

OPTICAL ISOMERISM  
AND DRUGS  
PHARMACOLOGICAL  
ACTIVITY

V. V. ALEKSEYEV

*The influence of optical isomerism on pharmacological activity of drugs is considered in the article.*

**Рассмотрено влияние оптической изомерии на фармакологическую активность лекарственных препаратов.**

**ОПТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЯ  
И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ**

В. В. АЛЕКСЕЕВ

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

**ВВЕДЕНИЕ**

Механизм действия биологически активных веществ обычно заключается в их соединении со специфическими рецепторами. Рецепторы можно рассматривать как участки клеточных мембран, содержащие сложные органические молекулы, чувствительные к определенным веществам. Каждый рецептор обладает характерной пространственной структурой участка, взаимодействующего с биологически активным веществом, и их структуры должны соответствовать друг другу по принципу ключ—замок. У большинства лекарственных препаратов существует тесная взаимосвязь между пространственной структурой и фармакологической активностью, то есть стереоспецифичность действия [1–4].

Многие синтетические лекарственные препараты существуют в виде смеси двух, а часто и большего числа пространственных изомеров, отличающихся своим биологическим действием. Последствия таких различий не всегда безопасны. Распознавание стереоизомеров вводимого в организм вещества может осуществляться на разных стадиях: при связывании с ферментами и рецепторами, при транспорте через мембраны, в процессах поглощения в клетках и распределения между тканями. Все эти процессы изучает фармакокинетика. *Фармакокинетика — изучение всасывания, распределения, метаболизма и выделения лекарственных веществ и сопоставление результатов этих исследований с фармакологическим эффектом. Фармакодинамика — количественная оценка биологического и терапевтического действия лекарственных веществ.*

Выявление фармакокинетических и фармакодинамических особенностей отдельных изомеров открывает перспективные направления совершенствования уже известных лекарственных средств. Лишь 15% синтетических препаратов, находящихся на европейских рынках, производится в виде отдельных стереоизомеров, остальные 85% представляют собой смеси изомеров [4]. В то же время современные методы позволяют получать в чистом виде конкретные изомеры и выбирать из них те, которые обладают наиболее выраженными эффектами и (или) наименьшей токсичностью [2, 3].

Прежде чем перейти к обсуждению связи стереоизомерии и фармакологической активности, рассмотрим общие принципы изображения и номенклатуры оптических изомеров. Вопросы оптической изомерии на основе представлений об операциях симметрии с привлечением теории графов частично рассмотрены в статье профессора Л.П. Олехновича [5].

### ЭЛЕМЕНТЫ НОМЕНКЛАТУРЫ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ

Оптическая изомерия наблюдается у веществ, проявляющих оптическую активность, то есть способных вращать плоскополяризованный световой луч. Вещества, отклоняющие плоскость поляризации луча вправо, называются правовращающими, влево — левовращающими. Для того чтобы вещество было оптически активным, требуется выполнение единственного условия — молекула не должна иметь ни центра, ни плоскости симметрии. В простейшем случае это определяется наличием в молекуле так называемого асимметрического (хирального) атома. Существуют оптически активные молекулы и без асимметрического атома углерода [5], однако мы их рассматривать не будем. Термин “хиральность” происходит от английского слова “chirality” (от греч. χερ — рука), предложенного Кельвином в конце XIX века.

Асимметрическим атомом может служить  $sp^3$ -гибридный атом углерода, в тетраэдрическом окружении которого все четыре заместителя отличны друг от друга (на схеме 1 приведена структура аминокислоты аланина, асимметрический атом здесь и далее отмечен звездочкой).

Нетрудно заметить, что совместить структуру *a* и ее зеркальное отражение *b* в пространстве невозможно, так как даже при повороте молекулы *b* на

$180^\circ$  относительно вертикальной оси заместители H и  $NH_2$  не совпадут, поскольку H будет располагаться в случае *b'* впереди плоскости листа, а в случае *a* за ней, а  $NH_2$  наоборот.

