

Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



Sborník abstraktů

Konference
Pokroky v organické, bioorganické
a farmaceutické chemii

43. Konference

14. - 16. listopadu 2008

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.



Karolina Express (Sartorius)
časopis Chemické listy
Lach-Ner s.r.o.
Lonza Biotec s.r.o.
Merck, spol. s r.o., Praha
SciTech, spol. s r.o., Praha
Sigma-Aldrich, spol. s r.o., Praha
Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, vvi, Praha
Vysoká škola chemicko-technologická, Praha

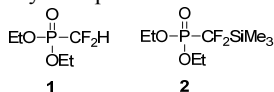


SYNTHESIS OF DIFLUORINATED COMPOUNDS STARTING FROM PHOSPHONATES

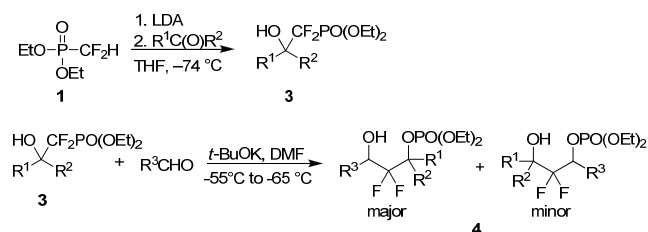
ANASTASIA ALEXANDROVA a PETR BEIER*

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

Phosphonates **1** and **2** were found to be useful and easily accessible reagents for the introduction of CF₂ moiety into molecules of carbonyl compounds.



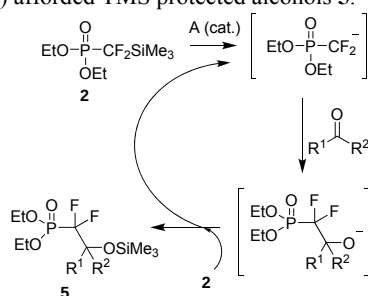
Nucleophilic addition of **1** to aldehydes and ketones was thoroughly investigated under the following scheme:¹



Scheme 1. Reaction of phosphonate **1** with carbonyl compounds.

The first step proceeded smoothly affording phosphonates **3** in quantitative yields with both aldehydes (enolizable, non-enolizable) and ketones. But for the addition of carbonyl compound to phosphonates **3** we failed to use any enolizable aldehyde due to the presence of a strong base. Thus, the best yields of isomeric phosphates **4** were achieved in the reaction of phosphonates **3** derived from non-enolizable aldehydes (R¹=Ar, R²=H) with aryl aldehydes.¹

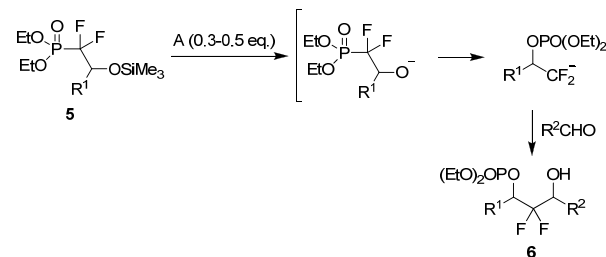
Since the use of enolizable aldehydes in the later reaction was found to be problematic due to competing enolization of aldehydes, we turned our attention to phosphonate **2** that has a trimethylsilyl group instead of the proton. Reaction of **2** with carbonyl compounds in the presence of catalytic amount of the activator (A) afforded TMS protected alcohols **5**.



Scheme 2. Addition of carbonyl compounds to phosphonate **2**.

In the sequence, OTMS phosphonates **5** may react with another molecule of carbonyl compound providing

corresponding phosphates **6** according to the same mechanistic scheme as phosphonates **3** but in nearly neutral medium.



Scheme 3. Reaction of phosphonate **5** with carbonyl compounds.

Different activators such as tetrabutylammonium triphenyldifluorosilicate (TBAT), cesium fluoride, potassium fluoride, potassium carbonate, etc. were tried in reactions shown in Scheme 2 and 3. We have found that phosphates **6** can be prepared in one pot from an aldehyde and **2**.

This work was financially supported by Research Plan AVZ40550506.

REFERENCES

- Beier P., Alexandrova A. V., Zibinsky M. Prakash G. K. S.: *Tetrahedron*, in press.

PŘÍPRAVA (Z)-FLUOROENOL FOSFÁTŮ Z DIFLUOROFOSFONÁTŮ

PETR BEIER*, RADEK POHL
 a ANASTASIA V. ALEXANDROVA

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

Enol fosfáty jsou významná třída sloučenin. Mnoho z nich vykazují biologickou aktivitu včetně insekticidních vlastností. K této skupině látek patří také fosfoenol pyruvát – důležitá makroenergetická sloučenina nacházející se ve všech živých organizmech. Jedna z nejčastějších metod přípravy enol fosfátů je Perkowova reakce α-halogen karbonylových sloučenin s trialkyl fosfity.¹

Při výzkumu reaktivity difluorovaných fosfonátů **2** připravených z diethyl difluorofosfonátu **1** a karbonylových sloučenin jsme zjistili, že při reakci fosfonátů připravených z aromatických aldehydů s terc. butylátem draselným vznikají fluoroenol fosfáty **3**. Navíc, při použití přebytku báze je produktem pouze Z izomer fluoroenol fosfátu, (Z)-**3**. Pokud byl fosfonát **2** připraven z alifatických aldehydů nebo z ketonů, pak je produktem reakce s báží fosfát obsahující difluorometyl skupinu **4** (Schéma 1).

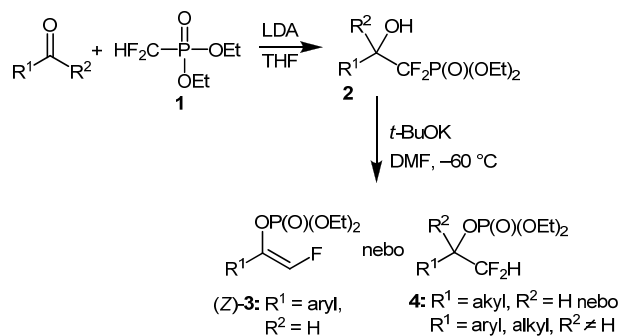


Schéma 1.

Tato metodologie rozšiřuje možnosti přípravy substituovaných enol fosfátů a nabízí další využití fluorovaných fosfonátů, které byly dříve v naší laboratoři použity k přípravě alkoholů obsahujících difluorometyl skupinu a 2,2-difluoro-1,3-diolů.²

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

LITERATURA

1. Lichtenthaler F. W.: Chem. Rev. 61, 607 (1961).
2. Beier P., Alexandrova A. V., Zibinsky M. Prakash G. K. S.: Tetrahedron, v tisku.

SYNTÉZA STAVEBNÍCH JEDNOTEK PRO TVORBU SAMOSKLADNÝCH STRUKTUR

TEREZA BEDNAŘÍKOVÁ a JINDŘICH JINDŘICH

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

Náš výzkum je zaměřen na syntézu sady C-3 symetrických jader¹, které budou dále použity pro přípravu multimerů cyklodextrinů. Tyto multimery by měly sloužit jako stavební jednotky pro tvorbu samoskladných supramolekulárních struktur dendrimerního typu.

Látky **1** a **2** byly připraveny užitím kyseliny katalyzované trimerizace a Suzuki – Miyaura cross-coupling reakce jako klíčových kroků.

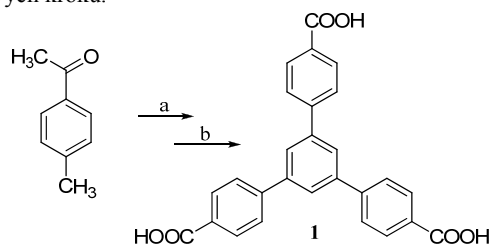


Schéma 1: (a) SiCl₄, EtOH (b) HNO₃, H₂O
(**1**) 1,3,5-tris(4-karboxyfenyl)benzen

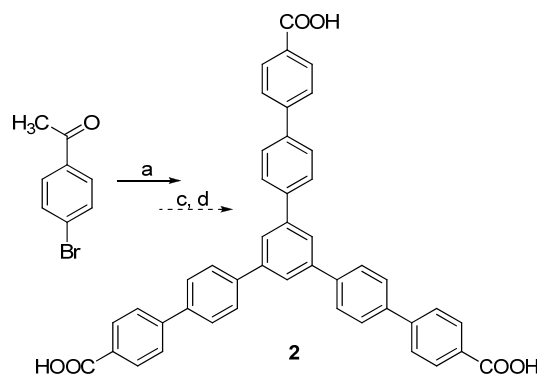


Schéma 2: (a) SiCl₄, EtOH (c) 4-methoxybenzoylboronová kyselina, CsF, Pd(PPh₃)₄, (CH₃OMe)₂ (d) NaOH, MeOH, THF; HCl, H₂O (**2**) 1,3,5-tris(4'-karboxy[1,1'-biphenyl]-4-yl)benzen

Tento projekt je podporován MSM 0021620857.

LITERATURA

1. Kotha S., Kashinath D., Lahiri K., Sunoj R.: Eur. J. Org. Chem. 2004, 4003.

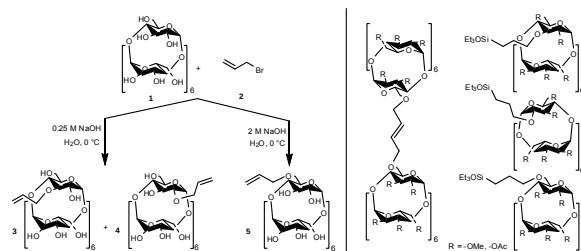
SYNTHESIS OF REGIOISOMERS OF MONOSUBSTITUED β-CYCLODEXTRIN DERIVATIVES

ANTONÍN BERAN a JINDŘICH JINDŘICH

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

Cyclodextrins (CD)¹ are cyclic oligosaccharides with a truncated cone shape, where OH groups are situated outside, and C-H bonds inside of the CD ring. This property is the reason of different polarity between the cavity and the ring surface of the CDs and sets their complexation abilities for making inclusion complexes with organic substances. These properties can be changed by regioselective modification.

The aim of this work has been to prepare a set of three isomers² monosubstituted β-CD derivative (2¹-O, 3¹-O and 6¹-O) (Scheme 1.A) and use them for preparation of β-CD dimers by metathesis³ with Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation or preparation of triethoxysilyl β-CD derivatives (Scheme 1.B).



This work was supported by Project No. MSM00214620857 from Ministry of Education of the Czech Republic and KAN200200651 Grant Agency of AS CR.

REFERENCES

1. Szejtli J.: Chem. Rev. 98, 1743 (1998).
2. (a) Jindřich J., Tišlerová I.: J. Org. Chem. 70, 9054 (2005); (b) Jindřich J., Pitha J., Lindberg B., Seffers P., Harata K.: Carbohydr. Res. 266, 75 (1995).
3. Grubbs R.H., Trnka T.M.: Acc. Chem. Res. 34, 18 (2001).

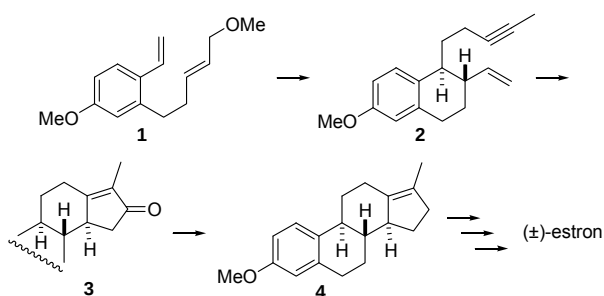
FORMÁLNÍ TOTALNÍ SYNTÉZA ESTRONU ZALOŽENA NA CYKLOANULACÍCH

ROBERT BETÍK^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo nám.2, 166 10 Praha 6
rbetik@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz.

Efektivní totální syntézy přírodních látek patří mezi hlavní cíle organické syntézy. Naším cílem bylo vyvinout novou metodu přípravy látek se steroidním skeletem, která by umožňovala přípravu jejich *ent*-derivátů. Nedávno byl publikován nový syntetický přístup přípravy derivátů 16-ketoestronu, který byl založen na opakované cyklizaci α,ω -dienů pomocí Cp_2ZrBu_2 a následné reakci s allylhalogenidy.^{1,2} Podobný přístup byl použit i pro formální totální syntézu estronu.³ Vzhledem k experimentálním obtížím některých kroků výše zmiňovaného postupu jsme se rozhodli použít jinou metodiku.

Prvním krokem je cyklizace dienu **1** pomocí Cp_2ZrBu_2 následovaná CuCl -katalyzovanou reakcí s 2-brombuta-2,3-dienem. Tato reakce poskytuje enyn **2** v jediném kroku. Klíčovým krokem, při němž vznikají steroidní kruhy C a D, je Pauson-Khandova reakce enynu **2** zprostředkovaná $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, která vedla, téměř kvantitativně, k derivátu **3**. Posledním krokem je redukce keto skupiny pomocí $\text{AlCl}_3/\text{LiAlH}_4$. Tato reakce poskytla známý meziprodukt **4**, který může být převeden na estron ve 2 krocích.⁴ Celkově byl meziprodukt **4** připraven z komerčně dostupných látek v 7 krocích (50%).



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR IM0508.

LITERATURA

1. Herrmann P., Kotora M., Buděšínský M., Šaman D., Císařová I.: Org. Lett. 8, 1315 (2006).
2. Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: Chem. Lett. 36, 1268 (2007).
3. Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: J. Org. Chem. 73, 6202 (2008).
4. Barlett P. A., Johnson, W. S.: J. Am. Chem. Soc. 95, 7501 (1973).

PŘÍPRAVA KVARTERNÍCH SOLÍ TRITERPENOIDŮ A JEJICH BIOLOGICKÁ AKTIVITA

D. BIEDERMANN^a, P. SPÁČILOVÁ^a, J. ŠAREK^a,
a M. HAJDÚCH^b

^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha; ^bLab. experiment. medicíny, Dětská a onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc
david.biedermann@gmail.com

Přípravou kvarterních amoniových solí lupanových triterpenoidů se až do dnešní doby zabývala pouze jediná vědecká práce¹.

Kvarterní sole lupanových triterpenoidů přitom, vzhledem ke své vysoké hydrofilitě, nabízejí potenciálně výborné farmakologické vlastnosti. Kvarterní sole obecně navíc disponují širokou škálou biologických účinků a proto by se mohly zařadit k triterpenoidním sloučeninám z našeho pracoviště s dobře popsanou biologickou aktivitou^{2,3}.

V rámci výzkumu biologické aktivity byly připraveny série kvarterních amoniových derivátů betulinové, dihydrobetulinové, platanové, oleanolové a 21 oxokyseliny. Příprava probíhala vesměs reakcí příslušných 2-bromethyl-esterů s terciárními aminy.

Získaná rodina sloučenin byla podrobena *in vitro* testům biologických aktivit. Byla stanovena antimikrobiální, protizánětlivá a cytotoxická aktivita. Některé z připravených sloučenin projevily silnou cytotoxickou a antimikrobiální aktivitu. Struktury všech připravených látek byly potvrzeny spektrálními daty (NMR, IČ, MS).

Režijní náklady byly hrazeny z výzkumného záměru MSM0021620857, derivatizační činidla byla financována z grantu MPO FT-TA/027.

LITERATURA

1. Hammouda Y., Pourrat H.: Proceedings of the Pharmaceutical Society of Egypt 39, 69, (1957).
2. Šarek J., Klinot J., Bražínová S., Džubák P., Klinotová E., Nosková V., Křeček V., Kořínková G., Thomson J. O., Janošťáková A., Wang S., Parsons S., Fischer P. M., Zhelev N. Z., Hajdúch M.: J. Med. Chem. 46, 5402 (2003).
3. Džubák P., Hajdúch M., Vydra D., Hustová A., Kvasnica M., Biedermann D., Markova L., Urban M., Šarek J.: Nat. Prod. Rep. 23, 394 (2006).

NOVELIZACE ZÁKONA 19/1997 Sb. O NĚKTERÝCH OPATŘENÍCH SOUVISEJÍCÍCH SE ZÁKAZEM CHEMICKÝCH ZBRANÍ A NOVÁ VYHLÁŠKA 208/2008 Sb.

MARKÉTA BLÁHOVÁ a VÁCLAV VOPÁLENSKÝ

Státní úřad pro jadernou bezpečnost, Senovážné náměstí 9, 110 00 Praha 1

marketa.blahova@subj.cz

Dnem 1.7.2008 vstoupila v platnost dlouho připravovaná novela zákona č. 19/1997 Sb., o některých opatřeních souvisejících se zákazem chemických zbraní (CHZ). Původní zákon 19/1997 Sb. byl přijat v ČR v roce 1997. Implementuje do českého právního řádu Úmluvu o zákazu chemických zbraní a zavádí kontrolní režim pro její dodržování na území ČR. Od roku 1997 byl několikrát novelizován (zákonem č. 249/2000 Sb., kterým přecházejí kompetence výkonu a státní administrativy a dozoru v oblasti zákazu CHZ a kontroly z MPO ČR na SÚJB; zákonem č. 356/2003 Sb., o chemických látkách a chemických přípravcích; zákon č. 186/2004 Sb., o celní správě). Poslední novela provedena zákonem 138/2008 Sb., zákon 19/1997 Sb. se zásadně nemění, ale zaměřuje se především na implementaci opatření přijatých na konferencích smluvních států Úmluvy o zákazu vývoje, výroby, hromadění zásob a použití chemických zbraní a o jejich zničení po jejím vstupu v platnost. V novele se rovněž promítly zkušenosti z kontrolní činnosti SÚJB a uplatňování zákona č. 19/1997 Sb. Tímto zákonem byla i zrušena prováděcí vyhláška Ministerstva průmyslu a obchodu č. 50/1997 Sb. Spolu s novelou zákona vstoupila v platnost vyhláška Státního úřadu pro jadernou bezpečnost č. 208/2008 Sb. S platností od 1.7.2008 především nově upravuje ohlašovací povinnost při nakládání se stanovenými látkami a výrobou určitých organických chemických látek. Novou vyhláškou byly výrazně zpřísněny limity pro ohlašování stanovených látek.

LITERATURA

1. Zákon č. 19/1997 Sb. v platném znění.
2. Vyhláška č. 208/2008 Sb.

PŘÍPRAVA A STUDIUM VYSOCE FLUOROVANÝCH LÁTEK

Abstrakt přednášky k ceně Alfreda Badera za bioorganickou chemii za rok 2009

TOMÁŠ BRÍZA

*Vysoká škola chemicko-technologická, ústav analytické chemie, Technická 5, Praha 6, 166 28, Česká republika
Ftor@seznam.cz*

Od objevení a první izolace fluoru roku 1886, uplynulo téměř 70 let, než byly poprvé v 50. letech 20. století připraveny perfluoralkyl jodidy, využívané dodnes jako základní stavební bloky v chemii vysoce fluorovaných látek. Tyto látky jsou dnes

široce využívány například v medicíně, organické syntéze, materiálové chemii a separačních technikách.

Separační techniky využívající právě vysoce fluorované látky, se ukazují jako efektivní řešení v některých oblastech organické syntézy a homogenní katalýzy. Problematickou separaci produktu a katalyzátoru v homogenně katalyzovaných reakcích efektivně řeší fluorové dvoufázové systémy. Ty využívají fluorofilní katalyzátor zpravidla připravovaný z daného fluorovaného ligandu.

Vzhledem k tomu, že metodika přípravy cyklopentadienových fluorovaných ligandů nebyla téměř popsána, bylo cílem najít schůdné syntetické cesty pro jejich přípravu a dále studovat jejich vlastnosti vzhledem k využití ve fluorových dvoufázových systémech.

Syntéza cyklopentadienů byla provedena dvěma odlišnými cestami. První byla založená na přímé substituci cyklopentadienového kruhu. Druhá cesta využila cykloadičních reakcí polyfluorovaného alkyne pomocí komplexu zirkonia. Jako základní stavební kámen pro připojení fluorovaného řetězce k cyklopentadienovému kruhu byly zvoleny [2-(perfluoralkyl)ethyl]trifláty. Nejprve byly připraveny mono(polyfluoralkyl)cyklopentadieny. Připojení druhého fluorovaného řetězce bylo provedeno pomocí [2-(perfluoralkyl)ethyl]triflátů. Takto byla připravena série bis(polyfluoralkyl)cyklopentadienů **1**^{1,2} (schéma 1).

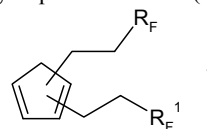


Schéma 1. Bis(polyfluoralkyl)cyklopentadien

Cyklopentadieny **1** byly studovány jako potenciální ligandy při komplexacích s přechodnými kovy. Byly připraveny polyfluorované ferroceny **2**. Tyto komplexy, díky dostatečné stabilitě, byly využity pro studium jejich fluorofilních vlastností. Analogicky byly připraveny komplexy³ rhodia **3**. Na rozdíl od ferrocenů **2** byly komplexy rhodia **3** (schéma 2) nestabilní a podléhaly rozkladu.

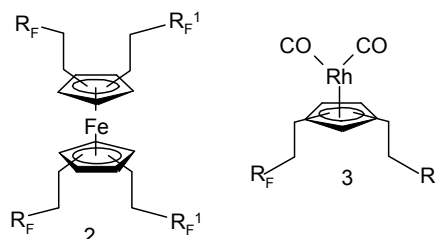


Schéma 2. Komplexy železa a rhodia

Dále byl připraven bis(polyfluoralkyl)acetylen⁴, který byl použit jako stavební blok pro cykloadiční reakce vedoucí k pentasubstituovaným cyklopentadienům. Příprava alkyne **4** byla založena na nukleofilní substituci polyfluoralkylovaného substrátu vhodným acetylidem, (schéma 3).

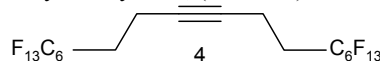


Schéma 3. Bis(polyfluoralkyl)acetylen

Reakcí acetylenů **4** s Negishiho činidlem byl připraven odpovídající polyfluorovaný zirkonacyklopentadien, který byl dále využit pro přípravu cílových pentasubstituovaných cyklopentadienů. (schéma 4).

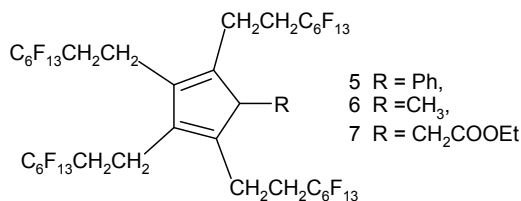


Schéma 4. Deriváty pentasubstituovaných cyklopentadienů

S vybranými pentasubstituovanými cyklopentadieny byly provedeny pokusy o přípravu ferrocenů. Postup byl zvolen analogický³ přípravě ferrocenů **2** z bis(polyfluoralkyl)cyklopentadienů **1**. Cyklopentadieny však za daných podmínek neposkytly odpovídající komplexy. Příčinou je zřejmě velké sterické bránění čtyřmi polyfluorovanými řetězci.

Pro cyklopentadieny **1** a ferroceny **2** byly změřeny a vypočteny veličiny charakteristické pro fluorofilní látky.

TERATURA

1. Bříza T., Kvičala J., Paleta O., Čermák J.: Tetrahedron 58, 3841 (2002).
2. Bříza T., Kvičala J., Mysík P., Paleta O., Čermák J.: Synlett. 5, 685 (2001).
3. Kvičala J., Bříza T., Paleta O., Čermák J.: Tetrahedron 58, 3847 (2002).
4. Bříza T., Kvičala J., Paleta O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 68, 1039 (2003).

MÉNĚ BĚŽNÉ REAKCE V CHEMII CALIX[4]ARENU

JAN BUDKA^a, ALEXANDRA BÍLÁ^a, FILIP ŠEMBERA^a, JAN MOTYČKA^a, VÁCLAV EIGNER^b, MICHAELA POJAROVÁ^b, IVAN STIBOR^a a PAVEL LHOTÁK^a

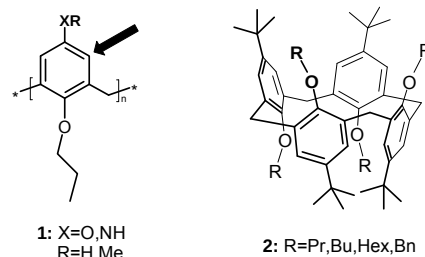
^aÚstav organické chemie, ^bÚstav chemie pevných látek, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
Jan.Budka@vscht.cz

Pro chemii calix[4]arenu jsou typické dva druhy reakcí – substituce spodního okraje, která primárně slouží zejména k zabrzdnění konformace (snadno tak lze dospět ke třem atropoisomerům ze čtyřech možných: kónickému, částečně kónickému a 1,3-alternujícímu) a substituce horního okraje, tj. *para*-poloh fenolických jader.

Tato práce prezentuje několik syntetických příkladů, které doplňují výše uvedené reakce, a to:

a) substituci do *meta*-poloh, která vyžaduje obsazení *para*-polohy vhodným elektron-donorním substituentem, který bude podporovat substituci do vedlejší polohy (**1**)

b) novou dvojestupňovou syntézou, kterou lze v excelentním výtěžku připravit dosud nejhůře dostupný 1,2-alternující atropoisomer (**2**).¹



Tento projekt je podporován Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR (COST D31 OC134 a Výzkumné centrum LC06070)

LITERATURA:

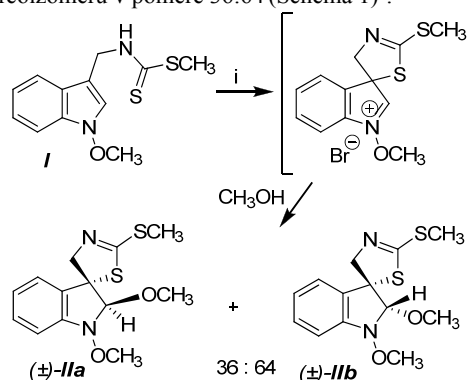
1. Lhoták P., Bílá A., Budka J., Pojarová M., Stibor I.: Chem. Commun. 1662 (2008)

DIASTEREOSELEKTIVITA SPIROCYKLIZÁCIE 1-METOXYBRASINÍNU NA 1-METOXYSPIROBRASINOLMETYLÉTER

MARIANA BUDOVSKÁ, ZUZANA ČURILLOVÁ, PETER KUTSCHY a MARCEL TÖRÖK

Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Moyzesova 11, 040 01 Košice
mariana.budovska@gmail.com

Spiroindolinový fytoalexín 1-metoxyspirobrasinolmetyléter [(–)-**IIa**] bol v roku 1995 izolovaný z japonskej redkvičky (*Raphanus sativus*) infikovanej baktériou *Pseudomonas cichorii*¹. Prvá syntéza zmesi racemických diastereoizomérov 1-metoxyspirobrasinolmetyléteru je založená na cyklizácii 1-metoxybrasinínu (**I**) pôsobením dioxándibromidu (DDB) v dioxáne v prítomnosti metanolu ako nukleofilu za vzniku zmesi prírodného *trans*-(±)-**IIa** a neprírodného *cis*-(±)-**IIb** diastereoizoméru v pomere 36:64 (Schéma 1)².

Schéma 1. i) DDB, dioxán, CH₃OH, 60%.

Táto skutočnosť nás podnietila k hľadaniu reakčných podmienok, pri ktorých by prednostne vznikal prírodný *trans*-diastereoizomér **IIa**. Výrazná zmena pomeru diastereoizomérov na 69:31 v prospech *trans*-diastereoizoméru ($\pm$)-**IIa** bola dosiahnutá použitím metoxidu sodného v komplexe s 15-crown-5-éterom namiesto metanolu³. S cieľom ovplyvniť diastereoselektivitu spirocyklizácie jednoduchším spôsobom bol študovaný vplyv rozpúšťadiel a teploty na diastereoselektivitu reakcie. Zistilo sa že v rozpúšťadlách typu éterov prednostne vzniká *cis*-diastereoizomér zatiaľ čo pri nízkych teplotách je uprednostnený vznik *trans*-diastereoizoméru.

Táto práca vznikla s podporou grantu VEGA, č. 1/3553/06.

LITERATÚRA

1. Monde K., Takasugi M., Shirata A.: *Phytochemistry*, **39**, 581(1995).
2. Kutchy P., Suchý M., Monde K., Harada N., Marušková R., Čurillová Z., Dzurilla M., Miklošová M., Mezencev R., Mojžiš J.: *Tetrahedron Lett.* **43**, 9489 (2002).
3. Monde K., Tohru T., Nobuaki M., Kutchy P., Čurillová Z., Pilátová M., Mojžiš J.: *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 5206 (2005).

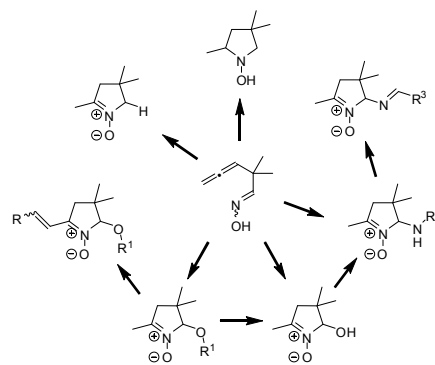
A NEW ALLENYLOXIME SYNTHON IN HETEROCYCLIZATIONS LEADING TO STABLE CYCLIC NITRONES

MARIAN BUCHLOVIČ, STANISLAV MAN, and MILAN POTÁČEK

Department of Chemistry, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic
potacek@chemi.muni.cz

Allene chemistry is recently going through a significant development and finds its use in many different synthetic applications¹. Our work provides a new connection between the allene chemistry and nitron synthesis. Nitrones (azomethine oxides) belong to the important building blocks in organic synthesis and attract a lot of attention because of their wide application in the natural product synthesis².

For our study we have chosen 2,2-dimethyl-3,4-dienal oxime as a principal substance in most of the presented experiments³. We found exceptional potential of this compound in preparation of stable 5-membered cyclic nitrones bearing different functionalities (Scheme 1). Reactions were carried out in aqueous or alcoholic medium and led to isolable products with excellent chemical selectivity. All products were isolated and fully characterized. They were further tested in various transformations.



Scheme 1

REFERENCES

1. (a) Ma S.: *Chem. Rev.* 2005, **105**, 2829; (b) *Modern Allene Chemistry*; Krause N., Hashmi A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
2. Padwa, A.; Pearson, W. H. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; John Wiley and Sons: New York, NY, 2002.
3. (a) Buchlovič M., Man S., Potáček M.: *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9953; (b) Man S., Buchlovič M., Potáček M.: *Tetrahedron Lett.* 2006, **47**, 6961.

SYNTÉZA MAKROCYKLŮ S TRITHIAFULVENOVÝMI ČLÁNKY

PETR HOLÝ^a, MICHAL BUCHTA^{a,b} a JIŘÍ RYBÁČEK^a

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6

^bVŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
petrhol@uochb.cas.cz; michal.buchta@vscht.cz

V programu syntézy ligandů pro komplexaci fullerenu se věnujeme syntéze makrocyklů, které obsahují trithiafulvenové články (**T**) spojené sulfidovými můstky s vhodnými elektronově bohatými aromatickými platformami (**Ar**). V minulém sdělení jsme prezentovali¹ postupnou výstavbu takového (4+4) makrocyklu (Schéma 1, vzorec **I**) s využitím 4,5-bis(2-kyanoethylthio)-1,3-dithiol-2-thionu² pro články **T** a komerčního 1,4-bis(brommethyl)benzenu pro prvky **Ar**. Dutina tohoto makrocyklu již umožňuje pojmout například molekulu fullerenu C₆₀. Pro posílení elektrondonorového charakteru makrocyklu, pro zlepšení rozpustnostních vlastností a pro ladění velikosti dutiny nyní budujeme tento typ makrocyklů s využitím různých alkoxylovaných aromatických platform. Současně se věnujeme studiu alternativně vznikajících (2+2) makrocyklů (vzorec **II**), v jejichž struktuře omezená flexibilita článků a poloha alkoxy skupin na aromatických jádrech vnáší prvek planární chiralitu do těchto struktur cyklofanového typu.

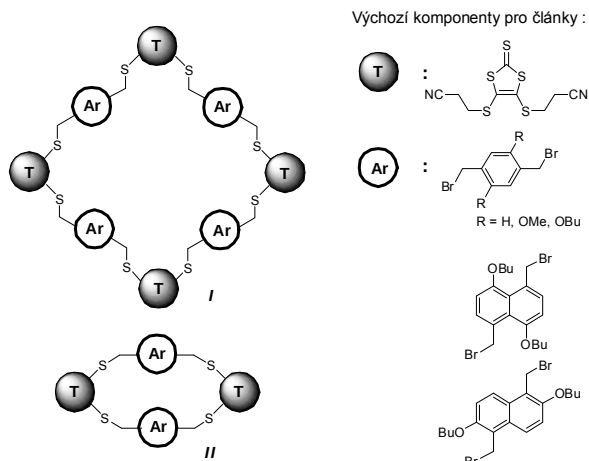


Schéma 1.

Práce byla provedena za finanční podpory GA AV ČR (grant č. IAA400550704) a v rámci výzkumného záměru ZA 055 0506).

LITERATURA

- Holý P., Buchta M., Rybáček J., Lipnická Š., Bělohradský M.: Chem. Listy 101, 932 (2007).
- Simonsen K. B., Svenstrup N., Lau J., Simonsen O., Mørk P., Kristensen G. J., Becher J.: Synthesis 1996, 407.

ISOQUINOLINE ALKALOIDS: POTENT ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITORS FROM ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA (PAPAVERACEAE)

LUCIE CAHLÍKOVÁ^a, LUBOMÍR OPLETAL^a,
JAN SCHRAML^b, MILAN KURFÜRST^b
a ONDŘEJ PAVLÍČEK^c

^aDept Pharm. Botany Ecol., Fac. Pharm., Charles University, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bInst. Chem. Process Fundament. ASCR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^cDept Anal. Chem., Fac. Pharm., Charles University, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
Lucie.Cahlkova@faf.cuni.cz

Alkaloids are a major class of plant secondary metabolites that show a wide variety of chemical structures and biological activities; some of them are used in both modern and traditional medicine.

The screening of dry aerial parts and roots of various species from genus *Eschscholtzia* (*E. pulchella*, *E. californica*, *E. oregana*, *E. glauca*, *E. lobbii*) was carried out in term of the effect on erythrocyte acetylcholinesterase with the use of autobiographic method utilizing TLC (colour reaction of 1-naphthol and Fast Blue B). The best inhibition gave taxon *Eschscholtzia californica* CHAM (aerial parts with roots). This taxon was selected for the isolation of alkaloids.

The Californian poppy, *Eschscholtzia californica* Cham. (*Papaveraceae*), is an annual plant originating from California where it colonizes coastal dunes and arid areas. The aerial parts

of Californian poppy is used in folk medicine. Its chemical composition is well known and about 30 tertiary and quaternary isoquinoline alkaloids belonging to six types have been identified.

The extract of alkaloids was prepared by percolation of dry herb with roots (36,54 kg) by 95% EtOH. Some alkaloids were separated in the form of pseudo-cyanides from this extracts. The rest was separated into bases which chlorides are soluble and insoluble in chloroform. Phenolic and nonphenolic alkaloids were obtained from each of fractions. Each of fraction was purified by chromatography on silica gel and alumina and structures of isolated alkaloids were determined by physical and spectroscopic methods.

Some alkaloids (scoulerine, reticuline) were isolated for the first time from this taxon. All isolated alkaloids were tested on their ability to inhibit erythrocyte acetylcholinesterase and further mathematical calculation established the value IC₅₀ for each isolated alkaloid.

This work was supported by the Grant Agency of the Czech Republic, grant No 203/06/0738 and Grant Agency of the Academy of Science of the Czech Republic, grant No IAA400720706.

REFERENCES

- Fabre N, Claparols C., Richelme S., Angelin M.-L., Fourasté I., Moulis C.: J. of Chrom. A, 904, 35, (2000).

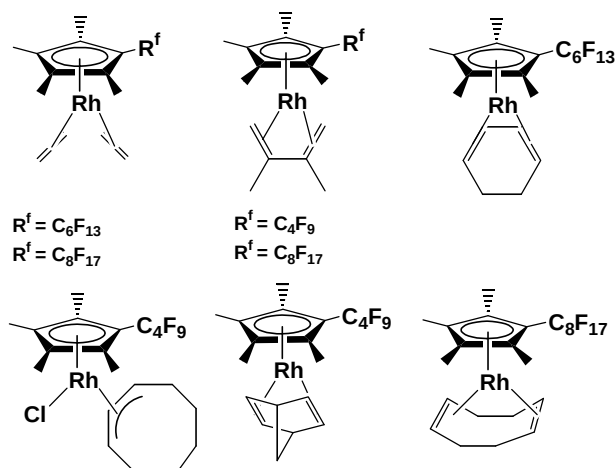
ALKENE AND DIENE COMPLEXES WITH [(C₅Me₄C_nF_{2n+1})Rh] FRAGMENT

JAN ČERMÁK, TOMÁŠ STRAŠÁK, ALENA KRUPKOVÁ a KATEŘINA AUEROVÁ

Institute of Chemical Process Fundamentals, ASCR, v.v.i., Rozvojová 135, 16502 Prague 6, Czech Republic, cermak@icpf.cas.cz

Recently, we prepared higher homologs of the Gassman tetramethyltrifluoromethylcyclopentadienyl ligand¹. These ligands of the formula C₅(CH₃)₄C_nF_{2n+1} (Cp^{+R_{fin}}) were found to be, similarly to the original Gassman ligand, electronically close to unsubstituted cyclopentadienyl ligand², independently of the length of perfluorinated chain (n = 4,6,8,10). Steric properties were appreciated by comparison of the hindrance caused to free rotation of triarylphosphine ligands by Cp^{+R_{fin}}Rh fragment with the known hindrance caused by Cp^{*}Rh fragment³. No rhodium(I) complexes with Cp^{+R_{fin}} ligands are known except some [Cp^{+R_{fin}}Rh(CO)₂] complexes; we report here synthesis and properties of new alkene and diene complexes with those ligands.

The complexes were prepared starting from [Rh(Cp^{+R_{fin}})Cl(μ-Cl)]₂ dimers by reduction in the presence of an unsaturated ligand and the following compounds (Scheme 1) were obtained.



Scheme 1

Ministry of Education, Youth and Sport of the Czech Republic is gratefully acknowledged for support (LC06070).

REFERENCES

1. Gassman P.G., Mickelson J.W., Sowa J.R. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 6942.
2. Čermák J., Auerová K., Nguyen H.T.T., Blechta V., Vojtišek P., Kvičala J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2001, 66, 382.
3. Čermák J., Žádný J., Krupková A., Lopatová K., Vlachová A., Nguyen Thi T.H., Šauliová J., Sýkora J., Císařová I. *J. Organomet. Chem.* 2007, 692, 1557.

SELECTIVITY IN REDUCTIONS OF 7-KETOSTEROIDS WITH SODIUM BOROHYDRIDE

IVAN ČERNÝ^a, EVA ŠTASTNÁ^{a,b}, VLADIMÍR POUZAR^a, and HANA CHODOUNSKÁ^a

^aInst. Org. Chem. Biochem. AS CR, Flemingovo. 2, 166 10 Prague 6; ^bDept Org. Chem., Faculty of Science, Charles University in Prague Albertov 6, 128 43 Prague 2
cerny@uochb.cas.cz; stastna@uochb.cas.cz

The reduction reactions with sodium borohydride in tetrahydrofuran – methanol mixtures on 5 α -androstane, pregnane, or cholestane skeletons were studied (Figure 1). Instead of the expected equatorial 7 β -hydroxy product¹, the axial 7 α -hydroxy derivatives significantly prevailed. We have revealed that the selectivity of borohydride reduction can be reversed on addition of cerium(III) salts. Using K- or L-Selectride^{2,3} in tetrahydrofuran, the 7 α -hydroxy derivative was formed nearly exclusively.

The synthetic and stereochemical aspects will be discussed.

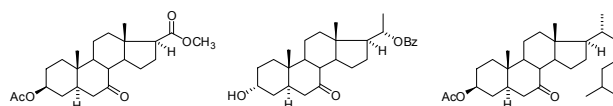


Figure 1.

This work was supported by the MŠMT project LC 06077, Grant Agency of the Czech Republic 203/08/1498 and Research Project of the AS CR Z4 055 0506.

