

## OD RADIKÁLOVÝCH A FOTOCHEMICKÝCH REAKCÍ K BIOKOMPATIBILNÍM LÁTKÁM

**VLADIMÍR CÍRKVA**

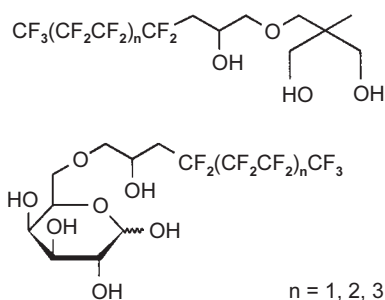
Ústav chemických procesů, Akademie věd České republiky, Rozvojová 135, 165 02, Praha 6, e-mail: cirkva@icpf.cas.cz

Přednáška nositele Baderovy ceny za rok 2000

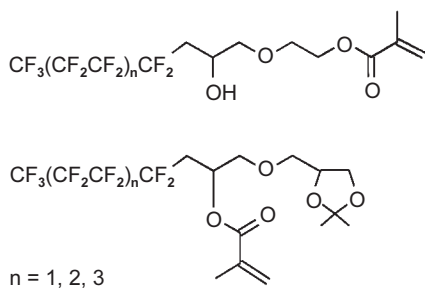
Výzkum biokompatibilních látek<sup>1</sup> se v poslední době stal hlavním a progresivním směrem na poli organické i bioorganické chemie. Snahou je připravit výhodným způsobem nové syntetické látky, které budou mít podobné či srovnatelné vlastnosti v porovnání s přírodními materiály, případně vlastnosti výhodnější. Zvýšená pozornost je věnována materiálům s dobrou propustností kyslíku, které se mohou stát vhodnými náhradami pro cévy, tkáně, srdeční chlopně a v nejspodnější řadě také materiály pro nové kontaktní čočky. Do této oblasti patří i příprava nových krevních náhrad ve spojitosti s nedostatkem krve ve světě pro náročné operace.

Použití fluoru jako modifikujícího substituentu v biologicky aktivních molekulách je dobře známo<sup>2</sup>. U sloučenin s delším fluorovaným řetězcem se projevuje zvýšená propustnost pro plyny či celkové snížení povrchového napětí. Těchto fyzikálně-chemických vlastností bylo využito při přípravě několika nových biokompatibilních látek a materiálů<sup>3</sup>.

Výzkum s cílem připravit nové biokompatibilní látky začal studiem radikálových a fotochemických adicí na fluorované olefiny v systémech s alkanoly<sup>4</sup>, THF<sup>5</sup> a 1,3-dioxolany<sup>6</sup>. Vedle nových příprav byla studována také regioselektivita reakce, nově bylo objeveno několik efektů<sup>7,8</sup> (sterický vliv, délka a typ fluorovaného řetězce či silný vliv terminálního



Obr. 1. Příklady nových fluorovaných biotenzidů pro krevní náhrady



Obr. 2. Nové fluorované monomery pro kontaktní čočky

atomu chloru u chlorfluorpropenů). Požadovaný fluoralkylový řetězec byl do molekuly zaveden také pomocí epoxidů, které byly připraveny novou selektivní metodou<sup>9,10</sup>. Reaktivita<sup>11</sup> těchto epoxidů byla využita při syntéze nových biokompatibilních tenzidů pro krevní náhrady (obr. 1) a amfifilních monomerů pro kontaktní čočky s vysokým transportem kyslíku (obr. 2).

## LITERATURA

1. Církva V.: *Disertační práce*. VŠCHT, Praha 1997.
2. Banks R. E., Smart B. E., Tatlow J. C.: *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications*. Plenum Press, New York 1994.
3. Lowe K. C.: *Artif. Cells, Blood Substitutes, Immob. Biotechnol.* 28, 25 (2000).
4. Církva V., Polák R., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 80, 135 (1996).
5. Paleta O., Církva V., Kvičala J.: *J. Fluor. Chem.* 80, 125 (1996).
6. Církva V., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 94, 141 (1999).
7. Církva V., Böhm S., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 102, 159 (2000).
8. Paleta O., Církva V., Budková Z., Böhm S.: *J. Fluor. Chem.* 86, 155 (1997).
9. Církva V., Améduri B., Boutevin B., Kvičala J., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 74, 97 (1995).
10. Církva V., Améduri B., Boutevin B., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 83, 151 (1997).
11. Církva V., Améduri B., Boutevin B., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 84, 53 (1997).

## KVANTOVÁ CHEMIE II; VOLBA METOD PRO URČENÍ STRUKTURY A VÝPOČTY REAKTIVITY

**ZDENĚK HAVLAS, MARTIN LEPŠÍK a JIŘÍ VONDRÁŠEK**

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Výzkumné centrum struktury a dynamiky komplexních molekulových systémů a biomolekul, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Hledání speciálních bodů na energetických hyperplochách poskytuje informaci o struktuře a energii stabilních struktur a o reaktivitě. Vzhledem k množství kvantově chemických metod je nutné znát jak jednotlivé aproximace ovlivňují kvalitu předpovědi a jak jsou počítačově náročné.

Přednáška bude ilustrovat použití nejdůležitějších metod včetně těch, které zahrnují korelační energii, a výběr báze na kvalitu výsledků u dimeru vody. Tento model zahrnuje jak silné, tak i slabé vazby a je dostatečně malý na to, aby bylo možné použít i velice přesných metod a velkých bází. Výsledkem bude ukázat, jaké metody jsou vhodné pro určení struktury s ohledem na požadovanou přesnost. Zároveň bude ukázáno, jak rychle roste výpočetní náročnost se zvyšující se kvalitou výpočtů. Výpočty metodami DFT, HF, MP2, MP4, CCSD a CCSD(T) s bázemi od malých až po náročné (aug-cc-pVTZ) budou porovnány s přesnými experimentálními hodnotami.

V přednášce budou zrekapitulovány použité základní pojmy z kvantové chemie. Výpočty reaktivity jsou mnohem ná-

ročnější. V přednášce ukážeme nejen na komplikace v hledání sedlových bodů, ale budou probírány i specifické problémy s volbou metod a jako ukázkou uvedeme některé kroky při řešení fotochemické reakce.

## STECHEOMETRICKÉ REAKCE ZIRKONACYKLŮ A KATALÝZA KOMPLEXY PALLADIA A NIKLU

### MARTIN KOTORA

*Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2*

Rozvoj metallocenových polymeračních katalyzátorů podnítl rovněž zájem o vývoj nových metodologií pro syntézu cyklopentadienů a fulvenů. Příímá reakční cesta k jejich přípravě by mohla spočívat v [2+2+1] cykloadici alkinů nebo v ko-cykloadici alkinů s jinými nenasycenými sloučeninami. Tomuto jistě přímočarému a atraktivnímu přístupu byla však zatím věnována minimální pozornost a to vzbudilo náš zájem o tuto oblast.

Vhodnou výchozí látkou pro syntézu cyklopentadienů se ukázaly být zirkonacyklopentadieny, které lze snadno připravit redukcí zirkonocenu v přítomnosti alkinů. První metoda je založena na reakci zirkonacyklopentadienů s propinoáty za nízkých teplot a dává pentasubstituované cyklopentadieny<sup>1</sup>. Druhá a obecnější je založena na reakci alkinů s 3-halopropenoáty v přítomnosti CuCl a poskytuje jak penta-, tak i hexasubstituované cyklopentadieny (schéma 1)<sup>2</sup>. Tyto reakce mohou být formálně považovány za [2+2+1] cykloadice. Ačkoliv tyto reakce umožnily připravit řadu cyklopentadienů s různými funkčními skupinami, nutnost použít stechiometrického množství zirkonocenu si vynutila nalézt metodu vyžadující použití pouze katalytického množství přechodného kovu.

Tento úkol se podařilo vyřešit přechodem od použití sloučenin zirkonia k reakcím katalyzovaným sloučeninami Ni a Pd. To umožnilo vyvinout nejen žádanou metodu pro přípravu pentasubstituovaných cyklopentadienů, ale také novou metodu pro přípravu pentasubstituovaných fulvenů. Příprava cyklopentadienů spočívá v reakci alkinů s halopropenoáty v přítomnosti katalytického množství NiBr<sub>2</sub> a Zn jako redukčního

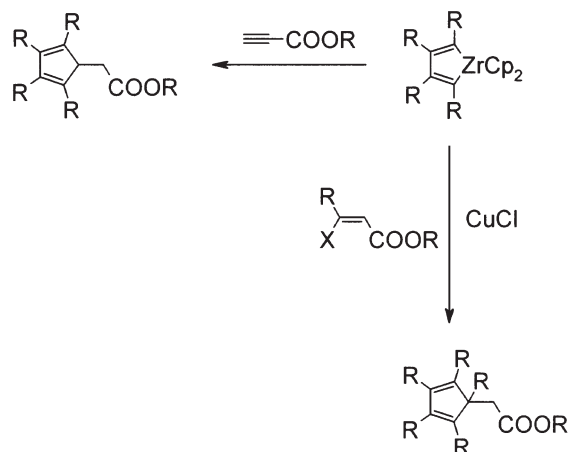


Schéma 1

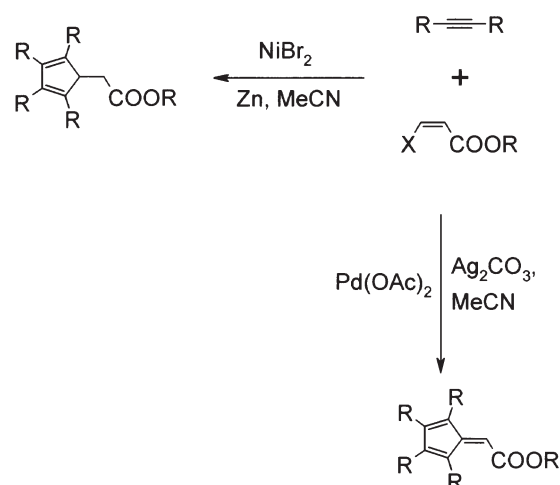


Schéma 2

činidla<sup>3</sup>. Toto byla vůbec první katalytická metoda pro přípravu pentasubstituovaných cyklopentadienů. Navíc se zjistilo, že průběh reakce závisí na následujících faktorech: přítomnost fosfinových ligandů, teplota a charakter halogenu v použitém halopropenoátu. K dalším změnám došlo při použití palladiových katalyzátorů, kdy se ukázalo, že místo cyklopentadienů jsou jediným produktem reakce fulveny. Ukázalo se, že katalytické množství Pd(OAc)<sub>2</sub> v přítomnosti Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jako báze efektivně katalyzuje reakce různé substituovaných alkinů s vinylydiody nesoucími elektronodonorové i elektronakceptorové substituenty. Tato reakce tak umožnila připravit celou řadu různě substituovaných fulvenů.

### LITERATURA

1. Takahashi T., Sun W.-H., Xi C., Kotora M.: Chem. Commun. 1997, 186.
2. Kotora M., Xi C., Takahashi T.: Tetrahedron Lett. 39, 4321 (1998).
3. Kotora M., Ishikawa M., Tsai F.-Y., Takahashi T.: Tetrahedron 55, 4969 (1999).

### ORTHO-EFEKT NEZNÁMÝ-ZNÁMÝ

#### JIŘÍ KULHÁNEK

*Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: jiri.kulhanek@upce.cz*

*Ortho*-efekt patří mezi nepříliš oblíbené problémy, které řeší organicko-fyzikální a korelační chemici. Strohé konstatování odlišného chování substituentů v poloze *ortho* a tedy nemožnost popisu tohoto chování Hammettovou rovnicí znamenala pro *ortho*-substituované deriváty benzenu odsunutí na pokraj zájmu chemiků 30. let. Jisté oživení v tomto smyslu znamenala až 70. léta, kdy se na stránkách odborných časopisů objevily práce pokoušející se popsat právě chování *ortho*-derivátů. *Ortho*-substituce se vyznačuje natolik specifickými projevy v porovnání se substitucí v jiných polohách, že se pro

něj vžil pojem *ortho*-efekt. Výraz efekt není zcela přesný, neboť *ortho*-efekt v sobě zahrnuje efektů více. I z tohoto důvodu byly učiněné pokusy popisu *ortho*-efektu nepříliš úspěšné.

Problematiku *ortho*-efektu lze řešit metodicky rozdílnými postupy. Jeden je založen na principu modelovém, druhý pak na principu chemometrickém. Jako model byla zvolena historicky osvědčená substituovaná benzoová kyselina. V případě modelovém pak převážně s alkyly<sup>1-3</sup> jako substituenty, pro odstranění dalších specifických interakcí. Při tomto řešení byly stanoveny hodnoty disociačních konstant jak v nevodných rozpouštědlech, tak v plynné fázi. Byla provedena separace polárního a sterického efektu jednotlivých alkylskupin a analyzována konformace příslušných *ortho*-derivátů.

Při chemometrickém principu<sup>4-6</sup> byla rovněž na modelu substituované benzoové kyseliny nalezena jako nejvýznamnější intramolekulární interakce mezi substituentem a reakčním centrem intramolekulární vodíková vazba a sterická interakce prostřednictvím solvatačních obalů. Při určitých kombinacích chemické struktury reakčního centra a substituentu může docházet i ke vzniku chemické vazby a uzavření kruhu. Všechny uvedené interakce jsou navíc ovlivněny rozpouštědlovými efekty.

*Práce byla podporována Grantovou agenturou ČR, číslo grantu 203/98/0602.*

#### LITERATURA

1. Kulhánek J., Exner O.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1998, 1397.
2. Fiedler P., Kulhánek J., Decouzon M., Gal J.-F., Maria P.-Ch., Exner O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1433 (1999).
3. Kulhánek J., Decouzon M., Gal J.-F., Maria P.-Ch., Fiedler P., Jiménez P., Roux M.-V., Exner O.: Eur. J. Org. Chem. 1999, 1589.
4. Pytela O., Liška J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 59, 2005 (1994).
5. Kulhánek J., Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 913 (1997).
6. Pytela O., Kulhánek J.: J. Phys. Org. Chem., v tisku.

#### RADIOIMUNOANALÝZA A METODY PŘÍBUZNÉ

##### LADISLAV LEŠETICKÝ

*Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 2030, 128 40 Praha 2, e-mail: lesetic@natur.cuni.cz*

1. Názvosloví a klasifikace metod  
Definice a vymezení metod. Saturací analýza  
Radioreagenční metody  
Z důvodů především historických se pro analytické metody, které využívají jednak radioaktivně (nebo jinak) značenou sloučeninu, jednak imunochemickou reakci používají různé, často ne zcela průhledné termíny (RIA, EIA, IRMA, ELISA...)  
Kompetitivní a nekompetitivní vazebná analýza
2. Princip „vazebné analýzy“ (binding assay, ligand assay)

- 2.1. Značená sloučenina – způsoby značení. Výhody a nevýhody značek. Volba radionuklidu
- 2.2. Antigen (A<sub>g</sub>) a haptenu. Imunisece
- 2.3. Protilátka (A<sub>b</sub>). Polyklonální a monoklonální protilátky
3. Hlavní varianty
  - 3.1. Metoda značeného ligandu. Současná inkubace. Sekvenční inkubace. Vytěšňovací analýza
  - 3.2. Metoda značeného ligatu. Sendvičová analýza s ligandem nebo ligatem na pevné fázi
  - 3.3. Radioreceptorová analýza
4. Provedení analýzy
  - 4.1. Inkubace
  - 4.2. Separace volné a vázané frakce
  - 4.3. Měření (radioaktivity)
  - 4.4. Výpočet výsledku, interpretace
  - 4.5. Automatizace. Výhled do budoucna

#### SYNTEZA C<sub>2</sub>-SYMETRICKÝCH NERACEMICKÝCH 1,1'-BINAFTYLOVÝCH DERIVÁTŮ SUBSTITUČNÝMI REAKCIAMI V POLOHÁCH 2,2'

##### MARTIN PUTALA

*Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: putala@fns.uniba.sk*

Axiálne chirálne 1,1'-binaftylové deriváty sú pre svoje výnimočné stereochemické vlastnosti predmetom širokého záujmu. Počet prác venovaných štúdiu ich syntézy, vlastností a využitia ročne presahuje 200. Osobitná pozornosť je sústredená na C<sub>2</sub>-symetrické 2,2'-substituované 1,1'-binaftylové deriváty, ktoré sú až na určité výnimky (ktoré budú diskutované) konfiguračne dostatočne stále.

Využitie týchto derivátov je podmienené tiež ich ľahkou dostupnosťou v enantioméne čistom stave ako aj možnosťou štruktúrnych modifikácií. Ako neracemické je ich možné pripraviť tromi základnými metódami<sup>1</sup>: 1) stereoselektívnym couplingom dvoch 2-substituovaných naftalénových jednotiek v polohách 1; 2) štiepením racemických binaftylových derivátov na stereoizoméry získané nestereoselektívnym couplingom dvoch naftalénových jednotiek (tento prístup je vhodný pre deriváty obsahujúce polárne skupiny); 3) stereokonzervatívnymi substitučnými reakciami v polohách 2,2' iných ľahko dostupných neracemických 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov.

Posledná uvedená metóda je významná najmä pre syntézu takých derivátov, ktoré nie sú priamo dostupné prvými dvoma metódami. Rovnako môže predstavovať vhodnejšiu, alternatívnu cestu k niektorým iným neracemickým 2,2'-substituo-

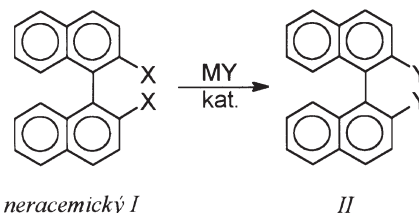


Schéma 1

Tabuľka I

Stereokonzervativita substitučních reakcí v polohách 2 a 2' na C<sub>2</sub>-symetrických neracemických 1,1'-binaftylových derivátůch

I	Kat.	M	II	SV	Lit.
X	(činidlá)		Y		
Substitúcie bisdiazónovej soli					
N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	–	K	SeCN	sk	2
N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	HgBr <sub>3</sub> <sup>-</sup>	K	Br	sk	3
N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	HgI <sub>3</sub> <sup>-</sup>	K	I	sk	3
Cez organokovové intermediáty					
Br	(1, BuLi)	Cl	PPh <sub>2</sub>	r	4
Br	(1, BuLi)	Cl, F	SiR <sub>3</sub>	čr	5
Br	(1, BuLi; 2, CuBr <sub>2</sub> )		Bin	čr	6
Br	(1, BuLi; 2, CpO)		Cp	sk	7
Prechodnými kovmi sprostredkované reakcie					
OTf	Ni/dppe	H	PPh <sub>2</sub>	sk	8
OTf	Ni/dppe	H	AsPh <sub>2</sub>	sk	9
OTf	Pd/dppp (CO/MeOH)		CO <sub>2</sub> Me	sk	10
OTf	Ni/dppe	MgI	Me	sk	11
I	Ni/dppe	MgI	Me	sk	12
I	Ni/dppe	ZnMe	Me	sk	12
I	Pd/AsPh <sub>3</sub>	SnMe <sub>3</sub>	Me	r	12
I	Pd/dppf	ZnCl	Fc	sk	13
I	Pd/dba	B(OH) <sub>2</sub>	Fc	r	13
I	Pd/PPh <sub>3</sub>	SnMe <sub>3</sub>	Fc	r	13
I	Pd/dppf	ZnCN	CN	sk	14
I	CuI/Pd/PPh <sub>3</sub>	K	CN	čr	14
Prešmyk					
O-CS-NMe <sub>2</sub>			S-CO-NMe <sub>2</sub>	sk	15

SV – stereochemický výsledok, sk – stereokonzervatívne (miera zachovania sereogénnej informácie >90 %), ČR – čiastočná racemizácia, r – racemizácia (miera zachovania sereogénnej informácie <10 %), Bin – Y,Y = 1,1'-binaftalén-2,2'-diyl, CpO – 3,4-dialkylcyklopent-2-én-1-ón, Cp – Y = 3,4-dialkyl-1-hydroxycyklopent-2-én-1-yl, Fc – Y,Y = ferocén-1,1'-diyl

vaným 1,1'-binaftylovým derivátom. Avšak substitúcia v polohách 2 a 2' vyžaduje osobitnú pozornosť, aby sa nedošlo k racemizácii, keďže zaniká a vzniká väzba v polohách, kde stericke odpudzovanie týchto substituentov je rozhodujúce pre konfiguračnú stabilitu. Jedná sa tak o stereochemický aspekt substitučních reakcií funkcionalizovaných arénov, jedinečný pre tieto binaftylové deriváty.

Ako vhodné substráty I, na ktorých bola sledovaná stereokonzervativita substitučních reakcií v polohách 2 a 2', boli použité bisdiazóniová soľ (X = N<sub>2</sub><sup>+</sup>), bistriflát (X = OTf), dibromid (X = Br) a diiodid (X = I). Výsledky sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke. Diskutovaný bude aj pravdepodobný mechanizmus – konfiguračná stabilita intermediátov a z toho vyplývajúci stereochemický výsledok reakcií.

Táto práca bola podporovaná grantami 1/7013/20 VEGA SR a UK/1528/97, 13904/98, 13724/99, 179/2000, 180/2000.

## LITERATÚRA

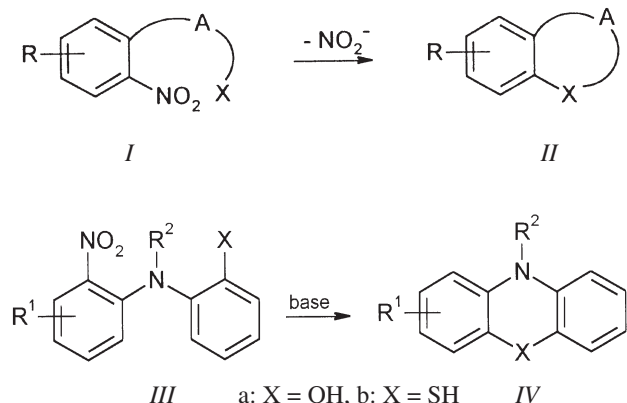
- Putala M.: Enantiomer 4, 243 (1999).
- Tomoda S., Iwaoka M.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1988, 1283.
- Brown K. J., Berry M. S., Murdoch J. R.: J. Org. Chem. 50, 4345 (1985).
- Myashita A., Takaya H., Souchi T., Noyori R.: Tetrahedron 40, 1245 (1984).
- Hoshi T., Shionori H., Suzuki T., Ando M., Hagiwara H.: Chem. Lett. 1999, 1245.
- Rajca A., Safronov A., Rajca S., Wongsritatanakul J.: J. Am. Chem. Soc. 122, 3351 (2000).
- Halterman R. L., Ramsey T. M.: Organomet. Chem. 530, 225 (1997).
- Cai D. W., Payack J. F., Hughes D. L., Verhoeven T. R., Reider P. J.: J. Org. Chem. 59, 7180 (1994).
- Kojima A., Boden C. D. J., Shibasaki M.: Tetrahedron Lett. 38, 3459 (1997).
- Ohta T., Ito M., Inagaki K., Takaya H.: Tetrahedron Lett. 34, 1615 (1993).
- Takahashi O., Kameda M., Maruoka K.: J. Am. Chem. Soc. 121, 6519 (1999).
- Kasák P., Putala M.: nepublikované výsledky.
- Kasák P., Mikláš R., Putala M.: pripravené do tlače.
- Kasák P., Putala M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 65, 729 (2000).
- Cossu S., De Lucchi O., Fabbri D., Valle G., Painter G. F., Smith R. A. J.: Tetrahedron 53, 6073 (1997).

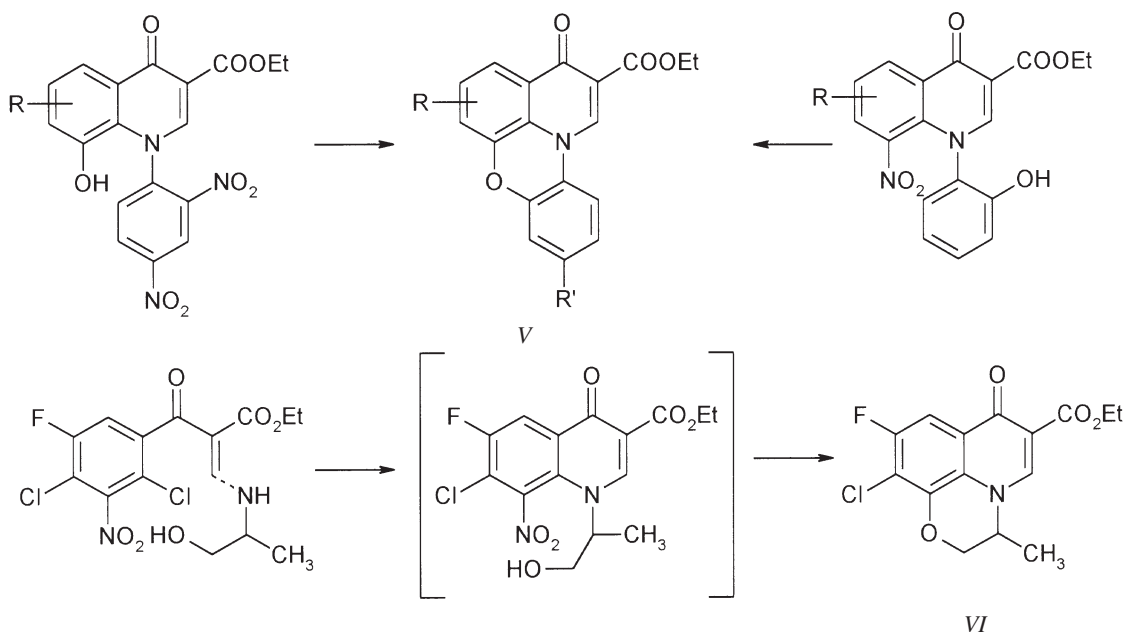
### NUKLEOFILNÍ AROMATICKÉ DENITROCYKLIZAČNÍ REAKCE A JEJICH MÍSTO V SYNTÉZE HETEROCYKLICKÝCH SLOUČENIN

#### STANISLAV RÁDL

Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Kouřimská 17, 130 60 Praha 3, e-mail: radl@vufb.cz

Je obecně známo, že vhodně aktivovaná nitroskupina může sloužit jako odstupující skupina při reakci s řadou nukleofilů. Pokud reakce probíhá intramolekulárně, dochází k tvorbě nového kruhu. Proto se tato verze obvykle označuje jako nukleofilní denitrocyklizační reakce. Obecně lze tuto reakci





znázornit jako přeměnu *I* na *II*. Protože odstupující nitroskupina je ve výchozí látce *I* vázána na aromatickém nebo heteroaromatickém jádře, bývá v označení této reakce používáno i adjektivum aromatická.

Reaktivita nitroskupiny v těchto reakcích je obvykle srovnatelná nebo vyšší než reaktivita odpovídajících chlorderivátů, někdy je ale dosaženo i reaktivity odpovídající reaktivitě příslušných fluorderivátů. Jako nukleofily X slouží hlavně anionty O, S, RN, vzácněji i karbanionty. Výhodnost denitrocyklizační strategie většinou netkví v samotném cyklizačním stupni, ale ve snadnosti syntézy příslušného meziprojektu, který je podroben cyklizačnímu stupni. Často totiž přítomnost nitroskupiny odstupující ve stupni nukleofilní cyklizace je nutná pro provedení předcházejícího stupně, který svým silným elektronegativním působením vlastně umožňuje.

Dosud popsané příklady denitrocyklizačních reakcí zahrnují tvorbu pětičlenných, šestičlenných, ale výjimečně i sedmi a osmičlenných heterocyklů. Některé typy denitrocyklizačních reakcí jsou preparativně využívány již delší dobu, i když obvykle nejsou metodou volby. Jedná se hlavně o Turpinovu metodu syntézy fenoxazinů *IVa* a o obdobnou syntézu fenothiazinů *IVb*.

