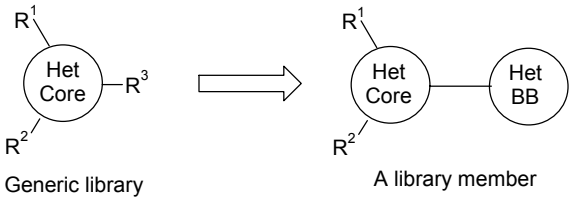
2L-01
SKELETAL DIVERSITY FOR SIZABLE COMBINATORIAL LIBRARIES OF DRUG-LIKE HETEROCYCLIC COMPOUNDS

VIKTOR KRCHNAK

Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame, Notre Dame, IN 46556
vkrchnak@nd.edu

The exclusive role of heterocyclic compounds for drug discovery is best documented by the occurrence of a heterocyclic moiety in current drugs; the majority of drugs are heterocyclic compounds. Consequently, a substantial effort has been dedicated to the development of chemistries, both solid- and solution-phase, for combinatorial syntheses of heterocyclic libraries[1–4].

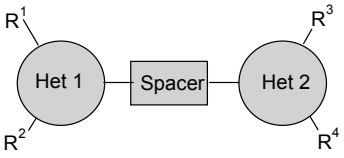
Traditionally, generic combinatorial libraries contained one heterocyclic scaffold and the library diversity was created through derivatization of the common heterocyclic core by diverse R groups, portrayed below for a three combinatorial step library (R^1, R^2 and R^3 in the structure below). Albeit building blocks for a generic library were selected among the most diverse ones, the library diversity was limited by the presence of one identical core structure (Het Core). Not surprisingly, building blocks (BB) for introduction of R groups were also selected among heterocyclic compounds (Het BB) and compounds containing two heterocyclic moieties connected by a spacer were synthesized.



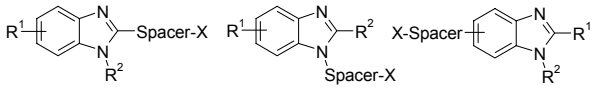
There is a strong evidence of drug-likeability of bis-heterocyclic compounds. Numerous hit and lead compounds are bis-heterocycles[3,4]. Among notable drugs, the structure of Imatinib (Gleevec/Glivec™), a potent and selective inhibitor of BCR-ABL and c-kit oncogenic tyrosine kinases, contains three heterocyclic rings. The structure of Viagra can also be described as a bis-heterocycle.

We designed and synthesized combinatorial libraries of bis-heterocyclic compounds that deviate from the traditional approach. Libraries of bis-heterocyclic compounds are characterized by the presence of two heterocyclic cores connected by a spacer of variable length/structure. Both heterocyclic rings were assembled on resin in combinatorial fashion and provided structurally heterogeneous libraries with skeletal diversity. Due to skeletal diversity and up to five combinatorial steps (two for each heterocycle and one for the spacer) this strategy allows synthesis of sizable diverse libraries to match screening throughput of the state of the art screening facilities.

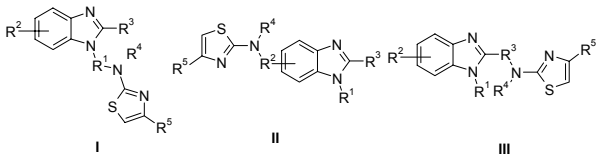
For the synthesis of initial bis-heterocyclic libraries we adapted our traceless synthesis of benzimidazoles with three



diversity positions[5]. Three combinatorial steps synthesis enabled to introduce the spacer for assembly of the second heterocyclic ring to three positions, creating three sub-libraries.



The spacer contained a functional group X that facilitated assembly of the second heterocycle. We have chosen amino group and built thiazole ring as the second heterocycle yielding three sub-libraries **I**, **II**, and **III**.



Logistics of library synthesis becomes a relevant issue, particularly for the synthesis of sizable libraries. We synthesized bis-heterocyclic combinatorial libraries using the directed split-and-pool approach, the most efficient method for the synthesis of combinatorial libraries on solid phase. Selection of formulation of solid phase compatible with this technology was driven by the library size and quantity of individual library members. We used SynPhase Lanterns (Mimotopes) for the synthesis of sizable libraries (>1,000 compounds, 1–2 mg each) and resin capsules for larger sample quantity of smaller libraries (~100 compounds, 10–20 mg each) A resin capsule, developed in the author's laboratory, is a permeable container for resin beads designed for multiple/ combinatorial solid-phase organic synthesis.

This research was supported by the Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame and the NIH (GM079576).

REFERENCES

1. Nefzi A., Ostresh J. M., Houghten R. A.: Chem. Rev. *97*, 449 (1997).
2. Krchnak V., Holladay M. W.: Chem. Rev. *102*, 61 (2002).
3. Blaney P., Grigg R., Sridharan V.: Chem. Rev. *102*, 2607 (2002).
4. Horton D. A., Bourne G. T., Smythe M. L.: Chem. Rev. *103*, 893 (2003).
5. Smith J., Krchnak V.: Tetrahedron Lett. *40*, 7633 (1999).

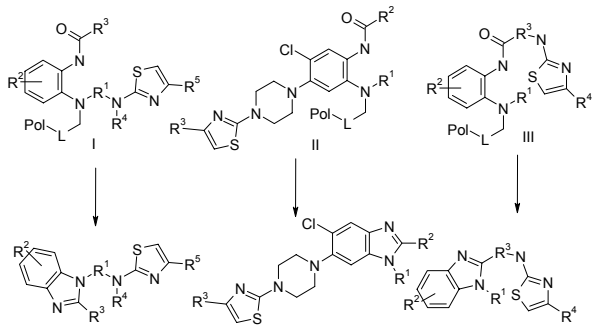
2L-02
SOLID PHASE SYNTHESIS OF HIGHLY DIVERSE BISHETEROCYCLIC LIBRARIES

MIROSLAV SOURAL[a] and VIKTOR KRCHŇÁK[b]

[a] Department of Organic Chemistry, University of Palacky, Tř. Svobody 8, 771 46 Olomouc, Czech Republic,
[b] Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame, Notre Dame, IN 46556
souralm@seznam.cz, vkrchnak@nd.edu

Benzimidazoles as well as thiazoles are well known heterocycles included in both natural and synthetic substances. However, bisheterocyclic derivatives including both benzimidazole and thiazole skeletons in one molecule have not been systematically studied. So far, only few papers dealing with mentioned bisheterocycles have been published and antiviral[1], fungicidal[2] and antitumor[3] activity has been described.

