

OD RADIKÁLOVÝCH A FOTOCHEMICKÝCH REAKCÍ K BIOKOMPATIBILNÍM LÁTKÁM

VLADIMÍR CÍRKVA

Ústav chemických procesů, Akademie věd České republiky, Rozvojová 135, 165 02, Praha 6, e-mail: cirkva@icpf.cas.cz

Přednáška nositele Baderovy ceny za rok 2000

Výzkum biokompatibilních látek¹ se v poslední době stal hlavním a progresivním směrem na poli organické i bioorganické chemie. Snahou je připravit výhodným způsobem nové syntetické látky, které budou mít podobné či srovnatelné vlastnosti v porovnání s přírodními materiály, případně vlastnosti výhodnější. Zvýšená pozornost je věnována materiálům s dobrou propustností kyslíku, které se mohou stát vhodnými náhradami pro cévy, tkáně, srdeční chlopně a v neposlední řadě také materiály pro nové kontaktní čočky. Do této oblasti patří i příprava nových krevních náhrad ve spojitosti s nedostatkem krve ve světě pro náročné operace.

Použití fluoru jako modifikujícího substituentu v biologicky aktivních molekulách je dobře známo². U sloučenin s delším fluorovaným řetězcem se projevuje zvýšená propustnost pro plyny či celkové snížení povrchového napětí. Těchto fyzikálně-chemických vlastností bylo využito při přípravě několika nových biokompatibilních látek a materiálů³.

Výzkum s cílem připravit nové biokompatibilní látky začal studiem radikálových a fotochemických adicí na fluorované olefiny v systémech s alkanoly⁴, THF⁵ a 1,3-dioxolany⁶. Vedle nových příprav byla studována také regioselektivita reakce, nově bylo objeveno několik efektů^{7,8} (sterický vliv, délka a typ fluorovaného řetězce či silný vliv terminálního

atomu chloru u chlorfluorpropenů). Požadovaný fluoralkylový řetězec byl do molekuly zaveden také pomocí epoxidů, které byly připraveny novou selektivní metodou^{9,10}. Reaktivita¹¹ těchto epoxidů byla využita při syntéze nových biokompatibilních tenzidů pro krevní náhrady (obr. 1) a amfifilních monomerů pro kontaktní čočky s vysokým transportem kyslíku (obr. 2).

LITERATURA

1. Církva V.: *Disertační práce*. VŠCHT, Praha 1997.
2. Banks R. E., Smart B. E., Tatlow J. C.: *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications*. Plenum Press, New York 1994.
3. Lowe K. C.: *Artif. Cells, Blood Substitutes, Immob. Biotechnol.* 28, 25 (2000).
4. Církva V., Polák R., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 80, 135 (1996).
5. Paleta O., Církva V., Kvíčala J.: *J. Fluor. Chem.* 80, 125 (1996).
6. Církva V., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 94, 141 (1999).
7. Církva V., Böhm S., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 102, 159 (2000).
8. Paleta O., Církva V., Budková Z., Böhm S.: *J. Fluor. Chem.* 86, 155 (1997).
9. Církva V., Améduri B., Boutevin B., Kvíčala J., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 74, 97 (1995).
10. Církva V., Améduri B., Boutevin B., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 83, 151 (1997).
11. Církva V., Améduri B., Boutevin B., Paleta O.: *J. Fluor. Chem.* 84, 53 (1997).

KVANTOVÁ CHEMIE II; VOLBA METOD PRO URČENÍ STRUKTURY A VÝPOČTY REAKTIVITY

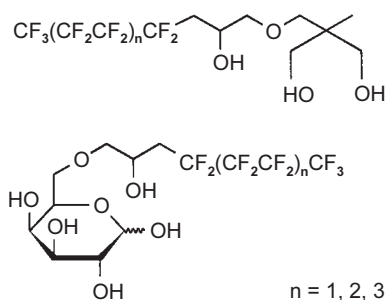
ZDENĚK HAVLAS, MARTIN LEPSÍK a JIŘÍ VONDRÁŠEK

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Výzkumné centrum struktury a dynamiky komplexních molekulových systémů a biomolekul, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6

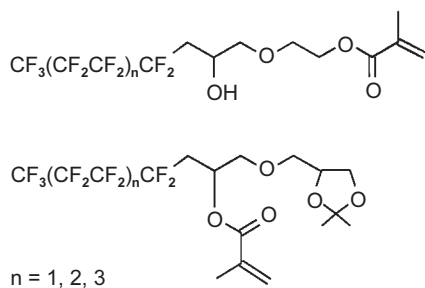
Hledání speciálních bodů na energetických hyperplochách poskytuje informaci o struktuře a energii stabilních struktur a o reaktivitě. Vzhledem k množství kvantově chemických metod je nutné znát jak jednotlivé aproximace ovlivňují kvalitu předpovědí a jak jsou počítačově náročné.

Přednáška bude ilustrovat použití nejdůležitějších metod včetně těch, které zahrnují korelační energii, a výběr báze na kvalitu výsledků u dimeru vody. Tento model zahrnuje jak silné, tak i slabé vazby a je dostatečně malý na to, aby bylo možné použít i velice přesných metod a velkýchází. Výsledkem bude ukázat, jaké metody jsou vhodné pro určení struktury s ohledem na požadovanou přesnost. Zároveň bude ukázáno, jak rychle roste výpočetní náročnost se zvyšující se kvalitou výpočtů. Výpočty metodami DFT, HF, MP2, MP4, CCSD a CCSD(T) s bázemi od malých až po náročné (aug-cc-pVTZ) budou porovnány s přesnými experimentálními hodnotami.

V přednášce budou zrekapitulovány použité základní pojmy z kvantové chemie. Výpočty reaktivity jsou mnohem ná-



Obr. 1. Příklady nových fluorovaných biotenzidů pro krevní náhrady



Obr. 2. Nové fluorované monomery pro kontaktní čočky

ročnější. V přednášce ukážeme nejen na komplikace v hledání sedlových bodů, ale budou probírány i specifické problémy s volbou metod a jako ukázkou uvedeme některé kroky při řešení fotochemické reakce.