I přes jednoduchost provedení, a často i výhodnost výchozích surovin, jsou denitrocyklizační reakce poměrně málo probádány. Kromě Turpinovy reakce, která bývá zahrnuta do obsáhlejších kompendií zabývajících se heterocyklickou chemií, syntéza ostatních heterocyklů dostupných touto metodou není odpovídajícím způsobem zpracována ve formě přehledů. Některé tyto reakce jsou zahrnuty do obsáhlejšího přehledu zabývajícím se obecně syntetickými metodami, v nichž se uplatňuje participace *ortho*-substituovaných benzenových derivátů<sup>1</sup>. Stručně byla tato problematika shrnuta v minireview<sup>2</sup>. Kromě komplexního literárního přehledu denitrocyklizačních reakcí přednáška zahrnuje také podrobnější zkušenosti získané na pracovišti autora týkající se jednak syntézy analog antibakteriálních chinolonů (například 3-oxo-3*H*-pyrido[3,2,1-*k,l*]phenoxazinů<sup>3</sup> *V* a 7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*d,e*][1,4]benzoxazinů<sup>4</sup> *VI*), jednak syntézy derivátů chindolinu<sup>5</sup>.

Přednáška by měla přispět k lepší informovanosti o této reakci chemikům, aby ve vhodných případech tuto reakci zahrnuli do okruhu metodik zvažovaných při plánování syntézy.

#### LITERATURA

1. Preston P. N., Tennant G.: Chem. Rev. 72, 527 (1972).
2. Rádl S.: Janssen Chimica Acta 11, 12 (1993).
3. Rádl S., Zikán V.: Collect. Czech. Chem. Commun. 54, 505 (1259).
4. Rádl S., Kovářová L., Moural J., Bendová R.: Collect. Czech. Chem. Commun. 56, 1937 (1991).
5. Rádl S., Konvička P., Váchal P.: J. Heterocycl. Chem., v tisku.

#### HETEROPENTALENY – STRUKTURA, REAKTIVITA, APLIKACE

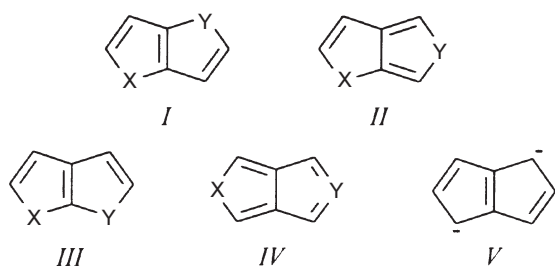
##### JIŘÍ SVOBODA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Jiri.Svoboda@vscht.cz

Diheteropentaleny jsou aromatické heterocyklické sloučeniny se dvěma pětičlennými kruhy, ve kterých je v každém kruhu jeden atom uhlíku nahrazen heteroatomem, nejčastěji N, O, S, Se, vzácněji Te a P (cit.<sup>1</sup>). Formálně lze odvodit čtyři základní struktury s centrální C–C vazbou (*I–IV*) izoelektronické s 10 $\pi$ -elektronovým dianiontem pentalenu (*V*).

Informace o jednotlivých členech této skupiny jsou velmi nevyvážené, vyplývají především z rozdílné stability heterocyklických systémů. Teoretické aspekty aromaticity byly zkoumány jen okrajově. Pouze některé základní sloučeniny se podařilo syntetizovat.

V poslední době se pozornost upírá k využití těchto pla-



nárních elektronově bohatých sloučenin v oblasti materiálové chemie. V přednášce budou diskutovány některé zajímavé aspekty chemie především 1,4-diheteropentalenů včetně jejich využití jako potenciálních ferroelektrických kapalných krystalů.

#### LITERATURA

1. Krutošíková A., v knize: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Katritzky A. R., Rees C. W., Scriven E. F., ed.), sv. 7, str. 1. Pergamon Press, Oxford 1996.

#### CHEMIE A BIOLOGICKÁ AKTIVITA FLAVONOLIGNANŮ ZE *Silybum marianum*

**DANIELA WALTEROVÁ<sup>a</sup> a VLADIMÍR KŘEN<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: walter@tunw.upol.cz, <sup>b</sup>Mikrobiologický ústav, Laboratoř biotransformací, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, e-mail: Kren@biomed.cas.cz

*Silybum marianum* je více než dvě tisíciletí známá léčivá rostlina používaná v tradiční medicíně k léčbě řady jaterních onemocnění. Standardizovaný extrakt ze semen *S. marianum*, silymarin, deklarovaný v různých zemích jako lék nebo potravní doplněk, obsahuje 70–80 % silymarinového komplexu (směs flavonolignanů silybinu, silychristinu, silydianinu, isosilybinu, dehydrosilybinu a několika flavonoidů, např. taxifolinu) a 30–20 % polymerních a různě oxidovaných polyfenolických sloučenin. Hlavní komponenta silymarinového komplexu, silybin (3,5,7-trihydroxy-2-[3-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxan-6-yl]-4-chromanon), je směsí dvou diastereomerů v přibližném poměru 1:1.

Poznátky o biologické aktivitě flavonolignanů pocházejí z četných farmakologických studií uskutečněných především se silymarinem a silybinem<sup>1</sup>. Účinky *in vivo* zahrnují hepatoprotektivní efekt vůči akutní i chronické intoxikaci experimentálními, průmyslovými a přírodními toxiny i poškození jater některými léky, hypolipidemický a hypercholesterolemický efekt, omezení lipoperoxidačních pochodů při experimentálním diabetu, inhibici indukovaných zánětlivých a proliferativních procesů. V řadě *in vitro* experimentů byla demonstrována schopnost silymarinu a silybinu zhášet radikály, dokumentovány antioxidační vlastnosti a cytoprotektivní účinky v různých modelech buněčného poškození, popsán inhibiční vliv na aktivity oxygenas a peroxidas. Byl prokázán stimulač-

ní efekt silybinu (a silychristinu, nikoliv silydianinu a isosilybinu) na aktivitu RNA polymerasy I vedoucí k akcelerované syntéze ribosomální RNA a buněčných proteinů. Byla demonstrována kompetitivní vazba silybinu na estradiolový receptor a jeho přímá interakce s proteinovými i lipidovými komponentami buněčných membrán.

Na našem pracovišti jsme se zaměřili na studium biologické aktivity dalších komponent silymarinového komplexu (čistých flavonolignanů silychristinu, silydianinu, isosilybinu, dehydrosilybinu, polymerní fenolické frakce) a glykosylovaných derivátů silybinu, které byly připraveny<sup>2</sup> s cílem zvýšit rozpustnost a biodostupnost, eventuálně modifikovat účinnost výchozí látky. V porovnání se silybinem, event. i silymarinem, byla vyhodnocena schopnost uvedených sloučenin zhášet radikály, inhibovat lipoperoxidaci buněčných membrán, studován jejich cytoprotektivní účinek vůči chemicky indukovanému buněčnému poškození hepatocytu a vliv na expresi a aktivitu vybraných izoform cytochromu P450.

Přes rozsáhlé znalosti o biologické aktivitě silymarinu a jednotlivých flavonolignanů není detailní mechanismus terapeutického účinku silymarinu objasněn. Výsledky klinických experimentů se silymarinem jsou nejednoznačné a obtížně vyhodnotitelné (zvláště u alkoholiků)<sup>3</sup>. Rozdíly v biologické aktivitě jednotlivých komponent silymarinu a studovaných derivátů silybinu budou diskutovány v souvislosti s otázkou budoucího uplatnění silymarinu jako nutraceutika či terapeutického přípravku a perspektivy využití čistých flavonolignanů, event. derivátů připravených jejich modifikací v léčbě jaterních onemocnění.

Autoři děkují Grantové agentuře ČR za podporu projektu 303/98/0414.

#### LITERATURA

1. Morrazoni P., Bombardelli E.: *Fitoterapia* 64, 3 (1995).
2. Křen V., Kubisch J., Sedmera P., Halada P., Příkrylová V., Jegorov A., Cvak L., Gebhardt R., Ulrichová J., Šimánek V.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1997, 2467.
3. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K.: *Am. J. Gastroenterol.* 93, 139 (1998).

#### FEROMONY DRUHU *Homo sapiens*

#### JAN ŽDÁREK

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

Během kmenového vývoje lidského druhu získaly dominantní úlohu při dorozumívání podněty zrakové a sluchové, což do značné míry souvisí se změnou způsobu pohybu – ze čtyřnohého stromového živočicha se vyvinul dvounohý vzpřímený tvor. Chemická komunikace, která je původním způsobem dorozumívání mezi organismy a dodnes převládá u drtivé většiny ostatních tvorů od kvasinek po savce, pozbyla během antropogeneze dominantní význam a v souvislosti s tím se redukovaly i čichové schopnosti člověka. U moderního člověka lze dokonce pozorovat společensky podmíněné tendence

aktivně potlačovat vlastní biologické olfaktorické signály (deodoranty), popřípadě je nahrazovat umělými (parfémy). Znamená to tedy, že lidé už postrádají schopnost vysílat a přijímat sociální chemické zprávy a že tedy chemické signály ztratily v biologii člověka jakoukoliv komunikační úlohu? Vědecky podložený výzkum této problematiky začal teprve začátkem sedmdesátých let a dodnes na tuto otázku nemáme zcela uspokojivou odpověď. Existují ovšem indicie, že tomu tak není a že se ani člověk v podstatě nevymyká z obecně platné závislosti organismů na vnitrodruhových chemických komunikačních prostředcích zvaných feromony.

Termín poprvé použili Karlson a Lüscher<sup>1</sup> v roce 1959 pro označení látek vysílaných do prostředí jedním živočichem a ovlivňujících chování nebo fyziologické reakce jiného jedince téhož druhu. Do té doby se jim nejčastěji říkalo ektohormony. Podle způsobu působení rozlišujeme feromony spouštěče (vnímají je smyslové orgány, stimulují náhlé změny chování) a feromony působky (působí prostřednictvím neuroendokrinních orgánů, vyvolávají dlouhodobé fyziologické změny).

Představa, že i člověk vydává feromony, je dráždivá, ale důkazy dlouho chyběly. Biologické testy na lidských subjektech jsou obtížné a možnosti komerčního využití, popř. zneužití takových látek svádějí k tomu, aby výsledky výzkumu byly utajovány. Teprve v posledním desetiletí došlo v této oblasti výzkumu k určitému průlom, takže dnes můžeme existenci lidských feromonů pokládat za prokázanou, i když o jejich biologické úloze panují stále jen dohady. Lidské tělo, podobně jako těla ostatních živočichů, vydává do prostředí emanace pocházející z různých jeho částí. Jsou to především sekrety různých typů kožních žláz (potní, apokrinní, tukové), jejichž směs představuje pro každého jedince specifickou čichovou pečeť. Žlázy jsou zvláště koncentrovány na určitých, často ochlupených místech (podpaždí, pubická krajina, okolí prsních bradavek, horní ret). Biochemické složení sekretů závisí na faktorech genetických, hormonálních, metabolických, potravních, psychických, sociálních i environmentálních. Je logické, že kožní sekrety byly podrobeny jako první badatelské skrutině s cílem objasnit jejich možnou komunikační funkci. Výsledkem byla identifikace různých steroidních látek – vomeroferinů –, jež poskytly podklady pro syntézu více než 1200 analogů<sup>2</sup>.

S výzkumem struktury biologických látek musí jít ruku v ruce i studium jejich funkce a s tím souvisejících receptorů. Dalším úkolem bylo proto pátrání po orgánu, pomocí něhož by mohl člověk feromony vnímat. Savci k tomu většinou (i když ne výlučně) používají tzv. vomeronasální orgán (VNO, Jacobsonův orgán). Je to malá tubulární struktura ústící do nosní dutiny, která je vystlaná receptorovými buňkami napojenými na akcesorický čichový lalok mozku a přední část hypothalamu – neuroendokrinního centra řídicího řádu podvědomých činností souvisejících s reprodukcí a chováním. Jsou to tedy zcela jiné oblasti mozku než na jaké je napojen čichový epitel nosu (čichový lalok). U dospělého člověka byl VNO donedávna považován za nefunkční vývojový rudiment, i když byla jeho existence známa už od začátku 18. století. Teprve před několika lety byl publikován experimentální důkaz, že působení vomeroferinu PDD (pregna-4,20-dien-3,6-dionu) na VNO člověka vyvolává změny v jeho autonomním nervovém systému a v periodicitě vylučování neurohormonů hypofýzy regulujících hladinu ženských<sup>3</sup> i mužských<sup>4</sup> pohlavních hormonů, a že tedy existuje potenciálně funkční spojení

mezi VNO, hypothalamem, hypofýzou a gonádami i u člověka. Anatomický důkaz pro existenci nervového spojení mezi VNO a mozkem člověka však zatím chybí, stejně jako chybí anatomický důkaz samotné existence akcesorického čichového laloku. Objev by v akademické obci patrně získal na větší přesvědčivosti, kdyby jeho autory nebyli právě lidé silně angažovaní v lukrativních kosmetických a farmaceutických firmách propagujících využití lidských feromonů v obou odvětvích. Popsané výsledky ovšem nic nevypovídají o tom, zda člověk skutečně používá tento hypotetický akcesorický systém pro vnímání a zpracování chemických signálů vylučovaných jinými jedinci svého druhu.

Existuje ovšem celá řada nepřímých experimentálně podložených důkazů pro existenci chemických komunikačních vazeb mezi příslušníky lidského druhu. Bylo např. dokázáno, že matka rozezná vlastního novorozence po čichu stejně jako kojeneček dává přednost vůni prsu nebo podpaždí vlastní matky před vůněmi matek cizích. Identifikační funkce tělních emancí byla demonstrována i u dospělých lidí. Nejprůkaznější byl vliv předpokládaných feromonů prokázán v těch případech, kdy ovlivňují reprodukční fyziologii jiných osob téhož nebo opačného pohlaví, což jsou účinky dobře známé a již dříve prozkoumané u různých savců<sup>5</sup>.

Nejdéle známým a zatím asi nejpropracovanějším příkladem možné feromonové komunikace u člověka je tzv. „dormitory effect“, jehož podstatou je obecně známý poznatek, že se menstruační cykly obyvatelky ženských obytoven po určité době společného pobytu synchronizují. Někdy se označuje též jako McClintock's effect, podle McClintockové, která první tento účinek ještě jako studentka psychologie experimentálně prokázala a výsledky publikovala v časopise Nature již v roce 1971 (cit.<sup>6</sup>). Později na základě výsledků studia reprodukčního chování potkanů vypracovala model založený na alternativních účincích dvou hypotetických feromonů, jednoho, který prodlužuje, a druhého, který zkracuje fáze ovariálních cyklů. Zcela nedávno platnost modelu ověřila (ve spoluautorství s Sternovou<sup>7</sup>) i u člověka. Badatelky zjistily, že výměšky kožních žláz z podpaždí žen, které jsou ve folikulární fázi menstruačního cyklu (tj. na jeho začátku), zkracuje folikulární fázi příjemkyň, zatímco emanace získané během ovulace dárkyň folikulární fázi příjemkyň prodlužuje; spolupůsobení obou faktorů pak vede k synchronizaci menstruačních cyklů. Dokázaly tím, že těkavé látky jednoho člověka ovlivňují prostřednictvím neurohormonálních mechanismů biologický rytmus ovulace jiného jedince a lze je proto považovat za lidské feromony. Jejich skutečná biologická úloha (selektivní výhodnost pro přežití) však není zřejmá. Jiným experimentálně doloženým příkladem lidského feromonu–působku jsou mužské podpažní sekrety, které menstruační cyklus žen zpravidla zkracují<sup>8</sup>.

Kromě steroidních vomeroferinů byly ve výměšcích kožních žláz a v moči nalezeny 16-androsteny (původně identifikované jako kančí feromon 5 $\alpha$ -androst-16-en-3 $\alpha$ -ol a 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-on), které u žen ovlivňují frekvenci interakcí s muži<sup>9</sup>. Dalším potenciálním zdrojem lidských feromonů jsou vaginální sekrety. Ty obsahují směs nižších mastných kyselin, které u opic stimulují páření (feromon kopulin), u člověka však jednoznačně výsledky neposkytly.

Studium funkce smyslových buněk VNO člověka na molekulární úrovni nepřineslo zatím jednoznačné závěry<sup>10</sup>. Pořídalo se sice nalézt dva lidské geny velmi podobné genům,

které kódují receptorové proteiny ve VNO potkana, problém je ale v tom, že lidské geny obsahují sekvence, jež by produkovaly zkrácené receptorové proteiny a ty by byly pravděpodobně nefunkční. Jsou to tedy pseudogeny.

Objev feromonové komunikace u člověka může mít dalekosáhlé praktické důsledky. Identifikované aktivní složky tělních emanací nebo jejich syntetické analogy vomeroferiny, které by byly s to ovládat reprodukční fyziologii v nanogramových množstvích prostřednictvím přímého působení na hypothalamus, slibují být přijatelnou alternativou hormonální antikoncepce před menopauzou nebo hormonální substituce po menopauze, prostředkem k manipulaci hladiny pohlavních hormonů při léčbě rakoviny prostaty nebo prsu, náhradou za antidepressiva a jiné léky na duševní poruchy nebo předmenstruační syndrom, popř. mohou pomáhat při léčbě obezity. Není proto divu, že už vznikly společnosti, které se výzkumem lidských feromonů zabývají komerčním způsobem a že hodnota jejich akcí i roční obrat jejich produktů dosahují úctyhodných čísel. A to je právě jeden z důvodů, proč se na publikované výsledky v této oblasti musíme dívat maximálně kritickým pohledem.

## LITERATURA

1. Karlson P., Lüscher M.: *Nature* 183, 55 (1959).
2. Jennings-White C., Monti-Bloch L., Berliner D. L.: *International Symposium on Olfaction and Taste XII* (1997).
3. Monti-Bloch L., Jennings-White C., Diaz-Sanchez V.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58, 259 (1996).
4. Monti-Bloch L., Diaz-Sanchez V., Jennings-White C., Berliner D. L.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 65, 237 (1998).
5. Johns, M. A., v knize: *Chemical Signals, Vertebrates and Aquatic Invertebrates* (Muller-Schwarze D., Silverstein R. M., ed.), str. 341. Plenum Press, New York 1980.
6. McClintock M. K.: *Nature* 229, 244 (1971).
7. Stern K., McClintock M. K.: *Nature* 392, 177 (1998).
8. Cutler W. B., Preti G., Krieger A., Huggins G. R., Garcia C. R., Lawley H. J.: *Horm. Behav.* 20, 463 (1986).
9. Cowley J. J., Brooksbank B. W. L.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 39, 647 (1991).
10. Dulac C., Axel R.: *Cell* 83, 195 (1995).

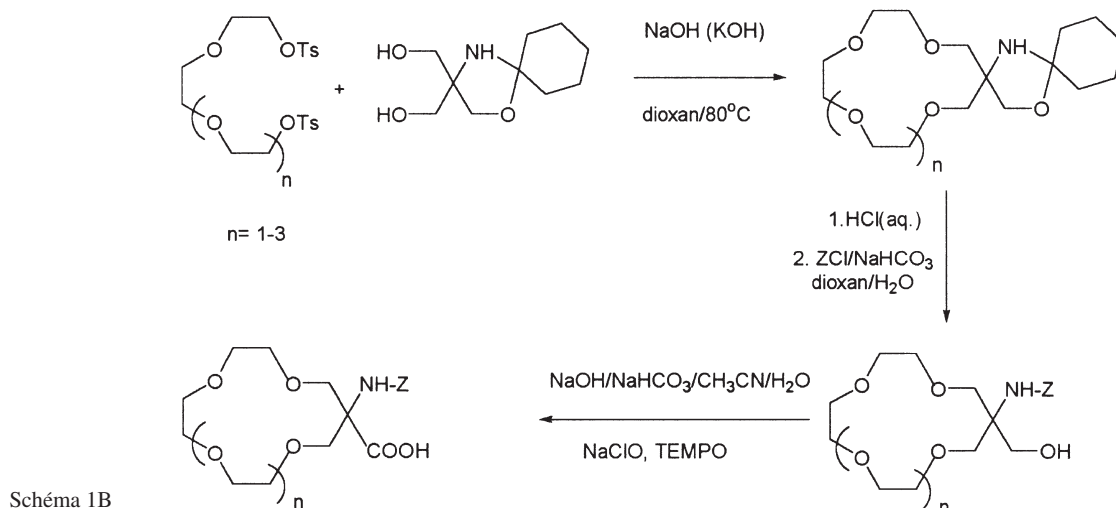
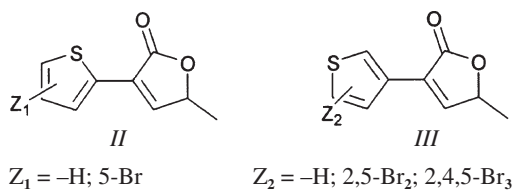
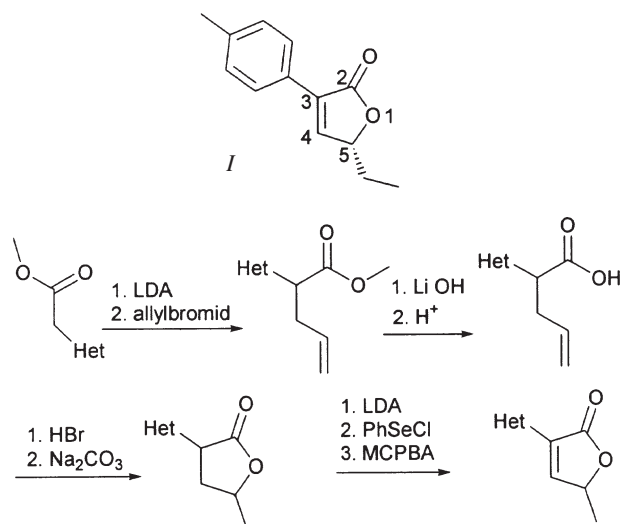


## HETEROCYKICKÁ ANALOGA INKRUSTOPORINU

JIRÍ KUNEŠ, VOJTĚCH BALŠÁNEK,  
MARCEL ŠPULÁK a MILAN POUR

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05, Hradec Králové, e-mail: balsanek@faf.cuni.cz

Připravili jsme sérii analogů antifungálního sekundárního metabolitu (-)inkrustoporinu<sup>1,2</sup> (*I*) s thienylovým jádrem v poloze 3 s cílem zjistit vliv zavedení heteroarylového zbytku na antimykotickou aktivitu.



Racemické 5-methyl-3-thienyl-5*H*-furan-2-ony (*II*, *III*) jsme připravovali podle schématu 1A.

Vzhledem k vyšší antimykotické aktivitě halogenovaných derivátů v řadě 5-methyl-3-fenyl-5*H*-furan-2-onů jsme rovněž připravili bromované thienylderiváty. Methylestery příslušných thienyloctových kyselin jsme bromovali za různých podmínek do 1., 2. a 3. stupně. Tyto methylestery jsme výše zmíněným způsobem převedli na laktony *II* a *III*.

Připravené látky byly testovány na antimykotickou aktivitu. Ze zjištěných aktivit vyplývá, že náhrada fenylu izosterním thienylem, jakož i substituce thienylového jádra halogeny nevede k látkám o výrazně vyšší účinnosti.

Práce byla podporována granty 27/1999/B GA UK a VŠ 97124.

## LITERATURA

- Zapf S., Anke T., Sterner O.: Acta Chem. Scand. 49, 233 (1995).
- Yajima A., Mori K.: Liebigs Ann. 1996, 1091.

$\alpha$ -AMINOKYSELINY S ORTHOGONÁLNĚ  
ANELOVANÝM OLIGO-(OXYETHYLENOVÝM)  
MAKROCYKLEM A JEJICH ANHYDRODERIVÁTY

JIRÍ ZÁVADA<sup>a</sup>, MARTIN BĚLOHRADSKÝ<sup>a</sup>  
a IVANA CÍSAŘOVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: martinb@uochb.cas.cz, <sup>b</sup>Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2

V rámci grantového projektu se zabýváme aminokyselinami, které obsahují jako nový strukturální prvek crowntherový makrocyklus, orthogonálně anelovaný k amino a karboxy skupině. Toto uskupení kombinuje schopnost aminokyselin

koordinovat přechodové kovy se schopností crownů komplexovat kationty alkalických kovů a kovů alkalických zemin. Nyní byly připraveny základní mono- $\alpha$ -aminokyseliny s třemi různě velkými crownetherovými jednotkami. Klíčovými kroky při jejich přípravě jsou makrocyclizační reakce ditosylátu oligoethylenglykolu s chráněným tris(hydroxymethyl)aminomethanem a oxidace vznikajícího aminoalkoholu za katalýzy nitroxylovým radikálem TEMPO (schéma 1B).

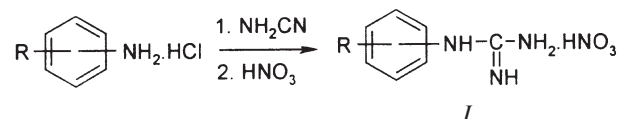
Ze získaných aminokyselin byly připraveny standardním postupem přes chráněný dipeptid odpovídající dioxopiperaziny, u nichž očekáváme zajímavé samoskladebné vlastnosti.

### ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA NA JÁDRĚ SUBSTITUOVANÝCH FENYLGUANIDINIUMNITRÁTŮ

KAREL PALÁT<sup>a</sup>, GABRIELA BRAUNEROVÁ<sup>b</sup>, MILAN ŠLOSÁREK<sup>b</sup> a JIŘÍ JANOTA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: braunero@faf.cuni.cz, palat@faf.cuni.cz, <sup>b</sup>Státní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10

V rámci systematického výzkumu antimykobakteriálních látek na naší katedře byla připravena série substituovaných fenylguanidiniumnitrátů *I*. Tyto sloučeniny byly připraveny reakcí substituovaných fenylamoniových solí s kyanidem<sup>1,2</sup> v tavenině za vzniku substituovaných fenylguanidiniů. Jejich okyselením byly získány příslušné guanidiniumnitráty.



R = alkyl, alkylsulfanyl, alkyloxy

Látky byly testovány na antimykobakteriální aktivitu proti kmenům *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. avium* a *M. intracellulare*. Nejúčinnější látky vykazovaly antimykobakteriální aktivitu řádově jednotek až desítek  $\mu\text{mol.l}^{-1}$ .

*Naše práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 111600001 Ministerstva školství a mládeže ČR.*

#### LITERATURA

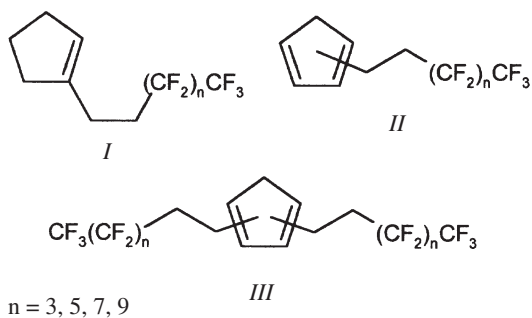
1. Mc. Kee R. M.: Am. Chem. J. 26, 209 (1901).
2. Kämpf A.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1682 (1904).

### MONO- A BIS[(PERFLUORALKYL)ETHYL]-CYKLOPENTADIENY JAKO INTERMEDIÁTY PRO FLUOROFILNÍ KATALYZÁTORY

TOMÁŠ BRÍZA<sup>a</sup>, JAROSLAV KVÍČALA<sup>a</sup>, OLDŘICH PALETA<sup>a</sup> a JAN ČERMÁK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: kvicalaj@vscht.cz, <sup>b</sup>Ústav chemických procesů ČSAV, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6

Komplexy přechodných kovů s cyklopentadienovými ligandy obsahujícími jeden polyfluoralkylový řetězec nejsou dostatečně fluorofilní pro použití ve fluorových dvoufázových systémech<sup>1,2</sup>. Cílem naší syntézy proto byly cyklopentadieny substituované dvěma polyfluoralkylovými řetězci. První metodou vycházející z radikálové adice na alkenylcyklopentanol jsme získali modelové [(perfluoralkyl)ethyl]cyklopenteny *I*, vzhledem k vedlejším reakcím však nebylo možné získat bispolyfluoralkylované produkty. Druhá metoda využívající přímé nukleofilní substituce cyklopentadienylovým aniontem poskytla žádané mono- a bis[(perfluoralkyl)ethyl]cyklopentadieny *II* a *III*.



*Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/99/0135.*

#### LITERATURA

1. Hughes R. P., Trujillo H. A.: Organometallics 15, 286 (1996).
2. Auerová K., Čermák J., Nguyen H. T. T., Blechta V.: 31<sup>st</sup> Symposium on Catalysis. Praha 1999.

### CESTA K HETEROCYKLIČKÝM ANALOGŮM PROTITUBERKULÓZNĚ AKTIVNÍCH DERIVÁTŮ 3-ARYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4-DIONŮ

KAREL WAISSER, OTAKAR BUREŠ a HYNEK DOSTÁL

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05, Hradec Králové, e-mail: bures@faf.cuni.cz, waisser@faf.cuni.cz

Deriváty 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4-dionů lze považovat za perspektivní širokospektré antimykobakteriální slou-

čeniny. Vliv substitučních obměn na vázaném fenylu v poloze 3 je již znám<sup>1</sup>. K dořešení zbývá vliv substitučních analogů v cyklu B a dále vliv jiných heteroatomů. Z velké části se jedná o nepopsané sloučeniny. Při přípravě jejich heterocyklických analogů jsme uvažovali o uplatnění podobných postupů jako u derivátů 3-aryl-2H-1,3-benzoxazin-2,4-dionů<sup>2</sup>. Potkali jsme se však s řadou potíží. Při přípravě derivátů chinazolinu<sup>3</sup>, na rozdíl od derivátů benzoxazinu, nejdříve vznikaly 2-[(ethoxykarbonyl)amino]benzanilidy, které byly následně termicky cyklizovány na 3-fenylchinazolin-2,4(1H,3H)-diony. Při pokusech o přípravu analogických derivátů pyrido[2,3-e]-1,3-oxazin-2,4-dionů reakce za podobných podmínek neproběhla a 3-[(ethoxykarbonyl)oxy]pikolinanilidy vznikali teprve po převedení hydroxyskupiny výchozích pikolinanilidů na anion (pomocí NaH). Následná termická cyklizace do teploty 280 °C neprobíhala. Na dalších modifikacích postupů pracujeme.

*Práce byla podporována granty GA UK 234/2000/BCH, FRVŠ 1304/G/2000 a projektem MŠMT MSM 11600001.*

#### LITERATURA

1. Waissner K., et al.: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 331, 3 (1998).
2. Wagner G., et al.: Pharmazie 21, 161 (1996).
3. Waissner K., et al.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1902 (1999).

#### VAZEBNÉ VLASTNOSTI ACETYLCHOLINESTERASY INHIBOVANÉ FLOUROORGANOFOSFÁTY

**JIŘÍ CABAL, JIŘÍ PATOČKA, JIŘÍ BIELAVSKÝ a JIŘÍ KASSA**

*Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, 500 01 Hradec Králové, e-mail: cabal@pmfhk.cz, patocka@pmfhk.cz, bielavsky@pmfhk.cz, kassa@pmfhk.cz*

Vojensky významné organofosfáty, sarin, soman a cyklosin způsobují fosforylaci aktivního místa acetylcholinesterasy. Kovalentní navázání organofosfátu na enzym je příčinou změny vazebních vlastností pro další látky vstupující do aktivního místa enzymu. Bylo sledováno, jak uvedené organofosfáty mění afinitu šesti vybraných reaktivátorů fosforylované acetylcholinesterasy se strukturou pyridiniumaldoximu. Změny afinity byly kvantifikovány jako poměr disociačních konstant enzym-reaktivátorového komplexu fosforylovaného a intaktního enzymu.

Sarinem způsobené změny afinity byly nevýrazné v rámci jednoho řádu a zřejmě i bez zřetelného vlivu struktury reaktivátorů. Soman ovlivnil všechny disociační konstanty vyrovnaným cca pětinasobným nárůstem jejich hodnoty. S ohledem na to, že uvedené tři organofosfáty se od sebe liší pouze tvarem a velikostí *O*-alkyl skupiny, lze z toho usuzovat, že pinakolylová skupina somanu je již tak objemná, že snižuje afinitu všech reaktivátorů bez ohledu na jejich strukturu. Značně selektivní bylo působení *O*-cyklohexylové skupiny cyklosinu a to jak ve skupině novějších reaktivátorů s vysokou afinitou k enzymu (HLo-7, HI-6, BI-6), tak ve skupině tradičních

reaktivátorů (2-PAM, obidoxim, MMC-4). U reaktivátorů ne-soucích karboxamidovou skupinu došlo ke snížení afinity u HLo-7 o více jak řád. U 2-PAM způsobil cyklosin pokles afinity téměř o dva řády, přestože 2-PAM má z testovaných reaktivátorů nejmenší molekulu. Roli zde zřejmě hraje to, že 2-PAM je mezi testovanými reaktivátory jediný monokvarterní látkou. Zajímavého výsledku bylo dosaženo u MMC-4, který má z použitých reaktivátorů nejmenší afinitu k intaktnímu enzymu. Je-li však enzym fosforylován cyklosinem, vzrůstá afinita tohoto reaktivátoru o více jak dva řády. Přítomnost cyklosinu v aktivním místě enzymu zřejmě zlepšuje vzájemnou kompatibilitu povrchu enzymu se strukturou reaktivátoru.

#### SKALÁRNÍ SPIN-SPINOVÁ INTERAKCE PŘES VODÍKOVÉ VAZBY

**JIŘÍ CZERNEK<sup>a</sup> a MICHAL ČAJAN<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>*Oddělení speciálních a bioanalogických polymerů, Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha 6, e-mail: czernek@imc.cas.cz,* <sup>b</sup>*Laboratoř struktury a dynamiky biomolekul a Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno*

Koncepce vodíkových vazeb byl donedávna chápána<sup>1</sup> jako elektrostatická interakce mezi donorem protonu XH a akceptorem Y, jež spolu vytvářejí vodíkový můstek XH...Y. Nicméně nejmodernější techniky nukleární magnetické rezonance jsou pro celou řadu systémů schopny určit velikost skalárních spin-spinových štěpících konstant  $J_{XY}$  a  $J_{HY}$  svědčící o kovalentním charakteru vazby. Od úvodního sdělení prezentovaného S. Grzesiekem na XVIII. Mezinárodní konferenci magnetické rezonance biologických systémů v Tokiu v srpnu 1998 byly uvedené interakce předmětem usilovného experimentálního i teoretického studia. V předních chemických časopisech lze nalézt asi třicet prací (včetně přehledů, např. cit.<sup>2</sup>), které se touto problematikou zabývaly. Stanovení a analýza skalárních spin-spinových interakcí totiž nemá pouze koncepční význam spočívající v důkazu kovalentního charakteru vodíkových vazeb. Tím, že měření štěpících konstant  $J_{XY}$  a  $J_{HY}$  umožňuje přímou detekci vodíkových vazeb v jednotlivých reziduiích biomolekul ve vodných roztocích, lze od nich očekávat praktickou pomoc při řešení problémů strukturní biologie<sup>3</sup>. Jako nejdůležitější se jeví možnost určit hodnotu vzdálenosti X-Y (případně úhlu X-H-Y či dalších geometrických charakteristik) pro vybraný fragment makromolekuly v roztoku.

Součástí přednášky je přehled biologicky zajímavých systémů, pro něž byly  $J_{XY}$  a  $J_{HY}$  studovány, a uvedení principu příslušných NMR experimentů. Poté je diskutována problematika intermolekulárních (formálně) třívazebných <sup>31</sup>P-<sup>15</sup>N a dvou-vazebných <sup>31</sup>P-<sup>1</sup>H štěpících konstant v systému N-H...O<sup>-</sup>-P. Tyto skalární spin-spinové interakce byly nedávno popsány<sup>4</sup> u komplexu lidského proteinu Ras p21 s GDP. Jelikož *ab initio* kvantově chemický přístup SOS-DFPT dokáže spolehlivě popsat spin-spinovou interakční síť i v relativně rozměrných systémech, např. v anhydrodeoxythymidinech<sup>5</sup>, použili jsme jej pro výpočet<sup>6</sup> zmíněných  $J_{PN}$  a  $J_{PH}$ . Výpočty byly provedeny pro modely skládající se z vybraného rezidua bíl-

koviny a vhodného esteru kyseliny fosforečné. Shoda SOS-DFPT hodnot pro model s naměřenými daty byla v případě experimentálně nejdůležitějšího fragmentu Ala-18 vynikající. Proto byla teoreticky prozkoumána závislost  $J_{PN}$  a  $J_{PH}$  na vzdálenosti N-O a úhlu P-O-H. Výsledky ukazují na značnou citlivost štěpících konstant vůči změnám obou geometrických parametrů, což v sobě skrývá velký potenciál pro řešení třírozměrné struktury komplexů bílkovin s fosfáty.

*Práce byla podporována grantem AV ČR 14/96K (reg. č. K2055603).*

#### LITERATURA

1. Jeffrey G. A., Saenger W.: *Hydrogen Bonding in Biological Structures*. Springer-Verlag, Berlin 1991.
2. Gemmecker G.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 39, 1224 (2000).
3. Molloy E. T., Pardi A.: *Curr. Opin. Struct. Biol.* 10, 298 (2000).
4. Mishima M., Hatanaka M., Yokohama S., Ikegami T., Wälchli, Ito Y., Shirikawa M.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 5883 (2000).
5. Czernek J., Lang J., Sklenář V.: *J. Phys. Chem. A* 104, 2788 (2000).
6. Czernek J., Čajan M.: *Chem. Phys. Lett.*, zasláno do tisku.

#### MAPOVÁNÍ STRUKTURY 1-FLUOR-1-LITHIOALK-1-ENŮ V ROZTOKU

**JIŘÍ CZERNEK<sup>a</sup>, JAROSLAV KVÍČALA<sup>b</sup>,  
RICHARD HRABAL<sup>c</sup>, STANISLAV BŮHM<sup>b</sup>  
a OLDŘICH PALETA<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Oddělení speciálních a bioanalogických polymerů, Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha 6, e-mail: czernek@imc.cas.cz, <sup>b</sup>Ústav organické chemie, <sup>c</sup>Laboratoř NMR spektroskopie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Znalost struktury 1-fluor-1-lithioalk-1-enů (FLE) v roztoku, již lze zkoumat metodami <sup>13</sup>C NMR (cit.<sup>1</sup>) a <sup>19</sup>F NMR (cit.<sup>2</sup>) a *ab initio* kvantově chemickými přístupy, je žádoucí pro lepší pochopení jejich reaktivity.

Jsou prezentovány výsledky systematického kvantově

chemického studia charakteristik klastrů 1-fluor-1-lithioethenu, *cis*- a *trans*-1,2-difluor-1-lithioethenu a 1,2,2-trifluor-1-lithioethenu se třemi molekulami dimethyletheru (DME). Byly určeny geometrie klastrů kombinací B3LYP/6-31+G\* metody s Onsagerovým modelem na úrovni dipólu<sup>3</sup> a HF/6-31+G\* přístupem, dále MP2(Frozen)/6-31+G\*\* interakční energie FLE s DME a vybrané NMR parametry metodou SOS-DFPT-IGLO. Důraz je kladen na popis vlivu jednotlivých atomů fluoru v molekule FLE na hodnoty <sup>19</sup>F a <sup>13</sup>C chemických posunů. Vypočtené chemické posuny atomů fluoru jsou konfrontovány s našimi experimentálními daty. Pro *trans*-1,2-difluor-1-lithioethen budou diskutovány interakční energie s 1–4 molekulami DME a energetické rozdíly mezi různými konfiguracemi rozpouštědla.

*Práce byla podporována grantem GA ČR č. 203/99/1630 a AV ČR 14/96K (reg. č. K2055603).*

#### LITERATURA

1. Pelter, A., Kvíčala, J.: *Tetrahedron Lett.* 38, 4877 (1997).
2. Pelter, A., Kvíčala, J., Parry, D. E.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 2681.
3. Wong, M. W., Wiberg, K. B., Frisch, M. J.: *J. Chem. Phys.* 95, 8991 (1991).

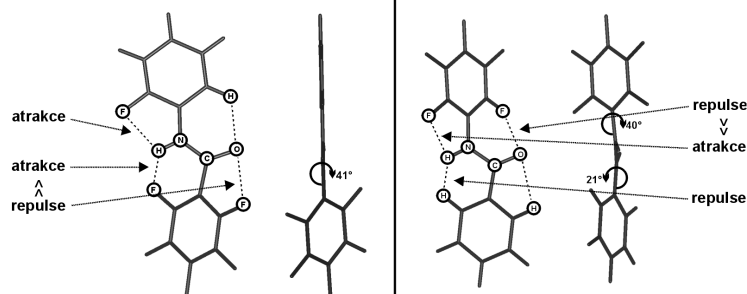
#### STRUKTURA AROMATICKÝCH AMIDŮ A JEJICH KONFORMAČNÍ CHOVÁNÍ

**MICHAL ČAJAN<sup>a,b</sup>, JAROSLAV KOČA<sup>a,b</sup>  
a IVAN STIBOR<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Laboratoř struktury a dynamiky biomolekul, <sup>b</sup>Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: cajan@chemi.muni.cz, <sup>c</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Amidická funkční skupina často tvoří základ neutrálních ligandů schopných komplexovat aniony. Jednoduché aromatické amidy odvozené od benzanilidu do této skupiny bezsporu patří také<sup>1</sup>.

Experimentální i teoretický popis interakcí v komplexu, prokázal přítomnost vodíkové vazby mezi anionem a amidickým vodíkem<sup>2,3</sup>. Teoretické studie navíc naznačují nezanedbatelný vliv bezprostředního okolí vazebného místa (amidic-



Obr. 1. Intramolekulární ne vazebné interakce v molekulách benzanilidů a jejich konformační důsledky

kého vodíku), tedy substituentů v *ortho* polohách obou aromatických jader. Toto okolí může komplexaci ovlivnit dvojným způsobem. Především se jedná o interakci molekuly s anionem, která může být v závislosti na charakteru těchto substituentů atraktivní nebo repulsivní. Druhým faktorem jsou intramolekulární nezávislé interakce projevující se mezi centrální amidickou skupinou a na ní vázanými aromatickými jádry, resp. substituenty v jejich *ortho* polohách. Tyto nezávislé interakce v molekule samotného amidu způsobují, že konformer odpovídající globálnímu energetickému minimu vždy není, jak by bylo možné předpokládat, planární. Některé z těchto interakcí a jejich konformační důsledky jsou naznačeny na obr. 1. Bylo zjištěno, že komplexační vlastnosti amidu jsou mimo jiné značně závislé právě na míře této neplanarity<sup>4</sup>. Přesný popis intramolekulárních interakcí v molekule ligandu je tedy pro studium struktury a vlastností jeho komplexních sloučenin zcela nezbytný.

V současné době je běžně dostupná celá řada metod molekulového modelování. Ne všechny jsou ovšem schopny zmíněné jevy, např. interakce -H...H-, správně charakterizovat. Prezentovány a porovnány budou možnosti celé škály teoretických metod (molekulová mechanika, semiempirické kvantové chemické metody, DFT, *ab initio* kvantové mechanické metody). Vzájemně kvalitativní srovnání uvedených metod bude doplněno i experimentálními strukturálními studii.

#### LITERATURA

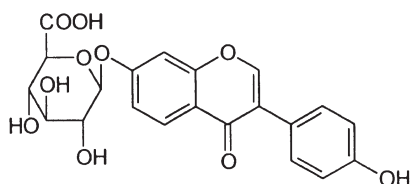
1. Stibor I., Hefeed D. S. M., Lhoták P., Hodačová J., Koča J., Čajan M.: *Gazz. Chim. Ital.* 127, 673 (1997).
2. Beer P. D., Drew M. G. B., Graydon A. R., Smith, D. K., Stokes S. E.: *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1995, 403.
3. Kavallieratos K., Bertao C. M., Crabtree, R. H.: *J. Org. Chem.* 64, 1675 (1999).
4. Čajan M., Stibor I., Koča J.: *J. Phys. Chem. A* 103, 3778 (1999).

#### SYNTEZA GLYKOSIDŮ DAIDZEINU

**IVAN ČERNÝ<sup>a</sup>, PAVEL DRAŠAR<sup>a</sup>,  
VLADIMÍR POUZAR<sup>a</sup>, OLDŘICH LAPČÍK<sup>b</sup>  
a RICHARD HAMPL<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: cerny@uochb.cas.cz, <sup>b</sup>Endokrinnologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1

Isoflavonoidy představují potravní faktory s mírně estrogenními účinky, přítomné v některých luštěninách, zejména v sóji. Zájem o tyto látky je motivován jejich pozitivním pů-



sobením při některých onkogenních či imunitních procesech, diskutuje se i vliv na kardiovaskulární choroby. Tyto látky se často vyskytují vázané ve formě glykosidů a v této formě se i metabolizují.

Úkolem bylo prověřit dosud publikované postupy přípravy matečných isoflavonoidů a připravit syntetický standard glukuronidu daidzeinu pro testování imunoanalytických systémů. Nejprve byly připraveny vhodně chráněné deriváty daidzeinu. Byly zkoušeny skupiny esterového typu a silylované deriváty. Vlastní glykosylace byla pak nejprve testována na přípravě D-glukosidu<sup>1</sup> a získané poznatky byly využity při přípravě cílového D-glukuronidu.

*Podporováno grantem GA ČR 203/99/1456.*

#### LITERATURA

1. Lewis P., Kaltia S., Wähälä K.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 2481.

#### STEROIDNÍ OLIGOMERY ŘETĚZENÉ AMIDICKOU VAZBOU

**IVAN ČERNÝ, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ,  
PAVEL DRAŠAR a VLADIMÍR POUZAR**

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: cerny@uochb.cas.cz

Spojování steroidních jednotek do větších molekulových struktur představuje cestu k agregátům svou velikostí srovnatelným s buněčnou membránou, a tedy použitelným např. k výstavbě modelů iontových kanálů. Syntéza těchto látek je do značné míry ovlivněna jejich vlastnostmi, zejména rozpustností a ta je závislá na způsobu vazby mezi jednotlivými jednotkami steroidů. Cílem modelové studie bylo vypracovat metodu schopnou připravit molekulu složenou až ze čtyř steroidních jednotek spojených lineárně v polohách 3 a 17 amidickou vazbou.

Jako základ byla použita etienová kyselina (3 $\beta$ -hydroxyandrost-5-en-17-karboxylová kyselina), která po převedení na methyl ester a několikastupňovou transformací<sup>1</sup> poskytla analog s azidoskupinou v poloze 3. Aktivace karboxyskupiny jako aktivní ester s *N*-hydroxysukcinimidem pak poskytla základní stavební jednotku, která byla opakovaně kondenzována s aminokomponentou vzniklou redukcí azidoskupiny tetrahydridoboritanem sodným v přítomnosti Ni solí. Jako poslední byl připojen vždy aktivní ester ethienové kyseliny. Tím byly připraveny modelové di, tri a tetrasteroidy, jejichž vlastnosti budou dále studovány.

*Podporováno grantem 4/91 UOCHB a COST OC D12.20.*

#### LITERATURA

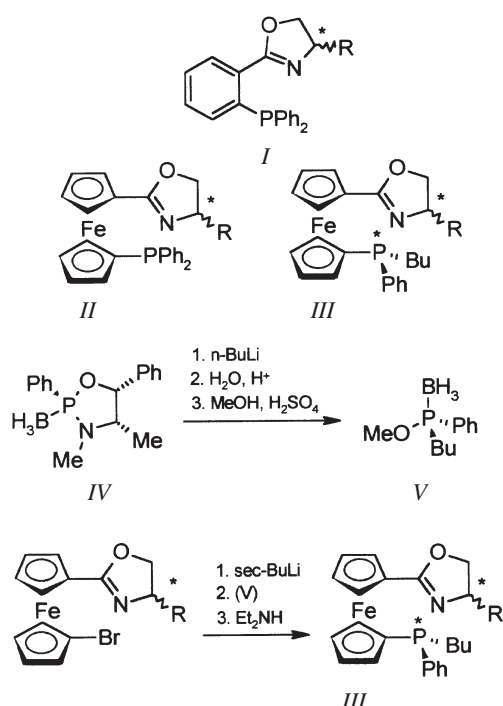
1. Freiberg L. A., Cole W.: US 3,246,018 (Cl. 260-397.1), April 12, 1966; *Chem. Abstr.* 64, 19725 (1966).

**PŘÍPRAVA DIASTEROMERNĚ ČISTÝCH  
1-BUTYLFENYLFOSFINO-1'-  
-OXAZOLINYLFERROCENŮ**

**DUŠAN DRAHOŇOVSKÝ<sup>a</sup>, PETR ŠTĚPNIČKA<sup>b</sup>  
a DALIMIL DVOŘÁK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, <sup>b</sup>Katedra anorganické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2

V řadě úspěšných chirálních ligandů (*I*)<sup>1</sup> a (*II*)<sup>2</sup> použitelných pro palladiem katalyzovanou asymetrickou allylovou substituční reakcí byla syntetizována struktura (*III*)<sup>3</sup> nesoucí dvě stereogenní centra. Problém se získáním diasteromerně čistých ligandů (*III*) byl úspěšně vyřešen syntézou přes chirální oxazafosfolidin (*IV*) a fosfinit (*V*).



**LITERATURA**

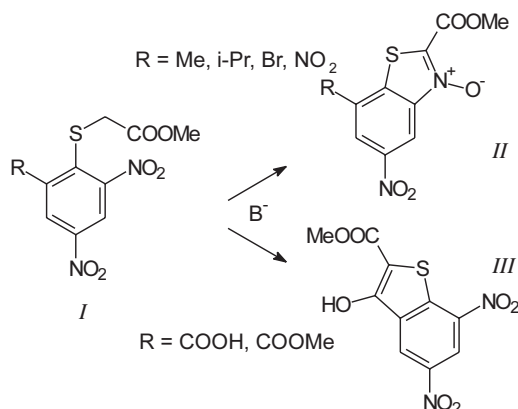
1. Pfaltz A.: Acta Chem. Scand. 50, 189 (1996).
2. (a) Zhang W., Yoneda Y., Kida T., Nakatsuji Y., Ikeda I.: Tetrahedron: Asymmetry 9, 3371 (1998); (b) Park J., Quan Z., Lee S., Ahn K. H., Cho Ch.: J. Organomet. Chem. 584, 140 (1999); (c) Drahoňovský D., Štěpnička P., Dvořák D.: Chem. Listy 92, 945 (1998).
3. Drahoňovský D., Štěpnička P., Dvořák D.: Chem. Listy 93, 754 (1999).

**KINETIKA A MECHANISMUS  
INTRAMOLEKULÁRNÍHO ATAKU KARBANIONTU  
NA SKUPINY -NO<sub>2</sub> A -COOR**

**KATEŘINA DUDOVÁ, MAREK JANÍK  
a PETR ŠIMŮNEK**

Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: katerina.dudova@seznam.cz, p.simunek@email.cz

Byla připravena řada 2,4-dinitro-6-substituovaných chlorbenzenů. Jejich reakcí s methylthioglykolátem za přítomnosti triethylaminu byly získány výchozí látky *I*, které byly dále použity pro studium kinetiky cyklizačních reakcí v bazických methanolicých pufrch na konečné produkty *II*, *III*.



Všechny látky byly identifikovány pomocí <sup>1</sup>H NMR spektrometrie. Kinetická měření byla prováděna pomocí UV VIS spektrofotometrie při 25 °C za podmínek reakce pseudoprvního řádu. Byl sledován vliv substituce na benzenovém jádře a složení methanolicých pufrů na rychlost cyklizačních reakcí. V případě 6-methyl, isopropyl, brom a nitro derivátu byl konečným produktem cyklický *N*-oxid *II*. Pokud substituentem na benzenovém jádře v poloze 6 byla karboxylová či methoxykarboxylová skupina byl z konečné reakční směsi izolován namísto očekávaného cyklického *N*-oxidu produkt *III*, který vznikl atakem karbaniontu na danou karboxylovou (resp. methoxykarboxylovou) skupinu (tj. Dieckmannovou kondenzací).

Práce byla podporována vnitřním grantem Univerzity Pardubice IG 300048.

**LITERATURA**

1. Janík M., Macháček V., Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1429 (1997).

**KALIX[4]PYRROLY A PORFYRINY SE STEROIDNÍ  
SUBSTITUCÍ V *meso*-POLOHÁCH JAKO NOVÉ  
KOMPLEXAČNÍ ČINIDLO NA CUKRY VE VODĚ  
S FLUORESCENČNÍMI VLASTNOSTMI**

**MYKHAYLO DUKH<sup>a</sup>, VLADIMÍR POUZAR<sup>a</sup>,  
IVAN ČERNÝ<sup>a</sup>, MAREK URBANSKÝ<sup>a</sup>,  
VLADIMÍR M. KRÁL<sup>b</sup> a PAVEL DRAŠAR<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, 166 10 Praha 6, <sup>b</sup>Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6

Byla připravena serie kalix[4]pyrrolů (*meso*-oktaalkylporfyrinogenů) a porfyrinů a zkoumány jejich fyzikálně chemické vlastnosti, které by vedly k možnosti jejich praktického využití jako sensorových elementů. Byla nalezena velmi zajímavá asociační konstanta u porfyrinu substituovaného v *meso*-poloze nechráněnou chloovou kyselinou vůči sacharidům ve vodném prostředí dosahující hodnot až  $10^4$ – $10^5$  M<sup>-1</sup>. Důležité je, že tato komplexační schopnost je doprovázena významnou fluorescenční spektrální charakteristikou, která předurčuje tuto skupinu látek jako fluorescenční receptory.

Práce byla podporována GA ČR, granty č. 203/97/0695, 301/98/K042, grantem ÚOCHB AV ČR č. 04/91 a v rámci projektu COST č. OC D12.20.

**LITERATURA**

1. Sessler J. L., Gale P. A., Genge J. W.: Chem. Eur. J. 4, 1095 (1998).
2. Dukh M., Černý I., Urbanský M., Pouzar V., Král V., Drašar P.: CZ PV3098-99 (31. 08. 1999).
3. Rusin O., Král V.: Chem. Commun. 1999, 2367.
4. Král V., Rusin O., Shishkanova T., Volf R., Matějka P., Volka K.: Chem. Listy 93, 546, (1999).
5. Král V., Sessler J. L., Zimmermann R. S., Seidel D., Lynch V., Andriolletti B.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 39, 1055 (2000).
6. Dukh M., Pouzar V., Černý I., Urbanský M., Král V. M., Drašar P.: Calix[4]pyrroles and porphyrins with steroidal moieties in meso positions; novel fluorescence receptors.

European Colloquium on Heterocyclic Chemistry XIX, Aveiro: A-37, 2000.

7. Drašar P., Dukh M., Urbanský M., Černý I., Pouzar V., Král V. M.: Chem. Listy 93, 747 (1999).

**SYNTEZA PYRROLOVÝCH MAKROCYKLŮ  
S KOMBINOVANÝMI SUBSTITUENTY  
V *meso*-POLOHÁCH, STEROIDNÍCH KALIXFYRINŮ**

**MYKHAYLO DUKH<sup>a</sup>, VLADIMÍR POUZAR<sup>a</sup>,  
VLADIMÍR M. KRÁL<sup>b</sup>, IVAN ČERNÝ<sup>a</sup>  
a PAVEL DRAŠAR<sup>a</sup>**

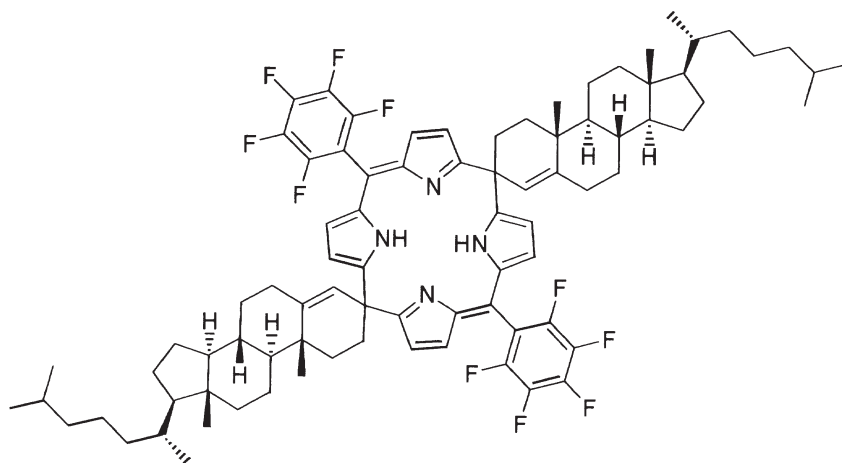
<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, 166 10 Praha 6, <sup>b</sup>Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6

Nová skupina makrocyclických látek – kalixpyriny; strukturně látek příbuzných porfyrinům a kalixpyrrolům byla popsána v letošním roce<sup>1</sup>. V návaznosti na tyto práce byla vypracována syntéza kalixfyrinů obsahujících různé druhy substituentů v *meso*-polohách makrocyklu. Kyselou katalyzovanou kondenzací cholest-4-en-3-onu s pyrrolem poskytnou 3,3-di(pyrrolyl)-cholest-4-en, který, opět za kyselých katalýz poskytuje s pentafluorobenzaldehydem a následně působením DDQ kalix[4]fyrin substituovaný symetricky „křížem“ ve dvou *meso*-polohách pentafluorofenylovou skupinou a v zbylých dvou je spiro-anelován cholest-4-en. Jde o prvou syntézu spiro-anelovaných cyklických kalixfyrinů.

