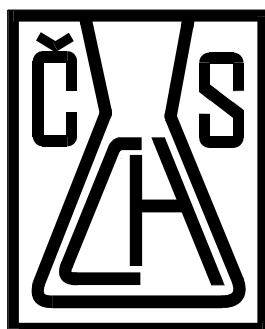


Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



# Sborník abstraktů

Konference  
Pokroky v organické, bioorganické  
a farmaceutické chemii

*41. Konference*

*4. - 6. prosince 2006*

---

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, spol. s r. o., Opava**

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

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

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

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

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

**Vysoká škola chemicko-technologická, Praha**



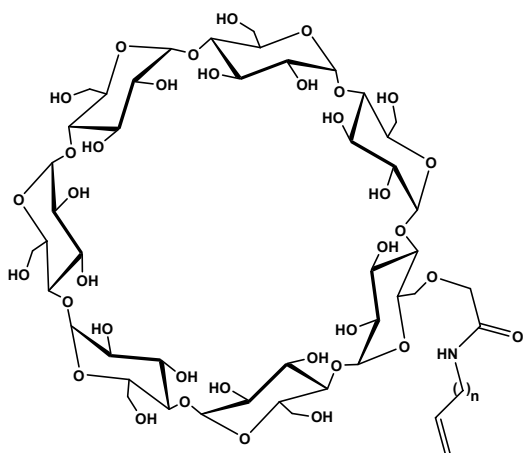
## SYNTEZA SÉRIE POLOHOVÝCH IZOMERŮ β-CYKLODEXTRINU VYUŽITELNÝCH JAKO MODIFIKÁTORŮ SENZORICKÉ ODEZVY PORÉZNÍHO KŘEMÍKU

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

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

Cílem této práce byla syntéza polohových izomerů β-cykloextrinu (CD) obsahujících raménko s terminální dvojnou vazbou, umožňující navázání na povrch porézního křemíku (PK)<sup>1</sup>. Schopnost CD vytvářet inkluzní komplexy<sup>2</sup> s lipofilními látkami vytváří předpoklad, že po jejich navázání na povrch PK pozitivně ovlivní jeho rozpoznávací vlastnosti. Takto vzniklá monomolekulární vrstva by měla vliv na přístup jiných látek k povrchu PK a ovlivňovala tak jeho fotoluminiscenční vlastnosti. Přitom může hrát roli jak prostorová orientace CD, tak délka připojovacího raménka a způsob jeho ukotvení. Navázáním těchto sloučenin na povrch PK by také bylo docíleno stability povrchových vazeb Si-H<sup>3</sup>, které jinak podléhají oxidaci, vedoucí ve svém důsledku ke ztrátě fotoluminiscenčních vlastností PK.

V rámci této práce byla standardními syntetickými metodami připravena řada šesti látek vycházejících z polohových izomerů β-cykloextrinu<sup>4</sup>, kdy v polohách 2<sup>1</sup>-O-, 3<sup>1</sup>-O- a 6<sup>1</sup>-O- byly navázány lineární aminy s různou délkou řetězce (n = 1, 8) a terminální dvojnou vazbou.



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

### LITERATURA

1. Connors K. A.: Chem Rev. 97, 1325 (1997).
2. Canham L. T.: Appl. Phys. Lett. 57, 1046 (1990).
3. Buriak J.M.: Chem. Rev. 102, 1271 (2002).
4. (a) Jindřich J., Tišlerová I.: J. Org. Chem., 70, 9054 (2005); (b) Jindřich J., Pitha J., Lindberg B., Seffers P., Harata K.: Carbohydr. Res. 266, 75 (1995).

## FLUORINATED DENDRIMERS BASED ON PORPHYRIN SKELET

**TOMÁŠ BŘÍZA<sup>a,b</sup>, ROBERT KAPLÁNEK<sup>a,b</sup>, MARTIN  
HAVLÍK<sup>a</sup>, BOHUMIL DOLENSKÝ<sup>a</sup>, ZDENĚK KEJÍK<sup>a</sup>,  
PAVEL MARTÁSEK<sup>b</sup>, and VLADIMÍR KRÁL<sup>a</sup>**

*<sup>a</sup>Department of Analytical Chemistry, Institute of Chemical  
Technology in Prague, Technická 5, 166 28 Praha 6;*

*<sup>b</sup>First Medical Faculty of Charles University in Prague,  
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2  
kaplaner@vscht.cz*

Fluorinated dendrimers form specific group of dendrimers possessing remarkable properties. Up to this day lot of fluorinated dendrimers have been already synthesized<sup>1</sup>. These fluorinated macromolecules can be utilized for example as surfactants in biphasic systems, phase transfer catalysts, nanoreactors or drug delivery systems.

Porphyrin skeleton was only rarely used as a core for building of symmetric highly fluorinated structures. Our aim was to find a synthetic route for preparation of fluorinated dendrimer with porphyrin core substituted with higher number of fluorinated chains, which would serve for another exploration (complexation study of fluorinated drugs, biomedical purposes, fluorous catalysis, etc). Fluorinated dendrimers (Fig. 1) containing porphyrin core were synthesized by means of convergent construction.

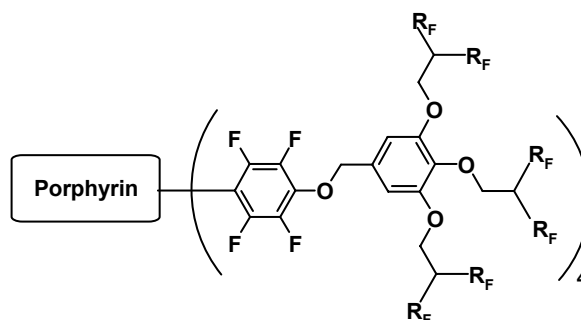


Figure 1. Example of fluorinated dendrimer with porphyrin core

Preliminary studies of binding properties between dendrimer 5 and 5-fluorocytosine showed positive result.

*Authors thank for financial support Grant of GA AS CR No.:  
KJB401280501.*

### REFERENCE

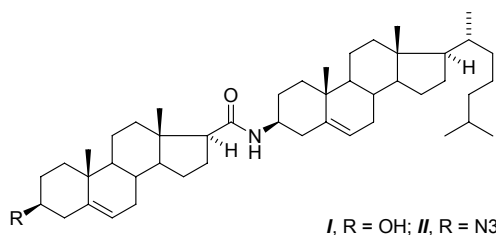
1. Caminade A.-M., Turrin C.-O., Sutra P., Majoral J.-P.: Curr. Opinion Coll. Int. Sci. 8, 282 (2003).

**BIS-STEROIDY VÁZANÉ AMIDICKOU VAZBOU – „EXTENDED CHLESTEROL“****IVAN ČERNÝ<sup>a</sup>, PAVEL DRAŠAR<sup>a,b</sup>  
a VLADIMÍR POUZAR<sup>a</sup>**<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
cerny@uochb.cas.cz

Steroidní skelet představuje rigidně uspořádanou jednotku s akcentovaným axiálním charakterem. Pokud spojíme dva nebo více steroidů v koncových polohách (polohy 3 a 17 u androstanových derivátů), lze tento axiální charakter dále zvýraznit a dostáváme se k tyčinkovitým či řetízkovitým tvarům molekul. Tyto látky mají zajímavé fyzikální vlastnosti (tvorba gelů), a mohly by sloužit i pro studium biologických membrán (modifikace vlastností, tvorba pórů, interakce s receptory). V několika předchozích pracích jsme se zabývali oligomery odvozenými od etienové kyseliny vázané amidickou<sup>1</sup> či esterovou<sup>2</sup> vazbou.

Cílem této studie je aplikovat další kondenzační metody pro tvorbu amidické vazby s cílem zlepšit dostupnost bis-steroidních derivátů odvozených od etienové kyseliny a dalších steroidů.

Byla optimalizována kondenzace dvou jednotek etienové kyseliny a jako nejlepší se ukázalo použití 1-hydroxybenzotriazolu jako složky aktivního esteru. Tato modifikace pak byla použita pro přípravu dalších bis-steroidů, např. etienové kyseliny s cholesterolem **I** nebo 3-azidoetienové kyseliny s cholesterolem **II**.



Sloučenina **I** představuje “nastavený” cholesterol, kdežto azid **II** po redukcí na amin může posloužit pro přípravu vyšších “oligomerů”. Byla prokázána možnost hydrolyzy esteru vedle amidu v methyl esteru bis-etienové kyseliny, čímž se otevřela možnost modulární syntézy tetrasteroidů.

Tato práce byla podpořena projektem MŠMT LC 06077 a vznikla v rámci výzkumného záměru Z055 0506.

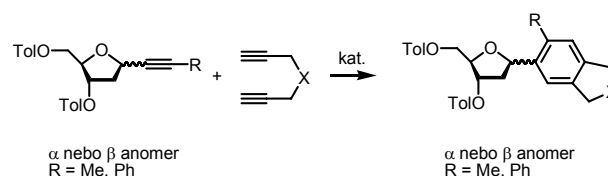
**LITERATURA**

- Černý I., Buděšínský M., Pouzar V., Drašar P.: Collect. Czech. Chem. Commun. 66, 933 (2001).
- Drašar P., Buděšínský M., Reschel M., Pouzar V., Černý I.: Steroids 70, 615 (2005).

**SYNTÉZA POLYSUBSTITUOVANÝCH C-ARYLRIBOSIDŮ****SYLVA ČÍHALOVÁ<sup>a</sup>, PETR NOVÁK<sup>a</sup>, MICHAL HOCEK<sup>b</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2  
<sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6  
katora@natur.cuni.cz; \_petrnovak@centrum.cz

C-nukleosidy vykazují antivirální a antineoplastickou aktivitu<sup>1</sup>. U této skupiny látek je glykosidický O nahrazen C atomem. Z toho vyplývá jejich odolnost vůči enzymatické a chemické hydrolyze. Deriváty odvozené od ribosy a deoxyribosy by mohly být použity jako součást genetické abecedy<sup>2</sup>.

Pro přípravu C-arylglykosidů byla využita [2+2+2]-cyklotrimerizace<sup>3</sup>, která představuje efektivní způsob, jak vytvořit tři nové C-C vazby v jednom kroku. Cyklotrimerizace byly provedeny s propynyl- a fenylethynyldeoxyribosou ( $\alpha$  i  $\beta$  anomery) s různými  $\alpha,\omega$ -diiny (Schéma 1). Pro tyto reakce bylo vyzkoušeno několik katalytických systémů, ale bohužel za standardních podmínek reakce neproběhly. Proto bylo nutné najít vhodné podmínky a těch bylo dosaženo za použití mikrovlnného záření.



X = C(COOEt)<sub>2</sub>, C(COMe)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>  
kat. = RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Cp\*RuCl(cod)

**Schéma 1**

Tento projekt byl financován IM6138896301 MŠMT ČR Centrum pro nová virostatika a antineoplastika a také GAUK 320/2005/B-CH/PrF.

**LITERATURA**

- Walker J. A., Liu W., Wise D. S., Drach J. C., Townsend L. B.: J. Med. Chem. 41, 1236 (1998).
- Kool E. T.: Acc. Chem. Res. 35, 936 (2002).
- Novák P., Pohl R., Kotora M., Hocek M.: Org. Lett. 8, 2051 (2006).

**FUNKCIONALIZACE POVRCHU NANOSTRUKTURNÍHO KŘEMÍKU ORGANICKÝMI LÁTKAMI POMOCÍ HYDROSILYLAČNÍCH REAKCÍ****JURAJ DIAN<sup>a</sup> a IVAN JELÍNEK<sup>b</sup>**<sup>a</sup>Univerzita Karlova v Praze, Matematicko-fyzikální fakulta, Katedra chemické fyziky a optiky, Ke Karlovu 3, 121 16

Praha 2; <sup>b</sup>Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Katedra analytické chemie, Hlavova 2030, Praha 2  
dian@karlov.mff.cuni.cz; ijelinek@natur.cuni.cz.

Porézní křemík vykazuje řadu neobvyklých fyzikálních a chemických vlastností ve srovnání s krystalickým křemíkem. Důvodem je přítomnost nanostrukturálních útvarů vznikajících v průběhu jeho přípravy – křemíkových nanodrátů.

Nejvýznamnější fyzikální vlastností porézního křemíku je intenzivní fotoluminiscence ve viditelné oblasti spektra, kterou lze pozorovat již při pokojové teplotě<sup>1</sup>. Z chemického hlediska je zajímavé, že na povrchu nanostrukturálního křemíku probíhají reakce, které nemají analogii na povrchu krystalického křemíku. Vzhledem k materiálové kompatibilitě porézního křemíku se současnou mikroelektronikou a z toho plynoucího obrovského množství aplikačních možností nabývají na významu chemické reakce, které mění typ povrchových vazeb.

Makroporézní křemík byl připraven leptáním krystalického křemíku ve směsi HF a ethanolu, vzorky byly poté funkcionalizovány hydrosilylačními reakcemi<sup>2</sup>, při kterých dochází k nahrazení Si-H vazeb vazbami Si-C (Schéma 1). Byl sledován výtěžek reakce pro různé reakční podmínky a pro různá výchozí činidla – lineární alifatické aminy s terminální dvojnou vazbou.

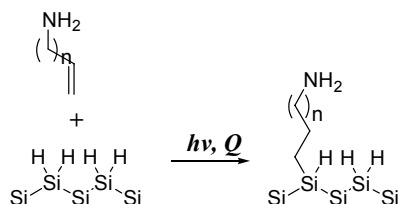


Schéma 1. Princip hydrosilylační reakce povrchu porézního křemíku s enaminy

Závislost výtěžku hydrosilylační reakce povrchu porézního křemíku pro různé typy činidel je diskutována spolu s možností další funkcionalizace látkami vykazující molekulární rozpoznávání pro aplikace v optických senzorech chemických látek.

Autoři děkují za finanční podporu projektu grantovým agenturám GAČR (203/06/0786), GAUK (424/2004/B-CH/PrF) 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.

#### SYNTEZA DIMERŮ CYKLODEXTRINŮ METATHESÍ Z MONOALLYLDERIVÁTŮ

**MARTIN DIVIŠ<sup>a</sup> a JINDŘICH JINDŘICH<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Přírodovědecké fakulta Univerzity Karlovy, Hlavova 2030, 128 43, Praha 2  
jindrich@natur.cuni.cz

Cyklodextriny (CDs) a jejich deriváty mají dobré komplexační vlastnosti díky jejich rigidní kavitě, která je tvořena D-glukopyranosovými jednotkami, spojenými  $\alpha(1\rightarrow4)$  glykosidickou vazbou. Náš výzkum je zaměřen na přípravu dimerních derivátů  $\beta$ -CD metathesí pro chemosensorické aplikace. U dimerních derivátů lze očekávat zvýšení selektivity komplexace.

Připravili jsme dimerní deriváty  $\beta$ -CD spojené v polohách 2,2', 3,3' a 6,6' but-2-en-1,4-diolovým můstkem.

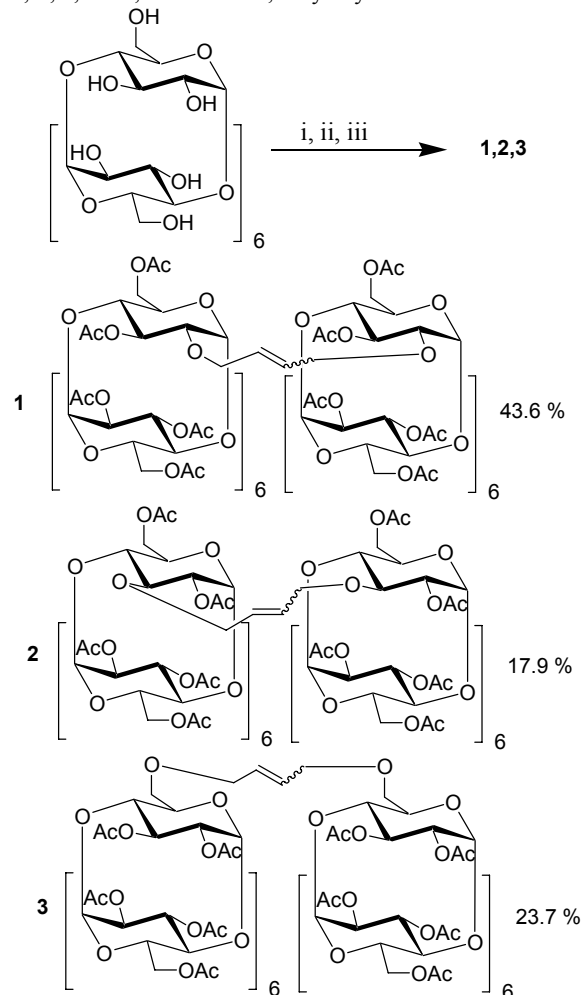


Schéma 1. i: AllBr, NaOH, H<sub>2</sub>O; ii: Ac<sub>2</sub>O, py nebo DMF/Et<sub>3</sub>N; iii: [(Pcy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru=CHPh], CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nebo benzen (výtěžky se týkají posledního kroku).

Autoři děkují RNDr. Ivě Tišlerové, PhD. za pomoc při interpretaci spekter. Tento projekt je podporován grantem GAUK 424/2004/B-CH/PrF.

#### LITERATURA

1. Diviš M.: Bakalářská práce, PČF UK Praha, 2006.

## NOVÁ LÉČIVA PROTI TUBERKULÓZE

MARTIN DOLEŽAL

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

Tuberkulóza je v celosvětovém měřítku nejčastěji se vyskytující infekcí, podle SZO je *Mycobacterium tuberculosis* nakažena třetina světové populace, na následky choroby zemřou ročně tři miliony lidí. Vedle multirezistentních kmenů *M. tuberculosis* se začínají šířit nové druhy tuberkulózy, které jsou současnými léky v podstatě nevléčitelné. Vývoj látek s protituberkulózním účinkem je v postgenomové éře pro akademický a firemní výzkum velkou výzvou. V praxi se uplatňuje řada nových postupů pro objevování nových, selektivněji působících antituberkulotik. Racionální přístup spočívá ve zmapování genomu *M. tuberculosis*, v definování jednotlivých kroků biosyntézy mykobakteriální buněčné stěny (glykosylace, biosyntéza mastných kyselin, biosyntéza kyseliny diaminopimelové, inhibice isocitrát lyasy) a v detekci genů ovlivňujících latenci a virulenci *M. tuberculosis*.

Aktuálním cílem výzkumu a vývoje nových antituberkulotik je najít léčivo použitelné u rezistentních kmenů (MDR-TB) s novým mechanismem účinku, tj. léčivo účinnější, selektivnější a rychleji působící, nejlépe s baktericidním účinkem, což umožní snížit jak délku léčby, tak množství léků podávaných v definovaných kombinacích. Po třiceti letech obnovený zájem o skupinu antituberkulotik již obohatil a v nejbližší době doplní klinickou praxi o nová léčiva odvozená od ansamycinů (rifapentin, rifalazil, rifabutin, rifametin), fluorovaných chinolonů (moxifloxacin, gatifloxacin) od oxazolidinonů (linezolid), či od nitroimidazolů (PA-824, OPC-67683). Rovněž další sloučeniny v preklinickém vývoji (např. diarylchinoliny, pleuromutiliny, riminofenaziny) jsou příslibem do budoucnosti.

Vývoj nových antimykobakteriálních látek se na našem pracovišti ubírá cestou tvorby analogů již existujícího léčiva (pyrazinamid). Smlouva podepsaná v roce 1996 mezi našim pracovištěm a Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, součástí National Institute of Health, nám umožňuje zapojit se do mezinárodního vyhledávacího programu nových antituberkulotik (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility, USA).

*Autor děkuje za podporu projektu MZ ČR č. 1A/8238-3.*

## LITERATURA

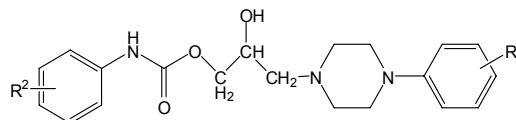
1. De Souza M.V.N.: Recent Pat. Anti-Infect. Drugs 1, 33 (2006).
2. Zhang Y., Post-Martens K., Denkin S.: Drug Discovery Today 11, 21 (2006).
3. Doležal M., Palek L., Vinšová J., Buchta V., Jampílek J., Králová K.: Molecules 11, 242 (2006).
4. <http://www.taacf.org/about-TAACF.htm> (staženo 11. 09. 2006).

## THE ANTIMYCOBACTERIAL DERIVATIVES OF 2-HYDROXY-3-(4-PHENYLPYPERAZIN-1-YL)-PROPYLPHENYL CARBAMATES

JOZEF ČIŽMÁRIK<sup>a</sup>, IVAN MALÍK<sup>a</sup>, JARMILA KAUSTOVÁ<sup>b</sup>, KAREL WAISSER<sup>c</sup>, and RAFAEL DOLEŽAL<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Dept Pharm. Chem., Faculty of Pharmacy, Comenius University, Odbojarov 10, SK 832 32 Bratislava; <sup>b</sup>Dept Diagnostics of Mycobacteria, Regional Inst. of Public Health in Ostrava, Partyzánské nám. 7, CZ-702 00 Ostrava; <sup>c</sup>Dept Inorganic and Organic Chem., Charles University, Faculty of Pharmacy, Heyrovského 1203, CZ 500 05 Hradec Králové  
dolezalr@faf.cuni.cz; cizmarik@fpharm.uniba.sk

According to our previous<sup>1-7</sup> study 29 derivatives of 2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propylphenyl carbamates were tested for *in vitro* antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* and *M. avium*. The variations in group of compounds were by substitution on phenyl rings. The Free-Wilson method was used to evaluate structure-antimycobacterial activity relationship. The advantage of compounds under study is the broad spectrum of activity against potential pathogenic strains.



R <sup>1</sup> :	R <sup>2</sup> :		
2-F	2-OCH <sub>3</sub>	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4-F	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
2-CH <sub>3</sub>	2-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
3-CF <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	

Scheme 1. Structure of derivatives

The results revealed that the compounds exhibited *in vitro* activity against all tested mycobacterial strains. The values of MICs are generally within the range 8-1000 μmol/l. The compounds were less active than INH against *M. tuberculosis* 331/88, on the other hand the compounds possessed a better activity against *M. kansasii* 235/80 and *M. avium* 330/88 than isoniazide. It seems that the substitution R<sup>1</sup> in position 3 by trifluoromethyl increase the antimycobacterial activity.

*This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (project No MSM 0021620822), by the project Kontakt (78/ČR, 237/SR) and by the Ministry of School of the Slovak Republic (project No. 1/1186/04).*

## REFERENCES

1. Waisser K., Čižmárik J., Dražková K., Kaustová J.: Česk-Slov. Farm. 51, 140 (2002).
2. Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.: Folia Microbiol. 48, 45 (2003).

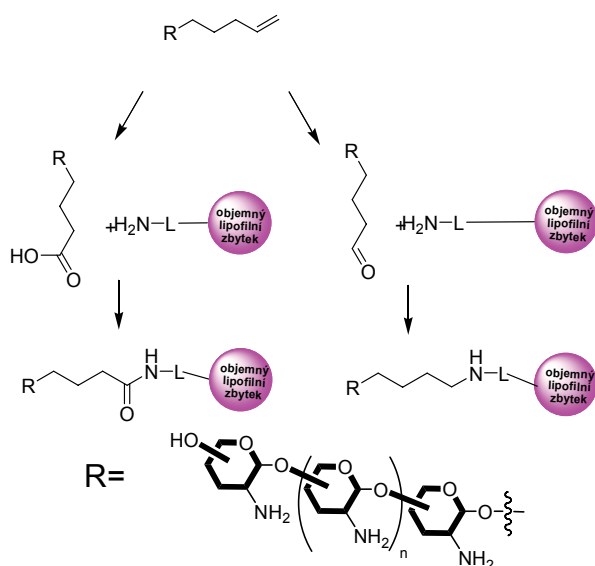
3. Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.: *Folia Microbiol.* 48, 585 (2003).
4. Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.: *Acids. Sci. Pharm.* 72, 43 (2004).
5. Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.: *Folia Microbiol.* 49, 265 (2004).
6. Waisser K., Čižmárik J., Kaustová J.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* 33, 19 (2005).
7. Waisser K., Doležal R., Čižmárik J., Kaustová J.: *Folia Microbiol.* 26, 21 (2006).

### SYNTEZA GLYKOLIPIDŮ ODVOZENÝCH OD D-GLUKOSAMINOVÉHO TYPU JAKO NOVÉHO POLYKATIONICKÉHO VEKTORU DNA/RNA KONSTRUKTŮ PŘI GENOVÉ TERAPII

**LUKÁŠ DRAŠAR<sup>a,b</sup> a MIROSLAV LEDVINA<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6  
ledvina@uochb.cas.cz

Pro přípravu cílových glykolipidů byl zvolen postup založený na syntéze sacharidů nesoucích na redukujícím konci 4-pentenylovou skupinu, oxidativním štěpení její C=C vazby na aldehydickou nebo karboxylovou funkci a kondenzaci takto modifikovaných sacharidů s lipidními strukturami prezentujícími aminoskupinu.



Byly připraveny modelové 4-pentenyl glykosidy<sup>1</sup> a studovány podmínky oxidativního štěpení terminální C=C vazby. Dále byly syntetizovány lipidní struktury na bázi modifikovaných sterolů a větvených mastných kyselin prezentující aminoskupinu.

Práce byla podporována projekty Z40550506 a MSM6046137305.

### LITERATURA

1. Veselý J., Ledvina M., Jindřich J., Trnka T., Šaman D.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 69, 1914 (2004).
2. Zyka D.: *Disertační práce*, UK Praha 2000.

### SYNTEZA DERIVÁTŮ PACLITAXELU S PROTINÁDOROVOU AKTIVITOU

**MARCELA DVORÁKOVÁ<sup>a,b</sup>, MARIE PŘIBYLOVÁ<sup>c</sup> a TOMÁŠ VANĚK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, Praha 6; <sup>b</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze a <sup>c</sup>Katedra biochemie, PŘF UK v Praze, Albertov 6, Praha 2  
mdvorakova@uochb.cas.cz

Paclitaxel je negenetoxické cytostatikum, jehož antiproliferativní účinek je založen na jeho schopnosti stabilizovat mikrotubuly a blokovat jejich depolymerizaci zpět na tubulin, čímž zastavuje mitózu a dělení buněk<sup>1</sup>. V současné době se používá v kombinované terapii nádorových onemocnění prsu, vaječníků a plic<sup>2</sup>.

Bohužel jeho velmi malá rozpustnost ve vodném prostředí umožňuje aplikaci léčiva pouze ve formě emulze Cremophor EL, jejíž toxicita vyvolává u pacientů nepříznivé vedlejší reakce<sup>3</sup>. Syntéza derivátů paclitaxelu s lepší rozpustností ve vodném prostředí a i případnou vyšší cytotoxickou aktivitou než paclitaxel je tak určitou výzvou.

V návaznosti na předchozí výsledky<sup>5</sup> byla cílem další práce příprava řady 2'-acylpaclitaxel derivátů s možným cíleným účinkem vůči určitým typům nádorů a s větší rozpustností ve vodném prostředí oproti paclitaxelu. Je známo, že 2'-OH skupina je nezbytná pro stabilizaci mikrotubulí, ale v případě její esterifikace nedochází ke ztrátě cytotoxicity vlivem hydrolyzy esterové vazby a tím uvolnění paclitaxelu<sup>4</sup>. Byly připraveny deriváty s biologicky aktivními peptidy a jejich analogy, jejichž cytotoxická aktivita byla testována *in vitro*. Nejvíce aktivní byly deriváty MP8 a MP32. Jejich cytotoxicita byla srovnatelná s cytotoxicitou paclitaxelu.

Tabulka 1.

Cytotoxicita derivátů paclitaxelu IC<sub>50</sub> (nmol.l<sup>-1</sup>).

Cell lines	L1210	HL-60	HeLa S3	CCRF-CEM
MP8	220	18	7 600	24
MP32	400	47	39	26
Paclitaxel	94	20	35	16

Projekt byl podporován granty IP04OC926.001 a Z40550506.

### LITERATURA

1. Safavy A., Raisch K. P., Khazaeli M. B., Buchsbaum D. J., Bonner J. A.: *J. Med. Chem.* 42, 4919 (1999).

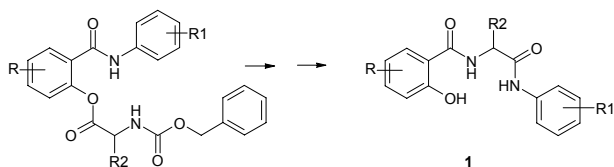
- Dubois J., Guénard D., Guéritte F.: Expert Opin. Ther. Patents, 13, 1809 (2003).
- Suffness M., in: *Taxol – science and applications*, Chap. 1, p. 13. CRC Press Inc., NY, 1995.
- Zhao Z., Kingston D. G. I.: J. Nat. Prod. 54, 1607 (1991).
- Vaněk T., Velek J., Starý I., Barth T.: CZ patent 294570, (2005).

## PŘESMYKNUTÉ FORMY SALICYLESTERŮ

### JUANA MONREAL FÉRRIZ, ALEŠ IMRAMOVSKÝ a JARMILA VINŠOVÁ

*Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 00 Hradec Králové ferriz@faf.cuni.cz.*

Při přípravě skupiny proléčiv ze skupiny antibakteriálně významně aktivních derivátů salicylanilidů jsme získali několik zajímavých výsledků. Naší snahou bylo připravit estery aminokyselin, popř. dipeptidů s antituberkuloticky nejaktivnějšími salicylanilidy jako formu proléčiva s lepšími fyzikálně-chemickými vlastnostmi pro jejich podání. K přípravě bylo využito několik metod, z nich nejúspěšnější se ukázala reakce substituovaných salicylanilidů, připravených reakcí substituované salicylové kyseliny s odpovídajícími substituovanými anilíny v mikrovlnném reaktoru, s *N*-chráněnými aminokyselinami/dipeptidy za aktivace *N,N*-dicyklohexylkabdodimem. Tyto reakce však v některých případech vedly k cyklickým produktům typu benzoxazepinů<sup>1</sup>. *N*-chráněné aminokyseliny (Phe, Leu) požadované estery sice poskytly, odbouráním *N*-chránící skupiny však došlo k dalšímu přeskupení, jehož konečnými produkty byly diamidy **1**, viz reakční schéma. Takto bylo připraveno několik sérií příslušných diamidů, jejich syntéza a charakteristické vlastnosti – fyzikální a biologické budou prezentovány.



*Autoři děkují za finanční podporu grantu GAUK 285/2006/B-CH/FaF, MSM 0021620822 a IGA MZ 1A/8238-3.*

## LITERATURA

- Imramovský A., Vinšová J., Ferriz J. M., Kuneš J., Pour M., Doležal M.: Tetrahedron Lett. 47, 5007 (2006).

## INTERAKCE ROSTLIN S FYZIOLOGICKY AKTIVNÍMI KONTAMINANTY KOMUNÁLNÍCH ODPADNÍCH VOD

### VĚRA HABARTOVÁ, STANISLAV SMRČEK a ŠÁRKA PŠONDROVÁ

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

Komunální odpadní vody obsahují řadu organických sloučenin, které se do ní dostávají v důsledku využívání spotřební chemie. Některé z běžně používaných substancí vykazují biologickou aktivitu ve smyslu ovlivnění endokrinního systému vyšších organismů mnohdy spíše než ovlivněním konečných receptorů narušením hierarchického řízení produkce finálních hormonů (endocrine disruptors). Mezi takové látky patří například mošusové látky, přidávané běžně do pracích prášků. Při zohlednění spotřeby těchto výrobků je množství mošusových látek přecházejících do odpadních vod velmi vysoké a jejich odstranění ve stávajících čistíčkách odpadních vod je více než problematické<sup>1</sup>. Vzhledem k tomu, že u těchto látek byla prokázána estrogenní aktivita, byly zařazeny na seznam sledovaných polutantů EPA a osud či možnosti jejich odstranění jsou intenzivně studovány.

Další skupinou sledovaných látek jsou farmaka. U řady z nich dochází k částečnému vylučování použité sloučeniny doprovázené jejími metabolity, které mnohdy vykazují rovněž biologickou aktivitu. Z tohoto hlediska jsou mimořádně závažné důsledky širokého užívání kontraceptivních preparátů.

Intenzivní vstup těchto látek do životního prostředí vyvolal požadavek intenzivního výzkumu jejich interakce s vodními biosystémy<sup>2</sup>, ale i suchozemskými rostlinami z hlediska možnosti kontaminace potravních řetězců.

V práci byla studována *in vitro* interakce mošusového ketonu, galaxolidu a tonalidu jako zástupců mošusových látek a ethynylestradiolu jako nejčastější komponenty kontraceptivních kompozit s rostlinami *Zea mays*, *Amaranthus sp.*, *Sinapis alba* a *Brassica napus*. Sloučeniny jsou extrahovány z kultivačního media a zachycovány v rostlinných tkáních v původní či metabolizované formě, jak prokázala analýza rostlinných extraktů. Vyšší účinnost vykazaly použité rostliny vůči mošusovým látkám, oba typy sloučenin interagují s metabolismem použitých rostlin. Součástí studie je i vypracování metodiky stanovení nízkých koncentrací studovaných látek ve vodných roztocích metodou SPE/HPLC/UV.

