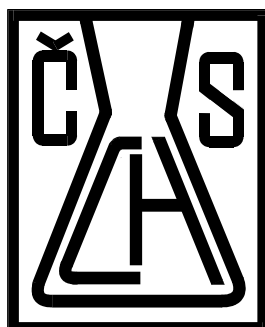


Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



# Sborník abstraktů

Konference  
Pokroky v organické, bioorganické  
a farmaceutické chemii

*42. Konference*

*16. - 18. listopadu 2007*

redakce sborníku  
Radmila Řápková, Irena Valterová, Vladimír Pouzar a Pavel Drašar

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



**časopis Collection of Czechoslovak Chemical Communications**

**časopis Chemické listy**

**IVAX Pharmaceuticals s.r.o. Opava, člen skupiny TEVA**

**Zentiva, a.s., Praha**

**Merck, spol. s r.o., Praha**

**SciTech, spol. s r.o., Praha**

**Sigma-Aldrich, spol. s r.o., Praha**

**Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, vvi, Praha**

**Vysoká škola chemicko-technologická, Praha**



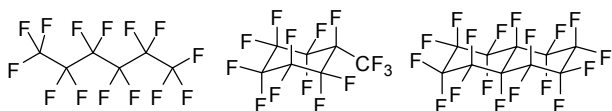
## UNEXPECTED MISCIBILITY OF ORGANIC ETHERS WITH PERFLUOROCARBONS

PETER BABIAK<sup>a</sup> and PETR BEIER<sup>b</sup>

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, ASCR, 166 10 Praha 6  
peto.babiak@gmail.com; beier@uochb.cas.cz*

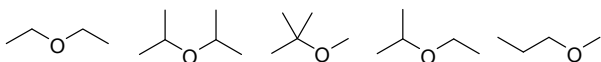
We recently uncovered unexpected complete miscibility of organic ethers with perfluorocarbons (Scheme 1). Investigations in the influence of the structure of an organic ether (Scheme 2) on the miscibility temperature and mutual solubility with perfluorocarbons are currently underway. Theoretical predictions from calculations will be made and compared with experimental data.

We intend to use perfluorinated solvents as a reaction media for oxidation reactions. High solubilities of gases such as hydrogen, methane and oxygen make perfluorocarbons excellent solvents for oxidations with oxygen. In situ formation of peroxycompounds by the reaction with oxygen and subsequent oxidation of organic substrates could represent a new approach to selective oxidation in organic synthesis.

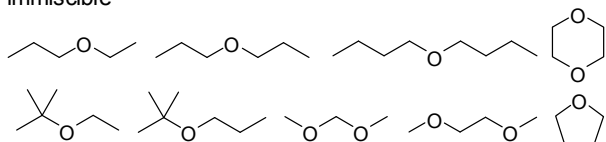


Scheme 1. Perfluorocarbon solvents used

miscible



immiscible



Scheme 2. Miscibility of some ethers with perfluorocarbon solvents at 25°C

*Financial support from the IOCB is gratefully acknowledged.*

## SYNTÉZA NOVÝCH TYPŮ 2'-DEOXYRIBO-C-NUKLEOSIDŮ

JAN BÁRTA<sup>a</sup> a MICHAL HOCEK<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, v.v.i., Gilead Sciences & IOCB Res. Center, Flemingovo 2, 166 10, Praha 6  
barta@uochb.cas.cz, hocek@uochb.cas.cz

C-Nukleosidy jsou charakteristické náhradou labilní glykosidické C-N vazby za stabilní a hůře odbourávanou C-C vazbu. Z tohoto plyne jejich využití v rozšíření genetické abecedy<sup>1</sup>. Existuje několik postupů pro syntézu C-nukleosidů<sup>2</sup>, ale všechny jsou charakteristické nízkým výtěžkem a anomerní selektivitou. Budou prezentovány nejnovější pokroky ve vývoji modulární metodiky<sup>3</sup> syntézy 2'-deoxyribo-C-nukleosidů založené na přípravě halogenovaných intermediátů a následných transformacích funkčních skupin vedoucích k sériím derivátů.

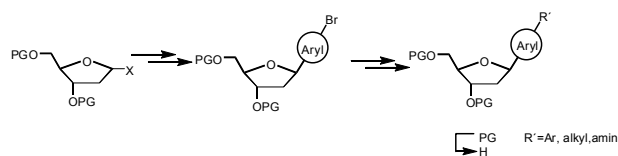


Schéma 1. Obecné schéma přípravy 2'-deoxy-C-nukleosidů

*Tato práce je součástí výzkumného projektu Z4 055 905 a byla podpořena centrem biomolekul a komplexních molekulárních systémů (LC512), NIH, Fogarty International Center (grant 1R03TW007372-01) a Gilead Sciences, Inc (Foster city, CA, USA).*

## LITERATURA

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

## SYNTÉZA CYKLODEXTRINOVÉ STAVEBNÍ JEDNOTKY 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*

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy skládající se z  $\alpha(1\rightarrow4)$  spojených D-glukopyranosových jednotek. Nejdůležitější vlastností těchto sloučenin a jejich derivátů je jejich schopnost tvořit inkluzní komplexy s lipofilními organickými molekulami<sup>1</sup>.

Náš výzkum je zaměřen na syntézu sady C-3 symetrických multimerů CD (cit.<sup>2</sup>) jako stavebních jednotek pro přípravu samoskladných supramolekulárních struktur dendrimerního typu. Postup je založen na přípravě sloučenin za tvorby amidových vazeb.

Nejprve byla připravena látka **1** a následně látka **2** s C-3 symetrickým jádrem, jak je uvedeno ve schématu.

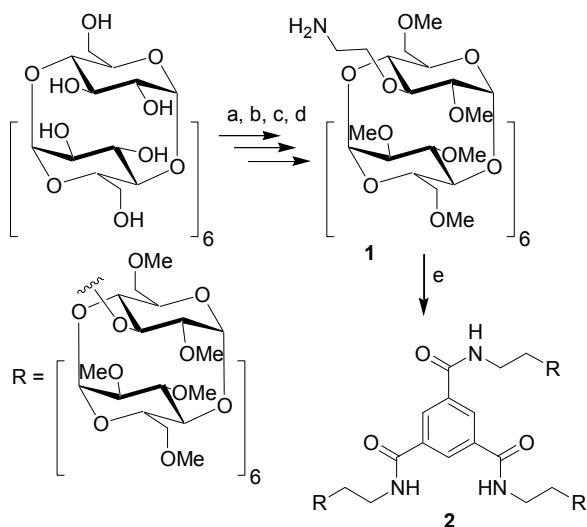


Schéma. Příprava trimeru  $\beta$ -CD derivátu s C-3 symetrickým jádrem. (a) CinBr, NaOH,  $H_2O/CH_3CN$  (b) NaH, MeI, DMSO (c)  $O_3$ ,  $Me_2S$ ,  $CHCl_3/MeOH$  (d)  $CH_3COONH_4$ ,  $NaBH_3CN$ , MeOH (e) benzen-1,3,5-trikarboxylová kyselina, DIC, HOBT, DMF (1) amino-derivát  $\beta$ -CD (2) trimer amino-derivátu  $\beta$ -CD

Tento projekt je podporován MSM 0021620857.

#### LITERATURA

- Szejtli J.: Chem. Rev. 98, 1743 (1998).
- Ohga K., Takashima Y., Takahashi H., Kawaguchi Y., Yamaguchi H., Harada A.: Macromolecules 38, 5897 (2005).

### SYNTÉZA $\beta$ -CYKLODEXTRINOVÝCH MULTIMERŮ S VYUŽITÍM REGIOSELEKTIVNĚ MONOSUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ $\beta$ -CD JAKO PREKURZORŮ PRO JEJICH PŘÍPRAVU

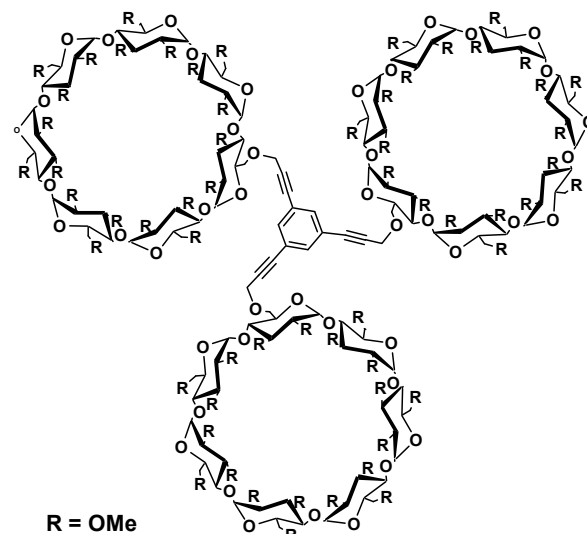
**ANTONÍN BERAN** a **JINDŘICH JINDŘICH**

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

Cyklodextriny<sup>1</sup> (CD) jsou cyklické oligosacharidy ve tvaru komolého kužele s vnitřní dutinou, jejichž významnou vlastností je schopnost vytvářet komplexy s různými organickými molekulami. Komplexaci se mění vlastnosti obou látek. Zejména je známa vlastnost měnit rozpustnost komplexovaných molekul. Sloučeniny na bázi CD nacházejí využití například jako nosiče léčiv, nebo jako součásti chemosenzorů.

Cílem této práce je syntéza dimerních a trimerních  $\beta$ -cyklodextrinových derivátů připravených za účasti

Grubbsových katalyzátorů. Jako prekurzory pro jejich syntézu byly připraveny regioselektivně monosubstituované deriváty  $\beta$ -cyklodextrinu, s allylovou nebo propargylovou skupinou v poloze 6<sup>1</sup>-O.



Projekt je podporován granty MSM 0021620857 a KAN 200200651.

#### LITERATURA

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

### SYNTÉZA A REAKCE 1,3,5(10),13(17)-ESTRATETRAEN-16-ONŮ

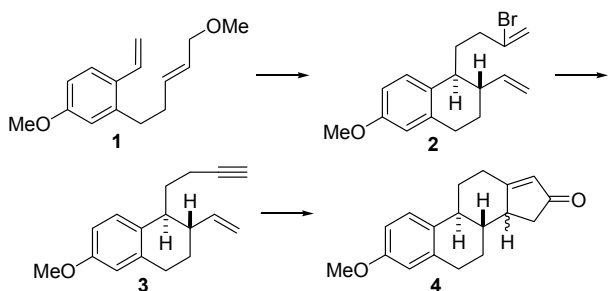
**ROBERT BETÍK<sup>a</sup>** a **MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
rbetik@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz

Syntéza isopernoidních sloučenin je zajímavou oblastí organické syntézy. Jeden ze směrů, který přitahuje pozornost, studium steroidů a zejména modifikace či funkcionalizace skeletu za účelem zlepšení některých biologických vlastností či naopak jejich potlačení. Nedávno jsme publikovali flexibilní syntetickou metodu pro přípravu derivátů 16-ketoestronu, která byla založena na opakované cyklizaci  $\alpha,\omega$ -dienů za použití  $Cp_2ZrBu_2$  (dibutylzirkonocenu)<sup>1</sup> následované reakcemi s různými allylhalogenidy<sup>2</sup>.

Tento postup je i základem pro syntézu estratetraen-16-nů o nichž se předpokládá, že by mohly být vhodnými intermediáty pro přípravu různých steroidních derivátů. Prvním krokem byla cyklizace výchozího dienu **1** následovaná reakcí a dibrompropenem, při které vznikl bromdien **2**. Dehydrohalogenací byl získán enyn **3**. Klíčovým krokem pak

byla Pauson-Khandova reakce enynu **3** při níž došlo k vytvoření požadovaného cyklopentenonového cyklu a tím i cílové sloučeniny **4**.



Projekt byl financován z Centra pro nová antivirovika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M0508).

#### LITERATURA

- Herrmann P., Katora M., Buděšínský M., Šaman D., Čísařová I.: *Org. Lett.* 8, 1315 (2006).
- Herrmann P., Buděšínský M., Katora M.: *Chem. Lett.* 2007, in press.

### KVARTERNÍ AMONIOVÉ SOLI TRITERPENOIDŮ S BIOLOGICKOU AKTIVITOU

**D. BIEDERMANN<sup>a</sup>, J. ŠAREK<sup>a</sup>, M. HAJDÚCH<sup>b</sup>  
a M. SVOBODA<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PFF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha; <sup>b</sup>Lab. exper. medicíny, Dětská a onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc; <sup>c</sup>I.Q.A. a.s. Jindřicha Plachty 16, 150 00, Praha 5 david.biedermann@gmail.com

Pentacyklické triterpenoidy plní v přírodě nejrůznější důležité úlohy, ať už se jedná o membránovou stabilizaci u prokaryotů<sup>1</sup> nebo nejrůznější ochranné účinky u rostlin. Díky nedávným objevům silných biologických aktivit<sup>2,3</sup> se tyto látky dostávají nyní do ohniska pozornosti vědců zabývajících se přírodními látkami.

V rámci výzkumu zaměřeného na biologické aktivity derivátů přírodních látek lupanové, oleananové a ursanové řady byla připravena skupina nových kvarterních amoniových solí. Připravené soli byly vesměs syntetizovány kvarternizací bromethylesterů příslušných kyselin, pomocí některého z běžných aminů.

Získaná série nových vysoce polárních derivátů triterpenů byla podrobena testům rozličných biologických aktivit. Výsledky testů anti-HIV aktivity vybraných derivátů neprokázaly žádnou signifikantní aktivitu. Avšak výsledky testů antimikrobiální aktivity vybraných derivátů na osmi bakteriálních liniích vykázaly naproti tomu v některých případech velice nízké inhibiční koncentrace. Výsledky testů *in vitro* cytotoxické aktivity byly provedeny u všech derivátů na linii T-lymfoblastické leukemie CEM a u vybraných derivátů

na více nádorových liniích a pozorované inhibiční koncentrace jsou rovněž slibné. 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

- Horbach S., Sahn H., Welle R.: *FEMS Microbiol. Lett.*, 111, 135 (1993).
- 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).
- Dzubak P., Hajduch M., Vydra D., Hustova A., Kvasnica M., Biedermann D., Markova L., Urban M., Sarek J.: *Nat. Prod. Rep.* 23, 394 (2006).

### STUDIUM INHIBITORŮ ACETYLCHOLINESTERASY

**JIŘÍ BINDER<sup>a</sup>, KAMIL KUČA<sup>b</sup>, DANIEL JUN<sup>b</sup>, JIŘÍ WIESNER a VERONIKA OPLETALOVÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, FarmF, UK v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Katedra toxikologie, FVZ Univerzity obrany Hradec Králové, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové; <sup>c</sup>Národní centrum pro výzkum biomolekul, Masarykova univerzita, Kamenice 5/A4, 625 00 Brno

Acetylcholinesterasa (AChE; EC 3.1.1.7) je enzym, který má klíčovou roli v přenosu nervového signálu. Jeho funkcí je štěpit neurotransmitter acetylcholin uvolňovaný z nervových zakončení při přenosu nervového vzruchu<sup>1</sup>. Inhibitory AChE jsou v současnosti užívány jako pesticidy (parathion, malathion), jako léčiva Alzheimerovy choroby (donepezil, rivastigmin, galantamin), k léčbě myastenien gravis (neostigmin, pyridostigmin), k premedikaci před otravou nervové paralytickými látkami (SAD-128) či v oftalmologii.

Za posledních několik let znalosti o struktuře, vlastnostech či mechanismu inhibice a reaktivace AChE značně pokročily, především zásluhou *in silico* výzkumu. Rychlý vývoj výkonných počítačů a nových metod teoretické chemie umožnil studovat chování látek bez toho, aby se uskutečnil jediný experiment<sup>2</sup>. V současnosti je dostupné velké množství softwarových systémů, s jejichž pomocí je možné objasnit jednotlivé detaily chemických reakcí, vypočítat vlastnosti látek či studovat interakci léčiv s receptory nebo jinými makromolekulami.

V našem příspěvku se zabýváme studiem interakcí nově syntetizovaných inhibitorů s AChE. Získané hodnoty budou srovnávány a výsledky *in vitro* experimentu<sup>3</sup>.

Autoři děkují Ministerstvu obrany za finanční podporu (projekt č. FVZ0000604).

## LITERATURA

1. Quinn D. M.: Chem Rev 87, 955 (1987).
2. Lushington G.H., Jian-Xin Guo, Hurley M. M.: Curr. Top. Med. Chem. 6, 57 (2006).
3. Kuča K., Cabal J., Patočka J., Dohnal V.: Lett. Drug Des. Discov. 1, 97 (2004).

### KVARTERNÍ HETEROARENIOVÉ SOLI JAKO KOMPETITIVNÍ INHIBITORY ACETYLCHOLINESTERASY

**JIŘÍ BINDER<sup>a</sup>, KAMIL KUČA<sup>b</sup>, DANIEL JUN<sup>b</sup> a VERONIKA OPLETALOVÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, FarmF, UK v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové

Acetylcholin (ACh) je významným neuromediátorem vegetativního nervového systému. ACh je odbouráván enzymem acetylcholinesterasou (AChE; EC 3.1.1.7) a na nervových synapsích<sup>1</sup>. Při inhibici tohoto enzymu se zpomaluje pokles koncentrace acetylcholinu v synapsi, čehož se využívá při léčbě Alzheimerovy choroby či myastenien gravis. Inhibitory AChE se rovněž používají jako pesticidy, profylaktika před otravou nervově paralytickými látkami či v oftalmologii.

V naší práci se zabýváme syntézou a *in vitro* testováním kvarterních inhibitorů AChE<sup>2</sup>. Z vybraných dusíkatých heterocyklů jsme jednoduchou syntézou připravili monokvarterní a biskvarterní deriváty. Jejich účinnost byla ověřena standardním *in vitro* testem s použitím homogenátu z potkaních mozků. Všechny testované heteroareniové soli byly shledány reverzibilními inhibitory AChE. Na základě získaných hodnot byla sledována závislost inhibiční schopnosti nově syntetizovaných látek na jejich struktuře.

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy za finanční podporu projektu (MSM0021620822).

## LITERATURA

1. Quinn D. M.: Chem. Rev. 87, 955 (1987).
2. Kuča K., Cabal J., Patočka J., Dohnal V.: Lett. Drug Des. Discov. 1, 97 (2004).

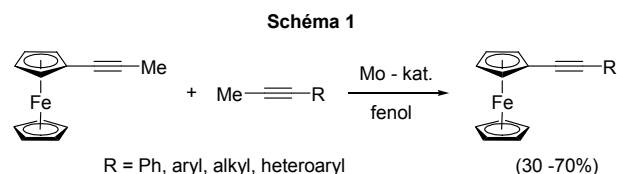
### CROSS-METATHESA PROPYNYL FERROCÉNU S ALKÍMI

**TOMÁŠ BOBULA<sup>a</sup>, JASON HUDLICKÝ<sup>a</sup>, PETR NOVÁK a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6 bobula@natur.cuni.cz; kotora@natur.cuni.cz

Medzi moderné a selektívne metódy prípravy rôzne substituovaných acetylénov patrí aj cross-metathesa dvoch alkinov založená na Mo-katalytickom systéme s príslušnými aktivujúcimi fenolmi<sup>1,2,3</sup>.

Našími hlavnými cieľmi bolo preskúmať selektivitu metathesy propynylferrocénu s rôznymi alkinmi ako metódy prípravy série rôzne substituovaných derivátov ferrocénu (Schéma 1). Pozornosť bola zameraná na optimalizáciu reakčných podmienok, správnu voľbu katalytického systému a možnosť rozšírenia aplikácie aj na iné typy propinových substrátov.



Vyššie uvedená metodika umožňuje prípravu série  $\pi$ -konjugovaných arylových a heteroarylových derivátov etynylferrocénu, nesúcich elektrón-donorné a elektrón-akceptorné skupiny. Reakcia sa javí ako vysokoselektívna a vedie prednostne k vzniku heterodimérov (30-70%) - v niektorých prípadoch vznikajú v malých výtazkoch vedľajšie produkty homometathesy jednotlivých zúčastnených reaktantov. Získané produkty boli podrobené rôznym fyzikálno-chemickým štúdiám z hľadiska ich potenciálneho využitia v rôznych oblastiach chémie (v oblasti nových materiálov, organickej syntézy, rentgenoštruktúrnej analýzy atď).

Tato práce vznikla za podpory Centra základního výzkumu MŠMT (projekt č. LC06070, Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů).

## LITERATURA

1. Nečas D., Kotora M., Štěpnička P.: Coll. Czech. Chem. Commun. 68, 1897 (2003).
2. Zhang W., Moore J.S.: Adv. Synth. Catal. 349, 93 (2007).
3. Füstner A., Davies W. P.: Chem. Commun. 2005, 2307.

### SYNTÉZA MAKROCYKLŮ PRO KOMPLEXACI FULLERENŮ

**PETR HOLÝ<sup>a</sup>, MICHAL BUCHTA<sup>b</sup>, JIŘÍ RYBÁČEK<sup>a</sup>, ŠÁRKA LIPNICKÁ<sup>a</sup> a MARTIN BĚLOHRADSKÝ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6 michal.buchta@vscht.cz; petrholý@uochb.cas.cz

V programu syntézy makrocyklů uvažovaných pro komplexaci fullerenu hodláme využít elektronově bohatých aromatických platforem (Ar) spojených vhodnými můstky. Pro uvažovaný cíl je výhodné realizovat můstek z 4,5-bis(2-kyanoethylthio)-1,3-dithiol-2-thionu **I**, který má rovněž

výhodný elektronický charakter a lze z něj selektivně generovat monothiولاتový ion reakcí s 1 ekvivalentem báze<sup>1</sup> (CsOH). Po alkylationi bis-(halomethyl)aromátem<sup>2</sup> se získají zdvojené struktury (Schéma 1), v nichž se dalším přidáním báze uvolní koncové thiolátové skupiny. Opakováním těchto kroků a cyklizací lze tak dospět k elektronově bohatým makrocyklům **II** s dutinou velikostí odpovídající fullerenům (C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub>).

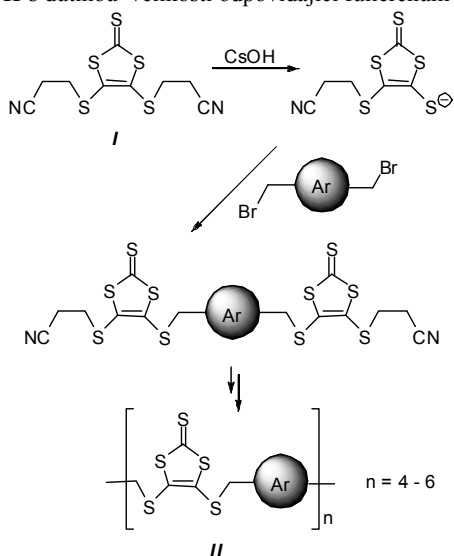


Schéma 1.

Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru ZA 055 0506 a za finanční podpory GA AV ČR (grant č. A400550704).

## LITERATURA

1. Simonsen K. B., Svenstrup N., Lau J., Simonsen O., Mørk P., Kristensen G. J., Becher J.: *Synthesis* 3, 407 (1996).
2. Rybáček J., Rybáčková M., Høj M., Bělohorský M., Holý P., Kilsá K., Nielsen M. B.: *Tetrahedron* 63, 8840 (2007).

## JEDNODUCHÁ SYNTÉZA OPTICKY AKTIVNÍCH DERIVÁTŮ IMIDAZOLU

ALEŠ MAREK<sup>a</sup>, JIŘÍ KULHÁNEK<sup>a</sup> a FILIP BUREŠ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice  
filip.bures@upce.cz

Heterocyklické molekuly a jejich unikátní chemické a fyzikální vlastnosti stimulují snahu organických chemiků o jejich syntézu, izolaci a charakterizaci již od pradávna. Zatímco syntéza základních heterocyklických skeletů je již poměrně rutinní záležitostí, syntéza opticky aktivních analogů zůstává výzvou moderního chemika. Aplikace takových neracemických derivátů našla svoje mnohá uplatnění např. jako ligandy v koordinační chemii přechodných kovů.

4-Substituovaný pětičlenný heterocyklus se dvěma dusíky – imidazol, strukturně podobný histaminu, lze pak s výhodou

využít jako *N*-ligand a po komplexaci na vhodný přechodný kov aplikovat jako opticky aktivní katalyzátor vybraných asymetrických reakcí.

Syntéza takových derivátů vychází z komerčně dostupných chráněných (Cbz) aminokyselin ((*S*)-alanin, (*S*)-valin, (*S*)-leucin, (*S*)-isoleucin a (*S*)-fenylalanin), jejich transformací na diazoketony/bromoketony a následně kondenzační reakci v kapalném amoniaku za vzniku požadovaného opticky aktivního derivátu imidazolu (Schéma 1)<sup>1</sup>.

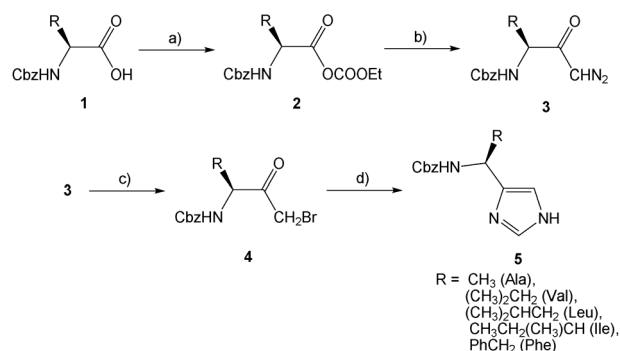


Schéma 1. a) ClCO<sub>2</sub>Et/Et<sub>3</sub>N/Et<sub>2</sub>O/THF/-25°C/30min; b) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O/-10°C/3h; c) HBr/AcOH/20°C/1h; d) formamidine acetate/NH<sub>3</sub> (1)/23 bar/70°C/20h.

Tento projekt je podporován GA ČR (203/07/P013).

## LITERATURA

1. Marek A., Kulhánek J., Ludwig M., Bureš F.: *Molecules* 12, 1183 (2007).

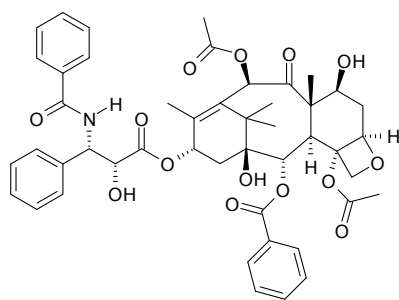
## PACLITAXEL, IZOLACE NEBO SYNTÉZA

## LADISLAV CVAK, MARTIN VALÍK a TOMÁŠ HOLAS

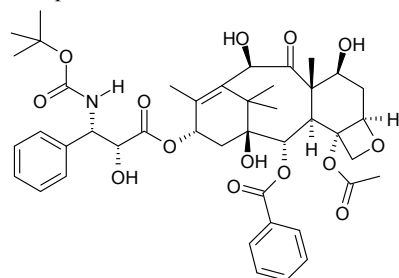
TEVA Opava, Ostravská 29, 747 70 Opava Komárov  
ladislav\_cvak @ivax-cz.com, martin\_valik @ivax-cz.com,  
tomas\_holas @ivax-cz.com

Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>), diterpenoid izolovaný původně z kůry pacifického tisů (*Taxus brevifolia*) a jeho semisyntetický analog docetaxel (Taxoter<sup>®</sup>) jsou dnes nejuspěšnější léky proti rakovině.

Rychlejšímu a masovějšímu uvedení do terapeutické praxe bránil na začátku devadesátých let nedostatek substance – hovořilo se dokonce o tazolové krizi. Potřeba substance stimulovala vědecké kolektivy na celém světě k hledání zdrojů. Zkoumaly se jiné přírodní zdroje paclitaxelu, zejména pak jiné druhy rodu *Taxus* a bylo zjištěno, že paclitaxel lze izolovat i z jiného materiálu než je kůra pacifického tisů. Pracovalo se na parciální syntéze z jiných přírodních taxanů, zejména z relativně hojného baccatinu III.

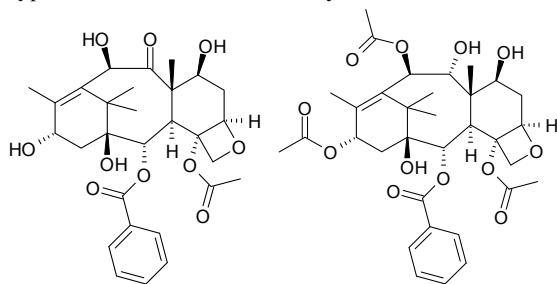


paclitaxel



docetaxel

Velmi intenzivně se pracovalo na produkci paclitaxelu a jiných taxanů v tkáňových kulturách. Zjistilo se, že paclitaxel produkují houby rostoucí na tisu a zkoušela se fermentační produkce paclitaxelu pomocí těchto hub. No a konečně byla vypracována celá řada totálních syntéz.



10-deacetylbaccatin III

13-acetyl-9-dihydrobaccatin III

Ze všech uvedených možností jsou dnes pro průmyslovou výrobu k dispozici dvě: Izolace z jehličí různých druhů tisu (*Taxus media*, *Taxus canadensis*, *Taxus wallichiana*) a parciální syntéza z některých přírodních taxanů, zejména z baccatinu III, 10-deacetylbaccatinu III a z 13-acetyl-9-dihydrobaccatinu III. Izolace z fermentační půdy získané kultivací určitých kmenů rodu *Taxus* byla rovněž vyřešena a čeká na povolení výroby. Lze tedy konstatovat, že nedostatek paclitaxelu už nehrozí a bylo dosaženo standardního tržního stavu. Začala soutěž, kdo vyrobí a nabídne maximální kvalitu (paclitaxel obsahující více než 0,5 % nečistot je dnes už neprodejný) za minimální cenu.

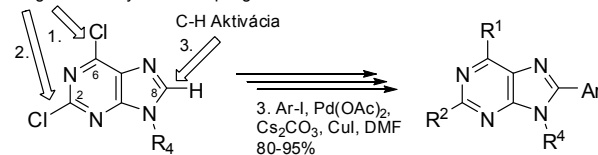
V přednášce budou diskutovány aspekty izolace paclitaxelu a jiných taxanů z jehličí *Taxus canadensis* a využití oněch jiných taxanů pro parciální syntézu paclitaxelu a docetaxelu. Přitom budou prezentovány vlastní zkušenosti, protože v závodě TEVA v Opavě paclitaxel vyrábíme.

## SYNTEZA MODIFIKOVANÝCH PURÍNŮ POMOCÍ PŘÍAMÝCH C-H ARYLACÍ

**IGOR ČERŇA a MICHAL HOCEK\***

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Gilead Sciences & IOCB Research Center, Flenningovo 2, 166 10 Praha 6  
cerigo@uochb.cas.cz, hocek@uochb.cas.cz

Regioselektivny cross-coupling



2,6,9-Tri- a 2,6,8,9-tetrasubstituované puríny sa vyznačujú širokým spektrom biologických aktivít<sup>1</sup>, napr. inhibícia kináz alebo polymerizácie tubulínu, antagonistický efekt k receptoru, atď. Cross-coupling reakcie dihalogén-purínov s rozličným množstvom organokovu majú regioselektivny priebeh. Na druhej strane, cross-couplingy trihalogénpurínov sú málo regioselektivne výsledkom čoho je zmes izomérov<sup>2</sup>. V snahe pripraviť 2,6,8-trisubstituované puríny sme sa rozhodli skombinovať dva regioselektivne cross-coupling reakcie a jednu C-H aktiváciu. Priama C-H arylácia purínov v polohe 8 rôznymi aryljodidmi bola dosiahnutá<sup>3</sup> použitím Pd katalýzy v prítomnosti CuI a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Metodika je univerzálna a efektívna a bola aplikovaná pri postupnej regioselektivnej syntéze 2,6,8-trisubstituovaných purínov nesúcich tri rôzne C-substituenty.

Tento projekt bol podporený: Centrum chemické genetiky LC06077 a Gilead Sciences.

### LITERATÚRA

1. Legraverend M., Grierson D.S.: *Bioorg. Med. Chem.* 14, 3987 (2006).
2. Hocek M., Pohl R.: *Synthesis* 17, 2869 (2004).
3. Čerňa I., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: *Org. Lett.* 8, 5389 (2006).

### VYUŽITÍ ZÁSTUPNÉ NUKLEOFILNÍ SUBSTITUCE (VNS) V SYNTÉZE 3,5-DISUBSTITUOVANÝCH INDOLŮ

**JOSEF ČERNÝ<sup>a</sup> a STANISLAV RÁDL<sup>b</sup>**

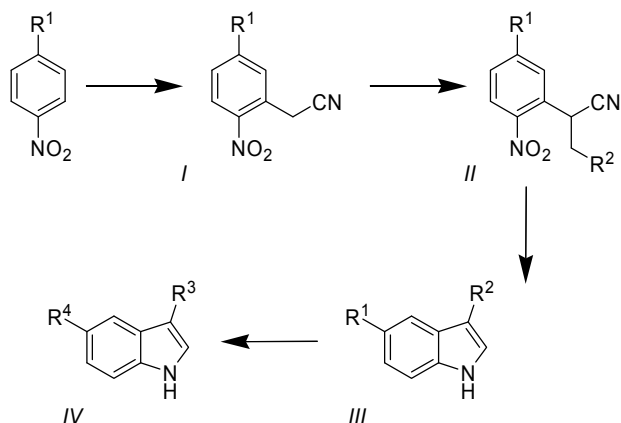
ZENTIVA a.s., Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha 10  
josef.cerny@zentiva.cz, stanislav.rادل@zentiva.cz

Pro řadu biologicky aktivních látek je společným rysem 3,5-disubstituovaný indolový skelet. Typickými představiteli těchto látek jsou antimigrenika ze skupiny triptanů a hormon melatonin.



Naším záměrem bylo vyvinutí syntetické cesty vedoucí k přípravě různých 3,5-disubstituovaných indolů. Některé z těchto látek jsou citlivé k reakčním podmínkám a jejich příprava nejběžnějším způsobem, pomocí Fisherovy indolové syntézy, poskytuje často velice nízké výtěžky.

Prvním krokem našeho postupu bylo využití zástupné nukleofilní substituce (VNS)<sup>1</sup> pro přípravu substituovaných acetonitrilových derivátů **I**. Následujícími kroky byla alkylace<sup>2</sup> za vzniku látek **II** a cyklizační reakce<sup>2</sup> za vzniku 3,5-disubstituovaného indolového skeletu **III**. Konečným krokem byla derivatizace látek **III** za vzniku požadovaných produktů **IV** (cit.<sup>3</sup>).



Práce byla podpořena z grantu ministerstva průmyslu a obchodu ČR FI-IM/073.

#### LITERATURA

1. Makosza M., Danikiewicz W., Wojciechowski K.: *Liebigs Ann. Chem.* 1988, 203.
2. Macor, J. E.; Werner J. M.: *Heterocycles* 35, 349 (1993).
3. Revial G., Jabin I., Lim S., Pfau M.: *J. Org. Chem.* 67, 2252 (2002).

#### BIFUNCTIONAL HETEROGENEOUS CATALYSTS FOR HECK REACTION

**JAN DEMEL<sup>a,b</sup>, SANG-EON PARK<sup>c</sup>, JIŘÍ ČEJKA<sup>b</sup>, and PETR ŠTĚPNIČKA<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Charles University, Fac. Nat. Sci., Dept Inorg. Chem., Hlavova 2030, 128 40 Prague 2; <sup>b</sup> Heyrovský Institute of Physical Chemistry, AS CR, v. v. i., Dolejškova 3, 182 23 Prague 8, Czech Republic; <sup>c</sup> Department of Chemistry, Inha University, Incheon 402-751, Republic of Korea; demel1@natur.cuni.cz

Cross-coupling reactions have attracted considerable attention for their wide applicability in organic synthesis. One of the most frequently utilized is the Heck reaction, which affords substitute alkenes. It requires a metal catalyst (typically palladium compound) and a base that binds the acid

byproducts. In a typical setup an external base such as inorganic salts or trialkyl amines are added to reaction mixture.

In order to prepare heterogeneous catalysts that combine both basic sites and palladium active centers, Corma *et al.* prepared Cs<sup>+</sup>-exchanged zeolites and modified those supports with PdCl<sub>2</sub>. Such catalysts proved to be active in Heck and Suzuki reactions but large amounts of the catalyst were needed to achieve satisfactory conversions<sup>1</sup>.

We have recently prepared two types of bifunctional heterogeneous catalysts that combine catalytically active palladium with basic centers. For the first type of our catalysts, we have prepared basic supports by alkali ion-exchange of Al-containing mesoporous molecular sieve (Al)MCM-41. Subsequently, the supports were modified by deposition of chemically generated palladium nanoparticles. The resulting catalysts were active in the reaction of bromobenzene with butyl acrylate to yield butyl cinnamate even without external base. However, the highest achieved conversion was 35% after 10 h of microwave irradiation. Therefore we have prepared another series of mesoporous molecular sieves modified by pendant amino groups and treated those materials with palladium(II) acetate. Thus prepared catalysts showed particularly high activity when combined with sodium acetate as an external base. In the absence of the external base, however, the *N*-[2-(diethylamino)ethyl]-3-aminopropyl groups acted as both the base and the support for palladium species yielding 14% of the coupling product after 30 minutes<sup>2</sup>.

This work was financially supported by the Grant Agency of the Czech Republic (grant no. 104/05/0192) and is a part of the research project supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (project no. LC06070).

#### LITERATURA

1. Corma A., García H., Leyva A., Primo A.: *Appl. Catal. A* 247, 41 (2003).
2. Demel J., Čejka J., Štěpnička P.: *J. Mol. Catal. A: Chem.* 274, 127 (2007). (b) Demel J., Park S.-E., Čejka J., Štěpnička P.: submitted for publication.

#### PŘÍPRAVA NANOSTRUKTURNÍHO KŘEMÍKU A JEHO FUNKCIONALIZACE LÁTKAMI S MOLEKULÁRNÍM ROZPOZNÁVÁNÍM.

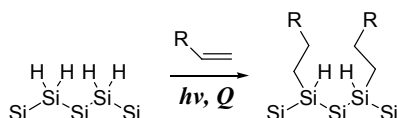
**JURAJ DIAN<sup>a</sup>, IVAN JELÍNEK<sup>b</sup> a JINDŘICH JINDŘICH<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> Univerzita Karlova v Praze, MFF, Katedra chemické fyziky a optiky, Ke Karlovu 3, 121 16 Praha 2; <sup>b</sup> Univerzita Karlova v Praze, PřF, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2 dian@karlov.mff.cuni.cz; ijelinek@natur.cuni.cz

Porézní křemík připravený elektrochemickým leptáním ve vhodném roztoku obsahujícím F<sup>-</sup> ionty vykazuje řadu neobvyklých fyzikálních a chemických vlastností, které jsou důsledkem přítomnosti nanostrukturálních útvarů<sup>1</sup>. Velký specifický povrch tohoto materiálu je příčinou velmi silné závislosti fyzikálních vlastností na přítomnosti chemických

látek, díky které našel porézní křemík uplatnění jako senzor chemických látek. Pro zlepšení dlouhodobé stability a selektivity senzorové odezvy je žádoucí funkcionalizovat povrch porézního křemíku látkami s vhodnými rozpoznávacími vlastnostmi.