Podporováno grantem 4/91 UOCHB a COST OC D12.20.

**LITERATURA**

1. Král V., Sessler J. L., Zimmerman R. S., Seidel D., Lynch V., Andriolletti B.: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 39, 1055 (2000) a citace tam uvedené.
2. Dukh M., Černý I., Urbanský M., Pouzar V., Král V. M., Drašar P.: Chem. Listy, Symposia 93, s63 (1999).
3. Dukh M., Pouzar V., Černý I., Urbanský M., Král V. M., Drašar P.: Chem. Listy 94, 797 (2000).



4. Dukh M., Pouzar V., Černý I., Urbanský M., Král V. M., Drašar P.: Calix[4]pyrroles and porphyrins with steroidal moieties in meso positions; novel fluorescence receptors. *European Colloquium on Heterocyclic Chemistry XIX*, Aveiro: A-37, 2000.

### STRUKTURA A DYNAMIKA DNA GUANINOVÉHO KVADRUPLEXU GGGGTTTTGGGG ŘEŠENÁ METODAMI MOLEKULOVÉHO MODELOVÁNÍ

EVA FADRŇÁ<sup>a</sup>, NAĎA ŠPAČKOVÁ<sup>b</sup>,  
JÍŘÍ ŠPONER<sup>b</sup> a JAROSLAV KOČA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratoř struktury a dynamiky biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno, e-mail: evaf@chemi.muni.cz, jkoca@chemi.muni.cz, <sup>b</sup>Biofyzikální ústav, Akademie věd České republiky, Královopolská 135, 612 65 Brno, e-mail: spackova@ibp.cz, sponer@ibp.cz

Molekuly deoxyribonukleové kyseliny mohou nabývat různých tvarů, kromě známých kanonických duplexů (A, B, Z) to mohou být například kvadruplexy tvořené sekvencemi bohatými na guanin (G-DNA)<sup>1,2</sup>. Tyto motivy se vyskytují v genomu v oblastech genové regulace a v telomerických sekvencích. Příkladem je struktura, která je tvořena dvěma řetězci DNA uspořádanými tak, že tvoří guaninový kvadruplex (stem), jehož středem prochází kanál, a jeho konce jsou překlenuty dvěma thyminovými smyčkami. Geometrie kvadruplexu byla potvrzena rentgenovou krystalografií<sup>1</sup> a NMR (cit.<sup>2</sup>) a ukázala různé možnosti uspořádání thyminových smyček.

Molekulové modelování pomocí programu AMBER vycházelo z rentgenové struktury<sup>1</sup>. Molekulová dynamika zahrnující PME vyjádření elektrostatických interakcí ukázala stabilitu guaninového stemu, k níž je nezbytná přítomnost Na<sup>+</sup> iontů v kanálu<sup>3</sup>. Konformační chování nejflexibilnější částí molekuly, tedy thyminových smyček, bylo podrobenu studiu pomocí programu CICADA<sup>4,5</sup>.

Metodika CICADA nalezla řadu konformerů, mezi nimi nízkoenergetické konformace thyminových smyček, stabilizované sítí vodíkových vazeb. Stabilita vybraných konformerů byla studována molekulovou dynamikou v explicitním solventu. Analýza MD trajektorií sledovala variabilitu konformačního chování thyminových smyček a jejich vliv na transport iontů do/z kanálu procházejícího kvadruplexem.

Nejnovější vývoj výzkumu kvadruplexů ukazuje důležitost poznání mechanismu transportu iontů, což může přispět k pochopení genové regulace a jejího selhávání.

### LITERATURA

1. Kang C. H., Zhang X., Ratliff R., Moyzis R., Rich A.: *Nature* 356, 126 (1992).
2. Smith F. W., Feigon J.: *Nature* 356, 164 (1992).
3. Špačková N., Berger I., Šponer J.: *J. Am. Chem. Soc.* 121, 5519 (1999).
4. Koča J.: *J. Mol. Struct. (Theochem)* 308, 13 (1994).
5. Fadrná E., Koča J.: *J. Phys. Chem. B* 101, 7863 (1997).

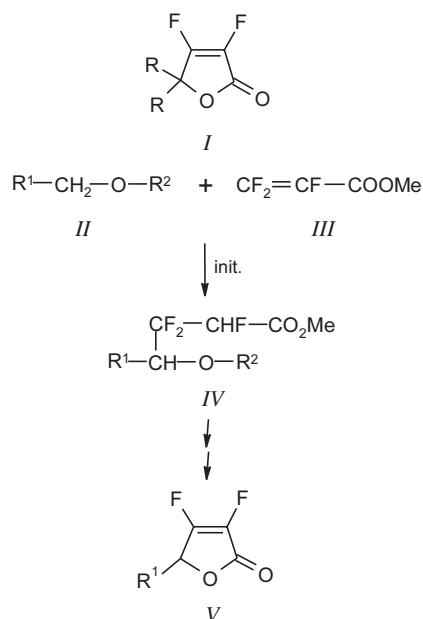
### SYNTEZA 4-ALKYL-2-FLUOR-BUT-2-EN-4-OLIDŮ: NEOBÝKLÁ REGIOSELEKTIVITA RADIKÁLOVÉ ADICE ETHERŮ A PODEZŘENÍ NA 1,3-PŘESUN VODÍKU

JAN HAJDUCH, STANISLAV BÖHM  
a OLDŘICH PALETA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Fluorované butenolidy mohou sloužit jako syntetické intermediáty<sup>1-3</sup>. U 4,4-dialkyl-2,3-difluor-but-2-en-4-olidů (*I*) jsme našli<sup>2,3</sup> zajímavou reaktivitu ve vztahu k tvrdým a měkkým nukleofilům, zahrnující vinylovou substituci fluoru a nový přesmyk<sup>2</sup>. Tyto reakce byly využity v syntézách analogů přírodních látek<sup>2,3</sup>, jako jsou např. disacharidy, kyselina tetronová a nukleosidy.

S ohledem na butenolidy typu *I* lze očekávat zajímavé chemické i biochemické vlastnosti u cílových butenolidů *V*, které v určité strukturní variaci představují analoga vitamínu C. Jedním ze stupňů syntézy butenolidů *V* je radikálová adice etherů na methyl-trifluorakrylát. Během vývoje syntézy jsme zjistili neobvyklou regioselektivitu této adice vzhledem k etherům, která může být vysvětlena 1,3-přesunem vodíku v primárně generovaném etherovém radikálu. Adukty *IV* byly převedeny ve dvou stupních na cílové butenolidy *V*.



### LITERATURA

1. Kvíčala J., Vlasáková R., Plocar J., Paleta O., Pelter A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 773 (2000).
2. Paleta O., Pelter A., Kebrle J., Duda Z., Hajduch J.: *Tetrahedron* 56, 3197 (2000).
3. Paleta O., Pelter A., Kebrle J.: *Tetrahedron Lett.* 49, 9259 (1994).
4. Paleta O., Duda Z., Holý A.: *Chem. Listy* 91, 667 (1997).

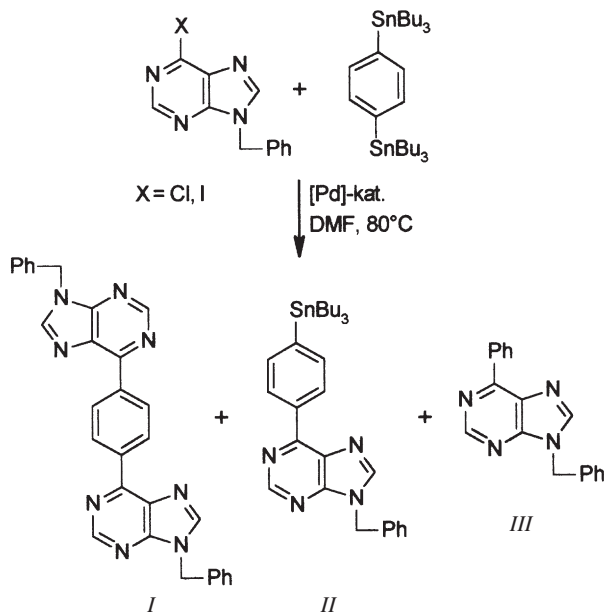


## KAPLING SUBSTITUOVANÝCH 6-HALOGENPURINŮ S 1,4-BIS(TRIBUTYLČÍN)BENZENEM

MARTINA HAVELKOVÁ a DALIMIL DVOŘÁK\*

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Dvě molekuly purinu spojené v poloze 6 1,4-fenylenovým zbytkem představují analogii Watson-Crick duplexu. Byla vypracována metoda přípravy těchto látek založená na Stilleho kaplingu<sup>1</sup> 1,4-bis(tributylčín)benzenu s 6-halogenpuriny. Přitom, podle reakčních podmínek vznikají v přítomnosti Pd-katalyzátoru kromě požadovaného produktu *I* i sloučeniny *II* a *III* v různém poměru.



Práce byla provedena s podporou grantu 203/00/0036 GA ČR.

### LITERATURA

- Mitchell T. N.: *Synthesis* 1992, 803.

## KONFORMAČNÍ ANALÝZA METHYLTETROFURANOSIDŮ POMOCÍ MOLEKULOVÉ DYNAMIKY

HELENA HEISSIGEROVÁ a IVAN RAICH

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: hhelenka@yahoo.com, Ivan.Raich@vscht.cz

Práce se zabývá studiem konformačního chování methyl- $\alpha$ - a  $\beta$ -D-erythro- a -threofuranosidů s využitím molekulární dynamiky na úrovni molekulové mechaniky.

Byly provedeny molekulární dynamické simulace studovaných látek ve vakuu a ve vodném roztoku. Vodný roztok byl

modelován pomocí krychlové periodické buňky vyplněné molekulami TIP3P vody. Simulace o délce 51 ps byly prováděny za konstantní teploty 300 K, objemu a počtu částic (NVT). Sběru dat předcházela zahřev systému z 0 na 300 K a 10 ps ekvilibrace. Simulace byly prováděny s použitím programu HyperChem s implementovaným silovým polem MM+. Z nasbíraných dat byly spočítány všechny zajímavé strukturální parametry, zastoupení jednotlivých konformací a jejich časové návaznosti. Pomocí dvou tvarů Karplusovy rovnice byly spočítány vicinální interakční konstanty, které byly porovnány s experimentálními NMR daty.

Pro porovnání a zhodnocení vlivu různých experimentálních podmínek na výsledky simulace byly provedeny další 50 ps simulace navazující na základní 51 ps simulace. Takto byl testován vliv výchozí struktury a délky simulace. Dále byly porovnány výsledky simulací solvatovaných a nesolvatovaných systémů.

Pro názornější porovnání výsledků simulací s experimentálními daty byly provedeny *ab initio* výpočty NMR a IČ parametrů pro studované látky pomocí programu Gaussian 98W. Dále byly výsledky simulací porovnány s daty získanými metodou systematického mapování konformačního prostoru<sup>1</sup>.

### LITERATURA

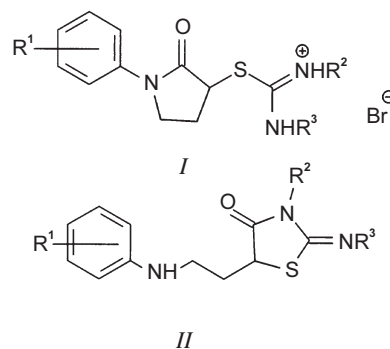
- Ludiková J.: *Diplomová práce*. Vysoká škola chemicko-technologická, Praha 1999.

## SYNÉZA A REAKTIVITA SUBSTITUOVANÝCH S-(1-FENYLPYRROLIDIN-2-ON-3-YL)- -ISOTHIURONIOVÝCH SOLÍ

LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ<sup>a</sup>,  
VLADIMÍR MACHÁČEK<sup>b</sup> a MILOŠ SEDLÁK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>VÚFB a.s., Kouřimská 17, 130 00 Praha, vufb.pce@worldonline.cz, <sup>b</sup>Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Vladimir.Machacek@upce.cz, Milos.Sedlak@upce.cz

Reakcí substituovaných 3-brom-1-fenylpyrrolidin-2-onů<sup>1</sup> s thioamocovinou, 1-methylthioamocovinou a 1,3-dimethylthioamocovinou byly připraveny odpovídající isothiuroniové soli *I*. Zjistili jsme, že v mírně alkalickém prostředí se uvolňuje báze, jejíž aminoskupina intramolekulárně nukleofině atakuje amidický karbonyl pyrrolidinového cyklu přičemž dochází



R<sup>1</sup>: H, 4-NO<sub>2</sub>, 4-Cl, 4-OCH<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>                      R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>: H, CH<sub>3</sub>

k jeho otevření a vzniku substituovaných iminothiazolidinonů *II*. Látky obsahující iminothiazolidinový cyklus představují farmaceuticky významnou skupinu perorálních antidiabetik<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>H NMR spekter je patrné, že iminothiazolidinon *Iib* (R<sup>1</sup>: 4-NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>: H, R<sup>3</sup>: CH<sub>3</sub>) se v roztoku dimethylsulfoxidu nachází ve formě dvou tautomerů lišících se exocyklickou dvojnou vazbou C=N, tautomer s exocyklickou dvojnou vazbou pak existuje ve formě dvou geometrických izomerů s rozdílnou konfigurací methylskupiny.

Dále jsme podrobněji studovali kinetiku vzniku iminothiazolidinonů *Iia* (R<sup>1</sup>: 4-NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>: H, R<sup>3</sup>: H), *Iib*, *Iic* (R<sup>1</sup>: 4-NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>: CH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup>: CH<sub>3</sub>) při teplotě 25 °C v tris(hydroxymethyl)aminomethanových pufrách (pH 7,1; I = 1 mol.l<sup>-1</sup>), kde jsme zjistili, že reakce je specificky bazicky katalyzovaná a hodnoty rychlostních konstant aproximovaných na nulovou koncentraci pufru jsou pro jednotlivé deriváty následující: *Iia*: k = (1,60±0,13) 10<sup>-2</sup> s<sup>-1</sup>, *Iib*: k = (1,12±0,09) 10<sup>-3</sup> s<sup>-1</sup>, *Iic*: k = (2,21±0,11) 10<sup>-2</sup> s<sup>-1</sup>. Při studiu reaktivity dalších isothiuroniových solí *Iid* (R<sup>1</sup>: 4-OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>: H, R<sup>3</sup>: CH<sub>3</sub>) a *Iie* (R<sup>1</sup>: 4-Cl, R<sup>2</sup>: H, R<sup>3</sup>: CH<sub>3</sub>) jsme zjistili, že v tomto případě je vznik substituovaných iminothiazolidinonů *Iid* a *Iie* obecně bazicky katalyzován. Z uvedeného vyplývá, že kinetika i mechanismus vzniku iminothiazolidinonů *II* jsou silně závislé na substituci výchozích isothiuroniových solí *I*.

#### LITERATURA

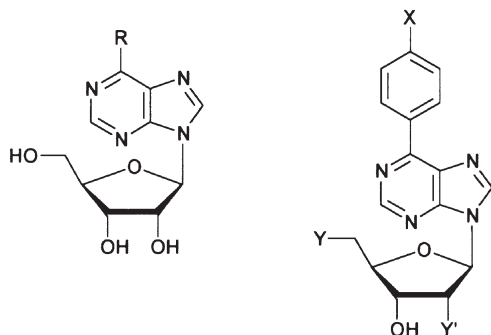
1. Sedlák M.: Chem. Listy 93, 734 (1999).
2. Akarawa K., et al: Chem. Pharm. Bull. 45, 1984 (1997).

#### SYNTEZA A CYTOSTATICKÁ AKTIVITA 6-ARYL- A 6-BENZYLPUŘINOVÝCH NUKLEOSIDŮ

MICHAL HOCEK<sup>a\*</sup>, ANTONÍN HOLÝ<sup>a</sup>,  
IVAN VOTRUBA<sup>a</sup> a HANA DVOŘÁKOVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, 166 10 Praha 6, e-mail: hocek@uochb.cas.cz, <sup>b</sup>Laboratoř NMR spektroskopie, Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6

Nedávno byla v naší laboratoři objevena nová skupina cytostatických látek – substituované 6-fenylpurinové ribonukleosidy<sup>1</sup>. Strukturálně-aktivitní studie ukázaly, že z této skupiny látek pouze 6-(4-substituované fenyl)purinové ribonukleosidy vykazují významnou cytostatickou aktivitu *in vitro* proti některým buněčným kulturám leukemií a nádorů (IC<sub>50</sub> = 0,45–



R = aryl, hetaryl, benzyl; X = H, F, OCH<sub>3</sub>; Y = OH, H; Y' = H, OH

10 μmol.l<sup>-1</sup>), zatímco 6-fenylpurinové báze i 2-amino-6-fenylpurinové nukleosidy jsou neaktivní. V tomto příspěvku bude prezentováno rozšíření této studie na další 6-aryl(substituované fenyl-, naftyl- a hetarylderiváty) a substituované 6-benzylpurinové ribonukleosidy a rovněž studie vlivu modifikace na cukerné části (příprava 2'- a 5'-deoxyribonukleosidů a acyklonukleosidů). Syntézy spočívaly v přípravě vhodných chráněných nukleosidů odvozených od 6-chlorpurinu následované „cross-coupling“ reakcemi s arylboronovými kyselinami<sup>2</sup> nebo organozinečnatými reagenty<sup>3</sup>. Cytostatická aktivita uvedených látek bude také předmětem diskuse.

Tato práce byla podporována GA ČR, grant 203/00/0036.

#### LITERATURA

1. Hocek M., Holý A., Votruba I., Dvořáková H.: J. Med. Chem. 43, 1817 (2000).
2. Havelková M., Hocek M., Česnek M., Dvořák D.: Synlett 1999, 1145.
3. Hocek M., Masojídková M., Holý A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 136 (1997).

#### ANTIMYKOBAKTERIÁLNĚ ÚČINNÉ DERIVÁTY 3-ARYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2(3H)-2,4-DIONŮ

KAREL WAISSER<sup>a</sup>, PAVEL HOLÝ<sup>a</sup>, JIŘÍ GREGOR  
a JARMILA KAUSTOVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, waisser@faf.cuni.cz, holy@faf.cuni.cz, <sup>b</sup>Krajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava

Deriváty 3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-2,4-dionů jsou antimykobakteriálně aktivní sloučeniny. Aktivita vzrůstá s růstem lipofilitu a elektronakceptorních vlastností substituentů na fenylu v poloze 3. Cílem této práce bylo získané rovnice z předchozí studie<sup>1</sup> doplněním skupiny o další látky zpětně ověřit a výsledky použít k upřesnění parametrů *a*, *b* a *c* v regresní rovnici  $\log(1/\text{MIC}_{\text{Mycobacterium}}) = a\sigma + b\pi + c$ . Pro tento účel byly připraveny látky ze skupiny salicylanilidů a 3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2(3H)-2,4-dionů<sup>1</sup>.

Antimykobakteriální aktivita (MIC) *in vitro* byla stanovena vůči kmenům *M. tuberculosis* CNCTC My 331/88, *M. kansasii* CNCTC My 235/80, *M. avium* CNCTC My 330/88 a klinicky izolovanému kmeni *M. kansasii* 6509/96 na KHS v Ostravě. Regresní rovnice QSAR byly vypočteny multi-regresním programem vytvořeným v Microsoft Excel prof. p. Klemmerou. Hodnoty Hammetových konstant  $\sigma$  a hydrofóbních substituentových konstant  $\pi$  byly převzaty z literatury<sup>2,3</sup>.

Práce byla podporována grantem GA UK 234/2000/BCH/FaF a FRVŠ 1304/G/2000 a výzkumným záměrem VZ MSM 111 6 0000 1.

#### LITERATURA

1. Waisser K., et al.: Collect. Czech Chem. Commun. 64, 1902 (1999).
2. Kuchař M., Rejholec V.: Využití kvantitativních vztahů

mezi strukturou a biologickou aktivitou, str. 51, 85. Academia, Praha 1987.

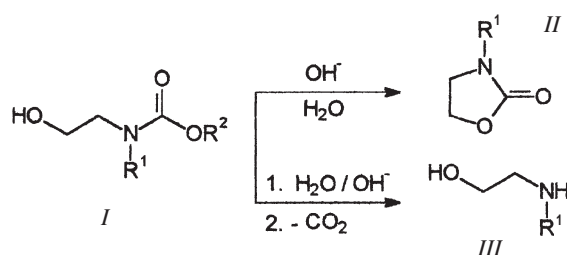
- Hansch C., Leo A., Hoekman D.: *Exploring QSAR. Hydrophobic, Electronic and Steric Constants*. ACS, Washington D.C. 1995.

## VLIV N-SUBSTITUCE NA PRŮBĚH SOLVOLÝZY N-(2-HYDROXY ETHYL) KARBAMÁTŮ

**OLDŘICH HRABÍK, JAROMÍR MINDL,  
JAROMÍR KAVÁLEK a VOJESLAV ŠTĚRBA**

*Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, n. Čs. legii 565, Pardubice 532 10, e-mail: oldrich.hrabik@upce.cz*

N-Hydroxyalkylkarbamáty jsou biologicky aktivní látky, které nacházejí využití jako pesticidy. Substituované alkyl-, nebo aryl-N-(2-hydroxyethyl)karbamáty (I) cyklizují na substituované 2-oxazolidony (II), nebo podléhají hydrolyze a následné dekarboxylaci na N-alkyl-, nebo N-arylethanolaminy (III),



kde R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, Ph a R<sup>2</sup> = alkyl, nebo aryl.

Reakce pro případ R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, Ph probíhá v alkalickém vodním prostředí tzv. „concerted“ mechanismem, a to bez ohledu na odstupující R<sup>2</sup>.

Pro případ, kdy R<sup>1</sup> = H dochází u arylesterů i alkylesterů k hydrolyze mechanismem E1cB přes N-(2-hydroxyethyl)isokyanát, který následně hydrolyzuje na alkalický N-(2-hydroxyethyl)karbamát, nebo cyklizuje na N-substituovaný 2-oxazolidon.

### LITERATURA

- Sugimoto H., Yonaga M., Karibe N., Limura Y., Nagato S.: EP 468187 (Cl C07-D265/18), 1990; Chem. Abstr. 116, P 23643 (1992).

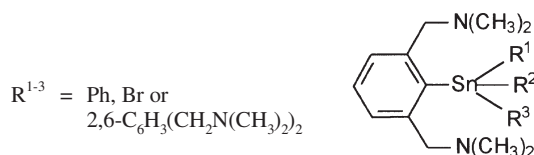
## NEW AND SURPRISING STRUCTURES OF SOME ORGANOTIN(IV) COMPOUNDS

**ROMAN JAMBOR<sup>a</sup>, ALEŠ RŮŽIČKA<sup>a</sup>,  
IVANA ČÍSAŘOVÁ<sup>b</sup>, and JAROSLAV HOLEČEK<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Department of General and Inorganic Chemistry, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Studentská 95, 532 09 Pardubice, Czech Republic, e-mail: jamborini@atlas.cz <sup>b</sup>Department of Inorganic Chemistry, Faculty of Science, Charles University of Prague, Albertov 6, 128 43 Prague 2, Czech Republic

In our lab, it was studied, within the investigation of biological and catalytic properties of organotin(IV) compounds,

the ability of this type of compounds to increase their coordination number from usually four to five or six due to formation of one or more donor-acceptor connection(s) between the central tin atom and the donor atom(s) presented at the other part of molecule. The formation of this type of intramolecular bond is accompanied with the changes of different NMR spectra parameters in different types of solvents ( $\delta(15\text{N})$ ,  $\delta(119\text{Sn})$ ,  $J(119\text{Sn}, 15\text{N})$ ) (Ref.<sup>1</sup>) and in the solid state ( $\delta(119\text{Sn})$ ) (Ref.<sup>2</sup>). All these parameters can be taken as direct or non-direct proofs of donor-acceptor bond and its strength. The most reliable verification of this connection is the X-ray diffraction on single crystal, which can give us the realistic scan of molecule. We have prepared and characterized a lot of compounds with potential donor-acceptor N-Sn intramolecular connection(s) with 4 different ligands (C,N-chelating), but only three of them are structurally other than we expected. These different compounds are derivatives of one of so called „pincer“ ligands (2,6-bis(dimethylaminomethyl)benzene).



The research was supported by Grant Agency of Czech Republic (grant no. 203/00/0920) and the Ministry of Education of Czech Republic under the project LN 00A28.

### REFERENCES

- Růžička A., Pejchal V., Holeček J., Lyčka A., Jacob K.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 977(1998).
- Růžička A., Jambor R., Brus J., Holeček J., Čísařová I.: to be published.

## CHROMOLITH™ – ZAČÁTEK NÁSTUPU MONOLITICKÝCH KOLON

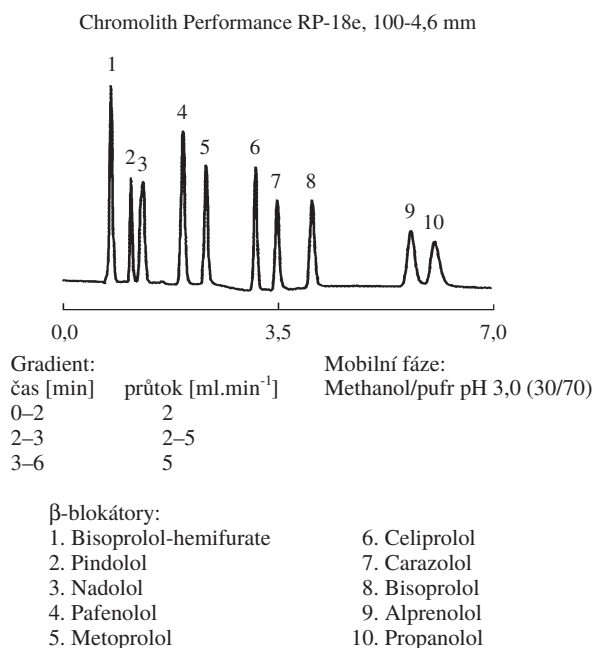
**MILAN KALINA**

*Merck spol. s r.o., 251 01 Jazlovce-Říčany, kalina@merck.cz*

V současné době jsou patrné snahy výrobců o zvládnutí tzv. monolitické technologie výroby kolon. Z důvodu podílu na trhu se tyto snahy koncentrují zejména v oblasti kolon na bázi silikagelu. Kolona Chromolith™ je sériově vyráběnou kolonou tohoto druhu vůbec.

Chromolith™ je kolona vyrobená tzv. monolitickou technologií, tzn. že stacionární fáze se neskládá z individuálních částic, nýbrž že je to „tyčka“, mající určitou porézní strukturu a z ní vyplývající výhodné fyzikálně chemické vlastnosti. Takováto „monolitická“ kolona, na rozdíl od „částicových“, nebo „sypaných“ kolon, vyniká mechanickou stabilitou a výbornou průchodností pro mobilní fázi. Díky zcela unikátní porézní struktuře umožňuje použití několikanásobně vyšších průtoků ve srovnání s klasickými kolonami. Výsledný zpětný tlak se přesto pohybuje v akceptovatelných mezích 80–120 bar.

