

Inspirace ze setkání chemiků

Tyto řádky spatří světlo světa nejspíše v nějakém pošmourném listopadovém dni. Prosluňme a zatepleme si je vzpomínkou na dny letošního překrásného a dlouhého babího léta, kdy se konala dvě významná setkání chemiků.

Tím prvním byl 58. sjezd chemických společností v Ústí n/Labem. Pro autora těchto řádků byla nejvýznamnějším počinem přednáška prof. Krále (VŠCHT Praha a Zentiva a.s.) o nanotechnologiích v lékařství. Jeho vystoupení excelentním způsobem demonstrovalo staré známé rčení, že „**chemie je jen jedna**“. Na celé řadě příkladů přesvědčil posluchače, že nanotechnologie není jen lákavá, módní a velmi dobře prodejná nálepka, ale cesta umožňující uskutečnit dosud netušené projekty i vzájemně propojit dovednosti anorganických a organických chemiků, fyziků a fyzikálních chemiků, biochemiků, molekulárních biologů, genetiků, mikrobiologů, biologů, klinických lékařů i řady dalších specialistů. Podrobný popis takových možností najde čtenář např. v tomto časopise {Chem. Listy 100, 4–9 (2006)}. Dalším dlouho známým faktem je, že na hranicích mezi obory se nalézá široký prostor pro překvapivé objevy. Tím víc to platí pro hledání zajímavých možností v oblastech vzájemné interakce a chování neživé i živé hmoty. Přednáška prof. Krále navodila přesně opačnou situaci, než kterou všichni po léta známe. Vědci a výzkumníci často mívají tendenci k špatné komunikaci mezi obory, zbytečné řečivosti uvnitř oboru i přezírání práce jiných laboratoří, místo výhodné spolupráce expertů z různých oblastí chemie. **Mezioborová spolupráce** je jednou z cest, kterou by se chemici mohli a měli ubírat. Právě na příkladu módních nanotechnologií si můžeme ukázat na možnosti takové kooperace. Jedním z významných nástrojů nanotechnologií jsou částice rozměrů řádu nm (*n*-částice). Vlastnosti *n*-částic jsou funkcí jejich velikosti. Právě velikost částic, pokud se dostaneme do prostoru řádově rozměrů nm, určuje výsledné vlastnosti, např. bod tání, adsorbční schopnosti a spektrální vlastnosti dané látky. Vědci z oblasti katalýzy (a také radiochemie) o těchto skutečnostech vědí už několik desítek let. V poslední době se však objevují zcela nové souvislosti. Na přípravě *n*-částic se podílí anorganičtí, organičtí i makromolekulární chemici. Podařilo se získat *n*-částice křemíku potažené zlatem, kovové, magnetické (obsahující magnetit – Fe_3O_4), z polovodičového materiálu. Takové *n*-částice mají vynikající optické a elektrochemické vlastnosti. Vlastnosti *n*-částic jsou závislé také na povrchové modifikaci. Pro praktické využití modifikovaných částic v biologických vědách je důležité, aby byl jejich povrch vhodný pro navázání biomolekuly, nebo byl biokompatibilní, a to buď bioaktivní nebo bioinertní. Modifikované částice mohou být bioorganickými chemiky, biochemiky, molekulárními biology a biology dále upravovány. Biologicky aktivní molekuly, jako jsou různé proteiny (enzymy, protilátky), nukleové kyseliny (zvláště DNA), případně oligonukleotidy, mohou být imobilizovány na *n*-částice různými technikami, které zahrnují fyzikální adsorpci, elektrostatické vazby, specifické rozpoznávání, kovalentní připojení, apod. Modifikované částice se uplatní v různých biologických disciplínách. Zvláště lákavé je jejich využití v lékařství jako tera-

peutické agens. Také velikost částic je důležitá v oblasti medicíny, kde ovlivňuje významně účinnost působení aktivní složky. Zlaté *n*-částice obsahující merkaptoundecyltrimethylamoniium rozeznávají dvouvláknovou DNA a na zeolitové krystalky mohou být absorbovány různé malé molekuly. Magnetické *n*-částice jsou široce studovány a používány v různých oblastech medicíny a biologie pro magnetické navádění léčiv. Polovodičové částice (např. CdS, CdSe, ZnS) mohou být zase použity jako fluorescenční značky pro imunosenzorovou analýzu DNA. Fulereny (C60) s dobrou biokompatibilitou umožňují transport léčiv s určitou prostorovou orientací. Další typem *n*-částic jsou syntetické polymery šité na míru, dendrimery, vysokomolekulární až makromolekulární struktury skládající se z mnoha větví (dendronů), které jsou pravidelně umístěny kolem centrálního jádra. Syntéza dendrimerů je vedena tak, že dochází ke vzniku různých dutin, které umožňují interakci s řadou vybraných molekul. Strukturní dokonalost dendrimerů byla podnětem pro řadu biomedicínských aplikací – zesílení molekulárního efektu, navození vysoké lokální koncentrace léčiva, molekulární značení, aj. Jiným typem částic jsou liposomy připravené z fosfolipidů. Jsou to sférické struktury imitující biomembránu o velikosti 1–100 nm. Liposom může uvnitř obsahovat transportované molekuly. Dalším příkladem spolupráce chemiků různých oborů je možnost vyrobit biokompatibilní nanosenzory, které mají v sobě zakotvené senzorké molekuly velmi rozmanitých typů (enzymy, protilátky, silně hydrofobní sloučeniny) ve spojení s vhodnými fluorofory.

Nejen nanotechnologie poskytují příležitost k široké mezioborové spolupráci. Příkladem mohou být biokompatibilní materiály. Povrch anorganických a syntetických polymerů je možné upravovat chemickými nebo fyzikálními postupy. Cílem úprav je zabudování např. polárních skupin (zlepšení smáčivosti, adheze) nebo navazování biogenních prvků a různých biologicky aktivních molekul. Takto modifikované materiály pak mohou sloužit např. při ošetřování rozsáhlých ztrát kožního krytu. Podobných příkladů mezioborového bádání v užším či širším měřítku zná každý chemik více.

Týden po sjezdu chemiků se konal XX. Biochemický sjezd slovenských a českých vědců v Piešťanech. Na sjezdu zaznělo několik vynikajících přednášek, a to jak v plenárních, tak v jednotlivých sekcích. Také na tomto fóru se zřetelně ukázala další expanze chemiků, biochemiků, mikrobiologů a fyziků do oblasti biologie a medicíny. Byl prezentován bezpočet příkladů mezioborového úspěšného bádání s cílem odhalit další tajemství přírody. Je zřejmé, jak velké je pole pro možnou spolupráci chemiků z různých oborů a jak více propojit naše znalosti z oblasti neživé a živé přírody.

Závěrem bych rád vyzdvihl ještě jeden fenomen obou sjezdů, a tím je nepřehlédnutelně **velká účast mladých vědců**. A tak stesk, že vysoké školy a ústavy akademie věd stárnou, je snad jen dočasný, a naděje, že mladí chemici prohloubí naše současné poznání a rehabilitaci chemie v očích veřejnosti, zase o něco větší.

Pavel Rauch

SYNTÉZA VONNÝCH LAKTONŮ S VYUŽITÍM KATALYZÁTORŮ HYDROTALCITOVÉHO TYPU

DENISA FRANCOVÁ a LIBOR ČERVENÝ

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická Praha, Technická 5, 166 28, Praha 6
denisa.francova@vscht.cz, libor.cervený@vscht.cz

Došlo 21.4.05, přepracováno 13.12.05, přijato 16.2.06.

Klíčová slova: aldolizace, Bayerovy-Viligerovy oxidace, hydrotalcity, laktony

Obsah

1. Úvod
2. Sloučeniny hydrotalcitového typu jako katalyzátory
3. Příprava vonných laktonů
 - 3.1. Aldolizace
 - 3.2. Hydrogenace produktů aldolové kondenzace
 - 3.3. Kondenzační reakce spojené s hydrogenací
 - 3.4. Baeyerova-Viligerova oxidace
4. Závěr

1. Úvod

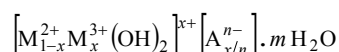
Cyklické laktony jsou intramolekulární estery hydroxykarboxylových kyselin. Především γ -laktony, δ -laktony a makrocyclické laktony jsou velice důležité sloučeniny, které mají veliký význam v potravinářském průmyslu a v průmyslu vonných a chuťových látek. Vonné složky jsou získávány z částí rostlin obsahujících danou látku destilací s vodní parou nebo extrakcí rozpouštědly. Většina průmyslově používaných látek je připravována synteticky.

Téměř všechny vonné laktony obsahují nejméně jedno chirální centrum. Bylo prokázáno, že optická isomerie má velmi významný vliv na vnímání vonných vlastností^{1–3}. Jednotlivé enantiomery mívají někdy značně rozdílné sensorické vlastnosti a rovněž jejich zastoupení v přírodě bývá odlišné od racemické směsi. Při srovnání vonných laktonů a lineárních esterů je patrné, že intenzita vůně obyčejných lineárních esterů rychle klesá s rostoucím počtem uhlíků v řetězci, zatímco vůně vyšších γ -laktonů (např. dodekano-4-laktonu) je velmi silná.

Podle své chemické povahy mají tyto těkavé organické sloučeniny velmi odlišné meze detekce, které závisí také na prostředí, ve kterém jsou rozptýleny. Existují velké rozdíly mezi lidmi v citlivosti rozlišování vůní a někteří lidé dokonce nemusí být vůbec schopni jistě vůně detegovat.

2. Sloučeniny hydrotalcitového typu (LDH) jako katalyzátory

Hydrotalcity jsou syntetické nebo přírodní krystalické materiály, které jsou tvořeny dvěma kladně nabitými vrstvami spojenými mezivrstvou oblastí, která obsahuje molekuly vody a vyměnitelné anionty, kompenzující kladné náboje^{4–7}. Struktura kladně nabitých vrstev je vytvořena oktaedrálně koordinovanými di- a trivalentními kationty kovů, které tvoří střed oktaedru. Vrcholy oktaedru obsahují hydroxylové skupiny. Tyto oktaedry jsou spolu poutány za vzniku vrstevnaté struktury brucitového typu $Mg(OH)_2$. Vzniklé plochy jsou mezi sebou vázány slabými interakcemi vodíkových můstků. Jejich základní vzorec je



Sloučeniny hydrotalcitového typu a směsné oxidy získané kalcinací mají acidobazické vlastnosti. Bazicitu je indukovaná substitucí divalentních kationtů kationty trivalentními, kdy přebytek pozitivního náboje je kompenzován anionty (CO_3^{2-} v přírodních minerálech). Výměnou aniontů za OH^- vznikají Brønstedova bazická centra. Původní materiály jsou většinou uhlčitany, které jsou neaktivní. Aktivace může být provedena kalcinací (vznik Lewisových center), tj. rozkladem vrstevnatého materiálu, který může být následně reverzibilně rehydratován za vzniku vrstevnaté struktury, ve které jsou kompenzujícími ionty hydroxylové anionty. Rehydratace je umožňována tzv. paměťovým efektem, který dovoluje rekonstrukci původní struktury za mírných podmínek kontaktem s roztokem obsahujícím příslušné anionty. Obnovení hydrotalcitové struktury výrazně zvyšuje rychlost reakce, ovšem závisí na způsobu provedení. Stejně tak bazické vlastnosti výrazně závisí na teplotě přípravy a kalcinační teplotě. Tyto materiály vykazují vysokou termickou stabilitu. Výhodou je také rovnoměrná distribuce aktivní složky a vysoký specifický povrch. U multifunkčních katalyzátorů je díky homogenní vnitřní disperzi prvků možné dosáhnout velmi vysokého rozptýlení kovu, který po redukci tvoří velmi malé a termicky stabilní kovové krystaly. Ani běžně používanou impregnační metodou přípravy kovových katalyzátorů nemůže být dosaženo tak vysoké disperze kovu.

Tyto materiály mají velký význam a jsou velmi často využívány v oblasti katalýzy. Jsou úspěšně používány v širokém spektru organických reakcí s výhodami, jako jsou zvýšení aktivity, selektivity, stupně disperze kovu, regenerace imobilizovaných katalyzátorů a omezování vzniku nežádoucích produktů. Další předností těchto materiálů jsou jejich oxidačně-redukční vlastnosti^{4,5}. Díky těmto vlastnostem je možné použít materiály hydrotalcitového typu buď jako katalyzátory nebo nosiče katalyzátorů (multifunkční katalyzátory) pro všechny tři níže zmiňova-

né stupně přípravy vonných laktonů^{8–17}.

3. Příprava vonných laktonů

Možným způsobem přípravy laktonů je třístupňová syntéza, vycházející z aldehydu a ketonu (schéma 1). Prvním stupněm této syntézy je směsná aldolová kondenzace cyklického ketonu s aldehydem, kdy anion vzniklý z ketonu reaguje přednostně s karbonylovou skupinou aldehydu za vzniku nenasyčeného meziprojektu, který je potom v dalším stupni hydrogenován. Posledním stupněm je Baeyerova-Villigerova oxidace vzniklého meziprojektu (alkyl(cykloalkyl)ketonu) peroxidem vodíku, organickými peroxykyselinami, hydroperoxydy nebo molekulárním kyslíkem na odpovídající lakton. Touto třístupňovou syntézou je ovšem možné připravit jen některé z vonných laktonů, jako např. kokosové laktony (dodekano-4-lakton, oktano-5-lakton).

3.1. Aldolizace

Aldolizace je velmi rozšířená metoda syntézy složitějších uhlikatých sloučenin z derivátů strukturně jednodušších, při níž vzniká nová vazba C–C. Reakce je velmi variabilní a aplikací moderních postupů se dá ovlivnit regioselektivita i stereoselektivita tvorby nových vazeb. Nesymetrické ketony mohou podléhat vratné deprotonaci¹⁸ na obou atomech uhlíku sousedících s karbonylovou skupinou. Např. butan-2-on vytváří při použití bazických katalyzátorů dva enoláty, které vedou ke vzniku isomerních produktů. Při použití kyselého katalyzátoru vzniká enol, který poskytuje pouze jeden produkt. Obsahují-li dva různé aldehydy atomy vodíku na α -uhlíku, pak jejich směsná aldolizace¹⁸ vede vždy ke směsi produktů. Situace se zjednoduší, když jedna ze zúčastněných karbonylových sloučenin nemůže aldolizovat, pak směsná aldolizace probíhá jednoznačně. Aromatické aldehydy mohou reagovat s jinými aldehydy nebo ketony, ovšem stádium aldolů nelze v těchto případech zachytit a produktem je přímo α,β -nenasyčená sloučenina.

Aby se překonaly těžkosti, které ovlivňují regioselektivní průběh aldolizační reakce, a aby reakce vedla cíleně k jednomu produktu, je nutno změnit podmínky reakce, tj. termodynamické řízení se musí změnit na řízení kinetické¹⁸. Proto se vychází z předem připravených enolátů nebo enoltherů jako jedné komponenty. Např. reaktivní lithné eno-

láty reagují selektivně s druhou karbonylovou komponentou v aprotických rozpouštědlech za nízké teploty. Ještě lepší výsledky poskytují alkyl(vinyloxy)borany. Regioselektivitu enolizace u nesymetrických ketonů lze měnit velikostí alkyly vázaného na atomu boru.

V literatuře se můžeme setkat s mnoha aldolizačními reakcemi, ovšem reakcí katalyzovaných sloučeninami hydroxalcitového typu je popsáno poměrně málo. Přestože tyto materiály jsou vhodnými aldolizačními katalyzátory především pro své acidobazické vlastnosti, v literatuře se setkáváme spíše s použitím bazických nebo kyselých katalyzátorů, jako jsou alkalické soli a alkoxidy nebo minerální kyseliny a silně kyselé měniče iontů.

První aldolizace s použitím sloučenin hydroxalcitového typu byly prováděny za vyšších teplot. Rao a spol.⁸ použili pro aldolizaci benzaldehydu s acetonem 32 molární přebytek acetonu. Reakce byla vedena při teplotě 373 K na rehydratovaných hydroxalcitech s poměrem Mg/Al = 2–3. Nejvyšší počáteční reakční rychlosti a konverze 86 % bylo dosaženo při použití hydroxalcitu s poměrem Mg/Al = 2,98. V další práci¹⁹ použili autoři pro aldolovou kondenzaci benzaldehydu s acetonem 40 molární přebytek ketonu. Reakce byla prováděna při teplotě 318 K v dusíkové atmosféře. Jako katalyzátor byl použit kalcinovaný hydroxalcit (kalcinace při teplotě 773 K) s poměrem Mg/Al rovným postupně 4; 2,15 a 2,5, který byl pro zvýšení aktivity rehydratován proudem dusíku nasyceným vodní parou po dobu 7 h. Nejvyšší konverze bylo dosaženo při použití poměru Mg/Al = 2,5.

Dumitriu a spol.⁹ studovali aldolovou kondenzaci acetaldehydu s formaldehydem. K reakci použili směsné oxidy obsahující Mg a Al, Co a Al nebo Ni a Al. Katalyzátory jako MgO a MgAl₃ vykazovaly vyšší selektivitu pro akrolein (produkt směsné aldolizace) než Al₂O₃ nebo NiAl směsné oxidy, což je možné vysvětlit jejich rozdílnou bazicitou. Nejvyšší selektivitu tvorby akroleinu při totální konverzi bylo dosaženo při teplotě 573 K.

Často je studována aldolová kondenzace citralu s ketonem, především acetonem^{6,11,14}. V práci¹¹ bylo pro reakci použito vysokého poměru aceton/citral (145 ml acetonu s 1 hm.% citralu) a laboratorní teploty. Za těchto podmínek bylo po 24 h dosaženo až 90% selektivitu tvorby methylpseudojononu při 65% konverzi citralu. V další práci⁶ bylo při stejném poměru aceton/citral (ale při vyšší teplotě 333 K) dosaženo 98% selektivitu při 99% konverzi. V další práci¹⁴ byla použita ekvimolární směs aceton/citral a jako katalyzátory směsné oxidy odvozené od hydroxalcit-

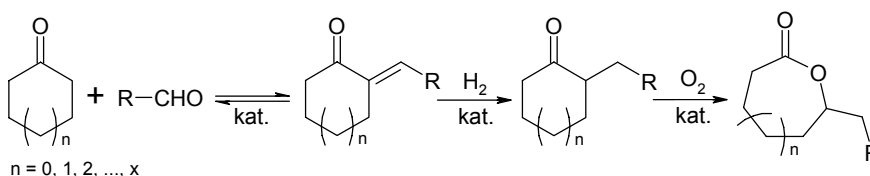


Schéma 1. Naznačení třístupňové syntézy laktonů

tů. Při těchto podmínkách bylo dosaženo 60–80% selektivity produktů směsné kondenzace (*cis*- a *trans*-isomerů, α - a β -jionů) při 25–60% konverzi. Autokondenzačních produktů bylo vždy méně než 13 %.

V literatuře se můžeme setkat i s aldolizacemi dvou ketonů nebo častěji dvou aldehydů^{10,13}. Při reakci acetaldehydu s heptanalem¹³ na směsných oxidech odvozených od hydrotalcitu vznikal přednostně *non*-2-enal. Po rehydrataci katalyzátoru vznikal 2-pentylbut-2-enal a 2-pentylnon-2-enal.

Jak je vidět z uvedených prací, aldolizační reakce jsou velmi závislé na výběru vhodných reakčních podmínek, jako jsou poměr reaktantů, teplota, katalyzátor, rozpouštědlo.

3.2. Hydrogenace produktů aldolové kondenzace

Hydrogenace olefinů probíhají na některých katalyzátorech selektivně, zatímco na jiných jsou prováděny vedlejšími reakcemi, především isomerizací nebo i hydrogenolýzou. Příčiny odlišné selektivity hydrogenačních katalyzátorů, stejně jako mechanismus hydrogenačních a isomerizačních reakcí olefinů, jsou složité a stále úplně nedořešené problémy²⁰. Při hydrogenaci produktu vzniklého aldolizací je důležité zvolit katalyzátor, který bude selektivní pro hydrogenaci dvojné vazby C=C a nebude ovlivňovat vazbu C=O. Takovými katalyzátory jsou např. paladiové katalyzátory.

Mezi nejdůležitější vlastnosti paladia patří jeho výjimečná schopnost rozpouštět ve své krystalické mřížce vodík. Při aktivaci paladiového katalyzátoru vodík neobsahuje pouze aktivní centra na povrchu kovu, ale zabudovává se i do jeho vnitřní struktury. Rozpuštěný vodík se v paladiu nachází ve formě protonů, přičemž elektrony z atomů vodíku zaplňují místa v *d*-orbitalech paladia²¹. Tak se vytvářejí různé typy nestechiometrických kyselých hydridů. Rozpuštěný vodík způsobuje, že aktivovaný katalyzátor vykazuje kyselé vlastnosti a celý reakční systém má acidobazický charakter. Kyselá centra však mohou také negativně ovlivnit průběh některých reakcí. Hydrogenace na paladiových katalyzátorech jsou často prováděny vedlejšími nežádoucími reakcemi²², jako jsou například isomerizace alkenů, dehydratační a hydrogenolytické reakce alkoholů a diolů a tvorba etherů při hydrogenaci aldehydů a ketonů v prostředí alkoholů.

V literatuře se můžeme setkat s mnoha pracemi, jejichž předmětem je hydrogenace dvojné vazby C=C v přítomnosti vazby C=O, ovšem žádné z těchto reakcí nevyužívají jako nosiče hydrogenačních katalyzátorů sloučeniny hydrotalcitového typu. Tyto materiály jsou používány jen tehdy, probíhá-li současně s hydrogenací i jiná reakce, např. aldolizace, která vyžaduje katalyzátor acidobazického charakteru. Takto připravené katalyzátory umožňují provést vícestupňovou přeměnu bez izolace meziprojektu („one-pot reaction“).

3.3. Kondenzační reakce spojené s hydrogenací

Při použití vhodného katalyzátoru je možné provést aldolizaci a hydrogenaci souběžně.

Jednou z takových „one-pot“ reakcí je syntéza 4-methylpentan-2-onu (methylisobutylketonu, MIBK) z acetonu. Pro reakci byly použity kalcinované Pd/LDH a Ni/LDH katalyzátory. Autoři²³ studovali vliv poměru Mg/Al v hydrotalcitech (Mg/Al = 1; 2; 4; 6; 8), reakční teploty (373 až 473 K), obsahu paladia (0,1–1 hm.%) a redukční teploty Ni katalyzátorů (573–873 K). Zjistili, že s rostoucím poměrem Mg/Al klesá aktivita katalyzátorů. Ovšem z hlediska selektivity byl nejvhodnější katalyzátor s poměrem Mg/Al = 8, přičemž selektivita klesala s rostoucí teplotou. Při obsahu paladia 0,1–0,4 % vzrůstala konverze a selektivita tvorby MIBK se příliš neměnila. Při vyšším obsahu Pd klesala konverze i selektivita. Dále autoři zjistili, že pro redukcí niklových katalyzátorů je vhodná teplota nad 773 K. V další práci²⁴ byl studován podrobněji vliv obsahu paladia (0,05–0,5 hm.%) a velikosti částic. Nejvyšší selektivita tvorby MIBK bylo dosaženo při obsahu paladia 0,2 % a velikosti částic paladia 3–5 nm.

Další reakci²⁵, která byla studována, je syntéza 3-fenyl-2-methylpropanalu z benzaldehydu a propanalu. Reakce byla prováděna při teplotě 403 K a tlaku 200 kPa. Molární poměr propanalu a benzaldehydu se pohyboval v rozmezí 1,5–10 s konstantní koncentrací benzaldehydu (0,4 mol l⁻¹). Pro reakci byl použit katalyzátor Pd/LDH s obsahem paladia 0,2 %. Bylo dosaženo 66–97 % selektivity vzniku 3-fenyl-2-methylpropanalu při konverzi benzaldehydu 32–44 % a propanalu 83–100 %.

3.4. Baeyerova-Villigerova oxidace

Mechanismus Baeyerovy-Villigerovy oxidace zahrnuje počáteční nukleofilní atak peroxykyseliny na karbonylový uhlík za vzniku meziprojektu, známého jako Criegeeův meziprojekt²⁶. Po tomto stupni následuje migrace jedné z alkylových skupin na peroxokyslík a uvolnění karboxylátového aniontu. Tento stupeň odpovídá za selektivitu reakce a také je ve velké většině případů řídicím dějem reakce. Z obecného pozorování vyplynulo, že reakční rychlost je zvyšována přítomností elektronakceptorových substituentů v peroxykyselině, které pak vytvářejí snadno odstupující skupinu.

Baeyerovy-Villigerovy oxidace ketonů, tak jak jsou prováděny dnes, mají řadu podstatných výhod:

- tolerují přítomnost mnoha funkčních skupin v molekule. Např. v nenasycených ketonech oxidace peroxykyselinami probíhá obecně na karbonylové skupině a ne na vazbě C=C,
- migrující chirální uhlíkové atomy si uchovávají svoji absolutní konfiguraci,
- regioselektivita reakce může být řízena migračními schopnostmi různých skupin (terciární alkyl > cyklo-

hexyl > sekundární alkyl > benzyl > fenyl > primární alkyl > cyklopentyl, cyklopropyl > methyl)^{27–32},

- pro reakci může být použito široké spektrum různých peroxysloučenin jako oxidačních činidel.

Nejsilnější oxidanty, kterými jsou většinou peroxykyseliny, vyžadují použití pufrů při Baeyerových-Villigerových oxidacích, aby nedocházelo k nežádoucí transesterifikaci. V práci Kanedy a Yamashity¹⁵ byly použity jako bazické heterogenní katalyzátory pro Baeyerovu-Villigerovu oxidaci různých alifatických i cyklických ketonů hydrotalcity s poměrem Mg/Al = 1–8. Nejvyšších výtěžků laktonů bylo dosaženo při poměru Mg/Al = 5. Oxidačním činidlem při těchto reakcích byla kyselina 3-chlorperoxybenzoová (*m*-CPBA). Před reakcí byl hydrotalcit sušen při teplotě 383 K, načež byl při teplotě 258 K přidán keton s hydrotalcitem, *m*-CPBA a rozpouštědlem (1,2-dichlorethanem nebo benzenem). Poté byla směs zahřána na teplotu 313 K a míchána po dobu 2 h. U alifatických ketonů bylo vyšších výtěžků dosaženo při použití hydrotalcitů obsahujících přechodné kovy jako nikl (89 %) nebo měď (99 %). V další práci¹⁶ byl při stejné reakční teplotě a ve stejném rozpouštědle studován vliv bazicity hydrotalcitu s použitím *m*-CPBA nebo systému molekulárního kyslíku s benzaldehydem jako oxidačním činidlem. Autoři zjistili, že bazická místa hydrotalcitu hrají velmi důležitou roli při přenosu kyslíku z peroxybenzoové kyseliny na keton. Zatímco při použití systému O₂/benzaldehyd probíhá autooxidace benzaldehydu, při použití *m*-CPBA vzniká efektivně žádaný lakton nebo ester.

V další práci¹⁷ používali autoři pro Baeyerovu-Villigerovu oxidaci jako katalyzátory hydrotalcity obsahující cín, který byl buď na povrchu nebo zabudován do struktury hydrotalcitu iontovou výměnou, a peroxid vodíku jako oxidační činidlo. Autoři zjistili, že lokalizace cínu v hydrotalcitu je velmi důležitá. U impregnovaných katalyzátorů je cín dispergován na povrchu částic, zatímco při iontové výměně je Sn značně dispergován také mezi vrstvami a vytváří Lewisova kyselá centra, tedy aktivní místa reakce. To se vysvětluje tím, že se v přítomnosti cínu vmezeřeného do struktury aktivuje karbonylová skupina ketonu a probíhá přenos kyslíku z peroxidu za vzniku laktonu jako konečného produktu (se selektivitou 100 %). Navíc Sn-hydrotalcity jsou relativně levné katalyzátory umožňující použití H₂O₂ jako oxidačního činidla, které je šetrnější k životnímu prostředí než organické peroxykyseliny.

Jednou ze studovaných reakcí je také příprava pentano-5-laktonu, kdy je cyklopentanon přeměněn na lakton molekulárním kyslíkem za katalýzy MgAl-CO₃²⁻ s 90% výtěžkem. Navzdory méně zřetelné bazické povaze hydrotalcitů obsahujících Fe a Cu jsou tyto hydrotalcity aktivnější než čisté MgAl hydrotalcity^{33,34}.

4. Závěr

Práce se zabývá třístupňovou syntézou vonných laktonů. Jsou zde shrnuty známé aldolové kondenzace cyklic-

kých ketonů s aldehydy, hydrogenace vazeb C=C vzniklých 2-alkylidencykloalkan-1-onů a Baeyerovy-Villigerovy oxidace 2-alkylcykloalkan-1-onů, které využívají acidobazických katalyzátorů na bázi sloučenin hydrotalcitového typu. Katalyzátory hydrotalcitového typu umožňují dosažení vysokých výtěžků laktonů a selektivity.

Autoři děkují Grantové agentuře České republiky za finanční podporu tohoto projektu (č. 203/03/H140 a č. 104/03/0409).

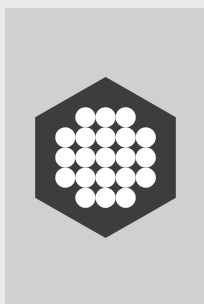
LITERATURA

1. Ohoff G.: *Experientia* 42, 271 (1986).
2. Russel G. F., Hils J. I.: *Science* (Washington D. C.) 172, 1043(1971).
3. Friedman L., Miller J. G.: *Science* (Washington D. C.) 172, 1044 (1971).
4. Vaccari A.: *Catal. Today* 41, 53 (1998).
5. Cavani F., Trifiro F., Vaccari A.: *Catal. Today* 11, 173 (1991).
6. Figueras F.: *Top. Catal.* 29, 189 (2004).
7. Corma A., Fornes V., Martin-Aranda R. M., Rey F.: *J. Catal.* 134, 58 (1992).
8. Rao K. K., Gravelle M., Valente J. S., Figueras F.: *J. Catal.* 173, 115 (1998).
9. Dumitriu E., Hulea V., Chelaru C., Catrinescu C., Tichit D., Durant R.: *Appl. Catal., A* 178, 145 (1999).
10. Roelofs J. C. A. A., Lensveld D. J., van Dillen A. J., de Jong K. P.: *J. Catal.* 203, 184 (2001).
11. Roelofs J. C. A. A., van Dillen A. J., de Jong K. P.: *Catal. Lett.* 74, 91 (2001).
12. Choudary B. M., Kantam M. L., Kavita B., Reddy C. V., Rao K. K., Figueras F.: *Tetrahedron Lett.* 39, 3555 (1998).
13. Tichit D., Lutig D., Coq B., Durand R., Teissier R.: *J. Catal.* 219, 167 (2003).
14. Pérez C. N., Pérez C. A., Henriques C. A., Monteiro J. L. F.: *Appl. Catal., A* 272, 229 (2004).
15. Kaneda K., Yamashita T.: *Tetrahedron Lett.* 37, 4555 (1996).
16. Ueno S., Ebitani K., Ookubo A., Kaneda K.: *Appl. Surf. Sci.* 121, 366 (1997).
17. Pillai U. R., Sahle-Demessie E.: *J. Mol. Catal.* 191, 93 (2003).
18. Svoboda J.: *Organická syntéza*. VŠCHT, Praha 1998.
19. Campanati M., Franceschini S., Piccolo O., Vaccarri A., Zicmanis A.: *Catal. Commun.* 5, 145 (2004).
20. Bond G. C., Wells P. B.: *Adv. Catal. Relat. Subj.* 15, 91 (1964).
21. Sokolskij D. V., Zakumbajeva G. D.: *Adsorpcija i kataliz na metallach VIII. gruppy v rastvorach*. Nauka, Alma-Ata 1973.
22. Červený L., Hronec M., Koubek J., Kurc L., Pašek J., Volf J.: *Základní pochody průmyslové organické syntézy*. VŠCHT, Praha 1993.
23. Chen Y. Z., Hwang C. M., Liaw C. W.: *Appl. Catal., A* 169, 207 (1998).

24. Das N., Tichit D., Durand R., Graffin P., Coq B.: *Catal. Lett.* 71, 181 (2001).
25. Tichit D., Coq B., Cerneaux S., Durand R.: *Catal. Today* 75, 197 (2002).
26. Criegee R.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* 560, 127 (1948).
27. Hawthorne M. F., Emmons W. D., McCallum K. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6393 (1968).
28. Fries S. L., Pinson R. Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1302 (1952).
29. Saunders W. H. Jr.: *J. Am. Chem. Soc.* 77, 4679 (1955).
30. Emmons W. D., Lucas G. B.: *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2287 (1955).
31. Sauers R. R., Ubersax R. W.: *J. Org. Chem.* 30, 3939 (1965).
32. Smisman E. E., Li J. P., Israili Z. H.: *J. Org. Chem.* 33, 4231 (1968).
33. Kaneda K., Ueno S., Imanaka T.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 797 (1994).
34. Kaneda K., Ueno S., Imanaka T.: *J. Mol. Catal., A* 102, 135 (1995).

D. Francová and L. Červený (*Department of Organic Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague*):
Synthesis of Fragrant Lactones Using Catalysts of Hydrotalcite Types

Lactones are utilized in the production of fragrant compositions and flavor complexes for the cosmetic and food industry. This work reports on a three-step lactone synthesis: 1. Aldol condensation of an aldehyde and cyclic ketone catalysed by hydrotalcite. 2. Hydrogenation of the C=C bond in 2-alkylidenecycloalkan-1-one catalyzed by a metal on hydrotalcite support. 3. Oxidation of 2-alkylcycloalkan-1-one catalysed by modified hydrotalcite. All the steps gave high yields.



ÚOCHB AV ČR

ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE
 AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY
 INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY
 ACADEMY OF SCIENCES OF THE CZECH REPUBLIC

K O N K U R S

Ředitel Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR vypisuje konkurs na místo **odborného pracovníka výzkumu a vývoje** chemického (VŠCHT, PřF UK) nebo jaderně chemického zaměření (FJFI) do oddělení Areálové laboratoře radioizotopů. Dobrá pasivní znalost AJ – anglické manuály. Náplní práce bude měření NMR spekter, dohled nad provozem LSC- spektrometrů, jodace peptidů a proteinů. Přihlášky se strukturovaným životopisem a popisem dosavadní praxe zasílejte do tří týdnů od uveřejnění konkursu osobnímu oddělení ÚOCHB AV ČR, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6.

V Praze dne 16.8.2006

RNDr. Zdeněk Havlas, DrSc.
 ředitel

BIOLOGICKY AKTIVNÍ PYRAZINY PŘÍRODNÍHO A SYNTETICKÉHO PŮVODU

MARTIN DOLEŽAL

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové 5 martin.dolezal@faf.cuni.cz

Došlo 2.11.05, přepracováno 21.3.06, přijato 11.5.06.

Klíčová slova: pyrazin, flavoranty, fragaranty, chemická léčiva, vývoj léčiv

Obsah

1. Úvod
2. Význam derivátů pyrazinu v přírodě
 - 2.1. Nežádoucí a toxické vlastnosti pyrazinů
3. Deriváty pyrazinu syntetického původu
4. Závěr

1. Úvod

Před více než čtyřiceti lety vyšel v Chemických listech souborný referát s názvem *Chemie pyrazinu* autorů Libora Nováčka, Karla Paláta a Milana Čeladníka¹. Za uplynulou dobu bylo v této oblasti organické chemie získáno velké množství závažných informací, které se přímo dotýkají našeho každodenního života, zejm. potravin, kosmetiky a v neposlední řadě i nových léčiv. Pyrazin, 1,4-diazin, představuje vysoce symetrickou molekulu. Jedná se o slabě aromatickou sloučeninu, která se svými vlastnostmi blíží vlastnostem terciárních alifatických aminů a chová se jako slabá dvojsytná báze ($pK_1 = 0,57$; $pK_2 = -5,51$)². Pyrazinové jádro je planární útvar, který může být znázorněn jako rezonanční hybrid několika základních struktur (viz schéma 1). Pyrazin, podobně jako ostatní diaziny, nepodléhá snadno elektrofilním substitucím, např. Friedel-Craftsovým aromatickým substitucím. Přímý elektrofilní atak je ztížen induktivním efektem dusíkových atomů pyrazinu, a tedy existencí rezonančních struktur, které jsou

příčinou kladného náboje na atomech uhlíku heterocyklu. Výhodnější jsou z tohoto důvodu substituce nukleofilní³.

Pyraziny se v přírodních zdrojích vyskytují v relativně malých množstvích, často se jedná o těkavé a dosti nestálé molekuly, proto byl dlouhou dobu počet známých derivátů přírodního původu relativně malý. Možnosti identifikace takových sloučenin se zlepšily ve 2. polovině 20. století zavedením velmi citlivých analytických metod (HPLC a hmotnostní spektrometrie). Rovněž počet synteticky získaných sloučenin nebyl do 1. poloviny 20. století příliš vysoký, obrát v oblasti syntézy pyrazinových sloučenin nastal zejména na přelomu 70. a 80. let minulého století⁴.

2. Význam derivátů pyrazinu v přírodě

Od 70. let 20. století byla intenzivně studována role jednoduchých látek odvozených od pyrazinu v přírodě, především v rostlinách či hmyzu, kde těkavé pyraziny plní úlohu atraktantů, feromonů či signálních látek^{5,6}, např. alkylované pyraziny jsou součástí poplašných feromonů různých druhů mravenců⁷. Paralelně byly podobné látky objeveny i v potravinách, a následně zjišťovány i jejich senzoričné vlastnosti (vonidla, chutidla). Alkylované, vinylované, alkoxylované pyraziny, popř. alkylsulfanylpyraziny představují významnou skupinu těkavých sloučenin běžně se vyskytujících v naší potravě, kde významným způsobem ovlivňují jejich organoleptické vlastnosti. Typickým příkladem jsou vařené, pečené či smažené produkty rostlinného či živočišného původu⁸. Mechanismus tvorby pyrazinového jádra v přírodních zdrojích spočívá v autokondenzaci α -aminokarbonylových sloučenin (viz schéma 2), příp. kondenzaci α,β -dikarbonylových a α,β -diaminosloučenin (viz schéma 3), vznikajících při fermentaci sacharidů a bílkovin^{9,10}.

Důležitou skupinu látek představují dihydroypyraziny, které plní např. i v lidském těle velmi významné funkce (indukce apoptózy, aktivace mitogenem aktivované proteinkinasy, indukce mutagenese)¹¹. 1,4-Dihydroypyrazinový kruh je esenciální součástí biochemicky důležitých molekul, jako jsou 1,5-dihydroflaviny a luciferiny¹². Aminopyraziny hrají významnou roli v bioluminiscenčních procesech, resp. v antioxidační terapii. Zajímavými sloučenina-

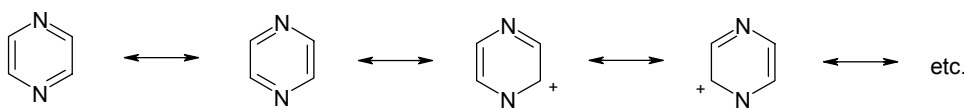
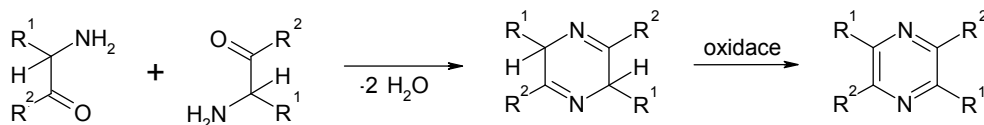
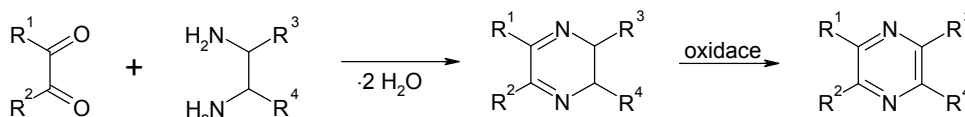
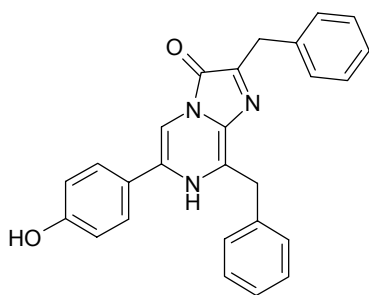


Schéma 1. Rezonanční hybridy pyrazinového kruhu

Schéma 2. Autokondenzace α -aminokarboonylových sloučenin na derivát dihydropyrazinu a následná oxidace za mírných podmínek na výsledný substituovaný pyrazinSchéma 3. Kondenzace α,β -dikarboonylových a α,β -diaminosloučenin

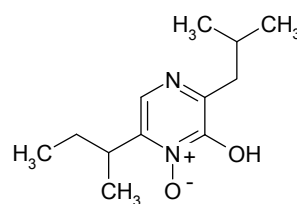
mi z tohoto hlediska jsou např. coelenterazin (imidazolopyrazinonový derivát) a jeho deriváty, které představují nové „vůdčí“ struktury v oblasti vývoje nových léčiv pro antioxidační terapii¹³.



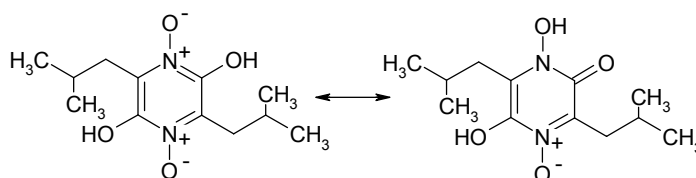
coelenterazin

Přiboudlina obsahuje 2,5-dimethyl-, 2,5-diethyl-, trimethyl-, tetramethyl- a triethylmethylpyrazin. *Galbanum*, tj. klejoprskyřice z ločidla galbanového, se skládá mj. z alkyl- a methoxyalkylpyrazinů. Na kvalitě, tzn. především na chuti a vůni, kakaového másla a kakaových bobů se výraznou měrou podílejí 2,3-dimethylpyrazin, 2-ethyl-3,5-dimethylpyrazin, trimethylpyrazin, 3-ethyl-2,5-dimethylpyrazin a tetramethylpyrazin. Zjišťování kvalitativního a kvantitativního zastoupení těchto sloučenin se používá při analytickém hodnocení kakaových bo-

bů. Velké množství alkyl- a vinylpyrazinů bylo identifikováno v kávových a sojových bobech, ve vařeném hovězím masu, smažených burských oříšcích, sýrech, pivu a vínu¹⁴. Bondarovich¹⁵ izoloval a identifikoval velké množství pyrazinů a dihydropyrazinů, které vytvářejí kávové aroma. Zároveň bylo zjištěno, že se složení směsi těchto těkavých pyrazinových sloučenin rychle mění, a v závislosti na tom se mění, resp. ztrácí aroma zkoumaných potravin, tj. nejen pražené kávy, ale i dalších pečených či vařených potravin. Alkylované a alkoxylované pyraziny se nacházejí v červeném vínu (např. Cabernet Sauvignon), kde se např. obsah 3-isopropyl-2-methoxypyrazinu¹⁶ pohybuje v koncentraci okolo 9 ng l⁻¹. Tři extrémně „vonící“ pyraziny, tj. 3-isopropyl-2-methoxypyrazin, 2-*sec*-butyl-3-methoxypyrazin a 3-isobutyl-3-methoxypyrazin byly identifikovány v zeleném hrášku. Pyrazinové deriváty se významným způsobem projevují na chuti a vůni vařených a pečených brambor a chlebové kůrky¹⁷.



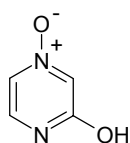
kyselina aspergillová



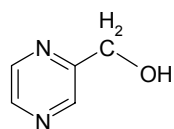
kyselina pulcherriminová a její tautomerní forma

Pyrazinové sloučeniny jsou vytvářeny rovněž celou řadou plísní, např. baktericidně účinné antibiotikum aspergillová kyselina (6-*sec*-butyl-2-hydroxy-3-isobutylpyrazin 1-oxid) byla izolována již v roce 1943 z *Aspergillus flavus*¹⁸, příp. antifungálně aktivní pigment pulcherriminová kyselina je produkována kvasinkou *Candida pulcherrima*¹⁹. Pro jejich vysokou toxicitu se terapeuticky nepoužívají.

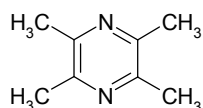
Velmi jednoduchou strukturu mají emimycin, tj. 3-hydroxypyrazin 1-oxid, antifungálně aktivní sloučenina izolovaná z kmene *Streptomyces* No. 2020-1 (cit.²⁰), fungicidní pyrazinmethanol²¹, a dále tetramethylpyrazin, získaný z kmene *Bacillus subtilis* a *B. natto*²².



emimycin



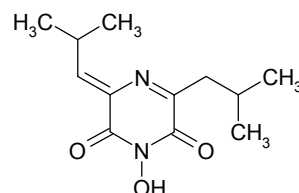
pyrazinmethanol



tetramethylpyrazin

V roce 1993 byl z čínské rostliny *Ligusticum wallichii*, později i z africké rostliny *Jatropha podagrica*, izolován tetramethylpyrazin a pojmenován jako ligustrazin. Jedná se o účinnou substanci drogy používané v tradiční čínské medicíně při léčbě srdečního a mozkového infarktu (vazodilatační, antiagregační účinek). Nedávno bylo zjištěno, že látka na molekulární úrovni zvyšuje hladinu cAMP díky inhibici fosfodiesterasy^{23,24}.

Z poslední doby je třeba jmenovat flutimid, metabolit izolovaný z plísně *Delitshia coferaspora*. Je to částečně oxidovaný pyrazinový derivát s výraznou protivirovou aktivitou (inhibitor endonukleasy). Jeho syntetické analogy charakteru pyrazin-2,6-dionů jsou intenzivně studovány jako potenciální léčiva²⁵.

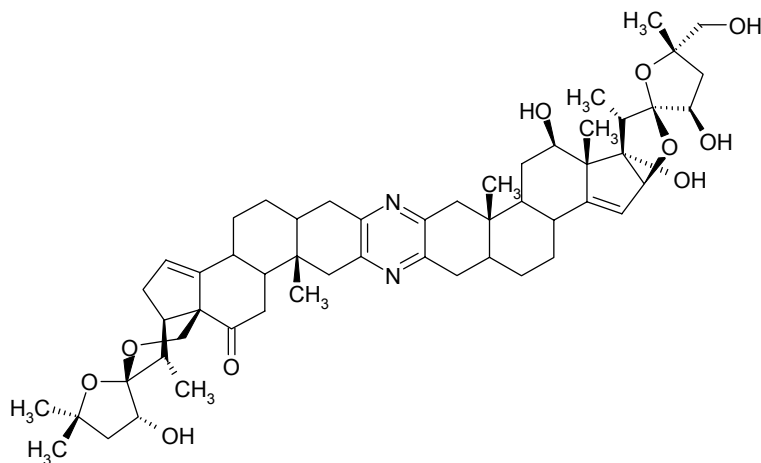


flutimid

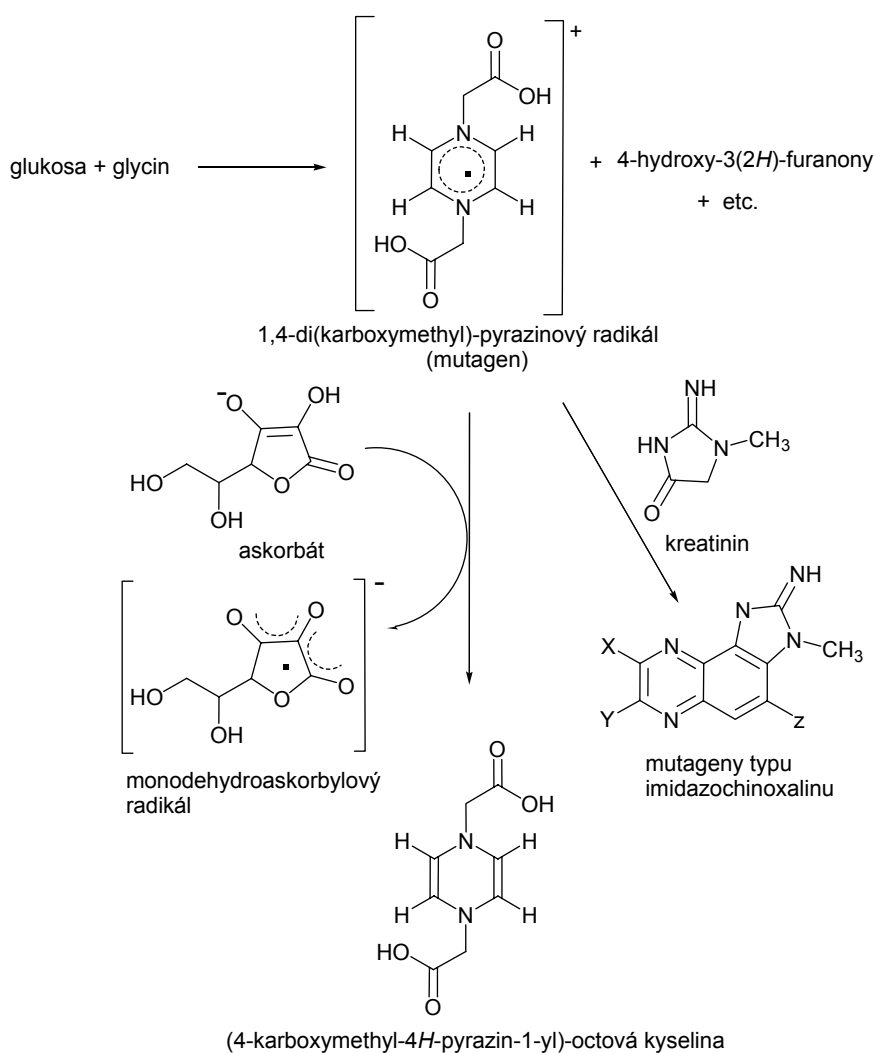
Rovněž mořští živočichové či rostliny produkují deriváty pyrazinu. Jako potenciální protinádorové látky jsou studovány pyraziny substituované steroidem, příkladem může být cefalostatin izolovaný z mořských červů *Cephalodiscus gilchristi*, případně jeho strukturální variace ritteraziny, které byly získány z *Ritterella tokioka*²⁶.