We decided to take advantage of combinatorial chemistry and developed efficient solid phase synthesis of target bisheterocycles. Three types of *o*-phenylendiamines derivatives ***I***, ***II***, and ***III*** were synthesized, cleaved from the resin and the benzimidazole ring closure was performed in solution by heating under acidic conditions.



All the compounds prepared were subjected to NIH for high throughput screening which is in progress now.

This research was supported by the Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame and the NIH (GM079576).

REFERENCES

1. Tiwari M. M., Saxena V. K., Bajpal S. K., Srivastava A. J., Joshi M. N.: Indian Drugs *327*, 30, (1993).
2. Hayakawa I, Kanno Y, Azuma T, Furukawa H., Kurakata S.: PCT Intl. Patent Appl. Publ. JP 313176 (2003).
3. Madkour H. M. F., Farag, A. A., Ramses S. Sh., Ibrahiem N. A. A.: Phosphorus Sulfur *255*, 181 (2006).

2L-03
POLOACETALY A JEJICH KOMPLEXY S IONTY KOVŮ V DYNAMICKÉ KOMBINATORIÁLNÍ CHEMII

DUŠAN DRAHOŇOVSKÝ a JEAN-MARIE LEHN

Laboratoire de Chimie Supramoléculaire, ISIS, Université Louis Pasteur, 8 allée Gaspard Monge, 67083 Strasbourg, France
d.drahonovsky@isis.u-strasb.fr

Systémy dynamické kombinatoriální chemie (DCC) jsou založeny na různých typech vratných rovnovážných reakcí a interakcí[1,2]. Dle našich informací, tvorba poloacetalů nebyla dosud testována, jako vhodná reakce pro DCC. V současné době je popsáno v tomto směru pouze několik experimentů s acetaly[3,4]. Krom toho, že chemie poloacetalů nebyla dosud využita pro cílenou generaci dynamických systémů, chybí zde i celkově souhrné informace k chemii poloacetalů s výjimkou chemie sacharidů. Proto jsme se rozhodli prostudovat vybrané aldehydy pyridinového typu a zjistit možnosti a podmínky pro generaci a stabilizaci jejich poloacetalů. Experimenty byly prováděny za laboratorní teploty v organických rozpouštědlech, jako jsou chloroform a acetonitril a monitorovány prostřednictvím NMR spektroskopie. Nejprve byly testovány jednoduché monofunkční alkoholy, jako *n*-butanol, methoxyethanol, fenol, 2-pyridylmethanol, 2-propanol a *t*-butanol. Relativně nepříznivý poměr poloacetalů k výchozím aldehydům bylo možno efektivně zvýšit a kontrolovat přídavkem iontů kovů (např. Zn^{2+}, Pb^{2+}). Tato aktivace pak poskytuje poloacetaly, jako komplexy příslušných kovů. Jejich strukturu se nám dosud nepodařilo potvrdit rentgenovou difrakcí, ale zde i NMR experimenty poskytují mnoho informací o jejich pravděpodobné struktuře. Experimenty se směsí alkoholů pak potvrdili vynikající dynamický charakter systémů, kdy jsou nové rovnováhy ustaveny v řádu maximálně několika minut. Jako velice slibné se ukázaly Zn(II) komplexy poloacetalů terpenických alkoholů, které by mohly být využity coby systémy kontrolovaného uvolňování těkavých vonných látek. Kromě monofukčních alkoholů byly testovány rovněž vybrané dioly, které podle podmínek mohou tvořit buďto poly/ oligomerní částice nebo makrocykly

Tato práce vznikla za podpory EU Network MRTN-CT-2005-019561 DYNAMIC.

LITERATURA

1. Lehn J. M.: Chem. Eur. J. *5*, 2455 (1999).
2. Corbett P. T., Leclaire J., Vial L., West K. R., Wietor J.-L., Sanders J. K. M., Otto S.: J. Chem. *106*, 3652 (2006).
3. Cacciapaglia R., Di Stefano S., Mandolini L.: J. Am. Chem. Soc. *127*, 13666 (2005).
4. Berkovich-Berger D., Lemcoff N. G., Chem. Commun. *2008*, 1686.

2L-04
SOPHISTIC APPROACH AS A METHOD OF THE CHEMISTRY FOR THE SUSTAINABLE DEVELOPMENT – TWO DIFFERENT PURE PRODUCTS FROM THE VERY SAME SET OF REAGENTS

PAVEL PAZDERA, JAN ŠIMBERA, and JINDŘICH BĚLUŠA

Centre for Syntheses at Sustainable Conditions and Their Management, Chemistry Department, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno
pazdera@chemi.muni.cz

Contemporary technological development bears benefits for the development of increasing population and at the same time poses threats to the mankind and Earth if it will not be combined with already formulated coincident strategy of sustainable development on global scale which has no alternative. Entering the Third Millennium, scientists and engineers are given crucial role in its implementation which should be reflected in their approaches to solutions of problems.

These approaches are defined for synthetic chemists and production engineers as the principles of so-called "Green Chemistry" and "Cleaner Production", respectively, collectively as the Chemistry for Sustainable Development. These principles may be characterized generally as environmentally friendly and discrete to resources of raw materials and energy, i. e. an application of alternative synthetic pathways and reaction conditions, formations and application of minimal toxic and hazardous intermediates and products, and maximum utilization of raw materials and energy inputs.

Catalysis (*e. g.* by transition metal complexes, micellar, PTC, solid support), sonochemistry, microwave assisted syntheses, non-classical solvent application, and also sophistic approach to reaction planning and process design are the often used methods of "Green Chemistry" and "Cleaner Production".