Chemické vlastnosti jsou totožné se sorbentem Purospher



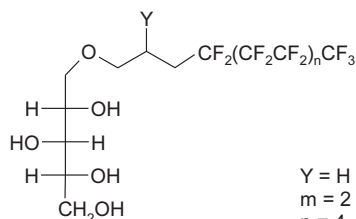
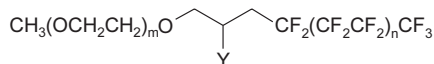
RP-1 8e. Přenositelnost metod je tedy optimální, ve většině případů je třeba jen mírně korigovat retenční časy. Vlastnosti nové stacionární fáze mají zajímavý důsledek: koncentrační gradient, výrazně zpomalující sériové analýzy, lze do jisté míry nahradit průtokovým gradientem, neovlivňujícím čas sériové analýzy rekondicionací kolony.

#### SYNTEZY NOVÝCH PERFLUORALKYLOVANÝCH AMFIFILNÍCH LÁTEK S POLYETHEROVOU HYDROFILNÍ ČÁSTÍ A STUDIUM JEJICH HEMOKOMPATIBILITY

**ROBERT KAPLÁNEK<sup>a</sup>, MILAN KODÍČEK<sup>b</sup>, KATEŘINA DAŇKOVÁ<sup>b</sup>, IVANA FERENČÍKOVÁ<sup>b</sup>, KAREL KEFURT<sup>c</sup> a OLDŘICH PALETA<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, <sup>b</sup>Ústav biochemie a mikrobiologie, <sup>c</sup>Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Perfluoralkylované amfifilní látky vykazují jedinečné vlastnosti jako tenzidy v oblasti přípravy několikafázových a několikaskložkových koloidních systémů obsahujících emul-



ze perfluorovaných uhlovodíků pro přenašeče kyslíku (umělou krev), gely propustné pro kyslík, nosiče léčiv apod.<sup>1</sup>

S ohledem na výše uvedené aplikace jsme syntetizovali nový typ amfifilních látek, a to derivátů monometylovaných polyetherů, určených pro studium vlastností zahrnující testy hemokompatibility. Látky jsme připravili reakcemi monoetherů s perfluoralkylovanými epoxidy<sup>2</sup> a radikálovými adicemi perfluoralkyljodidů na allylethery<sup>1</sup>. Vysoká hemokompatibilita nových polyetherových sloučenin je porovnána s derivátem xylitolu jako standardem.

Práce byla podporována grantem č. 203/98/1174 GA ČR.

#### LITERATURA

1. Riess J. G., Greiner J., v knize: *Carbohydrates as Organic Raw Materials II* (Descotes G., ed.), str. 209. Weinheim, New York 1993 – a reference tamtéž uvedená; Krafft M. P., Riess J. G., *Biochemie* 80, 489 (1998).
2. Círka V., Paleta O., Améduri B., Boutevin B.: *J. Fluor. Chem.* 84, 53 (1997) a reference tamtéž uvedená.

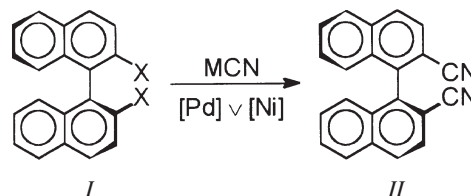
#### STEREOKONZERVATIVNÁ KYANÁCIA 1,1'-BINAFTYLOVÝCH 2,2'-DIELEKTROFILOV AKO ALTERNATÍVNA METÓDA PRÍPRAVY HOMOCHIRÁLNEHO 1,1'-BINAFTYL-2,2'-DIKARBONITRILU A NÁSLEDNÉ TRANSFORMÁCIE KYANO SKUPINY

**PETER KASÁK a MARTIN PUTALA\***

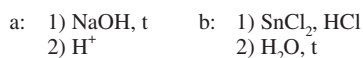
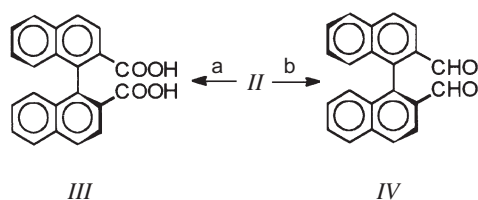
*Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina CH-2, 842 15 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: kasak@pobox.sk, putala@fns.uniba.sk*

Kyanodehalogenácia (kyanácia) arylhalogenidov a aryltriflátov katalyzovaná komplexami prechodných kovov (Pd, Ni)<sup>1</sup> je efektívnou, synteticky významnou reakciou. 1,1'-Binaftylové 2,2'-dielektrofilily predstavujú elektrónovo čiastočne obohatený, stéricky výrazne tienený substrát (zvlášť objemný substituent v *orto*-polohe). Navyše substitúcia v polohách 2,2' neracemických C<sub>2</sub>-symterických 1,1'-binaftylových derivátov je osobitne zaujímavá s ohľadom na zachovanie stereogénnej informácie v priebehu reakcie<sup>2</sup>.

Zo študovaných 1,1'-binaftylových 2,2'-dielektrofilov *I* (cit.<sup>3</sup>) boli najlepšie výsledky pozorované pri kyanácii diiodidu *Ib*. Optimalizáciou podmienok nájdená kombinácia kyanáčného činidla, katalyzátora a rozpúšadla [Zn(CN)<sub>2</sub>, Pd(dppf)<sub>2</sub>, DMF] bola rozhodujúca ako pre výťažok (94 %), tak aj pre



a: X = N<sub>2</sub><sup>+</sup>, b: X = I, c: X = Br, d: X = OTf



zachovanie stereogénnej informácie (92 % e.e.) získaného 1,1'-binaftyl-2,2'-dikarbonitrilu *II*. Podrobnejšie budú diskutované podmienky a výsledky jednotlivých pokusov.

Dinitril *II* bol následne úspešne premenený<sup>3</sup> na príslušnú dikarboxylovú kyselinu *III* a dialdehyd *IV* vo vysokých výťažkoch (84–87 %).

Práca bola podporovaná grantami I/7013/20 VEGA SR a UK/80/2000.

#### LITERATÚRA

1. Brandsma L., Vasilievsky S. F., Verkruijsse H. D.: *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, str. 149. 1998.
2. Putala M.: *Enantiomer* 4, 243 (1999).
3. Kasák P., Putala M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 729 (2000).

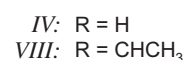
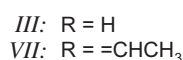
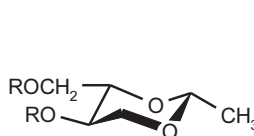
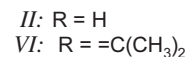
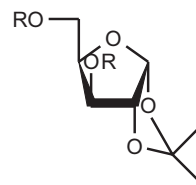
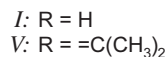
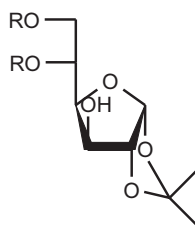
#### REDISTRIBUCE CHRÁNÍCÍCH ACETALOVÝCH SKUPIN PŘI REAKCÍCH KATALYZOVANÝCH LEWISOVÝMI KYSELINAMI U SACHARIDOVÝCH ACETALŮ

KAREL KEFURT<sup>a</sup>, ŠÁRKA BAMBASOVÁ<sup>a</sup>,  
LUKÁŠ ŠNÁBL<sup>a</sup>, BARBORA VYMĚTALÍKOVÁ<sup>a</sup>  
KATEŘINA BUCHALOVÁ<sup>a</sup> a OLDŘICH PALETA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ústav chemie přírodních látek, e-mail: karel.kefurt@vscht.cz, <sup>b</sup>Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 1905, 166 28 Praha 6, e-mail: oldrich.paleta@vscht.cz

Při reakcích sacharidů parciálně chráněných acetalovými skupinami byla v přítomnosti katalyzátorů typu BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O a Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> pozorována zajímavá „vedlejší“ aktivita vedoucí k produktům jednak zcela zbavených acetalových skupin, jednak zcela „doacetalovaných“ až k maximálnímu počtu chráněcích skupin v molekule.

Tento jev jsme konstatovali také při zahřívání samotných roztoků 1,2-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-glukofuranosy (*I*), 1,2-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylofuranosy (*II*), 2,4-*O*-ethyliden-D-erythritolu (*III*) a 1,3-*O*-ethyliden-D-threitolu (*IV*) k mírnému refluxu rozpouštědel (diisopropylether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan) po dobu několika hodin za přítomnosti 5–9 mol.% výše uvedených katalyzátorů. Vedle výchozích nezměněných derivátů *I–IV* byly z reakčních směsí izolovány 1,2-



5,6-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-glukofuranosa (*V*), 1,2,3,5-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-xylofuranosa (*VI*), 1,3,2,4-di-*O*-ethyliden-erythritol (*VII*) a 1,3,2,4-di-*O*-ethyliden-D-threitol (*VIII*) ve výťažcích 7–37 %, a odpovídající volné sacharidy, D-glukosa, D-xyloza, erythritol a D-threitol. V současné době je tato reakce hlouběji studována s cílem zjistit možný mechanismus a důvod vzniku takovéto rovnováhy.

Tato práce souvisí s výzkumem podporovaným grantem GA ČR č. 203/98/1174.

#### 2D-SPE S POUŽITÍM AUTOMATU ASPEC XL V OFF-LINE SPOJENÍ S LC-ESI-MS PRO STUDIUM FLAVONOIDNÍCH GLYKOSIDŮ V ROSTLINNÉM MATERIÁLU

BOŘIVOJ KLEJDUŠ, VLASTIMIL KUBÁŇ  
a DAGMAR VITAMVÁSOVÁ

Ústav chemie a biochemie, Mendelova zemědělská a lesnická univerzita, Zemědělská 1, 613 00 Brno, e-mail: klejdus@seznam.cz

V poslední době se stále více využívá kombinace separačních a obohacovacích technik, které zajišťují předkonzentraci sledovaných analytů a případně i odstranění nežádoucích komponent z analyzovaného materiálu. Pevné místo v této oblasti zaujímá extrakce na pevné fázi (Solid Phase Extraction – SPE). Klasické sorbenty jako je modifikovaný silikagel C18 nebo C8 mají řadu omezujících faktorů. Řadu těchto limitujících faktorů eliminují hydrofilně-lipofilní kopolymery na bázi *N*-vinylpyrrolidinu a divinylbenzenu. Strategie 2D-SPE metody spočívá v adjustaci vzorku a především v promývacích krocích, kde vhodnou úpravou pH hodnot podle typu analytu

(kyselé, bazické, neutrální) a optimalizaci koncentrace organického rozpouštědla dosáhneme maximální selektivity separace sledovaného analytu.

Spojení LC-ESI-MS patří v současnosti k nejpoužívanějším on-line systémům pro detekci sekundárních metabolitů. Cílem této práce bylo navrhnout kombinovanou metodu pro identifikaci flavonoidních glykosidů. 2D-SPE byla provedena na automatickém systému Gilson ASPEX XL a následná identifikace byla provedena v off-line spojením se systémem LC-ESI-MS. Flavonoidní glykosidy byly identifikovány na základě hmotnostních spekter a UV spekter a jejich následně konverzi na známé flavonoidní glykosidy a jejich aglykony.

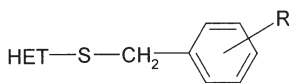
Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR, č. VS-97014.

## SYNTEZA A ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA DERIVÁTŮ BENZAZOLŮ

JAN KOČÍ<sup>a</sup>, VĚRA KLIMEŠOVÁ<sup>a</sup>  
a JARMILA KAUSTOVÁ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, koci@faf.cuni.cz, <sup>b</sup>Národní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Krajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava

Výzkum předpokládáných biologicky aktivních látek vedlo k poznatku, že alkylsulfanyl deriváty heterocyklických sloučenin vykazují výraznou antimykobakteriální aktivitu<sup>1-2</sup>. Z tohoto důvodu byla syntetizována řada alkylsulfanyl derivátů benzimidazolu se substitucí v benzylové části molekuly. Připravené látky byly testovány na různé kmeny mykobakterií. Výsledky QSAR studie této řady vedly k závěru, že účinek je ovlivněn elektron akceptorovými substituenty na benzylové části molekuly, a proto byly připraveny deriváty obsahující trifluormethyl skupiny, které zpravidla výrazně modifikují chemické vlastnosti a bioaktivitu organických sloučenin (lipofilita, Hammetova konstanta). Další obměna molekuly se týká heterocyklické části. Jedná se o izosterní náhradu -NH- skupiny za -S-. Rozložení elektronové hustoty a lokace HOMO orbitalů derivátů benzimidazolu a benzothiazolu budou diskutovány vzhledem k biologickému účinku obou skupin látek.



HET = benzimidazol, benzothiazol

R = H, 4-Cl, 3-Cl, 2-Cl, 4-F, 3-F, 2-F, 4-Br, 3-Br, 4-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 2-F-6-Cl, 3,4-Cl<sub>2</sub>, 3,4-F<sub>2</sub>, 3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 2,4-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 2-F-6-NO<sub>2</sub>, 4-CF<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>, 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4-CN, 3-CN, 4-CSNH<sub>2</sub>, 3-CSNH<sub>2</sub>

Práce vznikla za podpory grantové agentury Univerzity Karlovy grant č. 21/1999/B/CH, GA ČR 203/99/0030, výzkumného záměru MSM 111 60000 I.

## LITERATURA

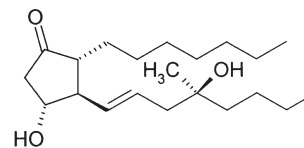
1. Waisser K., Klimešová V., Odlerová Ž.: Folia Pharm. Univ. Carol. 18, 31 (1995).
2. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Pour M., Kausťová J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 417 (1999).

## PŘÍPRAVA (3S)-1-JOD-3-METHYLHEPTAN-3-OLU

VÁCLAV KOZMÍK, KATEŘINA DUDOVÁ  
a JIŘÍ SVOBODA

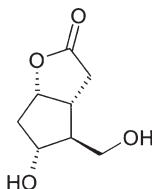
Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Vaclav.Kozmik@vscht.cz

V rámci systematického výzkumu v oblasti chemie prostanoidů byl v naší laboratoři vypracován v nedávné době inovovaný způsob<sup>1</sup> syntézy racemického Misoprostolu. V současné době, v souladu s doporučeními světové zdravotnické organizace WHO o léčivech, bylo naším cílem připravit opticky čistý jediný účinný enantiomer Misoprostolu I, a to (8R,11R,12R,16S)-15-deoxy-16-hydroxy-16-methylprostaglandin E<sub>1</sub>.

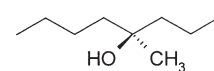


Misoprostol I

Klíčovými meziproducty pro syntézu žádaného Misoprostolu I jsou pak komerčně dostupný opticky aktivní Coreyho alkohol II a (3S)-1-jod-3-methyl-heptan-3-ol III. Cílem této práce bylo vypracovat efektivní postup přípravy opticky aktivního (3S)-1-jod-3-methyl-heptan-3-olu III.



(-) Coreyho alkohol II



(3S)-1-jod-3-methylheptan-3-ol III

## LITERATURA

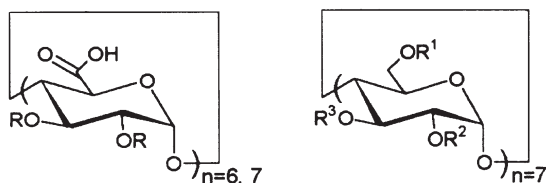
1. Terínek M., Kozmík V., Paleček J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 1325 (1997).

## PŘÍPRAVA MODIFIKOVANÝCH CYKLODEXTRINŮ S PŘIPOJENÝMI KARBOXYLOVÝMI SKUPINAMI

TOMÁŠ KRAUS, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ  
a JIŘÍ ZÁVADA\*

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Cyklohextriny přitahují pozornost svými schopnostmi komplexovat jiné molekuly uvnitř chirálních kavit. Jejich chemickou modifikací lze tyto vlastnosti zásadně ovlivňovat, např. selektivitu komplexace nebo rozpustnost vzniklých aduktů. Řada modifikovaných cyklohextrinů našla uplatnění nejen v laboratořích (fáze pro plynnou nebo kapalinovou chromatografii), ale i v průmyslu.



I: R = Me  
II: R = Ac  
III: R = H  
IV: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>COOH  
V: R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>COOH; R<sup>3</sup> = alkyl  
VI: R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>COOH; R<sup>1</sup> = alkyl

Vypracovali jsme metodiku pro přípravu selektivně permodifikovaných cyklohextrinů nesoucích karboxylové funkce. Oxidace primárních hydroxylových skupin α- a β-cyklohextrinů, chráněných v polohách O(2) a O(3), 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxylem (TEMPO) poskytla příslušné karboxylové kyseliny strukturálních typů I, II a po odstranění chránících skupin (Ac) také typu III.

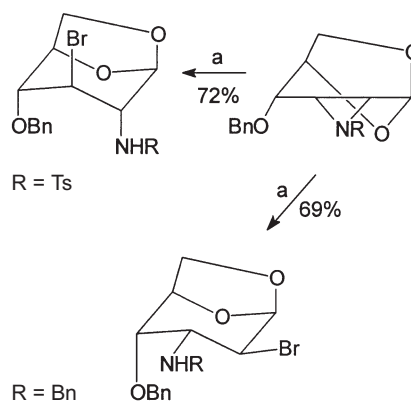
Karboxymethylací byly vneseny karboxylové funkce na primární i sekundární rim kavity. Nejprve byly vybrané polohy selektivně etherifikovány allylovými skupinami, které byly následně oxidačními reakcemi transformovány na karboxymethylové funkce. Tímto postupem byly připraveny látky strukturálních typů IV, V, VI.

### REAKCE EPIMINODERIVÁTŮ 1,6-ANHYDRO-β-D-HEXOPYRANOS S NUKLEOFILNÍMI ČINIDLY

JIŘÍ KROUTIL, TOMÁŠ TRNKA  
a MILOSLAV ČERNÝ

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2, e-mail: kroutil@natur.cuni.cz

Epiminoderiváty 1,6-anhydro-β-D-hexopyranos představují vhodné modelové sloučeniny pro studium reaktivity aziridinového kruhu především z důvodu vysoké konformační rigidity 6,8-dioxabicyklo[3.2.1]oktanového skeletu<sup>1</sup>. Byla připravena<sup>2,3</sup> série 4 *N*-benzyl a 4 *N*-*p*-toluensulfonylepiminoderivátů 1,6-



R = Ts

R = Bn

a: (n-Bu)<sub>4</sub>NBr + NH<sub>4</sub>Br / toluen, var

-anhydro-β-D-hexopyranos konfigurace *D*-*allo*, *D*-*galakto* a *D*-*manno* a byla studována<sup>4</sup> regioselektivita otevření aziridinového kruhu při jejich reakcích s nukleofilními činidly (chloridový, bromidový, jodidový a azidový anion, benzylamin, benzylalkohol a ω-toluentiol). Regioselektivita otevření aziridinového kruhu, tj. vznik produktu *trans*-diaxiálního nebo *trans*-diekvatoriálního otevření aziridinového kruhu závisela na poloze a orientaci aziridinového kruhu vůči 6,8-dioxabicyklo[3.2.1]oktanovému skeletu, typu *N*-substituentu a použitým nukleofilu.

*N*-*p*-Toluensulfonylepiminoderiváty byly otevírány *trans*-diaxiálně podle Fürstova-Plattnerova pravidla bez ohledu na druh nukleofilu a konfiguraci epiminu. *N*-Benzyl-epiminoderiváty poskytly produkt *trans*-diaxiálního otevření aziridinového kruhu při svých reakcích s azidem zatímco při reakcích s bromidem a jodidem naopak vznikaly produkty *trans*-diekvatoriálního otevření. Tento rozdíl v regioselektivě byl vysvětlen a byl navržen mechanismus tvorby produktů *trans*-diekvatoriálního otevření aziridinového kruhu. Reakce *N*-benzylepiminů s benzylaminem, benzylalkoholem a ω-toluentiolem neprobíhaly vůbec.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR (projekt č. VS 96 140).

### LITERATURA

1. Černý M., Staněk J.: Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 34, 23 (1977).
2. Kroutil J., Trnka T., Buděšínský M., Černý M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 813 (1998).
3. Karban J.: *Disertační práce*. Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha 1998.
4. Kroutil J.: *Disertační práce*. Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha 2000.

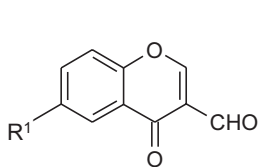
## ŠTÚDIUM REAKCIÍ 3-FORMYLCHROMÓNŮV S ANILIDMI KYSELINY ANTRANILOVÉJ

LENKA KUBICOVÁ<sup>a</sup>, MARGITA LÁCOVÁ<sup>b</sup>,  
KATARÍNA KRÁLOVÁ<sup>c</sup>  
a JARMILA CHOVANCOVÁ<sup>b</sup>

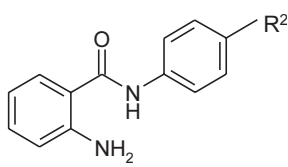
<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: kubicova@faf.cuni.cz, <sup>b</sup>Katedra organické chemie a <sup>c</sup>Chemický ústav, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: lacova@fns.uniba.sk, kralova@fns.uniba.sk

3-Formylchromóny (*I*), ako aj antranilanilidy (*II*), ponúkajú zaujímavé možnosti využitia v organickej syntéze<sup>1,2</sup>, ako aj v aplikáciách pri výskume biologických aktivít<sup>3,4</sup>. Vďaka trom elektróndeficitným centrám 3-formylchromóny reagujú za veľmi miernych podmienok s amínmi. Výsledkom sú vo väčšine prípadov nové typy dusíkatých heterocyklických zlúčenín s potenciálnou biologickou aktivitou.

Zistili sme, že konečným produktom reakcie látok *I* a *II* sú deriváty 1*H*,3*H*-2-(4*H*-4-oxo-3-benzopyranil)-3-fenyl-4-chinazolinónu (*III*). Študovali sme danú reakciu paralelne v dvoch odlišných médiách (etanol, xylén) za rôznych experimentálnych podmienok s cieľom zachytiť intermediáty reakcie. Z literatúry je známe, že v reakciách 3-formylchromónov sa etanol chová ako nukleofil, ktorý sa aduje do polohy 2 benzopyránového systému a následne umožňuje otvorenie pyránového kruhu. V etanole vzniká stabilný adukt troch komponent (zlúčenín *I*, *II* a etanolu) za miernych podmienok (0 °C). Adukt sa v roztoku rýchlo mení a prebieha následná reakcia s otvorením pyránového kruhu. Intermediáty sa podarilo izolovať ako stabilné zlúčeniny a dokázať pomocou NMR-spektier. V xyléne reakcie prebiehajú iným mechanizmom. Produkt *III* sa tvorí v oboch reakčných médiách po jedn hodinovom refluxe. Látky *III* mierne inhibovali syntézu chlorofylu u rias *Chlorella vulgaris*.

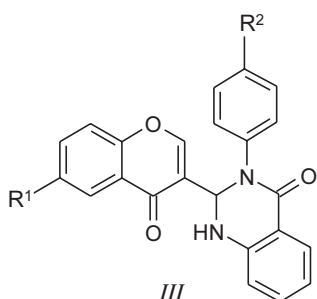


I



II

R<sup>1</sup> = H; CH<sub>3</sub>; Cl; Br  
R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; Cl; Br



III

Práca vznikla za podpory grantov 1301/G/2000 FRVŠ MŠMT ČR, 1/7262/20 VEGA MŠ SR a 1/5085/98 VEGA MŠ SR a projektu MSM 111600001 MŠMT ČR.

### LITERATÚRA

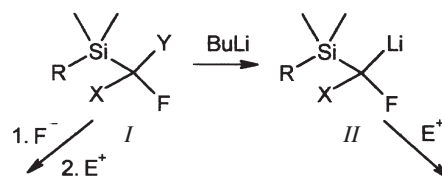
1. Ghosh C. K.: J. Heterocycl. Chem. 20, 1437 (1983).
2. Stankovičová H., Fabian W., Lácová M.: Molecules 1, 223 (1996).
3. Foltínová P., Lácová M., Loos D.: Farmaco 55, 21 (2000).
4. Kubicová L., Dostál H., Kunes J., Králová K., Buchta V., Kaustová J., Waisser K.: ECSOC-4. <http://www.mdpi.org/ecsoc-4.htm>. MDPI, Basel, 1.–30.9.2000. C0015.

### PŘÍPRAVA A REAKCE SILYLOVANÝCH FLUORLITHIOMETHANŮ

JAROSLAV KVÍČALA<sup>a</sup>, JIŘÍ CZERNEK<sup>b</sup>,  
RICHARD HRABAL<sup>c</sup>, OLDŘICH PALETA<sup>a</sup>,  
STANISLAV BÖHM<sup>a</sup> a IVANA BARTOŠOVÁ<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, <sup>c</sup>Laboratoř NMR spektroskopie CL, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail kvicalaj@vscht.cz, <sup>b</sup>Oddělení speciálních a bioanalogyckých polymerů, Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha 6

Silylová skupina stabilizuje fluorlithiomethany *II* natolik, že jsou schopny existence za nízké teploty a mohou být využity jako stavební bloky<sup>1</sup>. Výchozí (fluormethyl)silany *I* jsou dostupné různými metodami v závislosti na struktuře fluoromethylu<sup>1-4</sup>. Silylová skupina umožňuje fluoridovým iontem katalyzované adice na karbonylovou skupinu<sup>2</sup>. V přednášce budou uvedeny jednotlivé typy příprav výchozích fluorsilanů *I*, diskutována stabilita silylovaných fluorlithiomethanů *II* a uvedeny příklady obou typů transformací. Experimentální data budou porovnána s údaji získanými počítačovými metodami.



X = H, Br, Cl, F; Y = H, Br, Cl; R = Me, Ph, t-Bu

Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/99/1630.

### LITERATURA

1. Shimizu M., Hata T., Hiyama T.: Tetrahedron Lett. 38, 4591 (1997).
2. Hagiwari T., Fuchikami T.: Synlett 1995, 717.
3. Yudin A. K., et al.: J. Am. Chem. Soc. 119, 1572 (1997).
4. Josten R., Ruppert I.: J. Organomet. Chem. 329, 313 (1987).

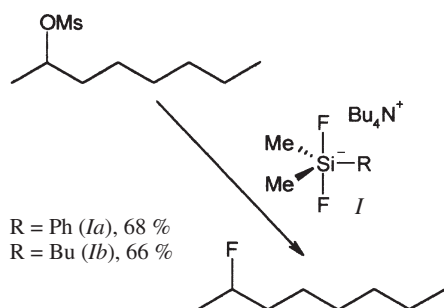


## NOVÁ NUKLEOFILNÍ FLUORAČNÍ ČINIDLA NA BÁZI HYPERVALENTNÍCH SLOUČENIN KŘEMÍKU

JAROSLAV KVIČALA<sup>a</sup>, PETR MYSÍK<sup>a</sup>,  
OLDŘICH PALETA<sup>a</sup>, JITKA MORAVCOVÁ<sup>b</sup>,  
HANA CHODOUNSKÁ<sup>c</sup>, JAN ŠAREK<sup>d</sup>  
a JIŘÍ KLINOT<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie, <sup>b</sup>Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: kvicalaj@vscht.cz, <sup>c</sup>Ústav organické chemie a biochemie ČSAV, Flemingovo n. 2, 162 10 Praha 6, <sup>d</sup>Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2

Reakcí TBAF se substituovanými fluordimethylsilany jsme připravili tetrabutylamonium-fenyldifluordimethylsilikonát (*Ia*)<sup>1</sup> a tetrabutylamonium-butyldifluordimethylsilikonát (*Ib*). Tyto sloučeniny byly studovány nízkoteplotní <sup>19</sup>F NMR spektroskopií a využity jako fluorační činidla pro modelové a přírodní organické sloučeniny s aktivovanou hydroxylovou skupinou. Nová fluorační činidla budou porovnána s činidly běžně používanými (TBAF, DAST, TASF).



Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/00/1232.

### LITERATURA

1. Albanese D., Landini D., Penso M.: *Tetrahedron Lett.* 36, 8865 (1995).

## KONFORMAČNÍ ANALÝZA METHYLGLYKOFURANOSIDŮ POMOCÍ MOLEKULOVÉ MECHANIKY

JÚLIA LUDIKOVÁ a IVAN RAICH

Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Julia.Ludikova@vscht.cz, Ivan.Raich@vscht.cz

Práce se zabývá simulací konformačního chování monosacharidů v řadách methyl- $\alpha$ - a  $\beta$ -D-erythrofuranosidů a methyl- $\alpha$ - a  $\beta$ -D-threofuranosidů a methyl-5-deoxy- $\alpha$ - a  $\beta$ -D-arabinofuranosidů na úrovni molekulové mechaniky.

Při hledání konformací s nejnižší energií byl problém lokálních minim řešen systematickým mapováním konformačního prostoru, vycházejícím z 3D sítě vstupních konformací, lišících se konformací furanosového kruhu a torzními úhly exocyklických substituentů. Pro zachování sítě byly energetické minimalizace prováděny s částečně fixovanou geometrií furanosového kruhu studovaných látek. Pro výpočty u tetrafuranosidů byla pro porovnání využita silová pole MM3(92), MM3(96) a CFF91/Discover, výpočty u arabinofuranosidů byly provedeny v silovém poli MM3(96). Vypočtené energetické profily byly znázorněny ve formě 3D konturových map v polárních konformačních souřadnicích (fázový úhel pseudorotace, amplituda zprohýbání) podle Cremera a Poplea<sup>1</sup>. Nejnižší hodnoty energií byly zjištěny samostatnými optimalizacemi rotamerů s nejnižší energií, jejichž vstupní geometrie byly úplně relaxované. Verifikace použitých modelovacích metod se prováděla konfrontací experimentálních NMR dat studovaných látek a dat vypočtených na základě nalezených modelů. Interakční konstanty v NMR spektrech byly počítány podle dvou odlišně formulovaných tvarů obecné Karplusovy rovnice<sup>2,3</sup> pro energeticky nejvýhodnější rotamery jednotlivých konformerů na základě jejich Boltzmannových populací.

Z nalezených shod vyplývá, že molekulová mechanika představuje užitečný nástroj při konformační analýze a interpretaci NMR dat u velmi flexibilních furanosových sacharidů.

### LITERATURA

1. Cremer P., Pople J. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 97, 1354 (1975).
2. Haasnoot C. A. G., de Leeuw F. A. A. M., Altona C.: *Tetrahedron* 36, 2783 (1980).
3. Donders L. A., de Leeuw F. A. A. M., Altona C.: *Magn. Reson. Chem.* 27, 556 (1989).

## SROVNÁNÍ CHEMOPROTEKTIVNÍ AKTIVITY CHALKONŮ, DIHYDROCHALKONŮ A HOMOISOFLAVONOIDŮ

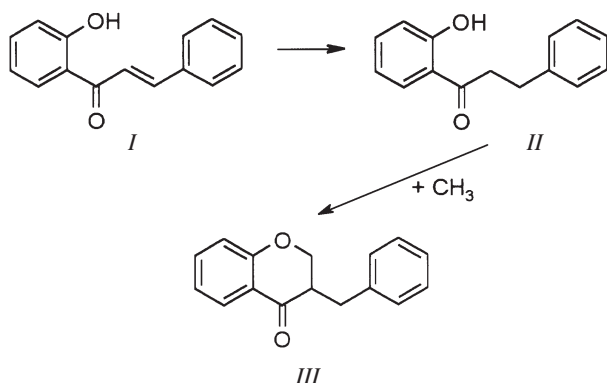
KAMILA LUNEROVÁ<sup>a</sup>, DAGMAR VESELÁ<sup>a</sup>,  
RENATA KUBÍNOVÁ<sup>a</sup>, PETR BARTOŠ<sup>b</sup>,  
EMIL ŠVAJDLENKA<sup>a</sup>, BARBORA FRÁNKOVÁ<sup>a</sup>,  
PAVEL JIRSA<sup>a</sup> a VÁCLAV SUCHÝ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ústav přírodních léčiv, <sup>b</sup>Ústav chemických léčiv, FaF VFU Brno, Palackého 1–3, 612 42 Brno, e-mail: kristkovak@vfu.cz

Homoisoflavonoidy (*III*) jsou přírodní látky fenolického charakteru, které byly izolovány z rostlin *Eucomis bicolor*, *Muscari comosum*, *Dracaena cinnabari*, *Scilla scilloides* aj<sup>1</sup>. V rostlinách vznikají<sup>1</sup> z chalkonů (*I*) a dihydrochalkonů (*II*). U všech tří uvedených typů látek byla zjištěna chemoprotektivní aktivita<sup>2,3</sup>.

Předložená práce se zabývá srovnáním antioxidační a chemoprotektivní aktivity jednotlivých typů těchto látek. Testovaly se jednak přírodní homoisoflavonoidy a chalkony izolované z *D. cinnabari* a jednak látky připravené synteticky.

Izolace se prováděly sloupcovou chromatografií na silika-



gelu a polyamidu a přečištěny pomocí HPLC. Syntéza chalkonů vychází z vhodně substituovaných 2-hydroxyacetofenonů, které kondenzací s aromatickými aldehydy poskytují chalkony. Po redukcí na dihydrochalkon následuje za přítomnosti sodíku a mravenčanu ethylnatého cyklizace na příslušný homoisoflavonoid<sup>4</sup>. Sledovala se schopnost inhibice lipoperoxidace a dále schopnost inhibice bioaktivního izoenzymu cytochromu P450 1A1 etoxyresorufin-*O*-deethylasy (EROD).

Z výsledků vyplývá, že pro chemoprotektivní aktivitu je rozhodující rozložení substituentů na kruhu A a přítomnost dvojných vazby  $\alpha,\beta$  u chalkonů a dihydrochalkonů a přítomnost hydroxylových skupin v polohách 5, 3' a 4' u homoisoflavonoidů.

#### LITERATURA

1. Heller W., Tamm C.: Fortschr. Chem. Org. Naturst. 40, 106 (1981).
2. Arty I. S., Timmerman H., Samhoedi M., Sastrohamidjojo, Sugiyanto, van der Goot H.: Eur. J. Med. Chem. 35, 449 (2000).
3. Juránek I., Suchý V., Stará D., Mašterová I., Gračaiová Z.: Pharmazie 48, 310 (1993).
4. Davis F. A., Bang Chi-Chen: J. Org. Chem. 58, 175 (1993).

#### OXIDACE ALKOHOLŮ ENZYMOVÝM SYSTÉMEM FEROMONOVÉ ŽLÁZY LIŠAJE TABÁKOVÉHO

**ANNA LUXOVÁ a ALEŠ SVATOŠ**

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

Využití enzymatické katalýzy v organické syntéze patří již mezi standardní postupy organické chemie. V posledním období se repertoár dostupných enzymových systémů pro syntézu rozšířil o mnoho nových typů, jako jsou např. aldolasy a Diels-Alderasy, nicméně nemáme k dispozici enzym, který by byl použitelný k oxidaci alkoholů na aldehydy.

Konečným krokem biosyntézy řady hmyzích sexuálních feromonů je oxidace primárních alkoholů na aldehydy. U lišaje tabákového (*Manduca sexta*) dochází k oxidaci hexadec-

-11-en-1-olů a hexadeca-10,12-dien-1-olů na odpovídající aldehydy. Tato přeměna je katalyzována enzymovým oxidačním systémem lokalizovaným ve feromonové žláze motýla na spodní části abdomenu. Z předběžných výsledků bylo patrné, že vypreparovaný abdomen jak v intaktní, tak v homogenizované formě katalyzuje oxidaci různých alkoholů, a proto jsme začali studovat stabilitu enzymu a jeho substrátovou specifitu.

Studovaný enzymatický systém je za *in vitro* podmínek (hexan/fosfátový pufr) velmi robustní s tepelnou stabilitou do 50 °C (teplotní optimum 25 °C) a je možné jej recyklovat (5×). Jeho substrátová specifita byla určena na různých alkoholech: 1) s lineárním nerozvětveným řetězcem, 2) nenasycené, 3) s aromatickým jádrem v postranním řetězci, 4) sekundární. Zjištěné pořadí reaktivity 3>1>2>>4 je určitým překvapením. Dalo se předpokládat, že primární alkoholy (skupina 1) budou oxidovány nejlépe, neboť jsou strukturně blízké nativním feromonovým substrátům. Primární alkoholy lze selektivně oxidovat ve směsi se sekundárními alkoholy nebo primární alkoholovou skupinu v přítomnosti sekundárních a terciárních alkoholových skupin v molekule.

U enzymového systému nyní určujeme jeho základní biochemické charakteristiky a pokusíme se o jeho izolaci a podrobnější strukturní charakterizaci.

#### SLOŽENÍ LIPIDŮ V TUKOVÉM TĚLESE RŮZNÝCH DRUHŮ ČMELÁKŮ

**ANNA LUXOVÁ, ALEŠ SVATOŠ,  
OLDŘICH HOVORKA, KAREL STRÁNSKÝ  
a IRENA VALTEROVÁ**

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, Praha 6, 16600, luxova@uochb.cas.cz

V rámci studia biosyntézy lipidických složek značkových feromonů samců několika druhů rodu *Bombus* jsme se zabývali analýzou složení extraktů jejich tukových těles. K analýze jsme použili techniku spojení plynová chromatografie – hmotnostní spektrometrie. Polohy dvojných vazeb v nenasycených složkách byly určeny analýzou hmotnostních spekter jejich aduktů s dimethyldisulfidem.

Zajímavým poznatkem je především druhově specifické složení majoritních mastných kyselin deponovaných v tukovém tělese ve formě triglyceridů. Složení hlavních nenasycených a nenasycených mastných kyselin s řetězcem od 12-ti do 18-ti uhlíků se liší především procentuálním zastoupením a polohou dvojných vazeb u nenasycených kyselin. Tyto údaje o složení tukové zásoby budou porovnány se složením extraktů labiální žlázy jednotlivých druhů čmeláků.

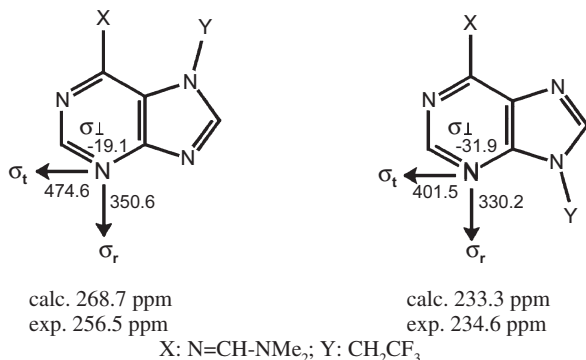
Práce byla provedena za podpory grantu GA ČR 203/98/0453.

**<sup>15</sup>N NMR SPECTROSCOPY OF PURINE DERIVATIVES****RADEK MAREK<sup>a</sup>, JAROMÍR TOUŠEK<sup>b</sup>, JIŘÍ BRUS<sup>c</sup>, LAJOS KOVÁCS<sup>d</sup>, and DANA HOCKOVÁ<sup>e</sup>**

<sup>a</sup>Laboratory of Biomolecular Structure & Dynamics, <sup>b</sup>Department of Theoretical and Physical Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic, email: rmarek@chemi.muni.cz, <sup>c</sup>Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Heyrovského n. 2, 162 06 Prague, Czech Republic, <sup>d</sup>Department of Medicinal Chemistry, University of Szeged, Dóm tér 8, H – 6720 Szeged, Hungary, <sup>e</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague, Czech Republic

N<sup>9</sup>-Substituted analogues of natural purine nucleosides have been extensively studied for their biological activity, especially as anticancer and antiviral compounds<sup>1</sup>. N<sup>7</sup>-Nucleoside analogues have been studied less frequently<sup>2</sup>, often in context with N<sup>7</sup>/N<sup>9</sup>-glycosyl transfer<sup>3</sup>. <sup>15</sup>N isotope is a very sensitive NMR probe for studying structure and its changes in nitrogen containing compounds.

The <sup>15</sup>N NMR parameters of adenine<sup>4,5</sup> and guanine<sup>5</sup> derivatives in DMSO-*d*<sub>6</sub> solutions were studied by gradient inverse techniques<sup>6</sup>. The principal components of chemical shielding tensors for selected compounds were determined by solid-state <sup>15</sup>N NMR and/or *ab initio* quantum chemical calculations<sup>7</sup> (X-ray geometry and Gaussian94).



The results indicate that N-3 nucleus is more shielded in the N9-isomer than that in the N7-isomer<sup>8</sup> and the change of isotropic chemical shift (~20 ppm) is predominantly associated with the change of component  $\sigma_r$ , tangential to the ring (~60 ppm)<sup>5</sup>.

This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (VS 96 095, CEZ:J07/98:143100005), the Grant Agency of the Czech Republic (203/99/0311, 203/98/P026), and grant OTKA T 22551 to L.K.

## REFERENCES

- Huryň D. M., Okabe M.: Chem. Rev. 92, 1745 (1992).
- Seela F., Winter H.: Helv. Chim. Acta 77, 597 (1994).

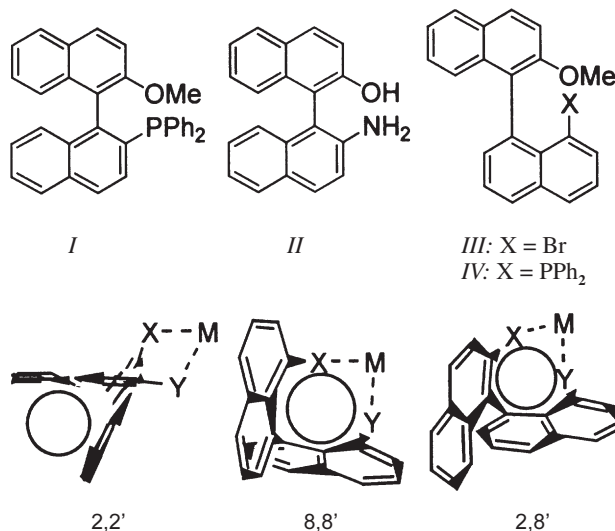
- Boryski J.: Nucleosides Nucleotides 15, 771 (1996).
- Hocková D., Buděšínský M., Marek R., Marek J., Holý A.: Eur. J. Org. Chem. 1999, 2675.
- Marek R., Brus J., Toušek J., Kovács L., Hocková D.: unpublished results.
- Marek R., Humpa O., Dostál J., Slavík J., Sklenář V.: Magn. Reson. Chem. 37, 195 (1999).
- Toušek J., Marek R., Dostál J., Dommissie R., Sklenář V.: Chem. Listy 94, this issue (2000).
- Remaud G., Kjellberg J., Bazin H., Johansson N. G., Chattopadhyaya J.: Tetrahedron 42, 5073 (1986).

**PŘÍPRAVA 2,8'-DISUBSTITUOVANÝCH BINAFTYLŮ****LUDEK MECA a ŠTĚPÁN VYSKOČIL**

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, e-mail: lmece@natur.cuni.cz, stepanv@natur.cuni.cz

Chirální 2,2'-disubstituované deriváty 1,1'-binaftylu patří mezi nejspěšnější ligandy používané v asymetrické katalýze<sup>1</sup>. Nesymetricky substituované binaftylu (např. MOP I, cit.<sup>2</sup>, NOBIN II, cit.<sup>3</sup>) často poskytují lepší výsledky než příslušné symetricky substituované sloučeniny.

2,8'-Disubstituované deriváty 1,1'-binaftylu by mohly být výbornými chirálními ligandy, protože koordinovaný atom kovu je vázán ještě blíže k chirálnímu binaftyllovému systému než v obdobném komplexu 2,2'-derivátů (obr. 1). 2,8'-Disubstituované binaftylu jsou také méně náchylné k racemizaci než 8,8'-deriváty. Bude představena syntéza 8-brom-2'-methoxy-1,1'-binaftylu III a 8-difenylfosfino-2'-methoxy-1,1'-binaftylu IV.



Obr. 1.

## LITERATURA

- Noyori R.: *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley & Sons, New York 1994.
- Uozumi Y., Hayashi T.: J. Am. Chem. Soc. 113, 9887 (1991).

3. Smrčina M., Poláková J., Vyskočil Š., Kočovský P.: J. Org. Chem. 58, 4534 (1993). Použití NOBINu: Carreira E. M., Singer R. A., Lee W.: J. Am. Chem. Soc. 116, 8837 (1994).

### PŘÍPRAVA *O*<sup>6</sup>-DERIVÁTŮ GUANINU JAKO STANDARDŮ PRO DIAGNOSTIKU POŠKOZENÍ DNA

**JAN NOVÁK a IGOR LINHART\***

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha, e-mail: igor.linhart@vscht.cz

Poškození DNA alkylujícími látkami lze diagnostikovat detekcí příslušných derivátů purinových basí v moči a nukleotidových derivátů v leukocytech vysoce citlivými analytickými metodami. U lidí exponovaných styrenu jsou významnými indikátory poškození *O*<sup>6</sup>-deriváty guaninu. V práci je popsána příprava těchto derivátů metodou aktivace 2-amino-6-chlorpurinu 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanem<sup>2</sup>. Vzniklý 2-amino-6-(1-azonia-4-azabicyklo[2.2.2]-1-oktyl)purin („DABCO-purin“) reaguje snadno s 1-fenylethan-1,2-diolátem sodným za vzniku dvou regioizomerních produktů, *O*<sup>6</sup>-(1-fenyl-2-hydroxy-ethyl)guaninu ( $\alpha$ -adukt) a *O*<sup>6</sup>-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)guaninu ( $\beta$ -adukt) v poměru 1:2. Jednotlivé regioizomery lze izolovat pomocí HPLC, avšak v roztoku opět izomerizují, jak to bylo popsáno u analogických guanosinových derivátů. Struktura připravených látek byla ověřena NMR, UV a hmotnostními spektry.

Práce byla podporována granty MSM 223100001 Ministerstva školství ČR a 313/99/1460 GA ČR.

#### LITERATURA

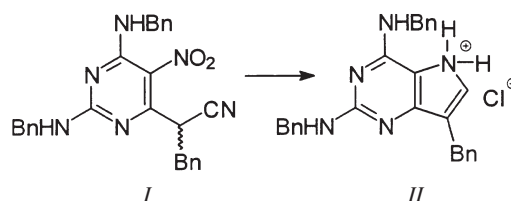
1. Vodička P., Vodičková L., Trejblová K., Šrám R. J., Hemminki K.: Carcinogenesis 15, 1949 (1994).
2. Lembicz N. K., Grant S., Clegg W., Griffin R. J., Heath S. L., Golding, B. T.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 185.

### PŘÍPRAVA 7-ALKYLPYRROLO[3,2-*d*]PYRIMIDINŮ REDUKTIVNÍ CYKLIZACÍ 6-KYANOMETHYL-5-NITROPYRIMIDINŮ

**MIROSLAV OTMAR, MILENA MASOJÍDKOVÁ  
a ANTONÍN HOLÝ**

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: otmar@uochb.cas.cz

Syntetický přístup, který se ukázal být poměrně univerzálním, lze dobře ilustrovat následujícím příkladem. Reakce 2,4-bis(benzylamino)-6-brommethyl-5-nitropyrimidinu s nadbytkem kyanidu draselného poskytla příslušný 6-kyanomethylderivát. Stejný produkt byl překvapivě získán i z dale-



ko snáze dostupného 2,4-bis(benzylamino)-6-dibrommethyl-5-nitropyrimidinu. Benzylací aktivní methylenové skupiny tohoto kyanomethylderivátu vznikl 2,4-bis(benzylamino)-6-(2-fenyl-1-kyanoethyl)-5-nitropyrimidin (*I*). Jeho reduktivní cyklizace poskytla hydrochlorid 7-benzyl-2,4-bis(benzylamino)-5H-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidinu (*II*). Struktura připravovaných látek byla ověřena NMR, MS a elementární analýzou. Produkt *II* patří do skupiny derivátů složek nukleových kyselin triviálně nazývaných 9-arylmethyl-9-deazapuriny, z nichž některé se vyznačují silnou schopností selektivně inhibovat proliferaci T-lymfocytů.

Práce byla podporována grantem GA ČR 203/96/K001.

#### LITERATURA

1. Morris P. E., Elliott A. J., Walton S. P., Williams C. H., Montgomery J. A.: Nucleosides Nucleotides 19, 379 (2000).
2. Otmar M., Masojídková M., Buděšínský M., Holý A.: Tetrahedron 54, 2931 (1998).

### STUDIUM MOLEKULÁRNĚ DYNAMICKÉHO CHOVÁNÍ ENZYMU CDK2 A KOMPLEXU CDK2/ROSCOVITIN

**MICHAL OTYEPKA<sup>a</sup>, ZDENĚK KRÍŽ<sup>c</sup>,  
MIROSLAV STRNAD<sup>b</sup> a JAROSLAV KOČA<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Katedra anorganické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, tř. Svobody 26, 771 46 Olomouc, e-mail: otyepka@risc.upol.cz, <sup>b</sup>Laboratoř růstových regulátorů, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého a ÚEB, Šlechtitelů 11, 783 71 Olomouc, <sup>c</sup>Laboratoř struktury a dynamiky biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno

Studium dynamického chování enzymů na molekulární úrovni vede v řadě případů k lepšímu pochopení mechanismu příslušné enzymové reakce, inhibice enzymu ap. Cílem práce bylo studovat chování jednoho z kontrolních enzymů buněčného cyklu, cyklin-dependentní kinas 2 (CDK2), která kontroluje přechod mezi fázemi G1/S buněčného cyklu a replikaci DNA<sup>1</sup> a jeho komplexu s purinovým inhibitorem 6-(benzylamino)-2*R*-[[1-(hydroxymethyl)propyl]amino]-9-isopropylpurinem (roscovitinem). V současnosti se intenzivně studují nové možnosti umělé inhibice cyklin-dependentních kinas, neboť bylo prokázáno, že umělé inhibitory mohou hrát klíčovou roli v terapii onemocnění souvisejících s deregulací zmíněných enzymů, např. při terapii nádorových onemocnění<sup>2-4</sup>.

Tabulka I

Příspěvky vybraných reziduí k vazebné energii roscovitinu k CDK2, vdw značí Van der Waalsovský příspěvek a el. stat. je příspěvek elektrostatický

Reziduum	el. stat. kcal.mol <sup>-1</sup>	vdw kcal.mol <sup>-1</sup>	Reziduum	el.stat. kcal.mol <sup>-1</sup>	vdw kcal.mol <sup>-1</sup>
lys 9	-1,488	-0,287	glu 81	-3,075	-0,428
ile 10	-0,923	-6,063	phe 82	-3,085	-3,532
glu 12	1,259	-0,729	leu 83	-5,876	-2,964
val 18	-0,040	-3,261	lys 84	0,632	-1,667
ala 31	-0,405	-1,966	gln 85	-0,225	-2,387
lys 33	1,910	-1,753	asp 86	0,186	-2,433
val 64	0,136	-1,407	gln 131	-2,067	-1,147
phe80	0,244	-2,749	asp145	-1,759	-1,297

Ze srovnání chování volného enzymu CDK2 a jeho komplexu s inhibitorem CDK2/Ros. plyne, že vnesení inhibitoru do aktivního místa neovlivní zásadním způsobem chování enzymu. Rmsd průměrných struktur volné CDK2 a komplexu CDK2/Ros. činí 1,6 Å. Ze srovnání teplotních faktorů vypočtených ze simulací není patrný žádný zásadní rozdíl v chování enzymu, pouze velmi výrazně poklesne teplotní faktor u histidinu 84 u komplexu CDK2/Ros oproti volnému enzymu.

Dále byly analyzovány průměrné energetické příspěvky jednotlivých reziduí enzymu k vazebné energii inhibitoru (tabulka I).

Práce byla podporována granty 31703013 UP Olomouc, VS96095 MŠMT. Za výpočetní čas děkujeme Superpočítačovému centru v Brně.

## LITERATURA

1. Lybrand T. P.: Curr. Opin. Struc. Biol. 5, 224 (1995).
2. Sielecki T. M., Boylan J. F., Benfield P. A., et al.: J. Med. Chem. 43, 1 (2000).
3. Crews C. M., Mohan R.: Curr. Opin. Cell Biol. 4, 47 (2000).
4. Otyepka M., Kryštof V., Havlíček L., et al.: J. Med. Chem. 43, 2506 (2000).

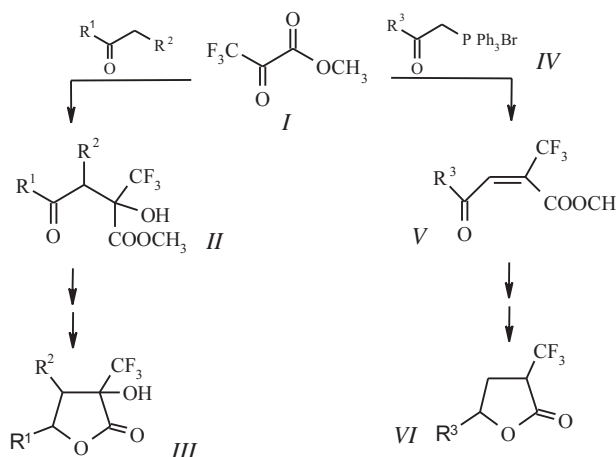
### METHYL-3,3,3-TRIFLUORPYRUVÁT JAKO STAVEBNÍ BLOK: SYNTÉZY α-TRIFLUOROMETHYL-BUTANOLIDŮ

JIŘÍ PALEČEK, BOHUMIL DOLENSKÝ,  
JAROSLAV KVÍČALA a OLDŘICH PALETA

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

V řadě biologicky aktivních přírodních sloučenin lze nalézt γ-laktonový kruh. Trifluoromethylová skupina je používána jako modifikující substituent v mediální chemii, proto jsme syntetizovali 2-trifluoromethylované butan-4-olidy jako sloučeniny s potencionální bioaktivitou.

Vyvinuli jsme dvě syntetické cesty (které jsou odlišné od dříve užitých postupů<sup>1</sup>), ve kterých jsme použili methyl-trifluoropyruvát *I* jako stavební blok. První cesta je založena na aldolizační reakci<sup>2,3</sup> *I* a poskytuje α-hydroxy-γ-ketoestery *II*, které jsou transformovány ve dvou stupních na α-hydroxybutanolidy *III*. Druhá cesta využívá Wittigova činidla *IV* připravená z α-halogenketonů. Je zajímavé, že α,β-nenasycené ketoestery *V* poskytují převládající příznivé (*E*)-izomery, který jsou transformovány k produktům *VI* ve dvou stupních.



## LITERATURA

1. Kitazume T.: J. Fluorine Chem. 35, 287 (1987); Watanabe S., Sakai Y., Kitazume T., Yamazaki T.: J. Fluorine Chem. 68, 59 (1994).
2. Golubiev A. S., Galakhov M. V., Kolomiets A. F., Fokin A. F.: Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim. 9, 2127 (1989).
3. Paleček J.: Diplomová práce. Vysoká škola chemicko-technologická, Praha 1999.

## SYNTEZA DERIVÁTŮ 2-FENYLIMIDAZOLU

PATRIK PAŘÍK a JIŘÍ KULHÁNEK

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Patrik.Parik@upce.cz, Jiri.Kulhanek@upce.cz

Strukturní skelet 2-fenylimidazolu byl pro studium reaktivity jeho substitučních derivátů vybrán záměrně z důvodu své blízké podobnosti se skeletem benzoové kyseliny. Navíc systém umožňuje studovat substituci jak na fenylovém, tak i na heterocyklickém jádře. Pro další výzkum byly zvoleny substituenty typu acyl nebo dialkylhydroxymethyl (alkylarylhydroxymethyl) v poloze 4 imidazolového kruhu a v *o*-poloze benzenového jádra.

