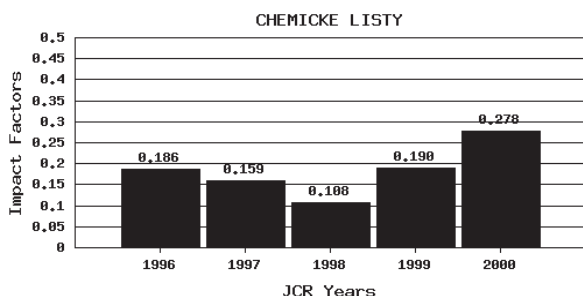


Chemické listy a Impact factor

Každá vědní disciplína postupně obohacuje a opět redukuje svůj slovník o nové termíny, kterými pojmenovává nové poznatky svého oboru. Jsou ale i nové nebo jen nově objevené pojmy, které jdou napříč všemi vědními disciplínami. Takovým je nepochybně i termín impact factor (IF), který sice řada vědců již dříve někdy slyšela, ale o jeho přesný význam se zajímal jen málokdo. A najednou je to termín, resp. dokonce jakési číslo, které kdekdo shání, protože je o ně žádán a je nutné jej uvádět tu i onde. Díky několika jedincům, kteří se jaksi z principu vždy a důsledně snažili přijít všemu na kloub a odhalit pravý význam podobných hodnotících atributů vědecké práce, máme i v české literatuře slušnou bibliografii publikací na toto téma¹. V žádném případě není smyslem této ediční poznámky diskusi na téma smysluplnosti IF otevírat. Důvodem je vcelku prozaické upozornění na to, že se odborné veřejnosti otevřel velmi snadný a také docela efektivní přístup k jedinému oficiálnímu souboru hodnot IF ve formě elektronické báze dat. Současně ovšem chci jemně upozornit čtenářskou obec na skutečnost, že hodnocení časopisu *Chemické listy* vychází podle posledních dat velmi příznivě a elektronická forma prezentace dat umožňuje názorně graficky demonstrovat impresivní nárůst IF za poslední tři roky (viz obr.). Letní inspekce řady dalších periodik pak ukáže, že asi jen málo periodik se může pochlubit tak výrazným nárůstem tohoto ukazatele.

Impact Factor* Trend Graph



Reprodukováno z ISI[®] Journal Citation Reports[®] (JCR[®]) se svolením majitele copyrightu.

Pro ty, kteří zatím nebyli nuceni údaje o IF shánět a dozvědět se tak, co to vlastně je, připomeňme, že IF je definován zakladatelem praxe citačních rejstříků Eugenem Garfieldem jako poměr počtu odkazů na práce publikované v daném periodiku ve všech sledovaných časopisech v určitém roce (např. v r. 2000) ku celkovému počtu prací publikovaných v daném periodiku během dvou předchozích let (tzn. v r. 1998 a 1999). Jeho stanovení je závislé na excerpce citací spolu se zpracováním daného článku, což je hlavním smyslem vytváření Science Citation Indexu, a IF je proto jakýmsi vedlejším produktem této činnosti. Tento rejstřík a jeho producent, Institute of Scientific Information ve Philadelphii, jsou proto jediným zdrojem hodnot IF. Tento ústav toho také náležitě využívá a pro zveřejňování IF vydává speciální časopis, *Journal Citation Report*, který má ovšem jen jedno číslo do roka, což se dobře hodí k tomu, aby byl zpřístupňován na médiu

CD-ROM (jedenkrát za rok jeden CD-ROM). Na tomto médiu byl tento zdroj přístupný na několika institucích v České republice (Knihovna AV ČR a VŠCHT v Praze). Vývoj jde ale rychle dál a v současné době je zájemcům nabízeno zpřístupnění ve webovském prostředí jako báze dat ISI[®] Journal Citation Reports[®] (JCR[®]). Přístup do této báze byl otevřen na základě přijetí projektu předloženého do programu Informační zdroje pro výzkum a vývoj (LI) vyhlášeného MŠMT v r. 1999 prakticky pro všechny vysoké školy a ústavy Akademie věd ČR na adrese: www.jcrweb.com.

Tato forma je velmi snadno přístupná a ať si již každý myslí o smyslu a významu určování a používání hodnot IF cokoliv, určitě stojí za to se na tento zdroj podívat a elektronicky si v něm zalistovat. V každém případě se najdou zajímavé informace, které jednak poskytují údaje o řadě aspektů produkce vědecké literatury, jednak nepochybně provokující k souhlasným i nesouhlasným reakcím. Tak např. snadno můžeme získat přehled o souborech časopisů vydávaných jednotlivými nakladateli a současně se také dozvíme, jak extrémní je rozložení vydavatelů od velké řady těch, kteří vydávají právě jeden časopis, až k těm, kteří jich vydávají více než 1000. Snadno zjistíme, jaké časopisy jsou zpracovávány z České republiky (22 titulů) a že i v této skupině *Chemické listy* zaujímají čestné 12. místo v pořadí podle IF, druhé mezi těmi, které jsou vydávány převážně v češtině (báze je označena jako multilinguage). Oborové seskupení titulů zpřehledňuje rozsáhlé disciplíny, jako je právě chemie. Uváděný počet článků v jednotlivých titulech otiskovaných v daném roce je vůbec velmi zajímavý údaj. Ukazuje na skutečnost, že do souboru zpracovávaných časopisů jsou zařazovány i tituly vycházející jedenkrát za rok, a mající tudíž jen několik přehledných, a proto vysoce citovaných článků. Pokud má někdo údaje o předplatném pro jednotlivé časopisy (nebo si je většinou snadno najde na webovských stránkách vydavatelů), může si zjistit, kolik že vlastně stojí publikace od toho či onoho vydavatele. Relace mezi předplatným a počtem článků (nebo počtem stran) je již dlouho používána jako argument univerzitních knihoven proti cenové politice vydavatelů, nutno ale konstatovat, že většinou zcela neúspěšně.

Snadný přístup k prakticky jediným statistickým údajům o vědeckých časopisech přichází v okamžiku, kdy se i české odborné veřejnosti otevírá jak svět elektronických verzí tištěných titulů, tak, zatím v daleko menší míře, časopisy jen elektronické. Současně otevřený přístup k cca 1500 titulům časopisů od několika největších vydavatelů za období 7–8 i více let představuje objem informací, který je na řadě pracovištích již teď větší, než objem literatury uložené v regálech knihoven. Postupně otevíraný přístup k primárním článkům ze sekundárníchází bází dat a podobné vzájemné propojování citací s plnými texty představuje velmi výrazné zefektivnění práce s vědeckou literaturou a už teď je zřejmé, že míra využití publikovaných prací bude vyšší, než v době existence jen tištěných článků. Zda se takový zvýšený zájem o výsledky vědecké práce odrazí i na jejich kvalitě, bude zajímavou otázkou pro budoucnost.

1. Exner O.: *Chem. Listy* 87, 719 (1993), a literatura zde citovaná.

Jaroslav Šilhánek

FOTOLABILNÍ CHRÁNICÍ SKUPINY

MIROSLAV ZABADAL a PETR KLÁN

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno
e-mail: klan@sci.muni.cz

Věnováno profesoru Jaroslavu Jonasovi k 65. narozeninám.

Došlo dne 26.II.2001

Klíčová slova: chránící skupiny, fotochemie, syntéza

Obsah

1. Úvod
2. 2-Nitrobenzyllová skupina
3. (2-Nitrofenyl)aminová skupina
4. 2-Fenyl-2-oxoethyllová skupina
5. Fenoxo- a benzyloxyskupiny
6. 2-(2-Azidofenyl)ethyllová skupina
7. Benzensulfonylová skupina
8. Závěr

1. Úvod

Syntéza sloučeniny s několika funkčními skupinami je obvykle náročná na počet reakčních stupňů. Při plánování jednotlivých reakcí tak musíme brát v úvahu reaktivitu všech skupin za daných reakčních podmínek, a proto sloučeniny často modifikujeme, abychom vedlejší a nechtěným reakcím zamezili. Jedním z možných způsobů je použití chránících skupin, které funkční skupinu derivatizují a ve vhodném okamžiku ji opět uvolní¹. Každá taková operace znamená několik syntetických kroků navíc, a proto u nich vyžadujeme selektivitu, vysoké chemické výtěžky, jednoduchost a nízkou cenu realizace. Vznikající vedlejší produkty by měly být netoxické a dále v reakční směsi nereagovat.

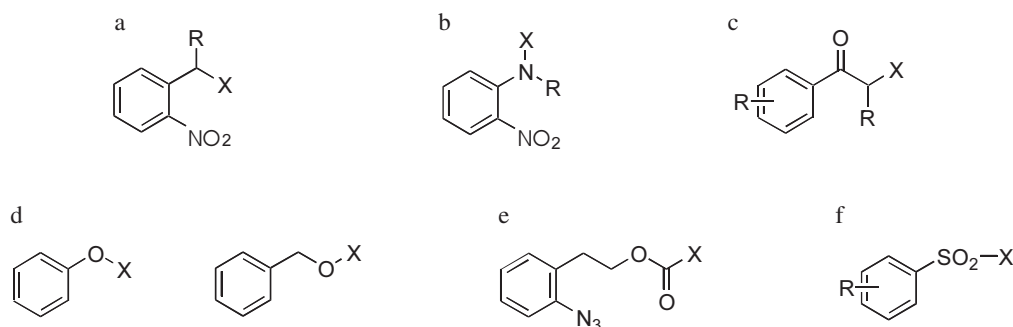
Dnes se s úspěchem používá několik typů chránících skupin (obr. 1), které se z funkční skupiny odstraňují fotochemicky. Nazývají se fotolabilní chránící skupiny²⁻⁶ (PPG – Photolabile (photoremovable; photoreleasable) Protecting Groups) a jsou předmětem tohoto přehledného článku. Tyto skupiny mají význam nejen pro syntetickou organickou chemii, ale jsou využívány i k chránění funkčních skupin v biologicky významných materiálech. Chrání-li se u biologicky aktivní molekuly funkční skupina, která se podílí na její aktivitě, molekula se někdy označuje jako fotobiologický spouštěč. Fotolýzou se PPG uvolní nebo modifikuje a aktivita molekuly se obnoví⁷. Stejně tak je namístě zmínit se o orthogonalitě chránících skupin⁸⁻¹⁰, které se využívá například při syntézách oligonukleotidů v pevné fázi^{11,12}. Kromě všech nároků, které jsou kladeny na běžnou chránící skupinu, musí fotolabilní chránící skupina splňovat další dva požadavky: a) vysoký kvantový výtěžek a velká rychlost odštěpení skupiny a b) možnost použití širokého rozsahu vlnových délek. Zejména u biologických materiálů usilujeme o PPG, která se bude odstraňovat zářením ve viditelné oblasti, čímž se vyvarujeme fotodestrukce zbytku molekuly. Fotolabilní chránící skupiny mohou být uvolněny přímým ozáření nebo fotosenzibilací, případně fotoreakcí s jinou molekulou.

V tomto článku bychom rádi upozornili na nejpoužívanější fotolabilní chránící skupiny a zároveň na nejnovější trendy v této oblasti fotochemie, a tak navázali na dřívější přehledné články o fotolabilních chránících skupinách^{2-4,13,14}.

2. 2-Nitrobenzyllová skupina

2-Nitrobenzyllová (NBz) skupina (obr. 1a) je široce užívanou a možná nejpoužívanější fotolabilní chránící skupinou pro mnoho funkčních skupin, jako jsou alkoholy¹⁵⁻¹⁷, karboxylové kyseliny^{18,19}, aminy²¹⁻²², fosfáty^{23,24} a thiole²⁵, zejména v reakčním prostředí, kde hrozí kyselá hydrolyza. Schéma 1 naznačuje průběh fotoindukovaného odštěpení NBz skupiny chránící karboxylovou funkci.

Mechanismus fotochemického odštěpení NBz skupiny byl studován u 2-nitrobenzylesterů pomocí zábleskové fotolýzy^{26,27}. Tripletové excitovaný ester *I* intramolekulárně odště-

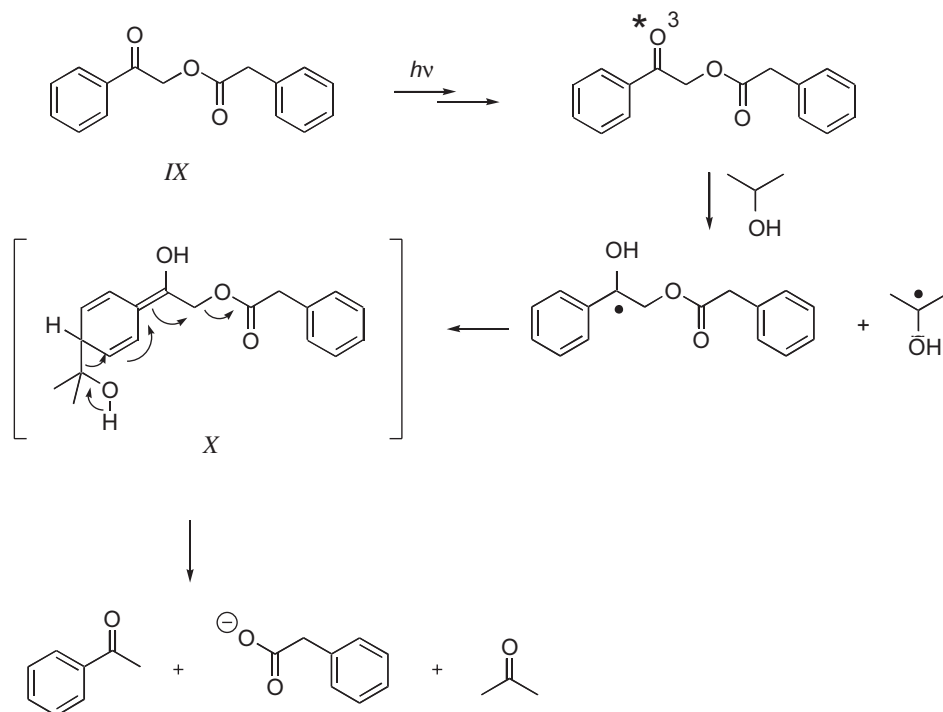
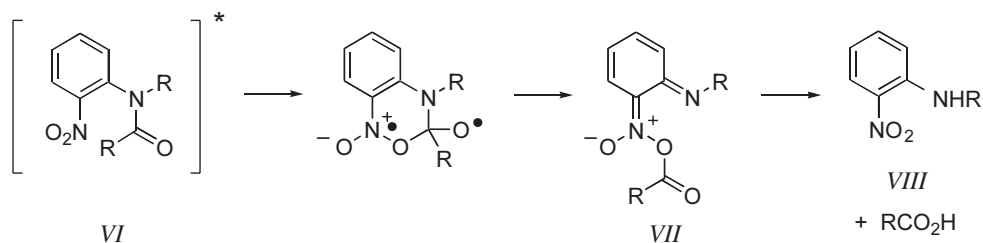
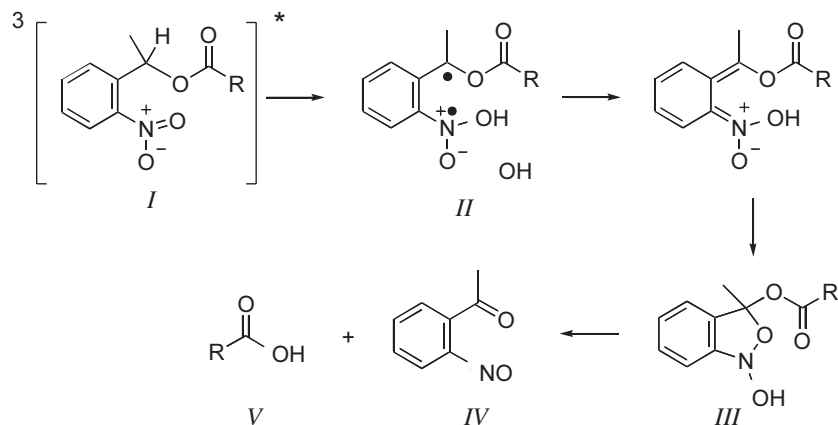


Obr. 1. a – 2-Nitrobenzyllová skupina, b – (2-nitrofenyl)aminová skupina, c – 2-fenyl-2-oxoethyllová skupina, d – fenoxo- a benzyloxyskupiny, e – 2-(2-azidofenyl)ethyllová skupina, f – benzensulfonylová skupina

puje vodík za vzniku biradikálu *II*, tj. dochází k intramolekulární fotoredukci nitroskupiny²⁸. Reakční sekvence pokračuje přes (1-hydroxy-3-methyl-1,3-dihydro-benzo[c]isoxazol-3-yl)ester *III*, který se štěpí za vzniku 2-nitrosoacetofenonu *IV* a příslušné karboxylové kyseliny *V*. Kinetika fotoindukovaného odštěpení NBz skupiny je závislá na α -substituentu, přičemž alkyl- a arylsubstituenty významně zvyšují kvantový

výtěžek reakce až na $\Phi \sim 0,2$. Postupem let se NBz skupina modifikovala, zejména za účelem zvýšení účinnosti reakce. S úspěchem byly např. použity [2-(2-nitrofenyl)ethoxy]karbonylové a [2-(2-nitrofenyl)ethyl]sulfonylové chránící skupiny v chemii nukleosidů a nukleotidů²⁹.

Ve snaze o zjednodušení fotolýzy fotolabilních chránících skupin je v poslední době v popředí zájmu použití chránících



skupin, které se obejdou bez jakékoli účasti okolního prostředí, tj. které se odštěpí přímým ozářením. Biochemické a biologické aplikace navíc vyžadují vyloučení toxických látek v průběhu celého procesu a vysokou účinnost reakce. NBz skupina a její deriváty nejsou v tomto ohledu zcela vhodnými, neboť poskytují nitrososloučeniny jako meziprodukty a vedlejší produkty; ty jsou značně reaktivní a navíc absorbují UV záření, čímž snižují kvantový výtěžek reakce.

3. (2-Nitrofenyl)aminová skupina

Skupinou strukturně podobnou s NBz skupinou je (2-nitrofenyl)aminoskupina (NPA – 2-NitroPhenylAmino, obr. 1b), která se používá zejména ke chránění karboxylových kyselin^{30,31}. Odštěpení skupiny např. z 4,5-dimethoxy-2'-nitroanilidu VI vede k vytvoření volné karboxylové kyseliny. Schéma 2 naznačuje mechanismus, ve kterém se jako meziproduct tvoří ester alkyldenazinové kyseliny VII a vedlejším produktem je 2-nitro-*N*-substituovaný anilin VIII.

4. 2-Fenyl-2-oxoethylová skupina

Jednou z nejrozšířenějších fotolabilních chránících skupin je 2-fenyl-2-oxoethylová (fenacylová) skupina (PAC – PhenACyl, obr. 1c), využívaná pro karboxylové kyseliny^{32–36}, fenoly³⁷, fosfáty³⁸ nebo aminy^{39,40}. Ve srovnání s NBz skupinou odštěpení PAC probíhá rychleji a s podobnými kvantovými výtěžky, avšak díky svým absorpčním charakteristikám vyžaduje použití záření o kratší vlnové délce. Při některých aplikacích mohou reaktivní radikály, vznikající za určitých podmínek v průběhu reakce, poškodit biologický materiál, tzn. skupina nemusí být vhodný fotochemický spouštěč.

Příkladem mechanismu odštěpení PAC skupiny je fotoindukované odštěpení vodíku z propan-2-olu karboxylovou sku-

pinou PAC esteru fenylacetové kyseliny IX. Vzniklý radikál se fragmentuje, zřejmě přes meziproduct X, na volnou kyselinu a acetofenon (schéma 3) (cit.⁴¹). Jde tedy o bimolekulární fotochemickou reakci; přímé ozáření PAC esteru nevede k účinné reakci.

PAC skupina může být uvolněna též fotolýzou za přítomnosti fotosenzibilátoru, který je dobrým donorem elektronu v excitovaném stavu. Výběr senzibilátoru tak předurčuje vlnovou délku použitého záření, což znamená možnost širokého uplatnění v organické syntéze i biochemii. Mechanismus senzibilace, navržený Falveyem, je naznačen ve schématu 4, kde jako donor elektronu vystupuje *N,N*-dimethylanilin a jako akceptor PAC ester XI (cit.^{35,36}). PAC estery karboxylových kyselin mohou být i kovalentně vázány k senzibilátoru (např. *N,N*-dimethylanilinu) a k uvolnění karboxylové kyseliny dochází díky intramolekulárnímu přenosu elektronu⁴².

V nedávné době studoval Givens se spolupracovníky 2-(4-hydroxyfenyl)-2-oxoethylovou (4-hydroxyfenacylovou) skupinu jako chránící skupinu pro karboxylové kyseliny při syntéze oligopeptidů^{43,44}. Tato skupina navíc dříve sloužila ke chránění derivátů kyseliny fosforečné a karboxylových kyselin^{45–47}. Její fotolýza probíhá přes tripletový stav a produktem jsou 4-hydroxyfenylacetová a příslušná karboxylová kyselina.

V minulém roce jsme navrhli 2-oxo-2-(2,5-dimethylfenyl)ethylovou (dimethyl-fenacylovou) chránící skupinu (DMP – DiMethylPhenacyl) pro karboxylové kyseliny^{48,49}, sulfáty a fosfáty⁵⁰, která byla koncipována na základě dřívějších studií *o*-alkylsubstituovaných derivátů acetofenonu^{51–53}. Odštěpení této fotolabilní chránící skupiny je založeno na intramolekulárním odštěpení vodíku z methylové skupiny v *ortho* poloze. Jde o přímou fotolýzu, která nepotřebuje spoluúčast žádné další látky. Reakce DMP esteru probíhá přes tripletový excitovaný stav XII, 1,4-biradikál XIII a enol XIV. Odštěpení karboxylové kyseliny v benzenu je doprovázeno vznikem 6-methylindan-1-onu XV (schéma 5). Přítomný nukleofil (např. methanol) atakuje enol a vzniká 2-(methoxymethyl)-5-me-

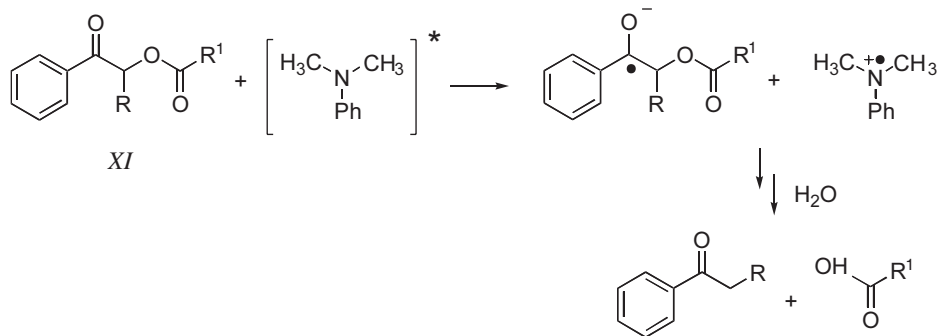


Schéma 4

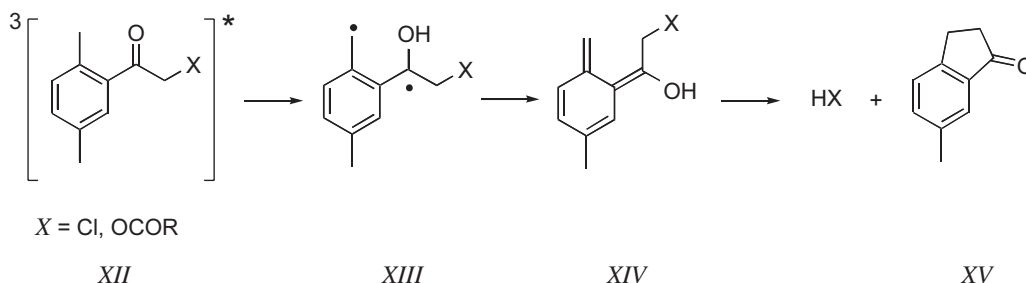


Schéma 5

thylacetofenon jako další vedlejší produkt. Kvantové výtěžky DMP esterů jsou srovnatelné s kvantovými výtěžky NBZ esterů a fotoprodukty nejsou toxické.

Do řady těchto skupin můžeme zařadit i chránící skupiny vycházející ze struktury 1,2-difenyl-2-oxoethylové (desylové: XI, R = Ph) skupiny⁵⁴⁻⁵⁷. Ozáření této fotolabilní chránící skupiny dochází k α -štěpení (Norrishově reakci typu I) nebo fotocyklizaci. Ve druhém případě skupina snadno eliminuje substituent v α -poloze ve formě radikálu za vzniku příslušné kyseliny a fotocyklizačního produktu 2-fenyl-1-benzofuranu, příp. jeho dimeru^{58,59}. Derivatizace této PPG na karbonát rozšířilo její aplikační možnosti. Skupina se běžně využívá ke chránění 5'-hydroxylové skupiny nukleosidů^{60,61}, alkoholů⁶⁰, aminů⁵⁵, thiolů⁶⁰, karboxylových kyselin⁶² nebo některých biologicky aktivních peptidů⁶³.

5. Fenoxo- a benzyloxyskupiny

Odštěpení fenoxyskupiny (obr. 1d) chránící karboxylové kyseliny zahrnuje homolytické štěpení esteru (např. XVI) za vzniku fenoxo- a acylradikálů^{64,65}. Tyto částice se ve smyslu foto-Friesovy reakce buď rekombinují za vytvoření acylfenolů nebo odštěpí vodík z prostředí za vzniku fenolu a karboxylové kyseliny (schéma 6). Nižší fotochemická účinnost a tvorba reaktivních radikálů poněkud odrazuje od výběru této skupiny jako PPG.

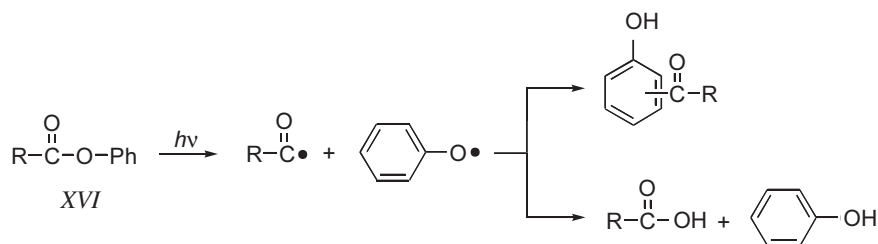


Schéma 6

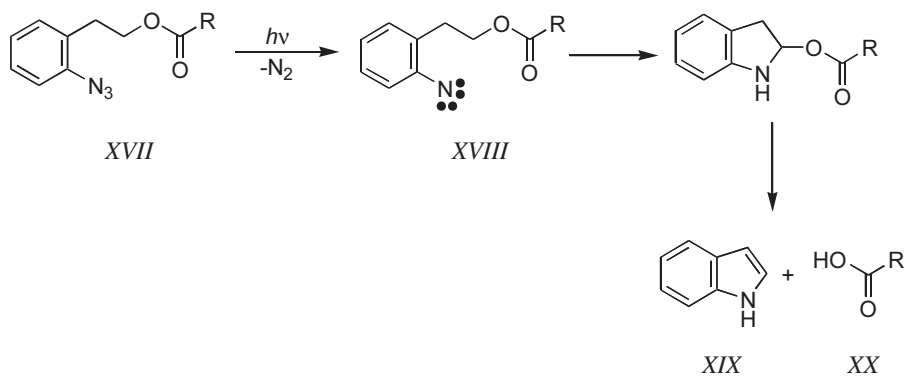


Schéma 7



Schéma 8

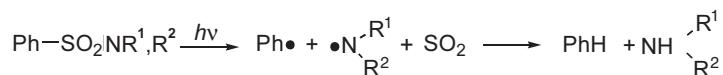


Schéma 9

Jako fotolabilní chránící skupina aminů při syntéze peptidů je často používána benzyloxykarbonylová (obr. 1d) skupina. Reakce probíhá díky heterolytickému štěpení C–O vazby za vytvoření příslušného benzylového kationtu⁶⁶. Odštěpení skupiny obvykle probíhá s vysokými chemickými výtěžky.

6. 2-(2-Azidofenyl)ethylová skupina

2-(2-Azidofenyl)ethylová (obr. 1e) fotolabilní chránící skupina dnes patří již mezi klasické chránící skupiny karboxylových kyselin⁶⁷. Mechanismus fotolýzy esteru XVII (schéma 7) zahrnuje fragmentaci azidové skupiny na nitren XVIII a dusík, následnou cyklizaci a štěpení na pyrrol XIX a příslušnou karboxylovou kyselinu XX.

7. Benzensulfonylová skupina

Do této kategorie zařazujeme estery a amidy sulfonových kyselin. Estery jsou využívány pro chránění hydroxyskupin^{68,69}. Mechanismus fotolýzy byl intenzivně studován začátkem 70. let, kdy se zjistilo, že se singletově excitovaná molekula homolyticky štěpí na C–S vazbě za současného uvolnění oxidu siřičitého a tvorbou alkoxyradikálu, který vytvoří alkohol odštěpením vodíku z prostředí (schéma 8). Kvantové výtěžky fragmentace esterů sulfonových kyselin

se pohybují v rozmezí $\Phi = 0,02-0,07$. Nevýhodou je nutnost použití UV záření s krátkou vlnovou délkou (obvykle ~254 nm), což může vyvolat fotodegradaci výchozího materiálu.

Amidy sulfonových kyselin se po ozáření fragmentují podobně jako estery za vzniku příslušného aminu (schéma 9) (cit.⁷⁰). Uplatňují se především v oblasti chemie aminokyselin a peptidů.

8. Závěr

V tomto článku bylo naší snahou představit širší chemické obci klasické i nové fotolabilní chránící skupiny, které našly využití v organické syntéze a biochemii. Článek si neklade za cíl obsáhnout celou problematiku této oblasti chemie, ale spíše upozornit na její nejdůležitější aspekty. V tabulce I jsou fotolabilní chránící skupiny uspořádány podle typu funkční skupiny, která je chráněna. Výčet obsahuje informaci nejen o chemických, ale i fotochemických účinnostech jejich odstranění, tj. uvolnění požadovaného produktu.

Tabulka I
Přehled použití fotolabilních chránících skupin

Funkční skupina	PPG ^a	Chemické výtěžky [%] (kvantové výtěžky Φ) ^b	Lit.
-COOH	NBz	70–100 (0,08–0,21)	18,19,71
	NPA	80–95	30
	PAc	49–100	32–36
	4-hydroxyPAc	n.h. ^c (0,20–0,41)	44
	desyl	57–93 (~0,30)	56,58,59,62
	DMP	85–95 (0,11–0,25)	48
	1-naftoxy-	8–46	65
	karbonyl		
	azidoaryl	65–70	67
	-OH	NBz	37–100 (0,19–0,27)
pixyl (9-fenyl-9H-xanthen-9-yl)		78–97	72
sulfonyl		62–100 (0,02–0,07)	68,69
PAc		88–96	37
desyl		88–98	60
-NH ₂	NBz	~100	20–22
	benzyloxy-	70–85	66
	karbonyl		
	sulfonyl	10–98	70
	PAc	n.h. ^c	39,40
-O-P(O)R ₂	desyl	n.h. ^c	55
	NBz	90 (0,49–0,63)	23,24,73
	PAc	60–90	38
	4-hydroxyPAc	n.h. ^c (0,30–0,38)	47
	desyl	n.h. ^c (0,01–0,36)	46
>C=O	NBz	86–90	74
	1,3-dithian-2-yl	35–97	75

^a Zkratky vysvětleny v textu, ^b výtěžky odstranění PPG, ^c neznámá hodnota (nenalezena v literatuře)

LITERATURA

- Greene T. W., Wuts P. G. M.: *Protective Groups in Organic Chemistry*. Wiley, New York 1999.
- Pillai V. N. R.: *Synthesis* 1980, 1.
- Sammes P. G.: *Q. Rev., Chem. Soc.* 24, 37 (1970).
- Amit B., Zehavi U., Patchornik A.: *Isr. J. Chem.* 12, 103 (1974).
- Pillai V. N. R.: *Org. Photochem.* 9, 225 (1987).
- Zehavi V.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 46, 179 (1988).
- Willner I., Willner B., v knize: *Biological Applications of Photochemical Switches* (Morrison H., ed.), kap. 1. Wiley, New York 1993.
- Kocienski P. J., v knize: *Protecting Groups* (Thieme Foundations of Organic Chemistry Series). Book News, Portland 2000.
- Gomez-Martinez P., Guibe F., Albericio F.: *Lett. Pept. Sci.* 7, 187 (2000).
- Kim B. M., Cho J. H.: *Tetrahedron Lett.* 40, 5333 (1999).
- McMinn D. L., Hirsch R., Greenberg M. M.: *Tetrahedron Lett.* 39, 4155 (1998).
- Matray T. J., Yoo D. J., McMinn D. L., Greenberg M. M.: *Bioconjug. Chem.* 8, 99 (1997).
- Binkley R. W., Flechtner T. W., v knize: *Synthetic Organic Photochemistry* (Horspool W. M., ed.), str. 375. Plenum Press, New York 1984.
- Binkley R. W.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 38, 105 (1981).
- Bartholomew D. G., Broom A. D.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 38.
- Uesugi S., Tanaka S., Ohtsuka E., Ikehara M.: *Chem. Pharm. Bull.* 26, 2396 (1978).
- Peng L., Goeldner M.: *J. Org. Chem.* 61, 185 (1996).
- Cama L. D., Christensen B. G.: *J. Am. Chem. Soc.* 100, 8006 (1978).
- Gee K. R., Niu L., Schaper K., Hess G. P.: *J. Org. Chem.* 60, 4260 (1995).
- Kalbag S. M., Roeske R. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 97, 440 (1975).
- Cummings R. T., Krafft G. A.: *Tetrahedron Lett.* 29, 65 (1988).
- Cameron J. F., Frechet J. M. J.: *J. Am. Chem. Soc.* 113, 4303 (1991).
- Walker J. W., Reid G. P., McCray J. A., Trentham D. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 110, 7170 (1988).
- Reinhard R., Schmidt B. F.: *J. Org. Chem.* 63, 2434 (1998).
- Pillai V. N. R., v knize: *Organic Photochemistry and Photobiology* (Horspool W. M., Song P.-S., ed.), kap. 62. CRC Press, Boca Raton 1994.
- Schupp H., Wong W. K., Schnabel W.: *J. Photochem.* 36, 85 (1987).
- Zhu Q. Q., Schnabel W., Schupp H.: *J. Photochem.* 39, 317 (1987).
- Döpp D., v knize: *Organic Photochemistry and Photobiology* (Horspool W. M., Song P.-S., ed.), kap. 81. CRC Press, Boca Raton 1994.
- Giegrich H., Eisele-Bühler S., Hermann C., Kvasnyuk E., Cherabula R., Pfeleiderer W.: *Nucleosides Nucleotides* 17, 1987 (1998).

30. Amit B., Patchornik A.: *Tetrahedron Lett.* 14, 2205 (1973).
31. Amit B., Ben-Efraim D. A., Patchornik A.: *J. Am. Chem. Soc.* 98, 843 (1976).
32. Stelakatos G. C., Paganou A., Zervas L.: *J. Chem. Soc. C* 1966, 1191.
33. Sheehan J. C., Umezawa J.: *J. Org. Chem.* 38, 3771 (1973).
34. Jagdale S. J., Patil S. V., Salunkhe M. M.: *Synth. Commun.* 26, 1747 (1996).
35. Banerjee A., Falvey D. E.: *J. Org. Chem.* 62, 6245 (1997).
36. Banerjee A., Lee K., Yu Q., Fang A. G., Falvey D. E.: *Tetrahedron Lett.* 39, 4635 (1998).
37. Hendrickson J. B., Kandall C.: *Tetrahedron Lett.* 11, 343 (1970).
38. Banerjee A., Lee K., Falvey D. E.: *Tetrahedron* 55, 12699 (1999).
39. Fletcher A. R., Jones J. H., Ramage W. I., Stachulski A. V., v knize: *Peptides* (Siemion I. Z., Kupryszewski U., ed.), str. 168. Wrocław University Press, Wrocław 1979.
40. Fletcher A. R., Jones J. H., Ramage W. I., Stachulski A. V.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, 2261.
41. Banerjee A., Falvey D. E.: *J. Am. Chem. Soc.* 120, 2965 (1998).
42. Lee K., Falvey D. E.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 9361 (2000).
43. Givens R. S., Jung A., Park C.-H., Weber J. F. W., Bartlett W.: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 8369 (1997).
44. Givens R. S., Weber J. F. W., Conrad P. G. II, Orosz G., Donahue S. L., Thayer S. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 2687 (2000).
45. Epstein W. W., Garrossian M.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 532.
46. Givens R. S., Athey P. S., Matuszewski B., Kueper L. W., Xue J.-Y., Fister T.: *J. Am. Chem. Soc.* 115, 6001 (1993).
47. Park C.-H., Givens R. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 2453 (1997).
48. Klán P., Zabadal M., Heger D.: *Org. Lett.* 2, 1569 (2000).
49. Zabadal M., Pelliccioli A. P., Klán P., Wirz J.: *J. Phys. Chem. A*, v tisku.
50. Klán P., Pospíšil T.: nepublikované výsledky.
51. Pelliccioli A. P., Klán P., Zabadal M., Wirz J.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 7931 (2001).
52. Wagner P. J., Chen C.-P.: *J. Am. Chem. Soc.* 98, 239 (1976).
53. Bergmark W. R., Barnes C., Clark J., Papanian S., Marynowski S.: *J. Org. Chem.* 50, 5612 (1985).
54. Stowell M. H. B., Rock R. S., Rees D. C.: *Tetrahedron Lett.* 37, 307 (1996).
55. Cameron J. F., Willson C. G., Fréchet J. M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1997, 2429.
56. Lee H. B., Balasubramanian S.: *J. Org. Chem.* 64, 3454 (1999).
57. Ueki M., Aoki H., Katoh T.: *Tetrahedron Lett.* 34, 2783 (1993).
58. Sheehan J. C., Wilson R. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 86, 5277 (1964).
59. Sheehan J. C., Wilson R. M., Oxford A. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 93, 7222 (1971).
60. Pirrung M. C., Bradley J.-C.: *J. Org. Chem.* 60, 1116 (1995).
61. Pirrung M. C., Bradley J.-C.: *J. Org. Chem.* 60, 6270 (1995).
62. Shi Y. J., Corrie J. E. T., Wan P.: *J. Org. Chem.* 62, 8278 (1997).
63. Peach J. M., Pratt A. J., Snaith J. S.: *Tetrahedron* 51, 10013 (1995).
64. Miranda M. A., v knize: *Organic Photochemistry and Photobiology* (Horspool W. M., Song P.-S., ed.), kap. 47. CRC Press, Boca Raton 1994.
65. Barton D. H. R., Chow Y. L., Cox A., Kirby G. W.: *J. Chem. Soc.* 1965, 3571.
66. Barltrop J. A., Schofield P.: *J. Chem. Soc.* 1965, 4758.
67. Barton D. H. R., Sammes P. G., Weingarten G. G.: *J. Chem. Soc. C* 1971, 721.
68. Seymour F. R.: *Carbohydr. Res.* 34, 65 (1974).
69. Hanessian S., Masse R.: *Carbohydr. Res.* 54, 142 (1977).
70. Pincock J. A., Jurgens A.: *Tetrahedron Lett.* 20, 1029 (1979).
71. Patchornik A., Kraus M. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7587 (1970).
72. Misetić A., Boyd M. K.: *Tetrahedron Lett.* 39, 1653 (1998).
73. Kaplan J. H., Forbush B., Hoffman J. F.: *Biochemistry* 17, 1929 (1978).
74. Hébert J., Gravel D.: *Can. J. Chem.* 52, 187 (1974).
75. McHale W. A., Kutateladze A. G.: *J. Org. Chem.* 63, 9924 (1998).

M. Zabadal and P. Klán (*Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Brno*): **Photoremovable Protecting Groups**

Photoremovable protecting groups (PPG) are of current interest because of their numerous practical applications, especially in organic synthesis and biological sciences. This review describes the most important families of PPGs: the 2-nitrobenzyl, 2-nitroanilino, phenacyl, phenoxy, azidoaryl, and sulfonic ester groups. It also comments on mechanisms of their photo-induced deprotection in some cases. Chemical and quantum yields of the deprotection are provided.

INHIBITORY MIKROTUBULŮ

JIŘÍ PATOČKA^a, ANNA STRUNECKÁ^b
a MARIE STIBOROVÁ^c

^aKatedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, Šimkova 878, 500 01 Hradec Králové, e-mail: patocka@pmfhk.cz,

^bKatedra fyziologie a vývojové biologie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Viničná 7, 128 00 Praha 2, ^cKatedra biochemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2

Došlo dne 27.II.2001

Klíčová slova: cytoskelet, mikrotubuly, inhibitor, mitóza, přírodní látky, paclitaxel, kolchicin, protinádorová léčiva

Obsah

1. Úvod
2. Klasifikace mikrotubulárních inhibitorů
3. Látky blokujiící polymeraci tubulinu
 - 3.1. Látky vážící se na vazebné místo pro GTP
 - 3.2. Látky vážící se na vazebné místo pro kolchicin
 - 3.3. Látky s dosud nejasným místem vazby
4. Látky stabilizující mikrotubuly
5. Látky dezorganizující mikrotubuly
6. Závěr

1. Úvod

Cytoskelet eukaryotických buněk je tvořen komplikovaným pletivem vláknitých proteinových struktur tří druhů: mikrofilamenty, intermediární filameny a mikrotubuly. Mikrofilamenty tvoří dvojí šroubovicová vlákna o průměru 8 nm, tvořená F-aktinem (filamentous actin) složeným z monomerních jednotek G-aktinu (globular actin) o molekulové hmotnosti 42 kDa. Intermediární filameny mohou být tvořeny více typy proteinových podjednotek, např. desminem, vimentinem, keratinem apod. Mají podobu vláken o průměru 10 nm. Nejsilnější vlákna tvoří mikrotubuly, složené ze dvou typů proteinových molekul, z α -tubulinu (53 kDa) a z β -tubulinu (55 kDa). Heterodimer α -tubulin/ β -tubulin polymerizuje tak, že vytváří šroubovicovou strukturu v podobě dutého válce o vnějším průměru 28 nm a vnitřním 14 nm (obr. 1).

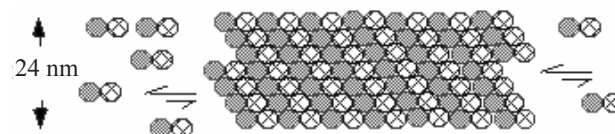
Cytoskelet buňky není rigidní kostrou, nýbrž neobyčejně dynamickým útvarem, který je zodpovědný za její mechanické vlastnosti a podílí se na všech fyziologických pochodech odehrávajících se v každé živé buňce¹. Odpovídá za všechny druhy buněčného i vnitrobuněčného pohybu, dělení buněk, přesun organel v buňce, pohyb bičíků a řasinek atd. Cytoskelet propojuje navzájem jednotlivé buněčné struktury a vytváří vysoce sofistikovaný prostor s velkým a neobyčejně diferencovaným povrchem, na němž dochází k interakci různých

proteinů a signálních molekul. Cytoskelet je zcela nezbytný pro regulaci buněčných pochodů a zachování integrity buňky, čímž zajišťuje její životaschopnost (viabilitu). Dynamika cytoskeletálních změn je podmíněna vratnou a rychlou polymerizací základních proteinových subjednotek do podoby vláken. To je spojeno s neustálým zkracováním a prodlužováním vláken cytoskeletu.

Mikrotubuly se podílejí na všech procesech spojených s dělením buňky². Polymerace a s ní spojené prodlužování mikrotubulů je podmíněno navázáním guanosin trifosfátu (GTP) na heterodimer tubulinu. Vazebné místo pro GTP se nachází na β -subjednotce tubulinu. Prodlužování mikrotubulu se děje postupným navazováním heterodimeru α -tubulin/ β -tubulin na tzv. plus konec vlákna, které se šroubovicově stáčí a vždy 13 dimerů vytvoří jeden úplný závit. Při hydrolyze GTP za vzniku guanosindifosfátu (GDP) dochází k zablokování dalšího růstu vlákna. Oddělováním dimeru z minus konce vlákna dochází k postupné depolymeraci a zkracování mikrotubulů³. Stabilita mikrotubulů ve zdravé buňce je regulována proteiny, nazývanými „microtubule-associated proteins“ (MAP), které kontrolují koncentraci Ca^{2+} v buňce⁴. Látky, které se váží na mikrotubuly a brání jim v polymeraci či depolymeraci, mají cytotoxický účinek a jsou označovány jako mitotické jedy, antitubulinové látky, nebo inhibitory mikrotubulů. Mnohé z těchto látek se nacházejí v různých přírodních zdrojích, mikroorganismech, rostlinách, mořských organismech apod. a jsou příčinou jejich vysoké toxicity. Jejich účinek na buňku je smrtící, ale cíleným zásahem mikrotubulárních inhibitorů do dělení nádorových buněk lze dosáhnout zastavení jejich dalšího růstu. Proto našly tyto látky praktické uplatnění v medicíně jako významná léčiva různých forem zhoubného bujení a zájem o ně se neustále zvyšuje. Lákají pozornost chemiků svou velmi často zajímavou chemickou strukturou, xenobiochemiky a molekulární biologie svým unikátním mechanismem účinku a onkologové svým praktickým využitím v boji s rakovinou. V poslední době jsou z různých přírodních zdrojů izolovány a chemicky identifikovány stále nové inhibitory mikrotubulů, které by mohly posunout možnosti terapie zhoubných nádorů a které se stávají vzorem pro syntézu ještě účinnějších derivátů a analogů. Systematickému přehledu těchto látek je věnován tento článek.

2. Klasifikace mikrotubulárních inhibitorů

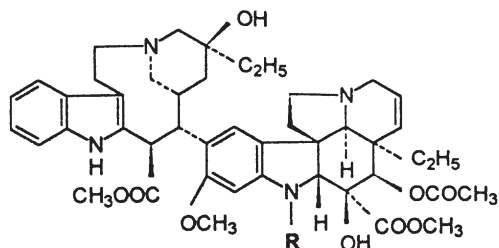
Po chemické stránce představují inhibitory mikrotubulů pestrou paletu látek; počet známých inhibitorů se každoročně



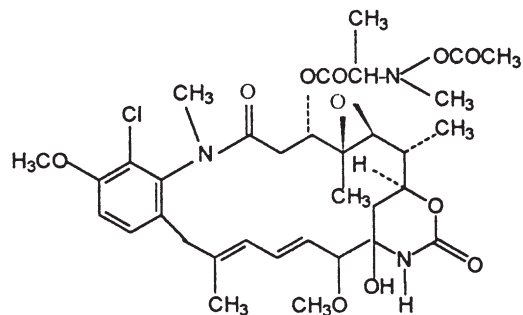
Obr. 1. Schéma tvorby mikrotubulů polymerací heterodimerních α -tubulin/ β -tubulin subjednotek

zvyšuje, ale vztahy mezi jejich chemickou strukturou a biologickým účinkem nejsou dosud dostatečně probádány. Využití chemické struktury pro jejich systematickou klasifikaci je

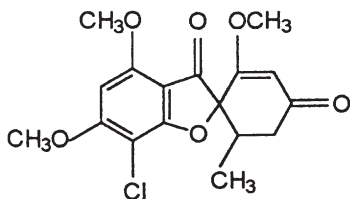
dosud problematické, proto se používá spíše nesystematické klasifikace podle místa a způsobu jejich vazby na mikrotubuly a podle mechanismu jejich účinku na mikrotubulární aparát



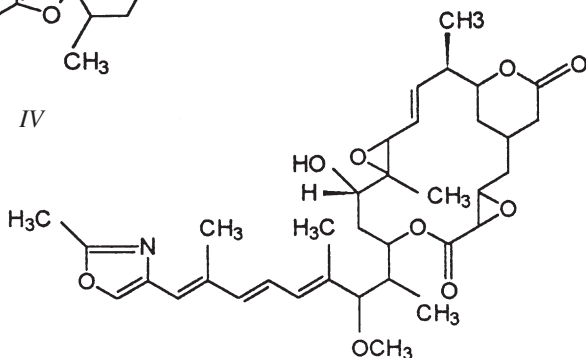
I R = CH₃
II R = CHO



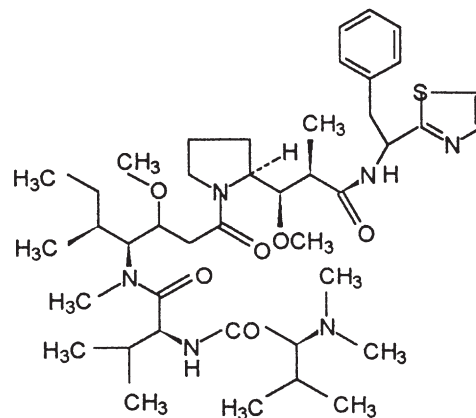
III



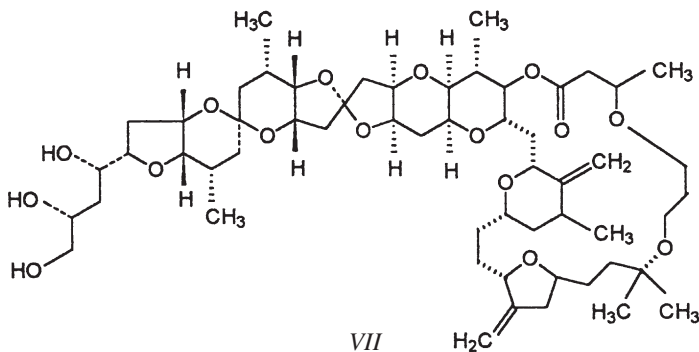
IV



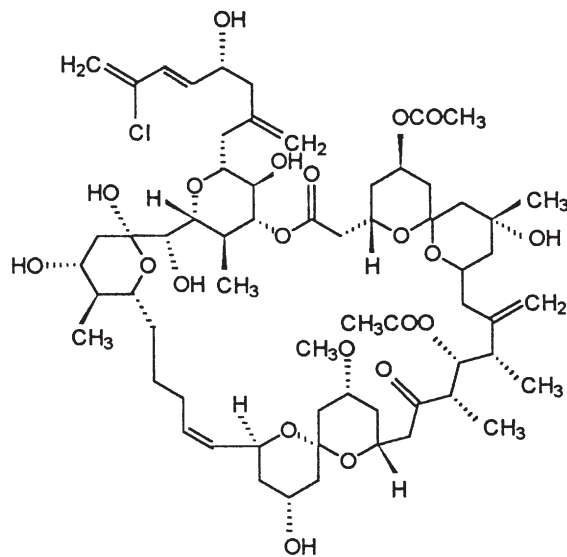
V



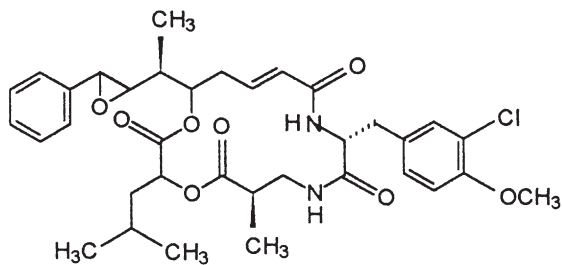
VI



VII



VIII



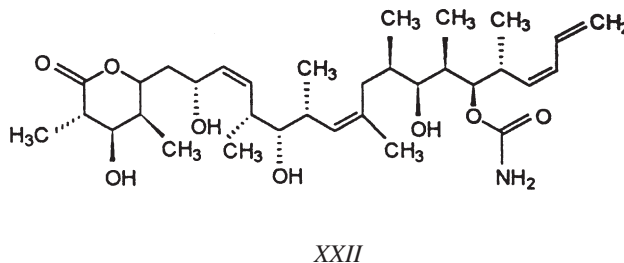
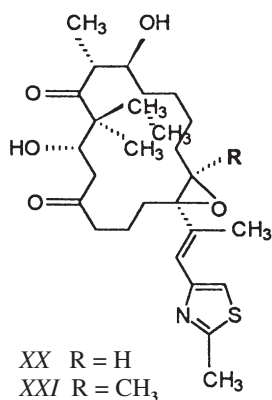
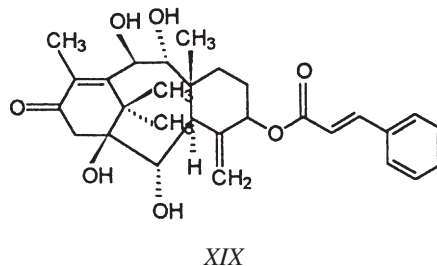
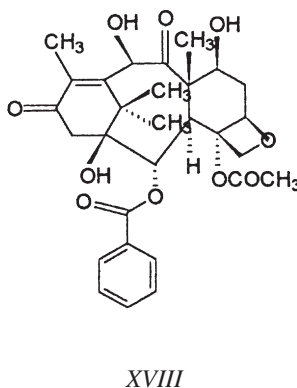
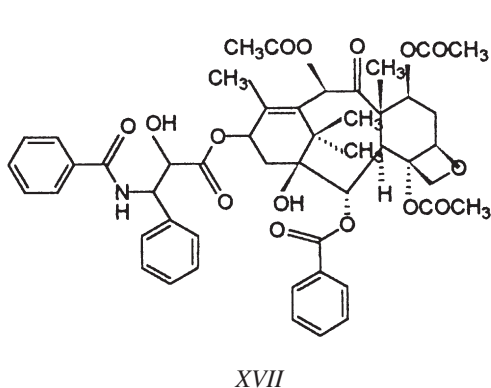
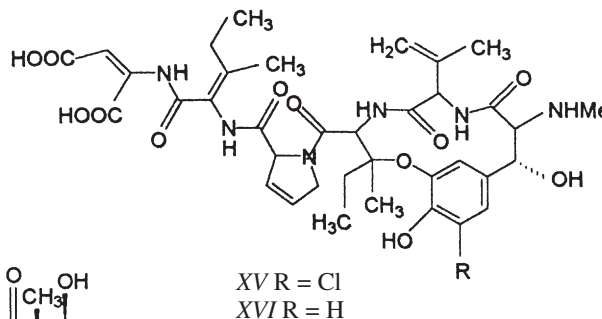
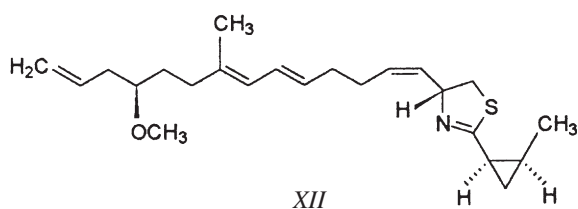
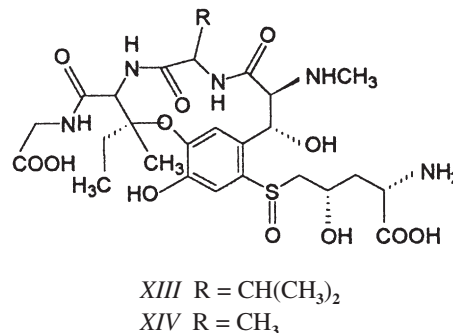
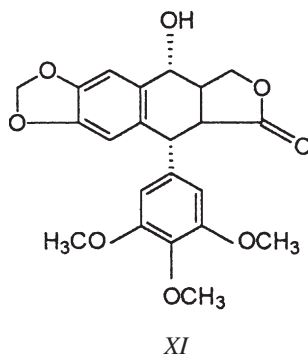
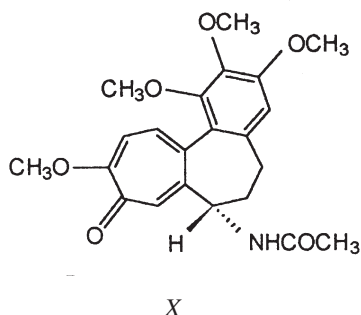
IX

buňky⁵. Podle této metody třídění můžeme rozdělit inhibitory mikrotubulů do tří skupin: 1. látky blokující polymeraci tubulinu tím, že se váží na heterodimer α -tubulin/ β -tubulin, který nemůže vytvářet mikrotubuly; 2. látky, které svou vazbou na mikrotubuly znemožní jejich depolymeraci a svým stabilizačním účinkem z nich vytváří rigidní a nefunkční struktury; 3. látky, které tím, že inhibují aktivitu buněčných enzymů, zejména proteinkinasy a fosfatasy, způsobí fatální dezorganizaci

mikrotubulárního systému (místem jejich účinku by mohly být např. MAP-kinasy⁶).

3. Látky blokující polymeraci tubulinu

Polymeraci heterodimeru α -tubulin/ β -tubulin blokují jednak látky, které se váží na vazebné místo pro GTP, jednak látky



obsazující vazebné místo pro kolchicin. Nelze vyloučit, že existují i některá další vazebná místa, jejichž obsazení ligandy zabrání procesu polymerace.

3.1. Látky vážící se na vazebné místo pro GTP

Nejdéle známými reprezentanty této skupiny jsou tzv. vinca-alkaloidy, látky nalezené v tropické rostlině *Catharanthus roseus*. Nejdůležitějšími vinca-alkaloidy jsou vinblastin (I) a vincristin (II), látky složené z tetracyklické struktury catharantinu a pentacyklické struktury vindolinu⁷. Vinblastin má široké použití při léčbě lymfomů, Hodgkinovy choroby, Kaposiho sarkomu a nádorů plic a varlat. Vincristin je účinný u akutní leukemie, neuroblastomu a rhabdomyosarkomu, ale také u Hodgkinovy choroby. Nežádoucí účinky vinblastinu jsou poměrně nízké. Zřídka se projevuje leukopenie, někdy je při jeho aplikaci pozorována trombocytóza. Při vysokých dávkách se však projevuje jeho neurotoxicita. Naproti tomu vedlejší toxické účinky vincristinu jsou závažnější. Látka je neurotoxická, vyvolává parestézie, poruchy nervového přenosu se svalovou adynamii a paralýzu hladkého svalstva vedoucí k poruše střevní pasáže nebo močového měchýře⁸. Semisynтетické deriváty vinca-alkaloidů s nižší toxicitou, jako je např. vindesin či vinorelbin, jsou účinné u různých plicních tumorů, maligních lymfomů a karcinomu prsu. Dalším reprezentantem této skupiny je makrolidový alkaloid maytansin (III) z tropické rostliny *Maytenus serrata*, populární drogy známé v západní Amazonii jako chuchuhuasi, a z některých dalších rostlin čeledi jasencovitých (*Celastraceae*)⁹. Nejeфективněji se maytansin projevuje u maligních lymfomů, karcinomu prsu a karcinomu vaječníků. Nežádoucí účinky se projevují toxicitou hepatální, gastrointestinální a neurotoxicitou. Do této skupiny látek patří také antibiotikum griseofulvin (IV), produkované plísní *Penicillium griseofulvum*. Produktem plísně (*Rhizopus chinensis*) je i rhizoxin (V), makrolidový polyenový derivát oxazolinu s významným účinkem na některé tumory a karcinomu prsu¹⁰. Z jeho vedlejších účinků jsou nejzávažnějšími komplikacemi leukopenie, mukozitida a průjemy. Zajímavou látkou této skupiny je dolastin (VI), který má ve své molekule zabudován pyrrolidin a thiazolin. Dolastin byl izolován z mořské plže zvané zej obrovský (*Aplysia depilans* = *Dolabella auriculari*), nebo také „mořský zajíc“. Tento plž žijící ve Středomoří byl považován za velice jedovatého tvora již Římany. Jinou látkou této skupiny je složitý makrolidový polyether Halichondrin B (VII), nalezený v mořských houbách rodu *Halichondra*, *Axinella*, *Phakellia* a *Lissodendoryx*^{11,12}, s protinádorovým účinkem podobným vinblastinu¹³. Další látkou nalezenou v mořských houbách je i makrocyclický polyether spongostatin (VIII)¹⁴ a také cryptophycin A (IX)¹⁵.