Makroporézní křemík byl připraven elektrochemickým leptáním krystalického křemíku ve směsi HF a ethanolu. Povrch porézního křemíku byl poté funkcionalizován různými látkami s terminální dvojnou vazbou pomocí hydrosilylačních reakcí<sup>2</sup>, při kterých dochází k nahrazení Si-H vazeb vazbami Si-C (Schema 1). Bylo testováno navazování, sledován výtěžek reakce pro různé reakční podmínky a pro různá výchozí činidla s terminální dvojnou vazbou – lineární alkeny, lineární alifatické aminy, estery lineárních nenasycených karboxylových kyselin, a rovněž porfyriny a cyklodextriny s vhodným raménkem.



Schema 1. Princip hydrosilylační reakce povrchu porézního křemíku

Závislost morfologie povrchu na podmínkách přípravy a výtěžek hydrosilylačních reakcí povrchu porézního křemíku pro různé typy činidel jsou diskutovány v souvislosti se sterickými možnostmi porézní struktury, typem vazeb na povrchu porézního křemíku a chemickou povahou látek použitých pro funkcionalizaci.

Autoři děkují za finanční podporu projektu grantovým agenturám GAČR (203/06/0786) a ministerstvu školství (MSM 0021 620 835).

#### LITERATURA

1. Canham L.T.: Appl. Phys. Lett. 57, 1046 (1990).
2. Buriak J.M.: Chem. Commun. 1999, 1051.

#### VÝVOJ POTENCIÁLNÍCH ANTITUBERKULOTIK ODVOZENÝCH OD PYRAZINU NA FARMACEUTICKÉ FAKULTĚ V LETECH 1997 - 2007

**MARTIN DOLEŽAL<sup>a</sup>, VERONIKA OPLETALOVÁ<sup>a</sup> a DIANA KEŠETOVICHOVÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203; 500 05 Hradec Králové  
Martin.Dolezal@faf.cuni.cz

Na přelomu 20. a 21. století se terapie tuberkulózy ocitla opět v krizi. V roce 2005 zemřely na tuberkulózu tři miliony lidí, tedy více než na vrcholu epidemie v 19. století, kdy nebyla k dispozici moderní antibiotika a chemoterapeutika. Během studia potenciálních antimykobakteriálních látek bylo na našem pracovišti připraveno několik sérií účinných látek. Připravené

sloučeniny byly zkoušeny na antimykobakteriální aktivitu v rámci programu vyhledávání nových antituberkulotik Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF - součást NIAID/NIH).

V rámci této spolupráce bylo z našeho pracoviště odesláno na testování antimykobakteriální aktivity do laboratoří Southern Research Institute (Frederick, USA) do konce června 2006 již 860 nově připravených látek, většina z nich odvozených od pyrazinu. Průběžné výsledky potvrzují velmi zajímavou aktivitu u řady derivátů. U sloučenin je studován vztah mezi strukturou, lipofilitou (vypočteným log P) a zkoumanými biologickými vlastnostmi. Cílem této přednášky je prezentace nejučinnějších skupin či látek.

Studie byla vypracována za podpory MŠM ČR (Výzkumný záměr č. MSM0021620822). Antimykobakteriální hodnocení látek provedl Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF) v rámci výzkumného a vývojového projektu U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

#### LITERATURA

1. Doležal M., Miletín M., Kuneš J., Kráľová K.: Molecules 7, 363 (2002).
2. Krinková J., Doležal M., Hartl J., Pour M., Buchta V.: Farmaco 57, 71 (2002).
3. Doležal M., Jampílek J., Osička Z., Kuneš J., Buchta V., Vichová P.: Farmaco 58, 1105 (2003).
4. Opletalová V., Pour M., Kuneš J., Buchta V., Silva L., Kráľová K., Meltrová D., Peterka M., Posledníková M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 71, 44 (2006).
5. Doležal M., Palek L., Vinšová J., Buchta V., Jampílek J., Kráľová K.: Molecules 11, 242 (2006).
6. Jampílek J., Doležal M., Palek L., Buchta V.: Med. Chem. 3, 277 (2007).
7. Doležal M., Čmedlová P., Palek L., Vinšová J., Kuneš J., Buchta V., Jampílek J., Kráľová K.: Eur. J. Med. Chem. 42, v tisku (2007); doi:10.1016/j.ejmech.2007.07.013.

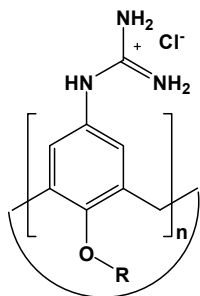
#### SYNTHESIS AND PROPERTIES OF WATER SOLUBLE CALIX[n]ARENE GUANIDINIUM DERIVATIVES

**MIROSLAV DUDIČ<sup>\*</sup>, FRANCESCO SANSONE, GAETANO DONOFRIO, ALESSANDRO CASNATI, ROCCO UNGARO, MARTA KOPACZYNSKA<sup>§</sup>, and JÜRGEN FÜHRHOP<sup>§</sup>**

Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Università degli Studi di Parma, Parco Area delle Scienze 17/A, 43100 Parma, Italy; <sup>§</sup>Fachbereich Chemie, Pharmazie, Biologie, Freie Universität, Takustrasse 3, Berlin, Germany  
miroslav.dudic@centrum.cz

Since calix[n]arenes are well known cavity containing compounds which can be easily functionalised both at the upper rim and the lower rim, they have attracted attention of many organic and bioorganic chemists.

With the aim of obtaining water soluble systems which, eventually, could be used in molecular recognition and *self*-assembly we synthesised and investigated several new cationic calix[n]arene ( $n = 4, 6, 8$ ) derivatives having guanidinium groups at the upper rim and alkyl chains with a different length, at the lower rim. The synthesis started with the *ipso*-nitration ( $\text{NaNO}_3/\text{CF}_3\text{COOH}$ ) of *p*-*tert*-butylcalix[n]arene. The nitro groups were reduced to amino and condensed with di-Boc-thiourea using different condition (mercury chloride, 2-chloro-1-methyl pyridinium iodide). The guanidinium groups were then deprotected by means of HCl in 1,4-dioxane.



We found that all prepared cationic derivatives are very well soluble either in water or in water containing small amount of organic solvent. The limiting solubility in water was determined by means of UV-vis spectroscopy and found to be in the range  $4 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . A linear dependence of the absorbance on the concentration of the macrocycle was observed which, together with the clear and sharp peaks in the  $^1\text{H}$  NMR spectra in water, rules out the formation of micellar aggregates, in the investigated concentration range.<sup>1</sup>

The calix[n]arene guanidinium derivatives are able to bind plasmid DNA at 10-100  $\mu\text{M}$ , and some of them perform cell transfection.

We have also investigated the interaction of these cationic derivatives with anionic porphyrins by means of AFM. We found that *p*-guanidiniumcalix[n]arenes alone or in the presence of DNA form different kind of aggregates.

*This work was partially supported by M.I.U.R. (Supramolecular Device Project, COFIN 2003) and by EU (CARBONA, HPRN-CT-2002-00190). The authors thank the Centro Interdipartimentale Misura di Parma University for NMR and MS facilities.*

#### REFERENCES

1. Dudič M., Colombo A., Sansone F., Casnati A., Donofrio G., Ungaro R.: *Tetrahedron* 21, 11613 (2005).
2. Kopaczynska M., Wang T., Schulz A., Dudic M., Casnati A., Sansone F., Ungaro R., Fuhrhop J.H.: *Langmuir* 60, 8460 (2004).
3. Sansone F., Dudic M., Donofrio G., Rivetti C., Baldini L., Casnati A., Cellai S., Ungaro R.: *J. Am. Chem. Soc.* 128, 14528 (2006).

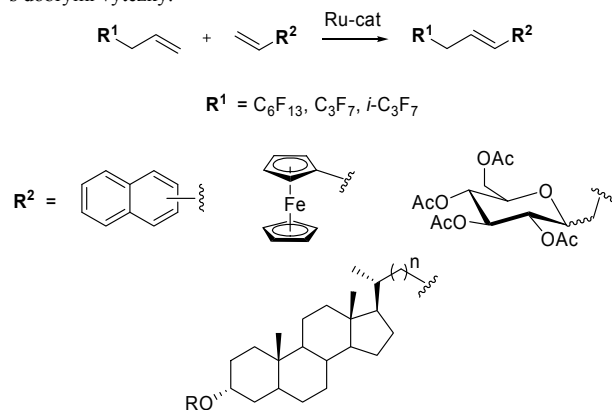
## PERFLUORALKYLACE POMOCÍ CROSS-METATHEZE ALKENŮ

**BARBARA EIGNEROVÁ<sup>a,b</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PŘF Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
kotora@natur.cuni.cz

Sloučeniny s jednou či více molekulami fluoru vykazují zajímavé biologické aktivity a nalezly široké uplatnění především ve farmaceutickém průmyslu<sup>1</sup>. Cílem našeho projektu je vypracovat flexibilní metodiku, která by umožnila zavedení perfluoralkylového řetězce do různých strukturálních typů molekul za mírných podmínek. Jednou z možností je rutheniem katalyzovaná cross-metatheze alkenů<sup>2</sup>.

Naše práce je založena na metathezi snadno dostupných 3-(perfluoralkyl)propenů s terminálními alkeny katalyzované komplexy ruthenia. Touto metodou se podařilo syntetizovat celou řadu sloučenin nesoucích různé perfluoralkylové řetězce, např. areny, metalloceny, steroidy a sacharidy. Reakce probíhala za mírných podmínek převážně s dobrými výtěžky.



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

#### LITERATURA

1. Isanbor C., O'Hagan D.: *J. Fluorine Chem.* 127, 303 (2006).
2. Imhof S., Randl S., Bleichert S.: *Chem. Commun.* 2001, 1692.

## SYNTEZA A VYUŽITÍ SULFANYLDERIVÁTŮ CALIX[4]ARENU V SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII

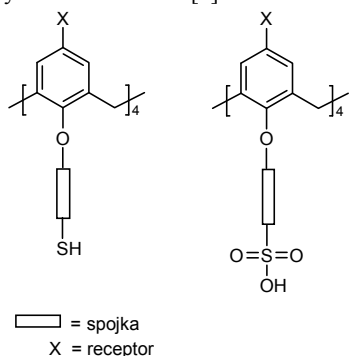
**KAROLÍNA FLÍDROVÁ, MICHAL HIML a PAVEL LHOTÁK**

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

Sulfanylovou skupinu lze v supramolekulární chemii využít mnoha různými způsoby. Jedním z nich je tvorba SAM (self-assembled monolayers) na povrchu zlata, kdy dolní okraj

calix[4]arenu je substituován dlouhým alkylovým řetězcem zakončeným –SH skupinou a horní okraj vhodným receptorem, zajišťujícím funkčnost SAM. Podobné deriváty by také mohly být použity pro tvorbu inter- a intramolekulárních disulfidů, které by mohly mít zajímavé komplexační vlastnosti.

Dalším možným využitím je oxidace –SH skupiny na sulfonovou kyselinu, což by mohla být cesta k užitečným vodorozpustným derivátům calix[4]arenu.



Společným krokem syntézy těchto různorodých derivátů je radikálová adice thiooctové kyseliny na dvojnou vazbu a následná hydrolyza vzniklého thioesteru.

#### LITERATURA

1. Iwamoto K., Araki K., Shinkai S.: J. Org. Chem. 56, 4955 (1991).
2. Nicolaou K.C., Cho S.Y., Hughes R., Winssinger N., Smethurst C., Labischinski H., Endermann R.: Chem. Eur. J. 7, 3798 (2001)

#### MOŽNOSTI ODSTRANĚNÍ ZBYTKOVÝCH KONCENTRACÍ IBUPROFENU Z POVRCHOVÝCH VOD METODOU FYTOEXTRAKCE

**VĚRA HABARTOVÁ, STANISLAV SMRČEK, ŠÁRKA PŠONDROVÁ, MARTIN ŠTÍCHA a LENKA NESPĚŠNÁ**

Univerzita Karlova v Praze, PŘF, Katedra organické a jaderné chemie, Albertov 6, 128 43 Praha  
 smrcek@natur.cuni.cz, verahabartova@centrum.cz

Vstup farmak a jejich metabolitů do životního prostředí je v současné době aktuálním problémem jak z hlediska detekce těchto látek a jejich metabolitů v povrchových vodách, tak i z hlediska jejich odstranění a vstupu do potravních řetězců. Ve vyspělých zemích je v povrchových vodách běžně identifikována řada farmak a jejich metabolitů, které jsou močí vylučovány do komunálních odpadních vod, a které nejsou v dostatečné míře odstraňovány v čistírnách odpadních vod. Vzhledem k jejich možné další fyziologické aktivitě (endokrinní dysharmonizátory) je studium osudu a možnosti odstraňování těchto látek prioritní záležitostí.

Ibuprofen (2-(4-isobutylfenyl)-propionová kyselina, nesteroidní protizánětlivá látka, analgetikum a antipyretikum) je třetím nejoblíbenějším farmakem ve světovém měřítku. Jeho

celková produkce je několik kilotun a prodej není vázán na lékařský předpis. Látka se vylučuje močí v nezměněném stavu ze 70-80 % terapeutické dávky a stejně jako její metabolity (karboxyibuprofen, hydroxyibuprofen a karboxyhydratropová kyselina) vykazují vysokou mobilitu v ekosystému<sup>1,2</sup>.

V práci byla studována možnost stanovení nízkých koncentrací ibuprofenu ve vodných roztocích a možnosti jeho fytoextrakce z důvodů možného použití jako extrakční agens a měřítka kontaminace potravních řetězců. Pro analytické stanovení byla použita metoda GC/MS spojená s prekoncentrací SPE a derivatizací diazomethanem. Výtěžnost prekoncentrační metody dosáhla po optimalizaci téměř 96 %, mez detekce při GC/MS měření byla 86 ng/l, mez stanovitelnosti 259 ng/l.

Fytoextrakční experimenty byly provedeny s rostlinnými druhy *Amaranthus caudatus*, *Vicia faba* a *Carthamus tinctorius* ve sterilní *in vitro* kultuře celých rostlin v oblasti koncentrací studované látky 5-20 mg/l ibuprofenu. Kultura amarantu vykazovala pokles koncentrace na 5-37 % vstupní hodnoty během pětidenní kultivace a extrakční účinnost 0,32 mg ibuprofenu/g čerstvé hmotnosti rostliny. *Vicia faba* snížila koncentraci studované látky o 97 % během šestidenní kultivace a inkorporovala 0,6 mg ibuprofenu na 1 gram čerstvé hmotnosti *Carthamus sp.* snížil vstupní koncentraci průměrně na 8 % výchozí hodnoty při záchytu 4,7 mg ibuprofenu na 1g rostlinné tkáně. Z biologického materiálu byly získány extrakty pro stanovení extrahovatelných residuů a rostlinných metabolitů.

*Tato práce je součástí grantového projektu COST 859.*

#### LITERATURA

1. Buser H.R., Poiger T., Meuller M.D.: Environ. Sci. Technol. 33, 2529 (1999).
2. Antonic J., Heath E.: Anal. Bioanal. Chem. 387, 1337 (2007).

#### PŘÍPRAVA A REAKTIVITA HETEROCYKLIČKÝCH SLOUČENIN OBSAHUJÍCÍCH DUSÍK A SÍRU

**JÍŘÍ HANUSEK**

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

V rámci systematického výzkumu na Katedře organické chemie jsem se v letech 1997-2007 zabýval studiem vzniku, stability a reaktivity několika typů pěti a šestičlenných heterocyklických sloučenin, jejichž společným znakem byla přítomnost atomu dusíku nebo síry. Jednalo se především o deriváty chinazolinu<sup>1-5</sup>, thiazolu<sup>6-8</sup>, imidazolu<sup>9-13</sup> a dithiazolu<sup>14,15</sup>. Při studiu vzniku a reaktivity těchto heterocyklů byl kladen důraz zejména na detailní porozumění mechanismu těchto dějů, protože na základě jejich znalostí lze často optimalizovat podmínky přípravy jak z hlediska použitých výchozích látek a vzniku nežádoucích vedlejších produktů, tak i z hlediska reakčního času. V neposlední řadě byl kladen důraz též na praktickou upotřebitelnost připravených sloučenin.

V poslední době jsem se ve spolupráci s Department of Chemical and Biological Sciences, University of Huddersfield intenzivně věnoval studiu reaktivity derivátů 1,2,4-dithiazolu s P(III) sloučeninami. Motivací tohoto výzkumu bylo prozkoumat mechanismus přenosu atomu síry z 1,2,4-dithiazolového kruhu na atom fosforu. Tato reakce má praktický význam při syntéze modifikovaných oligonukletidů<sup>16</sup> nacházejících uplatnění v oblasti medicíny. Kromě studia detailního mechanismu bylo nutné identifikovat i vedlejší produkty této reakce, protože v tomto směru byly v literatuře nalezeny pouze rozporuplné informace.

Nejprve byla studována sulfurizace fosfinů a fosfitů 3-amino-1,2,4-dithiazol-5-thionem (xanthan hydridem), který je pro sulfurizaci komerčně používán. Bylo zjištěno, že během reakce vzniká<sup>14</sup> vysoce reaktivní thiokarbamoylisothiokyanát a nikoliv v literatuře navrhovaný kyanamid a sirouhlík (Schéma 1). Přítomnost reaktivního thiokarbamoylisothiokyanátu může při syntéze polyfunkčních sloučenin, jakými jsou i oligonukleotidy, způsobovat komplikace.

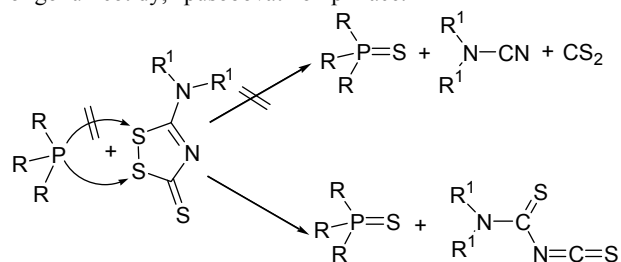


Schéma 1.

Detailním studiem kinetiky a mechanismu<sup>15</sup> bylo zjištěno, že přenos atomu síry na fosfor je velmi rychlý (bimolekulární rychlostní konstanty této reakce se pohybují v rozmezí  $2 \cdot 10^2 - 6 \cdot 10^4 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ) a reakce probíhá přes reaktivní intermediát vznikající atakem atomu fosforu na síru S-1 (Schéma 2).

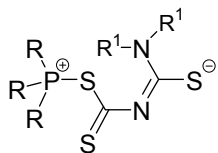


Schéma 2.

Vysoké negativní hodnoty aktivačních entropií spolu se skutečností, že rychlost reakce jen málo závisí na rozpouštědle ukazují, že rychlost určujícím krokem je vznik intermediátu uvedeného ve Schématu 2.

V současnosti<sup>17</sup> jsou studovány další deriváty 1,2,4-dithiazolu, lišící se substitucí v poloze 3- resp. 5-. Konkrétně se jedná o 3-ethoxy-1,2,4-dithiazol-5-on, 3-methyl-1,2,4-dithiazol-5-on, 3-subst.fenyl-1,2,4-dithiazol-5-ony, 3-subst.fenyl-1,2,4-dithiazol-5-thiony a 1,2,4-dithiazol-3,5-diony. První výsledky ukazují dramatickou závislost rychlostí sulfurizace na substituci 1,2,4-dithiazolového skeletu.

Práce byla finančně podpořena Výzkumným záměrem MŠMT č. MSM 00162 75 01.

## LITERATURA

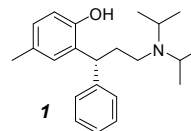
- Hanusek J., Hejtmánková L., Kubíčková L., Sedlák M.: *Molecules* 6, 323 (2001).
- Hanusek J., Sedlák M., Šimůnek P., Štěrbá V.: *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1855.
- Hanusek J., Sedlák M., Keder R., Štěrbá V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 69, 2212 (2004).
- Hanusek J., Sedlák M., Jansa P., Štěrbá V.: *J. Phys. Org. Chem.* 19, 61 (2006).
- Hanusek J., Rosa P., Drabina P., Sedlák M.: *J. Heterocycl. Chem.* 43, 1281 (2006).
- Sedlák M., Hanusek J., Holčapek M., Štěrbá V.: *J. Phys. Org. Chem.* 14, 187 (2001).
- Sedlák M., Hanusek J., Hejtmánková L., Kašparová P.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 1204 (2003).
- Hanusek J., Hejtmánková L., Štěrbá V., Sedlák M.: *Org. Biomol. Chem.* 2, 1756 (2004).
- Sedlák M., Hanusek J., Bína R., Kaválek J., Macháček V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 1629 (1999).
- Sedlák M., Drabina P., Císařová I., Růžička A., Hanusek J., Macháček V.: *Tetrahedron Lett.* 45, 7723 (2004).
- Sedlák M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Císařová I., Růžička A.: *J. Organomet. Chem.* 691, 2623 (2006).
- Drabina P., Hanusek J., Jirásko R., Sedlák M.: *Trans. Metal Chem.* 31, 1052 (2006).
- Hanusek J., Verner J., Potáček M.: *Heterocycles* 71, 903 (2007).
- Hanusek J., Russel M. A., Laws A. P., Page M. I.: *Tetrahedron Lett.* 48, 417 (2007).
- Hanusek J., Russell M. A., Laws A. P., Jansa P., Atherton J. H., Fettes K., Page M. I.: *Org. Biomol. Chem.* 5, 478 (2007).
- Tang J.-Y., Han Z., Tang J. X., Zhang Z.: *Org. Proc. Res. Dev.* 4, 194 (2000).
- Hanusek J.: doposud nepublikováno.

### NOVÉ METODY PŘÍPRAVY ANTAGONISTY MUSCARINOVÝCH RECEPTORŮ, (R)-(+)-TOLTERODINU

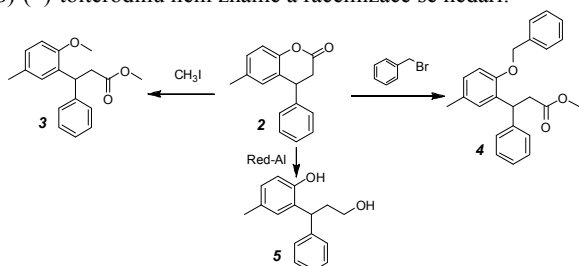
**LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ, PETR LUSTIG a LUDEK RIDVAN**

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

(R)-(+)-Tolterodin (**1**) je nový vysoce účinný antagonist muscarinových receptorů. Je využíván k léčbě urgentní urinární inkontinence a nemocí spjatých s hyperaktivitou močového měchýře<sup>1</sup>.



Do současné doby byla publikována řada syntetických cest přípravy API. Základní postup je spolu s látkovou ochranou uveden v patentové literatuře<sup>2</sup>. Nejčastěji používanou surovinou v přípravě tolterodinu je 3,4-dihydro-6-methyl-2*H*-benzopyran-2-on (**2**). Laktonový kruh je otvírán methyljodidem za vzniku methyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropionátu (**3**). Požadovaný optický izomer je touto cestou připraven až v posledním reakčním stupni štěpením racemického tolterodinu kyselinou L-vinnou přičemž využití (*S*)-(-)-tolterodinu není známo a racemizace se nedaří.



Zjistili jsme, že otevření laktonového cyklu je s výhodou možno provést také benzylbromidem za vzniku methyl-3-(2-benzyloxy-5-methylfenyl)-3-fenylpropionátu (**4**) (Schéma). V následujícím stupni lze připravený racemický ester převést alkalickou hydrolyzou na kyselinu a tu štěpit chirálním aminem, například (*R*)-(+)-1-fenylethylaminem. Krystalizací amonné soli se tak připraví meziprodukt s požadovanou enantiomerní strukturou v požadované kvalitě již na počátku syntetické cesty. Methoxyderivát **3** nemá požadovanou krystalizační schopnost.

Další možností je reduktivní otevření laktonu **2** za vzniku 3-(2-hydroxy-5-methyl)-3-fenylpropanolu (**5**) (Schéma). Obě hydroxyskupiny lze v jednom reakčním stupni tosylovat, ale pouze jedna z nich, umístěná na propanovém řetězci, podléhá S<sub>N</sub>2 substituční reakci s diisopropylaminem. Tak dojde k podstatnému zkrácení a zjednodušení reakční cesty k cílové molekule racemického tolterodinu.

#### LITERATURA

- Andersson P.A., Schink H.E. and Österlund K.: *J. Org. Chem.*, **63**, 8067 (1998).
- Jönsson N.A., Sparf B.A., Mikiver L., Moses P., Nilvebrant L., Glas G.: EP 0325571 (1989); *Chem. Abstr.* **112**, 55211 (1991).

#### CROSS-COUPLOINGOVÁ REAKCE ORGANOSIRNÝCH LÁTEK. STUDIUM KATALÝZY TRANZITNÍMI KOVY ZA AEROBNÍCH PODMÍNEK

JIŘÍ ŠROGL a ADAM HENKE

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

Na příkladu cross-couplingu thioesterů s organoboronovými kyselinami je studován proces, ve kterém je katalyzátor na bázi tranzitního kovu aktivován ze vznikající neaktivní

thiolátové formy oxidační cestou. Pozornost je věnována výběru a syntéze odstupující organosírné skupiny, která je v tomto procesu sama oxidována a umožňuje tak uvolnění kovového katalyzátoru v aktivní, redukované formě.

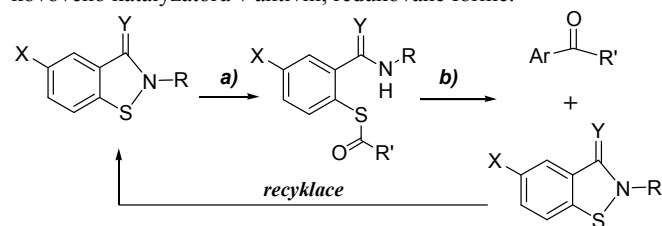


Schéma a) RCOOH, R<sup>3</sup>P, b) ArB(OH)<sub>2</sub>, kat. oxidant

Autoři děkují Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR v.v.i., za podporu tohoto projektu.

#### LITERATURA

- Oae S.: *Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism*, CRC Press, Inc., Boca Raton (1992).
- Liebeskind L.S., Srogl J.: *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 11260 (2000).
- Chaudhuri P., Verani C.N., Bill E., Bothe E., Weyhermueller T., Wiegardt K.: *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 2213 (2001)
- Barton D.H.R., Motherwell W.B., Simon E.S., Zard S.Z.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 337.

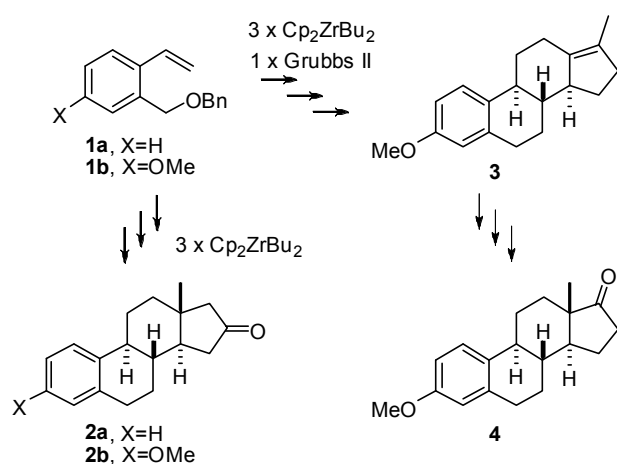
#### VYUŽITÍ ZIRKONOCENOVÉ CHEMIE V TOTÁLNÍ SYNTÉZE ESTRONU

PAVEL HERRMANN<sup>a,b</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
herrmann@uochb.cas.cz

Cílem našeho projektu je vyvinout flexibilní syntetickou metodu pro přípravu isoprenoidů. Naše strategie je založena na opakované cyklizaci α,ω-dienů za použití Cp<sub>2</sub>ZrBu<sub>2</sub> (dibutylzirkonocenu)<sup>1</sup> následované reakcemi s různými allylhalogenidy. Tímto způsobem byly připraveny estra-1,3,5(10)-trien-16-ony **2a** a **2b**<sup>2,3</sup>.

Pomocí stejné strategie byla vypracována formální totální syntéza (±)-estronu **4**. Zásadním problémem se ukázalo být vyřešení tvorby kruhu C a D. Kruh C se podařilo uzavřít pomocí zirkonocenové chemie. Její použití v případě kruhu D vedlo ke vzniku žádaného produktu pouze v zanedbatelném množství, převládá produkt konkurenční reakce. Tento problém se podařilo vyřešit přípravou alternativního intermediátu, který metathetickou reakcí poskytl známý intermediát **3**<sup>4</sup>. Syntetické a stereochemické aspekty těchto transformací budou diskutovány.



Projekt byl financován z Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M0508).

#### LITERATURA

1. Negishi E. in: *Comprehensive Organic Synthesis*; Eds Trost B. M., Paquette L. A., Vol. 5, 1163. Pergamon, 1991.
2. Herrmann P., Katora M., Buděšínský M., Šaman D., Císařová I.: *Org. Lett.* 8, 1315 (2006).
3. Herrmann P., Buděšínský M., Katora M.: *Chem. Lett.* 2007, in press.
4. Römer J., Steinbach J.: *J. Prakt. Chem.* 341, 574 (1999).

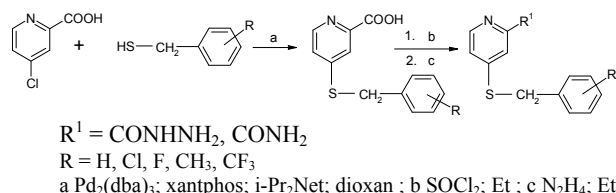
#### PŘÍPRAVA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA 4-BENZYLSULFANYLDERIVÁTŮ PYRIDIN-2-KARBOHYDRAZIDU A PYRIDIN-2-KARBOXAMIDU

**PETRA HERZIGOVÁ<sup>a</sup>, VĚRA KLIMEŠOVÁ<sup>a</sup>, KAREL PALÁT<sup>a</sup>, JOSEF MATYK<sup>a</sup> a JARMILA KAUSTOVÁ<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>UK v Praze, FarmF v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Národní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, ZÚ, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava  
jarmila.kaustova@zuova.cz; herzigovap@faf.cuni.cz

Stále se zhoršující celosvětový vývoj tuberkulózy nás motivuje k obměňování struktury látek, u kterých byla již dříve na našem pracovišti zjištěna antimykobakteriální aktivita<sup>1,2</sup>. Cílem prezentované práce je příprava dalších derivátů pyridinu s benzylsulfanylou skupinou. Nově byly připraveny pyridinkarbohydrazidy a pyridinkarboxamidy.

Sulfidy byly připraveny palladiem katalyzovaným cross-couplingem z 4-chlorpyridin-2-karboxylové kyseliny a na fenylu substituovaných fenylmethanthiolů<sup>3</sup>. Následovala konverze karboxylové funkce na esterovou a dále amidolýzou, resp. hydrazidolýzou byly připraveny požadované amidy, resp. hydrazidy.



Konečné produkty syntézy, tj. hydrazidy a amidy byly testovány v podmínkách *in vitro* proti kmenům *Mycobacterium tuberculosis* a potenciálně patogenním kmenům mykobakterií - *M. avium* a *M. kansasii*, v Šulově půdě mikrometodou pro stanovení minimální inhibiční koncentrace (MIC). V příspěvku budou řešeny vztahy mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou funkčních derivátů 4-benzylsulfanylpýridin-2-karboxylové kyseliny.

Problematika byla řešena za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822 a grantu GAUK 5680/B/2007.

#### LITERATURA

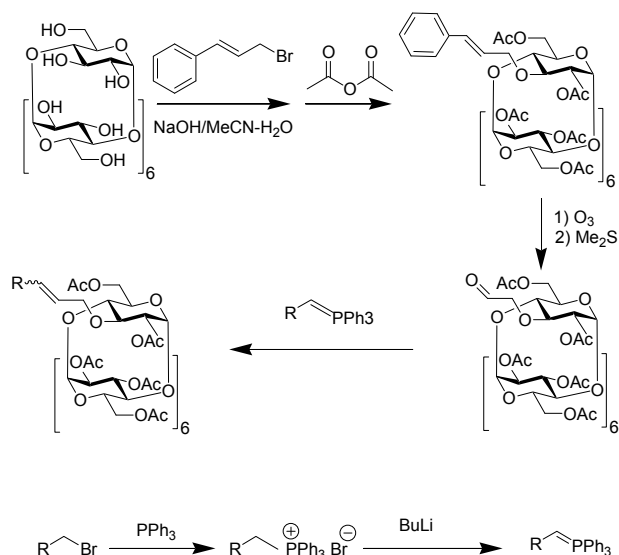
1. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Pour M., Kaustová J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 417 (1999).
2. Klimešová V., Palát K., Waisser K., Klimeš J.: *Int. J. Pharm.* 207, 1 (2000).
3. Itoh T., Mase T.: *Org. Lett.* 6, 4587 (2004).

#### VYUŽITÍ WITTIGOVY REAKCE PRO PŘÍPRAVU 3<sup>1</sup>-O-SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ β-CYKLODEXTRINU

**PETR HEZKÝ<sup>a</sup>, JINDŘICH JINDŘICH<sup>b</sup> a MICHAL KUSÁK<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10, Praha 6; <sup>b</sup>Katedra organické a jaderné chemie PřF Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2  
jindrich@natur.cuni.cz; hezky@uochb.cas.cz

Na základě již dříve popsaného postupu<sup>1</sup> pro regioselektivní monosubstituci β-cyklohextrinu v poloze 3<sup>1</sup>-O cinnamylbromidem byla vyvinuta obecně použitelná metodika pro derivatizaci β-cyklohextrinu v uvedené poloze. Cinnamylovou skupinu lze snadno ozonolýzou převést na skupinu formylmethylovou, a tu dále transformovat Wittigovou reakcí. Tímto způsobem je možné získat sérii příslušných alkenylových derivátů. Využití a aplikace uvedeného postupu budou diskutovány.



R:  $\beta$ -naftyl, CH<sub>2</sub>:CH-, NC-, NCCH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>COCO-, n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>:CH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COCO-, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, n-C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>-CH<sub>2</sub>-

Tato práce vznikla díky podpoře grantem: MSM 0021620857.

#### LITERATURA

- Jindrich J., Tišlerová I.: J. Org. Chem. 70, 9054 (2005).

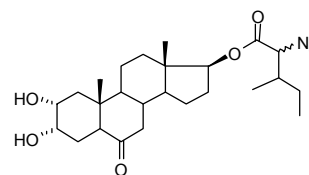
### SYNTHESIS OF ANDROSTANE ANALOGUES OF CASTASTERON WITH ESTER GROUP IN POSITION 17 $\beta$ DESIGNED BY MOLECULAR MODELING TECHNIQUES

JAROSLAVA HNILIČKOVÁ<sup>a</sup>, MIROSLAV ŠIŠA<sup>a</sup>, ISMAEL ZAMORA<sup>b</sup>, CARME BROSA<sup>b</sup>, and LADISLAV KOHOUT<sup>\*a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Prague 6, Czech Republic, <sup>b</sup> Dept Org. Chem. Biochem., Institut Químic de Sarrià, C.E.T.S., Universitat Ramon Llull, Via Augusta 390, 08017 Barcelona, Spain  
kohout@uochb.cas.cz; brosa@iqs.url.esa

Brassinosteroids<sup>1</sup> (BRs) are plant growth promoting substances that induce cell elongation, cell division, increase plant yields and especially decrease plant stress evoked such conditions as i.a. dryness, herbicidal or pesticide damage, salinity, dry or low temperature<sup>2</sup>. We described androstane types of brassinolide, either with 17 $\beta$  hydroxyl group<sup>3</sup> or with various ester groups in this position<sup>4</sup> that elicited high activity in the bean second internode bioassay (BSIB) but did not show almost any activity in rice lamina inclination test (RLIT). To explain this low activity we used computational modeling. On this basis we designed new structures that would have activity in RLIT. The calculated new structures, such as ester of  $\alpha$ -azido

acids of androstane derivative, e.g. have very good overlap of the ester side chain and brassinolide side chain.



This study was supported by projects Z4 055 0506 (IOCB) and IM06030 (MSMT).

#### REFERENCES

- Zullo M.A.T., Kohout L., de Azevedo M.B.M.: Plant Growth Regul. 39, 1 (2003).
- Sasse J.: *Physiological Actions of Brassinosteroids*, In *Brassinosteroids - Steroidal Plant Hormones* (Sakurai A., Yokota Y., Clouse S.D., ed.), Springer-Verlag, Berlin, p. 151-153 (2003).
- Kohout L., Kasal A., Chodounská H., Slavíková B., Hniličková J.: European patent No. 1 401 278 (28.9.2005).
- Strnad M, Kohout L.: Plant Growth Regul. 40, 39 (2003).

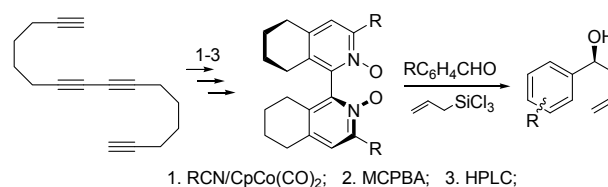
### PŘÍPRAVA C2 SYMETRICKÝCH BIPYRIDIN-*N,N'*-DIOXIDŮ A JEJICH VYUŽITÍ V ORGANOKATALÝZE

RADIM HRDINA<sup>a</sup>, IRENA VALTEROVÁ<sup>b</sup>, JANA HODÁČOVÁ<sup>b</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, přírodovědecká fakulta UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
radimhrdina@email.cz; kotora@natur.cuni.cz

Chirální bipyridiny a jejich deriváty se využívají jako organokatalyzátory v řadě enantioselektivních reakcích. Zde bychom chtěli prezentovat nový přístup k C2 symetrickým bipyridinům, a to [2+2+2] ko-cyklotrimerizaci nitrilů s hexadekatetraynem katalyzovanou CpCo(CO)<sub>2</sub> za ozařování mikrovlnami. Vzniklé látky byly oxidovány na bipyridin-*N,N'*-dioxidy a některé z nich byly rozděleny na enantiomery. Enantiomerně čisté bipyridin-*N,N'*-dioxidy (Lewisovské báze) byly testovány jako katalyzátory v allylaci aldehydů allyltrichlorsilanem (schéma 1). Reakce probíhaly s vysokou konverzí a dobrou enantioselektivitou. Byl studován vliv substituentu R bipyridin-*N,N'*-dioxidu na katalytickou aktivitu a enantioselektivitu, stejně jako vliv rozpouštědla.

Schéma 1



1. RCN/CpCo(CO)<sub>2</sub>; 2. MCPBA; 3. HPLC;

Tato práce vznikla za podpory Centra základního výzkumu



MŠMT (projekt č. LC06070, *Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů*) a GA ČR (projekt č. 203/05/0102).