This contribution will demonstrate a sophistic approach to preparation of two different pure products from the very same set of reagents on two examples reactions. First is reaction of cyanide anion with 2,4-dichloro-benzyl chloride (according to reaction conditions 2,4-dichlorobenzyl cyanide and/or 2,3-bis(2,4-dichloro-phenyl)propanenitrile are formed). The second example demonstrates the reaction of cyanide anion with benzoyl chloride (according to reaction conditions benzoyl cyanide and/or dicyano(phenyl)methyl benzoate are formed). All synthesized products were prepared under different reaction conditions in very high yields (more than 90 %) and purities.

The presented work was supported by Ministry of Industry and Trade Czech Republic (No. 2A-1TP1/090).

2L-05
POVRCHOVÉ VLASTNOSTI POLYETYLÉNOVÝCH PÓROVITÝCH FILMOV

IGOR NOVÁK[a], GALINA ELYASHEVICH[b], IVAN CHODÁK[a], MARIAN ŠTEVIAR[a], MILENA ŠPÍRKOVÁ[b] a ANGELA KLEINOVÁ[a]

[a] Ústav polymérov SAV, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava, Slovensko, [b] Inst Macromol Compounds, RAV, 199004 St. Petersburg, Rusko, [c] Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 16206 Praha, Česká republika
upolnovi@savba.sk

Polyetylénové (PE) pórovité filmy boli modifikované dielektrickým povrchovým bariérovým výbojom pri atmosférickom tlaku v kyslíku, dusíku a vzduchu alebo rádiofrekvenčným výbojom pri zníženom tlaku 46 Pa vo vzduchu. Povrchová energia modifikovaných filmov PE bola určená meraním uhlov zmáčania s použitím SEE systému so sadou testovacích kvapalín s rôznou polaritou. Pevnosť adhéznych spojov v odlupovaní v systéme modifikovaný PE film-polyakrylát bola zisťovaná na dynamometri Instron s uhlom odlupovania 90 °. Bol pozorovaný výrazný rast povrchovej energie a jej polárnej zložky po modifikácii PE pórovitých filmov bariérovou a rádiofrekvenčnou plazmou. Vyššie hodnoty pevnosti adhéznych spojov povrchovej energie boli dosiahnuté po modifikácii PE filmov bariérovou plazmou v porovnaní s rádiofrekvenčnou plazmou. AFM merania povrchovej topografie PE pórovitých filmov modifikovaných bariérovým výbojom ukázali pokles pórovitosti filmov po modifikácii plazmou bariérového výboja, pričom výraznejší pokles pórovitosti bol pozorovaný v prípade použitia kyslíkovej plazmy v provnaní s dusíkovou plazmou. Zmeny v pórovitosti PE filmov boli spôsobené ablačným pôsobením bariérovej plazmy na polymér v priebehu modifikácie.

Práca bola podporená Slovenskou vedeckou agentúrou VEGA, projekt č. 2/7103/27, Grantovou agentúrou AV ČR, projekt č. A 400 500 505) a Ruskou agentúrou pre podporu základného výskumu, projekt č. 07-03-00177.

LITERATÚRA

1. Novák I., Pollák V., Chodák I.: Plasma Proces. Polym. *3*, 355 (2006).
2. Štefečka M., Ráhel J., Černák M., Hudec I., Mikula M., Mazúr M.: J. Mater. Sci. Lett. *18*, 1999 (2007).
3. Elyashevich G. K., Karpov E. A., Rozova E. Yu.: Polym. Sci. *40A*, 567 (1998).
4. Foldes E., Toth A., Kalman E. Fekete E., Tomasovszky-Bobak A.: J. Appl. Polym. Sci. *76*, 1529 (2000).

2L-06
SYNTÉZA DERIVÁTŮ 3,5-DIAMINOPYRAZOLŮ S POTENCIONÁLNÍ BIOLOGICKOU AKTIVITOU NA CDK9

PETR CANKAŘ[a] a VLADIMÍR KRYŠTOF[b]

[a] Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého,Tř. Svobody 8, 771 46 Olomouc, [b] Laboratoř růstových regulátorů, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci & Ústav experimentální botaniky AV ČR, Šlechtitelů 11, 783 71 Olomouc
cankar@orgchem.upol.cz

V posledních letech bylo zjištěno[1,2], že 3,5-diamino-4--arylazopyrazoly vykazují biologickou aktivitu na cyklin-dependentní kinasy s vysokou selektivitou k CDK9. U dosud nejúčinnějšího derivátu CAN508 byly provedena měření potvrzující kompetitivní inhibici a pomocí rentgeno-strukturní analýzy bylo nalezeno konformační uspořádání inhibitoru ve vazebném místě.

Na základě zjištěné biochemické aktivity byl derivát CAN508 vybrán jako výchozí látka pro další obměňování struktury s ohledem na zvyšování inhibičního účinku a selektivity na CDK9. Z tohoto důvodu byly u sloučeniny CAN508 provedeny předběžné modelové studie acylačních reakcí, které ukázaly, že se acylová skupina neváže na jednu z amino skupin v poloze 3 nebo 5, nýbrž na dusíkový atom pyrazolového skeletu. Aby bylo možné připravit acyl deriváty substituované na jedné z těchto amino skupin, bylo nutné použití chránící skupiny, která zamezí substituci na pyrazolovém dusíku.

Dalším směrem, který je intenzívně studován, je záměna azo skupiny spojující benzenový a pyrazolový cyklus. Jednou z mnoha možností je např. reakce aminomalondinitrilu s acylhalogenidy za vzniku prekurzorů derivátů pyrazolu, kdy azo skupina je zaměněna amidickou skupinou. Jinou možností je příprava derivátů, kde linker tvoří pouze methylenová skupina. Zde se vychází z kondenzační reakce patřičných derivátů aromatických aldehydů a malondinitrilu, následnou redukcí dvojné vazby vzniklé kondenzací a finální cyklizací pomocí hydrazinu se připraví odpovídající deriváty s methylenovou skupinou.

Za účelem přípravy většího množství derivátů je také studována možnost pararelní syntézy na pevné fázi pomocí kombinatoriální chemie.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT ČR MSM6198959216.