2.1. Nežádoucí a toxické vlastnosti pyrazinů

Vedle zpráv o příznivých účincích derivátů pyrazinu se koncem 20. století objevily první varovné informace o nežádoucích či toxických vlastnostech pyrazinů^{27,28}. Velmi toxické diaziny (resp. imidazochinoxaliny) vznikají zahříváním směsi sacharidů, aminokyselin a kreatinu^{29,30}. Ke tvorbě karcinogenních či mutagenních heterocyklických aminů (pyrazinů, pyridinů) dochází zejména při zahřívání masa. Jedná se o typické produkty Maillardovy reakce, neboli neenzymového hnědnutí, které nastává zahříváním nebo skladováním produktů, které obsahují cukry, aminokyseliny nebo jiné dusíkaté látky³¹. Hladinu



cefalostatin

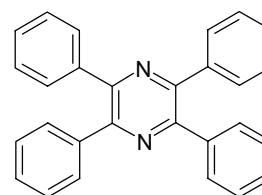
Schéma 4. Vznik pyrazinových mutagenů z glycinu a D-glukosy; (upraveno dle cit.³²)

vznikajících velmi reaktivních pyrazinových kationů či radikálů lze efektivně ovlivnit jednak kontrolou obsahu sacharidů ve zpracovávané potravě, jednak jejich inaktivací přidávkem antioxidantů, např. pomocí vitamínu C (viz schéma 4)³². Některé velmi jednoduché deriváty pyrazinu (např. 2-ethylpyrazin či 2,3-dimethylpyrazin) se mohou projevat toxicky již v poměrně malých dávkách (nanomoly)³³.

3. Deriváty pyrazinu syntetického původu

Jako určitou zajímavost lze uvést historicky první zaznamenanou syntézu pyrazinového derivátu tetrafenylpyrazinu (Laurent, 1855), označovaného v dobové chemické literatuře jako Amaroné³⁴.

V tepelně upravených potravinách se zcela běžně vyskytuje na 70 alkylovaných, acetylovaných, alkoxylova-

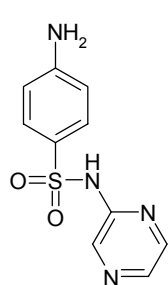


tetrafenylpyrazin

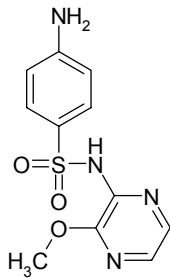
ných pyrazinů, popř. i alkylsulfanylpyrazinů. Jako identická „vonidla“ či „chutidla“ pro výrobu umělých potravních tuků, instantní kávy nebo při výrobě cukrovinek jsou v potravinářství používány synteticky připravené deriváty pyrazinu. Tyto sloučeniny se stále častěji využívají rovněž ve voňavkářském či v tabákovém průmyslu^{35,36}. Celková roční produkce (a spotřeba) asi 41 identických fragrantů

a flavorantů ze skupiny derivátů pyrazinu činila v roce 1995 v Evropě asi 2700 kg, v USA to bylo v roce 1999 přibližně 2100 kg. Z tohoto množství připadá přibližně 64 % na 3 nejpoužívanější sloučeniny. V Evropě jsou nejoblíbenější 2,3,5-trimethylpyrazin (840 kg v roce 1995), 2-ethyl-3-methoxypyrazin (590 kg) a 2-ethyl-3,(5 nebo 6)-dimethylpyrazin, zatímco v USA se nejvíce používají 2-acetylpyrazin (920 kg), 2,3,5-trimethylpyrazin (350 kg) a 2,3,5,6-tetramethylpyrazin (140 kg). Předpokládaný příjem těchto aditiv průmyslově upravovaných potravin činí ve vyspělých státech světa okolo 120 μg na osobu a den³⁷.

Synteticky připravené pyraziny vykazují rovněž celou škálu farmakologických účinků. Řada z nich se používá jako důležitá léčiva. Prvními do klinické praxe zavedenými léčivy byla sulfonamidová chemoterapeutika sulfapyrazin (2-sulfanylaminopyrazin v roce 1941)³⁸ a jeho později zavedená strukturální varianta sulfalen³⁹. Pyrazinové jádro zde není farmakoforem; 1,4-diazin v těchto molekulách je součástí postranního substituentu ovlivňujícího pouze farmakokinetické vlastnosti léčivé látky.

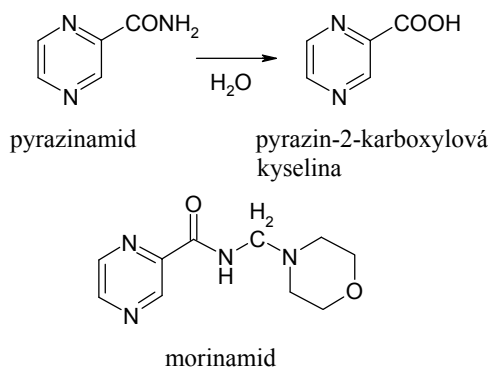


sulfapyrazin



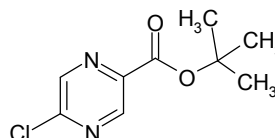
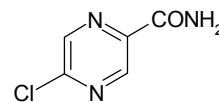
sulfalen

Diametrálně odlišná role připadá pyrazinovému kruhu v případě antituberkulotika pyrazinamidu (amidu pyrazin-2-karboxylové kyseliny)^{40,41}. Jedná se o prekurzor (proléčivo), neboť uvnitř tuberkulotické buňky hydrolyzou vzniká antimykobakteriálně velmi aktivní pyrazin-2-karboxylová kyselina. Ta byla původně syntetizovaná počátkem 30. let dvacátého století jako analeptikum⁴². Mecha-



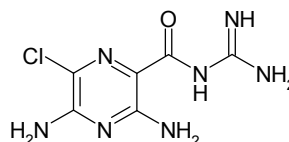
nismus účinku pyrazinamidu spočívá v intracelulární inhibici nikotinamidasy, resp. pyrazinamidasy. V 60. letech připravený derivát morinamid (*N*-morfolinomethylamid pyrazin-2-karboxylové kyseliny) v praxi neuspěl, jelikož u se něho nepotvrdily předpoklady jednak o jeho nižší toxicitě, jednak o jeho biokonverzi na pyrazinamid³⁹.

Modifikace struktury antituberkulotika pyrazinamidu se stala od konce 50. let dvacátého století nosným programem řady laboratoří, které se snažily a stále snaží vyvinout antimykobakteriálně účinnější léčivo než je zmíněná, v praxi stále velmi ceněná látka. K perspektivním látkám patří jednoduché chlorované pyrazinové deriváty charakteru proléčiv (estery či amidy pyrazinkarboxylové kyseliny)⁴³.

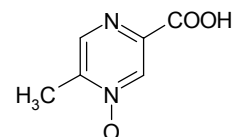
*tert*-butylester 5-chloropyrazin-2-karboxylové kyseliny

5-chloropyrazin-2-karboxamid

Důležité diuretikum (kalium šetřící) ze skupiny derivátů pyrazinu charakteru amidinu amilorid se často používá při léčbě hypertenze³⁹. Praktickým výstupem systematického studia hypolipidemických vlastností série derivátů pyrazinu, získaných homolytickou alkyací pyrazinového jádra, se stal acipimox, tj. 4-oxid 5-methylpyrazin-2-karboxylová kyselina. Látka byla zavedena do terapie hyperlipidemií praxe koncem 80. let 20. století⁴⁴.

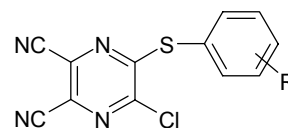


amilorid



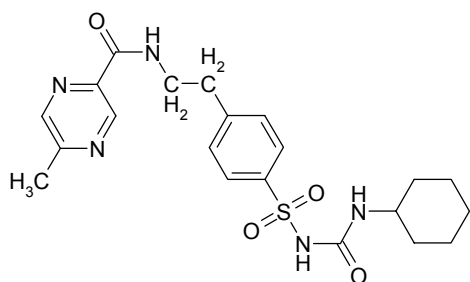
acipimox

U látek odvozených od pyrazinu bylo nejvíce fungicidních látek dosud nalezeno ve skupině pyrazin-2,3-dikarbonitrilů. Portnoy a spol.⁴⁵ připravil a proti plísni bramborové otestoval arylthioderiváty pyrazinu.

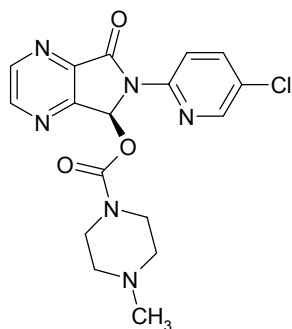


substituovaný 5-chlor-6-fenylsulfanylpyrazin-2,3-dikarbonitril

Pyrazinový kruh najdeme také ve struktuře perorálního antidiabetika glipizidu. Jedná se o derivát sulfonfylmochoviny s výraznou hypoglykemickou aktivitou⁴⁶. Na přelomu 80. a 90. let se v praxi objevila strukturně nová hypnotika ze skupiny cyklopyrrolonů. První látkou z této rodiny nebenzodiazepinových derivátů (s farmakologickým profilem velmi podobným např. nitrazepamu) je zopiklon, součástí jehož polycyklického uspořádání je i pyrazinové jádro⁴⁷. Původně se léčivo používalo ve formě racemátu, nyní je zaváděno do praxe v podobě eutomeru jako eszopiklon⁴⁸.



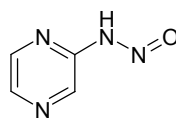
glipizid



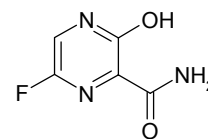
eszopiklon

Z 90. let pocházejí zprávy o úspěšném průběhu preklinického zkoušení nového antineoplastika, strukturně poměrně jednoduchého derivátu pyrazinu pyrazindiazohydroxidu, tj. *N*-nitrosopyrazinaminu. Reakcí s vodou vzniká z této reaktivní látky méně toxický 2-hydroxypyrazin, který tvoří s DNA adukty⁴⁹. Zatímco tímto efektem dochází k inhibici syntézy DNA, nedochází současně k ovlivnění syntézy RNA či bílkovin⁵⁰. Nedávno byly publikovány účinky T705, tj. 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamidu, jako nového inhibitoru viru chřipky A, B a C (cit.⁵¹). Mechanismus účinku antineoplastika pyrazindiazohydroxidu i antivirotika 6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamidu zřejmě spočívá v inhibici syntézy nukleových kyselin, obě modifikované nukleobáze mohou být aktivní jako antimetabolity či interkalátory⁵². Ze sirných derivátů pyrazinu pozornost zasluhují dvě jednoduché molekuly, jednak allylsulfanylpyrazin, látka vyvíjená opět

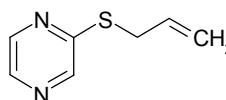
jako potenciální antineoplastikum, jednak ethylsulfanylpyrazin, který je využíván v potravinářství pro své výrazné chuťové vlastnosti³⁶.



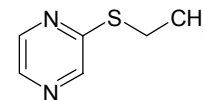
pyrazindiazohydroxid



6-fluor-3-hydroxypyrazin-2-karboxamid

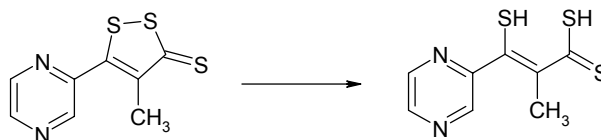


allylsulfanylpyrazin



ethylsulfanylpyrazin

Z první poloviny 90. let minulého století pocházejí zprávy o vývoji nového chemoprotektiva. Oltipraz, chemicky 5-[2-pyrazinyl]-4-methyl-1,2-dithiol-3-thion, byl původně vyvíjen jako antischistosomiální látka, tj. anthelmintikum proti tropickému parazitu krevničce (*Schistosoma*, skupina motolic). Později bylo zjištěno, že látka má schopnost zvyšovat hladinu glutathion-S-transferasy a lze ji využít jako antiretrovirovou látku, popř. jako antineoplastikum^{53,54}. Oltipraz lze považovat za prekurzor, neboť dochází k jeho biokonverzi na účinnou 3-merkapt-2-methyl-3-pyrazin-2-yl-dithioakrylovou kyselinu.

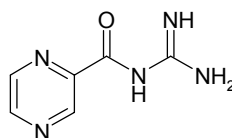


oltipraz

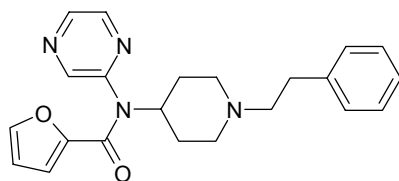
3-merkapt-2-methyl-3-pyrazin-2-yl-dithioakrylová kyselina

Velmi jednoduchou strukturu má pyrazinoylguanidin vyvíjený jako lipolytikum⁵⁵.

Mirfentanil je opiátové analgetikum s nižším výskytem vedlejších účinků, chemicky se jedná o (1-fenethylpiperidin-4-yl)-pyrazin-2-ylamid furan-2-karboxylové kyseliny^{56,57}. V mozku má cílové místo účinku (6-chlor-2(1-piperazinyl)pyrazin MK-212. Látka je agonistou jednak serotoninových 5-HT1A/2A/2C receptorů, podobně jako amfet-

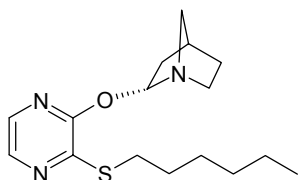


pyrazinoylguanidin



mirfentanil

aminové deriváty DOI či DOB, avšak má vyšší afinitu k 5-HT_{2C} receptorům. Protože oproti zmíněným zneužívaným látkám nemá tento pyrazinový derivát halucinogenní účinky, uvažuje se o jeho využití při odvykací kúře⁵⁸. Z posledního období přicházejí zprávy o vývoji (3*R*,4*R*)-3-(hexylsulfanylpyrazin-2-oxy)-1-azabicyclo[2.2.1]heptanu WAY-132983, tj. potenciálního agonisty muskarinových M₁ receptorů. Na základě dosavadních slibných výsledků preklinického hodnocení se předpokládá, že by tato látka mohla zlepšovat kognitivní funkce u pacientů s Alzheimerovou nemocí⁵⁹.



WAY-132983

4. Závěr

Desítky alkylovaných pyrazinů, dále alkylylarylstituované pyraziny (5-methylchinoxalin), alicyklicky substituované pyraziny [(cyklohexylmethyl)pyrazin, 5,6,7,8-tetrahydrochinoxalin, 5-methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyklopentapyrazin], pyrazinové deriváty s kyslíkatou funkční skupinou v postranním řetězci (acetylpyrazin, methoxyderiváty pyrazinu), příp. obsahující v postranním řetězci thiolovou či sulfidovou funkční skupinu (2-pyrazinylethanthiol, pyrazinylmethyl methyl sulfid (3,5 nebo 6)-(methylthio)-2-methylpyrazin) jsou součástí živé přírody, a tedy i běžnou součástí lidské stravy. Tyto sloučeniny jsou využívány jako aditiva při průmyslovém zpracování potravin. Vedle toho nelze pominout jejich případné toxické vlastnosti.

Deriváty pyrazinu našly již své pevné místo v moderní farmakoterapii a v nejbližší budoucnosti bude paleta léčiv jistě obohacena o další pyrazinové sloučeniny jak syntetického, tak i přírodního původu. Význam pyrazinového kruhu pro biologický účinek lze u výše představených sloučenin primárně hodnotit podle velikosti zkoumané molekuly. U relativně malých sloučenin je přítomnost pyrazinu podmínkou účinku, a to na základě podobnosti s tělu vlastní látkou, např. s nikotinamidem (tj. pyridinkarboxamidem) např. u pyrazinamidu, popř. na základě po-

dobnosti s nukleovou bází odvozenou od pyrimidinu (tj. 1,3-diazinu) v případě nově vyvíjených antineoplastik či antivirotik s pyrazinovým (1,4-diazinovým) uskupením. U rozsáhlejších molekul přináší připojení pyrazinového jádra celé sloučenině specificky bazické, resp. slabě aromatické vlastnosti.

Práce je součástí výzkumného záměru MSM 0021620822 a IGA MZd ČR IA8238-3.

LITERATURA

1. Nováček L., Palát K., Čeladník M.: Chem. Listy 57, 298 (1963).
2. Pratt Y. T.: The Pyrazines and Piperazines. In: Elderfield R. C.: Heterocyclic Compounds. Vol. 6., str. 377. J. Wiley & Sons, New York 1957.
3. McCullough K. J.: Pyrazines and Related Ring Structures. In: Ansell M. F.: *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*. 2. vyd., Vol. IV, s. 93-130. Elsevier, New York 1995.
4. Brown D. J.: *The Pyrazines. Supplement 1*. J. Wiley & Sons, str. 576. New York 2002.
5. Woolfson A., Rothschild M.: Proc. Roy. Soc. Lond., Ser. B 242, 113 (1990).
6. Doležal M.: *Pyraziny přírodního a syntetického původu*. Sborník 39. konference Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii, Nymburk, 26. až 28. listopadu 2004, v Chem. Listy 98, 1006 (2004).
7. Duffield R. M., Blum M. S., Wheeler J. W.: Comp. Biochem. Physiol. 54B, 439 (1976); In Chem. Abstr. 85, 14043w (1976).
8. Fernandez X., Kerverdo S., Dunach E., Lizzani-Cuvelier L.: Actualite Chim. 4, 4 (2002).
9. Maillard L. C.: Compt. Rend. 154, 66 (1912); Ann. Chim. 9, 258 (1916).
10. Maga J. A.: Food Rev. Inter. 8, 479 (1992).
11. Takechi S., Yamaguchi T., Nomura H., Minematsu T., Nakayama T.: Mutat. Res. 560, 49 (2004).
12. Shimomura O., Johnson F. H.: Nature (London) 256, 236 (1975).
13. Dubuisson M. L. N., Rees J. F., Marchand-Brynaert J.: Mini-Rev. Med. Chem. 4, 421 (2004).
14. Dlabal K.: *Sírné deriváty pyrazinu*. (písemná práce k odborné kandidátské zkoušce), str. 37. Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, Hradec Králové 1986.
15. Bondarovich H.: J. Agr. Food Chem. 15, 1093 (1967).
16. Allen M. S., Lacey M. J., Boyd S. J.: J. Agricult. Food Chem. 43, 769 (1995).
17. Barlin G. B.: *The Pyrazines*, str. 682. John Wiley & Sons, New York 1982.
18. White E. C., Hill J.H.: J. Bacteriol. 45, 433 (1943).
19. MacWilliam I. C.: J. Gen. Microbiol. 21, 410 (1959); In Chem. Abstr. 54, 6 874b (1960).
20. Terao M.: J. Antibiot. 16, 182 (1963); In Chem. Abstr. 60, 5495h (1964).
21. Taylor H. M., Holden H. E. (Lilly, Eli and Co.): Pyra-

- zine fungicides. Ger., Offen. 1,913,726 (1969); In Chem Abstr. 72, P20872a (1970).
22. Kosuge T., Kaniya H.: *Nature* 194, 1099 (1962).
 23. Alice Lai Shan Au, Yiu Wa Kwan, Ching Chi Kwok, Rong-Zhen, Zhang, Guo-Wei He: *Eur. J. Pharm.* 468, 199 (2003).
 24. Liu S. Y., Sylvester D. M.: *Life Sci.* 55, 1317 (1994).
 25. Singh S. B., Tomassini J. E.: *J. Org. Chem.* 66, 5504 (2001).
 26. Kasal A.: *Chem. Listy* 97, 921 (2003).
 27. Stich H. F., Stich W., Rosin M. P., Powrie W. D.: *Food Cosmet. Toxicol.* 18, 581 (1980).
 28. Yamada K., Shimizu A., Ohta A.: *Biol. Pharm. Bull.* 16, 203 (1993).
 29. Stratil P., Kubáň V.: *Chem. Listy* 99, 3 (2005).
 30. Sinha R., Kulldorff M., Chow W. H., Denobile J., Rothman N.: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10, 559 (2001).
 31. Čopíková J.: *Chem. Listy* 93, 3 (1999).
 32. Kiyomi Kikugawa: *Foods Food Ingredients J. Jpn.* 208, 174 (2003).
 33. Melkonian G., Eckelhoefer H., Wu M., Wang Y. H., Tong C., Riveles K., Talbot P.: *Toxicol. Sci.* 75, 393 (2003).
 34. Pratt J. Y.: *The Pyrazines and Piperazines*. v: Elderfield R. C.: *Heterocyclic Compounds* Vol. 6, str. 367. J. Wiley & Sons, New York 1957.
 35. Zviely M., Shqara E. A., Hodrien D.: *Perfumer Flavorist* 28, 30 (2003).
 36. *Flavors & Fragrances* 2003-4, str. 140. Aldrich Chemical Company, Milwaukee 2003.
 37. Mattia A., Renwick A. G., Sipes I. G.: *Pyrazine derivatives. V: Safety evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series: 48*, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm> (20. 10. 2005).
 38. Sansville J. W., Spoerri P. E.: *J. Am. Chem. Soc.* 63, 3153 (1941).
 39. Melichar B. (ed.): *Chemická léčiva*, str. 705. Avicenum, Praha 1987.
 40. Kushner S., Dalalian H., Sanjurjo J. L., Bach F. L. Jr., Safir S. R., Smith V. K. Jr., Williams J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3617 (1952).
 41. Yamamoto T., Moriwaki Y., Takahashi S., Hada T., Higishano K.: *Biochem. Pharmacol.* 36, 2415 (1987).
 42. Dalmer O., Walter E. (E. Merck): Ger. 632,257 (1936); v Chem. Abstr. 30, 6894 (1936).
 43. Bergmann K. E., Cynamon M. H., Welch J. T.: *J. Med. Chem.* 39, 3394 (1996).
 44. Ambrogi V. B., Bloch K., Daturi S., Logemann W., Parenti M. A.: *J Pharm Sci.* 61, 1483 (1972).
 45. Portnoy R. Ch. (du Pont de Nemours E. I., and Co.): U.S. 4,113,724 (1978); V Chem. Abstr. 90, P72233j (1979).
 46. Ambrogi V. B., Logemann W. (Carlo Erba): DE 2012138 (1970); V Chem. Abstr. 73, P120674b (1970).
 47. Cotrel C., Jeanmart C., Messer M. N. (Rhône-Poulenc): DE 2300491 (1973); V Chem. Abstr. 79, P92284c (1973).
 48. Anonym: *Drugs News Perspect* 18, 282 (2005).
 49. Whitehead R. P., Unger J. M., Flaherty L. E., Kraut E. H., Mills G. M., Klein C. E., Chapman R. A., Doolittle G. C., Hammond N., Sondak V. K.: *Invest. New Drug* 20, 105 (2002).
 50. Edelman M. J., Meyers F. J., Grennan T., Lauder J., Doroshov J.: *Invest New Drugs.* 16, 179 (1998).
 51. Furuta Y., Takahashi K., Fukuda Y., Kuno M., Kamiyama T., Kozaki K., Nomura N., Egawa H., Minami S., Watanabe Y., Narita H., Shiraki K.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 977 (2002).
 52. Wang L., Schultz P. G.: *Chem. Commun.* 1, 1 (2002).
 53. Prochaska H. J., Chavan S. J., Baron P., Polsky B.: *J. Cell. Biochem. Suppl.* 22, 117 (1995).
 54. Kessler F. K., Ritter J. K.: *Carcinogenesis* 18, 107 (1997).
 55. A-Rahim Y. I., Beyer K. H. Jr., Vesell E. S.: *Pharmacology* 53, 197 (1996).
 56. Prochaska H. J., Yeh Y., Baron P., Polsky B.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 3953 (1993).
 57. France C. P., Winter G., Medzihradsky F., Seggel M. R., Rice K. C., Woods J. H.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 258, 502 (1991).
 58. Lee H. S., Bastani B., Friedman L., Ramirez L., Meltzer H. Y.: *Biol. Psychiatry* 31, 460 (1992).
 59. Bartolomeo A. C., Morris H., Buccafusco J. J., Kille N., Rosenzweig-Lipson S., Husbands M. G., Sabb A. L., Abou-Gharbia M., Moyer J. A., Boast C. A.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292, 584 (2000).

M. Doležal (*Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Biologically Active Pyrazines of Natural and Synthetic Origin**

In plants or insects, pyrazines play the roles of attractants, feromones and signal substances. Similar substances were found in food and therefore their sensoric properties were investigated. Pyrazines are also synthesized by a number of fungi, such as antibiotic aspergillic acid and fungicidal pigment pulcherrimin. Synthetic pyrazines are used as additives in food manufacture and in tobacco industry. Some of them are important pharmaceuticals such as sulfonamides sulfapyrazine and sulfalene, antituberculous pyrazinamide, potassium-sparing diuretic amiloride, hypolipidemic acipimox, peroral antidiabetic glipizide, benzodiazepine hypnotic eszopiclone, potential antineoplastic pyrazine diazohydroxide and antiviral 6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide.

VYUŽITÍ KATALÝZY SLOUČENINAMI ŽELEZA V ORGANICKÉ SYNTÉZE

DAVID NEČAS a MARTIN KOTORA

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

Došlo 10.8.05, přepracováno 17.1.06, přijato 18.2.06.

Klíčová slova: železo, organická syntéza, katalýza

Obsah

1. Úvod
2. Křížové spojovací reakce
3. Konjugované adice (Michaelova adice)
4. Enové reakce
5. Radikálové adice polyhalogenovaných sloučenin na alkeny (Kharashova reakce)
6. Karbometalace
7. Polymerizace
8. Cyklizace chlordinů
9. Otevření kruhů s vložením CO
10. Závěr

1. Úvod

Je všeobecně známým faktem, že železo a objev jeho výroby tavením železné rudy hrály podstatnou roli z hlediska historie a rozvoje lidské společnosti. Jeho neustále stoupající význam začal s nástupem doby železné a byl později hlavní příčinou průmyslové revoluce. Význam železa neklesá ani v dnešní době, přestože je v mnoha odvětvích průmyslu stále častěji nahrazováno materiály s lepšími vlastnostmi. Nicméně je jasné, že výroba železa a jeho využití budou ještě dlouho do budoucnosti hrát jednu ze základních rolí v rozvoji moderního průmyslu. Zatím si nelze představit, že by se bez něj v současné době obešla jakákoliv vyspělá společnost.

Železo má velký význam i v průmyslové chemii. Zde stačí připomenout syntézu čpavku z dusíku a vodíku (Haberova-Boschova syntéza), kde kovové železo spolu s dalšími přísadami tvoří jeden z nejaktivnějších a zatím nepřekonaný katalyzátor. Směs oxidů železa a chromu se používá při úpravách syntézního plynu a chloridy železa tvoří základ jedné z navržených metod pro výrobu vodíku z vody¹. Použití sloučenin železa v organické syntéze ve srovnání s jinými přechodnými kovy a jejich sloučeninami (Pd, Pt, Co, Rh, Ru, atd.) je však poměrně zanedbatelné.

První slibné výsledky, které naznačovaly potenciální

využití sloučenin železa jako katalyzátorů v organické syntéze, a to zejména v oblasti křížových spojovacích reakcí, byly publikovány již koncem 60. a začátkem 70. let. I když výzkum v této oblasti pokračoval, byl jeho význam z mnoha důvodů zastíněn výsledky získanými pomocí příbuzných prvků jako niklu (Ni) a zejména paladia (Pd). V posledních několika letech je zřejmá snaha komunity syntetiků nahradit klasické katalyzátory na bázi platino- vých kovů jinými, a to hlavně z finančních důvodů. V tomto ohledu jsou právě zajímavé sloučeniny železa, jejichž cena je až o několik řádů nižší než u výše uvede- ných prvků. Dalším a neméně důležitým faktorem je eko- logické hledisko, neboť sloučeniny železa nepředstavují hrozbu pro životní prostředí, a proto není nutná jejich ná- kladná separace a recyklace. Nedílnou součástí této snahy je i pokrok v chemii sloučenin železa, který umožnil lépe poznat a chápat jejich chemické chování. To má za násle- dek renesanci zájmu o jejich využití v organické syntéze a poměrně rychlý nárůst počtu publikací zabývajících se touto problematikou.

Rozsah tohoto přehledu použití sloučenin železa je omezen na nejdůležitější či zajímavé reakce zabývající se tvorbou nových vazeb C-C jako *i*) křížové spojovací reakce, *ii*) konjugované adice, *iii*) enové reakce, *iv*) radikálové adice polyhalogenovaných sloučenin na alkeny, *v*) karbometalace, *vi*) polymerizace, *vii*) cyklizace chlordinů a *viii*) otví- rání karbocyklických kruhů s vložením CO. Tento výběr je určen dvěma faktory: jednak omezeným prostorem a sna- hou podat uvedenou problematiku co nejobecněji a pak faktem, že v době práce na tomto článku se objevil vyčer- pávající přehled využití sloučenin železa v organické syn- téze zabývající se všemi oblastmi jejich využití^{2,3}.

2. Křížové spojovací reakce

Křížová spojovací reakce je proces, při kterém spolu rea- gují organokovové sloučeniny R-M s alkyhalogenidy R'-X v přítomnosti katalyzátorů za vzniku produktů R-R' (schéma 1, cit.⁴). (V anglicky psané odborné literatuře se pro tento typ reakcí používá pojmenování „cross-coupling reaction“, které se často používá i bez překladu i v jiných jazycích. V tomto článku používáme volný překlad křížová spojova- cí reakce.) První reakce tohoto typu katalyzované slouče- ninami železa byly popsány, jak bylo uvedeno výše, již na přelomu šedesátých a sedmdesátých let.

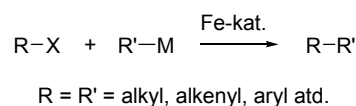
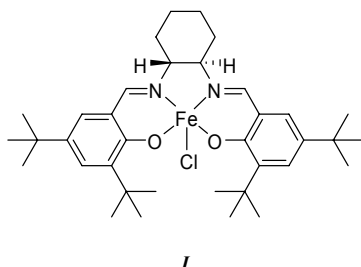


Schéma 1. Křížová spojovací reakce

Sloučeniny železa velice dobře katalyzují již za laboratorní teploty jak reakce různých organohořečnatých (Grignardových) sloučenin s celou řadou organických halogenidů (alkenyl-^{5–26}, aryl-^{27–32}, allyl-^{33–35}, propargyl- (cit. ^{35,36}), a alkyhalogenidy^{37–43}), tak i jejich dimerizaci za vzniku např. biarylů^{44,45}. Tyto podmínky jsou použitelné i pro sloučeniny s jinými vhodnými odstupujícími skupinami jako sulfidy⁴⁶, sulfony^{47–50} nebo v poslední době trifluormethansulfonáty připravené z aromatických hydroxysloučenin^{27,28}. Jako katalyzátory se nejběžněji používají různé acylacetonáty železa, ale jsou popsány případy, kdy se používal pouhý FeCl₃ nebo salenový komplex **I**. Jednoduché reakční podmínky, dostupnost výchozích látek a v neposlední řadě i cena katalyzátorů na bázi sloučenin železa zajisté v blízké době zcela nahradí mnohé dosud stávající procesy založené na použití sloučenin Pd.



Syntézy řady přírodních látek s pyridinovým kruhem byly založeny na reakcích halogenpyridinů s alkylohořečnatými sloučeninami katalyzovaných sloučeninami železa. Například alkylace chlor(methoxy)pyridinu noneylmagnesiumbromidem sloužila jako klíčový stupeň při přípravě montipyridinu (schéma 2), který má cytostatické účinky²⁸.

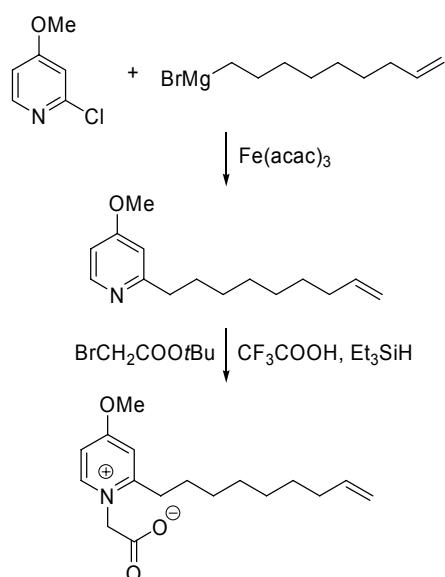


Schéma 2. Syntéza montipyridinu

Mezi křížové spojovací reakce katalyzované sloučeninami železa se řadí i alkylace acylhalogenidů za vzniku ketonů (schéma 3), které probíhají jak s organo-
hořečnatými, tak organozinečnatými sloučeninami^{51–56}.

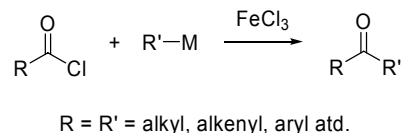


Schéma 3. Alkylace acylhalogenidů organokovy

3. Konjugované adice (Michaelovy adice)

Konjugované adice, tedy adice C-aniontu na dvojnou vazbu aktivovanou elektronakceptorovou skupinou (COR, COOR, CN, atd.), patří mezi jednu z nejstarších a nejrozšířenějších metod⁵⁷ pro spojování dvou uhlíkatých jednotek za tvorby nové vazby C–C. Není proto překvapením, že i různé sloučeniny železa byly testovány jako potenciální katalyzátory. Mezi nejčastěji používanou patří hexahydrát chloridu železitého⁵⁸ (FeCl₃ · 6 H₂O), ale byly použity i jiné soli železa, např. chloristan či acetylacetonát železitý (Fe(acac)₃) (schéma 4)^{59–62}. Reakce byly prováděny jak v homogenním prostředí, tak s katalyzátory ukotvenými na pevných nosičích^{63–65}. Výběr reakčních partnerů byl velmi široký. Ačkoliv převážná většina reakcí byla intermolekulární, jsou tyto katalyzátory vhodné i pro intramolekulární cyklizace^{66,67} (schéma 5).

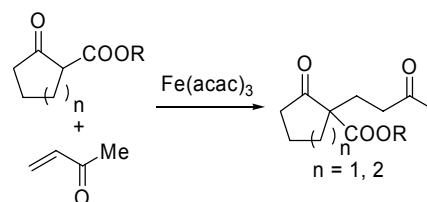


Schéma 4. Intermolekulární konjugovaná adice

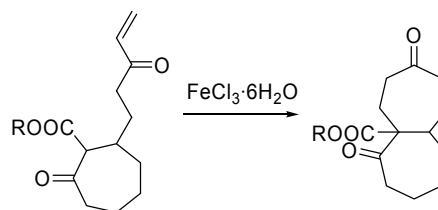


Schéma 5. Intramolekulární konjugovaná adice

V poslední době se jako jeden z neaktivnějších katalyzátorů ukázal být komplex $\text{Fe}(\text{N}_2)(\text{depe})_2$ (depe = 1,2-bis(diethylfosfanyl)ethan), který je schopen katalyzovat dvojnásobnou konjugovanou adici⁶⁸.

Přes značné úspěchy v této oblasti se zatím nepodařilo realizovat s úspěchem enantioselektivní konjugované adice do té míry, aby sloučeniny železa mohly konkurovat katalyzátorům na bázi jiných kovů^{69,70}.

4. Enové reakce

Pericyklická reakce mezi dvojnou vazbou alkenů a allylovou vazbou C–H, kdy dochází k posunu dvojné vazby za tvorby nového alkenů, se nazývá enová reakce. Z praktického hlediska má význam intramolekulární reakce α,ω -dienů, při které vznikají cyklické sloučeniny. V oblasti enových reakcí dienů s allylovými ethery dosáhlo použití katalyzátorů na bázi $\text{Fe}(0)$ -bipyridinových komplexů poměrně velkých úspěchů^{71–79}. Z hlediska průběhu reakce spolu soutěží [4+4] a [4+2]-cykloadice. Reakce je možné provádět jak intramolekulárně, tak intermolekulárně. Chirální substráty vykazují při tvorbě kruhu vysokou diastereoselektivitu, která umožňuje řídit relativní konfiguraci na třech atomech uhlíku (schéma 6). Syntetický potenciál této reakce je značný, jak o tom svědčí její použití při syntéze celé řady přírodních sloučenin jako mitsugašiwalakton (**II**), (+)-iridomyrmecin^{80–82} (**III**) a (–)-gibbosid⁸³ (**IV**). Pro zajímavost stojí za uvedení, že aktivní katalyzátor, vzhledem ke značné reaktivitě a nestálosti $\text{Fe}(0)$ sloučenin, byl generován *in situ* ze směsi $\text{Fe}(\text{acac})_3$ / $3 \text{ Me}_3\text{Al}$ / 2,2'-bipyridin.

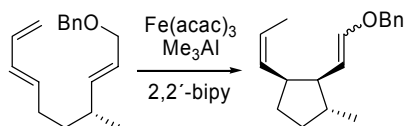
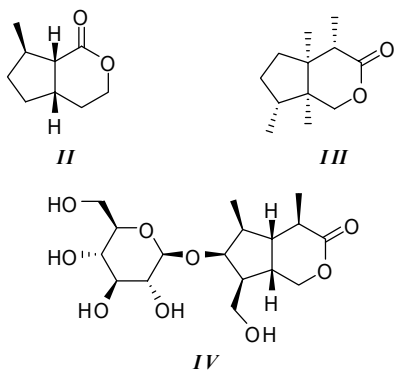


Schéma 6. Intramolekulární enová reakce



5. Radikálové adice polyhalogenovaných sloučenin na alkeny (Kharashova reakce)

Radikálové reakce polyhalogenovaných sloučenin na alkeny byly objeveny Kharashem v 30. letech a od té doby přitahovaly značnou pozornost mnoha výzkumných skupin. Časem bylo ukázáno, že tyto reakce je možné iniciovat nejen organickými radikálovými iniciátory (např. peroxidy), ale i katalytickým množstvím solí přechodných kovů⁸⁴. Jelikož jde o radikálové reakce iniciované redox vlastnostmi kovů, jsou sloučeniny železa (díky nízkému redox potenciálu $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) jedny z neaktivnějších. Pro přesnost je nutné uvést, že dva výše uvedené způsoby iniciace vedou k rozdílnému průběhu reakce a odlišné konečné distribuci produktů⁸⁴. Jako katalyzátory se většinou používaly karbonyly železa ($\text{Fe}(\text{CO})_5$, $\text{Fe}(\text{Me}_3\text{N})(\text{CO})_4$, $[\text{Fe}_2(\text{CO})_4(\eta\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$) nebo fosfitové komplexy ($\text{FeCl}_2[\text{P}(\text{OEt})_3]_3$), v některých případech pak stačilo použít pouze FeCl_3 nebo dokonce pouze železné piliny^{85–89}.

Nejčastěji se používal fosfitový komplex pro intramolekulární adice za tvorby pětičlenných a šestičlenných cyklických sloučenin (schéma 7 a 8) nebo bicyklických

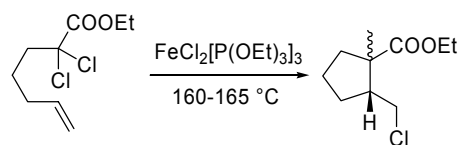


Schéma 7. Tvorba pětičlenných cyklů

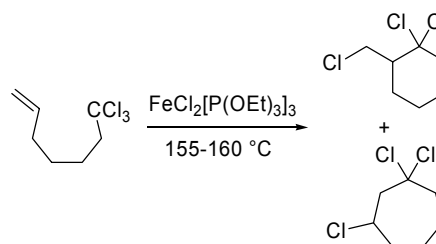


Schéma 8. Tvorba šestičlenných a sedmičlenných cyklů

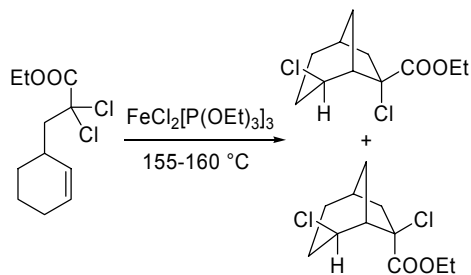


Schéma 9. Tvorba můstkových bicyklických systémů

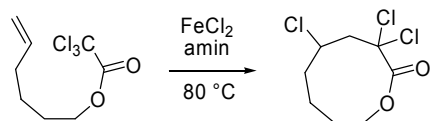


Schéma 10. Makrocyclizační reakce s tvorbou devítičlenného kruhu

systémů (schéma 9)^{90–93}. Při makrocyclizaci se osvědčilo použití směsi FeCl_2 s alifatickým triaminem (schéma 10)^{94,95}.

6. Karbometalace

Karbometalace je velice důležitá reakce, která slouží k tvorbě nových vazeb uhlík-uhlík adicí organokovových sloučenin na násobné vazby. V tomto ohledu je použití komplexů železa jako katalyzátorů zatím spíše ojedinělé. (Je vhodné zde připomenout, že karbometalační reakce jsou základem celé řady různých procesů jako polymerizace; tyto reakce však budou probrány v dalších oddílech.) První pokusy se zabývaly adicí organolithných sloučenin na alkyne, ale tato reakce byla doprovázena tvorbou řady vedlejších reakčních produktů^{96,97}. Daleko lepší výsledky byly získány adicí organolithných sloučenin na alkyne v přítomnosti katalytického množství FeCl_3 (cit.⁹⁸). Výhodou této reakce je, že adice organolithné sloučeniny na alkyne vede ke vzniku vinylithné sloučeniny, kterou je možné použít pro tvorbu dalších vazeb reakcí s elektrofilu (např. karbonylovými sloučeninami) (schéma 11).

Organohořečnaté a organozinečnaté sloučeniny je možné adovat na dvojnou vazbu cyklopropenu⁹⁹. Jako katalyzátor byl opět použit FeCl_3 . Reakci je možné provést i s poměrně dobrou enantioselektivitou (až 92 % ee), pokud je v reakční směsi přítomen chirální fosfin (např. *(R)*-(+)-2,2'-bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaftyl [*(R)*]-*p*-tol-BINAP], vzorec *V* (schéma 12).

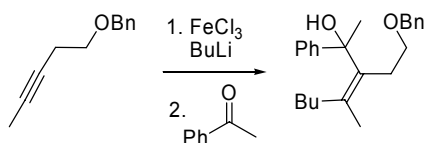


Schéma 11. Karbometalace alkyňů

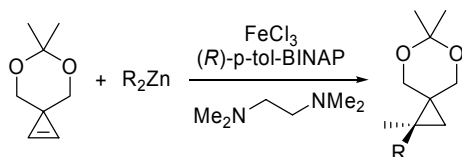
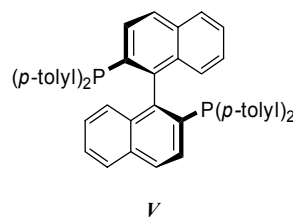


Schéma 12. Karbometalace cyklopropenu



7. Polymerizace

Výroba polymerů představuje jedno z nejdůležitějších a také největších odvětví chemického průmyslu. Podstatný podíl připadá na výrobu polyethylenu a jiných polyalkenů. Z tohoto pohledu potom není překvapující, že je stále věnována značná pozornost vývoji nových katalytických systémů pro polymerizace alkenů na bázi přechodných kovů. Jako první katalyzátory byly použity komplexy železa s 2,6-bis(iminoalkyl)pyridylovými ligandy (vzorec *VI*)^{100,101}. Katalyticky aktivní částice jsou z nich generovány působením nadbytku methylaluminoxanu (MAO). Použití komplexů železa pro tyto účely je poměrně nedávná záležitost, ale hned se ukázalo, že mají ve srovnání s ostatními katalytickými systémy řadu předností. Uvedené komplexy jsou jako katalyzátory mimořádně aktivní a katalyzují tvorbu lineárních polymerů^{102–106} (schéma 13). Navíc, díky struktuře ligandu, je možné řídit jejich polymerizační vlastnosti vhodnou substitucí v *ortho*-poloze na benzenovém jádře ligandu. Pokud benzenové jádro obsahuje dva stericky náročné *ortho*-substituenty, vzniká lineární polymer s dlouhými řetězci. V přítomnosti pouze jednoho substituentu se délka řetězce dramaticky snižuje a získává se směs oligomerů, aniž však klesá aktivita katalyzátoru. Zavedením málo objemných substituentů jako Me nebo Et do *ortho*-polohy vznikají selektivně pouze dimery typu hlava-hlava (schéma 14)¹⁰⁷.

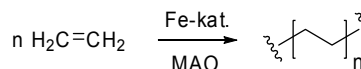
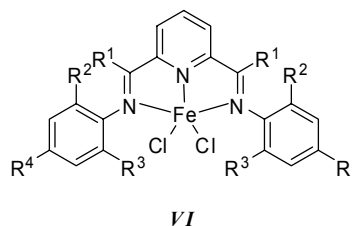


Schéma 13. Polymerizace ethylenu

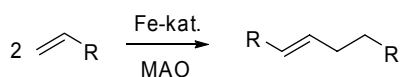
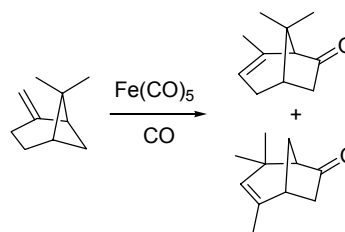


Schéma 14. Dimerizace alkenů



8. Cyklizace chlordienu

Další zajímavou reakcí je alkylační cyklizace 2-chlorhepta-1,6-dienů katalyzovaná fosfinovými komplexy železa v přítomnosti Me_3Al nebo Et_3Al . Při této reakci dochází nejen k cyklizaci, ale zároveň i k přenosu methylové nebo ethylové skupiny¹⁰⁸. I když je ze syntetického hlediska přenos alkylové skupiny velmi zajímavý proces, není možné tuto reakci provádět obecně. Úspěšně reakce probíhá za vzniku pětičlenného kruhu a navíc je její průběh závislý na substituci nechlorované dvojné vazby (schéma 15). Při použití heptadienů připravených z C-kyselin, například u alkyl-(2-chlorallyl)-malonátu, se místo cyklizace selektivně odštěpují allylové skupiny^{108,109} (schéma 16).

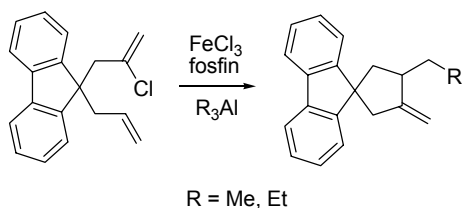


Schéma 15. Alkylační cyklizace

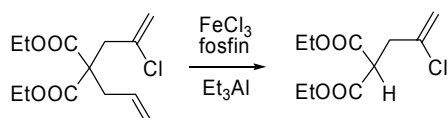


Schéma 16. Deallylace alkyl-(2-chlorallyl)-malonátu

9. Otevření kruhu s vložením CO

Otevření karbocyklického kruhu následované vložením oxidu uhelnatého (CO) za vzniku cyklického ketonu je ze syntetického hlediska rovněž velice zajímavou reakcí. I když ani tuto reakci nelze provádět obecně, stojí za zmínku, neboť byla použita při přípravě klíčového meziproduktu v jedné ze syntéz A a B-kruhů taxolového skeletu¹¹⁰. Použití katalytického množství pentakarbonylu železa v atmosféře oxidu uhelnatého umožnilo rozšíření šestičlenného kruhu (–)- β -pinenu za vzniku sedmičlenného cyklického ketonu, který byl dále převeden na klíčový laktón (schéma 17).

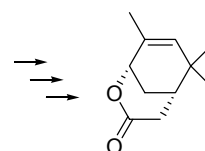


Schéma 17. Karbonylační rozšíření kruhu

10. Závěr

Výše uvedené výčet zdaleka neobsahuje všechny reakce, které je možné katalyzovat sloučeninami železa. Zde bychom mohli zmínit ještě Dielsovu-Alderovu reakci a jiné typy cykloadičních reakcí, allylové aminace, přenosy karbenů či nitrenů, oxidace, izomerizace dvojných vazeb, hydrogenolytické reakce, aldolové reakce, otvírání nenasycených cyklických etherů, elektrofilní a nukleofilní substituce^{2,3,111}. Závěrem je možné říci, že využití sloučenin železa v organické syntéze jak v laboratorním, tak průmyslovém měřítku, má svůj zenit ještě před sebou. Vzhledem k jejich vlastnostem lze do budoucna očekávat značný pokrok při jejich zavádění do každodenní praxe.

LITERATURA

1. Weissemel K., Arpe H. J.: *Průmyslová organická chemie*. SNTL, Praha 1984.
2. Bolm C., Legros J., Le Pailh J., Zani L.: *Chem. Rev.* 104, 6217 (2004).
3. Fürstner A., Martin, R.: *Chem. Lett.* 34, 624 (2005).
4. Dvořák D.: *Chem. Listy* 91, 216, (1997).
5. Corriu R. J. P., Masse J. P.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, 144.
6. Tamao K., Sumitani, K., Kumada, M.: *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4374 (1972).
7. Tamura M., Kochi J. K.: *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1487 (1971).
8. Tamura M., Kochi J. K.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44, 3063 (1971).
9. Tamura M., Kochi J. K.: *Synthesis* 1971, 303.
10. Kochi J. K.: *Acc. Chem. Res.* 7, 351 (1974).
11. Neumann S. M., Kochi J. K.: *J. Org. Chem.* 40, 599 (1975).
12. Smith R. S., Kochi J. K.: *J. Org. Chem.* 41, 502 (1976).
13. Kochi J. K.: *J. Organomet. Chem.* 653, 11 (2002).