STECHEOMETRICKÉ REAKCE ZIRKONACYKLŮ A KATALÝZA KOMPLEXY PALLADIA A NIKLU

MARTIN KOTORA

Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 6, 128 43 Praha 2

Rozvoj metallocenových polymeračních katalyzátorů podnítil rovněž zájem o vývoj nových metodologií pro syntézu cyklopentadienů a fulvenů. Příímá reakční cesta k jejich přípravě by mohla spočívat v [2+2+1] cykloadici alkinů nebo v ko-cykloadici alkinů s jinými nenasyčenými sloučeninami. Tomuto jistě přímočarému a atraktivnímu přístupu byla však zatím věnována minimální pozornost a to vzbudilo náš zájem o tuto oblast.

Vhodnou výchozí látkou pro syntézu cyklopentadienů se ukázaly být zirkonacyklopentadieny, které lze snadno připravit redukcí zirkonocenu v přítomnosti alkinů. První metoda je založena na reakci zirkonacyklopentadienů s propinoáty za nízkých teplot a dává pentasubstituované cyklopentadieny¹. Druhá a obecnější je založena na reakci alkinů s 3-halopropenoáty v přítomnosti CuCl a poskytuje jak penta-, tak i hexasubstituované cyklopentadieny (schéma 1)². Tyto reakce mohou být formálně považovány za [2+2+1] cykloadice. Ačkoliv tyto reakce umožnily připravit řadu cyklopentadienů s různými funkčními skupinami, nutnost použít stechiometrického množství zirkonocenu si vynutila nalézt metodu vyžadující použití pouze katalytického množství přechodného kovu.

Tento úkol se podařilo vyřešit přechodem od použití sloučenin zirkonia k reakcím katalyzovaným sloučeninami Ni a Pd. To umožnilo vyvinout nejen žádanou metodu pro přípravu pentasubstituovaných cyklopentadienů, ale také novou metodu pro přípravu pentasubstituovaných fulvenů. Příprava cyklopentadienů spočívá v reakci alkinů s halopropenoáty v přítomnosti katalytického množství NiBr₂ a Zn jako redukčního

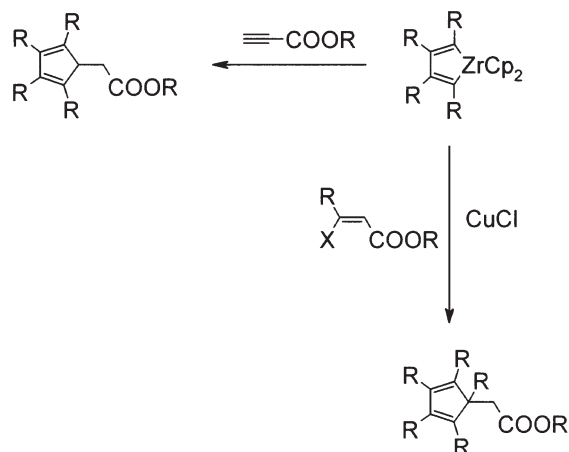


Schéma 1

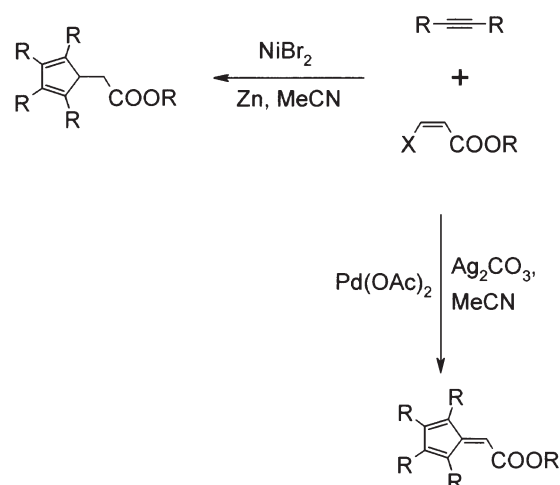


Schéma 2

činidla³. Toto byla vůbec první katalytická metoda pro přípravu pentasubstituovaných cyklopentadienů. Navíc se zjistilo, že průběh reakce závisí na následujících faktorech: přítomnost fosfinových ligandů, teplota a charakter halogenu v použitém halopropenoátu. K dalším změnám došlo při použití palladiových katalyzátorů, kdy se ukázalo, že místo cyklopentadienů jsou jediným produktem reakce fulveny. Ukázalo se, že katalytické množství Pd(OAc)₂ v přítomnosti Ag₂CO₃ jako báze efektivně katalyzuje reakce různé substituované alkinů s vinyljodidy nesoucími elektrondonorové i elektronakceptorové substituenty. Tato reakce tak umožnila připravit celou řadu různě substituovaných fulvenů.

LITERATURA

1. Takahashi T., Sun W.-H., Xi C., Kotora M.: Chem. Commun. 1997, 186.
2. Kotora M., Xi C., Takahashi T.: Tetrahedron Lett. 39, 4321 (1998).
3. Kotora M., Ishikawa M., Tsai F.-Y., Takahashi T.: Tetrahedron 55, 4969 (1999).

ORTHO-EFEKT NEZNÁMÝ-ZNÁMÝ

JIŘÍ KULHÁNEK

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, n. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, e-mail: jiri.kulhanek@upce.cz

Ortho-efekt patří mezi nepříliš oblíbené problémy, které řeší organicko-fyzikální a korelační chemici. Strohé konstatování odlišného chování substituentů v poloze *ortho* a tedy nemožnost popisu tohoto chování Hammettovou rovnicí znamenala pro *ortho*-substituované deriváty benzeny odsunutí na pokraj zájmu chemiků 30. let. Jisté oživení v tomto smyslu znamenala až 70. léta, kdy se na stránkách odborných časopisů objevily práce pokoušející se popsat právě chování *ortho*-derivátů. *Ortho*-substituce se vyznačuje natolik specifickými projevy v porovnání se substitucí v jiných polohách, že se pro

něj vžil pojem *ortho*-efekt. Výraz efekt není zcela přesný, neboť *ortho*-efekt v sobě zahrnuje efektů více. I z tohoto důvodu byly učiněné pokusy popisu *ortho*-efektu nepříliš úspěšné.