LITERATURA

1. Kryštof V., Cankař P., Fryšová I., Slouka J., Kontopidis G., Džubák P., Hajdúch M., Srovnal J., de Azevedo W. F. Jr., Orság M., Paprskářová M., Rolčík J., Látr A., Fischer P. M., Strnad M.: J. Med. Chem. *49*, 6500 (2006).
2. Cankař P., Fryšová I., Kryštof V., Lenobel R., Slouka J., Strnad M., Fisher P. M.: PCT Intl. Patent Appl. Publ. 2006024858 A1, 1 October 2004.

2L-07
ZLÚČENINY OBSAHUJÚCE 2-OXAZOLÍNOVÚ A NENASÝTENÚ SKUPINU V MOLEKULE

JOZEF LUSTOŇ a JURAJ KRONEK

Ústav polymérov, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava, SR
upollust@savba.sk

Náš doterajší záujem bol orientovaný na funkčné deriváty 2-oxazolínov a ich polymerizáciu adičnými reakciami, ich využitím na modifikáciu polymérov reakciami s funkčnými skupinami na hlavnom reťazci, ale aj reakciami s koncovými skupinami. V prípade, keď sa zakomponuje do molekuly aj dvojitá väzba, získavame ďaľšiu dimenziu do štruktúry makromolekuly, ktorá sa dá využiť na radikálové alebo fotochemické reakcie. Dvojitá väzba v molekule monoméru môže byť vo vonkajšej sfére, alebo môže byť vo vnútornej sfére. Okrem toho, dvojitú väzbu možno inštalovať do molekuly vo východzích surovinách, alebo ju generovať priamo v procese syntézy.

Príkladom syntézy monoméru s dvojitou väzbou vo vonkajšej sfére sú napríklad alylétery 2-oxazolínov, ktoré boli pripravené z alkoholov v podmienkach PTC katalýzy[1], alebo kondenzačné produkty paraformaldehydu s 2-alkyl-2-oxazolínmi za vzniku 2-[1,1-bis(hydroxymetyl)alkyl]-2-oxazolínov, ktoré možno termicky dehydratovať na nenasýtené 2-oxazolíny[2,3].

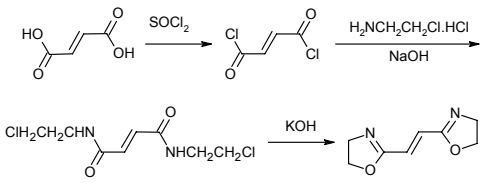
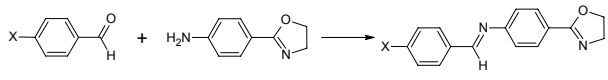


Schéma 1. **Príprava derivátov kyseliny fumarovej**

Príkladom syntézy s využitím vopred zabudovanej dvojitej väzby je príprava bis-(2-oxazolínu) z kyseliny fumarovej (Schéma 1) a generovanie dvojitej väzby v priebehu reakcie je demonštrované na kyslo katalyzovanej reakcii 2-(4-aminofenyl)-2-oxazolínu s aldehydmi alebo dialdehydmi (Schéma 2).



X= OH, OCH_3, $COOCH_3$

Schéma 2. **Príprava azometínov s 2-oxazolínovou skupinou**

Autori ďakujú za finančnú podporu Agentúry na podporu vývoja a výskumu (projekt č. APVV-003206) a grantovej agentúre VEGA (č. projektu 2/6117/28).

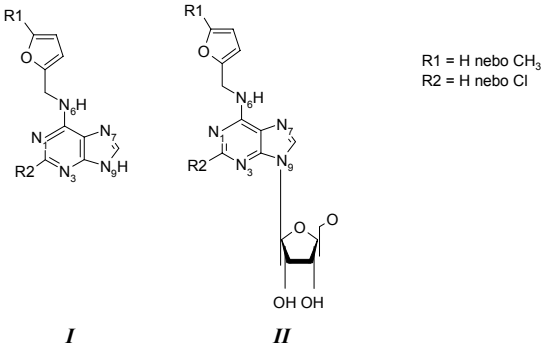
LITERATÚRA
1. Lustoň J., Boehme F., Komber H.: Des. Monomers Polym. *2*, 325 (1999).
2. Wehrmeister H. L.: US3466309 (1969).

2L-08
DERIVÁTY KINETINU A KINETINRIBOZIDU – MONOKRYSTALOVÁ STRUKTURNÍ A MULTINUKLEÁRNÍ NMR STUDIE

RADKA NOVOTNÁ[a], IGOR POPA[b] a ZDENĚK TRÁVNÍČEK[a]

[a] *Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, Křížkovského 10, 771 47 Olomouc,*
[b] *Laboratoř růstových regulátorů, Univerzita Palackého & Ústav experimentální botaniky AVČR, Šlechtitelů 11, 783 71 Olomouc*
radka.novotna@upol.cz

Naše studie se zabývala syntézou a fyzikálně-chemickou charakterizací derivátů kinetinu (6-furfuryladeninu) a kinetinribozidu (6-furfuryladenosinu) (viz obr. 1). Multinukleární NMR spektroskopie odhalila existenci dynamické tautomerní rovnováhy v roztoku dimethyl sulfoxidu pro zmíněné sloučeniny. Bylo zjištěno, že zatímco u samotného kinetinu (***I,*** R1 = H nebo CH_3, R2 = H) jsou preferovány 9H-amino and 7H-amino tautomerní formy v poměru 10:1, u derivátu kinetinu s R2 = Cl jsou navíc přítomny tautomerní formy N6-H-amino a N1-H-imino. Výše zmíněné izomery jsou pak v poměru 10:1:5:2. V případě derivátů kinetinribozidu (***II,*** R1 = H nebo CH_3, R2 = Cl) jsou pak jednotlivé tautomerní formy v poměru 8:2. Tato rozdílnost je pravděpodobně způsobena přítomností atomu chloru v poloze C2 na purinovém skeletu, který svou elektronegativitou přispívá k redistribuci elektronové hustoty na purinovém skeletu. Byla stanovena molekulová a krystalová struktura N6-(5-methylfurfuryl)adeninu a 2-chlor-N6-(5-methylfurfuryl)adenosinu, jejichž strukturní parametry budou diskutovány v rámci prezentace.



I ***II***

Obr. 1. **Studované deriváty kinetinu (*I*) a kinetinribozidu (*II*)**

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6198959218.

