

Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



# Sborník abstraktů

## Konference Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii

*44. Konference*

*27. - 29. listopadu 2009*

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.

☪

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

☪

## **Slovo úvodem**

*Liblická konference t.č. v Nymburce, přezdívaná podle podobně cestujícího setkání „LibKon“ se stala již takovou tradicí, že to, co má v české (a začíná to platit i o slovenské) chemii kolem organické, bioorganické a farmaceutické oblasti, smysl se tam prostě musí objevit.*

*Konference má řadu tradic a zvyklostí, jakou je cena za nejlepší poster, Červinkova cena pro nejlepší přednášku atd. Je načase pozvednout stavidla soutěživosti účastníků a vyhlásit cenu o nejhorší zasláný abstrakt. Nejhorší ne stran „vzrušivosti“ jeho chemie, jak se dnes rádo hodnotí, byť mám pocit, že vzrušení obvykle vyhledávám jinde, ale stran hrůz, které si autor dovolí zaslat po formální stránce, bez ohledu na požadavky redakce sborníku: „Vždyť oni si to redaktori rádi sami dopiši a upraví!“ Možná ano, možná ne. Od příštího roku nejhorší abstrakty nejen že mohou skutečně pozbyti práva na otištění, ale jejich autoři budou veřejně oznámeni a bude jim udělena „Cena za maximálně odbylý abstrakt“. Snad si teprve potom uvědomí, že lidská práce, a to nejenom ta jejich vlastní, má určitou cenu, zastydí se, a jak by napsal Jára (da) Cimrman: „uříznou si kšandu a se svěřenými kalhotami opustí sál“. Stejná soutěž proběhla zkušebně již letos, byť předem nevyhlášena.*

*Přeji všem autorům mnoho úspěchů na poli dodržování stanovených pravidel, i když vím, že dodržet je ze sta procent jde jenom náhodou. Avšak, jak říká klasik: „Naší snahou nejlepší bud' čin“.*

*Pavel Drašar*

## SYNTEZA STAVEBNÍCH JEDNOTEK PRO TVORBU SAMOSKLADNÝCH STRUKTUR

**TEREZA BEDNAŘÍKOVÁ, JINDŘICH JINDŘICH**

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

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy skládající se z  $\alpha(1\rightarrow4)$  spojených D-glukopyranosových jednotek. CD mají široké uplatnění v průmyslu. Důvodem je především jejich schopnost tvořit supramolekulární komplexy s dalšími sloučeninami<sup>1</sup> a také jejich snadná dostupnost.

Práce je zaměřena na přípravu sady multimerů  $\beta$ -CD a adamantanu jako stavebních jednotek pro přípravu samoskladných supramolekulárních struktur. Adamantan tvoří s  $\beta$ -CD silný inkluzní komplex<sup>2</sup>. Byla syntetizována sada multimerů  $\beta$ -CD obsahujících dvě nebo tři  $\beta$ -CD jednotky připojené k  $C_3$ -symetrickému jádru a sada multimerů hosta obsahujících jednu, dvě nebo tři jednotky adamantanu připojené k  $C_3$ -symetrickému jádru. Jako  $C_3$ -symetrické jádro byla použita benzen-1,3,5-trikarboxylová kyselina (schéma).

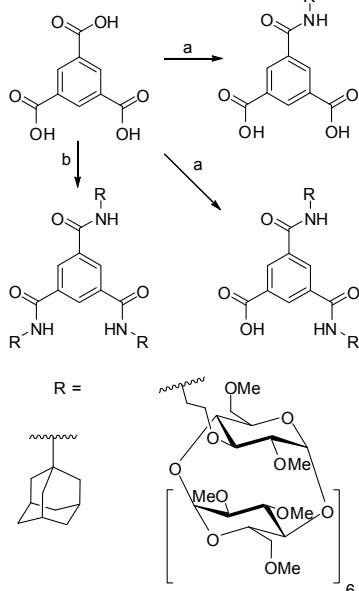


Schéma: (a) ECF, NMM, 1-adamantylamin nebo per-*O*-methyl-3<sup>1</sup>-*O*-aminoethyl- $\beta$ -CD; THF (b) 1. SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2. 1-adamantylamin nebo per-*O*-methyl-3<sup>1</sup>-*O*-aminoethyl- $\beta$ -CD, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

*Tento projekt je podporován MSM 0021620857.*

### LITERATURA

1. Szejtli J.: Chem. Rev. 98, 1743 (1998).
2. Cromwell W. C., Bystrom K., Eftink M. R.: J. Phys. Chem. 89, 326 (1985).

## NUKLEOFILNÍ FLUOROALKYLACE POMOCÍ FOSFONÁTŮ

**PETR BEIER\*, ANASTASIA V. ALEXandroVA, PRABHAKAR CHERKUPALLY**

*Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha beier@uochb.cas.cz*

Selektivně fluorované sloučeniny hrají významnou roli při přípravě moderních biologicky aktivních molekul a materiálů. Vyvinuli jsme nové metodologie pro zavedení trifluoromethyl, difluoromethyl, difluoromethylen a fluoromethylových funkčních skupin do molekuly pomocí nukleofilní fluorometylace fosfonáty (Schéma 1).

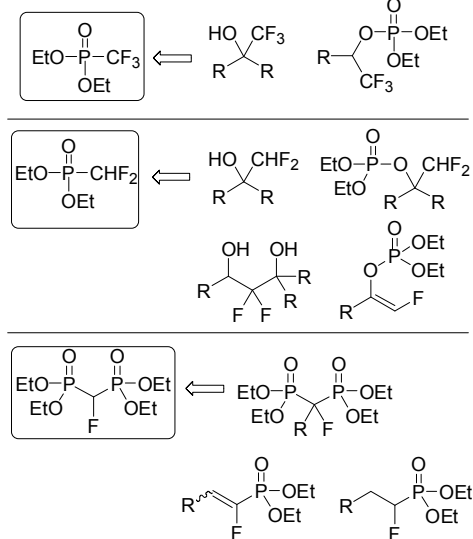


Schéma 1.

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

### LITERATURA

1. Beier P., Alexandrova A. V., Zibinsky M., Prakash G. K. S.: Tetrahedron 64, 10977 (2008).
2. Alexandrova A. V., Beier P.: J. Fluorine Chem. 130, 493 (2009).
3. Beier P., Pohl R., Alexandrova A. V.: Synthesis 2009, 957.

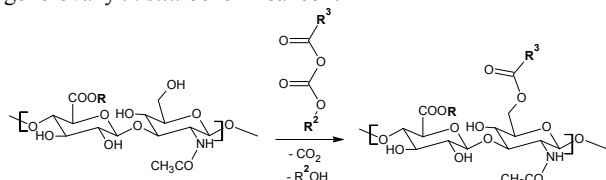
## ACYLACE KYSELINY HYALURONOVÉ POMOCÍ *O*-ACYL-*O'*-ALKYL KARBONÁTŮ

**RADOVAN BUFFA\*, LUCIE POSPÍŠILOVÁ, EVA PŘÍKOPOVÁ, VLADIMÍR VELEBNÝ**

*CPN spol. s r.o., 561 02 Dolní Dobrouč 401 buffa@contriopro.cz*

Kyselina hyaluronová je významným polysacharidem tvořeným z opakujících se jednotek  $\beta$ -(1,3)-D-glukuronové kyseliny a  $\beta$ -(1,4)-*N*-acetyl-D-glukosaminu. Vyznačuje se velkou molekulovou hmotností  $5 \cdot 10^4$  až  $5 \cdot 10^6$  g.mol<sup>-1</sup>, která závisí na způsobu izolace a výchozím materiálu. Je nezbytnou součástí pojivových tkání, synoviální tekutiny kloubů, hraje významnou roli v řadě biologických procesů.

Tato práce popisuje originální způsob acylace kyseliny hyaluronové pomocí acylalkylkarbonátů (Schéma I). Protože byly původně považovány za nestabilní sloučeniny, byly generovány *in situ* během reakce<sup>1</sup>.



R = H, Na  
 R<sup>2</sup> = Et, iPr, tBu, sBu, Ph  
 R<sup>3</sup> = Me-CH<sub>2</sub>(OH)-, PhCH<sub>2</sub>-, Ar-, Alkyl-...

Schéma I

V této práci se nejvyšších výtěžků (nad 40 % mol/mol) dosáhlo použitím dvojnásobného nadbytku směšného anhydridu a dvojnásobného nadbytku acylačního katalyzátoru DMAP (*N,N*-dimethylaminopyridín) v DMSO<sup>2</sup>. Samotná reakce pravděpodobně probíhá přes acylovaný komplex s DMAP, nebo přes symetrický anhydrid. Z výsledků také vyplývá, že je možné uskutečnit acylaci HA se směsnými anhydridy i bez přítomnosti toxického DMAP, výtěžky jsou ale maximálně do deseti procent. Hlavním problémem při použití směsných anhydridů se ukázala být jejich tendence rozpadu na ester a oxid uhličitý, a také schopnost uvolňovat po reakci s přítomnými nukleofily do reakční směsi konkurenční alkohol.

Identifikace derivátů byla uskutečněna pomocí spektroskopických metod IR, NMR a chromatografické metody GPC. Rozhodující informací o navázání substituentu na hyaluronan přinesly dvojdimenzionální NMR metody HSQC, DOSY, HH COSY. V případě bifunkčních acylačních činidel byl pomocí metody SEC-MALLS pozorován výrazný nárůst molekulové hmotnosti polysacharidu (síťování).

## LITERATURA

1. Lalezari I.: Method of synthesizing polyesters. US patent 5,498,708, 12 March, 1996.
2. Buffa R., Velebný V., Pospíšilová L., Příkopová E., Pravda M., Nikodým P., Palek L.: Způsob modifikace kyseliny hyaluronové pomocí acylalkylkarbamátů. CZ PV2009-168, 17 March 2009.

## SYNTÉZA NOVÝCH CHIRÁLNÍCH KLEČÍ

**JIŘÍ HLINKA<sup>a</sup>, KRISTÝNA BÜRGLOVÁ<sup>b</sup>, JANA HODAČOVÁ<sup>b</sup>, TOMÁŠ KRAUS<sup>a</sup>, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>Ústav organické chemie VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6  
 kraus@uochb.cas.cz

K přípravě makrocyclických Schiffových bází jsou obvykle využívány cyklokondenzační reakce diaminů s dikarbonylovými sloučeninami. V předchozích letech jsme připravili řadu trojúhelníkových [3+3] makrocyclů na bázi *trans*-1,2-diaminocyklohexanu a rigidního dialdehydu, jejichž vznik není potřeba podporovat přítomností templátu. Tyto makrocycly se vyznačují plošným uspořádáním<sup>1,2</sup>.

Cílem této práce bylo rozšířit původně ploché trojúhelníkové makrocycly do třetí dimenze použitím tetraaldehydu (**1**) namísto analogického dialdehydu. U takto nově vzniklého klecovitého makrocyclu dojde ke značnému zvětšení objemu kavity, kterou lze následně využít pro komplexaci, pro chirální molekulové rozpoznávání či v katalýze.

Pomocí Suzukiho cross-couplingu byl připraven tetraaldehyd (**1**), který v cyklokondenzační reakci s enantiomerně čistým *trans*-1,2-diaminocyklohexanem poskytl makrocyclickou [3+6] Schiffovu bázi (**2**). Experimenty prokázaly, že při vhodné koncentraci tetraaldehydu (**1**) vzniká přednostně požadovaný [3+6] makrocyclus (**2**) mající klecovou strukturu. Tak jako všechny makrocyclické Schiffovy báze lze i tento nový makrocyclus redukovat na polyamin.

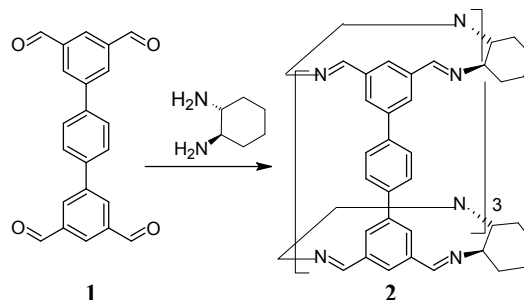


Schéma 1

## LITERATURA

1. Gawronski J., Kolbon H., Kwit M., Katrusiak A.: J. Org. Chem. 65, 5768 (2000).
2. Chadim M., Buděšínský M., Hodačová J., Junk P. C.: Tetrahedron: Asymmetry 12, 127 (2001).

## SEKUNDÁRNÍ METABOLITY ROSTLIN ŘÁDU PAPAVERALES, JEJICH IZOLACE, IDENTIFIKACE A BIOLOGICKÁ AKTIVITA

**LUCIE CAHLÍKOVÁ<sup>a</sup>, KATEŘINA MACÁKOVÁ<sup>a</sup>, JITKA VYTLAČILOVÁ<sup>a</sup>, JAKUB CHLEBEK<sup>a</sup>**

**LUBOMÍR OPLETAL<sup>a</sup>, MILAN KURFÜRST<sup>b</sup>, LUDĚK JAHODÁŘ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, FarmF, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, <sup>b</sup>Ústav chemických procesů AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6 Cahlikova@faf.cuni.cz

V současné době mají přírodní léčiva nezastupitelné místo v medicíně. Moderní výzkum nových léčiv se po určité době opět vrací k rostlinnému materiálu, který je v dnešní době ekonomicky výhodnější a mnohdy levnějším zdrojem biologicky aktivních látek. Velká pozornost je v současnosti věnována rostlinám tradiční čínské medicíny, která využívá asi 5000 léčivých rostlin, u nás nepříliš známých nebo terapeuticky nevyužívaných. Do popředí se také dostávají rostliny dříve považované za okrasné (*E. californica*).

Hlavními sekundárními metabolity rostlin řádu *Papaverales* jsou isochinolinové alkaloidy představující velkou skupinu farmakologicky aktivních látek přírodního původu.

Ze 4 rostlin: *Escholtzia californica*, *Chelidonium majus*, *Corydalis cava* a *Corydalis yanhusuo* byly připraveny sumární ethanolové extrakty, z nich byly získány čisté alkaloidní koncentráty (slabě, středně a silně bazické alkaloidy, jodidy kvartérních bazí ze slabě kyselého prostředí a jodidy kvartérních bazí ze slabě alkalického prostředí).

Jednotlivé frakce byly zpracovány běžnými chromatografickými metodami. Doposud se podařilo izolovat 30 isochinolinových alkaloidů, z nichž některé byly z přírodního materiálu získány vůbec poprvé. Veškeré alkaloidy izolované v dostatečném množství byly podrobeny biologickým testům zahrnujícím inhibiční aktivitu vůči cholinesterasám, antioxidační a antiprotozoální aktivitu.

Cholinesterasová inhibiční aktivita byla měřena *in vitro*. Byla použita lidská erythrocytární AChE a sérová BuChE. Aktivita byla měřena spektrofotometricky za použití standardní Ellmanovy metody.

Antioxidační aktivita byla testována *in vitro* DPPH testem. Metoda je založena na reakci stabilního 2,2'-difenyl-1-pikrylhydrazil radikál (DPPH) se vzorkem.

Pro stanovení antiprotozoální aktivity byla použita spektrofotometrická metoda využívající redukci MTT barviva (3-[4,5-dimethyl-thiazol-2-yl]-2,5-diphenyl-tetrazolium bromid) na fialově zbarvený formazan.

Byly stanoveny hodnoty IC<sub>50</sub> a EC<sub>50</sub>. Ty byly porovnány s hodnotami IC<sub>50</sub> a EC<sub>50</sub> referenčních látek, nebo látek používaných v terapii (galanthamin, huperzin A, rivastigmin).

Tato práce vznikla za finanční podpory grantu GA UK 122309.

**LITERATURA**

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

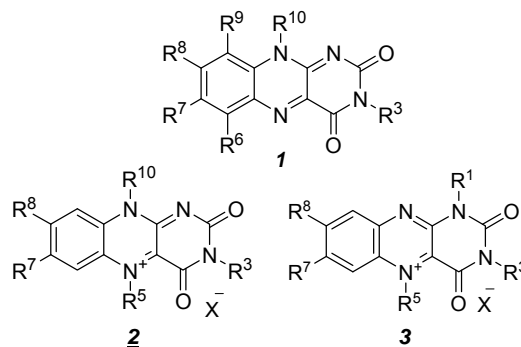
**FLAVINY – PERSPEKTIVNÍ KATALYZÁTORY OXIDACÍ A REDUKCÍ****RADEK CIBULKA**

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

Flaviny **1** jsou biologicky aktivní látky, které se vyskytují jako kofaktory v řadě enzymů zabezpečujících redoxní procesy<sup>1,2</sup> (např. v oxidasách, monooxygenasách a dehydrogenasách). V uvedených enzimech vystupují flaviny jako univerzální oxidační nebo redukční činidla. V posledních desetiletích byla připravena celá řada umělých systémů, jejichž cílem je jednak modelování činnosti flavoenzymů a jednak aplikace flavinů jako katalyzátorů redoxních reakcí v organické syntéze<sup>3</sup>. Tyto umělé katalytické systémy vesměs využívají flaviniové soli **2** nebo **3**.

Příkladem reakcí katalyzovaných flaviniovými solemi jsou oxidace sulfidů na sulfoxidy, terciárních aminů na *N*-oxidy a cyklických ketonů na laktony peroxidem vodíku nebo kyslíkem<sup>3</sup>. Z redukce lze uvést transformaci alkenů na alkyany diimidem generovaným z hydrazinu účinkem solí **2** (cit.<sup>4</sup>). Všechny reakce v přítomnosti flaviniových derivátů probíhají chemoselektivně, za mírných podmínek a bez přítomnosti kovu. Použití chirálních flavinových katalyzátorů umožňuje stereoselektivní provedení reakcí. Jedná se tedy o perspektivní organokatalytické systémy šetrné k životnímu prostředí.

Přednáška bude zaměřena na souvislosti ve fungování flavinů v biologických a umělých systémech. Na příkladech bude uvedeno možné využití flavinů v praktických aplikacích. Pozornost bude rovněž věnována přínosu našeho pracoviště v oblasti oxidací katalyzovaných flaviniovými deriváty.



Autor děkuje Grantové agentuře České republiky (projekt č. 203/07/1246) a Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy (projekt č. LC06070) za finanční podporu.

**LITERATURA**

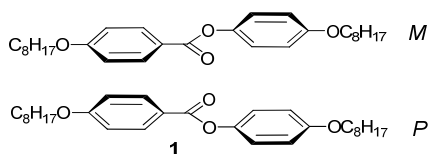
1. *Chemistry and Biochemistry of Flavoenzymes* (Müller F., ed.). CRC, Boca Raton 1991.
2. Massey V.: Biochem. Soc. Trans. 28, 283 (2000).
3. Galalcha F. G.: Chem. Rev. 107, 3338 (2007).
4. Imada Y., Iida H., Naota T.: J. Am. Chem. Soc. 127, 14544 (2005).

## NOVÉ KAPALNÉ KRYSTALY NA BÁZI SUBSTITUOVANÝCH FENYLESTERŮ BIFENYL-4-KARBOXYLOVÝCH KYSELIN

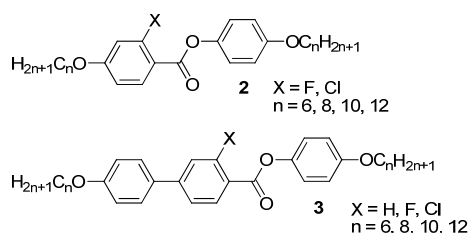
MARTIN CIGL<sup>a</sup>, FRANTIŠEK HAMPL<sup>a</sup>,  
JIRÍ SVOBODA<sup>a</sup>, VLADIMÍRA NOVOTNÁ<sup>b</sup>,  
MILADA GLOGAROVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup> VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup> Fyzikální  
ústav AV ČR, v. v. i., Na Slovance 2, 182 21 Praha 8  
Martin.Cigl@vscht.cz

Studium chování mesogenů s laterální substitucí jádra by mohlo přinést odpověď na diskutovanou<sup>1-3</sup> a dosud nezodpovězenou otázku, zda skutečně může achirální mesogen 4-(oktyloxy)fenyl-4-(oktyloxy)benzoát (**1**) vytvářet ve smektické C fázi chirální domény tvořené konformery *P* a *M*.



V předchozí studii<sup>4</sup> jsme syntetizovali sérii mesogenů **2** s laterální substitucí halogenem v *ortho*-poloze jádra benzoové kyseliny, u kterých jsme předpokládali zvýšení bariéry rotace okolo esterové funkce v porovnání s matečnou strukturou **1**. Tyto látky však pro X = Cl netvořily SmC fáze. Proto jsme se rozhodli syntetizovat mesogeny **3**, jejichž jádro je tvořeno fenyl-bifenyl-4-karboxylátem. Očekávali jsme, že prodloužení jádra mesogenu o další benzenovou jednotku by mohlo zvýšit stabilitu SmC fází i v případě substituce chlorem.



Studium mesomorfního chování připravených látek bylo provedeno pomocí optické polarizační mikroskopie a DSC. Výsledky potvrdily předpoklad, že estery **3** tvoří stabilní SmC fáze i v případě laterální substituce chlorem. Studium možnosti vzniku chirálních domén v mesofázích bude předmětem dalšího studia.

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 202/09/0047.

### LITERATURA

1. Kajitani T., Masu H., Kohmoto S., Yamamoto M., Yamaguchi K., Kishikawa K.: *J. Am. Chem. Soc.* 127, 1124 (2005).

2. Choi S. W., Fukuda K., Nakahara S., Kishikawa K., Takanashi Y., Ishikawa K., Watanabe J., Takezoe H.: *Chem. Lett.* 35, 896 (2006).
3. Walba D. M., Korblova E., Huang C. C., Shao R., Nakata M., Clark N. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 128, 5318 (2006).
4. Šámal M., Hampl F., Svoboda J., Novotná M., Glogarová M.: *Chem. Listy* 102, 1034 (2008).

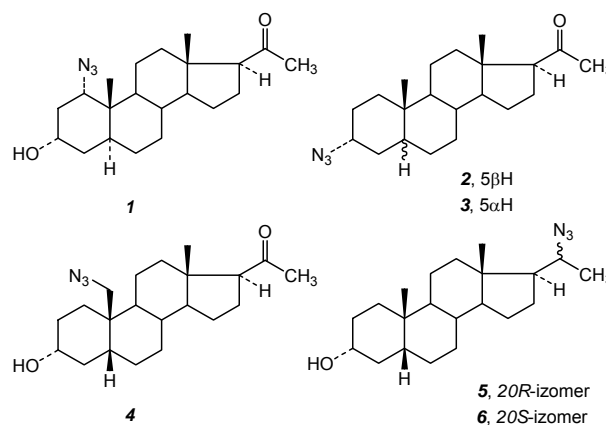
## AZIDODERIVÁTY NEUROAKTIVNÍCH STEROIDŮ

IVAN ČERNÝ, LUKÁŠ VIDRNA, VLADIMÍR POUZAR,  
HANA CHODOUNSKÁ

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

Azidoderiváty steroidů bývají často užívány jako syntetické meziproducty pro přípravu odpovídajících aminoderivátů<sup>1</sup>. Jejich další využití by mohlo být odvozeno z fotochemického chování azidoskupiny, zejména z její schopnosti poskytnout po ozáření světlem vhodné vlnové délky velmi reaktivní nitrén<sup>2</sup>, schopný reagovat s aminokyselinovými zbytky v molekule bílkoviny. Cílem naší studie je připravit řadu azidoderivátů neuroaktivních steroidů a zjistit jejich vhodnost pro fotoafinitní značení receptorů neurosteroidů.

Jako modelové skelety byly vybrány allopregnanolon a pregnanolon a byly připraveny vybrané azidoderiváty v polohách 1, 3, 19 a 20. 1 $\alpha$ -Azidoallopregnanolon **1** byl připraven adicí azoimidu na odpovídající 1-en-3-on a selektivní redukcí 3-ketoskupiny K-Selektridem<sup>3</sup>. 3 $\alpha$ -Azidopregnanolon **2** byl připraven nukleofilní substitucí příslušného 3 $\beta$ -tosylátu azidem a 3 $\alpha$ -azidoallopregnanolon **3** Mitsunobuovou reakcí<sup>4</sup> 3 $\beta$ -hydroxyderivátu s azoimidem. 19-Azidopregnanolon **4** vznikl nukleofilní substitucí mesylátu azidem a obdobnou reakcí (20*R*)- a (20*S*)-20-tosylátů byly připraveny oba isomery 20-azidoderivátu **5** mimikujícího pregnanolon.



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR projekt LC 06077 a grantu GA ČR 203/08/1498 v rámci výzkumného projektu AV ČR Z4 055 0506.

## LITERATURA

1. Černý I., Buděšinský M., Pouzar V., Drašar P.: Steroids 74, 88 (2009).
2. Lwowski W.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1980, 491.
3. Göndös G., Orr J. C.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1982, 1239.
4. Mitsunobu O.: Synthesis 1981, 1.

**REGIOSELEKTÍVNA PRIAMA C-H ARYLÁCIA  
1,3-DIMETHYLURACILU**
**MIROSLAVA ČERŇOVÁ a MICHAL HOCEK\***
*ÚOCHB AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
cernova@uochb.cas.cz*

Pyrimidinové bázy a nukleozidy nesúce aryllovú skupinu v polohe 5 alebo 6 tvoria skupinu zlúčenín so širokou škálou biologických aktivít. 5- a 6- aryluracily môžu byť pripravené heterocyklizáciou alebo cross-coupling reakciami halogenovaného uracilu s arylboronovými kyselinami, arylstanánmi alebo reakciou metalovaného uracilu s aryl halogenidmi. Priama C-H arylácia uracilu s arylhalogenidmi predstavuje zaujímavú alternatívu klasických cross-coupling reakcií, pričom sa vyhne použitiu organokovových zlúčenín. Nedávno bola v našej skupine vyvinutá metodika Pd-katalyzovanej priamej C-H arylácie purínov a purínových nukleozidov do polohy 8 v prítomnosti CuI a bázy<sup>1</sup>. Aby sme mohli rozšíriť použitie tohto typu reakcií u pyrimidinových báz a nukleozidov, študovali sme priamu C-H aryláciu 1,3-dimethyluracilu ako modelovej zlúčeniny. Bola vypracovaná regioselektívna priama C-H arylácia do polohy C-5 alebo C-6 1,3-dimethyluracilu s rôznymi arylhalogenidmi za špecifických podmienok. Táto všeobecná metóda bola použitá v regioselektívnej syntéze 5- a 6-substituovaných 1,3-dimethyluracilov.

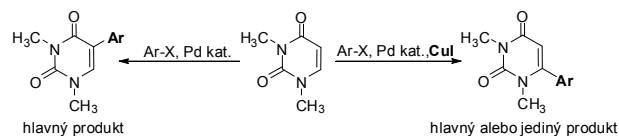


Schéma 1. C-H arylácia 1,3-dimethyluracilu

Tato práca je súčasťou výskumného projektu Z4 055 0506 podporovaná Centrom pre chemickú genetiku (LC06077) a Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA).

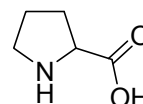
## LITERATURA

1. (a) Čerňa I., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: Org. Lett., 8, 5389 (2006). (b) Čerňa I., Pohl R., Hocek M.: Chem. Commun., 4729 (2007). (c) Čerňa I., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: J. Org. Chem, 73, 9048 (2008).
2. Čerňová M., Pohl R., Hocek M.: Eur. J. Org. Chem. 22, 3698 (2009).

**ENANTIOSELEKTIVNÍ ORGANOKATALYTICKÁ  
SYNTÉZA  $\beta$ -AMINOKARBONYLOVÝCH SLOUČENIN  
OBSAHUJÍCÍCH  $\alpha$ -ALKYLIDENOVOU SKUPINU**
**SYLVA ČÍHALOVÁ, MAREK REMEŠ, JAN VESELÝ**
*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta  
Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2  
scihalova@centrum.cz*

Příprava enantiomerně čistých látek, stejně jako vývoj syntetických metod vedoucích k jejich získání, je předmětem současného chemického výzkumu. Obecným cílem je efektivně a ekonomicky vybudovat komplexní molekulární skelet ze snadno dostupných výchozích látek.

S ohledem na odbornou literaturu se naše skupina zaměřila na využití organokatalytického konceptu na přípravu  $\beta$ -aminosloučenin obsahujících  $\alpha$ -alkylidenovou skupinu, což jsou látky patřící mezi vhodné stavební prekurzory pro syntézu biologicky aktivních látek<sup>1</sup>. Za využití katalýzy sekundárním aminem (D-prolin) byla v mírných reakčních podmínkách (DABCO/KF, CHCl<sub>3</sub>, 25 °C) připravena řada enantiomerně čistých  $\beta$ -aminokarbonylových sloučenin, obsahujících  $\alpha$ -alkylidenovou skupinu, reakcí  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů s *N*-Boc- a *N*-Cbz sulfony jako prekurzory příslušných iminů.



Obrázek 1. D-Prolin.

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

## LITERATURA

1. (a) Shi M., Xu Y.-M.: Angew. Chem. Int. Ed. 41, 4507 (2002). (b) Basaviah D., Rao A. J., Satyanarayana T.: Chem. Rev. 103, 811 (2003).

**MODULÁRNÍ SYNTÉZA *N*-HETEROAROMATIC-  
KÝCH MONOKATIONŮ POMOCÍ [2+2+2]  
CYKLOADICE S PLYNNÝM ACETYLENEM**
**MARTINA ČÍŽKOVÁ<sup>a,b</sup>, IVANA CÍSAŘOVÁ<sup>b</sup>,  
DAVID ŠAMAN<sup>a</sup>, FILIP TEPLÝ<sup>a\*</sup>**
*<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AVČR, v.v.i.,  
Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>Přírodovědecká fakulta  
UK, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2  
cizkova@uochb.cas.cz, teploty@uochb.cas.cz*

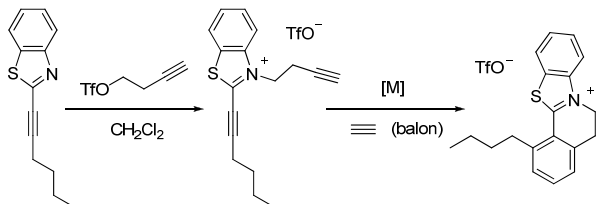
*N*-heteroaromatické kationty zaujímají důležité místo mezi heterocyklickými sloučeninami. Mnoho látek z této strukturální skupiny vykazuje významné protirakovinné účinky<sup>1</sup>,



jsou známé také jejich antibakteriální a herbicidní vlastnosti<sup>2</sup>. V neposlední řadě se jedná o důležitou skupinu fluoroforů<sup>3</sup>.

Cílem této práce bylo otevřít novou cestu k *N*-hetero-aromatickým kationtům odvozených od pyridinia, chinolinia, thiazolia, benzothiazolia, imidazolia a pyrimidinia. Syntéza zahrnuje Pd-katalyzovanou Sonogashirovu reakci<sup>4</sup>, *N*-alkylaci a [2+2+2] cykloadici<sup>5</sup>. Klíčovým konstrukčním krokem je cyklizace kationických diynů s plynným acetylenem. U připravených diynů a cyklických monokationtů byla studována fluorescence.

Navržený přístup představuje krátkou a flexibilní cestu k polycyklickým monokationickým strukturám.



Tato práce byla financována z grantů UOCHB Z4 055 0506 a GAČR 203/09/1614.

#### LITERATURA

- Martinez R., Chacon-Garcia L.: *Curr. Med. Chem.* 12, 127 (2005).
- Monk P. M. S., v knize: *The Viologens*. John Wiley, Chichester 1998.
- Lakowicz J. R., v knize: *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Kluwer Academic Plenum Publishers, New York 1999.
- Kel'in A. V., Sromek A. W., Gevorgyan V.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 2074 (2001).
- Adriaenssens L., Severa L., Šálová T., Císařová I., Pohl R., Šaman D., Rocha S. V., Finney N. S., Pospíšil L., Slaviček P., Teplý F.: *Chem. Eur. J.* 15, 1072 (2009).

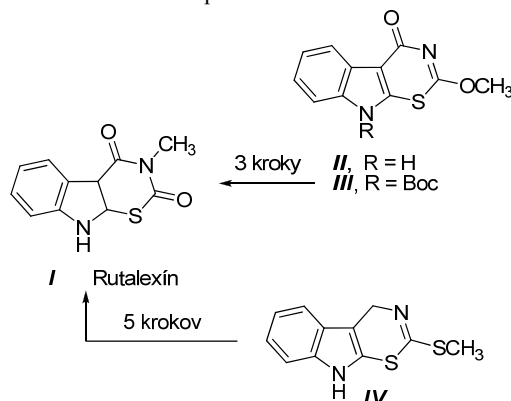
#### SYNTEZA INDOLOVÉHO FYTOALEXINU RUTALEXINU

ZUZANA ČURILLOVÁ<sup>a</sup>, MARIANA BUDOVSKÁ<sup>a</sup>, PETER KUTSCHY<sup>a</sup>, MARTINA PILÁTOVÁ<sup>b</sup>, JÁN MOJŽIS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Univerzita P. J. Šafárika, PrF, Ústav chemických vied, Moyzesova 11, Košice, 040 01; <sup>b</sup>Univerzita P. J. Šafárika, LF, Ústav farmakológie, Tr. SNP 1, Košice, 040 66, Slovensko zuzana.curillova@upjs.sk

Rutalexín **I** je jeden z ôsmich indolových fytoalexínov, izolovaných z kapusty repkovej kvakovej (*Brassica napus* L. ssp. *rapifera*) po abiotickej elicitácii UV svetlom alebo po infikovaní patogénnou hubou *Rhizoctonia solani*<sup>1</sup>. Prvý krát bol získaný z UV ožiarenej hlúzy kalerábu (*B. oleracea* var. *gongylodes*), ale bola mu priradená nesprávna štruktúra **II** a názov cyklobrasinón<sup>2</sup>. Pôvodná syntéza rutalexínu z 1-Boc-2-chlórindol-3-karbaldehydu<sup>1</sup>, s celkovou výťažnosťou 24 %,

využíva v jednom z piatich krokov toxický fosgén. V príspevku budú prezentované dve alternatívne syntézy. Vychádzajúc z 1-Boc-cyklobrasinónu **III**<sup>3</sup>, bol rutalexín **I** získaný v troch krokoch a biomimetickou syntézou z indolového fytoalexínu cyklobrasinínu **IV** v piatich krokoch bez použitia toxických činidiel v celkovej výťažnosti 64 a 33 %. U syntetizovaných produktov bola testovaná protinádorová aktivita.



Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0514-06.

#### LITERATÚRA

- Pedras M. S., Montaut S., Suchý M.: *J. Org. Chem.* 69, 4471 (2004).
- Gross D., Porzel A., Schmidt J.: *Z. Naturforsch., C. Biosci.* 49, 281 (1994).
- Kutschy P., Suchý M., Andreani A., Dzurilla M., Kováčik V., Alföldi J., Rossi M., Granátová M.: *Tetrahedron* 58, 9029 (2002).

#### FOTOOXIDACE SULFIDŮ V PŘÍTOMNOSTI TETRA-O-ACETYRIBOFLAVINU

##### JITKA DAŘOVÁ, RADEK CIBULKA

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

Flaviny představují fotoaktivní látky, které se účinkem viditelného světla snadno excitují<sup>1</sup>. Díky tomu jsou potenciálně využitelné jako senzibilizátory redoxních reakcí. V naší laboratoři byla objevena schopnost derivátů flavinů senzibilizovat selektivně oxidaci sulfidů na sulfoxidy (schéma 1). Vlastním oxidačním činidlem při této reakci je kyslík.

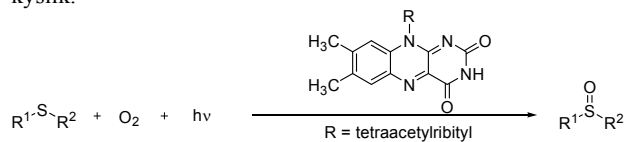


Schéma 1. Fotooxidace sulfidů na sulfoxidy

Z hlediska terminálního oxidačního činidla a podmínek reakce tedy můžeme tuto metodu oxidace zařadit mezi metody šetrné k životnímu prostředí.

Bylo popsáno několik jiných fotosenzibilizátorů, které oxidaci sulfidů umožňují<sup>2</sup> (např. 9,10-dikyanoantracen a *N*-methylchinolinium-tetrafluoroborát). Problémem dosud publikovaných fotooxidací byl však vznik sulfonů jako vedlejších produktů.

V práci jsme se zaměřili na optimalizaci podmínek a studium průběhu fotooxidací sulfidů senzibilizovaných tetra-*O*-acetylriboflavinem. Pozornost byla věnována zejména hledání vhodného rozpouštědla, zjištění fotostability použitého senzibilizátoru a změření kvantových výtěžků. Fotooxidaci jsme provedli také v semipreparativním měřítku.

*Autoři děkují za finanční podporu Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy (grant č. LC06070).*

#### LITERATURA

1. Silva E., Edwards A., Ed.: *Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences* (Volume 6), Flavins Photochemistry and Photobiology, RSC Publishing, Cambridge 2006.
2. Baciocchi E., Del Giacco T., Elisei F., Gerini M. F., Guerra M., Lapi A., Liberali P.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 164444 (2003).
3. Fernández I., Khair N.: *Chem. Rev.* 103, 3651 (2003).

### VÝVOJ SYNTÉZY VYBRANÝCH FARMACEUTICKÝCH SUBSTANCÍ ASISTOVANÉ MIKROVLNAMI

**MARTIN DOLEŽAL, DIANA KEŠETOVICHOVÁ, JAN ZITKO**

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

Mikrovlnami asistovaná syntéza rozšiřuje spektrum úloh zařazených do praktických cvičení povinného předmětu Farmaceutická chemie a povinně volitelného předmětu Technologie syntetických léčiv. Praktická cvičení z farmaceutické chemie jsou součástí výuky ve 3. ročníku pregraduálního studia farmacie a předmět Technologie syntetických léčiv je navštěvován studenty 3. ročníku s hlubším zájmem o farmaceutickou chemii.

V rámci projektu byly vypracovány návody pro nové úlohy do praktických cvičení z Farmaceutické chemie a Technologie syntetických léčiv. Použit byl mikrovlnný systém s fokusovaným polem Discover s autosamplerem Explorer 24 Synthesis System (CEM Corp., NC, USA). Výsledky syntézy provedených pomocí mikrovln byly pečlivě monitorovány a na závěr porovnávány s výsledky standardní syntézy. Na tuto syntetickou část navázala preparativní flash chromatografie, jejímž úkolem byla izolace čistého produktu. Pro chromatografické dělení byl využit přístroj CombiFlash® Rf (Teledyne Isco, Inc. Lincoln, Nebraska, USA).

Studenti mají příležitost seznámit se v rámci praktických cvičení s moderními přístupy k organické syntéze, k nimž patří i mikrovlnami asistovaná syntéza. V navazující úloze si vyzkouší preparativní chromatografii jako jednu ze základních a dnes rutinně používaných čistících operací<sup>1,2</sup>.

*Projekt byl finančně podpořen Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy FRVŠ 770/2009.*

#### LITERATURA

1. Zimčík P., Kučerová M., Doležal M., Miletín M., Opletalová V.: *Farmaceutická chemie – Návody do praktických cvičení*. 1. vyd., Karolinum Praha, 2009.
2. Mavandadi F.; Lindström P.: *Curr. Top. Med. Chem.* 4, 773 (2004).

### SYNTÉZA A VYUŽITÍ CHIRÁLNĚ SUBSTITUOVANÝCH 1,10-FENANTHROLINOVÝCH KOMPLEXŮ

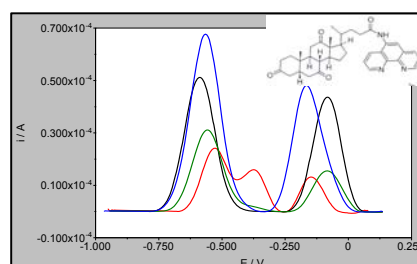
**ZDENA NOVÁKOVÁ<sup>a</sup>, JIŘÍ BAREK<sup>b</sup>, MIROSLAV FOJTA<sup>c</sup>, OLDŘICH LAPČÍK<sup>a</sup> a PAVEL DRAŠAR<sup>a</sup>**

*<sup>a</sup>VŠCHT Praha, 166 20 Praha 6; <sup>b</sup>PřF UK Praha 128 40 Praha 4; <sup>c</sup>BFÚ, AV ČR vvi, 612 65 Brno  
Pavel.Drasar@vscht.cz*

Bidentátní ligandy, schopné interagovat s kovy přes dva donorové atomy, jsou velmi užitečné sloučeniny, které mohou přenášet vodík<sup>1</sup>, katalyzovat přenos kovů při asymetrických reakcích<sup>2</sup>, generovat funkcionální materiály se širokým spektrem použití<sup>3</sup> a poskytovat analyt (chromofor, funkciofor) pro spektrální, elektroforetické a/či elektrochemické metody<sup>4</sup>. Specificky pak mohou fungovat i jako komplexy OsO<sub>4</sub> s 1,10-fenanthrolinovými deriváty (Os,L)<sup>5,6</sup> či jako hapteny<sup>7</sup>.

Specifickým problémem je využití dobře organizované, stereochemicky a topologicky rigidní chirální modifikace bidentátních ligandů, jenž umožní v rámci jejich superskladebných mechanismů nejen jejich zapojení využívající zmíněné strukturální motivy bidentátního jádra ale též motivy chiralita a funkcionality modifikující části<sup>8</sup>.

1,10-Fenanthroliny s různými steroidními substituenty na skeletu byly syntetizovány a následně zkoumány stran analyzovatelnosti po interakci s DNA či peptidy (Os,L) ale též elektrochemickými a imunochemickými metodami.



Obr. 1. *Ex situ* square-wave voltammetrická měření

Prvé výsledky této studie ukázaly slibná nová zjištění. Na grafu na Obr. 1 vidíme příklad *ex situ* square-wave voltammetrických měření 40-meru oligonukleotidu (ODN) obsahujícího 20 thyminových nukleotidů a dekapetidu (pept) obsahujícího tři tryptofany po reakci s OsO<sub>4</sub> a 2,2-bipyridinem či s novým ligandem Zn-65, který je na vložném obrázku: černá (u cca 6 V, druhá nejvyšší), ODN-Os,bipy; modrá (nejvyšší), peptOs,bipy; zelená (třetí nejvyšší s naznačeným třetím maximem), ODN-Os,Zn-65; červená (nejnižší, se třemi maximy), pept-Zn-65.

Podporováno projekty MSM6046137305 LC06035, 2B06024 a NATO CBP.EAP.CLG.982972.

#### LITERATURA

- Besora M., Lledos A., Maseras F.: Chem. Soc. Rev. 38, 957 (2009).
- Ding K.L., Han Z.B., Wang Z.: Chem. Asian. J. 4, 32 (2009).
- Porta B., Khamsi J., Noveron J.C.: Curr. Org. Chem. 12, 1298 (2008).
- Vrabel M., Horakova P., Pivonkova H., Kalachova L., Cernocka H., Cahova H., Pohl R., Sebest P., Havran L., Hocek M., Fojta M.: Chem. Eur. J. 15, 1144 (2009).
- Fojta M., Kostecka P., Trefulka M., Havran L., Palecek E.: Anal. Chem. 79, 1022 (2007).
- Fojta M., Billova S., Havran L., Pivonkova H., Cernocka H., Horakova P., Palecek E.: Anal. Chem. 80, 4598 (2008).
- Palecek E., Kizek R., Havran L., Billova S., Fojta M.: Anal. Chim. Acta 469, 73 (2002).
- Dukh M., Šaman D., Kroulik J., Černý I., Pouzar V., Král V., Drašar P.: Tetrahedron 59, 4069 (2003).

#### VYUŽITÍ HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIE A KVANTOVĚ CHEMICKÝCH VÝPOČTŮ PŘI URČOVÁNÍ VLASTNOSTÍ BIPYRIDIN-*N,N'*-DIOXIDŮ

LUCIE DUCHÁČKOVÁ<sup>a</sup>, JANA ROITHOVÁ<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK, Hlavova 8, 128 40 Praha 2; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10, Praha 6 roithova@natur.cuni.cz; duchacko@natur.cuni.cz

Bipyridin-*N,N'*-dioxidy jsou organokatalyzátory, které slouží v enantioselektivní katalýze jako chirální Lewisovské báze.<sup>1,2</sup> Mají schopnost koordinovat se k elektrofilním centřům a diskriminovat při koordinaci jednoho z enantiomerů chirální elektrofilní molekuly. Využívají se například u allylaci aldehydů, kde aktivují allyl(trichlor)silany.

Cílem práce bylo určení protonové afinity a studium komplexačních vlastností bipyridin-*N,N'*-dioxidů. Hlavní experimentální metodou byla hmotnostní spektrometrie, jejíž výsledky byly doplněny kvantově chemickými výpočty pomocí metody DFT.

Protonová afinita bipyridin-*N,N'*-dioxidů získaná Cooksovou kinetickou metodou<sup>3</sup> je větší než 1000 kJ/mol.

Látky s tak vysokou protonovou afinitou se označují jako tzv. superbáze a jsou to vůbec jedny z nejvíce bazických látek, které známe. Dosažené výsledky byly ověřeny kvantově chemickými výpočty (Schéma 1). Dále byly studovány komplexační vlastnosti bipyridin-*N,N'*-dioxidů vzhledem k iontům např. Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>. Celá studie povede k detailnímu pochopení mechanismu komplexace bipyridin-*N,N'*-dioxidů.

