

6P-01

**STRUKTURA MEZIPRODUKTŮ TVOŘENÝCH
BĚHEM SYNTÉZY HYDROFOBNIÍCH DERIVÁTŮ
Kyseliny HYALURONOVÉ**
**MARTIN BOBEK, KLÁRA ŠLEZINGROVÁ, DANIELA
ŠMEJKALOVÁ a VLADIMÍR VELEBNÝ**
*Contipro Biotech s.r.o., 561 02 Dolní Dobruč
bobek@contipro.com*

Kyselina hyaluronová (HA) je biokompatibilní polysacharid složený z jednotek β -(1,3)-D-glukuronové kyseliny a β -(1,4)-N-acetyl-D-glukosaminu. Pro aplikace v medicíně, přípravu vláken nebo kosmetických přípravků je vhodné HA modifikovat. Jednou z často používaných změn struktury hyaluronanu je jeho hydrofobizace, dosažená zaváděním různých dlouhých uhlíkových řetězců ve formě esterů nebo amidů. Využívanou reakcí je acylace nejen symetrickými anhydridy, ale také anhydridy „směsnými“, které lze souhrnně označit jako *O*-acyl-*O'*-alkylkarbonáty **1** (mixed carboxylic carbonic anhydride, MCCA)¹.

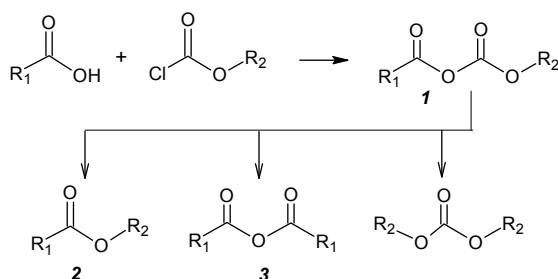


Schéma 1. Vznik a rozklad *O*-acyl-*O'*-alkylkarbonátu **1**. $R_1 = C_nH_{2n+1}$ ($n=5-15$), $R_2 =$ ethyl, isobutyl, benzyl

MCCA byly připravovány aktivací karboxylových kyselin pomocí chloroformátů. Stabilita směsných anhydridů je velmi nízká, reakce s HA-Na tak byly prováděny ihned po přípravě MCCA. Při aktivaci vzniká několik vedlejších produktů, které také částečně přispívají k acylaci skeletu hyaluronanu. Jedná se především o symetrický anhydrid **3** a ester aktivované kyseliny **2**. Tato směs byla analyzována pomocí NMR a FTIR v časové závislosti, kde byly sledovány degradace a přírůstky jednotlivých složek. Byla potvrzena přítomnost MCCA **1** i meziprojektu **3** a s použitím externí sondy s MCT/A detektorem byl kontinuálně měřen rozklad v IR 3D spektru. NMR analýzy potvrdily vznik obou anhydridů **1** a **3** včetně ethylesteru kyseliny **2**.

Pomocí metody acylace s MCCA byly úspěšně připraveny deriváty HA s navázanými řetězci C7, C9, C11 a C16 se stupněm substituce 5–50 % (vztaheno na dimer hyaluronanu).

LITERATURA

1. Buffa R., Velebný V., Pospíšilová L.: PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 2010/105582, 13 March 2010.

6P-02

**SYNTÉZA A CHRAKTERIZACE PALMITOYL
HYALURONANU**
**KLÁRA ŠLEZINGROVÁ*, DANIELA ŠMEJKALOVÁ,
MARTIN BOBEK a VLADIMÍR VELEBNÝ**
*Contipro Biotech s.r.o., 561 02 Dolní Dobruč 401
Klara.Slezingrova@contipro.com*

Kyselina hyaluronová je významný polysacharid, komponovaný z opakujících se jednotek β -(1,3)-D-glukuronové kyseliny a β -(1,4)-N-acetyl-D-glukosaminu. Vyznačuje se vysokou molekulovou hmotností $5 \cdot 10^4$ až $6 \cdot 10^6$ g mol⁻¹, která závisí na způsobu izolace a výchozím materiálu. Tento značně hydrofilní polysacharid je ve vodě rozpustný ve formě soli v celé šíři pH.

Pro aplikace v medicíně, přípravu vláken nebo kosmetických přípravků je vhodné kyselinu hyaluronovou modifikovat.

Acylace polysacharidů je nejčastěji využívaná metoda k zavedení alkylového řetězce, který mění vlastnosti převážně hydrofilních látek na látky hydrofobní. Reakce se nejčastěji provádí působením anhydridů příslušných kyselin, chloridů kyselin nebo samotnou kyselinou za přítomnosti katalyzátorů¹.

Cílem této práce bylo připravit pomocí směsných a symetrických anhydridů palmitoyl hyaluronan. Reakce využívá symetrického či směsného anhydridu jako acylačního činidla, triethylaminu jako organické báze a substituovaného pyridinu (DMAP) jako katalyzátoru. Reakce probíhá ve směsi vody a polárního aprotického rozpouštědla.

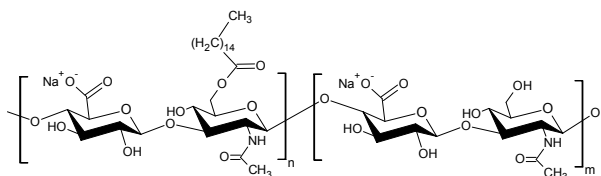


Schéma 1. Dimer palmitoyl hyaluronanu

Struktura palmitoyl hyaluronanu byla potvrzena pomocí NMR spektroskopie (¹H, COSY, HSQC) a také FT-IR spektroskopii. Testy provedené na buňkách linie myších fibroblastů 3T3 prokázaly, že připravené deriváty neovlivňují viabilitu sledovaných buněk a jsou vhodné pro vývoj nových materiálů s využitím v medicíně.

LITERATURA

1. Buffa R., Velebný V., Pospíšilová L., Příkopová E., Pravda M., Nikodým P., Palek L.: PCT Intl. Patent Appl. Publ. WO 2010/105582 A1, 13 March 2010.

6P-03

IN VITRO ANTIMYKOBAKTERIÁLNE AKTÍVNE BENZANILIDY

JÁN KOZIC^a, EVA NOVOTNÁ^b, JIŘINA STOLARÍKOVÁ^c a JARMILA VINŠOVÁ^a

^a Katedra anorganické a organickej chemie, ^b Katedra biochemických vied, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^c Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava
jarmila.vinsova@faf.cuni.cz

Tuberkulóza (TB) zostáva jedným z najnebezpečnejších a najrozšírenejších infekčných ochorení. Táto skutočnosť je podporovaná najnovšou správou WHO, podľa ktorej bolo v roku 2010 zaznamenaných 8,8 milióna nových a 1,45 milióna smrteľných prípadov TB (cit.¹). Na základe týchto faktov je pochopiteľná snaha o získanie nových antituberkulotík a to najmä s novým mechanizmom účinku pôsobiacich na rezistentné kmene (MDR-TB a XDR-TB), zasahujúce latentné formy, skrátujúce liečbu a minimalizujúce nežiadúce účinky. Jedným z nových potenciálnych molekulárných cieľov môže byť i enzým isocitrátlyasa, dôležitý práve pre latentné formy TB.

Benzanilidy, ktorých štúdiu sa už dlhšie venujeme, by mohli vykazovať niektoré z vyššie zmienených vlastností. Rozhodli sme sa preto pripraviť dve série látok **I** a **II**, pričom druhá môže byť považovaná tiež za otvorené analogy benzo[d]oxazolových derivátov a otestovať ich *in vitro* antimykobakteriálne účinky a schopnosť inhibovať enzým isocitrátlyasu.

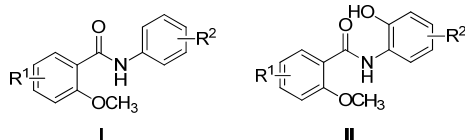


Schéma 1. Štruktúra série **I** a **II**: R¹ = 4-Cl, 5-Cl, R² = 3-NO₂, 4-NO₂, 3-Cl, 4-Cl, 3,4-di-Cl, 3-Br, 4-Br, 3-CF₃, 4-CF₃

Pre syntézu série **I** bola použitá priama kondenzácia príslušnej kyseliny so substituovaným anilínom v prítomnosti PCl₃. Syntéza série **II** bola uskutočnená cez chlorid kyseliny a jeho následnú kondenzáciu s odpovedajúcim 2-amino-fenolom. Tie boli pripravené nitráciou a následnou redukciou príslušných fenolov.

Táto práca vznikla za podpory grantu FRVŠ 665/2012 a IGA NT 13346.

LITERATÚRA

- WHO report 2011, Global tuberculosis control, http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf.

6P-04

SYNTEZA A KOORDINAČNÍ VLASTNOSTI N-ALKYL A N,N-DIALKYLDIKARBOHYDRAZIDŮ S Cu²⁺ IONTY

OLDŘICH PYTELA a JANA KOUSALOVÁ

Ústav organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
oldrich.pytela@upce.cz

Z výchozí (*R,R*)-vinné kyseliny bylo dvěma obecnými metodami syntetizováno devět *N*- a *N,N*-(di)alkyldikarbohydrazidů **3** a **4** (Schéma 1).

