití jednoho činidla za různých reakčních podmínek. Tímto činidlem je dibutylzirkonocen (Negishiho činidlo), který reaguje s různými substráty za vzniku stabilních organozirkoničitých sloučenin, které mohou být dále využity k tvorbě C-C vazeb¹⁻⁴.

Schůdnost této strategie byla demonstrována na syntéze derivátů estronu. Například steroid **2**, (\pm)-estra-1,3,5(10)-trien-16-on, byl připraven ve třech krocích ze snadno dostupného styrenu **1**. Každý krok je založen na použití Negishiho činidla za vzniku organozirkoničité sloučeniny. Tyto meziproducty jsou následně „in situ“ transmetalovány CuCl na organomědné sloučeniny, které pak reagují s různými elektrofilů. Ve výsledku pak dochází k postupně výstavbě celého steroidního skeletu. Syntetické a stereochemické aspekty celé syntézy budou diskutovány.



Projekt byl financován z Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. IM6138896301) a grantem 322/2005/B-CH/PrF GAUK.

LITERATURA

1. Negishi E., in: *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost B.M., Paquette L.A., Eds.) Vol. 5, p. 1163. Pergamon, 1991.
2. Takahashi T., Kotora M., Kasai K. J.: Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 2693.
3. *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis*, Ed. Marek, I.; Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
4. Ikeuchi Y., Taguchi T., Hanzawa Y.: J. Org. Chem. 70, 756 (2005).

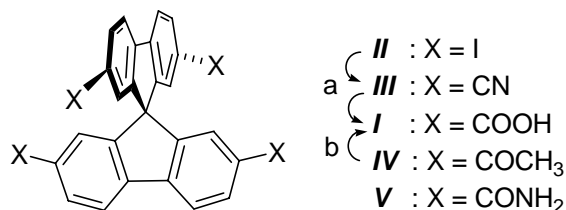
SPIROBIFLUORENOVÉ STAVEBNÍ BLOKY PRO KONSTRUKCI DUTÝCH STRUKTUR

PETR HOLÝ^a, MARTIN HAVLÍK^b, MILOŠ TICHÝ^a, IVANA ČÍSAŘOVÁ^c a JIŘÍ ZÁVADA^a

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, ^bVysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^cPřírodovědecká fakulta UK, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2 petrhol@uochb.cas.cz

Ve struktuře 9,9'-spirobifluoren-2,2',7,7'-tetrakarboxylové kyseliny **I** jsou funkční skupiny orientovány ve dvou kolmých směrech, což vytváří předpoklad pro vodíkovými vazbami řízenou asociaci molekul v krystalu do síťovaných vrstev. Cílová kyselina **I** byla připravena z výchozího spirobifluorenu dvěma alternativními postupy (a, b). V prvním byl tetrajódderivát **II** převeden na tetranitril **III** a ten

hydrolyzován, v druhém případě byl připraven tetraacetyl-derivát **IV** a ten oxidován alkalickým bromnanem.



Krystalová struktura tetrakyseliny **I** vykazuje značný podíl volného prostoru, který vzniká vrstvením 2D sítí s rozměrnými čtverovými oky. Systém vodíkových vazeb organizujících molekuly do těchto síťovaných vrstev byl porovnán se strukturou rovněž vodíkovými vazbami utvářených vrstev u dříve studovaných 2,2',6,6'- a 2,2',5,5'-tetra-substituovaných bifenylových stavebních bloků.

Vzhledem k možnosti analogického motivu vodíkových vazeb u karboxylové a amidové funkce byla tetrakyselina **I** převedena na odpovídající tetraamid **V** a jeho krystalová struktura konfrontována s formováním 2D vrstev v krystalu tetrakyseliny **I**.

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

LITERATURA

1. Wu R., Schummm J. S., Pearson D. L., Tour J. M.: *J. Org. Chem.* 61, 6906 (1996).
2. Fournier J.-H., Maris T., Wuest J. D.: *J. Org. Chem.* 69, 1761 (2004).
3. Prelog V., Bedekovic D.: *Helv. Chim. Acta* 62, 2285 (1979).

GC × GC/TOF MS TECHNIQUE - A NEW TOOL IN IDENTIFICATION OF INSECT PHEROMONES: ANALYSIS OF THE PERSIMMON BARK BORER SEX PHEROMONE GLAND

BLANKA KALINOVÁ^a, PAVEL JIROŠ^a, JAN ŽDÁREK^a, XIUJUN WEN^b, and MICHAL HOSKOVEC^a

^aDepartment of Natural Products, Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the CR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6; ^bHebei Academy of Forestry Sciences, 75 Wugi Road, Shijiazhuang, 050061, China

Conventional gas chromatography with FID and electroantennographic detection (GC-EAD)¹ and comprehensive two-dimensional (GC × GC) system coupled to a time-of-flight mass spectrometric detector (TOFMS)^{2,3} were combined to analyse female sex pheromone gland extract of the persimmon bark borer, *Euzophera batangensis*⁴. GC-EAD analysis showed two EAD responses in GC areas where no compounds were detected by FID detector. GC × GC/TOFMS analysis of this area showed the presence of several compounds including (9*Z*,12*E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ol and (9*Z*)-tetradec-9-en-1-ol, pheromone components of

closely related *Euzophera* species. A close correlation of retention behaviour of EAD activity of *E. batangensis* gland extract with synthetic (9*Z*,12*E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ol and (9*Z*)-tetradec-9-en-1-ol, respectively, confirmed the identification. Synthetic (9*Z*,12*E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ol and (9*Z*)-tetradec-9-en-1-ol elicited significant EAD responses in GC-EAD experiments. These results qualify (9*Z*,12*E*)-tetradeca-9,12-dien-1-ol and (9*Z*)-tetradec-9-en-1-ol as female sex pheromone candidates in *E. batangensis*. Besides, our experiments clearly show that GC × GC/TOFMS system is an extremely powerful tool in analysis of insect semiochemicals with sensitivity almost at antennal detector (EAD) level.

REFERENCES

1. Struble D.L., Arn H., in: *Techniques in Pheromone Research*, pp. 161-178, Springer Verlag, NY, 1984.
2. van Deursen M., Beens J., Janssen H.-G., Leclercq P., Cramers C.: *J. Chromatogr. A* 878, 205 (2000).
3. Deursen M. van, Beens J., Reijenga J., Lipman P., Cramers C.: *J. High Resolut. Chromatogr.*, 23, 507 (2000).
4. Cho H.Y., Paek M.K., Bae Y. S.: *Insecta Koreana* 15, 23 (1998).

SYNTEZA A BIOLOGICKÉ VLASTNOSTI DERIVÁTŮ 2,3-DISUBST. 4(1H)-CHINOLONŮ – DUSÍKATÝCH ANALOGŮ FLAVONŮ.

PAVEL HRADIL^{a,b} a JAN HLAVÁČ^b

^aFarmak a.s., Na Vlčinci 3, 771 17 Olomouc; ^bKatedra organické chemie, Universita Palackého, Olomouc Tř. Svobody 8, 771 46 Olomouc
hradil@farmak.cz, hlavac@prfnw.upol.cz

2-Substituované 4(1*H*)-chinolony jsou poměrně studovanou skupinou látek a existuje řada prací popisujících jejich syntézu. Syntéza větší skupiny chinolonů je popsána v pracích^{1,2}. Mezi nejlepší metody přípravy patří reakce substituovaných anilinů s benzoyloctanem ethylnatým za kyselých katalýz poskytující výtěžky 57-85% (cit.¹).

Oproti tomu syntéza 3-hydroxyderivátů je mnohem méně prostudována. Nejstarší práce³ pochází z roku 1972. Syntéza je založena na reakci 2-nitrobenzaldehydu, který poskytuje základní 2-fenyl-3-hydroxy-4(1*H*)-chinolon ve třech stupních ve výtěžku 78 % teorie.

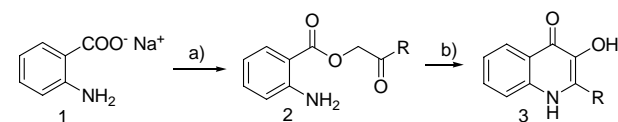


Schéma 1

a) 2-halogenketon; b) kyselina polyfosforečná 120 °C.

Námi popsaná syntéza (Schéma 1), vychází ze snadno dostupných surovin a celkový výtěžek reakce dosahuje až 90% teorie⁴. Reakce je obecně využitelná jak pro syntézu „chinolonů“ substituovaných v aromatické části, tak pro syntézu 2-aryl a 2-alkyl derivátů. Byla rovněž úspěšně použita pro syntézu chinolonů se dvěma jádry propojenými

aromatickým kruhem. V případě že jsou k reakci využity heteroanaloga kyseliny anthranilové, reakce ztrácí obecný charakter a ke vzniku odpovídajících heteroanalog chinolonů dochází jen v některých případech.

Mechanismus reakce se doposud nepodařilo zcela objasnit. V poslední době se podařilo dokázat, že reakce probíhá přes stadium sedmičlenného kruhu. Důkazy o mechanismu této reakce budou v průběhu přednášky diskutovány.

Jak již bylo řečeno, 4(1H)- chinolony jsou dusíkaté analogy přírodních flavonů. Ty se vyskytují v rostlinách a společně s dalšími rostlinnými látkami se používají k léčbě celé řady chorob už od starověku. Rovněž u celé řady flavonů a flavonolů byla prokázána řada biologických účinků. Např. acacetin vykazuje účinky protizánětlivé, luteolin a kampferol vykazují účinky antileukemické. Široce sledovanou látkou je quercetin, který vedle již zmiňovaných aktivit vykazuje vlastnosti analgetické a rovněž jsou studovány i jeho účinky antidiabetické⁵.

Biologická aktivita 2-subst. 4(1H)- chinolonů byla studována méně, přesto je u některých derivátů popsán účinek cytotoxický¹. Biologická aktivita 3-hydroxyderivátů zatím zůstává na pokraji zájmu. Případně použití 2-alkyl derivátů jako látek potlačující imunitní odpověď⁶.

U námi připravených sloučenin byly v závislosti na substituci, pozorovány vysoké účinky cytostatické, antiprotozoální či antivirové, studované *in vitro*. Ačkoliv velká většina látek je netoxická, byly mezi nimi pozorovány i látky vykazující mimořádnou toxicitu. Biologická účinnost a její závislost na struktuře budou rovněž během přednášky diskutovány.

Práce byla vypracována za podpory grantu Ministerstva mládeže a tělovýchovy ČR, grant č. MSM6198959216.

LITERATURA

1. Kuo S. Ch., Lee H. Z., Juang J.P., Lin Y. T., Wu T. S., Chang J. J., Lednicer D., Paull K. D., Lin C. M., Hamel E., Lee K. H.: *J. Med. Chem.* 36, 1146 (1993).
2. Chen B., Huang X., Wang J.: *Synthesis* 1987, 482.
3. Spence T. W., Tennant G.: *J. Chem. Soc. C* 1971, 3712.
4. Hradil P., Jirman J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 60, 1357 (1995).
5. Middleton E.J., Kadaswami C.: *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*. Harborne, J. B., Ed, Chapman and Hall, London, 1993.
6. Idris D.: (The University of Nottingham) WO 02/47686 (2002).

PŘÍPRAVA NESYMETRICKY SUBSTITUOVANÝCH BIPYRIDINŮ A JEJICH VYUŽITÍ

RADIM HRDINA^a, MARTIN KOTORA^{a,b}

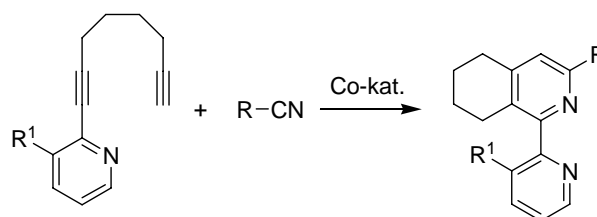
^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6 kotora@natur.cuni.cz radimhrdina@email.cz

Jednou z možností přípravy nesymetricky substituovaných bipyridinů je [2+2+2] cyklotrimerizace

pyridyldiynů s nitrily. Takto vzniklé bipyridiny jsou vhodnými prekurzory atropoizomerních sloučenin s vysokou racemizační bariérou. Tyto sloučeniny, konkrétně pyridin N-oxidy resp. bipyridin N,N-dioxydy, mohou sloužit v enantioselektivní katalýze jako tzv. organokatalyzátory (chirální lewisovské báze)¹. Dále lze těchto sloučenin využít v NMR spektroskopii jako tzv. posuvová činidla pro určení enantiomerního přebytku u sloučenin s „kyselým“ vodíkem (alkoholů, kyselin...)².

Cílem naší práce bylo připravit řadu nesymetricky substituovaných bipyridinů (Schema 1), tyto látky převést na jejich příslušné N-oxidy, nalézt způsob jejich dělení na enantiomery a otestovat jejich využití ve zmíněných metodách.

Schema 1



R = Ph; R¹ = H, Me, OMe, CN, F, CF₃, aryl

Projekt byl financován z grantu 203/05102 GAČR.

LITERATURA

1. Chelucci G., Murineddu G., Pinna G. A.: *Tetrahedron Asymmetry*, 15, 1373 (2004).
2. Nakajima M., Sasaki Y., Shiro M., Hashimoto S.: *Tetrahedron Asymmetry*, 8, 341 (1997).

NOVÝ POLYMERNÍ MICELÁRNÍ PH-SENSITIVNÍ “DRUG DELIVERY” SYSTÉM PRO PROTINÁDOROVÉ ANTIBIOTIKUM DOXORUBICIN

MARTIN HRUBÝ*, ČESTMÍR KOŇÁK a KAREL ULBRICH

Ústav makromolekulární chemie Akademie věd České republiky, Heyrovského nám. 6, 162 06 Praha 6, Česká republika; *adresa pro korespondenci: mhruby@centrum.cz

Byl připraven a charakterizován nový polymerní pH-senzitivní micelární nosičový systém¹ vhodný pro dopravu protinádorového antracyklinového antibiotika doxorubicinu (DOX) do nádorové tkáně. Polymerní micely byly připraveny spontánní agregací amfifilních diblokových kopolymerů ve vodných roztocích. Kopolymerů jsou složeny z biokompatibilního hydrofilního polyethylenoxidového bloku a hydrofóbního bloku obsahujícího kovalentně vázaný DOX. Blokové kopolymerů poly(allyl glycidyl ether)-*block*-polyethylenoxidu o různé délce bloků a velmi úzké distribuci molekulových hmotností (M_w/M_n cca 1,05), připravené aniontovou polymerizací allyl glycidyl etheru za použití sodné soli polyethylenoxid monomethyletheru jako makroiniciátoru², byly kovalentně modifikovány transformacemi reaktivních dvojných vazeb adicí methyl sulfanylacetátu. Výsledný

polymer s esterovými skupinami byl převeden hydrazinolýzou hydrazinhydrátem na polymerní hydrazid. Tento hydrazid dále reagoval s DOX.HCl za vytvoření pH-senzitivní hydrazonové vazby mezi nosičem a léčivem. Výsledný konjugát s cca. 3 hmotnostními % DOX tvoří v PBS pufru micely s $R_h^a = 104$ nm (QELLS), což by mělo zaručit dostatečně efektivní pasivní cílení léčiva do tkáně pevných nádorů EPR (Enhanced Permeation and Retention) efektem. Uvolňování DOX je rychlejší při 5,0 (model prostředí v endosomech a intersticiálního prostoru mezi nádorovými buňkami; 43 % DOX uvolněno během 24 h) než při pH 7,4 modelujícímu podmínky při transportu (pH krevní plasmy; 16 % DOX uvolněno během 24 h). Hydrolyza hydrazonových vazeb pokračuje i po dosažení zdánlivého plateau na křivce znázorňující uvolňování DOX z micel do pufru. Uvolňováním DOX dochází k hydrofilizaci polymerního řetězce a rozpadu micel na krátké polymerní sekvence vyloučitelné z organismu.

Studie byla vypracována za finanční podpory Grantové agentury Akademie věd České republiky, grant č. KJB 4050408, a Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky, grant č. IM 4635608802.

LITERATURA

- Hrubý M., Koňák Č., Ulbrich K.: J. Controlled Release 103, 137 (2005).
- Hrubý M., Koňák Č., Ulbrich K.: Appl. Polym. Sci. 95, 201 (2005).

OBSAHOVÉ LÁTKY VACCINIUM MYRTILLUS LISTU A STONKU

SIMONA HYBELBAUEROVÁ, JAN SEJBAL a MARTIN DRAČÍNSKÝ

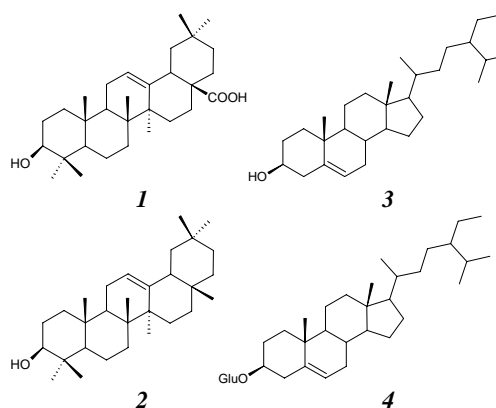
Katedra organické chemie a jaderné chemie PFF UK, Hlavova 8, 128 43 Praha 2
simona.hybelbauerova@gmail.com

Listy brusnice borůvky (*Vaccinium myrtillus*) mají léčivé účinky. V lidovém léčitelství se užívá odvar z listů při průjemových onemocněních, žaludečních obtížích i při zánětech močových cest, jako pomocný lék při cukrovce, kloktadlo při zánětech ústní dutiny a horních cest dýchacích. Obklady z odvaru se užívají při kožních onemocněních, např. lupénce, na oční záněty, spáleniny.

Methanolicke extrakty sušených listů a stonků brusnice borůvky jsou v této práci podrobně studovány. Extrakty byly zbaveny barevných složek považením s aktivním uhlím. Následně byly oba extrakty hrubou frakcionací rozděleny na polární a nepolární frakci. Nepolární frakce byly dále chromatograficky děleny.

Z methanolickeho extraktu listu brusnice borůvky byly získány a identifikovány oleanová kyselina **1**², urs-12-en-3 β -ol **2**, β -sitosterol **3**¹, sitosterol glykosid **4**. Všechny uvedené struktury byly potvrzeny pomocí ¹H a ¹³C NMR spekter a pomocí korelačních spekter.

Z methanolickeho extraktu stonku brusnice borůvky byly získány a identifikovány oleanová kyselina **1**, urs-12-en-3 β -ol **2**, β -sitosterol **3**¹.



LITERATURA

- Madhavi D.L., Bomser J., Smith M.A.L., Singletary K.: Plant Sci. 131, 95 (1998).
- www.chromadex.com/Phytosearch/bilberry.htm

NOVÉ DERIVÁTY ISONIAZIDU A PYRAZINAMIDU

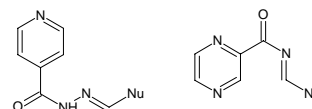
ALEŠ IMRAMOVSKÝ^a, JARMILA VINŠOVÁ^a, SLOVENKO POLANČ^b a JOSEF JAMPÍLEK^c

^aFarmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^bUniversity of Ljubljana, Faculty of Chemistry and Chemical Technology, Ljubljana, Slovenia; ^cZentiva a.s., Praha
imramovsky@faf.cuni.cz

Tuberkulóza zůstává i na počátku 21. století problémovou infekční chorobou. V roce 2003 na ni zemřelo více než 8,8 mil. lidí. Nakažena je přibližně jedna třetina světové populace a i když se jedná ve většině případů o latentní formu, je tento stav velkým potenciálním nebezpečím pro budoucnost. Výzkum se zaměřuje zejména na nové látky se zcela odlišným mechanismem účinku oproti klasickým antituberkulotikům a na chemickou modifikaci stávajících antituberkulotik se snahou o vylepšení klinických vlastností a oslabení nárůstu rezistence bakterií tuberkulózy.

Hlavní roli ve druhé kategorii zaujímají Schiffovy báze¹ a aminohydrazony² strukturně odvozené od isoniazidu (INH). Tyto látky se vyznačují vysokou hodnotou aktivity proti atypickým kmenům a zároveň vyšší hodnotou parametru lipofility. Lipofilita však není rozhodujícím faktorem pro účinek. Vliv patrně hrají také synergické interakce s navázanou organickou molekulou.

V této práci představujeme sérii nových typů hydrazonů strukturně odvozených od isoniazidu a derivátů pyrazinamidu.



Výchozí látky pro syntézu těchto derivátů jsou meziproducty snadno dostupné z INH a diethoxymetylacetátu, dále pyrazinamidu a *N,N*-dimethylformamid-dimethylacetalu. Následuje reakce s vhodným *N*-nukleofilem. Tímto může být i

molekula biologicky aktivní látky. Výsledná sloučenina pak obsahuje dva farmakofory, u nichž lze předpokládat potenciaci účinku. Zároveň je zvýšena hodnota parametru lipofility oproti výchozím sloučeninám, což může ovlivnit prostup přes značně lipofilní buněčnou stěnu a zvýšení koncentrace v místě působení. Za vhodných podmínek (enzymatické, hydrolytické) dojde k uvolnění jednotlivých vázaných molekul a látky pak mohou vystupovat jako proléčiva.

V příspěvku budou prezentovány nové syntetizované deriváty výše uvedených typů sloučenin spolu s jejich chemickými vlastnostmi a biologickými aktivitami.

Autoři příspěvku děkují za finanční podporu grantu FRVŠ 297/2005, MSM 0021620822 a IGA MZ 1A/8238-3.

LITERATURA

1. Sinha N., Jain S., Tilekar A., Upadhyaya R.S., Kishore N., Jana G.H., Arora S.K.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 1573 (2005).
2. De Logu A., Onnis V., Saddi B., Congiu C., Schivo M.L., Cocco M.T.: *J. Antimicrob. Chemother.* 49, 275 (2002).

HYDROPHOBIC PROPERTIES OF SOME ANTIMICROBIALY ACTIVE ESTERS OF SALICYLANILIDES

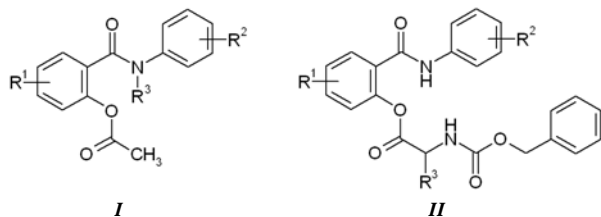
JOSEF JAMPÍLEK^a, JARMILA VINŠOVÁ^b, ALEŠ IMRAMOVSKÝ^b, TAĀJANA GRAFNETTEROVÁ^a and JIŘÍ DOHNAL^a

^aZentiva a.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10

^bDepartment of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University in Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové;
josef.jampilek@zentiva.cz; vinsova@faf.cuni.cz.

One of the major goals for the physicochemical screening is the prediction of absorption, e.g. the transport of a molecule through cellular membranes. The most frequent one is the passive transport through the cellular membrane, which strongly depends on the lipophilicity. Therefore hydrophobicity is the most important physical property of biologically active compounds¹.

Twenty-seven substituted salicylanilide esters of acetic acid **I** and amino acids **II**, which showed significant antifungal and antimycobacterial activity², were analyzed using the reversed phase high performance liquid chromatography (RP-HPLC) method for the lipophilicity measurement. The procedure was performed under isocratic conditions with methanol as an organic modifier in the mobile phase using end-capped non-polar C₁₈ stationary RP in column.



In the present study the correlation between RP-HPLC retention parameter Log *K* (the logarithm of capacity factor *K*) and various calculated Log *P* values are shown, as well as the relationships between the lipophilicity and the chemical structure of the studied compounds are discussed.

This study was supported by IGA Ministry of Health of the Czech Republic No. 1A/8238-3 and MSM 0021620822.

REFERENCES

1. Avdeef A.: *Curr. Topics Med. Chem.* 1, 277 (2001).
2. Vinšová J., Imramovský A., Buchta V., Doležal M., Jampílek J.: *ESOC-14*, Helsinki, Finland, July 4-8, 2005, p. 258.

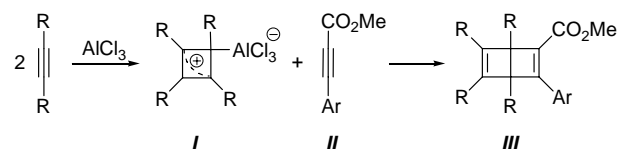
PŘÍPRAVA DEWAROVÝCH BENZENŮ A STUDIUM JEJICH TERMICKÉHO PŘESMYKU

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

^aKatedra organické a jaderné chemie, a Centrum pro nová antivirotika a antineoplastika, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;
^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz JankovaS@seznam.cz

Dewarovy benzeny jsou prvními izolovanými valenčními izomery benzenu. Lze je připravit cykloadicí cyklobutadienu na trojnou vazbu¹, fotochemickým nebo termickým přesmykem benzenu. Na druhou stranu lze z Dewarových benzenů termickým, popř. fotochemickým přesmykem připravit benzeny.