Získané výsledky potvrzují inkorporaci studovaných substancí do použitých rostlin a potvrzují sice obavu z kontaminace potravních řetězců, na druhé straně jsou však slibným základem pro technologické řešení.

*Tato práce je součástí grantového projektu COST 859.*

## LITERATURA

- Ternes T.A., Andersen H., Gilberg D., Bonerz M.: Anal. Chem. 74, 3498 (2002).
- Lai K. M., Scrimshaw M. D., Lester J.N.: App. Envir. Microbiol. 68, 859 (2002).



## METATÉZA V TOTÁLNÍ SYNTÉZE PŘÍRODNÍCH LÁTEK

### JOSEF HÁJÍČEK

Skupina Vývoje syntheses II, R&D divize, Zentiva, a.s.,  
U Kabelovny 130, 10237 Praha 10;  
Josef.Hajicek@zentiva.cz

Palladiem katalyzovaný zkřížený kaplink patří již v současnosti ke klasickým metodám organické syntézy. Další bouřlivě se rozvíjející metodou tvorby vazby uhlík - uhlík je reakce dvou olefinů katalyzovaná alkylidenovými komplexy kovů, souhrnně označovaná jako metatéza. Je-li reakce intermolekulární, proces se nazývá zkřížená metatéza (cross-metathesis); z hlediska totální syntézy je významný případ, kdy je proces intramolekulární, neboť vede k tvorbě cyklů, Schéma 1; mluvíme o kruhotvorné metatéze (ring-closing metathesis).

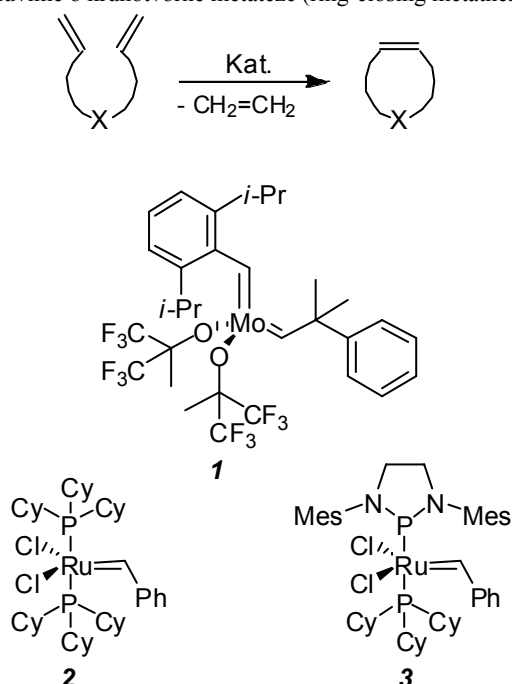


Schéma 1. Kruhotvorná metatéza a některé běžně užívané katalyzátory (Cy = cyklohexyl, Mes = mesityl)

K běžným iniciátorům reakce patří Schrockův katalyzátor (1) a Grubbovy katalyzátory 1. a 2. generace (2 a 3). Reakce je v zásadě reversibilní a vede k termodynamickým produktům za uvolnění ethylenu. Byla aplikována v syntéze pestré škály přírodních látek<sup>1-6</sup> včetně alkaloidů<sup>7</sup>. Vysoce diastereo- a enantioselektivní proces se uplatnil v syntéze (-)-aspidosperminu (4). Kruhotvorná metatéza není omezena velikostí vznikajícího cyklu; i střední a velké kruhy vznikají snadno, i když někdy s nižší stereoselektivitou, jak bude ukázáno na příkladu ephothilonu C (5), (+)-ircinalu A (6) či koleophomonu B (7a) a C (7b).

Na významu nabývají metatetické reakce, v nichž se uplatňují alkyne. Přítom reakce enynů jsou ještě efektivnější

z hlediska atomové ekonomie, Schéma 2; př. (+)-anatoxin-a (8).

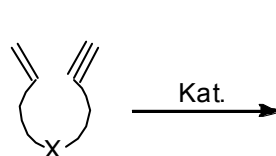
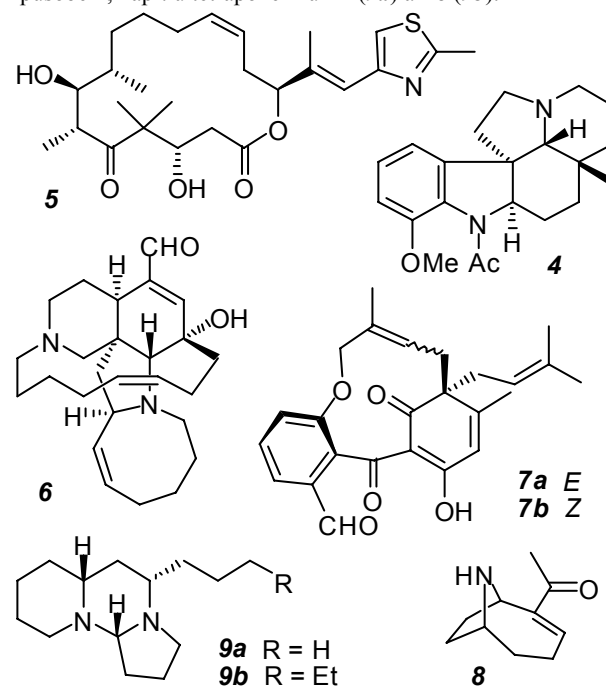


Schéma 2. Kruhotvorná metatéza enynů

Kruhotvorná metatéza může mít předřazen kruhotvrající, event. zkřížený proces, a probíhá potom kaskádovým způsobem, např. u tetraoponerinu T4 (9a) a T8 (9b).



Metatéza je jedním z významných nástrojů organické syntézy; její význam nepochybně dále poroste a zařadí se mezi základní metody konstrukce skeletů organických sloučenin.

### LITERATURA

- Grubbs R. H., Chang S.: *Tetrahedron* 54, 4413 (1998).
- Trnka T. M., Grubbs R. H.: *Acc. Chem. Res.* 34, 18 (2001).
- Füerstner A.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 39, 3013 (2000).
- Connon S. J., Blechert S.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 42, 1900 (2003).
- Connon S. J., Blechert S.: *Top. Organomet. Chem.* 11, 93 (2004).
- Nicolaou K. C., Bulger P. G., Sarlah D.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 44, 4490 (2005).
- Hájíček J.: *Chem. Listy* 99, 298 (2005).

## VLIV TYPU MICELÁRNÍHO PROSTŘEDÍ NA RYCHLOST ALKALICKÉ HYDROLÝZY ESTERŮ

JENNA SCOTCHER<sup>a</sup>, RADEK CIBULKA<sup>b</sup>,  
EVA SVOBODOVÁ<sup>b</sup> a FRANTIŠEK HAMPL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Chemistry, University of Warwick, UK;

<sup>b</sup>Department of Organic Chemistry, ICT Prague, Technická 5, 166 28 Praha 6

hamplf@vscht.cz; J.Scotcher@warwick.ac.uk

Není pochyb o tom, že micelární prostředí významně ovlivňuje průběh celé řady chemických reakcí<sup>1-3</sup>. Podstata jevu nazývaného micelární katalýza (inhibice) spočívá především v zakoncentrování některého z reaktantů v micelární pseudofázi a případně též v elektrostatických interakcích mezi povrchovým nábojem micely a nábojem činidla - podle polarity těchto nábojů mohou coulombické síly rychlost reakce buď zvýšit nebo naopak snížit<sup>1-3</sup>. Reaktivitu v micelárním prostředí může ovlivnit rovněž orientace reaktantu (reaktantů) na rozhraní mezi objemovou fází a micelární pseudofází<sup>4,5</sup>. Studium bázecké hydrolýzy difenyl-(4-nitrofenyl)-fosfátu katalyzované amfifilními kvarterními pyridiniovými ketoximy v různých typech micel ukázalo, že typ použitého nanoagregátu může ovlivnit reakční rychlost zásadním způsobem<sup>6</sup>. Je známo, že micely jsou útvary s málo uspořádaným, zato však velmi dynamickým fázovým rozhraním<sup>7</sup>. Je velmi pravděpodobné, že chování fázového rozhraní významnou měrou přispívá k výše zmíněným rozdílům.

Pro studium vlastností fázového rozhraní nanoagregátů nejsou k dispozici přímé metody. O těchto vlastnostech však nepřímo vypovídají výsledky měření kinetik modelových reakcí. V této práci byly jako modelové reakce zvoleny bázecké hydrolýzy 4-nitrofenyl-alkanoátů a difenyl-(4-nitrofenyl)-fosfátu. Zmíněné reakce byly studovány v kationických, anionických a neionických micelách při různých hodnotách pH. Je diskutován vliv efektivní koncentrace substrátu v micelle a příspěvky coulombických interakcí a iontové výměny u micelárního povrchu na pozorovanou rychlost reakce.

Práce byla vykonána s podporou grantu GA ČR 203/040488.

### LITERATURA

1. Feiters M. C. in: *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 10, Kap. 11, str. 267. Elsevier Science, Ltd., Oxford, 1996.
2. Shah D. O. (Ed.): *Micelles, Microemulsions, and Monolayers, Science and Technology*. M. Dekker, New York 1998.
3. Savelli G., Germani R., Brinchi L.: *Surf. Sci. Ser.* 100, 175 (2001).
4. Menger F. M., Keiper J. S., Mbadugha B. N. A., Caran K. L., Romsted L. S.: *Langmuir* 16, 9095 (2000).
5. Kotoučová H., Cibulka R., Hampl F., Liška F.: *J. Mol. Catal. A: Chem.* 174, 59 (2001).
6. Kivala M.: Diplomová práce, VŠCHT Praha 2003.
7. Menger F. M.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 30, 1086 (1991).

## VYUŽITÍ REAKCÍ GRIGNARDOVÝCH ČINIDEL PRO PŘÍPRAVU SUBSTITUOVANÝCH TETRAHYDRONAFTALENOVÝCH SLOUČENIN

L. HEJTMÁNKOVÁ<sup>a</sup>, J. JIRMAN<sup>a</sup> a M. SEDLÁK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Zentiva a.s., Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha; <sup>b</sup>Katedra organické chemie, Fakulta chemické technologie, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice

Milos.Sedlak@upce.cz; Ludmila.Hejtmankova@zentiva.cz; Josef.Jirman@zentiva.cz

Substituované tetrahydronaftalenové sloučeniny obecného vzorce **I** a jejich optické a geometrické izomery jsou aktivní farmaceutické substance<sup>1</sup> užívané pro léčení a prevenci osteoporózy, rakoviny prsu, kardiovaskulárních chorob, hypercholesterolemie, chorob prostaty, pro snižování hladiny cholesterolu v krevním séru nebo pro léčení a prevenci obezity. Tyto sloučeniny jsou agonisty a antagonisty estrogenu<sup>2</sup>.

V literatuře je popsána řada způsobů přípravy těchto látek. Synthetické cesty představují 8-10tí stupňové procesy zahrnující reakce při velmi nízkých teplotách, reakce využívající drahé katalyzátory<sup>1</sup> nebo procesy s velmi malými výtěžky. Námí navržený sled reakcí využívá opakované reakce s vhodnými Grignardovými činidly (Schema 1). Vychází z komerčně dostupných látek a reakce probíhaly s uspokojivými výtěžky.

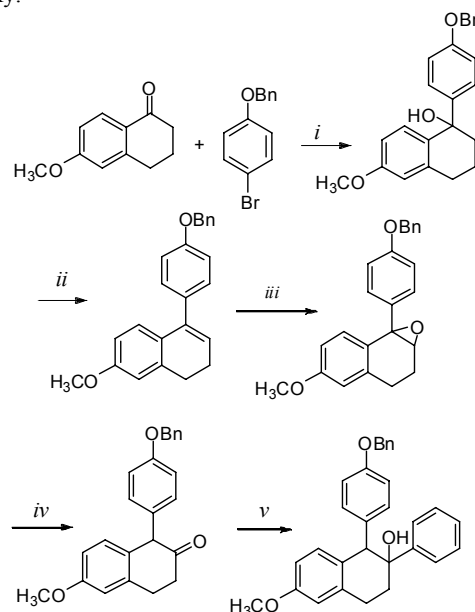


Schéma 1. *i* Mg/THF; *ii* PTSA/toluen; *iii* Oxone, NaHCO<sub>3</sub>, EDTA/ACN; *iv* ZnI<sub>2</sub>/toluen; *v* brombenzen, Mg/THF

Problém se bohužel vyskytl u závěrečné dehydratace. Eliminace proběhla neočekávaně nikoli do polohy 1,2, která je plně konjugovaná, ale za vzniku 2,3-nenasyceného derivátu. To představuje významnou nevýhodu vzhledem k využití *cis*-redukce k přípravě požadovaného optického izomeru. Přesto je tato syntetická cesta vhodná k přípravě tetrahydronaftalenových derivátů alkylovaných a arylovaných v polohách 1 a 2.

## LITERATURA

1. Cameron K.O., Jardine P.A.D., Rosati R.L.: EP 0 802 910 (2002); Chem. Abstr. 125, 195446 (1996).
2. Cozzini P., Dottorini T.: Eur. J. Med. Chem. 39, 601 (2004).

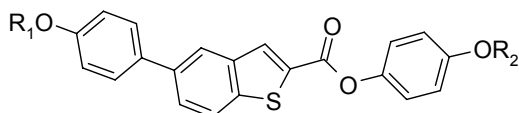
### SYNTEZA KAPALNÝCH KRYSTALŮ S BENZOTHIENOFENOVÝM CENTRÁLNÍM JÁDREM

**ADAM HENKE<sup>a</sup>, VÁCLAV KOZMÍK<sup>a</sup>, JIŘÍ SVOBODA<sup>a</sup>,  
MILAN KURFÜRST<sup>a</sup>, VLADIMÍRA NOVOTNÁ<sup>b</sup>  
a MILADA GLOGAROVÁ<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-  
technologická, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Fyzikální ústav AV ČR, Na  
Slovance 2, 182 21 Praha 8  
Jiri.Svoboda@vscht.cz

V rámci přípravy a systematického studia kapalných krystalů lomeného tvaru jsme v nedávné době zavedli nový, v těchto materiálech dosud nepoužitý benzothiofenový skelet jako centrální jádro. Napojení bočních řetězců v polohách **2** a **6** tohoto jádra pak zabezpečuje vhodný úhel zalomení, který je dle literatury nutný pro deriváty tohoto typu kapalných krystalů.

Nově připravené sloučeniny pak vykazovaly při studiu jejich mesomorfního chování velmi zajímavé vlastnosti<sup>1</sup> (celá řada různých smektických a nematických fází), přičemž některé z nich se u těchto materiálů vyskytovaly v širokém teplotním rozmezí. V rámci dalšího studia jsme se na základě zjištěných výsledků rozhodli připravit další sérii látek, které by obsahovaly opět benzothiofenové centrální jádro, ale boční řetězce byly připojeny v polohách **2** a **5**, tj. byl pozměněn úhel zalomení a jeho orientace v rovině jádra.



**I**

V tomto příspěvku budou prezentovány syntetické přístupy vedoucí k syntéze samotného vhodně substituovaného benzothiofenového jádra a následně pak k jednotlivým novým kapalným krystalům obecné struktury **I**. Bude diskutováno mesomorfní chování nově připravených derivátů a vliv nového jádra a jeho orientace na mesomorfní chování.

Autoři děkují Grantové agentuře (projekt č. 202/05/0431) a MŠMT ČR (projekt MSM6046137301) za finanční podporu.

## LITERATURA

1. Kurfürst M.: *Disertační práce*, VŠCHT, Praha 2005.

### MEZE POUŽITÍ ZIRKONOCENU PŘI SYNTÉZE STEROIDŮ

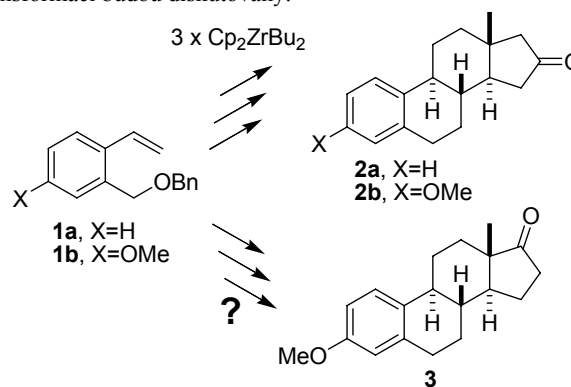
**PAVEL HERRMANN<sup>a, b</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a, b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta  
Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

<sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo  
náměstí 2, 166 10 Praha 6  
pherrmann@centrum.cz; kotora@natur.cuni.cz

Cílem našeho projektu je vyvinout flexibilní syntetickou metodiku pro přípravu isoprenoidů. Naše strategie je založena na opakovaném použití  $Cp_2ZrBu_2$  (dibutylzirkonocenu)<sup>1</sup> pro tvorbu C-C vazeb za různých reakčních podmínek. Tímto způsobem byly připraveny estra-1,3,5(10)-trien-16-ony **2a** a **2b** (cit.<sup>2</sup>).

Dále jsme se zaměřili na vypracování analogické syntézy vedoucí k estra-1,3,5(10)-trien-17-onům **3**. Při výstavbě tohoto steroidního skeletu byl však pozorován nečekaný vznik synteticky zajímavých intermediátů. Meze jejich využití v další syntéze steroidů a stereochemické aspekty těchto transformací budou diskutovány.



Projekt byl financován z Centra pro nová antivirotika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M6138896301) a grantem 322/2005/B-CH/PrF GAUK.

## LITERATURA

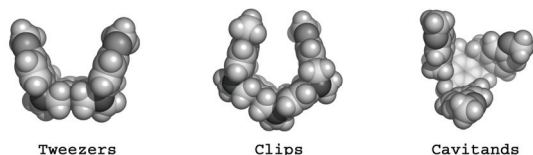
1. Negishi E., in: *Comprehensive Organic Synthesis*; (Ed. Trost B. M., Paquette L. A.) Pergamon: 1991, Vol. 5, 1163.
2. Herrmann P., Kotora M., Buděšínský M., Šaman D., Císařová I.: *Org. Lett.* 8, 1315 (2006).

### OLIGO TRÖGER'S BASES – NEW BUILDING BLOCKS FOR MOLECULAR ARCHITECTS

**MARTIN HAVLÍK, BOHUMIL DOLENSKÝ,  
MARTIN VALÍK, JAN ČEJKA, and VLADIMÍR KRÁL**

Department Chemical Technology in Prague, Technická 5,  
166 28 Praha 6  
havlikm@email.cz

At the end of the 19<sup>th</sup> century, in 1887, Julius Tröger described the condensation of *p*-toluidine with formaldehyde to afford an unknown base. It wasn't until 1935 that M. A. Spielman solved the structure. The compound, today known as Tröger's base (TB). At the end of 20<sup>th</sup> century supramolecular chemists began a renaissance of TB derivatives. TB derivatives went from being curiosities in organic chemistry textbooks to building blocks for molecular architects. The reasons for their rediscovery are the rigid V-shape (85-120°), and of course, the inherent chirality. At the beginning of the 21<sup>st</sup> century, Tröger's base derivatives of new dimensionality were discovered by the findings that more than one TB, bis-TB and calix-tris-TB systems. The X-Ray structure of the first calix-tris-TB derivative and new general procedures of bisTB derivatives will be presented.



Ministry of Education of the Czech Republic (MSM 6046137307 and LC06077), the Grant Agency of Czech Republic (203/03/D049), and EU grant CIDNA NMP4-CT-2003-505669.

#### REFERENCES

- Dolenský B., Valík M., Matějka P., Herdtweck E., Král V.: *Collect. Czech Chem. Commun.*, 71, 1278 (2006).
- Havlík M., Král V., Dolenský B.: *Org. Lett.* accepted (2006).

#### ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA SULFIDŮ FUNKČNÍCH DERIVÁTŮ PYRIDIN-2-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

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

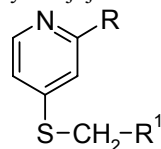
<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, FarmF, UK v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Národní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava herzigovap@faf.cuni.cz; jarmila.kaustova@zuova.cz

V rámci vývoje látek typu sulfidů, které vykazují antimykobakteriální aktivitu, jsou syntetizovány 4-benzylsulfanylderiváty pyridinu.

Pro přípravu testovaných látek byly použity různé metody: Williamsonova syntéza; syntéza podle Ullmanna, tj. za katalytického působení mědi, v bazickém prostředí K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; palladiem katalyzovaný coupling<sup>1</sup>.

Zatímco sloučeniny ze série 4-benzylsulfanylpyridin-2-karbonitrilu se vyznačují střední aktivitou (MIC v rozmezí

8-125 μmol/l), série látek 4-benzylsulfanylpyridin-2-karbothioamidu vykazují signifikantní aktivitu (MIC v rozmezí 1-31 μmol/l)<sup>2</sup>. Antimykobakteriální účinek těchto látek souvisí s přítomností benzylsulfanylové části molekuly a s thioamidovou skupinou<sup>3</sup>. V rámci studia vztahů mezi strukturou a aktivitou jsme se rozhodli o další obměnu funkční skupiny v poloze 2 pyridinového kruhu, o přípravu série 4-benzylsulfanylderivátů pyridin-2-karbohydrazidu. Tyto deriváty vykazují jen velmi nízkou aktivitu (MIC větší než 500 μmol/l).



R = CN, CSNH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>  
R<sup>1</sup> = substituovaný fenyl

Problematika byla řešena za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822.

#### LITERATURA

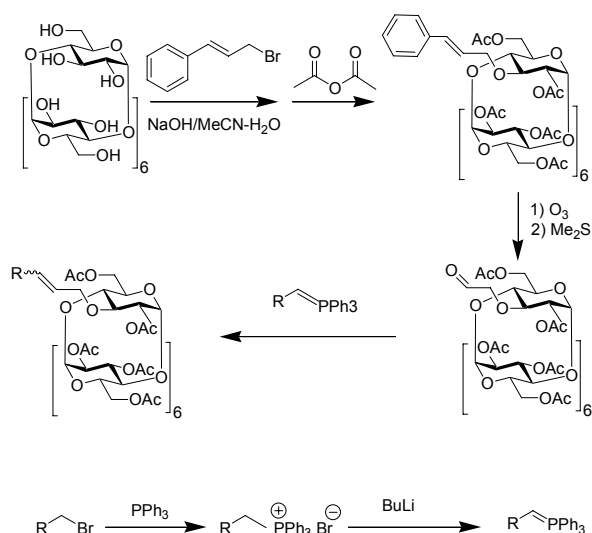
- Itoh T., Mase T.: *Org. Lett.* 6, 4587 (2004).
- Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Pour M., Kaustová J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 417 (1999).
- Klimešová V., Palát K., Waisser K., Klimeš J.: *Int. J. Pharm.* 207, 1 (2000).

#### SYNTÉZA 3<sup>1</sup>-O-SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ β-CYKLODEXTRINU ZA POUŽITÍ WITTIGOVY REAKCE

**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 n. 2, 166 10, Praha 6; <sup>b</sup>Katedra organické a jaderné chemie PFF Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2 hezky@uochb.cas.cz; jindrich@natur.cuni.cz

Byla vyvinuta obecně použitelná syntetická metodika pro regioselektivní monosubstituci β-cyklohextrinu do polohy 3<sup>1</sup>-O. Princip spočívá v již dříve popsaném postupu, vycházejícím z polohově selektivní monoalkylace hydroxyly v pozici 3 cinnamylbromidem<sup>1</sup>. Cinnamyllová skupina může být snadno ozonolyticky konvertována na skupinu formylmethyllovou, kterou je možno použít pro další transformace, v tomto případě Wittigovou reakcí. Tak je možné získat sérii příslušných alkenyllových derivátů. Aplikace těchto postupů budou diskutovány.



### Schéma syntetického postupu

R: n-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>-, n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, NCCH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COCO-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>:CH-, NC-, β-naftyl-, CH<sub>3</sub>OCO-, CH<sub>2</sub>:CH-

Tato práce vznikla díky podpoře grantem: GAUK424/2004/B-CH/Pr-F.

### LITERATURA

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

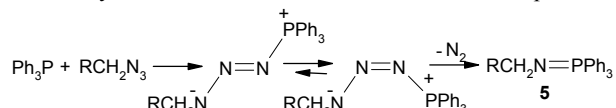
### MECHANISMUS STAUDINGEROVY REAKCE

JARMILA JUKLOVÁ, MARTINA HLAVÁČKOVÁ,  
ALENA POPELOVÁ A JITKA MORAVCOVÁ

Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, Technická 5,  
166 28 Praha 6  
Martina.Hlavackova@vscht.cz.

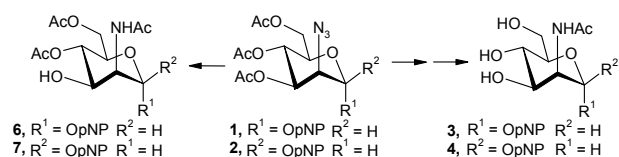
Azidodeoxysacharidy jsou oblíbenými prekursorsy aminodeoxysacharidů díky tomu, že se poměrně snadno připravují, azidoskupina je skupinou neparticující a v konečné fázi syntézy se lehce redukuje. Pro studium aktivace proteinu přirozených zabíječských buněk jsme využili 4-nitrophenyl 2-azido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-α and β-D-mannopyranosidy (**1** a **2**) jako klíčové meziproducty syntézy odpovídajících 2-acetamidomannopyranosidů **3** a **4**, které byly zvoleny jako stavební kameny pro enzymovou přípravu oligosacharidů.

Pro chemoselektivní redukcí azidoskupiny jsme vybrali Staudingerovu reakci využívající triphenylfosfin (Schéma 1) a následný rozklad iminofosforanu **5** vodou. Překvapivě oba



Schema 1

mannosidy **1** a **2** poskytly přímo příslušné N-acetylmannosidy **6** a **7**. Protože to byl první případ migrace acetylové skupiny za podmínek Staudingerovy reakce, studovali jsme pomocí 1H, 13C a 31P NMR mechanismus a kinetiku této reakce.



Studie ukázala, že v nevodném prostředí podléhá iminofosforan **5** intramolekulární aza-Wittigově reakci za vzniku nového typu cukerného oxazolínu, který je ale ve vodném prostředí stabilní. K migraci acetylové skupiny dochází tedy až ve vodném prostředí v okamžiku, kdy už je v molekule přítomna volná aminoskupina.

Práce vznikla za finanční podpory výzkumného záměru MSM 6046137305.

### LITERATURA

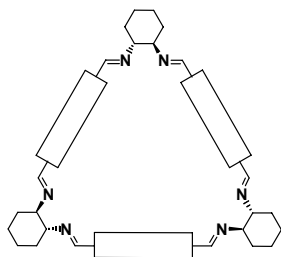
- Popelová A., Kefurt K., Hlaváčková M., Moravcová J.: Carbohydr. Res. 340, 161 (2005).

### SYNTÉZA VELKÝCH POLYAZAMAKROCYKLŮ POMOCÍ NETEMPLÁTOVÉ [3+3] CYKLOKONDENZACE *trans*-1,2-DIAMINO- CYKLOHEXANU S RIGIDNÍMI DIALDEHYDY

#### JANA HODAČOVÁ

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd ČR,  
Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
hodacova@uochb.cas.cz.

Kondenzační reakce diaminů s dikarbonylovými sloučeninami jsou běžně využívány k přípravě makrocyclických Schiffových bází. Obvykle vznikají tetra-Schiffovy báze, které jsou produktem [2+2] cyklokondenzace. Vznik makrocycly je často podpořen použitím kationtu kovu jako templátu. Objev, že reakce *trans*-1,2-diaminocyklohexanu s tereftaldehydem poskytuje makrocyclickou [3+3] hexa-Schiffovu bázi v téměř kvantitativním výtěžku bez použití metody velkého zředění a bez přítomnosti templátu<sup>1,2</sup>, inicioval náš zájem o studium [3+3] cyklokondenzačních reakcí. Byly studovány kondenzační reakce chirálního *trans*-1,2-diaminocyklohexanu s řadou aromatických dialdehydů. Díky rovnovážnému charakteru reakce se může lišit rovnovážné složení reakční směsi v roztoku od složení produktu v pevné fázi. Naše experimenty prokázaly, že rigidní aromatické dialdehydy tyčinkovitého tvaru poskytují selektivně [3+3] hexa-Schiffovy báze (obr. 1), a to jak v roztoku, tak v pevné fázi.



Obr. 1. Schématické znázornění [3+3] hexa-Schiffovy báze. Obdélníky představují rigidní strukturní jednotky.

Pro [3+3] cyklokondenzaci byla použita řada dialdehydů s cílem systematicky zvětšovat velikost makrocyklu a dále zavést do struktury makrocyklu další vazebná místa. Makrocyclické Schiffovy báze byly redukovány na aminy. Tyto makrocyclické polyaminy mohou být využity jako ligandy pro komplexaci aniontů<sup>3</sup>, pro chirální molekulární rozpoznání či v katalýze.

*Autorka děkuje Grantové agentuře ČR (grant č. 203/05/0702) za finanční podporu.*

#### LITERATURA

- Gawronski J., Kolbon H., Kwit M., Katrusiak A.: *J. Org. Chem.* 65, 5768 (2000).
- Chadim M., Buděšínský M., Hodačová J., Závada J., Junk P. C.: *Tetrahedron: Asymmetry* 12, 127 (2001).
- Hodačová J., Chadim M., Závada J., Aguilar J., García-España E., Luis S. V., Miravet J. F.: *J. Org. Chem.* 70, 2042 (2005).

### PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH BIPYRIDINŮ A JEJICH VYUŽITÍ V ORGANOKATALÝZE

**RADIM HRDINA<sup>a</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 náměstí 2, 166 10 Praha 6 radimhrdina@email.cz; kotora@natur.cuni.cz

Jednou z možností přípravy substituovaných bipyridinů je [2+2+2] cyklotrimerizace diynů s nitrily. Takto vzniklé bipyridiny jsou vhodnými prekurzory atropoizomerních sloučenin s vysokou racemizační bariérou. Tyto sloučeniny, konkrétně pyridin *N*-oxidy, slouží v enantiosektivní katalýze jako tzv. organokatalyzátory (chirální Lewisovské báze)<sup>1,2</sup>. Lze jimi katalyzovat různé reakce organokřemičitých sloučenin od aldolové kondenzace, allylace, propargylace až po otevírání epoxidového kruhu. Dále lze těchto sloučenin využít v NMR spektroskopii jako tzv. posuvová činidla pro určení enantiomerního přebytku u sloučenin s „kyselým“ vodíkem (alkoholů, kyselin...)<sup>3</sup>.

Cílem naší práce bylo připravit řadu substituovaných bipyridinů (Schéma 1), tyto látky převést na jejich příslušné *N*-

oxidy, nalézt způsob jejich dělení na enantiomery a otestovat jejich využití ve zmíněných reakcích.

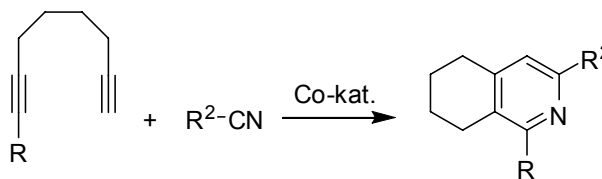


Schéma 1

*Projekt byl financován z grantu 203/05102 GA ČR.*

#### LITERATURA

- Chelucci G., Murineddu G., Pinna G. A.: *Tetrahedron: Asymmetry* 15, 1373 (2004).
- Hrdina R., Stará I.G., Dufková L., Scott M., Císařová I., Kotora M.: *Tetrahedron* 62, 968 (2006).
- Nakajima M., Sasaki Y., Shiro M., Hashimoto S.: *Tetrahedron: Asymmetry* 8, 341 (1997).

### HYDROLYTICKY DEGRADOVATELNÉ TERMORES- PONSIVNÍ POLYMERY PRO LÉKAŘSKÉ APLIKACE

**M. HRUBÝ<sup>a</sup>, J. KUČKA<sup>b</sup>, H. MACKOVÁ<sup>a</sup>, M. BABIČ<sup>a</sup>, J. KOZEMPEL<sup>b</sup>, K. ULBRICH<sup>a</sup> a O. LEBEDA<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav makromolekulární chemie, AV ČR, Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6; <sup>b</sup>Ústav jaderné fyziky, AV ČR, 250 68 Řež u Prahy mhruby@centrum.cz

Termoresponsivní (někdy také nazývané termosensitivní) polymery jsou rozpustné ve vodě při laboratorní teplotě a při překročení dolní kritické rozpouštěcí teploty (LCST) dojde k jejich fázové separaci z roztoku. Pokud je jejich LCST blízko teploty lidského těla, mohou představovat slibné materiály pro biolékařské použití, například jako injikovatelná lokální depa léčiv, materiály pro lokální radioterapeutické aplikace, nosiče léčiv cílené lokální hypertermií, termoresponsivní micely pro cílený transport a řízené uvolňování léčiv atd.