3.2. Látky vážící se na vazebné místo pro kolchicin

Kolchicin (X) je alkaloid nalezený v *Colchicum autumnale* (ocún podzimní). Je to tricyklický tropolonový derivát, vážící se na specifické, ale zatím ne dosti dobře definované místo tubulinu¹⁶. Reakce tubulinu s kolchicinem je velmi pomalá, teplotně závislá a prakticky ireverzibilní. Kolchicin je účinný v léčbě chronické myeloidní leukémie, funguje též jako anti-uretikum. Dalším inhibitorem se stejným místem vazby jako

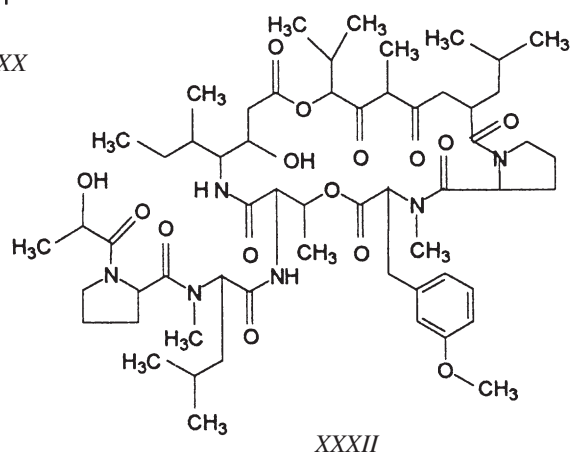
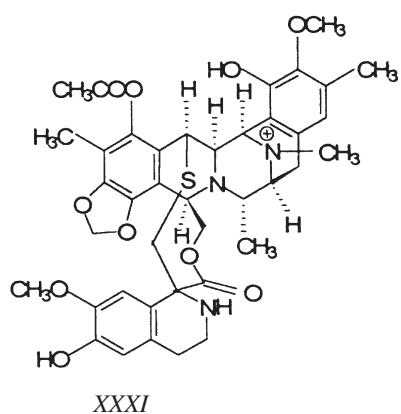
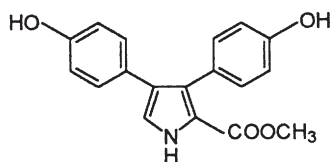
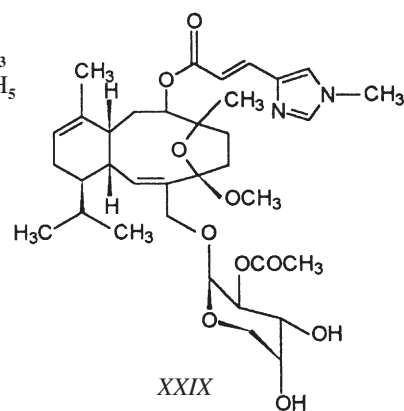
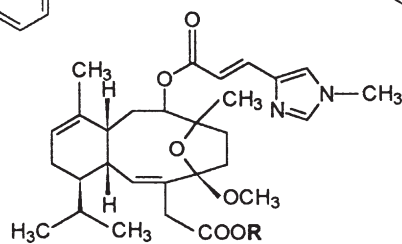
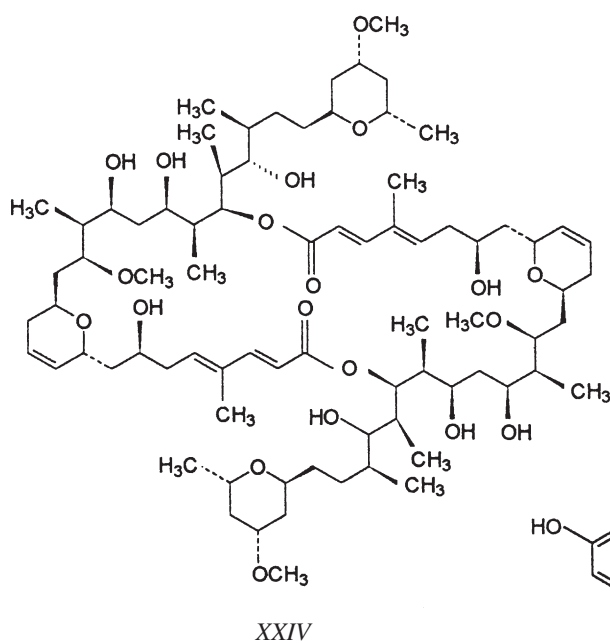
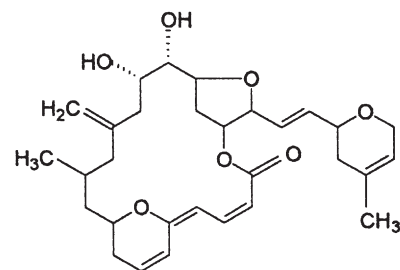
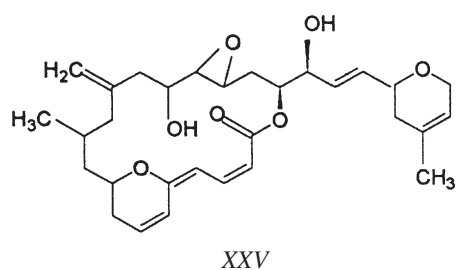
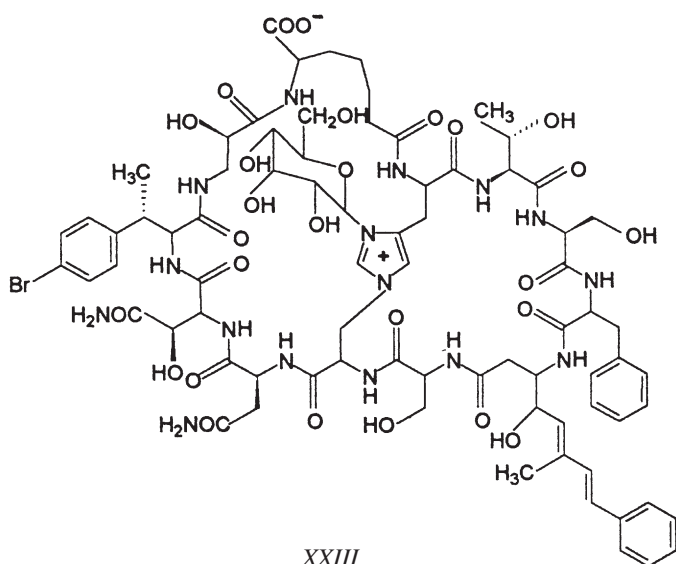
kolchicin je podophyllotoxin (XI), alkaloid z *Podophyllum peltatum* a *P. emodi*¹⁷. Je možno jej použít k léčbě některých benigních kožních nádorů, ale některé jeho syntetické deriváty, např. etoposid (VP-16) nebo teniposid, jsou účinnější než přirozený alkaloid¹⁸. Jsou významnými inhibitory topoizomerasy II. Jsou účinné zejména při léčbě leukemie a některých solidních tumorů. Teniposid je účinný vůči nádorům mozku, neuroblastomu a maligním lymfomům. Silný efekt vyvolává i proti Kaposiho sarkomu, bronchogennímu karcinomu a karcinomu močového měchýře. Etoposid se užívá i k léčbě bronchogenních karcinomů, choriokarcinomu, karcinomu štítné žlázy, ovaria a sarkomů měkkých tkání. Nežádoucími vedlejšími účinky teniposidu a etoposidu jsou především útlum krvetvorby a hematologická toxicita, jako je např. granulocytopenie. Etoposid může indukovat i chromosomální změny, které jsou rizikovým faktorem pro vznik akutní leukémie. Na stejné místo jako kolchicin se váže také polyenový derivát thiazolinu curacin A (XII), nalezený v mořské cyanobakterii *Lyngbya majuscula*¹⁹. Přestože kompetuje o stejné vazebné místo jako kolchicin či podophyllotoxiny, je jeho vazba na tubulinu poněkud odlišná²⁰. Slabší vazbu na kolchicinové místo tubulinu vykazují také benzofenantridinové alkaloidy chelidinin, chelerythrin a sanguinarin²¹.

3.3. Látky s dosud nejasným místem vazby

U některých látek je obtížné jednoznačně rozhodnout, zda se váží na GTP-místo či na kolchicinové místo tubulinu. I když často kompetují o obě místa, je pravděpodobné, že se neváží ani na jedno z nich, a jejich mechanismus vazby na tubulin je proto odlišný jak od GTP, tak od kolchicinu. Řadíme sem některé malé cyklické látky, jako jsou např. ustiloxiny A (XIII) a B (XIV) či phomopsiny A (XV) a B (XVI), nalezené v některých mořských houbách.

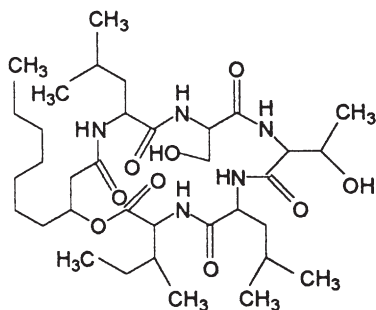
4. Látky stabilizující mikrotubuly

Nejnámějším reprezentantem této skupiny je paclitaxel (XVII), tetracyklická sloučenina získaná z pacifického tisu *Taxus brevifolia*. Oxetanový kruh v jeho molekule je nezbytný pro jeho biologický účinek, spočívající ve stabilizaci mikrotubulů, které pak nejsou schopny depolymerace a nemohou tak plnit svou fyziologickou úlohu²². Pod vlivem paclitaxelu se zastaví buněčný cyklus v G₂/M fázi. Paclitaxel interaguje s heterodimerem tubulinu tak, že se váže na několika místech na β-tubulin, ale vazba na α-tubulin byla také prokázána²³. Dalším pravděpodobným mechanismem účinku taxanů je indukce programované smrti buňky – apoptózy. Tlumí totiž expresi onkogenu bcl-2, kódujícího protein vnitřní membrány mitochondrií, který apoptózu inhibuje. Přesný mechanismus indukce apoptózy však doposud není znám^{24–26}. V klinické praxi se paclitaxel osvědčil u rakoviny prsu a vaječníků, ale úspěšný byl rovněž u karcinomu plic, krku, hlavy a u melanomu. To vzbudilo enormní zájem onkologů o toto nové léčivo. I když se i u této látky projevují určité nežádoucí účinky, její vysoká protinádorová aktivita nad těmito vlivy převažuje. Limitujícím faktorem léčby paclitaxelem je myelosuprese, především granulocytopenie. Z dalších vedlejších účinků lze zmínit kardiotoxicitu a neurotoxicitu. Dostupnost paclitaxelu

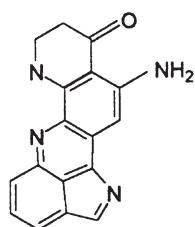


byla zprvu velmi malá, protože tis, ze kterého byl paclitaxel izolován, roste jen na omezeném území USA a Kanady a vý-
těžnost látky je nepatrná. Z 1 kg kůry je možno izolovat 0,1 až
0,2 g paclitaxelu, takže k léčení 1 pacienta je nutno izolovat
paclitaxel ze 2 až 3 tisů. Omezené rozšíření pacifického tisu
a jeho velmi pomalý růst jej diskvalifikují jako vhodný zdroj
paclitaxelu pro širší klinické využití. Byly a jsou proto hledány
možnosti, jak tuto látku získat synteticky v dostatečném vý-

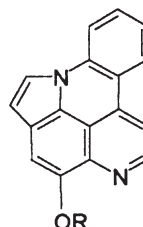
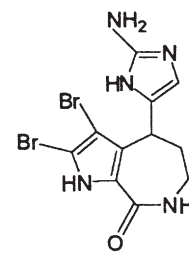
těžku. Totální syntéza paclitaxelu byla popsána Nicolauem
a jeho spolupracovníky²⁷ v roce 1994. Semi-syntetické meto-
dy přípravy dalšího zástupce taxanů, docetaxelu, využívají
jako suroviny 10-deacetyl-baccatin III (XVIII), resp. taxicin
(XIX), které se dají připravit z jehličí tisů červeného (*Taxus
baccata*), rostoucího hojně v celém středním pásmu. Klinické
využití paclitaxelu je komplikováno jeho malou rozpustností
ve vodě. Byly proto syntetizovány ve vodě více rozpustné



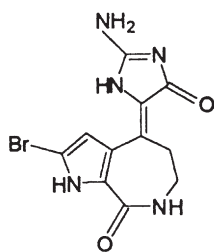
XXXIII



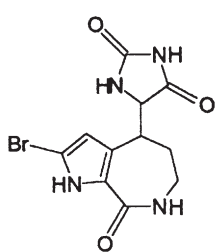
XXXIV

XXXV R = H
XXXVI R = CH₃

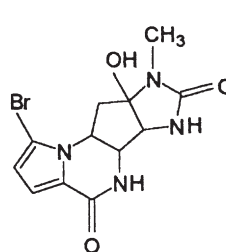
XXXVII



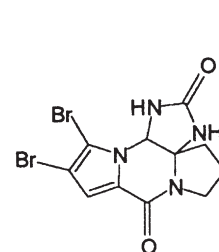
XXXVIII



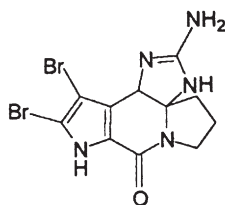
XXXIX



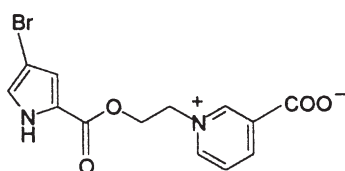
XL



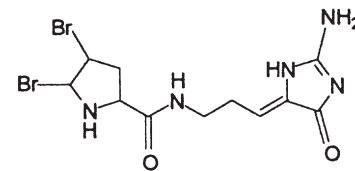
XLI



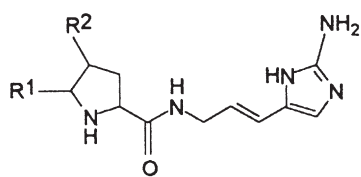
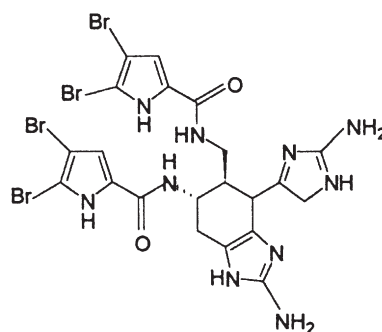
XLII



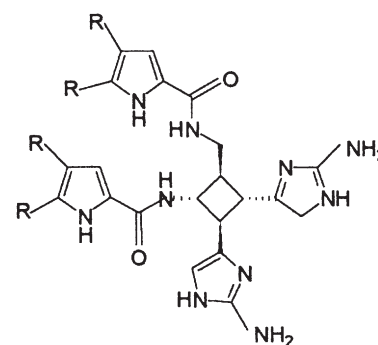
XLIII



XLIV

XLV R¹ = R² = HXLVI R¹ = H, R² = BrXLVII R¹ = R² = Br

XLVIII



XLIX R = H nebo Br

deriváty jako je docetaxel, vindesin a vinorelbin. Docetaxel působí v jiné fázi buněčného cyklu, nejvíce je aktivní v S fázi. Je účinnějším inhibitorem depolymerizace mikrotubulů než paclitaxel^{28,29}. Docetaxel má totiž větší afinitu k mikrotubulům než první ze zástupců taxanů, paclitaxel²⁶. Účinný je především proti karcinomu prsu a nemalobuněčného karcinomu plic, dále pak vůči karcinomu vaječníků, pankreatu a žaludku. Vedlejším nežádoucím účinkem je granulocytopenie, která limituje použití vyšších dávek.

V roce 1996 byla v bakterii *Sorangium cellulosum* nalezena nová skupina makrolidových látek stabilizujících mikrotubuly; tyto látky byly nazvány epothilony, protože v jejich molekule se nachází epoxid, thiazol a keton³⁰. Bylo zjištěno, že epothilony vytváří dvě strukturální varianty, epothilon A (XX) a epothilon B (XXI) a že jejich makrolidový kruh je šestnáctičlenný a v přírodě ojedinělý³¹. Již o rok později byl epothilon A připraven synteticky³² a bylo zjištěno, že je účinný i tam, kde selhal paclitaxel³³. Hlavním metabolitem bakterie *Sorangium cellulosum* je epothilon A, epothilon B se objevuje v množství 20 až 30 %. Oba epothilony jsou velmi účinnými stabilizátory mikrotubulů a zastavují buněčné dělení v G₂/M fázi podobně jako paclitaxel, epothilon B je však desetkrát účinnější než epothilon A (cit.³⁴). Dalšími látkami s podobným stabilizujícím účinkem na mikrotubuly jsou discodermolid (XXII), izolovaný z hlubokomořské houby *Discodermia dissoluta*³⁵, theopalauamid (XXIII) a swinholid A (XXIV) z mořské houby *Theonella swinhoei*³⁶. Dalšími, nedávno objevenými látkami, jsou polycyklické ethery laulimalid (XXV) a isolaulimalid (XXVI)³⁷ či diterpenoidní esterifikované alkoholy sarcodictyin A (XXVII), sarcodictyin B (XXVIII) a eleuthero-bin (XXIX), izolované ze středomořského korálu *Sarcodictyon roseum*^{38,39}.

5. Látky dezorganizující mikrotubuly

Látky tohoto typu byly nalezeny zejména v četných mořských organismech. Jejich zdrojem jsou především živočišné kmene žahavců (*Cnidaria*) všech tříd – polypovci (*Hydrozoa*), medúzovci (*Scyphozoa*) i korálnatci (*Anthozoa*). Nalezeny byly u drobných jednobuněčných živočichů kmene bičkovců (*Flagellata*) a u kmene měkkýšů (*Mollusca*), zejména ve třídě plžů (*Gastropoda*). Jejich bohatým zdrojem jsou i četné druhy cyanobakterií a mořských hub. Mechanismus jejich účinku, tj. způsob, jakým vyvolávají naprostou dezorganizaci mikrotubulární konstrukce buňky, není však dosud dostatečně probádán. Vzhledem k tomu, že jsou ve většině případů i silnými inhibitory cyklin-dependentních kinas či fosfatas, lze předpokládat, že zasahují do komplikovaných regulačních mechanismů buňky⁴⁰. Ovlivňují zřejmě procesy, kterými mikrotubuly spolupracují s proteiny, regulujícími buněčný cyklus. Pravděpodobný je jejich inhibiční účinek na MAP-kinasy, které udržují stabilitu tubulární sítě³.

Po chemické stránce se jedná o nehomogenní skupinu struktur, od relativně jednoduchých lamellarinů, viz např. lamellarin Q (XXX)⁴¹, až po různé složité heteropolyaromatické systémy jako je např. ecteinascidin 741 (XXXI), nalezený v sasance *Ecteinascidia turbinata*⁴². Velmi rozšířeny jsou různé cyklické sloučeniny, jako např. didemniny z plžů⁴³, viz např. didemnin B (XXXII), kailuin A (XXXIII) a zejména četné polycyklické heteroaromatické dusíkaté látky, nalézané v moř-

ských houbách (zejména rody *Axinellidae*, *Agelasidae* a *Halichondriidae*), jako např. plakinidin D (XXXIV), arnoamin A (XXXV) a B (XXXVI), v jejichž molekule se velmi často vyskytuje také halogen, nejčastěji brom. Jsou to např. stevensin (odilin) (XXXVII) (cit.⁴⁴), hymenialdisin (XXXVIII) (cit.⁴⁵), axinohydantoin (XXXIX) (cit.⁴⁶), agelastatin A (XL) (cit.⁴⁷), dibromophakellstatin (XLI) (cit.⁴⁸), dibromocantharellin (XLII), agelongin (XLIII) (cit.⁴⁹) či dispecamid A (XLIV) (cit.⁵⁰). Z uvedených struktur je zřejmé, že velmi často se v jejich molekule objevuje struktura guanidinu. Z dalších látek tohoto typu jsou to např. clathrocin (XLV), hymenidin (XLVI) a oroidin (XLVII) (cit.⁵¹), dibromoageliferin (XLVIII) a sceptriny (XLIX) (cit.⁵²). Žádná z těchto látek dosud nepřekročila stadium preklinického zkoušení, ale již dnes je zřejmé, že i v této skupině mikrotubulárních inhibitorů budou nalezena účinná protinádorová léčiva, která významným způsobem rozšíří spektrum současných látek používaných v chemoterapii zhoubných nádorů.

6. Závěr

Objevení, izolace, strukturální identifikace a příprava nových inhibitorů mikrotubulů se slibnou protinádorovou účinností otevírá nové možnosti jejich použití v humánní protirakovinné chemoterapii. Z uvedeného přehledu je patrná extrémní variabilita struktury sloučenin, které však vykazují podobnou biologickou aktivitu jako inhibitory mitózy. Lze se jen těšit, že se tato skutečnost stane výzvou nejen pro pracoviště studující detailní mechanismus poškození mikrotubulárního systému buněk, ale především pro chemická pracoviště vyvíjející nové typy protinádorových léčiv na bázi přírodních sloučenin. Přispěje to nejen k významnému rozvoji protirakovinné terapie a využití chemoterapeutik v klinické praxi, ale také k teoretickému poznání, které biochemické pochody v lidském organismu jsou pro vývoj nádorových onemocnění letální.

LITERATURA

1. Dráberová E.: Vesmír 79, 438 (2000).
2. Dustin P.: *Microtubules*, 2. vyd. Springer-Verlag, Berlin 1984.
3. Avila J.: FASEB J. 4, 3284 (1990).
4. Gelford V. J., Bershadski A. D.: Annu. Rev. Cell. Biol. 7, 93 (1991).
5. Patočka J., Strunecká A.: Acta Medica (Hradec Králové) 42, 3 (1999).
6. Gomezcambronero J., Colasanto J. M., Huang C. K., Shaafi R. I.: Biochem. J. 291, 211 (1993).
7. Saxton J. E. (ed.): *Monoterpene Indole Alkaloids*, Suppl. 4., str. 578. Wiley, Chichester 1994.
8. Budman D. R.: Semin. Oncol. 19, 639 (1992).
9. Patočka J., Jahodář L.: Chem. Listy 93, 690 (1999).
10. Tolcher A. W., Aylesworth C., Rizzo J., Izbicke E., Campbell E., Kuhn J., Weiss G., Von Hoff D. D., Rowinsky E. K.: Ann. Oncol. 11, 333 (2000).
11. Pettit G. R., Herald C. L., Boyd M. R., Leet J. E., Dufresne C., Doubek D. L., Schmidt J. M., Cerny R. L., Hooper J. N. A., Rutzler K. C.: J. Med. Chem. 34, 3339 (1991).
12. Bai R. L., Paull K. D., Herald C. L., Malspeis L., Pettit G. R., Hamel E.: J. Biol. Chem. 266, 15882 (1991).

13. Fodstat O., Bristol K., Pettit G. R., Shoemaker R. H., Boyd M. R.: *J. Exp. Ther. Oncol.* 1, 119 (1996).
14. Bai R. L., Cichacz Z. A., Herald C. L., Pettit G. R., Hamel E.: *Mol. Pharmacol.* 44, 757 (1993).
15. Smith C. D., Zhang X., Mooberry S., Patterson G. M. L., Moore R. E.: *Cancer Res.* 54, 3779 (1994).
16. Hastie S.: *Pharmacol. Ther.* 51, 377 (1991).
17. Damayanthi Y., Lown J. W.: *Curr. Med. Chem.* 5, 205 (1998).
18. Imbert T. F.: *Biochimie* 80, 207 (1998).
19. Blokhin A. V., Yoo H. D., Gerald R. S., Nagle D. G., Gerwick W. H., Hamel E.: *Mol. Pharmacol.* 48, 523 (1995).
20. Luduena R. F., Prasad V., Roach M. C., Banerjee M., Yoo H. D., Gerwick W. H.: *Drug Dev. Res.* 40, 223 (1997).
21. Wolff J., Knipling L.: *Biochemistry* 32, 13334 (1993).
22. Hamel E.: *Med. Res. Rev.* 16, 207 (1990).
23. Loeb C., Combeau C., Ehret-Sabatier L., Breton-Gilet A., Faucher D., Rousseau B., Commercon A., Goeldner M.: *Biochemistry* 36, 3820 (1997).
24. Klener P.: *Remedia* 5, 154 (1995).
25. Monsarrat B., Royer I., Wright M., Cresteil T.: *Bull. Cancer* 84, 125 (1997).
26. Bořek-Dohalská L., Stiborová M.: *Chem. Listy* 94, 226 (2000).
27. Nicolaou K. C., Yang Z., Liu J. J., Ueno H., Nantermet P. G., Guy R. K., Claiborne C. F., Renaud J., Couladouros E. A., Paulvannan K., Sorensen E. J.: *Nature* 367, 630 (1994).
28. Verweij J.: *Anti-Cancer Drugs* 6, 19 (1995).
29. Bissery M. C., Nohynek G., Sanderink G., Lavelle F.: *Anti-Cancer Drugs* 6, 339 (1996).
30. Schinzer D.: *Eur. Chem. Chronicle* 1, 7 (1996).
31. Höfle G., Bedorf N., Steinmetz H.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 35, 1567 (1996).
32. Schinzer D., Limberg A., Bauer A.: *Angew. Chem.* 109, 543 (1997).
33. Kowalski R. J., Giannakakou P., Hamel E.: *J. Biol. Chem.* 272, 2534 (1997).
34. Gerth K., Bedorf N., Höfle G., Irschik H., Reichenbach H.: *J. Antibiot.* 49, 560 (1996).
35. Longley R. E., Caddigan D., Harmody D., Gunasekera M., Gunasekera S. P.: *Transplantation* 52, 650 (1991).
36. Bewley C. A., Holland N. A., Faulkner D. J.: *Experientia* 52, 716 (1996).
37. Mooberry S. L., Tien G., Hernandez A. H., Plubrukarn A., Davidson B. S.: *Cancer Res.* 59, 653 (1999).
38. D'Ambrosio M., Guerriero A., Pietra F.: *Helv. Chim. Acta* 70, 2019 (1987).
39. Hamel E., Sackett D. L., Vourloumis D., Nicolaou K. C.: *Biochemistry* 38, 5490 (1999).
40. Meijer L., Thunnissen A.-M. W. H., White A. W., Garnier M., Nikolic M., Tsai L.-H., Walter J., Cleverley K. E., Salinas P. C., Wu Y.-Z., Biernat J., Mandelkow E.-M., Kim S.-H., Pettit G. R.: *Chem. Biol.* 7, 51 (2000).
41. Quesada A. R., Garcia-Gravalo M. D., Fernandez-Puentes J. L.: *Br. J. Cancer.* 74, 677 (1996).
42. Izbicka E., Lawrence R., Raymond E., Eckhardt G., Faircloth G., Jimeno J., Clark G., Von Hoff D. D.: *Ann. Oncol.* 9, 981 (1998).
43. Mayer S. C., Carroll P. J., Joullie M. M.: *Acta Crystallogr., Sect. C* 15, 1609 (1995).
44. Albizati K. F., Faulkner D. J.: *J. Org. Chem.* 50, 4163 (1985).
45. Williams D. H., Faulkner J.: *Nat. Prod. Lett.* 9, 57 (1996).
46. Pettit G. R., Herald C. L., Leet J. E., Gupta R., Schaufelberger D. E., Bates R. B., Clewlow P. J., Doubek D. L., Manfredi K. P., Rutzler K., Schmidt J. M., Tackett L. P., Ward F. B., Bruck M., Camou F.: *Can. J. Chem.* 68, 1621 (1990).
47. D'Ambrosio M., Guerriero A., Debitus C., Ribes O., Pusset J., Leroy S., Pietra F.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 1305.
48. Pettit G. R., McNulty J., Herald D. L., Doubek D. L., Chapuis J. C., Schmidt J. M., Tackett L. P., Boyd M. R.: *J. Nat. Prod.* 60, 180 (1997).
49. Cafieri F., Fattorusso E., Mangoni A., Tagliatela-Scafati O.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, 799 (1995).
50. Cafieri F., Fattorusso E., Mangoni A., Tagliatela-Scafati O.: *Tetrahedron Lett.* 37, 3587 (1996).
51. Garcia E. E., Benjamin L. E., Fryer R. I.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1973, 78.
52. Walker R. P., Faulkner D. J., Van Engen D., Clardy J.: *J. Am. Chem. Soc.* 103, 6772 (1981).

J. Patočka^a, A. Strunecká^b, and M. Stiborová^c (^a*Department of Toxicology, Military Medical Academy, Hradec Králové*, ^b*Department of Physiology nad Developmental Biology, Faculty of Science, Charles University, Prague*, ^c*Department of Biochemistry, Faculty of Science, Charles University, Prague*): **Microtubule Inhibitors**

The review deals with current knowledge of microtubule inhibitors from different natural sources, which are a very variegated group of compounds with a strong effect on cytoskeletal functions. Their use is one of the most frequent therapeutic strategies in carcinoma treatment. Drugs like taxol or vinblastine are widely used, although they have some drawbacks. The discovery of new compounds, such as epothilones, halichondrins, lamellarins, didemmins, could overcome some of the problems occurring in application of the earlier drugs. In addition, these natural compounds are used as an outstanding scientific tool in physiological and biochemical experiments, serving as model structures for synthesis of new compounds with expected effects and better pharmacological properties, such as synthetic taxanes docetaxel, vindesin or vinorelbine.

NOMENKLATURA A TERMINOLOGIE

DOPORUČENÍ IUPAC The Naming of New Elements

A procedure is proposed to name new elements. After the discovery of a new element is established by a joint IUPAC-IUPAP (International Union of Pure and Applied Physics) Working Group, the discoverers are invited to propose a name and a symbol to the IUPAC Inorganic Chemistry Division. Elements can be named after a mythological concept, a mineral, a place or country, a property, or a scientist. After examination and acceptance by the Inorganic Chemistry Division, the proposal follows the accepted IUPAC procedure for recommendations, and is then submitted to the Council of IUPAC for approval.

Otiskujeme synopsi názvoslovného návrhu z oboru názvů prvků, který připravila komise IUPAC pro nomenklaturu anorganické chemie. Návrh je určen k posouzení a kritice chemické veřejnosti. Zájemci o bližší informace či o text návrhu se mohou obrátit buď na adresu Národního střediska IUPAC v České republice:

Ing. Jaroslav Kahovec, CSc.
Ústav makromolekulární chemie AV ČR
Heyrovského nám. 2
162 06 Praha 6
tel. (02) 20403322, fax (02) 35357981, e-mail: kah@imc.cas.cz

nebo získat text na internetové adrese

http://www.iupac.org/reports/provisional/abstract01/koppenol_310302.html

Připomínky k návrhům je třeba zaslat do 31. března 2002 na adresu:
Prof. Dr. W. H. Koppenol
Laboratorium für Anorganische Chemie
ETH Hönggerberg
CH-8093 Zürich
Switzerland
Tel.: +41-1-632-2875
Fax: +41-1-632-1090
e-mail: koppenol@inorg.chem.ethz.ch

LABORATORNÍ PŘÍSTROJE A POSTUPY

STANOVENÍ STOPOVÝCH MNOŽSTVÍ 1-NITRONAFTALENU POMOCÍ MODERNÍCH POLAROGRAFICKÝCH A VOLTAMETRICKÝCH METOD NA RTUŤOVÝCH ELEKTRODÁCH*

KAROLÍNA PECKOVÁ, JIŘÍ BAREK a JIŘÍ ZIMA

UNESCO Laboratoř elektrochemie životního prostředí, Katedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2
e-mail: Barek@natur.cuni.cz

Došlo dne 28.VII.2001

Klíčová slova: 1-nitronaftalen, polarografie, voltametrie, rtuťová kapková elektroda

Úvod

V poslední době je věnována stále větší pozornost sledování různých typů chemických karcinogenů v našem životním prostředí. Zajímavou skupinu těchto látek tvoří nitrované polycyklické aromatické uhlovodíky (NPAH), jejichž koncentrace v různých složkách životního prostředí je sice zpravidla výrazně nižší nežli koncentrace matečných polycyklických aromatických uhlovodíků (PAH), avšak jejich mutagenita je v řadě případů mnohonásobně vyšší¹. Na rozdíl od PAH, které jsou zpravidla mutagenní až po předchozí metabolické aktivaci, patří mnohé NPAH mezi přímé mutageny. Různé typy NPAH byly nalezeny ve výfukových plynech diesellových a benzinových motorů, v emisích spaloven a závodů na výrobu hliníku, v produktech hoření pevných paliv, v cigaretovém kouři, tonerech pro kopírovací stroje a dále ve vodách, sedimentech vodních toků a potravinách².

Ke stanovení stopových množství těchto látek se používají zejména chromatografické metody³, zatímco moderním polarografickým či voltametrickým metodám je věnována pozornost teprve v poslední době^{4,5}. Na základě snadné elektrochemické redukovatelnosti nitroskupiny^{6,7} lze přitom očekávat, že právě tyto metody mohou být ekonomicky výhodnou, provozně nenáročnou a přitom dostatečně citlivou alternativou k převládajícím metodám spektrometrickým a separačním. Proto byla v předkládané práci věnována pozornost nalezení vhodných podmínek pro stanovení 1-nitronaftalenu (1-NN) na běžně rozšířených rtuťových elektrodách s cílem dosáhnout co nejnižší meze stanovitelnosti. K tomuto účelu byla použita jednak klasická rtuťová kapková elektroda (DME) ve spojení s tast polarografií (DCTP) a diferenční pulsní polarografií (DPP) a jednak visící rtuťová kapková elektroda (HMDE) ve

spojení s diferenční pulsní voltametrií (DPV) a adsorpční rozpouštěcí voltametrií (AdSV).

Experimentální část

Reagencie

Zásobní roztok 1-nitronaftalenu v methanolu o koncentraci $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ byl připraven rozpuštěním 0,01732 g látky ve 100 ml tohoto rozpouštědla. Roztoky o nižších molaritách byly připravovány přesným ředěním zásobního roztoku methanolem. Všechny roztoky byly uchovávány ve tmě za laboratorní teploty. Dále byly použity kyseliny boritá, octová, fosforečná, hydroxid sodný, methanol a dichlormethan (vše čistoty p.a., Lachema, Brno, Česká republika) a hexan (čistota pro organickou stopovou analýzu, Merck, Darmstadt, Německo). Brittonovy-Robinsonovy tlumivé roztoky o příslušném pH byly připraveny obvyklým způsobem⁸. pH těchto roztoků i pH jejich směsí s methanolem bylo kontrolováno digitálním pH metrem Jenway (Jenway, Essex, Velká Británie) s kombinovanou skleněnou elektrodou, kalibrovaným na standardní vodné roztoky pufrů. Pro přípravu vodných roztoků byla používána deionizovaná voda (Millipore Q-plus systém, Millipore, USA). Používané roztoky byly uchovávány ve skleněných nádobách.

Aparatura

Byl používán Eko-Tribo polarograf s řídicím programem PolarPro verze 2.0 (Polaro-Sensors, Praha, Česká republika) pracujícím v operačním systému Windows 3.11 (Microsoft, USA). Bylo pracováno v tříelektrodovém zapojení s nasycenou argentschloridovou referenční elektrodou a platinovou drátkovou pomocnou elektrodou. Při DCTP a DPP byla používána klasická rtuťová kapková elektroda (DME), rychlost polarizace 4 mV.s^{-1} , elektronicky řízená doba kapky 1 s a výška rtuťového rezervoáru 64 cm. Při této výšce rezervoáru měla použitá DME dobu kapky $\tau = 6,9 \text{ s}$ a průtokovou rychlost $m = 0,39 \text{ mg.s}^{-1}$ (měřeno v $0,1 \text{ mol.l}^{-1}$ KCl proti nasycené argentschloridové elektrodě). Při DPV a AdSV byla používána HMDE typu UM μ E (Polaro-Sensors, Praha, Česká republika). Velikost kapky byla dána otevřením ventilku po dobu 100 ms. Pokud není uvedeno jinak, byly při pulsních technikách na elektrody vkládány pulsy o šířce 100 ms a modulační amplitudě -50 mV . Při technice DPV byla vždy použita rychlost nárůstu potenciálu 20 mV.s^{-1} .

Pracovní postupy

Při záznamu polarogramů či voltamogramů bylo postupováno následujícím způsobem: Do odměrné baňky na objem 10 ml bylo odpipetováno příslušné množství roztoku 1-nitro-

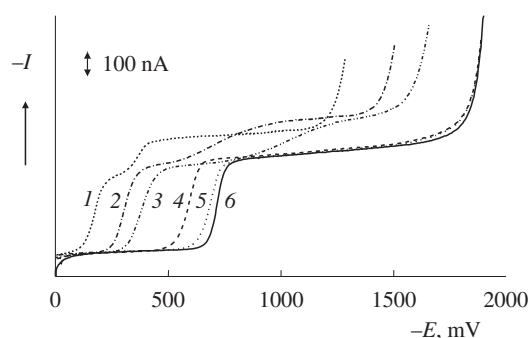
* Tato práce získala 2. místo v soutěži o cenu firmy Merck za nejlepší studentskou vědeckou práci v oboru analytická chemie 2.2.2001 v Olomouci.

Tabulka I

Vliv pH na tast a DP polarogramy a DP voltamogramy 1-nitronaftalenu ($c = 1.10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$) v prostředí Brittonův-Robinsonův pufr – methanol (1:1)

pH ^a	pH ^b	Tast polarografie				DP polarografie				DP voltametrie			
		$-E_{1/2}^1$ [mV]	$-I_{\text{lim}}^1$ [nA]	$-E_{1/2}^2$ [mV]	$-I_{\text{lim}}^2$ [nA]	$-E_p^1$ [mV]	$-I_p^1$ [nA]	$-E_p^2$ [mV]	$-I_p^2$ [nA]	$-E_p^1$ [mV]	$-I_p^1$ [nA]	$-E_p^2$ [mV]	$-I_p^2$ [nA]
2,0	2,7	178	262	396	85	172	364	360	81	154	504	348	140
3,0	4,1	241	316	566	104	238	440	532	55	233	494	513	64
4,0	4,9	302	333	715	80	300	369	719	28	287	453	656	36
5,0	5,9	365	363	1015	106	373	328	1054	26	356	422	969	26
6,0	7,0	456	376	– ^c	– ^c	473	331	– ^c	– ^c	439	435	– ^c	– ^c
7,0	8,0	524	367	– ^c	– ^c	529	397	– ^c	– ^c	508	481	– ^c	– ^c
8,0	8,7	575	363	– ^c	– ^c	576	391	– ^c	– ^c	552	480	– ^c	– ^c
9,0	9,3	623	346	– ^c	– ^c	627	377	– ^c	– ^c	585	493	– ^c	– ^c
10,0	10,3	682	367	– ^c	– ^c	684	386	– ^c	– ^c	637	493	– ^c	– ^c
11,0	11,2	713	373	– ^c	– ^c	700	519	– ^c	– ^c	678	496	– ^c	– ^c
12,0	12,2	708	365	– ^c	– ^c	696	550	– ^c	– ^c	692	665	– ^c	– ^c

^a pH použitého Brittonova-Robinsonova pufru, ^b výsledné pH směsi Brittonův-Robinsonův pufr – methanol, $E_{1/2}^1$ – půlvlnový potenciál první vlny, I_{lim}^1 – limitní difuzní proud první vlny, $E_{1/2}^2$ – půlvlnový potenciál druhé vlny, I_{lim}^2 – limitní difuzní proud druhé vlny, E_p^1 – potenciál prvního píku, I_p^1 – proud prvního píku, E_p^2 – potenciál druhého píku, I_p^2 – proud druhého píku, ^c nevyhodnotitelná druhá vlna či pík



Obr. 1. Polarogramy 1-nitronaftalenu ($c = 1.10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$) měřené technikou DCTP na DME v prostředí Brittonův-Robinsonův pufr – methanol (1:1) o výsledném pH 2,7 (1), 4,9 (2), 5,9 (3), 8,7 (4), 10,3 (5), 12,2 (6)

naftalenu o potřebné koncentraci v methanolu, 3 ml methanolu a 5 ml Brittonova-Robinsonova pufru o příslušném pH a doplněno na 10 ml methanolem. Takto připravený roztok byl po promíchání převeden do polarografické nádoby a zbaven kyslíku pětiminutovým probubláváním dusíkem. Před vstupem dusíku do nádoby byla zařazena promývačka obsahující směs vody a methanolu ve stejném poměru jako analyzovaný roztok. Při AdSV byla akumulace prováděna v míchaném roztoku, po skončení akumulace bylo míchání vypnuto a po 15 s byl v ustáleném roztoku proveden záznam. Všechny křivky byly měřeny třikrát. Příprava roztoků s nižším obsahem methanolu probíhala analogickým způsobem. Všechna měření byla prováděna za laboratorní teploty. Mez stanovitelnosti (L_Q) byla počítána pomocí programu ADSTAT (TriloByte Statistical Software, Pardubice, Česká republika), který ji počítá jako nejmenší hodnotu signálu, pro kterou je relativní

směrodatná odchylka predikce z kalibračního grafu dostatečně malá, rovná hodnotě 0,1 (cit. ⁹).

Výsledky a diskuse

Jak je patno z tabulky I a obr. 1, poskytuje 1-nitronaftalen v oblasti pH 2,7–5,9 při DCTP na DME dvě vlny. Půlvlnový potenciál obou vln se s rostoucím pH posouvá k zápornějším hodnotám. Druhá, evidentně ireverzibilní vlna, v oblasti vyšších pH mizí a látka poskytuje jen jednu vlnu, jejíž výška se s pH prakticky nemění. Výška obou vln při klasické DC polarografii je přímo úměrná odmocnině z výšky rtuťového rezervoáru, což potvrzuje, že se jedná o limitní proud kontrolovaný difuzí. Na základě analogie s chováním řady aromatických nitrosloženin^{6,7} lze předpokládat, že první vlna odpovídá čtyřelektronové redukci $-\text{NO}_2$ skupiny na $-\text{NHOH}$ skupinu a druhá vlna následně dvouelektronové redukci skupiny $-\text{NHOH}$ až na skupinu $-\text{NH}_2$.

Z obr. 2 a 3 i z tabulky I je patno, že chování 1-nitronaftalenu při DPP na DME či DPV na HMDE v podstatě odráží jeho chování při tast polarografii. Z obr. 1–3 je patno, že nejlépe vyvinuté a nejsnáze vyhodnotitelné vlny při DCTP na DME či píky při DPP na DME a DPV na HMDE byly získány v prostředí o pH 12,2. Proto byly kalibrační závislosti pro všechny tyto techniky proměřeny ve směsi 0,01 mol.l⁻¹ NaOH-methanol (1:1). V případě DPV na HMDE byl pro proměření kalibračních závislostí použit roztok obsahující methanol a 0,01 mol.l⁻¹ NaOH v poměru 1:9 o výsledném pH roztoku 12,0, neboť snížení obsahu methanolu vedlo ke zvýšení píků 1-nitronaftalenu. Parametry proměřených koncentračních závislostí jsou uvedeny v tabulce II, z níž je patrna značná citlivost zejména pulsních metod.

Dále byla věnována pozornost možnosti dalšího zvýšení citlivosti pomocí adsorpční akumulace 1-nitronaftalenu na

povrchu HMDE. Jelikož zvýšený obsah methanolu negativně ovlivňuje adsorpci 1-nitronaftalenu, byl jako základní elektrolyt použit roztok $0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ NaOH s přidavkem 2–10 μl zásobního roztoku stanovované látky v methanolu. Vliv po-

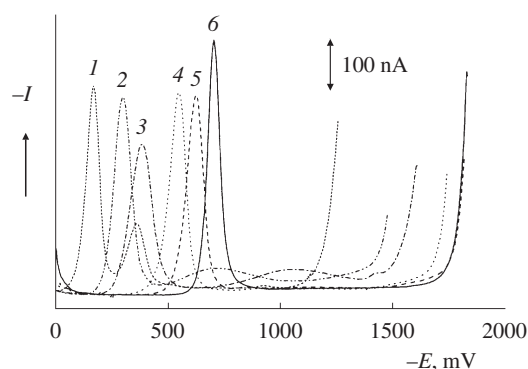
tenciálu akumulace na výšku píku byl proměřen v rozmezí –100 až –500 mV v prostředí $0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ NaOH při koncentraci 1-nitronaftalenu $2 \cdot 10^{-7} \text{ mol.l}^{-1}$. Roztok byl při akumulaci míchán a doba akumulace byla 60 s. Jako optimální potenciál

Tabulka II

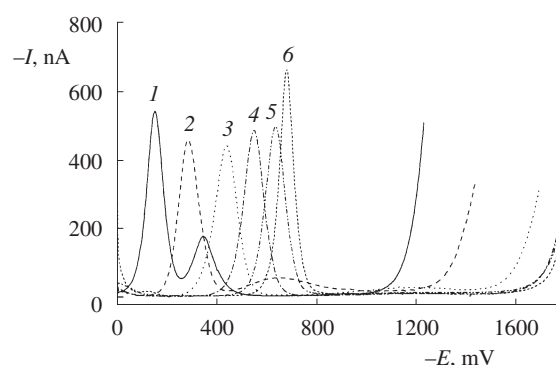
Parametry kalibračních přímků pro stanovení 1-nitronaftalenu moderními polarografickými a voltametrickými metodami

Technika	Prostředí	c [mol.l^{-1}]	Úsek [nA]	Směrnice [$\text{nA.mol}^{-1}.\text{l}$]	Korelační koeficient	L_Q^a [mol.l^{-1}]
DCTP/DME	$0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ NaOH – methanol (1:1)	$(2-10) \cdot 10^{-5}$ $(0,8-10) \cdot 10^{-6}$	–1,63 0,57	$3,25 \cdot 10^6$ $2,97 \cdot 10^6$	0,9950 0,9987	– $1 \cdot 10^{-6}$
DPP/DME	$0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ NaOH – methanol (1:1)	$(2-10) \cdot 10^{-5}$ $(2-10) \cdot 10^{-6}$	1,37 –1,03	$4,86 \cdot 10^6$ $5,12 \cdot 10^6$	0,9987 0,9982	– –
DPV/HMDE	$0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ NaOH – methanol (9:1)	$(2-10) \cdot 10^{-7}$ $(2-10) \cdot 10^{-6}$	0,05 0,83	$5,22 \cdot 10^6$ $2,84 \cdot 10^7$	0,9993 0,9991	$1 \cdot 10^{-7}$ –
AdSV/HMDE ^b	$0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ NaOH	$(2-10) \cdot 10^{-8}$ $(1-10) \cdot 10^{-8}$	0,04 0,06	$2,58 \cdot 10^7$ $1,03 \cdot 10^8$	0,9952 0,9953	$3 \cdot 10^{-8}$ $2 \cdot 10^{-8}$

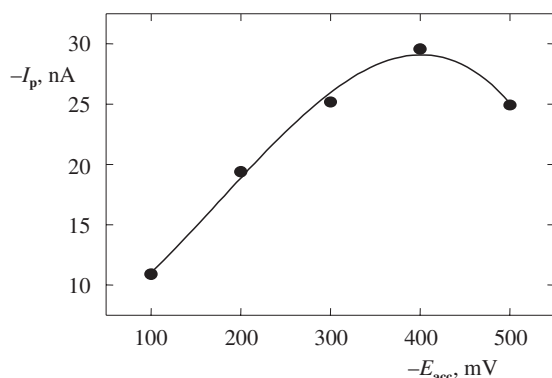
^a L_Q – mez stanovitelnosti, ^b $E_{\text{acc}} = -400 \text{ mV}$, $t_{\text{acc}} = 60 \text{ s}$



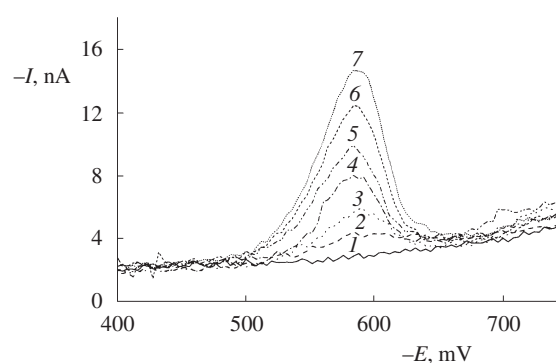
Obr. 2. Polarogramy 1-nitronaftalenu ($c = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$) měřené technikou DPP na DME v prostředí Brittonův-Robinsonův pufr – methanol (1:1) o výsledném pH 2,7 (1), 4,9 (2), 5,9 (3), 8,0 (4), 9,3 (5), 12,2 (6)



Obr. 3. Voltamogramy 1-nitronaftalenu ($c = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$) měřené technikou DPV na HMDE v prostředí Brittonův-Robinsonův pufr – methanol (1:1) o výsledném pH 2,7 (1), 4,9 (2), 7,0 (3), 8,7 (4), 10,3 (5), 12,2 (6)



Obr. 4. Závislost proudového píku I_p 1-nitronaftalenu ($c = 2 \cdot 10^{-7} \text{ mol.l}^{-1}$) měřené technikou AdSV na HMDE na potenciálu akumulace v míchaném roztoku $0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ NaOH při době akumulace $t_{\text{acc}} = 60 \text{ s}$



Obr. 5. Voltamogramy 1-nitronaftalenu měřené technikou AdSV na HMDE v $0,01 \text{ mol.l}^{-1}$ NaOH, potenciál akumulace –400 mV, doba akumulace 60 s, c (1-nitronaftalen) = 0 (1), $1 \cdot 10^{-8}$ (2), $2 \cdot 10^{-8}$ (3), $4 \cdot 10^{-8}$ (4), $6 \cdot 10^{-8}$ (5), $8 \cdot 10^{-8}$ (6), $1 \cdot 10^{-7}$ (7) mol.l^{-1}

akumulace byla zvolena hodnota -400 mV, při níž byly získány nejvyšší, snadno vyhodnotitelné a dobře reprodukovatelné píky (viz obr. 4). Na základě proměření vlivu doby akumulace na výšku píky byla pro koncentrační rozmezí $(1-10) \cdot 10^{-8}$ mol.l⁻¹ zvolena jako optimální doba akumulace 60 s. Při této době akumulace byly píky dobře vyvinuté a dostatečně vysoké a její další prodlužování již nebylo účelné. Parametry kalibračních přímek proměřených za těchto podmínek jsou uvedeny v tabulce II, odpovídající voltamogramy jsou znázorněny na obr. 5. Pokus o stanovení 1-nitronaftalenu v koncentračním rozmezí $(2-10) \cdot 10^{-9}$ mol.l⁻¹ při použití doby akumulace 300 s v míchaném roztoku nebyl úspěšný vzhledem ke špatné reprodukovatelnosti výšky píků získaných za těchto podmínek¹⁰.

Závěr

Cílem práce bylo nalézt podmínky umožňující dosažení co nejnižších mezí stanovitelnosti na použitých rtuťových elektrodách. Jako nejcitlivější se ukázala dle předpokladů technika AdSV na HMDE. Díky nízké polaritě a přítomnosti rozsáhlého aromatického systému se NPAH zpravidla dobře adsorbují na elektrodu^{11,12} a mohou být stanoveny v koncentračním řádu $(1-10) \cdot 10^{-9}$ mol.l⁻¹. Aromatický systém 1-nitronaftalenu však není tak rozsáhlý, což mohlo být příčinou jeho menší akumulace v tomto koncentračním rozmezí. Dosažená mez stanovitelnosti 1-nitronaftalenu pro techniku AdSV byla tak vyšší a srovnatelná s mezí stanovitelnosti pro DPV na HMDE. Právě tato technika je použitelná např. při sledování účinnosti fotochemické destrukce 1-nitronaftalenu či při stanovení této látky v pitné či říční vodě po její předběžné separaci a prekoncentraci pomocí extrakce tuhou fází¹⁰.

Autoři děkují za finanční podporu Fondu rozvoje vysokých škol (grant G4-1768/2001) a MŠMT ČR (Výzkumný záměr 113100002).

LITERATURA

1. Barek J., Cvačka J., Moreira J. C., Zima J.: Chem. Listy 90, 805 (1996).
2. Jacob J., Karcher W., Belliaro J. J., Dumler R., Boenke A.: Fresenius' J. Anal. Chem. 349, 755 (1991).
3. Cvačka J., Barek J., Fogg A. G., Moreira J. C., Zima J.: Analyst 123, 9R (1998).
4. Barek J., Cvačka J., Mejstřík V., Muck A., Zima J.: Crit. Rev. Anal. Chem. 29, 81 (1999).
5. Barek J., Pumera M., Muck A., Kadeřábková M., Zima J.: Anal. Chim. Acta 393, 141 (1999).
6. Kemula W., Krygowski T. M., v knize: *Encyclopedia of the Electrochemistry of the Elements – Organic Section* (Bard A. J., Lund H., ed.), sv. 13, str. 77. Dekker, New York 1979.
7. Fry A. J., v knize: *Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives* (Patai S., ed.), str. 319. Wiley, Chichester 1982.
8. Sýkora V., Zátka V.: *Příruční tabulky pro chemiky*. SNTL, Praha 1967.
9. Meloun M., Militký J.: *Statistické zpracování experimentálních dat na osobním počítači*. FINISH, Pardubice 1992.
10. Pecková K.: *Diplomová práce*. Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha 2001.
11. Barek J., Kadeřábková M., Mejstřík V., Zima J.: *Electroanalysis*, v tisku.
12. Barek J., Zima J., Moreira J. C., Muck A.: Collect. Czech. Chem. Commun. 65, 1888 (2000).

K. Pecková, J. Barek, and J. Zima (*UNESCO Laboratory of Environmental Electrochemistry, Department of Analytical Chemistry, Charles University, Prague*): **Determination of Trace Amounts of 1-Nitronaphthalene by Modern Polarographic and Voltammetric Methods Using Mercury Electrodes**

Optimum conditions are described for the determination of 1-nitronaphthalene using fast polarography (limit of determination $L_Q = 1 \cdot 10^{-6}$ mol.l⁻¹) and differential pulse polarography ($L_Q = 1 \cdot 10^{-7}$ mol.l⁻¹) with a classic dropping mercury electrode and differential pulse voltammetry ($L_Q = 3 \cdot 10^{-8}$ mol.l⁻¹) and adsorptive stripping voltammetry ($L_Q = 2 \cdot 10^{-8}$ mol.l⁻¹) with a hanging mercury drop electrode.

NMR ANALÝZA VÝLUHŮ ALTEROVANÝCH UHLÍ*

MICHAL PEŇÁZ, JIŘINA BOHDÁLKOVÁ
a ERVÍN KOZUBEK*Katedra analytické chemie a zkoušení materiálu, Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava, 17. listopadu 15, 708 33 Ostrava**e-mail: jirina.bohdalkova@vsb.cz, ervin.kozubek@vsb.cz*

Došlo dne 23.VIII.2001

Klíčová slova: NMR spektroskopie, alterované uhlí

Úvod

Sloje, ve kterých se černá uhlí v hornoslezské uhelné pánvi nacházejí, jsou v místech výskytu tzv. pestrých vrstev často „nahrazeny“ pestře zbarvenými sedimentárními horninami pocházejícími z těchto vrstev. Původní sedimentární horniny včetně uhelných slojí byly v těchto místech tepelně a oxidačně alterovány za vzniku pestře zbarvených hornin a uhelné sloje v nich uložené byly obvykle totálně destruovány. Alterovaná černá uhlí ve slojích, které se přimykají k tělesům pestrých vrstev, jsou ojedinělým přírodním fenoménem, který je nejenom zajímavý z pohledu základního výzkumu, ale jehož komplexní objasnění je velmi důležité z hlediska vlastní těžby uhlí^{1,2}.

Tato práce je součástí projektu zkoumajícího alterovaná uhlí. Cílem je pomocí NMR spektroskopie charakterizovat výluhy přírodně i laboratorně alterovaných uhlí.

Nukleární magnetická rezonance se řadí mezi spektroskopické nedestruktivní metody, přičemž jde o důležitou metodu pro studium struktury a složení látek³. Měření je možno provádět v roztoku a v tuhém stavu. Na základě ¹H a ¹³C NMR spekter lze určit molární hmotnost i strukturu molekuly neznámého uhlovodíku. Těchto schopností využívá také typová NMR analýza kapalných i tuhých produktů fosilních paliv, což jsou víceméně složitě smíšené organických sloučenin. Tento přístup vyžaduje určité předpoklady a omezení, např. odhad molekulárních vlastností paliv z výsledků typové NMR analýzy zahrnuje představa o uspořádání skeletu, která nemusí mít obecnou platnost^{3,4}.

Typová ¹H NMR analýza poskytuje rozdělení typů vodíku (protonů) ve vzorcích. Typová ¹³C NMR analýza umožňuje přímé studium rozdělení typů uhlíku^{5,6}.

Základní charakteristika ¹H NMR spektra kapalných podílů fosilních paliv spočívá v jeho rozdělení na oblast aromatických protonů (6,0 až 9,0 ppm) a oblast protonů alifatických (0,5 až 4,0 ppm). Oblast alifatických protonů je většinou rozdělena na několik dalších skupin signálů. Charakteristické rozdělení může být komplikováno dalším dělením nebo překrytím pásů. Methylenové skupiny spojující aromatické kruhy rezonují v oblasti 3,4 až 5,8 ppm a případně mohou podstatně rozšířit alifatickou oblast spektra. Fenolické protony mohou

přispívat až do oblasti aromatických protonů (5,0 až 9,0 ppm). Oblast spektra od 1,0 do 2,2 ppm je někdy rozdělována na oblast H_β (je označení pro vodíky na druhém nepřímo navázaném uhlíku od aromatického jádra) a H_γ (označení pro protony cykloalkanů). Podobně je někdy rozdělována aromatická oblast spektra na protony příslušející monocyklickým aromatickým systémům jader (6,0 až 7,1–7,2 ppm) a protony bi- a polycyklických aromátů a heteroaromátů (7,1–7,2 až 9,0 ppm).

Charakter ¹H NMR spektra kapalných produktů uhlí (nebo podílů rozpustných v organických rozpouštědlech) je samozřejmě závislý na chemické struktuře analyzovaného vzorku. Složitější výšemolekulární produkty charakterizuje obalová křivka širokých, nedostatečně rozlišených signálů v oblasti alifatických protonů. Hlavním zdrojem případné chyby stanovení je nedokonalé rozpouštění vzorku a v neuspokojivých případech je třeba přípravu vzorku opakovat².