LITERATURE

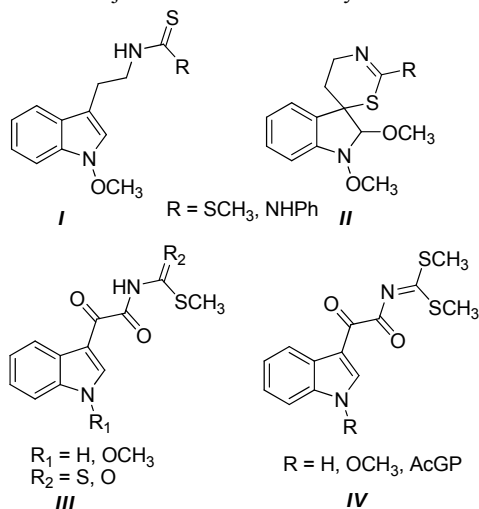
1. Muruyama S., Ogihara N., Adachi I., Ohtawa J., Morisaki M.: *Chem. Pharm. Bull.* 35, 1847 (1987).
2. Chodounská H., Kasal A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63, 1543 (1998).
3. Pouzar V., Černý I., Hill M., Bičíková M., Hampl R.: *Steroids* 70, 739 (2005).

HOMO A OXOACETYL ANALÓGY INDOLOVÝCH FYTOALEXÍNŮV

ANDREJ SÝKORA^a, ZUZANA ČURILLOVÁ^a, PETER KUTSCHY^a, MARTINA PILÁTOVÁ^b a JÁN MOJŽIŠ^b

^aUniverzita P. J. Šafárika, PrF, Ústav chemických vied, Moyzesova 11, 040 01 Košice; ^bUniverzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta, Ústav farmakológie, Tr. SNP 1, 040 66 Košice
zuzana.curillova@upjs.sk

Pre výskum nových látok s protinádorovou aktivitou sú zaujímavými predlohovými štruktúrami indolové fytoalexíny izolované z rastlín čeľade *Křížokveté*, keďže je známe, že ich konzumácia znižuje riziko vzniku rakoviny¹.



Predĺženie alkanového linkera u indolového fytoalexínu brasinínu vedie k zvýšeniu inhibície indolamín 2,3-dioxygenázy (IDO), ktorá je novým kanceroimunosupresívnym cieľom². Významnú protinádorovú aktivitu *in vitro* a *in vivo*

mají i některé oxoacetylové deriváty indolov³. V této práci jsme štodovali syntézu homo- (**I**, **II**) a oxoacetyl- (**III**, **IV**) analogův některých indolových fytoalexínův a ich antiproliferativnu aktivitu.

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0514-06 a grantom VEGA č. 1/3365/06

LITERATURA

1. Steinmetz K. A., Potter J. D.: J. Am. Diet. Assoc. 10, 1027 (1996).
2. Gaspari P., Banerjee T., Malachowski W. P., Muller A. J., Prendergast G. C., DuHadaway J., Bennett S., Donovan A. M.: J. Med. Chem. 49, 6844, (2006).
3. Bacher G., Nickel B., Emig P., Vanhoefer U., Seeber S., Shandra A., Klenner T., Beckers T.: Cancer Res. 61, 392 (2001).

SYNTEZA SELEKTIVNĚ DISUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ ALFA-CYKLODEXTRINU PRO CHEMOSEZORICKÉ APLIKACE

MARTIN DIVIŠ^a a JINDŘICH JINDŘICH

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

Cílem této práce je příprava chemosenzorické jednotky, která jse schopna selektivně kopmplexovat malé organické molekuly, které neabsorbují v UV oblasti. Chemosenzor bude možno navázat na pevnou fázi.

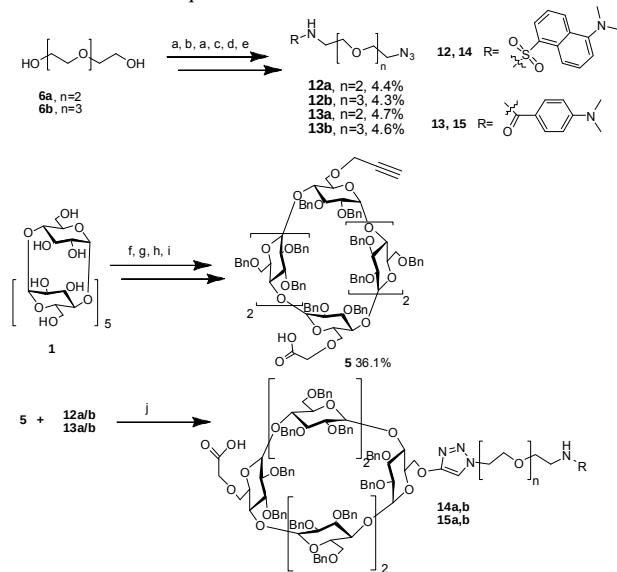


Schéma 1. a: TsCl, Et₃N, DCM; b: NaN₃, DMF 110 °C; c: ftalimid draselný, DMF, 80 °C; d: N₂H₄, MeOH, reflux 2h, poté konc. HCl, H₂O, reflux 1h; e: RCl, Et₃N, DCM, MeCN; f: BnCl, NaH, DMSO;

g: DIBAL-H (PhMe 1,5M); h: propargylbromid, NaH, THF; i: *tert*-butylbromacetát, NaH, DMF, 80 °C; j: CuI, DIEA, toluen, 80 °C.

Chemosenzorická jednotka se skládá ze 3 stavebních kamenů: 1) selektivně substituované jádro alfa-cyklohextrinu^{1,2}, 2) fluoroformní oligoethylenglykolový linker s modifikovatelnou délkou řetězce, 3) oligoethylenglykolový linker pro vázání na pevnou fázi. Tyto stavební kameny budou spojeny „click“ reakcemi³.

Tento projekt je podporován granty MSM0021620857.

LITERATURA

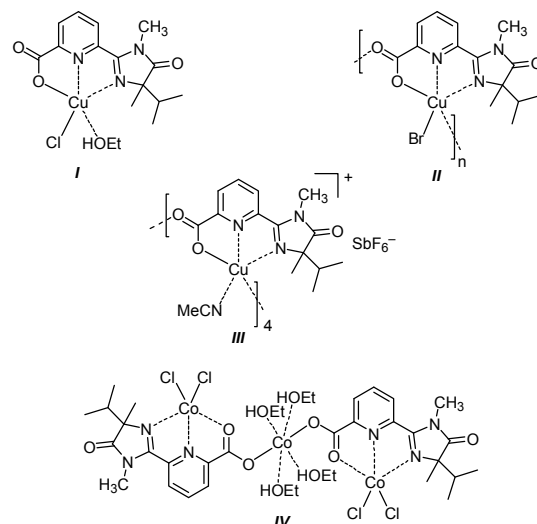
1. Lecourt T., Herault A., Pearce A.J., Sollogoub M., Sinaý P.: Chem. Eur. J. 2004, 2960.
2. Bistri O., Lecourt T., Mallet J.-M., Sollogoub M., Sinaý P.: Chem. Biodivers. 1, 129 (2004).
3. Marra A., Vecchi A., Chiappe C., Melai B., Dondoni A.: J. Org. Chem. 73, 2458 (2008).

KOBLATNATÉ A MĚDNATÉ KOMPLEXY 6-(4,5-DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-5-ON-2-YL)PYRIDIN-2-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

PAVEL DRABINA^a, PETR FUNK^a, ALEŠ RŮŽIČKA^b a MILOŠ SEDLÁK^a

*^aÚstav organické chemie a technologie a ^bKatedra obecné a anorganické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
Pavel.Drabina@upce.cz*

Komplexy 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů s kovy nacházejí uplatnění jako homogenní katalyzátory některých chemických procesů¹⁻³.



Připravili jsme kobaltnaté a měďnaté komplexy 6-(4-isopropyl-1,4-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-on-2-yl)pyridin-2-

karboxylové kyseliny **I-IV**. Strukturu komplexů jsme analyzovali rentgenovou difrakcí, hmotnostní spektroskopií a elementární analýzou. Zjistili jsme, že v pevné fázi se měďnatý komplex s chloridovým atomem **I** vyskytuje v monomerní formě, zatímco měďnatý komplex s bromidovým atomem **II** vytváří polymerní strukturu. Z komplexu **I** jsme připravili komplex **III**, který v pevné fázi vytváří tetramer. Strukturní analýzou kobaltaného komplexu **IV** jsme zjistili, že se jedná o trinukleární komplex, kde jeden atom kobaltu je vázán karboxylovými skupinami dvou molekul ligandu a další dva atomy kobaltu jsou koordinovány k jednotlivým ligandům.

Práce byla podpořena projektem MŠMT ČR, MSM 0021627501 a grantem GA ČR 203/08/P010.

LITERATURA

1. Sedláček M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Císařová I., Růžička A.: J. Organomet. Chem. 691, 2623 (2006).
2. Nečas D., Drabina P., Sedláček M., Kotora M.: Tetrahedron Lett. 48, 4539 (2007).
3. Drabina P., Sedláček M., Růžička A., Malkov A. V., Kočovský P.: Tetrahedron: Asymmetry 19, 384 (2008).

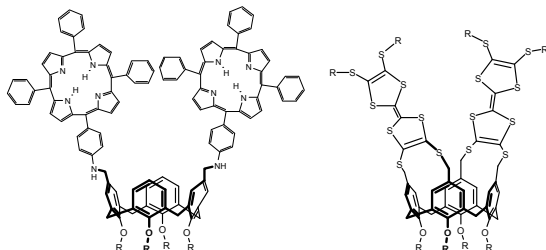
NOVÉ FULLERENOVÉ RECEPTORY NA BÁZI CALIX[4]ARENU

KAROLÍNA FLÍDROVÁ, ONDŘEJ KUNDRÁT, MICHAL HIML, JAN BUDKA, MICHAL VALÁŠEK*, IVAN STIBOR, PAVEL LHOTÁK

Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; *Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6
flidrovk@vscht.cz

Calixareny a jejich deriváty jsou známy pro svou schopnost komplexovat ionty i neutrální molekuly. V současné době se zabýváme syntézou fullerenových receptorů na bázi porfyrin- a TTF-calixarenových derivátů. Nově jsme připravili derivát který na horním okraji nese porfyrinové jednotky a na spodním okraji dlouhé dialkylsulfidy umožňující tvorbu self-assembled monolayers (SAM) na povrchu zlata. Takové deriváty by mohly být v budoucnu použity při vývoji senzorů.

Dále se také intenzivně zabýváme přípravou dosud málo prozkoumaných TTF-calixarenových konjugátů. Naše první výsledky naznačují, že by se mohlo jednat o látky s pozoruhodnými komplexačními vlastnostmi nejen vůči fullerenům, ale i aromátům.



Obrázek 1: porfyrin- a TTF-calixarenové konjugáty

Tato práce vznikla za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR (LC 06070 a COST D31 OC134).

LITERATURA

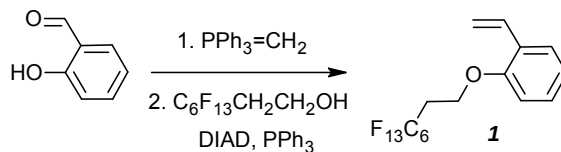
1. Kundrát O., Lhoták P.: Tetrahedron Lett. 48, 6620 (2007).
2. Ulman A.: Chem. Rev. 96, 1533 (1996).
3. Blesa M.-J., Zhao B.-T., Allain M., Mercier N., Sallé M.: Phosph. Sulf. Silicon, 180, 1475 (2005).

PŘÍPRAVA FLUOROVÝCH LIGANDŮ S VYUŽITÍM MITSUNOBUOVY REAKCE

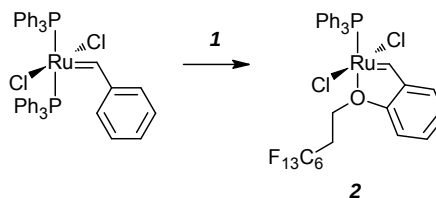
VERONIKA FRAŇKOVÁ, LAUDINE DUCROCQ, MARTIN SCHINDLER, MARKÉTA RYBÁČKOVÁ, MARTIN SKALICKÝ A JAROSLAV KVÍČALA

Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
frankovv@vscht.cz; kvicalaj@vscht.cz

Cílem naší práce byla syntéza polyfluorovaných ligandů, které by dále mohly být využity pro tvorbu komplexů s přechodnými kovy. V rámci studia modifikace Grubbsova katalyzátoru jsme nejprve Wittigovou reakcí 2-hydroxybenzaldehydu a následnou Mitsunobuovou reakcí¹ s perfluorovaným alkoholem připravili ligand **1**.



Reakce ligandu **1** a Grubbsova katalyzátoru první generace vedla v analogii k publikované syntéze Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru² ke komplexu **2**, novému katalyzátoru pro metateze olefinů.



Ve druhé části naší práce jsme pomocí ³¹P NMR a ¹⁹F NMR spektroskopie studovali Mitsunobuovu reakci 2,2,2-tripyrzolyethan-1-olu s fluorovanými alkoholy s cílem získat fluorovou variantu tripyrazolylmethanového ligandu³.

Děkujeme Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (výzkumné centrum LC06070, výzkumný záměr č. 6046137301, projekt KONTAKT ME 857) a Grantové

agentúre Českej republiky (projekt č. 203/06/1511) za finančnú podporu tohoto projektu.

LITERATURA

1. Camp D., Jenkins I. D.: *J. Org. Chem.* 54, 3045 (1989).
2. Kingsbury J. S., Harrity J. P. A., Bonitatebus J., Hoveyda A. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 121, 791 (1999).
3. Trofimenko S.: *Chem. Rev.* 93, 943 (1993).

VYUŽITIE AKRIDONYL KARBOXYHYDRAZIDOVÝCH INTERKALÁTOROV PRI DERIVATIZÁCII NOVÝCH BIOLOGICKY ZAUJÍMAVÝCH AZOMETÍNŮV A 1,3,4-OXADIAZOLOV

ZDENKA FRÖHLICHOVÁ, JANA TOMAŠČIKOVÁ, JÁN IMRICH, PAVOL KRISTIAN, IVAN DANIHEL, DANICA SABOLOVÁ

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Moyzesova 11, 040 01 Košice
zdenka.frohlichova@upjs.sk

Antikancerogénna účinnosť mnohých akridínových liečiv spočíva v inhibícii topoizomeráz¹. Nedávno boli publikované výsledky² screeningu akridínylkarboxamidov, ktoré nás podnietili k syntéze nových farmakofórov akridonyl karboxyhydrazidového typu.

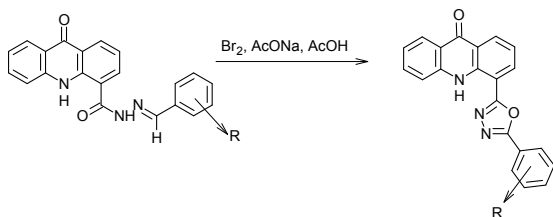


Schéma 1. Cyklizácia azometínu

Ako východiskový syntón sme použili ľahko dostupnú akridón-4-karboxylovú kyselinu, ktorej vhodnou derivatizáciou sme pripravili príslušný karboxyhydrazid. Ten po kondenzačnej reakcii s komerčne dostupnými aldehydmi poskytol azometíny. Následnou cyklizačnou reakciou v prítomnosti brómu a octanu sodného sme dostali konečný produkt 2,5-substituovaný 1,3,4-oxadiazol³. Syntetizované zlúčeniny boli charakterizované pomocou ¹H, ¹³C a ¹⁵N NMR, FTIR, UV-vis/fluorescenčnou spektroskopiou a kvantovo-chemickými výpočtami.

Predbežné biologické testy spočívali v stanovení interkalačného efektu študovaných zlúčenín s ctDNA (väzbová konštanta K = 9,2-5,3 × 10⁴ M⁻¹).

Táto práca vznikla za podpory grantovej agentúry VEGA (1/0476/08 a 1/0053/08) a štátneho programu NMR (2003SP200280203).

LITERATÚRA

1. Adams A., Guss J.M., Collyer C.H., Denny W.A., Prakash A.S., Wakelin L.P.G.: *Mol. Pharmacol.* 58, 649 (2000).
2. Harrison R.J., Reszka A.P., Haider S.M., Romagnoli B., Morrell M.A., Read M.A., Gowan S.M., Incles C.M., Kelland L.R., Neidle S.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 5845 (2004).
3. Fröhlichová Z., Tomaščíková J., Imrich J., Kristian P., Danihel I., Böhm S., Sabolová D., Kožurková M., Klika K.D.: *Heterocycles*, v tlači.

BIKATALÝZA VE FARMACEUTICKEJ CHEMII

JOSEF HÁJÍČEK

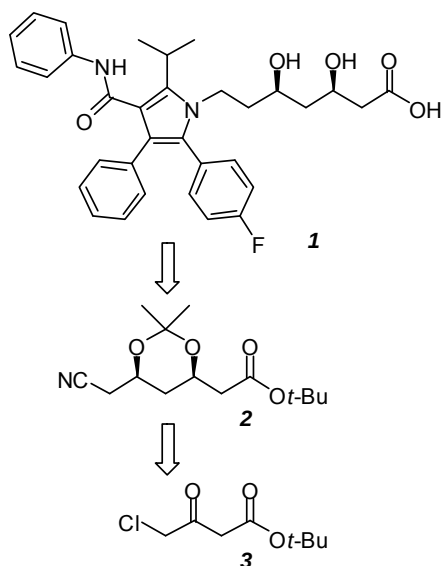
R&D Divize, Zentiva, a.s., U Kabelovny 130, 10237 Praha 10
josef.hajicek@zentiva.cz

Ty tam jsou doby, kdy nové přípravky, obsahující chirální farmaceuticky účinné látky (API), byly uváděny na trh v podobě racematů. Významné z nich byly později vyráběny v opticky aktivní formě (chiral switches). Nově vyvíjené API mají často několik chirálních center, přičemž léčivá forma musí obsahovat jediný stereoisomer. Toto klade vysoké nároky na jejich syntézu.

K přípravě opticky aktivních sloučenin má nejen farmaceutický chemik k dispozici mohutný arzenál asymetrických procesů. Požadavky kladené na optickou čistotu API jsou však tak přísné, že je někdy ani obecně vysoce enantioselektivní reakce nedokáže splnit. A zde se otevírá pole pro aplikaci biokatalytických procesů, které v optimalizované podobě jsou stereospecifické. Enzymatické procesy si v současné době zaslouží pozornost jako plnohodnotné syntetické metody. Budou zmíněny a vyvráceny některé mýty, které jsou s biokatalyzátory spojeny. Na konkrétních příkladech aplikací ve výrobě budou diskutovány podmínky biokatalytických procesů, a jejich srovnání s chemickými procesy. Na enzymatické syntéze kyanesteru 2 z ketoesteru 3, meziproductu výroby atorvastatinu (1), bude ukázáno, jak efektivní tyto reakce v optimální podobě mohou být. Budou zmíněna i ekonomická hlediska aplikací biokatalyzátorů.

LITERATURA

1. Faber K.: *Biotransformations in Organic Chemistry. A Textbook*. Springer, Berlin 2004.
2. Breuer M., Ditrich K., Habicher T., Hauer B., Kessler M., Stürmer R., Zelinski T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 788 (2004).
3. Nakamura K., Yamanaka R., Matsuda T., Harada T.: *Tetrahedron Asym.* 14, 2659 (2003).
4. Nakamura K., Matsuda T.: *Curr. Org. Chem.* 10, 1217 (2006).
5. De Wildeman S. M. A., Sonke T., Schoemaker H. E., May O.: *Acc. Chem. Res.* 40, 1260 (2007).
6. Leresche J. E., Meyer H.-P.: *Org. Proc. Res. Dev.* 10, 572 (2006).

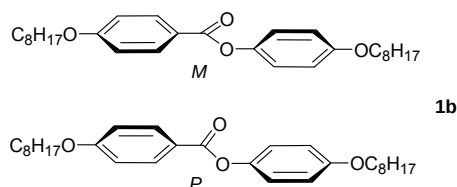


NOVÉ KAPALNÉ KRYSTALY S LATERÁLNÍ SUBSTITUCÍ JÁDRA

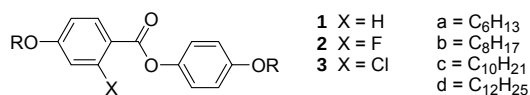
MICHAL ŠÁMAL^a, FRANTIŠEK HAMPL^a,
JIRÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b
a MILADA GLOGAROVÁ^b

^a VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^b Fyzikální ústav AV ČR, v. v. i., Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
hamplf@vscht.cz

Nedávno se objevily práce diskutující podstatu vzniku chirálních domén ve smektické C fázi tvořené achirálním 4-(oktyloxy)fenyl-4-(oktyloxy)benzoátem (**1b**). Tento zajímavý jev vysvětlují autoři^{1,2} zvýšením bariéry rotace okolo vazeb rovnoběžných s podélnou osou "jádra" mesogenu v kapalně krystalickém stavu; domény jsou pak tvořeny chirálními konformery esteru **1b**. Toto vysvětlení však jiní autoři³ zpochybňují.



Předpokládali jsme, že laterální substituce v *ortho* polohách k esterové skupině by u látky **1** měla zvýšit bariéru rotace okolo vazeb, a tak podpořit vznik konformační chiralit v mesofázích. Pro studium mesomorfního chování uvedeného typu látek jsme syntetizovali jak homology esteru **1**, tak jeho halogenované analogy **2** a **3**.



Studium mesomorfního chování připravených látek bylo provedeno pomocí optické polarizační mikroskopie a kalorimetrických měření (DSC). Výsledky ukázaly, že pro laterální substituci jsou vhodné pouze atomy fluoru; substituce objemnějším chlorem vedla k potlačení mesofází. Zavedením atomu fluoru do molekuly mesogenu se výrazně snížily přechodové teploty u jednotlivých fází. Důkaz existence chirálních domén v mesofázích bude předmětem dalšího studia.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSM6046137301.

LITERATURA

1. Kajitani T., Masu H., Kohmoto S., Yamamoto M., Yamaguchi K., Kishikawa K.: J. Am. Chem. Soc. 127, 1124 (2005).
2. Choi S. W., Fukuda K., Nakahara S., Kishikawa K., Takanashi Y., Ishikawa K., Watanabe J., Takezoe H.: Chem. Lett. 35, 896 (2006).
3. Walba D. M., Korblova E., Huang C. C., Shao R., Nakata M., Clark N. A.: J. Am. Chem. Soc. 128, 5318 (2006).

SROVNÁNÍ REAKTIVITY DERIVÁTŮ 1,2,4-DITHIAZOLU PŘI SULFURACI TRIFENYL-FOSFITU

JIRÍ HANUSEK

Univerzita Pardubice, FCHT, Ústav organické chemie a technologie, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
Jiri.Hanusek@upce.cz

V poslední době roste význam a využití thiofosfátových analogů oligonukleotidů, a proto roste zájem i o syntézu těchto sloučenin. V nedávné minulosti bylo připraveno a úspěšně použito velké množství sulfuračních činidel vhodných pro zavedení atomu síry na fosfor v oxidačním stavu III. Jako nejvhodnější se jeví deriváty 1,2,4-dithiazolu. Doposud však nebylo provedeno kvantitativní srovnání jejich sulfuračních schopností s ohledem na jejich reaktivitu vůči P(III) sloučeninám, stabilitu a také jejich rozpustnost v různých rozpouštědlech. V tomto příspěvku je srovnána reaktivita 3-ethoxy-1,2,4-dithiazol-5-onu (*I*) (EDITH), 3-methyl-1,2,4-dithiazol-5-onu (*II*) (MEDITH), 3-fenyl-1,2,4-dithiazol-5-onu (*III*), 3-fenyl-1,2,4-dithiazol-5-thionu (*IV*), 3-amino-1,2,4-dithiazol-5-thionu (*V*) (ADTT, xanthan hydrid), 1,2,4-dithiazolidin-3,5-dionu (DTsNH) (*VI*) a 4-fenyl-1,2,4-dithiazolidin-3,5-dionu (*VII*) vůči trifenyl-fosfitu v acetonitrilu, dichlormethanu, methanolu a tetrahydrofuranu při 25 °C.

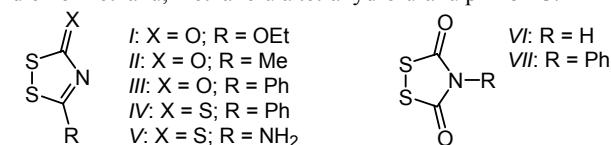


Schéma 1.

Jako nejlepší sulfurační činidlo, s ohledem na jeho vysokou reaktivitu, stabilitu a výbornou rozpustnost, se jeví 3-ethoxy-1,2,4-dithiazol-5-on (*I*). Pro tento derivát byla rovněž

studována sulfurační reakce s ohledem na vznikající vedlejší produkty, které by eventuálně mohly způsobovat komplikace při syntéze modifikovaných oligonukleotidů. Bylo zjištěno, že vedlejším produktem není v literatuře¹ zmíněný ethylkyanát a sirouhlík ale velmi reaktivní ethoxythiokarbonylsokyanát. Toto zjištění má rovněž zásadní význam pro návrh mechanismu sulfurace. Podobné chování^{2,3} vykazuje i 3-amino-1,2,4-dithiazol-5-thion (V).

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT ČR č. 0002 162 7501.

LITERATURA

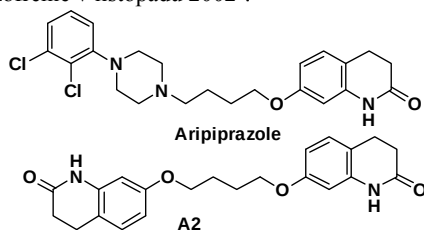
1. Chen L., Thompson T. R., Hammer R. P., Barany G.: J. Org. Chem. 61, 6639 (1996).
2. Hanusek J., Russel M. A., Laws A. P., Page M. I.: Tetrahedron Lett. 48, 417 (2007).
3. Hanusek J., Russell M. A., Laws A. P., Jansa P., Atherton J. H., Fettes K., Page M. I.: Org. Biomol. Chem. 5, 478 (2007).

ARIPIPAZOL – MODERNÍ ANTIPSYCHOTIKUM, NEČISTOTY VZNIKAJÍCÍ PŘI SYNTÉZE

LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ a PETR LUSTIG

Zentiva a.s., Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha
Ludmila.Hejtmankova@zentiva.

Aripiprazol je antipsychotikum pro léčbu psychóz. Stejně jako u jiných antipsychotik, mechanismus účinku aripiprazolu není přesně znám. Zřejmě, jako jiná antipsychotika, blokuje některé nervové receptory v mozku před účinky příslušných neurotransmiterů (nízkomolekulární sloučeniny uvolňované z nervového zakončení na synapsi). Předpokládá se, že účinek aripiprazolu je založen na působení na dopaminové a serotoninové receptory. Ovlivnění těchto receptorů je komplexní, jedná se o jejich stimulaci, avšak nižší než u přirozeně se vyskytujících neurotransmiterů (proces se nazývá parciální agonismus). FDA povolila aripiprazol pro léčbu schizofrenie v listopadu 2002¹.



V literatuře je popsáno několik syntetických postupů přípravy Aripiprazolu^{2,3}. Jejich reprodukci jsme zjistili, že syntéza je komplikována vedlejšími reakcemi a získaný produkt obsahuje nečistoty, které snižují výtěžek a kvalitu API. Jednou z nejdůležitějších je sloučenina **A2** (viz obrázek). Proto jsme provedli izolaci, identifikaci a nezávislou syntézu vybraných nečistot. Dále jsme vyvinuli a optimalizovali vlastní

postup přípravy, kde je vznik těchto látek vyloučen, případně minimalizován⁴.

LITERATURA

1. www.medicinenet.com.
2. Oshiro Y., Sato S., Kurahashi N., US 5.006.528, 31.10.1988.
3. Banno K., Fujioka T., Kikuchi T., Oshiro Y., Hiyama T., Nakagawa K.: Chem. Pharm. Bull. 36, 4377 (1988).
4. Hejtmankova L., Dostalova J., Lustig P., CZ 299485, 18.4.2007.

THIOIMIDY: NOVÉ EFEKTIVNÍ REAGENTY PRO PŘÍPRAVU THIOESTERŮ Z KARBOXYLOVÝCH KYSELIN

ADAM HENKE a JIŘÍ ŠROGL

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, Praha – Dejvice,
jsrogl@uochb.cas.cz

Thiolestery jsou důležitou skupinou látek nalézající uplatnění v medicíně jako části biologicky aktivních molekul, ale také v organické syntéze např. jako stabilní analoga acylhalogenidů v procesech katalyzovaných přechodnými kovy¹.

V minulosti byla vypracována celá řada metod přípravy thiolesterů využívající převážně velmi reaktivní acylační činidla. Hlavními výhodami našeho přístupu přípravy thiolesterů z thioimidů resp. substituovaných benzo[d]isothiazol-3-onů a karboxylových kyselin pomocí tributylfosfinu jsou velmi mírné nebazičké podmínky tolerující řadu funkčních skupin, krátký reakční čas, snadné zpracování a purifikace (schéma 1)². Touto metodou lze snadno získat celou řadu thiolesterů ve velmi dobrých výtěžcích, které by jinými metodami byly jen těžko syntetizovatelné.

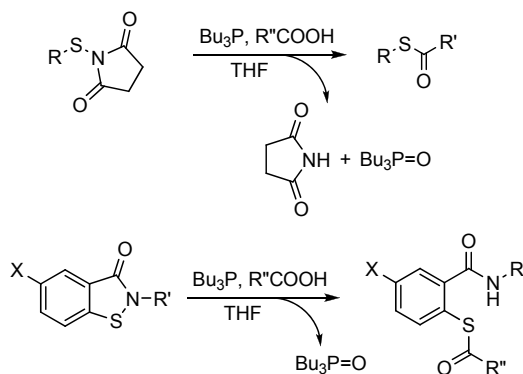


Schéma 1.

Tato práce vznikla za podpory GAČR (203/08/1318)

LITERATURA

1. a) Savarin C., Srogl J., Liebeskind L. S.: Org. Lett. 3, 91 (2001). b) Liebeskind L. S., Srogl J.: J. Am. Chem. Soc.

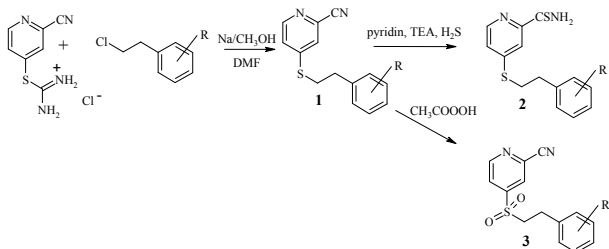
- 122, 11260 (2000). c) Villalobos J. M., Srogl J., Liebeskind L. S.: J. Am. Chem. Soc. 129, 15734 (2007)
2. Henke A., Srogl J.: J. Org. Chem. 2008, in press.

SYNTEZA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA FENETHYLSULFANYLOVÝCH DERIVÁTŮ PYRIDINU

PETRA HERZIGOVÁ^a, LUKÁŠ SÝKORA^a, JARMILA KAUSTOVÁ^b a VĚRA KLIMEŠOVÁ^a

^aUK v Praze, FarmF v Hradci Králové, KAOCH, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^bNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, ZÚ Ostrava, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava
herzigovap@faf.cuni.cz

Po prokázání antimykobakteriální aktivity 4-benzylsulfanylových derivátů pyridinu^{1,2} jsme se rozhodli prodloužit spojovací alifatický řetězec o jednu CH₂ skupinu a připravit tak fenethylsulfanylové deriváty. Byly připraveny na fenylu substituované série 4-fenethylsulfanylpýridin-2-karbonitrilu a 4-fenethylsulfanylpýridin-2-karbothioamidu. Další obměna látek byla oxidace sulfidické síry za vzniku sulfonů.



Připravené sloučeniny byly testovány na *Mycobacterium tuberculosis* a potenciálně patogení kmeny mykobakterií – *M. avium* a *M. kansasii* v podmínkách *in vitro*. Z hodnot minimálních inhibičních koncentrací (MIC) vyplynulo, že prodloužením délky spojovacího řetězce mezi pyridinovou a fenylovou částí molekuly dochází k zvýšení aktivity látek.

Problematika byla řešena za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822 a grantu GAUK 56807/B/2007.

LITERATURA

- Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Pour M., Kaustová J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 417 (1999).
- Klimešová V., Palát K., Waisser K., Klimeš J.: Int. J. Pharm. 207, 1 (2000).

PŘÍKLAD SYNTETICKÉHO VYUŽITÍ WEINREBOVA AMIDU

PETR HEZKÝ^a a JINDŘICH JINDŘICH^b

^aÚOCHB AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10, Praha 6; ^bKatedra organické a jaderné chemie PŘF Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2
hezky@uochb.cas.cz; jindrich@natur.cuni.cz

Byla použita nová syntetická metodologie pro přípravu kyseliny (S)-N-Boc-2-amino-3-azidopropionové(I) z N-Boc-L-Serinu(II)¹. Klasická přímá syntéza azidoderivátu z methylesteru hydroxylátky I přes tosylderivát (respektive mesylderivát) a jeho reakcí s azidem sodným v tomto případě selhává. Z důvodu kyselosti α-vodíku je totiž upřednostněna eliminace před substitucí a majoritním produktem je nežádoucí α,β-nenasycená kyselina, resp. její ester. Možným řešením je volnou karboxylovou kyselinu nejprve převést na N-methoxy-N-methylamid (tzv. Weinrebův amid), kyselost α-vodíku je tímto redukována a azidoderivát II vzniká standardním postupem ve vysokém výtěžku.

Látka II je meziproduktem pro přípravu trifunkčního spojovacího linkeru, použitelného pro konstrukci cyklodextrinového chemosenzoru s potenciální možností jeho kotvení na pevnou fázi.

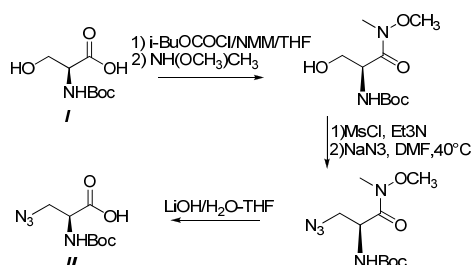


Schéma 1, NMM = N-methylmorfolin

Tato práce vznikla za podpory grantu MSM0021620857

LITERATURA

- Panda G., Rao N.V.: Synlett 4, 714 (2004)

COUPLINGOVÉ REAKCIE 1-ETYNYLDEOXYRIBÓZY

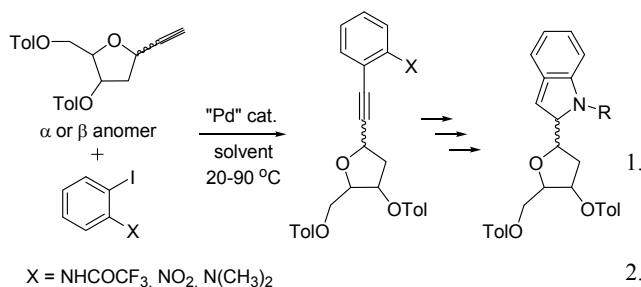
DENISA HIDASOVÁ^a, DAVID NEČAS^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
kotora@natur.cuni.cz, david.necas@seznam.cz

Vzhľadom k vlastnostiam a potenciálnym aplikáciám C-heteroaryl nukleozidov, zvlášť teda indenylových derivátov, je ich syntéza zaujímavou oblasťou¹. Napríklad, bolo ukázané, že C-aryldeoxyribosidy môžu byť pripravené z príslušných α- a β-anomérov 1-etynyldeoxyribózy katalytickou cyklotrimerizáciou s rôznymi diénmi².

Keďže čisté α- a β-anoméry 1-etynyldeoxyribózy môžu predstavovať ideálne východiskové zlúčeniny pre prípravu

rôznych C-derivátov, boli testované i pre syntézu 1-indenyldeoxyribózu, ako látok s potenciálnou biologickou aktivitou.³ Syntéza bola založená na Sonogashirovej reakcii 2-jódanilínov s 1-etynyldeoxyribózou nasledovaná intramolekulárnou adíciou aminoskupiny na trojitú väzbu. V uvedenej práci budú diskutované rôzne varianty ako couplingové reakcie, tak i cyklizácia za vzniku indolového fragmentu.



Projekt bol financovaný z Centra pro nová antivirovika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M6138896301).

LITERATÚRA

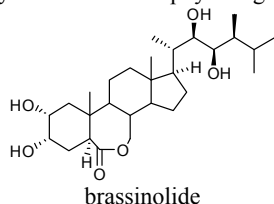
1. Humphrey G. R., Kuethe J. T.: Chem. Rev. 106, 2875 (2006).
2. (a) Novák P., Pohl R., Hocek M., Kotora M.: Org. Lett. 8, 2051 (2006). (b) Novák P., Číhalová S., Otmar M., Hocek M., Kotora M.: Tetrahedron 64, 5200 (2008).
3. Kuethe J. T., Wong A., Qu C., Smitrovich J., Davies I. W., Hughes D. L.: J. Org. Chem. 70, 2555 (2005).

ANTIPROLIFERATIVE EFFECT OF NATURAL BRASSINOSTEROIDS

JANA OKLEŠŤKOVÁ^a, JANA STEIGEROVÁ^b,
LADISLAV KOHOUT^c a JAROSLAVA HNILÍČKOVÁ^c

^aLaboratory of Growth Regulators, Inst. Exp. Botany, AS CR, and Fac. Nat. Sci., Palacky University, Slechtitelu 11, 78371 Olomouc; ^bLab. Mol. Pathol., Inst. Pathol., Fac. Med., Palacky University, Hnevotinska 3, 77515 Olomouc; ^cIOCB AS CR, Flemingovo 2, 16610 Praha 6
jarka@uochb.cas.cz

Brassinosteroids are steroid plant hormones with important regulatory roles in various physiological processes¹.



Among plant hormones, brassinosteroids are structurally the most similar to vertebrate steroid hormones. The effect of

brassinosteroids on plant cell division has been shown to be mainly promotive.

We investigated effects of brassinosteroids on viability of normal and cancer cell lines of different histopathological origin to determine the basic anticancer structure activity relationships. Our results² provide the first evidence that brassinosteroids can inhibit the growth of several human cancer cell lines without affecting the growth of normal cells.

This work was supported by project LC06077 (MSMT), and by the research project Z4 055 0506 (UOCHB).

REFERENCES

1. Sasse J., In: *Brassinosteroids: Steroidal Plant Hormones*; 219-262 Springer-Verlag, Tokyo, 1999; Khripach et al., *A new class of Plant Hormones*, p. 456 Academic Press; San Diego, 1999.
2. CZ patent appl. 2007-571 (22.08.2007).

NUKLEOSIDY A NUKLEOSID TRIFOSFÁTY S MODIFIKOVANOU BÁZÍ A JEJICH ENZYMATICKÉ INKORPORACE DO DNA

Michal HOCEK

Ústav organické chemie a biochemie AVČR, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha 6
hocek@uochb.cas.cz

Přednáška bude zahrnovat dva okruhy se společným základem v enzymatické inkorporaci modifikovaných nukleosid trifosfátů do DNA. První část bude zaměřená na design a syntézu nových C-nukleosidů, které jsou směřovány k rozšíření genetické abecedy a ke studiu molekulárního mechanismu specifity replikace DNA polymerasami. Ve druhé část bude diskutována naše nová dvoukroková chemoenzymatická metodika konstrukce funkcionalizovaných DNA.

Obecná modulární metodika syntézy nových C-nukleosidů vyvíjená v naší skupině spočívá v syntéze halogenovaných aryl-C-nukleosidových intermediátů a jejich následná derivatizace cross-coupling reakcemi, aminaceni a dalšími reakcemi (Schéma 1). Tímto způsobem byly syntetizovány série isomerních substituovaných benzenových, pyridinových a thiofenových C-nukleosidů (většinou v 2'-deoxyribo, ale některé i v ribo řadě)¹⁻⁴. Vybrané C-nukleosidy jsou dále převedeny na 5'-trifosfáty a je studována kinetika a selektivita jejich inkorporace DNA polymerasami.

