

Opticky aktivní látky v životním prostředí

The optically active compounds in the environment, Vol. 19, No. 1, 45–46, 1995.

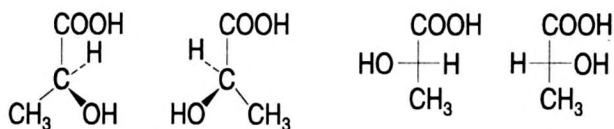
Many biologically active compounds exhibit optical activity. Further a significant number of pharmaceutical products, agrochemicals and organic chemicals that are released into the environment are chiral. The majority of synthetically produced chiral compounds are used as racemates. The chiral analyses and the studies of biological activities of these compounds are very important because the enantiomers frequently have different biological properties. It is essential to obtain accurate information on stereoselective processes, biological activities, toxic, carcinogenic or mutagenic properties. Many of these organic chiral compounds are under consideration in almost all countries.

V životním prostředí se vyskytuje významné množství přírodních i synteticky připravených látek, které vykazují optickou aktivitu. Jde o celou řadu biologicky aktivních látek, farmaceutických preparátů, xenobiotik a agrochemikálií. Dostatečné informace o vlastnostech a chování těchto látek jsou nezbytné z hlediska klinického a farmakologického, ekologického i ekonomického.

Optická aktivita (chiralita) látky obecně souvisí s některým druhem její asymetrie - buď s asymetrií krystalové mřížky nebo přímo se stavbou jednotlivých molekul. Chirální molekuly jsou nesouměrné a vyznačují se tím, že jsou vzájemným zrcadlovým obrazem, podobně jako levá a pravá ruka. Pro tyto molekuly se používají názvy *optické isomery*, *optické antipody* nebo *enantiomery*. Existence dvou optických isomerů se nazývá *chiralita* (z řeckého slova cheiro - ruka). Lineárně polarizované světlo průchodem těmito molekulami otáčí svoji rovinu kmitů doprava nebo doleva, proto hovoříme o sloučeninách pravotočivých nebo levotočivých. Oba optické antipody otáčejí rovinu polarizovaného světla o stejný úhel, který se liší pouze směrem otáčení. Chemické složení, chemické a fyzikální vlastnosti (s výjimkou optické otáčivosti) enantiomerů jsou v nechirálním prostředí shodné (Nógrádi, 1981; Červinka, Dědek, Ferles, 1969).

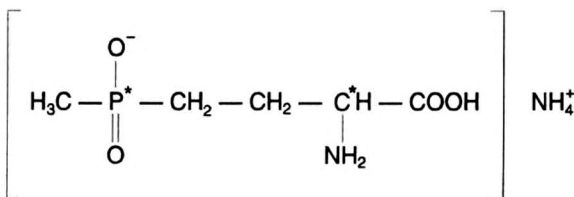
Při určování optických vlastností molekuly si pro zjednodušení obvykle všimáme pouze určitých prvků symetrie. Asymetrie molekuly je postačující podmínkou pro existenci enantiomerů, nikoliv však podmínkou nutnou. Nutnou a postačující podmínkou je nemožnost převést model molekuly v identický útvar zrcadlením v rovině. U každé molekuly, kterou je možné proložit rovinou symetrie, lze s jistotou vyloučit možnost výskytu optických isomerů. Nejběžnějším příkladem chiralit je molekula obsahující asymetrický atom uhlíku se čtyřmi různými substituenty, existují však i např. asymetrické atomy fosforu, síry nebo dusíku. Na obr. 1 je grafické znázornění prostorového uspořádání vazeb asymet-

ricky substituovaného atomu uhlíku (jako příklad je uvedena kyselina mléčná), na obr. 2 je herbicid glufosinát (ve formě amonné soli) se dvěma chirálními centry na atomech uhlíku a fosforu. Poněkud odlišným typem je asymetrie konformační (nebo molekulová), charakteristická sterickým omezením rotace kolem jednoduché vazby.