14. Molander G. A., Rahn B. J., Shubert D. C., Bonde S. E.: *Tetrahedron Lett.* 24, 5449 (1983).
15. Felkin H., Meunier B.: *J. Organomet. Chem.* 146, 169 (1978).
16. Fiandanese V., Miccoli G., Naso F., Ronzini L.: *J. Organomet. Chem.* 312, 343 (1986).
17. Jin L., Julia M., Verpeaux, J. N.: *Synlett* 1994, 215.
18. Daub I., Habermann A.-K., Hobert A., Julia M.: *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 163.
19. Walborsky, H. M.; Banks, R. B.: *J. Org. Chem.* 46, 5074 (1981).
20. Dohle W., Kopp F., Cahiez G., Knochel P.: *Synlett* 2001, 1901.
21. Cahiez G., Avedissian H.: *Synthesis* 1998, 1199.
22. Cahiez G., Marquais S.: *Tetrahedron Lett.* 37, 1773 (1996).
23. Fürstner A., Brunner H.: *Tetrahedron Lett.* 37, 7009 (1996).
24. Østergaard N., Pedersen B. T., Skjærbæk N., Vedso P., Begtrup M.: *Synlett* 2002, 1889.
25. Seck M., Franck X., Hocquemiller R., Figadère, B., Peyrat J.-F., Provot O., Brion J.-D., Alami M.: *Tetrahedron Lett.* 45, 1881 (2004).
26. Dos Santos M., Xavier F. A., Hocquemiller R., Figadère B., Peyrat J. F., Provot O., Orion J. D., Alami M.: *Synlett* 2004, 2697.
27. Fürstner A., Leitner A.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 41, 609 (2002).
28. Fürstner A., Leitner A., Méndez M., Krause H.: *J. Am. Chem. Soc.* 124, 13856 (2002).
29. Fürstner A., Leitner A., Méndez M.: *U. S. Pat. Appl. Publ.* 2003 US 20030220498.
30. Quintin J., Franck X., Hocquemiller R., Figadère B.: *Tetrahedron Lett.* 43, 3547 (2002).
31. Hocek M., Dvořáková H.: *J. Org. Chem.* 68, 5773 (2003).
32. Sapountzis I., Lin W. W., Kofink C. C., Despotopoulou C., Knochel P.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 1654 (2005).
33. Roustan J. L., Mérour J. Y., Houlihan F.: *Tetrahedron Lett.* 1979, 3721.
34. Yanagisawa A., Nomura N., Yamamoto H.: *Synlett* 1991, 513.
35. Hashmi A. S. K., Szemies G.: *Chem. Ber.* 127, 1075 (1994).
36. Tostikov G. A., Romanova T. Yu., Kuchin A. V.: *J. Organomet. Chem.* 285, 71 (1985).
37. Tamura M., Kochi J. K.: *J. Organomet. Chem.* 31, 289 (1971).
38. Brinker H., König L.: *Chem. Ber.* 116, 882 (1983).
39. Nakamura M., Matsuo K., Ito S., Nakamura E.: *J. Am. Chem. Soc.* 126, 3686 (2004).
40. Nagano T., Hayashi, T.: *Org. Lett.* 6, 1297 (2004).
41. Bedford R. B., Bruce D. W., Frost R. M., Goodby J. W., Hird M.: *Chem. Commun.* 2004, 2822.
42. Bedford R. B., Bruce D. W., Frost R. M., Hird, M.: *Chem. Commun.* 2005, 4161.
43. Nakamura M., Ito S., Matsuo K., Nakamura E.: *Synlett* 2005, 1794.
44. Nagano T., Hayashi T.: *Org. Lett.* 7, 491 (2005).
45. Cahiez G., Chaboche C., Mahuteau-Betzer F., Ahr M.: *Org. Lett.* 7, 1943 (2005).
46. Itami K., Higashi S., Mineno M., Yoshida J.: *Org. Lett.* 7, 1219 (2005).
47. Fabre J.-L., Julia M., Verpeaux J.-N.: *Tetrahedron Lett.* 23, 2469 (1982).
48. Fabre J.-L., Julia M., Verpeaux J. N.: *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1985, 772.
49. Alvarez E., Cuvigny T., Hervé du Penhoat C., Julia M.: *Tetrahedron* 44, 111 (1988).
50. Alvarez E., Cuvigny T., Hervé du Penhoat C., Julia M.: *Tetrahedron* 44, 119 (1988).
51. Fiandanese V., Marchese G., Martina V., Ronzini L.: *Tetrahedron Lett.* 25, 4805 (1984).
52. Cardellicchio C., Fiandanese V., Marchese G., Ronzini L.: *Tetrahedron Lett.* 28, 2053 (1987).
53. Babudri F., D'Ettole A., Fiandanese V., Barchese G., Naso F. J.: *Organomet. Chem.* 405, 53 (1991).
54. Dell'Anna M. M., Mastroianni P., Nobile C. F., Marchese, G., Taurino, M. R.: *J. Mol. Catal., A* 161, 239 (2000).
55. Ritter K., Hanack M.: *Tetrahedron Lett.* 26, 1285 (1985).
56. Kishan Reddy C., Knochel P.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 35, 1700 (1996).
57. Perlmutter P.: *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford 1992.
58. Christoffers J.: *Synlett* 2001, 723.
59. Kočovský P., Dvořák D.: *Tetrahedron Lett.* 27, 5015 (1986).
60. Kočovský P., Dvořák D.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 53, 2667 (1988).
61. Pelzer S., Kauf T., van Wüllen C., Christoffers J.: *J. Organomet. Chem.* 684, 308 (2003).
62. Fukuhara K., Urabe H.: *Tetrahedron Lett.* 46, 603 (2005).
63. Fei C. P., Chan T. H.: *Synthesis* 1982, 467.
64. Laszlo P., Montaufier M.-T., Randriamahefa S. L.: *Tetrahedron Lett.* 31, 4867 (1990).
65. Shimizu K., Miyagi M., Kanno T., Kodama T., Kitayama Y.: *Tetrahedron Lett.* 44, 7421 (2003).
66. Christoffers J.: *Tetrahedron Lett.* 39, 7083 (1998).
67. Christoffers J., Oertling H.: *Tetrahedron* 56, 1339 (2000).
68. Hirano M., Kiyota S., Imoto M., Komiyama S.: *Chem. Commun.* 2000, 1679.
69. Christoffers J., Oertling H., Önal N.: *J. Prakt. Chem.* 342, 546 (2000).
70. Christoffers J., Mann A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 2752 (2000).
71. Takacs J. M., Anderson L. G., Madhavan G. V. B., Creswell, M. W., Seely F. L., Devroy W. F.: *Organometallics* 5, 2395 (1986).
72. Takacs J. M., Anderson L. G., Madhavan G. V. B., Seely F. L.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 26, 1013 (1987).

73. Takacs J. M., Anderson L. G., Newsome P. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 109, 2542 (1987).
74. Takacs J. M., Anderson L. G.: *J. Am. Chem. Soc.* 109, 2200 (1987).
75. Takacs J. M., Anderson L. G., Creswell, M. W., Takacs B. E.: *Tetrahedron Lett.* 28, 5627 (1987).
76. Takacs J. M., Myoung Y.-C., Anderson L. G.: *J. Org. Chem.* 59, 6928 (1994).
77. Takacs B. E., Takacs J. M.: *Tetrahedron Lett.* 31, 2865 (1990).
78. Takacs J. M., Weidner J. J., Takacs B. E.: *Tetrahedron Lett.* 34, 6219 (1993).
79. Takacs J. M., Weidner J. J., Newsome P. W., Takacs B. E., Chidambaram R., Shoemaker R.: *J. Org. Chem.* 60, 3473 (1995).
80. Takacs J. M., Myoung Y.-C.: *Tetrahedron Lett.* 33, 317 (1992).
81. Takacs J. M., Boito S., Myoung Y.-C.: *Curr. Org. Chem.* 2, 233 (1998).
82. Takacs J. M., Boito S.: *Tetrahedron Lett.* 36, 2941 (1995).
83. Takacs J. M., Vayalakkada S., Mehrman S. J., Kingsbury C. L.: *Tetrahedron Lett.* 43, 8417 (2002).
84. Starks C. M.: *Free-Radical Telomerization*. Wiley, New York 1974.
85. Elzinga J., Hogeveen H.: *J. Org. Chem.* 45, 3957 (1980).
86. Davis R., Durrant J. L. A., Khazal N. M. S., Bitterwolf T. E.: *J. Organomet. Chem.* 386, 229 (1990).
87. Freidlina R. Kh., Velichko F. K.: *Synthesis* 1977, 145.
88. Forti L., Ghelfi F., Pagnoni U. M.: *Tetrahedron Lett.* 37, 2077 (1996).
89. Forti L., Ghelfi, F.; Libertini, E., Pagnoni, U. M., Soragni E.: *Tetrahedron* 53, 17761 (1997).
90. Hayes T. K., Freyer A. J., Parvez M., Weinreb S. M.: *J. Org. Chem.* 51, 5503 (1986).
91. Hayes T. K., Villani R., Weinreb S. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 110, 5533 (1988).
92. Lee G. M., Parvez M., Weinreb S. M.: *Tetrahedron* 44, 4671 (1988).
93. Lee G. M., Parvez M., Weinreb S. M.: *J. Org. Chem.* 55, 1281 (1990).
94. de Campo F., Lastécouères D., Verlhac J.-B.: *Chem. Commun.* 1998, 2117.
95. de Campo F., Lastécouères D., Verlhac J.-B.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 575.
96. Caporusso A. M., Lardicci L., Giacomelli G.: *Tetrahedron Lett.* 1977, 4351.
97. Caporusso A. M., Giacomelli G., Lardicci L.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, 3139.
98. Hojo M., Murakami Y., Aihara H., Sakuragi R., Baba Y., Hosomi A.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, 621 (2001).
99. Nakamura M., Hirai A., Nakamura E.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 978 (2000).
100. Britovsek G. J. P., Gibson V. C., Kimberley B. S., Maddox P. J., McTavish S. J., Solan G. A., White A. J. P., Williams D. J.: *Chem. Commun.* 1998, 849.
101. Small B. L., Brookhart M., Bennett A. M. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 120, 4049 (1998).
102. Small B. L., Brookhart M.: *J. Am. Chem. Soc.* 120, 7143 (1998).
103. Small B. L., Brookhart M.: *Macromolecules* 32, 2120 (1999).
104. Britovsek G. J. P., Bruce M., Gibson V. C., Kimberley B. S., Maddox P. J., Mastroianni S., McTavish S. J., Redshaw C., Solan G. A., Strömberg, S.; White A. J. P., Williams D. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 121, 8728 (1999).
105. Britovsek G. J. P., Mastroianni S., Solan G. A., Baugh S. P. D., Redshaw C., Gibson V. C., White A. J. P., Williams D. J., Elsegood M. R.: *Chem. Eur. J.* 6, 2221 (2000).
106. Bryliakov K. P., Semikolenova N. V., Zakharov V. A., Talsi E. V.: *Organometallics* 23, 5375 (2004).
107. Small B. L., Marcucchi A. J.: *Organometallics* 20, 5738 (2001).
108. Nečas D., Kotora M., Cisařová I.: *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 1280.
109. Nečas D., Turský M., Kotora M.: *J. Am. Chem. Soc.* 126, 10222 (2004).
110. Wenz M., Grossbach D., Beitzel M., Blechert S.: *Synthesis* 1999, 607.
111. Kotora M.: *Top. Organomet. Chem.* 8, 57 (2005).

D. Nečas and M. Kotora (*Department of Organic and Nuclear Chemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague*): **Application of with Iron-Compound Catalysis in Organic Synthesis**

The review deals with the current state and prospects of application of iron compounds as catalysts in organic synthesis. A list of the reactions is focused on the reactions forming C-C bonds such as cross-coupling reactions, conjugated addition, ene reactions, radical additions of polyhalogenated compounds, carbometallation, polymerization, cyclization of halodienes, and ring expansion with CO insertion.

HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIE V KVANTITATIVNÍ A DIAGNOSTICKÉ PROTEOMICE: MOŽNOSTI A LIMITACE

PAVLA ČEŠKOVÁ^a, KRISTÝNA BROŽKOVÁ^a,
LENKA HERNYCHOVÁ^b, JAROSLAV
ŠTĚRBA^{a,c}, DALIBOR VALÍK^d a BOŘIVOJ
VOJTĚŠEK^a

^a Oddělení molekulární a experimentální patologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno,

^b Ústav molekulární patologie, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové, ^c Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno, Černopolní 9, 663 62 Brno, ^d Oddělení laboratorní medicíny, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

ceskova@mou.cz, brozkova@mou.cz, vojtesek@mou.cz, hernychova@pmfhk.cz, jsterb@fnbrno.cz, valik@mou.cz

Došlo 25.10.05, přepracováno 24.11.05, přijato 4.12.05.

Obsah

1. Úvod a přehled metodik založených na hmotnostní spektrometrii umožňujících hledání interakčních partnerů a biomarkerů
 - 1.1. Kvalitativní proteomické přístupy
 - 1.2. Kvantitativní proteomické přístupy
2. ProteinChip® technologie, parametry a možnosti
 - 2.1. Analyzátor
 - 2.2. Povrchy
 - 2.3. Programové vybavení
3. Aplikace ProteinChip® technologie
 - 3.1. Čipy s aktivním biologickým povrchem
 - 3.2. Patologické biomarkery
4. Závěr

1. Úvod a přehled metodik založených na hmotnostní spektrometrii umožňujících hledání interakčních partnerů a biomarkerů

V posledních letech rychle se rozvíjející genomika a její přístupy podstatně změnily studium biologických systémů z molekulárního hlediska. Nové technologie v čele s technologií GeneChip® (známé také jako „DNA microarrays“) poskytly obrovské množství informací o expresi jednotlivých genů v buňkách a tkáních a vnesly do znalostí o těchto systémech nový rozměr. Poznatky o míře a změnách exprese jednotlivých genů nabídl alternativní systematizaci a klasifikaci různých organismů, stavů či onemocnění. Použití genomických přístupů je nicméně limitované, jelikož genomika není schopna poskytnout informace o vlastní aktivitě proteinů, jejich loka-

lizaci nebo interakčních partnerech a posttranslačních modifikacích. Další limitace genomických metod plyne ze skutečnosti, že vztah mezi hladinou mRNA („transkriptomem“), procesem translace („translatomem“), mírou exprese proteinu v buňce („proteomem“) a aktivním proteinem („funktomem“) není zcela jednoznačný^{1,2}. Vzhledem k těmto limitacím je ke genomovým funkčním studiím nutná identifikace vlastních kódovaných proteinů současně s informací o jejich expresi (funkční a diagnostická proteomika). Proteomické přístupy založené na rozvoji hmotnostní spektrometrie (MS) jsou v současné době schopny detegovat s poměrně velkou citlivostí přítomnost nízkých koncentrací proteinu v komplexních matricových biologických směsích.

1.1. Kvalitativní proteomické přístupy

Obecný přístup pro identifikaci nových proteinů je převážně založen na purifikaci proteinu a nebo jeho zakoncentrování a separaci v proteinové směsi pomocí chromatografických, elektroforetických nebo jiných technik (afinitní purifikace, ultracentrifugace, atd.), proteolytickém štěpení proteinu nebo proteinové směsi a následně analýze získané peptidové směsi hmotnostní spektrometrií. Nejčastější je použití kombinace kapalinové chromatografie (HPLC) a hmotnostní spektrometrie (LC-MS) nebo tandemové hmotnostní spektrometrie (LC-MS/MS). Tento přístup umožňuje efektivní získávání informací o interakčních partnerech sledovaných proteinů zejména při použití afinitních purifikačních technik jako je imunoprecipitace, nativní elektroforéza atd. Limitujícím krokem pak zůstává vlastní purifikace proteinových komplexů.

1.2. Kvantitativní proteomické přístupy a buněčné regulace

Z hlediska studia buněčných regulací a buněčné odpovědi na různé vnější i vnitřní podněty na proteinové úrovni je nezbytné disponovat způsoby, jak v komplexních proteinových směsích sledovat kvantitativní změny hladiny proteinů. Jedním z přístupů jsou metody využívající izotopového značení. Pro zainkorporování stabilního izotopu do proteinu jsou obvykle používány dva přístupy, metoda SILAC (Stable Isotopic Labeled Amino Acid – stabilními izotopy značené aminokyseliny, cit.³) a metoda ICAT (Isotope-Coded Affinity Tag – izotopově značené afinitní raménko, cit.⁴). Metoda SILAC využívá *in vivo* zainkorporování izotopově značených aminokyselin do proteinů kultivací dvou srovnávaných buněčných kultur v médiu obsahujícím lehkou a těžkou izotopovou formu argininu. U metody ICAT se chemickou reakcí (vazba lehké a těžké formy ICAT na proteiny obsahující cystein přes skupinu -SH v redukovaném stavu) izotopově označí dvě proteinové

směsi připravené vhodnými separačními metodami z kultivovaných buněk nebo tkáňových lysátů. Výsledné proteinové směsi jsou smíchány a podrobeny proteolýze. Peptidy jsou separovány metodou HPLC a charakterizovány hmotnostní spektrometrií. Z poměrů izotopově značených peptidů pak můžeme kvantifikovat rozdíly v expresi pro dané podmínky specifických proteinů.

Tyto přístupy jsou vhodné pro srovnání hladin proteinové exprese ve dvou buněčných kulturách vystavených různým podmínkám, ale pro srovnání více vzorků jsou nepoužitelné. Analýza širokého spektra vzorků je však nezbytná u všech klinických aplikací, kdy hledáme změny v expresi proteinů spojených se specifickými patologickými stavy a onemocněními. Těmto požadavkům vychází vstříc nová technologie ProteinChip® vyvinutá společností CIPHERGEN. Tato technologie založená na principu SELDI (Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization – laserová desorpce/ionizace usnadněná povrchem) hmotnostní spektrometrie nabízí novou alternativu k 2D elektroforéze.

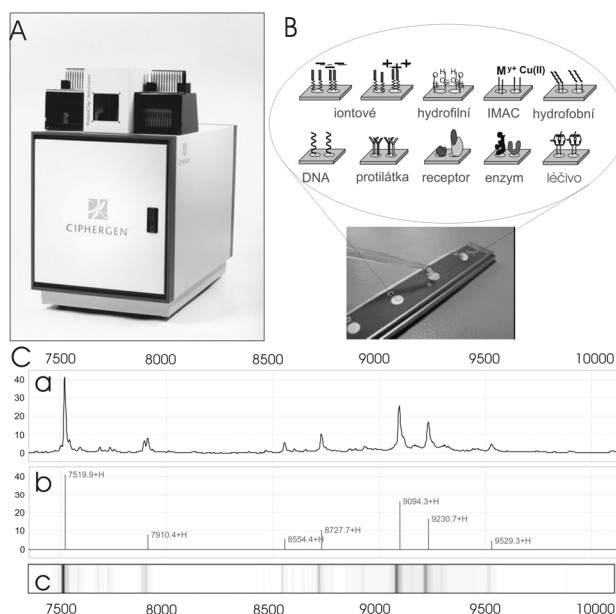
2. Protein Chip® technologie, parametry a možnosti

ProteinChip® technologie je založená na principu SELDI-TOF-MS. Metoda SELDI (cit.⁵) byla definována na počátku 90. let jako rozšíření metody MALDI-TOF-MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry – laserová desorpce/ionizace za přítomnosti matrice usnadňující desorpci spojená s průletovým hmotnostním analyzátozem, cit.⁶). Hlavním rozdílem a předností SELDI analýzy vůči MALDI je aktivní interakce proteinů s vlastním povrchem čipu. V obou případech jsou analyzované proteiny krystalizovány spolu se sloučeninou schopnou absorbovat energii z UV záření a poté převedeny do plynné fáze pulsním UV laserovým paprskem. Ionizované proteiny jsou urychleny elektrickým polem do hmotnostního analyzátoru TOF (Time of Flight – průletový hmotnostní analyzátor), kde jsou ionty rozděleny na základě jejich hmotnosti na náboje (m/z).

Součástí technologie je samotný čip s analytickými terčíky (aluminiová destička s osmi, resp. šestnácti terčíky s daným chromatografickým povrchem), vlastní hmotnostní spektrometr (TOF-MS) a programové vybavení umožňující ovládání přístroje a následně vyhodnocení a zpracování získaných dat.

2.1. Analyzátor

Hmotnostní spektrometr (obr. 1A) je navržen pro vysokou citlivost měření a dobrou reprodukovatelnost naměřených dat. Softwarová kontrola zajišťuje přesné místo zásahu laseru na terčíku v průběhu měření. Při opakovaném měření daného terčíku lze tak určovat místo ostřelování laserem, analýza proteinového spektra v různých místech terčíku pak zajišťuje homogenitu měřených dat.



Obr. 1. A. PBS II C – SELDI-/TOF hmotnostní spektrometr s automatickým podavačem čipů. B. Možnosti dostupných chemických a biologicky aktivních povrchů v rámci ProteinChip® technologie. C. (a) Zobrazení hmotnostního spektra. (b) Čárové spektrum vybraných piků. (c) Denzitometrické vynesení hmotnostního spektra, tzv. „gel view“

2.2. Povrchy

Hlavní inovací SELDI v hmotnostně spektrometrických metodách je použití aktivních povrchů při adsorpci vzorku (obr. 1B). Na aluminiové destičce čipu jsou nabízeny terčíky s povrchy chemickými nebo biochemickými. Iontoměničové povrchy jsou připraveny na podkladu hydrogelu (komplexní syntéza přímo na jednotlivých terčících) nebo latexu (rychlá příprava ve velkém objemu; posléze nanášeeno na terčíky). Funkční skupinou slabého katektu je karboxylát, u silných aneů kvarterní amonná báze. Čipy s povrchem IMAC (Immobilized Metal Affinity Capture – povrch s vazbou přes zakotvený kov) nesou na svém povrchu imobilizovanou kyselinu nitrilotrioctovou (NTA) umožňující chelataci dvojmocných (Zn, Co, Ni, Cu, Ca, Mg) i trojmocných (Al, Fe, Ga) iontů kovů. Mezi chemickými povrchy jsou nabízeny i povrchy hydrofilní (oxid křemičitý) a dva druhy hydrofobních povrchů lišících se délkou alkylových řetězců s vlastnostmi odpovídajícími reverzní fázi C6 až C12 nebo C18.

Biochemické povrchy terčíků umožňují využití buď povrchu derivatizovaného epoxidem nebo karbonyldiimidazolem (CDI) pro kovalentní navázání molekuly. Na takto upravený terčík je možné imobilizovat enzymy, specifické receptory, léčiva nebo vhodně značené oligonukleotidy. Imobilizaci protilátek zjednodušuje komerčně dodávaný epoxidový povrch s navázaným G-proteinem.

K dispozici jsou také čipy se zlatými terčičky umožňující využití systému ProteinChip® pro standardní MALDI experiment.

2.3. Software

Softwarová vybava umožňuje jedinečnou identifikaci měřených čipů pomocí čárových kódů a podrobný popis vzorků nanášených na jednotlivých terčičkách (typ vzorku, způsob zpracování, podmínky vazby či promytí a přesná specifikace) a také vytvoření a aplikaci specifického protokolu pro každý jednotlivý terčik (rozměr poměru hmotnost/náboj, intenzita laseru, počet měření v jedné pozici laseru, celkový počet měření na jednom terčiku aj.).

Získaná data lze zobrazit jako hmotnostní spektrum v podobě četnosti výskytu iontu s daným poměrem m/z v závislosti na m/z . Pro zpřehlednění spekter, zejména při práci s jejich větším množstvím, je možné vybrané píky spektra zobrazit ve formě čárového spektra, nebo celé spektrum denzitometricky převést do záznamu podobného gelové elektroforéze (obr. 1C).

Součástí softwaru jsou nástroje pro analýzu dat, jako je filtrace šumu, vyrovnání bazální linie, automatická detekce píků aj. Základní software pro manipulaci se získanými spektry je pak doplněn dalšími nástroji umožňujícími statistické zpracování.

3. Aplikace ProteinChip® technologie

ProteinChip® technologie umožňuje kvalitativní a do jisté míry i kvantitativní srovnání dvou proteinových profilů. Vyšší reprodukovatelnost získaných proteinových spekter spolu s relativně snadnější interpretací (digitalizací) hmotnostního spektra ve srovnání s výstupem 2D elektroforézy jako nejrozšířenější proteomické metody, zajišťuje této technologii široké možnosti uplatnění v mnoha různých oblastech.

Jedním z praktických využití této technologie např.

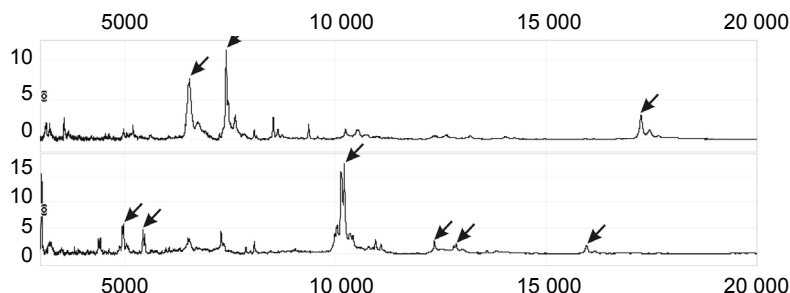
v oblasti mikrobiologie je vytvoření databáze proteinových profilů bakteriálních kmenů, která by sloužila k jejich identifikaci (obr. 2). Minimální množství vstupního materiálu je velkou výhodou v případě obtížné kultivace některých bakteriálních kmenů⁷. Ambiciózním projektem je pak vytvoření bakteriálního klasifikačního algoritmu s využitím umělé neuronové sítě⁸.

Z mikrobiologicko-klinických aplikací můžeme uvést průkaz infekce koronavirem (CoV), který je příčinou syndromu známého jako SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome – příznaky náhlého a těžkého dýchacího selhání)¹⁰, na úrovni tkáňových kultur pak průkaz infekce *Helicobacter pylori*¹¹ nebo *Bacillus anthracis*¹². Byla rovněž publikována práce, ve které byl pomocí této technologie identifikován faktor vyvolávající apoptotický zánik buněk centrálního nervového systému při infekci organismu *Trypanosoma brucei*¹³.

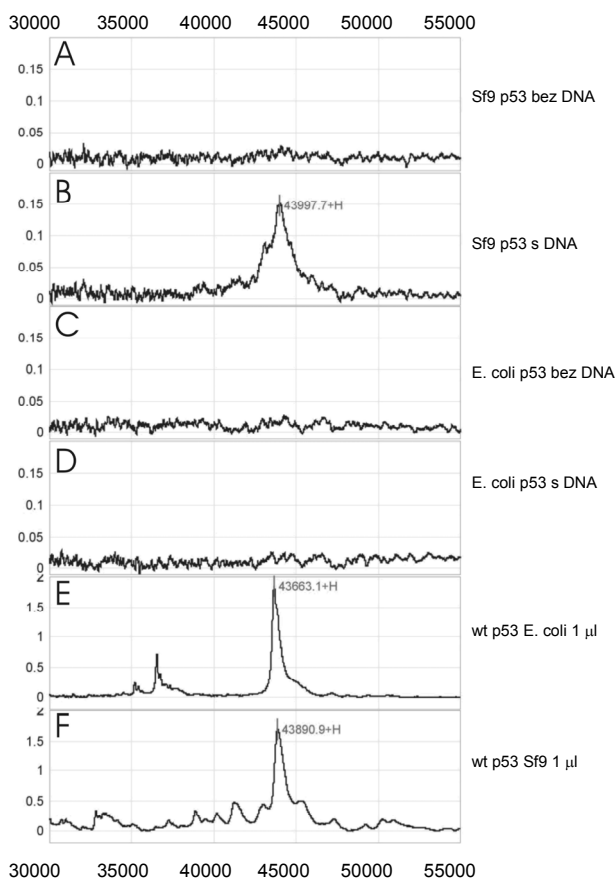
Povaha afinitní interakce čipu IMAC30, která umožňuje detegovat proteiny či peptidy schopné vázat kationt kovu, je zajímavá z hlediska vyvíjení postupů pro charakterizaci proteinové fosforylace¹⁴. Publikovaná byla aplikace daného čipu pro detekci kinasové aktivity^{15,16}.

3.1. Čipy s aktivním biologickým povrchem

Možnosti širokého uplatnění má použití biochemických čipů. Pomocí navázaného peptidu, proteinu, DNA, protilátky či molekuly léčiva můžeme na povrch čipu imobilizovat odpovídající reakční partnery a hmotnostní spektrometrií je přímo identifikovat. Velice efektivně tak můžeme získat informaci nejen o interakčním partnerovi, ale nastavením reakčních podmínek také o povaze interakce nebo kompetičních inhibitech. Přestože použití takto upravených aktivních povrchů není zatím v publikovaných pracích časté, můžeme uvést práci využívající kovalentního navázaní monoklonální protilátky pro identifikaci nádorového markeru PSA (Prostate-Specific Antigen – krevní ukazatel nádoru předstojné žlázy)¹⁷. Navázané protilátky



Obr. 2. Hmotnostní spektra proteinového extraktu bakterie *Francisella tularensis*, subtyp *holactica* (A) a subtyp *tularensis* (B) s použitím hydrofobního selektivního povrchu (H50); bakterie byly kultivovány v tekutém Chamberlainově médiu, v pozdní logaritmické fázi jejich růstu byly centrifugací bakteriálních kultur získány pelety bakterií. Tyto pelety byly po promytí PBS resuspendovány v roztoku acetonitrilu (70 %), voda a trifluoroctová kyselina (0,5 %), vzorek byl 5 min třepán na vortexu a centrifugován. Pro další analýzu byl odebrán supernatant obsahující pouze proteiny extrahované z povrchu bakterií. Supernatant byl vakuově odpařen na speedvacu a resuspendován v 20% acetonitrilu s 0,5% TFA a dále zpracován podle standardního protokolu dodávaného výrobcem pro čipy H50. Ze spekter jsou zřejmé výrazné rozdíly v proteinovém profilu bakteriálních subtypů



Obr. 3. Sledování vazby DNA vazebného proteinu na oligonukleotid; na povrch čipu RS100 (karbodiimidazol) byl imobilizován avidin podle modifikovaného protokolu doporučeného výrobcem, po zablokování BSA (bovine sérum albumin, hovězí sérový albumin) a promytí povrchu terčiku PBS (phosphate buffer saline, fosfátový pufr s NaCl) byl terčik inkubován s roztokem oligonukleotidu značeného biotinem (byl použit oligonukleotid kódující p53 vazebnou sekvenci) a znovu promyt PBS. Na připravený povrch terčiku byl nanášen roztok purifikovaného proteinu p53, reakce probíhala ve vlhké komůrce přes noc. Poté byl terčik promyt PBS a standardním postupem připraven k analýze. K reakci byl použit protein p53 exprimovaný v *E.coli*, který není schopen bez další aktivace vazby na DNA, a v eukaryotických hmyzích buňkách Sf9 exprimovaný protein p53, který je schopen vazby na DNA bez další aktivace v důsledku fosforylací zprostředkovaných eukaryotním expresním systémem. Z výsledků je zřejmé, že nedochází k nespecifické vazbě proteinu p53 na avidinem modifikovaný povrch terčiku (A, C), bakteriálně exprimovaný protein p53 není schopen vazby na DNA (B) na rozdíl od p53 exprimovaného v Sf9 (D). Přítomnost proteinu p53 v reakci byla prokázána s použitím čipu NP20 (hydrofilní povrch oxidu křemičitého) (E, F)

byly také použity pro rozlišení molekulárních variant proteinu transthyretinu (TTR)¹⁸ nebo amyloid-beta fragmentů¹⁹. Zajímavou aplikací může být hledání transkripčních faktorů specifických pro danou DNA²⁰. V naší laboratoři se pokoušíme vyvinout metodu, která by umožnila v bi-

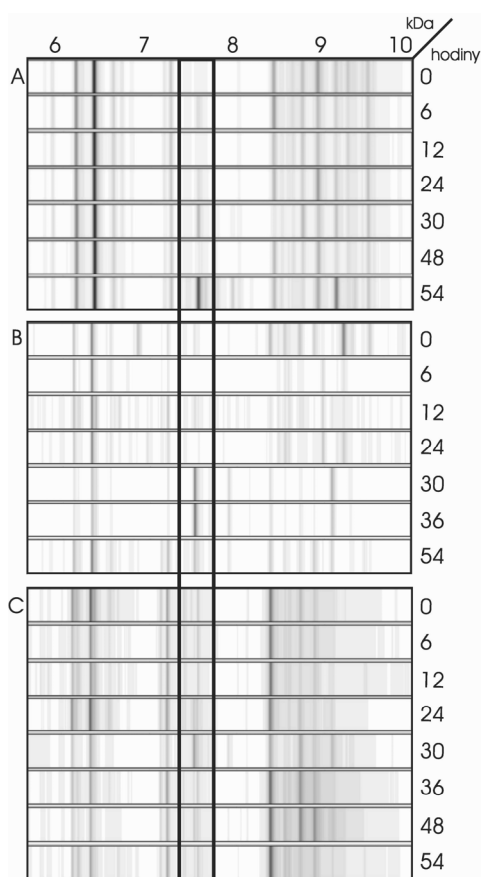
optických vzorcích nádorů pacientů rozlišit, zda nádorové buňky obsahují transkripčně aktivní protein p53 (schopný vazby na DNA) nebo inaktivní protein p53, který není schopen vazby na DNA, což je způsobeno expresí mutované formy proteinu p53 či jeho posttranslačními modifikacemi. Mutace genu p53 je přítomna ve více než 50 % lidských nádorů a jedním z terapeutických cílů je reaktivovat funkci vzniklých mutantních proteinů (obr. 3).

3.2. Patologické biomarkery

Asi nejdiskutovanější a nejčastější aplikací této technologie je už zmiňované využití SELDI/TOF k identifikaci nových patologických biomarkerů.

Hledání patologických biomarkerů je proces složitý už jen z podstaty definice biomarkeru. Biomarker musí být specifický pro daný patologický stav, měl by umožnit detegovat časné stadium patologických změn často ještě bez klinických příznaků a měl by být nezávislý na genetickém pozadí jedince. Způsob stanovení biomarkeru by pak měl patřit mezi robustní vyhledávací metody využívající relativně jednoduše získaného biologického materiálu, jako je krev, moč či mozkomíšni mok nebo biopsie. Úspěch v této oblasti vyžaduje kvalitní, k dané diagnóze relevantní klinické vzorky ve statisticky významném počtu, a metodiku umožňující účinně vytěžit informaci, kterou tyto komplexní proteinové směsi obsahují. Výsledky výzkumů posledních let naznačují, že většina onemocnění, zejména civilizačních, není způsobena poruchou v jednom genu, ale součtem působení většího množství rozdílných faktorů s různou vahou svého vlivu na výsledný stav organismu. V diagnostické proteomice je tedy nezbytné sledovat více parametrů a své uplatnění začínají nacházet tzv. fingerprintové metody, kde specifický charakter genomového nebo proteinového „otisku“ odpovídá určitému stavu buňky nebo organismu. Velmi cennou vlastností této technologie je možnost zjednodušení komplexity výchozí proteinové směsi zavedením purifikačního kroku přímo na terčiku určenému k analýze hmotnostním spektrometrem. Nároky na výchozí množství vzorku jsou malé (jde o mikrolitry krevního séra), lze však pracovat i s reakčním objemem 250 mikrolitrů. Možnost kombinovat typ chromatografického povrchu a mobilních fází různých vlastností zajišťuje značnou variabilitu purifikačního kroku a umožňuje nalezení optimálních podmínek pro detekci požadovaného proteinu. Citlivost detekce proteinů lze zvýšit použitím dalšího purifikačního kroku, který předchází interakci vzorku s analytickým terčikem, což může vést ještě k výraznějšímu snížení komplexity směsi a dalšímu zkoncentrování proteinů. Standardizované postupy a vysoká reprodukovatelnost pak umožňuje získat kvalitní data pro statistické zpracování.

Jako inspirativní příklad uvádíme studii, v níž jsme sledovali u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií léčených methotrexátem časové změny v proteinovém profilu krevní plazmy. Profily získané zpracováním směsné plazmy od čtyř pacientů jsme srovnávali s individuálními profily dalších tří pacientů a je zřejmé, že



Obr. 4. Studie časových změn v proteinovém profilu krevní plazmy u dětských leukemických pacientů léčených methotrexátem; byl použit čip CM10 (katex), fosfátový pufr pH6. Proteinový profil v závislosti na čase získaný zpracováním směsné plazmy od čtyř pacientů (A) jsme srovnávali s individuálními profily dalších dvou pacientů (B, C). Zvýrazněna je oblast, kde ve všech profilech je okolo 30. hodiny průběhu léčby metotrexátem detegovaná indukce nového píku

i přes individuální rozdíly dochází v charakterech proteinových profilů krevní plazmy ke shodným změnám, které lze přisoudit reakci na léčbu methotrexátem (obr. 4)

4. Závěr

První publikace týkající se SELDI/TOF byla zveřejněna v roce 1998 a od té doby množství jak metodických, tak aplikačních příspěvků exponenciálně stoupá. V roce 2004 už bylo těchto prací, vesměs aplikačních, publikováno 117 (Entrez PubMed).

Značná flexibilita systému při nalezení vhodných purifikačních podmínek je velkou výhodou při hledání biomarkerů, ale zároveň se negativně odráží v míře reprodukovatelnosti výsledků. Strategie výrobce v tomto směru vede k robotizaci a automatizaci celého procesu a to v rozsahu od přípravy vlastních analytických proteinových

čipů a používaných reagentů distribuovaných uživateli, až po vlastní zpracování vzorku a čipů, kde nabízí uživateli robotický systém (BioMek 2000). Společnost CIPHERGEN má velký zájem na validaci ProteinChip® technologie pro klinické účely a podílí se na organizaci a provádění mezilaboratorních projektů. Ukázkou může být studie hledající biomarkery časného stádia karcinomu ovária²¹, na které se s úspěchem podílelo 5 zdravotnických institucí. Velké validační studie také probíhají v rámci HUPO („Human Proteome Organisation“) a mezinárodního projektu „Plasma Proteome Project“, jehož výsledky začínají být publikovány^{22,23} vesměs s pozitivními závěry.

Zajímavé podněty k úvahám pak poskytují první prezentované výsledky aplikací ProteinChip® technologie v souvislosti s identifikací nových patologických biomarkerů. V podstatě všechny nalezené proteinové píky sledované pro studovaný patologický stav či onemocnění mají molekulovou hmotnost v rozmezí 2 až 15 kDa, většinou tedy jde o peptidy či proteinové štěpy nebo malé proteiny. Otázka specificity biomarkerů není zatím jasná: například apolipoprotein A-II byl identifikován jako biomarker „specifický“ pro onemocnění prostaty²⁴, ale také pro rakovinu prsu²⁵. Obecným problémem těchto studií je relevantní interpretace výsledků – většina studií končí s konstatováním, že u dané skupiny pacientů a odpovídajících kontrol byly nalezeny pro dané onemocnění specifické proteinové píky, které by mohly být využity pro diagnostické účely, a že ProteinChip® technologie je účinným a silným nástrojem pro jejich vyhledávání. S tímto konstatováním se lze ztotožnit do té míry, že jde o relativně novou metodu, která přes svoje limity a úskalí má potenciál poskytnout zásadně nové informace a je rozvojovou alternativou ke stávajícím proteomickým technikám. Podaří-li se identifikovat specifické proteinové komponenty, je možné proti nim vyvinout monoklonální protilátky, které lze pak využít při podrobnější charakterizaci proteinových markerů a při vývoji diagnostických kitů.

Ve spojení s prvky umělé inteligence, jako jsou inteligentní neuronové sítě, dále vzrůstá možnost využití ProteinChip® technologie ve funkční a diagnostické proteomice. Příkladem může být jedna z nejnovějších publikovaných prací, která využívá spojení ProteinChip® technologie a neuronové sítě k stanovení diagnózy hepatocelulárního karcinomu²⁶.

Práce byla podporována GA ČR číslo 301/04/P023, IGA MZ ČR NR8338-3/2005 a VZ MOU (NZO 00209 805). Poděkování patří především firmě AstraZeneca za příspěvek na zakoupení systému SELDI/TOF.

LITERATURA

1. Greenbaum D., Luscombe N. M., Jansen R., Qian J., Gerstein M.: *Genome Res.* 11, 1463 (2001).
2. Greenbaum D., Colangelo C., Williams K., Gerstein M.: *Genome Biol.* 4, 117 (2003).
3. Ong S. E., Blagoev B., Kratchmarova I., Kristensen D. B., Steen H., Pandey A., Mann M.: *Mol. Cell Pro-*

- teomics 1, 376 (2002).
4. Smolka M. B., Zhou H., Purkayastha S., Aebersold R.: *Anal. Biochem.* 297, 25 (2001).
 5. Hutchens T. W., Yip T. T.: *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 7, 576 (1993).
 6. Hillenkamp F., Karas M., Beavis R. C., Chait B. T.: *Anal. Chem.* 63, 1193A (1991).
 7. Lundquist M., Caspersen M. B., Wikstrom P., Forsman M.: *FEMS Microbiol. Lett.* 243, 303 (2005).
 8. Lancashire L., Schmid O., Shah H., Ball G.: *Bioinformatics.* 21, 2191 (2005).
 9. Barzaghi D., Isbister J. D., Lauer K. P., Born T. L.: *Proteomics.* 4, 2624 (2004).
 10. Yip T. T., Chan J. W., Cho W. C., Yip T. T., Wang Z., Kwan T. L., Law S. C., Tsang D. N., Chan J. K., Lee K. C., Cheng W. W., Ma V. W., Yip C., Lim C. K., Ngan R. K., Au J. S., Chan A., Lim W. W.: *Clin. Chem.* 51, 47 (2005).
 11. Das S., Sierra J. C., Soman K. V., Suarez G., Mohammad A. A., Dang T. A., Luxon B. A., Reyes V. E.: *J. Proteome Res.* 4, 920 (2005).
 12. Seo G. M., Kim S. J., Chai Y. G.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 325, 1236 (2004).
 13. Stiles J. K., Whittaker J., Sarfo B. Y., Thompson W. E., Powell M. D., Bond V. C.: *Mol. Biochem. Parasitol.* 133, 229 (2004).
 14. Thomas R.: *Analysis of protein phosphorylation using IMAC30 ProteinChip Array.*, User meeting, Berlin 2005.
 15. Elased K. M., Cool D. R., Morris M.: *Hypertension* 46, 953 (2005).
 16. Thulasiraman V., Wang Z., Katrekar A., Lomas L., Yip T. T.: *Methods Mol. Biol.* 264, 205 (2004).
 17. Wang S., Diamond D. L., Hass G. M., Sokoloff R., Vessella R. L.: *Int. J. Cancer* 92, 871 (2001).
 18. Schweigert F. J., Wirth K., Raila J.: *Proteome Sci.* 2, 5 (2004).
 19. Bradbury L. E., LeBlanc J. F., McCarthy D. B.: *Methods Mol. Biol.* 264, 245 (2004).
 20. Forde C. E., Gonzales A. D., Smessaert J. M., Murphy G. A., Shields S. J., Fitch J. P., McCutchen-Maloney S. L.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 290, 1328 (2002).
 21. Zhang Z., Bast R. C. Jr, Yu Y., Li J., Sokoll L. J., Rai A. J., Rosenzweig J. M., Cameron B., Wang Y. Y., Meng X. Y., Berchuck A., Van Haaften-Day C., Hacker N. F., de Bruijn H. W., van der Zee A. G., Jacobs I. J., Fung E. T., Chan D. W.: *Cancer Res.* 64, 5882 (2004).
 22. Omenn G. S., States D. J., Adamski M., Blackwell T. W., Menon R., Hermjakob H., Apweiler R., Haab B. B., Simpson R. J., Edes J. S., Kapp E. A., Moritz R. L., Chan D. W., Rai A. J., Admon A., Aebersold R., Eng J., Hancock W. S., Hefta S. A., Meyer H., Paik Y. K., Yoo J. S., Ping P., Pounds J., Adkins J., Qian X., Wang R., Wasinger V., Wu C. Y., Zhao X., Zeng R., Archakov A., Tsugita A., Beer I., Pandey A., Pisano M., Andrews P., Tammen H., Speicher D. W., Hanash S. M.: *Proteomics* 5, 3226 (2005).
 23. Rai A. J., Stemmer P. M., Zhang Z., Adam B. L., Morgan W. T., Caffrey R. E., Podust V. N., Patel M., Lim L. Y., Shipulina N. V., Chan D. W., Semmes O. J., Leung H. C.: *Proteomics* 5, 3467 (2005).
 24. Malik G., Ward M. D., Gupta S. K., Trosset M. W., Grizzle W. E., Adam B. L., Diaz J. I., Semmes O. J.: *Clin. Cancer Res.* 11, 1073 (2005).
 25. Heike Y., Hosokawa M., Osumi S., Fujii D., Aogi K., Takigawa N., Ida M., Tajiri H., Eguchi K., Shiwa M., Wakatabe R., Arikuni H., Takaue Y., Takashima S.: *Anticancer Res.* 25, 1197 (2005).
 26. Wang J. X., Zhang B., Yu J. K., Liu J., Yang M. Q., Zheng S.: *Med. J. (Engl).* 118, 1278 (2005).
- P. Češková^a, K. Brožková^a, L. Hernychová^b, J. Štěřba^{a,c}, D. Valík^d, and B. Vojtěšek^a** (^a*Department of Molecular and Experimental Pathology, Masaryk Oncological Institute, Brno*, ^b*Department of Molecular Pathology, Faculty of Military Health Service, University of Defence, Hradec Králové*, ^c*Clinic of Child Oncology, Faculty Hospital, Brno*, ^d*Department of Laboratory Medicine, Masaryk Oncological Institute, Brno*): **Mass Spectrometry in Quantitative and Diagnostic Proteomics: Potentials and Limitations**
- Development of new array-based technologies enabled complex analysis of genome, transcriptome and proteome in health and disease. Its results appear to induce dramatic changes in cancer research and show the advent of molecular medicine. Genomic studies are logically extended by including proteomic studies allowing early detection of pathological malignant processes in tissues and corresponding changes in serum protein spectrum. The ProteinChip® technology based on SELDI-TOF mass spectrometry is a new proteomic technology providing a quantitative proteomic approach in biomarker studies. Its principles, application potential and limitations in functional and diagnostic proteomics and molecular medicine are discussed.

LABORATORNÍ PŘÍSTROJE A POSTUPY

KVANTITATIVNE VZŤAHY MEDZI ŠTRUKTÚROU A SCHOPNOSŤOU FLAVONOIDOV REDUKOVAŤ ŽELEZITÝ KOMPLEX

SILVIA FIRÁKOVÁ^a, ANDREJ JEDINÁK^{b,c},
TIBOR MALIAR^d a ERNEST ŠTURDÍK^{a,c,e}

^a Katedra biochemickej technológie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, ^b Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, Slovenská Akadémia Vied, Vlárská 5, 833 34 Bratislava, ^c Katedra biotechnológií, Fakulta prírodných vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda, Herdovo námestie 2, 917 00 Trnava, ^d VULM, a.s. Modra., Horná 36, 900 01 Modra, ^e Katedra výživy a hodnotenia potravín, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava
silvia.firakova@stuba.sk,

Došlo 21.3.05, prepracované 13.12.05, prijaté 2.3.06.

Kľúčové slová : flavonoidy, metóda FRAP, vzťah štruktúra-antioxidačná aktivita, QSAR, antioxidanty

Úvod

V roku 1930 bola z pomarančov izolovaná nová látka, ktorá bola označená ako vitamín P. Neskôr sa ukázalo, že je to flavonoid rutín. Odvtedy sa z ovocia a rastlín izolovalo niekoľko tisíc flavonoidov¹. Základnou štruktúrnou jednotkou flavonoidov je flaván (C₆-C₃-C₆ skelet). V biosyntéze je tvorený kondenzáciou fenylypropanoidovej jednotky s tromi molekulami malonyl koenzýmu A (cit.²). Na základe stupňa oxidácie základného pyránového skeletu rozdeľujeme flavonoidy do siedmych skupín. Sú to flavóny, flavonoly, flavanóny, flavány, flavanoly, antokyandíny a izoflavóny³. V rastlinách flavonoidy zastávajú veľmi dôležitú úlohu pri pigmentácii, klíčení, pri ochrane rastlín voči škodcom, či UV žiareniu. Účinkujú aj ako signálne molekuly^{4,5}. Keďže flavonoidy sa nachádzajú v ovocí, zelenine, sóji, cereáliach, čaji a víne sú neoddeliteľnou súčasťou našej potravy. Pravdepodobný denný príjem flavonoidov je v rozmedzí 0,023–1 g/deň⁶. Zvýšený príjem flavonoidov v potrave sa dáva do súvisu s prevenciou vzniku civilizačných ochorení. V mnohých *in vitro* a aj v *in vivo* štúdiách bolo dokázané, že flavonoidy

vykazujú protinádorový⁷⁻⁹, protizápalový^{10,11}, antimikrobiálny¹², antivirálny^{13,14} účinok. Flavonoidy zabraňujú vzniku aterosklerotických lézií a pôsobia preventívne proti vzniku kardiovaskulárnych ochorení¹⁵⁻¹⁷. Ich pozitívny efekt sa prejavil aj pri spomalení vzniku osteoporózy¹⁸ a diabetes¹⁹. Najviac študovaný účinok, ktorý sa uplatňuje pri všetkých vyššie uvedených chorobách je inhibícia peroxidácie lipidov^{20,21} a antioxidačná aktivita²²⁻²⁵. Existuje viacero prác zameraných na charakterizáciu vzťahu medzi antioxidačnou aktivitou testovanou v rôznych systémoch a štruktúrou flavonoidov²⁶⁻²⁹. Kvantitatívnemu vyhodnoteniu vzťahu medzi štruktúrou a antioxidačnou aktivitou flavonoidov je venované minimum dostupných štúdií. Z tohto dôvodu sme si za cieľ práce zvolili okrem testovania antioxidačnej účinnosti vybraných flavonoidov pomocou metódy FRAP³⁰, ktorá priamo charakterizuje redukčnú schopnosť molekuly, aj kvantitatívne vyhodnotenie vzťahov štruktúra – aktivita týchto látok. Metóda FRAP je kolorimetrický spôsob stanovenia antioxidačnej aktivity založený na jednoduchšej redoxnej reakcii. Pri nízkom pH v prítomnosti antioxidantu – flavonoidu je železitý – tripyridiltriázínový (TPTZ) komplex redukovaný na železnatú formu. Redukcia sa prejaví vznikom intenzívne modrého zafarbenia s absorbným maximom pri 593 nm. Reakcia je nešpecifická. Každá vedľajšia reakcia s nižším redoxným potenciálom ako Fe³⁺-TPTZ / Fe²⁺-TPTZ, pri daných reakčných podmienkach, podporuje redukcii Fe³⁺-TPTZ.

Experimentálna časť

Chemikálie

Testované flavonoidy (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) boli najvyššej dostupnej čistoty. Pri stanovení antioxidačnej aktivity bol použitý 2,4,6-tri(2-pyridyl)-s-triazín (TPTZ, Fluka Chemie GmbH, Buchs, Švajčiarsko). Na porovnanie antioxidačných vlastností flavonoidov nám slúžil antioxidant kyselina 6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametylchróman-2-karboxylová – Trolox (Aldrich, Milwaukee, USA). Na prípravu zásobných a tlmivých roztokov boli použité rozpúšťadla dimetylsulfoxid (DMSO) a chemikálie kyselina octová, kyselina chlorovodíková, (Mikrochem, Pezinok, SR), octan sodný trihydrát, chlorid železitý (Lachema, Brno, ČR).