## LITERATURA

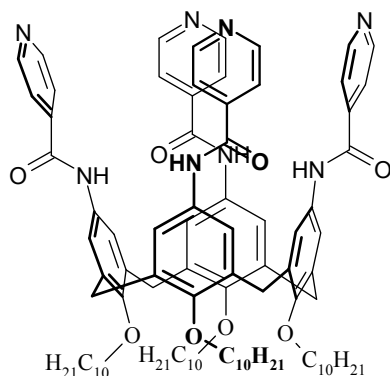
- Hrdina R., Stará I. G., Dufková L., Scott M., Císařová I., Katora M.: *Tetrahedron* 62, 968 (2006).
- Hrdina R., Kadlíčková A., Valterová I., Hodačová J., Katora M.: *Tetrahedron: Asymmetry* 17, 3185 (2006).
- Hrdina R., Valterová I., Hodačová J., Katora M.: *Adv. Synth. Catal.* 349, 822 (2007).

## NOVÉ DERIVÁTY CALIX[4]ARENŮ

## OLDŘICH HUDEČEK a PAVEL LHOTÁK

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

Zavedením vhodného substituentu (např. isonikotinoyl-amino skupiny) na horní okraj calix[4]arenu v konické konformaci lze připravit látky s možností tvorby vzájemných asociátů. Zkoumáno bylo především, na jakých faktorech závisí tvorba těchto supramolekulárních struktur a také jakými způsoby lze dané látky připravit. Hlavním cílem byla příprava takového derivátu, z jehož NMR spekter by bylo možné zjistit, jakým způsobem k tvorbě daných asociátů dochází.



Tento projekt je podporován Grantovou agenturou ČR (grant 104/07/1242) a MŠMT ČR (Centrum pro výzkum LC06070)

## LITERATURA

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

## HYDRAZONOVÉ DERIVÁTY NĚKTERÝCH ANTITUBERKULOTIK JAKO PROLÉČIVA A JEJICH STABILITA VE VODNÉM PROSTŘEDÍ

ALEŠ IMRAMOVSKÝ<sup>a,b</sup>, JARMILA VINŠOVÁ<sup>a</sup>  
a JUANA MONREAL FÉRRIZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>FarmF UK, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 00 Hradec Králové; <sup>b</sup>Univerzita Hradec Králové, Pedagogická fakulta, Katedra chemie, Náměstí Svobody 301, Hradec Králové  
ales.imramovsky@faf.cuni.cz

Neustálý nárůst počtu rezistence bakteriálních kmenů vůči běžným antituberkulotikům, používaným při léčbě tuberkulózy, vede k hledání nových či strategicky obměněných struktur molekul s antibakteriální aktivitou vůči rezistentním kmenům a pokud možno s odlišným mechanismem účinku. Příprava „prodrug“ forem je jednou z možných aplikací této myšlenky.

Isoniazid a pyrazinamid jako léčiva první volby jsou předmětem častých modifikací. Kombinací vhodných intermediátů vycházejících z těchto látek s dalšími antituberkuloticky aktivními molekulami (např. fluoro-chinolony, *p*-aminosalicylovou kyselinou) byly získány vysoce antimykobakteriálně aktivní deriváty, kde jednotlivé části byly spojeny „CH“ fragmentem<sup>1</sup>. Získané produkty mohou svým rozpadem v místě účinku uvolňovat vázané aktivní molekuly a látky tak mohou být chápány jako nová skupina prolečiv.

Testy stability neaktivnějších derivátů ve vodném prostředí byly prováděny za využití HPLC. Testována byla stabilita vybraných neaktivnějších derivátů ve směsi acetonitril-voda při 37 °C, byl sledován průběh úbytku studovaných látek.

Ze získaných závislostí byl určen poločas rozpadu  $\tau_{1/2}$  jako kvantifikace rozpadu vybraných látek. Grafický průběh, experimentální podmínky, stejně tak určení poločasů rozpadu  $\tau_{1/2}$  budou součástí prezentace.

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

## LITERATURA

- Vinšová J., Imramovský A., Ferriz J.M.: *Chem. Listy* 100, 1045 (2006).

## NATURAL PRODUCT SYNTHESIS VIA OXIDATIVE ELECTRON TRANSFER-INDUCED TANDEM REACTIONS

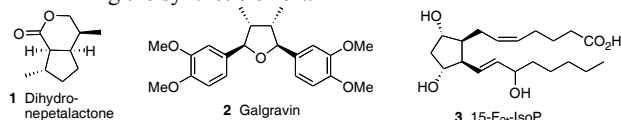
ULLRICH JAHN<sup>a,b\*</sup>, PHILIP HARTMANN<sup>a</sup>,  
EMMI KAASALAINEN<sup>a</sup>, DMYTRO RUDAKOV<sup>a</sup>,  
and EMANUELA DINCA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institut für Organische Chemie, TU Braunschweig, Hagenring 30, D-38106 Braunschweig, Germany; <sup>b</sup>Institute of Organic

*Chemistry and Biochemistry AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Praha, Czech Republic*  
 jahn@uochb.cas.cz, u.jahn@tu-bs.de

Tandem or domino reactions are of strongly growing importance in organic chemistry. In contrast to well-documented reaction sequences involving only intermediates of the same oxidation state, processes applying intermediates of different oxidation state are much less developed.

We report here new tandem reactions that allow the flexible use and combination of different intermediate types and reaction steps to approach several natural products and analogs such as cyclopentanoid monoterpenes like dihydronepetalactone **1**, tetrahydrofuran lignans like galgravin **2** or isoprostane **3**, respectively, in only a few steps, thus minimizing the synthetic effort.



### SYNTÉZA A HODNOCENÍ DERIVÁTŮ AMINOKYSELIN JAKO AKCELERANTŮ TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE

**BARBORA JANUŠOVÁ, KATEŘINA VÁVROVÁ**  
**a ALEXANDR HRABÁLEK**

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

Akceleranty transdermální permeace jsou látky usnadňující nebo umožňující transdermální podání léčiv, což je systémové podání léčiv přes kůži do krevního či lymfatického oběhu. K tomu, aby látky působily jako akceleranty, musí být schopné reverzibilně snížit kožní bariéru, jejíž podstatu představuje *stratum corneum*. Molekula akceleraantu se musí inkorporovat do lipidů lamel SC, čímž dojde k porušení kompaktnosti ceramidových lamel a dočasněmu zvýšení propustnosti kožní bariéry.

Na základě znalostí o biosyntéze ceramidů, vycházející z L-serinu, se jako vhodnými analogy ukázaly být deriváty aminokyselin, a to především jejich *N*-substituované estery.

Naším cílem bylo syntetizovat nové deriváty aminokyselin, zhodnotit jejich akcelerační aktivitu a získat tak nové poznatky o vztahu mezi jejich strukturou a účinkem.

Připravili jsme řadu *N*-acylovaných či *N*-alkylovaných dodecylesterů sarkozinu, serinu, prolinu, glycinu,  $\alpha$  a  $\beta$  alaninu včetně jednotlivých enantiomerů. Akcelerační aktivita byla testována *in vitro* pomocí Franzovy difúzní cely. Jako modelové léčivo byl použit theofylin a modelová membrána prasečí kůže plně tloušťky. Látky byly testovány z prostředí tří vehikul různé polarity.

Nejvyšší akcelerační poměry vykazovaly deriváty sarkozinu a prolinu. U derivátů s dvěma hydrofobními řetězci je aktivita velmi nízká, zatímco u derivátů s jedním

hydrofobním řetězcem dochází k výraznému nárůstu aktivity. Záměna acetylu za ethyl na aminoskupině účinek významně snižuje. Rozdíl akceleračních aktivit enantiomerů není statisticky významný. Vzhledem k velkému rozptylu hodnot je však nutné srovnání zopakovat. Taktéž jsme zjistily, že akcelerační účinnost závisí na použitém vehikulu; z lipofilního prostředí jsou látky neaktivní, vodné prostředí s přidávkou PG pak aktivitu řádově zvyšuje.

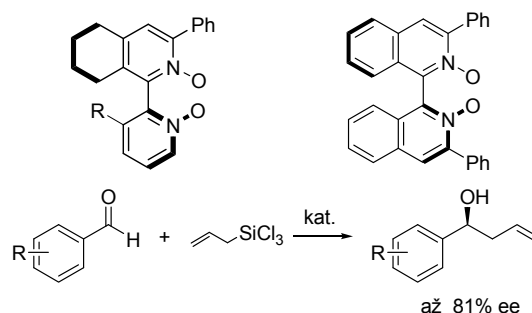
*Práce vznikla s podporou grantu GAUK 92007/2007/B-CH/FaF a grantu Ministerstva školství MSM 0021620822.*

### NOVÉ DERIVÁTY BIPYRIDIN-*N,N*-DIOXIDŮ V ASYMETRICKÉ SYNTÉZE

**ANETA KADLČÍKOVÁ<sup>a</sup>, IRENA VALTEROVÁ<sup>b</sup>, JANA HODAČOVÁ<sup>b</sup>, RADIM HRDINA<sup>a</sup>, PAVEL KOČOVSKÝ<sup>c</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>*Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;* <sup>b</sup>*Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6;* <sup>c</sup>*Dept Chem., WestChem, Joseph Black Building, University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, UK*  
 daise@seznam.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 byly připraveny dva axiálně chirální bipyridin-*N,N'*-dioxidy. Nejprve byly připraveny nové bipyridiny, které pak byly oxidovány na *N,N'*-dioxidy a následovalo rozdělení na enantiomery. Syntéza prvního byla založena na [2+2+2] ko-cyklotrimerizaci 1-pyridyl-1,7-oktadiynu s benzonitrilem za použití katalyzátoru CpCo(CO)<sub>2</sub> následovaná. Při přípravě druhého, strukturálně odlišného bipyridinu, byl stěžejní reakcí homokaplink 1-chlorisochinolinu v přítomnosti stochiometrického množství sloučeniny niklu. Katalytická aktivita a schopnost asymetrické indukce výše uvedených bipyridin-*N,N'*-dioxidů byla vyzkoušena v allylačních reakcích s benzaldehydy.



*Tato práce vznikla za podpory Centra základního výzkumu MŠMT (projekt č. LC06070, Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů) a GAČR (projekt č. 203/05/0102).*

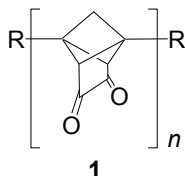
## LITERATURA:

- Hrdina R., Kadlčíková A., Valterová I., Hodačová J., Kotora M.: *Tetrahedron: Asymmetry* 17, 3185 (2006).
- Kadlčíková A. Diplomová práce, 2007, PřF. UK, Praha.

OD CYKLOPENTADIENU K 1,6-SUBSTITUOVANÝM TRICYKLO[3.2.0.0<sup>2,6</sup>]HEPTAN-3,4-DIONŮMJIRÍ KALETA<sup>a</sup>, CTIBOR MAZAL<sup>a</sup> a JOSEF MICHL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ústav chemie, PřF, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno; <sup>b</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, 80309-0215 Colorado, U.S.A. kaleta@mail.muni.cz

Součástí výzkumu vedoucího v konečném důsledku k přípravě elektronických součástek na bázi jednoduchých molekul (jako např. molekulárních přepínačů a vodičů) je syntéza rigidních oligomerních polyketonů **1** ( $n \geq 2$ ). Volbou vhodných substituentů „R“ v poloze 1 a 6 bude možné tato zařízení uchytit na povrch zlatých elektrod, změřit jejich elektronické vlastnosti a následně je začlenit do sofistikovanějších systémů.



Zvládnutím syntézy monomerního diketonu **2** (Schéma 1) se tak otevřela brána k celé řadě nových látek, u kterých lze předpokládat unikátní fyzikální a chemické vlastnosti. Klíčovým krokem se ukázala transformace již dříve známého a v několika krocích připraveného propelanu **3** (cit.<sup>1-3</sup>) na požadovaný diketon **2**.

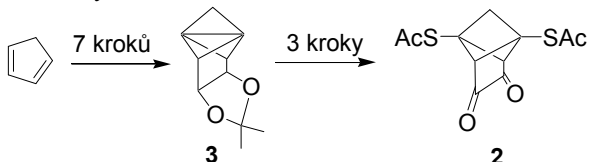


Schéma 1.

Přestože se souhrnný výtěžek této víceokrové syntézy v současné době pohybuje kolem 1 %, je optimalizací této cesty věnována velká pozornost, protože cílové struktury jsou velmi zajímavé jak z teoretického hlediska, tak pro svůj aplikační potenciál.

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

## LITERATURA

- Katz T. J., Roth R. J., Acton N., Carnahan E. J.: *J. Org. Chem.* 64, 7663 (1999).
- Christl M., Leninger H., Kemmer, P.: *J. Chem. Ber.* 117, 2963 (1984).
- Stulgies B., Pigg D. P., Kaszynski P., Kudzin Z. H.: *Tetrahedron.* 61, 89 (2005).

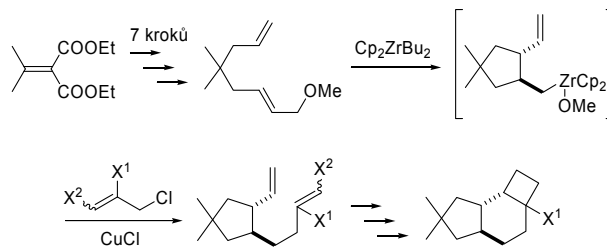
## NOVÁ SYNTÉZA TRICYKlickÝCH TERPENOIDŮ

ALEŠ KOROTVIČKA<sup>a</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6 kotora@natur.cuni.cz

Tricyklické terpenoidy s cyklobutanovým kruhem jsou biologicky aktivní látky potenciálně využitelné ve farmacii (cytostatické, fungicidní a antibakteriální vlastnosti)<sup>1</sup>. Tyto tricyklické látky obsahující kondenzovaný systém složený ze 4-, 5- a 6-členného kruhu jsou velice zajímavým syntetickým cílem. Přitažlivost vývoje nových syntetických metod podtrhuje i jejich možná aplikace na přípravu příbuzných polycyklických látek.

Náš přístup k tomuto typu látek je založen na již dříve použitím postupu využitím při syntézu steroidních sloučenin<sup>2</sup>. Klíčovým krokem je cyklizace 1-methoxy-2,7-oktadienu pomocí dibutylzirkonocenu za vzniku organozirkoničité sloučeniny a její následná reakce s různými elektrofilými (např. allylhalogenidy). Byla tak získána celá řada různě substituovaných  $\alpha,\omega$ -dienů. Jejich cyklizací za různých podmínek, v závislosti na funkčních skupinách navázaných na dvojnou vazbu, došlo k uzavření prostředního 6-členného cyklu a k vytvoření cyklobutanového kruhu za vzniku cílových tricyklických sloučenin.



Projekt byl financován z Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M0508).

## LITERATURA

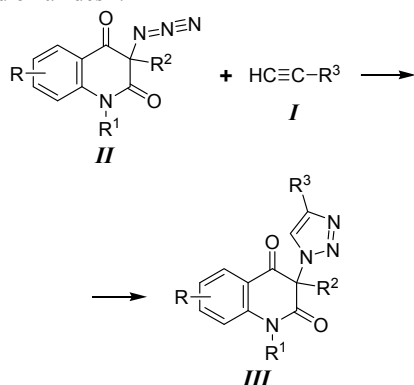
- Abraham W. R.: *Curr. Med. Chem.* 8, 583 (2001).
- Herrmann P., Kotora M., Buděšínský M., Šaman D., Císařová I.: *Org. Lett.* 8, 1315 (2006).

### 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITIONS OF 3-AZIDOQUINOLINE-2,4(1H,3H)-DIONES

JANEZ KOŠMRLJ<sup>a</sup> and STANISLAV KAFKA<sup>b</sup>

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

Within the scope of our systematic work in the field of chemistry of quinolones, we have prepared a series of 3-azidoquinoline-2,4(1H,3H)-diones<sup>I</sup>, and in continuation, we have investigated their reactivity towards terminal alkynes<sup>II</sup>. Employing copper(I) catalyst, 1,3-dipolar cycloaddition took place affording the corresponding 3-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline-2,4(1H,3H)-diones<sup>III</sup> in good yields. To the best of our knowledge, this is the first reaction of this kind performed on azides **I**.



This study was supported by the Czech Science Foundation (Grant No. 203/07/0320), by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Project MSM7088352101 and Joint Project Nr 9-06-3 of Programme KONTAKT), and the Slovenian Research Agency (Projects P1-0230-0103, J1-6693-0103 and Joint Project BI-CZ/07-08-018).

#### LITERATURA

1. Kafka S., Klásek A., Poliš J., Košmrlj J.: *Heterocycles* 57, 1659 (2002).

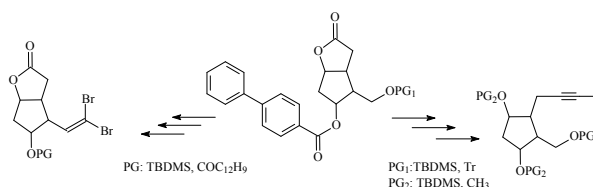
#### FUNKCIONALIZOVANÝ COREYHO LAKTON JAKO POTENCIÁLNÍ SUBSTRÁT PRO SYNTÉZU PROSTAGLANDINŮ

ROMAN KEDER a DALIMIL DVOŘÁK

Vysoká škola chemicko-technologická, FCHT, Ústav organické chemie, Technická 5, 166 28 Praha 6,  
Roman.Keder@vscht.cz

Prostaglandiny (PGs)<sup>1</sup> patří mezi velmi významné signální sloučeniny, které jsou zodpovědné v lidském těle za celou řadu biologických funkcí, jako například ovládní

hladkého svalstva, rozmnožování, imunitní odpovědi a neuro-endokrinní procesy. Pro zavedení nenasyceného postranního řetězce do molekuly PGs byly vypracovány různé syntézy, které však zahrnují nestereoselektivní Wittigovy reakce<sup>2</sup> nebo nověji metatezi alkenů (CM a RCM)<sup>3</sup>. Nedávno vypracoval Fürstner syntézu založenou na metatezi alkyňů (RCM) a následně Lindlarově redukcí na (Z)-alken<sup>4</sup>. Na rozdíl od této syntézy vycházející z vhodně substituovaných cyklopentanonových derivátů jsme se zaměřili na komerčně dostupný Coreyho lakton. S využitím Corey-Fuchsovy reakce, bážické debromace a následné alkylace alkyňu byl z Coreyho laktonu připraven potenciální substrát pro syntézu prostaglandinů s využitím metateze alkyňů.



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

#### LITERATURA

1. Collins P.W., Djuric W.: *Chem. Rev.* 93, 1533 (1993).
2. Corey E.J.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30, 455 (1991).
3. Sheddan N.A., Arion V.B., Mulzer J.: *Tetrahedron Lett.* 47, 6689 (2006).
4. Fürstner A., Grela K., Mathes Ch., Lehmann Ch.W.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 11799 (2000).

#### GLUCOSIDATION OF 4-HYDROXYQUINOLIN-2(1H)- -ONES

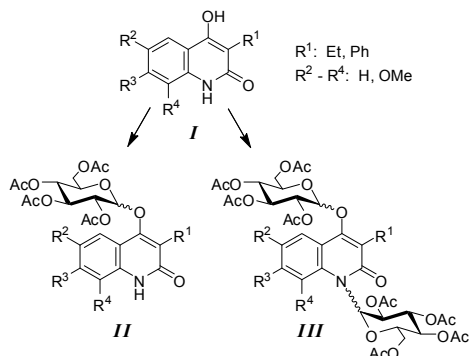
STANISLAV KAFKA<sup>a</sup>, ROMAN KIMMEL<sup>a</sup>,  
and JANEZ KOŠMRLJ<sup>b</sup>

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

Various quinolinone glycosides, which are interesting as they possess different biological activities, have been prepared till now (e.g. ref.<sup>1,2</sup>). To the best of our knowledge, however, there are no literature reports for glycosidation of 3-alkyl- or 3-aryl-4-hydroxyquinoline-2(1H)-diones.

To this end, we have investigated glycosidation of 1-unsubstituted 3-ethyl- and 3-phenyl-4-hydroxyquinoline-2(1H)-diones using  $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide tetraacetate as reagent. Depending on the reaction conditions, monoglucoside **II**, mixture of monoglucoside **II** and diglucoside **III**, or diglucoside **III**, respectively, were obtained. Configuration of

the compounds under investigation has been elucidated on the basis of 1D and 2D NMR experiments as well as MS spectra.



This study was supported by the Czech Science Foundation (Grant No. 203/07/0320), by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Project MSM7088352101 and Joint Project Nr 9-06-3 of Programme KONTAKT), and the Slovenian Research Agency (Projects P1-0230-0103, J1-6693-0103 and Joint Project BI-CZ/07-08-018).

#### REFERENCES

1. Takagaki H., Nakanishi S., Kimura N., Yamaguchi S., Aoki Y.: Eur. Pat. Appl EP 933378, 4 August 1999; Chem. Abstr. 131, 116454 (1999).
2. Adams M.M., Bats J.W., Nikolaus N.V., Witvrouw M., Debyser Z., Engels J.W.: Collect. Czech. Chem. Commun. 71, 978 (2006).

#### MASTNÉ KYSELINY JAKO PREKURZORY PRO BIOSYNTÉZU SLOŽEK SAMČÍHO ZNAČKOVACÍHO FEROMONU ČMELÁKŮ

**EDITA KOFRŮŽOVÁ<sup>a,b</sup>, ADAM NEKOLA<sup>c</sup>, JOSEF CVAČKA<sup>a</sup>, PAVEL JIROŠ<sup>a,b</sup> a IRENA VALTEROVÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>c</sup>Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2  
 krafkova@uochb.cas.cz

Předchozí výzkum<sup>1</sup> poukázal na určitou podobnost mezi délkou řetězce a počtem dvojných vazeb u některých hlavních komponent samčího značkovacího feromonu čmeláka a mastných kyselin v jeho tukovém tělese. Proto jsme se zaměřili na charakterizaci triacylglycerolů (TAG) z tukového tělesa dvou vybraných druhů (*Bombus pratorum* a *Bombus ruderatus*).

Z tkáňových extraktů byla na tenké vrstvě izolována frakce TAG. Takto připravený vzorek byl analyzován metodou LC/MS s chemickou ionizací za atmosférického tlaku. Pro lepší separaci TAG byla optimalizována metoda s nevodným chromatografickým systémem s použitím dvou reverzních kolon C18 (15 cm a 30 cm) zapojených do série. Získaná data byla vyhodnocena pomocí nově vyvinutého softwaru

*TriglyAPCI*<sup>2</sup>. Vzorky po analýze na LC/MS byly dále transesterifikovány pomocí již dříve vyvinuté metody<sup>3</sup>. Takto připravené methylestery mastných kyselin byly analyzovány na GC/MS s kvadrupolovým analyzátozem. Pozice dvojných vazeb mastných kyselin byla u *B. ruderatus* určována ze spekter při analýze na GC/MS s iontovou pastí s acetonitrilem jako činidlem pro chemickou ionizaci<sup>4</sup>. Pro určení pozic dvojných vazeb u *B. pratorum* byla použita derivatizace pomocí dimetyldisulfidu (DMS).

Hlavní složkou v samčím značkovacím feromonu *B. ruderatus* je nonadec-9-en. V tukovém tělese tohoto čmeláka bylo nalezeno poměrně velké množství kyseliny ikos-11-enové. *B. pratorum* má jako jednu ze složek samčího feromonu pentakosa-7,17-dien. Po analýze TAG z jeho tukového tělesa a po DMS derivatizaci byla identifikována kyselina pentakosa-9,19-dienová. Tato zjištění podporují naši hypotézu o biosyntéze alifatických složek samčího značkovacího feromonu z matných kyselin.

Práce byla provedena za podpory Grantové agentury AV ČR (grant číslo A4055403) a MŠMT (projekt číslo 2B06007).

#### LITERATURA

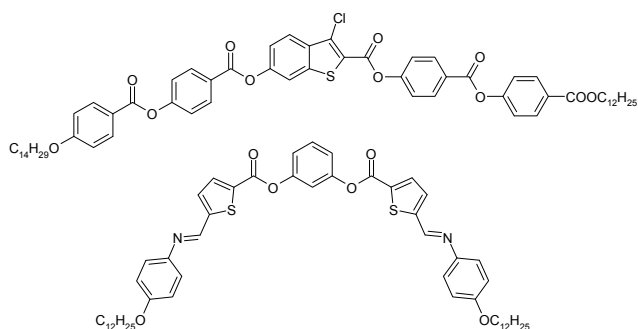
1. Luxová A., Valterová I., Stránský K., Hovorka O., Svatoš A.: Chemoecology 13, 81 (2003).
2. Cvačka J., Krafková E., Jiroš P., Valterová I.: Rapid Commun. Mass spectrom. 20, 3586 (2006).
3. Stránský K., Jursík T.: Fett/Lipid, 98, 65 (1996).
4. Oldham N.J., Svatoš A.: Rapid Commun. Mass spectrom. 13, 331 (1999).

#### NOVÉ TYPY LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSALŮ – DESIGN, SYNTÉZA A MESOMORFNÍ VLASTNOSTI

**MICHAL KOHOUT<sup>a</sup>, PETR POLÁŠEK<sup>a</sup>,  
 PETR ŠPAČEK<sup>a</sup>, ANNA KOVÁŘOVÁ<sup>a</sup>,  
 VÁCLAV KOZMÍK<sup>a</sup>, JIŘÍ SVOBODA<sup>a</sup>,  
 VLADIMÍRA NOVOTNÁ<sup>b</sup> a MILADA GLOGAROVÁ<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Fyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8  
 michal.kohout@email.cz

Oblast lomených kapalných krystalů patří mezi rychle se rozvíjející oblast supramolekulární chemie. V posledních letech byla velká pozornost věnována modifikacím prodlužujících postranních řetězců, případně různým typům centrálních jader a jejich substituce<sup>1-3</sup>. Cílem této práce bylo připravit nové typy nesymetrických lomených kapalných krystalů obsahujících heterocyklický systém v molekulární struktuře (Obr. 1) a studovat jejich mesomorfní chování pomocí DSC, studií textur a rentgenostrukturní analýzou.



Budou diskutovány rozdíly způsobené záměnou centrálního jádra, vliv substituce tohoto jádra, délky postranních řetězců na celkové změny v mesomorfním chování jednotlivých kapalných krystalů. Dále pak bude posouzena vhodnost jednotlivých typů centrálních jader a prodlužujících postranních řetězců pro syntézu kapalně krystalických materiálů vhodných pro opto-elektronické aplikace.

Práce byla podporována vnitřním grantem VŠCHT Praha (č. 0015110) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt OC176 a MSM 6046137301).

#### LITERATURA

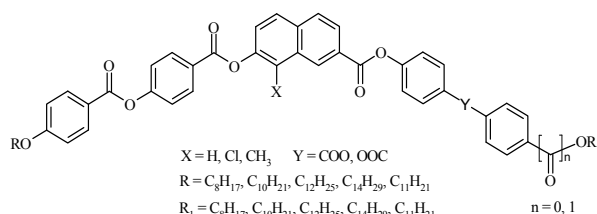
- Reddy R.A., Tschierske C.: J. Mater. Chem. 16, 907 (2006).
- Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weisslog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).
- Kozmík V., Kovářová A., Kuchař M., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Kroupa J.: Liq. Cryst. 33, 41 (2006).

#### SYNTEZA A STUDIUM VLIVU PŘÍTOMNOSTI A ORIENTACE POLÁRNÍCH SPOJEK NA FYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSALŮ

**MICHAL KOHOUT<sup>a</sup>, JIŘÍ SVOBODA<sup>a</sup>,  
VLADIMÍRA NOVOTNÁ<sup>b</sup>, MILADA GLOGAROVÁ<sup>b</sup>  
a UTE BAUMEISTER<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Fyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8; <sup>c</sup>Institut für Physikalische Chemie, Universität Halle-Wittenberg, Mühlpforte 1, D-06099 Halle, SRN  
michal.kohout@email.cz

Studium lomených kapalných krystalů stále patří mezi intenzivně se rozvíjející oblast materiálové chemie. V naší laboratoři jsme nedávno využili pro syntézu nových kapalně krystalických materiálů zcela nový typ centrálního jádra<sup>1</sup>. Cílem prezentované práce bylo připravit nové typy nesymetrických lomených kapalných krystalů odvozených od 7-hydroxynafthalen-2-karboxylové kyseliny (Obr. 1) a studovat jejich mesomorfní chování pomocí DSC, studií textur a rentgenostrukturní analýzou.



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

Práce byla podporována Grantovou agenturou ČR (projekt č. 202/05/0431), Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt MSM 6046137301 a OC176) a vnitřním grantem VŠCHT Praha 0015110.

#### LITERATURA

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

#### OPTIMALIZACE SYNTEZY ŽÁDANÝCH KONGENERŮ TETRAPYRAZINOPORFYRAZINŮ

**KAMIL KOPECKÝ<sup>a</sup>, DALIBOR ŠATINSKÝ<sup>b</sup>,  
PETR ZIMČÍK<sup>a</sup> a ANTONÍN SVOBODA<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Univerzita Karlova, FarmF, Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv; <sup>b</sup>Katedra analytické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
kamil.kopecky@faf.cuni.cz

Ftalocyaniny a tetrapyrazinoporfyraziny (TPP) jsou používány v mnoha různých aplikacích, např. v elektrotechnice, nelineární optice, jako katalyzátory nebo fotosensitizéry ve fotodynamické terapii (PDT). V mnoha případech je důležité zajistit definovaný počet funkčních skupin, které poskytují možnost následně modifikovat dané látky za kontrolovatelných podmínek a izolovatelných produktů. Nesymetricky substituované TPP mohou být připraveny statistickou tetramerizací směsí dvou rozdílně substituovaných výchozích pyrazindikarbonitrilů.

Pro zjištění optimálních poměrů výchozích pyrazindikarbonitrilů pro syntézu požadovaného TPP bylo vyzolováno z reakční směsi všech pět vznikajících kongenerů, které byly dále použity jako standarty pro analýzu metodou HPLC s UV-Vis detekcí. Ta byla následně použita k analýze směsí všech pěti kongenerů TPP vznikajících při reakci dvou rozdílně substituovaných pyrazindikarbonitrilů. Tyto směsi byly připraveny v různých poměrech dvou prekurzorů. Výsledná naměřená data byla následně porovnána s daty vypočítanými na základě matematického modelu pravděpodobnosti vzniku dané směsi. Zjištěná data dávají možnost optimalizace výtěžků požadovaných kongenerů

připravených statistickou kondenzací dvou srovnatelně reaktivních pyrazindikarbonitrilů.

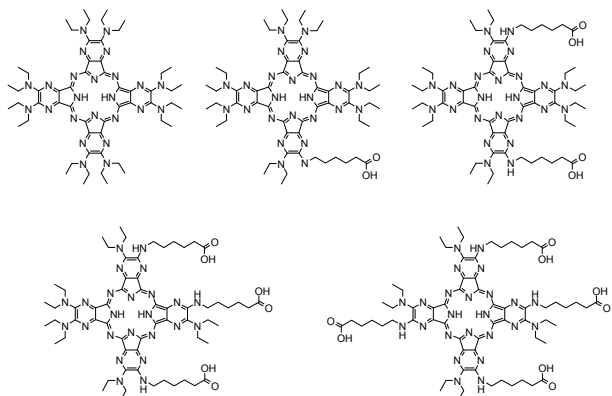


Schéma 1. Směs potenciálních kongenerů, mohou vznikat i různé polohové isomery.

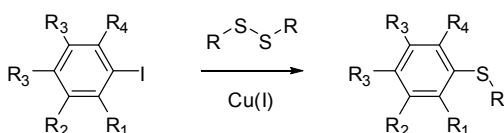
Tato práce vznikla za podpory grantu GAUK 41107/B/2007

### KATALYTICKÝ OXIDATIVNÍ CROSS-COUPLING ARYL IODIDŮ S DISULFIDY: STUDIUM MECHANIZMU A SYNTETICKÉHO ROZSAHU REAKCE.

JIŘÍ ŠROGL a MICHAL KORF

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR v.v.i., Flemingovo náměstí 2, Praha 6  
Korf@uochb.cas.cz

Cross-couplingové<sup>1</sup> reakce aryl iodidů s organickými disulfidy<sup>2-6</sup> je katalyzována měďnými solemi<sup>7</sup>. Syntetické a mechanistické aspekty reakce byly studovány v závislosti na druhu použitého elektro-donorního činidla/ redukovadla. Biomimetická ko-katalýza/ redukce askorbovou kyselinou je představena jako jako nová metoda k udržení Cu katalyzátoru v aktivním stavu.



Autoři děkují Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR v.v.i. za podporu projektu.

#### LITERATURA

1. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V.: *Coordination Chemistry Reviews* 248, 2337 (2004).
2. Huxtable R. J. Ed.: *Biochemistry of Sulfur*. Plenum Press, New York 1986.

3. Oae S., Okuyama T.: *Organic Sulfur Chemistry: Biochemical Aspects*. CRC Press, Inc. Boca Raton 1992.
4. Oae S.: *Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism*. CRC Press, Inc.: Boca Raton 1992.
5. Sinha P., Kundu A., Roy S., Prabhakar S., Vairamani M., Sankar A. R., Kunwar A. C.: *Organometallics* 20, 157 (2001).
6. Taniguchi N., Onami T.: *J. Org. Chem.* 69, 915 (2004).
7. Zhang S., Zhang D., Liebeskind L. S.: *J. Org. Chem.* 62, 2312 (1997).

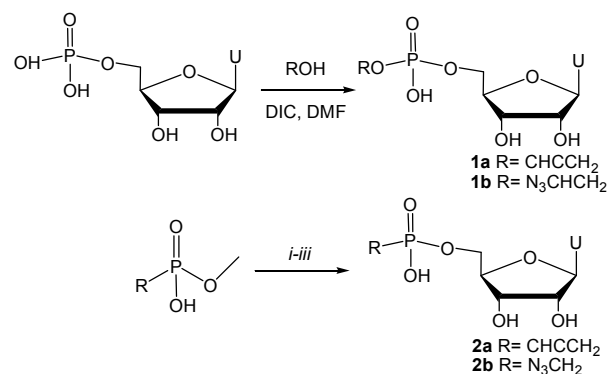
### SYNTHESIS OF SUGAR-NUCLEOTIDE ANALOGS AS POTENTIAL GLYCOSYLTRANSFERASE INHIBITORS

IVANA KÓŠIOVÁ<sup>a,b</sup>, PAVOL KOIŠ<sup>b</sup>  
a IVAN ROSENBERG<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup> Comenius University, Faculty of Natural Sciences, Dept of Organic Chemistry, Mlynska dolina, 842 15 Bratislava  
kosiova@uochb.cas.cz; kois@fns.uniba.sk

Glycosylation reactions regulated by glycosyltransferases participate in modification of protein and lipid functions, that influence various molecular processes such as bacterial or viral infections and immune response. Development of selective glycosyltransferase inhibitors is of great interest for therapeutic applications.

We decided to develop new nucleotide analogs as a potential glycosyltransferase inhibitors. We prepared nucleoside-phosphates **1a-b** and nucleoside-phosphonates **2a-b** with alkyne or azide function, which we coupled with sugar moiety by Cu catalysed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition.



Scheme 1. Synthesis of nucleoside-phosphates **1a-b** and nucleoside-phosphonates **2a-b**; (i) 2',3'-O-isopropylideneuridine, TIPBSCl, *N*-methylimidazole, CH<sub>3</sub>CN; (ii) 60% aqueous pyridine; (iii) DOWEX 50 (H<sup>+</sup>), aqueous methanol

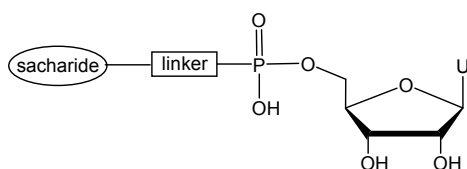


Figure 1. Common structure of prepared sugar-nucleoside analogs, sugar = arabinose or manose, linker = substituted triazole bridge

Study of inhibitory activity of prepared compounds is in progress.

The present work has been supported by the Project No. 202/05/0628 (Czech Science Foundation) and the Project No. APVV-51-046505 (Slovak Science and Technology Assistance Agency).

## SYNTÉZA KONJUGÁTŮ DEWAROVÝCH BENZENŮ S FERROCENY

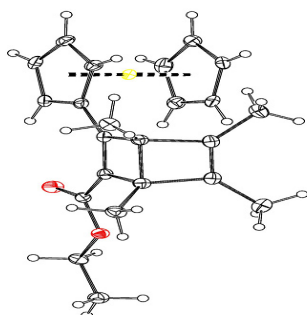
ŠTĚPÁNKA JANKOVÁ<sup>a</sup>, PETR ŠTĚPNIČKA<sup>b</sup>  
a MARTIN KOTORA<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, <sup>b</sup>Katedra anorganické chemie, PFF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; <sup>c</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6

JankovaS@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz.

Dewarovy benzeny jsou valenčními izomery benzenů a jako takové byly poprvé připraveny právě fotochemickým přesmykem derivátu benzenu<sup>1</sup>. V naší dřívější práci jsme dokázali, že v přítomnosti vhodných substituentů, jako estery a aryly, jsou navíc takové látky i značně stabilní a přesmyku na benzen podléhají až při vysokých teplotách<sup>2</sup>.

Z tohoto důvodu jsme se v naší další práci zaměřili na možnosti záměny těchto substituentů. Jako vhodným kandidátem za arylovou část se jevil právě ferrocen, který také obsahuje konjugovaný systém. V rámci tohoto projektu pak byly připraveny konjugáty Dewarových benzenů s ferroceny Dielsou-Alderovou reakcí peralkylovaných cyklobutadienových komplexů  $\text{AlCl}_3$  s různě substituovanými ethynylferroceny.



U takto připravených látek pak byly studovány jak možnosti jejich termického přesmyku na benzen tak jejich elektrochemické chování.

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., Dračínský M., Císařová I., Kotora M.: Eur. J. Org. Chem., přijato.

## SYNTHESIS OF PIPERIDINE NUCLEOSIDES

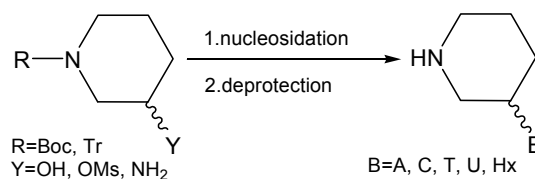
SOŇA KOVAČKOVÁ, MARTIN DRAČÍNSKÝ,  
and DOMINIK REJMAN

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

A novel series of racemic piperidine-3-yl derivatives of nucleobases was prepared. Synthesis started from commercially available (*RS*)-3-hydroxypiperidine. First step in the synthesis of piperidine nucleosides consisted in the introduction of nitrogen protecting group (Boc, Tr), followed by esterification of free hydroxyl with mesyl chloride.

Three general strategies for nucleobase introduction were investigated: **A**, Mitsunobu nucleosidation of (*RS*)-3-hydroxy-1-*N*-protected piperidine; **B**, Alkylation of (*RS*)-3-mesyloxy-1-*N*-protected piperidine and **C**, Nucleobase building-up starting from (*RS*)-3-amino-1-*N*-protected piperidine (pyrimidine nucleobases only). Final compounds were obtained after deprotection of *tert*-butoxycarbonyl or trityl group.

For now, nucleobase build-up procedure seems to be the most promising strategy. Comparison of methods, conditions and influence of nitrogen protecting group on reactivity and yields will be discussed.



