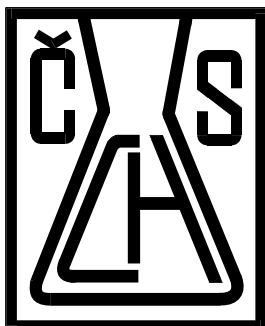


Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



Sborník abstraktů

Konference
Pokroky v organické, bioorganické
a farmaceutické chemii

45. Konference

20. - 22. listopadu 2010

redakce sborníku

Radmila Řápková, Irena Valterová, Vladimír Pouzar a Pavel Drašar

Organizátoři konference si dovolují 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 Chemické listy
Merck, spol. s r.o., Praha
SciTech, spol. s r.o., Praha
Sigma-Aldrich, spol. s r.o., Praha
Teva Czech Industries, spol. s.r.o., Opava
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i., Praha
Vysoká škola chemicko-technologická, Praha
Zentiva, k.s., Praha

∞

Slovo úvodem

Začalo to skromně, v Liblicích, poté na Zvíkově, scházelo se někdy i skromných 30–40 chemiků, někdy i více. Po jistých peripetiích kolem společenských změn v této zemi dokonce leckterý bard pochyboval o potřebnosti takového setkání. Nicméně, doba převedla, že „Liblice“ jsou akce užitečná a zájem, který rok roku roste a svědčí i o tom, že akce si udržela Česko-Slovenský charakter a že chemici z dotčených oborů souhlasí s tím, že pokud má v těchto zemích někdo něco k předvedení, je třeba ukázat to v „Liblicích“. Je to vidět i na číslech, letos máme na konferenci rekordních 168 účastníků, 8 plenárek, 23 krátkých sdělení a 104 posterů.

Ojedinelé diskuse se vedly i o tom, zda přednášky a sdělení mají být v angličtině či nikoliv. Stanovisko organizátorů je jednoduché a souhlasné s politikou redakce Chemických listů, je třeba, aby odborná čeština a slovenština byly vzdělávány mimo jiné i proto, aby v těchto jazycích bylo možno obor vyučovat. Proto i nadále budou „Liblice“ nejlepší národní konferencí v oboru a nikoli jednou z mnoha (lokálních a nedůležitých) konferencí mezinárodních.

S tím jazykem národním souvisí i emocionální trápení nad jevem, který snad začíná být módní. Autoři, jejichž jména a příjmení obsahují znaky s diakritickými znaménky, snad podněcováni snahou o světovost, píší svá jména tak, jakoby dnešní počítače již diakritická znaménka nedovedly. Výmluva, že databáze znaménka nepoužívají je lichá, podívejte se na Scopus. Karel Havlíček a další národovci by jistě nad tímto jevem zalomili rukama, roztrhli si roucho ve dvě, ba i propadli v hluboký pláč.

Máme naše jazyky národní a vzdělávejme je v našich oborech a pečujme o ně tak, aby z nich nevznikaly anglo-počítačovo-nediakritické hatlamatilký a aby byly i do budoucna ozdobou člověka kulturního, vzdělaného a osvíceného.

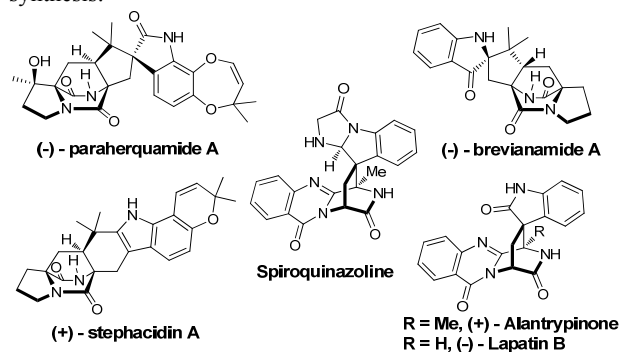
Pavel Drašar

SYNTHETIC STUDIES TOWARDS COMPLEX BRIDGED ALKALOIDS CONTAINING THE BICYCLO[2.2.2]DIAZAOCTANE CORE STRUCTURE

TYNCHTYK AMATOV, ULLRICH JAHN*

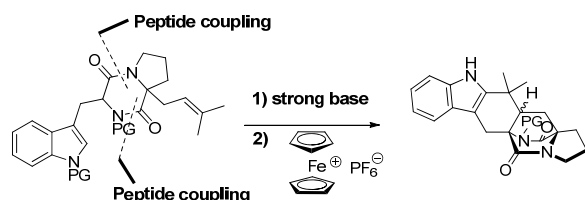
*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR,
Flemingovo nam. 2, 166 10 Prague 6
amatov@uochb.cas.cz*

The bicyclo[2.2.2]diazaoctane motif is common to families of prenylated indole alkaloids¹ such as breviranamides, paraherquamides, stephacidins and as well as quinazolinone alkaloids² like alantrypinone, lapatine B and spiroquinazoline. A wide range of useful bioactivities and their complex structures made these alkaloids appealing targets for total synthesis:^{1,2}



Scheme 1. Alkaloids containing the bicyclo[2.2.2]diazaoctane motif

In our proposed approach we aim to apply radical cascade cyclizations to generate the complex core skeleton of these alkaloids rapidly from simple starting materials to develop new and efficient approaches to these natural products:



Scheme 2. Proposed approach toward the Stephacidin A core structure

Herein we present initial results of model studies towards the synthesis of the bicyclo[2.2.2]diazaoctane core structure by tandem radical processes.

REFERENCES

1. Miller K.A., Williams R.M.: *Chem. Soc. Rev.* 38, 3160 (2009).
2. Chen Z., Fan J., Kende A. S.: *J. Org. Chem.* 69, 79 (2004).

ŠTÚDIUM SUPRAMOLEKULÁRNYCH KOMPLEXOV CUCURBIT[6]JURILU POMOCOU NMR SPEKTROSKOPIE A VÝPOČTOVEJ CHÉMIE

**MARTIN BABINSKÝ^a, PETR KULHÁNEK^a,
VIKTOR KOLMAN^b, VLADIMÍR ŠINDELÁŘ^b,
RADEK MAREK^{a,b}**

*^a Národní centrum pro výzkum biomolekul, Kamenice 5/A4,
625 00, Brno; ^b Ústav chemie, Přírodovědecká fakulta,
Masarykova Univerzita, Kamenice 5/A8, 625 00 Brno
230018@mail.muni.cz*

Komplexy cucurbiturilov s různými organickými molekulami patria v súčasnosti medzi najintenzívnejšie študované supramolekulárne útvary¹. Schopnosť cucurbiturilov tvoriť mimoriadne stabilné komplexy s rozličnými kladne nabitými zlúčeninami ich predurčuje k využitiu ako farmakofory, katalyzátory a modelové systémy v bioorganickej chémii.

Táto štúdia sa zamerala na preskúmanie interakcie 1-pentylpyrazínia (**I**) a 1-pentyl-4-fenylpyridínia (**II**) s cucurbit[6]jurilom. Cieľom bolo vysvetliť zmeny NMR chemických posunov jadier ¹H a ¹⁵N v hosťovských molekulách pri komplexácii pomocou metód molekulovej dynamiky a kvantovo-chemických výpočtov.

Teoretické štruktúrne modely týchto komplexov boli získané pomocou molekulovo-dynamickej metódy ABF² (adaptive biasing force). Takto získané štruktúry sa využili pri výpočtoch chemických posunov a elektrónových hustôt pomocou metód kvantovej chémie. Získané dáta sú porovnané s experimentom a na ich základe sa diskutuje možný vplyv prítomnosti cucurbit[6]jurilu na rozloženie elektrónovej hustoty v ligandoch a na jadrové magnetické tienenie.

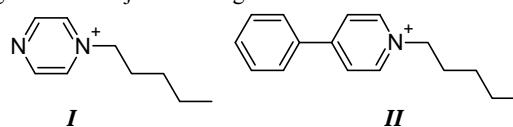


Schéma 1

LITERATÚRA

1. Lagona J., Mudhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 4844 (2005).
2. Darve E., Pohorille A.: *J. Chem. Phys.* 115, 9169 (2001).

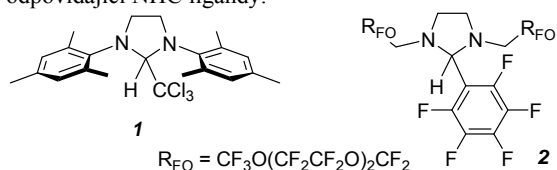
NHC LIGANDY: PREKURZORY A APLIKACE VE FLUOROVÝCH KOMPLEXECH PŘECHODNÝCH KOVŮ

MARIO BABUNĚK, VERONIKA SKALICKÁ, JANA PATEROVÁ, EVA VRBKOVÁ, JAROSLAV KVÍČALA

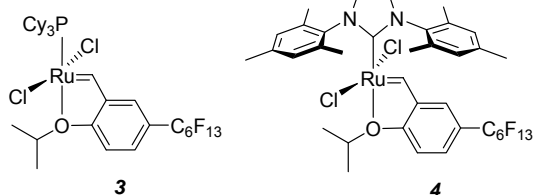
*Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5,
166 28 Praha 6
babunekm@vscht.cz*

V současné době se zabýváme přípravou fluorových variant Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru a jejich aplikacemi v homogenní katalýze.

S cílem získat vhodné katalyzátory 2. generace jsme studovali metody přípravy polyfluorovaných NHC ligandů a jejich komplexace. Klíčový krok pro přípravu NHC ligandů je založen na reakci fluorovaného aminu s glyoxalem. Vzniklý diimin je redukován na diamin a následně transformován na imidazolidiny, které slouží jako prekurzory pro vznik karbenů. Reakce s triethyl-orthoformiátem v kyselém prostředí tak poskytla dihydroimidazolium-chlorid, ze kterého jsme reakcí s CHCl_3 a KOH připravili klíčový intermediát **1**. Alternativní cesta spočívající v reakci diaminu připraveného z triflátu fluorovaného polyetheru s pentafluorobenzaldehydem vedla ke vzniku pentafluorfenylovaného imidazolidinu **2**. Pomocí NMR spektroskopie jsme studovali transformaci těchto intermediátů na odpovídající NHC ligandy.



Dále jsme se zaměřili na modifikaci spodní části Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru zavedením jednoho nebo více fluorovaných řetězců na aromatické jádro isopropoxybenzylidenného ligandu a syntetizovali komplexy **3** a **4**.



Pro katalyzátor **3** jsme pomocí NMR spektroskopie studovali metateze modelových substrátů, a to diethyl diallyl-, allylmethyl-, a dimethylmalonátu při 30 °C v CD_2Cl_2 nebo při 70 °C v toluenu- d_8 . Zatímco v případě diethyl diallylmalonátu probíhala reakce rychle s 99% konverzí, pro allylmethyl- a dimethylmalonát stabilita fluorovaného katalyzátoru **3** nebyla dostatečná a metateze neproběhla.

Děkujeme GA ČR (grant č. 207/10/1533) a MŠMT (výzkumné centrum LC 06070, výzkumný záměr č. 6046137301) za finanční podporu.

SYNTEZA 2'-DEOXYRIBO-C-NUKLEOSIDŮ ODVOZENÝCH OD THIOFENU A FURANU

JAN BÁRTA^a, MICHAL HOCEK^{a*}

^a Ústav organické chemie a biochemie, AVČR, v.v.i., Gilead Sciences & IOCB Research Center, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
barta@uochb.cas.cz, hocek@uochb.cas.cz

C-Nukleosidy jsou charakteristické náhradou labilní glykosidické C-N vazby za stabilní a hůře odbourávanou C-C vazbu. Z tohoto plyne jejich využití v rozšíření genetické abecedy¹. Postupy pro syntézu C-nukleosidů² jsou charakteristické nízkým výtěžkem a nízkou anomerní selektivitou. Budou prezentovány nejnovější pokroky ve vývoji modulární metodiky³ syntézy 2'-deoxyribo-C-nukleosidů odvozených od thiofenu a furanu založené na přípravě bromovaných intermediátů a následných transformacích funkčních skupin vedoucích k sériím derivátů, které byly využity k syntéze nových typů trifosfátů C-nukleosidů.

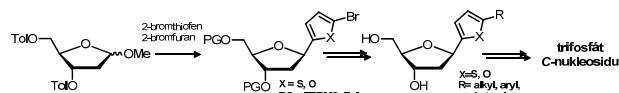


Schéma 1. Obecné schéma přípravy 2'-deoxy-C-nukleosidů a následná transformace na trifosfáty C-nukleosidů.

Tato práce je součástí výzkumného projektu Z4 055 905 a byla podpořena Centrem Biomolekul a komplexních molekulárních systémů (LC512), GA AVČR (IAA400550902) a Gilead Sciences, Inc.

LITERATURA

- (a) Wang L., Schultz P. G.: Chem. Commun. 2002, 1; (b) Henry A. A., Romesberg F. E.: Curr. Opin. Chem. Biol. 7, 727 (2003); (c) Kool E. T., Morales J. C., Guckian K. M.: Angew. Chem. Int. Ed. 39, 990 (2000); (d) Kool E. T.: Acc. Chem. Res. 35, 936 (2002).
- Wu Q. P., Simons C.: Synthesis 2004, 1533.
- (a) Hocek M., Pohl R., Klepetářová B.: Eur. J. Org. Chem. 2005, 4525; (b) Urban M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: J. Org. Chem. 71, 7322 (2006); (c) Joubert N., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: J. Org. Chem. 72, 6797 (2007); (d) Bárta J., Pohl R., Klepetářová B., Ernsting N. P., Hocek M.: J. Org. Chem. 73, 3798 (2008); (e) Bárta J., Slavětinská L., Klepetářová B., Hocek M.: Eur. J. Org. Chem. DOI: 10.1002/ejoc.201000726 (v tisku).

PŘÍPRAVA RŮZNĚ VELKÝCH NANOČÁSTIC OXIDU CERITĚHO PRO BIOMEDICINÁLNÍ POUŽITÍ

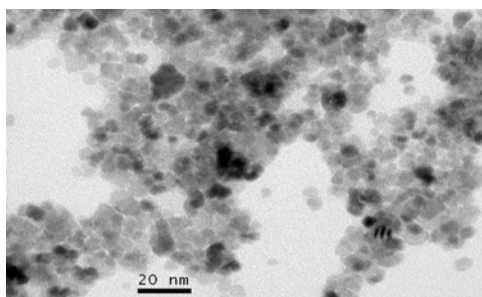
VILÉM BARTUŇEK*, OLGA SMRČKOVÁ

VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
vilem.bartunek@vscht.cz

Redoxní vlastnosti oxidu ceritěho, stejně jako jeho velmi nízká toxicita předurčují tento materiál k použití v biomedicinních aplikacích, zejména kvůli jeho schopnosti interagovat s celou řadou reaktivních radikálů. Tento fakt byl ověřen již přímo *in-vivo* experimenty, například při ochraně očí krys proti degenerativním onemocněním způsobených kumulací různých reaktivních molekul¹. Léčba založená na tomto poznatku by v budoucnu mohla pomoci zabránit slepotě u miliónů lidí po celém světě. Nebezpečím velmi malých

oxidových nanočástic je možnost jejich proniknutí do buňky, kde mohou agregovat a následná reakce buněčných mechanismů může přivodit smrt buňky². Toto záleží zejména na velikosti nanočástic, zejména proto, že menší nanočástice lépe proniknou buněčnou stěnou a také proto, že jsou supraferomagnetické (jednodoménové), což poté způsobí jejich agregaci. Příliš velké nanočástice zase nemají takový léčebný efekt, který je závislý na ploše nanočástic.

V této práci byly vytvořeny nanočástice kubického oxidu ceričitého o velikosti 1,8 nm, 2,2 nm, 5 nm a 8,9 nm. Velmi jemné agregované krystaly oxidu ceričitého byly šlechtěny za varu ve vodě, DMF a DMSO po dobu 5 hodin. Výsledná velikost odpovídá teplotě varu rozpouštědla. Růst nanočástic je vysvětlován kinetickou teorií. Nanočástice byly charakterizovány pomocí: RTG (Scherrerova formule), HRTEM, IČ, RFA. V současné době se na nich provádějí toxikologické testy a jsou připraveny k biomedicínálním experimentům.



Obr. 1. Vyrobené nanočástic pohledem HRTEM

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 6046137302.

LITERATURA

1. Silva G. A.: *Nature Nanotechnol.* 1, 92 (2006).
2. Parka E.-J., Choib J., Parkb Y.-K., Parka K.: *Toxicology* 245, 90 (2008).

SYNTÉZA STAVEBNÍCH JEDNOTEK PRO TVORBU SAMOSKLADNÝCH STRUKTUR

TEREZA BEDNAŘÍKOVÁ, JINDŘICH JINDŘICH

*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 2030/8, 128 40 Praha 2
bednarik@natur.cuni.cz, jindrich@natur.cuni.cz*

V poslední době se supramolekulární chemie rozšířila o chemii supramolekulárních polymerů. Zatímco tradiční polymery jsou tvořeny kovalentními vazbami, supramolekulární polymery jsou tvořeny vazbami nekovalentními¹. V případě supramolekulárních struktur tvořených deriváty cyklodextrinů (CD) je očekávána interakce hostitel – host.

Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy skládající se z $\alpha(1\rightarrow4)$ spojených D-glukopyranosových jednotek.

Významná je především jejich schopnost tvořit inkluzní supramolekulární komplexy s dalšími sloučeninami².

Naše práce je zaměřena na přípravu sady multimerů CD a hostů, obsahujících rigidní jádro s C_3 -symetrií (Schéma). U těchto látek bude studována jejich schopnost tvořit samoskladné struktury.

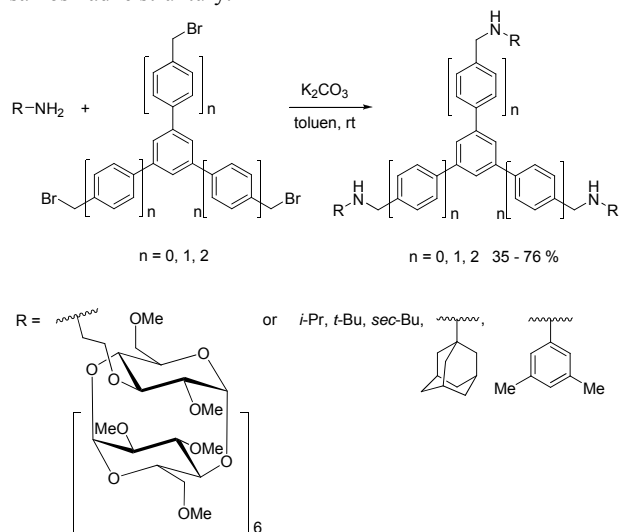


Schéma. Syntéza multimerů CD a hostů

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 62808.

LITERATURA

1. Brunsveld L., Folmer B. J. B., Meijer E. W., Sijbesma R. P.: *Chem. Rev.* 101, 4071 (2001).
2. Szejtli J.: *Chem. Rev.* 98, 1743 (1998).

TOTÁLNÍ SYNTÉZA (-)-METHOXYESTRONU

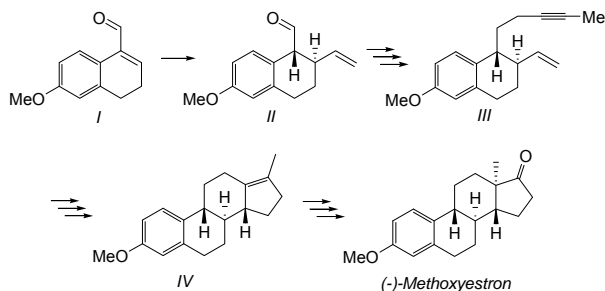
ROBERT BETÍK^a, MARTIN KOTORA^{a,b,*}

^a*Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;* ^b*Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
rbetik@seznam.c, kotora@natur.cuni.cz.*

Totální syntézy přírodních látek patří mezi nejzajímavější oblasti organické chemie. V naší skupině se dlouhodobě věnujeme syntéze látek se steroidním skeletem. Nedávno jsme publikovali nové postupy přípravy derivátů 16-ketoestronu založené na cyklizačních reakcích zprostředkovaných Cp_2ZrBu_2 a $Co(CO)_8$ (cit. ^{1,2,4}). Tato metodika umožnila rovněž diastereo selektivní formální totální syntézu methoxyestronu^{3,4}. Naším dalším cílem bylo vyvinout enantioselektivní syntézu této přírodní látky.

Klíčovou reakcí nového enantioselektivního přístupu byla asymetrická konjugovaná adice vinylmagnesium bromidu na chirální aldímín vzniklý reakcí aldehydu *I* s *tert*-butyl esterem *L-tert*-leucínu, která poskytla opticky čistý vinylaldehyd *II* (ee > 98 %) ³. Ten byl dále převeden na enyn *III* bez ztráty optické čistoty. Pausonova-Khandova reakce následovaná

chemoselektivní redukcí ketoskupiny poskytla⁴ známý tetracyklický derivát *IV*. Epoxidace dvojné vazby a následný přesmyk vzniklého epoxidu v přítomnosti Lewisovy kyseliny poskytl kýžený (-)-methoxyestron. Celkově byla tato látka připravena v 10 krocích z komerčně dostupných látek s celkovým výtěžkem 4 %.



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 1M0508.

LITERATURA

- Herrmann P., Kotora M., Buděšinský M., Šaman D., Císařová I.: *Org. Lett.* 8, 1315 (2006).
- Herrmann P., Buděšinský M., Kotora M.: *Chem. Lett.* 36, 1268 (2007).
- Herrmann P., Buděšinský M., Kotora M.: *J. Org. Chem.* 73, 6202 (2008).
- Betik R., Herrmann P., Kotora M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 646.
- Kogen H., Tomioka K., Hashimoto S., Koga K.: *Tetrahedron Lett.* 21, 4005 (1980).
- Barlett P. A., Johnson W. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7501 (1973).

SYNTEZA ELEKTRONOVĚ BOHATÝCH THIAMAKROCYKLŮ

MICHAL BUCHTA^{a,b}, JANA HODAČOVÁ^{a,b}, JIŘÍ RYBÁČEK^b, IVANA CÍSAŘOVÁ^c, PETR HOLÝ^{a,b}

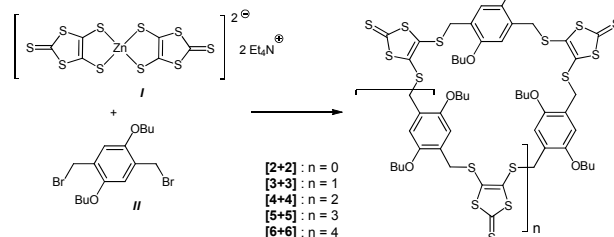
^aÚstav organické chemie VŠCHT Praha, 166 28 Praha 6;

^bÚOCHB AV ČR vv., 166 10 Praha 6; ^cÚstav anorganické chemie, Univerzita Karlova v Praze, 128 43 Praha 2

*petrholy@uochb.cas.cz

Postupnou výstavbou ze dvou typů stavebních bloků, a to z 1,4-bis(brommethyl)benzenu nebo jeho dibutoxylovaného analogu a z 4,5-bis(2-kyanoethylsulfanyl)-1,3-dithiol-2-thionu byly připraveny sírné makrocykly ze [4+4] stavebních jednotek. Elektron-donorové vlastnosti těchto makrocyklů a jejich schopnost formovat vnitřní dutinu o velikosti 10 Å vytvářely vhodné podmínky pro komplexaci rozměrných elektronově deficitních systémů jako například fullerenu C₆₀. Vícetupňová syntéza, založená na postupném odchránění thiolových skupin¹ a jejich následné alkylaci, vedla sice jednoznačně k cílové struktuře makrocyklu, ale byla velmi pracná a málo produktivní.

Proto jsme hledali jednodušší přístup k těmto cyklickým strukturám. Zvolili jsme přímou reakci komplexní zinečnaté soli² *I* s 1,4-bis(brommethyl)-2,5-dibutoxybenzenem *II*. Ze vzniklé směsi se pečlivou chromatografií podařilo oddělit oligomerní acyklické produkty a izolovat členy série makrocyklů s velikostí od [2+2] až po [6+6] stavebních jednotek. Jednotlivé makrocykly byly tímto způsobem získány v čistém stavu a vzhledem k jednoduchosti syntetického přístupu i v uspokojivých výtěžcích.



Tato práce vznikla v rámci výzkumného záměru ZA 055 0506 a za finanční podpory GA AV ČR (grant IAA400550704).

LITERATURA

- Simonsen K. B., Svenstrup N., Lau J., Simonsen O., Mørk P., Kristensen G. J., Becher J.: *Synthesis* 1996, 407.
- Wang C., Batsanov S. A., Bryce M. R., Howard K. A. J.: *Synthesis* 1998, 1615.

NOVÉ CHIRÁLNÍ HYBRIDNÍ ORGANICKO-ANORGANICKÉ MATERIÁLY

KRISTÝNA BÜRGLOVÁ^{a,b}, JANA HODAČOVÁ^a, MICHEL WONG CHI MAN^b, XAVIER CATTOEN^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28

Praha, ^bEcole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8 rue de l'École Normale, 34296 Montpellier Cedex 5

Kristyna.burglova@vscht.cz

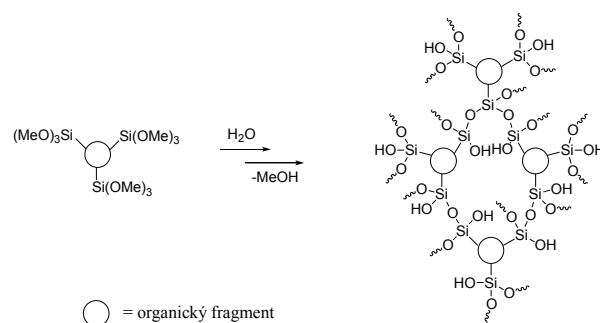


Schéma 1. Vznik hybridních polysilicovoxanů

Hybridní organicko-anorganické materiály jsou látky obsahující organickou a anorganickou složku nesoucí vlastnosti odvozené od obou komponent. V poslední době značnou pozornost přitahují silicovoxanové hybridní materiály, které

se vyznačují specifickými vlastnostmi (optické, elektrické, elektrochemické atd). Velmi zajímavou cestou k získání silseskvioxanových sítí je hydrolytická kondenzace sol-gel organických molekul nesoucích trialkoxysilyl substituenty připojené nehydrolyzovatelnou Si-C vazbou (Schéma 1)^{1,2}. Struktura je kontrolována organickým fragmentem, který řídí samoorganizaci anorganické fáze.

Současným zájmem chemiků je připravit chirální hybridní materiály využitelné v heterogenní enantioselektivní katalýze. Bude prezentována příprava takovýchto nových chirálních materiálů na bázi derivátů 1,1'-binaftalen-2,2'-diolu a kyseliny vinné a studium jejich vlastností.

Financováno z účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum (MŠMT č. 21/2010) a Francouzskou ambasádou v České republice.

LITERATURA

1. Moreau J. J., Wong Chi Man M.: *Coord. Chem. Rev.* 1998, 1073.
2. Moreau J. J., Vellutini L., Wong Chi Man M., Bied C.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 1509 (2001).

ANTIOXIDANTS OF STRAWBERRY, RASPBERRY AND BLACKBERRY LEAVES

LUCIE BUŘIČOVÁ^{a,b}, ZUZANA RÉBLOVÁ^a, ONDŘEJ JURČEK^{b,c,d}, ERKKI KOLEHMAINEN^c, FRANTIŠEK KVASNÍČKA^e

^aDept Food Chem. Anal., ICT Prague, 166 28 Prague; ^bInst. Exper. Botany, AS CR, 14220 Prague 4; ^cDept Chem., University of Jyväskylä, P.O.Box 35, FI-40014, Finland; ^dDept Chem. Nat. Comp., ICT Prague, 16028 Prague 6; ^eDept Food Preserv. Meat Technol., ICT Prague, 166 28 Prague lucie.buricova@vscht.cz

In the previous study comparing the antioxidant capacities of Czech medicinal plants, leaves of strawberry (*Fragaria vesca* L.), blackberry (*Rubus fruticosus* L.) and raspberry (*Rubus idaeus* L.) belong to the most efficient tested plants¹. Therefore, for the evaluation of the possible effect of these plants *in vivo*, the compounds responsible for the antioxidant capacity of their water extracts were studied using HPLC-RP with amperometric detection and other methods in the present study.

For the first time (-)-epicatechin, (+)-catechin, and procyanidin B1 were detected in raspberry leaves and all these compounds together with epicatechingallate in blackberry leaves. The identity of (+)-catechin in strawberry leaves, identified previously in this plant by HPLC-DAD only², was confirmed using MS and NMR analyses after isolation and by chiral electrophoresis.

From the studied compounds (i.e. gallic acid, rutin, ellagic acid, caffeic acid, *p*-coumaric acid, quercetin, kaempferol, myricetin, quercetin-3-D-glucoside, ascorbic acid, (+)-catechin, (-)-epicatechin, epicatechingallate, epigallocatechin and procyanidin B1) (+)-catechin, ellagic acid and

(-)-epicatechin significantly participated on the antioxidant capacity of leaves water extracts of all studied plants.

The presence of these biologically active molecules suggests that the water extracts of the studied plants may be promising even *in vivo* from the antioxidant point of view. Therefore, the leaves of strawberry, blackberry and raspberry can be considered to be good sources of antioxidants with a potential direct consumption as various kinds of beverages or as extracts of antioxidants to increase the nutritional value of different foods and diets.

Supported by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Projects No. MSM 6046137305 and 2B06024) and by specific university research (MSMT no. 21/2010).

REFERENCES

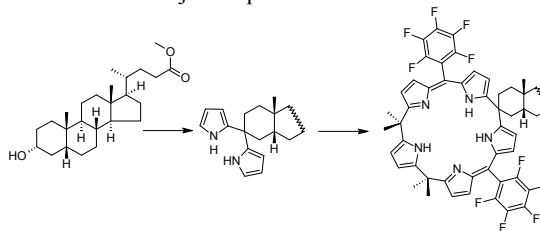
1. Buřičová L., Réblová Z.: *Czech J. Food Sci.* 26, 132 (2008).
2. Mudnic I., Modun D., Brizic I., Vukovic J., Generalic I., Katalinic V., Bilusic T., Ljubenkovic I., Boban M.: *Phytomedicine* 16, 462 (2009).

PYRROLOVÉ MAKROCYKLY SE STERODNÍMI SUBSTITUENTY

LENKA CARDOVÁ, PAVEL DRAŠAR

VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
Cardova.lenka@gmail.com

Připravené látky se skládají ze dvou stavebních kamenů, z nichž každý má své charakteristické vlastnosti a využití. Steroidní složky se stále více uplatňují ve farmakologii, supramolekulární chemii a dokonce i v nanotechnologiích¹. V případě pyrrolových makrocyklů se jejich využití odvíjí od toho, zda se jedná o kalixpyrroly, aromatické porfyriny nebo o jejich „křížence“ tzv. kalixfyriny. Aniontové rozpoznávání², fotodynamická terapie³ nebo signalizační část senzorů⁴ jsou jen některé z aplikací. U připravených látek se očekává, že se obě části budou navzájem doplňovat.



Látky byly připraveny reakcí pyrrolu a odpovídajícího aldehydu či ketonu za kyselých katalýz (s výjimkou reakce tripyromethanu s benzaldehydem, protože se v kyselém prostředí rozkládá na dipyromethan). Výsledné látky byly charakterizovány ¹³C, ¹H NMR a MS.

Tato práce vznikla za podpory grantů MŠMT MSM6046137305, 2B06024 (SUPRAFYT) a IGA VŠCHT A1_FPBT_2010_005.

LITERATURA

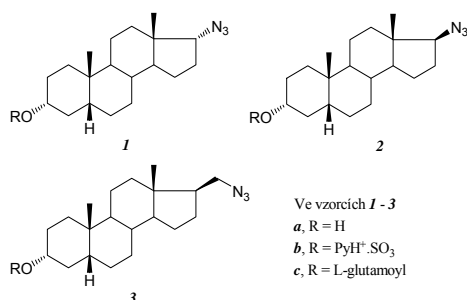
1. Virtanen E., Kolehmainen E.: *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 3385.
2. Sessler J.L., Camiolo S., Gale P.A.: *Coord. Chem. Rev.* 240, 17 (2003).
3. Swamy N., James D. A., Scott M. C., Hanson R. N., Ray R.: *Bioorg. Med. Chem.* 10, 3237 (2002).
4. Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 3458 (2003).

SYNTEZA AZIDOANALOG NEUROAKTIVNÍCH STEROIDŮ

IVAN ČERNÝ, MILOŠ BUDEŠÍNSKÝ, VLADIMÍR POUZAR, HANA CHODOUNSKÁ

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i.,
Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6
cerny@uochb.cas.cz

V souvislosti s návaznými syntetickými a fotoafinitními studii bylo třeba vypracovat přípravy steroidních azido-derivátů, u nichž azidoskupina nahrazuje methylketonový pobočný řetězec charakteristický pro neurosteroidy pregnanolonového typu. Volba padla na 5 β -androstanové **1**–**2** a 21-nor-5 β -pregnanové deriváty **3** s azidoskupinou v poloze 17, resp. 20. Byly porovnány přístupy využívající nukleofilní substituce příslušných tosylátů^{1,2} a přístupy využívající Mitsunobuovy reakce³. Z cílových azidů **1a**–**3a** byly připraveny konjugáty pro studie na NMDA receptorech, jako nejvhodnější se ukázaly sulfáty **1b**–**3b** nebo L-glutamát **1c**.



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR projekt LC 06077 a v rámci výzkumného projektu AV ČR Z4 055 0506.

LITERATURA

1. Glaser R., Gabbay E. J.: *J. Org. Chem.* 35, 2907 (1970).
2. Merlani M. I., Amiranashvili L. S., Mulkidzhanyan K. G., Shelar A. R., Manvi F. V.: *Chem. Nat. Comp.* 44, 618 (2008).
3. Loibner H., Zbiral E.: *Helv. Chim. Acta* 60, 417 (1977).

VYUŽITÍ [2+2] CYKLOADICE PRO PŘÍPRAVU DIKATIONICKÝCH OLIGO-*p*-FENYLENŮ

MARTINA ČÍŽKOVÁ^{a,b}, IVANA CÍSAŘOVÁ^b, DAVID ŠAMAN^a, FILIP TEPLÝ^{a*}

^aUOCHB AVČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6;
^bPřF UK, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2
 cizkova@uochb.cas.cz

Oligo- a poly-*p*-fenyleny jsou zajímavou skupinou látek, která v posledních letech přitahuje pozornost. Například kombinací s vhodnými příměsmi lze připravit materiály jejichž hodnoty vodivosti jsou srovnatelné s kovy¹. Byly využity také jako aktivní složka v LED diodách².

Zajímavým syntetickým přístupem k těmto látkám je [2+2] cykloadice, která byla použita pro přípravu neutrálních oligo-*p*-fenylenů³.

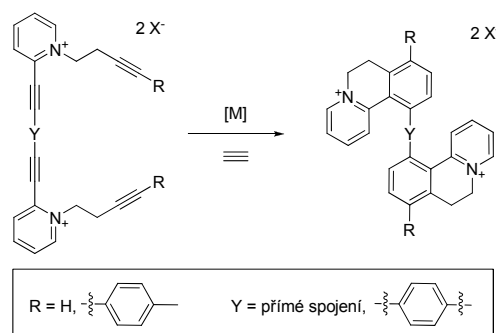


Schéma 1. [2+2] Cykloadice tetraynů s plynným acetylenem

Vyvinuli jsme modulární tříkrokovou syntézu kladně nabitých oligo-*p*-fenylenů pomocí dvojnásobné [2+2] cykloadice s plynným acetylenem (schéma 1).

Tato studie otevírá cestu i k vyšším kladně nabitým oligo-*p*-fenylenům při použití jiných, komerčně dostupných stavebních bloků. Navržená strategie dále umožní ladit optické i elektronové vlastnosti těchto látek.

Tato práce vznikla za podpory grantu UOCHB Z4 055 0506 a GAČR 203/09/1614.

LITERATURA

1. (a) Tour J. M.: *Adv. Mater* 6, 190 (1994); (b) Kovacic P., Jones M. B.: *Chem. Rev.* 87, 357 (1987).
2. Hide F., Diaz-García M. A., Schwartz B. J., Heeger A. J.: *Acc. Chem. Res.* 30, 430 (1997).
3. (a) McDonald F. E., Smolentsev V.: *Org. Lett.* 4, 745 (2002); (b) Tanaka K., Suda T., Noguchi K., Hirano M.: *J. Org. Chem.* 72, 2243 (2007); (c) Shibata T., Tsuchikama K.: *Org. Biomol. Chem.* 6, 1317 (2008).

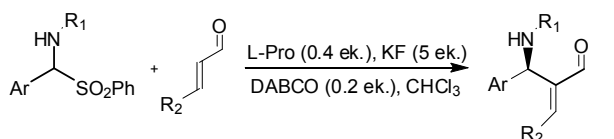
VYSOCE ENANTIOSELEKTIVNÍ ORGANOKATALYTICKÁ SYNTÉZA β-AMINOKARBONYLOVÝCH SLOUČENIN

SYLVA ČÍHALOVÁ, JAN VESELÝ

*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta
Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2
scihalova@centrum.cz, jxvesely@post.cz*

Cílem moderní organické syntézy je efektivní příprava komplikovaných struktur, případně stavebních bloků komplexních molekul z jednoduchých a snadno dostupných výchozích látek. Zájem přitahuje obzvláště syntéza enantiomerně čistých substancí a postupy vedoucí k jejich získání.

Naše práce¹ je zaměřena na přípravu vysoce enantiomerně obohacených β-aminosloúčenin obsahujících α-alkylidenovou skupinu pomocí aza-Baylisovy-Hillmanovy reakce². Pro tuto transformaci byly použity *N*-Boc- a *N*-Cbz sulfony jako stabilní prekurzory vysoce reaktivních iminů, které byly v reakci s α,β-nenasycenými aldehydy generovány *in situ* pomocí KF. Za využití katalýzy sekundárním aminem (*L*-prolin) se podařilo připravit řadu enantiomerně čistých β-aminokarbonylových sloučenin obsahujících α-alkylidenovou skupinu potenciálně využitelných pro přípravu biologicky aktivních látek, což bude též blíže diskutováno v tomto příspěvku.



R₁ = Boc-, Cbz-
R₂ = alkyl

výtěžek: 50 - 87 %
ee: 95 - 99 %

Tato práce vznikla za podpory grantů MSM002160857, GAČR (203/09/P193), GAUK 2009/93109.

LITERATURA

1. Čihalova S., Remes M., Cisarova I., Vesely J.: Eur. J. Org. Chem. 2009, 6277.
2. Shi M., Xu Y.-M.: Angew. Chem. Int. Ed. 41, 4507 (2002); (b) Basaviah D., Rao A. J., Satyanarayana T.: Chem. Rev. 103, 811 (2003).

SYNTÉZA FLUOROSENZORU NA BÁZI KŘEMENNÝCH NANOČÁSTIC MODIFIKOVANÝCH CYKLODEXTRINEM

**MARTIN DIVÍŠ^{a*}, IVAN JELÍNEK^a, JURAJ DIAN^b,
JINDŘICH JINDŘICH^c, OTTO S. WOLFBEIS^d**

^aKatedra analytické chemie, PŘF UK, 128 40 Praha 2;

^bKatedra chemické fyziky a optoelektroniky, MFF UK; 121 16 Praha 2; ^cKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK,

128 40, Praha 2; ^dInstitut für Analytische Chemie, Chemo- und Biosensorik, Universität Regensburg
bitik@centrum.cz

Křemenné nanočástice¹ jsou jedním z mnoha materiálů používaných při konstrukci chemosenzorů. Jejich výhodou je nízká cena a dobrá dostupnost v širokém spektru velikostí. Jsou biokompatibilní a jejich povrch je chemicky velice dobře modifikovatelný.

Cykloextriny² jsou cyklické oligosacharidy ve tvaru komolého kužele skavitou uvnitř. Díky hydrofobním vlastnostem kavity jsou schopné tvořit ve vodných roztocích stabilní inkluzní komplexy s různými organickými látkami.

Barvivo BODIPY³ (boradiazaindacene) se velmi často používá pro biologické značkování (náhrada za fluorescein). Je velice dobře modifikovatelné, má výbornou tepelnou a fotochemickou stabilitu a vysoký kvantový výtěžek.

Cílem projektu je příprava strukturně selektivního optického senzoru pro detekci aromatických sloučenin v plynné a kapalně fázi.

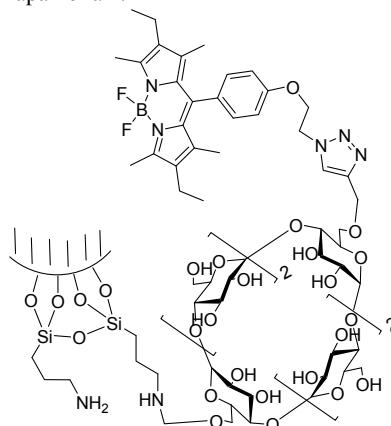


Schéma 1. Návrh struktury molekulárního selektoru ukotveného na křemennou nanočástici

Tento projekt je podporován výzkumným záměrem MSM0021620857.

LITERATURA

1. Slowing I. I., Vivero-Escoto J. L., Trewyn B. G., Lin V. S.-Y.: J. Mater. Chem. 20, 7924 (2010).
2. Szejtli J.: Chem. Rev. 98, 1743 (1998).
3. Ulrich G., Ziessel R., Harriman A.: Angew. Chem. Int. Ed. 47, 1184 (2008).

DETECTION OF VOLATILE CHLORINATED HYDROCARBONS BY CRYOFOCUSING GC-ECD SYSTEM

**SÁNDOR T. FORCZEK^{a*}, JANA DOLEŽALOVÁ^{a,b},
ZDENĚK WIMMER^a**

^aInstitute of Experimental Botany, AS CR, Videňská 1083, 142 20 Prague; ^bInstitute of Chemical Technology, Prague, Technická 5, 166 28 Prague

alex067@biomed.cas.cz

Chlorine is one of the most abundant elements in nature, which undergoes a complex biogeochemical cycle. Chlorine bound in some substances is partly responsible for atmospheric ozone depletion. As due to international regulations anthropogenic burden of volatile chlorinated hydrocarbons (VCH) in atmosphere decreases, natural sources became significant. VCH are emitted into the atmosphere due to various natural sources. Known abiotic sources are coastal salt marshes emitting methyl chloroform, chloroform, methyl bromide and tetrachloromethane¹; volcanoes, hydro-thermal sources, and salt mines are found to emit chloroform². Temperate forest soils with a humic top layer are emitting chloroform, 1,1,1-trichloroethane, tetrachloromethane, tetrachloroethene, bromoform and bromodichloromethane².

The known biotic sources are soil organisms and plants. VCH from the atmosphere are taken up and further metabolized, as an example see the formation of trichloroacetic acid from tetrachloroethene in spruce chloroplasts³. Many volatile and stable chlorinated compounds are produced as secondary plant metabolites and eventually emitted into the atmosphere. Methyl chloride and bromide are emitted from (sub)tropical ferns⁴, chloroform, tetrachloromethane and 1,1,1-trichloroethane emissions are determined from temperate forest fern and moss⁵.

The aim of this work was to confirm the formation and identify the formed VCH by forest soil or common forest plant species. VCH are measured by cryofocusing from headspace followed by GC-ECD detection.

The financial support of the Grant Agency of the Czech Republic (522/09/P394) and the MŠMT (2B06024) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. Rhew R.C., Miller B.R., Weiss R. F.: *Nature* 403, 292 (2000).
2. Hoekstra E.J., de Leer E.W.B., Brinkman U.A.T.: *Environ. Sci. Technol.* 32, 3724 (1998).
3. Forczek S.T., Schröder P., Weissflog L., Krueger G., Rohlenová J., Matucha M.: *Biol. Plantarum* 52, 177 (2008).
4. Saito T., Yokouchi Y.: *Atmos. Environ.* 40, 2806 (2006).
5. Laturmus F., Matucha M.: *J. Environ. Radioactiv.* 99, 119 (2008).

POLYKATIONICKÉ TRANSPORTNÍ SYSTÉMY PRO NEGATIVNĚ NABITÉ MOLEKULY

**LUKÁŠ DRAŠAR, MIROSLAV LEDVINA,
ZINA KORVASOVÁ, JAROSLAV TURÁNEK**

*Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
drasar@gmail.com*

Současný pokrok v genové terapii a vakcinaci patrně zásadně změnil v nastávajícím desetiletí charakter terapeutických postupů. Jedním z limitujících faktorů pro úspěšnou aplikaci těchto nových léčebných postupů v klinické praxi je účinnost zavedení negativně nabitých fragmentů nukleových kyselin do cílové buňky a k jejímu jádru, tj. tzv. transfekce. Stejný problém nastává i případě antivirotik a antineoplastik odvozených od nukleotidů a oligonukleotidů (analogy nukleotidů a siRNA). Proto je v současnosti věnována značná pozornost hledání vhodných nosičů, tzv. vektorů^{1,2}. Dosud užívané virální vektory jsou sice velice efektivní³, ale jejich terapeutické využití je limitováno vzhledem k těžko předvídatelné imunitní reakci a vysokému riziku^{4,5} pro pacienty. Proto se v současné době vyvíjejí nevirální vektory, které jsou založeny na polykationických samoskladných lipidních strukturách.