Schopnosť flavonoidov redukovať Fe³⁺ (metóda FRAP – Ferric Reducing Antioxidant Power)

Vzorok flavonoidov boli rozpustené v dimetylsulfoxide (DMSO) a následne nariadené do DMSO tak, aby sme získali roztoky s koncentráciou 100, 250, 500,

750 a 1000 $\mu\text{mol l}^{-1}$. Ako štandardný antioxidant sme použili Trolox, ktorý bol pripravený v rovnakých koncentráciách ako testované flavonoidy. Pracovný roztok FRAP na meranie antioxidantnej aktivity sme si pripravili až tesne pred meraním a to zmiešaním 25 ml acetátového tlmivého roztoku, 2,5 ml roztoku TPTZ a 2,5 ml roztoku FeCl_3 . Zásobné roztoky: 0,3 mol l^{-1} acetátový tlmivý roztok (pH 3,6) – 3,1 g octanu sodného trihydrátu + 16 ml kyseliny octovej na 1 l roztoku; 0,01 mol l^{-1} TPTZ v 0,04 mol l^{-1} HCl – 0,078 g TPTZ/25ml 0,04 M HCl; 0,02 M FeCl_3 – 0,0811 g FeCl_3 /50 ml H_2O .

Antioxidačná aktivita vo vzorkách bola stanovená spektrofotometricky (SPEKOL 11, Carl Zeiss, Jena, Nemecko) pri vlnovej dĺžke 593 nm. Priamo do kyvety sme napipetovali 1,35 ml pracovného roztoku FRAP, 135 μl redistilovanej vody, prístroj sme vynulovali a pridali sme 45 μl vzorky flavonoidu alebo štandardu. Konečné riedenie vzorky bolo 1/34, čo sme zohľadnili pri výpočte. Absorbanciu sme odčítali v priebehu 10 min. Kalibračná krivka bola zostrojená s použitím roztokov FeSO_4 namiesto vzorky resp. štandardu s koncentraciami v rozsahu 0–2,5 mmol l^{-1} vyššie popísaným postupom. Na základe

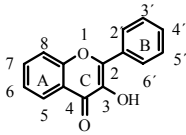
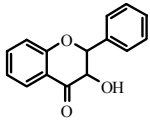
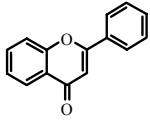
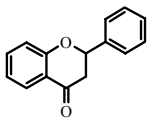
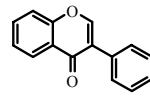
kalibračného vzťahu bola nameraná absorbancia pri vlnovej dĺžke 593 nm prepočítaná na koncentráciu Fe^{2+} vo vzorke s flavonoidmi alebo antioxidantom. Do výpočtov boli brané údaje absorbancie v štvrtej minúte reakcie³⁰. Každá testovaná látka bola hodnotená v niekoľkých nezávislých experimentoch, spĺňajúcich zvolené štatistické kritéria. Antioxidačnú aktivitu sme vyhodnotili na základe získanej kinetiky reakcie a charakterizovali sme ju veličinou $\Delta c/\Delta t$, kde Δc je zmena koncentrácie Fe^{2+} vo vzorke na začiatku reakcie a v 240. sekunde reakcie a Δt je 240 sekúnd.

Stanovenie kvantitatívneho vzťahu medzi štruktúrou a aktivitou

Pomocou programu Hyperchem 6,02 (Hypercube Inc., Gainesville, Florida, USA) boli pre jednotlivé konforméry flavonoidov vypočítané fyzikálno-chemické parametre, ktoré boli použité do lineárnych korelácií s nameranou biologickou aktivitou. Fyzikálno-chemické parametre zahŕňajú veličiny charakterizujúce polaritu resp. lipofilitu (hydratačná energia a dipólový moment), para-

Tabuľka I

Štruktúra a rozdelenie testovaných flavonoidov do jednotlivých skupín a hodnoty antioxidantnej aktivity vyjadrenej vo forme $\Delta c/\Delta t$ (mmol $\text{l}^{-1} \text{s}^{-1}$)

Zlúčenina	Zlúčenina	Základná štruktúra	Substitúcia OH-skupinami	$\Delta c/\Delta t$ [mmol $\text{l}^{-1} \text{s}^{-1}$]
Flavonol	kvercetín		3, 5, 7, 3', 4'	0,287
	morín		3, 5, 7, 2', 4'	0,102
	galangín		3, 5, 7	0,065
Flavanol	taxifolín		3, 5, 7, 3', 4'	0,107
Flavón	6-hydroxyflavón		6	0
	7-hydroxyflavón		7	0
	7,8-dihydroxyflavón		7, 8	0,062
	chrysin		5, 7	0
	baicaleín		5, 6, 7	0,049
Flavanón	naringenín		5, 7, 4'	0,001
	hesperetín		5, 7, 3', 2'-OCH ₃	0,087
	6-hydroxyflavanón		6	0,007
Izoflavón	daidzeín		7, 4'	0,001

metre stericity (objem, povrch molekuly) a elektrónové parametre charakterizujúce reaktivitu (E_{HOMO} , E_{LUMO} , suma nábojov na kyslíku, suma nábojov na vodíkoch OH skupín). Kvantitatívne vzťahy medzi štruktúrou flavonoidov a ich antioxidačnou účinnosťou boli počítané metódou vzostupnej (stepwise) analýzy. To znamená, že sme korelácie začínali robiť od jednoduchých regresných rovníc ku zložitejším, dvojparametrovým rovniciam. Premenné, ktoré mali v jednoparametrových koreláciach najlepšie štatistické ukazovatele (korelačný koeficient r , F-test, t -test) sme vybrali a použili do korelácií na výpočet dvojparametrových rovníc.

Výsledky a diskusia

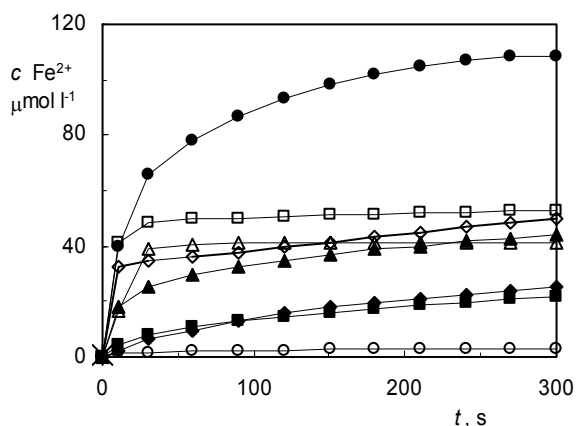
Pre hodnotenie vzťahu medzi štruktúrou a antioxidačnou aktivitou flavonoidov bolo použitých 13 vybraných derivátov, ktorých štruktúry a názvy sú uvedené v tabuľke I.

Schopnosť redukovať Fe^{3+} (metóda FRAP – Ferric Reducing Antioxidant Power)

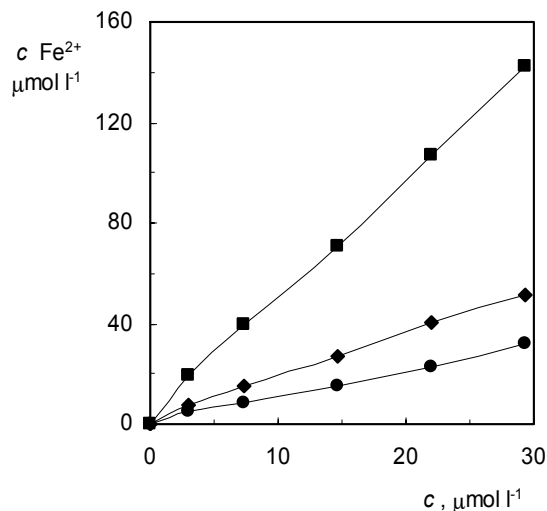
Namerané hodnoty absorbancie pri vlnovej dĺžke 593 nm vo vzorkách sme prepočítali na koncentráciu Fe^{2+} -TPTZ (mol l^{-1}) pomocou kalibračného vzťahu:

$$c_{\text{Fe}^{2+}} (\mu\text{mol l}^{-1}) = (A_{593 \text{ nm}} + 0,0183) / 22\,200 \quad (1)$$

Kalibračná krivka bola zostrojená vyššie popísaným postupom s použitím roztokov FeSO_4 namiesto vzorky resp. štandardu v koncentračnom rozsahu 0–2,5 mmol l^{-1} .



Obr. 1. Kinetika redukcie komplexu Fe^{3+} testovnými flavonoidmi s koncentráciou 22 mmol l^{-1} v reakčnom systéme; priebeh reakcie pre flavonoidy daidzeín, 6-hydroxyflavanón, naringenín, chrysin, 7-hydroxyflavón je rovnaký ako u 6-hydroxyflavónu; ■ galangín, ● kvercetin, □ baicaleín, ○ 6-hydroxyflavón, ▲ morín, ◇ 7,8-dihydroxyflavón, △ taxifolín, ◆ hesperetín



Obr. 2. Lineárny nárast schopnosti vybraných antioxidantov redukovať železitý komplex TPTZ so zvyšujúcou sa koncentráciou antioxidantu; ◆ TROLOX, ■ kvercetin, ● hesperetín

Kinetika reakcie, nárast absorbancie pri 593 nm indikujúci zvyšovanie koncentrácie Fe^{2+} pri rovnakej koncentrácii vybraných flavonoidov v reakčnom systéme je znázornená na obr. 1.

Z nameranej časovej závislosti množstva zredukovaného železa je vidieť, že reakcia je veľmi rýchla a prebehne takmer u všetkých testovaných látok v priebehu prvej minúty. Priebeh reakcie sme sledovali 10 minút. Schopnosť redukovať trojmocné železo sme stanovovali pre päť koncentrácií flavonoidov v rozsahu 100–1000 $\mu\text{mol l}^{-1}$. Závislosť antioxidačného účinku od koncentrácie je lineárna, teda s rastúcou koncentráciou antioxidantu v zvolenom koncentračnom rozsahu rastie aj schopnosť flavonoidu redukovať železitý komplex Fe^{3+} -TPTZ (obr. 2).

Na základe nameraných výsledkov pre všetky testované flavonoidy bola vyhodnotená ich antioxidačná aktivita ako $\Delta c / \Delta t$ (tabuľka I), kde Δc je rozdiel v koncentrácii Fe^{2+} vo vzorke na začiatku reakcie a v 240. sekunde reakcie a Δt je 240 sekúnd. Antioxidačné vlastnosti flavonoidov klesajú v poradí kvercetin > taxifolín = morín > hesperetín > galangín = 7,8-dihydroxyflavón > baicaleín, pričom antioxidačná schopnosť kvercetínu je takmer trikrát vyššia ako taxifolínu alebo morínu. V porovnaní s antioxidantom Trolox sú flavonoidy kvercetin, morín, taxifolín účinnejšie alebo rovnako silné antioxidanty. Naopak flavonoidy 6-hydroxyflavón, 7-hydroxyflavón, 6-hydroxyflavanón, daidzeín, naringenín a chrysin boli takmer neúčinné v redukcii železitého komplexu.

Vzťahy medzi štruktúrou a antioxidačnou aktivitou

Séria 13 flavonoidov (tabuľka I), obsahujúca zástupcov flavonolov, flavónov, izoflavónov, flavanolov a flavanónov bola vybraná tak, aby bolo možné posúdiť štruktúrne aspekty determinujúce antioxidačnú schopnosť flavonoidov. Na základe výsledkov stanovenia antioxidačnej aktivity s využitím metódy FRAP môžeme tvrdiť, že z hľadiska štruktúry skúmaných látok antioxidačný efekt ovplyvňuje predovšetkým:

1. Prítomnosť resp. neprítomnosť dvojitej väzby medzi uhlíkom 2 a 3 na C-kruhu a prítomnosť resp. neprítomnosť hydroxylovej skupiny na uhlíku 3 C-kruhu. Prítomnosť týchto štruktúrnych prvkov je aj podľa iných autorov predpokladom pre dobré antioxidačné vlastnosti^{31,32,33}. Testované flavonoidy patriace k izoflavónom (daidzeín) a flavanónom (naringenín, 6-hydroxyflavanón), ktoré nemajú ani jeden z týchto štruktúrnych prvkov, sú takmer neúčinné pri redukcii železitého komplexu. Je to možné vysvetliť predovšetkým stratou planarity molekuly a konjugácie systému, prakticky pozdĺž celej molekuly, čo podporuje stabilitu vytvoreného fenolátového aniónu, ktorý je potrebný pre antioxidačný účinok vo všeobecnosti.
2. Počet OH-skupín na flavonoidovom skelete. Rovnako veľmi slabú schopnosť redukcie majú flavonoidy s nízkym počtom OH-skupín na flavonoidovom skelete (6-hydroxyflavón, 7-hydroxyflavón). S rastúcim počtom OH-skupín rastie aj schopnosť redukovat' trojmoc-

né železo. Vodík-donorný potenciál viac hydroxysubstituovaných flavonoidov podporuje presun elektrónov spolu s protónom vodíka, čo je základ oxidačno-redukčného deja.

3. Okrem počtu OH-skupín na základnom skelete je rozhodujúca aj ich poloha. Rovnako ako v prípade iných štúdií^{33–35} prítomnosť hydroxylových skupín na B-kruhu prispieva k zvýšeniu antioxidačnej aktivity. U najlepšieho antioxidantu kvercetínu je B-kruh substituovaný hydroxylmi v polohe 3' a 4'. Zhang^{35,36} vo svojich štúdiách rozpracoval príčiny nízkeho vplyvu A-kruhu na antioxidačnú aktivitu. To isté sa potvrdilo aj v našej štúdií, pretože u flavónov, aj napriek prítomnosti OH-skupín na A-kruhu vo vzájomnej *orto* alebo menej výhodnej *meta* polohe, je ich antioxidačná aktivita nízka.

Stanovenie kvantitatívneho vzťahu medzi štruktúrou a aktivitou (QSAR)

Antioxidačnú aktivitu nameranú pomocou metódy FRAP sme pre analýzu kvantitatívneho vzťahu medzi štruktúrou a aktivitou flavonoidov vyjadrili ako hodnotu $\Delta c/\Delta t$ ($\mu\text{mol l}^{-1} \text{s}^{-1}$). Táto veličina kvantifikuje prebiehajúcu jednoduchú redoxnú reakciu. Hodnota $\Delta c/\Delta t$ (tabuľka I) je pokles koncentrácie Fe^{3+} pri jeho redukcii na Fe^{2+} určený z experimentálne získaných hodnôt vzrastu absorbancie za čas 240 sekúnd. Prvým krokom QSAR analýzy bol výpočet fyzikálno-chemických parametrov pomocou programu Hyperchem 6,02. Získané hodnoty parametrov sú v tabuľke II.

Tabuľka II

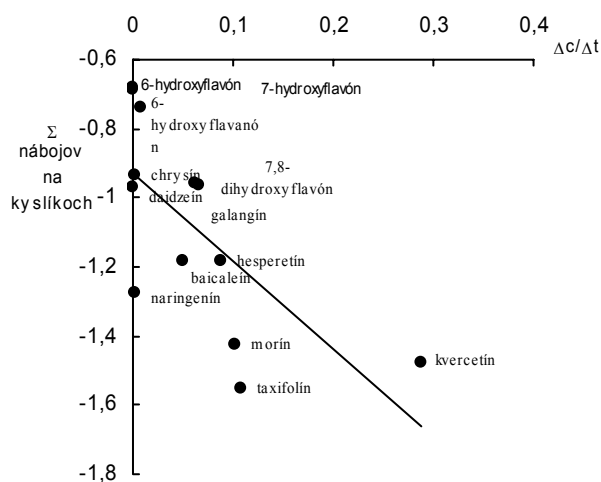
Fyzikálno-chemické parametre použité do korelácií s nameranými antioxidačnými aktivitami. Výpočty parametrov boli realizované pomocou programu Hyperchem 6,02 (Hypercube Inc., Gainesville, Florida, USA)

Testované látky	Suma nábojov na kyslíkoch	Suma nábojov na vodíkoch OH-skupín	E_{HOMO} [eV]	E_{LUMO} [eV]	Hydratačná energia [kcal mol ⁻¹]	Dipólový moment [debye]	Povrch [Å ²]	Objem [Å ³]	Refraktivita [Å ³]
Galangín	-0,964	0,738	-0,015	0,3321	-20,56	3,386	439,8	720,66	79,96
Morín	-1,427	1,184	-0,391	0,0691	-29,48	4,207	459,19	760,4	83,17
Kvercetín	-1,475	1,207	-0,004	0,1618	-32,88	3,174	461,35	761,9	83,17
6-Hydroxyflavón	-0,679	0,219	-0,378	0,0798	-11,39	4,761	426,87	691,33	76,67
7-Hydroxyflavón	-0,687	0,225	-0,307	0,0345	-11,47	4,447	426,87	691,58	76,67
Chrysin	-0,969	0,494	-0,403	0,043	-17,12	5,15	436,99	706,49	78,28
7,8-Dihydroxyflavón	-0,958	0,484	-0,055	0,0418	-16,19	4,407	434,04	707,24	78,28
Baicaleín	-1,18	0,729	-0,006	0,0623	-21,08	6,104	445,67	724,97	79,88
Taxifolín	-1,55	1,175	-0,293	0,010	-33,21	2,277	459,08	771,31	81,2
6-Hydroxyflavanón	-0,737	0,218	-0,576	0,129	-10,79	3,366	435	702,81	75,05
Naringenín	-1,274	0,71	-0,011	0,109	-23,28	3,44	451,65	740,26	78,26
Hesperetín	-1,185	0,711	-0,075	0,329	-20,75	3,048	422,04	694,23	84,63
Daidzeín	-0,935	0,446	-0,449	0,078	-19,41	2,395	429,33	700,59	77,08

Tabuľka III

Výsledky jednoparametrových korelácií získaných z regresných rovníc v tvare $y = a \cdot x + b$, kde x je nezávisle premenná (jednotlivé vypočítané fyzikálno-chemické parametre), y je závisle premenná (biologická aktivita vyjadrená ako $\Delta c/\Delta t$) ako aj štatistické ukazovatele r – korelačný koeficient, s – štandardná reziduálna odchýlka, F – F-test

Parameter	a	b	r	s	F
Suma nábojov na kyslíkoch	-0,187	-0,142	0,76	0,06	10,1
Suma nábojov na vodíkoch OH-skupín	0,173	-0,055	0,69	0,053	16,5
E_{HOMO} , eV	0,172	0,098	0,41	0,075	2,7
E_{LUMO} , eV	0,182	0,038	0,24	0,081	0,7
Hydratačná energia, kcal mol ⁻¹	-0,008	-0,103	0,75	0,055	14,2
Dipólový moment, debye	-0,02	0,136	0,27	0,08	0,9
Povrch molekuly, Å ²	0,004	-1,531	0,61	0,066	6,6
Objem molekuly, Å ³	0,002	-1,256	0,65	0,063	8,2
Refraktivita, Å ³	0,02	-1,537	0,74	0,057	12,9



Obr. 3. Korelácia medzi antioxidantnou aktivitou vyjadrenou ako zmena koncentrácie železnatého komplexu v reakčnom systéme za 240 sekúnd a parametrom suma nábojov na kyslíkoch, ktorý mal spomedzi všetkých 9 fyzikálno-chemických veličín v koreláciách najlepšie štatistické ukazovatele

Ďalším krokom boli výpočty lineárnych korelácií medzi antioxidantnou aktivitou a jednotlivými vypočítanými fyzikálno-chemickými parametrami. Získané regresné koeficienty, korelačné koeficienty a ďalšie štatistické parametre pre všetkých 9 prípadov sú uvedené v tabuľke III.

Z korelačných koeficientov pre lineárne korelácie medzi závisle premennou biologickou aktivitou a nezávisle premennými fyzikálno-chemickými parametrami vyplýva, že v našom testovacom systéme najlepšimi deskriptormi antioxidantných vlastností flavonoidov sú suma nábojov na kyslíkoch, hydratačná energia a refraktivita molekuly. Korelácia medzi antioxidantnou aktivitou

a sumou nábojov na kyslíkoch, ktorá charakterizuje reaktivitu molekuly flavonoidu, je znázornená na obr. 3.

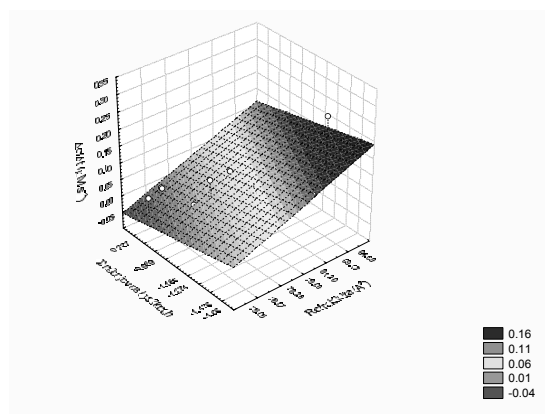
Ďalším krokom bol výpočet dvojpametrových regresných rovníc, v ktorých boli korelované parametre s najlepšimi štatistickými ukazovateľmi z jednoparametrovej analýzy. Vzájomná kombinácia parametrov suma nábojov na kyslíkoch a refraktivita (rovnica 2, obr. 4) a suma nábojov na kyslíkoch a hydratačná energia (rovnica (3)) nie veľmi výrazne zvyšuje štatistické ukazovatele pri dvojpametrových regresných rovniciach.

$$\Delta c/\Delta t = -0,657 + 0,088 \cdot \text{refraktivita} + 0,118 \cdot \Sigma \text{ nábojov na kyslíkoch} \quad (2)$$

$$r = 0,79 \quad s = 0,054 \quad F = 8,4$$

$$\Delta c/\Delta t = -0,053 - 0,014 \cdot \text{hydratačná energia} + 0,168 \cdot \Sigma \text{ nábojov na kyslíkoch} \quad (3)$$

$$r = 0,77 \quad s = 0,056 \quad F = 7,1$$



Obr. 4. Grafické znázornenie najlepšej dvojpametrovej korelácie medzi refraktivitou (os x), sumou nábojov na kyslíkoch (os y) a antioxidantnou aktivitou vyjadrenou ako $\Delta c/\Delta t$ (os z), (rovnica 2: $\Delta c/\Delta t = -0,657 + 0,088 \cdot \text{refraktivita} + 0,118 \cdot \Sigma \text{ nábojov na kyslíkoch}$, $r = 0,79$, $n = 13$)

Záver

Flavonoidy sú vďaka ich prírodnému charakteru a širokému spektru biologických účinkov vhodnou skupinou látok pre hľadanie nových preventívne pôsobiacich látok alebo terapeutik. Týmto smerom je orientovaná aj naša práca. Antioxidačná aktivita 13 flavonoidov bola testovaná ako schopnosť redukovať železitý komplex. Zo vzťahov medzi štruktúrou a aktivitou vyplýva, že pre antioxidačný efekt je dôležitá prítomnosť dvojitej väzby medzi uhlíkmi 2 a 3 na C-kruhu spolu s OH-skupinou v polohe 3 na tom istom kruhu. Antioxidačná aktivita rastie aj so zvyšujúcim sa počtom OH-skupín na flavonoidovom skelete.

Vzťah medzi štruktúrou a antioxidačnou aktivitou bol popísaný aj po kvantitatívnej stránke. Získané korelačné rovnice ukazujú, že antioxidačný účinok dominantne determinuje parameter reaktivity suma nábojov na kyslíkoch hydroxy-skupín flavonoidov.

LITERATÚRA

- Nijveldt R. J., van Nood E., van Hoorn D. E. C., Boelens P. G., van Norren K., van Leeuwen P. A. M.: *Am. J. Clin. Nutr.* 74, 418 (2001).
- Harborne J. B., v knihe: *Natural Products. Their Chemistry and Biological Significance* (Mann J. Davidson J. B., Harborne J. B., ed.), kap. 6. Longman Group, London 1994.
- Hollman P. C. H., Katan M. B.: *Food Chem. Toxicol.* 37, 937 (1999).
- Dixon R. A., Paiva N. L.: *Plant Cell.* 7, 1085 (1995).
- Koes R. E., Quattrocchio F., Mol J. N. M.: *BioEssays* 16, 123 (1994).
- Hertog M. G. L., Hollman P. C. H., Katan M. B., Kromhout D.: *Free Radic. Biol. Med.* 20, 331 (1996).
- Way T. D., Kao M. C., Lin J. K.: *FEBS Lett.* 579, 145 (2005).
- Yilmaz Y., Toledo R. T.: *Trends Food Sci. Technol.* 15, 422 (2004).
- Moridani M. Y., Galati G., O'Brien P. J.: *Chem.-Biol. Interact.* 139, 251 (2002).
- Osadebe P. O., Okoye F. B. C.: *J. Ethnopharmacol.* 89, 19 (2003).
- Rotelli A. E., Guardia T., Juárez A. O., de la Rocha N. E., Pelzer L. E.: *Pharmacol. Res.* 48, 601 (2003).
- Rahman M., Gray, A. I.: *Phytochemistry* 59, 73 (2002).
- Vlietinck A. J., de Bruyne T., Apers S., Pieters L. A.: *Planta Med.* 64, 97 (1998).
- Kaul T. N., Middleton E. Jr., Ogra P. L.: *J. Med. Virol.* 15, 71 (1985).
- Engler M. B., Engler M. M.: *Nutr. Res.* 24, 695 (2004).
- Aviram M.: *Int. Cong. Ser.* 1262, 320 (2004).
- Czerwiński J., Bartnikowska E., Leontowicz H., Lange E., Leontowicz M., Katrich E., Trakhtenberg S., Gorinstein S.: *J. Nutr. Biochem.* 15, 622 (2004).
- Hegarty V. M., May H. M., Khaw K. T.: *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 1003 (2000).
- Asgari S., Naderi G. H., Sarrafzadegan N., Ghassemi N., Boshnam M., Rafie M., Arefian A.: *Pharm. Acta Helvet.* 73, 223 (1999).
- Cos P., Calomme M., Sindambiwe J.-B., de Bruyne T., Cimanga K., Pieters L., Vlietinck A. J., Berghe D. V.: *Planta Med.* 67, 515 (2001).
- Tsimogiannis D. I., Oreopoulou V.: *Innovative Food Sci. Emerg. Technol.* 5, 523 (2004).
- Havsteen B. H.: *Pharmacol. Ther.* 96, 67 (2002).
- Ng T. B., Liu F., Wang Z. T.: *Life Sci.* 66, 709 (2000).
- Weisburger J. H.: *Food Chem. Toxicol.* 37, 943 (1999).
- Heim K. E., Tagliaferro A. R., Bobilya D. J.: *J. Nutr. Biochem.* 13, 572 (2002).
- Cao G., Sofic E., Prior R. L.: *Free Radic. Biol. Med.* 22, 749 (1997).
- van Acker S. A. B. E., van den Berg D.-J., Tromp M. N. J. L., Griffioen D. H., van Bennekom W. P., van der Vijgh W. J. F., Bast A.: *Free Radic. Biol. Med.* 20, 331 (1996).
- Zhang H.-Y., Ge N., Zhang Z.-Y.: *Acta Pharmacol. Sin.* 20, 363 (1999).
- Zhang H.-Y.: *Quant. Struct.-Act. Relat.* 19, 50 (2000).
- Benzie L. F., Strain J.: *Cal. Biochem.* 239, 70 (1999).
- Firuzi O., Lacanna A., Petrucci R., Marrosub G., Sasoa L.: *Biochim. Biophys. Acta* 1721, 174 (2005).
- Rice-Evans C. A., Miller N. J., Paganga G.: *Free Radic. Biol. Med.* 20, 933 (1996).
- Rice-Evans C. A., Miller N. J., v knihe: *Flavonoids in Health and Disease* (Rice-Evans C. A., Packer L., ed.), kap. III. Marcel Dekker, New York 1998.
- Vaya J., Mahmood S., Goldblum A., Aviram M., Volkova N., Shaalan A., Musa R., Tamir S.: *Phytochemistry* 62, 89 (2000).
- Dugas A. J. Jr., Castaneda-Acosta J., Bonin G. C., Price K. L., Fischer N. H., Winston G. W.: *J. Nat. Products* 63, 327 (2000).
- Zhang H.-Y., Ge N., Zhang Z.-Y.: *Acta Pharmacol. Sin.* 20, 363 (1999).
- Zhang H.-Y.: *Quant. Struct.-Act. Relat.* 19, 50 (2000).

S. Firáková^a, A. Jedinák^{b,c}, T. Maliar^d, and E. Šturdík^{a,c,e} (^aDepartment of Biochemical Technology, Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University of Technology, Bratislava, ^bInstitute of Molecular Physiology and Genetics, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, ^cDepartment of Biotechnology, Faculty of Natural Sciences, University of Saint Cyril and Method, Trnava, Slovakia, ^dDrug Research Institute, Modra, ^eDepartment of Nutrition and Food Evaluation, Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University of Technology, Bratislava, Slovak Republic): **Quantitative**

Relationships Between Structure and Ability of Flavonoids to Reduce Ferric Complex

In various *in vitro* and *in vivo* studies it was shown that flavonoids exhibit a wide range of biological activities. In the present study, antioxidant activity of 13 flavonoids was evaluated using the ferric reducing antioxidant power (FRAP) assay, which directly determines the reducing capacity of the compounds tested. The structure – anti-

oxidant activity relationship showed that the presence of double bond between C2 and C3 and of the OH group on C3 plays an important role. The antioxidant effect increases with increasing number of OH groups in the flavonoid. Their biological activity was correlated with nine physicochemical parameters. The sum of charges on the oxygen atoms, hydration energy and refractivity of the compounds proved to be the best descriptors of the antioxidant activity.

POUŽITIE ZÁSADITÝCH ROZTOKOV PRI LÚHOVANÍ ANTIMONITU

EMÍLIA SMINČÁKOVÁ a DAGMAR REMETEIOVÁ

Katedra chémie, Hutnícka fakulta, Technická univerzita, Letná 9, 042 00 Košice, Slovenská republika
emilia.smincakova@tuke.sk, dagmar.remeteiova@tuke.sk

Došlo 28.6.05, prepracované 16.3.06, prijaté 30.3.06.

Kľúčové slová: lúhovanie, antimonit, výťažnosti antimónu

Úvod

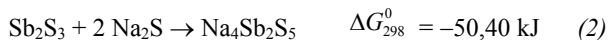
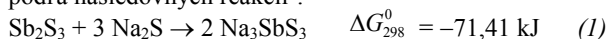
Pri lúhovaní sulfidických rúd antimónu sa používajú dve najbežnejšie činidlá, a to zásaditý roztok Na_2S a kyselina chlorovodíková. Z nich sulfidické lúhovanie prevažuje, pretože ponúka vysoký stupeň selektívnej separácie Sb od ostatných prvkov. Zásaditý roztok Na_2S pôsobí ako univerzálne rozpúšťadlo pre väčšinu zlúčenín antimónu. Naopak, väčšina kovov je značne nerozpustná v tomto roztoku. Výnimkou sú arzén, cín¹ a ortuť^{1,2}. Priemyselne sa zásadité sulfidické lúhovanie používa v prevádzkach v Rusku, Číne a v USA^{3–6}.

K známym zlúčeninám Sb_2S_3 a Na_2S patria⁷: NaSbS_2 , Na_3SbS_3 , $\text{Na}_6\text{Sb}_2\text{S}_6$, $\text{Na}_4\text{Sb}_2\text{S}_5$, $\text{Na}_6\text{Sb}_4\text{S}_7$, $\text{Na}_2\text{Sb}_2\text{S}_4$ a $\text{Na}_2\text{Sb}_4\text{S}_7$. Vo vode stále zlúčeniny budú prechádzať do roztoku len po interakcii s rozpúšťadlom a za vzniku rozpustných zlúčenín. Oxidy antimónu, Sb_2S_3 , antimonitan trisodný a antimoničnan trisodný sú prakticky vo vode nerozpustné. Preto na uskutočnenie lúhovania takýchto zlúčenín antimónu v Na_2S roztokoch je potrebné najprv vytvoriť podmienky pre vznik vo vode rozpustných zlúčenín. Rozpustnosť solí antimónu vo vode klesá v poradí⁸: $\text{Na}_3\text{SbS}_3 > \text{Na}_3\text{SbS}_4 > \text{NaSbSO} > \text{Na}_3\text{SbO}_3 > \text{NaSbS}_2 > \text{Na}_3\text{SbO}_4$

V roztoku Na_2S rozpustnosti klesajú v poradí: $\text{Na}_3\text{SbS}_3 > \text{Na}_3\text{SbS}_4 > \text{NaSbSO} > \text{NaSbS}_2 > \text{Na}_3\text{SbO}_3 > \text{Na}_3\text{SbO}_4$

Z uvedeného poradia rozpustností rôznych solí antimónu je možné predpokladať, že Na_3SbS_3 je zrejme dôležitým konečným produktom alkalického lúhovania oxidu a sulfidu antimonitého v roztoku Na_2S .

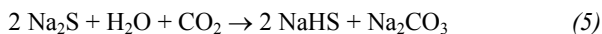
Rozpúšťanie Sb_2S_3 v roztoku Na_2S prebieha hlavne podľa nasledovných reakcií⁸:



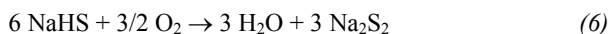
Nakoľko Na_2S podlieha silnej hydrolyze:



a okrem toho roztok Na_2S reaguje aj so vzdušným kyslíkom a oxidom uhličitým podľa reakcií:



potom produkt hydrolyzy NaHS bude ďalej oxidovaný za vzniku Na_2S_2 a $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$:



Výskum podľa literatúry⁹ ukázal, že pridanie určitého množstva NaOH do lúhovacieho roztoku môže potlačiť hydrolyzu Na_2S a oxidáciu NaHS. Množstvo vzniknutého tiosíranu disodného vzrastá s rastúcou koncentráciou Na_2S a klesá s koncentráciou NaOH. To vysvetľuje užitočnosť pridávania vhodného množstva NaOH do lúhovacieho roztoku za účelom potlačenia hydrolyzy Na_2S a oxidácie Na_2S v roztoku a použitia zmiešaného roztoku $\text{Na}_2\text{S} + \text{NaOH}$ ako lúhovacieho média.

Z vyššie uvedeného vyplynulo, že je potrebné experimentálne zistiť optimálny pomer Na_2S a NaOH v zmiešanom lúhovacom roztoku pre vzorku antimonitu.

Experimentálna časť

Za účelom identifikácie fázového zloženia vzoriek antimonitu pred a po lúhovaní v roztoku (1 % $\text{Na}_2\text{S} + 1$ % NaOH) sa realizovalo meranie röntgenovou difrakčnou fázovou analýzou na difraktometri DRON 2.0 s goniometrom GUR-5 (Rusko) za nasledovných podmienok: radiácia CuK_α , napätie 36 kV, prúd 20 mA a rýchlosť goniometra 1°min^{-1} . Citlivosť röntgenovej difrakčnej fázovej analýzy závisí od difrakčnej mohutnosti vzorky, štandardne je to 1000 imp s^{-1} , meraný rozsah je volený podľa požiadaviek, štandardne 10–100 2θ .

Vzorka prírodného antimonitu bola upravovaná drvením a mletím. Následným sitovaním boli získané viaceré frakcie zrn a v experimentálnej časti boli použité vzorky dvoch zrnitostných tried od 0,18 mm do 0,25 mm a od 0,25 mm do 0,5 mm. Percentuálne obsahy (hmotnostné %) Sb, SiO_2 , Zn a Fe pre tieto dve vybrané zrnitostné triedy sú uvedené v tabuľke I. Okrem zložiek, ktoré sú uvedené v tejto tabuľke, boli stanovené vo východiskovej vzorke po jej rozklade tavením s taviacou

Tabuľka I
Percentuálny obsah Sb, SiO_2 , Fe a Zn vo vzorkách antimonitu pred lúhovaním

Zrnitostná trieda [mm]	Zloženie [hm.%]			
	Sb	SiO_2	Fe	Zn
0,25–0,5	34,76	33,13	1,12	1,030
0,18–0,25	29,70	44,18	1,01	0,860

zmesou peroxidu vodíka a uhličitanu sodného v muflovej peci pri teplote 800 °C a rozpustením vytavenej vzorky v kyseline chlorovodíkovej zriedenej v pomere 1:1, metódou plameňovej atómovej absorpčnej spektrometrie aj tieto prvky: Ca, S, Al, Mg, Cu, Ti, Mn, Sn, Ni a Ag. Arzén a bizmut boli stanovené metódou hydridovej generácie. Na stanovenie Hg bola použitá metóda generovania studených pár.

Návažok vzorky bol 0,4 g. Na experimenty bol použitý sklenený reaktor o objeme 250 cm³. Lúhovacím médiom boli zmiešané roztoky Na₂S + NaOH a roztoky NaOH s nasledovným zložením vyjadreným v hmotnostných percentách: 0,5 % Na₂S + 0,5 % NaOH, 0,5 % NaOH, 1 % Na₂S + 1 % NaOH, 1 % NaOH, 2 % Na₂S + 2 % NaOH a 2 % NaOH o objeme 200 cm³. Pri sledovaní vplyvu pomeru Na₂S k NaOH na výťažnosť Sb boli použité zmiešané lúhovacie roztoky so zložením 2 % Na₂S + 0,5 % NaOH a 0,5 % Na₂S + 2 % NaOH. Miešanie vzorky antimonitu v lúhovacom roztoku bolo zabezpečené skleneným miešadlom s rýchlosťou otáčania 10 s⁻¹. Všetky experimenty boli uskutočnené pri teplote 292 K. V stanovených časových intervaloch boli odoberané vzorky, v ktorých bol stanovovaný obsah antimónu metódou atómovej absorpčnej spektrometrie s plameňovou atomizáciou na prístroji fy VARIAN model Spectr AA-20 Plus. Maximálna doba lúhovania bola 180 min pri použití roztokov so zložením 0,5 % Na₂S + 0,5 % NaOH a 0,5 % NaOH.

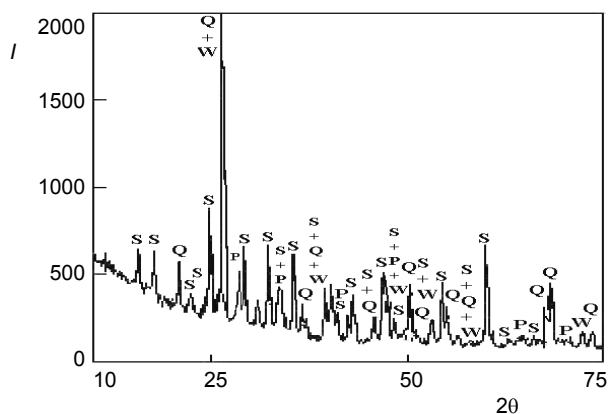
Výsledky a diskusia

Röntgenovou kvalitatívnou fázovou analýzou bola zistená vo vzorke prítomnosť antimonitu (Sb₂S₃), kremeňa (SiO₂), pyritu (FeS₂) a wurtzitu (ZnS), tak ako to vystihuje difraktogram na obr. 1 pre zrnitosť triedu 0,18–0,25 mm. Iný minerál, ktorý by obsahoval antimón, nebol zistený. Tuhý zvyšok po 60 minútovom lúhovaní v roztoku so zložením 1 % Na₂S + 1 % NaOH, pri teplote 292 K bol podrobený röntgenovej fázovej analýze a difraktogram je uvedený na obr. 2. Tento difraktogram svedčí o tom, že v tuhom zvyšku po hodinovom lúhovaní dominuje SiO₂, ďalej je prítomný FeS₂, ZnS a nevyhlúhovaný Sb₂S₃. Percentuálny obsah Sb, SiO₂, Zn a Fe v tuhom zvyšku po 60 minútovom lúhovaní v zmiešanom lúhovacom roztoku 1 % Na₂S + 1 % NaOH, pri teplote 292 K uvádza tabuľka II.

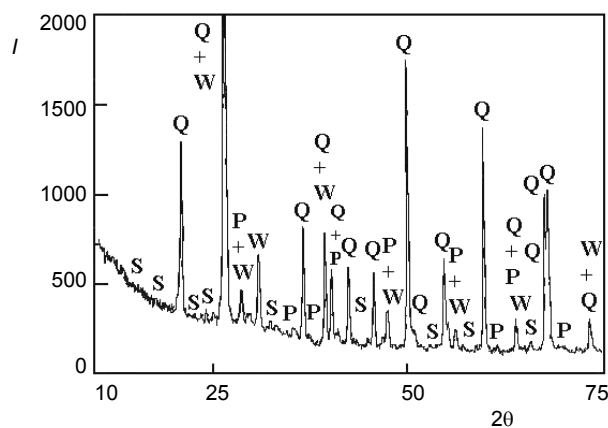
Tabuľka II

Percentuálny obsah Sb, SiO₂, Fe a Zn v tuhom zvyšku vzoriek antimonitu po 60 min lúhovania v lúhovacom roztoku so zložením (v hm.%) 1 % Na₂S + 1 % NaOH, pri teplote 292 K

Zrnitosťná trieda [mm]	Zloženie [hm.%]			
	Sb	SiO ₂	Fe	Zn
0,25–0,5	4,25	76,00	1,16	1,33
0,18–0,25	2,66	76,88	1,50	0,99



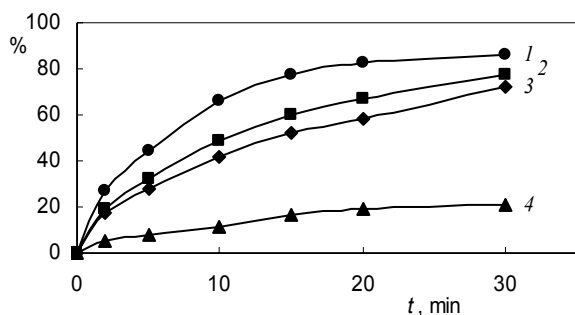
Obr. 1. Röntgenová difrakčná kvalitatívna analýza východiskovej vzorky antimonitu zrnitostnej triedy od 0,18 do 0,25 mm, závislosť intenzity (*I*) od difrakčného uhla (2θ); S – antimonit, Q – kremeň, W – wurtzit, P – pyrit



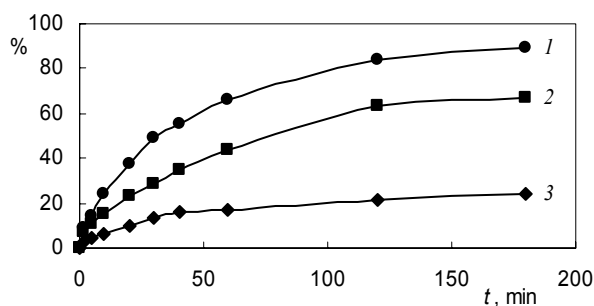
Obr. 2. Röntgenová difrakčná kvalitatívna analýza vzorky antimonitu zrnitostnej triedy od 0,18 do 0,25 mm po 1 h lúhovania v roztoku 1 % Na₂S + 1 % NaOH, závislosť intenzity (*I*) od difrakčného uhla (2θ); S – antimonit, Q – kremeň, W – wurtzit, P – pyrit

Podobné difraktogramy, ako sú uvedené na obr. 1 a 2, boli zistené aj pre vzorku antimonitu zrnitostnej triedy 0,25–0,5 mm. Percentuálne obsahy Sb, SiO₂, Zn a Fe tejto vzorky pred lúhovaním a po 60 minútach lúhovania sú uvedené v tabuľkách I a II. Tuhý zvyšok po lúhovaní bol vysušený, odvážený a po následnom prevedení do roztoku boli stanovené Sb, SiO₂, Zn a Fe metódou atómovej absorpčnej spektrometrie.

Optimálny pomer Na₂S a NaOH v zmiešanom lúhovacom roztoku bol experimentálne sledovaný pre vzorku antimonitu zrnitostnej triedy od 0,25 do 0,5 mm. Namerané hodnoty výťažnosti antimónu v závislosti od doby lúhovania pri troch rôznych zvolených pomeroch Na₂S : NaOH, a to: 1 : 1 (2 % Na₂S + 2 % NaOH), 4 : 1 (2 % Na₂S + 0,5 % NaOH) a 1 : 4 (0,5 % Na₂S + 2 % NaOH), sú zobrazené na obr. 3. V tejto sérii pokusov bola sledovaná aj



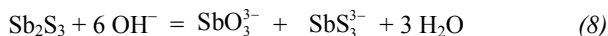
Obr. 3. Závislosť výtěžnosti Sb (%) od doby lúhovania (t) vo výluhoch pre rôzne zloženie lúhovacieho roztoku; 1 – 2 % Na_2S + 2 % NaOH , 2 – 2 % Na_2S + 0,5 % NaOH , 3 – 0,5 % Na_2S + 2 % NaOH , 4 – 2 % NaOH ; experimentálne podmienky: $T = 292 \text{ K}$, veľkosť častíc od 0,25 do 0,5 mm



Obr. 4. Závislosť výtěžnosti Sb (%) od doby lúhovania (t); 1 – 0,5 % Na_2S + 0,5 % NaOH a zrnitostná trieda od 0,18 do 0,25 mm, 2 – 0,5 % Na_2S + 0,5 % NaOH a zrnitostná trieda od 0,25 do 0,5 mm, 3 – 0,5 % NaOH a zrnitostná trieda od 0,18 do 0,25 mm

výtěžnosť Sb v lúhovacom roztoku, ktorý obsahoval len NaOH , t.j. bez prítomnosti Na_2S . Z porovnania polohy kriviek na obr. 3 vyplýva, že najvyššie hodnoty dosiahli výtěžnosti Sb pri lúhovaní vzorky antimonitu v roztoku so zložením 2 % Na_2S + 2 % NaOH t.j. pri pomere $\text{Na}_2\text{S} : \text{NaOH} = 1 : 1$ v časovom intervale od 0 do 30 min, kedy výtěžnosť antimónu bola 86%. Pri použití lúhovacieho roztoku so zložením 2 % Na_2S + 0,5 % NaOH , t.j. pri pomere $\text{Na}_2\text{S} : \text{NaOH} = 4 : 1$ (viď polohu krivky 2 na obr. 3), sú dosiahnuté vyššie výtěžnosti Sb ako pri použití lúhovacieho roztoku so zložením 0,5 % Na_2S + 2 % NaOH , t.j. pri pomere $\text{Na}_2\text{S} : \text{NaOH} = 1 : 4$ (viď polohu krivky 3 na obr. 3), ale experimentálne bolo zistené, že po 60 min lúhovania dosiahli výtěžnosti približne rovnakú hodnotu, a to 84 %. To naznačuje, že NaOH slúži nielen na zabránenie hydrolyzy Na_2S , ale tiež ako náhrada za Na_2S pri jeho nedostatku v zmiešanom lúhovacom roztoku, čo je aj v súlade s literatúrou¹².

Experimentálne najnižšie výtěžnosti Sb boli zistené pri lúhovaní vzorky antimonitu v lúhovacom roztoku bez prítomnosti Na_2S , t.j. v 2 % NaOH . Po 30 min lúhovania v tomto roztoku bola dosiahnutá len 20% výtěžnosť Sb, čo je v súlade so závermi tých autorov^{10,11}, ktorí študovali lúhovanie anódových kalov s obsahom Sb v roztoku KOH . V alkalických hydroxidoch sa Sb_2S_3 rozpúšťa za vzniku antimonitanu a tioantimonitanu⁸:



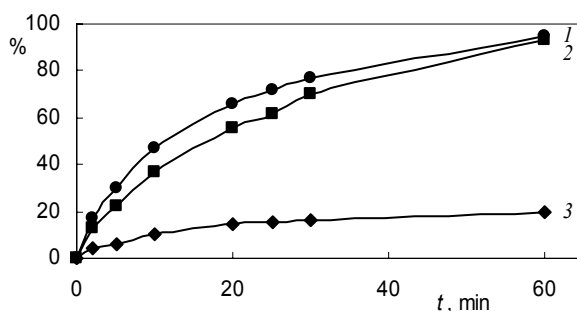
Príčinou nízkych výtěžností Sb za použitia roztoku NaOH je zrejme menšia rozpustnosť Na_3SbO_3 vo vode ako Na_3SbS_3 , ako je to uvedené v literárnom odkaze⁸.

Závislosti výtěžnosti antimónu od doby lúhovania pre zrnitostné triedy s veľkosťou častíc od 0,18–0,25 mm a od 0,25–0,5 mm pri použití zmiešaného lúhovacieho roztoku so zložením 0,5 % Na_2S + 0,5 % NaOH a 0,5 % NaOH , teda bez prítomnosti Na_2S sú zobrazené na obr. 4.

Z porovnania polohy kriviek na obr. 4 vyplýva, že použitie roztoku obsahujúceho len NaOH je nevýhodné,

nakoľko hodnoty výtěžnosti Sb sú nízke oproti hodnotám dosiahnutým v zmiešanom lúhovacom roztoku ($\text{Na}_2\text{S} + \text{NaOH}$) vo všetkých časových intervaloch. Pri lúhovaní Sb_2S_3 v 0,5 % NaOH pri teplote 292 K dosahuje výtěžnosť antimónu po 3 h lúhovania hodnotu cca 24 %, ale pri použití lúhovacieho roztoku, ktorý obsahuje aj 0,5 % Na_2S je výtěžnosť už 89%. Z obr. 4 rovnako vyplýva, že výtěžnosti Sb pre jemnozrnejšiu frakciu dosahujú vyššie hodnoty ako pre frakciu hrubozrnejšiu vo všetkých časových intervaloch pri použití zmiešaného lúhovacieho roztoku so zložením 0,5 % Na_2S + 0,5 % NaOH a pri konštantnej teplote.

Vplyv veľkosti častíc na výtěžnosť Sb pri použití lúhovacieho roztoku 1 % Na_2S + 1 % NaOH pre časový interval od 0 min do 60 min je uvedený na obr. 5 a pri použití lúhovacieho roztoku so zložením 2 % Na_2S + 2 % NaOH na obr. 6 pre časový interval od 0 do 120 min. V tejto sérii pokusov bolo zistené, že pH roztokov so zložením 1 % Na_2S + 1 % NaOH sa nemení počas celej zvolenej doby lúhovania. Jeho nameraná hodnota bola pH 12,63.