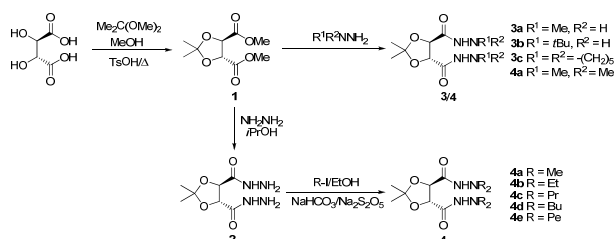


Schéma 1. Syntéza *N*- a *N,N*-(di)alkyldikarbohydrazidů **3** a **4**

U syntetizovaných sloučenin byly studovány jejich koordinační vlastnosti s Cu²⁺ ionty v methanolu. Spektrofotometrickou titrací a následnou analýzou bylo zjištěno, že vznikají dva typy komplexů M₂L a ML. Ze závislosti absorbancí v rozsahu vlnových délek 220–320 nm na koncentraci Cu²⁺ byly stanoveny konstanty stability log β₂₁ a log β₁₁. Závislost log β₂₁ na substitučních konstantách σⁱ z teorie AISE (cit.¹) byla lineární, se zápornou směrnici. Z toho vyplývá, že elektrondonorní substituenty zvyšují stabilitu komplexu M₂L, přičemž se neuplatňují sterické efekty. Závislost log β₁₁ na substitučních konstantách σⁱ měla tvar obrácené paraboly pro ligandy **4**, u ligandů **3** nebyla systematická závislost nalezena. V tomto případě lze závislost interpretovat jako kombinaci elektronových efektů popsanych substituční konstantou σⁱ a sterických efektů alkylů na hydrazidovém dusíku.

Semiempirickou metodou MOPAC (cit.²) byly vypočteny pravděpodobné struktury komplexů M₂L a ML s nesubstituovaným dikarbohydrazidem, které jednoznačně korespondovaly s nalezenými efekty alkylových substituentů na hodnoty konstant stability log β₂₁ a log β₁₁.

Tato práce vznikla za podpory grantu GA ČR 203/08/0208.

LITERATURA

- Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 61, 704 (1996).
- MOPAC2009, Stewart computational chemistry, Version 10.341W, webpage, <http://OpenMOPAC.net>.

6P-05

STABILITY OF HYALURONIC ACID
IN PROTONATED FORMPETRA ŠEDO VÁ, VERONIKA LEIEROVÁ, RADOVAN
BUFFA, and VLADIMÍR VELEBNÝContipro Biotech s.r.o., 561 02 Dolní Dobrouč 401
petra.sedova@contipro.com

Hyaluronic acid (HA) was prepared by a conversion of sodium hyaluronate to protonated form by ion-exchanging using catex (Amberlite IR 120 H⁺) or treatment with hydrochloric acid. This conversion leads to increase in solubility in organic solvents (e.g. dimethyl sulfoxide), which are used in organic synthesis and modifications of hyaluronan.

Keeping of HA in different conditions was studied with regard to preserve the molecular weight (M_w) of the polymer during storage (temperature effect, the presence of an inert gas Ar, dried DMSO). The degradation process was monitored by determination of M_w by SEC-MALLS. The degradation rate of lyophilized form of HA (k_h) at room temperature are comparable with the degradation of hyaluronan in a heterogeneous phase ethanolic HCl (at 40 °C (ref.¹) in ethanol with 0.1 M HCl (ref.¹) $k_h=4,1 \cdot 10^{-8} \text{ h}^{-1}$).

Table I

Kinetic rate constants of degradation (k_h) of HA

Environment	$k_h [\text{h}^{-1}]$
Air at room temperature	$8 \cdot 10^{-9}$
In dried DMSO	$2 \cdot 10^{-9}$
Dried by silica gel at room temperature	$7 \cdot 10^{-9}$
Dried by vacuum at argon atmosphere	$7 \cdot 10^{-9}$

Rate constants indicate that storage of lyophilized hyaluronic acid at room temperature go with acid hydrolysis of polymer in all cases. The instability of HA was probably due to the rest of water and subsequent acid hydrolysis. Only lyophilized samples freeze-dried at -18°C were stable during storage.

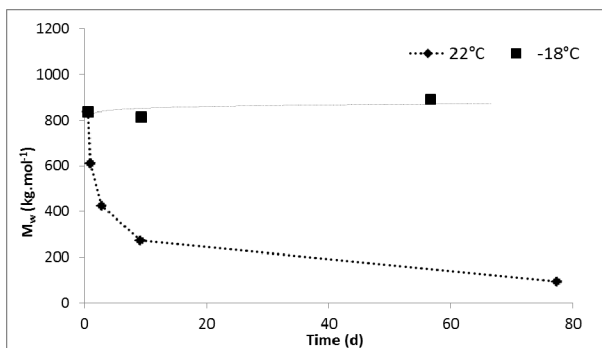


Fig. 1. Degradation of HA during storage

REFERENCE

- Melander C., Tømmeraas K.: Carbohydr. Polym. 82, 874 (2010).

6P-06

ŠTÚDIUM STÁRNUTIA POLYPYROLU POMOCOU
XPS A MERANÍM ELEKTRICKEJ VODIVOSTIJANA TABAČIAROVÁ^{a*}, MATEJ MIČUŠÍK^a, PAVOL
FEDORKO^b a MÁRIA OMASTOVÁ^a

^a Ústav Polymérov SAV, Dúbravská cesta 9, 845 41 Bratislava, ^b Oddelenie chemickej fyziky, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Radlinského 9, 812 37 Bratislava
jana.tabaciaraova@savba.sk

Elektricky vodivý polypyrrol vďaka svojim redoxným vlastnostiam patrí medzi najštudovanejšie vodivé polyméry. Dobrá chemická a tepelná stabilita ako aj jednoduchosť prípravy ho predurčujú k širokej použiteľnosti v oblasti senzorov, elektronických zariadení a pod. Dôležitým parametrom z pohľadu využitia je jeho životnosť a stabilita spojená s poklesom vodivosti v čase. Spôsob prípravy a typ oxidačného činidla ovplyvňuje ako morfológiu, tak i jeho vlastnosti¹.

Práca je zameraná na polypyrroly pripravené chemickou oxidačnou polymerizáciou pyrrolu vo vodnom prostredí v prítomnosti štyroch rôznych oxidačných činidiel FeCl₃, FeCl₃·6H₂O, Fe₂(SO₄)₃, (NH₄)₂S₂O₈ a taktiež v prítomnosti tenzidu dodecylbenzénsulfónovej kyseliny (DBSA) ako kodo-pantu.

Zmeny elementárneho zloženia povrchu spôsobené stárnutím (v priebehu 15 mesiacov) boli predmetom štúdia pomocou röntgenovej fotoelektrónovej spektroskopie (XPS). Miera včlenenia aniónu, resp. kodopantu do π -konjugovanej štruktúry polypyrrolu bola sledovaná pomerom anión/N⁺. Potvrdením rozrušenia pravidelného systému bol D parameter 1. derivácie C KLL augerovho píku². Pozorovaný pokles vodivosti, ako ukazovateľ chemickej stability v čase možno priradiť nárastu príspevkov kyslíka na povrchu a zmenám chemických stavov polypyrrolového reťazca.

Tabuľka I

Výsledky merania XPS a vodivosti syntetizovaného polypyrrolu v prítomnosti oxidačného činidla FeCl₃ a tenzidu DBSA

Dni	O [at.%]	Vodivosť [S cm ⁻¹]
0	5,9	22,1
254	11,8	12,5
403	12,9	12,0

Táto práca vznikla za podpory projektov VEGA 2/0064/10, VEGA 1/1072/11 a projektu COST MP 1003.

LITERATÚRA

- Omastová M., Trchová M., Kovářová J., Stejskal J.: Synth. Met. 138, 447 (2003).
- Turgeon S., Paynter R. W.: Thin Solid Films 394, 44 (2001).

6P-07

SPIROCYKLIZAČNÉ REAKCIE INDOLOVÉHO
FYTOALEXÍNU BRASINÍNU A JEHO DERIVÁTOV

MARIANA BUDOVSKÁ a PETER KUTSCHY

Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta, Univerzita P. J. Šafárika, Moyzesova 11, 040 01 Košice
mariana.budovska@gmail.com

Zaujímavú a štruktúrne neobvyklú skupinu prírodných látok predstavujú indolové fytoalexíny spiroindolin[3,5'] tiazolinového typu, (*S*)-(–)-spirobrasinín (**I**), (*R*)-(+)-1-metoxyspirobrasinín (**II**), 1-metoxyspirobrasinol (**III**) a (2*R*,3*R*)-(–)-1-metoxyspirobrasinolmetyléter (**IV**), izolované z rastlín čeľade Kapustovité (*Brassicaceae*)¹. Na syntézu racemátov fytolalexínov **III** a **IV** bola vyvinutá brómom iniciovaná spirocyklizácia 1-metoxybrasinínu s vodou alebo metanolom ako nukleofilom a racemát látky **II** bol získaný oxidáciou **III** a **IV** (cit.²). V prípade brasinínu a jeho 1-alkylderivátov (**V**) touto metódou v prítomnosti vody vznikali rozkladné produkty, avšak v zmesi dioxán-metanol dochádzalo k premene na racemát spirobrasinínu (**VI**). Oxidatívna spirocyklizácia brasinínu (**V**, R=H) s CrO₃ poskytuje (±)-spirobrasinín (**VI**, R=H) v nízkej výťažnosti (40 %)³. Cyklizáciu brasinínu a jeho 1-alkylderivátov na deriváty **VI** možno uskutočniť aj účinkom PdCl₂ alebo oxidáciou pyridiniumchlórochromátom (PCC).