Cílem naší práce bylo vyvinout nový postup přípravy stericky bráněných biarylů přesmykem Dewarových benzenů **III**. Ty byly připraveny reakcí cyklobutadienového komplexu AlCl₃ **I** s arylpropynoáty **II** v přítomnosti Lewisovy kyseliny (Schéma 1)¹.



Ar = *ortho*-, *para*- substituovaný fenyl

Schéma 1.

U takto připravených derivátů **III** byla studována kinetika jejich termického přesmyku² na biaryly **IV** pomocí NMR (Schéma 2). V této studii bylo potvrzeno, že se přesmyk řídí kinetikou prvního řádu, byly získány hodnoty rychlostních konstant Dewarových benzenů pro jednotlivé teploty, z nich pak byly zjištěny hodnoty aktivační energie *E_A*, aktivační enthalpie *H_A* a aktivační entropie *S_A*.

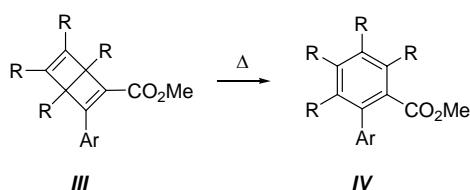


Schéma 2.

Projekt byl financován z Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M613889630).

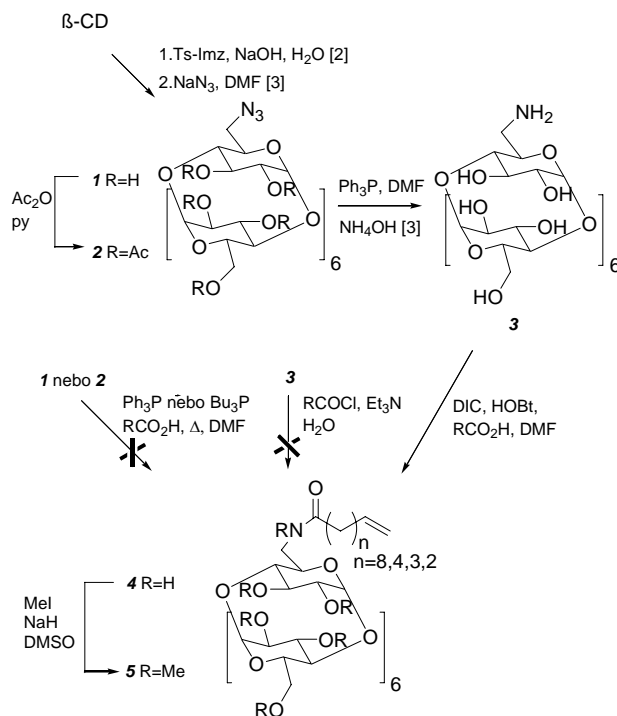
LITERATURA

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).

SYNTÉZA NENASYCENÝCH 6'-ACYLAMINO-6'-DEOXY DERIVÁTŮ β -CYKLODEXTRINU JAKO MODIFIKÁTORŮ SENZORICKÉ ODEZVY PORÉZNÍHO KŘEMÍKU¹

TOMÁŠ TROJAN a JINDŘICH JINDŘICH

Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK Praha, Hlavova 8, 128 43, Praha 2; e-mail: jindrich@natur.cuni.cz



Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy. Významnou vlastností CD a jejich derivátů je schopnost tvořit inkluzní komplexy s organickými molekulami. Vzhledem k jejich selektivní komplexační schopnosti 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 schéma.

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

LITERATURA

1. Trojan T.: *Diplomová práce*, PřF UK Praha, 2005.
2. Brady B., Lynam N., O'Sullivan T., Ahern C., Darcy R.: *Org. Synth.* 77, 220 (2000); Coll. Vol. 10, 686 (2004).
3. Baugh S. D. P., Yang Z., Leung D. K., Wilson D. M., Breslow R.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 12488 (2001).

ALTERNATIVNÍ SYNTÉZA TRICYKLO[3.2.0.0^{2,6}]HEPTAN-1,6-DIKARBOXYLOVÉ KYSELINY

JIRÍ KALETA a CTIBOR MAZAL

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita v Brně, Kotlářská 2, 611 37 Brno 63938@mail.muni.cz

V souvislosti s výzkumem přípravy a vlastností nových derivátů bicyclo[1.1.1]pentanu byla syntetizována tricyclo[3.2.0.0^{2,6}]heptan-1,6-dikarboxylová kyselina (**1**), která je prekurzorem nové skupiny 1,2,3,4-substituovaných derivátů bicyclo[1.1.1]pentanu s definovanou konfigurací (*cis-endo*) substituentů v polohách 2 a 4. Protože původní syntéza této dikyseliny využívající tetracyklo[4.1.0.0^{1,5}.0^{2,6}]heptanu (**2**)¹ a snadné adice biacetylu na jeho „vnitřní“ vazbu C(1)-C(6) poskytuje nepříliš uspokojivé úhrnné výtěžky (méně jak 25 %, počítáno na výchozí tricyklohexan **3**), byla navržena alternativní syntéza, která využívá vedlejší produkt přípravy tetracykloheptanu **2**, halogenderivát **4**² (Schéma 1).

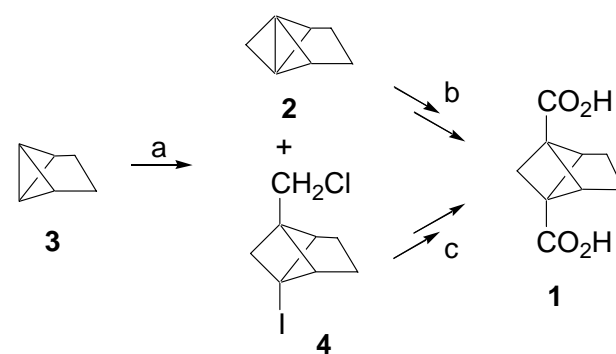


Schéma 1 a) 1. 2 ekv. BuLi, Et₂O; 2. CH₂Cl₂. b) 1. (CH₃CO)₂, hv, hexan-Et₂O; 2. Haloformová reakce. c) 1. BuLi, Et₂O; 2. CO₂; 3. NaI, aceton; 4. Na₂O₂, H₂O; 5. KMnO₄, H₂O.

Vedlejší produkt **4** vzniká nevyhnutně v důsledku snadné adice chlorjodmethanu na vznikající **2** v reakční směsi, a to v množství dosahujícím až 15 %. Sekvence reakcí vycházejících

z halogenderivátu **4** (Schema 1) poskytuje dikyselinu **1** v celkovém výtěžku větším jak 40 %. Využití **4** pro přípravu dalšího podílu dikyseliny **1** nejen že zvyšuje celkovou efektivitu zpracování tricyklohexanu **3**, ale je i užitečnou sondou do transformací funkčních substituentů na vnitřně napnutém tricyklo[3.2.0.0^{2,6}]heptanovém skeletu.

Grantový projekt č. 203/05/0961, Grantová agentura ČR.

LITERATURA

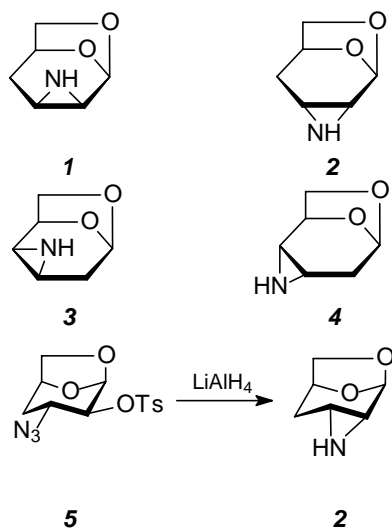
1. Belzner J., Gareiss B., Polborn K., Schmid W., Semmler K., Szeimies G.: Chem. Ber. 122, 1509 (1989).
2. Mazal C., Paraskos A. J., Michl J.: J. Org. Chem. 63, 2116 (1998).

SYNÉZA 1,6-ANHYDRO-2,3,4-TRIDEOXY-2,3-EPIMINO- A 1,6-ANHYDRO-2,3,4-TRIDEOXY-3,4-EPIMINO- β -D-HEXOPYRANOS

JINDŘICH KARBAN^a a **JIŘÍ KROUTIL^b**

^aÚstav chemických procesů AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6; karban@icpf.cas.cz.; ^bKatedra organické a jaderné chemie, Universita Karlova, 128 40, Praha 2 kroutil@natur.cuni.cz;

Připravili jsme úplnou serii 2,3,4-trideoxy-2,3-epimino a 2,3,4-trideoxy-3,4-epiminoderivátů 1,6-anhydro- β -D-hexopyranos **1** – **4** redukcí vicinálních *trans*-azidotosylátů. Pozorovali jsme rovněž neobvyklé uzavření aziridinového cyklu z prekurzorů s *trans*-diekvatoriální orientací azidoskupiny a tosyloxyskupiny¹, jako je například vznik epiminu **2** z azidotosylátu **5**.



LITERATURA

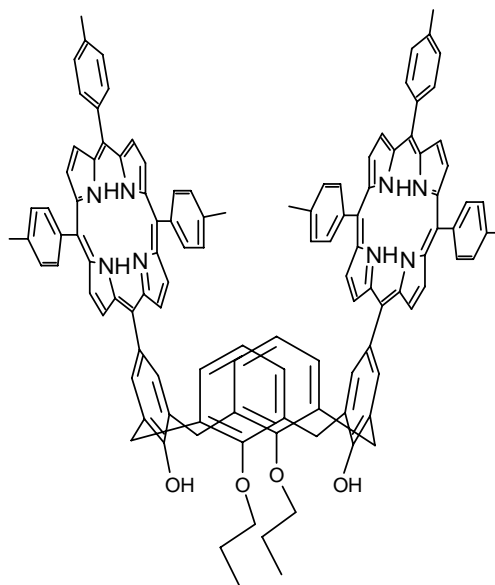
1. Karban J., Buděšínský M., Kroutil J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 69, 1939 (2004).

UPPER RIM APPENDED CALIX[4]ARENE PORPHYRIN CONJUGATE

MARTIN KÁŠ, **PAVEL LHOTÁK** and **IVAN STIBOR**

Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6, Czech Republic; kasmartin@seznam.cz.

A new synthetic approach to a bis-porphyrine calix[4]arene conjugates with direct covalent connection between the meso-porphyrine position and the calixarene upper rim has been applied. A mixed condensation of aromatic aldehydes with pyrrole in chloroform under boron trifluoride etherate catalysis leads to a thermodynamic mixture of the corresponding porphyrinogens. In accordance with this fact we used an excess of pyrrole and tolualdehyde to calix[4]arene dialdehyde to improve bis-porphyrine yield. As a result, the yields were increased successfully from the trace amounts in stoichiometric reaction to acceptable 15% without the necessity of using dipyrromethane building blocks. The complexation ability of bis-porphyrine towards fullerenes C60 and C70 has been studied using the combination of UV/vis and NMR spectroscopy.



REFERENCES

1. Arimura T., Nishioka T., Suga Y., Murata S., Tachiya M.: Mol. Cryst. Liq. Cryst. 379, 413 (2002).
2. Tremblay-Morin J.-P., Faure S., Samar D., Stern C., Guillard R., Harvey P. D.: Inorg. Chem. 44, 2836 (2005).
3. Khoury R.G., Jaquinod L., Aoyagi K., Olmstead M.M., Fisher A.J., Smith K.M.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 36, 2497 (1997).
4. Asfari Z., Vicens, J, Weiss J.: Tetrahedron Lett. 34, 627 (1993).

STUDIUM HYDROLÝZY A AMINOLÝZY SUBSTITUOVANÝCH 4,5-DIHYDRO-1,3-OXAZOL-5-ONŮ

ROMAN KEDER, PAVEL SKÁLA, JIŘÍ HANUSEK a MILOŠ SEDLÁK

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

Substituované 4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-ony (azlaktony) patří mezi významné pětičlenné heterocyklické sloučeniny s řadou aplikací, např. můžou sloužit jako prekurzory v syntéze 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů, které jsou důležitými herbicidy, farmaceutiky a chirálními ligandy.

Byla studována kinetika a mechanismus kyselce katalyzované hydrolýzy substituovaných 4-alkyl-4-methyl-2-aryl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-onů (**1**) na odpovídající 2-alkyl-2-benzoyl-aminopropanové kyseliny (**2**)¹. Taftova korelace rychlostních konstant kyselce katalyzované hydrolýzy v závislosti na alkylsubstituci v poloze 4- 1,3-oxazol-5-onového cyklu je nelineární. U Hammettovy korelace dochází v závislosti na rostoucí sterické náročnosti alkylsubstituentu k snižování hodnoty ρ konstanty (R = *i*-C₃H₇ ρ = -0.63 a R = *t*-C₄H₉ ρ = -0.32). Kinetika aminolýz **1a**, **1b** a **1f** (R = H, OCH₃, NO₂) na příslušné benzamidy (**3**) byla studována v propylaminových v pufrch ve vodném prostředí. V případě aminolýzy derivátu **1a** a **1b** propylaminem je rychlost určujícím krokem rozpad intermediátu **In**[±] katalyzovaný jak bazičkou, tak kyselou složkou pufru. Bazičky katalyzovaná cesta je v obou případech cca 4 × rychlejší. V případě aminolýzy **1f** propylaminem je rychlost určujícím krokem vznik intermediátu **In**[±], následně reakční stupně jsou urychlovány substitucí respektive intramolekulární katalýzou.

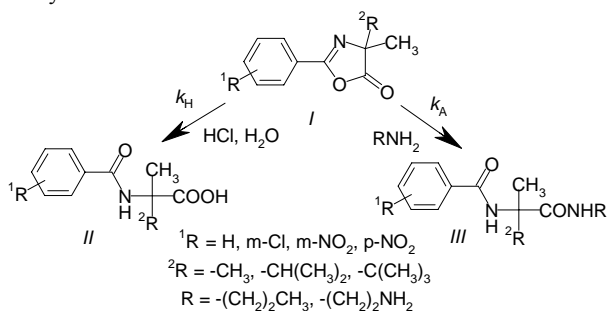


Schéma 1. Hydrolýza a aminolýza substituovaných 4-alkyl-4-methyl-2-aryl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-onů

Práce byla podpořena projektem Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR, CI MSM 002 162 7501.

LITERATURA

- Sedlák M., Keder R., Skála P., Hanusek J.: J. Phys. Org. Chem. 18, 743 (2005).

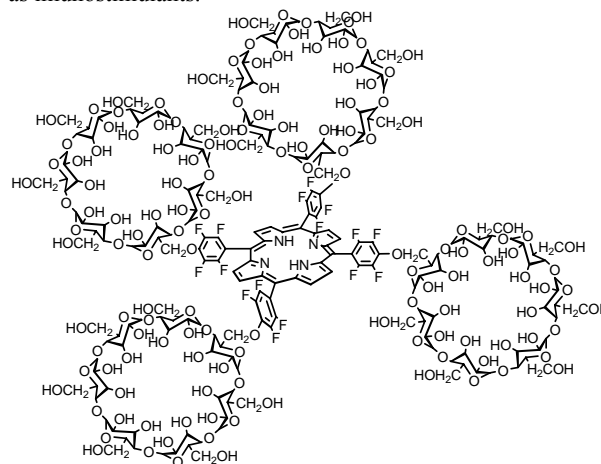
CYCLODEXTRIN PORPHYRIN - NOVEL ANTICANCER AGENTS

ZDENEK KEJÍK^a, TOMÁŠ BRÍZA^{a,b}, MARTIN HAVLÍK^a, ROBERT KAPLÁNEK^{a,b}, BOHUMIL DOLENSKÝ^a, JARMILA KRÁLOVÁ^c, PAVEL MARTÁSEK^b, and VLADIMÍR KRÁL^a

^aDepartment of Chemical Technology in Prague, Technická 5, 16628 Praha 6; ^bFirst Medical Faculty of Charles University in Prague, Kateřinská 32, 12108 Praha 2; ^cInstitut of Molecular Genetics, Academy of Sciences in Prague, Flemingovo nám. 2, 16637 Praha 6

Large amount of anticancer agents are known in the present time. The problem of them are high toxicity, low selectivity and poor solubility in water. This problem can be solved by using suitable transport systems.

We prepared cyclodextrin-porphyrin derivative for transport of hydrophobic therapeutics such as taxol. Advantage of our system is using porphyrin as photosensitizer, which produce singlet oxygen for destruction of cancer cells. Cyclodextrine part complex hydrophobic drug and give good solubility in water. Its metallocomplex was used for preparation of protein conjugate. This conjugate will be used as immunostimulants.



Authors thank for financial suport. Grant of GAAV No.: MSM6046137307.

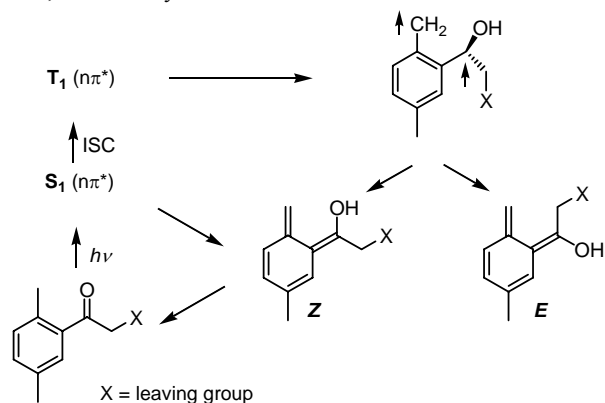
RECENT PROGRESS IN THE DEVELOPMENT OF PHOTOREMOVABLE PROTECTING GROUPS

PETR KLÁN, JAROMÍR LITERÁK, TOMÁŠ POSPÍŠIL, LUKÁŠ PLÍŠTIL and ANNA DOSTÁLOVÁ

Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, CZ - 611 37 Brno
klan@sci.muni.cz.

Photochemically removable protecting groups (PPGs)¹ for various functional groups have a wide span of applications including synthetic organic chemistry², photolithography³, biochemistry, or cell biology⁴. To date the major effort has

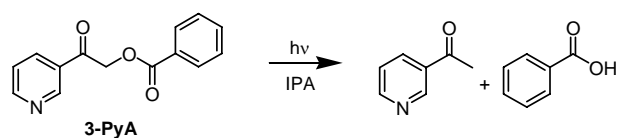
been devoted to mask phosphates, carboxylates, and alcohols as biologically the most significant functional groups. The hydroxy group-containing molecules can be effectively protected by a variety of PPGs, for example, as 2-nitrobenzyl⁵, or 3,5-dimethoxybenzoin⁶.



Scheme 1.

Our study of the photochemistry of 2,5-dimethylphenacyl (DMP) derivatives have reported high chemical and moderate quantum yields of carboxylic acid release and a subsequent laser flash photolysis study elucidated a detailed mechanism of this photochemical transformation.⁷ The DMP group was found to have superior properties as a photoremovable protecting group for phosphoric and sulfonic acid esters.⁸ Various new applications of the DMP chromophore, such as combinatorial chemistry or synthesis of biologically active compounds, will be discussed.

While many other substituted phenacyl compounds have been studied in the past decade⁹, we wish to report on a highly efficient photocleavage of an analogous pyridinylethanone (pyridacyl; PyA) protecting group for carboxylic acids and phenols (Scheme 2). This protecting group is easily incorporated by chemical coupling of the corresponding pyridacyl bromide or alcohol to the functional group. The cleavage quantum yields of 3-PyA carboxylates, for example, have been found significantly higher than 2 in the presence of H-atom donors because of a free radical chain process, the kinetic chain length of which was determined by investigation of a thermal radical reduction. The presence of byproducts, strongly absorbing transients, however, lower the quantum efficiency. It will be shown that PyA group derivatives can also be useful in photochemical organic synthesis.



Scheme 2.

Financial support from the Grant Agency of the Czech Republic (203/05/0641) is acknowledged.

REFERENCES

1. Pelliccioli A. P., Wirz J.: *Photochem. Photobiol. Sci.* **1**, 441 (2002).
2. Pillai V.N.R.: *Synthesis* **1980**, 1.

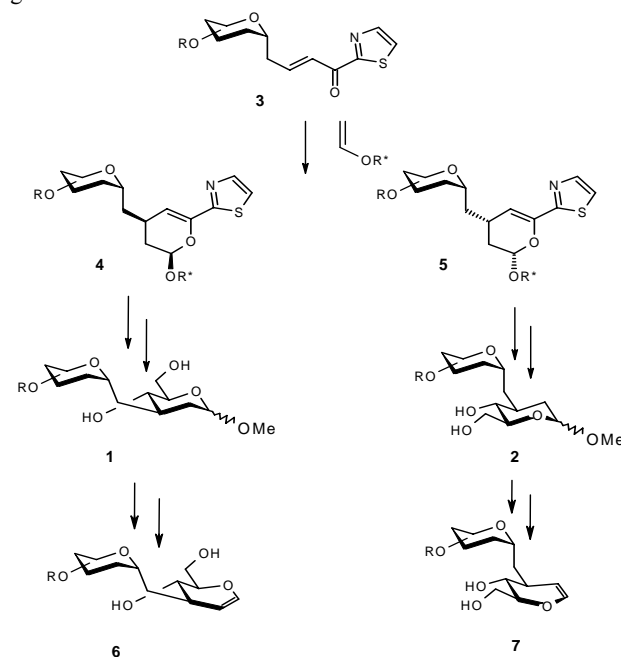
3. Pirrung M.C.: *Chem. Rev.* **97**, 473 (1997).
4. Abelson J., Simon M., Marriott G.: *Caged Compounds*; Academic Press, 1998.
5. Bochet C.G.: *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1*, **2002**, 125.
6. Pirrung M.C., Bradley J.C.: *J. Org. Chem.* **60**, 1116 (1995).
7. Zabadal M., Pelliccioli A.P., Klan P., Wirz J.: *J. Phys. Chem. A* **105**, 10329 (2001).
8. Klan P., Pelliccioli A. P., Pospisil T., Wirz J.: *Photochem. Photobiol. Sci.* **1**, 920 (2002).
9. Banerjee A., Lee K., Falvey D.E.: *Tetrahedron* **55**, 12699 (1999).

STEREOSELEKTIVNÍ PŘÍPRAVA ANALOGŮ DISACHARIDŮ

LADISLAV KNIEŽO, ONDŘEJ VÍCH a PETR ŠTĚPÁNEK

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

Bude prezentována jednoduchá a stereoselektivní příprava diastereoisomerních α -C-(1 \rightarrow 3)-disacharidů **1** a **2**, které obsahují na neredukujícím konci monosacharidy různé konfigurace (*gluko*, *galakto* nebo *manno*) a na redukujícím konci 2,3-dideoxy-*arabino*-hexopyranosu v D-, nebo L-konfiguraci.



Výchozími látkami jsou vhodně chráněné α -D-pyransylprop-2-eny, které byly ve dvou krocích transformovány na substituované 1-oxa-1,3-butadieny **3**. Jejich cykloadiční reakce s ethylvinyletherem poskytla směs (1:1) dvou diastereoisomerních derivátů dihydropyranu **4** a **5** ($R^* = Et$), zatímco stejná reakce s chirálními vinylethery vedla ke vzniku jenom jednoho cykloaduktu **2**, nebo **3** ($R^* =$ zbytek R nebo S

kyseliny mandlové). Získané cykloadukty **4**, nebo **5** byly ve dvou dalších krocích převedeny na finální α -C-(1 \rightarrow 3)-disacharidy **1**, nebo **2**. 2,3-Dideoxy-*arabino*-hexopyranosa v získaných C-disacharidech **1** a **2** může být dále transformována na příslušné glykaly **6** a **7**, které jsou vhodnými prekursory např. pro přípravu derivátů 2-aminosacharidů.

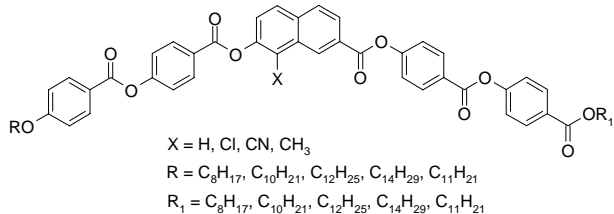
Práce byla finálně podporována Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (VZ 6046137305 a FRVŠ 342-14-5030) a Grantovou agenturou ČR (č.grantu 203/03/0497).

SYNTÉZA 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

Studium lomených kapalných krystalů prochází bouřlivým rozvojem. Nedávno jsme v této oblasti zavedli nový typ centrálního jádra a využili jej pro syntézu nových typů kapalně-krytalických materiálů¹. Cílem této práce bylo připravit nové typy nesymetrických lomených kapalných krystalů odvozených od 7-hydroxynafalen-2-karboxylové kyseliny (Obr. 1) a studovat jejich mesomorfní chování pomocí DSC, studiem textur a rentgenostrukturní analýzou.



Obr. 1

Budou diskutovány rozdíly způsobené záměnou centrálního jádra, vliv substituce tohoto jádra a délky postranních řetězců na celkové změny v mesomorfním chování jednotlivých kapalných krystalů v připravených seriích nových látek.

Práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 202/05/0431) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt COST OCD14.50).

LITERATURA

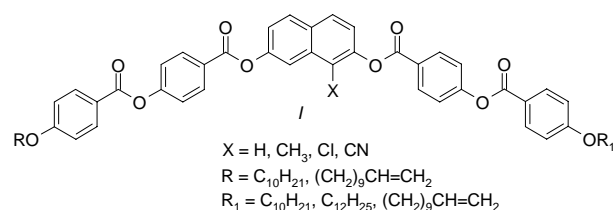
- Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weissflog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).