Cílem práce je příprava polykationických lipopolyaminů glykolipidů D-hexaosaminového typu jako kompozit pro konstrukci výše uvedených samoskladných lipidních struktur. Jedná se o skupinu lipopolyaminů sperminového typu, glykolipidů hexosaminového typu s řízenou hydrofobicitou lipidového zbytku a odstupňovanou hydrofobicitou resp. hydrofilitou raménka nesoucího polykationickou část molekuly. Pro výstavbu oligosacharidového řetězce byla zvolena takzvaná troc-glykosylační metoda. Aminoskupina je chráněna 2,2,2-trichloroethoxykarbonylovou skupinou, která umožňuje provést glykosylační proces s vysokou stereoselektivitou jako 1,2-trans glykosylaci a je ve srovnání s běžně užívanou ftalimidovou skupinou snadno odstranitelná.

Tento výzkum je podporován dvěma komplexními grantovými "Nanotechnologie pro společnost" (KAN200520703 a KAN200100801) a výzkumným záměrem Z4 055 0506.

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., Kremer A., McGregor C., Perrin C., Ronsin G., van Eijk M.C.P.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 42, 1448 (2003).
2. LabatMoleur F., Steffan A.M., Brisson C., Perron H., Feugeas O., Furstenberger P., Oberling F., Brambilla E., Behr J.P.: *Gene Ther.* 3, 1010 (1996).
3. Miller A.D.: *Nature* 357, 455 (1992).
4. Lehrman S.: *Nature* 401, 517 (1999).
5. Pearson H.: *Nature* 413, 9 (2001).

VÝVOJ GENERICKÝCH API: SYNTÉZA (-)-EZETIMIBU

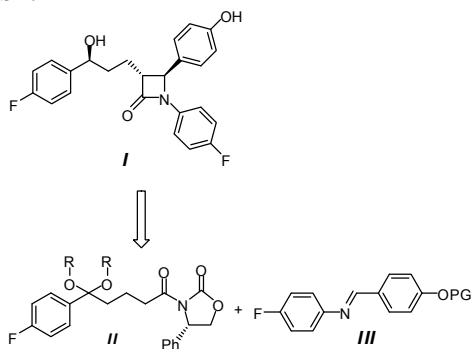
JOSEF HÁJÍČEK

*Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Josef.Hajicek@zentiva.cz*

Vývoj originálních léčivých přípravků a tudíž i nových účinných látek (API) je stále nákladnější. Navíc se stává, že vývoj je v pokročilém stadiu zastaven z důvodu odhalení

ne přijatelných efektů. To samozřejmě značně prodražuje vývoj. K tomu, aby proces vývoje nových přípravků mohl fungovat, je nezbytné, aby se výrobci s jistotou vrátili vynaložené prostředky. K tomu slouží různé nástroje, z nichž nejvýznamnější je patentová ochrana. Po jejím vypršení se přípravek/účinná látka stává generikem. Vývojem generik se zabývají generické firmy v předstihu tak, aby byly schopny uvést svůj lék na trh ihned po vypršení ochrany. Z pochopitelných důvodů chemický vývoj účinných látek předchází vývoji lékových forem. Včasnost a patentová ochrana získaných výsledků je základním předpokladem úspěchu i v silně konkurenčním prostředí generického průmyslu.

Situaci v generickém vývoji látek si ukážeme na příkladu (-)-ezetimibu, chemicky (3*R*,4*S*)-1-(4-fluorfenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyfenyl)azetidín-2-on, sloučeniny se třemi chirálními centry, která je v lékové formě přítomna ve formě čistého enantiomeru vzorce **I**. Originální přípravek je významným hypolipidemikem s novým mechanismem působení. Je prodáván firmami Schering-Plough a Merck jednak samotný (ZetiaTM) jednak v kombinaci se simvastatinem (VytorinTM). Jejich prodeje v r. 2007 dosáhly 2,4 respektive 2,8 mld. USD a klesly v r. 2009 na 1,13 a 1,0 mld. USD.



Naše syntéza (-)-ezetimibu vychází z komerčně dostupných výchozích látek. V reakci na patentovou situaci jsme postupně vyvinuli¹⁻³ několik variant postupu, který je založen na asymetrické adici titanového enolátu sloučeniny vzorce **II** na *O*-chráněný imin **III** (viz schéma), a zahrnuje rovněž boranovou redukci ketonu s využitím Coreyho-Bakshiho-Shibatova protokolu. Budou diskutovány detaily syntetických postupů a rovněž úspěšná validace procesu.

LITERATURA

1. Slavíková M., Velišek P., Obadalová I., Hájíček J.: PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 2008106900, 12 September 2008.
2. Štěpánková H., Hájíček J., Slavíková M., Zezula J.: PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 2009067960, 4 June 2009.
3. Štěpánková H., Hájíček J., Slavíková M., Zezula J.: PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 2009106021, 3 September 2009.

PŘESMYKY HETEROCYKlickÝCH SLOUČENIN OBSAHUJÍCÍCH ISOTHIURONIOVOU SKUPINU

JIRÍ HANUSEK*, JIRÍ VÁŇA, MILOŠ SEDLÁK

Univerzita Pardubice, FCHT, Ústav organické chemie a technologie, Studentská 573, 532 10 Pardubice
Jiri.Hanusek@upce.cz

Syntézu heterocyklických sloučenin lze v zásadě provádět dvěma metodickými postupy. První, klasická metodika, spočívá v konstrukci heterocyklického skeletu buď intramolekulárními nebo cykloadičními reakcemi, kdežto druhá spočívá v přesmyku již existujícího heterocyklu na heterocyklus jiný. Přitom může, ale nemusí být zachována velikost cyklu resp. počet a druh heteroatomů. Tento nový přístup k syntéze heterocyklických sloučenin doznal v posledních několika letech velkého rozvoje. Přesmyky heterocyklů se tradičně rozdělují do čtyř základních skupin na:

1) *Klasické přesmyky* – velikost kruhu se nemění, mění se pozice, druh a eventuálně i počet jednotlivých heteroatomů.

2) *Degenerované přesmyky* – velikost kruhu, druh i pozice heteroatomů je zachována; dochází ke změně substituentu resp. jejich pozice a to mechanismem, při němž dochází k dočasnému otevření kruhu a jeho následnému uzavření.

3) *Expanze a kontrakce kruhu* – velikost kruhu se zvětšuje resp. zmenšuje, přičemž počet, druh a pozice heteroatomů se rovněž může měnit.

4) *Pseudotransformace kruhu* (také transformace kruh-postranní řetězec) – při těchto transformacích se z postranního řetězce vytváří nový heterocyklus, kdežto původní heterocyklus se následně rozpadá. Reakce tak často probíhá přes bicyklický resp. spirocyklický intermediát nebo alespoň tranzitní stav. Podmínkou je, že v novém heterocyklu je inkorporována méně než polovina heteroatomů původně přítomných ve výchozím heterocyklu.

Přesmyky heterocyklů často poskytují nové molekuly, které jsou zajímavé jak z hlediska syntetického, tak i teoretického. Takové procesy představují neobvyklé syntetické cesty vedoucí k heterocyklickým sloučeninám, které by jinak byly připraveny jen obtížně anebo vůbec.

Na našem pracovišti jsme se v nedávné minulosti¹⁻⁵ zabývali studiem struktury a reaktivity *S*-(1-fenylpyrrolidin-2-on-3-yl)isothiuroniových solí **1**, které se ve slabě bazickém prostředí přesmykují na odpovídající 1,3-thiazolidin-4-ony **2** (Schéma 1).

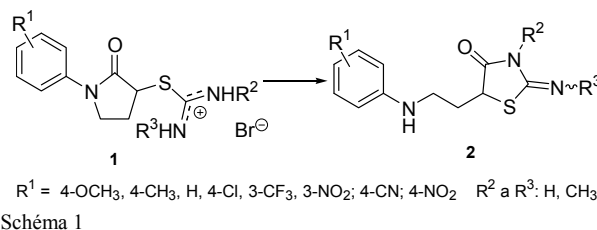


Schéma 1

Bylo zjištěno, že uvedené transformace jsou obecně acidobazicky katalyzované a probíhají za velmi mírných

podmínek – například i při fyziologických hodnotách pH. To má význam jak pro syntézu těchto látek, tak i pro jejich potenciální využití, protože thiazolidinový cyklus, který je společným strukturálním rysem vznikajících produktů, je významným farmakoforem.

V poslední době^{6,7} jsme se začali zabývat kinetikou a mechanismem přesmyku analogických *S*-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-subst.fenyl)isothiuronium-bromidů **3**, u nichž je laktamový kruh nahrazen laktanovým. Vznik odpovídajících 5-(2-hydroxyethyl)-2-[(4-subst.fenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-onů **4** byl opět studován ve vodných roztocích pufrů, avšak zde v podstatně větším intervalu pH 2-9.

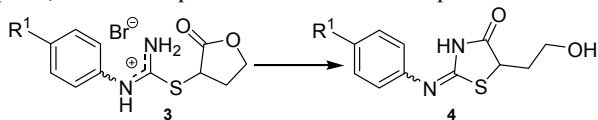


Schéma 2

Opakující se zlomy v měřeném pH profilu prokazují přítomnost tří různých kineticky detekovatelných intermediátů T^{\pm} , T^0 a T^- , jejichž rychlost tvorby a rozpadu na produkt jsou závislé na pH. Výchozí isothiuroniová sůl **3** ($pK_a = 6,7$ pro R_1 OCH_3) poskytuje reakci s bazí reaktivní isothiomočovinu, která podléhá cyklizaci za vzniku zwitterionového intermediátu T^{\pm} (rychlost určující stupeň při $pH < 2$). Intermediát T^{\pm} se pak obecně kyselé katalyzovaně rozpadá spřaženým mechanismem na produkt (r.u.s. při pH 2-3), anebo se za účasti molekuly vody přesmykuje na neutrální intermediát T^0 , který se opět obecně kyselé katalyzovaně rozpadá na produkt (r.u.s. při pH 3-6). Poslední reakční cesta zahrnuje tvorbu aniontového intermediátu T^- buď z T^{\pm} anebo z T^0 (při $pH > 6$). První možnost zahrnující reakci T^{\pm} přes T^- na **4** se zdá být pravděpodobnější, protože je v souladu s kinetickým chováním v bazických aminových pufrách, v nichž se nelineární nárůst pozorované rychlostní konstanty s celkovou koncentrací pufru mění na lineární (otevírá se obecně bazicky katalyzovaná cesta). Koexistence všech tří intermediátů je velice zřídka, a je možná jen díky jejich relativně zvýšené stabilitě.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 002 162 7501.

LITERATURA

- Sedlák M., Hejtmánková L., Hanusek J., Macháček V.: J. Heterocycl. Chem. 39, 1105 (2002).
- Sedlák M., Hanusek J., Hejtmánková L., Kašparová P.: Org. Biomol. Chem. 1, 1204 (2003).
- Hanusek J., Hejtmánková L., Štěrba V., Sedlák M.: Org. Biomol. Chem. 2, 1756 (2004).
- Hanusek J., Sedlák M., Drabina P., Růžička A.: Acta Crystallogr., Sect. E 65, o411 (2009).
- Hanusek J., Sedlák M., Drabina P., Růžička A.: Acta Crystallogr., Sect. E 65, o413 (2009).
- Váňa J., Hanusek J., Růžička A., Sedlák M.: J. Heterocycl. Chem. 46, 635 (2009).
- Váňa J., Sedlák M., Hanusek J.: J. Org. Chem. 75, 3729 (2010).

DERIVÁTY GLYKOLURILŮ PRO PŘÍPRAVU MAKROCYKLICKÝCH SLOUČENIN

VÁCLAV HAVEL, VLADIMÍR ŠINDELÁŘ

Ústav chemie, Masarykova univerzita, Kamenice 5, 625 00 Brno
sindelar@chemi.muni.cz

Glykoluril je jednoduchá bicyclická sloučenina vznikající kondenzací glyoxalu a močoviny za kyselé katalýzy. Protože je tato sloučenina vhodná pro přípravu makromolekul schopných supramolekulárních interakcí¹, byly možnosti syntézy jejich derivátů podrobně studovány. Tato práce se zaměřuje na selektivní přípravu 2,4-disubstituovaných glykolurilů, které by se mohly stát základními stavebními bloky zajímavých makromolekul. Jejich syntéza vychází z dihydroxyimidazolidinonu a *N,N'*-disubstituovaných močoviny² (Schéma 1). V této práci také demonstrujeme použití připravených derivátů glykolurily pro syntézu supramolekulárních hostitelských molekul, jako jsou molekulární klipsy a makrocyclické kavitandy. Významný vliv na výsledné složení reakční směsi mají podmínky reakce. Bylo zjištěno, že ačkoliv je glykolurilový skelet velmi stabilní, může u jeho derivátu docházet k eliminaci močoviny a vzniku substituovaného hydantoinu.

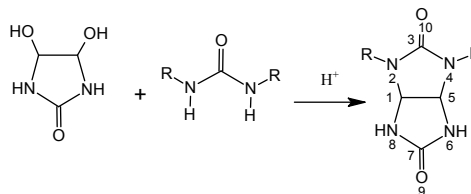


Schéma 1. Příprava 2,4-disubstituovaných glykolurilů

Tato práce vznikla za podpory GAČR (grant P207/10/0695) a Evropské unie (CETOCOEN, CZ.1.05/2.1.00/01.0001; spravovaný MŠMT ČR).

LITERATURA

- Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L.: Angew. Chem. Int. Ed. 44, 4844 (2005).
- Grillon E., Gallo R., Pierr M., Boileau J., Wimmer E.: Tetrahedron Lett. 29, 1015 (1988).
- Hu Y., Zhou B., Cao L.: Acta Cryst. E 63, o4480 (2007).

BIS-TRÖGEROVY BÁZE JAKO RECEPTORY ELEKTRON-DEFICITNÍCH LÁTEK

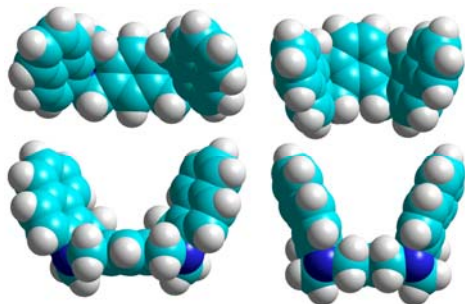
MARTIN HAVLÍK*, VLADIMÍR KRÁL, BOHUMIL DOLENSKÝ

Ústav analytické chemie, VŠCHT Praha, ČR
havlikm@vscht.cz

Významnou skupinou látek, pro které jsou vyvíjeny receptory, jsou elektron-deficitní látky jako např. nitroaromáty

(detekce výbušnin). Jako potenciální receptory těchto látek jsou intenzivně studovány tzv. molekulární pinzety. Tyto látky připomínají svou strukturou i funkcí pinzety, které známe z běžného života. Při kontaktu takovéto látky, molekulární pinzety, s elektron-deficitní látkou dojde ke kooperaci vazebných jednotek, čímž se zvýší stabilita komplexu. To je obvykle prováděno barevnou změnou či zhasením fluorescence, čehož lze využít jako signálu k detekci.

Tato práce se zabývá přípravou, strukturální analýzou a studiem vazebných vlastností molekulárních pinzet na bázi bis-Trögerovýchází s ohledem na jejich využití jako receptorů pro konstrukci senzorů.



Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (projekt LC06077), GAČR (grant 203/08/1445).

LITERATURA

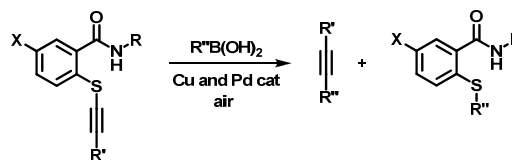
1. Havlík M., Král V., Dolenský B.: *Org. Lett.* 8, 4867 (2006).
2. Havlík M., Král V., Dolenský B.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 72, 392 (2007).
3. Havlík M., Král V., Kaplánek R., Dolenský B.: *Org. Lett.* 10, 4767 (2008).

AEROBIC Pd/Cu-CATALYZED CROSS-COUPLING REACTION OF THIOACETYLENES

ADAM HENKE, JIŘÍ ŠROGL*

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

A new methodology for the synthesis of disubstituted alkynes is introduced. The palladium/copper-catalyzed cross-coupling reaction of thioacetylene derivatives with boronic acids affords disubstituted alkynes and *S*-arylation products in very good yields. The coupling reaction occurs efficiently under aerobic, nonbasic conditions with a wide variety of thioalkynes and aromatic, heteroaromatic or vinylboronic acids. Scope and limitations of this coupling reaction as well as a proposed mechanism is presented.



Scheme 1

This work was supported by the Grant Agency of the Czech Republic (GAČR), No. 203/08/1318.

REFERENCES

1. Henke A., Šrogl J.: *Chem. Commun.* 46, 6819 (2010).
2. Savarin C., Šrogl J., Liebeskind L. S.: *Org. Lett.* 3, 91 (2001).

SYNTÉZA FERROCENESTRONU

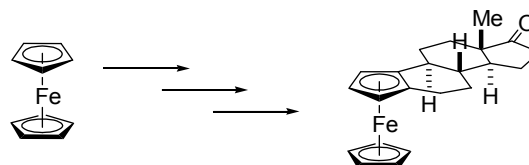
FILIP HESSLER^a, MARTIN KOTORA^{a,b,*}

^a *Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;* ^b *Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6;
fhessler@c-box.cz, kotora@natur.cuni.cz*

V posledních několika letech je věnována zvýšená pozornost novým sloučeninám ferrocenu s biologicky aktivními molekulami, a to pro své zajímavé vlastnosti^{1,2}. Příkladem takové látky může být ferrocifen, derivát antiestrogenu tamoxifenu. Nyní jsou testovány jeho účinky proti karcinomu prsu.

I když je známo několik konjugátů ferrocenu a steroidů, zatím ještě nebyla připravena sloučenina obsahující ferrocen přímo v steroidním skeletu. Na základě předchozích zkušeností z nedávné syntézy estronu³ jsme se rozhodli připravit první steroid s integrovaným ferrocenovým jádrem – ferrocenestron.

Syntéza vycházela z vhodně substituovaného chirálního ferrocenu s jeho následnými transformacemi pomocí reakcí katalyzovaných přechodnými kovy. Mezi tyto postupy patřily například oxidativní adice s navazující alkylací zprostředkovaná zirkonocenem, cross-coupling katalyzovaný komplexem palladia, enynová metathese katalyzovaná karbenovou sloučeninou ruthenia a hydrogenace dvojných vazeb za použití heterogenních (Pd/C) či homogenních katalyzátorů (komplex Ir). Nakonec byla použita selektivní oxidace pomocí palladiového katalyzátoru a následná redukce boranem pro změnu konfigurace na základním skeletu.



Tato práce vznikla za podpory grantu MSM0021620857 a 1M0508 (Center for New Antivirals and Antineoplastics).

LITERATURA

1. Van Staveren D. R., Metzler-Nolte N.: *Chem. Rev.* 104, 5931 (2004).
2. Schatzschneider U., Metzler-Nolte N.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 1504 (2006).
3. Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: *J. Org. Chem.* 73, 6202 (2008).

SYNTÉZA SÉRIE CYKLODEXTRINOVÝCH FLUOROFORNÍCH CHEMOSENZORŮ

PETR HEZKÝ^{*a}, JINDŘICH JINDŘICH^b

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6; ^bKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK, Hlavova 2030/8, 128 40 Praha 2 jindrich@natur.cuni.cz

Cyklodextriny¹ jsou látky s širokým spektrem možností využití, zvláště pak v oblasti supramolekulární chemie. Jejich vyjimečné vlastnosti jsou dány přítomností málo polární kavity v jejich cyklické struktuře. Ta je schopna tvořit inkluzní komplexy s malými organickými molekulami komplementárních rozměrů, zejména pak v polárním prostředí (vodné roztoky). Uvedeného principu je využito i v případě chemosenzorických aplikací. Naše strategie je založena na navázání cyklodextrinu kovalentní vazbou na třífunkční spojovací linker vhodné délky, k jehož druhému konci je vázán fluorofor, který pak interaguje s kavitou cyklodextrinu. V přítomnosti analytu pak dochází ke změně této interakce, v závislosti na rozdílu afinit analytu a fluoroforu ke kavitě. Příмым důsledkem toho je změna fluorescenční odezvy, která se pak stává měřeným analytickým signálem. Spojovací linker je zároveň uzpůsoben pro možnost kotvení chemosenzoru na povrch pevné fáze prostřednictvím azidoskupiny na jeho třetím konci.

Náš přístup využívá jako prekurzor pro syntézu třífunkčního spojovacího linkeru přírodní L-serin z důvodů jeho definované stereochemie. Jako fluorofory byly použity skupiny kumarylová (Schéma 1), dansylová a 4-(dimethylamino)-benzoylová. Chemosenzor je kotven na pevnou fázi „click“ reakcí azidoskupiny s koncovým alkyne řetězce, kterým je derivatizován povrch pevné fáze.

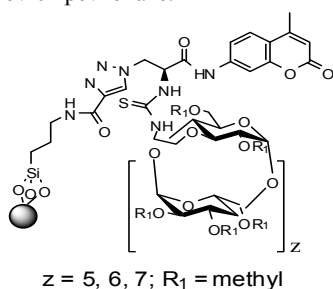


Schéma 1. Struktura chemosenzoru

Tato práce je podporována grantem č. MSM0021620857 a Výzkumným záměrem ÚOCHB-Z40550506.

LITERATURA

1. Szejtli J.: *Chem. Rev.* 98, 1743 (1998).

ORGANICKÁ SYNTÉZA V MEDICINÁLNÍ CHEMII

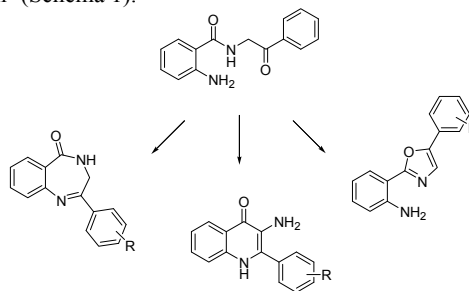
JAN HLAVÁČ^{*}, MIROSLAV SOURAL

Ústav molekulární a translační medicíny, Přírodovědecká fakulta UP Olomouc, 17. listopadu 12, 771 46 Olomouc hlavac@orgchem.upol.cz

I když se význam a rozsah medicínální chemie definuje různě, má vždy společné motto, kterým je výzkum a vývoj léčiv. Primárně je v tomto ohledu organická syntéza zapojena na samotném počátku vývoje nového léčiva, kdy se hledá tzv. chemický „hit“, tedy látka, která má slibné biologické vlastnosti. Tento hit je nejnázřejší možné najít paralelním testováním chemických knihoven, tedy kolekcí sloučenin čítajících až tisíce strukturně různých látek. Chemickou knihovnu je možné buďto získat postupným shromažďováním či koupí jednotlivých chemických substancí, nebo je možné ji naráz synteticky připravit. V tomto případě je však nutné přizpůsobit metodiku syntézy tak, aby bylo možné připravit velký počet látek v krátkém časovém úseku. Proto se postupem času dostala ve vývoji léčiv do popředí paralelní syntéza a kombinatoriální chemie, a to na různém stupni automatizace.

Tradiční pojetí syntézy v roztoku pak bylo v procesu „drug discovery“ postupně nahrazováno syntézou na pevné fázi. Od primárního objevu syntézy peptidů na pevné fázi¹ se postupně začala tato metodika syntézy používat i k přípravě menších organických molekul. Ve spojení s kombinatoriálními přístupy se ukázala syntéza na pevné fázi velmi efektivní pro rychlou přípravu knihoven obsahujících až miliony chemických sloučenin.

Důležitým aspektem při přípravě chemických knihoven je její diverzita, která je požadována při hledání nové účinné látky na daný molekulární cíl nebo na působení na transformovanou buňku jako takovou. Účinnou strategií v tomto ohledu je využití dostupných chemických intermediátů, které jsou jednoduše transformovatelné na různorodé sloučeniny neboli diversity-oriented synthesis (DOS)². Příkladem takového principu může být transformace fenacylamidů anthranilových kyselin³ (Schéma 1).



Schema 1. Konverze fenacylamidů anthranilových kyselin na strukturně různé sloučeniny

Kombinatoriální chemie aplikovaná na DOS má pak velký význam v „chemické genetice“. Úspěšnost v nalezení aktivní látky se zde pohybuje kolem jednoho promile, proto je moderní pojetí kombinatoriální chemie pevně spojeno s high throughput screening (HTS) a testují se knihovny látek s více než 10 000 substancemi.

Naproti tomu je pozornost věnována i strukturně stejným typům sloučenin, (target oriented library²), kde se tvorba knihoven využívá např. ke studiu vztahu struktury a aktivity. Oproti DOS se pro tyto účely využívají spíše knihovny menšího rozsahu, čítající spíše desítky, maximálně stovky látek. Po vyhodnocení SAR u primární knihovny je možné připravovat knihovny dalších generací (generic libraries) a upřesňovat tak vztah struktury a aktivity. Příkladem aplikace tohoto přístupu s využitím syntézy na pevné fázi je syntéza malých knihoven 3-hydroxychinolin-4(1*H*)-onů a studium jejich *in-vitro* aktivity na vybraných nádorových buněčných liniích. Pro tyto účely byla nejprve vyvinuta syntetická metoda⁴, která byla následně využita pro tvorbu jednotlivých knihoven⁵ (Schéma 2).

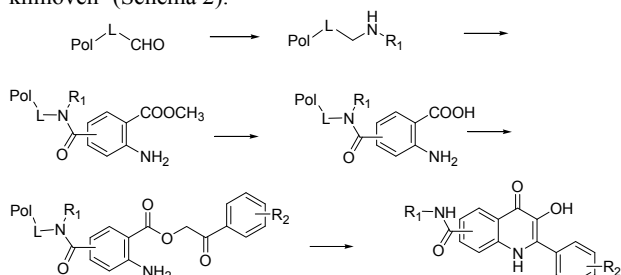


Schéma 2. Metoda solid phase syntézy pro přípravu knihoven 2-fenyl-3-hydroxy-4(1*H*)-chinolonů

Příkladem syntézy menších knihoven v roztoku pak může být syntéza derivátů 5-substituovaných uracilů a uridinů a studium jejich účinku na buněčný cyklus⁶.

Vedle přímého hledání biologicky aktivní látky má organická syntéza v medicíně i mnoho dalších významů. Díky tvorbě biokonjugátů mohou být identifikovány molekulární cíle či metabolity, značeny biomolekuly, atd., čehož se pak využívá v různých studiích k popisu účinku vyvíjených léčiv. Knihovny látek primárně určené pro hledání chemického hitu pak mohou být využity i pro hledání látek s jinými parametry, jako je např. fluorescenční značka⁷.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT MSM6198959216, EEA/Norway grant A/CZ0046/1/0022, a Operačního programu Výzkum a vývoj pro inovace (projekt č. CZ.1.05/2.1.00/01.0030).

LITERATURA

- Merrifield R. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 85, 2149 (1963).
- Schreiber S. L.: *Science* 287, 1964 (2000).
- Hradil P., Grepl M., Hlavac J., Soural M., Malon M., Bertolasi V.: *J. Org. Chem.* 71, 819 (2006).
- Soural M., Krchnak V.: *J. Comb. Chem.* 9, 793 (2007).
- Soural M., Hlaváč J., Funk P., Džubák P., Hajdúch M.: *ACS Combinatorial Science* – v tisku.

- Brulikova L., Dzubak P., Hajduch M., Lachnitova L., Kollareddy M., Kolar M., Bogdanova K., Hlavac J.: *Eur. J. Med. Chem.* 45, 3588 (2010).
- Motyka K., Hlavac J., Soural M., Funk P.: *Tetrahedron Lett.* 51, 5060 (2010).

OOSTATIC PEPTIDES CONTAINING D-AMINO ACIDS: SYNTHESIS, INSECT OOSTATIC ACTIVITY, DEGRADATION AND NMR-STUDY

JAN HLAVÁČEK^{a*}, RICHARD TYKVA^a, BOHUSLAV ČERNÝ^b, BLANKA BENNETTOVÁ^c, JOSEF HOLÍK^b, MILOŠ BUDEŠÍNSKÝ^a, VĚRA VLASÁKOVÁ^b, JIŘINA SLANINOVÁ^a

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry CAS, 166 10 Prague; ^bInstitute of Exp. Botany CAS, 142 20 Prague; ^cInstitute of Entomology CAS, 370 05 České Budějovice
honzah@uochb.cas.cz

An introduction of D-amino acids into the peptide chain of pentapeptide (**5P**) H-Tyr-Asp-Pro-Ala-Pro-OH¹ has maintained or even forced oostatic effect of corresponding analogs in comparison with the parent **5P**. The analogs caused a decrease of hatchability in the 1st, and elimination of hatchability in the 2nd gonotrophic cycle of the flesh fly *Neobellieria bullata*. Morphology changes in ovaries are linked to a large resorption of the eggs in treated insect. Contrary to the parent **5P**, the 2-D-Asp and 4-D-Ala containing analogs, labeled with 3-³H-Pro, were degraded much slowly due to a decrease of respective peptide bonds cleavage. The enhanced stability further retarded the incorporation of radioactivity^{2,3} into ovaries. NMR study has suggested that metabolic stabilization of the molecules is linked to restricted conformations, which might perturb peptides interaction with enzyme and prolong their half-life. Pentapeptide with the 4-D-Ala adopts a most extended form that differs from **5P** mainly by orientation of the 5-Pro residue, forced by the 4-D-Ala residue in the neighborhood. The most compact seems to be a molecule of pentapeptide with the 2-D-Asp that could be stabilized with the H-bond between OH group of the 1-Tyr and C=O group of the 3-Pro. On contrary to restricted cyclic analog of **5P**, having one order of magnitude lower oostatic effect², these linear analogs with partially restricted structures due to the presence of D-amino acids are flexible enough to maintain and even potentiate this effect. In general, increased stability of oostatic peptides after the introduction of D-amino acids into pentapeptide chain resulted in more oocytes influenced during the period of their development, which enhanced the regulatory potency of majority of the analogs.

Supported by the Academy of Sciences of the Czech Republic (Research project No. Z40550506) and by the Czech Science Foundation No. 203/06/1272.

REFERENCES

- Hlaváč J., Tykva R., Bennettová B., Barth T.: *Bioorg. Chem.* 26, 131 (1998).

- Hlaváček J., Černý B., Bennettová B., Holík J., Tykva R.: *Amino Acids* 33, 489 (2007).
- Hlaváček J., Buděšínský M., Bennettová B., Mařík J., Tykva R.: *Bioorg. Chem.* 29, 282 (2001).

DRUHÁ GENERACE 7-DEAZAPURINOVÝCH NUKLEOSIDOVÝCH CYTOSTATIK

MICHAL HOCEK*, AURELIE BOURDERIOUX, PETR NAUŠ

UOCHB AV ČR, Gilead Sciences & IOCB Research Center, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
hocek@uochb.cas.cz

V rámci našeho systematického studia modifikovaných C-substituovaných purinových nukleosidů byla objevena cytostatická aktivita 6-hetarylpurinových^{1,2} a 6-hetaryl-7-deazapurinových ribonukleosidů³. Další modifikací a substitucí heterocyklické části jsme dospěli k druhé generaci velmi účinných cytostatik s nanomolárními IC₅₀ vůči některým buněčným liniím lidských nádorů. Poprvé bude prezentována struktura této skupiny látek a strukturně-aktivitní závislost jednotlivých derivátů. Z patentových důvodů nelze uvést strukturu v abstraktu. Neaktivnější deriváty postoupily do *in vivo* testů ve spolupráci s Gilead Sciences a FN Olomouc.

Tato práce je součástí výzkumného projektu Z4 055 0506, podporována MŠMT (1M0502), Grantovou agenturou AVČR (IAA400550902) a Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA).

LITERATURA

- Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: *J. Med. Chem.* 43, 1817 (2000).
- Hocek M., Nauš P., Pohl R., Votruba I., Furman P. A., Tharnish P. M., Otto M. J.: *J. Med. Chem.* 48, 5869 (2005).
- Nauš P., Pohl R., Votruba I., Džubák P., Hajdúch M., Ameral R., Birkus G., Wang T., Ray A.S., Mackman R., Cihlar T., Hocek M.: *J. Med. Chem.* 53, 460 (2010).
- Bourderieux A., Nauš P., Hocek M.: PCT/ CZ2010/ 000050.

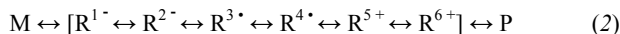
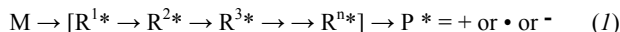
TANDEM ANIONIC MICHAEL ADDITION/RADICAL CYCLIZATIONS FOR THE CONSTRUCTION OF HIGHLY FUNCTIONALIZED CYCLOPENTANES

MARTIN HOLAN, ULLRICH JAHN

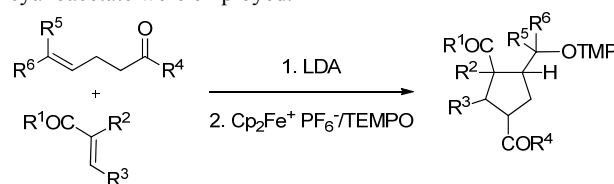
Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS CR, v.v.i, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
holanm@uochb.cas.cz

Tandem reactions are an effective tool in synthetic organic chemistry, since they allow time- and resource-efficient access to complex structures from simple precursors¹. Domino processes are mostly based on homointermediate

reaction sequences (eq. 1), while heterointermediate reaction sequences (eq. 2) are not well developed.



Our methodology employs anionic Michael additions, where lithium ester and ketone enolates are successfully coupled with various Michael acceptors in good to excellent yields and with switchable diastereoselectivity². Radical cyclizations are then used as the second stage of the tandem sequence. The process as a whole is terminated by trapping with TEMPO radical. The interconversion between anionic and radical stage is mediated by ferrocenium hexafluorophosphate, a recyclable non-toxic SET oxidant. The best results were obtained with *tert*-butyl ester enolates since they exhibit better diastereoselectivity during Michael addition step. As Michael acceptors, malonates, 1,3-diketones, Meldrum's acid and cyanoacetate were employed.



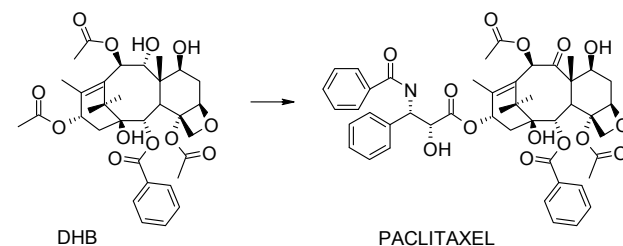
REFERENCES

- (a) Pellisier H.: *Tetrahedron* 62, 1619 (2006); (b) Pellisier H.: *Tetrahedron* 62, 2143 (2006).
- Jahn U.: *Chem. Commun.* 2001, 1600.

NEČISTOTY SEMISYNTETICKÉHO PACLITAXELU, ANEB CO TAKÉ UMÍME PŘIPRAVIT, ANIŽ CHCEME

TOMÁŠ HOLAS, LADISLAV CVAK, ALEXANDR JEGOROV

Teva Czech Industries s.r.o., Ostravská 29, 747 70 Opava, Komárov
Tomas.holas@tevapharm.cz



Vývojem postupu pro výrobu semisyntetického paclitaxelu se v opavském závodě TEVA zabýváme od roku 2006. Semisyntetický paclitaxel se vyrábí z DHB, který se izoluje z jehličí kanadského tisů (*Taxus canadensis*). První výrobní šarže byly realizovány v roce 2008. Během vývoje jsme izolovali a identifikovali téměř 50 vedlejších látek, které

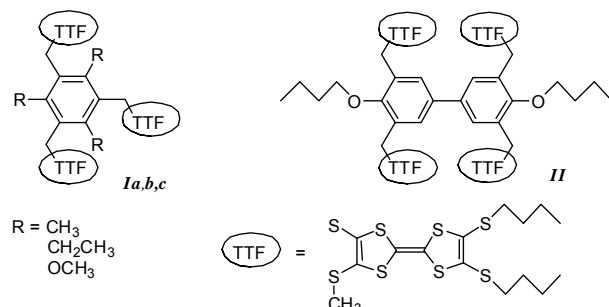
vznikají při syntéze. Z hlediska Správné výrobní praxe jsou to potenciální nečistoty, pro chemika jsou jejich struktury výletem do krásy a bohatosti organické chemie. V přednášce budou diskutovány oba aspekty.

ELEKTRON-DONOROVÉ LIGANDY S TTF- SKUPINAMI

**JAN HOLEC^a, JANA HODAČOVÁ^{a,b}, JIŘÍ RYBÁČEK^b,
MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ^b, PETR HOLÝ^{*b}**

^aÚstav organické chemie VŠCHT Praha, Technická 5
166 28 Praha 6; ^bÚstav organické chemie a biochemie, AV ČR,
Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
petrholy@uochb.cas.cz

Tetrathiafulvalen a sloučeniny z něj odvozené (TTF-deriváty) jsou často užívanými stavebními prvky v supramolekulární chemii¹. Tetrathiafulvalenové jádro je elektronově bohaté, a tak TTF-deriváty jsou schopny interakce s elektron-deficitními systémy. Pro studium komplexace elektronově chudých molekul fullerenu jsme proto navrhli sérii ligandů, v nichž z centrální jednotky vychází několik ramen, nesoucích TTF-jednotky. V první fázi byly připraveny tři tridentátní ligandy (**Ia,b,c**) a jeden tetradentátní ligand (**II**) reakcemi TTF-monothiolátu, který byl *in situ* generován bazickým štěpením² kyanoethylsulfanylové skupiny TTF-prekurzoru s brommethylovými skupinami centrálních jednotek.



Ligandy byly připraveny v dobrých výtěžcích a byly plně charakterizovány. Tyto první pozitivní syntetické zkušenosti umožňují dále rozšířit skupinu těchto ligandů s možností modifikovat jejich strukturu podle výsledků komplexačních měření.

Tato práce vznikla v rámci výzkumného záměru ZA 055 0506 a za finanční podpory GAV ČR (grant IAA400550704).

LITERATURA

- Nielsen M. B., Lomholt C. Becher J.: Chem. Soc. Rev. 29, 153 (2000).
- Simonsen K. B., Svenstrup N., Lau J., Simonsen O., Mørk P., Kristensen G. J., Becher J.: Synthesis 1996, 407.

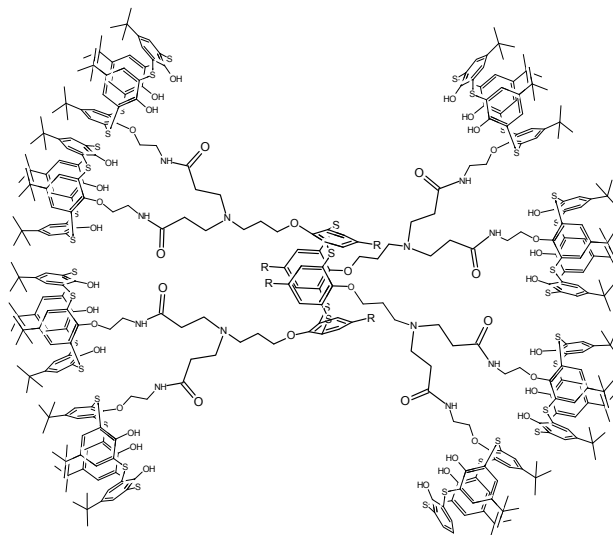
DESIGN AND SYNTHESIS OF DENDRIMERS BASED ON THICALIX[4]ARENE DERIVATIVES

JAN HOLUB, PAVEL LHOTÁK

Department of Organic Chemistry, ICT Prague, Technická 5,
166 28 Praha 6
holubj@vscht.cz

The aim of this work has been to synthesize the thiacalix[4]arene-based conjugates where the target compounds should be represented either by oligothiacalix[4]arenes or by PAMAM dendrimers. Novel multi-calixarenes [2] possessing the lower rim-lower rim connections have been designed using the results of preliminary complexation studies carried out with basic thiacalixarenes. We assume that our novel compounds will provide better association constants in comparison with their simple building units. In addition to the extraction capability of these derivatives the PAMAM-thiacalixarene based dendrimers could be used as possible water soluble thiacalixarenes scaffold.

For preparation of multi-calixarenes conjugates we used reactive acyl-chlorides of the central (thia)calix[4]arene and previously prepared *t*-butyl (2-aminoethoxy)thiacalix[4]arene. After that we derivatised the thiacalix[4]arene core by simple aminolysis using polyamino-amides as branches.



This work was supported by the Czech Science Foundation (203/09/0691) and by the Grant Agency of the Academy of Sciences of the Czech Republic (IAAX08240901).

REFERENCES

- Morohashi N., Narumi F., Iki N., Hattori T., Miyano S.: Chem. Rev. 5291, 106 (2006).
- Baklouti L., Cheriaa N., Mahouachi M., Abidi R., Kim J. S., Kim Y., Vicens J.: J. Inclusion Phenom. Macro. Chem. 1, 54 (2006),

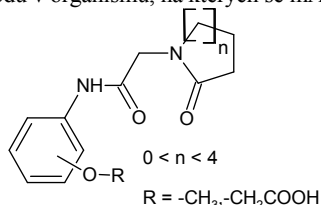
LÁTKY S FRAGMENTEM 2-(2-OXO-1-AZACYKLO-ALKAN-1-YL)ACETAMIDU JAKO INHIBITORY AMINOPEPTIDASY N

LENKA HOLUBÁŘOVÁ, IRENA MACKŮ, OLDŘICH FARSA

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno
lenka.holubarova@seznam.cz

Membránová alanyl aminopeptidasa (mAAP), dříve často označovaná také jako aminopeptidasa M (mikrozomální/membránová) nebo aminopeptidasa N (pro svou afinitu k neutrálním aminokyselinám) je integrální membránový protein, poprvé izolovaný z mikrozomální frakce prasečích ledvin. Náleží do skupiny Zn-dependentních metaloproteinů, ty patří mezi hydrolasy, u nichž je nukleofilní atak na peptidickou vazbu zprostředkován molekulami vody. Jedná se o v organismu rozšířenou peptidasu, obzvláště pak v kartáčovém lemu v membránách ledvin, slizničních buňkách tenkého střeva, v játrech a rovněž v placentě. Značnou pozornost k ní přilákalo zjištění jejího výskytu v mozku a předpoklad, že se může účastnit hydrolýzy a inaktivace enkefalinů a metabolismu angiotensinu III. V imunitním systému slouží v obecnější rovině jako inaktivátor některých cytokinů a může být rovněž cenným markerem při diagnóze rakoviny prostaty. mAAP má širokou substrátovou specifitu v odstraňování *N*-koncových aminokyselin z téměř veškerých nesubstituovaných oligopeptidů, amidů a arylamidů. Za účinné inhibitory tohoto enzymu jsou považována mimo jiné kovová chelatační činidla, což vyplývá z jeho vlastností¹.

Cílem naší práce, ve které byl jako substrát enzymu použit leucin *p*-nitroanilid, bylo vyhodnocování inhibičních schopností sloučenin s fragmentem 2-(2-oxo-1-azacykloalkan-1-yl)acetamidu, které byly připraveny jako látky s potenciálním vlivem na CNS. Tyto sice ve srovnání s významným inhibitorem mAAP *o*-fenantrolinem (nebo rovněž popsány amastatinem a probestinem) vykazovaly nižší inhibiční schopnosti, přesto je zde předpoklad možnosti ovlivňování četných metabolických pochodů v organismu, na kterých se mAAP podílí.



Obr. 1. Struktura testovaných potenciálních inhibitorů

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA VFU Brno č. 26/2010/FaF.

LITERATURA

- Barrett A.J., Rawlings N.D., Woessner J.F.: *The Handbook of Proteolytic Enzymes*, 2. vyd., Academic Press, London 2003

SYNTÉZA A *IN VITRO* HODNOCENÍ NOVÝCH CHELÁTORŮ ŽELEZA ZE SKUPINY AROYLHYDRAZONŮ SE ZVÝŠENOU STABILITOU V PLAZMĚ

KATEŘINA HRUŠKOVÁ, PETRA KOVAŘÍKOVÁ, PETRA BENDOVÁ, PAVLÍNA HAŠKOVÁ, ELIŠKA MACKOVÁ, JÁN STARIAT, ANNA VÁVROVÁ, KATEŘINA VÁVROVÁ, TOMÁŠ ŠIMŮNEK

Univerzita Karlova v Praze, FarmF UK, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové,
hrusk4aa@faf.cuni.cz

Oxidační stres se podílí na rozvoji mnoha závažných kardiovaskulárních onemocnění. Volné nitrobněné ionty železa slouží jako katalyzátor Haber-Weissovy a Fentonovy reakce mezi superoxydy a peroxidy a výrazně tak přispívají k tvorbě vysoce toxických hydroxylových radikálů a následně k buněčnému poškození. Chelátory železa hladinu volného železa snižují a jsou proto perspektivními látkami s možností využití při léčbě mnoha závažných onemocnění, mj. anthracykliny navozené kardiotoxicity. Intracelulární chelátor železa salicylaldehyd-isonikotinoylhydrazon (SIH) vykazuje slibné kardioprotektivní účinky *in vitro* i *in vivo*¹, labilní hydrazonová vazba však snižuje jeho stabilitu v plazmě a SIH podléhá rychlé hydrolýze. Proto byla připravena série látek s cílem zvýšit stabilitu aroylhydrazonů v plazmě. Základním principem při syntéze je záměna aldehydu za keton substituovaný donory a akceptory elektronů na fenylovém kruhu. Reakce probíhaly dvěma metodami za katalýzy kyselinou octovou v prostředí vodného ethanolu. První metoda, konvenční ohřev na olejové lázni, vyžadovala dlouhou reakční dobu, proto byl navržen jiný postup, ohřev v mikrovlnném reaktoru. Jeho použitím se reakční časy značně zkrátily. Na základě provedených studií *in vitro* se ukázalo, že všechny nově připravené sloučeniny vykazují vyšší stabilitu v plazmě a jejich chelatační a antioxidační aktivita zůstala zachována. Některé z produktů mají také vyšší cytoprotektivní aktivitu vůči oxidativnímu stresu a nižší toxicitu ve srovnání se SIH.