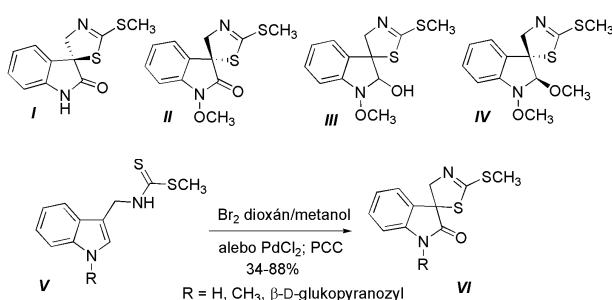


Schéma 1.

Táto práca vznikla za podpory VEGA grantu č. 1/0954/12 a VVGS-PF-2012-31.

LITERATÚRA

1. Pedras M. S. C., Yaya E. E., Glawischnig E.: Nat. Prod. Rep. 28, 1381 (2011).
2. Kutschy P., Suchý M., Monde K., Harada N., Marušková R., Čurillová Z., Dzurilla M., Miklošová M., Mezencev R., Mojžiš J.: Tetrahedron Lett. 43, 9489 (2002).
3. Pedras M. S. C., Suchý M., Ahiahou P. W. K.: Org. Biomol. Chem. 4, 691 (2006).

6P-08

PŘÍPRAVA LICHÝCH OLIGOSACHARIDŮ
HYALURONANUTEREZA EHLOVÁ*, MARTINA HERMANNOVÁ,
DANIELA ŠMEJKALOVÁ, KRISTINA NEŠPOROVÁ
a VLADIMÍR VELEBNÝ

Contipro Pharma, Dolní Dobrouč 401, 561 02 Dolní Dobrouč
ehlova@contipro.com

Oligosacharidy hyaluronanu se účastní řady fyziologických i patologických procesů. Mezi nejznámější biologické vlastnosti oligosacharidů hyaluronanu patří podpora procesu angiogeneze¹, chondrogeneze² a stimulace proliferace fibroblastů³, které se podílejí na poslední fázi hojení ran. Biologické vlastnosti oligosacharidů hyaluronanu však nelze stanovovat ze směsi připravených oligosacharidů, kdy vlastnosti některých z nich mohou být dominantní a vést tak k desinterpretaci výsledků potlačující minoritní vlastnosti jiných frakcí. Je proto nezbytné nutné nalézt vhodné způsoby izolací jednotlivých oligosacharidů hyaluronanu s přesně danou strukturou a délkou řetězce, aby tyto produkty mohly být následně použity k biologickému testování.

Cílem této práce bylo nalézt vhodný způsob přípravy a izolace lichých oligosacharidů hyaluronanu, které v současné době nejsou na trhu dostupné, pro další testování a aplikace. Směs lichých oligosacharidů hyaluronanu byla získána digescí vysokomolekulárního polymeru testikulární hyaluronidasou s následným odštěpením *N*-acetylglukosaminu z redukujících konců pomocí alkalické degradace. Vznik vedlejších degradačních produktů byl eliminován optimalizací reakční teploty a koncentrace hydroxidu sodného. Směs vzniklých lichých oligosacharidů byla rozdělena chromatograficky na měniči iontů a jednotlivé frakce byly odsoleny ultrafiltrací. Izolované oligomery s délkou řetězce v rozmezí 3 až 9 monosacharidických jednotek vykazovaly z hlediska zastoupení jiných fragmentů hyaluronanu čistotu > 90 % a byly prosté hydrofobních degradačních produktů.

Připravené oligomery hyaluronanu se můžou uplatnit nejen při studiu jejich významu v řadě biologických procesů, ale navíc je lze použít jako atraktivní biokompatibilní stavební bloky pro chemické derivatizace.

LITERATURA

1. Cui X., Xu H., Zhou S., Zhao T., Liu A., Guo X., Tang W., Wang F.: Life Sci. 2009, 85.
2. Ohno S., Im H.-J., Knudson Ch. B., Knudson W.: Arthritis and Rheum. 3, 52 (2005).
3. West D. C., Kumar S.: Exp. Cell Res. 1, 183 (1989).

6P-09

SYNTEZA HYBRIDNÝCH MOLEKÚL
SO SPIROINDOLÍN[3,5']TIAZOLÍNÓVYM
SKELETOM V KOMBINÁCIÍ S ALOBETULÍNOMLUCIA TOMÁŠOVÁ^a, PETER KUTSCHY^a,
JAN ŠAREK^b a Mária VILKOVÁ^a^a Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prirodovedecká fakulta, Univerzita P. J. Šafárika, Moyzesova 11, 040 01 Košice; ^b Katedra organickej chémie, PŘF, Univerzita Palackého, tř. 17. listopadu 1192/12, 771 46 Olomouc
lucia.tomasova@student.upjs.sk

Spiroindolínové fytoalexíny, izolované z rastlín čeľade Kapustovité, a ich analógy predstavujú zaujímavé cieľové zlúčeniny pre vývoj a získavanie nových biologicky aktívnych látok vďaka ich antimikróbnej, chemopreventívnej a protinádorovej aktivite¹. Štúdium syntézy spiroindolínových fytoalexínov a ich analógov nás viedlo k preštudovaniu možností syntézy nových hybridných molekúl vytvorených kombináciou spiroindolín[3,5']tiazolínového skeletu a triterpénu alobetulínu, ktorého deriváty vykazujú cytotoxickú aktivitu voči viacerým nádorovým bunkovým líniam².

Princíp syntézy cieľových zlúčenín spočíva v cyklizácii fytoalexínu 1-metoxibrasinínu s Br₂ za vzniku spiroindolenínového intermediátu, ktorý následne vstupuje do nukleofilnej adície s chirálnym sekundárnym alkoholom alobetulínom za vzniku *cis*-(-)- a *trans*-(-)-diastereoizomérov **Ia** a **Ib** (R=H). V dôsledku predpokladanej biologickej účinnosti derivátov substituovaných na aromatickom jadre boli pripravené aj 5-bromderiváty *cis*-(-)-**IIa** a *trans*-(-)-**IIb** (R=Br) bromáciou diastereoizomérov **Ia** a **Ib**. Absolútna konfigurácia produktov bola stanovená pomocou chemickej korelácie a CD spektier.

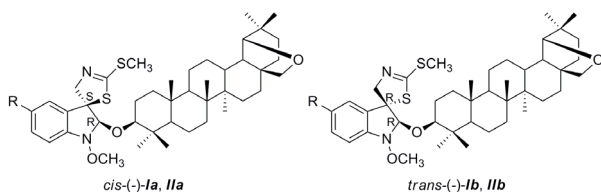


Schéma 1. Štruktúry cieľových zlúčenín

Táto práca vznikla za podpory projektov VVGS 52/12-13 a VEGA 1/0954/12.

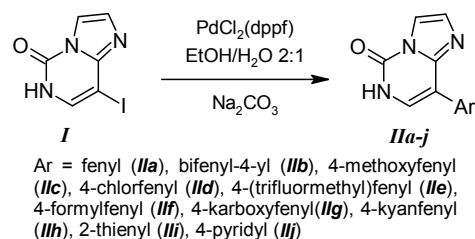
LITERATÚRA

1. Pedras M. S. C., Yaya E. E., Glawisching E.: Nat. Prod. Rep. 8, 1381 (2011).
2. Dahaen W., Mashentseva A. A., Seitembetov T. S.: Molecules 16, 2443 (2011).

6P-10

NOVÉ DERIVÁTY 8-ARYLIMIDAZO[1,2-c]
PYRIMIDIN-5(6H)-ONŮ, ODVOZENÉ OD CYTOSINUJOSEF JANSÁ^a, ALEŠ RŮŽIČKA^b a ANTONÍN
LYČKA^a^a Výzkumný ústav organických syntéz a.s., Rybitví 296, 533 54 Rybitví, ^b Katedra obecné a anorganické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice
josef.jansa@vuos.com

Cytosin a některé jeho deriváty poměrně snadno podléhají cyklizaci s α -halogenkarbonylovými sloučeninami za vzniku imidazoderivátů¹. Při vhodné substituci pyrimidinového jádra, probíhá cyklizace na uhlík za vzniku pyroloderivátů². V této práci byla nejprve provedena jodace cytosinu³. Připravený 5-jodcytosin byl podroben reakci s chloracetaldehydem za vzniku 8-jodimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-onu **I**. Substitucí jodu za arylový, případně heteroarylův cyklus, pomocí Suzuki cross-coupling reakce, bylo získáno deset nových sloučenin **IIa-j** (Schéma 1).