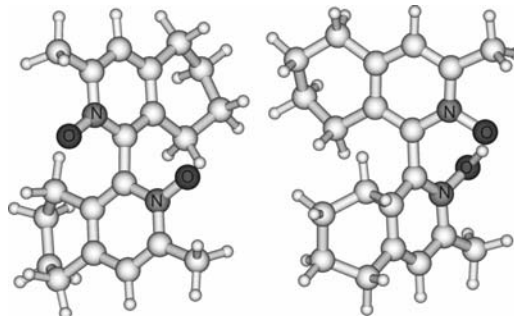


Schéma 1. Geometrie bis(3-methyltetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidu a jeho protonované formy získané pomocí metody B3LYP/6-311+G(2d,p)

Projekt byl financován Grantovou agenturou Univerzity Karlovy v Praze (grant č. 259029).

#### LITERATURA

- Hrdina M., Boyd T., Valterová I., Hodačová J., Kotora M.: Synlett. 20, 3141 (2008).
- Hrdina M., Opekar F., Roithová J., Kotora M.: Chem. Commun. 17, 2314 (2009).
- Cooks R. G., Patrick J. S., Kotiaho T., McLukey S. A.: Mass Spectrom. Rev. 13, 287 (1994).

#### ISOTHIURONIOVÉ SOLI S OMEZENOU FLEXIBILITOU JAKO VHODNÉ STAVEBNÍ BLOKY SUPRAMOLEKULÁRNÍCH STRUKTUR

VÁCLAV EIGNER a ROMAN HOLAKOVSKÝ

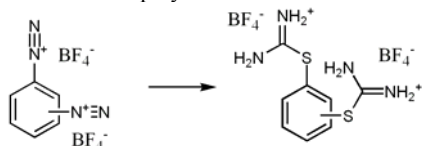
Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6 eignervaclav@seznam.cz; holakovr@vscht.cz

Isothiuroniové soli jsou již poměrně dlouhou dobu známé. V organické syntéze se používají spíše okrajově, hlavně pro tvorbu thiolů, nově ale nabývají významu v medicíně, kde se využívá skutečnosti, že se jejich účinky velice podobají amidinům. V poslední době jsou však tyto sloučeniny zkoumány hlavně pro své schopnosti komplexace rozličných aniontů, ať už anorganických nebo organických kyselin v polárním prostředí. Struktura takto vzniklých asociátů zůstává dosud do velké míry neprozkoumána.

Příprava alifatických isothiuroniových solí je velice jednoduchá, jedná se o prostou Sn2 substituci. Nízká rigidita alifatického řetězce je nevýhodná pro případnou tvorbu přesně

definovaných supramolekulární struktur. První možností omezení pohyblivosti molekuly je využití isothiuroniových solí benzylového typu. Jako výchozí látky pro tyto sloučeniny byly použity *ortho*, *meta* a *para* bisbrommethylbenzeny<sup>1</sup>.

Ještě lépe prostorově definované aromatické isothiuroniové soli jsou problematické z hlediska jejich přípravy. Syntéza vyžaduje tvorbu diazoniových solí, které se za pokojové teploty velice rychle rozkládají<sup>2</sup>. Následná výměna za isothiuroniovou skupinu je již dostatečně selektivní reakcí s dobrým výtěžkem<sup>3</sup>. Pro přípravu supramolekulárních struktur ve formě lineárních řetězců je nutné připravit aromáty nesoucí dvě isothiuroniové skupiny.



Problém dvojnásobné diazotace benzenu, která je velmi obtížná, se podařilo úspěšně vyřešit. Získané soli byly převedeny na isothiuroniové soli.

Všechny výše uvedené soli byly dále zkoumány z hlediska jejich interakce s anionty pomocí rentgenostrukturní analýzy, která je velice vhodným nástrojem pro zkoumání ne vazebných interakcí v pevné fázi.

Autoři děkují za finanční podporu výzkumnému záměru MSM 6046137301 MŠMT ČR.

#### LITERATURA

1. Tal D. M., Karlish S. J. D.: *Tetrahedron*. 51, 3823 (1995).
2. Bergman E. D., Berkovic S., Ikan R.: *J. Am. Chem. Soc.* 78, 6037 (1956).
3. Šimůnek P.: *Metody přípravy thiofenolů*. Pardubice, Univerzita Pardubice, 1997.

### PERFLUORALKYLACE POMOCÍ CROSS-METATHEZE ALKENŮ A JEJÍ VYUŽITÍ V SYNTÉZE BIOLOGICKY AKTIVNÍCH SLOUČENIN

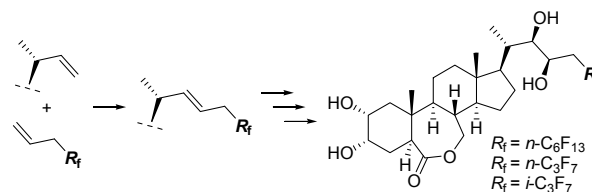
**BARBARA EIGNEROVÁ<sup>a,b</sup>, MARTIN DRAČÍNSKÝ<sup>b</sup>, MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

<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 kotora@natur.cuni.cz

Sloučeniny s jednou či více molekulami fluoru vykazují zajímavé biologické aktivity a našly široké uplatnění především ve farmaceutickém průmyslu<sup>1</sup>. Cílem projektu bylo vypracovat flexibilní metodiku, která by umožnila zavedení perfluoralkylového řetězce do různých strukturálních typů molekul<sup>2</sup> a její následné uplatnění v syntéze konkrétních biologicky aktivních sloučenin<sup>3</sup>.

Naše práce je založena na cross-metathezi snadno dostupných 3-(perfluoralkyl)propenů s terminálními alkeny

katalyzované komplexy ruthenia. Tato metodika byla použita v přípravě fluorovaných brassinosteroidů,<sup>3</sup> estradiolů, karboranů a isoprostanů. Reakce probíhala za mírných podmínek převážně s dobrými výtěžky.



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

#### LITERATURA

1. Isanbor C., O'Hagan D.: *J. Fluorine Chem.* 127, 303 (2006).
2. Eignerová B., Dračínský M., Kotora M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 4493.
3. Eignerová B., Slavíková B., Buděšínský M., Dračínský M., Klepetářová B., Šťastná E., Kotora M.: *J. Med. Chem.*, in press.

### SYNTÉZA NOVÝCH TTF-CALIXARENOVÝCH KONJUGÁTŮ

**KAROLÍNA FLÍDROVÁ<sup>a</sup>, LUBOMÍR POSPÍŠIL<sup>b</sup>, PAVEL LHOTÁK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Ústav fyzikální chemie Jaroslava Heyrovského AV ČR, Dolejškova 2155/3, 182 00 Praha 8-Libeň flidrovk@vscht.cz

Tetrathiafulvalen (TTF) je významný elektrondonor, který pro své zajímavé elektrochemické chování našel široké uplatnění nejen v supramolekulární chemii. Navzdory tomu byla oblast TTF-calixarenových konjugátů dosud poněkud opomíjena.

TTF-calixarenové konjugáty mohou být obecně rozděleny na dvě skupiny, podle funkce TTF v molekule. TTF může sloužit buď jako spektroskopický marker nebo jako aktivní místo pro komplexaci. Ve své práci se zabývám oběma druhy TTF-calixarenových konjugátů.

Prvním typem připravovaných derivátů jsou amidy a močovinné deriváty pro komplexaci anionů, kde tetrathiafulvalenová část molekuly plní funkci markeru pro UV/Vis spektroskopii a cyklickou voltametrii<sup>1</sup>. Syntéza těchto látek je analogická přípravě jiných močovinných a amidických derivátů, které byly v naší laboratoři připraveny dříve a umožňuje sledování a porovnání jejich komplexačního chování a dimerizaci méně běžnými analytickými metodami.

Druhou částí práce je příprava TTF-calixarenových konjugátů, kde TTF jednotka funguje jako aktivní místo. Elektrondonorní vlastnosti TTF předurčují pro komplexaci

elektronově deficitních systémů, jako je například fullerén C<sub>60</sub>. Kromě běžných derivátů TTF se pro tyto účely používají i TTF s rozšířeným  $\pi$ -systémem jejichž základem může být například anthrachinonový skelet<sup>2</sup>. Takové deriváty pak svým tvarem připomínají tzv. molekulární pinzety.

Oblast TTF-calixarenových konjugátů nabízí možnost syntézy potenciálně velmi zajímavých receptorů a bylo by zajímavé se jí i dále do budoucna věnovat.

*Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203/07/0691.*

#### LITERATURA

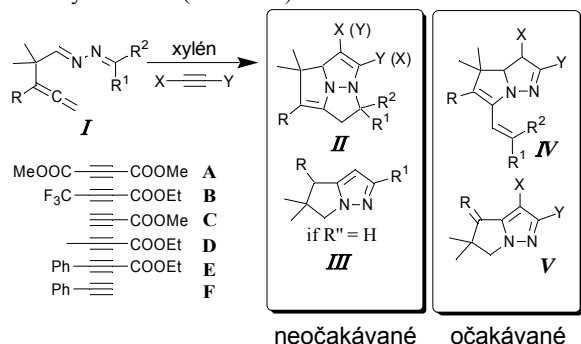
1. Lyskawa J., Sallé M., Balandier J-Y., Le Derf F., Levillain E., Allain M., Viel P., Palacin S.: Chem. Commun. 21, 2233 (2006).
2. Pérez E.M., Sánchez L., Fernández G., Martín N.: J. Am. Chem. Soc. 128, 7172 (2006).

### CYKLOADIČNÉ REAKCIE NESYMETRICKÝCH ALLENYL ALDOKETAZÍNŮV S VYBRANÝMI ALKÝNYMI

**JURAJ GALETA, STANISLAV MAN, MILAN POTÁČEK\***

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

Už niekoľko rokov sa na našom pracovisku zaoberáme problematikou criss-cross cykloadičných reakcií<sup>1-4</sup>. Predložená práca je ďalším príspevkom, kde sme sledovali vplyv substitúcie na alkýnoch na výsledky termicky iniciovanej kombinovanej intra-intermolekulárnej criss-cross cykloadície s allenyl azínmi **I** (Schéma 1).



Sledovali sme reaktivitu šiestich alkýnov s mnohými rôzne substituovanými allenyl azínmi **I**, pričom sme pozorovali vznik nových neočakávaných heterocyklických zlúčenín **IV** a **V** (Schéma 1). Tieto produkty vznikali špeciálne v prítomnosti alkýnov **D** a **E** s push – pull systémom. Na základe výsledkov sme navrhli reakčné mechanizmy. Na druhej strane tricyklický produkt **II** je typickým produktom intra-intermolekulárnej criss-cross cykloadície, kde bola pozorovaná nízka regioselektivita, ale na druhej strane vysoká

diastereoselektivita. Bicyklické deriváty **III** vznikajú ako vedľajšie produkty pri reakciách azínov **I** s málo reaktívnymi dipolarofilmi alebo v neprítomnosti dipolarofilu ako hlavné produkty.

*Tento projekt vznikol za podpory Grantovej agentúry Českej republiky, grant No. 203/09/1345.*

#### LITERATÚRA

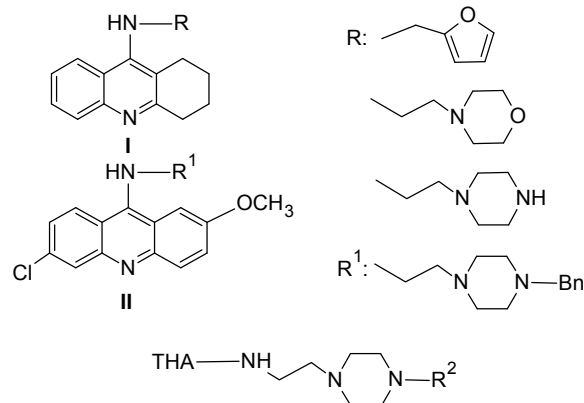
1. Man S., Kulhánek P., Potáček M., Nečas M.: Tetrahedron Lett. 43, 6431 (2002).
2. Man S., Bouillon J.-P., Nečas M., Potáček M.: Tetrahedron Lett. 45, 9419 (2004).
3. Man S., Nečas M., Bouillon J.-P., Baillia H., Harakat D., Potáček M.: Tetrahedron 61, 2387 (2005).
4. Galeta J., Man S., Potáček M.: Arkivoc Part (vi), 245 (2009).

### NOVÉ INHIBÍTOREY CHOLÍNĚSTERÁZ S AKRIDÍNOVÝM FARMAKOFÓROM

**SLÁVKA HAMULÁKOVÁ, JÁN IMRICH, PAVOL KRISTIAN**

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

Bola syntetizovaná séria nových analógov takrínu, ako potenciálnych inhibitorov cholinesteráz (AChE, BChE)<sup>1</sup>. Syntéza derivátov **I** bola uskutočnená využitím reakcie syntónu, 9-chlór-1,2,3,4-tetrahydroakridínu, s príslušnými aminmi. Donepezil-takrín/akridínové deriváty **I**, **II** sa pripravili reakciou príslušných aminov s benzylchloridom. Pre prípravu homodimerických a heterodimerických derivátov **III**, **IV**, **V**, ktorých inhibičná účinnosť spočíva v možnosti simultánne sa viazať na periférne a katalytické miesto enzýmu<sup>2</sup> sa použili takrínové a akridínové skelety spojené piperazinylovým linkerom.



- III: R<sup>2</sup> = akridin-9-yl
- IV: R<sup>2</sup> = 6-chlór-2-metoxiakridin-9-yl
- V: R<sup>2</sup> = 1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-yl

## Schéma 1

Tato práce vznikla za podpory grantové agentury VEGA (1/0476/08) a štátného programu NMR (2003SP200280203).

## LITERATÚRA

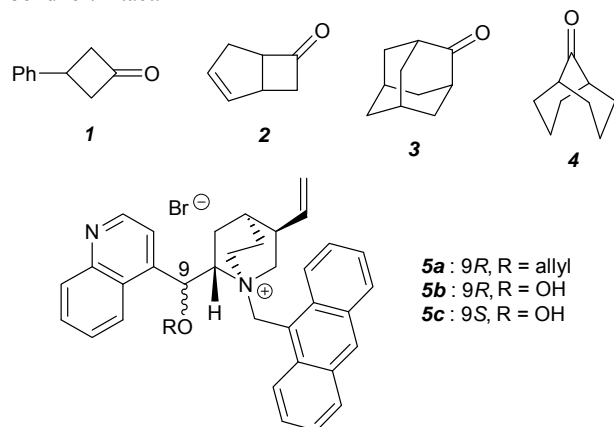
1. Hamuľáková S., Kristian P., Jun D., Kuča K., Imrich J., Danihel I., Böhm S., Klika K. D.: *Heterocycles* 76, 1219 (2008).
2. Carlier P. R., Chow E. S. H., Han Y., Liu J., Yazal J. E., Pang Y. P.: *J. Med. Chem.* 42, 4225 (1999).

**PHASE TRANSFER-CATALYZED BAEYER-VILLIGER-TYPE OXIDATION OF KETONES WITH SODIUM HYPOCHLORITE**

**EVA HANZLOVÁ, TOMÁŠ MARTINŮ\***

*Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Praha 6  
martinut@vscht.cz*

Poorly enolizable cyclic ketones **1-4** undergo clean biphasic oxidation to the corresponding lactones with aqueous sodium hypochlorite (pH ~ 12.5) in the presence of methyltriocetylammmonium-chloride as a phase-transfer catalyst (PTC). Cyclobutanones react considerably faster than cyclohexanones. Enone **2** is oxidized to a mixture of two lactones with the C=C bond left intact.



Scheme 1. Substrates and chiral catalysts used in their oxidation

Stereoselective oxidative desymmetrization of **1** and oxidative chiral resolution of racemic **2** have been attempted using *Cinchona*-derived PTCs **5**, some of which had been previously shown to catalyze stereoselective epoxidation of  $\alpha,\beta$ -enones with hypochlorite<sup>1,2</sup>. Clean reactions were observed, however their stereoselectivity was poor (e.e. < 10%). Interestingly, **5b** exhibited the highest catalytic activity of all PTCs used in this study, while the activity of its epimer **5c** was the lowest.

The mechanism of the oxidation of cyclobutanones has been studied computationally and experimentally using <sup>18</sup>O-labeled hypochlorite. The reaction follows the classical Baeyer-Villiger pathway without the intermediacy of a dioxirane<sup>3</sup>.

## LITERATURE

1. Corey E. J., Zhang F.-Y.: *Org. Lett.* 1, 1287 (1999).
2. Lygo B., Gardiner S. D., McLeod M. C., To D. C. M.: *Org. Biomol. Chem.* 5, 2283 (2007).
3. Rosenberg M. G., Haslinger U., Brinker U. H.: *J. Org. Chem.* 67, 450 (2002).

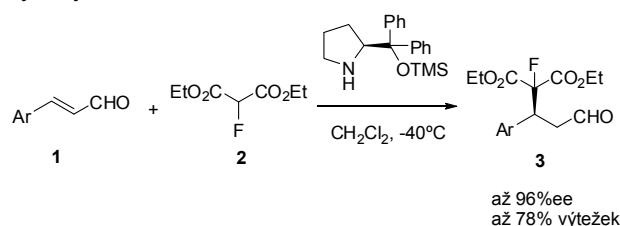
**VYSOCE ENANTIOSELEKTIVNÍ ADICE FLUORMALONÁTU NA  $\alpha,\beta$ -NENASYCENÉ ALDEHYDY<sup>1</sup>**

**MONIKA HEJNOVÁ, MARTIN KAMLAR, JAN VESELÝ**

*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2  
hejnova.monika@seznam.cz*

Organické molekuly obsahující ve své struktuře molekulu fluoru vykazují některé jedinečné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti. Příčinou těchto vlastností je vysoká polarita vazby C-F, která má obvykle velký vliv na interakci se sousedními vazbami nebo na volné elektronové páry sousedních atomů. Tyto sloučeniny nalézají uplatnění v medicíně, biologii a souvisejících vědách. Například fluorace se v medicíně běžně využívá ke zlepšení metabolické stability, biodostupnosti a ke zlepšení interakce mezi léčivem a proteinem.<sup>2</sup> Výsledkem toho byl intenzivní výzkum, jenž vedl v posledních desetiletích k objevení nových postupů umožňujících jak elektrofilní, tak nukleofilní inkorporaci fluoru do molekul. Nukleofilní fluoralkylace se stala jednou z nejdůležitějších a nejrychleji se rozvíjejících odvětví chemie fluoru zahrnující přenos fluorovaného karbaniontu na elektrofilní částici, avšak metod zabývajících se enantioselektivní fluoralkylací sloučenin je v literatuře popsáno poměrně málo.

S ohledem k tomu se naše skupina zaměřila na studium nukleofilní adice fluormalonátu na  $\alpha,\beta$ -nenasyčené aldehydy, katalyzované komerčně dostupnými sekundárními aminy. Záměrem byla příprava příslušné 1,4-sloučeniny s vysokými výtežky a enantioselektivitou.



Podařilo se nám vyvinout metodu vysoce enantioselektivní adice fluormalonátu **2** na aromatické  $\alpha,\beta$ -

nenasyčené aldehydy **1** pomocí efektivní katalýzy komerčně dostupným chirálním derivátem pyrrolidinu (viz. Schéma).

*Tato práce vznikla za podpory grantů MSM0021620857, GAČR (203/09/P193).*

## LITERATURA

1. Companyó X., Hejnová M., Kamlar M., Veselý J., Moyano A., Rios R.: *Tetrahedron Lett.* 2009, 5021.
2. Miller K., Faeh C., Diderich F., *Science* 317, 1881 (2007).

### DARIFENACIN - PŘÍPRAVA A NEČISTOTY VZNIKAJÍCÍ V PRŮBĚHU SYNTÉZY

**LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ, JOSEF JIRMAN**

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

Darifenacin (**I**) je antagonist M3 selektivních muscarinových receptorů, používá se k léčbě hyperaktivity močového měchýře a urinární inkontinence. Registrace pro EU pod názvem Emsalex byla firmě Novartis udělena 22.10. 2004. Darifenacin se připravuje např. alkylací 2,2-difenyl-2-(S)-pyrrolidin-3-yl-acetamidu (**II**) 5-(2-bromethyl)-2,3-dihydrobenzofuranem (**III**) (Schema 1)<sup>1</sup>. Syntéza je komplikována vznikem řady nečistot, které omezují izolaci produktu a dosažení API kvality. Vyvinuli jsme a patentem ochránili optimalizovaný výrobní postup přípravy darifenacinu hydrobromidu ve vysokém výtěžku a odpovídající kvalitě založený na reakci v dvoufázovém prostředí<sup>2</sup>.

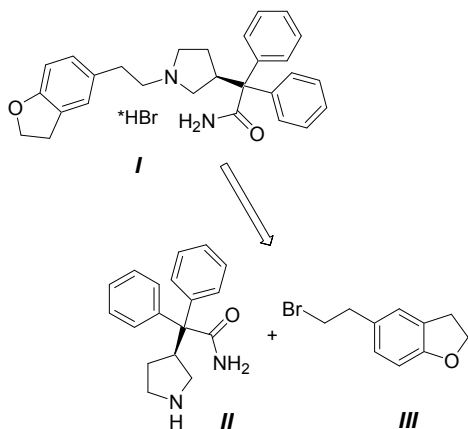


Schéma 1.

## LITERATURA

1. Cross P.E., Mackenzie A.R.: *Pyrrrolidine derivatives*. EP 0388054, 1988.
2. Hejtmánková L., Jirman J.: *Proces for preparing darifenacin*. PCT CZ/2009/000003, CZ 30085, 2008.

### Cu(I)-CATALYZED PREPARATION OF THIOACETYLENES FROM TERMINAL ALKYNES

**ADAM HENKE<sup>a</sup>, JIŘÍ ŠROGL<sup>a\*</sup>**

<sup>a</sup>*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha 6, Czech Republic.*  
jsrogl@uochb.cas.cz

Benzoisothiazolones are introduced as reagents transforming terminal acetylenes into their thioanalogs in a Cu(I)catalyzed process. The desired thioalkynes- highly sought after substrates for cross-coupling reactions- are formed in very good yields under neutral conditions. Scope and limitations of the present method as well as an evaluation of the resulting thioacetylenic products in Pd catalyzed/ Cu(I) mediated cross-coupling reaction are presented.

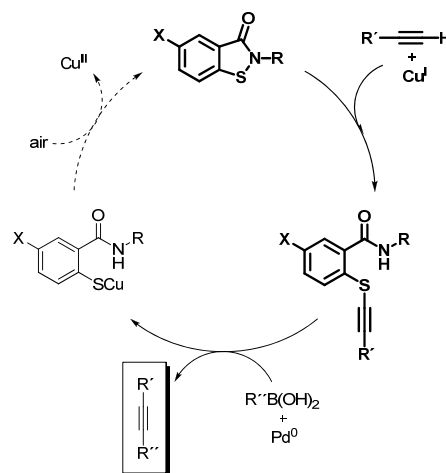


Schéma 1

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

## REFERENCES

1. Henke A., Šrogl J.: *J. Org. Chem.* 73, 7783 (2008).
2. Savarin C., Šrogl J., Liebeskind L. S.: *Org. Lett.* 3, 91 (2001).

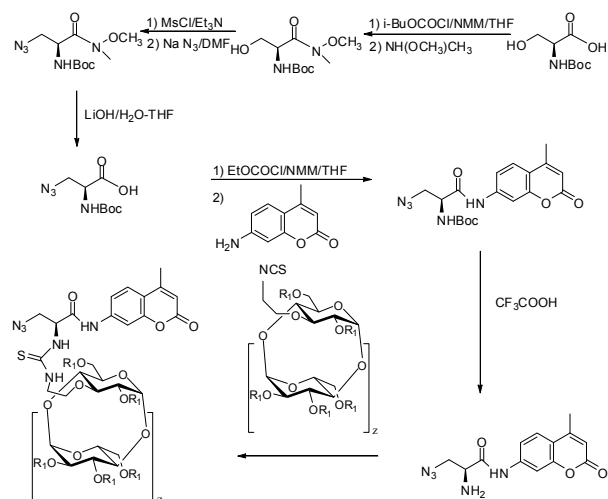
### KONSTRUKCE CHEMOSENZORŮ NA BÁZI CYKLODEXTRINŮ

**PETR HEZKÝ<sup>\*a</sup>, JINDŘICH JINDŘICH<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>*ÚOCHB AV ČR, v.v.i, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6;*  
<sup>b</sup>*Katedra organické a jaderné chemie, PŘF, Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 2030/8, 128 40 Praha 2*  
jindrich@natur.cuni.cz

Cyklodextriny<sup>1</sup> poskytují široké možnosti využití, zejména v oblasti supramolekulární chemie. Důvodem této skutečnosti je málo polární kavita v jejich cyklické struktuře, která je schopná komplexovat malé organické molekuly odpovídajících rozměrů, zvláště pak v polárním prostředí (voda). Na uvedeném principu je založeno jejich použití pro chemosenzorické aplikace. V našem případě je cyklodextrin vázán kovalentní vazbou ke spojovacímu linkeru vhodné délky, k jehož druhému konci je vázán fluorofor, který interaguje s kavitou cyklodextrinu. V přítomnosti analytu dochází ke změně této interakce, v závislosti na afinitě analytu. Důsledkem toho je změna fluorescenční odezvy, která se tak stává analytickým signálem. Spojovací linker je zároveň konstruován pro možnost vázání chemosenzoru na povrch pevné fáze.

V našem konkrétním případě byl jako prekurzor třífunkčního spojovacího linkeru využit přírodní L-serin z důvodů jeho definované stereochemie. Jakožto fluorofor pak byla použita skupina kumarylová (Schéma 1), dansylová a 4-(dimethylamino)-benzoylová. Pro kotvení senzoru na pevnou fázi bude použita skupina azidová, respektive její následná „click“ reakce s koncovou acetylenickou trojnou vazbou.



$z = 5, 6, 7$ ;  $R_1 = \text{methyl}$ ; NMM = *N*-methylmorpholin

Schéma 1. Princip syntézy chemosenzoru

Tato práce je podporována grantem č. MSM0021620857.

#### LITERATURA

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

#### SYNTHESIS OF *N*<sup>α</sup>-ACETYL-ORNITHINE AND *N*-SUCCINYL-DIAMINOPIMELIC ACID ANALOGS AS POTENTIAL INHIBITORS OF BACTERIAL ENZYMES ArgE AND DapE

JAN HLAVÁČEK<sup>a\*</sup>, JAN PÍCHA<sup>a</sup>, JIŘÍ JIRÁČEK<sup>a</sup>, VÁCLAV VANĚK<sup>a</sup>, DANUTA GILNER<sup>b</sup>, JIŘINA SLANINOVÁ<sup>a</sup>, VLADIMÍR FUČÍK<sup>a</sup>, RICHARD C. HOLZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, CAS, CZ-166 10 Prague; <sup>b</sup>Loyola University Chicago, Chicago, IL, 60626, USA

honzah@uochb.cas.cz

A series of *N*<sup>α</sup>-acyl (alkyl)- and *N*<sup>α</sup>-alkoxycarbonyl-derivatives of L- and D-ornithine (Orn) and *N*<sup>α</sup>-acyl-derivatives of racemic diaminopimelic acid (DAP) were prepared, characterized and analyzed for their inhibitory potency towards the bacterial enzymes *N*<sup>α</sup>-acetyl-L-ornithine deacetylase (ArgE)<sup>1,2</sup> and *N*<sup>α</sup>-succinyl-L,L-diaminopimelic acid desuccinylase (DapE)<sup>3,4</sup>. Most of the Orn derivatives tested provided IC<sub>50</sub> values in the μM range<sup>5</sup>, indicating that they are moderately strong inhibitors. *N*<sup>α</sup>-chloroacetyl-L-ornithine was the best inhibitor tested towards ArgE providing an IC<sub>50</sub> value of 85 μM, while *N*<sup>α</sup>-trifluoroacetyl-L-ornithine, *N*<sup>α</sup>-ethoxycarbonyl-L-ornithine and *N*<sup>α</sup>-acetyl-D-ornithine weakly inhibited ArgE activity providing IC<sub>50</sub> values between 200 and 410 μM. Weak inhibitory potency towards *Bacillus subtilis*-168 for *N*<sup>α</sup>-acetyl-D-ornithine and *N*<sup>α</sup>-chloroacetyl-, *N*<sup>α</sup>-dichloroacetyl- and *N*<sup>α</sup>-trichloroacetyl-D-ornithine was also observed. These data correlate well with the IC<sub>50</sub> values determined for ArgE, suggesting that these compounds are capable of getting across the cell membrane and that ArgE is the bacterial enzymatic target. Surprisingly, the DAP derivatives showed only very weak inhibitory potency towards the bacterial enzyme DapE and weak potency towards ArgE.

Supported by the Academy of Sciences of the Czech Republic (Research Project No. Z40550506; GA AV ČR No. IAA 400550614) and by the National Science Foundation, CHE-0652981

#### REFERENCES

1. Ledwidge R., Blanchard J.S.: Biochemistry 38, 3019 (1999).
2. Javid-Majd F., Blanchard J.S.: Biochemistry 39, 1285 (2000).
3. Lin Y.K., Myhrman R., Schrag M.L., Gelb M.H.: J. Biol. Chem. 263, 1622 (1988).
4. Bienvenue D. L., Gilner D. M., Davis R. S., Bennett B., Holz R.C.: Biochemistry 42, 10756 (2003).
5. McGregor W., Swierczek S. I., Bennett B., Holz R.C.: J. Am. Chem. Soc. 127, 14100 (2005).



## NOVÝ TYP NANOMOLÁRNÍCH NUKLEOSIDOVÝCH CYTOSTATIK

**MICHAL HOCEK\*, PETR NAUŠ**

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

V rámci našeho systematického studia modifikovaných C-substituovaných purinových nukleosidů byla v minulosti objevena cytostatická a anti-HCV aktivita 6-hetarylpurin ribonukleosidů<sup>1,2</sup>. Další modifikací a substitucí heterocyklické části jsme dospěli k druhé generaci velmi účinných cytostatik s nanomolárními IC<sub>50</sub> vůči některým buněčným liniím lidských nádorů. Poprvé bude prezentována struktura této skupiny látek a strukturně-aktivitní závislost jednotlivých derivátů.<sup>3</sup> Z patentových důvodů nelze uvést strukturu v abstraktu. Nejaktivnější deriváty postoupily do *in vivo* testů ve spolupráci s Gilead Sciences a FN Olomouc.

Tato práce je součástí výzkumného projektu Z4 055 0506, podporována Centrem nových antivirových a cytostatik (1M0502) a Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA).

### LITERATURA

1. Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: J. Med. Chem. 43, 1817 (2000).
2. Hocek M., Nauš P., Pohl R., Votruba I., Furman P. A., Tharnish P. M., Otto M. J.: J. Med. Chem. 48, 5869 (2005).
3. Hocek M., Nauš P.: PCT/CZ2009/000004.

## SYNTHESIS OF POLYFLUOROALKYLATED TRIPYRAZOLYLMETHANES AND SCORPIONATES VIA HECK REACTION

**MARTIN HOLAN, MARTIN SKALICKÝ,  
JAROSLAV KVÍČALA**

Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, Technická 5, 166 28 Prague 6  
holanm@vscht.cz; kvicalaj@vscht.cz

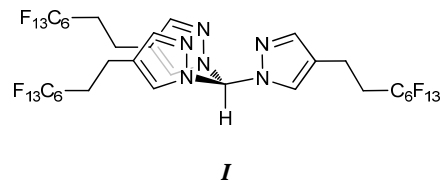
Tripyrazolylborates (scorpionates) and tripyrazolylmethanes are new types of ligands that exhibit excellent complexation ability to almost all known metal cations<sup>1</sup>. Tripyrazolylmethanes have higher stability compared to tripyrazolylborates due to the absence of the B-H bond.

For the synthesis of tripyrazolylmethanes bearing polyfluoroalkylated chains in the position 4 of the pyrazole rings we investigated two reaction pathways.

The first reaction pathway employed the Heck reaction of (perfluoroalkyl)ethenes<sup>2</sup> with previously prepared tris(4-iodopyrazol-1-yl)methane resulting in complex mixtures of products from which the target compounds were isolated in very low yields.

The second reaction pathway started with the synthesis of polyfluoroalkylated pyrazoles as the key building blocks for fluorinated tripyrazolylmethanes. Heck reaction of (perfluoroethyl)ethene<sup>2</sup> with 4-iodo-1-(triphenylmethyl)pyrazole, followed by acidic deprotection and catalytic hydrogenation of the double bond gave 4-[2-(perfluoroethyl)ethyl]pyrazole.

Subsequently 4-[2-(perfluoroethyl)ethyl]pyrazole was smoothly transformed to the first known highly fluorinated tripyrazolylmethane (**I**) and tripyrazolylborate by the reaction with base and CHCl<sub>3</sub> or melting with NaBH<sub>4</sub> (ref.<sup>1</sup>).



We thank the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (Research Center LC06070, research projects 6046137301 and KONTAKT ME09114-ME 857) for financial support of this project.

### REFERENCES

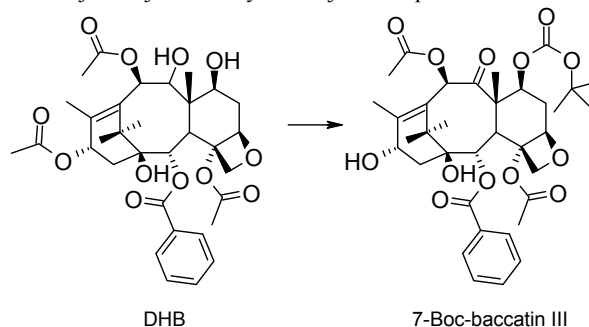
1. Trofimenko S.: Chem. Rev. 93, 943 (1993).
2. Darses S., Pucheault M., Genêt J. P.: Eur. J. Org. Chem. 2001, 1121.

## VEDLEJŠÍ LÁTKY VÝROBY 7-Boc-BACCATINU III, MEZIPRODUKTU PŘI VÝROBĚ SEMISYNTETICKÉHO PACLITAXELU

**TOMÁŠ HOLAS, LADISLAV CVAK**

TEVA, Ivax Pharmaceuticals, Ostravská 29, 747 70 Opava-Komárov  
Tomas.holas@ivax-cz.com

Klíčovou molekulou pro výrobu semisyntetického paclitaxelu, jednoho z nejúspěšnějších léků proti rakovině, se stal v naší firmě 13-acetyl-9-dihydrobaccatin III (DHB). Ten izolujeme z jehličí kanadského tisů (*Taxus canadensis*). Jeho obsah v jehličí je třikrát vyšší než je obsah paclitaxelu.



Hydroxylová skupina v poloze 7 u DHB se selektivně chrání Boc skupinou a následně se hydroxylová skupina v poloze 9 oxiduje za vzniku 13-acetyl-7-Boc-baccatinu III. Ten se dále deacetyluje za vzniku 7-Boc-baccatinu III. V rámci posteru bude prezentována syntéza 7-Boc-baccatinu III, vznik vedlejších produktů a způsob jejich eliminace

### NOVÁ REGIOSELEKTIVNÍ SUBSTITUCE HORNÍHO OKRAJE CALIX[4]ARENU

**OLDŘICH HUDEČEK<sup>a</sup>, JAN BUDKA<sup>a</sup>, VÁCLAV EIGNER<sup>a</sup>, JAN SÝKORA<sup>b</sup>, PAVEL LHOTÁK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28, Praha 6; <sup>b</sup>Ústav chemických procesů AV ČR, v.v.i., Rozvojová 2/135, 165 02, Praha 6-Suchbátov  
hudecekl@vscht.cz

Zavedením nosylové (*p*-nitrobenzonsulfonylové) skupiny na spodní okraj calixarenového skeletu lze cíleně deaktivovat tato jádra vůči další substituci. Těto vlastnosti lze využít pro následnou (*ipso*)nitraci dinosyloxy-dialkoxy (distálního/proximálního) derivátu, kdy dochází k regioselektivní substituci. Reakce je uskutečnitelná ve vysokých výtěžcích. Odstraněním chránící nosylové skupiny lze připravit zajímavé prekurzory k dalším, jinak obtížně připravitelným derivátům v konické, 1,2- nebo 1,3-alternující konformaci. Další derivatizace těchto látek by mohla být cestou k přípravě nových receptorů aniontů, případně iontových párů.

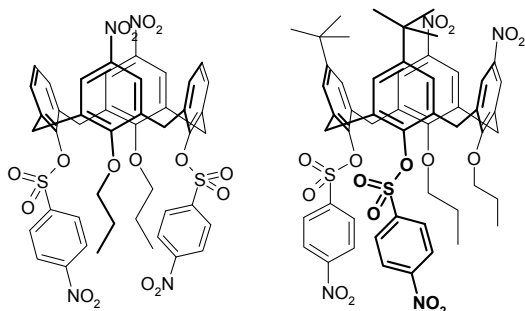


Schéma 1. Příklady distálně a proximálně substituovaných dinitroderivátů

Tato práce vznikla za podpory grantu GAAV IAAX08240901 a MSM 6046137301.

### LITERATURA

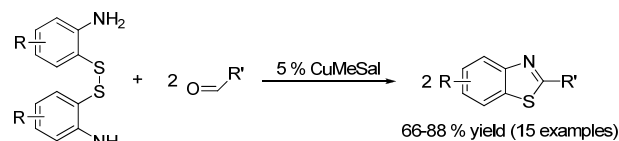
1. Verboom W., Durie A., Egberink R. J. M., Asfari Z., Reinhoudt D. N.: *J. Org. Chem.* 57, 1313 (1992).
2. Stastny V., Lhotak P., Michlová V., Stibor I., Sykora J.: *Tetrahedron* 58, 7207 (2002).
3. Wong S. M., Xia P. F., Lo P. K., Sun X. H., Wong W. Y., Shuang S.: *J. Org. Chem.* 71, 940 (2006).
4. Lhotak P., Bila A., Budka J., Pojarova M., Stibor I.: *Chem. Commun.* 2008, 1662.

### Cu(I)-CATALYZED FORMATION OF BENZOTHAZOLES FROM ANILINEDISULFIDES AND ALDEHYDES

**JAKUB HÝVL, JIŘÍ ŠROGL\***

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, ASCR, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha 6  
jsrogl@uochb.cas.cz*

Substituted 2,2'-dithiodianilines and aldehydes are used as precursors for a mild synthesis of benzothiazoles in the copper-catalyzed process. Aryl as well as aliphatic aldehydes without  $\alpha$ -hydrogen can be used as the reaction substrates, furnishing the desired benzothiazoles in good yields. The efficient transformation tolerates various functional groups and the products are obtained after a simple column chromatography.



Scheme 1.

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

### REFERENCE

1. Šrogl J., Hývl J., Révész A., Schröder D.: *Chem. Comm.* 23, 3463 (2009).

### CHOLINESTERASOVÁ A ANTIOXIDAČNÍ AKTIVITA ISOCHINOLINOVÝCH TERCIÁRNÍCH ALKALOIDŮ CORYDALIS CAVA

**JAKUB CHLEBEK<sup>a</sup>, LUCIE CAHLÍKOVÁ<sup>a</sup>, KATEŘINA MACÁKOVÁ<sup>a</sup>, LUBOMÍR OPLETAL<sup>a</sup>, MILAN KURFÜRST<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra farmaceutické botaniky a ekologie, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, <sup>b</sup>Ústav chemických procesů AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6  
Jakub.Chlebek@faf.cuni.cz

Z hlíz dymnivky duté (*Corydalis cava*) byl připraven sumární ethanolový extrakt, ze kterého byly získány čisté koncentráty isochinolinových alkaloidů (slabě, středně a silně bazické alkaloidy, jodidy kvartérních bází ze slabě kyselého prostředí a jodidy kvartérních bází ze slabě alkalického prostředí)<sup>1</sup>.

Pomocí běžných chromatografických metod bylo izolováno z frakce alkaloidního koncentrátu, obsahujícího slabě až středně bazické alkaloidy 13 látek; 9 z těchto alkaloidů různých strukturních podtypů (tetrahydropalmatin, skulerin, korypalmin, sinoakutin, korykavamin, allokryptopin, bulbokapnin, *N*-methylaurotetanin a korynolin) v množství dostatečném pro provedení testů biologické aktivity bylo

podrobeno *in vitro* stanovení celkové antioxidační aktivity a vlivu na lidské cholinesterasy.

Celková antioxidační aktivita byla zjištěna DPPH testem. Stanovené hodnoty  $EC_{50}$  alkaloidů byly porovnány s hodnotami  $EC_{50}$  referenčních látek (Trolox, kvercetin). Vysoký stupeň antioxidační aktivity vykazoval skulerin 102  $\mu$ M (Trolox 27,8  $\mu$ M, kvercetin 25,3  $\mu$ M), jiné alkaloidy např. allokryptopin nebyly vůbec antioxidačně aktivní.

Cholinesterasové inhibiční aktivity byly zjištěny za použití lidské erytrocytární AChE a sérové BuChE. Aktivita byla měřena spektrofotometricky za použití standardní Ellmanovy metody. Izolované alkaloidy vykazovaly výraznější inhibiční aktivitu vůči AChE a BuChE až při nejvyšší měřené koncentraci 1 mM. V této koncentraci byla AChE nejlépe inhibována allokryptopinem (72,34 %;  $IC_{50}$  249,7  $\mu$ M), BuChE bulbokapninem (94,96 %;  $IC_{50}$  67  $\mu$ M). Stanovené hodnoty  $IC_{50}$  byly porovnány se standardy (BuChE: eserin 1,62  $\mu$ M; AChE: galanthamin 6,9  $\mu$ M, huperzin A 0,252  $\mu$ M).

Tato práce vznikla za finanční podpory grantu GA UK 122309.

#### LITERATURA

- Slavík J., Slavíková L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 44, 2261 (1979).

### NOVÝ A SELEKTIVNÍ PŘÍSTUP VEDOUcí K 7-ALLYLADENINŮM

#### NADĚŽDA CHUDÍKOVÁ, DALIMIL DVOŘÁK

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

Asmariny (4) jsou mořské alkaloidy s unikátní strukturou a zajímavými biologickými vlastnostmi<sup>1</sup>. Syntéza těchto látek vychází z 7-allyl-purinových derivátů. K dnešnímu dni lze vychází 7-allylpuriny připravit buď přímou, neselektivní alkyací s nízkým izolovaným výtěžkem 30 % nebo s využitím reaktivity sofistikovaných, ale obtížně připravitelných Co-komplexů<sup>2,3</sup>.

V naší laboratoři jsme se proto zaměřili na vypracování selektivní metodiky pro přípravu 7-allylpurinů pro syntézu asmarinových derivátů. Syntetický postup (Schéma 1) je založen na přímé alkylation chráněného 7,8-dihydropurinu 1 za vzniku *N*-7-allylového derivátu 2. V dalším kroku je odstraněna chránící skupina (PG) a oxidací je obnoven purinový skelet. Záměnou atomu chloru v poloze 6 za aminoskupinu vznikají 7-allyladeniny 3, které budou využity jako výchozí látky pro palladiem katalyzovanou syntézu asmarinů.

I přes fakt, že přeměna 3 na 4 nebyla zatím provedena, předběžné výsledky naznačují, že navržený postup umožní selektivní a jednoduchý přístup k asmarinovým derivátům.

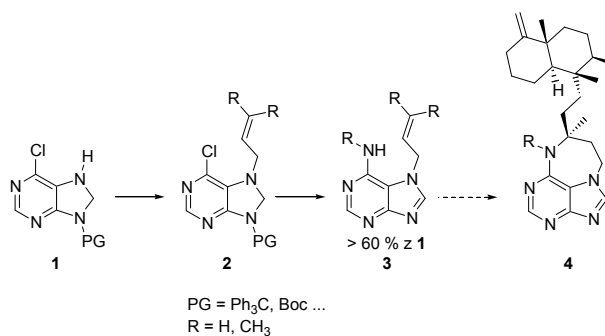


Schéma 1. Návrh syntézy asmarinových derivátů

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

#### LITERATURA

- Pappo D., Rudi A., Kasman Y.: Tetrahedron Lett. 42, 5941 (2001).
- Vik A., Gundersen L.: Tetrahedron Lett. 48, 1931 (2007).
- Dalby C., Bleasdale C., Clegg W., Elsegood M. R. J., Golding B. T., Griffin R. J.: Angew. Chem. Int. Ed. 32, 1696 (1993).