Reakcí 1,2-dichlorethylenu s acetylchloridem a následně s methanolátem sodným byl připraven 3-chlor-4,4-dimethoxy-2-butanon, který s benzamidin hydrochloridem kondenzuje na žádaný 4-acetyl-2-fenylimidazol<sup>1</sup>. Tento derivát byl podroben Grignardově reakci s rozmanitými Grignardovými činidly s cílem připravit odpovídající chirální alkoholy, které tak poskytly informaci o stereochemii studované reakce.

Reakcí 2-formylbenzoové kyseliny s glyoxalem a aminiakem byla připravena kyselina 2-(2-imidazolyl)benzoová. Cyklizací chloridu této kyseliny byl získán imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-on<sup>2</sup>. Reaktivita karbonylové skupiny byla analogicky studována prostřednictvím Grignardovy reakce a byla tak připravena série 2-(*o*-acylfenyl)imidazolů.

Autoři děkují Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky za finanční podporu (Výzkumný záměr CI MSM 253 100001).

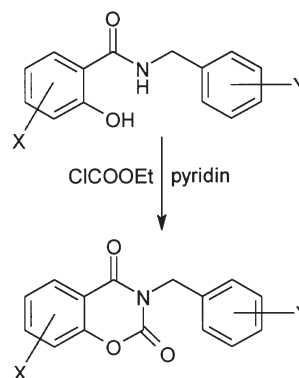
## LITERATURA

1. Sayre L. M., Jin S.-J.: *J. Org. Chem.* 49, 3498 (1984).
2. Fife T. H., Bamberg R. J., DeMark B. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 100, 5500 (1978).

PROTITUBERKULÓZNÍ DERIVÁTY  
3-BENZYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4(3H)-DIONUMILAN PEŘINA<sup>a</sup>, IVA BOUDOVA<sup>a</sup>,  
JARMILA KAUSTOVA<sup>b</sup> a KAREL WAISSER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05, Hradec Králové, e-mail: perina@faf.cuni.cz, <sup>b</sup>Národní referenční laboratoř pro mycobacterium Kansasi, Krajská hygienická stanice, 728 92 Ostrava, e-mail: khsova@ha-vel.cz

V předchozích pracích<sup>1,2</sup> bylo zjištěno, že substituované 3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diony mají antimykobakteriální (antituberkulózní) aktivitu. Cílem této práce bylo připravit látky obdobné, v poloze 3 substituované benzylskupinou, a zjistit, zda se jedná o antimykobakteriálně účinné látky. Syntéza byla provedena reakcí z výchozího substituovaného *N*-benzylsalicylamidu s ethylchloroformiátem v pro-



Substituenty z pohledu benzoxainu:  
X=H; 6-Br; 6-Cl; 6,8-Cl<sub>2</sub>; 6-Me; 6,8-Br<sub>2</sub>; 7-MeO; 6-NO<sub>2</sub>; 7-Cl; 8-MeO; 6-MeO; Y = H; 4-Cl; 4-Me; 4-F

středí pyridinu. Skupina CH<sub>2</sub> zvyšuje lipofilitu, což vede převážně ke snížení rozpustnosti.

Struktura připravených látek překrystalovaných převážně ze směsi ethanol-aceton byla ověřena IČ spektry, NMR spektry a elementární analýzou. Připravené látky jsou v současné době testovány na antimykobakteriální aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*.

Práce byla podporována granty č. 234/2000/BCH GA UK, č. 1304//G/2000 GA FRVŠ a projektem MŠMT MSM 11600001.

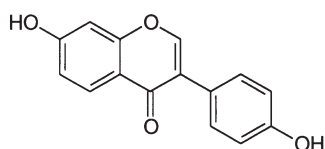
## LITERATURA

1. Waisser K., Macháček M., Dostál H., et al.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 1902 (1999).
2. Waisser K., Gregor J., Kubická L., et al.: *Eur. J. Med. Chem.* 35, 733 (2000).

MOŽNOSTI REGIOSELEKTIVNÍ PŘÍPRAVY  
SULFÁTŮ ISOFLAVONOIDŮVLADIMÍR POUZAR<sup>a</sup>, IVAN ČERNÝ<sup>a</sup>,  
OLDŘICH LAPČÍK<sup>b</sup> a RICHARD HAMPL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: pouzar@uochb.cas.cz, <sup>b</sup>Endokrinologický ústav, Národní tř. 8, 116 94 Praha 1

Kysele katalyzovanou kondenzací<sup>1</sup> kyseliny 4-hydroxyfenyloctové a resorcinu byl připraven deoxybenzoinový meziprodukt, který byl reakcí s orthoformiátem ethylnatým<sup>2</sup> převeden na cílový daidzein v celkovém výtěžku přes 40 %. Acetylací daidzeinu byl připraven 7,4'-diacetát, který při hydrolyze za mírných podmínek poskytl odpovídající 7-monoacetát ve vysokém výtěžku. Regioizomerní 4'-monoacetát byl získán selektivní acetylací za chladu. Pozice chránicích skupin byla určena rozбором NMR spekter. Při použití stericky náročnější izobutyrylové chránicí skupiny byly získány analogické deriváty.



Pro regioselektivní přípravu sulfátů daidzeinu je možno aplikovat obecný postup<sup>3</sup> využívající sulfatace volné hydroxylové skupiny zvoleného monoacetátu a následné selektivní hydrolýzy acetaátové chránicí skupiny. U všech připravených látek byly také studovány jejich chromatografické vlastnosti v závislosti na struktuře.

Práce byla podporována grantem GA ČR č. 203/99/1456.

#### LITERATURA

1. Wähälä K. Hase T., Adlercreutz H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 208, 27 (1995).
2. Farkas L., Várady J.: Chem. Ber. 92, 819 (1959).
3. Arnoštová L. M., Pouzar V., Drašar P.: Synth. Commun. 20, 1521 (1990).

#### KONSTRUKCE VÁZANÝCH ACIDITNÍCH FUNKCÍ NA ORTHO-SUBSTITUOVANÝCH ANILINECH A N-METHYLANILINECH JAKO INDIKÁTORECH

**OLDŘICH PYTELA<sup>a</sup>, JIŘÍ KULHÁNEK<sup>a</sup>,  
EVA JIRÁSKOVÁ<sup>b</sup> a TATJANA NEVĚČNÁ<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Katedra organické chemie, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice, e-mail: oldrich.pytela@upce.cz, jiri.kulhanek@upce.cz, <sup>b</sup>Katedra anorganické a fyzikální chemie, Univerzita Palackého, 771 46 Olomouc, e-mail: JIRASKOVA@prfnw.upol.cz, NEVECNA@prfnw.upol.cz

Bylo syntetizováno 15 substitučních derivátů anilinu a N-methylanilinu se substituenty methyl, methoxy, chlor, nitro a s převažující substitucí v poloze *ortho*. Spektrofotometricky byly změřeny hodnoty  $\log I$  v kyselině sírové, chloristé a methansulfonové. Byl navržen nový algoritmus pro konstrukci aciditních funkcí umožňující současně a nezávisle konstruovat aciditní funkce v různých prostředích za podmínky shody hodnot  $pK_a$  stejných indikátorů v daných prostředích. S použitím tohoto algoritmu byly z naměřených hodnot  $\log I$  v uvedených prostředích konstruovány tzv. vázané aciditní funkce a vypočteny hodnoty  $pK_a$ . Výsledné aciditní funkce a hodnoty  $pK_a$  byly ve velmi dobré shodě s literaturou.

Tato práce byla podpořena Grantovou agenturou České republiky grantem č. 203-97-P095.

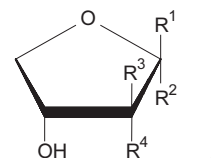
#### KONFORMAČNÍ ANALÝZA METHYLTETROFURANOSIDŮ S VYUŽITÍM VÝPOČETNÍCH METOD

**IVAN RAICH, JÚLIA LUDIKOVÁ  
a HELENA HEISSIGEROVÁ**

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

Klasické použití Karplusovy rovnice<sup>1</sup> pro zjištění konformace nevede v případě flexibilních derivátů sacharidů s furanosovým kruhem ke konzistentním výsledkům. Poněkud lepší výsledky dává matematické řešení rovnováhy *N*- a *S*-konformerů, avšak největší perspektivu mají v tomto směru modelovací studie založené na molekulové nebo kvantové mechanice.

Na příkladu methyltetrofuranosidů obecného vzorce *I* ( $R^1 = H, OMe; R^2 = OMe, H; R^3 = H, OH; R^4 = OH, H$ ) jakožto nejjednodušších neredukujících sacharidů s furanosovým kruhem je porovnáváno použití jednak systematického mapování konformačního prostoru pomocí molekulové mechaniky a *ab initio* výpočtů, jednak použití molekulární dynamiky. Kromě správnosti jednotlivých modelů posuzované podle shody vypočtených a experimentálních vicinálních interakčních konstant jsou porovnány i časové a další nároky použitých metod. Z nalezených shod vyplývá, že modelovací studie představují užitečný nástroj při konformační analýze a interpretaci NMR dat u flexibilních furanosových sacharidů.



#### LITERATURA

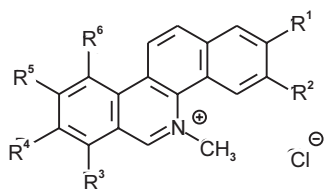
1. Haasnoot C. A. G., de Leeuw F. A. A. M., Altona C.: Tetrahedron 36, 2783 (1980).

#### STRUCTURAL STUDIES OF BENZO[*c*]PHENANTHRIDINE ALKALOID FREE BASES BY NMR SPECTROSCOPY

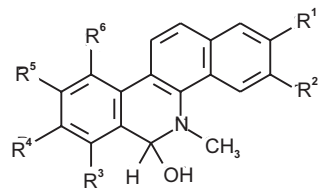
**PAVLÍNA SEČKÁŘOVÁ<sup>a</sup>, JIŘÍ DOSTÁL<sup>b</sup>,  
ROGER DOMMISSE<sup>c</sup>, and RADEK MAREK<sup>a\*</sup>**

<sup>a</sup>Laboratory of Biomolecular Structure & Dynamics, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic, e-mail: pavlina@chemi.muni.cz, rmarek@chemi.muni.cz, <sup>b</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Komenského n. 2, 662 43 Brno, Czech Republic, e-mail: jrdostal@med.muni.cz, <sup>c</sup>Department of Chemistry, University of Antwerp RUCA, Groenenborgerlaan 171, B – 2020 Antwerpen, Belgium, e-mail: dommisse@ruca.ua.ac.be

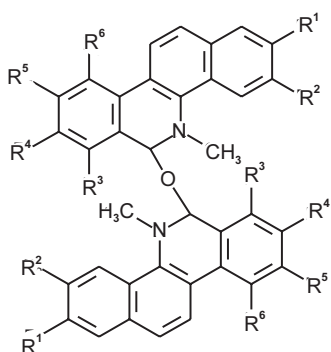
Quaternary benzo[*c*]phenanthridine alkaloids (QBA) are widely distributed in the Papaveraceae, Fumariaceae and Ru-



I



II



III

taceae families<sup>1</sup>. These alkaloids show considerable biological activity, for example antimicrobial and anti-inflammatory.

In the presence of OH<sup>-</sup> anion QBA (I) are converted into 6-hydroxyderivatives called pseudobases (II), which may change to bimolecular aminoacetals (III) by elimination of H<sub>2</sub>O molecule. Free bases of alkaloids chelerythrine, sanguilutine, sanguirubine, chelirubine, chelilutine, sanguinarine, nitidine, and fagaronine were studied by <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy (1D and 2D techniques). Pseudobases (6-hydroxyderivatives) are found the only products of alkalization of the quaternary benzo[c]phenanthridine alkaloids in DMSO-*d*<sub>6</sub> solutions using sodium carbonate. This observation differs from the measurements of preparative free bases measured in CDCl<sub>3</sub> solutions<sup>2-5</sup>, under the conditions where the structures of bimolecular aminoacetals were unequivocally confirmed.

Chemical shifts of benzo[c]phenanthridine free bases in DMSO-*d*<sub>6</sub> solutions as well as the results observed for CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O systems will be presented.

This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (VS 96 095, CEZ:J07/98:143100005).

## REFERENCES

1. Krane B. D., Fagbule M. O., Shamma M., Gözler B.: J. Nat. Prod. 47, 1 (1984).
2. Dostál J., Táborská E., Slavík J., Potáček M., de Hoffmann E.: J. Nat. Prod. 58, 723 (1995).

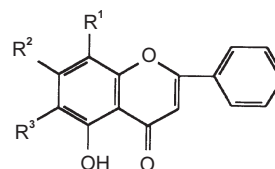
3. Dostál J., Slavík J., Potáček M., Marek R., Sklenář V., de Hoffmann E., Rozenberg R., Tinant B., Declercq J. P.: Phytochemistry 47, 879 (1998).
4. Dostál J., Slavík J., Potáček M., Marek R., Humpa O., Sklenář V., Toušek J., de Hoffmann E., Rozenberg R.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 1045 (1998).
5. Dostál J., Marek R., Slavík J., Táborská E., Potáček M., Sklenář V.: Magn. Reson. Chem. 36, 869 (1998).

## ANTIOXIDAČNÍ PRINCIPY ROSTLINNÉHO DRUHU *Scutellaria baicalensis*

HANA PAULOVÁ, HANA BOCHOŘÁKOVÁ,  
JIRÍ SLANINA, JAN TRNA a EVA TÁBORSKÁ

Biochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského n. 2, 662 43 Brno, e-mail: taborska@med.muni.cz

*Scutellaria baicalensis* patří do čeledi Labiateae a řadí se k nejznámějším léčivým rostlinám ve Východní Asii. Extrakty z jejího kořene se používají proti zánětům, alergiím, hypercholesterolemii a ke snížení krevního tlaku. Z kořene *S. baicalensis* bylo izolováno 5 flavonoidů: baicalein (I), wogonin (II), oroxylin (III), wogonin glukuronid (IV) a baicalin (V). Antiradikálový účinek flavonoidů byl hodnocen na základě reakce se stabilním 1,1-difenyl-2-pikrylhydrazyllovým (DPPH) radikálem<sup>1</sup> a schopnost flavonoidů vychytávat hydroxylový radikál byla stanovena pomocí detekce hydroxylačných produktů kyseliny salicylové metodou HPLC<sup>2</sup>. Výrazný antiradikálový účinek vůči DPPH vykázal pouze baicalin a baicalein. Hydroxylové radikály byly vychytávány baicalinem a wogonin glukuronidem, které ve srovnání s kyselinou askorbovou byly 3× účinnější.



- |     |                                     |                                |                                   |
|-----|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| I   | R <sup>1</sup> = H,                 | R <sup>2</sup> = OH,           | R <sup>3</sup> = OH               |
| II  | R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> , | R <sup>2</sup> = OH,           | R <sup>3</sup> = H                |
| III | R <sup>1</sup> = H,                 | R <sup>2</sup> = OH,           | R <sup>3</sup> = OCH <sub>3</sub> |
| VI  | R <sup>1</sup> = OCH <sub>3</sub> , | R <sup>2</sup> = O-glukoronyl, | R <sup>3</sup> = H                |
| V   | R <sup>1</sup> = H,                 | R <sup>2</sup> = O-glukoronyl  | R <sup>3</sup> = OH               |

Práce byla provedena s podporou grantu FRVŠ 896/2000 a 886/2000.

## LITERATURA

1. Joyeux M., Lobstein A., Anton R., Mortier F.: Planta Med. 61, 126 (1995).
2. Prasad K., Laxdal V. A.: Mol. Cell. Biochem. 135, 153 (1994).

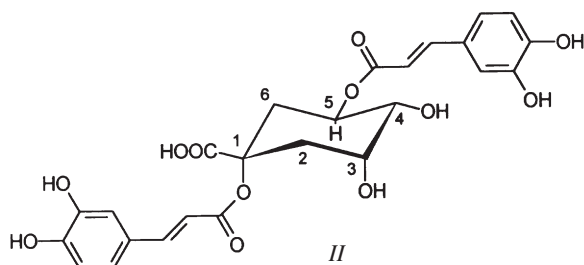


**ANTIRADIKÁLOVÁ AKTIVITA  
CAFFEYOYLCHINOVÝCH KYSELIN  
Z *Cynara cardunculus***

**JIŘÍ SLANINA<sup>a</sup>, HANA PAULOVÁ<sup>a</sup>,  
HANA BOCHORÁKOVÁ<sup>a</sup>, OTAKAR HUMPA<sup>b</sup>  
a EVA TÁBORSKÁ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Biochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Komenského n. 2, 662 43 Brno, e-mail: jslanina@med.muni.cz, <sup>b</sup>Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno

Dvě polyfenolické kyseliny, 1,3-dicaffeoylchinová kyselina (cynarin, *I*) a 1,5-dicaffeoylchinová kyselina (*II*), byly izolovány z listů artyčoku kardového (*Cynara cardunculus* L., Asteraceae). Caffeoylchinové kyseliny jsou obsaženy v některých potravinách rostlinného původu (např. jablka, brambory, káva) a vykazují mimo jiné antioxidační, antihepatotoxické a hypocholesterolemické účinky. Dicaffeoylchinové kyseliny inhibují replikaci viru HIV-1 v netoxických koncentracích ireverzibilní inhibicí HIV integrasy<sup>1,2</sup>. Předpokládá se, že mechanismus cytoprotektivní i antiretrovirové aktivity souvisí s redoxními vlastnostmi těchto sloučenin<sup>1</sup>. Zjistili jsme, že schopnost zřástat stabilní radikál 2,2-difenyl-1-pikrylhydrazyl klesala v řadě: *II* ( $EC_{50} = 2,8 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) > *I* ( $3,9 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) > chlorogenová kys. ( $5,0 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) > kávová kys. ( $5,8 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ) a byla vyšší než u askorbové kys. ( $EC_{50} = 10,3 \mu\text{mol.l}^{-1}$ ).



Práce byla provedena s podporou grantu GA ČR (grant 303/00/D062).

LITERATURA

1. Zhu K., Cordeiro M. L., Atienza J., Robinson W. E., Chow S. A.: *J. Virol.* 73, 3309 (1999).
2. Holý A.: *Chem. Listy* 93, 478 (1999).

**MOLECULAR STUDY ON THE CARCINOGENICITY  
OF *O*-NITROANISOLE AND *O*-ANISIDINE,  
CARCINOGENS WITH UNKNOWN MECHANISM**

**MARIE STIBOROVÁ<sup>a</sup>, MARKÉTA MIKSANOVÁ<sup>a</sup>,  
and EVA FREI<sup>b</sup>**

<sup>a</sup>Department of Biochemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague 2, e-mail: stiborov@prfdec.natur.cuni.cz, <sup>b</sup>Department of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, 69 120 Heidelberg

The study is aimed at elucidation of the mechanism of carcinogenicity of two important industrial pollutants, *o*-nitro-

anisole and *o*-anisidine. An industrial accident in the Hoechst company in Germany caused a large-scale leakage of one of these carcinogens, *o*-nitroanisole, and subsequent regional contamination. As a result, researchers in countries of European Union started to address in particular the following research problems: (i) the toxicity and carcinogenicity of this compound, (ii) the metabolic pathway of *o*-nitroanisole, and (iii) the persistence of residues of this compound and/or its metabolites in the environment after the accident. The research interest in *o*-anisidine has similar grounds as in the case of *o*-nitroanisole. The US National Cancer Institute ranks *o*-anisidine as the potentially most effective carcinogen of the urinary bladder, very dangerous also for humans. We first concentrate on the search for the most effective enzyme systems, catalyzing the oxidative and reductive metabolic pathways, and on the characterization of the products formed. The potential of the metabolites to form adducts with nucleic acids is also tested. The major route of metabolism of *o*-nitroanisole *in vitro* is its cytochrome P450-dependent oxidative demethylation to *o*-nitrophenol. Next two metabolites are the C-hydroxylated derivatives of the *o*-nitrophenol. Oxidation of *o*-nitroanisole seems to be its detoxication pathway. The reduction of this carcinogen (catalyzed by xanthine oxidase) led to formation of DNA adducts. *o*-Anisidine is a good substrate for peroxidases, which convert it to reactive metabolites binding to DNA. Diimine, directly determined in our laboratory as a product of *o*-anisidine oxidation by peroxidases, is the major reactive intermediate binding to deoxyguanosine in DNA. The results indicate that both compounds are genotoxic carcinogens binding covalently to DNA after enzymatic activation.

Supported by the Grant Agency of the Czech Republic (grant 203/99/1003).

**ANALYSIS OF THE SILKWORM MOTH  
[PHEROMONE BINDING PROTEIN-PHEROMONE]  
COMPLEX BY ELECTROSPRAY IONIZATION-MASS  
SPECTROMETRY**

**NEIL J. OLDHAM<sup>b</sup>, HEINZ BREER<sup>c</sup>,  
JÜRGEN KRIEGER<sup>c</sup>, MICHAL HOSKOVEC<sup>a</sup>,  
and ALEŠ SVATOŠ<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, Praha 6, 166 10, svatos@uochb.cas.cz, <sup>b</sup>MPI for Chemical Ecology, Carl-Zeiss-Promenade 10, D-07745 Jena, Germany, <sup>c</sup>Institute of Physiology, University of Stuttgart-Hohenheim, Garbenstrasse 30, D-70593 Stuttgart, Germany

Lipophilic pheromone molecules enter the antennal sensilla (sensory hairs) through cuticular pores, where they come into contact with the aqueous lymph that surrounds the receptor (nerve) cells. Here they are solubilized by a pheromone binding protein (PBP; a small (<20 kDa), water-soluble lipid binding protein), and transported through the lymph to the nerve cell membrane. The pheromone receptor itself resides in this membrane and is of the G protein-coupled type. Acti-

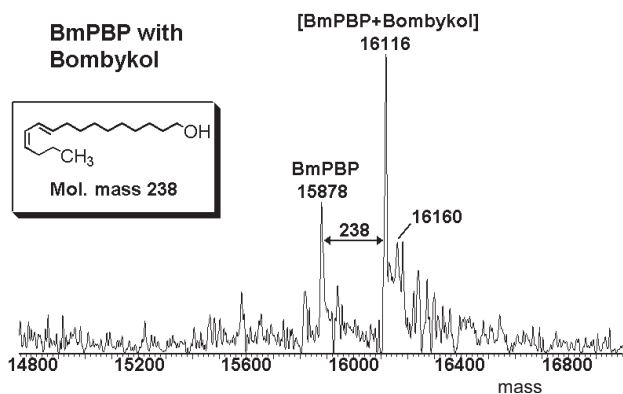


Fig. 1.

vation of the receptor, therefore, stimulates a secondary messenger cascade and ion channel opening, thereby generating a receptor potential.

A [PBP-pheromone] complex has been observed in the gas phase using electrospray-mass spectrometry (ESI-MS) under non-denaturing conditions. Bombykol ((10*E*,12*Z*)-hexadeca-10,12-dien-1-ol), the sex attractant of the silkworm moth, *Bombyx mori*, can be seen (Fig. 1) bound to the *B. mori* antennal pheromone binding protein (BmPBP). The method allows a uniquely unambiguous assessment of odorant binding protein specificity. In conclusion, the non-denaturing ESI-MS technique is a powerful tool for unambiguous assessment of the specificity of interactions between odorant molecules and olfactory binding proteins.

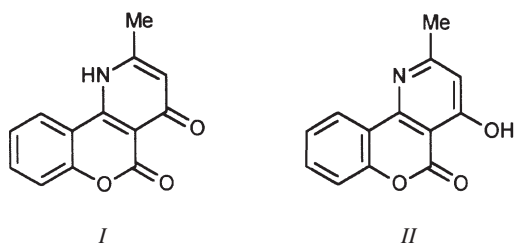
Plans exist to extend this methodology to develop a competitive binding assay and to study the binding of pheromone analogues synthesized in our laboratory.

### 1,5-DIHYDRO-4H-[1]BENZOPYRANO[4,3-*b*]PYRIDIN-4,5-DIONY NEBO 4-HYDROXY-5H-[1]BENZOPYRANO[4,3-*b*]PYRIDIN-5-ONY?

**JAN SVĚTLÍK a VIKTOR KETTMANN**

*Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie, Farmaceutická fakulta, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, e-mail: svetlik@fpharm.uniba.sk*

Trojsložková heterocyklizace 2-hydroxybenzaldehydů s 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-onem v přítomnosti octanu amonného představuje novou metodu syntézy substituovaných 1,5-dihydro-2-methyl-4*H*-[4,3-*b*]pyridin-4,5-dionů *I* (cit.<sup>1</sup>). V rámci série těchto sloučenin jsme pozorovali jisté spektrální zvláštnosti, které nás přivedly k detailnějšímu studiu molekulární struktury obdržených produktů. V případě 7-methoxy derivátu *I* byly získány krystaly vhodné pro rentgenostrukturální analýzu. Touto metodou bylo zjištěno, že se vlastně jedná o 4-hydroxy-7-methoxy-2-methyl-5*H*-[1]benzopyrano-[4,3-*b*]pyridin-5-on, tedy izomer typu *II*. Je nutné podotknout, že hydroxyl v poloze 4 je zapojen do intramolekulární vodíkové vazby s přílehlým kumarinovým karbonylem, jak patrně nejen z určených vzdáleností zúčastněných atomů a orientace OH skupiny, nýbrž i vlnočtu pásu C=O. Tento výsledek byl dále konfrontován s kvantovochemickými výpočty (AM1, PM3),



které zcela zřetelně poukazují na termodynamickou preferenci tautomeru *II* ( $\Delta\Delta H_f \approx 12 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ).

Pomocí zmíněné struktury *II* lze lépe pochopit a interpretovat některé „abnormální“ jevy v IR a NMR spektrech těchto heterocyklických sloučenin. Zároveň lze konstatovat, že zkoumané látky kromě tuhé fáze existují i v roztoku jako 4-hydroxypyridinová forma.

*Práce byla provedena za podpory grantu GA SR č. 1/5014/98 a č. 1/5201/98.*

#### LITERATURA

1. Světlík J., Pronayová N., Hanuš V.: *J. Heterocycl. Chem.* 37, 395 (2000).

### KINETICKÁ STUDIE KYSELE KATALYZOVANÉ HYDRATAČE $\alpha$ -ALKYL STYRENŮ S DŮRAZEM NA VYHODNOCENÍ SUBSTITUČNÍHO EFEKTU ALKYLŮ

**JAN SVOBODA a OLDŘICH PYTELA**

*Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: Jan.Svoboda@upce.cz, Oldrich.Pytela@upce.cz*

Byla připravena řada  $\alpha$ -alkylstyrenů s alkyly methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec.butyl, isobutyl, *tert*-butyl a přečištěn byl rovněž nesubstituovaný styren. Identita připravených styrenů byla ověřena <sup>1</sup>H NMR spektroskopii a čistota HPLC chromatografií. Na připravené řadě látek byly změřeny kinetiky hydratace katalyzované kyselinou sírovou. Měření kinetik bylo prováděno spektrofotometricky při 25 °C. Závislost změny absorbance na čase byla vyhodnocena jako následná reakce optimalizačními postupy a byly získány pozorované rychlostní konstanty. Ze závislosti pozorovaných rychlostních konstant na aciditní funkci byly vyhodnoceny katalytické rychlostní konstanty. Rovněž byla změřena infračervená spektra. Získané výsledky byly interpretovány z hlediska substitučních efektů.

*Tato práce byla podpořena granty 203/98/0602 GA ČR a IG 300032 Univerzity Pardubice.*

#### LITERATURA

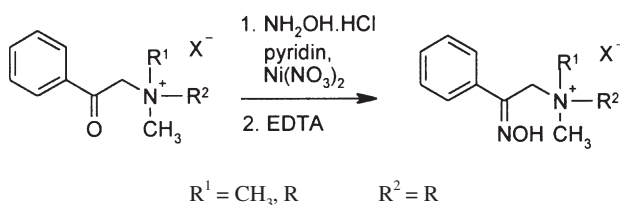
1. Deno N. C., Groves P. T., Saines G.: *J. Am. Chem. Soc.* 81, 5790 (1959).
2. Deno N. C., Kish F. A., Peterson H. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 87, 2157 (1965).