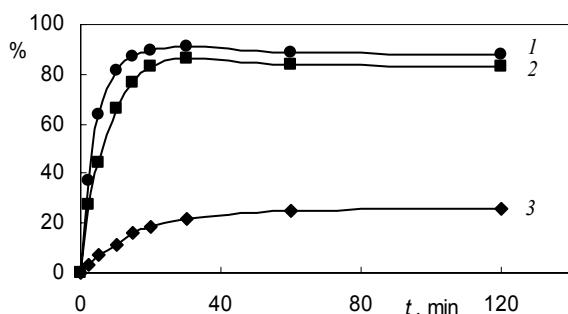


Obr. 5. Závislosť výtěžnosti Sb (hm. %) od doby lúhovania (t); 1 – 1 % Na_2S + 1 % NaOH a zrnitostná trieda od 0,18 do 0,25 mm, 2 – 1 % Na_2S + 1 % NaOH a zrnitostná trieda od 0,25 do 0,5 mm, 3 – 1 % NaOH a zrnitostná trieda od 0,18 do 0,25 mm

Tabuľka III

Vplyv koncentrácie zmiešaného lúhovacieho roztoku na výťažnosť Sb pri teplote 292 K

Doba [min]	0,5 %NaOH +	0,5 %NaOH +	1 %NaOH + 1	1 %NaOH + 1	2 %NaOH + 2	2 %NaOH + 2
	0,5 %Na ₂ S	0,5 %Na ₂ S	%Na ₂ S	%Na ₂ S	%Na ₂ S	%Na ₂ S
	Zrnitostná trieda [mm]					
	0,25–0,5	0,18–0,25	0,25–0,5	0,18–0,25	0,25–0,5	0,18–0,25
Výťažnosť Sb [hm.%]						
2	7,3	8,8	12,4	17,4	27,1	37,1
5	10,6	14,4	22,4	30,1	44,1	64,1
10	15,4	24,0	36,9	46,7	65,8	81,6
20	23,6	37,8	50,7	65,4	83,0	89,9
30	28,4	49,5	69,7	77,1	86,0	90,9
60	44,1	65,8	93,5	94,5	83,6	88,5



Obr. 6. Závislosť výťažnosti Sb (%) od doby lúhovania (*t*); 1 – 2 % Na₂S + 2 % NaOH a zrnitosť trieda od 0,18 do 0,25 mm, 2 – 2 % Na₂S + 2 % NaOH a zrnitosť trieda od 0,25 do 0,5 mm, 3 – 2 % NaOH a zrnitosť trieda od 0,18 do 0,25 mm

Z kinetických závislostí uvedených na obr. 4, 5, 6 vyplýva, že so zmenšovaním sa začiatočného priemeru častíc antimonitu skracuje sa doba lúhovania antimonu za daných podmienok a črtajú sa dve možnosti praktického využitia:

- kratšia doba lúhovania pre menšie častice s tým, že vzrastú náklady na mletie, prípadne problémy s rýchlosťou usadzovania sa častíc pri oddeľovaní tuhej a kvapalnej fázy;
- dlhšia doba lúhovania pre väčšie častice, za daných podmienok (zloženie lúhovacieho roztoku).

Priaznivý vplyv rastúcej koncentrácie zmiešaného lúhovacieho roztoku (Na₂S + NaOH) na výťažnosť Sb pre zrnitosť triedu od 0,18 do 0,25 mm a pre zrnitosť triedu od 0,25 do 0,5 mm je uvedený v tabuľke III.

Výťažnosti antimonu zistené pri lúhovaní antimonitu v lúhovacom roztoku so zložením 2% Na₂S + 2 % NaOH vykazujú prudký rast do 30 min pre obe zrnitosť triedy. Po tejto dobe lúhovania dochádza k miernemu poklesu výťažnosti Sb, čo je pravdepodobne spôsobené:

- a) spätným vylučovaním Sb₂S₃, nakoľko vzniknuté komplexné ióny sú nestabilné a disociujú podľa reakcie:



- b) veľkým prebytkom Na₂S v lúhovacom roztoku (30násobok oproti teoreticky vypočítanému množstvu Na₂S), kedy nie je možné úplne zabrániť hydrolyze Na₂S pridaním NaOH do lúhovacieho roztoku. V roztoku je prebytok S²⁻ iónov, ktoré môžu reagovať:



Záver

Röntgenovou kvalitatívnou fázovou analýzou bola zistená okrem antimonitu (Sb₂S₃) aj prítomnosť kremeňa (SiO₂), pyritu (FeS₂) a wurtzitu (ZnS). Vzorka antimonitu zrnitostnej triedy (0,25–0,5 mm) obsahovala 34,76 hm.% Sb a zrnitostnej triedy (0,18–0,25 mm) 29,7 hm.% Sb. Obsah Sb v tuhom zvyšku po hodinovom lúhovaní antimonitu s priemerom častíc od 0,25 mm do 0,5 mm v roztoku so zložením 1 % Na₂S + 1 % NaOH bol cca 4 %. Pri lúhovaní jemnozrnejšej frakcie (0,18–0,25 mm) v rovnakom roztoku obsah antimonu bol ešte nižší, a to 2,6 %. V tuhom zvyšku bol kremeň, pyrit, wurtzit a nevlúhovaný antimonit.

Optimálny pomer Na₂S k NaOH v zmiešanom lúhovacom roztoku je rovný 1 : 1. Pri nedostatku Na₂S v lúhovacom roztoku (Na₂S + NaOH) pôsobí NaOH ako náhrada za Na₂S.

Lúhovanie antimonitu v roztoku, ktorý obsahuje len NaOH, je nevýhodné, nakoľko výťažnosti Sb sú nízke. Získané výsledky potvrdili priaznivý vplyv rastúcej koncentrácie zložiek zmiešaného lúhovacieho roztoku v intervale od 0,5 % Na₂S + 0,5 % NaOH do 2 % Na₂S + 2 % NaOH na výťažnosť antimonu.

LITERATÚRA

1. Anderson C. G., Krys L. E.: *Proc. SME-AIME Meeting, Hydrometallurgy-Fundamentals, Technology and Innovations*, str. 341–365. Littleton 1993.
2. Sminčáková E., Remeteiová D.: *Sborník přednášek z 21. ročníku konference Hutní analytika 2001*, (Ing. Václav Helán – 2 THETA, ed.), str. 150–153. Suchá Rudná, ČR 2001.
3. Ackerman J. B., Anderson C. G., Nordwick S. M., Krys L. E.: *Proc. SME-AIME Meeting Hydrometallurgy – Fundamentals, Technology and Innovations*, str. 477. Littleton 1993.
4. Nordwick S. M., Anderson C. G.: *Proc. SME-AIME Meeting Hydrometallurgy – Fundamentals, Technology and Innovations*, str. 1107. Littleton 1993.
5. Songqing Y., Bingkun G., Hanying J.: *Proc. of the Second international conference on Hydrometallurgy, ICHM '92, vol. 1, October 23–26 1992*, (International Academic Publishers, ed.), str. 163–168. Changsha, China 1992.
6. Ruirong Z., Hanying O. Y., Songqing Y.: *Proc. of the Second International Conference on Hydrometallurgy, ICHM '92, vol. 1, October 23–26 1992*, (International Academic Publishers, ed.), str. 47–51. Changsha, China 1992.
7. Arntson R. H., Dickson F. W., Tunell G.: *Science* 153, 1673–1674 (1966).
8. Tiancong Z., v kniže: *The Metallurgy of Antimony*. (Central South University of Technology Press). Changsa 1988.
9. Bajborodov P. P.: *Cvetnije metaly* 4, 26 (1978).
10. Fernández M. A., Segarra M., Esspiell F.: *Hydrometallurgy* 41, 255 (1996).
11. Tsesmaa H., Štofko M., Štofková M.: *Acta Metallurgica Slovaca* 4, 210 (1998).
12. Ubaldini S., Veglio F., Fornari P., Abbruzzese C.: *Hydrometallurgy* 57, 187 (2000).

E. Sminčáková and D. Remeteiová (*Department of Chemistry, Faculty of Metallurgy, Technical University, Košice, Slovakia*): **Application of Alkaline Solutions in Leaching of Stibnite**

Laboratory leaching tests of natural stibnite (containing Sb_2S_3 , SiO_2 , ZnS and FeS_2) with NaOH or $\text{NaOH} - \text{Na}_2\text{S}$ solution were carried out. Antimony recovery in NaOH leaching was lower than that with $\text{Na}_2\text{S} - \text{NaOH}$ solutions (1:1). A decrease in particle size led to higher antimony recovery.

RECENZE

Kenneth Michael Pollard (ed.)

Autoantibodies and Autoimmunity: Molecular Mechanisms in Health and Disease aspects of the biology

Vydal Wiley-VCH, Weinheim 2006
ISBN: 3-527-31141-6

Kniha „Autoantibodies and Autoimmunity: Molecular Mechanisms in Health and Disease aspects of the biology“ je věnována různým aspektům týkajícím se biologie autoprotilátek. Editor Kenneth Michael Pollard se svým kolektivem zpracovali přehledně problematiku imunologie, experimentálních modelů, klinických aspektů a využití protilátek v klinické praxi a v laboratořích molekulární a buněčné biologie včetně diskuse o významu autoprotilátek při výzkumu makromolekulárních komplexů a buněčných organel.

Na úvodní kapitole vysvětlující základní pojmy navazuje historický přehled, shrnující vývoj poznání v této disciplíně. Poté následují kapitoly zabývající se tolerancí imunitního systému a interakcemi, které hrají roli při autoimunitní odpovědi včetně modifikace autoantigenů. Kapitola věnovaná vztahu buněčné smrti k autoimunitně poukazuje na perspektivu možného terapeutického využití. Podrobně jsou diskutovány diagnostické možnosti např. využití autoprotilátek jako diagnostických markerů, či syntetických peptidů pro analýzu epitopů autoantigenů. Nechybí přehled autoprotilátek členěný podle výskytu (nukleární, cytoplasmatické, i podle typu orgánu) a typu onemocnění (revmatoidní artritida, diabetes, onemocnění štítné žlázy).

Kapitola českých spoluautorů (Raška I., Růžičková Š.) podrobně pojednává o významu autoprotilátek jak pro základní molekulárně biologický výzkum, tak pro diagnostiku klinické medicíny. Navazující kapitola řeší problematiku významu autoprotilátek pro výzkum makromolekulárních struktur a konsekvence vzájemných interakcí zejména jaderných nukleoproteinů. Je zde vysvětleno, jak autoprotilátky přispěly k objasnění mechanismu sestřihu a subcelulární lokalizace složek spliceosomu.

Klonování autoantigenů s následným využitím sond založených na autoprotilátkách vedlo k identifikaci řady autoantigenů. Proto je v knize nastíněna základní strategie jejich klonování a metody charakterizace.

Závěrečné kapitoly rozebírají problematiku autoprotilátek v experimentálních modelech autoimmunity. Do této části knihy spadají kapitoly věnované možnosti připravit zvířecí modely pro autoimunitní onemocnění vaječníků, dále je zde diskutována komplexní problematika environmentálních faktorů (od kovů a chemických sloučenin, přes záření až po mikrobiální příčiny) přispívajících k autoimunitním onemocněním. Poslední dvě kapitoly

shrnují výsledky identifikace genů vyvolávajících systémový lupus erythematosus včetně tabulky s přehledem několika desítek lokusů mapovaných u řady myších kmenů.

Kniha je dle mého názoru ideálním úvodem do problematiky pro širší veřejnost vzdělanou v příbuzných oborech a vzhledem k tomu, že obsahuje velké množství citací nedávného data, bude vhodným zdrojem informací i pro odborníky v oboru imunologie.

Zdeněk Knejzlík

Didier Rognan (ed.):

Ligand Design for G Protein-Coupled Receptors

Vydal Wiley-VCH, Weinheim 2006. První vydání,
264 stran.
ISBN 3-527-31284-6

Receptory vázané na G-proteiny (G Protein-Coupled Receptors, GPCR) představují pro svou klíčovou roli v přenosu signálu cíl pro přibližně jednu třetinu léčiv na trhu. Vezmeme-li v úvahu rozmanitost dalších častých cílů léčiv (jako např. enzymy či transkripční faktory), jsou GPCR největší funkčně a evolučně uzavřenou skupinou cílů léčiv. Přestože přední strategové farmaceutického vývoje předpovídají boom dalších cílů (proteinkinas, protein-protein interakcí) či biotechnologických léčiv (rekombinantních protilátek, genové terapie), je velmi pravděpodobné, že si GPCR své výsostné postavení po dlouhou dobu udrží. GPCR jsou považovány za skupinu cílů léčiv s velmi vysokou nadějí na úspěch projektu vývoje léku, tedy jsou bezpečné z hlediska investic farmaceutických společností. Na druhou stranu je vývoj ligandů GPCR postížen nedostatkem strukturálních informací, který je způsoben problémy s expresí, izolací a hlavně krystalizací těchto proteinů. Hovězí rhodopsin je jediným GPCR se známou strukturou celého řetězce. Přesto, a nebo možná právě proto, jsou GPCR předmětem zájmu strukturální bioinformatiky.

Didier Rognan, editor publikace, je přední propagátor metod molekulárního modelování a bioinformatiky v oblasti vývoje léčiv. Na rozdíl od některých svých kolegů se nesnaží čtenáře článků ohromit počítačovou náročností výpočetních metod, ale soustředí se daleko více na praktickou použitelnost pro farmaceutickou chemii. Jeho článek testující nástroje protein-ligand dockingu [J. Med. Chem. 43, 4759 (2000)] je jednou z prvních prací, které ukázali tuto metodu jako užitečný nástroj vývoje léčiv a daly základ virtuálnímu screeningu. Vedle vývoje nových metod farmaceutické bio- a chemoinformatiky se Didier Rognan zabývá studiem hlavního histokompatibilního komplexu a právě GPCR. Čtenáře on-line verzi jeho

přednášek ve francouzštině určitě zaujme způsob, kterým překládá odborné výrazy do svého rodného jazyka (např. criblage virtuel = virtual screening, ciblothèque = target library, atd.).

Knihy *Ligand Design for G Protein-Coupled Receptors* prezentuje moderní, převážně počítačové metody studia GPCR, které je možné aplikovat při vývoji jejich ligandů. Úvodní kapitoly se zabývají klasifikací GPCR, a to buď klasicky bioinformaticky na základě sekvenční homologie, nebo alternativně chemogenomicky na základě podobnosti předpověděného vazebného místa. Zřetel je kladen na „deorfanzaci“, tedy hledání endogenních agonistů, pro receptory, pro něž přirozený agonist není znám. Experimentální přístupy reprezentuje metoda MOCA. Při této metodě je exprimován fúzní protein, složený z řetězce GPCR, fluorescenčního proteinu a signální sekvence, zodpovědné za transport receptoru do jádra. Signální sekvence je vložena tak, aby byla funkční pouze v inaktivovaném receptoru. V nepřítomnosti agonistu je takto upravený GPCR lokalizován v jádře a jeho aktivace pomocí agonistu vede k jeho povrchové lokalizaci. Proces je možné sledovat *in vivo* pomocí konfokální mikroskopie.

Následující kapitola je věnována dimerizaci GPCR, na příkladu třídy C GPCR (např. receptor citlivý na vápenaté ionty). U této třídy byl proces dimerizace nejvíce prozkoumán a byla prokázána jeho klíčová role v přenosu signálu. Další kapitoly se věnují virtuálnímu screeningu ligandů GPCR. Virtuální screening spočívá v testování velmi velkého souboru potenciálních ligandů metodami molekulárního modelování a chemoinformatiky. Reálným cílem není najít hned napoprvé nové léčivo, ale získat podstatně menší soubor potenciálních ligandů, který bude ve srovnání s původním souborem obohacen o skutečné ligandy. V knize jsou prezentovány přístupy virtuálního screeningu založené na 2D a 3D podobnosti ligandů, farmakoforových modelech, protein-ligand dockingu a koncepci privilegovaných struktur. Kniha prezentuje nejmodernější metody racionálního designu léčiv na příkladě skupiny nejvýznamnějších cílů léčiv. Ti, kteří zastávají skeptický postoj vůči „virtuálním“ metodám vývoje léčiv, najdou v knize řadu protiargumentů v podobě silných ligandů GPCR vyvinutých těmito metodami.

Vojtěch Spiwok

58. SJEZD CHEMICKÝCH SPOLEČNOSTÍ – DODATKY

VPLYV TYPU ŠKROBU A PLASTIFIKÁCIE ŠKROBU NA VLASTNOSTI ZMESI PCL – ŠKROB

PETER BUGAJ, ANNA NAHÁLKOVÁ, PAVOL ALEXY, IDA VAŠKOVÁ a PETER KRKOŠKA

*Oddelenie plastov a kaučuku, Ústav polymérnych materiálov, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, Slovenská republika
peter.bugaj@stuba.sk*

V práci sa sledoval vplyv typu škrobu v závislosti od jeho rastlinného pôvodu na vlastnosti PCL – škrobových kompozitov. Testoval sa kukuričný škrob, dva typy Waxy škrobu a amarantový škrob. Jednotlivé typy škrobu sa dávkovali do zmesi v natívnej a plastifikovanej forme, pričom plastifikácia škrobu sa robila buď samostatne alebo počas prípravy kompozitov. Pre prípravu zmesi ako aj pre plastifikáciu škrobu sme použili dvojzávitkový extrúder s možnosťou odplynu. Maximálne množstvo škrobu, ktoré bolo možné do PCL matrice zamiešať, záviselo od jeho rastlinného pôvodu. Najmenej (len 15 obj.%) bolo možné zamiešať v prípade kukuričného škrobu, naopak, najviac bolo možné zamiešať predželatínovaného WAXY škrobu (až 40 obj.%). Vďaka najmenším rozmerom primárnych častí vykazovali najlepšie mechanické vlastnosti zmesi obsahujúce amarantový škrob. Štúdium morfológického usporiadania zmesi pomocou REM sa ukázalo, že ani jeden z testovaných škrobov v natívnej forme nezmenil počas miešania tvar a veľkosť primárnych častíc. Podstatné zlepšenie mechanických vlastností bolo pozorované, keď sa testované škroby plastifikovali pomocou zmesi glycerínu a vody. Plastifikácia škrobu v samostatnom stupni pritom viedla k podstatne horším vlastnostiam, ako keď sa škrob plastifikoval počas jeho miešania spolu s PCL. Pri jednotnom dávkovaní škrobu do PCL 30 obj.% boli pevnosti a relatívne predĺženie pri pretrhnutí niekoľkonásobne vyššie v prípade plastifikácie škrobu počas jeho homogenizácie s PCL v porovnaní so samostatnou prípravou plastifikovaného škrobu. Na základe morfológických štúdií lomových plôch pripravených zmesí možno konštatovať, že proces plastifikácie umožnil pripraviť zmesi s podstatne jemnejšou štruktúrou, ako v prípade zmesí obsahujúcich natívny škrob. Počas prípravy zmesi dochádza k dezintegrácii pôvodného škrobového zrna, čím vznikajú v PCL matrici podstatne menšie domény škrobového polyméru. Okrem toho sa zlepšuje kompatibilita na rozhraní fáz, najmä ak sa použije na plastifikáciu vyššia koncentrácia zmäkčovadiel.

HOW TO DISTINGUISH THE UNDISTINGUISHABLE?

JAKUB M. MILCZAREK^a, JANINA ZIĘBA-PALUS^b, PAWEŁ KOŚCIELNIAK^{a,b}, and GRZEGORZ ZADORA^b

^a Jagiellonian University, Department of Analytical Chemistry, ul. R. Ingardena 3, 30-060 Kraków, Poland, ^b Institute of Forensic Research, ul. Westerplatte 9, 31-033 Kraków, Poland

Car paint as physical evidence is probably one of the samples most commonly examined in crime laboratories. Chips of paint coat or paint smear are very often transferred to the clothing of a hit-and-run victim on impact with an automobile or as a consequence of other road accidents.

In forensic investigations two kinds of research activities are usually performed: identification and comparison of samples (originating e.g. from the victim and from the suspected vehicle).

Typical automotive refinishment consists of at least four layers: first primer, primer surfacer, basecoat and clearcoat. In our research 20 clearcoats of a known composition were examined. Two techniques were applied: infrared spectrometry (FT-IR) and pyrolytic gas chromatography coupled with mass spectrometry (Py-GC/MS).

For IR measurements the spectrometer FTS 40Pro+UMA 500 (Digilab) was used. IR spectra in the mid-infrared range were recorded in transmission mode, at the resolution of 8 cm⁻¹. Each spectrum represented a collection of 256 scans.

For the Py-GC/MS analysis TurboMass Gold system from Perkin Elmer Instruments was employed. The GC program was: 40 °C maintained for 2 min; increase 10 °C min⁻¹ to 300 °C, 300 °C maintained for 2 min; increase 30 °C min⁻¹ to 320 °C; 320 °C maintained for 3 min. A RTX-35MS capillary column (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) was used. Pyrolysis was performed at 400 and 750 °C with and without derivatisation agent (10% TMAH water solution).

The information about the acrylic binders and, consequently, about the polymer components is able to be obtained due to the Py-GC/MS procedure developed¹. Final identification of these components is performed by juxtaposing peaks from the pyrograms gained with those stored in the computer library. Binders of identical type and similar infrared spectra can be effectively differentiated. The results obtained, draw to the conclusion that Py-GC/MS appears as valuable, very informative analytical technique being complementary to the FT-IR technique in the field of investigation of car paint samples for forensic pur-

poses². In the case when paint samples are undistinguishable on the base of their IR spectra the application of Py-GC/MS enables their full differentiation providing identification of minor polymer components.

REFERENCES

1. Milczarek J. M., Zięba-Palus J., Kościelniak P.: Application of pyrolysis-gas chromatography to car paint analysis for forensic purposes, Problems of Forensic Science 2006, z. XLI (accepted in press).
2. Zięba-Palus J.: J. Mol. Struct. 511-512, 327 (1999).

The research was financially supported by the State Committee for Scientific Research, Poland, within the project no 0 T00C 013 26.

STUDIUM VANADOCENOVÝCH KOMPLEXŮ S BIOGENNÍMI α -AMINOKYSELINAMI

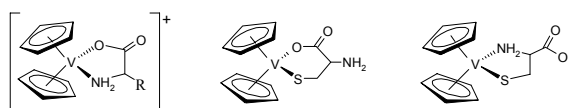
HANA PALÁČKOVÁ^{*,a}, **JAROMÍR VINKLÁREK**^a
a **IVANA ČISAŘOVÁ**^b

^aKatedra obecné a anorganické chemie, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10Pardubice, ^bKatedra anorganické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2
hana.palackova@upce.cz

Z publikovaných prací zabývajících se studiem cytostatiky aktivních lomených metallocenů Cp₂ML₂ (Cp= η^5 -cyklopentadienový kruh; M= Ti, V, Mo; L= acidoligand) vyplývá, že vazba Cp₂M²⁺ fragmentu k proteinům by mohla hrát významnou roli při popisu molekulárního mechanismu účinku těchto sloučenin¹. Z tohoto důvodu se v současné době zaměřuje zájem celé řady vědců na studium metallocenových komplexů s aminokyselinami resp. proteiny²⁻⁴.

Reakcí VDC s biogenními α -aminokyselinami byly připraveny komplexy typu [Cp₂V(aa)]^{0/+}, jejichž struktura byla navržena na základě výsledků spektrálních metod (IR, Raman, EPR, MS), elementární analýzy a v případě komplexů [Cp₂V(N,O-val)]PF₆ a [Cp₂V(N,O-leu)]PF₆ rovněž RTG analýzy.

Bylo prokázáno, že všechny studované aminokyseliny se vážou k vanadocenovému fragmentu chelátovou vazbou. Ta je téměř ve všech případech uskutečněna přes dusík aminoskupiny a kyslík karboxylové skupiny. Výjimku tvoří pouze dva připravené komplexy s cysteinem [Cp₂V(S,O-cys)] a [Cp₂V(N,S-cys)], v nichž se chelátové



vazby účastní vždy reaktivní thiolová skupina postranního řetězce. Způsob vazby cysteinu k vanadocenovému fragmentu byl v těchto komplexech určen na základě shody EPR parametrů izolovaných komplexů s příbuznými komplexy [Cp₂V(S,O-thioprop)] a [Cp₂V(N,S-cysam)]⁺. Struktura komplexu [Cp₂V(N,S-cysam)]BPh₄ byla rovněž určena RTG analýzou.

Tato práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSM0021627501 a grantu 3310/75/FR361135 MŠMT ČR.

LITERATURA

1. Mokhsi G., Harding M. M. J.: Inorg. Biochem. 83, 205 (2001).
2. Klapötke T. M., Köpf H.: Organometallics 13, 3628 (1994).
3. Vujevic G., Janiak C.: Z. Anorg. Allg. Chem. 629, 2585 (2003).
4. Vinklárek J., Paláčková H.: Inorg. Chem. 45, 2156 (2006).

DERIVÁTY STYRYLBEZOTIAZOLU A ICH AMONIÓVÉ SOLI AKO PRODUCENTI SINGLETOVÉHO KYSLÍKA

FRANTIŠEK ŠERŠEŇ^a, **IVICA SIGMUNDOVÁ**^b
a **MAREK CIGÁŇ**^a

^aChemický ústav, ^bKatedra organickej chémie, Prírodovedská fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Mlynská dolina CH2, 842 15 Bratislava, Slovensko
sersen@fns.uniba.sk

Reaktivne formy kyslíka (hydroxylové, superoxidové aniónové radikály a singletový kyslík (¹O₂)) za istých podmienok predstavujú potenciálne nebezpečenstvo pre živé organizmy. Z nich ¹O₂ (hoci sám nie je radikál) je vysoko reaktívny, ktorý je schopný v bunkách reagovať s proteínmi, lipidmi a DNA, čo predstavuje riziko pre vznik chorobných procesov v živých organizmoch. Na druhej strane vysoká reaktivita ¹O₂ sa dá využiť na fotodynamickú terapiu rakovinových nádorov.

Táto práca sa zaoberá schopnosťou niekoľkých derivátov styrylbenzotiazolu a ich amonióvých solí (schéma 1) produkovať ¹O₂.

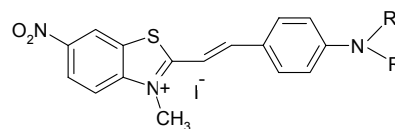


Schéma 1

¹O₂ bol generovaný v chloroformových roztokoch ožarovaním viditeľným svetlom. Koncentrácia študovaných zlúčenín bola 10⁻⁴ mol dm⁻³. Detekciu ¹O₂ sme uro-

Tabuľka I

Koncentrácie (*c*) TEMPO radikálov po 10 minútovom ožarovaní CHCl₃ roztokov študovaných zlúčenín

Substituent R	<i>c</i> TEMPO [mmol dm ⁻³]
CH ₃ - báza	0,34
CH ₃ - soľ	0,57
Fenyl - báza	0,81
Fenyl -soľ	9,39
Metylenová modrá	1,69

bili nepriamo, cez jeho reakciu s 2,2,6,6-tetrametyl-piperidínom (TEMP). Reakciou TEMP s ¹O₂ vzniká 2,2,6,6-tetrametyl-piperidín-*N*-oxid (TEMPO), ktorý je radikál a preto ho možno ľahko zaregistrovať pomocou EPR.

Zistili sme, že všetky študované zlúčeniny sú schopné produkovať ¹O₂, pričom bázy boli menej účinné ako ich amóniové soli. Účinnosť produkcie ¹O₂ jednotlivými derivátmi je prezentovaná v tabuľke I. Na porovnanie ich účinnosti je v poslednom riadku uvedená aj účinnosť známeho producenta ¹O₂, metylénovej modrej. Najúčinnnejším producentom ¹O₂ bol 2-[(*E*)-2-(4-difenyl)-vinyl]-3-metyl-6-nitrobenzotiazólium-jodid, ktorý bol ca. 5,5krát účinnejší ako metylénová modrá.

Táto práca vznikla za podpory grantu MŠSR VEGA. 1/3411/06.

ANTIOXIDAČNÉ VLASTNOSTI NIEKTORÝCH DERIVÁTOV 3-FORMYLCHROMÓNU

FRANTIŠEK ŠERŠEŇ^a, MARGITA LÁCOVÁ^b
a DUŠAN LOOS^b

^aChemický ústav, ^bKatedra organickej chémie, Prírodovedská fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Mlynská dolina CH2, 842 15 Bratislava, Slovensko
sersen@fns.uniba.sk

Chromóny sú základnou stavebnou jednotkou flavonoidov, ktoré sú známe tým, že niektoré ich deriváty majú veľmi vysokú antioxidačnú účinnosť.

Práca sa zaoberá antioxidačnými vlastnosťami 10 derivátov 3-formylchromónu (schéma 1), ktoré pomôžu vysvetliť vzťah medzi štruktúrou a ich antioxidačnou aktivitou.

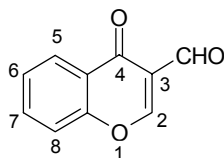


Schéma 1

Tabuľka I

SC₅₀ hodnoty účinnosti vychytávania DPPH radikálov študovaných 3-formylchromónov

3-Formylchromóny so substituentami v polohách:	SC ₅₀ [mmol dm ⁻³]	SC ₅₀ [mg ml ⁻¹]	r ²
bez substituentov	neaktívna		
6-nitro	neaktívna		
6-hexyl-7-hydroxy	neaktívna		
6-hydroxy	neaktívna		
6-metyl	9324	1680	0,935
6-fluor	5177	1000	0,925
6-hydroxy-8-nitro	1670	372,72	0,937
6-chlór	1527	320,00	0,945
7-hydroxy	0,667	126,75	0,941
7,8-dihydroxy	0,104	21,47	0,954

Antioxidačná aktivita bola stanovená metódou vychytávania 1,1-difenyl-2-pikrylhydrazylových (DPPH) radikálov. Účinnosť vychytávania týchto radikálov bola vyjadrená hodnotou SC₅₀, t.j. koncentráciou, pri ktorej intenzita absorpčného pásu pri 517 nm poklesne na polovicu.

Zistili sme, že niektoré študované zlúčeniny majú antioxidačné vlastnosti, čo sa prejavilo ich schopnosťou vychytávať DPPH radikály. Hodnoty SC₅₀ sú prezentované v tabuľke I. Z tejto tabuľky vyplýva, že rozhodujúcim faktorom pre antioxidačnú účinnosť študovaných 3-formylchromónov je prítomnosť hydroxylových skupín v polohe 7, alebo 8. Najúčinnnejší derivát je 7,8-dihydroxy-3-formylchromón.

Táto práca vznikla za podpory grantu MŠSR VEGA 1/3411/06.

PŘÍPRAVA SLOUČENIN TYPU LN₂ZR_{2-x}M_xO₇

LUKÁŠ VÁLEK, PETRA ŠULCOVÁ a MIROSLAV TROJAN

Katedra anorganické technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, nám. Čs. Legií 565, 532 10 Pardubice, Česká republika;
lukasvalek@email.cz

Mezi nejstarší keramické pigmenty patří tzv. neopolská žlutá (Pb₂Sb₂O₇), která je ovšem v současné době z ekologického pohledu považována za nepřijatelnou. Hlavní nevýhodou tohoto pigmentu je přítomnost problematického olova a také antimonu. Z tohoto důvodu jsou hledány možné náhrady či úpravy složení tak, aby připravené sloučeniny byly použitelné jako pigmenty, byly ekologicky bezproblémové a měly také zajímavý barevný odstín, tj. žlutý, oranžový až červený.

Tato práce se zabývá syntézou a hodnocením vlastností sloučenin typu $\text{Ln}_2\text{Zr}_{2-x}\text{M}_x\text{O}_7$ s pyrochlorovou strukturou, kde $x = 0,02, 0,05$ a $0,1$, $M = \text{V}, \text{Cr}$ a $\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Tb}, \text{Dy}, \text{Ho}, \text{Er}$ a Y . Cílem je získat zajímavé sloučeniny s pigmentovými vlastnostmi, které by mohly nahradit již zmíněný $\text{Pb}_2\text{Sb}_2\text{O}_7$.

Pigmenty byly připravovány suchým způsobem při teplotách 1400 a 1500 °C. Připravené pigmenty byly aplikovány jednak v plném tónu do organického pojivového systému a pak také do keramické glazury. Barevné vlastnosti jednotlivých aplikací byly objektivně posouzeny pomocí spektrofotometru ColorQuest XE (HunterLab, USA) v systému barevných souřadnic CIE $L^*a^*b^*$ (cit.¹) v oblasti vlnových délek (400–700 nm). U pigmentů byla posuzována také jejich sytost S , která se vypočítá podle: $S = [(a^*)^2 + (b^*)^2]^{1/2}$.

Pigmenty obsahující praseodym a terbium jsou tmavě hnědé. Pigmenty $\text{Nd}_2\text{Zr}_{2-x}\text{M}_x\text{O}_7$ poskytují šedý až šedo-modrý odstín. Pigmenty s erbiem jsou růžové až oranžové, ostatní pigmenty jsou si barevně podobné, tj. žluté až žlutošedé. Bylo zjištěno, že pigmenty s vanadem jsou při stejných koncentracích dopantů barevně zajímavější než tytéž pigmenty obsahující chrom.

Tato práce vznikla za podpory grantu č. 104/05/2081, Grantová agentura ČR.

LITERATURA

1. Šulcová P.: *Vlastnosti anorganických pigmentů a metody jejich hodnocení*. Skriptum, Univerzita Pardubice, Pardubice 2000.

Ústav analytické chemie VŠCHT v Praze ve spolupráci s Českou společností chemickou
a firmou Merck, s.r.o. Praha pořádá ve dnech

5. – 6. února 2007

10. ročník celostátní soutěže o nejlepší studentskou
vědeckou práci v oboru analytická chemie

0 cenu firmy Merck

Milé kolegyně a kolegové,

dovolujeme si Vás pozvat na jubilejní 10. ročník soutěže o nejlepší studentskou vědeckou práci
v oboru analytická chemie **0 cenu firmy Merck**, která se uskuteční
ve dnech 5. a 6. února 2007 v Konferenčním centru VŠCHT Praha.

Veškeré informace o soutěži včetně předběžné přihlášky naleznete na adrese:

www.vscht.cz/anl/soutez2007 nebo u oblastních zástupců firmy Merck.

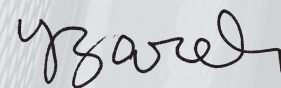
První tři vítězná místa jsou odměněna finanční částkou.

Predběžné přihlášky na soutěž se přijímají do 8.12.2006. Závaznou přihlášku spolu s tří až
pětistránkovým abstraktem očekáváme do 5.1.2007.

Těšíme se na Vaši účast

za organizační výbor:


Doc. Dr. RNDr. Pavel Matějka, CSc.

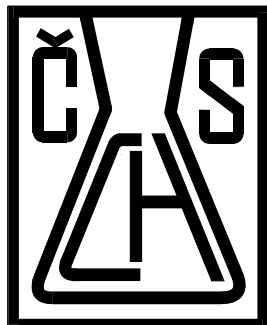

Prof. RNDr. Jiří Berek, CSc.


Ing. Karel Kubias
ředitel firmy Merck spol. s r. o.

Merck spol. s r. o.
Zděbradská 72
251 01 Říčany-Jažlovice
tel.: 323 619 323, fax: 323 619 303
e-mail: infochemie@merck.cz

www.merck.cz

Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



Sborník abstraktů

Konference
Pokroky v organické, bioorganické
a farmaceutické chemii

41. Konference

4. - 6. prosince 2006

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

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



časopis Collection of Czechoslovak Chemical Communications

časopis Chemické listy

IVAX Pharmaceuticals, spol. s r. o., Opava

Zentiva, a.s., Praha

Merck, spol. s r.o., Praha

SciTech, spol. s r.o., Praha

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

Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Praha

Vysoká škola chemicko-technologická, Praha



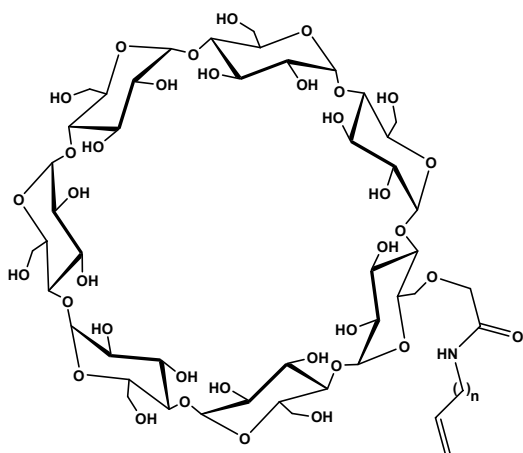
SYNTEZA SÉRIE POLOHOVÝCH IZOMERŮ β-CYKLODEXTRINU VYUŽITELNÝCH JAKO MODIFIKÁTORŮ SENZORICKÉ ODEZVY PORÉZNÍHO KŘEMÍKU

ANTONÍN BERAN a **JINDŘICH JINDŘICH**

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

Cílem této práce byla syntéza polohových izomerů β-cyklohextrinu (CD) obsahujících raménko s terminální dvojnou vazbou, umožňující navázání na povrch porézního křemíku (PK)¹. Schopnost CD vytvářet inkluzní komplexy² s lipofilními látkami vytváří předpoklad, že po jejich navázání na povrch PK pozitivně ovlivní jeho rozpoznávací vlastnosti. Takto vzniklá monomolekulární vrstva by měla vliv na přístup jiných látek k povrchu PK a ovlivňovala tak jeho fotoluminiscenční vlastnosti. Přitom může hrát roli jak prostorová orientace CD, tak délka připojovacího raménka a způsob jeho ukotvení. Navázáním těchto sloučenin na povrch PK by také bylo docíleno stability povrchových vazeb Si-H³, které jinak podléhají oxidaci, vedoucí ve svém důsledku ke ztrátě fotoluminiscenčních vlastností PK.

V rámci této práce byla standardními syntetickými metodami připravena řada šesti látek vycházejících z polohových izomerů β-cyklohextrinu⁴, kdy v polohách 2¹-O-, 3¹-O- a 6¹-O- byly navázány lineární aminy s různou délkou řetězce (n = 1, 8) a terminální dvojnou vazbou.



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

LITERATURA

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

FLUORINATED DENDRIMERS BASED ON PORPHYRIN SKELET

**TOMÁŠ BŘÍZA^{a,b}, ROBERT KAPLÁNEK^{a,b}, MARTIN
HAVLÍK^a, BOHUMIL DOLENSKÝ^a, ZDENĚK KEJÍK^a,
PAVEL MARTÁSEK^b, and VLADIMÍR KRÁL^a**

*^aDepartment of Analytical Chemistry, Institute of Chemical
Technology in Prague, Technická 5, 166 28 Praha 6;*

*^bFirst Medical Faculty of Charles University in Prague,
Kateřinská 32, 121 08 Praha 2
kaplaner@vscht.cz*

Fluorinated dendrimers form specific group of dendrimers possessing remarkable properties. Up to this day lot of fluorinated dendrimers have been already synthesized¹. These fluorinated macromolecules can be utilized for example as surfactants in biphasic systems, phase transfer catalysts, nanoreactors or drug delivery systems.

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

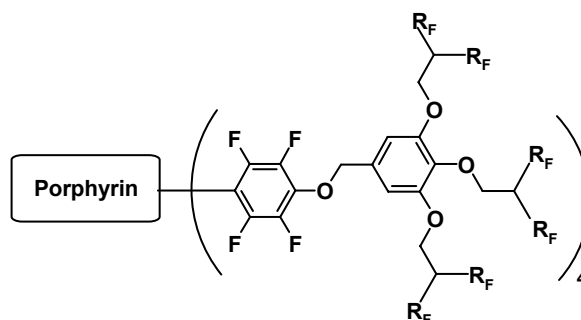


Figure 1. Example of fluorinated dendrimer with porphyrin core

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

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

REFERENCE

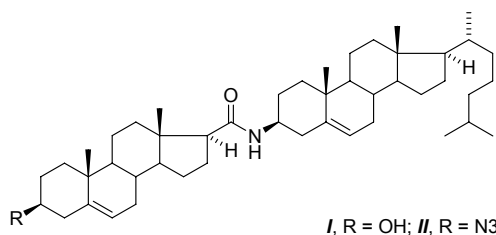
1. Caminade A.-M., Turrin C.-O., Sutra P., Majoral J.-P.: Curr. Opinion Coll. Int. Sci. 8, 282 (2003).

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

Steroidní skelet představuje rigidně uspořádanou jednotku s akcentovaným axiálním charakterem. Pokud spojíme dva nebo více steroidů v koncových polohách (polohy 3 a 17 u androstanových derivátů), lze tento axiální charakter dále zvýraznit a dostáváme se k tyčinkovitým či řetízkoitým tvarům molekul. Tyto látky mají zajímavé fyzikální vlastnosti (tvorba gelů), a mohly by sloužit i pro studium biologických membrán (modifikace vlastností, tvorba pórů, interakce s receptory). V několika předchozích pracích jsme se zabývali oligomery odvozenými od etienové kyseliny vázané amidickou¹ či esterovou² vazbou.

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

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



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

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

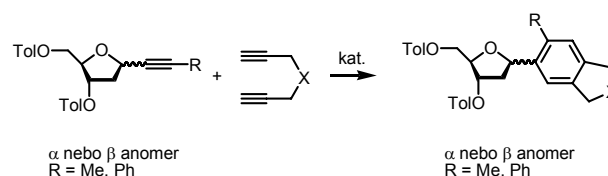
LITERATURA

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

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

C-nukleosidy vykazují antivirální a antineoplastickou aktivitu¹. U této skupiny látek je glykosidický O nahrazen C atomem. Z toho vyplývá jejich odolnost vůči enzymatické a chemické hydrolyze. Deriváty odvozené od ribosy a deoxyribosy by mohly být použity jako součást genetické abecedy².

Pro přípravu C-arylglykosidů byla využita [2+2+2]-cyklotrimerizace³, která představuje efektivní způsob, jak vytvořit tři nové C-C vazby v jednom kroku. Cyklotrimerizace byly provedeny s propynyl- a fenylethynyldeoxyribosou (α i β anomery) s různými α,ω -diiny (Schéma 1). Pro tyto reakce bylo vyzkoušeno několik katalytických systémů, ale bohužel za standardních podmínek reakce neproběhly. Proto bylo nutné najít vhodné podmínky a těch bylo dosaženo za použití mikrovlnného záření.



X = C(COOEt)₂, C(COMe)₂, CH₂
kat. = RhCl(PPh₃)₃, Cp^{*}RuCl(cod)

Schéma 1

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

LITERATURA

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

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

Praha 2; ^bUniverzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Katedra analytické chemie, Hlavova 2030, Praha 2
dian@karlov.mff.cuni.cz; ijelinek@natur.cuni.cz.

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

Nejvýznamnější fyzikální vlastností porézního křemíku je intenzivní fotoluminiscence ve viditelné oblasti spektra, kterou lze pozorovat již při pokojové teplotě¹. Z chemického hlediska je zajímavé, že na povrchu nanostrukturálního křemíku probíhají reakce, které nemají analogii na povrchu krystalického křemíku. Vzhledem k materiálové kompatibilitě porézního křemíku se současnou mikroelektronikou a z toho plynoucího obrovského množství aplikačních možností nabývají na významu chemické reakce, které mění typ povrchových vazeb.

Makroporézní křemík byl připraven leptáním krystalického křemíku ve směsi HF a ethanolu, vzorky byly poté funkcionalizovány hydrosilylačními reakcemi², při kterých dochází k nahrazení Si-H vazeb vazbami Si-C (Schéma 1). Byl sledován výtěžek reakce pro různé reakční podmínky a pro různá výchozí činidla – lineární alifatické aminy s terminální dvojnou vazbou.

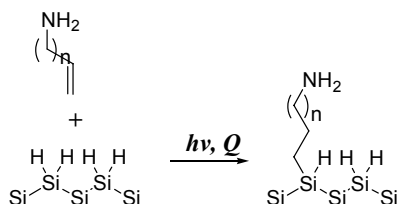


Schéma 1. Princip hydrosilylační reakce povrchu porézního křemíku s enaminy

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

Autoři děkují za finanční podporu projektu grantovým agenturám GAČR (203/06/0786), GAUK (424/2004/B-CH/PrF) a ministerstvu školství (MSM 0021 620 835).

LITERATURA

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

SYNTEZA DIMERŮ CYKLODEXTRINŮ METATHESÍ Z MONOALLYLDERIVÁTŮ

MARTIN DIVIŠ^a a JINDŘICH JINDŘICH^a

^aPřírodovědecké fakulta Univerzity Karlovy, Hlavova 2030, 128 43, Praha 2
jindrich@natur.cuni.cz

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

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

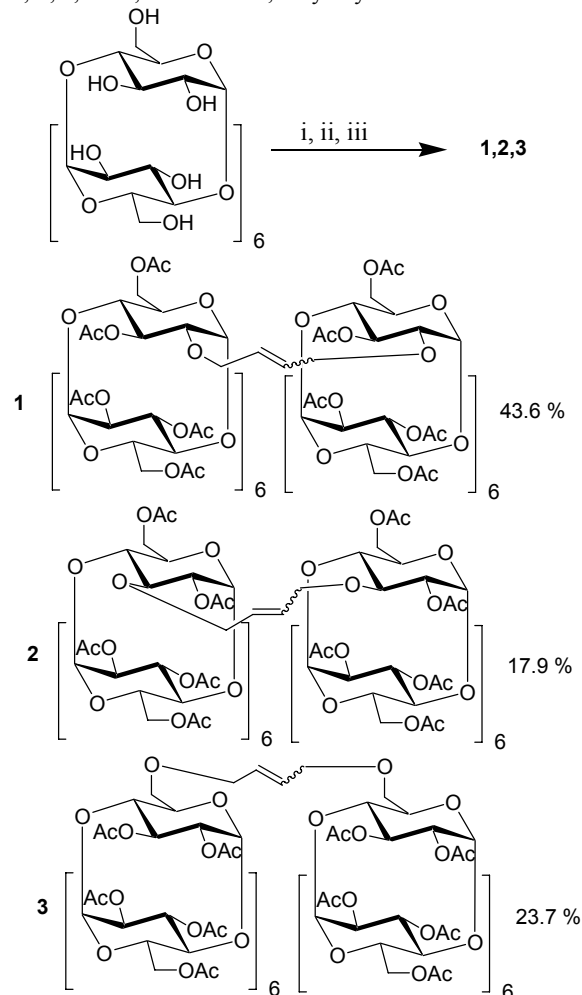


Schéma 1. i: AlI_3 , NaOH, H_2O ; ii: Ac_2O , py nebo DMF/ Et_3N ; iii: [Pcy_3] $\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$], CH_2Cl_2 nebo benzen (výtěžky se týkají posledního kroku).

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

LITERATURA

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

NOVÁ LÉČIVA PROTI TUBERKULÓZE

MARTIN DOLEŽAL

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

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

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

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

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

LITERATURA

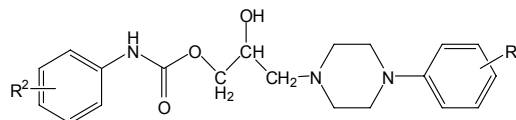
1. De Souza M.V.N.: Recent Pat. Anti-Infect. Drugs 1, 33 (2006).
2. Zhang Y., Post-Martens K., Denkin S.: Drug Discovery Today 11, 21 (2006).
3. Doležal M., Palek L., Vinšová J., Buchta V., Jampilek J., Králová K.: Molecules 11, 242 (2006).
4. <http://www.taacf.org/about-TAACF.htm> (staženo 11. 09. 2006).

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

JOZEF ČIŽMÁRIK^a, IVAN MALÍK^a, JARMILA KAUSTOVÁ^b, KAREL WAISSER^c, and RAFAEL DOLEŽAL^c

*^aDept Pharm. Chem., Faculty of Pharmacy, Comenius University, Odbojarov 10, SK 832 32 Bratislava; ^bDept Diagnostics of Mycobacteria, Regional Inst. of Public Health in Ostrava, Partyzánské nám. 7, CZ-702 00 Ostrava; ^cDept Inorganic and Organic Chem., Charles University, Faculty of Pharmacy, Heyrovského 1203, CZ 500 05 Hradec Králové
dolezalr@faf.cuni.cz; cizmarik@fpharm.uniba.sk*

According to our previous¹⁻⁷ study 29 derivatives of 2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-propylphenyl carbamates were tested for *in vitro* antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* and *M. avium*. The variations in group of compounds were by substitution on phenyl rings. The Free-Wilson method was used to evaluate structure-antimycobacterial activity relationship. The advantage of compounds under study is the broad spectrum of activity against potential pathogenic strains.



R ¹ :	R ² :		
2-F	2-OCH ₃	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅
4-F	2-OC ₂ H ₅	3-OC ₃ H ₇	4-OC ₃ H ₇
2-CH ₃	2-OC ₃ H ₇	3-OC ₄ H ₉	4-OC ₄ H ₉
3-CF ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	

Scheme 1. Structure of derivatives

The results revealed that the compounds exhibited *in vitro* activity against all tested mycobacterial strains. The values of MICs are generally within the range 8-1000 μmol/l. The compounds were less active than INH against *M. tuberculosis* 331/88, on the other hand the compounds possessed a better activity against *M. kansasii* 235/80 and *M. avium* 330/88 than isoniazide. It seems that the substitution R¹ in position 3 by trifluoromethyl increase the antimycobacterial activity.

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

REFERENCES

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

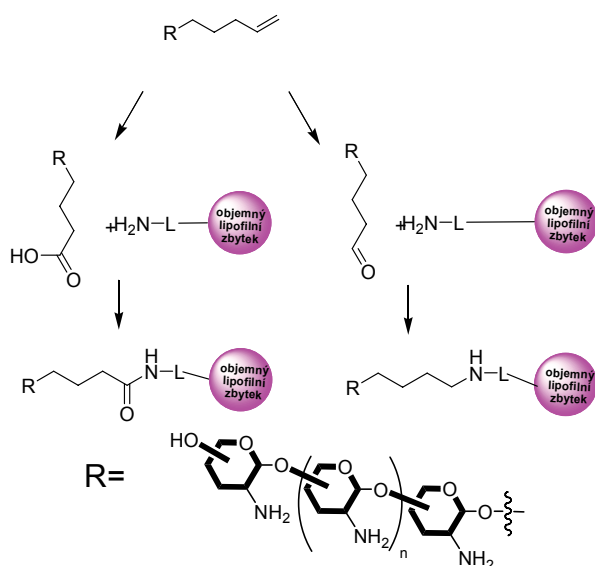
3. Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.: *Folia Microbiol.* 48, 585 (2003).
4. Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.: *Acids. Sci. Pharm.* 72, 43 (2004).
5. Waisser K., Dražková K., Čižmárik J., Kaustová J.: *Folia Microbiol.* 49, 265 (2004).
6. Waisser K., Čižmárik J., Kaustová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

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

LUKÁŠ DRAŠAR^{a,b} a MIROSLAV LEDVINA^a

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo nám. 2, 166 10 Praha 6; ^bVŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6
ledvina@uochb.cas.cz

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



Byly připraveny modelové 4-pentenyl glykosidy¹ a studovány podmínky oxidativního štěpení terminální C=C vazby. Dále byly syntetizovány lipidní struktury na bázi modifikovaných sterolů a větvených mastných kyselin prezentující aminoskupinu.