SYNTÉZA NOVÝCH KAPALNĚ KRYSTALICKÝCH MATERIÁLŮ ODVOZENÝCH OD NAFTALEN-2,7-DIOLU

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

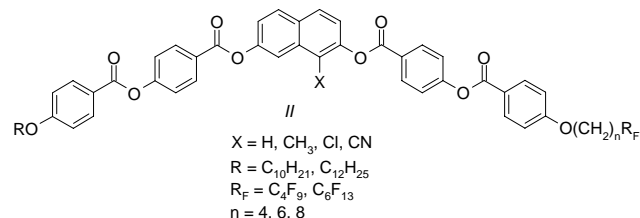
^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
kovarova@vscht.cz

V posledních letech jsme připravili řadu lomených kapalných krystalů odvozených od 1-substituovaných naftalen-2,7-diolů, které vykazovaly různé typy mesofází^{1,2}.



V návaznosti na získané výsledky bude v této práci diskutována syntéza a fyzikální vlastnosti nesymetrických kapalně-krytalických monomerů **I** a dále pak látek s parciálně perfluorovaným jedním laterálním řetězcem **II**.

Mesomorfní chování nových látek bylo studováno pomocí DSC, studiem textur a rentgenostrukturní analýzou.



Práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 202/05/0431) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt COST OCD 14.50).

LITERATURA

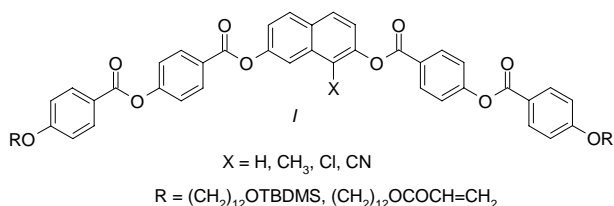
- Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weissflog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).
- Kozmík V., Kovářová A., Kuchař M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Kroupa J.: Liq. Cryst. 32, v tisku (2005).

SYNTÉZA KAPALNÝCH KRYSTALŮ LOMENÉHO TVARU S TERMINÁLNÍ FUNKČNÍ SKUPINOU

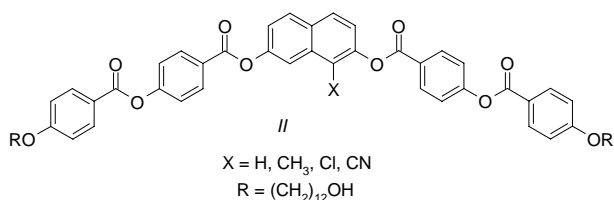
VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

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

V nedávné době jsme zavedli nový typ centrálního jádra pro konstrukci banánovitých kapalných krystalů, které vykazovaly různé typy tzv. B-fázi¹. V rámci systematického studia mesomorfních vlastností těchto krystalů jsme rozšířili spektrum připravených derivátů 1-substituovaných naftalen-2,7-diolů o sloučeniny obecného vzorce **I**, které obsahovaly ve své molekule snadno polymerizovatelnou složku (silylová skupina, akrylátová jednotka)². U takto připravených derivátů docházelo ke snadné polymerizaci a bylo velmi obtížné stanovit mesomorfní chování těchto monomerů.



Cílem naší práce bylo připravit odpovídající deriváty obecného vzorce **II** a u těchto připravených sloučenin stanovit pomocí DSC, studií textur a rentgenostrukturní analýzou jejich strukturu fází a mezomorfní vlastnosti.



Práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 202/05/0431) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt COST OCD 14.50).

LITERATURA

1. Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weissflog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).
2. Kozmík V., Kovářová A., Kuchař M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Kroupa J.: Liq. Cryst. 32, v tisku (2005).

TRIGLYCERIDY EXTRAHOVANÉ Z TUKOVÝCH TĚLES ČMELÁKŮ

EDITA KRAFKOVÁ, JOSEF CVAČKA, JIŘÍ KINDL, OLDŘICH HOVORKA, PAVEL JIROŠ a IRENA VALTEROVÁ

ÚOCHB AVČR Praha, Flemingovo náměstí 2, 16600, Praha 6
edita.krafkova@centrum.cz

Na základě předchozího výzkumu se zdá, že existuje určitá podobnost mezi složením alifatických látek v samých značkových feromonech¹ a zastoupením mastných kyselin (včetně od nich odvozených látek) v jejich tukových tělesech. Proto jsme pomocí různých chromatografických technik analyzovali složení tukových těles samců u vybraných druhů čmeláků a pačmeláků (*Bombus pratorum*, *B. sylvarum*, *B. subterraneus*, *Psithyrus bohemicus*, *P. rupestris*).

Tkáňový extrakt byl rozdělen na tenké vrstvě, odkud byly vybrány a zpracovány pouze triglyceridy (TAG). Připravené vzorky byly analyzovány metodou LC/MS s chemickou ionizací za atmosférického tlaku. Pro lepší separaci TAG byla optimalizována metoda s nevodným chromatografickým systémem s použitím dvou reverzních kolon C18 (15 cm a 30 cm) zapojených do série. Po transesterifikaci TAG byla pro identifikaci a kvantifikaci jednotlivých mastných kyselin použita metoda GC/MS. Ze získaných informací o složení tukových těles vyplývá, že mezi nejhodněji zastoupené mastné kyseliny v čmeláčích triglyceridech patří šestnácti a osmnáctiuhlíkové kyseliny. Ve většině vzorků převládá kyselina olejová. Složení mastných kyselin i triglyceridů se zdá být druhově specifické, mezi jedinci stejného druhu existují jen malé rozdíly.

Práce byla provedena za podpory Grantové agentury AV ČR (grant číslo A4055403 a výzkumného záměru číslo Z4 055 905).

LITERATURA

1. Luxová A., Valterová I., Stránský K., Hovorka O., Svatoš A.: Chemoecology 13, 81 (2003).

RTG STRUKTURNÍ ANALÝZA A ČESKÁ ORGANICKÁ CHEMIE

BOHUMIL KRATOCHVÍL

Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
bohutil.kratochvil@vscht.cz

Čeští organičtí chemici rozumí pod pojmem strukturní analýza převážně aplikaci spektrálních metod, především NMR. Strukturní analýza založená na difrakci RTG záření na monokrystalu organické látky v české organické chemii příliš nezdomácněla i když se jedná o nejdokonalejší způsob poznání konfigurace, konstituce, konformace a pakování organických molekul.

Důvody tohoto stavu jsou historické, personální, odborné i časové. Rozvoj RTG difrakčních metod v ČR byl a je spojen s fyziky, mineralogy a anorganickými chemiky. Mezi českými organickými chemiky nikdy nedošlo k prolnutí organika a RTG krystalografa v jedné osobnosti, jako např. ve Švýcarsku (prof. Jack Dunitz), v Maďarsku (prof. Alajos Kálmán) a jinde. Zatímco rutinní NMR spektrum si troufne interpretovat naprostá většina organických chemiků, RTG difrakční experiment a jeho zpracování je považováno za složitější a je vyhrazeno pouze krystalografům. Ještě donedávna byla hlavní překážkou širší aplikace RTG strukturní analýzy její časová náročnost, která se nezdá

protáhla na měsíce a v začátcích i na roky. Pochopitelně tak dlouho nechtěl žádný organický chemik čekat.

Dnes jsou časově RTG strukturní studie srovnatelné s NMR v pevné fázi. RTG strukturní analýza má bohužel ještě jeden kámen úrazu, který brání její širší aplikaci, a to přípravu vstupního monokrystalu. V současnosti se sice rychle rozvíjí strukturní analýza z práškovitého (polykrystalického) vzorku, ale tato aplikace bude vždy limitována velikostí studované molekuly a požadavkem její značné vnitřní rigidity a tím i přesností získaného strukturního modelu. Přinutit organickou molekulu krystalovat bývá někdy svízelné a bohužel tato zručnost se netěší mezi českými organiky oblibě. Původně čiré monokrystaly se občas zakalí vlivem povrchové hydratace a tím jsou nepoužitelné, zrovna jako extrémně vláknité a lístkovité krystaly atd. Kultivace vhodných monokrystalů je záležitostí organického syntetika a nikoliv krystalografa. Organického chemika však daleko více zajímá izolovaná molekula než její pakování v krystalu a proto si většinou vystačí s NMR a MS, ale podvědomě cítí, že by bylo vhodné občas okrášlit výsledky svých syntéz RTG difrakcí.

RTG strukturní analýza je nedestruktivní metodika a účelem předložené, lehce ironické a nadnesené, prezentace je zvýšit prestiž strukturně difrakčních studií mezi českými organickými chemiky.

PŘÍPRAVA PRODRUG BETULININŮ PRO *IN VIVO* TESTOVÁNÍ

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

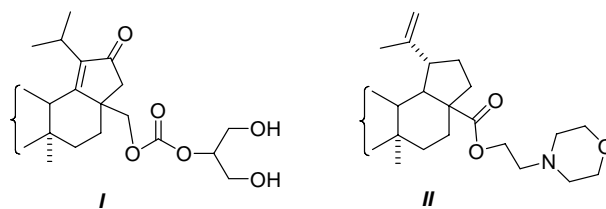
^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha; ^bLab. experiment. medicíny, Dětská a Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc
zdena.kresinova@volny.cz

V rámci rozsáhlého výzkumu cytotoxických derivátů lupanu a 18 α -oleananu, označovaných jako betuliny¹, byly na našem pracovišti připraveny glyceryl-karbonáty a dusíkaté deriváty cytotoxicky významných triterpenoidů. V minulosti již bylo prokázáno^{2,3}, že oba typy derivátů mají pozitivní vliv na cytotoxickou aktivitu sloučeniny, neboť výrazně zvyšují její hydrofilitu a navíc jsou snadno enzymaticky hydrolyzovatelné. Tyto vlastnosti je předurčují pro přípravu prodrug aktivních derivátů.

V rámci této práce byl připraven chloroformiát 1,3-dibenzylglycerolu a jeho užitím byl získán nový typ karbonátů betulininů - 2'-glyceryl-karbonáty (např. *I*). V případě 2'-glyceryl-karbonátů, na rozdíl od 1'-glyceryl-karbonátů, nevznikají směsi diastereoizomerů.

V rámci druhé skupiny prodrug, kterou reprezentují dusíkaté estery triterpenoidních kyselin s ethylovým spacerem, byly připraveny heterocyklické estery 2-morfolino-ethan-1-olu (typ *II*), 2-pyrrolidino-ethan-1-olu a 2-piperidino-ethan-1-olu.

Připravené sloučeniny vykázaly významné *in vitro* cytotoxické aktivity vůči nádorové linii CEM. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními daty.



Chemikálie, adsorbenty a rozpouštědla byly financovány z grantu GA ČR 203/03D/152, HPLC kolony a extrakce březové kůry byla placena z grantu MPO FT-TA/027, kdežto testování cytotoxicity bylo hrazeno z grantu GA ČR 301/03/1570.

LITERATURA

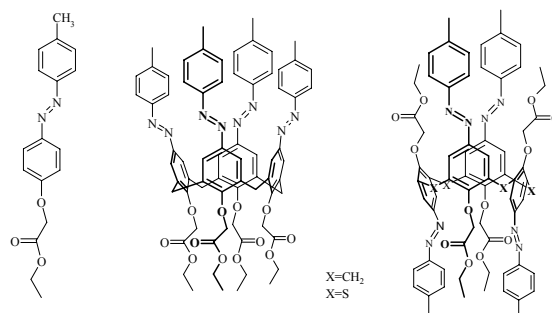
- Šarek J., Klinot J., Džubák P., Klinotová E., Nosková V., Křeček V., Kořínková G., Thomson J.O., Janošáková A., Wang S., Parsons S., Fischer P.M., Zhelev N.Z., Hajdúch M.: *J. Med. Chem.* 46, 5402 (2003).
- Biedermann D., Kvasnica M., Šarek J., Klinot J., Tišlerová I.: *Chem. Listy* 95, 743 (2001).
- Urban M., Šarek J., Klinot J., Tišlerová I.: *Chem. Listy* 95, 771 (2001).

BINDING OF CATIONS BY AZOBENZENE-FUNCTIONALIZED (THIA)CALIX[4]ARENES

**JAN KROUPA^a, JIŘÍ MORÁVEK^a, PAVEL LHOTÁK^a,
IVAN STIBOR^a, and KAMIL LANG^b**

^aDepartment of Organic Chemistry, ICT Prague, Czech Republic; ^bInstitute of Inorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic

Azoderivatives of (thia)calix[4]arenes are highly preorganized receptors for complexation of cations. Due to the presence of chromophoric azo group on the upper rim of (thia)calix[4]arene it is possible to measure the complexation process using UV/VIS spectroscopy. Tetra-O-alkylated azoderivatives of (thia)calix[4]arenes have been synthesized in the cone and 1,3-alternate conformations and the complexation constants with alkali metal cations have been calculated for conformers where the complexation process has occurred. A monomeric model compound has been also synthesized and as expected the complexation process with alkali metal cations was not observed.



REFERENCES

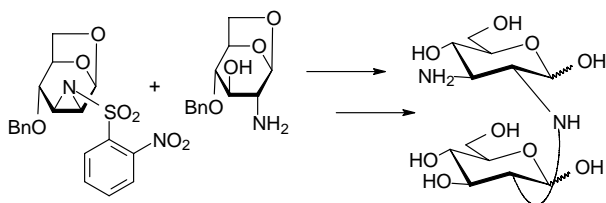
1. Shinkai S., Araki K., Shibata J., Tsugawa D., Manebe O.: Chem. Lett. 1989, 931.
2. Lhoták P., Morávek J., Stibor I.: Tetrahedron Lett. 43, 3665 (2002).
3. Haghbeen K., Eng Wui Tan E. W.: J. Org. Chem. 63, 4503 (1998).

SYNTEZA PSEUDODISACHARIDŮ Z 1,6-ANHYDROHEXOS

JIŘÍ KROUTIL

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

Byly provedeny reakce 4 isomerních epiminoderivátů 1,6-anhydro- β -D-hexopyranos (*allo*, *manno* a *galakto* konfigurace) s 2-, 3- a 4-aminoderiváty 1,6-anhydro- β -D-glukopyranosy. Tyto reakce vedly k otevření aziridinového kruhu podle Fürstova-Plattnerova pravidla za vzniku derivátů pseudodisacharidů *gluko-gluko* konfigurace ve výtěžcích 66-93%.



Nukleofilní štěpení aziridinového kruhu vyžadovalo použití *o*-nitrobenzensulfonylové chránicí skupiny jakožto aktivujícího substituentu na dusíku aziridinového kruhu a tzv. *ionic-liquid* prostředí (*N*-methylpyridinium-tosylát) pro dosažení dobrých výtěžků produktů otevření.

o-Nitrobenzensulfonylová skupina byla následně odštěpena účinkem benzenthiole v alkalickém prostředí, *O*-benzylová skupina odstraněna hydrogenací na 5% palladiu na uhlí ve směsi HCl/methanol a získaný volný amin byl dvoufázově peracetylován. Další transformace peracetylovaných derivátů vedla ke vzniku hydrogensíranů substituovaných aminoglukopyranos a zahrnovala acetolýzu obou 1,6-anhydromůstků a dvoustupňovou deacetylaci. Takto byla získána kompletní série 12 polohových isomerů diaminoderivátů pseudodisacharidů.

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

LITERATURA

1. Kroutil J.: Eur. J. Org. Chem., zasláno do redakce.

VYUŽITÍ SONOGASHIROVY REAKCE K PŘÍPRAVĚ NOVÝCH 6-ALKYNYLPURINŮ

MARTIN KŘOVÁČEK^a a DALIMIL DVOŘÁK^a

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, PSČ 166 28, Praha 6; martin.krovacek@vscht.cz

Modifikované purinové báze nesoucí substituenty v polohách C2, C6 nebo C8 purinového jádra vykazují široké spektrum biologické aktivity¹. Cílem předkládané práce bylo vypracovat metodiku pro syntézu nových 6-alkynylpurinů, nesoucích na trojně vazbě elektronakceptorní funkční skupinu. Protože Sonogashirova reakce v případě propynalu a alkylyl-propynoátů selhává, použili jsme odpovídající acetal a orthoester (Schéma 1).

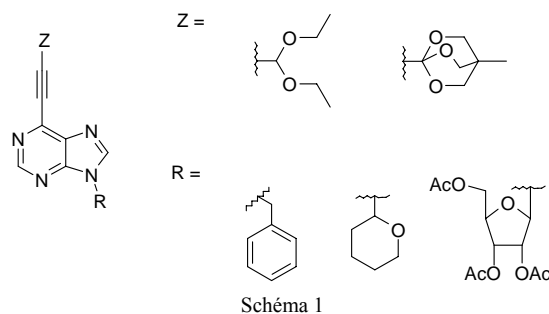


Schéma 1

Dále byla studována reaktivita získaných 6-alkynylpurinů v Diels-Alderových reakcích a v 1,3-dipolárních cykloadicích.

Práce byla financována grantem GAČR č. 203/03/0035.

LITERATURA

1. Müller C. E.: Curr. Med. Chem. 7, 1269 (2000); Bratke A., Gundersen L. L., Rise F., Eriksen A. B., Vollsnæs A. V., Wang L. N.: Tetrahedron 55, 211 (1999).

POLYMERNÍ “DRUG DELIVERY SYSTÉMY” S HYDROXYBISFOSFONÁTOVÝMI SKUPINAMI PRO CÍLENÝ TRANSPORT DO KOSTNÍ TKÁNĚ

MARTIN HRUBÝ^{a*}, TOMÁŠ ETRYCH^a, JAN KUČKA^b a KAREL ULBRICH^a

^aÚstav makromolekulární chemie Akademie věd ČR, Heyrovského nám. 6, 162 06 Praha 6; ^bKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2
mhruby@centrum.cz

Kostní tkáň, na rozdíl od jiných tkání lidského organismu, se vyznačuje řadou specifických vlastností, které vyplývají z její primárně mechanické funkce. Hlavním specifikem je přítomnost velkého množství minerálu hydroxyapatitu (HA), který zlepšuje její mechanické vlastnosti.

Nástup používání (hydroxy)bisfosfonátů (HBF; např. alendronátu a zolendronátu), které inhibují činnost osteoklastů, znamenal zásadní průlom v terapii řady onemocnění spojených s patologickou degradací kosti, především Pagetovy choroby, osteoporózy a kostních metastáz nádorových onemocnění. HBF jsou po parenterální aplikaci rychle, z velkého procenta a prakticky ireverzibilně vychytávány v kostní tkáni chelatací na

povrch HA v důsledku sterické podobnosti těchto léčiv s difosfátem normálně přítomným ve struktuře HA. Distribuce HBF podle struktury kostí není homogenní, ale dochází k preferenčnímu vychytávání v oblastech kosti s vysokou remodelační aktivitou, jako jsou např. osteolytické metastatické nádorové leze (až desetinásobně větší koncentrace než v normální kosti¹), pravděpodobně díky větší přístupnosti povrchu HA v těchto místech.

Připravili a charakterizovali jsme nový polymerní nosičový systém umožňující cílený transport radiodiagnostik, radioterapeutik a protinádorových léčiv do kostní tkáně. Systém je založen na kopolymeru N-(2-hydroxypropyl)methakrylamidu obsahujícímu HBF cílicí skupiny a model radioterapeutika (¹²⁵I), radiodiagnostikum (¹¹¹In) respektive protinádorové léčivo doxorubicin. *In vitro* studie vazby těchto nosičů na HA prokázaly velmi rychlou, na obsahu HBP závislou adsorpci na tento minerál. Modelová léčiva byla navázána následujícími chemickými spojkami: stabilní amidickou, pH-labilní hydrazonovou a v endosomech kathepsinem B enzymaticky štěpitelnou tetrapeptidovou (Gly-Phe-Leu-Gly). Léčivo vázané štěpitelnými vazbami může být efektivně uvolněno z nosiče hydrolyzou na základě změny pH, respektive enzymatického stimulu, jak bylo prokázáno v *in vitro* modelových studiích.

Studie byla vypracována za finanční podpory Grantové agentury Akademie věd České republiky, grant č. KJB 4050408.

LITERATURA

- Stepensky D., Kleinberg L., Hoffmann A.: Clin. Pharmacokinet. 42, 863 (2003).

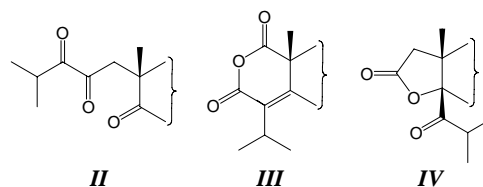
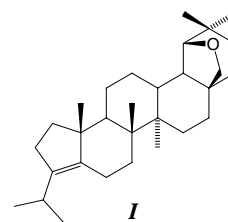
PŘÍPRAVA NOVÝCH OXIDOVANÝCH 18 α -OLEANANOVÝCH DERIVÁTŮ

MIROSLAV KVASNICA^a, IVA TIŠLEROVÁ^a, JAN ŠÁREK^a, JAN SEJBAL^a a IVANA CÍSAŘOVÁ^b

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha 2;
^bKatedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2
mirek.kv@seznam.cz

V rámci našeho rozsáhlého výzkumu cytotoxicity triterpenoidů¹ byla otevřena cesta syntézy nových 18 α -oleananových derivátů oxidovaných převážně na kruhu A. Takto připravené sloučeniny by pak mohly vykazovat slibné cytotoxické účinky nebo by mohly být použity jako prekurzory pro další syntézy².

Jako výchozí sloučenina byl použit α -apoallobetulin **I** s dvojnou vazbou v poloze 3(5). Ten byl následně podroben třem typům reakcí³, a to epoxidaci pomocí MCPBA, allylové oxidaci dichromanem sodným a oxidativnímu štěpení oxidem rutheničelým. Následnými oxidačními reakcemi byly připraveny např. epoxyketony, diketony, triketony (např. **II**), anhydrid **III** a několik strukturálně zajímavých sloučenin jako ozonidy, hydroxylakton nebo oxolakton **IV**.



Připravené sloučeniny nevykázaly při *in vitro* testování významnou cytotoxickou aktivitu proti nádorové linii CEM. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními daty.

Chemikálie a rozpouštědla byly financovány z grantu GA ČR 203/03D/152, HPLC kolony byly zakoupeny z grantu MPO FT-TA/027, kdežto deuterovaná rozpouštědla pro NMR experimenty z grantu GA ČR 203/05/P025.

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).
- Tišlerová I., Klinotová E., Klinot J., Sejbál J., Rejzek M., Hilgard S.: Collect. Czech. Chem. Commun. 68, 751 (2003).
- Kvasnica M., Biedermann D., Urban M., Šarek J., Klinot J.: Chem. Listy 96, 930 (2002).

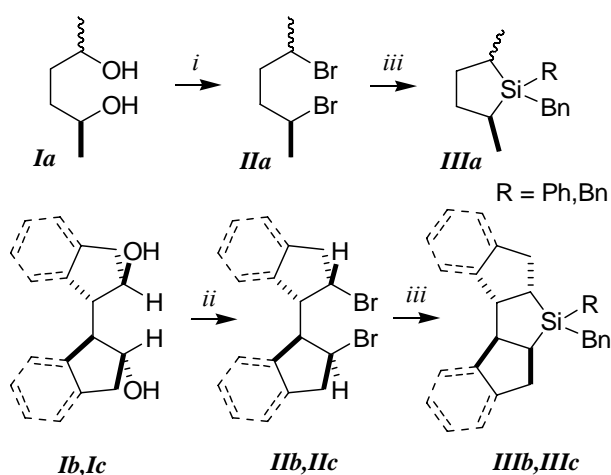
C₂-SYMETRICKÉ SILOLANY

JAROSLAV KVÍČALA a ONDŘEJ BASZCZYŃSKI

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

Organokřemičité sloučeniny nacházejí široké využití v organické chemii. Spektrum jejich účinku na organické sloučeniny zahrnuje chránění, redukci, coupling, fluoraci atd. Chirální sloučeniny křemíku ve srovnání s analogickými bórovými nebo fosforovými sloučeninami vykazují mnohem nižší enantioselektivitu z důvodu delší vazby uhlík-křemík. V poslední době dochází k renesanci této oblasti chemie v souvislosti s použitím nových chirálních skupin s výraznou organizací prostoru¹.

V souvislosti se snahou o nalezení nových enantioselektivních nukleofilních fluoračních činidel jsme připravili z C₂-symetrických diolů **Ia-Ic** dibromidy **IIa-IIIc**. Jejich reakcí s hořčíkem a následně s dibenzylchlorosilanem nebo benzyldichlorofenylsilanem jsme získali silolany **IIIa-IIIc**.



Schema 1. *i* PBr₃; *ii* CBr₄, PPh₃; *iii* 1. Mg, 2. R(Ph)SiCl₂

Benzylová skupina v silolanech může být odstraněna redukcí vodíkem na palladiu nebo fluorací fluoridem draselným. Další transformace vzniklých reaktivních intermediátů budou diskutovány.