V ¹³C NMR spektru kapalných podílů fosilních paliv lze podobně jako v protonovém spektru rozlišit dvě hlavní oblasti – oblast uhlíků aromatických (120 až 150 ppm) a uhlíků alifatických (10 až 50 ppm). Lze tak přímo stanovit aromaticitu analyzovaného vzorku a další strukturní parametry.

Kvantitativní ¹³C NMR měření není jednoduché, protože vztah mezi integrovanou intenzitou signálů a počtem jader v rezonanci ovlivňuje řada faktorů. Problém spočívá v nízkém přirozeném zastoupení izotopu ¹³C (1,3 hm.%), jeho nízké citlivosti a použitých technikách měření. První problém se řeší opakovanou akumulací spektra a následnou Fourierovou transformací. Pro získání kvalitního akumulovaného spektra jsou rozhodující dva faktory – jaderné Overhauserovo zvýšení (NOE) a spin-mřížkový relaxační čas T₁. Při použití metody šumového dekaplingu je hodnota NOE můstkových aromatických uhlíků nižší než hodnota NOE aromatických uhlíků vázajících protony. Jev lze do určité míry snížit použitím relaxačního činidla, může však dojít ke značnému rozšíření čar a zhoršení kvalitativní analýzy. Výhodnější je technika klíčovaného dekaplingu heterorezonančního, i když se prodlužuje potřebná akumulací doba záznamu spektra^{1,2}.

Experimentální část

0,1 g vzorku uhlí bylo podrobena mechanickým úpravám (drcení, mletí, síťování, kvartace). Poté se vzorky nechaly vyluhovat v deuterovaném rozpouštědle (benzen, chloroform, butan-1-ol, aceton, tetrachlormethan, pyridin), po odstředění a odfiltrování byly na NMR spektrometru proměřeny výluhy uhlí alterovaných: přírodně a laboratorně (při teplotě 250 °C v proudu vzduchu po 4 dny).

Měření bylo prováděno na FT HR NMR spektrometru Tesla BS 587 A (Tesla Kooperativ, s.r.o., Brno). Byla použita ¹H (prostý experiment) a ¹³C sonda (metoda Inverse Gate Decoupling).

Výsledky a diskuse

V tabulce I je uvedena gravimetricky zjištěná rozpustnost vzorků přírodního alterovaného uhlí ve výše uvedených roz-

* Tato práce získala zvláštní ocenění v soutěži o cenu firmy Merck za nejlepší studentskou vědeckou práci v oboru analytická chemie 2.2.2001 v Olomouci.

Tabulka I
Gravimetrické stanovení rozpustnosti alterovaného uhlí

Vzorek	Navážka [g]	Rozpouštědlo (20 ml)	Rozpuštěno [g]	Rozpuštěno [%]
1	1,0013	chloroform	0,0520	5,19
2	1,0065	aceton	0,0598	5,94
3	1,0033	butan-1-ol	0,0474	4,72
4	1,0050	benzen	0,0492	4,89
5	1,0060	toluen	0,0513	5,09
6	1,0051	tetrachlormethan	0,0520	5,17

pouštědlech. Z ekonomických důvodů bylo gravimetrické stanovení provedeno v nedeuterovaných rozpouštědlech.

Na obr. 1 a 2 jsou znázorněna ^1H NMR spektra deuterioacetonových výluhů černého alterovaného uhlí do deuterovaného acetonu. Maxima při 2,9 ppm (viz obr. 1) a při 3,7 ppm (viz obr. 2) náležejí pulsnímu vysílači spektrometru.

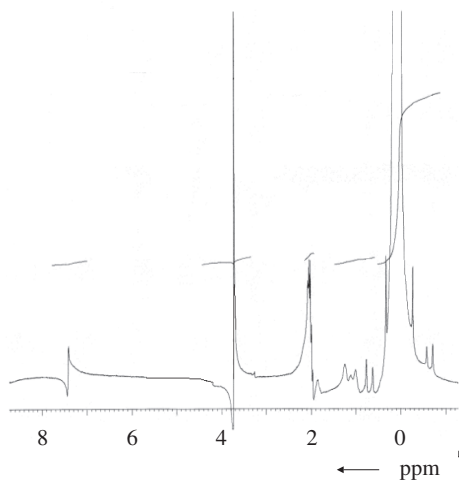
^{13}C NMR spektra téhož uhlí demonstrují obr. 3 a 4. NMR spektra potvrzují přítomnost alifatických i aromatických uho-

vodíků ve výlužích. Ostatní, v tomto příspěvku neuvedená spektra výluhů alterovaných černých uhlí, uvedené výsledky potvrzují. V souladu s tímto závěrem jsou i zde neuváděné výsledky paralelně prováděné analýzy výluhů pomocí GC-MS, při níž byly nalezeny následující látky: benzen, fenol, kyselina cyklopentanpropionová, hexadekan, 1,2-dichlortetrafluorcyklobuten, 1-butylamin, nonadekan, benzofuran, benzofurazan a eikosan.

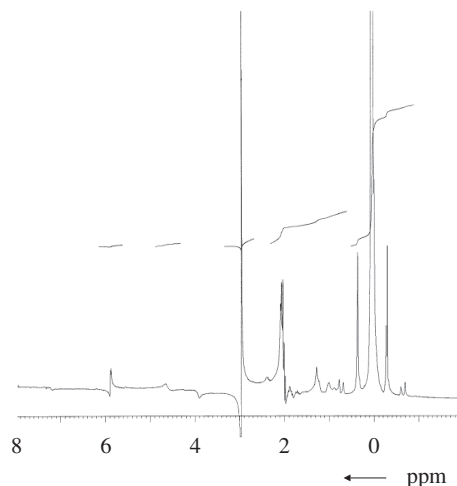
Spektra všech výluhů laboratorně i přírodně alterovaného černého uhlí vykazují podobné výsledky, z čehož vyplývá, že se při laboratorní alteraci, provedené na katedře analytické chemie a zkoušení materiálu Vysoké školy báňské – Technické univerzity Ostrava, podařilo nalézt podmínky odpovídající přírodní alteraci.

Závěr

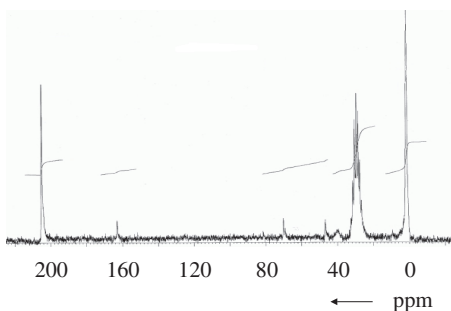
Složitost alterovaného uhlí většinou nedovoluje účinnou separaci na chemická individua. Znalost typů nebo skupin organických sloučenin v produktu je často účelnější nebo jediná možnost chemické analýzy. NMR se osvědčila jako vhodná univerzální metoda typové analýzy produktů uhlí. Relativně rychle poskytuje údaje, které lze obtížněji získat jinými metodami.



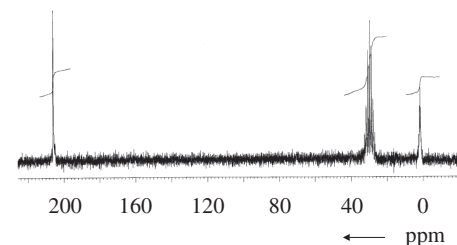
Obr. 1. ^1H NMR spektrum výluhu přírodně alterovaného černého uhlí v deuterioacetonu



Obr. 2. ^1H NMR spektrum výluhu laboratorně alterovaného černého uhlí v deuterioacetonu



Obr. 3. ^{13}C NMR spektrum výluhu přírodně alterovaného černého uhlí v deuterioacetonu



Obr. 4. ^{13}C NMR spektrum výluhu laboratorně alterovaného černého uhlí v deuterioacetonu

Ve vyluzích černých alterovaných uhlí byly nalezeny skupiny alifatických uhlovodíků, aromátů a karboxylových kyselin.

Z porovnání uvedených spekter vyplývá, že rozdíl mezi přírodně a laboratorně alterovaným uhlím je minimální.

Autoři děkují grantové agentuře české republiky (projekt 105/99/0225) za finanční podporu při řešení uvedené problematiky.

LITERATURA

1. Klika Z.: *Geochemistry of Coal from Region of the Red Beds Bodies of the Upper Silesian Basin*. VŠB – Technická univerzita, Ostrava 1998.
2. Roubíček V., Buchtele J.: *Chemie uhlí a jeho využití* (skripta). VŠB – Technická univerzita, Ostrava 1996.
3. Stůžka V.: *Instrumentální metody chemické analýzy III*,

jaderná magnetická rezonance (skripta). Nakladatelství rektorátu Univerzity Palackého, Olomouc 1982.

4. Taraba B.: *Instrumentální metody chemické analýzy* (skripta). Ostravská univerzita, Ostrava 1993.
5. Kozubek E., v knize: *Analýza organických látek v životním prostředí*, str. 88. 2 THETA, Český Těšín 1999.
6. Kozubek E., Bohdálková J., Pavlovský J.: *Proceedings of 15th NMR Valtice*, str. 33. Central European NMR Discussion Groups, Brno 2000.

M. Peňáz, J. Bohdálková, and E. Kozubek (*Department of Analytical Chemistry and Material Testing, Mining University, Ostrava*): **NMR Analysis of Extracts of Modified Coals**

The article deals with ^1H a ^{13}C NMR analysis of extracts of coals modified naturally or in laboratory. In the extracts, aliphatic and aromatic hydrocarbons and carboxylic acids were found.

Střední průmyslová škola chemická v Brně

oslaví ve dnech 14. a 15. prosince 2001

50 let své existence

Sobota 15. prosince je určena především absolventům a všem, kteří mají zájem o návštěvu a prohlídku školy.

Pro návštěvníky je připraven také bohatý doprovodný program.

²⁹Si NMR STRUKTURNÍ ANALÝZA VZORKŮ VODNÍCH SKEL***LADISLAV MOKOŠ^a, ERVÍN KOZUBEK^a,
PETR JELÍNEK^b a JIŘÍ PAVLOVSKÝ^b**^a*Katedra analytické chemie a zkoušení materiálu, ^bKatedra slévárenství, Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava, 17. listopadu 15, 708 33 Ostrava
e-mail: ervin.kozubek@vsb.cz; jiri.pavlovsky@vsb.cz*

Došlo dne 25.III.2001

Klíčová slova: ²⁹Si NMR, vodní sklo**Úvod**

NMR spektroskopie patří mezi absorpční spektrální metody. Je to moderní a nedestruktivní metoda, která slouží ke studiu vlastností látek v kapalně fázi a v posledním desetiletí i v tuhé fázi. Tato metoda má využití ve strukturní analýze a k identifikaci organických i anorganických látek¹.

Vodní sklo by se dalo zjednodušeně charakterizovat jako viskózní „vodný“ roztok křemičitanu sodného, případně draselného. Tyto roztoky se snadno připravují z křemenného písku, hydroxidu sodného a vody. Našly využití jako pojiva slévárenských forem a jader, inhibitory koroze, vložkovací činidla v čistírnách vody atd.^{3,4}

V dnešní praxi je důležité u vodních skel kromě mechanických vlastností znát i vlastnosti fyzikálně-chemické. K základním charakteristikám vodních skel patří: silikátový modul, obsah vody, obsah sušiny, hustota, viskozita a obsah příměsí. V některých případech je možné použít i doplňujících charakteristik, např. koagulační práh, elektrická vodivost, povrchové napětí, doba přeměny pojidla v gel apod.

Kromě ²⁹Si NMR spektroskopie se pro bližší určení struk-

tury používá metody GPC, IČ, popř. nefelometrické metody k určení velikosti koloidních částic vodních skel.

Metody jsou nezbytné k celkovému popisu vodních skel kvůli jejich použití ve slévárenství, stavebnictví atd.

Aplikace NMR spektroskopie na roztoky křemičitanů poskytuje zpravidla dobře rozlišitelná spektra, jejichž interpretace bývá relativně jednoduchá. Obě dvě jádra (O,Si), která tvoří základní skelet křemičitanů, jsou NMR aktivní. Je to v důsledku přirozeného výskytu izotopů ¹⁷O a ²⁹Si. Nuklid ²⁹Si má přirozené zastoupení 4,7 % a jaderný spin $I = 1/2$. V důsledku nulového kvadrupólového momentu poskytuje relativně úzké a dobře rozlišitelné rezonanční čáry.

Jednotlivá absorpční maxima ²⁹Si NMR spekter vysokého rozlišení je možné charakterizovat třemi hlavními spektrálními parametry:

- chemickým posunem δ (ppm) – jde o relativní vyjádření rozdílu mezi polohou signálu standardu a měřené látky:

$$\delta = (v - v_s)/v_s \cdot 10^6 \quad (1)$$

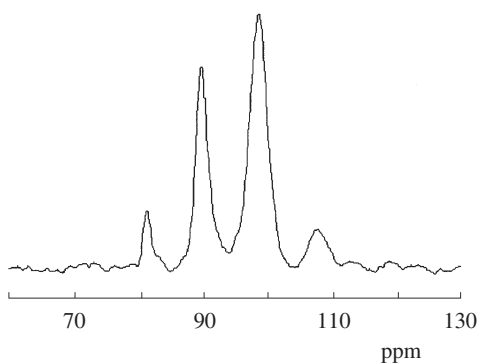
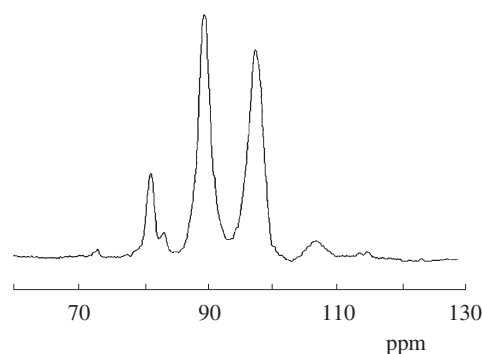
v je rezonanční frekvence měřeného pásu vzorku a v_s rezonanční frekvence standardu,

- integrální intenzitou (plochou ohraničenou absorpčním maximem),
- pološířkou čáry (šířkou absorpčního maxima v jeho poloviční výšce).

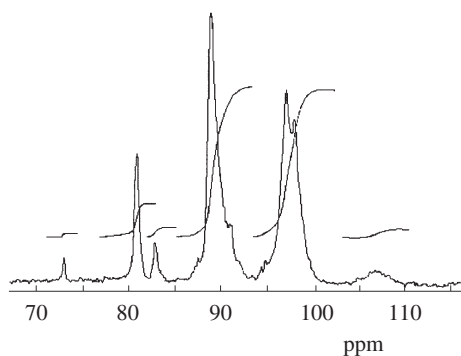
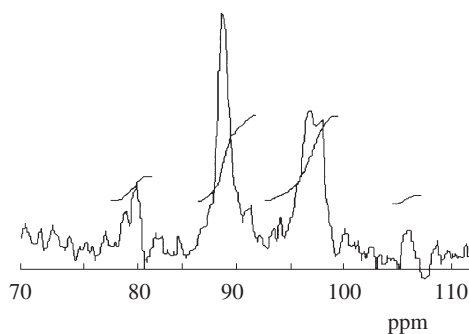
Chemický posun je nejméně frekventovanějším parametrem ve strukturních studiích křemičitanů pomocí ²⁹Si NMR, protože velmi citlivě odráží strukturní okolí jádra křemíku. Intenzita absorpčních maxim pozorovaných ve ²⁹Si NMR spektru souvisí s počtem atomů křemíku daného typu přítomných ve studované látce. Z integrálních intenzit absorpčních maxim je tedy možné přímo určit kvantitativní poměr různých vazebných míst křemíku ve vzorku².

Experimentální část

První část měření ²⁹Si NMR spekter dvou roztoků vodních skel (obr. 1 a 2) používaných pro přípravu slévárenských

Obr. 1. ²⁹Si NMR spektrum vodního skla o hustotě 38 °Bé na FT HR NMR spektrometru 360 MHz/89 MM BrukerObr. 2. ²⁹Si NMR spektrum vodního skla o hustotě 50 °Bé na FT HR NMR spektrometru 360 MHz/89 MM Bruker

* Tato práce získala zvláštní ocenění v soutěži o cenu firmy Merck za nejlepší studentskou vědeckou práci v oboru analytická chemie 2.2.2001 v Olomouci.

Obr. 3. ^{29}Si NMR spektrum vodního skla změřeno na FT HR NMR spektrometru firmy VarianObr. 4. ^{29}Si NMR spektrum vodního skla změřeno na FT HR NMR spektrometru Tesla 80 MHz BS 587A

formovacích směsí, byla změřena pomocí FT HR NMR spektrometru 360 MHz/89 MM Bruker na Institutu analytické chemie Technické univerzity, Bergakademie ve Freibergu. Na obr. 1 je uvedeno NMR měření vodního skla s hustotou 38 °Bé a na obr. 2 o hustotě 50 °Bé. V zahraničních literaturách se často používá jednotka °Bé (čti „Bauméovy stupně“), vyjadřující hustotu vodního skla. Vzorec pro přepočítání na hustotu ρ ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$):

$$\rho = 144,3 / (144,3 - \text{°Bé}) \quad (2)$$

Další měření bylo provedeno rovněž na FT NMR spektrometru Bruker na ČVUT v Praze (obr. 3).

V rámci zavádění techniky měření ^{29}Si NMR spekter na katedře analytické chemie a zkoušení materiálu, FMML, VŠB-TU v Ostravě bylo odzkoušeno měření vzorků vodních skel. Na obr. 4 je uvedeno ^{29}Si NMR spektrum sodno-křemenného vodního skla. Měření bylo provedeno na FT NMR spektrometru Tesla BS 587 A. Poté bylo spektrum vyhodnoceno a srovnáno s výše uvedeným spektrem na obr. 3.

Výsledky a diskuse

Spektra na obr. 1 a 2 byla vyhodnocena kvalitativně, následující jak z hlediska kvality, tak i kvantity. Pro vyhodnocení bylo použito tzv. Q^n notace dle Engelhardta. Na spektru uvedeném na obr. 1 naměřeném na Bergakademie ve Freibergu lze rozpoznat tyto „strukturní motivy“: zleva dimer (Q^1), cyklický tetramer (Q_2^2/Q^3), tricyklický oktamer ($Q^3(X)$) a koloidní fáze (Q^4). Na následujícím spektru obr. 2 lze nalézt tyto struktury: zleva monomer (Q^0), dimer (Q^1), substituovaný cyklický trimer ($Q^2(X)$), cyklický tetramer (Q_2^2/Q^3), tricyklický oktamer ($Q^3(X)$) a koloidní fáze (Q^4).

Spektrum na obr. 3 obsahuje: zleva monomer (Q^0) v hm. procentech (1,19), dimer (Q^1) (9,68), substituovaný cyklický trimer ($Q^2(X)$) (2,61), tricyklický oktamer ($Q^2(A)$), cyklický tetramer (Q_2^2/Q^3), substituovaný cyklický trimer ($Q^3(M)$), pentacyklický heptamer ($Q^3(A)$) celkem (42,68), můstkový cyklický tetramer ($Q^3(X)$) – dva, dva tricyklické oktamer ($Q^3(X)$) (41,69) a koloidní fáze (Q^4) (2,14). Poslední příložené spektrum, viz obr. 4, obsahuje totožné „strukturní moti-

vy“ jako obr. 3, navíc při chemickém posunu okolo –84,5 ppm – tricyklický hexamer (transoid) ($Q^2(A)$), při –96,3 ppm – bicyklický hexamer ($Q^3(X)$). Z hlediska kvantitativního vyhodnocení v hmotnostních procentech je dimer (Q^1) zastoupen 7,00, tricyklický oktamer ($Q^2(A)$), cyklický tetramer (Q_2^2/Q^3), substituovaný cyklický trimer ($Q^3(M)$), pentacyklický heptamer ($Q^3(A)$) 45,83, můstkový cyklický tetramer ($Q^3(X)$) – dva, dva tricyklické oktamer ($Q^3(X)$) 47,17.

V tabulce I je uvedeno procentuální zastoupení strukturních motivů zkoumaných vodních skel obr. 3 a 4.

Tabulka I

Srovnání spekter obr. 3 a 4 z hlediska kvantity a strukturních motivů

Q^n	Chemický posun [ppm]		Obsah [hm.%]	
	Praha	Ostrava	Praha	Ostrava
Q^0	–72,94	– ^a	1,19	– ^b
Q^1	–80,91	–80,40	9,68	7,00
$Q^2(X)$	–82,84	– ^a	2,61	– ^b
$Q^2(A)$	–87,47	– ^a	42,68	45,83
Q_2^2	–88,85	–88,69	–	–
$Q^3(M)$	–91,15	– ^a	–	–
$Q^3(A)$	–97,00	–95,45	–	–
$Q^3(X)$	–97,91	– ^a	41,69	47,17
Q^4	–106,70	– ^a	2,14	– ^b

^a Nebylo možno odečíst, ^b nevypočteno z důvodů neznalosti integrálních intenzit

Závěr

Ačkoliv příprava těchto roztoků je snadná a využití široké, informace o jejich chemické stavbě jsou relativně skromné. Pro rozsáhlejší využití vodních skel je nutné v určování a zpřesňování struktury dále pokračovat, a doplňovat dalšími metodami fyzikálně-chemického výzkumu.

Tato práce byl finančně podporována grantem GA ČR č. 60/1013.

*^bDepartment of Foundry Field, Mining University, Ostrava):
²⁹Si NMR Structure Analysis of Water Glass Samples*

LITERATURA

1. Kozubek E., Thomas B., Brendler E.: *Proceedings of 11th NMR Valtice*, str. 16. Masarykova univerzita, Brno 1997.
2. Mazúr M.: *Ceramics – Silikaty* 35, 303 (1991).
3. Tepjakov S. D.: *Litejnice Proizvod. 1984*, 18.
4. Jelínek P.: *Slévárství* 44, 287 (1996).

L. Mokoš^a, E. Kozubek^a, P. Jelínek^b, and J. Pavlovský^b
(^a*Department of Analytical Chemistry and Material Testing,*

The article deals with qualitative and quantitative NMR analysis of water glass for assessing capability of Tesla BS 587 A and Bruker spectrometers and for comparison of water glass samples of various densities. The analyses on the Bruker device give a more detailed information on present structures. The samples include trimers, tetramers, heptamers, and octamers, pentacyclic, tricyclic and bridged. Dimers, monomers and colloid phase are present to a lesser extent. With increasing density, the hexamer and trimer contents increase, whereas the cyclic tetramer and colloid phase contents decrease. In higher-density water glass solutions, which slowly gel and crosslink, more structure motifs are present.

Zavedená farmaceutická firma v americkém vlastnictví

hledá absolventa VŠ – organického chemika

do výzkumného oddělení v Praze.

Náplň práce: syntéza nových léčiv, vývoj syntetických metod a vývoj procesů.
Nástup možný ihned. Žádosti s profesním životopisem zašlete na:
Interpharma Praha, a.s., Komořanská 955, 143 00 Praha 12
fax: 02/4025144, e-mail: interpharma@interpharma-praha.cz

MONITOROVÁNÍ OBSAHU SELENU V LIDSKÉM ORGANISMU METODOU AAS***DAGMAR FRIŠOVÁ a JAROSLAV REJNEK***Katedra chemie, Pedagogická fakulta, Univerzita J. E. Purkyně, České mládeže 8, 400 96 Ústí nad Labem
e-mail: rejnek@pf.ujep.cz*

Došlo dne 15.III.2001

Klíčová slova: selen, vlasy, AAS

Úvod

Průmyslově rozvinuté země se stále potýkají s hrozbou kontaminace životního prostředí nejrůznějšími látkami anorganického i organického původu. Výjimkou není ani Česká republika. Pozornost je nutné věnovat hlavně prvkům a látkám pro organismy toxickým. Spolu s těmito toxickými látkami je životní prostředí ovlivňováno řadou dalších látek, jimž je užitečné věnovat pozornost a které jsou v současné době rovněž intenzivně sledovány. Mezi tyto látky patří nepochybně selen, který je celosvětově zkoumán z různých hledisek. Jeho výskyt a funkce v biologických systémech jsou zkoumány již delší dobu a názor na jeho vliv na lidský organismus se měnil a vyvíjel. Do obecného povědomí selen původně vešel jako silně toxický, postupem času se však zjistilo, že má nezastupitelnou roli v lidském těle. Dnes je tedy zařazován jako prvek esenciální. Zajímavou skutečností je relativně úzké rozmezí koncentrací s příznivými a toxickými účinky selenu na lidský organismus. Proto je důležité znát jeho množství v těle. Informace o jeho hladině poskytují tělní tekutiny (krev), tělní tkáň a kožní deriváty (vlasy, nehty). Práce se vzorky vlasů v porovnání s manipulací se vzorky krve nebo tělními tkáněmi je evidentně snazší.

Měření množství selenu v těchto biologických materiálech je možné provést řadou instrumentálních metod. Stanovení selenu metodou atomové absorpční spektrometrie doplněnou o generaci hydridových par je založeno na redukci analytu na hydrid v kapalně fázi, jeho převedení do plynné fáze a následné atomizaci v optické dráze atomového absorpčního spektrometru. Základním rysem této techniky je tedy separace analytu od matrice a jeho vyšší koncentrace v absorpčním prostředí ve srovnání s klasickými metodami AAS. To vede ke zvýšení citlivosti a k výraznému omezení interferencí^{1,2}.

Pro redukci analytu na hydrid byly navrženy různé redukční, např. směsi kyseliny chlorovodíkové a jodidu draselného, chlorid cínatý a granule zinku, kovový hořčík, kyselina chlorovodíková a chlorid titanitý³. Ke generování hydridů arsenu a selenu se od roku 1973 používá tetrahydridoboritan sodný⁴ (NaBH₄).

Reakci tetrahydridoboritanu sodného v kyselém prostředí popisuje rovnice (A):



Následující rovnice demonstruje vznik hydridu stanovaného analytu:



Optimální uvolňování hydridů závisí především na formě analytu a kyselosti roztoku. Pouze čtyřvalný selen (IV) je schopen tvořit hydridy⁶, a může být tedy stanovován touto technikou, zatímco selen dvojvalný (II) a šestimvalný (VI) hydridy netvoří, a musí se převádět na selen čtyřvalný (IV). K této přeměně se používá kyselina chlorovodíková⁶⁻⁸ o koncentraci 5–7 mol.dm⁻³.

Cílem této práce bylo stanovení koncentrace selenu ve vlasech lidské populace okresu Ústí nad Labem a vzájemné porovnání hodnot mezi jednotlivými skupinami probandů.

Experimentální část

Vlasy potřebné pro analýzu (asi 1,5 g) byly získány od osob žijících v Ústí n. L. a okolí a byly odebírány v souladu s obecnými zásadami odběru vzorků⁹⁻¹¹. To znamená, že byly odstřiženy vlasy o délce maximálně 1 cm z několika míst hlavy za použití kvalitních nůžek z nerezového materiálu.

Nejprve bylo nutné zbavit vzorky vlasů povrchové kontaminace. Vlasy byly promývány roztokem detergentu v redestilované vodě, poté proplachovány redestilovanou vodou, acetone a nakonec opět redestilovanou vodou za stálého míchání po dobu asi 10 minut. Následně byly vzorky sušeny při teplotě 100 °C.

Po dokonalém očištění a usušení byly vzorky navázeny a mineralizovány. Pro analýzu jednoho vzorku bylo navážováno 0,4 až 1,5 g vlasů. Navážka byla v křemenném kelímku překryta hexahydrátem dusičnanu hořečnatého.

Pro mineralizaci navážených vzorků vlasů byla použita (na základě řady srovnávacích experimentů¹²) metoda na suché cestě. Křemenné kelímky s experimentálním materiálem byly umístěny do pícky mineralizátoru Progmin s předvoleným programem a spalovány v teplotním režimu, který sestával z těchto kroků: pozvolného vzestupu na teplotu 300 °C po dobu sedmi hodin, tříhodinové prodlevy na této teplotě, dalšího postupného ohřevu na teplotu 550 °C po dobu sedmi hodin a posléze sedmihodinového udržování na této teplotě.

Dalším krokem byla digesce získaného popela v kyselině chlorovodíkové. K popelu bylo přidáno 8 cm³ koncentrované kyseliny chlorovodíkové a roztok byl po dobu pěti hodin zahříván při teplotě 70 °C. Poté byl roztok doplněn 10 cm³ deionizované vody, zfiltrován do odměrné baňky a doplněn deionizovanou vodou do požadovaného objemu. Tento roztok byl přelit do polyethylenové nádoby a uchováván v chladničce.

Pro měření selenu ve vlasech lidské populace bylo použito atomové absorpční spektrometrie doplněné o hydridovou techniku. Analyt byl z mineralizátu převeden na hydrid a poté následně vypuzen inertním plynem (dusíkem) do křemenné trubice umístěné v plameni spektrometru Varian SpectrAA

* Tato práce získala zvláštní ocenění v soutěži o cenu firmy Merck za nejlepší studentskou vědeckou práci v oboru analytická chemie 2.2.2001 v Olomouci.

20+ se systémem VGA 76. Pro převedení analytu na hydrid bylo použito tetrahydridoboritanu sodného o hmotnostní koncentraci 0,6 % (stabilizovaného přídavkem 0,5 % roztoku hydroxidu sodného) v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 6 mol.dm⁻³. Podmínky měření a nastavení parametrů přístroje jsou uvedeny v tabulce I.

Nejprve byla nutná adjustace čerpadla tak, aby stoupačí rychlost roztoku tetrahydridoboritanu sodného a kyseliny chlorovodíkové byla 1 cm³ za minutu a stoupačí rychlost vzorku 6,5 cm³ za minutu. Protože se tetrahydridoboritan sodný snadno rozkládá, bylo jednorázově připraveno maximálně 500 cm³ roztoku, jehož životnost byla prodloužena jeho uskladněním v chladničce.

Tabulka I

Parametry atomového absorpčního spektrometru Varian SpectraAA 20+ pro měření obsahu selenu v biologickém materiálu

Parametr	Hodnota
Plamen	acetylen–vzduch
Vstupní tlak acetylenu [MPa]	0,17
Vstupní tlak vzduchu [MPa]	0,50
Rychlost proudění acetylenu [dm ³ .min ⁻¹]	1,70
Rychlost proudění vzduchu [dm ³ .min ⁻¹]	12,0
Vlnová délka záření [nm]	196,0
Šířka štěrby [nm]	0,5
Žhavicí proud katody [mA]	10
Korekce pozadí	ano
Doba prodlevy [s]	45
Počet opakování měření	3×
Metoda vyhodnocování měření	integrační
Doba měření [s]	3

Tabulka III

Sumarizace statistických údajů měření obsahu selenu ve vlasech některých skupin lidské populace okresu Ústí n. L.

Soubory ^a	Četnost souboru	Medián [ng.g ⁻¹]	F _D ^b [ng.g ⁻¹]	F _H ^c [ng.g ⁻¹]	R ^d [ng.g ⁻¹]	L ₁ ^e [ng.g ⁻¹]	L ₂ ^f [ng.g ⁻¹]	V ^g
M	150	190,37	158,55	239,02	80,47	207,01	173,73	0
Ž	312	121,31	79,47	174,14	94,67	131,19	111,44	6H
M-A	33	194,42	145,71	251,86	106,15	217,70	171,14	0
M-B	42	228,70	186,92	239,13	52,21	240,67	210,92	0
M-C	21	161,93	83,59	177,60	94,01	209,63	114,25	0
M-D	18	249,09	241,92	263,13	21,21	257,83	235,11	0
M-E	36	159,31	100,92	191,15	90,23	180,39	138,22	0
Ž-A	66	179,53	140,08	217,42	77,34	199,97	153,84	6H
Ž-B	90	132,59	95,08	165,93	70,85	148,42	116,44	0
Ž-C	54	125,45	77,49	160,38	82,89	149,85	95,36	0
Ž-D	48	109,00	64,47	121,98	57,51	125,73	92,26	3H
Ž-E	54	49,07	31,22	90,00	58,78	60,51	27,46	6H

^a M – sjednocení všech výsledků souborů mužů, Ž – sjednocení všech výsledků souborů žen, M-A – muži, věk do 20 let, M-B – muži, věk 21 až 30 let, M-C – muži, věk 31 až 40 let, M-D – muži, věk 41 až 50 let, M-E – muži, věk nad 50 let, Ž-A – ženy, věk do 20 let, Ž-B – ženy, věk 21 až 30 let, Ž-C – ženy, věk 31 až 40 let, Ž-D – ženy, věk 41 až 50 let, Ž-E – ženy, věk nad 50 let, ^b F_D – dolní kvartil, ^c F_H – horní kvartil, ^d R – interkvartilové rozpětí, ^e L₁ – dolní hranice intervalu spolehlivosti, ^f L₂ – horní hranice intervalu spolehlivosti, ^g V – vychýlené hodnoty, H – horní hodnoty souboru

Pro kalibraci bylo připraveno pět standardních kalibračních roztoků ze zásobního roztoku selenu hmotnostní koncentrace 1 mg.cm⁻³. U těchto roztoků byla změřena absorbance a sestrojena kalibrační závislost

$$A = f(c) \quad (1)$$

kde A je absorbance roztoku a c je koncentrace kovu v něm. Při použití této metody je nutné dodržet základní podmínku měření, linearitu závislosti absorbance na koncentraci kovu. Koncentrace selenu v kalibračních roztocích byla volena s ohledem na předpokládaný obsah kovu v mineralizátu tak, aby spl-

Tabulka II

Výsledky měření kalibrační závislosti pro stanovení selenu

Roztok	c [ng.cm ⁻³]	A^b	RSD ^c [%]
K1 ^a	0	0,001	0,1
K2	2	0,040	0,4
K3	4	0,082	1,5
K4	6	0,112	0,3
K5	8	0,159	0,3
K6	10	0,198	1,9
y_c^d	0,012	w_c^e	0,63
y_d^f	0,024	w_d^g	1,26
y_s^h	0,045	w_s^i	2,29

^a K1 – slepý roztok, ^b A – absorbance roztoku, ^c RSD – relativní směrodatná odchylka, ^d y_c – kritická úroveň absorbance, ^e w_c – kritická úroveň koncentrace [ng.cm⁻³], ^f y_d – limita detekce absorbance, ^g w_d – limita detekce koncentrace [ng.cm⁻³], ^h y_s – mez stanovitelnosti absorbance, ⁱ w_s – mez stanovitelnosti koncentrace [ng.cm⁻³]

ňovala uvedenou podmínku. Vhodný rozsah a linearitu kalibrace poskytly standardní roztoky o hmotnostních koncentracích 2, 4, 6, 8 a 10 ng selenu v 1 cm³ roztoku. Pro nastavení analytické nuly přístroje bylo použito slepého roztoku. Za podmínek uvedených v tabulce I byly proměřeny absorbance slepého roztoku a kalibračních roztoků a sestrojena kalibrační závislost. Výsledky kalibračních měření byly zpracovány lineární regresí, byla určena kritická úroveň, limita detekce a mez stanovitelnosti. Hodnoty absorbance kalibračních roztoků a charakteristiky kalibrační závislosti jsou uvedeny v tabulce II. Všechny vzorky byly proměřeny třikrát. Kontrola správné laboratorní praxe byla prováděna vřazováním vzorků certifikovaného referenčního materiálu lidských vlasů GBW 07601.

Výsledky a jejich zpracování

Z výsledků měření byl počítán aritmetický průměr, směrodatná odchylka a interval spolehlivosti (na hladině významnosti $\alpha = 0,05$). Informace obsažené v těchto datech však mají jen malou vypovídací hodnotu. Proto byly výsledky sjednoceny a uspořádány podle pohlaví probandů a podle věku. Takto vytvořené soubory dat byly zpracovány za použití statistického aparátu^{13,14}. Jednotlivé kroky byly voleny tak, aby umožnily odhalit zákonitosti a statistické odlišnosti, které jsou v těchto datech obsaženy. Soubory dat byly podrobeny testování – průzkumové analýze, analýze rozdělení dat, byly provedeny odhady momentových charakteristik a tvarových charakteristik.

Protože u některých souborů dat byly nalezeny vybočující hodnoty a nebyl potvrzen předpoklad normality, byly momentové charakteristiky vyjádřeny mediánem, horním a dolním kvantilem, interkvartilovým rozpětím a intervalem spolehlivosti. Každý soubor je navíc charakterizován uvedením počtu odlehlých hodnot.

Sumární statistické údaje jsou vyjádřeny v tabulce III. Pro porovnání těchto souborů dat bylo použito metody testování statistických hypotéz neparametrickými testy.

Závěry

Srovnávací analýza souborů dat umožnila rozhodnout o rozdílech v obsahu selenu u jednotlivých skupin sledovaných osob okresu Ústí nad Labem. Můžeme konstatovat, že:

- Ženy, které byly v této práci sledovány, mají (s výjimkou věkové kategorie do 20 let) obecně nižší obsah selenu než stejná věková kategorie mužů.
- V souboru dat žen mají nejnižší koncentraci selenu ve vlasech ženy věkové kategorie nad padesát let, nejvyšší potom ženy do dvaceti let.
- V souborech dat mužů byl zjištěn nejvyšší obsah selenu ve vlasech u věkové skupiny 41 až 50 let, nejnižší naopak u věkové skupiny 31 až 40 a nad 50 let.
- Za kritickou hodnotu koncentrace selenu ve vlasech je považována hodnota 0,1 mg.g⁻¹ a nižší¹⁵. Porovnáme-li s tímto výsledky námi získané, je zřejmé, že příjem selenu ve sledované skupině žen nad 50 let je nedostatečný. Skupina žen 41 až 50 let se k této kritické hodnotě přibližuje.

Jestliže soubory dat vytvoříme pouze rozlišením pohlaví probandů a využijeme-li dříve získaných výsledků¹⁶ z okresů Chomutov a Česká Lípa a s těmito výběrovými soubory dat provedeme srovnávací analýzu, zjistíme, že námi získané výsledky skupiny žen se shodují s hodnotami selenu ve vlasech žen z obou oblastí (Chomutov a Česká Lípa) a mužů z oblasti Česká Lípa. Sledovaná skupina mužů z okresu Ústí nad Labem má vyšší obsah selenu ve vlasech než skupina mužů z oblasti Chomutov¹⁶.

Autoři děkují magistrátu města Ústí nad Labem za finanční podporu.

LITERATURA

- Száková J., Mader P.: Chem. Listy 88, 164 (1994).
- Dědina J., Fara M., Kolihová D., Korečková J., Musil J., Sychra V., Plško E.: *Vybrané metody analytické atomové spektrometrie*. ČSS, Praha 1987.
- Schmidt F. J., Royer J. L.: Anal. Lett. 6, 17 (1973).
- Blazheva T., Delijska A., Russeva E., Havezov I.: Comm. Chem. (Sofia) 22, 2 (1989).
- Thompson K. C., Thomerson D. R.: Analyst (London) 99, 595 (1974).
- Welz B., Melcher M.: Anal. Chem. 57, 427 (1985).
- Gelman A. L.: Varian AA Instruments at Work. Firemní materiál AA-44, 1985.
- Xi C., Huimin J., Guoan H.: Varian Instruments at Work. Firemní materiál AA-82, 1988.
- Erlick K. A., Horowitz A. J.: Varian AA Instruments at Work. Firemní materiál AA-56, 1986.
- Guo T., Erler W., Schulze H.: Atom. Spectrosc. 11, 24 (1990).
- Barlow P. J., Sidani S. A., Lyons M.: Sci. Total Environ. 42, 121 (1985).
- Šulženková J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1997.
- Cihlár J., Pelikán Š.: *Statistika*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1987.
- Meloun M., Militký J.: *Statistické zpracování experimentálních dat*. Edice Plus, Praha 1994.
- Magos L., Berg G. G.: *Biological Monitoring of Toxic Metals*. Plenum Press, New York 1988.
- Nastoupilová J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1999.

D. Frišová and J. Rejnek (Department of Chemistry, Pedagogical Faculty, J. E. Purkyně University, Ústí nad Labem): **Monitoring of Selenium Content in Human Organism by Atomic Absorption Spectrometry**

Although selenium ranks among essential elements, but the range between concentrations with favourable and toxic effects on the human organism is relatively narrow. Determination of selenium in human hair was performed by AAS and supplemented by the hydride technique. By analysis of the obtained data it was found that the selenium content in female hair is generally lower than that in males of the same age category. The highest content was found in males under 50, the lowest in females over 50.

VYUŽITÍ NĚKTERÝCH BIOLOGICKÝCH VZORKŮ PRO STANOVENÍ OBSAHU STOPOVÉHO MNOŽSTVÍ KOVŮ V LIDSKÉM ORGANISMU METODOU AAS*

JITKA PŮLPTYLOVÁ a JAROSLAV REJNEK

*Katedra chemie, Pedagogická fakulta, Univerzita J. E. Purkyně, České mládeže 8, 400 96 Ústí nad Labem
e-mail: rejnekj@pf.ujep.cz*

Došlo dne 15.III.2001

Klíčová slova: stanovení kovů, nehty, vlasy, AAS

Úvod

Závažným ekologickým problémem je poměrně vysoký obsah některých kovů v ovzduší, vodě a půdě a z toho plynoucí zvýšený obsah těchto látek v rostlinných a živočišných organismech. Stanovení jejich množství slouží k posouzení míry znečištění životního prostředí těmito kovy. Ke stanovení stopových množství těžkých kovů v různých materiálech lze využít řady metod instrumentální analytické chemie. Nejčastěji používanými metodami jsou dnes především metody atomové absorpční spektrometrie, elektrochemické metody, rentgenové metody a nukleární aktivizační techniky.

Velký rozvoj zaznamenaly metody atomové absorpční spektrometrie^{1,2}, a to jak v teoretickém rozpracování, tak i v instrumentálním vybavení a šíři analytických aplikací. Rozvoj této metody znamenal zvětšení citlivosti a posunutí meze detekce u řady stanovených kovů³.

Informace o hladinách kovů v organismu mohou poskytnout tělní tekutiny (krev, moč), tělní tkáň a kožní deriváty (vlasy, nehty). Vzhledem k možnostem pracoviště se jako nejschůdnější ukázala práce se vzorky vlasů a nehtů, především pro snazší a bezpečnější manipulaci s tímto materiálem. Vzorky vlasů a nehtů používané k analýze se získávají v souladu s obecnými zásadami pro odběr vzorků⁴⁻⁶, poté jsou dekontaminovány. Z řady postupů je doporučováno důkladné proprání v deionizované vodě a acetonu⁷⁻⁹. Následuje sušení vzorků v sušárně, ochlazení na laboratorní teplotu a uskladnění, přičemž nesmí dojít k sekundární kontaminaci. Takto upravený vzorek vlasů a nehtů je připraven pro další postup analytického rozboru.

Většina prvků je vázána v biologickém materiálu ve formě složitých sloučenin. Často jde o komplexní sloučeniny, popř. cheláty. Protože energie dodaná plamenem nestačí na rozbití vazeb v těchto sloučeninách a měřený prvek se jen velice obtížně uvolňuje, dochází ke zkreslení výsledků měření. Je proto nutné použít postupy rozkladu biologického materiálu tak, aby výsledky, které získáme, byly reprodukovatelné, statisticky významné a dále použitelné. Při hodnocení vhodnosti použitého způsobu mineralizace příslušného typu vzorku biologického materiálu se musí vzít v úvahu zvláště výtěžnost

daného postupu, míra odstranění složité struktury, ve které je prvek vázán, velikost navážky, spotřeba chemikálií a energií. Postupy určuje i technické vybavení pracoviště s ohledem na bezpečnost práce¹⁰.

Cílem této práce bylo stanovit množství chromu, kadmia, mědi, zinku a železa v nehtech a vlasech osob okresu Ústí nad Labem metodou atomové absorpční spektrometrie a zjistit možné souvislosti mezi obsahy sledovaných analytů v obou biologických materiálech.

Experimentální část

Odběr vlasů a nehtů u náhodně vybraných osob okresu Ústí nad Labem byl proveden v souladu s obecnými zásadami o odběru vzorků¹¹. Poté byly vlasy a nehty promývány roztokem detergentu v deionizované vodě, dále deionizovanou vodou, acetonem, znovu deionizovanou vodou a sušeny v sušárně při teplotě 100 °C po dobu 2 hodin. Takto dekontaminované vzorky byly mineralizovány.

Pro úpravu vzorků vlasů a nehtů byl na základě zhodnocení vhodnosti jednotlivých způsobů mineralizace^{4,12} zvolen postup mineralizace na mokré cestě s použitím koncentrovaných kyselin H₂SO₄, HNO₃ a H₂O₂ a postup mikrovlnné mineralizace. V prvním případě byla navážka vlasů a nehtů (do 1,5 g) v zábrusové destilační baňce přelita 5 cm³ koncentrované kyseliny sírové a po 1 hodině stání bylo přidáno 10 cm³ koncentrované kyseliny dusičné. Vzorek byl zahříván pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Po vychladnutí vzorku bylo přidáno 5 cm³ koncentrovaného peroxidu vodíku a zahříváno další 2 hodiny pod zpětným chladičem. Poté byl mineralizát na topné desce odkouřen do objemu 3–5 cm³, po vychladnutí doplněn 10 cm³ deionizované vody a zfiltrován do odměrné baňky. Mineralizát byl po vychladnutí doplněn deionizovanou vodou na objem 25 cm³, přelit do polyetylenové nádoby a uchovávan v chladničce při teplotě nižší než 6 °C. Podobným způsobem byly připraveny i slepé srovnávací vzorky.

Pro mikrovlnnou mineralizaci byl použit mineralizátor Uniclever. Postup destrukce vzorku byl volen se zřetelem na druh biologického materiálu a na množství navážky. V případě vlasů byly voleny navážky 0,5 g až 1,5 g, nehtů 0,5 g až 1 g. Rozklad byl prováděn v uzavřeném systému, který umožnil použití vyššího tlaku, jenž celý proces urychluje. K mineralizovanému vzorku byla přidána směs HNO₃ a H₂O₂. Teplota mineralizace je omezena materiálem mineralizační nádoby, nesmí být vyšší než 240 °C. Celý proces rozkladu byl naprogramován jako vícestupňový. Po vysokotlakém rozkladu byl systém otevřen a opatřen destilačním nástavcem. Nadbytečné množství rozpouštědla bylo oddestilováno v takovém množství, aby získaný objem mineralizátu nebyl větší než 3–5 cm³. Poté byl mineralizát zfiltrován do odměrné baňky objemu 10, 25 nebo 50 cm³ (podle stanoveného analytu a navážky vzorku) a do požadovaného objemu doplněn deionizovanou vodou.

K měření obsahu chromu, kadmia, mědi, zinku a železa bylo použito atomového absorpčního spektrometru SpectrAA 20+, při měření kadmia doplněného zakoncentrovávací kře-

* Tato práce získala zvláštní ocenění v soutěži o cenu firmy Merck za nejlepší studentskou vědeckou práci v oboru analytická chemie 2.2.2001 v Olomouci.

mennou trubicí ACT - 80. Pro měření byly na spektrometru nastaveny parametry uvedené v tabulce I. Pro kalibraci bylo pro každý stanovený kov připraveno pět kalibračních roztoků. U těchto roztoků byla změřena absorbance a sestrojena kalibrační závislost

$$A = f(c) \quad (1)$$

kde A je absorbance roztoku a c je koncentrace kovu v něm. Při použití této metody je nutné dodržet základní podmínku měření, linearitu závislosti absorbance na koncentraci kovu. Koncentrace kovu v kalibračním roztoku byla proto volena s ohledem na předpokládaný obsah kovu v mineralizátu a tak, aby splňovala uvedenou podmínku. Naměřené hodnoty absorbancí kalibračních roztoků s koncentracemi kovů v těchto roztocích a kalibrační charakteristiky jsou uvedeny v tabulce II. Měření v připravených roztocích mineralizátů probíhalo za stejných podmínek jako měření kalibračních roztoků. Kontrola správné laboratorní praxe byla prováděna vřazováním vzorků certifikovaného referenčního materiálu lidských vlasů GBW 07601.

Tabulka I

Parametry přístroje SPECTR AA 20+ pro měření obsahu Fe, Cd, Cr, Zn a Cu v experimentálním materiálu. Plamen acetylen-vzduch, vstupní tlak: acetylen 588 kPa, vzduch 3907 kPa

Parametr	Fe	Cd	Cr	Zn	Cu
Rychlost proudění: vzduchu [$\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$]	12	12	12	12	12
acetylenu [$\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$]	1,3	1,5	1,8	1,3	1,3
Vlnová délka záření [nm]	248,3	228,3	359,9	213,9	324,8
Šířka štěrbin [nm]	0,2	0,5	0,2	1,0	0,5
Žhavicí proud [mA]	5,0	4,0	7,0	5,0	4,0
Korekce pozadí	ano	ano	ne	ano	ne
Počet opakování měření	3	3	3	3	3
Doba jednoho měření [s]	3	3	3	3	3
Poznámky		a	a	b	

^a Měření prováděno se zakoncentrovávací trubicí ACT-80,

^b měření prováděno s hořákem otočeným kolmo na směr optické osy přístroje

Zpracování výsledků

Výsledky byly uspořádány podle sledovaného analytu, zkoumaného vzorku, pohlaví a věku probandů. Některé výběrové soubory jsou málo četné, proto je jejich vypovídací hodnota snížena a lze je jen obtížně zahrnout do sledovaných souvislostí. Proto byly vytvořeny soubory sjednocené, které zahrnují skupiny osob jednoho pohlaví pro sledovaný analyt a druh vzorku. Takto sjednocené výsledky byly zpracovány za použití statistického aparátu^{13,14}. Jednotlivé kroky byly voleny tak, aby umožnily odhalit zákonitosti a statistické odlišnosti, které jsou v těchto datech obsaženy. Data byla podrobena testování (průzkumová analýza, analýza rozdělení dat, vyhod-

nocení souboru dat – odhady momentových charakteristik a tvarových charakteristik). Protože u většiny výběrových souborů dat byly nalezeny vybočující hodnoty a nebyl potvrzen předpoklad normality, byly momentové charakteristiky vyjádřeny mediánem, intervalem spolehlivosti mediánu, horním a spodním kvantilem. Všechny odhady byly provedeny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Sumární statistické údaje jsou vyjádřeny v tabulce III. Pro porovnání těchto souborů dat bylo použito metody testování statistických hypotéz neparametrickými testy.

Vedle těchto základních statistických údajů nás však zajímala i případná souvislost mezi obsahem jednotlivých analytů v obou sledovaných materiálech a také případná souvislost mezi sledovanými analyty. Proto byly výběrové soubory dat mužů a žen podrobeny korelační analýze.

Zhodnocení výsledků a závěr

Ze statistického zpracování výsledků měření a porovnání výběrových souborů mužů a žen v závislosti na sledovaném experimentálním materiálu a věkové skupině probandů lze konstatovat, že:

1. Nižší obsah kadmia v nehtech oproti ostatním souborům má skupina žen věkové kategorie 21 až 40 let, ostatní skupiny probandů mají srovnatelný obsah. Ani mezi skupinou mužů proti skupině žen není podstatného rozdílu. Obsah kadmia ve vlasech nevykazuje u skupin probandů významných rozdílů. Skupina mužů do 20 let a žen ve věku do 40 let mají obsah kadmia ve vlasech mírně vyšší než ostatní skupiny probandů. Pokud soubory nerozlišíme podle věku, porovnání nevykazuje signifikantních rozdílů.
2. Nejnižší obsah chromu v nehtech byl zjištěn u souboru žen věkové kategorie do 40 let, naopak nejvyšší obsah byl stanoven u skupiny mužů ve věkové kategorii od 21 do 40 let. Obecně vykazují vyšší obsah chromu nehty mužů. Nejnižší obsah chromu ve vlasech byl zjištěn u skupiny mužů a žen věkové kategorie do 20 let, nejvyšší obsah potom u skupiny mužů a žen věkové kategorie mezi 21 a 40 roky. Pokud soubory nerozlišíme podle věku, vykazují vlasy mužů vyšší obsah chromu než vlasy žen.
3. Nejnižší obsah mědi v nehtech byl zjištěn u souboru žen věkové kategorie do 20 let, naopak nejvyšší obsah byl stanoven u skupiny mužů a žen ve věkové kategorii od 21 do 40 let. Pokud soubory nerozlišíme podle věku, porovnání nevykazuje signifikantních rozdílů. Hodnoty obsahu mědi ve vlasech probandů nevykazují při porovnání výběrových souborů významných rozdílů.
4. Hodnoty obsahu železa v nehtech probandů nevykazují při porovnání výběrových souborů významných rozdílů. Nejnižší obsah železa ve vlasech byl zjištěn u souborů žen a mužů věkové kategorie do 20 let, naopak nejvyšší obsah byl stanoven u skupiny mužů a žen ve věkové kategorii od 21 do 40 let. Pokud soubory nerozlišíme podle věku, porovnání nevykazuje signifikantních rozdílů.
5. Nejvyšší obsah zinku byl zjištěn v nehtech skupiny mužů ve věku od 21 do 40 let. Ostatní skupiny probandů nevykazují vůči sobě významných rozdílů. Pokud soubory nerozlišíme podle věku, vyšší obsah zinku obsahují nehty mužů. Hodnoty obsahu zinku ve vlasech probandů nevykazují významných rozdílů.

Korelační koeficienty a parciální korelační koeficienty

Tabulka II

Kalibrační závislosti pro měření množství železa, kadmia, mědi, zinku a chromu

Kal. roztok $w \cdot 10^2$ [$\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]	Fe		Cd		Cu		Zn		Cr	
	A^a	RSD ^b	A^a	RSD ^b	A^a	RSD ^b	A^a	RSD ^b	A^a	RSD ^b
0,00	0,001	0	0,000	0	0,002	0	0,001	0	0,001	0
2,00	0,061	3,2	0,006	9,6	0,160	0,2	0,033	2,4	0,056	0,3
4,00	0,123	0,4	0,010	2,1	0,315	0,7	0,065	0,5	0,105	0,3
6,00	0,185	1,0	0,017	1,3	0,476	0,3	0,096	0,9	0,165	0,9
8,00	0,248	1,0	0,023	1,7	0,630	0,3	0,128	1,8	0,215	0,1
10,00	0,310	0,5	0,028	0,7	0,790	0,1	0,159	0,2	0,268	0,5
<i>Kalibrační charakteristiky^c</i>										
K^c	0,031		0,3		0,079		0,016		0,027	
y_c	$2,9 \cdot 10^{-3}$		$2,2 \cdot 10^{-3}$		$7,4 \cdot 10^{-3}$		$2,6 \cdot 10^{-3}$		$7,7 \cdot 10^{-3}$	
w_c	$1,0 \cdot 10^{-1}$		$8,4 \cdot 10^{-3}$		$7,0 \cdot 10^{-2}$		$7,9 \cdot 10^{-2}$		$8,1 \cdot 10^{-1}$	
y_d	$6,0 \cdot 10^{-3}$		$9,6 \cdot 10^{-3}$		$1,3 \cdot 10^{-2}$		$3,8 \cdot 10^{-3}$		$1,3 \cdot 10^{-2}$	
w_d	$2,0 \cdot 10^{-1}$		$1,7 \cdot 10^{-2}$		$1,4 \cdot 10^{-1}$		$1,6 \cdot 10^{-1}$		$4,1 \cdot 10^{-1}$	
y_s	$1,1 \cdot 10^{-2}$		$8,6 \cdot 10^{-3}$		$2,0 \cdot 10^{-2}$		$4,5 \cdot 10^{-3}$		$2,0 \cdot 10^{-2}$	
w_s	$3,7 \cdot 10^{-1}$		$3,1 \cdot 10^{-2}$		$2,3 \cdot 10^{-1}$		$2,0 \cdot 10^{-1}$		$6,6 \cdot 10^{-1}$	

^a A – absorbance roztoku, ^b RSD – relativní směrodatná odchylka [%], ^c K – směrnice kalibrační přímky, y_c – kritická úroveň absorbance, w_c – kritická úroveň koncentrace [$\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$], y_d – limita detekce absorbance, w_d – limita detekce koncentrace [$\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$], y_s – mez stanovitelnosti absorbance, w_s – mez stanovitelnosti koncentrace [$\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$]

Tabulka III

Sumarizace statistických údajů měření obsahu zinku, mědi, železa, kadmia a chromu ve vlasech a nehtech

Soubor ^a	Četnost souboru	Vlasy					Nehty				
		Medián [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	F_D^b [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	F_H^c [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	L_1^d [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	L_2^d [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	Medián [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	F_D^b [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	F_H^c [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	L_1^d [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]	L_2^d [$\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$]
Zinek											
Ž do 20	60	83,02	68,33	103,00	71,93	94,10	50,97	37,83	92,20	39,23	62,70
Ž 21–40	69	84,20	64,41	106,83	79,77	88,63	61,99	48,32	119,33	40,05	83,93
Ž 41–60	18	75,07	72,32	84,71	68,35	81,77	39,21	18,93	77,56	4,39	61,51
Ž	147	83,95	67,58	105,80	78,57	88,33	55,35	37,93	106,11	46,06	64,64
M do 20	60	94,94	71,04	111,18	86,27	103,60	55,64	45,50	90,86	46,69	64,69
M 21–40	78	104,72	71,32	133,11	77,89	130,26	97,65	65,55	145,07	89,23	105,05
M 41–60	15	102,07	77,06	114,69	74,71	129,43	102,20	60,08	311,61	0	297,58
M	153	96,21	71,32	127,19	86,63	105,79	83,07	52,14	120,66	66,39	99,76
Měď											
Ž do 20	60	8,68	5,82	13,82	7,37	9,99	3,14	1,08	9,07	1,69	4,57
Ž 21–40	69	8,59	7,10	11,24	7,46	9,72	7,42	3,98	9,59	6,07	8,77
Ž 41–60	18	8,22	6,83	8,98	6,81	8,98	1,56	3,89	25,10	0	24,20
Ž	147	8,37	6,81	11,25	7,81	8,93	5,74	2,51	9,83	4,14	7,34
M do 20	60	8,52	6,60	12,07	7,39	9,64	6,32	3,85	13,14	4,85	7,79
M 21–40	78	9,26	7,50	10,35	8,90	9,62	7,76	5,51	9,39	6,60	8,59
M 41–60	15	8,67	7,15	11,58	5,59	11,74	9,47	4,85	11,84	4,51	14,43
M	153	9,17	6,93	11,33	8,64	9,70	7,16	4,71	10,92	6,29	8,03
Železo											
Ž do 20	60	7,75	3,04	13,72	5,19	10,30	40,42	24,71	63,94	31,48	49,36
Ž 21–40	69	13,20	6,61	21,58	9,57	16,82	29,59	10,67	60,64	18,18	41,00
Ž 41–60	18	13,22	9,34	14,20	10,48	15,55	35,82	9,46	42,32	7,42	49,29
Ž	147	11,15	5,36	17,12	9,09	13,21	35,38	16,61	60,15	30,04	40,72
M do 20	60	5,69	3,43	10,82	4,09	7,29	48,31	23,92	61,46	31,37	65,23
M 21–40	78	10,43	4,61	16,23	7,83	12,44	30,72	11,22	63,68	20,79	39,31

Tabulka III – pokračování

Soubor ^a	Četnost souboru	Vlasy					Nehty				
		Medián [μg.g ⁻¹]	F _D ^b [μ.g.g ⁻¹]	F _H ^c [μg.g ⁻¹]	L ₁ ^d [μg.g ⁻¹]	L ₂ ^d [μg.g ⁻¹]	Medián [μg.g ⁻¹]	F _D ^b [μg.g ⁻¹]	F _H ^c [μg.g ⁻¹]	L ₁ ^d [μg.g ⁻¹]	L ₂ ^d [μg.g ⁻¹]
M 41–60	15	18,02	6,91	20,18	7,79	28,25	28,54	11,15	209,34	0	190,37
M	153	7,50	4,15	16,21	4,81	10,20	31,49	13,72	63,37	20,52	42,46
Kadmium											
Ž do 20	60	7,95	7,47	8,83	7,67	8,23	24,70	22,53	27,63	24,07	25,33
Ž 21–40	69	7,82	6,97	8,55	7,43	8,21	20,05	16,08	21,59	18,77	21,33
Ž 41–60	18	8,08	6,81	8,25	7,17	8,92	22,77	20,70	23,15	20,46	24,72
Ž	147	7,95	7,34	8,64	7,74	8,16	22,13	19,95	24,70	21,66	22,60
M do 20	60	7,95	7,31	8,58	7,56	8,34	22,74	21,57	27,04	21,08	24,41
M 21–40	78	7,42	5,58	8,22	6,86	7,98	22,97	18,20	27,73	20,56	25,26
M 41–60	15	6,62	6,30	7,56	5,69	7,55	24,40	18,93	29,33	17,48	31,32
M	153	7,56	6,29	8,35	7,32	7,79	22,85	18,74	27,62	21,60	24,10
Chrom											
Ž do 20	60	1,85	1,03	2,81	1,41	2,29	3,74	3,15	6,56	1,90	5,57
Ž 21–40	69	7,62	2,02	10,06	6,74	8,50	5,04	2,92	10,26	3,59	6,49
Ž 41–60	18	5,85	1,03	8,84	0	9,79	5,99	3,22	9,37	0,73	9,70
Ž	147	2,67	1,11	8,55	0,44	4,90	4,99	3,03	8,84	3,92	6,06
M do 20	60	2,16	1,02	7,94	1,48	2,84	5,53	3,29	8,29	4,13	6,93
M 21–40	78	8,08	6,78	31,75	5,84	10,28	7,73	4,53	12,23	6,35	9,09
M 41–60	15	9,09	7,49	29,66	0	27,71	7,49	4,34	15,29	0	15,11
M	153	7,47	1,92	29,66	6,66	8,28	6,79	4,15	10,55	5,84	7,74

^a Ž – ženy, M – muži, do 20, 21–40, 41–60 – jednotlivé věkové kategorie, ^b F_D – hodnota dolního kvartilu, ^c F_H – hodnota horního kvartilu, ^d L₁, L₂ – dolní a horní hranice intervalu spolehlivosti mediánu

umožňují hodnotit závislost proměnných. Porovnáme-li oba parametry závislosti obsahu sledovaných analytů v obou zkoumaných biologických materiálech náhodného souboru mužů a žen, můžeme konstatovat, že:

1. V nehtech skupiny mužů existuje závislost mezi obsahem železa a zinku, slabší závislost mezi obsahem železa a kadmia, mědi a zinku, chromu a železa a chromu a zinku. Ve vlasech skupiny mužů opět mezi obsahem železa a zinku a chromu a zinku. Poměrně silná negativní závislost byla prokázána ve vlasech mezi obsahem kadmia a chromu.