Tato práce vznikla za podpory grantu GAUK124307/C/2007, SVV-2010-261-001 a MSM0021620822.

LITERATURA

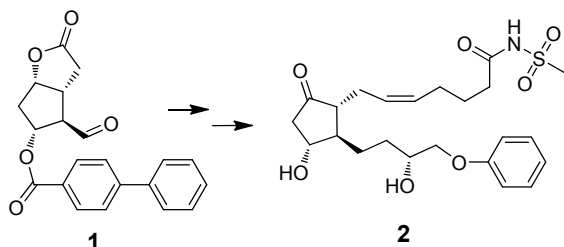
- Šimůnek T., Bouwman R. A., Vlasblom R., Versteilen A. M., Štěrbá M., Geršl V., Hrdina R., Poňka P., de Lange J. J., Paulus W. J., Musters R. J.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* 39, 345 (2005).

OPTIMALIZACE SYNTÉZY SULPROSTONU

MARTIN CHADIM*, JAN PAVLÍK

Cayman Pharma s.r.o., ul. Práce 657, 277 11 Neratovice
martin.chadim@caymanpharma.cz

Sulproston **2** je metabolicky rezistentní analog PGE₂ (cit. ^{1,2,3}). V původní práci byl syntetizován z výchozího Corey aldehydu **1** v osmi stupních v celkovém výtěžku 3,2 % (cit. ⁴). V rámci zakázkové přípravy biologicky aktivních látek byla naše výzkumná skupina pověřena syntézou této substance. Během její přípravy byla nově využita stereoselektivní redukce enonového uskupení v molekule a optimalizováno připojení horního řetězce Wittigovou reakcí. Celkový výtěžek po osmi reakčních krocích pak byl 10,5 %.



LITERATURA

1. Topozada M., Warda A., Ramadan M.: Prostaglandins 17, 461 (1979).
2. Jumblatt M. M., Paterson C. A.: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 32, 360 (1991).
3. van Beekhuizen H. J., de Groot A. N., De Boo T., Burger D., Jansen N., Lotgering F. K.: Am. J. Obstet. Gynecol. 194, 446 (2006).
4. Schaaf T. K., Bindra J. S., Eggler J. F., Plattner J. J., Nelson, A. J., Johnson M. R., Constantine J. W., Hess H.-J., Elger J.: J. Med. Chem. 24, 1353 (1981).

VARIANTY PŘÍPRAV TETRAHYDRO-DIAZEPINOVÉHO SKELETU JAKO INTERMEDIÁTU PRO ASMARINY

NADĚŽDA CHUDÍKOVÁ, DALIMIL DVOŘÁK

VŠCHT, Fakulta chemicko-technologická, Ústav organické chemie, Technická 5, 166 28 Praha 6
chudikon@vscht.cz

Asmariny lze formálně považovat za tetrahydro[1,4]diazepino[1,2,3-g-h]purinové deriváty¹ (THDAP) **5**. Cílem našeho projektu je připravit tetrahydrodiazepinový kruh a rozšířit varianty jeho příprav. Výchozím substrátem pro tvorbu heterocyklického systému **5** jsou substituované puriny **2**, **3**, **4**. Ve schématu 1 jsou naznačeny cesty, které lze využít pro přípravu tetrahydrodiazepinového skeletu.

Příprava 7-substituovaných adeninů **2** vychází z 6-chloropurinu **1**, kde je použita metodika selektivní N⁷-alkylace² a následná nukleofilní substituce chloru za příslušný amin. Syntéza 6-(3-hydroxypropyl)aminopurinu **3** nabízí zdanlivě jednoduchou cestu k uzavření 7-členného cyklu. Při přípravě sloučenin typu **4** byla opět využita metodika selektivní N⁷-alkylace².

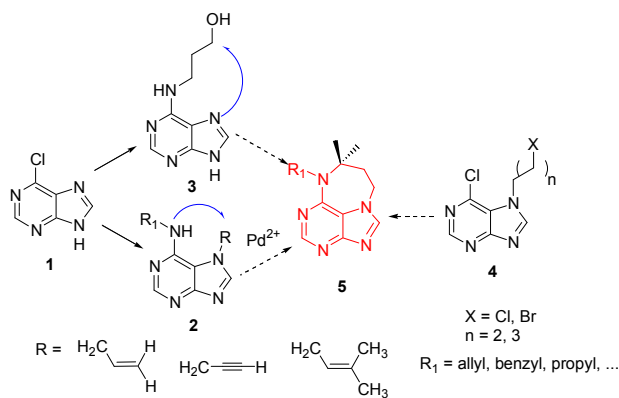


Schéma 1. Varianty příprav diazepinového skeletu

V příspěvku budou diskutovány nové výsledky během pokusů o přípravu derivátů **2**, **3**, **4** včetně pokusů o uzavření diazepinového skeletu.

Tato práce byla podporována grantovou agenturou ČR (GA ČR 203/09/1552) a Centrem základního výzkumu LC06070: "Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů" Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

LITERATURA

1. Pappo D., Rudi A., Kasman Y.: Tetrahedron Lett. 42, 5941 (2001).
2. Kotek V., Chudíková N., Tobrman T., Dvořák D.: Org. Lett. zasláno do tisku.

SYNTÉZA A ANTIFUNGÁLNÍ VLASTNOSTI NOVÝCH 2-SUBSTITUOVANÝCH BENZOTHIAZOLŮ

**ALĚŠ IMRAMOVSKÝ^a, ALEXANDRA M. BRITO^a,
VLADIMÍR PEJCHAL^a, ZBYNĚK OKTÁBEC^b,
JOSEF JAMPÍLEK^b**

^aÚstav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita, Pardubice, 532 10 Pardubice
^bZentiva a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
ales.imramovsky@upce.cz

Substituované benzoxazoly a benzothiazoly jsou látky s velmi zajímavými biologickými vlastnostmi. Substituce v jádře heterocyklu nepřináší dobré výsledky vzhledem k aktivitě, ale také k fyzikálně chemickým vlastnostem. Substituce v postraní řetězci, zejména v poloze 2 přináší zajímavé výsledky biologických aktivit¹. Typem postraního řetězce lze měnit hydrofóbní povahu celé molekuly a s ní i schopnost pronikat přes buněčné membrány.

V rámci této studie byly připraveny nové 2-substituované deriváty 6-fluoro-benzothiazolu **1**. Látky byly primárně testovány jako potenciální antifungálně aktivní látky. S využitím RP-HPLC^{2,3} byla studována lipofilita připravených sloučenin, která byla porovnána s výsledky získanými

z komerčně dostupných výpočetních programů (ChemOffice, ACD/LogP).

Bude prezentována syntetická cesta vedoucí k přípravě uvedených molekul **1**, bez nutnosti (ale s možností) izolace jednotlivých reakčních intermediátů. Součástí prezentace bude též porovnání výsledků biologického hodnocení a zjištěných fyzikálně chemických vlastností (LogP), na jejichž základě budou komentovány vztahy mezi strukturou a biologickou aktivitou.

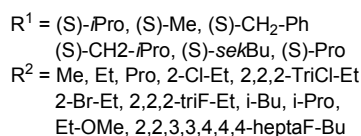
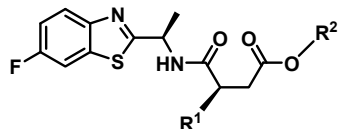


Schéma 1. Knihovna připravených derivátů 6-fluoro-benzothiazolu

Autoři děkují za finanční podporu Ministerstva školství, mládeže tělovýchovy České republiky (Projekt MSM 002 162 7501).

LITERATURA

- Vinšová J., Čermáková K., Tomečková A., Čečková M., Jampílek J., Čermák P., Kuneš J., Doležal M., Štaud F.: *Bioorg. Med. Chem.* 14, 5850 (2006).
- Pliska V.: *Lipophilicity in drug action and toxicology (Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Vol. 4)*, 1. vyd.; Wiley-VCH, Weinheim 1996.
- Doležal M., Pálek L., Vinšová J., Buchta V., Jampílek J., Králová K.: *Molecules* 11, 242 (2006).

SYNTHESIS OF HIGHLY FUNCTIONALIZED CARBOCYCLES IN TANDEM REACTION INVOLVING DIFFERENT INTERMEDIATES

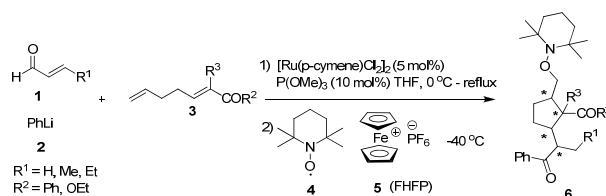
PRATAP JAGTAP, ULLRICH JAHN*

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences CR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Prague 6
 prataprajgata@gmail.com; jahn@uochb.cas.cz*

Domino reactions are a powerful tool in the synthesis of complex molecules in a time-efficient way. Anionic/radical tandem processes by oxidative electron transfer using ferrocenium hexafluorophosphate (FHFP) as a SET reagent were introduced in 1998¹. Our interest is centered around SET induced domino reactions involving the formation of multiple organometallic/radical intermediates for the synthesis of highly functionalized cyclic molecules.

Here we present our recent results on tandem reactions involving nucleophilic addition to **1**, transition metal-catalyzed isomerization, Michael addition to **3**, switching of the anion to a radical using **5**, which is followed by cyclization and quenching by TEMPO **4**. This gives complex cyclized

molecules such as **6** starting from simple α,β -unsaturated aldehydes in moderate to good yield.



Scheme 1

REFERENCES

- a) Jahn U., Hartmann P.: *Chem. Commun.* 1998, 209; b) Jahn U., Hartmann P., Dix I., Jones P. G.: *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3333; c) Jahn U., Hartmann P.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 2277; d) Jahn U., Hartmann P., Kaasalainen E.: *Org. Lett.* 6, 257 (2004).

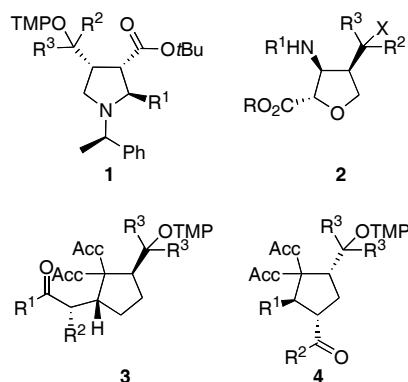
OXIDATIVE ELECTRON TRANSFER-INDUCED TANDEM REACTIONS - NEW METHODOLOGY

ULLRICH JAHN*, MARTIN HOLAN, PRATAP JAGTAP, FRANTIŠEK KAFKA, DMYTRO RUDAKOV, AUDE VIBERT

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

Radicals are central among the common reactive intermediates with respect to their oxidation state, since they can be generated from many other reactive intermediate types by oxidative or reductive processes. Vice versa, they serve of course as precursors to other intermediates.

We present here new oxidative diastereoselective and enantioselective oxidative tandem reactions that combine anionic and radical reaction steps. Using such sequences, heterocyclic structures such as pyrrolidines **1** or tetrahydrofurans **2** can be synthesized efficiently. This approach can also be used to access highly functionalized carbocycles such as cyclopentanes **3** and **4** selectively.



Financial Support by the Academy of Sciences of the Czech Republic (Z4 055 0506) and the Grant Agency of the Czech Republic (203/09/1936) is gratefully acknowledged.

STUDIUM DUSÍKOVÉ VAZBY

MILAN JAKUBEK*, **VÁCLAV PARCHAŇSKÝ**,
BOHUMIL DOLENSKÝ

Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická
v Praze, Technická 5, 166 28 Praha
jakubekm@vscht.cz

Nekovalentní mezimolekulární interakce, přestože jsou slabé, rozhodují o vlastnostech materiálů, existenci života. Jednou z těchto interakcí je halogenová vazba tvořená mezi atomem halogenu (Cl, Br, I, ...) a atomem s volným elektronovým párem (N, O, S, ...). Halogen vázaný na uhlíku v tomto případě vystupuje jako elektron akceptor (Lewisova kyselina) a atom s volným elektronovým párem jako elektron donor (Lewisovova báze). V případě, že elektronovým donorem je atom dusíku, jedná se o doposud málo probádanou dusíkovou vazbu.

Práce se zabývá vznikem dusíkové vazby mezi atomem jódu 1,2,3,4,5-pentafluor-6-jodbenzenu a atomem dusíku 1,4-dikyanobenzenu. Tento systém lze studovat pomocí ^1H a ^{19}F NMR, IČ a Ramanovy spektroskopie. Abychom získali další charakteristiky dusíkové vazby tohoto systému, připravili jsme isotopově značený 1,4-dikyanobenzen ($^{15}\text{N}\equiv^{13}\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-^{13}\text{C}\equiv^{15}\text{N}$). Tato látka umožní sledovat dusíkovou vazbu i pomocí ^{13}C a ^{15}N NMR a interpretovat detaily IR a Ramanových spektrů.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM 6046137307 a LC06077.

LITERATURA

1. Marek R., Lyčka A., Kolehmainen E., Sievanen E., Tousek J.: *Curr. Org. Chem.* 11, 1154 (2007).
2. Jackowski K., Bernatowicz P., Wielogorska E.: *Phys. Chem.* 216, 1401 (2002).

PŘÍPRAVA NOVÝCH NESYMETRICKY SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ FLUORENU

ŠTĚPÁNKA JANKOVÁ^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, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
jankovas@seznam.cz, kotora@natur.cuni.cz

Dewarovy benzeny jsou valenčními deriváty benzenů, které mohou být připraveny jejich termickým přesmykem¹. Jiným způsobem přípravy je Dielsova-Alderova reakce *in situ* připraveného cyklobutadienového komplexu chloridu hlinitého s komerčně dostupnými deriváty propynoátů² a vzniklé

Dewarovy benzeny jsou obvykle termicky vysoce stabilní látky, které se přesmykují³ při teplotách nad 100 °C.

Cílem naší práce bylo prozkoumat možnosti přípravy nesymetricky substituovaných fluorenů s využitím Dewarových benzenů jako klíčových meziproduktů. Klíčovým krokem byla syntéza esterů 2-aryl-3,4,5,6-tetraalkyl[2.2.0]karboxylových kyselin. Hydrolyzou či redukcí esterové skupiny vznikly kyseliny či alkoholy, které byly využity v intramolekulární Friedel-Craftsově reakci (Schéma 1).

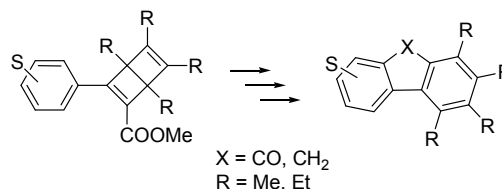


Schéma 1

Tato práce vznikla za podpory grantů MSM0021620857, LC06070, a Z40550506.

LITERATURA

1. van Tamelen E. E., Pappas S. P.: *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3789 (1962).
2. Schaffer W.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 3, 695 (1964).
3. Janková Š., Dračínský M., Císařová I., Kotora M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 47.

PŘÍPRAVA KONDENZOVANÝCH OXAZABORINŮ, TRIAZABORINŮ A PYRIDAZINIOVÝCH SOLÍ

FRANTIŠEK JOSEFÍK^a, **MARKÉTA SVOBODOVÁ^a**,
VALERIO BERTOLASI^b, **PETR ŠIMŮNEK^a**

^aUniverzita Pardubice, FCHT, Ústav organické chemie a
technologie, 532 10 Pardubice 2; ^bUniversità di Ferrara,
Dipartimento di Chimica and Centro di Strutturistica
Diffrattometrica, Via L. Borsari 46, I-441 00, Ferrara, Italy
josefik.frantisek@email.cz

Reakcemi polarizovaných ethylenů s diazoniovými solemi vznikají obvykle azo- nebo hydrazosloučeniny. Touto reakcí lze však získat také heterocyklické sloučeniny, jako např. pyridaziniové soli, borové heterocykly nebo pyrazoly.

Tato práce¹ je zaměřena na reakce β-enaminonů **I** se substituovanými benzendiazonium-tetrafenylboráty **II** a benzendiazonium-tetrafluorboráty **III**.

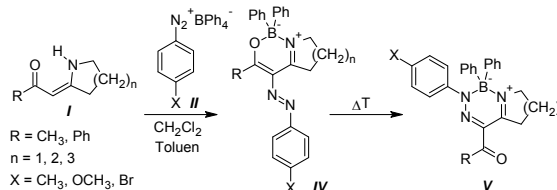


Schéma 1. Příprava oxazaborinů a triazaborinů

Enaminony **I** poskytují reakci s benzendiazonium-tetrafenylboráty **II** oxazaboriny **IV**. Některé z nich přemýkují na termodynamicky stabilnější formu, kterou jsou triazaboriny **V** (Schéma 1).

Šimůnek a spol. popsali v roce 2008 vznik pyrazolu reakcí enaminonů mající methylenovou skupinou vedle aminoskupiny s diazoniiovými solemi. Při reakcích β -enaminonů **I** s benzendiazonium-tetrafluorboráty **III** však byly izolovány místo očekávaných pyrazolů **VI** pyridaziniové soli **VII** (Schéma 2).

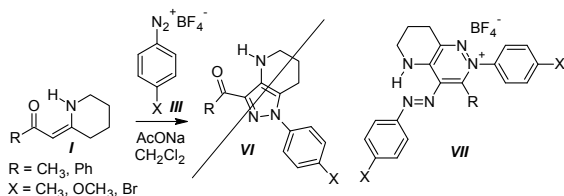


Schéma 2. Příprava pyridaziniových solí

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR č. 0002 162 7501 a projektu IGA SGFCHT 02 UPa.

LITERATURA

1. Josefík F.: *Diplomová práce*. Univerzita Pardubice (2009).

STEROIDNÍ „CLICK DEŠTNÍKY“, SYNTÉZA A VLASTNOSTI

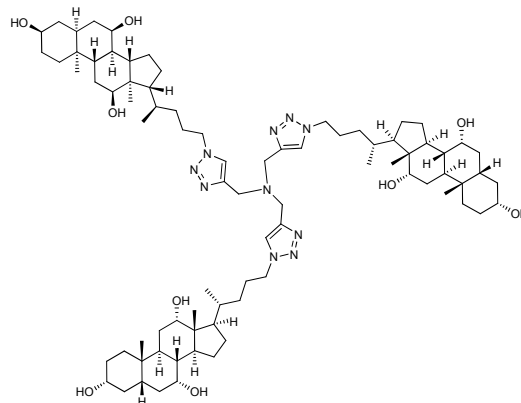
MICHAL JURÁŠEK, PAVEL DRAŠAR

*Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
 michal.jurasek@gmail.com, pavel.drasar@vscht.cz*

Huisgenova¹ [3+2] cykloadice - “click reakce” terminálních alkyňů a azidů je v současném vědeckém výzkumu a vývoji často využívaným nástrojem zejména kvůli její experimentální jednoduchosti a toleranci k většině funkčních skupin². Byla využita ve vývoji nových léčiv³, chemii polymerů⁴, materiálů⁵, biologii či při studiu biokonjugací⁶. Molekulární deštníky⁷ jsou unikátní skupinou látek, jež mají dva či více faciálních amfifilů vázaných kovalentně na „centrální lešení“. Takové molekuly jsou amfomorfní. Jejich vystavení hydrofobnímu či hydrofilnímu exteriéru způsobí tvorbu hydrofilního či hydrofobního interiéru. Tyto supramolekuly jsou schopny přecházet přes lipidové membrány a mohou být využity jako molekulární transportéry. Žlučové kyseliny jsou přírodní látky, jejichž skelet se vyznačuje rigiditou, robustností, chiralitou a hlavně unikátní amfifilicitou. Tyto vlastnosti je dělají vhodným stavebním materiálem pro práci v oblasti supramolekulární chemie a studium samoskladebných vlastností. Hormonální steroid estron a jeho deriváty mají chromofor, čehož využíváme při studiu fosforescencních vlastností.

Žlučová kyselina byla převedena na methylester a hydroxy skupiny byly chráněny methoxymethoxy ethery.

Redukce esteru na alkohol, převedení na mesylát a následná nukleofilní substituce poskytla C-24 azid. Deprotekce acetylchloridem v methanolu založená na *in situ* generovaném HCl poskytla C-24 azidy v celkově uspokojivých výtěžcích. 2-Nitroestron byl redukován na 2-amin a ten byl následně převeden na C-2 azid. Tyto azidy byly následně „zklíknuty“ s terminálními azidy na lešení, za vzniku 1,4-disubstitovaných 1,2,3-triazolů. V současnosti se zabýváme studiem vlastností těchto látek.



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6046137305, 2B06024 (SUPRAFYT) a IGA VŠCHT A1_FPBT_2010_005.

LITERATURA

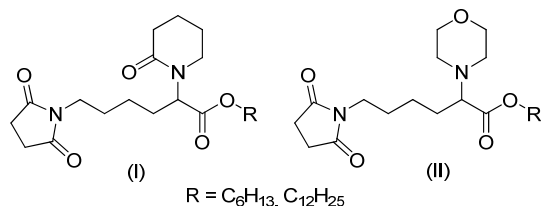
1. Huisgen R.: *Andrew. Chem., Int. Ed.* 2, 565 (1963).
2. Hein J. E., Tripp J., Krasnova L., Sharpless K., Fokin V.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, 8018 (2009).
2. Kolb H. C., Sharpless K. B.: *Drug Discovery Today* 8, 1128 (2003).
3. Evans R. A.: *Aust. J. Chem.* 60, 384 (2007).
4. Hawker C. J., Fokin V. V., Finn M. G., Sharpless K. B.: *Aust. J. Chem.* 60, 381 (2007).
5. Link A. J., Tirrell D. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 11164 (2003).
6. Chen W.-H., Janout V., Kondo M., Mosoian A., Mosoyan G., Petrov R. R., Klotman M. E., Regen S. L.: *Bioconjugate Chem.* 20, 1711 (2009).

KONFORMAČNÍ ANALÝZA SUBSTITUOVANÝCH ALKYL-6-(2,5-DIOXOPYRROLIDIN-1-YL)HEXANOÁTŮ: VÝPOČETNÍ STUDIE

IVAN RAICH*^a, SANDRA KÁČEROVÁ^a, JOSEF JAMPÍLEK^b, KATEŘINA BRYCHTOVÁ^c

*^aÚstav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, 166 28 Praha 6; ^bZentiva a.s., 102 37 Praha 10, ^cÚstav chemických léčiv, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, 612 42 Brno
 Ivan.Raich@vscht.cz.*

Pro řadu substituovaných alkyl-6-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)hexanoátů obecného vzorce **I** a **II** byly s použitím *ab initio* metod a predikčních programů předpovídány farmakologicky zajímavé fyzikálně chemické vlastnosti¹, především log *P*, afinita k protonu, *pK_a* a parciální náboje.



Klíčovým bodem byly geometrické optimalizace všech 4 studovaných látek. Vzhledem k velmi dlouhým alkylovým řetězcům nepřicházelo v úvahu systematické mapování konformačního prostoru a nízkoenergetické konformace musely být hledány jiným způsobem. Použito bylo konformační prohledávání a simulované žihání s následnou geometrickou optimalizací na MM úrovni. Nalezené energeticky nejvýhodnější konformace s relativní energií do 8 kJ/mol byly dále optimalizovány na *ab initio* úrovni HF/4-31G nejprve ve vakuu a pak v implicitně zahrnuté vodě. Konformační flexibilita všech látek byla též studována pomocí molekulové dynamiky s explicitně reprezentovanou rozpouštědlovou směsí propylenglykol-voda 1:1.

Optimalizované geometrie byly použity k výpočtu IČ a NMR spekter a dále k predikcím Log*P* hodnot. Vypočtené a predikované hodnoty byly porovnány s dostupnými experimentálními údaji z literatury.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6046137305.

LITERATURA

- Brychtová K., Dvořáková L., Kalinowski D. S., Raich I., Opatřilová R., Placek L., Csollei J., Richardson D R., Jampilek J.: *Bioorg. Med. Chem.*, zasláno do tisku.

VYUŽITÍ NOVÝCH BIPYRIDIN-*N,N'*-DIOXIDŮ V ASYMETRICKÉ SYNTÉZE PŘÍRODNÍCH LÁTEK A LÉČIV

ANETA KADLČÍKOVÁ^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, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6 daise@seznam.cz, kotora@natur.cuni.cz

Deriváty chirálních bipyridinů (Lewisovské báze) jsou často využívány jako katalyzátory v asymetrické syntéze. Typickým příkladem těchto látek jsou chirální nesymetricky substituované bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidy, které je možno využít jako katalyzátory v syntéze chirálních stavebních bloků¹⁻³. Jimi katalyzované allylace různě substituovaných α,β -

nenasycených aldehydů allyltrichlorsilanem poskytly odpovídající homoallylalkoholy s optickou čistotou do 99 % ee. Například allylací *trans*-cinnamaldehydu byl připraven homoallylalkohol s vysokou optickou čistotou (97 % ee) (schéma 1), který byl dále využit jako výchozí látka pro syntézu goniotalaminu (je znám pro své antikancerogenní účinky). Výše uvedená enantioselektivní allylace byla použita i pro syntézu dalších látek⁴.

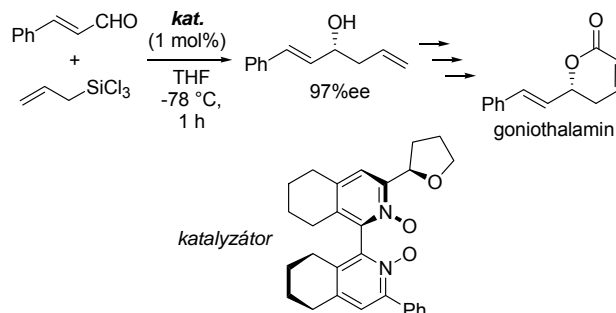


Schéma 1

Tato práce vznikla za podpory Centra základního výzkumu MŠMT (projekt č. LC06070), GA ČR (projekt č. 203/08/350) a MSM 0021620857.

LITERATURA

- Hrdina R., Kadlčíková A., Valterová I., Hodačová J., Kotora M.: *Tetrahedron: Asymmetry* 17, 3185 (2006).
- Kadlčíková A., Kotora M.: *Molecules* 14, 2918 (2009).
- Kadlčíková A., Hrdina R., Valterová I., Kotora M.: *Adv. Synth. Catal.* 351, 1279 (2009).
- Kadlčíková A., Kotora M.: *Chem. Eur. J.* 16, 9442 (2010).

TANDEM AZA-MICHAEL ADDITIONS-RADICAL CYCLISATIONS AS A CONVENIENT ROUTE TO *N*,2,3,4-TETRASUBSTITUTED PYRROLIDINES

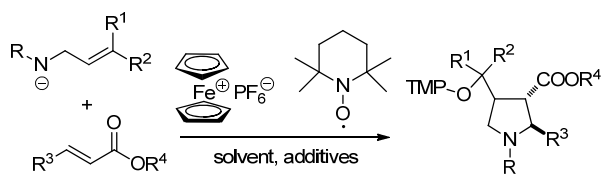
FRANTIŠEK KAFKA, ULLRICH JAHN*

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Prague 6
jahn@uochb.cas.cz

We develop diastereoselective approaches to polysubstituted pyrrolidines, which occur in complex natural products such as the *Stemona* alkaloids¹. Use of tandem processes in the synthetic strategy² allows us to take control over the formation of up to three stereogenic centers in a one-pot reaction. Recently we devised novel synthetic routes to 4-substituted pyrrolidine-3-carboxylates via oxidative 5-*exo* radical cyclisations of β -aminoesters³.

Our current interest is the use of tandem aza-Michael additions-radical cyclisations in the synthesis of *N*,2,4-trisubstituted pyrrolidine-3-carboxylates. We present a variety of derivatives with good to excellent yields and stereoselectivity. Previously investigated oxidative cyclisations

of β -aminoesters can serve as a complementary method with similar results.



We also investigate conditions and scope of radical cyclisations using catalytic amounts of ferrocene. Furthermore, we optimized conditions for reductive deprotection of the TMP unit, which enable us to separate diastereomeric mixtures and extend the synthetic use of prepared compounds.

REFERENCES

- Greger H.: *Planta Medica* 72, 99 (2006).
- Jahn U., Müller M., Aussieker S.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 5212 (2000).
- Jahn U., Kafka F., Pohl R., Jones P.G.: *Tetrahedron* 65, 10917 (2009).

NOVÉ LINEÁRNÍ A LOMENÉ DERIVÁTY *o*-KARBORANU OBSAHUJÍCÍ BICYKLO[1.1.1]PENTANOVOU KLÍCKU

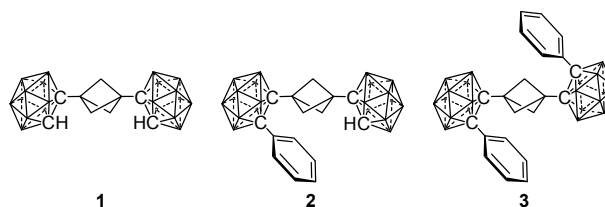
JIRÍ KALETA^a, MAREK NEČAS^b, ZBYNĚK
JANOŠEK^c, CTIBOR MAZAL^b, JOSEF MICHL^{a,d}

^aÚOCHB AV ČR, 166 10 Praha; ^bÚstav chemie, Masarykova
universita, Kotlářská 2, 61137 Brno; ^cÚstav anorganické
chemie AV ČR, 250 68 Řež; ^dDept Chem. Biochem., University
of Colorado, Boulder, Colorado 80309-0215
kaleta@uochb.cas.cz

Do dnešních dnů byla připravena široká škála různých rigidních tyčinkovitých molekul obsahujících bicyklo[1.1.1]pentanovou (BCP) klíčku¹. Množství lomených struktur je však výrazně nižší².

Cílem tohoto projektu byla syntéza lineární **1** a následně jednou **2** a dvakrát lomených molekul **3** odvozených od *o*-karboranu (CB). Jeho strukturální parametry totiž umožňují permanentní ohnutí výsledných substituovaných struktur (**2** a **3**).

Jednotlivé syntetické cesty jsou navíc navrženy tak, že umožňují přípravu derivátů **2** a **3** nesoucích různé substituenty na aromatických jádrech (např. COOCH₃ a I). Získané látky tak mohou nalézt uplatnění jako prekurzory MOFů (MOF = Metal-Organic Framework) či jiných struktur supramolekulární chemie.



Nezvyklý geometrický tvar molekul **1** – **3** se promítl do jejich fyzikálně-chemických vlastností (rozpuštěnost, chemické posuny v protonových spektrech, atd.). Právě vliv C-substituentů CB jednotek na chemický posun vodíků BCP klíčky byl studován pomocí ¹H NMR.

Připravené struktury jsou prvními zástupci látek s do té doby neznámým strukturálním motivem CB-BCP-CB. Získané látky byly postoupeny následné krystalografické analýze. Studium jejich chemického chování je oblastí zájmu dalšího výzkumu.

Projekt KONTAKT ME 09114 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy, National Science Foundation (USA) a výzkumný záměr MSM0021622410.

LITERATURA

- a) Kaszynski P., Friedli A., Michl J.: *J. Am. Chem. Soc.* 114, 601 (1992); b) Kaleta J.: *Disertační práce*, MU Brno (2010).
- Schwab P., Noll B., Michl J.: *J. Org. Chem.* 67, 5476 (2002).

ZMĚNY VE VÝVOJI SYNTÉZY PRASURGELU V PODMÍNKÁCH FARMACEUTICKÉ FIRMY

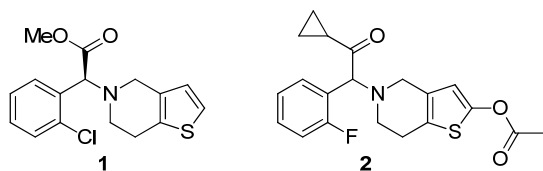
KATEŘINA KAMINSKÁ, HANA ŠTĚPÁNKOVÁ,
JOSEF HAJÍČEK

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní
Měcholupy
Katerina.Kaminska@zentiva.cz, Josef.Hajicek@zentiva.cz

Clopidogrel (**1**) ve formě hydrogensulfátu je účinnou látkou v nejprodávanejším přípravku firmy Sanofi-Aventis -Plavixu (v roce 2009 3. místo v prodeji léků na světě – roční prodeje přes 4 mld. \$). Jeho nástupcem s výhodou výrazně nižšího dávkování by se měl stát Prasugrel (**2**).

Vyvinuli jsme novou syntetickou cestu¹ pro přípravu této látky, která se vyznačovala několika výhodami oproti syntéze používané origonátorem². Jejím hlavním kladem byla možnost všechny meziproducty snadno izolovat a čistit jednoduchými operacemi, jako je krystalizace či destilace, a získat tak výsledný produkt s čistotou větší než 99,8 %. V neposlední řadě se nám některé kroky podařilo sloučit³ a minimalizovat tak technologické ztráty při jednotlivých operacích.

Důležitým faktorem ve vývoji API (active pharmaceutical ingredient) je její forma použitá ve formulaci. Další vývoj tedy směřoval ke screeningu použitelných solí, jednotlivých polymorfních forem a jejich vlastností⁴.



LITERATURA

1. Štěpánková H., Hájiček J.: Int. Patent Application WO2009006859. b) Štěpánková H., Kaminská K., Hájiček J.: Czech Patent Application PV-2009-763.
2. Koike H., Asai F., Sugidachi A.: European Patent Application EP 0542 411 B1.
3. Štěpánková H., Hájiček J.: Int. Patent Application WO2010060389.
4. Kaminská K., Štěpánková H., Hájiček J.: Czech Patent Application 2009-PV-762.

USING PROTEIN IR AND CD SPECTRA FOR PEPTIDE FOLDING STUDIES

**JAKUB KAMINSKÝ^a, JAN KUBELKA^b,
PETR BOUŘ^a**

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Flemingovo nam. 2, 166 10 Prague, Czech Republic; ^bUniversity of Wyoming, 1000E Univ. Avenue, Laramie, WY 82071, USA
kaminskj@gmail.com

Protein folding remains one of the unsolved problems of modern science. We focused on small and structurally simple proteins, such as helix-turn-helix motifs, which are excellent models for obtaining important insights into the secondary and tertiary structure formation during protein folding¹. Detailed understanding of the mechanism is a crucial step toward understanding of the biological role.

Spectroscopy is one of useful tools for such investigations. We concentrated on information obtained by infrared spectroscopy (IR) and circular dichroism (CD). In particular, we investigated the temperature-dependent amide I frequency an intensity shifts complicated by nonstructural effects (solvent, environment), which are not related to the thermal unfolding of the peptide or protein backbone². Similarly, we focused on the simulation of CD spectra of α -helical peptides to investigate the influence of the chain length. The effect of another peptide in the proximity of the helix was also studied. We have used experimental data of model compounds, such as *N*-methylacetamide (NMA) and small oligopeptides. Simulations of the spectra were predominantly based on density functional theory (DFT) coupled with Molecular dynamics (MD).

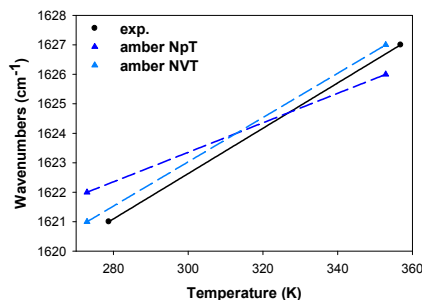


Fig. 1. The temperature dependence of the amide I band position

This work was supported by the Ministry of Education, Youth and Sports (project 604 613 7305), the GA CR (project P208/10/P356) and the Academy (M200550902), and the National Science Foundation (CAREER: 0846140).

REFERENCES

1. Amunson K. E., Ackels L., Kubelka J.: J. Am. Chem. Soc. 130, 8146 (2008).
2. Amunson K. E., Kubelka J.: J. Phys. Chem., B 111, 9993 (2007).

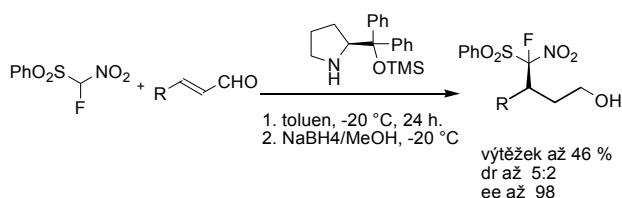
**VYSOCE ENANTIOSELEKTIVNÍ ADICE
1-(FLUORNITROMETHYLSULFONYL)METHANU NA
 α,β -NENASYCENÉ ALDEHYDY**

MARTIN KAMLAR, JAN VESELÝ

Katedra organické a jaderné chemie, Univerzita Karlova,
Hlavova 2030, 124 43 Praha 2
kamlar.m@centrum.cz, jxvesely@post.cz

Organické sloučeniny obsahující atom fluoru mají některé unikátní fyzikální a chemické vlastnosti díky vysoké polaritě vazby C-F. Vysoká polarita této vazby může významně ovlivnit vlastnosti sousedních vazeb nebo elektronových párů sousedních atomů. Organické sloučeniny obsahující fluor nacházejí uplatnění v medicíně, zemědělství, spotřebním a textilním průmyslu¹. Díky tomu byla vypracována řada metod pro selektivní zavedení fluoru nebo fragmentů obsahující fluor do organických molekul, které nacházejí využití především ve farmaceutickém průmyslu. Nejběžnější strategií pro stereoselektivní zavedení fluoru do organických molekul je pomocí elektrofilního fluoru. Další možností je využití nukleofilní fluoralkylace, která zahrnuje adici fluorovaného karbaniontu na elektrofil. Tento syntetický přístup se stal nejdůležitějším a nejrychleji rostoucím odvětvím chemie fluoru.

V kontextu naší předešlé práce, zabývající se adicí 2-fluormalonátu na α,β -nenasyčené aldehydy², jsme naši pozornost věnovali adici 1-(fluornitromethylsulfonyl)benzenu na α,β -nenasyčené aldehydy³. Tato jednoduchá metoda může sloužit pro přípravu zajímavých produktů pro farmaceutický průmysl, například stavebních jednotek pro syntézu léčiv nebo fluorem značených biologicky značených látek.



Tato práce vznikla za podpory grantů MŠMT ČR MSM0021620857 a Grantové agentury ČR P207/10/0428.

LITERATURA

1. Miller K., Faeh C., Didrich F.: *Science* 317, 1881 (2007).
2. Companyó X., Hejnová M., Kamlar M., Veselý J., Moyano A., Rios R.: *Tetrahedron Lett.* 50, 5021 (2009).
3. Kamlar M., Bravo N., Alba A.-N. R., Hybelbauerová S., Čiřařová I., Veselý J., Moyano A., Rios R.: *Chem. Eur. J.* v tisku (DOI: 10.1002/ejoc.201000851) (2010).

INHIBICE NITRIC OXID SYNTETAS (NOS) KOBALT BIS(DIKARBOLLIDOVÝMI) DERIVÁTY

ROBERT KAPLÁNEK^a, JAKUB RAK^a, VLADIMÍR KRÁL^a, TOM SHEA^b, MARKANDESWAR PANDA^b, SATYA PANDA^b, BETTIE SUE MASTERS^b, PAVEL MARTÁSEK^c

^aÚstav analytické chemie, VŠCHT Praha; ^bDept. of Biochemistry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, USA; ^c1. Lékařská fakulta UK, Praha robert.kaplanek@vscht.cz

V posledních dvou dekáдах jsou borové klastry (borany, karborany, dikarbollidy, metalakarborany) díky svým pozoruhodným vlastnostem v hledáčku vědců zabývajících se medicínou, materiálovou či supramolekulární chemií. Tyto nepřirodní sloučeniny jsou intenzivně studovány jako modulatory enzymové aktivity (modulace aktivity HIV proteasy či protein kinasy C)^{1,2}.

Z tohoto důvodu jsme připravili sérii derivátů kobalt bis(dikarbollidu) a testovali je jako ligandy pro vazbu na specifické isoformy nitric oxid syntetas (eNOS, nNOS, iNOS) a studovali jejich aktivační či inhibiční vliv na tvorbu NO.

Připravené kobalt bis(dikarbollidové) deriváty jsou syntetická analoga přírodních hydrofobních inhibitorů NOS. Borový klástr je záporně nabit (náboj je rovnoměrně rozložen mezi 45 atomů), velice chemicky a biologicky odolný, tvoří netradiční vodíkové vazby, např. s proteiny.

Přímé použití kobalt bis(dikarbollidových) derivátů je komplikované z důvodu jejich nízké rozpustnosti a spontánní agregaci ve vodě³. Z tohoto důvodu jsme připravili a testovali jejich komplexy s biokompatibilními excipienty.

Většina z testovaných látek vykazuje efektivní inhibici NOS. Některé deriváty vykazují rozdílnou inhibiční aktivitu pro různé isoformy „nitric oxide“ syntetas.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (projekt LC512), GAČR (grant 203/09/1311) a NIH (grant GM52419).

LITERATURA

1. Řezáčová P., Pokorná J., Brynda J., Kožíšek M., Cígler P., Lepšík M., Fanfrlík J., Řezáč J., Grantz Šašková K., Siegllová I., Plešek J., Šícha V., Grüner B., Oberwinkler H., Sedláček J., Krausslich H. G., Hobza P., Král V., Konvalinka J.: *J. Med. Chem.* 52, 7132 (2009).
2. Valliant J. F., Guenther K. J., King A. S., Morel P., Schaffer P., Sogbein O. O., Stephenson K. A.: *Coord. Chem. Rev.* 232, 173 (2002).
3. Rak J., Kapláník R., Král V.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 1045 (2010).

SYNTÉZA SELENOVÝCH ANALOGŮ ANTITUBERKULOTICKY ÚČINNÝCH 1-R-5-ALKYLSULFANYL-1H-TETRAZOLŮ

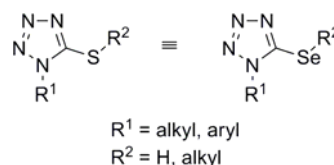
GALIŇA KARABANOVICH, JAROSLAV ROH, KATEŘINA VÁVROVÁ, ALEXANDR HRABÁLEK

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové jaroslav.roh@faf.cuni.cz

Chemie selenových sloučenin je do jisté míry obdobná s chemií sloučenin sírných, ale oproti sírným sloučeninám jsou organické sloučeniny selenu mnohem méně prostudovány, ať už z důvodu jejich časté nestability, tak i z důvodu jejich možné toxicity. V poslední době se však ukazuje, že ne všechny sloučeniny selenu musí být díky své potenciální toxicitě předem vyloučeny z jakékoli farmaceutické aplikace. Nejenže byla potvrzena esencialita selenu pro lidský organismus a selen byl objeven například v aktivním místě lidské glutathionperoxidasy (GSHPx), specifické organické sloučeniny selenu navíc vykazují různorodou biologickou aktivitu.

Základním strukturálním motivem velké skupiny antituberkuloticky účinných látek, syntetizovaných na Farmaceutické fakultě UK, je 1-alkyl/aryl-1H-tetrazol-5-thiol¹.

Cíl této práce spočívá ve studiu selenových analogů těchto látek, především v nalezení vhodných postupů jejich přípravy, optimalizaci syntéz a hodnocení jejich antituberkulotické aktivity.



V rámci této práce byly provedeny pokusy o syntézu 1-cyklohexyl a 1-fenyl-1H-tetrazol-5-selenolů z odpovídajících isoselenokyanátů, avšak bez úspěchu. Ve vodném prostředí však byly připraveny jejich sodné soli, které byly úspěšně alkylovány v podmínkách mezifázové katalýzy. Touto

metodou byla připravena série cílových 1-alkyl-5-alkylselenyl-1*H*-tetrazolů. V případě alkylace 1-aryl-1*H*-tetrazol-5-selenolátů byly překvapivě jako hlavní produkty izolovány 2-alkyl-1-aryl-1*H*-tetrazol-5(2*H*)-selenony. Jedná se o zásadně odlišnou regioselektivitu v porovnání s alkylacemi kyslíkatých, resp. sírných analogů těchto látek.

Práce vznikla za podpory VZ MŠMT ČR (MSM 0021620822) a Grantové agentury Univerzity Karlovy (GAUK č. projektu 55610/2010)

LITERATURA

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

CYKLODEXTRIN-PORFYRINY: SUPRAMOLEKULÁRNÍ SYSTÉM PRO CÍLENÝ TRANSPORT A KOMBINOVANOU TERAPII

**ZDENĚK KEJÍK^{a,b}, TOMÁŠ BŘÍZA^{a,b}, PAVLA
POUČKOVÁ^b, JARMILA KRALOVÁ^c, VLADIMÍR
KRÁL^{a,d}, PAVEL MARTÁSEK^b**

^aVŠCHT, 166 28 Praha 6; ^b1. LF UK, 121 08 Praha 2; ^cÚMG AV ČR, 142 20 Praha 4, ^dZentiva R & D (Sanofi-Aventis group), U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
vladimir.kral@vscht.cz, zkejik@centrum.cz

Léčba rakoviny je závažný problém moderní medicíny. Řešení je buďto vývoj nových léčiv, nebo lepší užití současných. Jsou známy dvě základní metody pro tyto účely kombinovaná terapie a cílený transport léčiv.