Děkujeme Grantové agentuře České republiky (Grant č. 203/03/0496) a Ministerstvu školství České republiky (Projekt č. MSM223100001) za finanční podporu tohoto projektu.

LITERATURA

- Oestreich M., Schmid U.K., Auer G., Keller M.: *Synthesis* 2003, 2725.

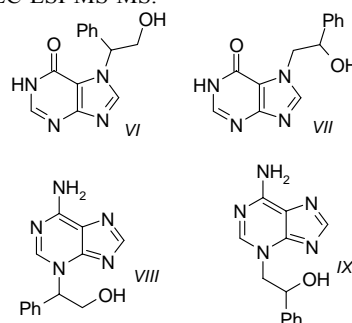
FENYL(HYDROXY)ETHYL-DERIVÁTY ADENINU A GUANINU JAKO INDIKÁTORY EXPOSICE STYRENU, JEJICH SYNTÉZA A STANOVENÍ V MOČI

IGOR LINHART, JAN NOVÁK a JAN KROUŽELKA

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

Aduktů DNA substituované v polohách 7-N guaninu a 3-N adeninu snadno deurinují. Modifikované purinové base se pak vylučují v moči a mohou sloužit jako indikátory expozice genotoxickým látkám, schopným alkylovat DNA¹. Mezi tyto látky náleží také styren-7,8-oxid (*I*), reaktivní metabolit styrenu. Byly vyvinuty syntetické postupy pro deriváty adeninu a guaninu odvozené od *I* využívající vhodných prekurzorů adeninu a guaninu a syntetických ekvivalentů *I*. Jako prekurzor guaninu byl použit 7-methyl-10-oxo-9,10-dihydropyrimido[1,2-*a*]purin² (*II*), jako prekurzor adeninu 8-bromadenin (*III*). Syntetickými ekvivalenty oxiranu *I* byly bromhydriny, 2-brom-2-fenylethanol (*IV*) a 2-brom-1-fenylethanol (*V*) chráněné allylovou nebo benzylovou skupinou. Alkylačními reakcemi s následujícím ochráněním byly získány žádané produkty, 7-(1-fenyl-2-hydroxyethyl)guanin (*VI*), 7-(2-fenyl-2-hydroxy-ethyl)guanin (*VII*), 3-(1-fenyl-2-hydroxyethyl)adenin (*VIII*) a 3-(2-fenyl-2-hydroxy-ethyl)adenin (*IX*). Oba deriváty guaninu byly použity pro

vývoj analytické metody stanovení těchto DNA aduktů v moči pomocí HPLC-ESI-MS-MS.



Obrázek 1. Struktury připravených aduktů DNA

Autoři děkují za finanční podporu granty 310/03/0437 od GA ČR a MSM 604 613 73 01 z Ministerstva školství ČR.

LITERATURA

- Shuker D.E.G, Farmer P.B.: *Chem. Res. Toxicol.* 5, 450 (1992).
- Kjellberg J., Hagberg C.E., Malm A., Noren J.O., Johansson N.G.: *Acta Chem. Scand. B* 40, 310 (1986).

REAGENCIE PRO VÝVOJ ELISA METODY PRO KUMESTROL

**HANA KRAKOVÍČOVÁ^a, ZUZANA MACKOVÁ^a,
RADKA KOBLOVSKÁ^a, MICHAELA VÍTKOVÁ^b a
OLDŘICH LAPČÍK^a**

*^aÚstav chemie přírodních látek, FPBT, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bÚstav biochemie a mikrobiologie, FPBT, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
lapciko@vscht.cz*

Kumestrol (3,9-dihydroxykumestan) patří mezi estrogenně aktivní látky rostlinného původu (fytoestrogeny). Z hospodářsky významných rostlin se vyskytuje hlavně ve vojtěšce (tolice, rod *Medicago*) a v jetelích (rod *Trifolium*). Fytoestrogeny obsažené v potravě mohou za určitých okolností ovlivňovat zdravotní stav lidí i hospodářských zvířat. Nedávno byla v naší laboratoři připravena RIA metoda pro stanovení kumestrolu v biologických materiálech, založená na protilátkách proti konjugátu 3-*O*-karboxymethylkumestrolu s BSA a využívající jako indikátor konjugát 3-*O*-karboxymethylkumestrolu se ¹²⁵I značeným tyrosylmethyl-esterem¹.

Cílem této práce bylo připravit polohově homologní derivát kumestrolu s alternativním můstkem a jeho konjugáty s nosičovými proteiny a otestovat jejich použitelnost v ELISA metodách. Reakce kumestrolu s ethyl-4-brombutyrátem v dimethylsulfoxidu alkalizovaném uhličitánem draselným poskytla směs jak obou možných monosubstituovaných derivátů, tak disubstituovaný derivát. Po rozdělení reakční směsi preparativní TLC byl požadovaný 3-*O*-karboxypropylkumestrol získán hydrolyzou odpovídajícího ethylesteru 50% kyselinou mravenčí. Konjugáty 3-*O*-karboxypropylkumestrolu s ovalbuminem a s hovězím

sérovým albuminem byly připraveny modifikací karbodiimidové metody podle Yatsimirske². Nejlepší imunochemické charakteristiky vykazoval konjugát s ovalbuminem. Jeho použití umožnilo sestavení nepřímé kompetitivní ELISA jako první neizotopové imunochemické metody pro kumestrol.

Tato studie byla podpořena výzkumným záměrem MŠM č. 604 613 7305.

LITERATURA:

- Lapčík O., Štursa J., Kleinová T., Vítková M., Dvořáková H., Klejdus B., Moravcová J.: *Steroids* 68, 1147 (2003).
- Yatsimirskaia E.A., Gavrilova E.M., Egorov A.M., Levashov A.: *Steroids* 58, 547 (1993).

ISOFLAVONOIDY V ČELEDI SOLANACEAE

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

^a*Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6;* ^b*Ústav chemie a biochemie, Mendlova zemědělská a lesnická univerzita, Zemědělská 1, 613 00 Brno
lapciko@vscht.cz; klejdusb@seznam.cz*

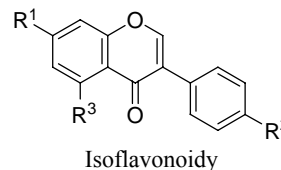
Isoflavonoidy (3-fenylchromony) jsou biologicky aktivní sekundární metabolity rostlin, které byly doposud zaznamenány v omezeném počtu čeledí, mezi nimiž není jasná fylogenetická vazba. Zatímco v bobovitých (*Fabaceae*) jsou isoflavonoidy zastoupeny hojně, v ostatních čeledích často představují minoritní složky komplexu fenolických látek. Nedávno jsme popsali nově výskyt isoflavonoidů v čeledích *Rutaceae* (routovité)¹ a *Myrtaceae* (myrtovité)². V této studii jsme se zaměřili na jejich výskyt u rodu *Nicotiana* z čeledi Solanaceae (lilkovité). Dosud byla přítomnost isoflavonoidů v této čeledi popsána jen jednou, u lilku druhu *Solanum torvum*³. Naše nálezy naznačují, že biosyntéza isoflavonoidů by v čeledi Solanaceae mohla být obecným jevem.

Rostlinný materiál pocházel ze sbírky Botanické zahrady Univerzity Karlovy v Praze. Stonky, listy a květy byly bezprostředně po odběru zmrazeny a do lyofilizace uchovávány při -20 °C. Suché vzorky byly namlety na tříštitivém mlýnku a extrahovány směsí ethanol/voda 8:2 (v/v). Extrakty byly analyzovány HPLC v kombinaci s imunochemickými metodami a HPLC-MS v SIM modu³.

Ve všech studovaných druzích tabáků jsme zaznamenali řadu isoflavonoidů, jak aglykonů, tak glykosylovaných forem, v rozsahu od desítek mikrogramů až jednotek miligramů na kilogram suché váhy. Nejvíce zastoupeným derivátem byl prunetin, následovaný 4'-methoxyisoflavonoidy (formononetin, biochanin A). Nejvyšší imunoreaktivita vykazovaly květní vrcholy, naopak ve stoncích byly zanedbatelné. Kromě známých isoflavonoidů jsme v HPLC chromatogramech pozorovali několik imunoreaktivních frakcí, které byly prozatím popsány pouze chromatografickými a imunochemickými charakteristikami.

Význam isoflavonoidů v čeledi Solanaceae je zatím nejasný. Odlišný rozsah jejich glykosylace a methylace

v listech a v květních vrcholech naznačuje, že isoflavonoidy hrají určitou roli ve fyziologii rodu *Nicotiana*.



Daidzein: R¹=R²= OH, R³=H; Genistein: R¹=R²=R³=OH; Formononetin: R¹=OH, R²= OCH₃, R³=H; Biochanin: R¹=R³= OH, R²= OCH₃; Prunetin: R¹= OCH₃, R²=R³=OH; Daidzin: R¹= D-glukosyl, R²= OH, R³=H; Genistin: R¹= D-glukosyl, R²=R³=OH; Sissotrin: R¹=Glukosa, R²=OCH₃, R³= OH; Ononin: R¹= D-glukosyl, R²=OCH₃, R³= H;

Tato studie byla podpořena grantem GAČR 525/03/0352.

LITERATURA

- Lapčík O., Klejdus B., Davidová M., Kokoška L., Kubáň V., Moravcová J.: *Phytochem. Anal.* 15, 293 (2004).
- Lapčík O., Klejdus B., Kokoška L., Davidová M., Afandi K., Kubáň V., Hampl R.: *Biochem. Syst. Ecol.* 33, 983 (2005).
- Arthan D., Svasti J., Kittakoop P., Tanticharoen M., Thebtaranonth Y.: *Phytochemistry* 59, 459 (2002).
- Klejdus B., Vítámvásová-Štěrbová D., Kubáň V.: *Anal. Chim. Acta* 450, 81 (2001).

ANTIFUNGÁLNÍ AKTIVITA 5-BROMTHIOSALICYLANILIDŮ

**LENKA KUBICOVÁ^a, MILOŠ MACHÁČEK^a, MARTIN
ŠUSTR^a, LUÍŠ SILVA^b a VLADIMÍR BUCHTA^b**

^a*Katedra anorganické a organické chemie a* ^b*Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
machacek@faf.cuni.cz.*

Antifungální aktivita thiosalicylanilidů je známa již od 60. let 20. století¹. Teprve poměrně nedávno byla ve skupině derivátů substituovaných chlorem v thioacylové části molekuly nalezena i vysoká aktivita *in vitro* proti *Absidia corymbifera*, jednomu z původců mukormykózy². Cílem tohoto příspěvku bylo připravit sérii 5-bromthiosalicylanilidů substituovaných v anilidové části a studovat jejich antifungální účinnost.

Výchozí 5-bromsalicylanilidy byly syntetizovány reakcí kyseliny 5-bromsalicylové s příslušným anilinem a chloridem fosforitým v chlorbenzenu. Reakcí s ethyl-chlorformiátem byly převedeny na 6-brom-3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diony. Z nich byly thionací sulfidem fosforečným a následnou alkalickou hydrolyzou připraveny žádané produkty³.

Antifungální aktivita 5-bromthiosalicylanilidů byla testována *in vitro* mikrodiluční bujónovou metodou proti *Candida albicans* ATCC 44859, *C. tropicalis* 156, *C. krusei* E28, *C. glabrata* 20/1, *Trichosporon beigeli* 1188,

Trichophyton mentagrophytes 445, *Aspergillus fumigatus* 231 a *Absidia corymbifera* 272. Byla vyjádřena jako minimální inhibiční koncentrace (MIC) po 24 a 48 h (u *T. mentagrophytes* po 72 a 120 h) statické inkubace při 35 °C (cit.⁴). MIC byla definována jako IC80, tj. nejnižší koncentrace testované látky, při které dochází k 80% a vyšší inhibici růstu vůči kontrole bez účinné látky.

Připravené 5-bromthiosalicylanilidy se proti *A. corymbifera* ukázaly být účinnější než amfotericin B anebo alespoň srovnatelně účinné jako tento standard. Při porovnání s dříve připravenými látkami² byly většinou také srovnatelně účinné jako odpovídající 5-chlorthiosalicylanilidy, avšak méně účinné než 3,5-dichlorthiosalicylanilidy. Pokud jde o ostatní testované kmeny, byla zjištěna významná účinnost 5-bromthiosalicylanilidů pouze proti *T. mentagrophytes*.

Práce byla podporována grantem GAUK 312/2005/B-CH/FaF a výzkumným záměrem MŠMT MSM 0021620822.

LITERATURA

- Weuffen W., Wagner G., Singer D., Petermann M.: *Pharmazie* 21, 613 (1966).
- Šustr M., Macháček M., Kubicová L., Kubanová P.: *Chem. Listy* 95, 760 (2001).
- Waisser K., Kubicová L., Gregor J., Buďová J., Andrllová A., Dršata J., Odlerová Ž.: *Česk. Slov. Farm.* 47, 84 (1998).
- Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Macháček M., Buchta V., Odlerová Ž.: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 329, 438 (1996).

STUDIUM MECHANISMŮ CYKLOADIČNÍCH REAKCÍ DERIVÁTŮ VINYLTHIOFENU S DIMETHYLACETYLENDIKARBOXYLÁTEM

ALEŠ MACHARA^a a JIŘÍ SVOBODA^a

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

Při výzkumu vhodných syntetických cest vedoucích k různě substituovaným benzothienobenzofuranům a benzothienobenzothiofenům bylo zjištěno, že cykloadiční reakce odpovídajících vinylthiofenů s DMAD kromě očekávaných produktů poskytují i látky s cyklopenta[b]thiopyranovým (thialenovým) skeletem¹⁻³. Pro vysvětlení tohoto chování byly připraveny dvě série vinylderivátů umožňující posoudit vliv různých anelovaných jader a elektrondonorních skupin na průběh reakce. Na základě analýzy struktur vznikajících látek a jejich distribuce byl navržen nesoučinný mechanismus reakce vedoucí k rozšíření thiofenového kruhu na thiopyranový. Dále budou prezentovány výsledky zjištěné při použití účinných katalyzátorů Dielsových-Alderových reakcí a polárních rozpouštědel.

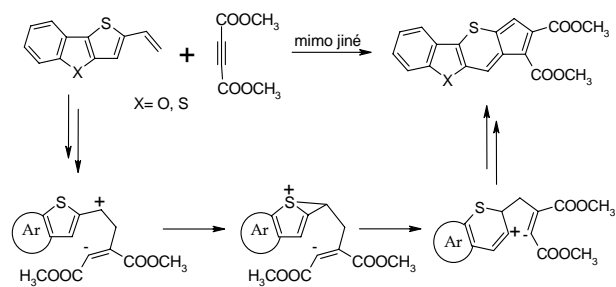


Schéma 1

Práce byly podporovány grantem MŠMT (projekt č. MSM 223100001) a GA ČR (projekt č. 202/05/0431).

LITERATURA

- Váchal P., Pihera P., Svoboda J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 62, 1468 (1997).
- Pihera P., Dvořáková H., Svoboda J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 389 (1999).
- Machara A., Kurfürst M., Kozmík V., Petříčková H., Dvořáková H., Svoboda J.: *Tetrahedron Lett.* 45, 2189 (2004).

PŘÍPRAVA HEMISUKCINÁTŮ BETULININŮ

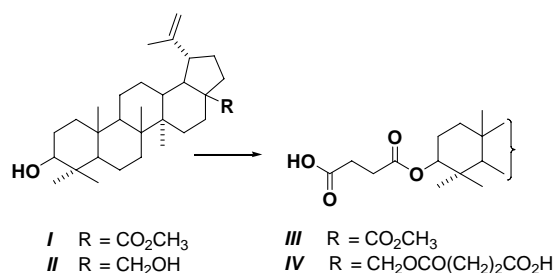
**M. KVASNICA^a, L. MARKOVÁ^a, J. ŠÁREK^a,
M. HAJDÚCH^b, K. FRIŠONSOVÁ^a a M. VLK^a**

^aKatedra organické a jaderné chemie, PřF UK, Hlavova 8, 128 43, Praha; ^bLab. experiment. medicíny, Dětská a onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20, Olomouc
lmarko@email.cz

Betulininy¹ reprezentují skupinu triterpenoidů připravených na našem pracovišti, odvozených od lupanového, des-E-lupanového a 18 α -oleananového skeletu, které vykazují významnou protinádorovou aktivitu (IC₅₀ < 10 μ mol/l). V souvislosti s dalším výzkumem betulininů bylo zjištěno, že účinné sloučeniny často nemají zcela výhodné farmakologické vlastnosti – zejména stabilitu a rozpustnost v mediích založených na vodné bázi. Proto bylo potřeba vhodnou modifikací připravit deriváty s lepšími vlastnostmi potřebné pro *in vivo* testování, které budou vysoce hydrofilní jako např. hemifitaláty².

V rámci této práce byly připraveny hemisukcináty (např. III, IV) jednoduchou acylací hydroxyderivátů (např. I, II) sukcinanhydridem v pyridinu v přítomnosti DMAPu.

Připravené sloučeniny, které byly dosud testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu vůči nádorové línii T-lymfoblastické leukemie vykázaly zajímavé výsledky. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními daty.



Adsorbenty a rozpouštědla byly financovány z grantu GA ČR 203/03D/152, zpracování březové kůry a chemikálie byly financovány z grantu MPO FT-TA/027, kdežto testování cytotoxicity bylo hrazeno z grantu GA ČR 301/03/1570.

LITERATURA

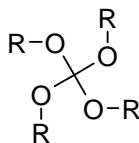
- Šarek J., Klinot J., Džubák P., Klinotová E., Nosková V., Křeček V., Kořínková G., Thomson J.O., Janošťáková A., Wang S., Parsons S., Fischer P.M., Zhelev N.Z., Hajdúch M.: J. Med. Chem. 46, 5402 (2003).
- Kvasnica M., Šarek J., Klinotová E., Džubák P., Hajdúch M.: Bioorg. Med. Chem 13, 3447 (2005).

KONFORMAČNÍ STUDIE TETRAARYL ORTHOKARBONÁTŮ

MARTIN KRUPIČKA, SVATAVA VOLTROVÁ a STANISLAV BOHM

Ústav organické chemie VŠCHT Praha; Technická 5; Praha 6; Martin.Krupicka@vscht.cz, Svatava.Voltrova@vscht.cz, Stanislav.Bohm@vscht.cz

Skupina 10 substituovaných tetraaryl orthokarbonátů je studována pomocí NMR spektroskopie. Předmětem zkoumání je teplotní závislost spekter. Pozorování se zaměřuje na rozštěpení signálu ortho protonu vlivem vymizení symetrie způsobované konformačními změnami. Současně jsou konformační rovnováhy podrobeny studiu metodami kvantové chemie.



R = fenyl, 4-bromfenyl, 4-chlorfenyl, mesityl, 2-chlorfenyl, 2,4,5-trichlorfenyl, 2-fluorofenyl, 2,5-dichlorfenyl, 2,3-dichlorfenyl, 4-nitronaftyl

LITERATURA

- Kandanarachi P.H.: *Hydrolysis of tetraaryl orthocarbonates* Univ. Illinois, Chicago, IL, USA, Dissertation (1994).
- Narasimhamurthy N., Samuelson A.G.: Tetrahedron Lett. 27, 991 (1986).

CÍLENÝ VÝZKUM VYSOCE ÚČINNÝCH ANTITUBERKULOTIK: V ACYLOVÉ ČÁSTI HALOGENOVANÉ N-(4-ALKYLFENYL)SALICYLAMIDY

JOSEF MATYK^a, KAREL WAISSER^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^aUniverzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 50005 Hradec Králové;

^bZdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské náměstí 7, 70200 Ostrava, dolezalrfaf.cuni.cz; jarmila.kaustova@zuova.cz

Antibakteriální aktivita salicylanilidů má rozdílný mechanismus účinku, kterým se odlišuje od všech používaných antituberkulotik. V předchozí studii jsme studovali kvantitativní vztahy mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou těchto látek¹. Protože perspektivními se ukázaly deriváty halogensalicylanilidů a současně jsme se domnívali, že významnou úlohu může hrát substituce alkylem v poloze 4. V této práci jsme se soustředili na látky s předpokládaným významným účinkem.

Jednotlivé sloučeniny byly připraveny reakcí kyseliny salicylové s příslušnými deriváty anilinu v toluenu za přítomnosti chloridu fosforitého. Získané látky byly předány na antimykobakteriální hodnocení. Zpravidla deriváty 3-chlor- a 4-chlor-salicylanilidů byly aktivnější než deriváty 3,5-dibromsalicylanilidů. Vliv alkylů byl velmi významný, nejúčinnější byly 4-propylderiváty. Výsledky byly analyzovány metodou QSAR. Nejúčinnější látky se účinkem vyrovnávají používaným antituberkulotikům, které však předčí spektrem účinku, zasahujícím také potenciální patogenní kmeny.

Projekt byl podporován VZ MŠMT 0021620822 a grantem FRVŠ 42/G6/2005.

LITERATURA

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

VLIV CH/ π INTERAKCE NA STEREOSELEKTIVITU 1,3-DIPOLÁRNÍCH CYKLOADIČNÍCH REAKCÍ

PETR MELŠA^a, MICHAL ČAJAN^b a CTIBOR MAZAL^a

^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita v Brně, Kotlářská 2, 611 37 Brno;

^bLaboratoř růstových regulátorů, Společné pracoviště Palackého univerzity a Ústavu experimentální botaniky AV ČR, Šlechtitelů 11, 783 71 Olomouc mazal@chemi.muni.cz

1,3-Dipolární cykloadiční reakce jsou významným syntetickým nástrojem chemie pětičlenných heterocyklických sloučenin¹. Popularita těchto reakcí těží z konceptu reakčního mechanismu založeného na teorii hraničních orbitalů (FMO), který se rozvíjí od 60. let minulého století a umožňuje dnes dostatečně spolehlivé předpovědi reaktivity a regioselektivity

v těchto reakcích. V současné době se soustředí pozornost na využití 1,3-dipolárních cykloadicí v „asymetrické“ syntéze, avšak faktory ovlivňující stereoselektivitu těchto reakcí jsou mnohem hůře definované a kromě zpochybňované sekundární orbitalové interakce, vycházející také z teorie FMO, je nutné zvažovat jak sterické efekty, tak coulombické interakce, vodíkové vazby či koordinaci s ionty kovů.

Výsledky našeho předchozího výzkumu 1,3-dipolárních cykloadicí α -methylidenlaktónů naznačily², že jedním z efektů, který může hrát významnou roli v ovlivnění stereoselektivity těchto reakcí je i intermolekulární CH/ π interakce³ mezi dipolarofilem a 1,3-dipolární sloučeninou.

Nyní chceme prezentovat naše nejnovější výsledky, které uvedenou hypotézu potvrzují. Nesporný efekt CH/ π interakce na diastereoselektivitu 1,3-dipolární cykloadice benzonitrilbenzylidu s α -methylidenlaktónem je demonstrován substitučním efektem *p*-substituentu na benzenovém jádře interagujícím s dipolarofilem. Elektronodonornější substituenty upřednostňují tvorbu cykloaduktů vzniklých reakcí přes transitní stav, v němž se uplatní CH/ π interakce. Diastereoselektivní přebytky těchto cykloaduktů významně korelují s hodnotami Hammettových konstant substituentů, což ukazuje na určující vliv této interakce.

Geometrie pravděpodobných transitních stavů získané z kvantově chemických výpočtů metodou DFT s využitím hybridního funkcionálu B3LYP jsou v souladu s přítomností CH/ π interakce v transitním stavu většiny cykloaduktů. Konfigurace cykloaduktů byla potvrzena 2D NMR spektroskopii a rentgenovou strukturní analýzou.

P.M. děkuje FRVŠ za poskytnutý grant č. 570/2004.

LITERATURA

1. Padwa A., Pearson W. H. (Eds.) in: *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, J. Wiley, NY 2002.
2. Častulík J., Jonas J., Mazal C.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **65**, 708 (2000).
3. Nishio M.: *Tetrahedron* **61**, 6923 (2005).

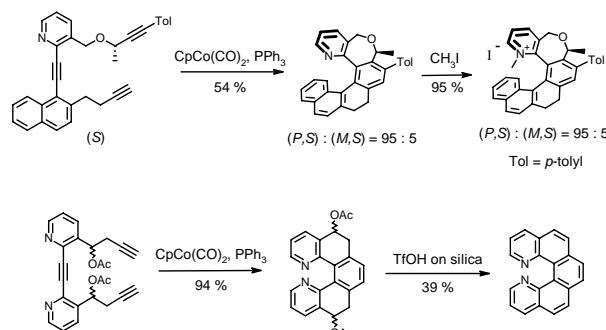
SYNTHESIS OF HELICALLY CHIRAL HETEROAROMATICS: AN EASY ACCESS TO AZAHELICENE DERIVATIVES

JIRÍ MÍŠEK, FILIP TEPLÝ, IRENA G. STARÁ*, IVO STARÝ*, and DAVID ŠAMAN

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo nám.
2, 166 10 Prague 6
misek@uochb.cas.cz*

Azahelicenes and their derivatives have been rather rare although they might find interesting applications in various branches of chemistry. As the presence of nitrogen usually disqualifies the photodehydrocyclization approach^{1,2}, we have developed an alternative route using intramolecular [2+2+2] cycloisomerization³⁻⁵ of heteroaromatic triynes under Co(I) or Ni(0)catalysis. We have prepared azahelicene-like

compounds in a nonracemic form. This methodology can also be applied to the synthesis of fully aromatic azahelicenes. The use of helical pyridinium-type salts as PTC catalysts and obtaining of enantiomerically pure azahelicenes is under study.