Support by grants #2B06065 (Ministry of Education, CR), # 203/02/D150 and #204/05/P510 (Czech Science Foundation), Research Centers LC-512, LC-06061, and LC-06077 (Ministry of Education, CR) under research project Z4055905 is gratefully acknowledged.

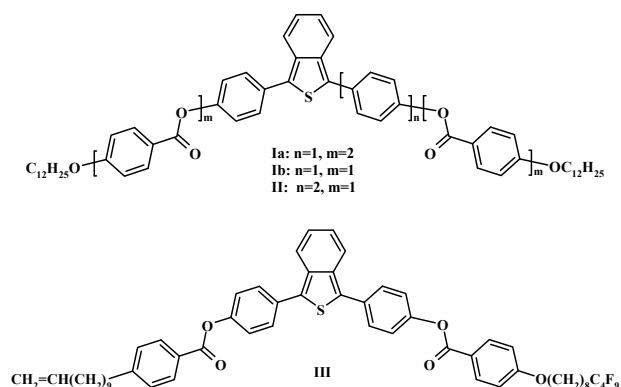


## NOVÉ FLUORESCENČNÍ KAPALNÉ KRYSTALY ODVOZENÉ OD BENZO[c]THIOFENU

**A. KOVÁŘOVÁ<sup>a</sup>, J. SVOBODA<sup>a</sup>, V. NOVOTNÁ<sup>b</sup>,  
M. GLOGAROVÁ<sup>b</sup>, M. SALAMONCZYK<sup>c</sup>,  
E. GORECKA<sup>c</sup> a D. POCIECHA<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, VŠCHT Praha., Technická 5, Praha 6, 166 28; <sup>b</sup>Fyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, Praha 8, 182 21; <sup>c</sup>Chemistry Department, Warsaw University, Al. Zwirki i Wiguri 101, 02-089 Warsaw, Poland  
kovarova@vscht.cz

V této práci bude představena syntéza a fyzikální vlastnosti nově připravených lomených kapalných krystalů odvozených od benzo[c]thiofenu<sup>1</sup>. Základní materiály **Ia**, **Ib** vykazovaly pouze nematickou kapalně krystalickou fázi<sup>2</sup>, zato však v širokém teplotním intervalu a s relativně nízkými přechodovými teplotami. Zavedení bifenylové jednotky s cílem zvýraznit lomený tvar molekuly **II** nevedlo k tvorbě žádoucí smektické fáze. Teprve přítomnost perfluoralkylového terminálního řetězce (**III**) iniciovala změnu mesomorfního chování.



Fyzikální vlastnosti nových materiálů byly studovány optickou polarizační mikroskopií, studiem textur a pomocí DSC. Všechny materiály vykazovaly silnou fluorescenci díky přítomnosti benzo[c]thiofenové jednotky.

*Práce byla podporována Grantovou agenturou ČR (projekt č. 202/05/0431), Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt MSM 6046137301 a OC176) a vnitřním grantem VŠCHT Praha 0015110.*

### LITERATURA

1. Mohanakrishnan A. K., Amaladass P.: *Tetrahedron Lett.* 46, 4225 (2005).
2. Kovářová A., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Salamonczyk M., Gorecka E., Pocięcha D.: Poster PA11, *ECLC 2007 – 9<sup>th</sup> European Conference on Liquid Crystals*, Lisbon, Portugal.

## ROZMANITOST PEVNÝCH FARMACEUTICKÝCH SUBSTANCÍ (POLY MORFY, HYDRÁTY, SOLVÁTY, AMORFÁTY, SOLI, KOKRYSTALY)

### BOHUMIL KRATOCHVÍL

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

Pevné lékové formy (tablety) mohou obsahovat aktivní substanci (API) ve formě anhydátu, hydrátu, amorfni formy, soli nebo kokystalu. Řada těchto forem může vykazovat polymorfismus. Výběr optimální API pro zvolenou lékovou formulaci je určen aspekty farmakokinetickými, biologickými, chemickými, fyzikálními, technologickými a v případě generik velmi výrazně i patentovými. V prezentaci jsou probrány jednotlivé formy pevných API na příkladech z literatury a na základě vlastních výzkumů, které jsou prováděny ve spolupráci s farmaceutickými firmami (Ivax Pharmaceuticals, Zentiva).

U čistých polymorfů (anhydrátů, ansoolvátů) je zmíněn obdivuhodný oktamorfnismus sloučeniny s triviálním názvem ROY (red-orange-yellow)<sup>1</sup>, polymorfismus námelového alkaloidu cabergolinu<sup>2</sup> a atorvastatinu<sup>3</sup> ze skupiny statinů. V rámci amorfních a semikrystalických forem jsou probrány také nanokrystalické suspenze a jev polyamorfnismu. Dále jsou zmíněny příklady formulací z hydrátů a u námelového alkaloidu terguridu je ukázáno, jak lze obejít nepříjemný a bohatý solvatomorfismus terguridové báze převedením na sůl - monomorfní tergurid hydrogen maleát<sup>4,5</sup>. Velká pozornost je věnována solím, které dnes představují asi 1/2 všech formulací. Nejrychleji se mezi pevnými formami rozvíjí výzkum kokystalů i když zatím především v akademické sféře. Je zmíněna např. modifikace disolučního profilu fluoexetinu jeho kokystalizací s organickými kyselinami<sup>6</sup> a příklad kokystalu typu „molekula : ion“vinanu zolpidemu a zolpidemu báze<sup>7</sup>.

*Tato práce byla podpořena grantem GA ČR 203/07/0040.*

### LITERATURA

1. Yu L., Stephenson G.A., Mitchell C.A., Bunnell C.A., Snorek S.V., Bowyer J., Borchardt T.B., Stowell J.G., Byrn S.R.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 585 (2000).
2. Jegorov A., Cvak L., Bednář R., Čejka J., Hušák M., Kratochvíl B., Císařová I.: *Struct. Chem.* 17, 131 (2006).
3. Hájková B., Kratochvíl B.: *Chem. Listy*, v tisku (2008).
4. Hušák M., Kratochvíl B., Sedmera P., Stuchlík J., Jegorov A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 58, 2944 (1993).
5. Hušák M., Kratochvíl B., Císařová I., Cvak L., Jegorov A., Böhm S.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 67, 479 (2002).
6. Childs S.L. *et al.*: *J. Am. Chem. Soc.* 126, 13335 (2004).
7. George P., Rossey G., Depoortere H., Mompon B., Allen J., Wick A. v knize: *Imidazopyridines in sleep disorders: A novel experimental and therapeutic approach* (Sauvanet J. P., Langer S. Z., Morselli P. L., eds.), str. 11., Raven Press, New York 1988.

## PŘÍPRAVA 3- A 9-ARYLADENINU

**JAN KROUŽELKA<sup>a</sup>, IGOR LINHART<sup>a</sup>  
a HANA DVOŘÁKOVÁ<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie; <sup>b</sup>Centrální laboratoře, VŠCHT  
Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6  
krouzelj@vscht.cz; hana.dvorakova@vscht.cz

Metody arylace purinových basí jsou důležitými nástroji ve vývoji léčiv<sup>1</sup> i ve studiu modifikací DNA<sup>2</sup>. *N*-Arylace heterocyklických sloučenin lze dosáhnout za mírných podmínek arylboronovými kyselinami v přítomnosti měďnatých komplexů s dusíkatými ligandy<sup>3,4</sup>. Samotný adenin se nám podařilo arylvat fenyloboronovou kyselinou za přítomnosti octanu měďnatého a fenanthrolinu. Reakce probíhala selektivně do polohy 9. Pro přípravu 3-aryladeninů, které jsou důležitými DNA adukty odvozenými od arenů, bylo třeba ovlivnit selektivitu arylace. 8-Bromadenin se ukázal jako vhodný substrát pro arylaci do poloh 3 a 9. Vzniklé 3- a 9-aryl-8-bromadeniny produkty byly převedeny na příslušné aryladeniny debromací vodíkem na palladiovém katalyzátoru (Schéma 1).

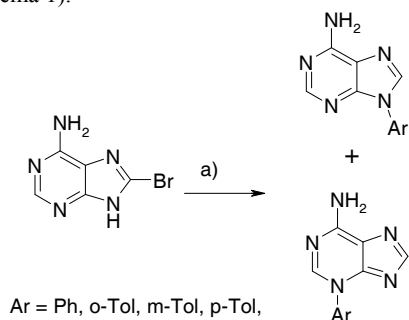


Schéma 1. a) 1. ArB(OH)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, Fenanthrolin, DMF; 2. H<sub>2</sub>/Pd

Při *S*-arylaci methyl-*N*-acetylcysteinátu arylboronovými kyselinami byl namísto fenanthrolinu použit pyridin jako ligand i rozpouštědlo a reakce byla prováděna v inertní atmosféře. Takto byly připraveny *S*-fenyln-*N*-acetylcysteinát a *S*-(4-vinylfenyl)-*N*-acetylcysteinát.

Autoři děkují za finanční podporu granty GA ČR 203/06/0888, MSM 6046137301 a LC06070 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy.

## LITERATURA

1. Simons C., Wu Q., Htar T.T.: *Curr. Top. Med. Chem.* 5, 1191 (2005).
2. Kool E.T.: *Chem. Rev.* 97, 1473 (1997).
3. Chan D.M.T., Monaco K.L., Wang R.-P., Winters M.P.: *Tetrahedron Lett.* 39, 2933 (1998).
4. Bakkestuen A.K., Gundersen L.-L.: *Tetrahedron Lett.* 44, 3359 (2003).

## SYNTEZA POTENCIÁLNĚ BIOLOGICKY AKTIVNÍCH 2- A 6-SUBSTITUOVANÝCH PURINŮ

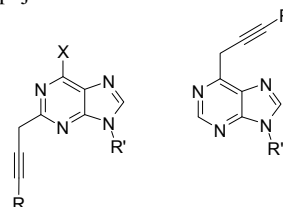
**MARTIN KŘOVÁČEK<sup>a</sup> a DALIMIL DVOŘÁK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28, Praha 6  
krovacem@vscht.cz

Deriváty purinu hrají důležitou roli v mnohých biologických procesech. Modifikace purinových basí, nukleosidů a nukleotidů již vedla k objevu mnoha biologicky aktivních látek, z nichž některé jsou úspěšně využívány jako léčiva. Puriny nesoucí uhlikaté substituenty v polohách 2, 6 a 8 jsou tedy mimořádně zajímavé pro svou potenciální biologickou aktivitu<sup>1</sup>.

V naší skupině jsme již dříve vypracovali metodiku pro zavedení elektronově chudých alkynů do poloh 2- a 6- purinu a získali tak nové látky, z nichž některé vykazují cytostatickou aktivitu.

Naši pozornost jsme dále zaměřili na syntézu derivátů, majících mezi purinovým jádrem a trojnou vazbou methylenovou spojkou.



Molekula se stane méně rigidní a rovněž zanikne konjugace. Lze předpokládat, že takováto změna ve struktuře bude mít vliv i na případnou biologickou aktivitu.

Práce byla podporována Centrem základního výzkumu LC06070 "Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů" Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR.

## LITERATURA

1. Legrauerend M., Grierson D. S.: *Bioorg. Med. Chem.* 14, 3987 (2006).

## SYNTEZA B-FUNKCIONALIZOVANÝCH 6-ALKYLPURINŮ NUKLEOFILNÍMI ADICEMI NA 6-VINYLNĚBO 6-ETHYNYLPURINY

**MARTIN KUCHAR<sup>a</sup> a MICHAL HOCEK**

<sup>a</sup> Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
kuchar@uochb.cas.cz

Puriny, substituované v poloze 6 vykazují široké spektrum biologické aktivity<sup>1</sup>. Známe jsou antimykobakteriální, antibakteriální a cytotoxické vlastnosti 9-benzyl-6-arylpurinů. Stále se ovšem málo ví o biologické aktivitě purinů, které mají

v poloze 6 funkcionalizované substituenty. Jako vhodná metoda k jejich přípravě se ukázala nukleofilní adice na dvojnou nebo trojnou vazbu<sup>2,3</sup>.

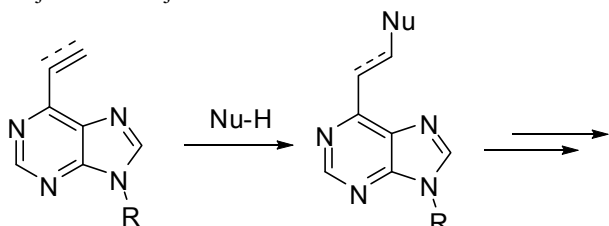


Schéma 1. Nukleofilní adice na nasobnou vazbu

Tato vypracovaná metodika dosahuje výborných výtěžků a byla úspěšně použita k syntéze velké série nových látek, z nichž některé vykazují zajímavou cytotatickou aktivitu.

Tato práce je součástí výzkumného projektu Z4 055 0506, který byl podporován „Centrum Nová antivirotika a antineoplastika“ IM0508 a „Program of Targeted Projects of Academy of Sciences of the Czech Republic (IQS400550501)“ a společností Gilead Sciences, Inc.

#### LITERATURA

- (a) Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: J. Med. Chem. 43, 181 (2000). (b) Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: Collect. Czech. Chem. Commun. 66, 483 (2001). (c) Hocek M., Holý A., Dvořáková H.: Collect. Czech. Chem. Commun. 67, 325 (2002).
- (a) Øverås A.T., Bakkestuen A.K., Gundersen L.L., Rise F.: Scan. Chem. Acta 54, 1116 (1997). (b) Liu F., Dalhus B., Gundersen L.L., Rise F.: Scan. Chem. Acta 53, 269 (1999). (c) Kawasaki T., Nagatsugi F., Ali M., Maeda M., Sugiyama K., Hori K., Sasaki S.: J. Org. Chem. 70, 14 (2005). (d) Nagatsugi F., Kawasaki T., Usui D., Maeda M., Sasaki S.: J. Am. Chem. Soc. 121, 6753 (1999).
- Kuchař M., Pohl R., Votruba I., Hocek M.: Eur. J. Org. Chem. 2006, 5083.

#### FORMYLATIONS OF THIALIX[4]ARENES

**ONDREJ KUNDRAT<sup>a</sup>, HANA DVORAKOVA<sup>b</sup>,  
IVAN STIBOR<sup>a</sup>, and PAVEL LHOTAK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, <sup>b</sup>Laboratory of NMR spectroscopy, Prague Institute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6  
kundrato@vscht.cz

Upper rim formyl-substituted thiacalixarenes could serve as valuable synthetic intermediates in the design and synthesis of more elaborate thiacalixarene-based derivatives. Tetraformyl-tetrapropoxythiacalixarene was prepared by reaction of the corresponding tetrabromo derivative with *tert*-BuLi in THF (-78 °C) and subsequent reaction with *N*-formylpiperidine. However, the same procedure failed in the attempted synthesis of diformyl-dipropoxy derivative. As direct formylation of thiacalixarene skeleton has not been

described we have focused our attention to this kind of transformations. Thus, systematic research on direct formylation reactions of thiacalix[4]arene, its dipropoxy- and tetrapropoxy-derivatives (immobilized in several different conformations) has been carried out. Depending on the conformation of starting thiacalixarene, several interesting formylated compounds were obtained, e.g. 5,17-diformyl-25,27-dipropoxythiacalixarene. The results of various formylation reactions as Vilsmeier-Haack reaction (PhN(CH<sub>3</sub>)CHO, POCl<sub>3</sub>), Duff reaction (hexamethylene-tetraamine, TFA) or Gross reaction (Cl<sub>2</sub>CHOCH<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub> or TiCl<sub>4</sub>) will be presented.



This research was supported by Czech Science Foundation (grant 104/07/1242) and the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Research Centre LC06070).

#### REFERENCES

- Morohashi N., Narumi F., Iki N., Hattori T., Miyano S.: Chem. Rev. 106, 5291 (2006).
- Lhotak P.: Eur. J. Org. Chem. 2004, 1675.
- Himl M., Pojarova M., Stibor I., Sykora J., Lhotak P.: Tetrahedron Lett. 46, 461 (2005).

#### VÝPOČTY KOMPLEXŮ ZLATA S THIOLY

**JAROSLAV KVIČALA a PETR BEČVAŘÍK**

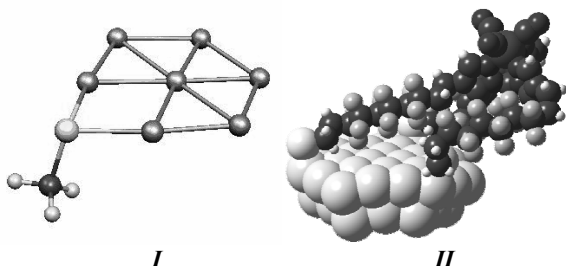
Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
kvicaj@vscht.cz

Prudký nástup nanotechnologických oborů se nevyhnul ani chemii. Jedním z důsledků je rychle rostoucí zájem o syntézu a studium struktur a vlastností organizovaných povrchů. Jednou z nejlépe studovaných oblastí jsou monovrstvy získané pomocí samoskladby (self-assembled monolayers, SAM) thiolů na extrémně hladké zlaté povrchy – Au(111). SAM na bázi fluorovaných thiolů jsou novou skupinou povrchů umožňující využití specifických fluorofilních vlastností vysoce fluorovaných molekul<sup>1</sup>.

Přes intenzivní experimentální studium SAM na bázi thiolů a Au(111) není stále zcela jasné, jakým způsobem jsou molekuly thiolů vázány ke zlatému povrchu. Tato oblast je

proto v současné době cílem intenzivního studia pomocí výpočetních metod (např. cit. 2,3).

V souvislosti s experimentálním i teoretickým zájmem o polyfluoralkylované tripyrazolylmethany a jejich koordinaci ke zlatým povrchům jsme se rozhodli studovat jednak pomocí DFT metod malé klastry Au – thiol (např. **I**), jednak s využitím vícevrstevných výpočetních metod ONIOM složitější systémy Au(111) – fluorované thioly a jejich deriváty (např. **II**). Jak ukazují DFT výpočty metodou PBE1PBE/6-311G(d), energeticky nejvýhodnější jsou klastry [(Au<sub>n</sub>)<sup>+</sup> - (MeS)] s charakteristickou koordinací thiolátu k dvěma atomům zlata (např. komplex **I**) v souladu s publikovanými výpočty. Předběžné výpočty metodou ONIOM HF/3-21G\*:UFF ukazují, že daná metodika je schopná jak zpracovat značně rozsáhlý systém zahrnující koordinaci ke zlatému povrchu, tak dostatečně přesně popsat komplexaci kovu ke studovanému tripyrazolylmethanovému systému v supermolekule **II**.



Děkujeme Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (Program KONTAKT č. ME 857, Výzkumné centrum LC06070) za finanční podporu tohoto projektu.

#### LITERATURA

1. Barriet, D.; Lee, T. R.: *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 8, 236 (2003).
2. Andreoni, W.; Curioni, A.; Grönbeck, H.: *Int. J. Quant. Chem.* 80, 598 (2000).
3. Häkkinen, H.; Walter, M.; Grönbeck, H.: *J. Phys. Chem.* 110, 9927 (2006).

#### NOVÁ METODA PRO PŘÍPRAVU 8-(ALKYL-AMONIO)-COSANŮ

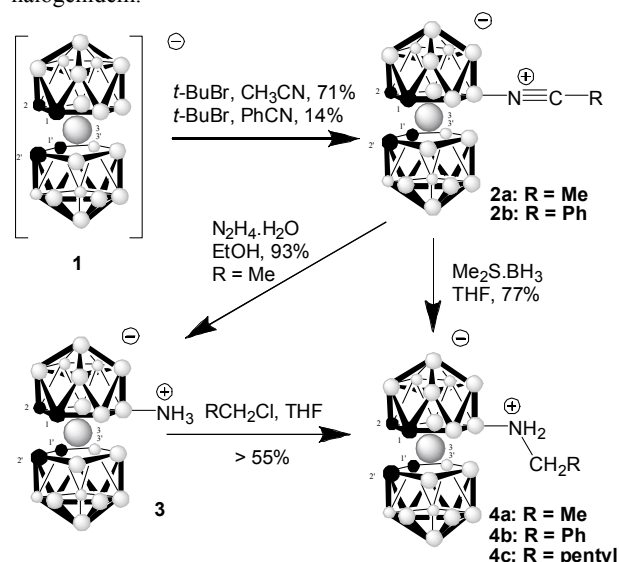
**MAGDALENA KVÍČALOVÁ<sup>a</sup>, JAROMÍR PLEŠEK<sup>a</sup>,  
IVANA CÍSAŘOVÁ<sup>b</sup>, VÁCLAV ŠÍCHA<sup>a</sup>  
a BOHUMÍR GRÜNER<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Ústav anorganické chemie AVČR, v.v.i., 250 68 Řež; <sup>b</sup> Sekce anorganické chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 2030, 128 42 Praha 2  
magda@iic.cas.cz

Deriváty [(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>-3,3'-Co]<sup>+</sup>, COSANu (**1**), jsou používány jako extrakční činidla Cs<sup>+</sup> a Sr<sup>2+</sup>. Analogické anionty obsahující chelatující skupinu velmi dobře extrahují lanthanoidy a aktinoidy<sup>1</sup>. V současné době se COSAN a jeho deriváty úspěšně testují jako inhibitory HIV-proteasy.

Při syntéze nových typů COSANových derivátů se nejvíce uplatňuje tzv. "elektrofilem indukovaná nukleofilní substituce" (EINS)<sup>2</sup>. Nejvhodnějším elektrofilem pro přípravu 8-N-nitrilátů COSANu **2a,2b** je *tert*-butylbromid. Zatímco 8-N-acetonitrilát (**2a**) lze připravit ve vysokém výtěžku, jiné nitriláty (např. **2b**) vznikají jen obtížně.

Nově vyvinutou obecnou metodou pro syntézu substituovaných 8-(alkylamonio)Cosanů je redukce sloučeniny **2a** hydrazinem a následná alkylace intermediátu **3** vhodným halogenidem.



Autoři děkují Grantové agentuře Akademie věd ČR (grant IAA400310613) a MŠMT ČR (projekt LC 523) za finanční podporu.

#### LITERATURA

1. Grüner B., Plešek J., Báča J., Císařová I., Dozol J.F., Rouquette H., Viñas C., Selucký P., Rais J.: *New J. Chem.* 26, 1519 (2002).
2. Plešek J., Heřmánek S., Franken A., Císařová I., Nachtigal C.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 62, 47 (1997).

#### CHIRÁLNÍ FERROCENOVÉ FOSFINKARBOXYLOVÉ KYSELINY A JEJICH AMIDY JAKO LIGANDY PRO ENANTIOSELEKTIVNÍ ALLYLOVOU SUBSTITUCI

**MARTIN LAMAČ, IVANA CÍSAŘOVÁ  
a PETR ŠTĚPNIČKA**

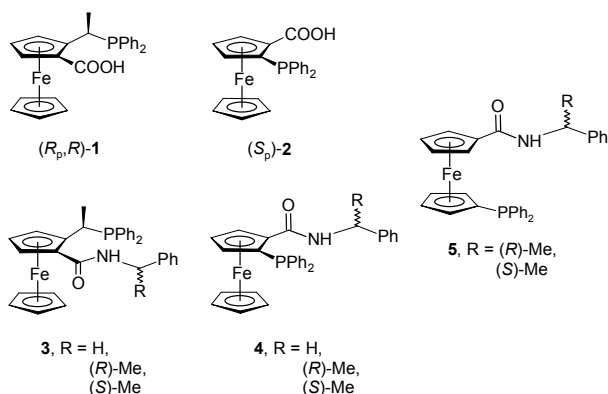
Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Katedra anorganické chemie, Hlavova 2030, 128 40 Praha  
lamac@natur.cuni.cz

V našem výzkumu se zabýváme studiem ferrocenových fosfinů modifikovaných dalšími donorovými skupinami, zejména pak ferrocenovými fosfinkarboxylovými ligandy<sup>1</sup>.

S cílem prozkoumat koordinační chování a potenciál v enantioselektivní katalýze byl v opticky čisté formě připraven

nový chirální ligand ( $R,R$ )-2-[1-(difenylfosfino)ethyl]ferrocenkarboxylová kyselina (**1**) a její amidy s achirálním i chirálními substituenty na atomu dusíku (**3**). Ligandy byly testovány v palladiem katalyzované asymetrické allylové alkylyci 1,3-difenylallyl-acetátu dimethyl-malonátem<sup>2</sup>.

Spektrum ligandů testovaných v uvedené katalytické reakci bylo později rozšířeno o ( $S_p$ )-2-(difenylfosfino)ferrocenkarboxylovou kyselinu (**2**) a její nově připravené amidy (**4**) a také dva chirální amidy (**5**) odvozené od 1'-(difenylfosfino)-ferrocenkarboxylové kyseliny (Hdpf). Modifikaci podmínek reakce byla s ligandem **4** ( $R = H$ ) dosažena hodnota *ee* až 90%. Mechanismus alkylační reakce s uvedeným ligandem byl konfrontován s údaji získanými NMR spektroskopii v roztoku a rentgenostrukturální analýzou připraveného modelového komplexu  $[Pd(\eta^3-1,3-Ph_2C_3H_3)\{\{S_p\}-4-\kappa^2O,P\}ClO_4]$  (cit.<sup>3</sup>).



Tato práce vznikla za podpory Grantové agentury UK (č. grantu 318/2005/BCH/PřF) a je součástí projektů podporovaných MŠMT ČR (LC06070 a MSM0021620857).

#### LITERATURA

- Štěpnička P.: Eur. J. Inorg. Chem. 2005, 3787.
- Lamač M., Císařová I., Štěpnička P.: Eur. J. Inorg. Chem. 2007, 2274.
- Lamač M., Tauchman, J., Císařová I., Štěpnička P.: Organometallics, v tisku.

#### IMUNOCHEMICKÁ DETEKCE ISOFLAVONOIDŮ V ŠIŠÁKU BAJKALSKÉM (*Scutellaria baicalensis*) A MATEŘIDOUŠCE VEJČITÉ (*Thymus pulegioides*)

PETRA LANKOVÁ<sup>a</sup>, JELENA A. PROKUDINA<sup>a</sup>, VÁCLAV ZELENÝ<sup>b</sup> a OLDŘICH LAPČÍK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Fakulta potravinářské a biochemické technologie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Česká zemědělská univerzita v Praze, Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů, Kamýcká 129, 165 21 Praha 6

Isoflavonoidy (3-fenylchromony) jsou charakteristické sekundární metabolity bobovitých rostlin (Leguminosae), postupně ale narůstá evidence o jejich výskytu v řadě dalších taxonů<sup>1</sup>.

V této studii jsme testovali dva zástupce čeledi Lamiaceae (hluchavkovité). Listy šiřáku bajkalského (*Scutellaria baicalensis*) a mateřidoušky vejčité (*Thymus pulegioides*) byly lyofilizovány, rozemlety a extrahovány směsí methanol – voda 70 : 30. Extrakty byly frakcionovány semipreparativní HPLC na reverzní fázi a poté analyzovány ELISA metodami specifickými pro daidzein, genistein, biochanin A a jejich deriváty v polohách 7 a 4'. V obou rostlinách byly zaznamenány frakce, jejichž imunochemické charakteristiky a retenční časy odpovídaly standardům daidzinu, sissotrinu, daidzeinu, genisteinu, formononetinu, biochaninu A a prunetinu.

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

#### LITERATURA

- Macková Z., Koblovská R., Lapčík: Phytochemistry 67, 849 (2006).

#### ANTIFUNGAL ACTIVITY OF METHYLTHIOSALICYLANILIDES

MILOŠ MACHÁČEK<sup>a</sup>, LENKA KUBICOVÁ<sup>a</sup>, PAVEL SKÁLA<sup>a</sup>, MARTIN ŠUSTR<sup>a</sup>, and VLADIMÍR BUCHTA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Heyrovského 1203, CZ-500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Department of Clinical Microbiology, University Hospital Hradec Králové, Sokolská 581, CZ-500 05 Hradec Králové  
buchtav@lfhk.cuni.cz; machacek@faf.cuni.cz

Antifungal activity of thiosalicylanilides has been known since mid 1960's (ref.<sup>1</sup>). Only recently we reported their high *in vitro* activity against *Absidia corymbifera*, one of the organisms associated with human infection called zygomycosis<sup>2,3</sup>.

In this paper antifungal activity of 3-, 4-, and 5-methylthiosalicylanilides is studied. Starting salicylanilides were converted into pyridinium-3-phenyl-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxazaphosphinine-2-thiolates by treatment with P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> in pyridine. Acidic hydrolysis afforded the required products<sup>4</sup>.

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of compounds were determined by the broth microdilution method against *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *Trichosporon asahii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus*, and *Absidia corymbifera*.

Methylthiosalicylanilides prepared displayed significant *in vitro* effect against *A. corymbifera*. The compounds were more active than amfotericin B (MIC = 4 μmol.dm<sup>-3</sup>), or at least comparatively active as this standard. The most effective compounds were found among 3-methylthiosalicylanilides (MIC = 0.25 μmol.dm<sup>-3</sup> for 4'-methyl, 4'-ethyl, and 4'-isopropyl derivative) and 4-methylthiosalicylanilides (MIC = 0.25 μmol.dm<sup>-3</sup> for 4'-chloro derivative). Substitution in the

anilide moiety of 5-methylthiosalicylanilide did not result in any improvement of antifungal activity. High activity was found also against *T. mentagrophytes*.

*This work was supported by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (MSM 0021620822).*

#### REFERENCES

1. Weuffen W., Wagner G., Singer D., Petermann M.: *Pharmazie* 21, 613 (1966).
2. Šustr M., Macháček M., Kubicová L., Kubanová P.: *Chem. Listy* 95, 760 (2001).
3. Kubicová L., Pravda M., Macháček M., Buchta V.: *Chem. Listy* 100, 1027 (2006).
4. Kubicová L. et al.: CZ, 297581 (2006).

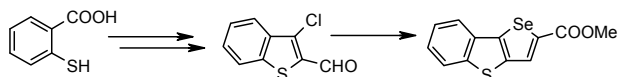
#### PŘÍPRAVA SELENOLO[3,2-*b*]BENZOTHIOFENU A REAKTIVITA JEHO DERIVÁTŮ

**ALEŠ MACHARA<sup>a</sup> a JIŘÍ SVOBODA<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 16628 Praha 6 ales.machara@vscht.cz*

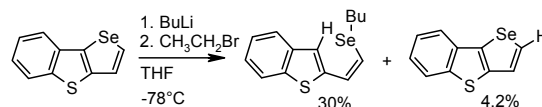
Organoselenová chemie se rychle rozvíjí především v oblasti selenosacharidů, selenoaminokyselin a selenopeptidů. Chalkogenofeny (thiofen a selenofen) dále ve strukturách organických polovodičů získaly výraznou pozornost pro jejich použití jako aktivní vrstvy v různých optoelektronických a elektronických zařízeních jako OLED či OFET (organic field effect transistors). Chemie a vlastnosti selenofenu je blízká thiofenu, v mnoha aplikacích jej však převyšuje a má tak větší potenciál využití. V naší pracovní skupině se systematicky zabýváme syntézou, reaktivitou a materiálovými aplikacemi kondenzovaných heterocyklů na bázi furanu, indolu a thiofenu.

Vypracovali jsme spolehlivou metodu syntézy derivátů selenolo[3,2-*b*]benzothiofenu využitím obecné Fiesselmannovy metody<sup>1</sup> výstavby kruhů. Východí látkou byla kyselina thiosalicylová. Klíčový krok přípravy, zabudování atomu selenu a uzavření selenofenového kruhu, dosahuje výtěžku 94 % a přitom nedochází k nežádoucímu vzniku nepříjemně vonících látek. Optimalizovaný postup je vhodný i pro multigramové množství (50 g a více).



Jak známo, topologie kondenzovaných systémů podstatně ovlivňuje jejich stabilitu a reaktivitu. Stejně tak i záměna atomu síry za atom selenu. Zjistili jsme, že deriváty 2-vinyl-selenofenů při reakci s dimethyl-acetylendikarboxylátem poskytují produkty s dosud neznámým selenalenovým systémem. K jeho vzniku dochází složitým mechanismem, kterého se účastní volné elektronové páry chalkogenu; více polarizovatelný selen jej významně usnadňuje.

Při studiu metalačních reakcích tituliného heterocyklu jsme navzdory publikovaným pracem<sup>2</sup> pozorovali proces otevření selenofenového kruhu. Tuto heterofilní reakci jsme blíže prozkoumali a v příspěvku bude diskutován vliv podmínek a způsob, jak ji v syntézách vyloučit.



*Práce byla podporována grantem MŠMT (projekt č. MSM 604613701) a GA ČR (projekt č. 202/05/0431).*

#### LITERATURA

1. Patai S., Rappoport Z.: *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Volume 1 (1986).
2. Iteke F. B., Christiaens L., Renson M.: *Tetrahedron* 32, 689 (1976).

#### NUKLEOFILNÍ ADICE DUSÍKATÝCH HETEROCYKLŮ NA SKELET KVARTÉRNÍCH PROTOBERBERINOVÝCH ALKALOIDŮ

**LUKÁŠ MAIER<sup>a</sup>, LENKA GRÝCOVÁ<sup>a</sup> a RADEK MAREK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Národní centrum pro výzkum biomolekul, Masarykova Univerzita Brno, Kamenice 5/A4, 625 00 Brno 150516@mail.muni.cz*

Kvartérní protoberberinové alkaloidy (KPA) patří do velmi početné skupiny isochinolinových alkaloidů. Vyskytují se v rostlinách čeledi *Papaveraceae*, *Berberidaceae*, *Ranunculaceae* a *Fumariaceae*<sup>1</sup>. Významnými zdroji těchto alkaloidů jsou rostliny *Berberis vulgaris* L. (dříšťál obecný) a *Chelidonium majus* L. (vlastovičník větší).

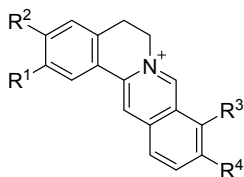
Kvartérní protoberberinové alkaloidy jsou sekundárními metabolity aminokyseliny L-tyrosinu. Vykazují významné biologické účinky např. protibakteriální, protizánětlivé a protivirové<sup>2</sup>. Z těchto důvodů se velmi důležitou oblastí studia biologické aktivity stalo objasnění interakcí alkaloidů s biomolekulami zejména s nukleotidy a nukleovými kyselinami<sup>3</sup>.

Základní strukturu KPA tvoří kationt 5,6-dihydrodibenzo[*a,g*]chinolizinium, který je v rostlinách asociován s aniontem organické kyseliny (chelidonová, fumarová). Kvartérní kationt je v různých pozicích substituován nejčastěji methoxy nebo methyldioxy skupinou. Hlavními zástupci jsou alkaloidy berberin **I**, palmatin **II** a koptisin **III** (cit.<sup>1</sup>).

Chemické vlastnosti a reaktivita alkaloidů jsou ovlivněny přítomností iminiové vazby C=N<sup>+</sup>. Vlivem rozložení elektronové hustoty může být atom uhlíku snadno atakován nukleofilní částicí, za vzniku substituovaných derivátů alkaloidů.

Práce se zabývá nukleofilní adicí modelových reagentů obsahujících NH vazbu (pyrrol, pyrazol, indol, karbazol aj.) na vybrané alkaloidy. Diskutována je především struktura

připravených derivátů s využitím metod NMR, MS a RTG difrakční analýzy.



I:  $R^1 = R^2 = \text{OCH}_2\text{O}$ ,  $R^3 = R^4 = \text{OCH}_3$

II:  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{OCH}_3$

III:  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{OCH}_2\text{O}$

Studium nukleofilní adice a strukturní charakterizace připravených derivátů může přinést nové poznatky nutné k pochopení významné biologické aktivity alkaloidů.

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

#### LITERATURA

1. Grycová L., Dostál J., Marek R.: *Phytochemistry* 68, 150 (2007).
2. Colombo M. L., Bosisio E.: *Pharmacol. Res.* 33, 127 (1996).
3. Maiti M., Kumar G. S.: *Med. Res. Rev.* 27, 649 (2007).

### HYDROFORMYLAČNÍ A ALDOLIZAČNÍ REAKCE JAKO TANDEMOVÉ REAKCE, SYNTÉZA CHIRÁLNÍCH BIFOSFITOVÝCH LIGANDŮ

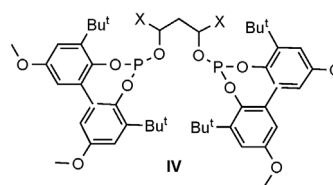
ALEŠ MAREK<sup>a</sup>, SERGHEI CHERCHEJA<sup>b</sup>  
a PETER EILBRACHT<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, nám. Čs. Legií 565, Pardubice, 53210; <sup>b</sup>Universität Dortmund, Fachbereich Chemie, Lehrstuhl für Organische Chemie I, Otto-Hahn-Str. 6, D-44221 Dortmund, Deutschland [chercheja\\_s@yahoo.co.uk](mailto:chercheja_s@yahoo.co.uk); [ales.marek@centrum.cz](mailto:ales.marek@centrum.cz)

Opticky aktivní aldehydy jsou velmi významné prekurzory nejen pro rozmanité farmaceutické<sup>1</sup>, agrochemické, biologicky aktivní sloučeniny, ale také pro nové materiály jako biodegradabilní polymery a tekuté krystaly.

Existuje rozsáhlá snaha po vyvinutí nových ligandů<sup>2,3</sup>. Rozmanité chirální ligandy jsou užívány v kombinaci s přechodnými kovy, především Pt(II) a Rh(I). Byl syntetizován a charakterizován nový bifosfitový ligand strukturně podobný (*R,R*)-Chiraphitu.

Vliv různých bifosfitových ligandů (Biphephos, (*R,R*)-Chiraphit, dva Fehrlingovy ligandy, nového ligandu) na regio- a stereoselektivní průběh hydroformylačních reakcí katalyzovaných pomocí Rh(acac)(CO)<sub>2</sub> byl testován na 1-oktenu nebo styrenu.



X = CH<sub>3</sub> (*R,R*) Chiraphite  
X = H NEW ligand

Tandemové reakce byly prováděny v přítomnosti připraveného (*2R,4R*)-Chiraphitu a Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, následná aldolizační reakce s acetonem (zároveň jako rozpouštědlo) byla katalyzována pomocí opticky čisté  $\alpha$ -aminokyseliny (L-prolin).

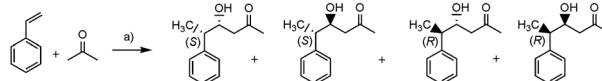


Schéma 2. a) a) 0,3-2 mol% fosfit ligand; 0,25-0,5 mol% Rh(acac)(CO)<sub>2</sub>, 20/20 H<sub>2</sub>/CO, 3 dny, 40 °C, aceton, L-prolin

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy ČR za finanční podporu projektu MSM 0021627501.

#### LITERATURA

1. Rieu J. P., Bouchelere A., Cousse H., Mouzin G.: *Tetrahedron* 42, 4095 (1986).
2. Nozaki K., Sakai N., Nanno T., Higashijima T., Nano S., Takaya H.: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 4413 (1997).
3. van Leeuwen P. W. N. M., Buisman G. J. H., Vos E. J., Kramer P. C. J.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1995, 409.

