



VYSOKÁ ŠKOLA
CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
V PRAZE



ZeNTIVA



DONAU LAB Prague
Member of LPPgroup

TEVA



lach:ner

Katchem

Synthon

MERCA_{CH}EM

SANTIAGO
laboratorní vybavení

Proxim



APIGENEX

Lonza

 **SPOLCHEMIE**

 **ALCHIMICA**

Studentská vědecká konference 2020

Ústav organické chemie (110)

Čtvrtek 19. 11. 2020

09:00 – 09:15	Připojování soutěžících a členů komisí do Týmu konference a kanálu příslušné sekce
09:15 – 12:00	Online prezentace studentů v jednotlivých sekcích
12:00 – 12:20	Hodnocení jednotlivých komisí
od 13:00	Společné vyhlášení výsledků a prezentace sponzorů v Týmu konference

ÚSTAVNÍ KOORDINÁTOR

doc. Ing. Jan Budka, Ph.D.

Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.

SEZNAM SEKČÍ

1. [Organická chemie bakalářská I](#)
2. [Organická chemie bakalářská II](#)
3. [Organická chemie bakalářská III](#)
4. [Organická chemie magisterská I](#)
5. [Organická chemie magisterská II](#)
6. [Organická chemie magisterská III](#)
7. [Organická chemie magisterská IV](#)

Organická chemie bakalářská I

MÍSTO: ONLINE

KOMISE

doc. Dr. Ing. Jana Hodačová (předseda)

Ing. Radek Jurok, Ph.D. – organizační tajemník

Ing. Václav Kozmík, CSc.

Ing. Ladislav Cvak, Ph.D. (Teva)

Ing. Jiří Vokál, Ph.D. (Lach-Ner)

PROGRAM

09:15 [Kateřina Jochová](#) (B3, Ing. Petra Ménová, Ph.D.)

Modified nanoparticles for DC-SIGN targeting

09:30 [Barbora-Eva Eliášová](#) (B3, Ing. Zlatko Janeba, Ph.D.)

Syntéza nového typu acyklických nukleosidfosfonátů

09:45 [František Vávra](#) (B2, Ing. Eva Svobodová, Ph.D.)

Syntéza a studium vlastností isoalloxazinu a isoalloxaziniové soli s elektronakceptorní skupinou

10:00 [Michaela Bršťáková](#) (B3, prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.)

Studium merkurace calix[4]arenu

10:30 [Vojtěch Suchopár](#) (B3, Ing. Radek Jurok, Ph.D.)

Syntéza analytických standardů biologicky aktivních látek

10:45 [Jan Tatýrek](#) (B3, doc. Dr. Ing. Jana Hodačová)

Organokřemičité hybridní materiály na bázi cinchoninu

11:00 [Petr Bečvář](#) (B3, doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.)

Ultrarychlé kapalně-krystalické fotopřepínače

11:15 [Kateřina Svobodová](#) (B3, Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.)

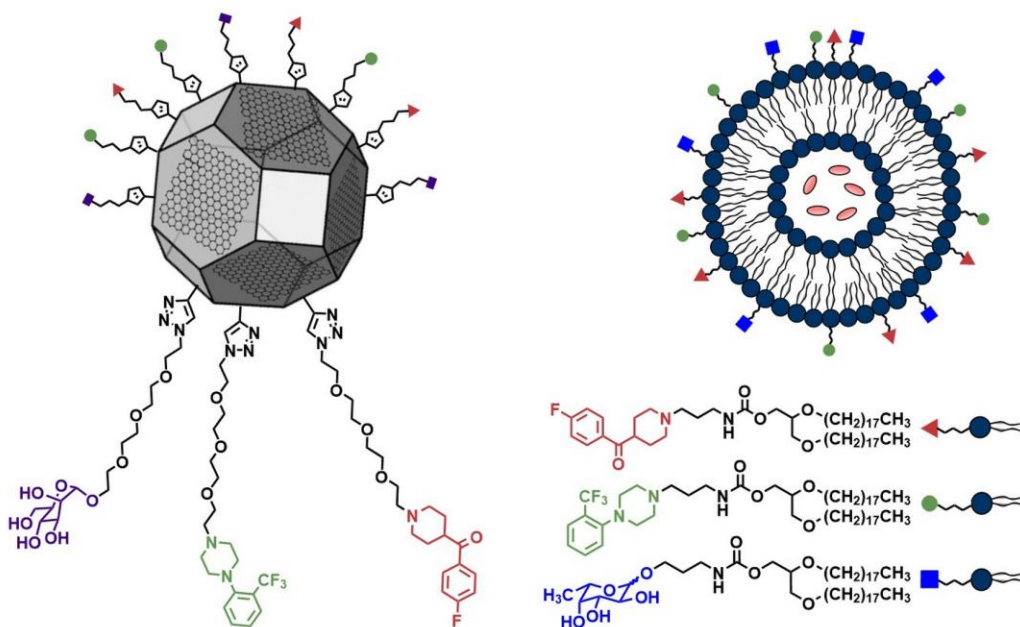
Syntéza substituovaných fenylen-močovinových makrocyclů

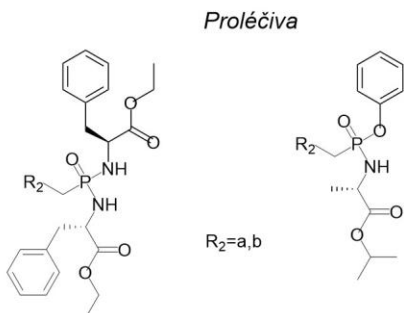
Modified nanoparticles for DC-SIGN targeting

Kateřina Jochová (B3)

Školitel: Ing. Petra Ménová, Ph.D.

DC-SIGN is a lectin receptor found on the surface of dendritic cells and macrophages. Its interaction with carbohydrates on the surface of pathogens is key for the initiation of immune response. Fragment-based drug discovery is a method of developing new drugs, which is based on the screening of the interaction of small molecules (fragments) with a receptor. A recent study has identified several fragments which show a high affinity for DC-SIGN and could be used as basis for DC-SIGN targeting. The aim of our first project is to visualize cancerous lymph nodes using fluorescent nanodiamonds. We have attached the fragments known to interact with DC-SIGN to nanodiamonds so that they bind to the DC-SIGN on the surface of macrophages. High concentration of macrophages in nodes is linked to a metastatic tumour. Thanks to the fluorescent properties of nanodiamonds, the nodes can be easily distinguished from the surrounding tissue. In our second project, we are developing modified liposomes for targeted drug delivery to dendritic cells. Being modified with selective DC-SIGN ligands, the liposomes could deliver their cargo directly to the dendritic cells, which is, among others, a promising strategy to increase the efficacy of vaccines.



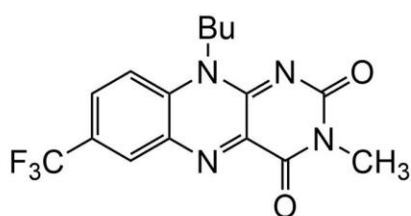


Syntéza a studium vlastností isoalloxazinu a isoalloxaziniové soli s elektronakceptorní skupinou

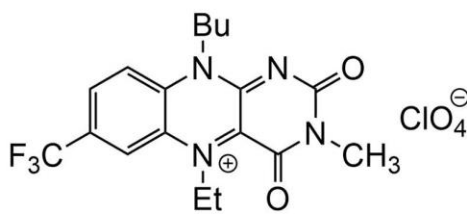
František Vávra (B2)

Školitel: Ing. Eva Svobodová, Ph.D.

Deriváty isoalloxazinu a alloxazinu (flaviny) jsou v poslední době předmětem intenzivního výzkumu. Mohou být nasazeny jako účinné fotokatalyzátory v řadě redoxních systémů, kde představují zelenější a levnější alternativu ke klasickým oxidačním a redukčním činidlům. Připravil jsem flavin s elektronakceptorní skupinou (A) a jemu odpovídající flaviniovou sůl (B). Látky byly charakterizovány a následně otestovány jako katalyzátory oxidací aromatických substrátů kyslíkem. Sůl B se v podmínkách oxidace ukázala jako nestabilní. Flavin A však poskytuje slibné výsledky. [1] [1] <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejoc.201901628>



A



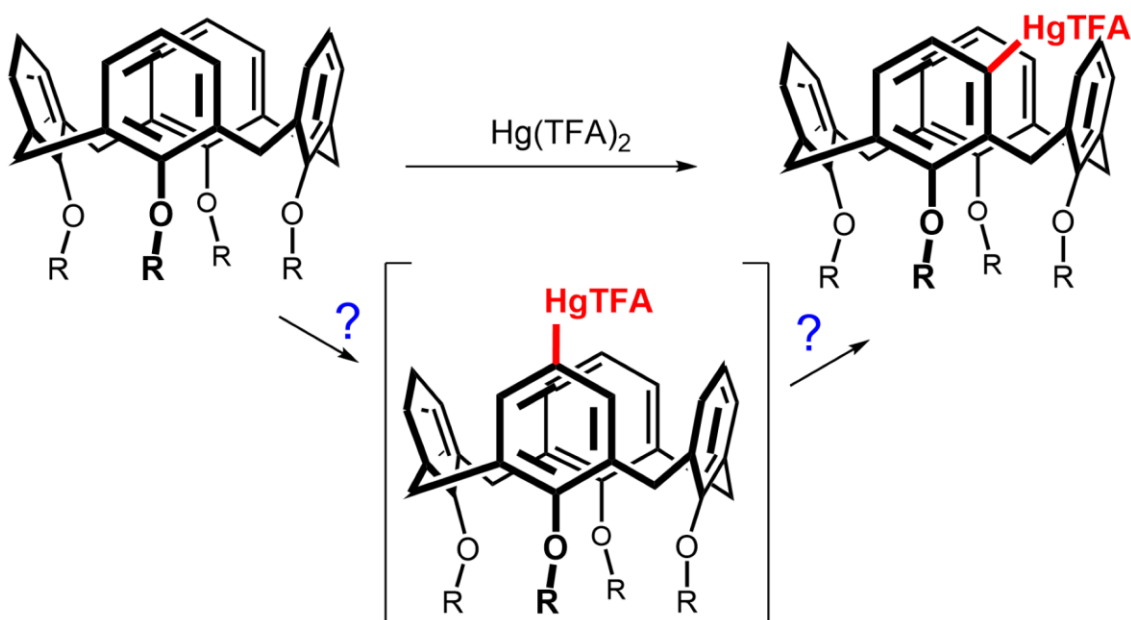
B

Studium merkurace calix[4]arenu

Michaela Bršťáková (B3)

Školitel: prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.

Derivatizace horního okraje calix[4]arenů s alkylovaným spodním okrajem (v konické konformaci) probíhá ve všech známých případech do polohy *para*- vůči fenolické skupině, což je důsledek vyšší reaktivity této polohy vůči elektrofilní aromatické substituci. Jedinou výjimkou je přímá merkurace calix[4]arenů překvapivě poskytující pouze inherentně chirální *meta*-substituovaný derivát. Cílem této práce je objasnit mechanismus merkurace do *meta*-polohy. Elektrofilní merkurace je totiž, podobně jako sulfonace či Friedel-Craftsova alkylace, reakcí v principu vratnou. Je tedy možné, že *meta*-substituovaný derivát vzniká z primárně vytvořeného *para*-produktu, který je termodynamicky nestabilní a izomerizuje za vzniku *meta* derivátu.



Syntéza analytických standardů biologicky aktivních látek

Vojtěch Suchopár (B3)

Školitel: Ing. Radek Jurok, Ph.D.

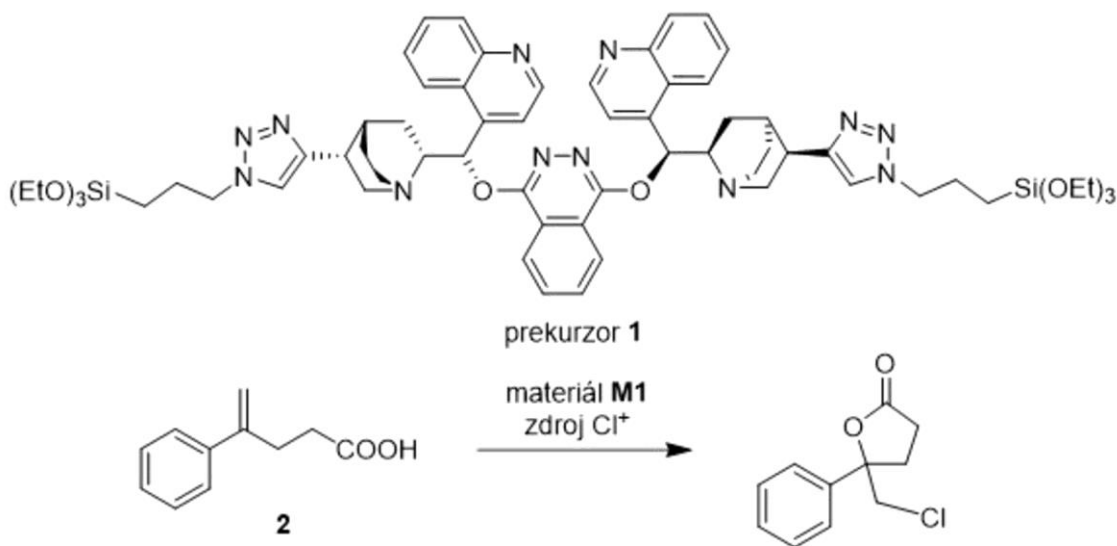
Látky, jež obsahují ve své struktuře atomy deuteria, lze využít jako vnitřní standardy pro kvantitativní analýzu moderními analytickými metodami jako GC-MS nebo HPLC-MS. Cílem této práce je syntéza deuterovaných standardů často zneužívaných drog, jako je heroin, kokain a jeho ethylester kokaethylen, MDMA a metamfetamin. Tyto standardy mohou poté sloužit ve forenzní analýze k určení obsahu drogy ve vzorku. Pro tyto účely by molekula měla obsahovat alespoň 3 atomy deuteria, které jsou pevně vázané, tj. nemůže dojít k jejich výměně za jiný vodík například vlivem rozpouštědla. Nejvýhodnější je využití methylové skupiny na dusíku, nacházející se ve struktuře všech zmíněných látek, již lze zavést použitím dobře dostupného deuterovaného methyljodidu. V případě metamfetaminů lze methylovat k nim příslušný amfetamin, u kokainu a heroinu je nutno nejprve provést N-demethylaci výchozí molekuly.

Organokřemičité hybridní materiály na bázi cinchoninu

Jan Tatýrek (B3)

Školitel: doc. Dr. Ing. Jana Hodačová

Práce se zabývá přípravou hybridních organicko-anorganických křemičitých materiálů na bázi derivátu cinchoninu, jež by dále měly najít své využití jako heterogenní katalyzátory enantioselektivních reakcí. Výhodou těchto materiálů je jejich snadné oddělení od reakční směsi filtrací, což následně umožňuje jejich opětovné použití. Prezentována bude příprava cinchoninového bis(triethoxysilanového) prekursoru **1** (obrázek 1, nahoře) vycházející z cinchoninu. Ve spolupráci s týmem Dr. Michala Řezanky z TU Liberec byly z prekursoru **1** sol-gel procesem vytvořeny hybridní materiály **M**. Materiály by měly být v budoucnu otestovány při enantioselektivní chlorlaktonizaci (obrázek 1, dole). Vhodný substrát **2** však není komerčně dostupný a pro jeho přípravu jsem použil dva různé syntetické postupy. Jako efektivnější se ukázala čtyř kroková příprava z diethylmalonátu.



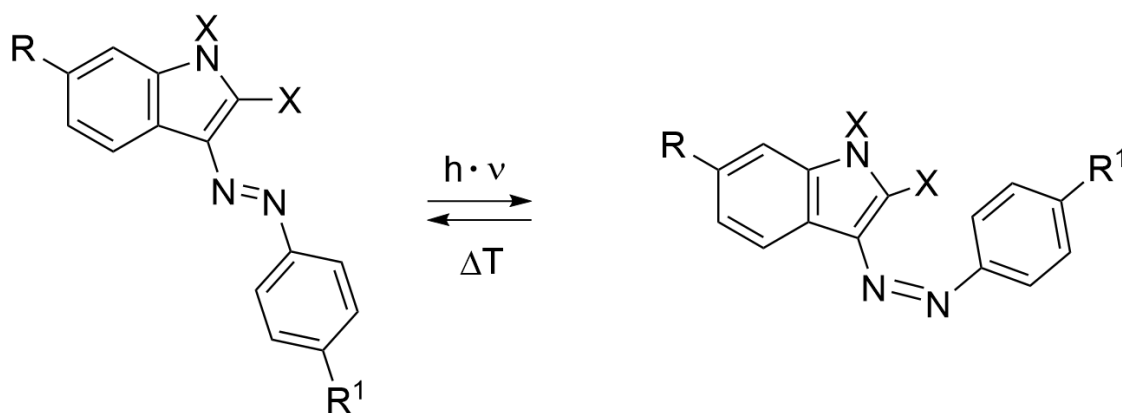
Obrázek 1 - Struktura prekursoru **1** a schéma modelové chlorlaktonizační reakce

Ultrarychlé kapalně-krystalické fotopřepínače

Petr Bečvář (B3)

Školitel: doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Kapalné krystaly jsou látky, mající vlastnosti pevných i kapalných látek a díky tomu nacházejí nejrozšířenější uplatnění od výroby LCD až po systémy pro uvolňování léčiv. Široká aplikační oblast těchto materiálů je dána jejich schopností reagovat na různé vnější podněty. Jednou ze současných oblastí výzkumu materiálové chemie jsou fotocitlivé materiály, které mění svou molekulární strukturu, a tím i supramolekulární uspořádání vlivem světla. Ve své práci se věnuji syntéze modelových ultrarychlých fotocitlivých kapalných krystalů s centrálním jádrem odvozeným od fenyldiazenylindolu a substitucí R nebo R¹ na indolovém nebo fenylovém jádře (Obr. 1). Tyto látky mohou vlivem ozáření UV světlem měnit izomerii z (E) na (Z) v roztoku v řádu nanosekund. Naším cílem je tuto strukturní jednotku využít pro syntézu unikátních kapalných krystalů se schopností podobně rychlé změny supramolekulárního uspořádání.



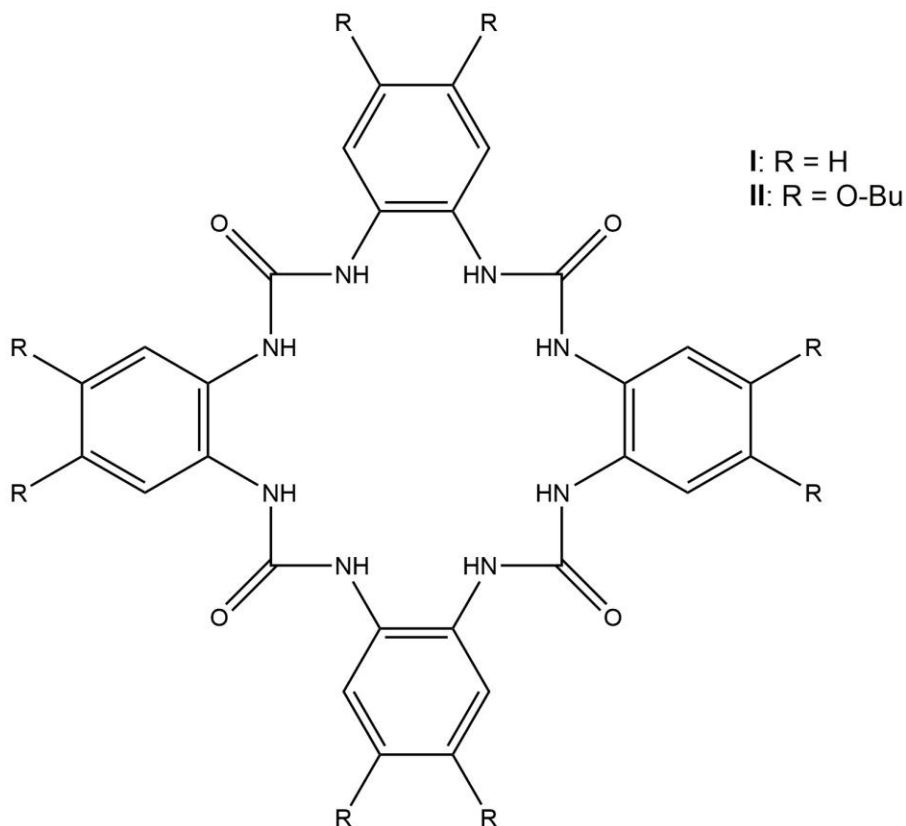
Obr. 1 Obecná struktura modelových kapalných krystalů a změna jejich struktury ($X=\{H, CH_3\}$)

Syntéza substituovaných fenylen-močovinových makrocyklů

Kateřina Svobodová (B3)

Školitel: Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.

Receptory pro komplexace a rozpoznávání aniontů pomocí nekovalentních interakcí nacházejí často využití v supramolekulární chemii. Do skupiny takových receptorů patří například deriváty močoviny, amidy kyselin nebo některé další dusíkaté sloučeniny. Tato práce se zabývá syntézou receptorů obsahujících substituované močoviny, které jsou díky přítomnosti elektropozitivních center schopny nekovalentními interakcemi komplexovat anionty. Cílem této práce byl pokus o zopakování popsané syntézy makrocyklu I a syntéza makrocyklu II pro následné zjištění a porovnání jejich fyzikálně-chemických vlastností.



Organická chemie bakalářská II

MÍSTO: ONLINE

KOMISE

doc. Ing. Igor Linhart, CSc. (předseda)

Ing. Eva Svobodová, Ph.D. – organizační tajemník

Ing. Petr Kovaříček, Ph.D.

Ing. Jan Kroupa, Ph.D. (Proxim)

Ing. Martin Valík, Ph.D. (Teva)

PROGRAM

09:15 [Ondřej Daněk](#) (B2, Ing. Petra Ménová, Ph.D.)