Z tohoto důvodu jsme připravili cyklodextrin-porfyriny, jejich zinečnaté matolokomplexy, testovali jejich interakce s léčivými proteiny a jejich protinádorovou účinnost v *in vivo* a *in vitro* studiích¹⁻³.

Hodnoty stanovených konstant stability ukázaly dostatečně silnou stabilitu inkluzního komplexu při pH krve a snadné uvolnění léčiva při pH nádorových buněk. Spektroskopické studie zaměřené na interakce zinečnatých metalokomplexů těchto konjugátů a vybraných biopolymerů používaných pro transport cytostatik, ukázaly dostatečně silnou interakci pro použití v DDS aplikacích. Vysoký potenciál tohoto supramolekulárního přístupu byl potvrzen následnými studiemi *in vivo* a *in vitro*.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (Granty 1M 6837805002, LC 512, MSM6036137307, MSM0021620857, LC06077, AV0Z50520514; a MSM6036137307), GAČR (Grant 203/09/1311), NIH (grant GM52419) projektu AV0Z50520514 a grantu KAN200200651 GA AV ČR.

LITERATURA

1. Kejik Z., Bříza T., Poučková P., Králová J., Král V., Martásek P.: J. Controlled Release 132, e27 (2008).
2. Král V., Bříza T., Kejik Z., Králová J., Poučková P.: CZ 300197 (2009); Chem. Abstr. 152, 343563 (2009).

3. Králová J., Kejik Z., Bříza T., Poučková P., Král A., Martásek P., Král V.: J. Med. Chem. 53, 128 (2010).

HOVEYDOVY-GRUBBSOVY KOMPLEXY MODIFIKOVANÉ FLUOROVÝMI NHC LIGANDY

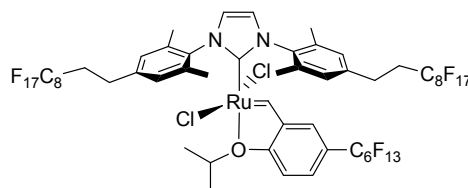
**VENDULA KELBICOVÁ, MARIO BABUNĚK,
JAROSLAV KVÍČALA**

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5,
166 28 Praha 6

vendula.kelbichova@vscht.cz

N-Heterocyklické karbeny (NHC) jako ligandy v Grubbsových a Hoveydoových-Grubbsových katalyzátorech zvyšují jejich stabilitu i katalytickou aktivitu v metatezi alkenů¹. Fluorová chemie umožňuje recyklaci komplexů přechodných kovů extrakcí do perfluorovaného rozpouštědla nebo chromatografií na fluorové pevné fázi (FSPE)².

Jedním z našich současných projektů je příprava a komplexace fluorových NHC ligandů. Za účelem zvýšení fluorofility jsme pro modifikaci dříve publikované syntézy klíčové imidazoliové soli založené na Heckově reakci s bis(jodaryl)diiminem³ využili (perfluoroktyl)ethen. Její deprotonací s *terc*-pentylalkoholátem draselným v hexanu jsme *in situ* připravili karben, který jsme převedli reakcí s Grubbsovým katalyzátorem 1. generace na odpovídající fluorový katalyzátor 2. generace. Vzhledem k jeho obtížné izolaci jsme jej ihned působením perfluoralkylovaného 2-isopropoxystyrenu transformovali na vícenásobně fluorovaný Hoveyduv-Grubbsův katalyzátor 2. generace, izolovatelný pomocí sloupcové chromatografie.



Připravený fluorový katalyzátor vykázal v modelové metatezi diethyl-diallylmalonátu s uzavřením cyklu vyšší aktivitu než Grubbsův katalyzátor 1. generace.

Děkujeme Grantové agentuře České republiky (grant č. 207/10/1533) a Ministerstvu školství, mádeže a tělovýchovy (výzkumné centrum LC 06070, výzkumný záměr č. 6046137301) za finanční podporu.

LITERATURA

1. Peters J., Thomas C., v knize: *Comprehensive Organometallic Chemistry* (Crabtree R. H., P. Mingos D. M., ed.) Elsevier 2007 (el. verze) sv. 1, s. 66.
2. Gladysz J. A. a da Costa R. C., v knize: *Handbook of Fluorous Chemistry* (Gladysz, J. A., Curran, D. P., Horváth, I. T., ed.) Wiley-VCH 2004, s. 24.

3. Kelbichová V., Skalický M., Kvíčala J.: Chem. Listy 103, 961 (2009).

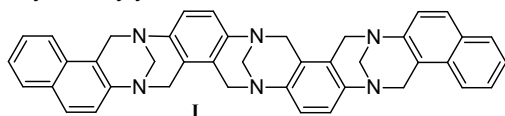
SYNTÉZA A STUDIUM VAZEBNÝCH VLASTNOSTÍ *tris*-TRÖGEROVÝCH BAZÍ VHODNÝCH PRO ANALYTICKÉ APLIKACE

JIŘÍ KESSLER*, MARTIN HAVLÍK, VÁCLAV PARCHAŇSKÝ, BOHUMIL DOLENSKÝ

Ústav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha kesslerj@vscht.cz

Kavitandy jsou látky schopné navázat do své kavity externí sloučeninu. Do této skupiny látek se řadí např. molekulární kleště a pinzety¹. Díky jejich vazebným vlastnostem nacházejí uplatnění jako specifické receptory a jsou například funkční součástí chemických senzorů či stacionárních fází chromatografických technik². Jednou ze skupin látek mající výše uvedené vlastnosti jsou nedávno objevené *tris*-Trögerovy báze (*tris*-TB). Tyto látky mohou tvořit 3 diastereoisomery. Isomer „*anti,anti*“ nemá strukturu tweezeru ani clipsu, zatímco isomer „*syn,anti*“ strukturně spadá do molekulárních pinzet a isomer „*syn,syn*“ do kleští³.

Práce se zabývá přípravou, izolací, identifikací (prostřednictvím technik 1D a 2D NMR spektrometrie) diastereoisomerů *tris*-Trögerových bazí, jejich vzájemnou přeměnou pomocí isomerizace v různém prostředí. Jmenovitě byly připraveny všechny diastereoisomery látky **I** (obr. 1). Na jednotlivých isomerech byly provedeny komplexační studie s vybranými analyty.



Obr. 1. Strukturní vzorec *tris*-TB

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM 6046137307 a LC06077.

LITERATURA

- Lehn J. M.: *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*; VCH, Weinheim 1995.
- Kamieth M., Burkert U., Corbin P. S., Dell S. J., Zimmerman S. C., Klärner F.-G.: *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 2741.
- Hansson A., Wixe T., Bergquist K. E., Wärnmark K.: *Org. Lett.* 7, 2019 (2005).

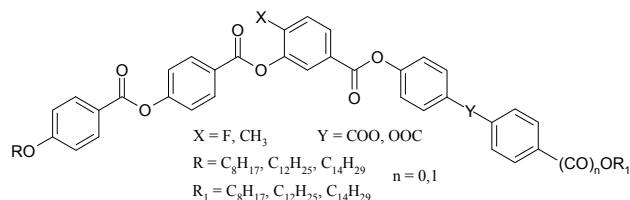
DESIGN A SYNTÉZA NEMATICKÝCH LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSŤALŮ

MICHAL KOHOUT^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, 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

Michal.Kohout@vscht.cz

Lomené kapalně krystaly patří pro své polární vlastnosti do popředí zájmu v oblasti materiálové chemie¹. Nedávno jsme do této oblasti zavedli nový typ centrálního jádra založený na 8-substituované 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyselině²⁻⁴ a studovali jsme vliv orientace esterových spojek na celkové mesomorfní chování syntetizovaných materiálů. U série sloučenin s inverzním uspořádáním polárních esterových spojek jsme identifikovali unikátní sekvenci nematické a polární kolumnární fáze². Vzhledem k tomu, že nematická fáze lomených kapalných krystalů může potenciálně vykazovat biaxiální vlastnosti⁵, rozhodli jsme se studovat vliv orientace esterových funkcí u nových sloučenin odvozených od 4-substituované (X=F, CH₃) 3-hydroxybenzoové kyseliny (Obr. 1).



Obr. 1. Obecná struktura studovaných materiálů

Připravené materiály byly studovány metodami optické polarizační mikroskopie (POM) a diferenční skenovací kalorimetrie (DSC). Bude diskutován vliv laterální substituce centrálního jádra, orientace polárních esterových spojek a délky terminálního alkylového řetězce na mesomorfní chování připravených látek. Mesomorfní vlastnosti budou porovnány s vlastnostmi dříve studovaných materiálů.

Práce vznikla za podpory grantů GAČR (grant č. 202/09/0047), GAAV (grant č. IAA100100911) a MŠMT ČR (projekt č. MSM 6046137301).

LITERATURA

- Niori T., Sekine T., Watanabe J., Furukawa T., Takezoe H.: *J. Mater. Chem.* 6, 1231 (1996).
- Kohout M., Svoboda J., Novotná V., Pociacha D., Glogarová M., Gorecka E.: *J. Mater. Chem.* 19, 3153 (2009).
- Kohout M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Pociacha D.: *Liq. Cryst.* 37, 987 (2010).
- Kohout M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Baumeister U., Pociacha D.: *Liq. Cryst.*, zasláno do tisku.
- Tschierske C., Photinos D. J.: *J. Mater. Chem.* 20, 4263 (2010).

IN VITRO ANTIINFEKČNÍ AKTIVITA 5,6-SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ PYRAZIN-2,3-DIKARBONITRILU

**KAMIL KOPECKÝ, PETR ZIMČÍK, VERONIKA
NOVÁKOVÁ, MARTIN DOLEŽAL**

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci
Králové, Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv,
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
kamil.kopecky@faf.cuni.cz

Deriváty 5,6-substituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů jsou používány jako prekurzory pro přípravu pyrazinoporfyrasinů¹. Ale současně jsou deriváty pyrazinu intenzivně studovány pro jejich antiinfekční (antibakteriální, antifungální a antituberkulotické) účinky².

Deriváty pyrazin-2,3-dikarbonitrilu byly testovány na *in vitro* aktivitu vůči 8 kmenům bakterií, 8 kmenům hub a mykobakteriím. Provedené testy ukázaly vztah mezi strukturou a *in vitro* aktivitou, kde byli účinné pouze alkylaminoderiváty, a to pouze na G⁺ bakterie a mykobakterie. Některé alkyloxy- a alkylsulfanylderiváty vykazaly aktivitu pouze proti mykobakteriím. Inhibiční aktivity testovaných sloučenin byly porovnány s inhibičními aktivitami používaných antiinfekčních látek. Pro předpokládanou vysokou cytotoxicitu nejúčinnějších sloučenin byla testována i cytotoxicita na jaterních buňkách HEP G2. Ze zjištěných výsledků vyplývá, že poměr mezi aktivitou připravených účinných derivátů pyrazin-2,3-dikarbonitrilu je vyšší než 10. Tento poměr dává naději pro jejich další testování.

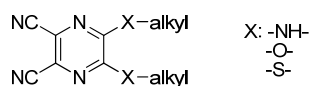


Schéma 1. Obecná struktura testovaných sloučenin

Tato práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MŠMT ČR MSM0021620822.

LITERATURA

- Zimcik P., Novakova V., Miletin M., Kopecky K.: *Macroheterocycles* 1, 21 (2008).
- Doležal M., Zitko J., Kešetovičová D., Kuneš J., Svobodová M.: *Molecules* 14, 4180 (2009).

SYNTÉZA POLYARENŮ S VYUŽITÍM AKTIVACE C–C VAZEB

ALEŠ KOROTVIČKA^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, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6 akorot@seznam.cz, kotora@natur.cuni.cz

Zatímco tvorba nových C–C vazeb je základním prvkem organické syntézy, metody založené na jejich štěpení jsou

používány poměrně zřídka. Syntetický postup založený na štěpení vazby C–C lze úspěšně aplikovat například na pnuté karbocyklické systémy. Vhodnými substráty jsou například sloučeniny obsahující cyklopropanový nebo cyklobutanový kruh.

Bifenylen **1** je typická látka, obsahující pnutý čtyřčlenný kruh, jenž snadno podléhá oxidativní adici s některými komplexy přechodných kovů (Ir, Rh, Ni, Co, Pd, Pt, Fe) za vzniku metalacyklopentanů (Schéma 1)¹. V našem případě jsme se zaměřili na katalytické reakce bifenylenů s alkylny a nitrily v přítomnosti komplexů iridia a rhodia. Reakcí alkylnů, resp. nitrilů byla připravena řada příslušných fenanthrenů **2**, resp. fenanthridinů **3**. Tento protokol byl aplikován i na penta-fenylen **4**. Za pozornost zde stojí selektivita reakce – v reakční směsi byly detekovány jako produkty inserce pouze piceny **5** (schéma 2).

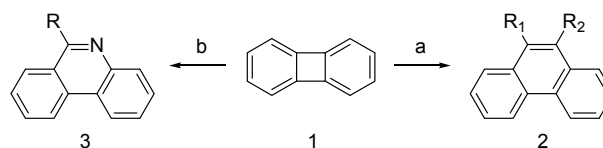


Schéma 1. a) $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$, dppe, R^1CCR^2 , toluen b) $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$, dppe, RCN

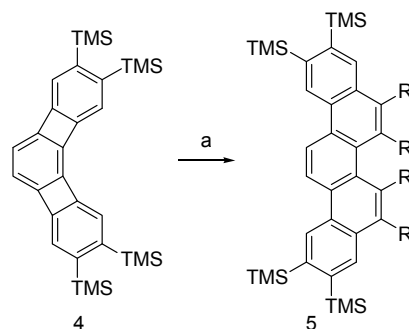


Schéma 2. a) $[\text{IrCl}(\text{cod})_2]$, dppe, R^1CCR^1 , toluen

Tento projekt byl financován z Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT.

LITERATURA

- Shibata T., Nishizawa G., Endo K.: *Synlett* 5, 765 (2008).

VYUŽITÍ DIHYDROPURINŮ K SELEKTIVNÍ SYNTÉZE 7-SUBSTITUOVANÝCH A 6,7-PŘEMOSTĚNÝCH PURINŮ

VLADISLAV KOTEK, DALIMIL DVOŘÁK

Ústav organické chemie, Fakulta chemické technologie
VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
vladislav.kotek@vscht.cz

Purinový skelet představuje důležitý motiv v živých systémech. Není proto překvapující, že mnoho 9- ale i 7-substituovaných purinových derivátů vykazuje biologickou

aktivitu¹. Doposud známé metodiky syntézy 7-substituovaných purinů jsou komplikované nebo vykazují nízkou selektivitu. Proto v naší laboratoři věnujeme pozornost dihydropurinům **1**. Ukázali jsme, že slouží jako cenné intermedie při transformacích purinového skeletu a lze je využít například k syntéze 7-substituovaných purinů **2**.

Námi vypracovaná metodika je znázorněna ve Schématu 1. Vyniká jednoduchostí, vysokými výtěžky a excellentní tolerancí funkčních skupin. Je omezena pouze možnostmi derivatizace dihydropurinů v poloze 7. Dále jsou diskutovány možnosti přípravy 7,9-disubstituovaných dihydropurinů.

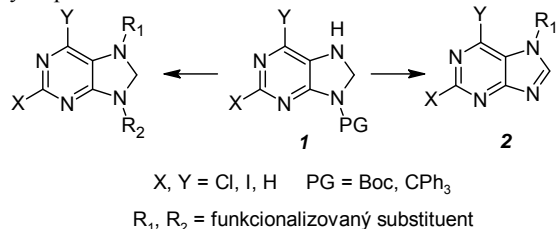


Schéma 1. Příprava 7-substituovaných purinů

Ze Schématu 2 je patrné, že dihydropuriny **3** nabízí efektivní cestu k přemostění poloh 6 a 7. Toto lze uskutečnit například intramolekulární Heckovou nebo Negishiho reakcí pro tvorbu karbocyklických derivátů, resp. Buchwald-Hartwigovou reakcí pro tvorbu heterocyklických derivátů. Budou prezentovány doposud dosažené výsledky.

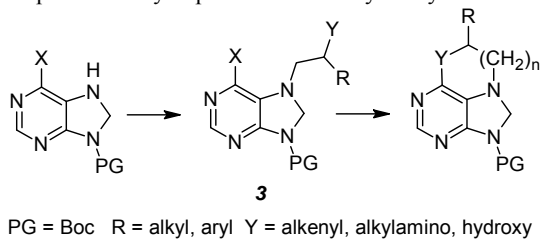


Schéma 2. Syntéza 6,7-přemostěných purinů

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR č. 203/09/1552 a Centra základního výzkumu LC06070 MŠMT.

LITERATURA

- Rosemeyer H.: Chem. Biodivers. 2004, 361.

SYNTÉZA 1-(INDOL-2-YL)-2-DEOXYRIBOSIDŮ

DAVID NEČAS^a, DENISA HIDASOVÁ^a,
MICHAL HOCEK^b, 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, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6 kotora@natur.cuni.cz

1-(Indol-2-yl)sacharidy tvoří skupinu přírodních látek, které tvoří důležitou součást řady proteinů vykazující zajímavé

biologické vlastnosti. Z toho hlediska je vývoj obecné metody přípravy substituovaných indolylsacharidů žádaným syntetickým problémem. Náš přístup je zaměřen na syntézu 1-(indol-2-yl)deoxyribosidů s využitím 1-ethynyldeoxyribosidů. 1-Alkynyldeoxyribosidy se již dříve osvědčily jako vhodný syntetický intermedie pro přípravu α a β substituovaných derivátů deoxyribosy nesoucí arylové¹, alkynylové² či alkylidenbutenolidové³ skupiny v postranním řetězci.

Po testování řady možných postupů se jako nejuniverzálnější ukázal být 2-krokový přístup založený na Sonogashirově reakci a následovaný intramolekulární cyklizací. Sonogashirova reakce 1-ethynyldeoxyribosy se substituovanými 2-haloaniliny poskytly odpovídající substituované alkynyldeoxyribosidy, jež byly v následujícím kroku cyklizovány v přítomnosti katalytického množství palladiového komplexu na odpovídající 1-(indol-2-yl)deoxyribosidy. Odstraněním chránících skupin ze sacharidové části byly získány volné indolyldeoxyribosidy.

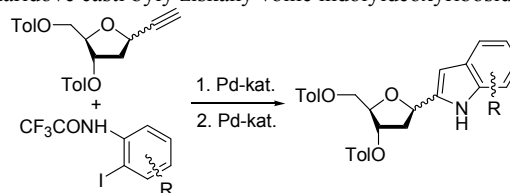


Schéma 1

Tato práce vznikla za podpory grantu MSM0021620857, Z40550506, a 1M0508.

LITERATURA

- (a) Novák P., Pohl R., Hocek M., Kotora M.: Org. Lett. 8, 2051 (2006); (b) Novák P., Čihalová S., Otmar M., Hocek M., Kotora M.: Tetrahedron 64, 5200 (2008).
- Novák P., Pour M., Špulák M., Votruba I., Kotora M.: Synthesis 2008, 346.
- Bobula T., Hocek M., Kotora M.: Tetrahedron 66, 530 (2010).

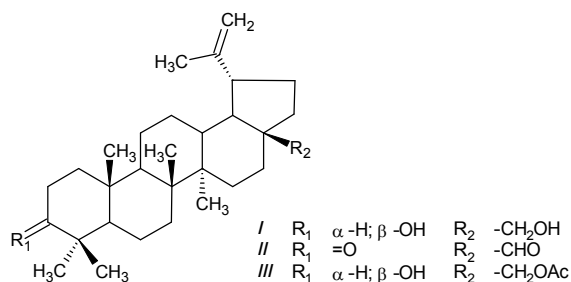
ELEKTROCHEMICKÉ PŘEMĚNY BETULINU

JAN KOŤUHA, JAN HRDLIČKA, VÁCLAV RICHTER

FPE ZČU v Plzni, Veleslavínova 42, 303 74 Plzeň
SaulH@Seznam.cz, hrdlicka@kch.zcu.cz, richtr@kch.zcu.cz

Ve snaze o přeměnu betulinu (*I*) na betulonaldehyd (*II*) byla provedena série elektrochemických reakcí sledovaných tenkovrstvou chromatografií. Původní elektrolyt tvořený kyselinou octovou s přídavkem chloridu draselného, při jehož použití vzniká směs špatně dělitelných produktů, z nichž dva vykazují pozitivní Beilsteinovu reakci¹, byl nahrazen kyselinou octovou s přídavkem octanu sodného (10 % m/m).

Ve zdokonaleném elektrolyzátoru tvořeném nerezovou katodou o ploše 110 cm² oddělenou skleněnou fritou S4 od platinové anody o ploše 60 cm² byl v anodickém prostoru za míchání podroben 36 hodinové reakci při napětí 1,4 V a proudu 3 mA roztok 100 mg betulinu v 250 ml elektrolytu.



Po zředění reakčního produktu vodou, vytřepání do chloroformu a vysušení síranem sodným byl získán odparek, který preparativní tenkovrstvou chromatografií na silikagelu ve směsi hexanu a ethyl-acetátu (10 : 3) poskytl vedle nezreagovaného betulinu v poměru 1:1 výrazně pohyblivější produkt t. t. 210–212 °C, který byl pomocí IR a ¹H-NMR spektroskopie identifikován jako betulin-28-acetát (III), který lze připravit také parciální acetylací betulinu². Zajímavé na této reakci je to, že složení reakčního produktu se prakticky nemění ani při použití elektrolytu ředěného vodou.

Autoři děkují prof. RNDr. Jiřímu Klinotovi, CSc. za pomoc při identifikaci produktu reakce.

Tato práce je realizována s přispěním finančních prostředků projektu ZČU v Plzni SGS-2010-051.

LITERATURA

1. Kořuha J., Hrdlička J.: Chem. Listy 103, 965 (2009).
2. Thibeault D., Gauthier C., Legault J., Bouchard J., Dufour P., Pichette A.: Bioorg. Med. Chem. 15, 6144 (2007).

STUDIUM LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ ODVOZENÝCH OD BIARYLKARBOXYLOVÝCH KYSELIN

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

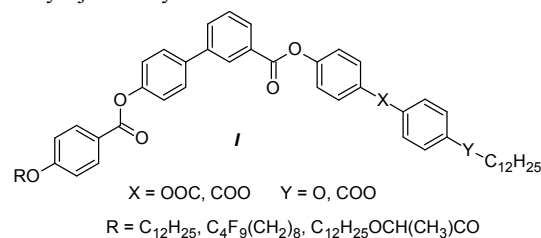
^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, 166 28 Praha 6;

^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
kovarova@vscht.cz

Lomené kapalně krystalové krystaly na sebe upoutaly pozornost díky svým jedinečným vlastnostem a schopnosti tvořit polární mezofáze¹. Nejnověji se dostávají do popředí zájmu jako vhodné strukturální typy pro tvorbu biaxiální nematkové fáze^{2,3}. Předpokládá se, že látky s biaxiální nematkovou fází by umožňovaly podstatně rychlejší přepínání, než je možné u současných displejů založených na uniaxiálních nematikách.

Cílem této práce je prezentovat syntézu a fyzikální vlastnosti lomených kapalných krystalů odvozených od 5-fenylthiofenkarboxylových kyselin lišících se orientací a typem polárních spojek a koncovým alkylem, porovnat tyto látky s analogickými deriváty odvozenými od

bifenylkarboxylové kyseliny (I), a dále porovnat získané výsledky s již známými látkami^{4,5}.



Mesomorfní vlastnosti připravených látek byly studovány metodami optické polarizační mikroskopie, diferenční skenovací kalorimetrie a rentgenostrukturální analýzou.

Tato práce vznikla za podpory grantů GAČR (grant č. 202/09/0047), GAAV (grant č. IAA100100911) a MŠMT ČR (projekt č. MSM 6046137301).

LITERATURA

1. Niori T., Sekine T., Watanabe J., Furukawa T., Takezoe H.: J. Mater. Chem. 6, 1231 (1996).
2. Madsen L. A., Dingemans T. J., Nakata M., Samulski E.T.: Phys. Rev. Lett. 92, 145505 (2004).
3. Tschierske C., Photinos D. J.: J. Mater. Chem. 20, 4263 (2010).
4. Weissflor W., Naumann G., Kořata B., Schröder M. W., Eremin A., Diele S., Vakhovskaya Z., Kresse H., Friedemann R., Krishnan A. A. R., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 15, 4328 (2005).
5. Kohout M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Pocięcha D.: Liq. Cryst. 37, 987 (2010).

SYNTÉZA A VLASTNOSTI NOVÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ NA BÁZI BENZO[b]THIOFENU

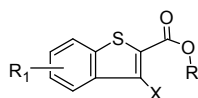
VÁCLAV KOZMÍK^a, MILAN KURFÜRST^a, MARKÉTA SLABOCHOVÁ^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, MILADA GLOGAROVÁ^b

^aÚstav organické chemie, VŠCHT, 166 28 Praha 6,

^bFyzikální ústav, AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
Vaclav.Kozmik@vscht.cz

V rámci systematického výzkumu a vývoje nových termotropních kapalných krystalů s heterocyklickými centrálními jádry byl zkoumán vliv postranních řetězců, místa jejich napojení na centrální jádro a vliv laterálního substituentu (H, Cl, CH₃) v poloze 3 centrálního benzothiofenového jádra (obr. 1) na mesomorfní chování nově připravených kapalných krystalů. V této práci je uvedena syntéza jednotlivých centrálních jader a syntéza konečných cílových produktů. Syntéza centrálního jádra s chlorem v poloze 3 vycházela ze substituovaných skořicových kyselin, které Higovou reakcí¹ poskytly vhodné intermediáty pro další syntézu cílených molekul. Methylderivát byl připraven cyklizační reakcí² a následnou adicí připravené soli na oxid uhličitý byla připravena

základní stavební kyselina pro deriváty s methylovou skupinou v poloze 3. V další části je pak diskutován vliv vazebných úhlů, typů řetězců a laterálních substituentů na mesomorfní chování připravených látek.



X = H, Cl, CH₃

R, R₁ = alkyloxy, popř. aryloxy prodlužující řetězce

Obr. 1. Obecný vzorec centrálního benzo[*b*]thiofenového jádra

Tato práce vznikla za podpory grantů GAČR (grant č. 202/09/0047), GAAV (grant č. IAA100100911) a MŠMT ČR (projekt č. MSM 6046137301).

LITERATURA

1. Higa T., Krubsack A. J.: J. Org. Chem. 40, 3037 (1975).
2. Campaigne E., Dinner A., Neiss E. S.: J. Heterocycl. Chem. 7, 695 (1970).

NOVÉ SALICYLANILIDOVÉ ESTERY S POTENCIÁLNÍ ANTIBAKTERIÁLNÍ A ANTIFUNGÁLNÍ AKTIVITOU

MARTIN KRÁTKÝ^{*a}, JARMILA VINŠOVÁ^a, VLADIMÍR BUCHTA^b

^aKAOCH, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^bKBLV, FarmF UK a Fakultní nemocnice a LF UK v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 12 Hradec Králové martin.kratky@faf.cuni.cz

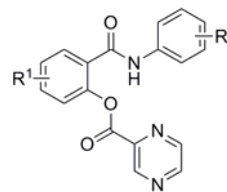
V poslední době je hojně diskutovaným problémem antibiotická rezistence. Navíc se zdá, že tyto rezistentní kmeny se stávají postupně virulentnějšími. Tato problematika se tak úzce dotýká celé populace, např. výskyt mehicillin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) je vážným terapeutickým problémem. Podobná je situace i u jiných G⁺ a G⁻ bakterií. Analogické problémy se vyskytují i v případě houbových patogenů, také zde byla popsána multiléková rezistence¹.

U salicylanilidů byly popsány mj. antifungální, antibakteriální a antimykobakteriální účinky^{1,2}. Proto jsme se zaměřili na přípravu a hodnocení jejich *O*-esterů jakožto derivátů, u kterých jsme díky změně fyzikálně-chemických vlastností předpokládali zvýšení antimikrobiální aktivity. V tomto sdělení navazujeme na naši předchozí práci v této oblasti^{1,3}.

Zde prezentujeme sérii esterů halogenovaných salicylanilidů s kyselinou pyrazin-2-karboxylovou, které byly připraveny osvědčenou a zavedenou metodikou kondenzace s využitím *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu^{1,3}.

Tyto deriváty byly testovány *in vitro* vůči osmi houbovým a osmi bakteriálním kmenům. Bude podrobně prezentována jejich antibakteriální a antifungální aktivita. Všechny deriváty mají velmi dobrou aktivitu vůči G⁺ kmenům včetně MRSA (MIC od 0,98 μmol/l), vůči G⁻ bakteriím působily jen některé. Pyrazinoáty salicylanilidů obecně působí

lépe na vláknité houby (MIC od 1,95 μmol/l) než na kandidy, které jsou navíc vůči některým esterům necitlivé.



Tato práce vznikla za podpory grantů GAUK 27610/2010, IGA NS 10367-3 a SVV-2010-261-001.

LITERATURA

1. Krátký M., Vinšová J., Buchta V., Horvati K., Bösze S., Stolaříková J.: Eur. J. Med. Chem., v recenzním řízení.
2. Vinšová J., Imramovský A.: Cesk. Slov. Farm. 53, 294 (2004).
3. Imramovský A., Vinšová J., Férriz J. M., Buchta V., Jampílek J.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 19, 348 (2009).

SYNTÉZA ANALOG 5,6-DIHYDRO-2H-PYRAN-2-ONU

ONDŘEJ KRENK, MILAN POUR

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové kreno3aa@faf.cuni.cz

Strukturální obměnami přírodního butenolidu inkrustoporinu s antifungálním účinkem byly získány látky, srovnatelné s amfotericinem B *in vitro*^{1,2}. Studie biologické aktivity analogických laktonů² ukázaly, že cytostatickou aktivitu vykazují rovněž látky s analogickým šestičlenným kruhem. Další krok obměny skeletu inkrustoporinu proto vedl k syntéze šestičlenných analogů tj. 5,6-dihydro-2H-pyran-2-onů².

Cílem práce je vyvinout optimální syntézu šestičlenných nenasyčených laktonů a jejich analog. Navržené cesty vycházejí z retrosyntéz syntonů **1** a **2**. Laktonizace syntonu **1** je katalyzována bází za vzniku karboaniontu. Jedná se o intramolekulární Claisenovu kondenzaci s následnou kyselé katalyzovanou eliminací za vzniku α,β-nenasyceného δ-laktonu. Uzavření laktonového kruhu syntonu **2** je zamýšleno pomocí metathese Grubbsovým katalyzátorem.

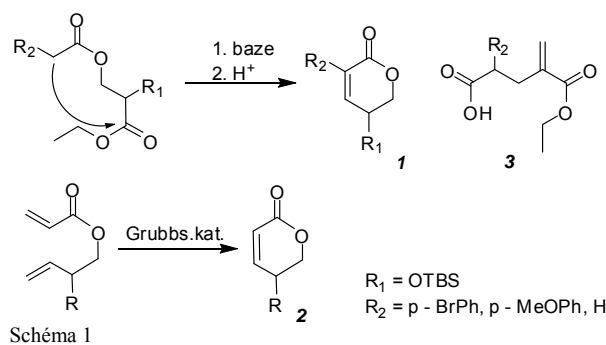


Schéma 1

Kysele katalyzovaná laktonizace nevedla k požadovanému syntonu **1**. Místo Claisenovy kondenzace proběhla nukleofilní substituce a eliminace za vzniku majoritního produktu (**3**).

Práce vznikla za podpory Centra pro výzkum nových antivirových a antineoplastik, podporovaného MŠMT ČR (1M0508), Grantové agentury ČR (projekt č. 203/07/1302) a výzkumného záměru MŠMT ČR (MSM0021620822).

LITERATURA

- Zapf S., Anke T., Sterner O.: *Acta Chem. Scand.* 49, 223 (1995).
- Schiller R.: *Disertační práce*, Faf UK Hradec Králové (2004).

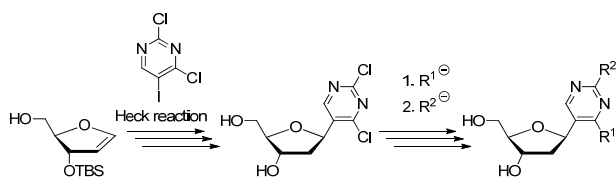
SEQUENTIAL REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF 2,4-DISUBSTITUTED PYRIMIDIN-5-YL C-2-DEOXYRIBONUCLEOSIDES

TOMÁŠ KUBELKA, LENKA SLAVĚTÍNSKÁ, MICHAL HOCEK*

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha 6
kubelka@uochb.cas.cz, hocek@uochb.cas.cz*

C-nucleosides bearing hydrophobic aryl groups as nucleobase are interesting compounds with wide range of applications in chemical biology, for example in extension of the genetic alphabet¹. There are several synthetic approaches to C-nucleosides, but none of them is truly general and many of them suffer from poor selectivity and low yields².

A new modular synthesis of diverse 2,4-disubstituted pyrimidin-5-yl C-2'-deoxyribonucleosides by sequential regioselective reactions of 2,6-dichloropyrimidin-5-yl C-nucleoside was developed³. The intermediate was prepared by the Heck coupling of 2,6-dichloro-5-iodopyrimidine with glycol followed by desilylation and reduction. Its mild nucleophilic substitutions or Fe-catalyzed cross-coupling with MeMgCl proceeded regioselectively at position 4, while at elevated temperatures or with excess of MeMgCl, double substitution occurred. The 2-chloro-4-substituted intermediates undergo another substitution or coupling to afford 2,4-disubstituted derivatives.



This work was supported by the Academy of Sciences of the Czech Republic (Z4 055 905), by the Ministry of Education (LC 512), by the GA ASCR (IAA400550902), and by Gilead Sciences, Inc.

REFERENCES

- Henry A. A., Romesberg F. E.: *Curr. Opin. Chem. Biol.* 7, 727 (2003).
- Štambaský J., Hocek M., Kočovský P.: *Chem. Rev.* 109, 6729 (2009).
- Kubelka T., Slavětínská L., Klepetářová B., Hocek M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 2666.

METATEZE ALKENŮ: KATALYZÁTORY, MECHANISMUS A APLIKACE

JAROSLAV KVÍČALA, MARIO BABUNĚK, VERONIKA SKALICKÁ, VENDULA KELBICOVÁ

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

Metateze alkenů katalyzovaná komplexy přechodných kovů patří dnes k nejrychleji se rozvíjejícím oblastem homogenní katalýzy. Aplikace zahrnují organickou syntetickou chemii, farmakochemii, makromolekulární chemii i průmyslové aplikace. Mezi různými typy metateze (Schéma 1) jsou pravděpodobně nejvýznamnějšími zkřížená metateze a metateze s uzavřením cyklu.

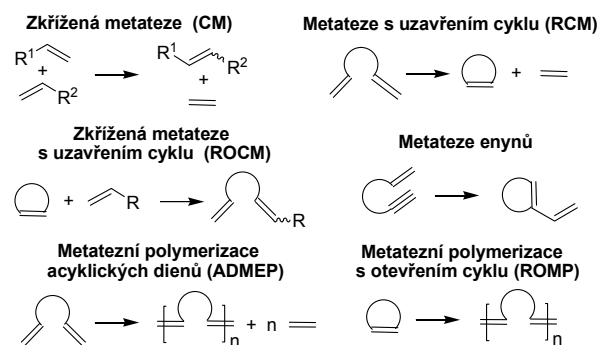
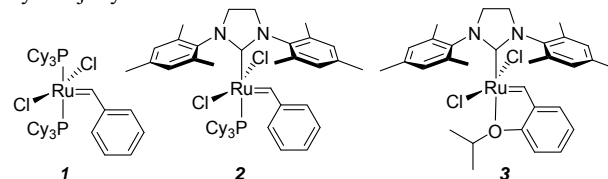


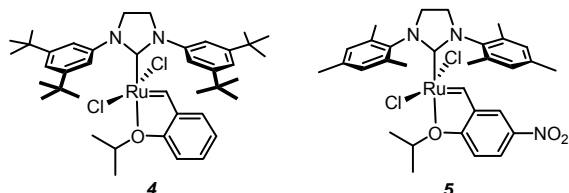
Schéma 1. Různé typy metateze alkenů

Hlavní zásluhu na dramaticky rostoucí popularitě nesou vedle vysoké tolerance vůči různým funkčním skupinám nově vyvinuté robustní katalyzátory na bázi ruthenia, Grubbsovy a Hoveyduvy-Grubbsovy katalyzátory I. (1) a II. (2, 3) generace (Obr. 1). Katalyzátory II. generace s NHC ligandy vykazují vysokou stabilitu termální vůči vzduchu i vodě.



Obr. 1. Grubbsův katalyzátor 1. generace (1) a 2. generace (2) a Hoveyduv-Grubbsův katalyzátor 2. generace (3)

V důsledku snah o nalezení komplexů s ještě vyšší stabilitou a aktivitou bylo do současné doby publikováno více než 400 nových variant rutheniových katalyzátorů pro metatezi alkenů¹⁻³. U komplexů modifikovaných v arylové části NHC ligandů (např. komplex **4**) je zpravidla zvýšená aktivita doprovázena významným snížením stability, substituce alkoxybenzylidenové části arylovými nebo elektron-akceptorními skupinami (např. komplex **5**) pak vede k urychlení iniciační fáze metatezní reakce (Obr. 2).



Obr. 2. Grubbsova (**4**, 2007) a Grelova (**5**, 2002) modifikace Hoveyдова-Grubbsova katalyzátoru

Mechanismus metateze alkenů je poměrně složitý, zahrnuje iniciační periodu, vznik produktu i neproduktivní vedlejší paralelní reakční kroky (Schéma 2). Klíčovým intermediátem je ruthenacyklobutanový skelet, vratnost všech kroků vede po spotřebování alkenů ke zpětné koordinaci isopropoxybenzylidenového ligandu s možnou recyklací sloupcovou chromatografií.

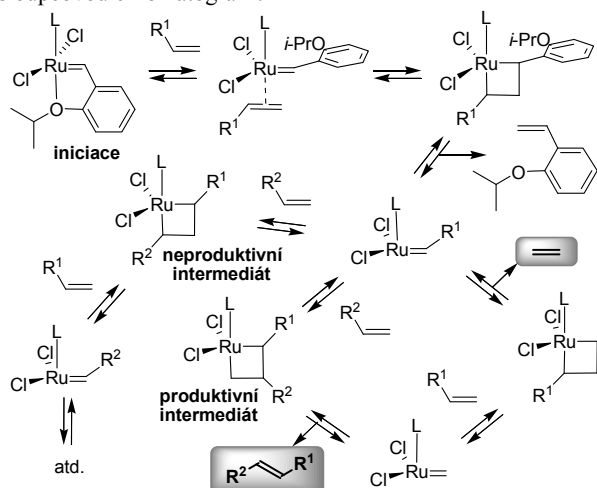


Schéma 2. Mechanismus zkřížené metateze alkenů (L = NHC ligand) katalyzované Hoveydivovým-Grubbsovým komplexem

Fluorová chemie umožňuje recyklaci homogenních katalyzátorů s využitím fluorových separačních metod. V rámci plenární přednášky budou dále diskutovány známé fluorované rutheniové katalyzátory i fluorové komplexy syntetizované v naší laboratoři. Perfluoralkylace alkoxybenzylidenového ligandu vede k urychlení iniciační periody, polyfluoralkylace NHC ligandu vede ke zvýšení účinnosti separace fluorovou extrakcí v pevné fázi (FSPE).

Děkujeme Grantové agentuře České republiky (grant č. 207/10/1533) a Ministerstvu školství, mádeže a tělovýchovy

(výzkumné centrum LC 06070, výzkumný záměr č. 6046137301) za finanční podporu.

LITERATURA

1. Bieniek M., Michrowska A., Usanov D. L., Grela K.: Chem. Eur. J. 14, 806 (2008).
2. Samojłowicz C., Bieniek M., Grela K.: Chem. Rev. 109, 3708 (2009).
3. Vougioukalakis G. C., Grubbs R. H.: Chem. Rev. 110, 1746 (2010).

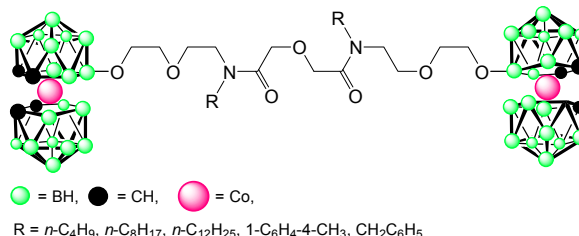
NOVÁ EXTRAKČNÍ ČINIDLA NA BÁZI BIS(KOBALT-DIKARBOLIDU)

MAGDALENA KVÍČALOVÁ^a, MARIA LÚČANÍKOVÁ^b, PAVEL SELUCKÝ^b, JIŘÍ RAIS^b, BOHUMÍR GRŮNER^a

^aÚstav anorganické chemie AVČR, v.v.i., Husinec-Řež 2001, 250 68 Řež, ^bÚstav jaderného výzkumu Řež a.s., Husinec-Řež 130, 250 68 Řež
magda@iic.cas

Mezi problémy současné doby patří skladování velkých objemů vysoce radioaktivních odpadů z jaderných elektráren. Jednou z možností snížení objemů i radiotoxicity těchto odpadů je separace nejnebezpečnějších radionuklidů, zvláště minoritních aktinoidů (²⁴¹Am, ²⁴³Am, ²⁴⁵Cm, ²³⁷Np) s dlouhou dobou aktivity, extrakcí kapalina-kapalina pomocí vhodných extrakčních činidel. Jedním z nejúčinnějších je *N,N,N',N'*-tetraoktyldiglykolamid (TODGA).

V naší práci jsme se pokusili spojit extrakční schopnosti [(1,2-C₂B₉H₁₁)₂-3,3'-Co]⁻ aniontu (COSANu) a TODGY. Připravili jsme sérii nových sloučenin¹, v nichž jsou dvě COSANové jednotky propojené amidickou vazbou s diglykolovou kyselinou (Obr. 1).



Obr. 1.

U všech takto připravených derivátů byla testována jejich schopnost extrahovat lantanoidy a aktinoidy ze směsi štěpných produktů. Mimo jiné bylo zjištěno, že všechny vykazují 100-1000krát vyšší extrakční účinnost než synergické směsi TODGY a chlorovaného COSANu při stejných koncentracích obou skupin.

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 104/09/0668 a SURAO (Projekt 2007/006/Šumb a 2009/002/Šu)

LITERATURA

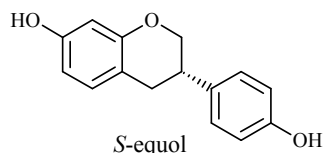
1. Grüner B., Kvičalová M., Selucký P., Lúčaniková M.: J. Organomet. Chem. 695, 1261 (2010).

ZDROJEM EQUOLU NEMUSÍ BÝT JEN STŘEVNÍ BAKTERIE: DŮKAZ V ROSTLINNÉM MATERIÁLU

PETRA LANKOVÁ^a, KHALED ABDULMANEA^a, ELENA A. PROKUDINA^a, VÁCLAV ZELENÝ^b, OLDŘICH LAPČÍK^a

^aVŠCHT Praha, FPBT, 166 28 Praha 6; ^bČeská zemědělská univerzita v Praze, Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů, 165 21 Praha 6
petra.lankova@vscht.cz

S-Equol je isoflavan vznikající působením střevních bakterií na daidzein a formononetin – isoflavony, které se vyskytují ve vysokém množství v soje a dalších bobovitých rostlinách. Vykazuje estrogenní aktivitu, jež je dokonce silnější než u jeho prekurzorů. Vysoká exkrece equolu má za následek snížení rizika rakoviny prsu a projevů menopauzy spojené s osteoporózou. Přeměna daidzeinu na equol však probíhá pouze u 30-50 % lidské populace. Dosud nebyl publikován výskyt equolu v rostlinách.



Apiaceae (miříkovité) je početná rostlinná čeleď zahrnující více než 2800 druhů, z nichž některé se pro výrazné aroma pěstují jako koření, např. kmín (*Carum*) a fenykl (*Foeniculum*), nebo jako kořenová zelenina, např. mrkev (*Daucus*) a petržel (*Petroselinum*), jiné našly uplatnění jako léčivky.

Listy pastináku setého (*Pastinaca sativa*) a semena kmínu kořeného (*Carum carvi*) byly lyofilizovány, rozemlety a extrahovány směsí methanol – voda 70:30. Extrakty byly frakcionovány semipreparativní HPLC na reverzní fázi a poté analyzovány metodami ELISA specifickými pro daidzein, genistein, biochanin A a equol a jejich deriváty v polohách 7 a 4'.

V obou rostlinách byly zaznamenány frakce, jejichž imunochemické charakteristiky a retenční časy odpovídaly standardům daidzeinu, sissotrinu, genisteinu, formononetinu, biochaninu A, prunetinu a také equolu.