### DETERGENTY NA BÁZI KVARTERNIZOVANÝCH DUSÍKATÝCH HETEROCYKLŮ – JEJICH PŘÍPRAVA, ANALÝZA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA

JAN MAREK<sup>a,c</sup>, KAMIL MUSÍLEK<sup>a</sup>, PETR ŠTODŮLKA<sup>b</sup>, DANIEL JUN<sup>b</sup>, and KAMIL KUČA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Katedra toxikologie, <sup>b</sup>Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita Obrany, Hradec Králové, <sup>c</sup>Vakos XT, Praha [marekjanmgr@seznam.cz](mailto:marekjanmgr@seznam.cz)

Detergenty na bázi kvarternizovaných dusíkatých heterocyklů našly uplatnění jako desinficiencia či micelární katalyzátory. V naší práci jsme se zabývali syntézou tří homologických řad (pyridinu, chinolinu a isochinolinu) lišící se délkou alkylačního řetězce. Počet uhlíků v postraním řetězci se pohyboval od C<sub>8</sub> do C<sub>20</sub>. K identifikaci připravených látek jsme vyvinuli metodiku TLC a HPLC. Dále jsme naměřili pomocí spektrálních metod kritické micelární koncentrace všech syntetizovaných látek. Rovněž jsme testovali schopnost připravených substancí inhibovat krysí mozkovou cholinesterázu. Jelikož jsou látky strukturně podobné široce

užívaným benzalkoniím, budeme v budoucnu zjišťovat i jejich antimikrobiální aktivity.

*Práce byla podporována projektem Ministerstva obrany České republiky FVZ 0000501*

## LITERATURA

1. Kuca K., Kivala M., Dohnal V.: J. Appl. Biomed. 2, 195 (2004).
2. Kuca K., Dohnal V., Bielavska M., Cabal J.: Anal. Lett. 38, 673 (2005).

## OPTIMALIZACE SYNTÉZY PRALIDOXIMU

**JAN MAREK<sup>a,c</sup>, KAMIL KUČA<sup>a,b</sup>, DANIEL JUN<sup>b</sup>,  
PETR STODŮLKA<sup>b</sup> a BOHUSLAV DOLEŽAL<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Katedra toxikologie, <sup>b</sup>Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví, Hradec Králové, <sup>c</sup>Vakos XT, Praha  
marekjanmgr@seznam.cz

Pralidoxim (2-PAM, 2-hydroxyiminomethyl-1-methylpyridinium jodid) se již řadu let užívá jako antidotum nervově paralytických látek či organofosforových pesticidů. V této práci jsme se zabývali optimalizací podmínek přípravy pralidoximu (Schéma 1). Syntéza byla provedena v sedmi různých rozpouštědlech. Dále byly měněny poměry reagujících složek. Cílem bylo maximalizovat výtěžek reakce, stejně tak jako čistotu získaného produktu. Byl také sledován nárůst procentuelního výtěžku s rostoucí navázkou výchozí látky. Jako nejvhodnější rozpouštědlo pro přípravu pralidoximu se jevil acetonitril. Ve vyšších navázkách se rovněž osvědčil aceton, který se svým výtěžkem nejvíce blížil acetonitrilu. Kontrola identity byla prováděna měřením bodu tání a za pomoci TLC, NMR a HPLC. Po těchto analýzách byla provedena iontovýměnná chromatografie a bylo připraveno sedm různých solí pralidoximu, u kterých byla změněna rozpustnost.

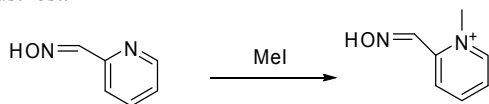


Schéma 1. Příprava pralidoximu

*Tato práce vznikla za podpory ministerstva průmyslu a obchodu projekt č. FI-IMZ/104.*

## LITERATURA

1. Kuča K., Bielavský J., Cabal J., Bielavská M.: Tetrahedron Lett. 44, 3123 (2003).
2. Musílek K., Lipka L., Račáková V., Kuča K., Jun D., Dohnal V., Doležal M.: Chem. Pap. 60, 48 (2006).

## STEREOSPECIFIC ROUTE TO KEY MIVACURIUM PRECURSOR

**VÁCLAV MATOUŠEK<sup>a</sup>, PETR KAČER<sup>a</sup>,  
MAREK KUZMA<sup>b</sup>, and LIBOR ČERVENÝ<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Department of Organic Technology, ICT Prague Technicka 5, 166 28 Prague 6; <sup>b</sup>Laboratory of Molecular Structure Characterization, Institute of Microbiology AS CR, Videnska 1083, 142 20 Prague 4  
kuzma@biomed.cas.cz; vaclav.matousek@vscht.cz

Mivacurium is a bisbenzylisoquinolinium based neuromuscular blocker used in medicine as a muscle relaxant.

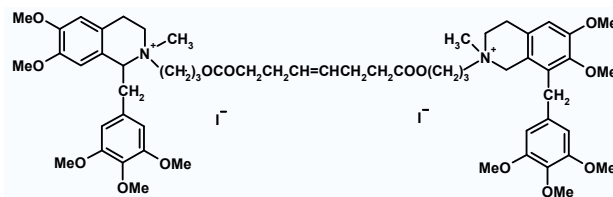


Figure. Mivacurium - neuromuscular blocker

The total synthesis of Mivacurium comprises several steps. The crucial one is preparation of (*R*)-(+)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)isoquinoline as a key intermediate. One attractive method for preparation of mentioned compound is asymmetric hydrogenation over TsDPEN-Ru(II) complex (TsDPEN = *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamine) under transfer hydrogenation conditions. A mixture of formic acid/triethylamine (2.5 HCOOH/TEA molar ratio) is employed as hydrogen donor. In this work main interest was focused on the study of the reaction pathway of HCOOH/base mediated transfer hydrogenation and especially on a mechanism involved in the hydride transfer where direct *in situ* NMR experiments with deuterated formic acid were arranged. Furthermore the attempts for Ru(II)-homogeneous ruthenium catalyst heterogenization are reported - covalent grafting with 3-aminopropyl-triethoxysilane onto molecular sieve MCM-41 as well as immobilisation through ligand modification. All heterogenized catalysts were characterized by low leaching of Ru(II)-complex in the first reaction cycle, almost equal enantioselectivity (compared to homogeneous catalyst) and activity. Such enantioselective procedures were compared with racemate preparation followed by enantioseparation and racemization steps. Technological aspects are also discussed.

*The authors wish to acknowledge the Grant Agency of the Czech Republic (Grant 104/06/0684) and Ministry of Education of the Czech Republic (Grant No. CEZ:MSM 604 613 7301).*



## PŘÍPRAVA *N*-SUBSTITUOVANÝCH ALLOXANŮ A JEJICH VYUŽITÍ PŘI PŘÍPRAVĚ FLAVINŮ

**VIKTOR MOJR, BAPTISTE PLANCO, SERKAN SAYIN a RADEK CIBULKA**

*Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 b28 Praha 6  
mojrv@vscht.cz; cibulka@vscht.cz.*

Lipofilní deriváty flavinů představují potenciální oxidační činidla pro reakce v organizovaných prostředích<sup>1</sup> (micely, vesikly apod.). Vhodným postupem pro syntézu flavinů s lipofilní skupinou v poloze 3- (isoalloxazinů **1** i alloxazinů **2**) by mohla být kondenzace *N*-alkylalloxanů s příslušným benzen-1,2-diaminem (Schéma 1). V literatuře je běžně používán *N*-methylalloxan, který je připravován oxidací theobrominu<sup>2</sup>. Doposud však nebyla publikována obecná metoda pro přípravu monosubstituovaných alloxanů.

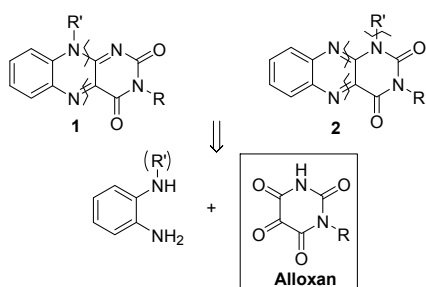


Schéma 1.

Navrhli jsme přípravu *N*-substituovaných alloxanů založenou na oxidaci příslušných *N*-substituovaných barbiturových kyselin s využitím PDC a PCC. Tento postup je využitelný jak pro *N*-alkyl-, tak pro *N*-arylalloxany, které umožňují přípravu jinak obtížně dostupných 3-arylflavinů.

*Autoři děkují Grantové agentuře České republiky (projekt č. 203/07/1246) a Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy (projekt č. 1K04105) za finanční podporu.*

### LITERATURA

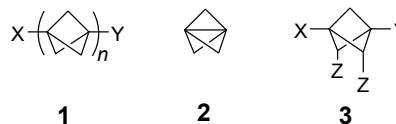
1. Baxová L., Cibulka R., Hampl F.: *J. Mol. Catal. A*, v tisku.
2. Li W-S., Zhang N., Sayre L. M.: *Tetrahedron* 57, 4507 (2001).

### POKROKY V SYNTÉZE TYČINKOVITÝCH MOLEKUL ODVOZENÝCH OD BICYKLO[1.1.1]PENTANU

**ANDREJ JANČAŘÍK, PETR BARTOŠ, KLÁRA KOPŘIVOVÁ a CTIBOR MAZAL**

*<sup>a</sup>Ústav chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno  
mazal@chemi.muni.cz*

Vnitřně napnutá klicka bicyklo[1.1.1]pentanové (BCP) struktury (**1**) přitahuje stále chemiky syntetiky svými unikátními geometrickými a strukturálními rysy. Využití BCP motivu v syntéze tyčinkovitých molekul, které by našly uplatnění při konstrukci složitějších “obříků” molekul nebo supramolekulárních celků, je nasnadě. Zvláště pak při existenci oligomerů tricyklo[1.1.1.0<sup>1,3</sup>]pentanu (**2**), jinak označovaných jako [*n*]staffany, spojujících *n* BCP jednotek v pozicích 1 a 3. Pro tyto účely je však třeba dostatečná zásoba různorodých derivátů BCP lišících se jednak v délce, počtu BCP jednotek, a také v koncových, případně laterálních substituentech (**3**).



Syntézy koncově substituovaných bicyklo[1.1.1]pentanů a staffanů vycházejí z relativně snadno dostupného<sup>1</sup> propellanu **2**, na jehož „vnitřní“ vazbu lze adovat radikálová nebo organokovová činidla<sup>2</sup>. Hlavním zdrojem [*n*]staffanů je pak oligomerace probíhající u některých radikálových reakcí. Lze také využít homocoupling bicyklo[1.1.1]pentan-1-yl organokovových sloučenin<sup>3</sup>. Přestože BCP klicka je relativně stabilní, je třeba mít při její funkcionalizaci stále na paměti její sterické vlastnosti a vysoké vnitřní pnutí, které může i u jinak běžných reakcí vyústit v nežádoucí přesmyky.

Byly syntetizovány BCP deriváty s koncovými skupinami vhodnými pro přípravu koordinačních polymerů a také pro snadné využití BCP jednotek jako stavebních modulů větších kovalentních struktur. Využití heterocyklů k propojení BCP jednotek vede k novému typu molekulárních tyčinek s alternujícími  $\sigma$  a  $\pi$  segmenty. Pro supramolekulární aplikace jsou studovány komplexace BCP derivátů s cyklodextriny a cucurbiturily.

*Grantové projekty č. 203/05/0961, Grantová agentura AV ČR, a MSM0021622410, Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy.*

### LITERATURA

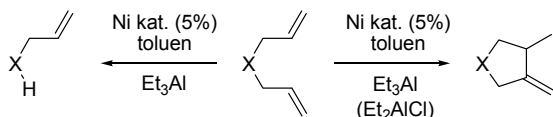
1. Lynch K. M., Dailey W. P.: *Org. Synth.* 75, 98 (1997).
2. Levin M. D., Kaszynski P., Michl J.: *Chem. Rev.* 100, 169 (2000).
3. Mazal C., Paraskos J., Michl J.: *J. Org. Chem.* 63, 2116 (1998). Rehm J. D. D., Ziemer B., Szeimies G.: *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 2079.

### ŠTĚPENÍ C-C VAZBY V CYKLOALKENECH

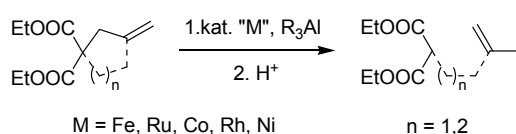
**DAVID NEČAS<sup>a</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

*<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Havova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
david.necas@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz*

V dnešní době je tvorba a štěpení C-C vazeb pomocí katalytických systémů na bázi komplexů přechodných kovů intenzivně studovanou oblastí v oboru organických syntéz<sup>1</sup>. V předchozích letech jsme publikovali jednoduchý katalytický systém založený na fosfinových komplexech niklu a organických sloučeninách hliníku (Et<sub>3</sub>Al, Et<sub>2</sub>AlCl) umožňující jak štěpení<sup>2,3</sup> tak tvorbu<sup>4</sup> C-C vazeb.



V další části projektu jsme se zaměřili na možnost štěpení C-C vazby v pěti- a šesti-členných kruzích, obsahujících v molekulách nezbytný allylový strukturální motiv, jehož výsledkem je molekulární přesmyk. Budou diskutovány mechanistické a strukturální aspekty této reakce stejně jako vztah k tvorbě C-C vazeb (cyklizaci).



Tato práce vznikla za podpory Centra základního výzkumu MŠMT (projekt č. LC 06070, Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů).

#### LITERATURA

- Gossage R.A., van Koten G.: *Top. Organomet. Chem.* 3, 1 (1999).
- Nečas D., Turský M., Kotora M.: *J. Am. Chem. Soc.* 126, 10222 (2004).
- Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: *Organometallics* 25, 901 (2006).
- Nečas D., Turský M., Kotora M.: *New. J. Chem.* 30, 671 (2006).

#### SYNTEZA SPIROANELOVANÝCH OLIGOPYRROLOVÝCH MACROCYKLŮ ODVOZENÝCH OD LITHOCHOLOVÉ KYSELINY

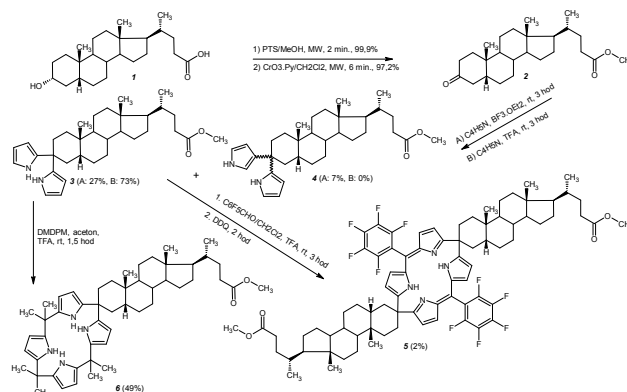
**NGUYEN THI THU HUONG<sup>a</sup>, PETRA KLÍMKOVÁ<sup>a</sup>, a PAVEL DRAŠAR<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra chemie, PŘF UJEP v Ústí nad Labem, České mládeže 8, 400 96 Ústí nad Labem; <sup>b</sup>Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
Pavel.Drasar@vscht.cz; nguyen@sci.ujep.cz

U systémů tetrapyrrolového makrocyklu se spiroanelovaným steroidním substituentem lze očekávat nové a velmi cenné vlastnosti, např. komplexotvorné, případně schopnost selektivní molekulární interakce, zajímavou fluorescenční aktivitu a schopnost podílet se na elektronové výměně v

excitovaných tripletových stavech. Tyto molekuly se mohou využít jako selektivní molekulární receptor pro organické i anorganické sloučeniny, dále např. v oblastech molekulového rozpoznání, ve výstavbě iontových kanálů pro přenos iontů a nebo ve fotodynamické terapii (PDT). Příbuzný konjugát steroidu s porfyrinem je také mj. používán na komplexaci sacharidů v protickém prostředí<sup>1</sup>.

Práce předkládá syntézu spiroanelovaného tetrapyrrolového derivátu lithocholové kyseliny v několika krocích. 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 projektem MSM 6046137305.

#### LITERATURA

- Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol.Chem.* 1, 3458 (2003).

#### SYNTEZA MODIFIKOVANÝCH BUTENOLIDŮ

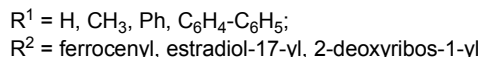
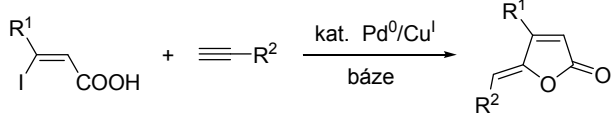
**PETR NOVÁK<sup>a</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
petrnovak@centrum.cz; kotora@natur.cuni.cz

$\gamma$ -Alkylidenbutenolidy se obecně vyznačují zajímavými biologickými vlastnostmi<sup>1,2</sup>, mezi které patří baktericidní a insekticidní chování. Proto jednou ze snah organické syntézy je zlepšení jejich vlastností pomocí připojení různých molekulových fragmentů.

Jedna z metod syntézy  $\gamma$ -alkylidenbutenolidů je založena na tandemové reakci, která začíná Sonogashirovým couplingem mezi  $\beta$ -iodpropenovou kyselinou a terminálním alkyne a pokračuje intramolekulární laktonizací<sup>3</sup> (schéma 1). Tímto způsobem byla připravena sada  $\gamma$ -alkylidenbutenolidů, které ve své molekule obsahovaly  $\alpha$ - a  $\beta$ -deoxyribosid, ferrocen nebo estradiol. Efekt reakčních podmínek na regioselektivitu laktonizace (tvorba 5- vs 6-ti členného kruhu) a také biologická aktivita připravených sloučenin bude předmětem diskuze.

Schéma 1.



Tento projekt byl podpořen grantem IM0508 MŠMT ČR (Centrum pro nová virostatika a antineoplastika).

## LITERATURA

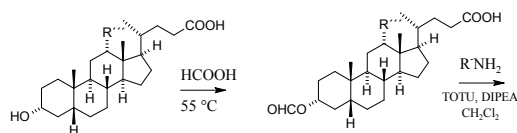
1. Rao Y. S.: Chem. Rev.: 76, 625 (1976).
2. Brückner R.: Curr. Org. Chem 5, 679 (2001).
3. Negishi E., Kotora M.: Tetrahedron 53, 6707 (1997).

## AMIDY ŽLUČOVÝCH KYSELIN VYTVOŘENÉ Z RŮZNÝCH AMINŮ

**ZDENA NOVÁKOVÁ, BEATA JONŠTOVÁ**  
**a PAVEL DRAŠAR**

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

zdena.novakova@vscht.cz

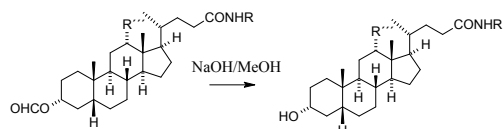


1a)  $R'' = \text{OH}$

1b)  $R'' = \text{H}$

2a)  $R'' = \text{OCHO}$

2b)  $R'' = \text{H}$

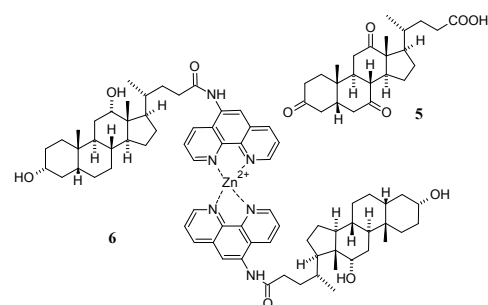


3a)  $R'' = \text{OCHO}$

3b)  $R'' = \text{H}$

4a)  $R'' = \text{OH}$

4b)  $R'' = \text{H}$



Žlučové kyseliny jsou konečným produktem metabolismu cholesterolu v játrech. V přírodě nejrozšířenější žlučové

kyseliny jsou deriváty kyseliny cholové nebo cholan-24-ové kyseliny. Hlavním znakem jejich struktury je steroid s 5 $\beta$  anelací a nejméně jednou  $\alpha$  orientovanou hydroxyskupinou.

Byla zveřejněna schopnost některých žlučových kyselin, substituovaných aromatickými donory na pozici 3, vytvářet gel z určitých organických rozpouštědel<sup>1,2</sup>.

Cílem naší práce je syntéza amidů žlučových kyselin a jejich následné testování na potenciální gelační schopnosti. Příprava vychází z publikované literatury<sup>1</sup>, postupně byla optimalizována a zjednodušena především díky využití činidla pro peptidovou syntézu, tzv. TOTU (*O*-[(ethoxykarbonyl)kvanomethylenamino]-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborát).

Reakce vychází z kyseliny lithocholové **1b**, deoxycholové **1a**, zavedením chránicích skupin na volné hydroxyly (**2a**, **2b**), následnou reakcí s aminem (**3a**, **3b**) a končí odstraněním formátových skupin ze steroidního řetězce za vzniku amidů **4a**, **4b**. Reakce byly prováděny i s kyselinou dehydrocholovou **5**. Některé amidy byly komplexovány s kovy **6**.

Příklady používaných aminů: 5-amino-1,10-fenanthrolin, anilin, oktadecylamin, 5-aminofenanthren, 1-(2-aminofenyl)pyrol.

Dále jsme zkoumali možnosti redukce amidové vazby<sup>3</sup> pomocí různých činidel ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $[(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{AlH}_2]\text{Na}$ ,  $\text{BH}_3$ ).

Práce byla podporována projekty MŠMT MSM6046137305, IP04OCD31.001, NVP-II Suprafyt a GA ČR 203/06/0006.

## LITERATURA

1. Dukh M., Šaman D., Kroulík J., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: Tetrahedron 59, 4069 (2003).
2. Virtanen E., Kolehmainen E.: Eur. J. Org. Chem. 16, 3385, (2004).
3. Pistia G.: Carb. Res. 328, 467 (2000).

## DERIVÁTY DIKARBOXYLOVÝCH KYSELIN JAKO AKCELERANTY TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE: VLIV STRUKTURY NA PERMEAČNÍ ÚČINEK

**MICHAL NOVOTNÝ<sup>a</sup>, KATEŘINA VÁVROVÁ<sup>a</sup>**  
**a ALEXANDR HRABÁLEK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> UK v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,  
 Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203,  
 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 velmi málo propustná kožní bariéra, lokalizovaná ve stratum corneum. Jedna z možností překonání této bariéry je použití akceleračních transdermálních penetračních. Předpokládá se, že molekula akceleračního prostředku musí být strukturálně podobná ceramidům.

Cílem práce byla syntéza a studium akceleračních aktivit série derivátů dikarboxylových kyselin. Tyto struktury byly zvoleny na základě předchozí práce, v níž byly studovány syntetické analogy ceramidů<sup>1</sup>. Jako základ jsme v této studii navrhli zjednodušené struktury – estery dikarboxylových kyselin – kyseliny maleinové, fumarové, jantarové, L-vinné a mesovinné. Syntetizovali jsme 15 látek s cílem ověřit vliv prostorového uspořádání akceleraantu na jeho účinek. Připravili jsme didodecylestery, monododecylestery a dodecyl(methyl) estery příslušných kyselin. U hydroxykyselin jsme dále syntetizovali jejich cyklické deriváty – acetonidy a karbonáty.

U připravených sloučenin jsme studovali jejich schopnost urychlit vstup modelového léčiva theofylinu přes prasečí kůži plně tloušťky. Experimenty byly prováděny *in vitro* pomocí Franzovy difúzní cely z prostředí tří vehikul různé polaritě - vody, 60% propylenglykolu a isopropylmyristátu.

Ze získaných akceleračních poměrů jsme odvodili následující vztahy mezi strukturou látek a jejich účinností. Látky s dvojnou vazbou jsou účinnějšími akceleraanty než látky s vazbou jednoduchou. *cis*-Deriváty v porovnání s látkami s *trans*-isomerií na dvojně vazbě vykazují vyšší akcelerační aktivity. Největších změn v akcelerační účinnosti jsme zaznamenali při změně struktury z diesteru na monoester. Odstranění jednoho hydrofobního řetězce v molekule statisticky významně zvyšuje akcelerační účinnost. Co se týče vlivu prostorového uspořádání u derivátů kyseliny L-vinné a mesovinné, jejich aktivity jsou ve studovaných prostředích různé. Z toho lze tedy spíše usuzovat na rozdílnou interakci ve vehikulu, než při vlastním mechanismu účinku ve stratum corneum.

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

#### LITERATURA

- Vávrová K., Hrabálek A., Doležal P., Šámalová L., Palát K., Zbytovská I., Holas T., Klimentová J.: *Bioorg. Med. Chem.* 11, 5381 (2003).

#### NUKLEOFILNÍ SUBSTITUCE NA PENTAFLUORBIFENYLU: MODEL PRO SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII

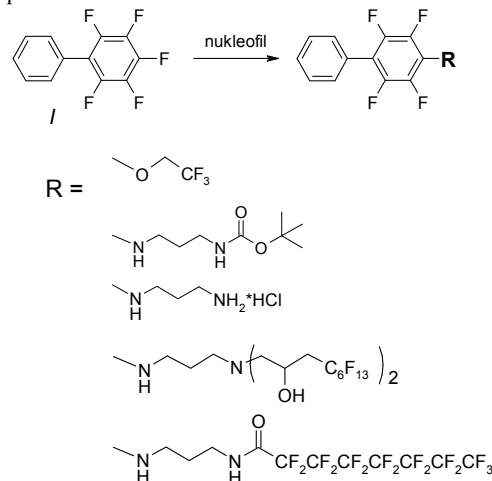
MICHAL BENEŠ<sup>a</sup>, JAROSLAV KVIČALA<sup>a</sup>, VLADIMÍR KRÁL<sup>b</sup> a OLDŘICH PALETA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie; <sup>b</sup>Ústav analytické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 16628 Praha 6  
jaroslav.kvicala@vscht.cz, oldrich.paleta@vscht.cz;  
vladimir.kral@vscht.cz

V supramolekulární chemii lze použít pentafluorfenylové skupiny (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>) jako reaktivní substituenty, reps. můstky k rozšíření struktury a rovněž k modifikaci biofyzikálních vlastností systému, např. v chemii porfyrinových derivátů<sup>1</sup>. Pentafluorfenylované supramolekulární sloučeniny jsou velmi nákladné, a proto bylo naším záměrem nalézt vhodnou

modelovou sloučeninu pro základní výzkum reakcí, které by pak byly aplikovatelné na porfyrinovém skeletu.

Vhodnou sloučeninou k tomuto účelu se ukázal 2,3,4,5,6-pentafluorbifenyl (**I**), v němž porfyrinový skelet modeluje benzenový cyklus. Nukleofilní substitucí se podařilo připravit řadu derivátů. Některé z reakcí byly aplikovány na *meso*-5,10,15,20-tetrakis(pentafluorfenyl)porfyrin. Výpočty energetického profilu substituce fluoru ukazují, že reakce může být jednostupňová.



Za podporu výzkumu děkujeme VŠCHT Praha a Ministerstvu školství ČR (projekt MSM 6046137302).

#### LITERATURA

- Even S., Smith J.R.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 2000, 1993.

#### (1→3)-C-GLUKOSYLGLUKAL, NOVÝ SYNTON PRO PŘÍPRAVU C-ANALOGU OLIGOSACHARIDŮ

KAMIL PARKAN a LADISLAV KNIEŽO

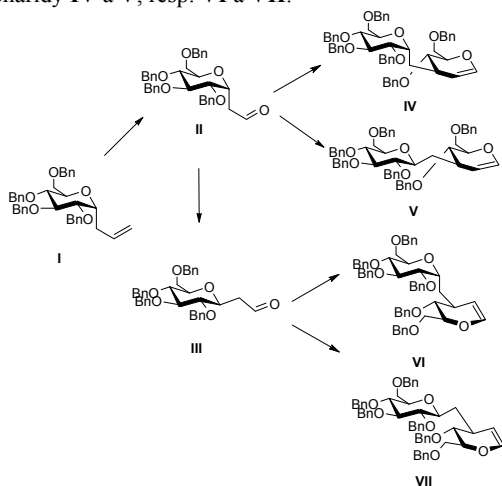
Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28, Praha 6; e-mail: parkank@vscht.cz

V posledních letech je věnováno velké úsilí nalezení nových syntetických cest směřujících k C-disacharidům, analogům přírodních disacharidů<sup>1</sup>, vyskytujících se v oligomerních epitopech různých antigenů. Dalším potenciálem je jejich inhibice glykosidas a glykosyltransferas. Spojení dvou monosacharidů přes methylenový můstek, kterým se C-disacharady liší od přírodních disacharidů, způsobuje jejich rezistenci jak ke kyselému, tak i enzymatickému hydrolyze.

Námi navrženou syntézou je možné připravit ze snadno dostupného  $\alpha$ -glukopyranosylpropenu **I** s vysokou stereoselektivitou až čtyři diastereomerní (1→3)-C-disacharidy, ve kterých je příslušný  $\alpha$ -glukopyranosylový nebo  $\beta$ -glu-

kopyranosylový zbytek vázán přes methylenový můstek s glukalem v D- nebo L-konfiguraci.

Výchozí  $\alpha$ -glukopyranosylpropan **I** byl ozonolýzou snadno transformován na chráněný  $\alpha$ -glykopyranosylacetaldehyd **II**, který jednoduchou epimerizací poskytl  $\beta$ -glykopyranosylacetaldehyd **III**. Z obou aldehydů **II** a **III** byly po Wittigově reakci a následně stereoselektivní cykloadiční reakci<sup>2</sup> získány čisté stereoisomery substituovaného dihydropyranu, které ve dvou dalších krocích poskytly čisté C-disacharidy **IV** a **V**, resp. **VI** a **VII**.



Práce byla provedena v rámci řešení výzkumného záměru MŠMT č. 6046137305.

#### LITERATURA

1. Dondoni A., Marra A.: Chem. Rev. 104, 2557 (2004).
2. Vích O., Kniežo L., Dvořáková H., Raich I., Valenta Š.: Collect. Czech. Chem. Commun. 70, 2086 (2005).

#### CHEMICAL COMPOSITION OF THE FRONTAL GLAND SECRETION OF TERMITE *Prorhinotermes* GENUS

**RAFAL PISKORSKI, ROBERT HANUS, JAN ŠOBOTNÍK, BLANKA KALINOVÁ, and IRENA VALTEROVÁ**

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

Secretion of soldier frontal gland, which is known to be the source of defensive compounds, in three *Prorhinotermes* species (*P. simplex*, *P. canalifrons*, and *P. inopinatus*) consists of nitroalkenes and sesquiterpene hydrocarbons<sup>1</sup>, with (*E*)-1-nitropentadec-1-ene being the major component (means between 150 and 290  $\mu\text{g}/\text{indiv.}$ ). The sesquiterpene composition is species-specific: *P. simplex* contains (3*Z*,6*E*)- $\alpha$ -farnesene (mean of 39  $\mu\text{g}/\text{indiv.}$ ), while *P. canalifrons* and *P. inopinatus* contains the same compound (0.5 and 1.5  $\mu\text{g}/\text{indiv.}$ , resp.) and

well as the (3*E*,6*E*) isomer (1.8 and 0.7  $\mu\text{g}/\text{indiv.}$ , resp.). Two other sesquiterpenes, *trans*- $\beta$ -bergamotene and (*Z*)- $\gamma$ -bisabolene, were also found in *P. canalifrons*.

Our study with *P. simplex* and *P. canalifrons* shows that nitroalkenes and sesquiterpenes are also present in the frontal gland of imagoes during swarming. Analysis by gas chromatography – mass spectrometry (GC-MS) has shown that the same (*E*)-1-nitropentadec-1-ene is the major component of the secretion (though with means of only 3.6 and 2.5  $\mu\text{g}/\text{indiv.}$  for male and female, resp.), with smaller amounts of (*E*)-1-nitroheptadec-1-ene and a mixture of ca 20 sesquiterpenes.

The composition of the sesquiterpene mixture is stable between individuals within weeks of a single swarming (and not sex-dependent), however, it varies between different swarmings of closely related subcolonies or between two species. The ratio between nitropentadecene and sesquiterpenes has revealed to be sex-specific. Functional reproductive (imaginal kings and queens) lose the ability for biosynthesis within months after colony foundation; the frontal gland does not contain compounds found in swarming imagoes.

Analysis with GC-electroantennographic detection (EAD) has shown physiological responses of the insect antennae to sesquiterpenes in both soldiers and imagoes. In addition behavioural tests with soldiers and pseudergates proves that (3*E*,6*E*)- $\alpha$ -farnesene is the alarm pheromone in *P. canalifrons*. The toxicity of (*E*)-1-nitropentadec-1-ene for other insect species has been verified previously<sup>2</sup>.

Financial support was provided by the Grant Agency of the Academy of Sciences of the Czech Republic (A600550614), and the Z4 055 0506 project realized in the IOCB AS CR, Prague.

#### REFERENCES

1. Piskorski R., Hanus R., Vašíčková S., Cvačka J., Šobotník J., Svatoš A., Valterová I.: J. Chem. Ecol. 33, 1787 (2007).
2. Kuldová J., Hrdý I., Svatoš A.: J. Chem. Ecol. 25, 657 (1999).

#### NOVÁ METODA OXIDATIVNÍ PŘÍPRAVY BENZOISOTHIAZOLONŮ VYCHÁZEJÍCÍ Z DISULFIDŮ

JIŘÍ ŠROGL a MARTIN PLUSKAL

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

Ačkoliv jsou oxidační vlastnosti disulfidů v biologických systémech známy již dlouhou dobu<sup>1,2</sup> (např. pyruvát dehydrogenázový systém), jejich syntetické využití bylo až donedávna opomíjeno navzdory jejich snadné přípravě z komerčně dostupných surovin.

Tradičně je sira díky své schopnosti vytvářet pevnou vazbu s přechodnými kovy považována za "katalytický jed"<sup>3</sup>. Navzdory tomu však umožňuje použití katalyzátorů založených na sloučeninách mědi velký rozvoj reakcí sirmých sloučenin<sup>4-6</sup>.

Bylo zjištěno, že u iminů odvozených od 2,2'-dithio-dibenzaldehydu, připraveného z komerčně dostupného 2-chlorbenzaldehydu za přítomnosti *katalytického* množství měďné soli na vzduchu dochází ke vzniku benzoizothiazolonů (Schéma 1).



Schéma 1.

*Autoři děkují Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i za podporu projektu.*

## LITERATURA

- Oae S., Okuyama T.: *Organic Sulphur Chemistry: Biochemical aspects*, CRC Press, Boca Raton 1992.
- Huxtable R.: *Biochemistry of Sulphur*, Plenum Press, New York 1986.
- Stiefel E. I., Matsumoto K.: ACS Symposium Series 653, 1996.
- Savarin C., Srogl J., Liebeskind L. S.: Org. Lett. 3, 91 (2001).
- Liebeskind L. S., Srogl J.: J. Am. Chem. Soc. 122, 11260 (2000).
- Itoh S., Nagagawa M., Fukuzumi S.: J. Am. Chem. Soc. 129, 4087 (2001).

**FLUORENYLETHOXYCARBONYL  
2-AMINO(ETHOXYOCTOVÁ) KYSELINA STAVEBNÍ  
BLOK NOVÉHO HYDROFILNÍHO  
POLYAMIDICKÉHO SPACERU**

**V. PROKS a F. RYPÁČEK**

*Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i. Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6  
proks@imc.cas.cz*

Pro spávnou funkci biomateriálu je často nezbytné nastavení přesné vzdálenosti<sup>1</sup> mezi bioaktivními skupinami<sup>2</sup>. Pro tyto účely se využívají spojky na bázi 6-aminohexanové kyseliny, sekvence  $\alpha$ -aminokyselin, krátký heterobifunkční derivát polyethylenoxidu<sup>3</sup> apod. Všechny výše zmíněné systémy mají bohužel nějakou nevýhodu. Například  $\alpha$ -aminokyselinový blok je relativně krátký a pro přípravu spojky požadované délky je třeba vyrobit oligopeptidovou sekvenci o značném počtu aminokyselinových jednotek,  $\alpha$ -aminohexanová kyselina je z důvodu své hydrofobní povahy obtížně použitelná pro přípravu vodorozpustných materiálů, navíc hydrofobní interakce mezi olefinickými řetězci vedou ke komplikacím při syntéze na pevné fázi.

Z důvodu vyhnout se výše zmíněným komplikacím byla jako stavební blok spaceru zvolena 2-amino(ethoxy-octová) kyselina (AEA) připravená dle Vielse<sup>4</sup>.  $\omega$ -Koncová skupina byla dále ochráněna reakcí s fluorenylmethoxycarbonyl succinimidovým esterem. Získaná chráněná Fmoc-AEA může

být snadno přečištěna krystalizací a je stabilní při dlouhodobém skladování (3 měsíce v laboratoři). Užitím techniky peptidové syntézy na pevné fázi (Fmoc/tBu strategie, chlortriethylolová pryskyřice, standardní protokol) byl připraven vzorový Fmoc-(AEA)<sub>5</sub>-OH pentamer. Účinnost každého reakčního kroku byla monitorována vizuálním testem na bromfenolovou modř<sup>5</sup>. Doba navázání další Fmoc-AEA jednotky byla pod 10 minut a nebyl pozorován žádný problém agregace rostoucího řetězce s pryskyřicí. Konečný produkt byl odstraněn z nosiče 25 % roztokem hexafluoropropan-2-olu v dichlormethanu. Výsledný Fmoc-(AEA)<sub>5</sub>-OH pentamer je dobře rozpustný v methanolu a dichlormethanu a jeho konstituce byla potvrzena na základě NMR, MALDI-TOF a elementární analýzy.

*Práce vznikla za finanční podpory Grantové agentury AV ČR č. 1QS00110564 a Centra buněčné terapie a tkáňových náhrad (MŠMT, grant č. 1M0021620803).*

## LITERATURA

- Mardilovich A., Kokkoli E.: Biomacromolecules 2004, 50.
- Leahy D.J., Aukhil I., Erickson H.P.: Cell 84, 155 (1996).
- Kumar V., Aldrich J.: Org. Lett. 5, 613 (2003).
- Viele P., Seguin J.: J. Bull. Soc. Chim. Fr. 1953, 287.
- Krchňák V., Vágner J., Lebl M.: Int. J. Pept. Prot. Res. 32, 415 (1988).

**IMUNOAFINITNÍ SORBENTY PRO ISOFLAVONOIDY****JELENA A. PROKUDINA a OLDŘICH LAPČÍK**

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

Isoflavonoidy (3-fenylchromony) jsou sekundární metabolity rostlin zajímavé z hlediska svých biologických účinků. Nejvýznamnějším zdrojem isoflavonoidů jsou bobovité rostliny (Leguminosae), ale přítomnost těchto látek byla zjištěna v řadě dalších taxonů<sup>1,2</sup>. Mimo čeleď Leguminosae jsou zastoupeny v nižších koncentracích, což znesnadňuje jejich detekci a identifikaci. Proto bylo k zakoncentrování a přečištění rostlinných extraktů před analýzou pomocí HPLC-MS navrženo použití imunoafinitních sorbentů.