Synthesis of substituted quinolones as antagonists of DC-SIGN receptor

09:30 [Vojtěch Kramný](#) (B3, doc. Dr. Ing. Jana Hodačová)

Příprava chirálních 3-aminobicyklo[2.2.2]oktan-2-karboxylátů a jejich fosfonátových analogů

09:45 [Michal Trojan](#) (B3, prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.)

Příprava derivátů 3,3-difluorcyklobutenu

10:00 [Veronika Budková](#) (B3, doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.)

Stereoselektivní příprava tetrasubstituovaných alkenů Stilleho reakcí dibromenol-fosfátů

10:30 [Karolína Křížová](#) (B3, prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.)

Syntéza a derivatizace 2,8-dithiacalix[4]arenu

10:45 [Pavel Kraina](#) (B3, Ing. Zlatko Janeba, Ph.D.)

Syntéza 7-substituovaných derivátů 7-deazaadefoviru jako potenciálních modulátorů lidských a bakteriálních adenylát cykláz

11:00 [Lukáš Kamenský](#) (B3, prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.)

Syntéza fotokatalyzátorov na báze nitro a aminoderivátov flavínov

11:15 [Jakub Širůček](#) (B3, Ing. Martin Krupička, Ph.D.)

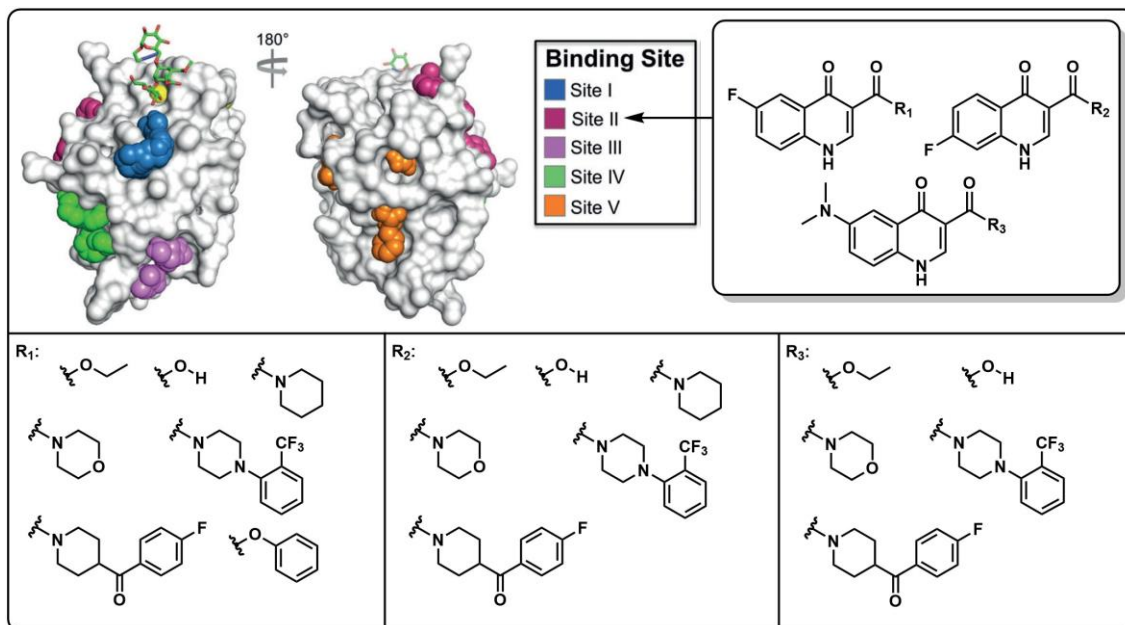
Teoretická spektroskopie mechanicky deformovatelných katenanů.

Synthesis of substituted quinolones as antagonists of DC-SIGN receptor

Ondřej Daněk (B2)

Školitel: Ing. Petra Ménová, Ph.D.

DC-SIGN receptor is present on the cell membrane of macrophages and dendritic cells of human immunity system and has a high affinity for mannose-rich *N*-glycans typical for pathogens. Some viruses (*e. g.*, HIV or Hepatitis C) take advantage of this affinity to enter and infect T-cells, and that is why high affinity antagonists of DC-SIGN have a high potential to become cures for these diseases. The project is focused on the synthesis and evaluation of biological activity of 4-oxoquinoline-3-carboxylic acid derivatives. In a high throughput screening, simple amides of fluoro- and dimethylamino- derivatives showed high affinity for hydrophobic binding sites of DC-SIGN. In this project, we have synthesized a number of amides and esters of 6-fluoro-, 7-fluoro- and 6-dimethylamino-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. Reaction conditions of the synthetic routes to carboxylic acids were optimized and two synthetic approaches were used to prepare the target molecules: peptide coupling using various coupling reagents and synthesis of amides via acyl chlorides. The evaluation of affinity of the synthesized molecules for DC-SIGN is now under way.

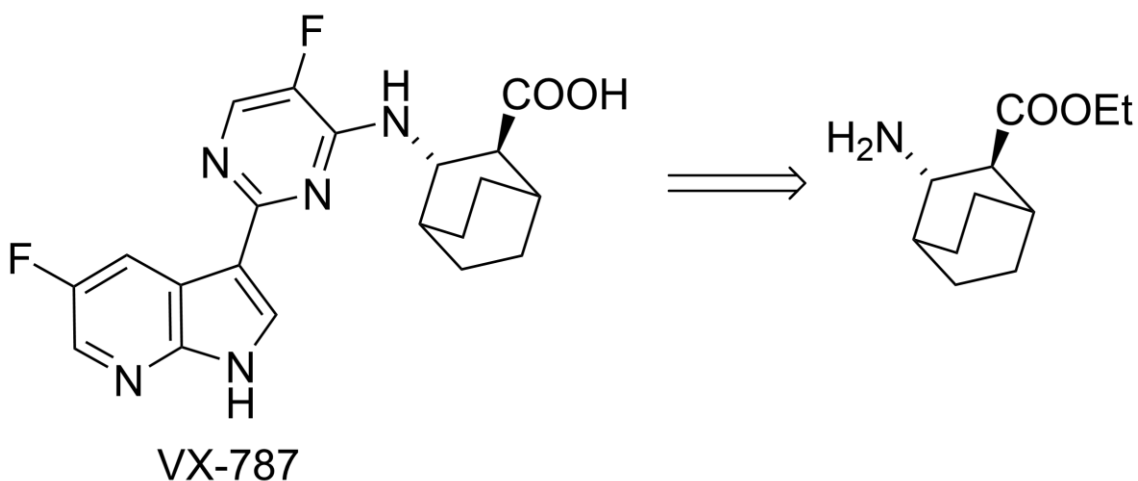


Příprava chirálních 3-aminobicyklo[2.2.2]oktan-2-karboxylátů a jejich fosfonátových analogů

Vojtěch Kramný (B3)

Školitel: doc. Dr. Ing. Jana Hodačová

Syntéza chirálních fragmentů farmaceuticky aktivních ingrediencí je vždy netriviální úlohou vyžadující spojení organické syntézy s pokročilými metodami analytické chemie. V prezentovaném příspěvku budou představeny dva postupy vedoucí k chirálnímu 3-aminobicyklo[2.2.2]oktan-2-karboxylátu, jenž je klíčovou částí sloučeniny VX-787 (viz Obrázek) inhibující PB2 podjednotku RNA-dependentní RNA polymerasy viru chřipky. Tento ne-nukleotidový analog mimikuje 7-methyl GTP a účinně brání přenosu primeru nutného k zahájení transkripce z hostitelské pre-mRNA („cap snatching“ mechanismus). Oba postupy jsou založené na cykloadičních reakcích následované rozdílnou sérií transformací funkčních skupin. Úspěšná příprava enantiomerně čistého fragmentu byla zakončena štěpením racemického aminu. Pro přípravu fosfonátového analogu VX-787 byl navržen syntetický přístup vycházející z derivátu fosforylakrylové kyseliny. Příprava tohoto dienofilu a jeho cykloadiční reakce s cyklohexadienem bude rovněž diskutována.

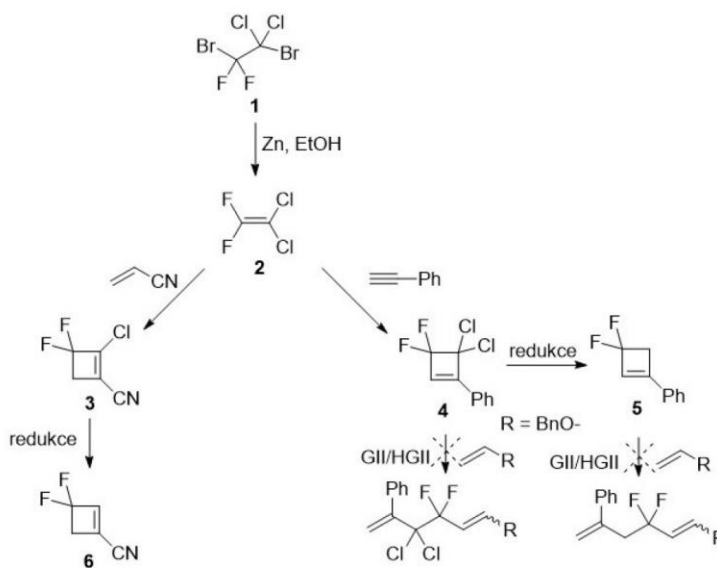


Příprava derivátů 3,3-difluorcyklobutenu

Michal Trojan (B3)

Školitel: prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.

Deriváty 3,3-difluorcyklobutenu představují perspektivní substráty pro metatezi s otevřením cyklu (ROM – Ring Opening Metathesis), která by měla vést k dienům s 1,1-difluorethylenovou spojkou. Cílem mé práce proto byla syntéza derivátů 3,3-difluorcyklobutenu a jejich následná ROM. Při syntéze difluorcyklobutenu jsem vycházel z 1,2-dibrom-1,1-dichlor-2,2-difluorethanu (1), který jsem reakcí se zinkem převedl na 1,1-dichlor-2,2-difluorethen (2). Klíčovým krokem byla následná cykloadice ethenu 2 s akrylonitrilem za vzniku cyklobutenu 3, nebo s fenylacetylenem za vzniku cyklobutenu 4. Nejobtížnějším krokem bylo odstranění chloru, kde jsem testoval různá redukční činidla. U cyklobutenu 3 i cyklobutenu 4 došlo k úspěšnému odstranění atomů chloru, za vzniku cyklobutenu 5 a 6. Reaktivita cyklobutenu 4 a 5 byla testována v metatezi s otevřením cyklu za katalýzy rutheniovými katalyzátory GII (Grubbsův katalyzátor 2. generace) a HGII (Hoveyduův-Grubbsův katalyzátor 2. generace). Pilotní metateze zatím buď nevedly k žádným reakcím, nebo poskytly složité směsi produktů.

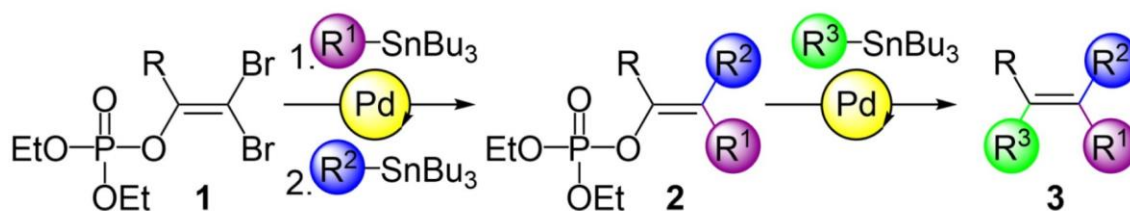


Stereoselektivní příprava tetrasubstituovaných alkenů Stilleho reakcí dibromenol-fosfátů

Veronika Budková (B3)

Školitel: doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.

Tetrasubstituované alkeny jsou důležitým strukturním motivem ve farmaceutických a přírodních látkách. Proto je regio- a stereoselektivní příprava tetrasubstituovaných alkenů nedílnou součástí studia vlastností nových látek obsahující tetrasubstituovanou dvojnou vazbu. V nedávné době jsme publikovali novou metodiku pro přípravu tetrasubstituovaných alkenů, která využívá kombinaci Suzukiho a Negishiho reakce dibromvinyl-fosfátů **1**. Ve své práci jsem navázala na tyto výsledky a pokusila jsem se využít Stilleho reakce pro modifikaci dibromvinyl-fosfátového templátu **1**. Nejprve jsem si připravila výchozí fosfát **1**, u kterého jsem zkoumala možnost provedení regioselektivní substituce atomů bromu reakcí s tributylfenylstannanem.

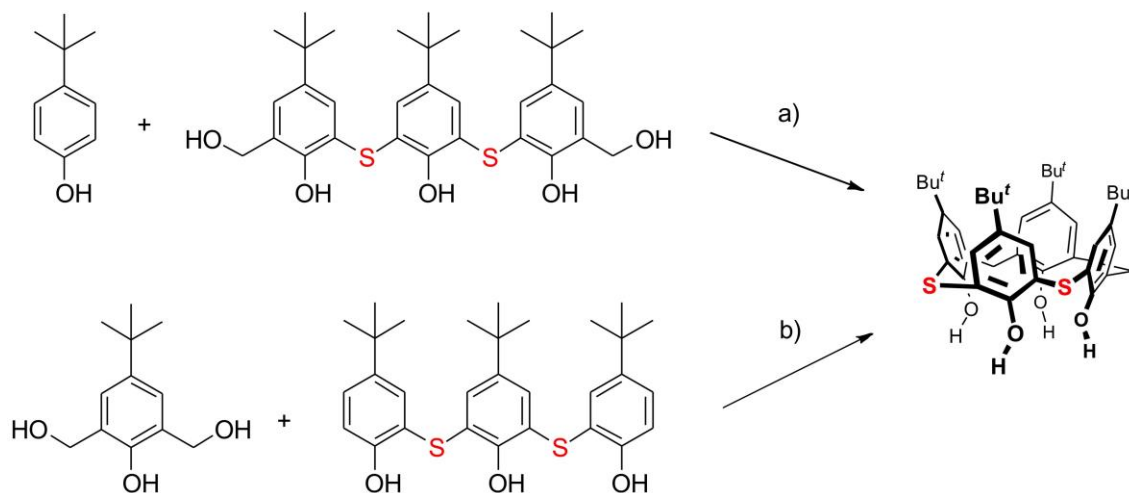


Syntéza a derivatizace 2,8-dithiacalix[4]arenu

Karolína Křížová (B3)

Školitel: prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.

Cílem této práce je syntéza a výzkum vlastností 2,8-dithiacalix[4]arenu. K přípravě cílové struktury byly využity dvě různé strategie: a) 3+1 kondenzace bis-hydroxymethylovaného trifenolu s p-terc-butylfenolem, nebo b) obrácená 3+1 kondenzace bis-hydroxymethylovaného fenolu s nesubstituovaným trifenolem. Výtěžky obou reakcí jsou rozdílné, přičemž v první reakci vzniká také malé množství oktamerního makrocyklu. Protože kavita oktameru odpovídá velikostí rozměru fullerenu C₆₀, pokusila jsem se navýšit výtěžek oktameru přidáním fullerenu do reakční směsi (využití možného templátového efektu). Druhá část práce je zaměřena na alkylaci spodního okraje nově připraveného 2,8-dithiacalix[4]arenu, s důrazem na stereoselektivitu alkylačních reakcí v závislosti na zvolených reakčních podmínkách. Výsledky této studie, kde může vznikat až 6 různých konformerů (atropisomerů) budou následně porovnány s chováním regioisomerního 2,14-dithiacalix[4]arenu, který se liší polohou můstkových atomů síry.

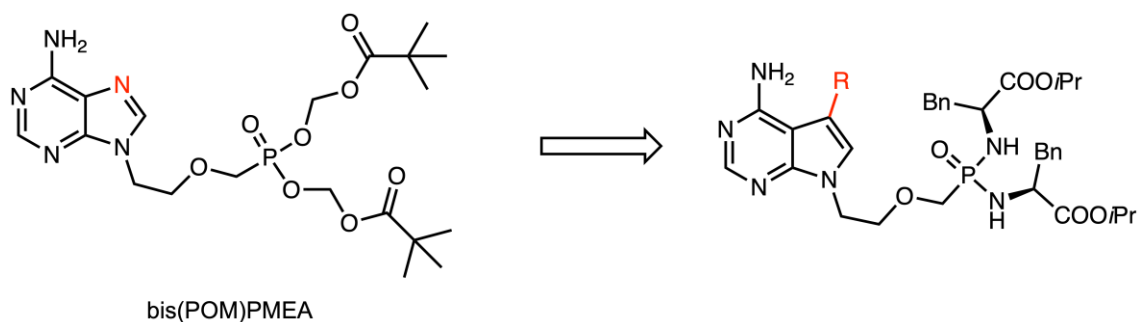


Syntéza 7-substituovaných derivátů 7-deazaadefoviru jako potenciálních modulátorů lidských a bakteriálních adenylát cykláz

Pavel Kraina (B3)

Školitel: Ing. Zlatko Janeba, Ph.D.

Adenylát cyklázy (AC) jsou enzymy, které mají klíčovou regulační roli v lidských buňkách. AC přeměňují adenosintrifosfát (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který se účastní přenosu nervového vzruchu jakožto sekundární přenašeč informací. Předpokládá se, že ovlivňování produkce cAMP u lidských AC může hrát roli při léčbě neurodegenerativních chorob a neuropatických bolestí. Inhibice bakteriálních AC, jak je známo, má také velký potenciál při léčbě některých bakteriálních infekcí (např. u černého kašle či anthraxu). Acyklické nukleosidfosfonáty (ANP) jsou dnes již známými léky při léčbě AIDS, hepatitidy typu B a jiných virových onemocnění. Nedávno bylo prokázáno, že některé ANP (např. adefovir) jsou schopny modulovat jisté lidské a/nebo bakteriální AC. Cílem této práce je připravit sérii nových analogů adefoviru (PMEA), konkrétně 7-substituovaných 7-deazapurinových derivátů, ve formě proléčiv a získat informace o jejich biologické aktivitě jak na bakteriálních, tak lidských AC.

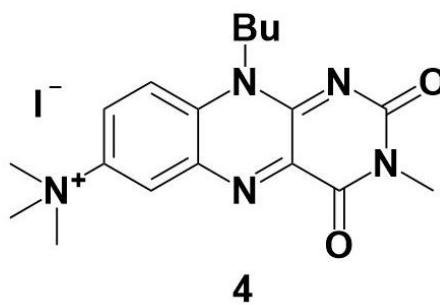
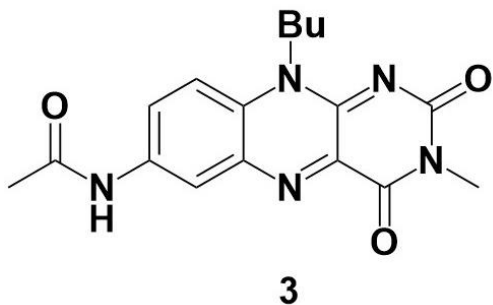
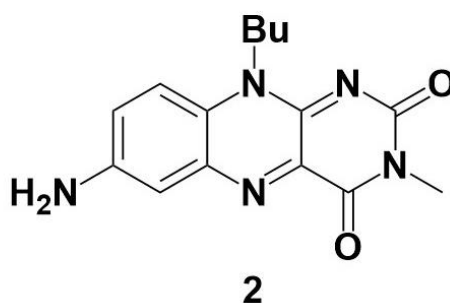
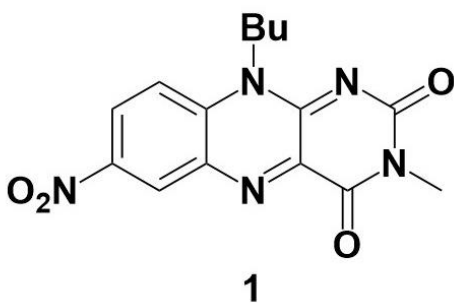


Syntéza fotokatalyzátorov na báze nitro a aminoderivátov flavínov

Lukáš Kamenský (B3)

Školiteľ: prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.

Flavíny, deriváty vitamínu B₂, sú látky dobre známe z biochemického prostredia. Majú nezastupiteľnú úlohu vo viacerých oxidoreduktázach a keďže vďaka silnému oxidačnému potecínalu môžu katalyzovať oxidáciu náročných substrátov, našli výnimočné uplatnenie aj vo fotochemických reakciách. Práca pojednáva o syntéze nových, doposiaľ neznámych flavínových derivátov **1** – **4** využívajúc rôzne dusíkaté substituenty v polohe 7. Tieto derivácie značne ovplyvňujú rozloženie elektrónovej hustoty v štruktúre flavínu, čo môže mať žiadúci následok v reaktivite pri fotokatalýze.

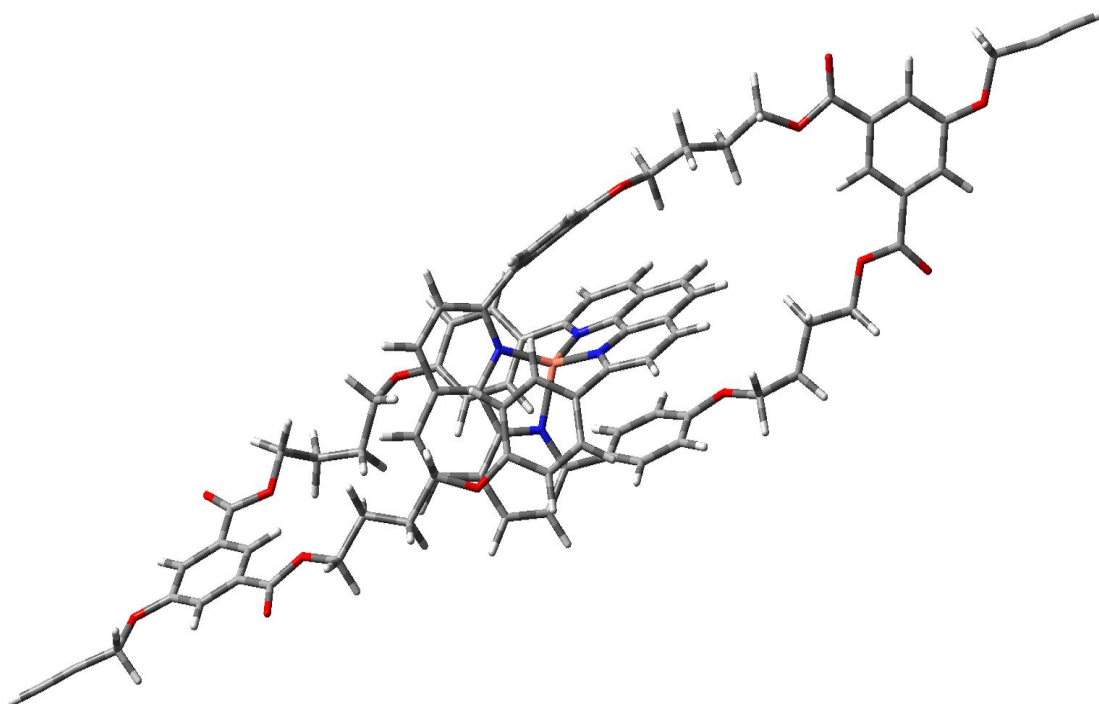


Teoretická spektroskopie mechanicky deformovatelných katenanů

Jakub Širůček (B3)

Školitel: Ing. Martin Krupička, Ph.D.