Fenomén teplotně závislé fázové separace polymeru z vodného roztoku je způsoben soutěžením teplotně závislých sil rozpouštějících polymer (solvatace polymerního řetězce a tvorba vodíkových vazeb mezi polymerem a vodou) a hydrofóbními interakcemi, které vedou k fázové separaci polymeru z roztoku. Pokud je tedy do kopolymeru zabudován komonomer, který je polárnější, LCST se posouvá k vyšším teplotám a naopak. Je-li do kopolymeru zabudován komonomer, který je hydrofóbnější než základní polymer, ale podléhá hydrolytické degradaci a tím se přemění na hydrofilní strukturu, pak LCST takového kopolymeru stoupá v průběhu hydrolyzy. V důsledku vratnosti procesu fázové separace tak může dojít k rozpuštění polymeru, který pak může být např. vyloučen z organismu.

Byly připraveny a charakterizovány kopolymery *N*-isopropylmethakrylamidu ( $M_w \sim 30$  kDa) s 3 různými komonomery obsahujícími hydrofóbní skupiny 3 různých

velikostí a tím i hydrofobicit (C<sub>3</sub>, C<sub>6</sub> a C<sub>12</sub>) vázané hydrolyticky labilní hydrazonovou vazbou.

Chování kopolymerů ve vodném roztoku je silně závislé na použitím degradovatelném hydrofóbním komonomeru, při použití monomeru s C<sub>12</sub> zbytkem polymer tvoří ve vodném prostředí při teplotě pod LCST micely, které pak postupně kolabují až do makroskopické fázové separace. Při použití monomeru s C<sub>6</sub> zbytkem je závislost LCST na obsahu hydrofóbního monomeru lineární a LCST těchto kopolymerů může být nastaveno poměrem monomerů v rozmezí 13 - 44 °C. Monomer s C<sub>3</sub> zbytkem už je příliš hydrofilní a LCST zvyšuje. U kopolymeru obsahujícího 27,5 molárních procent monomerní jednotky s C<sub>6</sub> zbytkem (LCST před degradací 22 °C, po degradaci 60 °C, což je výhodné pro zamýšlené radioterapeutické aplikace) bylo zmodelových podmínek při 37 °C ve vodných pufrách o pH 5,0 a 7,4 prokázáno kompletní rozpuštění separované fáze během 48 h.

*Studie byla vypracována za finanční podpory Grantové agentury Akademie věd České republiky (grant č. A400480616).*

## NOVÝ GLYKOSID IZOLOVANÝ Z *Vaccinium myrtillus*

### SIMONA HYBELBAUEROVÁ

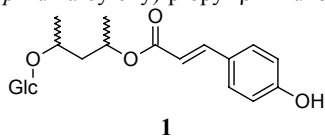
*Katedra organické chemie a jaderné chemie PŘF UK, Hlavova 8, Praha 2, 128 43  
simona.hybelbauerova@gmail.com*

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

Methanolicke extrakty sušených listů a stonků brusnice borůvky jsou v této práci podrobně studovány. Oba extrakty byly hrubou frakcionací rozděleny na polární a nepolární frakci, které byly dále chromatograficky děleny.

Z methanolickeho extraktu listu brusnice borůvky byly získány a identifikovány oleanová kyselina, ursolová kyselina,  $\alpha$ -amyrin,  $\beta$ -amyrin, 3 $\beta$ -sitosterol, 3 $\beta$ -sitosterol glukosid, vitamin E. Všechny uvedené struktury byly potvrzeny pomocí <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spekter a pomocí korelačních spekter.

Z methanolickeho extraktu stonku brusnice borůvky byly získány a identifikovány oleanová kyselina, ursolová kyselina, 3 $\beta$ ,16 $\alpha$ -dihydroxyoleanan-28 $\rightarrow$ 13 $\beta$ -olid, 3 $\beta$ -sitosterol,  $\alpha$ -amyrin,  $\beta$ -amyrin, glutinol, vitamin E, sacharosa, methyl- $\alpha$ -D-fruktopyranosid, monotropein a nový glykosid: 1-O-(1,3-dimethyl-3-(*E-p*-kumaroyloxy)-propyl- $\beta$ -D-lukopyranosid **1**.



## LITERATURA

1. Fukuyama Y., Minoshima Y., Kishimoto Y., Chem I.S., Takahashi H., Esumi T.: J. Nat. Prod. 67, 1833 (2004).
2. www.chromadex.com/Phytosearch/bilberry.htm (staženo 21. 9. 2006)

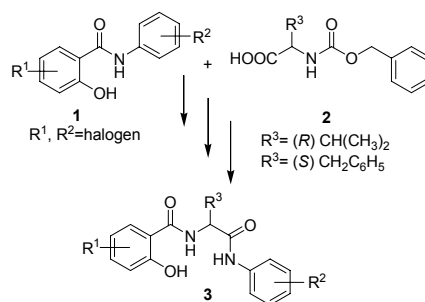
## VZNIK NEOČEKÁVANÝCH PRODUKTŮ PŘI PŘÍPRAVĚ SALICYLANILIDOVÝCH PROLÉČIV

### ALEŠ IMRAMOVSKÝ, JARMILA VINŠOVÁ a JUANA MONREAL FÉRRIZ

*Farmaceutická fakulta UK, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 00 Hradec Králové  
ales.imramovsky@faf.cuni.cz.*

Salicylanilidy jsou látky s významnou antifungální a antimykobakteriální aktivitou<sup>1</sup>. Vykazují aktivitu rovněž proti grampozitivním patogenům jakými jsou např. methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a vankomycin-rezistentní *Enterococcus faecium*, představující nemalý problém v klinické praxi.

Cílem práce bylo připravit nové typy proléčiv esterifikací antibakteriálně neúčinnějších salicylanilidů s aminokyselinami popř. dipeptidy, za účelem zlepšení jejich biofyzikálních vlastností. Optimálním způsobem esterifikace je reakce výchozího salicylanilidu **1**, připraveného reakcí salicylové kyseliny a odpovídajícího substituovaného anilinu s PCl<sub>3</sub> v mikrovlnném reaktoru<sup>2</sup>, za přítomnosti *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a *N*-chráněné aminokyseliny **2**. Touto reakcí však některé *N*-CBZ-aminokyseliny (Gly, Ala) poskytly zcela neočekávaný cyklus. Na základě měření fyzikálně-chemických vlastností byly navrženy dvě možné varianty vznikajících neočekávaných produktů: devítičlenný příp. sedmičlenný benzoxazepinový cyklus. Objemnější *N*-CBZ-aminokyseliny poskytly požadované estery. Odbourání chránicí skupiny hydrogenolýzou se ukázalo nevhodné, dochází k rozkladu. Proto byla použita acidolýza, vzniklé *N*-hydrobromidy byly izolovány a potvrzeny spektroskopickými metodami. Uvolnění aminoskupiny triethylaminem však iniciovalo sled reakcí, který vedl ke vzniku "diamidů" **3**. Totožné produkty byly získány rovněž reakcí Leuchova anhydridu příslušné aminokyseliny s fenolátovou solí výchozího salicylanilidu<sup>3</sup>.



*Autoři děkují za finanční podporu grantu GAUK 285/2006/B-CH/FaF, MSM 0021620822 a IGA MZ 1A/8238-3.*

## LITERATURA

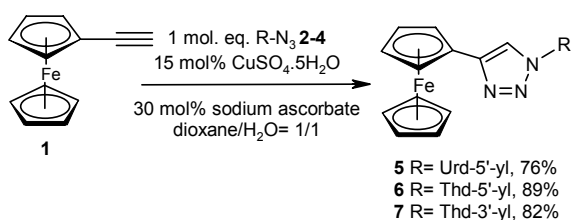
1. Vinšová J., Imramovský A.: *Ces. Slov. Farm* 53, 294 (2004).
2. Veverková E., Mečiarová M., Toma Š., Balko J.: *Monatsh. Chem.* 134, 1215 (2003).
3. Imramovský A., Vinšová J., Ferriz J. M., Kuneš J., Pour M., Doležal M.: *Tetrahedron Lett.* 47, 5007 (2006).

### APPLICATION OF HUISGEN 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION ON THE SYNTHESIS OF FERROCENE-NUCLEOSIDE CONJUGATES

ANDREA JANICOVÁ and PAVOL KOIŠ

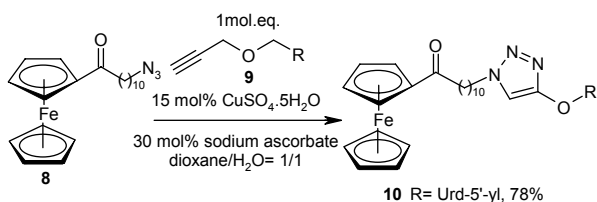
Comenius University, Faculty of Natural Sciences, Department of Organic Chemistry, Mlynska dolina, SK-84215 Bratislava  
janicova@fns.uniba.sk

We applied Cu(I) catalysed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition as a simple and efficient method for the synthesis of new ferrocene-nucleoside conjugates. Huisgen cycloaddition of azides to alkynes is one of ideal chemoselective reactions, when two unsaturated reactants fuse together to form 1*H*-triazole without generating any byproduct. As alkyne building blocks we chose ferrocene derivative with terminal alkyne function **1** and 5'-*O*-propargyluridine **9** and as azido building blocks we chose azidonucleosides **2-4** and azidoderivative of ferrocene **8**. Reaction was catalyzed with 15 molar % of CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O and 30 molar % of sodium ascorbate in aqueous dioxane (Scheme 1 and 2).



Scheme 1

The conversion of all reactions was almost quantitative and isolated yields of products were in the range 76-89%. The structure of isolated products was determined by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H, HSQC measurements, and only the expected regioisomer was confirmed. One characteristic signal of triazole hydrogen was observed.



Scheme 2

Detailed study of electrochemical properties of newly prepared ferrocene-nucleoside conjugates and possible application for preparation of monomers for construction of electrochemically labeled oligonucleotides is in progress.

Support by the Slovak Grant Agency VEGA 1/3559/06, the Science and Technology Assistance Agency No. APVV-51-046505 and Comenius University Grant No. UK/198/2006 is gratefully acknowledged.

### VÝVOJ NOVÝCH POSTUPŮ PRO SYNTÉZU LAKTONŮ A LAKTAMŮ

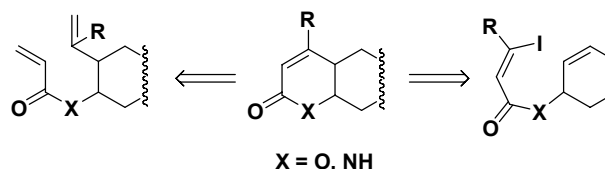
ŠTĚPÁNKA JANKOVÁ<sup>a</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>

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

Laktany a laktamy jsou důležitou strukturální jednotkou mnoha přírodních látek, které mají různé biologické účinky. Například tarchonanthuslaktone<sup>1</sup> má protiplošerové a také antibakteriální vlastnosti, nebo Finasterid, který je inhibitorem přeměny testosteronu na dihydrotestosteron.

I přes vývoj mnoha syntetických metod jejich přípravy je i nadále žádoucí hledání nových možností jejich syntézy z jednoduše dostupných výchozích látek.

V tomto projektu jsme se zaměřili hlavně na dva přístupy (schéma). První je založen na Heckově intramolekulární reakci<sup>2</sup> alkenyl jodpropenoátů v přítomnosti katalytického množství Pd-solí. Druhý využívá intramolekulární metatezi dienů<sup>3</sup>. Stranou nezůstaly ani jiné možné metody, zvláště když se ukázalo, že původní dvě mají značná omezení. V našem příspěvku se zabýváme také vlivem různých substituentů na průběh jednotlivých reakcí a jejich stereochemickými aspekty.



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

## LITERATURA

1. Baktharaman S., Selvakumar S., Singh V.K.: *Tetrahedron Lett.* 46, 7527 (2005).
2. de Meijere A., Meyer F.E.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33, 2379 (1994).
3. Deiters A., Martin S.F.: *Chem. Rev.* 104, 2199 (2004).



## DERIVÁTY CYKLODEXTRINŮ – SYNTÉZA A VYUŽITÍ

### JINDŘICH JINDŘICH

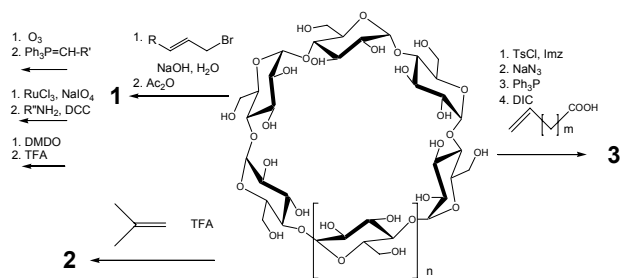
*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2 jindrich@natur.cuni.cz*

Cykloextriny (CD) jsou cyklické oligomery tvořené  $\alpha$ -D-glukopyranosovými jednotkami spojenými  $\alpha(1\rightarrow4)$  glykosidickou vazbou. Nejběžnější CD jsou  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -CD, které obsahují 6, 7 a 8 glukosových jednotek. Jsou studovány a využívány hlavně pro jejich schopnost tvořit inkluzní komplexy s převážně lipofilními látkami. Derivatizaci CD lze ovlivnit rozpustnost komplexů a selektivitu komplexačních schopností.

Mezi deriváty CD, které byly připraveny na našem pracovišti, patří 2'-O-, 3'-O- a 6'-O-monoallyl nebo monocinnamyl deriváty<sup>1</sup>, připravené regioselektivní alkyací CD, a jejich peracetáty. Ty je možné díky přítomnosti dvojné vazby a chránění OH skupin konvertovat na celou řadu dalších regio specificky monosubstituovaných derivátů CD. Allylovou i cinnamylovou skupinu je možné převést na skupinu karboxymethylovou, která umožňuje tvorbu esterů či amidů, nebo na formylmethylovou, kterou lze využít k prodloužení řetězce pomocí Wittigovy reakce. Bylo provedeno i zdvojení allylových derivátů pomocí metathese nebo intramolekulární cyklizace za vzniku dalšího dioxanového kruhu v molekule.

Další skupinou CD derivátů jsou náhodně substituované *terc*-butylované CD<sup>2</sup>, které byly připraveny zaváděním isobutylenu do roztoku CD v trifluoroctové kyselině a které jsou zajímavé hlavně pro jejich schopnost ovlivňovat povrchovou aktivitu vodného roztoku.

Poslední skupinu tvoří 6'-( $\omega$ -alkenylamino)-6'-deoxy deriváty  $\beta$ -CD<sup>3</sup>, které byly použity jako modifikátory senzorké odezvy porézního křemíku, a byla potvrzena jejich selektivita pro aromatické sloučeniny.



*Tato práce vznikla díky podpoře grantem GAUK424/2004/B-CH/Pr-F.*

### LITERATURA

- Jindřich J., Tišlerová I.: *J. Org. Chem.* 70, 9054 (2005).
- Pumera M., Matalova R., Jelinek I., Jindrich J., Juza J.: *Molecules* 6, 221 (2001).

- Trojan T., Jindřich J., Vrkošlav V., Jelínek J., Dian. J.: *J. Incl. Phen.* v tisku (2006).

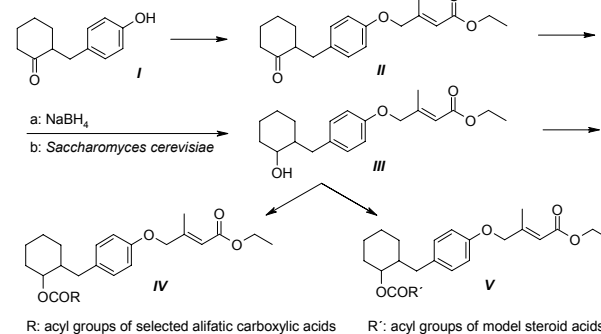
## ESTERS OF SELECTED ORGANIC ACIDS AND BIOLOGICALLY ACTIVE ALCOHOLS AS POSSIBLE HORMONOGENIC COMPOUNDS IN INSECT PESTS CONTROL

### ONDŘEJ JURČEK<sup>a,b</sup>, ZDENĚK WIMMER<sup>b</sup>, PAVEL DRAŠAR<sup>a,b</sup> a JITKA MORAVCOVÁ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Chemical Technology, Technická 5, 160 28, Praha 6;* <sup>b</sup>*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS CR, Flemingovo 2, 166 10, Praha 6 wimmer@uochb.cas.cz, ondrej.jurcek@vscht.cz*

The objective of this partial investigation was (a) to study esterification reactions in the model systems, to be finally applicable for transformations of phytosterol and/or bile acid molecules, (b) to synthesize a series of fatty ester derivatives *IV* and *V* (juvenogens) derived from biologically active alcohols *III* (juvenile hormone bioanalogues, juvenoids; all racemic isomers, but separated) used in the insect pest control, and (c) to synthesize model juvenogens with employing model steroid acids. Juvenoids cause morphological and physiological changes in the treated insects and they can efficiently decrease density of insect pest population by the ecological way. Modifications of juvenoids resulted in changes of their physico-chemical properties, in extending of their mode of action, and displayed a positive effect on transporting the molecules into the insect body<sup>1,2</sup>. Prepared esters (juvenogens) represent convenient forms for practical applications of juvenile hormone bioanalogues. Ester bond is subjected to the enzymatic biodegradation in the digestive system of insects after the application of juvenogens. It leads to a slow liberation of biologically active juvenile hormone bioanalogues in the insect organism.

Synthesis of juvenogens *IV* and *V* started from 2-(4-hydroxybenzyl)cyclohexan-1-one *I* as shown in the Scheme 1.



**Scheme 1**

Prepared esters *IV* and *V* have been subjected to the biological screening tests.

A financial support through the projects 2B06024 (SUPRAFYT) and MSM6046137305 from the Ministry of Education of the Czech Republic and 203/05/2146 from the Czech Grant Foundation is gratefully acknowledged.

## REFERENCES

1. Wimmer Z., Šaman D., Kuldová J., Hrdý I., Bennettová B.: Bioorg. Med. Chem. 10, 1305 (2002).
2. Wimmer Z., Kuldová J., Hrdý I., Bennettová B.: Insect Biochem. Mol. Biol. 36, 442 (2006).

## NOVEL BUILDING BLOCKS FOR THE CONSTRUCTION OF FLUORINATED DENDRIMERS

**ROBERT KAPLÁNEK<sup>a,b</sup>, TOMÁŠ BŘÍZA<sup>a,b</sup>, MARTIN HAVLÍK<sup>a</sup>, ZDENĚK KEJÍK<sup>a</sup>, BOHUMIL DOLENSKÝ<sup>a</sup>, PAVEL MARTÁSEK<sup>b</sup>, and VLADIMÍR KRÁL<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Department of Analytical Chemistry, Institute of Chemical Technology in Prague, Technická 5, CZ-166 28 Praha 6;

<sup>b</sup>First Medical Faculty of Charles University in Prague, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2  
kaplaner@vscht.cz

Fluorinated building blocks are widely used in organic syntheses in the field of highly fluorinated compounds (fluorous compounds). They allow to connect several fluorinated chains to the nonfluorinated organic skelet and to achieve unique properties of the dendrimers.

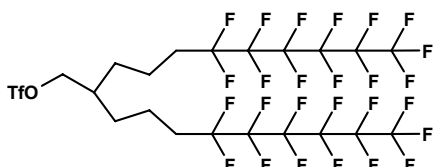
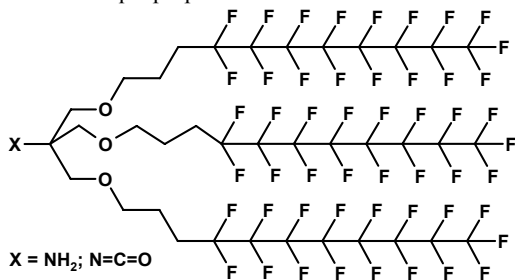


Fig. 1. Prepared fluorous building blocks for constuction of fluorinated dendrimers

These highly branched and well-defined macromolecules can also be viewed as an original type of three dimensional, generally spherical, nanoparticles made of covalent bonds.

Few dendrimers having fluorine in some part of their structure are already described. There are three main trends for applications and utilization of fluorinated dendrimers: catalysis, new materials and biomedical applications.

We developed the synthesis of several types of nucleophilic<sup>1</sup> or electrophilic fluorous building blocks (Fig. 1) suitable for the construction of dendrimers.

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

## REFERENCES

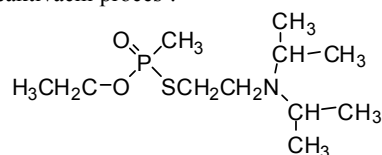
1. Kaplánek R., Bříza T., Havlík M., Dolenský B., Kejík Z., Martásek P., Král V.: J. Fluorine Chem. 127, 386 (2006).

## IN VITRO TESTOVÁNÍ REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERÁZY JAKOŽTO ANTIDOT PŘI OTRAVÁCH LÁTKOU VX

**JANA KARASOVÁ<sup>a</sup>, MARTINA HRABINOVÁ<sup>b</sup>, DANIEL JUN<sup>a,b</sup> a KAMIL KUČA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra toxikologie a <sup>b</sup>Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové  
karasova@pmfhk.cz

Látka VX (obr. 1) patří mezi nervově paralytické látky (NPL). Její toxický efekt spočívá v inhibici enzymu acetylcholinesterasy (AChE, EC 3.1.1.7). VX se naváže na enzym v jeho aktivním místě a tím mu znemožní štěpit substrát (acetylcholin). Následně dochází k endogenní intoxikaci substrátem a výsledkem je cholinergní krize. Mezi v současnosti užívaná antidota v případě otrav NPL patří pralidoxim, obidoxim a látka HI-6. Jedná se o mono či biskvarterní látky s funkční oximovou skupinou zodpovídající za vlastní reaktivační proces<sup>1</sup>.



Obr.1 Struktura látky VX

Cílem této práce bylo otestovat dvacet strukturálně odlišných reaktivátorů AChE a zjistit: a) zda jsou některá strukturální analoga účinnější v porovnání s na trhu dostupnými; b) pokusit se najít strukturální závislosti, ze kterých by se vycházelo při cílené syntéze nových reaktivátorů AChE inhibované látkou VX.

Ze získaných výsledků vyplývá, že existují účinnější reaktivátory AChE, jejichž efekt by byl v případě otrav látkou VX vyšší než v případě podání stávajících reaktivátorů. Při porovnání struktury a biologické aktivity testovaných reaktivátorů jsme zjistili, že biskvarterní látky dosahují vyšší reaktivační schopnosti než látky monokvarterní. Dalším faktorem, ovlivňujícím podstatně reaktivační schopnost, je poloha oximové skupiny. Ze získaných výsledků vyplývá, že reaktivátory se skupinou v poloze čtyři jsou účinnější než reaktivátory s oximovou skupinou v poloze dva.

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

## LITERATURA

1. Kuča K., Jun D., Musílek K.: Mini-Rev. Med. Chem. 6, 269 (2006).

SYNTEZA N<sup>7</sup> SUBSTITUOVANÝCH ARYLGUANINŮ

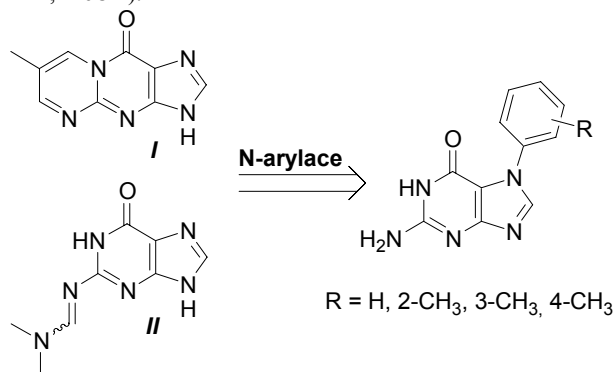
## ROMAN KEDER a DALIMIL DVOŘÁK

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

7-Fenylguanin a 7-methylfenylguaniny jsou důležitými adukty DNA, které mohou být použity jako indikátory při expozici organismu benzenem a toluenem.

Klasické přípravy 7-substituovaných purinů jsou založeny na heterocyklizačních metodách, které jsou pracné a neúčinné. Nevýhodou přímé arylace guaninu je jeho omezená rozpustnost. Z tohoto důvodu byly použity jako prekurzory guaninu 7-methyl-10-oxo-9,10-dihydropyrimido[1,2-*a*]purin (**I**) a *N,N*-dimethylamonomethylenguanin (**II**)<sup>1,2</sup>. Nedávno byla popsána účinná regioselektivní syntéza 9-arylpurinů využívající reakce s arylboronovými kyselinami v přítomnosti báze a octanu měďnatého<sup>3,4</sup>. Tuto metodiku a výše uvedené substráty **I** a **II** jsme využili pro přípravu derivátů 7-arylguaninu.

Přímá *N*-arylace substrátu **I** resp. **II** arylboronovými kyselinami za katalýzy octanem měďnatým v přítomnosti báze poskytuje směsi *N*-1 a *N*-3 resp. *N*-7 a *N*-9 arylovaných derivátů guaninu. Jejich poměr je v obou případech závislý na reakčních podmínkách, tj. na druhu báze (TMEDA, fenantrolin, bipyridin) a na použitém rozpouštědle (DCM, THF, MeOH).



## LITERATURA

1. Novák J., Linhart I., Dvořáková H.: Eur. J. Org. Chem. 2004, 2738.
2. Holý A., Günter J., Dvořáková H., Masojídková M., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., De Clercq E.: J. Med. Chem. 46, 2064 (1999).

3. Bakkestuen A. K., Gunderson L. L.: Tetrahedron Lett. 44, 3359 (2003).
4. Yue Y., Zheng Z.-G., Wu B., Xia C.-Q., Yu X.-Q.: Eur. J. Org. Chem. 2005, 5154.

## SUPERMOLECULAR SYSTEM AS ANTICANCER AGENTS

ZDENEK KEJÍK<sup>a</sup>, TOMÁŠ BRÍZA<sup>a,b</sup>, MARTIN HAVLÍK<sup>a</sup>, BOHUMIL DOLENSKÝ<sup>a</sup>, JARMILA KRÁLOVÁ<sup>c</sup>, ROBERT KAPLÁNEK<sup>a,b</sup>, PAVEL MARTÁSEK<sup>b</sup>, and VLADIMÍR KRÁL<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Analytical Chemistry, Institute of Chemical Technology in Prague, Technická 5, CZ-166 28 Praha 6;

<sup>b</sup> First Medical Faculty of Charles University in Prague, Kateřinská 32, CZ-121 08 Praha 2; <sup>c</sup> Institute of Molecular Genetics, Academy of Sciences, Flemingovo 2, CZ-166 30 Prague 6

Treatment of cancer is very serious problem. In the present time quite of a number anticancer agents were found. Their problem is not their effect but their selectivity. With tumor cells, also health cells are destroyed. Therefore anticancer system for anticancer therapy allowing high targeting and destroying of malignant tissue were designated and tested. Series of test were done on cells culture and living models. Obtained results proved high efficiency of our system for anticancer therapy.

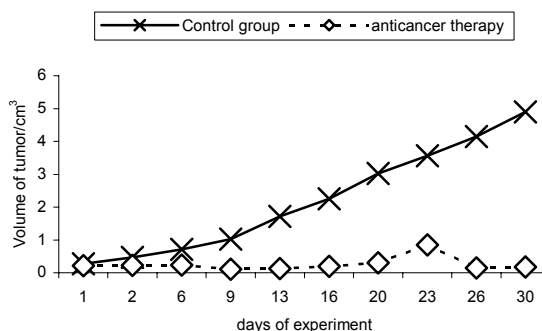


Fig. 1. Influence of anticancer therapy on volume of tumor

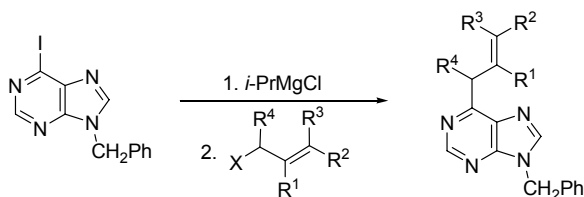
## PŘÍPRAVA 6-ALLYL PURINOVÝCH DERIVÁTŮ Cu(I)-KATALYZOVANOU REAKCÍ (9-BENZYL PURIN-6-YL)MAGNESIUMCHLORIDU S ALLYLHALOGENIDY

## MARTIN KLEČKA, TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6  
martin.klecka@vscht.cz, tomas.tobrmann@vscht.cz, dalimil.dvorak@vscht.cz

Mnoho strukturně modifikovaných purinových derivátů vykazuje významnou biologickou aktivitu<sup>1</sup> sahající od

antivirotik<sup>2</sup> přes antineoplastika až po antileukemika<sup>3</sup>. 6-Allyl-purinové deriváty byly připraveny Cu(I)-katalyzovanou reakcí (9-benzyl-9H-purin-6-yl)magnesiumchloridu s allylhalogenidy. V některých případech je reakce prováděna allylovým přesmykem. V kyselém prostředí dochází k přesmyku dvojné vazby do konjugace s purinovým jádrem.



Tento projekt byl realizován za podpory Výzkumného Centra MŠMT ČR LC06070 „Strukturální a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů“ výzkumným záměrem MSMT ČR 6046137301 a grantem 203/03/0035 Grantové agentury ČR.

#### LITERATURA

1. Legravered M., Grierson D. S.: *Bioorg. Med. Chem.* 14, 3987 (2006).
2. De Clercq E., Holý A.: *Nat. Rev. Drugs Discovery* 4, 928 (2005).
3. a) Robins R. K., Revankar G.R.: *Med. Res. Rev.* 5, 273 (1985); b) Plunkett W., Saunders P.P.: *Pharmacol Ther.* 49, 239 (1991); c) Cheson B. D.: *Hematol. Cell Ther.* 38 (Suppl. 2), S109 (1996); d) Bergmann L.: *Leukemia* 11 (Suppl 2), S29 (1997).

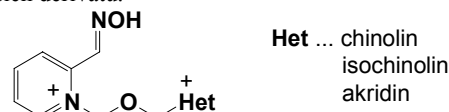
#### PŘÍPRAVA NOVÝCH BISKVARTERNÍCH REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERASY

**VÍT KOLEČKÁŘ<sup>a</sup>, PETR STODŮLKA<sup>a</sup>, DANIEL JUN<sup>a,b</sup> a KAMIL KUČA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Centrum pokročilých studií a <sup>b</sup>Katedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové  
koleckar@pmfhk.cz

Nervově paralytické látky - NPL - (tabun, sarin, soman, VX) patří mezi nejtoxičtější synteticky připravené chemikálie. Ačkoliv je jejich výroba zakázána, je velmi pravděpodobné jejich zneužití jako potenciálních zbraní teroristy („atomová zbraň chudých“), jak dokazuje Tokijský sarinový útok v roce 1995. Ačkoliv jsou tyto látky známy již od počátku druhé světové války, neexistuje univerzální antidotum, které by dokázalo efektivně léčit otravy všemi typy těchto NPL. Proto jsou celosvětově vyvíjena nová antidota schopná léčit otravy co nejširším spektrem NPL<sup>1</sup>. V této práci jsme se zabývali přípravou nových biskvarterních reaktivátorů acetylcholinesterasy (AChE, EC 3.1.1.7). Osmenou struktury stávajících na trhu dostupných reaktivátorů (obidoxim a HI-6) jsme připravili zcela nové látky (obr. 1), jejichž biologická aktivita byla následně testována standardní *in vitro* metodikou<sup>2</sup>.

Ze získaných výsledků vyplývá, že schopnost nově syntetizovaných látek reaktivovat cyklosarinem-inhibovanou AChE je dostatečná, avšak jejich schopnost reaktivovat tabunem-inhibovanou AChE je nulová. Na základě získaných výsledků nemohou být proto tyto látky považovány za širokospektré, a proto bude dále pokračováno v hledání nových účinnějších derivátů.



Obr. 1. Struktura nových biskvarterních reaktivátorů AChE

Autoři děkují za finanční pomoc Ministerstvu obrany České republiky (grant č. FVZ0000501).

#### LITERATURA

1. Kuča K., Jun D., Musílek K.: *Mini-Rev. Med. Chem.* 6, 269 (2006).
2. Kuča K., Cabal J.: *Toxicol. Mech. Meth.* 15, 247 (2005).

#### NOVÁ SYNTÉZA PROTOILLUDANOVÉHO SKELETU

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

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PřF Univerzita Karlova 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

Terpeny protoilludanového typu mají řadu zajímavých biologických účinků, které jsou zajímavé z farmaceutického hlediska<sup>1</sup>. Z chemického hlediska je rovněž zajímavá jejich molekulární struktura, neboť základní kostra je tvořena seskupením pěti-, šesti- a čtyřčlenného kruhu. Jednoduchá syntéza protoilludanů proto představuje jak zajímavý, tak i vyzývavý syntetický problém.

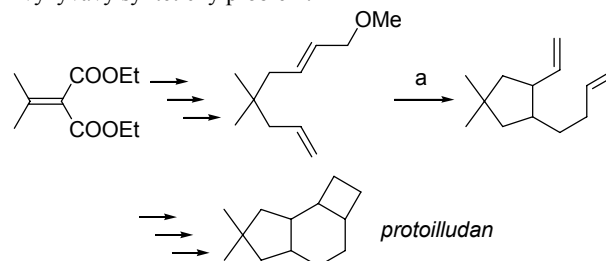


Schéma 1. a) 1. Cp<sub>2</sub>ZrBu<sub>2</sub>, 2. 3-chlorpropen, CuCl.