1. Optické isomery kyseliny mléčné, znázorněny perspektivně a ve Fischerově projekci

2. Herbicid glufosinát (ve formě amonné soli) se dvěma chirálními centry na atomech uhlíku a fosforu (asymetrické atomy jsou označeny *)



Vzniká-li asymetrický atom běžnou chemickou syntézou, obsahuje produkt syntézy pravotočivou a levotočivou formu ve stejném množství. Protože absolutní hodnota otáčivosti obou antipodů je stejná, získáme opticky inaktivní směs. Tato ekvimolekulární směs obou enantiomerů se nazývá racemát.

V přírodě se v opticky aktivní formě vyskytuje velké množství sloučenin, které vznikají vysoce stereospecifickými biologickými pochody. Jsou to např. nukleové kyseliny,

aminokyseliny, proteiny, sacharidy, polysacharidy, některé organické kyseliny, terpeny, látky steroidního charakteru a jiné. Všechny tyto sloučeniny mají chirální struktury, charakteristické pro jejich funkci. Živý organismus proto vykazuje různou biologickou odezvu k jednotlivým enantiomerům. Obecně se dá říci, že živé systémy jsou chirální v mikro i makro měřítku.

Také celá řada synteticky připravených látek je chirální povahy a většina se jich vyskytuje ve formě racemických směsí. Je proto velmi důležité neuvažovat o nich jako o jediné čisté látce. To dříve často vedlo k nesprávným závěrům o vlastnostech těchto sloučenin, protože optické antipody obvykle vykazují rozdílnou biologickou aktivitu. Velké množství synteticky připravených chirálních látek se např. používá v lékařství a zemědělství.

Bylo zjištěno, že okolo 50 % ve světě komerčně dostupných **léčiv** může tvořit racemické směsi, t.j. směsi obou optických enantiomerů. Z toho se asi polovina připravuje ve formě čistých enantiomerů, ostatní jako racemáty. Jednotlivé enantiomery mají různé farmakologické vlastnosti, např. rozdílnou účinnost preparátu, odlišné kinetické vlastnosti a pod. Zatímco jedna forma vykazuje léčebné účinky, druhá forma může být inaktivní, případně i výrazně toxická. Příkladem toxicity farmaceutického preparátu může být thalidomid, který byl uveden na trh na přelomu 50. a 60. let pod názvem Contergan jako neškodné sedativum bez vedlejších účinků. Dodatečně se však zjistilo, že je příčinou různých malformací u novorozenců a později se potvrdilo, že thalidomid je vlastně racemická směs a za jeho teratogenní účinky nese zodpovědnost jeden z jeho enantiomerů (Taylor, Maher, 1992; Blaschke, Kraft, Fickentscher, Kohler, 1979)

Od té doby se věnuje zvýšená pozornost všem lékům i z hlediska optické čistoty. Proto je v mnoha státech požadováno doložení údajů o optické čistotě každého nového léčiva a biologické aktivitě každého enantiomeru v racemické směsi.

Racemické směsi se nacházejí v nezanedbatelném množství i v **různých složkách životního prostředí**. Celá řada synteticky připravených chirálních látek se dnes nachází v různých emisích a spadech. Asi 20-30 % agrochemikálií, např. většina pesticidů (herbicidů, fungicidů, insekticidů apod.) má chirální povahu (Beluš, 1990; Armstrong, Reid, Hilton, Chang, 1993). Tyto látky mají často rozdílnou účinnost při aplikaci ve formě racemátu nebo čistých enantiomerů. Jedna z těchto forem optických isomerů obvykle bývá biologicky méně účinná nebo neúčinná. Proto může použitá racemická směs místo čisté aktivní složky požadovaného pesticidu vykazovat odlišnou biologickou aktivitu aplikované formy. Především se však zbytečně zatěžuje životní prostředí agrochemikáliemi.