Katenany jsou organické struktury obsahující alespoň dva organické makrocycly topologicky uzavřené do sebe. Je uvažován katenan získaný pomocí templátové syntézy, obsahující jednomocnou měď, která zaručuje správnou koordinaci dvojice 2,9-bifenyl-1,10-fenantrolinu. Působením mechanické síly na dvojici terminálních alkynylových jednotek dochází k deformaci makrocycly a změnám v okolí centrálního atomu mědi. Tato práce využívá metody výpočetní chemie k předpovězení jak vhodné struktury daného katenanu pro syntézu, tak i změny absorpčních spekter při působení mechanické síly. Celkem byly studovány tři varianty katenanu lišící se počtem uhlíků v alifatických částech řetězců při působení vnější síly v rozsahu 0,1-2,0 nN. Jako nejvhodnější se jeví struktura obsahující 4 methylenové skupiny ve všech čtyřech alifatických můstcích.



Organická chemie bakalářská III

MÍSTO: ONLINE

KOMISE

prof. Ing. Dalimil Dvořák, CSc. (předseda)

Ing. Markéta Rybáčková, Ph.D. – organizační tajemník

Ing. Josef Zezula, Ph.D. (Zentiva)

Ing. Petr Slavík, Ph.D. (Santiago)

Ing. Martin Chadim, Ph.D. (CaymanPharma)

PROGRAM

09:15 [Radek Staník](#) (B3, doc. Ing. Jan Budka, Ph.D.)

Příprava derivátů calix[4]arenu vhodných jako jádra pro výstavbu dendrimerních struktur

09:30 [Rostislav Sponar](#) (B3, Ing. Eva Svobodová, Ph.D.)

Elektrondeficitní disubstituované isoalloxaziny jako katalyzátory fotooxidací

09:45 [Vít Jeníček](#) (B3, Ing. Markéta Rybáčková, Ph.D.)

4-Amino-5-methyl[2.2]paracyklofan jako prekurzor NHC ligandů

10:00 [Marie Kloubcová](#) (B3, doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.)

Nukleofilem iniciované cyklizace esterů enolformy 1,3-diketonů a α,β -nenasycených kyselin

10:30 [Jakub Schimmer](#) (B1, Ing. Petra Ménová, Ph.D.)

Mannose-based antagonists of DC-SIGN receptor

10:45 [Vojtěch Bičák](#) (B1, Mgr. Alan Liška, Ph.D.)

Stereoelektrochemie atropoisomerních tetranitrokalixarenů

11:00 [Michaela Baudyšová](#) (B3, doc. Dr. Ing. Jana Hodačová)

Příprava prolékových forem biologicky aktivních nukleosidových analogů

11:15 [Petr Palivec](#) (B3, Ing. Radek Jurok, Ph.D.)

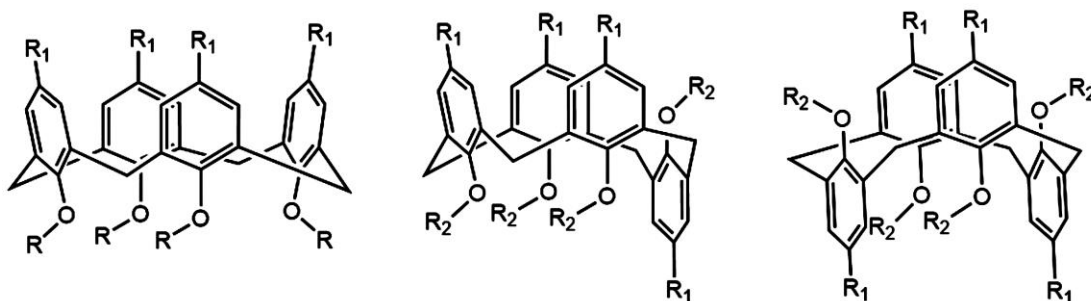
Syntéza metabolitů nové syntetické drogy 25CN-NBOMe

Příprava derivátů calix[4]arenu vhodných jako jádra pro výstavbu dendrimerních struktur

Radek Staník (B3)

Školitel: doc. Ing. Jan Budka, Ph.D.

Dendrimery jsou vysoce organizované oligomerní struktury, které hrají důležitou roli v nanotechnologii, farmaceutické a medicíně chemii. Cílem mého výzkumu je syntéza základních derivátů calix[4]arenu ve třech různých konformacích, a to konické, částečně konické a 1,3-střídavé, které by mohly sloužit jako jádro dendrimerní struktury, a následná příprava dendrimery jako takového divergentní metodou, která spočívá ve výstavbě od jádra k periferii. V mém případě se jedná o Michaelovu adici aminoderivátu na methylakrylát, následně nukleofilní substituci esteru ethylendiaminem za vzniku amidu. Tento postup bude opakován, dokud nezískáme požadovanou generaci dendrimery. Závěr syntézy bude spočívat v reakci s isokyanáty za vzniku močovinových skupin na povrchu dendrimery, takže výsledný dendrimer bude využit jako receptor aniontů.



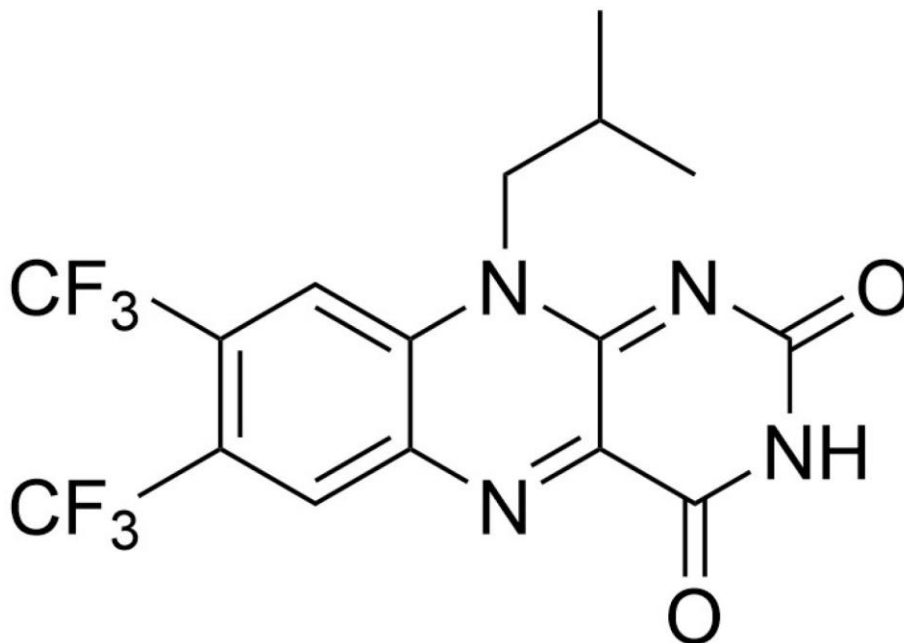
1. $R_1 = \text{NH}_2, \text{CH}_2\text{NH}_2, \text{CONH}_2, \text{H}$
 $R_2 = \text{Pr}$
2. $R_1 = \text{H}$
 $R_2 = \text{CH}_2\text{CONH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

Elektrondeficitní disubstituované isoalloxaziny jako katalyzátory fotooxidací

Rostislav Sponar (B3)

Školitel: Ing. Eva Svobodová, Ph.D.

Flaviny jsou biologicky aktivní látky, které díky své schopnosti absorbovat světlo, mohou být využity jako katalyzátory při oxidačních i redukčních reakcích. Katalytickou aktivitu flavinů ovlivňují jejich substituenty v poloze 7 a 8. Elektron-akceptorní substituenty, mezi které řadíme např. $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$ nebo $-\text{Cl}$, dokáží zvýšit elektrofilitu celé struktury a tím zvyšovat celkovou katalytickou aktivitu. Významnou transformací je v organické chemii oxidace. V současné době je stále větší důraz kladen na oxidační procedury přívětivé z hlediska životního prostředí, zejména ty, které využívají kyslík jako stechiometrické oxidační činidlo. V této práci je popsán postup přípravy 7,8-bis(trifluormethyl)-10-isobutylisoalloxazinu a příklady použití elektrondeficitních flavinů v organické syntéze.

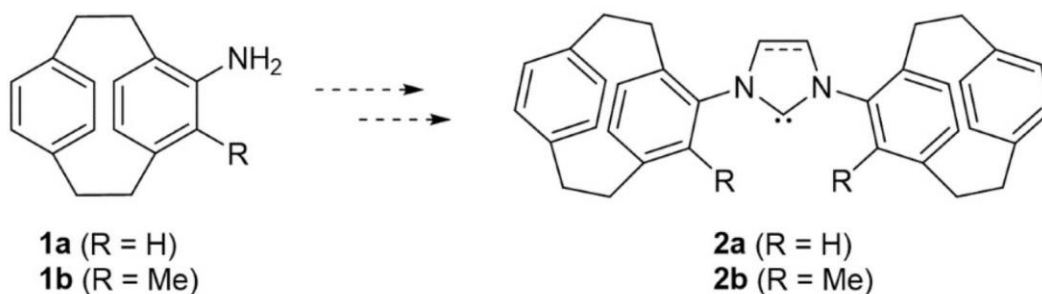


4-Amino-5-methyl[2.2]paracyklofan jako prekurzor NHC ligandů

Vít Jeníček (B3)

Školitel: Ing. Markéta Rybáčková, Ph.D.

Planárně chirální 4-amino[2.2]paracyklofan (1a) může sloužit jako prekurzor NHC ligandů pro komplexy přechodných kovů. Rutheniové komplexy s ligandem 2a se však doposud připravit nepodařilo. Ve své práci se zabývám přípravou 4-amino-5-methyl[2.2]paracyklofanu (1b), který by měl poskytnout odpovídající ligand 2b, jehož rutheniový komplex by díky zavedení methylové skupiny do *ortho*-polohy vůči atomu dusíku mohl být stabilnější než nemethylovaný analog. Pro přípravu paracyklofanu 1b jsem navrhl a rozpracoval dvě syntetické cesty. Obě vycházejí z komerčně dostupného [2.2]paracyklofanu a klíčové intermediáty v nich představují 4-amino[2.2]paracyklofan (1a) a 4-brom-5-methyl[2.2]paracyklofan.

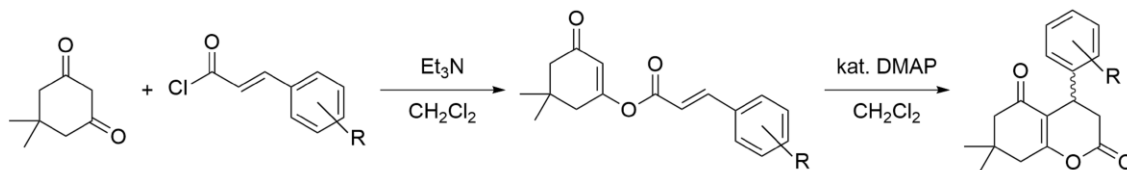


Nukleofilem iniciované cyklizace esterů enolformy 1,3-diketonů a α,β -nenasycených kyselin

Marie Kloubcová (B3)

Školitel: doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Jednou z málo prozkoumaných reakcí esterů enolforem 1,3-diketonů a α,β -nenasycených kyselin je jejich nukleofilem katalyzovaná cyklizace. V závislosti na struktuře výchozích látek poskytuje reakce širokou škálu derivátů hexahydrokumarinu, jehož strukturní motiv se vyskytuje v řadě molekul biologicky aktivních látek. Tato reakce byla v literatuře popsána pro syntézu hexahydrokumarinů a dihydropyranonů za NHC-katalýzy a přítomnosti silných bází. V naší laboratoři však bylo zjištěno, že pro iniciování reakce postačí dostupnější 4-(dimethylamino)pyridin (DMAP). Cílem této práce je syntéza série esterů dimedonu s různě substituovanými skořicovými kyselinami a jejich následná cyklizace vedoucí k pochopení mechanismu, selektivity a rozsahu této reakce.



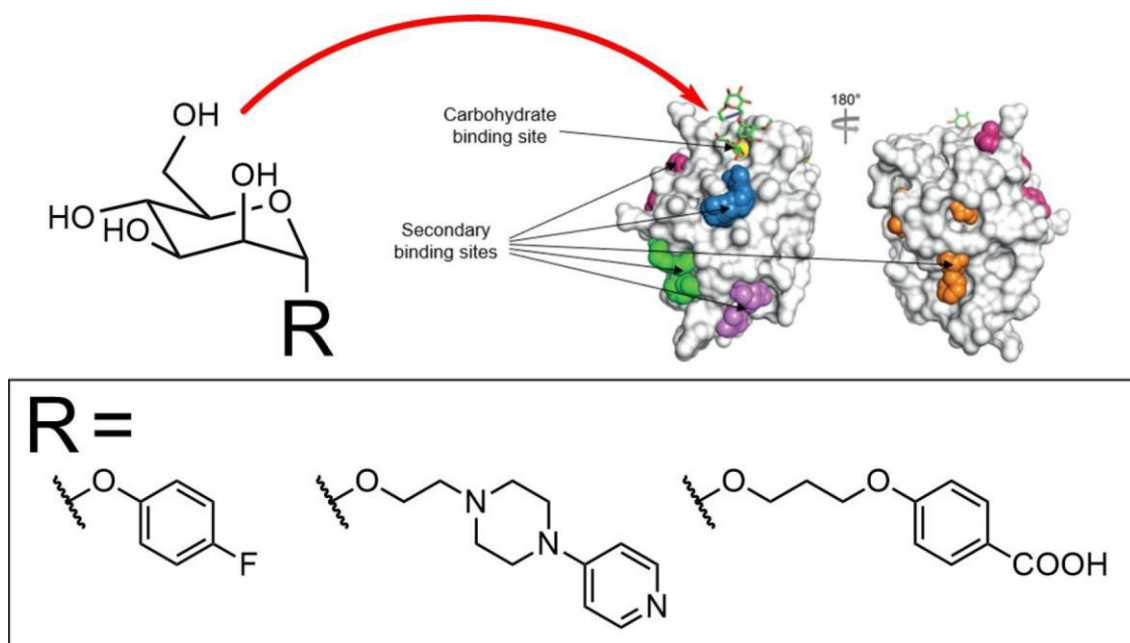
R = H; 2- NO_2 ; 3- NO_2 ; 4- NO_2 ; 2- OCH_3 ; 3- OCH_3 ; 4- OCH_3

Mannose-based antagonists of DC-SIGN receptor

Jakub Schimmer (B1)

Školitel: Ing. Petra Ménová, Ph.D.

DC-SIGN is a C-type lectin receptor which is located on the surface of dendritic cells and macrophages. It recognizes and binds carbohydrates, particularly mannose-containing glycoproteins on pathogens and initiates an appropriate immune response. Since DC-SIGN plays a significant role in the initial stages of infamous diseases such as HIV or hepatitis C, inhibition of this receptor could be an interesting approach to their treatment. Nowadays, a technique called fragment-based drug discovery is being used whilst developing new therapeutic agents. Using this approach, small organic molecules, which have shown significant affinities for DC-SIGN can be either linked together (fragment linking) or their affinity can be increased by adding new functional groups (fragment growing). My goal is to synthesize fragments with high affinity for the receptor and link them to the mannose moiety. Thus created mannosides should be even stronger DC-SIGN inhibitors.

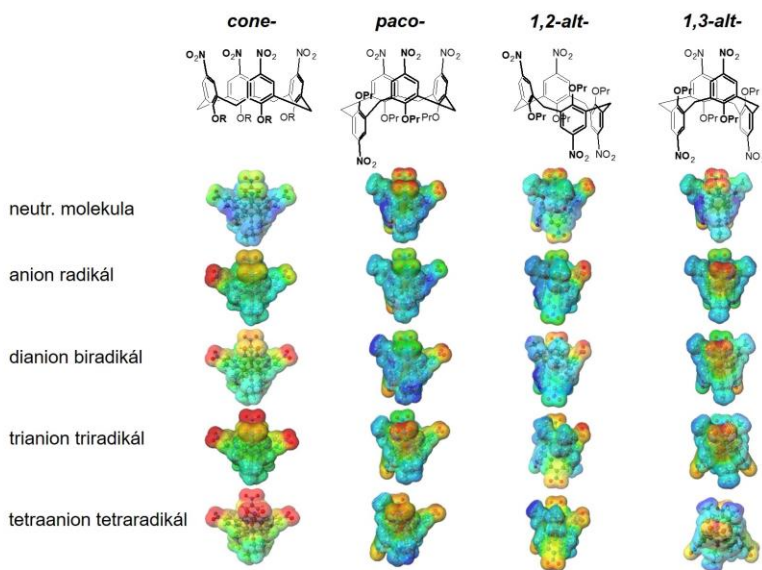


Stereoelektrochemie atropoisomerních tetranitrokalixarenů

Vojtěch Bičák (B1)

Školitel: Mgr. Alan Liška, Ph.D.

Kalixareny patří mezi populární stavební bloky v supramolekulární chemii. Pro jejich použití v cílových aplikacích (zejména sensory) je potřeba kromě vhodné derivatizace definovat výsledné prostorové uspořádání ligandu. Poněvadž nitroderiváty figurují v syntéze jako meziprodukty a zároveň jsou elektrochemicky aktivní, nabízí se možnost sledovat mechanismus jejich redukce elektrochemicky. Diskutovaný tetranitrokalix[4]aren **K** vystupuje ve čtyřech stabilních atropoisomerních formách (viz přiložený obrázek), přičemž každý konformer se vyznačuje jinými voltametrickými projevy. U nejsymetričtějšího cone-konformeru je již známo [1], že jeho tvar je zploštělý (C_{2v}), obsahuje tedy dva rozdílné páry nitroskupin, přičemž jako první se redukují ty vzdálenější. U ostatních tří atropoisomerů ještě analogická studie nebyla publikována. V rámci příspěvku bude prezentován stručný souhrn experimentálních výsledků, jejich korelace se strukturou (stereochemie) a vybranými semiempirickými modely. Literatura [1] Liška, A., Vojtíšek, P., Fry, A.J., Ludvík, J., J. Org. Chem. 78(2013) 10651.



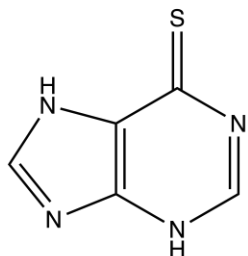
Obr.: Atropoisomery kalixarenu **K** a příslušné redukované formy - mapy ESP vypočítané metodou AM1

Příprava prolékových forem biologicky aktivních nukleosidových analogů

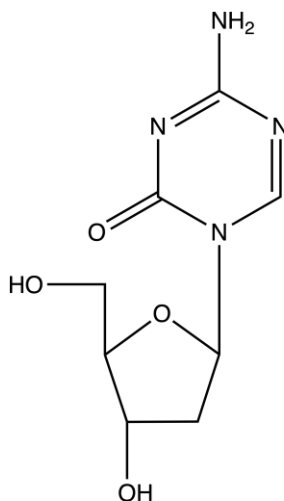
Michaela Baudyšová (B3)

Školitel: doc. Dr. Ing. Jana Hodačová

Proléčiva jsou farmakologicky inaktivní deriváty, získané obměnou struktury biologicky aktivní látky, ze kterých vznikají účinné látky teprve metabolickými přeměnami v organismu. Jsou navržena tak, aby maximalizovala množství aktivní substance v cílové tkáni a jejich zavedení umožňuje překonat problémy například s rozpustností, toxicitou, či rychlou biodegradací. Cílem mé práce je příprava prolékových forem 5-aza-2'deoxyctidinu (decitabinu) a 6-merkaptopurinu, které by měly lepší farmakokinetické vlastnosti oproti původním léčivům. Decitabin i 6-merkaptopurin jsou cytostatika (látky používané k léčbě nádorových onemocnění, jejichž účinkem se zastaví růst nádorových buněk). Obě sloučeniny fungují jako antimetabolity nukleových kyselin, tj. látky chemicky podobné přirozeným prekurzorům tvorby nukleových kyselin, které jakožto falešní mediátoři mohou inhibovat enzymové reakce nezbytné pro funkci nádorových buněk či některých buněčných patogenů. V příspěvku bude diskutována syntéza chemicky modifikovaných analogů decitabinu a nukleosidů na bázi 6-thioguanosinu, jakožto možných prolékových forem obou diskutovaných cytostatik.