Práce byla podporována projekty Z40550506 a MSM6046137305.

LITERATURA

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

SYNTEZA DERIVÁTŮ PACLITAXELU S PROTINÁDOROVOU AKTIVITOU

MARCELA DVOŘÁKOVÁ^{a,b}, MARIE PŘIBYLOVÁ^c a TOMÁŠ VANĚK^a

^aÚstav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo 2, Praha 6; ^bKatedra organické a jaderné chemie, PŘF UK v Praze a ^cKatedra biochemie, PŘF UK v Praze, Albertov 6, Praha 2
mdvorakova@uochb.cas.cz

Paclitaxel je negenotoxické cytostatikum, jehož antiproliferativní účinek je založen na jeho schopnosti stabilizovat mikrotubuly a blokovat jejich depolymerizaci zpět na tubulin, čímž zastavuje mitózu a dělení buněk¹. V současné době se používá v kombinované terapii nádorových onemocnění prsu, vaječníků a plic².

Bohužel jeho velmi malá rozpustnost ve vodném prostředí umožňuje aplikaci léčiva pouze ve formě emulze Cremophor EL, jejíž toxicita vyvolává u pacientů nepříznivé vedlejší reakce³. Syntéza derivátů paclitaxelu s lepší rozpustností ve vodném prostředí a i případnou vyšší cytotoxickou aktivitou než paclitaxel je tak určitou výzvou.

V návaznosti na předchozí výsledky⁵ byla cílem další práce příprava řady 2'-acylpaclitaxel derivátů s možným cíleným účinkem vůči určitým typům nádorů a s větší rozpustností ve vodném prostředí oproti paclitaxelu. Je známo, že 2'-OH skupina je nezbytná pro stabilizaci mikrotubulí, ale v případě její esterifikace nedochází ke ztrátě cytotoxicity vlivem hydrolyzy esterové vazby a tím uvolnění paclitaxelu⁴. Byly připraveny deriváty s biologicky aktivními peptidy a jejich analogy, jejichž cytotoxická aktivita byla testována *in vitro*. Nejvíce aktivní byly deriváty MP8 a MP32. Jejich cytotoxicita byla srovnatelná s cytotoxicitou paclitaxelu.

Tabulka 1.

Cytotoxicita derivátů paclitaxelu IC₅₀ (nmol.l⁻¹).

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

Projekt byl podporován granty IP04OC926.001 a Z40550506.

LITERATURA

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

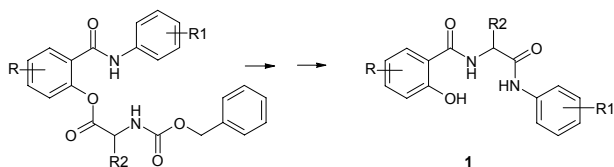
- Dubois J., Guénard D., Guéritte F.: Expert Opin. Ther. Patents, 13, 1809 (2003).
- Suffness M., in: *Taxol – science and applications*, Chap. 1, p. 13. CRC Press Inc., NY, 1995.
- Zhao Z., Kingston D. G. I.: J. Nat. Prod. 54, 1607 (1991).
- Vaněk T., Velek J., Starý I., Barth T.: CZ patent 294570,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

PŘESMYKNUTÉ FORMY SALICYLESTERŮ

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

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

Při přípravě skupiny proléčiv ze skupiny antibakteriálně významně aktivních derivátů salicylanilidů jsme získali několik zajímavých výsledků. Naší snahou bylo připravit estery aminokyselin, popř. dipeptidů s antituberkuloticky nejaktivnějšími salicylanilidy jako formu proléčiva s lepšími fyzikálně-chemickými vlastnostmi pro jejich podání. K přípravě bylo využito několik metod, z nich nejúspěšnější se ukázala reakce substituovaných salicylanilidů, připravených reakcí substituované salicylové kyseliny s odpovídajícími substituovanými anilíny v mikrovlákném reaktoru, s *N*-chráněnými aminokyselinami/dipeptidy za aktivace *N,N'*-dicyklohexylkardiimidem. Tyto reakce však v některých případech vedly k cyklickým produktům typu benzoxazepinů¹. *N*-chráněné aminokyseliny (Phe, Leu) požadované estery sice poskytly, odbouráním *N*-chránící skupiny však došlo k dalšímu přeskupení, jehož konečnými produkty byly diamidy **1**, viz reakční schéma. Takto bylo připraveno několik sérií příslušných diamidů, jejich syntéza a charakteristické vlastnosti – fyzikální a biologické budou prezentovány.



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

LITERATURA

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

INTERAKCE ROSTLIN S FYZIOLOGICKY AKTIVNÍMI KONTAMINANTY KOMUNÁLNÍCH ODPADNÍCH VOD

**VĚRA HABARTOVÁ, STANISLAV SMRČEK
a ŠÁRKA PŠONDROVÁ**

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

Komunální odpadní vody obsahují řadu organických sloučenin, které se do ní dostávají v důsledku využívání spotřební chemie. Některé z běžně používaných substancí vykazují biologickou aktivitu ve smyslu ovlivnění endokrinního systému vyšších organismů mnohdy spíše než ovlivněním konečných receptorů narušením hierarchického řízení produkce finálních hormonů (endocrine disruptors). Mezi takové látky patří například mošusové látky, přidávané běžně do pracích prášků. Při zohlednění spotřeby těchto výrobků je množství mošusových látek přecházejících do odpadních vod velmi vysoké a jejich odstranění ve stávajících čistíčkách odpadních vod je více než problematické¹. Vzhledem k tomu, že u těchto látek byla prokázána estrogenní aktivita, byly zařazeny na seznam sledovaných polutantů EPA a osud či možnosti jejich odstranění jsou intenzivně studovány.

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

Intenzivní vstup těchto látek do životního prostředí vyvolal požadavek intenzivního výzkumu jejich interakce s vodními biosystémy², ale i suchozemskými rostlinami z hlediska možnosti kontaminace potravních řetězců.

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

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

Tato práce je součástí grantového projektu COST 859.

LITERATURA

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

METATÉZA V TOTÁLNÍ SYNTÉZE PŘÍRODNÍCH LÁTEK

JOSEF HÁJÍČEK

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

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

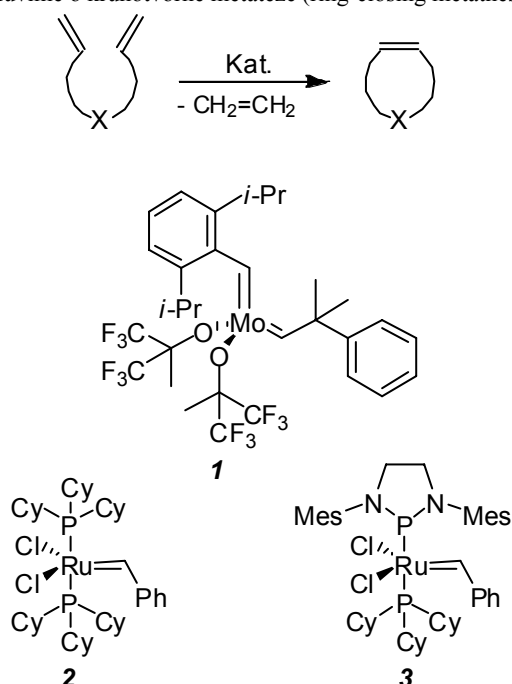


Schéma 1. Kruhotvorná metatéza a některé běžně užívané katalyzátory (Cy = cyklohexyl, Mes = mesityl)

K běžným iniciátorům reakce patří Schrockův katalyzátor (1) a Grubbsovy katalyzátory 1. a 2. generace (2 a 3). Reakce je v zásadě reversibilní a vede k termodynamickým produktům za uvolnění ethylenu. Byla aplikována v syntéze pestré škály přírodních látek¹⁻⁶ včetně alkaloidů⁷. Vysoce diastereo- a enantioselektivní proces se uplatnil v syntéze (-)-aspidosperminu (4). Kruhotvorná metatéza není omezena velikostí vznikajícího cyklu; i střední a velké kruhy vznikají snadno, i když někdy s nižší stereoselektivitou, jak bude ukázáno na příkladu ephothilonu C (5), (+)-ircinalu A (6) či koleophomonu B (7a) a C (7b).

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

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

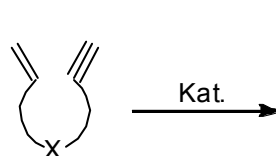
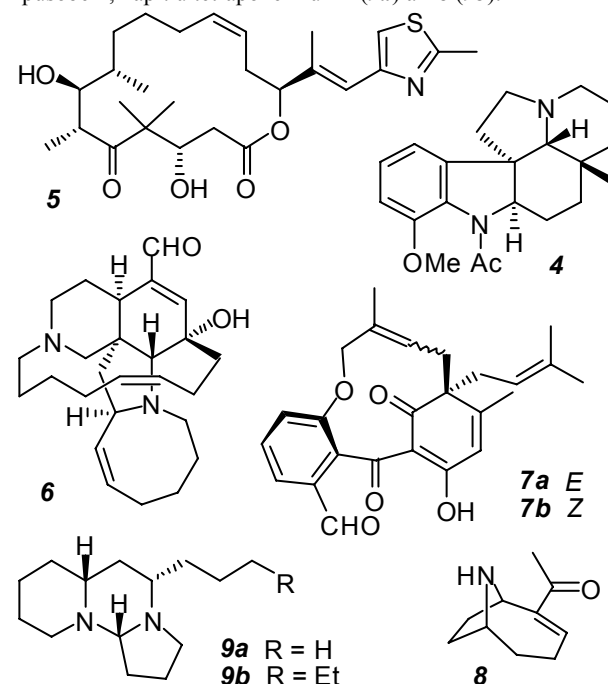


Schéma 2. Kruhotvorná metatéza enynů

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



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

LITERATURA

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

VLIV TYPU MICELÁRNÍHO PROSTŘEDÍ NA RYCHLOST ALKALICKÉ HYDROLÝZY ESTERŮ

JENNA SCOTCHER^a, RADEK CIBULKA^b,
EVA SVOBODOVÁ^b a FRANTIŠEK HAMPL^b

^aDepartment of Chemistry, University of Warwick, UK;

^bDepartment of Organic Chemistry, ICT Prague, Technická 5, 166 28 Praha 6

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

Není pochyb o tom, že micelární prostředí významně ovlivňuje průběh celé řady chemických reakcí¹⁻³. Podstata jevu nazývaného micelární katalýza (inhibice) spočívá především v zakoncentrování některého z reaktantů v micelární pseudofázi a případně též v elektrostatických interakcích mezi povrchovým nábojem micely a nábojem činidla - podle polarity těchto nábojů mohou coulombické síly rychlost reakce buď zvýšit nebo naopak snížit¹⁻³. Reaktivitu v micelárním prostředí může ovlivnit rovněž orientace reaktantu (reaktantů) na rozhraní mezi objemovou fází a micelární pseudofází^{4,5}. Studium bázecké hydrolýzy difenyl-(4-nitrofenyl)-fosfátu katalyzované amfifilními kvarterními pyridiniovými ketoximy v různých typech micel ukázalo, že typ použitého nanoagregátu může ovlivnit reakční rychlost zásadním způsobem⁶. Je známo, že micely jsou útvary s málo uspořádaným, zato však velmi dynamickým fázovým rozhraním⁷. Je velmi pravděpodobné, že chování fázového rozhraní významnou měrou přispívá k výše zmíněným rozdílům.

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

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

LITERATURA

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

VYUŽITÍ REAKCÍ GRIGNARDOVÝCH ČINIDEL PRO PŘÍPRAVU SUBSTITUOVANÝCH TETRAHYDRONAFTALENOVÝCH SLOUČENIN

L. HEJTMÁNKOVÁ^a, J. JIRMAN^a a M. SEDLÁK^b

^aZentiva a.s., Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha; ^bKatedra organické chemie, Fakulta chemické technologie, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice

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

Substituované tetrahydronaftalenové sloučeniny obecného vzorce **I** a jejich optické a geometrické izomery jsou aktivní farmaceutické substance¹ užívané pro léčení a prevenci osteoporózy, rakoviny prsu, kardiovaskulárních chorob, hypercholesterolemie, chorob prostaty, pro snižování hladiny cholesterolu v krevním séru nebo pro léčení a prevenci obezity. Tyto sloučeniny jsou agonisty a antagonisty estrogenu².

V literatuře je popsána řada způsobů přípravy těchto látek. Synthetické cesty představují 8-10tí stupňové procesy zahrnující reakce při velmi nízkých teplotách, reakce využívající drahé katalyzátory¹ nebo procesy s velmi malými výtěžky. Námí navržený sled reakcí využívá opakované reakce s vhodnými Grignardovými činidly (Schema 1). Vychází z komerčně dostupných látek a reakce probíhaly s uspokojivými výtěžky.

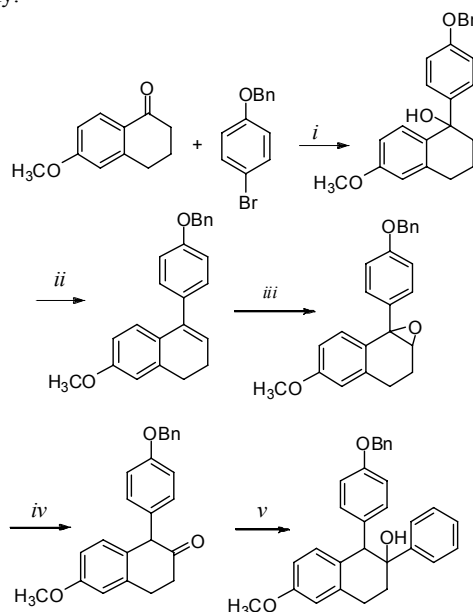


Schéma 1. *i* Mg/THF; *ii* PTSA/toluen; *iii* Oxone, NaHCO₃, EDTA/ACN; *iv* ZnI₂/toluen; *v* brombenzen, Mg/THF

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

LITERATURA

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

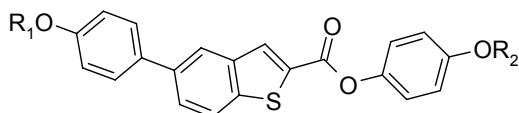
SYNTEZA KAPALNÝCH KRYSŤALŮ S BENZOTHIENOFENOVÝM CENTRÁLNÍM JÁDREM

**ADAM HENKE^a, VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a,
MILAN KURFÜRST^a, VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b
a MILADA GLOGAROVÁ^b**

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6; ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
Jiri.Svoboda@vscht.cz

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

Nově připravené sloučeniny pak vykazovaly při studiu jejich mesomorfního chování velmi zajímavé vlastnosti¹ (celá řada různých smektických a nematických fází), přičemž některé z nich se u těchto materiálů vyskytovaly v širokém teplotním rozmezí. V rámci dalšího studia jsme se na základě zjištěných výsledků rozhodli připravit další sérii látek, které by obsahovaly opět benzothiofenové centrální jádro, ale boční řetězce byly připojeny v polohách **2** a **5**, tj. byl pozměněn úhel zalomení a jeho orientace v rovině jádra.



I

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

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

LITERATURA

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

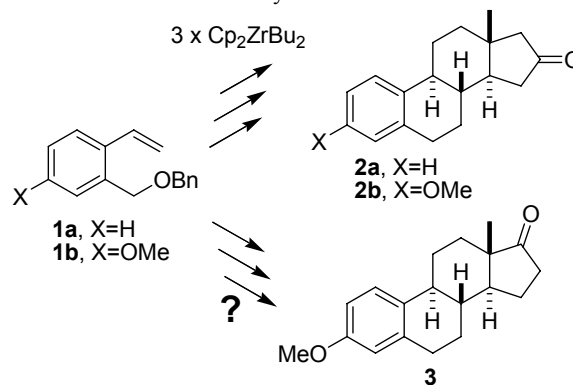
MEZE POUŽITÍ ZIRKONOCENU PŘI SYNTÉZE STEROIDŮ

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

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;
^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
pherrmann@centrum.cz; kotora@natur.cuni.cz

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

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



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

LITERATURA

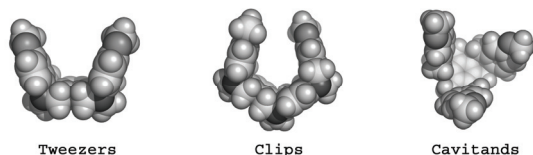
1. Negishi E., in: *Comprehensive Organic Synthesis*; (Ed. Trost B. M., Paquette L. A.) Pergamon: 1991, Vol. 5, 1163.
2. Herrmann P., Kotora M., Buděšínský M., Šaman D., Císařová I.: *Org. Lett.* 8, 1315 (2006).

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

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

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

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



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

REFERENCES

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

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA SULFIDŮ FUNKČNÍCH DERIVÁTŮ PYRIDIN-2-KARBOXYLOVÉ KYSELINY

PETRA HERZIGOVÁ^a, VĚRA KLIMEŠOVÁ^a, KAREL PALÁT^a a JARMILA KAUSTOVÁ^b

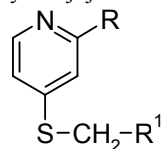
^aKatedra anorganické a organické chemie, FarmF, UK v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^bNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava herzigovap@faf.cuni.cz; jarmila.kaustova@zuova.cz

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

Pro přípravu testovaných látek byly použity různé metody: Williamsonova syntéza; syntéza podle Ullmanna, tj za katalytického působení mědi, v bazickém prostředí K₂CO₃; palladiem katalyzovaný coupling¹.

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

8-125 μmol/l), série látek 4-benzylsulfanylpyridin-2-karbothioamidu vykazují signifikantní aktivitu (MIC v rozmezí 1-31 μmol/l)². Antimykobakteriální účinek těchto látek souvisí s přítomností benzylsulfanylové části molekuly a s thioamidovou skupinou³. V rámci studia vztahů mezi strukturou a aktivitou jsme se rozhodli o další obměnu funkční skupiny v poloze 2 pyridinového kruhu, o přípravu série 4-benzylsulfanylderivátů pyridin-2-karbohydrazidu. Tyto deriváty vykazují jen velmi nízkou aktivitu (MIC větší než 500 μmol/l).



R = CN, CSNH₂, CONHNH₂
R¹ = substituovaný fenyl

Problematika byla řešena za podpory výzkumného záměru MSM 0021620822.

LITERATURA

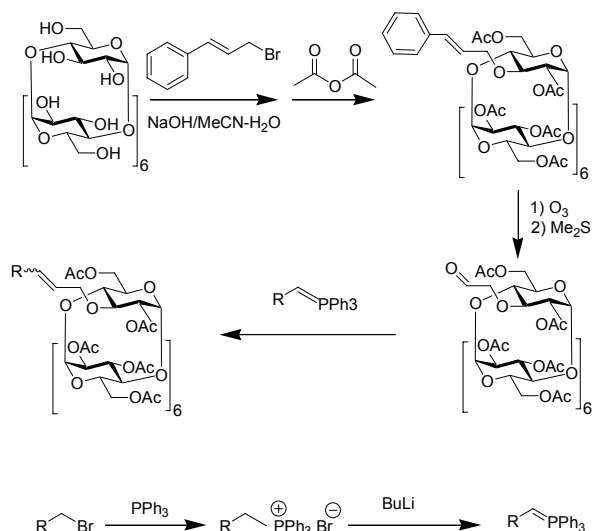
1. Itoh T., Mase T.: *Org. Lett.* 6, 4587 (2004).
2. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Pour M., Kaustová J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 417 (1999).
3. Klimešová V., Palát K., Waisser K., Klimeš J.: *Int. J. Pharm.* 207, 1 (2000).

SYNTÉZA 3¹-O-SUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ β-CYKLODEXTRINU ZA POUŽITÍ WITTIGOVY REAKCE

PETR HEZKÝ^a, JINDŘICH JINDŘICH^b a MICHAL KUSÁK^b

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

Byla vyvinuta obecně použitelná syntetická metodika pro regioselektivní monosubstituci β-cyklohextrinu do polohy 3¹-O. Princip spočívá v již dříve popsaném postupu, vycházejícím z polohově selektivní monoalkylace hydroxyly v pozici 3 cinnamylbromidem¹. Cinnamyllová skupina může být snadno ozonolyticky konvertována na skupinu formylmethyllovou, kterou je možno použít pro další transformace, v tomto případě Wittigovou reakcí. Tak je možné získat sérii příslušných alkenyllových derivátů. Aplikace těchto postupů budou diskutovány.

**Schéma syntetického postupu**

R: n-C₅H₁₁-, n-C₁₆H₃₃-, C₆H₅-, NCCH₂, (CH₃)₃COCO-, C₆H₅CH₂:CH-, NC-, β-naftyl-, CH₃OCO-, CH₂:CH-

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

LITERATURA

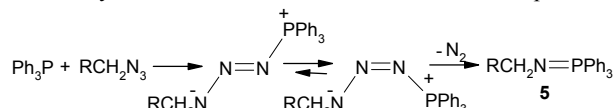
- Jindrich J., Tišlerová I.: J.Org.Chem. 70, 9054 (2005).

MECHANISMUS STAUDINGEROVY REAKCE**JARMILA JUKLOVÁ, MARTINA HLAVÁČKOVÁ, ALENA POPELOVÁ A JITKA MORAVCOVÁ**

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

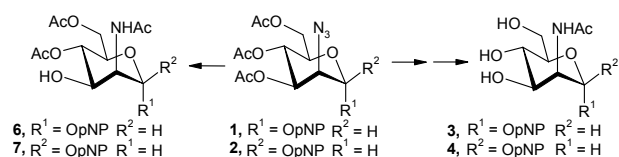
Azidodeoxysacharidy jsou oblíbenými prekursory aminodeoxysacharidů díky tomu, že se poměrně snadno připravují, azidoskupina je skupinou neparticující a v konečné fázi syntézy se lehce redukuje. Pro studium aktivace proteinu přirozených zabíječských buněk jsme využili 4-nitrophenyl 2-azido-3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-α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

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



Schema 1

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



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

Práce vznikla za finanční podpory výzkumného záměru MSM 6046137305.

LITERATURA

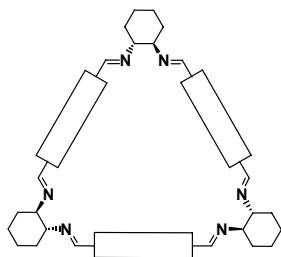
- Popelová A., Kefurt K., Hlaváčková M., Moravcová J.: Carbohydr. Res. 340, 161 (2005).

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

JANA HODAČOVÁ

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

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



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

Pro [3+3] cyklokondenzaci byla použita řada dialdehydů s cílem systematicky zvětšovat velikost makrocyklu a dále zavést do struktury makrocyklu další vazebná místa. Makrocyclické Schiffovy báze byly redukovány na aminy. Tyto makrocyclické polyaminy mohou být využity jako ligandy pro komplexaci aniontů³, pro chirální molekulární rozpoznání či v katalýze.

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

LITERATURA

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

PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH BIPYRIDINŮ A JEJICH VYUŽITÍ V ORGANOKATALÝZE

RADIM HRDINA^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^a*Katedra organické a jaderné chemie, PřF Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;* ^b*Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6 radimhrdina@email.cz; kotora@natur.cuni.cz*

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

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

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

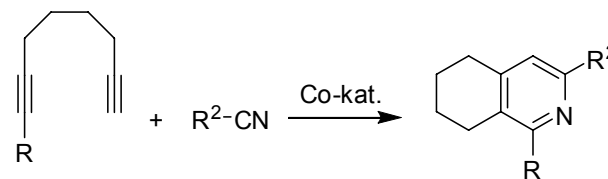


Schéma 1

Projekt byl financován z grantu 203/05102 GA ČR.

LITERATURA

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

HYDROLYTICKY DEGRADOVATELNÉ TERMORES- PONSIVNÍ POLYMERY PRO LÉKAŘSKÉ APLIKACE

M. HRUBÝ^a, J. KUČKA^b, H. MACKOVÁ^a, M. BABIČ^a, J. KOZEMPEL^b, K. ULBRICH^a a O. LEBEDA^b

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

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

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

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

velikostí a tím i hydrofobicit (C₃, C₆ a C₁₂) vázané hydrolyticky labilní hydrazonovou vazbou.

Chování kopolymerů ve vodném roztoku je silně závislé na použitím degradovatelném hydrofóbním komonomeru, při použití monomeru s C₁₂ zbytkem polymer tvoří ve vodném prostředí při teplotě pod LCST micely, které pak postupně kolabují až do makroskopické fázové separace. Při použití monomeru s C₆ zbytkem je závislost LCST na obsahu hydrofóbního monomeru lineární a LCST těchto kopolymerů může být nastaveno poměrem monomerů v rozmezí 13 - 44 °C. Monomer s C₃ zbytkem už je příliš hydrofilní a LCST zvyšuje. U kopolymeru obsahujícího 27,5 molárních procent monomerní jednotky s C₆ zbytkem (LCST před degradací 22 °C, po degradaci 60 °C, což je výhodné pro zamýšlené radioterapeutické aplikace) bylo zmodelových podmínek při 37 °C ve vodných pufrách o pH 5,0 a 7,4 prokázáno kompletní rozpuštění separované fáze během 48 h.

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

NOVÝ GLYKOSID IZOLOVANÝ Z *Vaccinium myrtillus*

SIMONA HYBELBAUEROVÁ

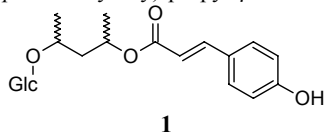
*Katedra organické chemie a jaderné chemie PŘF UK, Hlavova 8, Praha 2, 128 43
simona.hybelbauerova@gmail.com*

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

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

Z methanolickeho extraktu listu brusnice borůvky byly získány a identifikovány oleanová kyselina, ursolová kyselina, α -amyrin, β -amyrin, 3 β -sitosterol, 3 β -sitosterol glukosid, vitamin E. Všechny uvedené struktury byly potvrzeny pomocí ¹H a ¹³C NMR spekter a pomocí korelačních spekter.

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



LITERATURA

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

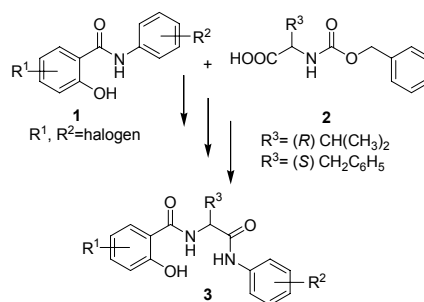
VZNIK NEOČEKÁVANÝCH PRODUKTŮ PŘI PŘÍPRAVĚ SALICYLANILIDOVÝCH PROLÉČIV

ALEŠ IMRAMOVSKÝ, JARMILA VINŠOVÁ a JUANA MONREAL FÉRRIZ

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

Salicylanilidy jsou látky s významnou antifungální a antimykobakteriální aktivitou¹. Vykazují aktivitu rovněž proti grampozitivním patogenům jakými jsou např. methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a vankomycin-rezistentní *Enterococcus faecium*, představující nemalý problém v klinické praxi.

Cílem práce bylo připravit nové typy proléčiv esterifikací antibakteriálně neúčinnějších salicylanilidů s aminokyselinami popř. dipeptidy, za účelem zlepšení jejich biofyzikálních vlastností. Optimálním způsobem esterifikace je reakce výchozího salicylanilidu **1**, připraveného reakcí salicylové kyseliny a odpovídajícího substituovaného anilinu s PCl₃ v mikrovlnném reaktoru², za přítomnosti *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a *N*-chráněné aminokyseliny **2**. Touto reakcí však některé *N*-CBZ-aminokyseliny (Gly, Ala) poskytly zcela neočekávaný cyklus. Na základě měření fyzikálně-chemických vlastností byly navrženy dvě možné varianty vznikajících neočekávaných produktů: devítičlenný příp. sedmičlenný benzoxazepinový cyklus. Objemnější *N*-CBZ-aminokyseliny poskytly požadované estery. Odbourání chránicí skupiny hydrogenolýzou se ukázalo nevhodné, dochází k rozkladu. Proto byla použita acidolýza, vzniklé *N*-hydrobromidy byly izolovány a potvrzeny spektroskopickými metodami. Uvolnění aminoskupiny triethylaminem však iniciovalo sled reakcí, který vedl ke vzniku "diamidů" **3**. Totožné produkty byly získány rovněž reakcí Leuchova anhydridu příslušné aminokyseliny s fenolátovou solí výchozího salicylanilidu³.



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

LITERATURA

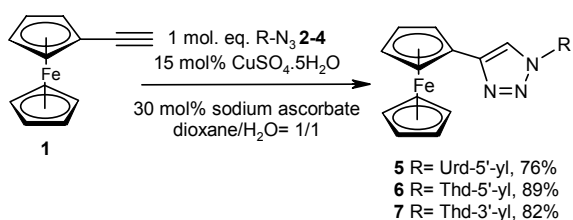
1. Vinšová J., Imramovský A.: *Ces. Slov. Farm* 53, 294 (2004).
2. Veverková E., Mečiarová M., Toma Š., Balko J.: *Monatsh. Chem.* 134, 1215 (2003).
3. Imramovský A., Vinšová J., Ferriz J. M., Kuneš J., Pour M., Doležal M.: *Tetrahedron Lett.* 47, 5007 (2006).

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

ANDREA JANICOVÁ and PAVOL KOIŠ

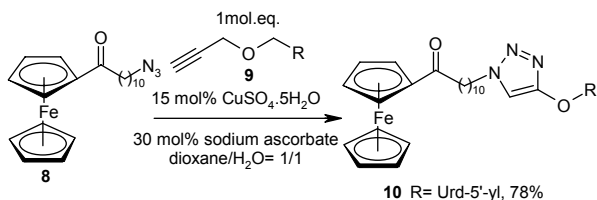
Comenius University, Faculty of Natural Sciences, Department of Organic Chemistry, Mlynska dolina, SK-84215 Bratislava
janicova@fns.uniba.sk

We applied Cu(I) catalysed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition as a simple and efficient method for the synthesis of new ferrocene-nucleoside conjugates. Huisgen cycloaddition of azides to alkynes is one of ideal chemoselective reactions, when two unsaturated reactants fuse together to form 1*H*-triazole without generating any byproduct. As alkyne building blocks we chose ferrocene derivative with terminal alkyne function **1** and 5'-*O*-propargyluridine **9** and as azido building blocks we chose azidonucleosides **2-4** and azidoderivative of ferrocene **8**. Reaction was catalyzed with 15 molar % of CuSO₄·5H₂O and 30 molar % of sodium ascorbate in aqueous dioxane (Scheme 1 and 2).



Scheme 1

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



Scheme 2

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

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

VÝVOJ NOVÝCH POSTUPŮ PRO SYNTÉZU LAKTONŮ A LAKTAMŮ

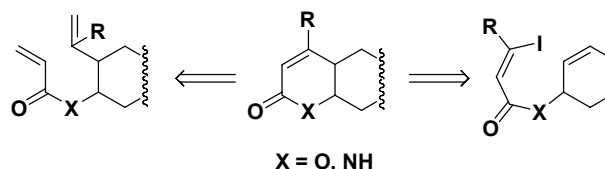
ŠTĚPÁNKA JANKOVÁ^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, PřF Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
JankovaS@seznam.cz; kotora@natur.cuni.cz

Laktany a laktamy jsou důležitou strukturální jednotkou mnoha přírodních látek, které mají různé biologické účinky. Například tarchonanthuslaktone¹ má protiplošerové a také antibakteriální vlastnosti, nebo Finasterid, který je inhibitorem přeměny testosteronu na dihydrotestosteron.

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

V tomto projektu jsme se zaměřili hlavně na dva přístupy (schéma). První je založen na Heckově intramolekulární reakci² alkenyl jodpropenoátů v přítomnosti katalytického množství Pd-solí. Druhý využívá intramolekulární metatezi dienů³. Stranou nezůstaly ani jiné možné metody, zvláště když se ukázalo, že původní dvě mají značná omezení. V našem příspěvku se zabýváme také vlivem různých substituentů na průběh jednotlivých reakcí a jejich stereochemickými aspekty.



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

LITERATURA

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

DERIVÁTY CYKLODEXTRINŮ – SYNTÉZA A VYUŽITÍ

JINDŘICH JINDŘICH

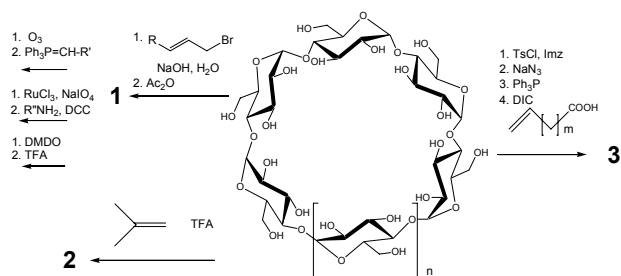
Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2 jindrich@natur.cuni.cz .

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

Mezi deriváty CD, které byly připraveny na našem pracovišti, patří 2'-O-, 3'-O- a 6'-O-monoallyl nebo monocinnamyl deriváty¹, připravené regioselektivní alkylací CD, a jejich peracetáty. Ty je možné díky přítomnosti dvojné vazby a chránění OH skupin konvertovat na celou řadu dalších regio specificky monosubstituovaných derivátů CD. Allylovou i cinnamylovou skupinu je možné převést na skupinu karboxymethylovou, která umožňuje tvorbu esterů či amidů, nebo na formylmethylovou, kterou lze využít k prodloužení řetězce pomocí Wittigovy reakce. Bylo provedeno i zdvojení allylových derivátů pomocí metathese nebo intramolekulární cyklizace za vzniku dalšího dioxanového kruhu v molekule.

Další skupinou CD derivátů jsou náhodně substituované *terc*-butylované CD², které byly připraveny zaváděním isobutylenu do roztoku CD v trifluoroctové kyselině a které jsou zajímavé hlavně pro jejich schopnost ovlivňovat povrchovou aktivitu vodného roztoku.

Poslední skupinu tvoří 6'-(ω -alkenylamino)-6'-deoxy deriváty β -CD³, které byly použity jako modifikátory senzorké odezvy porézního křemíku, a byla potvrzena jejich selektivita pro aromatické sloučeniny.



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

LITERATURA

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

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

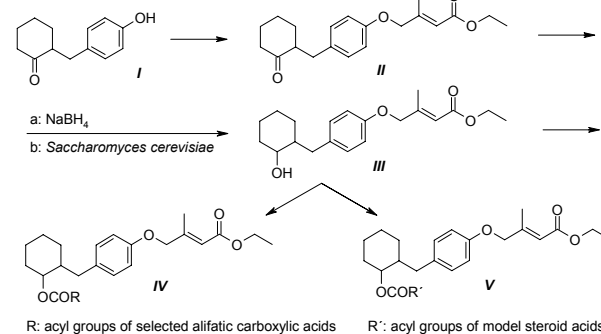
ESTERS OF SELECTED ORGANIC ACIDS AND BIOLOGICALLY ACTIVE ALCOHOLS AS POSSIBLE HORMONOGENIC COMPOUNDS IN INSECT PESTS CONTROL

ONDŘEJ JURČEK^{a,b}, ZDENĚK WIMMER^b, PAVEL DRAŠAR^{a,b} a JITKA MORAVCOVÁ^a

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

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

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



Scheme 1

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

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

REFERENCES

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

NOVEL BUILDING BLOCKS FOR THE CONSTRUCTION OF FLUORINATED DENDRIMERS

ROBERT KAPLÁNEK^{a,b}, TOMÁŠ BŘÍZA^{a,b}, MARTIN HAVLÍK^a, ZDENĚK KEJÍK^a, BOHUMIL DOLENSKÝ^a, PAVEL MARTÁSEK^b, and VLADIMÍR KRÁL^a

^aDepartment of Analytical Chemistry, Institute of Chemical Technology in Prague, Technická 5, CZ-166 28 Praha 6;

^bFirst Medical Faculty of Charles University in Prague, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2
kaplaner@vscht.cz

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

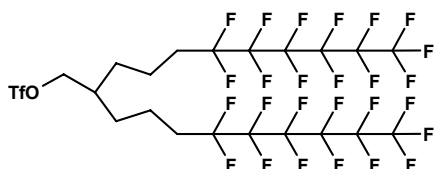
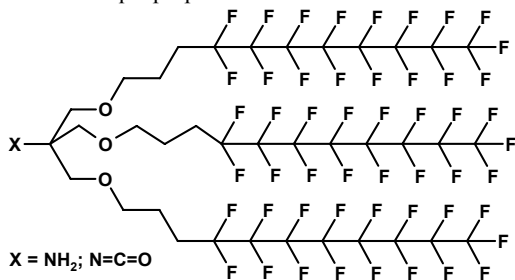


Fig. 1. Prepared fluorous building blocks for constuction of fluorinated dendrimers

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

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

We developed the synthesis of several types of nucleophilic¹ or electrophilic fluorous building blocks (Fig. 1) suitable for the construction of dendrimers.

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

REFERENCES

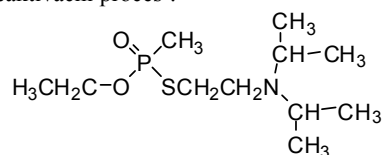
1. Kaplánek R., Bříza T., Havlík M., Dolenský B., Kejík Z., Martásek P., Král V.: J. Fluorine Chem. 127, 386 (2006).

IN VITRO TESTOVÁNÍ REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERÁZY JAKOŽTO ANTIDOT PŘI OTRAVÁCH LÁTKOU VX

JANA KARASOVÁ^a, MARTINA HRABINOVÁ^b, DANIEL JUN^{a,b} a KAMIL KUČA^{a,b}

^aKatedra toxikologie a ^bCentrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
karasova@pmfhk.cz

Látka VX (obr. 1) patří mezi nervově paralytické látky (NPL). Její toxický efekt spočívá v inhibici enzymu acetylcholinesterasy (AChE, EC 3.1.1.7). VX se naváže na enzym v jeho aktivním místě a tím mu znemožní štěpit substrát (acetylcholin). Následně dochází k endogenní intoxikaci substrátem a výsledkem je cholinergní krize. Mezi v současnosti užívaná antidota v případě otrav NPL patří pralidoxim, obidoxim a látka HI-6. Jedná se o mono či biskvarterní látky s funkční oximovou skupinou zodpovídající za vlastní reaktivační proces¹.



Obr.1 Struktura látky VX

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

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

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

LITERATURA

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

SYNTEZA N⁷ SUBSTITUOVANÝCH ARYLGUANINŮ

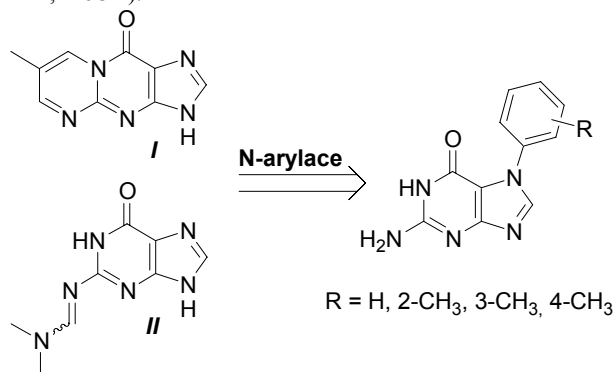
ROMAN KEDER a DALIMIL DVOŘÁK

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

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

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

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



LITERATURA

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

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

SUPERMOLECULAR SYSTEM AS ANTICANCER AGENTS

ZDENEK KEJÍK^a, TOMÁŠ BŘÍZA^{a,b}, MARTIN HAVLÍK^a, BOHUMIL DOLENSKÝ^a, JARMILA KRÁLOVÁ^c, ROBERT KAPLÁNEK^{a,b}, PAVEL MARTÁSEK^b, and VLADIMÍR KRÁL^c

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

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

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

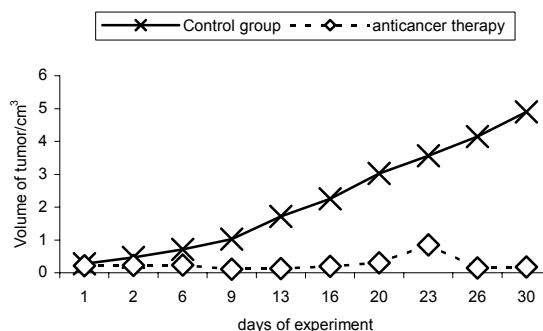


Fig. 1. Influence of anticancer therapy on volume of tumor

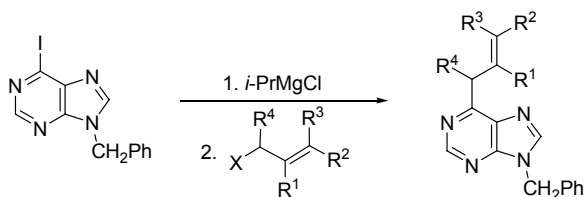
PŘÍPRAVA 6-ALLYL PURINOVÝCH DERIVÁTŮ Cu(I)-KATALYZOVANOU REAKCÍ (9-BENZYL PURIN-6-YL)MAGNESIUMCHLORIDU S ALLYLHALOGENIDY

MARTIN KLEČKA, TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK

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

Mnoho strukturně modifikovaných purinových derivátů vykazuje významnou biologickou aktivitu¹ sahající od

antivirotik² přes antineoplastika až po antileukemika³. 6-Allyl-purinové deriváty byly připraveny Cu(I)-katalyzovanou reakcí (9-benzyl-9H-purin-6-yl)magnesiumchloridu s allylhalogenidy. V některých případech je reakce prováděna allylovým přesmykem. V kyselém prostředí dochází k přesmyku dvojně vazby do konjugace s purinovým jádrem.



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

LITERATURA

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

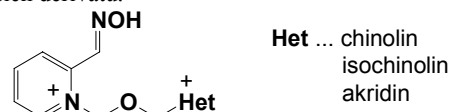
PŘÍPRAVA NOVÝCH BISKVARTERNÍCH REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERASY

VÍT KOLEČKÁŘ^a, PETR STODŮLKA^a, DANIEL JUN^{a,b} a KAMIL KUČA^{a,b}

^aCentrum pokročilých studií a ^bKatedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
koleckar@pmfhk.cz

Nervově paralytické látky - NPL - (tabun, sarin, soman, VX) patří mezi nejtoxičtější synteticky připravené chemikálie. Ačkoliv je jejich výroba zakázána, je velmi pravděpodobné jejich zneužití jako potenciálních zbraní teroristy („atomová zbraň chudých“), jak dokazuje Tokijský sarinový útok v roce 1995. Ačkoliv jsou tyto látky známy již od počátku druhé světové války, neexistuje univerzální antidotum, které by dokázalo efektivně léčit otravy všemi typy těchto NPL. Proto jsou celosvětově vyvíjena nová antidota schopná léčit otravy co nejširším spektrem NPL¹. V této práci jsme se zabývali přípravou nových biskvarterních reaktivátorů acetylcholinesterasy (AChE, EC 3.1.1.7). Osměnou struktury stávajících na trhu dostupných reaktivátorů (obidoxim a HI-6) jsme připravili zcela nové látky (obr. 1), jejichž biologická aktivita byla následně testována standardní *in vitro* metodikou².

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



Obr. 1. Struktura nových biskvarterních reaktivátorů AChE

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

LITERATURA

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

NOVÁ SYNTÉZA PROTOILLUDANOVÉHO SKELETU

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

^aKatedra organické a jaderné chemie, PŘF Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz

Terpeny protoilludanového typu mají řadu zajímavých biologických účinků, které jsou zajímavé z farmaceutického hlediska¹. Z chemického hlediska je rovněž zajímavá jejich molekulární struktura, neboť základní kostra je tvořena seskupením pěti-, šesti- a čtyřčlenného kruhu. Jednoduchá syntéza protoilludanů proto představuje jak zajímavý, tak i vyzývavý syntetický problém.

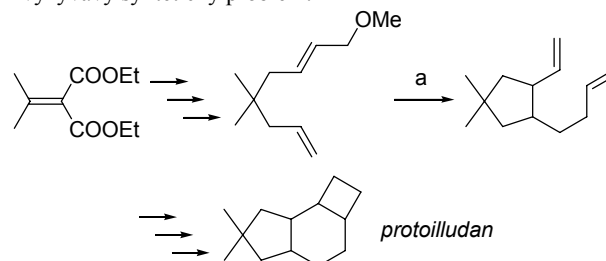


Schéma 1. a) 1. Cp₂ZrBu₂, 2. 3-chlorpropen, CuCl.

Na základě námi dříve získaných výsledků při vývoji syntézy derivátů estronu pomocí jednoho činidla² byla pro syntézu základního skeletu použita cyklizace 1-methoxy-2,7-dienů zprostředkovaná dibutylzirkonocenem a následná allylace vzniklé organozirkoničité sloučeniny (Schéma 1). Tento klíčový meziprodukt byl připraven několika kroky z komerčně dostupných látek. V diskusi budou podrobně probrány jednotlivé syntetické kroky, vliv struktury na

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

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

LITERATURA

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

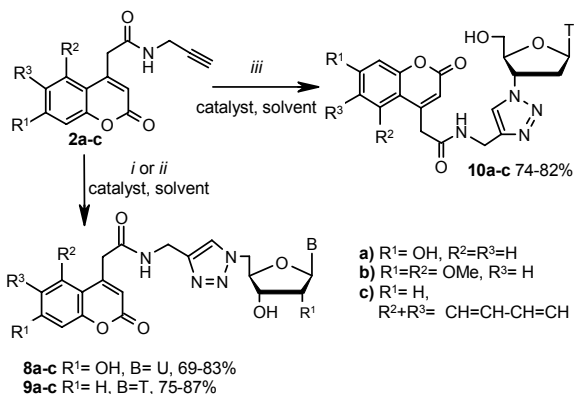
SYNTHESIS OF FLUORESCENT NUCLEOSIDE CONJUGATES

IVANA KÓŠIOVÁ and PAVOL KOIŠ

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

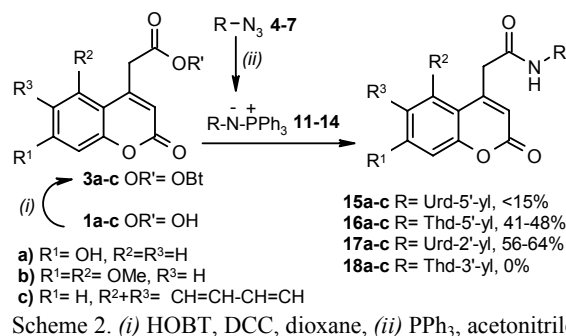
We prepared novel coumarin-nucleoside conjugates with promising fluorescent properties. We used derivatives of coumarin-4-acetic acid **1a-c** as fluorescent labels. As an efficient methods for the synthesis of our bioconjugates, we chose *Huisgen-Sharpless* 1,3-dipolar cycloaddition and *Bertozzi-Staudinger*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

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



Scheme 1. (i) 5'-azido-Urd **4**; (ii) 5'-azido-Thd **5**; (iii) 3'-azido-Thd **7**; catalyst: 15 mol% CuSO₄·5H₂O, 30 mol% sodium ascorbate; solvent: *t*BuOH/H₂O = 1/1

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



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

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

THE SYNTHESIS AND BACTERIAL RNA POLYMERASE INHIBITION ACTIVITY OF pppApp

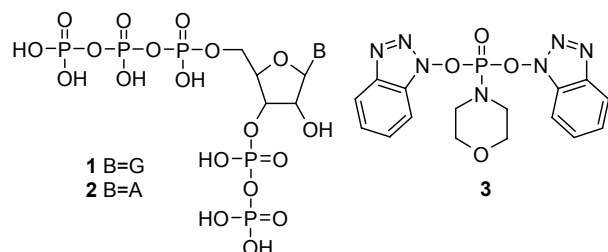
SOŇA KOVAČKOVÁ^a, MARTIN DRAČINSKÝ^a, LIBOR KRÁSNÝ^b, RADEK POHL^a, DOMINIK REJMAN^a, and HANA TIŠEROVÁ^b

^aInstitute of organic chemistry and biochemistry AS CR, Flemingovo 2, 166 10 Prague; ^bInstitute of molecular genetics, Flemingovo 2, 166 37 Prague
krasny@img.cas.cz; kovackova@uochb.cas.cz

Riboguanosine 3'-*O*-diphosphate-5'-*O*-diphosphate and riboguanosine 3'-*O*-diphosphate-5'-*O*-triphosphate (ppGpp and pppGpp **1**) are important regulators of the activity of bacterial RNA polymerase (RNAP) during transcription initiation. We focused on RNAP from *Bacillus subtilis*. During the stringent response (amino acid starvation), *B. subtilis* produces more pppGpp than ppGpp (~9:1)¹. Since we detected no significant effects of ppGpp on *B. subtilis* RNAP², we synthesized pppGpp and pppApp to test whether the presence of the extra 5'-phosphate and the identity of the base play a role in the interaction with *B. subtilis* RNAP.

The synthesis of pppGpp³ **1** and pppApp **2** started from *N*-isobutyrylguanosine and *N*-benzoyladenine respectively. Acid-labile THP group was introduced on the 2'-hydroxy group of the nucleoside bearing 3',5'-disiloxanyl transient protection. The remaining 5'- and 3'-hydroxyl groups were subsequently protected with TBDPS group and levulinyl group. The 5'-TBDPS group of the fully protected nucleoside, was removed by TBAF treatment, and the free 5'-hydroxyl was phosphorylated with phosphorylating agent **3** followed by the reaction with 4-nitrophenylethanol replacing the remaining

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



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

REFERENCES

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

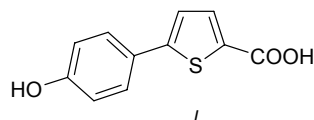
LOMENÉ KAPALNÉ KRYSTALY S HETERO-CYKLIKÝM CENTRÁLNÍM JÁDREM

**ANNA KOVÁŘOVÁ^a, JIŘÍ SVOBODA^a,
VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b a MILADA GLOGAROVÁ^b**

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8 kovarova@vscht.cz

Za posledních deset let zaznamenaly lomené kapalně krystalové velkým rozvojem¹. Při navrhování nových látek je jedním z klíčových problémů volba vhodného centrálního jádra, které udává tvar molekuly a má i významný vliv na fyzikální vlastnosti konečných materiálů. Vedle karbocyklických aromátů se zde stále více uplatňují i heterocyklické sloučeniny.