Problematicku *ortho*-efektu lze řešit metodicky rozdílnými postupy. Jeden je založen na principu modelovém, druhý pak na principu chemometrickém. Jako model byla zvolena historicky osvědčená substituovaná benzoová kyselina. V případě modelovém pak převážně s alkyly¹⁻³ jako substituenty, pro odstranění dalších specifických interakcí. Při tomto řešení byly stanoveny hodnoty disociačních konstant jak v nevodných rozpouštědlech, tak v plynné fázi. Byla provedena separace polárního a sterického efektu jednotlivých alkylskupin a analyzována konformace příslušných *ortho*-derivátů.

Při chemometrickém principu⁴⁻⁶ byla rovněž na modelu substituované benzoové kyseliny nalezena jako nejvýznamnější intramolekulární interakce mezi substituentem a reakčním centrem intramolekulární vodíková vazba a sterická interakce prostřednictvím solvatačních obalů. Při určitých kombinacích chemické struktury reakčního centra a substituentu může docházet i ke vzniku chemické vazby a uzavření kruhu. Všechny uvedené interakce jsou navíc ovlivněny rozpouštědlovými efekty.

Práce byla podporována Grantovou agenturou ČR, číslo grantu 203/98/0602.

LITERATURA

1. Kulhánek J., Exner O.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 1998, 1397.
2. Fiedler P., Kulhánek J., Decouzon M., Gal J.-F., Maria P.-Ch., Exner O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 64, 1433 (1999).
3. Kulhánek J., Decouzon M., Gal J.-F., Maria P.-Ch., Fiedler P., Jiménez P., Roux M.-V., Exner O.: Eur. J. Org. Chem. 1999, 1589.
4. Pytela O., Liška J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 59, 2005 (1994).
5. Kulhánek J., Pytela O.: Collect. Czech. Chem. Commun. 62, 913 (1997).
6. Pytela O., Kulhánek J.: J. Phys. Org. Chem., v tisku.

RADIOIMUNOANALÝZA A METODY PŘÍBUZNÉ

LADISLAV LEŠETICKÝ

Katedra organické a jaderné chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Albertov 2030, 128 40 Praha 2, e-mail: lesetic@natur.cuni.cz

1. Názvosloví a klasifikace metod
Definice a vymezení metod. Saturační analýza
Radioreagenční metody
Z důvodů především historických se pro analytické metody, které využívají jednak radioaktivně (nebo jinak) značenou sloučeninu, jednak imunochemickou reakci používají různé, často ne zcela průhledné termíny (RIA, EIA, IRMA, ELISA...).
2. Princip „vazebné analýzy“ (binding assay, ligand assay)

- 2.1. Značená sloučenina – způsoby značení. Výhody a nevýhody značek. Volba radionuklidu
- 2.2. Antigen (A_g) a haptén. Imunisace
- 2.3. Protilátka (A_b). Polyklonální a monoklonální protilátky
3. Hlavní varianty
 - 3.1. Metoda značeného ligandu. Současná inkubace. Sekvenční inkubace. Vytěšňovací analýza
 - 3.2. Metoda značeného ligatu. Sendvičová analýza s ligandem nebo ligatem na pevné fázi
 - 3.3. Radioreceptorová analýza
4. Provedení analýzy
 - 4.1. Inkubace
 - 4.2. Separace volné a vázané frakce
 - 4.3. Měření (radioaktivity)
 - 4.4. Výpočet výsledku, interpretace
 - 4.5. Automatizace. Výhled do budoucna

SYNTEZA C_2 -SYMETRICKÝCH NERACEMICKÝCH 1,1'-BINAFTYLOVÝCH DERIVÁTŮ SUBSTITUČNÍMI REAKCIAMI V POLOHÁCH 2,2'

MARTIN PUTALA

Katedra organickej chémie, Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská dolina, 842 15 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: putala@fns.uniba.sk

Axiálne chirálne 1,1'-binaftylové deriváty sú pre svoje výnimočné stereochemické vlastnosti predmetom širokého záujmu. Počet prác venovaných štúdiu ich syntézy, vlastností a využitia ročne presahuje 200. Osobitná pozornosť je sústredená na C_2 -symetrické 2,2'-substituované 1,1'-binaftylové deriváty, ktoré sú až na určité výnimky (ktoré budú diskutované) konfiguračne dostatočne stále.

Využitie týchto derivátov je podmienené tiež ich ľahkou dostupnosťou v enantioméne čistom stave ako aj možnosťou štruktúrnych modifikácií. Ako neracemické je ich možné pripraviť tromi základnými metódami¹: 1) stereoselektívnym couplingom dvoch 2-substituovaných naftalénových jednotiek v polohách 1; 2) štiepením racemických binaftylových derivátov na stereoizoméry získané nestereoselektívnym couplingom dvoch naftalénových jednotiek (tento prístup je vhodný pre deriváty obsahujúce polárne skupiny); 3) stereokonzervatívnymi substitučnými reakciami v polohách 2,2' iných ľahko dostupných neracemických 2,2'-substituovaných 1,1'-binaftylových derivátov.