6-merkaptopurin



5-aza-2'deoxyctidin (decitabin)

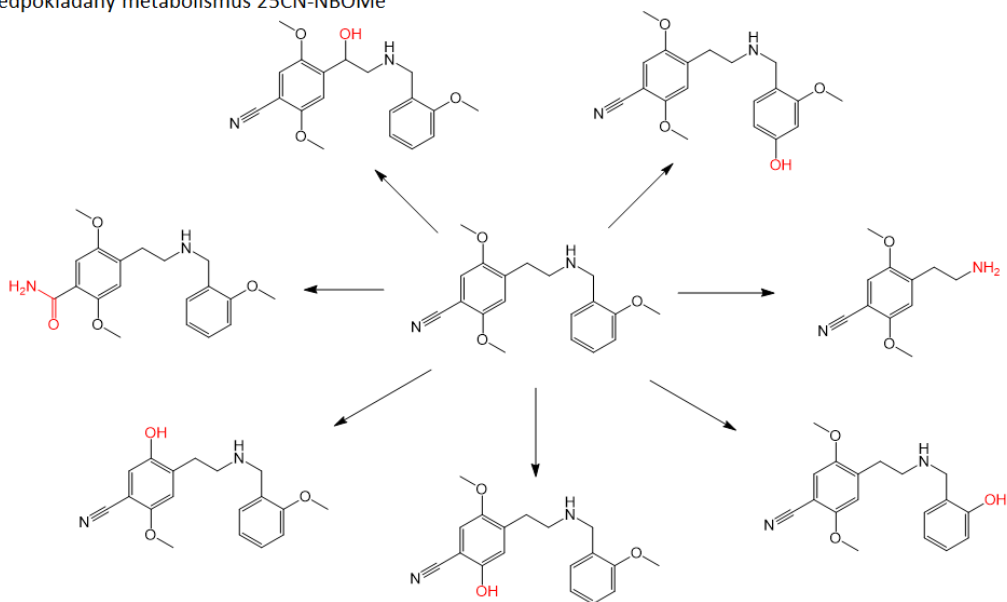
Syntéza metabolitů nové syntetické drogy 25CN-NBOMe

Petr Palivec (B3)

Školitel: Ing. Radek Jurok, Ph.D.

V posledních letech se na černém trhu stále častěji objevují nové syntetické drogy, které jsou prodávány jako náhražky tradičních drog. Jedněmi z těchto drog jsou 25X-NBOMe. Jedná se o substituované fenethylaminy s psychedelickými účinky. Nejvýznamnějšími zástupci této třídy jsou 25I-NBOMe, 25B-NBOMe a 25C-NBOMe. Tyto látky jsou na černém trhu často vydávány za tradiční drogy (LSD, MDMA, 2C-B), nicméně na rozdíl od těchto látek hrozí u 25X-NBOMe vysoké riziko předávkování, kvůli úzkému rozmezí mezi účinnou a toxickou dávkou. Mechanismus účinků těchto látek není příliš prostudovaný, nicméně nejčastěji jsou jejich psychoaktivní účinky připisovány agonismu vůči 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} receptorům. V mé práci se zabývám syntézou předpokládaných metabolitů a deuterovaných standardů 25CN-NBOMe. Tato látka i její metabolity se vyznačují velkou selektivitou vůči 5-HT_{2A} oproti 5-HT_{2C} receptorům. Většina těchto metabolitů není komerčně dostupná, nebo je jejich cena neúměrně vysoká. Syntetizované látky budou sloužit jako standardy pro studii farmakokinetiky této drogy.

Předpokládaný metabolismus 25CN-NBOMe



Organická chemie magisterská I

MÍSTO: ONLINE

KOMISE

prof. Ing. Jiří Svoboda, CSc. (předseda)

doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D. – organizační tajemník

doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc. (Zentiva)

Ing. Martin Krupička, Ph.D.

Ing. Michal März, Ph.D. (Santiago)

PROGRAM

09:15 [Bc. Ivana Weisheitelová](#) (M2, prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.)

Syntéza vinylflavinů a studium jejich cykloadičních reakcí

09:30 [Bc. Pavel Mata](#) (M2, doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.)

Syntéza kapalně krystalických ligandů pro modifikaci nanočástic oxidu zinečnatého

09:45 [Bc. Jitka Kalasová](#) (M1, Ing. Ondřej Kundrát, Ph.D.)

Příprava karbosilanových dendritických molekul pro biomedicínské aplikace

10:00 [Bc. Arina Bolshova](#) (M2, doc. Dr. Ing. Jana Hodačová)

Syntéza 6,6'-difunkcionalizovaných derivátů 1,1'-binaftalen-2,2'-diolu

10:15 [Bc. Ekaterina Zubova](#) (M1, Ing. Eva Svobodová, Ph.D.)

Deazaflaviny a jejich sirná analoga pro fotokatalytické redukce

10:45 [Bc. Jiří Ledvinka](#) (M1, Ing. Petra Ménová, Ph.D.)

Synthesis of mannose-based DC-SIGN antagonists

11:00 [Bc. Eva Ostapenko](#) (M2, doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.)

Propargyl-fosfáty jako výchozí látky pro přípravu allenů

11:15 [Bc. Magdaléna Labíková](#) (M1, doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.)

Syntéza chirálních katexů a jejich využití v kapalinové chromatografii

11:30 [Fabricio Ramírez Cortés B.Sc.](#) (M2, Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.)

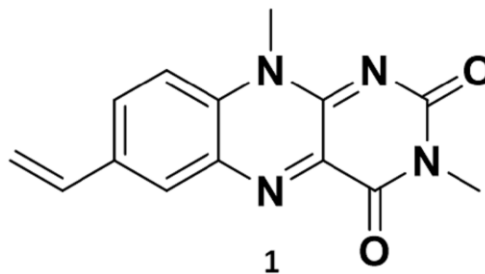
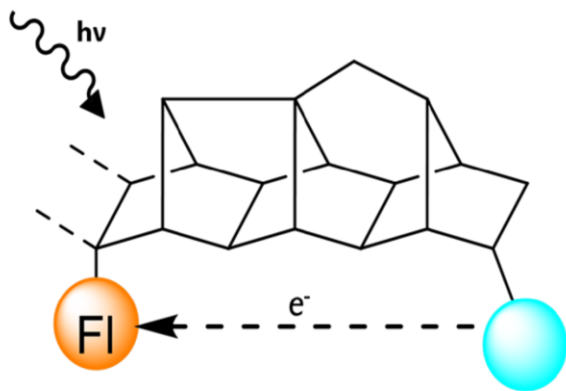
Synthesis of Fluorinated Urea Macrocycles

Syntéza vinylflavinů a studium jejich cykloadičních reakcí

Bc. Ivana Weisheitelová (M2)

Školitel: prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.

Modifikované flaviny (isoalloxaziny, alloxaziny, iso- a alloxaziniové soli) slouží jako modely pro studium fungování flavinů v biologických systémech. Pro hlubší pochopení dějů probíhajících v biologických systémech za účasti světla jsme navrhli modelový systém, ve kterém bude derivát isoalloxazinu navázán na rigidní skelet v definované vzdálenosti od elektronově bohatého substrátu. Tato práce se zaměřuje na hledání způsobu přípravy vinylových derivátů isoalloxazinů, na kterých bude možné pomocí Dielsovy-Alderovy reakce vybudovat rigidní skelet a na otestování modelových Dielsových-Alderových reakcí na pro tyto účely připraveném 10-methyl-3-methyl-7-vinylisoalloxazinu (1).

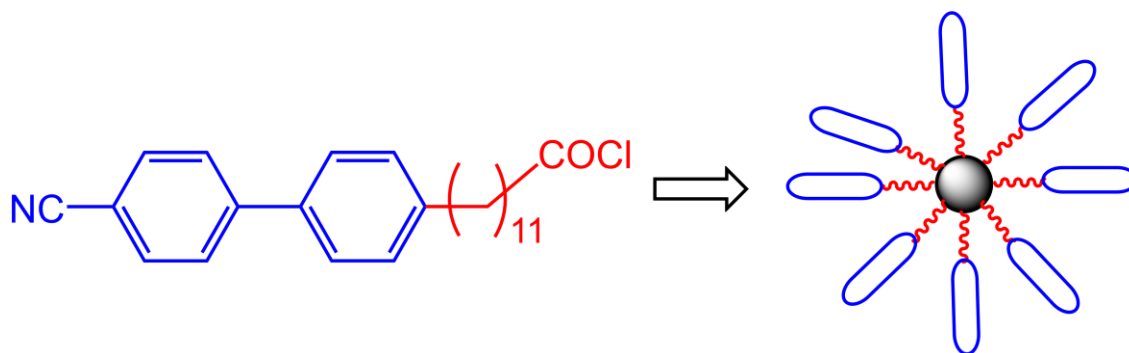


Syntéza kapalně krystalických ligandů pro modifikaci nanočástic oxidu zinečnatého

Bc. Pavel Mata (M2)

Školitel: doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Kapalné krystaly patří mezi inteligentní supramolekulární materiály využívané například v kapalně-krystalických displejích a informačních technologiích. Přídavek modifikovaných nanočástic do kapalného krystalu může výrazně zlepšit rychlost odezvy organizované nadmolekulární struktury kapalného krystalu (mezofáze) na vnější podněty. Tyto kompozitní materiály lze pak využít například ke skladování dat, výrobě senzorů a jiných moderních technologií. Cílem mého projektu byla příprava kapalně-krystalického ligandu na bázi 4-kyanobifenilu s terminální karboxylovou skupinou. Syntéza spočívala v přípravě a navázání THP-chráněného dodekanolu na aromatické jádro bifenyly v poloze 4'. Získaný alkohol byl oxidován na kyselinu a následně převeden na chlorid, kterým byl modifikován povrch nanočástic ZnO stabilizovaných zesíťovaným ethylenglykolem. Úspěšná modifikace povrchu ZnO byla potvrzena infračervenou spektroskopií v kombinaci s elementární analýzou. K charakterizaci tvaru, velikosti a míry agregace nanočástic bude využito transmisní elektronové mikroskopie (TEM). Předběžné výsledky studia mezomorfních vlastností nanokompozitu naznačují, že přídavek modifikovaných nanočástic indukuje změnu orientace kapalného krystalu vůči povrchu měřící cely.

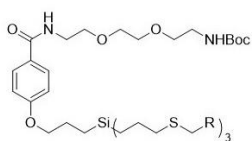


Příprava karbosilanových dendritických molekul pro biomedicínské aplikace

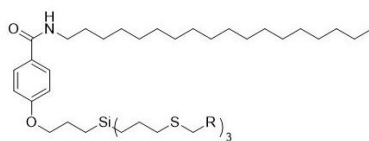
Bc. Jitka Kalasová (M1)

Školitel: Ing. Ondřej Kunderát, Ph.D.

První částí práce byla příprava karbosilanového dendritického substrátu se třemi allylovými skupinami na dendritické části a s terminální chráněnou aminoskupinou ve fokálním bodě (focal point) molekuly. Allylové dvojné vazby byly využity k připojení různých funkčních skupin pomocí tzv. thiol-ene reakce. Terminální aminoskupinu lze využít buď pro navázání dendronu na dendritické jádro a následnou syntézu dendrimeru konvergentní metodou nebo pro navázání fluorescenční značky, krátkého peptidu nebo molekuly afinitní k určitému receptoru a následné využití dendronu pro navazující výzkum v oblasti biochemie. V druhé části této práce byl pomocí dvoukrokové syntézy připraven karbosilanový dendron – opět se třemi allylovými skupinami – nyní však s alifatickým řetězcem na druhém konci molekuly. Z tohoto dendronu je možné připravit amfifilní sloučeniny opět s využitím thiol-ene click reakce, popř. následnou modifikací připojených funkčních skupin. Amfifilní dendrony s dlouhým alkylovým řetězcem mohou v dalším výzkumu sloužit k tvorbě vesikul nebo micel. Tyto struktury bývají využívány jako nosiče léčiv v biomedicínských aplikacích. Tato práce je součástí projektu, v rámci kterého bude připravena rozsáhlejší knihovna karbosilanových amfifilních látek pro biomedicínské aplikace.



R = COOH
R = COOMe
R = CH₂NH(Me)₂⁺



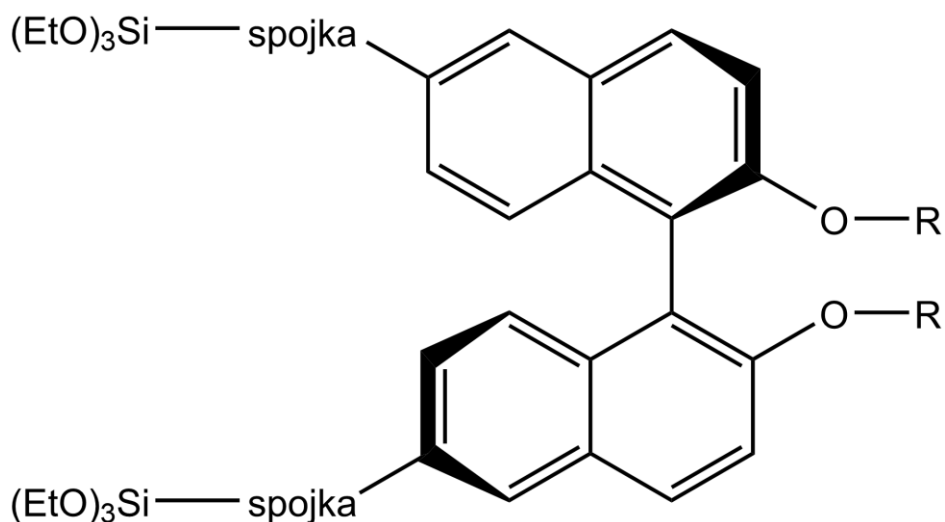
R = COOH
R = COOMe
R = CH₂NH(Me)₂⁺

Syntéza 6,6'-difunkcionalizovaných derivátů 1,1'-binaftalen-2,2'-diolu

Bc. Arina Bolshova (M2)

Školitel: doc. Dr. Ing. Jana Hodačová

Alternativou ke klasickým homogenním katalyzátorům jsou katalyzátory heterogenní, které lze snadno izolovat z reakční směsi a případně recyklovat. Cílem práce je příprava heterogenních katalyzátorů enantioselektivních reakcí založených na hybridních organokřemičitých materiálech, což jsou materiály s křemičitou kostrou a navázanou organickou složkou. Prekurzory pro přípravu jednoho typu organokřemičitých materiálů, tzv. přemostěných silseskvioxanů, jsou modifikované katalyticky aktivní molekuly — přemostěné bis(trialkoxysilany). Finální hybridní materiál vzniká provedením sol-gel procesu. Jako chirální organický fragment byl zvolen enantiomerně čistý 6,6'-difunkcionalizovaný derivát (*R*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diolu (I). Prvním postupným cílem je zavedení vhodných funkčních skupin do poloh 6 a 6' (*R*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diolu, které by umožňovaly následné připojení triethoxysilylových skupin. Byla studována nitrace (*R*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diolu a (*R*)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaftalenu, která však nevedla k žádanému 6,6'-dinitroderivátu. Dalším zvoleným přístupem je syntéza (*R*)-6,6'-diethynyl-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaftalenu a následné provedení „click“ reakce s (3-azidopropyl)triethoxysilanem.

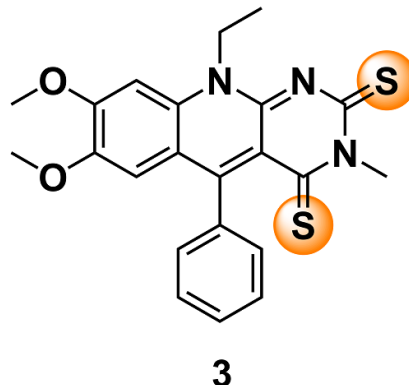
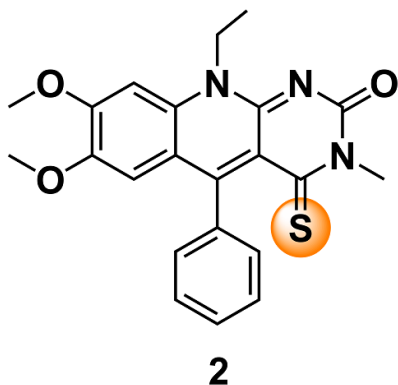
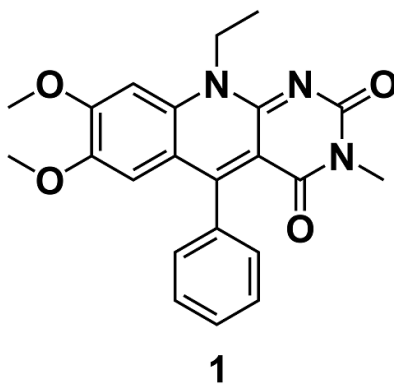


Deazaflaviny a jejich sirná analoga pro fotokatalytické redukce

Bc. Ekaterina Zubova (M1)

Školitel: Ing. Eva Svobodová, Ph.D.

Flaviny jsou přírodní látky, které se již řadu let testují pro účely oxidativní fotokatalýzy. V redukční chemii se však použití flavinových derivátů začalo zkoumat poměrně nedávno. Účinnými se ukázaly být 5-deazaflaviny, které mají ve srovnání s flaviny nižší redukční potenciál. To z těchto látek činí silná redukční činidla schopná katalyzovat redukční reakce substrátů s velmi negativním redoxním potenciálem. Jako velmi dobré a zároveň jednoduché substráty pro testování fotokatalytických účinků 5-deazaflavinů jsou arylhalogenidy substituované různými elektrondonorními a elektronakceptorními funkčními skupinami. Má práce se zabývá přípravou 5-aryl-5-deazaflavinu **1** a jeho sirných analog **2** a **3** a studiem jejich fotofyzikálních vlastností a využití při fotokatalytických redukčních reakcích.

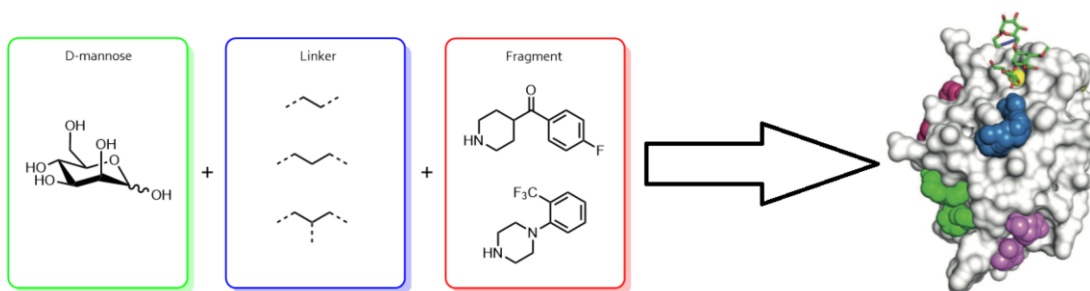


Synthesis of mannose-based DC-SIGN antagonists

Bc. Jiří Ledvinka (M1)

Školitel: Ing. Petra Ménová, Ph.D.

DC-SIGN is a C-type lectin (carbohydrate-binding protein) present on the surface of immune cells (dendritic cells and macrophages). It binds to mannose-containing carbohydrates present on various pathogens and is thus a promising therapeutic target for the inhibition of pathogen entry and the prevention of immune cells infections. In particular, the interactions of DC-SIGN with HIV virus and hepatitis C virus are of high interest. The current research in this field takes advantage of fragment-based drug discovery. Recently, several small-molecule fragments with significant affinities for DC-SIGN receptor were discovered. The aim of this work was to synthesize molecules consisting of an identified fragment and a mannose moiety connected together via a flexible linker. These compounds are expected to have a higher affinity and selectivity for DC-SIGN receptor as well as superior therapeutic potential compared to the identified fragments.

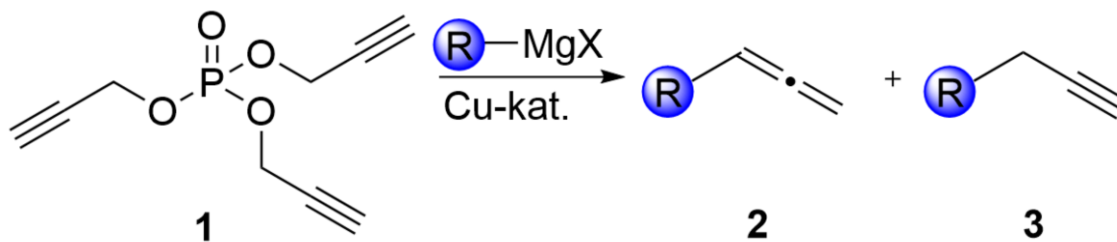


Propargyl-fosfáty jako výchozí látky pro přípravu allenů

Bc. Eva Ostapenko (M2)

Školitel: doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.

Alleny jsou sloučeniny, které mají dvě kumulované dvojně vazby. Allenová jednotka se vyskytuje jako součást celé řady přírodních látek. Proto jsou látky obsahující dvě kumulované dvojně vazby studovány z hlediska svých biologických vlastností. Typickým zástupcem z této skupiny látek je enprostil, allenový analog prostaglandinu, u kterého byla prokázána inhibice sekretu žaludečních šťáv selektivním agonistickým účinkem na prostaglandinové EP₃ receptory. Alleny jsou také zajímavé z hlediska syntetických aplikací. Proto bylo cílem mé práce vypracovat atomově ekonomický postup pro přípravu allenů. Jako výchozí látku jsem si zvolila propargyl-fosfát 1, u kterého jsem studovala možnost jeho převedení na allen 2. Předběžné výsledky ukázaly, že při reakci fosfátu 1 s Grignardovými činidly vzniká směs požadovaného allenu 2 a alkynu 3. Vliv reakčních podmínek a použitého katalyzátoru na průběh substituční reakce bude diskutován v příspěvku.