Supported by the Grant Agency of the Czech Republic (Reg. No. 203/02/0248), Ministry of Industry and Trade/Zentiva (Reg. No. FI-IM/073), and Ministry of Education, Youth and Sports (Center for Biomolecules and Complex Molecular Systems, Reg. No. LC05A57).

REFERENCES

1. Murguly E., McDonald R., Branda N.R.: *Org. Lett.* **2**, 3169 (2000).
2. Martin R.H., Deblecker M.: *Tetrahedron Lett.* **10**, 3597 (1969).
3. Stará I. G., Alexandrová Z., Teplý F., Sehnal P., Starý I., Šaman D., Buděšínský M., Cvačka J.: *Org. Lett.* **13**, 2547 (2005).
4. Teplý F., Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Šaman D., Vyskočil Š., Fiedler P.: *J. Org. Chem.* **68**, 5193 (2003).
5. Teplý F., Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Šaman D., Rulišek L., Fiedler P.: *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 9175 (2002).

SYNTEZA NOVÝCH REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERÁZY A JEJICH SCHOPNOST IN VITRO REAKTIVOVAT CHLORPYRIFOSEM INHIBOVANOU ACETYLCHOLINESTERÁZU

KAMIL MUSÍLEK^a, KAMIL KUČA^b, DANIEL JUN^b a MARTIN DOLEŽAL^a

^a*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové,*
^b*Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
musilekk@faf.cuni.cz; kucakam@pmfhk.cz*

Pesticidy (např. parathion, chlorpyrifos) stejně jako nervově paralytické látky (např. soman, sarin, tabun, VX) patří do skupiny organofosfátů. Tyto látky ireverzibilně inhibují enzym acetylcholinesterázu (AChE). Jejich účinek je založen na fosforylaci aktivního místa enzymu, kde se kovalentně váží na serinový hydroxyl. Reaktivátory AChE štěpí vazbu enzym-inhibitor a slouží jako antidota při otravách organofosfáty¹.

Jejich účinek je specifický pro jednotlivou strukturu inhibitoru a žádná dosud známá látka není schopna efektivně reaktivovat strukturně široké spektrum organofosforových inhibitorů².

Byly připraveny nové reaktivátory AChE modifikací známých syntetických postupů. Jejich aktivita byla testována *in vitro* na chlorpyrifosem inhibovanou AChE a porovnána s aktivitami známých reaktivátorů (pralidoxim, methoxim, HI-6, obidoxim, trimedoxim). Z výsledků *in vitro* měření byl vyvozen vztah mezi strukturou a aktivitou. Reaktivční účinnost závisí na přítomnosti a množství kvarterních dusíků, konstituci a délce spojovacího řetězce a poloze a počtu hydroxyiminomethylových skupin v molekule³⁻⁴.

Autoři děkují za podporu Grantové agentury Univerzity Karlovy (grant č. 302/2005/B-CH/FaF) a Ministerstvu obrany České Republiky (grant č. ONVLAJEP 20031).

LITERATURA

1. Bajgar J.: Adv. Clin. Chem. 38, 151 (2004).
2. Kuča K., Patočka J.: J. Enzym. Inhib. Med. Chem. 19, 39 (2004).
3. Cabal J., Kuča K., Kassa J.: Pharmacol. Toxicol. 95, 81 (2004).
4. Musílek K., Kuča K., Jun D., Dohnal V., Doležal M.: J. Enzym. Inhib. Med. Chem., v tisku (2005).

TVORBA VS. ŠTĚPENÍ C-C VAZEB KATALYZOVANÉ KOMPLEXY NIKLU

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

^aKatedra organické a jaderné chemie, a Centrum pro nová antivirotika a antineoplastika, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

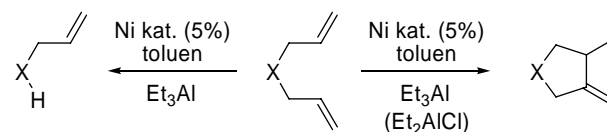
^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6

david.necas@seznam.cz kotora@natur.cuni.cz

V dnešní době je tvorba a štěpení C-C vazeb pomocí katalytických systémů na bázi komplexů přechodných kovů intenzivně studovanou oblastí v oboru organických syntéz¹. Alkeny mohou reagovat s komplexy přechodných kovů za vzniku organokovových sloučenin obsahujících vazbu C-kov a tyto látky většinou reagují dále za vzniku jedné či více nových C-C vazeb. Typickým zástupcem těchto reakcí jsou polymerace² či cyklizace³ dienů. Opačný proces, tj. degradace alkenů na menší celky není příliš prozkoumán. Katalytické štěpení C-C vazeb pomocí komplexů přechodných kovů probíhá většinou pouze s látkami se silným sterickým pnutím, kde hnací silou je snížení tohoto pnutí⁴.

Tento projekt vychází z předešlého studia cyklizací 2-chlor- α,ω -dienů⁵ katalyzovaných komplexy železa, při kterém jsme našli nový a snadno použitelný katalytický systém na bázi komplexů Ni. Vhodnou volbou výchozího dienu, reakčních podmínek a změnou molárních poměrů jednotlivých komponent katalytického systému je možné dosáhnout buď tvorby C-C vazeb (cyklizace), či změnit směr reakce a dosáhnout štěpení C-C vazeb (deallylace)⁶. Tento jev byl

podroben zkoumání z hlediska reakčního mechanismu a vlivu struktury výchozí sloučeniny na přednostní průběh reakce.



Projekt byl financován z Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M6138896301) a grantu č. 203/03/H140 GA ČR.

LITERATURA

1. Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis, Top. Organomet. Chem. 3, 1 (1999).
2. Chen E. Y. X., Marks T. J.: Chem. Rev. 100, 1391 (2000).
3. Trost, B. M., Krische, M. J.: Synlett 1999, 1.
4. Bishop K. C. III.: Chem. Rev. 76, 461 (1976).
5. Nečas D., Kotora M., Císařová I.: Eur. J. Org. Chem. 2004, 1280.
6. Nečas D., Turský M., Kotora M.: J. Am. Chem. Soc. 126, 10222 (2004).

SYNTÉZA C-ARYLRIBOSIDŮ [2+2+2]-KATALYTICKOU CYKLOTRIMERIZACÍ

PETR NOVÁK^a, MICHAL HOCEK^b a MARTIN KOTORA^{a,b}

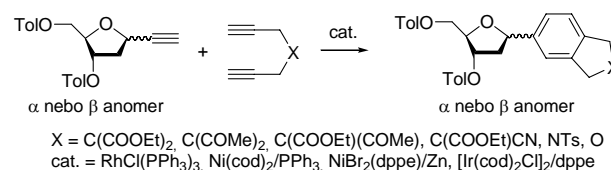
^aKatedra organické a jaderné chemie, a Centrum pro nová antivirotika a antineoplastika, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6

kotora@natur.cuni.cz; _petrnovak@centrum.cz

C-arylglykosidy jsou deriváty glykosidů, kde glykosidický O atom je nahrazen atomem uhlíku. Vazba C-C zvyšuje stabilitu vůči enzymatické a chemické hydrolyze. Dále jsou C-arylderiváty odvozené od ribosy a deoxyribosy slibnými kandidáty pro rozšíření genetické abecedy.

Pro přípravu C-arylribosidů jsme zvolili [2+2+2]-cyklotrimerizaci s α,ω -diiny. Tento přístup umožňuje pracovat za mírných a neutrálních reakčních podmínek. Reakce byly provedeny s rozličnými typy katalyzátorů (Rh¹, Ni² atd.), za různých reakčních podmínek a s celou řadou diennů (Schéma 1) jak s α , tak β anomerem. Reakce proběhly dle očekávání a poskytly odpovídající produkty v dobrých výtěžcích.



Projekt byl financován z Centra pro nová antivirovika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M6138896301) a grantem 320/2005/B-CH/PrF GAUK.

LITERATURA

1. McDonald F. E., Zhu H. Y. H., Holmquist C. R.: J. Am. Chem. Soc. 117, 6605 (1995).
2. Turek P., Kotora M., Tišlerová I., Hocek M., Votruba I., Čiřářová I.: J. Org. Chem. 69, 9224 (2004).

SYNTEZA DODECYLESTERŮ DIMETHYLAMINOKYSELIN A HODNOCENÍ JEJICH AKCELERAČNÍ AKTIVITY

**JAKUB NOVOTNÝ, KATEŘINA VÁVROVÁ a
ALEXANDR HRABÁLEK**

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

Akceleranty transdermální permeace jsou látky usnadňující přístup léčiva přes kůži¹. Dodecylester kyseliny 2-dimethylaminopropionové (DDAIP) je klinicky používaný akcelerační s vysokou urychlovací aktivitou pro řadu léčiv². Již dříve bylo zjištěno, že velmi účinným akceleračním je také dodecylester kyseliny 6-dimethylaminohexanové (DDAK)³. Cílem této práce bylo zjistit, jak se projeví změna vzdálenosti dimethylaminoskupiny od esterové vazby a jaký je vliv konfigurace na akcelerační účinek těchto látek.

Připravili jsme DDAIP včetně optických izomerů a dodecylestery kyseliny 3-dimethylaminopropionové, 4-dimethylaminobutanové, 5-dimethylaminopentanové a DDAK. Akcelerační účinnost všech nově připravených látek byla vyšší než účinnost klinicky používaného akceleračního DDAIP. Bylo zjištěno, že aktivita je vyšší u lineárního izomeru DDAIP a optimální délka uhlíkatého řetězce mezi aminoskupinou a esterovou skupinou je u dodecylesteru kyseliny 4-dimethylaminobutanové. Pro potvrzení tohoto faktu se pokusíme připravit a testovat i dodecylester kyseliny 7-dimethylaminoheptanové. Rozdíl akceleračních aktivit enantiomerů DDAIP není statisticky významný, vzhledem k velkému rozptylu hodnot je však nutné srovnání zopakovat.

Práce byla podporována Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (407/2004/B-CH/FaF) a Ministerstvem školství České Republiky (MSM 0021620822).

LITERATURA

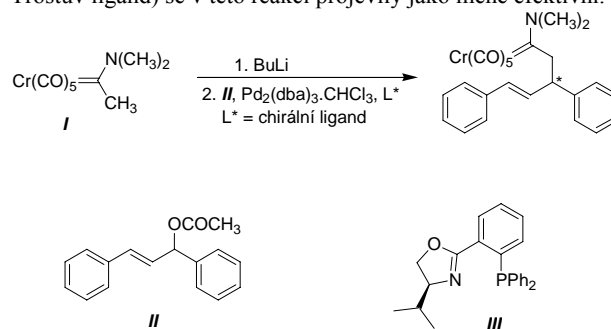
1. Vávřová K., Zbytovská J., Hrabálek A.: Curr. Med. Chem. 12, 2273 (2005).
2. Büyüktimkin S., Büyüktimkin N., Rytting J.H.: Pharm. Res. 10, 1632 (1993).
3. Hrabálek A., Farsa O., Doležal P., Šklubalová Z.: Pharmazie 55, 759 (2000).

AMINOKARBENOVÉ KOMPLEXY CHROMU JAKO NUKLEOFILY V ENANTIOSELEKTIVNÍ PALLADIEM KATALYZOVANÉ ALLYLOVÉ SUBSTITUCI

JAROSLAV PADEVĚT^a, DALIMIL DVOŘÁK^a

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
Dalimil.Dvorak@vscht.cz

Palladiem katalyzovaná reakce karbaniontů aminokarbenových komplexů chromu s allylovými acetáty karbonáty poskytují odpovídající aminokarbeny¹. Takto připravené γ,δ -nenasycené karbenové komplexy mohou být využity pro přípravu polycyklických systémů². Asymetrická indukce byla studována na reakci aniontu aminokarbenového komplexu **I** s allylacetátem **II** v přítomnosti Pd₂(dba)₃·CHCl₃ a chirálního ligandu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití fosfínoxazolinového ligandu **III** v THF (90% ee). Jiné chirální ligandy (BINAP)PdCl₂, bis-oxazolinové ligandy a Trostův ligand se v této reakci projevily jako méně efektivní.



Schema 1.

Poděkování Grantové agentuře ČR za finanční podporu projektu (Grant č. 203/00/1240 a č. 203/04/0487).

LITERATURA

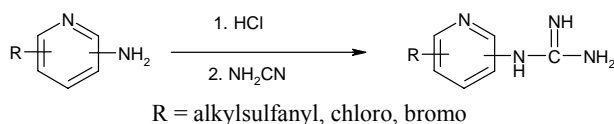
1. Dranoňovský D., Borgo V., Dvořák D.: Tetrahedron Lett. 2002, 43, 7867.
2. Moser W. H., Hegedus L. S.: J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7873.
Ghoral B. K., Menon S., Johnson D.L., Herndon J. W.: Org. Lett. 2002, 4, 2121.
Hoze T. R., Vyvyan J.R.: J. Org. Chem. 1995, 60, 4184.

ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF SUBSTITUTED PYRIDYLGUANIDINES

**KAREL PALÁT^a, GABRIELA BRAUNEROVÁ^a,
EVGHENIJA EMELIN^a, MIROSLAV MILETÍN^b, and
JARMILA KAUSTOVÁ^c**

^aDepartment of Inorganic and Organic Chemistry, and
^bDepartment of Medicinal Chemistry and Drug Control,
Faculty of Pharmacy, Charles University, Heyrovského 1203,
500 05 Hradec Králové; ^c Department for Diagnostics of
Mycobacteria, Regional Institute of Public Health, Ostrava,
Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava
palat@faf.cuni.cz; jarmila.kaustova@zuova.cz

A series of substituted pyridylguanidines was synthesized (see Scheme I). Then the compounds were evaluated for *in vitro* antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and two strains of *Mycobacterium kansasii*.



Scheme I

The compounds, especially alkylsulfanyl derivatives, are high effective against tested strains of mycobacterium. Particularly, the efficacy of some of them is higher than isoniazid against all strains. It is also similar to the activity of rifampicin (rifampin) tested on *Mycobacterium avium*.

This work was supported by the project No. MSM0021620822 of the Ministry of Education of the Czech Republic, and by the grant of the Grant Agency of the Czech republic No. 203/04/0178.

REFERENCES

- McKee R.H.: Am. Chem. J. 26, 209 (1901).
- Palát K., Čeladník M., Daněk J., Varkonda Š.: Collect. Czech. Chem. Commun. 57, 1127, (1992).
- Braunerová G., Buchta V., Silva L., Kuneš J., Palát K.: Farmaco 59, 443 (2004).

PŘÍPRAVA A HODNOCENÍ ANALOGŮ PYRAZINAMIDU JAKO POTENCIÁLNÍCH ANTIINFektiv

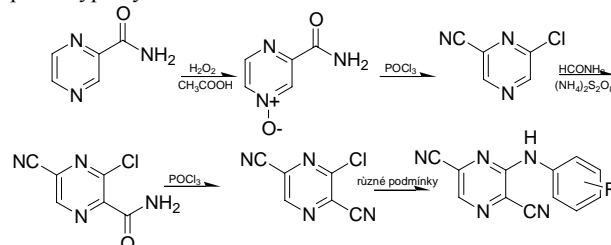
**LUKÁŠ PALEK^a, MARTIN DOLEŽAL^a, VLADIMÍR
BUCHTA^b a MARIÁN MEDŇANSKÝ^c**

^aKatedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv a ^bKatedra biologických a lékařských věd, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^cÚstav klinické mikrobiologie, Fakultní nemocnice, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
palek@faf.cuni.cz

Chemoterapie tuberkulózy zůstává nadále jedním ze stěžejních problémů světového zdravotnictví díky stále vyšší frekvenci výskytu nemoci (imigranti, sociálně slabí) a rostoucímu počtu HIV pozitivních pacientů. Výskyt tuberkulózy je vyšší i v ČR. Ročně u nás touto chorobou onemocní zhruba 2000 lidí, celosvětově 8 milionů. Z tohoto počtu zemře ročně asi 2,9 milionu osob. Alarmující je zvyšující se podíl onemocnění vyvolaných mykobakteriálními kmeny rezistentními vůči stávajícím antituberkulotikům.

Vývoj nových potenciálních atituberkulotik se na našem pracovišti ubírá cestou tvorby analogů již existujících léčiv (pyrazinamidu, jednoho z léčiv první volby viz obr.1), tzn. látek se širším terapeutickým indexem, s aktivitou proti rezistentním kmenům a se zlepšenou biologickou dostupností.

Ze získaných sloučenin je zatím biologicky neaktivnější 3-(3-chlorfenylamino)pyrazin-2,5-dikarbonitril, vykazující MIC = 8 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ proti běžným kmenům *Mycobacterium tuberculosis*, též však - oproti pyrazinamidu - jistou aktivitu proti atypickým kmenům.



Obr. 1

Tato studie vzniká za finanční podpory IGA MZ ČR 1A/8238-3.

LITERATURA

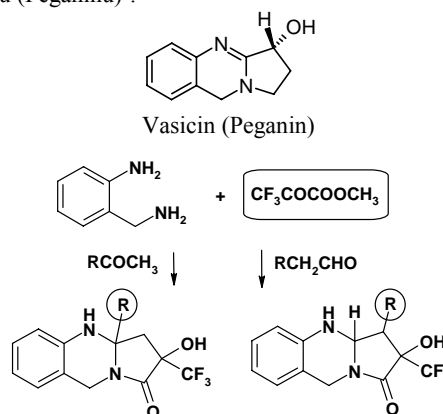
- Zhang Y., Wade M.M., Scorpio A., Zhang J., Sun Z.: J. Antimicrob. Chemother. 52, 790 (2003).
- Boshoff H.I., Mizrahi V., Barry C.E.: J. Bacteriol. 184, 2167 (2002).
- Doležal M., Miletín M., Kuneš J., Králová K.: Molecules 7, 363 (2002).

TŘÍSLŮŽKOVÁ CYKLIZACE V SYNTÉZE ANALOG VASICINU: EXTENZE KRUCIÁLNÍ SLOŽKY CYKLIZACE

**JIŘÍ PALEČEK, JAROSLAV KVÍČALA a OLDŘICH
PALETA**

Ústav organické chemie, VŠCHT, Technická 5, 16628 Praha 6
jiri.palecek@volny.cz, jaroslav.kvicala@vscht.cz,
oldrich.paleta@vscht

Nedávno jsme objevili tříslůžkovou cyklizační reakci^{1,2}, která poskytuje trifluormethylovanou analoga alkaloidů skupiny Vasicinu (Peganinu)³.



Řada syntetických sloučenin analogických těmto přírodním látkám vykazuje významné farmaceutické vlastnosti. Nová cyklizace spočívá v reakci 2-aminobenzylaminu s methyl-3,3,3-trifluorpyruvátém a vhodnou oxosloučeninou (aldehydem, ketonem):

V dalším studiu této cyklizace jsme se zabývali jejím rozsahem z hlediska struktury oxosloučeniny a její vliv na stereoselektivitu tvorby produktů a prokázali jsme hlavní stupně mechanismu cyklizace.

Z hlediska extenze této cyklizační reakce vyvstává otázka, zda je možno nahradit stávající hlavní složku, tj. trifluorpyruvát tak, aby tříslušková cyklizace proběhla. Výzkumy, které jsou obsahem tohoto sdělení, ukázaly, že taková záměna je možná v určitých mezích, je-li zachována dostatečná reaktivita karbonylové skupiny v této klíčové složce.

Za podporu výzkumu děkujeme VŠCHT Praha, Grantové agentuře ČR (projekt 203/02/0306) a Ministerstvu školství ČR (projekt MSM 223100001).

LITERATURA

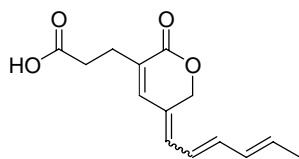
1. Dolenský B.: Disertace PhD. VŠCHT Praha, 1999.
2. Paleček J.: Disertace PhD. VŠCHT Praha, 2004.
3. Elks J., Ganellin C.R.: *Dictionary of Drugs, Chemical Data, Structures and Bibliographies*; Chapman and Hall, Cambridge, UK, 1991.

SYNTECKÉ STUDIE K TOTÁLNÍ SYNTÉZE GELASTATINU

JAN PAVLÍK^a, IVAN ŠNAJDR^a, MILAN POUR^a a JIŘÍ KUNEŠ^a

^a Centrum pro výzkum nových virostatik a antineoplastik, Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové pavlikj@faf.cuni.cz

Endopeptidasy gelatinasa A a B jsou dva druhy kolagenas, které jsou v organismu úzce spojeny se vznikem a rozvojem některých druhů zhoubných nádorů. Z tohoto hlediska jsou jejich inhibitory potenciálními protinádorovými léčivými. K takovým látkám patří např. gelastatin A a B, izolované z kultury houby *Westerdykella multispora* F50733, které vykazují inhibiční aktivitu vůči těmto enzymům^{1,2}.



gelastatin A (Z) a B (E)

Vzhledem k našemu zájmu o výzkum nových antineoplastik na bázi analogů přírodních laktonů jsme se rozhodli pro vývoj nové totální syntézy těchto látek s využitím Pd-katalyzované karbonylativní laktonizace jako metody výstavby pyranonového cyklu. Podmínky a optimalizace tohoto procesu jsou v současné době intenzivně studovány. S využitím této reakce lze připravit 3,6-disubstituované pyranony ve 3 krocích z terminálních alkyňů.

Za finanční podporu děkujeme „Centru pro výzkum nových virostatik a antineoplastik“, podporovanému Ministerstvem školství ČR (1M6138896301), Grantové agentuře ČR (203/04/2134) a výzkumnému záměru MSM0021620822.

LITERATURA

1. H.-J. Lee, M.-C. Chung, C.-H. Lee, B.-S. Yun, H.-K. Chun, Y.-H. Kho: *J. Antibiotics* 50, 357 (1997).
2. J.-H. Cho, S. Y. Ko, E. Oh, J. C. Park, J. U. Yoo: *Helvetica Chimica Acta* 85, 3994 (2002).

VYUŽITÍ STEREOSELEKTIVITY HALOGENALKANDEHALOGENÁZ V ORGANICKÉ SYNTÉZE

ZBYNĚK PROKOP^a, YUKARI SATO^b, TOMÁŠ MOZGA^a, PETR JEŘÁBEK^a, DICK B. JANSSEN^c, YUJI NAGATA^d, TOSHIYA SENDA^b a JIŘÍ DAMBORSKÝ^a

^a Loschmidovy laboratoře, Masarykova univerzita, Kamenice 5/A4, 625 00 Brno; ^b Advanced Institute for Science and Technology, 2-41-6 Aomi, Koto-ku, Tokyo 135-0064, Japonsko; ^c University of Groningen, Nijenborgh 4, 9747 AG Groningen, Nizozemí; ^d Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Sendai, 980-8577, Japonsko

Široké spektrum klasických metod organické syntézy je v současné době rychle rozšiřováno o nové bioorganické metody. Průnikem znalostí biochemických věd a organické syntézy vznikají nové přístupy využívající přírodní katalyzátory (enzymy) při přeměně nepřírodních člověkem vytvořených organických sloučenin. Nejpozoruhodnější vlastností enzymů je jejich katalytická síla a selektivita. Rychle se rozšiřující oblastí průmyslu čistých chemikálií je aplikace biokatalýzy při výrobě opticky čistých sloučenin.

Alkoholy i halogenované sloučeniny jsou významnými stavebními prvky v organické syntéze, proto byly halogenalkandehalogenázy vždy považovány za biokatalyzátory s vysokým potenciálem pro aplikace v chemickém a farmaceutickém průmyslu. Nebyl však znám žádný zástupce z této specifické rodiny hydrolytických enzymů, který by vykazoval enantiomerní selektivitu dostatečnou pro použití při syntéze opticky aktivních sloučenin. Počátkem roku 2004, dvacet let po objevu první halogenalkandehalogenázy, byl vývoj enantioselektivních halogenalkandehalogenáz pro použití v průmyslové biokatalýze vytyčen jako jeden z hlavních úkolů této oblasti výzkumu¹.

Ve stejném roce byla provedena rozsáhlá studie hydrolytické dehalogenace široké skupiny racemických substrátů katalyzované halogenalkandehalogenázami Dh1A z *Xanthobacter autotrophicus* GJ10, DhaA z *Rhodococcus rhodochrous* NCIMB 13064, LinB ze *Sphingomonas paucimobilis* UT26 a DbjA z *Bradyrhizobium japonicum* USDA110. Vysoké chirální rozpoznání bylo pozorováno pro 2-brompentan (E hodnota 145), 2-bromhexan (E hodnota 35) a halogenované estery propanových (E hodnota 194) a butanových kyselin (E hodnota 36). Tyto experimenty poprvé ukázaly, že určité proteiny z rodiny halogenalkandehalogenáz vykazují dostatečnou enantioselektivitu pro syntézu opticky

čistých sloučenin ve vysoké čistotě, které mohou být použity k produkci léčiv, agrochemikálií a potravinových aditiv.