Imunoafinitní sorbenty byly připraveny imobilizací polyklonálních králíčích protilátek proti vybraným isoflavonoidům (biochanin A, genistein, daidzein) na pevný nosič Affi-Gel 10 (Bio-Rad laboratories)<sup>3</sup>. Kapacita stanovená vyhodnocením kompetice standardu příslušného isoflavonoidu s jeho <sup>125</sup>I značeným analogem dosahovala u jednotlivých sorbentů hodnot řádu desetin až jednotek mikrogramů analytu na mililitr gelu. Byly zjištěny optimální podmínky eluce a vyvinut postup imunoafinitní extrakce. Připravené sorbenty byly využity ke studiu isoflavonoidů v extraktech vybraných druhů rostlin čeledi Moraceae, Cannabaceae a Lamiaceae.

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

## LITERATURA

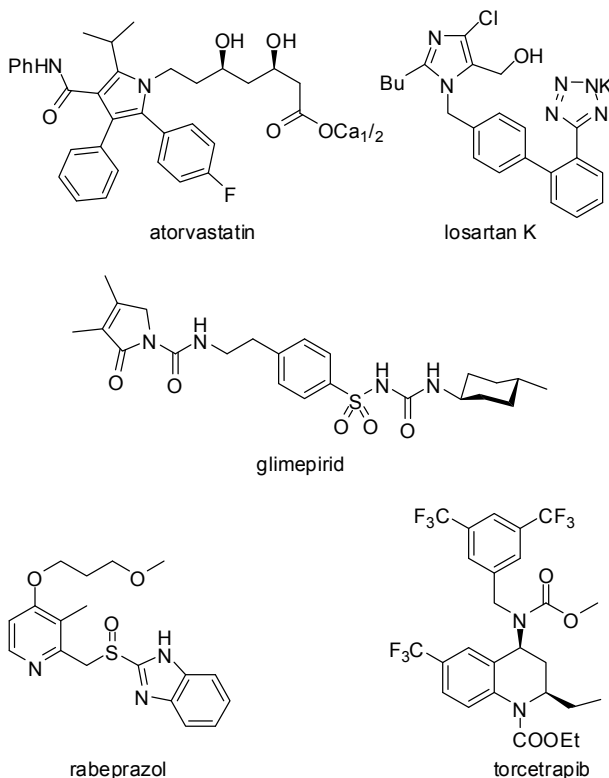
1. Macková Z., Koblavská R., Lapčík: *Phytochemistry* 67, 849 (2006).
2. Reynaud J., Guilet D., Terreux R., Lussignol M., Walchshofer N.: *Nat. Prod. Rep.* 67, 849 (2005).
3. Vanková R., Gaudinová A., Sussenbeková H., Dobrev P., Strnad M., Holík J., Lenfeld J.: *J. Chromatogr., A* 811, 77 (1998).

## SYNTECKÉ ASPEKTY VÝVOJE GENERICKÝCH LÉČIV

## STANISLAV RÁDL

Zentiva, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10  
stanislav.radl@zentiva.cz

V úvodní části přednášky budou osvětleny základní principy, které charakterizují generická léčiva a odlišují jejich vývoj od léčiv originálních<sup>1</sup>. Stručně bude zmíněna historie legislativy v oblasti generik a to hlavně v souvislostech se současným stavem v této oblasti. Diskutovány budou otázky patentové ochrany i ochrany registračních dat.



V hlavní části příspěvku pak budou formou případových studií generik vyvíjených v bývalém Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii a v současné době v R&D Zentiva jednak

ilustrovány v úvodu diskutované obecné principy, jednak budou zmíněny některé obecné problémy spojené s vývojem generických substancí, se kterými jsme se během posledních let setkali.

Případové studie budou zaměřeny hlavně na preparáty vyvíjené na našem oddělení. Důraz bude kladen na léčiva, která byla již firmou Zentiva uvedena na trh, jako například atorvastatin<sup>2-5</sup> (Torvacard), glimepirid<sup>6,7</sup> (Amyx) a losartan<sup>8</sup> (Lozap). V rámci možností budou zmíněna i další generika v různém stadiu vývoje a opomenuty nebudou ani případy, kdy byl vývoj z různých důvodů ukončen, například rabeprazol<sup>9</sup> nebo torcetrapib<sup>10</sup>.

Jednotlivé případové studie se zaměří hlavně na syntetické aspekty vývoje generických léčiv, budou diskutovány ty stránky daného generika, které se autorovi jeví ze syntetického hlediska zajímavými pro širší okruh organických a farmaceutických chemiků. To se bude týkat jak vlastní syntézy vybraných aktivních substancí (API = Active Pharmaceutical Ingredient) generických léčiv, tak zlepšení jejich výrobního postupu včetně izolace a čištění, a v neposlední řadě i identifikace a syntézy standardů nečistot.

Vzhledem k předchozímu zaměření autora na vyhledávací výzkum budou během výkladu doloženy i výhody a nevýhody práce ve vývoji generické společnosti.

## LITERATURA

1. Rádl S.: *Chem. Listy* 98, 1073 (2004).
2. Rádl S., Stach J., Hájiček J.: *Tetrahedron Lett.* 43, 2087 (2002).
3. Rádl S.: *Synth. Commun.* 33, 2275 (2003).
4. Rádl S., Stach J.: WO 2003/068739; EP 1470106; US 2005/131055.
5. Rádl S., Stach J., Šimek S., Kirschdorf E.: CZ 2003/0408.
6. Rádl S., Jarrah K.: WO 2004/073585; EP 1594839; US 2007/054954.
7. Rádl S., Jarrah K.: CZ 296344.
8. Rádl S., Stach J., Klecán O.: WO 2005/021535; EP 1658281.
9. Rádl S., Klecán O., Havlíček J.: *J. Heterocyclic Chem.* 43, 1447 (2006).
10. Sikorski J. A.: *J. Med. Chem.* 49, 1 (2006).

## AB INITIO/DFT STUDIE REAKČNÍHO MECHANISMU ACETYLACE METHYLTHREOFURANOSIDŮ

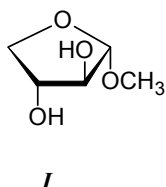
IVAN RAICH<sup>a</sup> a JIŘÍ ŠRAJER<sup>a</sup>

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

Při syntéze řady přírodních látek s polyfunkční molekulou hrají selektivní reakce velmi důležitou roli. K nejběžnějším takovým reakcím patří acetylace a deacetylace, avšak jejich selektivita není vždy snadno předvídatelná, přestože byla těmto reakcím např. v chemii sacharidů věnována značná pozornost<sup>1</sup>.

Pomocí výpočetních metod na *ab initio* a DFT úrovni v Gaussianu 03W (cit.<sup>2</sup>) byla na příkladu methanolu a methyl-

- $\alpha$ -D-threofuranosidu (*I*) jakožto modelovém sacharidu studována acetylace s použitím acetylchloridu a acetanhydridu v pyridinu. Geometrie tranzitního stavu při reakci s methanolem byla použita jako výchozí bod při hledání dalších tranzitních stavů v případě modelového sacharidu. Detailně byly propočítány reakční koordináty výše uvedených acetylačních reakcí v plynné fázi a dále rozšířeny o explicitně zahrnutou molekulu pyridinu. Na základě aktivačních energií jednotlivých acetylačních reakcí byl vypočten očekávaný poměr produktů acetylace v polohách 2 a 3, který se v případě acetylchloridu v plynné fázi dobře shoduje s dostupnými experimentálními daty. Zahnutí pyridinu formou implicitního solvatačního modelu nevedlo k lepší shodě s experimentálními údaji.



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

#### LITERATURA

- Haines A. H.: Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 33, 11 (1976).
- Frisch M. J. et al.: Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

### PYRROLIDINOVÉ ANALOGY NUKLEOSIDŮ, NUKLEOTIDŮ A OLIGONUKLEOTIDŮ

#### DOMINIK REJMAN

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

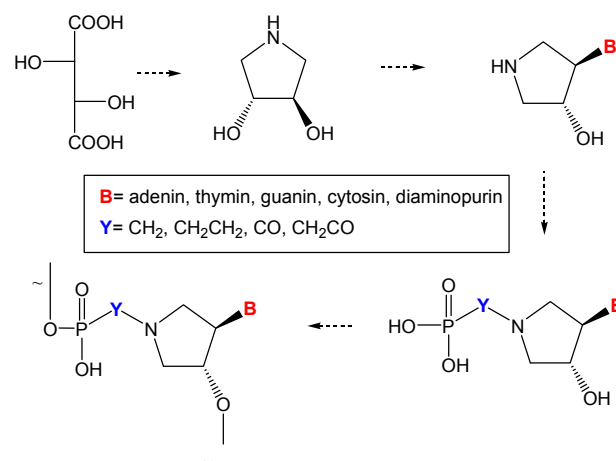
Nukleové kyseliny a jejich složky hrají významnou roli ve všech biologických systémech. Není proto divu, že mnoho jejich analogů našlo uplatnění jako léčiva či jako diagnostické nástroje.

Tato práce popisuje přípravu analogů nukleosidů, kde je ribózový kruh nahrazen pyrrolidinem. Od těchto pyrrolidinových nukleosidů byla připravena série fosfonátových derivátů jako analogů nukleotidů. Některé fosfonátové pyrrolidinové nukleotidy byly transformovány na vhodně chráněné aktivované monomery a použity pro syntézu oligonukleotidů na pevné fázi.

Nejprve byla vypracována třístupňová syntéza, vycházející z kyseliny vinné dávající opakovaně vysoké výtěžky dihydroxypyrrolidinu. Ten byl následně opatřen chránicími skupinami (Boc na dusíkovém atomu a DMTr na jedné z hydroxylových skupin) a použit pro kruciální krok syntézy: nukleosidaci. Ta byla uskutečněna přímou alkyací volné nukleobáze mesylderivátem chráněného dihydroxy-

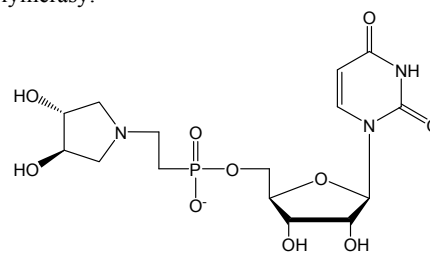
pyrrolidinu. Tato metoda se ukázala jako velmi vhodná pro purinové báze, nižší výtěžky poskytovala s bázemi pirimidinovými<sup>1</sup>. Z toho důvodu se v současné době zabýváme metodami výstavby nukleobází. Po odstranění chránicích skupin byly získány požadované analogy nukleosidů.

Tyto pyrrolidinové nukleosidy byly poté převedeny na čtyři typy fosfonátových analogů nukleotidů: fosfonomethyl (reakce s diisopropylfosfitem a formaldehydem), fosfoethyl (reakce s diisopropylvinylfosfonátem), fosfonoformiát – karboxamid fosfonomravenčí kyseliny (reakce s fenyl-diisopropylfosfonoformiátem) a fosfonoacetát- karboxamid fosfonoctové kyseliny (reakcí s fosfonoctovou kyselinou). Obě *iso*-propylové chránicí skupiny byly odstraněny pomocí TMS-Br.



Pyrrolidinové nukleotidy (Y = fosfonomethyl, fosfoethyl a fosfonoacetyl) nesoucí jako nukleobázi adenin byly po ochránění (DMTr na hydroxylové skupině a dibutylaminomethylen na exocyklické aminoskupině adeninu) převedeny na aktivní 4-methoxy-1-*N*-oxido-2-pyridylmethyllestery<sup>2,3</sup>. Tyto aktivní monomery byly použity pro syntézu oligonukleotidů na pevné fázi.

Připravené analogy nukleosidů a nukleotidů jsou testovány na potenciální cytostatické, virostatické a antimikrobiální účinky. Dále probíhají *in vitro* testy inhibice thymidin fosforylasy, purin nukleosid fosforylasy a bakteriální RNA polymerasy.

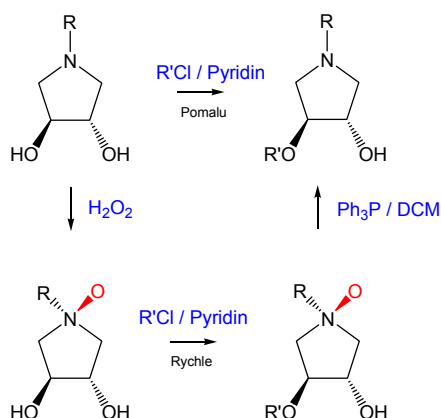


Připravené modifikované oligonukleotidy byly testovány na jejich schopnost tvořit stabilní duplex s komplementárním řetězcem.



Dihydroxypyrrolidinová struktura byla též použita k syntéze pyrrolidinylfosfonových kyselin a jejich aduktů s uridinem. V této sérii látek byla objevena molekula se silnými účinky proti prvku *Giardia lamblia*<sup>4</sup>.

V průběhu práce s dihydroxypyrrolidinovým systémem bylo zjištěno, že syntéza *O*-monosubstituovaných 1-*N*-alkyl-*trans*-3,4-dihydroxypyrrolidinů, naráží na značné obtíže kvůli ne příliš reaktivním hydroxylovým skupinám. Mohou být ovšem získány v excelentním výtěžku transformací 1-*N*-alkyl-*trans*-3,4-dihydroxypyrrolidinů na odpovídající *N*-oxidy. *N*-oxidace vedla ke ztrátě bazicity pyrrolidinového dusíkového atomu a k výraznému rozlišení reaktivit původně ekvivalentních hydroxylových skupin. Reakce *N*-oxidových derivátů s DMTrCl nebo TBDPSCl proběhla rychle, takřka kvantitativně a stereospecifiicky na hydroxylové skupině v *cis* pozici k *N*-oxidovému kyslíkovému atomu. DMTR derivát na rozdíl od TBDPS derivátu může být snadno deoxygenován reakcí s trifenylofosfinem<sup>5</sup>.



V první řadě bych rád poděkoval svému školiteli I. Rosenbergovi a svým kolegům a spolupracovníkům: P. Kočalkovi, R. Pohlovi, S. Kovačkové, L. Krásnému, H. Šanderové, I. Barvikovi, G. M. Blackburnovi, K. Pankiewiczovi a S. Pattersonovi. Práce byla podpořena granty: #203/02/D150 (GAČR) #2B06065 (Ministerstvo školství ČR), Výzkumná centra LC-512, LC-06061 a LC-06077 (Ministerstvo školství ČR) pod výzkumným záměrem Z4055905.

#### LITERATURA

1. Rejman D., Kočalka P., Buděšinský M., Pohl R., Rosenberg I.: *Tetrahedron* 63, 1243 (2007).
2. Rejman D., Masojídková M., Rosenberg I.: *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 23, 1683 (2004).
3. Rejman D., Erbs J., Rosenberg I.: *Organic Process Research & Development* 4, 473 (2000).
4. Suk D.H., Rejman D., Dykstra C., Pohl R., Pankiewicz K. W. and Patterson S.E.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 2811 (2007).
5. Rejman D., Kočalka P., Buděšinský M., Barvik I., Rosenberg I.: *Tetrahedron: Asymmetry*, accepted 2007.

## SYNTÉZA MONODERIVÁTU $\beta$ -CYKLODEXTRINU A JEHO IMOBILIZACE NA NANOČÁSTICÍCH KOVŮ

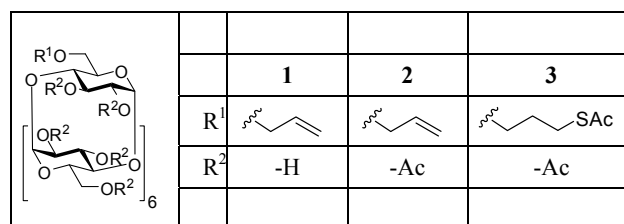
MICHAL ŘEZANKA<sup>a</sup>, PAVEL ŘEZANKA<sup>b</sup>,  
JINDŘICH JINDŘICH<sup>a</sup> a VLADIMÍR KRÁL<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Hlavova 8, 128 40, Praha 2; <sup>b</sup> VŠCHT v Praze, Fakulta chemicko-inženýrská, Ústav analytické chemie, Technická 5, 166 28, Praha 6 - Dejvice  
rezanka@natur.cuni.cz

Modifikované nanočástice zlata a stříbra lze díky jejich unikátním vlastnostem (například povrchová plasmonová rezonance) použít pro detekci sloučenin s velmi nízkou mezí detekce<sup>1</sup>.

Modifikace nanočástic může být provedena cyklohexytriny<sup>2</sup> (CD), které mají dobré komplexační vlastnosti díky jejich rigidní kavitě tvořené D-glukopyranosovými jednotkami spojenými  $\alpha(1\rightarrow4)$  glykosidickou vazbou. Náš výzkum je zaměřen na přípravu monoderivátu  $\beta$ -CD, jeho imobilizaci na nanočásticích zlata a stříbra a použití těchto modifikovaných nanočástic pro analytické aplikace<sup>1</sup>.

Pro navázání na nanočástice byl připraven sirmý derivát **3**, jež byl syntetizován z  $\beta$ -CD přes meziprodukty **1** a **2** (obrázek 1). Při navázání na povrchu nanočástic zlata dochází k odštěpení acetylů a tvorbě vazby S-Au<sup>3</sup>.



Obrázek 1. Připravené monoderiváty  $\beta$ -CD

$\beta$ -CD tvoří komplexy s aromáty, a proto se nabízí možnost jeho imobilizace na nanočástice a za využití výše zmíněných vlastností nanočástic sledovat nízké koncentrace polyaromatických uhlovodíků ve vodě.

Tento projekt je podporován granty MSM 0021620857 a KAN200200651.

#### LITERATURA

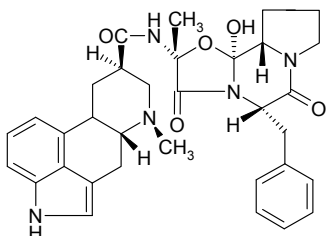
1. Cao, R.; Villalonga, R.; Frago A.: *IEE Proc.- Nanobiotechnol.* 152, 159 (2005).
2. Szejtli, J.: *Chem. Rev.* 98, 1743 (1998).
3. Gryko, D. T.; Clausen, C.; Roth, K. M.; Dontha, N.; Bocian, D. F.; Kuhr, W. G.; Lindsey, J. S.: *J. Org. Chem.* 65, 7345 (2000).

#### POLYMORFIE DIHYDROERGOTAMINU

MICHAELA RÖBSTECKOVA<sup>a</sup>, JAN ČEJKA<sup>a</sup>  
a ALEXANDR JEGOROV<sup>b</sup>,

<sup>a</sup>Ústav chemie pevných látek, FCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>TEVA Pharmaceuticals s.r.o., Branišovská 31, 370 05 České Budějovice  
robstecm@seznam.cz, cejkaj@vscht.cz,  
Alexandr.Jegorov@ivax-cz.com

Dihydroergotamin (DHE) je jako řada námelových alkaloidů produkován parazitickou houbou paličkovici nachovou (*Claviceps purpurea*). Jako antidepresivum 1. generace působí nepříliš selektivně na zpětné vychytávání noradrenalinu, dopaminu a serotoninu.



Budou presentovány dvě struktury solvátů soli dihydroergotaminu. (methanol a ethanol solvát) Strukturní parametry budou srovnány s novou strukturou báze dihydroergotaminu.

Tato práce byla řešena jako součást výzkumného záměru MSM 6046137302 Příprava a výzkum funkčních materiálů a materiálových technologií s využitím mikro- a nanoskopických metod.

### RYCHLÁ A EFEKTIVNÍ PŘÍPRAVA 5-SUBSTITUOVANÝCH TETRAZOLŮ V PODMÍNKÁCH MIKROVLNĚ AKTIVACE

JAROSLAV ROH<sup>a</sup>, ALEXANDR HRABÁLEK<sup>a</sup>,  
TATJANA V. ARTAMONOVA<sup>b</sup>  
a GRIGORII I. KOLDOBSKII<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ČR; <sup>b</sup>Sankt-Peterburský státní technologický institut, Moskevský prospekt 26, St.-Peterburg, 190013, Ruská federace  
rohj@faf.cuni.cz

V posledních letech se objevuje stále více léčiv, ať už ve fázi výzkumu či úspěšně zavedených do klinické praxe, které obsahují jako strukturální fragment 5-substituovaný tetrazol. Ten v nich figuruje jako izosterní náhrada karboxylové skupiny, a to díky blízkým fyzikálně-chemickým vlastnostem. Navíc jsou léčiva s tetrazolovým uskupením odolnější vůči metabolické degradaci a mají tedy, na rozdíl od léčiv obsahujících karboxylovou skupinu, výrazně odlišné farmakokinetické parametry.

V naší práci jsme se zaměřili na syntézu 5-substituovaných tetrazolů. Vycházeli jsme z původní práce K.

Kogury, spočívající v přípravě 5-substituovaných tetrazolů reakcí odpovídajících nitrilů s azidem sodným v toluenu za přítomnosti amoniových solí<sup>1</sup>.

Reakci jsme na rozdíl od Kogury provedli za MW aktivace v nitrobenzenu (schéma 1), který je díky svému dipólovému momentu pro toto uspořádání reakce daleko vhodnější než toluen. Reakci jsme provedli se širokou škálou aromatických i alifatických nitrilů, včetně nitrilů velmi málo reaktivních (-CN skupina stericky bráněna a +M a +I efekty deaktivována). Reakce byly provedeny v MW reaktoru MicroSYNTH Ethos 1600 URM.

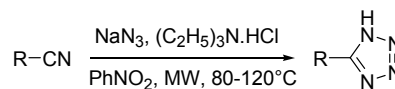


Schéma 1.

Pomocí této metody byly připraveny 5-substituované tetrazoly ve vysokých výtěžcích se současným několikanásobným zkrácením reakčního času. Tak byly připraveny při relativně vysokém výtěžku také tetrazoly, jejichž příprava je za klasických podmínek časově velmi náročná, neboť se reakční časy pohybují v řádu dní.

Díky vysoké teplotě varu nitrobenzenu je možné reakci provést v širokém rozmezí teplot (od 80 do 150 °C). Další výhody metody spočívají v jednoduchém provedení reakce za normálního tlaku, v krátkém reakčním čase a v jednoduché izolaci čistého produktu.

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

### LITERATURA

1. Koguro K., Oga T., Mitsui S., Orita R.: *Synthesis* 1998, 910.

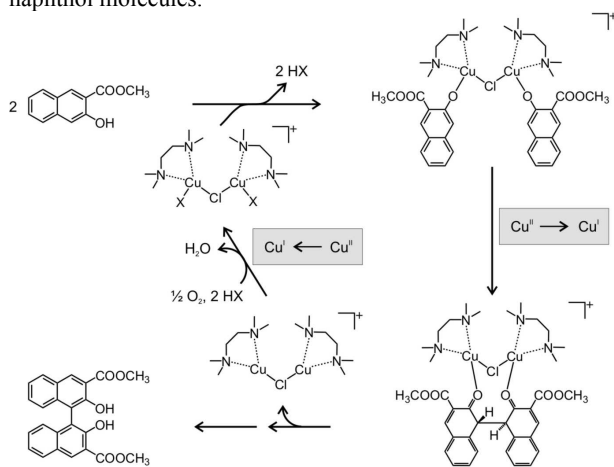
### GAS-PHASE STUDY OF THE C-C COUPLING OF NAPHTHOL CATALYZED BY Cu<sup>II</sup>•TMEDA

JANA ROITHOVÁ<sup>a,b</sup> and DETLEF SCHRÖDER<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Charles University in Prague, Faculty of Science, Department of organic chemistry, Hlavova 2030, 128 43 Praha; <sup>b</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6

The proposed reaction mechanisms for the metal-mediated coupling of two naphthol molecules to yield BINOL span from a suggested involvement of carbon-centered radicals via reactions occurring in mononuclear metal complexes up to a concerted coupling in binuclear metal complexes<sup>1-3</sup>. Here, we contribute to the discussion with a model study of Cu<sup>II</sup>•TMEDA-mediated (TMEDA = *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine) coupling of naphthol in the gas phase. The experiments provide a solid evidence that the coupling proceeds in binuclear bi(naphtholatocopper) clusters (Scheme 1). In addition, there are indications that the presence of diamine ligands like TMEDA supports the formation of the

copper clusters and therefore enhances the coupling reaction. Two coupling mechanisms are suggested: (i) the cluster can be either loosely bound via one bridging counterion, then the coupling reaction is followed by cluster cleavage, or (ii) the cluster is fortified by TMEDA presumably acting as a chelating or bridging ligand, which results in a more efficient coupling of naphthol molecules.



Scheme 1.

This work was supported by the Grant Agency of the Czech Academy of Sciences (KJB400550704).

## LITERATURE

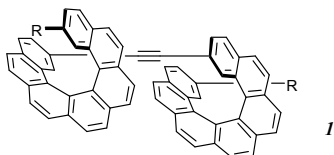
- Hovorka M., Závada J.: *Tetrahedron* 48, 9517 (1992).
- Li X., Hewgley J. B., Mulrooney C. A., Yang J., Kozlowski M. C.: *J. Org. Chem.* 68, 5500 (2003).
- Luo Z., Liu Q., Gong L., Cui X., Mi A., Jiang, Y.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 4532 (2002).

## POKROKY V SYNTÉZE MOLEKULÁRNÍCH VODIČŮ NA BÁZI HELICENOVÝCH KONJUGÁTŮ

## JIŘÍ RYBÁČEK, IRENA G. STARÁ\* a IVO STARÝ

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

Chirální helicénové konjugáty (např. **1**) představují zajímavou alternativu funkčních molekulárních vodičů z hlediska delokalizace  $\pi$ -elektronů i potenciálních aplikací v molekulární elektronice.



Z komerčně dostupného 7-methoxy-2-naftolu byl v deseti reakčních krocích připraven triyn **2**, ze kterého klíčovou

cykloisomerizační reakcí<sup>1</sup> vznikl symetrický tetrahydro[7]-helicén **3**. Jedna z jeho methoxylových skupin byla selektivně převedena na aktivní ester nonafluorbutansulfonové kyseliny **4** (Schéma 1). Sonogashirovou reakcí za přítomnosti stericky objemného fosfinového ligandu<sup>2</sup> pak byla připojena acetylenická spojka pro vytvoření vodivého spojení s další molekulou helicenu (**4**  $\rightarrow$  **5**, resp. **6**).

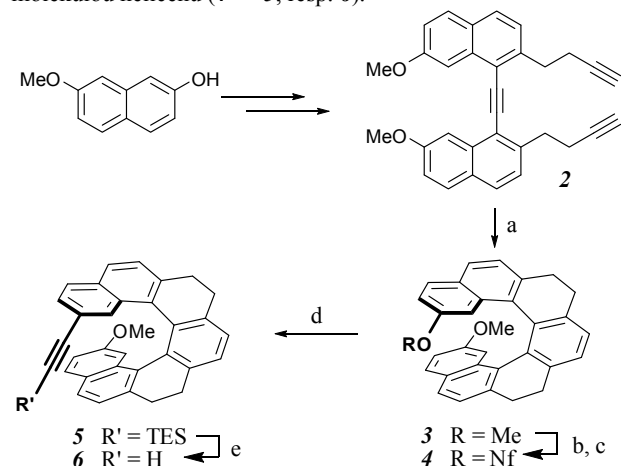


Schéma 1. a)  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , dekan, 140 °C, 80%; b)  $\text{NaSEt}$ , DMF, 130 °C, 64%; c)  $\text{NaH}$ ,  $\text{NfF}$ , DMF, 20 °C, 99%; d)  $\text{TES-C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ , X-Phos,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , MeCN, 90 °C, 59%; e) TBAF, THF, 20 °C, 77%.

Autoři děkují za finanční podporu FP6 – Pico-Inside (reg. č. 015847), GA ČR (reg. č. 203/06/1792) a Centru pro biomolekuly a komplexní molekulární systémy (projekt LC512).

## LITERATURA

- Starý I., Stará I. G., Alexandrová Z., Sehnal P., Teplý F., Šaman D., Rulišek L.: *Pure. Appl. Chem.* 78, 495 (2006).
- Gelman D., Buchwald S. L.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 42, 5993 (2003).

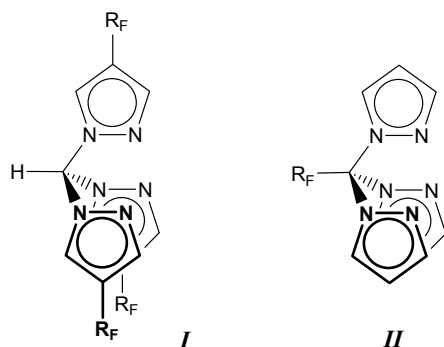
## POLYFLUOROVANÉ TRIPYRAZOLYLMETHANY

## MARKÉTA RYBÁČKOVÁ, KRYŠTOF ŠIGUT, MARTIN HOLAN, VERONIKA FRAŇKOVÁ a JAROSLAV KVÍČALA

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

Tripyrazolylboráty (šcorpionáty)<sup>1</sup> a jejich uhlíkatá analoga – tripyrazolylmethany jsou poměrně novou skupinou heterocyklických ligandů, které jsou isoelektronické s cyklopentadienylovými ligandy, studovanými dříve v naší pracovní skupině<sup>2,3</sup>.

Cílem této práce bylo připravit tripyrazolylmethany modifikované polyfluoralkylovými substituenty v poloze 4 pyrazolových jader (**I**) nebo na centrálním atomu uhlíku (**II**).



Vhodnými intermediáty pro syntézu sloučenin **I** jsou deriváty pyrazolu substituované různými polyfluoralkylovými řetězci. Tripyrazolymethan lze pak regioselektivně modifikovat na centrálním uhlíkovém atomu za vzniku sloučenin typu **II**.

Děkujeme Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (Centrum základního výzkumu LC06070, Program KONTAKT, č. ME 857) za finanční podporu tohoto projektu.

#### LITERATURA

1. Trofimenko S.: Chem. Rev. 93, 943 (1993).
2. Bříza T., Kvičala J., Paleta O., Čermák J.: Tetrahedron 58, 3841 (2002).
3. Kvičala J., Bříza T., Paleta O., Auerová K., Čermák J.: Tetrahedron 58, 3847 (2002).

#### SYNTEZA (R)- a (S)-2-(4-ISOPROPYL-1,4-DIMETHYL-4,5-DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-4-ON-2-YL)PYRIDINŮ

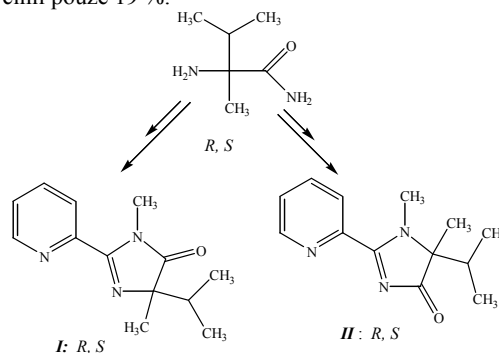
PAVEL DRABINA, JIŘÍ HANUSEK a MILOŠ SEDLÁK

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

V předchozích pracích<sup>1-5</sup> jsme se zabývali syntézou a charakterizací substituovaných 2-(4-isopropyl-1,4-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-on-2-yl)pyridinů (**I**), které byly využity jako ligandy vytvářející koordinační sloučeniny s vybranými ionty kovů ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Rh}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ). Kromě charakterizace těchto koordinačních sloučenin pomocí spektrálních metod a RTG analýzy<sup>1,3</sup>, byla také u vybraných komplexů studována hydrolytická stabilita<sup>4</sup> a také možnost jejich uplatnění v katalýze<sup>2,3,5</sup>. Jako značně účinné katalyzátory deallylačních reakcí diallylmalonátů se ukázaly rhodiové komplexy substituovaných 2,6-bis(1-benzyl-4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-on-2-yl)-pyridinů<sup>2</sup>.

Koordinační sloučeniny  $\text{Cu}^{2+}$  opticky čistých substituovaných 2-(4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-on-2-yl)pyridinů byly aplikovány<sup>3</sup> jako enantioselektivní katalyzátory nitroaldolizační reakce s chemickými

výtěžky 41 až 100 %, maximální enantioselektivní přebytek však činil pouze 19 %.



Předmětem prezentované práce byla syntéza a charakterizace obou opticky čistých forem nových ligandů tj. (*R*)- a (*S*)-2-(4-isopropyl-1,4-dimethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-on-2-yl)pyridinů (**II**), které se od předchozích ligandů **I** liší polohou asymetrického atomu uhlíku a oxoskupiny na imidazolovém skeletu. Koordinační sloučeniny takto strukturně obměněných ligandů budou následně použity k porovnání účinnosti obou typů katalyzátorů a k posouzení vlivu vzdálenosti chirálního centra ke koordinovanému iontu kovu na enantioselektivitu studovaných reakcí. Klíčovou syntézou ligandů **II** byla příprava (*R*) a (*S*)-*N*-methyl-2,3-dimethylbutanamidů, které po acylaci pikolinchloridem a následné cyklizaci poskytují imidazolinony **II**.

Práce byla podpořena projektem Ministerstva školství mládeže a tělovýchovy (MSM 0021627501).

#### LITERATURA

1. Sedlák M., Drabina M., Císařová I., Růžička A., Hanusek J., Macháček V.: Tetrahedron Lett. 45, 7723 (2004).
2. Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: Organometallics 25, 901 (2006).
3. Sedlák M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Císařová I., Růžička A.: J. Organomet. Chem. 691, 2623 (2006).
4. Drabina P., Hanusek J., Jirásko R., Sedlák M.: Transition Met. Chem. 31, 1052 (2006).
5. Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: Tetrahedron Lett. 48, 4539 (2007).

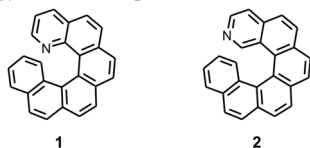
#### THE CHEMISTRY OF GASEOUS IONS: FROM SIMPLE PROTON TRANSFER VIA C-C COUPLING TO COMPLEX CARBON SKELETONS

JANA ROITHOVÁ<sup>a,b</sup> and DETLEF SCHRÖDER<sup>a</sup>

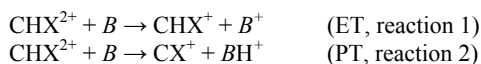
<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>Charles University in Prague, Faculty of Science, Department of Organic Chemistry, Hlavova 2030, 128 43 Praha

From a curiosity in analytical applications of mass spectrometry, gas-phase ion chemistry developed as a major

tool in physical organic and inorganic chemistry. Particular strengths of this method are (i) the investigation of ion structures<sup>1</sup>, (ii) detailed kinetic and mechanistic studies<sup>2,3</sup>, (iii) the precise elucidation of thermochemical quantities<sup>4</sup>, and (iv) the close synergy between experiment and theory<sup>5</sup>.

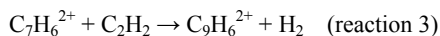


Examples include the determination of the proton affinities of 1- and 2-azahelicene (**1** and **2**) by a combined experimental and theoretical approach<sup>6</sup>. With proton affinities of about 1000 kJ mol<sup>-1</sup>, **1** and **2** can be termed as superbases, which moreover offer perspectives for chiral proton-transfer reactions due to their asymmetrical helices. A completely different facet of proton transfer is uncovered in the reactions of hydrogen containing dications CHX<sup>2+</sup> (X = halogen) with neutral reagents *B*. Thus, the competition between electron-transfer (ET) from *B* to CHX<sup>2+</sup>, reaction (1), and proton-transfer (PT) from CHX<sup>2+</sup> to *B*, reaction (2), is not only influenced by the associated reaction enthalpies (thermodynamic control), but crucially depends on the existence of a permanent dipole moment of the neutral reagent *B* (kinetic control)<sup>7</sup>.

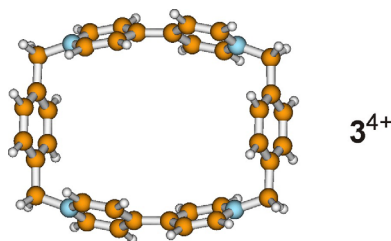


Continuation of this research to reactions of small, gaseous dications with molecular hydrogen<sup>8</sup> recently led to discovery of species relevant for bond-forming reactions of molecular dications<sup>9</sup> in superacidic media, e.g. doubly protonated methyl bromide CH<sub>3</sub>Br<sup>2+</sup>.

A particularly interesting case of bond-forming processes takes place between hydrocarbon dications C<sub>*m*</sub>H<sub>*n*</sub><sup>2+</sup> (*m* = 6 - 14, *n* = 4 - 10) and unsaturated hydrocarbons such as acetylene<sup>10,11</sup> or benzene<sup>12</sup>, e.g. reaction (3).



Occurrence of reaction (3) as a genuine thermal process provides as a possible scenario for the formation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) under extreme conditions, such as they exist in interstellar media or extraterrestrial atmospheres. Once again, the combination with modern theoretical methods provides detailed insight into the competing mechanisms of these coupling reactions, which lead to the formation of an indene skeleton in the particular case of reaction (3)<sup>11,13</sup>.



In addition to the above examples from mostly basic research, the performance of modern mass spectrometric techniques is demonstrated in a recent investigation of tetrapyrindinium ions (e.g. **3**<sup>4+</sup>) by means of electrospray ionization (ESI).<sup>14</sup> A key issue in this respect is the choice of the adequate ionization conditions in ESI, because adduct formation or charge separation reactions otherwise predominate. In addition to the fact that reasonably small species such as **3**<sup>4+</sup> can exist as long-lived, free tetracations in the gas phase, this type of compounds enables molecular recognition of ionic as well as neutral substrates. As a perspective, the investigations might lead to methods for a more facile and rapid determination of the enantiomeric excess of organic compounds<sup>6</sup>.

#### REFERENCES

- Schröder D.: In *Encyclopedia of Mass Spectrometry*, Vol. 1, (Armentrout P.B., ed.) p. 460, Elsevier, Amsterdam 2003.
- Anicich V. G.: *J. Phys. Chem. Ref. Data* 22, 1469 (1993).
- Schröder D., Heinemann C., Koch W., Schwarz H.: *Pure Appl. Chem.* 69, 273 (1997).
- Ervin K. M.: *Chem. Rev.* 101, 391 (2001).
- Alcami M.; Mo O., Yanez, M.: *Mass Spectrom. Rev.* 20, 195 (2001).
- Roithová J., Schröder D., Míšek J., Stará I. G., Starý I.: *J. Mass Spectrom.* 42, 1233 (2007).
- Roithová J., Herman Z., Schröder D., Schwarz H.: *Chem. Eur. J.* 12, 2465 (2006).
- Roithová J., Žabka J., Herman Z., Thissen R., Schröder D., Schwarz H.: *J. Chem. Phys. A* 110, 6447 (2006).
- Roithová J., Schröder D.: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 9, 2341 (2007).
- Roithová J., Schröder D.: *J. Am. Chem. Soc.* 128, 4208 (2006).
- Roithová J., Schröder D.: *Chem. Eur. J.* 13, 2893 (2007).
- Roithová J., Schröder D.: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 9, 731 (2007).
- Roithová J., Žabka J., Ascenzi D., Franceschi P., Ricketts C. L., Schröder D.: *Chem. Phys. Lett.* 423, 254 (2006).
- Roithová J., Milko P., Ricketts C. L., Schröder D., Besson T., Dekoj V., Bělohorský M.: *J. Am. Chem. Soc.* 129, 10141 (2007).