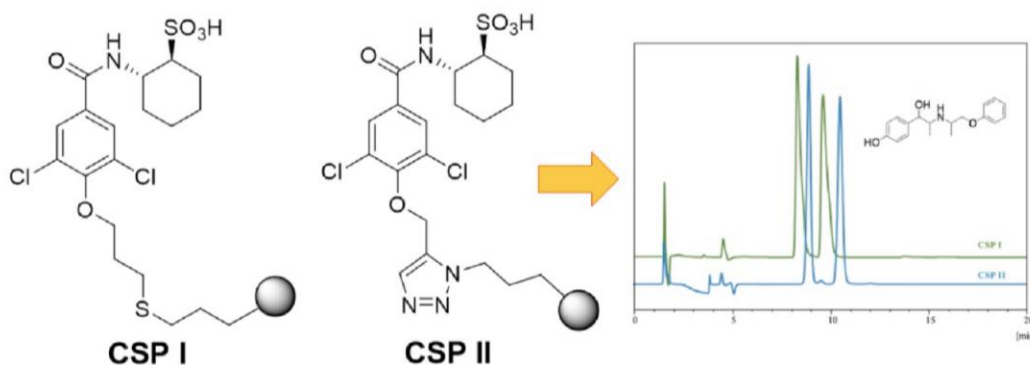


Syntéza chirálních katexů a jejich využití v kapalinové chromatografii

Bc. Magdaléna Labíková (M1)

Školitel: doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Vysokoúčinná kapalinová chromatografie (HPLC) s použitím chirálních stacionárních fází je bezesporu jednou z nejrozšířenějších metod separace enantiomerů, a to jak v analytickém, tak preparativním měřítku. V současné době je k dispozici více než 100 typů chirálních stacionárních fází, které umožňují separaci téměř libovolného racemátu. Výjimku tvoří ionizované a ionizovatelné látky a jejich směsi, které nejsou vhodnými analyty pro většinu komerčně dostupných chirálních chromatografických kolon. Sloučeniny tohoto typu lze však efektivně separovat na chirálních ionexech. Cílem této práce je syntéza chirálních stacionárních fází povahy katexů, které ve své struktuře obsahují (1S, 2S)-2-aminocyklohexan-1-sulfonovou kyselinu jako chirální jednotku. Syntéza vycházela z ethylesteru 3,5-dichlor-4-hydroxybenzoové kyseliny, který byl sekvencí reakcí převeden na příslušné amidy s terminální dvojnou a trojnou vazbou. Připravené selektory byly každý jiným způsobem imobilizovány na vhodně modifikovaný silikagel a získané chirální sorbenty byly naplněny do chromatografických kolon. Chromatografické vlastnosti připravených stacionárních fází byly vyhodnoceny vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií při separaci racemických směsí biologicky aktivních aminů.

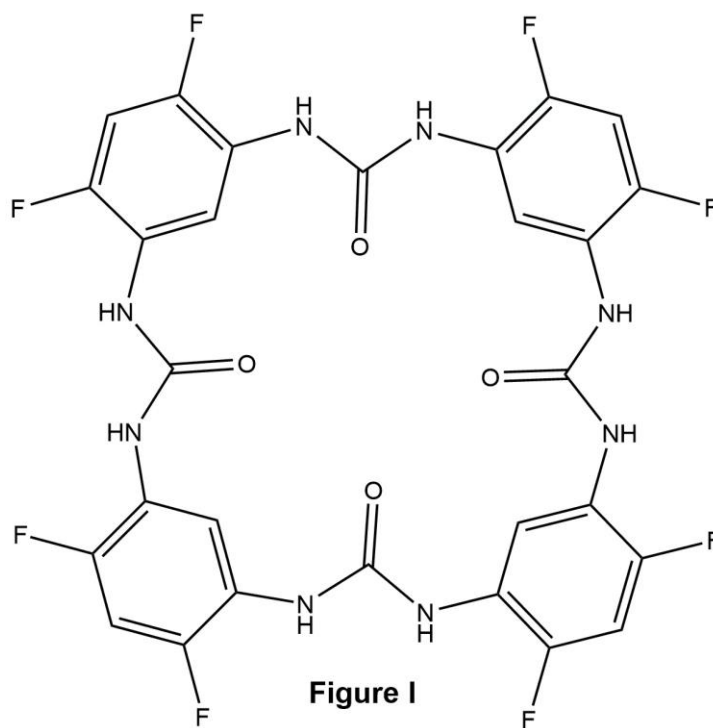


Synthesis of Fluorinated Urea Macrocycles

Fabricio Ramírez Cortés B.Sc. (M2)

Školitel: Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.

The urea motif in macrocycles has been a subject of interest in supramolecular chemistry given their ability to bind with anions through hydrogen bond interaction. The capability to host can be modified by the adjacent groups bonded to the urea moiety, electron donors or acceptors can change the way the molecule interacts with the guest by increasing or decreasing the acidity of the urea hydrogen, as well as the distance between urea units takes a key role determining the cavity size and therefore the kind of molecules that can interact with the macrocycle. The aim of this project is to synthesize a urea bonded macrocycle with 1,3 fluorine functionality (Figure I), the study of the structural assembly of the system and the evaluation of the interaction with different anions, using classic synthesis and structural analysis techniques such as NMR, UV, MS, IR and X-Ray diffraction.



Organická chemie magisterská II

MÍSTO: ONLINE

KOMISE

prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D. (předseda)

Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D. – organizační tajemník

Ing. Petra Ménová, Ph.D.

doc. Ing. Jan Kotek, Ph.D. (PřF UK)

Ing. Karel Křenek (DonauLab)

Mgr. Zdeněk Ondruš (Spolchemie)

PROGRAM

09:15 [Bc. Lukáš Janecký](#) (M2, prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.)

Preparation of N-vinyl substituted imidoylhalides from N-fluoroalkylated-1,2,3-triazoles

09:30 [Bc. Jan Kulička](#) (M2, doc. Ing. Jan Budka, Ph.D.)

Příprava azacalixarenů a příbuzných zwitterionů

09:45 [Bc. Anna Mlčochová](#) (M2, Mgr. Roman Holakovský, Ph.D.)

Chirální cyklické močoviny

10:00 [Bc. Jakub Kňava](#) (M2, doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.)

Design a syntéza fotosenzitivních kapalně-krystalických monomerů

10:15 [Bc. Martin Šetek](#) (M1, Ing. Ondřej Kunderát, Ph.D.)

Syntéza alkenů a azosloučenin nesoucích elektrondonorní skupiny pro potenciální biologické aplikace

10:45 [Bc. Diana Jágerová](#) (M1, doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.)

Syntéza kapalných krystalů s fotosenzitivní jednotkou

11:00 [Bc. Karolína Šilhánová](#) (M1, doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.)

1,3-Dichloraceton jako stavební blok pro přípravu funkcionalizovaného fosfátu

11:15 [Bc. Jáchym Fibír](#) (M2, Ing. Radek Jurok, Ph.D.)

Design and synthesis of 5-HT_{2A} and sigma-1 dual agonists / Návrh a syntéza 5-HT_{2A} a sigma-1 duálních agonistů

11:30 [Bc. Ladislav Prener](#) (M2, Dr. habil. Ullrich Jahn)

Synthetic studies towards massadine

11:45 [Bc. Jakub Dávid Malina](#) (M1, Ing. Jiří Tůma, Ph.D.)

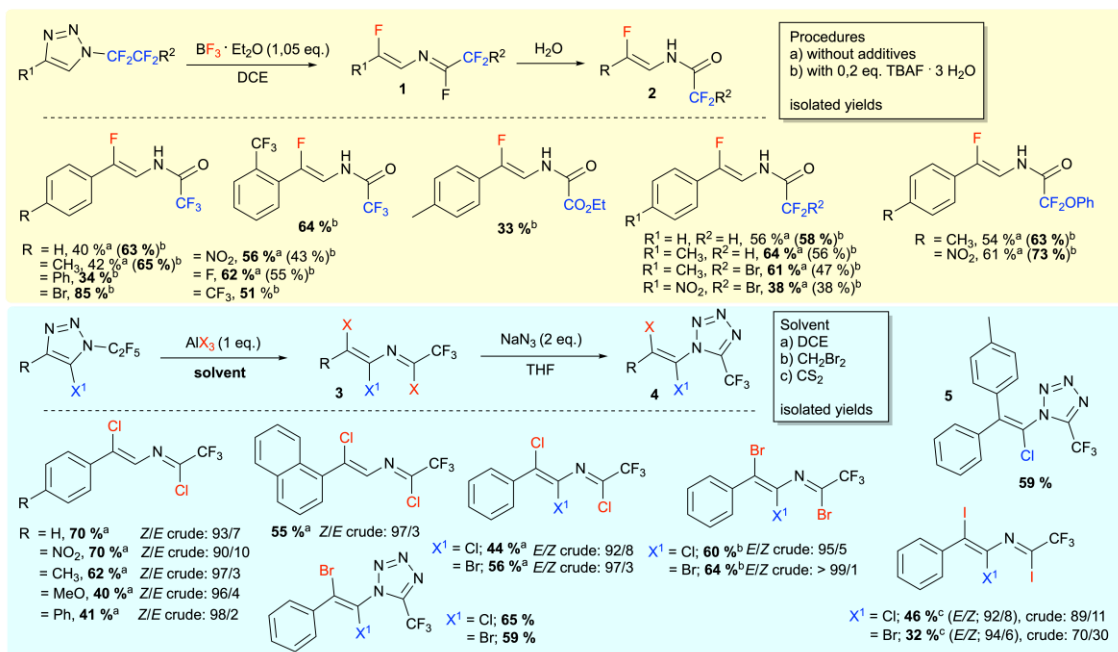
Ab initio štúdium cyklizácie derivátov spiropyránu

Preparation of *N*-vinyl substituted imidoylhalides from *N*-fluoroalkylated-1,2,3-triazoles

Bc. Lukáš Janecký (M2)

Školitel: prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.

The contribution deals with new synthetic approach leading to *N*-vinyl substituted compounds by Lewis acid-mediated transformation of *N*-fluoroalkylated-1,2,3-triazoles. Using of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ leads to formation of imidoyl fluorides 1 which spontaneously hydrolyze to β -enamido fluorides 2 in good yields. On another hand, AlX_3 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) mediated reaction of *N*-fluoroalkyl triazoles access bench-stable imidoyl halides 3 which could bring renaissance in formation of highly substituted, geometrically defined *N*-vinyl compounds such as enamides, 2-azadienes and *N*-vinyl substituted azoles. Their usage has been showcased in synthesis of tetrazoles 4 and subsequently in case of preparation Clomifene analogue 5 which is used as infertility drug in medicinal chemistry.

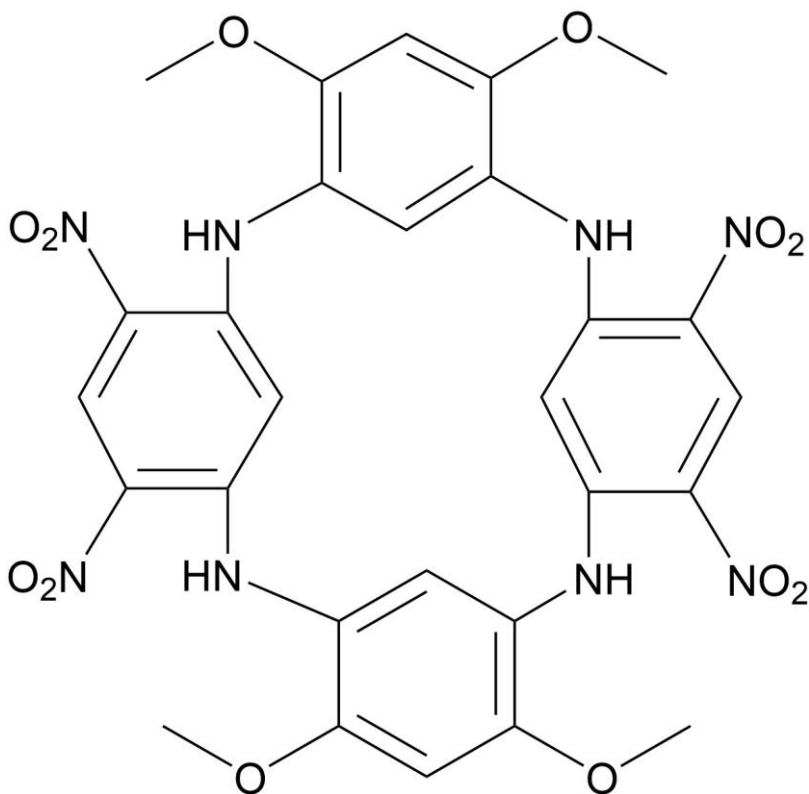


Příprava azacalixarenů a příbuzných zwitterionů

Bc. Jan Kulička (M2)

Školitel: doc. Ing. Jan Budka, Ph.D.

V rámci mezinárodní spolupráce mezi Ústavem organické chemie VŠCHT a Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille (CINaM) byla realizována šestitýdenní stáž. V rámci této stáže jsem ve skupině dr. Oliviera Siriho pracoval na přípravě azacalixarenů a různě substituovaných zwitterionů. Přestože jsou azacalixareny poměrně novou skupinou látek, díky dusíkatým můstkovým atomům vykazují vlastnosti značně se lišící od klasických calixarenů. Mým cílem bylo připravit nový azacalixaren z komerčně dostupných látek a řadu různě substituovaných 4,6-diamino-resorcinolů k testování na biologickou aktivitu. Výsledky budou diskutovány v prezentaci.

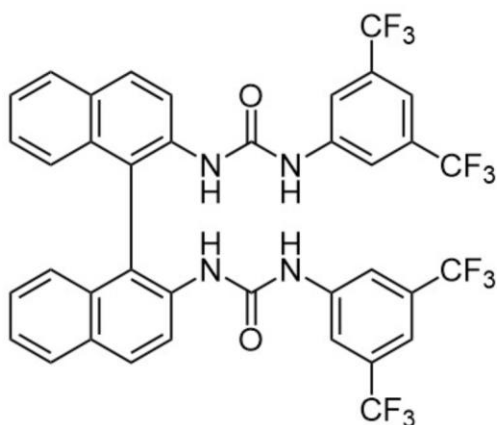


Chirální cyklické močoviny

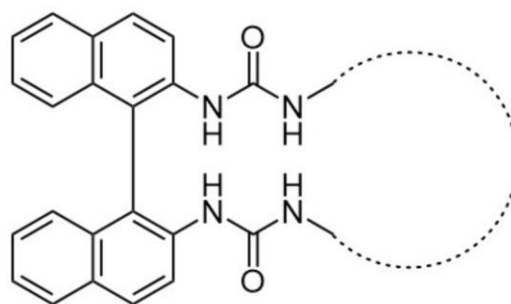
Bc. Anna Mlčochová (M2)

Školitel: Mgr. Roman Holakovský, Ph.D.

Ve farmaceutickém průmyslu hrají významnou roli chirální léčiva. Z důvodu příznivých nebo naopak nežádoucích účinků je potřeba kontrolovat čistotu enantiomerů dané látky. Jednou z možností je použití chirálního solvatačního činidla v NMR. Močovina (I) funguje jako solvatační činidlo například pro arylpropanové kyseliny. Pro některá léčiva, jako např. cetirizin, selhává. Z tohoto důvodu bylo cílem mé práce připravit cyklickou chirální močovinu (II), která by mohla mít, díky rigidnější kavitě, lepší interakci s jednotlivými enantiomery chirálních látek.



(I)



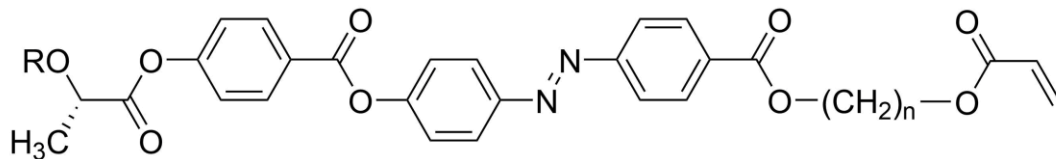
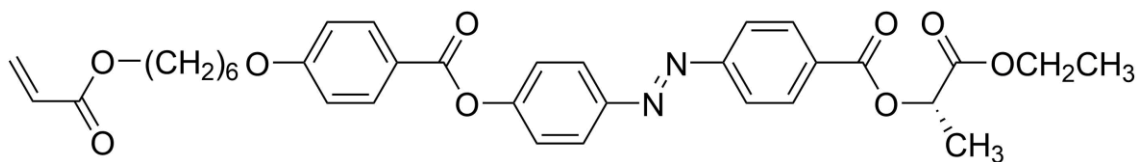
(II)

Design a syntéza fotosenzitivních kapalně-krytalických monomerů

Bc. Jakub Kňava (M2)

Školitel: doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Díky své schopnosti okamžitě reagovat na drobné vnější podněty se kapalně krystaly řadí mezi materiály vhodné pro přípravu senzorů. Komerčně jsou dostupné například senzory toxických plynů, nebo senzory patogenů pro potravinářský průmysl. Senzory založené na chirálních kapalných krystalech umožňují reagovat na široké spektrum látek barevnou změnou, což je z hlediska uživatele ideální. Avšak jejich opětovná aktivace je poměrně komplikovaná. Reaktivace senzoru by však mohla být snadno provedena rozvolněním supramolekulární struktury senzoru a její opětovnou samoskladbou. Cílem práce je syntéza modelových chirálních fotosenzitivních monomerů na bázi azobenzenu a následné studium vlivu UV záření, především pak možnost fotochemicky iniciované přeměny termodynamicky stabilnějšího *E*-izomeru na *Z*-izomer. Předpokládáme, že molekulární struktura chirálního polymeru obsahující cílové látky by mohla být po ozáření UV světlem částečně rozvolněna přepnutím *E*-izomeru na *Z*-izomer. Následná rychlá relaxace iniciovaná zahřátím senzoru nebo ozářením viditelným světlem by vedla k reaktivaci senzorických vlastností polymeru. Tyto vlastnosti budou studovány na modelových elastomerech a kopolymerech obsahujících níže uvedené modelové chirální fotosenzitivní materiály.



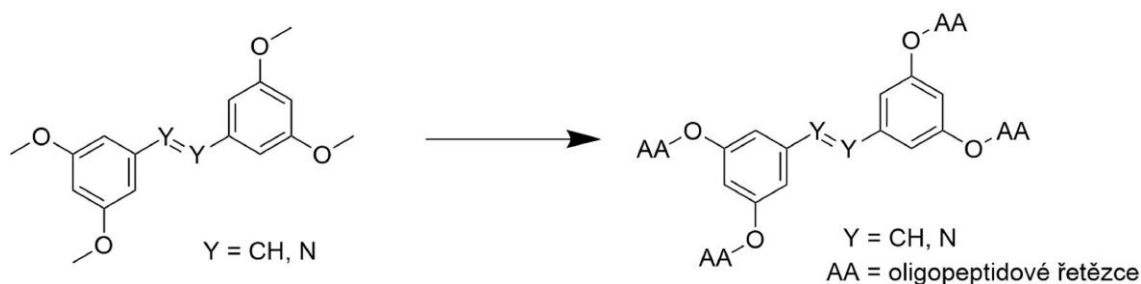
Syntéza alkenů a azosloučenin nesoucích elektrondonorní skupiny pro potenciální biologické aplikace

Bc. Martin Šetek (M1)

Školitel: Ing. Ondřej Kunderát, Ph.D.

Substituované alkeny/azosloučeniny jsou schopny měnit svou konfiguraci na dvojně vazbě (*cis-/trans-*) po dodání energie ve formě světla či tepla. Tato práce se zabývá přípravou výše zmíněných sloučenin, které obsahují areny substituované především elektrondonorními skupinami (hydroxy, methoxy skupiny). Pro přípravu substituovaných azosloučenin byla využita především diazotace a azo-coupling. V případě syntézy substituovaných alkenů byla využita Wittigova reakce a dále byly připraveny reaktanty pro Suzuki coupling. Tímto způsobem připravené sloučeniny lze pak využít jako syntetické světelné spínače, které se až v nedávné době začaly uplatňovat v oblasti biologie, farmakologie a medicíny. Mezi největší výzvy patří posunutí vlnové délky světla potřebné k izomerizaci substituovaných alkenů a azosloučenin z ultrafialové části do červené části viditelného spektra, což umožní právě substituce elektrondonorními skupinami. Využitelnost takových alkenů/azosloučenin spočívá např. v ovlivnění uzavírání a otevírání iontových kanálů, nebo je lze využít jako „spínače“ biologické aktivity u vybraných léčiv např. antibiotik.

Cílové stavební jednotky:

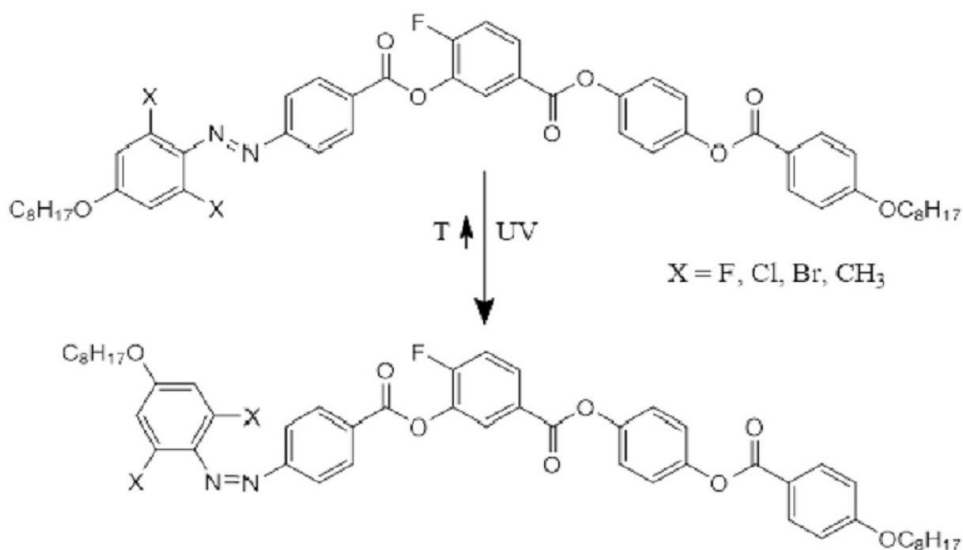


Syntéza kapalných krystalů s fotosenzitivní jednotkou

Bc. Diana Jágerová (M1)

Školitel: doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Kapalné krystaly, známé především z kapalně-krystalických displejů (LCD), se v posledních letech prosadily i v jiných oblastech informačních technologií, ale i v medicíně. V naší skupině se zabýváme fotosenzitivními lomenými kapalnými krystaly, kde jako fotosenzitivní jednotku využíváme azoskupinu. Azoskupina působením UV záření mění svoji geometrii z termodynamicky výhodného E-izomeru na Z-izomer. Následně dochází k termické relaxaci nebo relaxaci viditelným světlem zpět na E-izomer. Cílem mé práce je syntéza lomených kapalných krystalů, které díky přítomnosti azoskupiny mění svoji geometrii a tím uspořádání molekul v mesofázi ireverzibilně – bez zpětné relaxace teplem. Vysokou termickou stabilitu Z-isomeru jsme zajistili vhodnou substitucí na aromatickém jádře v blízkosti azoskupiny. Zavedení dvou atomů halogenu vede k výraznému potlačení termické relaxace Z-isomeru, jeho rychlé přepnutí na E-izomer je tedy možné pouze viditelným světlem. Tato vlastnost by mohla být zásadní pro úspěšnou přípravu zařízení pro difrakci laserových paprsků, které by bylo ovládáno světelnými impulzy.