Opticky aktivní látky jsou významné i v **potravinářství**. Bílkoviny přítomné v potravinách obecně obsahují převážně L-aminokyseliny. Přítomnost D-aminokyselin je obvykle výsledkem racemizace při jejich tepelném zpracování, např. smažení a pečení. Některé D-aminokyseliny mohou mít

negativní efekt, jako např. D-serin, který je nefrotoxický. Jiným příkladem chirální látky používané v potravinářství je glutamát sodný, jeden z jeho z enantiomerů je hořký, nedobry (Ahuja, 1991).

Velmi důležitá je i chirální analýza D,L-aminokyselin pro **kontrolu čistoty při syntézách bílkovin**. Zajímavé uplatnění by analýza těchto aminokyselin mohla také najít v **archeologii**. Bylo zjištěno, že v procesu stárnutí nastává racemizace L-aminokyselin, tvořících bílkoviny organismu, a jejich přeměna v druhý optický isomer, t.j. v D-aminokyseliny (Elster, Gil-Av, Weiner, 1991). Tato změna během života organismu představuje pouze desetiny až jednotky procenta. V dlouhodobějším měřítku se však racemizace projeví výrazněji, což by se mohlo využít pro datování archeologických biologických materiálů.

Analýze chirálních látek a jejich metabolitů se věnuje velká pozornost ve všech vyspělých zemích, protože je nutné přesně poznat chování jednotlivých enantiomerů v životním prostředí, např. jejich stereoselektivní adsorpci, distribuci, metabolismus apod. Testování farmak je důležité nejen z hlediska jejich léčebných účinků, ale i toxicity, mutagenity a teratogenity. V posledních letech byly vypracovány různé techniky a metody pro separace celé řady chirálních látek a studovaly se jejich vlastnosti především s ohledem na jejich chování v biologických systémech. Protože často bývá velmi obtížné získat oba enantiomery v opticky čisté formě, zbývá stále ještě mnoho případů, kdy biologická aktivita známých opticky aktivních látek nebyla dosud zjištěna.

Znalost chirálních vlastností a vztahů mezi chiralitou a biologickou aktivitou opticky aktivních látek a jejich metabolitů, které se vyskytují v životním prostředí, je nutná nejen z hlediska ochrany zdraví člověka, ale i z ekologického a ekonomického hlediska. Proto se v posledních letech projevuje stále větší snaha o výrobu a aplikaci látek pouze v opticky čisté formě. Vzhledem k povaze a vlastnostem racemických směsí to však naráží na celou řadu obtíží. Mnoho opticky aktivních látek intenzivně sleduje a jejich aplikace reguluje např. Environmental Protection Agency (EPA) a Food and Drug Administration (FDA).

Literatura

- Ahuja, S. (ed.), 1991: In Chiral Separations by Liquid Chromatography, ACS Symposium Series 471, American Chemical Society, Washington, p. 1-26.
- Armstrong, D. W., Reid III, G. L., Hilton, M. L., Chang, C. D., 1993: Environmental Pollution, 79, p. 51-58.
- Beluš, D., 1990: In Workshop on Chirality in Crop Protection, 7th IUPAC Int. Congr. Pestic. Chem., Hamburg.
- Blaschke, G., Kraft, H. P., Fickentscher, K., Kohler, F., 1979: *Arzneim.-Forsch.*, 29, p. 1640-1642.
- Červinka, O., Dědek, K., Ferles, M., 1969: *Organická chemie*. SNTL, Praha.
- Elster, H., Gil-Av, E., Weiner, S., 1991: *J. Archeol. Sci.*, 18, p. 605-617.
- Nógrádi, M., 1981: *Stereochemistry*. Pergamon Press, Oxford.
- Taylor, D. R., Maher, K., 1992: *J. Chromatogr. Sci.*, 30, p. 67-85.
- The Separation of Chiral Compounds by HPLC, 1993: Publication No. 12-5091-6938 E, Hewlett-Packard, Germany.