Schéma 1. Syntéza 8-arylimidazo[1,2-c]pyrimidin-5(6H)-onů **IIa-j**

Všechny sloučeniny byly charakterizovány pomocí ¹H a ¹³C (včetně 2D experimentů), v některých případech i ¹⁵N NMR a IČ spektroskopii. Struktura **IIa** byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou. V současné době probíhá testování biologické aktivity připravených sloučenin.

Tato práce vznikla za podpory grantu MPO ČR FR-TI1/202.

LITERATURA

1. Kayasuga-Mikado K., Hashimoto T., Negishi T., Negishi K., Hayatsu H.: Chem. Pharm. Bull. 28, 932 (1980).
2. Senda S., Hirota K.: Chem. Pharm. Bull. 22, 1459 (1974).
3. Johnson T. B., Johns C. O.: J. Biol. Chem. 1, 305 (1906).

6P-11**ÚPRAVA VODIVÉHO POLYMERU, POLYANILINU, PRO BIOMEDICINÁLNÍ APLIKACE****MILENA EXNEROVÁ^a, MIROSLAVA TRCHOVÁ^a, JAROSLAV STEJSKAL^a, VĚRA KAŠPÁRKOVÁ^b a PETR HUMPOLÍČEK^b**^a Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6; ^b Univerzita T. Bati, nám. TGM 5555, 760 05 Zlín
exnerova@imc.cas.cz

Polyanilin je jedním z nejběžnějších a nejvíce studovaných vodivých polymerů¹. Jeho použití pro snímání elektrických signálů a elektrickou stimulaci živých organismů se řadí k jednomu z nejslibnějších výzkumných směrů. Biokompatibilita, stejně jako absence cytotoxicity však patří k základním požadavkům kladeným na takovýto polymer².

Polyanilin se připravuje oxidací anilinu peroxodisíranem amonným v kyselém vodném prostředí. Takto připravený polyanilin vykazuje značnou cytotoxicitu, která však není způsobena polymerem jako takovým, ale spíše přítomností zbytků reaktantů a nízkomolekulárních meziproduktů nebo vedlejších produktů². Cílem této studie bylo otestovat čištění polyanilinu přesrážením.

Pro studii byly vybrány dva typy polyanilinu, lišící se morfologií: globulární a nanotubulární. Proces přečištění je v případě polyanilinu limitován omezeným výběrem rozpouštědel, kterými jsou *N*-methylpyrrolidon a koncentrovaná kyselina sírová. I tak je rozpustnost polyanilinu omezená a činí přibližně 20 hm.% u prvního a 60 hm.% u druhého z rozpouštědel. Při experimentu byl polyanilin rozpouštěn v obou těchto rozpouštědlech a rozpustná část byla vysrážena do velkého nadbytku methanolu okyseleného kyselinou sírovou a sražení na polyanilin síranu byla izolována a vysušena. Nerozpustná část byla promyta rovněž tímto médiem a zpracována podobně.

Analýzy prokázaly, že nerozpustná část zachovává z větší části svou původní globulární nebo nanotubulární morfologii, rozpustná část poskytuje nestrukturované částice odpovídající pravděpodobně amorfni povaze rozpustné části polymeru. Obě části mají srovnatelnou elektrickou vodivost, která je o dva řády nižší, než vodivost výchozích polymerů.

Z hlediska molekulární struktury studované infračervenou spektroskopií pozorované změny mezi rozpustnou a nerozpustnou částí odpovídaly zejména změnám ve struktuře vodíkových můstků mezi řetězci polyanilinu. Rovněž dlouhodobé rozpouštění polyanilinu v koncentrované kyselině sírové mělo podobný účinek a nemělo významný vliv na molekulovou strukturu. Cytotoxicita přesráženého polyanilinu je předmětem současných studií.

Tento příspěvek vznikl za podpory grantu GA ČR 202/09/1626.

LITERATURA

1. Stejskal J., Sapurina I., Trchová M.: Prog. Polym. Sci. 35, 1420 (2010).
2. Humpolicek P., Kasparkova V., Saha P., Stejskal J.: Synth. Met. 162, 722 (2012).

6P-12**OVLIVNĚNÍ ROZPUSTNOTI ŠPATNĚ ROZPUSTNÉHO LÉČIVA****LENKA SEILEROVÁ^{a*}, BOHUMIL KRATOCHVÍL^a, HANA BRUSOVÁ^b**^a Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^b Zentiva k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10
bohumi.kratochvil@vscht.cz

Špatná rozpustnost léčiv je velice častým omezením aktuálně vyvíjených účinných látek. Tato vlastnost ovlivňuje celkovou biodostupnost léčivé látky v organismu. Naším cílem je tedy snaha o zlepšení rozpustnosti špatně rozpustných léčiv v pevné lékové formě cestou komplexace, interkalace nebo interakce s dalšími systémy.

Cílem tohoto projektu je porovnání stability a zlepšení rozpustnosti vybraných účinných látek. Stabilita bude hodnocena využitím pevnofázových technik (prášková difrakce, spektrální a termické metody). Pro hodnocení rozpustnosti a rychlosti uvolňování léčiva z různých komplexů bude využita disoluce v simulovaném prostředí gastrointestinálního traktu.

Vybrané účinné látky, především ze skupiny léčiv oběhového systému, budou hodnoceny z hlediska ovlivnění jejich stability a rozpustnosti v komplexech s různými typy cyklodextrinů a v interkalárech s anorganickými nosiči. Budou připraveny komplexy účinné látky s β -cyclodextrinem, hydroxypropyl- β -cyclodextrinem a jako nosiče léčiva budou otestovány i porézní škroby a hydrotalcit.

Financováno z účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum (MŠMT č. 21/2012).

LITERATURA

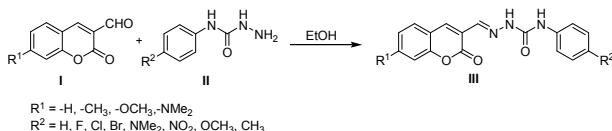
1. Selzer T., Radau B., Kreuter J.: Int. J. Pharm. 171, 227 (1998).
2. Kane R., Kuchekar B.: Asian J. Pharm. 4, 52 (2010).
3. Al Omari A., Al Omari M., Badwan A., Khaldoun A.: J. Pharm. Biomed. Anal. 54, 503 (2011).
4. Shaikh S., Avachat A.: Curr. Drug Delivery 8, 346 (2011).

6P-13**SYNTHESIS AND SPECTRAL PROPERTIES OF NEW COUMARIN DERIVATIVES****JAN GAŠPAR, KLAUDIA JAKUSOVÁ, HENRIETA STANKOVIČOVÁ, JANA DONOVALOVÁ, MAREK CIGÁŇ, and ANTON GÁPLOVSKÝ**Institute of Chemistry, Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Mlynská dolina CH-2, 842 15 Bratislava
gaspar@fns.uniba.sk

Coumarins have been used as structural units in fluorescence probes e.g. for biological studies. Improved perfor-

mance of probes and sensors based on coumarin chromophores was achieved by introducing an additional structural unit like a rigid crown to improve ion selectivity. Coumarins substituted by dialkylamino and/or amino groups are widely studied because of their ability to yield intense fluorescence or lase in the blue-green region.

Substituted coumarins (2-oxo-2H-chromenes) with various electron donating ability in position 7, such as H, CH₃, OCH₃, N(CH₃)₂ and substituted in position 3 by CHO or –CH=NNHCONHPh, were synthesized.



Their photo-physical properties are modified by electron withdrawing substituents, such as CHO or –CH=NNHCONHPh in position 3. This study reveals that the 3-carbaldehyde exhibits a strong solvent effect in polar solvents due to the formation of a non-fluorescent twisted intramolecular charge transfer (TICT) state, while a locally excited intramolecular charge transfer (LE/ICT) state prevails when –CH=NNHCONHPh substitutes in position 3.

Introduction of the electron-donating group to position 7 of the coumarin ring in the non-substituted coumarin aldehyde leads to a noticeable change in absorption spectrum shape and a substantial red-shift of the absorption maximum. This behaviour is explained by the increasing intramolecular charge transfer (ICT) character of substituted aldehydes. Replacement of the formyl group in position 3 of the coumarin ring by a –CH=NNHCONHPh group also markedly influences the shape of the absorption spectrum, and this change is substantial in non-substituted and methyl-substituted coumarins.

This work was supported by the Slovak Grant Agency for Science (grant no. 1/1126/11).

REFERENCES

1. Donovalová J., Cigán M., Stankovičová H., Gašpar J., Danko M., Gáplovský A., Hrdlovič P.: *Molecules* 17, 3259 (2012).
2. Liu Y., Cui K., Lu W., Luo W., Wang J., Huang J., Guo C.: *Molecules* 16, 4527 (2011).