Posledná uvedená metóda je významná najmä pre syntézu takých derivátov, ktoré nie sú priamo dostupné prvými dvoma metódami. Rovnako môže predstavovať vhodnejšiu, alternatívnu cestu k niektorým iným neracemickým 2,2'-substituo-

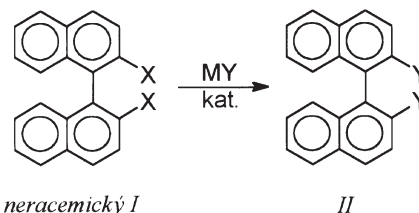


Schéma 1

Tabuľka I

Stereokonzervativita substitučných reakcií v polohách 2 a 2' na C₂-symetrických neracemických 1,1'-binaftylových derivátoch

I X	Kat. (čínidlá)	M	II Y	SV	Lit.
Substitúcie bisdiazónovej soli					
N ₂ ⁺	–	K	SeCN	sk	2
N ₂ ⁺	HgBr ₃ [–]	K	Br	sk	3
N ₂ ⁺	HgI ₃ [–]	K	I	sk	3
Cez organokovové intermediáty					
Br	(1, BuLi)	Cl	PPh ₂	r	4
Br	(1, BuLi)	Cl, F	SiR ₃	čr	5
Br	(1, BuLi; 2, CuBr ₂)		Bin	čr	6
Br	(1, BuLi; 2, CpO)		Cp	sk	7
Prechodnými kovmi sprostredkované reakcie					
OTf	Ni/dppe	H	PPh ₂	sk	8
OTf	Ni/dppe	H	AsPh ₂	sk	9
OTf	Pd/dppp (CO/MeOH)		CO ₂ Me	sk	10
OTf	Ni/dppe	MgI	Me	sk	11
I	Ni/dppe	MgI	Me	sk	12
I	Ni/dppe	ZnMe	Me	sk	12
I	Pd/AsPh ₃	SnMe ₃	Me	r	12
I	Pd/dppf	ZnCl	Fc	sk	13
I	Pd/dba	B(OH) ₂	Fc	r	13
I	Pd/PPh ₃	SnMe ₃	Fc	r	13
I	Pd/dppf	ZnCN	CN	sk	14
I	CuI/Pd/PPh ₃	K	CN	čr	14
Prešmyk					
O-CS-NMe ₂			S-CO-NMe ₂	sk	15

SV – stereochemický výsledok, sk – stereokonzervatívne (miera zachovania sereogénnej informácie >90 %), ČR – čiastočná racemizácia, r – racemizácia (miera zachovania sereogénnej informácie <10 %), Bin – Y,Y = 1,1'-binaftalén-2,2'-diyl, CpO – 3,4-dialkylcyklopent-2-én-1-ón, Cp – Y = 3,4-dialkyl-1-hydroxycyklopent-2-én-1-yl, Fc – Y,Y = ferocén-1,1'-diyl

vaným 1,1'-binaftylovým derivátom. Avšak substitúcia v polohách 2 a 2' vyžaduje osobitnú pozornosť, aby sa nedošlo k racemizácii, keďže zaniká a vzniká väzba v polohách, kde stericke odpudzovanie týchto substituentov je rozhodujúce pre konfiguračnú stabilitu. Jedná sa tak o stereochemický aspekt substitučných reakcií funkcionalizovaných arénov, jedinečný pre tieto binaftylové deriváty.

Ako vhodné substráty *I*, na ktorých bola sledovaná stereokonzervativita substitučných reakcií v polohách 2 a 2', boli použité bisdiazóniová soľ (X = N₂⁺), bistriflát (X = OTf), dibromid (X = Br) a diiodid (X = I). Výsledky sú zhrnuté v nasledovnej tabuľke. Diskutovaný bude aj pravdepodobný mechanizmus – konfiguračná stabilita intermediátov a z toho vyplývajúci stereochemický výsledok reakcií.

Táto práca bola podporovaná grantami 1/7013/20 VEGA SR a UK/1528/97, /3904/98, /3724/99, /79/2000, /80/2000.

LITERATÚRA

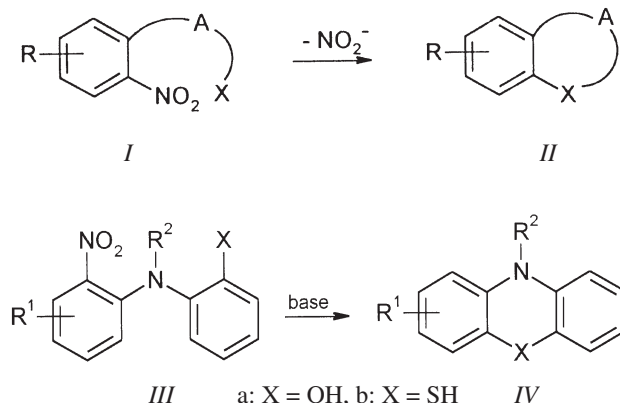
- Putala M.: Enantiomer 4, 243 (1999).
- Tomoda S., Iwaoka M.: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1988, 1283.
- Brown K. J., Berry M. S., Murdoch J. R.: J. Org. Chem. 50, 4345 (1985).
- Myashita A., Takaya H., Souchi T., Noyori R.: Tetrahedron 40, 1245 (1984).
- Hoshi T., Shionori H., Suzuki T., Ando M., Hagiwara H.: Chem. Lett. 1999, 1245.
- Rajca A., Safronov A., Rajca S., Wongsritatanakul J.: J. Am. Chem. Soc. 122, 3351 (2000).
- Halterman R. L., Ramsey T. M.: Organomet. Chem. 530, 225 (1997).
- Cai D. W., Payack J. F., Hughes D. L., Verhoeven T. R., Reider P. J.: J. Org. Chem. 59, 7180 (1994).
- Kojima A., Boden C. D. J., Shibasaki M.: Tetrahedron Lett. 38, 3459 (1997).
- Ohta T., Ito M., Inagaki K., Takaya H.: Tetrahedron Lett. 34, 1615 (1993).
- Takahashi O., Kameda M., Maruoka K.: J. Am. Chem. Soc. 121, 6519 (1999).
- Kasák P., Putala M.: nepublikované výsledky.
- Kasák P., Mikláš R., Putala M.: pripravené do tlače.
- Kasák P., Putala M.: Collect. Czech. Chem. Commun. 65, 729 (2000).
- Cossu S., De Lucchi O., Fabbri D., Valle G., Painter G. F., Smith R. A. J.: Tetrahedron 53, 6073 (1997).