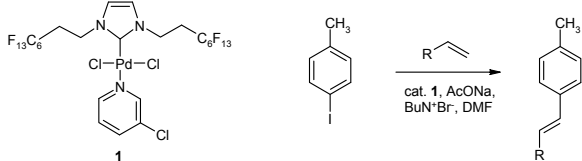
#### POLYFLUOROVANÉ IMIDAZOLY

**MARTIN SKALICKÝ, ONDŘEJ KYSILKA,  
JAKUB POLONSKÝ a JAROSLAV KVÍČALA**

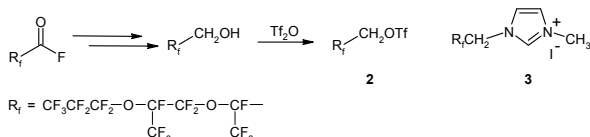
*Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická  
v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
martin.skalicky@vscht.cz*

Cílem této práce je příprava různých fluorovaných imidazoliniových solí, které mohou být použity jako ligandy v komplexech přechodných kovů, nebo jako nové iontové kapaliny. Připravené polyfluorované imidazoliniové soli<sup>1</sup> byly transformovány na stabilní karbeny – novou skupinu

fluorových ligandů pro katalýzu přechodnými kovy (komplex **1**). Tato látka byla úspěšně použita jako katalyzátor Heckovy reakce. Mechanismus této reakce byl studován teoreticky pomocí *ab initio* výpočtů.



Ve druhé části naší práce byla vyvinuta syntéza nového rozvětveného polyfluorovaného triflátu **2**. Aplikace tohoto stavebního bloku byly studovány v různých nukleofilních substitucích. Sloučenina **2** byla dále reakcí s imidazolem a následnou methylací převedena na polyfluorovanou iontovou kapalinu **3**.



#### LITERATURA

- Xu L., Chen W., Bickley J.F., Steiner A., Xiao J.: *J. Organomet. Chem.* 598, 409 (2000).

#### ESTERIFIKACE $\beta$ -CYKLODEXTRINU V PROSTŘEDÍ IONTOVÝCH KAPALIN

**JAKUB SMRČEK** a **JINDŘICH JINDŘICH**

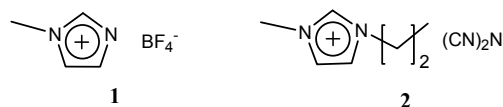
*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 40, Praha 2 jindrich@natur.cuni.cz*

Iontové kapaliny jsou soli odvozené od organických bází, jako jsou například imidazol nebo pyridin, a jejich derivátů. Volbou kationtu a aniontu můžeme výrazně ovlivňovat vlastnosti iontových kapalin a mohou tedy být využity jako náhrada klasických rozpouštědel. Zajímavé jsou zejména ty iontové kapaliny, jejichž bod tání je nižší či blízký pokojové teplotě. Výhodou iontových kapalin je termostabilita, nehořlavost, netěkavost, možné opakované použití a některé mají též katalytické vlastnosti<sup>1</sup>. Vyznačují se také tím, že dobře rozpouštějí mnoho organických i anorganických sloučenin.

Pro úspěšné esterifikace (s vysokými výtěžky) řady kyselin a alkoholů bylo popsáno<sup>1</sup> využití iontové kapaliny [HMIm]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> **1**. V této kapalině je ovšem  $\beta$ -cyklohextrin ( $\beta$ -CD) špatně rozpustný a při obvyklých podmínkách popsaných reakcí (110 °C, 2 h) dochází k jeho rozkladu. Jako výborné rozpouštědlo  $\beta$ -CD byla v literatuře<sup>2</sup> uvedena iontová kapalina [BMIm]<sup>+</sup>(dca)<sup>-</sup> **2** (750g  $\beta$ -CD v 1 dm<sup>3</sup> při 75 °C). Díky těmto skutečnostem byla pro reakci  $\beta$ -CD s kyselinou palmitovou

použita směs těchto dvou iontových kapalin **1** a **2** v různých poměrech. Reakční podmínky byly obdobné těm uvedeným v literatuře<sup>1</sup>. Všechny reakce vykazovaly tvorbu hydrofilnějšího produktu, ten byl z reakční směsi separován vysrážením acetonem a přečištěn rekrystalizací z vody. Pomocí hmotnostní spektrometrie byl produkt určen jako monoester kyseliny palmitové a  $\beta$ -CD.

Vzhledem k těmto slibným předběžným výsledkům bude dále studována použitelnost této metody pro přípravu esterů dalších karboxylových kyselin a možnosti regioselektivní vícenásobné esterifikace.



- [HMIm]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, tetrafluoroboritan 1-metylimidazolu
- [BMIm]<sup>+</sup>(dca)<sup>-</sup>, dikyanamid 1-butyl-3-metylimidazolu

#### LITERATURA

- Zhu H.-P., Yang F., Tang J., He M.-Y.: *Green. Chem.* 5, 38 (2003).
- Liu Q., Janssen M. H. A., van Rantwijk F., Sheldon A.: *Green.Chem.*, 7, 39 (2005).

#### NOVÉ REAKTIVÁTORY ACETYLCHOLINESTERASY S XYLENOVÝM ŘETĚZCEM – SYNTÉZA A *IN VITRO* TESTOVÁNÍ

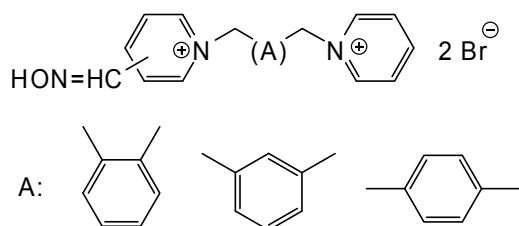
**JAN HAMBÁLEK<sup>c</sup>, ONDŘEJ HOLAS<sup>c</sup>, ONDŘEJ SOUKUP<sup>a</sup>, VERONIKA OPLETALOVÁ<sup>c</sup>, MARTIN DOLEŽAL<sup>c</sup>, KAMIL KUČA<sup>a,b</sup>, a KAMIL MUSÍLEK<sup>a,c</sup>**

<sup>a</sup>Katedra toxikologie; <sup>b</sup>Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové; <sup>c</sup>Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, FarmF UK v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové musilek@pmfhk.cz

Organofosforové sloučeniny (OF) jsou dobře prozkoumanou skupinou látek. V minulosti byly používány pro vojenské účely jako nervově paralytické látky (NPL; např. tabun, sarin, soman, VX), v současnosti mají význam zejména v průmyslu (změkčovadla) a zemědělské výrobě jako pesticidy (např. paraoxon, chlorpyrifos, diazinon). Hrozba intoxikací těmito látkami neustále stoupá v souvislosti s rostoucím počtem živelných katastrof nebo teroristických útoků. Tyto látky inhibují ireverzibilně enzym acetylcholinesterasu (AChE, EC 3.1.1.7).

Jako účinná antidota se při těchto intoxikacích užívají oximové reaktivátory ve spojení s anticholinergikem atropinem. K nejčastěji používaným reaktivátorům AChE lze zařadit pralidoxim, trimedoxim, obidoxim, HI-6 a methoxim. Žádný z dosud známých reaktivátorů však není schopen uspokojivě reaktivovat AChE inhibovanou všemi typy OF.

Cílem práce byla příprava několika sérií nových látek jako potenciálních reaktivátorů AChE. Na základě rešeršní práce byl zvolen model bispyridiniové sloučeniny (Obr. 1) s jednou oximovou skupinou a xylenovým spojovacím řetězcem<sup>1</sup>. U nových látek byla testována aktivita při *in vitro* pokusech.



Obr. 1. Struktura nově připravených reaktivátorů AChE

Autoři děkují za finanční pomoc Ministerstvu obrany České republiky (grant č. FVZ0000604).

#### LITERATURA

- Musílek K., Holas O., Kuča K., Jun D., Dohnal V., Doležal M.: *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 22, 425 (2007).

### PŘÍPRAVA TRITERPENOIDNÍCH 2-DEOXYGLYKOSIDŮ S VÍCE SACHARIDOVÝMI JEDNOTKAMI

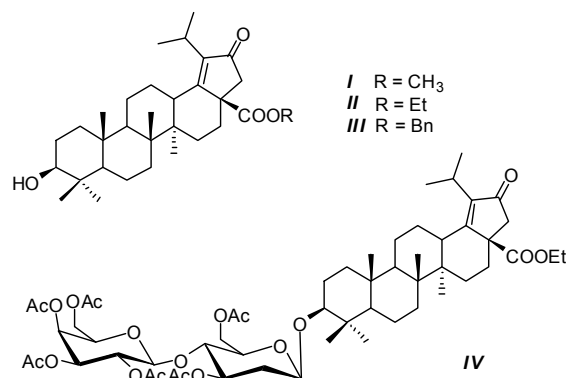
**P. SPÁČILOVÁ<sup>a</sup>, J. ŠÁREK<sup>a</sup>, M. HAJDÚCH<sup>b</sup> a X. SVOBODOVÁ<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PšF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha; <sup>b</sup>Lab. experiment. medicíny, Dětská a Onkologická klinika, LF UP a FN Olomouc, Puškinova 6, 775 20 Olomouc; <sup>c</sup>I.Q.A., a.s. Jindřicha Plachty 16, 150 00 Praha 5  
pavla.spacilova@gmail.com

Naše výzkumná skupina se dlouhodobě věnuje studiu triterpenoidních derivátů s protinádorovými účinky<sup>1</sup>. V nedávné době byl zahájen výzkum sacharidových derivátů triterpenoidů. V rámci tohoto projektu byly již dříve připraveny<sup>2</sup> 2-deoxygalaktosidy a 2-deoxyglukosidy vybraných triterpenoidních hydroxyderivátů, které se ukázaly jako perspektivní co se týče jejich cytotoxických účinků, tak i rozpustnosti v médiích založených na vodné bázi<sup>3</sup>.

V rámci této práce byly adicí acetylovaného laktalu na 3 $\beta$ -hydroxyestery *I*, *II* a *III* připraveny acetylované 2-deoxylaktosidy (např. *IV*). Dále byly zkoušeny adice acetylovaného galaktalu na volné glukosidy lupanových triterpenoidů. Ze všech 2-deoxyglykosidů byly Zemplénovou deacetylací připraveny volné 2-deoxyglykosidy.

U všech nových sloučenin byla testována cytotoxická aktivita vůči buněčné linii CEM. U volných 2-deoxyglykosidů byla prokázána též výrazně lepší rozpustnost v médiích založených na vodné bázi. Struktury všech nově připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními daty.



Režijní náklady byly hrazeny z výzkumného záměru MSM0021620857, chemikálie a rozpouštědla byly financovány z grantů MPO FT-TA 027 a GA UK 50807.

#### LITERATURA

- Dzubak P., Hajduch M., Vydra D., Hustova A., Kvasnica M., Biedermann D., Markova L., Urban M., Sarek J.: *Nat. Prod. Rep.* 23, 394 (2006).
- Spáčilová P.: *Bakalářská práce*. Univerzita Karlova v Praze, Praha 2006.
- Šarek J., Hajdúch M., Svoboda M., Nováková K.: *PV* 2006-606.

### DEPROTEKCE TRITYLOVÉ CHRÁNÍCÍ SKUPINY 5-SUBSTITUOVANÝCH-1H-TETRAZOLŮ

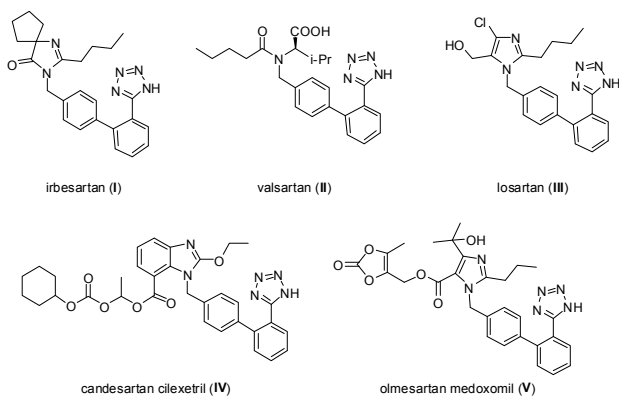
**JAN STACH, STANISLAV RÁDL a ROBERT KLVAŇA**

Zentiva, a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10  
jan.stach@zentiva.cz, stanislav.radl@zentiva.cz

Chránění 5-substituovaných-1H-tetrazolů tritylovou skupinou se využívá při výrobě některých významných antihypertenziv ze skupiny selektivních antagonistů angiotensinu II, takzvaných sartanů. Tradiční způsob deprotektce spočívá v působení minerální kyseliny za vzniku volného tetrazolového derivátu a tritylalkoholu<sup>1</sup>.

V rámci vývoje některých generických léčiv ze skupiny sartanů byly nalezeny nové postupy, které usnadňují výrobu v průmyslovém měřítku a také umožňují vyhnout se vedlejším reakcím. Deprotekce methanolýzou, při níž je tritylová skupina převedena na methyltritylether, byla použita v přípravě irbesartanu (*I*), valsartanu (*II*) a draselné soli losartanu (*III*). V případě přípravy proléčiv candesartanu cilexetilu (*IV*) a olmesartanu medoxomilu (*V*), které obsahují labilní metabolicky odbouratelné funkční skupiny, byla k deprotektce použita reakce s vodou v dipolárních aprotických rozpouštědlech nebo reakce v acetonitrilu s obsahem ekvivalentu vody katalyzovaná chloridem zinečnatým.

V příspěvku bude diskutována použitelnost jednotlivých metod a podmínky provedení reakce a následné izolace.



## LITERATURA

- Greene T. W., Wuts P. G. M.: *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley, NY 1999.

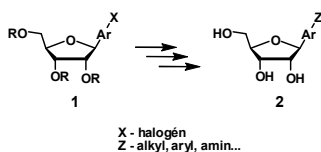
## SUBSTITUOVANE ARYL C-RIBONUKLEOZIDY

**MARTIN ŠTEFKO a MICHAL HOCEK\***

Gilead Sciences & IOCB Research Center, Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
 stefko@uochb.cas.cz, hocek@uochb.cas.cz

C-Ribonukleozidy predstavujú skupinu látok, v ktorých je glykozidická C-N väzba nahradená väzbou C-C, čím sa takéto zlúčeniny stávajú stabilnejšie voči chemickej a enzymatickej hydrolyze. C-Nukleozidy sú taktiež dôležité analógy prírodných nukleosidov, ktoré majú zaujímavé antivírusové a proti nádorové vlastnosti a ich inkorporácia do molekuly RNA umožňuje študovať zmeny v stabilite takto modifikovaného RNA reťazca.

Príprava C-nukleozidov predstavuje komplexný problém, riešenie ktorého vedie vo väčšine prípadov ku komplikovanej syntéze<sup>1</sup>, vyznačujúcej sa nízkou selektivitou ( $\beta$ -anomér), výťažkami a nutnosťou používať komplikované reagenty. V našej skupine vyvíjame všeobecnú modulárnu metodiku ich syntézy<sup>2</sup>. Budú prezentované pokroky vo vývoji tejto metodiky, vedúcej k aryl-C-ribonukleozidom.



Táto práca je súčasťou výskumného projektu Z4 055 905 a bola podporená Centrom Biomolekul a komplexných molekulárných systémov (LC512), NIH, Fogarty International Center (grant 1R03TW007372-01) a Gilead Sciences, Inc (Foster city, CA, USA).

## LITERATURA

- Wu Q. P., Simons C.: *Synthesis* 2004, 1533.

- (a) Hocek M., Pohl R., Klepetářová B.: *Eur. J. Org. Chem.* 2005, 4525. (b) Urban M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: *J. Org. Chem.* 71, 7322 (2006). (c) Joubert N., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: *J. Org. Chem.* 72, 6797 (2007).

### AN EXPLANATION OF THE DIFFERENT GENOTOXICITY OF THE URBAN AIR POLLUTANTS 3-NITROBENZANTHRONE AND 2-NITROBENZANTHRONE

**M. STIBOROVÁ<sup>a</sup>, V. MARTÍNEK<sup>a</sup>, V.M. ARLT<sup>b</sup>, M. SVOBODOVÁ<sup>a</sup>, J. ŠÍSTKOVÁ<sup>a</sup>, E. FREI<sup>c</sup>, H.H. SCHMEISER<sup>c</sup>, and D.H. PHILIPS<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Dept Biochem., Fac. Sci., Charles University Prague, Albertov 2030, 12840 Prague 2, Czech Republic; <sup>b</sup>Section of Molecular Carcinogenesis, Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey SM2 5NG, UK; <sup>c</sup>Div. Mol. Toxicol., German Cancer Research Center, D-69120 Heidelberg, Germany  
 stiborov@natur.cuni.cz

3-Nitrobenzanthrone (3-NBA), a carcinogen causing development of lung cancer in rats, was identified in diesel exhaust and ambient air particulate matter<sup>1</sup>. An isomer of this compound, 2-nitrobenzanthrone (2-NBA), can be formed under atmospheric conditions from benzanthrone, a widely distributed contaminant in the atmosphere, and nitrogen oxides<sup>1</sup>. In contrast to similarities of the structures of both pollutants, the genotoxic potential of 2-NBA is much lower than that of 3-NBA<sup>2</sup>. The different mutagenicity might follow from a lower potential of 2-NBA than 3-NBA to form DNA adducts. While 3-NBA is reductively activated to species forming DNA adducts by NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1), xanthine oxidase and NADPH:P450 reductase, no 2-NBA-DNA adducts were detectable under the same conditions. Since 3-NBA is predominately activated by NQO1, the efficiency of this enzyme to reduce 3-NBA and 2-NBA was investigated. While 3-NBA is effectively reduced to form DNA adducts and a final reduction metabolite, 3-aminobenzanthrone, no reduction by this enzyme was detectable for 2-NBA. To examine the molecular basis of the differences in the reductive activation of both nitrobenzanthrones by NQO1, the binding of 3-NBA and 2-NBA to the active centre of NQO1 was modelled. The calculated model structures for the NQO1-3-NBA- and NQO1-2-NBA complexes indicate that both compounds fit well into the active site of NQO1, having similar binding affinities. However, the nitro group of 2-NBA is oriented far from the redox centres of the isoalloxazine skeleton of the NQO1 flavin prosthetic group, while that of 3-NBA is located close to hydrogens of the middle ring of this molecule. This allows an electron transfer during the reduction of 3-NBA but not of 2-NBA.

Supported by Grant Agency of CR (303/05/2195) and by Ministry of Education of Czech Republic (MSM 0021620808).

## REFERENCES



1. Arlt V.M.: *Mutagenesis* 20, 399 (2005).
2. Arlt V.M., Glatt H., Gamboa da Costa G., Reynisson J., Takamura-Enya T., Phillips D.: *Toxicol. Res.* 98, 445 (2007).

## LC-NMR, HPLC S NMR DETEKČÍ

**JAN SÝKORA, MILAN KURFÜRST,  
VRATISLAV BLECHTA a JAN SCHRAML**

*Ústav chemických procesů AV ČR, v.v.i., Rozvojová 135,  
165 02 Praha 6 – Suchbátka  
sykora@icpf.cas.cz*

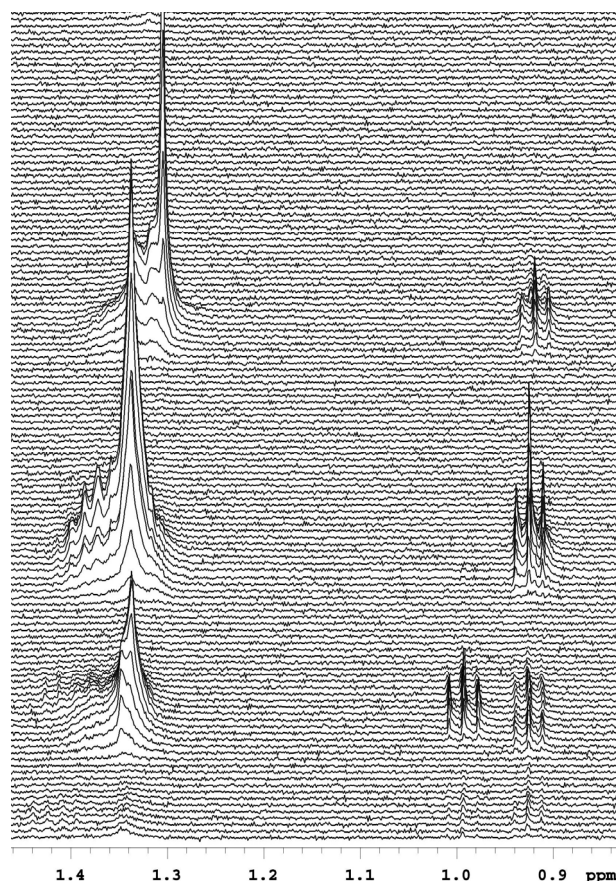
LC-NMR je experimentální metoda, která kombinuje HPLC a (<sup>1</sup>H) NMR spektroskopii<sup>1</sup>. Pomocí této metody můžeme určit jednotlivé složky i v komplikované směsi. Princip je velice prostý, směs je nastříknuta do HPLC, kde se látky na vhodné koloně rozdělí a již separované se tenkou kapilárou převedou do NMR spektrometru. NMR spektra se měří ve speciální sondě s průtočnou celou. Aktivní objem naší cely je 60 μl, což umožňuje detekovat organické látky v mikrogramových množstvích. Důležité je potlačování signálu rozpouštědla, to se provádí pomocí standardní pulsní sekvence (např. WET<sup>2</sup>), která umožňuje rutinní potlačení až sedmi signálů rozpouštědel. Je ovšem možné nahradit běžná rozpouštědla deuterovanými, tím docílíme dalšího snížení nežádoucího signálu rozpouštědla.

LC-NMR můžeme provádět ve dvou základních experimentech, prvním je tzv. „on-flow“ experiment, kdy během HPLC separace opakovaně měříme a ukládáme <sup>1</sup>H NMR spektra. Výsledkem je pak pseudo-2D spektrum, ve kterém máme <sup>1</sup>H chemický posun na horizontální a eluční čas s chromatogramem na vertikální ose. Detekčním limitem jsou desítky mikrogramů látky. Druhým typem experimentu je tzv. „stop-flow“ experiment, kdy je oddělená frakce zastavena v sondě a NMR spektrum pak může být změřeno s dostatečným počtem průchodů, případně se mohou změřit i 2D experimenty jako COSY nebo HSQC, které ještě více napoví o struktuře zachycené látky. Detekčním limitem jsou v takovém případě stovky nanogramů látky v nástřiku.

Vedle koncentrací analyzovaných látek je účinnost metody limitována hlavně čistotou používaných rozpouštědel z hlediska NMR, problémem jsou většinou stabilizátory v běžných HPLC rozpouštědlech, které sice neabsorbují v UV oblasti, jsou ale patrné v <sup>1</sup>H spektrech. Často je tak třeba zaběhanou HPLC metodu přepracovat podle nároků NMR.

I přes uvedená omezení nachází LC-NMR uplatnění při analýzách přírodních extraktů, zejména při identifikaci různých isomerů<sup>3</sup>, kontrole čistoty léčiv a analýzách metabolitů v tělních tekutinách<sup>4</sup>, identifikaci jednotlivých reakčních produktů<sup>5</sup>. Poslední skupinou látek vhodných k LC-NMR analýze jsou sloučeniny sice s nízkou UV absorpcí, ale s větším počtem ekvivalentních vodíkových atomů, které v <sup>1</sup>H NMR spektrech poskytují dostatečný signál k detekci již v „on-flow“ módu (mastné kyseliny<sup>6</sup>, dimethylsiloxany<sup>7</sup>). V takovém případě můžeme NMR spektrometr použít nejen pro

identifikaci jednotlivých látek, ale i jako detektor pro kontrolu jejich separace.



Obr. 1. Pseudo-2D spektrum separace volných mastných kyselin. Od spodu: koeluce  $\alpha$ - a  $\gamma$ -linolenové kyseliny, linoleová kyselina, koeluce olejové a stearové kyseliny. On-flow mód.

*Práce je podporována grantem GA ČR 203/06/0738.*

## LITERATURA

1. Albert K. (ed): *On-line LC-NMR and Related Techniques*. John Wiley&Sons, Chichester 2002.
2. Smallcombe S.H., Patt S.L., Keifer P.A.: *J. Magn. Reson.* 117, 295 (1995).
3. Albert K.: *J. Chromatogr., A* 856, 199 (1999).
4. Shockcor J.P., Unger S.E., Savina P., Nicholson J.K., Lindon J.C.: *J. Chromatogr., B* 748, 269 (2000).
5. Maiwald M., Fischer H.H., Kim Y.K., Albert K., Hasse H.: *J. Magn. Reson.* 166, 135 (2004).
6. Sýkora J., Bernášek P., Zarevúcká M., Kurfürst M., Sovová H., Schraml J.: *J. Chromatogr., A* 1139, 152 (2007).
7. Blechta V., Sýkora J., Heflejš J., Šabata S., Schraml J.: *Magn. Reson. Chem.* 44, 7 (2006).

## SYNTEZA C-GLYKOSYLOVANÝCH DIPYRROLŮ A DIPYRRINŮ

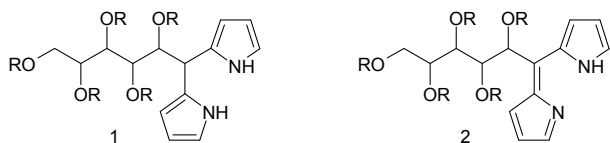
ONDŘEJ ŠIMÁK a PAVEL DRAŠAR

Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, Technická 5,  
166 28 Praha 6  
Ondrej.Simak@vscht.cz, Pavel.Drasar@vscht.cz

Naše práce se zabývá přípravou chirálních dipyrrolů a dipyririnů odvozených od sacharidů. Komplexy dipyrrolů s přechodnými kovy jsou známy jako katalyzátory organických reakcí<sup>1</sup>. Jejich spojení s chirální molekulou sacharidu by mohlo vést k jejich využití v enantioselektivní katalýze.

Konjugované dipyrroly (dipyririny) a jejich schopnost komplexovat různé kovy je známa od roku 1924, kdy byla publikována práce Fishera a Schuberta<sup>2</sup>. V ní jsou popsány první oxidace dipyrrolových systémů, které se předtím využívaly hlavně pro přípravu porfyrinů. Tyto látky mají stejně jako porfyriny schopnost vázat různé atomy kovů. Narozdíl od planárních porfyrinů, kde kov zapadne do prostoru uvnitř porfyrinového jádra, jsou dipyrrolové jednotky orientovány na většině atomů kovů rovinami kolmo vůči sobě<sup>3</sup>.

Naše práce je zaměřena na přípravu, podrobný analytický popis dipyrrolů a dipyririnů substituovaných v *meso* poloze „C-glykosidy“<sup>4</sup>. Sacharidy jsou k molekule připojeny nehydrolyzovatelnou C-C vazbou. Sacharidová složka nám poskytne nejen chirální vektory pro naše látky, ale díky snadné derivatizaci hydroxylových skupin nám umožní získat látky se stejnou chiralitou, ale různou polaritou. Porovnání různě substituovaných dipyririnů z hlediska předpokládaných samoskladných vlastností v roztoku by mohlo přispět k odhalení procesů, které se při tomto fenoménu uplatňují.



Práce je podporována projekty MŠMT MSM6046137305, IP04OCD31.001, NVP-II Suprafyt a GA ČR 203/06/0006.

### LITERATURA

1. Fu G. C.: Acc. Chem. Res. 39, 853 (2006); Maier T. C., Fu G. C.: J. Am. Chem. Soc. 128, 4594 (2006)
2. Fischer H., Schubert M.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 610 (1924).
3. Cotton F. A., DeBoer B. G., Pipal J. R.: Inorg. Chem., 9, 783 (1970).

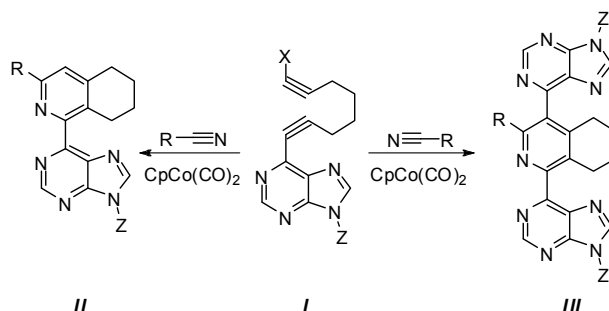
### PŘÍPRAVA 6-(TETRAHYDROISOCHINOLINYL) PURINOVÝCH DERIVÁTŮ KOCYKLOTRIMERIZACÍ 6-DIYNYLPURINŮ S NITRILY

PAVEL TUREK<sup>a,b</sup>, MICHAL HOCEK<sup>b</sup>  
a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
katora@natur.cuni.cz; turpav@uochb.cas.cz

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

Dalším cílem naší práce bylo vypracovat metodu pro přípravu nových potenciálně biologicky aktivních heterocyklických derivátů purinů **II** a **III**, které byly připraveny kocyklotrimerizací 6-diylnylpurinů **I** s řadou různých nitrilů.



Na modelové reakci cyklotrimerizace 6-oktadiynylpurinů s nitrily v přítomnosti stechiometrického množství komplexu CpCo(CO)<sub>2</sub> byly zkoumány různé reakční podmínky (zahřívání, ozařování světlem, mikrovlnné záření). V další části byly porovnávány stechiometrické a katalytické reakce. Tytéž reakční podmínky byly použity pro cyklotrimerizace 1,7-bis(purinyldiynů s nitrily, které vedly k tvorbě 1,4-bis(purinyl)isochinolinů (**III**). Získané deriváty byly testovány *in vitro* na cytostatickou aktivitu.

Práce byla provedena za podpory grantu MŠMT (1M0508).

### 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).

### SLOŽENÍ SEKRETŮ EXOKRINNÍCH ŽLÁZ KRÁLOVEN ČMELÁKA ZEMNÍHO (*Bombus terrestris*) A ZMĚNY V PRŮBĚHU ŽIVOTA

KLÁRA URBANOVÁ<sup>a,b</sup>, LUCIE CAHLÍKOVÁ<sup>a,b</sup>,  
OLDŘICH HOVORKA<sup>a</sup>, VLADIMÍR PTÁČEK<sup>c</sup>,  
a IRENA VALTEROVÁ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AVČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>VŠCHT, Technická 5 166 28 Praha 6; <sup>c</sup>Masarykova Univerzita, Žerotínovo nám. 9, 601 77 Brno  
urbanova@uochb.cas.cz

Chemická komunikace má důležitou úlohu při rozmnožování většiny druhů hmyzu. Čmeláci komunikují pomocí sekretů produkovaných exokrinními žlázami. Jedním z těchto sekretů je značkovácí feromon samců. Od dob, kdy bylo poprvé popsáno jeho složení<sup>1, 2</sup>, byly studovány také ostatní chemické signály čmeláků. Nejvíce popsaných druhů bylo ze Skandinávie<sup>3, 4</sup>. Z chemického hlediska existuje méně informací o sexuálním feromonu královen. Van Honk et al.<sup>5</sup> popsal, že sekret mandibulární žlázy obsahuje sexuální feromon, který vyvolává pářící chování u samců stejného druhu.

Byl analyzován sekret tří žláz (mandibulární, labiální a Dufourový žlázy) panenských královen *Bombus terrestris* v různém stáří jedinců (1-18 dní). V extraktech těchto tří žláz bylo identifikováno více než 100 látek. Tyto látky zahrnují široké spektrum sloučenin: nasycené i nenasycené uhlovodíky, alifatické alkoholy, aldehydy, mastné kyseliny a jejich estery a isoprenoidy. Mnoho látek je přítomno pouze v minoritním nebo stopovém množství. Velmi mladé královny (1-2 dny staré) produkují jen malé množství sekretu ve všech žlázách. Množství sekretu, stejně jako počet látek roste do jisté míry s věkem královen. EAG-aktivní látky, známé z literatury<sup>6</sup>, byly identifikovány v mandibulární a labiální žláze. V Dufourově žláze byly tyto látky nalezeny pouze ve stopovém množství. Změny obsahu těchto látek v závislosti na věku královen budou diskutovány.

*Práce byla provedena za podpory Grantové agentury Akademie věd České republiky (# IAA 4055403) a Ministerstva školství České republiky (#2B06007).*

#### LITERATURA

1. Calam D. H.: *Nature* 221, 856 (1969).
2. Kullenberg B., Bergström G., Ställberg-Stenhagen S.: *Acta Chem. Scand.* 24, 1481 (1970).
3. Bergström G., Svensson B.G., Appelgren M., Groth I. in: *Biosystematics of social insects*. pages 175-183 (Howse P.J., Clément J.-L., ed.) Academic Press, London, New York 1981.
4. Valterová I., Urbanová K.: *Chem. Listy* 91, 846 (1997).
5. Van Honk C.G.J., Velthuis H.H.W., Röseler P.-F.: *Experientia* 34, 838 (1978).
6. Krieger G.M., Duchateau M.-J., Van Doorn A., Ibarra F., Francke W., Ayasse M.: *J. Chem. Ecol.* 32, 453, (2006).

#### (TRANS)DERMÁLNÍ PODÁNÍ A METABOLISMUS cPr-PMEDAP

**KATEŘINA VÁVROVÁ<sup>a</sup>, PETRA KOVAŘÍKOVÁ<sup>b</sup>  
a ALEXANDR HRABÁLEK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika;  
<sup>b</sup> Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
katerina.vavrova@faf.cuni.cz

9-(2-Fosfonomethoxy)ethyl-*N*<sup>6</sup>-cyklopropyl-2,6-diaminopurin (cPr-PMEDAP) je látka ze skupiny acyklických nukleosidfosfonátů s vysokou protinádorovou aktivitou<sup>1-4</sup>. cPr-PMEDAP je proléčivem 9-(2-fosfonomethoxy)ethylguaninu (PMEG)<sup>5</sup>; tato aktivace je zřejmě specifická pro určité typy nádorů<sup>2</sup>.

Cílem naší práce bylo studovat vstup cPr-PMEDAP přes kožní bariéru a) do epidermis a dermis a b) do systémové cirkulace a pokusit se jeho absorpci zvýšit pomocí permeačních akceleračních látek.

Flux cPr-PMEDAP přes živou lidskou kůži i jeho průnik do hlubších kožních vrstev jsou velmi nízké; látka se kumuluje ve *stratum corneum*. Přídavek 1 % permeačního akceleračního dodecyl-6-(dimethylamino)hexanoátu (DDAK) zvýšil hodnoty fluxu cPr-PMEDAP 56krát a jeho koncentraci v epidermis a dermis 20-40krát. V kůži jsme nepozorovali deaminaci na PMEG; majoritní rozkladná reakce byla identifikována jako *N*<sup>6</sup>-dealkylace.

*Práce byla podpořena Výzkumným centrem Nová antivirotika a antineoplastika IM0508 a Výzkumným záměrem MSM0021620822.*

#### LITERATURA

1. Holy A., Zidek Z., Votruba I.: *Collect. Czech Chem. Commun.* 61, S182 (1996).
2. Naesens L., Hatse S., Segers C., Verbeke E., De Clercq E., Waer M., Balzarini J.: *Oncology Res.* 11, 195 (1999).
3. Compton M.L., Toole J.J., Paborsky L.R.: *Biochem. Pharmacol.* 58, 709 (1999).
4. Hatse S., Naesens L., De Clercq E., Balzarini J.: *Biochem. Pharmacol.* 58, 311 (1999).
5. Schinkmanova M., Votruba I., Holy A.: *Biochem. Pharmacol.* 71, 1370 (2006).

#### HYDROPHOBIC PROPERTIES OF SUBSTITUTED SALICYLANILIDE ESTERS OF AMINO ACIDS

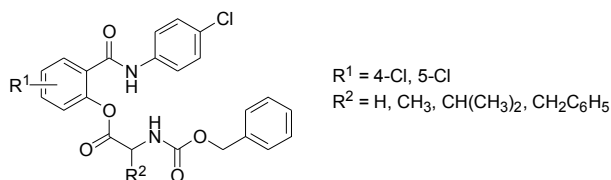
**JOSEF JAMPÍLEK<sup>a,c</sup>, JARMILA VINŠOVÁ<sup>b</sup>,  
ALEŠ IMRAMOVSKÝ<sup>b</sup>, JUANA MONREAL-FÉRRIZ<sup>b</sup>  
a JIŘÍ DOHNAL<sup>a,c</sup>**

<sup>a</sup>Zentiva a.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10; <sup>b</sup>Dept Inorg. Org. Chem., Faculty of Pharmacy, Charles University in Prague, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; <sup>c</sup>Dept Chem. Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Palackého 1/3, 612 42 Brno  
vinsova@faf.cuni.cz; josef.jampilek@zentiva.cz

One of the major prerequisites for the drug development is the transport of a molecule through cellular membranes. The drugs cross biological barriers most frequently through passive transport, which strongly depends on the lipophilicity.

Therefore hydrophobicity is the most important physical property of biologically active compounds.

Some substituted salicylanilide esters of acetic acid showed significant antimicrobial activities<sup>1</sup>. The lipophilicity of various substituted salicylanilide esters was determined by means of the RP-HPLC method<sup>2,3</sup>. Another series of fourteen substituted salicylanilide esters of amino acids were prepared and analyzed using the RP-HPLC method for the lipophilicity measurement. The procedure was performed under isocratic conditions with methanol as an organic modifier in the mobile phase using end-capped non-polar C<sub>18</sub> stationary RP column.



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

*This study was supported by MSM 0021620822 and FRVŠ 231/2007/G6.*

#### REFERENCES

1. Vinšová J., Imramovský A., Buchta V., Čečková M., Štaud F., Jampilek J., Kaustová J.: *Molecules* 12, 1 (2007).
2. Jampilek J., Vinšová J., Imramovský A., Dohnal J.: *Chem. Listy* 95, 846 (2005).
3. Jampilek J., Vinšová J., Imramovský A., Monreal-Ferriz J., Dohnal J.: *ChemZi* 3, 212 (2007).

#### FARMACEUTICKÉ APLIKACE CHITOSANU

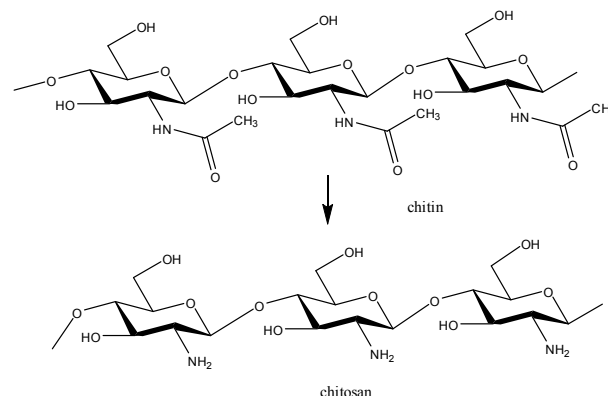
##### JARMILA VINŠOVÁ a EVA VAVŘÍKOVÁ

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

Modifikace molekul za účelem zlepšení jejich biologické aktivity, dosažení vyšší selektivity, prodloužení účinku, snížení toxicity, zlepšení chemické stability a zdokonalení formy podání (např. vzrůst hydrosolubility) je základním obsahem prodrug designu. Design proléčiv je cílen na překonání četných bariér, které musí látka zdolat dříve, než se dostane na místo účinku. V místě svého působení se uvolňuje enzymatickou či chemickou cestou.

