

STEREOSELEKTIVNÍ AZA-ANULAČNÍ REAKCE

PETR BEŇOVSKÝ

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

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

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

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

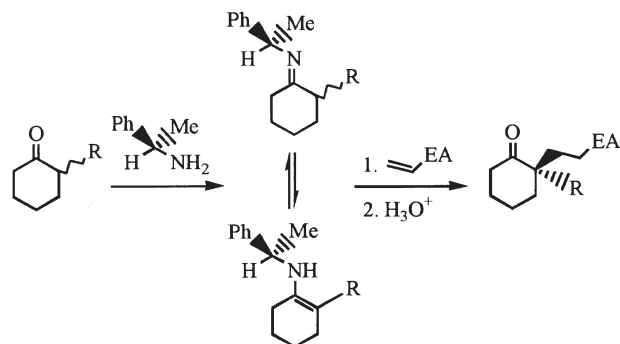


Schéma 1

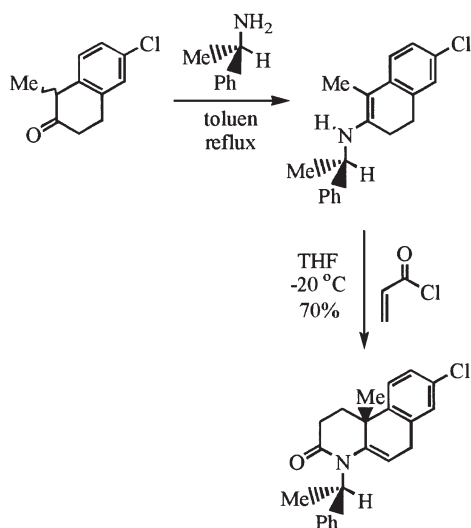


Schéma 2

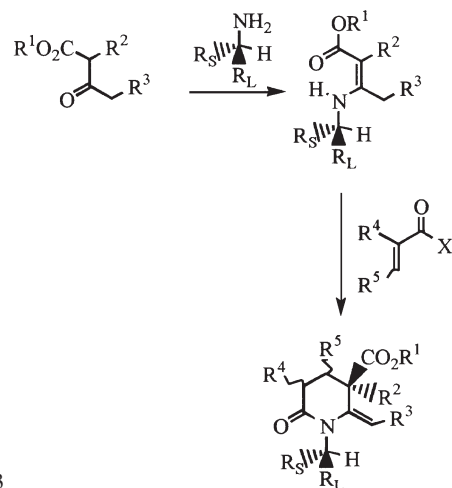


Schéma 3

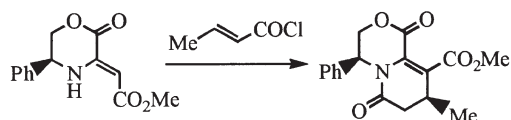


Schéma 4

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

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

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

LITERATURA

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

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

PAVEL DRAŠAR

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

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

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

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

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

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

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

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

LITERATURA

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

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

SUPRAMOLEKULÁRNÍ PŘÍSTUP K NANOTECHNOLÓGIÍM

VLADIMÍR KRÁL^a a PAVEL DRAŠAR^b

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LITERATURA

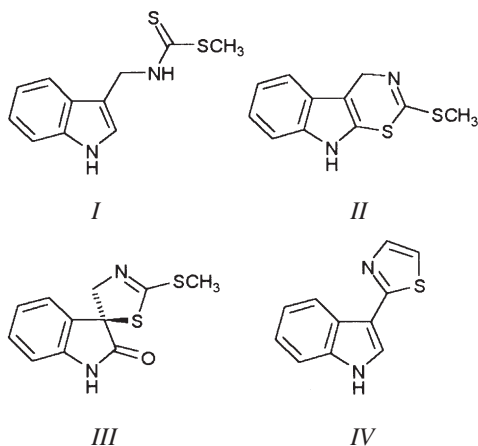
- Brice L. J., Pirkle W. H., v knize: *Chiral Separations* (Ahuja S., ed.), str. 309 a odkazy tam uvedené. ACS, Washington DC 1997.
- Dukh M., Černý I., Pouzar V., Král V., Barek J., Drašar P.: *US-SZ Workshop on Electrochemical Sensors. Book of Abstracts* (Barek J., Drašar P., ed), p. 5. Czech Chemical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

INDOLOVÉ FYTOALEXÍNY – ŠTRUKTÚRNE NEOBVYKLÉ PŘÍRODNÉ LÁTKY

PETER KUTSCHY

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

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



LITERATÚRA

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

BIOLOGICKY AKTIVNÍ DERIVÁTY GUANIDINU

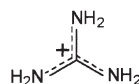
JIŘÍ PATOČKA^a, JIŘÍ CABAL^a
a GLENN D. KUEHN^b

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

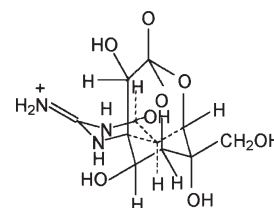
Guanidin, $\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, je silně bazická (pK_a 13,6) dusíkatá sloučenina, jejíž četné deriváty patří mezi biologicky významné polyaminy¹. S kyselinami tvoří soli, v nichž má „guanidiniový kation“ díky dokonalé mesomerii velmi malý obsah energie.

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

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



Guanidiniový kation



Struktura tetrodotoxinu

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

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

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

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

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

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

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

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

LITERATURA

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

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

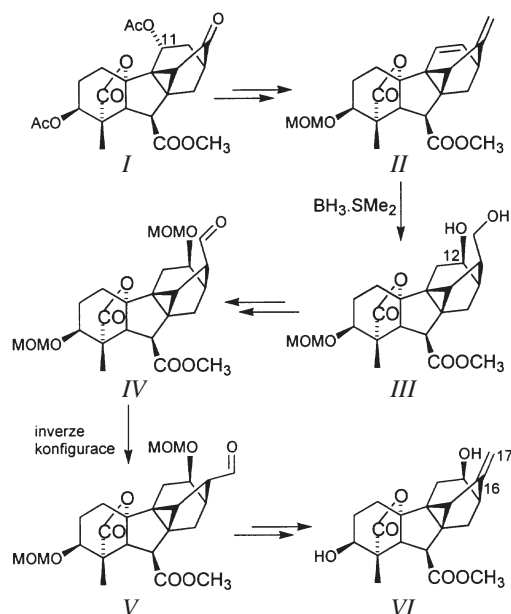
MILAN POUR

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

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

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

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



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

V tomto příspěvku budou, kromě již zmíněných parciálních syntéz rostlinných hormonů, rovněž diskutovány syntézy některých sekundárních metabolitů a jejich analogů, jako např. nakienonů² a inkrušporinů³.

LITERATURA

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

ALTERNATIVNÍ TEORIE SUBSTITUČNÍCH EFEKTŮ A JEJICH APLIKACE

OLDŘICH PYTELA

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

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

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

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

LITERATURA

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

ANTICANCER CHEMOTHERAPEUTICS ELLIPTICINES: MOLECULAR MECHANISMS OF THEIR ACTION

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

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

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

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

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

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

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

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