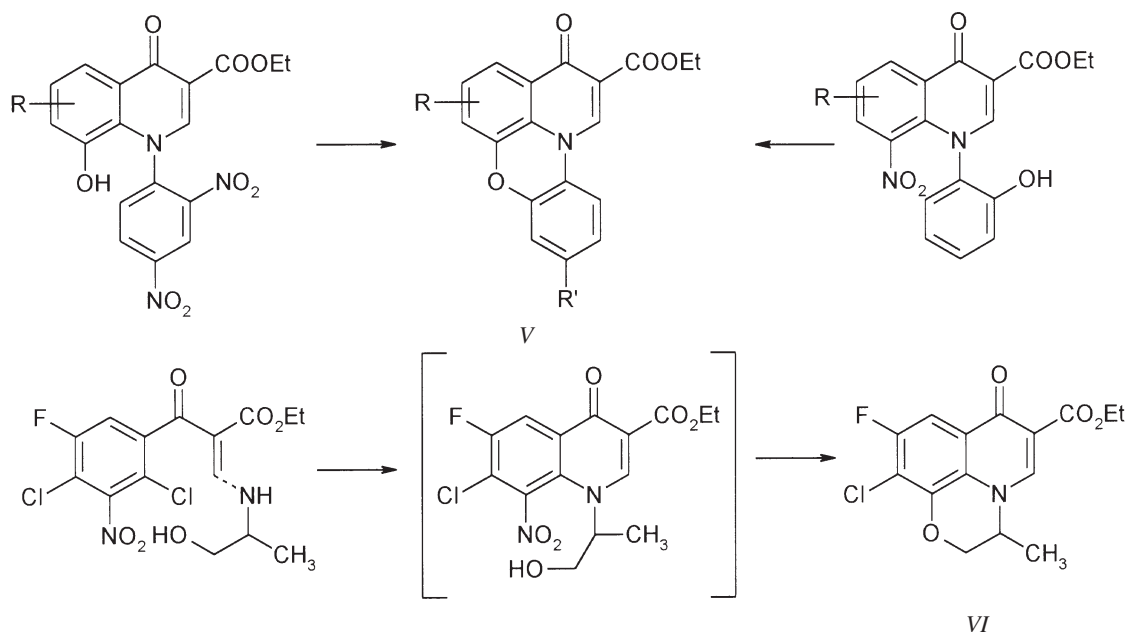
NUKLEOFILNÍ AROMATICKÉ DENITROCYKLIZAČNÍ REAKCE A JEJICH MÍSTO V SYNTÉZE HETEROCYKLICKÝCH SLOUČENIN

STANISLAV RÁDL

Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Kouřimská 17, 130 60 Praha 3, e-mail: radl@vufb.cz

Je obecně známo, že vhodně aktivovaná nitroskupina může sloužit jako odstupující skupina při reakci s řadou nukleofilů. Pokud reakce probíhá intramolekulárně, dochází k tvorbě nového kruhu. Proto se tato verze obvykle označuje jako nukleofilní denitrocyklizační reakce. Obecně lze tuto reakci





znázornit jako přeměnu *I* na *II*. Protože odstupující nitroskupina je ve výchozí látce *I* vázána na aromatickém nebo heteroaromatickém jádře, bývá v označení této reakce používáno i adjektivum aromatická.

Reaktivita nitroskupiny v těchto reakcích je obvykle srovnatelná nebo vyšší než reaktivita odpovídajících chlorderivátů, někdy je ale dosaženo i reaktivity odpovídající reaktivitě příslušných fluorderivátů. Jako nukleofily *X* slouží hlavně anionty O, S, RN, vzácněji i karbanionty. Výhodnost denitrocyklizační strategie většinou netkví v samotném cyklizačním stupni, ale ve snadnosti syntézy příslušného meziprojektu, který je podroben cyklizačnímu stupni. Často totiž přítomnost nitroskupiny odstupující ve stupni nukleofilní cyklizace je nutná pro provedení předcházejícího stupně, který svým silným elektronegativním působením vlastně umožňuje.

Dosud popsané příklady denitrocyklizačních reakcí zahrnují tvorbu pětičlenných, šestičlenných, ale výjimečně i sedmi a osmičlenných heterocyklů. Některé typy denitrocyklizačních reakcí jsou preparativně využívány již delší dobu, i když obvykle nejsou metodou volby. Jedná se hlavně o Turpinovu metodu syntézy fenoxazinů *IVa* a o obdobnou syntézu fenothiazinů *IVb*.

I přes jednoduchost provedení, a často i výhodnost výchozích surovin, jsou denitrocyklizační reakce poměrně málo probádány. Kromě Turpinovy reakce, která bývá zahrnuta do obsáhlejších kompendií zabývajících se heterocyklickou chemií, syntéza ostatních heterocyklů dostupných touto metodou není odpovídajícím způsobem zpracována ve formě přehledů. Některé tyto reakce jsou zahrnuty do obsáhlejšího přehledu zabývajícím se obecně syntetickými metodami, v nichž se uplatňuje participace *ortho*-substituovaných benzenových derivátů¹. Stručně byla tato problematika shrnuta v minireview². Kromě komplexního literárního přehledu denitrocyklizačních reakcí přednáška zahrnuje také podrobnější zkušenosti získané na pracovišti autora týkající se jednak syntézy analog antibakteriálních chinolonů (například 3-oxo-3*H*-pyrido[3,2,1-*k,l*]phenoxazinů³ *V* a 7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*d,e*]-[1,4]benzoxazinů⁴ *VI*), jednak syntézy derivátů chindolinu⁵.