Jako vhodné biodegradabilní nosiče léčiv jsou v dnešní době stále častěji využívány polymerní typy látek. Používají se k pomalému uvolňování účinné složky tedy jako depotní látky, ke zvyšování rozpustnosti a lepší možnosti podání. Mezi

přirodní polymery typu polysacharidů patří chitosan, který se připravuje z chitinu alkalickou či enzymovou hydrolyzou<sup>1</sup>.



Má vynikající vlastnosti, je netoxický, biokompatibilní a biodegradabilní<sup>2</sup>. Díky volným hydroxylovým skupinám a aminoskupinám dovoluje přípravu mnoha ve vodě rozpustných či nerozpustných forem. Používá se v celé řadě oborů zahrnujících biomedicínu, kosmetiku, zemědělství, textilní průmysl, v potravinářství pro konzervace potravin, při čištění vody apod. V prezentaci bude věnována pozornost především jeho antibakteriální, antioxidační a protinádorové aktivitě.

*Tato práce vznikla s finanční podporou MSM 0021620822 a GAUK 76807/2007.*

#### REFERENCES

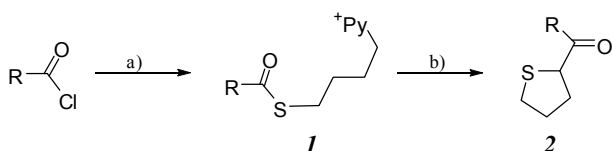
1. Uraganu T., Tokata S (ed.): *Material Science of Chitin and Chitosan*, p. 165, Springer, New York 2006.
2. Shibata Y., Metzger W.J., Myrvik Q.N.: *J. Immunol.* 159, 2462 (1997).

#### PYRIDINIOVÉ YLIDY – VYUŽITÍ K PŘÍPRAVĚ TETRAHYDROTHIOFENU

##### JIŘÍ ŠROGL a SVATAVA VOLTROVÁ

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

Príspevek popisuje nový způsob přípravy derivátů 2-acyltetrahydrothiofenu **2** ze snadno dostupných pyridiniových kvarterních solí působením báze. Kvarterní soli **1**, kde R = methyl, (subst.) fenylyl, 2-furylyl, 2-thienyl apod., byly připraveny reakcí chloridů kyselin a alkylsulfidu získaného *in situ* z příslušné isothiuroniové soli (Schéma 1).

Schéma 1. a)  $\text{Py}^+(\text{CH}_2)_4\text{SH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , b) báze, DMA

Působením báze  $\text{K}_2\text{CO}_3$  nebo  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  vzniká ylid, jehož intramolekulární adicí na karbonylovou skupinu thioesteru a následným přesmykem spolu s odštěpením pyridinu dochází k uzavření tetrahydrothiofenového kruhu.

Autoři děkují Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., za podporu tohoto projektu.

## LITERATURA

1. Litvinov V.P., Shestopalov A.M.: Russ. J. Org. Chem. 33, 903 (1997).

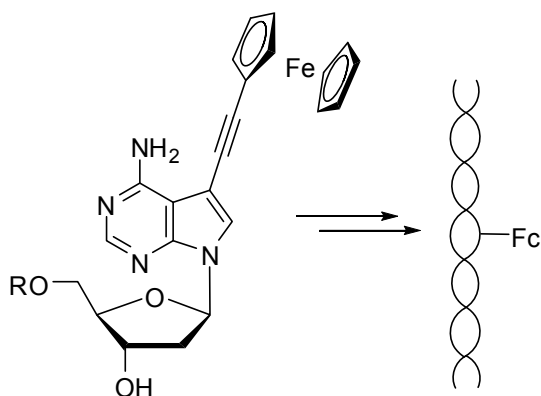
### PRÍPRAVA MODIFIKOVANÝCH NUKLEOZIDOV A OLIGONUKLEOTIDOV NESÚCICH KOMPLEXY KOVOV A ICH VYUŽITIE V BIOANALÝZE

**MILAN VRÁBEL<sup>a</sup>, MICHAL HOCEK<sup>a\*</sup>**  
a **MIROSLAV FOJTA<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Gilead Sciences & IOCB Research Center, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6,;

<sup>b</sup>Biofyzikální ústav AV ČR, Královopolská 135, 612 65 Brno  
vrabel@uochb.cas.cz, hocek@uochb.cas.cz

Oligonukleotidy nesúce elektrochemické alebo luminesenčné markery sú často používaným bioanalytickým nástrojom v chemickej biológii a biofyzike. Ich využitie pri štúdiu procesov akými sú hybridizácia DNA alebo prenos náboja v nukleových kyselinách si vyžadujú vývin efektívnych metód prípravy takto značených oligonukleotidov. Práca sa zaoberá prípravou nukleozidov<sup>1</sup> a oligonukleotidov<sup>2</sup> nesúcich komplexov kovov a ich využitím v bioanalytických aplikáciách.



Schéma

Použitím paládiom katalyzovaných cross-coupling reakcií je možné efektívne pripraviť takto modifikované nukleozidy a nukleotidy a ich následnou inkorporáciou príslušne značené oligonukleotidy (Schéma).

Tento projekt bol podporený: EC Specific Targeted Research Project, Control of Assembly and Charge Transport Dynamics of Immobilized DNA (CIDNA), GAČR (grant number No. 203/05/0043 a 203/05/H001), Ministerstvom školstva LC 512 a LC06035 a Gilead Sciences.

## LITERATURA

1. Vrábel M., Hocek M., Havran L., Fojta M., Votruba I., Kepetářová B., Pohl R., Rulišek L., Zendlová L., Hobza P., Shin I-Hung, Mabery E., Mackman R.: Eur. J. Inorg. Chem. 2007, 1752.
2. Vrábel M., Pohl R., Kepetářová B., Votruba I., Hocek M.: Org. Biomol. Chem. 5, 2849 (2007).
3. Brázdilová P., Vrábel M., Pohl R., Pivoňková H., Havran L., Hocek M., Fojta M.: Chem. Eur. J., in press.

### NOVÝ POSTUP SYNTÉZY *N,N*-DIMETHYLAMIDŮ SKOŘICOVÝCH KYSELIN A VYUŽITÍ HUMINOVÝCH LÁTEK PŘI ČIŠTĚNÍ VZNIKAJÍCÍCH ODPADNÍCH VOD

**PETR VAREČKA<sup>a</sup>, LIBOR DUŠEK<sup>a</sup>**  
a **TOMÁŠ WEIDLICH<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav ochrany životního prostředí, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, 532 10 TP Doubravice 41  
VareckaPetr@seznam.cz; libor.dusek@upce.cz;  
tomas.weidlich@upce.cz

Skořicové kyseliny a jejich deriváty, například amidy, jsou důležitými chemickými specialitami používanými jako složky kosmetických přípravků a léčiv<sup>1</sup>. Nejznámější metodou syntézy skořicových kyselin je tzv. Perkinova syntéza<sup>2</sup>, tedy reakce aromatického aldehydu s acetanhydridem v přítomnosti báze. Pro přípravu odpovídajících amidů je nutné převedení skořicových kyselin na chloridy a reakce s příslušným aminem. Syntéza je tedy třístupňová a vzniká při ní značné množství vedlejších produktů, jako jsou anorganické soli, případně oxid siřičitý.

Jinými způsoby syntézy skořicových kyselin, které vycházejí z aromatických aldehydů je Horner-Wadsworth-Emmons reakce, ve které reagují aromatické aldehydy s alkylofosfonáty v přítomnosti silné báze<sup>3</sup>, Petersonova reakce<sup>4</sup>, reakce substituovaných benzaldehydů se silylovanými deriváty kyseliny octové. Jako výchozí látky mohou posloužit i substituované styreny<sup>5</sup> a fenylacetyleny<sup>6</sup>, tyto reakce jsou katalyzovány komplexy přechodných kovů, niklu<sup>6</sup> a ruthenia<sup>5</sup>. Hlavní nevýhodou uvedených reakcí je, že pracují s drahými katalyzátory na bázi těžkých kovů<sup>5, 6</sup>, produkují stechiometrická množství vedlejších produktů (Horner-Wadsworth-Emmons reakce a Petersonova reakce) a používají stechiometrického množství drahých a z požárně-bezpečnostního hlediska

nebezpečných bazí. Tato alkylační činidla jsou toxická, ethylhalogenidů se jedná o nízkovroucí a v přírodě špatně odbouratelné sloučeniny.

Vyvinuli jsme metodu syntézy *N,N*-dimethylamidů skořicových kyselin založenou na kondenzaci *N,N*-dimethylacetamidu s aromatickými aldehydy v přítomnosti uhličitanu draselného jako báze. Reakce probíhá za normálního tlaku při teplotě 135 °C, úplné konverze je dosaženo po asi 48 hodinách reakce, viz. schéma 1.

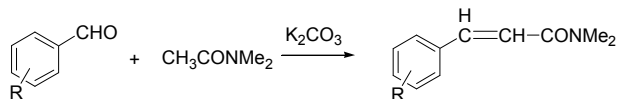


Schéma 1.

*N,N*-Dimethylamidy skořicových kyselin lze snadno izolovat po vakuovém oddestilování *N,N*-dimethylacetamidu promytím vodou a rafinovat krystalizací z vhodného rozpouštědla. Použitý *N,N*-dimethylacetamid lze bez problémů regenerovat a znovu použít, pro čištění vznikajícího proudy odpadní vody jsme použili sorbenty na bázi oxyhumolitu a soli huminových kyselin.

*Tato práce byla uskutečněna s finanční podporou projektu MPO (2A/ITP1/130).*

## LITERATURA:

1. a) Huglin D., Luther H., Reinehr D.: PCT Int. Appl. WO 9908653 (1999); Chem. Abstr. 130, 187013 (2000).  
b) Isozaki M., Kasukawa H., Nakazawa K., Houki K.: PCT Int. Appl. WO 9513264 (1995) Chem. Abstr. 123, 340182 (1995).
2. Thayer F.K.: Org. Synth. Coll. Vol. 1, 398 (1941).
3. A. Ianni, S. R. Waldvogel: Synthesis 2006, 2103.
4. Kojima S., Inai H., Hidaka T., Fukuzaki T., Ohkata K.: J. Org. Chem. 67, 4093 (2002).
5. Choi T.-L., Chatterjee A.K., Grubbs R.H.: Angew. Chem. Int. Ed. 40, 1277 (2001).
6. Fukuoka, S. Ryang M., Tsutsumi S.: J. Org. Chem. 33, 2973 (1968).

### SYNTÉZA DERIVÁTU CALIX[4]ARENU PRO PŘÍPRAVU SELF-ASSEMBLY SYSTÉMU NA POVRCHU ZLATA

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

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

Calixareny jsou makrocyclické sloučeniny, které jsou využívány v supramolekulární chemii jako základní prvky pro konstrukci receptorů, senzorů, self-assembly systémů apod.

Připravili jsme derivát calix[4]arenu (schéma 1), který by mohl být dále modifikovatelný tak, aby po zavedení -SH

skupiny na alkyly na spodním okraji molekuly a po vhodné derivatizaci horního okraje, mohl vytvořit SAM na povrchu zlata.

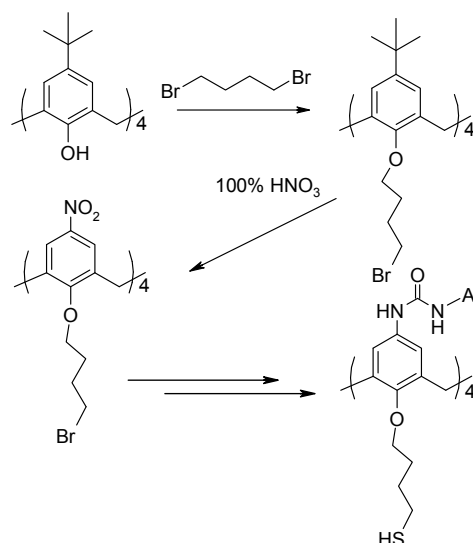


Schéma 1. Příprava derivátu calixarenu pro tvorbu SAM na zlatě

*Tento projekt je podporován Grantovou agenturou ČR (grant 104/07/1242) a MŠMT ČR (Centrum pro výzkum LC06070)*

## LITERATURA

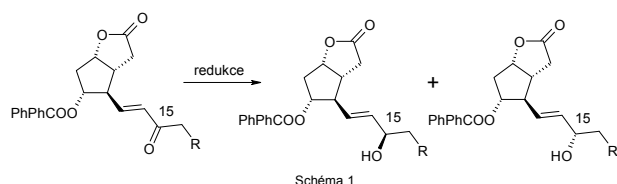
1. Iwamoto K., Araki K., Shinkai S.: J. Org. Chem. 56, 4955 (1991).
2. Kelderman E., Derhaeg L., Heesink G. J. T., Verboom W., Engbersen J. F. J., van Hulst N. F., Persoons A., Reinhoudt D. N.: Angew. Chem., Int. Engl. 31, 1075 (1992).

### DESIGN NOVÝCH KATALYZÁTORŮ PRO STUDIUM STEREOSELEKTIVNÍCH REDUKCÍ

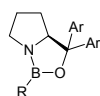
**JIŘÍ ŽUREK, VÁCLAV KOZMÍK, JIŘÍ SVOBODA a IVAN STIBOR**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6  
zurekj@vscht.cz

V rámci spolupráce Ústavu organické chemie VŠCHT Praha s firmou Cayman Pharma, s.r.o. byly prověřovány některé syntetické stupně stávající výroby prostanoidů a studovány nové netradiční syntézy účinných substancí. Důležitým krokem ve stávajícím postupu výroby je redukce C15-oxoskupiny v enonovém seskupení (Schéma 1), která přináší nemalé finanční a technické problémy, protože separace vzniklých diastereoisomerů se provádí sloupcovou chromatografií a nežádoucí diastereoisomer se zpětně oxiduje.



Zaměřili jsme se proto na stereoselektivní redukční činidla použitelná v průmyslové výrobě, zejména pak na CBS proces<sup>1</sup>, na kterém jsme zmapovali vliv reakčních podmínek a druhu použitého redukčního činidla tj. komplexu boranu na stereoselektivitu redukce. Dále jsme sledovali vliv prostorových nároků chirálního redukčního činidla na stereoselektivitu volbou objemnějšího R a aromatického zbytku oxazaborolidinového katalyzátoru (Obr. 1).



Obr. 1

Autoři děkují Ministerstvu průmyslu a obchodu za finanční podporu (projekt FT-TA2/083).

## LITERATURA

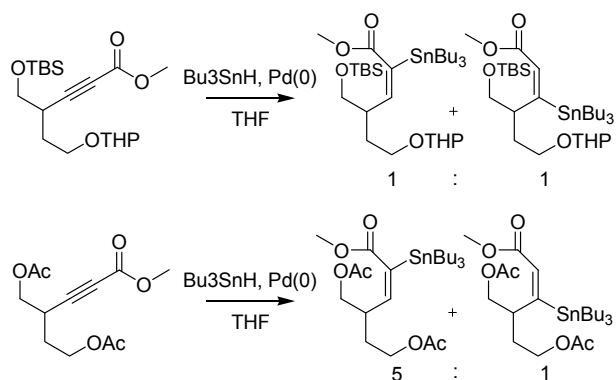
1. Corey E. J., Bakshi R. K., Shibata S., Chen C. P., Singh V.K.: *J. Am. Chem. Soc.* 109, 7925 (1987).

### Pd-KATALYZOVANÁ REGIOSELEKTIVNÍ HYDROSTANNYLACE TROJNÉ VAZBY ŘÍZENÁ HYDROXYLOVOU SKUPINOU

**JAN PAVLÍK<sup>a</sup>, JIŘÍ KUNEŠ<sup>a</sup> a MILAN POUR<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Centrum pro výzkum nových antivirotik a antineoplastik, Katedra organické a anorganické chemie, Karlova Universita v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
jan.pavlik@faf.cuni.cz

Při vývoji syntézy MMP inhibitorů gelastatinů A a B jsme při adicích tributylcínhydridu na enynoly pozorovali značný vliv hydroxylové skupiny na regioselektivitu dané reakce<sup>1,2</sup>. Stereoselektivita je daná použitím Pd jako katalyzátoru jenž prakticky vylučně dává *cis*-adici. V případě volné hydroxylové skupiny, eventuelně OH chráněného acetalem nebo silylovou skupinou řídí hydroxylová skupina regioselektivitu procesu. Doposud se tento efekt dal odstranit pouze zvýšením sterických nároků. Použitím acylové chránicí skupiny, která redukuje participační schopnost etherově vázaného kyslíku, lze rovněž úspěšně zvrátit průběh adice.



Za finanční podporu děkujeme „Centru pro výzkum nových virostatik a antineoplastik“, podporovanému Ministerstvem Školství ČR (1M0508), Grantové agentuře ČR (203/07/1302), výzkumnému záměru MSM0021620822 a Grantové agentuře UK (289/2006/B-CH/FaF).

## LITERATURA

1. Lee H.J., Chung M.C., Lee C.H., Yun B.S., Chun H.K., Kho Y.H.: *J. Antibiotics* 50, 357 (1997).
2. Smith N.D., Mancuso J., Lautens M.: *Chem.Rev.* 100, 3257 (2000).

### ANTIFUNGÁLNĚ UČINNÉ 3,5-DISUBSTITUOVANÉ BUTENOLIDY

**PETR ŠENEL<sup>a</sup>, MILAN POUR<sup>a</sup> a JIŘÍ KUNEŠ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Centrum pro výzkum nových virostatik a antineoplastik, UK v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
petr.senel@faf.cuni.cz

Podrobnější studium mechanismu antifungálního účinku látek typu 3-halogenfenyl-5-acyloxymethyl-2,5-dihydrofuran-2-onů **1** (*in vitro* aktivita srovnatelná s amfotericinem B) vedlo k závěru, že vlastní antifungálně aktivní látkou je pravděpodobně reaktivní  $\gamma$ -methylidenbutenolid **2**, který vzniká eliminací karboxylové kyseliny<sup>1</sup> (Schéma 1) a způsobuje destrukci buněčné membrány hub<sup>2</sup>.

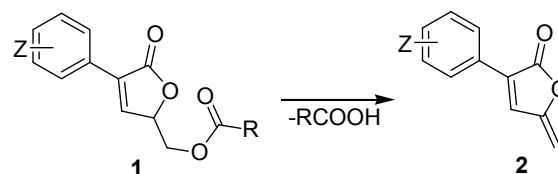
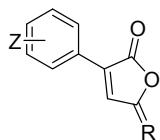
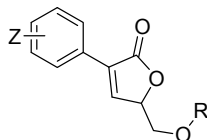


Schéma 1

Cílem další práce byla 1. syntéza nových 3,5-disubstituovaných butenolidů s dalšími typy substituentů v poloze 5 a 2. vyhodnocení změn antifungální aktivity v porovnání s předlohou strukturou (1) s cílem potvrdit domněnku o možném mechanismu účinku. Pozornost jsme zaměřili především na substituenty alkylidenového typu (již obsahující dvojnou vazbu napojenou na laktonový kruh v poloze 5) a alkyl- resp. aryloxymethylového typu.



5-alkyliden analoga



5-alkyl/aryloxymethylanaloga

Za finanční podporu děkujeme „Centru pro výzkum nových virostatik a antineoplastik“, podporovanému Ministerstvem školství ČR (1M0508), Grantové agentuře ČR (203/07/1302) a výzkumnému záměru MSM0021620822.

## LITERATURA

- Vale-Silva L.A., Buchta V., Vokurková D., Pour M. : Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 2492 (2006).
- Nobilis M., Pour M., Šenel P., Pavlík J., Kuneš J., Vopršalová M., Kolářová L., Holčapek M. : J. Chromatogr., B 853, 10 (2007)

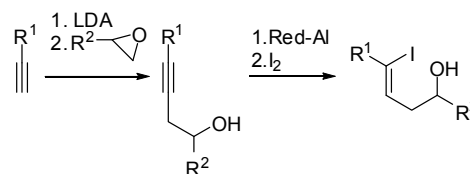
### SYNTEZA 3,6-DISUBSTITUOVANÝCH PYRANONŮ JAKO ANALOG ANTIFUNGÁLNĚ AKTIVNÍCH BUTENOLIDŮ A NEOČEKÁVANÁ ZTRÁTA JEJICH BIOLOGICKÝCH ÚČINKŮ

**IVAN ŠNAJDR<sup>a</sup>, JAN PAVLÍK<sup>a</sup>, JIŘÍ KUNEŠ<sup>a</sup>  
a MILAN POUR<sup>a</sup>**

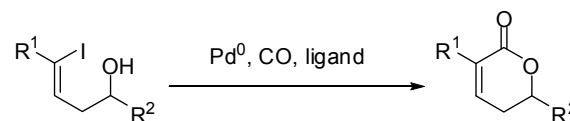
<sup>a</sup>Centrum pro výzkum nových antivirotik a antineoplastik, Katedra organické a anorganické chemie, Karlova Universita v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
ivan.snajdr@faf.cuni.cz

V přírodě se vyskytující pentenolidy (5,6-dihydro-2H-pyran-2-ony) vykazují řadu zajímavých biologických aktivit jako je fytoxicita, cytotoxicita proti nádorovým buňkám a antifungální a antimikrobiální účinky<sup>1</sup> (podolaktony<sup>2</sup> a CR 377<sup>3</sup>).

Naším cílem bylo připravit 3,6-disubstituované šestičlenné nenasycené laktony a zjistit jejich biologické účinky. Prvním krokem syntézy je Yamagouchi-Hiraova alkylace<sup>4</sup> po které následuje hydroaluminace a jodace (Obr. 1). Finálním krokem syntézy je karbonylativní laktonizace (Obr. 2).



Obr. 1.



Obr. 2.

Za finanční podporu děkujeme „Centru pro výzkum nových virostatik a antineoplastik“, podporovanému Ministerstvem školství ČR (1M0508), Grantové agentuře ČR(203/07/1302), výzkumnému záměru MSM0021620822 a Grantové agentuře UK (289/2006/B-CH/FaF).

## LITERATURA

- Collett L.A., Davies-Coleman M.T., Rivett D.E.A.: Fortschr. Chem. Org. 75, 181 (1998).
- Hosoe T., Nozawa K., Lumley T. C., Currah R. S., Fukushima K., Takizawa K., Miyaji M., Kawai K.: Chem. Pharm. Bull. 47, 1591 (1999).
- Brady S. F., Clardy J.: J. Nat. Prod. 63, 1447 (2000).

### LC-NMR ANALÝZA ORGANOKŘEMIČITÝCH SLOUČENIN

**MILAN KURFÜRST, JAN SÝKORA,  
VRATISLAV BLECHTA a JAN SCHRAML**

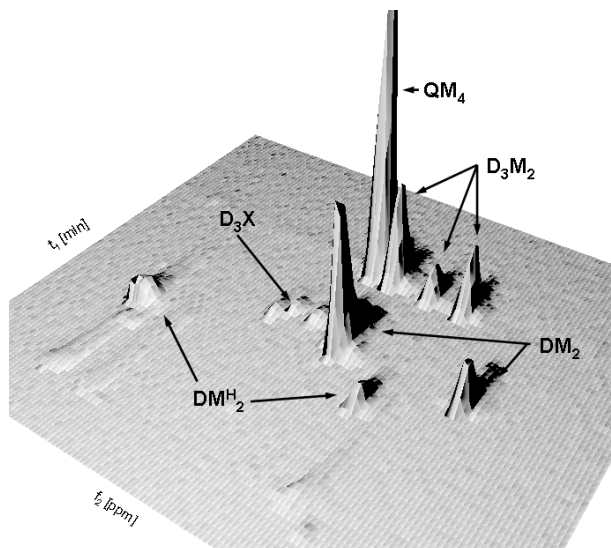
ÚCHP AV ČR v.v.i., Rozvojová 135, Praha 6.  
kurfurst@icpf.cas.cz

Kombinace HPLC a <sup>1</sup>H NMR, popř. <sup>13</sup>C NMR získává stále větší význam při identifikaci složek různých typů směsí, zejména biologického původu.

Pro analýzu směsí organokřemičitých sloučenin, především polymerů, je HPLC, zejména ve variantě GPC(SEC) často využívána, značným omezením je však výběr vhodného detektoru. Nejběžnější UV detekce je prakticky nepoužitelná, neboť tyto látky zpravidla neobsahují chromofory, a některé jiné typy detekce, např. refraktometrická, nejsou kompatibilní s gradientovou LC.

Zásadní výhodou NMR detekce je, že přímo poskytuje strukturální informace o chemickém složení dělené směsi. Díky tomu je zpravidla možno spolehlivě identifikovat i složky s velmi blízkými retenčními časy.





Použití metody je poměrně univerzální a v mezích citlivosti je limitováno pouze přítomností NMR-aktivních jader a nutností používat deuterované nebo vysoce čisté eluenty.

Práce je podporována GA ČR prostřednictvím grantu č. 203/06/0738.

#### LITERATURA

1. Blechta V., Sýkora J., Hetflejš J., Šabata S., Schraml J.: *Magn. Reson. Chem.* 44, 7 (2006).
2. Blechta V., Kurfurst M., Sýkora J., Schraml J.: *J. Chromatogr. A* 1145, 175 (2007).

### KVANTOVĚ CHEMICKÉ STUDIUM STRUKTURY FENYLGUANIDINU A JEHO ACIDOBAZICKÝCH VLASTNOSTÍ

**KAREL PALÁT, JAN KORÁBEČNÝ,  
EVGHENIA EMELIN a GABRIELA BRAUNEROVÁ**

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

Deriváty fenyloguanidinů vykazují některé zajímavé biologické aktivity, např. tuberkulostatickou a fungicidní<sup>1</sup>. Guanidinová skupina obsahující tři dusíkové atomy má silné bazické vlastnosti, které se určitě výrazně účastní při jejím biologickém působení.

Cílem práce bylo vypočítat nejstabilnější konformaci molekuly fenyloguanidinu, která může mít několik tautomerních forem. A poté zjistit v jakém pořadí budou při acidobazické reakci protonizovány dusíkové atomy této dvojsytné báze.

Prvotní modely byly vytvořeny za pomoci semiempirické AM1 metody, kdy byly molekuly podrobeny kompletní konformační analýze. Energeticky nejvýhodnější konformace byly poté optimalizovány na B3LYP/6-311+G(d,p) úrovni.

Na základě vypočtených energií byl popsán postup vázání protonů na dusíkové atomy v molekule. Dále byla vypočtena na základě změny entalpie protonová afinita protonizace do prvního, druhého a případně třetího stupně jak z údajů ze semiempirických výpočtů<sup>2</sup>, tak z modelů počítaných na DFT úrovni. Obdobně byly na základě změn Gibbsovy energie vypočteny hodnoty absolutní bazicity.

Práce navazuje na dříve prezentované studie alkoxykarbonylace a protonizace guanidinové skupiny<sup>3,4</sup>, jejichž závěry podporuje.

*Práce byla podpořena grantem GAUK 299/2006/B-CH/FaF a výzkumným záměrem MSM 0021620822; vznikla za přispění superpočítačového centra Univerzity Karlovy.*

#### LITERATURA

1. G. Braunerová, V. Buchtá, L. Silva, J. Kuneš, K. Palát, *Farmaco* 59, 443 (2004).
2. M. J. S. Dewar, K. M. Dieter: *J. Am. Chem. Soc.* 108, 8075 (1986).
3. K. Palát: *Chem. Listy* 93, 747 (1999).
4. K. Palát, G. Braunerová: *Chem. Listy* 96, 408 (2002).

LibCon 07

## Seznam autorů

|                        |               |                         |   |
|------------------------|---------------|-------------------------|---|
| Arlt, V.M.             | 974           | Herrmann, Pavel         | 940   |
| Artamonova, Tatjana V. | 968           | Herzigová, Petra        | 941   |
| Babiak, Peter          | 929           | Hezký, Petr             | 941   |
| Bárta, Jan             | 929           | Himl, Michal            | 937   |
| Bartoš, Petr           | 959           | Hnilíčková, Jaroslava   | 942   |
| Baumeister, Ute        | 948           | Hocek, Michal           | 929, 934, 952, 974, 976, 979                          |
| Bečvařík, Petr         | 953           | Hodačová, Jana          | 942, 944  |
| Bednaříková, Tereza    | 929           | Holan, Martin           | 969   |
| Beier, Petr            | 929           | Holas, Ondřej           | 972   |
| Bělohradský, Martin    | 932           | Holas, Tomáš            | 933   |
| Beneš, Michal          | 962           | Holý, Petr              | 932   |
| Beran, Antonín         | 930           | Hovorka, Oldřich        | 976   |
| Betík, Robert          | 930           | Hrabálek, Alexandr      | 944, 961, 968, 977                                    |
| Biedermann, D.         | 931           | Hrdina, Radim           | 942, 944  |
| Binder, Jiří           | 931, 932      | Hudeček, Oldřich        | 943   |
| Blechta, Vratislav     | 975, 982      | Hudlický, Jason         | 932   |
| Bobula, Tomáš          | 932           | Chercheja, Serghei      | 957   |
| Braunerová, Gabriela   | 983           | Imramovský, Aleš        | 943, 977  |
| Brosa, Carme           | 942           | Jahn, Ullrich           | 943   |
| Budka, Jan             | 980           | Jampilek, Josef         | 977   |
| Buchta, Michal         | 932           | Jančařík, Andrej        | 959   |
| Buchta, Vladimír       | 955           | Janková, Štěpánka       | 950   |
| Bureš, Filip           | 933           | Janušová, Barbora       | 944   |
| Cahlíková, Lucie       | 976           | Jegorov, Alexandr       | 967   |
| Casnati, Alessandro    | 936           | Jelínek, Ivan           | 935   |
| Cibulka, Radek         | 959           | Jindřich, Jindřich      | 929, 930, 935, 941, 967, 972                          |
| Císařová, Ivana        | 954           | Jiroš, Pavel            | 947   |
| Cvačka, Josef          | 947           | Jonsztová, Beata        | 961   |
| Cvak, Ladislav         | 933           | Jun, Daniel             | 931, 932, 957, 958                                    |
| Čejka, Jan             | 967           | Kaasalainen, Emmi       | 943   |
| Čejka, Jiří            | 935           | Kačer, Petr             | 958   |
| Čerňa, Igor            | 934           | Kadlíková, Aneta        | 944   |
| Černý, Josef           | 934           | Kafka, Stanislav        | 946   |
| Červený, Libor         | 958           | Kaleta, Jiří            | 945   |
| Demel, Jan             | 935           | Kalinová, Blanka        | 963   |
| Dian, Juraj            | 935           | Kaustová, Jarmila       | 941   |
| Dinca, Emanuela        | 943           | Keder, Roman            | 946   |
| Dohnal, Jiří           | 977           | Kešetovičová, Diana     | 936   |
| Doležal, Martin        | 936, 958, 972 | Kimmel, Roman           | 946   |
| Donofrio, Gaetano      | 936           | Klimešová, Věra         | 941   |
| Drabina, Pavel         | 970           | Klímková, Petra         | 960   |
| Dračínský, Martin      | 950           | Klvaňa, Robert          | 973   |
| Drašar, Pavel          | 960, 961, 976 | Kniežo, Ladislav        | 962   |
| Dudič, Miroslav        | 936           | Kočovský, Pavel         | 944   |
| Dušek, Libor           | 979           | Kofroňová, Edita        | 947   |
| Dvořák, Dalimil        | 946, 952      | Kohout, Ladislav        | 942   |
| Dvořáková, Hana        | 952, 953      | Kohout, Michal          | 947, 948  |
| Eignerová, Barbara     | 937           | Koiš, Pavol             | 949   |
| Eilbracht, Peter       | 957           | Koldobskii, Grigorii I. | 968   |
| Emelin, Evghenia       | 983           | Kopaczynska, Marta      | 936   |
| Flídová, Karolína      | 937           | Kopecký, Kamil          | 948   |
| Fojta, Miroslav        | 979           | Kopřivová, Klára        | 959   |
| Fraňková, Veronika     | 969           | Korábečný, Jan          | 983   |
| Frei, E.               | 974           | Korf, Michal            | 949   |
| Führhop, Jürgen        | 936           | Korotvička, Aleš        | 945   |
| Glogarová, M.          | 951           | Košiová, Ivana          | 949   |
| Glogarová, Milada      | 947, 948      | Košmrlj, Janez          | 946   |
| Gorecka, E.            | 951           | Kotora, Martin          | 930, 932, 937, 940, 942, 944, 945, 950, 959, 960, 976 |
| Grüner, Bohumír        | 954           | Kovačková, Soňa         | 950   |
| Grycová, Lenka         | 956           | Kovářiková, Petra       | 977   |
| Habartová, Věra        | 938           | Kovářová, A.            | 951   |
| Hajdúch, M.            | 931, 973      | Kovářová, Anna          | 947   |
| Hambálek, Jan          | 972           | Kozmík, Václav          | 947, 980  |
| Hanus, Robert          | 963           | Král, Vladimír          | 962, 967  |
| Hanusek, Jiří          | 938, 970      | Kratochvíl, Bohumil     | 951   |
| Hartmann, Philip       | 943           | Krouželka, Jan          | 952   |
| Hejtmánková, Ludmila   | 939           | Křováček, Martin        | 952   |
| Henke, Adam            | 940           |                         |   |

|                       |                         |                    |                         |
|-----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| Kubicová, Lenka       | 955                     | Rybáček, Jiří      | 932, 969                |
| Kuča, Kamil           | 931, 932, 957, 958, 972 | Rybáčková, Markéta | 969                     |
| Kuchař, Martin        | 952                     | Rypáček, F.        | 964                     |
| Kulhánek, Jiří        | 933                     | Řezanka, Michal    | 967                     |
| Kundrat, Ondřej       | 953                     | Řezanka, Pavel     | 967                     |
| Kuneš, Jiří           | 981, 982                | Salamonczyk, M.    | 951                     |
| Kurfürst, Milan       | 975, 982                | Sansone, Francesco | 936                     |
| Kusák, Michal         | 941                     | Sayin, Serkan      | 959                     |
| Kuzma, Marek          | 958                     | Sedlák, Miloš      | 970                     |
| Kvíčala, Jaroslav     | 953, 962, 969, 971      | Schmeiser, H.H.    | 974                     |
| Kvíčalová, Magdalena  | 954                     | Schraml, Jan       | 975, 982                |
| Kysilka, Ondřej       | 971                     | Schröder, Detlef   | 968, 970                |
| Lamač, Martin         | 954                     | Skála, Pavel       | 955                     |
| Lanková, Petra        | 955                     | Skalický, Martin   | 971                     |
| Lapčík, Oldřich       | 955, 964                | Smrček, Jakub      | 972                     |
| Lhoták, Pavel         | 937, 943, 953, 980      | Smrček, Stanislav  | 938                     |
| Linhart, Igor         | 952                     | Soukup, Ondřej     | 972                     |
| Lipnická, Šárka       | 932                     | Spáčilová, P.      | 973                     |
| Lustig, Petr          | 939                     | Stach, Jan         | 973                     |
| Macháček, Miloš       | 955                     | Stará, Irena G.    | 969                     |
| Machara, Aleš         | 956                     | Starý, Ivo         | 969                     |
| Maier, Lukáš          | 956                     | Stibor, Ivan       | 953, 980                |
| Marek, Aleš           | 933, 957                | Stiborová, M.      | 974                     |
| Marek, Jan            | 957, 958                | Stodůlka, Petr     | 957, 958                |
| Marek, Radek          | 956                     | Svoboda, Antonín   | 948                     |
| Martínek, V.          | 974                     | Svoboda, J.        | 951                     |
| Matoušek, Václav      | 958                     | Svoboda, Jiří      | 947, 948, 956, 980      |
| Matyk, Josef          | 941                     | Svoboda, M.        | 931                     |
| Mazal, Ctibor         | 945, 959                | Svobodová, M.      | 974                     |
| Michl, Josef          | 945                     | Svobodová, X.      | 973                     |
| Mojr, Viktor          | 959                     | Sýkora, Jan        | 982                     |
| Monreal-Férriz, Juana | 943, 977                | Sýkora, Jan        | 975                     |
| Musílek, Kamil        | 957, 972                | Šarek, J.          | 931, 973                |
| Nečas, David          | 959                     | Šatinský, Dalibor  | 948                     |
| Nekola, Adam          | 947                     | Šenel, Petr        | 981                     |
| Nespěšná, Lenka       | 938                     | Šigut, Kryštof     | 969                     |
| Nguyen, Thi Thu Huong | 960                     | Šícha, Václav      | 954                     |
| Novák, Petr           | 932, 960                | Šimák, Ondřej      | 976                     |
| Nováková, Zdena       | 961                     | Šístková, J.       | 974                     |
| Novotná, V.           | 951                     | Šiša, Miroslav     | 942                     |
| Novotná, Vladimíra    | 947, 948                | Šnajdr, Ivan       | 982                     |
| Novotný, Michal       | 961                     | Šobotník, Jan      | 963                     |
| Opletalová, Veronika  | 931, 932, 936, 972      | Špaček, Petr       | 947                     |
| Palát, Karel          | 941, 983                | Šrajfer, Jiří      | 965                     |
| Paleta, Oldřich       | 962                     | Šrogl, Jiří        | 940, 949, 963, 978      |
| Park, Sang-Eon        | 935                     | Štefko, Martin     | 974                     |
| Parkan, Kamil         | 962                     | Štěpnička, Petr    | 935, 950, 954           |
| Pavlík, Jan           | 981, 982                | Štícha, Martin     | 938                     |
| Philips, D.H.         | 974                     | Šustr, Martin      | 955                     |
| Piskorski, Rafal      | 963                     | Turek, Pavel       | 976                     |
| Plancq, Baptiste      | 959                     | Ungaro, Rocco      | 936                     |
| Plešek, Jaromír       | 954                     | Urbanová, Klára    | 976                     |
| Pluskal, Martin       | 963                     | Valík, Martin      | 933                     |
| Pociecha, D.          | 951                     | Valterová, Irena   | 942, 944, 947, 963, 976 |
| Polášek, Petr         | 947                     | Varečka, Petr      | 979                     |
| Polonský, Jakub       | 971                     | Vávrová, Kateřina  | 944, 961, 977           |
| Pour, Milan           | 981, 982                | Vavříková, Eva     | 978                     |
| Proks, V.             | 964                     | Vinšová, Jarmila   | 943, 977, 987           |
| Prokudina, Jelena A.  | 955, 964                | Voltrová, Svatava  | 978                     |
| Pšondrová, Šárka      | 938                     | Vrábel, Milan      | 979                     |
| Ptáček, Vladimír      | 976                     | Weidlich, Tomáš    | 979                     |
| Rádl, Stanislav       | 934, 965, 973           | Wiesner, Jiří      | 931                     |
| Raich, Ivan           | 965                     | Zajícová, Markéta  | 980                     |
| Rejman, Dominik       | 950, 966                | Zamora, Ismael     | 942                     |
| Ridvan, Luděk         | 939                     | Zelený, Václav     | 955                     |
| Röbsteckova, Michaela | 967                     | Zimčík, Petr       | 948                     |
| Roh, Jaroslav         | 968                     | Žurek, Jiří        | 980                     |
| Roithová, Jana        | 968, 970                |                    |                         |
| Rosenberg, Ivan       | 949                     |                    |                         |
| Rudakova, Dmytro      | 943                     |                    |                         |