Na základě námi dříve získaných výsledků při vývoji syntézy derivátů estronu pomocí jednoho činidla<sup>2</sup> byla pro syntézu základního skeletu použita cyklizace 1-methoxy-2,7-dienů zprostředkovaná dibutylzirkonocenem a následná allylace vzniklé organozirkoničité sloučeniny (Schéma 1). Tento klíčový meziprodukt byl připraven několika kroky z komerčně dostupných látek. V diskusi budou podrobně probrány jednotlivé syntetické kroky, vliv struktury na

stereoselektivitu uzavírání jednotlivých kruhů a možnosti rozšíření vypracované metodiky na syntézu příbuzných tříd sloučenin.

Projekt byl financován z Centra pro nová antivirovika a antineoplastika MŠMT (Projekt č. 1M6138896301) a grantem 322/2005/B-CH/PrF GAUK.

## LITERATURA

1. Abraham W.R.: *Curr. Med. Chem.* 8, 583 (2001).
2. Herrmann P., Katora M., Buděšinský M., Šaman D., Čiřáková I.: *Org. Lett.* 8, 1315 (2006).

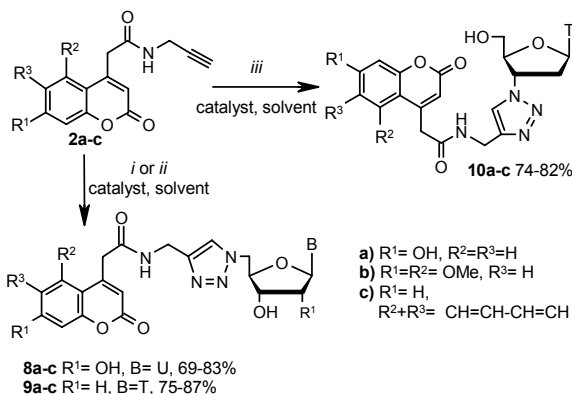
## SYNTHESIS OF FLUORESCENT NUCLEOSIDE CONJUGATES

IVANA KÓŠIOVÁ and PAVOL KOIŠ

Comenius University, Faculty of Natural Sciences, Dept Org. Chemistry, Mlynska dolina, SK-84215 Bratislava, Slovakia  
kosiova@fns.uniba.sk

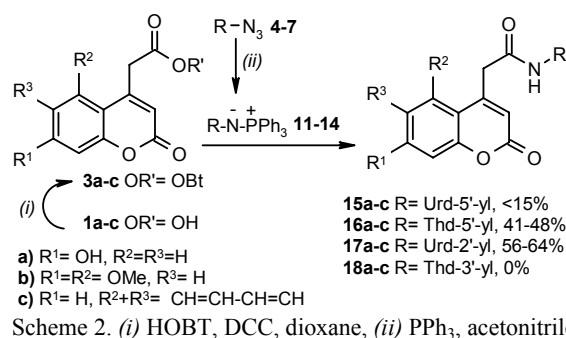
We prepared novel coumarin-nucleoside conjugates with promising fluorescent properties. We used derivatives of coumarin-4-acetic acid **1a-c** as fluorescent labels. As an efficient methods for the synthesis of our bioconjugates, we chose *Huisgen-Sharpless* 1,3-dipolar cycloaddition and *Bertozzi-Staudinger* ligation, using azidonucleosides **4-7** as our key substrates in both strategies.

We applied *Huisgen-Sharpless* 1,3-dipolar cycloaddition for preparation of conjugates **8-10** (Scheme 1).



Scheme 1. (i) 5'-azido-Urd **4**; (ii) 5'-azido-Thd **5**; (iii) 3'-azido-Thd **7**; catalyst: 15 mol% CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O, 30 mol% sodium ascorbate; solvent: *t*BuOH/H<sub>2</sub>O = 1/1

We applied *Bertozzi-Staudinger* ligation for preparation of conjugates **15-18** (Scheme 2). Isolated yields depend on the structure of coumarin and on the azido group position on the nucleoside.



From the results of fluorescent measurements is clear, the conjugation did not cause the shift of absorption and fluorescence maxima of products in comparison with maxima of **1a-c** and we observed only slight changes of fluorescence intensity. Novel coumarin-nucleoside conjugates could be useful intermediates for the synthesis of new fluorescent molecular probes and substrates or reagents in enzyme assays.

Support by the Slovak Grant Agency VEGA 1/3559/06 and the Science and Technology Assistance Agency No. APVV-51-046505 is gratefully acknowledged.

## THE SYNTHESIS AND BACTERIAL RNA POLYMERASE INHIBITION ACTIVITY OF pppApp

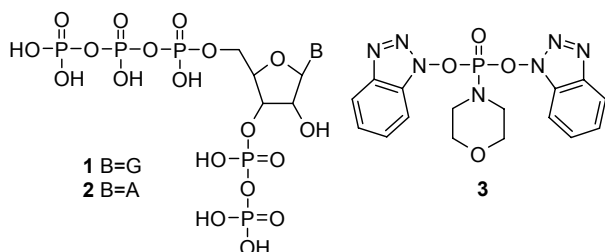
SOŇA KOVAČKOVÁ<sup>a</sup>, MARTIN DRAČINSKÝ<sup>a</sup>, LIBOR KRÁSNÝ<sup>b</sup>, RADEK POHL<sup>a</sup>, DOMINIK REJMAN<sup>a</sup>, and HANA TIŠEROVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Institute of organic chemistry and biochemistry AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Prague; <sup>b</sup>Institute of molecular genetics, Flemingovo 2, 166 37 Prague  
krasny@img.cas.cz; kovackova@uochb.cas.cz

Riboguanosine 3'-*O*-diphosphate-5'-*O*-diphosphate and riboguanosine 3'-*O*-diphosphate-5'-*O*-triphosphate (ppGpp and pppGpp **1**) are important regulators of the activity of bacterial RNA polymerase (RNAP) during transcription initiation. We focused on RNAP from *Bacillus subtilis*. During the stringent response (amino acid starvation), *B. subtilis* produces more pppGpp than ppGpp (~9:1)<sup>1</sup>. Since we detected no significant effects of ppGpp on *B. subtilis* RNAP<sup>2</sup>, we synthesized pppGpp and pppApp to test whether the presence of the extra 5'-phosphate and the identity of the base play a role in the interaction with *B. subtilis* RNAP.

The synthesis of pppGpp<sup>3</sup> **1** and pppApp **2** started from *N*-isobutyrylguanosine and *N*-benzoyladenine respectively. Acid-labile THP group was introduced on the 2'-hydroxy group of the nucleoside bearing 3',5'-disiloxanyl transient protection. The remaining 5'- and 3'-hydroxyl groups were subsequently protected with TBDPS group and levulinyl group. The 5'-TBDPS group of the fully protected nucleoside, was removed by TBAF treatment, and the free 5'-hydroxyl was phosphorylated with phosphorylating agent **3** followed by the reaction with 4-nitrophenylethanol replacing the remaining

benzotriazol-1-yl group. Hydrazinolysis of the 3'-*O*-levulinyl group afforded the derivative with free 3'-hydroxyl, which was further phosphorylated with the reagent **3**. The 3'-*O*-diphosphate derivative was obtained after benzotriazolyl group removal and subsequent treatment with tri-*n*-butylammonium phosphate. 4-Nitrophenylethyl ester group of the 5'-phosphate moiety was removed with DBN providing the 5'-*O*-phosphoromorpholidate moiety suitable for the reaction with bis-(tri-*n*-butylammonium) pyrophosphate to afford protected pppGpp (pppApp). Desired pppGpp **1** and pppApp **2** were obtained after deprotection.



Support by grant #2B06065 (Ministry of Education, CR) is gratefully acknowledged.

#### REFERENCES

1. Krásný L.: unpublished results.
2. Krásný L., Gourse R. L.: EMBO J. 23, 4473 (2004).
3. Schattenkerk C., Wreesman C. T. J., van der Marel G. A., van Boom J. H.: Nucleic Acids Res. 13, 3635 (1985).

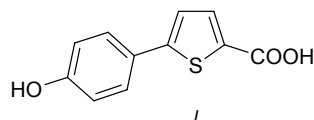
#### LOMENÉ KAPALNÉ KRYSTALY S HETERO-CYKLIKÝM CENTRÁLNÍM JÁDREM

**ANNA KOVÁŘOVÁ<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 kovarova@vscht.cz

Za posledních deset let zaznamenaly lomené kapalné krystaly velký rozvoj<sup>1</sup>. Při navrhování nových látek je jedním z klíčových problémů volba vhodného centrálního jádra, které udává tvar molekuly a má i významný vliv na fyzikální vlastnosti konečných materiálů. Vedle karbocyklických aromátů se zde stále více uplatňují i heterocyklické sloučeniny.

V této práci budou představeny látky odvozené od thiofenkarboxylové kyseliny **I**. Thiofenový kruh by mohl mít díky svým elektronovým vlastnostem pozitivní vliv na stabilitu smectické mezofáze (ve srovnání s benzenem)<sup>2</sup>.



Bude diskutována syntéza nových materiálů a jejich mesomorfní chování ve srovnání s karbocyklickými analogy. Dále je naší snahou co nejvíce snížit přechodové teploty pomocí vhodné substituce centrálního jádra.

Práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 202/05/0431) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt MSM 6046137301).

#### LITERATURA

1. Reddy R. A., Tschierske C.: J. Mater. Chem. 16, 907 (2006).
2. Campbell N. L., Duffy W. L., Thomas G. I., Wild J. H., Kelly S. M., Bartle K., O'Neill M., Minter V., Tuffin R. P.: J. Mater. Chem. 12, 2706 (2002).

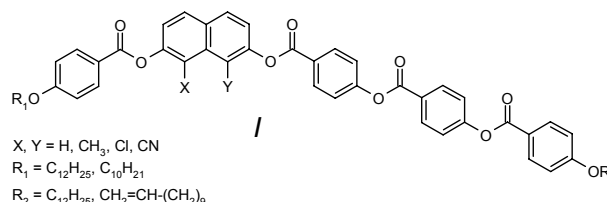
#### SYNTÉZA A MESOMORFNÍ CHOVÁNÍ NOVÝCH NESYMETRICKÝCH LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ

**JIŘÍ ŽUREK<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, Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Fyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8 Jiri.Svoboda@vscht.cz

Nedávno byla objevena nová skupina termotropních kapalných krystalů charakteristická svou lomenou molekulární strukturou. Doposud bylo identifikováno 8 typů tzv. B-fází, některé z nich vykazují antiferro- či ferroelektrické fáze potenciálně využitelné v zobrazovací technice.

Převážná většina doposud zkoumaných materiálů se vyznačuje symetrickou molekulární strukturou, kde jsou k centrálnímu jádru připojeny dvě totožná prodlužující ramena. Pro design takovýchto kapalných krystalů jsme již dříve úspěšně využili jako centrální jádro 1-substituovaný naftalen-2,7-diol<sup>1-3</sup>.



V přednášce budou prezentovány výsledky přípravy a studia nové série nesymetrických lomených kapalných krystalů obecného vzorce **I** s rozdílnou délkou prodlužujících ramen, které vykazují neobvyklý polymorfismus Iso-N-SmCP-SmCP-Cr<sup>4</sup>.

Autoři děkují Grantové agentuře (projekt č. 202/05/0431) a MŠMT ČR (projekt MSM6046137301) za finanční podporu.

## LITERATURA

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

## SLOŽENÍ TRIACYLGLYCEROLŮ V TUKOVÝCH TĚLESECH ČMELÁKŮ

**EDITA KRAFKOVÁ<sup>a,b</sup>, JOSEF CVAČKA<sup>a</sup>, JIŘÍ KINDL<sup>a</sup>, OLDŘICH HOVORKA<sup>a</sup>, ROBERT HANUS<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, Flemingovo 2, 166 10, Praha; <sup>b</sup>VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6 krafkova@uochb.cas.cz

V předchozím výzkumu byla pozorována určitá podobnost mezi složením alifatických látek v samčích značkovacích feromonech<sup>1</sup> a zastoupením mastných kyselin (včetně od nich odvozených látek) v jejich tukových tělesech. Proto bylo pomocí různých chromatografických technik analyzováno složení tukových těles samců u vybraných druhů čmeláků a pačmeláků (*Bombus pratorum*, *B. sylvarum*, *B. subterraneus*, *Psithyrus bohemicus*, *P. rupestris*) a složení tukových těles kast tj. matek, dělnic a samců u čmeláka zemního (*B. terrestris*).

Z tkáňových extraktů tukových těles byla izolována frakce triacylglycerolů (TAG). Jednotlivé vzorky TAG byly analyzovány metodou LC/MS s chemickou ionizací za atmosférického tlaku<sup>2</sup>. Pro lepší separaci TAG byla optimalizována metoda v nevodném chromatografickém systému a v reverzním módu, kde byly použity dvě kolony s fází C18 zapojené do série (15 cm a 30 cm)<sup>3</sup>. Takto získaná a vyhodnocená data z analýz TAG samců různých druhů čmeláků byla podrobena diskriminační analýze. Bylo zjištěno, že k rozlišení zkoumaných šesti druhů nejvíce přispívají následující triacylglyceroly: 48:1, 54:4, 54:2, 56:3, 50:4, 58:3, 52:4, 46:3 a 56:2. Z této statistické analýzy vyplynulo, že složení triacylglycerolů je druhově specifické. Při analýze jednotlivých kast čmeláka zemního (*B. terrestris*), bylo zjištěno, že rozdíly v zastoupení jednotlivých druhů TAG jsou malé, ale výrazně se liší jejich množství.

Práce byla provedena za podpory Grantové agentury AV ČR (grant číslo A4055403 a výzkumného záměru číslo Z4 055 905) a MŠMT Centra základního výzkumu (národní program výzkumu číslo 2B06007).

## LITERATURA

1. Luxová A., Valterová I., Stránský K., Hovorka O., Svatoš A.: *Chemoecology* 13, 81 (2003).
2. Cvačka J., Hovorka O., Jiroš P., Kindl J., Stránský K., Valterová I.: *J. Chromatogr., A* 1101, 226 (2006).
3. Holčapek M., Lisa M., Jandera P., Kabátová N.: *J. Sep. Sci.* 28, 1315 (2005).

## CYKLODEXTRINOVÉ DUPLEXY: SYNTÉZA A KOMPLEXACE ORGANICKÝCH MOLEKUL

**LUKÁŠ KUMPRECHT, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ, JIŘÍ ZÁVADA a TOMÁŠ KRAUS**

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

Cyklodextriny jsou známé svými schopnostmi komplexovat organické molekuly ve vodném prostředí. Průměrná hodnota asociační konstanty<sup>1</sup> komplexů s hosty, které svou velikostí odpovídají velikosti vnitřní kavity, je  $K_A=10^{2,5\pm 1,1} \text{ M}^{-1}$ . Přes tuto (za fyziologicky relevantních podmínek) poměrně malou stabilitu komplexů našly cyklodextriny široké uplatnění zejména ve farmaceutickém průmyslu. Pro další rozvoj aplikací by bylo výhodné připravit deriváty cyklodextrinů, jejichž komplexy s organickými molekulami budou o několik řádů stabilnější a - v ideálním případě - by host mohl být z kavity uvolněn působením vnějšího stimulu.

Cílem tohoto projektu je příprava cyklodextrinových dimerů spojených "dynamickými kovalentními" vazbami – disulfidovými můstky. Nejprve byl připraven<sup>2</sup> derivát  $\alpha$ -cyklodextrinu **1** nesoucí dvě thiolové skupiny v polohách C-6<sup>I</sup> a C-6<sup>IV</sup>. Poté byl tento derivát dimerizován oxidací thiolových skupin (Schéma 1) za vzniku disulfidových vazeb. Při pH>7 dochází souběžně s oxidací k reverzibilní výměně thiol-disulfidu. V reakční směsi byly detekovány dva hlavní produkty: žádaný dimer **2** a intramolekulární disulfid **3**, jejichž poměr bylo možno ovlivnit koncentrací.

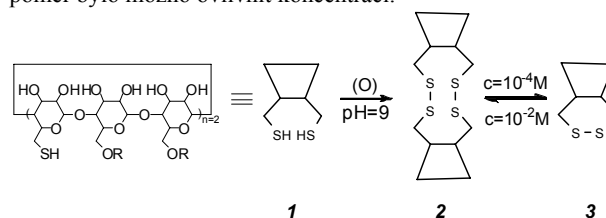


Schéma 1

Zatímco při koncentraci výchozího thiolu **1**  $10^{-2} \text{ M}$  je poměr dimeru **2** ku disulfidu **3** 87:13, při koncentraci  $10^{-4} \text{ M}$  je tento poměr 5:95. Reakci je možno řídit ve prospěch dimeru rovněž přidáním vhodného templátu (např. kyselina 1,16-hexadekandiová).

Následně byly studovány schopnosti dimeru **2** komplexovat organické látky ve vodném prostředí. Studie byla provedena isothermální kalorimetrickou titrací v řadě alifatic-

kých diolů  $\text{OH}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ ; pro  $n=12$  je  $K_A=1,1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$ , pro  $n=10$  je  $K_A=2,3 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ . 1,8-Oktandiol ( $n=8$ ) – patrně kvůli nevýhodné desolvataci hydroxylových skupin – poskytuje  $K_{as}$  výrazně nižší ( $\sim 10^3 \text{ M}^{-1}$ ).

## LITERATURA

- Houk K. N., Leach A. G., Kim S. P., Zhang X.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 42, 4827 (2003).
- Kumprecht L.: *Diplomová práce*. PřF UK, Praha 2006.

### SYNTHESIS OF FLUORO DERIVATIVES OF PSEUDODISACCHARIDES BASED ON 1,6-ANHYDROHEXOSES

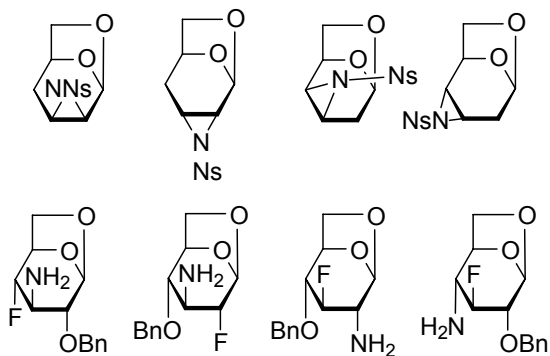
**JIŘÍ KROUTIL** and **KLÁRA JENIŠTOVÁ**

*Department of Organic and Nuclear Chemistry, Faculty of Science, Charles University, CZ-128 43 Prague 2*

Synthesis of titled pseudodisaccharide derivatives was done by ring-opening of the epimines using fluorinated sugar nucleophiles.

We prepared nosylated 2,3,4-trideoxy-2,3-epimino and 2,3,4-trideoxy-3,4-epimino derivatives of 1,6-anhydro- $\beta$ -D-hexopyranoses with *D-lyxo* and *D-ribo* configuration by reductive closure of the aziridine ring<sup>1</sup> and subsequent *N*-nosylation (2-nitrobenzenesulfonyl chloride in a pyridine-triethylamine mixture).

Sugar nucleophiles used in the next coupling step constituted 2-fluoro-3-amino, 3-fluoro-2-amino, 3-fluoro-4-amino, and 4-fluoro-3-amino derivatives of 1,6-anhydro- $\beta$ -D-glucopyranose. These derivatives were obtained by opening of the aziridine ring of suitable epimines with fluoride followed by the deprotection of amino group<sup>2</sup>.



The ring-cleavage proceeded at higher temperature (120–140 °C) and only in the presence of an ionic-liquid solvent. The cleavage did not proceed in conventional solvents, such as dimethyl sulfoxide or dimethyl formamide; only decomposition of the epimines took place in these solvents. Regioselective cleavage leading to *trans*-diaxial (with respect to incoming amino group in the nucleophile and leaving nosylimido group of the epimine) stereoisomers of the products has been

observed in all cleavage reactions; no diequatorial isomers were detected in the reaction mixtures.

*Financial support of Grant Agency of Charles University (project 311/2006/B-CH/PrF) is greatly acknowledged.*

## REFERENCES

- Karban J., Buděšínský M., Kroutil J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 69, 1939 (2004).
- Kroutil J., Jenišťová K.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 70, 2075 (2005).

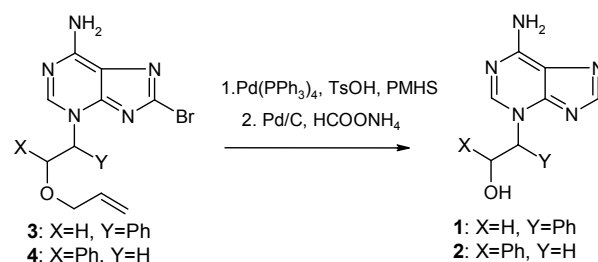
### DEALLYLACE N3-ALKYLOVANÝCH DERIVÁTŮ ADENINU

**JAN KROUŽELKA**, **HANA CAHOVÁ**  
a **IGOR LINHART**

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

3-(2-Hydroxy-1-fenylethyl)adenin (**1**) (N3 $\alpha$ A) a 3-(2-hydroxy-2-fenylethyl)adenin (**2**) (N3 $\beta$ A) patří mezi důležité DNA adukty vznikající *in vivo* reakcí styren-7,8-oxidu s adeninem vázaným v nukleové kyselině. 3-Alkyladenosiny spontánně depurinují a jsou vylučovány v moči. Styren-7,8-oxid vzniká v organismu jako reaktivní metabolit styrenu, což umožňuje využít alkyladeniny **1** a **2** k odhadu rizika u osob vystavených působení styrenu<sup>1</sup>.

Alkyladeniny **1** a **2** se připravují reakcí 8-bromadeninu s alylem či benzylem chráněnými bromhydriny, synteticky ekvivalentními styren-7,8-oxidu. Odchránění benzylem chráněného meziprojektu syntézy N3 $\beta$ A (**2**) probíhá snadno hydrogenací v přítomnosti palladiového katalyzátoru, zatímco izomerní benzylem chráněný meziprojekt syntézy N3 $\alpha$ A se při stejných podmínkách hydrogenolyzuje na adenin. Naopak allylovou skupinou chráněné meziprojekty **3** a **4** (obr. 1) odolávají běžným deallylačním činidlům jako *t*-BuOK<sup>2</sup>, HgO/HgCl<sub>2</sub><sup>2</sup>, NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub><sup>3</sup>, SmI<sub>2</sub><sup>4</sup> i několika metodám založeným na katalýze pomocí Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Pro přípravu žádaných purinových derivátů byla vyvinuta dvoustupňová syntéza využívající k deallylaci poly(methylhydrosiloxan), *p*-toluensulfonovou kyselinu a katalytické množství Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, debromace probíhá hydrogenací na palladiovém katalyzátoru. (obr. 1)



Obr. 1. Příprava purinových DNA aduktů



Tato úspěšná metoda vychází z již publikovaného postupu deallylace<sup>5</sup>. Jako nezbytné se ovšem jeví použití kyseliny paratoluensulfonové, neboť bez silné kyseliny obdobné hydrogenační pokusy selhávají.

Autoři děkují za finanční podporu granty 203/06/0888 od GA ČR a MSM 223100001 z Ministerstva školství ČR.

## LITERATURA

1. Shuker D.E.G., Farmer P.B.: Chem. Res. Toxicol. 5, 450 (1992).
2. Gigg J., Gigg R.: J. Chem. Soc. C 1966, 82.
3. Thomas R.M., Mohan G.H., Iyengar D.S.: Tetrahedron Lett. 38, 4721 (1997).
4. Dahlen, A., Sundgren A., Lahmann M., Oscarson S., Hilmersson G.: Org. Lett. 5, 4085 (2003).
5. Chandrasekhar S., Reddy C.R., Rao R.J.: Tetrahedron 57, 3435 (2001).

## SYNTEZA NOVÝCH 6-SUBSTITUOVANÝCH PURINŮ

## MARTIN KŘOVÁČEK a DALIMIL DVOŘÁK

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

Purinové báze hrají důležitou úlohu v četných biologických procesech. Derivatizace purinovýchází, nukleosidů a nukleotidů vedla k objevu mnoha biologicky aktivních látek, z nichž některé jsou úspěšně využívány jako léčiva. Puriny nesoucí uhlíkaté substituenty v polohách 2, 6 a 8 jsou mimořádně zajímavé pro svou potenciální biologickou aktivitu, jsou však synteticky obtížně dostupné metodami konvenční chemie<sup>1</sup>.

Pro zavedení uhlíkatých substituentů na purinové jádro lze s výhodou využít palladiem katalyzovaných „cross-coupling“ reakcí<sup>2</sup>. Jedna z takových reakcí, Sonogashirova reakce, je používána pro „coupling“ terminálních alkyňů s arylhalogenidy. Tato reakce však selhává v případě elektronově chudých alkyňů. Z toho důvodu jsme vyvinuli metodiku zavedení elektronově chudých alkyňů na purinové jádro. Studovali jsme též reaktivitu takto získaných alkyňypurinů.

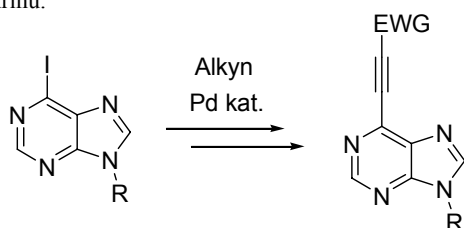


Schéma 1. EWG = elektrony přitahující skupina

Zkoumali jsme rovněž reaktivitu methylové skupiny 6-methylpurinu. Kondenzace této sloučeniny s dimethylacetalem dimethylformamidu poskytla odpovídající enamin ve

vysokém výtěžku. Syntetické aplikace této sloučeniny byly rovněž předmětem našeho studia.

Tato práce byla podporována Centrem základního výzkumu LC06070: "Struktura a syntetické aplikace komplexů přechodných kovů" MŠMT ČR.

## LITERATURA

1. Legraverend M., Grierson D. S.: Bioorg. Med. Chem. 14, 3987 (2006).
2. Hocek M.: Eur. J. Org. Chem. 2003, 245.

SYNTEZA 6<sup>1</sup>,6<sup>IV</sup>-DISULFANYL-DERIVÁTU  
α-CYKLODEXTRINU A JEJICH VYUŽITÍ PRO  
PŘÍPRAVU CYKLODEXTRINOVÝCH DUPLEXŮLUKÁŠ KUMPRECHT, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ, JIŘÍ  
ZÁVADA a TOMÁŠ KRAUS

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
lukaskumprecht@seznam.cz.

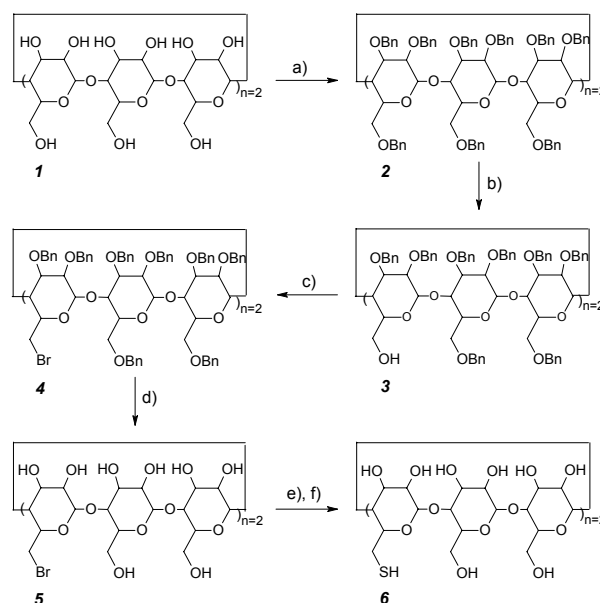


Schéma 1. a) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>Cl, NaH, DMSO, 18 hod., 95 % b) DIBAL-H, 3M, 6 hod., 87 % c) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DMF, 12 hod., 80 °C, 86 % d) H<sub>2</sub>, 40 atm., 4 hod., Pd/C, DMF/EtOH, 95% e) (H<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>C=S, EtOH, THF, 6 hod., 80 °C f) NaOH, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 4 hod., 82 %.

Příprava<sup>1</sup> derivátu α-cyklohextrinu 6 se dvěma thiolovými skupinami v polohách C-6<sup>1</sup> a C-6<sup>IV</sup> (Schéma 1) vycházela z perbenzylovaného α-cyklohextrinu 2, který byl v polohách C-6<sup>1</sup> a C-6<sup>IV</sup> selektivně debenzylován<sup>2</sup> pomocí DIBAL-H. Diol 3 byl poté reakcí s CBr<sub>4</sub> a PPh<sub>3</sub> převeden na dibromid 4, jenž byl hydrogenací na Pd/C úplně debenzylován za vzniku C-6<sup>1</sup>, C-6<sup>IV</sup> dibromidu α-cyklohextrinu 5. Reakcí dibromidu 5 s thio-

močovinou a následnou hydrolyzou vodným roztokem hydroxidu sodného byl získán disulfanylderivát **6**.

Reakci volného disulfanylderivátu **6** ve vodném roztoku při pH 9 a za přístupu vzdušného kyslíku vzniká dimer tvořený dvěma kavítami cyklodextrinů spojených disulfidovými vazbami. Tento dimer vykazuje vysoké asociační konstanty ( $K_a$  až  $10^8 \text{ M}^{-1}$ ) při komplexaci organických molekul ve vodě.

## LITERATURA

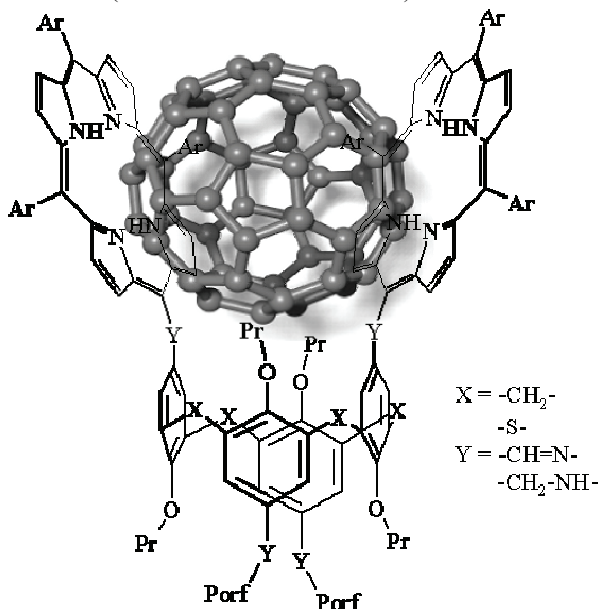
1. Kumprecht L., *Diplomová práce*, PřF UK, Praha 2006.
2. Lecourt T., Herault A., Pearce A. J., Sollogoub M., Sinaý P.: *Chem. Eur. J.* 10, 2960 (2004).

## NOVÉ MOLEKULÁRNÍ PINZETY PRO KOMPLEXACI FULLERENŮ

ONDŘEJ KUNDRÁT, MARTIN KÁŠ, IVAN STIBOR  
a PAVEL LHOTÁK

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

Reakci tetraformyl-derivátů (thia)calix[4]arenů v 1,3-alternující konformaci s monoaminoporfýrinem, nesoucím v *meso*-polohách elektronově bohaté substituenty, byly připraveny odpovídající Schiffovy báze a následně redukovány za vzniku příslušných aminů. Studium komplexačních vlastností těchto derivátů pomocí  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopie bylo zjištěno, že sloučeniny fungují jako receptory pro komplexaci fullerenu  $\text{C}_{60}$  a  $\text{C}_{70}$ . Selektivita a síla komplexace závisí na způsobu připojení porfyrinových jednotek a na použitém calixarenu (thiacalixaren versus calixaren).



## LITERATURA

1. Dudič M., Lhoták P., Stibor I., Petříčková H., Lang K.: *New J. Chem.* 28, 85 (2004).
2. Desroches C., Kessler V., Parola S.: *Tetrahedron Lett.* 45, 6329 (2004).
3. Lhoták P.: *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1675.

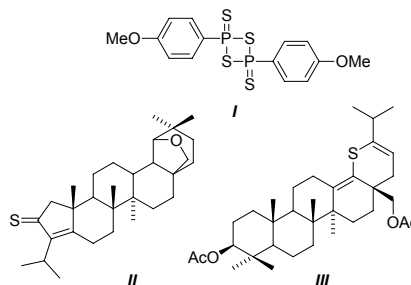
REAKCE LUPANOVÝCH A 18 $\alpha$ -OLEANANOVÝCH TRITERPENOIDŮ S LAWESSONOVÝM ČINIDLEMM. KVASNICA<sup>a</sup>, I. TIŠLEROVÁ<sup>a</sup>, J. ŠAREK<sup>a</sup>  
a M. SVOBODA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha 2;  
<sup>b</sup>I.Q.A., a.s. Jindřicha Plachty 16, 150 00, Praha 5  
mirek.kv@seznam.cz

V rámci našeho rozsáhlého výzkumu cytotoxicity triterpenoidů<sup>1</sup> byly studovány možnosti syntézy nových lupanových a 18 $\alpha$ -oleananových derivátů obsahujících v molekule atom síry. Takové sloučeniny by pak mohly vykazovat zajímavé biologické účinky nebo by mohly být použity jako prekurzory pro další syntézy.