Přednáška by měla přispět k lepší informovanosti o této reakci chemikům, aby ve vhodných případech tuto reakci zahrnuli do okruhu metodik zvažovaných při plánování syntézy.

LITERATURA

1. Preston P. N., Tennant G.: Chem. Rev. 72, 527 (1972).
2. Rádl S.: Janssen Chimica Acta 11, 12 (1993).
3. Rádl S., Zikán V.: Collect. Czech. Chem. Commun. 54, 505 (1259).
4. Rádl S., Kovářová L., Moural J., Bendová R.: Collect. Czech. Chem. Commun. 56, 1937 (1991).
5. Rádl S., Konvička P., Váchal P.: J. Heterocycl. Chem., v tisku.

HETEROPENTALENY – STRUKTURA, REAKTIVITA, APLIKACE

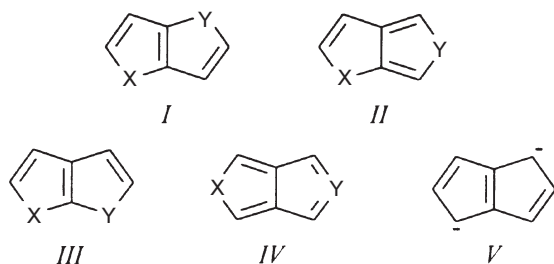
JIŘÍ SVOBODA

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

Diheteropentaleny jsou aromatické heterocyklické sloučeniny se dvěma pětičlennými kruhy, ve kterých je v každém kruhu jeden atom uhlíku nahrazen heteroatomem, nejčastěji N, O, S, Se, vzácněji Te a P (cit.¹). Formálně lze odvodit čtyři základní struktury s centrální C–C vazbou (*I–IV*) izoelektronické s 10 π -elektronovým dianiontem pentalenu (*V*).

Informace o jednotlivých členech této skupiny jsou velmi nevyvážené, vyplývají především z rozdílné stability heterocyklických systémů. Teoretické aspekty aromaticity byly zkoumány jen okrajově. Pouze některé základní sloučeniny se podařilo syntetizovat.

V poslední době se pozornost upírá k využití těchto pla-



nárních elektronově bohatých sloučenin v oblasti materiálové chemie. V přednášce budou diskutovány některé zajímavé aspekty chemie především 1,4-diheteropentalenů včetně jejich využití jako potenciálních ferroelektrických kapalných krystalů.

LITERATURA

1. Krutošíková A., v knize: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Katritzky A. R., Rees C. W., Scriven E. F., ed.), sv. 7, str. 1. Pergamon Press, Oxford 1996.

CHEMIE A BIOLOGICKÁ AKTIVITA FLAVONOLIGNANŮ ZE *Silybum marianum*

DANIELA WALTEROVÁ^a a VLADIMÍR KŘEN^b

^aÚstav lékařské chemie a biochemie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc, e-mail: walter@tunw.upol.cz, ^bMikrobiologický ústav, Laboratoř biotransformací, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, e-mail: Kren@biomed.cas.cz

Silybum marianum je více než dvě tisíciletí známá léčivá rostlina používaná v tradiční medicíně k léčbě řady jaterních onemocnění. Standardizovaný extrakt ze semen *S. marianum*, silymarin, deklarovaný v různých zemích jako lék nebo potravní doplněk, obsahuje 70–80 % silymarinového komplexu (směs flavonolignanů silybinu, silychristinu, silydianinu, isosilybinu, dehydrosilybinu a několika flavonoidů, např. taxifolinu) a 30–20 % polymerních a různě oxidovaných polyfenolických sloučenin. Hlavní komponenta silymarinového komplexu, silybin (3,5,7-trihydroxy-2-[3-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxan-6-yl]-4-chromanon), je směsí dvou diastereomerů v přibližném poměru 1:1.

Poznatky o biologické aktivitě flavonolignanů pocházejí z četných farmakologických studií uskutečněných především se silymarinem a silybinem¹. Účinky *in vivo* zahrnují hepatoprotektivní efekt vůči akutní i chronické intoxikaci experimentálními, průmyslovými a přírodními toxiny i poškození jater některými léky, hypolipidemický a hypercholesterolemický efekt, omezení lipoperoxidačních pochodů při experimentálním diabetu, inhibici indukovaných zánětlivých a proliferativních procesů. V řadě *in vitro* experimentů byla demonstrována schopnost silymarinu a silybinu zhaset radikály, dokumentovány antioxidační vlastnosti a cytoprotektivní účinky v různých modelech buněčného poškození, popsán inhibiční vliv na aktivity oxygenas a peroxidas. Byl prokázán stimulač-

ní efekt silybinu (a silychristinu, nikoliv silydianinu a isosilybinu) na aktivitu RNA polymerasy I vedoucí k akcelerované syntéze ribosomální RNA a buněčných proteinů. Byla demonstrována kompetitivní vazba silybinu na estradiolový receptor a jeho přímá interakce s proteinovými i lipidovými komponentami buněčných membrán.

Na našem pracovišti jsme se zaměřili na studium biologické aktivity dalších komponent silymarinového komplexu (čistých flavonolignanů silychristinu, silydianinu, isosilybinu, dehydrosilybinu, polymerní fenolické frakce) a glykosylovatých derivátů silybinu, které byly připraveny² s cílem zvýšit rozpustnost a biodostupnost, eventuálně modifikovat účinnost výchozí látky. V porovnání se silybinem, event. i silymarinem, byla vyhodnocena schopnost uvedených sloučenin zhaset radikály, inhibovat lipoperoxidaci buněčných membrán, studován jejich cytoprotektivní účinek vůči chemicky indukovanému buněčnému poškození hepatocytu a vliv na expresi a aktivitu vybraných izoform cytochromu P450.