V současnosti probíhá ověřování imunochemických dat metodou HPLC-MS.

Tato práce vznikla za podpory grantu GACR 525/09/0994 a MSM 6046137305.

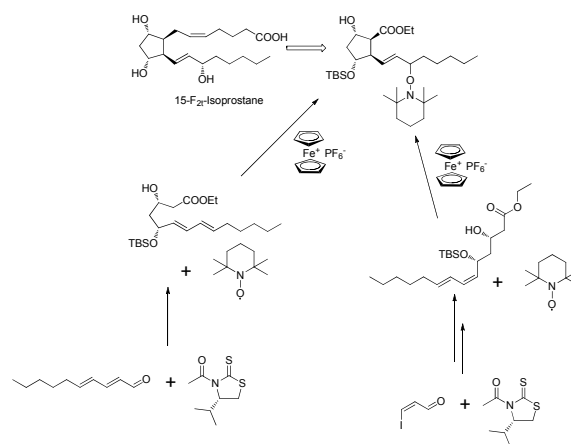
TOWARD AN ASYMMETRIC TOTAL SYNTHESIS OF 5-, 8-, 12- AND 15-F₂₁-ISOPROSTANES

TANJA LAU^{*}, ULLRICH JAHN

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS ČR v. v. i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
Lau@uochb.cas.cz*

Isoprostanes are correlated with human diseases, such as atherosclerosis, pulmonary, and cardiovascular diseases, as well as Alzheimer's syndrome and other neuronal disorders. Today they are considered to be the gold standard for monitoring oxidative stress and pathophysiological conditions in humans *in vivo*¹.

Since isoprostanes are produced from arachidonic acid via autoxidative pathways, they form a broad spectrum of isomers *in vivo*. Thus they cannot be isolated conveniently from biological material. Therefore regio- and stereoselective total synthesis is required to provide sufficient quantities of isomerically pure material for medical research and diagnostic applications².



We present new results on the development of a unified strategy toward the asymmetric synthesis of 15-F₂₁-Isoprostane as well as on the approach to modular asymmetric syntheses of 5-, 8- and 12-F₂₁-Isoprostane.

REFERENCES

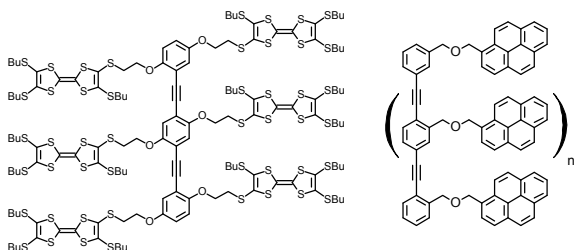
1. a) Morrow J. D., Hill K. E., Burk R. F., Nammour T. M., Badr K. F., Roberts II L. J.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87, 9383 (1990); b) Morrow J. D., Awad J. A., Boss h. J., Blair I. A., Roberts II L. J.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89, 10721 (1992); c) Davi D., Falco A., Patrono C.: Chem. Phys. Lip. 128, Issue 1-2 (2004).
2. a) Jahn U., Galano J.-M., Durand T.: Angew. Chem. Int. Ed. 47, 5894 (2008); b) Dinca E., Jahn U.: Chem. Eur. J. 15, 58 (2009); c) Dinca E., Jahn U.: J. Org. Chem. 75, 4480 (2010).

**SYNTÉZA A VLASTNOSTI (*p*-FENYLEN)ETHYNYL-
ENOVÝCH OLIGOMERŮ SUBSTITOVANÝCH
TETRATHIOFULVALENOVÝMI NEBO PYRENOVÝMI
JEDNOTKAMI**

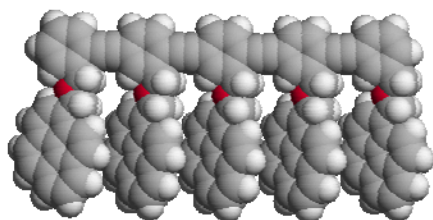
**ŠÁRKA LIPNICKÁ^a, MARTIN BĚLOHRADSKÝ,
LUBOMÍR POSPÍŠIL, IVO STARÝ***

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

Samoskladba organizovaných souborů molekul patří
k hlavním výzvám současné nanovědy a je perspektivní
metodou pro přípravu nanomateriálů a nanozařízení.



Ve snaze vyvinout nový přístup ke kontrolované
samoskladbě vodivých systémů byl navržen jednoduchý model
využívající donor-akceptorních interakcí postranních
elektronově bohatých a elektronově chudých jednotek
připojených k π konjugovanému řetězci. Hlavní pozornost byla
zaměřena na přípravu oligo-*p*-fenylenethynylenových vodičů
(*p*OPE) substituovaných tetrathiafulvalenovými (TTF) nebo
pyrenovými jednotkami. Příprava modelových oligomerů byla
založena na metodice využívající palladium katalyzované
„cross-coupling” reakce. Hřebínkové oligomery (*p*OPE) byly
připraveny v dobrých výtěžcích a charakterizovány
spektroskopickými metodami. Budou rovněž diskutovány
výsledky získané z měření UV-Vis, fluorescenčních spekter
a elektrochemických studií modelových oligomerů.



n = 3

Podporováno FP7 (FUNMOL, reg. č. FP7-213382), GA AV
ČR (reg. č. IAA400550919) a GA ČR (reg. č. P207/10/2214).

**2-O-GLYCOSYLATION OF *N*-UNSUBSTITUTED
4-HYDROXYQUINOLIN-2(1*H*)-ONES**

**ROMAN KIMMEL^a, ALENA NĚMCOVÁ^a, ZUZANA
MACKOVÁ^a, ANTONÍN LYČKA^b, MAREK NEČAS^c,
MICHAL ROUČAL^a, ROBERT VÍCHA^a, STANISLAV
KAFKA^a**

^aFaculty of Technology, Tomas Bata University, 62 72 Zlin;

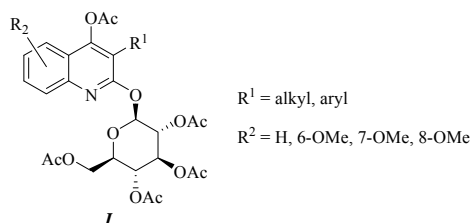
^bResearch Institute for Organic Syntheses, 532 18 Pardubice 20;

^cFaculty of Science, Masaryk University, 625 00 Brno

kimmel@ft.utb.cz; kafka@ft.utb.cz; antonin.lycka@vuos.com

Some saccharide derivatives of quinolin-2(1*H*)-one were
isolated from natural sources. An example is zeanoside B,
which was isolated from corn kernels¹. Various synthetic
compounds of this class possess interesting biological
activities; e.g., some 4-glycosyloxy-1-methylquinolin-2(1*H*)-
-ones have shown anti-allergic activity². Recently, we
identified a method of the selective synthesis of 4-(β -D-
glucopyranosyloxy)quinolin-2(1*H*)-ones by glycosylation of *N*-
unsubstituted 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones³.

Herein we report our actual study of glycosylation of *N*-
unsubstituted 4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones in other positions.
Hydroxyl group of these compounds was protected by
acetylation using acetic anhydride in pyridine and the 4-*O*-
-acetyl derivatives were treated with 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -
D-glucopyranosyl bromide and silver(I) oxide in acetonitrile.
The reaction furnished 2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-
glucopyranosyloxy)quinolin-4-yl acetates **I** in satisfactory
yields.



Structure **I** has been undoubtedly confirmed by ¹⁵N NMR
experiments. ¹⁵N chemical shifts in **I** were about -140 ppm
corresponding to -N= fragment (in *N*-derivatives, ¹⁵N chemical
shifts could be expected to be about -230 to -270 ppm). No
alternative products, e.g. 4-acetoxy-1-(tetra-*O*-acetyl-D-
glucopyranosyl)quinolin-2(1*H*)-ones, were observed.

This study was supported by the internal grant of TBU in Zlin
No. IGA/18/FT/10/A funded from the resources of specific
university research.

REFERENCES

1. Tateishi K., Shibata H., Matsushima Y., Iijima T.: *Agric. Biol. Chem.* **51**, 3445 (1987).
2. Takagaki H., Nakanishi S., Kimura N., Yamaguchi S. Aoki Y.: *Quinolinone glycoside, production process, and anti-allergic agent.* U. S. US 6,242,425, 5 Jun 2001.
3. Kimmel R., Kafka S., Košmrlj J.: *Carbohydr. Res.* **345**, 768 (2010).

STUDIUM ANTIFUNGÁLNÍ AKTIVITY ISOMERNÍCH N-FENYL-2,X-DIHYDROXYTHIOBENZAMIDŮ

PAVEL SKÁLA^a, MILOŠ MACHÁČEK^a, MARCELA VEJSOVÁ^b, LENKA KUBICOVÁ^c^aUniverzita Karlova, FarmF, KAOCH, 500 05 Hradec Králové;^bUniverzita Karlova, FarmF, KBLV, 500 05 Hradec Králové;^cUniversity of Leipzig, Faculty of Biosciences, Pharmacy and Psychology, Institute of Pharmacy, D-04103 Leipzig
machacek@faf.cuni.cz

Antifungální aktivita 2,4-dihydroxythiobenzanilidů byla zjištěna koncem 90. let minulého století polskými autory¹. Zajímalo nás, jaký vliv na ni bude mít přesunutí 2. hydroxylové skupiny do jiných poloh thiosalicylů².

Cílové látky byly připraveny z odpovídajících dihydroxybenzanilidů jejich thionací v pyridinu a následnou hydrolyzou pyridinium-3-fenyl-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2λ⁵-benzoxazafosfinin-2-thiolátu (Schéma 1).

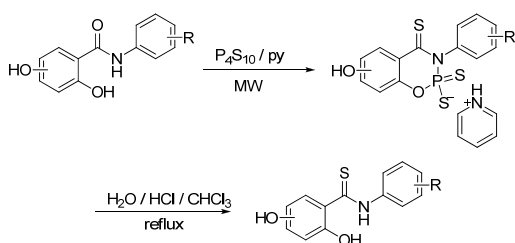


Schéma 1.

Antifungální aktivita výchozích látek a produktů byla testována na 8 druzích hub potenciálně patogenních pro člověka: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *Trichosporon asahii*, *Aspergillus fumigatus*, *Absidia corymbifera* a *Trichophyton mentagrophytes*.

Ze srovnání minimálních inhibičních koncentrací isomerních dihydroxybenzanilidů vyplývá, že významnější antifungální aktivitu vykazují 2,3- a 2,6-dihydroxyderiváty. Aktivita 2,4-dihydroxyderivátů byla méně významná. Náhrada kyslíku amidové skupiny za síru v dihydroxythiobenzanilidech se projevila různým způsobem. U 2,3-dihydroxyderivátů zůstala aktivita zachována nebo došlo k jejímu růstu. Oproti tomu v případě 2,6-dihydroxyderivátů nastal spíše její pokles.

Práce vznikla s podporou výzkumným záměrem MSM 0021620822.

LITERATURA

1. Matysiak J., Niewiadomy A., Macik-Niewiadomy G.: Eur. J. Pharm. Sci. 10, 119 (2000).
2. Skála P.: *Disertační práce* (Ph.D.), Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové 2010.

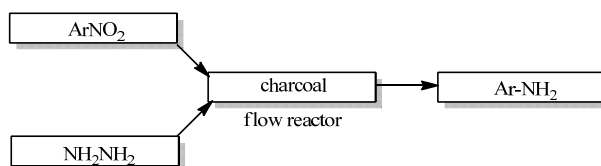
REDUCTION OF NITRO GROUP BY HYDRAZINE

MAREK MARTÍNEK, JIŘÍ ŠROGL*

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

jsrogl@uochb.cas.cz

The reduction of nitro group by hydrazine catalyzed by charcoal¹ has been investigated under continuous flow conditions using ThalesNano X-Cube system. A variety of nitroaromatic compounds has been reduced to amines in good to excellent yields and scope and limitations of the present protocol as well as the technical optimization of the flow system has been explored.



Scheme 1

The work was supported by the Czech Academy of Sciences (Z40550506, M200550907).

REFERENCE

1. Han B. H., Shin D. H., Cho S. Y.: Tetrahedron Lett. 26, 6233 (1985).

DIAZIRINYLIDEN – CYKlický CN₂ KARBEN

TOMÁŠ MARTINŮ*, STANISLAV BÖHM, EVA HANZLOVÁ, VÁCLAV ČMOLÍK

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

3-Brom-3-karbalkoxydiaziriny (**I**) jsou chemicky i geometricky ortogonálními zdroji dvou různých karbenů (Schéma 1). Zatímco fotolytickou nebo termolytickou denitrogenací **I** vznikají brom(karbalkoxy)karbeny (**II**)¹, reakce **I** s alkoxydy ve smyslu acylové nukleofilní substituce poskytuje diazirinyliden (**III**)². Při vzniku příslušného karbonátu **IV** odstupuje 3-bromdiazirinylový aniont (**V**), který je podle DFT výpočtů snadno disociujícím komplexem karbenu **III** a bromidového iontu. Analogické procesy jsou známy u α-fluordihalokarbenových sloučenin poskytujících příslušné fluorhalokarbeny³.

Karben **III** za přítomnosti alkoholů poskytuje adičně-inserční produkty, dialkoxymethany (**VI**). Při reakci v *N,N*-dimethylformamidu rovněž vzniká alkoxy(dimethylamino)methan (**VII**) a oxid uhelnatý.

Karben **III** je posledním experimentálně dosud nepopsaným reaktivním intermediátem CN₂. Základní elektronický

stav **III** je singlet, na rozdíl od tripletů kyanonitrenu (NCN) a diazomethylen (CNN)⁴. Predikovaný vysoký ionizační potenciál a elektronová afinita⁵ ukazují, že klasifikace **III** jako N-heterocyklického karbenu je pouze formální – svými vlastnostmi je **III** blízký karbenům CF₂ a CFCl.

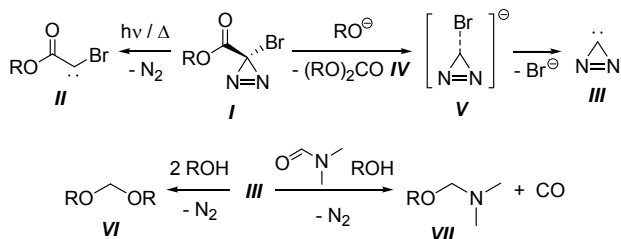


Schéma 1

Tato práce vznikla za podpory Výzkumného centra LC06070 MŠMT ČR.

LITERATURA

1. Martinů T., Dailey W. P.: J. Org. Chem. 69, 7359 (2004).
2. Martinů T., Böhm S., Hanzlová E.: Abstracts of Papers, 240th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, 22–26 August 2010.
3. Brahms D. L. S., Dailey W. P.: Chem. Rev. 96, 1585 (1996).
4. Moskaleva L. V., Lin M. C.: J. Phys. Chem., A 105, 4156 (2001).
5. Sander W., Kötting C., Hübert R.: J. Phys. Org. Chem. 13, 561 (2000).

SYNTEZA PĚTI- A ŠESTIČLENNÝCH LAKTAMŮ JAKO ANALOG LAKTONŮ S CYTOSTATICKOU AKTIVITOU

ELIŠKA MATOUŠOVÁ, ONDŘEJ KRENK, MILAN POUR

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
matoe2aa@faf.cuni.cz

V přírodě se vyskytující pentenolidy s exocyklickou dvojnou vazbou v poloze 4, gelastatiny A a B (**I**), vykazují zajímavou aktivitu vůči gelatinase A, enzymu účastnícího se mj. pronikání nádorových buněk do tkáně a metastázování¹.

Při přípravě derivátů gelastatinu se ukázalo, že tyto laktony nejsou příliš stabilní². Zejména β-substituované γ-alkylidenpentenolidy jsou ale cytostaticky velmi účinné. Proto jsme se zaměřili na přípravu laktamů (**2**) s cílem zvýšit stabilitu těchto látek a zjistit vliv této strukturní obměny na biologickou aktivitu.

Podobný přístup aplikujeme na přípravu dusíkatých analog pětičlenných laktonů (**3**). Butenolidy odvozené od struktury antimykoticky aktivní přírodní látky inkrustoporinu byly již dříve připraveny v naší výzkumné skupině a vyznačují se dobrou antifungální aktivitou³. U těchto

látek by měla vhodná substituce na laktamovém dusíku zvýšit jejich rozpustnost ve vodě a tím umožnit vhodnější způsob podání do organismu.

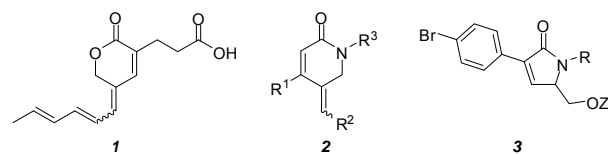


Schéma 1

Práce vznikla za podpory Grantové agentury ČR (projekt č. 120/50/105002) a Ministerstva školství ČR (projekt č. 1M0508).

LITERATURA

1. Kim E. J., Ko S. Y.: Bioorg. Med. Chem. 13, 4103 (2005).
2. Pavlík J., Šnajdr I., Kuneš J., Špulák M., Pour M.: J. Org. Chem. 74, 703 (2009).
3. Nobilis M., Pour M., Šenel P., Pavlík J., Kuneš J., Vopršalová M., Kolářová L., Holčapek M.: J. Chromatogr., B 853, 10 (2007).

DETEKCE ISOFLAVONOIDŮ V ČELEDI AMARYLLIDACEAE

PETRA MIKŠÁTKOVÁ, PETRA LANKOVÁ, ELENA A. PROKUDINA, OLDŘICH LAPČÍK

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

Isoflavonoidy (3-fenylchromony) se od ostatních flavonoidů odlišují pozicí kruhu B. Jedná se o charakteristické metabolity čeledi Fabaceae, avšak byly detegovány v nejméně šedesáti dalších čeledích¹. Mnohé isoflavonoidy vykazují důležité farmakologické vlastnosti, např. antibakteriální, antivirotické, protizánětlivé a antioxidační účinky. Některé jsou estrogeně aktivní^{2,3}.

Čeleď Amaryllidaceae (amarylkovité) patří mezi jednoděložné rostliny. Hlavními obsahovými látkami jsou specifické alkaloidy, např. cytotoxický lycorin a inhibitor acetylcholinesterasy galanthamin, používaný v terapii neurodegenerativních onemocnění, především při Alzheimerově chorobě⁴. Flavonoidy byly v této čeledi studovány pouze sporadicky a přítomnost isoflavonoidů zatím nebyla prokázána.

Analyzovali jsme následující zástupce čeledi Amaryllidaceae: *Amaryllis hippastrum* (cibule), *Clivia miniata* (list a kořen), *Crinum asiaticum* (list) a *Narcissus pseudonarcissus* (cibule a list). Lyofilizované vzorky rostlin byly extrahovány 70% etanolem. Po jeho odpaření byly odparky rozpuštěny ve 40% methanolu a analyzovány dvěma analytickými postupy: a) HPLC-ESI-MS a b) ELISA technikami po frakcionaci extraktu semipreparativní HPLC (HPLC-ELISA).

Oběma postupy byla ve vzorcích prokázána přítomnost isoflavonoidů daidzinu, daidzeinu, genistinu, genisteinu a biochaninu A. ELISA technikami byly nadto detegovány imunoreaktivní frakce, jejichž retenční čas a imunochemická reaktivita odpovídaly formononetinu, isoformononetinu a prunetinu.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 6046137305 a GACR 525/09/0994.

LITERATURA

1. Harborne J.B., Williams C.A.: *Phytochemistry* 55, 481 (2000).
2. Lapčík O.: *Phytochemistry* 68, 2909 (2007).
3. Cornwell T., Cohick W., Raskin I.: *Phytochemistry* 65, 995 (2004).
4. Ghosal S., Saini K.S., Razdan S.: *Phytochemistry* 24, 2141 (1985).

PREDIKCE SPEKTRÁLNÍCH VLASTNOSTÍ SACHARIDŮ S VYUŽITÍM HYBRIDNÍCH QM/MM VÝPOČTŮ

IVAN RAICH*, VÍT NOVÁK

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

Je známo, že rozpouštědlo ovlivňuje prostorové uspořádání rozpuštěných látek a ovlivňuje i spektrální vlastnosti. Ověřili jsme v dřívějších výpočetních studiích¹, že jeho reprezentace ve výpočtech podstatným způsobem rozhoduje o kvalitě shody vypočtených a experimentálních dat. Výpočetní studie používá hybridní QM/MM model ONIOM v Gaussianu 09W k zahrnutí explicitních molekul rozpouštědla do geometrických optimalizací a výpočtů IČ a NMR spektrálních vlastností studovaných sacharidů. Byly testovány různé kombinace ONIOM vrstev a různé teoretické úrovně v nich.

Výchozí počet molekul rozpouštědla a jejich přesné pozice jsou zjišťovány pomocí molekulové dynamiky. Byla vypracována metodika pro konstrukci rozpouštědlových boxů plněných prakticky libovolným rozpouštědlem včetně jejich směsí v libovolném složení a jejich následnou ekvilibraci i vnoření studované molekuly.

Vypočtené vlnočty i vibrační frekvence v IČ spektrech a chemické posuny a spin-spinové interakce v NMR spektrech jsou kvalitativně a kvantitativně porovnávány jak s experimentálními daty, tak s dřívějšími výsledky s vylepšeným CPCM solvatačním modelem v Gaussianu 09W.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6046137305.

LITERATURA

1. Kaminský J., Raich I., Tomčáková K., Bouř P.: *J. Comput. Chem.* 31, 2213 (2010).

pH SENZITIVNÍ FOTOSENZITIZÉRY

VERONIKA NOVÁKOVÁ, PETR ZIMČÍK

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze
veronika.novakova@faf.cuni.cz

Fotodynamická terapie je moderní terapie především nádorových onemocnění založená na součinnosti fotosenzitizéru, světla a kyslíku. U fotosenzitizéru je důležitý vysoký kvantový výtěžek singletového kyslíku (Φ_{Δ}) a případně i fluorescence (Φ_F) k detekci nádorů. Tyto vlastnosti lze u azaftalocyaninů (AzaPc) snadno ovlivnit periferní substitucí. AzaPc nesoucí substituenty vázané přes kyslík či síru mají poměrně vysoké Φ_F a Φ_{Δ} . Je-li však na periférii alespoň jedna amino skupina, dochází k tzv. intramolekulárnímu přenosu náboje (ICT) a tím ke zhašení excitovaného stavu AzaPc¹, Φ_F a Φ_{Δ} se blíží nule. Protonizací tohoto dusíku se hodnoty kvantových výtěžků zvýší o dva řády². Tohoto efektu by se dalo využít v terapii nádorů, kde je pH často nižší než fyziologické. Fotosenzitizér by se tak aktivoval až v místě účinku a zvýšil by výrazně selektivitu terapie.

Připravili jsme sérii nesymetrických AzaPc nesoucí substituenty umožňující ICT (viz Schéma, 1-5) a kontrolní AzaPc bez ICT (6). Sloučeniny 1-6 jsme inkorporovali do liposomů a studovali vliv pH na jejich fotofyzikální vlastnosti (viz Graf). Stanovili jsme jejich pK_a , dále pak Φ_F , Φ_{Δ} v neutrální a protonizované formě.

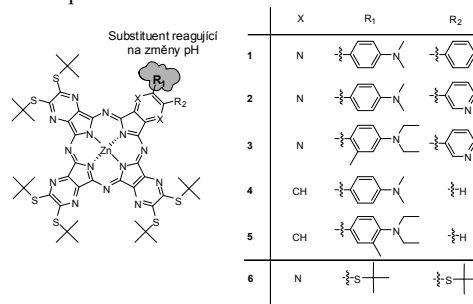
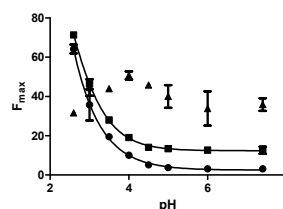


Schéma. Seznam připravených sloučenin



Obr. 1. Závislost intenzity fluorescence na pH (1■, 2●, 6▲)

Tato práce vznikla za podpory grantů GA UK 57810/2010 a SVV-2010-261-001.

LITERATURA

1. Novakova V., Zimcik P., Miletin M., Vachova L., Kopecky K., Lang K., Chábera P., Polívka T.: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12, 2555 (2010).

2. Novakova V., Mørkved EH., Miletin M., Zimcik P.: J. Porphyrin. Phthalocyanines (2010), v tisku.

BISUBSTITUOVANÉ DERIVÁTY 1,10-FENANTHROLINU

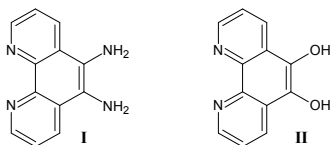
**ZDENA NOVÁKOVÁ^a, JANA JAHODOVÁ^a, PAVEL
DRAŠAR^a, ERKKI KOLEHMAINEN^b**

^aVŠCHT Praha, Ústav chemie přírodních látek, Technická 5, CZ-166 28 Praha 6; ^bDepartment of Chemistry, University of Jyväskylä, FI-40014, Jyväskylä Yliopisto
zdena.novakova@vscht.cz

1,10-Fenanthrolin je často využíván v analytické a supra-molekulární chemii¹, jeho deriváty mohou nalézt uplatnění m.j. jako molekulární přepínače². Díky volným elektoronovým pářím na dusíkových atomech může tvořit komplexy s kovy.

Spojení této fluorescentní molekuly s amfifilními žlučovými kyselinami by mohlo do budoucna umožnit inkorporaci do membránových liposomů.

Cílem práce je syntetizovat 5,6-diaminofenanthrolin **I** a také diol **II**, připravit jejich vhodné bisubstituované deriváty se žlučovými kyselinami. Tyto látky a jejich kovové komplexy jsou dále charakterizovány a testovány na možné zajímavé fyzikální vlastnosti³.



Tato práce vznikla za podpory NATO grant CBP.EAP.CLG.982972, MŠMT MSM6046137305, GA CR P304/10/1951, 2B06024 (SUPRAFYT), MSMT no. 21/2010 a CIMO Research Grant.

LITERATURA

1. Lehn J.-M.: Science 295, 2400 (2002).
2. Conte G., Bortoluzzi A.J., Gallardo H.: Synthesis 23, 3945 (2006).
3. Valkonen A., Lahtinen M., Virtanen E., Kaikkonen S., Kolehmainen E.: Biosens. Bioelectron. 20, 1233 (2004).

DERIVÁTY ESTERŮ CHOLESTEROLU/TERPENŮ JAKO NOVÁ POTENCIÁLNÍ ANTITUBERKULOTIKA

**EVA NOVOTNÁ^a, KAREL WAISSER^a, JARMILA
KAUSTOVÁ^b, JIRINA STOLAŘÍKOVÁ^b**

^aUniverzita Karlova v Praze, FarmF, Katedra anorganické a organické chemie, 500 05 Hradec Králové; ^bZdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Národní referenční laboratoř pro M. kansasii, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava
Eva.Petrlikova@faf.cuni.cz

Návrat tuberkulózy a dalších infekčních onemocnění představuje závažný celosvětový problém. Nové deriváty esteru cholesterolu a kyseliny 6-bromhexanové substituované dusíkatými bázemi (pyridin, 4-methylpyridin, 3,4-lutidin a isochinolin) představují skupinu látek se slibnými biologickými účinky. U připravených sloučenin byla *in vitro* testována jejich biologická aktivita proti *Mycobacterium tuberculosis* (My 331/88), *M. avium* (My 330/88), *M. kansasii* (My 235/80) a kmenu *M. kansasii* (6 509/96), který byl izolován od pacienta z okresu Karviná.

Práce navazuje na výzkum Adamce¹, který se zabýval komplexními deriváty obsahujícími estron. Ve spojení s biologickou aktivitou se u těchto sloučenin uvažuje o a) náboji na dusíkovém atomu, b) hydrofobní steroidní jednotce, která může interagovat s buněčnými membránami, c) délce alkylového řetězce. Naším cílem bylo připravit deriváty, které místo estronu obsahují cholesterol a terpeny a zjistit, zda právě steroidní jednotka je zodpovědná za biologickou aktivitu nebo zda je možná její náhrada za jinou lipofilní jednotku.

Předpokládáme, že díky tomu, že se jedná o kvartérní amoniové soli, je biologická aktivita těchto sloučenin obecná, vyvolaná lipofilním substituentem vázaným na kvartérním amoniovém dusíku.

Tato práce vznikla s podporou GAUK, grantu číslo 11809/2009/B-CH/FAF, výzkumného záměru MŠMT ČR (MSM 0021620822) a grantu Specifického vysokoškolského výzkumu (SVV-2010-261-001).

LITERATURA

1. Adamec J., Beckert R., Weiß D., Klimešová V., Waisser K., Möllmann U., Kaustová J., Buchta V.: Bioorg. Med. Chem. 8, 15 (2007).

VAZEBNÝ MÓD ALKALOIDU PALMATINU V KOMPLEXU S OLIGONUKLEOTIDEM d(GGAATTGCG).d(CGCAATTCC)

**JAN NOVOTNÝ, RADOVAN FIALA, ZDENĚK KRŽÍŽ,
RADEK MAREK***

Národní centrum pro výzkum biomolekul, Masarykova univerzita, Kamenice 5/A4, 625 00 Brno
giovanin@seznam.cz, rmarek@chemi.muni.cz

Schopnost protoberberinového alkaloidu palmatinu interagovat s DNA je považována za zásadní mechanismus jeho působení v buněčných systémech. Podrobnější strukturní aspekty této vazby však nejsou dosud přesně známy¹.

Tato práce představuje další krok výzkumu vazebného módu a sekvenční selektivity palmatinu v komplexu s nepalindromickým DNA nonamerem za použití NOE a ¹H-¹H korelační spektroskopie². Výsledky jsou porovnány s molekulárně dynamickými simulacemi palmatinu umístěného v malém žlábků studovaného oligonukleotidu. NMR studie je doplněna termodynamickými daty získanými z isothermální kalorimetrické titrace.

Tato práce byla podpořena granty MŠMT (MSM0021622413 a LC06030).

LITERATURA

1. Bhadra K., Maiti M., Kumar G. S.: DNA Cell Biol. 27, 675 (2008).
2. Searle M. S.: Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 25, 403 (1993).

PŘÍPRAVA FLUOROVANÝCH LÁTEK POMOCÍ FLUORMETHYLENBISFOSFONÁTU

STANISLAV OPEKAR, PETR BEIER*

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingova náměstí 2, 166 10 Praha
beier@uochb.cas.cz

Současné metody přípravy^{1–3} α -fluor- α -alkylovaných bisfosfonátů **2** nejsou příliš efektivní. Těmto metodám schází především lepší dostupnost výchozích látek, vyšší výtěžky, nebo kratší reakční sekvence. Dále α -fluor- α -alkylované bisfosfonové kyseliny **3** vykazují podobnou biologickou aktivitu jako α -hydroxy- α -alkylované bisfosfonové kyseliny, které jsou v současné době používaná léčiva proti osteoporóze a jiným podobným onemocněním⁴.

Vyvinuli jsme novou metodiku pro přípravu α -fluor- α -alkylovaných bisfosfonátů **2** z fluormethylenbisfosfonátu **1** a alkylhalogenidů. Tento postup je jednoduše uskutečnitelná reakce, která se odehrává za mírných podmínek (slabá báze a laboratorní teplota). Hydrolyzou bisfosfonátů **2** se dají získat biologicky aktivní bisfosfonové kyseliny **3**. Štěpení vazby uhlík-fosfor výchozího bisfosfonátu **2** pomocí etoxidu hořečnatého představuje nový přístup k α -fluor-fosfonátům **4** (Schéma 1).

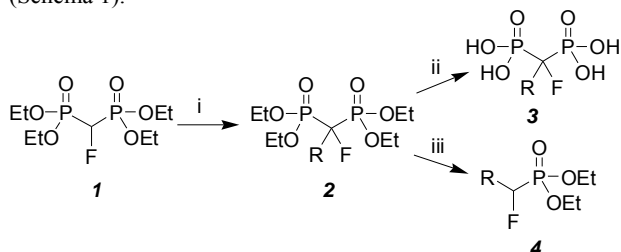


Schéma 1. i) RX, Cs₂CO₃, DMF, 25 °C; ii) 1. TMSBr, 50 °C, 2. H₂O, 25 °C; iii) (EtO)₂Mg, EtOH, 100–150 °C.

Tato práce vznikla za podpory grantu GAČR 203/08/P310 a výzkumného plánu AV ČR (AVZ40550506).

LITERATURA

1. Inoue S., Okauchi T., Mimami T.: Synthesis 2003, 1971.
2. Korba B., Eymery F., Savignac P.: Tetrahedron Lett. 39, 4477 (1998).
3. Martynov B. I., Sokolov V. B., Aksinenko A. Y., Goreva T. V., Epishina T. A., Pushin A. N.: Russian Chem. Bull. 47, 1983 (1998).

4. Marma M. S., Xia Z., Stewart Ch., Coxon F., Dunford J. E., Baron R., Kashemirov B. A., Ebetino F. H., Triffitt J. T., Russell R. G. G., McKenna Ch. E.: J. Med. Chem. 50, 5967 (2007).

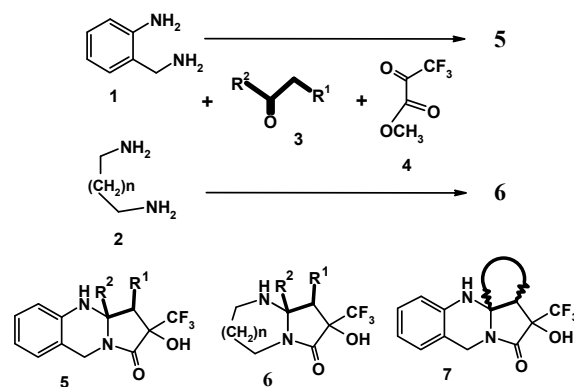
NOVÁ TRÍSLOŽKOVÁ CYKLIZACE: VLIV STRUKTURY DIAMINU A CYKlickÉHO KETONU NA STEREOSELEKTIVITU CYKLIZACE

JIŘÍ PALEČEK, BOHUMIL DOLENSKÝ, JAROSLAV KVIČALA, OLDŘICH PALETA*

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
oldrich.paleta@vscht.cz

Uvedená cyklizace¹ v původní verzi, kterou jsme objevili, probíhá mezi 2-aminobenzylaminem (**1**), ketonem nebo aldehydem (**3**) a 3,3,3-trifluor-2-oxopropanoátem (**4**). Jako hlavní produkt cyklizace vznikají pyrrolochinazoliny (**5**), jež jsou blízkými analogy alkaloidu vasicinu (peganinu)^{2,3}.

V této práci jsme zjišťovali, zda cyklizace probíhá rovněž s alifatickými diaminy **2**. Ukázalo se, že produkty **6** vznikají v různém výtěžku v závislosti na délce řetězce diaminu, avšak zpravidla s horší diastereoselektivitou.



Diastereoselektivitu cyklizace lze rovněž ovlivnit velikostí kruhu cyklického ketonu, kdy obecnými produkty jsou struktury typu **7**. Nižší cykloalkanony jsou anelovány výhradně *syn*-připojením, zatímco vyšší ketony mohou být připojeny *anti*-anelací.

Výzkum byl podporován grantem MŠMT ČR MSM6046137601.

LITERATURA

1. Dolenský B., Kvičala J., Paleta O., Lang J., Dvořáková H., Čejka J.: Magn. Reson. Chem. 48, 375 (2010).
2. Elks J., Ganellin C.R.(ed.), Dictionary of Drugs, Chemical Data, Structures and Bibliographies, s. 872. Chapman and Hall, London 1990.
3. Jindal D.P., Chattopadhyaya R.: Indian Drugs 35, 606 (1998).

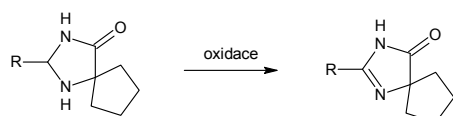
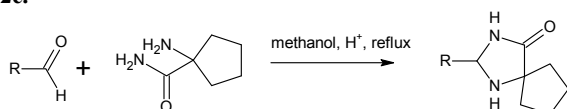
OXIDACE SUBSTITUOVANÝCH IMIDAZOLIDIN-4-ONŮ: NOVÁ ALTERNATIVNÍ PŘÍPRAVA 4,5-DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-5-ONŮ

ILLIA PANOV, PAVEL DRABINA, MILOŠ SEDLÁK

Ústav organické chemie a technologie, FCHT, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
illia.panov@student.upce.cz

Rada substituovaných 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů patří mezi dosud používané selektivní a netoxické herbicidy. Další možnosti aplikace 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů spočívají v jejich uplatnění jako ligandů vytvářejících koordinační sloučeniny s vybranými ionty kovů.

Reakcí aldehydů (pentanal, benzaldehyd, 4-methoxybenzaldehyd, 4-nitrobenzaldehyd, salicylaldehyd, pyridin-2-karbaldehyd) s 1-aminocyklopentankarboxamidem byly připraveny substituované imidazolidin-4-ony **1a–f** (**a**: R = CH₃(CH₂)₃; **b**: R = C₆H₅; **c**: R = 4-CH₃OC₆H₄; **d**: R = 4-NO₂C₆H₄; **e**: R = 2-HOC₆H₄; **f**: R = 2-pyridyl) ve výtěžcích 53–83 %. Následnou oxidací při použití rozdílných činidel byly připraveny odpovídající 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-ony **2a–f**: Pd/C (72–93 %), DDQ (25–80 %) a MnO₂ (30–77 %). Struktura připravených sloučenin **1a–f** a **2a–f** byla ověřena pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie, EI-MS a elementární analýzy. Rentgenostrukturní analýza byla provedena u látek **1e** a **2e**.



1, 2a–f **a**: R = CH₃(CH₂)₃; **b**: R = C₆H₅; **c**: R = 4-CH₃OC₆H₄; **d**: R = 4-NO₂C₆H₄; **e**: R = 2-HOC₆H₄; **f**: R = 2-pyridyl

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT ČR č. 0002 162 7501 a projektu IGA SGFCHT 02 UPa.

LITERATURA

- Panov I., Drabina P., Padělková Z., Hanusek J., Sedlák M.: J. Het. Chem. (2010), DOI 10.1002/jhet. 454.

VÝPOČETNÍ STUDIE MIKROHYDRATAČE KOMPLEXNÍCH KATIONTŮ VZNIKAJÍCÍCH PŘI HMOTNOSTNÍ SPEKTROSKOPII

JANA PATEROVÁ, JAN HEYDA, PAVEL JUNGWIRTH

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

Soli přítomné ve vodných roztocích významně ovlivňují rozpustnost a chování ostatních molekul¹. Proto je studium jejich hydratace klíčové pro lepší porozumění dějům v živých organismech. Hořečnatý kationt patří mezi makroprvky lidského organismu a zároveň se ve značných koncentracích vyskytuje i v mořské vodě. Acetátový anion vzniká jako produkt metabolismu řady mikroorganismů.

Z hmotnostně spektroskopického studia mikrohydratace iontů, které vznikají použitím elektrospřeje octanu hořečnatého, lze usuzovat na chování těchto iontů ve vodných roztocích². Zatímco o hořečnatém kationtu je známo, že se ve vodných roztocích koordinačně váže se 6 molekulami vody, u dalších vznikajících iontů (CH₃COOMg⁺, (CH₃COO)₃Mg²⁺) není způsob a síla hydratace doposud probádána.

Pomocí *ab initio* výpočetních metod jsme modelovali mikrohydrataci výše uvedených hořečnatých kationtů. Naším cílem bylo zjistit, zda zůstává acetátový ligand bidentátní i při vzrůstajícím počtu koordinovaných vod ($n = 0 - 6$), nebo se jeho dentacita snižuje. V neposlední řadě jsme studovali vazebnou energii nejslaběji vázané molekuly vody k již částečně hydratovanému hořečnatému kationtu, na jejímž základě je možné kvantifikovat jeho relativní zastoupení v hmotnostním spektru.

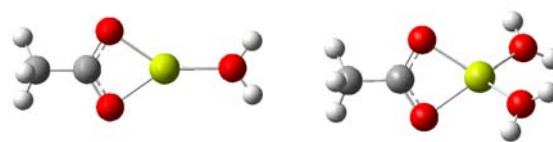


Schéma 1. CH₃COOMg⁺ hydratovaný 1 resp. 2 molekulami vody

Tato práce vznikla za podpory GA ČR (grant č. 203/08/0114) a MŠMT ČR (grant LC 512).

LITERATURA

- Grossfield A., Ren P., Ponder J. W.: J. Am. Chem. Soc. 125, 15671 (2003).
- Tsierkezos N. G., Roithova J., Schroder D., Oncak M., Slavicek P.: Inorg. Chem. 48, 6287 (2009).

PŘEDBĚŽNÁ KINETICKÁ STUDIE PŘESMYKU ESTERŮ SALICYLANILIDŮ

KAREL PAUK^a, ALEŠ IMRAMOVSKÝ^a, VLADIMÍR PEJCHAL^a, JIŘÍ HANUSEK^a

^aÚstav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice
Karel.Pauk@seznam.cz

2-Hydroxy-*N*-[1-(2-hydroxyfenylamino)-1-oxoalkan-2-yl]benzamidy **III** jsou originální organické látky obsahující dvě amidické skupiny. Tyto látky mohou sloužit jako potenciální antimikrobiální léčiva proti kmenům tuberkulózy, jako je *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tbc*) a některým jiným, jako jsou např. *M. avium* nebo *M. kansasii*.

Substituované salicylanilidy **I** byly esterifikovány *N*-chráněnými amino kyselinami¹. Připraveny byly odpovídající estery, jejichž deproteckce byla provedena roztokem 33% HBr v AcOH za vzniku odpovídajícího hydrobromidu **II**. Při snaze o uvolnění aminoskupiny pomocí báze došlo k neočekávanému přesmyku a vznikl hydroxy-*N*-(fenylamino)-oxoalkylbenzamid (diamid) **III** (Schéma 1)².

Pro zjištění mechanismu této pozoruhodné reakce byly syntetizovány hydrobromidy s různými Hammettovskými R² substituenty, přičemž R¹ a příslušná aminokyselina zůstávaly stejné. Ze získaných kinetických křivek byly zjištěny pozorované rychlostní konstanty, které byly vynášeny do grafu. Při vyšetřování průběhu přesmyku byla izolována a identifikována (NMR a RTG) dehydratovaná forma reakčního intermediátu, která vedla k návrhu mechanismu přesmyku¹.

Rychlost přesmyku v závislosti na R² substituentech a předběžné výsledky kinetické studie budou součástí prezentace.

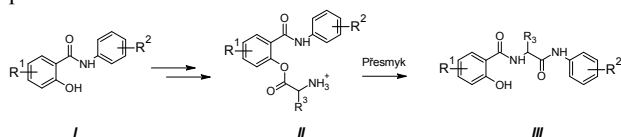


Schéma 1. Syntéza diamidu

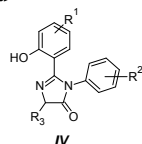


Schéma 2. Intermediát vznikající při přesmyku

Autoři děkují za finanční podporu Ministerstva školství, mládeže tělovýchovy České republiky (Projekt MSM 002 162 7501 a Projekt SGFChT 02 UPa).

LITERATURA

1. Vinšová J., Imramovský A., Krátký M., Férriz J. M., Palát K., Lyčka A., Růžička A.: *Tetrahedron Lett.* 51, 23 (2010).
2. Imramovský A., Vinšová J., Férriz J. M., Kuneš J., Pour M., Doležal M.: *Tetrahedron Lett.* 47, 5007 (2006).

SYNTEZA MONOSUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ
β-CYKLODEXTRINU PRO MEDICINÁLNÍ APLIKACE**MARTIN POPR, JINDŘICH JINDŘICH**

*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta
Univerzity Karlovy v Praze, Praha
jpoprm@seznam.cz*

Cyklodextriny¹ jsou cyklické oligosacharidy složené z D-glukopyranosových jednotek, které jsou spojené do kruhu pomocí α(1→4) glykosidických vazeb.

Tato práce se zabývá syntézou série derivátů β-cyklodextrinu, které jsou potenciálně využitelné pro konstrukci kontrastních látek MRI nové generace. Základní skelet β-CD je nejprve selektivně persubstituován v polohách 6

a vybaven azidovými skupinami². V dalších krocích je per-6-azido-β-CD monosubstituován na sekundárním okraji makrocyclu. Jako vhodná činidla pro derivatizaci byly vybrány (*E*)-cinnamylbromid a propargylbromid. Monosubstituční reakce poskytují vždy dva regioisomery se substituentem v poloze 2¹-O- a 3¹-O-. Tyto se podařilo po následné peracetylaci zbylých hydroxylových skupin, od sebe úspěšně separovat pomocí sloupcové chromatografie. Deriváty s cinnamylovou skupinou byly následně oxidativně převedeny na 2¹-O-, 3¹-O-formylmethyl- a 3¹-O-karboxymethyl-deriváty. Dále byla ověřena možnost spojení derivátu obsahujícího aldehydovou funkci s vhodným substrátem pomocí reductivní aminace.

