

2IL-01 STEREOSELEKTIVNÁ MANNICHOVA REAKCIA V SYNTÉZE DERIVÁTOV α -AMINOKYSELÍN

DUŠAN BERKEŠ, ANDREJ ĎURIŠ, DANIELA MORAVČÍKOVÁ a LUBOŠ SLÍŽIK

*Oddelenie organickej chémie, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, STU, Radlinského 9, 812 37 Bratislava
dusan.berkes@stuba.sk*

Jedným z primárnych cieľov a výziev modernej chémie je vývoj stereoselektívnych transformácií umožňujúcich tvorbu funkcionalizovaných opticky aktívnych molekúl s vysokým stupňom štruktúrnej diverzity a to všetko z jednoduchých a dostupných východiskových molekúl. Vhodné substráty pre takéto transformácie predstavujú aj syntetické γ -oxo- α -aminokyseliny vybavené funkčnými skupinami, ktoré definujú priestorovú charakteristiku uhlíkového zvyšku aminokyselín a tým ich uplatnenie v špecifických ligandoch, a zároveň predstavujú enantioméne čisté syntóny pre syntézu biologicky účinných zlúčenín. Jednu z najužitočnejších metód prípravy takýchto derivátov predstavuje Mannichova reakcia s využitím derivátov kyseliny glyoxylovej, najmä jej katalytická verzia s preformovými iminoglyoxylátmi^{1–3}. Enantioména čistota býva excelentná (> 90 % ee), pre niektoré aplikácie je však nedostatočná a je účelnejšie využiť lacnú chirálnu auxiliáriu uľahčujúcu dočistenie produktu⁴.

V prednáške bude diskutovaná nami vyvinutá diastereo-selektívna trojkomponentná Mannichova reakcia v tandeme s kryštalizáciou indukovanou asymetrickou transformáciou (CIAT)⁵, ktorá predstavuje výhodnú alternatívu k dvojstupňovému procesu cez *aza*-Michaelovu adíciu^{6,7} (Schéma 1). Mannichove reakcie spojené s kryštalizáciou jedného zo stereoizomérov budú aplikované aj v diastereo-selektívnej syntéze substituovaných indolylglycínov ako aj β -nitro- α -aminokyselín.

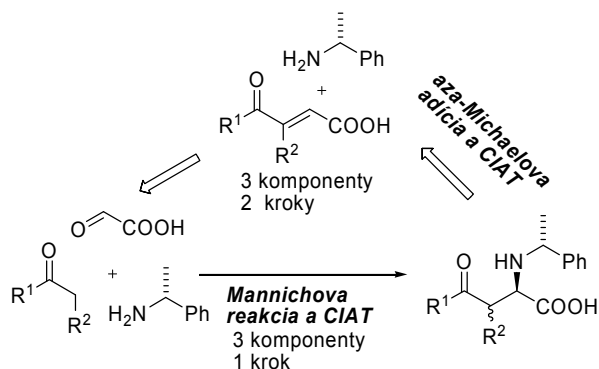


Schéma 1.

Prípravené enantioméne čisté γ -oxo- α -amino kyseliny predstavujú výhodné multifunkčné chirálne syntóny pre následné stereoselektívne transformácie. Prezentované bude ich využitie v syntéze inhibítorov vnútrobunkového prenosu ceramidov – HPA-12 a jeho derivátov, metylénových homológov

inhibítorov glukozylceramidázy typu PDMP, či konformačne obmedzených GABA analógov (Schéma 2).

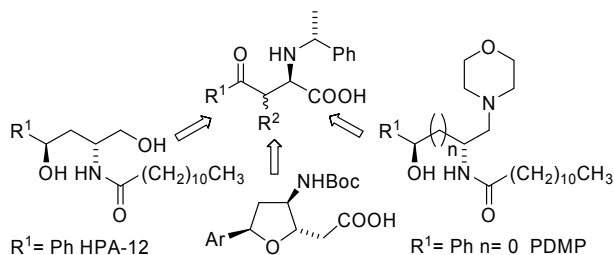


Schéma 2.

Pozornosť bude venovaná aj výsledkom štúdia oxo-enolovej tautómie Mannichových báz, s aplikáciami v syntéze diastereo-čistých polysubstituovaných oxopropilínov, či β -amino ketónov.