Pro tyto syntézy bylo vybráno komerčně dostupné Lawessonovo činidlo<sup>2</sup> **I**, které je k použitým výchozím triterpenoidům výrazně šetrnější než analogický sulfid fosforečný.

Jako výchozí látky byly využity především karbonylové sloučeniny. Zejména ketony<sup>3</sup> se ve většině případů ukázaly jako velmi reaktivní, i když často docházelo k nečekaným reakcím. Jedním z očekávaných produktů je thioketon **II**, vzniklý prostou náhradou síry za kyslík. Naproti tomu reakce všech 1,5-diketonů vedly k nenasyčeným cyklickým sulfidům, např. **III**.



Připravené sloučeniny budou testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu proti nádorové linii T-lymfoblastické leukémie CEM. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními metodami (NMR, MS, IČ).

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

## LITERATURA

1. Šarek J., Klinot J., Dzubak P., Klinotová E., Nosková V., Křeček V., Korinková G., Thomson J.P., Janost'aková A., Wang S.D., Parsons S., Fischer P.M., Zhelev N.Z., Hajduch M.: *J. Med. Chem.* 46, 5402 (2003).
2. Mohamed N.R., Elmegeed G.A., Younis M.: *Phosphorus, Sulfur and Silicon* 178, 2003 (2003).
3. Kvasnica M., Tišlerová I., Šarek J., Sejbal J., Císařová I.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 70, 1447 (2005).

## NEFOSFINOVÉ FLUOROFILNÍ LIGANDY PRO FLUOROVOU CHEMIÍ

JAROSLAV KVÍČALA a MARTIN SKALICKÝ

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

Perfluorované a polyfluorované sloučeniny mají výjimečné vlastnosti, jako je vysoká tepelná a chemická odolnost, vysoká rozpustnost plynů, nízké povrchové napětí a nízký Hildebrandův parametr rozpustnosti  $\delta$ .

Významné rozdíly v Hildebrandově parametru mají za následek nemísitelnost rozpouštědel a látek, příkladem může být acetonitril (hydrofilní látka s 24,3) a hexan (lipofilní látka s  $\delta = 14,9$ ). Perfluorovaná rozpouštědla (např. perfluorhexan s  $\delta = 12,5$ ) se pak nerozpouštějí ani v hydrofilních, ani v lipofilních rozpouštědlech<sup>1</sup>. Tento fakt se stal zhruba před deseti lety výchozím principem tzv. "fluorous chemistry" ("fluorové" chemie nebo chemie fluorofilních sloučenin, přes značnou dvojnásobnost nebyl zatím nalezen lepší překlad).

Oblast zájmu chemie fluorofilních sloučenin lze rozdělit na dvě principiální oblasti. Tzv. "heavy fluorous chemistry", "těžká" fluorová chemie, pracuje se sloučeninami s obsahem fluoru přes 60 % s cílem jejich oddělení po reakci pomocí extrakce kapalina-kapalina nebo některou z jejích variant<sup>2</sup>. "Light fluorous chemistry" čili "lehká" fluorová chemie naproti tomu pracuje se sloučeninami s obsahem fluoru pod 40 % a dělení se provádí některou z variant chromatografie s využitím fluorovaných nosičů. Její nejprinciálnější varianta se nazývá „fluorous solid phase extraction“ (FSPE) čili extrakce na fluorofilní pevné fázi<sup>3</sup>.

Zatímco původní verze "fluorové" chemie byla soustředěna na oblast organické chemie přechodných kovů a ligandů s vysokým obsahem fluoru s cílem snadné recyklace finančně náročných a často toxických katalyzátorů, v současné době se metodika "fluorové" chemie rozšířila do oblasti organické syntézy (fluorová činidla, fluorové lapače vedlejších produktů, "fluorous scavengers" atd.), paralelní syntézy (paralelní syntéza s různě dlouhými fluorovanými substituenty umožňujícími separaci "fluorovou" HPLC po sérii reakčních kroků) i do oblasti biochemie (čištění biopolymerů).

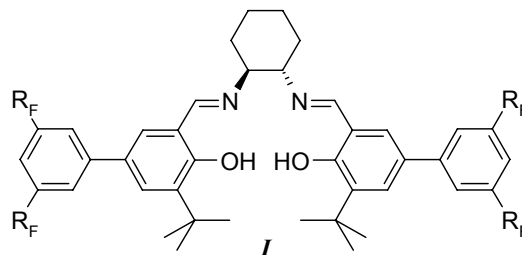
Hlavní nevýhodou "těžké fluorové" chemie je nejen vysoká cena výchozích ligandů, ale zejména nutnost použití perfluorovaných rozpouštědel. Ta jsou nejen finančně nákladná, ale neodbourávají se, a tak nejsou považována za neškodná pro životní prostředí. Nově vyvinutým řešením, které vrací "fluorovou" chemii do oblasti "zelené chemie", je

separace katalyzátoru za nízké teploty na tetrafluorovaném nosiči bez nutnosti použití perfluorovaných rozpouštědel<sup>4</sup>.

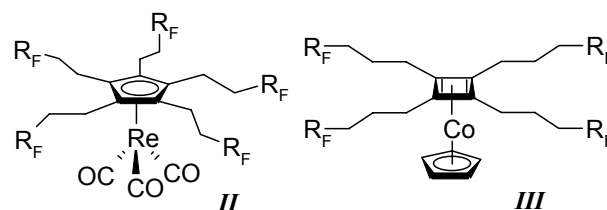
"Těžká fluorová" chemie využívá v současné době především vysoce fluorovaných fosfinových ligandů. Jejich hlavní nevýhodou je nízká stabilita v oxidačním prostředí, což vede k degradačním procesům při recyklaci a následně nízkým hodnotám TON (turnover number, počet opakovaných experimentů s recyklovaným katalyzátorem).

Tento příspěvek je soustředěn na přehled vysoce fluorovaných ligandů nefosfinového typu, které by se mohly stát stabilnějšími náhradami fosfinových ligandů.

Nejběžnějšími typy nefosfinových ligandů jsou ligandy obsahující heteroatomy jako je dusík, kyslík nebo síra. Mezi nimi zaujímají nejvýznamnější postavení chirální dusíkaté ligandy. Typickou ukázkou je fluorový chirální salenový komplex **I** (cit.<sup>4</sup>).



Je pozoruhodné, že poměrně malá pozornost byla věnována cyklopentadienovým komplexům, které jsou jinak značně rozšířené. Gladysz a spol. publikovali<sup>5</sup> syntézu pentakis(polyfluoralkylovaného) cyklopentadienového komplexu **II** a tetrakis(polyfluoralkylovaného) cyklobutadienového komplexu **III** (cit.<sup>6</sup>).



Na našem pracovišti jsme syntetizovali několik nových polyfluoralkylovaných cyklopentadienů cyklizací intermediárního zirkonacyklopentadienu nebo přímou alkyací.

Naše současné iniciativy v této oblasti zahrnují: a) syntézu polyfluorovaných imidazolyldenových karbenů; b) přípravu polyfluoralkylovaných triprazolylmethanů jako analogů cyklopentadienidů; c) využití perfluorpolyetherových stavebních bloků; d) syntézu ligandů s oxyethylenovou spojkou; e) cyklizační reakce polyfluoralkylovaných alkyňů.

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

## LITERATURA

1. Kiss L. E., Kövesdi I., Rábai J.: *J. Fluorine Chem.* 108, 95 (2001).
2. Horváth I.T., Rábai J.: *Science* 266, 72 (1994).
3. Curran D.P., Hadida S., He M.J.: *Org. Chem.* 62, 6714 (1997).
4. Shepperson I., Quici S., Poggi G., Nicoletti M., O'Hagan D.: *Eur. J. Org. Chem.* 22, 4545 (2004).
5. Dinh L.V., Gladysz J.A.: *Chem. Comm.* 2004, 998.
6. Dinh L.V., Consorti C.S., Emnet C., Gladysz J.A.: *Organometallics* 25, 1245 (2006).

#### NEW EFFICIENT COBALT BIS(DICARBOLLIDE) EXTRACTION AGENTS FOR Ln/Ac(3+)

**MAGDALENA KVÍČALOVÁ<sup>a</sup>, PAVEL SELUCKÝ<sup>b</sup>, JIŘÍ BÁČA<sup>a</sup>, IVANA ČISAŘOVÁ<sup>c</sup>, JAROMÍR PLEŠEK<sup>a</sup>, BOHUMÍR GRÜNER<sup>a</sup> and VOLKER BÖHMER<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Inorganic Chemistry, CAS, 250 68 Řež;* <sup>b</sup>*Nuclear Research Inst. plc, 250 68 Řež;* <sup>c</sup>*Dept. of Chemistry, Faculty of Natl Sci., Charles University, Hlavova 2030, 128 42 Prague 2;* <sup>d</sup>*Fachbereich Chemie und Pharmazie, Abteilung Lehramt Chemie, Johannes Gutenberg-Universität, Duesbergweg 10-14, D-55099 Mainz, Germany*  
*magda@iic.cas.cz; sel@ujv.cz; cisarova@mail.natur.cuni.cz*

[(1,2-C<sub>2</sub>B<sub>9</sub>H<sub>11</sub>)<sub>2</sub>-3,3'-Co](1-) ion (**I**) was found many years ago<sup>1</sup> to serve as a powerful extraction agent for Cs<sup>+</sup> and Sr<sup>2+</sup>. However, without modification with a metal-chelating organic moiety or its use in a synergic mixture, the ion **I** is unable to extract polyvalent nuclides such as actinides. These are main source of the long term radiotoxicity of the radioactive waste after re-processing. There has been interest in the development of a selective extraction agent based on the anion **I**. Newly developed families of 12-vertex icosahedral borane clusters derivatives functionalized with *exo*-skeletal substituents have been studied for purposes of the separation of actinides and lanthanides<sup>2</sup>. The most promising are the compounds, which contain (carbamoylmethyl)(alkyl)phenyl- or diphenylphosphine oxide groups (CMPO), which are covalently bound *via* an amidic nitrogen to the anion **I** (Ref.<sup>2</sup>). Several structural types of these anionic CMPO compounds have been studied with respect to the extraction and stripping efficiencies for the target radionuclides. The data from the extraction tests will be presented along with solid state structures of some of the metal complexes. The influence of the amide and phosphine end group substitution, length of the connector and the rigidity of the molecule on extraction properties will be outlined.

Support from Integrated Project Europart (6<sup>th</sup> F.P., F16W-CT-2003-508854) and the Ministry of Education of the Czech Republic (Project LC523) is acknowledged.

#### REFERENCES

1. Rais J., Grüner B., in: *Solvent Extraction, Ion Exchange*, Vol. 17, pp 243-334 (Marcus Y., SenGupta, A.K., Ed.) Marcel Dekker, NY 2004.

2. Grüner B., Plešek J., Báča J., Cisařova I., Dozol J.F., Rouquette H., Vinas C., Selucký P., Rais J.: *New J. Chem.* 26, 1519 (2002).

#### NECUKERNÉ PŘÍRODNÍ LÁTKY SLADKÉ CHUTI

##### OLDŘICH LAPČÍK

*Ústav chemie přírodních látek, FPBT VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6*  
*oldrich.lapcik@vscht.cz*

Sladká je preferovanou chutí jak v potravinách, tak např. v prostředcích osobní hygieny nebo lékových formách. Vnímání sladké je zprostředkováno receptory T1R2 a T1R3, které jsou příslušníky rodiny membránových receptorů sdružených s G-proteinem. V přírodě se vyskytuje řada látek rozličných struktur, které jsou vnímány jako sladké s intenzitou o dva až čtyři řády silnější, než je tomu u běžných sacharidů (sacharosa, glukosa). Některé z nich jsou v určitých oblastech světa využívány jako tradiční nebo i komerční sladidla, jiné vykazují nežádoucí vedlejší účinky a jsou proto pro potravinářské použití nevhodné. Přednáška podává přehled proteinových, terpenoidních, steroidních a polyfenolických látek sladké chuti a možnosti jejich aplikací v návaznosti na připravený článek<sup>1</sup>.

*Studie vznikla s podporou grantu MSM604137305.*

#### LITERATURA

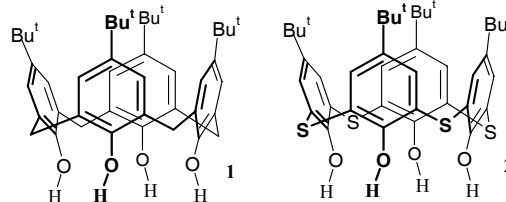
1. Lapčík O., Čopíková J., Uher M., Moravcová J., Drašar P.: *Chem. Listy* 100, 778 (2006).

#### POKROKY V CHEMII CALIXARENŮ

##### PAVEL LHOTÁK

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

Calixareny<sup>1</sup> jsou makrocyclické sloučeniny obecného vzorce **1**, které jsou snadno dostupné bazicky katalyzovanou kondenzační reakcí formaldehydu s vhodně substituovanými fenoly. Tyto sloučeniny si díky svým unikátním vlastnostem (jednoduchá syntéza, definovaná velikost kavity, regioselektivní/stereoselektivní derivatizace, přesně definovaná 3D struktura, komplexační vlastnosti) vydobyly zcela nezastupitelnou pozici v supramolekulární chemii.



V závislosti na způsobu následné derivatizace mohou například sloužit jako selektivní receptory pro komplexaci kationtů, aniontů popř. neutrálních látek. Laditelný tvar jejich kavity zase umožňuje nasazení calixarenů coby „molekulárních lešení“ (molecular scaffolds) při konstrukci složitějších supramolekulárních struktur.

V posledních několika letech byla chemie calixarenů „omlazena“ objevem tzv. thiacalixarenů **2** (cit.<sup>2,3</sup>). Tyto sloučeniny, obsahující v molekule sírné můstkové atomy, vykazují řadu velmi zajímavých vlastností, které je přímo předurčují pro masivní nasazení v supramolekulární (ale i jiné) chemii. Některé z překvapujících vlastností<sup>4</sup> těchto látek, stejně jako jejich možné aplikace, budou naznačeny v přednášce.

#### LITERATURA

1. (a) Asfari Z., Böhmer V., Harrowfield J., Vicens J.: *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001; (b) Gutsche C. D., In *Calixarenes revised: Monographs in Supramolecular Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998, Vol.6.
2. Kumagai H., Hasegawa M., Miyazaki S., Sugawa Y., Sato Y., Hori T., Ueda S., Kamiyama H., Miyano S.: *Tetrahedron Lett.* **38**, 3971 (1997).
3. Lhoták P.: *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1675.
4. (a) Dudič M., Lhoták P., Stibor I., Petříčková H., Lang K.: *New. J. Chem.* **28**, 85 (2004); (b) Himl M., Pojarová M., Stibor I., Sýkora J., Lhoták P.: *Tetrahedron Lett.* **46**, 461 (2005); (c) Lhoták P., Svoboda J., Stibor I.: *Tetrahedron* **62**, 1253 (2006); (d) Šťastný V., Stibor I., Císařová I., Sýkora J., Pojarová M., Lhoták P.: *J. Org. Chem.* **71**, 5404 (2006).

#### ANTIFUNGÁLNÍ AKTIVITA THIOSALICYLANILIDŮ PROTI HOUBÁM Z ŘÁDU MUCORALES

**LENKA KUBICOVÁ<sup>a</sup>, MARTIN PRAVDA<sup>a</sup>, MILOŠ MACHÁČEK<sup>a</sup> a VLADIMÍR BUCHTA<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie a <sup>b</sup>Katedra biologických a lékařských věd, FarmF, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové [machacek@faf.cuni.cz](mailto:machacek@faf.cuni.cz).

Mykózy vyvolané houbami z řádu Mucorales jsou akutní, invazivní, život ohrožující infekce<sup>1</sup>. Původci mukormykóz jsou rezistentní vůči systémově působícím antimykotikům kromě amfotericinu B i vůči mnoha skupinám nově vyvíjených antimykotik<sup>2</sup>. Překvapivý byl proto nálezy vysoké aktivity *in vitro* proti jednomu z nich, *Absidia corymbifera*, u thiosalicylanilidů<sup>3</sup>. V této studii jsme připravili sérii různých substituovaných thiosalicylanilidů a testovali jejich *in vitro* aktivitu proti většímu počtu zástupců řádu Mucorales.

Studované látky byly syntetizovány thionací příslušných salicylanilidů sulfidem fosforečným v pyridinu za vzniku pyridinium-3-fenyl-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2λ<sup>5</sup>-benzoxazafosfinin-2-thiolátů. Z nich byly žádané produkty připraveny

kyselou hydrolyzou. Syntéza byla provedena v mikrovlnném reaktoru<sup>4</sup>.

Hubnocení antifungální aktivity thiosalicylanilidů proti sbírkovým kmenům *Absidia corymbifera* 272 a *Absidia corymbifera* 1144, *Mucor mucedo* 809, *Rhizopus oryzae* 853 a klinickým izolátům *Rhizopus* 7580/02 a *Mucor* 9255/03 bylo provedeno *in vitro* mikrodiluční bujónovou metodou<sup>5</sup>.

Téměř všechny připravené thiosalicylanilidy byly účinnější než amfotericin B použitý jako standard. Svou účinností převyšovaly i výchozí salicylanilidy.

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

#### LITERATURA

1. Prabhu R. M., Patel R.: *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **10** Suppl. 1, 31 (2004).
2. Pravda M., Kubicová L., Veselý O., Šustr M., Buchta V.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* **31/32**, 67 (2004).
3. Šustr M., Macháček M., Kubicová L., Kubanová P.: *Chem. Listy* **95**, 760 (2001).
4. Kubicová L., Sedlák M., Šustr M., Pravda M., Chobot V., Skála P., Buchta V., Macháček M., Waisser K.: *PV 2005-337* (2005).
5. Buchta V., Pour M., Kubanová P., Silva L., Votruba I., Voprsalová M., Schiller R., Faková H., Spulak M.: *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 873 (2004).

#### AMFIFILNÍ FLAVINOVÉ SOLI JAKO KATALYZÁTORY OXIDACE SULFIDŮ VE VODNÉM PROSTŘEDÍ

**LENKA MARKOVÁ a RADEK CIBULKA**

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 16628 Praha 6 [cibulkar@vscht.cz](mailto:cibulkar@vscht.cz).

Flavin-4a-hydroperoxid vystupuje jako oxidační činidlo v řadě enzymů<sup>1</sup>, např. monoxygenasach a hydroxylasach. Tento fakt inspiroval řadu autorů ke snaze využít flavin-4a-hydroperoxid jako oxidační činidlo při syntetických aplikacích. Narozdíl od flavoenzymů, kde je pro přípravu flavin-4a-hydroperoxidu využívána reakce redukováného flavinu s kyslíkem, v umělých systémech jsou flavin-4a-hydroperoxydy generovány z flaviniových solí reakcí s peroxidem vodíku<sup>2</sup> (Schéma 1).

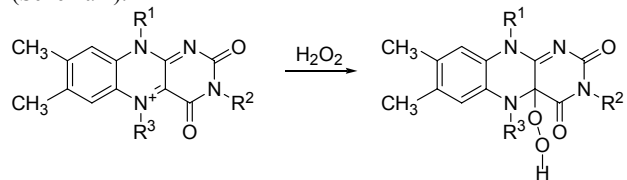


Schéma 1. Tvorba flavin-4a-hydroperoxidu z flaviniových solí

Po oxidaci substrátu může docházet k opětovnému vzniku flaviniové soli, která tak může působit v katalytickém množství. Bäckvall úspěšně využil některé flaviniové soli jako katalyzátory oxidace sulfidů<sup>3</sup> a terciárních aminů peroxidem vodíku<sup>4</sup> na příslušné sulfoxidy a *N*-oxidy. Všechny dosud známé flaviniové katalyzátory však byly aplikovány v nevodných prostředích.

V této práci jsme se zaměřili na přípravu nanoagregátů obsahujících amfifilní flaviniové soli a jejich testování jako organokatalyzátorů oxidace sulfidů za mírných podmínek. V takových systémech dochází díky efektu micelární katalýzy k urychlení reakce oproti homogennímu prostředí. Další výhodou je fakt, že micely jsou založené na vodném prostředí, což je výhodné pro technologie šetrné k životnímu prostředí.

*Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy za finanční podporu projektu č. 1K04105.*

#### LITERATURA

- Massey V.: Biochem. Soc. Trans. 28, 283 (2000).
- Bruice T. C.: Acc. Chem. Res. 13, 256 (1980).
- Bergstat K., Bäckvall J.E.: J. Org. Chem. 63, 6650 (1998).
- Lindén A.A., Hermanns N., Ott S., Krüger L., Bäckvall J.E.: Chem. Eur. J. 11, 112 (2005).

### 3-(4-ALKYL)PHENYL-4-THIOXO-2H-1,3-BENZOXAZINE-2(3H)-ONES AND -3-(4-ALKYLPHENYL)-2H-1,3-BENZOXAZINE-2,4(3H)-DIHIONES SUBSTITUTED IN RING B BY HALOGEN – A NEW GROUP OF ANTIMYCOBACTERIAL AGENTS

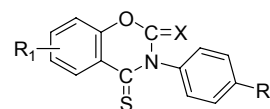
**JOSEF MATYK<sup>a</sup>, KAREL WAISSER<sup>a</sup>,  
and JARMILA KAUSTOVÁ<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Department of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Heyrovského 1203, CZ 500 05 Hradec Králové;

<sup>b</sup>Regional Institute of Public Health, Partyzánské náměstí 7, CZ-702 00 Ostrava  
matyk@faf.cuni.cz

In connection with our previous synthesis of halogenated *N*-(4-alkylphenyl)salicylanilides<sup>1</sup> and halogenated 3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-diones<sup>2</sup>, a series of 6-chloro-3-(4-alkylphenyl)-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones, 7-chloro-3-(4-alkylphenyl)-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones, 6-bromo-3-(4-alkylphenyl)-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones, 6,8-dibromo-3-(4-alkylphenyl)-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones, 6-chloro-3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones, 7-chloro-3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones, 6-bromo-3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones and 6,8-dibromo-3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones were synthesized. Compounds exhibited *in vitro* activity against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* (two strains) and *M. avium* better than or comparable to that of isoniazid. The

advantage of compounds under study is the broad spectrum of activity against potential pathogenic strains.



R <sup>1</sup> ::	R <sup>2</sup> :	X:	
6-Cl	propyl	heptyl	O
7-Cl	butyl	oktyl	S
6-Br	pentyl		
6,6-Br <sub>2</sub>	hexyl		

Scheme 1. Structure of derivatives

The replacement of oxo group in halogenated 3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-diones for thioxo group increases the antimycobacterial activity. The effect is strong by replacement of first group; the replacement of second oxo group for thioxo group has practically without effect on increase of activity. It is worthy to note that the monohalogenated compounds are more active as dihalogenated. The alkyl in position 4 on *N*-phenyl has the effect on antimycobacterial activity, as well. 6-Bromo-3-(4-propylphenyl)benzoxazine-4thioxo-2(3H)-one and 6-bromo-3-(4-propylphenyl)-benzoxazine(3H)-2,4dithione are the most active against *M. tuberculosis*. On other hand 6-chloro-3-(4-oktylphenyl)benzoxazine-4thioxo-2(3H)-one has the strongest effect against potential pathogenic strains. The newly synthesized compounds form the new promising group of antimycobacterials with the broad spectrum of activity.

*This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (project No MSM 0021620822).*

#### REFERENCES

- Waisser K., Matyk J., Divišová H., Husáková P., Kuneš J., Klimešová V., Möllmann U., Cause H. M., Kiko M.: Arch. Pharm., in press.
- Waisser K., Matyk J., Divišová H., Husáková P., Kuneš J., Klimešová V., Kaustová J.: Folia Microbiol., in press.

### A STRAIGHTFORWARD ACCESS TO RACEMIC AND OPTICALLY PURE AZAHELICENES

**JIŘÍ MÍŠEK<sup>a</sup>, FILIP TEPLÝ<sup>a</sup>, IRENA G. STARÁ<sup>a\*</sup>,  
MILOŠ TICHÝ<sup>a</sup>, DAVID ŠAMAN<sup>a</sup>, IVANA ČISAŘOVÁ<sup>b</sup>,  
and IVO STARY<sup>a\*</sup>**

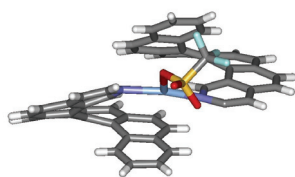
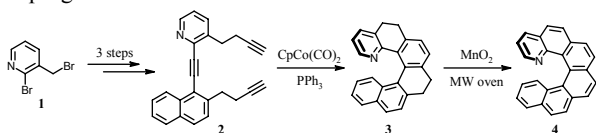
<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo 2, 166 10 Prague 6, <sup>b</sup>Department of Inorganic Chemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague 2  
misek@uochb.cas.cz

Azahelicenes belong to the larger family of helicenes<sup>1</sup>, which are unique 3D aromatic systems consisting of all *ortho* fused benzene/pyridine units and exhibiting helical chirality. So far, there are only scattered examples of an azahelicene synthesis described in the literature and their utilisation has virtually not been explored. Here, we report the first practical synthesis of azahelicene representatives to obtain them in racemic or optically pure form.

The preparation of 1-aza[6]helicene **4** exemplifies the new strategy for the azahelicene synthesis. Starting from the easily available pyridine building block **1**, the key triyne **2** was obtained within three steps. Then it was subjected to [2+2+2] cycloisomerisation under Co<sup>I</sup> catalysis<sup>2</sup> to afford tetrahydroderivative **3**. To form a fully aromatic backbone, the compound **3** was treated with MnO<sub>2</sub> to receive the desired azahelicene **4**.

Using the same strategy, we prepared 1,14-diaza[5]helicene **5** and 2-aza[6]helicene **6**. As the hexacyclic derivatives **4** and **6** have been found to be configurationally stable, we succeeded in resolving their racemates into single enantiomers on a preparative scale. Mixing racemic **6** with silver triflate, the homochiral (*M,M*)- and (*P,P*)-(azahelicene)<sub>2</sub>AgOTf complexes **7** were formed having the silver atom embedded in a cavity created by the aromatic backbones.

The basicity and complexation study as well as the use of nonracemic azahelicene derivatives in asymmetric catalysis are in progress.



(P,P)-7

Supported by the 6th Framework EU Program (Pico-Inside, Reg. No. FP6-015847), Ministry of Industry and Trade/Zentiva (Reg. No. FI-IM/073), and Ministry of Education, Youth and Sports (Center for Biomolecules and Complex Molecular Systems, Reg. No. LC05A57).

## REFERENCES

1. Urbano A.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 42, 3986 (2003).
2. Stará I. G., Alexandrová Z., Teplý F., Sehnal P., Starý I., Šaman D., Buděšínský M., Cvačka J.: *Org. Lett.* 13, 2547 (2005).

## VÝVOJ NOVÝCH REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERASY A JEJICH TESTOVÁNÍ IN VITRO

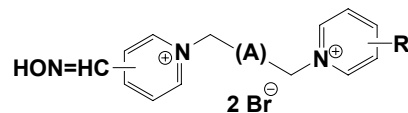
KAMIL MUSÍLEK<sup>a,b</sup>, MARTIN DOLEŽAL<sup>b</sup>,  
DANIEL JUN<sup>a,c</sup> a KAMIL KUČA<sup>a,c</sup>

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

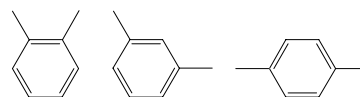
Organofosforové sloučeniny (OF) jsou dobře prozkoumanou skupinou látek. V minulosti byly používány pro vojenské účely jako nervově paralytické látky (NPL; např. tabun, sarin, soman, VX), v současnosti mají význam zejména v průmyslu (změkčovadla) a zemědělské výrobě jako pesticidy (např. paraoxon, chlorpyrifos, 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 naší práce byla příprava několika sérií nových látek jako potenciálních reaktivátorů AChE. Na základě rešeršní práce byl zvolen model bispyridiniové sloučeniny (obr. 1). Nově byly použity více stericky náročné spojovací řetězce, např. *o,m,p*-xylenový, (*E,Z*)-but-2-enový, but-2-inový, 3-oxapentanový<sup>1</sup>. U těchto látek byla testována aktivita při *in vitro* pokusech.



A = -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, (*E,Z*)-CH=CH-, -C≡C-



Obr. 1. Struktura nově připravených reaktivátorů AChE

Autoři děkují za finanční pomoc Grantové agentuře Univerzity Karlovy (grant č. 302/2005/B-CH/FaF) a Ministerstvu obrany České republiky (grant č. FVZ0000501).

## LITERATURA

1. Kuča K., Jun D., Musílek K.: *Mini-Rev. Med. Chem.* 6, 269 (2006).

## MOLEKULÁRNÍ PŘESMYKY CYKLOALKENŮ KATALYZOVANÉ KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ

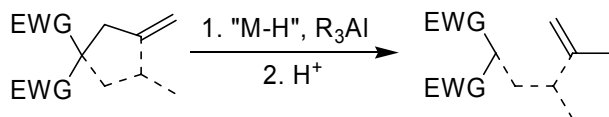
**DAVID NEČAS<sup>a</sup> a MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

<sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6

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

V předchozích letech jsme publikovali jednoduchý katalytický systém založený na fosfinových komplexech přechodných kovů a organických sloučeninách hliníku (Et<sub>3</sub>Al, Et<sub>2</sub>AlCl) umožňující štěpení neaktivovaných C-C vazeb v allylmalonátech a příbuzných látkách<sup>1-3</sup>. S ohledem na přechodné kovy je reakce relativně obecná, nicméně každý z kovů má odlišné vlastnosti a také reakční mechanismus může být různý. V další práci jsme se zaměřili na možnost štěpení cyklické C-C vazby v molekulách obsahujících 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).



EWG = COOR, CN, Ph atd.  
M = Fe, Ru, Co, Rh, Ni

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

### LITERATURA

1. Nečas D., Turský M., Kotora M.: J. Am. Chem. Soc. 126, 10222 (2004).
2. Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: Organometallics 25, 901 (2006).
3. Nečas D., Turský M., Kotora M.: New. J. Chem. 30, 671 (2006).

### PŘÍPRAVA C-ARYLRIBOSIDŮ POMOCÍ [2+2+2]-CYKLOTRIMERIZACE

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

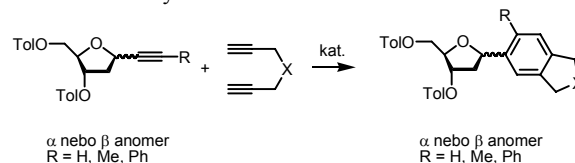
<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

<sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6

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

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

Pro přípravu C-arylribosidů jsme zvolili [2+2+2]-cyklotrimerizaci ethynyl-2-deoxyribosy s  $\alpha,\omega$ -diyny. Tento přístup umožňuje pracovat za mírných reakčních podmínek. Reakce s  $\alpha$  a  $\beta$  anomerem byly provedeny s rozličnými typy katalyzátorů (Rh<sup>I</sup>, Ni<sup>2</sup> atd.) a za různých reakčních podmínek s celou řadou 1,6-diynů (Schéma 1). Reakce proběhly dle většinou očekávání a poskytly odpovídající produkty v dobrých výtěžcích<sup>3</sup>. V některých případech však byl pozorován anomální průběh reakce v závislosti na použitém  $\alpha$  či  $\beta$  anomeru a katalyzátoru.



X = C(COOEt)<sub>2</sub>, C(COMe)<sub>2</sub>, C(COOEt)(COMe), C(COOEt)CN, NTs, O  
kat. = RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Ni(cod)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, NiBr<sub>2</sub>(dppe)/Zn, [Ir(cod)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub>/dppe, Cp\*RuCl(cod)

### Schéma 1

Tento projekt byl financován IM6138896301 MŠMT ČR Centrum pro nová virostatika a antineoplastika a také GAUK 320/2005/B-CH/PrF.

### LITERATURA

1. McDonald F. E., Zhu H. Y. H., Holmquist C. R.: J. Am. Chem. Soc. 117, 6605 (1995).
2. Turek P., Kotora M., Tišlerová I., Hocek M., Votruba I., Císařová I.: J. Org. Chem. 69, 9224 (2004).
3. Novák P., Pohl R., Kotora M., Hocek M.: Org. Lett. 8, 2051 (2006).