2. V nehtech skupiny žen indikují výsledky závislost mezi kadmii a mědí, železem a zinkem, slabší závislost mezi kadmii a železem, kadmii a zinkem, mezi chromem a železem, chromem a zinkem. Ve vlasech skupiny žen závislost mezi mědí a železem a chromem a zinkem, slabší závislost mezi chromem a mědí, chromem a železem a mědí a zinkem. Silná negativní závislost byla zjištěna mezi obsahem kadmia a chromu.

3. U obou skupin probandů byla zjištěna korelace mezi vlasy a nehty u chromu, mědi a zinku.

LITERATURA

- Petříčková V., Záleská I.: *Agrochémia* 30, 3 (1990).
- Petříčková V., Záleská I.: *Agrochémia* 30, 80 (1990).
- Littlejohn D., Jowit R., Shuttler I. L., Sparkes S. T., Tyson J. F., Walton S. J.: *J. Anal. At. Spect.* 5, 179 R (1990).
- Pikhart J., Gasparič J.: *Chem. Listy* 87, 16 (1993).
- Ryan D. E., Holzbecher J., Stuart D. C.: *Clin. Chem.* 24, 1996 (1978).

- Manson P., Zlotkin S.: *Can. Med. Assoc. J.* 133, 186 (1985).
- Beneze K.: *Fresenius' J. Anal. Chem.* 338, 58 (1990).
- Grandjean P.: *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 42, 69 (1978).
- Ahmed A. F. M., Elmubarak A. H.: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 45, 139 (1990).
- Šulženková J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1998.
- Guo T., Erler W., Schulze H.: *Atom. Spectrosc.* 11, 24 (1990).
- Petříčková M.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 2000.
- Meloun M., Javůrek M.: *Chemometrie*, I. díl. VŠCHT, Pardubice 1986.
- Meloun M., Militký J.: *Statistická zpracování experimentálních dat*. Edice Plus, Praha 1994.

J. Půlpytlová and J. Rejnek (*Department of Chemistry, Pedagogical Faculty, J. E. Purkyně University, Ústí nad Labem*): **Use of Some Biological Samples for Determination of Content of Trace Amounts of Metals in Human Body by Atomic Absorption Spectrometry**

The contents of iron, zinc, copper, chromium and cadmium in human hair and nails was determined by AAS. Statistical processing of the data showed a dependence of the contents on the sex and age of the tested people. Correlations between some of the monitored metals and the used biological material were found.

RECENZE

W. J. Blau, P. Lianos, U. Schubert (Eds.): **Molecular Materials and Functional Polymers** Springer-Verlag, Wien 2001. Stran 192; cena 228,- DEM, ISBN 3-211-83597-0.

Svazek obsahuje sdělení přednesená na závěrečném semináři „Workshopu“ COSTu (European Cooperation of Scientific and Technical Research) konaném v Patrasu v Řecku v červnu 2000, shrnujícím projektový program „Action on Molecular Materials and Functional Polymers“. Uvedení editoři vybrali 19 zde přednesených sdělení, která mají interdisciplinární charakter, skýtající mnohostranný efektivní pohled odborníků z chemie, fyziky, elektroniky, konstrukčního a materiálového inženýrství. V tomto výčtu jsou zahrnuty čtyři vyžádané referáty a 15 sdělení rozčleněných do tří oddílů: Molekulární materiály, Anorganické a hybridní anorganicko-organické materiály a Funkcionalizované polymery. Uvedená sdělení mají klasickou formu: abstrakt, úvod, výsledky a diskusi, experimentální část, závěr a seznam literatury. Nechybí ani formule, schémata, grafy a obrázky. Užívá se v nich zkratk pro techniky a postupy i substráty. Pozorný čtenář, pokud není přímo v dané oblasti odborník, najde alespoň jednou v článku zmíněný plný název. Přesto je škoda, že není v závěru svazku seznam použitých zkratk na místě rejstříku.

Témata se týkají ftalocyaninů, nelineárních optických materiálů z tekutých krystalů a anorganicko-organických hybridních látek, molekulárních magnetů, látek pro optické paměti na bázi azobenzenů, kompozitů nanotub a derivátů fullerenu. Lze v nich nalézt některé odpovědi k problematice fotovoltaičických zařízení, fotoluminiscence polysilanů, polyalkylthiofenů a nanokompozitních gelů, elektronické vodivosti a elektrochromních okének. Vybrané články poskytují nové poznatky, ale ukazují i nové trendy v oblasti materiálového inženýrství. Ty jsou jistě dostupné i v odborných časopisech, leč svazek nabízí poznatky logicky příbuzné, i když ne bezprostředně související, skýtající badatelský nadhled i asociativní inspiraci. A to je asi hlavní klad této knihy.

Jaromír Hlavatý

K. Waisser, M. Pour: **Organická chemie II**

Karolinum, Praha 2000. ISBN 80-246-161-3.

V nakladatelství Karolinum vyšel v minulém roce druhý díl učebnice organické chemie, kterou napsali prof. RNDr. Karel Waisser, DrSc. a doc. RNDr. Milan Pour, PhD. z FaF UK v Hradci Králové pro posluchače své fakulty. Navazují tak na první díl učebnice, který napsal prof. Waisser a který vyšel v roce 1999 ve stejnojmenném nakladatelství (recenze: J. Patočka: Chem. Listy 93, 591 (1999)).

Recenzovaný díl učebnice spočívá ve třech tematicky odlišných kapitolách. Podobně jako první díl učebnice je založen na koncepci struktura v. chemické vlastnosti, je první kapitola druhého dílu založena na koncepci struktura v. fyzi-

kální vlastnosti organických sloučenin, které se odrážejí v jejich chování v elektrických a v magnetických polích. Popisují fyzikálně-chemické metody používané k identifikaci a k charakterizaci organických sloučenin (IČ, Raman, UV, CD, ORD a NMR) a organických intermediátů (ESR). Za velmi důležitou považují rovněž kapitolu o těch fyzikálních vlastnostech, které vyplývají z mezimolekulových interakcí. Každá z uvedených spektroskopických metod je uvedena nezbytným teoretickým výkladem, po kterém následují popis výpovědních a aplikačních možností při určování struktur sloučenin a účelně a smysluplně zvolené příklady jejich použití.

Ve druhé kapitole se autoři zabývají strukturou a vlastnostmi makromolekulárních sloučenin. Po vysvětlení základních pojmů se věnují popisu derivátů přírodních makromolekulárních sloučenin a plastům připravovaným polymerizací spolu s uvedením hlavních mechanismů polymerizačních reakcí. Soustřeďují se na ty polymery a na ty jejich vlastnosti a oblasti jejich aplikací, s nimiž se budou absolventi FaF v praxi setkávat.

Poslední kapitolou jsou otázky k oběma dílům Organické chemie, pomocí nichž si mohou studenti ověřovat stupeň porozumění probírané látce.

Knihy je doplněna rejstříkem a seznamem doporučené literatury pro první kapitolu.

Je dobře, že se prof. Waisser ujal napsání učebnice organické chemie pro farmaceuty. Je k tomu také patřičně kvalifikován svojí dlouholetou pedagogickou a vědecko-výzkumnou praxí.

Text knihy je napsán srozumitelně a dobře se čte. Totéž ale nemohu tvrdit o vzorcích a reakčních schématech. V řadě z nich se autoři jakoby neodvážili pokročit v racionalizaci psaní strukturálních vzorců až ke vzorcům skeletálním. Ty jsou pak „přesyceny“ vodíkovými atomy tak, že se stávají až neprůhlednými, dochází v nich k „deformaci“ valenčních úhlů už v grafických nákresech a ztrácejí se v nich informace popisované v textu. Myslím, že mezi fyzikálně-chemickými metodami měly být zmíněny i hmotnostní spektrometrie a rentgenová strukturální analýza.

Učebnici bezesporu uvítají posluchači farmaceutických fakult a studenti biologických oborů, jakož i studenti středních škol s vyhraněným zájmem o studium přírodovědných oborů.

František Liška

K. Kirchner, W. Weissensteiner: **Organometallic Chemistry and Catalysis**

Springer-Verlag, Wien 2001. Stran 158; cena 228,- DEM, ISBN 3-211-83599-7.

Publikace, která byla vydána jako zvláštní číslo časopisu *Monatshefte für Chemie* (vol. 131, číslo 12), poskytuje čtenáři formou dvou přehledných (reviews) a třinácti obvyklých článků informace o úzce speciálních oblastech základního výzkumu organokovové koordinační chemie a katalýzy. Jednotlivé příspěvky zabírají poměrně širokou oblast organoprvkové

chemie a byly voleny tak, aby poukázaly na současné trendy v oboru, jak ostatně dokládají už obě souhrnná sdělení. První z nich se zabývá aktivací molekulového vodíku na trojjaderných karbonylových klastrech ruthenia, které současně nesou π -koordinovaný polycyklický aromatický ligand (H. Nagashima). Autor se zabývá přípravou a hydrogenací klastrů, jež poskytuje strukturně rozmanité sloučeniny nesoucí částečně hydrogenované aromáty jako ligandy, a výsledky uvádí v souvislostech s chováním jiných klastrů a katalýzou vícejaderými komplexy.

Druhý přehledný článek (K. Kircher a spol.) uvádí nové poznatky o chemii „znovuobjevené“ komplexní částice $[\text{Ru}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CH}_3\text{CN})_3]^+$. Autoři nejprve stručně shrnují přípravu rozličných komplexů $[\text{RuL}_3(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)]$, pro které je substitučně labilní kation výhodným prekurzorem, a pokračují příklady reakcí získaných sloučenin včetně jejich katalytických aplikací (např. v isomeracích allylových alkoholů a reakcích s alkiny).

Příspěvky v podobě řádných článků jsou rovněž rozmanité; lze však rozeznat několik základních zájmových okruhů:

- 1) studium koordinačních vlastností (organokovových) ligandů se zaměřením na stuktury nových komplexů (v publikaci zastoupené například komplexy Cu(I) s 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenem nebo komplexy Ag(I) s azobenzemem),
- 2) isomerace a strukturní dynamika sloučenin s organickými

- π -ligandy (isomerace a fluxionalita dvojjaderných palladnatých komplexů s můstkujícími difosfinovými a η^3 -allylovými ligandy nebo studium kinetiky isomerace η^2 -alkinových komplexů ruthenia na komplexy vinylidenové),
 - 3) studie koordinačních sloučenin, které vystupují v katalytických cyklech, cílené k objasnění mechanismů katalyzovaných reakcí (např. příprava a redukce palladnatých komplexů a oxidativní adice benzylobromidu na získané Pd(0) částice – studium v souvislosti s karbonylacemi komplexy pomocí sloučenin palladia),
 - 4) homogenní katalýza komplexy přechodných kovů je mezi příspěvky zastoupena oxidacemi alkoholů v přítomnosti cyklopentadienylových komplexů ruthenia, aminacemi alkenů katalyzovanými sloučeninami rhodia, hydrogenacemi monosubstituovaných pyridinů a furanů, hydrogenacemi v přítomnosti fosfinových ligandů odvozených od steroidů, chemo- a enantioselektivní hydrogenací kyseliny listové, sloučeninami iridia katalyzovanou hydroamidací norbornenu benzamidem či katalytickými aplikacemi komplexů rhodia s *P,O*-hybridním binaftylovým ligandem.
- Soubor prací odpovídá svojí specializací příležitostnému vydání odborného chemického časopisu a lze jej jen doporučit pracovníkům v oboru i všem, kteří si chtějí rozšířit obzor znalostí o chemii a aplikacích organokovů.

Petr Štěpnička

ODBORNÁ SETKÁNÍ

30. konference „Syntéza a analýza léčiv“

17.–19. září 2001 hostila Farmaceutická fakulta Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně 30. konferenci „Syntéza a analýza léčiv“, pořádanou tradičně Českou farmaceutickou společností při ČLS J. E. Purkyně – Sekcí syntetických léčiv a Sekcí farmaceutické kontroly a bioanalytiky a Slovenskou farmaceutickou společností, zastoupenou Sekcí farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy ve spolupráci s hostitelem. Letošní, trideceniové – kulaté – konání, bylo navíc významně současně probíhajícími oslavami 10. výročí založení Farmaceutické fakulty na Veterinární a farmaceutické univerzitě v Brně.

Celkem bylo předneseno 31 plenárních příspěvků a vystaveno 79 plakátových sdělení, což představuje bohatou zeň, v minulých letech nebyvalou. Mohlo by se zdát, že je to díky oslavám, pravděpodobněji je však vysvětlení, že farmaceutický výzkum se v České republice snaží pomalu dostávat na nohy ne proto, že by vlastní farmaceutická pracoviště byla více financována, ale spíše proto, že se na něm začínají podílet v širší míře i nefarmaceutická pracoviště, jak je to patrné ze spektra příspěvků. Jinak se na tomto tradičním česko-slovenském fóru objevili letos i dva zahraniční účastníci (prof. Leonardo Scapozza a Mgr. Pavel Pospíšil z ETH Zürich).

Náplň konference lze rozdělit do 4 bloků, a to na syntézu potenciálních léčiv, analýzu léčiv, znečištění, biologické dostupnosti a parametrů farmaceutické technologie při formulaci léčivého přípravku, dále oblast biologickou, reprezentovanou izolací látek přírodního původu a biologické aktivity reálných a potenciálních léčiv a oblast prezentace komerčních firem a profilů výzkumu pracovišť. Podle počtu příspěvků stojí na prvním místě farmaceutická kontrola (11 referátů, 33 posterů), dále syntéza léčiv (11 referátů a 30 posterů), následuje oblast přírodních látek a studia biologických aktivit (4 přednášky,

12 posterů) a nakonec prezentace (2 přednášky). Některé příspěvky zasahovaly do více oblastí, a je obtížné je jednoznačně zařadit. Mohlo by se zdát, že tak velký počet příspěvků navodí heterogenitu a roztržitost konference, pokud není vyhlášeno konkrétní téma. To se může opravdu jen zdát: samotná tradice těchto konferencí je založena právě na formování farmaceuticko-chemického profilu pracovníků v obou republikách dříve federálního státu; kromě toho má upozornit na určité „žhavé“ tematické záležitosti.

Některé příspěvky na konferenci pokládám za zvláště vhodné a potřebné – obohacování chemie léčiv biotechnologiemi, dobře promyšlenou konsekventní práci s enzymovými systémy (jako biologický screening) a nutnost použití dalších racionálních metod na úrovni doby stojí i zde před námi a budeme se muset přinutit je realizovat, jakkoli to bude náročné. Proto je velmi pěkné, že se v příspěvcích objevila sdělení např. o éře probiotik ve třetím miléniu (M. Ferenčík a spol.), o potenciálních fotodynamicky aktivních ftalocyaninech a jiných látkách těchto účinků, o nových trendech využití radionuklidů (I. Benkovský a spol.) a také to, co by měl vědět každý v analýze a syntéze léčiv o zdraví nebezpečných látkách (J. Šubert), ale i současnost a trendy v analytice toxikomanie (J. Klimeš a spol.) a některé další. Tyto konference širšího pléna farmaceutických chemiků by měly do budoucna ukázat, jak se sám tento obor bude v ČR identifikovat, co chceme dělat a jak daleko jít.

Konference působila velice příjemným dojmem, hostitel a organizátor ji po technické stránce dobře připravil, vzbuzovala naději do příštích let. Nelze nic lepšího, než si přát, aby tomu tak bylo i v příštím roce na Slovensku, kdy si farmaceutická veřejnost připomene půl století od vzniku samostatných farmaceutických fakult v tehdejší Československu.

Lubomír Opletal

OSOBNÍ ZPRÁVY

K sedmdesátinám prof. RNDr. Antonína Berky, DrSc.

Neúprosné zákonitosti kinetiky lidského věku vykazují 8.11.2001 na křivce života prof. RNDr. Antonína Berky, DrSc. již 70 let. Rodilý „Kutnohorák“ absolvoval studia chemie na Karlově univerzitě. Od r. 1957 až do důchodového věku zde pracoval na katedře analytické chemie Přírodovědecké fakulty. Po stupních úspěchů kráčel nejdříve jako asistent, poté docent a od r. 1980 jako profesor analytické chemie.

Odbornou produkci prof. Berky potvrzuje více než 200 publikací v domácích a zahraničních časopisech. Monografie věnovaná novějším redoxním činidlům (spolu s prof. J. Zýkou a prof. J. Vulterinem) byla přeložena do angličtiny, němčiny, ruštiny a je stále citovanou prací v oblasti analytického využití redoxních reakcí. O jeho dalším pracovním vytížení svědčí, že během svého působení na Přírodovědecké fakultě úspěšně vykonával řadu funkcí. Byl proděkanem fakulty, vedoucím katedry analytické chemie, členem vědecké rady a pracoval v nejrůznějších odborných fakultních i celostátních komisích.

Během více než čtyřiceti let dokázal prof. Berka téměř „otcovským“ způsobem důsledně vést práci, ale i iniciovat samostatnou až tvůrčí činnost desítek svých diplomantů a doktorandů. O úrovni výsledných prací svědčí, že řada z nich byla

publikována v odborných časopisech a sbornících. Svoji vědeckovýzkumnou činnost dokázal vedle přípravy odborných chemiků spojit i s péčí o vzdělávání budoucích učitelů chemie. Zpracoval postupně sedm skript zaměřených na výuku analytické chemie. Vedl řadu diplomových prací studentů učitelství chemie tematicky zaměřených na studium chemických reakcí a řešení problémů ochrany životního prostředí. Jako ojedinělý lze označit počet prací, které spolu s těmito diplomanty publikoval.

Prof. Berka je pro mne vzorem, kterému se chci jako jeho žák alespoň trochu podobat. Je potěšitelné, že tak jako mnohokrát při řešení problémů analyticky využitelných reakcí, či problémů vyplývajících z lidského faktoru jednání spolupracovníků, opět i v současnosti našel ten správný klíč řešení. Pokud se vyjádřím ve smyslu jedné z jeho nejoblíbenějších analytických metod, stanovil bod ekvivalence pro radostnost života i v důchodovském věku. Je jím to nejcennější – lidské vztahy. Rodina, potomci, ale i přátelé, spolupracovníci, kmenové pracoviště. Ze srdce jistě všichni, kteří prof. Berku známe, mu přejeme, aby tento stav dlouho vydržel.

Pavel Beneš

VÝUKA CHEMIE

ODBORNÉ PRÁCE STUDENTŮ PREGRADUÁLNÍHO STUDIA UČITELSTVÍ CHEMIE NA PEDAGOGICKÉ FAKULTĚ UNIVERZITY J. E. PURKYNĚ V ÚSTÍ NAD LABEM

JAROSLAV REJNEK

*Pedagogická fakulta, Univerzita J. E. Purkyně, České mládeže
8, 400 96 Ústí nad Labem
e-mail: rejnekj@pf.ujep.cz*

Došlo dne 5.IV.2001

Úvod

Katedra chemie Pedagogické fakulty Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Ústí nad Labem připravuje ve svých studijních programech v magisterském studiu učitele chemie pro základní a střední školy, v bakalářském studiu technický management s chemickým zaměřením. Studijní programy zahrnují všechny základní chemické obory, rozšířené ve výběrových kursech o nejnovější poznatky. Nedílnou součástí je také výchova k systematické odborné práci. Studenti se proto podílejí na řešení výzkumných úkolů katedry chemie. Tyto úkoly jsou orientovány do dvou základních směrů – didakti-

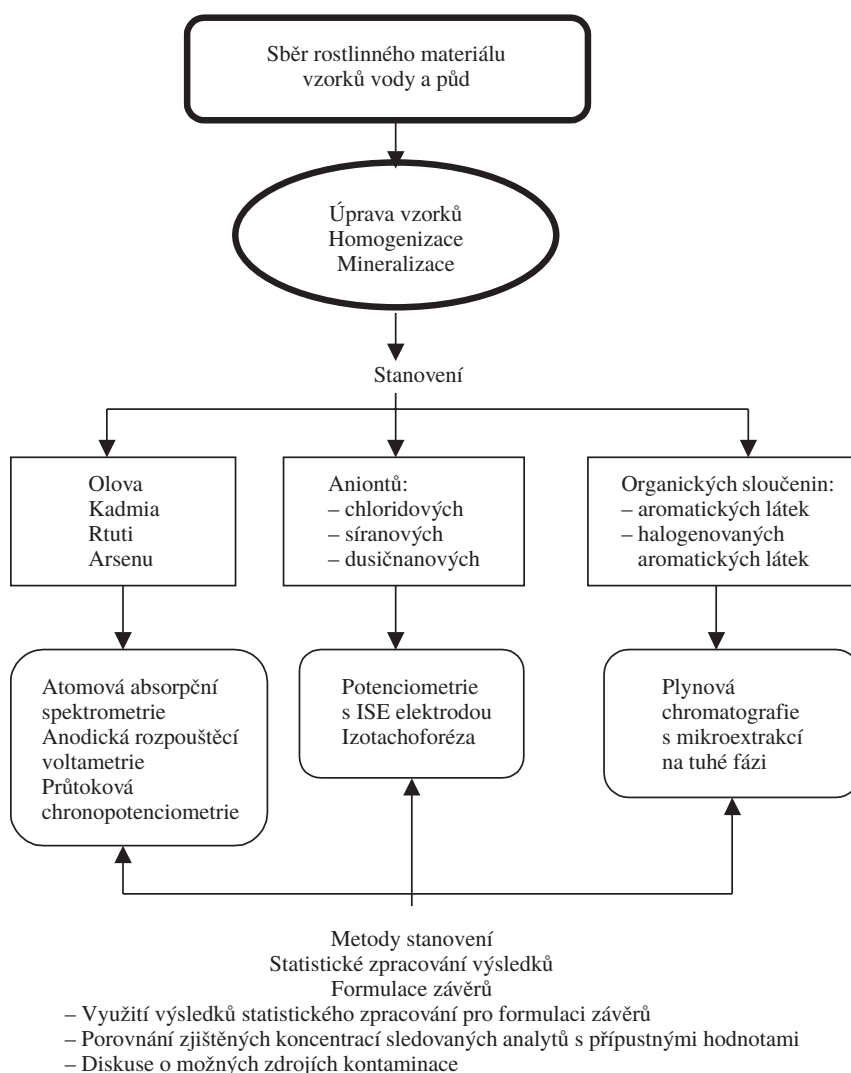


Schéma 1. Přehled pracovních úkonů při sledování některých kontaminantů v životním prostředí

ky chemie a chemie odborné. V tomto článku se zaměříme jen na výzkum prováděný v odborné chemii, zaměřený na využití instrumentálních analytických metod pro monitorování některých závažných kontaminantů v biologických materiálech.

Monitorování obsahu některých kontaminantů v biologických materiálech

Uvolnění některých tabuizovaných informací přineslo zvýšený zájem společnosti o otázky stavu úrovně životního prostředí, možnosti jeho zlepšení a nastartovalo i odborné diskuse o cestách a metodách lidské společnosti, vedoucích k zachování jejího udržitelného vývoje. V současné době pronikají ekologické otázky a problémy s nimi spojené do všech vrstev lidské společnosti a do všech oborů lidské činnosti. Není však nic nebezpečnějšího než nekvalifikované rozhodnutí, založené spíše na emoci nebo intuici než na odborné znalosti věci. Proto své nezastupitelné místo získává i výchova společnosti na všech úrovních. Je samozřejmé, že svůj podíl musí splňovat také škola. Na tento úkol je nutné připravovat budoucí učitele zvláště těch oborů, které k ekologickým otázkám mají nejbližší, tedy i učitele chemie. Příležitost nabízí všechny obory, některé z nich jsou k tomu předurčeny. Jedním z mnoha je laboratorní cvičení z analytických přístrojových metod a výzkum zaměřený na otázky stavu a ochrany životního prostředí. K tomuto laboratornímu cvičení a k jeho náplni můžeme přistupovat z několika aspektů. Cílem může být vytvoření uceleného přehledu se zřetelem na fyzikální a fyzikálně-chemické principy instrumentálních metod analytické chemie, demonstrace obecných principů správné laboratorní praxe a jejich bezpodmínečné uplatňování. Tyto cíle lze splnit i tehdy, orientujeme-li zaměření úloh do roviny s výrazně ekologickými aspekty. V tomto případě lze demonstrovat nejen výše uvedené cíle, ale i postup při stanovení kontaminantů ve vzorku půdy, vody nebo biologickém vzorku, tedy postup, kterým je sledováno znečištění životního prostředí. Konkrétní zaměření tohoto kursu lze ilustrativně demonstrovat schématem 1.

Vlastní práce začíná sběrem experimentálního materiálu (rostlinných vzorků, vzorků vod, půdy). Podle volby stanoveného analytu a metody stanovení jsou vzorky upravovány, např. povrchově dekontaminovány, homogenizovány a zmineralizovány (převedení na anorganickou formu). Podle povahy vzorku je mineralizace prováděna metodou na suché nebo mokré cestě s využitím přístrojového vybavení s poloautomatickým nebo automatickým provozem (mineralizátor Apion a Progmin). Velmi efektivní se ukázala být mineralizace ve fokusovaném mikrovlnném poli (mineralizátor Uni-Clever). Vede nejen k úsporám energie a chemikálií, ale i k výrazným časovým úsporám. Podle povahy matrice experimentálního materiálu je proces mineralizace ukončen v průběhu 20–50 minut. Protože chod mikrovlnného mineralizátoru je řízen počítačem, je možné v průběhu mineralizace sledovat změny teploty, tlaku a výkonu mikrovlnného pole. Na základě zobrazení průběhu těchto fyzikálních veličin lze optimalizovat průběh mineralizace a diskutovat chemismus. Výsledkem chemického procesu je mineralizát, který je dále použit ke sledování zvolených analytů vhodnými instrumentálními metodami.

Tento způsob práce je pro studenty zajímavý z mnoha důvodů. Vedle ověření teoretických znalostí se seznámí s nejmmodernější přístrojovou technikou a jejím použitím při vhodných praktických aplikacích. Uvědomí si význam chemie spíše z toho pozitivního pohledu. Jak se ukazuje, je tento systém vhodným motivujícím prvkem. Projevuje se to i ve zvýšeném zájmu studentů o spolupráci na odborných úkolech a o zpracování diplomových úkolů.

Z instrumentálních metod, uvedených ve schématu 1, je na pracovišti nejdůkladněji propracována metoda stanovení kovů metodou atomové absorpční spektrometrie. Protože atomový absorpční spektrometr SpectrAA 20+ je vybaven plamenovou atomizací (pro atomizaci využívá tepelné energie plamene acetylenu s kyslíkem), je pro některé prvky (arsen, olovo) metoda málo citlivá. V těchto případech je využito hydridové techniky (přístroj je doplněn o hydridovou jednotku VGA 76). S využitím této přístrojové techniky tak byly v letech 1990–2000 monitorovány územní oblasti Děčínska¹, Jablonecka², Ústecka^{3–5}, Frýdlantska⁶ a chráněné krajinné oblasti Labské pískovce⁷. Experimentálními materiály byly vzorky rostlinného původu a půdní vzorky, sbírané ve sledovaných oblastech. Monitorování obsahu některých toxických prvků v územní oblasti je prováděno i nepřímo stanovením arsenu, případně dalších prvků v lidském organismu, např. selenu, zinku nebo mědi. Experimentálním materiálem byl v tomto případě lidský vlas, odebraný lidské populaci severočeského regionu^{8–14}. Vedle těchto aplikačních prací byly prováděny i výzkumy, které optimalizovaly stanovení arsenu, olova, kadmia, zinku, mědi a železa metodou atomové absorpční spektrometrie¹⁵ a práce, které optimalizovaly mineralizační procesy zpracování biologických materiálů¹⁶. Některé z těchto prací byly zaslány do soutěží o nejlepší studentskou práci z oblasti ochrany a tvorby životního prostředí^{9,11}, další^{13,14,16} do soutěží o nejlepší studentskou práci v oboru analytické chemie. Vzhledem k omezenému rozsahu tohoto příspěvku není možné uvést výsledky výše uvedených prací. Případný zájemce se však s nimi může seznámit přímo v diplomových pracích nebo závěrečných zprávách grantových projektů. Přehledné informace je možné získat také na internetové adrese katedry chemie: <http://www.ujep.cz/ujep/pf/kchem>.

LITERATURA

1. Fleischerová R.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1994.
2. Šíkola J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1993.
3. Rottenborn H.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1993.
4. Šmídová M.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1994.
5. Palouňková H.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1996.
6. Gadasová L.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1997.
7. Veseleňáková J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1998.
8. Nováková A.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1994.

9. Mühlfeldová Z.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1997.
10. Měchurová M.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1997.
11. Müllnerová J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1998.
12. Nastoupilová J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1999.
13. Půlpytlová J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 2000.
14. Frišová D.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 2000.
15. Šulženková J.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 1998.
16. Petrlíková M.: *Diplomová práce*. Univerzita J. E. Purkyně, Ústí nad Labem 2000.

J. Rejnek (*Department of Chemistry, Pedagogical Faculty, J. E. Purkyně University, Ústí nad Labem*): **Professional Work of Pregraduate Students of Chemistry Teaching at the Pedagogical Faculty of the J. E. Purkyně University in Ústí nad Labem**

The training of chemistry teaching students in systematic professional work is an integral part of their pregradual preparation. Its fundamentals are given in all branches of chemistry, but laboratory training in analytical chemistry, demonstrating application of instrumental methods, offer appropriate opportunities. The tasks are constructed to emphasize not only the principles of the methods but also their utilization in environmental analysis. An enhanced interest of students in the professional work appears, which results in their participation in projects and is also reflected in subjects of their diploma theses.

Odborná skupina organické, bioorganické a farmaceutické chemie ČSCH



Sborník abstraktů

**Konference
Pokroky v organické, bioorganické
a farmaceutické chemii**

36. Konference

19. – 21. listopadu 2001

redakce sborníku

Irena Valterová, Vladimír Pouzar a Pavel Drašar

organizační výbor

prof. Otakar Červinka (čestný předseda),
doc. Pavel Drašar (tajemník), doc. Dalimil Dvořák (místopředseda), ing. Jaroslav Kvíčala,
doc. Jitka Moravcová (hospodářka), prof. Oldřich Paleta (předseda),
dr. Vladimír Pouzar, ing. Alexandra Šilhánková, dr. Irena Valterová

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

časopis Collection of Czechoslovak Chemical Communications

časopis Chemické listy

IVAX-CR, a.s., Opava

Léčiva, 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

STEREOSELEKTIVNÍ AZA-ANULAČNÍ REAKCE

PETR BEŇOVSKÝ

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, 602 00 Brno
e-mail: benovsky@chemi.muni.cz

Vzhledem ke stále vzrůstající důležitosti enantioselektivní syntézy jsou hledány, zkoumány a zdokonalovány nové metody selektivní přípravy stereogenních center. Asymetrická aza-anulace, metoda stále více používaná, je reakce, jejíž příbuznost s asymetrickou Michaelovou adicí je nepopíratelná. Zřetelně to vyplývá ze srovnání s deracemizační alkylací zavedenou d'Angelem¹ (schéma 1).

Metodologie aza-anulace v sobě spojuje několik výhod: jednoduchý postup, mírné reakční podmínky, neutrální prostředí, vynikající regio- i stereoselektivitu a v neposlední řadě vysoké výtěžky². Metoda je využívána pro praktické syntézy rozličného množství produktů (schéma 2)³. V poslední době se objevují publikace zmiňující použití této metodologie pro syntézu kombinatoriálních knihoven malých molekul^{4,5}.

Aza-anulace je spolehlivá metoda přípravy stereogenních center na kvarterních uhlíkových atomech (schéma 3) a řadí se tak mezi významné chemické transformace^{6,7}. Byla studo-

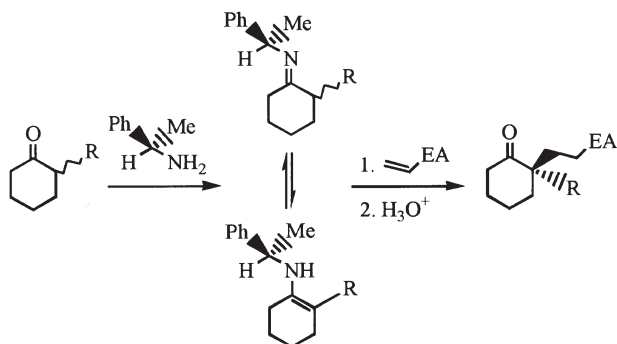


Schéma 1

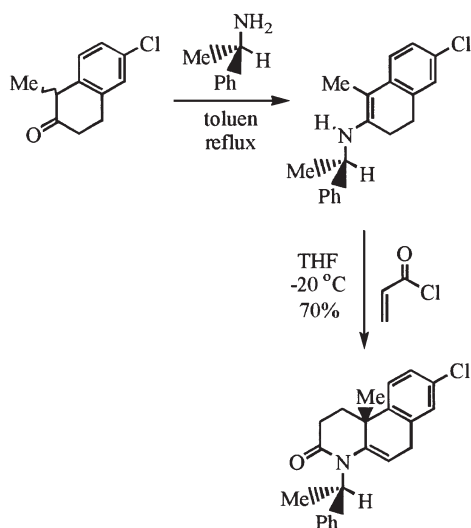


Schéma 2

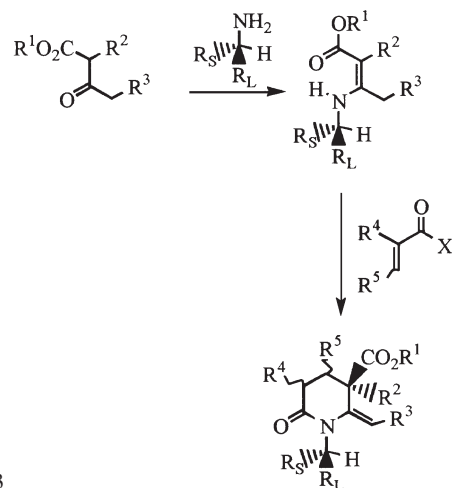


Schéma 3

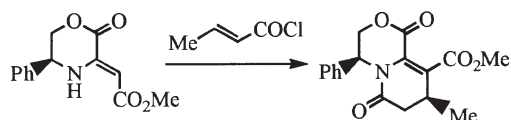


Schéma 4

vána i selektivita vzniku stereogenních center na uhlících α a β laktamového kruhu a budou uvedeny syntetické příklady těchto reakcí (schéma 4)⁸.

Přednáška si klade za cíl vymezit pojem aza-anulační reakce a uvést příklady jejího využití s hlavním důrazem na stereoselektivitu. Budou diskutovány možnosti a případná omezení reakce, syntetické aplikace a také budou detailně rozebrány potenciální možnosti mechanismu aza-anulační reakce.

Na široké strukturální škále produktů bude demonstrováno obecné použití aza-anulace jako vhodné metody přípravy různých sloučenin, které mohou být použity jako inhibitory bioorganických procesů či jako modely látek aktivních v metabolických přeměnách⁹.

LITERATURA

1. d'Angelo J., Guingant A., Ricke C., Chiaroni: *Tetrahedron Lett.* 29, 2667 (1988).
2. Stille J. R., Barta N. S.: *Stud. Nat. Prod. Chem.* 18, 315 (1996).
3. Audia J. E., Lawhorn D. E., Deeter J. B.: *Tetrahedron Lett.* 34, 7001 (1993).
4. Paulvannan K., Chen T.: *J. Org. Chem.* 65, 6160 (2000).
5. Wagman A. S., Wang L., Nuss J. M.: *J. Org. Chem.* 65, 9103 (2000).
6. Barta N. S., Brode A., Stille J. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 116, 6201 (1994).
7. Beňovský P., Stephenson G. A., Stille J. R.: *J. Am. Chem. Soc.* 120, 2493 (1998).
8. Agami C., Hamon L., Kadouri-Puchot C., LeGuen V.: *J. Org. Chem.* 61, 5736 (1996).
9. Beholz L. G., Beňovský P., Ward D. L., Barta N. S., Stille J. R.: *J. Org. Chem.* 62, 1033 (1997).

GANJA, ZÁVOJE ZBAVENÁ – KLADY A ZÁPORY MOŽNÝCH TERAPEUTIK NA BÁZI THC

PAVEL DRAŠAR

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

Vedle alkoholu a tabáku se na světě spotřebovává asi za polovinu jejich ceny dohromady. Mezi tyto „drogy“ patří i výrobek z konopí označovaný jako marihuana (Acapulco gold, Aunt Mary, bhanga, cannabis, dagga, dope, ganja, grass, hash, hashish, hemp, charas, joint, keif, kif, marihuana, Mary Jane, Mary-Ann, pot, reefer, sinsemilla, split, weed, česky pak gandza, haš, hašiš, hulení, marihuána, marijána, olejíček, pryskyřice, skank, tráva, [jednotlivé výrobky se mohou krajově lišit]), jenž je obvykle složen z listů a malých stonků (nelépe z lepkavých listů z vrcholu samičí rostliny zbavené a stonků a semen) a jehož spotřeba dosahuje asi čtvrtinu z výše uvedené spotřeby „drog“, tj. asi 15 % ceny spotřebovaného alkoholu (počítáno přes ceny). Jeho hlavní obsahová látka Δ^9 -THC či v hantýrce THC pak genericky jako dronabinol, jako preparát pak např. Marinol[®] či Nabilon [olejový roztok], je jedna z nejužívanějších „zneužitých“ přírodních látek, kterou jen v USA a Evropě užívá více než 20 milionů lidí a která ovlivňuje jak vnímání okolního světa subjektem, tak jeho vztahy k okolí, případně jako subjekt sociálního chování určitých skupin lidí či jednotlivců a má také řadu pozoruhodných biologických účinků. V rozporu s dlouho tradovanými názory, že v konopí, které roste u nás, není „dostatečné“ množství aktivních látek (především THC – jehož vlastnosti byly studovány nositelem Hanušovy medaile R. Mechoulamem v 60. letech minulého století), bylo již v sedmdesátých letech minulého století prokázáno některými pražskými chemiky, zabývajícími se chemií přírodních látek, že naše české konopí může být naopak ceněným zdrojem biologicky aktivních látek (slovenské je pak mezi „labužníky“ ceněno ještě více). Marihuana je zařazována do skupiny „recreational drugs“, což můžeme chápat trochu i jako slovní hříčku (podle Encarta[®] je „drug“: 1. substance podaná jako lék, přírodní či umělá látka podaná k léčení, prevenci anebo zjištění nemoci či k tlášení bolesti, 2. nelegální substance, často návyková látka měnící chování či vnímání a je používána pro tento účinek). V této souvislosti pak může být termín vykládán dvěma způsoby, pozitivním a kriminálním.

Současná praxe v některých státech se oproštuje od diskutovaných a v některých kulturních státech již dokonce zrušených absolutních právních norem kriminalizujících pěstování a používání této drogy a pouští se do vědecké diskuse opodstatňující názor rostoucí skupiny lidí, že *Cannabis* a výrobky z něho mohou být mj. významnými nástroji v rukou povolání lékaře (12. Merck index uvádí Δ^9 -THC jako antiemetikum) tak, jak je tomu u výrobků z celé řady jedovatých bylin. Není pravděpodobně lepší prostředek na utišení potíží při chemoterapii rakoviny, při zeleném zákalu, některých případech epilepsie, při zvracení, jako hypnotikum, aj. Na základě studia metabolismu obsahových látek konopí lze vysvětlit fakt, že požití marihuany může být prokázáno (např. imunologicky v moči) i několik týdnů po vykouření jedné cigarety

a stejně tak se může „vrátit“ její účinek naprosto neočekávaně několik týdnů po vykouření jedné cigarety. Vzhledem k tomu, že v USA a Evropě lze nalézt data, že 10 % účastníků dopravních nehod bylo pod vlivem THC, asi nebude daleká doba, kdy po autonehodě bude odebrána, kromě zkoušky dechové či krevní, i moč na průkaz metabolitů skupiny THC. Mechanismus tohoto působení na motoriku je zřejmě spojen s endogenním THC receptorem, který obsazuje také endogenní anandamid a který určité sféry motoriky ovlivňuje.

Indian Hemp Commission, LaGuardia Blue Ribbon Committee a řada dalších dokumentů poskytují pádné argumenty, odmítající na odborné, právní a kriminalistické bázi tvrzení, že marihuana je prostředek vyvolávající sklony ke kriminálnímu chování, že poškozuje mozek a že vede k návyku na „tvrdé“ drogy (ten poslední snad může pocházet z některých zdrojů v USA, kde se konopí kouří společně s krakem anebo kokainem – cituji: „... the use of marijuana dose not lead to morphine or heroin or cocaine addiction and no effort is made to create a market for these narcotics by stimulating the practice of marijuana smoking“).

Jak uvádí Iversen, konopí je demonizováno ve veřejných diskusích za situace, kdy dostupné vědecké informace jsou ignorovány, přerukovány či dokonce použity protivnou stranou všemi, kdo se ohánějí vědou jako propagandistickou zbraní, aniž o ní mnoho vědí.

Současný stav poznání možností lékařského použití výrobků z konopí a jeho rizik, včetně kriminalizovaného „zneužívání“ výrobků z konopí jako výše zmíněných rekreačních drog a možný vývoj společenského vnímání konopí v budoucnosti vede na srovnání požívání alkoholu a marihuany s její toxicitou, následky jejího kouření, forenzními aspekty, regionálním vnímáním těchto faktorů z různých koutů světa. Negativní fyziologické vlastnosti konopí jsou do té míry odrazující, že je skutečně vidět, že odpůrci legalizace marihuany nechtou odbornou literaturu. Mezi nejzávažnější negativní vlastnosti bych uvedl, že oslabuje imunitní systém, negativně působí na pohybové schopnosti, vede ke vzniku psychóz, má negativní vliv na paměť, s největší pravděpodobností má stejný negativní vliv na průběh těhotenství jako alkohol a oproti mýtům o „vdechování vůně zdravého kořeníčka“ má stejný nebezpečný vliv na vznik plicní rakoviny jako tabákové cigarety. Marihuana snižuje koncentraci pohlavních hormonů v krvi u obou pohlaví (což se zdá být v kontrastu s často uváděnými subjektivními vjemy popisovanými jako umocnění sexuálního prožitku či orgasmu samého po požití marihuany) a snižuje množství zdravých spermií v semenu.

Jak již bylo řečeno, jde zřejmě o léčivou rostlinu s konkrétními negativními i pozitivními vlastnostmi. Její užívání laiky by nemělo zřejmě být povoleno, leč užívání pod dozorem lékaře ano. Samostatnou kapitolou pak zůstane možnost jejího zneužití laiky i lékaři jako takovými.

LITERATURA

1. Handrick G. R., Uliss D. B., Dalzell H. C., Razdan R. K.: *Tetrahedron Lett.* 1979, 681.
2. US 4 116 979 (Sheehan Inst. for Research; 26.9.1978; appl. 7.2.1977; prior. 28.11.1975, 24.6.1975).
3. US 4 381 399 (Aerojet; 26.4.1983; appl. 21.12.1981).
4. US 4 279 824 (L. O. McKinney; 21.7.1981; appl. 1.11.1979).

- US 3 734 930 (US Dep. of Health; 22.5.1973; appl. 22.9.1971).
- Straight R., Wayne A. W., Lewis E. G., Beck E. C.: *Biochem. Med.* 8, 341 (1973).
- Ribi E., Smith R. F., Strain S. M., Petcoff D. G., Parker R., Goode G.: *Prep. Biochem.* 3, 209 (1973).
- Mechoulam R., McCallum N. K., Burstein S.: *Chem. Rev. (Washington, DC)* 76, 75 (1976).
- Kleemann-Engel Pharmaceutical Substances – Version 4.0. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 2001.
- Mechoulam R.: *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*. Academic Press, New York 1973.
- House of Lords, Select Committee Reports, Science and Technology, *Therapeutic Uses of Cannabis*, 2nd Report, HL 50, 22 March 2001.
- Iversen L. L.: *The Science of Marijuana*. Oxford University Press, Oxford 2000.
- Encarta® World English Dictionary®, Microsoft Corporation, 1999.

SUPRAMOLEKULÁRNÍ PŘÍSTUP K NANOTECHNOLOGIÍM

VLADIMÍR KRÁL^a a PAVEL DRAŠAR^b

^aÚstav analytické chemie, VŠCHT, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6
e-mail: kralv@vscht.cz, drasar@uochb.cas.cz

Zatímco organická chemie v posledních 50 letech dospěla k mistrovství ve vytváření kovalentních vazeb a se současnými metodikami je možné připravit téměř jakoukoliv požadovanou sloučeninu, existuje alternativní přístup, bouřlivě se rozvíjející současných dvacet let, kdy k tvorbě požadovaných funkčních systémů je využíváno nekovalentních interakcí. Supramolekulární chemie se zabývá způsoby jak ovládat tyto ne vazebné interakce a organizovat více chemických entit do supramolekulárního komplexu, drženého v přesné orientaci mezimolekulárními silami.

I přes úžasný pokrok v syntetické chemii, kdy je dnes možné s vynaložením dostatečného úsilí syntetizovat jakoukoliv požadovanou molekulu, je stále nutné přiznat, že stále nedosahujeme úrovně na které jsou vytvářeny biologické systémy, kde výsledek není založen na velice pracné tvorbě kovalentních vazeb, ale na nekovalentním uspořádání.

Zatímco v minulosti se supramolekulární chemie soustředila na komplexaci kationtů, aniontů a neutrálních látek, v současnosti je hlavním předmětem zájmu self-agregace a self-replikace. Za použití vhodně navržených stavebních kamenů, je možné konstruovat velice složité funkční systémy. Stavba těchto systémů, založených na intra a intermolekulových ne vazebných interakcích a tím i úspěch designu výsledného uspořádání ale závisí na navržených výchozích kamenů s vhodnou orientací a počtem funkčních skupin, které ji zajišťují.

Architektura vazebného místa musí být komplementární v geometrii, nábojové distribuci, velikosti a povaze vazebných

skupin a umožňuje vytváření supramolekulárních komplexů velikosti nanočástic. Informace pro konstrukci takových souborů už tedy musí být zakódována již v jednotlivých komponentách.

V přírodních systémech takové nekovalentní síly pracují kooperativně a vedou ke vzniku přesně definovaného systému, příkladem mohou být proteiny tvořené několika podjednotkami, struktura RNA a DNA, a buněčné membrány. Bylo ukázáno, že fosfolipidy tvoří dvojvrstvy spontánním procesem založeným na nekovalentních interakcích.

Molekulární architektura jednotlivých základních molekul, které mohou být i velmi jednoduché, je klíčová záležitost pro to aby byl zajištěn samoskladný proces vedoucí k tvorbě nanočástic, které mohou mít následně velice složitou architekturu. Takový přístup, vycházející z přístupu „bottom up assembly“, dává možnost ovládat přesně vlastnosti takových nových materiálů.

Jednoduché organické komponenty mohou být navrženy jako tektony, ze kterých je, na základě nekovalentních interakcí složen vlastní nanosystém. Cílem supramolekulární chemie je porozumět, jak řídit strukturu takových samoskladných systémů a jejich funkci.

V tomto příspěvku jsou mj. shrnuty postupy z literatury vedoucí na základě mnohonásobných vodíkových vazeb, k nanostrukturám a použití komplexace kationtů či aniontů k tvorbě takových systémů. Bude diskutována jejich aplikace pro nauku o materiálech, katalýzu, cílený transport lékových substancí, elektroniku a výstavbu molekulárních strojů a nanozařízení.

Představíme naše vlastní stavební kameny které testujeme pro použití v nanotechnologiích, výstavbě systémů rozpoznávajících struktury s vysokou selektivitou, ovládajících chirální rozpoznání a použitelné např. pro konstrukci selektivních elektrochemických sensorů či v specializovaných analytických procesech.

Práce byla podpořena z grantu COST OC D12.2 a v rámci výzkumného záměru Z4 055 905.

LITERATURA

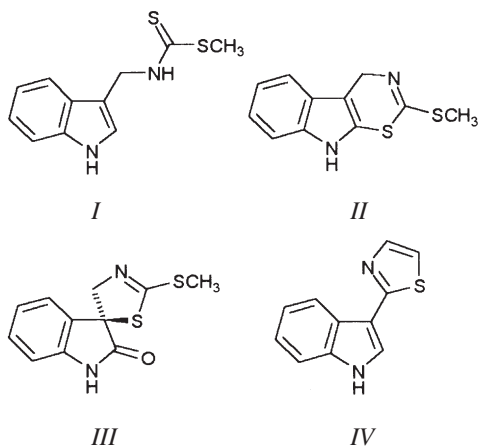
- Brice L. J., Pirkle W. H., v knize: *Chiral Separations* (Ahuja S., ed.), str. 309 a odkazy tam uvedené. ACS, Washington DC 1997.
- Dukh M., Černý I., Pouzar V., Král V., Berek J., Drašar P.: *US-SZ Workshop on Electrochemical Sensors. Book of Abstracts* (Berek J., Drašar P., ed), p. 5. Czech Chemical Society, Prague 2001.
- Moriarty P.: *Rep. Prog. Phys.* 64, 297 (2001).
- Service R. F.: *Science* 283, 27 (1999).
- Kawasaki T., Tokuhiko M., Kimizuka N., Kunitake T.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 6792 (2001).
- Friggeri A., van Manen H.-J., Auletta T., Li X.-M., Zapotoczny S., Schönherr H., Vancso G. J., Huskens J., van Veggel F. C. J. M., Reinhoudt D. N.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 6388 (2001).
- Waybright S. M., Singleton C. P., Wachter K., Murphy C. J., Bunz U. H. F.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 1828 (2001).
- Aoki K., Nakagawa M., Ichimura K.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 10997 (2000).

INDOLOVÉ FYTOALEXÍNY – ŠTRUKTÚRNE NEOBÝVKLÉ PŘÍRODNÉ LÁTKY

PETER KUTSCHY

Katedra organickej chémie, PF UPJŠ, Moyzesova 11, 041 67 Košice, Slovenská republika, e-mail: kutschy@kosice.upjs.sk

Hypotéza o existencii fytoalexínov ako obranných látok rastlín bola publikovaná Müllerom v roku 1940 (cit.¹), avšak prvý fytoalexín nazvaný pisatín bol izolovaný z hrachu až o 20 rokov neskôr². Od tej doby bolo z rôznych druhov rastlín izolovaných niekoľko sto fytoalexínov³, ktoré štruktúrne najčastejšie patria k terpénom, izoflavonoidom, polyénom, derivátom stilbenu a kyslíkatým heterocyklom. Tieto látky možno charakterizovať ako stresové metabolity, produkované rastlinami následkom biologického (fytopatogénne huby a baktérie), fyzikálneho (mechanické porušenie rastliny, UV svetlo) a chemického (ťažké kovy) stresu. Osobitnú skupinu týchto prírodných látok tvorí okolo 30 fytoalexínov nájdených v kapustovitých rastlinách ako sú rôzne druhy kapusty, horčica, redkvička, kaleráb a pod. Ich neobvyklá štruktúra obsahuje indolové, prípadne oxindolové jadro, spojené s bočným reťazcom, alebo ďalším heterocyklom, obsahujúcim jeden, alebo dva atómy síry. Typickými predstaviteľmi týchto prírodných látok sú brasínin (I)⁴, cyklobrasínin (II)⁴, spirobrasínin (III)⁵, resp. kamalexín (IV)⁶. U indolových fytoalexínov bola okrem antimikrobiálnej zistená aj kanceroprotektívna⁷ a protinádorová⁸ aktivita. Prítomnosť indolových fytoalexínov v rastlinách, ktoré sú súčasťou našej stravy je dôvodom skúmania ich biologickej účinnosti. Nakoľko je izolácia z rastlín komplikovaná a poskytuje len malé množstvá látok, je potrebné tieto zlúčeniny syntetizovať. V prednáške budú prezentované niektoré pôvodné syntézy indolových fytoalexínov^{9–11} za využitia chránených indolov, ako aj biomimetické syntézy skúmaných látok.



LITERATÚRA

- Müller K. O., Börger H.: Arb. Biol. Anst. Reichanst. 23, 189 (1940).
- Cruickshank I. A. M., Perrin D. R.: Nature 187, 799 (1960).
- Daniel M., Purkayastha R. P.: *Handbook of Phytoalexin Metabolism and Action*. Marcel Dekker, New York 1995.
- Takasugi M., Monde K., Katsui N., Shirata A.: Bull. Chem. Soc. Jpn. 61, 285 (1988).
- Takasugi M., Monde K., Katsui N., Shirata A.: Chem. Lett. 1987, 1361.
- Browne L. M., Conn K. L., Ayer W. A., Tewari J. P.: Tetrahedron 47, 3909 (1991).
- Mehta R. G., Liu J., Constantinou A., Thomas C. F., Hawthorne H., You M., Gerhäuser C., Pezzuto J. M., Moon R. C., Moriarty R. M.: Carcinogenesis 16, 399 (1995).
- Moody C. J., Roffey J. R. A., Stephens M. A., Stratford J.: Anti-Cancer Drugs 8, 489 (1997).
- Kutschy P., Dzurilla M., Takasugi M., Török M., Achbergerová I., Homzová R.: Tetrahedron 54, 3549 (1998).
- Suchý M., Kutschy P., Monde K., Goto H., Harada N., Takasugi M., Dzurilla M., Balentová E.: J. Org. Chem. 66, 3940 (2001).
- Dzurilla M., Kutschy P., Záleťová J., Ruzinský M., Kováčik V.: Molecules 6, 716 (2001).

BIOLOGICKY AKTIVNÍ DERIVÁTY GUANIDINU

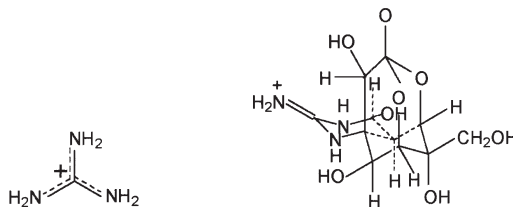
**JIŘÍ PATOČKA^a, JIŘÍ CABAL^a
a GLENN D. KUEHN^b**

^aKatedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, 500 01 Hradec Králové, ^bNew Mexico State University, MSC 3MLS, Las Cruces, NM 88003, USA, e-mail: patocka@pmfjhk.cz, cabal@pmfjhk.cz, gkuehn@nmsu.edu

Guanidin, HN=C(NH₂)₂, je silně bazická (pK_a 13,6) dusíkatá sloučenina, jejíž četné deriváty patří mezi biologicky významné polyaminy¹. S kyselinami tvoří soli, v nichž má „guanidiniový kation“ díky dokonalé mesomerii velmi malý obsah energie.

Guanidiniové soli jsou řazeny mezi tzv. „chaotropní látky“, což jsou chemikálie, které jsou schopny denaturovat proteiny i další biomakromolekuly a narušit jejich uspořádanou molekulární strukturu.