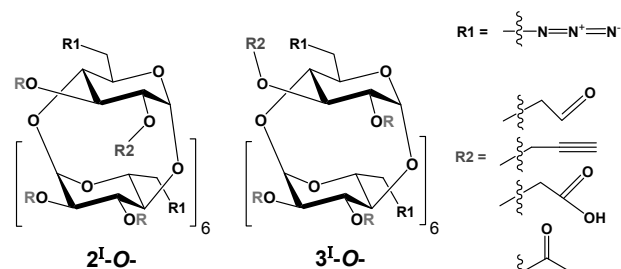


Schéma 1. Cílová série derivátů β-cyklodextrinu a vybavení funkčními skupinami

Tato práce je podporována grantem MŠMT ČR MSM0021620857.

LITERATURA

1. Szejtli J.: *Chem. Rev.* 98, 1743 (1998).
2. Ashton P. R., Königer R., Stoddart J. F.: *J. Org. Chem.* 61, 903 (1996).

OBCENÉ ZÁSADY VÝVOJE SYNTHESY GENERICKE
LÉKOVÉ SUBSTANCE**KAREL POSPÍŠILÍK, JINDŘICH BĚLUŠA**

*Teva Czech Industries s.r.o., Ostravská 29, 747 70 Opava
karel.pospisilik@tevapharm.cz*

Synthesa léčkové substance je synthesa konkrétní organické sloučeniny, která se stane komerčním produktem. Vývoj syntetického postupu tak musí respektovat legislativní normy, kterými se řídí ochrana duševního vlastnictví i výroba a registrace léčkových substancí. Cílem chemické vývojové studie je nalézt postup syntesy, který nebude v konfliktu s patentovými nároky platných patentů, poskytne produkt splňující požadavky registračního úřadu na kvalitu substance¹ a jednotlivé reakce vedoucí k intermediátům a finální substanci budou natolik prozkoumány, že je možný návrh technologie přípravy léčkové substance reprodukovatelným (validovatelným) postupem.

Po zadání úkolu je prvním krokem chemické vývojové studie patentová rešerše. Všechny patenty týkající se léčivé substance musí být nalezeny a roztřídněny na patenty, které nárokují:

- konkrétní organické sloučeniny a její polymorfní formy (látkový, polymorfní patent);
- syntetický postup vedoucí k léčivé substance (procesní patenty);
- ochranu léčivé formulace (formulační patent);
- aplikaci substance (aplikační patent).

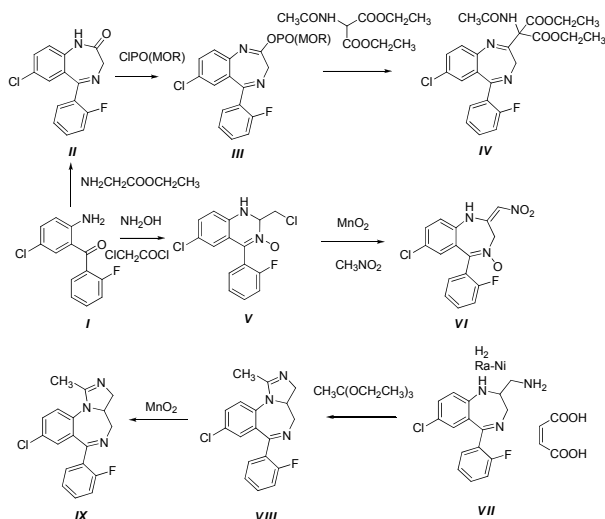
Na základě patentové studie se navrhne postup přípravy léčivé substance, který může být buď kopií postupu popsáném v základním patentu, který chrání tuto substance, nebo nový postup který není v konfliktu s později zveřejněnými procesními patenty. První postup přípravy není obvykle ten nejvhodnější, rovněž vývoj organické synthesy stále pokračuje a tak je 10 – 15 let po zveřejnění základního patentu možné navrhnout a vyvinout efektivnější syntetický postup založený na aktuálním stavu syntetické organické chemie.

Po navržení syntetických cest vedoucích k léčivé substance se ihned začne s jejich laboratorním odzkoušením a vedle vlivu reakčních podmínek na výtěžek preparací se od začátku sleduje též obsah organických nečistot v intermediech a finální léčivé substance. Nečistoty se klasifikují na nečistoty pocházející z:

- vedlejších reakcí;
- zbytků meziproduktů, reakčních činidel, ligandů katalysátorů;
- degračních pochodů.

Zvláštní pozornost se věnuje tvorbě enantiomerů, geometrických isomerů a genotoxických nečistot. Nečistoty, které se v léčivé substance a jejím prekursoru vyskytují s obsahem vyšším než 0,1 % (rel.) je třeba identifikovat a nalézt způsob eliminace těchto nečistot čistěním výchozích surovin, meziproduktů popř. léčivé substance. Spolu se studiem reakcí vedoucích k meziproduktům a finální léčivé substance se též zkoumá mechanismus tvorby nečistot a jejich přeměny. Vedle organických nečistot se musí ve finální substance sledovat obsah zbytkových rozpouštědel a anorganických nečistot (síranový popel, obsah těžkých kovů).

Výše uvedené zásady byly aplikovány na vývoj synthesy Midazolamu (**IX**). Syntetické cesty vychází z halogenovaného aminobenzofenonu (**I**), který se v prvně popsané cestě² převede reakcí s ethylglycinátem na benzodiazepinon (**II**), jenž reakcí s dimorfolinochlorophosphoramidátem poskytne intermediát (**III**) schopný reakce s diethyl acetamidomalonovou kyselinou. Z něj lze postavit imidazolový kruh a získat karboxylový derivát Midazolamu, z něhož dekarboxylací se uvolní Midazolam. Tato cesta zahrnuje více stupňů a poskytuje nízký výtěžek. Vhodnější se zdála být druhá popsaná cesta přes chlormethylidihydrochinazolin (**V**) k nitroaminoalkenu (**VI**), který redukcí poskytne amin (**VII**), izolovaný jako maleát. Cyklisací aminu (**VII**) triethylorthoacetátem a oxidací obdrženého imidazolinu (**VIII**) se získá Midazolam (**IX**).



Druhá cesta³ je technicky schůdnější, poskytuje vyšší výtěžek, vyžaduje levnější suroviny, jejím problémem jsou nečistoty vzniklé hydrogenolýsou při hydrogenaci a při oxidaci oxidem manganičitým. Studium a úpravou reakčních podmínek těchto reakcí bylo navrženo řešení, které umožnilo výrobu Midazolamu požadované kvality.

LITERATURA

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q3A(R): Impurities in New Drug Substances. (February 2002). CPMP/ICH/2737/99.
2. Waltzer A., Fryer R.I.: US 4280957 (1976).
3. Waltzer A., Benjamin L.E., Flynn T., Mason C., Schwartz R., Fryer R.I.: J.Org.Chem. 43, 937 (1978).

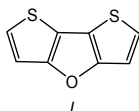
PŘÍPRAVA A VYUŽITÍ DITHIENO[3,2-b:2',3'-d]-FURANU PRO MOLEKULÁRNÍ ELEKTRONIKU

MICHAL POZNÍK, VÁCLAV KOZMÍK, JIŘÍ SVOBODA

^aÚstav organické chemie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6
Michal.Poznik@vscht.cz, Jiri.Svoboda@vscht.cz

Organické vodivé a polovodivé materiály nacházejí využití^{1,2} jako fotovoltaické články, světlo emitující diody (LED), tenkovrstvé transistory (OFET), molekulární přepínače atd. Jejich molekulární struktura je nejčastěji založena na oligoacenech (tetracen, pentacen), derivátech thiofenu, oligo- a polythiofenech a výše kondenzovaných thiofenech. Nedávno bylo zjištěno, že v designu nových OFET se dá využít i derivátů furanu a thienofuranu³.

Cílem společného česko-francouzského projektu Barrande je příprava a studium nových OFET na bázi kondenzovaných derivátů thienothiofenu a thienofuranu. V jeho rámci jsme několikastupňovým postupem syntetizovali doposud v literatuře nepopsaný dithienofuran **I**.



Reaktivita nového základního heterocyklu *I* byla studována v elektrofilních substitučních i metalačních reakcích s cílem vypracovat syntetické cesty a připravit nové sloučeniny pro studium jejich elektronických vlastností.

Tento projekt byl finančně podporován Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt Barrande MEB 020945).

LITERATURA

1. *Functional Organic Materials* (Eds.: T. J. J. Müller, U. H. F. Bunz), Wiley-VCH, Weinheim 2007.
2. *Organic Electronics* (Ed.: H. Klauk), Wiley-VCH, Weinheim 2006.
3. Hergue N., Mallet Ch., Touvron J., Allain M., Leriche P., Frère P.: *Tetrahedron Lett.* 49, 2425 (2008).
4. Mallet Ch., Alévêque O., Kozmík V., Svoboda J., Frère P.: *Int. Conference on Organic Electronics, ICOE 2010, June 22-25, Université Paris VII, France 2010.*

PŘÍPRAVA A CHARAKTERIZACE HYDROGELŮ NA BÁZI MODIFIKOVANÉHO HYALURONANU

MARTIN PRAVDA, MARCELA FOGLAROVÁ, MIROSLAVA BERKOVÁ, JANA DVOŘÁKOVÁ, DANIELA ŠMEJKALOVÁ, RADOVAN BUFFA, VLADIMÍR VELEBNÝ

CPN spol. s r.o. 561 02 Dolní Dobrouč 401
pravda@contripro.cz

Hyaluronová kyselina (HA) je vysokomolekulární glykosaminoglykan, který je nezbytnou součástí extracelulární matrix tkání živočišných organismů¹. Vysoká rozpustnost ve vodě a krátký biologický poločas omezuje využití nativní HA pro účely tkáňového inženýrství. Tyto problémy lze řešit přípravou hydrogelů ze zesílených derivátů HA². Jedním ze způsobů přípravy takovýchto materiálů je zesílení fenolických derivátů HA³.

Cílem této práce byla syntéza tyraminem (Tyr) modikovaného derivátu HA sloužícího pro přípravu hydrogelů. Prvním krokem syntézy byla oxidace primární hydroxylové skupiny v poloze 6 *N*-acetylglukosaminu na aldehyd. Ten reagoval s aminoskupinou tyraminu za vzniku iminu, který byl stabilizován redukcí na sekundární amin. Syntéza byla provedena ve vodném prostředí bez izolace meziproductů („one pot“). Vzniklý derivát byl podroben síťovací reakcí, která byla katalyzována křenovou peroxidáasou (HRP). Jako iniciátor reakce byl využit H₂O₂ (viz schéma 1).

Struktura fenolického derivátu a hydrogelů byla potvrzena pomocí NMR spektroskopie. Chemická struktura hydrogelů byla studována po jejich enzymatické degradaci bovinní hyaluronidasou (BHT). Testy provedené na buňkách linie myších fibroblastů 3T3 prokázaly, že připravené deriváty

neovlivňují viabilitu sledovaných buněk a jsou vhodné pro vývoj nových materiálů s využitím v tkáňovém inženýrství.

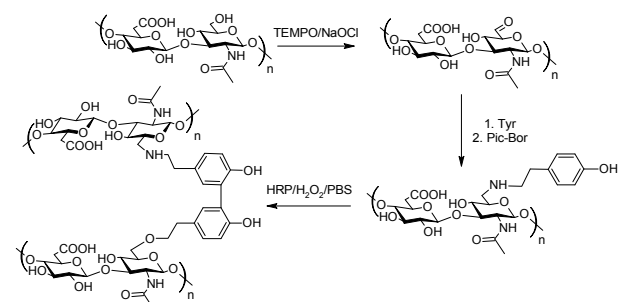


Schéma 1.

Tato práce vznikla za podpory MPO - Programový projekt výzkumu a vývoje TIP FR-TII/150.

LITERATURA

1. Scott J. E., Heatley F.: *Biomacromolecules* 3, 547 (2002).
2. Zheng Shu X., Liu Y., Palumbo F. S., Luo Y., Prestwich G. D.: *Biomaterials* 25, 1339 (2004).
3. Sakai S., Kawakami K.: *J. Biomed. Mater. Res., A* 85, 345 (2008).

SYNTÉZA PERFLUORALKYLOVANÝCH DERIVÁTŮ SFINGOSINU

EVA PRCHALOVÁ, MARTIN KOTORA*

*Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
eva.prchalovamail.com, kotora@natur.cuni.cz

Sfingolipidy jsou nedílnou součástí buněčné membrány eukaryotických organismů a hrají klíčovou roli především v procesech přenosu nervového vzruchu a buněčné komunikace. Jejich struktura je odvozena od sfingosinu, nenasyceného aminoalkoholu s alifatickým uhlovodíkovým řetězcem. Naším cílem bylo připravit deriváty sfingosinu, nesoucí perfluoralkylované řetězce různých délek. Rozhodli jsme se využít metodu zkřížené metatéze (cross-metathesis) terminálních alkenů s perfluoralkylovanými propeny **4**, která byla vyvinuta v naší laboratoři¹.

Vinylací chráněného L-serinu **1** byl připraven² keton **2**, jehož následná stereoselektivní redukce vedla k výchozímu alkenu **3a** (schéma 1). Zkřížená metatéze olefinů **3a** nebo **3b** s třemi různými perfluoralkylovanými propeny **4a-4c** byla katalyzována Hoveyda-Grubbovým katalyzátorem druhé generace³ a poskytla požadované deriváty sfingosinu **5** a **6** v izolovaných výtežcích v rozmezí 20-35 % (schéma 2). Zásadní pro výtěžek reakce se ukázal být vliv teploty a mikrovlnného záření.

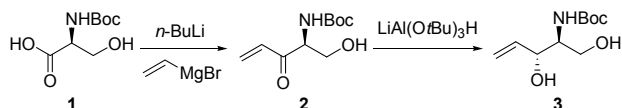


Schéma 1.

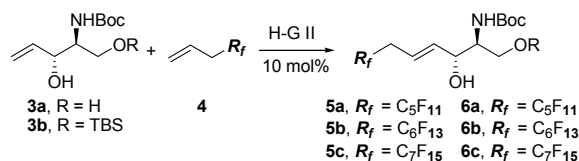


Schéma 2.

Tato práce vznikla za podpory grantu IAA400550609, Z40550506, LC06077, a MSM002162085.

LITERATURA

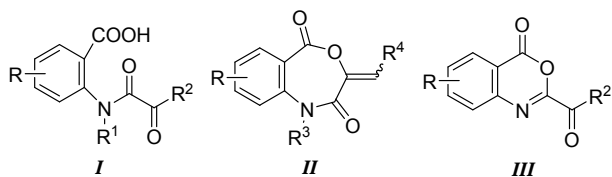
- (a) Eignerová B., Dračinský M., Kotora M.: Eur. J. Org. Chem. 2008, 4493. (b) Eignerová B., Slavíková B., Buděšínský M., Dračinský M., Klepetářová B., Šťastná E., Kotora M.: J. Med. Chem. 52, 5753 (2009). (c) Eignerová B., Janoušek Z., Dračinský M., Kotora M.: Synlett 2010, 885.
- Roemmele R. C., Rapoport H.: J. Org. Chem. 54, 1866 (1989).
- Yamamoto T., Hasegawa H., Hakogi T., Katsamura S.: Org. Lett. 8, 5569 (2006).

SYNTHESES OF HETEROCYCLES VIA 2-(2-OXOALKANAMIDO)BENZOIC ACIDS

KAREL PROISL^a, LUCIE SLINTÁKOVÁ^a, DAMIJANA URANKAR^b, JANEZ KOŠMRLJ^b, STANISLAV KAFKA^a

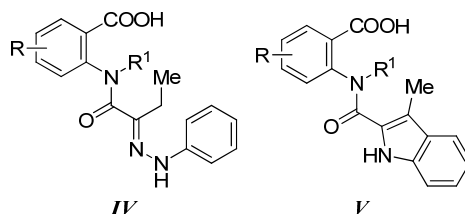
^a Faculty of Technology, Tomas Bata University in Zlin, 762 72 Zlin, Czech Republic; ^b Faculty of Chemistry and Chemical Technology, University of Ljubljana, 1000 Ljubljana, Slovenia kafka@ft.utb.cz; janez.kosmrlj@fkkt.uni-lj.si

N-(α -Ketoacyl)anthranilic acids **I**, which are easily available¹⁻³ by the oxidative pyridine ring cleavage of 3-hydroxyquinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones, can be cyclized under dehydration conditions to 4,1-benzoxazepine-2,5(1*H*,3*H*)-diones **II** or 4*H*-3,1-benzoxazin-4-ones **III** depending on substituents R^1 and R^2 as well as on dehydrating agent.



Phenylhydrazones **IV**, which were prepared from substrates **I** (R^2 = ethyl) by usual manner, appear to be useful precursors for the Fischer synthesis of indole derivatives **V**.

The structures of compounds under investigation (**I–V**) were confirmed by NMR spectroscopy.



This study was supported by the internal grant of TBU in Zlin No. IGA/18/FT/10/A funded from the resources of specific university research.

REFERENCES

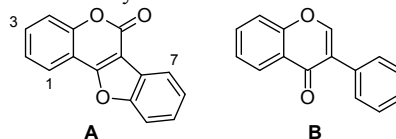
- Podesva C., Solomon C., Vagi K.: Can. J. Chem. 46, 435 (1968).
- Kafka S., Košmrlj J., Kašpárková V.: Chem. Listy 102, 690 (2008).
- Kafka S., Kašpárková V., Proisl K., Košmrlj J.: 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, September 20–23, 2009.

IMUNOAFINITNÍ SORBENT PRO STANOVENÍ KUMESTROLU V ROSTLINNÉM MATERIÁLU

ELIŠKA CHYTILOVÁ^a, ELENA A. PROKUDINA^a, PETRA LANKOVÁ^a, OLDŘICH LAPČÍK^a

^aFakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6 elena.prokudina@vscht.cz

Kumestany patří do skupiny isoflavonoidů, sekundárních metabolitů rostlin (Obr. 1). Významným zdrojem kumestanů jsou bobovité rostliny (*Leguminosae*), ale jejich přítomnost byla zjištěna v dalších čeledích (*Poaceae*, *Asteraceae* a *Chenopodiaceae*)^{1,2}. Tato skupina polyfenolických látek je zajímavá z hlediska svých biologických účinků (estrogenních, antikancerogenních, antioxidačních, antivirových etc.). Rostlinný materiál má složitou matici, což komplikuje identifikaci analytů přítomných v nízkých koncentracích. Jednou z možností je specifické přečištění a zakoncentrování rostlinného extraktu před analýzou pomocí imunoafinitní chromatografie (IAC). Tato práce se věnuje vývoji imunosorbentu (IS) specifického pro kumestrol a jeho strukturální deriváty.



Obr. 1. Základní skelet (A) kumestanu a (B) isoflavonu

Sorbent byl připraven imobilizací imunoglobulinové frakce králíčího antiséra proti konjugátu 3-O-karboxymethyl-

kumestrolu s hovězím sérovým albuminem na nosič Affi-Gel 10 (BioRad). Vodno-ethanolové extrakty z bobů mungo (*Vigna mungo*), sojových bobů (*Glycine max*) a rýže seté (*Oryza sativa*) byly analyzovány HPLC-ESI-MS jednak přímo, po přečištění vzorku SPE a po IAC. Imunoafinitní extrakce se ukázala jako efektivnější metoda úpravy vzorku, poskytující dobře interpretovatelné chromatogramy i u velmi nízkých koncentrací analytu. Obsah kumestrolu v nenaklíčených bobech mungo byl 7,15 µg/g sušiny a v naklíčených 1,25 µg/g sušiny. Naklíčené sojové boby obsahovaly kumestrol ve množství 4,04 µg/g sušiny.

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 525/09/0994 a MSM 6046137305.

LITERATURA

- Lapčík O., Štursa J., Kleinová T., Vítková M., Dvořáková H., Klejdus B., Moravcová J.: *Steroids* 68, 1147 (2003).
- Lapčík O.: *Phytochemistry* 68, 2909 (2007).

METALLAKARBORANY: PŘÍPRAVA, STUDIUM INTERAKCÍ A POTLAČENÍ AGREGACE VE VODNÉM PROSTŘEDÍ

JAKUB RAK^a, MILAN JAKUBEK^a, ROBERT KAPLÁNEK^a, VLADIMÍR KRÁL^a, PAVEL MATĚJÍČEK^b

^aÚstav analytické chemie, VŠCHT Praha; ^bKatedra Fyzikální a makromolekulární chemie, Univerzita Karlova, Praha jakub.rak@gmail.com

Potenciální uplatnění metallakarbonů v medicíně je široké (např. pro boronovou neutronovou zachytovou terapii, jako modulátory enzymové aktivity HIV proteasy, protein kinasy C a syntetasy oxidu dusnatého či jako kontrastních látek pro MRI a PET)^{1,2}, avšak zásadní komplikací pro jejich praktické využití je jejich nízká biodostupnost (podíl léčiva podaného pacientovi, které se dostane až k cílovému aktivnímu místu). Biodostupnost je ovlivněna především nízkou rozpustností a spontánní agregací ve vodném prostředí³, což následně vede k zanedbatelnému prostupu agregátů buněčnými membránami a limituje schopnost dostat se až aktivnímu místu.

Z tohoto důvodu jsme připravili deset derivátů metallakarbonu a systematicky studovali jejich rozpustnost a agregaci ve vodném prostředí. Dále jsme studovali interakce metallakarbonů s biokompatibilními excipienty (nosiče, bez farmaceutické aktivity, které však zvyšují biodostupnost jiných farmaceuticky aktivních látek) ve snaze o bližší pochopení principů interakce a nalezení univerzálně vhodných excipientů pro zvýšení biodostupnosti metallakarbonů a umožnění jejich farmaceutického využití.

Ukázali jsme, že jejich rozpustnost lze zvýšit použitím několika vhodných biokompatibilních pomocných látek, avšak pouze heptakis (2,6-di-O-methyl)-β-cyklohextrin vykazuje schopnost kompletně potlačit agregaci všech derivátů.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (projekt LC512 a

MSM 0021620857), GAČR (grant 203/09/1311) a GAAV (grant KAN200100801).

LITERATURA

- Řezáčová P., Pokorná J., Brynda J., Kožíšek M., Cígler P., Lepšík M., Fanfrlík J., Řezáč J., Grantz Šašková K., Siegllová I., Plešek J., Šícha V., Grüner B., Oberwinkler H., Sedláček J., Krausslich H. G., Hobza P., Král V., Konvalinka J.: *J. Med. Chem.* 52, 7132 (2009).
- Valliant J. F., Guenther K. J., King A. S., Morel P., Schaffer P., Sogbein O. O., Stephenson K. A.: *Coord. Chem. Rev.* 232, 173 (2002).
- Rak J., Kaplánek R., Král V.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 1045 (2010).

ORGANOKATALYTICKÁ SYNTÉZA PĚTÍČLENNÝCH KARBOCYKLIČKÝCH SLOUČENIN

MAREK REMEŠ, JAN VESELÝ

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2 mararemes@seznam.cz

Organokatalýza využívající aktivace sekundárními aminy nabízí kromě reakcí probíhajících výhradně iminiovým či enamiovým katalytickým mechanismem¹ reakční cesty vzniklé kombinací uvedených mechanismů a vytvoření kaskádových, tandemových či domino reakcí. Tento přístup odstraňuje jak časově náročnou manipulaci se zavedením a odstraněním chránících skupin, tak čištění a izolaci intermediátů. Reakce navíc často probíhají za mírných podmínek a pozorována je vysoká tolerance k funkčním skupinám².

Zabývali jsme se přípravou pětičlenných karbocyklických sloučenin z derivátu β-diketonu a α,β-nenasycených aldehydů s využitím domino-reakce katalyzované komerčně dostupným derivátem prolinu. Reakce probíhala za velmi mírných podmínek s vysokou diastereoselektivitou.

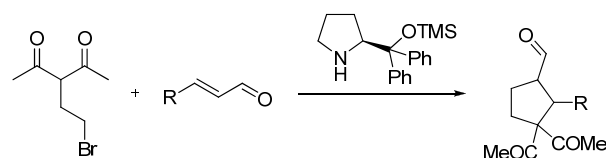


Schéma 1: Organokatalytická cyklizační domino-reakce

Tato práce vznikla za podpory grantů MSM0021620857 a GAUK 2009/93109.

LITERATURA:

- List B.: *Chem. Commun.* 2006, 819.
- Enders, D.; Jeanty, M.; Grondal, C.: *Nature Chem.* 2, 167 (2010).

SYNTEZA MODIFIKOVANÉ DNA S NÁSLEDNÝM STUDIEM FLUORESCENČNÍCH A NMR VLASTOSTÍ

JAN RIEDL, MICHAL HOCEK

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

Modifikované nukleové kyseliny získávají na významu z hlediska možných aplikací, jež mohou zasahovat do oblasti biosenzorů, terapie či katalýzy¹. V naší skupině byla vyvinuta metodika přímé syntézy modifikovaných nukleosid trifosfátů Suzukiho kaplinkem ve vodné fázi za použití halogenovaných 2'-deoxynukleosid trifosfátů a boronových kyselin². Tato práce je zaměřena na syntézu funkcionalizovaných oligonukleotidů, které nesou funkční molekuly, jež by umožnily detekci pomocí fluorescence či ¹⁹F NMR spektrometrie.

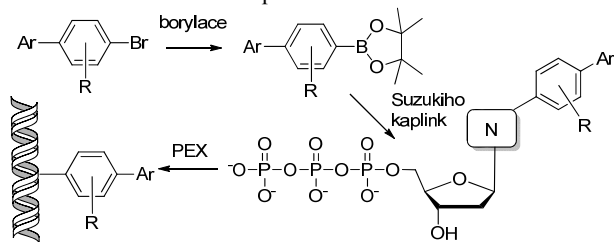


Schéma 1. Schéma enzymatického zavedení modifikace do DNA

Jako vhodní kandidáti z hlediska syntézy a aplikace byly vybrány deriváty obsahující biarylovou skupinu, jež jsou přímo navázány na nukleobázi, což umožňuje konjugaci celého systému a tím potenciální změnu fluorescence v závislosti na změnách struktury DNA. Byla připravena série bromidů biarylových derivátů, které byly následně borylovány a získané pinakolestery boronových kyselin byly za použití Suzukiho kaplinku ve vodné fázi přímo připojeny k 2'-deoxynukleosid trifosfátům. Absorpční maxima získaných fluorescenčních modifikovaných nukleosid trifosfátů se dostatečně liší od svých emisních maxim a zároveň od absorpčních maxim DNA, což umožňuje pohodlné měření. Fluorescenční modifikované nukleosid trifosfáty byly následně inkorporovány několika DNA polymerasami a vzniklé oligonukleotidy byly studovány fluorescenčními metodami a ¹⁹F NMR spektroskopii

Tato práce vznikla za podpory grantu UOCHB AVČR (Z4 055 0506), MŠMT ČR (LC512), Grantovou agenturou ČR (203/09/0317) a AVČR (IAA400040901).

LITERATURA

- Heller M. J.: *Ann. Rev. Biomed. Eng.* 4, 129 (2002).
- Čapek P., Pohl R., Hocek M.: *Org. Biomol. Chem.* 4, 2278 (2006).
- Cahová H., Havran L., Brázdilová P., Pivoňková H., Pohl R., Fojta M., Hocek M.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 2059 (2008).

NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR MOLECULAR ELECTRONICS

LUCIE ŘEHOVÁ, VÁCLAV KOZMÍK, JIŘÍ SVOBODA

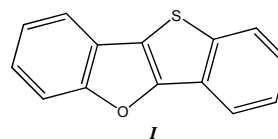
Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, Technická 5, 166 28 Prague 6
rehova@uochb.cas.cz

Organic field-effect transistors (OFETs) have generated great interest in the past decade because of their technological potential as a cheap alternative for the current amorphous silicon-based thin film transistors¹. To realize their commercial application, however, further improvements in device performance are required. π -Conjugated molecules such as thiophene oligomers² led to many modifications in their electronic properties. In this preliminary contribution we report synthesis of a new type fused heterocyclic system – benzothienobenzofuran (**I**) as the parent compound for synthesis of 2,7-disubstituted derivatives as potential candidates for novel OFETs.

Preparation of symmetrically substituted compounds was based on cross-coupling reactions of 2,7-diiodo[1]-benzothieno[3,2-*b*][1]benzofuran with the corresponding alkynyl or alkylaryl chains. Electrophilic acylation and subsequent reduction was also used for synthesis of dialkyl derivate.

S-oxides were obtained from dialkyl derivate and their spectral properties were studied. It was found that S-oxides, in contrast to starting material, exhibit fluorescent properties.

Finally, a new synthesis of 7-iodo[1]benzothieno[3,2-*b*][1]benzofuran as an intermediate for synthesis of non-symmetrically substituted compounds was developed.



We thank to the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (project No. 6046137301) and bilateral project Barrande MEB 020945 for financial support of this project.

REFERENCES

- (a) Katz H. E., Bao Z., Gilat S. L.: *Acc. Chem. Res.* 34, 359 (2001); (b) Sun Y., Liu Y., Zhu D.: *J. Mater. Chem.* 15, 53 (2005).; (c) Roncali J., Blanchard P., Frère P.: *J. Mater. Chem.* 15, 1589 (2005).
- Fichou D.: *Handbook of Oligo- and Polythiophenes*, Wiley-VCH, Weinheim 1999.

REGIOSELEKTIVNĚ MONOSUBSTITUOVANÉ DERIVÁTY α -CYKLODEXTRINU

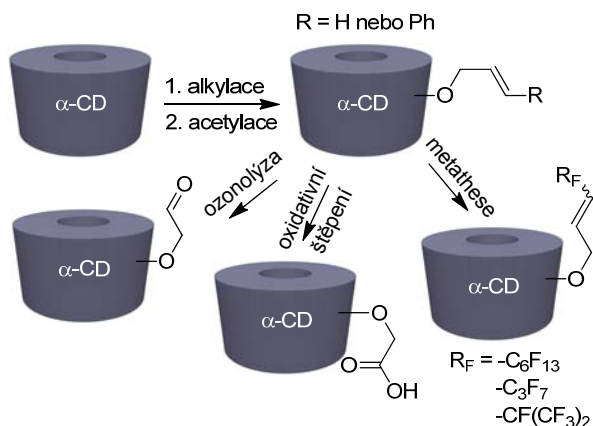
MICHAL ŘEZANKA, JINDŘICH JINDŘICH

*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta
Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 40 Praha 2
rezanka@natur.cuni.cz*

Cyklodextriny¹ jsou cyklické oligosacharidy složené z D-glukopyranosových jednotek spojených $\alpha(1\rightarrow4)$ glykosidickou vazbou, které tvoří rigidní kavitu, která je schopná tvořit inkluzní komplexy s hostujícími molekulami vhodné velikosti, tvaru a lipofility. Těto strukturální vlastnosti cyklodextrinů i jejich derivátů je hojně využíváno v chemické praxi. Aby bylo možné rozšířit využití cyklodextrinů, je nezbytné připravit jejich vhodné deriváty.

Naše skupina se zabývá převážně syntézou monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů. Velmi výhodnými skupinami pro tuto monoderivatizaci jsou allylová nebo cinnamylová skupina², jelikož obsahují dvojnou vazbu, která je široce modifikovatelná.

Náš výzkum je zaměřen na přípravu sady monosubstituovaných 2-O, 3-O a 6-O allyl nebo cinnamyl derivátů α -cyklodextrinu a jejich štěpení na formylmethyl nebo karboxymethyl deriváty. Tyto deriváty jsou vhodnými intermediáty pro další syntézu. Jako například pro syntézu derivátů α -cyklodextrinu s fluorovanými postranními řetězci³ pro biomedicinské aplikace⁴.



Tento projekt je podporován granty MSM0021620857, IAA 400550609 a KAN 200200651.

LITERATURA

1. Szejtli J.: Chem. Rev. 98, 1743 (1998).
2. Jindřich, J., Tišlerová I.: J. Org. Chem. 70, 9054 (2005).
3. Řezanka, M., Eignerová, B., Jindřich, J., Kotora, M.: Eur. J. Org. Chem. v tisku.
4. Abła M., Durand G., Pucci B. J.: Org. Chem. 73, 8142 (2008).

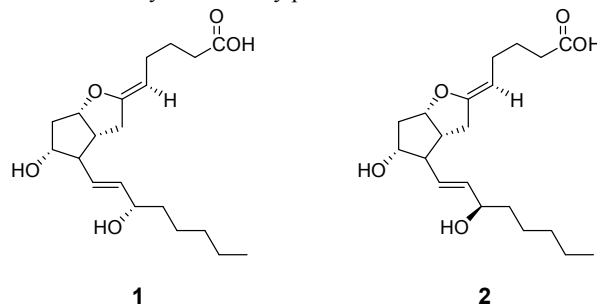
SYNTEZA 15-EPI-PROSTACYKLINU

MICHAL SEDLÁK, IVAN VESELÝ

*CaymanPharma s. r. o., ul. Práce 657, 277 11 Neratovice
michal.sedlak@caymanpharma.cz*

Při registraci našeho výrobku epoprostenol sodná sůl byl u japonského a norského úřadu vznesen požadavek, abychom prokázali přítomnost 15-epimeru jakožto potenciální nečistoty při syntéze prostacyklinu.

V sedmi krocích byl syntetizován 15-epimer prostacyklinu (**2**), který je potenciálním kontaminantem námi vyráběného léčiva (API) Epoprostenolu (**1**). Referenční standard nečistoty ve formě sodné soli byl použit pro kvalifikaci analytické metody pro kontrolu API.



LITERATURA

1. Bowman P. B., Hartman P. A.: J. Chromatogr. 291, 283 (1984).

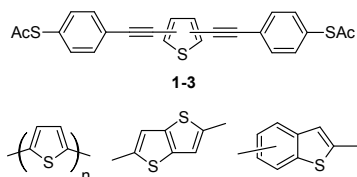
PŘÍPRAVA NOVÝCH HETEROAROMATICKÝCH SLOUČENIN A JEJICH CHARAKTERIZACE Z HLEDISKA MOLEKULÁRNÍ VODIVOSTI

ARNOŠT SEIDLER^{a,b}, IVO STARÝ^a, JIŘÍ SVOBODA^b

*^aÚstav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6; ^bÚstav organické chemie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6
Arnost.Seidler@vscht.cz*

Současný trend elektronické technologie křemíkových čipů se dostává do oblasti navrhování funkčních prvků molekulární velikosti¹. V této oblasti elektrotechnologie jsme omezeni určitou minimální limitní velikostí funkčních prvků využívajících křemíkových materiálů. Nehledě na vodivé organické polymery a organické tenkovrstvé tranzistory² se zde objevuje novodobá myšlenka využití jednomolekulové elektrotechniky³, která je založena na principu použití jedné molekuly jako elektrického vodiče. Elektrická vodivost jedné molekuly se dá měřit koordinací této molekuly mezi dva ostré hroty kovového mechanicky kontrolovatelně přetrženého vodiče (MCBs = mechanically controllable break-junction)^{4,5}. Jako kovový vodič se využívá zlato a pro koordinaci molekuly ke kovu se nejčastěji zavádějí do molekuly dvě thiolové funkční skupiny.

V rámci projektu připravujeme nové typy vodivých materiálů, které obsahují různorodě substituované heteroaromatické jádro se dvěma thiolovými terminálními funkčními skupinami (Obr. 1). Důležitou podstatou připravovaných látek je to, aby kotvící atomy síry byly propojeny konjugovaným systémem vazeb.



Obr. 1. Modelové materiály 1-3 na bázi disubstituovaného thiofenu a další centrální jádra

Molekulární vodivost připravených materiálů bude studována metodou MCBs.

Projekt byl financován z účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum (MŠMT č. 21/2010) a projektu GAČR 202/09/0047.

LITERATURA

1. *Functional Organic Materials* (Eds.: T. J. J. Müller, U. H. F. Bunz), Wiley-VCH, Weinheim 2007.
2. *Organic Electronics* (Ed.: H. Klauk), Wiley-VCH, Weinheim 2006.
3. Joachim C., Gimzewski J. K., Aviram A.: *Nature* 408, 541 (2000).
4. Scheer E., Agraït N., Cuevas J., Yeyati A. L., Ludophk B., Martín-Rodero A., Bollinger G. R., van Ruitenbeek J. M., Urbina C.: *Nature* 394, 154 (1998).
5. Reichert J., Ochs R., Beckmann D., Weber H. B., Mayor M., van Löhneysen H.: *Phys. Rev. Lett.* 88, 176804 (2002).

SADDLEQUAT: HELQUAT PŘISTIŽENÝ NA RACEMIZAČNÍ CESTĚ

LUKÁŠ SEVERA, LOUIS ADRIAENSSENS, JAN VÁVRA, IVANA CÍSAŘOVÁ, DUŠAN KOVAL, VÁCLAV KAŠIČKA, FILIP TEPLÝ*

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

V naší skupině byla nedávno vyvinuta robustní syntéza nové skupiny helikálních dikationů, tzv. helquatů^{1,2}, která je založena na [2+2+2] cykloisomeraci dikationických triynů.

V tomto příspěvku se budu zabývat jednou anomálií, kdy při [2+2+2] cykloisomeraci triynu **1** nevzniká pouze helquat **2**, ale i jeho diastereoisomer **3** (Schéma 1). Kapilární elektroforéza s chirálním selektorem³ ukázala, že se jedná o dvě chirální látky. Tyto dvě látky, z nichž helquat **2** je termodynamickým produktem, byly od sebe separovány.

Pomocí NMR analýzy byla se značnou jistotou potvrzena hypotéza, že se jedná o isomery v helikální (helquat **2**) a sedlové konformaci (saddlequat **3**). Saddlequat **3** se podařilo rozštěpit na enantiomery³ a rentgenostrukturní analýza jednoznačně potvrdila jeho totožnost a absolutní konfiguraci. Opticky čistý saddlequat **3** byl při 100 °C v DMSO konvertován na opticky čistý helquat **2**. Absolutní konfigurace takto vzniklého helquatu **2** byla potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy.

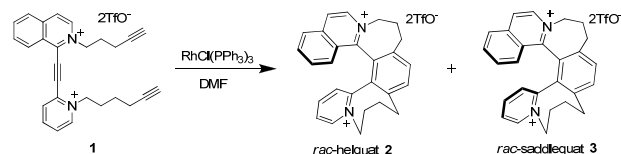


Schéma 1. [2+2+2] Cykloisomerace triynu za vzniku směsi sedla a helixu

Na závěr lze říci, že byl charakterizován saddlequat **3** jako unikátní chirální sedlový intermediát na racemizační cestě mezi pravotočivým a levotočivým helquatem **2**.

Tato práce vznikla za podpory GAČR 203/09/1614 a UOCHB AVČR v.v.i. (ZA 055 0506).

LITERATURA

1. Adriaenssens L., Severa L., Šalová T., Císařová I., Pohl R., Šaman D., Rocha S.V., Finney N.S., Pospíšil L., Slaviček P., Teplý F.: *Chem. Eur. J.* 15, 1072 (2009).
2. Severa L., Adriaenssens L., Vávra J., Šaman D., Císařová I., Fiedler P., Teplý F.: *Tetrahedron* 66, 3537 (2010).
3. Severa L., Koval D., Novotná P., Ončák M., Sázelová P., Šaman D., Slaviček P., Urbanová M., Kašička V., Teplý F.: *New J. Chem.* 34, 1063 (2010).

SYNTÉZA, STRUKTURNÍ CHARAKTERIZACE A ELEKTROCHEMICKÉ CHOVÁNÍ ANIONTOVÉHO HEXAVANADIČNANU MODIFIKOVANÉHO FERROCENOVÝMI SKUPINAMI

JIŘÍ SCHULZ, RÓBERT GYEPES, IVANA CÍSAŘOVÁ, PETR ŠTĚPNIČKA*

Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Katedra anorganické chemie, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2
stepnic@natur.cuni.cz

Polyoxometaláty přechodných kovů tvoří skupinu strukturně různorodých molekulových oxidů¹. Obrovské množství jejich proměnlivých strukturních motivů, složení a velikostí klastrů vede k celé řadě zajímavých vlastností, které mohou být dále cíleně modifikovány prostřednictvím inzerce heteroatomů. Některé polyoxometaláty tak mohou vykazovat luminiscenci, neobvyklé magnetické chování či redoxní vlastnosti². Atomy kyslíku ve struktuře klastrů mohou být navíc nahrazeny celou řadou kyslíkatých, dusíkatých či siričných donorů³. Do molekul polyoxometalátů tak lze poměrně snadno zavádět nové fragmenty⁴.

Tento příspěvek se zaměřuje na syntézu a charakterizaci nového hexavanadičnanového aniontu se složením $[V_6O_{13}\{(OCH_2)_3C(CONHFc)\}]^{2-}$ (schéma 1; Fc = ferrocenyl), který je modifikován dvěma elektrochemicky aktivními ferrocenovými jádry⁵. Příprava, strukturální charakterizace a studie elektrochemického chování této sloučeniny je prezentována společně s výsledky teoretických výpočtů.

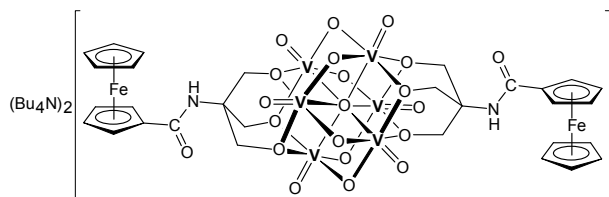


Schéma 1

Tato práce vznikla za finanční podpory MŠMT ČR (projekt LC 06070) a Grantové agentury UK (projekt 69309).

LITERATURA

1. Long D.-L., Burkholder E., Cronin L.: Chem. Soc. Rev. 36, 105 (2007).
2. (a) Ito T., Yashiro H., Yamase T.: Langmuir 22, 2806 (2006). (b) Muller A., Sessoli R., Krickmeyer E., Bolgge H., Meyer J., Gatteschi D., Pardi L., Westphal J., Hovemeier K., Rohlfing R., Dolring J., Hellweg F., Baugholt C., Schmidtman M.: Inorg. Chem. 36, 5239 (1997).
3. Chen Q., Goshorn D. P., Scholes C. P., Tan X.-L., Zubieta J.: J. Am. Chem. Soc. 114, 14667 (1992).
4. Han J. W., Hardcastle K. I., Hill C. L.: Eur. J. Inorg. Chem. 2006, 2598.
5. Schulz J., Gyepes R., Císařová I., Štěpnička P.: New. J. Chem., doi: 10.1039/C0NJ00421A (2010).

FLUOROVÉ TRIPYRAZOLYLMETHANOVÉ LIGANDY A JEJICH KOMPLEXY

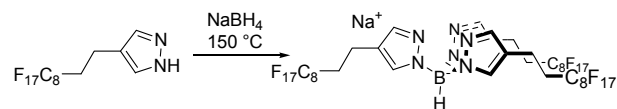
VERONIKA SKALICKÁ, MARIE DYMIČOVÁ, MARTIN SKALICKÝ, JAROSLAV KVÍČALA

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
veronika.skalicka@vscht.cz

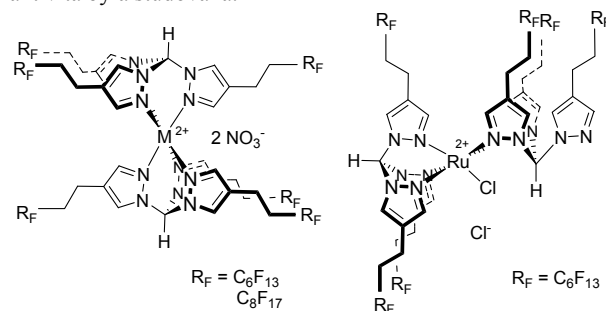
Tripyrazolylmethany jsou neutrální uhlíkatá analoga tripyrazolylborátů. Tyto ligandy komplexují téměř všechny kationty kovů^{1,2} a hrají tak důležitou roli v koordinační chemii. S cílem získat nové komplexy s fluorovými vlastnostmi jsme studovali připojení polyfluoralkylovaného řetězce do polohy 4 pyrazolových jader tripyrazolylmethanu a tripyrazolylborátu.

Klíčovou reakcí v syntéze byla Heckova reakce (perfluoralkyl)ethenu s tritylovou skupinou chráněným 4-jodpyrazolem, která byla optimalizována s využitím různých bází a fosfanových ligandů. Následná deprotektace a hydrogenace vedla ke klíčovému intermediátu, využitému k syntéze tris {4-[2-(perfluoralkyl)ethyl]pyrazol-1-yl}methanu. Reakcí

fluorovaného intermediátu v tavenině s $NaBH_4$ jsme získali tris {4-[2-(perfluoralkyl)ethyl]pyrazol-1-yl}borát.



Ligandy byly použity pro modelové komplexační reakce s dusičnany kovů. Úspěšně tak byly připraveny sendvičové komplexy s mědí, kobaltem a niklem. Dále byl reakcí s chloridem ruthenitým získán komplex, jehož katalytická aktivita byla studována.



Děkujeme Ministerstvu školství, mádeže a tělovýchovy (projekt KONTAKT ME09114-ME857, Výzkumné centrum LC 06070, Výzkumný záměr číslo 6046137301) za finanční podporu.

LITERATURA

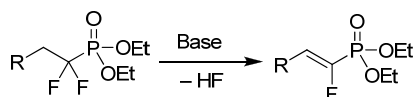
1. Pettinari C., Pettinari R: Coord. Chem. Rev. 249, 525 (2005).
2. Trofimenko S.: Chem. Rev. 93, 943 (1983).