Táto práca vznikla za podpory grantu VEGA SR 1/0629/08.

LITERATÚRA

1. Cordova A.: *Acc. Chem. Res.* 37, 102 (2004).
2. Notz W., Tanaka F., Barbas C. F.: *Acc. Chem. Res.* 37, 580 (2004).
3. Najera C., Sansano J. M.: *Chem. Rev.* 107, 4584 (2008).
4. Chi Y. G., English E. P., Pomerantz W. C., Horne W. S., Joyce L. A., Alexander L. R., Fleming W. S., Hopkins E. A., Gellman S. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 129, 6050 (2007).
5. Jakubec P., Petráš P., Ďuriš A., Berkeš D.: *Tetrahedron: Asymmetry* 21, 69 (2010).
6. Berkeš D., Jakubec P., Winklerová D., Považanec F., Daich A.: *Org. Biomol. Chem.* 121 (2007).
7. Jakubec P., Berkeš D., Kolarovič A., Považanec F.: *Synthesis* 4032 (2006).

2IL-02 ORGANICKÉ CHROMOFORY S VNITŘNÍM PŘENOSOM NÁBOJE: DESIGN, SYNTÉZA, VLASTNOSTI

**FILIP BUREŠ*, JIŘÍ KULHÁNEK
a OLDŘICH PYTELA**

*Ústav organickej chémie a technológie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
filip.bures@upce.cz*

Organické chromofory substituované vhodnými donory a akceptory jsou v poslední době velice intenzivně studovány pro jejich optoelektronické vlastnosti a především pro jejich vysokou optickou nelinearitu (NLO) druhého a třetího druhu¹. Organické NLO-aktivní sloučeniny našly uplatnění především jako záznamová média, prepínače, modulátory či OLED diody. Typický organický NLO-aktivní chromofor sestává ze silných elektron-akceptorů A (např. NO_2 či CN skupiny) a silných elektron-donorů D (např. NR_2 či OR skupiny) spojených π -konjugovaným systémem (π -linker, viz schéma 1).



Schéma 1. Organický chromofor s vnitřním přenosem náboje (schématicky)

U polárních sloučenin typu D- π -A dochází k intramolekulárnímu přenosu elektronů resp. náboje, který lze jednoduše popsat rezonančními strukturami. Optické lineární i nelineární vlastnosti takových sloučenin pak závisejí na polarizovatelnosti π a n elektronů přítomných v chromoforu. Míru přenosu náboje lze obecně ovlivňovat modifikací připojených donorů a akceptorů nebo změnou π -konjugované cesty (délka, planarita). Organický push-pull systém aplikovatelný jako NLO-aktivní chromofor by měl dále vykazovat vysoké hodnoty hyperpolarizabilit β a γ , dobré optické vlastnosti, chemickou a termickou stabilitu a rovněž rozpustnost v běžných organických rozpouštědlech. Obecně jsou hledány takové sloučeniny, které vykazují kompromis mezi uvedenými vlastnostmi.

Byly studovány tři základní typy organických push-pull systémů (schéma 2). Zatímco první třída sloučenin využívala jako základní π -konjugovaný systém kombinaci dvojných a trojných vazeb (**1**),^{2–5} druhá třída chromoforů byla připravena na bázi aromátů (**2**)^{5,6}. Třetí skupinu chromoforů tvoří sloučeniny s heteroaromatickým základním skeletem, zejména imidazolem (**3**)^{7–10}. Jako donorů bylo využito *N,N*-dimethylamino či methoxy skupin a jako akceptorů pak kyan skupiny. Uvedené sloučeniny typu **1–3** lze připravit s využitím moderních syntetických postupů zahrnujících zejména cross-coupling reakce. Připravené chromofory byly charakterizovány pomocí běžných analytických metod, jako jsou ¹H- a ¹³C-NMR, MS, IR či elementární analýza, a molekulová struktura

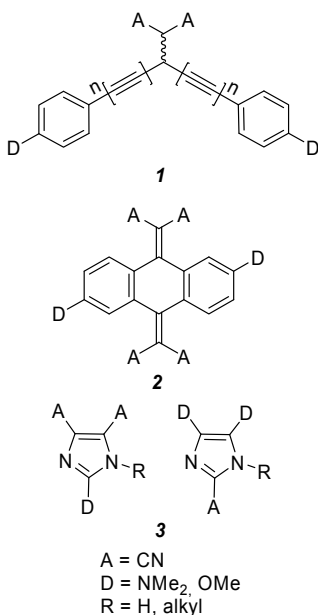


Schéma 2. Struktura studovaných organických D- π -A chromoforů

celé řady chromoforů byla rovněž potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy. Další vlastnosti D- π -A chromoforů byly studovány pomocí UV/Vis spektroskopie, elektrochemie, hyperpolarizabilit třetího řádu (DFWM) nebo DFT kalkulacemi.