### KONJUGÁTY 5-AMINO-1,10-FENANTHROLINU A ANILINU SE STEROIDNÍMI A ŽLUČOVÝMI KYSELINAMI

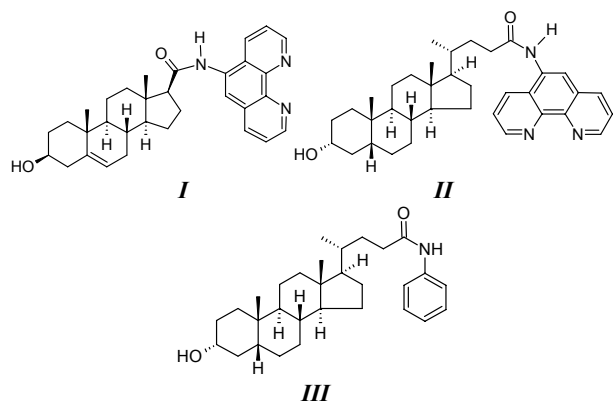
**ZDENA NOVÁKOVÁ, LUCIE ŠTĚRBOVÁ  
a PAVEL DRAŠAR**

ÚCHPL, VŠCHT Praha, 160 28 Praha 6  
Pavel.Drasar@vscht.cz

Soustavné studium vlastností steroidních konjugátů s fenanthrolinem, připojeným ke steroidu amidickou vazbou<sup>1</sup> má za cíl přispět k poznání těchto látek z hlediska jejich gelotvorných vlastností a také z hlediska jejich využití jako supramolekulárních synthonů.

V návaznosti na studium analogických derivátů obsahujících jako nesteroidní část sacharid<sup>2</sup> byly připraveny amidy žlučových kyselin a kyseliny etienové s 5-amino-1,10-fenanthrolinem a anilinem. Jejich typičtí představitelé jsou uvedeni jako **I**, **II** a **III**.





Práce byla podpořena projekty GA ČR 203/06/0006 a MŠMT MSM6046137305, 1P04OCD31.001, Z4 055 0506 a 2B06024 (SUPRAFYT).

## LITERATURA

1. Dukh M., Šaman D., Kroulík J., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Tetrahedron* 59, 4069 (2003).
2. Nováková Z., Tomanová J., Štěrbová L., Drašar P.: *Chem. Listy* 100, 1031 (2006).

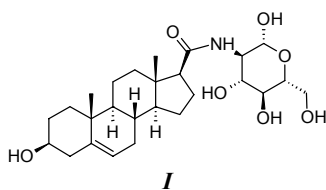
## AMIDOVÉ KONJUGÁTY D-GLUKOSAMINU SE STEROIDNÍMI A ŽLUČOVÝMI KYSELINAMI

**ZDENA NOVÁKOVÁ, JANA TOMANOVÁ, LUCIE ŠTĚRBOVÁ, a PAVEL DRAŠAR**

VŠCHT Praha, ÚCHPL, CZ-160 28 Praha 6  
Pavel.Drasar@vscht.cz

Soustavné studium vlastností steroidních konjugátů, které jsou k nesteroidní části připojeny amidickou vazbou<sup>1</sup>, má za cíl přispět k poznání těchto látek z hlediska jejich gelotvorných vlastností, a také z hlediska jejich využití jako supramolekulárních synthonů.

V návaznosti na studium analogických derivátů fenanthrolinu<sup>1,2</sup> a anilinu<sup>2</sup> byla studována příprava amidů žlučových kyselin a kyseliny etienové s D-glukosaminem. Jejich typický představitel je uveden jako **I**.



K výše uvedenému studiu byla optimalizována metoda „Eintopf“ přípravy tetra-O-acetylovaného β-D-glukosaminu.

Práce byla podpořena projekty GA ČR 203/06/0006 a MŠMT MSM6046137305, 1P04OCD31.001, Z4 055 0506 a 2B06024 (SUPRAFYT).

## LITERATURA

1. Dukh M., Šaman D., Kroulík J., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Tetrahedron* 59, 4069 (2003).
2. Nováková Z., Štěrbová L., Drašar P.: *Chem. Listy* 100, 1031 (2006).

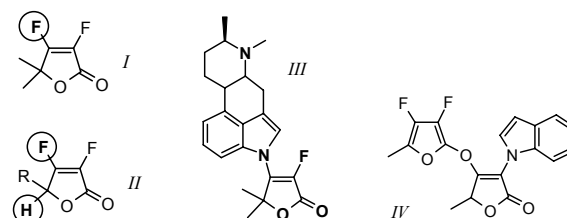
## SYNTÉZA ANALOG PŘÍRODNÍCH LÁTEK VINILOVOU SUBSTITUCÍ FLUORU NA FURANONOVÉM SYSTÉMU

**JAN HAJDUCH, JAROSLAV KVÍČALA a OLDŘICH PALETA**

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

2(5H)-Furanonová strukturální jednotka je součástí velkého počtu přírodních látek vyznačujících se různou bioaktivitou. Tato bioaktivita může být dále modifikována zavedením fluoru na furanonový cyklus. Během našich současných studií jsme zjistili, že zmíněnou modifikaci lze provést selektivní vinylovou substitucí β-fluoru v difluorovaných substrátech.

V přednášce jsou především prezentovány přeměny dvou 2(5H)-furanonů (**I**, **II**) jako syntetických intermediátů<sup>1-6</sup>.



V obecném pohledu představují substráty **I** a **II** difluorované α,β-nenasycené systémy a furanon **II** k tomu obsahuje mírně kyselou vazbu C-H, která může být atakována silnými bázemi<sup>5</sup>. Tato zdánlivě malá rozdílnost výrazně mění reaktivitu látky **I** proti látce **II**.

Jak jsme zjistili<sup>1-5</sup>, furanon **I** reaguje relativně snadno s řadou O-, S- a N-nukleofilů za substituce β-fluoru pomocí 1,4-adičně-eliminačního mechanismu. Takto lze např. připravit deriváty steroidů, indolových alkaloidů (**III**) nebo analoga nukleosidů. Naproti tomu furanon **II** může reagovat zcela odlišně např. za tvorby produktu **IV**.

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

## LITERATURA

1. Paleta O., Kebrle J., Duda Z., Pelter A.: *Tetrahedron* 56, 3197 (2000).
2. Paleta O., Duda Z., Holý A.: *Mendeleev Commun.* 2001, 17.
3. Paleta O., Volkov A., Hetflejš J.: *J. Fluorine Chem.* 102, 147 (2000).

- Kvičala J., Vlasáková R., Plocar J., Paleta O., Pelter A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 65, 772 (2000).
- Hajduch J.: *Disertace*. VŠCHT, Praha 2004.

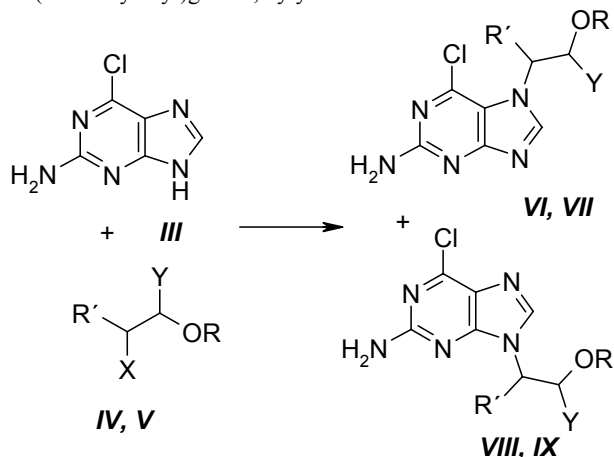
## K SYNTÉZE DNA ADUKTŮ ODVOZENÝCH OD BUTADIENU

**MARTIN PLUSKAL, JAN NOVÁK a IGOR LINHART**

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

Významný průmyslový monomer buta-1,3-dien se v lidském organismu metabolicky aktivuje na vinyloxiran, který atakuje nukleofilní centra v nukleobasích. Vzniklé DNA adukty, zejména 7-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)guanin (**I**) a 7-(1-hydroxybut-3-en-2-yl)guanin (**II**), mohou sloužit jako indikátory poškození DNA butadienem.

Alkylace 2-amino-6-chlorpurinu (**III**) syntetickými ekvivalenty vinyloxiranu, 1-bromobut-3-en-2-olem (**IV**) a 2-brom-1-(*t*-butyldimethylsilyloxy)but-3-enem (**V**) poskytla směs 7- a 9-substituovaných derivátů v poměru asi 15:85 (Schéma 1). Produkty **VI** - **IX** byly izolovány preparativní HPLC. Další prekurzory guaninu, tritylguanin, pyrimidopurin a bis(tri-methylsilyl)guanin, byly nereaktivní vůči **IV** a **V**.



**Schema 1.** Ve vzorcích **IV**, **VI**, **VII** R = H, R' = H, X = Br, Y = CH=CH<sub>2</sub>; **V**, **VIII**, **IX** R = TBDMS, R' = CH=CH<sub>2</sub>, X = Br, Y = H

Alkalická hydrolyza směsi **VI** a **VIII** poskytla kromě očekávaného 9-(2-hydroxybut-3-en-1-yl)guaninu i 9-vinylguanin. Na rozdíl od toho, směs izomerních derivátů **VII** a **IX** poskytla převážně 9-vinylguanin jako jediný izolovaný produkt. Žádané DNA adukty **I** a **II** se nepodařilo získat.

*Autoři by rádi poděkovali Grantové agentuře České republiky (grant č. 203/06/0888) a Ministerstvu školství České republiky (MSM 6046137301) za finanční podporu.*

## CRYSTALLOGRAPHIC STUDY OF NEW CALIX[4]ARENE AND THICALIX[4]ARENE DERIVATIVES

**MICHAELA POJAROVÁ<sup>a</sup>, GENNADY S. ANANCHENKO<sup>b</sup>, JAN BUDKA<sup>a</sup>, MICHAL HIML<sup>a</sup>, JAN KROUPA<sup>a</sup>, IVAN STIBOR<sup>a</sup>, and JOHN A. RIPMEESTER<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, ICT Prague, CZ-166 28; <sup>b</sup>National Research Council of Canada, Ottawa, Canada, Gennady.Ananchenko@nrc.ca; Michaela.Pojarova@vscht.cz,

Single crystal X-ray diffraction has been used in our group for structural confirmation of reaction products as well for the study of calix[4]arenes and thiacalix[4]arenes complexation properties. Recently complexes of *p*-hexanoyl calix[4]arene with the non-steroidal anti-inflammatory drug ketoprofen<sup>1</sup> and UV blocker *trans*-2-ethylhexyl-*p*-methoxycinnamate<sup>2</sup> have been studied. Both active compounds were found enclosed inside nanocapsules built from two molecules of calixarene. The ketoprofen molecule held inside the cavity by non-covalent interactions such as  $\pi$ - $\pi$  stacking, CH<sub>3</sub>- $\pi$ , alkyl-alkyl interactions and hydrogen bonds, was found to be highly disordered. However, the larger cinnamate molecule fit perfectly into the nanocapsule cavity and was found in only one position. The van der Waals interaction between the hexyl residue of cinnamate and alkanoyl arms of calixarene along with the inclusion of ethyl group of cinnamate deep into the cavity prevents rotation of the molecule.

Calixarene and thiacalixarene derivatives are also known to complex ions<sup>3</sup>. We prepared a complex of tetrabutoxy calix[4]arene (in 1,3-alternate conformation) with silver triflate<sup>4</sup>. The silver atom is caught between pairs of distal aromatic rings on both sides of the cavity. To successfully complex silver it is necessary that a molecule of water be present in the structure. The water molecule coordinates to the Ag<sup>+</sup> very strongly as indicated by the interatomic distance (2.393 Å) and builds a bridge between two triflates and/or two complexes.

Alkylation of the lower rim represents one of many reactions which are studied in our group for preparation of new thiacalix[4]arene derivatives<sup>5</sup>. Tripropoxy thiacalix[4]arene (in partial cone conformation) or distal dipropoxy (in 1,2 alternate conformation) were synthesised and studied. Some of these compounds serve as precursors for further modifications of the upper rim such as nitrations. The advantage of alkyl residues is "freezing" of the thiacalix[4]arene conformation where the aryl rings can not turn inside the cavity allowing for the desired product with the planned conformation to be prepared.

## REFERENCES

- Pojarova M., Ananchenko G. S., Udachin K. A., Ripmeester J. A., Coleman A. W.: unpublished results
- Pojarova M., Ananchenko G.S., Udachin K.A., Ripmeester J. A., Perret F., Coleman A. W.: submitted to Chem. Commun.
- Lhotak P., Stastny V., Zlatuskova P., Stibor I., Michlova V., Tkadlecova M., Havlicek J., Sykora J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 65, 757 (2000); Lamartine R., Bavoux

- C., Vocanson F., Martin A., Senlis G., Perrin M., Tetrahedron Lett. 42, 1021 (2001).
- Budka J., Sykora J., Pojarova M., Lhotak P., Stibor I.: unpublished results
  - Lhotak P., Himl M., Stibor I., Petrickova H.: Tetrahedron Lett. 43, 9621 (2002).

***para*-HEXANOYL CALIX[4]ARENE BASED SOLID LIPID NANOPARTICLES: POSSIBLE PROTECTION OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS AGAINST UV-LIGHT?**

**MICHAELA POJAROVÁ<sup>a</sup>, GENNADY S. ANANCHENKO<sup>b</sup>, KONSTANTIN A. UDACHIN<sup>b</sup>, JOHN A. RIPMEESTER<sup>b</sup>, and IVAN STIBOR<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, ICT Prague, CZ-166 28; <sup>b</sup>National Research Council of Canada, Ottawa, Canada  
Gennady.Ananchenko@nrc.ca; Konstantin.Oudatchin@nrc.ca;  
John.Ripmeester@nrc.ca; Michaela.Pojarova@vscht.cz;  
Ivan.Stibor@vscht.cz

Solid lipid nanoparticles (SLN) belong to the group of novel carriers (together with micelles, liposomes and polymeric nanoparticles) for potential biologically active compounds in cosmetic and pharmaceutical research. The disadvantages of typical SLN are relatively high water content, drug expulsion after polymorphic transition during storage, and insufficient loading capacity<sup>1</sup>. The latter can be overcome by application of calix[n]arene<sup>2</sup> derivatives instead of solid lipids. The amphiphilic *para*-acyl calix[4]arenes are reported to be non-toxic and non-immunogenic<sup>3</sup> and can be easily synthesized<sup>4</sup>. Aiming to demonstrate UV active role of SLN we chose anti-inflammatory drug ketoprofen and worldwide used UV blocker *trans*-2-ethylhexyl-*p*-methoxycinnamate (EHMC). Both compounds are sensitive to UV light: ketoprofen undergoes decarboxylation after sun exposure and its photoproducts can cause skin irritation<sup>5</sup>, while irradiation of EHMC cause decrease of sun-blocker efficiency due to the *cis-trans* isomerization<sup>6</sup>. It was found that in crystalline state two molecules of *p*-hexanoyl calix[4]arene can build nanocapsular complex entrapping one guest molecule. In the case of ketoprofen, the capsule serves as a protector against UV-light and prevents any photoreactions with entrapped ketoprofen molecule. For the case of EHMC, the nanocapsule influences the *cis-trans* ratio upon equilibrium, i.e. decreases the amount of *cis*-isomer formed upon irradiation and hence increases the lifetime of the sunblocker. Unlike the unloaded nanoparticles based on this calixarene, the SLN loaded with ketoprofen or EHMC is microcrystalline material consisted from the nanocapsules. It was found that the photocontrolling properties of the crystalline complexes were preserved and for the corresponding SLN. The amphiphilic calixarenes can be promising additive for creams and lotions and can improve the durability of the corresponding cosmetic formulations. In addition, the calixarenes can be good ingredient for the pharmaceutical formulations for the case of sun UV sensitive drugs.

REFERENCES

- Wissing S.A., Kayser O., Müller R.H.: Adv. Drug Delivery Rev. 56, 1257 (2004); Mehnert W., Mäder K.: Adv. Drug Delivery Rev. 47, 165 (2001); Müller R. H., Mäder K., Gohla S.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 161 (2000).
- Shahgaldian P., de Silva E., Coleman A.W., Rather B., Zaworotko M.J.: Int. J. Pharm. 253, 23 (2003).
- Shahgaldian P., de Silva E., Coleman A.W.: J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 46, 175 (2003).
- Shahgaldian P., Coleman A.W., Kalchenko V.I., Tetrahedron Lett. 42, 577 (2001).
- Ljunggreen B., Lundberg K.: Photoderm. 2, 377 (1985); Ljunggreen B.: Photoderm. 2, 3 (1985).
- Pattanaargson S., Limphonc P.: Int. J. Cosm. Sci. 23, 153 (2001); Broadbent J. K., Martincigh B.S., Raynor M.W., Salter L.F., Moulder R., Sjöberg P., Markides K.E.: J. Chromatogr., A 732, 101 (1996).

**KONJUGÁTY AMFOTERICINU B S POLYMERNÍMI NOSIČI NA BÁZI POLY(ETHYLENGLYKOL)-*b*-POLY(L-LYSINU)**

**MARTIN PRAVDA<sup>a</sup>, MILOŠ SEDLÁK<sup>b</sup>  
a LENKA KUBICOVÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, <sup>b</sup>Katedra organické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice  
pravda@faf.cuni.cz; Milos.Sedlak@upce.cz

Konjugace s přírodními nebo syntetickými polymery je jednou z možných cest jak redukovat toxicitu a příznivě ovlivnit biodistribuci, farmakokinetiku a toxicitu biologicky aktivních látek. Blokované kopolymery polyethylenglykolu s poly(L- $\alpha$ -aminokyselinami), PEG-*b*-p(L- $\alpha$ -AA), jsou často používané nosiče léčiv v drug delivery systémech<sup>1,2</sup>. Jejich výhodou je nízká toxicita a biodegradabilita. Amfotericin B je systémové antimykotikum se širokým spektrem účinku a nízkým výskytem rezistence. Jeho použití v terapii však naráží na řadu překážek (malá rozpustnost ve vodě, nefrotoxicita, atd.). Proto jsou hledány různé strategie k pozitivnímu ovlivnění jeho farmakokinetiky a rozšíření jeho terapeutického indexu<sup>3</sup>.

V nedávné době byly v naší pracovní skupině připraveny konjugáty AmB s modifikovanými polyethylenglykoly, kde byly molekuly léčiva vázány prostředním acidolabilní iminovazby<sup>4</sup>. Těchto poznatků jsme se rozhodli využít při přípravě konjugátů AmB s polyethylenglykol-*b*-poly(L-lysinem). Blokované kopolymery byly připraveny „ring opening“ polymerací *N*-karboxyanhydridů (NCA) *N*<sup>6</sup>-karbobenzoyloxy-L-lysinu, při které byl použit jako iniciátor  $\alpha,\omega$ -diamin-polyethylenglykol ( $M = 10000$  nebo  $20000$ ). Primární aminoskupiny v postraních řetězcích polyamidického řetězce byly, po jejich odchránění, využity k tvorbě amidických vazeb s 4-formylbenzoovou kyselinou. Ta sloužila jako aromatická spojka mezi molekulou polymerního nosiče a molekulami

AmB. Samotný AmB byl připojen prostřednictvím iminové vazby vznikající mezi aldehydickou skupinou aromatické spojky a primární aminoskupinou mykosaminu, který je součástí molekuly AmB. Připravené nosiče a konjugáty byly charakterizovány pomocí IČ, NMR, GPC.

*Práce byla finančně podpořena projekty Ministerstva školství mládeže a tělovýchovy (MSM 002 162 7501, MSM 002 162 0822) a Grantovou agenturou ČR (203/06/0583).*

## LITERATURA

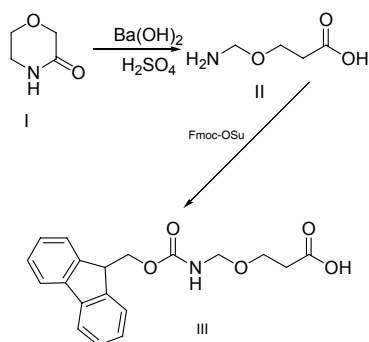
1. Sedlák M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 70, 269 (2005).
2. Lavasanafir A., Samuel J., Kwon G.S.: Adv. Drug Deliv. Rew. 54, 169 (2002).
3. Sedlák M., Buchta V., Kubicová L., Šimůnek P., Holčapek M., Kašparová P.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2833 (2001)
4. Sedlák M., et al.: PV-2006-538, (2006).

### Fmoc-(2-AMINO-ETHOXY)OCTOVÁ KYSELINA JAKO STAVEBNÍ BLOK POLYAMIDICKÉHO HYDROFILNÍHO SPACERU

#### VLADIMÍR PROKS a FRANTIŠEK RYPÁČEK

Ústav makromolekulární Chemie AV ČR, Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6  
proks@imc.cas.cz

Alifatické polyestery jako polylaktid (PLA), polyglykolid (PGA), ε-polykaprolakton (PCL) jsou často využívány pro přípravu trojrozměrných biodegradovatelných nosičů buněk v tkáňovém inženýrství. Bioaktivní povrchy takovýchto materiálů mohou být následně připraveny povrchovou depozicí amfifilních blokových kopolymerů<sup>1,2</sup>. Důležitých biomimetických vlastností může být dosaženo užitím kopolymerů obsahujících peptidové sekvence odvozené z proteinů mezibuněčné hmoty fibronektinu a lamininu (jako například GRGDSG, PHSRN, REDVDY, SIKVAVS a YIGSR).

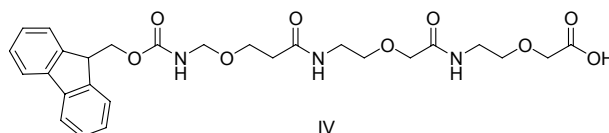


Pro získání synergického účinků oligopeptidů<sup>3</sup> je často nutné umístit dvě adhezivní sekvence do určité vymezené vzdálenosti vůči sobě<sup>4</sup>. Pro tyto a podobné účely byla navržena

hydrofilní spojka na bázi oligomeru (2-amino-ethoxy)octové kyseliny (AEA) umožňující přípravu spojky o definované délce. Předkládaná práce diskutuje přípravu Fmoc-(2-amino-ethoxy)octové kyseliny a vytvoření krátkého polyamidického fragmentu technikou peptidové syntézy na pevné fázi.

(2-Amino-ethoxy)octová kyselina (II) byla připravena alkalickou hydrolyzou (II) morpholin-3-onu<sup>5</sup>. Následně byla připravena Fmoc-(2-amino-ethoxy)octová kyselina (III) reakcí (2-amino-ethoxy)octové kyseliny (II) s fluorenylmethoxy-karbonyl succinimidovým esterem. Produkt byl přečištěn preparativní chromatografií na silikagelu (mobilní fáze: toluen:ethylacetát:ethanol 2:1:0,5).

Trimer Fmoc-(AEA)<sub>3</sub>-OH (IV) byl připraven na chlorotritylové pryskyřici standardním postupem syntézy peptidů na pevné fázi.



Vyvinutá technika otevírá možnosti přípravy polyamidických hydrofilních spojek („spacerů“) požadované délky technikou syntézy na pevné fázi a jejich následné využití při přípravě biomimeticky modifikovaných povrchů polymerů.

*Práce vznikla za finanční podpory GAAV (Grant č. A4050202) a Centra buněčné terapie a tkáňových náhrad (MŠMT, grant č. 1M0021620803).*

## LITERATURA

1. Kubies D., Machová L., Brynda E., Lukáš J., Rypáček F.: J. Mater. Sci-Mater. Med. 14, 143 (2003).
2. Bačáková L., Filová E., Kubies D., Machová L., Proks V., Lisá V., Rypáček F.: J. Mater. Sci., Mater. Med. 17 (2006) (v tisku).
3. Leahy D.J., Aukhil I., Erickson H.P.: Cell 84, 155 (1996).
4. Mardilovich A., Kokkoli E.: Biomacromolecules 2004, 950.
5. Vieles P., Seguin J.: Bull. Soc. Chim. France 1953, 278.

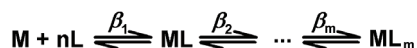
### NOVÁ METODA URČENÍ POMĚRU KOV:LIGAND KOMPLEXŮ V ROZTOCÍCH ZE SPEKTRÁLNÍCH DAT

#### OLDŘICH PYTELA

Katedra organické chemie, FChT, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice  
oldrich.pytela@upce.cz

Komplexní sloučeniny obsahující kov a organický ligand mají v organické chemii rozsáhlé využití, zejména jako katalyzátory. Pokud lze příslušné komplexy izolovat a určit jejich strukturu např. RTG spektroskopii, je tím určen i poměr kovu a ligandu. V roztocích je situace složitější, neboť obecně může vznikat více komplexů s rozdílným poměrem kovu

a ligandu. Rovnováha mezi kovem M a ligandem L za vzniku komplexů ML, ML<sub>2</sub> až ML<sub>m</sub> v roztoku je popsána schématem



Konstanty  $\beta$  ve schématu jsou tzv. konstanty komplexity (stability) a popisují rovnováhu mezi kovem, ligandem a příslušnými komplexy v roztoku. Koncentrace složek v roztoku lze sledovat spektrofotometricky, obvykle pomocí UV-VIS spektroskopie. Pokud reakcí kovu s ligandem vzniká jediný komplex a jeho spektrum je výrazně odlišné od spekter kovu a ligandu, lze k určení poměru kov:ligand v komplexu použít Jobovy křivky. Tato ideální situace je však spíše výjimečná. V praxi často vzniká komplexů více a jejich spektra se navzájem překrývají, klasický postup proto nelze použít. Metodami založenými na latentních proměnných (metoda hlavních komponent, faktorová analýza) lze v tomto případě obvykle určit počet složek v roztoku, ne však přímo poměr kovu a ligandu v příslušných komplexech.

Nově navržený postup je založen na titraci roztoku kovu roztokem ligandu a sledování změn spektra pro jednotlivé poměry analytických koncentrací kovu a ligandu (typicky v rozmezí  $c_M:c_L$  od 1:10 do 10:1, obvykle více než 20 poměrů koncentrací). Hodnoty absorpční ve vhodně vybraném intervalu vlnových délek spektra (nutně větším, než je počet poměrů koncentrací) pro všechny experimentální poměry koncentrací kovu a ligandu jsou analyzovány modifikovanou metodou EFA (Evolving Factor Analysis). Výsledkem výpočtu je graficky znázorněná závislost určité statistické charakteristiky na poměru  $c_M:c_L$ , která vykazuje extrém pro hodnoty  $c_M:c_L$  odpovídající tvorbě příslušného komplexu.

V přednášce bude ukázána aplikace navržené metody na konkrétních příkladech. Metoda je implementována jako součást programu OPchem, který je volně ke stažení na adrese <http://webak.upce.cz/~koch/cz/veda/OPgm.htm>.

Práce byla podpořena projektem MŠMT (MSM 0021627501).

### MECHANISMUS ACETYLACE SACHARIDŮ A MODELŮVÝCH LÁTEK ACETYLCHLORIDEM A ACETANHYDRIDEM V PYRIDINU: EXPERIMENTÁLNÍ A *AB INITIO* STUDIE

IVAN RAICH, JIŘÍ ŠRAJER, JAKUB KAMINSKÝ  
a ŠTĚPÁN VALENTA

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

Selektivní acetylace sekundárních hydroxylových skupin sacharidů a selektivní reaktivita u sacharidů obecně představuje dlouhotrvající problém a byla mu věnována značná pozornost<sup>1</sup>.

Nejčastěji se k acetylacím používá acetylchlorid nebo acetanhydrid v pyridinu. Přestože mechanismus reakce by měl být na první pohled stejný, probíhají obě reakce často různě nebo s různou selektivitou.

Na modelovém příkladu methanolu je detailně studován mechanismus acetylce chloridem a anhydridem v pyridinu na *ab initio* úrovni s využitím programu Gaussian 03W (cit.<sup>2</sup>). Podrobně jsou charakterizovány meziproducty, tranzitní stavy a další stacionární body na reakční koordinátě.

Obdobným způsobem pak byla studována acetylce na příkladu methylthreofuranosidů jakožto nejjednodušších sacharidů v cyklické formě. Je diskutována selektivita v polohách 2 a 3 a výsledky jsou konfrontovány s dostupnými experimentálními daty. Přestože bylo při *ab initio* výpočtech nutné provést řadu aproximací, jedná se jednoznačně o perspektivní směr při řešení otázek selektivity reakcí.

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

#### LITERATURA

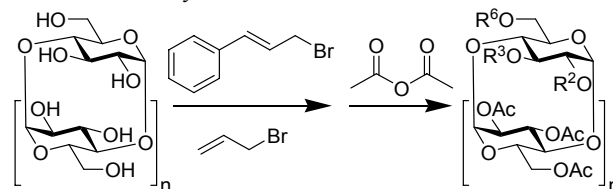
- Haines A. H.: Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 33, 11 (1976).
- Gaussian 03, Revision C.02, Frisch M. J. *et al.*: Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

### PŘÍPRAVA MONOALLYL A MONOCINNAMYL DERIVÁTŮ $\alpha$ - A $\gamma$ -CYKLODEXTRINŮ PRO DALŠÍ VYUŽITÍ V ORGANICKÉ SYNTÉZE

MICHAL ŘEZANKA a JINDŘICH JINDŘICH

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Hlavova 2030, 128 43, Praha 2  
[jindrich@natur.cuni.cz](mailto:jindrich@natur.cuni.cz)

Cyklodextriny (CDs) a jejich deriváty mají dobré komplexační vlastnosti díky jejich rigidní kavitě tvořené D-glukopyranosovými jednotkami spojenými  $\alpha(1\rightarrow4)$  glykosidickou vazbou. Náš výzkum je zaměřen na přípravu monoderivátů  $\alpha$ - a  $\gamma$ -CD jako prekurzorů pro další syntézu v oblasti chemie cyklodextrinů<sup>1,2</sup>.



Sloučenina*	n	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Výtěžek
2 <sup>1</sup> -O-cinnamyl- $\alpha$ -CD	5	Cin	Ac	Ac	8 %
3 <sup>1</sup> -O-cinnamyl- $\alpha$ -CD	5	Ac	Cin	Ac	5 %
2 <sup>1</sup> -O-allyl- $\alpha$ -CD	5	All	Ac	Ac	6 %
3 <sup>1</sup> -O-allyl- $\alpha$ -CD	5	Ac	All	Ac	3 %
6 <sup>1</sup> -O-allyl- $\alpha$ -CD	5	Ac	Ac	All	12 %
3 <sup>1</sup> -O-cinnamyl- $\gamma$ -CD	7	Ac	Cin	Ac	2 %

\* Jedná se o peracetylované deriváty cyklodextrinů.

Ac = acetyl, Cin = cinnamyl, All = allyl

Schéma 1. Příprava peracetylovaných monoderivátů  $\alpha$ - a  $\gamma$ -CD

Velmi výhodnými skupinami pro tuto monoderivatizaci<sup>3</sup> jsou allylová nebo cinnamyllová skupina, jelikož obsahují dvojnou vazbu, která je široce modifikovatelná.

Připravili jsme allyl a cinnamyl deriváty  $\alpha$ - a  $\gamma$ -CD, jak je uvedeno ve schématu 1. Poloha substituentu byla určena po peracetylaci pomocí 2D NMR technik.

Uvedené výtěžky jsou pro přípravu monoderivatů cyklodextrinů přijatelné. Nejlepšího výtěžku bylo dosaženo při přípravě 6<sup>1</sup>-O-allyl derivátu, kdy reakcí vznikal téměř výhradně tento derivát.

Autoři děkují RNDr. Ivě Tišlerové, Ph.D. za pomoc při interpretaci NMR spekter. Tento projekt je podporován grantem: GAUK 424/2004/B-CH/PřF.

#### LITERATURA

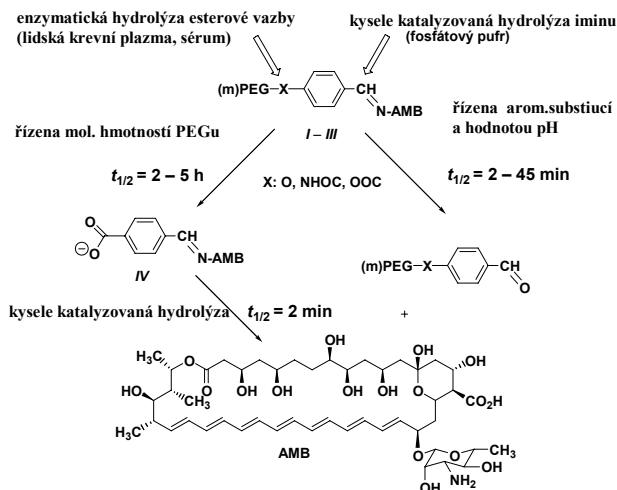
1. Diviš M.: *Bakalářská práce*, PřF UK Praha, 2006.
2. Beran A.: *Diplomová práce*, PřF UK Praha, 2006.
3. Jindřich J., Tišlerová I.: *J. Org. Chem.* 70, 9054 (2005).