Přes rozsáhlé znalosti o biologické aktivitě silymarinu a jednotlivých flavonolignanů není detailní mechanismus terapeutického účinku silymarinu objasněn. Výsledky klinických experimentů se silymarinem jsou nejednoznačné a obtížně vyhodnotitelné (zvláště u alkoholiků)³. Rozdíly v biologické aktivitě jednotlivých komponent silymarinu a studovaných derivátů silybinu budou diskutovány v souvislosti s otázkou budoucího uplatnění silymarinu jako nutraceutika či terapeutického přípravku a perspektivy využití čistých flavonolignanů, event. derivátů připravených jejich modifikací v léčbě jaterních onemocnění.

Autoři děkují Grantové agentuře ČR za podporu projektu 303/98/0414.

LITERATURA

1. Morrazoni P., Bombardelli E.: *Fitoterapia* 64, 3 (1995).
2. Křen V., Kubisch J., Sedmera P., Halada P., Příkrylová V., Jegorov A., Cvak L., Gebhardt R., Ulrichová J., Šimánek V.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1997, 2467.
3. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K.: *Am. J. Gastroenterol.* 93, 139 (1998).

FEROMONY DRUHU *Homo sapiens*

JAN ŽDÁREK

Ústav organické chemie a biochemie, Akademie věd České republiky, Flemingovo n. 2, 166 10 Praha 6, zdarek@uochb.cas.cz

Během kmenového vývoje lidského druhu získaly dominantní úlohu při dorozumívání podněty zrakové a sluchové, což do značné míry souvisí se změnou způsobu pohybu – ze čtyřnohého stromového živočicha se vyvinul dvounohý vzpřímený tvor. Chemická komunikace, která je původním způsobem dorozumívání mezi organismy a dodnes převládá u drtivé většiny ostatních tvorů od kvasinek po savce, pozbyla během antropogene dominantní význam a v souvislosti s tím se redukovaly i čichové schopnosti člověka. U moderního člověka lze dokonce pozorovat společensky podmíněné tendence

aktivně potlačovat vlastní biologické olfaktorické signály (deodoranty), popřípadě je nahrazovat umělými (parfémy). Znamená to tedy, že lidé už postrádají schopnost vysílat a přijímat sociální chemické zprávy a že tedy chemické signály ztratily v biologii člověka jakoukoliv komunikační úlohu? Vědecky podložený výzkum této problematiky začal teprve začátkem sedmdesátých let a dodnes na tuto otázku nemáme zcela uspokojivou odpověď. Existují ovšem indicie, že tomu tak není a že se ani člověk v podstatě nevymyká z obecně platné závislosti organismů na vnitrodruhových chemických komunikačních prostředcích zvaných feromony.

Termín poprvé použili Karlson a Lüscher¹ v roce 1959 pro označení látek vysílaných do prostředí jedním živočichem a ovlivňujících chování nebo fyziologické reakce jiného jedince téhož druhu. Do té doby se jim nejčastěji říkalo ektohormony. Podle způsobu působení rozlišujeme feromony spouštěče (vnímají je smyslové orgány, stimulují náhlé změny chování) a feromony působky (působí prostřednictvím neuroendokrinních orgánů, vyvolávají dlouhodobé fyziologické změny).

Představa, že i člověk vydává feromony, je dráždivá, ale důkazy dlouho chyběly. Biologické testy na lidských subjektech jsou obtížné a možnosti komerčního využití, popř. zneužití takových látek svádějí k tomu, aby výsledky výzkumu byly utajovány. Teprve v posledním desetiletí došlo v této oblasti výzkumu k určitému průlom, takže dnes můžeme existenci lidských feromonů pokládat za prokázanou, i když o jejich biologické úloze panují stále jen dohady. Lidské tělo, podobně jako těla ostatních živočichů, vydává do prostředí emanace pocházející z různých jeho částí. Jsou to především sekrety různých typů kožních žláz (potní, apokrinní, tukové), jejichž směs představuje pro každého jedince specifickou čichovou pečť. Žlázy jsou zvláště koncentrovány na určitých, často ochlupených místech (podpaždí, pubická krajina, okolí prsních bradavek, horní ret). Biochemické složení sekretů závisí na faktorech genetických, hormonálních, metabolických, potravních, psychických, sociálních i environmentálních. Je logické, že kožní sekrety byly podrobeny jako první badatelské skrutině s cílem objasnit jejich možnou komunikační funkci. Výsledkem byla identifikace různých steroidních látek – vomeroferinů –, jež poskytly podklady pro syntézu více než 1200 analogů².

S výzkumem struktury biologických látek musí jít ruku v ruce i studium jejich funkce a s tím souvisejících receptorů. Dalším úkolem bylo proto pátrání po orgánu, pomocí něhož by mohl člověk feromony vnímat. Savci k tomu většinou (i když ne výlučně) používají tzv. vomeronasální orgán (VNO, Jacobsonův orgán). Je to malá tubulární struktura ústící do nosní dutiny, která je vystlaná receptorovými buňkami napojenými na akcesorický čichový lalok mozku a přední část hypothalamu – neuroendokrinního centra řídícího řadu podvědomých činností souvisejících s reprodukcí a chováním. Jsou to tedy zcela jiné oblasti mozku než na jaké je napojen čichový epitel nosu (čichový lalok). U dospělého člověka byl VNO donedávna považován za nefunkční vývojový rudiment, i když byla jeho existence známa už od začátku 18. století. Teprve před několika lety byl publikován experimentální důkaz, že působení vomeroferinu PDD (pregna-4,20-dien-3,6-dionu) na VNO člověka vyvolává změny v jeho autonomním nervovém systému a v periodicitě vylučování neurohormonů hypofýzy regulujících hladinu ženských³ i mužských⁴ pohlavních hormonů, a že tedy existuje potenciálně funkční spojení

mezi VNO, hypothalamem, hypofýzou a gonádami i u člověka. Anatomický důkaz pro existenci nervového spojení mezi VNO a mozkem člověka však zatím chybí, stejně jako chybí anatomický důkaz samotné existence akcesorického čichového laloku. Objev by v akademické obci patrně získal na větší přesvědčivosti, kdyby jeho autory nebyli právě lidé silně angažovaní v lukrativních kosmetických a farmaceutických firmách propagujících využití lidských feromonů v obou odvětvích. Popsané výsledky ovšem nic nevypovídají o tom, zda člověk skutečně používá tento hypotetický akcesorický systém pro vnímání a zpracování chemických signálů vylučovaných jinými jedinci svého druhu.