V poslední době nacházejí praktické využití v genovém inženýrství při biotechnologických aplikacích, jako např. guanidinisokyanát. Guanidylový zbytek je součástí řady fyziologicky významných sloučenin, jako je arginin, kreatin, kreatinin, guanin apod. Zdrojem guanidylového zbytku látek biologického původu je fyziologicky významná aminokyselina L-arginin. Ta je nejen pravidelnou součástí všech bílkovin, ale také zdrojem oxidu dusnatého (NO), důležité signální molekuly, či např. agmatinu, který je považován za nový neuromediátor v CNS (cit.²). Jako neuromediátor se chová také jednoduchý dipeptid L-Tyr-L-Arg (kytorfin). Arginin je také vý-



Guanidiniový kation

Struktura tetrodotoxinu

chozí látkou pro řadu biologicky aktivních látek, derivátů guanidinu, které nacházíme v mnoha živých organismech jako sekundární metabolity. Tyto látky, často s velmi zajímavou chemickou strukturou a unikátními biologickými účinky, jsou produkovány sinicemi, mořskými mikroorganismy i makroorganismy, plísněmi, nižšími i vyššími houbami, rostlinami a jsou také součástí některých živočišných jedů. Syntetické deriváty guanidinu tvoří také početnou skupinu léčiv mnoha terapeutických kategorií.

V rostlinách jsou často nacházeny deriváty argininu, jako např. L-canavanin, toxická aminokyselina z některých motýlkových, která indukuje v živočišném organismu syntézu nefunkčních proteinů a je cytotoxická pro některé lidské rakovinné buněčné linie. Je také silným inhibitorem indukovatelné NO-syntázy (iNOS). Podobné vlastnosti mají také další deriváty guanidinu rostlinného původu, jako např. homoagmatin či bis-guanidinové deriváty arkain, audouin a hirudonin. Jinou skupinu rostlinných derivátů guanidinu představují např. hordatiny, nalezené v různých druzích ječmene. Ty patří mezi tzv. fytoalexiny.

Guanidylová skupina je často součástí některých aminoglykosidových antibiotik jako např. phleomycinů, bleomycinů či cleomycinů, ale jejich biologický účinek není vázán na její přítomnost. Jiná situace je u některých tzv. mořských toxinů, jako je např. tetrodotoxin či saxitoxin. Jsou to složité polycyklické sloučeniny, v nichž přítomnost guanidinového uskupení je pro jejich biologickou účinnost nezbytná. Z dalších látek mořského původu jsou to např. crambiny a crambescidiny ze středomořské houby *Cramba cramba*, ptilomycaliny a betzelladiny, kyselina martinellová, cylindrospermopsin, styloguanidiny apod. U všech těchto látek je jejich toxicita spojena s přítomností guanidinového uskupení v molekule a jsou proto někdy řazeny mezi tzv. guanidinové toxiny. Jsou produkovány zejména různými mořskými živočichy, ale také některými sinicemi a vykazují buď neurotoxický nebo hepatotoxický účinek. Guanidinové uskupení nalézáme také v četných toxinech pavouků. Jsou to acylpolyaminy jako např. argiotoxiny a agatoxiny (z jedu pavouků rodu *Argiope* a *Araneus*) či nephilatoxiny (rod *Nephilus*). Tyto neobyčejně účinné neurotoxiny jsou jedovaté zejména pro hmyz, ale mnohé z nich také pro savce.

Velmi toxickou látkou pavoučího jedu (*Plectreurys tristis*) je i poměrně jednoduchá molekula bis-agmatin-oxalamidu či agalatoxin v jedu pavouka *Agalenopsis aperta*.

Pro většinu uvedených látek je charakteristická vysoká toxicita, pohybující se u těch nejučinnějších v $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Toxicita chemické látky je významným projevem její biologické aktivity, proto četné jedy a jim podobné syntetické deriváty nachází uplatnění také v medicíně jako léčiva četných chorob. Guanidinové uskupení je významným farmakoforem pro řadu látek³. Jako ukázkou chemické struktury typického „guanidinového toxinu“ lze uvést tetrodotoxin, smrtelně působící jed ryby „fugu“, která je oblíbenou pochoutkou japonské kuchyně. Ročně zemře na intoxikaci tetrodotoxinem, který je toxickým principem i některých dalších mořských ryb a živočichů, několik set lidí po celém světě.

Ze syntetických léčiv, pro něž je charakteristická přítomnost guanidylového zbytku nebo guanidinového seskupení v jejich molekule, je možno uvést např. perorální antidiabetika buformin, metformin či fenformin nebo periferní antihypertenziva jako je guanethidin, guanadrel, guanabenz, guanafa-

cin, clonidin, debrisoquin apod. Z dalších kategorií těchto léčiv jsou to např. antihistaminika cimetidin a tiotidin, anxiolytikum buspiron, koronární vasodilatancium dipyridamol, antikonvulzivum 1,3-di-(*o*-toyllyl)-guanidin, antialopetikum minoxidil, potenciální antikarcinostatikum nocodazol a antiastmatikum siguazodan. Guanidinové uskupení najdeme i v molekule trimethoprimu, antibakteriálně účinné látky, či amiloridu, druhé generace centrálně účinných antihypertenziv.

Guanidin a jeho deriváty skýtají široké možnosti pro chemiky orientované na chemii přírodních látek, bioorganiky a farmaceutické chemiky, protože tyto látky vykazují široké spektrum biologických aktivit a nalézají vhodné uplatnění v medicíně a ostatních biologických vědách⁴. Složitě polycyklické guanidinové struktury jsou výzvou pro syntetiky zaměřené na stereoselektivní reakce i pro teoretické chemiky.

LITERATURA

1. Patočka J., Kuehn G. D.: Acta Medica (Hradec Králové) 43, 119 (2000).
2. Patočka J.: Bull. ČSBMB 28, 78 (2000).
3. Acharya A. N., Nefzi A., Ostresh J. M., Houghten R. A.: J. Comb. Chem. 3, 189 (2001).
4. Braekman J. C., Daloz D., Tavarez R., Hajdu E., Van Soest R. W. M.: J. Nat. Prod. 63, 193 (2000).

GIBBERELLINY, NAKIENONY A INKRUSTOPORINY: RADOSTI A STRASTI SYNTÉZ MALÝCH, VYSOCE FUNKCIONALIZOVANÝCH MOLEKUL

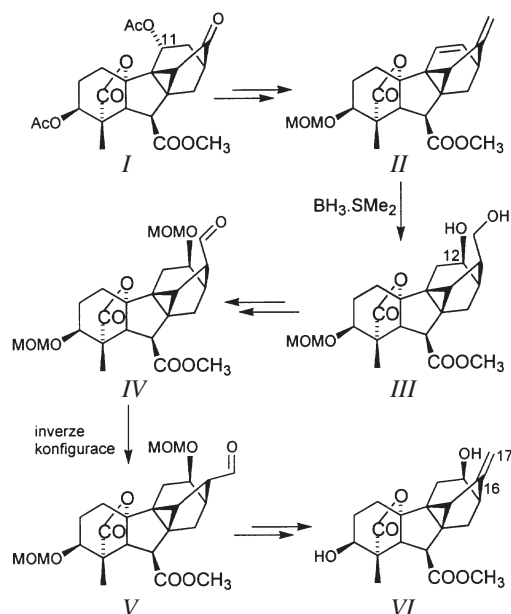
MILAN POUR

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

Přednáška nositele Ceny Alfreda Badera za organickou chemii pro rok 2001.

Nezanedbatelný počet látek, o jejichž syntézu usilujeme, ať už z důvodu potvrzení struktury, ověření aplikovatelnosti určité metodologie nebo zajímavých biologických vlastností, se dá charakterizovat jako relativně malé molekuly s velkým počtem funkčních skupin. V závislosti na svém umístění v průběhu postupného směřování k syntetickému cíli ale mohou být nejrůznější skupiny pro organického chemika jak vítaným pomocníkem, tak komplikujícím faktorem.

Řadu ukázek takového chování funkčních skupin můžeme nalézt v syntézách rostlinných hormonů, gibberellinů a antheridiogenů¹. Například při syntéze 9,15-cyklogibberellinů hydroxylovaných v kruhu C (látká VI) můžeme vycházet z intermediátu I s ochráněnou OH skupinou v poloze 11, do kterého jednoduchou úpravou zavedeme dvě dvojnásobné vazby, jejichž vzájemná poloha hladce umožní funkcionalizaci polohy 12 pomocí souhry inter- a intramolekulární hydroborace. Je-li ale naším dalším cílem zavedení exocyklické dvojnásobné vazby do polohy 16, pak prostorová blízkost hydroxylů v dialkoholu III komplikuje jakýkoliv pokus o eliminaci primární OH skupiny, neboť dochází k participaci hydroxylu v poloze



12. Jediným východiskem je selektivní použití chránících skupin, oxidace primárního alkoholu na aldehyd a bazicky katalyzovaná inverze konfigurace na C(16). Tyto kroky umožní prostorové oddělení obou interagujících funkcí, a tím i zavedení dvojné vazby do požadované polohy. Cenou, kterou za to musíme zaplatit, je prodloužení syntézy, které může vypadat i elegantně, ale v důsledku vždy znamená snížení efektivity celého postupu.

V tomto příspěvku budou, kromě již zmíněných parciálních syntéz rostlinných hormonů, rovněž diskutovány syntézy některých sekundárních metabolitů a jejich analogů, jako např. nakienonů² a inkrustoporinů³.

LITERATURA

1. Pour M., Willis A. C., Furber M., Mander L. N.: *Tetrahedron* 54, 13833 (1998).
2. Pour M., Negishi E.: *Tetrahedron Lett.* 38, 525 (1997).
3. Pour M., Špulák M., Buchta V., Kubanová P., Vopršalová M., Wsól V., Fáková H., Koudelka P., Pourová H., Schiller R.: *J. Med. Chem.* 44, 2701 (2001).

ALTERNATIVNÍ TEORIE SUBSTITUČNÍCH EFEKTŮ A JEJICH APLIKACE

OLDŘICH PYTELA

*Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, 532 10 Pardubice
e-mail: oldrich.pytela@upce.cz*

Substituční efekty jsou zřejmě nejvýznamnějším způsobem dosažení jemné změny vlastností organické molekuly. Rozsah těchto změn v závislosti na substituci pak nese informaci o jejich podstatě. Interpretace vazby příčina – následek je spojena s matematickým modelem, v této oblasti chemie

nazyvaným korelační vztah nebo korelační rovnice. Korelační vztahy v chemii jsou založeny na principu podobnosti mezi známým a zkoumaným, přičemž známé obvykle představuje nějakou vlastnost určité, dostatečně jednoduché a prozkoumané sloučeniny (např. disociace benzoové kyseliny), za definovaných standardních podmínek (např. ve vodě při 25,0 °C). Korelační vztahy mají určitý, často omezený obor platnosti. Obor platnosti nejstarší a dnes již klasické Hammetovy rovnice pro popis a interpretaci substitučních efektů je omezen na úzkou třídu aromatických sloučenin. Přestože díky využití této rovnice a jejích modifikací byly vyřešeny mechanismy mnohých reakcí a dalších dějů, pro univerzální popis substitučních efektů v organické chemii nepostačuje. Obecnější přístup je založen na předpokladu, že substituent má několik separovaných, vzájemně se neovlivňujících vlastností, které lze kvantitativně ocenit. Pozorovaný výsledek je podle tohoto přístupu součtem projevů jednotlivých efektů. Typicky se jedná o kombinaci induktivního a mesomerního efektu substituentu. Slabinou tohoto jinak v praxi úspěšného přístupu jsou substituční konstanty, které jsou oproti definičnímu předpokladu navzájem částečně závislé. Vlastnosti takto popsané tedy nejsou přísně aditivní. Rovněž ne zcela vhodné určení substituční konstanty pro mesomerní efekt z Hammetových a dalších substitučních konstant zanáší do interpretace výsledků jistou vágnost.

Alternativní teorie substitučních efektů (ve zkratce AISE) je na rozdíl od předcházející teorie založena na předpokladu, že jeden každý substituent má jednu jedinou vlastnost. V závislosti na elektronově-strukturních vlastnostech substituentu, reakčního centra a vzájemnou interakci umožňujícího zbytku molekuly se pak jediná vlastnost substituentu může projevit na vlastnostech molekuly zcela rozdílným způsobem. V teorii AISE je vlastnost substituentu popsána jedinou substituční konstantou, která je svojí hodnotou velmi blízká substituční konstantě pro popis induktivního efektu. Tabelované hodnoty byly určeny matematicko-statistickým zpracováním velkého množství experimentálních dat. Tvar korelační rovnice AISE je zřejmě složitější, než u klasických vztahů, a skládá se ze tří navzájem zcela nezávislých členů popisujících směrnice tří přímků se společným průsečíkem (svazek přímků). Každou přímkou tvoří jedna skupina substituentů. Substituenty I. třídy nemají žádné volné elektronové páry a působí tedy pouze po σ -vzábách efektem, který bychom mohli ztotožnit s induktivním efektem (např. vodík, alkyly). Mezi substituenty II. třídy, tzv. vnitřní nukleofily, jsou zařazeny substituenty s volným elektronovým párem na prvním atomu, kterým je substituent připojen na molekulu (např. halogeny, aminoskupina, hydroxyskupina apod.). Substituenty III. třídy, tzv. vnitřní elektrofilny, mají polarizovanou násobnou vazbu mezi prvním a druhým atomem s polarizací směrem od molekuly (všechny substituenty obsahující karbonyl, nitroskupina apod.). Hodnota společného průsečíku musí být nalezena optimalizací, což je v současné době triviální záležitost. Výsledkem výpočtu jsou tři reakční konstanty velikostí a znaménkem srovnatelné s klasickými metodami, díky možným kombinacím však nesou více detailní informace o systému. Alternativní teorie substitučních efektů byla s úspěchem testována na rozsáhlém souboru experimentálních dat, včetně predikce různých substitučních konstant v klasických vztazích. Velmi vhodnou se AISE ukázala pro analýzu projevů *ortho*-efektu, zejména u komplikovaných systémů.

LITERATURA

1. Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. *60*, 1502 (1995).
2. Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. *61*, 704 (1996).
3. Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. *61*, 1191 (1996).

**ANTICANCER CHEMOTHERAPEUTICS ELLIPTICINES:
MOLECULAR MECHANISMS OF THEIR ACTION**

**MARIE STIBOROVÁ^a, CHRISTIAN A. BIELER^b,
HEINZ H. SCHMEISER^b, and EVA FREI^b**

^aDepartment of Biochemistry, Charles University, Albertov 2030, 128 40 Prague 2, ^bDepartment of Molecular Toxicology, German Cancer Research Center, 69 120 Heidelberg, Germany, e-mail: stiborov@natur.cuni.cz,

Ellipticine (5,11-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazole) isolated from Apocyanaceae plants (*i.e.* *Ochrosia borbonica*, *Excavatia coccinea*) and several of its derivatives are alkaloids exhibiting potent antineoplastic and anti-HIV activities. They are used in the therapy of breast cancer and have multiple cellular targets. Among these, the inhibition of topoisomerase II after intercalation into DNA, was hitherto considered the most important property for its cytotoxicity. It is evident that these mechanisms of ellipticine action, are not limited to cancer cells and may not explain sufficiently the specific antitumor activity of the compound. No discrimination between healthy tissues and tumor cells in ellipticine uptake is to be expected, because ellipticine is highly hydrophobic and enter cell membranes by diffusion. The specificity of the antitumor activity of ellipticine could result from other mechanisms of their action, which have not been elucidated as yet.

A cancer-specific cell-kill is known to be caused by several anticancer drugs, which are almost inactive until metabolized. Some of them covalently bind to DNA after being enzymatically activated. In order to elucidate whether these features might be responsible for the antitumor specificity as well as

a high efficiency of ellipticine, the potential of this anticancer agent to form DNA adducts after metabolic activation is examined. Since there is evidence that target tumors for ellipticine (*i.e.* breast cancer) express several drug-metabolizing cytochromes P450 at higher levels than peritumoral tissues, several cytochromes P450 are tested for their efficiencies to activate ellipticine.

Using [³H]-labeled ellipticine, we observed substantial microsomes (cytochrome P450)-dependent binding of ellipticine to DNA. In rat, rabbit, minipig and human microsomes, in reconstituted systems with isolated cytochrome P450 and in SupersomesTM containing recombinantly expressed human cytochromes P450, we could show that ellipticine forms a covalent DNA adducts detected by ³²P-postlabeling. The most potent activating human enzyme is CYP3A4, followed by CYP1A1, CYP1A2 and CYP1B1. Another minor adduct is formed independently of enzymatic activation. The ³²P-post-labeling analysis of DNA modified by activated ellipticine confirms the covalent binding to DNA as important type of DNA modification. V79 cells transfected with human CYP1A1, CYP1A2 and CYP3A4 showed high sensitivity towards ellipticine as did parental cells. Two adducts were also detected in DNA of these cells by ³²P-postlabeling as early as two hours after the addition of 1 mM ellipticine. The most efficient activator in these cells was CYP3A4, followed by CYP1A2 and CYP1A1. Cross referencing of ellipticine-DNA adducts formed in DNA of V79 cells with those formed in DNA with ellipticine *in vitro* by ion-exchange chromatography and reversed-phase HPLC demonstrated the identity of these adducts.

Activation of ellipticine to a DNA binding species by cytochromes P450 is an interesting finding in view of the compound's activity against breast cancer. These tumors express CYP3A4, CYP1B1 and CYP1A1, which we showed to effectively activate ellipticine. The cytochrome P450-dependent DNA adduct formation we describe is a novel mechanism for the ellipticine action and might, in part, explain its tumor specificity.

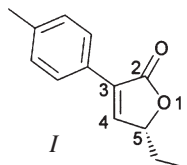
Supported by Grant Agency of the Czech Republic (grant 203/01/0996) and the Ministry of Education of the Czech Republic (grant MSM 1131 00001).

ANALOGA INKRUSTOPORINU S TETRAZOLOVÝM JÁDREM

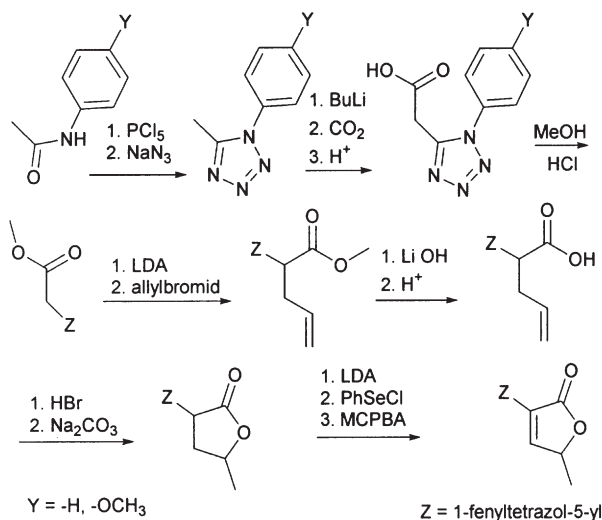
VOJTĚCH BALŠÁNEK, JIŘÍ KUNEŠ,
RADAN SCHILLER, MILAN POUR
a KATEŘINA BORKOVÁ

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

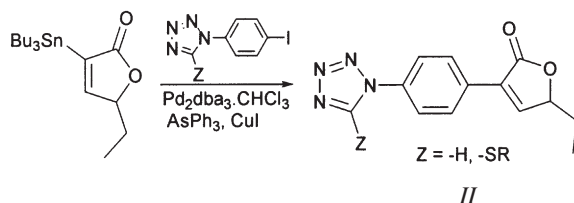
Připravili jsme sérii analogů antifungálního sekundárního metabolitu (–)-inkrustoporinu^{1,2} (*I*) s tetrazolovým jádrem, s cílem zjistit vliv zavedení tetrazolového zbytku na antifungální aktivitu.



Racemické 5-methyl-3-(1-fenyl-5-tetrazolyl)-2*H*,5*H*-furan-2-ony jsme připravovali podle následujícího schématu:



Struktura připravených derivátů byla ověřena pomocí ¹H a ¹³C NMR spekter. Vzhledem k nestabilitě těchto látek nebylo možno stanovit jejich antifungální aktivitu. Proto jsme přešli k syntéze stabilnějších analogů s tetrazolovým zbytkem vázaným přes fenylové jádro (*II*). Syntéza proběhla podle následujícího schématu:



Práce byla realizována v rámci grantového projektu UK č. 27/1999/B a v rámci výzkumného záměru MŠMT 11160001.

LITERATURA

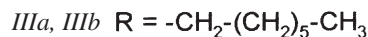
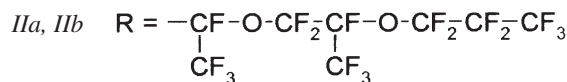
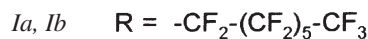
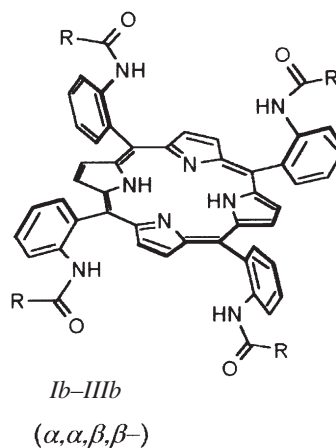
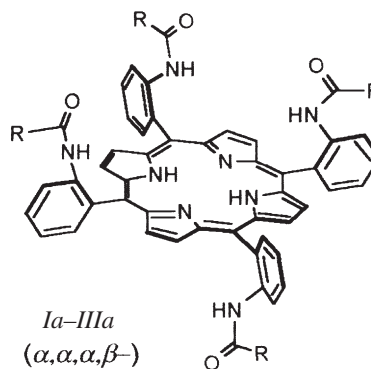
1. Zapf S., Anke T., Sterner O.: Acta Chem. Scand. 49, 233 (1995).
2. Yajima A., Mori K.: Liebigs Ann. Chem. 1996, 1091.

NOVÉ FLUORACYLOVANÉ STABILNÍ ATROPOISOMERY SUBSTITUOVANÝCH PORFYRINŮ: PŘÍPRAVA A PŘEDBĚŽNÉ STUDIE KOMPLEXAČNÍCH VLASTNOSTÍ

MICHAL BENEŠ^a, OLDŘICH PALETA^{a*},
JITKA KOUTNÍKOVÁ^b a VLADIMÍR KRÁL^b

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: paleta@vscht.cz

Substituenty připojené k porfyrinovému skeletu mohou dramaticky ovlivnit spektrální, vazebné a komplexační vlastnosti tetrapyrrolového skeletu¹.



Pro studium vlivů substituce jsme vypracovali syntézu *N*-perfluoracylovaných 5,10,15,20-tetrakis(2-aminofenyl)porfyrinů *I* a *II*, což jsou fluoranaloga porfyrinu *III*, u něhož jsou spektrální a komplexační vlastnosti již známe^{2,3}.

Porfyrinové deriváty *I–III* byly připraveny z konfiguračně čistých atropoisomerů tetrakis(2-aminofenyl)porfyrinu. Acylační reakce probíhaly s úplnou stereoselektivitou. Byly tak připraveny následující fluoracylované stabilní atropoisomery substituovaných porfyrinů: $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$ (*Ia–IIIa*) a $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ (*Ib–IIIb*).

Vlastnosti, které byly a budou předmětem studia:

- komplexace organických látek,
- komplexace oxidů dusíku a dalších plynů,
- příprava sloučenin pro modelování membránových transportů,
- aplikace derivátů *I* a *II* jako fotosenzibilátorů pro fotodynamickou terapii rakoviny (PTD).

Tato práce byla provedena za finanční podpory GA ČR (grant č. 203/01/1311).

LITERATURA

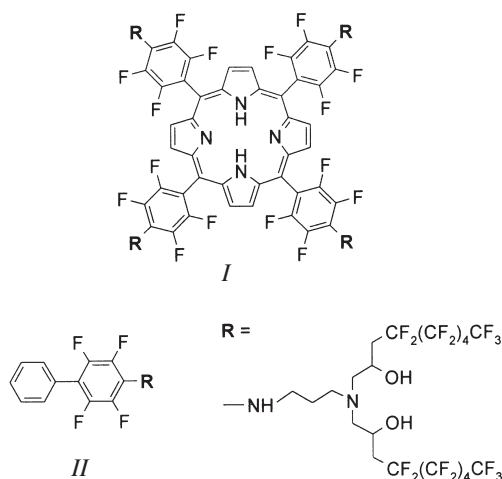
1. Shanmugathan S., Edwards C., Boyle R. W.: *Tetrahedron* 56, 1025 (2000).
2. Barber C. D., Freitag-Beeston R. A., Whitten D. G.: *J. Phys. Chem.* 95, 4074 (1991).
3. Barber C. D., Lawrence D. S., Whitten D. G.: *J. Phys. Chem.* 96, 1204 (1992).

NOVÉ DERIVÁTY PORFYRINU S PERIFERNÍMI PERFLUOROVANÝMI SEGMENTY PRO POTENCIÁLNÍ BIOMEDICÍNSKÉ APLIKACE

MICHAL BENEŠ^a, OLDŘICH PALETA^{a*}
a VLADIMÍR KRÁL^b

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav analytické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: paletao@vscht.cz

V systémech přenášeců kyslíku by se mohly uplatnit nové porfyrinové deriváty obsahující perfluorované segmenty, kte-



ré obecně v molekulách i polymerech zvyšují schopnost rozpouštět plyny, mj. kyslík¹ a oxid uhličitý, a výrazně ovlivňují komplexační vlastnosti porfyrinového systému.

Pro tyto účely byla studována třístupňová syntéza porfyrinu *I*, která vychází z 5,10,15,20-tetrakis(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)-21*H*,23*H*-porfyrinu. Pro modelování této syntézy byl vybrán 2,3,4,5,6-pentafluorbifenyl, v němž fenylový kruh přijatelně modeluje vlastnosti konjugovaného systému porfyrinového kruhu (modelovou molekulou *II* se podařilo připravit).

Prvním krokem syntézy byla nukleofilní aromatická substituce fluoru v para-poloze částečně chráněným propan-1,3-diaminem^{2,3} následovaná deprotekcí aminoskupiny. Perfluoroalkylové řetězce byly do molekuly zavedeny reakcí volné aminové skupiny s perfluoroalkylovaným epoxidem⁴.

LITERATURA

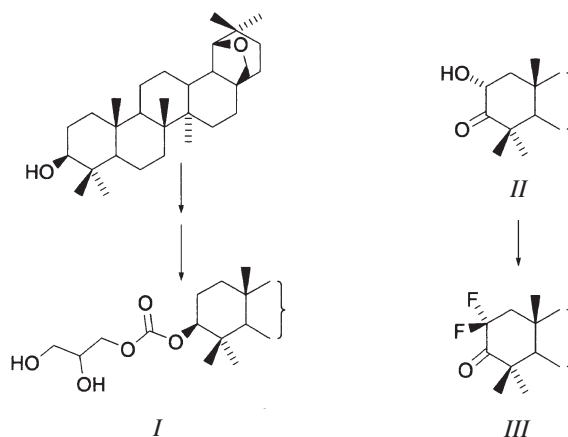
1. Riess J. G., v knize: *Blood Compatible Materials and Devices: Prospectives Towards the 21st Century*. Technomics, Lancaster 1990.
2. Muller D., Zeltser I., Bitan G., Gilon Ch.: *J. Org. Chem.* 62, 411 (1997).
3. Chaudhry M. T., Stephens R.: *J. Chem. Soc.* 1963, 4281.
4. Guyot B., Ameduri B., Boutevin B.: *J. Fluorine Chem.* 74, 233 (1995).

DERIVATIZACE HYDROXYSKUPINY LUPANOVÝCH TRITERPENOIDŮ

DAVID BIEDERMANN, MIROSLAV KVASNICA,
JAN ŠÁREK, JIRÍ KLINOT a IVA TIŠLEROVÁ

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 43, Praha 2
e-mail: bidak@volny.cz, mirekkv@natur.cuni.cz

V nedávné době byla na našem pracovišti připravena řada lupanových triterpenoidů s významnou cytotoxickou aktivitou¹. Během našich rozsáhlých studií vztahu struktury a aktivity se začala jevit jistá souvislost mezi hydrofilitou testovaných sloučenin a jejich cytotoxickou aktivitou. Proto byly připraveny dvě série sloučenin, v nichž byla hydroxylová skupina derivatizována hydrofilní anebo hydrofobní skupi-



nou. Jako zástupci první skupiny byly vzhledem k vysoce polárním charakteru vybrány monoglycerylkarbonáty. Druhou skupinu reprezentují lipofilní fluorderiváty.

Monoglycerylkarbonáty triterpenoidů typu *I* byly připraveny reakcí hydroxyderivátů s (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl chloroformiátem a následnou deprotekcí dioxolanového kruhu v kyselém prostředí.

Triterpenoidní fluorderiváty byly připraveny z hydroxyderivátů působením *N,N*-diethylaminosulfurtrifluoridu². Takto byl získán z hydroxyketonu *II* i geminální difluorderivát *III*. Všechny sloučeniny připravené v rámci této práce byly testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu. Struktury všech sloučenin byly potvrzeny 1D a 2D NMR, MS a IR spektry.

Práce byla financována z grantů: Grant Nadace pro výzkum rakoviny Olomouc, GA ČR 203/00/1232, GA ČR 203/00/1549, GA UK 226/2000 a projektu MŠMT 113100001.

LITERATURA

- Hajduch M., Sarek J.: Betulinines II. British patent, GB 0012823.1 (25th May 2000).
- Hudlický M., Pavlath A. E.: Chemistry of Organic Fluorine Compounds II.

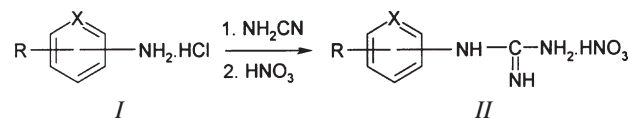
VLIV SUBSTITUCE NA ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ AKTIVITU SUBSTITUOVANÝCH PYRIDYL A FENYLGUANIDINIUM-NITRÁTŮ

GABRIELA BRAUNEROVÁ^a, KAREL PALÁT^a, MIROSLAV ŠLOSÁREK^b a JIŘÍ JANOTA^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bStátní zdravotní ústav, Šrobárova 48, 100 42 Praha 10, e-mail: braunero@faf.cuni.cz, palat@faf.cuni.cz

Statistiky Světové zdravotnické organizace WHO uvádějí, že tuberkulóza je každoročně příčinou úmrtí asi tří miliónů lidí.

V rámci studia látek s potenciálním antimykobakteriálním účinkem byla připravena série derivátů fenyl a pyridylguanidinových solí *II*. Tyto sloučeniny byly připraveny reakcí substituovaných fenyl resp. pyridylamoniových solí *I* s kyanamidem^{1,2} v tavenině za vzniku substituovaných fenyl nebo pyridylguanidinů *II*, které byly izolovány ve formě solí s kyselinou dusičnou.



R= alkyl, alkylsulfanyl, alkoxy, halogen
X= CH, N

Látky byly testovány na antimykobakteriální aktivitu proti osmi kmenům mykobakterií.

Antimykobakteriální aktivita stoupá s délkou alifatického řetězce C₆–C₁₂, s dalším prodlužováním řetězce aktivita klesá.

Aromatická substituce vede ke snížení účinku. Nejúčinnější sloučeniny vykazují u atypických kmenů mykobakterií výrazně vyšší antimykobakteriální aktivitu než isoniazid.

Naše práce byla podpořena Výzkumným záměrem MŠMT VZ 111600001 a grantem FRVŠ 1677/2001.

LITERATURA

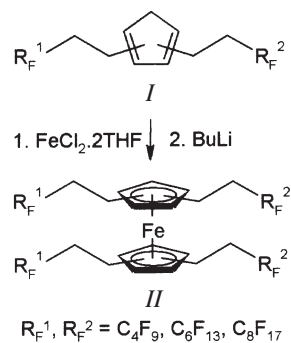
- Mc. Kee R. M.: Am. Chem. J. 26, 209 (1901).
- Kämpf A.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 37, 1682 (1904).

FLUOROFILNÍ KOMPLEXY PŘECHODNÝCH KOVŮ NA BÁZI BIS[(PERFLUORALKYL)ETHYL]CYKLOPENTADIENŮ

TOMÁŠ BŘÍZA^a, JAROSLAV KVÍČALA^a, OLDŘICH PALETA^a a JAN ČERMÁK^b

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6
e-mail: kvicalaj@vscht.cz

Komplexy železa *I* a rhodia na bázi bis[(perfluoralkyl)ethyl]cyklopentadienů (*II*) vykazují dostatečnou fluorofilitu pro využití ve fluorové bifázové katalýze (FBC). Fluorocyklopentadieny *II* byly získány lithiací mono[(perfluoralkyl)ethyl]cyklopentadienů¹ a následnou reakcí s (perfluoralkyl)ethyl-trifláty² jako směs čtyř regioisomerů. Lithiace a následná reakce s chloridem železnatým poskytla fluorované ferroceny *I* jako směs tří regioisomerů, analogická reakce s dichlordikarbonyldirhodiem vedla ke směsi dvou regioisomerů komplexu rhodia substituovaného jednou molekulou fluorocyklopentadienu *II*. Fluorofilita všech sloučenin byla určena pomocí GLC.



R_F¹, R_F² = C₄F₉, C₆F₁₃, C₈F₁₇

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

LITERATURA

- Hughes R. P., Trujillo H. A.: Organometallics 15, 286 (1996).
- Bříza T., Kvíčala J., Mysík P., Paleta O., Čermák J.: Synlett 2001, 5.

STUDIUM KATION- π INTERAKCÍ MEZI CALIX[4]ARENY V 1,3-ALTERNUJÍCÍ KONFORMACI A STŘÍBRNÝM KATIONEM

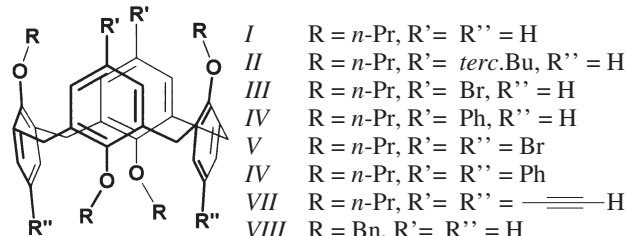
JAN BUDKA^a, JAN SÝKORA^b, IVANA CÍSAŘOVÁ^c,
VERONIKA MICHLOVÁ^a, HANA PETŘÍČKOVÁ^b,
PAVEL LHOTÁK^a a IVAN STIBOR^a

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^cÚstav anorganické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 43 Praha 2, e-mail: budkaj@vscht.cz

Pro studium komplexací prostřednictvím kation- π interakcí bylo připraveno 8 derivátů calix[4]arenu v 1,3-alternující konformaci.

Interakce mezi calix[4]areny a triflátem stříbrným byly studovány několika metodami:

- 1) Pomocí technik ¹H NMR spektroskopie byly stanoveny asociační konstanty a stechiometrie komplexů.
- 2) Přítomnost komplexů byla rovněž potvrzena pomocí MS-FAB spektroskopie.
- 3) V případě derivátů I–IV a VIII se podařilo získat monokrystaly vhodné pro X-ray difrakci, jejichž struktura byla úspěšně vyřešena.



Ukázalo se, že v případě derivátů V–VII ke komplexaci nedochází, calix[4]areny II–IV tvoří výhradně komplexy o stechiometrii 1:1, zatímco komplexy 1,3-alternátů I a VIII a triflátu stříbrného mají stechiometrii 1:2. Tato skutečnost je zajímavá zejména v případě derivátu I, jehož zjištěné výsledky se rozcházejí s dosud publikovanými údaji¹.

LITERATURA

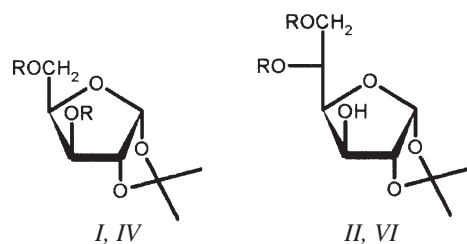
1. Ikeda A., Shinkai S.: J. Am. Chem. Soc. 116, 3102 (1994).

PRODUKTY VZNIKAJÍCÍ PŮSOBENÍM LEWISOVÝCH KYSELIN NA O-ALKYLIDENDERIVÁTY ALDOS A ALDITOLŮ

KATEŘINA BUCHALOVÁ, KAREL KEFURT,
JITKA MORAVCOVÁ a JAN STANĚK

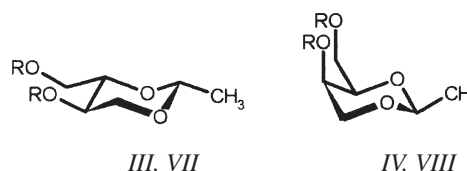
Ústav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: Karel.Kefurt@vscht.cz, Katerina.Buchalova@vscht.cz, Jitka.Moravcova@vscht.cz, Jan.Stanek@vscht.cz

Přestože jsou acetyly a ketyly v chemii sacharidů považovány za výbornou chránicí skupinu, mohou za určitých pod-



I, II R = H

V, VI R = $\text{>C(CH}_3)_2$



III, IV R = H

VII, VIII R = >CHCH_3

mínek vykazovat svou vlastní reaktivitu. Tento jev lze pozorovat např. u reakcí probíhajících v přítomnosti Lewisových kyselin. Bylo zjištěno, že u roztoků látek I–IV dochází působením katalytického množství BF₃·Et₂O k částečné intermolekulární migraci chránicích skupin. Vedle volných aldolů vznikají i deriváty V–VIII se dvěma chránicími skupinami.

U látek I a II byla kromě výše uvedené migrace pozorována významná spontánní polymerace za vzniku řetězců s počtem jednotek 2–15. Ve všech případech je množství a poměr vzniklých produktů závislé na teplotě, době reakce i množství použitého katalyzátoru.

Práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300006.

ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ A ANTIMYKOTICKÁ AKTIVITA LÁTEK PODOBNÝCH SALICYLANILIDŮM

KAREL WAISSER^a, OTAKAR BUREŠ^a,
PAVEL HOLÝ^a, PETRA KUBANOVÁ^b,
VLADIMÍR BUCHTA^b a JARMILA KAUSTOVÁ^c

^aKatedra anorganické a organické chemie, ^bKatedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, 500 05 Hradec Králové, ^cNárodní referenční laboratoř pro Mycobacterium kansasii, Krajská hygienická stanice, 728 92 Ostrava
e-mail: waisser@faf.cuni.cz, buchta@faf.cuni.cz, jarmila.kaustova@khssova.cz

Salicylanilidy se vyznačují významnou biologickou aktivitou (antibakteriální aktivita, antituberkulotická a antimykotická aktivita, analgetická a protizánětlivá aktivita, neuroleptická aktivita, antiprotozoální a anthelmintická)¹. V naší

pracovní skupině byly studovány jako potenciální antituberkulotika a antimykotika². Cílem naší studie bylo zjistit, jaké budou vztahy mezi strukturou a aktivitou, pokud dojde k některým izosterním změnám v molekule. V souvislosti s tímto sdělením jsme provedli tyto záměny: a) Záměna –OH skupiny v molekulovém fragmentu kyseliny salicylové za –SH fragment. b) Záměna CH v poloze 6 v kruhu salicylové kyseliny za N. Jako výchozí látky jsou proto zvolili 2-sulfanylbenzooxovou kyselinu a 3-hydroxypikolinovou kyselinu. Z výchozích sloučenin jsme připravili běžnými postupy příslušné anilidy.

Antimikrobiální aktivita byla sledována *in vitro*, a to vůči 4 kmenům mykobakterií a 10 kmenům hub potenciálně patogenních pro člověka.

Práce vznikla za podpory grantů GA ČR 203/99/0030, MŠMT 111 600 001 a MŠMT 111 600 002.

LITERATURA

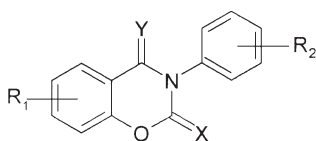
1. Waisser K., Kubicová L.: *Cesk. Farm.* 42, 218 (1993).
2. Waisser K., Hladůvková J., Kuneš J., Kubicová L., Klimešová V., Karajannis P., Kaustová J.: *Chem. Pap.* 55, 211 (2001).

QSAR STUDIE ANTIMYKOBACTERIÁLNĚ AKTIVNÍCH LÁTEK ZE SKUPINY BENZOAZINDIONŮ A JEJICH SÍRNÝCH ANALOG

KAREL WAISSE^a, OTAKAR BUREŠ^a,
PAVEL HOLÝ^a, JARMILA KAUSTOVÁ^b,
RADEK OSWALD^a a LUCIE JIRÁSKOVÁ^a

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, 500 05 Hradec Králové, ^bNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Krajská hygienická stanice, 728 92 Ostrava
e-mail: waisser@faf.cuni.cz, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

3-Fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diony, 3-fenyl-1,3-(2H)-benzoxazin-4-thioxo-(3H)-2-ony a 3-fenyl-1,3-(2H)-benzoxazin-2,4-(3H)-dithiony se vyznačují významnou antimykobakteriální aktivitou. Cílem naší studie bylo zjistit vliv substituce v poloze 6 resp. 7 na biologickou aktivitu.



X=Y=O,S

R₁ = H, 4-Cl, 4-CH₃, 4-OCH₃, 5-Br, 5-Cl, 5-F, 5-CH₃, 5-OCH₃, 5-NO₂
R₂ = 4-H; 4-CH₃; 4-Cl; 3-Cl; 3,4-Cl₂; 4-Br, 4-F, 3-F, 4-NO₂, 3-NO₂, 4-OCH₃, 4-N(CH₃)₂, 4-CF₃, 4-COOEt, 4-CN

Za tímto účelem jsme syntetizovali přes 350 sloučenin a stanovili u nich antimykobakteriální aktivitu. Antimykobakteriální aktivita byla sledována *in vitro*, a to vůči 4 kmenům mykobakterií. *M. tuberculosis*, *M. avium* a dvěma kmenům *M. kansasii*.

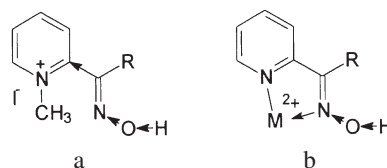
Práce byla podporována grantem GA UK 234/2000/BCH/FaF, GA ČR 203/99/0030 a výzkumným záměrem VZ MŠMT 111600001.

VLIV KOORDINACE IONTŮ KOVŮ NA REAKTIVITU OXIMŮ PŘI HYDROLÝZE ESTERŮ

RADEK CIBULKA, FRANTIŠEK HAMPL
a FRANTIŠEK LIŠKA

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

Anion vzniklý deprotonací oximové skupiny je účinným nukleofilem schopným atakovat molekulu esteru. Vysoká reaktivita (nukleofilita) oximátového iontu je způsobena α -efektem sousedního dusíkového atomu. Aby byla zabezpečena dostatečná koncentrace nukleofilního oximátového iontu také při neutrálním pH, je nezbytné zvýšit kyselost oximové skupiny (pK_a alifatických či aromatických oximů je 11–13). Jednou z možností je zařazení elektronakceptorní skupiny do molekuly oximu. Tak např. kvartérní pyridiniové aldoximy a ketoximy (obr. 1, $pK_a = 7,9-9,1$) jsou velmi účinné při štěpení alkanolátů a fosfátů. Ještě většího efektu při zvýšení kyselosti oximové skupiny u pyridinových oximů lze docílit koordinací k iontům kovů (obr. 1b). Jak koordinace k iontu kovu, tak přítomnost elektronakceptorní skupiny však vedle zvýšení acidity oximu snižují nukleofilitu iontu vzniklého jeho deprotonací. Výsledná hydrolytická účinnost oximu či jeho komplexu je tak výsledkem těchto dvou protichůdných vlivů.



Obr. 1.

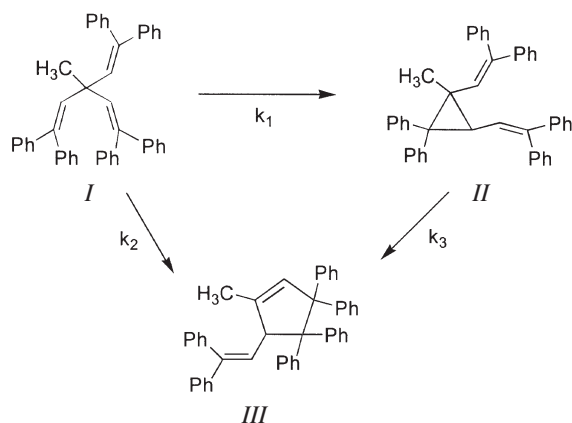
Práce se zabývá porovnáním „efektivnosti“ uvedených dvou způsobů aktivace oximové skupiny při hydrolyze alkanolátů. Jako modely byly zvoleny methyl(pyridin-2-yl)ketoxim, methyl(diazinyl)ketoximy a jejich komplexy s Ni²⁺ a Zn²⁺ ionty a 1-methyl-2-(1-hydroxyiminoethyl)pyridinium-jodid.

TRI- π -METHANOVÝ PŘESMYK

VLADIMÍR CÍRKVA^a a HOWARD E. ZIMMERMAN^b

^aÚstav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^bUniversity of Wisconsin, Madison, Department of Chemistry, University Ave. 1101, Madison, WI, USA
e-mail: cirkva@icpf.cas.cz, zimmerman@chem.wisc.edu

Široce studovaný di- π -methanový přesmyk¹ (Zimmermanův přesmyk) patří mezi [1,2] sigmatropní přesmyky, při kterých dochází k fotolytické isomeraci nekonjugovaných dienů na vinylcyklopropany. Podmínkou průběhu jsou dva



π systémy vázané k centrálnímu sp^3 hybridizovanému uhlíku. Tyto znalosti umožnily předpovědět existenci tzv. tri- π -methanového přesmyku, kdy je nutno, aby molekula obsahovala tři π systémy. První příklad tri- π -methanového přesmyku byl pozorován pouze při ozáření krystalů (v pevné fázi)², snaha objevit tutu reakci při fotolýze roztoků však byla neúspěšná.

Pro studium byl vybrán nejjednodušší základní systém mající tři dvojně vazby, 3-methyl-3-(2,2-diphenylvinyl)-1,1,5,5-tetraphenyl-1,4-pentadien (*I*). Bylo nalezeno, že tento systém fotochemicky přesmykuje za vzniku cyklopentenového kruhu *III*. Tato látka *III* odpovídala tri- π -methanové přeměně, což bylo potvrzeno x-ray spektroskopií. Zároveň byl také pozorován vznik di- π -methanového produktu, vinylycyklopropenu *II*, který se přeměňuje za reakčních podmínek opět na cyklopenten *III*. Tento problém byl kineticky řešen^{3,4} a stanoveny rychlostní konstanty jednotlivých produktů. Na tomto základě byl potvrzen fakt, že reakce probíhá přes tri- π -methanový přesmyk.

Diskutovaný mechanismus tri- π -methanového přesmyku je obdobný známému di- π -methanovému přesmyku a závisí především na preferované konformaci a sterických vlivech v diradikálovém intermediátu. Také byly studovány tri- π -methanové systémy mající dvě esterové jednotky přímo vázané k dvojně vazbě a vliv senzibilace na průběh této fotoreakce. Byl nalezen také tri- π -methanový přesmyk, který probíhá ze základního stavu, tj. bez fotochemické excitace. Jedná se o nový, kysele katalyzovaný přesmyk⁵.

LITERATURA

1. Zimmerman H. E., Armesto D.: Chem. Rev. 96, 3065 (1996).
2. Zimmerman H. E., Zuraw M. J.: J. Am. Chem. Soc. 111, 7974 (1989).
3. Zimmerman H. E., Církva V.: Org. Lett. 2, 2365 (2000).
4. Zimmerman H. E., Církva V.: J. Org. Chem. 66, 1839 (2001).
5. Zimmerman H. E., Církva V., Jiang L.: Tetrahedron Lett. 41, 9585 (2000).

KONFORMAČNÍ CHOVÁNÍ THIALCALIX[4]ARENŮ

MICHAL ČAJAN^a, PAVEL LHOTÁK^b,
JAROSLAV KOČA^a a IVAN STIBOR^b

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, PŘF MU, Kotlářská 2, 612 00 Brno, ^bÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: cajan@chemi.muni.cz

Cyklické fenolické oligomery – calix[n]areny – představují díky své unikátní konkávní struktuře a modifikovatelné velikosti vnitřní kavity mimořádně atraktivní strukturální motiv pro supramolekulární aplikace¹. Jejich význam rovněž umocňuje snadná příprava a následná regioselektivní modifikovatelnost základního skeletu. Jedním z možných způsobů derivatizace je také náhrada methylenových můstků spojujících fenolické jednotky oligomeru jinými atomy či funkčními skupinami. Relativně novou podskupinu calix[n]arenů tedy reprezentují sloučeniny, obecně nazývané thiacalix[n]areny, v nichž jsou aromatické jednotky spojeny sírnými můstky². Tato strukturální změna vnáší do rodiny calixarenů nové vlastnosti, u klasického systému nepozorované.

Jedním z fenoménů charakteristických právě pro calix[n]-arenový skelet je specifická jeho konformační chování. Calix[4]aren odvozený od *p-tert*.butylfenolu zaujímá díky intramolekulárním vodíkovým vazbám mezi sousedícím hydroxylovými skupinami na dolním okraji kavity konickou konformaci, jež mimo jiné dala calixarenům jejich jméno. Jednoduchou alkylací hydroxylů na spodním okraji calix[4]-arenu získáme tetraalkylderiváty, u nichž lze rozlišit čtyři známé základní konformace – konickou (*cone*), částečně konickou (*partial cone*), 1,2-střídavou (*1,2-alternate*) a 1,3-střídavou (*1,3-alternate*). V případě zavedení větších substituentů, například propylu, je calixarenový skelet zcela rigidizován a jednotlivé konformery lze izolovat jako chemická individua.

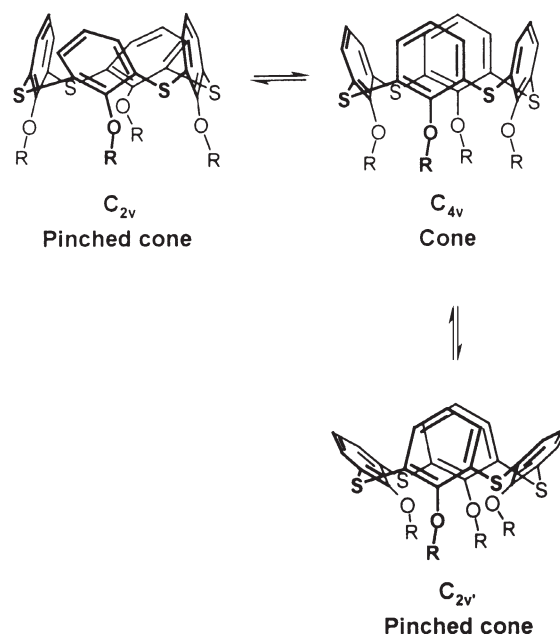


Schéma 1: *Pinched cone* \leftrightarrow *pinched cone* interkonverze thiacalixarenů

Dále bylo zjištěno, že konická C_{4v} (nebo C_4) symetrická struktura pozorovaná v ^1H NMR spektrech reprezentuje spíše tranzitní stav *pinched cone* \leftrightarrow *pinched cone* interkonverze (schéma 1), zatímco oba C_{2v} konformery (*pinched cone*) představují na hyperploše potenciální energie lokální minima.

Tento proces byl experimentálně i teoreticky studován na řadě derivátů klasického calix[4]arenu, dosud však nebyl zcela jasně prokázán u jednoduchých alkylovaných calixarenů odvozených od nesubstituovaného fenolu. Stabilizace *pinched cone* konformerů těchto derivátů vyžaduje teploty nižší než 170 K, což indikuje zřejmě velmi nízkou energetickou bariéru jejich vzájemné interkonverze³. Inkorporace čtyřech atomů síry do calixarenového skeletu vede mimo jiné k dramatické změně konformačního chování a *pinched cone* konformer se stává stabilním již při normální teplotě⁴. Detailní prozkoumání hyperplochy potenciální energie v oblasti konických konformací umožnilo vysvětlení některých rozdílů v chování obou výše uvedených strukturálních typů.

LITERATURA

1. Gutsche C. D.: *Calixarenes Revisited*, vyd. 1., sv. 6. The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1998.
2. Harada T., Shinkai S.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1995, 2231.
3. Kumagai H., Hasegawa M., Miyazaki S., Sugawa Y., Sato Y., Hori T., Ueda S., Kamiyama H., Miyano, S.: *Tetrahedron Lett.* 38, 3971 (1997).
4. Čajan M., Lhoták P., Lang J., Dvořáková H., Stibor I., Koča J.: in preparation.

SYNTEZA 15-HYDROXYLOVANÝCH STEROIDNÍCH HORMONU A JEJICH FYLOGENEZE

IVAN ČERNÝ, PAVEL DRAŠAR
a VLADIMÍR POUZAR

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

Standardními metodami steroidní chemie byly připraveny oba epimerní 15-hydroxyderiváty testosteronu a byla rozpracována chemická syntéza 15α -hydroxyprogesteronu. Cílové 15-hydroxylované steroidní hormony by měly sloužit jako srovnávací vzorky a dále jako výchozí materiál pro přípravu haptenu pro kompletaci kítu na jejich imunostanovení v gonádách mihule říční (*Lampetra fluviatilis*). Ve spolupráci s endokrinologickými pracovišti by měl celý projekt přispět k hlubšímu studiu fylogenetických rozdílů v povaze steroidních hormonů obratlovců.

Tato práce byla provedena v rámci výzkumného záměru AV ČR Z4 055 905.

LITERATURA

1. Hosoda H., Yamushita K., Chino N., Nambara T.: *Chem. Pharm. Bull.* 24, 1860 (1976).

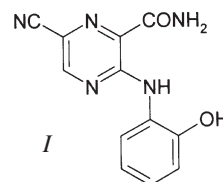
2. Černý I., Fajkoš J., Pouzar V.: *Steroids* 63, 58 (1996).
3. Kime D. E., Rafter J. J.: *Gen. Comp. Endocrinol.* 44, 69 (1981).

SYNTEZA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA 5-KYANO-RESP. 6-KYANO-3-ARYLAMINOPYRAZIN-2-KARBOXAMIDŮ

MARTIN DOLEŽAL^a, JANA BAJEROVÁ^a
a VLADIMÍR BUCHTA^b

^aKatedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, ^bKatedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: dolezalm@faf.cuni.cz

Homolytickou amidací směsi 6- a 5-chlorpyrazin-2-karboxamidu pomocí formamidu byly získány v poměru 10:1 dva polohové isomery, 5- a 6-kyano-3-chlorpyrazin-2-karboxamid. Po izolaci sloupcovou chromatografií byly oba isomery aminodehalogenovány aromatickými aminy; 5-kyano-3-chlorpyrazin-2-karboxamid reagoval ochotně a za vysokých výtěžků (benzen, 80 °C, 30 minut, 80–90 %)¹, zatímco 6-kyano-3-chlorpyrazin-2-karboxamid poskytoval produkty v nižších výtěžcích (*N,N*-dimethylformamid, 140 °C, 5 hodin, 20–30 %). Připravené látky byly podrobeny testování *in vitro* antimykobakteriální a antifungální aktivity. V obou testech byl nejaktivnější 6-kyano-3-(2-hydroxyfenylamino)pyrazin-2-karboxamid (*I*), (MIC = 0,78 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ proti *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv; MIC = 7,81–250 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ proti všem testovaným houbovým kmenům). V případě *Absidia corymbifera* byl při odečítání MIC po 24 hod stejně účinný jako ketokonazol.



Studie byla vypracována za podpory MŠMT ČR (č. FRVŠ 1676/G4/2001, Výzkumné záměry č. 11160001 a 11160002). Antimykobakteriální data were provided by the Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF) through a research and development contract with the U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

LITERATURA

1. Doležal M., Hartl J., Lyčka A., Buchta V., Odlerová Z.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 60, 1236 (1995).

**SYNTEZA, STRUKTURA A FUNGICIDNÍ
AKTIVITA DERIVÁTŮ
[2,6-BIS(DIMETHYLAMINOMETHYL)FENYL]
DIFENYLSTANNYLBROMIDU**

**LIBOR DOSTÁL^a, ALEŠ RŮŽIČKA^a,
ROMAN JAMBOR^a, VLADIMÍR BUCHTA^b,
JAROSLAV HOLEČEK^a**

^aKatedra obecné a anorganické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 95, 532 09 Pardubice, ^bFakulta biologických a medicínských věd, Farmaceutická fakulta, Karlova univerzita, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: libdostal@seznam.cz

Organocínitité sloučeniny jsou v poslední době intenzivně studovány vzhledem ke své *in vitro* a *in vivo* fungicidní aktivitě. Zejména triorganocínitité sloučeniny vykazují zajímavé výsledky vůči některým kmenům medicínsky významných hub a plísní. Limitujícím faktorem pro farmakologický výzkum a následné použití těchto sloučenin je jejich omezená rozpustnost ve vodě.

V rámci této práce bylo připraveno sedm originálních triorganocínitých sloučenin (schéma 1) vykazujících zvýšenou rozpustnost ve vodě (200 mg/100 ml) kvůli své iontové struktuře. Struktura připravených sloučenin byla identifikována v roztoku pomocí ¹H, ¹¹⁹Sn NMR spektroskopie a ESI-hmotnostní spektrometrie. V tuhé fázi byly sloučeniny studovány pomocí rentgenostrukturalní analýzy¹ monokrystalického materiálu a pomocí ¹³C a ¹¹⁹Sn CP/MAS NMR spektroskopie.

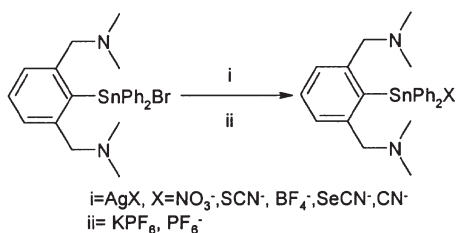


Schéma 1

Připravené sloučeniny byly testovány *in vitro* na některých medicínsky významných kmenech hub a plísní. Výsledky těchto testů spolu s popisem struktury sloučenin budou obsahem sdělení.

Autoři děkují Ministerstvu školství (COST 8.20.) za finanční podporu.

LITERATURA

- Jambor R., Císařová I., Růžička A., Holeček J.: Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. 57, 373 (2001).

**ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ ÚČINKY LÁTEK
S BAZICKÝM FARMAKOFORÉM:
PIPERIDINOETHYLESTERY
FENYLKARBAMOVÝCH KYSELIN**

**KAREL WAISSER^a, KATEŘINA DRAŽKOVÁ^a,
JOZEF ČIŽMÁRIK^b a JARMILA KAUSTOVÁ^c**

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, 500 05 Hradec Králové, ^bKatedra farmaceutické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, 832 32 Bratislava, Slovenská republika, ^cNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Krajská hygienická stanice, 728 92 Ostrava, e-mail: waisser@faf.cuni.cz, cizmarik@fpharm.uniba.sk, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

V předchozí studii jsme sledovali vztahy mezi chemickou strukturou a antimykobakteriální aktivitou pyrrolidinoethyl-esterů fenylylkarbamových sloučenin¹. Cílem této práce je studie obdobných derivátů piperidinoethyl-esterů fenylylkarbamových kyselin. Antimykobakteriální aktivita byla hodnocena *in vitro*, a to vůči *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* a *Mycobacterium avium*. Vztahy mezi strukturou a aktivitou byly kvantitativně hodnoceny. Všechny sloučeniny byly substituovány alkoxykupinou na fenylu. Látky byly převážně aktivnější než odpovídající dříve studované sloučeniny. Velikost antimykobakteriálního účinku souvisela s délkou alkoxyly.