LITERATURA:

1. Janssen, D.B.: *Curr. Opin. Chem. Biol.* 8, 150 (2004).

AB INITIO VÝPOČTY OPTICKÉ OTÁČIVOSTI SACHARIDŮ

IVAN RAICH, JAKUB KAMINSKÝ, ŠTĚPÁN VALENTA a JAN HORNÍČEK

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

Určení absolutní konfigurace (AK) chirální molekuly představuje velice důležitý krok v asymetrické syntéze. Doposud se přiřazení AK u nově syntetizovaných produktů provádělo porovnáním ORD se strukturně podobnými molekulami pomocí empirických pravidel pro určení znaménka optické otáčivosti nebo konverzí produktu na molekulu se známou AK¹. V případě krystalických látek bylo možné AK přiřadit na základě rentgenostrukturální analýzy.

Teprve v poslední době pokroky v teoretické chemii umožnily výpočet optické otáčivosti pomocí *ab initio* metod². Optická otáčivost závisí, kromě jiného silně na konformaci a je tudíž citlivým nástrojem pro strukturální analýzu. Na druhou stranu existuje řada vnějších faktorů (například solvatace), které mohou mít na otáčivost dramatický vliv.

Cílem této studie bylo provést výpočty optických otáčivostí pro stabilní konformery studovaných látek a na základě Boltzmannových populací spočítat výsledné hodnoty optických otáčivostí, které lze porovnávat s experimentálními hodnotami. Podle očekávání³ byly značné rozdíly podle použitých metod (HF, DFT, MP2 a CC) a různě velkých a flexibilních bází. S ohledem na dobu výpočtu byla navržena úroveň s optimálním poměrem „cena/výkon“.

Tato studie byla finančně podpořena interním grantem VŠCHT, č. 402 08 0017 a výzkumným záměrem MSM 6046137305.

LITERATURA

1. Polavarapu P. L.: *Chirality* 14, 768 (2002).
2. Stephens P. J., Devlin F. J., Cheeseman J. R., Frisch M. J., Bortolini O., Besse P.: *Chirality* 15, S57 (2003).
3. Wiberg K. B., Wang Y., Vaccaro P. H., Cheeseman J. R., Trucks G., Frisch M. J.: *J. Phys. Chem. A* 108, 32 (2004).

MICROWAVE PHOTOCHEMISTRY: PREPARATION OF THE ELECTRODELESS DISCHARGE LAMPS AND THEIR PHOTOCHEMICAL APPLICATIONS

VLADIMÍR CÍRKVA, STANISLAV RELICH, LEONA VLKOVÁ, and MILAN HÁJEK

^aInstitute of Chemical Process Fundamentals, Academy of Sciences of the Czech Republic, Rozvojová 135, 165 02 Prague, Czech Republic; e-mail: cirkva@icpf.cas.cz

The fact that electrodeless discharge lamp (EDL) generates ultraviolet radiation when placed into the microwave field has been known for long time. The low powered and low-pressure EDLs were utilized in spectroscopy four decades ago. However, its application for organic photochemistry has been shown only recently^{1,2}.

We disclosed the studies of microwave photochemistry in an original photochemical reactor consisting of EDL placed into the reactor vessel of a commercial microwave oven³. The UV discharge in the lamp is generated by MW field resulting in direct simultaneous UV and MW irradiation of reaction mixture. Such a simple arrangement brings a unique possibility to study photochemical reactions under extreme thermal conditions.

The EDL consists of a glass tube (quartz or Pyrex) filled under a lower pressure with argon and an excitable substance (Hg, HgI₂, Cd, I₂, KI, P, Se, S) and generates UV/VIS radiation when placed into the microwave field. The utilization of other filling material than mercury is practical and environmentally safe in the EDL performance. The original apparatus for easy preparation of EDLs will be described in detail.

The spectral measurements for prepared Hg, HgI₂, Cd, I₂, KI, P, Se and S-EDLs were accomplished in a modified microwave oven described by us⁴⁻⁶. The EDL characteristics (fill material, Pyrex and quartz, temperature effect, MW output power) were measured and will be discussed.

This work was supported by GACR (Grant No. 203/02/0879). We are grateful to Milestone (Italy) for technical supporting.

REFERENCES

1. Církva V., Hájek M.: *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 123, 21 (1999).
2. Klán P., Církva V., in: *Microwaves in Organic Synthesis, Microwave Photochemistry*, Chap. 14, p. 463. John Wiley, NY, 2002.
3. Klán P., Hájek M., Církva V.: *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 140, 185 (2001).
4. Müller P., Klán P., Církva V.: *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 158, 1 (2003).
5. Müller P., Klán P., Církva V.: *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 171, 51 (2005).
6. Církva V., Relich S., Vlková L., Hájek M.: *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, in press.

EASY PREPARATION OF REGIOISOMERS OF MONO-O-SUBSTITUTED α -, γ -CYCLODEXTRINS

MICHAL ŘEZANKA, JINDŘICH JINDŘICH, and IVA TIŠLEROVÁ

*Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Hlavova 2030, 128 43, Praha 2
jindrich@natur.cuni.cz*

Cyclodextrins (CDs) and their derivatives have good complexation abilities due to the rigid, cone-shaped cavity formed by α -1,4-linked D-glucopyranose units. Our research is focused on the preparation of a set of exactly defined dimers

of α -, β -, γ -CD linked with different spacers for using in analytical methods.

The first and the main step is the preparation of monoderivative of CD, which has easily transformable functional group – e.g. cinnamyl group. Although many syntheses of regioisomers were described, there was no general and easy way to prepare pure regioisomers in larger amounts (3^1 - O -derivatives were prepared in mixtures and separated by HPLC).

We prepared a mixture 2^1 - and 3^1 - O -cinnamyl- α -cyclodextrin by the reaction of α -CD with cinnamyl bromide (Scheme 1), which could be easily separated by column chromatography. Position of the cinnamyl group was determined after peracetylation by 2D NMR techniques.

We also prepared and separated two monosubstituted derivatives of γ -CD (confirmed by MS). Determination of the structure of these isomers by 2D NMR techniques was not successful. Thus peracetylated derivatives of these isomers were prepared and the measurement 2D NMR of peracetylated cinnamyl- γ -CD is now in progress.



Scheme 1

R ²	R ³	Yield
cinnamyl	H	9,4 %
H	cinnamyl	11 %

This work was supported by grants GAUK 424/2004/B-CH/PřF, MŠM 113100001.

CYKLOPTYCENY: STAVEBNÍ BLOKY PRO KONSTRUKCI DUTÝCH STRUKTUR

JIŘÍ RYBÁČEK, PETR HOLÝ a JIŘÍ ZÁVADA

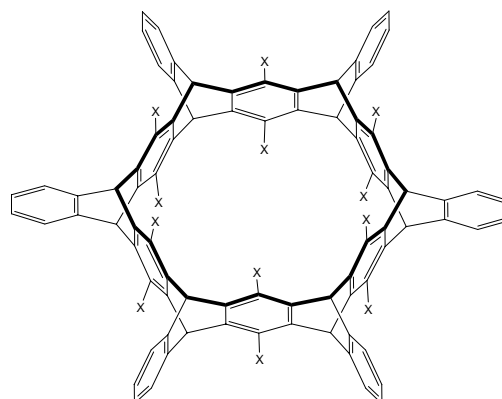
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR,
Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
rybacek@uochb.cas.cz

Porézní materiály přitahují pozornost zejména množstvím potenciálních aplikací v molekulárním rozpoznání, katalýze, skladování plynů a separaci¹. Jejich přípravy lze docílit samoskladbou vhodně navržených stavebních bloků (tektonů) v pevné fázi.

Snahy o supramolekulární konstrukci porézních materiálů z jednoduchých molekulárních stavebních bloků často narážejí na obecnou energetickou nevýhodnost dutých struktur vedoucí k alternativním způsobům samoskladby použitých stavebních molekul. Těmto problémům lze do jisté míry předejít volbou strukturálně složitějších a přitom rigidních makrocyclických tektonů².

Zajímavým příkladem takové stavební jednotky může být molekula šestibokého cykloptycenu (průměr kavity cca 10Å), ve kterém vhodně orientované substituenty X

představují zdroj supramolekulární konektivity (např. prostřednictvím vodíkových vazeb).



Cykloptyceny byly sice již navrženy dříve³, jejich syntéza však dosud nebyla realizována. Předmětem příspěvku je retrosyntetický rozbor cykloptycenyového skeletu a strategie syntézy klíčových intermediátů.

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

LITERATURA

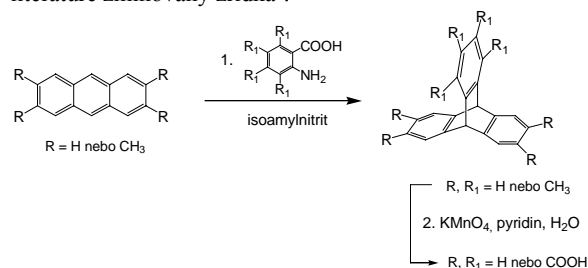
- Stepanow S., Lingenfelder M., Dmitriev A., Spillmann H., Delvigne E., Lin N., Deng X., Cai Ch., Barth J., Kern K.: Nature Materials 3, 229 (2004).
- Bong D.T., Clark T. D., Granja J. R., Ghadiri M. R.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 40, 988 (2001).
- Hart H.: Pure Appl. Chem. 65, 27 (1993).

TRIPTYCENKARBOXYLOVÉ KYSELINY

MARKÉTA RYBÁČKOVÁ^a, MARTIN BĚLOHRADSKÝ^a, PETR HOLÝ^a, IVANA CÍSAŘOVÁ^b a JIŘÍ ZÁVADA^a

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, ^bKatedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta UK, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2
e-mail: rybama@uochb.cas.cz

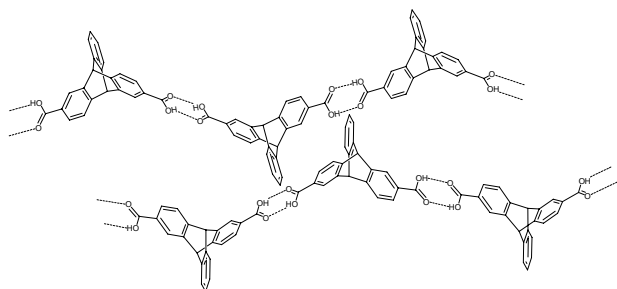
Karboxylové kyseliny odvozené od triptycenu jsou v literatuře zmiňovány zřídka¹.



Vypracovali jsme obecnou metodu přípravy oligokarboxylových triptycenyových kyselin založenou na dvou následných reakčních krocích. Reakci methylderivátů

anthracenu s anthranilovou nebo dimethyl-anthranilovou kyselinou byly získány oligomethyltriptyceny², jejichž methylové skupiny byly pak oxidovány pomocí KMnO₄.

Cílové molekuly představují zajímavé stavební bloky (tektony) pro studium supramolekulární samoskladby v pevné fázi na základě tvorby dvojitych vodíkových vazeb mezi karboxylovými funkcemi. Prostorové uspořádání molekul triptycenkarboxylových kyselin v monokrystalu bylo studováno rentgenostrukturní analýzou.



Například v monokrystalu racemické triptycen-2,6-dikarboxylové kyseliny jsou molekuly uspořádány vodíkovými vazbami do nekonečných pásů, ve kterých se pravidelně střídají oba její enantiomery.

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

LITERATURA

1. Kuritani M., Sakata Y., Ogura F., Nakagawa M.: Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 605 (1973).
2. Friedman L., Logullo F.M.: J. Org. Chem. 34, 3089 (1969).

SYNTÉZA NOVÝCH POVRCHOVĚ AKTIVNÍCH AZOINICIÁTORŮ: PŘÍSTUP K POLYMERNÍM NANOČÁSTICÍM

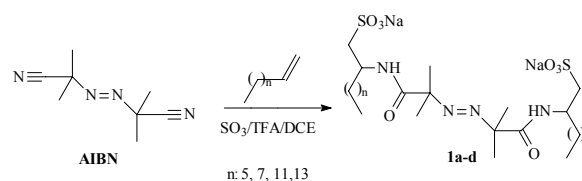
MILOŠ SEDLÁK^a a KLAUS TAUER^b

^aKatedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Čs. legii 565, 53210 Pardubice,

^bMax-Planck-Institute of Colloids and Interfaces, Research Campus Golm, 14424 Potsdam, Germany
Milos.Sedlak@upce.cz

Radikálová chemie je nejvíce rozšířená v oboru velkotonážní polymerace alkenů¹. V roce 2000 činila světová produkce polymerů 2×10^8 tun v hodnotě 200 bilionů €. Z toho 25% bylo vyrobeno technikami heterogenní polymerace¹. Kromě masové produkce nátěrových hmot se technikou emulzní polymerace připravují i některé speciality¹, jakými jsou stabilní polymerní nanočástice sloužící například jako nosiče léčiv, katalyzátorů nebo dalších specifických ligandů. Jednou z cest, jak je možné realizovat zmíněné radikálové reakce, je použití teplotně labilních iniciátorů (zdrojů radikálů) s vlastnostmi povrchově aktivních látek (INISURFs)¹⁻⁶. Z komerčně dostupného 2,2'-azobisdiisobutyronitrilu (AIBN) jsme připravili²⁻⁴ dvě série povrchově aktivních azoiniciátorů. Pinnerovou reakcí² byl

AIBN převeden na estery benzylalkoholu, 2-fenylethan-1-olu a 3-fenylpropan-1-olu, které byly následně sulfonovány. Modifikovanou³ Ritterovou reakcí AIBN, oxidu sírového a odpovídajícího alkenů (okt-1-en, dec-1-en, tetradec-1-en a 1-hexadec-1-en) byly po neutralizaci získány sodné popř. amonné soli 2,2'-azobis(*N*-2'-methylpropanoyl-2-aminoalkyl-1-)-sulfonátů(1a-d). Připravené sulfonáty jsou aniontové geminální surfaktanty, které zároveň fungují jako iniciátory emulzních polymerací. Připravené série povrchově aktivních azoiniciátorů byly použity ke studiu⁴⁻⁶ emulzních polymerací methakrylátů lišících se hydrofilitou. Rovněž byly připraveny stabilní nanočástice poly(2-hydroxyethylmethakrylátu) určené pro biomedicínální aplikace⁴.



Práce byla podpořena projektem MŠMT ČR, MSM 002 162 7501

LITERATURA

1. Antonietti, M., Tauer, K.: Macromol. Chem. Phys. 204, 207 (2003).
2. Sedlák, M., Tauer, K.: Molecules 5, 730 (2000).
3. Sedlák, M.; Tauer, K.: Synlett 2004, 299.
4. Tauer, K., Imroz Ali M., Sedlák M.: Colloid. Polym. Sci. 283, 351 (2005).
5. Tauer, K., Imroz Ali M., Yildiz U., Sedlák M.: Polymer 46, 1003 (2005).
6. Imroz Ali M., Tauer, K., Sedlák M.: Polymer 46, 1017 (2005).

DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF [11]HELICENE-LIKE MOLECULES VIA DOUBLE [2+2+2] CYCLOISOMERIZATION^{2,3}

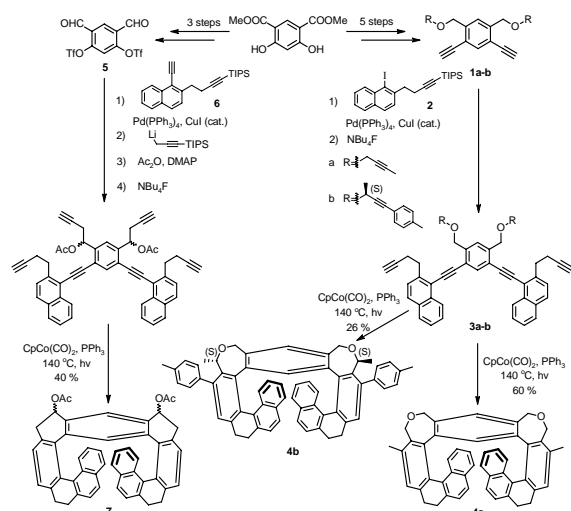
PETR SEHNAL, IVO STARÝ*, IRENA G. STARÁ, ZUZANA ALEXANDROVÁ, and DAVID ŠAMAN

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo nám. 2, 166 10 Prague 6
sehnal@uochb.cas.cz

We have developed a novel approach to higher and extended helical scaffolds¹ utilizing double Co^I-catalyzed [2+2+2] cycloisomerization of aromatic molecules containing six acetylene units.

The synthesis utilizes readily available building blocks **1a**, **1b**. The Sonogashira coupling of **1a**, **1b** with iodide **2** followed by desilylation gives the key hexaynes **3a**, **3b**, respectively. The key double [2+2+2] cycloisomerization proceeds under CpCo(CO)₂ catalysis and provides the desired [11]helicene-like compounds **4a**, **4b**. In case of the centrally chiral hexayne **3b**, the reaction proceeds in a highly diastereoselective fashion¹. An analogous synthesis, which

utilises building blocks **5** and **6**, provides the helical diacetate **7** suitable for further synthetic modifications.



Supported by the Grant Agency of the Czech Republic (Reg. No. 203/02/0248), Ministry of Industry and Trade/Zentiva (Reg. No. FI-IM/073), and Ministry of Education, Youth and Sports (Center for Biomolecules and Complex Molecular Systems, Reg. No. LC05A57).

LITERATURA

- Stará I.G., Alexandrová Z., Teplý F., Sehnal P., Starý I., Šaman D., Budešínský M., Cvačka J.: *Org. Lett.* **13**, 2547 (2005).
- Teplý F., Stará I.G., Starý I., Kollárovič A., Šaman D., Vyskočil S., Fiedler P.: *J. Org. Chem.* **68**, 5193 (2003).
- Teplý F., Stará I.G., Starý I., Kollárovič A., Šaman D., Rulišek L., Fiedler P.: *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 9175 (2002).

TOTÁLNÍ SYNTÉZA UNCININU A JEHO ANALOG

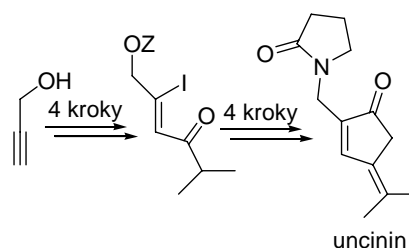
PETR ŠENEL, HELENA FÁKOVÁ a MILAN POUR

Centrum pro výzkum nových virostatik a antineoplastik, Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové senelp@faf.cuni.cz

Butenolidy, tj. 2,5-dihydrofuran-2-ony, jsou rozsáhlou skupinou přírodních látek s širokým spektrem biologických účinků.

V roce 2001 byl z rostliny *Artabotrys uncinatus* (Annonaceae), která byla v tajvanském lidovém léčitelství používána k léčbě nasofaryngeálního karcinomu, izolován nový butenolidový alkaloid uncinin. Tato látka vykazovala *in vitro* cytotoxicitu proti buněčným liniím hepatokarcinomu Hep G₂ (IC₅₀ = 6.1 µg/ml). Vzhledem k omezenému množství alkaloidu, dostupného z přírodního materiálu, bylo nutné vyvinout efektivní a flexibilní totální syntézu, dovolující i přípravu analog.

Základem molekuly uncininu je butenolid, substituovaný v poloze 3 (2-oxopyrrolidin-1-yl)methylovým zbytkem a isopropylidenem v poloze 5. Jako logický hlavní krok celého postupu se nabízela Pd-katalyzovaná karbonylativní laktonizace vhodného β-jodenonu. Uncinin jsme tak získali¹ v 8 krocích z propargylalkoholu jako výchozího materiálu, v celkovém výtěžku 11%. Při přípravě analog jsme se zaměřili na záměnu pyrrolidinonového cyklu za jiné substituenty a dále na modifikaci exocyklické dvojné vazby. Záměnou isopropylidenu za isopropyl v poloze 5 jsme získali dihydrouncinin a jeho analoga.



Za finanční podporu děkujeme „Centru pro výzkum nových virostatik a antineoplastik“, podporovanému Ministerstvem školství ČR (1M6138896301), Grantové agentuře ČR (203/04/2134) a výzkumnému záměru MSM0021620822.

LITERATURA

- Fáková H., Šenel P., Pour M., Kuneš J.: *Tetrahedron Lett.*, v tisku.

STUDY OF ACYLATION REACTIONS OF THE LOWER RIM OF THIALIX[4]ARENES

**MARKÉTA ŠIMÁNOVÁ^a, PAVEL LHOTÁK^a,
IVAN STIBOR^a, HANA DVOŘÁKOVÁ^a
a MICHAELA POJAROVÁ^{a,b}**

^a Department of Organic Chemistry, ICT Prague

^b Department of Solid State Chemistry, ICT Prague simanovm@vscht.cz

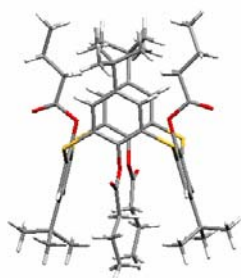
This work is a part of the systematic study of the reactivity of thialix[4]arenes and deals with the acylation of the lower rim of thialix[4]arenes.

The acylations were carried out with aliphatic and/or aromatic acyl chlorides or anhydrides in the presence of AlCl₃ or triethylamine using DMAP as a catalyst. Two thialixarene derivatives, 5,11,17,23-tetra-*tert*-butylthialix[4]arene and its de-*tert*-butylated analogue thialix[4]arene, were used as substrates.

It was found that the regioselectivity and stereoselectivity of acylation reactions depend on the particular reaction conditions.

The acylations under the above-described conditions yielded preferentially the corresponding di- and/or triacylated thialix[4]arenes in various conformations (cone, 1,3-alternate), which were identified using 1H NMR spectroscopy. The conformations of several products were unequivocally determined in solid state by the single-crystal X-ray crystallographic analysis.

Our experimental results have proven the efficiency of DMAP as a catalyst in the acylation of the thiacalix[4]arene lower rim.



REFERENCES

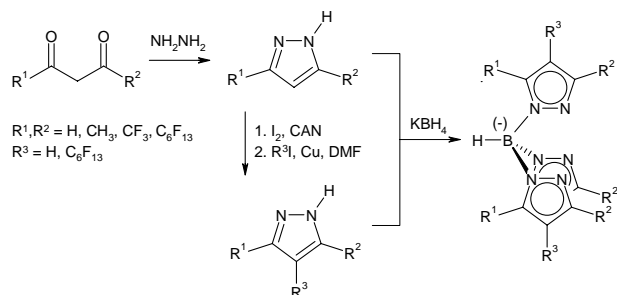
1. Gutsche C. D.: „Calixarenes: Monographs in Supramolecular Chemistry Vol 1“; Stoddart J. F., Ed.: The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1989.
2. Gutsche C. D.: „Calixarenes Revisited: Monographs in Supramolecular Chemistry“; Stoddart J. F., Ed.: The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1989.
3. Kumar S.; Chabla H. M.; Varadajan R.: Tetrahedron Lett. 43, 2495 (2002).

PERFLUORALKYLOVANÉ ŠKORPIONÁTY

MARTIN SKALICKÝ, KRYŠTOF ŠIGUT a JAROSLAV KVIČALA

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

Jedním z cílů našeho výzkumu je příprava fluorofilních ligandů, které by vykazovaly dobré komplexační vlastnosti a současně byly dostatečně fluorofilní pro úspěšné použití ve fluorové dvoufázové katalýze. Příkladem mohou být ligandy pyrazolového typu, které jsou analogií k cyklopentadienylovým ligandům, studovaným dříve v naší pracovní skupině¹.



Cílem této práce bylo připravit bis- a tris(pyrazolyl)boráty (škorpióny)² a jejich uhlíkatá analoga, nesoucí různé perfluoralkylové řetězce. Jejich příprava je založena na reakci 1,3-diketónů s hydrazinem, vzniklé pyrazoly mohou být reakcí s tetrahydridoboritanem draselným převedeny na příslušné škorpióny, nebo dále modifikovány převedením na jodidy a kaplingem s perfluoralkyljodidy.

V teoretické části byly pomocí *ab initio* výpočtů studovány komplexy cílových molekul - perfluoroalkylovaných škorpiónátů se zaměřením na porovnání komplexačních vlastností na základě nábojového rozložení na atomech dusíku.

Děkujeme Ministerstvu školství České republiky (Projekt č. MSM223100001) za finanční podporu tohoto projektu.

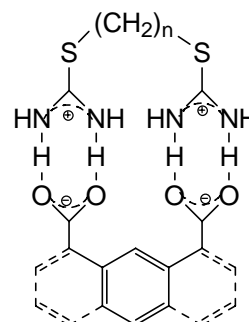
LITERATURA

1. Bříza T., Kvičala J., Paleta O., Čermák J.: Tetrahedron 58, 3847 (2002).
2. Trofimenko S.: Chem. Rev. 93, 943 (1993).

BIFUNKČNÍ KARBOXYLÁTY AMIDINŮ A S-SUBSTITUOVANÝCH ISOTHIOMOČOVIN**MARTA SLÁDKOVÁ a SVATAVA VOLTROVÁ**

Ústav organické chemie VŠCHT Praha, Technická 5, Praha 6
 marta.sladkova@vscht.cz; svatava.voltrova@vscht.cz

V rámci studia komplexace aniontů pomocí slabých mezimolekulových interakcí bylo naším cílem připravit sloučeniny obsahující dvě amidinium-karboxylátové interakce.