### SYNTEZA A CHARAKTERIZACE NOVÝCH pH SENZITIVNÍCH KONJUGÁTŮ AMFOTERICINU B S POLY(ETHYLENGLYKOLY)

**MILOŠ SEDLÁK<sup>a</sup>, LENKA KUBICOVÁ<sup>b</sup>,  
MARTIN PRAVDA<sup>b</sup> a KAREL VENTURA<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické chemie a Katedra analytické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice; <sup>b</sup>Katedra anorganické a organické chemie, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
milos.sedlak@upce.cz

Byly syntetizovány a charakterizovány nové intravenózní konjugáty amfotericinu B (AMB) s poly(ethylenglykoly) (PEGy)<sup>1,2</sup> (*I-III*) ( $M = 5\ 000, 10\ 000, 20\ 000$ ). Reakcí aminoskupiny AMB s aldehydicou funkční skupinou aktivovaných PEGů byly získány konjugáty obsahující pH-senzitivní imino vazbu. Při studiu kontrolovaného uvolňování AMB z konjugátů *in vitro* bylo zjištěno, že v roztocích fosfátového pufru (pH = 5,5; 37 °C) dochází ke štěpení imino vazby za vzniku volného AMB s poločasem 2 – 45 min, v závislosti na substituci benzenového jádra, ale nezávisle na molekulových hmotnostech použitých PEGů. Konjugáty mající esterovou vazbu v lidské krevní plazmě resp. v krevním séru (pH = 7,4; 37 °C) podléhají enzymatickému štěpení, a to s poločasem 2–5 h, v závislosti na molekulových hmotnostech použitého PEGu. Při štěpení esterové vazby nejprve vzniká relativně stabilní proléčivo *IV*, které se cíleně rozpadá při hodnotách pH < 7 na AMB a 4-formylbenzoovou kyselinu. (Schéma).



Schéma

Práce byla finančně podpořena projekty Ministerstva školství mládeže a tělovýchovy (MSM 002 162 7501, MSM 002 162 0822) a Grantovou agenturou ČR (203/06/0583).

#### LITERATURA

1. Sedlák M., Buchta V., Kubicová L., Šimůnek P., Holčapek M., Kašparová P.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 2833 (2001).
2. Sedlák M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 70, 269 (2005).

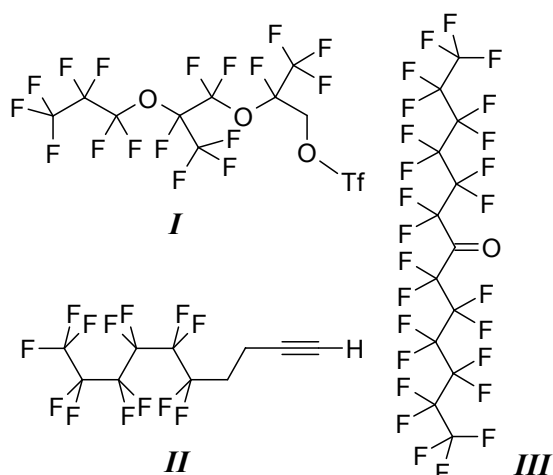
### NOVÉ STAVEBNÍ BLOKY PRO FLUOROVOU CHEMIÍ

**MARTIN SKALICKÝ, MARTIN SCHINDLER,  
MARIO BABUNĚK, ONDŘEJ KYSLKA,  
JANA PATEROVÁ a JAROSLAV KVÍČALA**

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

Pro odstínění elektronakceptorních vlivů perfluoralkylu ve fluorovaných ligandech je nezbytné použít ethylenovou nebo trimethylenovou spojku<sup>1</sup>. Dostupnost perfluoralkylových skupin s delšími řetězci je omezená, navíc jejich rozpustnost je poměrně nízká<sup>2</sup>. V důsledku toho je nezbytné použít pro syntézu vysoce fluorovaných ligandů vícenásobné substituce polyfluoralkylovými skupinami. Variabilita transformací běžných polyfluoralkylových stavebních bloků je nízká, což přináší značná omezení pro syntézu.

S cílem rozšířit "fluorine pool" pro fluorovou chemii jsme v naší laboratoři syntetizovali a studovali tři typy polyfluorovaných stavebních bloků *I-III*.



Nový stavební blok **I** byl využit pro přípravu dusíkatých sloučenin obsahujících perfluoropolyetherovou skupinu, stavební blok **II** pro cykloadiční reakce, zatímco s pomocí bloku **III** byla studována příprava větvených fluorovaných ligandů s oxyethylenovou spojkou.

Děkujeme Grantové agentuře České republiky (Grant č. 203/06/1511) a Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (Projekt č. MSM6046137301) za finanční podporu tohoto projektu.

#### LITERATURA

- Alvey L.J., Rutherford D., Juliette J.J.J., Gladysz J.: *J. Org. Chem.* **63**, 6302 (1998).
- Hughes R.P., Trujillo H.A.: *Organometallics* **15**, 286 (1996).

#### SYNTÉZA NOVÝCH HYDRAZIDŮ S PŘEDPOKLÁDANOU ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITOU

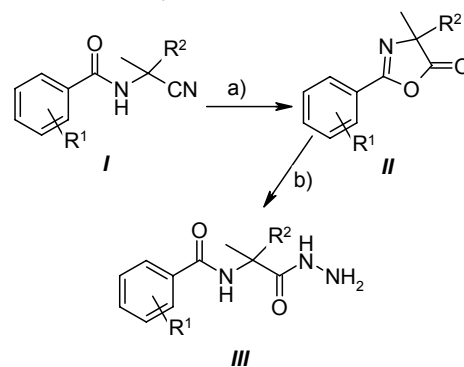
**PAVEL SKÁLA<sup>a</sup>, MILOŠ SEDLÁK<sup>b</sup> a LENKA  
KUBICOVÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Katedra organické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice  
skalap@faf.cuni.cz

Výzkum systémových antimykotik je jedním z významných směrů farmaceutické chemie. Hydrazidy jsou předmětem zájmu především z hlediska antimykobakteriální aktivity, mohou však vykazovat také antifungální efekt<sup>1</sup>. Cílem tohoto příspěvku bylo připravit sérii hydrazidů s potenciální antimikrobiální aktivitou.

Cyklizační reakcí látek (**I**) v  $\text{H}_3\text{PO}_4$  byly připraveny 4-alkyl-2-aryl-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-ony<sup>2</sup> (**II**). Jejich hydrazinolýzou v ethanolu byly připraveny hydrazidy

(**III**) (Schéma). Sloučeniny **III** budou testovány *in vitro* na antimykotickou a antimykobakteriální aktivitu.



a)  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ; b)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .  
 $\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-CH}_3, 4\text{-OCH}_3, 4\text{-Cl}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$   
 $\text{R}^2 = \text{ethyl, isopropyl, } \textit{tert}\text{-butyl}$

Schéma

Práce byla podporována grantem GA UK 312/2005/BCH/FaF a výzkumnými záměry MŠMT (MSM 002 162 0822 a MSM 002 162 7501).

#### LITERATURA

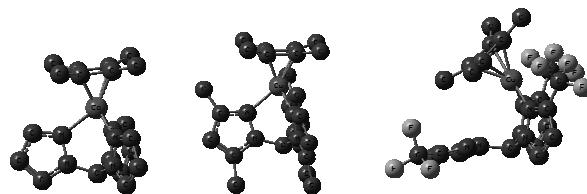
- Kozminykh V. O.: *Pharm. Chem. J.* **40**, 8 (2006).
- Sedlák M., Keder R., Skála P., Hanusek J.: *J. Phys. Org. Chem.* **18**, 743 (2005).

#### TEORETICKÁ STUDIE KOMPLEXACE TRIPYRAZOLYLMETHANŮ A IMIDAZOLYLIDENOVÝCH KARBENŮ

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

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

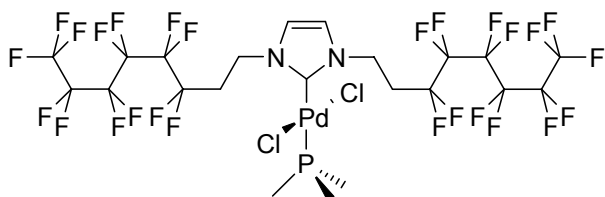
Tripyrazolylmethany jsou poměrně novým typem ligandů isoelektronických s cyklopentadienidovými ligandy. Při studiu vysoce fluorovaných cyklopentadienů jsme v naší laboratoři zjistili, že vícenásobná polyfluoralkylace dramaticky snižuje jejich komplexační schopnosti.



tripyrazolylmethan tris(3,5-dimethylpyrazolyl)methan tris[3-(trifluoromethyl)pyrazolyl)methan

V souvislosti se snahou o konstrukci čtvercových sítí na bázi cyklobutadienových kobaltových komplexů jsme pomocí DFT metod studovali vliv sterického bránění na komplexaci a geometrii analogů isometalocenů, u nichž je druhá složka tvořena tripyrazolylmethany. Výsledky výpočtů naznačují, že komplexy jsou značně citlivé na substituci v poloze 3 pyrazolového skeletu.

V souvislosti s úspěšnou syntézou polyfluoralkylovaných imidazolydenových komplexů jsme s využitím vícevrstvé metody ONIOM studovali teoreticky jejich komplexační schopnosti a porovnali je se standardními imidazolovými karbeny. Část molekuly obsahující perfluoralkylové řetězce jsme vypočetli jednoduchou *ab initio* metodou, semiempiricky nebo molekulovým modelováním, zatímco okolí komplexovaného přechodného kovu pomocí náročnější DFT metodiky.



Děkujeme Grantové agentuře České republiky (Grant č. 203/06/1511) a Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (Program KONTAKT č. ME 857) za finanční podporu tohoto projektu.

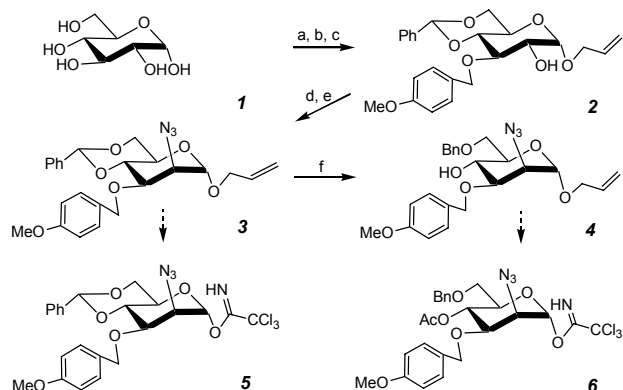
#### PŘÍPRAVA GLYKOSYLDONORŮ ODVOZENÝCH OD D-MANNOSAMINU VHODNÝCH PRO VÝSTAVBU OLIGOSACHARIDŮ S (1→4)-GLYKOSIDICKOU VAZBOU

JAKUB SMRČEK, JAN VESELÝ  
a JINDŘICH JINDŘICH

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

Syntetizované glykosyldonorové jednotky jsou navrženy tak, aby umožnily výstavbu oligosacharidů, jež budou snadno regioselektivně funkcionalizovatelné<sup>1,2</sup>. Z D-glukosy **1** byl v pěti krocích připraven mannoypyranosid **3** podle postupů z literatury<sup>2</sup>, v poloze C3 byla nově použita *p*-methoxybenzyllová skupina, která je snáze selektivně odstranitelná. Výtěžky těchto reakcí byly srovnatelné s výtěžky publikovanými. U následného kroku f však kromě vzniku látky **4** docházelo i k odštěpení methoxybenzyllové skupiny v poloze O-3. Výtěžek této reakce byl oproti očekávanému zhruba třetinový. Nepodařilo se jej zvýšit úpravami reakčních podmínek. Pro tento krok budou v budoucnosti vyzkoušeny jiné reakce<sup>3,4</sup>. Látky **3** a **4** budou dále využity pro přípravu glykosyldonorů **5** a **6**. S nimi pak bude provedena série

glykosylačních reakcí, jež byly dříve prováděny s podobnými látkami<sup>2</sup>.



a) Dowex 50X8, allyl alkohol, 98 °C 90 min b) DMF,  $\alpha,\alpha$ -dimethoxy-toluen, *p*-toluensulfonová kys., 80 °C 21 h c) 1. methanol, dibuthylcín oxid, 65 °C 1,5 h 2. DMF, *p*-methoxybenzyl bromid, CsF, r.t. 7 h d) dichlormethan, pyridin, anhydrid trifluoromethansulfonové kys., -30° C 30 min; 0 °C 1 h e) DMF, LiN<sub>3</sub>, 120 °C 18 h f) dichlormethan, trifluoroctová kys., triethylsilan, 0 °C 3 h.

#### LITERATURA

- Gattuso G., Nepogodiev S.A.; Stoddart J.F.: Chem. Rev. 98, 1919 (1998).
- Veselý J., Rohlenová J., Džoganová M., Trnka T., Tišlerová I., Šaman D., Ledvina M.: Synthesis 4, 699 (2006).
- Veda T., Feng F., Sadamoto R.: Org. Lett. 6, 1753 (2004).
- Gavard O., Hersant Y.: Eur. J. Org. Chem. 18, 3603 (2003).

#### IDENTIFICATION OF ENZYMES RESPONSIBLE FOR GENOTOXICITY OF THE AIR POLLUTANT AND CARCINOGEN 3-NITROBENZANTHRONE AND ITS HUMAN METABOLITE 3-AMINO BENZANTHRONE

MARIE STIBOROVÁ<sup>a</sup>, V. M. ARLT<sup>b</sup>, E. FREI<sup>c</sup>,  
H. H. SCHMEISER<sup>c</sup> and D. H. PHILIPS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Science, Charles University Prague, Albertov 2030, CZ-12840 Prague 2,  
<sup>b</sup>Section of Molecular Carcinogenesis, Institute of Cancer Research, Brookes Lawley Building, Sutton, Surrey SM2 5NG, UK; <sup>c</sup>Division of Molecular Toxicology, 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 air pollution<sup>1</sup>. Here we show which of the phase I and II enzymes are responsible for 3-NBA genotoxicity, participating in activation of 3-NBA and its human metabolite, 3-aminobenzanthrone (3-ABA), to species generating DNA



adducts. Among the phase I enzymes, the most of the activation of 3-NBA *in vitro* is attributable to cytosolic NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1), while *N,O*-acetyltransferase (NAT), NAT2, followed by NAT1, sulfotransferase (SULT), SULT1A1 and, to a lesser extent, SULT1A2 are the major phase II enzymes activating 3-NBA. To evaluate the importance of hepatic cytosolic enzymes in relation to microsomal NADPH:cytochrome P450 (CYP) reductase (CPR)<sup>2</sup> in the activation of 3-NBA *in vivo*, we treated hepatic CPR-null and wild-type C57BL/6 mice with 3-NBA. The results indicate that 3-NBA is predominately activated by cytosolic nitroreductases such as NQO1 rather than microsomal CPR. In the case of 3-ABA, CYP1A1/2 enzymes are essential for the oxidative activation of 3-ABA in livers<sup>3</sup>. However, cells in the extrahepatic organs have the metabolic capacity to activate 3-ABA to form DNA adducts, independently from the CYP-mediated oxidation in the liver. Peroxidases such as prostaglandin H synthase, lactoperoxidase, myeloperoxidase, abundant in several extrahepatic tissues, generate DNA adducts, which are formed *in vivo* by 3-ABA or 3-NBA. The results indicate that both CYPs and peroxidases may play an important role in metabolism of 3-ABA to reactive species forming DNA adducts, participating in genotoxicity of this compound and its parental counterpart, 3-NBA.

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

#### REFERENCES

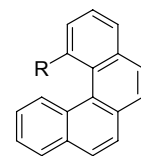
1. Arlt V.M.: *Mutagenesis* 20, 399 (2005).
2. Arlt V.M., Stiborova M., Hewer A., Schmeiser H.H., Phillips D.H.: *Cancer Res.* 63, 2752 (2003).
3. Arlt V.M., Hewer A., Sorg B.L., Schmeiser H.H., Phillips D.H., Stiborova M.: *Chem. Res. Toxicol.* 17, 1092 (2004).

#### SYNTEZA 1-SUBSTITUOVANÝCH [4]HELICENŮ – PREKURSORŮ PRO VYŠŠÍ HELICENY

**JAN STORCH a JAN ČERMÁK**

Ústav chemických procesů AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6  
storchj@icpf.cas.cz

Heliceny jsou neplanární aromatické látky složené z *ortho*-kondenzovaných benzenových kruhů, které jsou inherentně chirální. Jejich mimořádné vlastnosti je předurčují k využití v sofistikovaných aplikacích, zejména v molekulární elektronice. Širšímu uplatnění vyšších helicenuů však stále brání jejich špatná syntetická dostupnost. V naší laboratoři je vypracovávána metoda, která by dovolovala heliceny nejen připravovat nefotochemickou cestou, ale i prodlužovat. Pro tyto účely byla vyvinuta metoda dovolující jednoduchou přípravu 1-substituovaných [4]helicenuů (Obr. 1) ve



R = H, OH, OMe

Obr. 1

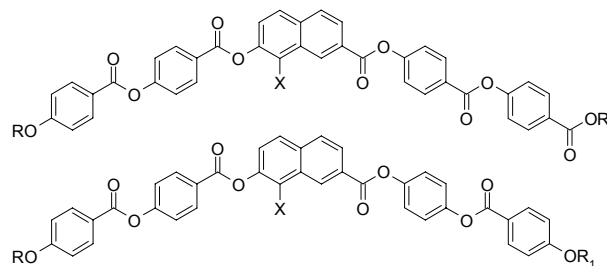
vysokých výtěžcích, které jsou výchozími stavebními bloky ve zmíněném modulárním přístupu. Klíčovým krokem syntézy je cykloizomerace katalyzovaná komplexem platiny vedoucí k tvorbě aromatického kruhu.

#### DESIGN, SYNTEZA A MESOMORFNÍ VLASTNOSTI KAPALNÝCH KRYSTALŮ ODVOZENÝCH OD 7-HYDROXYNAFTALEN-2-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

**MICHAL KOHOUT<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 Akademie věd ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8  
michal.kohout@email.cz

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



X = H, Cl, CH<sub>3</sub>

R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>, C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>

R<sub>1</sub> = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>, C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>

Obr. 1

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 České republiky (projekt č. 202/05/0431) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt MSM6046137301).

## LITERATURA

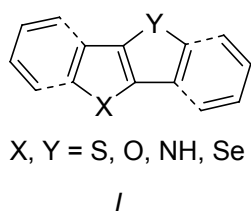
1. Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weissflog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).

### KONDENZOVANÉ HETEROCYKLIČKÉ SLOUČENINY – SYNTÉZA A APLIKACE V MATERIÁLOVÉ CHEMII

**JIRÍ SVOBODA, BEDŘICH KOŠATA, KATEŘINA ČERNOVSKÁ, MARIE MÉZLOVÁ, MILAN KURFÜRST, ALEŠ MACHARA a VÁCLAV KOZMÍK**

Ústav organické chemie, VŠCHT v Praze, 166 28 Praha 6  
Jiri.Svoboda@vscht.cz

Kondenzované heterocyklické sloučeniny nacházejí praktické využití v optoelektronice, při návrhu nových materiálů jako vodivých organických polymerů, kapalných krystalů, molekulárních přepínačů, atd. Nedávno jsme benzokondenzované deriváty thiofenu a pyrrolu obecného vzorce **I** efektivně využili jako jádra kapalných krystalů<sup>1,2</sup> nebo monomery pro tvorbu vodivých organických polymerů<sup>3,4</sup>.



V přednášce budou prezentovány syntetické aspekty vedoucí k získávání těchto heterocyklů, diskutovány jejich cykloadiční reakce<sup>5</sup> a jejich využití pro design nových ferroelektrických kapalných krystalů a vodivých organických polymerů. Přehledně budou diskutovány jejich fyzikální vlastnosti s ohledem na molekulární strukturu.

Autoři děkují Grantové agentuře (projekt č. 202/05/0431) a MŠMT ČR (projekt MSM6046137301) za finanční podporu.

## LITERATURA

1. Košata B., Kozmík V., Svoboda J., Novotná V., Vaněk P., Glogarová M.: Liq. Cryst. 30, 603 (2003).
2. Černovská K., Košata B., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M.: Liq. Cryst. 33, (2006), v tisku.
3. Mézlová M., Aaron J. J., Svoboda J., Adenier A., Maurel F., Chane-Ching K.: J. Electroanal. Chem. 581, 93 (2005).

4. Lô C., Adenier A., Chane-Ching K., Maurel F., Aaron J.J., Košata B., Svoboda J.: Synth. Metals 156, 256 (2006).
5. Machara A., Kurfürst M., Kozmík V., Petříčková H., Dvořáková H., Svoboda J.: Tetrahedron Lett. 45, 2189 (2004).

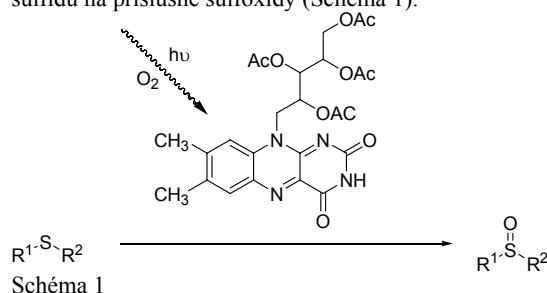
### STUDIUM FOTOOXIDACE SULFIDŮ V PŘÍTOMNOSTI DERIVÁTŮ FLAVINU

**EVA SVOBODOVÁ a RADEK CIBULKA**

Ústav organické chemie, VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6 – Dejvice  
svobodoe@vscht.cz

Deriváty flavinů představují fotoaktivní látky, které přecházejí účinkem viditelného záření do excitovaného stavu. Excitované flaviny jsou silná oxidační činidla schopná oxidovat vhodné substráty mechanismem fotoindukovaného přenosu elektronů. Při fotooxidacích přechází flavin na redukovanou formu, která může být zpět reoxidována přítomným kyslíkem. Flavin tak působí jako fotomediátor resp. senzibilizátor.

Fotooxidace účinkem excitovaných flavinů byla doposud využita pro dehydrogenace benzylalkoholů na aldehydy<sup>1,2</sup>, případně k deaminacím. Na základě termodynamických hodnot předpokládáme, že další vhodnou reakcí, pro kterou bude možné využít fotoindukovaného přenosu elektronu mezi substrátem a flavinem v excitovaném stavu, bude oxidace sulfidů na příslušné sulfoxidy (Schéma 1).



Jako modelové substráty pro testování schopnosti flavinů oxidovat sulfidy na sulfoxidy byly využity např. thioanisol, benzyl(methyl)sulfid nebo benzyl(fenyl)sulfid. V rámci této práce byla studována kinetika oxidace vybraných sulfidů.

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy ČR za finanční podporu projektu číslo 1K040105.

## LITERATURA

1. Fukuzumi S., Yasui K., Suenobu T., Ohkubo K., Fujitsuka M., Ito O.: J. Phys. Chem., A. 105, 10501 (2001).
2. Cibulka R., König B., Vasold E.: Chem. Eur. J. 10, 6223 (2004).

## NOVÉ DERIVÁTY 2-(2-AMINOFENYL)-1H-IMIDAZOLU

SYLVA ŠENAUEROVÁ, KAREL ZELINKA,  
PATRIK PARÍK a MIROSLAV LUDWIG

Katedra organické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, nám.  
Čs. legií 565, 532 10 Pardubice  
sylva.senauerova@upce.cz

Předmětem příspěvku je studium syntézy nových 2-(2-subst.fenyl)-1H-imidazolů, u kterých je v poloze 2 benzenového jádra vázán dusíkový atom.

Jako první byly zkoumány syntézy příslušných 2-(2-alkylidenamino-fenyl)-1H-imidazolů. Prvním krokem naší syntetické cesty byla reakce 2-nitrobenzaldehydu s glyoxalem a octanem amonným v kyselině octové za vzniku 2-(2-nitrofenyl)-1H-imidazolu, jež byl dále redukován na odpovídající amin **I** za použití palladiem katalyzované hydrogenace<sup>1</sup>. Následné reakce aminu **I** s různými karbonylovými sloučeninami (aceton, acetofenon, benzaldehyd, isobutylmethylketon, fenylpropylketon, fenylisopropylketon) byly katalyzovány koncentrovanou kyselinou bromovodíkovou (Schéma 1). Bylo syntetizováno šest nových 2-(2-alkylidenamino-fenyl)-1H-imidazolů **II**.

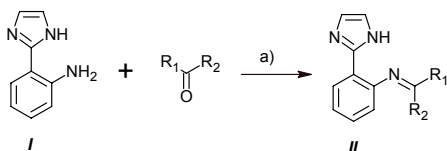


Schéma 1. a) HBr, EtOH

V druhé řadě byly zkoumány syntézy 1-subst.-3-[2-(1H-imidazol-2-yl)fenyl]močovin. Opět byl jako výchozí sloučenina použit 2-(2-aminofenyl)-1H-imidazol **I**, jež byl podroben reakcím s různými isokyanáty (R= Et, Pr, *tert*-Bu, cyklohexyl, Ph) v acetonitrilu<sup>2</sup> (Schéma 2). Bylo syntetizováno pět 1-subst.-3-[2-(1H-imidazol-2-yl)fenyl]močovin **III**.

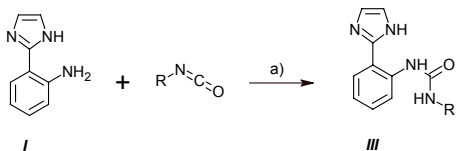


Schéma 2. a) CH<sub>3</sub>CN

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky za finanční podporu (Výzkumný záměr MSM 0021627501).

### LITERATURA

- Domány G., Gizur T.: J. Med. Chem. 33, 181 (1998).
- Huges M.P., Smith B.D.: J. Org. Chem. 62, 4492 (1997).

## OLIGOPYRROLOVÉ MAKROCYKLY S CHIRÁLNÍMI MESO-SUBSTITUENTY

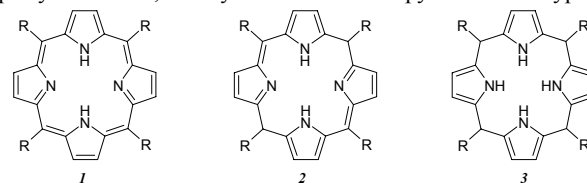
ONDŘEJ ŠIMÁK<sup>a,b</sup>, PAVEL DRAŠAR<sup>b</sup>, PAVEL  
MARTÁSEK<sup>a</sup> a VLADIMÍR KRÁL<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK v Praze, 121 08 Praha 2, <sup>b</sup>Ústav chemie přírodních látek a <sup>c</sup>Ústav analytické chemie, VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28, Praha 6  
simako@vscht.cz

Sloučeniny, ve kterých je aktivní chromofor spojen s vektorem na bázi peptidu, oligonukleotidu nebo sacharidu<sup>1</sup>, jsou předmětem intenzivního výzkumu. Použití chirálního polyhydroxylovaného vektoru, v tomto případě sacharidu, předurčuje tyto supramolekulární syntony jako prostředky pro molekulární rozpoznávání v polárním (vodném, biologickém, atd.) prostředí<sup>2-3</sup>. Podobné látky byly již testovány jako fotosenzibilizátory pro fotodynamickou terapii a byly potvrzeny jejich interakce s DNA a nukleotidy<sup>4</sup>.

Látky v nichž není pyrrolový makrocyklus zcela konjugován se vykazují větší volnosti a s tím spojenou vyšší afinitou ke komplexačním reakcím<sup>5</sup>. Tyto látky byly připraveny jak s hydrofobními, tak hydrofilními chirálními substituenty.

Syntetická část projektu je zaměřena na syntézu *meso-C*-„glykosylovaných“ a *meso-1,1*-binaftylových oligopyrrolů. Ty byly připravovány strategií postupné výstavby z bipyrrolových prekurzorů. Tímto způsobem byly připraveny látky porfyrinového **1**, calixfyrinového **2** a calixpyrrolového **3** typu.



Tato práce je podporována MŠMT projekt MSM 6046137305.

### LITERATURA

- Mikata Y., Ouchi Y., Tabata K., Ogura S.-I., Okura I., Ono H., Yano S.: Tetrahedron Lett. 39, 4505 (1998).
- Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: Org. Biomol. Chem. 1, 3458 (2003).
- Dukh M., Drašar P., Černý I., Pouzar V., Shriver J. A., Král V., Sessler J. L.: Supramolecular Chem. 14, 237 (2002).
- Sirish M., Schneider H.-J.: Chem, Commun. 2000, 23.
- Král V., Sessler J. L., Zimmerman R.S., Seidel D., Lynch V., Andrioletti B.: Angew. Chem. 112, 1097 (2000).

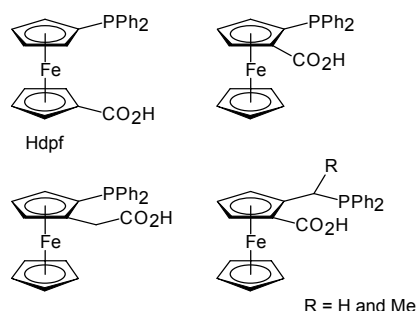
## OVER A DECADE WITH FERROCENE PHOSPHINOCARBOXYLIC ACIDS

PETR ŠTĚPNIČKA

Charles University, Faculty of Science, Department of Inorganic Chemistry, Hlavova 2030, 128 40 Prague stepnic@natur.cuni.cz

Unique properties (e.g., defined shape, strong electron donating character, and redox activity) and chemical stability of the ferrocene unit ensued in many successful applications of ferrocene derivatives over a wide field, ranging from material science to biomedicine. However, one of the most successful areas is the use of ferrocene ligands as catalyst components in transition-metal-mediated organic reactions<sup>1</sup>.

In 1996, we reported about the first ferrocene carboxyphosphine, 1'-(diphenylphosphino)ferrocenecarboxylic acid (Hdpf)<sup>2</sup>. Since then, we have studied its coordination and catalytic behaviour and also designed, synthesized and studied its related analogs and homologs (see formulae below)<sup>3</sup>.



This contribution deals with research in author's group on Hdpf as the most basic representative of ferrocene carboxyphosphines from the early days devoted mainly its synthesis, structural characterization and coordination studies up to recent results in utilization of Hdpf as an organometallic building block and catalyst component<sup>3</sup>.

The presented work was financially supported by the Grant Agencies of the Czech Republic and Charles University.

### REFERENCES

1. (a) *Ferrocenes – Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*, (Togni A. and Hayashi T., Ed.), VCH, Weinheim, 1995. (b) Togni A. *New Chiral Ferrocenyl Ligands for Asymmetric Catalysis in Metallocenes – Synthesis, Reactivity, Applications*, (Togni A. and Halterman R. L., Ed.), vol. 2, chapter 11, pp. 685–721, Wiley-VCH, Weinheim, 1998. (c) Atkinson R. C. J., Gibson V. C., Long N. J.: *Chem. Soc. Rev.* 33, 313 (2004).
2. Podlaha J., Štěpnička P., Císařová I., Ludvík J.: *Organometallics* 15, 543 (1996).
3. Štěpnička P.: *Eur. J. Inorg. Chem.* 3787 (2006).

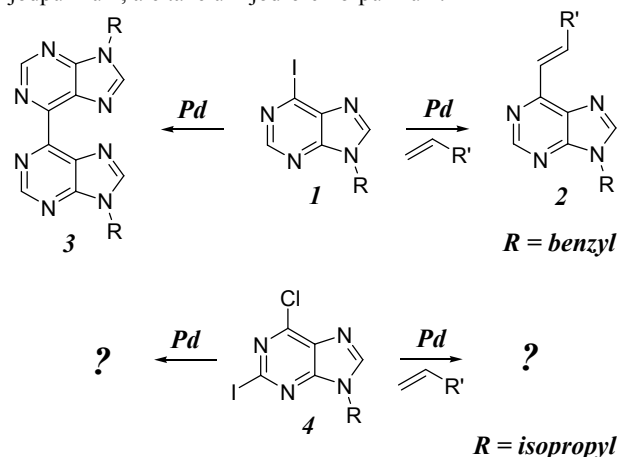
## HECKOVA REAKCE VERSUS REDUKTIVNÍ DIMERACE JODOPURINŮ

TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, VŠCHT v Praze, Technická 5, Praha 6, 166 28; tomas.tobrman@vscht.cz

Purinové deriváty nesoucí v poloze 2 nebo 6 alkenylové skupiny jsou spojeny s významnou biologickou aktivitou<sup>1</sup>. Příprava těchto látek je založena na „cross-coupling“ reakci halogenpurinů s alkenyloorganokovovými činidly<sup>2</sup>. Přesto, že Heckova reakce patří mezi nepostradatelné nástroje při syntéze substituovaných alkenů, nebyla tato reakce doposud úspěšně využita k derivatizaci polohy 2 a 6 purinového jádra.

V naší laboratoři jsme se několikrát pokusili o provedení Heckovy reakce v poloze 6, ale neúspěšně<sup>3</sup>. V nedávné době jsme provedli první Heckovu reakci u 6-jodpurinu **1** za vzniku alkenu **2**. Vedlejší reakcí je reductivní dimerace, která poskytuje symetrický 6,6'-dimer **3**. Vliv experimentálních podmínek a struktury použitého jodpurinu na průběh Heckovy reakce, respektive dimerace bude diskutován nejen v případě 6-jodpurinů **1**, ale také u 2-jod-6-chlorpurinu **4**.



Tato práce vznikla za podpory Centra základního výzkumu Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky LC06070.

### LITERATURA

1. Bräthe A., Gundersen L. L., Rise F., Eriksen A. B., Vollnes A. V., Wang L. N.: *Tetrahedron* 55, 211 (1999).
2. Hocek M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 245.
3. Havelková M., Studenovský M., Dvořák D.: *Collect. Czech. Chem. Comm.* 65, 797 (2000).