2L-09
VYUŽITÍ α-HALOGENKETONŮ PRO SYNTÉZU HETEROCYKLICKÝCH SLOUČENIN

PAVEL HRADIL

Katedra organické chemie, Universita Palackého, Třída Svobody 8, 771 46 Olomouc
hradil@orgchem.upol.cz

Halogenketony jsou velice reaktivní látky všestranně využitelné v organické syntéze. Jejich syntéza i reakce jsou intenzivně studovány a byly zpracovány i v různých starších i novějších přehledech[1,2]. Během přednášky budou diskutovány metody jejich přípravy jak klasickou přímou bromací bromem, selektivními bromačními činidly, tak budou probrány i další možnosti jejich přípravy. V další části přednášky bude diskutováno jejich použití v syntéze heterocyklických sloučenin.

Vedle zmiňovaného použití α-halogenderivátů jsou k této syntéze využívány rovněž jejich deriváty. Velmi často používané jsou např. azidoderiváty, diazo sloučeniny a deriváty α- amino a α-hydroxyketonů. V průběhu přednášky budou vybrány zajímavé reakce z literatury, ale hlavní pozornost bude věnována především derivátům α-amino a α-hydroxyketonů, které se využívají na katedře organické chemie UP Olomouc jako výchozí sloučeniny pro syntézu různých heterocyklických sloučenin, především derivát chinolonů (Schéma 1)[3].

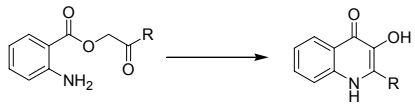


Schéma 1

Tyto sloučeniny vykazují celou řadu biologických aktivit, především aktivitu cytostatickou, antivirovou a antiprotozoální
V případě, že podmínky cyklizace byly modifikovány a reakce probíhala v kyselně octové za přítomnosti octanu amonného, docházelo v závislosti na substituci aminoskupiny v části anthrailové kyselině ke vzniku celé řady různých heterocyklických látek (Schéma 2)[4,5].

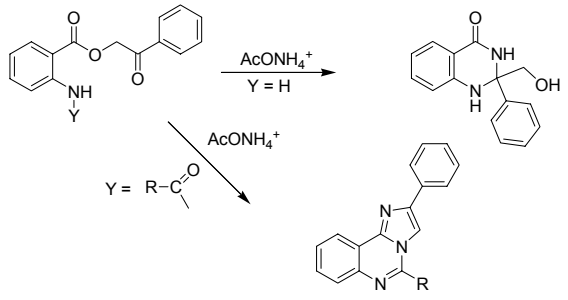


Schéma 2

Obdobně jako v případě cyklizace fenacylesterů kyseliny anthranilové i v případě fenacylanthranilamidu kyseliny anthranilové byl pozorován vznik 3-aminochinolonu. V tomto případě se ale podařilo získat širší spektrum sloučenin, včetně diazepinonu (Schéma 3)[6].

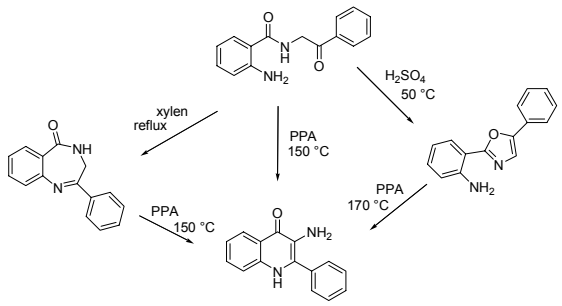
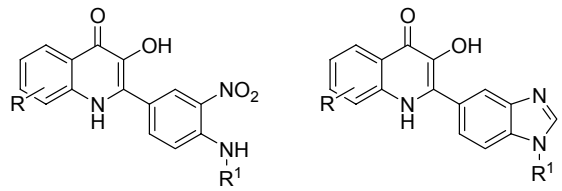


Schéma 3

Většina 3-hydroxychinolonů vykazuje nějako biologickou aktivitu. Jedněmi z posledních publikovaných výsledkem biologického testování těchto látek jsou sloučeniny na obr. 1. Tyto látky vykazují vedle zmiňovaných biologických účinků i aktivitu protizánětlivou[7].



Obr. 1.

V průběhu přednášky budou rovněž zmíněny syntézy další heterocyklické sloučeniny připravené na katedře zmiňovanými metodami.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6198959216.

LITERATURA

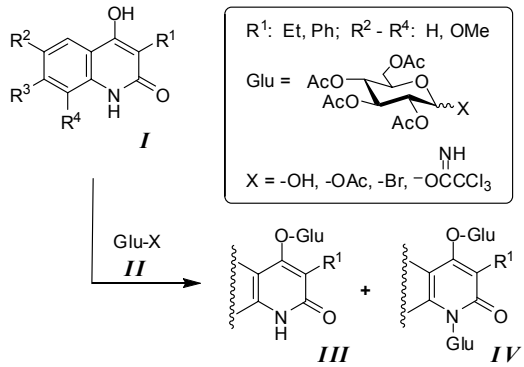
1. Hradil P., Hlaváč J.: *Modern Approaches to the Synthesis of O- and N-Hetereocycles, Synthesis of nitrogen and oxygen-containing heteroaromatic compounds from a-substituted ketones*, Vol 2, s. 173, Research Signpost, Kerala 2007.
2. Erian A. W., Sherif S. M, Gaber H. M.: Molecules *8*, 793 (2003).
3. Hradil P., Jirman J.: Collect.Czech. Chem. Commun. *60*, 1357 (1995).
4. Hradil P., Grepl M., Hlaváč J., Lyčka A.: Heterocycles *71*, 269 (2007).
5. Hradil P., Kvapil L., Hlaváč J., Weidlich T., Lyčka A.: J. Heterocycl. Chem. *37*, 831 (2000).
6. Hradil P. Grepl M., Hlavac J., Soural M., Malon M., Bertolasi V.: J. Org. Chem. *71*, 819 (2006).
7. Krejčí P., Hradil P., Hlaváč J., Hajduch M.: PCT Int. Appl. WO2008028427.