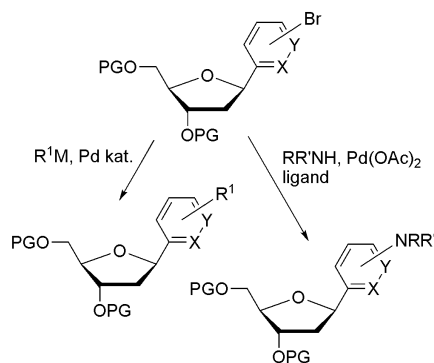


Schéma 1. Syntéza substituovaných aryl-C-nukleosidů

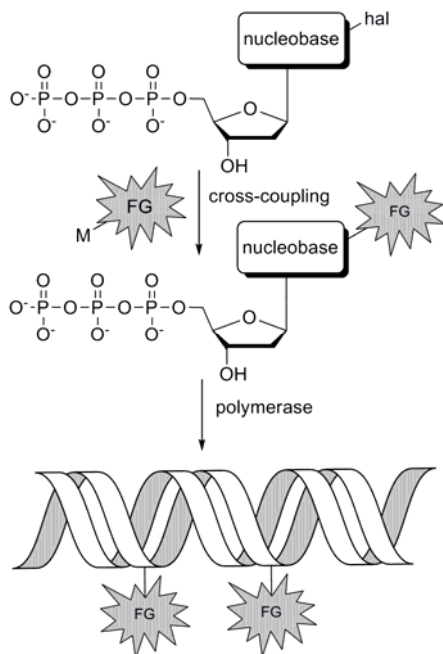


Schéma 1. Syntéza substituovaných aryl-C-nukleosidů

Nukleové kyseliny modifikované na nukleobázi různými funkčními skupinami mohou nalézt využití v diagnostice, chemické biologii i nanotechnologii. V naší laboratoři jsme vypracovali efektivní a obecnou metodiku jejich konstrukce ve dvou krocích (Schéma 2)⁵. Prvním krokem je cross-coupling reakce halogenovaných nukleosid trifosfátů ve vodném prostředí a následující enzymatické inkorporace DNA polymerasami (extenze primeru nebo PCR). Touto technologií byly připraveny DNA nesoucí např. aminokyselinové zbytky, amino- a nitrobenzen, ferrocen, Os- nebo Ru(bpy)₃ komplexy a některé byly využity pro elektrochemickou detekci v bioanalýze⁶⁻⁸.

Práce je součástí Výzkumného záměru Z4 055 0506 a byla podporována MŠMT (LC512), NIH Fogarty International Center (1R03TW007372-01) a firmou Gilead Sciences, Inc. Poděkování patří všem členům mé skupiny a spolupracujícím skupinám Doc. Fojty (BFU AVČR), Prof. Kuchty (UC Boulder)

a Prof. Romesberga (Scripps).

LITERATURA

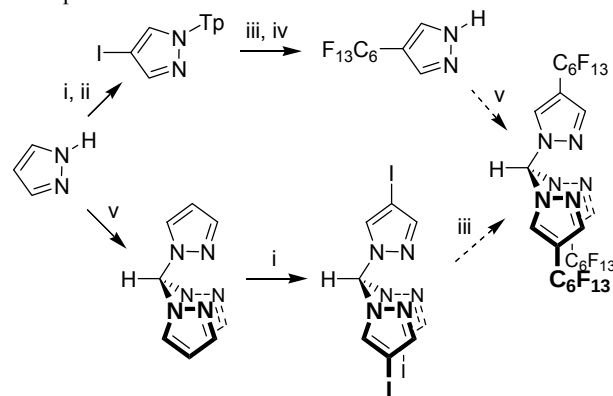
- Urban M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: J. Org. Chem. 71, 7322 (2006).
- Joubert N., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: J. Org. Chem. 72, 6797 (2007).
- Bárta J., Pohl R., Klepetářová B., Ernsting N. P., Hocek M.: J. Org. Chem. 73, 3798 (2008).
- Štefko M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: Eur. J. Org. Chem. 2008, 1689.
- Hocek M.; Fojta M.: Org. Biomol. Chem. 6, 2233 (2008).
- Čapek P., Cahová H., Pohl R., Hocek M., Gloeckner C., Marx A.: Chem. Eur. J. 13, 6196 (2007).
- Brázdilová P., Vrábel M., Pohl R., Pivoňková H., Havran L., Hocek M., Fojta M.: Chem. Eur. J. 13, 9527 (2007).
- Cahová H., Havran L., Brázdilová P., Pivoňková H., Pohl R., Fojta M., Hocek M.: Angew. Chem. Int. Ed. 47, 2059 (2008).

EXPERIMENTÁLNÍ A TEORETICKÁ STUDIE PŘÍPRAVY PERFLUORALKYLOVANÝCH TRIPYRAZOLYLMETHANŮ

**MARTIN HOLAN, KRYŠTOF ŠIGUT,
MARTIN SKALICKÝ, MARKÉTA RYBÁČKOVÁ
a JAROSLAV KVÍČALA**

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

S cílem získat tripyrazolymethany substituované v poloze 4 pyrazolového kruhu perfluoralkylovými skupinami jsme využili dvě syntetické strategie: v první z nich jsme perfluoralkylací a následnou deprotekci chráněného 4-jodpyrazolu připravili perfluoralkylovaný pyrazol, při druhé jsme studovali přímou perfluoralkylací tris(4-jodpyrazolyl)-methanu. Klíčová perfluoralkylační reakce využívá 2,2'-bipyridyl jako ligand a hexafluorbenzen jako korozpouštědlo¹.



i I₂, Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, acetonitril; ii Ph₃CCl, NEt₃; iii C₆F₁₃I, Cu, 2,2'-bipy, C₆F₆, DMSO; iv HCl/H₂O; v CHCl₃, Na₂CO₃, PTC

Alternativně jsme podrobili oba jodované intermediáty nízkoteplotní lithiaci a následně reakci s polyfluoralkylovaným silanem.

V teoretické části práce jsme studovali pomocí DFT metod jednotlivé kroky třístupňové transformace chloroformu na tripyrazolylmethany s důrazem na porovnání reaktivity nesubstituovaných pyrazolů s pyrazoly substituovanými v poloze 4 perfluoralkylovým substituentem.

Děkujeme Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (výzkumné centrum LC06070, výzkumný záměr č. 6046137301, projekt KONTAKT ME 857) za finanční podporu tohoto projektu.

LITERATURA

1. Bhattacharyya P., Gudmunsen D., Hope E. G., Kemmitt R. D. W., Paige D. R., Stuart A. M.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 3609.

POLYMERNÍ „DRUG DELIVERY“ SYSTÉMY PRO RADIOFARMAKA

MARTIN HRUBÝ^{a*}, ČESTMÍR KOŇÁK^a, JAN KUČKA^b, MIROSLAV VETRÍK^b, ONDŘEJ LEBEDA^b a KAREL ULBRICH^a

^aÚstav makromolekulární chemie AV ČR, Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6, ^bÚstav jaderné fyziky AV ČR, 250 68 Řež u Prahy
mhruby@centrum.cz

V polymerních systémech pro cílené doručování a řízené uvolňování farmak („drug delivery“) mají radiofarmaka některé výhody oproti chemickým léčivům. Především efektivní dávka radionuklidu je mnohem nižší než je tomu u chemického léčiva, což řádově snižuje potřebné množství polymerního nosiče, a v mnoha případech není potřeba uvolnit radionuklid z nosiče pro splnění požadované funkce. Kromě radioterapeutik se zde také, narozdíl od chemických léčiv, otvírá i možnost využít polymerních nosičů pro cílený transport radiodiagnostik metodami PET či SPECT podle volby radionuklidu¹. Připravili jsme některé polymerní nosičové systémy pro radiofarmaka²⁻⁴, jejichž struktury a vlastnosti budou diskutovány v přednášce.

Lokální aplikace radionuklidů je v medicíně využívána například v kloubních aplikacích pro léčbu chronických artritických zánětů (radiosynovektomie) či pro brachyterapii maligních pevných nádorů (zejména prostaty). Izotopicky značený termoresponsivní polymerní nosičový systém, který je ve vodném prostředí rozpustný za laboratorní teploty, ale při ohřátí dojde k jeho fázové separaci z roztoku a při teplotě lidského těla už je jeho fázová separace ukončena, má pro tento účel řadu výhod. Tyto výhody spočívají především ve snadné značitelnosti termoresponsivního polymeru v roztoku za laboratorní teploty, snadné aplikovatelnosti takového roztoku injekcí na místo působení místo chirurgické implantace a perzistenci aktivity v místě vpichu díky fázové separaci. Námí

připravený modelový systém² na bázi kopolymeru poly(*N*-isopropylakrylamidu) značeného ¹³¹I vykazoval v experimentu *in vivo* na myších kmene Balb/C významnou retenci radioaktivity na místě intramuskulární aplikace (cca 90 % 2 h po injekci), která zůstala na úrovni cca 80 % po dobu 14 dnů a pak zvolna klesala resolubilizací polymeru v důsledku rovnovážnosti fázové separace na cca 60 % za 42 dnů po aplikaci, kdy byl experiment ukončen (údaje jsou korigovány na rozpad nuklidu). Nebyla pozorována žádná orgánová specifická redistribuce radioaktivity uvolněné z místa aplikace a velká většina uvolněné radioaktivity byla rychle vyloučena močí a stolicí. Resolubilizaci polymeru lze řídit zavedením vhodné hydrolytické degradovatelné monomerní jednotky do polymeru, pro což jsme využili hydrazonovou³ respektive *N*-glykosylaminovou hydrolytické degradovatelnou vazbu.

Farmaka s afinitou ke kostní tkáni se kumulují v kostech díky jejich specifické interakci s minerální složkou kostí hydroxyapatitem. Akumulace těchto farmak je výrazně vyšší v oblastech kosti s vyšší remodelační aktivitou (pravděpodobně kvůli přístupnějšímu povrchu hydroxyapatitu v těchto oblastech), což je případ například osteolytických kostních metastáz, a umožňuje to radiodiagnostiku takových lézí. Známými cílicími jednotkami s vysokou specifitou ke kostní tkáni jsou hydroxybisfosfonáty. Vazba hydroxybisfosfonátových skupin na polymerní nosič by měla zvýšit selektivitu pro metastaticky napadenou kost oproti normální kosti díky zvýšené permeabilitě cév v nádorové neovaskulatuře a s tím souvisejícími jevy, tj. zvýšenou přístupností povrchu hydroxyapatitu v takové lézi a EPR (Enhanced Permeation and Retention) efektu. EPR efekt, hromadění systémů o vysoké skutečné (polymery) či zdánlivé (micely a nanočástice) molekulové hmotnosti ve tkáni pevných nádorů, je totiž způsoben právě vyšší permeabilitou nově vytvořených cév v nádorové tkáni a nedostatečně vyvinutým či zcela chybějícím odvodem lymfy z nádorové tkáně. Pro přípravu vodorozpustného polymerního nosičového systému⁴ jsme syntetizovali kopolymery *N*-(2-hydroxypropyl) methakrylamidu s hydroxybisfosfonátovými cílicími skupinami a ověřili vysokou afinitu a rychlou adsorpci značeného systému na hydroxyapatit jako *in vitro* model kostní tkáně. Jako radionuklidy jsme zvolili modely diagnostických β⁺ zářičů vhodných pro PET [⁸⁹Zr (*T*_{1/2} = 3.27 d) a ⁴⁴Sc (*T*_{1/2} = 3.93 h)] s delším poločasem rozpadu, a sice ¹⁸¹Hf (*T*_{1/2} = 42,4 d) a ⁴⁶Sc (*T*_{1/2} = 83,81 d), chelátované do hydroxybisfosfonátových skupin na polymeru.

Pro EPR efekt je rozhodující dostatečně vysoká molekulová hmotnost konjugátu; aby však byl polymerní nosič vyloučitelný z organismu ledvinami, je třeba, aby jeho molekulová hmotnost byla pod renálním prahem [cca 40 – 45 kDa pro (meth)akrylamidové polymery]. Micelární nosiče umožňují díky rovnováze unimer – micela dosáhnout dostatečně vysoké zdánlivé molekulové hmotnosti (micela) i vyloučitelnosti (unimer). Studované nosiče jsou založeny na termoresponsivním polymerním micelárním nosiči na bázi roubovaného kopolymeru, kde termoresponsivní i hydrofilní bloky mají molekulovou hmotnost pod renálním prahem.

Ačkoliv je v současné době věnováno mnoho pozornosti polymerům jako nosičům chemických léčiv, pro radiofarmaka jde o oblast dosud málo studovanou, přestože právě pro

radiofarmaka se zde nabízejí četné výhody. Jde tedy o oblast, která je do budoucna bezesporu perspektivní pro diagnostiku i terapii především nádorových onemocnění.

Dedikace grantová – Tato práce vznikla za podpory grantu GA AV ČR č. IAA400480616 a programu výzkumných center MŠMT ČR č. IM0505/4635608802.

LITERATURA

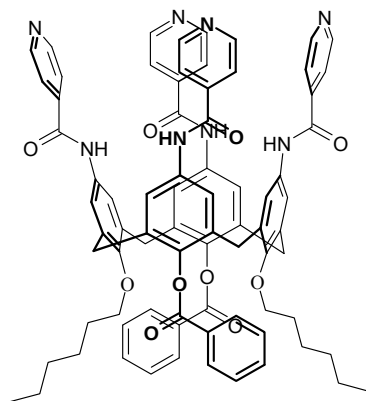
1. Hamoudech M., Kamleh M. A., Diab R., Fessi H.: Adv. Drug Delivery Rev. 60, 1329 (2008).
2. Hrubý M., Šubr V., Kučka J., Kozempel J., Lebeda O., Sikora A.: Appl. Radiat. Isot. 63, 423 (2005).
3. Hrubý M., Kučka J., Lebeda O., Macková H., Babič M., Koňák Č., Studenovský M., Sikora A., Kozempel J., Ulbrich, K.: J. Controlled Release 119, 25 (2007).
4. Hrubý M., Etrych T., Kučka J., Forsterová M., Ulbrich K.: J. Appl. Polym. Sci. 101, 3192 (2006).

NOVÉ DERIVÁTY CALIX[4]ARENŮ

**OLDŘICH HUDEČEK, ONDŘEJ KUNDRÁT,
JAN BUDKA a PAVEL LHOTÁK**

*Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28
Praha 6
hudecekl@vscht.cz.*

Deriváty calix[4]arenů v konické konformaci obsahující na horním okraji čtyři isonikotinoylaminoskupiny jsou schopny tvorby vzájemných asociátů podobných, jaké tvoří tetraureidoderiváty.[1] Proto byly připraveny sloučeniny s nesymetrickými spodními okraji, které byly použity pro 1H-NMR studie, které by měly objasnit, jakým způsobem k tvorbě těchto supramolekulárních struktur dochází. Během syntézy byla pozorována zajímavá regioselektivní substituce na horním okraji.



Tento projekt je podporován Grantovou agenturou ČR (grant 104/07/1242) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR (COST D31 OC134).

LITERATURA

1. Palmer L. C., Rebek J. Jr.: Org. Biomol. Chem. 2, 3051 (2004).
2. Lhoták P., Stibor I., v knize: *Molecular design*, kap. Calix[n]arenes and related molecules, VŠCHT Praha 1997.

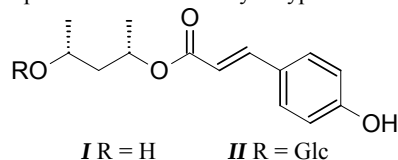
NOVÉ LÁTKY IZOLOVANÉ Z BRUSNICE BORŮVKY

SIMONA HYBELBAUEROVÁ^a a BOHUMÍR KOUTEK^b

*^aKatedra organické chemie a jaderné chemie PřF UK, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
simona.hybelbaueroval@gmail.com*

Listy brusnice borůvky mají velice podobné účinky jako plody. Čaj z listů je vhodný pro mírné snížení hladiny cholesterolu v krvi. Má také příznivý vliv na ledviny a močové cesty, které čistí a dezinfikuje a pomáhá s odvodňováním při přílišném zadržování vody v organismu. Při vnější aplikaci zmírňuje projevy lupénky a dalších kožních nemocí. V diabetologii se využívá coby podpůrný prostředek při cukrovce. Droga také působí svíravě až desinfekčně. Odvar z listů se osvědčil při střevním kataru, žaludečních křečích, zánětu močového měchýře a tlustého střeva.

Ze získaného methanolickeho extraktu stonku brusnice borůvky byly vyizolovány dvě nové látky: 4R-hydroxypent-2S-yl-2E-3-(4-hydroxyl)prop-2-enoát **I** a 4R-β-D-glukopyranosyl-oxy-pent-2S-yl-2E-3-(4-hydroxyl)prop-2-enoát **II**. Absolutní konfigurace stereogenních center **I** byla určena na základě NMR spektroskopie s chirálním posunovým činidlem a porovnáním NMR spekter připravených standardů se spektry izolované látky **I**. U látky **II** byla absolutní konfigurace určena pomocí NMR spektroskopie a porovnáním s teoretickým výpočtem.



Vedle výše zmiňovaných látek byly v methanolickeho extraktu stonku brusnice borůvky identifikovány: α-amyrin, β-amyrin, oleanová kyselina, ursolová kyselina, glutinol, 3β,12α-dihydroxyoleanan-28→13-olid, 3β-sitosterol, monotropein, vitamin E, methyl-α-D-fruktofuranosid, methyl-β-D-fruktofuranosid, methyl-β-D-fruktopyranosid, sacharosa, 2-deoxyribono-1,4-lakton a (2R,4S)-2-O-β-D-glukopyranosyl-2,4-pentandiol^{2,3}.

Z methanolickeho extraktu listu brusnice borůvky byly izolovány následující látky: oleanová kyselina, ursolová kyselina, α-amyrin, β-amyrin, glutinol, 3β-sitosterol, 3β-sitosterolglukosid, vitamin E, myo-inositol, quercetin, methyl-β-D-fruktofuranosid.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM 0021620857.

LITERATURA

1. Kaneko T., Ohtani K., Kasai R., Yamasaki, Duc N.M.: *Phytochemistry* 259, 47 (1998).
2. Kanerva S., Kitunen V., Lopenen J., Smolander A.: *Biol. Fert. Soils* 547, 44 (2008).
3. Witzell J., Gref R., Näsholm T.: *Biochem. Syst. Ecol.* 115, 31 (2003).

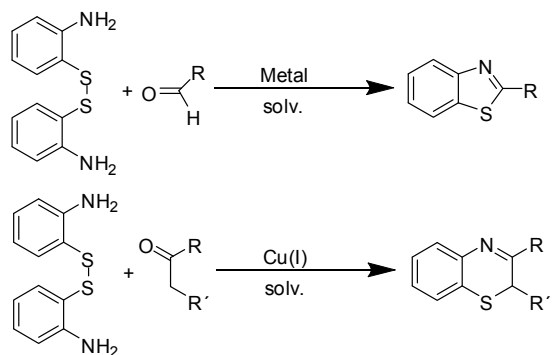
STUDIUM REAKTIVITY DISULFIDŮ V OXIDAČNÍCH REAKCÍCH KATALYZOVANÝCH TRANSITNÍMI KOVY

JAKUB HÝVL a JIŘÍ ŠROGL

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, Praha – Dejvice,
jsrogl@uochb.cas.cz

V řadě biochemických systémů působí disulfidy jako oxidovadla¹. Mezi takovými disulfidy patří glutathion disulfid², homocystin³, thioredoxin³ a lipoová kyselina⁴. Z hlediska organické syntézy se často jedná o velice zajímavé oxidativní transformace.

V naší práci se zabýváme aktivací C-H skupin karbonylových sloučenin. Disulfid zde vystupuje jako oxidační činidlo v reakci katalyzované transitními kovy. Měďné soli prokazují největší potenciál. Syntetický rozsah reakce byl demonstrován na přípravě benzothiazolů. (schéma 1).



Tato práce vznikla za podpory GAČR (203/08/1318)

LITERATURA

1. Oae S., Okuyama T.: *Organic Sulfur Chemistry: Biochemical Aspects*. CRC Press, Inc. Boca Raton 1992.
2. Racker E.: *J. Biol. Chem.* 217, 867 (1955).
3. Berendt U.; Haverkamp T.; Prior A.; Schwenn J. D.: *Eur. J. Biochem.* 233, 347 (1995).
4. Perham R. N.: *Annu. Rev. Biochem.* 69, 961 (2000).

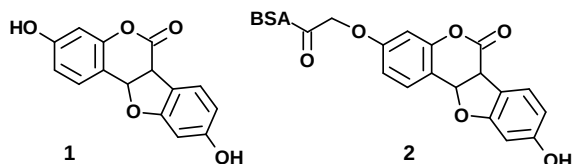
IMUNOAFINITNÍ SORBENTY PRO KUMESTANY

ELIŠKA CHYTILOVÁ, ELENA A. PROKUDINA, RADKA KOBLOVSKÁ a OLDŘICH LAPČÍK

Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6

Kumestany jsou podskupinou isoflavonoidů, metabolitů rostlin se zajímavými biologickými účinky. Kumestrol patří mezi nejúčinnější fytoestrogeny. Nejvýznamnějším zdrojem kumestanů jsou bobovité rostliny (Leguminosae), avšak jejich přítomnost byla zjištěna rovněž v čeledích Poaceae, Compositae a Chenopodiaceae^{1,2}. V této práci jsme se zabývali přípravou imunoafinitního sorbentu určeného k přečištění rostlinných extraktů a zakoncentrování kumestrolu a jeho analogů před analýzou pomocí HPLC-MS.

Sorbent byl připraven imobilizací polyklonální králíčí protilátky proti konjugátu kumestrolu s hovězím sérovým albuminem (BSA)³ na pevný nosič Affi-Gel 10 (Bio-Rad laboratories)⁴. Kapacita sorbentu dosahovala 0,3 mg analytu na mililitr gelu. Byly zjištěny optimální podmínky eluce a vyvinut postup imunoafinitní extrakce. Metoda bude využita ke studiu výskytu kumestanů v bobovitých rostlinách a v dalších vytipovaných čeledích.



1 - kumestrol, 2 - imunogen

Poděkování: Práce vznikla za podpory projektů 525/06/0864 GAČR a MSM 6046137305.

LITERATURA

1. Lapčík O.: *Phytochemistry* 68, 2909 (2007).
2. Reynaud J., Guilet D., Terreux R., Lussignol M., Walchshofer N.: *Nat. Prod. Rep.* 67, 849 (2005).
3. Lapčík O., Štursa J., Kleinová T., Vítková M., Dvořáková H., Klejdus B., Moravcová J.: *Steroids* 68: 1147 (2003)
4. Vanková R., Gaudinová A., Sussenbeková H., Dobrev P., Strnad M., Holík J., Lenfeld J.: *J. Chromatogr. A* 811, 77 (1998).

HYDROLYTICKÉ STUDIE ROZKLADU HYDRAZONOFORMAMIDOVÝCH PROLÉČIV ISONIAZIDU

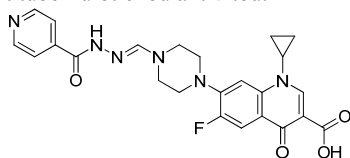
ALEŠ IMRAMOVSKÝ^{a,b}, JARMILA VINŠOVÁ^c, JUANA MONREAL FERRIZ^c a JOSEF JAMPÍLEK^d

^aUniverzita Hradec Králové, PedF, KCH, Nám. Svobody 301, 500 05 Hradec Králové, ^bUniverzita Pardubice, FCHT, ÚOCHT, Nám. Čs. Legií 565, 532 10 Pardubice 2, ^cFarmF

UK, KAOCH, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové,
^dZentiva a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
 ales.imramovsky@uhk.cz

Nárůst bakteriální rezistence je obecně spjatý s používaním antibiotik resp. s bakteriální evolúci. Tuberkulóza (TB) jako chronické infekční onemocnění není výjimkou a je způsobena mutací chromozomální mutací DNA. Rezistentní kmen má pozmeněný nebo úplně chybějící gen, který pak limituje produkci proteinů, potřebných pro účinek antituberkulotik.

Příprava nových forem současných antituberkulotik zlepšující jejich fyzikálně chemické vlastnosti a působí synergicky s dalšími antituberkulotiky mohou výrazně usnadnit léčbu TB. U hydrazonoformamidových derivátů isoniazidu je známa tato synergická aktivita s isoniazidem (INH)¹. V případě, že druhou část molekuly tvoří též antituberkuloticky aktivní molekula (viz Obrázek 1), může docházet též k potencování účinku jednotlivých složek. Tyto látky jsou stabilní v tuhém stavu, ovšem působením enzymů, případně hydrolyzou může docházet k jejich rozkladu a uvolnění obou vázaných aktivních složek. Studium hydrolytické stability ve vodném prostředí přináší přehled o stabilitě těchto připravených derivátů s významnou antituberkulotickou aktivitou.²



Obrázek 1: Spojení INH s další antituberkuloticky aktivní molekulou

Grafický průběh, experimentální podmínky, stejně tak určení poločasů rozpadu $\tau_{1/2}$ pomocí RP-HPLC, stejně tak kinetické vyhodnocení průběhu rozkladu studovaných látek, budou součástí prezentace.

Autoři příspěvku děkují za finanční podporu grantu Grantu specifického výzkumu Univerzity Hradec Králové (řešitel Aleš Imramovský) GAUK 285/2006/B-CH/FaF a

LITERATURA

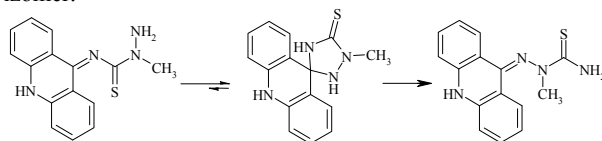
1. Zhang Y., Wade M. M., Scorpio A., Zhang, H., Sun Z. H.: J. Antimicrob. Chemother. 52, 790 (2003).
2. Imramovský A., Polanc S., Vinšova J., Kočevár M., Jampilek J., Rečkova Z., Kaustová J.: Bioorg. Med. Chem. 15, 2551 (2007).

CYKLIZAČNÉ REAKCIE A VLASTNOSTI NOVÝCH 9-SUBSTITUOVANÝCH A 3,6-DISUBSTITUOVANÝCH AKRIDÍNŮV

JÁN IMRICH, EVA BALETOVÁ, LADISLAV JANOVEC, MÁRIA VILKOVÁ, and KAREL D. KLIKA

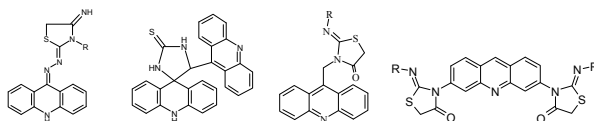
Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Moyzesova 11, SK 040 01, Košice
 jan.imrich@upjs.sk

Reakcia akridin-9-ylizotiokyanátu s Me- a Ph-hydrazinom prebiehala regioselektívne za vzniku zmesi tiosemikarbazidov a ich spiro foriem, pričom spirocyklus sa otváral na opačný izomér.



Opačne substituované tiosemikarbazidy, karbazidy a izotiosemikarbazidy, ktoré vykazovali rozsiahlu planaritu v dôsledku konjugácie 9,10-dihydroakridínu s 9-hydrazónovým substituentom sa získali reakciou akridin-9-ylhydrazínu s izotiokyanátmi a ich následnou oxidáciou a metyláciou. S metyl brómoacetátom vznikli stabilné 1,3-tiazolidin-4-óny, naproti tomu, s brómoacetonitrilom primárne vzniklé cykly prešmykovali (Dimroth) na regioizoméne 1,3-tiazolidin-4-imíny. Analogické reakcie akridin-9-ylmetyltioamocovin poskytli nové spiro[dihydroakridin-9'[10'H],5-imidazolidín]-2-tióny. Štruktúru zlúčenín potvrdila kryštalografická analýza a ¹H, ¹³C a ¹⁵N NMR v kvapalnom aj tuhom stave.

Väzbové konštanty novosyntetizovaných proflavín-ditiazolidinónov na CT a plazmidovú DNA sa testovali pomocou UV-Vis, fluorescenčnej a CD spektroskopie. Mierna *in vitro* cytotoxická aktivita sa potvrdila voči L1210 a HeLa bunkám.



Táto práca vznikla za podpory grantovej agentúry VEGA (1/0476/08) a štátneho programu NMR (2003SP200280203).

LITERATÚRA

1. Klika K.D., Balentová E., Bernát J., Imrich J., Vavrušová M., Kleinpeter E., Pihlaja K., Koch A.: J. Heterocyclic Chem. 43, 633 (2006).
2. Balentová E., Imrich J., Bernát J., Suchá L., Vilková M., Prónayová N., Kristian P., Pihlaja K., Klika K. D.: J. Heterocyclic Chem. 43, 645 (2006).
3. Klika K. D., Imrich J., Vilková M., Bernát J., Pihlaja K.: J. Heterocyclic Chem. 43, 739 (2006).
4. Janovec L., Sabolová D., Kožurková M., Paulíková H., Kristian P., Ungvarský J., Moravčíková E., Bajdichová M., Podhradský D., Imrich J.: Bioconjugate Chem. 18, 93-100 (2007).

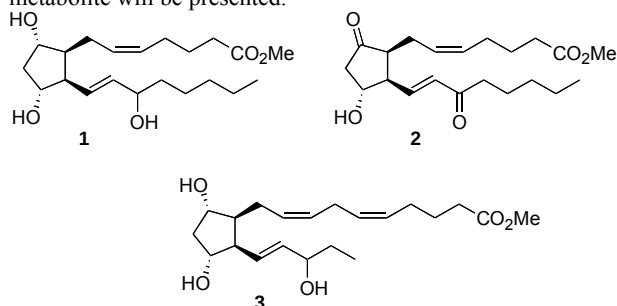
THE TOTAL SYNTHESIS OF ISOPROSTANES

ULLRICH JAHN^a, EMANUELA DINCA^b, and DANIEL GRIFFITH^b

^a IOCB AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6, Czech Republic; ^b Institut für Organische Chemie, Technische

Universität Braunschweig, Hagenring 30, D-38106
Braunschweig, Germany
jahn@uochb.cas.cz

Isoprostanes are important cyclic metabolites of polyunsaturated fatty acids.¹ They form via free radical pathways *in vivo*. So far only a few of the literally hundreds of known isoprostanes have been characterized with respect to their biological activity.² This is due to the fact that they occur as regio- and stereoisomeric mixtures which makes their study exceedingly difficult. To facilitate the further detailed investigation of their biological properties, total synthesis is the only way to produce significant amounts of these natural products. We report here the total synthesis of 15-F₂₁-IsoP **1**, and the synthesis of a potential metabolite of 15-E₂-IsoP **2**. The extension to approach 18-F₃₁-IsoP **3**, a potential food-derived metabolite will be presented.



REFERENCES

1. First isolation: 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).
2. Jahn, U., Galano, J.-M., Durand, T.: *Angew. Chem. Ind. Ed.*, 47, 5894 (2008).

PŘÍPRAVA POLYSUBSTITUOVANÝCH TERFENYLŮ A KVARFENYLŮ TERMICKÝM PŘESMYKEM DEWAROVÝCH BENZENŮ A JEJICH REAKTIVITA

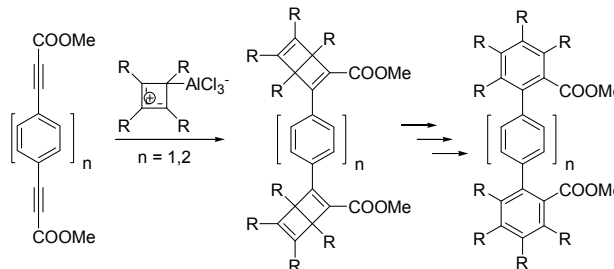
ŠTĚPÁNKA JANKOVÁ^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
JankovaS@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz

Dewarovy benzeny jsou valenční izomery benzenu, který může být připraven jejich termickým přesmykem¹. V naší předchozí práci jsme prokázali, že je možné připravit v dobrých výtěžcích Dewarovy benzeny reakcí cyklobutadienového komplexu AlCl₃ s různě substituovanými arylpropynoáty², popř. aktivovanými trojnými vazbami nesoucími i jiné aromatické sloučeniny jako ferroceny³. Dále jsme prokázali, že existuje spojitost mezi vlastnostmi substituentů na Dewarových benzenech a rychlostí jejich přesmyku na odpovídající benzen².

Naším dalším krokem bylo pokusit se o přípravu

polysubstituovaných terfenylů a kvarfenylů za použití stejného přístupu jako v případě již dříve publikovaných fenylsubstituovaných Dewarových benzenů. Reakce alkyl cyklobutadienového komplexu AlCl₃ s odpovídajícím diynylbenzenem či bifenylem poskytla očekávané bis-Dewarovy benzeny (schéma 1). Následným termickým přesmykem takto připravených bis-Dewarových benzenů byly získány odpovídající polysubstituované terfenyly a kvarfenyly.



Tato práce byla podpořena projektem MŠMT č. LC 06070 Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů.

LITERATURA

1. van Tamelen E. E., Pappas S. P.: *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3789 (1962).
2. Janková Š., Dračinský M., Císařová I., Kotora M.: *Eur. J. Org. Chem.* 47 (2008).
3. Janková Š., Štěpnička P., Kotora M.: rukopis v přípravě.

REDUKCE AMIDOVÝCH KONJUGÁTŮ

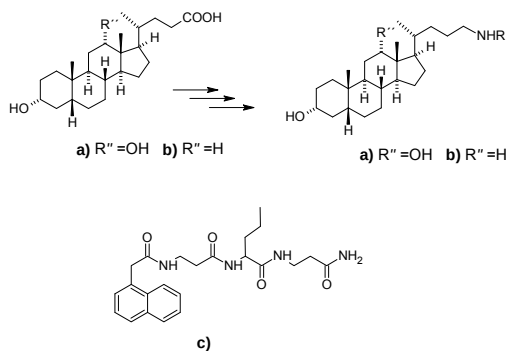
BEATA JONŠTOVÁ^a, ZDENA NOVÁKOVÁ^a,
MIROSLAV LEDVINA^b a PAVEL DRAŠAR^a

^aVŠCHT Praha, Ústav chemie přírodních látek, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bUOCHB AV ČR vvi, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
beata.jonsztova@vscht.cz

Cílem naší práce je syntéza steroidních konjugátů s polyaminy. V současné době jsou tyto látky využívány k přípravě polykationových aktivních přenašečů negativně nabitých nukleových kyselin podílejících se na genové terapii a vývoji DNA vakcinaci, která přináší nové možnosti pro léčbu velkého počtu onemocnění jako je rakovina, infekční onemocnění nebo při poruchách metabolismu¹.

Příprava steroidních derivátů vychází z kyseliny lithocholové (**b**) a deoxycholové (**a**). Syntéza byla zjednodušena použitím činidla TOTU². Oligopeptidy (**c**) jsou syntetizovány na pevném nosiči. Jednotlivé Fmoc-aminokyseliny kondenzují pomocí činidel DIPEA a HBTU.

Zvláštní pozornost je věnována redukci peptidové vazby. Byla popsána řada metod, z nichž se zdá použití boranu³ jako jedna z možností slibující dobré výsledky.



Práce vznikla za podpory MŠMT 6046137305, 1P04OCD31.001, OC08043 (NPFM-II), 2B06024 NVP-II Suprafyt, GAČR 2003/06/0006 a NATO grant CBP.EAP.CLG.982972.

LITERATURA

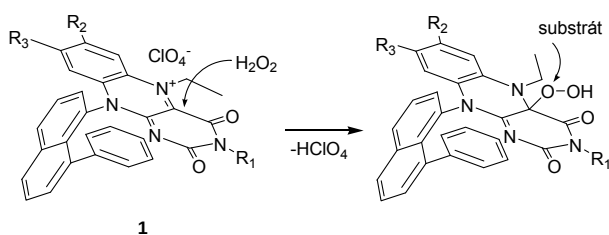
1. Kirby A.J., Camileri P., McGregor C., Ronsin G., Kremer A.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 42, 1448 (2003).
2. Ghossoub A., Lehn J. M.: *Chem. Commun.*, 2005, 5763.
3. Pistia G.: *Carb. Res.* 328, 467 (2000).

PLANÁRNĚ CHIRÁLNÍ FLAVINOVÉ SOLI JAKO KATALYZÁTORY OXIDAČNÍCH REAKCÍ

RADEK JUROK a RADEK CIBULKA

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
 jurokr@vscht.cz; cibulka@vscht.cz.

Flaviniové soli představují nadějně organokatalyzátory pro oxidaci sulfidů, terciárních aminů a Baeyer-Villigerovy oxidace, s použitím peroxidu vodíku jako stechiometrického oxidačního činidla¹. Oxidace katalyzované flaviniovými solemi probíhají s velkou chemoselektivitou a za mírných podmínek. Vlastním oxidačním činidlem je příslušný flavin-4a-hydroperoxid vznikající reakcí flaviniové soli s peroxidem vodíku. Příkladem použití chirálních flaviniových solí jako katalyzátorů enantioselektivních oxidací však bylo dosud v literatuře publikováno jen málo².



Navrhli jsme proto planárně chirální flaviniové soli **1**, ve kterých je přístup peroxidu vodíku i substrátu z jedné strany katalyzátoru blokován benzenovým jádrem připojeným rigidní naftalenovou spojkou. Flavinový skelet jsme současně deriva-

tizovali s výhledem na modifikování katalytických vlastností a resoluci enantiomerů převedením na diastereomery.

S připravenými racemickými flaviniovými solemi jsme provedli kinetická měření oxidace modelových substrátů (sulfidy, terciární aminy, 3-fenylcyklobutanon).

Pro stereoselektivní oxidace byly připravené racemické směsi flavinů rozděleny na enantiomery pomocí chirální HPLC popř. jejich diastereomery sloupcovou chromatografií a poté kvarternizovány.

Autoři děkují Grantové agentuře České republiky (projekt č. 203/07/1246) za finanční podporu.

LITERATURA

1. Gelalcha F.G.: *Chem. Rev.* 107, 3338 (2007).
2. Shinkai S., Yamaguchi T., Manabe O., Toda F.: *Chem. Commun.* 1399 (1988); Murahashi S.-I.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 34, 2443 (1995); Murahashi S.-I., Ono S., Imada Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2366 (2002).

SYNTEZA A VYUŽITÍ NOVÝCH BIPYRIDIN-*N,N'*-DIOXIDŮ V ASYMETRICKÉ SYNTÉZE

ANETA KADLČÍKOVÁ^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
 daise@seznaml.cz kotora@natur.cuni.cz

Deriváty chirálních bipyridinů jsou často využívány jako katalyzátory v asymetrické syntéze, kde vystupují jako Lewisovské báze. V rámci vývoje nových katalyzátorů bipyridinového typu^{1,2,3} bychom chtěli představit novou metodu pro přípravu nesymetricky substituovaných bipyridinů a jejich derivátů. Tato metoda spočívá v [2+2] kocyklotrimerizaci tetraynu, jenž byl připraven z 1,7-oktadiynu, s dvěma nitrily katalyzované CpCo(CO)₂. Jako typický příklad slouží reakce s benzonitrilem a (*R*)-tetrahydrofuran-2-karbonitrilem za vzniku nesymetricky substituovaného bis(tetrahydroisochinolinu).

Schéma 1

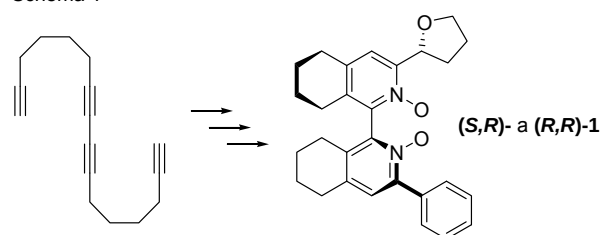
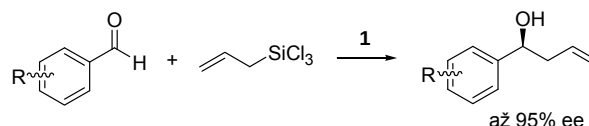


Schéma 2



Vzniklá sloučenina byla oxidována kyselinou *meta*-chlorperoxybenzoovou na diastereoizomerní směs dvou bipyridin-*N,N'*-dioxidů **1** (schéma 1). Oba diastereoizomery bylo možné od sebe oddělit jednoduchou chromatografií na sloupci silikagelu. Katalytická aktivita a schopnost asymetrické indukce výše uvedených bipyridin-*N,N'*-dioxidů **1** byla vyzkoušena v allylačních reakcích s různě substituovanými benzaldehydy (schéma 2). Homoallylalkoholy vnikaly s enantioselektivitou až do 95% ee.

Tato práce vznikla za podpory Centra základního výzkumu MŠMT (projekt č. LC06070, Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů GA ČR (projekt č. 203/08/0350).

LITERATURA:

1. Hrdina, R.; Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotorá, M.: *Tetrahedron: Asymmetry* 17, 3185 (2006).
2. Hrdina, R.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotorá, M.: *Adv. Synth. Catal.* 349, 822 (2007).
3. Hrdina, R.; Dračinský, M.; Valterová, I.; Hodačová, Císařová, I.; Kotorá, M.: *Adv. Synth. Catal.* 350, 1449 (2008).