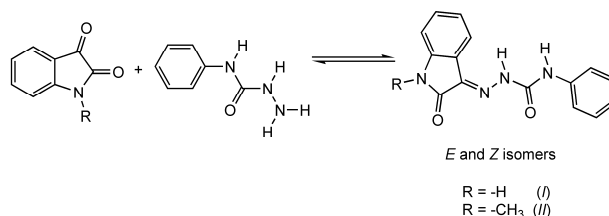
6P-14

THE PREPARATION OF E AND Z ISOMERS OF DERIVATIVES OF ISATINPHENYLSEMICARBAZONES

KLAUDIA JAKUSOVÁ, JAN GAŠPAR, JANA DONOVALOVÁ, HENRIETA STANKOVIČOVÁ, MAREK CIGÁN, and ANTON GÁPLOVSKÝ

*Comenius University in Bratislava, Faculty of Natural Sciences, Institute of Chemistry, Mlynská dolina CH2-430, 842 15 Bratislava
 jakusova@fns.uniba.sk*

The effects of concentration of the reactants and the solvent on the preparation of isatinsemicarbazones **I** and **II** were studied. The ratio of *E* and *Z* isomers of **I** and **II** in the reaction mixture depends both on the solvent and on the initial concentration of the reactants.



Scheme 1. Synthesis of I and II from isatin or from N-methylisatin, respectively, and phenylsemicarbazide

The experimental results confirm that noncovalent intermolecular donor-acceptor interactions between reactants play an important role in the formation of products due to the creating of the preliminary equilibrium. ¹H-NMR spectra confirm the existence of these interactions. Experimental results are in accordance with the theoretical prediction from the quantum-chemical calculations.

Table I

The overall and the individual yield of products

c [mol dm ⁻³]	<i>I</i>			<i>II</i>		
	EtOH			EtOH		
	Y_{E+Z} [%]	Y_E [%]	Y_Z [%]	Y_{E+Z} [%]	Y_E [%]	Y_Z [%]
0.1	94.8	54.4	45.7	58.9	59.4	40.6
0.01	54.7	77.7	22.3	39.9	72.9	27.1
0.001	14.3	89.5	10.5	32.7	75.2	24.8

c – the initial concentration of the reactants, Y_{E+Z} – the overall yield of both (*E* + *Z*) isomers, Y_E – the yield of *E* isomer, Y_Z – the yield of *Z* isomer

Both isomers of the products exhibit a high thermal stability, back thermal *E*-*Z* isomerization takes place at temperature above 70 °C.

This work was supported by the Slovak Grant Agency for Science (grant no. 1/1126/11).

6P-15

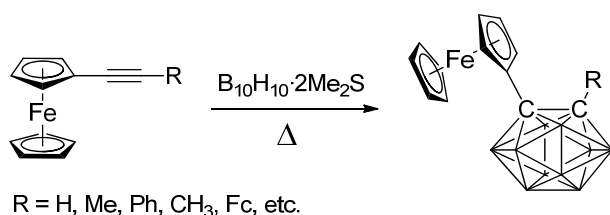
SYNTHESIS OF FERROCENE SUBSTITUTED CARBORANES

ALEŠ KOROTVIČKA^a, IVAN ŠNAJDR^a, ZBYNĚK JANOUŠEK^b, and MARTIN KOTORA^{*a,b}

^a Department of Organic and Nuclear Chemistry, Charles University in Prague, Hlavova 8, 128 43 Prague 2, ^b Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR, Flemingovo nám. 2, 166 00 Prague 6
 akorot@seznam.cz, kotora@natur.cuni.cz

Carboranes are versatile man-made compounds that do not have counterparts in Nature and over the last several decades have found numerous applications¹. There are several methods for preparation of *closo*-carboranes, the most common procedure relies on the reaction of an alkyne with decaborane. Although this reaction may seem to be exhausted from synthetic point of view, it still can offer fascinating results.

Our research was focused on the addition of decaborane-dimethyl sulfide complex to the triple bond of ferrocenylalkynes (Scheme 1). Because steric hindrance in the near vicinity of the triple bond could substantially change the course of the addition reaction, ferrocenyl alkynes constitute an ideal substrate for such studies. Gratifyingly, the above mentioned methodology proved to be applicable also for ferrocenylalkynes providing the corresponding ferrocenyl substituted carboranes in reasonable yields. It is worth of mentioning, that the reaction proceeded also with sterically hindered diferrocenylethyne, which rarely participate in any reaction², giving rise to 1,2-diferrocenyl-*ortho*-carborane (Figure 1). The reaction conditions tolerate the presence of different functional groups R such as phenyl, ester, ketone, etc..



Scheme 1.

This project was supported by projects: MSM0021620857, GAAV IAA401110805, and GACR 203/09/J058.

REFERENCES

1. Grimes R. N.: *Carboranes second edition*, Elsevier 2011.
2. Korotvička A., Cisařová I., Roithová J., Kotora M.: Chem. Eur. J. 18, 4200 (2012).

6P-16

THE INFLUENCE OF NON-AROMATIC OILS ON THE PROPERTIES OF TREAD COMPOUNDS

JANA PALIESKOVÁ, MARIANA PAJTÁŠOVÁ, ANDREA FERIANCOVÁ, ZUZANA JANKUROVÁ, DARINA ONDRUŠOVÁ, MÁRIA KOPCOVÁ, and EUGEN JÓNA

Faculty of Industrial Technologies, University of Alexander Dubček in Trenčín, I. Krasku 1809/34, 020 01 Púchov
 janka510@post.sk

Plasticizers are very important for rubber compounds. These are the ingredients of the decrease stiffness of the rubber compounds and thus regulating its workability. In rubber industry the most commonly used plasticizer oil origin. These oils are divided into high-aromatic oils, relatively aromatic, naphthenic, relatively naphthenic and paraffinic oils¹.

Use of high aromatic oils in rubber industry is criticized because they contain polycyclic aromatics (PCA), most of which are carcinogenic^{2,3}. The influence of ecological plasticizers is investigated in this topic. There were prepared the rubber compounds using three different types of ecological plasticizers on base TDAE – Treated Distillate Aromatic Extract, MES – Medium Extracted Solvate and RAE – Residual Aromatic Extract. All tested compounds were compared with the standard compound, which was applied to high aromatic oil Gumodex OMV^{4,5}.

The following rubber compounds were tested for processability, physical-mechanical and dynamical properties as well as vulcanization characteristic⁶.

On the base of measured results was considered that by application of ecological and commercial available plasticizers were improved some of properties of winter tread compounds.

REFERENCES

1. Prekop Š., Várkoly L., Kučma A., Ďuriš Š., Fedorová E., Matuščinová A., Michálek J.: *Gumárska Technológia I.* Žilinská Univerzita v Žiline 1998.
2. International Agency for Research on Cancer Monographs Evaluation of Carcinogenic Risk. Vol. 32, Lyon, France 1983.
3. International Agency for Research on Cancer: Mineral oils. In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans Vol. 33, Lyon, France April 1984.148
4. Null V.: Kautchuk Gummi Kunststoffe, 52 Safe Process Oils for Tires with Low Environmental Impact 1999 č.12
5. API Publication 1509 14. Edition, American Petroleum institute
6. Prekop Š., Várkoly L., Janyška P., Klabník M., Šuriová V. a kolektív: *Gumárska Technológia II.* Trenčianská Univerzita v Trenčíne 2003.

6P-17

**DERIVÁT KYSELINY HYALURONOVÉ
A 5-HYDROXYTRYPTOFANU PRO PŘÍPRAVU
HYDROGELŮ****MARTIN PRAVDA, MIROSLAVA NĚMCOVÁ, KLÁRA
ŠLEZINGROVÁ, RADOVAN BUFFA a VLADIMÍR
VELEBNÝ***Contipro Biotech s. r.o. 561 02 Dolní Dobrouč 401
pravda@contipro.com*

Hyaluronová kyselina (HA) je vysokomolekulární glykosaminoglykan, který je nezbytnou součástí extracelulární matrix tkání živočišných organismů. Vysoká rozpustnost ve vodě a krátký biologický poločas omezuje využití nativní HA pro biomedicínské aplikace. Tyto problémy lze řešit přípravou hydrogelů ze zesíťovaných derivátů HA¹. Jedním ze způsobů přípravy takovýchto materiálů je zesíťování fenolických derivátů HA reakcí katalyzovanou křenovou peroxidasou (HRP)².

Naše skupina již dříve popsala oxidaci HA v poloze 6 *N*-acetylglukosaminu na aldehyd (HA-CHO) a následnou vazbu tyraminu postupem reaktivní amination³. Během dalšího vývoje nových derivátů HA vhodných pro síťovací reakce katalyzované HRP byly, jako alternativa tyraminu, vybrány 5-hydroxytryptofan (5-HTP). Pomocí HRP lze tyto sloučeniny oxidovat za vzniku oligomerů hydroxyindolových jader. Cílem této práce bylo připravit derivát hyaluronanu a 5-HTP vhodný pro tvorbu hydrogelů reakcí s HRP.