2L-10
TOWARD SOME SACCHARIDE FUNCTIONALIZED QUINOLIN-2(1*H*)-ONES

ROMAN KIMMEL[a], JANEZ KOŠMRLJ[b], and STANISLAV KAFKA[a,*]

[a] Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlin, 762 72 Zlin, Czech Republic, [b] Faculty of Chemistry and Chemical Technology, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia
kimmel@ft.utb.cz, kafka@ft.utb.cz

Despite the fact that saccharide functionalized quinoline derivatives gain considerable interest as they have been found in the nature and possesses interesting bioactivities including HIV-1 reverse transcriptase inhibition[1] and antimalarial activity[2], the syntheses of these compounds have not yet been fully explored. To our knowledge, no glycosylation of *N*-unsubstituted 4-hydroxyquinolin-2-(1*H*)-ones has so far been reported, for example.



Herein, we report our study of glucosylatin of 3-substituted-4-hydroxyquinoline-2(1*H*)-diones (***I***) with different glucosyl donors (***II***). Depending on the reaction conditions and glucosyl donor, monoglucoside ***III***, diglucoside ***IV***, or a mixture of both (***III*** and ***IV***) could be obtained. Structural integrity and the configuration at the anomeric carbon atom have been determined by 1D and 2D NMR spectroscopy.

This study was supported by the Czech Science Foundation (Grant No. 203/07/0320), by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Project MSM7088352101 and Joint Project Nr 9-06-3 of Programme KONTAKT), and the Slovenian Research Agency (Projects P1-0230-0103 and Joint Project BI-CZ/07-08-018).

REFERENCES

1. Matta A. D., Santos C. V. B., Pereira H. S., Frugulhetti I. C. P. P., Oliveira M. R. P., Souza M. C. B. V., Moussatché N., Ferreira V. F.: Heteroatom. Chem. *10*, 197 (1999).
2. Suzuki H., Nagasawa H., Igarashi I., Igarashi M., Tanaka I., Suzuki N.: Jpn. Kokai. Tokkyo Koho JP 2006056872, 02 March 2006; Chem. Abstr. *144*, 205733 (2006).

2L-11
SYNTÉZA IMOBILIZOVANÝCH FOSFOROVÝCH LIGANDŮ

RICHARD ŠEVČÍK a PAVEL PAZDERA

Centrum pro syntézy za udržitelných podmínek a jejich management, Ústav chemie, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno
sevcik@chemi.muni.cz, pazdera@chemi.muni.cz

Fosfinové a fosfitové ligandy byly hojně využity jako prekurzory pro syntézu četných komplexních sloučenin[1,2], které našly významné využití jako katalyzátory nejrůznějších syntéz a průmyslových výrob. Bylo zjištěno, že fosfitové komplexy obsahující nikl v oxidačním stavu 0 vykazují katalytickou aktivitu při adičních reakcích, z nichž jednou z nejvýznamnějších je adice kyanovodíku na násobnou vazbu. Katalyzátorem takových reakcí jsou nejčastěji tetrakisfosfitové komplexy niklu obecného vzorce $Ni[P(OR)_3]_4$[2]. Vlastnosti a katalytická aktivita komplexů je silně závislá na povaze substituentů na aryloxyfosforovém ligandu. Hydrokyanační reakce se využívají pro výrobu průmyslově významných sloučenin obsahujících nitrilovou skupinu, které jsou důležitými průmyslovými prekurzory. Mechanismus Ni^0 katalyzovaných hydrokyanačních reakcí byl v minulosti podrobně studován. Bylo prokázáno, že během reakce tetrakisfosfitové Ni^0-komplexy podléhají disociaci, přičemž dochází k postupnému odštěpení až dvou fosfitových ligandů, na jejichž místo se pak váže adovaný kyanovodík a nenasycený uhlíkatý substrát (např. alken, alkadien, alkyn)[3,4]. Z tohoto důvodu je nutné do reakční směsi dodávat určité množství volného ligandu, aby byla zachována stechiometrie nutná pro obnovu komplexu. Tímto dochází k postupné degradaci katalyzátoru, který se navíc musí po ukončení reakce z roztoku komplikovaně odstraňovat. Uvedené nevýhody by bylo možné odstranit použitím imobilizovaných Ni^0-komplexů. Základním předpokladem pro přípravu takového katalyzátoru je imobilizace vybraných fosfitových ligandů na modifikovaném polymerním nosiči. Takto připravené Ni^0-komplexy by následně mohly být s výhodou využity jako heterogenní katalyzátory nové generace pro kontinuální hydrokyanační reakce i v průmyslových maloprovozech.

V příspěvku bude ukázána možnost imobilizace fosfitových ligandů roubováním na vybrané kopolymerní nosiče.

Tato práce vznikla za podpory grantu Ministerstva průmyslu a obchodu ČR 2A-1TP1/090.

LITERATURA

1. Iyoda M., Tanaka S., Otani H., Nose M., Oda M.: J. Am. Chem. Soc. *110*, 8494 (1988).
2. Vahrenkamp H., Dahl L. F.: Angew. Chem. Int. Edn. *8*, 144 (1969).
3. Seidel W. C., Tolman C. A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. *415*, 201 (1983).
4. Tolman C. A., Seidel W. C., Druliner J. D., Domaille P. J.: Organometallics *3*, 33 (1984).

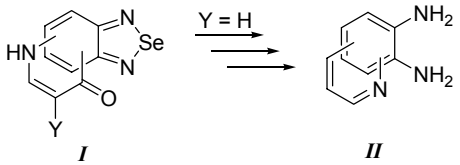
2L-12
PRÍPRAVA A VYUŽITIE ANGULÁRNE ANELOVANÝCH SELENADIAZOLOCHINOLÓNOV

MAROŠ BELLA a VIKTOR MILATA

Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovenská republika
maros.bella@centrum.sk, viktor.milata@stuba.sk

V súčasnej dobe sa venuje značná pozornosť selénovým heterocyklom, pretože mnohé z nich vykazujú zaujímavú biologickú aktivitu[1] a optoelektronické vlastnosti[2]. Selenaheterocykly, hlavne 2,1,3-benzoselenadiazoly, našli svoje využitie aj v syntéze dusíkatých heterocyklov ako benzimidazoly, benztriazoly, chinoxalíny a pod[3].