## TETROFURANOSE 4-PHOSPHONATES AND RELATED NUCLEOTIDE ANALOGUES: SYNTHESIS AND EVALUATION

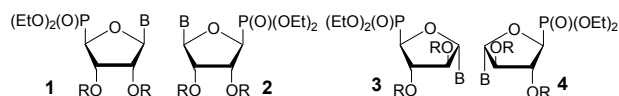
IVANA TOMEČKOVÁ<sup>a,b</sup>, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ<sup>a</sup>, ŠÁRKA KRÁLÍKOVÁ<sup>a</sup> and IVAN ROSENBERG<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of organic chemistry and biochemistry, Flemingovo nám. 2, Prague 166 10, CR, <sup>b</sup>ICT Prague, 166 28 Praha 6 ivan@uochb.cas.cz;

Structurally diverse isopolar phosphonate nucleotide analogues containing a bridging P-C bond represent a pool of potential antimetabolites exhibiting absolute stability against phosphomonoesterase and nucleotidase cleavage. Some of these compounds, known as nucleoside phosphonic acids, have already found clinical use as potent antivirals. Therefore, the search for novel types of these compounds is highly desirable.

Recently we accomplished the synthesis of novel isopolar, non-isosteric adenosine 5'-phosphate analogue **1** containing D-erythrofurano ring<sup>1</sup>. We present here several diastereoisomeric and epimeric adenine tetrafurano-4-ylphosphonates **2-4**. These compounds were prepared *via* standard nucleosidation reaction of the silylated 6-N-benzoyladenine with 1-O-acetyl derivatives of protected L-erythrofurano-(4*S*)-yl-, D-thiofurano-(4*R*)-yl-, and L-thiofurano-(4*S*)-ylphosphonates under tin tetrachloride catalysis. All these starting sugar phosphonates were prepared by multistep syntheses from suitably protected L-arabinose, D-glucose (or D-xylose), and L-xylose, respectively. Transformation of the starting protected sugar derivatives into pentofurano-5-( $\alpha$ -hydroxy)phosphonate derivative and the following oxidative cleavage of these compounds with sodium periodate were key steps of the synthetic pathway.

Novel phosphonate nucleotide analogues are intended to for (i) the construction of chimeric nuclease-stable oligonucleotides isopolar with natural ones, (ii) the synthesis of nucleoside triphosphate analogues as potential polymerase inhibitors, and (iii) the preparation of other nucleotide-containing compounds, *e.g.*, 2',5'-oligoadenylate analogues as possible activators or inhibitors of RNase L.



Support by grant # 203/04/P273 and # 203/05/0827 (Czech Science Foundation) under Research project Z4055905 is gratefully acknowledged.

### REFERENCE

1. Králíková Š., Buděšínský M., Tomečková I., Rosenberg I.: *Tetrahedron* 62, 9742 (2006).

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

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

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

<sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6 kotora@natur.cuni.cz; turpav@uochb.cas.cz

6-Arylpurinové báze a nukleosidy vykazují zajímavé biologické vlastnosti (cytostatická, antibakteriální a antimykobakteriální aktivita). Nedávno jsme ukázali, že [2+2]-cyklotrimerizace 6-alkynylpurinů s dalšími s diyny, katalyzovaná komplexy přechodných kovů (zejména komplexy Ni a Co), je vhodným postupem pro syntézu celé řady substituovaných 6-arylpurinů<sup>1-3</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 (Schéma 1).

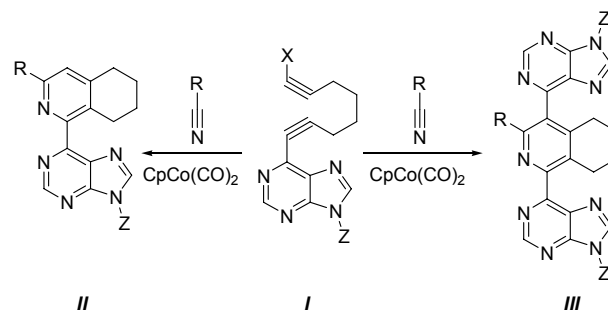


Schéma 1.

Jako modelová reakce byla zvolena cyklotrimerizace různě substituovaných 6-oktadiynylpurinů s nitrily, přičemž za katalyzátor byl vybrán komplex CpCo(CO)<sub>2</sub>. První část naší práce byla zaměřena na nalezení vhodných reakčních podmínek pro úspěšné provedení reakce (způsob aktivace katalyzátoru: zahřívání, ozařování světlem, mikrovlnné záření) za použití stechiometrického množství katalyzátoru, v další části byly porovnávány stechiometrické a katalytické reakce.

Práce byla provedena za podpory grantu MŠMT (1M6138896301).

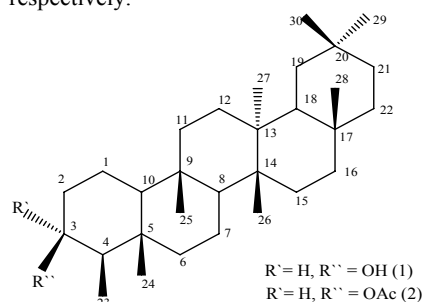
### LITERATURA

1. Turek P., Kotora M., Hocek M., Císařová I.: *Tetrahedron Lett.* 44, 785 (2003).
2. Turek P., Kotora M., Tišlerová I., Hocek M., Votruba I., Císařová I.: *J. Org. Chem.* 69, 9224 (2004).
3. Turek P., Novák P., Pohl R., Hocek M., Kotora M.: *J. Org. Chem.* 71, v tisku (2006).

ISOLATION AND STRUCTURE OF 3 $\beta$ -FRIEDELINOL FROM PEDILANTHUS TITHYMALOIDESPEDRO ABREU<sup>a</sup> and LUCIE VANICKOVA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>REQUIMTE, Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, 2829-516 Caparica, Portugal; <sup>b</sup>Department of Chemistry of Natural Compounds, Faculty of Food and Biochemical Technology, Institute of Chemical Technology Prague, CZ-166-28 Prague pma@dq.fct.unl.pt; vanickol@vscht.cz

*Pedilanthus tithymaloides* (L.) Piot. (Euphorbiaceae) is low tropical American shrub with a reported wide range of healing properties such as emetic, anti-inflammatory, antibiotic, antiseptic, antihemorrhagic, antiviral, and abortive<sup>1-4</sup>. From a 70% tincture of *P. tithymaloides* collected in Cuba<sup>5</sup> we have isolated the triterpenoid 3 $\beta$ -friedelinol **1**, which was characterized by extensive spectroscopic methods, as IR, mono- and bidimensional NMR (HMOC, HMBC, NOESY), and mass spectrometry. The spectral data of **1**, as well as those of its acetylated derivative **2**, were in good agreement with the reported data for 3 $\beta$ -friedelinol<sup>6-11</sup> and 3 $\beta$ -acetoxyfriedelinol<sup>12, 13</sup> respectively.



## REFERENCES

1. Roig J.T.: *Plantas Medicinales e Venenosas de Cuba*, Editorial Científico Tecnico, La Habana (1974).
2. Correa M.P.: *Dicionário das Plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. Vol. I, ed. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro (1984).
3. Céceres A., Menéndez H., Méndez E., Cohobón E., Samayoa B.E., Jáuregui E., Peralta E., Carrilo G.: *J. Ethnopharm.* **48**, 85 (1995).
4. Renne E.P.: *Soc. Sci. Med.* **42**, 483 (1996).
5. Abreu P., Matthew S., González T., Costa D., Segundo M.A., Fernandes E.: *Life Sci.* **78**, 1578 (2006).
6. Salazar G.C.M., Silva G.D.F., Duarte L.P., Filho S.A.V., Lula I.S.: *Magn. Res. Chem.* **38**, 977 (2000).
7. Queiroga C.L., Silva F.G., Dias C.P., Possenti A., Carvalho E.J.: *J. Ethnopharm.* **71**, 465 (2000).
8. Kamperdick C., Adam G., Van H.N., Sung T.V.: *Z. Naturforsch 52c*, 295 (1997).
9. Mahato B.S., Kundu A.P.: *Phytochemistry* **37**, 1517 (1994).
10. Betancor C., Freire R., Gonzalez, A.G., Salazar J.A., Pascard C., Prange T.: *Phytochemistry* **19**, 1989 (1980).

11. Zhi-da M., Mizuno M., Tanaka, T., Iinuma M., Guang-Yi, X., Qing H.: *Phytochemistry* **28**, 553 (1989).
12. Patra A., Chaudhuri S.K., Acharyya A.K.: *Magn. Res. Chem.* **28**, 85 (1990).
13. Anjaneyulu V., Babu J.S., Babu B.H., Rav K., Connolly J.D.: *Phytochemistry* **33**, 647 (1993).

## TRANSDERMÁLNÍ A DERMÁLNÍ PODÁNÍ ADEFOVIRU; VLIV pH A PERMEAČNÍCH AKCELERANTŮ

KATEŘINA VÁVROVÁ, KATEŘINA LORENCOVÁ, JAKUB NOVOTNÝ a ALEXANDR HRABÁLEK

Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika, Farm.F UK, Heyrovského 1203, 50005 Hradec Králové, katerina.vavrova@faf.cuni.cz

Adefovir je antivirotikum ze skupiny acyklických nukleosidfosfonátů. Jeho orální prolečivo adefovir dipivoxil bylo v roce 2002 schváleno pro léčbu hepatitidy B. V současné době jsou studovány způsoby, jak zlepšit farmakokinetiku tohoto léčiva, např. nová prolečiva a lipidické transportéry. Další možností je transdermální podání, které by omezilo kolísání plazmatických hladin, což by umožnilo zvýšit dávku bez rizika nefrotoxicity.

Cílem práce bylo vyvinout metodiku pro *in vitro* studium prostupu adefoviru přes kůži a stanovení jeho koncentrace v kůži a pomocí permeačních akceleračních činidel dosáhnout fluxu adefoviru nejméně 18  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ , což by vedlo k požadovaným plazmatickým koncentracím.

Flux 2% adefoviru přes kůži byl poměrně nízký, 0,1 až 3,5  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  z hydrofilních i hydrofóbních vehikul. K vyšším hodnotám nevedlo ani zvýšení konc. na 5%. Nejvyšší permeabilitní koef. vykazuje zwitterion (pH < 4), s rostoucím pH hodnoty klesají. Azon<sup>®</sup>, NexAct<sup>®</sup> i další běžné permeační akcelery byly neúčinné. Úspěšné byly akcelery připravené na FaF: transkarbam 12 zvýšil flux PMEa až na 10,4 a derivát sarkozinu na 9,3  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ . Nejlepších výsledků jsme dosáhli s derivátem kyseliny 6-dimethylaminohexanové (DDAK), který zvýšil flux PMEa na 26,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ . DDAK také významně zvýšil dermální koncentraci PMEa – z 300 na 1700  $\mu\text{g}/\text{g}$  tkáně. Tento akcelerační činidlo bylo neúčinnější při pH 6 a maximálního účinku bylo dosaženo již při 1% koncentraci.

Tyto výsledky naznačují možnost transdermální aplikace adefoviru i jeho využití k topické léčbě kožních virových infekcí.

Práce byla podpořena Výzkumným centrem Nová antivirotika a antineoplastika (1M0508), Výzkumným záměrem (MSM0021620822), a Grantovou agenturou České republiky (203/04/P042).

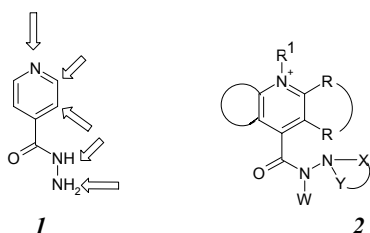
## NOVÉ MODIFIKACE ISONIAZIDOVÝCH PROLÉČIV

**JARMILA VINŠOVÁ, ALEŠ IMRAMOVSKÝ  
a JUANA MONREAL FÉRRIZ**

Farmaceutická fakulta UK, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 00 Hradec Králové  
jarmila.vinsova@faf.cuni.cz.

Isoniazid (hydrazid kyseliny pyridin-4-karboxylové INH), objevený v 50. letech minulého století, patří stále mezi neúčinnější antituberkulotika 1. řady. Působí selektivně a baktericidně na extra- a intracelulární aktivně rostoucí *Mycobacterium tuberculosis*, u neaktivních forem působí bakteriostaticky. Interferuje při syntéze kyseliny mykolové, která je nezbytná pro tvorbu buněčné stěny mykobakterií. Vzhledem k poměrně rychlému vzniku rezistence mykobakterií se však používá v kombinaci s ostatními antituberkulotiky, pouze při profylaxi lze vystačit s monoterapií. Isoniazid je výrazně hepatotoxický a neurotoxický. Je aktivní proti komplexu mykobakterií (*M. tbc*, *M. bovis*, *M. africanum* a *M. microti*) v MIC 0.025-0.05 µg/ml, ve vyšších koncentracích (MIC 500 µg/ml) inhibuje růst dalších mikroorganismů jako jsou oportunistické *Klebsiella*, *Serratia* a *Enterobacter*<sup>1</sup>. Z těchto důvodů je antimykobakteriální farmakofor INH součástí mnoha nově syntetizovaných molekul.

V příspěvku bude prezentován vybraný přehled syntetických obměn INH **1** na základě jejich aktivit, trend současného výzkumu (viz obecná struktura **2**) a naše nové typy antimykobakteriálně aktivních derivátů založených na tomto farmakoforu.



Autoři děkují za finanční podporu grantu IGA MZ 1A/8238-3, GAUK 285/2006/B-CH/FaF a MSM 0021620822.

## LITERATURA

1. Cocco M.T., Congiu C., Onnis V., Pusceddu M.C., Schivo M.L., De Logu A.: Eur. J. Med. Chem. 34, 1071 (1999).

ETHYLACE FENOLŮ PŮSOBENÍM  
DIETHYLKARBONÁTU

**MICHAL POKORNÝ a TOMÁŠ WEIDLICH**

Ústav ochrany životního prostředí, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice TP, 532 10 Doubravice 41

tomas.weidlich@upce.cz

Aryl-ethylethery jsou užitečnými meziproducty pro přípravu barviv, kosmetických přípravků a léčiv<sup>1</sup>. Obvyklý postup výroby je založen na reakci odpovídajících fenolů s diethylsulfátem<sup>2</sup> nebo ethylhalogenidy<sup>3</sup>. Tato alkylační činidla jsou toxická, ethylhalogenidy se jedná o nízkovroucí a v přírodě špatně odbouratelné sloučeniny. Ethylace lze provádět i ethanolem, ale tato reakce je katalyzována silnými kyselinami<sup>4</sup>. Používají se také ethylestery sulfonových kyselin<sup>5</sup>, jejich nevýhodou je však tvorba ekvimolárního množství solí sulfonových kyselin. Použití dialkylkarbonátů se zdá být vhodnou alternativou, tyto sloučeniny se snadno odbourávají na alkoholy a oxid uhličitý, tyto látky jsou obvykle netoxické, dialkylkarbonáty jsou snadno dostupné a levné sloučeniny. Většina publikovaných prací studovala reakce fenolů s dimethylkarbonátem<sup>6-16</sup>. Dialkylkarbonáty jsou méně reaktivní než estery silných kyselin nebo alkyhalogenidů, proto alkylace vyžaduje teplotu obvykle nad bodem varu dialkylkarbonátu. Jsou popsány methylace dimethylkarbonátem v autoklávu a s použitím katalyzátorů, jako jsou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>8</sup>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>9</sup> terciální aminy<sup>10</sup> nebo fosfiny<sup>11</sup> a pentaalkylguanidiny<sup>12</sup>. Za normálního tlaku lze methylaci s dimethylkarbonátem provádět za katalýzy K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-crown ether<sup>7</sup>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Bu<sub>4</sub>NBr<sup>13</sup> nebo DBU<sup>14</sup>. Shen a spol. publikovali methylaci dimethylkarbonátem za normálního tlaku v iontových kapalinách<sup>15</sup>. Jinou možností je použít pro alkylation nesymetrické dialkylkarbonáty, které mají vysoký bod varu, ale jsou hůř dostupné a drahé<sup>16</sup>, reakci pak lze provádět v DMF i za normálního tlaku. Při reakci ethyl-methylkarbonátu<sup>16</sup> byl poměr vznikajících produktů 9 : 1 methyletheru vůči ethyletheru. Důvodem jsou pravděpodobně sterické zábrany. Ouk a spol. publikovali dva příklady ethylace (fenolu a *p*-kresolu), konverze ethylace však nedosahovala 100%. Dle našich informací nebyly dosud jiné ethylace fenolů působením diethylkarbonátu publikovány.

Vyvinuli jsme metodu pro ethylaci fenolů působením diethylkarbonátu v prostředí *N,N*-dimethylacetamidu s použitím ethanolátu sodného jako báze. Reakce probíhá za normálního tlaku při teplotě 120°C za průběžného oddestilování vznikajícího ethanolu, úplná konverze je dosaženo po asi 48 hodinách reakce, viz. schéma 1.

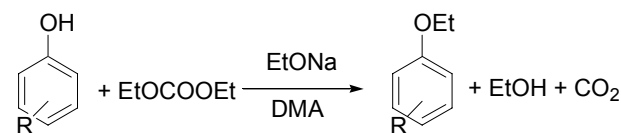


Schéma 1.

Ethoxyaromáty lze snadno izolovat po vakuovém oddestilování použitých rozpouštědel naředěním vodou extrakcí methyletherem (dimethoxymethanem). Ověřili jsme, že toto extrakční činidlo má řadu výhod. Methylether má podobný bod varu jako dichlormethan, má nižší hustotu než voda, nižší hořlavost než diethylether, navíc s alkalickými vodnými roztoky netvoří emulze. Použitý *N,N*-dimethylacetamid i nezreagovaný diethylkarbonát lze bez problémů regenerovat a

znovu použít, ethanol oddestilovaný během reakce obsahuje i diethylkarbonát, lze jej rafinovat frakční destilací.

*Tato práce byla uskutečněna s finanční podporou MŠMT České republiky (VZ 0021627502)*

## LITERATURA

1. a) Tampke H.; Loth L.: DE 827102 (1952); Chem. Abstr. 50, 10552 (1956). b) Opdyke D.L.J.: Food Cosmetics Toxicol. 1980, 681.
2. Carpenter, M. S.; Easter, W. M.; Wood, T. F.: J. Org. Chem. 1951, 586.
3. Mosi, R.; Zhang, G.; Wan, P.: J. Org. Chem. 1995, 411.
4. Wiberg, K.B.; Saegebarth, K.A.: J. Org. Chem. 1960, 832.
5. Drahowzal, F.; Klamann, D.: Monatsh. Chem. 1951, 588.
6. a) Talawar, M.B.; Jyothi, T. M.; Raja, T.; Rao, B. S.; Sawant, P. D.: Green Chem., 2000, 266.
7. Fu, Y.; Baba, T.; Ono, Y.: Appl. Cat. A. 1998, 419.
8. Ouk, S.; Thiébaud, S.; Borredon, E.; Le Gars, P.: Green Chem. 2002, 431.
9. Lee, Y.; Isao, S.: Synlett 1998, 1063.
10. Thompson, R. B. EP 104598 (1984); Chem. Abstr. 101, 151578 (1984).
11. Merger, F.; Towae, F.; Schroff, L.: DE 2729031 Chem. Abstr. 92, 6229 (1972).
12. Barcelo, G.; Grenouillat, D.; Senet, J.-P.; Sennyey, G.: Tetrahedron 1990, 1839.
13. Ouk, S.; Thiébaud, S.; Borredon, E.; Le Gars, P.; Lecomte, L.: Tetrahedron Lett. 2002, 2661.
14. Shieh, W.-Ch.; Dell, S.; Repic, O.: Org. Lett. 2001, 4279.
15. Shen, Z.L.; Jiang, X.Z.; Mo, W.M.; Hu, B.X.; Sun, N.: Green Chem. 2005, 97.
16. Perosa, A.; Selva, M.; Tundo, P.; Zordan, F.: Synlett. 2000, 272.

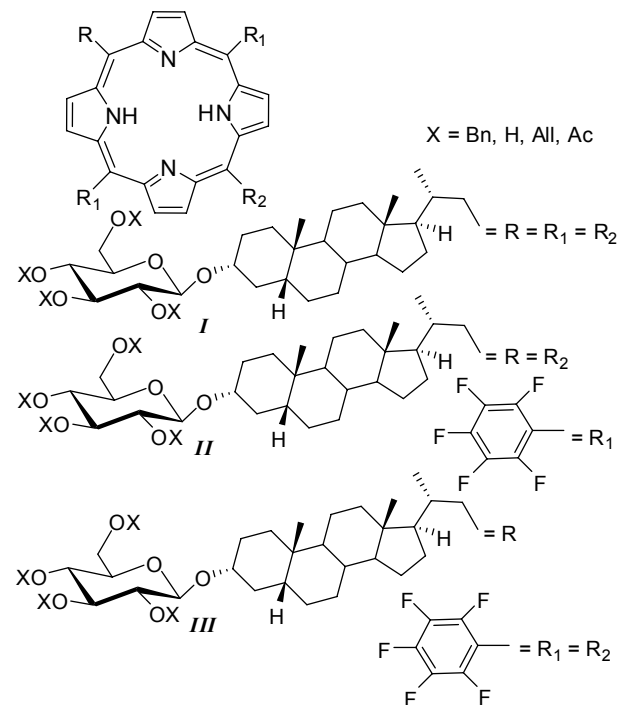
### PŘÍPRAVA STEROIDNÍCH DERIVÁTŮ PORFYRINU PRO STUDIUM JEJICH VLASTNOSTÍ V POLÁRNÍM PROSTŘEDÍ

**KAREL ZELENKA<sup>a</sup>, TOMÁŠ TRNKA<sup>a</sup>**  
a **PAVEL DRAŠAR<sup>b,c</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6; <sup>c</sup>Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6  
zeli1@post.cz

Cílem práce byla příprava meso-substituovaných steroidních derivátů porfyriu. V poslední době byly připraveny zajímavé porfyryny, nesoucí steroidní části. Tyto molekuly byly využity například v elektrochemii<sup>1</sup>, pro molekulové rozpoznávání sacharidů<sup>2</sup> a biologicky významných aniontů<sup>3,4</sup>. V tomto příspěvku chtěli autoři demonstrovat možnosti kombinace již známých receptorů se sacharidy, které

mohou sloužit jako „polární kotvy“ a modifikátory rozpustnosti. Dříve vypracovaná metoda<sup>5</sup> byla dále rozvinuta a rozšířena, využity různé chránící skupiny sacharidové části pro optimalizaci jejího odchránění. Byly připraveny deriváty třech typů: A<sub>4</sub>(I), A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>(II), A<sub>3</sub>B(III). Veškeré podrobnosti o jejich přípravě budou předmětem tohoto sdělení. V současné době jsou předmětem studií jejich samoskladné vlastnosti, dále pak také elektrochemické, membránové, biologické a spektrální.



*Práce byla podpořena projekty GA ČR 203/06/0006 a MŠMT MSM6046137305, 1P04OCD31.001 a 2B06024 (SUPRAFYT).*

## LITERATURA

1. Dukh M., Černý I., Pouzar V., Král V., Berek J., Drašar P., in: *US-CZ Workshop on Electrochemical Sensors*, Abstract Book p. 5, Czech Chemical Society, Prague, 2001.
2. Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 3458 (2003).
3. Dukh M., Černý I., Urbanský M., Pouzar V., Král V., Drašar P.: *Czech Pat.* 290491, *Czech Pat. Appl.* 3098 (1999).
4. Kolehmainen E., Koivukorpi J., Sievänen E., Král V.: *Supramolecular Chemistry* 17, 437 (2005).
5. Zelenka K., Trnka T., Tišlerová I., Král V., Dukh M., Drašar P.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 69, 1149 (2004).

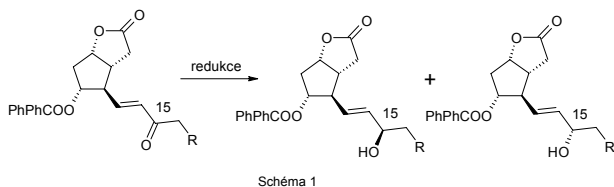


## STUDIUM STEREOSELEKTIVNÍCH REDUKCÍ VYUŽÍVANÝCH PŘI SYNTÉZE PROSTANOIDŮ

**JIRÍ ŽUREK, EVA HOLEČKOVÁ,  
VÁCLAV KOZMÍK, JIRÍ SVOBODA  
a IVAN STIBOR**

*<sup>a</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-  
technologická, 166 28 Praha 6  
Vaclav.Kozmik@vscht.cz*

V rámci inovace výroby prostanoidů byly v rámci spolupráce Ústavu organické chemie VŠCHT Praha s firmou Nerapharm Neratovice prověřovány některé syntetické stupně stávající výroby a studovány nové netradiční syntézy účinných substancí. V průmyslovém měřítku představuje dělení směsí podobných látek závažný problém (jedná se většinou o sloupcovou chromatografii na silikagelu), který přináší značné komplikace a ekonomické náklady. Ve stávajícím postupu výroby je pak zcela zřejmé, že nejdůležitější úkol, který je třeba vyřešit, je redukce C-15 oxo skupiny ve skeletu prostanoidů (Schéma 1), protože dělení vzniklých diastereoizomerů se provádí sloupcovou chromatografií a také zpětná oxidace nežádoucího stereoizomeru přináší dodatečné náklady.



Naším úkolem bylo v první řadě prověřit stávající a známé metody redukce těchto intermediátů včetně příprav vhodných katalyzátorů. Ve druhé části tohoto projektu pak využít jiná, v prostanoidové chemii dosud nepoužitá redukční činidla a postupy. V příspěvku budou na konkrétních derivátech diskutovány výsledky jednotlivých postupů a vytyčeny optimální možné postupy redukce jednotlivých preparátů.

*Autoři děkují Ministerstvu průmyslu a obchodu FT-TA2/083 za finanční podporu.*

## Seznam autorů

Abreu Pedro	1044	Hrdina Radim	1012
Ananchenko Gennady S.	1032, 1033	Hrubý M.	1012
Arlt V.M.	1038	Hybelbauerová Simona	1013
Babič M.	1012	Imramovský Aleš	1006, 1013, 1045
Babuněk Mario	1036	Janicová Andrea	1014
Báča Jiří	1026	Janková Štěpánka	1014
Beran Antonín	1001	Jelínek Ivan	1002
Böhmer Volker	1026	Jeništová Klára	1022
Bříza Tomáš	1001, 1016, 1017	Jindřich Jindřich	1001, 1003, 1010, 1015, 1035, 1038
Buděšinský Miloš	1021, 1023, 1043	Jirman J.	1008
Budka Jan	1032	Jiroš Pavel	1021
Buchta Vladimír	1027	Juklová Jarmila	1011
Cahová Hana	1022	Jun Daniel	1016, 1018, 1029
Cibulka Radek	1008, 1027, 1040	Jurček Ondřej	1015
Císařová Ivana	1026, 1028	Kaminský Jakub	1035
Cvačka Josef	1021	Kaplánek Robert	1001, 1016, 1017
Čejka Jan	1009	Karasová Jana	1016
Čermák Jan	1039	Káš Martin	1024
Černovská Kateřina	1040	Kaustová Jarmila	1004, 1010, 1028
Černý Ivan	1002	Keder Roman	1017
Číhalová Sylva	1002	Kejík Zdeněk	1001, 1016, 1017
Čižmárik Jozef	1004	Kindl Jiří	1021
Dian Juraj	1002	Klečka Martin	1017
Diviš Martin	1003	Klimešová Věra	1010
Dolenský Bohumil	1001, 1009, 1016, 1017	Kohout Michal	1039
Doležal Martin	1004, 1029	Koiš Pavol	1014, 1019
Doležal Rafael	1004	Kolečkář Vít	1018
Dračinský Martin	1019	Korotvička Aleš	1018
Drašar Lukáš	1005	Košata Bedřich	1040
Drašar Pavel	1002, 1015, 1030, 1031, 1041, 1046	Kóšiová Ivana	1019
Dvořák Dalimil	1017, 1023, 1042	Kotora Martin	1002, 1009, 1012, 1014, 1018, 1030, 1043
Dvořáková Marcela	1005	Kovačková Soňa	1019
Férriz Juana Monreal	1006, 1013, 1045	Kovářová Anna	1020
Frei E.	1038	Kozempel J.	1012
Glogarová Milada	1009, 1020, 1039	Kozmík Václav	1009, 1020, 1039, 1040, 1047
Grüner Bohumír	1026	Krafková Edita	1021
Habartová Věra	1006	Král Vladimír	1001, 1009, 1016, 1017, 1041
Hajduch Jan	1031	Králíková Šárka	1043
Hájíček Josef	1007	Králová Jarmila	1017
Hámpl František	1008	Krásný Libor	1019
Hanus Robert	1021	Kraus Tomáš	1021, 1023
Havlík Martin	1001, 1009, 1016, 1017	Kroupa Jan	1032
Hejmánková L.	1008	Kroutil Jiří	1022
Henke Adam	1009	Krouželka Jan	1022
Herrmann Pavel	1009	Křováček Martin	1023
Herzigová Petra	1010	Kubicová Lenka	1027, 1033, 1036, 1037
Hezký Petr	1010	Kuča Kamil	1016, 1018, 1028
Híml Michal	1032	Kučka J.	1012
Hlaváčková Martina	1011	Kumprecht Lukáš	1021, 1023
Hocek Michal	1002	Kundrát Ondřej	1024
Hodačová Jana	1011	Kurfürst Milan	1009, 1040
Holan Martin	1037	Kusák Michal	1010
Holečková Eva	1047	Kvasnica M.	1024
Hovorka Oldřich	1021	Kvičala Jaroslav	1025, 1031, 1036, 1037
Hrabálek Alexandr	1044	Kvičalová Magdalena	1026
Hrabínová Martina	1016	Kysilka Ondřej	1036

Lapčík Oldřich	1026	Stibor Ivan	1024, 1032, 1033, 1047
Lebeda O.	1012	Stiborová Marie	1038
Ledvína Miroslav	1005	Stodůlka Petr	1018
Lhoták Pavel	1024, 1026	Storch Jan	1039
Linhart Igor	1022, 1032	Svoboda Jiří	1009, 1020, 1039, 1040, 1047
Lorencová Kateřina	1044	Svoboda M.	1024
Ludwig Miroslav	1041	Svobodová Eva	1008, 1040
Macková H.	1012	Šaman David	1028
Macháček Miloš	1027	Šarek J.	1024
Machara Aleš	1040	Šenauerová Sylva	1041
Malík Ivan	1004	Šigut Kryštof	1037
Marková Lenka	1027	Šimák Ondřej	1041
Martásek Pavel	1001, 1016, 1017, 1041	Šrajcer Jiří	1035
Matyk Josef	1028	Štěpnička Petr	1042
Mézlová Marie	1040	Štěrbová Lucie	1030, 1031
Míšek Jiří	1028	Teplý Filip	1028
Moravcová Jitka	1011, 1015	Tichý Miloš	1028
Musílek Kamil	1029	Tišerová Hana	1019
Nečas David	1018, 1030	Tišlerová I.	1024
Novák Jan	1032	Tobrmán Tomáš	1017, 1042
Novák Petr	1002	Tomanová Jana	1031
Nováková Zdena	1030, 1031	Tomečková Ivana	1043
Novotná Vladimíra	1009, 1020, 1039	Trnka Tomáš	1046
Novotný Jakub	1044	Turek Pavel	1043
Palát Karel	1010	Udachin Konstantin A.	1033
Paleta Oldřich	1031	Ulbrich K.	1012
Pařík Patrik	1041	Valenta Štěpán	1035
Paterová Jana	1036	Valík Martin	1009
Philipsb D.H.	1038	Valterová Irena	1021
Plešek Jaromír	1026	Vaněk Tomáš	1005
Pluskal Martin	1032	Vanickova Lucie	1004
Pohl Radek	1019	Vávrová Kateřina	1044
Pojarová Michaela	1032, 1033	Ventura Karel	1036
Pokorný Michal	1045	Veselý Jan	1038
Popelová Alena	1011	Vinšová Jarmila	1006, 1013, 1045
Pouzar Vladimír	1002	Waisser Karel	1004, 1028
Pravda Martin	1027, 1033, 1036	Weidlich Tomáš	1045
Proks Vladimír	1034	Wimmer Zdeněk	1015
Příbylová Marie	1005	Závada Jiří	1021, 1023
Pšondrová Šárka	1006	Zelenka Karel	1046
Pytela Oldřich	1034	Zelinka Karel	1041
Raich Ivan	1035	Žurek Jiří	1020
Rejman Dominik	1019		
Ripmeester John A.	1032, 1033		
Rosenberg Ivan	1043		
Rypáček František	1043		
Řezanka Michal	1035		
Scotcher Jenna	1008		
Sedlák M.	1008		
Sedlák Miloš	1033, 1036, 1037		
Selucký Pavel	1026		
Schindler Martin	1036		
Schmeiser H.H.	1038		
Skála Pavel	1037		
Skalický Martin	1025, 1036, 1037		
Smrček Jakub	1038		
Smrček Stanislav	1006		
Stará Irena G.	1028		
Starý Ivo	1028		