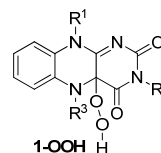
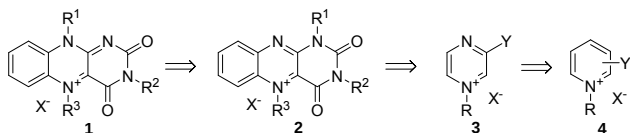
PYRAZINIUM SALTS AS SIMPLE ANALOGUES OF FLAVIN DERIVATIVES

FRANTIŠEK KAFKA^a a RADEK CIBULKA^b

^aIOCB AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Prague 6

^bDepart Org. Chem., Institute of Chemical Technology, Prague, Technická 5, 16628 Prague 6
kafka@uochb.cas.cz; cibulka@vscht.cz

Flavinium salts **1** have been previously reported^{1,2} as effective and environmentally benign catalysts in hydrogen peroxide mediated oxidation of various organic substances (e.g. sulfides, cyclic ketones and tertiary amines). Flavin-4a hydroperoxide **1-OOH**, formed in situ by reaction of flavinium salt **1** with hydrogen peroxide, is the reactive species which directly oxidizes the substrate. Other types of electron-poor heteroarenium salts are also capable to form adducts with nucleophiles³, but systematic studies in this field have not been performed yet. We reduced the complexity of the flavinium system to simple pyrazinium derivatives **3** and pyridinium salts **4**. Their catalytic behavior towards hydrogen peroxide mediated oxidation of model substrates was tested. The catalytic ability of some pyrazinium derivatives is comparable with the most efficient flavin-based catalysts **2**.



REFERENCES

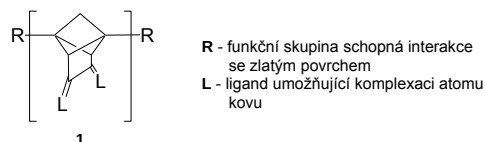
1. Gelalcha F. G.: *Chem. Rev.* 107, 3338 (2007).
2. Minidis A. B. E., Bäckvall J.-E.: *Chem. Eur. J.* 7, 297 (2001).
3. Rieche, A.; Schmitz, E.; Dietrich, P. *Chem. Ber.* 92, 2244 (1959).

LATERÁLNĚ SUBSTITUOVANÉ BICYKLO[1.1.1]PENTANY – PREKURZORY „MOLEKULÁRNÍCH VYPÍNAČŮ“?

JIŘÍ KALETA^a, CTIBOR MAZAL^a a JOSEF MICHL^b

^aÚstav chemie, PŘF, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 61137 Brno, ^bDepartment of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, Colorado 80309-0215.
kaleta@mail.muni.cz

Současné trendy miniaturizace elektronických zařízení staví vědce před nelehký úkol, kterým je syntéza molekul, jež budou schopny nahradit nejprve jednoduché a později i složitější elektronické součástky (vodiče, diody, odpory...). Náš výzkum je zaměřen na syntézu vhodně laterálně substituovaných derivátů bicyklo[1.1.1]pentanu **1** ($n = 1$) a následně i jejich oligomerů – $[n]$ staffanů ($n \geq 2$), které by mohly nalézt uplatnění jako budoucí molekulární vypínače.¹ Vhodnou substitucí v polohách 1 a 6 bude poté možné tato zařízení ukotvit na povrch zlatých elektrod, zjistit jejich elektronické vlastnosti a případně je začlenit do sofistikovanějších molekulárních zařízení.



Bylo testováno několik cest, jež měly směřovat k 1,3,4,6-substituovaným tricyklo[3.2.0.0^{2,6}]heptanovým skeletům **1**. Doposud nejvhodnějším se ukázal postup využívající jako meziprodukt již dříve publikovaný propellan **2** (Schéma 1).²⁻⁴

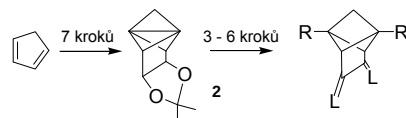


Schéma 1.

Prozatím jsou celkové výtěžky těchto mnohastupňových pohříchu lineárních syntéz velmi nízké (pod 1%), nicméně je zřejmé, že touto cestou lze připravit monomerní jednotky

budoucích molekulárních zařízení a také další slibné deriváty, jejichž vlastnosti budou testovány.

Projekt KONTAKT ME 857 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy a National Science Foundation (USA), s podporou SONY, GmbH.

LITERATURA

1. Mazal C., Škarka O., Kaleta J., Michl J.: *Org. Lett.* 8, 749 (2006).
2. Katz T. J., Roth R. J., Acton N., Carnahan E. J.: *J. Org. Chem.* 64, 7663 (1999).
3. Christl M., Leninger H., Kemmer, P.: *J. Chem. Ber.* 117, 2963 (1984).
4. Stulgies B., Pigg D. P., Kaszynski P., Kudzin Z. H.: *Tetrahedron.* 61, 89 (2005).

ÚČINNOST ZHÁŠENÍ FLUORESCENCE NOVÝM STRUKTURNÍM TYPEM ZHÁŠEČŮ ZE SKUPINY AZAFTALOCYANINŮ

KAMIL KOPECKÝ, PETR ZIMČÍK, MIROSLAV MILETÍN a VERONIKA NOVÁKOVÁ

*Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
kopek9aa@faf.cuni.cz*

Zhášeče fluorescence se používají především v laboratořích molekulární biologie a genetiky. Jejich využití je především pro monitorování a kvantifikaci PCR. Dále jsou pak využívány pro stanovení specifických sekvencí DNA/RNA, příp. oligopeptidů *in vitro* a *in vivo*. Komerčně dostupné zhášeče mají mnoho nevýhod, mezi něž patří chemická nestabilita při syntéze a deprotektci oligonukleotidů (prakticky vždy jsou vázány na 3'-konci, ze kterého probíhá syntéza oligonukleotidu *in vitro*) a především pak nedostatečná účinnost zhášení fluoroforů s fluorescencí o vlnové délce nad 700 nm.

Alkylaminoderiváty azaftalocyaninů (AzaPc) na rozdíl od jiných ftalocyaninů a AzaPc nevykazují žádnou fluorescenci a mají téměř nulovou produkci singletového kyslíku, což jsou obecně známé vlastnosti těchto sloučenin. U zhášečů je právě nepřítomnost vlastní fluorescence podmínkou pro použití. Singletový kyslík je reaktivní forma kyslíku, který způsobuje degradaci biomolekul, a jeho přítomnost je nežádoucí.

Účinnost zhášení lze změřit smícháním dvou komplementárních sekvencí oligonukleotidů¹, kdy jeden řetězec nese na 3'-konci zhášeč fluorescence (AzaPc) a druhý nese na 5'-konci fluorofor, v našem případě jsme použili často používaný fluorescein (FAM) a indocyanin Cy5[®]. Pro měření jsme použili 3 sekvence nesoucí zhášeč, které se od sebe lišili vždy o 5 bazí T vložených mezi zhášeč a specifickou sekvencí DNA.

Všechna měření byla provedena a porovnána paralelně i s komerčně dostupným zhášečem Black Hole Quencher-2[®] (BHQ-2[®]).

Tato práce vznikla za podpory grantu GA UK 41107/B/2007.

LITERATURA

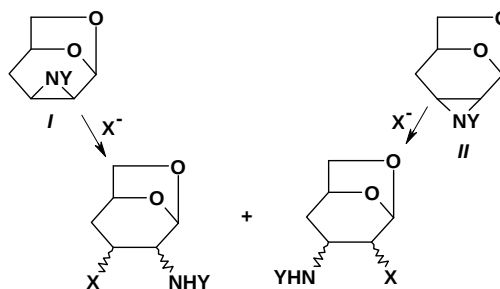
1. Marras S. A., Kramer F. R., Taygi S.: *Nucleic Acids Res.* 21, 30 (2002).

REAKTIVITA DEOXYEPIMINŮ 1,6-ANHYDROHEXOS

JIRÍ KROUTIL^a a JINDŘICH KARBAN^b

*^aKatedra organické a jaderné chemie PŘF UK, Albertov 6, 12843, Praha 2; ^bÚstav chemických procesů AV ČR, Rozvojová 135, 16502 Praha 6
kroutil@natur.cuni.cz karban@icpf.cas.cz*

N-Nosyl a *N*-tosyl deriváty 1,6-anhydro-2,3,4-trideoxy-2,3-epimino-β-D-hexopyranos¹ konfigurace *lyxo* a *ribo* **I** a **II** byly podrobeny nukleofilnímu štěpení aziridinového cyklu halogenidovými anionty (HF₂⁻, Cl⁻, Br⁻, and I⁻). *N*-nosylepiminy poskytly produkty *trans*-dixiálního i *trans*-diekvatoriálního štěpení aziridinového cyklu. Poměr obou stereoizomerů závisel na reakčních podmínkách (halogenidy amonné nebo halogenovodíky) i na konfiguraci epiminu. *N*-Tosylepiminy kromě zmíněných produktů poskytly při některých reakcích rovněž produkty s *cis*-uspořádáním tosylamidogrupy a halogenu. Tento stereochemický průběh reakce je při štěpení epiminohexopyranos zcela neobvyklý².



Tato práce je financována grantem IAA400720703 Grantové agentury Akademie věd ČR.

LITERATURA

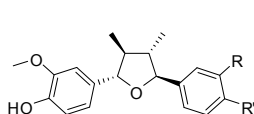
1. Karban J., Buděšínský M., Kroutil J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 69, 1939 (2004).
2. Karban J., Kroutil J.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 60, 27 (2006).

SYNTHESIS OF TETRAHYDROFURAN CONTAINING LIGNANS

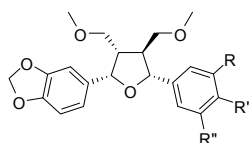
YVONNE KAVANAGH and ULLRICH JAHN

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

Lignans are a large and diverse group of natural products that have received interest for their wide range of biological activities¹. For example, (+)-fragransin **1** is an inhibitor of NO production², while (–)-talaumidin **2** exhibits neurotrophic effects³. The synthesis of members of this important class of compounds has been limited and in general these have been multistep sequences⁴. Simpler, more resourceful synthetic methodologies are required in order to access compounds from this class, also with the aim of accessing more potent and efficacious analogues.



1: R = OMe; R' = OH
2: R = R' = -OCH₂O



3: R = R' = OMe, R'' = H, Virgatusin
4: R = R' = -OCH₂O, R'' = H, Urigatusin

We report here a more flexible and much shorter synthetic route to these types of lignans⁵. This involves novel tandem/domino reactions⁶, which take advantage of the less common combination of intermediates with different oxidation states. We report preliminary results of the extension on this type of chemistry aimed at the synthesis of 2,4-diaryl lignans of the type **1** to **4**.

REFERENCES

1. a) Saleem M., Kim H. J., Ali M. S., Lee Y. S., Nat. Prod. Rep. 696, 22 (2005), b) Lee K. H., Xiao Z., Phytochem. Rev. 341, 2 (2003).
2. Konishi T., Konoshima T., Daikonya A., Kitanaka S., Chem. Phar. Bull. 121, 53 (2005).
3. Esumi T., Hojyo D., Zhai H., Fukuyama Y., Tetrahedron Lett. 3979, 47 (2006).
4. a) Sellars, J. D., Steel P. G., Eur. J. Org. Chem. 3815 (2007), b) Sefkow M., Top. Curr. Chem. 185, 243 (2005).
5. For a preliminary result, see: Jahn U., Rudakov D., Org. Lett. 4481, 8 (2006).
6. Jahn U., Müller M., Aussieker S., J. Am. Chem. Soc. 5212, 122 (2000).

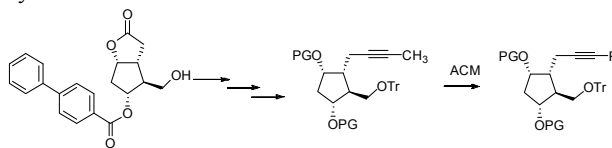
METATEZE ALKYNŮ: SYNTÉZA DERIVÁTŮ PROSTAGLANDINŮ Z COREYHO LAKTONU

ROMAN KEDER a DALIMIL DVOŘÁK

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

V posledních letech získala metateze alkynů na důležitosti v organické syntéze^{1,2}. Metateze alkynů a následná hydrogenace přináší cenný přístup v syntéze organických látek obsahujících dvojnou vazbu s definovanou geometrií. Ten to přístup byl nedávno použit pro zavedení nenasyceného postranního řetězce do molekuly prostaglandinu s konfigurací *cis*- na dvojnou vazbu³.

Vypracovali jsme nový přístup k prostaglandinovým derivátům s bočním alkynovým řetězcem z komerčně dostupného Coreyho laktonu. S těmito deriváty byla úspěšně provedena křížná metateze alkynů za homogenní katalýzy systémem Mo(CO)₆/fenol. Tento katalytický systém je na rozdíl od běžně používaných wolframových a molybdenových katalyzátorů, které jsou citlivé na vzdušnou vlhkost a atmosférický kyslík, vhodnější pro případné průmyslové využití.



Tento projekt byl podpořen výzkumným centrem Ministerstva školství, mládeže a sportu „Struktura a Syntetické využití komplexů přechodných kovů“ LC06070, MŠMT 6046137301.

LITERATURA

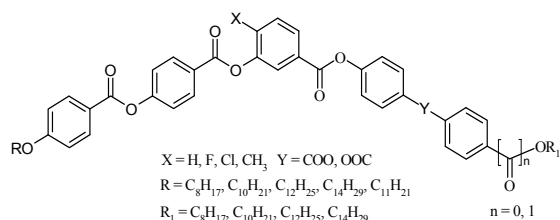
1. Mortreux A., Coutelier O.: J. Molecular Catalysis A 254, 96, (2006).
2. Fürstner A., Davies P.W.: Chem. Commun. 2307 (2005).
3. Fürstner A., Grela K., Mathes Ch., Lehmann Ch. W.: J. Am. Chem. Soc. 122, 11799 (2000).

DESIGN A SYNTÉZA LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ NA BÁZI 3-HYDROXYBENZOOVÉ KYSELINY

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

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

michal.kohout@vscht.cz Lomené kapalné krystaly patří mezi stále se intenzivně rozvíjející oblast materiálové chemie. V naší laboratoři jsme pro syntézu nových kapalně krystalických materiálů využili již několik nových typů centrálního jádra¹. Cílem presentované práce bylo, s ohledem na předchozí výsledky, připravit nové typy nesymetrických lomených kapalných krystalů odvozených od 3-hydroxybenzoové kyseliny (Obr. 1) a studovat jejich mesomorfní chování pomocí DSC, studiem textur a rentgenostrukturní analýzou.



Budou diskutovány rozdíly způsobené laterální substitucí centrálního jádra, délkou postranních řetězců a orientací esterových spojek na celkové změny v mesomorfním chování jednotlivých kapalných krystalů. Získané výsledky budou dále porovnány s materiály na bázi naftalenu².

Projekt výzkumu byl podporován vnitřním grantem VŠCHT Praha č. 110080015, MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumným záměrem MSM 6046137301) a Grantovou agenturou České republiky grantem IAA100100710.

LITERATURA

1. Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weisslog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).
2. Kozmík V., Kovářová A., Kuchař M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Kroupa J.: Liq. Cryst., 33, 41, (2006).

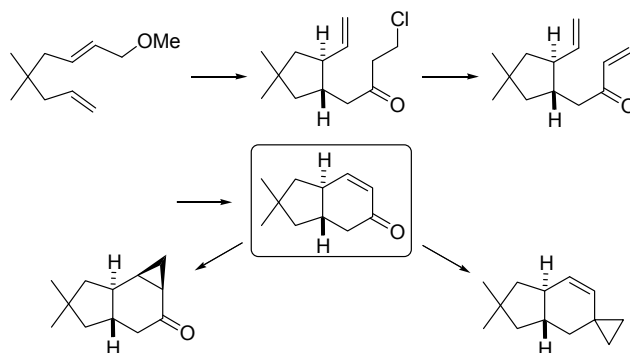
NOVÁ SYNTETICKÁ STRATEGIE PŘÍPRAVY SESKVITERPENOIDŮ

ALEŠ KOROTVIČKA^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz

Tricyklické terpenoidy s cyklopropanovým a cyklobutanovým kruhem vykazují zajímavé biologické účinky a proto tyto látky můžeme považovat za potenciální farmaka¹. Důvodem jsou zejména cytotoxické, fungicidní a antibakteriální vlastnosti těchto substancí. Zmíněná skupina látek je pozoruhodná i z chemického hlediska, neboť se jedná o seskupení s kondenzovaným pěti-, šesti- a pnutým trojčlenným (nebo čtyřčlenným) kruhem. Toto strukturní seskupení je přitažlivým námětem pro hledání a aplikaci nových syntetických postupů.

Význam použité metodiky podtrhuje i její možná aplikace na celou řadu příbuzných či polycyklických sloučenin. Klíčovým krokem je cyklizace 1-methoxy-2,7-oktadienu pomocí dibutylzirkonocenu² následovaná acylací za vzniku haloketonu. Jeho dehydrochlorace poskytla ketodien, jenž byl převeden metathetickou reakcí na bicyklický enon. Získaný enon posloužil jako klíčový meziprodukt k přípravě tricyklických látek s marasmanovým a illudanovým skeletem.



Projekt byl financován z Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M6138896301).

LITERATURA

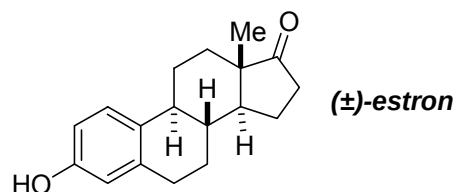
1. Abraham, W. R. Curr.: Med. Chem. 8, 583 (2001).
2. (a) Herrmann P., Kotora M., Buděšínský M., Šaman D., Císařová I.: Org. Lett. 8, 1315 (2006). (b) Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: J. Org. Chem. 73, 6202 (2008).

VYUŽITÍ ORGANOKOVOVÉ CHEMIE V SYNTÉZE ESTRONU

MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz

Estron díky svým biologickým vlastnostem a strukturnímu uspořádáním vždy byl a stále je zajímavým cílem jak pro biochemická studia, tak pro aplikaci nových syntetických metod. V uplynulých 60 letech byla publikována řada syntetických studií založených na různých přístupech výstavby steroidního skeletu. Klasické syntetické metody byly většinou založené na kondenzačních reakcích nebo na kationové cyklizaci polyenového prekursoru. Rozvoj organokovové chemie (založené jak na stechiometrických, tak katalytických reakcích) koncem 60tých a začátkem 70tých let umožnil vypracovat nové a efektivnější strategie výstavby steroidního skeletu.



Pro syntézu estronu či molekul s obsahující jeho základní kostru byla použita metodiky založená na využití sloučenin celé řady přechodných kovů. Mezi nejzajímavější syntetické postupy patří cyklotrimerizace vhodně substituovaných alkyků

katalyzované sloučeninami kobaltu či na opakované použití Heckovy reakci katalyzované komplex palladia. Mezi zcela nové postupy výstavby estronového skeletu patří využití různých druhů cyklizací substituovaných dienů zprostředkované zirconocenovými sloučeninami (Cp_2ZrBu_2) a následované alkyací.¹⁻³

V uvedeném přehledu bude provedeno jak zhodnocení klíčových syntetických kroků, tak i srovnání celkových strategií z hlediska efektivnosti.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 1M0508.

LITERATURA

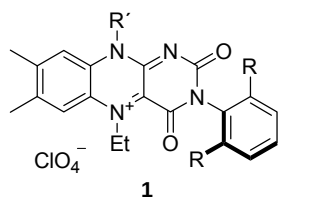
1. Herrmann P., Kotora M., Buděšínský M., Šaman D., Čísařová I.: *Org. Lett.* **8**, 1315 (2006).
2. Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: *Chem. Lett.* **36**, 1268 (2007).
3. Herrmann P., Buděšínský M., Kotora M.: *J. Org. Chem.* **73**, 6202 (2008).

N-ARYLACE FLAVINŮ V POLOZE 3- ZA PODMÍNEK CHANOVA-LAMOVA COUPLINGU

HANA KOTOUČOVÁ^a a RADEK CIBULKA^b

^aPedagogická fakulta UK v Praze, M.D. Rettigové 4, 11639, Praha 1, ^bVŠCHT Praha, Technická 5, 16628 Praha 6
hana.kotoucova@seznam.cz; cibulka@vscht.cz

Flaviniové soli představují slibné organokatalyzátory oxidací využívajících peroxid vodíku nebo kyslík jako stechiometrické reagenty¹. Naším cílem je příprava atropizomerních flavinových soli typu **1**, které by mohly být využity při enantiosektivních *N*/*S* oxidacích.



$R' = \text{alkyl} \quad R = \text{CH}_3, \text{COOH}, \text{COOR}$

Pro přípravu flavinových derivátů s arylovou skupinou v poloze 3- jsme navrhli přímou arylaci nesubstituovaného flavinu za podmínek Chanova-Lamova couplingu boronovú kyselinou v přítomnosti stechiometrického množství siranu měďnatého^{2,3}. Tento přístup byl z hlediska výtěžku reakce účinnější než paralelně vyvíjený postup využívající acetat měďnatý⁴. Jeho použití je však zatím omezeno na *m*- a *p*- substituované boronové kyseliny.

Autoři děkují Grantové agentuře České republiky (projekt č. 203/07/1246)

LITERATURA

1. Feyissa Gadissa Gelalcha: Chem. Rev. 107, 3338 (2007)

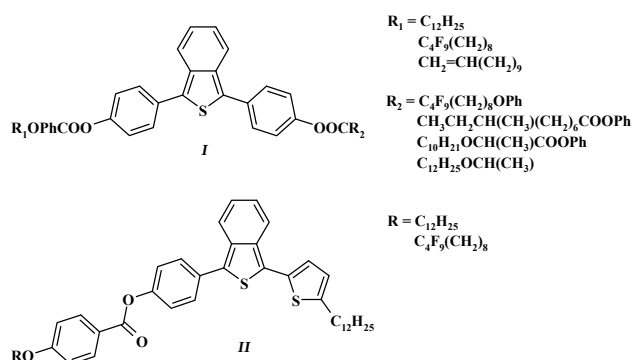
2. Yang Yue, Zhang-Guo Zheng, Bo Wu, Chuan-Qin Xia, Xiao-Qi Yu: *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5154.
3. Patric Y. S. Lam, Guillaume Vincent, Charles G. Clark, Sophie Deudon and Prabhakar K. Jadhav: *Tetrahedron Letters* **57**, 3415 (2001).
4. Bianca Attenberger, Harald Schmaderer, Burkhard König: *Synthesis* **11**, 1767 (2008).

KAPALNÉ KRYSTALY ODVOZENÉ OD BENZO[C]THIOFENU – SYNTÉZA, FYZIKÁLNÍ A FLUORESCENČNÍ VLASTNOSTI

**ANNA KOVÁŘOVÁ^a, JIŘÍ SVOBODA^a,
VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b, MILADA GLOGAROVÁ^b,
MIREK SALAMONCZYK^c, EWA GORECKA^c,
a DAMIAN POJCIECHA^c**

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha., Technická 5, Praha 6, 166 28; ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, Praha 8, 182 21; ^cChemistry Department, Warsaw University, Al. Zwirky i Wigury 101, 02-089 Warsaw, Poland
kovarova@vscht.cz

V této práci bude představena syntéza a fyzikální vlastnosti kapalných krystalů odvozených od 1,3-diarylbenzo[c]thiofenů. Vedle základních symetrických materiálů, které vykazovaly pouze nematickou kapalně krystalickou fázi¹, byly připraveny i látky nesymetrické, resp. látky s chirálním prvkem v molekule **I**, které vykazovaly polymorfismus. S cílem modifikovat optické vlastnosti byly připraveny také materiály s centrálním jádrem obsahující další thiofenovou jednotku **II**.



Fyzikální vlastnosti nových materiálů byly studovány optickou polarizační mikroskopií, studiem textur a pomocí DSC. U vybraných látek byly studovány fluorescenční vlastnosti.

Práce byla podporována vnitřním grantem VŠCHT Praha 110080015, MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumným záměrem MSM 6046137301) a Grantovou agenturou České republiky (grantem IAA100100710).

LITERATURA

1. A. Kovářová, J. Svoboda, V. Novotná, M. Glogarová, M. Salamonczyk, E. Gorecka and D. Pocięcha: Poster PA11, ECLC 2007 – 9th European Conference on Liquid Crystals, Lisbon, Portugal.

**AMIDINY JAKO EXO- I ENDO- RECEPTORY
V TEKTONOVÉ SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII:
STUDIUM PŘÍPRAVY, KOORDINAČNÍCH
SCHOPNOSTÍ A SCHOPNOSTI TVORBY
SUPRAMOLEKULÁRNÍCH STRUKTUR**

PETR KOVAŘÍČEK a ROMAN HOLAKOVSKÝ

VŠCHT Praha, Ústav organické chemie, Technická 5, Praha 6, 166 28

petr.kovaricek@vscht.cz

Amidiny jako dusíkaté deriváty karboxylových kyselin se těší veliké oblibě v oborech koordinační a supramolekulární chemie díky jejich schopnosti tvořit jak donor-akceptorové, tak vodíkové vazby, včetně charge-transfer vodíkových vazeb^{1,2,3}. Přesto pro přípravu specifických amidinů není znám univerzální postup a vždy je třeba pro daný konkrétní případ hledat vhodnou cestu přípravy.

Jednou z takových cest přípravy cyklických amidinů je reakce nitrilu s diaminem za katalýzy sulfidem fosforečným. Ačkoliv je tato reakce citována mnohými publikacemi^{4,5}, mechanismus účinku není doposud bezpečně známý a je přijato obecné přesvědčení, že dochází k in situ tvorbě thioamidu, který následně ochotně podstupuje nukleofilní adici aminem. Tato hypotéza byla testována IČ spektroskopii a v určitých případech tuto skutečnost potvrdila⁶. Byla provedena optimalizační studie za účelem stanovení optimálních podmínek a trendu v reakci homologu a specifických struktur (calix[4]arenů). Struktury jak volných, tak cyklických amidinových solí dále byly testovány na schopnost tvorby koordinačních sloučenin a supramolekulárních sítí.

Bylo zjištěno, že sloučeniny typu α -(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)- a α -(carboxamidino)-pyridinu jsou schopny vytvářet velmi stabilní komplexy, které ochotně krystalují z vodných roztoků. Tyto sloučeniny jsou nadále intenzivně studovány díky možnosti tvořit v sekundární koordinační sféře druhotné interakce, ať již vodíkové vazby či charge-transfer vodíkové vazby k akceptorům vodíkových vazeb. Simultánně je studován postup přípravy cyklometalačních komplexů, které jsou amidiny také schopny vytvářet.

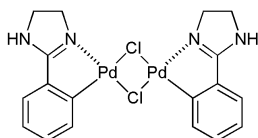


Schéma 1: Cyklometalační komplexy amidinů

LITERATURA

1. Félix O., Hosseini M.W.: Chem. Commun. 2000, 281.
2. Ferlay S., Holakovský R.: Chem. Commun. 2003, 1224.
3. Braga D., Maini L., Grepioni F., De Cian A., Félix O., Fischer J., Wais Hosseini M.: N. J. Chem. 7, 547, (2000).
4. Anastassiadou M. et al.: Bioorg. Med. Chem. 9, 585 (2001)
5. Oxley P., Short W. F.: J. Chem. Soc. 1946, 147.
6. Kovaříček P., Bakalářská práce, VŠCHT Praha (2008).

**NOVÉ ORGANICKÉ POLYMERY ODVOZENÉ OD
KONDENZOVANÝCH THIOFENŮ**

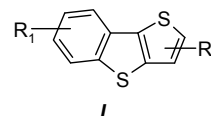
**VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, CH. LO^b,
ALAIN ADENIER^b, FRANCOIS MAUREL^b, KATHLEEN
CHANE-CHING^b a JEAN-JACQUES AARON^b**

^aÚstav organické chemie, VŠCHT, Technická 5, 16628 Praha 6 ; ^bITODYS, Université Paris 7, 1 Guy de la Brosse, Paris, France

Vaclav.Kozmik@vscht.cz

V poslední době je věnována velká pozornost přípravě nových vodivých organických polymerů a rozšíření jejich aplikace v elektronických zařízeních, luminiscenčních systémech, tenkovrstvých transistorech, atd., zvláštní pozornost byla dosud věnována derivátům polythiofenu¹.

Na základě těchto výsledků se autoři v této práci zaměřují na syntézu a polymeraci zcela nových monomerů obecného vzorce I.



V práci je diskutována syntéza vhodných monomerů, metody polymerace, charakterizace připravených polymerů a optické vlastnosti takto připravených nových materiálů.

Projekt výzkumu byl podporován MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumným záměrem MSM 6046137301).

LITERATURA

1. Wegner G., Mullen K.: *The Oligomer Approach*, VCH Publisher, Weinheim, 1997.
2. Mézlová M., Aaron J. J., Svoboda J., Adenier A., Maurel F., Chane-Ching K.: J. Electroanal. Chem. 581, 93 (2005).
3. Lo Ch., Adenier A., Chane-Ching K., Maurel F., Aaron J. J., Košata B., Svoboda J.: Synth. Met. 156, 256 (2006).
4. Lo Ch., Adenier A., Maurel F., Aaron J. J., Kozmík V., Svoboda J.: Synth. Met. 158, 6 (2008).

S-ARYLACE METHYL-*N*-ACETYLCYSTEINÁTU A DIMETHYL-*N,N'*-DIACETYLCYSTINÁTU**JAN KROUŽELKA^a a IGOR LINHART^a**^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
krouzelj@vscht.cz

Fenylmerkapturová kyselina je prokázaným metabolitem benzenu¹, který slouží jako biologický indikátor jeho expozice². Vzniká slučováním metabolicky aktivovaného benzenu ve formě benzenoxidu s glutathionem *in vivo* a následnými biotransformačními přeměnami¹. *S*-Arylace methyl-*N*-acetylcysteinátu pomocí arylboronových kyselin v přítomnosti octanu měďnatého a pyridinu se jeví jako vhodná metoda pro přípravu fenylmerkapturové kyseliny jakož i řady dalších arylmerkapturových kyselin. Dle literatury se cysteinová struktura měďnatými ionty oxiduje na cystinovou a teprve na té dochází k arylaci, při níž se aryluje pouze jeden atom síry výchozího cystinu³. Navrhovaný mechanismus však neodpovídá pozorování, neboť výtěžky reakce z methyl-*N*-acetylcysteinátu přesahují zmíněnou hranici. Použitím dimethyl-*N,N'*-diacetylcystinátu jako výchozí látky a octanu měďného jsme dosáhli lepších výtěžků arylmerkapturových kyselin, než v případě methyl-*N*-acetylcysteinátu a octanu měďnatého. (Schéma 1)

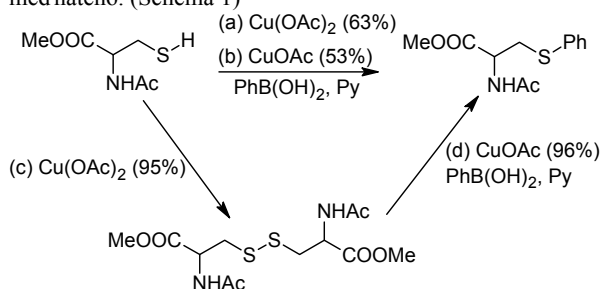


Schéma 1

Navrhli jsme nový mechanismus *N*-arylace v němž oba atomy síry v *N*-acetylcystinátu jsou arylvány a z jednoho molu *N*-acetylcystinátu tak vznikají dva moly arylmerkapturátu.

Autoři děkují za finanční podporu granty BIOMUK Národního programu výzkumu II (MSM 2B08051) a LC06070 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy.

LITERATURA

1. Snyder R., Hedli C. C.: *Env. Health. Persp.* 104 (Supp. 6), 1165 (1996).
2. Inoue O., Kanno E., Kakizaki M., Watanabe T., Higashikaw K., Ikeda M.: *Industrial Health* 38, 195 (2000).
3. Savarin C., Šrogl J. a Liebeskind L. S.: *Org. Lett.* 4, 4309 (2002).

PŘÍPRAVA 6-ALKENYLPURINŮ S VYUŽITÍM SONOGASHIROVY REAKCE A NÁSLEDNÉ HYDROSTANNACE**MARTIN KŘOVÁČEK, MARTIN KLEČKA, TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK**

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

krovacem@vscht.cz

Purinový skelet představuje důležitý strukturní motiv, vyskytující se jako součást základních stavebních bloků nukleových kyselin ve všech živých organismech. Není proto překvapující, že řada purinových derivátů vykazuje rozmanitou biologickou aktivitu. Mezi takové látky patří i puriny nesoucí uhlíkaté substituenty v polohách 2, 6 a 8 (lit.¹).

6-Alkenylpuriny představují tedy molekuly, které mohou jednak samy vykazovat biologickou aktivitu, zároveň je přítomnost dvojné vazby výhodná pro další funkcionalizaci, např. adicí nukleofilů².

Stále větší uplatnění v syntéze C-substituovaných purinů nacházejí palladiem katalyzované *cross-coupling* reakce. Pro syntézu 6-alkenylpurinů lze využít např. Suzuki-Miyaura nebo Stilleho reakce. Tyto metody však v některých případech narážejí na špatnou dostupnost odpovídajících boronových kyselin, resp. sloučenin organostannanů. Rozhodli jsme se využít alternativní reakční sekvenci, tj. Sonogashirovu reakci s následnou redukcí trojné vazby:

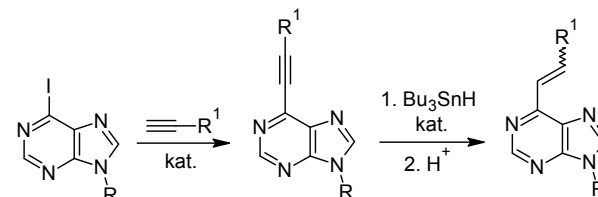


Schéma 1.

Zjistili jsme, že Sonogashirovu reakci lze v některých případech provést bez použití mědi a následná redukce poskytuje v případě použití vhodného katalyzátoru alken s definovanou konfigurací a dobrou stereoselektivitou.

Tato práce byla podporována Centrem základního výzkumu LC06070: "Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů" Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

LITERATURA

1. Legrauerend M., Grierson D. S.: *Bioorg. Med. Chem.* 14, 3987 (2006).
2. Kuchař M., Pohl R., Votruba I., Hocek M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 5083.

NOVÉ OBJEVY V CHEMII THIA[4]CALIXARENŮ: META-SUBSTITUTE

ONDŘEJ KUNDRÁT^a, JAN KROUPA^a,
HANA DVORÁKOVÁ^b, VÁCLAV EIGNER^c,
MICHAELA POJAROVÁ^c, IVANA CÍSAŘOVÁ^d,
JAN BUDKA^a, STANISLAV BŮHM^a, IVAN STIBOR^a
a PAVEL LHOTÁK^a

^aÚstav organické chemie, ^bLaboratoř NMR spektroskopie, ^cÚstav chemie pevných látek, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^dKatedra anorganické chemie, PŘF UK, Hlavova 8, 128 43 Praha 2
kundrato@vscht.cz

Thiacalix[4]areny substituované na horním okraji mohou sloužit jako cenné syntetické intermediáty při designu a syntéze složitějších supramolekulárních struktur. Protože dosud je známa jediná práce zabývající se S_E aromatickou tetraalkylovaného derivátu thiacalixarenu, zaměřili jsme se na tento typ reakcí.

Byl proveden systematický výzkum nitrace a přímé formylace tetrapropoxyderivátů thiacalix[4]arenu immobilizovaných ve třech konformacích, a to kónické, částečně kónické a 1,3-alternující. V závislosti na konformaci výchozí látky byla získána řada unikátních nitro-/formyl-derivátů. Vůbec poprvé byly syntetizovány deriváty s aldehydickými resp. nitroskupinami v *meta*-polohách a také zcela výjimečný thiacalixaren přemostěný methylenovou spojkou. Výsledky různých přímých formylačních metod jako Vilsmeier-Haackova ($\text{PhN}(\text{CH}_3)\text{CHO}$, POCl_3), Duffova (urotropin, TFA) nebo Grossova metoda ($\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, SnCl_4 nebo TiCl_4) a podmínky nitrace budou diskutovány. Výsledky těchto reakcí v calixarenové chemii poskytují výhradně jen *para*-substituované aldehydy.



Tento výzkum byl podpořen Grantovou agenturou ČR (grant 104/07/1242) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR (COST D31 00134).

Literatura:

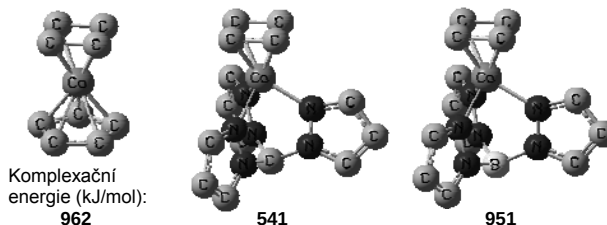
1. Morohashi N., Narumi F., Iki N., Hattori T., Miyano S.: Chem. Rev. 106, 5291 (2006).
2. Lhotak P.: Eur. J. Org. Chem. 2004, 1675.
3. Desroches C., Kessler V. G., Parola S.: Tetrahedron Lett. 45, 6329 (2004).

TEORETICKÁ STUDIE ISOMETALLOCEŇŮ NA BÁZI TRIPYRAZOLYLMETHANŮ NEBO ŠKORPIONÁTŮ A BUTADIENOVÝCH DIANIONTŮ.

JAROSLAV KVÍČALA, MARTIN SKALICKÝ
a MARKÉTA RYBÁČKOVÁ

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

Kobaltové čtvercové isometalloceny na bázi cyklopentadienového a cyklobutadienového ligandu patří mezi perspektivní komplexy využitelné pro konstrukci organizovaných povrchů^{1,2}. Škorpionáty (tripyrazolylboráty) a tripyrazolylmethany jsou isoelektronické s cyklopentadienovým ligandem, existuje však jediné krátké sdělení o syntéze isometalocenů obsahujících tyto ligandy³. Paralelně s experimentální přípravou polyfluoralkylovaných tripyrazolylmethanů jako ligandů interagujících s fluorofilními povrchy jsme pomocí DFT metod s korekcí chyby superpozice sady bazových funkcí (BSSE) porovnali komplexační energie cyklopentadienových, škorpionátových a tripyrazolylmethanových ligandů. Přitom jsme u pyrazolových ligandů studovali vliv substituce trifluormethylou skupinou v poloze 3 nebo 4 pyrazolového kruhu.



Z komplexačních energií spodního patra isometalocenů na obrázku je zřetelný stabilizační vliv záporného náboje cyklopentadienového a škorpionátového ligandu.

Trifluormethylace v poloze 4 pyrazolového ligandu má pouze malý vliv na komplexační energii, naproti tomu trifluormethylace v poloze 3 má za následek zvýšené sterické nároky ligandu. V případě substituovaných cyklobutadienových ligandů, jako je tetramethylcyklobutadien, tak dochází ke ztrátě trikoordinace tripyrazolylmethanového ligandu s výrazným poklesem komplexační energie.

Děkujeme Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (výzkumné centrum LC06070, výzkumný záměr č. 6046137301, projekt KONTAKT ME 857) za finanční podporu tohoto projektu.

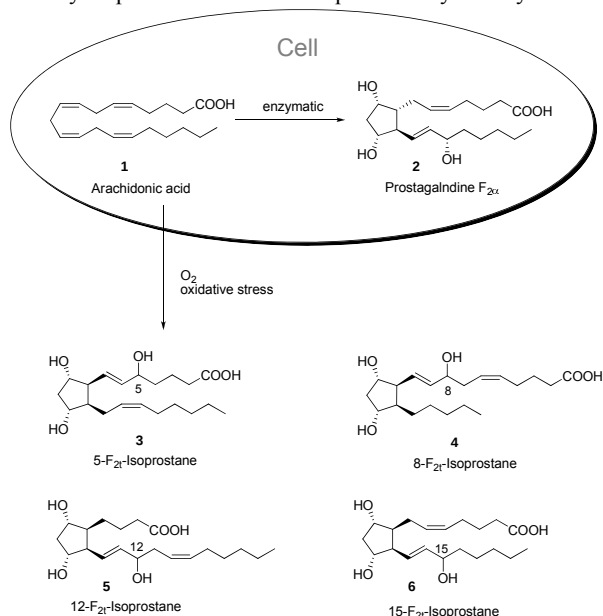
LITERATURA

1. Pospíšil L., Varaksa N., Magnera T. F.; Brotin T., Michl J.: Langmuir 23, 930 (2007).
2. Bunz U. H. F.: J. Organomet. Chem. 683, 269 (2003).
3. O'Sullivan D. J., Lalor F. J.: J. Organomet. Chem. 57, C58 (1973).