V literatuře je dlouhou dobu známa cyklokondenzační reakce probíhající mezi deriváty tryptaminu a karbonylovými sloučeninami, která vede ke vzniku derivátů tetrahydroisochinolinu. Jedná se o tzv. Pictet-Spenglerovu kondenzaci⁴, speciální případ Mannichovy reakce. Ukázalo, že tato reakce může být úspěšně využita při vazbě 5-hydroxytryptofanu na řetězec aldehydického derivátu HA. Reakce probíhá za mírných podmínek (pH 5, r.t.) ve vodném prostředí bez nutnosti využití dalších činidel. Struktura derivátu HA byla potvrzena pomocí NMR spektroskopie. Derivát je vhodný pro přípravu hydrogelů enzymatickou reakcí katalyzovanou HRP. Tento proces byl sledován pomocí reologických měření. Testy provedené na buňkách linie myších fibroblastů 3T3 prokázaly, že připravené deriváty neovlivňují viabilitu sledovaných buněk a jsou vhodné pro vývoj nových materiálů s využitím v tkáňovém inženýrství.

Tato práce vznikla za podpory MPO – Programový projekt výzkumu a vývoje TIP FR-TII/150.

LITERATURA

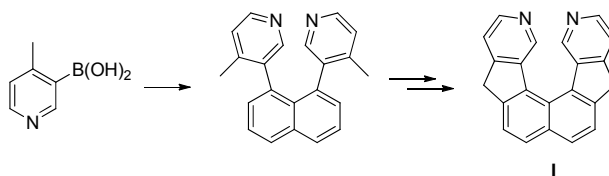
1. Zhang J., Skardal A., Prestwich G. D.: *Biomaterials* 29, 4521 (2008).
2. Sakai S., Kawakami K. B. J.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 85A, 345 (2008)
3. Pravda M., Foglarová M., Berková M., Dvořáková J., Šmejkalová D., Buffa R., Velebný V.: *Chem Listy* 104, 1110 (2010).
4. Pictet A., Spengler T.: *Chem. Ber.* 44, 2030 (1911).

6P-18

**VÝVOJ SYNTÉZY HELIKÁLNÍCH STRUKTUR
ODVOZENÝCH OD DIAZA[6]HELICENU****MARTIN BERNARD, PETR VELÍŠEK, JAN SÝKORA
a JAN STORCH****Ústav chemických procesů AV ČR, v. v. i., Rozvojová 2/135,
165 02 Praha 6
bernard@icpf.cas.cz*

Diazaheliceny jsou unikátní aromatické látky vyznačující se helikálním uspořádáním a z toho plynoucí inherentní chiralitou. Díky tomu mají výjimečné elektronické a optické vlastnosti, přítomnost heteroatomu je dále předurčuje k využití v enantioselektivní katalýze¹. Navzdory velkému pokroku v jejich syntéze jsou ve větším množství stále nedostupné, což brání jejich širšímu rozvoji^{2,3}.

Cílem této práce bylo otevřít cestu k novému typu helikálních molekul **I** odvozených od diaza[6]helicenu, jejichž syntéza je kratší a snadnější. Ta je založena na přípravě 1,8-dipyridyl-naftalenu a jeho převedení na požadovaný produkt finální Friedel-Craftsovu reakcí.



Tato práce vznikla za podpory grantů GA ČR (P207/10/1124) a TAČR (TA01010646).

LITERATURA

1. Takenaka N., Sarangthem R. S., Captain B.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 47, 9708 (2008).
2. Storch J., Čermák J., Karban J., Císařová I., Sýkora J.: *J. Org. Chem.* 75, 3137 (2010).
3. Mišek J., Teplý F., Stará I. G., Tichý M., Šaman D., Císařová I., Vojtišek P., Starý I.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 47, 3188 (2008).

6P-19

**PŘÍPRAVA HYDROGÉLU POMOCOU
ELEKTRODEPOZÍCIE A VPLYV ELEKTRICKÉHO
PRŮDU NA HYDROGÉLY****JANA RIECKA a PETER KASÁK***Ústav polymérů, Slovenská akadémia vied, Dúbravská cesta 9, 845 41 Bratislava
jana.riecka@savba.sk*

Hydrogély na báze alginátu představují velkou budoucnost do světa biomedicíny. Připravují se z alginátu sodného

a dvojmočného kationu, napr. Ca^{2+} iónu. Používajú sa na bunkovú enkapsuláciu, v tkaninovom inžinierstve i vo farmácii. Sú biokompatibilné a poskytujú ochranu enkapsulovaných buniek pred imunitným systémom po ich transplantácii do tela pacienta¹. Pri elektrodepozícii alginátu sodného v prítomnosti CaCO_3 dochádza k nahromadeniu hydrogélu na elektróde v rôznych veľkostiach a tvaroch. Metóda je pomerne jednoduchá, lacná a rýchla².

Cieľom práce bolo preskúmať a charakterizovať vplyv elektrického poľa na elektrodepozíciu pripravený alginát vápenatý na elektróde v závislosti od koncentrácie. Mechanizmus nahromadenia hydrogélu na elektródu spočíval v uvoľňovaní H^+ iónov z roztoku, čím sa v okolí elektródy vytvorilo kyslé prostredie. CaCO_3 v kyslom prostredí uvoľňovalo Ca^{2+} ióny, ktoré interagovali s alginátom za vzniku hydrogélu. Dochádzalo k tvorbe sol/gél rozhrania, ktoré bolo charakterizované mechanickými a optickými vlastnosťami³.

Ďalším štúdiom bolo preskúmanie tvorby membrány pri pridávaní sulfát celulózy do elektrodepozitného roztoku a následnej reakcie s polymetylén-co-guanidínom. Vznik hydrogélu a tvorba membrány prebiehala v prietokovej cele. Táto elektrodepozitná cela bola nami zhotovená a pozostávala zo skla a vstavaných bočných elektród³. Mikroskopické pozorovania ukázali závislosť tvorby membrány od prietoku a času a naznačovali mechanizmus jej formovania.

Študovala sa tiež aplikácia elektrického poľa do roztoku s hydrogélomými sférmi, kde dochádzalo k napučianiu gélu a tým i k zmene mechanických vlastností hydrogélu.

Tento príspevok bol vytvorený realizáciou projektu Centrum pre materiály, vrstvy a systémy pre aplikácie a chemické procesy v extrémnych podmienkach – Etapa II na základe podpory operačného programu Výskum a vývoj financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

1. Coviello T., Matricardi P., Marianecci C., Alhaique F.: J. Controlled Release 119, 5 (2007).
2. Kotov N. A., Magonova S., Tropsha E.: Chem. Mater. 10, 886 (2008).
3. Cheng Y., Luo X., Betz J., Payne G. F., Bentley W. E., Rubloff G. W.: Soft Matter 7, 5677 (2011).

6P-20

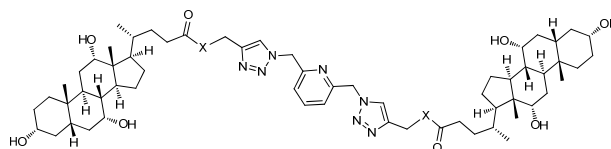
PŘÍPRAVA A PŘEDBĚŽNÝ SCREENING NOVÝCH TYPŮ STEROIDNÍCH KONJUGÁTŮ S AFINITOU KE STEROIDNÍM RECEPTORŮM

MICHAL JURÁŠEK^a, PETR DŽUBÁK^b, DAVID SEDLÁK^c, HANA DVOŘÁKOVÁ^a, MARIÁN HAJDÚCH^b, PETR BARTŮŇEK^c a PAVEL DRAŠAR^a

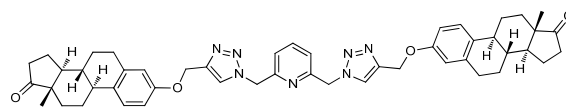
^a VŠCHT Praha, 166 28 Praha; ^b ÚMTM LF Univerzity Palackého v Olomouci, 775 15 Olomouc, ^c ÚMG AV ČR 142 20 Praha 4
Pavel.Drasar@vscht.cz

Byly syntetizovány nové typy steroidních konjugátů typu stužek. K syntéze bylo použito 1,3-dipolární cykloadice

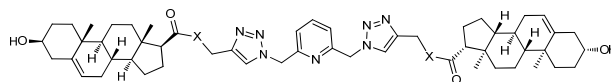
(CuAAC) u tří typů steroidních sloučenin, kyseliny cholové, kyseliny etienové a estronu. Spojujícím článkem mezi steroidními molekulami je heterocyklus, jmenovitě 2,6-bis((1H-1,2,3-triazol-1-yl)-methyl)pyridin. Bylo zkoumáno ovlivnění steroidních receptorů (ER α , ER β , PR, GR, MR a AR)^{1,2} a cytotoxická aktivita u rakovinných buněk^{3,4}.



Ia X=O; Ib X=NH



II



IIIa X=O; IIIb X=NH

Sloučeniny **Ia** a **Ib** vykázaly slabou až střední aktivitu v aktivaci transkripce estrogenními receptory α a β . Sloučenina **Ia** má nejvyšší cytotoxickou aktivitu ze všech sledovaných látek a slabou aktivitu estrogenní.