Z příslušných bis(isothiuronium)bromidů ($n=3,4,6$) byly reakcí se solemi kyselin nebo iontově výměnnou chromatografií připraveny a charakterizovány soli kyseliny m-fenyldioctové a anthracen-1,8-dikarboxylové.

Je studován vliv reakčních podmínek (koncentrace, pH, rozpouštědla) na tvorbu kyselých solí, bis-solí, případně příslušných polyfunkčních solí.

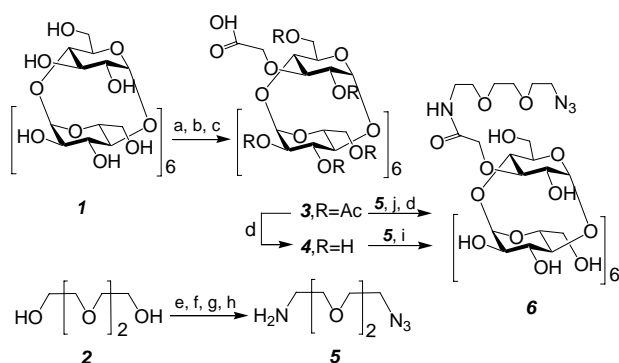
SYNTÉZA CYKLODEXTRINOVÉHO PREKURZORU PRO CHEMOSENZORICKÉ APLIKACE**JAKUB SMRČEK a JINDŘICH JINDŘICH**

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

Byl syntetizován regioselektivně substituovaný cyklodextrinový derivát, vhodný pro navazování různých fluorescenčních skupin, pro využití v chemosenzorických aplikacích.

Jako výchozí látky byly užity β -CD **I** a triethylenglykol **2**. Ty byly vybaveny vhodnými funkčními skupinami. β -CD byl převeden na 3'-*O*-karboxymethyl- β -CD **4** ve 4 krocích¹. Syntéza 1-amino-8-azido-3,6-dioxaoktanu **5** z triethylenglykolu **2** byla uskutečněna rovněž ve 4 krocích^{2,3}.

Spojení aminové skupiny raménka **5** s karboxymethylovou skupinou β -CD derivátu bylo provedeno pomocí amidické vazby. Tato reakce byla provedena dvěma způsoby. V prvním případě byl použit cyklodextrinový derivát s volnými hydroxylovými skupinami **4**. Výtěžek této reakce byl nízký a výsledná reakční směs obsahovala velké množství výchozího β -CD derivátu **4**, který se nepodařilo chromatograficky oddělit. Naproti tomu reakce za použití peracetylovaného β -CD derivátu **3** proběhla s velkým výtěžkem. Po deacetylaci byla získána syntetizovaná látka **6**.



a) cinnamylbromid, NaOH, CH₃CN, H₂O; b) Ac₂O, pyridin; c) RuCl₃, NaIO₄, CH₃CN, H₂O; d) NaOMe, MeOH; e) TsCl, Et₃N, Et₂O; f) NaN₃, EtOH; g) ftalimid draselný, DMF; h) 1. N₂H₄·H₂O, MeOH, 2. HCl, H₂O; i) HOBt, DCC, DMAP.HCl, DMF; j) HOBt, DCC, DMAP.HCl, CH₂Cl₂.

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

LITERATURA

- Jindřich J., Tišlerová I.: J. Org. Chem., v tisku.
- Meunier S. J., Quiguan W., Wang S.N., Roy R.: Can. J. Chem. 75, 1472 (1997).
- Bertozzi R. C., Bednarski M. D.: J. Org. Chem. 56, 4326 (1991).

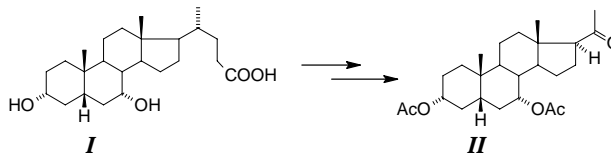
SYNTEZA A HYDROFILNÍ DERIVATIZACE 3 α ,7 α -DIHYDROXY-5 β -PREGNAN-20-ONU

EVA ŠTASTNÁ^{a,b} a HANA CHODOUNSKÁ^a

^aÚstav organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6; ^bKatedra organické a jaderné chemie, Albertov 6, 128 43 Praha 2
stasna@uochb.cas.cz, hchod@uochb.cas.cz

V rámci projektu, který se zabývá aktivitou NMDA receptoru, byly připraveny nové deriváty 3 α ,7 α -dihydroxy-5 β -pregnan-20-onu s předpokládanou biologickou aktivitou. Tato účinnost je podmíněna polární substituací v poloze C3 (např. sulfátovou skupinou^{1,2}).

Výchozí kyselina chenodeoxycholová **I** byla transformována postupem uvedeným v literatuře³: karboxylová skupina byla převedena na methyl ester, který v reakci s Grignarovým činidlem poskytl odpovídající difenyl derivát. Následnou allylovou bromací, dehydrohalogenací a oxidací byl získán 3 α ,7 α -dihydroxy-5 β -pregnan-20-on diacetát (**II**).



Derivát **II** byl následně substituován hydrofilními skupinami (např. sulfátovou, hemisukcinátovou) v poloze 3 a 7.

Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru ZA 055 0506, za podpory grantu GA AV IAA4055305.

LITERATURA

- Irwin R.P., Lin S., Rogawski M.A., Purdy R.H., Paul S.M.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 271, 677 (1994).
- Horák M., Vlček K., Petrovič M., Chodounská H., Vyklický L. Jr.: J. Neurosci. 24, 10318 (2004).
- Dias J.R., Nassim B.: Steroids 35, 405 (1980).

SUGAR CHAINS PROTECT PROTEINS AGAINST RADICALS GENERATED FROM XENOBIOTICS: A NOVEL ROLE FOR CARBOHYDRATE MOIETIES IN GLYCOPROTEINS

MARIE ŠTIBOROVÁ^a, VÁCLAV MARTÍNEK^a, JAN SKLENÁŘ^{a,b}, MIROSLAV ŠULC^{a,b}, EVA FREI^c, and KAREL BEZOUŠKA^{a,b}

^aDepartment of Biochemistry, Faculty of Science, Charles University Prague, Albertov 2030, CZ-12840 Prague 2, Czech Republic; e-mail: stiborov@natur.cuni.cz

^bInstitute of Microbiology, Academy of Sciences of Czech Republic, CZ-14220 Prague 4, Czech Republic.

^cDivision of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, D-69120 Heidelberg, Germany

Glycosylation, one of the most common and abundant post-translational modifications of proteins, greatly influences the properties of proteins. Carbohydrate chains in proteins protect against proteolysis, facilitate protein folding, and target proteins to specific cellular destinations¹. Here we suggest a novel role for protein glycosylation, namely the protection of the polypeptide by the carbohydrate moieties from the attack of radicals generated in living cells. In the course of our investigations of the peroxidase-mediated biotransformation pathways of two xenobiotics^{2,3}, a carcinogenic azo dye, Sudan I², and an antitumor alkaloid, ellipticine³, we found that radicals generated from both Sudan I and ellipticine easily attacked the unglycosylated proteins such as HSA and BSA than proteins, which are glycosylated. Highly glycosylated model proteins such as ovomucoid, Tamm-Horsfall glycoproteins and α_1 -acid glycoprotein (in addition to the

highly glycosylated peroxidases), were only modified to a low extent. Overall, there was a very good inverse correlation between the degree of radical binding to the protein and glycosylation for both the investigated compounds with correlation coefficients for Sudan I and ellipticine of 0.91 and 0.88, respectively. Comparison of these activities using RNase A (nonglycosylated) and RNase B (glycosylated) supported our findings on two proteins having an identical protein moiety and differing only in glycosylation. Our findings indicate a novel role for protein glycosylation, namely, the protection of protein against the attack by radicals generated from a one-electron oxidation of xenobiotics.

Supported by Ministry of Education of Czech Republic (MSM 0021620808) and by the Institutional Research Concept (AVOZ5020963).

REFERENCES

- Gagneaux P., Varki A.: *Glycobiology* 9, 747 (1999).
- Stiborová M., Martinek V., Rýdlová H., Hodek P., Frei E.: *Cancer Res.* 62, 5678 (2002).
- Frei E., Bořek-Dohalská L., Wiessler M., Stiborová M.: *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 42, 252 (2001).

DESATURACE MASTNÝCH KYSELIN V CHEMICKÉ KOMUNIKACI HMYZU

ALEŠ SVATOŠ^{a,b}, PETRA NEŠNĚROVÁ^b, PETRA JOŠTOVÁ^{a,b}, IVA PICHOVÁ^a a IRENA VALTEROVÁ^a

^aÚstav organické chemie a biochemie AVČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10, Praha; ^bMax-Planck-Institute for Chemical Ecology, Hans-Knöll-Str. 8, 07745, Jena, BRD; e-mail: svatos@ice.mpg.de

Sexuální feromony hmyzu jsou biosyntetizovány samicemi z mastných kyselin ve specializovaných orgánech (feromonových žlázách)¹. Kyseliny vznikají ve žlázách většinou *de novo* a jsou kaskádou enzymatických reakcí transformovány na feromony², které slouží k lákání konspicivních samců^{1,2}. Pro pochopení enzymatických dějů byly v ÚOCHB a MPI CHE vypracovány nové analytické metody k určení struktury a stereochemie vznikajících feromonů a odpovídajících intermediátů^{3,4,5}. Pro sledování jednotlivých biosyntetických cest byly použity ²H a ¹³C značené prekurzory a jejich přeměny byly sledovány plynovou chromatografií s hmotnostní detekcí^{6,7,8}.

Naše pozornost byla věnována několika klíčovým enzymům: CoA-desaturasám⁹ a alkohol oxidasám¹⁰. Netypické hmyzí desaturasy jsou odpovědné za vysokou specifitu feromonové komunikace u hmyzu, na rozdíl od běžných $\Delta 9$ -desaturas jsou to $\Delta 11$ -desaturasy. Ty jsou v současné době intenzivně studovány. Jejich specifity jsme využili k biosyntéze feromonových prekurzorů v tabáku *in planta* a semisynteticky připravené feromony byly účinnými atraktanty pro hmyz¹¹. Nyní se věnujeme studiu enzymatických procesů u samic lišaje tabákového, *Manduca sexta*, které produkují bohatou směs 15 monoenu, dienu a trienů a předpokládáme zde přítomnost několika specifických desaturas. Prozatím jsme izolovali, sekvenovali a funkčně exprimovali dvě desaturasy s $\Delta 9$ - a $\Delta 11$ -specifitou¹².

Blanokřídly hmyz (včely a čmeláci) také používají k chemické komunikaci feromony lipidického charakteru, ale desaturasy zde přítomné mají $\Delta 9$ -specifitu¹³. Značkovací feromon čmeláků bývá směsí ethylesterů mastných kyselin a terpenických látek¹⁴. Zatím nepopsané ethylesterasy jsou patrně odpovědné za specifitu značky⁸.

Děkuji prof. Meinwaldovi, Bolandovi a Attygalle za dlouhodobou podporu, pracovníkům odd. přírodní látky ÚOCHB a hmotnostní spektrometrie MPI CHE za spolupráci a pomoc, ÚOCHB, EU (5-tý rámcový program) a MPG za finanční podporu.

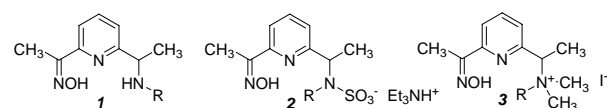
LITERATURA

- Jurenka R.: *Topics Curr. Chem.* 239, 97 (2004).
- Kalinová B., Svatoš A.: *Živa* 2000, 76.
- Attygalle A. B., Svatoš A., Wilcox C., Voerman S.: *Anal. Chem.* 66, 1696 (1994).
- Oldham N. J., Svatoš A.: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 13, 331 (1999).
- Svatoš A., Kalinová B., Hoskovec M., Kindl J., Hovorka O., Hrdý I.: *Tetrahedron Lett.* 40, 7011 (1999).
- Svatoš A., Kalinová B., Boland W.: *Insect Biochem. Mol. Biol.* 29, 225 (1999).
- Hoskovec M., Luxová A., Svatoš A., Boland W.: *Tetrahedron* 58, 9193 (2002).
- Luxová A., Valterová I., Stránský K., Hovorka O., Svatoš A.: *Chemoecology* 13, 81 (2003).
- Knipple D. C., Rosenfield C. L., Miller S. J., Liu W. T., Tang J., Ma P. W. K., Roelofs W. L.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 15287 (1998).
- Luxová A., Svatoš A.: *J. Mol. Catal. Biol.*, v tisku.
- Nešněrová P., Šebek P., Macek T., Svatoš A.: *Green Chem.* 6, 305 (2004).
- Joštová P., Pichová I., Svatoš A.: NCBI database No. AM076339 a AM076338.
- Joštová P., Valterová I., Svatoš A.: nepublikované výsledky.
- Valterová I., Urbanová K.: *Chem. listy* 91, 846 (1997).

NOVÁ EXTRAKČNÍ ČINIDLA PŘECHODNÝCH KOVŮ OBSAHUJÍCÍ 2-(1-HYDROXYIMINOALKYL)-PYRIDINOVÉ CHELATOTVORNÉ SESKUPENÍ

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

^aVysoká škola chemicko-technologická v Praze, Ústav organické chemie, Technická 5, 166 28 Praha 6; e-mail: svobodo@vscht.cz



Optimalizovaným postupem¹ vycházejícím z 2,6-diacetylpyridinu byly připraveny tři série ligandů obsahující 2-(1-hydroxyiminoalkyl)pyridinové chelatotvorné seskupení: 6-(1-hydroxyiminoethyl)-2-(1-alkylaminoethyl)pyridin **1**, triethylammonium-*N*-alkyl-*N*-[1-[6-[1-(hydroxyimino)ethyl]-pyri-

din-2-yl]ethyl)sulfamát **2** a *N*-alkyl-*N,N*-dimethyl-1-[6-[1-(hydroxyimino)ethyl]pyridin-2-yl]ethan-1-aminium-jodid **3**.

Extrakční účinnost připravených ligandů **1**, **2** a **3** byla testována pomocí transportu iontů přechodných kovů přes chloroformovou kapalnou membránu BLM². Porovnáním průběhů transportů různých iontů přechodných kovů (Cu²⁺, Ni²⁺, Pd²⁺ ...) pomocí ligandů **1**, **2** a **3** bude posouzen vliv záporného náboje na transportní chování ligandu.

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy za finanční podporu projektu, grant číslo MSM 604 613 73 01.

LITERATURA

1. Svobodová E., Cibulka R., Hampl F., Liška F.: Chem. Listy 98, 1032 (2004).
2. Svobodová E., Cibulka R., Hampl F., Šmidrkal J., Liška F.: Collect. Czech. Chem. Commun. 70, 441 (2005).

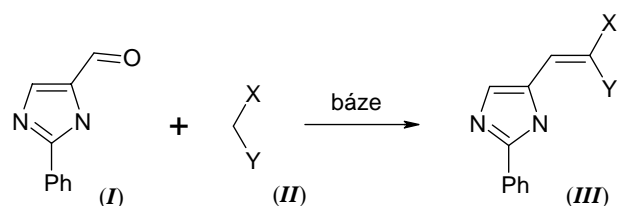
SYNTÉZA A STUDIUM STRUKTURY NĚKTERÝCH DERIVÁTŮ 2-FENYLIMIDAZOLU

TOMÁŠ SZOTKOWSKI^a, FILIP BUREŠ^a, OLDŘICH PYTELA^a a ZDENĚK TRÁVNÍČEK^b

^a*Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Čs. Legií 565, 532 10 Pardubice;*

^b*Katedra anorganické chemie Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, Křížkovského 10, 771 47 Olomouc. Tomas.Szotkowski@upce.cz*

V rámci výzkumu byly studovány možnosti syntézy derivátů 2-fenylimidazolu s využitím aldolové kondenzace dle schématu 1. Kondenzací 2-fenylimidazol-4-karbaldehydu (**I**) s některými C-nukleofily (**II**) byla připravena řada derivátů obecného vzorce **III**¹.



Schema 1. Obecná rovnice aldolové kondenzace.

Produkty byly podrobeny důkladné NMR analýze s cílem zjistit konfiguraci na dvojně vazbě u nesymetricky substituovaných derivátů. Některé dílčí výsledky byly již publikovány². Jeden derivát byl rovněž zkoumán pomocí monokystalové rentgenové strukturní analýzy.

U vhodných produktů aldolové kondenzace byly dále testovány možnosti syntetické transformace na chirální deriváty 2-fenylimidazolu.

Práce vznikla za finanční podpory MŠMT (grant č. 3320/22/CZ351002 a grant č. MSM6198959218) a Univerzity Pardubice (č. FG350025/20).

LITERATURA

1. Szotkowski T., Pytela O.: *Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii*, 26. – 28. 11. 2004, Nymburk, poster.
2. Szotkowski T., Pytela O.: *14th European Symposium on Organic Chemistry*, 4. – 8. 7. 2005, Helsinky, poster.

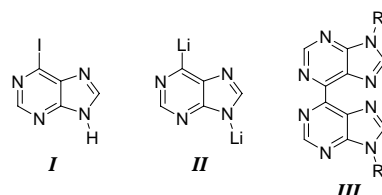
METALOVANÉ PURINY A JEJICH APLIKACE V SYNTÉZE NOVÝCH DERIVÁTŮ S POTENCIÁLNÍ BIOLOGICKOU AKTIVITOU

TOMÁŠ TOBRMAN^a a DALIMIL DVOŘÁK^b

^a*Ústav organické chemie VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6 tobrmant@vscht.cz; dvorakd@vscht.cz*

Přestože purinové deriváty vykazují rozmanitou a zajímavou biologickou aktivitu, je známo relativně málo metodik¹ používaných k zavádění nových substituentů do poloh 2, 6 a 8 purinového jádra. V poslední době jsou k tomuto účelu využívány zejména „cross-coupling“ reakce halogenpurinů katalyzované přechodnými kovy. Naopak reakce metalovaných purinů s elektrofilny jsou opomíjeny. Důvodem je nízká reaktivita purinylzinkhalogenidů a nízká teplotní stabilita lithiovaných purinů.

V nedávné době jsme publikovali² přípravu purin-6-ylmagnesiumchloridů, které mají vyšší stabilitu ve srovnání s purin-6-yllithii³. Připravené purinylmagnesiumchloridy jsou ale málo reaktivní a reagují pouze s aldehydy. Proto jsme obrátili pozornost k purin-6-yllithium. Tyto látky jsou však stabilní pouze při -130 °C a při vyšších teplotách dochází k migraci lithia do polohy 8 purinového jádra³. Prokázali jsme, že pokud se provede metalace 9-nesubstituovaného 6-jodpurinu **I**, je vzniklý dilithioderivát **II** stabilní a dá se využít k přípravě nových 6-substituovaných purinů. Bude diskutována reaktivita dilithioderivátu **II** s různými elektrofilny a možnosti využití metalace pro syntézu 6,6'-purinových dimerů **III** z 9-substituovaných-6-jodpurinových derivátů.



R = Bn, iPr, allyl

Děkujeme Grantové Agentuře České Republiky za finanční podporu projektu (Grant číslo: 203/03/0035).

LITERATURA

1. Hocek M: Eur. J. Org. Chem. 2003, 245.
2. Tobrman T., Dvořák D.: Org. Lett. 5, 4289 (2003).
3. Leopard N. J., Bryant J. D: J. Org. Chem. 44, 4612 (1979).

PŘÍPRAVA 6-(TETRAHYDROISOCHINOLINYL) PURINOVÝCH DERIVÁTŮ KOCYKLOTIMERIZACÍ 6-DIYNYLPURINŮ S NITRILY

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

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta
Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

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

6-Arylpurinové báze a nukleosidy vykazují zajímavé biologické vlastnosti (cytostatická, antibakteriální a antimykobakteriální aktivita). Nedávno jsme ukázali, že [2+2]-cyklotrimerizace 6-alkynylpurinů s dalšími diyny katalyzovaná komplexy přechodných kovů, zejména komplexy Ni a Co, je vhodnou metodou pro syntézu celé řady substituovaných 6-arylpurinů^{1,2}.

Dalším cílem naší práce bylo vypracovat postup pro přípravu nových potenciálně biologicky aktivních heterocyklických derivátů purinů **III**. Pro přípravu těchto látek byla zvolena kocyklotrimerizace 6-diynylpurinů **I** s řadou různých nitrilů **II** (Schéma 1) v přítomnosti katalytického nebo stechiometrického množství CpCo(CO)₂.

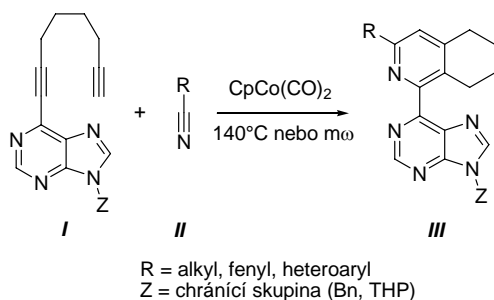


Schéma 1.

Studiu různých reakčních podmínek ukázalo, že je možné cyklotrimerizaci iniciovat jak termicky, tak pomocí mikrovlnného záření v podstatě se stejným výsledkem. Nicméně, jeho použití vede k značnému zkrácení reakční doby. Výsledky naší práce budou dále diskutovány.

Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR (203/03/0035) Centra pro nová antivirostika a antineoplastika MŠMT (1M6138896301).

LITERATURA

1. Turek P., Kotora M., Hocek M., Císařová I.: Tetrahedron Lett. 44, 785 (2003).
2. Turek P., Kotora M., Tišlerová I., Hocek M., Votruba, I., Císařová I.: J. Org. Chem. 69, 9224 (2004).

DEALLYLACE ALLYLMALONÁTŮ RHODIOVÝMI KOMPLEXY

MATYÁŠ TURSKÝ^a, **DAVID NEČAS^a**, **PAVEL
DRABINA^b**, **MILOŠ SEDLÁK^b**, **MARTIN KOTORA^{a,c}**

^aKatedra organické a jaderné chemie a Centrum pro nová
antivirostika a antineoplastika, PŘF UK v Praze, Hlavova 8,
128 43 Praha 2; ^bKatedra organické chemie, FCHT,
Univerzita Pardubice, Legii 565, 532 10 Pardubice; ^cÚOCHB
AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
tursky@natur.cuni.cz; katora@natur.cuni.cz

Deallylace allylmalonátů a strukturně blízkých látek je katalyzována řadou komplexů různých přechodných kovů v přítomnosti alkyhlinitých sloučenin. Dosud jsme se zabývali hlavně reaktivitou komplexů niklu a ruthenia.¹

Z předchozích výsledků plyne, že aktivní forma katalyzátoru je hydridový komplex přechodného kovu. Proto jsme se pokusili provést reakci bez alkyhlinitého kokatalyzátoru použitím stabilního [Rh(PPh₃)₄] jak samostatně, tak i v přítomnosti Lewisových kyselin. Jelikož deallylace ani v jednom případě neproběhla, dá se předpokládat, že role alkyhlinitých sloučenin je větší než jen generovat hydrid přechodného kovu.

Dále jsme srovnali selektivitu fosfinových komplexů [RhH(PPh₃)₄] a [RhPPh₃Cl] s novou řadou dusíkatých komplexů [Rh(BIAP)Cl₃] (BIAP = bis(imidazolonyl)pyridin²). Vedle tvorby deallylovaných produktů dochází především u fosfinových komplexů též k hydrogenaci a migraci C=C vazby. Zajímavým vedlejším produktem při deallylaci některých malonátů nesoucích elektronově bohatý substituent R je cyklopentanonový derivát, vzniklý patrně katalytickou hydroaluminací C=C vazby a následnou intramolekulární substitucí jedné ethoxy skupiny.

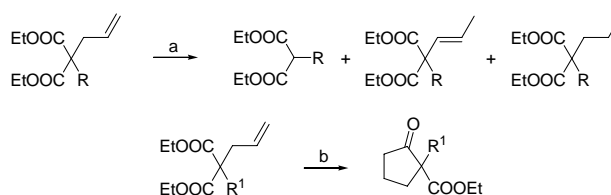


Schéma 1. a) Rh-kat. 5 mol.%, Et₃Al 2 eq., toluen, rt. b) [Rh(PPh₃)₃Cl] 5 mol.%, Et₃Al 2 eq., toluen, rt. R₁ = benzyl, *p*-xylyl, 3-methyl-2-butenyl.

Projekt byl financován z Centra pro nová antivirostika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M6138896301) a z grantu č. 203/04/0646 GAČR.