Našim cieľom bolo pripraviť angulárne anelované selenadiazolochinolóny ***I***, a tak sa pokúsiť skombinovať biologické účinky chinolónov s potenciálne biologicky účinným 1,2,5-selenadiazolovým jadrom. Kľúčové intermediáty v syntéze cieľových molekúl predstavujú amino-2,1,3-benzoselenadiazoly, ktoré boli zosyntetizované z dobre dostupných zlúčenín. Nukleofilná vinylová substitúcia alkoxymetylénových derivátov aminobenzoselenadiazolmi poskytla prekurzory selenadiazolochinolónov. Následná termická cyklizácia získaných prekurzorov v podmienkach Gouldovej-Jacobsovej reakcie viedla k cieľovým selena-diazolochinolónom. Nesubstituované selenadiazolochinolóny predstavujú východiskové zlúčeniny v syntéze *o*-diaminochinolínov ***II***, dôležitých prekurzorov dusíkatých heterocyklov.



I ***II***

Y = H, CN, $COCH_3$, COOH, COOMe, COOEt

Táto práca bola finančne podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja č.g. APVV-0055-07 a Grantovou agentúrou VEGA č. g. 01/0225/08.

LITERATÚRA

1. Młochowski J., Kloc K., Lisiak R., Potaczek P., Wójtowicz H.: Arkivoc (*iv*), 14 (2007).
2. Velusamy M., Thomas K. R. J., Lin T. J., Hsu Y.-Ch.: Org. Lett. *7*, 1899 (2005).
3. Grivas S.: Current Org. Chem. *4*, 707 (2000).

2L-13
ORGANOKATYZÁTORY A IÓNOVÉ KVAPALINY – ÁNO, ČI NIE?

ŠTEFAN TOMA

Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského, Mlynská dolina CH-2, 842 15Bratislava, Slovensko
toma@fns.uniba.sk

V prednáške bude podaná stručná charakterizácia iónových kvapalín a naznačené ich využitie v organickej syntéze. Taktiež bude vysvetlené čo sú to organokatalyzátory a kde môžu nájsť použitie.

Na prácach z vlastného pracoviska bude dokumentované, či je výhodné použiť iónové kvapaliny aj pre organokatalyzované reakcie, alebo nie. Stručne sa uvedú aj príklady neobvyklého chovania sa iónových kvapalín a pokusom o vysvetlenie.

Tato práca vznikla v rámci grantu VEGA (grant No. 1/3569/06).

LITERATÚRA

1. Kotrusz P., Kmentová I., Gotov B., Toma Š., Solčaniová E.: Chem. Commun. *2002*, 2510.
2. Kotrusz P., Toma Š., Schmalz H. G., Adler A.: Eur. J. Org. Chem. *2004*, 1577.
3. Kotrusz P., Alemayehu S., Toma Š., Schmalz H. G., Adler A.: Eur. J. Org. Chem. *2005*, 4909.
4. Mečiarová M., Toma Š., Kotrusz P.: Org. Biomol. Chem., *4*, 1420 (2006).
5. Mečiarová M., Toma Š.: Chem. Eur. J. *13*, 1268 (2007).
6. Mečiarová M., Toma Š., Berkessel A.,Koch B.: Lett. Org. Chem. *3*, 437 (2006).
7. Mečiarová M., Hubinská K., Toma Š., Berkessel A., Koch B.: Monatsh. Chem. *138*, 1198 (2007).

2L-14
SYNTHESIS OF 2'-DEOXY-URIDINE ANALOGUES BY THE ALKYNE-AZIDE „CLICK" REACTION AND THEIR INFLUENCE ON THE DUPLEX STABILITY

LUCIE SPÁČILOVÁ[a] and POUL NIELSEN[b]

[a] Department of Organic chemistry, Faculty of Sciences, Palacky University, Tř. Svobody 8, 772 00 Olomouc,
[b] Department of Chemistry, University of Southern Denmark, Campusvej 55, DK-5230 Odense
spacilova@orgchem.upol.cz

The modified 2'-deoxy-uridine analogues with substituted *m* (or *p*) – phenyltriazole moiety in position 5 were successfully synthesized through the application of click chemistry. For these, phosphoramidites (Fig. 1) were synthesized and employed in solid-phase oligonucleotide synthesis. The T_m values demonstrated that single modifications lead to decreased duplex stability, while the stacking of four consecutive modifications leads to enhanced duplex stability, especially for DNA:RNA-duplex. These results as well as molecular modelling showed us resemblances to the unsubstituted phenyl derivative, which was reported earlier[1].

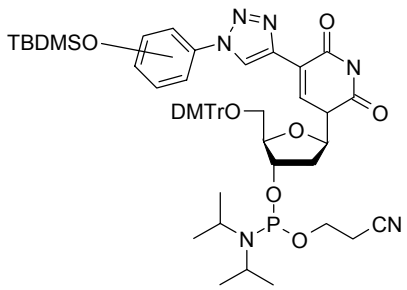


Fig. 1. **Structure of phosphoramidites**

This work was supported by the Sixth Framework Program Marie Curie Host Fellowships for Early Stage Research Training under contract number MEST-CT-2004-504018 and by the Nucleic Acid Centre, which is funded by The Danish National Research Foundation for studies on nucleic acid chemical biology

REFERENCE

1. Kočalka P., Andersen N. K., Jensen F., Nielsen P.: Chem. Bio. Chem. *8*, 2106 (2007).

2L-15
NOVÉ POLYFUNKČNÉ INICIÁTORY NA PRÍPRAVU POLY(2-OXAZOLÍNOV) S VETVENOU ŠTRUKTÚROU

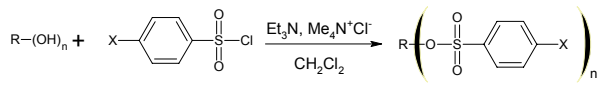
JURAJ KRONEK[a], JOZEF LUSTOŇ [a], AGNIESZKA KOWALCZUK[b] a ANDRZEJ DWORAK[b]

[a] Ústav polymérov, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava, Slovensko, [b] Centre of Polymer and Carbon Materials, Polish Academy of Sciences, M.Curie-Sklodowskiej 34, 41-819 Zabrze, Poland
upolkron@savba.sk

V súčasnosti je v centre záujmu príprava materiálov šitých na mieru. Jedným z parametrov ovplyvňujúcich vlastnosti polymérov je aj topológia molekúl. Polyméry s vetvenou štruktúrou predstavujú skupinu makromolekulových látok s osobitnými roztokovými vlastnosťami ako aj obsahom väčšieho množstva reaktívnych skupín na periférii makromolekuly[1]. Uvedené vlastnosti môžu byť využité v rôznych aplikáciách, napríklad v nanotechnológiách, cielenom transporte a uvoľňovaní liečiv a pod. Príkladom polymérov s vetvenou štruktúrou sú dendriméry, hypervetvené polyméry, hviezdicové a rebríčkové polyméry a pod.