Tato práce vznikla za podpory grantu MŠMT ČR (MSM 0021627501) a GA ČR (203/08/0076).

LITERATURA

1. Speciální vydání „Materials for Electronics“, (Miller R. D., Chandross E. A., ed.). Chem. Rev. 110, 1-574 (2010).
2. Bureš F., Schweizer W. B., May J. C., Boudon C., Gisselbrecht J. P., Gross M., Biaggio I., Diederich F.: Chem. Eur. J. 13, 5378 (2007)
3. May J. C., LaPorta P. R., Esembeson B., Biaggio I., Michinobu T., Bureš F., Diederich F.: Proc. of SPIE 6331, 633101 (2006).
4. May J. C., Biaggio I., Bureš F., Diederich F.: Appl. Phys. Lett. 90, 251106 (2007).
5. Bureš F., Schweizer W. B., Boudon C., Gisselbrecht J. P., Gross M., Diederich F.: Eur. J. Org. Chem. 2008, 994.
6. Bureš F., Pytela O., Diederich F.: J. Phys. Org. Chem. 22, 155 (2009).
7. Patel A., Bureš F., Ludwig M., Kulhánek J., Pytela O., Růžička A.: Heterocycles 78, 999 (2009).
8. Kulhánek J., Bureš F., Ludwig M.: Beilstein J. Org. Chem. 5, 11 (2009).
9. Kulhánek J., Bureš F., Pytela O., Mikysek T., Ludvík J., Růžička A.: Dyes Pigment. 85, 57 (2010).
10. Bureš F., Kulhánek J., Mikysek T., Ludvík J., Lokaj J.: Tetrahedron Lett. 51, 2055 (2009).

2IL-03

ENANTIOSELEKTIVNÍ ALLYLACE ALDEHYDŮ A JEJÍ APLIKACE V ORGANICKÉ SYNTÉZE

MARTIN KOTORA^{a,b}

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

^b Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, Flemingovo náměstí 2, 166 10 Praha 6
katora@natur.cuni.cz

Deriváty chirálních bipyridinů jsou často využívány jako katalyzátory v asymetrické syntéze, kde vystupují jako Lewisovské báze. V rámci vývoje nových katalyzátorů tohoto typu byla vyvinuta metoda přípravy symetricky a nesymetricky substituovaných bis(tetrahydroisochinolinů) pomocí [2+2+2]-cyklotrimerizace hexadecatetraynu s nitrily katalyzovaná CpCo(CO)₂. Připravené látky byly oxidovány na příslušné *N,N'*-dioxidy a rozděleny na enantiomery^{1–5}. Opticky čisté dioxidy byly použity jako katalyzátory pro enantioselektivní allylace aryl- a α,β -nenasyčených aldehydů allyltrichlorsilanem. Ve většině případů byly získány homoallylové alkoholy s vynikající enantioselektivitou (> 90% ee) a v některých případech bylo dosaženo až 99 % ee. Kromě toho byl pozorován rozhodující vliv rozpouštědla jak na mechanismus katalytické allylace, tak na enantioselektivitu⁶.

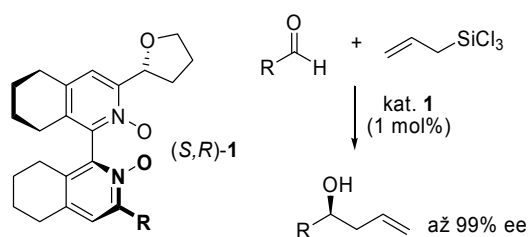
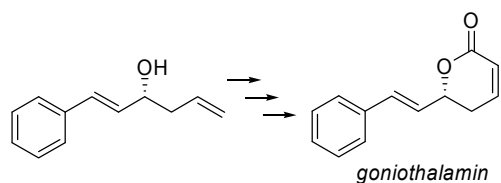


Schéma 1.