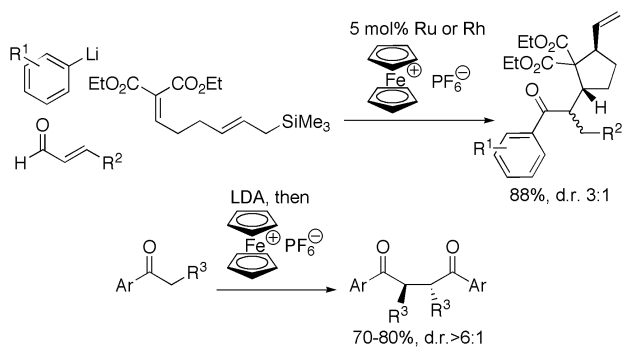
### MERGING RADICAL CHEMISTRY WITH TRANSITION METAL CATALYSIS AND ORGANOMETALLIC REACTIONS - POWERFUL SEQUENCES AND UNEXPECTED REACTIVITIES

#### LEIGH FORD<sup>a</sup>, ELMAR DEISTER<sup>b</sup>, EMANUELA DINCA<sup>b</sup>, PRATAP JAGTAP<sup>a</sup>, ULLRICH JAHN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, ASCR, Flemingovo 2, CZ-16 610 Prague 6; <sup>b</sup>Institut für Org. Chemie, TU Braunschweig, Hagenring 30, D-38106 Braunschweig  
jahn@uochb.cas.cz

Free radical reactions represent today a powerful tool for organic chemists to access complex molecules under mild conditions thanks to the groundbreaking efforts and achievements of physical organic chemistry<sup>1</sup>. Radicals as reactive intermediates of central oxidation state are also ideally suited to be combined with other intermediates by electron transfer. This expands their applicability even more.

We present unprecedented domino reactions where the organometallic intermediates, transition metal catalysis, radicals and also carbocations are linked by electron transfer steps. On the way to these sequences, we discovered also that enolate precursors constrain the reactivity of radicals. In this way the stereoselectivity of radical reactions can be influenced efficiently leading for instance to highly stereoselective oxidative dimerizations.



## REFERENCE

1. *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1+2 (Renaud P., Sibi M. P., ed.), Wiley-VCH, Weinheim 2001.

POTENCIÁLNÍ INHIBITORY  
GALATOSYLTRANSFERAS

**IREKHJARGAL JAMBAL, KAREL KEFURT,  
JITKA MORAVCOVÁ\***

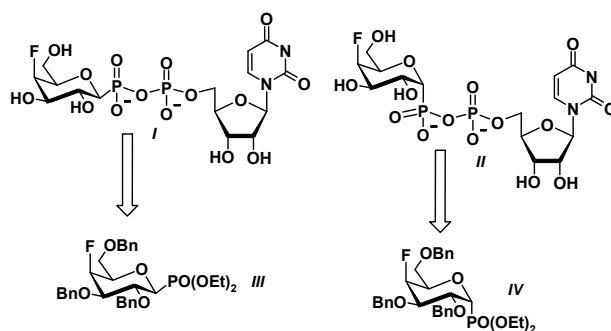
Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha, Technická 5,  
166 28 Praha 6

Jitka.Moravcova@vscht.cz

Jak  $\alpha$ -1,3-, tak  $\beta$ -1,4-galaktosyltransferasy katalyzují přenos D-galaktosy z  $\alpha$ -galaktopyranosyl-UDP na sacharidovou jednotku glykokonjugátů. Velmi často slouží právě terminální D-galaktosa jako místo pro zachycení patogenu na cílové buňce, což je první krok v rozvoji onemocnění. Hledání potenciálních inhibitorů těchto enzymů proto stojí v popředí zájmu organických chemiků a biochemiků. Ačkoliv oba enzymy využívají stejný aktivovaný donor a oba jsou inhibovány vznikajícím UDP, aktivita různých typů inhibitorů může být zcela různá.

Strukturní motivem naší skupiny inhibitorů je nahrazení difosfátové vazby donoru nehydrolyzovatelnou vazbou fosfonofosfátovou a současně zavedení atomu fluoru, neboť fluorované fosfonáty byly identifikovány jako slibný strukturní motiv s biologickou aktivitou<sup>1</sup>. Jsou vhodné pro cukerné syntézy zejména proto, že se snadno ve vysokém výtěžku připravují i selektivně a za mírných podmínek se odstraňují za vzniku volné anomerní hydroxylové skupiny. Navíc lze thioglykosidy dobře použít jako glykosyldonory a nebo je poměrně snadno oxidovat na příslušné sulfoxidy a sulfony, které mohou být používány pro nukleofilní substituce.

Posledním krokem mnohastupňové syntézy fosfonofosfátů **I** a **II** je modifikovaná Moffatova-Khoranova reakce fosfonátů **III** a **IV** s uridinofosfomorfolidátem za katalýzy 1*H*-tetrazolem.



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 6046137305.

## LITERATURA

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

EFEKTIVNÍ PŘÍPRAVA NERACEMICKÝCH  
HELIKÁLNĚ CHIRÁLNÍCH LÁTEK ODVOZENÝCH  
OD AZA[5]HELICENŮ

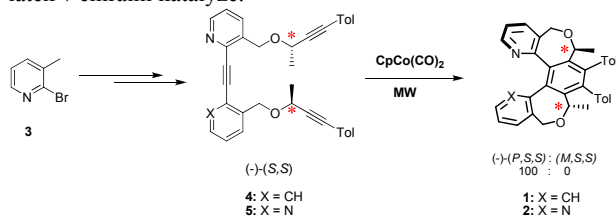
**ANDREJ JANČAŘÍK, IRENA G. STARÁ\*,  
IVO STARÝ\***

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

Neracemické helicenony, které představují inherentně chirální 3D aromatické molekuly, se jeví jako slibné ligandy pro použití v enantioselektivní katalýze. Opticky čisté látky podobné helicenům, které nejsou plně aromatické, ale zaujímají helikální uspořádání, mohou být snáze připravenelné pomocí asymetrické syntézy než samotné helicenony.

Syntéza neracemických helikálních látek **1** a **2** vychází z komerčně dostupného brompyridinu **3**, který je v několika stupních převeden na odpovídající trieny **4** a **5**. Klíčovým krokem syntézy je intramolekulární [2+2+2] cyklotrimerizace trienů, která je intenzivně studována naší skupinou<sup>1</sup>. Jako nejúčinnější metoda se jeví [2+2+2] cyklotrimerizace katalyzovaná kobaltem za současného působení mikrovlnného záření. Reakce probíhá za termodynamické kontroly a poskytuje ve vysokém výtěžku pouze jeden diastereoisomer (*P,S,S*)-**1** respektive (*P,S,S*)-**2**.

V současné době je pozornost věnována uplatnění těchto látek v chirální katalýze.



Podporováno GA ČR (reg. č. 203/07/1664), GA AV ČR (reg. č. IAA400550916), MŠMT (Centrum pro biomolekuly a

*komplexní molekulární systémy, reg. č. LC512) a ÚOCHB AV ČR (tato studie je součástí výzkumného záměru Z4 055 0506).*

## LITERATURA

- Míšek J., Teplý F., Stará I. G., Tichý M., Šaman D., Císařová I., Vojtíšek P., Starý I.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 2074 (2008).
- Sehnal P., Krausová Z., Teplý F., Stará I. G., Starý I., Rulišek L., Šaman D., Císařová I. J.: *Org. Chem.* 73, 2074 (2008).

## BUCHWALD-HARTWIGOVA AMINÁCIA V SYNTÉZE DERIVÁTOV AKRIDÍNU

**LADISLAV JANOVEC\***, JÁN UNGVARSKÝ, PAVOL KRISTIAN, JÁN IMRICH

*Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 04167 Košice*

*ladislav.janovec@upjs.sk*

Deriváty akridínu, známe svojimi biologickými a fluorescenčnými vlastnosťami, sú cieľom mnohých syntetických modifikácií so zámerom vylepšiť ich účinnosť. Jedna z najpoužívanejších syntéz na prípravu ich prekursorov je Ullmann-Jourdanova reakcia<sup>1</sup>, ktorá vychádza z *ortho*-halogén derivátov kyseliny benzoovej a príslušne substituovaných anilínov.

Keďže Ullmann-Jourdanova reakcia v prípade príslušných nitro-derivovaných reaktantov nebola dostatočne efektívna, alternatívnym spôsobom syntézy sa ukázala byť Buchwald-Hartwigova aminácia<sup>2,3</sup> s použitím 2-bróm-4-nitrotoluénu a 3-nitroanilínu. Naším cieľom bolo štúdium reakčných podmienok zahŕňujúce zmenu bázy, paládiového katalyzátora, ako aj fosfinového ligandu a ich vzájomných pomerov.

Zo všetkých uskutočnených experimentov sa najvhodnejšou ukázala byť kombinácia K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2-dicyklofosfín-2',6'-dimetoxybifenyly a paládium acetylacetonátu v molárnom pomere 4.8 : 0.04 : 0.01.

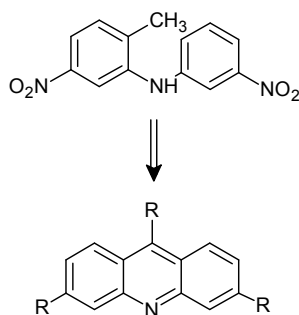


Schéma 1. Produkt Buchwald-Hartwigovej aminácie ako prekursor v syntéze derivátov akridínu

*Táto práca vznikla za podpory grantovej agentúry VEGA (granty č. 1/0476/08 a 1/0053/08), štátneho NMR programu*

*(grant č. 2003SP200280203) a interného grantového programu Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach (VVGS č.7/09-10).*

## LITERATÚRA

- Csuk R., Barthel A., Raschke Ch.: *Tetrahedron* 60, 5737 (2004).
- Louie J., Hartwig J. F.: *Tetrahedron Lett.* 1995, 3609.
- Wolfe J. P., Buchwald S. L.: *J. Org. Chem.* 61, 1133 (1996).

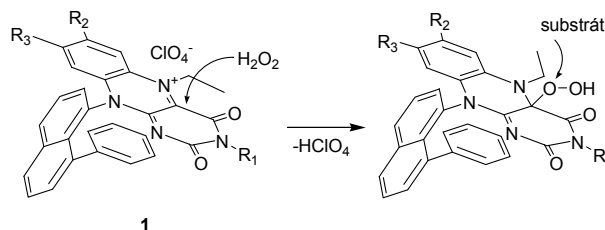
## PLANÁRNĚ CHIRÁLNÍ FLAVINIOVÉ SOLI JAKO KATALYZÁTORY OXIDAČNÍCH REAKCÍ

**RADEK JUROK**, **RADEK CIBULKA**

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

Flaviniové soli predstavujú nadějné organokatalyzátory pro oxidaci sulfidů, terciárních aminů a Baeyer-Villigerovy oxidace, s použitím peroxidu vodíku jako stechiometrického oxidačního činidla<sup>1</sup>. Oxidace katalyzované flaviniovými solemi probíhají chemoselektivně a za mírných podmínek. Vlastním oxidačním činidlem je příslušný flavin-4a-hydroperoxid vznikající reakcí flaviniové soli s peroxidem vodíku. Příkladů použití chirálních flaviniových soli jako katalyzátorů enantioselektivních oxidací však bylo dosud v literatuře publikováno jen málo<sup>2</sup>.

Navrhli jsme proto planárně chirální flaviniové soli **1**, ve kterých je přístup peroxidu vodíku i substrátu z jedné strany katalyzátoru blokován benzenovým jádrem připojeným rigidní naftalenovou spojkou. Flavinový skelet jsme současně derivatizovali s výhledem na modifikování katalytických vlastností a resoluci enantiomerů převedením na diastereomery.



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

Nesubstituované racemické flaviny jsme na enantiomery rozdělili pomocí chirální HPLC a substituované flaviny po převedení na vhodné diastereomery sloupcovou chromatografií. Nejvíce pozornosti jsme věnovali stereo- selektivním oxidacím alkyl(aryl)sulfidů (max. *ee* = 53 %).

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

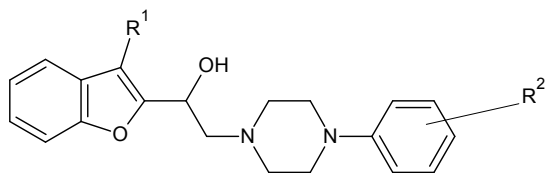
## LITERATURA

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

**VÝPOČTY CHEMICKY A FARMAKOLOGICKY ZAJÍMAVÝCH STRUKTURNÍCH PARAMETRŮ SUBSTITUOVANÝCH PIPERAZINETHANOLŮ**
**IVAN RAICH<sup>a,\*</sup>, SANDRA KÁČEROVÁ<sup>a</sup>, JOSEF JAMPÍLEK<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Zentiva a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10  
Ivan.Raich@vscht.cz.

Pro řadu substituovaných piperazinethanolů obecného vzorce **1** byly s použitím *ab initio* metod a predikčních programů předpovídány farmakologicky zajímavé fyzikálně chemické vlastnosti<sup>1</sup>, především log *P*, afinita k protonu, *pK<sub>a</sub>* a parciální náboje.



**1** R<sup>1</sup>=Me, Et; R<sup>2</sup>=H, F, Me, CF<sub>3</sub>, OMe

Klíčovým bodem byly geometrické optimalizace všech 12 studovaných látek, které byly prováděny ve vakuu i v solvatovaném stavu na úrovních AM1 a HF/6-31G.

Použitým rozpouštědlem pro solvatovaný stav byl diethylether, který byl simulován za použití solvatačního modelu CPCM. Nalezená minima odpovídající zastoupeným konformerům byla verifikována pomocí frekvenčních výpočtů. Zastoupení jednotlivých konformerů bylo vypočteno s využitím Boltzmannova vztahu. Pro predikci rozdělovacích a distribučních koeficientů byly použity programy ACD/ChemSketch a ACD/LogP DB. Hodnoty *pK<sub>a</sub>* byly predikovány pomocí programu ACD/pKa DB. Vypočtené a predikované hodnoty byly porovnány s dostupnými experimentálními údaji z literatury.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6046137305.

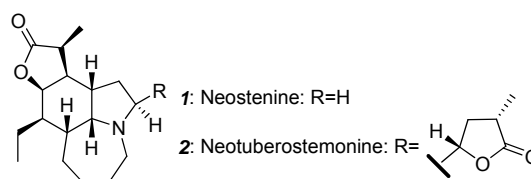
## LITERATURA

1. Opatřilová R., Jampílek J., Raich I., Káčerová S., Havlíček J., Pekárek T., Dohnal J., Csollei J.: Curr. Org. Chem. 13, 965 (2009).

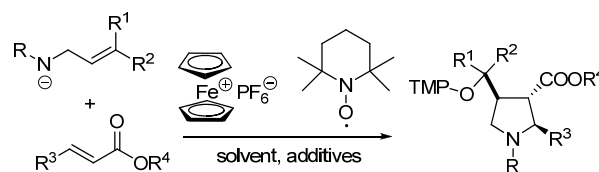
**STERESELECTIVE APPROACHES TO POLYSUBSTITUTED PYRROLIDINES VIA TANDEM AZA-MICHAEL ADDITIONS-RADICAL CYCLISATIONS**
**FRANTIŠEK KAFKA<sup>a</sup>, ULLRICH JAHN<sup>a,\*</sup>, RADEK POHL<sup>a</sup>, PETER G. JONES<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, ASCR, Flemingovo 2, CZ-166 10 Prague 6; <sup>b</sup>Institut für Anorganische und Analytische Chemie, TU Braunschweig, Hagenring 30, 38106 Braunschweig, Germany  
jahn@uochb.cas.cz

Our target is to develop diastereoselective approaches to polysubstituted pyrrolidines in complex natural products such as the Stemona alkaloids neostenine **1** and neotuberostemonine **2**. Employment of tandem processes in the synthetic strategy allows us to take control over the formation of the up to three stereogenic centres in one-pot reaction.



We present novel synthetic routes to 4-substituted pyrrolidine-3-carboxylates consisting of tandem aza-Michael additions/radical cyclisations and oxidative 5-*exo* radical cyclisations of  $\beta$ -aminoesters<sup>1</sup>. Variation of the reaction conditions and additives enables us both to control the diastereoselectivity (up to 9:1) and to access either diastereomer from the cyclisations in reasonable yield. The use of a chiral auxiliary as a *N*-substituent yields in exclusive formation of pyrrolidines with 3,4-*cis* configuration.



We also report derivatisations of the prepared pyrrolidine carboxylates via deprotection of TMP-unit in order to determine the absolute stereochemistry and to extend their synthetic use further.

## REFERENCE

1. Jahn U., Kafka F., Pohl R., Jones P.G.: Tetrahedron, accepted for publication.

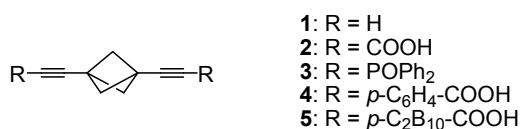
## PREKURZORY MOF ODVOZENÉ OD 1,3-DIETHYNYLBICYKLO[1.1.1]PENTANU

**JIRÍ KALETA, CTIBOR MAZAL**

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

Velký rozkvět zaznamenala v posledních letech chemie hybridních organicko-anorganických materiálů – MOF (MOF = **M**etal-**O**rganic **F**ramework). Tyto často vysoce porézní látky nacházejí v současnosti stále větší praktické využití (katalyzátory, senzory, čištění a skladování plynů...). V podstatě se jedná o 2D či 3D struktury skládající se z relativně jednoduchých organických molekul, které spojují jednotlivé atomy kovů. Vlastnosti organické molekuly (funkčnost, rigidita vs. flexibilita, délka...) často dramatickým způsobem ovlivní vlastnosti získaného materiálu.

Cílem tohoto projektu byla syntéza různě dlouhých (1 – 2 nm) rigidních bifunkčních derivátů (**2** – **5**) odvozených od 1,3-diethynylbicyklo[1.1.1]pentanu (**1**). Získané látky byly postoupeny následnému krystalografickému studiu.



Výchozí diyne **1** byl připraven ve čtyřech známých krocích z tetrahalidu **6** (Schéma 1)<sup>1-3</sup>. Po optimalizaci reakčních podmínek je nyní požadovaná výchozí látka **1** získávána v gramových množstvích.

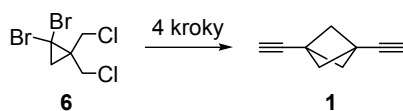


Schéma 1

Postupně byla připravena široká škála derivátů odvozených od uhlovodíku **1**. Struktura několika těchto látek byla potvrzena mimo jiné pomocí RTG strukturní analýzy. Využití těchto látek při tvorbě MOF je předmětem dalšího studia.

Projekt KONTAKT ME 09114 MŠMT, National Science Foundation (USA) a výzkumný záměr MSM0021622410.

### LITERATURA

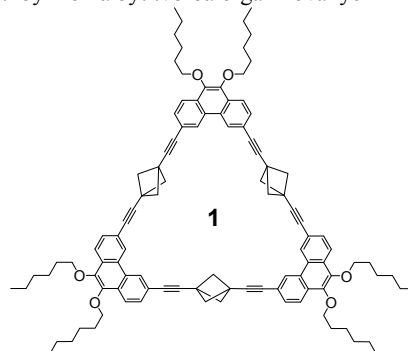
1. Mondanaro K. R., Dailey W. P.: *Org. Synt. Coll.* 10, 658 (2004).
2. Kaszynski P., Michl J.: *J. Org. Chem.* 53, 4594 (1988).
3. Schwab P., Noll B., Michl J.: *J. Org. Chem.* 67, 5476 (2002).

## MOLEKULÁRNÍ TROJÚHELNÍK

**JIRÍ KALETA, CTIBOR MAZAL**

Ústav chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 61137 Brno  
kaleta@mail.muni.cz

Jednou z intenzivně studovaných vlastností molekul, která získává stále více na významu, je schopnost jejich samoorganizace (self-assembly) do rozsáhlejších komplexních supramolekulárních útvarů. Náš výzkum byl zaměřen na přípravu a následné studium vlastností trojúhelníkovité molekuly **1**, kterou lze zařadit do skupiny tak zvaných tvarově stálých (shape-persistent) makrocyclů (tj. makrocyclických molekul, jejichž více či méně rigidní struktura nemůže zkolabovat). Jednou z častých vlastností planárních shape-persistentních makrocyclů je tvorba sloupcovitých (columnar) fází, při jejichž uspořádání hraje významnou roli  $\pi$ - $\pi$  stacking aromatických kruhů<sup>1</sup>. Struktura látky **1** byla navržena s ohledem na skutečnost, že v makrocyclické molekule kombinuje rovinné části aromatických kruhů s prostorově objemnými bicyklo[1.1.1]pentanovými jednotkami, v očekávání, jak tento fakt ovlivní samoskladbu a vznik zmíněných kolonových fází. Předpokládali jsme, že tento způsob samoorganizace již nebude možný a trojúhelník **1** bude pravděpodobně upřednostňovat jiný typ uspořádání. Jednou z možností by mohla být tvorba organizovaných 2D filmů.



Lineární, cca 10ti krokovou syntézou byl z levných, komerčně dostupných látek (fenanthren-9,10-dion a pentaerythritol) připraven požadovaný trojúhelník **1**. Jednotlivé syntetické kroky byly optimalizovány a nyní je teoreticky možné získat finální produkt v gramových množstvích.

Bylo zjištěno, že trojúhelník **1** velice ochotně vytváří tenké a pevné membrány. Studium jejich struktury a vlastností je oblastí zájmu dalšího zkoumání.

Projekt KONTAKT ME 09114 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy, National Science Foundation (USA) a grant číslo 203/05/0961 české grantové agentury.

### LITERATURA

1. Höger S.: *Chem. Eur. J.* 10, 1320 (2004).

## PŘÍPRAVA A SUZUKIHO REAKCE 2-BROMVINAMIDINIOVÝCH SOLÍ

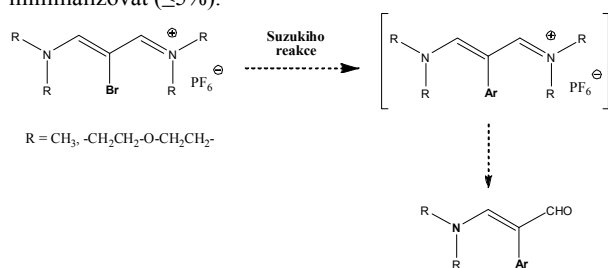
**ROMAN KEDER, DALIMIL DVOŘÁK**

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

Vinamidiniové soli patří k významným intermediátům v syntéze heterocyklických sloučenin a polyaromatických systémů. Tyto sloučeniny se vyznačují „push-pull“ efektem a je pro ně charakteristická reaktivita jak k nukleofilům, tak i k elektrofilům.

V posledních letech se objevily práce, v nichž byly úspěšně publikovány palladiem katalyzované Suzukiho reakce 2-chlor-*N,N*-diisopropylvinamidiniových solí.

V naší laboratoři jsme se zabývali Suzukiho reakcemi 2-brom-*N,N*-dialkyl-vinamidiniových solí. Ve všech případech těchto reakcí byl izolován jako hlavní produkt 2-aryl-3-(*N,N*-dialkylamino)acrolein, rovněž byl pozorován vznik vedlejšího produktu 3-(*N,N*-dialkylamino)acroleinu. Optimalizaci reakčních podmínek se nám podařilo vznik tohoto produktu minimalizovat ( $\leq 5\%$ ).



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

### LITERATURA

1. Kucera J., Arnold Z.: Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 3792 (1967).
2. Lloyd D., McNab H.: Angew. Chem. Int. Ed. 15, 459 (1976).
3. Davis W. I., Wu J., Marcoux J.-F., Taylor M., Hughes D., Reider P. J., Deeth R. J.: Tetrahedron 57, 5061 (2001).

### NHC LIGANDY S POLYFLUORARYLOVÝMI SUBSTITUENTY A JEJICH KOMPLEXY

**VENDULA KELBICOVÁ, MARTIN SKALICKÝ,  
JAROSLAV KVÍČALA**

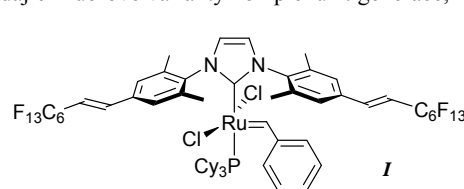
*Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6  
kelbichv@vscht.cz*

*N*-heterocyklické karbenové (NHC) ligandy mají významnou roli v homogenní katalýze<sup>1</sup>. Fluorová chemie

umožňuje recyklaci komplexů přechodných kovů, a proto lze v posledních letech pozorovat zvýšený zájem o syntézu ligandů substituovaných dlouhými polyfluorovanými řetězci<sup>2</sup>. Ty umožňují separace na základě fluorofilních interakcí (fluorová extrakce, fluorová SPE).

V první fázi jsme jako klíčové intermediáty pro fluorové NHC ligandy syntetizovali imidazoliové soli s perfluoralkylými řetězci oddělenými od dusíkatého heterocyklu nefluorovanou alkenylarylovou nebo alkylylovou spojkou. Výchozí 2,6-dimethylanilin jsme nejprve převedli na 4-jod-2,6-dimethylanilin, ze kterého jsme reakcí s glyoxalem připravili *N,N*-bis(4-jod-2,6-dimethylfenyl)ethandiyliidendiamin. Pro zavedení fluorovaného řetězce do molekuly jsme využili Heckovu reakci tohoto diiminu s příslušnými (perfluoralkyl)etheny. Následnou reakcí s paraformaldehydem a případnou hydrogenací jsme získali cílové imidazoliové soli.

V druhé fázi jsme studovali transformace těchto solí na NHC ligandy a jejich komplexace s přechodnými kovy. Reakcí s uhlíkatým stříbrným jsme tak připravili stříbrný karbenový komplex. Při syntézách rutheniových komplexů jsme nejprve reakcí imidazoliových solí s *tert*-pentanolátem draselným získali intermediární karben, který s Grubbovým nebo Hoveydoým-Grubbovým komplexem 1. generace poskytl odpovídající fluorové varianty komplexů 2. generace, např. **I**.



*Děkujeme MŠMT (projekt KONTAKT ME09114-ME857, Výzkumné centrum LC 06070, Výzkumný záměr 6046137301) a GA ČR (grant č. 203/06/1516) za finanční podporu.*

### LITERATURA

1. Herrmann W. A.: Angew. Chem. Int. Ed. 41, 1290 (2002).
2. Fürstner A., Ackermann L., Gabor B., Goddard R., Lehmann C. W., Mynott R., Stelzer F., Thiel O. R.: Chem. Eur. J. 7, 3236 (2001).

### ZPŮSOB ESTERIFIKACE HYALURONANU

**SOFIANE KETTOU<sup>a</sup>, RADOVAN BUFFA<sup>a</sup>, LUKÁŠ  
PALEK<sup>a</sup>, MARTIN PRAVDA<sup>a</sup>, RADIM HRDINA<sup>b</sup>,  
VLADIMÍR VELEBNÝ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>CPN spol. s r.o. 561 02 Dolní Dobruč 401; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice  
kettou@contipro.cz

Hyaluronová kyselina (HA) jakožto vysokomolekulární glykosaminoglykan, polysacharid, který je výrazně rozpustný ve vodě, sám o sobě neumožňuje aplikace v oblasti tkáňového inženýrství. Snad už historické, i když dosud nepřekonané, se zdají v tomto směru estery hyaluronanu, tzv. HYAFFy<sup>1</sup>. Z celé



řady biomedicínských aplikací jen námkou jedna z oblastí vaskulárních transplantátů<sup>2</sup>.

Cílem této práce bylo provést esterifikaci hyaluronanu (HA) na karboxylové skupině pomocí reakce s halogenalkany ve vodě nebo směsi voda-organické rozpouštědlo a vyjít přitom z hyaluronanu (sodné soli) jako startovního materiálu. Podařilo se nám obejít nerozpustnost hyaluronanu v dimethylsulfoxidu, kde jiní autoři museli složitě převádět hyaluronan na tetraalkylamonnou sůl. Hyaluronan je rozpuštěn ve vodě a poté je přidán dimethylsulfoxid. Originalita postupu je v použitém rozpouštědle (směs s vodou), přičemž výhodou je nižší ekologická zátěž oproti jiným postupům, kde se využívá jako rozpouštědlo čistý dimethylsulfoxid. Vedlejším produktem je halogenid sodný, prakticky netoxický oproti organickým amoniovým solím. Detailněji jsme se zabývali vznikem produktů esterifikace hyaluronanu 1,2-dibromethanem (viz Schéma I) a cílem bylo optimalizovat reakci na maximální stupeň substituce a molekulovou hmotnost polymeru s ohledem na možné síťování.

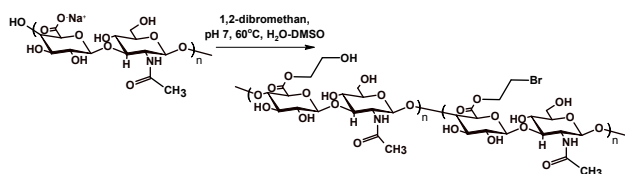


Schéma I

Z výsledků vyplývá, že nejnáze reagují s karboxylovou skupinou hyaluronanu alkylbromidy a alkyljodidy. Naproti tomu alkylchloridy nedaly příslušné estery nebo byla substituce velmi nízká. Vzhledem k možné hydrolyze alkylhalogenidů vodou na příslušný alkohol a halogenvodíkovou kyselinu se ukázalo jako velmi vhodné udržování pH během reakce. Maximální dosažené stupně substituce se pohybovaly do 40 % (mol/mol) a nárůst molekulové hmotnosti polymeru byl sedminásobný. Výsledky této práce jsou shrnuty v patentové přihlášce PV 2009-399.

#### LITERATURA

- della Valle F., Romeo A.: New polysaccharide esters and their salts. EP0216453, 7 July 1986.
- Turner N. J., Kielty C. M., Walker M. G., Canfield A.E., Ann E.: Biomaterials 25, 5955 (2004).

#### MODIFIED CUCURBIT[6]JURIL AND ITS SUPRAMOLECULAR INTERACTIONS WITH METHYLVIIOLOGEN

**MUHAMMAD SHAMSUL AZIM KHAN, VLADIMIR SINDELAR\***

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

A robust water soluble modified macrocyclic cavitand hexamethylated cucurbit[6]juril (MeCB6) was prepared,

purified and characterized by NMR, MALDI-TOF MS and X-ray diffraction techniques<sup>1,3</sup>. The parent cucurbit[6]juril is a macrocyclic hollow barrel having six glycoluril units connected by twelve methylene bridges<sup>2</sup>. High solubility of MeCB6 in pure water allowed us to study its supramolecular interactions with guest such as methylviologen (MeV<sup>2+</sup>) in solution as well as in solid state. We determined binding mode of MeV<sup>2+</sup>- MeCB6 complex in pure water using <sup>1</sup>H-NMR technique and measured high value of association constant of the complex to be  $(2.05 \pm 0.21) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  using UV-vis spectrophotometry (titration method). An extraordinary 2000-fold drop in the association constant of the complex was observed when pure water was replaced by 50 mM NaCl solution<sup>3,4</sup>.

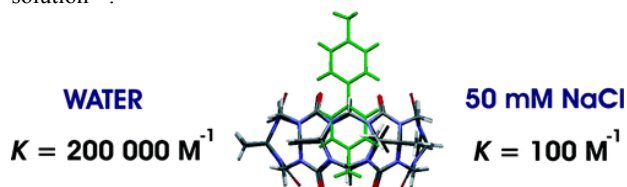


Figure 1. Wireframe representation of the crystal structure of MeV<sup>2+</sup> – MeCB6 complex describing the remarkable salt effect

We are grateful to the Grant Agency of the Czech Republic for financial support (grant 203/07/P382) of this work.

#### REFERENCES

- Day A. I., Arnold A. P., Blanch R. J.: Molecules 8, 74 (2003).
- Kim J., Jung I. S., Kim S.-Y., Lee E., Kang J.-K., Sakamoto S., Yamaguchi K., Kim K.: J. Am. Chem. Soc. 122, 540 (2000).
- Khan M. S. A., Heger D., Necas M., Sindelar V.: J. Phys. Chem., B. 113, 11054 (2009).
- Ong W., Kaifer A. E.: J. Org. Chem. 69, 1383 (2004).

#### STEREOSELEKTIVNÍ SYNTÉZA (1→3)-C-DISACHARIDŮ JAKO NEHYDROLYZOVATELNÝCH EPITOPŮ GLYKOKONJUGÁTŮ

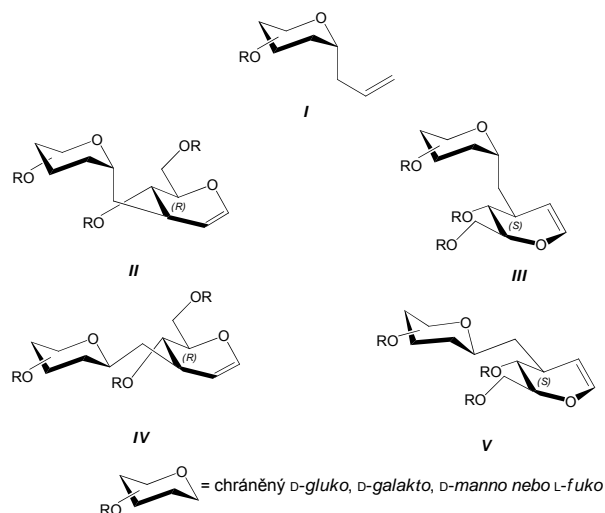
**LADISLAV KNEŽO**

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

Oligosacharidové části glykoproteinů umístěny na povrchu buněk tvoří specifické ligandy, které jsou rozpoznávány receptory z povrchu jiných buněk nebo z povrchu patogenních mikroorganismů. Tyto procesy jsou základem komunikací mezi dvěma buňkami nebo mezi buňkou a patogenem, dále základem imunitní odpovědi nebo metastáze rakovinových nádorů. Při studiu těchto procesů mohou sehrát důležitou roli C-disacharidy, které zachovávají strukturní informaci přírodních disacharidů, ale nelze je ani chemicky ani

enzymově hydrolyzovat. Navíc syntetizované C-disacharidy mohou být využity i jinak. Jejich připojení jako nehydrolyzovatelných disacharidových mimetik napodobujících strukturu přirozených sacharidových epitopů např. na vhodné dendrimery nebo na vhodný peptidický řetězec může vést k přípravě terapeuticky využitelných glykokonjugátů nebo vakcín, které nebudou v organismu hydrolyzovány vřadypřítomnými glykosidázami.

V naší laboratoři byla vypracována stereoselektivní syntéza<sup>1-3</sup>, pomocí které lze ze snadno dostupných glykopyranosylpropenů **I** připravit kterýkoliv z 3-C-glykosylovaných glukalů **II – V**. C-disacharidy **II** napodobují  $\alpha$ -glykosidovou vazbu a obsahují D-glukal, disacharidy **III** také napodobují  $\alpha$ -glykosidovou vazbu, ale obsahují L-glukal, zatímco zbývající dvě skupiny **IV** a **V** napodobují  $\beta$ -glykosidovou vazbu, ale disacharidy **IV** obsahují D-glukal a disacharidy **V** obsahují L-glukal. Dále se ukázalo, že v průběhu syntézy lze změnit konfiguraci na C-4 v glukalovém kruhu, čímž se staly snadno dostupnými i odpovídající čtyři diastereoizomery 3-C-glykosylovaného D- nebo L-galaktalu. Připravené sloučeniny jsou mimořádně užitečnými prekursory a díky reaktivitě dvojné vazby umožňují v jednom nebo dvou krocích připravit rozmanité (1 $\rightarrow$ 3)-C-disacharidové deriváty, anebo syntetizovat nehydrolyzovatelné epitopy glykoproteinů, resp. glykolipidů s  $\alpha$ - nebo  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-C-disacharidovou strukturou. Disacharidové struktury, jejichž nehydrolyzovatelné napodobeniny (mimetika) jsou teď dostupné z uvedených glukalů, resp. galaktalů se často vyskytují jako koncové skupiny proteoglykanů<sup>4</sup>. Nejznámějšími příklady jsou pravděpodobně antigeny krevních skupin nebo strukturně podobné Lewis-a a Lewis-b antigeny. Tyto jsou rozpoznávány např. receptory z povrchu bakterie *Helicobacter pylori*, která se významně podílí na vzniku nemoci zažívacího traktu. Jiným známým příkladem je  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-disacharid označovaný jako Thomsen-Friedenreich (zkráceně T) epitop, který se ve zvýšené míře vyskytuje na povrchu nádorových buněk, např. u rakoviny prsníku.



V prezentaci bude diskutováno i další syntetické využití takto dostupných (1 $\rightarrow$ 3)-C-disacharidů, jmenovitě transformace jejich redukujícího monosacharidu na příslušný iminosacharid, čímž lze připravit C-glykosylované iminosacharidy<sup>5</sup>. Iminosacharidy jsou obecně velmi účinnými, ale neselektivními inhibitory glykosidáz a předpokládá se, že C-glykosylované iminosacharidy by se mohly vyznačovat vyšší selektivitou inhibice.

Třetím okruhem otázek, který bude v prezentaci diskutován, je využití syntetizovaných C-disacharidů pro studium jejich preferovaných konformací<sup>6</sup>. Tyto informace jsou důležité pro porovnání, jak věrně C-disacharidy napodobují strukturu přírodních disacharidů.

*Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 6046137305 a grantu GA ČR 203/08/1124.*

#### LITERATURA

1. Štěpánek P., Vích O., Kniežo L., Dvořáková H., Vojtíšek P.: *Tetrahedron: Asymmetry* 11, 1033 (2004).
2. Štěpánek P., Vích O., Werner L., Kniežo L., Dvořáková H., Vojtíšek P.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 70, 1411 (2005).
3. Parkan K., Vích O., Kniežo L., Dvořáková H.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 73, 690 (2008).
4. Rüdiger H., Siebert H.-Ch., Solís D., Jiménez-Barbero J., Romero A., Lieth C.-W., Diaz-Maurino T., Gabius H.-J.: *Curr. Med. Chem.* 7, 389 (2000).
5. Werner L., Kniežo L., Dvořáková H.: *Tetrahedron Lett.* 48, 609 (2007).
6. Vích O., Kniežo L., Dvořáková H., Raich I., Valenta Š.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 70, 2086 (2005).

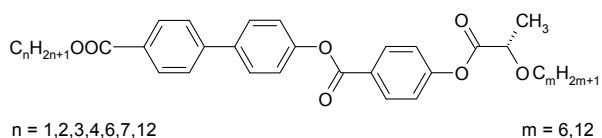
#### NOVÉ FERROELETRICKÉ KAPALNÉ KRYSTALY S LAKTÁTOVOU CHIRÁLNÍ SKUPINOU

MICHAL KOHOUT<sup>a</sup>, ALEXEJ BUBNOV<sup>b</sup>, JIŘÍ SVOBODA<sup>a</sup>, MILADA GLOGAROVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Fyzikální ústav AVČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8

Studium chirálních kapalných krystalů byla v posledních letech věnována značná pozornost. Přestože bylo dodnes syntetizováno více než 100 000 nových chirálních materiálů a jejich chemické a fyzikální vlastnosti byly detailně prostudovány<sup>1-3</sup>, zůstává mnoho nezodpovězených otázek.

Cílem prezentované práce je studium vlivu orientace esterových spojek na mesomorfní vlastnosti připravených materiálů. Byly připraveny dvě série nových kapalných krystalů s rozdílným počtem a orientací esterových spojek než dosud popsané materiály<sup>3,4</sup>.



Vlastnosti připravených materiálů byly studovány metodami optické polarizační mikroskopie, diferenční skenovací kalorimetrie, rentgenostrukturní analýzou a dielektrickými měřeními. Bylo zjištěno, že přechodové teploty klesají se snižující se délkou terminálního alkylového řetězce. Toto chování je opačné v porovnání s dosud publikovanými materiály s etherovou či oxoskupinou vázanou na bifenylové jádro. Budou diskutovány mesomorfní vlastnosti nových materiálů.

Tato práce vznikla za podpory grantů: MŠMT OC 176, GAAV IAA100100710 a IAA100100911, GAČR 202/09/0047, ASČR AVOZ10100520 a.

#### LITERATURA

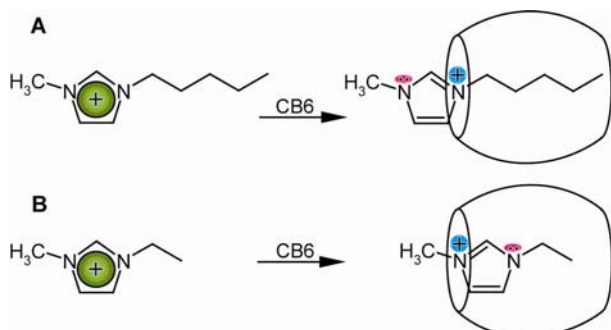
1. Tsai W.-L., Yeh S.-W., Hsie M.-J., Lee H.Ch., Fu Ch.-M.: Liq. Cryst. 34, 251 (2002).
2. Matsushima J., Takanishi Y., Ishikawa K., Takezoe H., Fukuda A., Park C. S., Jang W. G., Kim K. H., MacLennan J. E., Glaser M. A., Clark N. A., Takahashi K.: Liq. Cryst. 29, 27 (2002).
3. Bubnov A., Novotná V., Hamplová V., Kašpar M., Glogarová M.: J. Mol. Struct. 891, 151 (2008).
4. Hamplová V., Bubnov A., Kašpar M., Glogarová M.: Liq. Cryst. 30, 493 (2003).
5. Garić M., Bubnov A., Novotná V., Kašpar M., Hamplová V., Obadović D. Ž., Glogarová M.: Liq. Cryst. 32, 565 (2005).

#### LOCALIZED CHARGE OF AROMATIC SYSTEMS CAUSED BY COMPLEXATION WITH CUCURBIT[6]URIL

**VIKTOR KOLMAN, VLADIMIR SINDELAR**

Masarykova Univerzita, Kamenice 5, 625 00 Brno  
Viktor.kolman@seznam.cz

In this study, we have investigated the supramolecular interaction between series of suitable aromatic guests with variable alkyl substituent lengths and cucurbit[6]uril (CB6) in the solution and the solid state.



Correct interpretation of  $^1\text{H}$  NMR spectra was a key issue for determining the binding modes of the complexes in solution. Unusual chemical shifts of some protons in the  $^1\text{H}$  NMR spectra were explained by the polarization of the imidazolium aromatic ring upon the complexation with the host. The formation of 1:1 complex between 1-ethyl-3-methylimidazolium and CB6 is in disagreement with previously reported findings describing an inclusion of two guest molecules in the CB6 cavity.

This work was supported by the Grant Agency of the Czech Republic (203/07/P382 to VS) and Ministry of Education of the Czech Republic (MSM0021622413 and LC06030 to RM). The access to the METACentrum supercomputing facilities provided under the research intent MSM6383917201 is highly appreciated.

#### BIFUNKČNÍ DERIVÁT TETRAPYRAZINOPORFYRAZINU VYUŽITELNÝ JAKO ZHÁŠEČ FLUORESCENCE

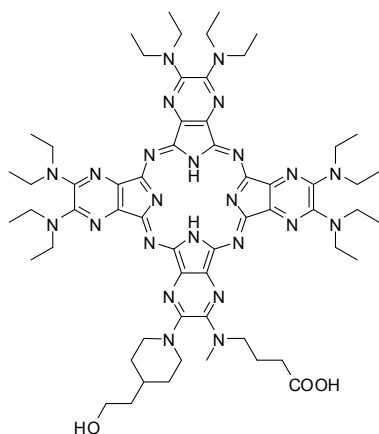
**KAMIL KOPECKÝ, PETR ZIMČÍK, MIROSLAV MILETÍN, VERONIKA NOVÁKOVÁ, JANA ŠEBELOVÁ**

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

Tetrapyrazinoporpyraziny (TPP) jsou využívány v mnoha aplikacích, jednou z nejnovějších je aplikace v molekulárních sondách jako zhášec fluorescence. TPP jsou schopné zhášet fluorescence ve větším rozsahu vlnových délek než dosud komerčně používané struktury.

Pro možnost přípravy značené oligonukleotidové sondy je zapotřebí přítomnost vhodné reaktivní funkční skupiny (nejlépe hydroxylové blokované tritylovou skupinou) a současně další skupiny umožňující vazbu na pevnou fázi, na které probíhá příprava takovéto sondy. Z tohoto důvodu byl připraven 5,6-disubstituovaný pyrazin-2,3-dikarbonitril nesoucí volnou hydroxylovou a karboxylovou skupinu. Jeho následnou statistickou kondenzací s 5,6-diethylaminopyrazin-2,3-dikarbonitrilem vznikla směs šesti možných kongenerů, ze které byl chromatograficky izolován kongener nesoucí jednu hydroxylovou a karboxylovou skupinu.

Připravená sloučenina byla dále substituována (reverzibilně a specificky zablokovaná hydroxylová skupina) a dále byla zakotvena na pevnou fázi. Na modifikované pevné fázi byla poté připravena požadovaná sekvence oligonukleotidu značená na 3'-konci. Tato pevná fáze je použitelná i pro přípravu sond značených na 5'-konci flouroforem za vzniku „dual-labeled“ sond použitelných např. k monitorování PCR reakce.



Tato práce vznikla za podpory grantu Grantové agentury Akademie věd České republiky (GAAV KJB401100801).