TOWARD THE TOTAL SYNTHESIS OF 5-, 8-, 12- AND 15-F₂₁-ISOPROSTANETANJA LAU^{a,b} and ULLRICH JAHN^b

^aInstitut für Organische Chemie, TU Braunschweig, Hagenring 30, D-38106 Braunschweig, Germany; ^bIOCB AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6, Czech Republic
lau@uochb.cas.cz

Isoprostanes **3-6**, which are produced from arachidonic acid **1** via autooxidative pathways in the human body, are diastereomers to the well known prostaglandins **2**. Since they have been discovered at the beginning of the nineties^{1,2}, it has been shown that they display significant biological activities.³ Their increase in formation is related to a variety of diseases like stroke, pulmonary disorders, atherosclerosis or Alzheimer's syndrome. There is firm evidence that monitoring isoprostanes constitutes the "gold standard" in the diagnostics of oxidative stress and its relation to human diseases. For further research isomerically pure material is required, which can only be provided in sufficient quantities by total synthesis³.



We present here initial results on the development of a unified strategy toward modular syntheses to 5-, 8- and 12-F₂₁-isoprostane.

REFERENCES

- 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).
- 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).
- Jahn, U., Galano, J.-M., Durand, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 5894 (2008).

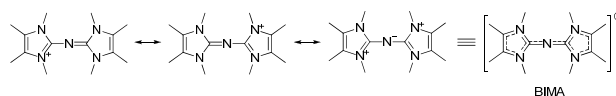
SYNTHESIS, STRUCTURE AND PROPERTIES OF BIS(N,N'-DIALKYLIMIDAZOLIUM)-AMINES, NEW HIGHLY STABLE LIPOPHILIC ORGANIC CATIONS.

ILYA M. LYAPKALO*, ROMAN A. KUNETSKIY

IOCB AS CR, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6, Czech Republic
ilya.lyapkalo@uochb.cas.cz

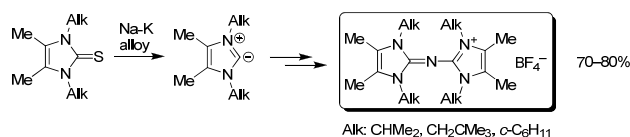
Lipophilic organic cations in molar or catalytic amounts are indispensable auxiliaries for solubilization of anionic reagents in organic media. The catalytic application, phase-transfer catalysis, has become an essential methodology particularly for industrial processes¹. Among these the most important processes are base catalyzed; they often utilize aqueous alkali hydroxides as second phase. In this respect, stability of the organic cation towards the aqueous base under the reaction condition is of primary concern. Recent development along this line has culminated in synthesis of phosphazanium cations with maximum base resistance among the organic cations known to date². In particular, ball-shaped [(Me₂N)₃P=N]₄P⁺ X⁻ has been commercialized and already found broad application².

Nevertheless, we felt that synergetic combination of relevant steric and electronic effects might lead to design and synthesis of structures with even greater stability towards bases / nucleophiles. We envisaged that, if formation of the cationic pattern is accompanied by *aromatisation* of the structure, it may impart substantial thermodynamic and kinetic stability to the cation and further increase the base resistance. Taking into account a pronounced aromatic character of imidazole core, we decided to synthesize new organic cations, **bis(imidazolium)amines (BIMA)**:



Simple analysis of the resonance structures of BIMA reveals symmetrical distribution of the positive charge between two imidazolium rings thereby enabling maximum delocalisation.

The synthesis of BIMA salts was carried out according to the following scheme:



The tetraalkyl BIMA·BF₄ obtained are stable, non-hygroscopic salts soluble in chlorinated hydrocarbons and polar organic solvents.

We were delighted to find out that stability of tetraalkyl BIMA towards 50% aqueous alkali base to be far greater than that of the commercially available P₅-phosphazanium salt² [(Me₂N)₃P=N]₄P⁺ X⁻.

Synthesis, stability tests and structural features making possible the enhanced stabilities of the BIMA cations obtained will be discussed.

REFERENCES

1. Halpern M. E.: Proc. Chem. Pharm. Ind. 1999, 283.; Makosza M., Fedorynski M. in: *Interfacial Catalysis* (Ed.: A. G. Volkov), Dekker, New York, Basel, 2003, pp. 159 – 201; Albanese D. in: *Interfacial Catalysis* (Ed.: A. G. Volkov), Dekker, New York, Basel, 2003, pp. 203 – 226.
2. Schwesinger R., Link R., Wenzl P., Kossek S., Keller M.: Chem. Eur. J. 2006, 429 and reference cited therein; R Schwesinger., Link R., Wenzl P., Kossek S., *ibid.* 438.

POLYETHYLENGLYKOLOVÉ KONJUGÁTY AMFOTERICINU B – SYNTÉZA A HODNOCENÍ

MILOŠ SEDLÁK^a, KAREL VENTURA^a, PETR JÍLEK^b, MARCELA VEJSOVÁ^b, LENKA KUBICOVÁ^b
a MILOŠ MACHÁČEK^b

^a Univerzita Pardubice, FCHT, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice; ^b Univerzita Karlova v Praze, FarmF fakulta v Hradci Králové; Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
machacek@faf.cuni.cz

Amfotericin B (AmB) je polyenové antibiotikum, které se používá ve formě koloidní disperze s natrium-deoxycholátem pro systémovou terapii mykóz. K dispozici jsou i přípravky, v nichž je AmB vázán na lipidový nosič¹. Další možností, jak modifikovat vlastnosti léčiva, je jeho navázání na polymerní nosič, např. polyethylenglykol („PEGylace“)².

Konjugáty AmB s polyethylenglykolem byly připraveny, jak je uvedeno ve schématu.

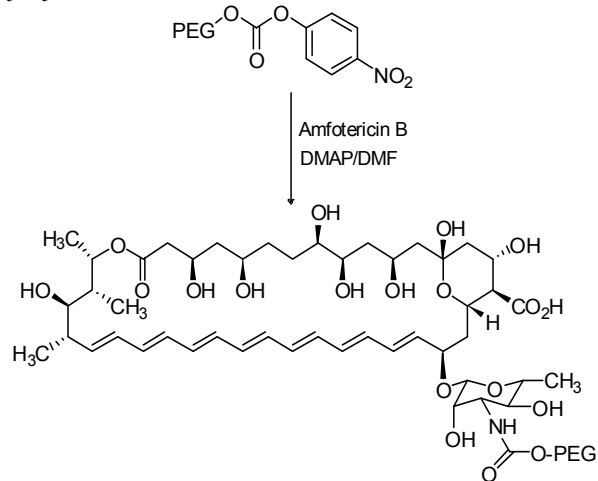


Schéma. PEG = CH₃O[CH₂CH₂O]_nH, HO[CH₂CH₂O]_nH
(M(PEG) = 5 000, 10 000, 20 000)

U připravených látek byl studován vliv pH na jejich stabilitu, resp. na uvolňování AmB. Hodnocení antimykotické aktivity *in vivo* bude provedeno pomocí modelu systémové kandidózy u myši premedikovaným cyklofosfamidem.

Tato práce vznikla za podpory projektu MŠMT ČR 0021627501 a grantu GAČR 203/06/0583.

LITERATURA

1. Kubicová L., Pravda M., Buchta V., Vopršalová M., Sedlák M.: Cent. Eur. J. Public Health 12 Suppl., S54 (2004).
2. Sedlák M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 70, 269 (2005).

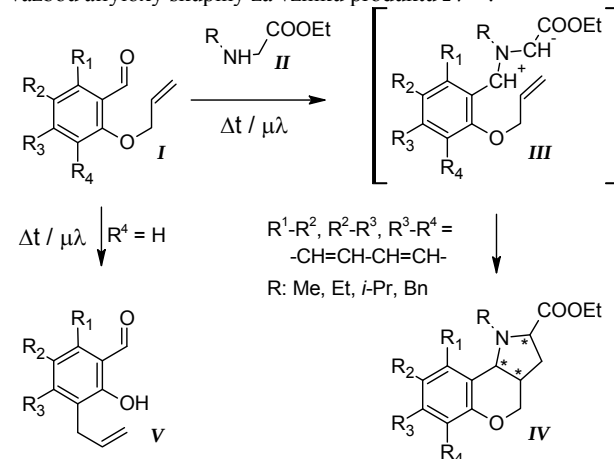
VYUŽITÍ MIKROVLNNÉ INICIACE PŘI SYNTÉZE SUBSTITUOVANÝCH HEXAHYDROCHROMENO[4,3-b]PYROLŮ

STANISLAV MAŇ, LUKÁŠ RÝČEK, LUKÁŠ TENORA,
a MILAN POTÁČEK

Ústav chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, Brno, 611 37
sten@chemi.muni.cz

Na našem pracovišti se dlouhodobě zajímáme o využití mikrovlnného záření v organické syntéze. Zejména se jedná o přípravu nových heterocyklických sloučenin cestou 1,3-dipolárních cykloadičních reakcí azomethin ylidů^{1,2}.

Potřebný azomethin ylid **III** se získává *in situ* reakcí aldehydu **I** se sekundárním aminem **II** nesoucím akceptorní skupinu v α poloze vůči dusíku. V dalším kroku dochází k intramolekulární reakci takto vzniklého dipólu s násobnou vazbou allyloxy skupiny za vzniku produktu **IV**^{3,4}.



Pokud se jako výchozí sloučenina **I** použije derivát benzenu, probíhá reakce při teplotě ~200 °C v mikrovlnném poli s dobrými výtěžky jediného diastereomeru. Naopak, pokud se použijí různé deriváty naftalenu, dochází za stejných podmínek ke vzniku jen malého množství produktu **IV**. Jako

hlavní směr reakce je v tomto případě Claisenův přesmyk a případně vznik dalších rozkladných produktů. Tuto pro nás vedlejší reakci je možno potlačit snížením reakční teploty, což na druhé straně vede k prodloužení reakční doby a navíc je pozorována tvorba směsi diastereomerů.

Tato práce vznikla za podpory grantu COST OC08052 MŠMT ČR.

LITERATURA

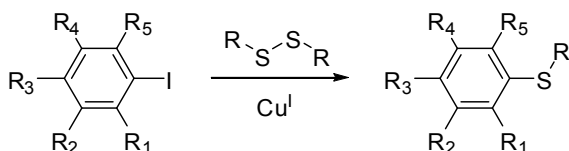
1. Bashiardes G., Safir I., Mohamed A. S., Barbot F., Laduranty J.: *Org. Lett.* 5, 4915 (2003).
2. Neuschl, M., Bogdal D., Potáček M., *Molecules* 12, 49 (2007).
3. Pospíšil J., Potáček, M.: *Tetrahedron* 63, 337 (2007).
4. Pospíšil J., Potáček, M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 710.

PÁR MĚŘ / ASKORBOVÁ KYSELINA JAKO KATALYTICKÝ SYSTÉM PRO REDUKTIVNÍ CROSS-COUPLING ARYLJODIDŮ S DISULFIDY. STUDIUM OBECNOSTI A SYNTETICKÉHO VYUŽITÍ REAKCE.

MAREK MARTÍNEK a JIŘÍ ŠROGL

*Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, Praha – Dejvice,
jsrogl@uochb.cas.cz*

Organické disulfidy^{1,2,3} jsou jedním ze základních kamenů organické chemie. Cílem naší práce je podrobná studie jejich reaktivity v reduktivní cross-couplingové reakci s organickými halogenidy katalyzované měďnými solemi⁴. 3-Methylsalicylát měďný, který se ukázal jako nejvhodnější katalyzátor, je udržován v aktivním stavu pomocí L-askorbátu sodného⁵. Nejlepší konverze bylo dosaženo za použití vody jako rozpouštědla a přítomnosti katalyzátorů fázového přenosu. V této práci byla studována obecnost reakce vzhledem k použitým výchozím látkám.



Tato práce vznikla za podpory GAČR (203/08/1318)

LITERATURA

1. Huxtable R. J. Ed.: *Biochemistry of Sulfur*. Plenum Press, New York 1986.
2. Oae S., Okuyama T.: *Organic Sulfur Chemistry: Biochemical Aspects*. CRC Press, Inc. Boca Raton 1992.

3. Oae S., Okuyama T.: *Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism*. CRC Press, Inc. Boca Raton 1992.
4. Taniguchi N., Onami T.: *J. Org. Chem.* 69, 915 (2004).
5. Korf M.: *Diplomová práce*, VŠCHT Praha, 2008.

Pd-KATALYZOVANÁ SYNTÉZA BICYKLIČKÝCH PENTENOLIDŮ

ELIŠKA MATOUŠOVÁ a MILAN POUR

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

Přírodní látky obsahující dienolidové strukturní seskupení se vyznačují širokým spektrem biologických aktivit, které zahrnují antitumorózní¹, insekticidní² a významné antifungální účinky³. Jedná se například o antifungální látku CR 377 (**1**), která byla izolována z extraktu houby *Fusarium sp.*, a podobné strukturní uspořádání lze nalézt i v podolaktonech (**2**) izolovaných z různých druhů rodu *Podocarpus*.

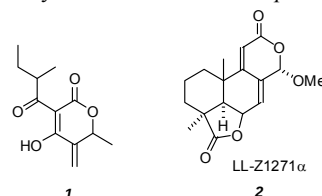


Schéma 1.

Cílem práce je dále studovat nenasyčené šestičlenné laktony po chemické i biologické stránce. Postup přípravy analog polycyklických laktonů vyplývá ze schématu 2. Využívá se při ní Pd-katalyzované karbopaladační reakce zakončené laktonizací⁴.

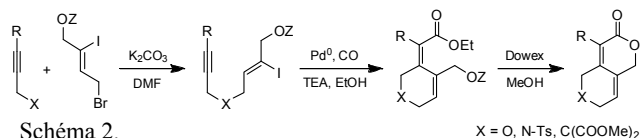


Schéma 2.

Touto metodou byl připraven dusíkatý a karbocyklický derivát bez substituce v poloze 4 ($R = H$) a obě látky byly otestovány na antifungální a cytotoxickou aktivitu. Kyslíkatý analog prozatím připraven nebyl, odpovídající enyn ($X = O$) jsme získali pouze v nízkých výtěžcích.

Práce vznikla za podpory Centra pro výzkum nových antivirotik a antineoplastik, podporovaného MŠMT ČR (1M0508), Grantové agentury ČR (projekt č. 203/07/1302), Grantové agentury UK (289/2006/B-CH/FaF) a výzkumného záměru MŠMT ČR (MSM0021620822).

LITERATURA

1. Hembree J. A., Chang C., McLoughlin J. L., Cassady J. M., Watts D. J., Wenkert E., Fonseca S. F., De Paiva Campello J.: *Phytochemistry* 18, 1691 (1979).

- Singh P., Russell G. B., Hayashi Y., Gallagher R. T., Fredericksen S.: *Entomol. Exp. Appl.* 25, 121 (1979).
- Hosoe T., Nozawa K., Lumley T. C., Currah R. S., Fukushima K., Takizawa K., Miyaji M., Kawai K.: *Chem. Pharm. Bull.* 47, 1591 (1999).
- Schiller R., Pour M., Fáková H., Kuneš J., Cisařová I.: *J. Org. Chem.* 69, 6761 (2004).

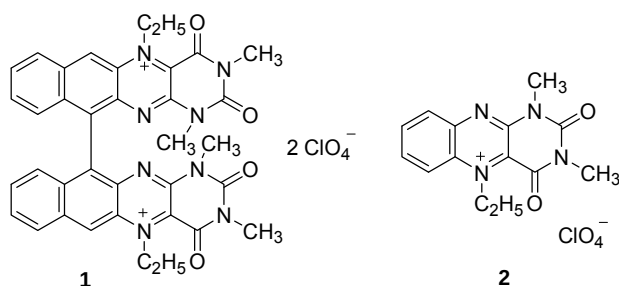
PŘÍPRAVA A VLASTNOSTI CHIRÁLNÍCH FLAVINIOVÝCH SOLÍ ODVOZENÝCH OD 1,1'-BINAFTALEN-2,2'-DIAMINU

PETRA MÉNOVÁ a RADEK CIBULKA

*Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 16628 Praha 6
petra.menova@seznam.cz; cibulka@vscht.cz.*

Jednu z nových účinných metod pro chemoselektivní oxidace sulfidů, terciárních aminů a Baeyer-Villigerovy oxidace představuje oxidace peroxidem vodíku katalyzovaná flaviniovými solemi. V literatuře¹ bylo doposud popsáno pouze několik chirálních flaviniových solí využívaných jako katalyzátory pro enantioselektivní oxidace substrátů.

My jsme navrhli axiálně chirální flaviniovou sůl **1** odvozenou od 1,1'-binaftalen-2,2'-diaminu, který je dostupný v enantiomerně čisté podobě z 2-naftolu. Výhodou tohoto přístupu je, že pokud vycházíme z opticky čisté výchozí látky, žádný z reakčních kroků by neměl způsobit změnu konfigurační.



Klíčovým krokem pro přípravu soli **1** byla reakce 1,1'-binaftalen-2,2'-diaminu se substituovaným 6-chloruracilem. Tuto reakci, dosud využívanou jen pro syntézu izomerních isoalloxazinů², jsme optimalizovali pro přípravu alloxazinů a úspěšně ji aplikovali na syntézu kvarterních bisflaviniových solí (*R*)-**1** a (*S*)-**1**. Následně jsme připravenou bisflaviniovou sůl **1** testovali jako katalyzátor oxidace sulfidů a terciárních aminů peroxidem vodíku s využitím modelových substrátů. Účinnost látky **1** jsme porovnávali s jednoduchou alloxaziniovou solí **2**. Pozornost jsme rovněž věnovali vyhodnocení enantioselektivity při oxidaci modelových substrátů.

Autoři děkují Grantové agentuře České republiky (projekt č. 203/07/1246) za finanční podporu.

LITERATURA

- Shinkai S., Yamaguchi T., Manabe O., Toda F.: *Chem. Commun.* 1988, 1399; Murahashi S.-I.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 34, 2443 (1995); Murahashi S.-I., Ono S., Imada Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 2366 (2002).
- Yoneda F., Sakuma Y., Ichiba M., Shinomura K.: *J. Am. Chem. Soc.* 98, 830 (1976).

BIOTECHNOLOGICKÁ VÝROBA ORÁLNĚ PODÁVANÝCH AKTIVNÍCH FARMACEUTICKÝCH SUBSTANCÍ (API)

MARIE MÉZLOVÁ, MIROSLAVA ČIKOŠOVÁ, VIKTOR MALANÍK, ALENA KOSTEČKOVÁ a JANA FORMÁNKOVÁ

*Lonza Biotec s.r.o., Okružní 134, 281 61 Kouřim
Marie.Mezlova@lonza.com*

Orálně podávané aktivní farmaceutické ingredience (API) vyráběné biotechnologickým postupem jsou obecně označovány jako biofarmaceutika. Tyto látky tvoří přibližně 25% trhu s biotechnologicky vyráběnými produkty, mezi které dále patří antibiotika, průmyslové enzymy a potravinové a krmivářské doplňky.

Biofarmaceutika můžeme rozdělit podle dvou základních kritérií podle toho, jak vznikly a jakou mají molekulovou hmotnost. Biofarmaceutika mohou být vyráběny buď takzvanou biosyntézou, tedy úplným vytvořením nové sloučeniny ze vstupních surovin za pomoci mikrobiálního kmene, nebo biotransformací, kdy mikrobiální kmen změní část molekuly vstupní suroviny do požadované struktury, např. vytvořením nebo změnou chirálního centra v molekule. Podle molekulové hmotnosti můžeme rozdělit biofarmaceutika na malé molekuly, peptidy a enzymy.

Výroba malých molekul i enzymů biotechnologickým postupem je určována především výběrem mikrobiálního kmene, parametry množení tohoto kmene tzv. fermentace a zpracováním vzniklé fermentační pudy. Při výběru vhodných mikroorganismů se může jednat o kmen původní nebo geneticky modifikovaný (GMO), o plísně, bakterie, kvasinky, řasy, houby a někdy i viry. Jejich fermentace je ovlivňována především složením a teplotou fermentačního média, pH a vzdušením roztoku. Izolace API většinou zahrnuje zpracování fermentační pudy kontinuální centrifugací, ultrafiltrací získaných roztoků přes různé typy membrán s definovanou porozitou a chromatografií. Konečná úprava API může být prováděna sprejovým sušením, lyofilizací a krystalizací.

Nedílnou součástí výroby API je dodržování zásad GMP, tedy správné výrobní praxe. Obecně vyžaduje především dokumentování a zpětné dohledání všech parametrů výroby včetně dat dokládajících čištění a konečnou kvalitu vyrobené API. Kvalita a čistota API může být prokazována pouze analytickými metodami plně validovanými pro příslušnou API.

Výroba API biotechnologickým postupem je velmi zajímavým, ale složitým procesem, který nikdy nekončí a který v sobě slučuje mnoho různých chemických oborů od

mikrobiologie a biochemie, přes chemické inženýrství, technologie až k fyzikální a analytické chemii.

Toto krátké sdělení vzniklo za podpory Lonzy Biotec s.r.o. která také dodala podklady k jeho přípravě.

LITERATURA

1. Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients; <http://www.fda.gov/CDER/guidance/4286fnl.htm> (staženo 23. 10. 2008).
2. 3AB1a Production and quality control of medicinal products derived by recombinant DNA technology; www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/3ab1aen.pdf (staženo 23. 10. 2008).

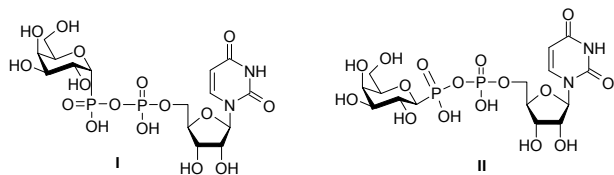
DEOXYFLUORGALAKTOSYLFOSFONÁTY

JITKA MORAVCOVÁ^a, IREKHJARGAL JAMBAL^a, KAREL KEFURT^a, KATEŘINA KULOVÁ^a, SIMONA SILLINGOVÁ^a a KATRIN GUENTHER^{a,b}

^aVysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^bUniversita Postupim, Německo
Jitka.Moravcova@vscht.cz

Nahrazení difosfátové vazby v biologicky aktivních látkách vazbou fosfonofosfátovou je oblíbená syntetická taktika při hledání potenciálních léčiv. Vedle velice aktivních acyklických fosfonátů nukleosidů i nukleobazí by mohly být perspektivními strukturami rovněž glykosylfosfonáty. V nedávné době byly fosfonáty obsahující v organické části molekuly atom fluoru identifikovány jako nadějně sloučeniny se zajímavou biologickou aktivitou¹.

Jako součást předcházejícího studia inhibitorů galaktosyltransferas jsme připravili fosfonofosfáty **I** a **II**. Posledním krokem syntézy byl fosfomorfolidátový kaplink příslušného fosfonátu² a uridin-monofosfátu³. V další práci jsme se zaměřili na přípravu deoxyfluor- $\alpha(\beta)$,D-galaktopyranosylfosfonových kyselin, v nichž je atom fluoru zaveden postupně do polohy 2, 3, 4 a 6. To, že jejich příprava nebyla jednoduchá a vždy úspěšná, budeme předvádět v našem příspěvku.



Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠMT ČR MSM 6046137303.

LITERATURA

1. Romanenko V. D., Kukhar V. P.: Chem Rev. 106, 3868 (2006).

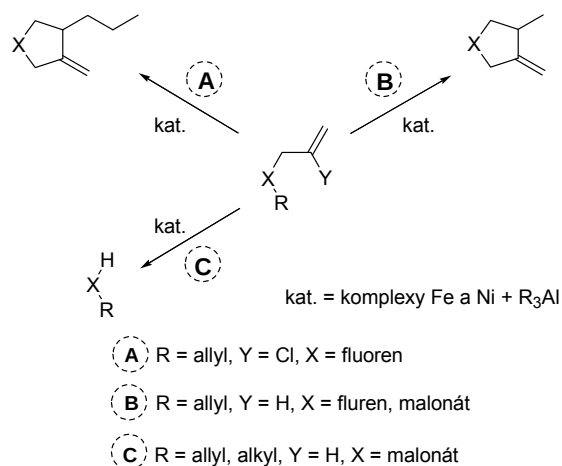
2. Heissigerová H., Kočalka P., Hlaváčková M., Imberty A., Breton C., Chazalat V., Moravcová J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 71, 1659 (2006).
3. Wittmann V., Wong C. H.: J. Org. Chem. 62, 2144 (1997).

OD ŽELEZA K NIKLU – CESTA PLNÁ PŘEKVAPENÍ

DAVID NEČAS^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
david.necas@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz.

Tvorba a štěpení C-C vazeb katalyzované pomocí komplexů přechodných kovů je v současné době bezesporu jednou z nejzajímavějších a nejintenzivněji zkoumaných oblastí výzkumu spjatého s organickou syntézou¹. Během několika předchozích let jsme publikovali několik katalytických systémů umožňujících právě tvorbu, či naopak, štěpení C-C vazeb. Tyto systémy sou založené na komplexech levných přechodných kovů, Fe či Ni, v kombinaci s organohliníty sloučeninami (Et_3Al , Et_2AlCl) a vhodné pro alkylativní cyklizaci α,ω -halodienů^{2,3}, cyklizaci α,ω -dienů^{4,5} či štěpení neaktivované C-C vazby u allyl malonátů^{3,6,7}.



Tato práce byla podpořena projektem MŠMT č. LC 06070 Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů.

LITERATURA

1. Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis, Top. Organomet. Chem. 3, 1 (1999).
2. Nečas D., Kotora M., Císařová I.: Eur. J. Org. Chem. 2004, 1280.
3. Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: Tetrahedron lett. 48, 4539 (2007).
4. Nečas D., Turský M., Kotora M.: New. J. Chem. 30, 671 (2006).
5. Nečas D., Ramella D., Rudovská I., Kotora M.: J. Mol.

Catal. A: Chemical 274, 78 (2007).

6. Nečas D., Turský M., Kotora M.: J. Am. Chem. Soc. 126, 10222 (2004).
7. Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: Organometallics 25, 901 (2006).

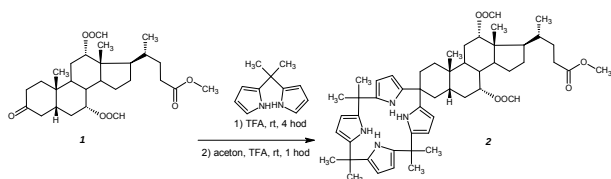
SYNTEZA KALIX[4]PYRROLU NA BÁZI CHOLOVÉ KYSELINY - DVA KONDENZAČNÍ KROKY V JEDNÉ BAŇCE

NGUYEN THI THU HUONG^a, DAGMAR ROČKOVÁ^a,
a PAVEL DRAŠAR^b

^aKatedra chemie, PrF UJEP v Ústí nad Labem, České mládeže 8, 400 96 Ústí nad Labem; ^bVŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
nguyen@sci.ujep.cz, Pavel.Drasar@vscht.cz.

V posledních letech se steroidní struktury stávají stále důležitějšími v mnoha oborech jako je farmakologie, supramolekulární chemie a také nanotechnologie. Řazení steroidů mezi přírodní látky je věcí historickou, protože dnes už je přírodních steroidů izolovaných z přírody méně než steroidů připravených v laboratořích parciální či totální syntézou. Obměna struktury vede k látkám vhodnějších vlastností, popř. k látkám zcela nových účinků. U systémů tetrapyrrolového makrocyklu se spiroanulovaným steroidním substituentem lze očekávat nové a velmi cenné vlastnosti např. komplexotvorné a schopnost selektivní molekulární interakce, fluorescenční a schopnost v excitovaných tripletových stavech podílet se v elektronové výměně. Tyto molekuly mohou mj. sloužit jako selektivní molekulární receptor na organické i anorganické sloučeniny, dále by se daly využít např. v oblastech chemie molekulového rozpoznání, k výstavbě iontových kanálů pro přenos iontů a nebo ve fotodynamické terapii (PDT). Jako příklad lze uvést steroidní kalix[4]pyrroly, které vykazují schopnost enantioselektivní rozpoznání aprotických organických aniontů¹⁻⁶.

Práce předkládá syntézu nového steroidního spiroanelovaného kalix[4]pyrrolu na bázi cholové kyseliny a to kysele katalyzovanou kondenzací steroidního ketonu **1** s 5,5-dimethyldipyromethanem a následnou kondenzací vzniklého produktu s acetonem. Oba tyto kroky byly uskutečněny v jedné baňce. Kondenzační produkt **2** vzniká s celkovým výtěžkem 51%. Studium vlastností konečného produktu bude předmětem další práce. Cílem další práce bude mj. také studium stereochemie spiroanelovaných makrocyklů.



Práce na projektu byla financována grantem GA ČR 203/06/0006 a MŠMT 6046137305.

LITERATURA

1. Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: Org. Biomol.Chem. 1, 3458 (2003).
2. Drašar P., Nguyen Thi T. H., Klímková P.: Czech Pat. Appl. PV 2007-868 (2007).
3. Drašar P., Nguyen Thi T. H., Klímková P.: Czech Pat. Appl. PV 2007-869 (2007).
4. Drašar P., Nguyen Thi T. H., Klímková P.: Czech Pat. Appl. PV 2008-367 (2008).
5. Nguyen Thi T. H., Klímková P., Drašar P.: Chem. Listy 101, 960 (2007).
6. Klímková P., Nguyen Thi T. H., Šauliová J., Drašar P.: Chem. Listy 100, 649 (2006).
7. Nguyen Thi T. H., Ročková D., Drašar P.: ChemZi. 1, 198 (2007).

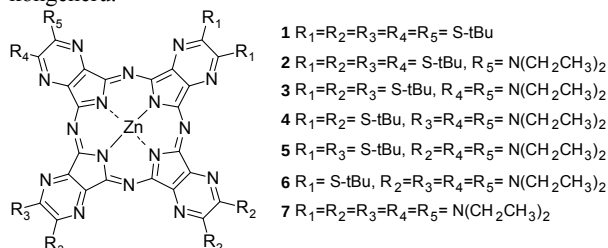
„PHOTO-INDUCED ELECTRON TRANSFER“ U DERIVÁTŮ AZAFTALOCYANINŮ

VERONIKA NOVÁKOVÁ, PETR ZIMČÍK, KAMIL KOPECKÝ a MIROSLAV MILETÍN

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

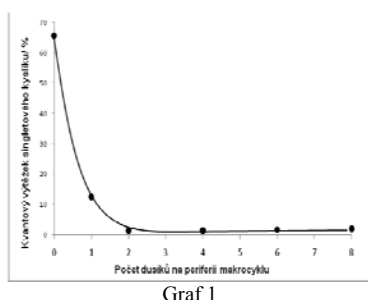
„Photo-induced Electron Transfer“ (PET) a jeho vliv na fluorescenci a produkci singletového kyslíku byl podrobně sledován u derivátů azaftalocyaninů. Jedná se o přenos elektronů vyvolaný excitací molekuly světlem, kdy se molekula tímto navrácí do svého základního stavu. Děj probíhá za předpokladu, že se v blízkosti sebe vyskytuje donor i akceptor elektronů. PET snižuje kvantové výtěžky singletového kyslíku i fluorescence, protože snižuje pravděpodobnost výskytu molekuly AzaPc v excitovaném stavu.

Byla připravena série zinečnatých AzaPc lišících se na periférii počtem donorových atomů, konkrétně terciárních dusíkových atomů. Tyto látky se připravují cyklizací příslušných prekurzorů metodou statistické kondenzace. Zjistili jsme, že optimální postup přípravy je cyklizace v prostředí butanolátu hořečnatého, následné odkovení pomocí slabé kyseliny, separace jednotlivých kongenerů chromatografickými metodami a zavedení zinku do centra molekul jednotlivých kongenerů.



Z naměřených kvantových výtěžků je patrné, že PET se výrazně uplatňuje už při jednom donorovém atomu na periférii makrocyklu a dva způsobí pokles téměř k nulovým hodnotám (Graf 1). Předpoklad, že excitované stavy jsou zhašeny

probíhající PETem, byl potvrzen na základě závislosti kvantových výtěžků na polaritě prostředí, blokací donorů pro PET a sterickým bráněním přenosu elektronu¹.



Graf 1

Tato práce vznikla za podpory grantu GAUK 41107/B/2007.

LITERATURA

1. Novakova V., Zimcik P., Kopecky K., Miletin M., Kuneš J., Lang K.: Eur. J. Org. Chem 19, 3260 (2008).

FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI KONJUGÁTŮ AMINOFENANTHROLINU SE STERIODNÍMI KYSELINAMI

**ZDENA NOVÁKOVÁ^a, DONATO MONTI^b
a PAVEL DRAŠAR^a**

^a VŠCHT Praha, Ústav chemie přírodních látek, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^b Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Univ. Roma "Tor Vergata", I-00133, Rome, Italy
Zdena.Novakova@vscht.cz

Cílem naší práce bylo připravit amidy žlučových kyselin s 5-amino-1,10-fenanthrolinem, vyzkoušet jejich možnou komplexaci s kovy a pomocí různých měření (UV, Fluorescence, CD) zjistit jejich fyzikální a také potenciální samoskladné vlastnosti. Také jsme testovali, zda jsou tyto sloučeniny schopné tvořit gel z různých rozpouštědel¹.

Syntézu popsanou v literatuře² jsme nahradili využitím činidla TOTU³, čímž jsme vylepšili výtěžky reakcí a také zjednodušili syntézu (Schéma 1).

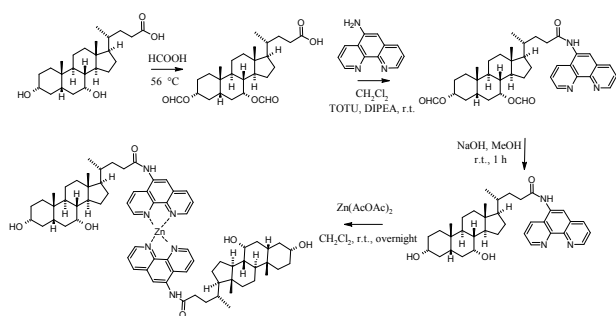


Schéma 1

Práce vznikla za finanční podpory MŠMT 6046137305, 1P04OCD31.001, OC08043 (NPFM-II), 2B06024 NVP-II Suprafyt, GAČR 2003/06/0006 a NATO grant CBP.EAP.CLG.982972.

LITERATURA

1. Virtanen E., Kolehmainen E.: Eur. J. Org. Chem. 16, 3385 (2004).
2. Dukh M., Šaman D., Kroulík J., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: Tetrahedron 59, 4069 (2003).
3. Ghossoub A., Lehn J. M.: Chem. Commun., 2005, 5763.

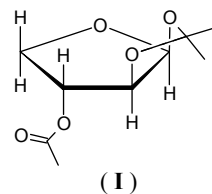
KOMBINOVANÁ VCD, IČ A NMR SPEKTRÁLNÍ A VÝPOČETNÍ STUDIE JEDNODUCHÝCH MONOSACHARIDŮ

**IVAN RAICH^{*a}, VÍT NOVÁK^a, VLADIMÍR SETNIČKA^b,
MARIE URBANOVÁ^c**

^aÚstav chemie přírodních látek, ^bÚstav analytické chemie, ^cÚstav fyziky a měřicí techniky, VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
Ivan.Raich@vscht.cz.

Kromě běžně využívaných metod ve strukturní analýze jako IČ, NMR a hmotnostní spektroskopie se však rozvíjejí i mnohé další metody jako například vibrační cirkulární dichroismus, kombinující chiroptické a spektroskopické metody. Interpretace spekter všech těchto experimentálních metod se v současnosti běžně provádí v kombinaci s výpočetními postupy, především na *ab initio* nebo DFT úrovni.

Pro připravenou 3-O-acetyl-1,2-O-isopropyliden-β-D-threofuranosu (**1**) byla změřena IČ, NMR a VCD spektra v chloroformu a zároveň byl proveden jejich teoretický výpočet v programu Gaussian 03W. Výpočtu spekter předcházela detailní geometrická optimalizace, která byla provedena hybridní DFT metodou na úrovni B3LYP/6-31G(d,p) v chloroformu s použitím solvatačního modelu CPCM. Zastoupení výsledných konformerů bylo vypočítáno na základě Boltzmannových populací. Výpočty IČ a VCD spektra byly prováděny na úrovni B3LYP/6-31G(d,p). Výpočet chemických posunů ¹H NMR spektra byl prováděn na úrovni MP2/6-31G(d,p). Všechna vypočtená spektra byla detailně porovnána s experimentálními. ¹H NMR chemické posuny měly podle očekávání poměrně dobrou shodu s experimentálními. Vypočtená IČ spektra se po škálování také shodovala dobře, po škálování vlastní škálovací funkcí se shoda ještě zlepšila. Stejně škálování bylo použito i pro vypočtené frekvence ve VCD spektru a i zde se vypočtené spektrum až na relativní intenzity některých signálů shodovalo s experimentálním velmi dobře.



Tato práce vznikla za podpory grantu GA AVČR číslo IAA400550702 a MŠMT 6046137305.

VLIV STRUKTURY NA AKCELERAČNÍ AKTIVITU U DERIVÁTŮ TRANSKARBAMU 12.

MICHAL NOVOTNÝ, KATEŘINA VÁVROVÁ
a ALEXANDR HRABÁLEK

UK v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, CZ-500 05 Hradec Králové
Michal.Novotny@faf.cuni.cz.

Transdermální podání léčiv je systémové podání léčiv přes kůži do krevního či lymfatického oběhu. Jen omezené množství léčiv je schopno projít přes kůži v dostatečném množství k dosažení terapeutické koncentrace. Příčinou je omezeně propustná kožní bariéra, nacházející se v nejsvrchnější vrstvě kůže – ve stratum corneum. Jedna z možností překonání této kožní bariéry je použití akceleračních transdermálních penetračních.

Výchozí modelovou strukturou pro chemické obměny byl transkarbam (T12). Byla studována akcelerační aktivita dvou sérií látek – hydrochloridů^{1,2} a karbamátů, přičemž celková délka řetězce – 20 uhlíků – zůstala zachována, jen se měnila poloha esterové vazby uprostřed molekuly. Tyto dvě série látek mají stejnou kationickou část, liší se pouze strukturou části anionické. U hydrochloridů je to chloridový anion, u karbamátů je to organický anion odvozený od kyseliny karbámové. Předpokládá se, že právě tento karbamátový anion je z velké části zodpovědný za výjimečnou akcelerační aktivitu těchto látek. Přímé porovnání aktivit hydrochloridů a odpovídajících karbamátů by mělo pomoci tuto myšlenku potvrdit či vyvrátit. Celkem bylo připraveno 11 látek.

U připravených sloučenin jsme studovali jejich schopnost urychlit průstoup modelového léčiva theofylinu přes prasečí kůži plně tloušťky. Pokusy byly prováděny in vitro pomocí Franzovy difúzní cely. Jako vehikulum jsme zvolili 60% propylenglykol.

Výsledky permeačních pokusů potvrzují hypotézu, že karbamátový anion je pro akcelerační účinek důležitý. V hodnocení schopnosti urychlit permeaci modelového léčiva theofylinu přes kůži byly karbamáty výrazně účinnější. Hydrochloridy ω -aminokyselin vykazovaly také určitou schopnost urychlit průstoup látky přes kůži avšak pozorovaná aktivita hydrochloridů zřejmě souvisí s jejich povrchově-aktivními vlastnostmi, které mohou vyvolat i efekt zvýšeného průchodu léčiv přes zdravou kůži.

Práce vznikla s podporou grantu GAUK 79607/2007/B-CH/FaF a grantu ministerstva školství MSM 0021620822.

LITERATURA

1. Doležal P., Hrabálek A., Semecký V.: Pharm. Res. 10, 1015 (1993)

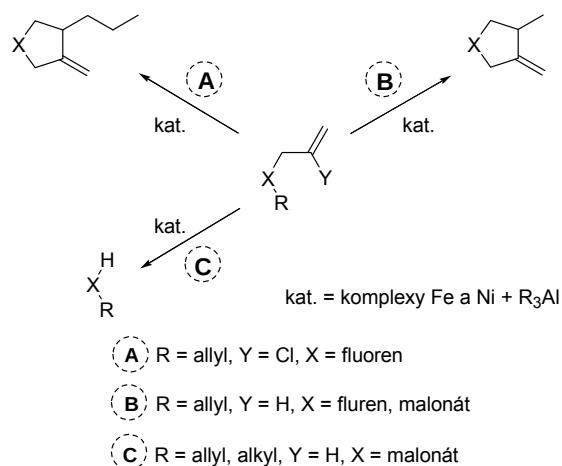
2. Hrabálek A., Doležal P., Roman M., Macháček M., Šklubalová Z.: Pharmazie 49, 325 (1994).