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



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

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

LITERATURA

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

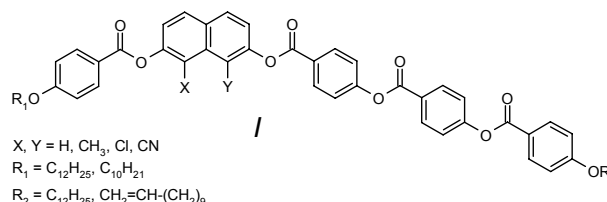
SYNTÉZA A MESOMORFNÍ CHOVÁNÍ NOVÝCH NESYMETRICKÝCH LOMENÝCH KAPALNÝCH KRYSTALŮ

**JIŘÍ ŽUREK^a, VÁCLAV KOZMÍK^a, JIŘÍ SVOBODA^a,
VLADIMÍRA NOVOTNÁ^b a MILADA GLOGAROVÁ^b**

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6; ^bFyzikální ústav AV ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8 Jiri.Svoboda@vscht.cz

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

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



V přednášce budou prezentovány výsledky přípravy a studia nové série nesymetrických lomených kapalných krystalů obecného vzorce **I** s rozdílnou délkou prodlužujících ramen, které vykazují neobvyklý polymorfismus Iso-N-SmCP-SmCP-Cr⁴.

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

LITERATURA

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

SLOŽENÍ TRIACYLGLYCEROLŮ V TUKOVÝCH TĚLESECH ČMELÁKŮ

EDITA KRAFKOVÁ^{a,b}, JOSEF CVAČKA^a, JIŘÍ KINDL^a, OLDŘICH HOVORKA^a, ROBERT HANUS^a, PAVEL JIROŠ^{a,b} a IRENA VALTEROVÁ^a

^aÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo 2, 166 10, Praha; ^bVŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6 krafkova@uochb.cas.cz

V předchozím výzkumu byla pozorována určitá podobnost mezi složením alifatických látek v samčích značkovacích feromonech¹ a zastoupením mastných kyselin (včetně od nich odvozených látek) v jejich tukových tělesech. Proto bylo pomocí různých chromatografických technik analyzováno složení tukových těles samců u vybraných druhů čmeláků a pačmeláků (*Bombus pratorum*, *B. sylvarum*, *B. subterraneus*, *Psithyrus bohemicus*, *P. rupestris*) a složení tukových těles kast tj. matek, dělnic a samců u čmeláka zemního (*B. terrestris*).

Z tkáňových extraktů tukových těles byla izolována frakce triacylglycerolů (TAG). Jednotlivé vzorky TAG byly analyzovány metodou LC/MS s chemickou ionizací za atmosférického tlaku². Pro lepší separaci TAG byla optimalizována metoda v nevodném chromatografickém systému a v reverzním módu, kde byly použity dvě kolony s fází C18 zapojené do série (15 cm a 30 cm)³. Takto získaná a vyhodnocená data z analýz TAG samců různých druhů čmeláků byla podrobena diskriminační analýze. Bylo zjištěno, že k rozlišení zkoumaných šesti druhů nejvíce přispívají následující triacylglyceroly: 48:1, 54:4, 54:2, 56:3, 50:4, 58:3, 52:4, 46:3 a 56:2. Z této statistické analýzy vyplynulo, že složení triacylglycerolů je druhově specifické. Při analýze jednotlivých kast čmeláka zemního (*B. terrestris*), bylo zjištěno, že rozdíly v zastoupení jednotlivých druhů TAG jsou malé, ale výrazně se liší jejich množství.

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

LITERATURA

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

CYKLODEXTRINOVÉ DUPLEXY: SYNTÉZA A KOMPLEXACE ORGANICKÝCH MOLEKUL

LUKÁŠ KUMPRECHT, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ, JIŘÍ ZÁVADA a TOMÁŠ KRAUS

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

Cyklodextriny jsou známé svými schopnostmi komplexovat organické molekuly ve vodném prostředí. Průměrná hodnota asociační konstanty¹ komplexů s hosty, které svou velikostí odpovídají velikosti vnitřní kavity, je $K_A=10^{2,5\pm 1,1} \text{ M}^{-1}$. Přes tuto (za fyziologicky relevantních podmínek) poměrně malou stabilitu komplexů našly cyklodextriny široké uplatnění zejména ve farmaceutickém průmyslu. Pro další rozvoj aplikací by bylo výhodné připravit deriváty cyklodextrinů, jejichž komplexy s organickými molekulami budou o několik řádů stabilnější a - v ideálním případě - by host mohl být z kavity uvolněn působením vnějšího stimulu.

Cílem tohoto projektu je příprava cyklodextrinových dimerů spojených "dynamickými kovalentními" vazbami – disulfidovými můstky. Nejprve byl připraven² derivát α -cyklodextrinu **1** nesoucí dvě thiolové skupiny v polohách C-6^I a C-6^{IV}. Poté byl tento derivát dimerizován oxidací thiolových skupin (Schéma 1) za vzniku disulfidových vazeb. Při pH>7 dochází souběžně s oxidací k reverzibilní výměně thiol-disulfidu. V reakční směsi byly detekovány dva hlavní produkty: žádaný dimer **2** a intramolekulární disulfid **3**, jejichž poměr bylo možno ovlivnit koncentrací.

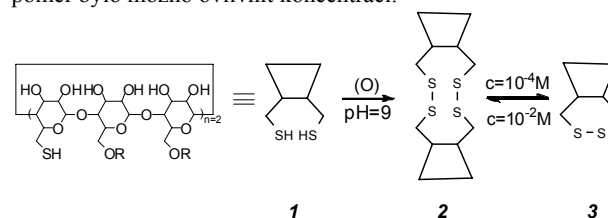


Schéma 1

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

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

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

LITERATURA

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

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

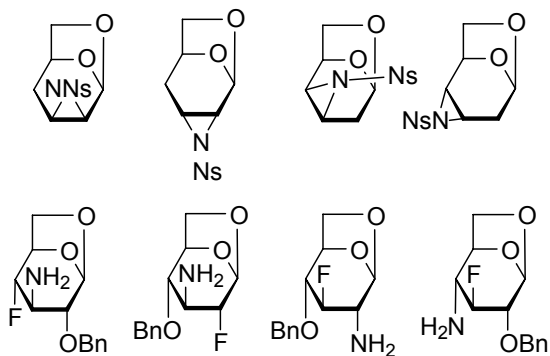
JIŘÍ KROUTIL and **KLÁRA JENIŠTOVÁ**

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

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

We prepared nosylated 2,3,4-trideoxy-2,3-epimino and 2,3,4-trideoxy-3,4-epimino derivatives of 1,6-anhydro- β -D-hexopyranoses with *D-lyxo* and *D-ribo* configuration by reductive closure of the aziridine ring¹ and subsequent *N*-nosylation (2-nitrobenzenesulfonyl chloride in a pyridine-triethylamine mixture).

Sugar nucleophiles used in the next coupling step constituted 2-fluoro-3-amino, 3-fluoro-2-amino, 3-fluoro-4-amino, and 4-fluoro-3-amino derivatives of 1,6-anhydro- β -D-glucopyranose. These derivatives were obtained by opening of the aziridine ring of suitable epimines with fluoride followed by the deprotection of amino group².



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

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

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

REFERENCES

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

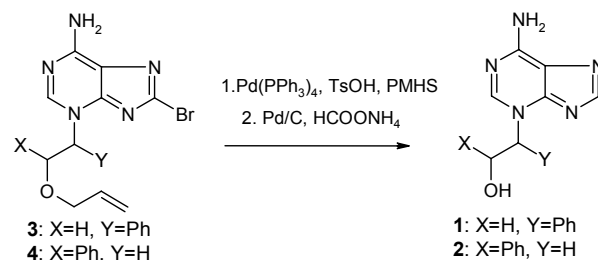
DEALLYLACE N3-ALKYLOVANÝCH DERIVÁTŮ ADENINU

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

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

3-(2-Hydroxy-1-fenylethyl)adenin (**1**) (N3 α A) a 3-(2-hydroxy-2-fenylethyl)adenin (**2**) (N3 β A) patří mezi důležité DNA adukty vznikající *in vivo* reakcí styren-7,8-oxidu s adeninem vázaným v nukleové kyselině. 3-Alkyladenosiny spontánně depurinují a jsou vylučovány v moči. Styren-7,8-oxid vzniká v organismu jako reaktivní metabolit styrenu, což umožňuje využít alkyladeniny **1** a **2** k odhadu rizika u osob vystavených působení styrenu¹.

Alkyladeniny **1** a **2** se připravují reakcí 8-bromadeninu s alylem či benzylem chráněnými bromhydriny, synteticky ekvivalentními styren-7,8-oxidu. Odchránění benzylem chráněného meziproductu syntézy N3 β A (**2**) probíhá snadno hydrogenací v přítomnosti palladiového katalyzátoru, zatímco izomerní benzylem chráněný meziproduct syntézy N3 α A se při stejných podmínkách hydrogenolyzuje na adenin. Naopak allylovou skupinou chráněné meziproducty **3** a **4** (obr. 1) odolávají běžným deallylačním činidlům jako *t*-BuOK², HgO/HgCl₂², NaBH₄/I₂³, SmI₂⁴ i několika metodám založeným na katalýze pomocí Pd(PPh₃)₄. Pro přípravu žádaných purinových derivátů byla vyvinuta dvoustupňová syntéza využívající k deallylaci poly(methylhydrosiloxan), *p*-toluensulfonovou kyselinu a katalytické množství Pd(PPh₃)₄, debromace probíhá hydrogenací na palladiovém katalyzátoru. (obr. 1)



Obr. 1. Příprava purinových DNA aduktů

Tato úspěšná metoda vychází z již publikovaného postupu deallylace⁵. Jako nezbytné se ovšem jeví použití kyseliny paratoluensulfonové, neboť bez silné kyseliny obdobné hydrogenační pokusy selhávají.

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

LITERATURA

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

SYNTÉZA NOVÝCH 6-SUBSTITUOVANÝCH PURINŮ

MARTIN KŘOVÁČEK a DALIMIL DVOŘÁK

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

Purinové báze hrají důležitou úlohu v četných biologických procesech. Derivatizace purinových bází, nukleosidů a nukleotidů vedla k objevu mnoha biologicky aktivních látek, z nichž některé jsou úspěšně využívány jako léčiva. Puriny nesoucí uhlíkaté substituenty v polohách 2, 6 a 8 jsou mimořádně zajímavé pro svou potenciální biologickou aktivitu, jsou však synteticky obtížně dostupné metodami konvenční chemie¹.

Pro zavedení uhlíkatých substituentů na purinové jádro lze s výhodou využít palladiem katalyzovaných „cross-coupling“ reakcí². Jedna z takových reakcí, Sonogashirova reakce, je používána pro „coupling“ terminálních alkyňů s arylhalogenidy. Tato reakce však selhává v případě elektronově chudých alkyňů. Z toho důvodu jsme vyvinuli metodiku zavedení elektronově chudých alkyňů na purinové jádro. Studovali jsme též reaktivitu takto získaných alkyňypurinů.

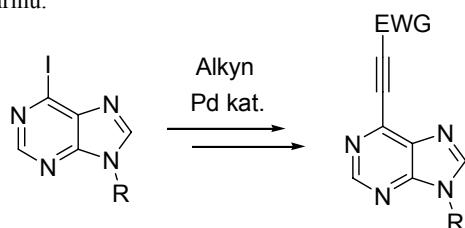


Schéma 1. EWG = elektrony přitahující skupina

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

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

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

LITERATURA

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

SYNTÉZA 6^I,6^{IV}-DISULFANYL-DERIVÁTU
α-CYKLODEXTRINU A JEJICH VYUŽITÍ PRO
PŘÍPRAVU CYKLODEXTRINOVÝCH DUPLEXŮLUKÁŠ KUMPRECHT, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ, JIŘÍ
ZÁVADA a TOMÁŠ KRAUS

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

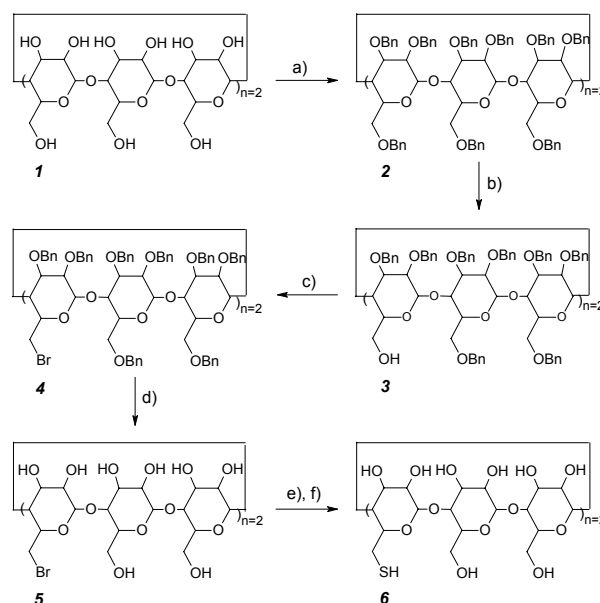


Schéma 1. a) C₆H₅CH₂Cl, NaH, DMSO, 18 hod., 95 % b) DIBAL-H, 3M, 6 hod., 87 % c) CBr₄, PPh₃, DMF, 12 hod., 80 °C, 86 % d) H₂, 40 atm., 4 hod., Pd/C, DMF/EtOH, 95% e) (H₂N)₂C=S, EtOH, THF, 6 hod., 80 °C f) NaOH, H₂O, 80 °C, 4 hod., 82 %.

Příprava¹ derivátu α-cyklohextrinu 6 se dvěma thiolovými skupinami v polohách C-6^I a C-6^{IV} (Schéma 1) vycházela z perbenzylovaného α-cyklohextrinu 2, který byl v polohách C-6^I a C-6^{IV} selektivně debenzylován² pomocí DIBAL-H. Diol 3 byl poté reakcí s CBr₄ a PPh₃ převeden na dibromid 4, jenž byl hydrogenací na Pd/C úplně debenzylován za vzniku C-6^I, C-6^{IV} dibromidu α-cyklohextrinu 5. Reakcí dibromidu 5 s thio-

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

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

LITERATURA

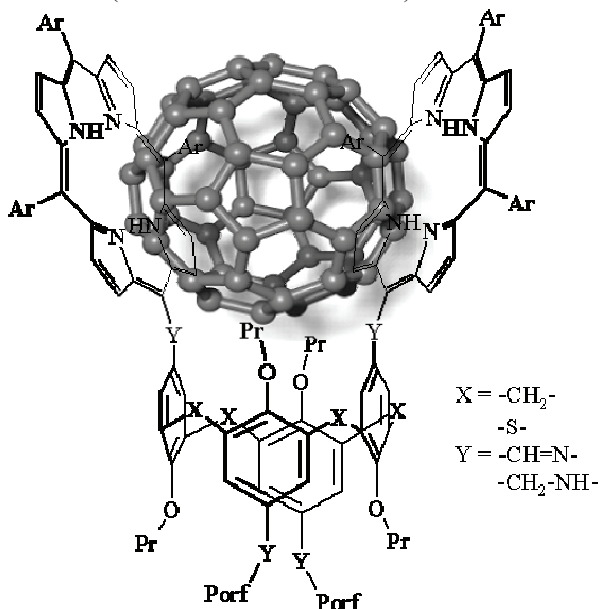
1. Kumprecht L., *Diplomová práce*, PřF UK, Praha 2006.
2. Lecourt T., Herault A., Pearce A. J., Sollogoub M., Sinaý P.: *Chem. Eur. J.* 10, 2960 (2004).

NOVÉ MOLEKULÁRNÍ PINZETY PRO KOMPLEXACI FULLERENŮ

ONDŘEJ KUNDRÁT, MARTIN KÁŠ, IVAN STIBOR
a PAVEL LHOTÁK

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

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



LITERATURA

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

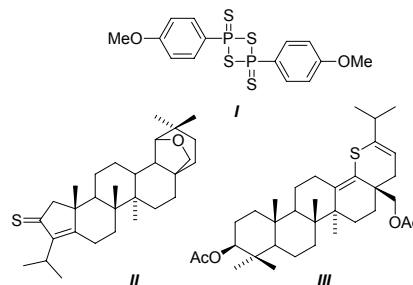
REAKCE LUPANOVÝCH A 18α -OLEANANOVÝCH TRITERPENOIDŮ S LAWESSONOVÝM ČINIDLEMM. KVASNICA^a, I. TIŠLEROVÁ^a, J. ŠAREK^a
a M. SVOBODA^b

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43, Praha 2;
^bI.Q.A., a.s. Jindřicha Plachty 16, 150 00, Praha 5
 mirek.kv@seznam.cz

V rámci našeho rozsáhlého výzkumu cytotoxicity triterpenoidů¹ byly studovány možnosti syntézy nových lupanových a 18α -oleananových derivátů obsahujících v molekule atom síry. Takové sloučeniny by pak mohly vykazovat zajímavé biologické účinky nebo by mohly být použity jako prekurzory pro další syntézy.

Pro tyto syntézy bylo vybráno komerčně dostupné Lawessonovo činidlo² **I**, které je k použitým výchozím triterpenoidům výrazně šetrnější než analogický sulfid fosforečný.

Jako výchozí látky byly využity především karbonylové sloučeniny. Zejména ketony³ se ve většině případů ukázaly jako velmi reaktivní, i když často docházelo k nečekaným reakcím. Jedním z očekávaných produktů je thioketon **II**, vzniklý prostou náhradou síry za kyslík. Naproti tomu reakce všech 1,5-diketonů vedly k nenasyčeným cyklickým sulfidům, např. **III**.



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

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

LITERATURA

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

NEFOSFINOVÉ FLUOROFILNÍ LIGANDY PRO FLUOROVOU CHEMIÍ

JAROSLAV KVÍČALA a MARTIN SKALICKÝ

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

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

Významné rozdíly v Hildebrandově parametru mají za následek nemísitelnost rozpouštědel a látek, příkladem může být acetonitril (hydrofilní látka s 24,3) a hexan (lipofilní látka s $\delta = 14,9$). Perfluorovaná rozpouštědla (např. perfluorhexan s $\delta = 12,5$) se pak nerozpouštějí ani v hydrofilních, ani v lipofilních rozpouštědlech¹. Tento fakt se stal zhruba před deseti lety výchozím principem tzv. "fluorous chemistry" ("fluorové" chemie nebo chemie fluorofilních sloučenin, přes značnou dvojnásobnost nebyl zatím nalezen lepší překlad).

Oblast zájmu chemie fluorofilních sloučenin lze rozdělit na dvě principiální oblasti. Tzv. "heavy fluorous chemistry", "těžká" fluorová chemie, pracuje se sloučeninami s obsahem fluoru přes 60 % s cílem jejich oddělení po reakci pomocí extrakce kapalina-kapalina nebo některou z jejích variant². "Light fluorous chemistry" čili "lehká" fluorová chemie naproti tomu pracuje se sloučeninami s obsahem fluoru pod 40 % a dělení se provádí některou z variant chromatografie s využitím fluorovaných nosičů. Její nejprinciálnější varianta se nazývá „fluorous solid phase extraction“ (FSPE) čili extrakce na fluorofilní pevné fázi³.

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

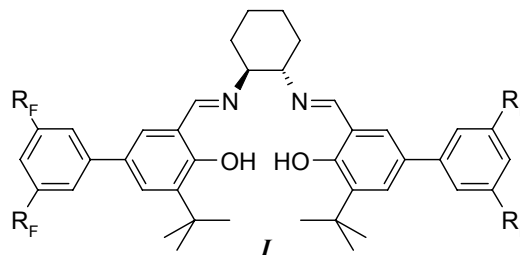
Hlavní nevýhodou "těžké fluorové" chemie je nejen vysoká cena výchozích ligandů, ale zejména nutnost použití perfluorovaných rozpouštědel. Ta jsou nejen finančně nákladná, ale neodbourávají se, a tak nejsou považována za neškodná pro životní prostředí. Nově vyvinutým řešením, které vrací "fluorovou"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

separace katalyzátoru za nízké teploty na tetrafluorovaném nosiči bez nutnosti použití perfluorovaných rozpouštědel⁴.

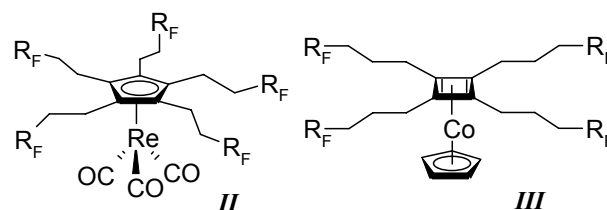
"Těžká fluorová" chemie využívá v současné době především vysoce fluorovaných fosfinových ligandů. Jejich hlavní nevýhodou je nízká stabilita v oxidačním prostředí, což vede k degradačním procesům při recyklaci a následně nízkým hodnotám TON (turnover number, počet opakovaných experimentů s recyklovaným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

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

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



Je pozoruhodné, že poměrně malá pozornost byla věnována cyklopentadienovým komplexům, které jsou jinak značně rozšířené. Gladysz a spol. publikovali⁵ syntézu pentakis(polyfluoralkylovaného) cyklopentadienového komplexu **II** a tetrakis(polyfluoralkylovaného) cyklobutadienového komplexu **III** (cit.⁶).



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

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

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

LITERATURA

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

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

MAGDALENA KVÍČALOVÁ^a, PAVEL SELUCKÝ^b, JIŘÍ BÁČA^a, IVANA ČISAŘOVÁ^c, JAROMÍR PLEŠEK^a, BOHUMÍR GRÜNER^a and VOLKER BÖHMER^d

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

[(1,2-C₂B₉H₁₁)₂-3,3'-Co](1-) ion (**I**) was found many years ago¹ to serve as a powerful extraction agent for Cs⁺ and Sr²⁺. However, without modification with a metal-chelating organic moiety or its use in a synergic mixture, the ion **I** is unable to extract polyvalent nuclides such as actinides. These are main source of the long term radiotoxicity of the radioactive waste after re-processing. There has been interest in the development of a selective extraction agent based on the anion **I**. Newly developed families of 12-vertex icosahedral borane clusters derivatives functionalized with *exo*-skeletal substituents have been studied for purposes of the separation of actinides and lanthanides². The most promising are the compounds, which contain (carbamoylmethyl)(alkyl)phenyl- or diphenylphosphine oxide groups (CMPO), which are covalently bound *via* an amidic nitrogen to the anion **I** (Ref.²). Several structural types of these anionic CMPO compounds have been studied with respect to the extraction and stripping efficiencies for the target radionuclides. The data from the extraction tests will be presented along with solid state structures of some of the metal complexes. The influence of the amide and phosphine end group substitution, length of the connector and the rigidity of the molecule on extraction properties will be outlined.

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

REFERENCES

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

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

NECUKERNÉ PŘÍRODNÍ LÁTKY SLADKÉ CHUTI

OLDŘICH LAPČÍK

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

Sladká je preferovanou chutí jak v potravinách, tak např. v prostředcích osobní hygieny nebo lékových formách. Vnímání sladké je zprostředkováno receptory T1R2 a T1R3, které jsou příslušníky rodiny membránových receptorů sdružených s G-proteinem. V přírodě se vyskytuje řada látek rozličných struktur, které jsou vnímány jako sladké s intenzitou o dva až čtyři řády silnější, než je tomu u běžných sacharidů (sacharosa, glukosa). Některé z nich jsou v určitých oblastech světa využívány jako tradiční nebo i komerční sladidla, jiné vykazují nežádoucí vedlejší účinky a jsou proto pro potravinářské použití nevhodné. Přednáška podává přehled proteinových, terpenoidních, steroidních a polyfenolických látek sladké chuti a možnosti jejich aplikací v návaznosti na připravený článek¹.

Studie vznikla s podporou grantu MSM604137305.

LITERATURA

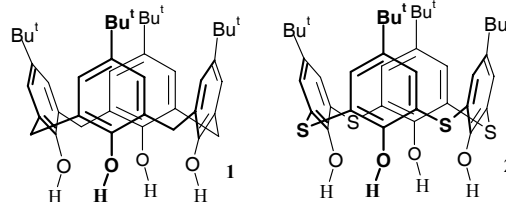
1. Lapčík O., Čopíková J., Uher M., Moravcová J., Drašar P.: *Chem. Listy* 100, 778 (2006).

POKROKY V CHEMII CALIXARENŮ

PAVEL LHOTÁK

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

Calixareny¹ jsou makrocyclické sloučeniny obecného vzorce **1**, které jsou snadno dostupné bazicky katalyzovanou kondenzační reakcí formaldehydu s vhodně substituovanými fenoly. Tyto sloučeniny si díky svým unikátním vlastnostem (jednoduchá syntéza, definovaná velikost kavity, regioselektivní/stereoselektivní derivatizace, přesně definovaná 3D struktura, komplexační vlastnosti) vydobyly zcela nezastupitelnou pozici v supramolekulární chemii.



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

V posledních několika letech byla chemie calixarenů „omlazena“ objevem tzv. thiacalixarenů **2** (cit.^{2,3}). Tyto sloučeniny, obsahující v molekule sírné můstkové atomy, vykazují řadu velmi zajímavých vlastností, které je přímo předurčují pro masivní nasazení v supramolekulární (ale i jiné) chemii. Některé z překvapujících vlastností⁴ těchto látek, stejně jako jejich možné aplikace, budou naznačeny v přednášce.

LITERATURA

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

ANTIFUNGÁLNÍ AKTIVITA THIOSALICYLANILIDŮ PROTI HOUBÁM Z ŘÁDU MUCORALES

LENKA KUBICOVÁ^a, MARTIN PRAVDA^a, MILOŠ MACHÁČEK^a a VLADIMÍR BUCHTA^b

^aKatedra anorganické a organické chemie a ^bKatedra biologických a lékařských věd, FarmF, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové machacek@faf.cuni.cz.

Mykózy vyvolané houbami z řádu Mucorales jsou akutní, invazivní, život ohrožující infekce¹. Původci mukormykóz jsou rezistentní vůči systémově působícím antimykotikům kromě amfotericinu B i vůči mnoha skupinám nově vyvíjených antimykotik². Překvapivý byl proto nález vysoké aktivity *in vitro* proti jednomu z nich, *Absidia corymbifera*, u thiosalicylanilidů³. V této studii jsme připravili sérii různých substituovaných thiosalicylanilidů a testovali jejich *in vitro* aktivitu proti většímu počtu zástupců řádu Mucorales.

Studované látky byly syntetizovány thionací příslušných salicylanilidů sulfidem fosforečným v pyridinu za vzniku pyridinium-3-fenyl-2,4-dithio-3,4-dihydro-1,3,2λ⁵-benzoxazafosfinin-2-thiolátů. Z nich byly žádané produkty připraveny

kyselou hydrolyzou. Syntéza byla provedena v mikrovlnném reaktoru⁴.

Hubnocení antifungální aktivity thiosalicylanilidů proti sbírkovým kmenům *Absidia corymbifera* 272 a *Absidia corymbifera* 1144, *Mucor mucedo* 809, *Rhizopus oryzae* 853 a klinickým izolátům *Rhizopus* 7580/02 a *Mucor* 9255/03 bylo provedeno *in vitro* mikrodiluční bujónovou metodou⁵.

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

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

LITERATURA

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

AMFIFILNÍ FLAVINOVÉ SOLI JAKO KATALYZÁTORY OXIDACE SULFIDŮ VE VODNÉM PROSTŘEDÍ

LENKA MARKOVÁ a RADEK CIBULKA

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 16628 Praha 6
cibulkar@vscht.cz.

Flavin-4a-hydroperoxid vystupuje jako oxidační činidlo v řadě enzymů¹, např. monoxygenasach a hydroxylasach. Tento fakt inspiroval řadu autorů ke snaze využít flavin-4a-hydroperoxid jako oxidační činidlo při syntetických aplikacích. Narozdíl od flavoenzymů, kde je pro přípravu flavin-4a-hydroperoxidu využívána reakce redukováného flavinu s kyslíkem, v umělých systémech jsou flavin-4a-hydroperoxydy generovány z flaviniových solí reakcí s peroxidem vodíku² (Schéma 1).

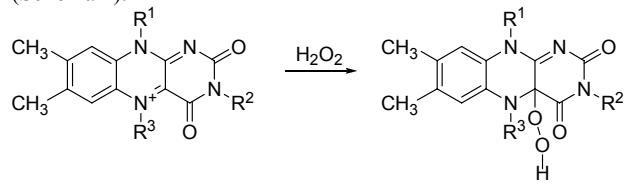


Schéma 1. Tvorba flavin-4a-hydroperoxidu z flaviniových solí

Po oxidaci substrátu může docházet k opětovnému vzniku flaviniové soli, která tak může působit v katalytickém množství. Bäckvall úspěšně využil některé flaviniové soli jako katalyzátory oxidace sulfidů³ a terciárních aminů peroxidem vodíku⁴ na příslušné sulfoxidy a *N*-oxidy. Všechny dosud známé flaviniové katalyzátory však byly aplikovány v nevodných prostředích.

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

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

LITERATURA

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

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

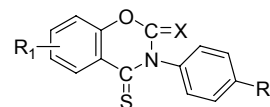
**JOSEF MATYK^a, KAREL WAISSER^a,
and JARMILA KAUSTOVÁ^b**

^aDepartment of Inorganic and Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Heyrovského 1203, CZ 500 05 Hradec Králové;

^bRegional Institute of Public Health, Partyzánské náměstí 7, CZ-702 00 Ostrava
matyk@faf.cuni.cz

In connection with our previous synthesis of halogenated *N*-(4-alkylphenyl)salicylanilides¹ and halogenated 3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-diones², a series of 6-chloro-3-(4-alkylphenyl)-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones, 7-chloro-3-(4-alkylphenyl)-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones, 6-bromo-3-(4-alkylphenyl)-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones, 6,8-dibromo-3-(4-alkylphenyl)-4-thioxo-2H-1,3-benzoxazine-2(3H)-ones, 6-chloro-3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones, 7-chloro-3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones, 6-bromo-3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones and 6,8-dibromo-3-(4-alkylphenyl)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dithiones were synthesized. Compounds exhibited *in vitro* activity against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* (two strains) and *M. avium* better than or comparable to that of isoniazid. The

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



R ¹ ::	R ² :	X:	
6-Cl	propyl	heptyl	O
7-Cl	butyl	oktyl	S
6-Br	pentyl		
6,6-Br ₂	hexyl		

Scheme 1. Structure of derivatives

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

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

REFERENCES

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

A STRAIGHTFORWARD ACCESS TO RACEMIC AND OPTICALLY PURE AZAHELICENES

**JIŘÍ MÍŠEK^a, FILIP TEPLÝ^a, IRENA G. STARÁ^{a*},
MILOŠ TICHÝ^a, DAVID ŠAMAN^a, IVANA ČISAŘOVÁ^b,
and IVO STARY^{a*}**

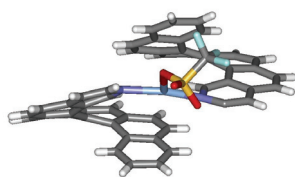
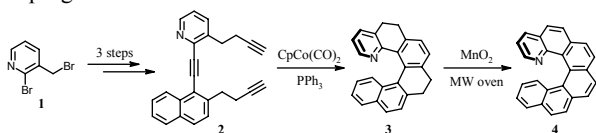
^aInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo 2, 166 10 Prague 6, ^bDepartment of Inorganic Chemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague 2
misek@uochb.cas.cz

Azahelicenes belong to the larger family of helicenes¹, which are unique 3D aromatic systems consisting of all *ortho* fused benzene/pyridine units and exhibiting helical chirality. So far, there are only scattered examples of an azahelicene synthesis described in the literature and their utilisation has virtually not been explored. Here, we report the first practical synthesis of azahelicene representatives to obtain them in racemic or optically pure form.

The preparation of 1-aza[6]helicene **4** exemplifies the new strategy for the azahelicene synthesis. Starting from the easily available pyridine building block **1**, the key triyne **2** was obtained within three steps. Then it was subjected to [2+2+2] cycloisomerisation under Co^I catalysis² to afford tetrahydroderivative **3**. To form a fully aromatic backbone, the compound **3** was treated with MnO₂ to receive the desired azahelicene **4**.

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

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



(P,P)-7

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

REFERENCES

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

VÝVOJ NOVÝCH REAKTIVÁTORŮ ACETYLCHOLINESTERASY A JEJICH TESTOVÁNÍ IN VITRO

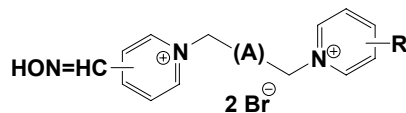
KAMIL MUSÍLEK^{a,b}, MARTIN DOLEŽAL^b,
DANIEL JUN^{a,c} a KAMIL KUČA^{a,c}

^aKatedra toxikologie, Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity obrany Hradec Králové, Třebešská 1575, 500 01
Hradec Králové; ^bKatedra farmaceutické chemie a kontroly
léčiv, FarmF, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203,
500 05 Hradec Králové; ^cCentrum pokročilých studií, Fakulta
vojenského zdravotnictví Univerzity obrany Hradec Králové,
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
musilek@pmfhk.cz

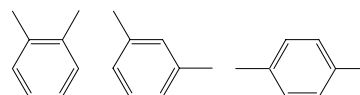
Organofosforové sloučeniny (OF) jsou dobře prozkoumanou skupinou látek. V minulosti byly používány pro vojenské účely jako nervově paralytické látky (NPL; např. tabun, sarin, soman, VX), v současnosti mají význam zejména v průmyslu (změkčovadla) a zemědělské výrobě jako pesticidy (např. paraoxon, chlorpyrifos,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

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

Cílem naší práce byla příprava několika sérií nových látek jako potenciálních reaktivátorů AChE. Na základě rešeršní práce byl zvolen model bispyridiniové sloučeniny (obr. 1). Nově byly použity více stericky náročné spojovací řetězce, např. *o,m,p*-xylenový, (*E,Z*)-but-2-enový, but-2-inový, 3-oxapentanový¹. U těchto látek byla testována aktivita při *in vitro* pokusech.



A = -CH₂-, -(CH₂)₂-, -O-, -CH₂OCH₂-, (*E,Z*)-CH=CH-, -C≡C-



Obr. 1. Struktura nově připravených reaktivátorů AChE

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

LITERATURA

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

MOLEKULÁRNÍ PŘESMYKY CYKLOALKENŮ KATALYZOVANÉ KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ

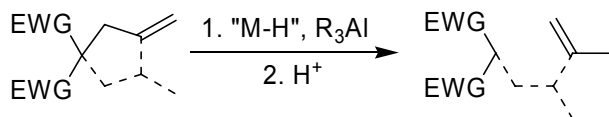
DAVID NEČAS^a a MARTIN KOTORA^{a,b}

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta,
Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo
náměstí 2, 166 10 Praha 6

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

V předchozích letech jsme publikovali jednoduchý katalytický systém založený na fosfinových komplexech přechodných kovů a organických sloučeninách hliníku (Et₃Al, Et₂AlCl) umožňující štěpení neaktivovaných C-C vazeb v allylmalonátech a příbuzných látkách¹⁻³. S ohledem na přechodné kovy je reakce relativně obecná, nicméně každý z kovů má odlišné vlastnosti a také reakční mechanismus může být různý. V další práci jsme se zaměřili na možnost štěpení cyklické C-C vazby v molekulách obsahujících allylový strukturní motiv, jehož výsledkem je molekulární přesmyk. Budou diskutovány mechanistické a strukturální aspekty této reakce stejně jako vztah k tvorbě C-C vazeb (cyklizaci).



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

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

LITERATURA

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

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

**PETR NOVÁK^a, MICHAL HOCEK^b
a MARTIN KOTORA^{a,b}**

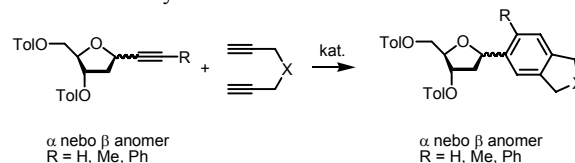
^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta
Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo
náměstí 2, 166 10 Praha 6

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

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

Pro přípravu C-arylribosidů jsme zvolili [2+2+2]-cyklotrimerizaci ethynyl-2-deoxyribosy s α,ω -diyny. Tento přístup umožňuje pracovat za mírných reakčních podmínek. Reakce s α a β anomerem byly provedeny s rozličnými typy katalyzátorů (Rh^I, Ni^{II} atd.) a za různých reakčních podmínek s celou řadou 1,6-diynů (Schéma 1). Reakce proběhly dle většinou očekávání a poskytly odpovídající produkty v dobrých výtěžcích³. V některých případech však byl pozorován anomální průběh reakce v závislosti na použitém α či β anomeru a katalyzátoru.



X = C(COOEt)₂, C(COMe)₂, C(COOEt)(COMe), C(COOEt)CN, NTs, O
kat. = RhCl(PPh₃)₃, Ni(cod)₂/PPh₃, NiBr₂(dppe)/Zn, [Ir(cod)₂Cl]₂/dppe, Cp⁺RuCl(cod)

Schéma 1

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

LITERATURA

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

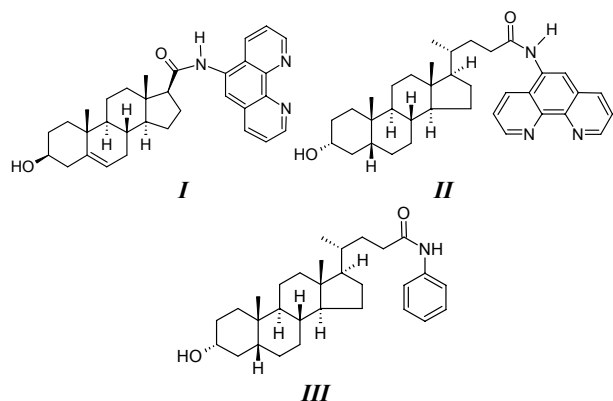
KONJUGÁTY 5-AMINO-1,10-FENANTHROLINU A ANILINU SE STEROIDNÍMI A ŽLUČOVÝMI KYSELINAMI

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

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

Soustavné studium vlastností steroidních konjugátů s fenanthrolinem, připojeným ke steroidu amidickou vazbou¹ má za cíl přispět k poznání těchto látek z hlediska jejich gelotvorných vlastností a také z hlediska jejich využití jako supramolekulárních synthonů.

V návaznosti na studium analogických derivátů obsahujících jako nesteroidní část sacharid² byly připraveny amidy žlučových kyselin a kyseliny etienové s 5-amino-1,10-fenanthrolinem a anilinem. Jejich typičtí představitelé jsou uvedeni jako **I**, **II** a **III**.



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

LITERATURA

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

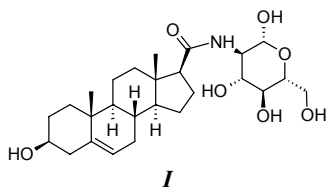
AMIDOVÉ KONJUGÁTY D-GLUKOSAMINU SE STEROIDNÍMI A ŽLUČOVÝMI KYSELINAMI

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

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

Soustavné studium vlastností steroidních konjugátů, které jsou k nesteroidní části připojeny amidickou vazbou¹, má za cíl přispět k poznání těchto látek z hlediska jejich gelotvorných vlastností, a také z hlediska jejich využití jako supramolekulárních synthonů.

V návaznosti na studium analogických derivátů fenanthrolinu^{1,2} a anilinu² byla studována příprava amidů žlučových kyselin a kyseliny etienové s D-glukosaminem. Jejich typický představitel je uveden jako **I**.



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

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

LITERATURA

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

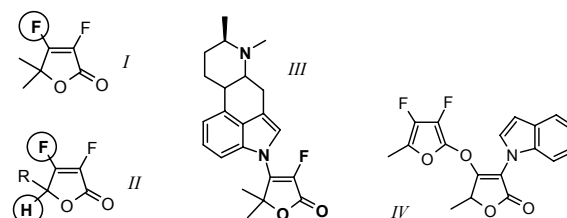
SYNTÉZA ANALOG PŘÍRODNÍCH LÁTEK VINILOVOU SUBSTITUCÍ FLUORU NA FURANONOVÉM SYSTÉMU

JAN HAJDUCH, JAROSLAV KVÍČALA
a OLDŘICH PALETA

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

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

V přednášce jsou především prezentovány přeměny dvou 2(5H)-furanonů (**I**, **II**) jako syntetických intermediátů¹⁻⁶.



V obecném pohledu představují substráty **I** a **II** difluorované α,β-nenasycené systémy a furanon **II** k tomu obsahuje mírně kyselou vazbu C-H, která může být atakována silnými bázemi⁵. Tato zdánlivě malá rozdílnost výrazně mění reaktivitu látky **I** proti látce **II**.

Jak jsme zjistili¹⁻⁵, furanon **I** reaguje relativně snadno s řadou O-, S- a N-nukleofilů za substituce β-fluoru pomocí 1,4-adičně-eliminačního mechanismu. Takto lze např. připravit deriváty steroidů, indolových alkaloidů (**III**) nebo analoga nukleosidů. Naproti tomu furanon **II** může reagovat zcela odlišně např. za tvorby produktu **IV**.

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

LITERATURA

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

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

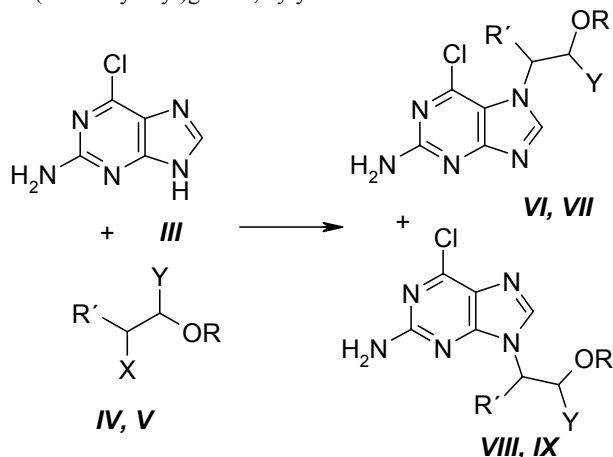
K SYNTÉZE DNA ADUKTŮ ODVOZENÝCH OD BUTADIENU

MARTIN PLUSKAL, JAN NOVÁK a IGOR LINHART

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

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

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



Schema 1. Ve vzorcích **IV**, **VI**, **VII** R = H, R' = H, X = Br, Y = CH=CH₂; **V**, **VIII**, **IX** R = TBDMS, R' = CH=CH₂, X = Br, Y = H

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

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

CRYSTALLOGRAPHIC STUDY OF NEW CALIX[4]ARENE AND THIALICALIX[4]ARENE DERIVATIVES

MICHAELA POJAROVÁ^a, GENNADY S. ANANCHENKO^b, JAN BUDKA^a, MICHAL HIML^a, JAN KROUPA^a, IVAN STIBOR^a, and JOHN A. RIPMEESTER^b

^aDepartment of Organic Chemistry, ICT Prague, CZ-166 28; ^bNational Research Council of Canada, Ottawa, Canada, Gennady.Ananchenko@nrc.ca; Michaela.Pojarova@vscht.cz,

Single crystal X-ray diffraction has been used in our group for structural confirmation of reaction products as well for the study of calix[4]arenes and thiacalix[4]arenes complexation properties. Recently complexes of *p*-hexanoyl calix[4]arene with the non-steroidal anti-inflammatory drug ketoprofen¹ and UV blocker *trans*-2-ethylhexyl-*p*-methoxycinnamate² have been studied. Both active compounds were found enclosed inside nanocapsules built from two molecules of calixarene. The ketoprofen molecule held inside the cavity by non-covalent interactions such as π - π stacking, CH₃- π , alkyl-alkyl interactions and hydrogen bonds, was found to be highly disordered. However, the larger cinnamate molecule fit perfectly into the nanocapsule cavity and was found in only one position. The van der Waals interaction between the hexyl residue of cinnamate and alkanoyl arms of calixarene along with the inclusion of ethyl group of cinnamate deep into the cavity prevents rotation of the molecule.

Calixarene and thiacalixarene derivatives are also known to complex ions³. We prepared a complex of tetrabutoxy calix[4]arene (in 1,3-alternate conformation) with silver triflate⁴. The silver atom is caught between pairs of distal aromatic rings on both sides of the cavity. To successfully complex silver it is necessary that a molecule of water be present in the structure. The water molecule coordinates to the Ag⁺ very strongly as indicated by the interatomic distance (2.393 Å) and builds a bridge between two triflates and/or two complexes.

Alkylation of the lower rim represents one of many reactions which are studied in our group for preparation of new thiacalix[4]arene derivatives⁵. Tripropoxy thiacalix[4]arene (in partial cone conformation) or distal dipropoxy (in 1,2 alternate conformation) were synthesised and studied. Some of these compounds serve as precursors for further modifications of the upper rim such as nitrations. The advantage of alkyl residues is "freezing" of the thiacalix[4]arene conformation where the aryl rings can not turn inside the cavity allowing for the desired product with the planned conformation to be prepared.

REFERENCES

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

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

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

MICHAELA POJAROVÁ^a, GENNADY S. ANANCHENKO^b, KONSTANTIN A. UDACHIN^b, JOHN A. RIPMEESTER^b, and IVAN STIBOR^a

^aDepartment of Organic Chemistry, ICT Prague, CZ-166 28; ^bNational Research Council of Canada, Ottawa, Canada
Gennady.Ananchenko@nrc.ca; Konstantin.Oudatchin@nrc.ca;
John.Ripmeester@nrc.ca; Michaela.Pojarova@vscht.cz;
Ivan.Stibor@vscht.cz

Solid lipid nanoparticles (SLN) belong to the group of novel carriers (together with micelles, liposomes and polymeric nanoparticles) for potential biologically active compounds in cosmetic and pharmaceutical research. The disadvantages of typical SLN are relatively high water content, drug expulsion after polymorphic transition during storage, and insufficient loading capacity¹. The latter can be overcome by application of calix[n]arene² derivatives instead of solid lipids. The amphiphilic *para*-acyl calix[4]arenes are reported to be non-toxic and non-immunogenic³ and can be easily synthesized⁴. Aiming to demonstrate UV active role of SLN we chose anti-inflammatory drug ketoprofen and worldwide used UV blocker *trans*-2-ethylhexyl-*p*-methoxycinnamate (EHMC). Both compounds are sensitive to UV light: ketoprofen undergoes decarboxylation after sun exposure and its photoproducts can cause skin irritation⁵, while irradiation of EHMC cause decrease of sun-blocker efficiency due to the *cis-trans* isomerization⁶. It was found that in crystalline state two molecules of *p*-hexanoyl calix[4]arene can build nanocapsular complex entrapping one guest molecule. In the case of ketoprofen, the capsule serves as a protector against UV-light and prevents any photoreactions with entrapped ketoprofen molecule. For the case of EHMC, the nanocapsule influences the *cis-trans* ratio upon equilibrium, i.e. decreases the amount of *cis*-isomer formed upon irradiation and hence increases the lifetime of the sunblocker. Unlike the unloaded nanoparticles based on this calixarene, the SLN loaded with ketoprofen or EHMC is microcrystalline material consisted from the nanocapsules. It was found that the photocontrolling properties of the crystalline complexes were preserved and for the corresponding SLN. The amphiphilic calixarenes can be promising additive for creams and lotions and can improve the durability of the corresponding cosmetic formulations. In addition, the calixarenes can be good ingredient for the pharmaceutical formulations for the case of sun UV sensitive drugs.

REFERENCES

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

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

**MARTIN PRAVDA^a, MILOŠ SEDLÁK^b
a LENKA KUBICOVÁ^a**

^aKatedra anorganické a organické chemie, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bKatedra organické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
pravda@faf.cuni.cz; Milos.Sedlak@upce.cz

Konjugace s přírodními nebo syntetickými polymery je jednou z možných cest jak redukovat toxicitu a příznivě ovlivnit biodistribuci, farmakokinetiku a toxicitu biologicky aktivních látek. Blokované kopolymery polyethylenglykolu s poly(L- α -aminokyselinami), PEG-*b*-p(L- α -AA), jsou často používané nosiče léčiv v drug delivery systémech^{1,2}. Jejich výhodou je nízká toxicita a biodegradabilita. Amfotericin B je systémové antimykotikum se širokým spektrem účinku a nízkým výskytem rezistence. Jeho použití v terapii však naráží na řadu překážek (malá rozpustnost ve vodě, nefrotoxicita, atd.). Proto jsou hledány různé strategie k pozitivnímu ovlivnění jeho farmakokinetiky a rozšíření jeho terapeutického indexu³.

V nedávné době byly v naší pracovní skupině připraveny konjugáty AmB s modifikovanými polyethylenglykoly, kde byly molekuly léčiva vázány prostředním acidolabilní iminovazby⁴. Těchto poznatků jsme se rozhodli využít při přípravě konjugátů AmB s polyethylenglykol-*b*-poly(L-lysinem). Blokované kopolymery byly připraveny „ring opening“ polymerací *N*-karboxyanhydridů (NCA) *N*⁶-karbobenzoyloxy-L-lysinu, při které byl použit jako iniciátor α,ω -diamin-polyethylenglykol ($M = 10000$ nebo 20000). Primární aminoskupiny v postraních řetězcích polyamidického řetězce byly, po jejich odchránění, využity k tvorbě amidických vazeb s 4-formylbenzoovou kyselinou. Ta sloužila jako aromatická spojka mezi molekulou polymerního nosiče a molekulami

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

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

LITERATURA

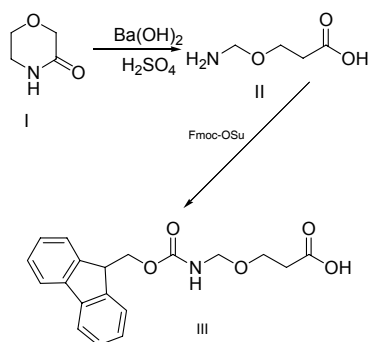
1. Sedlák M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 70, 269 (2005).
2. Lavasanafir A., Samuel J., Kwon G.S.: Adv. Drug Deliv. Rew. 54, 169 (2002).
3. Sedlák M., Buchta V., Kubicová L., Šimůnek P., Holčápek M., Kašparová P.: Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 2833 (2001)
4. Sedlák M., et al.: PV-2006-538, (2006).