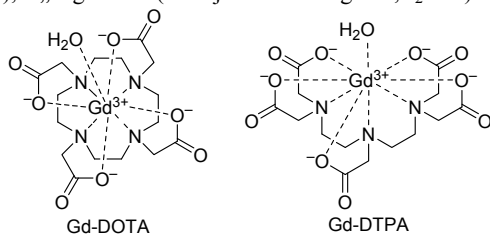
### MEDICÍNSKÉ APLIKACE POLYDENTÁTNÍCH LIGANDŮ JAKO VÝZVA PRO MODERNÍ KOORDINAČNÍ CHEMII

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

#### JAN KOTEK

Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta  
University Karlovy, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2  
modrej@natur.cuni.cz

Současná medicína nabízí koordinační chemii množství aplikací, jak v diagnostice, tak i v terapii. K diagnostickým metodám patří mj. i tomografie magnetické rezonance (MRI, Magnetic Resonance Imaging). Tato metoda je založena na měření intenzity NMR signálu protonů vody v různých částech studovaného objektu. Prostorové rozlišení je ovlivněno hlavně množstvím vody v jednotlivých tkáních a rozpustěnými látkami. Pro zvýšení rozlišení jsou používána tzv. kontrastní činidla (CA, contrast agents), což jsou paramagnetické látky katalyzující magnetickou relaxaci atomů vodíku ve vodě. Jejich účinnost se vyjadřuje jako tzv. relaxivita,  $r$  (rychlost relaxace vodíkových jader v roztoku CA o koncentraci 1 mM). Podle efektu se CA rozlišují na „pozitivní“ (zvyšují intenzitu signálu,  $r_1$ -CA), a „negativní“ (snižují intenzitu signálu,  $r_2$ -CA).



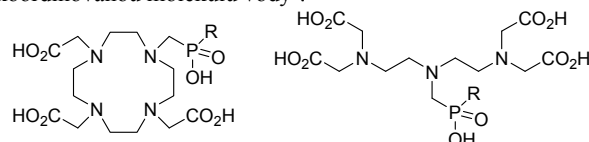
Obr. 1. Vybrané komplexy používané jako MRI CA

V současnosti používané pozitivní CA pro MRI jsou téměř výhradně komplexy iontů  $Gd^{3+}$  (tento ion má díky 7

nepárovým elektronům vysoký magnetický moment, a zároveň má dlouhou elektronovou relaxaci, která je pro efektivitu CA též velice důležitá). Je nutné, aby k centrálnímu iontu byla koordinována alespoň jedna molekula vody, díky níž je přenášena relaxace do okolí. Nevýhodou gadolinia je vysoká toxicita, která klade značné nároky na stabilitu používaných komplexů. Ke komplexaci gadolinia se proto používají oktaedrátní ligandy typu  $H_4$ dota nebo  $H_5$ dtpa, jejichž komplexy jsou dostatečně stabilní (Obr. 1)<sup>1</sup>.

Kritické parametry ovlivňující relaxivitu CA jsou rychlost výměny koordinované vody (musí mít optimální hodnotu, používané CA mají rychlost výměny podstatně nižší než je optimum 10–30 ns), a rychlost rotace molekuly komplexu (rotace CA musí být co nejpomalejší).

Bylo připraveno několik analogů klinicky používaných ligandů  $H_4$ dota a  $H_5$ dtpa s pendantní skupinou obsahující fosforovou funkci (Obr. 2)<sup>2–4</sup>. Fosforové funkce byly obvykle zavedeny Mannichovou syntézou (N–H,  $P^{III}$  a  $CH_2O$ ). Rychlost výměny koordinované molekuly vody v  $Gd^{3+}$  komplexech těchto ligandů je významně vyšší než u komerčních CA a dosahuje až optimálních hodnot<sup>2–4</sup>. Tento efekt lze vysvětlit vyšší flexibilitou koordinačního okolí<sup>5,6</sup>. Další výhodou fosforových oxokyselin je příspěvek tzv. druhé solvatační sféry k relativitě; fosforová pendantní ramena totiž efektivně organizují síť vodíkových vazeb. Tím umožňují další přenos relaxace, a zvyšují tak celkovou účinnost kontrastních látek. Tento mechanismus byl studován u série ligandů se čtyřmi fosforovými pendanty, jejichž komplexy neobsahují přímo koordinovanou molekulu vody<sup>7</sup>.



Obr. 2. Studované fosforové analogy používaných ligandů

Byly připraveny bifunkční ligandy, jejichž komplexy byly ke zpomalení celkové rotace vázány k makromolekulárním nosičům<sup>8,9</sup>, nebo sorbovány na nanočásticové materiály<sup>10</sup>.

Kinetická stabilita fosforových makrocyclických derivátů je vysoká<sup>11,12</sup> a umožňuje použití *in vivo*. Bohužel, v případě analogů  $H_5$ dtpa došlo ke značnému snížení kinetické inertnosti; lineární ligandy jsou tedy z hlediska MRI neperspektivní<sup>13</sup>.

#### LITERATURA

- Hermann P., Kotek J., Kubíček V., Lukeš I.: Dalton Trans. 2008, 3027.
- Kotek J., Lebdušková P., Hermann P., Vander Elst L., Miller R. N., Geraldes C. F. G. C., Maschmeyer T., Lukeš I., Peters J. A.: Chem. Eur. J. 9, 5899 (2003).
- Rudovský J., Kotek J., Hermann P., Lukeš I., Mainero V., Aime S.: Org. Biomol. Chem. 3, 112 (2005).
- Rudovský J., Cígler P., Kotek J., Hermann P., Vojtíšek P., Lukeš I., Peters J. A., Vander Elst L., Muller R. N.: Chem. Eur. J. 11, 2373 (2005).
- Vojtíšek P., Cígler P., Kotek J., Rudovský J., Hermann P., Lukeš I.: Inorg. Chem. 44, 5591 (2005).
- Kotek J., Rudovský J., Hermann P., Lukeš I.: Inorg. Chem. 45, 3097 (2006).

- Kotková Z., Pereira G. A., Djanashvili K., Kotek J., Rudovský J., Hermann P., Vander Elst L., Muller R. N., Geraldes C. F. G. C., Lukeš I., Peters J. A.: *Eur. J. Inorg. Chem.* 2009, 119.
- Lebdušková P., Kotek J., Hermann P., Vander Elst L., Muller R. N., Lukeš I., Peters J. A.: *Bioconjugate Chem.* 15, 881 (2004).
- Lebdušková P., Sour A., Helm L., Tóth É., Kotek J., Lukeš I., Merbach A. E.: *Dalton Trans.* 2006, 3399.
- Řehoř I., Kubiček V., Kotek J., Hermann P., Lukeš I., Száková J., Vander Elst L., Muller R. N., Peters J. A.: *J. Mater. Chem.* 19, 1494 (2009).
- Försterová M., Svobodová I., Lubal P., Táborský P., Kotek J., Hermann P., Lukeš I.: *Dalton Trans.* 2007, 535.
- Táborský P., Lubal P., Havel J., Kotek J., Hermann P., Lukeš I.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 70, 1909 (2005).
- Kotek J., Kálmán F. K., Hermann P., Brücher E., Binnemans K., Lukeš I.: *Eur. J. Inorg. Chem.* 2006, 1976.

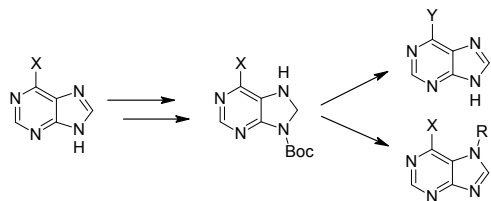
## DIHYDROPURINY: POKROK V PURINOVÉ CHEMII

### VLADISLAV KOTEK, DALIMIL DVOŘÁK

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

Purinový skelet představuje významný motiv v živých systémech. Není proto překvapující, že mnoho syntetických derivátů purinu vykazuje biologickou aktivitu. Příprava purinových derivátů však není jednoduchá. Některé moderní syntetické postupy (např. Heckova reakce nebo lithiace do polohy 6) u purinů překvapivě selhávají. Proto jsme se rozhodli využít 7,8-dihydropuriny, jejichž odlišné vlastnosti by mohly umožnit provedení problematických reakcí.

Literatura se dihydropurinovými deriváty zabývala pouze útržkovitě, zřejmě z důvodu jejich nesnadné přípravy a nízké stability. Původní experimenty provedené v naší laboratoři překonaly obtíže přípravy 7,8-dihydropurinů, nicméně stabilita těchto derivátů byla nízká. Studium vlastností dihydropurinů bylo zjištěno, že přítomnost elektronakceptorů v poloze 7 nebo 9 významně stabilizuje dihydropurinové uspořádání. 6-Halogenpuriny lze snadno převést na 6-halogen-9-Boc-ochráněné dihydropuriny dvoukrokovou reakcí ve vynikajícím (91 %) výtěžku bez nutnosti chromatografické separace. Tyto deriváty jsou stabilními prekurzory pro další transformace purinového skeletu. Substituce v poloze 7, následné ochránění a oxidace vede ve vysokém výtěžku (>80 %) k N-7 derivátům, které jsou obtížně dostupné jinými cestami.



Dále byla prověřena reaktivita halogenu v poloze 6 v některých palladiem katalyzovaných reakcích. Suzukiho a Sonogashirova reakce probíhají stejně jako u purinu a poskytují odpovídající deriváty ve vysokých (>90 %) výtěžcích. Odlišná je však reaktivita právě v Heckově reakci – zatímco 6-jodpurin poskytuje v reakci s butylakrylátem odpovídající derivát v nízkém výtěžku (<15 %), při reakci dihydropurinu vzniká žádaný produkt v 82% výtěžku. Prozkoumána byla také reaktivita halogenu v poloze 6 v nukleofilní aromatické substituci. Bylo zjištěno, že reaktivita je významně ovlivněna druhem skupin (EWG vs ERG) v polohách 7 a 9. Lithiace dihydropurinu do polohy 6 nebyla úspěšná; magnesiace však probíhá snadno, ale reaktivita vzniklého činidla je podobně jako u purinu nízká.

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

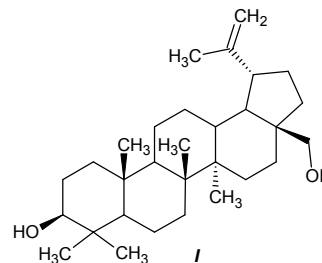
## OPTIMALIZACE PODMÍNEK ELEKTROOXIDAČNÍCH REAKCÍ

### JAN KOŤUHA, JAN HRDLIČKA

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

Po sestavení aparatury sestávající z míchaného elektrolyzéro se železnou katodou a platinovou anodou bylo přikročeno k modelové elektrooxidační reakci tetrahydrofuranu<sup>1</sup>, která vedla k předpokládaným produktům 2-hydroxyfuranu,  $\gamma$ -butyrolaktonu a kyseliny jantarové.

Po ověření funkčnosti zařízení bylo přikročeno ke studiu elektrooxidačních reakcí triterpenoidního diolu betulinu (*1*) izolovaného z ethanolickeho extraktu březové kůry<sup>2</sup>.



Vzhledem k nerozpustnosti betulinu ve vodném prostředí byl pro elektrochemické reakce zvolen systém kyselina octová–10% roztok KCl v poměru 9:1. Po proměření elektrochemických vlastností betulinu cyklickou voltametrií byly studovány možnosti oxidace. Průběh reakce v elektrolyzéro byl sledován porovnáním TLC zpracovaných reakčních produktů s výchozím betulinem.

Při napětí 1,8 V proběhla přeměna 50 mg betulinu během 48 hodin. Za těchto podmínek vznikla směs pěti látek, jejichž zastoupení je závislé na napětí, při kterém oxidace probíhá.

Další práce budou zaměřeny na identifikaci produktů reakce a na sledování dalších vlivů na průběh reakce.

*Tato práce je realizována s přispěním finančních prostředků GAPE 2009/10.*

## LITERATURA

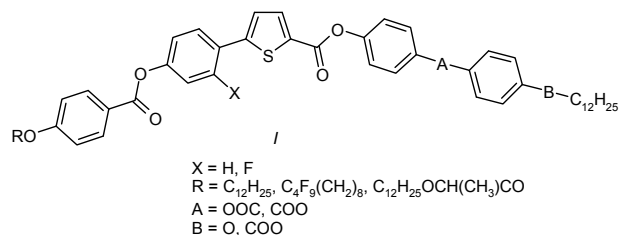
1. Mindl J., v knize: *Základy elektroorganické chemie*, kap. 8. Academia, Praha 2000.
2. Trnka T. a kol., v knize: *Praktikum z organické chemie*, str. 140. Karolinum, Praha 1994.

## NOVÉ KAPALNÉ KRYSYALY ODVOZENÉ OD 5-FENYLTHIOFENKARBOXYLOVÉ KYSELINY

ANNA KOVÁŘOVÁ<sup>a</sup>, JIŘÍ SVOBODA<sup>a</sup>, VLADIMÍRA NOVOTNÁ<sup>b</sup>, 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

V posledních letech byla v naší laboratoři připravena a studována řada mesogenních materiálů odvozených od derivátů thiofenu<sup>1-3</sup>. Abychom rozšířili tyto studie, zavedli jsme nové centrální jádro na bázi 2,5-disubstituovaného thiofenu<sup>4</sup>. V uvedené práci je popsána syntéza kapalných krystalů *I* odvozených od 5-fenylthiofen-2-karboxylové kyseliny.



Vlastnosti připravených materiálů byly studovány metodami optické polarizační mikroskopie, diferenční skenovací kalorimetrie a rentgenostrukturní analýzou. Bude diskutován vliv terminálního alkylu R na mesomorfní chování připravených látek a dále také vliv spojek A a B na fyzikální vlastnosti a přechodové teploty připravených materiálů.

*Tato práce vznikla za podpory grantů GA AV IAA100100710, GA ČR 202/09/0047 a MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumný záměr MSM 6046137301).*

## LITERATURA

1. Kovářová A., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M., Salamonczyk M., Gorecka E., Pocięcha D.: Poster P106, ECLC 2009 - 10th European Conference on Liquid Crystals, Colmar, France.
2. Kurfürst M., Kozmík V., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M.: *Liq. Cryst.* 35, 21 (2008).

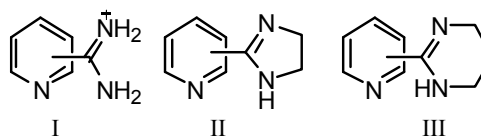
3. Černovská K., Kořata B., Svoboda J., Novotná V., Glogarová M.: *Liq. Cryst.* 33, 987 (2006).
4. Campbell N. L., Duffy W. L., Thomas G. I., Wild J. H., Kelly S. M., Bartle K., O'Neill M., Minter V., Tuffin R. P.: *J. Mater. Chem.* 12, 2706 (2002).

## KOORDINAČNÍ VLASTNOSTI BIDENTÁTNÍCH AMIDINOVÝCH LIGANDŮ

## PETR KOVAŘÍČEK a ROMAN HOLAKOVSKÝ

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

Byla připravena série amidinů, imidazolinů a tetrahydropyrimidinů na pyridinu.



Všechny uvedené sloučeniny byly připraveny z odpovídajících nitrilů. V případě sloučenin (I) reakcí s methanolátem sodným v prostředí methanolu a následnou reakcí s chloridem amonným<sup>6</sup> a v případě sloučenin (II) a (III) reakcí s odpovídajícím diaminem (1,2-diaminoethan nebo 1,3-diaminopropan) za katalýzy sulfidem fosforečným<sup>7</sup>.

Připravené sloučeniny nabízejí možnost koordinace přechodného kovu k atomu dusíku v heterocyklu nebo k amidinové skupině. Z tohoto důvodu byla testována jejich schopnost tvorby koordinačních sloučenin s některými ionty přechodných kovů (konkrétně Cu<sup>+</sup>, Ni<sup>2+</sup> a Pd<sup>2+</sup>). Uvedené sloučeniny byly studovány rentgenostrukturní analýzou a zároveň byla provedena i komplexační studie v roztoku. Stechiometrie komplexů zjištěná z krystalové struktury se liší od stehiometrie zjištěné metodou Job's plot v roztoku. To je v souladu s teorií, že tvar komplexu v roztoku je dán koordinačními nároky iontu kovu, zatímco v pevném stavu se tyto nároky musí podřítit požadavkům vyšší krystalové symetrie. Dále byly stanoveny asociační konstanty a bazicita.

V rámci práce dále pokračujeme ve studiu na amidinových, imidazolinových a tetrahydropyrimidinových derivátech velkých molekul s pevnou konformací, především calix[4]arenech.

*Autoři děkují za finanční podporu výzkumnému záměru MSM 6046137301 MŠMT ČR.*

## LITERATURA

1. Rivera A., Rios-Motta J., León F.: *Molecules* 11, 858 (2006).
2. Moriya O., Minamide H., Urata Y.: *Synthesis* 12, 1057 (1984).
3. Sant' Anna G. D., Machado P., Sauzem P. D., Rosa F. A., Rubin M. A., Ferreira J., Bonacorso H. G., Zanatta N.,

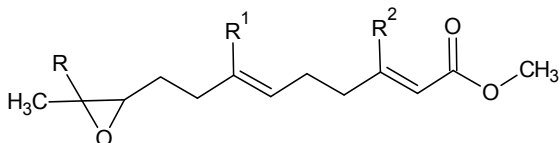
- Martins M. A. P.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 546 (2009).
- Begland R.W., Hartter D. R., Jones F. N., Sam D. J., Sheppard W. A., Webster O. W., Weigert F. J.: *J. Org. Chem.* 39, 2341 (1974).
  - Kubik S., Reyheller C., Stüwe S.: *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 52, 137 (2005).
  - Schaefer F.C., Peters G.A.: *J. Org. Chem.* 26, 412 (1961).
  - Anastassiadou M., Danoun S., Crane L., Baziard-Mouyisset G., Payard M., Caignard D. H., Rettori M. C., Renard P.: *Bioorg. Med. Chem.* 9, 585 (2001).

## VÝVOJ METODY PRO STANOVENÍ HMYZÍHO JUVENILNÍHO HORMONU GC/MS TECHNIKOU

JANA KRASULOVÁ<sup>a,b</sup>, PAVEL JIROŠ<sup>a</sup>, ROBERT HANUS<sup>a</sup> a IRENA VALTEROVÁ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, <sup>b</sup>Přírodovědecká fakulta UK, Albertov 6, 128 43 Praha 2  
irena@uochb.cas.cz

Juvenilní hormony (JH) jsou klíčovými látkami hmyzí fyziologie, jelikož ovlivňují téměř všechny aspekty hmyzího života jako je metamorfóza, řízení a načasování rozmnožování, diferenciace kast apod.<sup>1</sup> Z chemického hlediska jde o sesquiterpeny odvozené od farnesolu s epoxyskupinou na jednom konci a s methylesterovou skupinou na konci druhém (obr. 1).



Obr. 1. JH 0, R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; JH I, R=R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>; JH II, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>; JH III, R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>

Byla vypracována metoda stanovení JH III bez derivatizačního kroku, tedy umožňující měření technikou GC/MS (s kvadrupólovým analyzátozem iontů) ihned po separaci vzorku buď sloupcovou, nebo tenkovrstvou chromatografií. Metoda byla využita pro měření změny koncentrace JH III u termitního druhu *Prorethinos termitum simplex* při přeměně dělníka ve vojáka přes přechodné stadium bílého vojáka. Naměřené hodnoty odpovídají trendům popisovaným v literatuře, tedy výrazný vzestup koncentrace JH III u bílých vojáků a následný mírný pokles u vojáků<sup>2</sup>. Metoda byla také využita při měření koncentrace JH III u čmeláků druhu *Bombus terrestris*, kde má JH významnou úlohu při regulaci sociální hierarchie a souvisí s dominantní rolí královen<sup>3</sup>. Byly připraveny vzorky hemolymfy čmeláčích královen v různých obdobích jejich života. JH III byl detegován pouze u královen čerstvě oplozených. Dále byl pozorován pokles koncentrace JH

III v hemolymfě nekladoucích čmeláčích dělnic v porovnání s dělnicemi kladoucími.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru AV ČR (Z40550506).

## LITERATURA

- Hartfelder K.: *Braz. J. Med. Biol. Res.* 33, 157 (2000).
- Park Y.I., Raina A.K.: *J. Insect. Physiol.* 50, 561 (2004).
- Bloch G., Borst D.W., Huang Z., Robinson G. E., Cnaani J., Hefetz A.: *J. Insect. Physiol.* 46, 47 (2000).

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

ONDŘEJ KRENK, MILAN POUR

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

Strukturální obměnami přírodního butenolidu inkrustoporinu (**1**) s antifugálním účinkem byly získány látky, srovnatelné s amfotericinem B *in vitro*<sup>1,2</sup>. Studie biologické aktivity analogických laktonů<sup>2</sup> ukázaly, že cytostatickou aktivitu vykazují rovněž látky s analogickým šestičlenným kruhem. Další krok obměny skeletu inkrustoporinu proto vedl k syntéze šestičlenných analogů tj. 5,6-dihydro-2H-pyran-2-onů<sup>2</sup>.

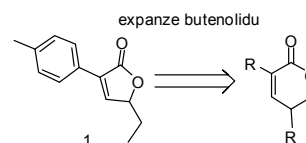


Schéma 1

Cílem práce je vyvinout optimální syntézu šestičlenných nenasyčených laktonů a jejich analogů. Navrhnuté cesty vycházejí z retrosyntéz syntonů A a B. Laktonizace syntonu A je katalyzována LA, jedná se o intramolekulární Claisenovu kondenzaci s následnou kysele katalyzovanou eliminací za vzniku  $\alpha,\beta$ -nenasyčeného  $\delta$ -laktonu. Pro uzavření laktonového kruhu syntonu B se nabízí metatese katalyzovaná Grubbovým katalyzátorem.

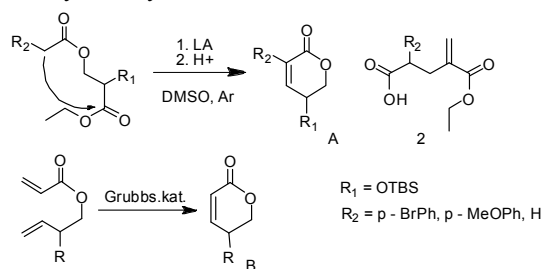


Schéma 2

Kysele katalyzovaná laktonizace nevedla k požadovanému syntonu A. Místo Claisenovy kondenzace proběhla

nukleofilní substituce a eliminace za vzniku majoritního produktu (**2**).

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

## LITERATURA

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

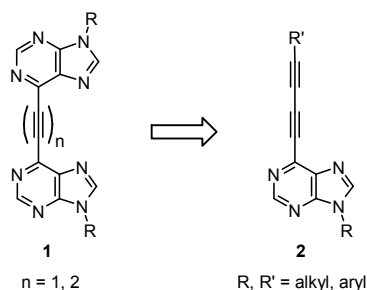
## PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 6-(BUTA-1,3-DIYNYL)PURINŮ

## MARTIN KŘOVÁČEK, DALIMIL DVOŘÁK

Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6  
krovacem@vscht.cz

Purinový skelet představuje důležitý strukturní motiv, vyskytující se jako součást základních stavebních bloků nukleových kyselin ve všech živých organismech. Není proto překvapující, že řada purinových derivátů vykazuje rozmanitou biologickou aktivitu.

Mezi takové látky patří i bis(purin-6-yl)acetyleny a diacetyleny **1**, které vykazují značnou cytostatickou aktivitu<sup>1</sup>. Mechanismus jejich působení nebyl dosud zcela objasněn. Proto jsme se rozhodli syntetizovat sérii analogických (buta-1,3-diynyl)purinů **2**, v nichž je jeden purin nahrazen jinou, jednodušší skupinou:



Studium biologické aktivity takových látek by mohlo pomoci rozhodnout, zda látky fungují jako kovalentní analoga Watson-Crickových párů a interkalují se do DNA, nebo zda je „na vině“ elektronově chudá násobná vazba, náchylná k adici *O*-, *N*- a *S*-nukleofilů.

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

## LITERATURA

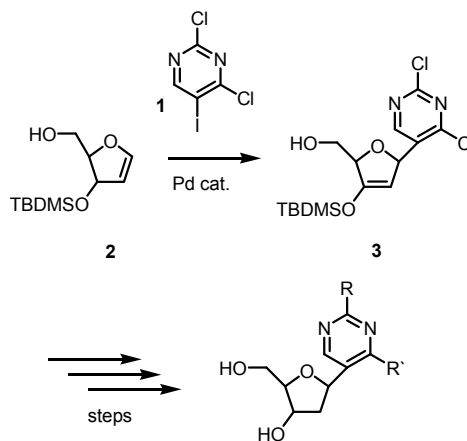
1. Hocek M., Votruba I.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 1055 (2002).

## SYNTÉZA NOVÝCH 2,4-DISUBSTITUOVANÝCH PYRIMIDIN-5-YL C-NUKLEOSIDŮ

## TOMÁŠ KUBELKA, MICHAL HOCEK\*

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6  
kubelka@uochb.cas.cz, hocek@uochb.cas.cz

C-nukleosidy jsou analoga přírodních nukleosidů, které mají mimo jiné zajímavé antivirové a protinádorové vlastnosti. Vzhledem k tomu, že nukleosidová vazba je nahrazena C-C vazbou, jsou tyto látky odolné vůči enzymatické či chemické hydrolyze a nepodléhají snadné degradaci v buňkách. Existuje několik syntetických přístupů k přípravě C-nukleosidů, ale žádný z nich není dostatečně obecně použitelný a mnohé z nich se potýkají s nízkými výtěžky a především také selektivitou<sup>1</sup>. Naše skupina se nyní zabývá vývojem metodologie pro syntézu různých typů C-nukleosidů<sup>2,3</sup>. V této práci je využito Heckovy reakce 5-iodo-2,4-dichloropyrimidinu (**1**) s 3'-TBDMS ochráněným glykalem (**2**) za vzniku 2,4-dichloropyrimidin-5-yl nukleosidového analogu (**3**) vznikajícího selektivně pouze jako  $\beta$ -anomer. Následnými derivatizacemi byla poté připravena série 2,4-disubstituovaných pyrimidin-5-yl C-nukleosidů.



*Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR (IAA400550902) a firmy Gilead Sciences, Inc.*

## LITERATURA

1. Adamo M. F. A., Pergoli R.: Curr. Org. Chem. 12, 1544 (2008).
2. Urban M., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: J. Org. Chem. 71, 7322 (2006).
3. Joubert N., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: J. Org. Chem. 72, 6797 (2007).



## PŘÍPRAVA ETHYL-1-THIO- $\beta$ -D-GALAKTOPYRANOSIDU SNADNO A RYCHLE

EVA KUBÍČKOVÁ, KAREL KEFURT,  
JITKA MORAVCOVÁ\*

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

Thioglykosidy jsou vděčnou a oblíbenou výchozí látkou pro cukerné syntézy zejména proto, že se snadno ve vysokém výtěžku připravují i selektivně a za mírných podmínek se odstraňují za vzniku volné anomerní hydroxylové skupiny. Navíc lze thioglykosidy dobře použít jako glykosyldonory a nebo je poměrně snadno oxidovat na příslušné sulfoxidy sulfony, které mohou být používány pro nukleofilní substituce.

Pro přípravu 6-deoxy-6-fluor- $\alpha$ - a - $\beta$ -D-galaktopyranosylfosfonátů jsme jako výchozí látku chtěli použít ethyl-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosid, který měl být podle údajů v literatuře velmi lehce dostupný z D-galaktosy acetylací a následnou reakcí s ethanthiolem bez izolace meziproductu jako per-O-acetylderivát a to v 80% výtěžku<sup>1</sup>. Reprodukováním postupu jsme ale v reakční směsi identifikovali produkty celkem tři, přičemž ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosid jsme získali ve výtěžku pouhých 32 %. Ani použití čisté penta-O-acetyl- $\beta$ -D-galaktopyranosy pro reakci s ethanthiolem nevedlo za podmínek uvedených v literatuře k podstatnému vylepšení výtěžku. Nakonec se ukázalo, že jednoduchá úprava teploty z popsanych 0 °C na -78 °C měla žádoucí efekt a ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio- $\beta$ -D-galaktopyranosid jsme izolovali ve výtěžku 87 %. Velkou pozornost jsme věnovali identifikaci vedlejších produktů, a to jednak spektrálními metodami, jednak převedením na jednoznačně definované deriváty. Rovněž jsme navrhli pravděpodobný mechanismus jejich vzniku.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 6046137305.

### LITERATURA

1. Agnihotri G., Tiwari P., Misra A. K.: Carbohydr. Res. 340, 1394 (2005).

## DENDRIMERNÍ SILOXANY – SYNTÉZA A NMR ANALÝZA

MILAN KURFÜRST, JAN SCHRAML

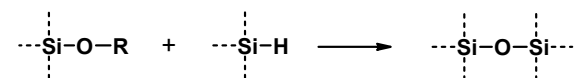
ÚCHP AV ČR v.v.i., Rozvojová 135, Praha 6  
kurfurst@icpf.cas.cz

Konstrukce dendrimerů je jedním z rychle se vyvíjejících témat současné makromolekulární chemie. Jen malá pozornost byla zatím věnována dendritickým siloxanům. Tyto látky mohou, podobně jako tzv. „hypervětvěné“ polymery, sloužit jako prekurzory pro anorganické materiály s definovaným složením a geometrií; při vhodné derivatizaci pak jako podklad pro dendrimerní homogenní katalyzátory nebo jako modelové

struktury pro studium katalyzátorů heterogenních. Cílem této práce bylo vypracovat efektivní syntézu větvených siloxanů a připravit modelové dendrimery.

V literatuře je popsána řada reakcí vedoucích ke vzniku Si-O-Si fragmentu, bohužel, prakticky žádný z dosud publikovaných postupů neposkytuje požadované produkty dostatečně selektivně. Zdánlivě jednoduché syntézy jsou komplikovány řadou vedlejších reakcí.

Jako nejvhodnější se ukázala reakce silanu a alkoxyilanu katalyzovaná Lewisovskou kyselinou.



V závislosti na typu kyseliny a alkoxykupiny a volbě reakčních podmínek je v případě di-, tri- a tetraalkoxyilanů možné dosáhnout různého stupně konverze. Optimalizovaná reakční sekvence byla využita pro syntézu cílových modelových dendrimerů.

Dále budou diskutovány možnosti kontroly struktury a případných strukturních poruch siloxanových dendrimerů <sup>29</sup>Si NMR metodami i pomocí HPLC-NMR.

Práce je podporována GA ČR prostřednictvím grantu č. 203/08/P412 a GA AVČR (IAA400720706).

## SPIROINDOLÍNOVÉ FYTOALEXÍNY A ICH AMINOANALÓGY

PETER KUTSCHY

Univerzita P. J. Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav  
chemických vied, Katedra organickej chémie, Moyzesova 11,  
040 01 Košice, Slovensko  
peter.kutschy@upjs.sk

Fytoalexíny sú antimikrobiálne účinné nízkomolekulové sekundárne metabolity, produkované rastlinami pri pôsobení biologického, chemického alebo fyzikálneho stresu. Osobitú skupinu týchto látok predstavujú indolové fytoalexíny, izolované z rastlín čeľade Krížokveté (*Cruciferae*), vyznačujúce sa unikátnym štruktúrnym spojením indolového jadra s postranným reťazcom, alebo ďalším heterocyklom, obsahujúcim atómy dusíka a jeden, alebo dva atómy síry<sup>1</sup>. Spiroindolín[3,5']dihydro-tiazolové fytoalexíny (*S*)-(-)-spirobrasinín (*I*)<sup>2</sup>, (*R*)-(+)-1-metoxyspirobrasinín (*II*)<sup>3</sup> a (2*R*,3*R*)-(-)-1-metoxyspirobrasinolmetyléter (*III*)<sup>4</sup> boli izolované v rokoch 1987, 1994 a 1995 z japonskej reďkovky<sup>2,4</sup> a kalerábu<sup>3</sup>. Ich syntéza, absolútna konfigurácia a potenciálne zaujímavé biologické vlastnosti neboli v dobe izolácie známe. (*S*)-(-)-Spirobrasinín (*I*) bol syntetizovaný cyklizáciou (±)-dioxibrasinínu (*IV*) tionylchloridom a štiepením získaného racemátu na enantioméry pomocou (*S*)-(-)-1-fenyletylizokyanátu. Absolútna konfigurácia bola stanovená röntgenoštruktúrnou analýzou produktu acylácie (1*S*,4*R*)-(-)-kamfanoylchloridom<sup>5</sup>. Na syntézu racemátov fytoalexínov *II*

a **III** bola vyvinutá spirocyklizácia 1-metoxybrasíninu (**Va**) dioxándibromidom<sup>6</sup> v prítomnosti metanolu ako nukleofilu, čím sa získal ( $\pm$ )-1-metoxyspirobrasínolmetyléter a po jeho oxidácii ( $\pm$ )-1-metoxyspirobrasínin. Štúdium enantiomérnych fytoalexínov **II** a **III**, získaných separáciou racemátov pomocou preparatívnej HPLC s chirálnou stacionárnou fázou, metódami ECD (elektrónový cirkulačný dichroizmus), VCD (vibračný cirkulačný dichroizmus) a pomocou chemickej korelácie viedlo k určeniu absolútnej konfigurácie prírodného (*R*)-(+)-1-metoxyspirobrasíninu (**II**) a (*2R,3R*)-(-)-1-metoxyspirobrasínolmetyléteru (**III**)<sup>7</sup>.

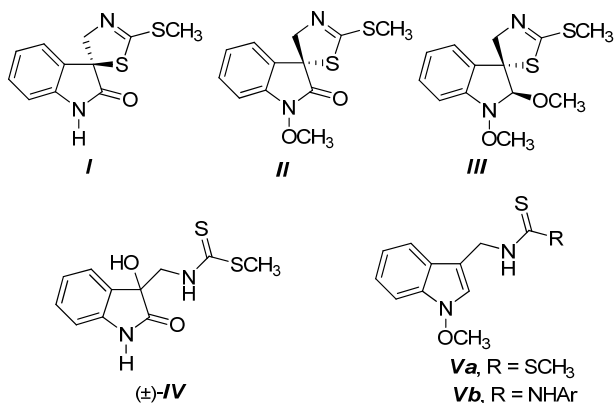


Schéma 1

Stereoselektívna syntéza fytoalexínov **II** a **III** využíva brómom iniciovanú spirocyklizáciu 1-metoxybrasíninu (**Va**) v prítomnosti (+)- a (-)-mentolu za vzniku 1-metoxyspirobrasínolmetyléteru a nasledovnú oxidáciu, respektíve výmenu mentoxy skupiny za metoxy skupinu<sup>8</sup>.

1-Metoxyspirobrasínolmetyléter **III** bol zvolený za predlohu pri syntéze aminoanalógov **VI** – **VII**, ktorých oba diastereoizoméry boli pripravené spirocyklizáciou **Va** v prítomnosti aminov ako nukleofilov alebo **Vb** v prítomnosti metanolu, respektíve aromatických aminov<sup>9,10</sup>. U syntetizovaných fytoalexínov a ich aminoanalógov bola testovaná protirakovinová aktivita na vybraných ľudských nádorových bunkových líniiach. Najvyššia účinnosť bola zistená u diaminoanalógov **VIII**.

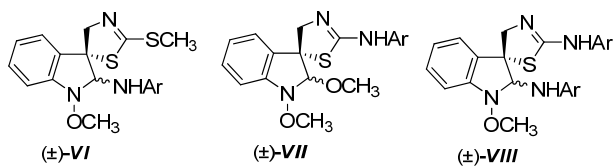


Schéma 2

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0514-06, grantom VEGA č. 1/3553/06 a MVTIS projektom Jap/Slov/UPJŠ.

## LITERATÚRA

1. Kutschy P., Mezencev R., v knihe: *Targets in Heterocyclic Systems – Chemistry and Properties*, vol 12, s. 120. Italian Society of Chemistry, Urbino 2009.
2. Takasugi M., Monde K., Katsui N., Shirata A.: *Chem. Lett.* 1987, 1631.
3. Gross D., Porzel A., Schmidt J.: *Z. Naturforsch., C: Biosci.* 49, 281 (1994).
4. Monde K., Takasugi M., Shirata A.: *Phytochemistry* 39, 581 (1995).
5. Suchý M., Kutschy P., Takasugi M., Goto H., Harada N., Monde K., Dzurilla M., Balentová E.: *J. Org. Chem.* 66, 3940 (2001).
6. Kutschy P., Suchý M., Monde K., Harada N., Marušková R., Čurillová Z., Dzurilla M., Miklošová M., Mezencev R., Mojžiš J.: *Tetrahedron Lett.* 43, 9489 (2002).
7. Monde K., Taniguchi T., Miura N., Kutschy P., Čurillová Z., Pilátová M., Mojžiš J.: *Bioorg. Med. Chem.* 13, 5206 (2005).
8. Čurillová Z., Kutschy P., Budovská M., Nakahashi A., Monde K.: *Tetrahedron Lett.* 48, 8200 (2007).
9. Kutschy P., Salayová A., Čurillová Z., Kožár T., Mezencev R., Mojžiš J., Pilátová M., Balentová E., Pazdera P., Sabol M., Zburová M.: *Bioorg. Med. Chem.* 17, 2698 (2009).
10. Salayová A: *Dizertačná práca*. Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach, Prírodovedecká fakulta 2009.

## PERFLUORALKYLOVANÉ VARIANTY HOVEYDOVA-GRUBBSOVA KOMPLEXU

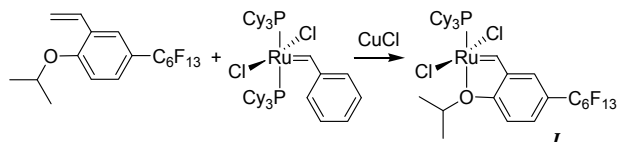
## JAROŠLAV KVÍČALA, MARTIN SCHINDLER, MARIO BABUNĚK, MARTIN SKALICKÝ

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

Grubbsův a Hoveydův-Grubbsův komplex první a druhé generace patří mezi nejvýznamnější katalyzátory pro metatezi alkenů<sup>1</sup>. Substituce alkoxybenzylidenové části nitroskupinou vede ke zvýšené aktivitě katalyzátoru<sup>2</sup>. S cílem usnadnit recyklaci těchto typů komplexů pomocí fluorových separačních metod byly syntetizovány i varianty těchto katalyzátorů obsahující 2-(perfluoralkyl)ethylové substituenty<sup>3</sup>.

V rámci tohoto projektu jsme se zaměřili na modifikaci alkoxybenzylidenové části perfluorovanými substituenty s cílem zvýšit reaktivitu a zároveň umožnit recyklaci katalyzátoru. Jako klíčové intermediáty jsme syntetizovali odpovídající 2-alkoxystyreny. První varianta modifikovaná v alkoxyčásti byla získána Mitsunobuovou reakcí 2-(perfluor-hexyl)ethan-1-olu s 2-ethenylfenolem nebo [2-(perfluorhexyl)-ethyl]-triflátu s 2-ethenylfenolátem draselným. Další dva styreny substituované perfluorhexylovou skupinou byly připraveny alkoxyací 2-hydroxy-4-jodbenzoové kyseliny dimethylsulfátem nebo isopropyljodidem, Ullmannovou reakcí s perfluorhexyljodidem, redukcí esterové skupiny a Wittigovou methylenací. Reakcí těchto tří styrenů s Grubbsovým komplexem 1.

generace byly připraveny tři fluorové varianty Hoveyda-Grubbsova katalyzátoru 1. generace (např. **I**).



Modelové metateze alkenů s uzavřením cyklu (RCM, ring-closing metathesis) ukázaly, že první komplex má omezenou stabilitu a druhý reaktivitu analogickou Hoveydu-Grubbsovu katalyzátoru 1. generace. Třetí komplex je však 2-3krát reaktivnější než komerční katalyzátor. Komplex byl po reakci s výhodou separován pomocí fluorové SPE, při recyklaci však dochází k jeho částečné degradaci.

Děkujeme Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy (projekt KONTAKT ME09114-ME857, Výzkumné centrum LC 06070, Výzkumný záměr č. 6046137301) a Grantové agentuře České republiky (grant č. 203/06/1516) za finanční podporu.

#### LITERATURA

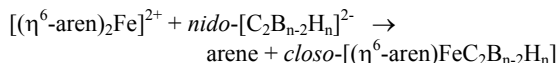
1. Bieniek M., Michrowska A., Usanov D. L., Grela K.: Chem. Eur. J. 14, 806 (2008).
2. Grela K., Harutyunyan S., Michrowska A.: Angew. Chem. Int. Ed. 41, 4038 (2002).
3. Matsugi M., Curran D. P.: J. Org. Chem. 70, 1636 (2005).

#### MS ANALÝZA POLYMETHYLOVANÝCH $[(\eta^6\text{-AREN})_2\text{Fe}]^{2+}$ A $[3-(\eta^6\text{-AREN})\text{-CLOSO-3,2,1-FeC}_2\text{B}_9\text{H}_{11}]$ SANDWICOVÝCH KOMPLEXŮ

MAGDALENA KVÍČALOVÁ<sup>a</sup>, MARIO BAKARDJIEV<sup>a</sup>, JOSEF HOLUB<sup>a</sup>, ALEŠ RŮŽIČKA<sup>b</sup>, BOHUMIL ŠTÍBR<sup>a</sup>

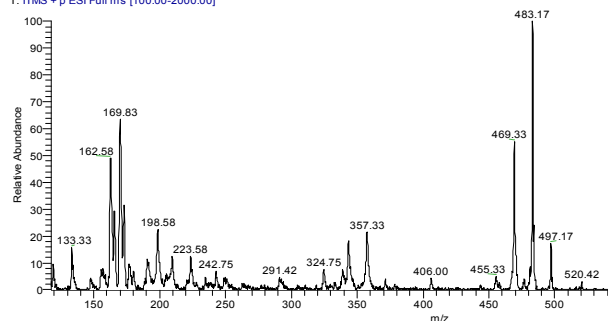
<sup>a</sup>Ústav anorganické chemie AV ČR, v. v. i., 250 68 Řež; <sup>b</sup>Katedra obecné a anorganické chemie, FCHT, Universita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice  
magda@iic.cas.cz

Již dříve byly připraveny ferradikarbaboranové, trikarbaboranové a thiakarboranové isometalocen, obsahující fragment  $\{\text{CpFe}\}^1$ . V současné době jsme začali studovat komplexy s arenovými ligandy.



Přípravu výchozích arenových komplexů jsme převzali z literatury<sup>2</sup>. Z NMR spekter reakčních směsí je však zřejmé, že místo očekávaných komplexů  $\{[\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_4]_2\text{Fe}\}(\text{PF}_6)_2$  a  $\{[\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_3]_2\text{Fe}\}(\text{PF}_6)_2$  vznikají složité směsi produktů, které byly identifikovány pomocí ESI-MS spekter.

ESI-MS (TMS)/2Fe\_090428113346 #1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 1.13E2  
T: ITMS + p ESI Full ms [100.00-2000.00]



$m/z = 162$	$\{[\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_4]_2\text{Fe}\}/2$
$m/z = 169$	$\{[\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_4][\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_5]\text{Fe}\}/2$
$m/z = 469$	$\{[\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_4]_2\text{Fe}\}\text{PF}_6$
$m/z = 483$	$\{[\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_4][\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_5]\text{Fe}\}\text{PF}_6$
$m/z = 497$	$\{[\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_5]_2\text{Fe}\}\text{PF}_6$

Po úpravě reakčních podmínek byly arenové komplexy úspěšně připraveny a převedeny na karbaboranové isometalocen.

Tato práce byla podpořena z projektu GA AV (grant IAA400310613) a projektu MŠ ČR (projekt LC 523).

#### LITERATURA

1. Perekalin D., Glukhov I. V., Holub J., Císařová I., Štíbr B., Kudinov A. R.: Organometallics 27, 5273 (2008).
2. Helling J. F., Braitsch D. M.: J. Am. Chem. Soc. 92, 7207 (1970).

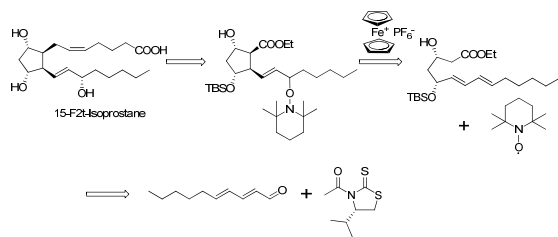
#### TOWARD AN ASYMMETRIC TOTAL SYNTHESIS OF 5-, 8-, 12- AND 15-F<sub>21</sub>-ISOPROSTANES

TANJA LAU, ALEXANDRE PICHAVANT, ULLRICH JAHN

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

Since their discovery in the early nineties<sup>1,2</sup>, isoprostanes have developed to the gold standard for monitoring oxidative stress *in vivo*<sup>3</sup>. Their level in tissues is related to a variety of diseases, like the Alzheimer's syndrome, stroke, pulmonary disorders or atherosclerosis. Moreover they display a wide range of biological activity.

Since isoprostanes are produced from arachidonic acid via autooxidative pathways and form diastereomers to the well known prostaglandins, they cannot be isolated conveniently from biological material. Therefore regio- and stereoselective total synthesis is required to provide sufficient quantities of isomerically pure material for medical research and diagnostic applications<sup>3</sup>.



After accomplishing a racemic total synthesis to 15-F<sub>2t</sub>-Isoprostane<sup>4</sup>, we present here initial results on the development of a unified strategy toward the asymmetric synthesis of 15-F<sub>2t</sub>-Isoprostane as well as a approach to modular asymmetric syntheses of 5-, 8- and 12-F<sub>2t</sub>-Isoprostane.