OD ŽELEZA K NIKLU – CESTA PLNÁ PŘEKVAPENÍ

DAVID NEČAS^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
david.necas@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz

Tvorba a štěpení C-C vazeb katalyzované pomocí komplexů přechodných kovů je v současné době bezesporu jednou z nejzajímavějších a nejintenzivněji zkoumaných oblastí výzkumu spojeného s organickou syntézou¹. Během několika předchozích let jsme publikovali několik katalytických systémů umožňujících právě tvorbu, či naopak, štěpení C-C vazeb. Tyto systémy jsou založené na komplexech levných přechodných kovů, Fe či Ni, v kombinaci s organohliníty sloučeninami (Et_3Al , Et_2AlCl) a vhodné pro alkylativní cyklizaci α,ω -halodienů,^{2,3} cyklizaci α,ω -dienů^{4,5} či štěpení neaktivované C-C vazby u allyl malonátů^{3,6,7}.



Tato práce byla podpořena projektem MŠMT č. LC 06070 Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů.

LITERATURA

1. Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis, Top. Organomet. Chem. 3, 1 (1999).
2. Nečas D., Kotora M., Čisářová I.: Eur. J. Org. Chem. 2004, 1280.
3. Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: Tetrahedron lett. 48, 4539 (2007).
4. Nečas D., Turský M., Kotora M.: New. J. Chem. 30, 671 (2006).
5. Nečas D., Ramella D., Rudovská I., Kotora M.: J. Mol. Catal. A: Chemical 274, 78 (2007).
6. Nečas D., Turský M., Kotora M.: J. Am. Chem. Soc. 126, 10222 (2004).

7. Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: *Organometallics* 25, 901 (2006).

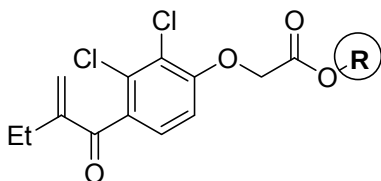
SYNTEZA BIOLOGICKY AKTIVNÍCH LÁTEK NA BÁZI KYSELINY ETAKRYNOVÉ

**STANISLAV OPEKAR^a, MARTINA SPIŠÁKOVÁ^b,
PRAKASH SHANKARAN^b, ZORA MĚLKOVÁ^b
a MARTIN KOTORA^{a,c}**

^aKatedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚstav imunologie a mikrobiologie 1.LF a VFN UK, Studničkova 7, 128 00 Praha 2, ^cÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
stanislav.opekar@post.cz, zmelk@lfl.cuni.cz, kotora@natur.cuni.cz

Kyselina etakrynová je zejména známá jako diuretikum a látka na snížení krevního tlaku. Nicméně v poslední době bylo též zjištěno, že samotná či její deriváty jsou též účinnými inhibitory glutathion S-transferázy P1-1,¹ což je enzym odpovědný za konjugaci glutathionu s celou řadou sloučenin včetně chemoterapeutik a tím dochází k jejich deaktivaci. Tato nově objevená vlastnost kyseliny etakrynové z ní a jejích derivátů činí zajímavý objekt pro další studium.

V našem případě je cílem příprava různých derivátů kyseliny etakrynové a pozornost byla zaměřena hlavně na různě substituovaný postranní řetězec **R** (fluorované deriváty, násobné vazby, metaloceny, atd.). Některé takto získané sloučeniny pak sloužily jako výchozí látky pro přípravu derivátů s rozvětvenějším postranním řetězcem hlavně za pomoci metathetických reakcí. Získané deriváty byly testovány na protivirové účinky proti viru vakcinie a na cytotoxicitu.



Tato práce vznikla za podpory grantů VZ MSM0021620806, MSM0021620857 a GACR 310/05/H53.

LITERATURA

1. Aronson J K.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 64, 563 (2007).

NOVÉ BIOLOGICKY AKTIVNÍ 1-FENYL-3,3-DIMETHYLGUANIDINY SUBSTITUOVANÉ NA BENZENOVÉM JÁDŘE.

**KAREL PALÁT^a, EVGHENIA EMELIN^a,
VLADIMÍR BUCHTA^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b**

^aFarmF Univerzity Karlovy, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, CZ-500 05 Hradec Králové;

^bZdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské nám. 7, CZ-702 00 Ostrava
palat@faf.cuni.cz

V návaznosti na dříve syntetizované sloučeniny¹ byla několikastupňovou syntézou vycházející ze 4-substituovaného nitrobenzenu^{1,2} připravena série titulních látek (viz Schéma 1).

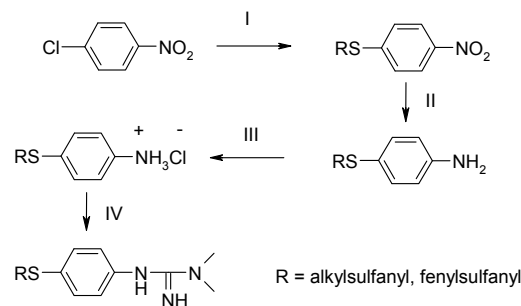


Schéma 1. I – thiol, akt. měď, uhlíčan draselný, DMF¹; II – chlorid cinnatý²; III – chlorovodík; IV – 1,1-dimethylhydrazin¹

U připravených látek byly studovány závislosti mezi strukturou a biologickou aktivitou. Byly provedeny testy na antifungální a antimykobakteriální aktivitu.

Sloučeniny s alkylsulfanysubstitucí s délkou řetězce C7-C16 vykazují dobrou biologickou aktivitu. Minimální inhibiční koncentrace dosahuje u neúčinnějších sloučenin hodnot 1,95-7,81 μmol/l v antifungálních testech a 4-8 μmol/l v testech antimykobakteriálních. Aktivita sloučenin je přibližně stejná u všech kmenů plísní a rovněž se téměř neliší u různých testovaných kmenů mykobakterií.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620822 a grantem GAUK 299/2006/B-CH/FaF.

LITERATURA

1. Braunerová G.; Buchta V.; Silva L.; Kuneš J.; Palát K.: *Farmaco* 59, 443 (2004).
2. Bellamy F. D., Ou K.: *Tetrahedron Lett.* 25, 839 (1984).

PERKOWOVA REAKCE – NEŽÁDOUCÍ KOMPLIKACE V ANELACÍCH NA CHINOLIN-2,4-DIONECH

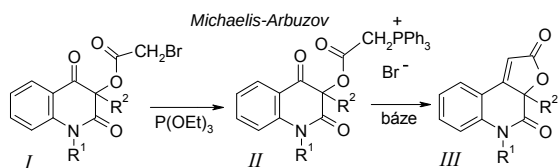
**KAREL POMEISL^a, JAROSLAV KVÍČALA^b
a OLDŘICH PALETA^b**

^aÚOCHB AVČR, Flemingovo 2, 16610 Praha 6; e-mail:

^bÚstav organické chemie, VŠCHT, Technická 5, 16628 Praha 6
jaroslav.kvicala@vscht.cz, pomeisl@uochb.cas.cz,
oldrich.paleta@vscht.cz

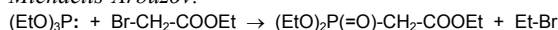
V odborné literatuře je velký počet příkladů olefinace Wittigova-Hornerova typu. Řada aplikací se týká syntéz

nových heterocyklů anelační metodou. K nim patří anelační syntézy potenciálních nesteroidních protizánětlivých látek *III* vycházející ze substituovaných chinolin-2,4-dionů (*I*).

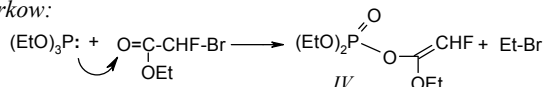


Anelace může být zkomplikována nebo zcela zabráněna tím, že meziprodukt *II* reakcí *Michaelise-Arbuzova* nevznikne, je-li použit jako výchozí *I* ester silnější kyseliny. Důvodem je tzv. *Perkowova reakce*¹, v níž trialkyl-fosfit atakuje kyslík karbonylové skupiny podle schématu:

Michaelis-Arbuzov:

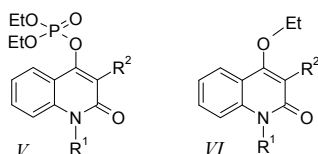


Perkow:



Perkowovou substituční reakcí, kdy odstupuje atom halogenu, vznikne enol-fosfát typu *IV*, který již nepodléhá Wittigově-Hornerově olefinační syntéze.

Podrobnějším studiem reakcí esterů typu *I* s $\text{P}(\text{OEt})_3$ jsme objevili², že odstupující skupinou v Perkowově reakci může být halogenacylová skupina. Protože v chinolindionech *I* je několik karbonylových skupin včetně esterové, vzniká zpravidla směs produktů *V* a *VI*:



V přednášce je diskutován pravděpodobný mechanismus vzniku nečekaných látek *V* a *VI*.

Za podporu výzkumu děkujeme VŠCHT Praha a Ministerstvu školství ČR (Výzkumný záměr č. 6046137301). Svým kolegům A. Kláskovi a S. Kafkovi děkujeme za poskytnutí vzorků výchozích chinolin-2,4-dionů a V. Kubelkovi, J. Havlíčkovi a J. Čejkovi za provedení strukturních analýz.

LITERATURA

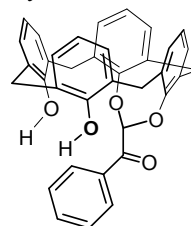
1. Perkow W.: Chem. Ber. 87, 755 (1954).
2. Pomeisl K., Kvíčala J., Paleta O., Klásek A., Kafka S., Kubelka V., Havlíček J., Čejka J.: Tetrahedron 63, 10549 (2007).

SYNTECKÁ STUDIE NEOBÝKLE PŘEMOSTĚNÝCH DERIVÁTŮ CALIX[4]ARENU

ROMANA PÁLKOVÁ^a, MARKÉTA BUDKOVÁ^a, JAN BUDKA^a, MICHAELA RÖBSTECKOVÁ^b, IVAN STIBOR^a a PAVEL LHOTÁK^a

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav chemie pevných látek, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
palkovar@vscht.cz

Prvotním záměrem projektu bylo alkylování calix[4]arenu pomocí jodacetofenonu připravit derivát v 1,3-alternující konformaci, který měl být využit pro intramolekulární McMurryho reakci. Reakce vedla k překvapivému produktu – calix[4]arenu přemostěnému velmi krátkou jednonukleotidovou spojkou (obr.1). Syntéza byla optimalizována a navržen mechanismus vzniku neobvyklého produktu. Získané poznatky byly využity při alkylacích dalších derivátů calix[4]arenu a rovněž vedly k zajímavým výsledkům, které budou v prezentaci diskutovány.



Tento projekt je podporován Grantovou agenturou ČR (grant č. 104/07/1242) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy ČR (Výzkumné centrum LC06070).

PŘÍPRAVA POTENCIÁLNÍCH ORGANOKATALYZÁTORŮ NA BÁZI 2-PROLINYL-4,5-DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-5-ONU

ILLIA PANOV, PAVEL DRABINA a MILOŠ SEDLÁK

Ústav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
Ilja.Panov@upce.cz

Deriváty prolinu tvoří významnou skupinu enantioselektivních organokatalyzátorů, které nacházejí uplatnění v rozličných asymetrických syntézách¹. Cílem této práce bylo připravit prolinové deriváty obsahující 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onový skelet²⁻⁴. Tyto sloučeniny představují nový typ prolinových derivátů, u kterých lze předpokládat značnou enantiokatalytickou aktivitu.

Při syntéze se vycházelo z L-Boc-prolinu, který byl po aktivaci ethylchloroformiátem podroben reakci s chirálními i achirálními 2-aminoalkanamidy. Získané prolin-amidy *I* byly následně podrobeny bázičky katalyzované cyklizaci na 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onové deriváty *II*. Za uvedených podmínek (Schéma) dochází k racemizaci v prolinové části molekuly, proto jsme se v dalším výzkumu zaměřili na optimalizaci cyklizační reakce tak, aby nedocházelo k racemizaci.

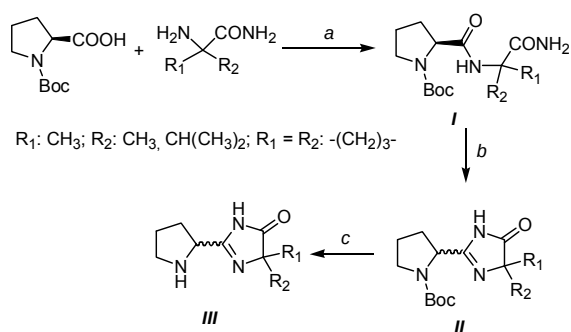


Schéma 1. Činidla a reakční podmínky: a – EtOCOCI/TEA/CH₂Cl₂; b – CH₃ONa/CH₃OH; c – CF₃COOH/CHCl₃

Práce byla podpořena projektem MŠMT ČR, MSM 0021627501 a grantem GA ČR 203/08/P010.

LITERATURA

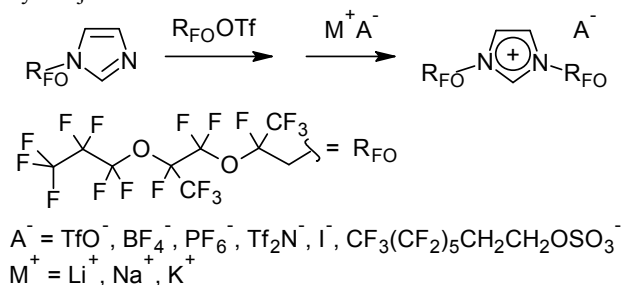
1. Kotsuki H., Ikishima H., Okuyama A.: *Heterocycles* 75, 493 (2008).
2. Sedlák M., Drabina P., Císařová I., Růžička A., Hanusek J., Macháček M.: *Tetrahedron Lett.* 45, 7723 (2004).
3. Sedlák M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Císařová I., Růžička A.: *J. Organomet. Chem.* 691, 2623 (2006).
4. Drabina P., Sedlák M., Růžička A., Malkov A. V., Kočovský P.: *Tetrahedron: Asymmetry* 19, 384 (2008).

FLUOROVÉ IONTOVÉ KAPALINY NA BÁZI PERFLUOROVANÝCH POLYETHERŮ

**JANA PTEROVÁ, ONDŘEJ KYSILKA,
MARTIN SKALICKÝ, MARKÉTA RYBÁČKOVÁ
a JAROSLAV KVÍČALA**

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

Iontové kapaliny na bázi imidazoliových solí jsou perspektivními rozpouštědly díky jejich vysoké účinnosti, recyklovatelnosti a nízkému zatížení životního prostředí. Imidazoliové soli s jedním polyfluoralkylovým řetězcem vykazují nízkou fluorofilitu¹.



Bis(polyfluoralkylované) imidazoliové soli vzhledem k vysoké teplotě tání nemohou být využity jako iontové

kapaliny². Naším cílem byla příprava iontových kapalin s vysokou fluorofilitou, které by usnadnily separaci produktů nebo provedení reakcí ve fluorovaných prostředích.

Základem těchto nových typů imidazoliových solí jsou stavební bloky na bázi trimeru HFPO. Ke kvarternizaci imidazolového kruhu dochází reakcí s triflátem příslušného alkoholu obsahujícího polyfluorpolyetherový řetězec. Následnou metatezí aniontů jsme získali nové iontové kapaliny, které jsou vysoce fluorofilní a za laboratorní teploty prakticky nemísitelné s většinou organických rozpouštědel a vysoce rozpustné v perfluorovaných alkanech.

Vedle iontových kapalin s běžnými anionty, jako jsou hexafluorofosfátový nebo tetrafluorboritanový anion³, jsme syntetizovali nový typ iontové kapaliny s fluorovým kationtem i aniontem. Klíčový [2-(perfluoralkyl)ethyl]sulfátový anion jsme připravili Grignardovou reakcí perfluoralkylmagnesium-halidů s 1,3,2-dioxathiolan-2,2-dioxidem.

Děkujeme Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (výzkumné centrum LC06070, výzkumný záměr č. 6046137301) a Grantové agentuře České republiky (projekt č. 203/06/1511) za finanční podporu tohoto projektu.

LITERATURA

1. Merrigan T. L., Bates E. D., Dorman S. C., Davis, J. H., Jr.: *Chem. Commun.* 2000, 2051.
2. Xu L.; Chen W.; Bickley J. F.; Steiner A.; Xiao J.: *J. Organomet. Chem.* 598, 409 (2000).
3. Kysilka O.: Diplomová práce, VŠCHT Praha, 2008.

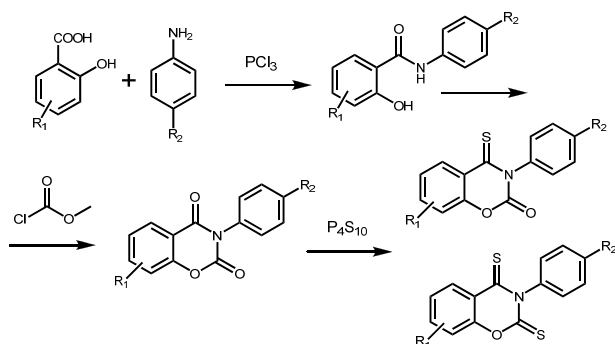
NOVÁ POTENCIÁLNÍ ANTITUBERKULOTIKA S THIOXO SKUPINOU

**EVA PETRLÍKOVÁ, KAREL WAISSER,
HANA DIVÍŠOVÁ, PETRA HUSÁKOVÁ
a JARMILA KAUSTOVÁ**

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

Byla syntetizována nová skupina halogenovaných ($R_1 =$ halogen) *N*-(4-alkylfenyl)salicylamidů, 3-(4-alkylfenyl)-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dionů, 3-(4-alkylfenyl)-4-thioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-onů a 3-(4-alkylfenyl)-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dithionů.

U těchto sloučenin byla testována *in vitro* antimykobakteriální aktivita proti kmenům *M. tuberculosis* CNCTC My 331/88, *M. avium* CNCTC My 330/88, *M. kansasii* CNCTC My 235/80 a klinicky izolovaného kmene *M. kansasii* My 6509/96. Tato práce navazuje na dřívější publikaci³. Bylo zjištěno, že po zavedení síry došlo k významnému zvýšení účinku. Při zavedení alkyly ethyl a *sek*-butyl se dosáhlo mimořádné účinnosti látek. Aktivita těchto 3-(4-alkylfenyl)-4-thioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-onů vůči *M. tuberculosis* převyšuje soudobá používaná léčiva.



Projekt je částí výzkumného projektu Ministerstva školství a mládeže ČR, No. MSM0021620822.

LITERATURA

1. Macielag M. J. a kol.: J. Med.Chem. 41, 2939 (1998).
2. Waissner K., Matyk J., Divišová H., Husáková P., Kuneš J., Klimešová V., Kaustová J.: Arch. Pharm. Life Sci., 340, 264 (2007).
3. Waissner K., Matyk J., Kuneš J., Doležal R., Kaustová J., Dahse H. M.: Arch. Pharm. Life Sci, v tisku.

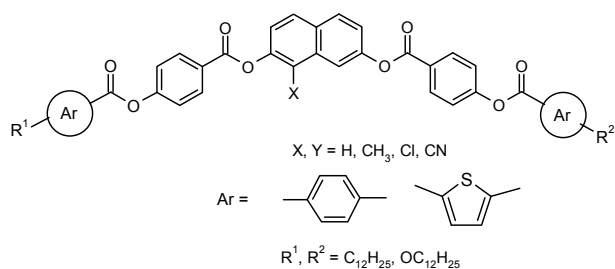
LOMENÉ KAPALNÉ KRYSTALY S THIOFENOVÝM JÁDREM V PRODLUŽUJÍCÍM RAMENI

PETR POLÁŠEK^a, MICHAL KOHOUT^a, ANNA KOVÁŘOVÁ^a, VÁCLAV KOZMÍK^a, JIRÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

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

Nedávno objevená nová skupina termotropních kapalných krystalů s lomenou molekulární strukturou je předmětem intenzivního studia. Doposud bylo identifikováno 8 typů tzv. B-fází, některé z nich vykazují antiferro- či ferroelektrické fáze potenciálně využitelné v zobrazovací technice.

Většina doposud zkoumaných materiálů má symetrickou molekulární strukturu, kde jsou k centrálnímu jádru připojeny dvě totožná prodlužující ramena. Pro design takovýchto kapalných krystalů jsme již dříve úspěšně využili jako centrální jádro 1-substituovaný naftalen-2,7-diol¹⁻³.



V přednášce budou prezentovány výsledky syntézy a studia nové série nesymetrických lomených kapalných krystalů obecného vzorce **I** obsahující v prodlužujících ramenech thiofenovou jednotku.

Projekt výzkumu byl podporován MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumným záměrem MSM 6046137301) a Grantovou agenturou České republiky grantem IAA100100710.

LITERATURA

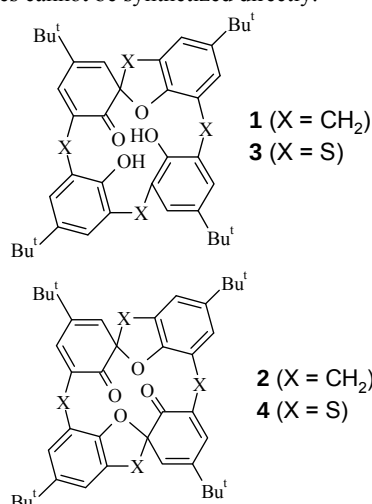
1. Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weissflog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).
2. Kozmík V., Kuchař M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Baumeister U., Diele S.: Liq. Cryst. 32, 1151 (2005).
3. Kozmík V., Kovářová A., Kuchař M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Kroupa J.: Liq. Cryst. 33, 41 (2006).
4. Svoboda J., Novotná V., Žurek J., Kozmík V., Glogarová M.: 21st International Liquid Crystal Conference, Keystone, July 2-7, 2006, USA.

SPIRODIENONE DERIVATIVES OF THIACALIX[4]ARENES

K. POLIVKOVA, M. SIMANOVA a P. LHOTAK

Dept. of organic chemistry, ICT Prague, Technická 5, Prague 6

Mono (**1**) and bis(spirodienone) *p*-*tert*-butylcalix[4]arenes (**2**) have been used to obtain derivatives of calix[4]arenes with selectively modified lower or upper rim [1,2]. Many of these derivatives cannot be synthesized directly.



The presence of carbonyl group and the disorganisation of one or two aromatic systems enable carrying out reaction such as nucleophilic addition or ipso substitution. We have implemented these reactions on spiro derivatives of thiacalix[4]arenes (**3,4**), which have a bit different properties

than classical derivatives. Due to steric hindrance, addition of organometallic compounds has been achieved only with alkyl groups smaller than butyl. Surprisingly lithium and magnesium salts lead to diverse isomeric forms of the product. Subsequent rearomatisation of such products conduces to *p*-tert-butylthiacalix[4]arenes in which one or two OH groups are replaced with alkyl groups. Application of conditions, which should lead to replacement of *tert*-butyl group with chlorine, yielded an unexpected product.

Financial support was provided by grant agency MSM: D31 OC134.

REFERENCES

1. Van Gelder J. M., Brenn J., Thondorf I., Biali S. E.: J. Org. Chem. 62, 3511 (1997).
2. Litwak A. M., Grynszpan F., Aleksuk O., Cohen S., Biali S. E.: J. Org. Chem. 58, 393 (1993).
3. Wöhrner J., Brenn J., Stoldt M., Aleksuk O., Grynszpan F., Thondorf I., Biali S. E.: J. Org. Chem. 63, 3866 (1998).

PRŮKAZ ISOFLAVONOIDŮ V ČELEDI ANNONACEAE

**ELENA A. PROKUDIN^a, PETRA LANKOVÁ^a,
LADISLAV KOKOŠKA^b a OLDŘICH LAPČÍK^a**

^a Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; ^b Institut tropů a subtropů, ČZU, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6 – Suchbátka

Čeleď láhevnikovité (Annonaceae) zahrnuje tropické a subtropické rostliny Jižní a Střední Ameriky, Asie a Afriky. Ekonomicky důležité jsou druhy rodů *Annona*, *Rollinia*, *Cannanga* a *Asimina*, které jsou pěstovány kvůli požitelným plodům. Láhevnikovité obsahují sacharidy, tuky, proteiny a aminokyseliny, alkaloidy, terpeny, esenciální oleje a polyfenoly. Z polyfenolů jsou to zejména fenolické kyseliny, proanthokyanidiny, taniny a flavonoidy¹. Isoflavonoidy zatím v čeledi Annonaceae nebyly studovány.

Vodno-methanolové extrakty listů a plodů rostlin rodů *Annona* a *Rolima* (*A. lutescens*, *A. muricata*, *A. cherimola*, *A. reticulata*, *R. mucosa*) byly analyzovány HPLC-MS-SIM a sérií ELISA metod specifických pro daidzein, genistein, biochanin A a jejich deriváty². Imunoreaktivitu signalizující přítomnost isoflavonů byly zaznamenány ve všech extraktech ze studovaných druhů čeledi Annonaceae. Chromatograficky byly na základě srovnání s retenčními časy molekulovými ionty standardů prokázány daidzein, genistein, formononetin a biochanin A v listech *Annona lutescens*. Přítomnost isoflavonoidů byla zaznamenána již dříve ve dvou ze šesti čeledí patřících k řádu Magnoliales (Myristicaceae a Magnoliaceae)^{3,4}, v čeledi Annonaceae se ale jedná o první průkaz této skupiny sekundárních metabolitů.

Poděkování: Práce vznikla za podpory projektů 525/06/0864 GAČR a MSM 6046137305.

LITERATURA

1. Leboeuf M., Cavé A., Bhaumik P.K., Mukherjee B., Mukherjee R.: Phytochemistry, 21, 2783 (1982).
2. Koblovská R., Lapčík O.: Phytochem. Anal. 19, 64 (2008).
3. Reynaud J., Guilet D., Terreux R., Lussignol M., Walchshofer N.: Nat. Prod. Rep., 22, 504 (2005).
4. Macková Z., Koblovská R., Lapčík O.: Phytochemistry 67, 849 (2006).

ŘÍZENÁ FUNKCIONALIZACE A ATRP ROUBOVÁNÍ CELULOSY V HOMOGENNÍ FÁZI

VLADIMÍR RAUS*, PETRA LÁTALOVÁ, JAROSLAV KRÍŽ, JIŘÍ DYBAL, MIROSLAV JANATA a PETR VLČEK

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského náměstí 2, 162 06 Praha 6
raus@imc.cas.cz

Celulosa, jakožto nejrozšířenější přírodní polymer, je již dlouhou dobu předmětem jak vědeckého, tak průmyslového zájmu. V posledních letech se pozornost soustřeďuje na řízené metody jejího roubování syntetickými polymery vedoucí k materiálům s potenciálně zajímavými aplikačními vlastnostmi. Většina těchto postupů byla použita pro roubování v heterogenní fázi na površích celulosových částic či vláken¹, kde lze však s těžšími podmínkami zajistit rovnoměrné rozmístění roubov. V homogenní fázi byly až donedávna roubovány pouze deriváty celulosy (např. diacetát)².

V příspěvku je diskutována acylace celulosy 2-bromisobutyryl bromidem ve směsi *N,N*-dimethylacetamid/LiCl s důrazem na stechiometrické řízení stupně substituce a s ohledem na využití různých metod aktivace celulosy. Získané polyfunkční makroiniciátory s různou hustotou iniciačních center byly následně metodou radikálové polymerizace s přenosem atomu (ATRP) v DMSO řízeně roubovány styrenem a methyl methakrylátem. Takto byly připraveny kopolymery s různou hustotou roubování a délkou roubov. Oba tyto důležité parametry bylo možno pomocí vhodné zvolených reakčních podmínek kontrolovaně měnit v širokém rozmezí.

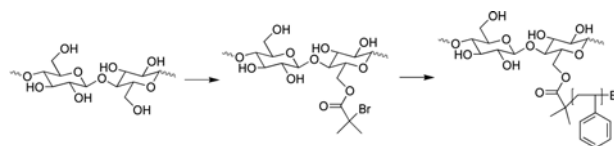


Schéma 1. Acylace celulosy a následné roubování vzniklého makroiniciátoru styrenem

Tato práce vznikla za podpory GA AV (AVOZ 4050913) a grantu GA ČR (IAA410820601).

LITERATURA

1. Lindqvist J., Malmström E.: J. Appl. Polym. Sci. 100, 4155 (2006).

2. Vlček P., Janata M., Látalová P., Kříž J., Čadová E., Toman L.: Polymer 47, 2587 (2006).

1-METOXYDERIVÁTY KAMALEXÍNU A BENZOKAMALEXÍNU

MÁRIA REPOVSKÁ^a, PETER KUTSCHY^a, MARTINA PILÁTOVÁ^b, JÁN MOJŽIŠ^b a ROMAN MEZENEC^c

^aUniverzita P. J. Šafárika v Košiciach, PrF, Ústav chemických vied, Moyzesova 11, 040 01 Košice; ^bUniverzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta, Ústav farmakológie, Tr. SNP 1, 040 66 Košice; ^cGeorgia Institute of Technology, School of Biology, Cherry Emerson Building, 310 Ferst Drive, Atlanta, GA 30332-0230, USA
maria.repovska@upjs.sk

Kamalexín [3-(2'-tiazolyl)indol, **I**] bol izolovaný ako fytoalexín Laničnika siateho (*Camelina sativa*, Křížokveté)¹. V roku 1997 bola opísaná jeho cytotoxická aktivita proti ľudským rakovinovým bunkám prsníka SKBr3². Viaceré indolové fytoalexíny (napr. brasínin a 1-metoxymasínin) boli izolované s nesubstituovaným indolovým dusíkom a tiež ako *N*-metoxyderiváty. 1-Metoxyderivát kamalexínu doteraz nebol opísaný a preto sme sa, s cieľom overiť biologické vlastnosti tejto substance, zamerali na štúdium možnosti jeho syntézy. Bola vypracovaná syntéza 1-metoxymasíninu **II** a 1-metoxybenzokamalexínu **IV** z 1-metoxyindol-3-karbaldehydu³ ako základnej východiskovej látky (Schéma 1) a študovala sa ich protinádorová aktivita v porovnaní s nesubstituovanými zlúčeninami **I** a **III**.

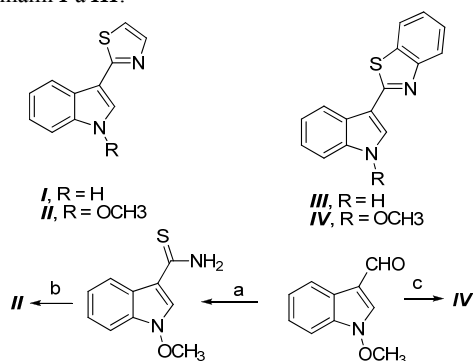


Schéma 1. a) i, NaClO₂; ii, PCl₃; iii, NH₃; iv, Lawessonovo činidlo; celková výťažnosť 60%. b) Brömacetaldehyddietylacetal, 60%. c) 2-Aminothiophenol, BF₃·OEt₂, 42 %.

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0514-06 a grantom VEGA č. 1/3365/06.

LITERATÚRA

- Browne L. M., Conn K. L., Ayer W. A., Tewari J. P.: Tetrahedron 47, 3909 (1991).
- Moody Ch. J., Roffey J. R. A., Stephens M. A., Stratford I. J.: Anti-Cancer Drugs 8, 489 (1997).
- Somei M.: Heterocycles 50, 1157 (1999).

REGIOSELEKTIVNÍ VINYLACE 5-SUBSTITUOVANÝCH TETRAZOLŮ

JAROSLAV ROH a ALEXANDR HRABÁLEK

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK v HK, Heyrovského 1203, 50005 Hradec Králové
Jaroslav.Roh@faf.cuni.cz

Chemie tetrazolů zaznamenává v posledních desetiletích nebývalý rozmach. Toto uskutenčení nachází uplatnění ve farmaceutické chemii, v koordinační chemii jako ligand, ve speciálních výbušninách a konečně i jako předstupeň syntézy dalších heterocyklů.

2-vinyl-5-aryltetrazoly představují významný meziprodukt při syntéze 3-arylpirazolů. Rozkladem 2-vinyl-5-aryltetrazolů (**I**) vznikají *N*-vinylarylnitriliminy (**II**), které cyklizují přes nearomatické 3-aryl-4H-pyrazoly (**III**) na 3-arylpirazoly (**IV**) (schéma 1)¹.

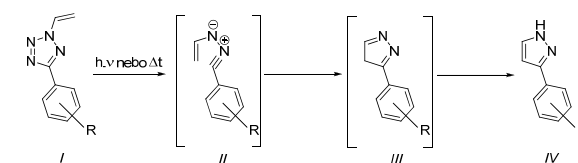


Schéma 1.

Existuje několik různých postupů přípravy 2-vinyl-5-aryltetrazolů, každá z nich však má značné nevýhody. Konkrétně se jedná o přímé vinylace vinylacetátem či eliminace připravených hydroxyethyl či chlorethylderivátů 5-subst.tetrazolů^{1,2}. Avšak během těchto příprav se nevyhne vzniku 1 i 2 polohového izomeru v různých poměrech, jejich složitému dělení, nehledě na nižší výtěžky.

Naši pracovní skupině se podařilo vyvinout jedнокrokovou regioselektivní syntézu 2-vinyl-5-aryltetrazolů a odhalit její mechanismus. Syntéza spočívá v reakci příslušného tetrazolu s nadbytkem 1,2-dibromethanu za přítomnosti triethylaminu (schéma 2). Reakce není ovlivněna, z hlediska regioselektivity a kvantity výtěžku, charakterem použitého organického rozpouštědla. Při této reakci překvapivě nevzniká 1-vinyl-5-aryltetrazol a substituce obou atomů bromu za vzniku tetrazolového „dimeru“ probíhá jen ve velmi malém procentu.

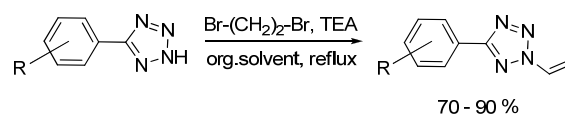


Schéma 2.

Práce vznikla za podpory VZ Ministerstva školství ČR (MSM 0021620822)

LITERATURA

- Moody C. J., Rees C. W., Young R. G.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1991, 329

- Afonin, A., Vereshchagin V. L. I., Buzilova S. R., Bogens A. K., Brekhov Yu. V., Zasyadko O. A.: Chem. Heterocycl. Compd. 25, 1385 (1989).

C, Y-CHELATOVANÉ SLOUČENINY CÍNU

Abstrakt přednášky k souboru prací oceněnému cenou Alfreda Badera za organickou chemii pro rok 2009.

ALEŠ RŮŽIČKA

*Katedra obecné a anorganické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, Pardubice 532 10
ales.ruzicka@upce.cz*

V minulých letech byla pozornost naší pracovní skupiny zaměřena převážně na studium přípravy, struktury, vlastností a reaktivity organokovových a komplexních sloučenin cínu, ale částečně i olova obsahující C, Y - chelátující ligand(y). Pod pojmem C,Y-chelátové komplexy rozumíme organokovové sloučeniny, jejichž organický substituent tvořící kovalentní vazbu mezi atomem uhlíku a centrálním atomem kovu (C – M) obsahuje navíc ve vhodné poloze donorový heteroatom Y schopný vytvářet s dosud koordinačně nenasyčeným centrálním atomem kovu dodatečné intramolekulární donor-akceptorové spojení (Schéma 1). Nejde tedy o chelátové komplexy v klasickém slova smyslu, ale o sloučeniny jim formálně analogické, tedy chelátové komplexy výrazně připomínající. Důsledkem takového intramolekulárního donor-akceptorového spojení je vznik hetero-metallacyklů, které vedle atomů uhlíku a kovu (M) obsahují ještě heteroatom (Y). Podle polohy heteroatomu vůči atomu uhlíku bezprostředně vázanému k atomu kovu mohou mít metallacykly různý počet členů. V dnešní době je známo veliké množství sloučenin tohoto typu. Centrálními atomy bývají kovy přechodné i kovy hlavních skupin, dokonce i metalloidy jako křemík, bór nebo fosfor. Nejčastějšími donorovými atomy jsou atomy dusíku a kyslíku, výjimečně i atomy síry a fosforu. Co se týče velikosti cyklů – jako nejstabilnější se podle dosavadních zkušeností jeví cykly pětičlené a snad i šestičlené. Při větší vzdálenosti atomu uhlíku vytvářejícího vazbu uhlík – kov a donorového heteroatomu dostává přednost intermolekulární koordinace. Bezprostředním důsledkem vzniku donor-akceptorové vazby kov–heteroatom je růst koordinačního čísla, a tedy nápadná změna struktury koordinačního okolí centrálního atomu kovu, která se ve větší či menší míře projeví ve struktuře celé molekuly či krystalu. Jen zcela výjimečně zůstává koordinační číslo zachováno, a to tehdy, když současně se vznikem vazby M-Y odstupuje jiný substituent původně vázaný k centrálnímu atomu kovu. Je zřejmé, že i v těchto případech se jedná o výrazné změny ve struktuře částic sloučenin.

Organický substituent s jedním nebo dvěma funkčními donorovými atomy bývá v literatuře označován jako „monoanionidní bi- či terdentátní ligand“. Bylo prokázáno, že využitím vlastností C, Y-chelátujícího ligandu (Y=substituent obsahující heteroatom) mohou být připraveny organokovové sloučeniny se zajímavými vlastnostmi i reaktivitou.

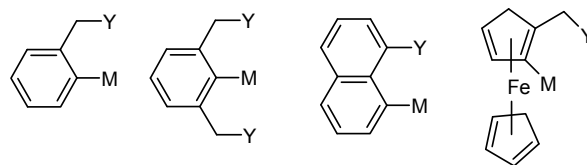


Schéma 1: Organokovové sloučeniny obsahující C, Y - chelátující ligandy; Y = substituent obsahující donorovou skupinu, M = Ag, Au, Co, Cu, Fe, Hg, In, Ir, Ni, Pb, Pd, Pt, Rh, Sn, Ta, W, ...

Během posledních cca dvanácti let bylo připraveno a charakterizováno cca 200 originálních sloučenin, nejen organocínitých, ale i organocínatých, organoolovnatých a dalších kovů nepřechodných i přechodných, a byla studována jejich reaktivita. Význam těchto sloučenin lze chápat především v následujících oblastech:

- modelové sloučeniny ke studiu dalších hypervalentních či hyperkoordinovaných sloučenin¹,
- modelové sloučeniny ke studiu organocínitých analogů karbokationtů,
- modelové sloučeniny ke studiu těžších analogů karbénů s nižší bazicitou centrálního atomu a jejich komplexů s přechodnými kovy,
- studium těžších analogů karbradikálů,
- studium vlastností různých typů klastrů.

Za potenciální aplikace lze považovat:

- stechiometrickou i katalytickou reaktivitu sloučenin typu LR_xSnF_y (kde L je chelátující ligand) při fluoracích organických, organokovových, komplexních sloučenin a chlorosilanů, a využití polymerních sloučenin jako aktivních substancí iontově (F⁻) selektivních elektrod^{2,3},
- katalytickou aktivitu sloučenin typu $(L^nBu_2Sn)_2O$ a $(LPhSnCl)_2O$ v reesterifikačních reakcích nejen primárních, ale i sekundárních alkoholů a fenolů^{4,5},
- katalytickou aktivitu sloučenin typu $(L^nBu_2Sn)_2CO_3$ a $(L_2Sn)_2O_2$ při přípravě karbonátů a polykarbonátů,
- bio-aktivita sloučenin typu LR_2SnY jako kancerostatik nebo antitumorkotik.

Tato práce vznikla za podpory GA ČR (grant č. 203/07/0468), GA AV ČR (KJB401550802) a MŠMT ČR (VZ 0021627501)

LITERATURA

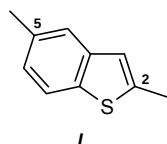
- Růžička A., Pejchal V., Holeček J., Lyčka A., Jacob K.: Collect. Czech. Chem. Commun., 63, 977 (1998).
- Růžička A. in: Fluorine Chemistry Research Advances, Ed.: I. V. Gardiner – Chap. 6; pp. 281-312, Nova Science Publishers, NY, 2007.
- Švec P., Eisner A., Kolářová L., Weidlich T., Pejchal V., Růžička A.: Tetrahedron Lett., 49, 6320 (2008).
- Padělková Z., Weidlich T., Kolářová L., Eisner A., Čisarová I., Zevaco T. A., Růžička A.: J. Organomet. Chem. 692, 5633 (2007).
- Padělková Z., Nechaev M. S., Černošek Z., Brus J., Růžička A.: Organometallics, v tisku: DOI: 10.1021/om800476r.