Práce vznikla na základě spolupráce českých a slovenských pracovišť a byla podporována granty GA ČR 203/99/0030, MŠMT 111 600 001 na české straně a grantem 1/8213/01 VEGA SR na slovenské straně.

LITERATURA

- Waisser K., Čizmarik J., Dražková K., Kaustová J.: Cesk. Slov. Farm. 50, v tisku (2001).

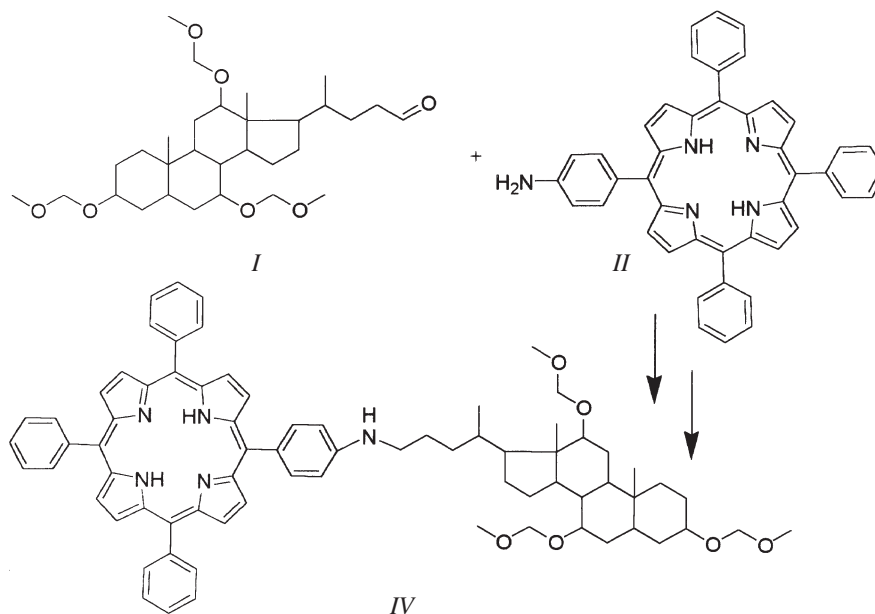
**PORPHYRIN RECEPTOR
WITH SINGLE STEROID MOIETY**

**MYKHAYLO DUKH^{a,b}, IVAN ČERNÝ^b,
VLADIMÍR POUŽAR^b, VLADIMÍR KRÁL^a
a PAVEL DRAŠAR^b**

^aInstitute of Chemical Technology, Technická 5, 166 28 Prague 6, ^bInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6 e-mail: drasar@uochb.cas.cz

The chemistry of porphyrins equipped with substituted phenyl moieties in *meso*-positions was largely studied for a period of time¹⁻³. Recently developed method allows the construction of such a system where chiral steroid molecule could affect the binding properties of the receptor.

Thus, the steroidal aldehyde *I* was condensed with 20-(4-aminophenyl)-5,10,15-triphenyl-porphyrin *II* (ref.⁴ ratio 6:1, in dichloromethane, r.t.) to yield the Schiff-base *III*, which upon reduction by LAH in THF at 50 °C gave amine *IV*. The amine *IV* is presented as a basic compound for the construction of the



porphyrin receptors with steroid-induced chirality. The study of physico-chemical properties is under investigation.

The project was supported by the grants of the Grant Agency of the Czech Republic No. 203/97/0695, of Ministry of Education of the Czech Republic (No. VS 97135), of COST No. OCD12.20, and Research project Z4055905.

REFERENCES

- Davis A. P., Bonar-Law R. P., Sanders J. K. M., in book: *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, V. 4. Supramolecular Reactivity and Transport: Bioorganic Systems. Pergamon 1996.
- Bonar-Law R. P., Mackay L. G., Walter C. J., Marvaud V., Sanders J. K. M.: *Pure Appl. Chem.* 66, 803 (1994).
- Bonar-Law R. P., Sanders J. K. M.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 574.
- Kruper Jr. W. J., Chamberlin T. A., Kochanny M.: *J. Org. Chem.* 54, 2753 (1989).

NETRADIČNÍ HYDROSTANNACE

**MAREK DYMÁK, ALEŠ RŮŽIČKA,
ROMAN JAMBOR a JAROSLAV HOLEČEK**

Katedra obecné a anorganické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: marek.dymak@upce.cz

Organocínitité sloučeniny jsou důležitými meziprodukty v organické syntéze, a proto je jejich přípravě věnována velká pozornost. Jednou z možností přípravy těchto sloučenin je hydrostannace¹, což je adice organocínitého hydridu na násobnou vazbu (schéma 1).

Byla studována reakce výše uvedeného organocínitého hydridu s vybranou řadou nenasyčených sloučenin za různých

podmínek. Vzhledem k povaze použitého hydridu (aktivace vazby Sn–H) by tato reakce měla mít specifický výsledek. Výtěžnost, regioselektivita a stereoselektivita reakce bude diskutována na základě ¹H, ¹³C a ¹¹⁹Sn NMR spektroskopie.

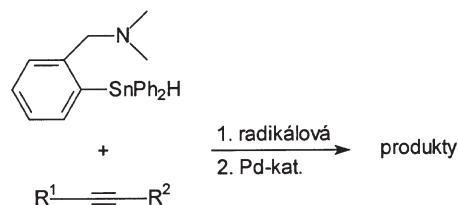


Schéma 1

Autoři by rádi poděkovali GA ČR (grant č. 203/00/0920) za finanční podporu.

LITERATURA

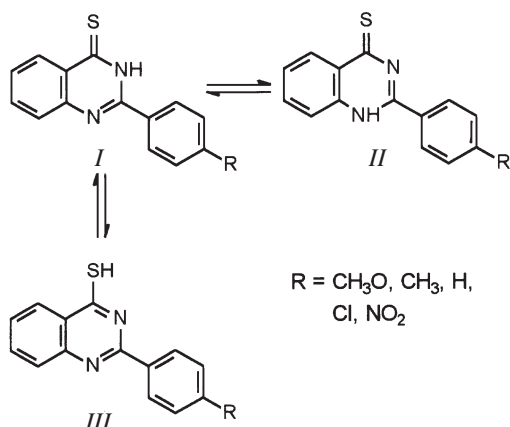
- Smith N. D., Mancuso J., Lautens M.: *Chem. Rev.* 100, 3257 (2000).

TAUTOMERIE DERIVÁTŮ 2-FENYLCHINAZOLIN-4-THIONU

**JIŘÍ HANUSEK^a, MILOŠ SEDLÁK^a
a MILAN ERBEN^b**

^aKatedra organické chemie, ^bKatedra obecné a anorganické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice e-mail: Jiri.Hanusek@upce.cz

V naší předchozí práci jsme se zabývali syntézou¹ a kinetikou² cyklizační reakce substituovaných 2-benzoylaminothiobenzamidů, které v bazickém prostředí poskytují ve velmi dobrém výtěžku deriváty 2-fenylchinazolin-4-thionu. Tyto



2-fenylchinoxalin-4-thiony se mohou vyskytovat ve třech tautomerních formách.

Na základě interpretace ¹³C-NMR, IR, Ramanových a UV spekter jsme zjistili, že preferovanou tautomerní formou je forma I, stejně jako u analogických, již dříve v literatuře studovaných 2-fenylchinoxalin-4-onů.

Autoři příspěvku děkují GA ČR za poskytnutí finančních prostředků (grant č. 203/01/0227).

LITERATURA

- Hanusek J., Hejtmánková L., Kubicová L., Sedlák M.: *Molecules* 6, 323 (2001).
- Hanusek J., Sedlák M.: *Chem. Listy* 94, 789 (2000).

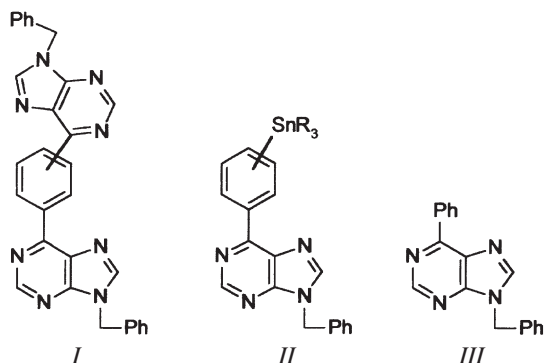
KAPLING 9-BENZYL-6-CHLORPURINU S 1,3- A 1,4-BIS(TRIALKYLČÍN)BENZENEM

MARTINA HAVELKOVÁ^a, DALIMIL DVOŘÁK^{a*} a MICHAL HOCEK^b

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Dvě molekuly purinu spojené v poloze 6 1,3- nebo 1,4-fenylenovým zbytkem představují analogii Watson-Crick duplexu.

Byla vypracována metoda přípravy těchto látek založená



na Stilleho kaplingu 1,3- a 1,4-bis(trialkylčín)benzenu s 9-benzyl-6-chlorpurinem. Přitom podle reakčních podmínek vznikají v přítomnosti Pd-katalyzátoru kromě požadovaného produktu I i sloučeniny II a III v různém poměru.

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

SROVNÁVACÍ STUDIE STRUKTUR AKTIVNÍCH CENTER GLYKOSYLTRANSFERAS A NÁVRH POTENCIÁLNÍCH INHIBITORŮ

HELENA HEISSIGEROVÁ^a, PETR KOČALKA^a, JITKA MORAVCOVÁ^a a ANNE IMBERTY^b

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bCentre de recherches sur les macromolécules végétales, BP53, 38041 Grenoble cedex 9, France

e-mail: helena.heissigerova@vscht.cz, petr.kocalka@vscht.cz, jitka.moravcova@vscht.cz, anne.imberty@cermav.cnrs.fr

Sacharidy buněčných povrchů hrají dominantní roli v procesech biologického rozpoznávání, které se uplatňují při tak důležitých pochodech jako je imunitní odpověď, růst buněk nebo mezibuněčná komunikace. Studium selektivních inhibitorů glykosyltransferas (GT) účastnících se biosynthesy oligosacharidů buněčných povrchů, může vést k objevení nových, terapeuticky významných látek. Doposud však byly ve vývoji inhibitorů zaznamenány jen dílčí úspěchy.

Teprve v nedávné době byly vyřešeny 3D struktury glykosyltransferasy SpsA (cit.¹) z *Bacillus subtilis*, hovězí β-1,4-galactosyltransferasy T1 (cit.²) a α-1,3-galactosyltransferasy³, lidské β-1,3-glucuronyltransferasy⁴, bakteriální galactosyltransferasy LgtC (cit.⁵) z *Neisseria meningitidis* a králičí N-acetylglucosaminyltransferasy I (cit.⁶) díky roentgenové spektrometrii. Tato strukturní data poskytují první detailní pohled na vztah struktury a katalytické funkce.

Primární, sekundární a terciární struktury výše uvedených enzymů byly porovnány metodami „multiple alignment“ a superpozice 2D a 3D modelů. Byly vyhodnoceny konformační parametry ligandů a srovnány s hodnotami popsány pro ligandy dalších enzymů užívajících nukleotid-cukry jako substráty. Dále byla modelována orientace a umístění syntetického inhibitoru⁷ v aktivním centru β-1,4-galactosyltransferasy T1.

Na základě této teoretické studie byly navrženy struktury nových inhibitorů GT. Z nich byly připraveny α-D-galactopyranosyl-1-fosfonát⁸ a α-D-galactopyranosyl-1-methylenfosfonát, jejichž biologická aktivita bude studována.

Práce je řešena za podpory grantu FRVŠ č. 634/2001.

LITERATURA

- Charnock S. J., Davies G. J.: *Biochemistry* 38, 6380 (1999).
- Gastinel L. N., Cambillau C., Bourne Y.: *EMBO J.* 13, 3546 (1999).
- Gastinel L. N., Bignon C., Joziassé D. H.: *EMBO J.* 20, 638 (2001).
- Pedersen L. C., Tsuchida K., Negishi M.: *J. Biol. Chem.* 75, 34580 (2000).

- Persson K., Wakarchuk W. W., Strynadka N. C. J.: Nat. Struct. Biol. 8, 166 (2001).
- Unligil U. M., Zhou S., Sarkar M., Rini J. M.: EMBO J. 19, 5269 (2000).
- Hashimoto H., Endo T., Kajihara Y.: J. Org. Chem. 62, 1914 (1997).
- Vaghefi M. M., Bernacki R. J., Robins R. K.: J. Med. Chem. 8, 1383 (1987).

KINETIKA A MECHANISMUS RECYKLIZAČNÍ REAKCE SUBSTITUOVANÝCH S-(1-FENYLPYRROLIDIN-2-ON-3-YL)-ISOTHIURONIOVÝCH SOLÍ

LUDMILA HEJTMÁNKOVÁ^a,
VLADIMÍR MACHÁČEK^b a MILOŠ SEDLÁK^b

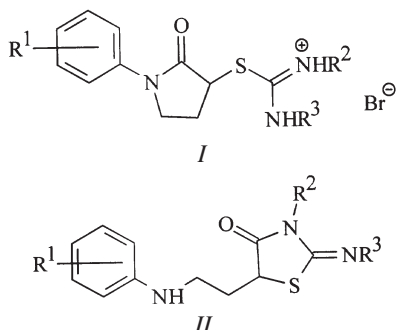
^aVýzkumný ústav farmacie a biochemie, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha, ^bKatedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice

e-mail: vufb.pce@worldonline.cz, Milos.Sedlak@upce.cz

Thiomočovina, 1-methylthiomočovina a 1,3-dimethylthiomočovina poskytují reakci se substituovanými 3-brom-1-fenylpyrrolidin-2-ony¹ odpovídající isothiuroniové soli. Zjistili jsme, že v bazickém prostředí rovnovážně vzniká isothiomočovina. Aminogrupa isothiomočoviny pak intramolekulárně nukleofilně atakuje amidický karbonyl pyrrolidinového cyklu přičemž dochází k jeho otevření a vzniku nového iminotiazolidinového heterocyklu. Tuto tandemovou recykliční reakci můžeme klasifikovat jako transformaci heterocyklického skeletu za účasti tří atomů postranního řetězce².

Podrobně jsme studovali kinetiku a mechanismus recykliční reakce *Id* → *IId* (R^1 : 4-OCH₃, R^2 : H, R^3 : CH₃) ve vodných roztocích aminových pufrů (*N*-methylmorfolin, morfolin, tris(hydroxymethyl)amin, ethanolamin a butylamin) v rozmezí pH 8,1 až 11,5 a v roztocích hydroxidu sodného (v rozmezí koncentrací 1.10⁻³ až 4.10⁻³ mol.l⁻¹) při 25 °C a jednotkové iontové síle za podmínek reakce pseudoprvního řádu. Z uvedených závislostí jsme zjistili, že recykliční reakce *Id* → *IId* je katalyzována jak bazickou, tak kyselou složkou pufru (obecná kyselá a obecná bazická katalýza) a pozorovaná rychlostní konstanta se v uvedeném prostředí řídí následující kinetickou rovnicí:

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_{\text{OH}}[\text{OH}] + k_{\text{B}}[\text{B}] + k_{\text{HB}}[\text{BH}]$$



R^1 : H, 4-NO₂, 4-Cl,
4-OCH₃, 3-CF₃
 R^2, R^3 : H, CH₃

V roztocích hydroxidu sodného se rovnice zjednoduší na obecný tvar:

$$k_{\text{obs}} = k_0 + k_{\text{OH}}[\text{OH}]$$

kde jsme na základě experimentální závislosti určili hodnotu $k_{\text{OH}} = 32,5 \text{ l.mol}^{-1}\text{s}^{-1}$ (hodnota k_0 je tomto případě nulová). Z konstant (k_{extrapol}) získaných ze závislosti k_{obs} vs [B] extrapolací na nulovou koncentraci pufru a pak vynesení proti hodnotám pH v *N*-methylmorfolinových a morfolinových pufrch jsme vypočetli hodnotu $\text{p}K_{\text{a}} = 8,75 \pm 0,10$ pro látku *Id*. Pomocí této hodnoty pak bylo možno vypočítat jednotlivé katalytické konstanty k_{B} a k_{HB} vztažené na reaktivní species (volná NH₂ skupina).

Autoři příspěvku děkují GA ČR za poskytnutí finančních prostředků (grant č. 203/01/0227).

LITERATURA

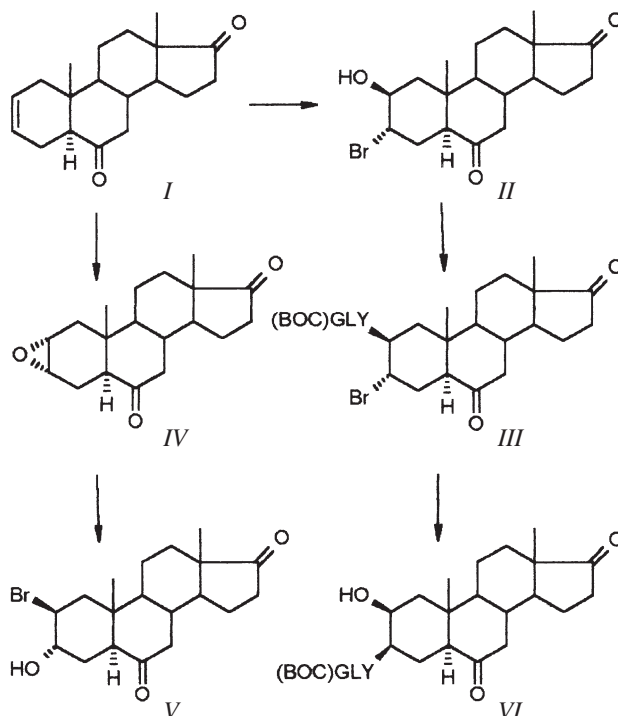
- Sedlák M.: Chem. Listy 93, 734 (1999).
- Van der Plas H. C.: J. Heterocycl. Chem. 37, 427 (2000).

SYNTHESIS OF BRASSINOSTEROID LIGANDS FOR AFFINITY CHROMATOGRAPHY

JAROSLAVA HNLIČKOVÁ, LADISLAV KOHOUT,
and MILOŠ BUDEŠIŇSKÝ

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague 6, e-mail: jarka@uochb.cas.cz

In the course of our studies on structure-activity relationship of brassinosteroid¹⁻³ there was a need for the synthesis of



a compound which would bind to affinity carriers potentially useful for isolation of protein receptors from plant extracts. In this case we planned to bind the brassinosteroid part through an A ring function.

To elaborate the synthesis, we used 6,17-dioxo-5 α -androst-2-ene (*I*) as the starting material. An addition of hypobromous acid to a 2,3-double bond afforded 3 α -bromo-2 β -hydroxy-5 α -androstan-6,17-dione (*II*). To determine the configuration of the adduct, we synthesized an isomeric bromohydrine: 2 β -bromo-3 α -hydroxy-5 α -androstan-6,17-dione (*V*) was formed by a hydrobromic acid cleavage of epoxide (*IV*) obtained on epoxidation of olefin *I*. The structures of these two bromohydrines follow from their NMR spectra before and after treatment with TAI. Bromohydrine *II* was used for synthesis (BOC)glycine-ester (*III*) which on acetolysis of bromine atom afforded compound (*VI*) which will be used for binding experiment.

The authors acknowledge financial support by the grant GA CR No. 203/01/0083 and by research project No. Z4 055 905.

REFERENCES

1. Slavíková B., Kasal A., Kohout L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 655 (1998).
2. Brosa C., Zamora I., Terricabras E., Kohout L.: Collect. Czech. Chem. Commun. 63, 1635 (1998).
3. Kohout L., Chodounská H., Macek T., Strnad M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 65, 1754 (2000).

NEUROSTEROIDY; SYNTÉZA A AKTIVITA LIGANDŮ NMDA RECEPTORU

HANA CHODOUNSKÁ^a, BARBORA SLAVÍKOVÁ^a,
ALEXANDER KASAL^a, LADISLAV KOHOUT^a,
GALYA ABDRACHMANOVA^b
a LADISLAV VYKLICKÝ ml.^b

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^bFyziologický ústav, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, e-mail: hchod@uochb.cas.cz

Neurosteroidy jsou látky syntetizované mitochondriemi gliových buněk. Klasické genomické působení steroidů, kdy po vytvoření komplexu s intramolekulárním steroidním receptorem a jeho transportu do jádra je modulována jaderná transkripce, je charakterizováno prodlouženou dobou nástupu účinku (dny až týdny). Rychlé působení steroidů (zlomky sekund až minuty) bylo pozorováno a podrobněji charakterizováno relativně nedávno. Tato aktivita steroidních derivátů ovlivňuje různé psychické (strach, poznávací schopnosti) a neurologické (křeče, excitotoxická buněčná smrt) funkce¹.

Neurosteroidy uvolňované nervovou soustavou působí na funkci ionotropních receptorů pro přenašeče nervového signálu. Patří mezi ně i jeden z receptorů aktivovaných kyselinou glutamovou, NMDA receptor.

Nezbytným strukturálním požadavkem pro aktivitu ve zmíněném receptoru je přítomnost polární substituce v poloze 3 steroidního skeletu. Tento požadavek splňují estery steroidu a kyseliny sírové nebo jantarové.

Reakcí steroidních alkoholů s komplexem oxidu sírového a pyridinu byly připraveny steroidní sulfáty². Poloester kyseliny jantarové vznikl působením anhydridu kyseliny jantarové na steroidní substrát.

Aktivita připravených derivátů byla testována na motoneuronech řezů krysí míchy³. Přítomnost 20-oxo-pregn-5-en-3 β -yl sulfátu zvyšuje elektrofyziologickou odpověď na kyselinu glutamovou, přítomnost 20-oxo-5 α -pregn-3 α -yl sulfátu a 20-oxo-5 β -pregn-3 α -yl sulfátu tuto odpověď snižuje.

Autoři děkují za finanční podporu GA ČR (grant 203/01/0084 a výzkumný projekt Z4 055 905).

LITERATURA

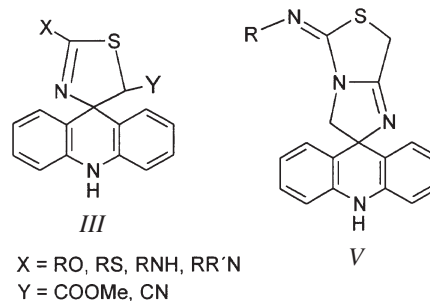
1. Dorda M., Vlček K., Chodounská H., Vyklický L. ml.: Psychiatrie, Supplementum 3 5, 5 (2001).
2. Arnoštová L., Pouzar V., Drašar P.: Steroids 57, 233 (1992).
3. Abdrachmanova G., Chodounská H., Vyklický L. ml.: Eur. J. Neurosci. 14, 1 (2001).

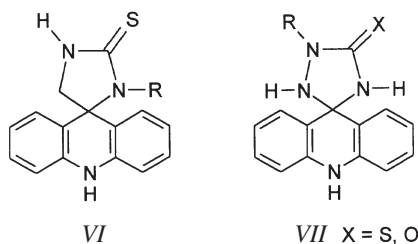
SYNTHESIS OF NEW SPIRO DIHYDROACRIDINES FROM 9-SUBSTITUTED ACRIDINYL SYNTHONS

JÁN IMRICH^a, JURAJ BERNÁT^a,
PAVOL KRISTIAN^a, KAREL D. KLIKA^b,
KALEVI PIHLAJA^b, EVA BALENTOVÁ^a,
and MÁRIA VILKOVÁ^a

^aDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Science, P. J. Šafárik University, 041 67 Košice, Slovak Republic, ^bDepartment of Chemistry, University of Turku, SF-20014 Turku, Finland, e-mail: jimrich@kosice.upjs.sk, kpihlaja@utu.fi

Specific reactivity of a 9-isothiocyanatoacridine synthon *I* was utilized for preparation of reactive intermediates e.g. iminothiocarbonates *Ia*, dithiocarbamates *Ib*, thioamides *Ic* and thioureas *Ild* which further cyclized to new spiro[dihydroacridine-9(10*H*),4'-thiazoli(di)nes] *III* and *IV* (ref.¹). Analogous reaction of 9-aminomethylacridine with isothiocyanates and bromoacetonitrile afforded a new type of heterocycle spiro[dihydroacridine-9(10*H*),2'-(2',7'-dihydro-3'-*H*-imidazo[1,2-*c*]thiazol-5'-ylidene-amine) *V* (ref.²). Without the reagent, the intermediate thioureas spontaneously cyclized to spiro[dihydroacridine-9(10*H*),4'-imidazolidine]s *VI*. Reaction of *I* with phenyl and methylhydrazine submitted new 2'-substituted spiro[dihydroacridine-9(10*H*),5'-triazolidine]-3'-thio-





nes(ones) VII whereas 1-substituted (9-acridinyl)thiosemicarbazides did not undergo spirocyclization. Structure of compounds has been confirmed by spectral methods and x-ray crystallography.

The authors are grateful to the Ministry of Education of the Slovak Republic and the Grant Agency for Science for the financial support (VEGA grant No. 1/6077/99).

REFERENCES

- Kristian P., Bernát J., Imrich J., Danihel I., Suchár G., Chomča I., Hočová S., Bušová T., Guspanová J., Linden A.: *Molecules* 1, 181 (1996).
- Klika K. D., Bernát J., Imrich J., Chomča I., Sillanpää R., Pihlaja K.: *J. Org. Chem.* 66, 4416 (2001).

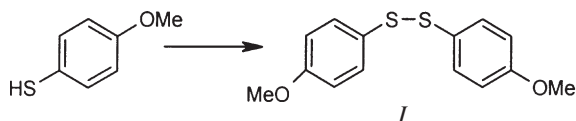
VLIV MĚDĚNÝCH HETEROGENNÍCH KATALYZÁTORŮ S ODLÍŠNÝMI ELEKTRONICKÝMI PARAMETRY NA VZNIK *bis*-(4-METHOXYFENYL)-DISULFIDU

JOSEF JAMPÍLEK^a, MARTIN DOLEŽAL^a
a BOHUMÍR DVOŘÁK^b

^aKatedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bÚstav organické technologie, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: jamp@faf.cuni.cz, dolezalm@faf.cuni.cz, bohumir.dvorak@vscht.cz

Při reakcích s 4-methoxybenzenthiolem na měděných katalyzátorech¹ se vyskytl problém dimerizace na *bis*-(4-methoxyfenyl)-disulfid (*I*).

Všechny reakce byly provedeny za konstantních podmínek s použitím různých typů měděných heterogenních katalyzátorů (typ: kov, polovodič, izolátor), s měděnou složkou v různých oxidačních stavech. Katalyzátory byly aplikovány v práškovité formě, jemná disperze účinné složky byla preparována srážecími nebo impregnačními postupy.



Studie byla vypracována za podpory MŠMT ČR (č. projektu LN00B125).

LITERATURA

- Jampílek J., Doležal M., Dvořák B.: 53. sjezd chemických společností, sborník abstraktů, str. 268. Banská Bystrica, 3.–6.9.2001.

STUDIUM VZTAHU MEZI EXPERIMENTÁLNĚ NAMĚŘENÝMI HODNOTAMI pK_a *ortho*-SUBSTITUOVANÝCH ANILINŮ S TEORETICKY VYPOČTENÝMI VLASTNOSTMI

EVA JIRÁSKOVÁ a MICHAL OTYEPKA

Katedra anorganické a fyzikální chemie, PřF UP, tř. Svobody 8, 771 46 Olomouc
e-mail: jiraskov@risc.upol.cz, otyepka@risc.upol.cz

Pojem *ortho*-efektu je znám od roku 1935, kdy jej L. P. Hammett definoval na Symposiu „Kinetika reakce“ – 89. Národní setkání ACS v New York City. Dosud bylo objeveno mnoho projevů *ortho*-efektu a byla učiněna řada pokusů o jeho popis. Dnes se předpokládá, že *ortho*-efekt představuje sadu několika efektů, které působí v různých kombinacích (např. elektronové efekty, stericky bráněná rezonance, intramolekulární vodíková vazba a stericky bráněná solvatace reakčního centra ap.). Dosud však jasné fyzikálně-chemické vysvětlení *ortho*-efektu nebylo publikováno.

Nedávno M. E. Vaschettová a kol.¹ publikovala lineární vztah mezi experimentálními hodnotami pK_b monosubstituovaných anilinů a Mullikenovými parciálními náboji na aminoskupině. Závěrem práce shrnula, že příčinou *ortho*-efektu by mohla být vnitřní vodíková vazba. Její závěry byly publikovány na základě DFT výpočtů v úrovni B3LYP/6-31G(d). Tato jednoduchá myšlenka se zdá být přitažlivým vysvětlením, avšak byla ověřována na malé sadě dat. Proto jsme se rozhodli testovací sadu rozšířit a myšlenku M. E. Vaschettové prověřit na sadě 2-monosubstituovaných a 2,6-disubstituovaných anilinů, *N*-methylanilinů a *N,N*-dimethylanilinů.

Teoretické výpočty byly prováděny v úrovni B3LYP/6-311G(d,p) programem Gaussian 98 a spektrofotometricky změřené pK_a byly získány z literatury².

Na základě myšlenky M. E. Vaschettové byl vypočten korelační koeficient mezi parciálními náboji aminoskupiny a pK_a pro všechny studované aniliny a činil $r = -0,467$. Tentýž korelační koeficient spočtený pouze pro 2-monosubstituované aniliny však činí $r = -0,954$, stejný korelační koeficient spočtený pro všechny 2-monosubstituované aniliny, *N*-methylaniliny a *N,N*-dimethylaniliny je roven $r = -0,398$. Je zřejmé že malý testovací soubor v práci M. E. Vaschettové vede k výsledku, který nemůže být snadno rozšířen na větší sadu molekul. Závěrem lze říci, že pK_a 2-monosubstituovaných anilinů je v lineárním vztahu k Mullikenovým parciálním nábojům aminoskupiny. Jelikož jsou tyto parciální náboje obrazem elektronové hustoty, lze předpokládat, že nejdůležitějšími efekty přispívajícími k *ortho*-efektu u 2-monosubstituovaných anilinů jsou efekty elektronové a ostatní efekty mohou být zanedbány. Situace pro 2,6-disubstituované aniliny, *N*-methylaniliny a *N,N*-dimethylaniliny je komplikovanější a svou úlohu budou sehrávat i sterické efekty. Možná východiska pro jejich popis budou prezentována.

Poděkování Superpočítačovému centru v Brně za výpočetní čas, GA ČR za finanční příspěvek (grant č. 203/98/P095).

LITERATURA

1. Vaschetto M. E., Retamal B. A., Monkman A. P.: *J. Mol. Struct. (Theochem)* 468, 209 (1999).
2. Jirásková E., Kulhánek J., Nevěčná T., Pytela O.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 1253 (1999); Jirásková E., Nevěčná T., Kulhánek J., Pytela O.: *Chem. Listy* 94, 1001 (2000).

**FLUOROVANÉ MATERIÁLY
PRO BIOMEDICINÁLNÍ VYUŽITÍ: SYNTÉZA
A POLYMERACE NOVÝCH FLUOROVANÝCH
AMFIFILNÍCH METHAKRYLÁTOVÝCH MONOMERŮ**

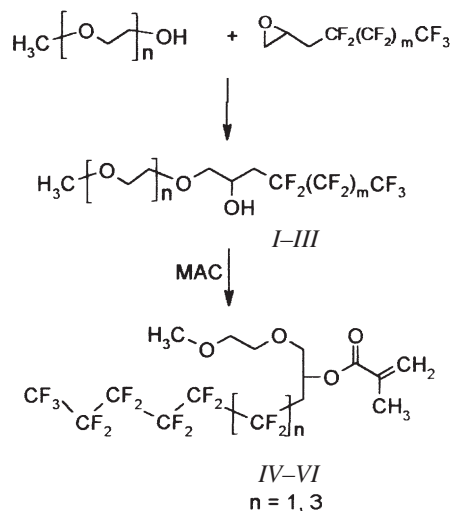
**ROBERT KAPLÁNEK^a, OLDŘICH PALETA^a,
JIRÍ MICHÁLEK^b a MARIE TLUSTÁKOVÁ^b**

^aÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚstav makromolekulární chemie, AV ČR, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha 6
e-mail: kaplanek@email.cz

Látky obsahující v molekule fluor našly široké uplatnění v medicíně mimo jiné jako biokompatibilní materiály¹. Jednou z těchto aplikací jsou kontaktní nebo intraokulární čočky v očním lékařství. Příslušné polymery musejí vykazovat dobrou propustnost pro kyslík² a pokud možno určitou hydrofilnost. Obě tyto vlastnosti mají materiály obsahující jednak hydrofilní skupinu, jednak fluorované segmenty, které zvyšují transport kyslíku.

Pro výše uvedené použití jsme vypracovali syntézu nových monomerů IV–VI, které obsahují hydrofilní skupinu i perfluoralkylovou skupinu jako dvě větve esterové části molekuly monomeru.

Prvním stupněm syntézy je reakce hydrofilního oligoethylenglykolmono-methyletheru s perfluoralkylovaným epoxidem. Druhým stupněm je acylace meziproductů I–III methakryloylchloridem podle již dříve vypracované metodiky³.



Monomery IV–VI jsou kopolymerovány s různými hydroxyalkylovanými methakryláty, jako jsou (2-hydroxyethyl)-methakrylát (HEMA), diethylenglykol-methakrylát (DEGMA) atd. a s *N*-vinylaktamy (např. 1-vinyl-2-pyrrolidinon). U kopolymerů připravených radikálovou kopolymerací jsou studovány optické, mechanické a transportní vlastnosti nabotnalých gelů.

Tato práce byla provedena za finanční podpory GA ČR (grant č. 106/00/1296).

LITERATURA

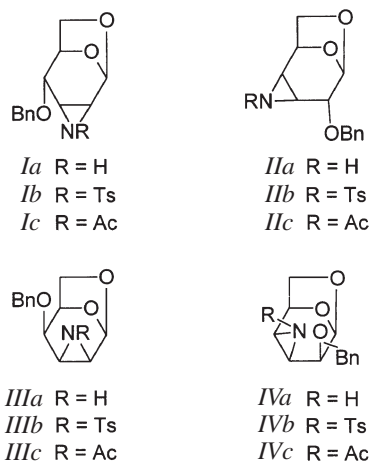
1. Banks R. E., Lowe K. C.: *Fluorine in Medicine in the 21st Century*. UMIST, Manchester, UK 1994.
2. Tigh B., v knize: *Fluorine in Medicine in the 21st Century* (Banks R. E., Lowe K. C., ed.). UMIST, Manchester, UK 1994.
3. Círka V., Améduri B., Boutevin B., Paleta O.: *J. Fluorine Chem.* 84, 53 (1997).

**SYNTÉZA *N*-TOSYL
A *N*-ACETYLEPIMINODERIVÁTŮ
1,6-ANHYDRO- β -D-HEXOPYRANOS
A JEJICH REAKTIVITA**

JINDŘICH KARBAN^a a JIRÍ KROUTIL^b

^aÚstav chemických procesů, AV ČR, Rozvojová 135, 165 02 Praha 6, ^bKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 40 Praha 2
e-mail: karban@icpf.cas.cz, kroutil@natur.cuni.cz

Reduktivní cyklizaci vicinálních azidotosylátů s *trans*-di-axiální orientací azidoskupiny a tosyloxyskupiny účinkem LiAlH₄ v tetrahydrofuranu jsme připravili epiminoderiváty Ia–IVa. Konfigurace získaných epiminů byla potvrzena difrakcí rentgenového záření. Jejich reakcí s tosylchloridem v pyridinu jsme získali *N*-tosylepiminy Ib–IVb a reakcí s acetylanhydridem v tetrahydrofuranu jsme připravili *N*-acetylepiminy Ic–IVc. Nukleofilní otevírání aziridinového cyklu *N*-tosylepiminů Ib a IIb vybranými nukleofily (Cl⁻, Br⁻, I⁻, BnNH, BnOH, BnSH) probíhá stereospecificky na uhlíku C(3) a dává



produkty s *trans*-diaxiální orientací tosylaminoskupiny a nukleofilu.

LITERATURA

1. Karban J., Buděšinský M., Černý M., Trnka T.: Collect. Czech. Chem. Commun. 66, 799 (2001).

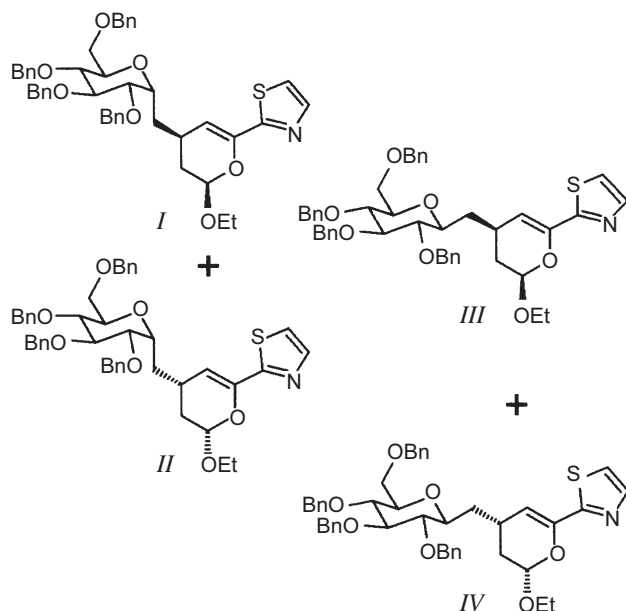
TRANSFORMACE GLUKOPYRANOSYLPROPENŮ NA PREKURSORY C-DISACHARIDŮ

LADISLAV KNEŽO^a, PETR ŠTĚPÁNEK^a,
ONDŘEJ ŠIMÁK^a, IVAN RAICH^a
a HANA DVOŘÁKOVÁ^b

^aÚstav chemie přírodních látek, ^bLaboratoř NMR, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: Ladislav.Kniezo@vscht.cz

C-Disacharidy, tj. disacharidy, ve kterých je atom kyslíku glykosidické vazby nahrazen methylenovou skupinou, reprezentují skupinu látek, která byla v posledních letech intenzivně studována hlavně proto, že tyto látky jsou potenciálními inhibitory glykosidas, resp. glykosyltransferas¹. Dosavadní způsoby syntézy C-disacharidů jsou založeny hlavně na vytvoření C–C vazeb mezi dvěma monosacharidy, nebo na vytvoření C–C vazby mezi monosacharidem a deriváty 7-oxabicyklo[2,2,1]heptan-2-onu (tzv. „naked sugar“), které se v sérii dalších reakcí transformují na novou hexopyranosu^{1,2}. Pro syntézu (1→3)-C-disacharidů jsme se rozhodli využít našich předchozích zkušeností, podle kterých je možno hexopyranosu vybudovat z aldehydické skupiny^{3,4}.

Ozonolýzou známých α a β 3-(D-glukopyranosyl)-1-propenů^{5,6} byly připraveny příslušné aldehydy, které byly námi publikovaným postupem^{3,4} transformovány na směs diastereoisomerů I + II, resp. III + IV. Získané diastereoisomery, které jsou prekursory (1→3)-C-disacharidů, byly separovány a je-



jich struktura byla stanovena na základě interpretace NMR spekter v konfrontaci se semiempirickými výpočty.

Práce byla provedena v rámci řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300006.

LITERATURA

1. Du Y., Linhardt P. J., Vlahov I. R.: Tetrahedron 54, 9913 (1998).
2. Chapleur Y.: Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods. Wiley, Weinheim 1998.
3. Dondoni A., Kniezo L., Martinková M, Imrich J.: Chem. Eur. J. 3, 424 (1997).
4. Kniezo L., Buděšinský M., Vojtíšek P., Martinková M.: Enantiomer 4, 351 (1999).
5. Hosomi A., Sakata Y., Sakurai Y.: Carbohydr. Res. 171, 223 (1987).
6. Best W., Ferro V., Harle J., Stick R. V., Matthew D., Tilbrook G.: Aust. J. Chem. 50, 463 (1997).

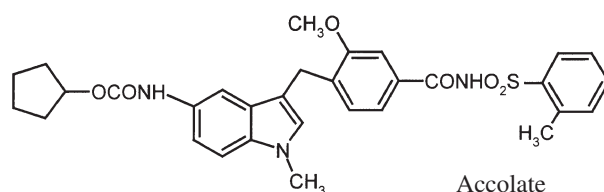
STUDIUM ALKYLACE 5-NITROINDOLU

VÁCLAV KOZMÍK, BEDŘICH KOŠATA
a JIŘÍ SVOBODA

Ústav organické chemie, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6 e-mail: Vclav.Kozmik@vscht.cz, Bedrich.Kosata@vscht.cz, Jiri.Svoboda@vscht.cz

V naší laboratoři byl v rámci uceleného výzkumu a vývoje nových inhibitorů lipoxygenas syntetizován standard substance Accolate (ICI-204219).

Postup přípravy se opíral o patent¹ a následné publikace^{2,3}. Nejproblematictějším stupněm celé syntézy Accolatu byla Friedel-Craftsova alkylace 5-nitroindolu methylesterem kyseliny 4-brommethyl-3-methoxybenzoové. Protože alkylace 5-nitroindolu byly velmi málo propracovány^{1,2}, podrobili jsme tuto alkylici důkladnějšímu zkoumání za použití různých katalyzátorů, činidel a reakčních podmínek. Zjistili jsme, že některé získané výsledky této studie ne zcela odpovídají reakcím obecně uváděným v učebnicích organické chemie.



LITERATURA

1. Brown F. J., Bernstein P. R., Yee Y. K., Matassa V. G.: Eur. Pat. Appl. 199, 543 (1986).
2. Matassa V. G., Maduskuie T. P., Jr., Shapiro H. S., Hesp B., Snyder D. W., Aharony D., Krell R. D., Keith R. A.: J. Med. Chem. 33, 1781 (1990).
3. Bernstein P. R.: Drugs Future 19, 217 (1994).

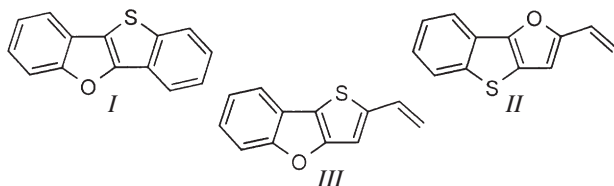
STUDIUM CYKLOADIČNÍCH REAKCÍ VINYLDERIVÁTŮ BENZOTHIENO[3,2-*b*]FURANU A THIENO[3,2-*b*]BENZOFURANU

MILAN KURFÜRST, PAVEL PIHERA
a JIŘÍ SVOBODA

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: milan.kurfurst@vscht.cz, jiri.svoboda@vscht.cz

V rámci našeho systematického výzkumu syntézy a reaktivity benzokondenzovaných 1,4-diheteropentalenů jsme se pokusili vypracovat syntézu substituovaných benzothieno[3,2-*b*]benzofuranů (*I*) pomocí cykloadičních reakcí 2-vinylbenzothieno[3,2-*b*]furanu (*II*) a 2-vinylthieno[3,2-*b*]benzofuranu (*III*).

Výchozí vinylderiváty *II* a *III* jsme připravili Wittigovou reakcí příslušných aldehydů s methylen-trifenylofosforanem v průměrném výtěžku.



Ke studiu cykloadičních reakcí jsme zvolili následující dienofily: methyl-propiolát, maleinanhydrid, dimethyl-acetylen-dikarboxylát (DMAD) a nitroethylen. V případě prvních dvou poskytl reakce obou vinyl derivátů v očekávaný adukt, který se za podmínek reakce aromatizoval. Reakce vinylderivátů s DMAD byla komplikována následnou reakcí primárního aduktu s další molekulou DMAD. V případě látky *III* docházelo navíc jednak k přesmyku za vzniku kondenzovaného cyklopentathiopyranového systému, jednak k [2+2] reakci vinylové skupiny a tvorbě cyklobutenového derivátu. Cykloadiční reakce nitroethyleny byla rovněž komplikována sérií následných přeměn primárních [4+2] a [2+2] cykloaduktů.

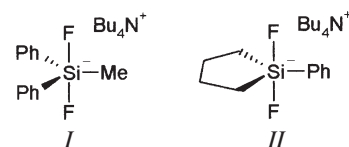
Z odlišného chování obou vinylderivátů v cykloadičních reakcích usuzujeme na rozdílnou aromaticitu mateřských heterocyklických systémů.

DIFLUORSILIKÁTY JAKO NUKLEOFILNÍ FLUORAČNÍ ČINIDLA

JAROSLAV KVIČALA^a, PETR MYSÍK^a,
BLANKA ŠTEFÁČKOVÁ^a, OLDŘICH PALETA^a,
JITKA MORAVCOVÁ^b, HANA CHODOUNSKÁ^c,
JAN ŠAREK^d a JIŘÍ KLINOT^d

^aÚstav organické chemie, ^bÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^cÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^dKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2, e-mail: kvicalaj@vscht.cz

Reakcí TBAF se substituovanými fluorsilany jsme připravili sérii analogů tetrabutylamonium-fenyldifluordimethylsi-



likonátu (TAMPS)^{1,2}, např. difenyldifluorsilikonát *I* a difluorsilolanuid *II*. Připravené difluorsilikáty jsou méně účinné než činidlo TAMPS. Nízkoteplotní ¹⁹F NMR spektra ukázala, že difluorsilikáty s jednou fenylovou skupinou obsahují oba fluory v apikálních polohách, zatímco v případě difluorsilikonátu *I* má významné zastoupení i konformer s jedním fluorem v poloze pseudoekvatorální. Pozorovaná ¹⁹F spektra byla porovnána s hodnotami stínění vypočtenými metodou B3LYP-GIAO/6-311++G(3df,p). Činidlo TAMPS bylo využito pro fluorace vybraných analogů přírodních látek.

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

LITERATURA

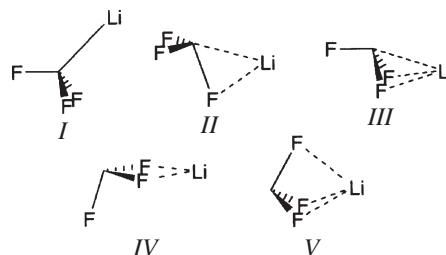
1. Albanese D., Landini D., Penso M.: *Tetrahedron Lett.* 36, 8865 (1995).
2. Kvičala J., Mysík P., Paleta O.: *Synlett* 2001, 547.

VÝPOČTY POVRCHŮ POTENCIÁLNÍ ENERGIE PRO CHLOR- A FLUORLITHIOMETHANY

JAROSLAV KVIČALA, OLDŘICH PALETA
a STANISLAV BÖHM

Ústav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 29 Praha 6, e-mail kvicalaj@vscht.cz

Zatímco chlormethylthium, dichlormethylthium a trichlormethylthium jsou stabilní při $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, analogické fluorované sloučeniny se rozkládají již při teplotách pod $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$. Výpočetní studie povrchů potenciální energie na úrovni MP2/6-311++G(d,p) ukázaly, že s rostoucím počtem halogenů v molekule substituovaného methylthia se zvyšuje počet nalezených konformačních minim¹. Pro trifluormethylthium tak bylo nalezeno pět rozdílných konformačních minim *I–V* s karbaniontovou strukturou. Rozklad halomethylthií začíná z konformačního minima *II* s trojúhelníkovým uspořádáním uhlík–halogen–lithium. Zatímco relativní energie tranzitních stavů vzhledem ke globálnímu minimu klesají prudce s rostoucím počtem halogenů v molekule substituovaného methylthia, u chlorovaných a fluorovaných derivátů methylthia se stej-



ným počtem halogenů jsou tyto energie překvapivě téměř shodné. Rozdíly v experimentálně pozorované stabilitě musí tedy způsobeny jinými faktory, které budou diskutovány.

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

LITERATURA

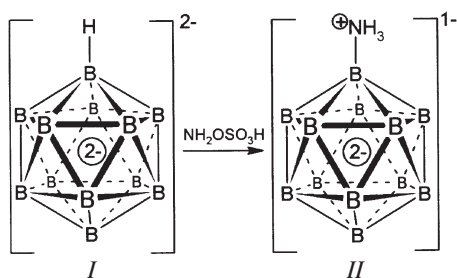
1. Kvíčala J., Štambaský J., Böhm S., Paleta O.: J. Fluorine Chem., v tisku.

POLYEDRICKÉ BORANOVÉ ANIONTY A ZÁCHYTNÁ NEUTRONOVÁ TERAPIE

**MAGDALENA KVÍČALOVÁ^a, JAROMÍR PLEŠEK^b,
BOHUMÍR GRÜNER^b, JOSEF HOLUB^b,
ZBYNĚK JANOUŠEK^b, TOMÁŠ JELÍNEK^b,
JAROSLAV KVÍČALA^c a OTOMAR KRÍŽ^{a,b}**

^aKATCHEM, s.r.o., 250 68 Řež, ^bÚstav anorganické chemie, Akademie věd České republiky, 250 68 Řež, ^cÚstav organické chemie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, e-mail: magda@iic.cas.cz

Záchytná neutronová terapie je poměrně novou léčebnou metodou, která selektivně ničí maligní buňky v přítomnosti buněk normálních. Principem metody je transport sloučeniny obsahující isotop ¹⁰B do nádorové buňky a následné ozáření nádoru pomalými neutrony, které vede k exotermnímu rozpadu isotopu ¹⁰B. Typickým představitelem vhodné sloučeniny je natrium-sulfanylundekahydro-closo-dodekaborát (BSH), který patří mezi boranové polyedrické anionty. Charakteristickým znakem těchto sloučenin je trojrozměrná aromaticita, jak bylo potvrzeno *ab initio* výpočty. Proto podléhají četným substitučním reakcím v blízké analogii k elektrofilní substituci na aromatickém jádře. Closo-borát *I* tak reaguje s hydroxylamin-*O*-sulfonovou kyselinou za vzniku substituovaného closo-borátu *II* s betainovou strukturou¹.



Práce byla provedena za podpory grantů AV ČR S4032007 a GA ČR 104/99/1096.

LITERATURA

1. Hertler W. R., Raasch M. S.: J. Am. Chem. Soc. 86, 3661 (1964).

SYSTEMATICKÉ MAPOVÁNÍ KONFORMAČNÍHO PROSTORU FLEXIBILNÍCH MONOSACHARIDŮ

JÚLIA LUDIKOVÁ a IVAN RAICH

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

Pro studium konformačního chování flexibilních sacharidů je důležitá znalost nejenom nejstabilnější konformace, tj. globálního energetického minima, ale i dalších relativně stabilních konformací, tj. lokálních minim. Systematické mapování konformačního prostoru umožňuje vytvářet energetické profily v závislosti na vybraných strukturálních parametrech.

V případě studovaných sacharidů, tj. všech čtyř konformačních isomerů methyl-D-tetrofuranosidů, byly jako strukturální parametry použity konformační souřadnice buď podle Altony a Sundaralingama¹, nebo podle Cremera a Poplea². V případě první notace, která je založena na endocyklických torzních úhlech, byly při systematickém mapování fixovány dva endocyklické úhly na předem zvolené hodnoty tak, aby byl pseudorotační itinerář rovnoměrně pokryt v celém uvažovaném rozmezí. Druhá notace je založena na kartézských souřadnicích atomů kruhu a vstupní geometrie pro systematické mapování byly generovány systematickým vychylváním dvou atomů kruhu nad a pod rovinu zbylých tří. Na příkladu silových polí MM3(96) a CFF9X/Discover je ilustrována nutnost použití obou způsobů generování při použití různých optimalizačních programů, resp. silových polí. Zpracování přibližně 20000 optimalizací pro každou strukturu a silové pole bylo ve všech případech provedeno stejně a energetické konformační profily jsou znázorněny ve formě 3D konturových map v polárních konformačních souřadnicích (fázový úhel pseudorotace, amplituda zprohýbání).

Kritériem správnosti použitých modelovacích metod byla konfrontace s experimentálními NMR daty a IČ spektry studovaných látek.

Práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300006.

LITERATURA

1. Altona C., Sundaralingam M.: J. Am. Chem. Soc. 94, 8205 (1972).
2. Cremer P., Pople J. A.: J. Am. Chem. Soc. 97, 1354 (1975).

NMR SPEKTROSKOPIE DERIVÁTŮ 6-BENZYLAMINOPURINU. ČÁST II: KOMPLEXACE A HETERONUKLEÁRNÍ NMR

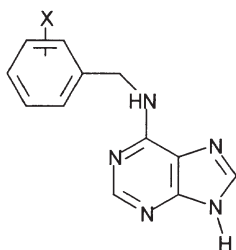
MARCELA LUKÁŠKOVÁ^a, JIŘÍ BRUS^b,
ZDENĚK TRÁVNÍČEK^c, IGOR POPA^c,
KAREL DOLEŽAL^c a RADEK MAREK^{a*}

^aNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno,

^bÚstav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského n. 2, 162 06 Praha, ^cKatedra anorganické a fyzikální chemie, Univerzita Palackého, Křížkovského 10, 771 47 Olomouc

e-mail: marcela@chemi.muni.cz, rmarek@chemi.muni.cz

Deriváty 6-benzylaminopurinu jsou selektivními inhibitory cyklin-dependentních kinas (CDK)¹. Bylo prokázáno, že inhibitory mohou sehrát klíčovou roli v terapii onemocnění souvisejících s deregulací buněčného cyklu (např. nádorových onemocnění)². Aktivita těchto inhibitorů je významně ovlivněna nejen substitucí, ale i tvorbou komplexů, např. s Pt, Cu, Cd (cit.^{3,4}).



X = H, Cl, F, OH, OMe

Cílem práce je studium chemických vlastností některých 6-benzylaminopurinů pomocí NMR spektroskopie. NMR spektra purinů byla měřena v několika rozpouštědlech (DMSO, DMF, TFA) a za různé teploty. Při různých podmínkách tak byl mapován proces chemické výměny³ probíhající nejen v roztoku, ale i v pevné fázi (MAS experiment). Komplexace, včetně stanovení místa koordinace, byly studovány pomocí heteronukleární NMR spektroskopie.

Práce byla podporována granty MŠMT LN00A016 (RM) a GA ČR 203/00/0152, 522/01/0275 (ZT).

LITERATURA

1. Strnad M.: *Physiol. Plant.* 101, 674 (1997).
2. Crews C. M., Mohan R.: *Curr. Opin. Cell Biol.* 4, 47 (2000).
3. Trávníček Z., Maloň M., Šindelář Z., Doležal K., Rolčík J., Kryštof V., Strnad M., Marek J.: *J. Inorg. Biochem.* 84, 23 (2001).
4. Trávníček Z.: nepublikované výsledky.
5. Marek R., Lukášková M., Brus J., Trávníček Z., Kolehmainen E.: *Chem. Listy* 95, 760 (2001).

SROVNÁNÍ CHEMOPROTEKTIVNÍ AKTIVITY CHALKONŮ, DIHYDROCHALKONŮ A HOMOISOFLAVONOIDŮ

KAMILA LUNEROVÁ^a, DAGMAR VESELÁ^a,
RENATA KUBÍNOVÁ^a, PETR BARTOŠ^b,
EMIL ŠVAJDLENKA^a, BARBORA FRÁNKOVÁ^a,
PAVEL JIRSA^a a VÁCLAV SUCHÝ^a

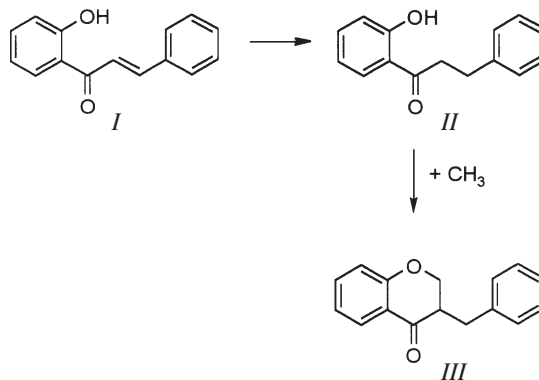
^aÚstav přírodních léčiv, ^bÚstav chemických léčiv, FaF VFU, Palackého 1–3, Brno 612 42, e-mail: kristkovak@vfu.cz

Homoisoflavonoidy (III) jsou přírodní látky fenolického charakteru, které byly izolovány z rostlin *Eucomis bicolor*, *Muscari comosum*, *Dracaena cinnabari*, *Scilla scilloides* aj¹. V rostlinách vznikají¹ z chalkonů (I) a dihydrochalkonů (II). U všech tří uvedených typů látek byla zjištěna chemoprotektivní aktivita^{2,3}.

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

Izolace se prováděly sloupcovou chromatografií na silikagelu a polyamidu a přečištěny pomocí HPLC. Syntéza chalkonů vychází z vhodně substituovaných 2-hydroxyacetofenonů, které kondenzací s aromatickými aldehydy poskytují chalkony. Po redukci na dihydrochalkon následuje za přítomnosti sodíku a mravenčanu ethylnatého cyklizace na příslušný homoisoflavonoid⁴. Sledovala se schopnost inhibice lipoperoxidace a dále schopnost inhibice bioaktivního isoenzymu cytochromu P450 1A1 ethoxyresorufin-*O*-deethylasy (EROD).

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



LITERATURA

1. Heller W., Tamm Ch.: *Fortschr. Chem. Org.* 40, 106 (1981).
2. Arty I. S., Timmerman H., Samhoedi M., Sastrohamidjojo, Sugiyanto, van der Goot H.: *Eur. J. Med. Chem.* 35, 449 (2000).
3. Juránek I., Suchý V., Stará D., Mašterová I., Gračaiiová Z.: *Pharmazie* 48, 310 (1993).
4. Davis F. A., Bang Chi-Chen: *J. Org. Chem.* 58, 1751 (1993).

ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITA NÍZKOMOLEKULÁRNÍCH POLYFENOLŮ

**KAMILA LUNEROVÁ^a, DAGMAR VESELÁ^a,
RENATA KUBÍNOVÁ^a, VÁCLAV SUCHÝ^a
a JIŘÍ SMOLA^b**

^aÚstav přírodních léčiv VFU, ^bÚstav mikrobiologie a imunologie VFU, Palackého 1–3, 612 42 Brno, e-mail: kristkovak@vfu

Přírodní polyfenoly, mezi které řadíme flavonoidy a chalkony, vykazují celou řadu biologických aktivit. Vedle antioxidačního, chemoprotektivního, protizánětlivého a protinádorového účinku je můžeme zařadit také mezi fytoalexiny^{1,2}.

U čtyřiceti látek ze skupiny flavonoidů, isoflavonoidů, homoisoflavonoidů, chalkonů a dihydrochalkonů byla testována antimikrobiální aktivita³ na kmenech *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Staphylococcus aureus*. Testované látky byly přírodního původu: 7,4'-dihydroxyflavan, 7,4'-dihydroxyflavan, 7-hydroxy-3-(4-hydroxybenzyl)chroman, 2,4,4'-trihydroxydihydrochalkon a 4,4'-dihydroxy-2-methoxydihydrochalkon izolované z *Dracaena cinnabari* Balf. a dva prenylované isoflavonoidy osajin a pomiferin izolované z *Maclura pomifera* Rafin. Dalších třicet chalkonů, dihydrochalkonů a homoisoflavonoidů bylo připraveno synteticky⁴.