#### REFERENCES

1. Morrow, J. D., Hill, K. E., Burk, R. F., Nammour, T. M., Badr, K. F., Roberts II, L. J.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87, 9383 (1990).
2. Morrow, J. D., Awad, J. A., Boss, h. J., Blair, I. A., Roberts II, L. J.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89, 10721 (1992).
3. Jahn, U., Galano, J.-M., Durand, T.: Angew. Chem. Int. Ed. 47, 5894 (2008).
4. Dinca E., Jahn U.: Chem. Eur. J. 15, 58 (2009).

#### PREKURSORY $\alpha$ - a $\beta$ -C-MANNOSYLOVANÝCH GLYKOKONJUGÁTŮ

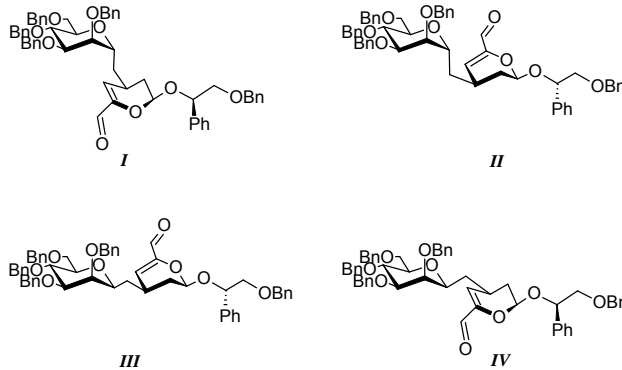
**ZUZANA LÖVYOVÁ\***, LADISLAV KNIEŽO

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

Nedávno bylo zjištěno, že lektin označovaný jako DC-SIGN rozpoznává na povrchu mnohých patogenních mikroorganismů glykoproteiny, které mají vysoký obsah mannosy nebo fukosy<sup>1</sup>. Následně se potvrdilo, že syntetické dendrimerní struktury obsahující na povrchu mannosu jsou schopny inhibovat infekci buněk modelem Ebola viru<sup>2</sup>. Aby se získalo více poznatků o těchto procesech, rozhodli jsme se syntetizovat (1→3)-C-disacharidy obsahující na neredučujícím konci  $\alpha$ - nebo  $\beta$ -mannopyranosylový zbytek.

Při syntéze jsme vycházeli ze snadno dostupné směsi  $\alpha$ - a  $\beta$ -mannopyranosylpropanů (9:1), která byla ozonolýzou transformována na odpovídající směs  $\alpha$ - a  $\beta$ -mannopyranosylethanalů. Čistý  $\alpha$ -mannopyranosylethanal byl z této směsi získán jednoduchou flash chromatografií. Epimerizace v 1% roztoku K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v methanolu poskytla  $\beta$ -mannopyranosylethanal. Oba připravené ethanoly byly podrobeny Wittigově reakci s vhodným fosforečným ylidem a následně cykloadiční reakce s chirálními vinylethery odvozenými od R- a S-mandlové kyseliny stereoselektivně poskytly sloučeniny **I-IV**. Tyto lze dále transformovat na C-substituované glukaly, které jsou prekursory buď pro příslušné (1→3)-C-disacharidy, anebo pro příslušné nehydrolyzovatelné

glykokonjugáty, funkcionalizované dendrimery apod., obsahující  $\alpha$ - nebo  $\beta$ -mannopyranosylový strukturní motiv.



Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 6046137305 a grantu GA ČR 203/08/1124.

#### LITERATURA

1. Guo Y., Feinberg H., Conroy E., Mitchell D. A., Alvarez R., Blixt O., Taylor M. E., Weis W. I., K. Drickamer.: Nature Struct. Mol. Biol. 11, 591 (2004).
2. Rojo J., Delgado R.: J. Antimicrob. Chemother. 54, 579 (2004).

#### MOLEKULÁRNÍ ELEKTROCHEMIE V ORGANICKÉ A KOORDINAČNÍ CHEMII

**JIŘÍ LUDVÍK**

Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AVČR, v.v.i.,  
Dolejškova 3, 182 23 Praha 8  
jiri.ludvik@jh-inst.cas.cz

Elektrochemie je v oblasti organické chemie vnímána zejména jako alternativní syntetická, preparativní metoda, za využití velkoplochých elektrod a technologicky optimalizovaných cel. Protože jde o dlouhodobě významnou oblast v organické syntéze, existuje na toto téma řada monografií a povědomost organických chemiků v tomto směru je jistě vysoká. Tématem tohoto příspěvku je ale elektrochemie zaměřená spíše analyticky za účelem popisu chování rozpuštěných (=izolovaných) molekul po přijetí či odevzdání elektronu na elektrodě (proto „molekulární“).

V organické a koordinační chemii se neustále objevují nové sloučeniny a komplexy, jejichž specifické redox vlastnosti jsou zásadním předpokladem jejich využití ať už jako katalyzátorů, foto- a elektrochromních molekul pro zobrazovací jednotky, pesticidů, léčiv, modelů biologických systémů, stavebních jednotek pro molekulární elektroniku apod. Pro charakterizaci jejich oxidovatelnosti, resp. redukovatelnosti, pro určení potenciálů jednotlivých dějů, pro změření kinetiky a rovnovážných konstant předřazených či následných reakcí a pro zjištění příslušných mechanismů redox reakcí včetně zachycení meziproductů se velmi dobře hodí komplexní elektrochemický přístup, zejména v kombinaci

s dalšími fyzikálně chemickými a analytickými metodami. Takto získaná detailní znalost vztahu mezi strukturou a redox vlastnostmi pak umožní cílené navrhování nových molekul jakož i predikci jejich konkrétních vlastností.

I když elektrochemické studium organických látek je poměrně tradiční disciplína, v posledních letech se posouvá od popisu chování a vlastností k vysvětlení jejich příčiny. Je to způsobeno tím, že interpretaci získaných experimentálních dat je možné získat informace také o rozložení elektronů v molekule, lokalizaci redukčních a oxidačních center, o intramolekulárních interakcích i o míře elektronové delokalizace v určité části molekuly. Molekulární elektrochemie tedy navíc představuje experimentální podklad k úvahám a závěrům, které jsou doménou spíše kvantových chemiků.

V tomto příspěvku jsou možnosti molekulární elektrochemie ilustrovány na několika příkladech, které jsou v současnosti v naší laboratoři řešeny. Zvláště zajímavé jsou v tomto směru molekuly se dvěma (či více) redox centry, která, pokud spolu silně elektronově komunikují, si neopouštějí své původní vlastnosti, nýbrž vytvoří zcela nový delokalizovaný systém, který se od původní elektronové struktury značně liší a který tak může nabízet nové možnosti.

Jako příklady byly vybrány elektrochemické studie heterocyklických azinů (používaných jako pesticidy), jejichž vazba N-N v azinovém seskupení C=N-N=C má jednoduchý charakter a zjevně se nezapojuje do delokalizace<sup>1</sup>. Dalším tématem jsou dikarboony a jejich oximy<sup>2,3</sup>, jejichž redukce je silně ovlivňována vzájemnou interakcí těchto center, následuje problematika aminokarboenových komplexů Cr, W a Fe Fischerova typu, kde interpretace elektrochemických údajů pomáhá objasnit zdánlivě anomální redox chování studovaných molekul<sup>4,5</sup> a nakonec budou zmíněny organické látky a komplexy (i vícejaderné), kde za pomoci ferrocenu jako redoxní sondy bylo možné experimentálně zjistit rozdíly v elektronové hustotě na různých místech v molekule, sledovat intramolekulární přenos elektronů i určit pořadí jednotlivých redox dějů ve složitých komplexech<sup>6-15</sup>. (Kromě těchto ukázek by bylo možné hovořit i o jiných právě řešených projektech jako např. o mechanismu redukčního i samovolného rozkladu geminálních dinitro-diamino sloučenin, o tetranitrokalixarenech, kde dochází k interakci čtyř nitroskupin, o oxidaci 1- a 12-substituovaných karboranových aniontů<sup>16</sup> a o dalších systémech.) Ve všech těchto případech elektrochemický výzkum vede k formulaci důležitých otázek, ke kvalitativnímu návrhu odpovědi a je základem pro zobecnění získaných poznatků.

Je však třeba mít stále na paměti, že elektrochemický přístup je sice velice citlivý a podává velké množství informací, je ale často málo specifický a jakkoli je jedinečný a přínosný pro řešení daného problému, není samospasitelný a vyžaduje pro potvrzení hypotéz a pro jejich kvantitativní zpracování další analytické a fyzikálně chemické metody (elektronová a vibrační spektra, NMR, MS, rentgenová strukturní analýza apod.), jakož i kvantově chemické výpočty.

*Tento projekt je podporován GA AV ČR, grantem č. IAA 400400813.*

## LITERATURA

- Zuman P., Ludvík J.: *Tetrahedron Lett.* 41, 7851 (2000).
- Celik H., Ekmekci G., Ludvík J., Pícha J., Zuman P.: *J. Phys. Chem., B* 110, 6785 (2006).
- Celik H., Ludvík J., Zuman P.: *Electrochem. Commun.* 8, 1749 (2006).
- Hoskovcová I., Roháčková J., Meca L., Tobrman T., Dvořák D., Ludvík J.: *Electrochim. Acta* 50, 4911 (2005).
- Hoskovcová I., Roháčková J., Dvořák D., Ludvík J.: *ECS-Trans.* 2, 87 (2006).
- Podlaha J., Štěpnička P., Ludvík J., Císařová I.: *Organometallics* 15, 543 (1996).
- Lukesova L., Ludvik J., Cisarova I., Stepnicka P.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 1897 (2000).
- Hocek M., Štěpnička P., Ludvík J., Císařová I., Votruba I., Řeha D., Hobza P., *Chem. Eur. J.* 10, 2058 (2004).
- Meca L., Dvořák D., Ludvík J., Císařová I., Štěpnička P.: *Organometallics* 23, 2541 (2004).
- Štěpnička P., Ludvík J., Canivet J., Süß-Fink G.: *Inorg. Chim. Acta* 359, 2369 (2006).
- Tschan M. J.-L., Therrien B., Ludvík J., Štěpnička P., Süß-Fink G.: *J. Organomet. Chem.* 691, 4304 (2006).
- Auzias M., Süß-Fink G., Štěpnička P., Ludvík J.: *Inorg. Chim. Acta* 360, 2023 (2007).
- Govindaswamy P., Therrien B., Süß-Fink G., Štěpnička P., Ludvík J.: *J. Organometal. Chem.* 692, 1661 (2007).
- Govindaswamy P., Canivet J., Therrien B., Süß-Fink G., Štěpnička P., Ludvík J.: *J. Organometal. Chem.* 692, 3664 (2007).
- Auzias M., Therrien B., Süß-Fink G., Štěpnička P., Ludvík J.: *J. Organomet. Chem.* 692, 755 (2007).
- Ericsson L., Vyakaranam K., Ludvík J., Michl J.: *J. Org. Chem.* 72, 2351 (2007).

## SYNTÉZA MODIFIKOVANÉ DNA A JEJÍ INTERAKCE S RESTRIKČNÍMI ENDONUKLEASAMI

**HANA MACÍČKOVÁ CAHOVÁ, MICHAL HOCEK\***

*UOCHB AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
cahova@uochb.cas.cz*

Funkcionalizované nukleové kyseliny přitahují v posledních letech stále větší pozornost. Nejenže nám mohou pomoci při pochopení interakcí DNA či RNA s proteiny, ale mohou také sloužit v řadě dalších aplikací, ať už jde o nanotechnologie či bioanalýzu. V naší skupině jsme vyvinuli novou dvoukrokovou metodiku přípravy DNA nesoucí modifikaci na nukleových bazích. Vodné cross-coupling reakce halogenovaných deoxynukleosid trifosfátů (dNTP) s funkcionalizovanými boronovými kyselinami vedly k syntéze modifikovaných dNTP, které byly následně inkorporovány za využití polymeras do různých sekvencí. Zatímco 8-substituované dATP byly špatnými substráty DNA polymeras, 7-substituované-7-deaza purinové a 5-substituované pyrimidinové deoxynukleosid trifosfáty byly inkorporovány velmi efektivně. DNA nesoucí modifikace na adeninu a 7-deazaadeninu byla dále použita jako substrát pro restrikční

endonukleazy a byl sledován vliv modifikace na proces rozpoznávání a štěpení těmito enzymy.

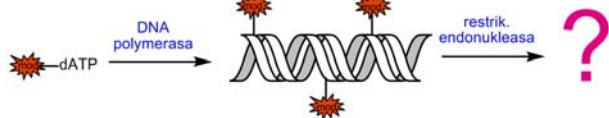


Schéma 1. Enzymatická syntéza modifikované DNA a následná interakce DNA s restričními endonukleasami

Tato práce je součástí výzkumného projektu Z4 055 0506, podporována Centrem pro biomolekuly a komplexní molekulární systémy (LC 512), Grantovou agenturou České republiky (203/09/0317) a Výzkumným centrem Gilead science, Inc. (Foster City, CA).

#### LITERATURA

- Čápek P., Cahová H., Pohl R., Hocek M., Gloeckner C., Marx A.: Chem. Eur. J. 13, 6196, (2007).
- Cahová H., Havran L., Brázdilová P., Pivoňková H., Pohl R., Fojta M., Hocek M.: Angew. Chem., Int. Ed. 47, 2059, (2008).
- Cahová H., Pohl R., Bednářová L., Nováková K., Cvačka J., Hocek M.: Org. Biomol. Chem. 6, 3657 (2008).
- Macíčková-Cahová H., Hocek M.: submitted.

#### IN VITRO INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF NOVEL 3-PHENYL-1,2,3-BENZOTRIAZINE-4(3H)-THIONE DERIVATIVES

PAVEL SKÁLA<sup>a</sup>, MARTIN PRAVDA<sup>a</sup>, LENKA KUBICOVÁ<sup>b</sup>, JARMILA KAUSTOVÁ<sup>c</sup>, VLADIMÍR BUCHTA<sup>d</sup>, MILOŠ MACHÁČEK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Pharmacy, Charles University, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Faculty of Biosciences, Pharmacy and Psychology, University of Leipzig, Germany, D-04103; <sup>c</sup>Institute of Public Health in Ostrava, 702 00 Ostrava; <sup>d</sup>Teaching Hospital and Faculty of Medicine, Charles University, 500 05 Hradec Králové machacek@faf.cuni.cz

A series of eight 3-phenyl-1,2,3-benzotriazine-4(3H)-thiones (**4a-h**) substituted in the para-position of the phenyl moiety was prepared.

2-Amino-*N*-phenylbenzamides **1a-h**, the starting compounds, were obtained from 2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione by the reaction with the corresponding anilines.<sup>1</sup> They were subjected to two-step microwave-assisted procedure of thionation. Treatment of **1a-h** with P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> in pyridine afforded pyridinium salts **2a-h** as intermediates which were not isolated. Subsequently, the reaction mixture was added to a mixture of toluene and water, acidified to pH ≈ 1-2, and hydrolyzed again under microwave irradiation for 1 hr. 2-Amino-*N*-phenylbenzothioamides **3a-h** were isolated from the organic phase, purified by column chromatography and transformed to the final products **4a-h** by diazotization and spontaneous cyclization. 1,2,3-Benzotriazine-4(3*H*)-thiones **4a-h** were obtained as yellow crystalline solids in 41-61 % overall yields.

The compounds were tested for their *in vitro* antifungal and antimycobacterial activities. They showed moderate antimycobacterial activity against *Mycobacterium avium* and *M. kansasii* and low to moderate activity against *M. tuberculosis* and *M. kansasii* (clinical isolate). In antifungal screening against *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *Trichosporon asahii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus*, and *Absidia corymbifera*, the observed minimum inhibitory concentrations (MICs) of compounds **4b-h** were equal to or higher than 125 μmol·L<sup>-1</sup>. Only the unsubstituted compound **4a** was moderately active against *Candida albicans* and *Trichophyton mentagrophytes* (MIC = 62.5 μmol·L<sup>-1</sup>).

This work was supported by the research project MSM 0021620822 of the Ministry of Education of the Czech Republic.

#### REFERENCE

- Kubicová L., Dostál H., Kuneš J., Kráľová K., Buchta V., Kaustová J., Waisser K., In: *Proceedings of ECSOC-4*, Sept. 1-30, 2000, p. 1358. Molecular Diversity Preservation Int., Basel 2000. Available on-line: <<http://pages.unibas.ch/mdpi/ecsoc-4/c0015/c0015.htm>>.

#### SYNTÉZA AKRIDINYL-IZOXAZOLÍNŮV AKO POTENCIÁLNÝCH NUKLEOZIDOVÝCH INHIBÍTORŮV REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY (NARTIs)

LUCIA MALUČKÁ\*, JÁN IMRICH, MÁRIA VILKOVÁ

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Katedra organickej chémie, Moyzešova 11, 041 67 Košice lucia.malucka@gmail.com

Zidovudin, abacavir a didanosin patria do triedy nukleozidových analógov antiretrovirálnych liečiv zameraných na inhibíciu reverznej transkriptázy retrovírusu HIV<sup>1</sup>.

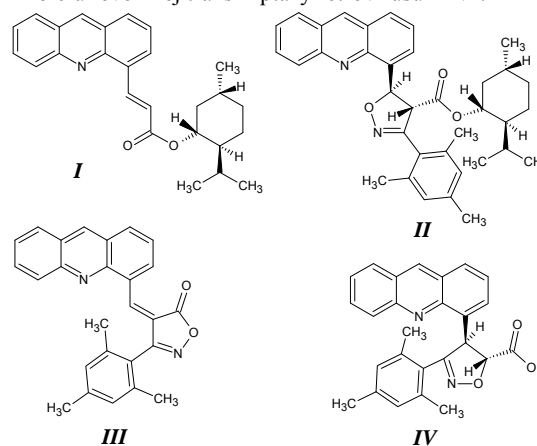


Schéma 1. Nové potenciálne inhibítory **II-IV** (NARTIs) na báze izoxazolínov

Nevyhnutnou součástí molekuly horeuvedených liečiv je dusíkatý heterocyklus, čo nás motivovalo k príprave nových analógov inhibitorov reverznej transkriptázy na báze izoxazolínov s modifikovanou heterocyklicko-bázickou zložkou akridínového typu.

Nové nukleozidové inhibitory **II–IV** reverznej transkriptázy boli pripravené prostredníctvom 1,3-dipolárnych cykloadícií, reakciou chirálneho 4-akridinylalkenylového dipolarofilu **I** s 2,4,6-trimetylbenzonitriloxidom.

Táto práca bola finančne podporená grantovou agentúrou VEGA (grant č. 1/0476/08) a štátnym programom NMR (grant č. 2003SP200280203).

#### LITERATÚRA

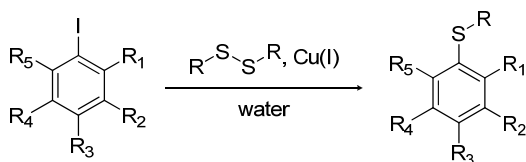
- Wang L., Suo Z., v knihe: *Nucleoside Triphosphates and their Analogues: Chemistry, Biotechnology, and Biological Applications*, kap. 8, s. 226. Taylor & Francis Group, Boca Raton 2005.

#### Cu(I)-CATALYZED CROSS-COUPPLING REACTION OF DISULFIDES AND ARYL IODIDES. SYNTHETICAL SCOPE STUDY AND LIMITATIONS

**MAREK MARTÍNEK, JIŘÍ ŠROGL\***

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

Disulfide functionality<sup>1,2,3</sup> is one of the cornerstones of synthetic organic chemistry. The aim of our work was a detailed study of its reactivity in reductive cross-coupling reaction with organic halides catalyzed by copper salts<sup>4</sup>. In the center of our investigation is Cu(I) catalyst which is maintained in the catalytically active state by ascorbate moiety present in the reaction mixture<sup>5</sup>. Best coupling results achieved by this novel catalytic system are observed in water as a reaction media utilizing phase-transfer co-catalyst.



Scheme 1

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

#### REFERENCES

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

- Taniguchi N., Onami T.: *J. Org. Chem.* 69, 915 (2004).
- Korf M.: *Diploma thesis*, ICT Prague, 2008.

#### SYNTEZA BICYKlickÝCH PENTENOLIDŮ JAKO ANALOG PŘÍRODNÍCH LÁTEK S BIOLOGICKOU AKTIVITOU

**ELIŠKA MATOUŠOVÁ, MILAN POUR**

*Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
matoes2aa@faf.cuni.cz*

Dienolidové strukturální seskupení je součástí řady přírodních látek, které vykazují antitumorózní<sup>1</sup>, insekticidní<sup>2</sup> a významnou antifungální aktivitu<sup>3</sup>. Mezi takové přírodní látky patří například antifungálně aktivní CR 377 (**1**), izolovaná z houby *Fusarium* sp. nebo podolaktony (**2**) izolované z různých druhů rodu *Podocarpus*.

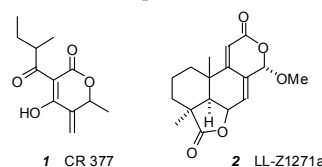
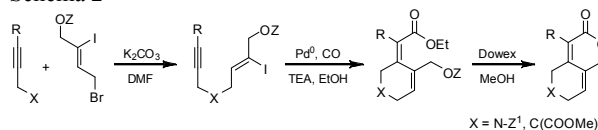


Schéma 1

Zdá se proto, že právě dienolidové seskupení je nositelem antifungálního účinku. Naším cílem je připravit jednoduché bicyklické pentenolidy a ověřit tak platnost této hypotézy. Postup přípravy je založen na Pd-katalyzované karbopalladační reakci zakončené laktonizací<sup>4</sup>.

Schéma 2



Připravený dusíkatý a karbocyklický derivát bez substituce v poloze 4 (R = H) byly otestovány na antifungální a cytotoxickou aktivitu.

*Práce vznikla za podpory Grantové agentury ČR (projekt č. 203/07/1302) a Ministerstva školství ČR (projekty č. 1M0508 a MSM0021620822).*

#### LITERATURA

- Hembree J. A., Chang C., McLoughlin J. L., Cassady J. M., Watts D. J., Wenkert E., Fonseca S. F., De Paiva Campello J.: *Phytochemistry* 18, 1691 (1979).
- Singh P., Russell G. B., Hayashi Y., Gallagher R. T., Fredericksen S.: *Entomol. Exp. Appl.* 25, 121 (1979).
- Hosoe T., Nozawa K., Lumley T. C., Currah R. S., Fukushima K., Takizawa K., Miyaji M., Kawai K.: *Chem. Pharm. Bull.* 47, 1591 (1999).
- Schiller R., Pour M., Fáková H., Kuneš J., Císařová I.: *J. Org. Chem.* 69, 6761 (2004).

## MECHANISMUS *S*- A *N*-OXIDACÍ KATALYZOVANÝCH FLAVINIOVÝMI SOLEMI

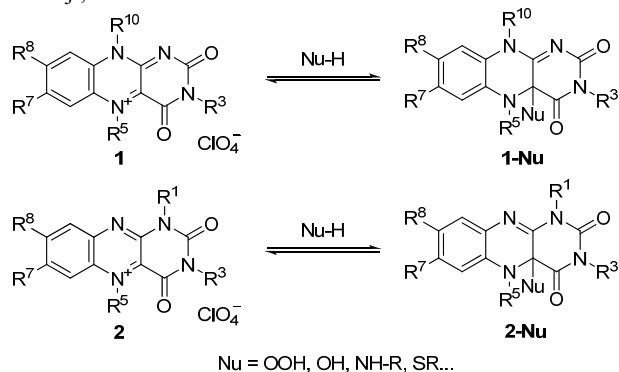
PETRA MĚNOVÁ, RADEK CIBULKA

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

petra.menova@seznam.cz; cibulka@vscht.cz

Flaviniové soli představují účinné katalyzátory oxidace sulfidů a terciárních aminů s využitím peroxidu vodíku jako stechiometrického oxidačního činidla<sup>1</sup>. Kromě flaviniových solí **1** odvozených od přírodního isoalloxazinu byly v poslední době testovány rovněž deriváty alloxazinu **2**.

Mechanismus *S*- a *N*-oxidací byl důkladně prostudován v případě isoalloxaziniových solí<sup>2</sup>. Vlastním oxidačním činidlem je flavin-4a-hydroperoxid **1-Nu**, Nu = OOH, vznikající *in situ* reakcí příslušné flaviniové soli s peroxidem vodíku. Po oxidaci substrátu vzniká 4a-hydroxyflavin (**1-Nu**, Nu = OH), který po eliminaci vody přechází na flaviniovou sůl, a ta vstupuje do dalšího katalytického cyklu. Mechanismem účinku alloxaziniových solí se však dosud nikdo nezabýval. Předpokládá se, že je stejný jako v případě solí isoalloxaziniových<sup>3</sup>. Naše experimentální výsledky však ukazují, že tomu tak není.



Důvodem rozdílného mechanismu katalytického působení solí **1** a **2** při oxidacích peroxidem vodíku je pravděpodobně rozdílná ochota obou solí pro tvorbu aduktů s nukleofily **1-Nu** a **2-Nu**. Alloxaziniové soli **2** tvoří adukty méně ochotně, což mimo jiné znesnadňuje tvorbu alloxazinhydroperoxidu **2-Nu** (Nu = OOH) v katalytickém cyklu přímou reakcí soli s peroxidem vodíku.

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

### LITERATURA

1. Gelalcha F.G.: Chem. Rev. 107, 3338 (2007).
2. Murahashi S.-I., Oda T., Masui Y.: J. Am. Chem. Soc. 111, 5002 (1989).
3. Minidis A. B. E., Bäckvall J. E.: Chem. Eur. J. 7, 297 (2001).

## AKTIVACE *META*-POLOH CALIXARENOVÉHO SKELETU

JAN MOTYČKA, JAN BUDKA, VÁCLAV EIGNER,  
PAVEL LHOTÁK

Ústav organické chemie, a Ústav chemie pevných látek  
VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6  
Jan.Motycka@vscht.cz

Pro aromatickou část calixarenového skeletu je typická substituce *para*-polohy (tzv. horní okraj). Naproti tomu *meta*-substituované deriváty představují nejméně prozkoumanou oblast chemie calix[4]arenů. Tato práce se zabývá substitucí *para*-poloh takovými skupinami, které vedle toho, že blokují horní okraj calixarenu, rovněž díky svému kladnému isomernímu efektu aktivují pro další elektrofilní substituci právě *meta*-polohy calixarenového skeletu (hydroxy, methoxy, amino nebo substituované aminoskupiny).

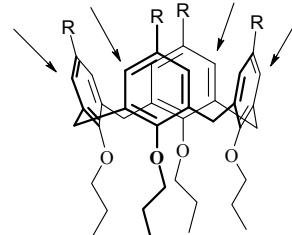


Schéma 1. Aktivovaný calix[4]aren

*Meta*-substituce calix[4]arenového skeletu vede často k inherentně chirálním derivátům, jakým je např. připravený tetrabromcalix[4]aren **I**.

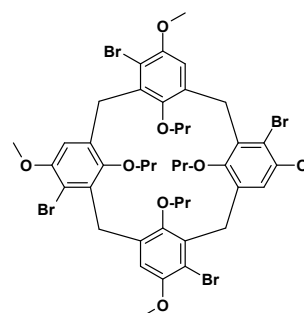


Schéma 2, Tetrasubstituovaný tetrabromcalix[4]aren

Tento projekt je podporován granty GA ČR 104/107/1242 a MSM 6046137301.

### LITERATURA

1. Arduini A., Mirone L., Paganuzzi D., Pinalli A., Pochini A., Secchi A., Ungaro R.: Tetrahedron 52, 6011 (1996).
2. Paek K. S., Kim H. J., Chang S. K.: Supramol. Chem. 5, 83 (1995).



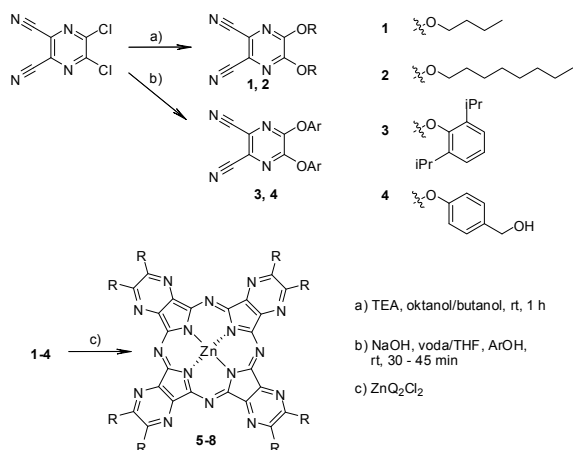
## PŘÍPRAVA A FOTOFYZIKÁLNÍ VLASTNOSTI FLUOROFORŮ ZE SKUPINY ARYLOXY- A ALKYLOXY SUBSTITUOVANÝCH TETRAPYRAZINOPORFYRAZINŮ

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

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

Ftalocyaniny (Pc) jsou pro své výhodné fotofyzikální vlastnosti využívány v mnoha oblastech (např. jako chemické senzory, katalyzátory, fotosenzitizéry ve fotodynamické terapii). Jejich aza-analogy ze skupiny derivátů tetrapyrazinoporpyrazinů (TPP) si zachovávají vlastnosti Pc, navíc pyrazinové jádro jejich prekurzorů umožňuje přípravu TPP se širším spektrem substituentů oproti Pc. Dosud připravené alkyloxy TPP vykazují vysoké výtěžky fluorescence<sup>1</sup>. Ta je navíc snadno detegovatelná, neboť tyto látky emitují ve viditelné oblasti spektra. Aryloxy- a alkyloxy deriváty TPP by se tak mohly stát novou skupinou fluoroforů. Cílem této práce bylo připravit a stanovit fotofyzikální vlastnosti takto substituovaných TPP.

Příprava aryloxy- a alkyloxy derivátů TPP je komplikována transesterifikací periferních substituentů prekurzorů (**1-4**) alkoholem, který je běžně používán při cyklotetramerizaci. Použili a optimalizovali jsme proto jinou metodu, a to cyklizaci v tavenině<sup>2</sup> založenou na zahřívání prekurzoru s chloridem bis(chinolinát)zinečnatým (ZnQ<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



Připravené TPP byly ohodnoceny z hlediska svých fotofyzikálních a fotochemických vlastností. Výsledky ukázaly na dobrý potenciál těchto látek stát se novou skupinou fluoroforů.

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

### LITERATURA

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

- Mørkved E. H., Afseth N. K., Kjosen H.: J. Porphyr. Phthalocyanines 10, 1301 (2006).

## TRANSKARBAM 12: VLIV pH NA TRANSDERMÁLNÍ PERMEACI TEOFYLINU A HYDROKORTISONU

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

*<sup>a</sup>UK v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra anorganické a organické chemie, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
Michal.Novotny@faf.cuni.cz*

Transdermální podání léčiv je systémové podání léčiv přes kůži do krevního či lymfatického oběhu. Hlavním omezením přechodu léčiva přes kůži je vnější vrstva nazývaná stratum corneum. Použití transdermálního akceleraantu je jednou z cest, jak tento přechod usnadnit.

Transkarbam 12 (T12)<sup>1,2</sup> byl projektován s myšlenkou připravit novou sloučeninu, která bude strukturně vycházet ze struktur již publikovaných, ale bude mít flexibilnější molekulu a především, její metabolické štěpy budou netoxické.

V rámci postupného objasňování předpokládaného mechanismu účinku T12 jsme studovali akcelerační aktivitu transkarbamu 12 a odpovídajícího hydrochloridu  $\omega$ -aminoesteru v širokém spektru pH (pH 3–9). K permeačním studiím jsme vybrali dvě modelová léčiva – hydrokortison a teofylin. Pokusy byly prováděny *in vitro* pomocí Franzovy difúzní cely přes prasečí kůži plně tloušťky. Jako vehikulum jsme zvolili propylenglykol a tris-puřr v poměru 6:4. Hodnocení akcelerační aktivity bylo prováděno pomocí HPLC.

Z výsledků permeačních pokusů lze říci, že karbamátový anion obsažený v molekule T12 je pro samotný akcelerační účinek důležitý. V porovnání s odpovídajícím hydrochloridem  $\omega$ -aminoesteru byl T12 podstatně účinnější. Byl pozorován významný vliv pH donorového vzorku na urychlovací schopnost. Nejlepších výsledků při hodnocení schopnosti urychlit permeaci modelových bylo dosaženo při pH 8.

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

### LITERATURA

- Doležal P., Hrabálek A., Semecký V.: Pharm. Res. 10, 1015 (1993).
- Hrabálek A., Doležal P., Roman M., Macháček M., Šklubalová Z.: Pharmazie 49, 325 (1994).

## BIS-INDOLYLMETHYLTIMOČOVINY: SYNTÉZA, CYKLIZAČNÉ REAKCIE A PROTINÁDOROVÁ AKTIVITA

**PETER OČENÁŠ<sup>a</sup>, ANETA SALAYOVÁ<sup>a</sup>, PETER KUTSCHY<sup>a</sup>, MARTINA PILÁTOVÁ<sup>b</sup>, JÁN MOJŽIŠ<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Univerzita P. J. Šafárika, PrF, Ústav chemických vied, Moyzesova 11, 040 01 Košice; <sup>b</sup>Univerzita P. J. Šafárika, LF, Ústav farmakológie, Tr. SNP 1, 040 66 Košice  
peter.ocenas@student.upjs.sk

Indolové prírodné látky izolované z rastlín čeľade *Křížokveté* (*Cruciferae*) svojimi chemopreventívnymi a cytotoxickými vlastnosťami predstavujú zaujímavý objekt skúmania<sup>1</sup>. Bis-indolové zlúčeniny, obsahujúce rôznym spôsobom spojené dve indolové jadrá, majú potenciál vykazovať zaujímavú biologickú aktivitu, čo nás viedlo k skúmaniu možností syntézy bis-indolylmetyltiomočovín **I** ako analógov indolových fytoalexínov a k následnému overeniu ich protinádorovej aktivity. Výhodnou metódou prípravy tiomočovín je nukleofilná adícia odpovedajúcich amínov na (1-Boc-indol-3-yl)metylizotiokyanát<sup>2</sup>. Následné odstránenie *tert*-butoxykarbonylovej skupiny umožňuje získať produkty nesubstituované na indolovom dusíku. U vybraných tiomočovín bola sledovaná spirocyklizačná reakcia za vzniku spirocyklických zlúčenín **II**. Najvyššiu antiproliferatívnu aktivitu vykazovala tiomočovina **I** ( $R_1 = \text{Boc}$ ,  $R_2 = \text{OCH}_3$ ), ktorá na všetkých skúmaných bunkových línách mala hodnoty  $\text{IC}_{50}$  menšie ako  $10 \mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$ .

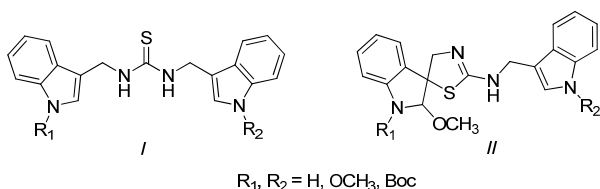


Schéma 1. Štruktúra cieľových zlúčenín

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0514-06 a projektom VVGS UPJŠ 15/09–10.

#### LITERATURA

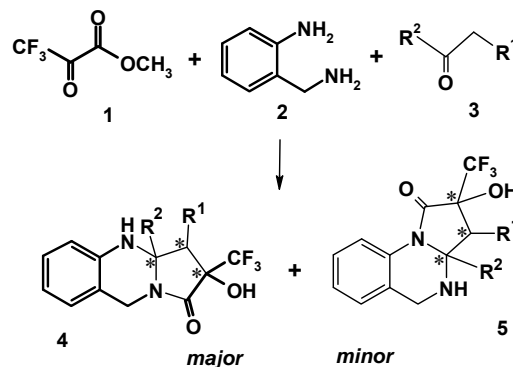
1. Kutschy P., Mezencev R., v knihe: *Targets in Heterocyclic Systems – Chemistry and Properties*, vol. 12, s. 120. Italian Society of Chemistry, Urbino 2009.
2. Kutschy P., Dzurilla M., Takasugi M., Török M., Achbergerová I., Homzová R., Rácová M.: *Tetrahedron* 54, 3549 (1998).

### TŘÍSLOŽKOVÁ CYKLIZACE POSKYTUJÍCÍ TRIFLUORMETHYLOVANÉ DIDUSÍKATÉ HETEROCYKLY: ŘÍZENÍ DIASTEREOSELEKTIVITY

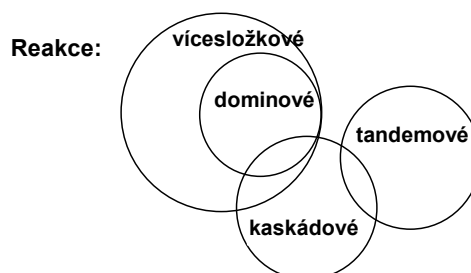
BOHUMIL DOLENSKÝ, JIŘÍ PALEČEK, JAROSLAV KVIČALA, OLDŘICH PALETA\*

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

Uvedená cyklizace<sup>1</sup> zahrnuje 2-aminobenzylamin (**1**), 3,3,3-trifluor-2-oxopropanoát (**2**) a keton nebo aldehyd (**3**). Hlavním produktem cyklizace jsou heterocyklické sloučeniny (**4**), které jsou blízkými analogy alkaloidu *Vasicinu* (*Peganinu*)<sup>2,3</sup>. V obecném případě jsou regioisomerní produkty **4** a **5** směsí diastereoisomerů. Usměrnění cyklizace na jediný regioisomer **4** nebo **5** se zajistí zavedením substituentu na atom dusíku v diaminu **2**. Diastereoselektivitu lze řídit vhodnou volbou oxosloučeniny **3** a reakční teplotou. Počet diastereoisomerů se sníží na polovinu, je-li substituent  $R^1$  nebo  $R^2$  atom vodíku. Další zvýšení diastereoselektivity se dosáhne vhodnou strukturou oxosloučeniny **3**.



Mezi jaký typ reakce lze uvedenou cyklizaci zařadit? Především jde o vícesložkovou reakci. Bližší specifikace cyklizace není na základě literatury jednoznačná, podle ní může jít o reakci dominovou, kaskádovou i tandemovou. Převažující obecnou klasifikaci znázorňuje následující obrázek:



Výzkum byl podporován grantem MŠMT ČR MSM6046137601.

#### LITERATURA

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

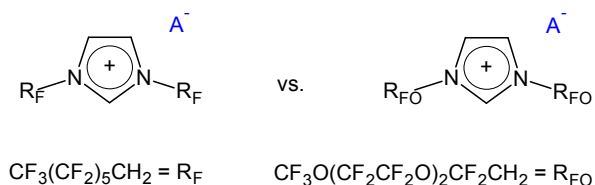
## POLYFLUOROVANÉ IMIDAZOLIOVÉ SOLI: SYNTEZA A STUDIUM FLUOROFILITY

**JANA PATEROVÁ, MARTIN SKALICKÝ, JAROSLAV  
KVIČALA**

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

Iontové kapaliny na bázi imidazolových solí patří mezi perspektivní materiály v oblasti tzv. „zelené chemie“. Jako alternativní rozpouštědla vykazují vysokou účinnost, dobrou recyklovatelnost, a tím méně zatěžují životní prostředí. Bis(polyfluoralkylované) imidazoliové soli vzhledem k jejich vysoké teplotě tání nemají vlastnosti iontových kapalin<sup>1</sup> a vykazují překvapivě nízkou fluorofilitu.

Syntéza imidazoliových solí s polyfluoretherovými řetězci původně vycházela z dvoustupňové reakce imidazolu s triflátem příslušného alkoholu na bázi HFPO trimeru<sup>2</sup>, použití nonaflátu se však ukázalo v prvním stupni reakce jako výhodnější. Analogickým způsobem byla následně studována syntéza vycházející z 1*H*,1*H*-perfluor-3,6,9-trioxadekan-1-olu a připravena další iontová kapalina s polyfluoretherovými řetězci. Imidazoliové soli s polyfluoretherovými řetězci jsou za laboratorní teploty viskózní kapaliny a vykazují vysokou fluorofilitu.



Dramatické rozdíly mezi vlastnostmi imidazoliových solí obsahujících polyfluoralkylové nebo polyfluoretherové řetězce jsme se pokusili vysvětlit na základě kvantové mechanických výpočtů. Z výsledků vyplynulo, že polyfluoralkylové řetězce směřují od imidazolového jádra, čímž vystavují polární část fluorofilnímu rozpouštědлу a tím snižují její fluorofilitu. Naproti tomu etherové spojky umožňují stočení řetězce do prostoru nad a pod imidazolové jádro. Tím zabraňují kontaktu polární složky s rozpouštědlem a zvýší tak fluorofilitu iontové kapaliny.

Děkujeme MŠMT ČR (Program KONTAKT ME09114-ME857, Výzkumné centrum LC06070, Výzkumný záměr číslo 6046137301) a GA ČR (grant č. 203/06/1511) za finanční podporu.

### LITERATURA

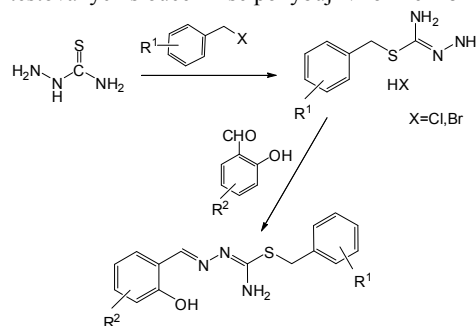
- Xu I., Chen W., Bickley J. F., Steiner A., Xiao J. J.: *Organomet. Chem.* 598, 409 (2000).
- Kysilka O.: *Diplomová práce*, VŠCHT, Praha 2008.

## NOVÉ ISOTHIOSEMIKARBAZONY JAKO POTENCIÁLNÍ ANTITUBERKULOTIKA

**EVA PETRLÍKOVÁ<sup>a</sup>, KAREL WAISSER<sup>a</sup>, LOTHAR  
HEINISCH<sup>b</sup>, JIŘINA STOLAŘÍKOVÁ<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Univerzita Karlova, FarmF, KAOCH, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Leibnitz –Inst. Natl. Prod. Res. Inf. Biol., Hans Knöll Inst., Beutenbergstraße 11a, D-07745 Jena; <sup>c</sup>ZÚ, Národní ref. laboratoř pro *M. kansasii*, 702 00 Ostrava  
Eva.Petrlikova@faf.cuni.cz

Tuberkulóza patří mezi vážná infekční onemocnění a lze říci, že v současné době dochází k nárůstu jejího výskytu i ve vyspělé části světa včetně České republiky. Velkým problémem jsou zejména multirezistentní kmeny, jejichž léčba je obtížná a často končí smrtí. Cílem tohoto projektu bylo připravit sloučeniny, které by mohly představovat potenciální antituberkulotika. Je známo, že thiosemikarbazony vykazují široké spektrum biologických účinků. Patří mezi látky, které jsou nejen antibakteriální a antifungální, ale jsou účinné také proti virům. Na základě farmakoforové analýzy prof. Waissera a předchozí dlouholeté práce dr. Heinische byla připravena série nových *S*-alkylisothiosemikarbazonů. Sloučeniny byly připraveny reakcí substituovaného *S*-benzylisothiosemikarbazidu hydrohalogenidu a příslušného substituovaného salicylaldehydu. U těchto sloučenin byla testována jejich antimykobakteriální aktivita. K biologickým testům *in vitro* byly použity kmeny *M. tuberculosis*, *M. avium* a dva kmeny *M. kansasii*. Hodnoty minimální inhibiční koncentrace (MIC) testovaných sloučenin se pohybují v rozmezí 8-250  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ .



Tato práce vznikla s podporou GAUK, grantu číslo 11809/2009/B-CH/FAF a VZ MSM 0021620822.

### LITERATURA

- Waisser K., Heinisch L., Šlosárek M., Janota J.: *Folia Microbiol.* 51, 25 (2006).
- Waisser K., Heinisch L., Šlosárek M., Janota J.: *Folia Microbiol.* 50, 472 (2005).
- Waisser K., Petrlíková E., Heinisch L., Šlosárek M., Janota J.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* 35,36, 37 (2007).

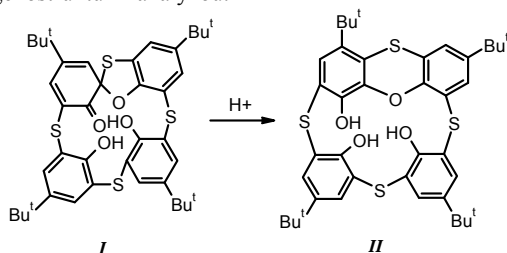
## NEČEKANÉ CHOVÁNÍ MONO(SPIRO) CALIX[4]ARENU V KYSELÉM PROSTŘEDÍ

KATEŘINA POLÍVKOVÁ<sup>a</sup>, MARKÉTA ŠIMÁNOVÁ<sup>a</sup>,  
JAN BUDKA<sup>a</sup>, PETRA ČUŘÍNOVÁ<sup>b</sup>, IVANA  
CÍSAŘOVÁ<sup>c</sup>, PAVEL LHOTÁK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6, <sup>b</sup>Ústav chemických procesů AV ČR, v.v.i., Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, <sup>c</sup>Katedra anorganické chemie, PŘF UK, Hlavova 8, 128 43 Praha 2  
katerina.polivkova@vscht.cz

V literatuře je popsáno využití spiroderivátů klasických calix[4]arenů k přípravě celé řady přímou syntézou nedostupných derivátů. Jedním z nich je i příprava calix[4]arenů se selektivně modifikovaným horním okrajem. Naši snahou bylo uskutečnit analogické reakce u spiroderivátů thiacalix[4]arenů.