2,5-DISUBSTITUOVANÝ BENZOTHIOPEN JAKO NOVÉ JÁDRO KALAMATICKÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ

LUCIE ŘEHOVÁ^a, MARTIN VESELÝ^a,
MICHAL KOHOUT^a, ANNA KOVÁŘOVÁ^a,
VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^{a*},
VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b a MILADA GLOGAROVÁ^b

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

Při navrhování nových kapalně krystalických látek je jedním z klíčových problémů volba vhodného centrálního jádra, které udává tvar molekuly a má i významný vliv na přechodové teploty a mesomorfní chování konečných materiálů. Vedle karbocyklických aromátů se jako jádra stále více uplatňují i heterocyklické sloučeniny, jako thiofen, a kondenzované heterocykly¹⁻³. Nedávno jsme ukázali⁴, že 2,6-substituovaný benzo-thiofen je vhodným modelem pro návrh nových kalamatických materiálů, přestože do molekulární struktury kapalného krystalu vnáší značné zalomení. V této práci budou představeny nové lomené materiály odvozené od 2,5-disubstituovaného benzo-thiofenu **I**.



Bude diskutována syntéza nových mesogenů a jejich mesomorfní chování ve srovnání s 2,6-disubstituovanými analogy. Mesomorfní vlastnosti byly zkoumány optickou polarizační mikroskopií, studiem textur a diferenciatní skenovací kalorimetrií. Ukazuje se, že 2,5-substituovaný benzo-thiofen může být úspěšně využit k výstavbě jádra kapalně-krystalických látek, jejichž fyzikální vlastnosti a parametry vhodné pro aplikace jsou srovnatelné s klasickými materiály.

Projekt výzkumu byl podporován MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumným záměrem MSM 6046137301) a Grantovou agenturou České republiky grantem IAA100100710.

LITERATURA

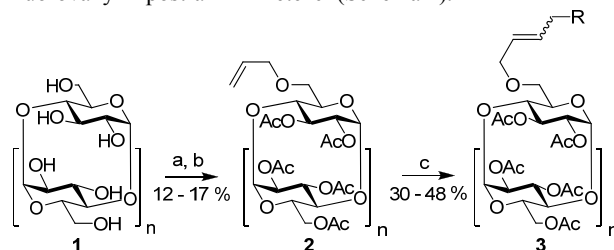
- Váchal P., Svoboda J., Glogarová M., Stibor I.: Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sect. A 328, 367 (1999).
- Košata B., Kozmík V., Svoboda J., Novotná V., Vaněk P., Glogarová M.: Liq. Cryst. 30, 603 (2003).
- Černovská K., Košata B., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M.: Liq. Cryst. 33, 987 (2006).
- Kurfürst M., Kozmík V., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M.: Liq. Cryst. 35, 21 (2008).

FLUOROVANÉ DERIVÁTY CYKLODEXTRINŮ

MICHAL ŘEZANKA, BARBARA EIGNEROVÁ,
JINDŘICH JINDŘICH a MARTIN KOTORA

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

Cykloextriny¹ jsou cyklické oligosacharidy složené z D-glukopyranosových jednotek spojených $\alpha(1\rightarrow4)$ glykosidickou vazbou, které tvoří rigidní kavitu. Těto vlastnosti cykloextrinů i jejich derivátů je hojně využíváno v chemické praxi. Aby bylo možné rozšířit využití cykloextrinů, je nezbytné připravit jejich vhodné deriváty. Náš výzkum je zaměřen na přípravu derivátů nejčastěji používaných (α -, β - a γ -) cykloextrinů s různými částečně fluorovanými postranními řetězci (Schéma 1).



R = $-\text{C}_6\text{F}_{13}$, $-\text{C}_3\text{F}_7$ nebo $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$, n = 5, 6 nebo 7

(a) Allylbromid, NaOH, H_2O (b) Ac_2O , Et_3N (c) $\text{C}_6\text{F}_{13}\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{C}_3\text{F}_7\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ nebo $(\text{CF}_3)_2\text{CFCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, Hoveyduv-Grubbsův katalyzátor 2. generace (10 mol %), CH_2Cl_2 (sušený CaH_2), Ar atmosféra

Schéma 1. Příprava fluorovaných derivátů

Alkeny **2** byly připraveny allylací cykloextrinů následovanou peracetylací. Příprava fluorovaných derivátů cykloextrinů **3** byla provedena zkříženou metathesí alkenů **2** a perfluoralkylpropenů² za katalýzy Hoveyduv-Grubbsovým katalyzátorem 2. generace. Poměr *E* : *Z* izomerů se pohybuje kolem 5 : 1.

Tento projekt je podporován granty MSM0021620857, IAA 400 550 609 a KAN 200200651.

LITERATURA

- Szejtli, J.: Chem. Rev. 98, 1743 (1998).
- Eignerová, B. Dračinský, M., Kotora, M.: Eur. J. Org. Chem. 2008, 4493.

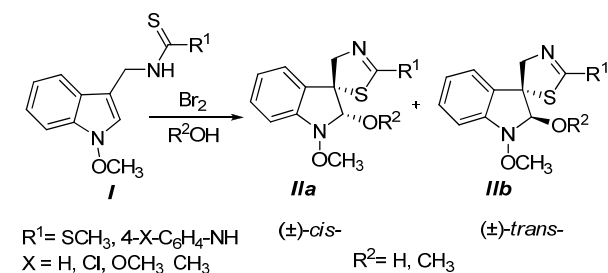
CYKLIZAČNÉ REAKCIE AMINOANALÓGOV INDOLOVÉHO FYTOALEXÍNU 1- METOXYBRASINÍNU

**ANETA SALAYOVÁ^a, PETER KUTSCHY^a, MARTINA
PILÁTOVÁ^b, JÁN MOJŽIŠ^b, ZUZANA ČURILLOVÁ^a,
IVANA VÉGHOVÁ^a**

^a Univerzita P. J. Šafárika, PrF, Ústav chemických vied,
Moyzesova 11, 040 01 Košice; ^b Univerzita P. J. Šafárika,
Lekárska fakulta, Ústav farmakológie, SNP 1, 040 66 Košice
aneta.salayova@upjs.sk

Fytoalexíny z rastlín čeľade *Křížokveté* boli prvý krát opísané v roku 1986 a odvtedy sa im venuje pozornosť pre ich významné protinádorové vlastnosti. Sú to sekundárne metabolity produkované rastlinami de novo pôsobením fyzikálneho, biologického alebo chemického stresu¹. Indolové fytoalexíny 1-metoxibrasinín (**I**, R¹=SCH₃) a 1-metoxyspirobrasinín (**II**, R¹=SCH₃, R²=H) vykazovali pri koncentrácii 1-100 μmol.l⁻¹ antiproliferačnú aktivitu na bunkových línii Jurkat².

Aminoanalógy 1-metoxibrasinínu (**I**, R¹=4-X-C₆H₄-NH) boli pripravené reakciou substituovaných fenyliizotiokyanátov s príslušným aminom. Cyklizáciou pripravených tiomočovín vznikajú spirocyklické diastereoizomérne (±)-*cis*- (**IIa**) a (±)-*trans*- produkty (**IIb**, Schéma 1).



Antiproliferatívna aktivita syntetizovaných zlúčenín bola sledovaná na nádorových bunkových línii prsníka, pľúc, krčka maternice a u leukémie.

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0514-06 a grantami VEGA č. 1/3553/06 a č. 1/3365/06

LITERATURA

1. Pedras M. S. C., Zheng Q., Sarma-Mamillapalle V. K.: Nat. Prod. Commun. 2, 319 (2007).
2. Pilátová M., Šarišský M., Kutschy P., Miroššay A., Mezencev R., Čurillová Z., Suchý M., Monde K., Mirossay L., Mojžiš J.: Leukemia Res. 29, 415 (2005).

NOVÝ SYSTÉM PRO CÍLENÁ PROLÉČIVA ANTIMYKOTIK: β-GLUKOSIDÁZA SENSITIVNÍ KONJUGÁT AMFOTERICIN B – STAR PEG

**MILOŠ SEDLÁK^a, PAVEL DRABINA, PETR ŠIMŮNEK
a VLADIMÍR BUCHTA**

^aÚOCHT FCHT, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legii 565, 532
10 Pardubice; ^bÚstav klinické mikrobiologie, LF UK, Sokolská
581, 500 05 Hradec Králové
Milos.Sedlak@upce.cz.

Klinické použitie amfotericinu B (AMB) je limitované jeho špatnou rozpustnosťou vo vode a vedľajšími toxickými účinkami. Pro zvýšení terapeutického indexu AMB byly dříve navrženy a připraveny konjugáty s polymerními nosiči.¹⁻³ Předmětem tohoto sdělení je syntéza a charakterizace nového konjugátu (AMB) se star poly(ethylen glykolem) (sPEG) [pentaerythritol poly(ethylen glykol)]. Připravený konjugát obsahuje β-D-glukopyranosidový molekulární spínač citlivý k β-glukosidázám (E.C.3.2.1.21). Struktura konjugátu (AMB₄-sPEG) (M = 25 160) byla inspirována poznatkem, že parazitující fungální patogeny mají ve své enzymové výbavě specifické hydrolázy β-glukosidázy, které se však ve zdravé lidské tkáni nenacházejí.⁴

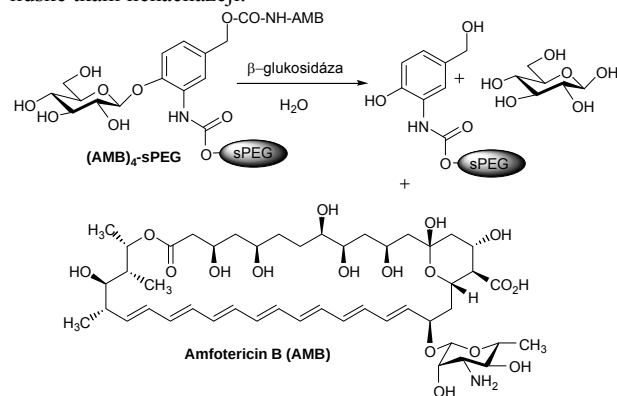


Schéma : Uvolňování AMB z konjugátu působením β-glukosidázy.

β-Glukosidázou katalyzované uvolňování AMB z polymerního nosiče bylo ověřeno *in vitro* spektrofotometricky a pomocí HPLC (Schéma).⁴

Tato práce vznikla za podpory projektu MŠMT ČR 002162 7501 a grantu GAČR 203/06/0583.

LITERATURA

1. Sedlák M., Buchta V., Kubicová L., Šimůnek P., Holčápek M., Kašparová P.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2833 (2001).
2. Sedlák M., Pravda M., Staud F., Kubicová L., Týčová K., Ventura K.: Bioorg. Med. Chem. 15, 4069 (2007).
3. Sedlák M., Pravda M., Kubicová L., Mikulčíková P., Ventura K.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 17, 2554 (2007).
4. Sedlák M., Drabina P., Bílková E., Šimůnek P., Buchta V.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 2952 (2008).

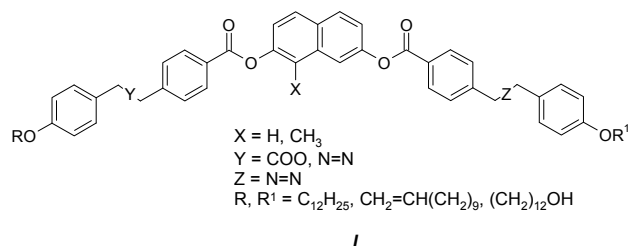
NOVÉ LOMENÉ KAPALNÉ KRYSTALY PRO MOLEKULÁRNÍ PŘEPÍNAČE

ARNOŠT SEIDLER^a, ADAM HENKE^a, MICHAL KOHOUT^a, ANNA KOVÁŘOVÁ^a, VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b
a MILADA GLOGAROVÁ^b

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

Kapalné krystaly se pro své elektrooptické vlastnosti široce využívají jako aktivní součásti různých typů displejů. Materiály obsahující jako spojku např. azoskupinu nebo dvojnou vazbu vlivem záření podléhají *cis-trans* isomeraci molekulární struktury. Lomená struktura *cis*-isomeru se hůře skládá do nematické či smectické matrice než lineární *trans*-isomer, což vede ke snížení organizovanosti systému a tím i ke změně jeho fyzikálních, chemických a mesomorfních vlastností¹. Nedávno jsme prezentovali několik studií²⁻⁵ zabývajících se lomenými kapalnými krystaly, které jako centrální jádro měly (1-subst.) naftalen-2,7-diol.

V návaznosti na tyto výsledky prezentujeme výsledky syntézy a studia mesomorfních vlastností kapalných krystalů obecné struktury **I** obsahujících azoskupinu v prodlužujícím rameni kapalného krystalu.



Projekt výzkumu byl podporován MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumným záměrem MSM 6046137301) a Grantovou agenturou České republiky grantem IAA100100710.

LITERATURA

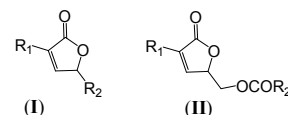
1. D. Demus, J. Goodby, G. W. Gray, H.-W. Spiess, V. Vill (editors). *Handbook of Liquid Crystals*, Vol. 1, str. 40, Wiley-VCH, Weinheim 1998.
2. Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weissflog W., Diele S., Pelzl G.: *J. Mater. Chem.* 13, 2104 (2003).
3. Kozmík V., Kuchař M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Baumeister U., Diele S.: *Liq. Cryst.* 32, 1151 (2005).
4. Kozmík V., Kovářová A., Kuchař M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Kroupa J.: *Liq. Cryst.* 33, 41 (2006).
5. Novotná V., Žurek J., Kozmík V., Svoboda J., Glogarová M.: *Liq. Cryst.* 35, (2008) v tisku.

5-ALKYLIDENE BUTENOLIDES WITH ANTIFUNGAL AND CYTOSTATIC ACTIVITY

PETR ŠENEL, MILAN POUR, MARCEL ŠPULÁK, and JIŘÍ KUNEŠ

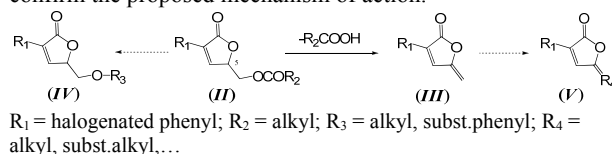
Centre of New Antivirals and Antineoplastics, Dept Inorg. Org. Chem., Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
petr.senel@faf.cuni.cz

For several years, our research team has been running a broad research programme aimed at design and practical synthesis of new biologically active compounds based on naturally occurring substances. These natural precursors possess initial biological activity. However, they also often display unfavorable properties such as higher cytotoxicity and undesired pharmacokinetic profile. Nonetheless, natural products-driven design can significantly contribute to the enrichment of the existing pool of biologically active substances with new unique pharmacophores of higher structural complexity. Within the framework of this programme, we have extensively studied the modifications of the 3,5-disubstituted butenolide lead structure (**I**) which resulted in a new class of highly antifungally active compounds (**II**)^{1,2}.



R₁ = aryl; R₂ = alkyl, subst.alkyl, aryl

As regards possible mechanism of action, the ease of the elimination process of (**II**) together with the absence of a relationship between chirality at C(5) and fungistatic activity suggest that structure (**III**) might be the active metabolite¹. The above-mentioned results support further development which is directed towards the preparation and screening of new 3-(halogenated phenyl)-5-substituted butenolides (**IV**, **V**) to confirm the proposed mechanism of action.



All synthesized compounds were tested against a panel of human pathogenic yeasts and filamentous fungi. MICs of certain derivatives, especially some of (**IV**), matched those of the parent structure (**II**).

This work was supported by the Centre for New Antivirals and Antineoplastics funded by the Ministry of Education of the Czech Republic (1M0508) and by the Czech Science Foundation (project No. 203/07/1302). It is also a part

of the research project MSM0021620822 of the Ministry of Education of the Czech Republic.

LITERATURA

1. Pour M., Špulák M., Buchta V., Kubanová P., Vopršalová M., Wsól V., Fáková H., Koudelka P., Pourová H., Schiller R.: J. Med. Chem. 44, 2701 (2001).
2. Pour M., Špulák M., Balšánek V., Kuneš J., Buchta V.: Bioorg. Med. Chem. 11, 2843 (2003).

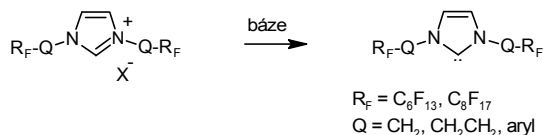
PŘÍPRAVA A VYUŽITÍ POLYFLUOROVANÝCH KARBENOVÝCH LIGANDŮ

MARTIN SKALICKÝ, VENDULA KELBICOVÁ, MARKÉTA RYBÁČKOVÁ a JAROSLAV KVÍČALA

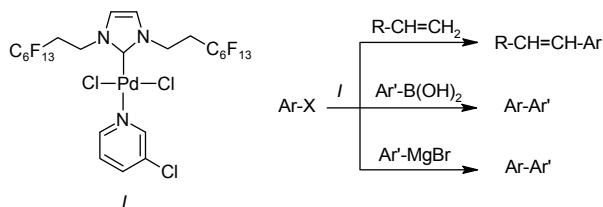
Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6
martin.skalicky@vscht.cz

N-heterocyklické karbeny jsou často využívány jako výhodnější alternativa fosfinových ligandů, nabízejí lepší tepelnou odolnost a stabilitu vůči oxidaci. Jsou součástí celé řady komplexů přechodných kovů (Grubbsův katalyzátor, komplexy palladia, niklu a dalších kovů).

Cílem této práce je příprava různých polyfluorovaných imidazoliových solí a studium jejich převedení na karbeny a komplexy přechodných kovů od nich odvozené. V první části práce byly syntetizovány imidazoliové soli nesoucí různé polyfluoroalkylové substituenty oddělené od imidazolového cyklu methylovou, ethylovou nebo arylovou spojkou. Byly provedeny nízkoteplotní NMR experimenty s cílem sledovat *in situ* vznik karbenů a nalézt pro něj vhodné experimentální podmínky.



Ve druhé části práce byla studována katalytická aktivita připraveného komplexu *I* v modelových reakcích (Heckova reakce, Suzukiho coupling, Kumadaův-Tamaoův-Corriuův coupling). Komplex *I* byl připraven analogicky k publikované nefluorované variantě¹ reakcí imidazoliové soli a PdCl₂ v 3-chlorpyridinu jako rozpouštědla.



Děkujeme MŠMT ČR (výzkumné centrum LC06070, výzkumný záměr č. 6046137301) a GA ČR (projekt č. 203/06/1511) za finanční podporu tohoto projektu.

LITERATURA

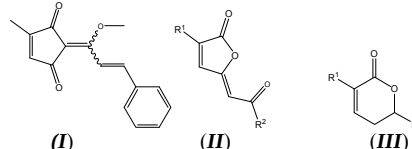
1. O'Brien Ch. J., Kantchev E. A., Valente C., Hadei N., Chass G. A., Lough A., Hopkinson A. C., Organ M. G.: Chem. Eur. J. 12, 4743 (2006).

Pd-CATALYZED FUNCTIONALIZATION AND FURTHER TRANSFORMATIONS OF MEDICINALLY INTERESTING UNSATURATED LACTONES

IVAN ŠNAJDR, LUCIE TICHOTOVÁ, MILAN POUR, JIŘÍ KUNEŠ, MARCEL ŠPULÁK a JAN PAVLÍK

Centre of New Antivirals and Antineoplastics, Department of Inorganic and Organic Chemistry, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic, ivan.snajdr@faf.cuni.cz

The pathways to antifungal 3,5-disubstituted butenolides have been the subject of exploration since 2001¹. Thus, a novel series of related molecules based on another natural antifungal, coruscanone A² (**I**), has been prepared from 3-(aryl)- γ -alkylidene butenolides (**II**) via a simple base-catalyzed rearrangement. As compared to coruscanone A, the compounds lost their antifungal properties, but retained cytostatic activity. On the other hand, the corresponding pentenolide analogues have been much less explored, even though naturally occurring pentenolides, especially 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones display interesting biological properties, including phytotoxicity, cytotoxicity against tumour cells, antifungal and/or antimicrobial activity³. Hence, the development of efficient synthetic strategies towards selective functionalization of these compounds is desirable. First, pentenolide analogues of antifungal 3,5-disubstituted butenolides were prepared by oxidative cyclization of 2-(substituted aryl)hex-5-enoic acid as the key step. Given the limitations of the methodology, another approach to the title compounds based on the Pd-catalyzed carbonylative lactonization of 4-iodo-3-en-1-ols was developed, and the carbonylation conditions were optimized⁴. Somewhat surprisingly, unlike the corresponding butenolides with the same substitution pattern, the title pentenolides (**III**) possess no antifungal or cytostatic activity. Having successfully developed the method of synthesis of 3,6-disubstituted pyranones, we moved to explore α -functionalization of the pentenolide core. Along these lines, commercially available 5,6-dihydro-2H-pyran-2-one was iodinated in the α -position by the Baylis-Hillman reaction and the α -iodolactone was subjected to various coupling conditions.



This work was supported by the Centre for New Antivirals and Antineoplastics funded by the Ministry of Education of the Czech Republic (1M0508) and by the Charles University Grant Agency (98908 and 289/2006/B-CH/FaF). It is also a part of the research project MSM0021620822 of the Ministry of Education of the Czech Republic.

LITERATURA

1. Pour M., Špulák M., Buchta V., Kubanová P., Vopravová M., Wsól V., Fáková H., Koudelka P., Pourová H., Schiller R.: J. Med. Chem. 44, 2701 (2001).
2. Li X. C., Ferreira D., Jacob M. R.: J. Am. Chem. Soc. 126, 6872. (2004).
3. Collett L.A., Davies-Coleman M.T., Rivett D.E.A.: Fortschr. Chem. Org. 75, 181. (1998).
4. Šnajdr I., Pavlík J., Schiller R., Kuneš J., Pour M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 72, 1472 (2007).

VRSTEVNATÉ FOSFONÁTY KOVŮ A JEJICH INTERKALAČNÍ SLOUČENINY – ZAJÍMAVÉ HYBRIDNÍ ANORGANICKO–ORGANICKÉ MATERIÁLY

**JAN SVOBODA, VÍTĚZSLAV ZIMA,
KLÁRA MELÁNOVÁ a LUDVÍK BENEŠ**

*Společná laboratoř chemie pevných látek Ústavu makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i a Univerzity Pardubice, Studentská 84, Pardubice, 53210
Jan.Svoboda@upce.cz*

Organicky modifikované pevné látky jsou studovány pro široké spektrum zajímavých vlastností. Nalezly již uplatnění jako sorbenty, katalyzátory, senzory, jsou využitelné v optice i elektronice¹. Hlavní předností těchto materiálů je možnost cíleného zabudování organické látky do struktury pevné fáze. Tímto způsobem lze do jisté míry řídit vlastnosti těchto látek a kombinovat tak přednosti jak organické tak anorganické části těchto hybridních materiálů.

Připravili jsme řadu vrstevnatých fosfonátů kovů odvozených od fosfonových kyselin (fenylfosfonové, methylfosfonové, 4-sulfofenylfosfonové a 4-karboxyfenylfosfonové) a solí kovů (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} a Zr^{4+})²⁻⁴. U některých fosfonátů se nám podařilo určit jejich strukturu^{2,4}.

Do fenylfosfonátu barnatého⁵ a methylfosfonátu strontnatého byly interkalovány alkoholy, aminy, aminoalkoholy a některé dusíkaté heterocykly. Tyto látky byly testovány z hlediska jejich stability.

Připravili jsme rovněž 4-sulfofenylfosfonát zirkoničitý a hydrogenfosforečnan-4-sulfofenylfosfonát zirkoničitý a jejich interkaláty s aminy, kationty alkalických kovů a kyselinou fosforečnou. Tyto látky jsou výrazně rezistentní vůči kyselému prostředí a vykazují zvýšenou protonovou vodivost. Pro jejich poměrně dobrou tepelnou odolnost jsou tyto látky zkoumány jako materiál vhodný pro membrány v palivových článcích.

Tato práce vznikla za podpory grantů GAČR (203/06/P127 a 203/08/0208).

LITERATURA

1. Alberti G., v knize: *Comprehensive Supramolecular Chemistry* vol. 7, kap. 5, s. 151. Pergamon, Oxford 1996.
2. Svoboda J., Zima V., Beneš L., Melánová K., Vlček M.: Inorg Chem. 44, 9968 (2005).
3. Zima V., Svoboda J., Beneš L., Melánová K., Trchová M.: J. Solid State Sci. 8, 1380 (2006).
4. Zima V., Svoboda J., Beneš L., Melánová K., Trchová M., Dybal J.: J. Solid State Chem. 180, 929 (2007).
5. Svoboda J., Zima V., Beneš L., Melánová K., Vlček M., Trchová M.: J. Phys. Chem. Solids 69, 1439 (2008).

CYKLOADIČNÍ REAKCE PĚTIČLENNÝCH HETEROCYKLŮ

ALEŠ MACHARA a JIŘÍ SVOBODA

*Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 16628 Praha 6,
Jiri.Svoboda@vscht.cz*

[4+2] Cykloadiční reakce jsou jednou z nejběžnějších metod tvorby šestičlenného cyklického systému. Vinylderiváty pětičlenných aromatických heterocyklických sloučenin a jejich benzo[*b*]anelované analogy se chovají v Dielsových-Alderových reakcích jako dieny¹. Tento exocyklický dienový systém složený z vinylové skupiny a jedné dvojné vazby kruhu poskytuje reakci s vhodnými dienofily deriváty di- resp. tetrahydrobenzo[*b*]furanu, di- resp. tetrahydrobenzo[*b*]thiofenu či analogické deriváty indolu. Tuto syntetickou strategii lze s výhodou použít k přípravě jinak obtížně dostupných cílových molekul.

Při studiu cykloadičních reakcí 2-vinylthieno[3,2-*b*]benzofuranu a 2-vinylthieno[3,2-*b*]benzothiofenu jsme již dříve zjistili, že jejich reakce s maleinanhydridem, methylpropiolátem a nitroethenem probíhají regioselektivně; primární produkty však nebylo možné izolovat, pouze produkty jejich následných transformací. Daleko komplikovanější průběh však měly reakce s DMAD¹, které poskytly široké spektrum látek jejichž vznik byl vysvětlen následnými pericyklickými reakcemi neisolovatelných primárních aduktů.

Kromě očekávaných produktů uvažované součinné reakce byly však z reakčních směsí izolovány i deriváty s cyklopenta[*b*]thiopyranovým (thialenovým) skeletem v nezanedbatelném výtěžku (Schéma 1).

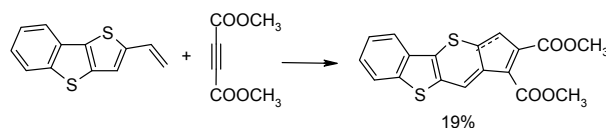


Schéma 1

V průběhu cykloadiční reakce zjevně došlo k rozšíření původního thiofenového kruhu na thiopyranový a anelaci dalšího cyklopentanového kruhu. V navazující studii, v níž byl studován vliv anelovaného jádra na distribuci produktů,

především s ohledem na zastoupení látek s thialenovým jádrem, bylo pozorováno, že anelovaná elektronově bohatá jádra chovající se jako donor elektronů podstatně zvyšují výtěžky derivátů thialenu. Na základě zjištěných výsledků byla formulována hypotéza o existenci parciálního kladného náboje na thiofenovém kruhu v průběhu reakce. Za klíčový krok považujeme zapojení ne vazebného elektronového páru atomu síry do procesu přesmyku kruhu a v tomto ohledu jsme navrhli mechanismus rozšíření thiofenového kruhu¹.

Pro ověření mechanismu byly navrženy a připraveny nové dieny, které měly ovlivnit distribuci elektronové hustoty v tranzitním stavu reakce a následně i distribuci produktů cykloadiční reakce. Strukturní změny zahrnovaly substituci vinylové skupiny, změnu polohy vinylové skupiny z polohy 2 do polohy 3 a záměnu atomu síry atomem selenu.

Všechny studované cykloadice byly doprovázeny následnými transformacemi primárních produktů za vzniku široké škály látek analogicky jako v reakcích 2-vinyllderivátů. Isomerní 3-vinyllderivát při reakci s DMAD neposkytl derivát thialenu a nepřímo tak došlo k potvrzení naší domněnky². Cykloadiční reakce 2-vinylselenofenů vedly k mnohem vyšším výtěžkům látek s pseudoazulenovým skeletem v porovnání s analogickými 2-vinylthiofeny. V případě samotného 2-vinylselenofenu došlo k třicetinásobnému zvýšení výtěžku pseudoazulenu v porovnání s 2-vinylthiofenem. Jako první jsme tímto způsobem připravili deriváty nového heterocyklu-selenalenu.

Vyšší výtěžky látek s přesmyknutým jádrem u 2-vinylselenofenů dávaly možnost lépe prověřit, zda k rozšiřování chalkogenofenů dochází i v reakcích s jinými dienofily. Použili jsme proto řadu elektronově chudých alkenů a alkyňů: methyl-propiolát, nitroethen, *N*-methylmaleimid, ethyl-2-kyanakrylát a butyndinitril. Zjistili jsme, že k rozšíření kruhu dochází pouze u elektronově chudých alkynů. Cykloadiční reakce s kyanakrylátem provedená při laboratorní teplotě však poskytla řadu cenných zjištění. Především se nám podařilo úspěšně izolovat předpokládaný primární intermediát a popsat jeho reaktivitu za laboratorních podmínek. Dále jsme identifikovali strukturu polymeru vznikajícího při cykloadiční reakci. Právě z ní se dá usoudit, že námi studované reakce neprobíhají zwitteriontovým mechanismem, ale přes intermediáty s převládajícím diradikálovým charakterem.

Pro podporu hypotézy o participaci chalkogenofenu jsme provedli řadu experimentů v nichž byla v benzylové poloze selenofenového derivátu cíleně snížena elektronová hustota. Ačkoliv nebyl pozorován vznik látek s jiným než nezměněným selenofenovým jádrem, stále se domníváme, že vznik selenirania je jedinou možností jak vysvětlit vznik látek s pseudoazulenovým seskupením za podmínek cykloadiční reakce.

Ylidy vznikající reakcí thiofenu s karbenoidy odvozených od malonátů rovněž podléhají rozšíření thiofenového kruhu na thiopyranový³. Klíčový intermediát publikovaného mechanismu je na první pohled velmi podobný námi navrženému thiiraniu/seleniraniu. Námi provedené studium reaktivity kondenzovaných ylidů budou v příspěvku rovněž diskutovány.

Projekt výzkumu byl podporován MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumným záměrem MSM 6046137301).

LITERATURA

1. Machara A., Kurfürst M., Kozmík V., Petříčková H., Dvořáková H., Svoboda J.: *Tetrahedron Lett.* 45, 2189 (2004).
2. Machara A., Pojarová M., Svoboda J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 72, 952 (2007).
3. Porter A. E. A., Rzepa H. S.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 809 (1988).

SYNTEZA A CHARAKTERIZACE FLUOROVANÝCH 3-ACYL-4-AMINO-1-ARYL-1H-PYRAZOLŮ

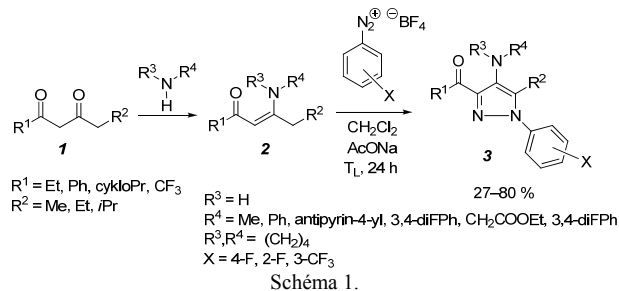
PETR ŠIMŮNEK*, MARKÉTA SVOBODOVÁ,
a VLADIMÍR MACHÁČEK

Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Ústav organické chemie a technologie, nám. Čs. legií 565, Pardubice, 532 10

marketa.svobodova@upce.cz

V nedávné době jsme publikovali novou a jednoduchou metodu syntézy substituovaných 4-amino-1-arylpyrazolů vycházející z β -enaminonů a substituovaných benzen-diazonium-tetrafluorborátů.¹ Tuto metodu jsme nyní rozšířili také na reakce fluorovaných β -enaminonů a diazoniových solí, neboť fluorované heterocykly představují důležitou třídu sloučenin a řada pyrazolů obsahujících právě fluor našla použití jako agrochemikálie² a léčiva (např. Celetoxib).

Reakcí β -enaminonu **1** s různě substituovanými benzen-diazonium-tetrafluorboráty **2** byla připravena série 3-acyl-4-amino-1-aryl-1H-pyrazolů **3** (Schéma 1). Připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie.



V případě použití 2,6-dichlor-4-trifluormethylbenzen-diazonium-tetrafluorborátu byl pozorován i atak *N*-fenylskupiny výchozího enaminonu (Schéma 2).

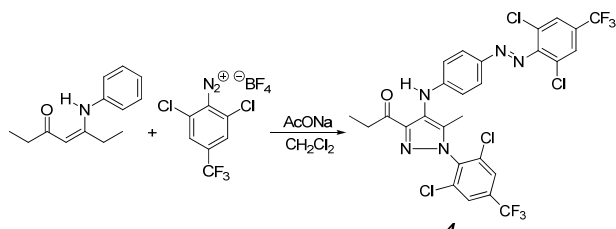


Schéma 2

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 0021627501.

LITERATURA

1. Šimůnek P., Svobodová M., Macháček V.: *Synthesis* 1761 (2008).
2. Lamberth C., *Heterocycles* 71, 1467 (2007).
3. Simon L. S., Lanza S. L., Lipsky P. E., Hubbard R. C., Talkwalker S., Schwartz B. D., Isakson P. C., Geys G. S., *Arthritis Rheum.* 41, 1591 (1998).

PORFYRINY SUBSTITUOVANÉ SACHARIDY V MESO POLOZE A JEJICH AGREGAČNÍ VLASTNOSTI

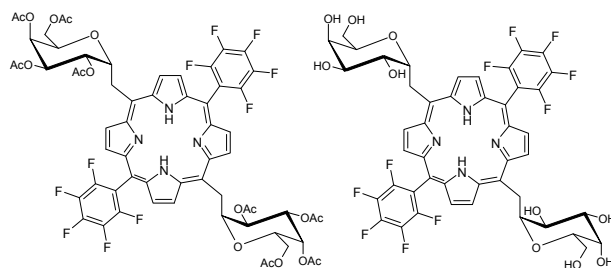
**ONDŘEJ ŠIMÁK^a, DONATO MONTI^b
a PAVEL DRAŠAR^a**

^a Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha ; Technická 5, 166 28 Praha 6, ^b Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Univ. Roma "Tor Vergata", I-00133 Rome, Italy
Ondrej.Simak@vscht.cz, Pavel.Drasar@vscht.cz

Sloučeniny, ve kterých je aktivní chromofor spojen s vektorem na bázi peptidu, oligonukleotidu nebo sacharidu¹⁻², jsou předmětem intenzivního výzkumu. Použití chirálního polyhydroxylovaného vektoru, v tomto případě sacharidu, předurčuje tyto supramolekulární syntony jako prostředky pro molekulární rozpoznávání v polárním (vodném, biologickém, atd.) prostředí²⁻³.

Syntetická část práce je zaměřena na přípravu meso-C-„glykosylovaných“ porfyrinů, kde je cukerná část připojena k makrocyklu pomocí robustní kovalentní vazby C-C. Na rozdíl od klasické O-glykosidické vazby jsou použité „C-glykosidy“ odolné vůči hydrolytickému, potažmo enzymovému štěpení. Pro jejich syntézu byla využita cesta postupné výstavby z dipyrrolového prekursoru a sacharidového aldehydu.

Změny optických vlastností takto získaných porfyrinů během agregace v roztoku byly měřeny pomocí UV/VIS a fluorescenční spektroskopie. Chiralita vznikajících supramolekulárních struktur byla zjišťována pomocí CD spektroskopie.



Práce je podporována projekty MŠMT MSM6046137305, 1P04OCD31.001, OC08043 (NPFM-II), 2B06024 NVP-II Suprafyt, grant GAČR 2003/06/0006 a grant NATO CBP.EAP.CLG.982972.

LITERATURA

1. Mikata Y., Ouchi Y., Tabata K., Ogura S.-I., Okura I., Ono H., Yano S.: *Tetrahedron Lett.* 8, 3007 (1998).
2. Štěpánek P., Dukh M., Šaman D., Moravcová J., Kniežo L., Monti D., Venanza M., Mancini G., Drašar P.: *Org.Bioorg. Chem.* 5, 960 (2007).
3. Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 3458 (2003).
4. Dukh M., Drašar P., Černý I., Pouzar V., Shriver J. A., Král V., Sessler J. L.: *Supramolecular Chem.* 14, 237 (2002).

ACYLTIOSEMIKARBAZIDY AKO VHODNÉ SYNTÓNY NOVÝCH AKRIDINOVÝCH FARMAKOFÓROV

**JANA TOMAŠČIKOVÁ, ZDENKA FRÖHLICHOVÁ,
JÁN IMRICH, IVAN DANIHEL a PAVOL KRISTIAN**

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Moyzesova 11, 040 01 Košice
tomascikova@gmail.com

Acyltiosemikarbazidy predstavujú skupinu látok vhodných na prípravu rôznych dusíkatých heterocyklov¹. Naväzujúc na tieto poznatky boli cyklizačnými reakciami 1-acyl-4-fenyl/(akridin-9-yl)tiosemmikarbazidov pomocou dimetyl acetyléndikarboxylátu, oxidu ortuťnatého a intramolekulovou cyklizáciou v alkalickom prostredí syntetizované² nové 5-článkové heterocykly, a to tiazolidín-4-óny **I**, **II**, 1,2,4-triazoly **III** a 1,3,4-oxadiazoly³ **IV**. Pripravené zlúčeniny boli charakterizované a identifikované pomocou IČ, UV, ¹H a ¹³C 2D NMR spektroskopie a kvantovo-chemickými výpočtami.

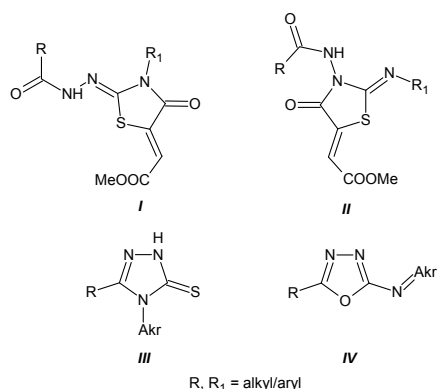


Schéma 1. Produkty reakcí acyltiosemikarbazidů

Nové poznatky o tautomerizaci produktů a regioselektivitě sledovaných reakcí poukazují na silný vliv acylovej skupiny na regioselektivitu v neprospech 6-člankové štruktury. Vybrané deriváty vykazovali cytotoxickou účinnost voči L1210 leukemickým bunkovým liniám.

Táto práca vznikla za podpory grantovej agentúry VEGA (1/0476/08 a 1/0053/08) a štátneho programu NMR (2003SP200280203).

LITERATÚRA

1. Mustafa S. M., Nair V. A., Chittoor J. P., Krishnapillai S.: Mini-Reviews in Organic Chemistry 1, 375 (2004).
2. Tomaščíková J., Imrich J., Danihel I., Böhm S., Kristian P., Pisarčíková J., Sabol M., Klika K. D.: Molecules 13, 501 (2008).
3. Fröhlichová Z., Tomaščíková J., Imrich J., Kristian P., Danihel I., Böhm S., Sabolová D., Kožurková M., Klika K. D.: Heterocycles, v tlači.

PREDIKCE OPTICKÉ OTÁČIVOSTI A IČ SPEKTER JEDNODUCHÝCH MONOSACHARIDŮ

**IVAN RAICH^{a,*}, KATEŘINA TOMČÁKOVÁ^a,
a JAKUB KAMINSKÝ^{a,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

Pro strukturní studie nejruznějších chemických látek, předpovědi jejich fyzikálně chemických vlastností a interpretace jejich spekter se v posledních letech stále více využívají predikce na *ab initio*/DFT úrovni. Výpočty chiroptických vlastností se dále navíc využívají k určení absolutní konfigurace sacharidů a jiných chirálních látek a k dalším stereochemickým studiím.

Pro bicyklické methylethrythofuranosidy s tříčlenným oxiranovým, thiiranovým a aziridinovým kruhem byly v roztoku na nejruznějších teoretických úrovních počítány optické otáčivosti a infračervená spektra. Podrobně je

diskutován vliv metody, báze a dalších podmínek a kvantitativní shoda vypočtených a experimentálních hodnot je vyjádřena pomocí středních kvadratických odchylek (RMS). Výpočtům uvedených vlastností předcházely geometrické optimalizace, rovněž v solvatovaném stavu, s využitím solvatačního modelu CPCM.