LITERATURA

1. Nečas, D., Turský, M., Kotora, M.: J. Am. Chem. Soc. 126, 10222 (2004).
2. Sedlák, M., Drabina, P., Císařová, I., Růžička, A., Hanusek, J., Macháček, V.: Tetrahedron Lett. 45, 7723 (2004).

ZHODNOCENÍ VLIVU ROZPOUŠTĚDLA PŘI AB INITIO VÝPOČTECH SPEKTRÁLNÍCH VLASTNOSTÍ RIGIDNÍCH A FLEXIBILNÍCH METHYLTETROFU- RANOSIDŮ

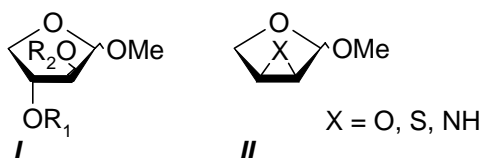
ŠTĚPÁN VALENTA, **IVAN RAICH** a **JAKUB
KAMINSKÝ**

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

Moderní teoretická chemie se stále intenzivněji snaží postihnout vliv rozpouštědla na studovaný systém. V současné době se tento problém řeší dvěma základními způsoby, a to : výpočtem systému s implicitním modelem rozpouštědla nebo výpočtem systému obsahujícího explicitní molekuly rozpouštědla. Hnací silou těchto postupů je snaha o co nejlepší korelaci teoretických výsledků s experimentálními daty (chemické posuny a spin-spinové interakční konstanty v NMR spektrech, IČ frekvence, atd.).

Naším cílem bylo studium rozdílů spektrálních a optických vlastností ve vztahu k použitému modelu rozpouštědla, počínaje molekulou v plynném stavu bez rozpouštědla až po studovanou strukturu, obklopenou několika molekulami rozpouštědla. Modelovými látkami byly různě substituované monocyklické methyltetraofuranosidy **I** a bicyklické methyltetraofuranosidy s tříčlennými heterocyklickými kruhy **II** jakožto příklady flexibilních, resp. rigidních struktur.

Všechny *ab initio* výpočty byly prováděny v programu Gaussian 03W (cit.¹).



Tato studie byla podpořena výzkumným záměrem MŠM č. 6046137305.

LITERATURA

1. Frisch M. J.: Gaussian 03, Revision C.02, Wallingford CT, 2004.

KVANTIFIKACE SLOŽEK SAMČÍHO ZNAČKOVACÍHO FEROMONU ČMELÁKA ZEMNÍHO A JEJICH BIOLOGICKÁ AKTIVITA

**IRENA VALTEROVÁ^a, LUCIE CAHLÍKOVÁ^b,
BLANKA KALINOVÁ^a, JAN ŠOBOTNÍK^a, OLDŘICH
HOVORKA^a a VLADIMÍR PTÁČEK**

^aÚstav organické chemie a biochemie AVČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha; ^bÚstav chemie přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha; ^cKatedra srovnávací fyziologie živočichů a obecné zoologie, Přírodovědecká fakulta MU, Kotlářská 2, 611 37 Brno
irena@uochb.cas.cz

Samci čmeláka zemního (*Bombus terrestris*) během námluv hájí svá teritoria (patrolují), přičemž označují tato území feromonem, atraktivním pro samičky stejného druhu. Feromon je produktem cefalické části labiální žlázy. Velmi málo je známo o kvalitativních či kvantitativních změnách ve složení sekretu labiální žlázy v průběhu života samce¹. K tomu

účelu jsme analyzovali extrakty labiálních žláz série samců různého stáří, od právě narozených po 35 dní věku. Současně jsme studovali morfologii žláz pomocí elektronové transmisní mikroskopie a elektrofysiologické odpovědi samičích tykadel na extrakty žláz různě starých samců (EAG) i na jednotlivé složky extraktů (GC-EAD).

Chemické analýzy ukázaly velké rozdíly ve složení extraktů labiálních žláz u různě starých samců. Velmi mladí samci mají ve žláze jen stopy několika látek. Během následujících 2-7 dní narůstá množství sekretu ve žláze o několik řádů. Nejprve se objevují terpenické látky (2,3-dihydrofarnesol, 2,3-dihydrofarnesal a geranylcitronellol). Po nich přibývají v sekretu alifatické složky (ethyl-dodekanoát, hexadekan-1-ol a oktadeka-9,12,15-trien-1-ol). Zhruba u 20-denních samců mizí ze sekretu těžkavější složky a začínají v něm převládat uhlovodíky a vyšší estery.

V EAG testech odpovídala tykadla panenských královen nejvýrazněji na extrakty labiálních žláz 4-denních samců v testované sérii 0, 4, 12, 17, 20 a 35 dní života. GC-EAD měření odhalila 6 výše zmíněných látek jakožto aktivní složky sekretu. Změny v obsahu těchto látek se stářím samců vykazovaly shodný trend s maximem u 7-denních samců.

Transmisní elektronová mikroskopie labiální žlázy potvrdila zjištění, že značkovací feromon je produkován ve žláze pouze v prvních dnech života samce, poté je skladován a postupně používán při každodenním obnovování značek. U 5-denních samců byly pozorovány první odumírající sekretorické buňky a ve žláze 10 dní starých samců již nebyly přítomny žádné živé buňky produkující feromon.

Práce byla provedena za podpory Grantové agentury AV ČR (grant č. A4055403).

LITERATURA

1. Ågren L., Cederberg B., Svensson B.G.: Zoon 7, 1 (1979).

NOVÝ PSEUDOCERAMID 14S24 ÚČINNĚ REGENERUJE POŠKOZENOU KOŽNÍ BARIÉRU

**KATEŘINA VÁVROVÁ^a, ALEXANDR HRABÁLEK^a,
SOPHIE MAC-MARY^b, PATRICE MURET^c a PHILIPPE
HUMBERT^b**

^aKatedra anorganické a organické chemie, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Heyrovského 1203, 50005 Hradec Králové, ^bLaboratoire d'Ingénierie et de Biologie Cutanées, a ^cLaboratoire de Pharmacologie Clinique, Besançon, France
katerina.vavrova@faf.cuni.cz

Poškození kožní bariéry s nedostatkem ceramidů bylo popsáno u řady kožních onemocnění, včetně atopické dermatitidy¹ a psoriázy². Topická aplikace ceramidů vede k regeneraci bariérové funkce kůže, snížení průniku alergenů, iritantů a mikrobů a následně k omezení zánětu a infekci.

Pseudoceramid 14S24 byl připraven jednoduchou dvoustupňovou syntézou, od přirozených ceramidů se liší pouze záměnou allylového hydroxyly za esterovou skupinu^{3,4}. 14S24 regeneruje mírné i rozsáhlé poškození kožní bariéry; snižuje permeabilitu pro modelovou látku střední polarit (stanoveno pomocí dermální mikrodialýzy na lidské kůži),

transepidermální ztrátu vody i hydrataci kůže, a to statisticky významně více než komerčně dostupný přípravek s ceramidem 3. Účinek 14S24 je specifický na poškození spojené s deplecí ceramidů.

Práce byla podpořena Grantovou agenturou České Republiky (203/04/P042), Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (407/2004/B-CH/FaF), a Ministerstvem školství ČR (MSM0021620822).

LITERATURA

1. Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A.: *J. Invest. Dermatol.* 96, 523 (1991).
2. Motta S., Monti M., Sesana S., Caputo R., Carelli S., Ghidoni R.: *Biochim Biophys Acta.* 1182, 147 (1993).
3. Vávrová K., Zbytovská J., Holas T., Klimentová J., Hrabálek A., Doležal P.: *J. Invest. Dermatol.* 121, 1261 (2003).
4. Vávrová K., Zbytovská J., Palát K., Holas T., Klimentová J., Hrabálek A., Doležal P.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 581 (2004).

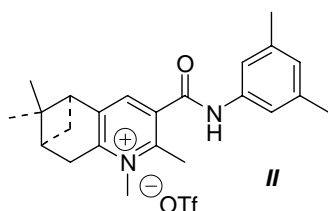
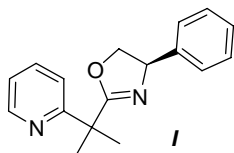
PŘÍPRAVA CHIRÁLNÍCH REDOXNÍCH ČINIDEL S PYRIDINOVÝM MOTIVEM

KVETOSLAVA VRANKOVÁ^a, DAVID BIEDERMANN^a, JAN ŠAREK^a, ANDREI MALKOV^b a PAVEL KOČOVSKÝ^b

^aUniverzita Karlova v Praze, Katedra organické a jaderné chemie, Hlavova 8, Praha 2, 128 43; ^bUniversity of Glasgow, Department of chemistry, Glasgow G12 8QQ, Scotland, UK david.biedermann@gmail.com; P.Kocovsky@chem.gla.ac.uk

Chirální dihydropyridiny nikotinamidového typu jakožto asymetrická redukční činidla jsou známé již dlouhou dobu^{1,2}. Bipyridinové a bis(oxazolinové) ligandy komplexované s měďnými solemi³ katalyzují asymetrické oxidace cyklopentenového, cyklohexenového a cykloheptenového kruhu za přítomnosti peroxybenzoátu.

V této práci byly zkoumány jednak syntézy nových ligandů pro asymetrickou allylovou oxidaci na bázi 2-(1-methyl-1-oxazol-2-yl-ethyl)-pyridinu, jednak činidla pro asymetrickou redukci ketonů na bázi chirálního dihydropyridinu.



Kombinaci pyridinového strukturního motivu s oxazolinem⁴ reprezentuje sloučenina typu **I**. Z dobře

dostupného chirálního prekurzoru - α -pinenu byla syntetizována látka **II**.

LITERATURA

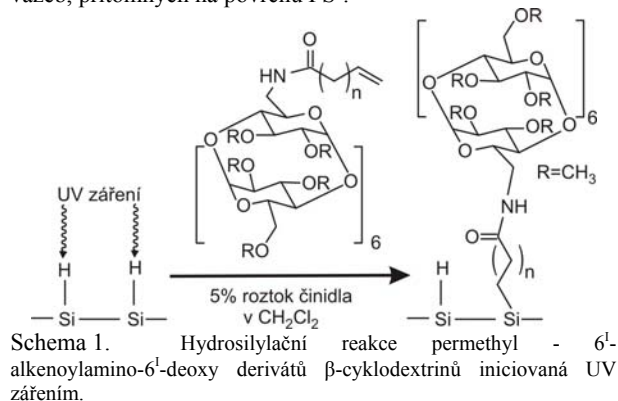
1. Vasse J. L., Levacher V., Bourguignon J., Dupas G.: *Tetrahedron* 59, 4911 (2003).
2. Kanomata N., Nakata T.: *Angew. Chem.* 36, 1207 (1997).
3. Brunner H., Störiko R., Nuber B.: *Tetrahedron: Asymmetry* 9, 407, (1998).
4. Zhu Y.-Z., Li Z.-P., Ma J.-A., Tang F.-Y., Kang L., Zhou Q.-L., Chan A. S. C.: *Tetrahedron: Asymmetry* 13, 161 (2002).

MODIFIKACE FOTOLUMINISCENČNÍ SENZOROVÉ ODEZVY PORÉZNÍHO KŘEMÍKU PERMETHYL - 6¹-ALKENOYLAMINO-6¹-DEOXY DERIVÁTY β -CYKLODEXTRINU

VLADIMÍR VRKOSLAV^a, TOMÁŠ TROJAN^b, JINDŘICH JINDŘICH^b, JURAJ DIAN^c a IVAN JELÍNEK^a

^aKatedra analytické chemie a ^bKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha 2; ^cKatedra chemické fyziky a optiky, Matematicko-fyzikální fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Ke karlovu 3, 121 16, Praha 2 ijelinek@natur.cuni.cz

Porézní křemík (PS) je nanostrukturální porézní materiál poskytující výraznou fotoluminiscenci ve viditelné oblasti spektra¹. Na velkém povrchu PS dochází k adsorpci par chemických látek, které mění intenzitu fotoluminiscence, čehož lze využít pro konstrukci chemických senzorů. Pro zlepšení operační stability a modifikaci senzorové odezvy (zvýšení selektivity) se využívá hydrosilylačních reakcí Si-H vazeb, přítomných na povrchu PS².



V této práci byla sledována změna senzorové odezvy PS po modifikaci deriváty cyklohextriny. Cyklohextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy. Významnou vlastností CD a jejich derivátů je schopnost tvořit inkluzní komplexy s organickými molekulami. Vzhledem k jejich selektivním komplexačním schopnostem je možno CD deriváty použít jako rozpoznávací element chemosenzoru.

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

LITERATURA

1. Canham L.T.: *Apl. Phys. Lett.* 57, 1046 (1990).
2. Stewart M.P., Buriak J.M.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 7821 (2001).

IMINO-C-GLYKOSIDY: ALDOLOVÁ REAKCE 3-O-MESYERYTHROSY S METHYLKETONY

LUKÁŠ WERNER, LADISLAV KNIEŽO a KAMIL PARKAN

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technická 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 může být při fyziologickém pH protonován. Vzniklý kation tak napodobuje tranzitní stav řady glykosylačních reakcí, které se například podílejí na syntéze povrchových receptorů buněk. Iminosacharidy však *in vivo* ovlivňují celou řadu enzymů, a to je zatím diskvalifikuje pro širší terapeutické využití. Modifikace těchto struktur vedoucí ke zvýšení selektivity inhibičních účinků by mohla vést k látkám potenciálně využitelným v terapii řady chorob.

V posledních letech byly publikovány stovky syntéz derivátů iminosacharidů. Často je spojuje velký počet reakčních kroků, značná experimentální náročnost či nízké výtěžky. Problémem někdy také bývá nemožnost připravit více než jeden, dva diastereoizomery, protože postupy jsou nezhřídka vázané na konkrétní diastereoizomer výchozí látky. V poslední době jsou proto snahy o vypracování relativně univerzálních syntéz umožňující připravit širší spektrum derivátů.

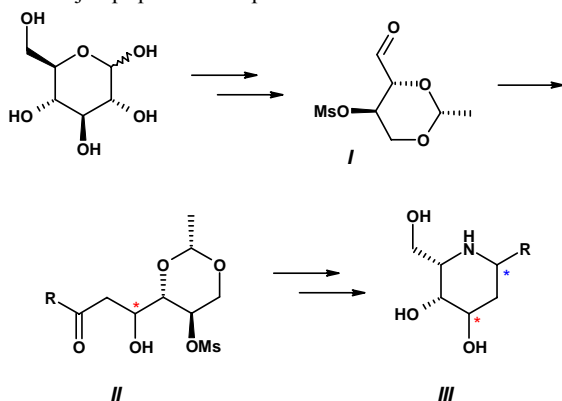


Schéma 1

Předmětem příspěvku je syntéza založená na stereoselektivní cross-aldolové reakci nově připravené 2,4-ethyliden-3-O-mesyloxy-D-erythrosy **I** (Schéma 1) se dvěma methylketony a následná transformace produktů **II** na deriváty substituovaných piperidinů **III**.

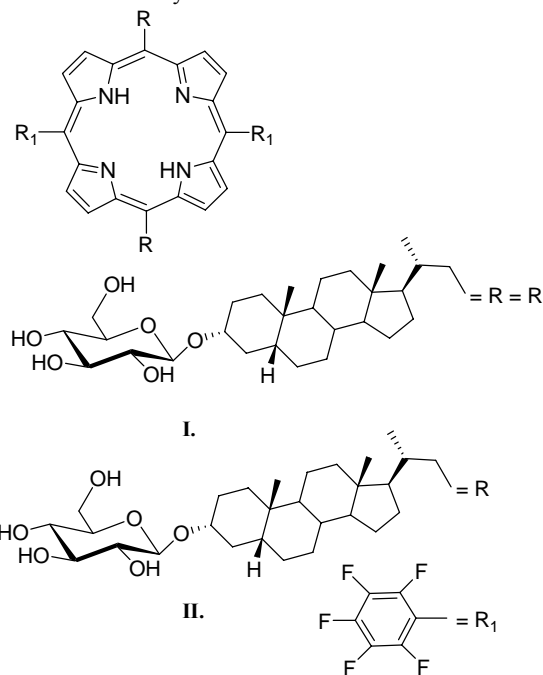
Tato práce byla podporována GAČR, v rámci grantu č. GA 203/03/049 a výzkumným záměrem MSM 6046137305.

SYNTEZA GLYKOSYLOVANÝCH PORFYRINOVÝCH RECEPTORŮ TYPU A₂B₂ A A₄

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

^aKatedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6; ^cVŠCHT Praha, 166 28 Praha 6, zeli1@post.cz

Cílem práce byla příprava *meso*-substituovaných porfyrinových receptorů (**I**, **II**). V poslední době byly připraveny *meso*-substituované porfyriny¹ se zajímavými vlastnostmi^{2,3}. Tyto supramolekuly a supramolekulární synthony jsou používány v elektrochemii⁴, pro membránové, samoskladné a biologické studie. Autoři chtěli demonstrovat možnosti kombinace již známých receptorů se sacharidy, které mohou sloužit jako „polární kotvy“. Jejich vlastnosti jsou předmětem dalšího výzkumu.



Práce byla podporována projekty MSM 1131 00001, MSM 6046137305 a IP04OCD31.001.

LITERATURA:

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

Rejstřík autorů:

Adamec, Jan	829	Hradil, Pavel	843
Alexandrová, Zuzana	829, 867	Hrdina, Radim	844
Andronova, Angelina	829	Hrubý, Martin	844, 854
Baszczyński, Ondřej	830, 855	Hulová, Dagmar	838
Beckert, Rainer	829	Humbert, Philippe	874
Bělohradský, Martin	866	Hybelbauerová, Simona	845
Beran, Antonín	830	Chodounská, Hana	870
Bezouška, Karel	870	Churáčková, Zdeňka	838
Biedermann, David	875	Imramovský, Aleš	845, 846
Böhm, Stanislav	859	Jampílek, Josef	845, 846
Božoň, Michal	831	Janková, Štěpánka	846
Braunerová, Gabriela	862	Janssen, Dick B.	864
Bříza, Tomáš	841, 842, 849	Jelínek, Ivan	875
Buchta, Vladimír	857, 863	Jeřábek, Petr	864
Bureš, Filip	872	Jindřich, Jindřich	830, 847, 865, 869, 875
Cahlíková, Lucie	874	Jiroš, Pavel	843, 852
Cibulka, Radek	832, 871	Joštová, Petra	871
Círka, Vladimír	865	Jun, Daniel	860
Císařová, Ivana	842, 855, 866	Kaleta, Jiří	847
Cvačka, Josef	852	Kalinová, Blanka	843, 874
Čajan, Michal	859	Kaminský, Jakub	865, 873
Černý, Josef	832	Kaplánek, Robert	841, 842, 849
Damborský, Jiří	864	Karban, Jindřich	848
Dian, Juraj	875	Káš, Martin	831, 848
Dohnal, Jiří	846	Kaustová, Jarmila	829, 859, 862
Dolenský, Bohumil	841, 842, 849	Keder, Roman	849
Doležal, Martin	860, 863	Kejik, Zdeněk	841, 842, 849
Doležal, Rafael	833	Kindl, Jiří	852
Dostálová, Anna	849	Klán, Petr	849
Drabina, Pavel	834, 873	Klejduš, Bořivoj	857
Dražinský, Martin	834, 845	Klimešová, Věra	829
Drašar, Lukáš	835	Kmoníčková, Eva	839
Drašar, Pavel	876	Kníže, Ladislav	850, 876
Dvořák, Dalimil	835, 854, 862, 872	Koblovská, Radka	856, 857
Dvořáková, Hana	868	Kočovský, Pavel	875
Dvořáková, Marcela	836	Kohout, Michal	851
Emelin, Evghenija	862	Koňák, Čestmír	844
Etrych, Tomáš	854	Kotora, Martin	842, 844, 846, 861, 873
Fáková, Helena	868	Kovářová, Anna	851
Fikr, Jaroslav	837	Kozmík, Václav	851
Frei, Eva	870	Krafková, Edita	852
Frišonsová, K.	858	Krakovičová, Hana	856
Fryšová, Iveta	837	Král, Vladimír	841, 842, 849
Glogarová, Milada	851	Kralová, Jarmila	849
Grafnetterová, Taťjana	846	Kratochvíl, Bohumil	852
Grycová, Lenka	838	Kroupa, Jan	853
Habartová, Věra	838	Kroutil, Jiří	848, 854
Hajdúch, M.	853, 858	Krouželka, Jan	856
Hájek, Milan	865	Krupička, Martin	859
Hájíček, Josef	838	Křesinová, Z.	853
Hampl, František	871	Křováček, Martin	854
Hanusek, Jiří	831, 849	Kubicová, Lenka	833, 857
Harmatha, Juraj	839, 840	Kuča, Kamil	860
Havlík, Martin	841, 842, 849	Kučka, Jan	854
Hejtmánková, Ludmila	831	Kuneš, Jiří	864
Herrmann, Pavel	842	Kvasnica, M.	853, 855
Hlaváč, Jan	843	Kvasnica, Miroslav	858
Hocek, Michal	861, 873	Kvíčala, Jaroslav	830, 855, 863, 869
Holý, Petr	842, 866	Lafont, René	840
Horníček, Jan	865	Lang, Kamil	831, 853
Hoskovec, Michal	843	Lapčík, Oldřich	856, 857
Hovorka, Oldřich	852, 874	Ledvina, Miroslav	835
Hrabálek, Alexandr	862, 874	Lhoták, Pavel	831, 848, 853, 868

Linhart, Igor	856	Skála, Pavel	849
Liška, František	871	Skalický, Martin	869
Literák, Jaromír	849	Sklenář, Jan	870
Lyčka, Antonín	837	Sládková, Marta	869
Macková, Zuzana	856, 857	Slouka, Jan	837
Mac-Mary, Sophie	874	Smrček, Jakub	869
Macháček, Miloš	857	Smrček, Stanislav	838
Machara, Aleš	858	Standara, Stanislav	838
Malkov, Andrei	875	Stará, Irena G.	829, 860, 867
Marek, Radek	838	Starý, Ivo	829, 860, 867
Marková, L.	858	Stibor, Ivan	848, 853, 868
Martásek, Pavel	841, 842, 849	Stiborová, Marie	870
Martínek, Václav	870	Svatoš, Aleš	871
Martinová, B.	853	Svoboda, Jiří	851, 858
Matyk, Josef	859	Svobodová, Eva	871
Mazal, Ctibor	847, 859	Szotkowski, Tomáš	872
Medňanský, Marián	863	Šaman, David	829, 860, 867
Melša, Petr	859	Šarek, J.	853, 858
Miletín, Miroslav	862	Šarek, Jan	855, 875
Míšek, Jiří	860	Šenel, Petr	868
Morávek, Jiří	853	Šigut, Kryštof	869
Mozga, Tomáš	864	Šimánová, Markéta	868
Muret, Patrice	874	Šmidrkal, Jan	839
Musílek, Kamil	860	Šnajdr, Ivan	864
Nagata, Yuji	864	Šobotník, Jan	874
Nečas, David	861, 873	Šťastná, Eva	870
Nešněrová, Petra	871	Štěpánek, Petr	850
Novák, Jan	856	Šulc, Miroslav	870
Novák, Petr	861	Šustr, Martin	857
Novotná, Vladimíra	851	Tauer, Klaus	867
Novotný, Jakub	862	Teplý, Filip	860
Padevět, Jaroslav	862	Tichý, Miloš	842
Palát, Karel	862	Tišlerová, Iva	855, 865
Paleček, Jiří	863	Tobman, Tomáš	872
Palek, Lukáš	863	Trávníček, Zdeněk	872
Paleta, Oldřich	863	Trnka, Tomáš	876
Parkan, Kamil	876	Trojan, Tomáš	847, 875
Pavlík, Jan	864	Turek, Pavel	861, 873
Pichová, Iva	871	Turský, Matyáš	873
Plišíl, Lukáš	849	Ulbrich, Karel	844, 854
Pojarová, Michaela	868	Valenta, Štěpán	863, 873
Polanc, Slovenko	845	Valterová, Irena	836, 852, 871, 874
Pospíšil, Tomáš	849	Vaněk, Tomáš	836
Pour, Milan	864, 868	Vávrová, Kateřina	862, 874
Prokop, Zbyněk	864	Vích, Ondřej	850
Pšondrová, Šárka	838	Vinšová, Jarmila	845, 846
Ptáček, Vladimír	874	Vítková, Michaela	856, 857
Pytela, Oldřich	872	Vlk, M.	858
Rádl, Stanislav	832	Vlková, Leona	865
Raich, Ivan	865, 873	Voltrová, Svatava	859, 869
Relich, Stanislav	865	Vranková, Kvetoslava	875
Rybáček, Jiří	866	Vrkoslav, Vladimír	875
Rybáčková, Markéta	866	Waisser, Karel	829, 833, 859
Řezanka, Michal	865	Weiβ, Dieter	829
Sato, Yukari	864	Wen, Xiujun	843
Sedlák, Miloš	831, 834, 849, 867, 873	Werner, Lukáš	876
Sehnal, Petr	829, 867	Závada, Jiří	842, 866
Sejbal, Jan	834, 845, 855	Zelenka, Karel	876
Sendá, Toshiya	864	Zídek, Zdeněk	839
Silva, Luís	857	Žďárek, Jan	843