Opět bylo pozorováno rozdílné chování klasických a sirtých calixarenů. Místo derivátu s jednou *tert*-butylovou skupinou nahrazenou halogenem nebo methoxy skupinou poskytl mono(spiro)thiacalix[4]aren **I** v kyselém prostředí fenoxantinový derivát **II**. Tento nečekaný produkt, vzniklý přesmykem výchozí látky **I**, byl izolován ve vysokých výtěžcích (až 80 %) a jeho struktura byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou.



Tato práce vznikla za podpory Grantové agentury České republiky (203/09/0691) a Grantové agentury AV ČR (IAAX08240901).

### LITERATURA

- Litwak A. M., Grynszpan F., Aleksiuik O., Cohen S., Biali S. E.: *J. Org. Chem.* 58, 393 (1993).
- Thulasi S., Bhagavathy G. V., Eliyan J., Varma L. R.: *Tetrahedron Lett.* 50, 770 (2009).

## SYNTÉZA MONOSUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ β-CYKLODEXTRINU A STANOVENÍ JEJICH VAZEBNÝCH KONSTANT

MARTIN POPR, JINDŘICH JINDŘICH

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

Cyklodextriny<sup>1</sup> jsou cyklické oligosacharidy složené z D-glukopyranosových jednotek, které jsou spojené α(1→4) glykosidickými vazbami. Díky své struktuře jsou schopné tvořit inkluzní komplexy s hydrofóbními molekulami o vhodné velikosti.

Cílem práce bylo připravit sérii derivátů β-cyklodextrinu monosubstituovaných v poloze 3 (schéma 1), dále potom ověřit metodiku určování vazebných konstant těchto derivátů s vhodnou hostující molekulou a zjistit vliv substituce na velikost vazebné konstanty.

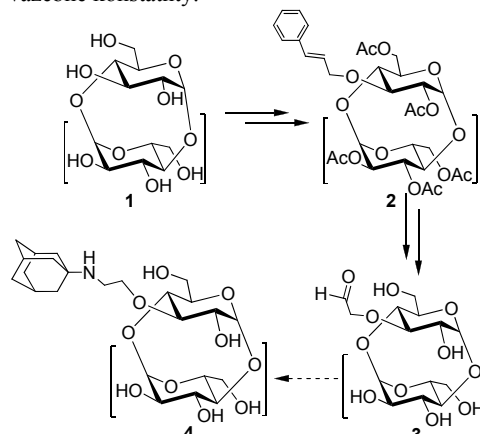


Schéma 1. Příprava série derivátů β-cyklodextrinu monosubstituovaných v poloze 3

Syntéza byla provedena v pěti krocích, z nichž první 3 byly reprodukci postupů popsaných v literatuře<sup>2,3</sup>. Poslední krok syntézy, kterým je navázání 1-adamantylaminu na aldehydovou skupinu 3'-O-formylmethyl-β-cyklodextrinu **3** může být proveden publikovaným postupem<sup>4</sup>, který popisuje syntézu podobných látek. U některých meziproduktů byly určeny přibližné hodnoty vazebných konstant s modelovou hostující molekulou – kyselinou *p*-aminobenzoovou.

Tato práce je podporována projektem MŠMT ČR MSM0021620857.

### LITERATURA

- Szejtli J.: *Chem. Rev.* 98, 1743 (1998).
- Jindřich J., Tišlerová I.: *J. Org. Chem.* 70, 9054 (2005).
- Kusák M.: *Diplomová práce*, PŘF UK Praha 2002.
- Prabakaran M., Mano J. F.: *Carbohydr. Polym.* 63, 153 (2006).

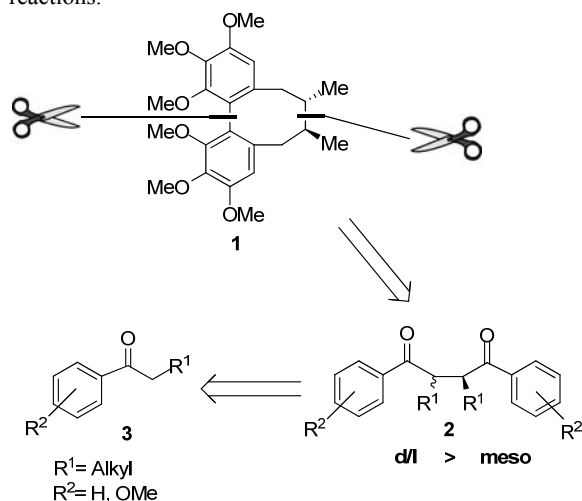
## STEREOSELECTIVE OXIDATIVE DIMERIZATION - AN EFFICIENT TOOL FOR THE SYNTHESIS OF DIBENZOCYCLOOCTADIENES LIGNANS

PRATAP JAGTAP, ULLRICH JAHN\*

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo 2, 166 10 Prague 6  
prataprjagtap@gmail.com, jahn@uochb.cas.cz

Lignans are a class of natural products, which show a wide range of biological activity. They are of interest due to their estrogenic or anti-estrogenic and anti-oxidative activity. Dibenzocyclooctadiene lignans, which are present in plants like *Kadsura japonica* and flax seeds, show anti cancer, anti-inflammatory, anti-HIV and hepatoprotective effects.<sup>1</sup> Our focus is to develop a unified approach to synthesize dibenzocyclooctadiene lignans of type **1** and their analogues in the shortest and most efficient way. This goal can be achieved by using stereoselective oxidative dimerizations as a key step.

We present our results on oxidative dimerizations of enolates of ketones **3**. Moderate to excellent diastereomeric excess is achieved by using ferrocenium hexafluorophosphate as a selective electron transfer reagent.<sup>2</sup> Factors such as enolate geometry and aggregation<sup>3</sup> influence the outcome of these reactions.



## REFERENCES

- (a) Robin J., Dhal R., Landais Y., Lebrun A., Lenain V.: *Tetrahedron* **50**, 1153 (1994). (b) Chan J. B., Xie J. H.: *Chinese Chem. Lett.* **7**, 801 (1996).
- For another recent application: Jahn U., Dinca E.: *Chem. Eur. J.* **15**, 58 (2009).
- Collum D. B., Liou L. R., McNeil A. J., Toombes G. E. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 17334 (2008) and references cited.

## SYNTÉZA HYDROFOBIZOVANÝCH DERIVÁTŮ HYALURONOVÉ KYSELINY

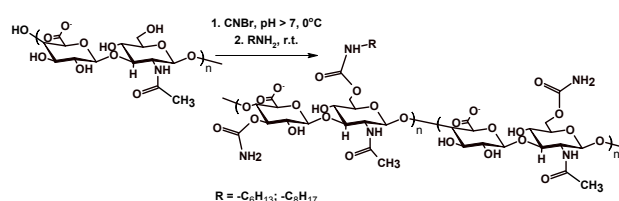
**MARTIN PRAVDA, DANIELA ŠMEJKALOVÁ, MIROSLAVA BERKOVÁ, PAVEL NIKODÝM, VLADIMÍR VELEBNÝ**

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

Hyaluronová kyselina (HA) je vysokomolekulární glykosaminoglykan, polysacharid, který je nezbytnou součástí extracelulární matrix tkání živočišných organismů a vyznačuje

se širokou paletou biologických účinků<sup>1</sup>. Jedná se o plně biokompatibilní materiál, který nachází široké uplatnění v medicínských aplikacích (hojení ran, chirurgie atd.). Vysoká rozpustnost ve vodě a rychlá biodegradace v organismu příjemce omezuje možnosti využití nativní hyaluronové kyseliny zejména v oblasti tkáňového inženýrství. Tyto nevýhody překonávají biopolymery na bázi chemicky modifikované hyaluronové kyseliny<sup>2</sup>.

Cílem této práce bylo studium reakce bromkyanem aktivovaného hyaluronanu (HA) s alifatickými aminy. Bromkyan je činidlo hojně využívané k aktivaci hydroxylových skupin polysacharidových řetězců. Vzniklé reaktivní skupiny (imidokarbonáty) jsou dále schopny podstupovat reakci s ligandy obsahujícími ve své struktuře nukleofilní funkční skupiny (např. aminoskupiny). Naším úkolem bylo potvrdit modifikaci struktury hyaluronové kyseliny danou reakcí (viz Schéma I) a sledovat vliv reakčních podmínek na dosahované stupně substituce.



Experimenty prokázaly, že modifikace hydroxylových skupin hyaluronové kyseliny vede ke vzniku *N*-substituovaných karbamátů. Jako vedlejší produkt se ve struktuře polysacharidu objevují rovněž nesubstituované karbamáty. Ze získaných dat vyplývá, že reakci nejčastěji podlehlají primární hydroxylové skupiny v poloze 6 *N*-acetylglukosaminu. Dále bylo prokázáno, že s rostoucím pH reakční směsi roste dosahovaný stupeň substituce. Maximální dosažené stupně substituce se pohybovaly do 20 % (mol/mol).

## LITERATURA

- Tammi M. I., Day A. J., Turley E. A.: *J. Biol. Chem.* **277**, 4581 (2002).
- Prestwich G. D., Kuo J. W.: *Curr. Pharm. Biotechnol.* **9**, 240 (2008).

## BIS-SILYLATED SULFONES: ORIGINAL AND ATTRACTIVE COMPOUNDS FOR ORGANIC CHEMISTRY

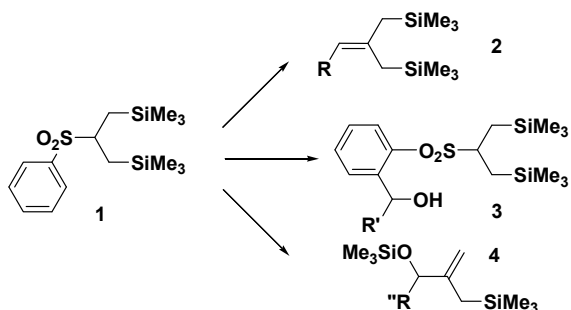
**BERTRAND PUGET, ULLRICH JAHN\***

*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, ASCR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Prague 6, bertrandpuget@hotmail.com, jahn@uochb.cas.cz*

The formation of C-C double bonds is of the most important reactions in organic synthesis since olefins are prevalent in many naturally occurring and biologically active molecules, polymer precursors and organic materials.

Numerous methods, ranging from Wittig and derivated reactions or Peterson-type olefinations to cross-methatesis, are suitable. Among these various methods, Julia and related olefinations<sup>1</sup> are one of the most powerful tools of modern organic chemistry since it enables the reliable preparation of (*E*)-alkenes under mild conditions.

In the present communication, the synthesis and preparative applications of the novel  $\beta,\beta'$ -bis(silylated) sulfones **1** will be presented.



Sulfone **1** proved to be very interesting, since it leads under defined reaction conditions selectively to three classes of so far more or less unexplored synthetic intermediates (bisallylsilanes **2**, ortho-alkylated sulfones **3**, allylic silyl ethers **4**) in a good substrate scope in good to excellent yield.

#### REFERENCES

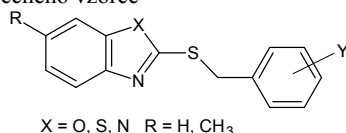
- (a) Dumeunier R., Markó I. E.: *In Modern Carbonyl Olefination*; (Takeda T., ed.); WILEY-VCH, Weinheim, 2004; pp 104-149. (b) Blakemore P. R.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2002, 2563. (c) Kociensky P. J.: *Comprehensive Organic Synthesis*; (Trost B. M., Fleming I., Eds.); Pergamon Press, New York, 1991; vol 6. pp 987. (d) Julia M., Paris J. M.: *Tetrahedron Lett.* 14, 4833 (1973).

#### ANALÝZA VLIVU STRUKTURY A SUBSTITUCE NA ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITU 2-BENZYLSULFANYL DERIVÁTŮ BENZAZOLŮ

OLDŘICH PYTELA<sup>a</sup>, VĚRA KLIMEŠOVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice*, <sup>b</sup> *Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, 500 05 Hradec Králové*

Tuberkulóza stále představuje závažný zdravotnický problém. Hledání a vývoj nových, specificky účinných antituberkulotik je proto stále předmětem farmaceutického výzkumu. Tímto směrem je zaměřen i výzkum antimykobakteriální aktivity 2-benzylsulfanyl derivátů benzazolů obecného vzorce



substituovaných v benzylové části. Byly syntetizovány série 29 substitučních derivátů 2-benzylsulfanylbenzoxazolu BOZ, 2-benzylsulfanylbenzthiazolu BTZ, 2-benzylsulfanylbenzimidazolu BIM a 2-benzylsulfanyl-5-methylbenzimidazolu 5-MeBIM. Byla zjištěna antimykobakteriální aktivita (jako MIC) těchto sloučenin vůči kmenům *M. tuberculosis* My 331/88, *M. kansasii* My 235/80, *M. kansasii* 6509/96 a *M. avium* My 330/88 (cit.<sup>1-4</sup>).

Získané hodnoty log MIC byly analyzovány statistickými metodami vícerozměrné analýzy. Jako nejvhodnější se ukázaly průzkumová analýza vícerozměrných dat, metody s latentními proměnnými a vícenásobná lineární regrese. Ke kvantitativní analýze vlivu substituce v benzylové části byly použity Hammettovy substituční konstanty  $\sigma$ , Chartonovy sterické konstanty  $\nu$ , vypočtené hodnoty logP a z nich odvozené hodnoty  $\pi^*$ , vypočtené hodnoty HOMO a LUMO a některé další charakteristiky. Bylo zjištěno, že hodnoty log MIC statisticky významně klesají s rostoucí hodnotou  $\sigma$  (sloučeniny s elektronakceptorními substituenty jsou účinnější), rostou s hodnotou  $\pi^*$  a klesají se čtvrcem této hodnoty (nejzápornější  $\pi^*$  má thioamidová skupina, proto jsou sloučeniny s touto skupinou účinné). Při stejné substituci rostou hodnoty log MIC v řadě 5-MeBIM<BIM<BOZ<BTZ.

*Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR, výzkumný záměr MSM 0021620822.*

#### LITERATURA

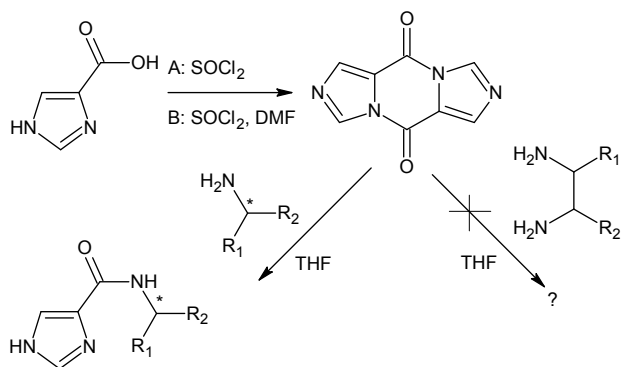
- Klimešová V., Kočí J., Pour M., Stachel J., Waisser K., Kaustová J.: *Eur. J. Med. Chem.* 37, 409 (2002).
- Klimešová V., Kočí J., Waisser K., Kaustová J.: *Farmaco* 57, 259 (2002).
- Kočí J., Klimešová V., Waisser K., Kaustová J., Dahse H. M., Möllmann U.: *Bioorg. Med. Chem. Letters* 12, 3275 (2002).
- Klimešová V., Kočí J., Waisser K., Kaustová J., Möllmann U.: *Eur. J. Med. Chem.* 44, 2286 (2009).

#### SYNTÉZA A VLASTNOSTI CHIRÁLNÍCH AMIDŮ 1*H*-IMIDAZOL-4(5)-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

ROMAN OLEJNÍK, OLDŘICH PYTELA

*Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice*

Z 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny byl dvěma způsoby připraven 5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dion, lepší výtěžky (78–90 %) poskytovala metoda B.



Reakci 5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dionu s (*R*)- a (*S*)- chirálními aminy ( $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $\text{cHx}$  a  $\text{iPr}$ ) byly připraveny odpovídající chirální amidy 1*H*-imidazol-4(5)-karboxylové kyseliny v 60–70% výtěžku. Reakce též výchozí sloučeniny s chirálními 1,2-diaminy však ani při variaci podmínek neposkytla očekávané bisamidy, ale až na jednu výjimku pouze směsi neidentifikovatelných produktů. Jeden z produktů reakce s (1*R*,2*R*)-1,2-difenylethan-1,2-diaminem ( $R_1, R_2 = \text{Ph}$ ) se podařilo izolovat a charakterizovat. Tato sloučenina obsahuje ve své struktuře osmičlenný cyklus vzniklý přemostěním centrálního šestičlenného kruhu.

U připravených sloučenin byly spektrofotometricky stanoveny konstanty stability komplexů s chloridem měďnatým (ligand:kov 2:1, 1:1 a 1:2) v methanolu.

5*H*,10*H*-Diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pyrazin-5,10-dion se ukázal jako vhodný prekurzor pro syntézu chirálních monoamidů na bázi imidazolu. Otevírají se tak další možnosti pro syntézu pestřejšího spektra sloučenin, které se mohou uplatnit jako ligandy v koordinačních sloučeninách katalyzátorů pro enantioselektivní syntézy.

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203/08/2308.

## LITERATURA

- Moarbess G., Masquefa C. D., Bonnard V., Paniagua S. G., Vidal J. R., Bressolle F., Pinguet F., Bonnet P. A.: *Bioorg. Med. Chem.* 16, 6601 (2008).
- Yu G., Mason H., Wu X., Wang J., Chiny S., Beyer B., Kenwood A., Pongrac R., Seliger L., He B., Normandin D., Ferrer P., Zhang R., Adam L., Humphrey W. G., Krupinski J., Macor J. E.: *J. Med. Chem.* 46, 457 (2003).

## IDENTIFIKACE A SYNTÉZA ORGANICKÝCH NEČISTOT A ROZKLADNÝCH PRODUKTŮ JAKO INTEGRÁLNÍ SOUČÁST VÝVOJE API

### STANISLAV RÁDL

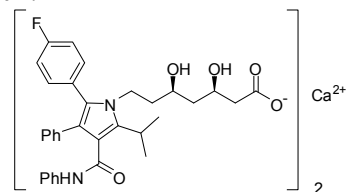
ZENTIVA k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 Dolní Měcholupy  
stanislav.radl@zentiva.cz

Dokumentace k jakékoli farmaceutické účinné látce (Active Pharmaceutical Ingredient, API) musí mít i část

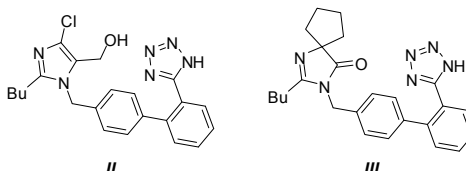
týkající se obsahu a identifikace nečistot. Nečistoty můžeme rozdělit na 3 základní kategorie: organické nečistoty, anorganické nečistoty a zbytková rozpouštědla. Tato přednáška bude věnována identifikaci a syntéze organických nečistot a rozkladných produktů v kontextu vývoje API.

Organické nečistoty zahrnují výchozí látky, intermediáty, vedlejší produkty reakcí, degradační produkty či jiná činidla, ligandy nebo katalyzátory. Žadatel o registraci musí ve své dokumentaci shrnout skutečné i potenciální nečistoty, které mohou vzniknout v průběhu syntézy, čištění či skladování. Tento přehled by měl být sestaven na základě znalostí chemických reakcí užitých při syntéze, znalostí nečistot výchozích látek a možných degradačních produktů. Dále musí být předloženy laboratorní studie zabývající se problematikou identifikace nečistot. Tyto studie zahrnují jak výsledky testů laboratorních šarží, tak šarží připravených způsobem, jakým se budou vyrábět šarže komerční.

Podstatnou součástí registrační dokumentace jsou také protokoly o provedení stabilitních studií a zátěžových testů. Stresové zkoušky účinné substance mohou pomoci identifikovat pravděpodobné rozkladné produkty a pochopit proces degradace daného léčiva a zjistit tak jeho skutečnou stabilitu. Postup při těchto zkouškách závisí na konkrétní substanci a lékové formě. Stresové zkoušky zahrnují vliv teploty, relativní vlhkosti, světla a oxidaci léčiva. Testy mají rovněž za cíl prověřit odolnost léčiva vůči hydrolyze při široké škále pH. Studie degradačních procesů a produktů je také vhodná pro určení vhodné analytické metody pro jejich následné stanovení.

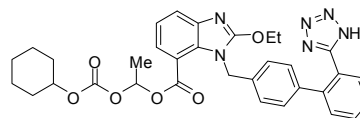


I

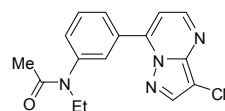


II

III



IV



V

Zjednodušeně lze říci, že minimální požadavky na čistotu API zahrnují souhrnné množství nečistot mezi 0,5 až 1 %, přičemž jakákoliv nečistota, která může dosáhnout hodnoty 0,10 % musí být identifikována. V případě takové nečistoty je pak možné bez provádění nákladných toxikologických studií dosáhnout hodnot obsahu v API až 0,15 %. K prokázání je ale nutné použít validovanou metodu včetně odezvového faktoru, k jehož stanovení je samozřejmě nutné mít tuto nečistotu k dispozici. Některé nečistoty, zvláště ty lékopisné, jsou komerčně dostupné, ale neobyčejně drahé. Většinou jsou získávány buď izolací z reakčních směsí, nebo nezávislou syntézou.

V přednášce bude diskutována uvedená problematika, která bude dokumentována vlastními příklady získanými v průběhu vývoje generických léčiv ve společnosti Zentiva. Příklady budou zahrnovat hlavně nečistoty a rozkladné produkty atorvastatinu (**I**)<sup>1</sup>, léčiv ze skupiny sartanů, například losartanu (**II**), irbesartanu (**III**)<sup>2</sup>, candesartan cilexetilů (**IV**)<sup>3</sup> a hypnotika zaleplonu (**V**)<sup>4,5</sup>.

Kromě uvedených oblastí bude krátce zmíněna v poslední době velmi aktuální problematika genotoxických nečistot.

#### LITERATURA

1. Stach J., Havlíček J., Plaček L., Rádl S.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **73**, 229 (2008).
2. Havlíček J., Mandelová Z., Weisemann R., Střelec I., Plaček L., Rádl S.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **74**, 347 (2009).
3. Stach J., Havlíček J., Tkadlecová M., Plaček L., Rádl S.: *Acta Chem. Sloven.* **2009**, 56.
4. Rádl S., Blahovcová M., Havlíček J., Tkadlecová M.: *Heterocycles*, *In preparation*.
5. Rádl S., Blahovcová M., Plaček L., Pekárek T., Havlíček J.: *J. Heterocycl. Chem.*, *Submitted*.
6. S. Rádl, M. Blahovcová, J. Havlíček, M. Tkadlecová: *Heterocycles*, *In preparation*.

### BAREVNÉ ZNAČENÍ DNA VYUŽÍVAJÍCÍ KOVALENTNĚ VÁZANÉ REAKTIVNÍ SKUPINY

**VERONIKA RAINĐLOVÁ, MICHAL HOCEK\***

UOCHB AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
raindlova@uochb.cas.cz

Funkcionalizované nukleové kyseliny (např. DNA aptametry) jsou hojně využívány v oblastech bioanalýzy, nanotechnologie, katalýzy a v neposlední řadě v chemické biologii. Jednoduchou jedнокrokovou reakcí (vodný Suzuki cross kapling) halogenovaných deoxy-nukleosid trifosfátů s boronovou kyselinou lze cíleně připravit deoxy-nukleosid trifosfáty nesoucí reaktivní skupinu X (např. -CHO, -N<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>). Jejich následnou enzymatickou inkorporací DNA polymerasami byla připravena DNA, která byla amplifikována pomocí PCR a následně barevně značena prostřednictvím reakce mezi reaktivní skupinou X a derivátem Y.

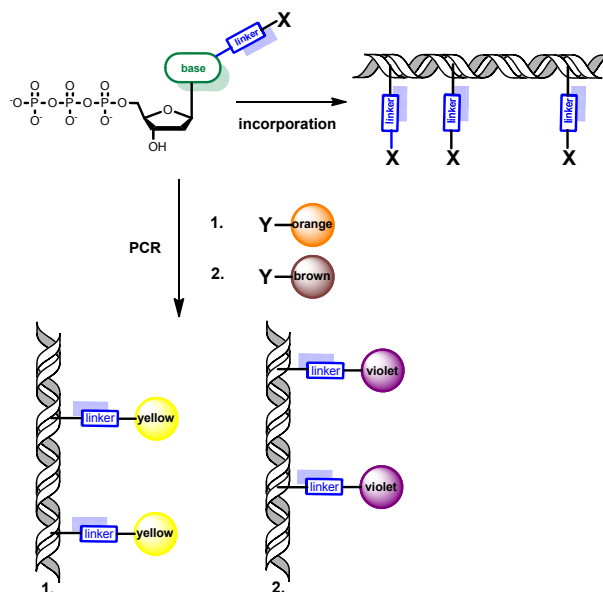


Schéma 1. Syntéza modifikovaných deoxy-nukleosid trifosfátů (dNTPs), jejich enzymatická inkorporace do DNA a amplifikace pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR)

Tato práce je součástí výzkumného projektu Z4 055 0506 podporovaná Centrem pro biomolekuly a komplexní molekulární systémy (LC512), GA ČR (203/09/0317) a Výzkumným centrem Gilead Sciences, Inc. (Foster City, CA).

#### LITERATURA

1. Cahová H., Havran L., Brázdilová P., Pivoňková H., Pohl R., Fojta M., Hocek M.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 2059 (2008).
2. Behforouz M., Flynt M. S.: *J. Org. Chem.* **50**, 1186 (1985).

### ROUBOVÁNÍ CELULOSY METODOU ATRP: ROLE ZPŮSOBU AKTIVACE CELULOSY PŘI PŘÍPRAVĚ MAKROINICIÁTORŮ S PŘEDURČENÝM MNOŽSTVÍM INICIAČNÍCH MÍST

**VLADIMÍR RAUS\*, PETRA LÁTALOVÁ, ADRIANA ŠTURCOVÁ, JIŘÍ DYBAL, JAROSLAV KRÍŽ, PETR VLČEK**

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

Roubované kopolymery celulosy se díky jejich zajímavým vlastnostem a nezanedbatelnému aplikačnímu potenciálu v posledních letech stávají předmětem širokého zájmu<sup>1</sup>. Ten se postupně přesouvá od roubování v heterogenní



fázi k postupům prováděným v roztoku, které umožňují rovnoměrnější distribuci roubů v kopolymerech.

Esterifikací celulosy 2-bromoisobutyryl bromidem ve směsi *N,N*-dimethylacetamid/LiCl byly připraveny polyfunkční makroiniciátory pro radikálovou polymerizaci s přenosem atomu (ATRP) nesoucí předurčený počet iniciačních míst. Ukazuje se, že způsob aktivace celulosy, tj. procedura umožňující její dokonalé rozpuštění, významně ovlivňuje efektivitu přípravy makroiniciátorů a tedy i možnost stechiometrického řízení reakce. V tomto smyslu byly srovnány v současnosti běžně používané metody s nově vyvinutým postupem využívajícím 1,4-dioxan jakožto aktivační médium.

Připravené polyfunkční makroiniciátory byly následně v DMSO řízeně roubovány styrenem. Takto bylo možno syntetizovat kopolymery nejen s definovanou délkou roubů, ale nově také s předurčenou hustotou roubování.

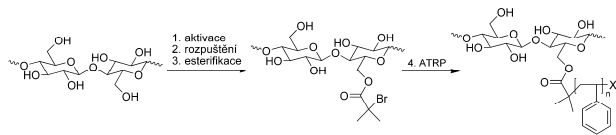


Schéma 1. Aktivace, rozpuštění a esterifikace celulosy a následné roubování vzniklého makroiniciátoru styrenem

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

#### LITERATURA

- Roy D., Semsarilar M., Guthrie J. T., Perrier S.: Chem. Soc. Rev. 38, 2046 (2009).

### PŘÍPRAVA NESYMETRICKY SUBSTITUOVANÉHO DIFENYLACETYLENU JAKO PREKURSORU $\eta^4$ -CYKLOBUTADIEN- $\eta^5$ -CYKLOPENTADIEN KOBALTOVÉHO KOMPLEXU

JAN REJŠEK, JINDŘICH JINDŘICH

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta  
Univerzity Karlovy v Praze, Praha  
janrejsek@centrum.cz

Difenylacetyleny a  $\eta^4$ -cyklobutadien- $\eta^5$ -cyklopentadien-kobaltové komplexy jsou vhodné pro využití v molekulové elektronice díky přítomnosti konjugovaného systému vazeb, který umožňuje přenos elektrického náboje.

Naším cílem je připravit kobaltový komplex, který bude vhodně substituovaný tak, aby se mohl navázat na povrch pevného nosiče. K přípravě kobaltového komplexu<sup>1</sup> je nejprve nutné připravit nesymetricky substituovaný difenylacetylen (schéma 1).

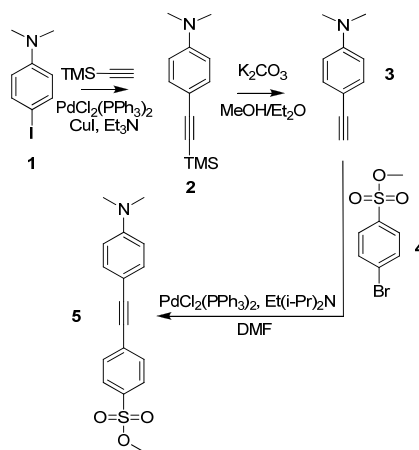


Schéma 1. Příprava nesymetricky substituovaného difenylicetyleny

Příprava nesymetricky substituovaného difenylicetyleny vychází z derivátu anilinu 1. Ten je pomocí Sonogashira couplingu<sup>2</sup> převeden na 2 a následně ochráněn za vzniku fenylicetyleny 3. Dalším Sonogashira couplingem je 3 převeden za použití methylesteru 4 na nesymetricky substituovaný difenylicetylen 5.

Tato práce vznikla za podpory grantů MŠMT ČR MSM0021620857 a ME09114.

#### LITERATURA

- Rausch M. D., Westover G. F., Mintz E., Reisner G. M., Bernal I., Clearfield A., Troup J. M.: Inorg. Chem. 18, 2605 (1979).
- Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N.: Tetrahedron Lett. 16, 4467 (1975).

### EFEKTIVNÍ MIKROVLNNÉ SYNTÉZY TETRAZOLŮ: TERMÁLNÍ ČI NON-TERMÁLNÍ EFEKT MIKROVLN?

JAROSLAV ROH, PETR GELA, KATEŘINA VÁVROVÁ, ALEXANDR HRABÁLEK

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

Od roku 1986, kdy byla poprvé publikována práce zabývající se urychlením organických reakcí mikrovlnnou iradiací, nastává nebývalý rozmach tohoto odvětví organické chemie. Do dnešní doby bylo publikováno bezmála 4000 prací na toto téma. Prakticky všechny deklarují mikrovlnnou iradiaci jako výhodnější ve srovnání s konvenčním ohřevem, a to z důvodu zvýšení výtěžků, zkrácení reakčního času či zvýšení selektivity dané reakce. To se přisuzuje jednak čistě termálním efektům, a často též zcela specifickým, non-termálním efektům mikrovlnné iradiace, které nemohou být běžným ohřevem nikdy navozeny<sup>1</sup>.

Příprava 5-subst. tetrazolů spočívá v [2+3] cykloadici azidového aniontu na příslušný nitril a existuje mnoho způsobů provedení této reakce. V roce 2000 byla publikována první metoda přípravy 5-subst. tetrazolů v podmínkách mikrovlnné aktivace<sup>2</sup>, která byla v následujících letech následována několika dalšími pracemi. Většina z nich deklaruje mikrovlnný ohřev jako efektivnější, zkracující reakční doby a zvyšující výtěžek reakce.

Naše pracovní skupina se zaměřila na několik běžně používaných postupů přípravy 5-subst. tetrazolů a provedla je jak za konvenčního ohřevu, tak v podmínkách mikrovlnné aktivace. Důraz byl kladen především na provedení reakcí za naprosto totožných teplotních podmínek. Teploty byly měřeny kontaktními teploměry ponořenými do reakčních směsí. Pro potlačení lokálního přehřívání byly reakční směsi intenzivně míchány.

Výsledky byly překvapivé, jelikož u žádné z námi provedených syntéz nedošlo k signifikantnímu zkrácení reakčního času ani zvýšení výtěžku při použití mikrovlnné aktivace. Na základě těchto výsledků byl u provedených reakcí zpochybněn jakýkoli non-termální efekt mikrovln. Je možno předpokládat, že výhody metod přípravy 5-substituovaných tetrazolů za mikrovlnné iradiace plynou výhradně z termálních vlivů mikrovln, tzn. z rychlejšího ohřevu a lokálního přehřívání reakční směsi.

Toto pozorování se ukázalo být v souladu s nejnovějšími poznatky z oblasti tzv. mikrovlnné chemie, které non-termální efekt mikrovln v podstatě popírají<sup>1</sup>.

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

#### LITERATURA

- Herrero M. A., Kreamer J. M., Kappe C. O.: *J. Org. Chem.* 73, 36 (2008).
- Alterman M., Hallberg A.: *J. Org. Chem.* 65, 7984 (2000).

#### FLUORINATED MONOSUBSTITUTED DERIVATIVES OF CYCLODEXTRINS

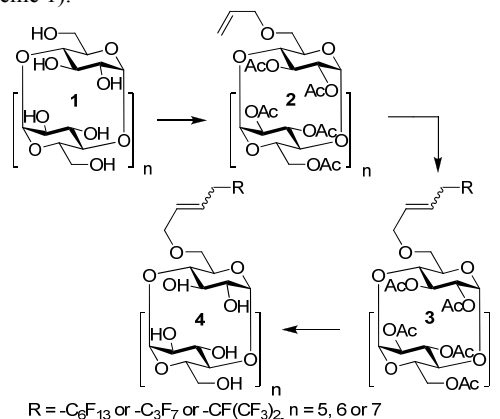
**MICHAL ŘEZANKA<sup>a</sup>, BARBARA EIGNEROVÁ<sup>a,b</sup>, JINDŘICH JINDŘICH<sup>a</sup>, MARTIN KOTORA<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Charles University in Prague, 128 40 Praha; <sup>b</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, ASCR, 166 10 Praha  
rezanka@natur.cuni.cz

Cyclodextrins<sup>1</sup> (CDs) and their derivatives have good complexation abilities due to the rigid, cone-shaped cavity formed by  $\alpha$ -1,4-linked D-glucopyranose units. In order to extend possibilities of utilization of cyclodextrins it is necessary to prepare their suitable derivatives.

Fluorinated derivatives of saccharides could have a key role in extraction of membrane proteins for biomedical research and can form micelles or other supramolecular structures in water solutions<sup>2</sup>.

Our research is focused on a preparation of a set of 6<sup>l</sup>-O derivatives of  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -CD with different fluorinated chains (Scheme 1).



Scheme 1. Preparation of fluorinated derivatives of CDs

Alkenes **2** were prepared by selective allylation of cyclodextrins followed by peracetylation. Preparation of fluorinated derivatives of cyclodextrins **3** was carried out by cross-metathesis of alkenes **2** and perfluoroalkylpropenes<sup>3</sup> catalyzed by Hoveyda-Grubbs catalyst 2<sup>nd</sup> generation. Chosen derivative **3** was used after deacetylation for testing of amphiphilic properties.

This work is supported by projects No. MSM0021620857, No. IAA 400 550 609 and No. KAN 200200651.

#### LITERATURA

- Szejtli J.: *Chem. Rev.* 98, 1743 (1998).
- Abla M., Durand G., Pucci B. J.: *Org. Chem.* 73, 8142 (2008).
- Eignerová B., Dračinský M., Kotora M.: *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 4493.

#### SYNTÉZA A CHARAKTERIZACE 5-AMINO-4-CHLOR-2,7-DIMETHYL-1H-BENZIMIDAZOLU: ODHALENÍ VÝROBNÍHO OMYLU V TUNOVÉM MĚŘÍTKU

**MILOŠ SEDLÁK, TOMÁŠ WEIDLICH**

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

2-Chlor-5-methyl-1,4-fenyldiamin (**1**) komerčně dodaný v množství jedné tuny, určený pro výrobu versalové červeně BRN, nebyl identický s deklarovaným barvářským meziproduktem. Jednalo se však o čisté a dosud nepopsané chemické individuum. Pomocí <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, MS, mikroanalýzou a rtg-difrakcí bylo určeno že dodanou surovinou byl 5-amino-4-chlor-2,7-dimethyl-1H-benzimidazol (**3**). Nezávislou syntézou bylo zjištěno, že chyba výrobce spočívala v nadměrné dávce kyseliny dusičné použité při nitraci N-(5-chlor-2-methylfenyl)acetamidu (nitrace do

druhého stupně). Samotné použití přebytku kyseliny dusičné, prodloužení reakční doby a případně zvýšení teploty však k produktu **2** nevede. Nitrace do druhého stupně vyžaduje katalýzu  $\text{Fe}^{3+}$  ionty (Schéma). Z uvedeného je patrné, že mohlo dojít k poruše smaltu reaktoru nebo výchozí suroviny byly znečištěny  $\text{Fe}^{3+}$  ionty.

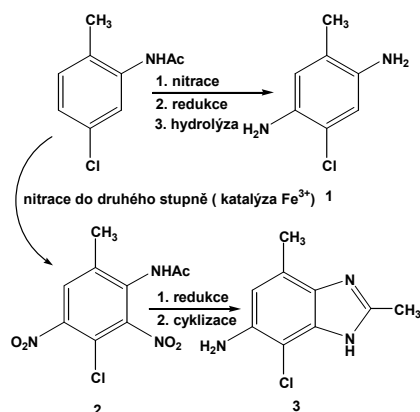


Schéma. Syntéza 2-chlor-5-methyl-1,4-fenyldiaminu (**1**) a 5-amino-4-chlor-2,7-dimethyl-1H-benzimidazolu (**3**)

Dále bylo zjištěno, benzimidazol **3** lze diazotovat za běžných podmínek a připravená diazoniová sůl byla využita pro syntézu hnědého pigmentu<sup>1</sup>. Využití benzimidazolu **3** může spočívat v syntéze dalších nových substituovaných benzimidazolů.

Tato práce vznikla za podpory projektu MŠMT ČR 002162 7501.

#### LITERATURA

- Sedlák M., Drabina P., Panov I., Koprivová R., Růžička A., Ventura K.: *Dyes Pigments* 81, 113 (2009).

### NOVÉ LOMENÉ KAPALNÉ KRYSTALY OBSAHUJÍCÍ AZOSKUPINU PRO MOLEKULÁRNÍ PŘEPÍNAČE

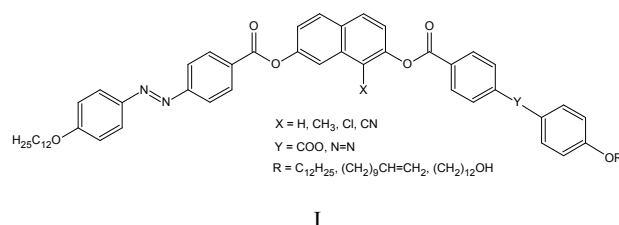
**ARNOŠT SEIDLER<sup>a</sup>, ADAM HENKE<sup>a</sup>, MICHAL KOHOŮT<sup>a</sup>, ANNA KOVÁŘOVÁ<sup>a</sup>, VÁCLAV KOZMÍK<sup>a</sup>, JIŘÍ SVOBODA<sup>a</sup>, VLADIMÍRA NOVOTNÁ<sup>b</sup>, MILADA GLOGAROVÁ<sup>b</sup>**

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

Kapalné krystaly se pro své elektrooptické vlastnosti široce využívají jako aktivní součásti různých typů displejů. Materiály obsahující jako spojku azoskupinu vlivem záření podléhají *cis-trans* isomeraci molekulární struktury. Lomená struktura *cis*-isomeru se hůře skládá do nematické či smectické matrice než lineární *trans*-isomer, což vede ke změně organizovanosti systému a tím i k modifikaci jeho fyzikálních,

chemických a mesomorfních vlastností<sup>1</sup>. V posledních letech jsme prezentovali několik studií<sup>2-5</sup> zabývajících se lomenými kapalnými krystaly, které jako centrální jádro měly naftalen-2,7-diol, event. jeho 1-substituované deriváty.

V této práci se zabýváme problematikou syntézy a fyzikálního studia kapalně krystalických monomerů pro molekulární přepínače (obecná struktura I), které obsahují fotochemicky přepínatelnou skupinu a polymerovatelnou jednotku.



Fyzikální vlastnosti nových materiálů byly studovány optickou polarizační mikroskopií, DSC a studiem textur. Vybrané látky byly podrobeny rentgenostrukturální analýze mesofázi.

Projekt výzkumu byl podporován MŠMT (projekt COST OC176 a výzkumným záměrem MSM 6046137301) a GA ČR (č. projektu 202/09/0047).

#### LITERATURA

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

### FLUOROVÉ TRIPYRAZOLYLMETHANY A TRIPYRAZOLYLBORÁTY

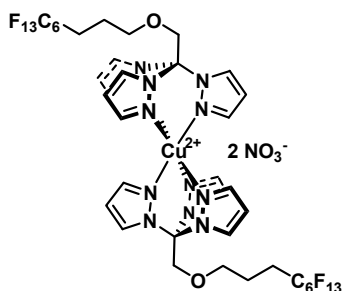
**VERONIKA SKALICKÁ, MARIE DYMIČOVÁ, MARTIN SKALICKÝ, JAROSLAV KVÍČALA**

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

Tripyrazolylmethany, uhlikatá analoga tripyrazolyborátů, jsou novou skupinou ligandů komplexující téměř všechny kationty kovů a hrající tak důležitou roli v koordinační chemii<sup>1</sup>. Tyto ligandy jsou isoelektronové s cyklopentadienidovými

anionty, ale umožňují selektivnější modifikace sterických a elektronických vlastností. S cílem získat nové komplexy s fluorovými vlastnostmi jsme studovali připojení polyfluoralkylovaného řetězce k centrálnímu methinovému uhlíku.

Při syntéze jsme vyšli z 2,2,2-tripyrazol-1-ylethan-1-olu, který jsme reakcí s allylbromidem převedli na požadovaný allylether v 92% výtěžku. Ten jsme dále podrobili radikálové adici se sérií perfluoralkyljodidů lišících se délkou fluorovaného řetězce s výtěžky kolem 60 %. Redukcí atomu jodu pomocí  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  jsme ve vysokých výtěžcích získali pět [3-(perfluoralkyl)propyl](2,2,2-tripyrazol-1-ylethyl)etherů s perfluorbutylovou až perfluordodecylou skupinou. Byly studovány také metody přípravy jejich komplexů s kovy. Úspěšně byl připraven sendvičový komplex s mědí.



Dále jsme se zabývali přípravou tris{4-[2-(perfluorhexyl)ethyl]pyrazol-1-yl}borátu a jeho sendvičovými komplexy.

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

#### LITERATURA

1. Pettinari C., Pettinari R.: *Coord. Chem. Rev.* 249, 525 (2005).

#### TEORETICKÉ STUDIUM POLYFLUOROVANÝCH NHC LIGANDŮ

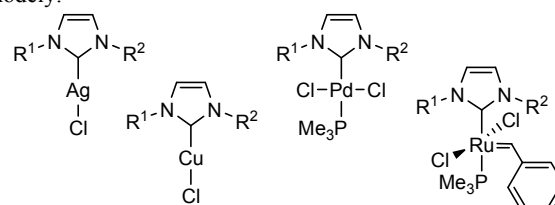
##### MARTIN SKALICKÝ, JAROSLAV KVÍČALA

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

N-heterocyklické karbeny (NHC) jsou často využívány jako výhodnější alternativa fosfinových ligandů, neboť nabízejí vyšší tepelnou odolnost a stabilitu vůči oxidaci. Jsou součástí celé řady komplexů přechodných kovů (Grubbsův katalyzátor, komplexy palladia, niklu a dalších kovů)<sup>1</sup>.

Cílem této práce bylo teoretické studium polyfluorovaných NHC ligandů, jejich prekurzorů a komplexů s přechodnými kovy. Jako model polyfluorovaného řetězce byl zvolen pentafluorethylový zbytek, oddělený od imidazolového

jádra jedno- nebo dvouuhlíkatou spojkou. Byl studován vliv délky alkylové spojky na disociační energii vazby kov-karbenový uhlík u jednoduchých komplexů stříbra, mědi, palladia a ruthenia. Výpočty byly provedeny v programu Gaussian 03 metodou DFT s hybridním funkcioálem PBE1PBE na bázi def2-TZVP a zahrnutím ECP na atomech Ag, Pd a Ru. Disociační energie byly vypočteny s opravou chyby superpozice sady bazí (BSSE). Získaná data byla porovnána s daty pro alifatické a aromatické nefluorované modely.



$R^1, R^2 = \text{CH}_3, \text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2, \text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

Ukázalo se, že přítomnost polyfluoralkylových řetězců snižuje energii vazby uhlík-kov. Čím je nefluorovaná spojka delší, tím je tento pokles méně znatelný, u ethylenových spojek je rozdíl v energiích prakticky zanedbatelný.