Všechny výpočty byly prováděny v programu Gaussian 03W.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MŠM ČR číslo 604 613 7305.

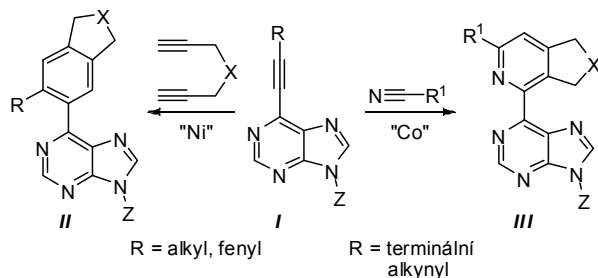
CYKLOTRIMERIZACE V PŘÍPRAVĚ 6-ARYL- A 6-HETEROARYLPURINŮ

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

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

^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
pavel.turek@uochb.cas.cz

6-Arylpurinové báze a nukleosidy vykazují zajímavé biologické vlastnosti (cytostatická, antibakteriální a antimykobakteriální aktivita)¹, proto jsou ze syntetického hlediska zajímavé. Naším cílem bylo vypracovat novou metodu přípravy 6-arylpurinů **II** založenou na [2+2+2]-cyklotrimerizaci 6-alkynylpurinů **I** s diyny katalyzovanou komplexy přechodných kovů (zejména Ni). Tento přístup se ukázal být vhodným pro syntézu celé řady substituovaných 6-arylpurinů².



[2+2+2]-cyklotrimerizační reakce byla použita i v dalším projektu, který se zabýval přípravou nových potenciálně biologicky aktivních 6-heteroarylpurinových derivátů **III**. Cílové sloučeniny byly připraveny kocyklotrimerizací 6-diynylpurinů **I** s řadou různých nitrilů za katalýzy komplexem CpCo(CO)₂. Na modelové reakci cyklotrimerizace 6-oktadiynylpurinů s nitrily v přítomnosti stechiometrického množství CpCo(CO)₂ byly zkoumány různé reakční podmínky (zahřívání, ozařování světlem, mikrovlnné záření)³. V další části byly porovnávány stechiometrické a katalytické reakce.

Získané deriváty 6-aryl- i 6-heteroarylpurinů byly testovány *in vitro* na cytostatickou aktivitu.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR IM0508.

LITERATURA

1. Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: J. Med. Chem. 43, 1817 (2000).
2. a) Turek P., Kotora M., Hocek M., Císařová I.: Tetrahedron Lett. 44, 785 (2003); b) Turek P., Kotora M., Tišlerová I., Hocek M., Votruba I., Císařová I.: J. Org. Chem. 69, 9224 (2004); c) Turek P., Novák P., Pohl R., Hocek M., Kotora M.: J. Org. Chem. 71, 8978 (2006).
3. Turek P., Hocek M., Pohl R., Klepetářová B., Kotora M.: Eur. J. Org. Chem., 2008, 3335.

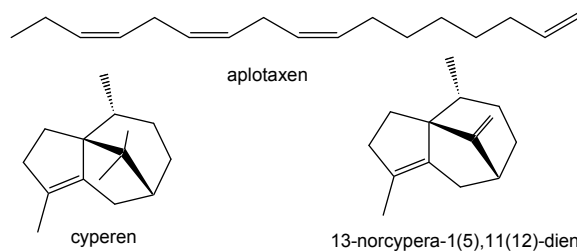
OBSAHOVÉ LÁTKY SILICE PARCHY SAFLOROVÉ (*Rhaponticum carthamoides*) A JEJÍ ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITA

PAVEL KLOUČEK^a, JAROSLAV HAVLÍK^a,
MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ^b, LADISLAV KOKOŠKA^c,
IRENA VALTEROVÁ^b, SOŇA VAŠÍČKOVÁ^b
a VÁCLAV ZELENÝ^a

^aFakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů, ČZU, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6, ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6, ^cInstitut tropů a subtropů, ČZU, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6
irena@uochb.cas.cz

Rhaponticum carthamoides (Willd.) Iljin (Asteraceae) je vytrvalá bylina původem ze Sibíře a Střední Asie. V současné době se pěstuje v Rusku a dalších východoevropských zemích jako léčivá rostlina. Kořeny a oddenky byly tradičně využívány v lidové medicíně na Sibíři jako posilující a stimulující léky. Již dříve byla popsána řada obsahových látek této rostliny, ale složení esenciálního oleje nebylo známo. Proto jsme analyzovali silici z kořenů parchy saflorové technikami GC, GC-MS, GC-FTIR. Destilace poskytla 0.043% (w/w) tmavožlutého oleje, v němž bylo identifikováno 30 látek. Hlavní složkou je dosud nepopsaný norseskviterpen (22.6%), následovaný známými látkami apoloxenem (21.2%) a cyperenem (17.9%). Jejich struktura byla potvrzena ¹H, ¹³C a 2D NMR spektry (COSY, HSQC, HMBC, INADEQUATE a NOE). Mezi minoritními složkami byly identifikovány seskviterpeny selinenového typu. Naše výsledky se výrazně lišily od předchozích literárních údajů^{1,2}.

Surový olej byl testován na účinky proti mikroorganismům s použitím mikrodiluční metody. Proti pěti testovaným druhům bakterií byla nalezena aktivita v koncentračním rozmezí 32–256 µg/mL. Nejvyšší aktivita byla zaznamenána proti druhům *Staphylococcus aureus* (MIC 32 µg/mL), dále *Listeria monocytogenes* a *Candida albicans* (MICs 128 µg/mL). G– bakterie nebyly inhibovány.



Autoři děkují MŠMT ČR (#MSM 6046137305), GA ČR (#525/08/1179) a AV ČR (#Z40550506) za finanční podporu.

LITERATURA

1. Belov V. N. Lavrova T. V., Vashkevich N. G., Mikhailov A. Y.: Russ. J. Appl. Chem. 67, 154 (1994).
2. Geszprych A., Weglarz Z.: Herba Pol. 48, 188 (2002).

OBSAHOVÉ LÁTKY SILICE ZE SEMEN ČERNUCHY *Nigella nigellastrum*

PAVEL KLOUČEK^a, IRENA VALTEROVÁ^b,
JAN MALÍK^c, JAROSLAV HAVLÍK^a,
LADISLAV KOKOŠKA^c a PAVEL JIROŠ^b

^aFakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů, ČZU, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6, ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^cInstitut tropů a subtropů, ČZU, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6
irena@uochb.cas.cz

Čeď pryskyřníkovitých (Ranunculaceae) byla donedávna považována za taxon, jehož rostliny neobsahují silice¹. V posledních letech se však objevilo několik prací zabývajících se chemickým složením a biologickou aktivitou silice ze semen několika druhů rodu *Nigella*²⁻⁵. Nejnovější práce popisují přítomnost těkavých látek i u rodu *Aquilegia* (orlíček)⁶ a *Delphinium* (stračka)⁷. Snaha o zjištění distribuce isoprenoidů v čeledi pryskyřníkovitých pro chemotaxonomické účely nás vedla k analýze silice ze semen černuchy *Nigella nigellastrum* Willk.

Silice světle žluté barvy (0.028% w/w) byla získána ze semen rostlin pěstovaných v ČR. Bylo v ní identifikováno 13 látek, tvořících 93 % oleje. Hlavními složkami byly α-pinen (43 %) a β-pinen (46 %). Mezi minoritními látkami byl přítomen pimaradien (1 %) a neocembren (1 %). Naše výsledky korespondují s předchozími analýzami silic získaných z ostatních druhů rodu *Nigella*. Z hlediska chemického složení se získaná silice blíží především druhům *N. sativa* a *N. arvensis*, které také obsahují převážně monoterpeny^{2,5}. Na druhé straně další zkoumané druhy, jako jsou *N. damascena* či *N. orientalis*, obsahují převážně seskviterpeny (např. β-elemen)^{3,4}. Z mezidruhových rozdílů ve složení silice lze usuzovat na příbuznost zkoumaných druhů černuch.

Autoři děkují GA ČR (#525/08/1179) a AV ČR (#Z40550506) za finanční podporu.

LITERATURA

1. Watson L., Dallwitz M. J.: <http://delta-intkey.com/>.
2. Moretti A., D'Antuono L. F., Elementi S.: J. Essent. Oil. Res. 16, 182 (2004).
3. Fico G., Bader A., Flamini G., Cioni P. L., Morelli I.: Essent. Oil. Res. 15, 57 (2003).
4. Kokoska, L., Havlík J., Valterová I., Nepovím A., Rada V., Vaněk T.: Flavour Fragr. J. 20, 419 (2005).
5. Havlík J., Kokoška L., Vašíčková S., Valterová I.: Flavour Fragr. J. 21, 713 (2006).
6. Radulovic N., Dekic M., Zlatkovic B., Dekic S. Dekic V., Palic R.: Chem. Pap. 61, 405 (2007).
7. Gulec C., Yayli N., Yesilgil P., Terzioglu S., Yayli N.: Asian J. Chem. 19, 4069, (2007).

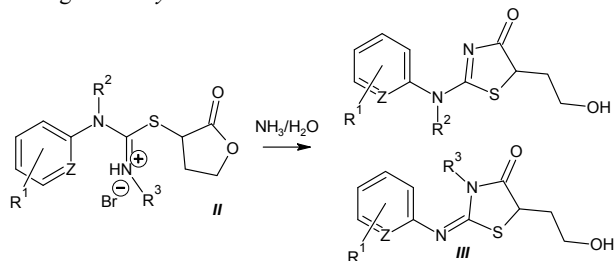
TRANSFORMACE ISOTHIOURONIOVÝCH SOLÍ VEDOUcí KE VZNIKU THIAZOLIDIN-4-ONŮ

JIRÍ VÁŇA, JIRÍ HANUSEK a MILOŠ SEDLÁK

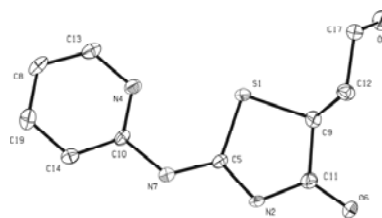
Ústav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
jiri.vana@upce.cz

Pětičlenné heterocyklické systémy nalézáme u mnoha přírodních i průmyslově vyráběných látek. Jejich příprava a studium mechanismu vzniku stále patří mezi aktuální problémy organické chemie^{1,2}.

Za nejvýznamnější oblast využití thiazolidindionového skeletu je možno považovat medicínální chemii. Byly pozorovány antihyperglykemické účinky *Troglitazonu*, *Rosiglitazonu* a *Pioglitazonu*, protizánětlivé účinky *Darbufelonu* či antivirotické a antibakteriální účinky sirných analogů *Indolmycinu*.



Reakcí *N*-arylsubstituovaných thiomocholin s 2-brombutyrolaktonem jsme připravili isothiuroniové soli **II** které následně podléhají kysele i bazicky katalyzované transformaci na příslušné 5-(2-hydroxyethyl)-2-fenylamino-1,3-thiazol-4(5*H*)-ony **III**. Tyto látky se mohou nalézat ve více tautomerních formách. Jejich strukturu v pevné fázi se podařilo určit pomocí rentgenostrukturní analýzy. Transformace byla sledována spektrofotometricky v roztocích pufrů a byl navržen její mechanismus.



usuzujeme, že metabolická dráha pro isoflavony je obecněji rozšířena v čeledi Apiaceae.

Poděkování: Práce vznikla za podpory projektů 525/06/0864 GAČR a MSM 6046137305.

LITERATURA

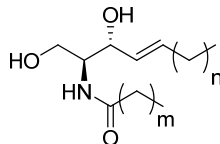
1. Macková Z., Koblovská R., Lapčík: *Phytochemistry* 67, 849 (2006).
2. Tan L., Zhao Y. Y., Wang B., Zhang R. Y.: *Chinese Chem. Lett.* 9, 71 (1998).
3. Liang H., Zhao Y. Y., Cui Y. J., Liu Q. X.: *J. Beijing Medical University* 32, 223 (2000).

KRÁTKÉ CERAMIDY SNIŽUJÍ BARIÉROVOU FUNKCI KŮŽE

JAKUB NOVOTNÝ, KATEŘINA POSPĚCHOVÁ,
ALEXANDR HRABÁLEK a KATEŘINA VÁVROVÁ

*Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika,
Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci
Králové, Heyrovského 1203, 50005 Hradec Králové,
katerina.vavrova@faf.cuni.cz*

Ceramidy jsou klíčovými sloučeninami určujícími propustnost lidské kůže. Základem molekuly je sfingoidní báze acylovaná dlouhou mastnou kyselinou (24-30C). Poslední (devátý) typ ceramidů byl objeven teprve v roce 2003 a dosud nejsou známy žádné vztahy mezi strukturou a účinkem těchto látek. Cílem této práce bylo připravit sérii analogů ceramidů s kratší sfingosinovou i acylovou částí (Obr. 1) a zjistit, zda tato změna má vliv na funkci kožní bariéry.



Obr. 1. Struktura fyziologického ceramidu ($m = 22$; $n = 12$) a jeho analogů ($m = 0-10$; $n = 8,12$).

Analogy byly připraveny reakcí chráněného L-serinalu s příslušným alkyndem v přítomnosti HMPA. Vzniklý alkyň byl redukován lithiem v ethylaminu na *trans*-alken. Po odchránění byl vzniklý sfingosin acylován na dusíku pomocí příslušných sukcinimidylesterů nebo v přítomnosti karbodiimidu.

Zjistili jsme, že zkrácení acylového řetězce vede ke ztrátě bariérových vlastností kůže (několikanásobně zvýšená permeace dvou modelových látek, snížená elektrická rezistence). Největší vliv byl nalezen u butyl a hexyl derivátů, což překvapivě koreluje s chováním ceramidů ve fosfolipidových membránách.

Tyto výsledky potvrdily naši hypotézu, že délka řetězců ceramidů je esenciální pro zachování funkční kožní bariéry a

v mnoha pracích běžně používané krátké ceramidy nejsou vhodným modelem pro studium kůže.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika IM0508 a Výzkumný záměr MSM0021620822) a GAUK (286/2006/B-CH/FaF).

ENANTIOSELECTIVE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF VARIOUS CYCLES AND HETEROCYCLES VIA ORGANOCATALYSIS

JAN VESELÝ^a and ARMANDO CORDOVA^b

^a Department of Organic Chemistry, Charles University, Albertov 2030; 128 40 Praha 2; ^b Arrhenius Laboratories, Dept Org. Chem., Stockholm University, Stockholm, Sweden; *jxvesely@post.cz*

Over the past decade, the field of enantioselective organocatalysis has had a significant impact in chemical synthesis and has developed into a practical synthetic paradigm since its genesis nearly 30 years ago. Although this field is in its infancy, the breadth of different reactions that can be catalysed make it a complementary discipline to conventional metal catalysis. Of crucial importance is that it offers a mild, environmental-friendly, water and air tolerant practical and generally simple method of making functionalized molecules with high enantiopurity and therefore has great potential in discovery chemistry.

The main goal for our group was to develop novel synthetic methodology based on organocatalysis for construction of cyclic and heterocyclic molecules containing N or/and O atom and to apply this methodology for the preparation of potential targets from the pharmaceutical point of view. Enantioselective asymmetric synthesis of functionalized cyclopropanes, cyclopentanes, cycloheptanes, aziridines, isoxazolidines and pyrrolidines (Fig. 1) from easily-accessible starting materials (α,β -unsaturated aldehydes) is described. Generally, we found TMS-protected diphenylprolinol (Fig. 2) as the most efficient organocatalyst of those reactions in contrast to enantioselectivity, diastereoselectivity and reaction time.

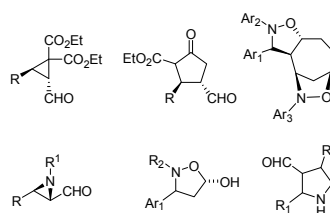


Fig.1 Various cyclic compounds prepared via organocatalysis

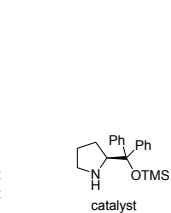


Fig.2 TMS-protected diphenylprolinol

This work was supported by Wenner-Gren Foundation and Naturvetenskap.

PŘÍPRAVA SELEKTIVNĚ ZNAČENÝCH LUPANOVÝCH TRITERPENOIDŮ S CYTOTOXICKOU AKTIVITOU

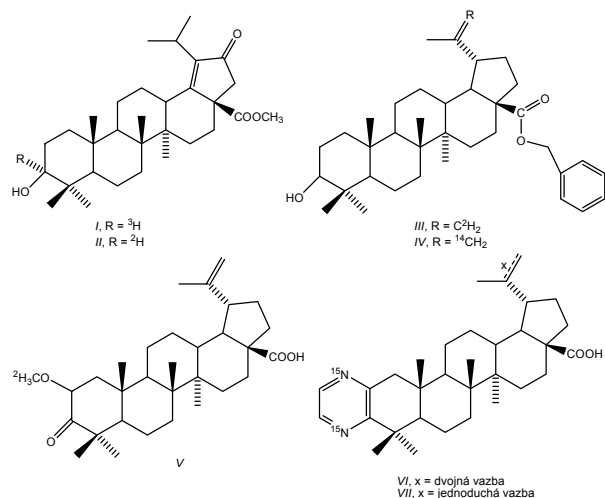
M. VLK^{a,d}, J. ŠAREK^a, M. HAJDÚCH^b a T. ELBERT^c

^aKatedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha; ^bLab. experiment. medicíny, Dětská a Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc; ^cLaboratoř radioizotopů, ÚOCHB AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6; ^dKatedra jaderné chemie, FJFI ČVUT, Břehová 7, 128 43 Praha
vlkmarcin@gmail.com

Deuterované a tritiované přírodní látky představují v segmentu biochemického výzkumu nenahraditelnou skupinu látek.^{1,2} V kontextu základního výzkumu poskytuje aplikace značených sloučenin informace o funkci různých druhů enzymů a hormonů, usnadňuje identifikaci metabolitů a rovněž napomáhá při studiu strukturních a vazebných vlastností. Esenciální je jejich význam při biodistribučních studiích jak *in vitro* tak *in vivo*.

Deriváty kyseliny betulinové jsou v naší skupině studovány pro svou významnou cytotoxickou aktivitu³. V minulých letech byly v rámci této práce připraveny sloučeniny značené tritiem **I** (o specifické aktivitě 22 mCi/mmol) a deuteriem **II**, **III** a radiouhlikem ¹⁴C (o specifické aktivitě 11 mCi/mmol) **IV**. V návaznosti na tento výzkum byly připraveny deuterované sloučeniny **V** a dusíkem ¹⁵N značené deriváty **VI** a **VII**.

Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními daty. Byly změřeny rovněž ³H NMR spektra tritiováných sloučenin, ²H NMR spektra a ¹⁵N NMR spektra.



Činidla a rozpouštědla byla financována licenčním partnerem ViroChem Pharma, Inc., 275 Armand-Frappier Blvd. Laval, H7V 4A7 Québec Canada.

LITERATURA

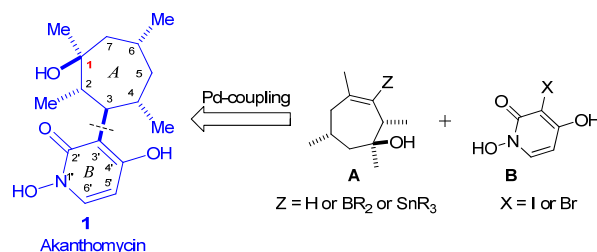
1. Tietze L. F. Heinzen H., Moyna P., Rischer M., Neunaber H.: Liebigs Ann. Chem. 1245-1249 (1991).
2. Wahhab A., Ottosen M., Bachelor F. W.: Can. J. Chem. 69, 570 (1991).
3. Šarek J., Klinot J., Dubák P., Klinotová E., Nosková V., Křeček V., Kořínková G., Thomson J. O., Janošťáková A., Wang S., Parsons S., Fischer P. M., Zhelev N. Z., Hajdúch M.: J. Med. Chem. 46, 5402 (2003).

TOWARDS AKANTHOMYCIN: THE FIRST ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS IS UNDERWAY

SERSEY V. VOLKOV, TOMÁŠ MAŠEK, and ILYA M. LYAPKALO*,

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6, Czech Republic;
Telephone: volkov@uochb.cas.cz

The project aims at developing first enantioselective total synthesis of *Akanthomycin* (**1**), a potent antibiotic compound **active against *Staphylococcus aureus***, isolated from organic extracts of the entomopathogenic fungus *Akanthomyces gracilis* ARS 2910. The target compound belongs to the subfamily of 3 / 3,5-(di)substituted 1,4-dihydroxy-1*H*-pyridin-2-one natural products exhibiting wide range of bioactivities. Our synthetic plan suggests introduction of chirality into the alicyclic moiety *via* enantioselective desymmetrisation of prochiral 1,4,6-trimethylcyclohepta-1,3-diene by means of asymmetric mono-epoxidation hitherto unprecedented in the synthesis of natural products. *Akanthomycin* will be prepared by coupling of the heterocyclic and alicyclic units which will be assembled independently. Upon completion of the total synthesis, a modular approach towards variety of the substituted pyridin-2-ones will be attempted in order to create a focused library of potentially bioactive analogs.



Current progress in the synthesis of fragments A and B will be presented.

APLIKACE DIETHYLKARBONÁTU JAKO ALKYLAČNÍHO A DEHYDRATAČNÍHO ČINIDLA

TOMÁŠ WEIDLICH

Ústav ochrany životního prostředí, Fakulta chemicko-
technologická, UPce, TP Doubravice 41, 532 10 Pardubice
tomas.weidlich@upce.cz

Byly studovány reakce diethylkarbonátu (DEK) v prostředí *N,N*-dimethylacetamidu (DMA) s přidavkem fosforečnanu nebo uhlčitanu draselného jako báze. Při reakci s fenoly vznikají odpovídající aryl ethylethery **I**, při reakci s aniliny se tvoří *N*-ethylaniliny **II** a reakcí s aromatickými aldehydy byly izolovány *N,N*-dimethylamidy skořicových kyselin **III** (Schéma 1).

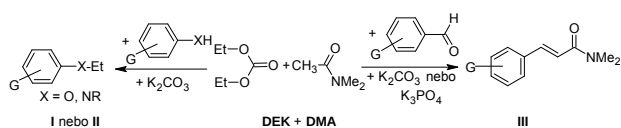


Schéma 1. Vznik produktů **I**, **II** a **III** působením DEK+DMA v přítomnosti báze.

Vznikající produkty **I-III** lze snadno izolovat z reakční směsi vakuovou destilací rozpouštědel (*N,N*-dimethylacetamidu a diethylkarbonátu), promytím vodou a rafinovat krystalizací z vhodného rozpouštědla nebo destilací s vodní parou¹. Oddestilovaný *N,N*-dimethylacetamid i diethylkarbonát lze bez problémů znovu použít, pro čištění vznikající odpadní vody byla použita Fentonova oxidace² a pro odstranění adsorbovatelných organických halogenderivátů redukce slitinou hliníku s niklem (Schéma 2).

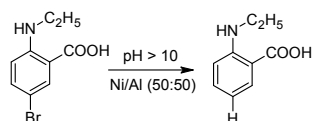


Schéma 2: Odstraňování AOX přítomných ve vodě ze zpracování reakční směsi.

Tato práce vznikla za podpory grantu GAČR 203/07/P248 a výzkumného záměru MŠMT MSM 0021627502.

LITERATURA

1. Weidlich T., Pokorný M., Padělková Z., Růžička A.: Green Chem. Lett. Rev. 1, 53 (2008)
2. Mijangos F, Varona F, Villota N.: Environ. Sci. Technol. 40, 5538, (2006).

STUDIUM INTERAKCÍ DERIVÁTŮ CUCURBITURILU S CALIXARENY

**MARKÉTA ZAJÍCOVÁ, JAN BUDKA, IVAN STIBOR
a PAVEL LHOTÁK**

Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28
Praha 6
zajicovm@vscht.cz.

Cucurbiturily jsou makrocyclické sloučeniny vyznačující se obvykle velmi nízkou rozpustností. Jednou z jejich typických vlastností je tvorba komplexů s aminy v kyselém prostředí.

Cílem práce je modifikovat skelet cucurbiturilu tak, aby byl lépe rozpustný v běžných rozpouštědlech¹ a zároveň připravit derivát calixarenu², který by mohl vytvářet komplex s cucurbiturilem.

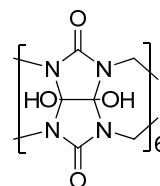


Schéma 1. Příklad modifikovaného cucurbiturilu

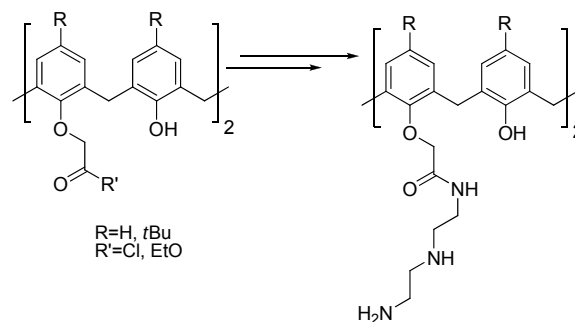


Schéma 2. Nástin syntézy derivátu calixarenu

Tento projekt je podporován MŠMT ČR (Centrum pro výzkum LC 06070 a COST D31 OC134)

LITERATURA

1. Y. J., Lee J. W., Kim K.: J. Am. Chem. Soc. 125, 10186 (2003).
2. Balász B., Tóth G., Horváth G., Grün A., Csokai V., Töke L., Bitter I.: Eur. J. Org. Chem. 1, 61 (2001)

AZAFTALOCYANINY JAKO ZHÁŠEČE FLUORESCENCE TYPU „DARK QUENCHER“

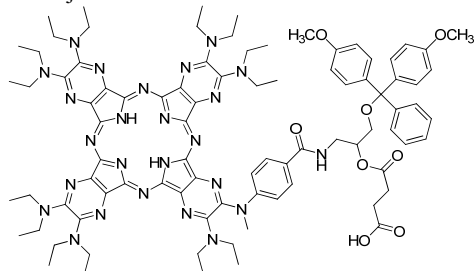
PETR ZIMČÍK, KAMIL KOPECKÝ
a MIROSLAV MILETÍN

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, Hradec Králové, 50005
petr.zimcik@faf.cuni.

Fluorescenční značení je v současné době jednou z asi nejpoužívanějších metod určených k detekci biomolekul v biochemii. Při detekci i kvantifikaci DNA nebo RNA sekvencí se využívá často kombinace dvou barviv, z nichž jedno je silným fluoroforem a druhé zhášecem fluorescence. Pokud jsou obě barviva v dostatečné blízkosti, dochází ke zhášení fluorescence, v případě, že se od sebe oddálí, dojde k emisi světla použitým fluoroforem. Nabídka fluorescenčních barviv je velice široká, nabídka vhodných zhášeců již tak rozsáhlá není a pro fluorofory emitující při velmi vysokých vlnových délkách (přes 700 nm) prakticky zhášecí chybí. My jsme se zabývali syntézou a charakterizací úplně nového strukturního typu zhášeců ze skupiny azaftalocyaninů (AzaPc).

Tato skupina látek byla původně vyvíjena jako fotosensitizéry ve fotodynamické terapii (PDT). Při zkoumání vztahů mezi strukturou a účinkem jsme objevili látky naprosto nevhodné pro PDT, ale naopak s vlastnostmi ideálními pro použití jako zhášecí fluorescence (mají nulovou fluorescenci a produkci singletového kyslíku)¹. Tyto látky jsme dále zkoumali a připravili jsme vhodné deriváty, které po navázání na oligonukleotidickou sondu definované sekvence byly otestovány jako zhášecí s velmi dobrými výsledky, naprosto srovnatelnými s běžně používanými zhášecí. Výhodou nového strukturního typu látek je chemická stabilita a velká variabilita v rozsahu vlnových délek vhodných pro zhášení, pokrývající prakticky celou škálu dostupných fluoroforů.

V přednášce bude prezentován design a syntéza zhášecí (viz obr.) a výsledky biochemických testů po navázání na DNA sondu dokazujících velice efektivní zhášení.



Tato práce vznikla za podpory grantu GAUK 41107/B/2007.

LITERATURA

- Zimcik P., Miletin M., Kostka M., Schwarz J., Musil Z., Kopecky K.: J. Photochem. Photobiol. A-Chem. 163, 21 (2004).

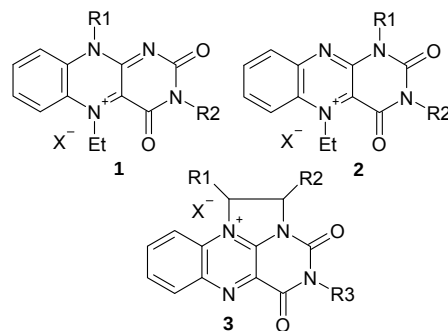
PŘÍPRAVA A VLASTNOSTI CHIRÁLNÍCH 1,10 PŘEMOSTĚNÝCH FLAVINIOVÝCH SOLÍ JAKO KATALYZÁTORŮ OXIDACE SULFIDŮ PEROXIDEM VODÍKU

JIŘÍ ŽUREK, RADEK CIBULKA a JIŘÍ SVOBODA

Ústav organické chemie, VŠCHT, Technická 5, Praha 6, 16628
zurekj@vscht.cz

Flaviniové soli nacházejí v poslední době široké uplatnění v oblasti organokatalýzy^{1,2}. Pozornost však byla doposud věnována výhradně 5-alkylflaviniovým solím **1** a **2**, které účinně katalyzují oxidace sulfidů na sulfoxidy, terciárních aminů na *N*-oxidy a Bayerovy-Villigerovy oxidace. Pro účely katalýzy oxidací peroxidem vodíku však nebyly nikdy testovány flaviniové soli **3** s kvarterním dusíkovým atomem v poloze 10-, který vzniká přemostěním polohy 1- a 10-ethylidenovou spojkou.

Cílem této práce bylo připravit sérii chirálních 1,10 přemostěných flaviniových solí **3** jako potenciálních katalyzátorů stereoselektivních sulfooxidací. Jako chirální synton byly použity chirální 2-aminoalkoholy, snadno dostupné z odpovídajících aminokyselin. V příspěvku bude dále diskutován katalytický účinek připravených solí **3** při oxidaci sulfidů peroxidem vodíku.



Tato práce vznikla za podpory Grantové agentury České republiky (projekt č. 203/07/1246).

LITERATURA

- Gelalcha, F. G.: Chem. Rev. 2007, 3338.
- Bäckvall, J.-E. in: *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim 2004, pp. 193-222.

REJSTŘÍK AUTORŮ

Aaron Jean-Jacques	1050	Hrabálek Alexandr	1060, 1066, 1078
Abdulmanea Khaled	1077	Hrubý Martin	1039
Adenier Alain	1050	Hudeček Oldřich	1040
Alexandrova Anastasia	1023	Husáková Petra	1063
Alexandrova Anastasia V.	1023	Hybelbauerová Simona	1040
Auerová Kateřina	1029	Hývl Jakub	1041
Balentová Eva	1042	Chane-Ching Kathleen	1050
Bednaříková Tereza	1024	Chodounská Hana	1030
Beier Petr	1023	Chytilová Eliška	1041
Beneš Ludvík	1072	Imramovský Aleš	1041
Beran Antonín	1024	Imrich Ján	1033, 1042, 1074
Betik Robert	1025	Jahn Ullrich	1042, 1047, 1053
Biedermann D.	1025	Jambal Irekhjargal	1057
Bílá Alexandra	1027	Jampílek Josef	1041
Bláhová Markéta	1026	Janata Miroslav	1065
Böhm Stanislav	1052	Janková Štěpánka	1043
Bříza Tomáš	1026	Janovec Ladislav	1042
Buděšinský Miloš	1076	Jílek Petr	1054
Budka Jan	1027, 1032, 1040, 1052, 1062, 1080	Jindřich Jindřich	1024, 1031, 1036, 1068
Budková Markéta	1062	Jiroš Pavel	1076
Budovská Mariana	1027	Jonsztová Beata	1043
Buchlovič Marian	1028	Jurok Radek	1044
Buchta Michal	1028	Kadlčíková Aneta	1044
Buchta Vladimír	1061, 1069	Kafka František	1045
Cahlíková Lucie	1029	Kaleta Jiří	1045
Cibulka Radek	1044, 1045, 1049, 1056, 1081	Kaminský Jakub	1075
Císařová Ivana	1052	Karban Jindřich	1046
Cordova Armando	1078	Kaustová Jarmila	1036, 1061, 1063
Čermák Jan	1029	Kavanagh Yvonne	1047
Černý Ivan	1030	Keder Roman	1047
Číkošová Miroslava	1056	Kefurt Karel	1057
Čurillová Zuzana	1027, 1030, 1069	Kelbichová Vendula	1071
Danihel Ivan	1033, 1074	Klečka Martin	1051
Dinca Emanuela	1042	Klika Karel D.	1042
Diviš Martin	1031	Klimešová Věra	1036
Divišová Hana	1063	Klouček Pavel	1076
Drabina Pavel	1031, 1062, 1069	Koblovská Radka	1041
Drašar Pavel	1043, 1058, 1059, 1074	Kohout Ladislav	1037
Ducrocq Laudine	1032	Kohout Michal	1047, 1064, 1068, 1070
Dvořák Dalimil	1047, 1051	Kokoška Ladislav	1065, 1076
Dvořáková Hana	1052	Koňák Čestmír	1039
Dybal Jiří	1065	Kopecký Kamil	1046, 1058, 1081
Eigner Václav	1027	Korotvička Aleš	1048
Eignerová Barbara	1068	Kostečková Alena	1056
Elbert T.	1079	Kotora Martin	1025, 1036, 1043, 1044, 1048, 1057, 1060, 1061, 1068, 1075
Emelin Evghenia	1061	Kotoučová Hana	1049
Flidrová Karolína	1032	Koutek Bohumír	1040
Formánková Jana	1056	Kováříček Petr	1050
Fraňková Veronika	1032	Kovářová Anna	1049, 1064, 1068, 1070
Fröhlichová Zdenka	1033, 1074	Kozmik Václav	1050, 1064, 1068, 1070
Funk Petr	1031	Kristian Pavol	1033, 1074
Glogarová Milada	1034, 1047, 1049, 1064, 1068, 1070	Kroutil Jiří	1046
Gorecka Ewa	1049	Kroupa Jan	1052
Griffith Daniel	1042	Krouželka Jan	1051
Guenther Katrin	1057	Krupková Alena	1029
Hajdúch M.	1025, 1079	Kříž Jaroslav	1065
Hájíček Josef	1033	Křováček Martin	1051
Hápl František	1034	Kubicová Lenka	1054
Hanusek Jiří	1034, 1077	Kučka Jan	1039
Havlík Jaroslav	1076	Kulová Kateřina	1057
Hejtmánková Ludmila	1035	Kundrát Ondřej	1032, 1040, 1052
Henke Adam	1035, 1070	Kuneš Jiří	1070, 1071
Herzigová Petra	1036	Kunetskiy Roman A.	1053
Hezký Petr	1036	Kurfürst Milan	1029
Hidasová Denisa	1036	Kutschy Peter	1027, 1030, 1065, 1069
Himl Michal	1032	Kvíčala Jaroslav	1032, 1038, 1052, 1061, 1063, 1071
Hniličková Jaroslava	1037	Kysilka Ondřej	1063
Hocek Michal	1037	Lanková Petra	1065, 1077
Holakovský Roman	1050	Lapčík Oldřich	1041, 1065, 1077
Holan Martin	1038	Látalová Petra	1065
Holý Petr	1028		

Lau Tanja	1053	Rýček Lukáš	1054
Lebeda Ondřej	1039	Řehová Lucie	1068
Ledvina Miroslav	1043	Řezanka Michal	1068
Lhoták P.	1064	Sabolová Danica	1033
Lhoták Pavel	1027, 1032, 1040, 1052, 1062, 1080	Salamonczyk Mirek	1049
Linhart Igor	1051	Salayová Aneta	1069
Lo Ch.	1050	Sedlák Miloš	1031, 1054, 1062, 1069, 1077
Lustig Petr	1035	Seidler Arnošt	1070
Lyapkalo Ilya M.	1053, 1079	Setnička Vladimír	1059
Macháček Miloš	1054	Shankaran Prakash	1061
Macháček Vladimír	1073	Schindler Martin	1032
Machara Aleš	1072	Schraml Jan	1029
Malaník Viktor	1056	Sillingová Simona	1057
Malík Jan	1076	Simanova M.	1064
Man Stanislav	1028, 1054	Škalický Martin	1032, 1038, 1052, 1063, 1071
Martínek Marek	1055	Spáčilová P.	1025
Mašek Tomáš	1079	Spišáková Martina	1061
Matoušová Eliška	1055	Steigerová Jana	1037
Maurel Francois	1050	Stibor Ivan	1027, 1032, 1052, 1062, 1080
Mazal Ctibor	1045	Strašák Tomáš	1029
Melánová Klára	1072	Svoboda Jan	1072
Mělková Zora	1061	Svoboda Jiří	1034, 1047, 1049, 1050, 1064, 1068, 1070, 1072, 1081
Ménová Petra	1056	Svobodová Markéta	1073
Mezencev Roman	1066	Sýkora Andrej	1030
Mézlová Marie	1056	Sýkora Lukáš	1036
Michl Josef	1045	Šamal Michal	1034
Miletín Miroslav	1046, 1058, 1081	Šarek J.	1025, 1079
Mojžiš Ján	1030, 1066, 1069	Šembera Filip	1027
Monreal Ferriz Juana	1041	Šenel Petr	1070
Monti Donato	1059, 1074	Šigut Kryštof	1038
Moravcová Jitka	1057	Šimák Ondřej	1074
Motyčka Jan	1027	Šimůnek Petr	1069, 1070
Nečas David	1036, 1057, 1060	Šnajdr Ivan	1071
Nguyen Huong Thi Thu	1058	Špulák Marcel	1070, 1071
Novák Vít	1059	Šrogl Jiří	1035, 1041, 1055
Nováková Veronika	1046, 1058	Šťastná Eva	1030
Nováková Zdena	1043, 1059	Tenora Lukáš	1054
Novotná Vladimíra	1034, 1047, 1049, 1064, 1068, 1070	Tichotová Lucie	1071
Novotný Jakub	1078	Tobrmán Tomáš	1051
Michal Novotný	1060	Tomaščíková Jana	1033, 1074
Oklešťková Jana	1037	Tomčáková Kateřina	1075
Opekar Stanislav	1061	Török Marcel	1027
Opletal Lubomír	1029	Turek Pavel	1075
Paleta Oldřich	1061	Ulbrich Karel	1039
Palát Karel	1061	Urbanová Marie	1059
Pálková Romana	1062	Valášek Michal	1032
Panov Illia	1062	Valterová Irena	1076
Paterová Jana	1063	Váňa Jiří	1077
Pavlíček Ondřej	1029	Vaničková Lucie	1077
Pavlik Jan	1071	Vašíčková Soňa	1076
Petrliková Eva	1030, 1066, 1069	Vávrová Kateřina	1060, 1078
Pilátová Martina	1030, 1066, 1069	Véghová Ivana	1069
Pociecha Damian	1049	Vejsová Marcela	1054
Pohl Radek	1023	Ventura Karel	1054
Pojarová Michaela	1027, 1052	Veselý Jan	1075
Polášek Petr	1064	Veselý Martin	1068
Polivkova K.	1064	Vetrik Miroslav	1039
Pomeisl Karel	1061	Vilková Mária	1042
Pospěchová Kateřina	1078	Vinšová Jarmila	1041
Potáček Milan	1028, 1054	Vlček Petr	1065
Pour Milan	1055, 1070, 1071	Vlk M.	1079
Pouzar Vladimír	1030	Volkov Sersgey V.	1079
Prokudina Elena A.	1041, 1065, 1077	Vopálenský Václav	1026
Raich Ivan	1059, 1075	Waisser Karel	1063
Raus Vladimír	1065	Weidlich Tomáš	1080
Repovská Mária	1066	Zajícová Markéta	1080
Röbstecková Michaela	1062	Zelený Václav	1076, 1077
Ročková Dagmar	1058	Zima Vítězslav	1072
Roh Jaroslav	1066	Zimčík Petr	1046, 1058, 1081
Růžicka Aleš	1031, 1067	Žurek Jiří	1081
Rybáček Jiří	1028		
Rybáčková Markéta	1032, 1038, 1052, 1063, 1071		