Vůči kmenům *S. aureus* a *E. coli* byla účinná většina testovaných dihydrochalkonů a některé z homoisoflavonoidů, chalkony nevykazovaly aktivitu vůči žádnému z použitých kmenů. Ani v jednom případě zkoumané látky neinhibovaly růst *P. aeruginosa*. Nebyla potvrzena ani dříve publikovaná antimikrobiální aktivita osajinu a pomiferinu⁵.

LITERATURA

1. Pathak D., Pathak K., Singla A. K.: *Fitoterapia* 62, 371 (1991).
2. Coxon T. D., O'Neill T. M., Mansfield J. W.: *Phytochemistry* 19, 889 (1980).
3. Mitscher L. A., Ruey-Ping L., Bathala M. S: *Lloydia* 35, 157 (1972).
4. Davis F. A., Bang Chi-Chen: *J. Org. Chem.* 58, 1751 (1993).
5. Mahmoud Z. F.: *Planta Med.* 42, 299 (1981).

AKTIVITA CHLORTHIOSALICYLANILIDŮ PROTI *Absidia corymbifera*

**MARTIN ŠUSTR^a, MILOŠ MACHÁČEK^a,
LENKA KUBICOVÁ^a a PETRA KUBANOVÁ^b**

^aKatedra anorganické a organické chemie, ^bKatedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: machacek@faf.cuni.cz

Mukormykóza je vzácné, život ohrožující infekční onemocnění, vyvolané vláknitými houbami z řádu *Mucorales*. Většina těchto infekčních agens, mj. *Absidia corymbifera*, je primárně rezistentní k antimykotikům. Jedinou klinicky účinnou látkou je amfotericin B. V rámci výzkumu potenciálních antituberkulotik a antimykotik jsme pomocí Wagnerovy metody¹ připravili sérii 5-chlor- (*I*) a 3,5-dichlorthiosalicylanilidů (*II*) a studovali² *in vitro* jejich antifungální aktivitu proti

Tabulka I
Aktivita látek *I* a *II* proti *A. corymbifera*

Látka	R	R'	MIC [$\mu\text{mol} \cdot \text{dm}^{-3}$]
<i>Ia</i>	5-Cl	H	0,49
<i>Ib</i>	5-Cl	3-F	0,49
<i>Ic</i>	5-Cl	4-F	0,49
<i>Id</i>	5-Cl	4-Cl	0,49
<i>Ie</i>	5-Cl	3,4-Cl ₂	0,49
<i>If</i>	5-Cl	4-isoC ₃ H ₇	0,49
<i>Ig</i>	5-Cl	4-C ₄ H ₉	1,98
<i>Ih</i>	5-Cl	4- <i>sek</i> -C ₄ H ₉	1,98
<i>Ii</i>	5-Cl	4-OCH ₃	0,49
<i>Iia</i>	3,5-Cl ₂	H	0,12
<i>Iib</i>	3,5-Cl ₂	3-Br	0,12
<i>Iic</i>	3,5-Cl ₂	4-F	0,12
<i>Iid</i>	3,5-Cl ₂	4-Cl	0,24
<i>Iie</i>	3,5-Cl ₂	4-Br	0,12
<i>Iif</i>	3,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂	0,98
<i>Iig</i>	3,5-Cl ₂	4-CH ₃	0,06
<i>Iih</i>	3,5-Cl ₂	4-C ₂ H ₅	0,03
Amfotericin B			4,3

A. corymbifera. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) jsou uvedeny v tabulce I. Látky překonávaly *in vitro* amfotericin B, zavedení dalšího atomu chloru do polohy 3 thioacylové části vedlo zpravidla ke zvýšení aktivity.

Práce byla podporována grantem FRVŠ 1680/G4/2001 a výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001 a MSM 111600002.

LITERATURA

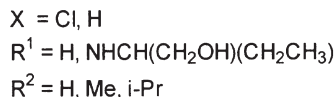
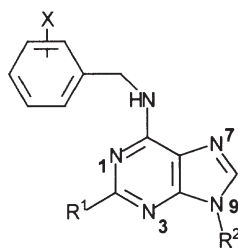
1. Wagner G., Singer D., Weuffen W.: *Pharmazie* 21, 166 (1966).
2. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Macháček M., Buchta V., Odlerová Z.: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 329, 438 (1996).

NMR SPECTROSCOPY OF 6-BENZYLAMINOPURINE ANALOGUES. PART I: ¹⁵N NMR AND PROTONATION STUDY

**RADEK MAREK^a, MARCELA LUKÁŠKOVÁ^a,
JIŘÍ BRUS^b, ZDENĚK TRÁVNÍČEK^c,
and ERKKI KOLEHMAINEN^d**

^aNational Centre for Biomolecular Research, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^bInstitute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Heyrovského n. 2, 162 06 Prague, ^cDepartment of Inorganic and Theoretical Chemistry, Palacký University, Křížkovského 10, 771 47 Olomouc, ^dDepartment of Chemistry, University of Jyväskylä, P.O. Box 35, FIN-40351 Jyväskylä, Finland, e-mail: rmarek@chemi.muni.cz,

Analogues of 6-benzylaminopurine are extensively investigated for their biological activity (inhibition of cyclin-de-



pendent kinases)^{1,2}. The complexes of 6-benzylaminopurine derivatives are even more active than the free ligands³. Since nitrogen atom is the centre of primary interaction, ¹⁵N NMR spectroscopy is a very sensitive probe for studying the protonation and complexation processes. The ¹⁵N NMR parameters were investigated by gradient inverse techniques⁴. The principal components of ¹⁵N chemical shielding tensors for selected compounds were determined by CP/MAS.

The proton in 4-chloro-6-benzylaminopurine (4Cl-BAP) is localised at nitrogen N-9, protons in (4Cl-BAP)⁺ ClO₄⁻ at nitrogens N-3, N-7 and protons in (4Cl-BAP)²⁺ (CF₃COO⁻)₂ at nitrogens N-3, N-7 and N-9. Extended systematic study including ¹³C NMR, CP/MAS data, and complexation will be presented in our additional contribution⁵.

This work was supported by the Ministry of Education of the Czech Republic (RM) (LN00A016) and Grant Agency of the Czech Republic (ZT) (203/00/0152, 522/01/0275).

REFERENCES

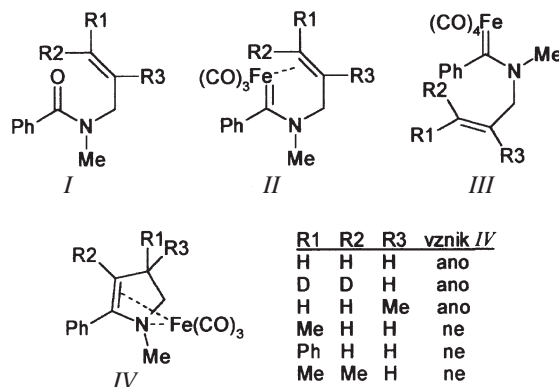
1. Strnad M.: *Physiol. Plant.* 101, 674 (1997).
2. Havlíček L., Hanuš J., Veselý J., Leclerc S., Meijer L., Shaw G., Strnad M.: *J. Med. Chem.* 40, 408 (1997).
3. Trávníček Z.: unpublished results.
4. Marek R., Lyčka A.: *Curr. Org. Chem.*, in press.
5. Lukášková M., Marek R., Brus J., Trávníček Z., Popa I., Doležal K.: *Chem. Listy* 95, 759 (2001).

TERMOLOGIE AMINOKARBENOVÝCH KOMPLEXŮ ŽELEZA: VZNIK η^3 -ENAMINOVÝCH KOMPLEXŮ ŽELEZA

LUDEK MECA a DALIMIL DVOŘÁK*

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

Reakci Fe(CO)₄²⁻ s *N*-allyl-*N*-methylbenzamidem I a následným působením trimethylchlorosilanu vzniká směs chelátovaného II a nechelátovaného III karbenového komplexu. Zahříváním směsi vzniklých karbenových komplexů v toluenu na 100 °C vznikají neobvyklé η^3 -enaminové komplexy IV s dobrým výtěžkem. Bude navržen mechanismus



reakce podpořený reakcemi značených sloučenin a *ab initio* výpočty.

Tato práce byla podporována GA ČR, grant 203/00/1240.

ENZYMOVÁ HYDROLÝZA ACETÁTŮ JAKO ÚČINNÁ METODIKA PRO SELEKTIVNÍ CHRÁNĚNÍ POLYFUNKČNÍ MOLEKULY

JITKA MORAVCOVÁ^a, KAREL KEFURT^a,
 JAN STANĚK^a a PETER BIELY^b

*^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha, ^bChemický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, Bratislava, Slovenská republika
 e-mail: Jitka.Moravcova@vscht.cz*

Převedení hydroxylové skupiny cukrů na skupinu *O*-acetylovou představuje jednoduchý a efektivní způsob chránění polyfunkční molekuly při glykosylacích a jiných transformacích. Enzymová hydrolýza esterů nebo esterifikace tvoří dnes asi 40 % všech biotransformací¹. Kromě komerčních enzymů, jako je např. esterasa z vepřových jater (PLE, E.C.3.1.1.1.)², se hledají i nové, původní esterasy z rostlinných i živočišných zdrojů.

Methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -D-arabino- a ribopyranosidy³, methyl-2,3,4-tri-*O*-acetyl- β -D-ribofuranosidy³, methyl-2,3-di-*O*-acetyl-5-deoxy- $\alpha(\beta)$ -D-xylo-⁴, $\alpha(\beta)$ -D-arabino-⁵ a $\alpha(\beta)$ -L-arabinofuranosidy byly hydrolýzovány pomocí PLE. Na základě reakční kinetiky byla formulována obecná pravidla řídící regioselektivitu hydrolýzy. Methyl-2,3-di-*O*-acetyl-5-deoxypentofuranosidy byly použity ke studiu substrátové specifity acetylxylanesteras izolovaných ze *Schizophyllum commune*, *Streptomyces lividans* a *Trichoderma resei*.

Práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT č. 22330006 a projektu GA ČR č. 203/01/1018.

LITERATURA

1. Roberts S. M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1998, 157.
2. Bashir N. B., Phythian S. J., Reason A. J., Roberts S. M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1995, 2203.
3. Moravcová J., Kefurt K., Hladůvková R., Staněk J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 65, 1619 (2000).

- Moravcová J., Vanclová Z., Čapková J., Kefurt K., Staněk J.: J. Carbohydr. Chem. 16, 1011 (1997).
- Moravcová J., Hamerník I., Funková G., Čapková J., Kefurt K.: J. Carbohydr. Chem. 17, 1191 (1998).

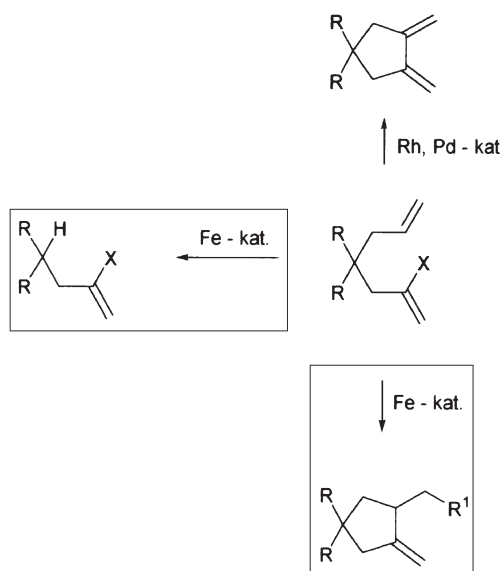
KATALÝZA KOMPLEXY ŽELEZA: TVORBA *versus* ŠTĚPENÍ C–C VAZEB

MARTIN KOTORA* a DAVID NEČAS

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta,
Univerzita Karlova, Hlavova 6, 128 43 Praha 2
e-mail: kotora@natur.cuni.cz

Tvorba nových C–C vazeb katalyzovaná sloučeninami přechodných kovů je dnes nedílnou součástí organické syntézy. Některé kovy a jejich sloučeniny nacházejí větší či menší uplatnění v homogenní katalýze a jak bohužel ukazuje praxe, čím „lacinější kov“, tím menší je jeho uplatnění. Jako typický případ může sloužit železo, které je jedním z nejdůležitějších kovů pro lidskou společnost, a jeho sloučeniny. Sloučeniny železa jsou sice schopné katalyzovat celou řadu reakcí jako kaplingové reakce, cykloadice, enové reakce, radikálové adice a v poslední době také polymerace olefinů, ale jejich rozšíření a uplatnění ve srovnání s ostatními přechodnými kovy je zatím minimální. V tomto příspěvku bychom rádi upozornili na některé zcela nové reakce katalyzované sloučeninami železa, které rozšíří možnosti jeho použití. Zajímavou vlastností těchto reakcí je, že probíhají jinak, než jak k tomu dochází v případě použití katalýzy komplexů jiných přechodných kovů.

Typickým příkladem jsou cyklizační reakce α,ω -halodienů katalyzované komplexy přechodných kovů (Pd, Rh), které probíhají za vzniku 1,2-dimethylidencycloalkanů. V případě katalýzy železem však dochází nejen k cyklizaci, ale i k tvorbě další nové C–C vazby. Dalším zajímavým jevem je, že průběh reakce závisí na substituentech nacházejících se



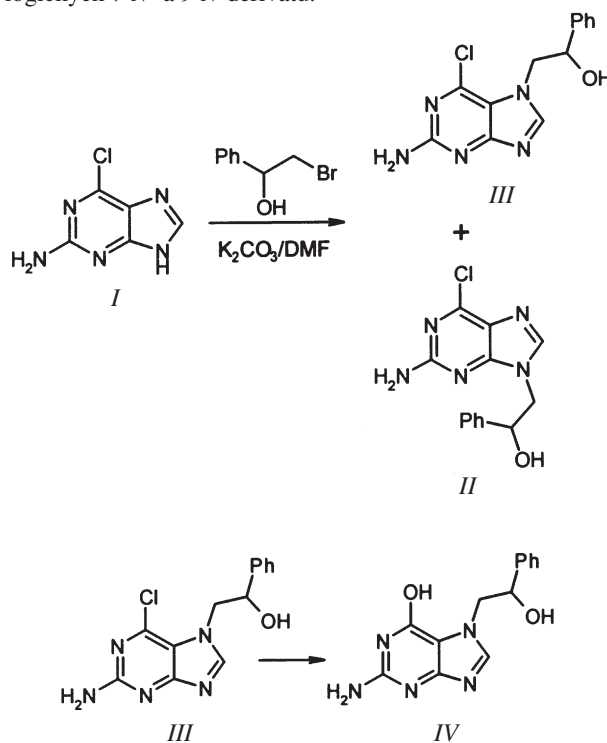
v molekule substrátu a místo cyklizace tak v některých případech dochází ke štěpení C–C vazeb.

SYNTEZA 7-N-(FENYLHYDROXYETHYL)GUANINŮ, BIOLOGICKÝCH INDIKÁTORŮ EXPOZICE STYRENU

JAN NOVÁK^a, IGOR LINHART^a,
HANA DVORÁKOVÁ^b a VLADISLAV KUBELKA^b

^aÚstav organické chemie, ^bCentrální laboratoře, Vysoká škola
chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: Novakhon@vscht.cz

U lidí exponovaných styrenu jsou fenylhydroxyethyl-deriváty guaninu významnými indikátory poškození DNA. 2-Amino-6-chlorpurin (*I*) poskytuje reakci s 2-fenyl-1-fenylethanolem směs příslušných 9-*N*- (*II*) a 7-*N*-derivátů (*III*). Hydrolyza derivátu *III* katalyzovaná 1,4-diazabi-cyklo[2.2.2]-oktanem poskytla žádaný 7-*N*-(2-fenyl-2-hydroxyethyl)guanin (*IV*). Reakce aminochlorpurinu *II* s isomerním 2-brom-2-fenylethanolem za stejných podmínek nevede ke vzniku analogických 7-*N*- a 9-*N*-derivátů.



Guaninový adukt (*IV*) je možné očekávat jako nejvíce zastoupený DNA adukt v moči lidí a zvířat exponovaných styrenu a jeví se proto jako nadějný indikátor genotoxického účinku styrenu. Pro jeho snazší analytické stanovení pomocí hmotnostní spektrometrie byl reakcí s pentafluorbenzylbromidem převeden na elektroforetický derivát.

Autoři děkují GA ČR za finanční podporu grantem 313/99/1460.

STUDIUM VAZEBNÝCH MÓDŮ ISOPENTENYLADENINU A ROSCOVITINU V CDK2 METODOU MM-PB/GBSA

MICHAL OTYEPKA^a, ZDENĚK KRÍŽ^b
a JAROSLAV KOČA^b

^aKatedra anorganické a fyzikální chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého, tř. Svobody 26, 771 46 Olomouc, ^bNárodní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno
e-mail: otyepka@risc.upol.cz, zdenek@chemi.muni.cz, jkoca@chemo.muni.cz

Jedním z východisek pro návrh účinných léčiv je i detailní popis a pochopení povahy interakce inhibitoru s enzymem. Cílem práce bylo studium vazebných módů inhibitorů cyklin-dependentní kinasy 2 (cdk2), která kontroluje přechod mezi fázemi G1/S buněčného cyklu a replikaci DNA. Deregulace tohoto proteinu byla prokázána v některých lidských tumorech a nádorových liniích, což inhibitory cdk2 předurčuje k potenciální aplikaci v nádorové terapii. Byly vybrány dva inhibitory z oblastí purinových derivátů isopentenyladenin a roscovitin, které se vážou do aktivního místa cdk2, avšak každý zaujímá jiný vazebný mód.

Vazebné módy byly analyzovány metodou energetické dekompoziční analýzy¹ a metodou MM-PB/GBSA (cit.²), které byly aplikovány na 1000ps dlouhé molekulárně dynamické simulace komplexů cdk2/inhibitor.

Tabulka I shrnuje jednotlivé příspěvky k volné vazebné energii inhibitoru k substrátu. Je zřejmé, že isopentenyladenin je elektrostaticky lepší inhibitor než roscovitin, ale celkově vykazuje menší vazebnou energii k enzymu než roscovitin, zejména kvůli van der Waalovým příspěvkům. To dokazuje velký význam van der Waalových příspěvků. Navíc se ukazuje, že vazebný mód isopentenyladeninu by mohl, po modifikacích vedoucích ke zvýšení vdW kontaktů s enzymem, poskytovat východiska pro návrh velmi účinných a selektivních inhibitorů cdk2.

Tabulka I

Příspěvek [kcal.mol ⁻¹]	cdk2/ roscovitin		cdk2/ isopentenyladenin	
	Ø	sm.odchylka	Ø	sm.odchylka
E _{electrostat}	-14,2	3,5	-20,8	3,0
E _{vdW}	-48,6	2,8	-32,3	2,3
Poisson-Boltzmannova metoda				
E _{nonpolar}	-5,8	0,2	-4,2	0,1
E _{PB}	37,5	3,1	27,5	2,0
E _{solvation}	31,8	3,0	23,2	2,1
E _{total}	-36,0	4,4	-29,7	2,5
Zobecněná Bornova metoda				
E _{nonpolar}	-6,4	0,2	-4,4	0,2
E _{GB}	50,2	4,3	38,9	2,8
E _{solvation}	43,8	4,3	34,5	2,9
E _{total}	-24,0	5,0	-18,5	2,9

Práce byla podpořena granty MSM 153100008, VS96095 MŠMT, 201/98/K041 GA ČR. Za výpočetní čas děkujeme Superpočítačovému centru v Brně.

LITERATURA

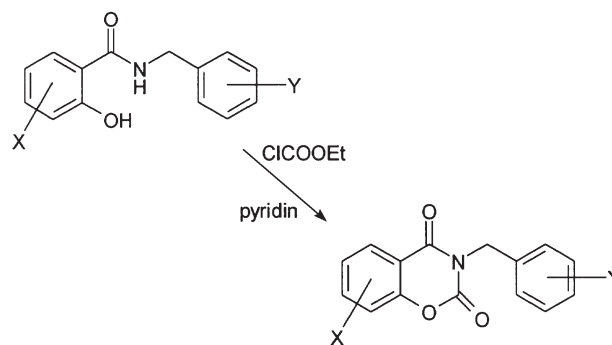
- Otyepka M., Kríž Z., Koča J.: J. Med. Chem., zasláno do tisku.
- Cheatham T. E., Srinivasan J., Case D. A., Kollman P. A.: J. Biomol. Struct. Dyn. 16, 265 (1998).

PŘÍPRAVA PROTITUBERKULÓZNÍCH DERIVÁTŮ 3-BENZYL-2H-1,3-BENZOXAZIN-2,4(3H)-DIONU

MILAN PEŘINA a KAREL WAISSER

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

V předchozích pracích^{1,2} bylo zjištěno, že substituované 3-fenyl-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-diony mají antimykobakteriální (antituberkulózní) aktivitu. Cílem této práce bylo připravit látky obdobné, v poloze 3 substituované benzylskupinou, a zjistit, zda se jedná o antimykobakteriálně účinné látky. Syntéza byla provedena reakcí z výchozího substituovaného N-benzylsalicylamidu s ethylchloroformiátem v prostředí pyridinu. Skupina CH₂ zvyšuje lipofilitu, což vede převážně ke snížení rozpustnosti.



Substituenty z pohledu benzoxazinu:

X = H; 6-Br; 6-Cl; 6,8-Cl₂; 6-Me; 6,8-Br₂; 7-MeO; 6-NO₂;
7-Cl; 8-MeO; 6-MeO

Y = 4-F, 3,4-Cl₂

Struktura připravených látek překrytalovaných převážně ze směsi ethanol-aceton byla ověřena IČ spektry, NMR spektry a elementární analýzou.

Připravené látky jsou v současně době testovány na antimykobakteriální aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*.

Práce byla podporována granty č. 234/2000/BCH GA UK, 203/99/0030 GA ČR a projektem MŠMT MSM 11600001.

LITERATURA

- Waisser K., Macháček M., Dostál H., Gregor J., Kubicová L., Klimešová V., Kuneš J., Palát K. Jr., Hladůvková J.,

Kaustová J., Möllmann U.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1902 (1999).

- Waisser K., Gregor J., Kubíčková L., Klimešová V., Kuneš J., Macháček M., Kaustová J.: Eur. J. Med. Chem. 35, 733 (2000).

α -SUBSTITUOVANÉ OXIMY JAKO KATALYZÁTORY HYDROLÝZY ESTERŮ

JAN PÍCHA, RADEK CIBULKA,
FRANTIŠEK HAMPL a FRANTIŠEK LIŠKA

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

Anion vzniklý deprotonací oximové skupiny je účinným nukleofilem atakujícím esterovou funkci, a proto se aldoximy a ketoximy studují jako katalyzátory hydrolýzy esterů¹. Hydrolytická účinnost oximů závisí jak na aciditě hydroxyiminoskupiny, která ovlivňuje koncentraci oximátových iontů, tak na jejich nukleofilitě. Přítomností elektronakceptorů skupiny v sousedství hydroxyiminoskupiny lze zvýšit její aciditu. Tím však na druhé straně dochází ke snížení nukleofility oximátového iontu.

Zaměřili jsme se na sledování vzájemného vztahu mezi aciditou hydroxyiminoskupiny a nukleofilitou oximátového iontu při hydrolýze modelového substrátu (4-nitrofenyl)-acetátu (PNPA). Hydrolýzy byly prováděny v přítomnosti α -substituovaných oximů obecného vzorce I a II, kde Y = CH₃, H, pyridin-2-yl, CF₃, CN, COCH₃, COOCH₃, COCF₃, C₆H₅, 1-metyl-2-metylpyridinio.



Práce byla vypracována s finanční podporou GA ČR (grant č. 203/01/1093).

LITERATURA

- Terrier F., Mac Cormack P., Kizilian E., Halle J. C., Demerseman P., Guir F., Lion C.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1991, 153.

PŘÍPRAVA HAPTENŮ PRO IMUNOSTANOVENÍ 16 α -HYDROXYDEHYDROEPIANDROSTERONU

VLADIMÍR POUZAR^a, IVAN ČERNÝ^a,
OLDŘICH LAPČÍK^b, MARTIN HILL^b
a RICHARD HAMPL^b

^aÚstav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^bEndokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: pouzar@uochb.cas.cz

16 α -Hydroxydehydroepiandrosteron (3 β ,16 α -dihydroxyandrost-5-en-17-on) je další z hydroxylovaných metabolitů

dehydroepiandrosteronu¹, na jehož imunostanovení se zaměřila naše pozornost. Základním předpokladem pro vypracování použitelné metody pro toto imunostanovení je syntéza vhodných haptenu. Na základě zkušeností byly navrženy hapteny s *O*-(karboxymethyl)oximovým můstkem (CMO) v poloze 7 nebo 19 steroidního skeletu.

Jako základní látky pro jejich syntézu byly zvoleny odpovídající 7-CMO a 19-CMO deriváty matečného dehydroepiandrosteronu. Byla tedy zvolena strategie syntézy, která předpokládá vytvoření poměrně labilního α -ketolového seskupení až u látek, které mají v molekule CMO skupinu chráněnou jako methylester.

Pro přípravu α -ketolového sestupení (16 α -hydroxy-17-oxo) byly uvažovány dvě metody. Prvá využívá jako intermediát enolacetát, následnou selektivní epoxidací byl získán epoxyacetát, který kyselé katalyzovaným přesmykem poskytl α -acetoxyketon. Druhá metoda využívá přímé bromace 17-ketoderivátu a následnou selektivní „hydrolýzu“ na cílový hydroxyketon.

Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4 055 905 a řešení grantu GA ČR 203/01/0098.

LITERATURA

- Hampl R., Stárka L.: Endocr. Regul. 34, 161 (2000).

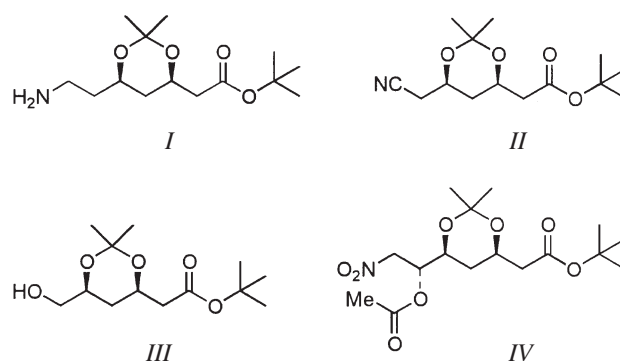
NOVÝ ZPŮSOB SYNTÉZY *terc*.BUTYL (6-AMINOETHYL-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXAN-4-YL)ACETÁTU

STANISLAV RÁDL

VÚFB, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha 10
e-mail: radl@vufb.cz

V názvu uvedená sloučenina je klíčovým meziproduktem syntézy některých statinů, které jsou účinnými inhibitory HMG-CoA reductasy. Je popsáno několik přístupů k syntéze I. Všechny dosud popsané metody syntézy této látky využívají *terc*.butyl(6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetátu (II) jako klíčového meziprojektu.

Námi zvolený přístup je založen na komerční dostupnosti (4*R*,6*S*) *terc*.butyl(6-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-



-4-yl)acetátu (III), který Swernovou oxidací poskytl příslušný aldehyd. Tato látka zase reakcí s nitromethanem ve smyslu Henryho reakce poskytla *tert.*butyl[6-(1-hydroxy-2-nitroethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetát. Tento nitroalkohol byl acylován na acetoxyderivát IV. Zjistili jsme, že acetoxy skupinu v této sloučenině lze efektivně reduktivně eliminovat borohydridem sodným na odpovídající nitroderivát, který byl pak snadno za atmosférického tlaku katalyticky hydrogenován na amin I.

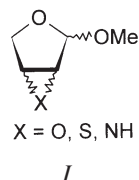
Ab initio VÝPOČTY NMR A IČ PARAMETRŮ JEDNODUCHÝCH MONOSACHARIDŮ

**IVAN RAICH^a, PETR BOUŘ^b,
VLADIMÍR SYCHROVSKÝ^c, JAKUB KAMINSKÝ^a
a TEREZA LABÍKOVÁ^a**

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, ^cÚFCHE AV ČR, Dolejškova 3, 182 23 Praha 8

e-mail: Ivan.Raich@vscht.cz, bour@uochb.cas.cz, Vladimír.Sychrovsky@jh-inst.cas.cz

Konformačně stálé furanosové sacharidy s tříčlenným heterocyklickým kruhem obecného vzorce I (cit.¹) byly použity jako modelové látky pro *ab initio* výpočty a modelování jaderných spin-spinových interakčních konstant², chemických posunů a IČ vibrací. V prvním případě byl proveden plně analytický výpočet konstant na úrovni B3LYP/IGLOII včetně všech důležitých magnetických členů v Hamiltoniánu. Chemické posuny a IČ vibrace byly vypočteny standardními procedurami v programu Gaussian 98.



Optimalizované geometrie (B3LYP/6-311+G(d,p) pro výpočet NMR a IČ parametrů byly získány systematicky z několika výchozích modelů v obou možných obávkových konformacích ⁰E a E₀, lišících se orientacemi exocyklické methoxylové skupiny.

Konformační analýza s využitím *ab initio* výpočtů v tomto případě plně nahradí tradiční postup založený na použití empirické Karplusovy rovnice.

Práce je finančně podporována grantem GA AV ČR A4055104/127/01.

LITERATURA

1. Jarý J., Raich I.: Carbohydr. Res. 242, 291 (1993).
2. Sychrovský V., Grafenstein J., Cremer D.: J. Am. Chem. Soc. 113, 3530 (2000).

LINEÁRNÍ ŘETĚZENÍ KYSELINY ETIENOVÉ ESTEROVOU VAZBOU

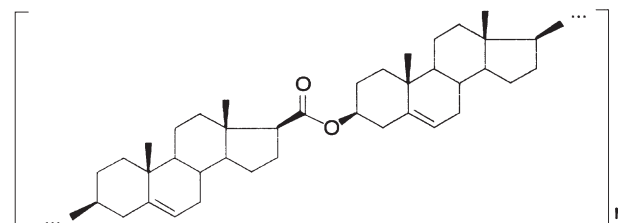
**MIROSLAV RESCHEL, IVAN ČERNÝ,
VLADIMÍR POUZAR a PAVEL DRAŠAR**

Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Oligoestery a zvláště pak cyklické, vzniklé ze steroidních hydroxykyselin, představují jednu z populárních skupin látek, sloužících k syntéze supramolekul¹, receptorů² a látek, vmezeřujících se do biologických membrán³.

Cyklické tetraestery kyseliny cholové (cyklocholáty) pak představují útvar, podobný cyklodextrinům, mající však „převrácenou“ polaritu zevnitř navenek, schopný komplexovat jiné substráty v jiném prostředí⁴.

Záměr vybudovat „cykloetienát“ jako cyklický tetraester kyseliny etienové znamenal prostudovat podrobněji esterifikaci etienové kyseliny samu na sebe, ale i analogické reakce jejich vhodně chráněných derivátů.



V tomto sdělení předkládáme studium syntézy tetrameru kyseliny etienové s esterovou spojovací vazbou. Předpokladem a významnou odlišností od syntéz se žlučovými kyselinami je relativně krátká esterová spojka s omezenou pohyblivostí. Za použití nitrátu jako chránící skupiny pro hydroxyl a methylesteru pro karboxyl etienové kyseliny byl postupně vybudován lineární tetraester.

Práce byla podpořena z grantu COST OC D12.2 a v rámci výzkumného záměru Z4 055 905.

LITERATURA

1. Davis A. P.: Chem. Soc. Rev. 1, 243 (1993).
2. Evans S. M., Burrows C. J., Venanzi C. A.: J. Mol. Struct. 334, 193 (1995).
3. Janout V., Di Giorgio C., Regen S. L.: J. Am. Chem. Soc. 122, 2671 (2000).
4. Bonar-Law R. P., Sanders J. K. M.: Tetrahedron Lett. 33, 2071 (1992).

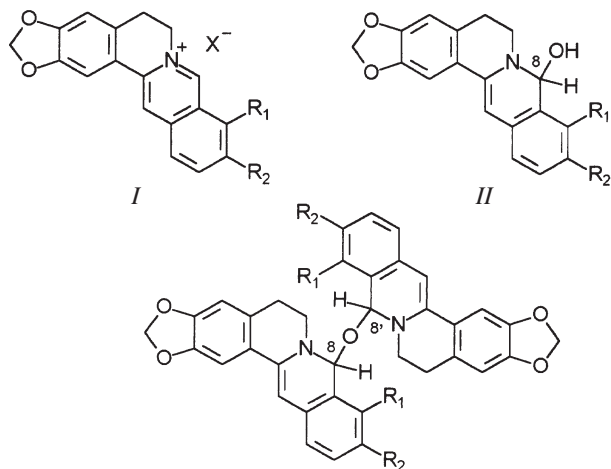
NMR STUDY OF BERBERINE AND COPTISINE FREE BASES

PAVLÍNA SEČKÁŘOVÁ^a, STANISLAV MAN^b,
JIRÍ DOSTÁL^c, ROGER DOMMISSE^d,
and RADEK MAREK^{a*}

^aNational Center for Biomolecular Research, ^bDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cDepartment of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Komenského n. 2, 662 43 Brno, ^dDepartment of Chemistry, University of Antwerp RUCA, Groenenborgerlaan 171, B-2020 Antwerpen, Belgium, e-mail: pavlina@chemi.muni.cz

Berberine and coptisine belong to the group of quaternary protoberberine alkaloids (QPA). They show anticancer^{1,2} and antimalarial³ effects and inhibit the DNA topoisomerase⁴. In Europe, the best source of berberine is the root of *Berberis vulgaris* L. Coptisine is the main alkaloid of *Chelidonium majus* L. QPA occur also in the other plants of *Berberidaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae* and other families⁵.

In the presence of OH⁻ anion, the iminium bond of QPA (*I*) is attacked and the 8-hydroxyderivative called pseudobase (*II*) is formed. Free bases of alkaloids berberine and coptisine were investigated by NMR spectroscopy. Pseudobases (*II*) predominate in NaOH-alkalized solutions of QPA. However, we managed to confirm a formation of two diastereomers of a bimolecular aminoacetal (*III*) as minor components. It is for the first time that the formation of PA bimolecular free base was detected and unequivocally confirmed. NMR data of protoberberines in DMSO-d₆, C₆D₆, and CD₂Cl₂ solutions will be presented.



Berberine: R₁ = R₂ = OCH₃
Coptisine: R₁ = R₂ = OCH₂O

III

The financial support of this work by the Ministry of Education (LN00A016) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

- Slaninová I., Táborská E., Bochořáková H., Slanina J.: Cell Biol. Toxicol. 17, 51 (2001).

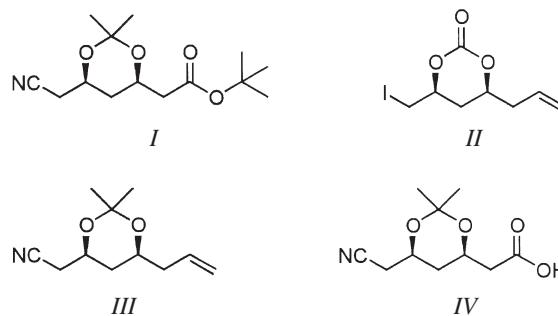
- Fukuda K., Hibiya Y., Mutoh M., Koshiji M., Akao S., Fujiwara H.: J. Ethnopharmacol. 66, 227 (1999).
- Iwasa K., Kim H. S., Wataya Y., Lee D. U.: Eur. J. Med. Chem. 33, 65 (1998).
- Krishnan P., Bastow K. F.: Anti-Cancer Drug Des. 15, 255 (2000).
- Ikram M.: Planta Med. 28, 351 (1970).

SYNTETICKÁ STUDIE PŘÍPRAVY *terc*.BUTYL (6-KYANOMETHYL-2,2-DIMETHYL-1,3-DIOXAN-4-YL)ACETÁTU

JAN STACH a STANISLAV RÁDL

VÚFB, Dolní Měcholupy 130, 102 01 Praha 10
e-mail: stach@vufb.cz

V patentové literatuře je popsáno několik metod syntézy v názvu uvedené sloučeniny *I*, která je obvyklým klíčovým meziproductem syntézy některých statinů. V rámci našich studií syntézy těchto látek jsme se rozhodli prověřit metodu založenou na jodlaktonech hepta-1,6-dien-4-olu na 4-allyl-6-jodmethyl-1,3-dioxan-2-on (*II*), který byl v několika krocích převeden na (6-allyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)acetonitril (*III*). Tento meziproduct poskytl *cis*-(6-kyanomethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)octovou kyselinu (*IV*).



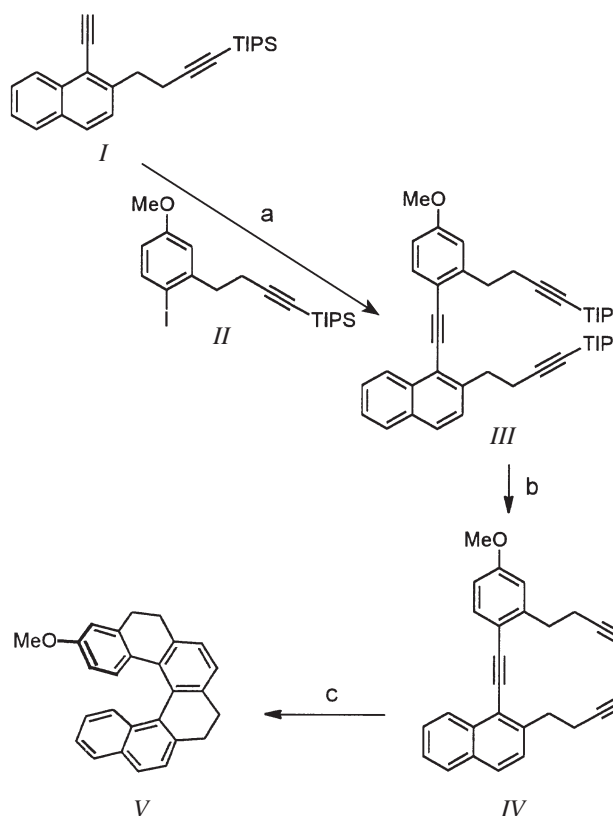
V rámci krátkého sdělení bude popsána námi vyvinutá modifikace tohoto postupu, který vychází z produktu jodlaktonezace *II* a několika námi vyvinutými stupni poskytuje kyselinu *IV* v podstatně lepších výtěžcích než původní postup. Stručně budou zmíněny i neúspěšné přístupy, včetně pokusů o štěpení *cis-IV* na (4*R*,6*R*) a (4*S*,6*S*) isomery.

MODULÁRNÍ SYNTÉZA SUBSTITUOVANÝCH HELICENŮ A JEJÍ ENANTIOSELEKTIVNÍ VERZE

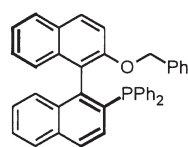
FILIP TEPLÝ, IRENA G. STARÁ*,
ADRIAN KOLLÁROVIČ, IVO STARÝ*,
DAVID ŠAMAN a MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ

Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: stara@uochb.cas.cz

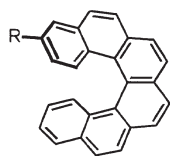
Inherentně chirální substituované heliceny jsou předurčeny k tomu, aby v budoucnosti hrály významnou roli v různých oblastech chemie. Vyvinuli jsme modulární or-



(a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , 99 %; (b) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 80 %; (c) $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, PPh_3 , 140°C , halogenová lampa, 95 %



(S)-(-)-VI (cit.³)



VII
R = PPh_2 , OH, NH_2 , CO_2Me

ganometalický způsob přípravy funkcionalizovaných helicenů, který je založen na intramolekulární [2+2+2] cykloisomerizaci trienů za katalýzy Co(I) nebo Ni(0) (cit.¹).

Sonogashirův coupling synteticky snadno přístupných stavebních bloků I a II poskytuje trien III. Po deprotekcii terminálních acetylenických jednotek dochází v klíčovém stupni ke Co-katalyzované cyklizaci trienu IV za vzniku substituovaného tetrahydro[6]heliceu V v téměř kvantitativním výtěžku. Tuto reakci, při níž vzniká helikální uspořádání, lze provést enantioselektivně s pomocí chirálních ligandů. Cyklizaci látky IV za $\text{Ni}(\text{cod})_2$ /(S)-(-)-VI katalýzy vzniká (+)-V s 75 % ee. Funkcionalizovaný tetrahydro[6]helicen V lze standardními postupy převést na příslušné deriváty [6]heliceu VII.

Tato metodologie může být použita pro syntézu i jiných CH_3O -substituovaných [6]- nebo [7]helicenů.

Podporováno GA ČR (reg. č. 203/99/1448) a ÚOCHB AV ČR (výzkumný projekt č. Z4 055 905).

LITERATURA

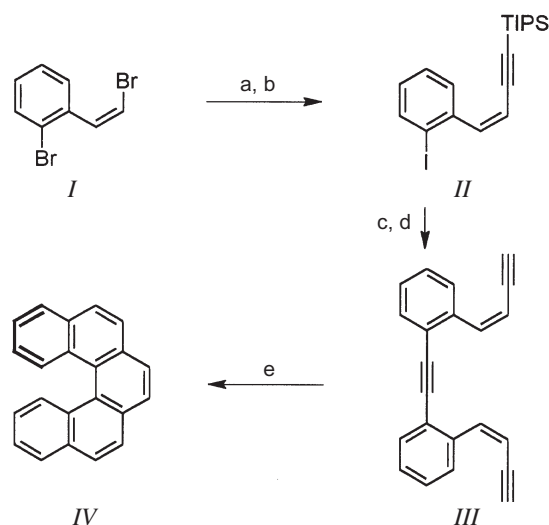
- (a) Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Šaman D., Tichý M.: *J. Org. Chem.* 63, 4046 (1998); (b) Stará I. G., Starý I., Kollárovič A., Teplý F., Vyskočil Š., Šaman D.: *Tetrahedron Lett.* 40, 1993 (1999).
- Uozumi Y., Tanahashi A., Lee S.-Y., Hayashi T.: *J. Org. Chem.* 58, 1945 (1993).

SYNTEZA [5]-, [6]- A [7]HELICENU POMOCÍ Ni(0)- A Co(I)-KATALYZOVANÉ ISOMERIZACE AROMATICKÝCH *cis,cis*-DIENTRIENŮ

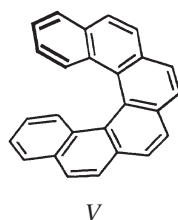
FILIP TEPLÝ, IRENA G. STARÁ*, IVO STARÝ*, LUBOMÍR RULÍŠEK a DAVID ŠAMAN

Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, e-mail: stary@uochb.cas.cz

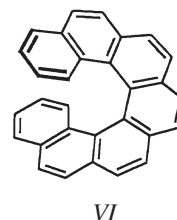
Vyvinuli jsme nový způsob přípravy helicenů, který je založen na isomerizaci energeticky bohatých aromatických *cis,cis*-dienetrienů a odpovídá konceptu atomové ekonomie¹. Příprava [5]heliceu vychází ze známého² (Z)-β,ο-dibromstyrenu I, který je převeden v průběhu čtyř jednoduchých syntetických kroků na klíčový aromatický *cis,cis*-dienetriin III. Za katalýzy Ni(0) podléhá okamžitě tato látka intramolekulární [2+2+2] cykloisomerizaci za vzniku [5]heliceu IV v dobrém výtěžku, zatímco Co(I) katalýza je méně efektivní. Bě-



(a) $\text{HC}\equiv\text{CTIPS}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , 99 %; (b) $t\text{-BuLi}$, I_2 , 98 %; (c) $\text{HC}\equiv\text{CH}$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , 79 %; (d) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 92 %; (e) $\text{Ni}(\text{cod})_2$ (20 %), PPh_3 (40 %), 64 %



V



VI

hem této energeticky výhodné reakce ($\Delta H = -156 \text{ kcal.mol}^{-1}$, DFT výpočet) dochází k posunu šesti π -elektronů a následně k simultánnímu uzavření tří nových aromatických kruhů. Podobným způsobem jsme připravili [6]helicen V and [7]helicen VI.

Podporováno GA ČR (reg. č. 203/99/1448) a ÚOCHB AV ČR (výzkumný projekt č. Z4 055 905).

LITERATURA

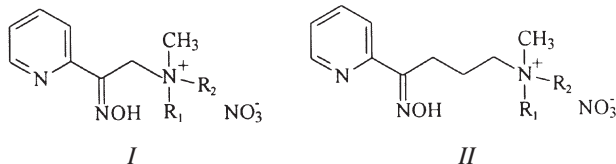
1. Trost B. M.: Science 254, 1471 (1991).
2. Yasuike S., Shiratori S., Kurita J., Tsuchiya T.: Chem. Pharm. Bull. 47, 1108 (1999).

NOVÉ AMFIFILNÍ LIGANDY PRO TRANSPORT IONTŮ PŘES KAPALNOU MEMBRÁNU

EVA SVOBODOVÁ, RADEK CIBULKA, FRANTIŠEK HAMPL a FRANTIŠEK LIŠKA

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

Lipofilní *N,N*-dialkyl-*N*-methyl-2-hydroxyimino-2-(pyridin-2-yl)ethanaminiové soli *I*, syntetizované dříve na našem pracovišti vykazují schopnost transportovat ionty kovů (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pd^{2+}) přes kapalnou membránu¹. Účinnost a selektivita nosičů *I* při transportu iontů kovů závisí na počtu a délce hydrofobních alkylových řetězců. Další možností ovlivnění transportních schopností ligandů *I* by mohlo být prodloužení alkylového řetězce spojujícího ligandové seskupení hydroxyimino-2-(pyridinyl)methylovou skupinu a kvartérní amoniou skupinu. Proto byly navrženy a syntetizovány ligandy *II*, které mají spojovací řetězec prodloužený o dvě methylenové jednotky oproti ligandů *I*.



Ukázalo se, že připravené ligandy *II* jsou účinnými nosiči Cu^{2+} iontů přes kapalnou membránu. Rychlost transportu Cu^{2+} iontů přes fázové rozhraní prostřednictvím nosičů *II* vzrůstala s jejich lipofilitou.

Z porovnání účinnosti ligandů *I* a *II* při transportu iontů Cu^{2+} vyplývá, že prodloužení spojovacího řetězce mezi chelující částí ligandu a kvartérní amoniou skupinou z jedné methylenové jednotky (ligandy *I*) na tři (ligandy *II*) má výrazný pozitivní vliv na transportní schopnosti těchto amfifilních ligandů.

LITERATURA

1. Cibulka R., Hampl F., Šmidrkal J., Liška F.: Tetrahedron Lett. 40, 6849 (1999).

GALANTHAMIN

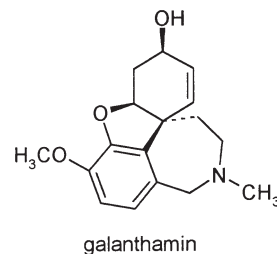
LUCIE ŠEVELOVÁ a GABRIELA KREJČOVÁ

Katedra toxikologie, Vojenská lékařská akademie, 500 01 Hradec Králové, e-mail: sevelova@pmfhk, krejцова@pmfhk

Galanthamin je fenantridinový alkaloid izolovaný ze sněženek (rod *Galanthus*) a narcisů (rod *Narcissus*) čeledi Amaryllidaceae. V medicíně se používá již od 60. let, a to převážně ve Východní Evropě pro svůj antikonvulzivní efekt k antagonizaci neuromuskulární blokády a pro terapii neurologických poruch. Působí jako antagonist dechového útlumu navozeného opioidy. I když je strukturně velmi podobný kodeinu, nemá analgetický účinek. V současnosti je hlavní terapeutické využití galanthaminu v léčbě Alzheimerovy choroby¹. Galanthamin významně zlepšuje kognitivní, funkční i behaviorální symptomy této choroby.

Galanthamin je selektivní kompetitivní inhibitor acetylcholinesterasy a allosterický modulátor nikotinových acetylcholinových receptorů. Tato schopnost galanthaminu modlovat nikotinové receptory a tím zvyšovat účinek a produkci acetylcholinu je významným faktorem zvyšujícím galanthamin před ostatními terapiemi Alzheimerovy choroby². Selektivita galanthaminu k acetylcholinesterase vs. butyrylcholinesterase může snižovat riziko jeho nežádoucích účinků v porovnání s neselektivními inhibitory cholinesteras (např. takrin, fysostigmin).

Pro vazebné schopnosti galanthaminu a tedy jeho biologický účinek jsou v molekule důležitá 4 místa: hydroxylová skupina cyklohexanového kruhu, cyklohexanový kruh, methoxyskupina a terciární aminoskupina. Byly připraveny a také testovány různé deriváty galanthaminu: *O*- a *N*-substituované deriváty, konjugáty, estery³.



Syntéza galanthaminu je v porovnání s izolací z přírodních zdrojů finančně náročná. Galanthamin se získává především z bledule letní (*Leucojum aestivum*) (průměrně 1,64 % hmotnosti suché rostliny). Syntéza je možná např. z isovanilinu a tyraminu. Další možný způsob je využití intermediátu biologicky významného hydrobenzazepinu, který je dostupný z prekursoru cinnamonitrilu.

Galanthamin v biologických materiálech je možné stanovit několika metodami – HPLC, zónovou kapilární elektroforézou, průtokovou injekční analýzou, radioimunoanalýzou nebo enzymoimunoanalýzou.

Účinky této látky svědčí o další možnosti využití, např. jako profylaktikum otravy organofosfáty. Přírodní látka s podobnými účinky – huperzin A, již byla v zahraničí v této souvislosti úspěšně testována.

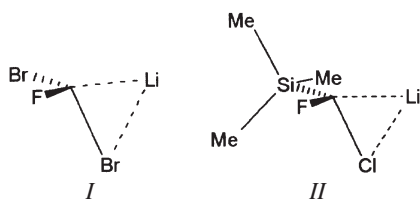
LITERATURA

1. Fulton B., Benfield P.: *Drugs Aging* 9, 60 (1996).
2. Sramek J. J., Frackiewicz E. J., Cutler N. R.: *Exp. Opin. Invest. Drugs* 9, 2393 (2000).
3. Bores G. M., Huger F. P., Petko W.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277, 728 (1996).

**FLUORHALOLITHIOMETHANY
A JEJICH SILYLOVANÉ ANALOGY**
**JAROSLAV KVÍČALA, JAN ŠTAMBASKÝ,
MARTIN SKALICKÝ a OLDŘICH PALETA**

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

Fluorhalolithiomethany jsou extrémně nestálé a pouze dibromfluormethylithium (*I*) je možné generovat a reagovat s elektrofily při $-140\text{ }^\circ\text{C}$ za Barbierovských podmínek¹. Výpočty minim na površích potenciální energie pro bromfluora a chlorfluorolithiomethany na úrovni MP2/6-31+G(d,p)² ukázaly, že globální minima pro difluorhalolithiomethany mají charakteristické trojúhelníkovité seskupení uhlík-halogen-lithium s extrémně dlouhou vazbou uhlík-halogen. Atom křemíku stabilizuje sousední karbanion natolik, že (*tert.* butyldimethylsilyl)bromfluormethylithium je stále při $-100\text{ }^\circ\text{C}$ (cit.³). Povrchy potenciální energie pro silylované analogy



fluorhalolithiomethanů (FLMS), např. chlorfluor(trimethylsilyl)methylithium (*II*), byly studovány výpočetními metodami. Nalezená minima jsou analogická nesilylovaným sloučeninám. (Fluorhalomethyl)silany, prekursori FLMS, byly připraveny třemi různými postupy a jejich lithiace a další reakce byly studovány.

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

LITERATURA

1. Kuroboshi M., Yamada N., Takebe Y., Hiyama T.: *Synlett* 1995, 987.
2. Kvíčala J., Štambaský J., Böhm S., Paleta O.: *J. Fluorine Chem.*, v tisku.
3. Shimizu M., Hata T., Hiyama T.: *Tetrahedron Lett.* 38, 4591 (1997).

**ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ
3,5-DICHLORSALICYLANILIDY –
INHIBITORY HILLOVY REAKCE**
**MARTIN ŠUSTR^a, KATARÍNA KRÁLOVÁ^{b*}
a LENKA KUBICOVÁ^a**

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bChemický ústav, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: sustr@faf.cuni.cz, kralova@fns.uniba.sk

Salicylanilidy vykazují v závislosti na substituci široké spektrum biologických aktivit¹. 3,5-Dichlorsalicylanilidy (*I*) různě substituované v anilidové části molekuly ($R' = \text{H}$; 3'-F; 4'-F; 3'-Cl; 4'-Cl; 3',4'-Cl₂; 3'-Br; 4'-Br; 4'-CH₃; 4'-C₂H₅; 4'-OCH₃; 3'-NO₂; 4'-N(CH₃)₂) byly připraveny jako potenciální antituberkulotika zahříváním kyseliny 3,5-dichlorsalicylové s příslušnými aniliny a PCl₃ v chlorbenzenu.

Vliv *I* na inhibici rychlosti vývoje kyslíku v chloroplastech špenátu byl studován spektrofotometricky² v přítomnosti akceptoru elektronů 2,6-dichlorfenol-indofenolu (DPIP). Studované látky inhibovaly fotosyntetický transport elektronů v chloroplastech špenátu, hodnoty poloviční inhibiční koncentrace (IC₅₀) byly v rozmezí od 1,5 μmol.dm⁻³ ($R' = 3\text{-NO}_2$) do 119,8 μmol.dm⁻³ ($R' = 4\text{-N(CH}_3)_2$).

Inhibiční aktivita studovaných sloučenin významně závisela na Hammettově konstantě σ substituentu R' :

$$\log (1/IC_{50}) = 4,936 (\pm 0,075) - 0,168 (\pm 0,108)\sigma +$$

$$+ 1,303 (\pm 0,143)\sigma^2$$

$$r = 0,947; s = 0,188; F = 43,6; n = 13$$

Po přidání umělého donoru elektronů 1,5-difenylnkarbazidu (DPC) se známým místem účinku (intermediáty Z^+/D^+) k chloroplastům inhibovaným anilidy *I* docházelo ke kompletní obnově redukce DPIP. Z toho vyplývá, že jádro fotosyntetického (PS) 2 (P 680) a část elektronového transportního řetězce – přinejmenším až po plastochinon – zůstala nepoškozená. Získané výsledky jsou v souladu s výsledky získanými pro 5-brom- a 3,5-dibromsalicylanilidy, u kterých jsme pomocí EPR spektroskopie prokázali, že interagují s tyrosiny Tyr_Z a Tyr_D, lokalizovanými v proteinech D₁ a D₂ na donorové straně PS 2 (cit.³).

Práce byla podporována granty VEGA MŠ SR č. 1/7262/20 a FRVŠ č. 1680/G4/2001 a výzkumným záměrem MŠMT ČR MSM 11600001.

LITERATURA

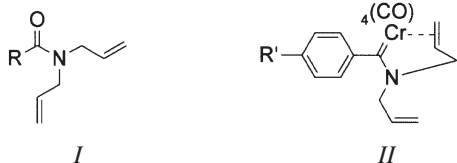
1. Kubicová L., Waisser K.: *Cesk. Farm.* 41, 208 (1992).
2. Králová K., Šeršeň F., Csöllei J.: *Biol. Plant.* 34, 253 (1992).
3. Králová K., Kubicová L., Šeršeň F., Waisser K.: *Zborník príspevkov* 3. 51. Zjazd chemických spoločností, 6.–9.9. 1999, Nitra, H-PO66. STU Bratislava, 1999.

SYNTEZA A VLASTNOSTI AMINOKARBENOVÝCH KOMPLEXŮ CHROMU S KOORDINOVANOU DVOJNOU VAZBOU V POSTRANNÍM ŘETĚZCI

TOMÁŠ TOBRMAN a DALIMIL DVOŘÁK*

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

Reakcí *N,N*-diallylamidů karboxylových kyselin *I* s karbonyláty přechodných kovů a Me_3SiCl vznikají přímo chelátované aminokarbenové komplexy. Bude diskutován vliv struktury výchozího amidu *I* na vznik chelátovaného karbenového komplexu chromu *II*. U připravených karbenových komplexů *II* byla stanovena velikost ΔG^* rotace okolo vazby aromát-karbenový uhlík. Vzájemná orientace koordinované dvojné C=C vazby a dvojné vazby kov uhlík u komplexu *II*, $\text{R}' = \text{H}$ byla určena s využitím NOE efektu.



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CO}_2\text{MeC}_6\text{H}_4$
 $\text{R}' = \text{CF}_3, \text{H}_4, \text{CO}_2\text{Me}, \text{Cl}, \text{OMe}, \text{CH}_3$

Tento projekt byl financován GA ČR (grant č. 203/00/1240).

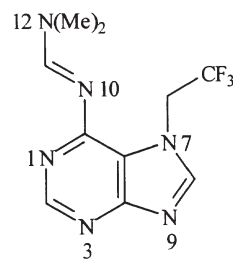
THEORETICAL STUDY OF ^{15}N CHEMICAL SHIELDING TENSORS OF N^7 - AND N^9 -SUBSTITUTED PURINE DERIVATIVES

JAROMÍR TOUŠEK^a, RADEK MAREK^b, JIŘÍ BRUS^c, LAJOS KOVÁCS^d, and DANA HOCKOVÁ^e

^aDepartment of Theoretical and Physical Chemistry, ^bNational Center for Biomolecular Research, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, ^cInstitute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Heyrovského n. 2, 162 06 Prague, ^dDepartment of Medicinal Chemistry, University of Szeged, Dóm tér. 8, H-6720 Szeged, Hungary, ^eInstitute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Flemingovo n. 2, 166 10 Prague
 e-mail: tousek@chemi.muni.cz

Since the nitrogens of nucleosides and nucleotides play an important role in the molecular recognition of these compounds, ^{15}N NMR became a method of choice in this field. ^{15}N NMR parameters of selected adenine and guanine derivatives were investigated using gradient inverse techniques¹. In order to study the individual components of the ^{15}N chemical shielding tensors and their differences for pairs of N^7/N^9 -isomers, ^{15}N CP/MAS spectra were recorded and quantum chemical calculations of chemical shielding tensors were carried out².

Based on the results of the calculations performed with the



I
 7-(2,2,2-Trifluoroethyl)- N^6 -{(dimethylamino)methylene}adenine

purine analogue *I* the quantum chemical calculations were performed as follows: geometry was optimized by RHF/6-31G** method and chemical shielding tensors were computed by B3LYP/6-31G** method (all calculations were performed with the Gaussian 94 (cit.³) and deMon⁴ software). The results obtained enabled the assigning of the experimentally determined chemical shifts and determining the orientations of the particular components of the shielding tensors. Rmsd between the calculated and experimental values is approximately 6 ppm, that is ~1 % of the ^{15}N chemical shift scale.