V druhé fázi byly optimalizovány polyfluoralkylované imidazoliové soli jako prekurzory NHC ligandů a byl studován vliv substituentů na elektronovou hustotu molekul a kyselost N-CH-N vodíku v plynné fázi. Potvrdily se teoretické předpoklady, že nejkyselější je vodík na imidazolovém jádře nesoucím methylenovými spojkami oddělené polyfluoralkylové řetězce.

Děkujeme Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy (Projekt KONTAKT ME09114-ME857, Výzkumné centrum LC 06070, Výzkumný záměr číslo 6046137301) a Grantové agentuře České republiky (grant č. 203/06/1516) za finanční podporu.

#### LITERATURA

1. Herrmann W. A.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 41, 1290 (2002).

#### LC-NMR ANALÝZA ORGANICKÝCH A ORGANOKŘEMIČITÝCH LÁTEK

##### JAN SÝKORA, VRATISLAV BLECHTA, MILAN KURFÜRST, JAN SCHRAML

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

První kombinace HPLC-NMR se objevila již na konci 70-tých let minulého století, ovšem tehdy bylo možné provést modelové separace pouze na miligramových množstvích. V současné době, kdy máme za sebou obrovský pokrok ve vývoji materiálů nových, citlivějších NMR sond a

kryomagnetů, ale také nových pulsních sekvencí, nejnovější kapilární LC-NMR posouvá detekční limity až na 10 ng látky<sup>1</sup>.

LC-NMR dnes nachází uplatnění při analýzách přírodních extraktů, zejména při identifikaci různých isomerů<sup>2</sup>, kontrole čistoty léčiv a analýzách metabolitů v tělních tekutinách<sup>3</sup>, také při identifikaci jednotlivých reakčních produktů<sup>4</sup>, hlavně ale látek, které nejsou stálé a jakákoli manipulace může znamenat degradaci vzorku. Dále může LC-NMR posloužit při analýze sloučenin s nízkou UV absorpcí, kde NMR spektrometr slouží jako hlavní detektor pro kontrolu jejich separace. <sup>1</sup>H NMR detekce navíc dokáže rozlišit i několik látek při případné koeluci<sup>5</sup>, jestliže se jedná navíc o isomery, je tato metoda v podstatě nenahraditelná a předčí i LC-MS, podobně je tomu např. při identifikaci jednotlivých atropoisomerů. LC-NMR hraje důležitou úlohu i při určování takticity polysiloxanových a polysilanových řetězců<sup>7</sup>.

Práce je podporována granty GA AV ČR IAA400720706 a GA ČR 203/09/1574.

#### LITERATURA

1. Albert K. (ed.) *On-line LC-NMR and Related Techniques*. John Wiley&Sons, Ltd.; Chichester, 2002.
2. Albert K.: *J. Chromatogr. A* 856, 199 (1999).
3. Shockcor J.P., Unger S.E., Savina P., Nicholson J.K. Lindon J.C.: *J. Chromatogr. B* 748, 269 (2000).
4. Storch J., Sýkora J., Čermák J., Karban J., Císařová I., Růžička A.: *J. Org. Chem.* 74, 3090 (2009).
5. Sýkora J., Bernásek P., Zarevúcká M., Kurfürst M., Sovová H., Schraml J.: *J. Chromatogr. A* 1139, 152 (2007).
6. a) Blechta V., Sýkora J., Hetflejš J., Šabata S., Schraml J.: *Magn. Reson. Chem.* 44, 7 (2006). b) Blechta V., Kurfürst M., Sýkora J., Schraml J.: *J. Chromatogr. A* 1145, 175 (2007).

#### STUDIE IONTŮ CHLORIDU PALLADNATÉHO V ACETONITRILOVÉM ROZTOKU POMOCÍ ESI-MS

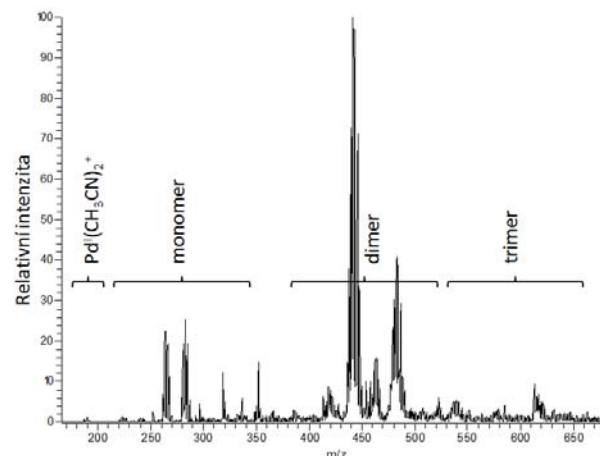
##### VOJTĚCH ŠÁDEK, DETLEF SCHRÖDER\*

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

Anorganické soli v roztocích solvatuji a v závislosti na koncentraci tvoří různě velké klastry. Metoda ESI-MS umožňuje dostatečně měkkou ionizaci, která dovoluje převedení roztoku do plynné fáze s minimální mírou vzniku artefaktů<sup>1</sup>. S použitím iontové pasti<sup>2</sup> se v hmotnostních spektrech mohou identifikovat a kvantifikovat jednotlivé solvatované klastry v závislosti na experimentálních podmínkách a vlastnostech vzorků<sup>3</sup>.

Dalo by se předpokládat, že ve spektrech PdCl<sub>2</sub> v acetonitrilu by měly být ionty obsahující palladium v monomerní formě. Výsledky experimentů ale ukazují, že dominantní hmotnosti odpovídají dimerům nebo oligomerům

ve formě [Pd<sub>n</sub>Cl<sub>2n-1</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>m</sub>]<sup>+</sup>. Aniontová spektra ale vykazují předpokladatelné chování s klastry až do [Pd<sub>10</sub>Cl<sub>21</sub>]<sup>-</sup>.



Obrázek 1. Hmotnostní spektrum PdCl<sub>2</sub> v CH<sub>3</sub>CN s koncentrací c = 1,9.10<sup>-4</sup> mol/l

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203/08/1487.

#### LITERATURA

1. Fenn J. B.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 3871.
2. Tintaru A.: *J. Phys. Chem. A* 2008, 12097.
3. Tsierkesoz N.G.: *Inorg. Chem.* 2009, 6287.

#### FOTOCHEMIE 2-NITROBENZYLIDEN ACETALŮ

##### PETER ŠEBEJ, TOMÁŠ ŠOLOMEK, LUBICA HROUDNÁ, PAVLA BRANCOVÁ, PETR KLÁN\*

Ústav Chemie, Přírodovědecká Fakulta, Masarykova Univerzita, Kamenice 5/A8, 625 00 Brno-Bohunice  
klan@sci.muni.cz, sebej@mail.muni.cz

Fotochemické reakce 2-alkylnitroaromatických sloučenin jsou známy více než 100 let. 2-Nitrobenzyllová skupina (NB) se v posledních letech využívá jako fotolabilní chránící skupina<sup>1</sup> v chemii<sup>2</sup> i biochemii<sup>3</sup>, jelikož odstupuje s velmi dobrým chemickým i kvantovým výtěžkem. Žádná systematická studie se však dosud nezabývala využitím NB skupiny pro chránění dihydroxy sloučenin, i když první experimenty byly popsány již dříve<sup>4</sup>.

V této práci byla připravena série 2-nitrobenzyliden acetalů dihydroxysloučenin **1**. Jejich fotolýzou vznikala směs regioisomerů esterů 2-nitrosobenzové kyseliny **2** a po následné hydrolyze volný diol **3**. Pomocí NMR analýzy bylo zjištěno, že charakter skupiny R má rozhodující roli v selektivě štěpení C–O vazeb acetalu. Vlastní mechanismus reakce byl pak vysvětlen pomocí DFT kvantově-chemických výpočtů.

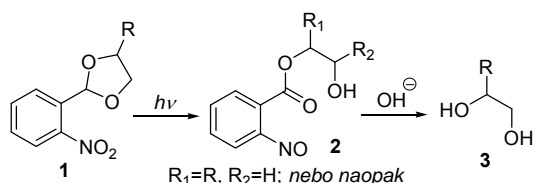


Schéma 2. Uvolnění chráněného diolu z 2-nitrobenzyliden acetalu

Tato práce vznikla za podpory grantů GA ČR 203/09/0748 a MŠMT ČR MSM0021622413.

#### LITERATURA

- Greene T. W., Puts P. G. M.: *Protective groups in organic synthesis*, 3. vyd., John Wiley & Sons, New York, 1999.
- Guillier F., Orain D., Bradley M.: *Chem. Rev.* 100, 2091 (2000).
- Ellis-Davies G.C.R.: *Nature Methods* 4, 619 (2007).
- (a) Tanasescu I., Ionescu M.: *Bull. Soc. Chim. Fr.* 7, 77 (1940); (b) Collins P.M., Oparaeche N.N.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1975, 1695.

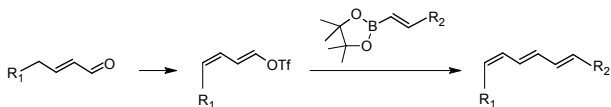
#### ONE-POT SYNTHESIS OF CONJUGATED TRIENES

##### PETR ŠEBESTA, ULLRICH JAHN

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

Conjugated stereochemically defined trienes are important natural products. They display prominent biological activity for instance as sex pheromones.

We report here a new very mild one-pot method to synthesize *E,E,Z*-trienes in reasonable yield and good stereoselectivity. At first *E,Z*-dienyl triflate is generated in situ from *trans*- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes,<sup>1</sup> which is subjected directly to palladium-catalyzed cross-coupling with pinacol *trans*-vinylboronate at room temperature. The crude material can be purified further by selective Diels-Alder reactions<sup>2</sup> or isomerised to corresponding *E,E,E*-isomer<sup>3</sup>.



Using (10*E*,12*E*,14*Z*)-hexadeca-10,12,14-trien-1-ol, a sex pheromone of the tobacco hornworm moth, *Manduca sexta*, was synthesized<sup>2,3</sup>. Triene esters, used as biological reference were also prepared.

#### REFERENCES

- Cahiez G., Habiak V., Gager O.: *J. Org. Chem.* 73, 6871 (2008).
- Chen X., Millar J. G.: *Synthesis-Stuttgart* 1, 113 (2000).

- Doolittle R.E., Braham A., Tumlinson J.H.: *J. Chem. Ecol.* 16, 1131 (1990).

#### CHEMOSELEKTIVITA SÍRY A SELENU JAKO NÁSTROJ PRO CHEMICKOU SYNTÉZU PROTEINŮ

##### JAROSLAV ŠEBESTÍK, ZBIGNIEW ZAWADA, MARTIN ŠAFÁŘÍK, JAN JEŽEK, PETR BOUŘ, JAN HLAVÁČEK

*Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo nám. 2, 16610 Praha*  
 jsebestik@seznam.cz

Chemická syntéza větších peptidů a proteinů byla umožněna zavedením Merrifieldovy syntézy na pevné fázi. Současný limit pro běžnou divergentní syntézu peptidů na pevné fázi leží na hranici 70-80 aminokyselinových zbytků. Přesto jsou tyto látky do značné míry znečištěny delečními vedlejšími produkty a jejich purifikace poskytuje velmi malé výtěžky požadovaných peptidů. Na druhou stranu, konvergentní chemická syntéza peptidů a proteinů je limitována rozpustností chráněných fragmentů, která mnohdy úplně zamezí požadované kondenzační reakci.

Wieland a kolegové popsali možnost syntézy peptidů ve vodném prostředí s využitím chemoselektivní reakce thiolů<sup>1</sup>. Později byla tato reakce využita ke kondenzaci nechráněných peptidových fragmentů při syntéze menších proteinů<sup>2,3</sup> (Schéma 1).

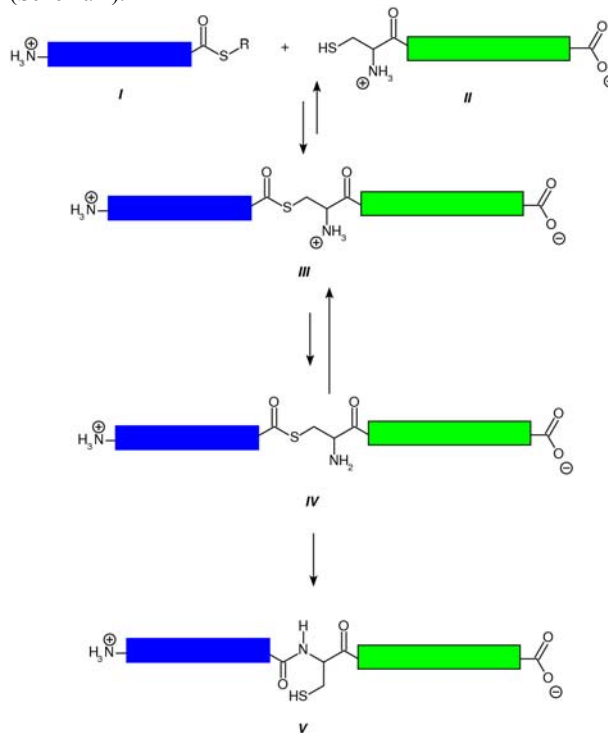


Schéma 1. Reakční schéma nativní chemické ligace

Požadovaná chemická transformace je umožněna chemoselektivním zachycením aktivovaného acylu **I** sirmým nukleofilem **II** (transthioesterifikace). Vhodnou volbou pH je tato reakce umožněna za podmínek, kdy neběží konkurenční reakce, jako je hydrolyza a neselektivní aminolýza thioesteru **I**. Dočasná rovnovážná deprotonace aminoskupiny v meziprojektu **III** vede k meziprojektu **IV**, který podléhá intramolekulárnímu S→N přenosu acylu přes transitní stav s pětičlenným kruhem.

Nativní chemická ligace byla využita k totální syntéze řady proteinů a glykoproteinů (~ 20-30 kDa) a jistá její verze se využívá ke kondenzaci rekombinantních stavebních bloků při syntéze značených proteinů. V poslední době byl takto připraven i prionový glykoprotein.

Na *N*-koncové straně *C*-komponenty je možno použít řadu látek imitujících cystein jako jsou selenocystein, homocystein, homoselenocystein, penicilamin, 3-sulfanylfenylalanin, atd.<sup>4</sup>. Využití derivátů selenu přináší další odstupňování reaktivity při chemických ligacích. Např. selenocystein reaguje při pH 5 tisíckrát rychleji než cystein<sup>4</sup>. Tato chemoselektivita je využitelná při tandemových kondenzacích derivátů cysteinu a selenocysteinu. Po chemické ligaci může být sulfanylová nebo selanylová skupina reduktivně odstraněna např. cystein poskytne alanin, penicilamin poskytne valin. Sulfanylová nebo selanylová skupina může být také chemoselektivně alkylována. Např. methylací homo(seleno)cysteinu získáme (seleno)methionin.

Nativní chemická ligace je limitována syntetickou dostupností výchozích stavebních bloků, hlavně peptidových thioesterů. Peptidové thioestery jsou dostupné Boc syntézou na pevné fázi<sup>5</sup>. Boc metodu nelze použít např. pro glykopeptidové a fosfopeptidové thioestery, protože jsou labilní k silně kyselému kapalnému HF. Alternativní metoda je syntéza peptidových thioesterů Fmoc postupem. Zde se vyskytuje problém s nízkou stabilitou thioesterové vazby vůči bazím používaným pro odstranění Fmoc skupiny. V současné době se hledají další přístupy pro syntézu peptidových thioesterů na pevné fázi, které by byly více robustní a snadno proveditelné. Jako nejvíce atraktivní mohou být práce Hoja<sup>6</sup> a Dawsona<sup>7</sup>. První využívá thiolýzu amidové vazby, která je vlastně reverzibilní peptidovou ligací. Druhá generuje na pryskyřici deriváty *N*-acylmočoviny, které jsou použity pro syntézu příslušných thioesterů.

Nalezení vhodné metody pro přípravu nechráněných peptidových thioesterů povede k dostupnosti řady značených a jinak funkcionalizovaných proteinů a umožní studium jejich role v živých systémech.

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

#### LITERATURA

1. Wieland T., Bokelmann E., Bauer L., Lang H. U., Lau H.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 583, 129 (1953).
2. Dawson P. E., Muir T. W., Clark-Lewis I., Kent S. B. H.: *Science* 266, 776 (1994).
3. Johnson E. C. B., Kent S. B. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 128, 6640 (2006).
4. Moroder L.: *J. Peptide Sci.* 11, 187 (2005).

5. Tam J. P., Lu Y. A., Liu C. F., Shao J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 12485 (1995).
6. Hojo H., Onuma Y., Akimoto Y., Nakahara Y., Nakahara, Y.: *Tetrahedron Lett.* 48, 25 (2007).
7. Blanco-Canosa J. B., Dawson P. E.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 6851 (2008).

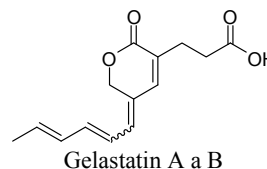
#### SYNTEZA A BIOLOGICKÉ TESTOVÁNÍ

##### $\alpha$ -SUBSTITUOVANÝCH $\gamma$ -ALKYLIDENPENTENOLIDŮ, NOVÝCH ANALOGŮ GELASTATINU

IVAN ŠNAJDR<sup>a,b</sup>, JAN PAVLÍK<sup>b</sup>, MILAN POUR<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PŘF UK, Albertov 6, 128 43, Praha 2; <sup>b</sup>Katedra anorganické a organické chemie, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové  
ivan.snajdr@post.cz

Gelastatiny A a B jsou látky, které obsahují pentenolidové uskupení. Tyto látky, izolované z kultury houby *Westerdykella multispora* F50733, vykazují inhibiční aktivitu vůči endopeptidasám gelatinase A a B, což jsou dva druhy kolagenas, které jsou v organismu úzce spojeny se vznikem a rozvojem některých druhů zhoubných nádorů. Z tohoto hlediska jsou jejich inhibitory potenciálními protinádorovými léčivy<sup>1,2</sup>.



Biologicky aktivní  $\alpha$ -substituované  $\gamma$ -alkylidenpentenolidy byly stereoselektivně připraveny z 2-jodallylkoholů pomocí série Pd-katalyzovaných reakcí, které zahrnovaly alkylylaci metyl-propiolátem, adici tributylcínhydridu a  $\alpha$ -funkcionalizaci. Některé z výsledných struktur vykazovaly zajímavou cytostatickou aktivitu proti liniím ovariálního karcinomu HeLa S3 a leukemickým liniím CCRF-CEM.

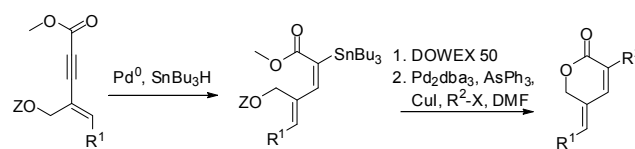


Schéma 1

*Práce vznikla za podpory GA ČR (projekt č. 203/07/1302) a MŠMT ČR (projekty č. IM0508 a MSM0021620822).*

#### LITERATURA

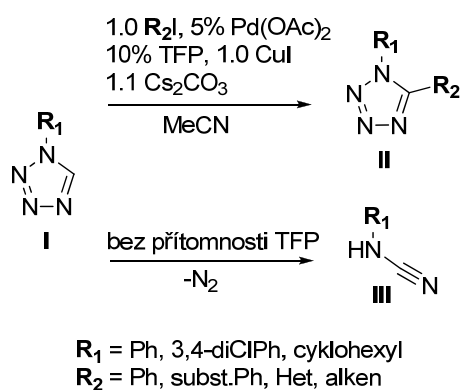
1. Lee H. J., Chung M. C., Lee C. H., Yun B. S., Chun H. K., Kho Y. H.: *J. Antibiot.* 50, 357 (1997).
2. Cho J. H., Soo Ko S. Y., Oh E., Park J. C., Yoo J. U.: *Helv. Chim. Acta* 85, 3994 (2002).

## PŘÍMÁ C-H ARYLACE A ALKENYLACE 1-SUBSTITUOVANÝCH TETRAZOLŮ

MARCEL ŠPULÁK<sup>a</sup>, RICHARD LUBOJACKÝ<sup>a</sup>,  
PETR ŠENEL<sup>a</sup>, JIŘÍ KUNEŠ<sup>a</sup>, MILAN POUR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centrum pro výzkum nových virostatik a antineoplastik,  
Katedra anorganické a organické chemie, UK v Praze, FarmF  
v Hradci Králové, Heyrovského 1203, 500 02 Hradec Králové  
spulak@faf.cuni.cz

Syntéza 1,5-disubstituovaných tetrazolů se doposud převážně realizovala reakcí acyklických precursorů s azidy za použití toxických činidel a s poměrně komplikovaným zpracováním reakční směsi, popřípadě *N*-alkylacemi 5-substituovaných tetrazolů doprovázené problémy se separací vzniklých regioisomerů<sup>1,2</sup>. Úspěšné Pd-katalyzované couplingy 5-halogenetrazolů jsou v literatuře popsány pouze ojedinele. Naši pozornost jsme proto zaměřili na přímou arylaci/alkenylaci C-H vazby provedenou ve vysokém výtěžku např. na purinech<sup>3</sup> nebo imidazolech<sup>4</sup>. Aplikace reakčních podmínek použitých při syntéze purinů na 1-substituované tetrazoly (**I**) ovšem nevedla k očekávanému 1,5-disubstituovanému produktu (**II**), izolován byl pouze kyanamidový derivát (**III**).



Jako nezbytné pro zdárný průběh reakce se ukázalo být přidání vhodného fosfinového ligandu, které umožnilo dále optimalizovat reakční podmínky. Následně byly provedeny couplingové reakce 1-aryl a 1-alkyl tetrazolů s různými aryl a alkenyly.

Za finanční podporu děkujeme „Centru pro výzkum nových virostatik a antineoplastik“, podporovanému Ministerstvem školství ČR (1M0508), Grantové agentuře ČR(203/07/1302) a výzkumnému záměru MSM0021620822.

### LITERATURA

1. Koldobskii G.I.: Russ. J. Org. Chem. 42, 469 (2006).
2. Katritzky A.R., Cai C., Meher N.K.: Synlett. 1204 (2007).
3. Čerňá I., Pohl R., Klepetářová B., Hocek M.: Org. Lett. 8, 1379 (2006).

4. Bellina F., Cauteruccio S., Mannina L., Rossi R., Viel S.: J. Org. Chem. 70, 3997 (2005).

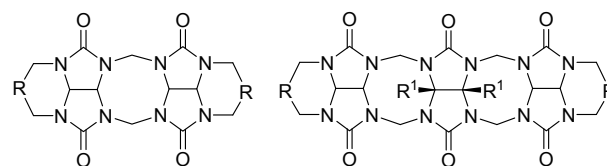
## SELEKTIVNÍ PŘÍPRAVA A SUPRAMOLEKULÁRNÍ VLASTNOSTI OLIGOMERŮ GLYKOLURILU

MAREK ŠTANCL, MARTIN HODÁŇ, ZUZANA  
GARGULÁKOVÁ, VLADIMÍR ŠINDELÁŘ\*

Ústav chemie, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno  
sindelar@chemi.muni.cz

Glykolurily jsou již dlouho známé heterocyklické sloučeniny, které našly uplatnění jako stavební bloky různých supramolekulárních objektů, jako jsou molekulární klipsy a makrocyclické cucurbiturily<sup>1</sup>.

V naší práci se zabýváme necyklickými oligomery glykolurilu. Takové látky byly již popsány - byly připraveny polykondenzací glykolurilu s formaldehydem - avšak dělení takto vzniklých směsí je velmi obtížné<sup>2</sup>. Naši snahou je připravit selektivně jednotlivé oligomery bez nutnosti složitých dělení. Zde prezentujeme přípravu dimerů<sup>3</sup> a trimerů<sup>4</sup> glykolurilu. Tyto oligomery byly připraveny reakcí mezi vhodně substituovaným glykolurilem a formaldehydem nebo glykolurilem nesoucím reaktivní methylenové skupiny.



R = *o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>  
Schéma 1. Dimery a trimery glykolurilu

Takto připravené dimery a trimery mají tvar písmene C a tvoří v pevném stavu dimerní útvary. Trimery jsou schopné tvořit ve vodě komplexy s kladně nabitými organickými molekulami.

Tato práce vznikla za podpory grantu GAČR 203/07/P382.

### LITERATURA

1. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L.: Angew. Chem. Int. Ed. 44, 4844 (2005).
2. Huang W.-H., Zavalij P. Y., Isaacs L.: J. Am. Chem. Soc. 130, 8446 (2008).
3. Stancl M., Necas M., Taraba J., Sindelar V.: J. Org. Chem. 73, 4671 (2008).
4. Stancl M., Hodan M., Sindelar V.: Org. Lett. 11, 4184 (2009).

## MAKROCYKlickÉ LÁTKY NA BÁZI GLYKOLURILŮ JAKO MOŽNÁ PLNIVA PRO POLOPROPUSTNÉ POLYMER NÍ MEMBRÁNY



**JAN ŠVEC<sup>a</sup>, PETR SYSEL<sup>b</sup>, KAREL FRIESS<sup>c</sup>,  
VLADIMÍR HYNEK<sup>c</sup>, MILAN ŠÍPEK<sup>c</sup>,  
VLADIMÍR ŠINDELÁŘ<sup>a\*</sup>**

<sup>a</sup>Ústav chemie, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno; <sup>b</sup>Ústav polymerů, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>c</sup>Ústav fyzikální chemie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6  
sindelar@chemi.muni.cz

Glykolurily jsou látky vhodné pro přípravu makrocyclických sloučenin, z nichž nejznámější a nejvíce uplatnitelný v supramolekulární chemii je cucurbituril<sup>1</sup>. Cucurbiturily jsou duté molekuly, přičemž velikost kavity cucurbiturilu závisí na počtu jednotek glykolurilu a na typu použitého glykolurilu. Prostorná kavity cucurbiturilu umožňuje vstupu a vázání menších molekul uvnitř makrocyccku<sup>2</sup>. Předpokládá se, že cucurbituril může být použit jako nanostrukturální plnivo do polymerních membrán. Jeho přítomnost by měla vést ke zvýšené propustnosti membrány a zároveň zvýšit její dělicí schopnosti. Limitujícím faktorem pro použití cucurbiturilu jako polymerního plniva je jeho špatná rozpustnost v organických rozpouštědlech a také jeho špatná kompatibilita s polymerním materiálem. Proto jsou připravovány cucurbiturily a další supramolekulární sloučeniny vycházející z glykolurilu, u kterých jsou zmíněné negativní vlastnosti potlačeny<sup>3</sup>.

Tato práce vznikla za finanční podpory Grantové agentury České republiky 203/07/P382.

#### LITERATURA

1. Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 4844 (2005).
2. Liu S., Ruspic Ch., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Zavalij P. Y., Isaacs L.: *J. Am. Chem. Soc.* 127, 15959 (2005).
3. Kellersberger A. K., Anderson J. D., Ward S. M., Krakoviak K. E., Dearden D. V.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 11316 (2001).

#### SYNTEZA A REAKTIVITA OPTICKY AKTIVNÍCH SULFOXIDŮ ODVOZENÝCH OD CYSTEINU

**IVA ŠTIBINGEROVÁ, SVATAVA VOLTROVÁ,  
JIRÍ ŠROGL\***

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

Opticky aktivní sulfoxidy mohou být využity jako prekurzory přenosu chiralidy. Diastereoisomer **I** se jeví jako vhodné činidlo pro zkoumání těchto vlastností. Kromě vlastní syntézy látky **I** byla věnována pozornost schopnosti interakce jednotlivých diastereoisomerů s katalyzátorem [Re(O)Cl(hoz)<sub>2</sub>; hoz = 2-(2-hydroxyfenyl)oxazol]<sup>1</sup> a její využití při oxidačních reakcích.

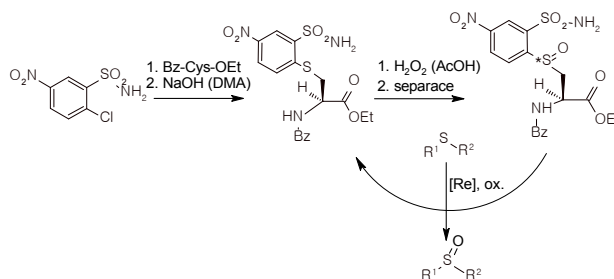


Schéma 1. Syntéza a reaktivita diastereoizomeru **I**

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203/08/1318.

#### LITERATURA

1. Arias J., Newlands C. R., Abu-Omar M. M.: *Inorg. Chem.* 40, 2185 (2001).

#### CONJUGATES OF PHYTOSTEROLS WITH NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS

**JANA ŠUSTEKOVÁ<sup>a</sup>, HANA SVOBODOVÁ<sup>a,b</sup>,  
ZDENĚK WIMMER<sup>b</sup>, PAVEL DRAŠAR<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Institute of Chemical Technology, Technická 5, 16028 Praha 6;  
<sup>b</sup>Institute of Experimental Botany AS CR, Isotope Laboratory, Videňská 1083, 14220 Praha 4  
Jana.Sustekova@vscht.cz, wimmer@biomed.cas.cz

The objective of this partial investigation was to synthesize conjugates of phytosterols with nitrogen-containing compounds, and to study their physico-chemical properties. We have chosen stigmaterol as a representative compound of the phytosterol family. Using several selected short-chain dicarboxylic acids, hemiesters of stigmaterol have been synthesized by reacting the respective anhydrides of the dicarboxylic acids with stigmaterol in pyridine and in the presence of catalytic amount of DMAP (yield 13 - 93 %)<sup>1</sup>. The resulting hemiesters reacted with methyl esters of selected amino acids (both, D- and L-forms, as well as with methyl esters of racemic amino acids), and the amidic bond was formed through the latter reaction. It was made in dichloromethane using DCC, DMAP as catalyst. The required conjugates have been obtained in more than 90 % yields<sup>1</sup>.

The physico-chemical properties of the prepared conjugates of stigmaterol with methyl esters of selected amino acids have been studied. The compounds proved their potential for self-assembly. The effect was studied by measuring the UV spectra in a system consisting of a mixture of acetonitrile / water. The concentrations of both solvents varied from 100 % of acetonitrile to 100 % of water or from 100 % ethanol to 100% of water, sequentially in certain scheme of concentrations. Changes in the position and intensity of the UV maxima were observed. Moreover, one of the prepared compounds proved their potential in forming gel.

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

## LITERATURA

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

### HELQUAT A TVORBA VAZEB C-C PROSTŘEDNICTVÍM ORGANOKOVŮ V PŘÍTOMNOSTI BIOLOGICKÉHO MATERIÁLU

**FILIP TEPLÝ<sup>a,\*</sup>, LUKÁŠ SEVERA<sup>a</sup>, LOUIS ADRIAENSSENS<sup>a</sup>, JAN VÁVRA<sup>a</sup>, TEREZA ŠÁLOVÁ<sup>a</sup>, MARTINA ČÍŽKOVÁ<sup>a</sup>, IVANA CÍSAŘOVÁ<sup>b</sup>, DAVID ŠAMAN<sup>a</sup>, RADEK POHL<sup>a</sup>, LUBOMÍR POSPÍŠIL<sup>a</sup>, PETR SLAVÍČEK<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AVČR, v.v.i., Flemingovo 2, 166 10 Praha 6; <sup>b</sup>PřF UK, Hlavova 2030, 128 43 Praha 2; <sup>c</sup>VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha teplý@uochb.cas.cz

*N*-Heteroaromatické kationty jsou sloučeniny s velmi širokým využitím. Katalyzátory fázového přenosu, iontové kapaliny, molekulární zařízení, látky pro nelineární optiku, barviva, DNA interkalátory a řada biologicky účinných látek pochází z této skupiny. Tento pestrý aplikační potenciál nás vedl k tomu, že jsme nedávno představili helquaty jako novou skupinu helikálních *N*-heteroaromatických dikationtů, které jsou strukturálním hybridem mezi heliceny a viologeny<sup>1,2</sup>.

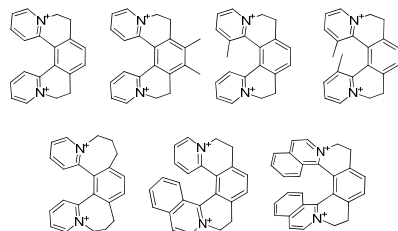
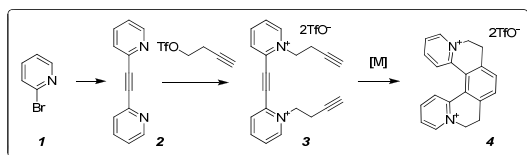


Schéma 1

Řadu těchto látek lze snadno připravit ve třech či čtyřech syntetických krocích s minimální potřebou chromatografických separací. Například syntéza symetrického helikálního dikationtu **4** zahrnuje dvojnásobnou kvarternizaci bis-pyridinu **2** but-3-ynyl triflátem (Schéma 1, **2**→**3**). Vzniklý dikationt **3** je po izolaci podroben rhodiem katalyzované [2+2+2] cykloisomerací<sup>3</sup> za vzniku [5]helquatu **4**. Tato strategie umožňuje připravovat helquaty v různých strukturálních obměnách (Schéma 1). Reakce **3**→**4** je prvním příkladem

[2+2+2] cykloadice s kationickým *N*-heteroaromátem jako substrátem.

Druhým problémem řešeným v naší laboroři je tvorba vazeb uhlík-uhlík (C-C) prostřednictvím organokovové chemie za přítomnosti biologického materiálu a vzduchu. Ačkoliv je katalýza organokovy hojně využívaným nástrojem preparativní chemie, její využití pro tvorbu vazeb C-C v přítomnosti biologického materiálu za aerobních podmínek bylo donedávna zcela opomíjeno<sup>4,5</sup>. V roce 2006 Meggers a Streu publikovali práci, ve které ukazují, že organokovový komplex ruthenia **5** lze použít za fyziologických podmínek v živé buňce<sup>6</sup> pro deallylaci allylkarbamátu za vzniku volného aminu. Inspirováni tímto výsledkem jsme zjistili, že několik dříve popsanych transformací alkykových substrátů<sup>7</sup> za účasti látky **5** probíhá v přítomnosti biologického materiálu na vzduchu (např. v lidském séru či v buněčném lyzátu)<sup>8</sup>. Ukázali jsme, že [2+2+2] cykloadice, coupling alkenů a alkynu, nebo reakce enynu s diazosloučeninou jsou zajímavými kandidáty pro výzkum v oblasti chemické biologie (Schéma 2).

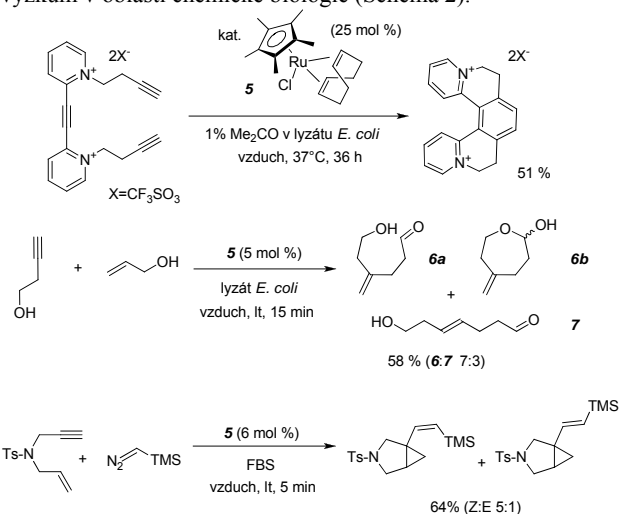


Schéma 2.

*Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203/09/0705 a UOCHB Z4 055 0506.*

## LITERATURA

- Adriaenssens L., Severa L., Šálová T., Pohl R., Šaman D., Císařová I., Pospíšil L., Slaviček P., Teplý F.: *Chem. Listy* 102, 398 (2008).
- Adriaenssens L., Severa L., Šálová T., Císařová I., Pohl R., Šaman D., Rocha S. V., Finney N. S., Pospíšil L., Slaviček P., Teplý F.: *Chem. Eur. J.* 15, 1072 (2009).
- Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: *J. Org. Chem.* 63, 4046 (1998).
- Binder J. B., Blank J. J., Raines R. T.: *Org. Lett.* 9, 4885 (2007).
- Lin Y. A., Chalker J. M., Floyd N., Bernardes G. J., Davis B. G.: *J. Am. Chem. Soc.* 130, 9642 (2008).
- Streu C., Meggers E.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 5645 (2006).

- Severa L., Vávra J., Kohoutová A., Čížková M., Šalová T., Hývl J., Šaman D., Pohl R., Adriaenssens L., Teplý F.: *Tetrahedron Lett.* 50, 4526, (2009).
- Adriaenssens L., Severa L., Vávra J., Šalová T., Hývl J., Čížková M., Pohl R., Šaman D., Teplý F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 74, 1023 (2009).

## NOVÉ ANTIFUNGÁLNĚ ÚČINNÉ DERIVÁTY KORUSKANONU A

**LUCIE TICHOTOVÁ<sup>a,b</sup>, MILAN POUR<sup>a,b</sup>, JIRÍ KUNĚŠ<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup>UK v Praze, FarmF v Hradci Králové, KAOCH, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup>Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika, ÚOCHB AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6  
tichl1aa@faf.cuni.cz

Naše pracovní skupina se již řadu let zabývá syntézou antifungálních látek typu 3,5-disubstituovaných butenolidů odvozených od přírodní předlohy (-)inkrustoporinu<sup>1</sup>. Podobné přírodní látky (2-alkylidencyklopenten-1,3-diony) byly izolovány z *Piper coruscans* v roce 2004, koruskanon A (**I**) vykazuje antifungální aktivitu srovnatelnou s amfotericinem B a také cytostatickou aktivitu<sup>2</sup>. Předlohovou strukturu koruskanonu A lze modifikovat několika způsoby (schéma 1). Deriváty, u nichž byl methyl v poloze 4 (R1) cyklopentendionového kruhu nahrazen substituovaným fenylem, ztratily antifungální aktivitu, zatímco cytostatická aktivita byla zachována. Deriváty bez metoxyskupiny (R2) jsme připravili pomocí Knoevenagelovy kondenzace cyklopent-4-en-1,3-dionu s aldehydy za katalýzy moderními Lewisovými kyselinami. Nejvyšší antifungální aktivitu vykazují látky připravené kondenzací cyklopent-4-en-1,3-dionu s nesubstituovaným cinnamaldehydem a benzaldehydem. Substituce aldehydu v poloze *para* i *meta* antimykotickou aktivitu snižuje.

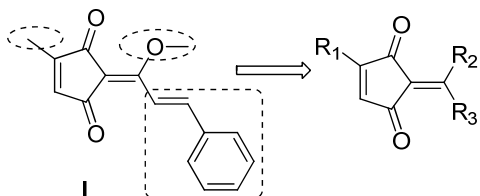


Schéma 1. Možné modifikace koruskanonu A

Strukturně podobné *N*-substituované maleimidy připravené pomocí Mitsunobu reakce jsou antifungálně aktivní, zatímco deriváty získané náhradou cyklopentendionového kruhu jiným dionem aktivitu ztratily.

Práce vznikla za finanční podpory grantové agentury UK (98908) a výzkumného centra Nová antivirotika a antineoplastika podporovaného ministerstvem školství ČR (1M0508).

## LITERATURA

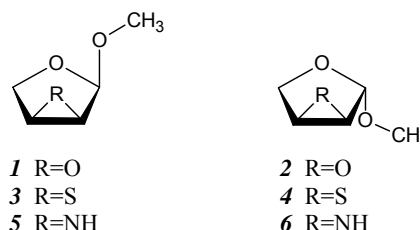
- Pour M., Špulák M., Buchta V., Kubanová P., Vopršalová M., Wsól V., Fáková H., Koudelka P., Pourová H., Schiller R.: *J. Med. Chem.* 44, 2701 (2001).
- Li X.C., Ferreira D., Jacob M.R., Zhang Q., Khan S.I., Nagle D.G., Clark A. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 126, 6872 (2004).

## PREDIKCE CHIROPTICKÝCH A SPEKTRÁLNÍCH VLASTNOSTÍ MONOSACHARIDŮ

**IVAN RAICH<sup>\*a</sup>, KATEŘINA TOMČÁKOVÁ<sup>a</sup>, JAKUB KAMINSKÝ<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6; <sup>b</sup>Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6  
Ivan.Raich@vscht.cz.

Práce se zabývá *ab initio*/DFT výpočty optických otáčivostí, IČ a NMR spekter na sérii bicyklických methylerythrofuranosidů s heterocyklickými tříčlennými kruhy. V případě optických otáčivostí se zaměřuje na vliv solvatace, rovněž metody, vibračních příspěvků a vlnové délky. K tomu účelu byly syntetizovány epoxyderiváty **I** a **2** a měří se jejich optická otáčivost v rozmezí 365-633 nm. U IČ spekter se zabývá detailním kvalitativním a kvantitativním porovnáním vypočtených a experimentálních dat. V případě NMR spekter je studován vliv různých úrovní zahrnující IGLO báze.



Bylo zjištěno, že rozpouštědlo hraje při výpočtech optické otáčivosti podstatnou roli a musí být zahrnuto jak ve stadiu geometrických optimalizací, tak ve vlastních výpočtech otáčivosti. Zahrnutí vibračních korekcí, jejichž výpočet je velmi náročný, nemusí vést vždy k lepší shodě a pro definitivní posouzení jejich vlivu je třeba provést výpočty u dalších látek.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR MSM6046137305 a GA AV IAA400550702.

## PŘÍPRAVA TRIS(PURINYLBENZENOVÝCH DERIVÁTŮ HOMOCYKLOTRIMERIZACÍ 6-ALKYNYLPURINŮ

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

<sup>a</sup>Katedra organické a jaderné chemie, PřF UK v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; <sup>b</sup>ÚOCHB AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6  
pavel.turek@uochb.cas.cz

Ústav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 53210 Pardubice  
tydlitajiri@seznam.cz

Biologické vlastnosti 6-aryl- a 6-heteroaryl-purinových bázi a nukleosidů (cytostatická, antibakteriální a antimykobakteriální aktivita)<sup>1</sup> činí z těchto látek zajímavý syntetický cíl. Naším záměrem bylo vypracovat nové metody přípravy 6-aryl- a 6-heteroaryl-purinů založených na [2+2+2]-cyklotrimerizaci katalyzované komplexy přechodných kovů (Ni, Co). Tento přístup se ukázal být vhodným pro syntézu celé řady substituovaných 6-aryl-purinů<sup>2</sup> a 6-pyridyl-purinů<sup>3</sup>.

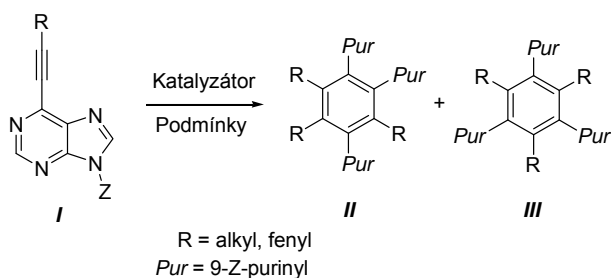


Schéma 1. Homocyklotrimerizace 6-alkynylpurinů

[2+2+2]-cyklotrimerizační reakce byla použita i v dalším projektu, který se zabýval homocyklotrimerizací 6-alkynylpurinů **I**, které mohou obecně reagovat na 1,2,4- **II** (nesymetrický) a 1,3,5-tris(purinylyl)benzen **III** (symetrický). V rámci našeho výzkumu byly studovány různé výchozí 6-alkynylpuriny (terminální, interní), katalyzátory (komplexy Co, Ni) a reakční podmínky (vliv rozpouštědla, mikrovlnné záření, atd.). Výsledky budou dále diskutovány.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR 1M0508.

#### LITERATURA

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

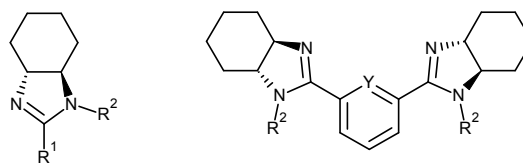
#### SYNTÉZA A CHARAKTERIZACE OPTICKY ČISTÝCH DERIVÁTŮ HEXAHYDRO-1H-BENZO[d]IMIDAZOLU

**JIŘÍ TYDLITÁT, FILIP BUREŠ, JIŘÍ KULHÁNEK**

Cílem této práce bylo studium syntézy chirálních derivátů hexahydro-1H-benzo[d]imidazolu substituovaných v poloze dvě. Byly připraveny deriváty s chirálními centry ležícími v polohách čtyři a pět 4,5-dihydro-1H-imidazolového skeletu. Syntéza derivátů vychází z dostupných nitrilů, které byly v prvním kroku nejprve převedeny na imidoestery, kdy následnou kondenzací s cyklohexan-1,2-diaminem v konfiguracích (1R,2R) byly připraveny příslušné chirální ligandy.

Bylo získáno devět chirálních derivátů hexahydro-1H-benzo[d]imidazolu s konfigurací (3aR,7aR) substituovaných v poloze dvě různými (hetero)aromáty – pyridin, pyrimidin, pyrazin, isochinolin, 1H-pyrrol, thiofen a benzen.