STEREOSELECTIVE PREPARATION OF (E)-1-FLUOROVINYLPHOSPHONATES FROM 1,1-DIFLUOROPHOSPHONATES

PETR BEIER*, ANTON SLAZHNEV, PRABHAKAR CHERKUPALLY

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

Formation of 1-fluorovinylphosphonates was achieved from 1,1-difluorophosphonates by hydrogen fluoride elimination using different bases. In cases of EtONa and CF_3CH_2ONa good results were obtained. It was discovered that only *E*-isomer of 1-fluorovinylphosphonates is formed after elimination with any base (Scheme 1). The method is superior to that published in literature based on addition of carbanion derived from fluorobisphosphonate to aldehydes or ketones followed by Horner elimination^{1–3}.



Scheme 1

LITERATURE

- Blackburn M. G., Parrat J.K.: J. Chem.Soc., Chem. Commun. 1982, 1270.
- Blackburn M. G., Parrat J.K.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1986, 1417.
- Jorga B., Eymery F., Savignac F.: Tetrahedron Lett. 39, 4477 (1998).

FOTOCHEMIE 2-METHYL-4-HYDROXYFENACYLŮ

PETER ŠEBEJ^{a,b}, RICHARD S. GIVENS^b, PETER KLÁN^{a,*}

^aÚstav chemie, PFF, Masarykova Univerzita, 625 00 Brno-Bohunice, a RECETOX, MU, 625 00 Brno-Bohunice, ^bDept Chem., Univ. Kansas, 1251 Wescoe Hall Dr., 66045 Lawrence, USA
klan@sci.muni.cz, sebej@mail.muni.cz

Fenacilové fotolabilní chránící skupiny¹ náležejí široké uplatnění v chemii a biochemii². 2,5-Dimethylfenacilové³ a 4-hydroxyfenacilové⁴ skupiny byly intenzivně zkoumány v posledním desetiletí, jelikož odštěpují různé odstupující skupiny s velmi dobrým chemickým i kvantovým výtěžkem.

V této práci byla připravena série 2-methyl-4-hydroxyfenacil esterů **1**. V závislosti na vlastnostech prostředí (např. na přítomnosti vody v rozpouštědle) vede jejich fotolýza, vedle kvantitativního odštěpení volné kyseliny (HX), buď k přesmyku na fenylacetovou kyselinu **2** nebo ke tvorbě cyklizačního produktu **3** (Schéma). Mechanismus pozorované dichotomie fotochemické transformace 2-methyl-4-hydroxyfenacilového chromoforu se nyní studuje pomocí laserové zábleskové spektroskopie.

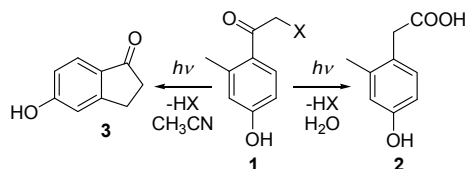


Schéma. V závislosti na prostředí může fotoiniciovaná reakce 2-methyl-4-hydroxyfenacylu poskytovat různé produkty.

Tato práce vznikla za podpory grantů GA ČR 203/09/0748, AMVIS (ME09021) a EU ((CETOCOEN, CZ.1.05/2.1.00/01.0001; administrován MŠMT ČR).

LITERATURA

- Greene T.W., Wuts P.G.M.: *Protective groups in organic synthesis*, 3. vyd., John Wiley & Sons, New York 1999.
- Klán P., Wirz J.: *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*, 1. vyd.; John Wiley & Sons., Chichester 2009.

- (a) Klán P., Zabadal M., Heger D.: Org. Lett. 2, 1569 (2000); (b) Pelliccioli A. P., Klán P., Zabadal M., Wirz J.: J. Am. Chem. Soc. 123, 7931 (2001).
- (a) Park C. H., Givens R. S.: J. Am. Chem. Soc. 119, 2453 (1997); (b) Stensrud K., Noh J., Kandler K., Wirz J., Heger D., Givens R. S.: J. Org. Chem. 74, 5219 (2009)

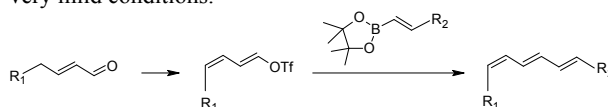
NEW METHODS FOR THE PREPARATION OF INSECT SEX PHEROMONES

PETR ŠEBESTA, ULLRICH JAHN

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS CR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Prague 6
sebesta@uochb.cas.cz

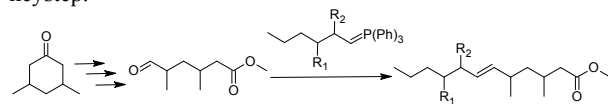
Synthetically prepared sex pheromones are important as reference samples to analyze natural sex pheromones, help to study insect behaviour, and facilitate to explain biosynthetic pathways.

One essential component of *Manduca sexta* sex pheromone was determined as (10*E*,12*E*,14*Z*)-hexadeca-10,12,14-trienal. We developed a new one-pot method for the synthesis *E,E,Z*-trienes using new *E,Z*-dienyl triflates from *trans*- α,β -unsaturated aldehydes. Palladium-catalyzed cross-coupling with pinacol *trans*-vinylboronates proceeds under very mild conditions.



Many other *E,E,Z*-trienes and *E,Z*-dienes were synthesized in reasonable yield and good stereoselectivity using this method.

Only very scarce information is available about the sex pheromone of *Strepsiptera*. The pheromonal activity was assigned to a double or triple methyl-branched saturated C₁₅-aldehyde, no further information except that two of the branches are in 3 and 5 position is available. For a most modular approach the Wittig reaction was chosen as the keystep.



R₁ = H, Me

R₂ = H, Me

This approach allows us to synthesize all possible enantiomers, which can be used for biological activity tests.

REFERENCES

- Doolittle R.E., Braham A., Tumlinson J.H.: J. Chem. Ecol. 16, 1131 (1990).
- Cahiez G., Habiak V., Gager O.: J. Org. Chem. 73, 6871 (2008).

3. Chow S., Fletcher M. T., Lambert L. K., Gallagher O. P., Moore C. J., Cribb B. W., Allsopp P. G., Kitching W.: J. Org. Chem. 70, 1808 (2005).

POUŽITÍ DERIVÁTŮ THIAZOLIDINKARBOXYLOVÉ KYSELINY PŘI SYNTÉZE PROBLÉMOVÝCH SEKVENCÍ Z PRIONOVÉHO PROTEINU

JAROSLAV ŠEBESTÍK, ZBIGNIEW ZAWADA, MARTIN ŠAFAŘÍK, JAN HLAVÁČEK

Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, vvi, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha
jsebestik@seznam.cz

Prionové proteiny jsou považovány za původce neurodegenerativních onemocnění, jako je srbivka ovčí, nemoc šílených krav, Creutzfeldt-Jakobova nemoc, její nová varianta aj¹. Peptid odvozený od sekvence lidského proteinu 106-126, je považován za jednu z nejobtížnějších sekvencí pro syntézu peptidů s využitím Fmoc/tBu strategie². L-4-thiazolidin karboxylová kyselina se používá k syntéze peptidů a proteinů jako chráněný derivát N-terminálního cysteinu³ a je komerčně dostupná. V naší práci jsem srovnali přístup k syntéze výše zmíněného peptidu s využitím nativní chemické ligace a desulfurizace s přístupem nahrazujícím každé reziduum alaninu v peptidové sekvenci za L-4-thiazolidin karboxylovou kyselinu (H-Thz-OH). Syntetizovaný peptid obsahoval 6 reziduí Thz, které byly otevřeny pomocí NH₂OCH₃ a následně desulfurizovány. Tato syntéza využila H-Thz-OH jako prolinový synthon H-Ala-OH. O prolinových reziduích je známo, že indukci polyprolin II helixu zabraňují vodíkovým interakcím rostoucích peptidů a tím potlačují nežádoucí agregaci během syntézy. Omezení agregace amyloidních sekvencí vede k hydrofilnějším peptidům, které lze snadno separovat s využitím HPLC.

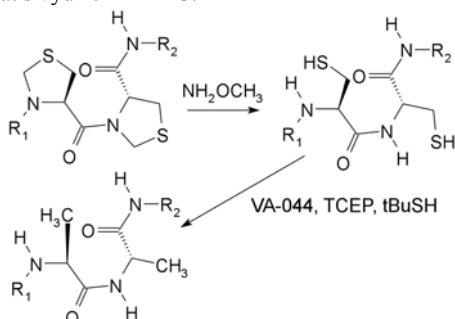


Schéma 1. Thiazolidinkarboxylová kyselina jako synthon alaninu.

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203-07-1517 a výzkumného záměru Z40550506.

LITERATURA

1. Prusiner S. B.: PNAS USA 95, 13363 (1998).
2. Jobling M., Barrow C., White A., Masters C., Collins S., Cappai R.: Lett. Pept. Sci. 6, 129 (1999).

3. Bang D., Kent S. B. H.: Angew. Chem. Int. Ed. 43, 2534 (2004).

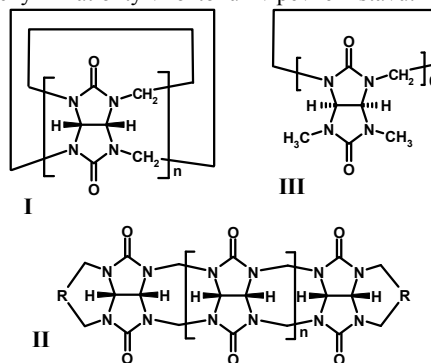
SUPRAMOLEKULÁRNÍ HOSTITELSKÉ MOLEKULY VYCHÁZEJÍCÍ Z GLYKOLURILU

VLADIMÍR ŠINDELÁŘ*, MAREK ŠTANCL, JAN ŠVEC, VÁCLAV HAVEL

Ústav chemie, Masarykova Univerzita, Kamenice 5, Brno 625 00
sindelar@chemi.muni.cz

Glykolurily a jejich deriváty jsou základními kameny pro stavbu supramolekulárních hostitelských molekul, jako jsou molekulární klipsy a sférické objekty. Nejznámějšími hostitelskými molekulami vycházejícími z glykolurilu jsou však cucurbit[*n*]urily (I)¹. Jedná se o makrocyclické molekuly, ve kterých je *n* glykolurilových jednotek propojeno 2*n* methylenovými můstky. Cucurbit[*n*]urily tvoří stabilní komplexy s organickými kationty, jako jsou amoniové a pyridiniové soli. Je zkoumáno jejich použití v řadě oborů zahrnujících čištění odpadních vod, dopravování léčiv, katalýzu, chromatografii či nanotechnologie. Hlavní limity použití cucurbit[*n*]urilů jsou: (i) nerozpustnost v organických rozpouštědlech a nízká rozpustnost ve vodě; (ii) obtížná modifikace struktury makrocycklů.

V jednom z našich projektů se proto zabýváme kontrolovanou přípravou glykolurilových oligomerů (II) a jejich transformací do makrocyclické struktury. Tento postup nám umožní zavést funkční skupiny na povrch makrocycklů a zároveň zvýšit jejich rozpustnost. V přednášce bude prezentována selektivní příprava glykolurilových dimerů² a trimerů³. Budou také diskutovány jejich schopnosti chovat se jako supramolekulární hostitelské molekuly a tvořit komplexy s organickými kationty v roztoku i v pevném stavu.



Dalším tématem naší výzkumné skupiny je příprava nových makrocyclických molekul vycházejících z glykolurilu. Druhá část přednášky bude proto věnována prezentaci zcela nové sloučeniny - bambus[6]urilu (III)⁴, kterou jsme v nedávné době připravili. Tato sloučenina je unikátní nejen svou strukturou významně se lišící od cucurbit[*n*]urilů, ale také svými vlastnostmi. Chová se totiž jako receptor aniontů, které

váže s vysokou afinitou a selektivitou. Široký aplikační potenciál této sloučeniny bude také diskutován.

Tato práce vznikla za podpory GAČR (grant P207/10/0695) a Evropské unie (CETOCOEN, CZ.1.05/2.1.00/01.0001; spravovaný MŠMT ČR).

LITERATURA

1. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 4844 (2005).
2. Stancl M., Necas M., Taraba J., Sindelar V.: *J. Org. Chem.* 73, 4671 (2008).
3. Stancl M., Hodan M., Sindelar V.: *Org. Lett.* 11, 4184 (2009).
4. Svec J., Necas M., Sindelar V.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 2378 (2010).

CROSS-METATHESE ALLYL-KARBORANŮ S ALLYL- β -CYKLODEXTRINŮ

IVAN ŠNAJDR^a, ZBYNĚK JANOUŠEK^b, JINDŘICH JINDŘICH^a, MARTIN KOTORA^{a,c,*}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, 128 43 Praha 2; ^bÚstav anorganické chemie AV ČR, v.v.i., Husinec-Řež 1001, 250 68 Řež; ^cÚOCHB AV ČR, v.v.i., 166 10 Praha 6 snaji0aa@natur.cuni.cz, kotora@natur.cuni.cz

Cyklodextriny jsou látky přírodního původu široce používané ve farmaceutickém průmyslu například jako solubilizátory pro lipofilní látky, stabilizátory pro fotosenzitivní léčiva a také jako nosiče pro řízené uvolňování léčiv¹. Karborany jsou sloučeniny obsahující velké množství atomů boru, a proto jsou používány jako nosiče atomu ¹⁰B při protinádorové terapii (borová neutronová zachytová terapie, BNCT)². Náš cílem je spojení těchto dvou sloučenin pomocí cross-metateze alkenů³ katalyzované karbenovými komplexy ruthenia (Schéma 1).

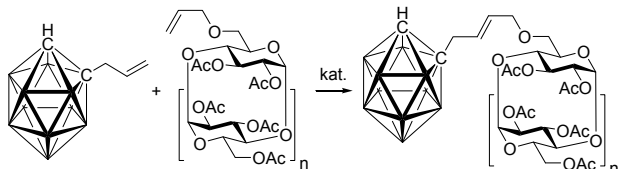


Schéma 1.

Jako modelové látky byly použity různé druhy per-Ac-monoallyl- β -cyklodextrinů a různé allyl-karborany. Jako katalyzátor se osvědčil Hoveyda-Grubbsův katalyzátor druhé generace. Reakce probíhaly s uspojitými výtežky.

Tato práce vznikla za podpory Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT (projekt č. 1M0508) a grantové agentury AVČR (projekt č. IAA 400 550 609).

LITERATURA

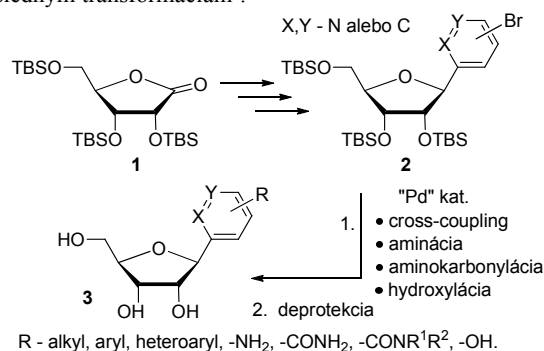
1. Hirayama F., Usami M., Komara K., Uekama K.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 5, 23 (1997).
2. Hawthorne M. F., Madema A.: *Chem. Rev.* 99, 3421 (1999).
3. Chatterjee, A. K., Choi, T.-L., Sanders, D. P., Grubbs, R. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 11360 (2003).

MODULÁRNA SYNTÉZA FENYL- A PYRIDÍN-C-RIBONULKEOZIDOV

MARTIN ŠTEFKO, MICHAL HOCEK*

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Gilead Sciences & UOCHB Výzkumné Centrum, 166 10 Praha 6 stefko@uochb.cas.cz, hocek@uochb.cas.cz

C-nukleozidy představují potenciálně zajímavou skupinu látek charakterizovanou nahrazením labilní C-N vazby, chemicky a enzymaticky stabilnější C-C vazbou. Súčasně syntetické přístupy sa vo väčšine prípadov vyznačujú nedostatočnou anomerickou selektivitou, nízkymi výťažkami a nutnosťou optimalizovať syntézu každého nového C-nukleozidu¹. Z uvedených dôvodov sa v súčasnej dobe zaoberáme vývojom modulárnej syntézy, založenej na príprave multigramového množstva univerzálneho intermediátu a jeho následným transformáciam².



Adícia príslušne lítiovaného brómfenylu alebo brómopyridínu na TBS-chránený ribonolaktón **1** a následná redukcia vzniknutého hemiketálu poskytne 1-β-brómfenyl- alebo 1-β-brómopyridín-C-ribonolaktón **2**. Tieto boli pomocou paládiom katalyzovaných aminácií, hydroxylácií, aminokarbonylácií a cross-coupling reakcií a následným štiepením chrániacich funkčných skupín prevedené na sériu voľných 1-β-(alkyl-, aryl-, amino-, hydroxyl-, karbamoyl- a heteroarylfenyl^{2c,2d} alebo -pyridín^{2e})-C-ribonolaktónov **3**.

Táto práca je súčasťou výskumného projektu Z4 055 905, podporovaná centrom pre biomolekuly a komplexné molekulárne systémy (LC 512), Grantovou agentúrou AVCR (IAA400550902) a Gilead science, Inc. (Foster City, CA).

LITERATÚRA

1. Štambaský J., Hocek M., Kočovský P.: *Chem. Rev.* 109, 6729 (2009).

2. (a) Urban M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: *J. Org. Chem.* 71, 7322 (2006); (b) Joubert N., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: *J. Org. Chem.* 72, 6797 (2007); (c) Štefko M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 1689. (d) Štefko M., Pohl R., Hocek M.: *Tetrahedron* 65, 4471 (2009); (e) Štefko M., Slavětínská L., Klepetářová B., Hocek M.: *J. Org. Chem.* 75, 442 (2010).

DIELSOVA-ALDEROVA REAKCE CHIRÁLNÍCH NITROAKRYLÁTŮ S 1-ALKOXYDIENY

ONDŘEJ ŠTĚPÁNEK^{a,b}, MARTIN DRAČÍNSKÝ^b, BARBARA EIGNEROVÁ^{a,b}, 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, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6 dravec@mail.com, kotora@natur.cuni.cz

Dielsova-Alderova reakce nitropropenoátů s dieny představuje jeden z přístupů k syntéze regioselektivně substituovaných cyklohexenů. Kupodivu enantioselektivní varianta této reakce, která otevírá cestu k asymetricky substituovaným cyklohexenům, zůstává i dnes spíše neprobádanou oblastí. Vzhledem k množství sloučenin, strukturně odvozených od chirálních cyklohexenů (např. Tamiflu¹, karbaanalogy sacharidů atd.) je tato metoda synteticky velmi zajímavá.

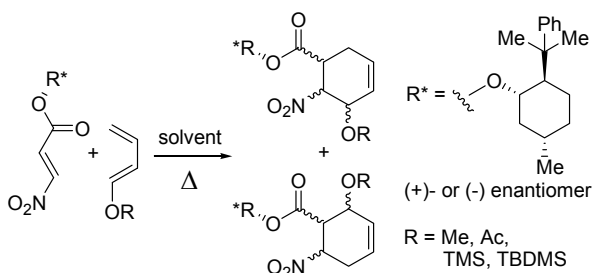


Schéma 1

Zaměřili jsme se na asymetrickou Dielsovu-Alderovu reakci nitroakrylátu, nesoucího pomocnou chirální skupinu, s 1-alkoxydiény. Přestože je možný vznik celkem až osmi stereoisomerů při takovémto typu reakce (Schéma 1), je vzhledem k strukturním rysům obou reaktantů (sterickým a elektronickým) preferován vznik pouze dvou z nich². Dále bude diskutován vliv reakčních podmínek na poměr stereoisomerních produktů a asymetrickou indukci.

Tato práce vznikla za podpory grantu MSM0021620857, Z40550506 a SVV 261205/2010.

LITERATURA

1. Farina V.; Brown J. D.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 7330 (2006).

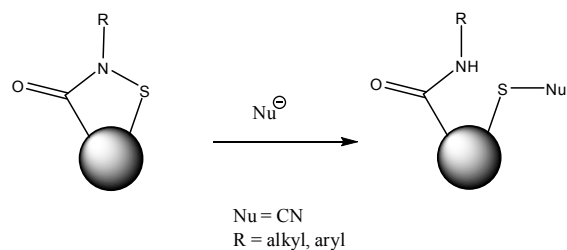
2. Kakushima M.; Scott D. J.: *Can. J. Chem.* 57, 1399 (1979).

FUNCTIONAL POLYMERS. PREPARATION AND REACTIVITY

IVA ŠTIBINGEROVÁ^a, ADAM HENKE^a, ALI EVREN OZCAM^b a JIRÍ ŠROGL^{a,*}

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, ASCR, 166 10 Prague 6, ^bNorth Carolina State University, Dept Chem. & Biomol. Eng, 911 Partners Way, Campus Box 7905, Raleigh, NC 27695-7905 jsrogl@uochb.cas.cz

The ability of benzoisothiazolones to remove ions from water has been research topic of our group. After experimental proving the effect we focused on chemistry of sulfur containing units immobilized on the polymer matrix. Poly (*N,N'*-dimethylamino-2-ethyl methacrylate) (PDMAEMA) is suitable for these experiments due to its ability to form polycationic species. PDMAEMA was synthesized via free radical polymerization. Quaternary PDMAEMA salt was obtained by the reaction of tertiary amine group with benzoisothiazolone agent, which is able to scavenge cyanide ions from water.



Scheme 1.

This work was supported by the Czech Academy of Sciences (M200550908).

REFERENCE

1. Wagner E. S., Davis E.D.: *J. Am. Chem. Soc.* 88, 7 (1966).

PHYTOSTEROLS: UNITS FOR THE SYNTHESIS OF SUPRAMOLECULES

JANA ŠUSTEKOVÁ^{a,b}, ZDENĚK WIMMER^a, PAVEL DRAŠAR^b

^aInstitute of Experimental Botany AS CR, Isotope Laboratory, Videňská 1083, 142 20 Praha 4; ^bInstitute of Chemical Technology, Technická 5, 160 28, Praha 6 wimmer@biomed.cas.cz; Jana.Sustekova@vscht.cz

In my work I have dealt with the synthesis of phytosterol conjugates with substances that contain nitrogen in their molecules. The physico-chemical properties of the prepared conjugates were subsequently studied. Stigmasterol was chosen for its commercial availability as a representative of phytosterols. To prepare synthetic intermediates, hemiesters of stigmasterol, anhydrides of selected short dicarboxylic acid were employed as convenient reagents. Reactions were conducted in pyridine and were catalyzed by DMAP (obtained yields of the products up to 93 %). Prepared hemiesters reacted with both respective enantiomerically pure forms of phenylalanine methyl ester. The incurred bond in the prepared conjugates was the amide bond. Dichloromethane was used as solvent and DMAP and DCC were employed as catalysts (obtained yields of the products more than 90 %)¹.

Another possibility to design conjugates of phytosterols with nitrogen containing compounds is to use ω -haloesters. In such a case, the target conjugate does not bear any ester functionality. This arrangement is favorable for subsequent easy reduction of the amide bond in the conjugate into the secondary amine, which functionality may be important for potential pharmacological effect of the target compound.

The physico-chemical properties of the prepared conjugates of stigmasterol with methyl esters of selected amino acids have been studied by measuring the UV spectra in acetonitrile / water or ethanol / water. The concentration of both solvents ranged from 100 % to 100 % acetonitrile / water and ethanol from 100 % to 100 % water. The compounds proved their potential for self-assembly. Changes in the position and intensity of the UV maxima were observed. Even two of the prepared compounds proved their potential in forming gels.

A financial support through the project 2B06024 (SUPRAFYT) from the Ministry of Education of the Czech Republic is gratefully acknowledged.

REFERENCE

- Šusteková J.: *Bakalářská práce*, VŠCHT v Praze (2009).

SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE BAMBUS[6]JURILU

JAN ŠVEC, VLADIMÍR ŠINDELÁŘ

*Ústav chemie, Masarykova Univerzita, Kamenice 5,
625 00 Brno
sindelar@chemi.muni.cz*

Bambus[6]juril se skládá ze šesti glykolurilových jednotek, které jsou vzájemně propojeny řadou methylenových můstků¹. Glykolurilové jednotky zauímají alternující konformaci. Vzniklý makrocyklus má tvar trubičky, kterou lze připodobnit k části bambusového stvolu, odtud vznikl název bambus[6]juril.

Bambus[6]juril jsme připravili reakcí 2,4-dimethylglykolurilu s formaldehydem v 5,4 M-HCl při laboratorní teplotě. Chloridový aniont slouží při makrocyklické reakci jako templát. Po izolaci makrocyklu zůstává aniont uvnitř

makrocyklu a vzniká tak vysoce stabilní 1:1 komplex. Komplex bambus[6]jurilu s interně vázaným chloridovým aniontem (nebo s řadou dalších aniontů) je dobře rozpustný ve vybraných rozpouštědlech a je v nich stabilní. Naopak prázdný bambus[6]juril, připravený z komplexu vyvázáním aniontu, se nerozpouští v žádném ze studovaných rozpouštědel. Bambus[6]juril se rozpustí až po přidání aniontu do roztoku. Tyto vlastnosti jsme využili pro stanovení asociačních konstant mezi bambus[6]jurilem a vybranými anionty.

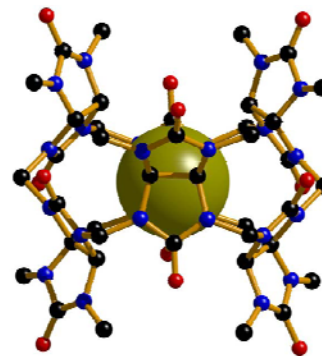


Schéma 1. Bambusuril s interně vázaným Br⁻

Tato práce vznikla za podpory GAČR (grant P207/10/0695) a Evropské unie (CETOCOEN, CZ.1.05/2.1.00/01.0001; spravovaný MŠMT ČR).

LITERATURA

- Svec J., Necas M., Sindelar V.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 2378 (2010).

FOSFINO FERROCENOVÉ AMIDY ODVOZENÉ OD AMINOKYSELIN: SYNTÉZA A POUŽITÍ V ENANTIOSELEKTIVNÍ KONJUGOVANÉ ADICI

**JIŘÍ TAUCHMAN, IVANA CÍSAŘOVÁ,
PETR ŠTĚPNIČKA***

*Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta
Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2
stepnic@natur.cuni.cz*

Organokovové sloučeniny se staly nedílnou součástí moderní organické syntézy. Téměř žádná totální syntéza se dnes neobejde bez kroku zahrnujícího nukleofilní organokovové činidlo. Mědi katalyzovaná konjugovaná adice organokovových sloučenin (organozinečnatých nebo Grignardových) na α,β -nenasycené karbonylové sloučeniny^{1,2} dnes patří mezi nejrozšířenější syntetické metody pro tvorbu C–C vazby. Použití chirálního komplexu mědi umožňuje provést katalytickou enantioselektivní verzi této reakce.

Nové chirální fosfinoferrocenové amidy nesoucí aminokyselinové pendantní skupiny prezentované v této práci³ (schéma 1) navazují na předchozí úspěšné využití podobných ligandů v katalýze a koordinační chemii⁴. Porovnání strukturních a katalytických vlastností takových hybridních

ligandů umožňují zhodnotit vliv jednotlivých molekulárních částí na průběh katalytických reakcí.

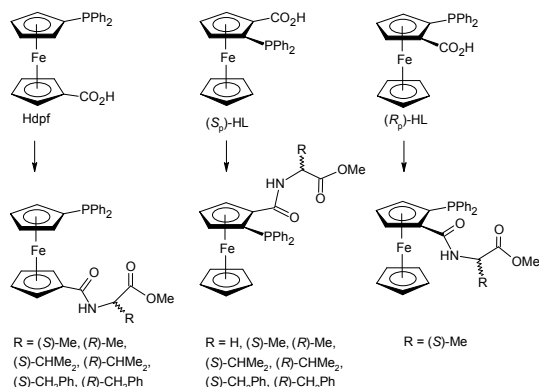


Schéma 1

Práce vznikla za podpory Grantové agentury UK (projekt č. 58009) a MŠMT (projekt LC06070).

LITERATURA

1. Harutyunyan S. R., den Hartog T., Geurts K., Minnaard A. J., Feringa B. L.: *Chem. Rev.* 108, 2824 (2008).
2. Jerphagnon T., Pizzuti M. G., Minnaard A. J., Feringa B. L.: *Chem. Soc. Rev.* 38, 1039 (2009).
3. Tauchman J., Císařová I., Štěpnička P.: *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 4276.
4. (a) Lamač M., Tauchman J., Císařová I., Štěpnička P.: *Organometallics* 26, 5042 (2007); (b) Lamač M., Císařová I., Štěpnička P.: *New J. Chem.* 33, 1549 (2009); (c) Tauchman J., Císařová I., Štěpnička P.: *Organometallics* 28, 3288 (2009).

HALOMETALACE ALKYNŮ: NEPOSTRADATELNÝ NÁSTROJ PŘI STEREOSELEKTIVNÍCH SYNTÉZÁCH ALKENŮ

TOMÁŠ TOBRMAN

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

Substituované alkeny, zejména pak tri- *I* nebo tetrasubstituované, představují zajímavý strukturální motiv, který lze najít v celé řadě přírodních látek, např. tamoxifen, ratjadon, mycolacton A atd. Dále nacházejí uplatnění jako výchozí látky např. pro hydrogenace, epoxidace a celé řady dalších procesů, nebo materiály vykazující zajímavé fyzikálně-elektronické vlastnosti.

Není proto překvapující, že značná pozornost chemické veřejnosti je věnována stereoselektivním syntézám zejména trisubstituovaných alkenů¹. V zásadě lze využít několik postupů pro jejich přípravu (Schéma 1). Snad nejznámější variantou je Wittigova, respektive Horner-Wadsworth-Emmons reakce. Nevýhodou této reakce je v některých

případech nízká selektivita². Teprve s rozvojem chemie přechodných kovů byl zaznamenán bouřlivý vývoj v syntéze trisubstituovaných alkenů. Například karbometalace alkyňů, regioselektivní „cross-coupling“ reakce 1,1-dihalogenalkenů nebo cross-metathesa alkenů a jiné umožnily snadný přístup k celé řadě trisubstituovaných alkenů s různorodým stupněm stereoselektivity. Další metodiku představuje reakce terminálních alkyňů s haloborany (haloborace), která byla poprvé publikována³ v roce 1964. Obdobně jako hydroborace, haloborace alkyňů probíhá stereoselektivně jako *syn*-adice. Vzniklé intermediáty **2** lze následně v kombinaci především s Pd-katalyzovanými „cross-coupling“ reakcemi převést na pestrou škálu (*Z*)- nebo (*E*)-trisubstituovaných alkenů.

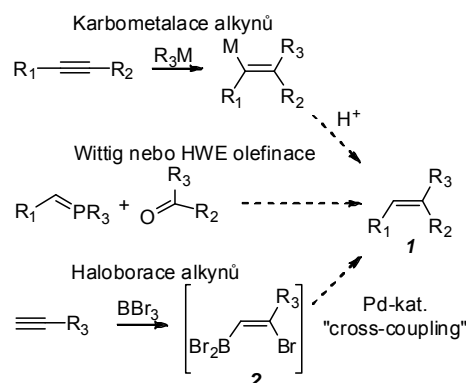


Schéma 1. Vybrané přístupy pro syntézu trisubstituovaných alkenů

Přednáška uvede přehled současného stavu problematiky syntézy trisubstituovaných alkenů včetně vlastních výsledků na poli haloborace a její aplikace v syntézách přírodních látek.

Tato práce vznikla za podpory grantu MSM 6046137301.

LITERATURA

1. (a) Reiser O.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 2838 (2006); b) Negishi E.-i., Huang Z., Wang G., Mohan S., Wang C., Hattori H.: *Acc. Chem. Res.* 41, 1474 (2008).
2. Marzanoff B. E., Reitz A. B.: *Chem. Rev.* 89, 863 (1989).
3. Lappert M. F., Prokai B.: *J. Organomet. Chem.* 1, 384 (1964).

PREDIKCE CHIROPTICKÝCH A SPEKTRÁLNÍCH VLASTNOSTÍ MONOSACHARIDŮ

IVAN RAICH^{*a}, KATEŘINA TOMČÁKOVÁ^a, JAKUB KAMINSKÝ^b

^aÚstav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bÚstav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
Ivan.Raich@vscht.cz

Práce se zabývá *ab initio*/DFT výpočty optických otáčivostí, ORD, IČ a NMR spekter na řadě jednoduchých, různě flexibilních monosacharidů.

Ve všech případech se zaměřuje na lepší reprezentaci rozpouštědla, ať už vylepšený CPCM implicitní solvatační model v Gaussianu 09, nebo kombinovaný QM/MM model s explicitními molekulami rozpouštědla, vycházející z MD simulací.

V případě optických otáčivostí a ORD se znovu zaměřuje¹ na vliv úrovně metody, vibračních příspěvků a vlnové délky. Zvýšená pozornost byla věnována přesnějšímu zjištění zastoupených konformerů. U IČ spekter se zabývá detailním kvalitativním a kvantitativním porovnáním vypočtených a experimentálních dat a tvorbě intramolekulárních vodíkových vazeb. V případě NMR spekter byly vyzkoušeny některé nové funkcionály a báze.

Bylo zjištěno, že rozpouštědlo hraje při výpočtech optické otáčivosti podstatnou roli a musí být zahrnuto jak ve stadiu geometrických optimalizací, tak ve vlastních výpočtech otáčivostí. Nepodařilo se však prokázat, že se rozpouštědlo kolem studovaných látek specificky strukturuje a ovlivňuje výslednou optickou otáčivost.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6046137305 a GA AV IAA400550702.

LITERATURA

1. Kaminský J., Raich I., Tomčáková K., Bouř P.: J. Comput. Chem. 31, 2213 (2010).

NOVÉ TYPY LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ NA BÁZI KYSELINY 3-HYDROXYSKOŘICOVÉ

JIŘÍ TŮMA^a, MICHAL KOHOUT^a, VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, MILADA GLOGAROVÁ^b, DAMIAN POCIECHA^c

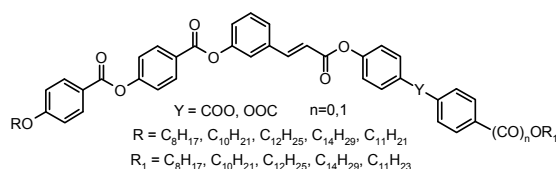
^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, 166 28 Praha 6;

^bFyzikální ústav AVČR, 182 21 Praha 8; ^cChemistry department, Warsaw University, Al. Zwirky i Wigury 101, 02-089 Warsaw, Poland
tumaa@vscht.cz

Kapalné krystaly jsou materiály nacházející uplatnění v mnoha oborech lidské činnosti, například v zobrazovací technice či jako součást fotovodičů a elektrických senzorů. V posledních letech jsou předmětem pozorování především lomené materiály s aromatickými jádry substituovanými v polohách 1 a 3, které jeví unikátní mezomorfni chování.

V našich předchozích studiích jsme se zaměřovali na látky odvozené od 3-hydroxybenzoové a 7-hydroxynaftalen-2-karboxylové kyseliny. Nyní prezentujeme sérii nových materiálů s jádrem obsahujícím vinylovou spojku – kyselinu 3-hydroxyskořicovou (*I*).

V práci jsme se zaměřili na studium změny mezomorfniho chování s ohledem na délku terminálního alkylu, změny orientace esterové spojky Y a zavedení páté esterové spojky namísto etherové.



I

Vlastnosti připravených materiálů byly studovány optickou polarizační mikroskopií, diferenční skenovací kalorimetrií a rentgenostrukturní analýzou.

Tato práce byla podporována granty GAČR (grant č. 202/09/0047), GAAV (grant č. IAA100100911), MŠMT (projekt č. MSM6046137301) a ERDF (project No: WKP 1/1.4.3./1/2004/72/72/165/2005/U).

LITERATURA

1. Reddy R. A., Tschierske C.: J. Mater. Chem. 16, 907 (2006).
2. Kohout M., Svoboda J., Novotná V., Pocięcha D., Glogarová M., Gorecka E.: J. Mater. Chem. 19, 3153 (2009).
3. Kohout M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Baumeister U., Pocięcha D.: Liq. Cryst. 37, 987 (2010).

KOVALENTNÁ FUNKCIONALIZÁCIA POVRCHU NANODIAMANTOV

MONIKA TVRDOŇOVÁ, PETR CÍGLER, MIROSLAV LEDVINA

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
tvrdonova@gmail.com

Nanodiamanty (ND) predstavujú veľmi zaujímavý syntetický materiál, z dôvodu ich potenciálnych biologických aplikácií. Kovalentná funkcionalizácia povrchu nanodiamantov organickými molekulami zlepšuje ich biokompaktibilitu, zvyšuje ich rozpustnosť v rôznych rozpúšťadlách a zabraňuje aglomerácii¹.

Povrch komerčne dostupných nanodiamantov je pokrytý amorfným a grafitickým uhlíkom, ktorý je možné odstrániť oxidáciou ND vzduchom² pri 425 °C. Povrch takto spracovaných nanodiamantov obsahuje rôzne funkčné skupiny obsahujúce kyslík (-OH, =CO, -COOH, -CO-O-CO-, laktóny), ktoré sme monofunkcionalizovali dvoma spôsobmi (Schéma 1). Prvým je hydroxylácia povrchu pomocou Fentonovej reakcie (FeSO₄/H₂O₂/H₂SO₄)³. Vzniknuté hydroxylové skupiny sme následne modifikovali reakciou s rôznymi trietoxysilánmi. Druhým spôsobom je oxidácia ND silnými minerálnymi kyselinami (HNO₃/H₂SO₄)⁴. Reakciou ND, obsahujúcich prevažne karboxylové skupiny, s amínmi sme pripravili povrch pokrytý rozlične dlhými hydrofílnymi reťazcami.

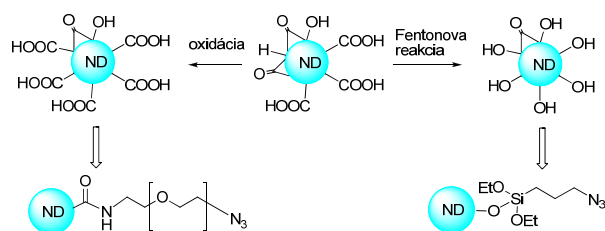


Schéma 1

Povrchovými modifikáciami sme pripravili nanodiamanty so zvýšenou hydrofilitou, obsahujúce koncovú azido skupinu, ktorú je možné ďalej funkcionalizovať pomocou klik-chemie.

Tato práca vznikla za podpory grantov GAAS ČR KAN 200100801 a 7FP DINAMO 245122.

LITERATÚRA

- Holt K. B.: Philos. Trans. R. Soc., A 365, 2845 (2007).
- Osswald S., Yushin G., Mochalin V., Kucheyev S. O., Gogotsi Y.: J. Am. Chem. Soc. 128, 11 635 (2006).
- Martín R., Álvaro M., Herance J. R., García H.: ACS Nano 4, 65 (2010).
- Chi-Cheng F., Hsu-Yang L., Kowa Ch., Tsong-Shin L., Hsiao-Yun W., Po-Keng L., Pei-Kuen W., Pei-Hsi T., Huan-Cheng Ch., Fann W.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104, 727 (2007).

ANALÝZA SILIC ČELEDI *Ranunculaceae*, ZÍSKANÝCH ZE SEMEN DRUHŮ *Delphinium consolida*, *D. elatum*, *Nigella arvensis*, *N. hispanica* A *N. nigellastrum*

IRENA VALTEROVÁ^a, KLÁRA URBANOVÁ^a, LENKA NEDOROSTOVÁ^b, LADISLAV KOKOŠKA^b

^aÚstav organickej chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6, ^bČeská zemědělská universita v Praze, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6 - Suchbát

Silice (esenciální či éterické oleje) jsou směsi těkavých látek obsažených v rostlinách. Čeleď *Ranunculaceae* zahrnuje 50 až 60 rodů a okolo 2500 druhů jednoletých až po vytrvalé rostliny, rozšířených po celém světě, zejména pak v severním mírném pásu. Některé druhy čeledi *Ranunculaceae* jsou pěstovány jako okrasné, jiné jsou známé svými léčivými účinky. Z chemického hlediska tyto druhy obsahují především alkaloidy a glykosidy, mnoho z nich je jedovatých.

V taxonomické literatuře je tato čeleď popisována jako taxon neobsahující silice¹, přestože existují práce o jejich výskytu v rodu *Nigella*²⁻⁵. Cílem práce bylo ověření přítomnosti a složení silic v semenech vybraných druhů čeledi *Ranunculaceae* (*Delphinium consolida*, *D. elatum*, *Nigella arvensis*, *N. hispanica* a *N. nigellastrum*). Silice, získané hydrodestilací semen těchto rostlin, byly analyzovány plynovou chromatografií s hmotnostním spektrometrem (GC/MS).

Bylo zjištěno, že hlavní součástí silice *N. nigellastrum* jsou monoterpeny, zejména α -pinen (43 %) a β -pinen (46 %). Oba pineny byly přítomny ve vysoké enantiomerní čistotě: (-)- α -pinen, 90 % ee a (-)- β -pinen, 96 % ee. Stejně tak silice druhu *N. arvensis* obsahovala značné množství monoterpenů (α -pinen, 6 %, a β -pinen, 21 %), jejich enantiomerní čistota však byla nižší. Analýzou silice druhu *N. hispanica* nebyly zjištěny žádné terpenické látky, hlavní složkou byly mastné kyseliny (84 %) a jejich estery (4 %). Podobné složení měla i silice dvou druhů rodu *Delphinium* s převahou mastných kyselin (89 % v *D. elatum* a 87% v *D. consolida*).

Tato práce vznikla za podpory GAČR (#525/08/1179).

LITERATURA

- Watson L., Dallwitz M. J.: *The families of flowering plants: descriptions, illustrations, identification, and information retrieval* Canberra 1992; <http://delta-intkey.com/angio/> (staženo 21. 9. 2010).
- Moretti A., D'Antuono L. F., Elementi S.: J. Essent. Oil Res. 16, 182 (2004).
- Fico G., Bader A., Flamini G., Cioni P. L., Morelli L.: J. Essent. Oil Res. 15, 57 (2003).
- Kokoška L., Havlík J., Valterová I., Nepovím A., Rada V., Vaněk T.: Flavour Frag. J. 20, 419 (2005).
- Havlík J., Kokoška L., Vašíčková, S., Valterová I.: Flavour Frag. J. 21, 713 (2006).

VLIV INTRAMOLEKULÁRNÍHO PŘENOSU NÁBOJE NA FLUORESCENCI FTALOCYANINŮ A AZAFTALOCYANINŮ

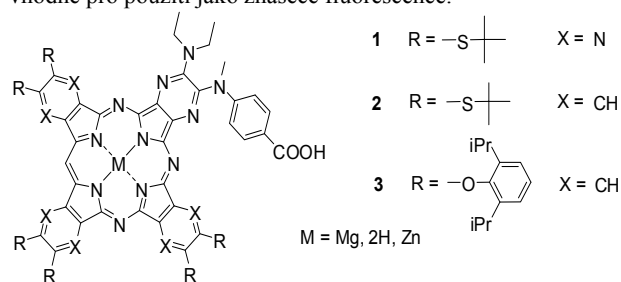
LENKA VÁCHOVÁ, PETR ZIMČÍK, VERONIKA NOVÁKOVÁ, KAMIL KOPECKÝ

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové lenka.vachova@faf.cuni.cz

Ftalocyaniny (Pc) a jejich aza- analogy (AzaPc) jsou pro své výhodné fotofyzikální vlastnosti již řadu let zkoumány na našem pracovišti. Bylo potvrzeno, že u derivátů AzaPc s periferními *N,N*-diethylaminoskupinami dochází vlivem intramolekulárního přenosu náboje (ICT) z excitovaného stavu S1 ke snížení celkové fluorescence na minimum¹. Z tohoto důvodu lze tyto látky využít pro zhašení fluorescence na oligonukleotidových sondách používaných v moderní biochemii a molekulární genetice².

Naše pozornost se obrátila k derivátům Pc, u nichž dosud ICT popsán nebyl. Byly syntetizovány deriváty Pc a AzaPc nesoucí terminální karboxylovou skupinou potenciálně vhodnou k vazbě na oligonukleotid a dva periferní donorové atomy dusíku zodpovědné za vlastní zhašení fluorescence. Zbylé periferní substituenty jsou vázány k makrocyklu přes síru (*tert*-butylsulfanylová skupina, **1** a **2**) resp. kyslík (2,6-diisopropylfenoxylová skupina, **3**). Z naměřených kvantových výtěžků fluorescence bylo zjištěno, že ICT probíhá efektivněji u AzaPc derivátů **1** (fluorescence poklesla až 80krát), naproti

tomu u Pc **2** a **3** se snížila pouze 2-3krát. Důvodem může být vliv pyrazinových dusíků v makrocyclickém jádře na ICT. Z tohoto důvodu se zdají být připravené Pc deriváty nepřilíhší vhodně pro použití jako zhašeče fluorescence.



Tato práce vznikla za podpory grantu GAUK 68110/B-CH/2010 a SVV-2010-261-001.