**LIPOFILNÍ *N*-[2-HYDROXYIMINO-2-(PYRIDIN-2-YL)ETHYL]-TRIALKYLAMONIOVÉ SOLI – NOVÉ NOSIČE IONTŮ PŘECHODNÝCH KOVŮ PŘES KAPALNOU MEMBRÁNU**

**JAN ŠMIDRKAL Jr., RADEK CIBULKA, FRANTIŠEK HAMPL a FRANTIŠEK LIŠKA**

*Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: smidrka@vscht.cz*

Lipofilní *N*-[2-hydroxyimino-2-(pyridin-2-yl)ethyl]-trialkylamoniové soli byly připraveny z odpovídajících ketonů reakcí s hydroxylaminem za přítomnosti Ni<sup>2+</sup> iontů, které chelataci stabilizovaly vznikající oxim. Připravené ligandové tenzidy byly pomocí kineticky řízeného transportu iontů přes kapalnou membránu testovány jako extrakční činidla iontů přechodných kovů (Cu(II), Ni(II) a Pd(II)) do organických rozpouštědel. Rychlost, účinnost a selektivita transportu je závislá na struktuře jejich trialkylamoniové skupiny, zejména pak na délce a počtu hydrofobních alkylových řetězců.



**THIOSALICYLANILIDY S ANTIALGÁLNÍ AKTIVITOU**

**LENKA KUBICOVÁ<sup>a</sup>, KATARÍNA KRÁLOVÁ<sup>b</sup>, AGÁTA FARGAŠOVÁ<sup>c</sup> a MARTIN ŠUSTR<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: sustr@faf.cuni.cz, <sup>b</sup>Chemický ústav, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, e-mail: kralova@fns.uniba.sk, <sup>c</sup>Katedra životního prostředí, Chemickotechnologická fakulta, Slovenská technická univerzita, 812 37 Bratislava, e-mail: agata@chtf.stuba.sk

Salicylanilidy a thiosalicylanilidy mohou v závislosti na substituci vykazovat široké spektrum biologických aktivit. V rámci výzkumu nových potenciálních antituberkulotik byla metodou podle Wagnera<sup>1</sup> připravena série 14 thiosalicylanilidů (*I*), substituovaných v thioacylové ( $R^1 = \text{H}$ ; 5-Br; 5-Cl) i anilidové ( $R^2$ ) části molekuly.

Inhibiční účinek *I* na produkci chlorofylu byl studován ve staticky kultivovaných algálních suspenzích *Chlorella vulgaris* (7 dní, světelný režim 16 h světlo/8 h tma, pH 7,2, koncentrace chlorofylu na začátku pokusu 0,5 mg dm<sup>-3</sup>). Sloučeniny *I* inhibovaly produkci chlorofylu v algální suspenzi, hodnoty poloviční inhibiční koncentrace (IC<sub>50</sub>) se pohybovaly v rozmezí od 1,28 ( $R^1 = \text{H}$ ;  $R^2 = 4\text{-Br}$ ) do 14,26 μmol.dm<sup>-3</sup> ( $R^1 = \text{Br}$ ;  $R^2 = 4\text{-CH}_3$ ). Inhibiční aktivita *I* závisela na hydrofobním

parametru  $\pi$  a Hammettových konstantách  $\sigma$  substituentů  $R^1$  a  $R^2$ . Vztah struktura–aktivita lze vyjádřit regresní rovnicí:

$$\log(1/IC_{50}) = 0,698(\pm 0,350) (\pi_p)_1 - 0,038(\pm 0,009) (\sigma_p)_1 - 1,815(\pm 0,750) (\sigma_m)_1 + 0,278(\pm 0,055)\pi_2 - 0,151(\pm 0,102)\sigma_2 + 5,404 (\pm 0,053)$$

$$r = 0,946; s = 0,099; F = 13,700; n = 14$$

Výsledky antialgální aktivity *I* jsou v souladu s výsledky získanými při studiu inhibice fotosyntetického přenosu elektronu v chloroplastech špenátu substituovanými salicylanilidy<sup>2</sup>. Inhibiční účinek salicylanilidů je vyvolán jejich interakcí s intermediátem D<sup>+</sup>, tj. s tyrosinovým radikálem na 161. pozici v proteinu D<sub>2</sub> na donorové straně fotosystému 2 (cit.<sup>3</sup>). Antialgální aktivita 5-nitro- a 5-fluorsalicylanilidů závisí na parametrech  $\pi$  a  $\sigma$  jednotlivých substituentů<sup>4</sup>.

*Práce byla podporována granty 1301/G/2000 FRVŠ a 1/7262/20 VEGA MŠ SR a výzkumným záměrem MSM 111600001 MŠMT ČR.*

**LITERATURA**

1. Wagner G., Singer D., Weuffen W.: *Pharmazie* 21, 166 (1966).
2. Kubicová L., Králová K., Hladůvková J., Waissner K.: *Chem. Listy* 92, 969 (1998).
3. Kubicová L., Králová K., Šeršeň F., Gregor J., Waissner K.: *Folia Pharm. Univ. Carol.* 25, 91 (2000).
4. Kubicová L., Králová K., Kissova K., Hladůvková J., Waissner K.: *Chem. Listy* 93, 755 (1999).

**ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ 5-CHLORTHIOSALICYLANILIDY**

**MARTIN ŠUSTR<sup>a</sup>, LENKA KUBICOVÁ<sup>a</sup>, JARMILA KAUSTOVÁ<sup>b</sup> a KAREL WAISSER<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: sustr@faf.cuni.cz, <sup>b</sup>Krajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava

Thiosalicylanilidy byly v minulosti vyvíjeny zejména jako anthelmintika<sup>1</sup>, avšak nedávno byla u nich popsána také významná antimykobakteriální aktivita *in vitro*<sup>2</sup>. Mezi cyklickými deriváty thiosalicylanilidů byly nalezeny vysoce účinné antimykobakteriální látky se širokým spektrem aktivity, 3-aryl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dithiony a 3-aryl-4-thioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-ony<sup>3</sup>. Substitucí chlorem v poloze 6 bylo v uvedených skupinách látek dosaženo dalšího zvýšení aktivity<sup>4</sup>.

5-Chlorthiosalicylanilidy (*I*), různě substituované v anilidové části molekuly (*R*), byly syntetizovány z odpovídajících 5-chlorsalicylanilidů po převedení na 6-chlor-3-fenyl-2*H*-1,3-

-benzoxazin-2,4(3*H*)-diony reakcí s estery kyseliny chlormravenčí. Jejich tavením se sulfidem fosforečným vznikly směsi 6-chlor-3-fenyl-4-thioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-onů a 6-chlor-3-fenyl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dithionů, které alkalickou hydrolyzou poskytly 5-chlorthiosalicylanilidy.

Antimykobakteriální aktivita *I* byla testována mikrometodou *in vitro* na semisyntetické Šulově půdě proti *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* a *M. avium*. Aktivita *I* vyjádřená jako minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla určována po 14 nebo 21 dnech inkubace při teplotě 37 °C a pH 7,0. Všechny *I* byly silně účinné proti všem sledovaným kmenům, minimální inhibiční koncentrace (MIC) neaktivnějších *I* (R, MIC 14d/21d [ $\mu\text{mol dm}^{-3}$ ]) byly proti *M. tuberculosis* CNCTC My 331/88: 4-isoC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 1/1; (INH, 0,5/1); proti *M. kansasii* CNCTC My 235/80: 4-F, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4-isoC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 8/8; (INH, >250/>250), proti *M. kansasii* 6509/96: 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4/4; (INH, 4/4) a proti *M. avium* CNCTC My 330/88: 4-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 16/16; (INH, 250/250). Určitým překvapením však je, že *I* většinou nedosahovaly účinnosti 6-chlor-3-fenyl-4-thioxo-2*H*-1,3-benzoxazin-2(3*H*)-onů a 6-chlor-3-fenyl-2*H*-1,3-benzoxazin-2,4(3*H*)-dithionů<sup>4</sup>.

Práce vznikla za podpory grantu FRVŠ 1301/G/2000, grantu GA ČR 203/99/0030 a výzkumného záměru MŠMT ČR MSM 111600001.

#### LITERATURA

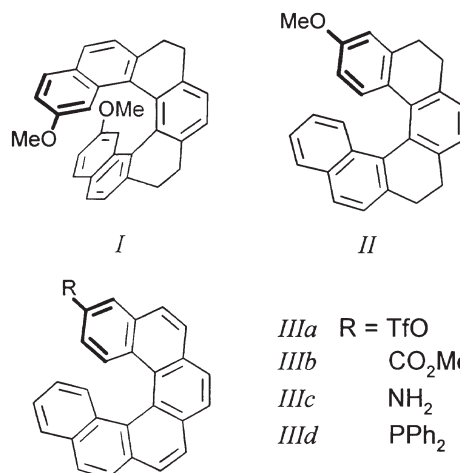
1. Waisser K., Kubicová L.: *Cesk. Farm.* 42, 218 (1993).
2. Waisser K., Kubicová L., Gregor J., Budová J., Andrllová A., Dršata J., Odlerová Ž.: *Cesk. Slov. Farm.* 47, 84 (1998).
3. Waisser K., Kubicová L., Kaustová J., Bartsch H., Erker T., Hanuš Vl.: *Sci. Pharm.* 67, 123 (1999).
4. Waisser K., Gregor J., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Macháček M., Kaustová J.: *Eur. J. Med. Chem.* 35, 733 (2000).

#### EFEKTIVNÍ SYNTÉZA SUBSTITUOVANÝCH HELICENŮ A JEJICH DERIVÁTŮ

FILIP TEPLÝ, ADRIAN KOLLÁROVIČ,  
IRENA G. STARÁ\*, IVO STARÝ\* a DAVID ŠAMAN

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: stary@uochb.cas.cz, stara@uochb.cas.cz

Řada úspěšných aplikací nepřirodních chirálních sloučenin vedla v poslední době ke zvýšenému zájmu o chemii helicenu. Nezbytnou podmínkou pro využití těchto látek je jejich snadná dostupnost. Před časem jsme publikovali novou metodu syntézy tetrahydrohelicenu a helicenu založenou na intramolekulární [2+2+2] cykloizomeraci aromatických triinů za katalýzy Co(I) nebo Ni(0) (cit.<sup>1,2</sup>). Tento nefotochemický způsob přípravy vykazuje značnou flexibilitu a umožňuje připravit sérii produktů s pěti, šesti a sedmi *ortho*-kondenzovanými karbocykly nebo heterocykly.



Funkcionalizované tetrahydroheliceny (*I*) a (*II*) lze získat z CH<sub>3</sub>O-substituovaných aromatických triinů v dobrém výtěžku. Aromatizace látky (*II*) a následná konverze na triflát (*IIIa*) představuje snadnou cestu k substituovaným [6]helicenům (*IIIb–d*).

Tato práce byla podporována GA ČR (grant č. 203/99/1448).

#### LITERATURA

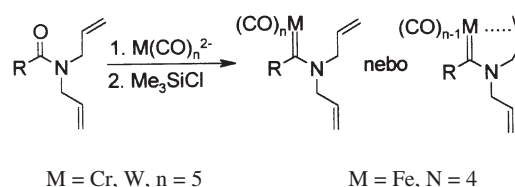
1. Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: *J. Org. Chem.* 63, 4046 (1998).
2. Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Vyskočil Š., Šaman D.: *Tetrahedron Lett.* 40, 1993 (1999).

#### TVORBA ( $\eta^2$ -ALLYLAMINO)KARBENOVÝCH KOMPLEXŮ PŘI REAKCI *N,N*-DIALLYLAMIDŮ KARBOXYLOVÝCH KYSELIN S KARBONYLÁTOVÝMI ANIONTY PŘECHODNÝCH KOVŮ

TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK\*

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Chelatované ( $\eta^2$ -alkenyl)karbenové komplexy přechodných kovů jsou intermediáty při intramolekulární cyklopropnaci a dalších cyklizačních reakcích karbenových komplexů přechodných kovů<sup>1</sup>. Tyto cheláty se většinou připravují termickou nebo fotochemicky iniciovanou cyklizací karbeno-



vých komplexů, které nesou dvojnou vazbu v postranním řetězci.

Reakcí karbonylátových aniontů chromu, wolframu a železa s *N,N*-dialkylamidů karboxylových kyselin v přítomnosti trimethylchlorosilanu<sup>2,3</sup> však v některých případech vznikají chelátované komplexy přímo. Byla studována závislost vzniku chelátovaného a nechelátovaného karbenového komplexu v závislosti na struktuře amidu a povaze přechodného kovu.

*Práce byla provedena s podporou grantu 203/00/1240 GA ČR.*

#### LITERATURA

1. Shobert R.: Trends Organometal. Chem. 2, 57 (1997).
2. Imwinkelried R., Hegedus L. S.: Organometallics 7, 702 (1988).
3. Dvořák D.: Organometallics 14, 570 (1995).

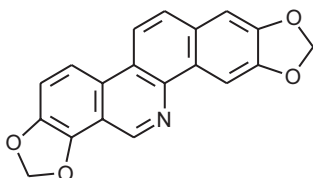
#### NORSANGUINARINE – QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS OF THE CHEMICAL SHIFTS

**JAROMÍR TOUŠEK<sup>a</sup>, RADEK MAREK<sup>b,c</sup>,  
JIŘÍ DOSTÁL<sup>d</sup>, JIŘÍ SLAVÍK<sup>d</sup>,  
ROGER DOMMISSE<sup>e</sup>, and VLADIMÍR SKLENÁŘ<sup>a,c</sup>**

<sup>a</sup>Department of Theoretical and Physical Chemistry, <sup>b</sup>Department of Organic Chemistry, <sup>c</sup>Laboratory of Biomolecular Structure & Dynamics, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37, Brno, e-mail: tousek@chemi.muni.cz, <sup>d</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Komenského n. 2, 662 43, Brno, <sup>e</sup>Department of Chemistry, University of Antwerp RUCA, Groenenborgerlaan 171, B – 2020, Antwerp, Belgium

Norsanguinarine is tertiary benzo[*c*]phenanthridine alkaloid of very weak basicity found in some plant species of the Papaveraceae, Fumariaceae and Rutaceae families. It was isolated as minor alkaloid from *Argemone albiflora* Hornem.<sup>1</sup> and *A. mexicana* L.<sup>2</sup>

The aim of this work is to find out the most appropriate (CPU time, agreement with the experimental results) method for the calculation of the chemical shifts of the benzo[*c*]phenanthridine alkaloids. The calculations were performed for the norsanguinarine, because it has rigid structure and calculations are not complicated by the presence of several conformers. The calculation of chemical shifts consists of the two main steps: the geometry optimisation and the calculation of the chemical shifts for the optimised structure. The following methods were used for the geometry optimisation: molecular



mechanics (MM3 method), semiempirical quantum chemical method AM1 and *ab initio* methods (RHF/6-31G, RHF/6-31G\*\*). The chemical shifts were computed by DFT method, with B3LYP functional at the 6-31G\*\* and 6-31G level (GIAO approach).

It can be concluded from the performed calculations, that the use of molecular mechanics and the AM1 method for the geometry optimisation does not provide satisfactory results. The significant improvement is achieved when the geometry is optimised by the *ab initio* methods. The results also show, that the incorporation of polarization functions is very important for the geometry optimisation and also for the chemical shifts calculations. Very good results with acceptable CPU time requirements are achieved when the geometry is optimised by the RHF/6-31G\*\* method and B3LYP/6-31G\*\* method is used for the chemical shifts calculations.

Experimental values were measured on Bruker Avance DRX-400 and DRX-500 spectrometers<sup>3</sup>. Calculations were performed with the Gaussian 94<sup>4</sup> software installed on the Power Challenge SGI computer with the R10000 processor in Supercomputing centre in Brno.

*This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (VS 96 095, CEZ:J07/98:143100005).*

#### REFERENCES

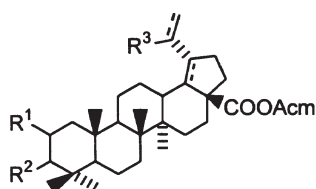
1. Haisová K., Slavík J., Dolejš L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 38, 3312, (1984).
2. Haisová K., Slavík J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 40, 1576, (1975).
3. Marek R., Toušek J., Dostál J., Slavík J., Dommisse R., Sklenář V.: Magn. Reson. Chem. 37, 781, (1999).
4. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Gill P. M. W., Johnson B. G., Robb M. A., Cheeseman J. R., Keith T., Petersson G. A., Montgomery J. A., Raghavachari K., Al-Laham M. A., Zakrzewski V. G., Ortiz J. V., Foresman J. B., Cioslowski J., Stefanov B. B., Nanayakkara A., Challacombe M., Peng C. Y., Ayala P. Y., Chen W., Wong M. W., Andres J. L., Replogle E. S., Gomperts R., Martin R. L., Fox D. J., Binkley J. S., Defrees D. J., Baker J., Stewart J. P., Head-Gordon M., Gonzalez C., Pople J. A.: Gaussian 94, Revision D.4. Gauss Inc., Pittsburg (PA) (1995).

#### NOVÉ LUPANOVÉ A 18 $\alpha$ -OLEANANOVÉ DERIVÁTY S CYTOTOXICKÝMI ÚČINKY

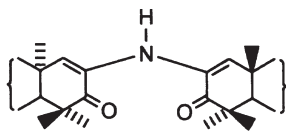
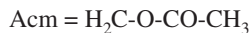
**MILAN URBAN, JAN ŠAREK, JIŘÍ KLINOT  
a IVA TIŠLEROVÁ**

*Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40, Praha 2, e-mail: murban@natur.cuni.cz*

V nedávné době byla námi nalezena vysoká cytotoxická aktivita u skupiny triterpenoidních kyselin a ketokyselin lupanové řady<sup>1</sup>, které by bylo možné v budoucnu využít jako



I



II

 $R^1, R^2, R^3 = \text{kyslíkaté funkční skupiny}$ 

cytostatika. Proto bylo vyvíjeno velké úsilí nalézt esterovou skupinu, která spojuje výhody esterů a přitom nesnižuje cytotoxickou aktivitu jako *n*-alkylestery. Na několika strukturně odlišných kyselinách se ukázala vhodná derivatizace Ac<sub>m</sub> (acetoxymethyl) skupinou<sup>2</sup> I, která byla řádově účinnější než methylesterová a také než volný karboxyl.

Dále byl studován vliv strukturních modifikací kruhu A kyseliny betulinové na cytotoxicitu. Zejména přikondenzování pyrazinového kruhu a oxidační štěpení kruhu A. Také byla zkoumána možnost derivatizace kruhu A allobetulinu, jež vedla k přípravě 2-azidoallobetulinu<sup>2</sup> a neobvyklého bis(triterpenoidního) eniminoketonu<sup>2</sup> obecného vzorce II. Všechny nové sloučeniny, připravené v rámci této práce, byly testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu. Struktury všech přípravných sloučenin byly potvrzeny 1D a 2D NMR spektry.

Práce byla financována z grantů GA ČR 203/00/1549, GA ČR 203/00/1232, GA UK 226/2000 a za přispění MŠMT projekty VS 96140, LB 98233.

#### LITERATURA

1. Šarek J., Klinot J., Tišlerová I.: Chem. Listy 93, 745 (1999).
2. Urban M.: *Diplomová práce*. Univerzita Karlova, Praha 2000.

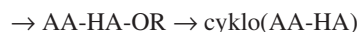
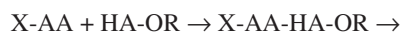
#### PŘÍPRAVA CYKLICKÝCH DIDEPSIPEPTIDOVÝCH ANALOGŮ ALAPTIDU

JARMILA VINŠOVÁ a RICHARD NAGEL

*Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05, Hradec Králov, e-mail: vinsova@faf.cuni.cz*

Modifikace molekuly spirocyklického dipeptidu Alaptidu cyklo(L-alanyl-1-amino-1-cyklo-pentankarbonyl) (VÚFB 15754)<sup>1</sup> vede k syntéze substituovaných morfolin-2,5-dionů. K cyklizaci bylo použito dvou základních přístupů<sup>2</sup>:

I. tvorba amidické vazby



II. tvorba esterové vazby



X...*N*-chránící skupina, Y...*O*-chránící skupina, AA... $\alpha$ -aminokyselina, HA... $\alpha$ -hydroxykyselina, R...methyl, ethyl, benzyl.

Z nich vyplývá rozdílná příprava lineárního dipeptidu, kterým je buď *O*-aminoacyl- $\alpha$ -hydroxykyselina nebo *N*-( $\alpha$ -hydroxyacyl)- $\alpha$ -aminokyselina. Při jejich přípravě byly aplikovány metody používané v běžné peptidové chemii s rozdílnými výsledky. Byly vyzkoušeny různé chránící skupiny jak pro aminoskupinu (Cbo, Boc, Fmoc, acetyl) tak pro hydroxyskupinu (*tert*-BuO), jejichž odbourávání (hydrogenolýza, kyselá hydrolyza, basická hydrolyza) vedlo většinou ke směsí produktů. Rovněž tak byla modifikována některá aktivitační (ONSu, ONp, OpCp) a kondenzační činidla. (DCC, CDI, SOCl<sub>2</sub>, BOP)<sup>3</sup>. Zatímco dipeptidy cyklizují bez obtíží, většinou spontánně částečnou aktivací lineárního dipeptidu, u lineárního depsipeptidů jsme se se snadnou cyklizací nesešli. Naopak při izolacích dochází velmi snadno k otevírání vzniklého morfolin-2,5-dionového cyklu. V příspěvku budou porovnány oba použité přístupy a prezentovány námi získané výsledky.

Práce vznikla za finanční podpory grantu UK 24/1998BCH/FaF a Výzkumného záměru MSM 111 6 0000 1.

#### LITERATURA

1. Rádl S., Kasafírek E., Krejčí I.: Drug Fut. 15, 445 (1990).
2. Vinšová J.: Chem. Listy, v tisku.
3. Vinšová J., Kasafírek E.: Chem. Listy 92, 197 (1998).

## Jmenný rejstřík

## Author Index

- Balšánek V. 1039  
 Bambasová Š. 1051  
 Bartoš P. 1055  
 Bartošová I. 1054  
 Bělohradský M. 1039  
 Bielavský J. 1041  
 Böhm S. 1042, 1046, 1054  
 Bochořáková H. 1062, 1063  
 Boudová I. 1060  
 Braunerová G. 1040  
 Breer H. 1063  
 Brus J. 1057  
 Bříza T. 1040  
 Buděšinský M. 1043, 1053  
 Buchalová K. 1051  
 Bureš O. 1040  
 Cabal J. 1041  
 Cibulka R. 1065  
 Círka V. 1031  
 Císařová I. 1039, 1049  
 Czernek J. 1041, 1042, 1054  
 Čajan M. 1041, 1042  
 Čermák J. 1040  
 Černý I. 1043, 1045, 1060  
 Černý M. 1053  
 Daňková K. 1050  
 Dolenský B. 1059  
 Dommissie R. 1061, 1067  
 Dostál H. 1040  
 Dostál J. 1061, 1067  
 Drahoňovský D. 1044  
 Drašar P. 1043, 1045  
 Dudová K. 1044, 1052  
 Dukh M. 1045  
 Dvořák D. 1044, 1047, 1066  
 Dvořáková H. 1048  
 Fadrná E. 1046  
 Fargašová A. 1065  
 Ferenčíková I. 1050  
 Fraňková B. 1055  
 Frei E. 1063  
 Gregor J. 1048  
 Hajduch J. 1046  
 Hampl F. 1065  
 Hampl R. 1043, 1060  
 Havelková M. 1047  
 Havlas Z. 1031  
 Heissigerová H. 1047, 1061  
 Hejtmánková L. 1047  
 Hocek M. 1048  
 Hocková D. 1057  
 Holeček J. 1049  
 Holý A. 1048, 1058  
 Holý P. 1048  
 Hoskovec M. 1063  
 Hovorka O. 1056  
 Hrabal R. 1042, 1054  
 Hrabík O. 1049  
 Humpa O. 1063  
 Chodounská H. 1055  
 Chovancová J. 1054  
 Jambor R. 1049  
 Janík M. 1044  
 Janota J. 1040  
 Jirásková E. 1061  
 Jirsa P. 1055  
 Kalina M. 1049  
 Kaplánek R. 1050  
 Kasák P. 1050  
 Kassa J. 1041  
 Kaustová J. 1048, 1052, 1060, 1065  
 Kaválek J. 1049  
 Kefurt K. 1050, 1051  
 Kettmann V. 1064  
 Klejdus B. 1051  
 Klimešová V. 1052  
 Klinot J. 1055, 1067  
 Koča J. 1042, 1046, 1058  
 Kočí J. 1052  
 Kodíček M. 1050  
 Kollárovič A. 1066  
 Kotora M. 1032  
 Kovács L. 1057  
 Kozmík V. 1052  
 Král V. M. 1045  
 Králová K. 1054, 1065  
 Kraus T. 1053  
 Krieger J. 1063  
 Kroutil J. 1053  
 Křen V. 1036  
 Kříž Z. 1058  
 Kubáň V. 1051  
 Kubicová L. 1054, 1065, 1065  
 Kubínová R. 1055  
 Kulhánek J. 1032, 1060, 1061  
 Kuneš J. 1039  
 Kvičala J. 1040, 1042, 1054, 1055, 1059  
 Lácová M. 1054  
 Lapčík O. 1043, 1060  
 Lepšík M. 1031  
 Lešetický L. 1033  
 Linhart I. 1058  
 Liška F. 1065  
 Ludiková J. 1055, 1061  
 Lunerová K. 1055  
 Luxová A. 1056  
 Macháček V. 1047  
 Marek R. 1057, 1061, 1067  
 Masojídková M. 1058  
 Meca L. 1057  
 Miksanová M. 1063  
 Mindl J. 1049  
 Moravcová J. 1055  
 Mysík P. 1055  
 Nagel R. 1068  
 Nevěčná T. 1061  
 Novák J. 1058  
 Oldham N. J. 1063  
 Otmár M. 1058  
 Otyepka M. 1058  
 Palát K. 1040  
 Paleček J. 1059  
 Paleta O. 1040, 1042, 1046, 1050, 1051, 1054, 1055, 1059  
 Pařík P. 1060  
 Patočka J. 1041  
 Paulová H. 1062, 1063  
 Peřina M. 1060  
 Pour M. 1039  
 Pouzar V. 1043, 1045, 1060  
 Putala M. 1033, 1050  
 Pytela O. 1061, 1064  
 Rádl S. 1034  
 Raich I. 1047, 1055, 1061  
 Růžička A. 1049  
 Sečkářová P. 1061  
 Sedlák M. 1047  
 Sklenář V. 1067  
 Slanina J. 1062, 1063  
 Slavík J. 1067  
 Stará I. G. 1066  
 Starý I. 1066  
 Stibor I. 1042  
 Stiborová M. 1063  
 Stránský K. 1056  
 Strnad M. 1058  
 Suchý V. 1055  
 Svatoš A. 1056, 1063  
 Světlík J. 1064  
 Svoboda Jan 1064  
 Svoboda Jiří 1035, 1052  
 Šaman D. 1066  
 Šarek J. 1055, 1067  
 Šimůnek P. 1044  
 Šlosárek M. 1040  
 Šmidrkal J. Jr. 1065  
 Šnábl L. 1051  
 Špačková N. 1046  
 Šponer J. 1046  
 Špulák M. 1039  
 Štěpnička P. 1044  
 Štěrba V. 1049  
 Šustr M. 1065  
 Švajdlenka E. 1055  
 Táborská E. 1062, 1063  
 Teplý F. 1066  
 Tišlerová I. 1067  
 Tobrman T. 1066  
 Toušek J. 1057, 1067  
 Trna J. 1062  
 Trnka T. 1053  
 Urban M. 1067  
 Urbanský M. 1045  
 Valterová I. 1056  
 Veselá D. 1055  
 Vinšová J. 1068  
 Vitamvasová D. 1051  
 Vondrášek J. 1031  
 Votruba I. 1048  
 Vymětalíková B. 1051  
 Vyskočil Š. 1057  
 Waisser K. 1040, 1048, 1060, 1065  
 Walterová D. 1036  
 Závada J. 1039, 1053  
 Žďárek J. 1036