Jednou z metód využívajúcich sa pri príprave polymérov s vetvenou štruktúrou je „grafting from" využívajúca multifunkčný iniciátor, na ktorom sa následne polymerizujú ramená požadovaného polyméru[2]. V našej práci boli uvedeným spôsobom pripravené hviezdicové polyméry s poly(2-etyl-2-oxazolínovými) ramenami. Ako multifunkčné iniciátory sa

zvolili arénsulfonáty polyfunkčných alkoholov, ako aj arénsulfonáty hypervetveného polyglycerolu. Iniciátory sa pripravili esterifikáciou polyalkoholov p-toluénsulfonylchloridom a *p*-nitrobenzénsulfonylchloridom v pyridíne alebo modifikovaným postupom v prítomnosti trietylamínu a tetrametylamínu-hydrochloridu.



X=CH_3, NO_2, n=3, 4, 6, 13

Schéma 1. **Príprava multifunkčných iniciátorov**

Pripravené iniciátory boli charakterizované NMR, UV a IČ spektroskopiou. Účinnosť naviazania iniciačnej skupiny sa určila z NMR spektier ako aj z GPC. Pripravené iniciátory sa použili na prípravu hviezdicových polymérov katiónovou polymerizáciou 2-etyl-2-oxazolínu.

Práca vznikla v rámci projektu bilaterárnej spolupráce ústavov SAV a PAV. Autori tiež ďakujú za finančnú podporu Agentúry na podporu vývoja a výskumu (projekt č. APVV-003206).

LITERATÚRA

1. a) Nishiyama N., Kataoka K.: Pharm. Therapeutic *112*, 630 (2006), b) Riess G.: Prog. Polym. Sci. *28*, 1107 (2003).
2. Ishizu K., Kojima T., Ohta Y., Shibuya T.: J. Colloid Interface Sci. *272*, 76 (2004).

2L-16
MONTMORILLONIT V KOMPOZITOCH NA BÁZE POLYKAPROLAKTÓNU

IVICA JANIGOVÁ[a], DANIELA MOŠKOVÁ[a], KATARÍNA CSOMOROVÁ[a] a FRANTIŠEK LEDNICKÝ[b]

[a] Ústav polymérov SAV, Dúbravská cesta 9, 842 36 Bratislava, Slovenská republika, [b] Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Heyrovského nám. 2, 160 06 Praha, Česká republika upoljani@savba.sk

Rastúci záujem verejnosti o životné prostredie viedol v posledných rokoch k štúdiu a príprave biodegradovateľných polymérnych materiálov. Jeden z biodegradovateľných polymérov, ktorý našiel využitie v biomedicíne a v obalovom priemysle je syntetický, semikryštalický, termoplastický polyester polykaprolaktón (PCL). Množstvo článkov v literatúre je venovaných zlepšeniu fyzikálnych a chemických vlastností PCL pomocou plnív. Veľkú skupinu tvoria anorganické plnivá, predovšetkým montmorillonity (MMT) ako plnivá s vrstevnatou štruktúrou. Vhodnou modifikáciou vrstevnatého MMT alebo matrice dochádza k interkalácii a/alebo exfoliácii vrstiev plniva za vzniku kompozitov a/alebo nanokompozitov so zlepšenými vlastnosťami (mechanické, termické a barierové) už pri malom množstve plniva (do 5 hm.%).

Predložená práca sa zaoberá štúdiom morfológie, mechanických a termických vlastností kompozitov PCL/MMT s možnosťou prípravy nanokompozitov konvenčným miešaním v tavenine. Porovnávali sa tri typy plniva − Nanofil 15, Cloisit 15 ako organicky modifikované MMT s rôznymi amóniovými katiónmi a J10 ako nemodifikovaný MMT. Morfológia pripravených vzoriek sa sledovala metódami elektrónovej mikroskopie (SEM, TEM) a röntgenovou difrakciou, vlastnosti sa charakterizovali termogravimetriou a mechanickými testami.

Mikrografy SEM a TEM pripravených materiálov ukázali prítomnosť interkalovaných a exfoliovaných štruktúr pre vzorky s čiastočne interkalovanými plnivami bez prítomnosti pôvodných častíc (PCL/Nanofil 15 a PCL/Cloisit 15) v celom objeme. Výsledky získané z röntgenovej difrakcie sú v súlade s predchádzajúcimi pozorovaniami − posun hlavného difrakčného píku smerom k nižším hodnotám 2 θ° pre vzorky s organicky modifikovaným plnivom, čo potvrdzuje zväčšenie medzivrstvového priestoru.

Prítomnosť modifikovaných plnív v matrici spôsobila zlepšenie termooxidačnej stability vzoriek (viac ako 90 °C), čo je pravdepodobne spôsobené zhoršenou difúziou kyslíka vzhľadom na prítomnosť interkalovaných a exfoliovaných vrstiev plniva. Na základe získaných výsledkov možno konštatovať, že konvenčným miešaním v tavenine v komôrke plastografu Brabender je možné pripraviť čiastočne exfoliované nanokompozity pri použití organicky modifikovaných montmorillonitov.

Autori ďakujú za finančnú podporu Agentúre na podporu výskumu a vývoja (Grant č. APVV-51-050505) a Slovenskej grantovej agentúre pre vedu (Grant č,VEGA 2/7103/27).