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

VLADIMÍR PROKS a FRANTIŠEK RYPÁČEK

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

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

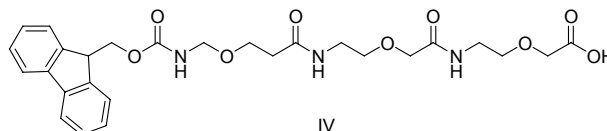


Pro získání synergického účinků oligopeptidů³ je často nutné umístit dvě adhezivní sekvence do určité vymezené vzdálenosti vůči sobě⁴. Pro tyto a podobné účely byla navržena

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

(2-Amino-ethoxy)octová kyselina (II) byla připravena alkalickou hydrolyzou (II) morpholin-3-onu⁵. Následně byla připravena Fmoc-(2-amino-ethoxy)octová kyselina (III) reakcí (2-amino-ethoxy)octové kyseliny (II) s fluorenylmethoxy-karbonyl succinimidovým esterem. Produkt byl přečištěn preparativní chromatografií na silikagelu (mobilní fáze: toluen:ethylacetát:ethanol 2:1:0,5).

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



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

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

LITERATURA

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

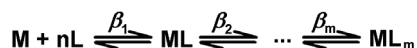
NOVÁ METODA URČENÍ POMĚRU KOV:LIGAND KOMPLEXŮ V ROZTOCÍCH ZE SPEKTRÁLNÍCH DAT

OLDŘICH PYTELA

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

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

a ligandu. Rovnováha mezi kovem M a ligandem L za vzniku komplexů ML , ML_2 až ML_m v roztoku je popsána schématem



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

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

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

Práce byla podpořena projektem MŠMT (MSM 0021627501).

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

IVAN RAICH, JIŘÍ ŠRAJER, JAKUB KAMINSKÝ
a ŠTĚPÁN VALENTA

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

Selektivní acetylace sekundárních hydroxylových skupin sacharidů a selektivní reaktivita u sacharidů obecně představuje dlouhotrvající problém a byla mu věnována značná pozornost¹.

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

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

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

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

LITERATURA

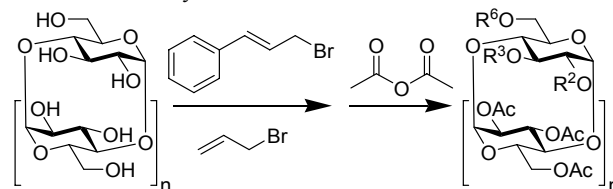
- Haines A. H.: Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 33, 11 (1976).
- Gaussian 03, Revision C.02, Frisch M. J. *et al.*: Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

PŘÍPRAVA MONOALLYL A MONOCINNAMYL DERIVÁTŮ α - A γ -CYKLODEXTRINŮ PRO DALŠÍ VYUŽITÍ V ORGANICKÉ SYNTÉZE

MICHAL ŘEZANKA a JINDŘICH JINDŘICH

Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Hlavova 2030, 128 43, Praha 2
jindrich@natur.cuni.cz

Cyklohextriny (CDs) a jejich deriváty mají dobré komplexační vlastnosti díky jejich rigidní kavitě tvořené D-glukopyranosovými jednotkami spojenými $\alpha(1\rightarrow4)$ glykosidickou vazbou. Náš výzkum je zaměřen na přípravu monoderivátů α - a γ -CD jako prekurzorů pro další syntézu v oblasti chemie cyklohextrinů^{1,2}.



Sloučenina*	n	R ²	R ³	R ⁶	Výtěžek
2 ¹ -O-cinnamyl- α -CD	5	Cin	Ac	Ac	8 %
3 ¹ -O-cinnamyl- α -CD	5	Ac	Cin	Ac	5 %
2 ¹ -O-allyl- α -CD	5	All	Ac	Ac	6 %
3 ¹ -O-allyl- α -CD	5	Ac	All	Ac	3 %
6 ¹ -O-allyl- α -CD	5	Ac	Ac	All	12 %
3 ¹ -O-cinnamyl- γ -CD	7	Ac	Cin	Ac	2 %

* Jedná se o peracetylované deriváty cyklohextrinů.

Ac = acetyl, Cin = cinnamyl, All = allyl

Schéma 1. Příprava peracetylovaných monoderivátů α - a γ -CD

Velmi výhodnými skupinami pro tuto monoderivatizaci³ jsou allylová nebo cinnamyllová skupina, jelikož obsahují dvojnou vazbu, která je široce modifikovatelná.

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

Uvedené výtěžky jsou pro přípravu monoderivatů cyklodextrinů přijatelné. Nejlepšího výtěžku bylo dosaženo při přípravě 6¹-O-allyl derivátu, kdy reakcí vznikal téměř výhradně tento derivát.

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

LITERATURA

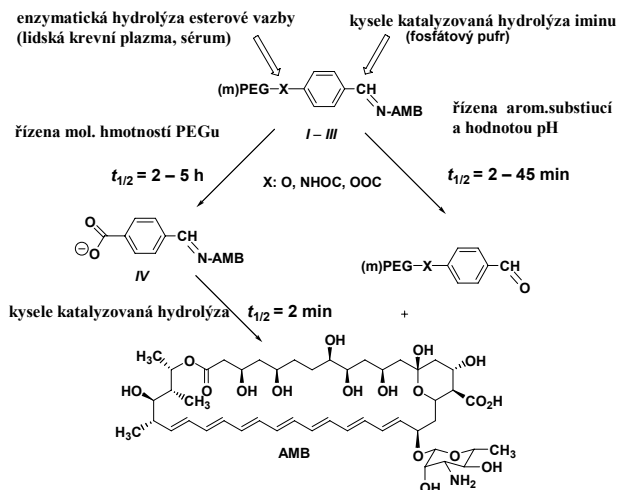
1. Diviš M.: *Bakalářská práce*, PřF UK Praha, 2006.
2. Beran A.: *Diplomová práce*, PřF UK Praha, 2006.
3. Jindřich J., Tišlerová I.: *J. Org. Chem.* 70, 9054 (2005).

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

**MILOŠ SEDLÁK^a, LENKA KUBICOVÁ^b,
MARTIN PRAVDA^b a KAREL VENTURA^a**

^aKatedra organické chemie a Katedra analytické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice; ^bKatedra anorganické a organické chemie, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
milos.sedlak@upce.cz

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



Schéma

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

LITERATURA

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

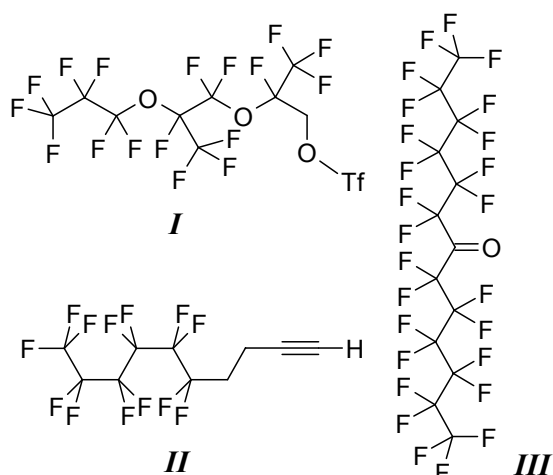
NOVÉ STAVEBNÍ BLOKY PRO FLUOROVOU CHEMIÍ

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

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

Pro odstínění elektronakceptorních vlivů perfluoralkylu ve fluorovaných ligandech je nezbytné použít ethylenovou nebo trimethylenovou spojku¹. Dostupnost perfluoralkylových skupin s delšími řetězci je omezená, navíc jejich rozpustnost je poměrně nízká². V důsledku toho je nezbytné použít pro syntézu vysoce fluorovaných ligandů vícenásobné substituce polyfluoralkylovými skupinami. Variabilita transformací běžných polyfluoralkylových stavebních bloků je nízká, což přináší značná omezení pro syntézu.

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



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

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

LITERATURA

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

SYNTÉZA NOVÝCH HYDRAZIDŮ S PŘEDPOKLÁDANOU ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITOU

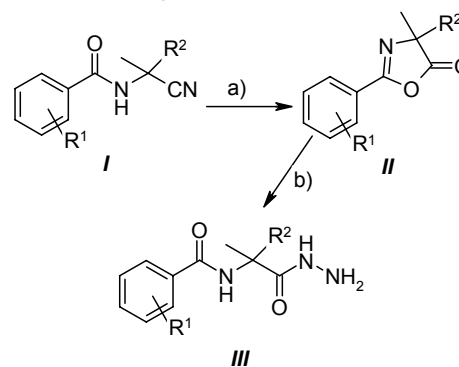
PAVEL SKÁLA^a, **MILOŠ SEDLÁK^b** a **LENKA KUBICOVÁ^a**

^aKatedra anorganické a organické chemie, FarmF UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové; ^bKatedra organické chemie, FCHT, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
skalap@faf.cuni.cz

Výzkum systémových antimykotik je jedním z významných směrů farmaceutické chemie. Hydrazidy jsou předmětem zájmu především z hlediska antimykobakteriální aktivity, mohou však vykazovat také antifungální efekt¹. Cílem tohoto příspěvku bylo připravit sérii hydrazidů s potenciální antimikrobiální aktivitou.

Cyklizační reakcí látek (**I**) v H_3PO_4 byly připraveny 4-alkyl-2-aryl-4-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-5-ony² (**II**). Jejich hydrazinolýzou v ethanolu byly připraveny hydrazidy

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



a) H_3PO_4 ; b) $N_2H_4 \cdot H_2O$.
 $R^1 = H, 4-CH_3, 4-OCH_3, 4-Cl, 3-NO_2, 4-NO_2$
 $R^2 = \text{ethyl, isopropyl, } \textit{tert}\text{-butyl}$

Schéma

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

LITERATURA

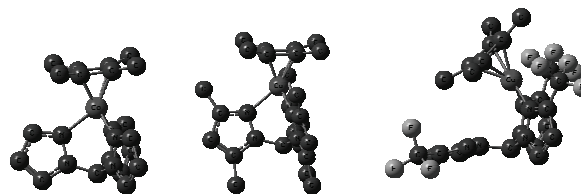
- Kozminykh V. O.: *Pharm. Chem. J.* **40**, 8 (2006).
- Sedlák M., Keder R., Skála P., Hanusek J.: *J. Phys. Org. Chem.* **18**, 743 (2005).

TEORETICKÁ STUDIE KOMPLEXACE TRIPYRAZOLYLMETHANŮ A IMIDAZOLYLIDENOVÝCH KARBENŮ

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

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

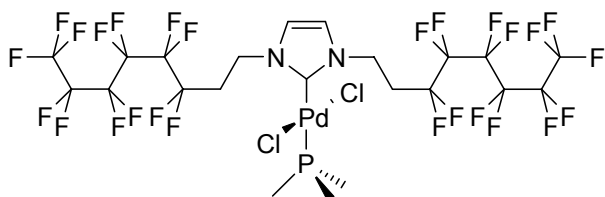
Tripyrazolylmethany jsou poměrně novým typem ligandů isoelektronických s cyklopentadienidovými ligandy. Při studiu vysoce fluorovaných cyklopentadienů jsme v naší laboratoři zjistili, že vícenásobná polyfluoralkylace dramaticky snižuje jejich komplexační schopnosti.



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

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

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



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

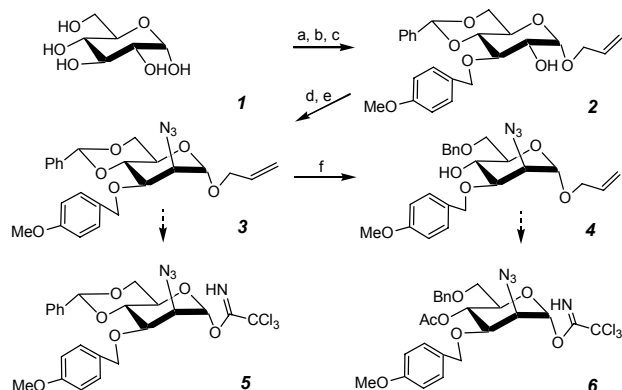
PŘÍPRAVA GLYKOSYLDONORŮ ODVOZENÝCH OD D-MANNOSAMINU VHODNÝCH PRO VÝSTAVBU OLIGOSACHARIDŮ S (1→4)-GLYKOSIDICKOU VAZBOU

JAKUB SMRČEK, JAN VESELÝ
a JINDŘICH JINDŘICH

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

Syntetizované glykosyldonorové jednotky jsou navrženy tak, aby umožnily výstavbu oligosacharidů, jež budou snadno regioselektivně funkcionalizovatelné^{1,2}. Z D-glukosy **1** byl v pěti krocích připraven mannopyranosid **3** podle postupů z literatury², v poloze C3 byla nově použita *p*-methoxybenzyllová skupina, která je snáze selektivně odstranitelná. Výtěžky těchto reakcí byly srovnatelné s výtěžky publikovanými. U následného kroku f však kromě vzniku látky **4** docházelo i k odštěpení methoxybenzyllové skupiny v poloze O-3. Výtěžek této reakce byl oproti očekávanému zhruba třetinový. Nepodařilo se jej zvýšit úpravami reakčních podmínek. Pro tento krok budou v budoucnosti vyzkoušeny jiné reakce^{3,4}. Látky **3** a **4** budou dále využity pro přípravu glykosyldonorů **5** a **6**. S nimi pak bude provedena série

glykosylačních reakcí, jež byly dříve prováděny s podobnými látkami².



a) Dowex 50X8, allyl alkohol, 98 °C 90 min b) DMF, α,α -dimethoxy-toluen, *p*-toluensulfonová kys., 80 °C 21 h c) 1. methanol, dibuthylcín oxid, 65 °C 1,5 h 2. DMF, *p*-methoxybenzyl bromid, CsF, r.t. 7 h d) dichlormethan, pyridin, anhydrid trifluoromethansulfonové kys., -30° C 30 min; 0 °C 1 h e) DMF, LiN₃, 120 °C 18 h f) dichlormethan, trifluoroctová kys., triethylsilan, 0 °C 3 h.

LITERATURA

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

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

MARIE STIBOROVÁ^a, V. M. ARLT^b, E. FREI^c,
H. H. SCHMEISER^c and D. H. PHILIPS^b

^aDepartment of Biochemistry, Faculty of Science, Charles University Prague, Albertov 2030, CZ-12840 Prague 2,
^bSection of Molecular Carcinogenesis, Institute of Cancer Research, Brookes Lawley Building, Sutton, Surrey SM2 5NG, UK; ^cDivision of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, D-69120 Heidelberg, Germany
stiborov@natur.cuni.cz

3-Nitrobenzanthrone (3-NBA), a carcinogen causing development of lung cancer in rats, was identified in diesel exhaust and air pollution¹. Here we show which of the phase I and II enzymes are responsible for 3-NBA genotoxicity, participating in activation of 3-NBA and its human metabolite, 3-aminobenzanthrone (3-ABA), to species generating DNA

adducts. Among the phase I enzymes, the most of the activation of 3-NBA *in vitro* is attributable to cytosolic NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1), while *N,O*-acetyltransferase (NAT), NAT2, followed by NAT1, sulfotransferase (SULT), SULT1A1 and, to a lesser extent, SULT1A2 are the major phase II enzymes activating 3-NBA. To evaluate the importance of hepatic cytosolic enzymes in relation to microsomal NADPH:cytochrome P450 (CYP) reductase (CPR)² in the activation of 3-NBA *in vivo*, we treated hepatic CPR-null and wild-type C57BL/6 mice with 3-NBA. The results indicate that 3-NBA is predominately activated by cytosolic nitroreductases such as NQO1 rather than microsomal CPR. In the case of 3-ABA, CYP1A1/2 enzymes are essential for the oxidative activation of 3-ABA in livers³. However, cells in the extrahepatic organs have the metabolic capacity to activate 3-ABA to form DNA adducts, independently from the CYP-mediated oxidation in the liver. Peroxidases such as prostaglandin H synthase, lactoperoxidase, myeloperoxidase, abundant in several extrahepatic tissues, generate DNA adducts, which are formed *in vivo* by 3-ABA or 3-NBA. The results indicate that both CYPs and peroxidases may play an important role in metabolism of 3-ABA to reactive species forming DNA adducts, participating in genotoxicity of this compound and its parental counterpart, 3-NBA.

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

REFERENCES

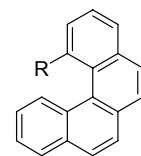
1. Arlt V.M.: *Mutagenesis* 20, 399 (2005).
2. Arlt V.M., Stiborova M., Hewer A., Schmeiser H.H., Phillips D.H.: *Cancer Res.* 63, 2752 (2003).
3. Arlt V.M., Hewer A., Sorg B.L., Schmeiser H.H., Phillips D.H., Stiborova M.: *Chem. Res. Toxicol.* 17, 1092 (2004).

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

JAN STORCH a JAN ČERMÁK

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

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



R = H, OH, OMe

Obr. 1

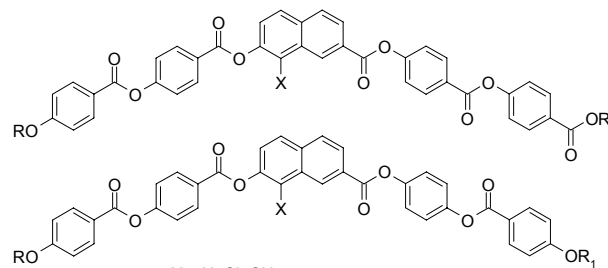
vysokých výtěžcích, které jsou výchozími stavebními bloky ve zmíněném modulárním přístupu. Klíčovým krokem syntézy je cykloizomerace katalyzovaná komplexem platiny vedoucí k tvorbě aromatického kruhu.

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

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

^aÚstav organické chemie, VŠCHT Praha, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bFyzikální ústav Akademie věd ČR, Na Slovance 2, 182 21 Praha 8
michal.kohout@email.cz

Studium lomených kapalných krystalů prochází bouřlivým rozvojem. Nedávno jsme v této oblasti zavedli nový typ centrálního jádra a využili jej pro syntézu nových typů kapalně-krytalických materiálů¹. Cílem této práce bylo připravit nové typy nesymetrických lomených kapalných krystalů odvozených od 7-hydroxy-naftalen-2-karboxylové kyseliny (Obr. 1) a studovat jejich mesomorfní chování pomocí DSC, studiem textur a rentgenostrukturní analýzou.



X = H, Cl, CH₃

R = C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₁H₂₁

R₁ = C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₁H₂₃

Obr. 1

Budou diskutovány rozdíly způsobené záměnou centrálního jádra, vliv substituce tohoto jádra, délky postranních řetězců a orientace esterových spojek na celkové

změny v mesomorfním chování jednotlivých kapalných krystalů v připravených sériích nových látek.

Práce byla podporována Grantovou agenturou České republiky (projekt č. 202/05/0431) a Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy (projekt MSM6046137301).

LITERATURA

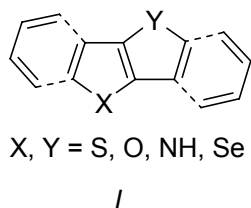
1. Svoboda J., Novotná V., Kozmík V., Glogarová M., Weissflog W., Diele S., Pelzl G.: J. Mater. Chem. 13, 2104 (2003).

KONDENZOVANÉ HETEROCYKlickÉ SLOUČENINY – SYNTÉZA A APLIKACE V MATERIÁLOVÉ CHEMII

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

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

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



V přednášce budou prezentovány syntetické aspekty vedoucí k získávání těchto heterocyklů, diskutovány jejich cykloadiční reakce⁵ a jejich využití pro design nových ferroelektrických kapalných krystalů a vodivých organických polymerů. Přehledně budou diskutovány jejich fyzikální vlastnosti s ohledem na molekulární strukturu.

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

LITERATURA

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

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

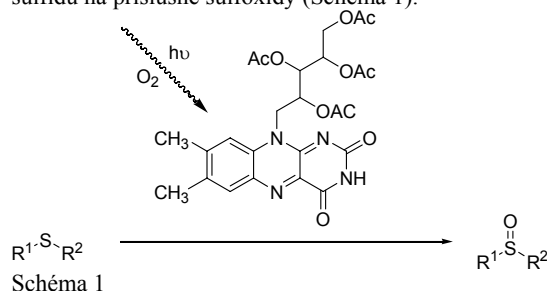
STUDIUM FOTOOXIDACE SULFIDŮ V PŘÍTOMNOSTI DERIVÁTŮ FLAVINU

EVA SVOBODOVÁ a RADEK CIBULKA

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

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

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



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

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

LITERATURA

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

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

SYLVA ŠENAUEROVÁ, KAREL ZELINKA,
PATRIK PARÍK a MIROSLAV LUDWIG

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

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

Jako první byly zkoumány syntézy příslušných 2-(2-alkylidenamino-fenyl)-1H-imidazolů. Prvním krokem naší syntetické cesty byla reakce 2-nitrobenzaldehydu s glyoxalem a octanem amonným v kyselině octové za vzniku 2-(2-nitrofenyl)-1H-imidazolu, jež byl dále redukován na odpovídající amin **I** za použití palladiem katalyzované hydrogenace¹. Následné reakce aminu **I** s různými karbonylovými sloučeninami (aceton, acetofenon, benzaldehyd, isobutylmethylketon, fenylpropylketon, fenylisopropylketon) byly katalyzovány koncentrovanou kyselinou bromovodíkovou (Schéma 1). Bylo syntetizováno šest nových 2-(2-alkylidenamino-fenyl)-1H-imidazolů **II**.

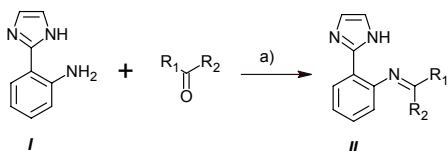


Schéma 1. a) HBr, EtOH

V druhé řadě byly zkoumány syntézy 1-subst.-3-[2-(1H-imidazol-2-yl)fenyl]močovín. Opět byl jako výchozí sloučenina použit 2-(2-aminofenyl)-1H-imidazol **I**, jež byl podroben reakcím s různými isokyanáty (R= Et, Pr, *tert*-Bu, cyklohexyl, Ph) v acetonitrilu² (Schéma 2). Bylo syntetizováno pět 1-subst.-3-[2-(1H-imidazol-2-yl)fenyl]močovín **III**.

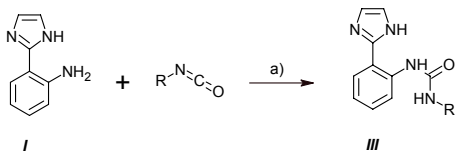


Schéma 2. a) CH₃CN

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

LITERATURA

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

OLIGOPYRROLOVÉ MAKROCYKLY S CHIRÁLNÍMI MESO-SUBSTITUENTY

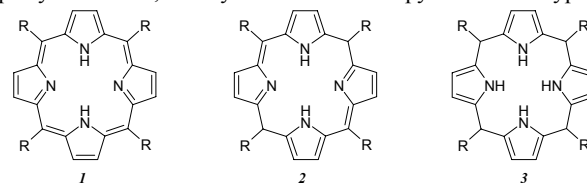
ONDŘEJ ŠIMÁK^{a,b}, PAVEL DRAŠAR^b, PAVEL
MARTÁSEK^a a VLADIMÍR KRÁL^c

^aKlinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK v Praze,
121 08 Praha 2, ^bÚstav chemie přírodních látek a ^cÚstav
analytické chemie, VŠCHT v Praze, Technická 5, 166 28,
Praha 6
simako@vscht.cz

Sloučeniny, ve kterých je aktivní chromofor spojen s vektorem na bázi peptidu, oligonukleotidu nebo sacharidu¹, jsou předmětem intenzivního výzkumu. Použití chirálního polyhydroxylovaného vektoru, v tomto případě sacharidu, předurčuje tyto supramolekulární syntony jako prostředky pro molekulární rozpoznávání v polárním (vodném, biologickém, atd.) prostředí²⁻³. Podobné látky byly již testovány jako fotosenzibilizátory pro fotodynamickou terapii a byly potvrzeny jejich interakce s DNA a nukleotidy⁴.

Látky v nichž není pyrrolový makrocyklus zcela konjugován se vykazují větší volnosti a s tím spojenou vyšší afinitou ke komplexačním reakcím⁵. Tyto látky byly připraveny jak s hydrofobními, tak hydrofilními chirálními substituenty.

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



Tato práce je podporována MŠMT projekt MSM 6046137305.

LITERATURA

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

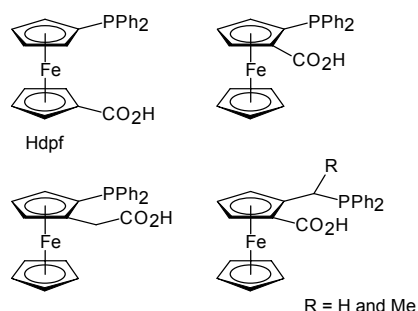
OVER A DECADE WITH FERROCENE PHOSPHINOCARBOXYLIC ACIDS

PETR ŠTĚPNIČKA

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

Unique properties (e.g., defined shape, strong electron donating character, and redox activity) and chemical stability of the ferrocene unit ensued in many successful applications of ferrocene derivatives over a wide field, ranging from material science to biomedicine. However, one of the most successful areas is the use of ferrocene ligands as catalyst components in transition-metal-mediated organic reactions¹.

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



This contribution deals with research in author's group on Hdpf as the most basic representative of ferrocene carboxyphosphines from the early days devoted mainly its synthesis, structural characterization and coordination studies up to recent results in utilization of Hdpf as an organometallic building block and catalyst component³.

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

REFERENCES

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

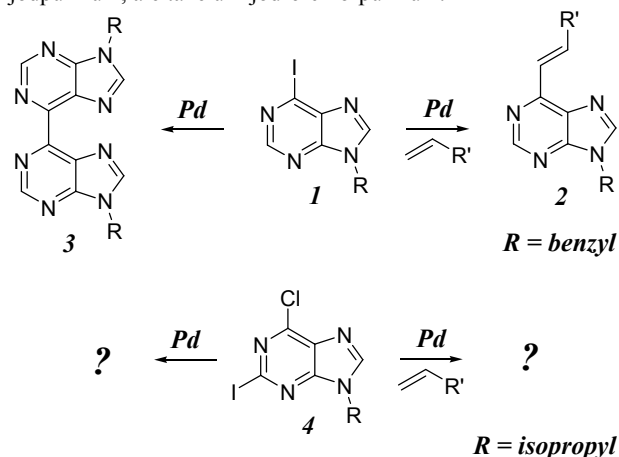
HECKOVA REAKCE VERSUS REDUKTIVNÍ DIMERACE JODOPURINŮ

TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK^a

^aÚstav organické chemie, VŠCHT v Praze, Technická 5, Praha 6, 166 28; tomas.tobrman@vscht.cz

Purinové deriváty nesoucí v poloze 2 nebo 6 alkenylové skupiny jsou spojeny s významnou biologickou aktivitou¹. Příprava těchto látek je založena na „cross-coupling“ reakci halogenpurinů s alkenyloganokovovými činidly². Přesto, že Heckova reakce patří mezi nepostradatelné nástroje při syntéze substituovaných alkenů, nebyla tato reakce doposud úspěšně využita k derivatizaci polohy 2 a 6 purinového jádra.

V naší laboratoři jsme se několikrát pokusili o provedení Heckovy reakce v poloze 6, ale neúspěšně³. V nedávné době jsme provedli první Heckovu reakci u 6-jodpurinu **1** za vzniku alkenu **2**. Vedlejší reakcí je reductivní dimerace, která poskytuje symetrický 6,6'-dimer **3**. Vliv experimentálních podmínek a struktury použitého jodpurinu na průběh Heckovy reakce, respektive dimerace bude diskutován nejen v případě 6-jodpurinů **1**, ale také u 2-jod-6-chlorpurinu **4**.



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

LITERATURA

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

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

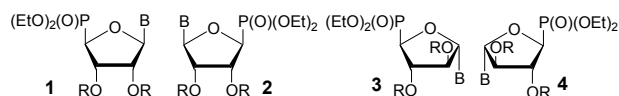
IVANA TOMEČKOVÁ^{a,b}, MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ^a, ŠÁRKA KRÁLÍKOVÁ^a and IVAN ROSENBERG^a

^aInstitute of organic chemistry and biochemistry, Flemingovo nám. 2, Prague 166 10, CR, ^bICT Prague, 166 28 Praha 6 ivan@uochb.cas.cz;

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

Recently we accomplished the synthesis of novel isopolar, non-isosteric adenosine 5'-phosphate analogue **1** containing D-erythrofurano ring¹. We present here several diastereoisomeric and epimeric adenine tetrafurano-4-ylphosphonates **2-4**. These compounds were prepared *via* standard nucleosidation reaction of the silylated 6-N-benzoyladenine with 1-O-acetyl derivatives of protected L-erythrofurano-(4*S*)-yl-, D-threofurano-(4*R*)-yl-, and L-threofurano-(4*S*)-ylphosphonates under tin tetrachloride catalysis. All these starting sugar phosphonates were prepared by multistep syntheses from suitably protected L-arabinose, D-glucose (or D-xylose), and L-xylose, respectively. Transformation of the starting protected sugar derivatives into pentofurano-5-(α -hydroxy)phosphonate derivative and the following oxidative cleavage of these compounds with sodium periodate were key steps of the synthetic pathway.

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



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

REFERENCE

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

PŘÍPRAVA 6-(TETRAHYDROISUCHINOLINYL) PURINOVÝCH DERIVÁTŮ KOCYKLOTRIMERIZACÍ 6-DIYNYLPURINŮ S NITRILY

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

^aKatedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Hlavova 8, 128 43 Praha 2;

^bÚstav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6 kotora@natur.cuni.cz; turpav@uochb.cas.cz

6-Arylpurinové báze a nukleosidy vykazují zajímavé biologické vlastnosti (cytostatická, antibakteriální a antimykobakteriální aktivita). Nedávno jsme ukázali, že [2+2]-cyklotrimerizace 6-alkynylpurinů s dalšími s diyny, katalyzovaná komplexy přechodných kovů (zejména komplexy Ni a Co), je vhodným postupem pro syntézu celé řady substituovaných 6-arylpurinů¹⁻³.

Dalším cílem naší práce bylo vypracovat metodu pro přípravu nových potenciálně biologicky aktivních heterocyklických derivátů purinů **II** a **III**, které byly připraveny kocyklotrimerizací 6-diylnylpurinů **I** s řadou různých nitrilů (Schéma 1).

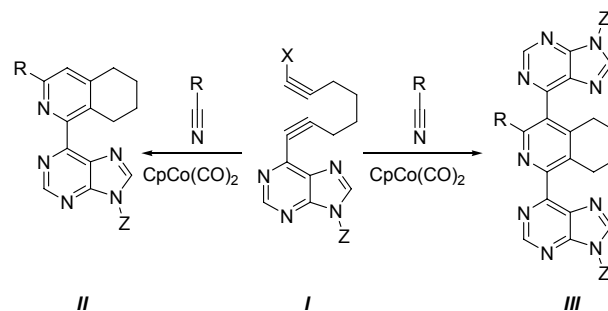


Schéma 1.

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

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

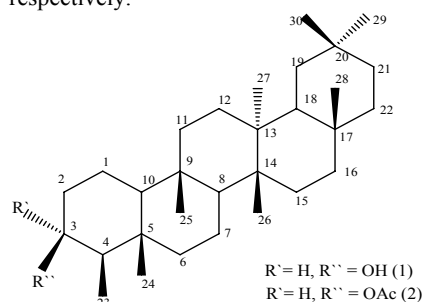
LITERATURA

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

ISOLATION AND STRUCTURE OF 3 β -FRIEDELINOL FROM PEDILANTHUS TITHYMALOIDESPEDRO ABREU^a and LUCIE VANICKOVA^{a,b}

^aREQUIMTE, Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, 2829-516 Caparica, Portugal; ^bDepartment of Chemistry of Natural Compounds, Faculty of Food and Biochemical Technology, Institute of Chemical Technology Prague, CZ-166-28 Prague pma@dq.fct.unl.pt; vanickol@vscht.cz

Pedilanthus tithymaloides (L.) Piot. (Euphorbiaceae) is low tropical American shrub with a reported wide range of healing properties such as emetic, anti-inflammatory, antibiotic, antiseptic, antihemorrhagic, antiviral, and abortive¹⁻⁴. From a 70% tincture of *P. tithymaloides* collected in Cuba⁵ we have isolated the triterpenoid 3 β -friedelinol **1**, which was characterized by extensive spectroscopic methods, as IR, mono- and bidimensional NMR (HMOC, HMBC, NOESY), and mass spectrometry. The spectral data of **1**, as well as those of its acetylated derivative **2**, were in good agreement with the reported data for 3 β -friedelinol⁶⁻¹¹ and 3 β -acetoxyfriedelinol^{12, 13} respectively.



REFERENCES

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

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

TRANSDERMÁLNÍ A DERMÁLNÍ PODÁNÍ ADEFOVIRU; VLIV pH A PERMEAČNÍCH AKCELERANTŮ

KATEŘINA VÁVROVÁ, KATEŘINA LORENCOVÁ, JAKUB NOVOTNÝ a ALEXANDR HRABÁLEK

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

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

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

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

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

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

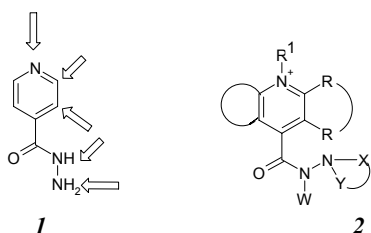
NOVÉ MODIFIKACE ISONIAZIDOVÝCH PROLÉČIV

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

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

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

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



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

LITERATURA

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

ETHYLACE FENOLŮ PŮSOBENÍM
DIETHYLKARBONÁTU

MICHAL POKORNÝ a TOMÁŠ WEIDLICH

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

tomas.weidlich@upce.cz

Aryl-ethylethery jsou užitečnými meziproducty pro přípravu barviv, kosmetických přípravků a léčiv¹. Obvyklý postup výroby je založen na reakci odpovídajících fenolů s diethylsulfátem² nebo ethylhalogenidy³. Tato alkylační činidla jsou toxická, ethylhalogenidy se jedná o nízkovroucí a v přírodě špatně odbouratelné sloučeniny. Ethylace lze provádět i ethanolem, ale tato reakce je katalyzována silnými kyselinami⁴. Používají se také ethylestery sulfonových kyselin⁵, jejich nevýhodou je však tvorba ekvimolárního množství solí sulfonových kyselin. Použití dialkylkarbonátů se zdá být vhodnou alternativou, tyto sloučeniny se snadno odbourávají na alkoholy a oxid uhličitý, tyto látky jsou obvykle netoxické, dialkylkarbonáty jsou snadno dostupné a levné sloučeniny. Většina publikovaných prací studovala reakce fenolů s dimethylkarbonátem⁶⁻¹⁶. Dialkylkarbonáty jsou méně reaktivní než estery silných kyselin nebo alkyhalogenidů, proto alkylace vyžaduje teplotu obvykle nad bodem varu dialkylkarbonátu. Jsou popsány methylace dimethylkarbonátem v autoklávu a s použitím katalyzátorů, jako jsou K₂CO₃⁸, Cs₂CO₃⁹ terciální aminy¹⁰ nebo fosfiny¹¹ a pentaalkylguanidiny¹². Za normálního tlaku lze methylaci s dimethylkarbonátem provádět za katalýzy K₂CO₃-crown ether⁷, K₂CO₃-Bu₄NBr¹³ nebo DBU¹⁴. Shen a spol. publikovali methylaci dimethylkarbonátem za normálního tlaku v iontových kapalinách¹⁵. Jinou možností je použít pro alkylation nesymetrické dialkylkarbonáty, které mají vysoký bod varu, ale jsou hůř dostupné a drahé¹⁶, reakci pak lze provádět v DMF i za normálního tlaku. Při reakci ethyl-methylkarbonátu¹⁶ byl poměr vznikajících produktů 9 : 1 methyletheru vůči ethyletheru. Důvodem jsou pravděpodobně sterické zábrany. Ouk a spol. publikovali dva příklady ethylace (fenolu a *p*-kresolu), konverze ethylace však nedosahovala 100%. Dle našich informací nebyly dosud jiné ethylace fenolů působením diethylkarbonátu publikovány.

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

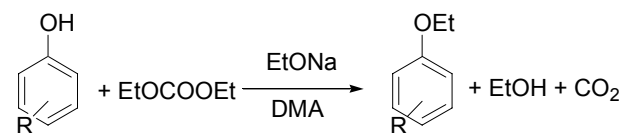


Schéma 1.

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

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

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

LITERATURA

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

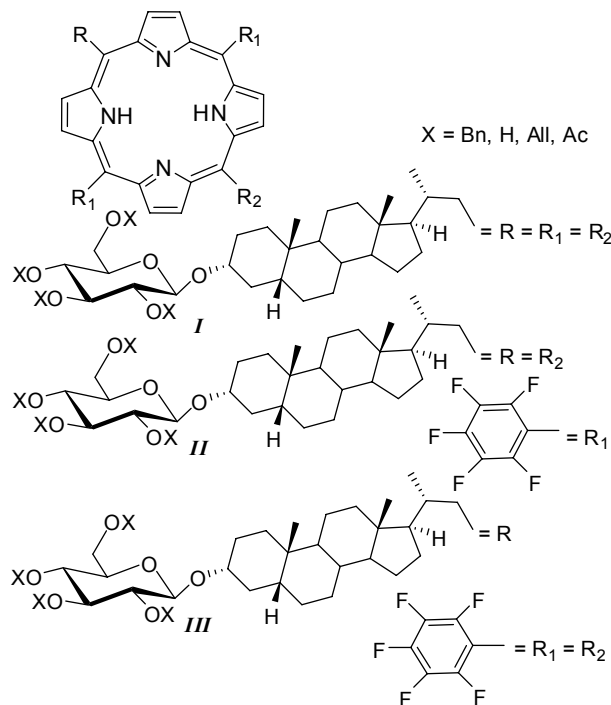
PŘÍPRAVA STEROIDNÍCH DERIVÁTŮ PORFYRINU PRO STUDIUM JEJICH VLASTNOSTÍ V POLÁRNÍM PROSTŘEDÍ

KAREL ZELENKA^a, TOMÁŠ TRNKA^a
a **PAVEL DRAŠAR^{b,c}**

^aKatedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2; ^bÚstav organické chemie a biochemie, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6; ^cVysoká škola chemicko-technologická, 166 28 Praha 6
zeli1@post.cz

Cílem práce byla příprava meso-substituovaných steroidních derivátů porfyriu. V poslední době byly připraveny zajímavé porfyryny, nesoucí steroidní části. Tyto molekuly byly využity například v elektrochemii¹, pro molekulové rozpoznávání sacharidů² a biologicky významných aniontů^{3,4}. V tomto příspěvku chtěli autoři demonstrovat možnosti kombinace již známých receptorů se sacharidy, které

mohou sloužit jako „polární kotvy“ a modifikátory rozpustnosti. Dříve vypracovaná metoda⁵ byla dále rozvinuta a rozšířena, využity různé chránící skupiny sacharidové části pro optimalizaci jejího ochrání. Byly připraveny deriváty třech typů: A₄(I), A₂B₂(II), A₃B(III). Veškeré podrobnosti o jejich přípravě budou předmětem tohoto sdělení. V současné době jsou předmětem studií jejich samoskladné vlastnosti, dále pak také elektrochemické, membránové, biologické a spektrální.



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

LITERATURA

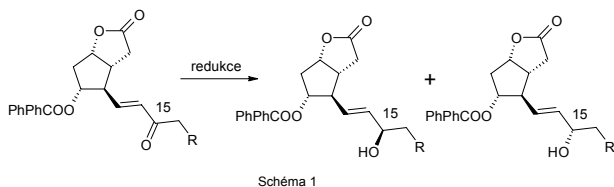
1. Dukh M., Černý I., Pouzar V., Král V., Berek J., Drašar P., in: *US-CZ Workshop on Electrochemical Sensors*, Abstract Book p. 5, Czech Chemical Society, Prague, 2001.
2. Dukh M., Šaman D., Lang K., Pouzar V., Černý I., Drašar P., Král V.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 3458 (2003).
3. Dukh M., Černý I.,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

STUDIUM STEREOSELEKTIVNÍCH REDUKCÍ VYUŽÍVANÝCH PŘI SYNTÉZE PROSTANOIDŮ

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

*^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-
technologická, 166 28 Praha 6
Vaclav.Kozmik@vscht.cz*

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



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

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

Seznam autorů

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

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

Slovenská chemická spoločnosť
FCHPT STU
Radlinského 9/1111
812 37 Bratislava
Slovensko

Miesto konania

Tatranské Matliare, 930 m.n.m.



Organizačný výbor

Dušan Velič – predseda
Monika Aranyosiová – výkonný tajomník
Viktor Milata – vedecký tajomník
Pavel Drašar – vedecký tajomník
Zuzana Hloušková – hospodár

Čestné predsedníctvo

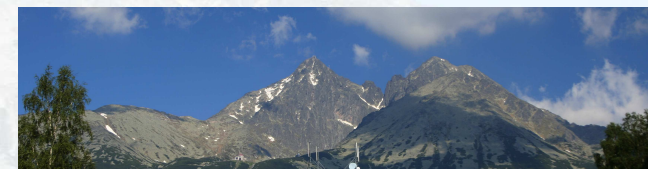
Vladimír Bálaš – predseda SSCHI
Jozef Čižmárik – predseda SFS
Jozef Kollár – predseda ASCHFS
Viktor Milata – predseda SCHS
Miloš Revús – predseda SSPCH
Ján Turňa – predseda SSBMB
Karel Ventura – predseda AČCHS

Kontakt

Slovenská chemická spoločnosť
Radlinského 9/1111
812 37 Bratislava
www.schems.sk
schs@chtf.stuba.sk



59. zjazd chemických spoločností



2. – 6. september 2007
Vysoké Tatry

pod záštitou primátora mesta Vysoké Tatry
Ing. Jána Mokoša



Vážení priatelia,

v mene organizačného výboru, garantov a sponzorov je nám potešením Vás pozvať na náš spoločný chemický zjazd a to opäť do Vysokých Tatier. Centrom zjazdu bude hotelový komplex Hutník situovaný v Tatranských Matliaroch s priamym prístupom k najvýznamnejším tatranským lokalitám i s možným rozšírením ubytovacích kapacít v hoteli Odborár. Určite ste si všimli, že postupne budujeme a testujeme tradíciu tatranských zjazdov s presunom do hotelového komplexu so zaslúženým komfortom pod jednou strechou, čo predstavuje ubytovanie, plnú penziu, občerstvenie, spoločenský večierok, opekačku a využitie plavárne a minigolfu.

Náklady na osobu na celú konferenciu „all inclusive“ sú odhadované na 185 Euro.

Základom tradície je hotelový komplex poskytujúci prehĺbenie spoločensko-odborného charakteru zjazdu v tatranskom prostredí, v spojení s plejádou pozvaných prednášajúcich.

Na plenárnu prednášku by sme radi pozvali prof. Ertla z Fritz Haber inštitútu, významného kandidáta na Nobelovu cenu za chémiu.

Tešíme sa na Vašu účasť. Organizačný výbor.



Predbežný program s príspevkami vo všetkých oblastiach chémie

Hod.	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
Hod.	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24		
Ne 2/sep	Dovoz autobusmi z Popradu, registrácia a ubytovanie Recepcia komplexu Hutník												Welcome Party Komplex Hutník					
Po 3/sep	Otvorenie zjazdu Tatranská Lomnica			Valné zhromaždenie SCHS			Obed Komplex Hutník				Prednášky Komplex Hutník				Večera Komplex Hutník			
Ut 4/sep	Prednášky Komplex Hutník			Obed Komplex Hutník			Výlety				Večera Komplex Hutník				Postery a Pivný večer Komplex Hutník			
St 5/sep	Prednášky Komplex Hutník			Obed Komplex Hutník			Prednášky Komplex Hutník				Večera Komplex Hutník				Opekačka a Goralská muzika Medvedia Lúka			
Št 6/sep	Prednášky/ Ukončenie zjazdu Komplex Hutník			Obed Komplex Hutník			Odvoz autobusmi do Popradu											

Predbežná prihláška

Priezvisko :

Meno:

Titul(y):

Pracovisko :

Adresa :

Mám záujem o :

2. cirkulár, voľte len jednu možnosť

email:

fax:

adresa (prosíme, len vo
výnimočných prípadoch)

aktívnu účasť

účasť ako zástupca firmy

počet sprevádzajúcich osôb : _____

iné:

Vrátiť obratom osobne, alebo najneskôr do Troch
Kráľov, 6. januára 2007 a to poštou alebo cez
<http://www.schems.sk>.

OBSAH		CONTENTS	
ÚVODNÍK	953	EDITORIAL	953
REFERÁTY		REVIEW ARTICLES	
Syntéza vonných laktonů s využitím katalyzátorů hydrotalcitového typu	954	Synthesis of Fragrant Lactones Using Catalysts of Hydrotalcite Types	954
D. Francová a L. Červený		D. Francová and L. Červený	
Biologicky aktivní pyraziny přírodního a syntetického původu	959	Biologically Active Pyrazines of Natural and Synthetic Origin	959
M. Doležal		M. Doležal	
Využití katalýzy sloučeninami železa v organické syntéze	967	Application of with Iron-Compound Catalysis in Organic Synthesis	967
D. Nečas a M. Kotora		D. Nečas and M. Kotora	
Hmotnostní spektrometrie v kvantitativní a diagnostické proteomice: možnosti a limitace	974	Mass Spectrometry in Quantitative and Diagnostic Proteomics: Potentials and Limitations	974
P. Češková, K. Brožková, L. Hernychová, J. Štěrba, D. Valík a B. Vojtěšek		P. Češková, K. Brožková, L. Hernychová, J. Štěrba, D. Valík, and B. Vojtěšek	
LABORATORNÍ PŘÍSTROJE A POSTUPY		LABORATORY EQUIPMENT AND METHODS	
Kvantitativně vzťahy medzi štruktúrou a schopnosťou flavonoidov redukovat' železitý komplex	980	Quantitative Relationships Between Structure and Ability of Flavonoids to Reduce Ferric Complex	980
S. Firáková, A. Jedinák, T. Maliar a E. Šturdík		S. Firáková, A. Jedinák, T. Maliar, and E. Šturdík	
Použitie zásaditých roztokov pri lúhovaní antimonitu	987	Application of Alkaline Solutions in Leaching of Stibnite	987
E. Sminčáková a D. Remeteiová		E. Sminčáková and D. Remeteiová	
RECENZE	992	BOOK REVIEWS	992
58. Sjezd chemických společností – Dodatky	994	58. Sjezd chemických společností – Supplement	994
LIBLICE 2006	999	LIBLICE 2006	999

CHEMICKÉ LISTY • ročník/volume 100 (2006), čís./no. 11 • LISTY CHEMICKÉ, roč./vol. 130, ČASOPIS PRO PRŮMYSL CHEMICKÝ, roč./vol. 116 • ISSN 0009-2770, ISSN 1213-7103 (e-verze) • evidenční číslo MK ČR E 321 • Vydává Česká společnost chemická jako časopis Asociace českých chemických společností ve spolupráci s VŠCHT v Praze, s ČSPCH a ÚOCHB AV ČR za finanční podpory Nadace Český literární fond a kolektivních členů ČSCH • IČO 444715 • Published by the Czech Chemical Society • VEDOUCÍ REDAKTOR/EDITOR-IN-CHIEF: B. Kratochvíl • REDAKTOŘI/EDITORS: J. Barek, Z. Bělohav, P. Drašar, J. Hetflejš, P. Holý, J. Horák, P. Chuchvalec, J. Podešva, P. Rauch, J. Volke; Bulletin: I. Valterová; Webové stránky: R. Liboska, P. Zámstný • ZAHraničNÍ A OBLASTNÍ REDAKTOŘI/FOREIGN AND REGIONAL EDITORS: F. Švec (USA), V. Větvicka (USA), L. Opletal (Hradec Králové), P. Tarkowski (Olomouc) • KONZULTANT/CONSULTANT: J. Kahovec • VÝKONNÁ REDAKTORKA/EDITORIAL ASSISTANT: R. Řápková • REDAKČNÍ RADA/ADVISORY BOARD: E. Borsig, M. Černá, L. Červený, E. Dibuszová, J. Hanika, Z. Havlas, I. Kadlecová, J. Káš, J. Koubek, T. Mišek, J. Pacák, V. Pačes, O. Paleta, V. Růžička, I. Stibor, V. Šimánek, R. Zahradník • ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ/MANUSCRIPTS IN CZECH, SLOVAK OR ENGLISH CAN BE SENT TO: Chemické listy, Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1; tel./phone +420 221 082 370, fax +420 222 220 184, e-mail: chem.listy@csvts.cz • INFORMACE O PŘEDPLATNĚM, OBJEDNÁVKY, PRODEJ JEDNOTLIVÝCH ČÍSEL A INZERCE/INFORMATION ADS: Sekretariát ČSCH, Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1; tel./fax +420 222 220 184, e-mail: chem.spol@csvts.cz, simanek@csvts.cz • PLNÁ VERZE NA INTERNETU/FULL VERSION ON URL: <http://chemicke-listy.vscht.cz> • TISK: České Tiskárny, s.r.o., Ráby 14, 533 52 Staré Hradiště; SAZBA, ZLOM: ČSCH, Chemické listy • Copyright © 2006 Chemické listy/Česká společnost chemická • Cena výtisku 147 Kč, roční plně předplatné 2006 (12 čísel) 1512 Kč, individuální členské předplatné pro členy ČSCH 756 Kč. Roční předplatné ve Slovenské republice 80 EUR (doručování via SCHS), individuální členské předplatné pro členy ČSCH 60 EUR (doručování via SCHS), 225 EUR (individuální doručování) • DISTRIBUTION ABROAD: KUBON & SAGNER, POB 34 01 08, D-80328 Munich, FRG; Annual subscription for 2006 (12 issues) 225 EUR • This journal has been registered with the Copyright Clearance Center, 2322 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA, where the consent and conditions can be obtained for copying the articles for personal or internal use • Pokyny pro autory najdete v čísle 1/2002 a na internetu, zkratky časopisů v čísle 10/97 na str. 911 • Chemické listy obsahující Bulletin jsou zasílány zdarma všem individuálním a kolektivním členům ČSCH a ČSPCH v ČR i zahraničí, do všech relevantních knihoven v ČR a významným představitelům české chemie a chemického průmyslu; v rámci dohod o spolupráci i členům dalších odborných společností • Dáno do tisku 3.11.2006.