Tato práce vznikla za podpory MŠMT ČR MSM6046137305, LC06077 a GA ČR 304/10/1951 a P503/11/0616.

LITERATURA

1. Sedlak D., Paguio A., Bartunek P.: Comb. Chem. High Throughput Screening 14, 248 (2011).
2. Eigenerova B., Sedlak D., Dracinsky M., Bartunek P., Kotora M.: J. Med. Chem. 53, 6947 (2010).
3. Noskova V., Dzubak P., Kuzmina G., Ludkova A., Stehlik D., Trojanec R., Janostakova A., Korinkova G., Mihal V., Hajduch M.: Neoplasma 49, 418 (2002).
4. Hajduch M., Kolar Z., Novotny R., Hanus J., Mihal V., Hlobilkova A., Noskova V., Strnad M.: Anti-Cancer Drugs 8, 1007 (1997).

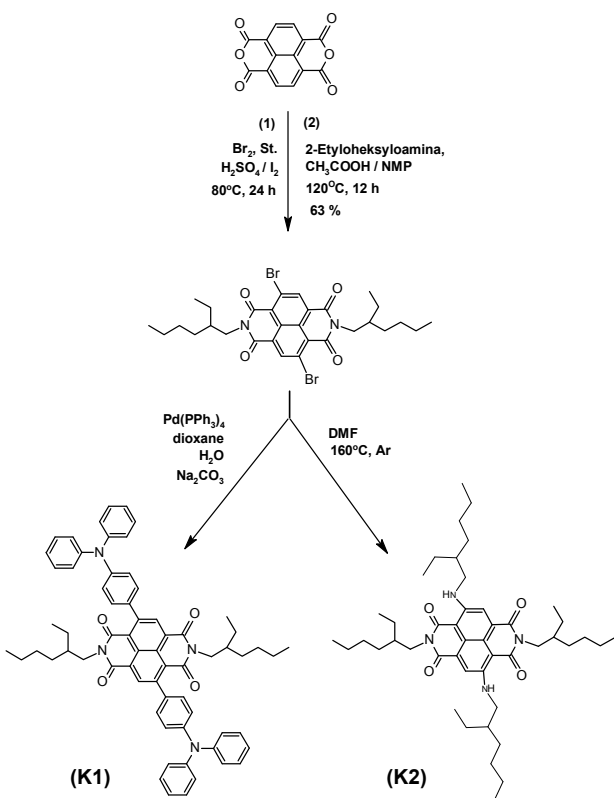
6P-21

TUNING OF ELECTRONIC AND OPTOELECTRONIC PROPERTIES OF NAPHTHALENE BISIMIDES BY CORE FUNCTIONALIZATION WITH SUBSTITUENTS OF DIFFERENT ELECTRON-DONATING STRENGTH

RENATA RYBAKIEWICZ, KAMIL KOTWICA, MAŁGORZATA ZAGÓRSKA, and ADAM PRON

Warsaw University of Technology, Faculty of Chemistry,
Department of Polymer Chemistry and Technology
ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warsaw, Poland
rrybakiewicz@ch.pw.edu.pl

Naphthalene bisimides (NBIs) are compounds drawing incessantly increasing interest of the scientific community^{1–3}. Their interesting physical and electronic properties make these materials promising semiconductors for the application in different types of organic electronic devices like light emitting diodes (LEDs)⁴, photodiodes (PDs)⁵, photovoltaic cells (PCs)⁶ or field effect transistors (FETs)⁷.



Scheme 1. Synthetic route for the preparation of K1 and K2 compounds

Core functionalization is one of the most efficient way to prepare naphthalene bisimides of different electronic, redox and optical properties (including photoluminescence ones). In particular they can be used as components of ambipolar field effect transistors (FETs)^{8,9}.

In this communication we present two pathways of naphthalene bisimide core functionalization using aromatic and aliphatic amine substituents as instructive examples.

In both methods the first two steps are common and involve: *i*) bromination of the 1,4,5,8-naphthalene-tetracarboxylic dianhydride in 2 and 6 positions and *ii*) reaction of the bromo derivative with 2-ethylhexyl amine to produce 2,6-dibromo-*N,N'*-2-ethylhexyl naphthalene bisimide (63% reaction yield). K1 is then obtained *via* Suzuki coupling with 4-(diphenylamino) phenylboronic acid whereas K2 through condensation with 2-ethylhexylamine.

This second method can easily be adapted to other primary amines containing substituents enhancing or lowering the electron donating properties. The generality of this approach is of crucial importance for essentially all electronic and optoelectronic applications since substituent-core interactions determine the positions of the HOMO and LUMO levels in this family of semiconductors.

Structural, spectroscopic and electrochemical properties of K1 and K2 will be discussed in details. The last ones deserve a special interest since the position of the first reduction and oxidation peaks play a predictive role for the application of these type of semiconductors in FETs and photovoltaic cells.

This work has been financially supported by the FP-7, NoE/ICT, FLEXNET Contract No 247745, 2010 – 2012.

REFERENCES

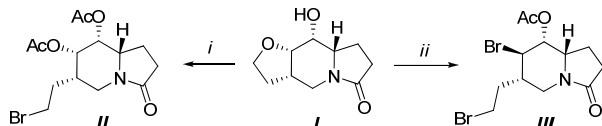
- Jung B. J., Hardigree J. F. M., Dhar B. M., Davidczyk T. J., Sun J., See K. C., Katz H. E.: ACS Nano 5, 2723 (2011).
- Ahmed E., Ren G., Kim F. S., Hollenbeck E. C., Jenekhe S. A.: Chem. Mater. 23, 4563 (2011).
- Gawrys P., Boudinet D., Kornet A., Djurado D., Pouget S., Verilhac J.-M., Zagorska M., Pron A.: J. Mater. Chem. 20, 1913 (2010).
- Lo S. C., Burn P. L.: Chem. Rev. 107, 1097 (2007).
- Rauch T., Boberl M., Tedde S. F., Furst J., Kovalenko M. V., Hesser G. N., Lemmer U., Heiss W., Hayden O.: Nature Photon. 3, 332 (2009).
- Cheng Y. J., Yang S. H., Hsu C. S.: Chem. Rev. 109, 5868 (2009).
- Klauk H.: Chem. Soc. Rev. 39, 2643 (2010).
- Pron A., Gawrys P., Zagorska M., Djurado D., Demadrille R.: Chem. Soc. Rev. 39, 2577 (2010).
- Pron A., Reghu R. R., Rybakiewicz R., Cybulski H., Djurado D., Grazulevicius J. V., Zagorska M., Kulszewicz-Bajer I., Verilhac J.-M.: J. Phys. Chem. C 115, 15008 (2011).

6P-22

REGIOSELECTIVE RING OPENING
OF THE CHIRAL
NON RACEMIC FUROINDOLIZIDINOLSPETER ŠAFÁŘ^a, ŠTEFAN MARCHALÍN^a, JOZEFÍNA
ŽÚZIOVÁ^a, and NADEŽDA PRÓNAYOVÁ^b^a Department of Organic Chemistry, ^b Central Laboratories,
Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak University
of Technology, 812 37 Bratislava
peter.safar@stuba.sk

Indolizidines with different degrees of unsaturation are part of the skeleton of numerous natural compounds¹ found in a large number of plants, animals, bacteria, and fungi; they occupy an important and privileged position in modern organic chemistry due to their remarkable and significant pharmacological properties.

We have previously described an effective methodology that provides ready access to enantiopure fused THF-indolizidinol **I** (Scheme 1), starting from the inexpensive (*S*)-glutamic acid². This THF ring of the tricyclic skeleton of **I** could be put to good use in the role of reservoir for group such as ethyl and hydroxyl of the indolizidine ring. In connection with our project aimed at the synthesis of indolizidinols, we were interested in the reactivity of different diastereomers of **I** toward the THF-ring-opening process. Five THF-ring-opening protocols were chosen. The best yields was obtained by using two complementary protocols (Scheme 1): CH₃COBr, Zn (92% yield of **II**) and HBr, CH₃COOH (78% yield of **III**).



Reactions conditions: i, 3CH₃COBr, Zn, CH₂Cl₂, r.t., ii, 2HBr, CH₃COOH, 75°C.

Scheme 1. Regioselective ring-opening of enantiopure compound **I**

To measure the influence of the OH group spatial arrangement, the position of the THF oxygen atom and the position of the THF-fused junction on the THF-ring opening including its stereochemical aspect, three additional enantiopure alcohols were chosen. Plausible reaction mechanism is discussed, too.

The authors thank the Grant Agency of Slovak Republic, Grant No. 1/0429/11 and the Slovak Research and Development Agency under the contract No. APVV-0210-07 and APVV-0204-10 for the financial support for this research program.

REFERENCES

1. Michael J. P.: Nat. Prod. Rep. 25, 139 (2008).
2. Šafář P., Žúziova J., Bobošikova M., Marchalin, Š., Prónayova N., Dalla V., Daich A.: Tetrahedron: Asymmetry 19, 467 (2008).