Získané chirální homoallylalkoholy byly použity pro syntézu řady přírodních sloučenin. Jako příklad může sloužit příprava cytotoxické sloučeniny goniothalaminu.



Tato práce vznikla za podpory projektů 203/08/0350, LC06070, MSM0021620857.

LITERATURA

- Hrdina R., Kadlčíková A., Valterová I., Hodačová J., Kotora M.: *Tetrahedron: Asymmetry* 17, 3185 (2006).
- Hrdina R., Valterová I., Hodačová J., Kotora M.: *Adv. Synth. Catal.* 349, 822 (2007).
- Hrdina R., Dračínský M., Valterová I., Hodačová J., Čiřáňová I., Kotora M.: *Adv. Synth. Catal.* 350, 1449 (2008).
- Kadlčíková A., Hrdina R., Valterová I., Kotora M.: *Adv. Synth. Catal.* 351, 1279 (2009).
- Kadlčíková A., Kotora M.: *Molecules* 14, 2918 (2009).
- Hrdina R., Opekar F., Roithová J., Kotora M.: *Chem. Commun.* 2314 (2009).

2IL-04

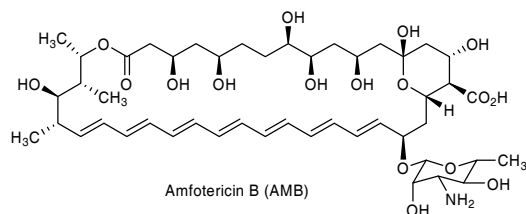
SMĚROVANÉ KONJUGÁTY AMFOTERICINU B

MILOŠ SEDLÁK

Ústav organické chemie a technologie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
Milos.Sedlak@upce.cz

Amfotericin B (AMB) je polyenové makrocyclické, membránově aktivní antifungální antibiotikum produkované *Streptomyces nodosus* M4575, které již 50 let zůstává život zachraňujícím lékem v léčbě systémových houbových infekcí¹. Jedná se o velmi účinný lék, s převážně fungicidním působením, aplikovaný zejména u imunosupresivních pacientů, po orgánových transplantacích a transplantacích kostní dřevě, rovněž při syndromu získané imunodeficiencie (AIDS) a u pacientů s tumory a hematologickými malignitami. Klinické použití AMB je však limitováno jeho špatnou rozpustností

ve vodě a zvýšeným výskytem nežádoucích akutních a chronických příznaků, zejména nefrotoxicitou¹. Ke zvýšení terapeutického indexu AMB byly v naší laboratoři připraveny dva typy cílených konjugátů AMB s funkcionalizovanými poly(ethylenglykoly)^{2–4}.



Tyto cílené polymerní konjugáty AMB představují nadějný způsob zvýšení terapeutického indexu AMB. Imínová vazba AMB k polymernímu nosiči představuje alternativu pro cílený transport AMB na místa s patologicky sníženou hodnotou pH (cit.^{2,3}). Ve druhém typu konjugátů⁴ jsou čtyři molekuly AMB vázány na sPEG. Konjugát obsahuje β-D-glukopyranosidový molekulární spínač citlivý k β-glukosidasám (E.C.3.2.1.21). Enzymatickou hydrolyzou β-glukosidické vazby vzniká glukosa a následnou 1,6-eliminací se velmi rychle uvolní AMB⁴. Přes veškeré uvedené výhody zde diskutovaných derivátů a polymerních konjugátů AMB je však nutno konstatovat, že uvedené typy těchto konjugátů nereprezentují širší jejich klinického použití. Pro případné klinické aplikace schází jejich plné otestování v souladu s požadovanou legislativou.

Tato práce vznikla za podpory projektu MŠMT ČR 002162 7501.

LITERATURA

- Sedlák M.: *Mini-Rev. Med. Chem.* 9, 1306 (2009).
- Sedlák M., Pravda M., Staud F., Kubicová L., Týčová K., Ventura K.: *Bioorg. Med. Chem.* 15, 4069 (2007).
- Sedlák M., Pravda M., Kubicová L., Mikulčíková P., Ventura K.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 2554 (2007).
- Sedlák M., Drabina P., Bílková E., Šimůnek P., Buchta V.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18, 2952 (2008).