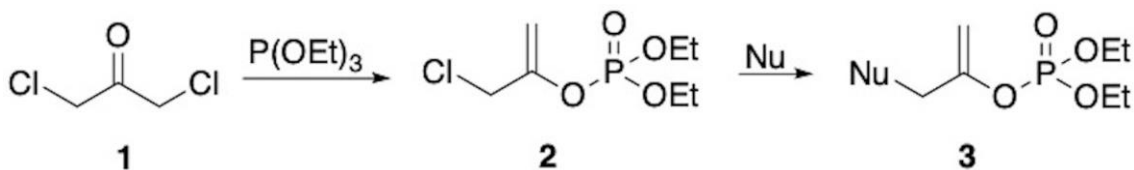


1,3-Dichloraceton jako stavební blok pro přípravu funkcionalizovaného fosfátu

Bc. Karolína Šilhánová (M1)

Školitel: doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.

Fosfáty jsou estery kyseliny fosforečné, které nacházejí využití jako pesticidy, případně proléčiva. Své využití mají také v organické syntéze, kdy mohou sloužit například jako elektrofilny v cross-coupling reakcích. Cílem mé práce bylo navázat na intenzivní studium reaktivity enol-fosfátů, které probíhá v naší laboratoři. Zaměřila jsem se na přípravu funkcionalizovaného fosfátu (2), který byl připraven z 1,3-dichloracetonu (1) pomocí Perkowovy reakce. Připravený fosfát (2) obsahuje dvě elektrofilní reakční centra, a proto jsem fosfát (2) podrobila reakci s různými nukleofily, abych prostudovala jeho reaktivitu.



Design and synthesis of 5-HT_{2A} and sigma-1 dual agonists / Návrh a syntéza 5-HT_{2A} a sigma-1 duálních agonistů

Bc. Jáchym Fibír (M2)

Školitel: Ing. Radek Jurok, Ph.D.

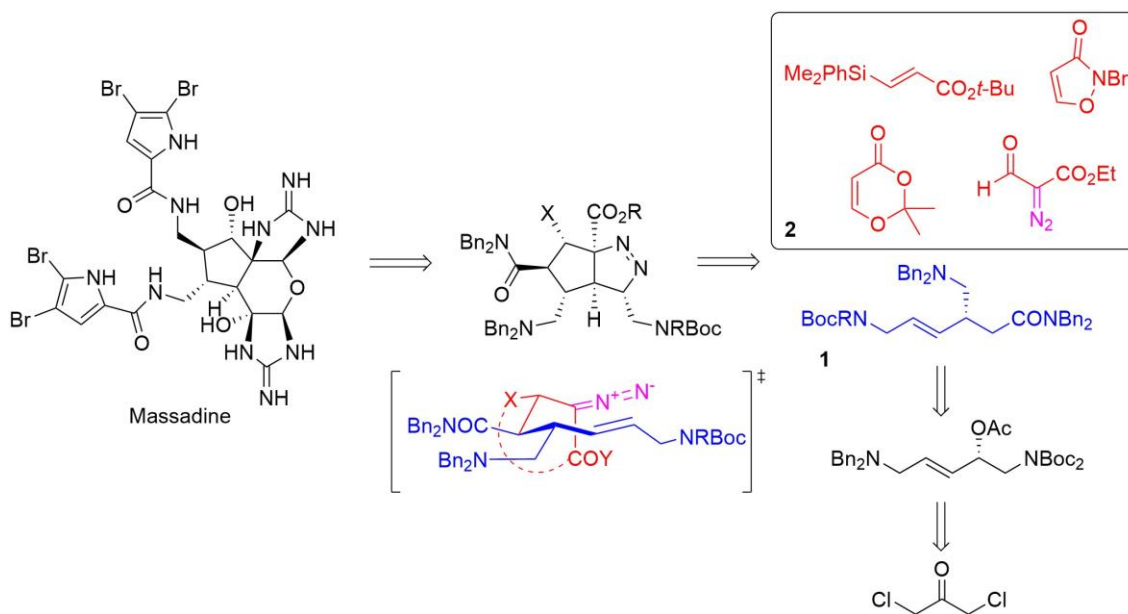
Psychedelic-assisted psychotherapy with psilocybin, a 5-HT_{2A} agonist, has recently shown clinical effectiveness for overcoming treatment-resistant depression. Concurrently, sigma-1 receptor has been identified as a promising target, playing an important role in the antidepressant effects of many approved drugs. Because the mechanisms of antidepressant action differ between 5-HT_{2A} and sigma-1, this work attempts to design drugs that could simultaneously coactivate these targets, aiming to discover novel antidepressants with unique pharmacological profiles. Utilizing a scaffold derived from known 5-HT_{2A}/sigma-1 agonists, this work aims to optimize its substituents for such dual activity. Docking a series of compounds into both receptor's X-ray crystal structures was used to obtain three different scores that were then processed using various methods. All scores were then validated by plotting receiver operating characteristic (ROC) curves for the scores' ability to distinguish agonists from property-matched decoys. The individual substituents were then ordered by their contributions to score and the best substituents were finally used to design a synthetic strategy for an efficient exploration of the best scoring compounds.

Synthetic studies towards massadine

Bc. Ladislav Prener (M2)

Školitel: Dr. habil. Ullrich Jahn

The pyrrole-imidazole alkaloids (PIAs) are a diverse class of over 200 marine natural products with a wide spectrum of biological activity. Massadine, a hexacyclic member of the [3+2] dimeric subgroup of PIAs, is a potent antifungal and neurotoxic agent.¹⁻² A practical synthetic approach to massadine is thus highly desirable. The dense array of functionalities, stereochemical complexity, highly polar structure, and sensitivity of massadine provided a challenge for synthetic chemists for almost two decades. A concise approach towards massadine based on tandem Michael addition/diazo transfer/dipolar cycloaddition or tandem aldolization/dipolar cycloaddition with amide **1** and suitable electrophile **2** was devised. The enantioenriched amide **1** was prepared and the key tandem step investigated.[1] Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Shibazaki, M.; Suzuki, K.; Furihata, K.; van Soest, R. W.; Fusetani, N., *Org Lett* 2003, 5 (13), 2255-7.[2] Bickmeyer, U.; Grube, A.; Klings, K. W.; Kock, M., *Toxicon* 2007, 50 (4), 490-7.



Ab initio štúdium cyklizácie derivátov spiropyránu

Bc. Jakub Dávid Malina (M1)

Školiteľ: Ing. Jiří Tůma, Ph.D.

Spiropyrány ako fotoprepínače sú už dlhodobo známe. Ich špecifickou vlastnosťou je, že po ožiarení svetlom menia nielen svoju geometriu ale aj polaritu. Vplyvom UV žiarenia dochádza k otvoreniu pyránového cyklu v spiropyráne, ktorý prechádza na zwitterionovú formu. Táto reakcia je reverzibilná a vplyvom viditeľného svetla dochádza k spätnej cyklizácii zwitteriónovej formy na spiropyrán (Schéma 1a). Moderné chytré organické materiály vyžadujú tvorbu makroskopických chirálnych domén, ktoré obvykle vychádzajú z bodovej chirality molekúl. Spirouhlík v molekule spiropyránu je centrom chirality, avšak počas cyklizácie dochádza k jeho spontánnej racemizácii. V našej skupine vyvíjame spiropyránové fotoprepínače, ktoré vo svojej štruktúre obsahujú druhé centrum chirality s definovanou konfiguráciou. Vzniknuté spiropyrany sa tak vyskytujú vo forme dvoch diastereomérov s odlišnou energiou. Dlhodobým cieľom je pripraviť spiropyrán, ktorého preferencie voči jednému diastereoméru bude úplne dominantná. Cieľom tejto práce je nájsť vhodnú kvantovo-chemickú výpočtovú metódu na stanovenie pomeru jednotlivých diastereomérov modifikovaných spiropyránov v súlade so získanými experimentálnymi výsledkami. Optimalizovaný výpočtový model bol následne použitý na hľadanie nových kandidátov (Schéma 1b).

Schéma 1 a)

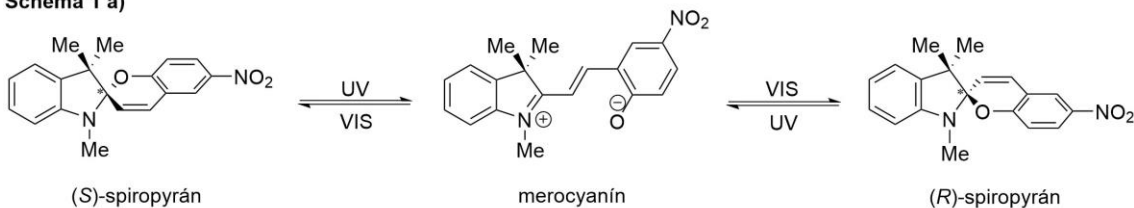
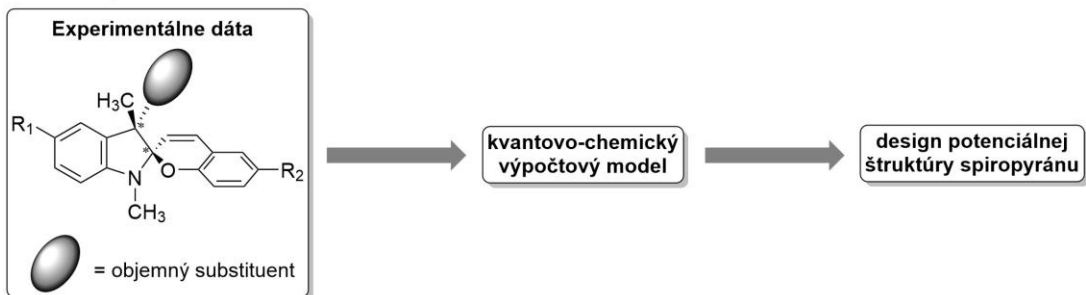


Schéma 1b)



Organická chemie magisterská III

MÍSTO: ONLINE

KOMISE

doc. Ing. Jan Budka, Ph.D. (předseda)

Mgr. Roman Holakovský, Ph.D. – organizační tajemník

Ing. Jiří Tůma, Ph.D.

Ing. Petra Cuřínová, Ph.D. (ÚCHP AV ČR)

Ing. Zlatko Janeba, Ph.D. (ÚOCHB AV ČR)

PROGRAM

09:15 [Bc. Michaela Polanková](#) (M2, Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.)

Syntéza makrocyclů s močovinovými jednotkami

09:30 [Bc. Lucie Wohlrábová](#) (M2, Mgr. Tomáš Slanina, Ph.D.)

*Syntéza fotooodstupitelných chránících skupin na bázi fluorescenčních barviv
BODIPY*

09:45 [Bc. Petra Míková](#) (M1, Ing. Eva Svobodová, Ph.D.)

Deazaflaviny s extendovaným aromatickým systémem

10:00 [Bc. Nikola Broftová](#) (M1, prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.)

Chemie oxidovaných derivátů thiacalixarenu s přesmyknutým základním skeletem

10:15 [Bc. Thi Phuong Le](#) (M1, Mgr. Jiří Kaleta, Ph.D.)

Syntéza halogenových derivátů bicyklo[1.1.1]pentanů

10:45 [Bc. Denisa Kubešová](#) (M2, prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.)

Příprava sloučenin s 2,3,3-trifluorprop-1-en-1,3-diyllovou spojkou

11:00 [Bc. Kateřina Babková](#) (M2, Ing. Martin Krupička, Ph.D.)

Katenan jako chromofor pro mechanochemicky senzitivní polymery

11:15 [Bc. Anna Rejzková](#) (M1, doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.)

Syntéza magnetických kapalných krystalů

11:30 [Bc. Tereza Edlová](#) (M2, doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.)

Využití vinyl-fosfátů pro přípravu funkcionalizovaných molekul

11:45 [Bc. Markéta Šinalová](#) (M2, doc. Ing. Jan Budka, Ph.D.)

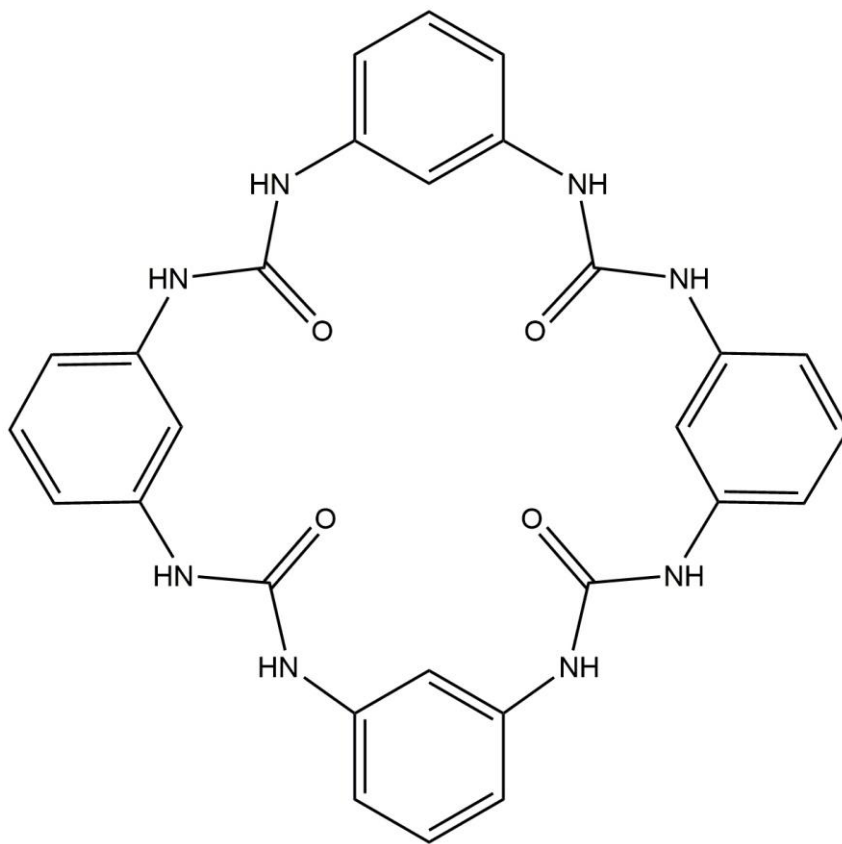
Sulfoximiny na bázi thiacalix[4]arenu

Syntéza makrocyclů s močovinovými jednotkami

Bc. Michaela Polanková (M2)

Školitel: Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.

Práce se zabývá syntézou makrocyclů se čtyřmi fenylovými jednotkami spojenými čtyřmi močovinovými můstky. Tyto sloučeniny nacházejí potenciální uplatnění jako receptory aniontů v supramolekulární chemii. Cílem práce je příprava jednotlivých prekurzorů pro konvergentní syntézu makrocyclu. V příspěvku budou diskutovány dosavadní dosažené výsledky syntézy prekurzorů.

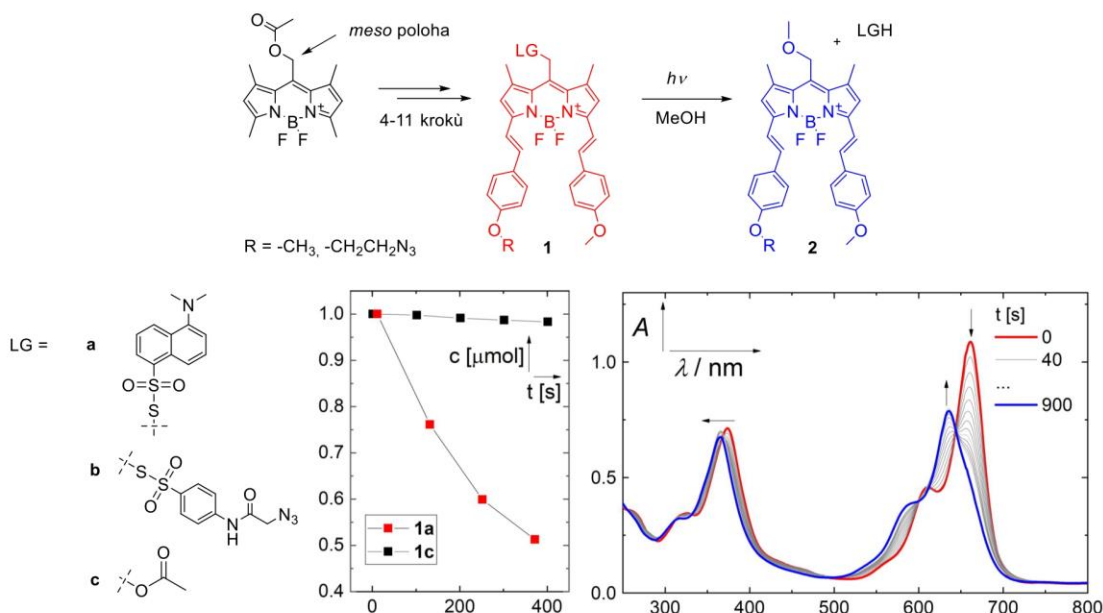


Syntéza fotoodstupitelných chránících skupin na bázi fluorescenčních barviv BODIPY

Bc. Lucie Wohlrábová (M2)

Školitel: Mgr. Tomáš Slanina, Ph.D.

Fotoodstupitelné chránící skupiny mají širokou škálu využití, např. v biologii, organické syntéze a medicíně. Nejdůležitější vlastností pro aplikaci těchto molekul *in vivo* je absorpce v tzv. biologickém okně, které leží v rozmezí 650–1350 nm, kde nedochází k poškození buněk a je možné prosvítit tkáň do hloubky několika centimetrů. Fluorescenční barviva BODIPY se dají snadno derivatizovat ve smyslu posunu jejich absorpčního maxima do tohoto biologického okna. Zároveň je možné je použít jako fotoodstupitelné chránící skupiny instalací odstupující molekuly do tzv. *meso* polohy. Je známo, že kvalita odstupující molekuly v *meso* poloze dramaticky zvyšuje rychlost a efektivitu uvolnění, která je pro biologické nebo medicínské aplikace klíčová. Na tomto základě byl navržen derivát 1a používající thiosulfonát jako odstupující skupinu. Díky tomu bylo dosaženo dramatického zvýšení účinnosti odchránění (cca 100x) ve srovnání se známými molekulami absorbujícími v této oblasti (např. acetát 1c). Vyvinuté molekuly se tak řadí mezi nejreaktivnější fotoaktivovatelné molekuly absorbující v oblasti nad 650 nm.

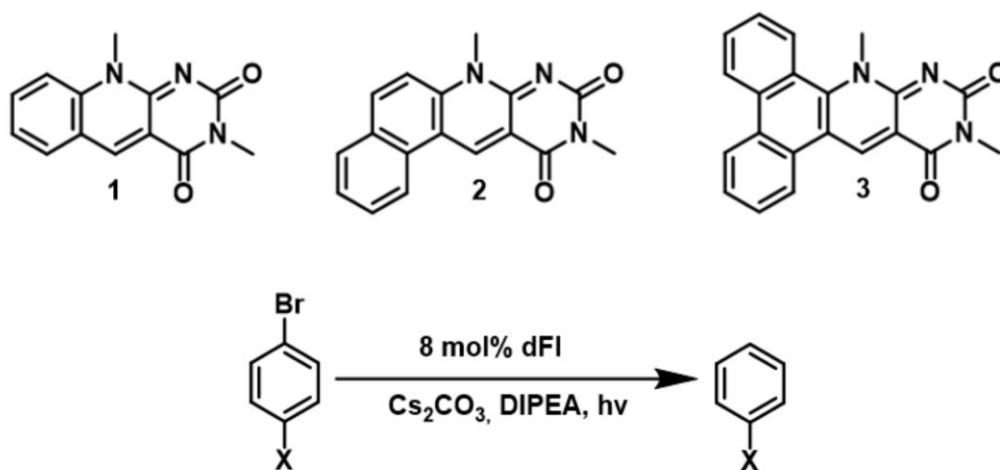


Deazaflaviny s extendovaným aromatickým systémem

Bc. Petra Míková (M1)

Školitel: Ing. Eva Svobodová, Ph.D.

Deazaflaviny stejně jako flaviny dokážou absorbovat viditelné světlo, čehož lze využít při fotokatalýze redoxních reakcí. Flaviny se zatím ve fotokatalýze využívaly výhradně k oxidacím, avšak v přírodě se podílí i na fotoredukčních procesech. Pro využití ve fotoredukčních reakcích jsou namísto flavinů, díky svému negativnějšímu redukčnímu potenciálu, vhodnější deazaflaviny. Redukční potenciál deazaflavinů v excitovaném stavu je zápornější než potenciál sodíku, a proto je lze využít i pro redukce obtížně redukovatelných látek, jako je například *p*-chlor- a *p*-bromanisol. Nevýhodou jednoduchého 5-deazaisoalloxazinu **1** je skutečnost, že absorbuje na hranici viditelného spektra, a proto není vhodný při aplikaci běžných zdrojů světla. Řešením by mohla být modifikace struktury 5-deazaisoalloxazinu, například rozšířením konjugovaného systému. Ve své práci jsem se zaměřila na přípravu deazaflavinů **2** a **3** s extendovaným aromatickým systémem vycházejících z derivátů naftalenu a fenanthrenu a jejich využití ve fotodehalogenačních reakcích.