LITERATURA

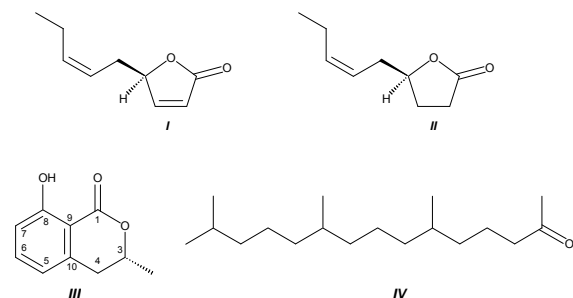
- Novakova V., Zimcik P., Miletin M., Vachova L., Kopecky K., Lang K., Chabera P., Polivka T.: Phys. Chem. Chem. Phys. 12, 2555 (2010).
- Kopecky K., Novakova V., Miletin M., Kučera R., Zimcik P.: Bioconjugate Chem., v tisku.

ROLE CHEMICKÉ A AKUSTICKÉ KOMUNIKACE V NÁMLUVÁCH ZAVÍJEČE CIZOPASNÉHO, *Aphomia sociella*

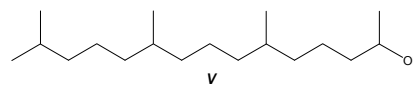
IRENA VALTEROVÁ^a, BLANKA KALINOVÁ^a, JIŘÍ KINDL^a, PAVEL JIROŠ^{a,b}, PETR ŽÁČEK^{a,b}

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, ^bÚstav chemie přírodních látek, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6
irena@uochb.cas.cz

Zavíječ cizopasný, *Aphomia sociella* L., je parazitem čmeláků. Napadá hnízda, larvy se živí dílem, zásobami i plodem hostitele a v krátké době jsou schopny hnízdo zcela zničit. Námluvy začínají voláním sameček, kteří produkují sexuální feromon v křídelních žlázách. Elektroantenograficky aktivními složkami jsou hexan-1-ol, 2-fenylethanol, (*R*)-(*Z,Z*)-nona-2,6-dien-4-olid (*I*), (*S*)-(*Z*)-non-6-en-4-olid (*II*), mellein (*III*, hlavní složka), fyton (*IV*) a dále nerozdělitelná směs C-18 mastných kyselin^{1,2}. Absolutní konfigurace chirálních látek byla stanovena enantioselektivní plynovou chromatografií.



Volající sameček rozptyluje feromon intenzivním máváním křídel, což přiláká samičku z velké vzdálenosti. Přiblížení samičky vyvolá u samečka produkci ultrazvuku. Zpěv samečka podnítl víření křídel také u samičky, která tak rozptyluje svůj sexuální feromon a dává najevo receptivitu.



Samičí feromon se skládá ze 3 složek: hexan-1-olu, fytonu (*IV*) a odpovídajícího alkoholu *V*. Z biologických testů vyplývá, že alkohol *V* je hlavním sexuálním atraktantem, zatímco další 2 složky působí synergicky.

Zavíječ cizopasný je tak příkladem užití kombinace akustických a chemických signálů v reprodukčním chování.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 2B06007.

LITERATURA

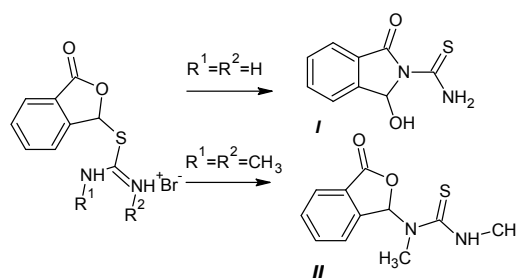
- Kunesch G., Zagatti P., Pouvreau A., Cassini R.: Z. Naturforsch. C: Biosci. 42, 657 (1987).
- Kalinová B., Kindl J., Jiroš P., Žáček P., Vašíčková S., Buděšínský M., Valterová I.: J. Nat. Prod. 72, 8 (2009).

MECHANISMY UPLATŇUJÍCÍ SE PŘI TRANSFORMACI S-FTALID-3-YL ISOTHIURONIOVÝCH SOLÍ

JIŘÍ VÁŇA, JIŘÍ HANUSEK, MILOŠ SEDLÁK

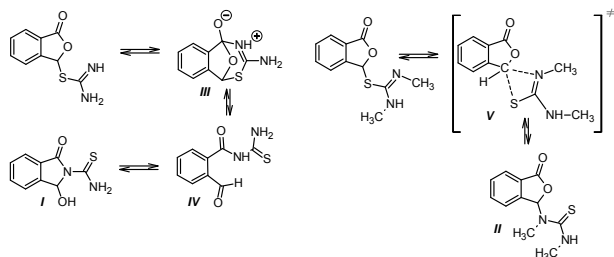
Ústav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
jiri.vana@student.upce.cz

Produkty transformace *S*-ftalid-3-yl isothiuroniových solí v prostředí vodného amoniaku se liší v závislosti na substituci dusíkových atomů výchozí thiomochoviny. V případě thiomochovin s jednou volnou aminoskupinou je produktem substituovaným isoindol *I*, v případě *N,N*'-substituovaných thiomochovin dochází ke vzniku směsi *N*-ftalid-3-yl thiomochovin *II* a produktů rozpadu.



U solí odvozených od nesubstituovaných či mono substituovaných thiomochovin dochází intramolekulárním atakem iminoskupiny¹ ke vzniku tricyklického teraedralního intermediátu *III*, který se následně rozpadá na aldehyd *IV* a ten

opět intramolekulárně cyklizuje na produkt *I*. U soli připravených z *N,N'* disubstituovaných thiomocovin je takováto reakční cesta vyloučena a uplatňují se dvě odlišné reakční cesty. V první, analogické s předchozím případem, dochází k ataku molekuly amoniaku použité jako báze, tvorbě bicyklického tetraedrálního intermediátu, vzniku aldehydu a dále produktu rozpadu. Druhou je intramolekulární *S*→*N* migrace probíhající pravděpodobně přes čtyřčlenný tranzitní stav *V* a vedoucí ke vzniku produktu *II*.



Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT ČR č. 0002 162 7501 a projektu IGA SGFCHT 02 UPa.

LITERATURA

1. Váňa J., Sedlák M., Hanusek J.: *J. Org. Chem.* 75, 3729 (2010).

AMONIUM-KARBAMÁTY: VYSOCE ÚČINNÉ AKCELERANTY TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE S DUÁLNÍM MECHANISMEM ÚČINKU

MICHAL NOVOTNÝ, JANA KLIMENTOVÁ,
ALEXANDR HRABÁLEK, KATEŘINA VÁVROVÁ

*Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika,
Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec
Králové
katerina.vavrova@faf.cuni.cz*

Akceleranty transdermální permeace jsou látky reverzibilně zvyšující přístup léčiva přes kůži¹. Transkarbam 12 (T12) je velmi aktivní, širokospektrý a biodegradabilní akcelerant s nízkou toxicitou a dermální dráždivostí². V této práci jsme prokázali, že T12 působí duálním mechanismem. První část jeho účinku je spojena se strukturou amonium-karbamátu, což bylo prokázáno jeho pH-dependentním účinkem na permeaci modelových léčiv. Jakmile se tento amonium-karbamát dostane mezi intercelulární lipidové lamely *stratum corneum*, dojde k jeho rozkladu na protonizovaný DDEAC (dodecyl-6-aminoheksanoát) a oxid uhličitý, což bylo prokázáno pomocí termogravimetrické analýzy a infračervené spektroskopie. Tento první krok v účinku T12 má vliv pouze na lipidické cesty prostupu léčiva kůží. Uvolněný DDEAC je také aktivní akcelerant, prodlužuje účinek T12 a především rozšiřuje spektrum jeho účinku o hydrofilní léčiva, která preferují tzv. polární cestu permeace přes kožní bariéru. Tento duální mechanismus účinku je zřejmě zodpovědný za zcela

ojedinelé vlastnosti T12, které z něj činí velmi nadějný akcelerant pro klinické použití.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika IM0508 a Výzkumný záměr MSM0021620822).

LITERATURA

1. Vávrová K., Zbytovská J., Hrabálek A.: *Curr. Med. Chem.* 12, 2273 (2005).
2. Hrabálek A., Doležal P., Vávrová K., Zbytovská J., Holas T., Klimentová J., Novotný J.: *Pharm. Res.* 23, 912 (2006).

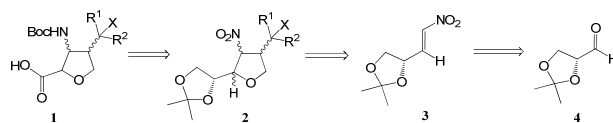
SYNTHESIS OF TETRAHYDROFUR-DERIVED β -AMINO ACIDS VIA A TANDEM MICHAEL ADDITION/OXIDATIVE CYCLIZATION

AUDE VIBERT*, ULLRICH JAHN

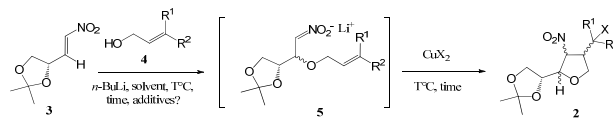
*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS ČR, v.v.i.
Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
vibert@uochb.cas.cz*

Non-natural amino acids are a very interesting class of molecules. They are much more resistant to enzymatic hydrolysis and when they are incorporated in peptides they modify the secondary and tertiary structures and consequently the biological properties of such peptides and proteins. This work focused on the preparation of 3-nitrotetrahydrofurans as peptide building blocks.

The desired tetrahydrofurans **1** are dissected according to the following retrosynthesis.



Key step of this synthesis is the tandem oxa-Michael addition/oxidative radical 5-*exo* cyclization of the D-glyceraldehyde derived nitroalkene **3** and allylic alcohols **4** mediated by cupric halides².



Further steps towards target amino acids **1** were evaluated.

REFERENCES

1. Hübner J., Liebscher J., Pätzelt M.: *Tetrahedron* 58, 10485 (2002).
2. Jahn U., Rudakov D.: *Synlett* 2004, 1207.

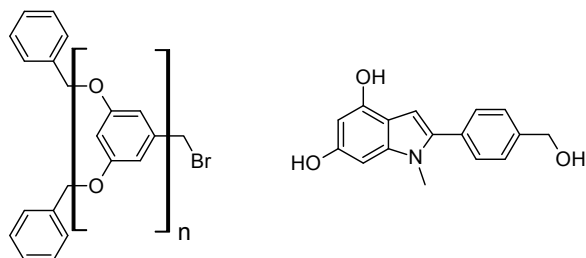
PŘÍPRAVA DENDRIMERŮ S FLUORESCENTNÍM INDOLOVÝM JÁDREM

PETR VINS^{Š*}a, PAVEL DRAŠAR^a, FERNANDO COSSÍO^b

^aVŠCHT Praha, Technická 5, CZ-16628 Praha 6; ^bUPV/EHU, Avenida de Tolosa 72, ES-20018 San Sebastián
petr.vins@vscht.cz

Indoly jsou širokou skupinou heterocyklických sloučenin jevících fluorescence, jejíž charakter je ovlivněn strukturou a funkčními skupinami na indolovém skeletu. V této práci je popsána příprava nového derivátu *N*-methylindolu, strukturou vhodného jako stavební jednotka pro získání dendrimeru s jím tvořeným jádrem a polyaromatickými dendrony Fréchetova typu. Hlavním záměrem této práce je připravit sérii dendrimerů se stejným jádrem a různými „dendritickými větvemi“, lišícími se jejich generačním číslem¹. Taková sada látek by byla vhodná pro studium fluorescence v závislosti na struktuře a jejich spektrálních vlastnostech.

Fréchetovy dendrony byly připraveny postupem shodným s původní literaturou² až do čtvrté generace. Jedná se o disubstituované polyaromatické ethery, nesoucí bromidovou skupinu vhodnou pro další připojení přes ether na indolové jádro. Dendrony této a příbuzné struktury jsou používány jako „anténové systémy“ zachytávající elektrony a lze se domnívat, že indol s nimi konjugovaný bude měnit své fluorescenční vlastnosti.



Obr. 1. Připravené dendrony a indolové jádro

První krok přípravy vybraného indolu spočíval v Bichlerově konjugaci³ derivátů anilinu a bromoacetofenonu a byl následován odstraněním chránících skupin a postupnou redukcí nitrilu na alkohol. Tímto způsobem byl cílový produkt získán, leč s malým výtěžkem v posledním kroku. Momentálně jsou prozkoumávány další metody přípravy této látky.

Tato práce byla finančně podpořena grantem IGA VŠCHT A1 FPBT 2010 00 a grantem MŠMT MSM 6046137305.

LITERATURA

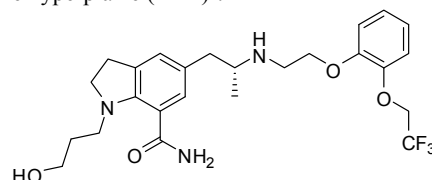
- Zubia A., Cossío F. P., Morao I., Rieumont M., Lopez X.: *J. Am. Chem. Soc.* 126, 5243 (2004).
- Hawker C. J., Fréchet J. M. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 112, 7638 (1990).
- Vara Y., Aldaba E., Arrieta A., Pizzaro J. L., Arriortua M. I., Cossío F. P.: *Org. Biomol. Chem.* 6, 1763 (2008).

NOVÁ SYNTEZA (-)-SILODOSINU

RŮŽENA VLASÁKOVÁ, MARKÉTA SLAVÍKOVÁ,
JOSEF HÁJÍČEK

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
Růžena.Vlasáková@zentiva.cz, Markéta.Slavíková@zentiva.cz,
Josef.Hajicek@zentiva.cz

Silodosin je vysoce selektivní antagonistou $\alpha 1$ -adrenoreceptorů potlačující kontrakce močového a zároveň vykazující minimální pokles krevního tlaku. Byl vyvinut japonskou společností Kissei Pharmaceutical pro léčbu benigní prostatické hyperplazie (BPH)¹.



Původní postupy přípravy (-)-silodosinu řeší chiralitu molekuly v různém stupni syntézy, vždy však štěpením racemátu. Náš přístup využívá k zavedení chiralit do molekuly reduktivní aminaci s opticky čistým (+)-fenylethylaminem. Přítomnost této fenylethylové skupiny je zároveň zárukou, že v dalším stupni při *N*-alkylaci nedochází ke vzniku vedlejšího produktu, vzhledem k sterickému bránění.

LITERATURA

- Kitazawa M., Ban M., Okazaki K., Ozawa M., Yazaki T., Yamagishi R.: *Eur. Pat. Appl. EP 600675 A1* (1994).

ENANTIOSELEKTIVNÍ ALLYLACE KARBONYLOVÝCH SLOUČENIN KATALYZOVANÁ LEWISOVOU BAZÍ

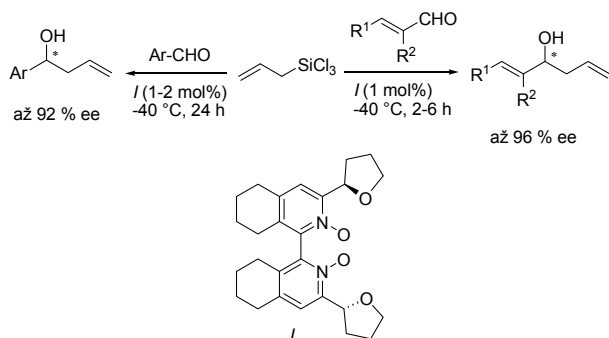
KLÁRA VLAŠANÁ^a, RADIM HRDINA^a, MARTIN KOTORA^{a,b}

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

Je známo, že chirální bipyridin *N,N'*-dioxidy (Lewisovy zásady) mohou aktivovat různé sloučeniny (Lewisovy kyseliny) a tím zprostředkovat řadu enantioselektivních reakcí jako allylace^{1,2}, konjugovaná adice, s vysokou enantioselektivitou.

Chirální bis(tetrahydroisochinoly)-*N,N'*-dioxidy (*R,R*_{exo}-*R*)-**I** a (*R,S*_{exo}-*R*)-**I** byly testovány jako katalyzátory v enantioselektivních allylacích aromatických a α,β -nenasycených aldehydů allyltrichlorosilanem. Oba diastereoizomery vykazovaly vysokou katalytickou aktivitu a asymetrickou indukci (až 92 % pro aromatické a až 96 % pro α,β -nenasycené

aldehydy). Pro úspěšný průběh reakce byla také klíčová volba rozpouštědla jako reakčního média³.



Tato práce vznikla za podpory grantů LC06070 a GAČR 203/08/0360.

LITERATURA

- Hrdina R., Dračinský M., Valterová I., Hodačová J., Čiřáková I., Kotora M.: *Adv. Synth. Catal.* 350, 1449 (2008).
- Kadlčíková A., Hrdina R., Valterová I., Kotora M.: *Adv. Synth. Catal.* 351, 1279 (2009).
- Hrdina R., Opekar F., Roithová J., Kotora M.: *Chem. Commun.* 2009, 2314.

PŘÍPRAVA TRITERPENOIDNÍCH DIMERŮ S CHELATAČNÍMI VLASTNOSTMI.

MARTIN VLK^{a,b}, JAN ŠAREK^b, TOMÁŠ ELBERT^c, MARIÁN HAJDÚCH^d

^aKatedra jaderné chemie, FJFI, ČVUT, 115 19 Praha 1;

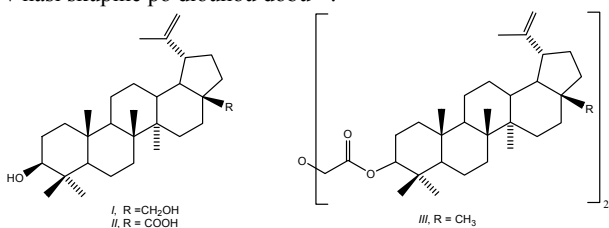
^bKatedra organické chemie, PŘF UP, 772 07 Olomouc;

^cLaboratoř radioizotopů, ÚOCHB AV ČR, 166 10 Praha 6;

^dLab. experiment. medicíny, Dětská a onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, 775 20 Olomouc

martin.vlk@fjfi.cvut.cz

Semisyntetické deriváty pentacyklických triterpenů, zvláště betulinu (I) a kyseliny betulinové (II), jsou předmětem výzkumu již řadu let. Jejich biologické účinky, speciálně protivirové a cytostatické, jsou velmi dobře známy a studovány v naší skupině po dlouhou dobu^{1,2}.



V poslední době je syntetická pozornost mimo jiné upřena na přípravu dimerních triterpenoidních derivátů

spojených typickým můstkem viz III. Toto uskupení vykazuje silné chelatační vlastnosti hlavně vůči trans-aktinoidům (III+), což je využíváno v extrakčních procesech při separaci americia³. Pro studium komplexace byly syntetizovány prekurzory obecného typu III.

Činidla a rozpouštědla byla financována z grantových prostředků: A/CZ 0046/1/0022 of FM EEA NORSKA, GAČR 305/09/1216, MSM 6840770040 a SGS 10/212/OHK4/2T/14.

LITERATURA

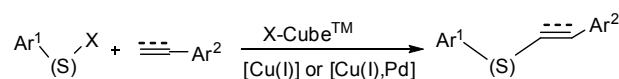
- Dzubak P., Hajduch M., Gazak R., Svobodova A., Psotova J., Walterova D., Sedmera P., Kren V.: *Nat. Prod. Rep.* 23, 394 (2006).
- Sarek J., Kvasnica M., Vlk M., Biedermann D.: *Semisynthetic Lupane triterpenoids with cytotoxic activity*, v knize *Pentacyclic Triterpenes as Promising Agents in Cancer*, kap. 6, s. 349, NovaPublishing, New York 2010.
- Ansari S.A., Pathak P.N., Husain M., Prasad A.K., Parmar V.S., Manchanda V.K.: *Radiochim. Acta* 94, 307 (2006).

FLOW CHEMISTRY: CROSS-COUPLING REACTIONS UNDER NON-BASIC CONDITIONS

SVATAVA VOLTROVÁ, JIŘÍ ŠROGL*

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

Cross-coupling reactions leading to a new carbon-carbon and carbon-sulfur bond formation were performed and optimized in continuous-flow mode (ThalesNano X-Cube[®] system setting). Formation of substituted ethylenes (Heck coupling), acetylenes (Sonogashira coupling), or Cu(I) catalyzed arylthiation of terminal acetylenes¹ (C-S coupling) proceeds under mild conditions, without the requirement of base. The scope and limitations of the present chemistry has been investigated.



Scheme 1.

The work was supported by the Grant Agency of the Czech Republic (203/08/1318), and the Czech Academy of Sciences (M200550907).

REFERENCE

- Henke A., Šrogl J.: *Chem. Commun. (London)* 46, 6819 (2010).

SYNTHESIS OF NEW CUCURBITURIL DERIVATIVES

**MARKÉTA ZAJICOVÁ, JAN BUDKA,
PAVEL LHOTÁK**

Department of Organic Chemistry, ICT Prague, Technická 5,
166 28, Praha 6
zajicovm@vscht.cz

Cucurbiturils are class of macrocyclic compounds based on condensation reaction of glycoluril units with formaldehyde under acidic conditions (Fig. 1). The crucial problem of these molecules is poor solubility in common solvents.

To increase the solubility it is necessary to modify the cucurbituril skeleton. One way is direct functionalization (Fig. 1b) – typically by introducing of hydroxyl groups and subsequent alkylation¹. Another way can lead via modification of glycoluril unit before condensation with formaldehyde (Fig. 1a).

Cucurbiturils can easily form complexes with amines and can be also used in complexation of drugs (for example the complexation of cisplatin²).

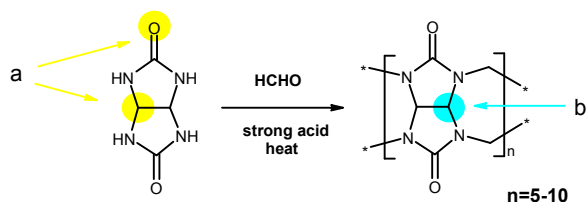


Fig. 1. Synthesis of cucurbituril and possible modification of skeleton before (a) and/or after (b) cyclisation

This research is supported by the Czech Science Foundation (203/09/0691) and by the Grant Agency of the Academy of Sciences of the Czech Republic (IAAX082901).

REFERENCES

1. Jon S.Y., Selvapalam N., Oh D. H., Kang J.-K., Kim S. Y., Jeon Y. J., Lee J. W., Kim K.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 10186 (2003).
2. Wheate, N. J., Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Cullinane, C., Collins, J. G.: *Chem. Commun.* 2004, 1424.

REACTION OF QUINACRINE WITH PRION PROTEIN: TREATMENT FOR CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE?

**ZBIGNIEW ZAWADA^{a,b}, JAROSLAV ŠEBESTÍK^a,
MARTIN ŠAFAŘÍK^a, ANNA BŘEZINOVÁ^a, PETR
BOUR^a, JAN HLAVÁČEK^a, IVAN STIBOR^{a,b}**

^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences CR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Prague 6; ^bInstitute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6

Prion diseases are most probably caused by a conversion of normal cellular form of prion protein (PrP^C) to a toxic one (PrP^{Sc})¹. This transformation can be prevented, at least in vitro, by quinacrine². The acridine moiety of the quinacrine can undergo nucleophilic substitution with primary amines³ and thiols⁴ to afford acridine analogs, what was utilized in our investigation of acridinylation of prion protein free thiol groups.

We studied quinacrine reactivity towards the thiol groups of mouse prion protein. Firstly we prepared a few peptides containing cysteine residue (short fragments of prion protein) on which we were trying the acridinylation reaction. Then we extended the study to acridinylation of both cysteine residues of recombinant mouse prion protein.

To rationalize the reaction conditions, we also modeled acridinylation theoretically on simpler systems, such as *N*-methyl-4-aminopyridine and SH⁻ anion. The B3LYP functional with the 6-31+G** basis set provided realistic activation energies. The calculated influence of different acridine substituents on activation energy of acridinylation, as well as the facilitating effect of *N*-protonation on the reaction was consistent with experimental experience.

Comparing a few possible pathways, the most probable multi-step mechanism of the acridinylation reaction was suggested according to calculations of a model reaction of SH⁻ anion with *N*-methyl-4-aminopyridine.

Since the quinacrine is potential treatment for the Creutzfeldt-Jakob disease, which is believed to be caused by prion, we suggest that covalent bonding of acridine moiety to the prion protein free thiol groups may be crucial for quinacrine action in the disease treatment. Moreover, the understanding of the acridinylation mechanism might play very important role in the design of new acridine drugs.

This work was supported by the Czech Science Foundation (GA CR) grant no. 203/07/1517 and Research Project Z40550506.

REFERENCES

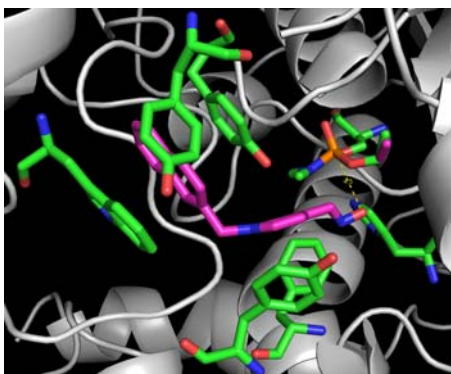
1. Prusiner S. B.: *PNAS* 95, 13363 (1998).
2. Doh-Ura K., Iwaki T., Caughey B.: *J. Virol.* 74, 4894 (2000).
3. Šebestík J., Šafařík M., Stibor I., Hlaváček J.: *Biopolymers* 84, 605 (2006).
4. Wild F., Young J.M.: *J. Chem. Soc.* 1965, 7261.

**PŘÍPRAVA A IN VITRO TESTOVÁNÍ
REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERASY
S MODIFIKOVANÝM BOČNÍM ŘETĚZCEM**

**FILIP ZEMEK^a, ANNA HOROVÁ^a, ONDŘEJ HOLAS^b,
JANA ŽDÁROVÁ-KARASOVÁ^a, KAMIL KUČA^a,
KAMIL MUSÍLEK^{a,*}**

^aKatedra toxikologie, FVZ, Univerzita obrany Hradec Králové, 500 01 Hradec Králové; ^bKatedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, FarmF UK, 500 01 Hradec Králové
kamil.musilek@gmail.com

Organofosforové sloučeniny (OF) byly v minulosti používány pro vojenské účely jako nervově paralytické látky (NPL, např. tabun, sarin, soman, VX), ačkoli byly původně vyvinuty pro zemědělské účely jako pesticidy (např. paraoxon, chlorpyrifos, diazinon)¹. Mechanismus jejich účinku spočívá v ireverzibilní inhibici enzymu acetylcholinesterasy AChE, EC 3.1.1.7). Léčba OF je založena na podání reaktivátoru AChE oximového typu společně s parasympatolytikem atropinem a antikonvulzivem diazepamem. Mezi nejčastěji používané reaktivátory AChE patří obidoxim, trimesoxim, pralidoxim, methoxim a asoxim (HI-6). Žádný z dosud známých reaktivátorů není schopen uspokojivě reaktivovat AChE inhibovanou všemi typy OF².



Obrázek 1. Predikce interakcí připravovaných sloučenin s AChE

Cílem práce byla příprava nových reaktivátorů AChE s modifikací bočního řetězce naftylem vycházející z predikce molekulárně modelovací studie (Obrázek 1). Bylo připraveno 12 sloučenin s rozdílnou polohou oximových skupin na pyridiniovém jádru a rozdílným můstkem mezi pyridiniovým jádrem a 1-/2-naftylem (Schéma 1). Připravené sloučeniny byly testovány na modelu tabunem, paraoxonem, methylparaoxonem a DFP inhibované AChE *in vitro*.

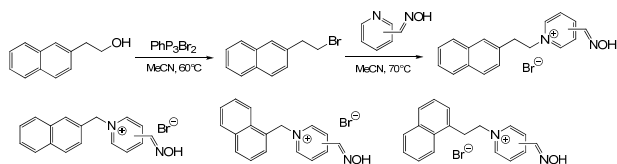


Schéma 1. Oximové reaktivátory AChE s modifikovaným bočním řetězcem

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru FVZ0000501.

LITERATURA

- Musilek K., Kuca K., Jun D., Dolezal M.: *Curr. Org. Chem.* 11, 229 (2007).
- Musilek K., Jun D., Cabal J., Kassa J., Gunn-Moore F., Kuca K.: *J. Med. Chem.* 50, 5514 (2007).

AZAFTALOCYANINY – OD SYNTÉZ PŘES FOTOCHEMICKÉ A FOTOFYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI K APLIKACÍM

Abstrakt přednášky k ceně Alfreda Badera za bioorganickou a bioorganickou chemii za rok 2010

PETR ZIMČÍK

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
petr.zimcik@faf.cuni.cz.

Ftalocyaniny (Pc) díky svým zajímavým vlastnostem nacházejí uplatnění nejen mezi barvivy, ale také v medicíně, elektrochemii a katalýze¹. Azaftalocyaniny (AzaPc) patří mezi dusíkaté analogy Pc, kde některé CH skupiny v makrocyclickém systému jsou isosterně nahrazeny dusíky. Právě přítomností dusíkových atomů se mění výrazně jak reaktivita, tak i některé fotochemické a fotofyzikální vlastnosti AzaPc makrocyclů v porovnání s Pc.

Syntézy AzaPc jsou prováděny tetramerizací substituovaných pyrazin-2,3-dikarbonitrilů. Využití lithných nebo hořečnatých alkoholátů jako iniciátorů může během tetramerizace vést k nežádoucím nukleofilním substitucím na elektrondeficitních uhlících v polohách 5 a 6 pyrazinového jádra². V těchto případech je nutné využít alternativních tetramerizačních postupů (viz Schéma 1)³.

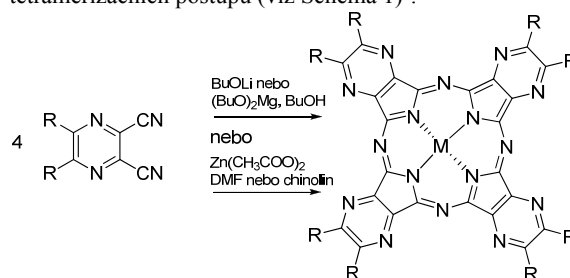


Schéma 1.

Častým požadavkem v jednotlivých aplikacích je syntéza nesymetrických AzaPc nesoucích různé funkční skupiny. Nejjednodušší metodou je statistická kondenzace dvou různých prekurzorů s následnou izolací požadovaných produktů ze směsi šesti různých AzaPc^{4,5}. V některých případech jsou nutné i „postmodifikace“ na hotovém makrocyclu – zde lze využít např. vysoce efektivní azid-alkyn cykloadice⁶.

Pc a samozřejmě i AzaPc se vyznačují výrazným absorpčním spektrem zasahujícím až k 700 nm. Po absorpci světelného kvanta pak energii vyzáří buď opět ve formě fotonu (fluorescence), nebo po přechodu do tripletového stavu předají kyslíku a vytvoří z něj silně reaktivní singletový kyslík. Jeho produkce je pak základem medicínské aplikace, tzv. fotodynamické terapie (PDT). Singletový kyslík produkovaný po ozáření fotosensitizeru účinně ničí nádorové buňky. Na několika rozsáhlých sériích různě periferně substituovaných derivátů AzaPc bylo zjištěno, že pro podporu tvorby singletového kyslíku je vhodné substituovat látky nejlépe alkylsulfanyl substituenty a chelátovat centrálně zinečnatý

kationt². Z celkové analýzy výsledků vyplynulo, že fotochemické parametry lze snadno predikovat a vypočítat jako součet příspěvků vlastního makrocyklu a jednotlivých substituentů (podobně jako např. logP)⁷. Velice specifickou cestou deaktivace excitovaných stavů (di)alkylamino AzaPc je pak intramolekulární přenos náboje (ICT), který „zháší“ excitovaný singletový stav a dělá molekuly inaktivní jak fotochemicky, tak z hlediska fluorescence⁴.

Pro aplikaci v PDT byly u hydrofobních AzaPc s optimálními fotochemickými vlastnostmi zkoumány možnosti inkorporace do liposomů jakožto nosičů lipofilních fotosensitizerů a jednoduchých modelů biologické membrány⁸. Jinou možností aplikace AzaPc do biologického prostředí je syntéza ve vodě rozpustných derivátů obsahujících kvarterní ammoniové soli. U těchto derivátů byla zjištěna vysoká fotodynamická aktivita po ozáření (IC₅₀ ~ 100 nM) na Hep2 buňkách při velice nízké toxicitě (IC₅₀ > 200 μM)⁹.

Unikátní deaktivaci excitovaných stavů⁴ AzaPc procesem ICT lze využít při vývoji nových zhášečů fluorescence v DNA sondách např. pro detekci a kvantifikaci DNA nebo při monitorování real-time PCR. Při těchto metodách genetické analýzy dochází po přiblížení zhášeče a fluoroforu (po hybridizaci komplementárních sekvencí) k předání energie zhášeči, který se jí zbaví nezářivým procesem např. právě ICT. Alkylamino AzaPc se v hybridizačních testech ukázaly jako prakticky univerzální zhášeče pro jakýkoliv fluorofor v současné době používaný v DNA sondách¹⁰.

Tato práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MŠMT číslo MSM0021620822.

LITERATURA

1. Kadish K. M., Smith K. M., Guillard R. (Eds.): *Handbook of Porphyrin Science (vols. 1-5)*, World Scientific Publishing, Singapore 2010.
2. Zimcik P., Miletin M., Kostka M., Schwarz J., Musil Z., Kopecky K.: *J. Photochem. Photobiol., A* 163, 21 (2004).
3. Novakova V., Zimcik P., Miletin M., Vůjtěch P., Franzová Š.: *Dyes Pigment* 87, 173 (2010).
4. Novakova V., Zimcik P., Miletin M., Vachova L., Kopecky K., Lang K., Chábera P., Polívka T.: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12, 2555 (2010).
5. Musil Z., Zimcik P., Miletin M., Kopecky K., Lenco J.: *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 4535.
6. Novakova V., Zimcik P., Miletin M., Kopecky K., Ivincova J.: *Tetrahedron Lett.* 51, 1016 (2010).
7. Mørkved E. H., Andreassen T., Novakova V., Zimcik P.: *Dyes Pigment* 82, 276 (2009).
8. Zimcik P., Miletin M., Kopecky K., Musil Z., Berka P., Horakova V., Kucerova H., Zbytovska J., Brault D.: *Photochem. Photobiol.* 83, 1497 (2007).
9. Zimcik P., Miletin M., Radilova H., Novakova V., Kopecky K., Svec J., Rudolf E.: *Photochem. Photobiol.* 86, 168 (2010).
10. Kopecky K., Novakova V., Miletin M., Kučera R., Zimcik P.: *Bioconjugate Chem.*, v tisku.

REJSTŘÍK AUTORŮ

Abdulmanea Khaled	1100	Holas Ondřej	1129
Adriaenssens Louis	1115	Holas Tomáš	1081
Amatov Tynchtyk	1068	Holec Jan	1082
Babinský Martin	1068	Holík Josef	1080
Babuněk Mario	1068, 1092, 1098	Holub Jan	1082
Bárta Jan	1069	Holubářová Lenka	1083
Bartůnek Vilém	1069	Holý Petr	1071, 1082
Bednaříková Tereza	1070	Horová Anna	1129
Beier Petr	1106, 1116	Hrabálek Alexandr	1091, 1126
Bělohradský Martin	1101	Hrdina Radim	1127
Běluša Jindřich	1108	Hrdlička Jan	1095
Bendová Petra	1083	Hrušková Kateřina	1083
Bennetová Blanka	1080	Chadim Martin	1083
Berková Miroslava	1110	Cherkupally Prabhakar	1116
Bertolasi Valerio	1086	Chodounská Hana	1073
Betik Robert	1070	Chudíková Naděžda	1084
Böhm Stanislav	1102	Chytilová Eliška	1111
Bourderioux Aurelie	1081	Imramovský Aleš	1084, 1107
Bouř Petr	1090, 1129	Jagtap Pratap	1085
Brito Alexandra M.	1084	Jahn Ullrich	1068, 1081, 1085, 1088, 1100, 1117, 1126
Brychtová Kateřina	1087	Jahodová Jana	1105
Březinová Anna	1129	Jakubek Milan	1086, 1112
Bříza Tomáš	1092	Jampilek Josef	1084, 1087
Buděšinský Miloš	1073, 1080, 1082	Janková Štěpánka	1086
Budka Jan	1129	Janoušek Zbyněk	1089, 1119
Buffa Radovan	1110	Jegorov Alexandr	1081
Buchta Michal	1071	Jelínek Ivan	1074
Buchta Vladimír	1097	Jindřich Jindřich	1070, 1074, 1079, 1108, 1114, 1119
Bürglová Kristýna	1071	Jiroš Pavel	1125
Buřičová Lucie	1072	Josefík František	1086
Cardová Lenka	1072	Jungwirth Pavel	1107
Cattoen Xavier	1071	Jurášek Michal	1087
Cigler Petr	1123	Jurček Ondřej	1072
Cisařová Ivana	1071, 1073, 1115, 1115, 1121	Káčerová Sandra	1087
Cossio Fernando	1127	Kadlčíková Aneta	1088
Cvak Ladislav	1081	Kafka František	1085, 1088
Černý Bohuslav	1080	Kafka Stanislav	1101, 1111
Černý Ivan	1073	Kaleta Jiří	1089
Číhalová Sylva	1074	Kalinová Blanka	1125
Čížková Martina	1073	Kaminská Kateřina	1089
Čmolík Václav	1102	Kaminský Jakub	1090, 1122
Dian Juraj	1074	Kamlar Martin	1090
Diviš Martin	1074	Kaplánek Robert	1091, 1112
Dolenský Bohumil	1077, 1086, 1093, 1106	Karabanovich Galina	1091
Doležal Martin	1094	Kašička Václav	1115
Doležalová Jana	1074	Kaustová Jarmila	1105
Drabina Pavel	1107	Kejčík Zdeněk	1092
Dračinský Martin	1120	Kelbichová Vendula	1092, 1098
Drašar Lukáš	1075	Kessler Jiří	1093
Drašar Pavel	1072, 1087, 1105, 1127, 1120	Kimmel Roman	1101
Dvořák Dalimil	1084, 1094	Kindl Jiří	1125
Dvořáková Jana	1110	Klán Petr	1117
Dymířová Marie	1116	Klimentová Jana	1126
Eignerová Barbara	1120	Kohout Michal	1093, 1123
Elbert Tomáš	1128	Kokoška Ladislav	1124
Farsa Oldřich	1083	Kolehmainen Erkki	1072, 1105
Fiala Radovan	1105	Kolman Viktor	1068
Foglarová Marcela	1110	Kopecký Kamil	1094, 1124
Forczek Sándor T.	1074	Korotvička Aleš	1094
Givens Richard S.	1117	Korvasová Zina	1075
Glogarová Milada	1093, 1096, 1123	Košmrlj Janez	1111
Grüner Bohumír	1099	Kotek Vladislav	1094
Gyepes Róbert	1115	Kotora Martin	1070, 1078, 1086, 1088, 1094, 1095, 1110, 1119, 1120, 1127
Hajdúch Marián	1128	Koťuha Jan	2095
Hájíček Josef	1075, 1089, 1127	Koval Dušan	1115
Hanusek Jiří	1076, 1107, 1125	Kovářiková Petra	1083
Hanzlová Eva	1102	Kovářová Anna	1096
Hašková Pavlína	1083	Kozmík Václav	1096, 1109, 1113, 1123
Havel Václav	1077, 1118	Král Vladimír	1077, 1091, 1092, 1112
Havlik Martin	1077, 1093	Kralová Jarmila	1092
Henke Adam	1078, 1120	Krátký Martin	1097
Hessler Filip	1078	Krenk Ondřej	1097, 1103
Heyda Jan	1107	Kříž Zdeněk	1105
Hezký Petr	1079	Kubelka Jan	1090
Hidasová Denisa	1095	Kubelka Tomáš	1098
Hlaváč Jan	1079	Kubicová Lenka	1102
Hlaváček Jan	1080, 1118, 1129	Kuča Kamil	1129
Hocek Michal	1069, 1081, 1095, 1098, 1113, 1119	Kulhánek Petr	1068
Hodačová Jana	1071, 1082	Kurfürst Milan	1096
Holan Martin	1081, 1085		

Kvasnička František	1072	Shea Tom	1091
Kvičala Jaroslav	1068, 1092, 1098, 1106, 1116	Schulz Jiří	1115
Kvičalová Magdalena	1099	Skála Pavel	1102
Lanková Petra	1100, 1103, 1111	Skalická Veronika	1068, 1098, 1116
Lapčík Oldřich	1100, 1103, 1111	Skalický Martin	1116
Lau Tanja	1100	Slabochová Markéta	1096
Ledvína Miroslav	1075, 1123	Slaninová Jiřina	1080
Lhoták Pavel	1082, 1129	Slavětinská Lenka	1098
Lipnická Šárka	1101	Slaviková Markéta	1127
Lúčaníková Maria	1099	Slazhnev Anton	1116
Lyčka Antonín	1101	Slintáková Lucie	1111
Macková Eliška	1083	Smrčková Olga	1069
Macková Zuzana	1101	Soural Miroslav	1079
Macků Irena	1083	Stariat Jan	1083
Macháček Miloš	1102	Starý Ivo	1101, 114
Man Michel Wong Chi	1071	Stibor Ivan	1129
Marek Radek	1068, 1105	Stolaříková Jiřina	1105
Martásek Pavel	1091, 1092	Svoboda Jiří	1093, 1096, 1109, 1113, 1123, 1114
Martínek Marek	1102	Svobodová Markéta	1086
Martinů Tomáš	1102	Šafařík Martin	1118, 1129
Masters Bettie Sue	1091	Šaman David	1073
Matějček Pavel	1112	Šarek Jan	1128
Matoušová Eliška	1103	Šeřej Peter	1117
Mazal Ctibor	1089	Šebesta Petr	1117
Michl Josef	1089	Šebestík Jaroslav	1118, 1129
Mikšátková Petra	1103	Šimůnek Petr	1086
Musílek Kamil	1129	Šimůnek Tomáš	1083
Nauš Petr	1081	Šindelář Vladimír	1068, 1077, 1118, 1121
Nečas David	1095	Šmejkalová Daniela	1110
Nečas Marek	1089, 1101	Šnajdr Ivan	1119
Nedorostová Lenka	1124	Šrogl Jiří	1078, 1102, 1120, 1128
Němcová Alena	1101	Štánel Marek	1118
Novák Vít	1104	Štefko Martin	1119
Nováková Veronika	1094, 1104, 1124	Štěpánek Ondřej	1120
Nováková Zdena	1105	Štěpánková Hana	1089
Novotná Eva	1105	Štěpnička Petr	1115, 1121
Novotná Vladimíra	1093, 1096, 1123	Štíbingerová Iva	1120
Novotný Jan	1105	Šusteková Jana	1120
Novotný Michal	1126	Švec Jan	1118, 1121
Oktábec Zbyněk	1084	Tauchman Jiří	1121
Opekar Stanislav	1106	Teplý Filip	1073, 1115
Ozcam Evren Ali	1120	Tobman Tomáš	1122
Paleček Jiří	1106	Tomčáková Kateřina	1122
Paleta Oldřich	1106	Tůma Jiří	1123
Panda Markandeswar	1091	Turánek Jaroslav	1075
Panda Satya	1091	Tvrdoňová Monika	1123
Panov Illia	1107	Tykva Richard	1080
Parchaňský Václav	1086, 1093	Uránkar Damijana	1111
Paterová Jana	1068, 1107	Urbanová Klára	1124
Pauk Karel	1107	Váchová Lenka	1124
Pavlík Jan	1083	Valterová Irena	1124, 1125
Pejchal Vladimír	1084, 1107	Vaňa Jiří	1076, 1125
Pociecha Damian	1123	Vávra Jan	1115
Popr Martin	1108	Vávrová Anna	1083
Pospíšil Lubomír	1101	Vávrová Kateřina	1083, 1091, 1126
Pospíšilík Karel	1108	Vejsová Marcela	1102
Poučková Pavla	1092	Velebný Vladimír	1110
Pour Milan	1097, 1103	Veselý Ivan	1090, 1114
Pouzar Vladimír	1073	Veselý Jan	1073, 1112
Pozník Michal	1109	Vibert Aude	1085, 1126
Pravda Martin	1110	Vícha Robert	1101
Prchalová Eva	1110	Vinš Petr	1127
Proisl Karel	1111	Vinšová Jarmila	1097
Prokudina Elena A.	1100, 1103, 1111	Vlasáková Růžena	1127
Raich Ivan	1087, 1104, 1122	Vlasáková Věra	1080
Rais Jiří	1099	Vlašaná Klára	1127
Rak Jakub	1091, 1112	Vlk Martin	1128
Rěblová Zuzana	1072	Voltrůvá Svatava	1128
Remeš Marek	1112	Vrbková Eva	1068
Riedl Jan	1113	Waisser Karel	1105
Richtr Václav	1095	Wimmer Zdeněk	1074, 1120
Roh Jaroslav	1091	Wolfbeis Otto S.	1074
Rouchal Michal	1101	Zajícová Markéta	1129
Rudakov Dmytro	1085	Zawada Zbigniew	1118, 1129
Rybáček Jiří	1071, 1082	Zelený Václav	1100
Řehová Lucie	1113	Zemek Filip	1129
Řezanka Michal	1114	Zimčík Petr	1094, 1104, 1124, 1130
Sedlák Michal	1114	Žáček Petr	1125
Sedlák Miloš	1076, 1107, 1125	Ždárová-Karasová Jana	1129
Seidler Arnošt	1114		
Selucký Pavel	1099		
Severa Lukáš	1115		

ORBIFACHOS