REFERENCES

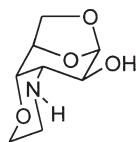
1. Marek R., Lyčka A.: *Curr. Org. Chem.*, in press.
2. Marek R., Brus J., Toušek J., Kovács, L., Hocková D.: manuscript in preparation.
3. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Gill P. M. W., Johnson B. G., Robb M. A., Cheeseman J. R., Keith T., Petersson G. A., Montgomery J. A., Raghavachari K., Al-Laham M. A., Zakrzewski V. G., Ortiz J. V., Foresman J. B., Cioslowski J., Stefanov B. B., Nanayakkara A., Challacombe M., Peng C. Y., Ayala P. Y., Chen W., Wong M. W., Andres J. L., Replogle E. S., Gomperts R., Martin R. L., Fox D. J., Binkley J. S., Defrees D. J., Baker J., Stewart J. P., Head-Gordon M., Gonzalez C., Pople J. A.: *Gaussian 94*, Revision D.4. Gauss Inc., Pittsburgh (PA) (1995).
4. Malkin V. G., Malkina O. L.: MASTER-CS Program. Université de Montreal, Quebec 1994.

SYNTEZA 3,10,12-TRIOXA-6-AZA-TRICYKLO[7.2.1.0^{2,7}] DODEKANOVÉHO SKELETU

TOMÁŠ TRTEK^a, MILOSLAV ČERNÝ^a, TOMÁŠ TRNKA^a a MILOŠ BUDĚŠÍNSKÝ^b

^aKatedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 120 00 Praha 2, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

Oxiranové deriváty 1,6-anhydro-hexopyranos reagují díky rigiditě svého skeletu s vysokou regio- a stereoselektivitou. Díky tomu jsou používány s výhodou jako chirální syntony ke stereoselektivním syntézám cukerných i necukerných sloučenin. V našem případě byly použity k výstavbě nové hetero-



cyklické molekuly 3,10,12-trioxa-6-aza-tricyklo[7.2.1.0^{2,7}]dodekan-8-olu i některých jeho derivátů jako potencionálně biologicky aktivních sloučenin se zatím blíže nespecifikovanou biologickou aktivitou.

LITERATURA

- Jindřich J., Černý M., Trnka T., Buděšínský M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 56, 2950 (1991).

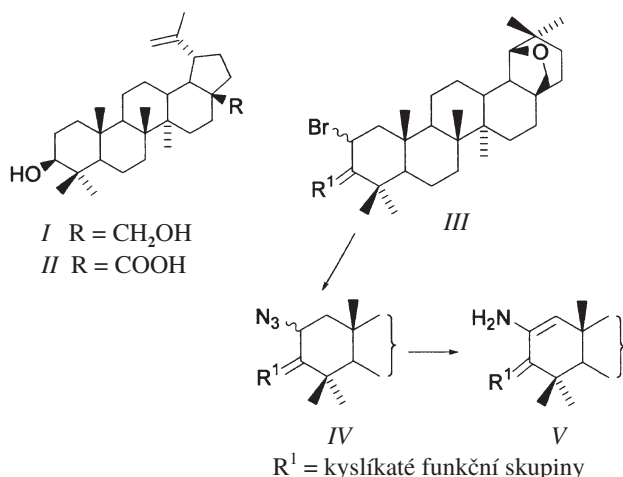
NOVÉ CYTOTOXICKÉ TRITERPENOIDNÍ DERIVÁTY S DUSÍKATÝMI FUNKČNÍMI SKUPINAMI NA KRUHU A

MILAN URBAN, JAN ŠAREK, JIŘÍ KLINOT
a IVA TIŠLEROVÁ

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 8, 128 43, Praha 2
e-mail: murban@natur.cuni.cz

Výzkum triterpenoidních derivátů vedl na našem pracovišti k objevu sloučenin s významnou cytotoxickou aktivitou proti buněčným liniím CEM-lymfoblastické leukemie (TCS₅₀ < 10 mmol.l⁻¹) (cit.¹). Další strukturálně aktivní studie vedly k závěru, že cytotoxicitu výrazně ovlivňuje přítomnost polárních funkčních skupin. V minulosti byl již zkoumán vliv přítomnosti různých kyslíkatých funkčních skupin na cytotoxicitu sloučenin připravených z betulinu¹ a kyseliny betulonové² II.

Nyní se náš zájem soustředí také na deriváty lupanu a 18 α -oleananu, modifikované různými dusíkatými funkčními skupinami. Syntézy vychází z bromderivátu III nebo jeho analoga, 2-brom-3-oxolupan-28-ové kyseliny, ze kterých byly připraveny azidoderiváty typu IV, které následnou eliminací posky-



tly enaminy obecného vzorce V. Z enaminů V byly pyrolýzou získány dimerní eniminoketony. Všechny nové sloučeniny, připravené v rámci této práce jsou testovány na *in vitro* cytotoxickou aktivitu. Struktury všech připravených sloučenin byly potvrzeny 1D a 2D NMR, MS a IR spektry.

Práce byla financována z grantů: Grant Nadace pro výzkum rakoviny Olomouc, GA ČR 203/00/1232, GA ČR 203/00/1549, GA UK 226/2000 a projektu MŠMT 113100001.

LITERATURA

- Hajduch M., Šarek J.: Betulinines I. British patent, GB 0012526.0, (23rd May 2000).
- Urban M.: Diplomová práce. Univerzita Karlova, Praha 2000.

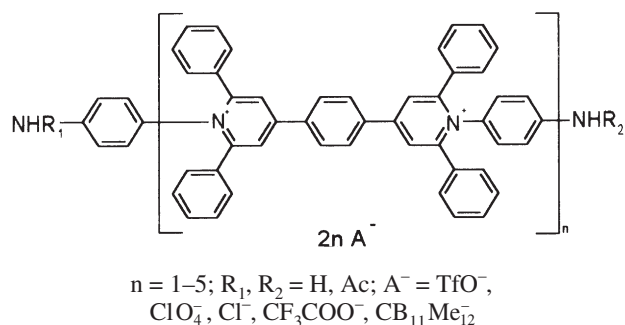
SYNTEZA POLYPYRIDINIOVÝCH IONTŮ PRO MOLEKULOVOU ELEKTRONIKU

MICHAL VALÁŠEK^a, JAROSLAV PECKA^a,
JINDŘICH JINDŘICH^a a JOSEF MICHL^b

^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, ^bDepartment of Chemistry and Biochemistry, University of Colorado, Boulder, CO 80309-0215, U.S.A.

Poslední desetiletí se zájem chemie ubírá k novým materiálům využitelným v molekulové elektronice. Námi připravené polypyridiniové ionty slouží jako konstrukční články v molekulárně elektronických obvodech (diodách¹, logických sítích), ve kterých dochází k přenosu negativního náboje (elektronů) pomocí oxidačně redukčních procesů.

Cílem našeho projektu bylo připravit lineární oligomery polypyridiniového typu s obecnou strukturou znázorněnou na obr. 1 a přesně definovanou délkou nepřesahující 10 nm, zakončené jak volnou, tak ochráněnou aminoskupinou (nejčastěji pomocí acetátu). Syntéza těchto [n]ewirů vychází ze tří základních molekul: *p*-fenylen-bis-4,4'-(2,6-difenylypyrilylového) iontu², diamino nebo monoamino[1]ewiru³, *p*-fenylen-diaminu případně 4-aminoacetanilidu a závisí pouze na poměru a pořadí přidávání těchto reaktantů do reakční směsi. Jako anionty byly použity a studovány nejenom trifláty ale i chloridy, chloristany, trifluoracetáty a dokonce i dodekamethylkarba-closo-dodekakarboráty(-)⁴ CB₁₁Me₁₂⁻.



Obr.1. [n]Ewire

Tento projekt byl financován z grantů ONR/DARPA N00014-99-1-0474 a GA ČR 203/01/0644.

LITERATURA

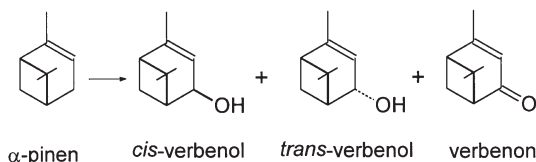
1. Rouhy M. A.: Chem. Eng. News 79, 46 (2001).
2. Dimroth K., Reichardt Ch.: Liebig's Ann. Chem. 727, 93 (1969).
3. Huang S. A. X., Chuang K. C.: Polymer 41, 5001 (2000).
4. King B. T., Noll B. C., Michl J.: J. Am. Chem. Soc. 118, 10902 (1996).

TRANSFORMACE α -PINENU TKÁŇOVÝMI KULTURAMI SMRKU (*Picea abies*)

IRENA VALTEROVÁ^a, MARICA LINDMARK^b, DAN ISAKSSON^b, KRISTINA SJÖDIN^b, HANS-ERIK HÖGBERG^b a TOMÁŠ VANĚK^a

^aÚstav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha, ^bDepartment of Natural and Environmental Sciences, Chemistry, Mid Sweden University, S-851 70 Sundsvall, Sweden
e-mail: irena@uochb.cas.cz

Oba enantiomery α -pinenu byly transformovány tkáňovými kulturami smrku (*Picea abies*) na *cis*- a *trans*-verbenol. Delší reakční časy vedly k tvorbě verbenonu, který se již dále netransformoval. Oba enantiomery α -pinenu poskytly stejné produkty, avšak s odlišnou absolutní konfigurací. Časový průběh transformace ukazuje na rychlejší tvorbu produktů z (*S*)-(-)- α -pinenu než v případě jeho (*R*)-(+)-enantiomeru.



Použijeme-li jako substrát *cis*-verbenol, dojde k rychlé tvorbě *trans*-verbenolu a po delší době narůstá množství vzniklého verbenonu. *Trans*-verbenol se transformuje na jediný produkt – verbenon. Verbenon sám se působením buněčných kultur smrku nemění. Transformace *cis*-verbenolu značeného deuteriem v poloze 4 prokázala, že isomerizace *cis*-verbenol/*trans*-verbenol neprobíhá přes verbenon.

Transformace α -pinenu je velmi rychlá. Již po 3 hodinách bylo ve směsi produktů přítomno kolem 35 % *trans*-verbenolu. Malá množství produktů byla detekována i po přidání substrátu a okamžitým zpracování reakční směsi. Navíc bylo zjištěno, že i filtrát buněčné suspence transformuje α -pinen na stejné produkty. Tyto výsledky ukazují na přítomnost enzymů rozpustných ve vodě.

Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4 055 905 a za podpory GA AV ČR (grant č. IAA 4055001).

STUDIUM BIOSYNTÉZY SEMIOCHEMIKÁLIÍ U ČMELÁKŮ

ANNA LUXOVÁ^a, ALEŠ SVATOŠ^b
a IRENA VALTEROVÁ^b

^aÚstav přírodních látek, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10, Praha 6, e-mail: luxova@uochb.cas.cz, irena@uochb.cas.cz

Značkovací feromon čmeláků je produkován labiálními žlázou samců v období jejich námluv a páření. Typickým chováním samců je tzv. patrolování, při němž samci obletují svá teritoria označená feromonem a k těmto místům lákají samičky svého druhu. Složení feromonu je druhově specifické a obsahové látky patří mezi nasycené a nenasycené alkoholy, aldehydy, estery a acyklické terpenické alkoholy.

Pro biosyntetické experimenty jsme použili dva druhy – čmeláka skalního (*Bombus lapidarius*) a čmeláka hájového (*Bombus lucorum*). Samci obou druhů produkují v labiální žláze nevětvené alifatické sloučeniny. Ve žláze *B. lucorum* jsou nejvíce zastoupenými chemickými sloučeninami estery mastných kyselin, a to především ethyltetradekanoát a (*Z*)-ethyltetradec-9-enoát. Po aplikaci izotopicky značené palmitové kyseliny ($[^2\text{H}_{31}]$ -hexadekanové) do těla samců byly v extraktech labiálních žláz nalezeny pomocí GC-MS předpokládané metabolity: $[^2\text{H}_{29}]$ -ethylhexadec-9-enoát a $[^2\text{H}_{31}]$ -ethylhexadecanoát. Zkrácení řetězce za tvorby deuterovaného ethyltetradecenoátu pozorováno nebylo. U druhu *B. lapidarius* jsou hlavními složkami samčího značkovacího feromonu alkoholy, především (*Z*)-hexadec-9-en-1-ol. Zde bylo zjištěno, že značená hexadekanová kyselina se sledem biochemických reakcí přemění až na $[^2\text{H}_{31}]$ -hexadecan-1-ol a $[^2\text{H}_{29}]$ -hexadec-9-en-1-ol.

Získané výsledky naznačují přítomnost desaturačních a oxidačně-redukčních enzymů v labiálních žlázách samců čmeláků. Tyto enzymy jsou schopny transformovat nasycené mastné kyseliny, pocházející patrně z primárního metabolismu, na semiochemikálie. Znalost biosyntetických drah vedoucích k tvorbě semiochemikálií u hmyzu nám pomůže objasnit jejich biogenezi a souvislosti se základním metabolismem.

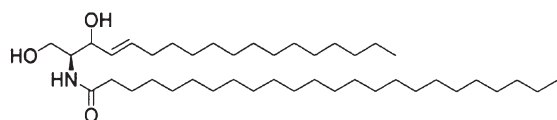
Práce byla provedena v rámci výzkumného záměru Z4 055 905 a za podpory Ministerstva školství ČR (projekty COST OC828.20 a FRVŠ 0655/G4).

MECHANISMUS ÚČINKU AKCELERANTŮ TRANSDERMÁLNÍ PENETRACE ZALOŽENÝ NA INTERAKCI S CERAMIDY STRATUM CORNEUM

KATEŘINA VÁVROVÁ^a, ALEXANDR HRABÁLEK^a, KAREL PALÁT^a a PAVEL DOLEŽAL^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, ^bkatedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

Hlavní limitací podání léčiv přes kůži je její nejsvrchnější vrstva – stratum corneum (SC)¹, a to především díky složení



Obr. 1. Ceramid 2

intercelulárních lipidů a jejich strukturálnímu uspořádání². Nejdůležitější polární lipidy SC představuje strukturálně heterogenní skupina 7 typů ceramidů (obr. 1).

V současné době nejpoužívanějším přístupem k usnadnění průniku léčiv přes kůži je použití akceleračních transdermálních penetrací. Mechanismus účinku nejaktivnějších a nejméně toxických akceleračních pravděpodobně spočívá právě v jejich interakci s ceramidy SC.

Byla vyslovena myšlenka, že pro zajištění této interakce musí existovat určitá podobnost mezi molekulou akceleračního a ceramidy³. Není však známo, kde leží hranice v podobnosti, tedy kdy ještě daná molekula uspořádání ceramidů naruší a vyvolá akcelerační efekt a kdy její vlastnosti budou již ceramidům natolik podobné, že je bude tato molekula schopná nahradit.

Cílem této práce bylo připravit řadu analogů ceramidů, kde je polární hlava molekuly tvořena aminokyselinami, případně hydroxykyselinou a hydrofobní část dvěma alkylovými řetězci o délce 11 až 18 uhlíků.

Tato práce byla uskutečněna za finanční podpory GA UK, grant č. 256/2001/B-CH/FaF a Výzkumného záměru MSM 111600001.

LITERATURA

1. Scheuplein R. J., Blank I. H.: *Physiol. Rev.* 51, 702 (1971).
2. Potts R. O., Francoeur M. L.: *J. Invest. Dermatol.* 96, 495 (1991).
3. Hrabálek A., Doležal P., Palát K.: *Perspectives of Percutaneous Penetration*, Vol. 7A (2000).

PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 5-THIOOPERHYDROIMIDAZO[4,5-*d*]IMIDAZOL-2-ONU SMĚSNOU CRISS-CROSS CYKLOADICÍ

JIŘÍ VERNER a **MILAN POTÁČEK**

*Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno
e-mail: jverner@chemi.muni.cz*

Zatímco criss-cross cykloadice 2,3-diaza-1,3-butadienů (azinů) (*I*) je poměrně dobře prostudována (schéma 1), reakce na 1,4-diaza-1,3-butadienech (glyoxalimínech) (*III*) (schéma 2) je popsána pouze v ojedinělých případech. Tak Sakamoto¹ publikoval cykloadici 1,1'-biisochinolinů s aryl a benzoylisokyanáty a Takahashi² cykloadici trimethylsilyl-isothiokyanátu s alifatickými a aromatickými glyoxalimíny.

Naše experimenty prokázaly, že 1,4-diaza-1,3-butadieny

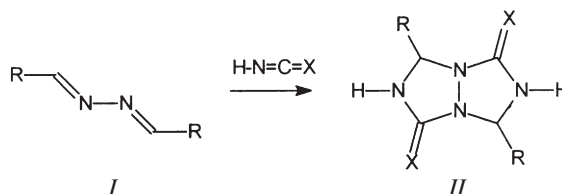


Schéma 1

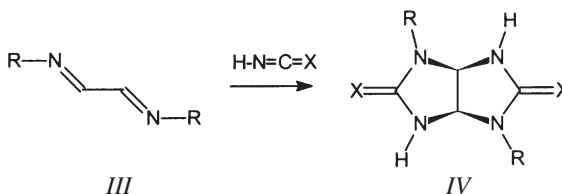


Schéma 2

(*III*) poskytují criss-cross produkty (*IV*) s isokyanatou ($X = O$) a isothiokyanatou ($X = S$) kyselinou v dobrých výtěžcích.

Nově byly nalezeny podmínky pro uskutečnění smíšené criss-cross cykloadice, kde hlavním reakčním produktem jsou nesymetrické kondenzované heterocyklické sloučeniny s jedním pětičlenným kruhem s oxoskupinou a druhým s thioxoskupinou.

Tak lze jednoduchým způsobem připravit složité nesymetrické sloučeniny.

LITERATURA

1. Sakamoto M., Tomimatsu Y., Miyazawa K., Tokoro K.: *Yakugaku Zasshi.* 92, 1462 (1972).
2. Masahiko T., Shinji T.: *Heterocycles* 31, 883 (1990).

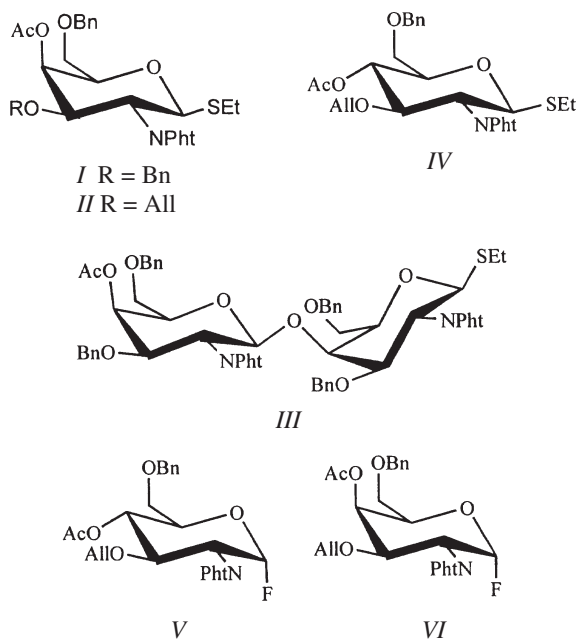
PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 2-AMINO-D-HEXOPYRANOS

JAN VESELÝ^a, **JINDŘICH JINDŘICH^a**, **MIROSLAV LEDVINA^b** a **TOMÁŠ TRNKA^a**

*^aKatedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 128 40 Praha 2, ^bÚOCHB AV ČR, Flemingovo n. 2, 166 10, Praha 6
e-mail: jxvesely@natur.cuni.cz*

Sacharidy a jejich konjugáty (glykoproteiny, glykolipidy) patří k látkám nejčastěji se vyskytujícím v přírodě, a proto jsou velmi vhodným výchozím materiálem pro řadu syntéz.

Smyslem naší práce byla syntéza orthogonálně chráněných cukerných jednotek, které je možno využít pro efektivní krokovou syntézu nové skupiny cyklických oligosacharidů tvořených 2-amino-2-deoxy-D-hexopyranosovými jednotkami s 1,2-*trans*-(1→4)-*O*-glykosidickou vazbou. Podmínku pro axiální a ekvatoriální orientaci vazeb na uhlících C-1 a C-4 pyranosových stavebních jednotek, která je nezbytná pro kon-



strukci cyklických oligosacharidů, splňují v oblasti 2-amino-2-deoxy-D-hexopyranos jednotky odvozené od D-galaktosaminu a D-mannosaminu. Jako výchozí látka pro přípravu jednotek I a II byl použit D-glukosamin, který byl po derivatizaci následně transformován inverzí konfigurace na uhlíku C-4. Vhodnost stavební jednotky I pro *de novo* syntézu cyklických oligosacharidů byla potvrzena přípravou disacharidu III. V rámci použití *O*-allylové chránicí skupiny v případě thioglykosidů II a IV byla věnována pozornost přípravě glykosylfluoridů V, VI, jež jsou perspektivní skupinou glykosyl-donorů pro glykosylační reakce.

Tato práce byla podporována GA ČR (projekt 203/00/0071) a MŠMT (projekt 1131 0001).

REAKCE DTBBQ S AMINOKYSELINAMI A DIPEPTIDY

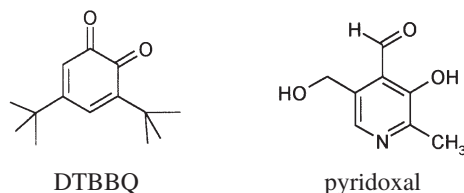
JARMILA VINŠOVÁ^a a VÁCLAV HORÁK^b

^aFarmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bGeorgetown University, Washington DC 20057-1227, USA, e-mail: vinsova@faf.cuni.cz

Bylo zjištěno, že 3,5-di-*tert*-butylbenzochinon (DTBBQ) napodobuje biologicky aktivní pyridoxal v několika chemických transformacích¹⁻⁴.

Předmětem našeho zájmu je zjistit, do jaké míry je možné považovat DTBBQ jako modelovou látku pyridoxalu. Do studie byly vzaty některé aminokyseliny: glycin, alanin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, methionin, dále některé jejich estery a amidy. Z dipeptidů kombinace obsahující aminoskupinu na primárním uhlíku (Gly-Gly, Gly-Leu, Gly-Tyr) a sekundárním *N*-koncovém uhlíku (Ala-Gly, Phe-Phe, Leu-Gly).

Prvním krokem je reakce mezi karbonylem v poloze 1



a primární aminoskupinou za tvorby chinonmonoiminu, což je analogická reakce pyridoxalové aldehydické skupiny s primární aminoskupinou substrátu. V závislosti na okolí aminoskupiny dvojná vazba chinoniminu migruje za vzniku Schiffovy báze nebo dochází ke štěpení C–C vazby. Regioselektivita prvního kroku je kontrolována objemnými *tert*-butylovými skupinami. Místo mnohem obecnější 1,4-adice u chinonu dochází k reakci nukleofilu se stericky méně chráněným karbonylem v poloze 1. Transformace chinoniminu na Schiffovu bázi zahrnuje přeměnu chinonového systému na aromatický. Energie získaná aromatizací se stává řídicí silou spontánní chemické transformace.

Reakce DTBBQ s výše použitými aminokyselinami vedou zatím jednoznačně k dekarboxylaci za vzniku 2-substituovaných 5,7-di-*tert*-butyl-benzo[*d*][1,3]oxazolů. Pokud je karboxylová skupina převedena na jinou funkci, k cyklizaci nedochází.

U dipeptidů majících na *N*-konci glycin dochází rovněž k zacyklizování na benzoxazolový kruh. U ostatních probíhá oxidativní deaminace za vzniku příslušných ketoderivatů. Jejich příprava bude v další fázi vývoje metody využita k selektivním redukcím na hydroxyacylamínokyseliny což jsou vlastně nejjednodušší didepsipeptidy, jejichž využití ve farmaceutické chemii skýtá široké pole možností.

Práce vznikla za finanční podpory grantu GA ČR 203/01/0442 a Výzkumného záměru MSM 111 6 0000 1.

LITERATURA

1. Corey E. J., Aichiawa K.: *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1429 (1969).
2. Klein R. F. X., Bargas L. M., Horák V.: *J. Org. Chem.* 53, 5994 (1988).
3. Horák V., Mermersky Y., Guirgouis D. B.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 59, 227 (1994).
4. Mermersky Y.: *Thesis*. Georgetown University, Washington DC 1994.

MORFOLIN-2,5-DIONY, PŘÍPRAVA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA

JARMILA VINŠOVÁ^a, VLADIMÍR BUCHTA^b a JARMILA KAUSTOVÁ^c

^aKatedra anorganické a organické chemie, ^bKatedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^cKrajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava, e-mail: vinsova@faf.cuni.cz

Strategie syntézy cyklodipeptidů vycházela z analogie syntézy cyklopeptidů cyklizací tvorbou amidické vazby.

N-chráněná aminokyselina (Cbo) byla kondenzována s ethyl (methyl) esterem hydroxykyseliny (kyseliny L-mléčné). Jako kondenzační činidlo byl použit DCC za katalýzy dimethylaminopyridinu. Vzniklý lineární depsipectid chráněný na *N*-konci byl deblokován hydrogenolýzou, jejíž průběh byl optimalizován (čas, teplota, tlak). Bylo však zjištěno, že dochází k nukleofilnímu ataku esterové vazby a z reakční směsi byl izolován mimo jiné i cyklický dipeptid. Proto byl tento typ syntézy dále modifikován použitím jiných chránících skupin (Boc, FMOC, acetyl) z hlediska typu jejich odbourání (H_2/Pd za normálního tlaku, zvýšeného tlaku, kyselé odbourávání – HBr/CH_3COOH , HCl/CH_3COOH , CF_3COOH , bazické – $NH_3/CHCl_3$, sek. báze). Rovněž byla aplikována i různá aktivační a kondenzační činidla (ONp, ONSu, OpCp, DCC, CDI, $SOCl_2$). Z těchto syntéz se nepodařilo izolovat požadovaný morfolin-2,5-dionový derivát, i když nelze vyloučit, že v menší míře vznikl, avšak čistící operaci pravděpodobně docházelo k otevírání cyklu. Proto bylo přistoupeno k cyklizaci tvorbou esterové vazby. Nejprve byla připravena *O*-*terc*.butylhydroxykyselina, která byla kondenzována s esterem aminokyseliny (DCC v dichlormethanu za katalýzy DMAP). Vzniklé estery byly konvergovány v příslušné cyklické depsipectidy dvěma způsoby. K esterifikaci *N*-hydroxyacylamínokyseliny (cyklizací) došlo varem v benzenu nebo toluenu za katalýzy methansulfonové kyseliny. Problémem však byla většinou velmi malá rozpustnost *N*-hydroxyacylamínokyseliny v nepolárních rozpouštědlech. Určitých výsledků jsme získali při použití BOP, reakce však vedla k velmi nízkému výtěžku. Nejlepších výsledků bylo dosaženo cyklizací *N*-(2-brompropionyl)- α -aminokyseliny.

Vzhledem k tomu, že některé depsipectidy mají antibiotické vlastnosti, inhibují růst mykobakterií, svými komplexotvornými vlastnostmi mohou selektivně zasahovat do aktivního přenosu alkalických kovů přes buněčné membrány¹, byla u 6 zástupců morfolin-2,5-dionů provedena studie tuberkulostatické a antifungální aktivity.

Práce vznikla za finanční podpory grantu GA ČR 203/01/0442 a Výzkumného záměru MSM 111600001.

LITERATURA

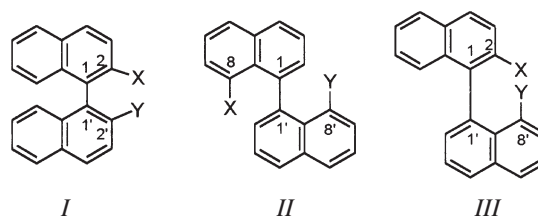
1. Vinšová J., Kasářík E.: Chem. Listy 92, 197 (1998).

2,8'-DISUBSTITUOVANÉ-1,1'-BINAFTYLY A JEJICH POUŽITÍ V ASYMETRICKÉ KATALÝZE

ŠTĚPÁN VYSKOČIL^{*a}, LUDĚK MECA^a,
IVA TIŠLEROVÁ^a, IVANA CÍSAŘOVÁ^a,
YURI N. BELOKON^b a PAVEL KOČOVSKÝ^{*c}

^aKatedra organické chemie, PřF UK, 128 40 Praha 2, ^bA. N. Nesmeyanov Institute of Organo-Element Compounds, 117813, Moskva, Russia, ^cDepartment of Chemistry, University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, UK
e-mail: stepanv@natur.cuni.cz

2,2'-Disubstituované 1,1'-binaftyly *I* patří mezi nejdůležitější ligandy používané v asymetrické syntéze. Zatímco



první generace ligandů *I* obsahovala identické substituenty X a Y (např. BINOL, BINAP)¹, nověji vyvinuté binaftyly obsahovaly rozdílné funkční skupiny (např. NOBIN, MOP, MAP)². Další skupina, 1,1'-binaftyly s koordinujícími skupinami v 8,8'-pozicích *II*, vedla u některých aplikací k vysokým asymetrickým indukciím³. Širší použití těchto látek je ovšem komplikováno jejich nízkými racemizačními bariérami³. Naším cílem byla příprava 2,8'-disubstituovaných 1,1'-binaftyly *III*, jež lze považovat za kombinaci ligandů *I* a *II*. Klíčovým krokem umožňujícím syntézu těchto látek je Suzukiho coupling. Transformací funkčních skupin byly připraveny ligandy *iso*-MOP (*III*, X = OMe, Y = PPh₂) a *iso*-NOBIN (X = OH, Y = NH₂). Obě látky byly připraveny v enantiomerně čistých formách a jejich konfigurace byla určena rentgenoskopickou analýzou klíčového intermediátu (X = OH, Y = Br). Měření racemizačních bariér ukázalo, že stabilita látek *III* je srovnatelná se stabilitou látek *I* (ΔG_{rac}^* 40 kcal.mol⁻¹), zatímco racemizační bariéry látek *II* jsou nižší než 30 kcal.mol⁻¹. *iso*-NOBIN a jeho deriváty byly použity jako ligandy pro asymetrickou katalýzu. Bylo prokázáno, že v některých případech vede použití těchto látek k mnohem vyšším enantioselektivitám než poskytují binaftyly typu *I*.

LITERATURA

1. Ojima I.: *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. vyd. Wiley, New York 2000.
2. Kočovský P., Malkov A., Vyskočil Š., Lloyd-Jones G. C.: *Pure Appl. Chem.* 71, 1425 (1999).
3. (a) Meyers A. I., Price A.: *J. Org. Chem.* 63, 412 (1998); (b) Kolotuchin S. V., Meyers A. I.: *J. Org. Chem.* 64, 7921 (1999) a citace tam uvedené; (c) Fuji K., Sakurai M., Kinoshita T., Kawabata T.: *Tetrahedron Lett.* 39, 6323 (1998).

REAKCE AKTIVOVANÝCH NITROBENZENŮ S KYANIDEM A METHYLKYANACETÁTEM, ANEB KONKURENCE MEZI MECHANISMY S_NAr A S_NAr^H

TOMÁŠ WEIDLICH

VÚOS a.s., 530 02 Pardubice-Rybitví
e-mail: Tomas.Weidlich@vuosas.cz

Kyanidový ion reaguje s aktivovanými nitroaromáty většinou mechanismem S_NAr^H , přičemž produktem jeho reakce s aktivovanými nitrobenzeny (*I*) bývá substituovaný benzonitril (*II*), schéma 1.

Náhodně bylo objeveno, že přidáním esteru kyanoocto-

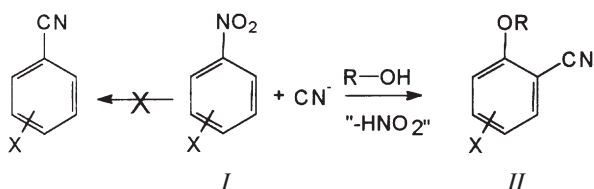


Schéma 1

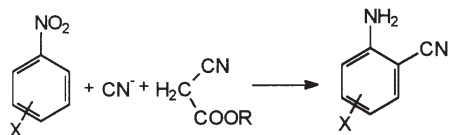


Schéma 2

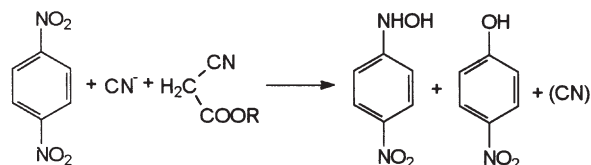


Schéma 3

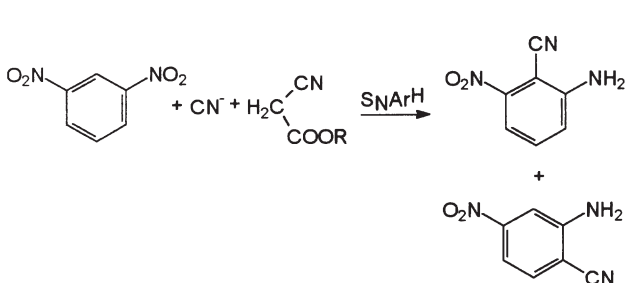


Schéma 4

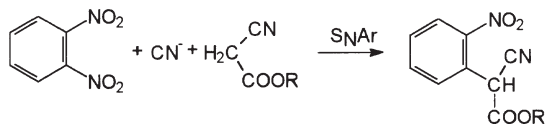


Schéma 5

vé kyseliny k substrátu nedochází k substituci nitroskupiny, nýbrž k její redukci, viz schéma 2.

Při studiu syntetického rozsahu reakce se však ukázalo, že ne vždy probíhá dle schématu 2.

Extrémní chování bylo pozorováno při provedení reakce s 1,2-, 1,3- a 1,4-dinitrobenzenem, kdy působením methyl-kyanacetátu a kyanidu vznikaly zcela jiné typy sloučenin. U 1,4-dinitrobenzenem dochází k redukci nebo náhradě nitroskupiny (viz schéma 3).

1,3-Dinitrobenzen reaguje „očekávaným“ mechanismem S_NAr^H (schéma 4), kyanid se uplatní jako nukleofil.

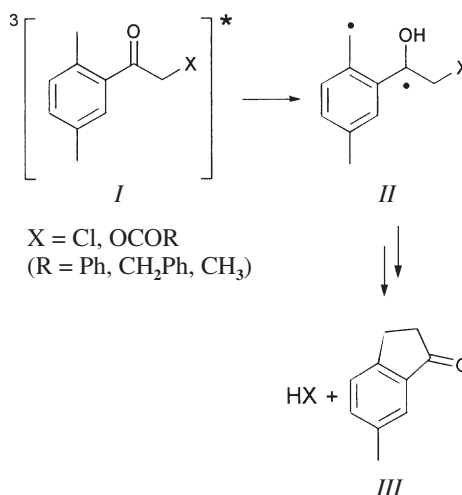
1,2-Dinitrobenzen za stejných podmínek reaguje mechanismem S_NAr . Kyanidový ion se zde uplatňuje pouze jako báze.

APLIKACE 2,5-DIMETHYLFENACYL FOTOLABILNÍ CHRÁNICÍ SKUPINY

MIROSLAV ZABADAL a PETR KLÁN

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Kotlářská 2, 611 37 Brno
e-mail: mzabadal@chemi.muni.cz, klan@sci.muni.cz

V minulém roce jsme navrhli 2-oxo-2-(2',5'-dimethylfenyl)ethyl (dimethylfenacyl) chromofor (DMP) jako chránicí skupinu pro karboxylové kyseliny^{1,2}, sulfáty a fosfáty. Odštěpení této fotolabilní chránicí skupiny je založeno na intramolekulárním odštěpení vodíku z methylové skupiny v *ortho*-poloze³. Jedná se o přímou fotolýzu, která nepotřebuje spoluúčast žádné další látky. Reakce DMP esteru probíhá přes tripletový excitovaný stav *I*, 1,4-biradikál *II* a enol. Odštěpení karboxylové kyseliny v benzenu je doprovázeno vznikem příslušné kyseliny ve vysokém výtěžku (85–95 %, $\Phi \sim 0,2-0,25$) a 6-methyl-1-indanonu *III*. Přítomnost nukleofilu (např. methanolu) způsobuje vznik 2-(methoxymethyl)-5-methylacetofenonu jako dalšího vedlejšího produktu.



Jednoduchost experimentu, dobrá stabilita skupiny v bazickém i kyselém prostředí, vysoké kvantové výtěžky a reaktivita v široké oblasti UV záření (254–366 nm) umožňuje další využití této fotolabilní chránicí skupiny v oblasti organické syntézy, biochemie i fotofyziky. Skupina byla např. využita při syntézách ve vodném prostředí⁴ nebo jako chromofor pro stanovení rychlostní konstanty přenosu energie.

LITERATURA

1. Klán P., Zabadal M., Heger D.: *Org. Lett.* 2, 1569 (2000).
2. Zabadal M., Pelliccioli A. P., Klán P., Wirz J.: *J. Phys. Chem. A*, v tisku.
3. Pelliccioli A. P., Klán P., Zabadal M., Wirz J.: *J. Am. Chem. Soc.* 123, 7931 (2001).
4. Růžička R., Zabadal M., Klán P.: *Synth. Commun.*, v tisku.

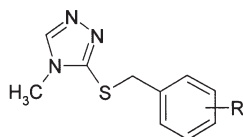
ANTIMYKOBATERIÁLNĚ AKTIVNÍ 1,2,4-TRIAZOLY

VĚRA KLIMEŠOVÁ^a, LENKA ZAHAJSKÁ^a
a JARMILA KAUSTOVÁ^b

^aKatedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^bNárodní referenční laboratoř pro *Mycobacterium kansasii*, Krajská hygienická stanice, Partyzánské n. 7, 728 92 Ostrava
e-mail: klimeso@faf.cuni.cz, 95zal2001@faf.cuni.cz, jarmila.kaustova@khs.ova.cz

V práci jsme se zaměřily na 3-benzylsulfanyl-4-methyl-1,2,4-triazoly se substitucí v benzylové části molekuly. Látky byly připraveny alkylací 1,2,4-triazol-3-thiolu příslušně substituovanými benzyhalogenidy.

Byla testována jejich antimykobakteriální aktivita proti kmenům *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii* (v Šulově půdě mikrometodou pro stanovení minimální inhibiční koncentrace). Aktivita výše zmíněných látek byla porovnána s aktivitou v poloze 4 nemethylovaných analog^{1,2}.



R = H, 4-Cl, 3-Br, 4-CN, 4-CSNH₂, 2,4-(NO₂)₂, 3,5-(NO₂)₂

Práce byla podporována granty 21/1999 GA UK, 1682/2001 GA FRVŠ a Výzkumným záměrem MSM 111 600001.

LITERATURA

- Zahajská L., Klimešová V., Kaustová J.: 53. Zjazd chemických spoločností, Zborník príspevkov, str. 216 (2001).
- Zahajská L., Klimešová V., Kaustová J.: XXV. Konference organických chemiků, Sborník konference, PO 44 (2001).

SYNÉZA PORFYRINŮ SUBSTITUOVANÝCH
V *meso*-POLOHÁCH STEROIDY
S MONOSACHARIDOVÝMI KOTVAMIKAREL ZELENKA^a, TOMÁŠ TRNKA^a,
PAVEL DRAŠAR^b a MYKHAYLO DUKH^b

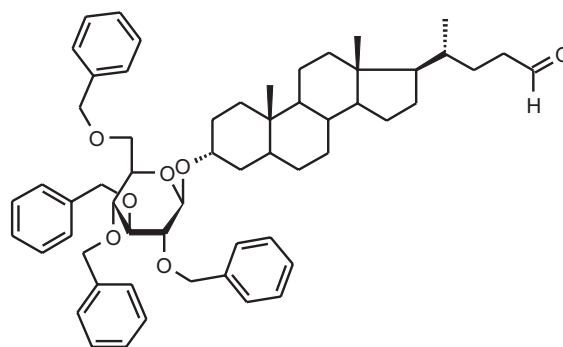
^aKatedra organické chemie, Univerzita Karlova, Hlavova 2030, 120 00 Praha 2, ^bÚstav organické chemie a biochemie, Flemingova n. 2, 166 10 Praha 6

Porfyriny a jejich deriváty, které jsou velmi důležitou skupinou konjugovaných tetrapyrrolických makrocyclů studovaných zejména pro jejich biologickou aktivitu a možné praktické aplikace a to např. analytické, medicínální či technologické.

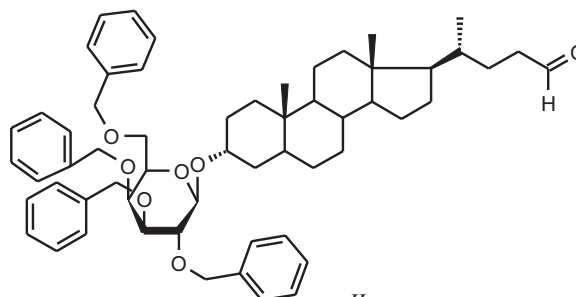
Cílem této práce bylo prozkoumat možnosti přípravy nových derivátů odvozených od porfyrinu. Tyto deriváty měly obsahovat jako základ porfyrinový kruh, jako postraní řetězce v *meso*-polohách (tj. na uhlících 5', 10', 15', 20') na porfyrinu měl být připojen steroid, který měl být na hydroxy skupině v poloze 3 α spojen glykosidickou vazbou se sacharidem, nebo jeho deriváty.

Nejprve bylo nutno připravit steroidní glykosylovaný aldehyd. Jako látky pro přípravu aldehydů *I* a *II* bylo použito lithocholové kyseliny, D-glukosy a D-galaktosy. Dále byly připraveny porfyriny *III* a *IV* (D-galakto) a také *V* a *VI* (D-galakto).

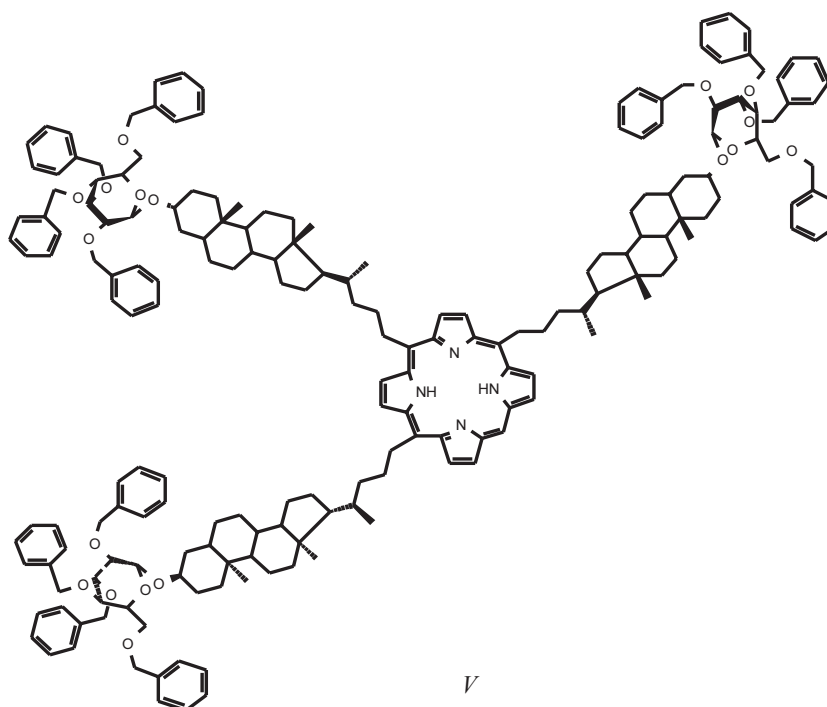
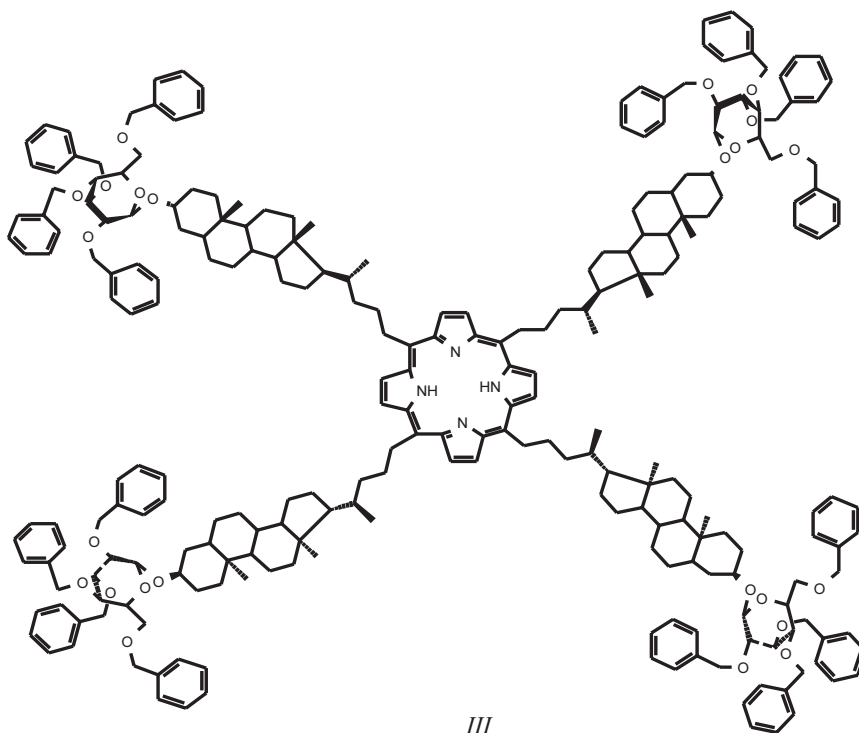
Látky *III*, *IV* a *V*, *VI* jsou velice perspektivní a po jejich



I



II



odchránění (debenzylaci) dostaneme molekuly, které by mohly být biologicky aktivní a použitelné pro praktické aplikace. Tato práce měla za úkol vybudovat syntetický potenciál pro přípravu oligopyrrolových makrocyklů se steroidy a cukernými zbytky tak, aby v následujících projektech mohl být cíleně

syntetizován systém např. s jednou, případně dvěma cukernými kotvami.

Tato práce byla podporována grantovým projektem č. MSM 1131 00001 a byla též součástí výzkumného záměru Z4 055 905.

Jmenný rejstřík

Abdrachmanova G. 753
 Bajarová J. 748
 Balentová E. 753
 Balšánek V. 742
 Bartoš P. 759
 Belokon Y. N. 775
 Beneš M. 742, 743
 Beňovský P. 735
 Bernát J. 753
 Biedermann D. 743
 Bieler Ch. A. 741
 Biely P. 761
 Böhm S. 757
 Borková K. 742
 Bouř P. 765
 Braunerová G. 744
 Brus J. 759, 760, 770
 Bříza T. 744
 Buděšinský M. 752, 766, 770
 Budka J. 745
 Buchalová K. 745
 Buchta V. 745, 748, 749, 774
 Bureš O. 745, 746
 Cabal J. 738
 Cibulka R. 746, 768, 764
 Círka V. 746
 Císařová I. 745, 775
 Čajan M. 747
 Čermák J. 744
 Černý I. 748, 749, 764, 765
 Černý M. 770
 Čižmárik J. 749
 Doležal K. 759
 Doležal M. 748, 754
 Doležal P. 772
 Dommissse R. 766
 Dostál J. 766
 Dostál L. 749
 Drašar P. 736, 737, 748, 749, 765, 777
 Dražková K. 749
 Dukh M. 749, 777
 Dvořák B. 754
 Dvořák D. 751, 761, 770
 Dvořáková H. 756, 762
 Dymák M. 750
 Erben M. 750
 Fraňková B. 759
 Frei E. 741
 Grüner B. 758
 Hampl F. 746, 768, 764
 Hanusek J. 750
 Havelková M. 751
 Heissigerová H. 751
 Hejtmánková L. 752
 Hill M. 764
 Hniličková J. 752
 Hocek M. 751
 Hocková D. 770
 Högborg H.-E. 772
 Holeček J. 749, 750
 Holub J. 758
 Holý P. 745, 746
 Horák V. 774
 Hrabálek A. 772
 Chodounská H. 753, 757
 Imberty A. 751
 Imrich J. 753
 Isaksson D. 772
 Jambor R. 749, 750
 Jampflek J. 754
 Janota J. 744
 Janoušek Z. 758
 Jelínek T. 758
 Jindřich J. 771, 773
 Jirásková E. 754
 Jirásková L. 746
 Jirsa P. 759
 Kaminský J. 765
 Kaplánek R. 755
 Karban J. 755
 Kasal A. 753
 Kaustová J. 745, 746, 749, 774, 777
 Kefurt K. 745, 761
 Klán P. 776
 Klika K. D. 753
 Klimešová V. 777
 Klinot J. 743, 757, 771
 Kniežo L. 756
 Koča J. 747, 763
 Kočalka P. 751
 Kočovský P. 775
 Kohout L. 752, 753
 Kolehmainen E. 760
 Kollárovič A. 766
 Košata B. 756
 Katora M. 762
 Koutníková J. 742
 Kovács L. 770
 Kozmík V. 756
 Král V. 737, 742, 743, 749
 Kráľová K. 769
 Krejčová G. 768
 Kristian P. 753
 Kroutil J. 755
 Kříž O. 758
 Kříž Z. 763
 Kubanová P. 745, 760
 Kubelka V. 762
 Kubicová L. 760, 769
 Kubínová R. 759, 760

Kuehn G. D. 738
 Kuneš J. 742
 Kurfürst M. 757
 Kutschy P. 738
 Kvasnica M. 743
 Kvíčala J. 744, 757, 757, 758, 769
 Kvíčalová M. 758
 Labíková T. 765
 Lapčák O. 764
 Ledvina M. 773
 Lhoták P. 745, 747
 Lindmark M. 772
 Linhart I. 762
 Liška F. 746, 768, 764
 Ludíková J. 758
 Lukášková M. 759, 760
 Lunerová K. 759, 760
 Luxová A. 772
 Macháček M. 760
 Macháček V. 752
 Man S. 766
 Marek R. 759, 760, 766, 770
 Meca L. 761, 775
 Michálek J. 755
 Michl J. 771
 Michlová V. 745
 Moravcová J. 745, 751, 757, 761
 Mysík P. 757
 Nečas D. 762
 Novák J. 762
 Oswald R. 746
 Otyepka M. 754, 763
 Palát K. 744, 772
 Paleta O. 742, 743, 744, 755, 757, 757, 769
 Patočka J. 738
 Pecka J. 771
 Peřina M. 763
 Petříčková H. 745
 Pihera P. 757
 Pihlaja K. 753
 Pícha J. 764
 Plešek J. 758
 Popa I. 759
 Potáček M. 773
 Pour M. 739, 742
 Pouzar V. 748, 749, 764, 765
 Pytela O. 740
 Rádl S. 764, 766
 Raich I. 756, 758, 765
 Reschel M. 765
 Rulíšek L. 767
 Růžička A. 749, 750
 Sečkářová P. 766

Author Index

Sedlák M. 750, 752
 Schiller R. 742
 Schmeiser H. H. 741
 Sjödin K. 772
 Slavíková B. 753
 Skalický M. 769
 Smola J. 760
 Stach J. 766
 Staněk J. 745, 761
 Stará I. G. 766, 767
 Starý I. 766, 767
 Stibor I. 745, 747
 Stiborová M. 741
 Suchý V. 759, 760
 Svatoš A. 772
 Svoboda J. 756, 757
 Svobodová E. 768
 Sychrovský V. 765
 Sýkora J. 745
 Šaman D. 766, 767
 Šarek J. 743, 757, 771
 Ševelová L. 768
 Šimák O. 756
 Šlosárek M. 744
 Štambaský J. 769
 Štefáčková B. 757
 Štěpánek P. 756
 Šustr M. 760, 769
 Švajdlenka E. 759
 Teplý F. 766, 767
 Tišlerová I. 743, 771, 775
 Tlustáková M. 755
 Tobrman T. 770
 Toušek J. 770
 Trávníček Z. 759, 760
 Trnka T. 770, 773, 777
 Trtek T. 770
 Urban M. 771
 Valášek M. 771
 Valterová I. 772
 Vaněk T. 772
 Vávrová K. 772
 Verner J. 773
 Veselá D. 759, 760
 Veselý J. 773
 Vilková M. 753
 Vinšová J. 774
 Vyklický L. ml. 753
 Vyskočil Š. 775
 Waisser K. 745, 746, 749, 763
 Weidlich T. 775
 Zabadal M. 776
 Zahajská L. 777
 Zelenka K. 777
 Zimmerman H. E. 746

OBSAH

ÚVODNÍK	693
REFERÁTY	
Fotolabilní chránící skupiny	694
M. Zabadal a P. Klán	
Inhibitory mikrotubulů	700
J. Patočka, A. Strunecká a M. Stiborová	
NOMENKLATURA A TERMINOLOGIE	
Doporučení IUPAC	708
The Naming of New Elements (J. Kahovec)	
LABORATORNÍ PŘÍSTROJE A POSTUPY	
Stanovení stopových množství 1-nitronaftalenu pomocí moderních polarografických a voltametrických metod na rtuťových elektrodách	709
K. Pecková, J. Barek a J. Zima	
NMR analýza výluhů alterovaných uhlí	713
M. Peňáz, J. Bohdálková a E. Kozubek	
²⁹Si NMR strukturní analýza vzorků vodních skel	716
L. Mokoš, E. Kozubek, P. Jelínek a J. Pavlovský	
Monitorování obsahu selenu v lidském organismu metodou AAS	719
D. Frišová a J. Rejnek	
Využití některých biologických vzorků pro stanovení obsahu stopového množství kovů v lidském organismu metodou AAS	722
J. Půlpytlová a J. Rejnek	
RECENZE	726
ODBORNÁ SETKÁNÍ	728
OSOBNÍ ZPRÁVY	729
VÝUKA CHEMIE	730
LIBLICE '2001	
Plenární přednášky	735
Krátká sdělení a postery	742

CONTENTS

EDITORIAL	693
REVIEW ARTICLES	
Photoremovable Protecting Groups	694
M. Zabadal and P. Klán	
Microtubule Inhibitors	700
J. Patočka, A. Strunecká, and M. Stiborová	
NOMENCLATURE AND TERMINOLOGY	
IUPAC Recommendation	708
The Naming of New Elements (J. Kahovec)	
LABORATORY EQUIPMENT AND METHODS	
Determination of Trace Amounts of 1-Nitronaphthalene by Modern Polarographic and Voltammetric Methods Using Mercury Electrodes	709
K. Pecková, J. Barek, and J. Zima	
NMR Analysis of Extracts of Modified Coals	713
M. Peňáz, J. Bohdálková, and E. Kozubek	
²⁹Si NMR Structure Analysis of Water Glass Samples	716
L. Mokoš, E. Kozubek, P. Jelínek, and J. Pavlovský	
Monitoring of Selenium Content in Human Organism by Atomic Absorption Spectrometry	719
D. Frišová and J. Rejnek	
Use of Some Biological Samples for Determination of Content of Trace Amounts of Metals in Human Body by Atomic Absorption Spectrometry	722
J. Půlpytlová and J. Rejnek	
BOOK REVIEWS	726
MEETINGS	728
PERSONAL NEWS	729
EDUCATION IN CHEMISTRY	730
LIBLICE '2001	
Plenary Lectures	735
Short Communications and Posters	742

CHEMICKÉ LISTY • ročník/volume 95 (2001), čís./no. 11 • LISTY CHEMICKÉ, roč./vol. 125, ČASOPIS PRO PRŮMYSL CHEMICKÝ, roč./vol. 111 • ČASOPIS ASOCIACE ČESKÝCH CHEMICKÝCH SPOLEČNOSTÍ • Bulletin roč./vol. 32 • Vydává Česká společnost chemická ve spolupráci s Vysokou školou chemicko-technologickou v Praze, s Českou společností průmyslové chemie a Ústavem organické chemie a biochemie AV ČR, za finanční podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy (projekt LP 0001), Nadace Český literární fond a kolektivních členů ČSCH • Published by the Czech Chemical Society • VEDOUCÍ REDAKTOR/EDITOR-IN-CHIEF: B. Kratochvíl • REDAKTOŘI/EDITORS: J. Barek, Z. Bělohav, P. Drašar, J. Gut, J. Hetflejš, P. Chuchvalec, J. Podešva, P. Rauch, J. Volke, M. Bláhová (Bulletin), M. Ferles (Bulletin), B. Valter (Bulletin), I. Valterová (Bulletin), R. Liboska (webové stránky), P. Zámotný (webové stránky) • ZAHRANIČNÍ A OBLASTNÍ REDAKTOŘI/FOREIGN AND REGIONAL EDITORS: F. Švec (USA), L. Opletal (Hradec Králové), J. Soušek (Olomouc), J. Šibor (Brno) • VÝKONNÁ REDAKTORKA/EDITORIAL ASSISTANT: M. Setničková • REDAKČNÍ RADA/ADVISORY BOARD: E. Borsig, M. Černá, L. Červený, E. Dibuszová, M. Drdák, J. Hanika, J. Churáček, Č. Jech, I. Kadlecová, J. Káš, J. Koubek, T. Míšek, J. Pacák, V. Pačes, O. Paleta, I. Stibor, V. Šimánek, R. Zahradník • ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ, INZERCI, INFORMACE O PŘEDPLATNÉM, OBJEDNÁVKY A PRODEJ JEDNOTLIVÝCH ČÍSEL/MANUSCRIPTS IN CZECH, SLOVAK OR ENGLISH CAN BE SENT TO: Chemické listy, Novotného lávka 5, 116 68 Praha 1; tel./phone +420(2) 2108 2370, fax +420(2) 2222 0184, e-mail: chem.listy@csvts.cz, IČO 444715 • SOUHRNÝ NA INTERNETU/PREPUBLISHED ABSTRACTS ON URL: http://staff.vscht.cz/chem_listy/index.html • TISK: PORS 052, Školní náměstí 11, 537 33 Chrudim; SAZBA: SF SOFT, Jinonická 329, 158 00 Praha 5 • Copyright © 2001 Chemické listy/Česká společnost chemická • Cena výtisku 100 Kč, roční předplatné 2001 (12 čísel) 1034 Kč. Předplatné ve Slovenské republice 2310 Kč. Pro členy ČSCH je sleva 50 %, pro studenty 70 % • DISTRIBUTION ABROAD: KUBON & SAGNER, POB 34 01 08, D-80328 Munich, FRG; Annual subscription for 2001 (12 issues) DEM 440 • Podávání novinových zásilek povoleno ČP s.p. OZ VČ, č.j. PP/1 5333/95 • 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 7/97 na straně 492, nebo budou zaslány na požádání, zkratky odb. časopisů viz 10/97 str. 911 • Instructions for authors will be sent on request. • Chemické listy obsahující Bulletin jsou zaslány 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. SAZBA BULLETINU: B. Valter, SEKRETARIÁT ČSCH: Novotného lávka 5, tel., fax +420(2) 2222 0184, e-mail: mblahova@csvts.cz