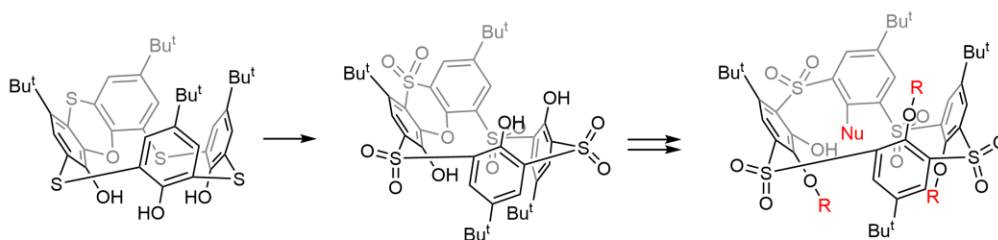


Chemie oxidovaných derivátů thiocalixarenu s přesmyknutým základním skeletem

Bc. Nikola Broftová (M1)

Školitel: prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.

Oxidace fenoxathiinového makrocyklu představuje jedinečnou cestu k přípravě inherentně chirálních derivátů sulfonylcalixarenu. V rámci tohoto projektu byly nejprve optimalizovány podmínky oxidace sirných můstků fenoxathiinového makrocyklu, s cílem maximalizovat výtěžek plně oxidovaného tetra(sulfonylového)derivátu. Při optimalizaci oxidační reakce byl zaznamenán a dále studován vliv fotochemických podmínek na její průběh. Vhodnou úpravou podmínek reakce se povedlo připravit unikátní makrocyklus obsahující kombinaci neoxidovaného sirného můstku a plně oxidovaných sulfonylových můstků. V další fázi projektu byly zkoumány alkylované deriváty oxidovaného fenoxathiinového makrocyklu, vhodné pro následnou S_NAr reakci s N -nukleofily, při které dochází k otevření fenoxathiinového motivu za vzniku nového makrocyklu. Při modelové S_NAr reakci s piperidinem se jako jediný vhodný ukázal derivát alkylovaný karboxymethyly. Výsledný produkt představuje zcela novou strukturu, která poslouží jako základ pro přípravu receptorů chirálních aniontů.

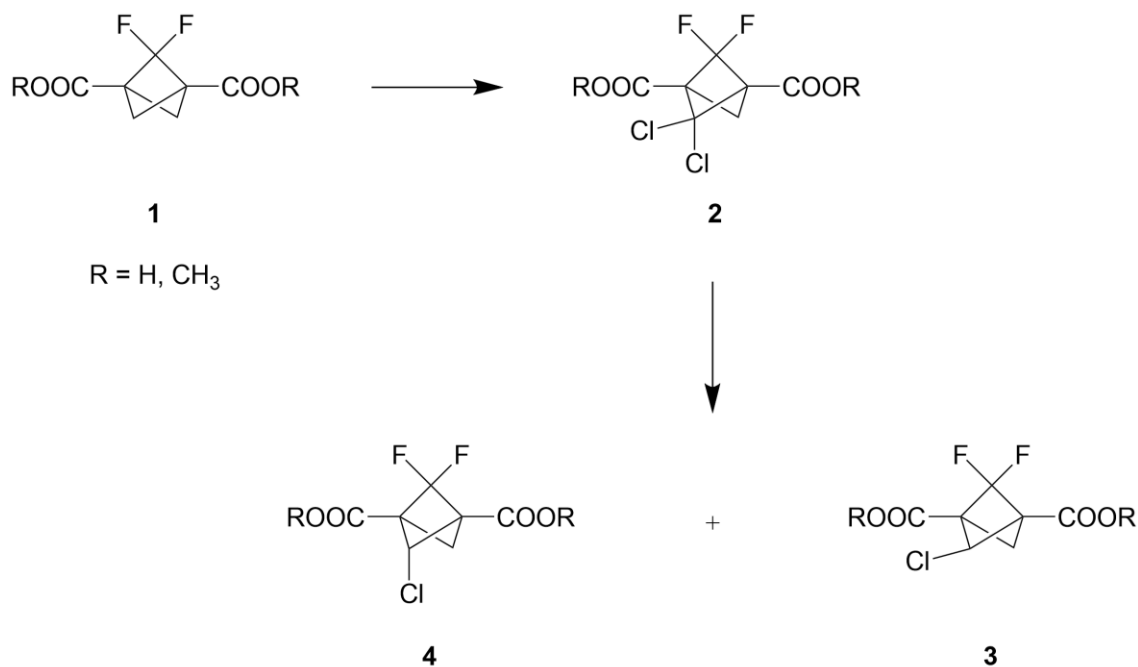


Syntéza halogenových derivátů bicyklo[1.1.1]pentanů

Bc. Thi Phuong Le (M1)

Školitel: Mgr. Jiří Kaleta, Ph.D.

1,3-Disubstituované deriváty bicyklo[1.1.1]pentanu (dále BCP) a hlavně pak jejich laterálně substituované analogy jsou žádané stavební jednotky v supramolekulární chemii a některé z nich se staly i součástí biologicky aktivních látek. V dnešní době je známo velké množství 1,3-substituovaných BCP, ovšem můstkově substituovaných BCP je výrazně méně. V této práci jsme se zaměřili na optimalizaci syntézy F_2 -BCP (1), která se následně stala výchozí látkou pro přípravu polyhalogenovaných klíček. Zajímavou strukturou je pak 2 nesoucí CH_2 , CF_2 a CCl_2 skupinu. Toto unikátní uspořádání by teoreticky umožňovalo sledování směru rotace takového rotátoru po zabudování do molekulárního stroje. Mechanismus chlorace i dechlorace byl důkladně prozkoumán jak experimentálně, tak teoreticky. U všech nově získaných dikarboxylových kyselin byly stanoveny hodnoty pK_a .

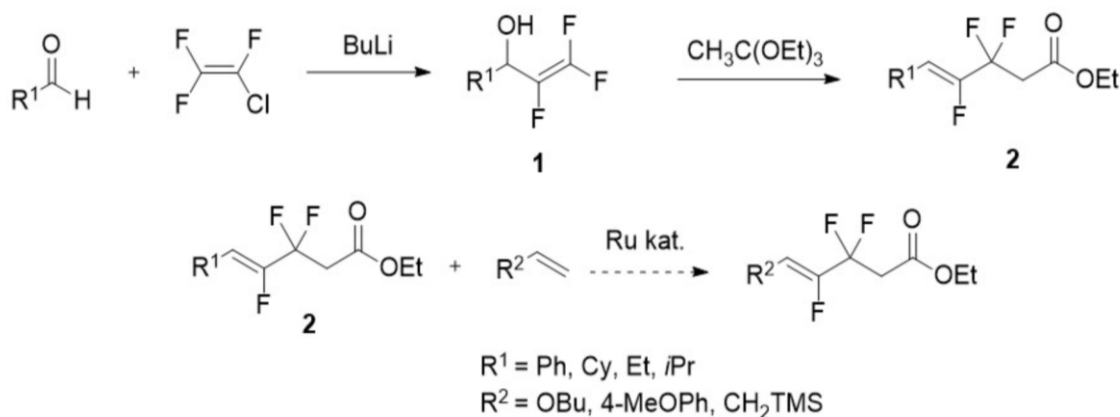


Příprava sloučenin s 2,3,3-trifluorprop-1-en-1,3-diylovou spojkou

Bc. Denisa Kubešová (M2)

Školitel: prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.

Zkřížená metateze alkenů je metodou pro syntézu alkenů s výbornou tolerancí nejrůznějších funkčních skupin. Ačkoliv metateze fluorovaných alkenů již byla částečně studována, zkřížená metateze alkenů obsahujících uskupení $-\text{CH}=\text{CFCF}_2-$ je dosud zcela neznámá, přičemž fragment $-\text{CH}=\text{CF}-$ je nehydrolyzovatelným analogem amidické vazby NHCO . To z něho dělá zajímavý stavební blok pro biologicky aktivní látky. Pro syntézu požadovaných látek jsem využila několik přístupů. Nejvhodnější z možností příprav tohoto motivu se zatím jeví být Claisenův přesmyk derivátů 2,3,3-trifluorprop-2-en-1-olu. V první fázi jsem proto reakcí příslušných aldehydů s trifluorvinylithiem syntetizovala alkohol 1, který reakcí s triethyl-orthoacetátem a následným zahřátím poskytl cílový alken 2. Tento alken 2 ve většině případů vznikl ve směsi s nežádoucím eliminačním produktem, který se mi nepodařilo chromatograficky oddělit. Vzniku nežádoucího produktu lze zabránit provedením reakce za vyšší teploty v mikrovlnném reaktoru. Tím došlo také k výraznému zkrácení reakčního času. Alken 2 byl poté studován v pilotních experimentech zkřížené metateze.



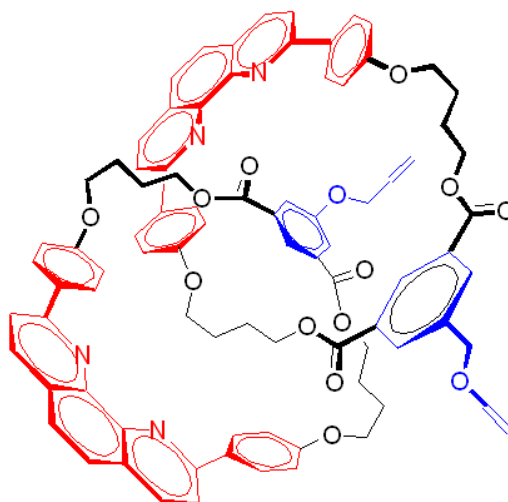
Katenan jako chromofor pro mechanochemicky senzitivní polymery

Bc. Kateřina Babková (M2)

Školitel: Ing. Martin Krupička, Ph.D.

Mechanochemie se zabývá účinkem mechanické síly na molekulu. Síla působí na mechanicky nejcitlivější fragment, tzv. mechanofor, který je zabudovaný do středu elastického polymerního řetězce. Jediným doposud známým působením síly v mechanochemii je tah, který ale obvykle vede k roztržení vazby.

Na základě konceptů supramolekulární chemie¹ a molekulárních strojů² byla navržena nová struktura mechanoforů (Obrázek 1). Jedná se o modifikovanou molekulu katenanu, ke které lze snadno připojit polymerní řetězec metatezí na terminálních alkenylových skupinách. Při použití tahové síly na výsledný polymer by se jednotlivé makrocykly katenanu měly přiblížit k sobě natolik, aby došlo ke stlačení centrální aromatické jednotky (2,9-difenylyfenantrolinu). Vzniklá deformace makrocyklu vede k částečnému narušení konjugace v aromatické funkční skupině, a je tedy pozorovatelná spektroskopicky metodami UV-Vis absorpce, či fluorescence.



Obrázek 1: Katenan s dvojnou vazbou pro připojení polymeru.

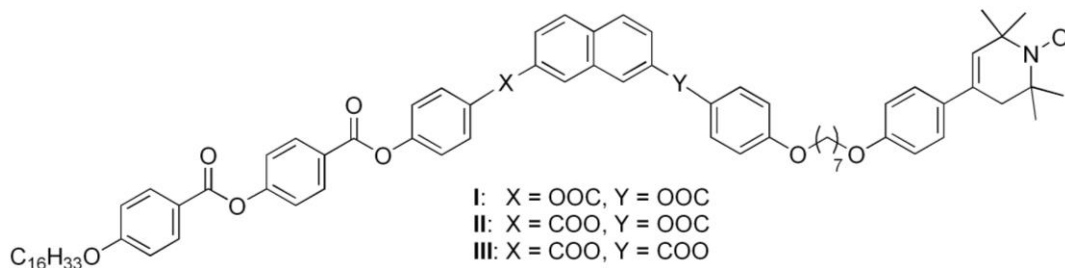
1 Cram, D.J.; Lehn JM.; Pedersen C.J. *Nobelova cena za chemii 1987*, 2 Sauvage, JP.; Stoddart, J. F.; Feringa, B.L. *Nobelova cena za chemii 2016*

Syntéza magnetických kapalných krystalů

Bc. Anna Rejzková (M1)

Školitel: doc. Ing. Michal Kohout, Ph.D.

Od objevu kapalných krystalů (LCs), sloučenin vykazujících schopnost samoskladby s řadou supramolekulárních struktur (mezofází), uplynulo více než 130 let. Za tu dobu prošly LCs dramatickým vývojem od relativně jednoduchých látek k dnešním komplexním materiálům, jejichž molekulární strukturu, a tím supramolekulární organizaci lze řídit různými externími podněty (např. magnetické a elektrické pole). V naší skupině se zabýváme studiem lomených magnetických LCs s TEMPO radikálem, jenž dodává molekule magnetické vlastnosti. V různých mezofázích (rozumí se s různou organizací molekul) pak dochází ke změnám dipolární spin-spinové interakce mezi molekulami, které lze dále ovlivnit vnějším magnetickým polem. Cílem mé práce je připravit nové lomené materiály obsahující jednotku TEMPO v terminální části jednoho z postranních řetězců (Obr. 1). Cílové látky patří mezi kalamiticko-lomené dimery, u nichž lze předpokládat unikátní mezomorfní chování. Připravené sloučeniny byly charakterizovány NMR spektroskopií a jejich kapalně-krystalické chování bude studováno na Fyzikálním ústavu AV ČR diferenční skenovací kalorimetrií a polarizační mikroskopií.



Obr. 1: Struktura cílových látek

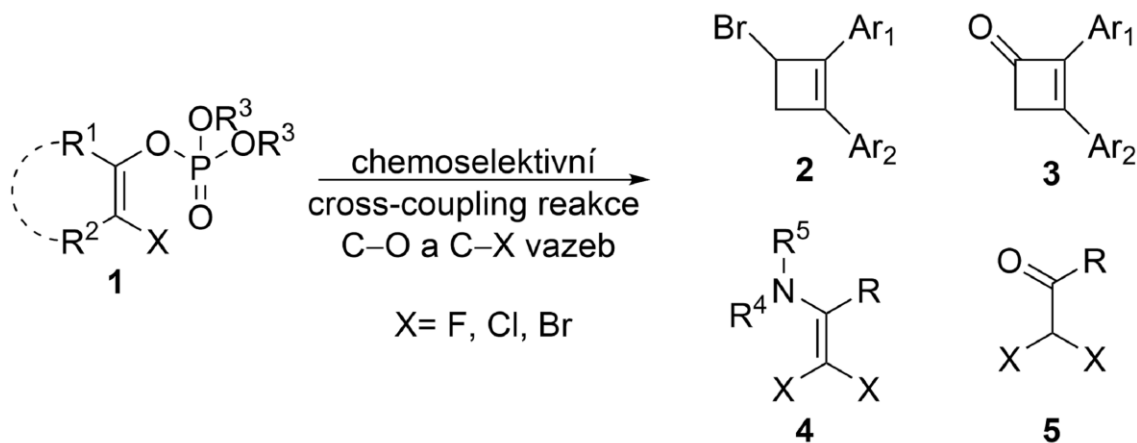
Využití vinyl-fosfátů pro přípravu funkcionalizovaných molekul

Bc. Tereza Edlová (M2)

Školitel: doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.

Enol-fosfáty patří mezi méně využívané odstupující skupiny pro palladium katalyzované cross coupling reakce. Jejich použití však poskytuje řadu výhod. V případě molekul 1 obsahujících více reakčních center umožňují především přednostní coupling halogenu s vynikající regioselektivitou¹. Ve své práci jsem využila znalosti reaktivity brom enol fosfátů (1), zkoumané v naší laboratoři², pro syntézu disubstituovaných cyklobutenonů (3). Jejich přípravy jsem dosáhla přímou modifikací čtyřčlenného kruhu, přístupem, který v dosavadní literatuře zcela chybí. Dále jsem se zaměřila na studium reaktivity α -dichlor a difluor enol fosfátů (1, $R^2 = \text{Cl, F}$) připravených enolizací odpovídajících dichlor a difluor amidů. Překvapivě, výměna diethyl fosfátu probíhá přednostně a zcela selektivně i v případě dichlor derivátu. Vzniklý enamín (4) je pak možné snadno hydrolyzovat na dihalogen keton (5). Optimalizované podmínky pro Negishiho i Suzukiho cross coupling poskytly vysoké výtěžky.

¹ Kotek, V.; Dvořáková, H.; Tobrman, T., Modular and Highly Stereoselective Approach to All-Carbon Tetrasubstituted Alkenes. *Organic Letters* 2015, 17 (3), 608-611. ² Polák, P.; Tobrman, T., Novel Selective Approach to Terminally Substituted [n]Dendralenes. *European Journal of Organic Chemistry* 2019, 2019 (5), 957-968.

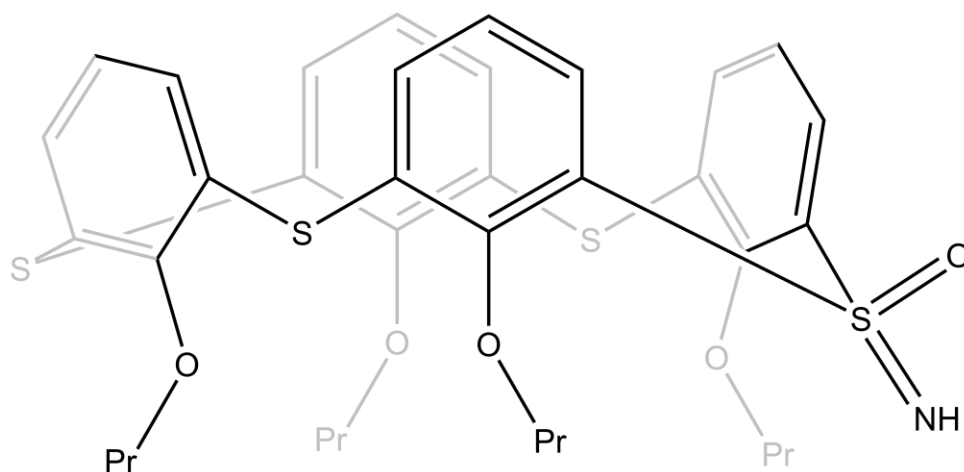


Sulfoximiny na bázi thiacalix[4]arenu

Bc. Markéta Šinalová (M2)

Školitel: doc. Ing. Jan Budka, Ph.D.

Sulfoximiny jsou modifikované deriváty sulfonů obsahující šestimocný atom síry nesoucí jeden kyslík, jeden dusík a dva uhlíkové substituenty. V případě, že uhlíkové substituenty nejsou identické, je atom síry stereogenním centrem. Sulfoximiny jsou stabilní sloučeniny, které nabízejí bohaté a všestranné využití, především v medicíně. Cílem této práce je seznámit se syntézou sulfoximinů a využít je při přípravě sulfoximinoderivátů thiacalix[4]arenu – sloučenin, které dosud nebyly v literatuře popsány. Jako modelová látka byl připraven difenylsulfoxid, na kterém byly vyzkoušeny dva způsoby sulfoximinace. V obou případech byl požadovaný sulfoximin ve směsi identifikován, aplikace syntézy na thiacalix[4]aren-sulfoxid je nyní předmětem výzkumu.



Organická chemie magisterská IV

MÍSTO: ONLINE

KOMISE

prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc. (předseda)

doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D. – organizační tajemník

prof. Ing. Ivan Stibor, CSc. (TUL)

Ing. Ondřej Kunderát, Ph.D.

Mgr. et Mgr. Pavla Perlíková, Ph.D.

PROGRAM

09:15 [Bc. František Dolníček](#) (M2, Ing. Ondřej Kunderát, Ph.D.)

Calixareny a pillarareny s terminální $C\equiv C$ vazbou pro tvorbu konjugátů se sacharidy

09:30 [Bc. Marie Zvěřinová](#) (M1, Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.)

Příprava N-acetyl-S-(methylkarbamoyl)cysteinu, merkapturové kyseliny odvozené od N,N-dimethylformamidu

09:45 [Bc. Kristýna Nademlejnská](#) (M2, prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.)

Syntéza porfyrin-flavinové dyády

10:00 [Bc. Žaneta Javorská](#) (M2, Ing. Václav Kozmík, CSc.)

Syntéza nových biologicky aktivních látek odvozených od kationu

10:15 [Bc. Aleš Krčil](#) (M1, doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.)

Příprava fosfátů odvozených od sekundárních alkoholů

10:45 [Bc. Matěj Poupě](#) (M1, prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.)

Merkurace a následná derivatizace konformačně nestabilních calix[4]arenů

11:00 [Bc. Marika Novotná](#) (M1, doc. Dr. Ing. Jana Hodačová)

Syntéza triethoxysilanů na bázi derivátů chininu pro přípravu hybridních organokřemičitých materiálů

11:15 [Bc. Anežka Kuncová](#) (M1, Ing. Václav Kozmík, CSc.)

Syntéza magneticky aktivních derivátů Tryptofanu

11:30 [Bc. Lucie Svobodová](#) (M2, Ing. Radek Jurok, Ph.D.)

Syntéza thiazolových derivátů α -aminoketonu jako potenciálních inhibitorů KAT II

11:45 [Bc. Anna Kubičková](#) (M2, prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.)

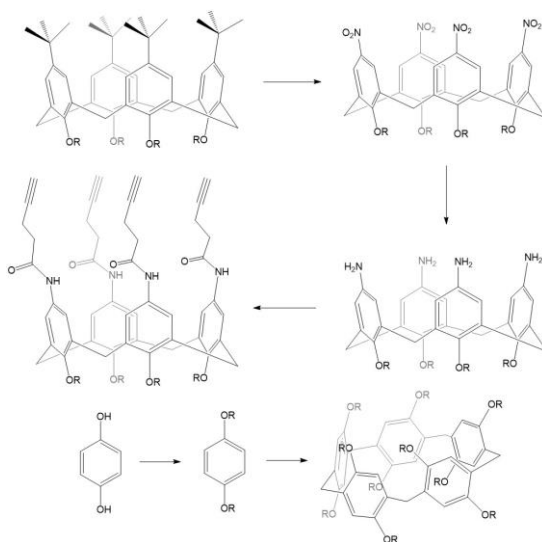
Chemie 3,3-difluorcyklopropenů

Calixareny a pillarareny s terminální $C\equiv C$ vazbou pro tvorbu konjugátů se sacharidy

Bc. František Dolníček (M2)

Školitel: Ing. Ondřej Kunderát, Ph.D.