Ligandy se substituenty fenyl, pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 1H-pyrrol-2-yl a thiofen-2-yl na C-2 byly N-benzylvány pomocí systému bis-(trimethylsilyl)lithiumamid/benzylbromid.



Schéma

Tato práce vznikla za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (MSM 0021627501).

#### LITERATURA

1. Anilkumar G., Bhor S., Tse M. K., Klawonn M., Bitterlich B., Beller M.: Tetrahedron: Asymmetry 16, 3536 (2005).
2. Bureš F., Kulhánek J., Růžicka A.: Tetrahedron Lett. 50, 3042 (2009).
3. Dauwe C., Buddrus J.: Synthesis 1995, 171.

#### DERIVÁTY AKRIDÍNU AKO INHIBÍTORY TELOMERÁZY. ANALÓGY BRACO19

**JÁN UNGVARSKÝ\*, LADISLAV JANOVEC, JÁN IMRICH, PAVOL KRISTIAN**

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Prírodovedecká fakulta, Ústav chemických vied, Katedra organickej chémie, Moyzesova 11, 040 01 Košice  
jan.ramone@gmail.com

Inhibícia enzýmu telomerázy je významnou selektívnou terapiou biomedicínskeho výskumu, ktorá pôsobí iba na rakovinové bunky. Tento enzým sa nachádza v množstve cca 80 % u všetkých rakovinových buniek, zatiaľ čo v zdravých somatických bunkách nie je prítomný<sup>1-3</sup>.

Jedným zo spôsobov ako inhibovať telomerázu je „fixovať“ telomerickú DNA vo forme quadruplexu pomocou interkalácie s nízkomolekulovým ligandom a tak zabrániť

elongácii teloméru do pôvodnej dĺžky, čo je jedna z podmienok na permanentné prežívanie malígnych buniek. Medzi takéto ligandy je možné zaradiť štruktúru BRACO19 **I** (cit. 4,5).

Naším cieľom bola príprava trisubstituovaných analógov BRACO19, ako látok s potencionálnou inhibičnou aktivitou. Východiskovou metódou pre našu syntézu sa stala Ullmann-Jordanova reakcia 2-chlór-4-aminotoluénu s aromatickým aminom.

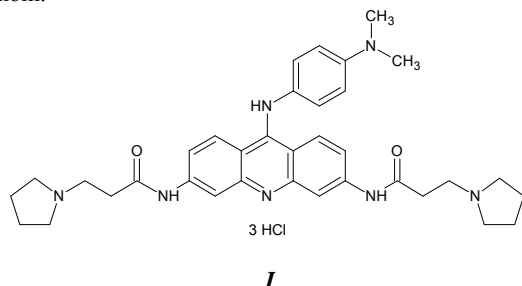


Schéma 1. BRACO19

Táto práca bola finančne podporená grantovou agentúrou VEGA (grant č. 1/0476/08 a 1/0053/08) a štátnym programom NMR (grant č. 2003SP200280203).

#### LITERATÚRA

- Cech T. R.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 39, 34 (2000).
- Parkinson G. N., Lee M. P. H., Neidle S.: *Nature* 417, 876 (2002).
- Hurley L. H., Wheelhouse R. T., Sun D., Kerwin S. M., Salazar M., Federoff O. Y., Han F. X., Han H., Izbicka E., von Hoff D. D.: *Pharmacol. Therapeut.* 85, 141 (2000).
- Harrison R. J., Reszka A. P., Haider S. M., Romagnoli B., Morrell J., Read M. A., Gowan S. M., Incles C. M., Kelland L. R., Neidle S.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 5845 (2004).
- Schultes C. M., Guyen B., Cuesta J., Neidle S.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 4347 (2004).

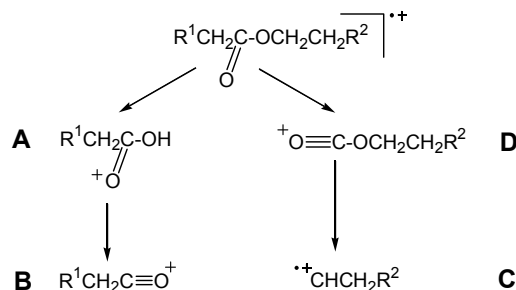
#### CHARAKTERIZACE HMOTNOSTNÍCH SPEKTER VOSKOVÝCH ESTERŮ

KLÁRA URBANOVÁ<sup>a,b</sup>, VLADIMÍR VRKOSLAV<sup>a</sup>, JOSEF CVAČKA<sup>a</sup>, IRENA VALTEROVÁ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, <sup>b</sup>Ústav chemie prírodných látok, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6  
irena@uochb.cas.cz

Vyšší (voskové) estery se vyskytují v řadě přírodních materiálů. Jsou hlavní součástí vosků živočišného i rostlinného původu a nacházíme je i v sekretech hmyzích žláz, kde mohou hrát roli v chemické komunikaci na blízko. Většinou jde o bohaté směsi látek, což může komplikovat jejich identifikaci. Již dříve byla publikována chromatografická data velkého souboru standardů voskových esterů<sup>1,2</sup>. Hmotnostní spektra některých nevětvených esterů byla popsána ve starší práci<sup>3</sup>.

Analyzovali jsme sérii 166 standardů nasycených a nenasycených voskových esterů pomocí GC-MS s kvadrupólovým analyzátozem iontů. Popsali jsme fragmenty charakteristické pro kyselinovou a alkoholovou část esterů a závislost relativní intenzity těchto fragmentů na délce řetězce obou částí esteru (12-20 atomů uhlíku). Z hmotnostních spekter byly vybrány vždy dva a dva fragmenty charakteristické pro kyselinovou a alkoholovou část (Schéma).



Intenzita fragmentu **A** mírně stoupá s rostoucí délkou alkoholové části ( $R^2$ ), zatímco intenzita fragmentu **B** s rostoucí alkoholovou částí mírně klesá. Pokud se kyselinová část esteru ( $R^1$ ) nemění a délka alkoholové části esteru roste, intenzita fragmentů **C** a **D** výrazně klesá. Pokud se nemění alkoholová část esteru a délka kyselinové části esteru roste, pak se intenzita fragmentu **C** nemění nebo mírně klesá. Intenzita molekulového iontu klesá s prodlužující se délkou esteru. Obdobné trendy byly nalezeny i u nenasycených a větvených vyšších esterů.

Tato práce vznikla za podpory grantů MŠMT ČR (2B06007) a GA ČR (203/09/0139).

#### LITERATURA

- Stránský K., Zarevúcka M., Valterová I., Wimmer Z.: *J. Chromatogr., A* 1128, 208 (2006).
- Takagi T., Itabashi Y.: *J. Chromatogr. Sci.* 15, 121 (1977).
- Aasen A. J., Hofstetter H. H., Iyengar B. T. R., Holman R. T.: *Lipids* 6, 502 (1971).

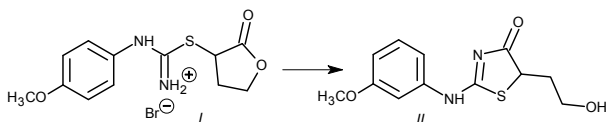
#### KATALÝZA LEWISOVSKÝMI SOLEMI - VLIV MĚDNATÝCH IONTŮ NA RYCHLOST TRANSFORMACE ISOTHIOURONIOVÝCH SOLÍ

JIRÍ VÁŇA, JIRÍ HANUSEK, MILOŠ SEDLÁK

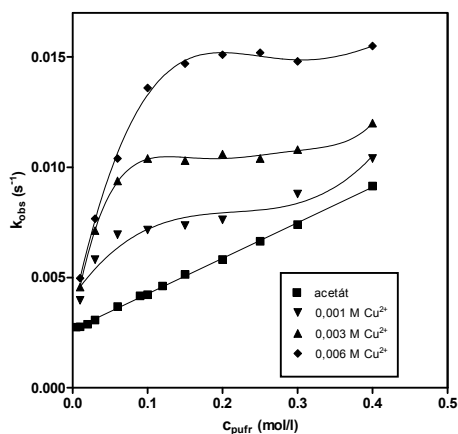
Ústav organické chemie a technologie, FCHT, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice  
jiri.vana@student.upce.cz

Katalýze ionty přechodných kovů je mezi chemiky věnována velká pozornost. Může za to i skutečnost, že mnoho reakcí probíhajících v organismech je katalyzováno enzymy obsahujícími tyto ionty. Studium mechanismu obdobných reakcí na jednosuších sloučeninách může být dobrým

odrazovým můstkem k pochopení složitějších mechanismů probíhajících v buňkách.



Při studiu mechanismu transformace substituovaných *N*-aryl-*S*-2-oxotetrahydrofuran-3-yl isothiuroniových solí<sup>1</sup> (**I**) bylo zjištěno, že reakce je urychlována přidávkem měďnatých iontů. Na velikost tohoto urychlení mají zásadní vliv anionty přítomné v roztoku. Pokud jsou přítomné pouze anionty chloridové, siranové či chloristanové, k urychlení prakticky nedochází, nebo jen v malé míře. Naopak přítomnost acetátových, chloracetátových nebo methoxyacetátových aniontů reakci urychluje. Nejvíce je toto urychlení patrné pro acetátové anionty.



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

#### LITERATURA

- Váňa J., Hanusek J., Růžička A., Sedlák M.: J. Heterocycl. Chem. 46, 635 (2009).

### DERIVÁTY $\omega$ -AMINOKYSELIN JAKO AKCELERANTY TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE LÉČIV

JAKUB NOVOTNÝ, MICHAL NOVOTNÝ, BARBORA JANUŠOVÁ, ALEXANDR HRABÁLEK, KATEŘINA VÁVROVÁ

Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, katerina.vavrova@faf.cuni.cz

Akceleranty transdermální permeace jsou sloučeniny usnadňující přístup léčiv přes kůži<sup>1</sup>. Přestože již byly popsány

stovky sloučenin s touto schopností, velmi málo z nich vykazuje vysokou aktivitu spolu s nízkou toxicitou.

Těmto ideálním vlastnostem se přibližují deriváty  $\omega$ -aminokyselin připravené na našem pracovišti - například dodecylester kyseliny 6-(dimethylamino)hexanové (DDAK)<sup>2</sup> nebo 6-(dodecyloxy)-6-oxohexylammonium-6-(dodecyloxy)-6-oxohexylkarbamát (Transkarbam 12, T12)<sup>3</sup>. Tyto látky urychlují přístup širokého spektra látek přes kůži, u některých až o dva řády. Navíc vykazují nízkou toxicitu a dráždivost a díky přítomnosti esterové vazby jsou v tzv. živé epidermis poté, co splnily svůj účel ve stratum corneum, degradovány esterázami na netoxické metabolity. Jejich účinek je navíc reverzibilní, po odstranění z kůže se její rezistence poměrně rychle obnoví. V prezentaci budou přestaveny vztahy mezi strukturou a účinkem v této skupině sloučenin, jejich možný mechanismus účinku a chování v kůži.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (Výzkumné centrum Nová antivirotika a antineoplastika IM0508 a Výzkumný záměr MSM0021620822).

#### LITERATURA

- Vávrová K., Zbytovská J., Hrabálek A.: Curr. Med. Chem. 12, 2273 (2005).
- Novotný J., Kovaříková P., Novotný M., Janušová B., Hrabálek A., Vávrová K.: Pharm. Res. 26, 811 (2009).
- Hrabálek A., Doležal P., Vávrová K., Zbytovská J., Holas T., Klimentová J., Novotný J.: Pharm. Res. 23, 912 (2006).

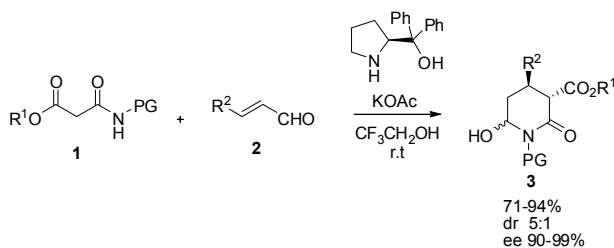
### VYUŽITÍ ORGANOKATALYTICKÉHO KONCEPTU NA ENANTIOSELEKTIVNÍ PŘÍPRAVU ANTIDEPRESIVA (-)-PAROXETINU

JIRÍ SCHIMER, SYLVA ČÍHALOVÁ, JAN VESELÝ\*

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2 jxvesely@natur.cuni.cz

Výzkum nových efektivních reakcí, které umožňují přípravu komplexních molekul ze snadno dostupných výchozích látek, je stále trvajícím cílem řady vědeckých pracovišť. Ačkoli je odvětví organické syntézy zvané *organokatalýza* stále ještě ne plně rozvinuté, byly do současnosti publikovány tisíce organokatalytických reakcí. Řada z nich se zabývá syntézou cyklických sloučenin obsahujících pouze uhlíkatý skelet či heterocyklických sloučenin obsahujících atomy N, O a S. Nicméně pouze malá pozornost byla věnována přípravě derivátů piperidin-2-onů, které slouží jako běžně používané prekurzory pro syntézu biologicky aktivních látek (polycyklické alkaloidy jako indol[2,3-*a*]chinolizidiny a benz[*a*]chinolizidiny).

S ohledem na odbornou literaturu se naše skupina zaměřila na přípravu enantiomerně čistých derivátů piperidin-2-onů. Jak je naznačeno na schématu, příslušné deriváty **3** byly připraveny v jednom reakčním kroku s vysokými výtěžky a enantioselektivitou<sup>1</sup>.



Jako příklad aplikace této nové metodiky bude v příspěvku diskutována asymetrickou syntéza antidepresiva (-)-paroxetinu.

Tato práce vznikla za podpory grantů MSM0021620857, GAČR (203/09/P193).

#### LITERATURA

- Valero G., Schimer J., Císařová I., Veselý J., Moyano A., Rios R.: *Tetrahedron Lett.* 50, 1943 (2009).

### BENZAMIDY – OTEVŘENÉ FORMY ANTIMYKOBAKTERIÁLNĚ AKTIVNÍCH BENZOXAZOLŮ

JÁN KOZIC<sup>a</sup>, ZBYNĚK OKTÁBEC<sup>a</sup>, JIŘINA  
STOLÁŘIKOVÁ<sup>b</sup>, JARMILA VINŠOVÁ<sup>\*a</sup>

<sup>a</sup> Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; <sup>b</sup> Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava  
jarmila.vinsova@fuf.cuni.cz

Tuberkulóza (TB) zůstává v důsledku rozšiřující se multilokové rezistence (MDR-TB) na běžně používaná antituberkulotika, epidemie AIDS, migrace obyvatelstva, omezování kontroly TB a nedodržování léčebných režimů světovým zdravotním problémem. Jedním z výzkumných cílů je hledání nových antituberkulotik s jinými mechanismy aktivity, působících především na MDR kmeny. Skupina salicylanilidů, které patří k našim výzkumným záměrům, takové aktivity vykazují<sup>1,2</sup>. Jejich převrácená forma tj benzamidy, vzniklé pravděpodobně i metabolickým otevíráním benzoxazolů (Schéma 1), u nichž jsme našli nadějnou antimykobakteriální aktivitu<sup>3</sup>, se staly předlohou zde prezentované skupiny.

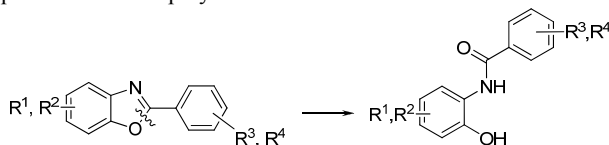


Schéma 1

Syntéza vycházející z našich zkušeností s přípravou salicylanilidů v mikrovlnném reaktoru selhala. Hydroxyskupina na anilinové části vede k možnosti cyklizace na benzoxazol, aminoskupina podléhá oxidaci což je doprovázeno celou řadou barevných vedlejších produktů. Proto bylo

přistoupeno ke klasické přípravě amidů přes chlorid příslušné kyseliny. Některé neuspokojivé výtěžky této reakce vedly k použití např. 5-chlor-2-methoxybenzoové kyseliny, jejíž anilid vykázal překvapivě vysokou antimykobakteriální aktivitu (MIC 4-8  $\mu\text{mol/L}$ ).

Bude prezentována syntéza a výsledky antimykobakteriální aktivity vůči *Mycobacterium tuberculosis* My 331/88 a některým netuberkulózním kmenům: *M. avium* My 330/88, *M. kansasii* My 235/80 a *M. kansasii* 6 509/96, který byl izolován u pacienta z Karviné.

Tato práce byla vypracována za finanční podpory MSM 0021620822, GAUK 64407/2007 a IGA NS 10367-3.

#### LITERATURA

- Imramovský A., Vinšová J., Ferriz J. M., Buchta V., Jampílek J.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19, 348 (2009).
- Imramovský A., Vinšová J., Ferriz J. M., Doležal R., Jampílek J., Kaustová J., Kunc F.: *Bioorg. Med. Chem.* 17, 3572 (2009).
- Vinšová J., Čermáková K., Tomečková A., Čečková M., Buchta V., Jampílek J., Čermák P., Kuneš J., Doležal M., Štaud F.: *Bioorg. Med. Chem.* 14, 5850 (2006).

### HETEROCYKLICKÉ DERIVÁTY TRITERPENŮ S CYTOTOXICKOU AKTIVITOU

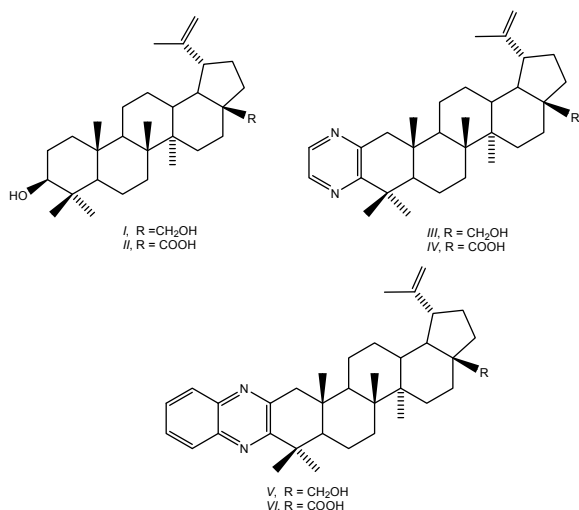
M. VLK<sup>a</sup>, J. ŠAREK<sup>b</sup>, M. MOYORDOMO MARTÍNEZ<sup>a</sup>,  
M. HAJDÚCH<sup>c</sup>, T. ELBERT<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Katedra jaderné chemie, FJFI, ČVUT, 115 19 Praha 1; <sup>b</sup>Katedra organické chemie, PŘF, Univerzita Palackého, 772 07 Olomouc; <sup>c</sup>Lab. exp. medicíny, Dětská a onkologická klinika, LF UP a FN, 775 20 Olomouc; <sup>d</sup>Laboratoř radioizotopů, ÚOCHB AV ČR, 166 10 Praha 6  
martin.vlk@jfifi.cvut.cz

Lupanové deriváty hrají důležitou roli mezi semisyntetickými sloučeninami pentacyklických triterpenů, zvláště pro své různé biologické aktivity<sup>1</sup>, zahrnující aktivitu antineoplastickou, protivirovou, protizánětlivou, antimikrobiální, hepatoprotektivní a kardioprotektivní. Speciální pozornost je věnována derivátům betulinu (I) a kyseliny betulinové (II) pro jejich cytotoxické účinky a antivirotické účinky<sup>2</sup>.

Systematický výzkum semisyntetických derivátů, během posledních několika let ukazuje, že právě heterocyklické deriváty vykazují velmi zajímavé cytotoxické účinky na buněčných liniích různého histogenetického původu včetně multilokové rezistentních<sup>3</sup>.

V minulých letech byla připravena série pyrazinových III, IV a benzopyrazinových V, VI derivátů, které byly testovány na spolupracujícím pracovišti LEM FN UP. Nově byly připraveny pyrazinové deriváty heterobetulinu, kyseliny heterobetulonové, moradiolu a kyseliny moronové. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny spektrálními daty.



Činidla a rozpouštědla byla financována z grantových prostředků: A/CZ 0046/1/0022 of FM EEA NORŠKA, GAČR 305/09/1216 a grantu Nadace pro výzkum rakoviny – rakovina věc veřejná.

#### LITERATURA

1. Dzubak P., Hajduch M., Vydra D., Hustova A., Kvasnica M., Biedermann D., Markova L., Urban M., Sarek J.: Nat. Prod. Rep. 23, 394 (2006).
2. Krasutsky P. A.: Nat. Prod. Rep. 6, 919 (2006).
3. Urban M., Sarek J., Kvasnica M., Tislerova I., Hajduch M.: J. Nat. Prod. 70, 526 (2007).

#### PROCES OPTIMALIZÁCIE CHROMATOGRAFIE SUROVÉHO SEMISYNTETICKÉHO PACLITAXELU

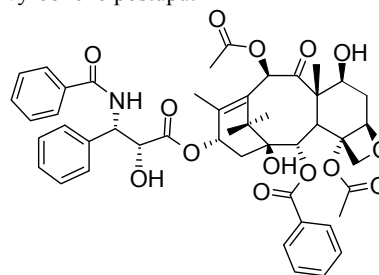
**MICHAL VOJTECH, TOMÁŠ HOLAS, PAVEL BLATNÝ, LADISLAV CVAK**

TEVA, Ivax Pharmaceuticals, Ostravská 29, 747 70 Opava-Komárov  
Michal.vojtech@ivax-cz.com

Paclitaxel (PAC) je rastlinný diterpenoid zo skupiny taxánov, izolovaný v roku 1967 z kôry tichomorského tisú (*Taxus brevifolia*). Pre jeho cytostatické účinky má rozsiahle využitie v medicíne pri liečení rakoviny. V našej firme sa PAC vyrába jednak extrakciou z prírodného materiálu, ihličia kanadského tisú (*Taxus canadensis*) alebo semisynteticky z 13-acetyl-9-dihydrobaccatinu III (DHB), ktorý sa spoločne izoluje s PAC.

Semisyntetický paclitaxel sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (15 μm sférický silikagél). Optimalizácia tohto postupu predstavovala sledovanie separácie jednotlivých nečistôt počas chromatografie na analytickej kolóne za rozdielnych separačných podmienok (prietok a zloženie mobilnej fázy, nástrek materiálu, teplota).

Nasledoval potom „scale up“ metódy cez semipreparatívnu škálu až do výrobného postupu.



Paclitaxel

#### VYUŽITÍ SULFOXIDŮ A JEJICH IMINO-ANALOGŮ V OXIDAČNÍCH REAKCÍCH KATALYZOVANÝCH KOMPLEXY RHENIA

**SVATAVA VOLTROVÁ, JIŘÍ ŠROGL\***

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

Oxorhenium mono- a dioxazolinové sloučeniny<sup>1</sup> a oxorhenium trifenylofosfinové komplexy<sup>2</sup> byly použity jako katalyzátory při oxidačních reakcích různých organických substrátů sulfoxidy (Schéma 1) a sulfiliminy. Substráty X zahrnují alkoholy, sulfidy, olefiny a jiné oxidovatelné molekuly.

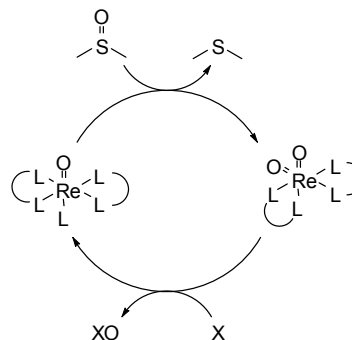


Schéma 1. Sulfoxidy v oxidačních reakcích katalyzovaných komplexy rhenia

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203/08/1318.

#### LITERATURA

1. Arias J., Newlands C. R., Abu-Omar M. M.: Inorg. Chem. 40, 2185 (2001).
2. Arterburn J. B., Liu M., Perry M. C.: Helv. Chim. Acta 85, 3225 (2002).



## ALKYLACE CUCURBITURILU

**MARKÉTA ZAJÍCOVÁ, JAN BUDKA,  
PAVEL LHOTÁK***Ústav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28  
Praha 6  
zajicovm@vscht.cz*

Cucurbiturily jsou makrocyclické sloučeniny složené z glykolorilových jednotek. Velkým problémem cucurbiturilů je jejich velmi nízká rozpustnost. Proto byla cílem práce syntéza takových derivátů, které by vedly ke zvýšení rozpustnosti. Jednou z možností je zavedení hydroxylových funkcí a následná alkylace. Prezentace shrnuje dosud dosažené výsledky.

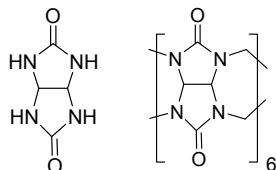


Schéma 1. Glykoloril a cucurbit[6]uril

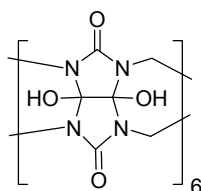


Schéma 2. Perhydroxy cucurbit[6]uril, který bude dále alkylován

*Tento projekt je podporován grantem GAAV IAX08240901.*

## LITERATURA

1. Jon S. Y., Selvapalam N., Oh D. H., Kang J.-K., Kim S. Y., Jeon Y. J., Lee J. W., Kim K.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 10186 (2003).
2. Kim K., Selvapalam N., Ko Y. H., Park K. M., Kim D., Kim J.: *Chem. Soc. Rev.* 36, 267 (2007).

CONSECUTIVE NATIVE CHEMICAL LIGATION –  
ROUTE TO SYNTHETIC MOUSE PRION PROTEIN**ZBIGNIEW ZAWADA<sup>a,b</sup>, JAROSLAV ŠEBESTÍK<sup>a</sup>,  
MARTIN ŠAFARÍK<sup>a</sup>, ANNA BŘEZINOVÁ<sup>a</sup>, PETR  
BOUŘ<sup>a</sup>, JAN HLAVÁČEK<sup>a</sup>, IVAN STIBOR<sup>a,b</sup>***<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech  
Academy of Sciences, Flemingovo nám. 2, 166 10 Prague 6;  
<sup>b</sup>Institute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6*

Prion proteins are suspected as causative agents of several neurodegenerative diseases such as CJD, BSE, new variant of CJD<sup>1</sup> etc. Although recombinant prion protein is available<sup>2</sup>, it is not easy if possible to introduce some its modifications by this way. Due to this fact it is desirable to find a way to fully synthetic prion protein.

Prions possess more than 200 AAs which strongly disfavor straightforward peptide synthesis. It requires syntheses of shorter fragments which are finally linked together<sup>3</sup>. This “small building block approach” also simplifies the synthesis of prion protein with any modification in comparison with “big building block approach” or even SPPS.

In our effort to prepare part of mouse prion protein (MoPrP) by subsequent native chemical ligation we were using peptide-Nbz approach<sup>4</sup>: Peptide was synthesized on 3,4-diaminobenzamide linker which was then transformed to Nbz (*N*-acyl-benzimidazolinone) activation group. After cleavage and purification the activated peptide was utilized in native chemical ligation. Ligation was conducted in neutral buffer which contained 4-mercaptophenylacetic acid (MPAA). It reacts with activated peptide to afford peptide-thioester, which actually participates in the native chemical ligation. Desirable thioester is formed in situ nearly quantitatively by reaction of peptide-Nbz with MPAA within a few minutes.

We also studied compatibility of peptide-Nbz with thiazolidine-2-carboxamide<sup>5</sup> as a protection of N-terminal cysteine.

*Supported by research project Z4 055 0506 and grant of the  
Czech Science Foundation No. 203/07/1517.*

## REFERENCES

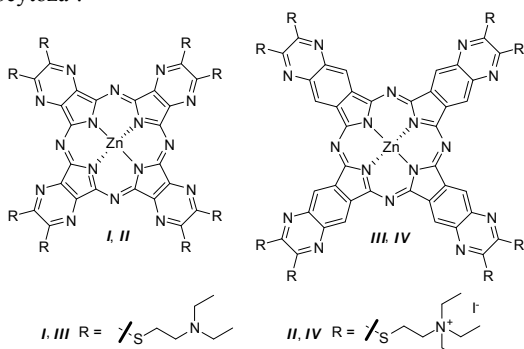
1. Prusiner S. B.: *PNAS* 95, 13363 (1998).
2. Legname, G., Baskakov I. V., Nguyen H. B., Riesner, D., Cohen F. E., DeArmond S. J., Prusiner S. B.: *Science* 305, 673 (2004).
3. Ball H. L., King D. S., Cohen F. E., Prusiner S. B., Baldwin M. A.: *J. Pept. Res.* 58, 357 (2001).
4. Blanco-Canosa J. B., Dawson P. E.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 6851 (2008).
5. Bang D., Pentelute B. L., Kent S. B. H.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 3985 (2006).

KATIONICKÉ AZAFTALOCYANINY -  
FOTOSENSITIZÉRY PRO FOTODYNAMICKOU  
TERAPII**PETR ZIMČÍK<sup>a</sup>, MIROSLAV MILETÍN<sup>a</sup>, EMIL  
RUDOLF<sup>b</sup>, HANA RADILOVÁ<sup>c</sup>***<sup>a</sup>Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, UK v Praze,  
Heyrovského 1203, 50005 Hradec Králové; <sup>b</sup>Lékařská fakulta  
v Hradci Králové, UK Praze, <sup>c</sup>GENERI BIOTECH, s.r.o.,  
Hradec Králové  
petr.zimcik@faf.cuni.cz*

Fotodynamická terapie je moderní metoda léčby zejména nádorových onemocnění<sup>1</sup>. Využívá kombinace fotosensitizéru

(PS), aktivujícího světla a kyslíku. Samy o sobě jsou (by měly být) jednotlivé složky netoxické. Po aktivaci světlem předává PS svou energii kyslíku a vytváří reaktivní singletový kyslík ničící okolní nádorové buňky.

Azaftalocyaniny (AzaPc) mají výborné fotofyzikální a fotochemické předpoklady být úspěšnými fotosensitizéry. V naší laboratoři byly syntetizovány AzaPc se základním (**I**, **II**) i rozšířeným makrocyklem (**III**, **IV**). Periferní substituenty nesou buď terciární aminy, které je možno snadno převést na hydrochlorid, nebo kvarterní dusíky. Oba substituenty zajišťují výbornou rozpustnost molekul ve vodě. Měření kvantových výtěžků singletového kyslíku ukázala výrazný negativní vliv deaktivujícího fotoindukovatného přenosu elektronu (PET) u **I** a agregace (**III**, **IV**). Biologické *in vitro* testy na Hep2 buňkách potvrdily vysokou fotodynamickou aktivitu u látek **II**, **III**, **IV** ( $IC_{50} = 100\text{--}200\text{ nM}$ ) po ozáření, zatímco toxicita bez aktivace světlem nebyla detegována až do max. koncentrace použité v testech (200  $\mu\text{M}$ ). Fluorescenční mikroskopie ukázala lokalizaci PS zejména v lysosomech, což naznačuje, že hlavní cestou vstupu těchto AzaPc do buněk je dle předpokladů endocytóza<sup>2</sup>.



Tato práce vznikla za podpory Grantové agentury České republiky grant č 203/07/P445.

#### LITERATURA

- Zimcik P., Miletin M., v knize: *Dyes and Pigments – New Research*, kap. 1, s. 1-63. Nova Science Publishers, New York 2009.
- Zimcik P., Miletin M., Radilova H., Novakova V., Kopecky K., Svec J., Rudolf E.: *Photochem. Photobiol.*, v tisku.

#### BIOSYNTETICKÁ STUDIE: *IN VITRO* INKUBACE LABIÁLNÍ ŽLÁZY A TUKOVÉHO TĚLESA SAMCŮ ČMELÁKŮ (*BOMBUS LUCORUM* A *BOMBUS TERRESTRIS*) S [1,2-<sup>14</sup>C]OCTANEM SODNÝM

PETR ŽÁČEK<sup>a,b</sup>, ROBERT TYKVA<sup>a</sup>, JIŘÍ KINDL<sup>a</sup>, IRENA VALTEROVÁ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6, <sup>b</sup>Přírodovědecká fakulta, UK, Albertov 8, 128 40 Praha 2  
zacek@uochb.cas.cz

Sexuální značkovací feromon samců čmeláků je produkován a uchováván v hlavové části labiální žlázy<sup>1</sup>. Oba studované druhy (*Bombus lucorum* a *Bombus terrestris*) se navzájem liší ve složení sekrece této žlázy. Samci druhu *B. lucorum* produkují alifatické sloučeniny s nerozvětveným uhlíkovým řetězcem. Nejvíce zastoupenou látkou je ethyl-(Z)-tetradec-9-enoát (53%)<sup>2</sup>. V případě druhu *B. terrestris* se v labiální žláze nacházejí jak alifatické uhlovodíky, tak terpeny<sup>3</sup>. Nejvíce jsou zastoupeny 2,3-dihydrofarnesol a ethyl-dodekanoát.

Úkolem této práce bylo potvrdit hypotézu<sup>4</sup>, že *de novo* syntetizované mastné kyseliny (uchovávané ve formě acylglyceridů v tukovém tělese) jsou prekurzory alifatických komponent sekretu labiální žlázy.

Labiální žlázy a tuková tělesa samců studovaných druhů byly inkubovány *in vitro* s radioaktivním [1,2-<sup>14</sup>C]octanem sodným. Po inkubaci byly extrakty obou typů tkání analyzovány pomocí tenkovrstvé chromatografie za použití nedestruktivního polohově citlivého detektoru distribuce <sup>14</sup>C. Bylo dokázáno, že [1,2-<sup>14</sup>C]octan se inkorporoval do různých druhů sloučenin (mastných kyselin, triacylglycerolů, esterů a uhlovodíků). Dále byly nalezeny rozdíly mezi labiální žlázou a tukovým tělesem v typech sloučenin obsahujících <sup>14</sup>C.

Tato práce vznikla za podpory GA ČR (203/09/1446). Autoři děkují Dr. Josefu Holíkovi z ústavu Experimentální botaniky za umožnění radioanalýz.

#### LITERATURA

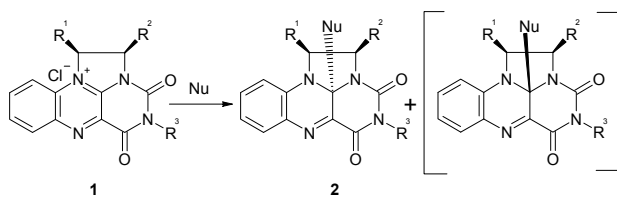
- Kullenberg B.: *Zoon Suppl.* 1, 31 (1973).
- Urbanová K., Valterová I., Hovorka O., Kindl J.: *Eur. J. Entomol.* 98, 111 (2001).
- Kullenberg B., Bergström G., Ställberg-Stenhagen S.: *Acta Chemica Scandinavica* 45, 1481 (1970).
- Luxová A., Valterová I., Stránský K., Hovorka O., Svatoš A.: *Chemoecology* 13, 81 (2003).

#### DIASTEREOSELEKTIVITA TVORBY 10A-ADUKTŮ U CHIRÁLNÍCH N<sup>1</sup>,N<sup>10</sup>-PŘEMOSTĚNÝCH FLAVINIOVÝCH SOLÍ

JIŘÍ ŽUREK, RADEK CIBULKA, JIŘÍ SVOBODA

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

Flaviniové soli nacházejí v poslední době široké uplatnění v oblasti organokatalýzy<sup>1</sup>. V naší laboratoři byly připraveny N<sup>1</sup>,N<sup>10</sup>-přemostěné chirální flaviniové soli **1**, které katalyzují oxidaci sulfidů na sulfoxidy a Bayerovy-Villigerovy oxidace s využitím peroxidu vodíku jako terminálního oxidačního činidla. Jelikož v katalytickém systému sůl **1** – peroxid vodíku je aktivním oxidačním činidlem příslušný flavin-10a-hydroperoxid (**2**, Nu = OOH), představuje stereoselektivní tvorba tohoto peroxidu jednu z klíčových podmínek pro zajištění stereoselektivního průběhu celé oxidace.



V příspěvku bude prezentována studie zaměřená na vliv substituentů R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> na zmíněnou diastereoselektivitu tvorby 10a-adtů.

*Tato práce vznikla za podpory grantu GAČR, grant č. 203/07/1246.*

#### LITERATURA

1. Feyissa Gadissa Gelalcha: Chem. Rev. 2007, 3338.

## REJSTŘÍK AUTORŮ

Adriaenssens Louis	994	Holub Josef	971
Alexandrova Anastasia V.	940	Holz Richard C.	952
Azim Khan Muhammad Shamsul	961	Hrabálek Alexandr	977, 985, 998
Babuněk Mario	970	Hrdina Radim	960
Bakardžiev Mario	971	Hrdlička Jan	965
Barek Jiří	946	Hroudná Lúbica	989
Bednaříková Tereza	940	Hudeček Oldřich	954
Beier Petr	940	Hynek Vladimír	993
Berková Miroslava	981	Hývl Jakub	954
Blatný Pavel	1000	Cherkupally Prabhakar	940
Blechta Vratislav	988	Chlebek Jakub	941
Bouř Petr	1001	Chlebek Jakub	954
Bouř Petr	990	Chodounská Hana	943
Brancová Pavla	989	Chudíková Naděžda	955
Březinová Anna	1001	Imrich Ján	949, 957, 974, 996
Bubnov Alexej	962	Jagtap Pratap	955, 980
Budka Jan	954, 976, 980, 1001	Jahn Ullrich	955, 958, 971, 980, 981, 990
Budovská Mariana	945	Jahodář Luděk	941
Buffá Radovan	940, 960	Jambal Irekhjargal	960
Buchta Vladimír	974	Jampílek Josef	958
Bureš Filip	996	Jančařík Andrej	960
Cahlíková Lucie	941, 954	Janovec Ladislav	957, 996
Cibulka Radek	945, 957, 976, 1002	Janušová Barbora	998
Cígl Martin	943	Ježek Jan	990
Císařová Ivana	944, 980, 994	Jindřich Jindřich	940, 951, 980, 985, 986
Cuřínová Petra	980	Jiráček Jiří	952
Cvačka Josef	997	Jirman Josef	951
Cvak Ladislav	953, 1000	Jiroš Pavel	967
Čerňová Miroslava	944	Jones Peter G.	958
Černý Ivan	943	Jurok Radek	957
Číhalová Sylva	944	Káčerová Sandra	958
Číhalová Sylva	998	Kafka František	958
Čížková Martina	944, 994	Kaleta Jiří	959, 959
Čurillová Zuzana	945	Kaminský Jakub	995
Daďová Jitka	945	Kamlar Martin	950
Deister Elmar	955	Kaustová Jarmila	974
Dinca Emanuela	955	Keder Roman	960
Dolenský Bohumil	978	Kefurt Karel	960, 969
Doležal Martin	946	Kelbichová Vendula	960
Dračínský Martin	948	Kešetovičová Diana	946
Drašar Pavel	946, 993	Kettou Sofiane	960
Ducháčková Lucie	947	Kindl Jiří	1002
Dvořák Dalimil	955, 960, 965, 968	Klán Petr	989
Dybal Jiří	984	Klimešová Věra	982
Dymičová Marie	987	Kniežo Ladislav	961, 972
Eigner Václav	947, 954, 976	Kohout Michal	962, 987
Eignerová Barbara	948, 986	Kolman Viktor	963
Elbert T.	999	Kopecký Kamil	963, 977
Flídová Karolína	948	Kotek Jan	964
Fojta Miroslav	946	Kotek Vladislav	965
Ford Leigh	955	Kotora Martin	948, 986, 996
Friess Karel	993	Koťuha Jan	965
Fučík Vladimír	952	Kovaříček Petr	966
Galeta Juraj	949	Kovářová Anna	966, 987
Garguláková Zuzana	992	Kozic Ján	999
Gela Petr	985	Kozmík Václav	987
Gilner Danuta	952	Krasulová Jana	967
Glogarová Milada	943, 962, 966, 987	Krenk Ondřej	967
Hajdúch M.	999	Kristian Pavol	949, 957, 996
Hámpl František	943	Kříž Jaroslav	984
Hamuľáková Slávka	949	Křováček Martin	968
Hanus Robert	967	Kubelka Tomáš	968
Hanusek Jiří	997	Kubicová Lenka	974
Hanzlová Eva	950	Kubičková Eva	969
Heinisch Lothar	979	Kulhánek Jiří	996
Hejnová Monika	950	Kuneš Jiří	992
Hejtmánková Ludmila	951	Kuneš Jiří	995
Henke Adam	951, 987	Kurfürst Milan	941, 954, 969, 988
Hezký Petr	951	Kutschy Peter	945, 969, 977
Hlaváček Jan	952, 990, 1001	Kvičala Jaroslav	953, 960, 970, 978, 979, 987, 988
Hocek Michal	944, 953, 968, 973, 984,	Kvičalová Magdalena	971
Hodáň Martin	992	Lapčík Oldřich	946
Holakovský Roman	947, 966	Látalová Petra	984
Holan Martin	953	Lau Tanja	971
Holas Tomáš	953, 1000	Lhoták Pavel	948, 954, 976, 980, 1001

Lövyová Zuzana	972	Slaviček Petr	994
Lubojackýa Richard	992	Stará Irena G.	960
Ludvík Jiří	972	Starý Ivo	960
Macáková Kateřina	941, 954	Stibor Ivan	1001
Macíčková Cahová Hana	973	Stolaříková Jiřina	979, 999
Macháček Miloš	974	Svoboda Jiří	943, 962, 966, 987, 1002
Maľučká Lucia	974	Svobodová Hana	993
Man Stanislav	949	Sýkora Jan	954, 988
Martínek Marek	975	Sysel Petr	993
Martinů Tomáš	950	Šádek Vojtěch	989
Matoušová Eliška	975	Šafařík Martin	990, 1001
Mazal Ctibor	959	Šalová Tereza	994
Mazal Ctibor	959	Šaman David	944, 994
Ménová Petra	976	Šarek J.	999
Miletín Miroslav	963, 1001	Šebej Peter	989
Mojžiš Ján	945, 977	Šebelová Jana	963
Moravcová Jitka	960, 969	Šebesta Petr	990
Motyčka Jan	976	Šebestík Jaroslav	990, 1001
Moyordomo Martínez M.	999	Šenel Petr	992
Nauš Petr	953	Šimánová Markéta	980
Nikodým Pavel	981	Šindelář Vladimír	992, 993
Nováková Veronika	963, 977	Šípek Milan	993
Nováková Zdena	946	Šmejkalová Daniela	981
Novotná Vladimíra	943, 966, 987	Šnajdr Ivan	991
Novotný Jakub	998	Šolomek Tomáš	989
Novotný Michal	977, 998	Špulák Marcel	992
Očenáš Peter	977	Šrogl Jiří	951, 954, 975, 993, 1000
Oktábec Zbyněk	999	Štancí Marek	992
Olejník Roman	982	Štibingerová Iva	993
Opletal Lubomír	941, 954	Štíbr Bohumil	971
Paleček Jiří	978	Šturová Adriana	984
Palek Lukáš	960	Šusteková Jana	993
Paleta Oldřich	978	Švec Jan	993
Paterová Jana	979	Teplý Filip	944, 994
Pavlík Jan	991	Tichotová Lucie	995
Petrliková Eva	979	Tomčáková Kateřina	995
Picha Jan	952	Turek Pavel	996
Pichavant Alexandre	971	Tydlitát Jiří	996
Pilátová Martina	945, 977	Týkva Robert	1002
Pohl Radek	958, 994	Ungvarský Ján	957, 996
Polívková Kateřina	980	Urbanová Klára	997
Popr Martin	980	Valterová Irena	967, 997, 1002
Pospišil Lubomír	948, 994	Váňa Jiří	997
Pospišilová Lucie	940	Vaněk Václav	952
Potáček Milan	949	Vávra Jan	994
Pour Milan	967, 975, 991, 992, 995	Vávrová Kateřina	977, 985, 998
Pouzar Vladimír	943	Velebný Vladimír	940, 960, 981
Pravda Martin	960, 974, 981	Veselý Jan	944, 950, 998
Příkopová Eva	940	Vidma Lukáš	943
Puget Bertrand	981	Vilková Mária	974
Pytela Oldřich	982, 982	Vinšová Jarmila	999
Radilová Hana	1001	Vlček Petr	984
Rádl Stanislav	983	Vlk M.	999
Raich Ivan	958, 995	Vojtech Michal	1000
Raindlová Veronika	984	Voltrová Svatava	993, 1000
Raus Vladimír	984	Vrkoslav Vladimír	997
Rejšek Jan	985	Vytlačilová Jitka	941
Remeš Marek	944	Waisser Karel	979
Roh Jaroslav	985	Weidlich Tomáš	986
Roithová Jana	947	Wimmer Zdeněk	993
Rudolf Emil	1001	Zajícová Markéta	1001
Růžička Aleš	971	Zawada Zbigniew	990, 1001
Řezanka Michal	986	Zimčík Petr	963, 977, 1001
Salayová Aneta	977	Zitko Jan	946
Sedlák Miloš	986, 997	Žáček Petr	1002
Seidler Arnošt	987	Žurek Jiří	1002
Severa Lukáš	994		
Schimer Jiří	998		
Schindler Martin	970		
Schraml Jan	969, 988		
Schröder Detlef	989		
Sindelar Vladimír	961, 963		
Skála Pavel	974		
Skalická Veronika	987		
Skalický Martin	953, 960, 970, 979, 987, 988		
Slaninová Jiřina	952		

# ORBIFACHOS