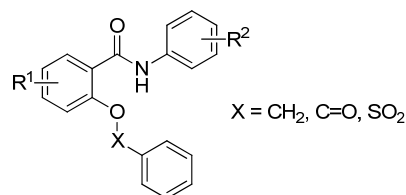
6P-23

SYNTEZA A ANTIMIKROBIÁLNÍ AKTIVITA
SALICYLANILIDOVÝCH BENZOÁTŮ
A BENZENSULFONÁTŮMARTIN KRÁTKÝ^{a,*}, JARMILA VINŠOVÁ^a,
VLADIMÍR BUCHTA^b a JIŘINA STOLARÍKOVÁ^c^a Katedra anorganické a organické chemie, ^b Katedra biologických a lékařských věd, Farmaceutická fakulta UK, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, ^c Laboratoř pro diagnostiku mykobakterií a tuberkulózu, Zdravotní ústav v Ostravě, Partyzánské nám. 7, 702 00 Ostrava
martin.kratky@faf.cuni.cz

Výskyt rezistence k antimikrobiálním léčivům představuje globální zdravotnický problém, např. problematika multilékově rezistentní tuberkulózy či methicilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA). Hledání nových léčiv tak představuje aktuální tematiku; vítány jsou zejména molekuly s inovativním mechanismem účinku^{1,2}. Příkladem takové skupiny mohou být salicylanilidy a jejich estery, u nichž byla popsána významná aktivita vůči mykobakteriím, bakteriím i houbám³.

Pro přípravu benzoátů byla zvolena kondenzace pomocí *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimidu v *N,N*-dimethylformamidu (DMF), neboť přímá acylace benzoylchloridem vedla i k substituci amidického dusíku². U benzensulfonátů není tato metodika použitelná, proto byly snadno syntetizovány reakcí salicylanilidů s benzensulfonylchloridem v přítomnosti triethylaminu¹. Benzylace salicylanilidů byla provedena benzylchloridem za přítomnosti K₂CO₃ v DMF.

Připravené deriváty byly charakterizovány teplotou tání, IČ a NMR spektry a zhodnoceny z hlediska antimikrobiální aktivity vůči čtyřem kmenům mykobakterií a osmi kmenům bakterií včetně MRSA. Jak benzoáty, tak benzensulfonáty vykázaly významnou aktivitu vůči mykobakteriím (MIC ≥ 0,5 μmol l⁻¹); benzoáty byly *in vitro* aktivní také vůči Gram-pozitivním bakteriím (MIC ≥ 0,98 μmol l⁻¹), kdežto benzensulfonáty nikoli^{1,2}. Benzylace salicylanilidů vedla ke sloučeninám s podstatně nižší biologickou aktivitou.



Estery salicylanilidů zejména s kyselinou benzoovou se tedy jeví být potenciálně perspektivními antimikrobiálními látkami.

Tato práce vznikla za podpory grantů GAUK 27610/2010 a IGA NT 13346.

LITERATURA

1. Krátký M., Vinšová J., Guisado Rodriguez N., Stolaríková J.: Molecules 17, 492 (2012).

- Krátký M., Vinšová J., Buchta V.: TheScientific-WorldJournal 12, Article ID 290628 (2012).
- Krátký M., Vinšová J.: Curr. Pharm. Des. 17, 3494 (2011).

6P-24

NESYMETRICKÉ POLYFLUOR(POLYOXA)-ALKYLOVANÉ IMIDAZOLIOVÉ SOLI JAKO INTERMEDIÁTY PRO NHC LIGANDY

ONDŘEJ ŠIMŮNEK, MARIO BABUNĚK, MARKÉTA RYBÁČKOVÁ a JAROSLAV KVÍČALA

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

NHC ligandy (*N*-heterocyklické karbeny) jsou významnými ligandy komplexů přechodných kovů. Grubbsovy a Hoveydy-Grubbsovy katalyzátory pro metatezi alkenů jsou díky nim stabilnější a zároveň vykazují vyšší aktivitu oproti analogickým komplexům s fosfanovými ligandy. Naším cílem je příprava nesymetrických NHC ligandů pro Hoveydy-Grubbsovy katalyzátory, substituované polyfluoralkylovými nebo polyfluorpolyoxaalkylovými skupinami, které by měly umožnit jejich recyklaci pomocí fluorových separačních technik.

Klíčovými intermediáty pro přípravu NHC ligandů jsou odpovídající imidazoliové soli. Prvním krokem jejich přípravy byla kondenzační reakce, vedoucí ke vzniku požadovaného 1-arylimidazolu (*Ar* = mesityl nebo 2,6-difluorfenyl). V druhém kroku jsme pak alkylovali tyto imidazoly trifláty či nonafláty polyfluor- nebo polyfluorpolyoxaalkanolů s methylenovou nebo ethylenovou spojkou analogicky našim předchozím pilotním experimentům¹.

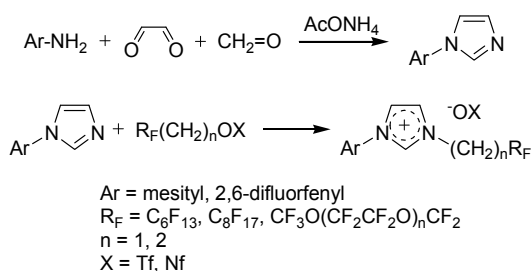


Schéma 1. Syntéza nesymetrických polyfluor(polyoxa)alkylovaných imidazoliových solí

Děkujeme Grantové agentuře České republiky (grant č. 207/10/1533) za finanční podporu.

LITERATURA

- Skalický M., Skalická V., Paterová J., Rybáčková M., Kvíčalová M., Cvačka J., Březinová A., Kvíčala J.: Organometallics 31, 1524 (2012).

6P-25

POROVNANIE REAKTIVITY VYBRANÝCH CHIRÁLNYCH α -HYDROXY KETÓNŮ S α -AMINOKYSELINAMI

MICHAL HASPRA, MARTA SALIŠOVÁ a ANDREJ BOHÁČ

Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Mlynská dolina CH-2, 842 15 Bratislava
salisova@fns.uniba.sk

Pri pokuse o prípravu enantioméne čistého α -hydroxy- α -metyl-1-tetralónu (**1**) rezolúciou sme zistili, že *anti* **1a** a *syn* **1b** diastereoizoméry nevznikli v očakávanom pomere 50:50, ale v pomere 97:3 v prospech *anti* **1a** izoméru (Schéma 1). Zistili sme, že v priebehu reakcie došlo k epimerizácii L-alanínu¹.

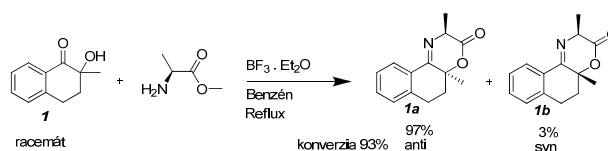


Schéma 1. Reakcia α -hydroxy- α -metyl-1-tetralónu s Me L-Ala

Koch a Kleinpeter^{2,3} vypočítali rozdiely energií *anti* a *syn* izomérov v sérii rôzne substituovaných iminolaktónov. Na základe výpočtov sa ukázal ako aktuálny iminolaktón odvodený od 10-hydroxyfenantrén-9-ónu (**2**). Pri jeho reakcii s glycinom, ako aj L-alaninom sme izolovali ako dominantný produkt rozkladu zlúčenín **2a** a **2b** – 10-metylfenantrén-9-amin (**2c**) (Schéma 2). Predpokladáme, že hnacou silou tejto reakcie je prehĺbenie aromaticity vznikajúceho produktu **2c**.

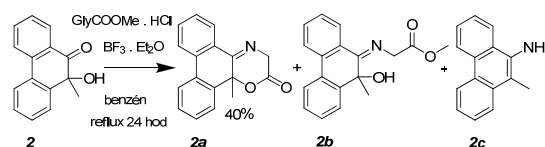


Schéma 2. Izolované produkty **2a-2c**

Pri reakcii 2-benzyl-2-hydroxyacenaftylén-1-ónu (**3**) s L-alaninom vznikali oba diastereoizoméry iminoesteru v pomere 50:50. Predpokladáme, že v tomto prípade bude možné získať enantioméne čisté (*R*)-, (*S*)-2-benzyl-2-hydroxyacenaftylén-1-óny (Schéma 3) a využiť ich pri rezolúcii neprírodných aminokyselín.

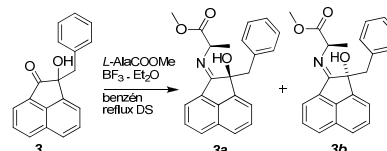


Schéma 3. Reakcia 10-hydroxyfenantrén-9-ónu s metyl L-alaninátom

LITERATÚRA

1. Solladié-Cavallo A., Sedy O., Salisova M., Biba M., Welch C. J., Nafié L., Freeman T.: *Tetrahedron: Asymmetry* 12, 2703 (2001).
2. Pažický M., Gáspár B., Solladié-Cavallo A., Sališová M., Boháč A., Hutta M., Adová G.: *Synthesis* 2006, 2013.
3. Koch A., Kleinpeter E., Boháč A., Sališová M.: nepublikované výsledky.