Existuje ovšem celá řada nepřímých experimentálně podložených důkazů pro existenci chemických komunikačních vazeb mezi příslušníky lidského druhu. Bylo např. dokázáno, že matka rozezná vlastního novorozence po čichu stejně jako kojeneček dává přednost vůni prsu nebo podpaždí vlastní matky před vůní matek cizích. Identifikační funkce tělních emancí byla demonstrována i u dospělých lidí. Nejprůkazněji byl vliv předpokládaných feromonů prokázán v těch případech, kdy ovlivňují reprodukční fyziologii jiných osob téhož nebo opačného pohlaví, což jsou účinky dobře známé a již dříve prozkoumané u různých savců⁵.

Nejdéle známým a zatím asi nejpropracovanějším příkladem možné feromonové komunikace u člověka je tzv. „dormitory effect“, jehož podstatou je obecně známý poznatek, že se menstruační cykly obyvatelk ženských ubytoven po určité době společného pobytu synchronizují. Někdy se označuje též jako McClintock's effect, podle McClintockové, která první tento účinek ještě jako studentka psychologie experimentálně prokázala a výsledky publikovala v časopise *Nature* již v roce 1971 (cit.⁶). Později na základě výsledků studia reprodukčního chování potkanů vypracovala model založený na alternativních účincích dvou hypotetických feromonů, jednoho, který prodlužuje, a druhého, který zkracuje fáze ovariálních cyklů. Zcela nedávno platnost modelu ověřila (ve spoluautorství s Sternovou⁷) i u člověka. Badatelky zjistily, že výměšky kožních žláz z podpaždí žen, které jsou ve folikulární fázi menstruačního cyklu (tj. na jeho začátku), zkracuje folikulární fázi příjmyň, zatímco emanace získané během ovulace dárkyň folikulární fázi příjmyň prodlužuje; spolupůsobení obou faktorů pak vede k synchronizaci menstruačních cyklů. Dokázaly tím, že těkavé látky jednoho člověka ovlivňují prostřednictvím neurohormonálních mechanismů biologický rytmus ovulace jiného jedince a lze je proto považovat za lidské feromony. Jejich skutečná biologická úloha (selektivní výhodnost pro přežití) však není zřejmá. Jiným experimentálně doloženým příkladem lidského feromonu–působku jsou mužské podpažní sekrety, které menstruační cyklus žen zpravidla mění⁸.

Kromě steroidních vomeroferinů byly ve výměšcích kožních žláz a v moči nalezeny 16-androsteny (původně identifikované jako kančí feromon 5 α -androst-16-en-3 α -ol a 5 α -androst-16-en-3-on), které u žen ovlivňují frekvenci interakcí s muži⁹. Dalším potenciálním zdrojem lidských feromonů jsou vaginální sekrety. Ty obsahují směs nižších mastných kyselin, které u opic stimulují páření (feromon kopulin), u člověka však jednoznačné výsledky neposkytly.

Studium funkce smyslových buněk VNO člověka na molekulární úrovni nepřineslo zatím jednoznačné závěry¹⁰. Počet se sice nalézt dva lidské geny velmi podobné genům,

které kódují receptorové proteiny ve VNO potkana, problém je ale v tom, že lidské geny obsahují sekvence, jež by produkovaly zkrácené receptorové proteiny a ty by byly pravděpodobně nefunkční. Jsou to tedy pseudogeny.

Objev feromonové komunikace u člověka může mít dalekosáhlé praktické důsledky. Identifikované aktivní složky tělních emanací nebo jejich syntetické analogy vomeroferiny, které by byly s to ovládat reprodukční fyziologii v nanogramových množstvích prostřednictvím přímého působení na hypothalamus, slibují být přijatelnou alternativou hormonální antikoncepce před menopauzou nebo hormonální substituce po menopauze, prostředkem k manipulaci hladiny pohlavních hormonů při léčbě rakoviny prostaty nebo prsu, náhradou za antidepressiva a jiné léky na duševní poruchy nebo předmenstruační syndrom, popř. mohou pomáhat při léčbě obezity. Není proto divu, že už vznikly společnosti, které se výzkumem lidských feromonů zabývají komerčním způsobem a že hodnota jejich akcí i roční obrat jejich produktů dosahují úctyhodných čísel. A to je právě jeden z důvodů, proč se na publikované výsledky v této oblasti musíme dívat maximálně kritickým pohledem.

LITERATURA

1. Karlson P., Lüscher M.: *Nature* 183, 55 (1959).
2. Jennings-White C., Monti-Bloch L., Berliner D. L.: *International Symposium on Olfaction and Taste XII* (1997).
3. Monti-Bloch L., Jennings-White C., Diaz-Sanchez V.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58, 259 (1996).
4. Monti-Bloch L., Diaz-Sanchez V., Jennings-White C., Berliner D. L.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 65, 237 (1998).
5. Johns, M. A., v knize: *Chemical Signals, Vertebrates and Aquatic Invertebrates* (Muller-Schwarze D., Silverstein R. M., ed.), str. 341. Plenum Press, New York 1980.
6. McClinton M. K.: *Nature* 229, 244 (1971).
7. Stern K., McClinton M. K.: *Nature* 392, 177 (1998).
8. Cutler W. B., Preti G., Krieger A., Huggins G. R., Garcia C. R., Lawley H. J.: *Horm. Behav.* 20, 463 (1986).
9. Cowley J. J., Brooksbank B. W. L.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 39, 647 (1991).
10. Dulac C., Axel R.: *Cell* 83, 195 (1995).