Calix[n]areny jsou cyklické oligomery složené z n fenolických jader spojené v *ortho*-polohách methylenovými můstky. Calixareny jsou látky využívané v supramolekulární chemii jako univerzální platformy pro syntézu molekulárních receptorů a multivalentních ligandů, které jsou schopné ovlivnit specifické biologické funkce. Pro tento projekt se připravovaly deriváty s terminální $C\equiv C$ vazbou, která je na horním okraji připojena pomocí amidové vazby získané přes *ipso*-nitraci výchozí látky, následnou redukcí na amin a převedení na amid. Calixarenům příbuzné látky zvané pillarareny, objevené v roce 2008, jsou složeny z n hydrochinonových jader, které jsou oproti calixarenům spojeny methylenovými můstky v polohách 2 a 5. Derivát pillar[5]arenu byl syntetizován alkyací hydrochinonu a následnou kondenzací. Tyto supramolekulární látky s terminální $C\equiv C$ vazbou jsou využity pro vznik konjugátů s derivátem sacharidu Galectin-3 pomocí tzv. „click“ reakce. Makrocyclů, využívané díky elektronově bohaté kavitě k host-guest komplexacím, by mohly být uplatněny jako nosiče pro sacharidy, které by mohly hrát důležitou roli v terapeutické léčbě rakoviny.

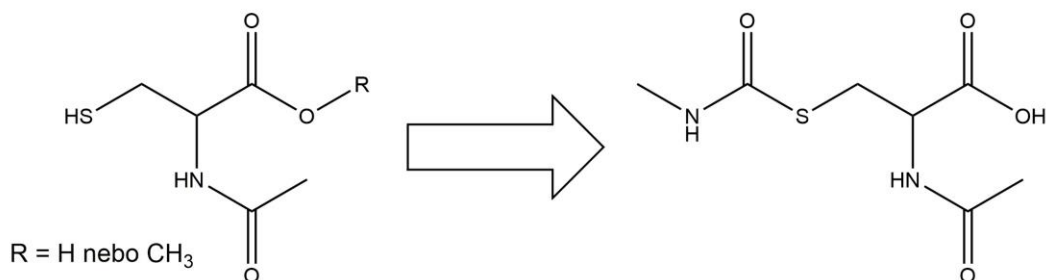


Příprava *N*-acetyl-*S*-(methylkarbamoyl)cysteinu, merkapturové kyseliny odvozené od *N,N*-dimethylformamidu

Bc. Marie Zvěřinová (M1)

Školitel: Ing. Bc. Michal Himl, Ph.D.

N-Acetyl-*S*-(methylkarbamoyl)cystein (AMCC) je lidský metabolit *N,N*-dimethylformamidu (DMF), který se v praxi využívá pro hodnocení expozice DMF. Cílem této práce bylo připravit AMCC dvěma různými syntetickými postupy a ty mezi sebou porovnat. První syntetický postup se skládá ze tří kroků, které zahrnují nejprve reakci *N*-acetylcystein methylesteru s 4-nitrofenylchlorformiátem v bazickém prostředí. Vzniklý methyl-*N*-acetyl-*S*-((4-nitrofenoxy)karbonyl)cysteinát je následně reakcí s methylaminem převeden na methyl-*N*-acetyl-*S*-(methylkarbamoyl)cysteinát, který je kyselé hydrolyzován na cílový AMCC. V druhé jednokrokové metodě reaguje *N*-acetylcystein v bazickém prostředí s *N*-sukcinimidyl-*N'*-methylkarbamátem a přímo poskytuje AMCC. Připravený AMCC bude sloužit jako analytický standard pro analýzu expozice DMF a pro další toxikologický výzkum.

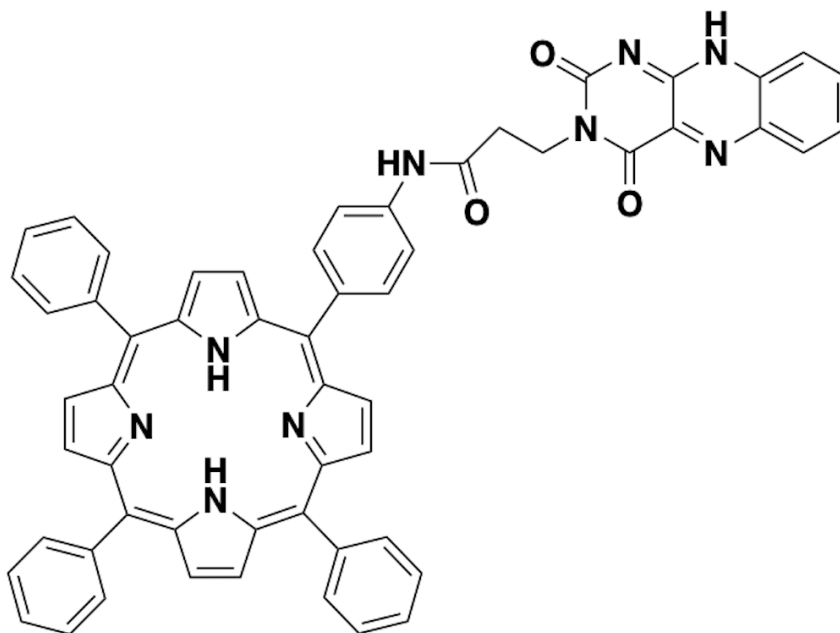


Syntéza porfyrin-flavinové dyády

Bc. Kristýna Nademlejnská (M2)

Školitel: prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.

Fotosyntéza využívá fotoindukovaného přenosu elektronu (PET) mezi elektron-donory a elektron-akceptory. Vzhledem k důležitosti tohoto procesu, se syntetizují různé modely, které obsahují jak elektronově bohatou, tak elektronově chudou podjednotku, a to z molekul, které se v přírodě hojně vyskytují. Těmto modelům se říká dyády. V mém případě se jedná o syntézu porfyrin-flavinové dyády, kdy porfyrin hraje roli donoru a flavin akceptoru elektronu. Po dokončení syntézy této dyády se bude studovat přenos elektronu mezi porfyrinem a flavinem pomocí spektrálních a elektrochemických technik.

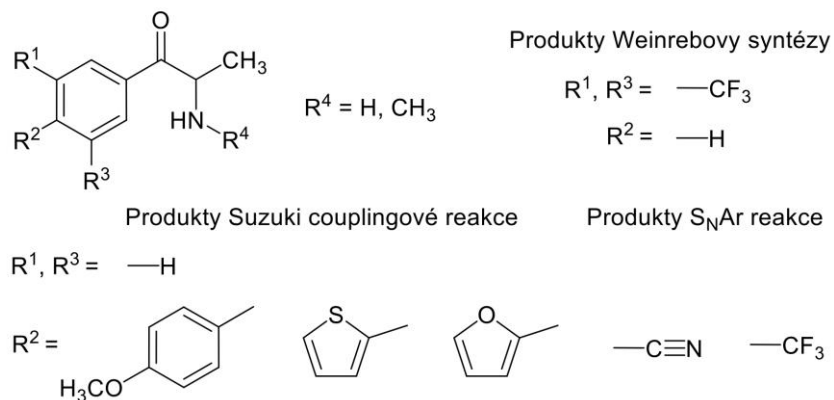


Syntéza nových biologicky aktivních látek odvozených od katinonu

Bc. Žaneta Javorská (M2)

Školitel: Ing. Václav Kozmík, CSc.

Syntetické katinony jsou látky odvozené od alkaloidu (S)-katinonu, hlavního psychostimulantu (účinek podobný amfetaminu) obsaženého v listech rostliny káta jedlá (*Catha edulis*). Deriváty katinonu patří mezi tzv. designer drugs, což je skupina nových psychoaktivních látek odvozených od již známých drog lišících se nepatrnou strukturální obměnou jejich farmakoforu. Tato změna struktury může vést ke změně mechanismu působení těchto látek, a tedy ke změně původního farmakologického účinku a jejich toxicity. Některé syntetické katinony jsou tak používány jako léčiva (např. bupropion). Má práce je zaměřena na obměnu farmakoforu katinonu zejména v poloze 3 (*meta*), 4 (*para*), a 5 na benzenovém jádře a v α -poloze k oxoskupině na alifatickém řetězci (Obrázek 1). Do *p*-polohy byly s využitím Suzukiho couplingu zavedeny aromatické a heteroaromatické skupiny (4-methoxyfenyl, thiofen-2-yl a furan-2-yl) nebo elektronakceptorní skupiny jako kyano nebo trifluormethyl pomocí substitučních reakcí katalyzovaných mědí. Deriváty s trifluormethyl skupinou v poloze 3 nebo 3 a 5 byly připraveny Weinrebovou syntézou. U všech derivátů byla do α -polohy zavedena aminoskupina nebo methylaminoskupina. Vybrané deriváty byly chirálně separovány pomocí HPLC s chirální stacionární fází.

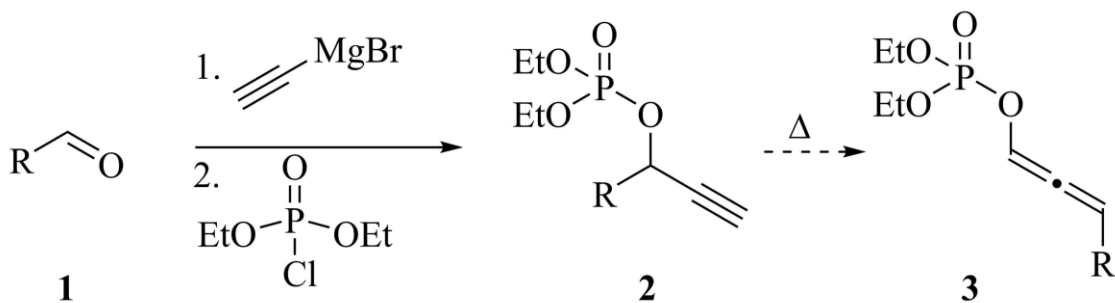


Příprava fosfátů odvozených od sekundárních alkoholů

Bc. Aleš Krčil (M1)

Školitel: doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.

Sloučeniny, které ve své molekule obsahují dvě kumulované dvojné vazby se nazývají alleny. Allenová jednotka se nachází v celé řadě přírodních látek a alleny jsou také důležité intermediáty v organické syntéze. Proto se, v návaznosti na dlouhodobý vědecký zájem naší pracovní skupiny o chemii enol-fosfátů, věnuji přípravě allenyl-fosfátů (3) z propargyl-fosfátů (2). Pokusy o přípravu fosfátů (3) vycházely z odpovídajícího aldehydu (1), který byl reakcí s ethynylmagnesium bromidem převeden na alkoholát a vzniklý alkoholát by následně fosforylován reakcí s diethyl-chlorfosfátem. Vzniklý propargyl-fosfát (2) byl následně izolován a u připravených fosfátů (2) byla také zkoumána jejich termická stabilita s cílem získat allenyl-fosfáty (3).

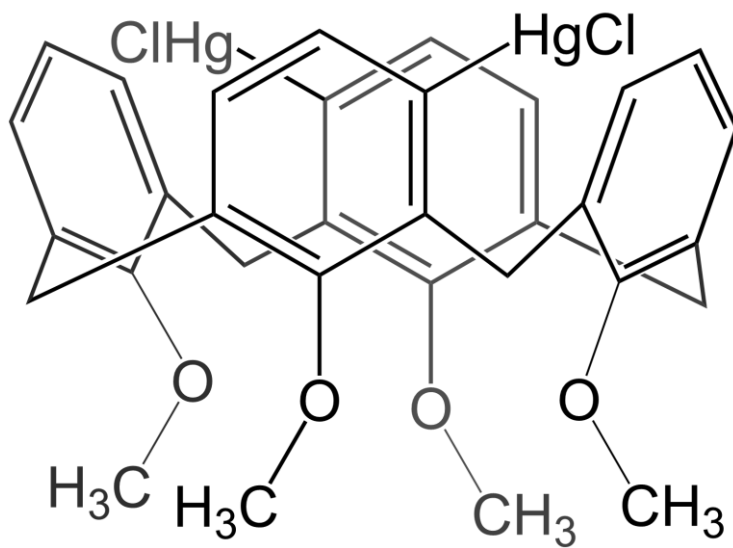


Merkurace a následná derivatizace konformačně nestabilních calix[4]arenů

Bc. Matěj Poupě (M1)

Školitel: prof. Ing. Pavel Lhoták, CSc.

Cílem této práce bylo studium merkurace methoxysubstituovaných calix[4]arenů do prvního a druhého stupně, prověření možnosti jejich chromatografické separace a jejich následná derivatizace. Byla připravena řada nových látek, tetramethoxycalix[4]arenů substituovaných v *meta*-poloze. Všechny nově připravené merkurované calixareny i jejich deriváty vykazovaly konformační mobilitu.



Syntéza triethoxysilanů na bázi derivátů chininu pro přípravu hybridních organokřemičitých materiálů

Bc. Marika Novotná (M1)

Školitel: doc. Dr. Ing. Jana Hodačová

Projekt se věnuje přípravě organicko-anorganických křemičitých materiálů pro využití v heterogenní enantioselektivní katalýze. Cílem práce je syntéza dvou triethoxysilanových prekurzorů 1 a 2 na bázi derivátů chininu (schéma 1). Za výchozí látku syntézy obou prekurzorů byl zvolen chinin (3), ze kterého byl adicí Br_2 na dvojnou vazbu chininu a následnou didehydrohalogenací připraven 10,11-didehydrochinin (4). Z ftalanhydridu a hydrazinu byl syntetizován 2,3-dihydroftalazin-1,4-dion a ten byl pomocí POCl_3 převeden na 1,4-dichlorftalazin. Substitucí atomů chloru v 1,4-dichlorftalazinu za 10,11-didehydrochinin vznikl derivát 5. Triethoxysilanové skupiny byly na alkyne 4 resp. dialkyne 5 zavedeny pomocí mědi katalyzované alkyne-azid cykloadiční reakce s 3-(azidopropyl)triethoxysilanem. Triethoxysilanové prekurzory 1 a 2 budou v budoucnu využity k přípravě hybridních křemičitých materiálů, které by měly fungovat jako heterogenní katalyzátory enantioselektivních reakcí např. Sharplessovy asymetrické dihydroxylace.

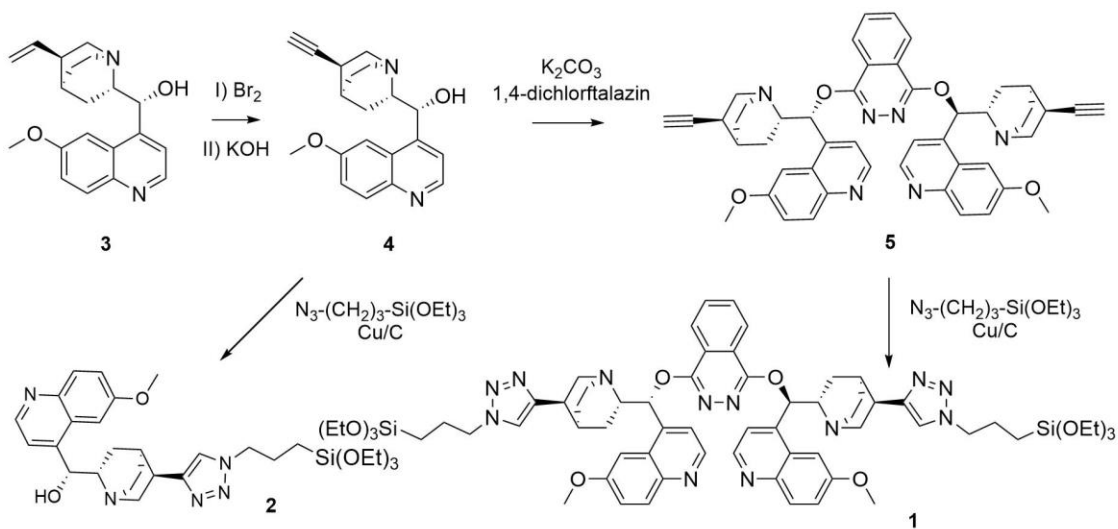


Schéma 1 - Syntéza chininových prekurzoru 1 a 2.

Syntéza magneticky aktivních derivátů Tryptofanu

Bc. Anežka Kuncová (M1)

Školitel: Ing. Václav Kozmík, CSc.

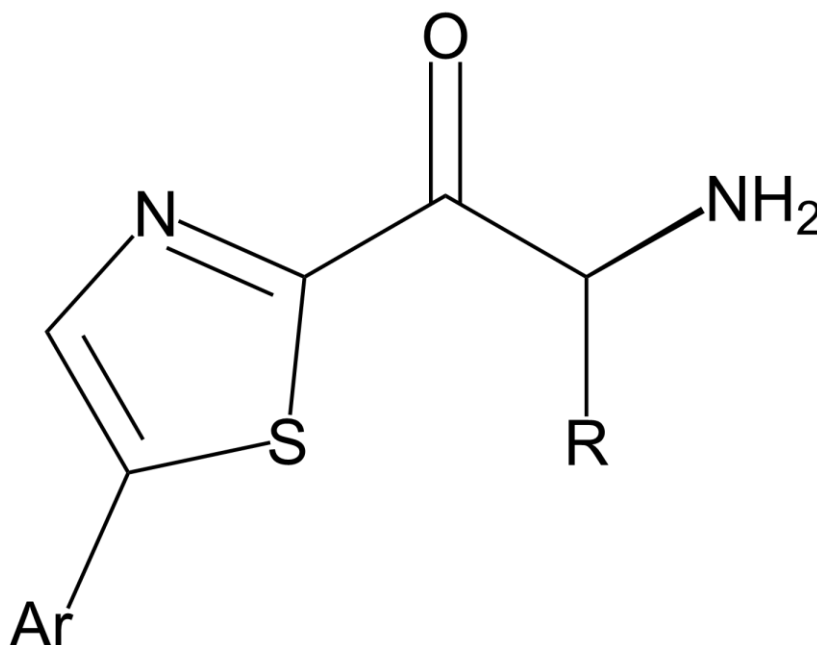
Cílem této práce je syntéza magneticky aktivních derivátů tryptofanu a 5-hydroxytryptofanu, kde jsou jako výchozí látky použity jejich racemické směsi. Magnetické vlastnosti finálních produktů jsou indukovány připojením radikálu TEMPO na jednu z funkčních skupin výchozích látek. Selektivní modifikací funkčních skupin tryptofanu byly připraveny deriváty bazické a kyselé povahy. Derivatizací hydroxylové skupiny 5-hydroxytryptofanu byl získán analyt zwitteriontové povahy. Všechny nově syntetizované látky byly charakterizovány spektroskopickými metodami a hmotnostní spektrometrií. Pro finální produkty byla vyvinuta metoda chirální separace na chirální stacionární fázi v HPLC. Připravené magneticky aktivní deriváty umožní studovat prostup derivatizovaných aminokyselin přes chirální kompozitní membránu v magnetickém poli. Předpokládáme, že prostup separovaných látek přes membránu bude aplikací magnetického pole urychlen při zachování enantioselektivity membrány vůči L-tryptofanu a jeho derivátům.

Syntéza thiazolových derivátů α -aminoketonu jako potenciálních inhibitorů KAT II

Bc. Lucie Svobodová (M2)

Školitel: Ing. Radek Jurok, Ph.D.

Kynurenin aminotransferasa II (KAT II) je jedním z klíčových enzymů katabolismu tryptofanu. Katalyzuje syntézu kynureninové kyseliny, jejíž vysoké hladiny v lidském mozku mohou mít vliv na patofyziologii psychiatrických onemocnění. Inhibitory KAT II mají tedy medicínský potenciál a to zejména v léčbě schizofrenie. Na základě testování látek navržených *in-silico* bylo zjištěno, že 2-alaninoyl-5-fenylthiazol vykazuje inhibiční aktivitu a může sloužit jako výchozí sloučenina pro SAR (structure-activity relationship) optimalizaci. Cílem práce je syntéza série derivátů α -aminoketonů pomocí modifikace alkylové a arylthiazolové části. Postup přípravy derivátů s variací alkylového zbytku byl založen na reakci aminokyselinových prekurzorů s 5-fenylthiazolem. Pro syntézu derivátů s variací arylové části byla zvolena arylace 2-alaninoylthiazolového intermediátu s využitím Suzukiho reakce. Připravené látky budou použity na testování inhibiční aktivity.



Chemie 3,3-difluorcyklopropenů

Bc. Anna Kubíčková (M2)

Školitel: prof. Ing. Jaroslav Kvíčala, CSc.

Fluorované sloučeniny hrají nezastupitelnou roli v medicíně. Přestože jsou stále hledány nové fluorované stavební bloky, chemie fluorcykloalkenů je stále poměrně málo prozkoumanou oblastí. Jednou takovou skupinou látek jsou například 3,3-difluorcyklopropeny. Ty jsou díky své vysoké reaktivitě odvíjející se od nízké stability a velkého úhlového pnutí, předurčeny být ideálními substráty pro různé transformace, které umožňují zavedení difluormethylenové skupiny do struktury molekuly. Jednou takovou transformací je například zkřížená metateze s otevřením cyklu (ROCM), pomocí které je možné připravit fluorované stavební bloky s nesymetrickým dienovým motivem spojeným difluormethylenovou spojkou. Ve své práci jsem studovala reaktivitu několika připravených 3,3-difluorcyklopropenů s různými alkeny v ROCM a syntetizovala tak knihovnu těchto dienů. U některých dienů byla pozorována nízká stabilita, kdy se v závislosti na substituci buď rozkládaly na dienyly nebo konjugované fluortrieny. V další části mé práce jsem testovala reaktivitu cyklopropenů jako dienofilů v Dielsově-Alderově reakci za vzniku 7,7-difluorbicykloheptenů. Tyto struktury mohou dále sloužit jako intermediáty v syntézách dalších difluormethylenovaných produktů jako jsou například difluorcyklohepteny.