Для изображения оптических изомеров существует другой, менее наглядный, но более удобный способ, предложенный Э. Фишером. Рассмотрим переход от объемных структур к проекциям Фишера (схема 1). Для написания проекционной формулы тетраэдр располагают так, чтобы одно его ребро (в данном случае  $H-NH_2$ ) было повернуто к наблюдателю и занимало горизонтальное положение, а противоположное ребро ( $COOH-CH_3$ ) приняло вертикальное положение. Видимую при таком положении картину переносят на бумагу и получают соответствующие проекционные формулы (I и II). Пользуясь этими формулами, надо всегда иметь в виду, что связанные вертикальной линией заместители находятся за плоскостью чертежа, а связанные горизонтальной — H и  $NH_2$  — выступают вперед. Сам асимметрический атом углерода находится в плоскости чертежа на кажущемся пересечении обеих линий.

Поскольку формы *a* и *b* относятся друг к другу как предмет к своему зеркальному изображению, такие оптические изомеры называются зеркальными изомерами или энантиомерами. Термины “энантиомеры” и “оптические изомеры” не являются синонимами, поскольку возможны и такие оптические изомеры, которые не являются энантиомерами. В соединениях, имеющих два асимметрических атома углерода (например, винные кислоты, схема 2), максимальное число оптических изомеров равно четырем, поскольку общее число оптических изомеров определяется формулой  $2^n$ , где  $n$  — число хиральных центров.

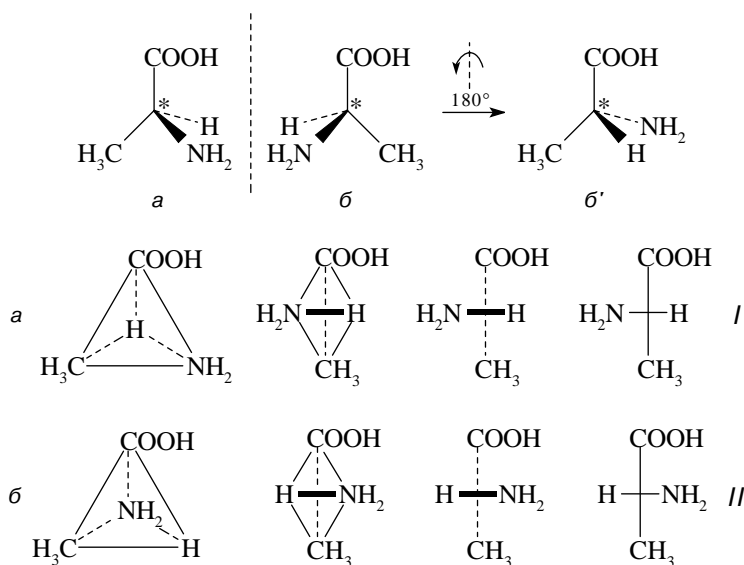


Схема 1

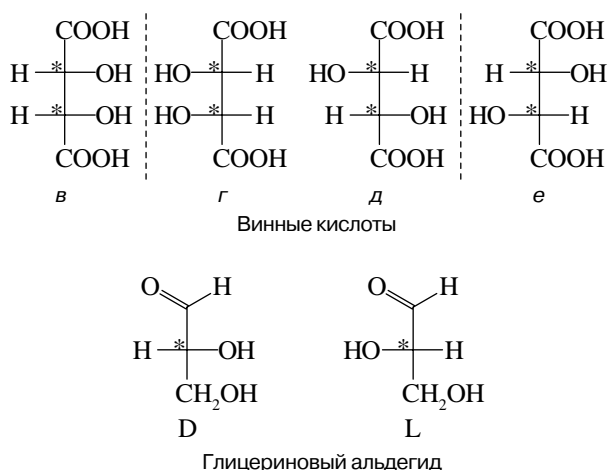


Схема 2

На первый взгляд структуры *v* и *g*, а также *d* и *e* зеркально отображаемы, то есть являются энантиомерами. Однако нетрудно заметить, что структуры *v* и *g* представляют собой одно и то же, поскольку заместители в верхней и нижней частях молекулы одинаковы (COOH). Таким образом, реальное число оптических изомеров в данном случае равно трем. При этом изомеры *d* и *e* являются энантиомерами, а форма *v(g)* не является энантиомером по отношению ни к одной из них. Оптические изомеры, не являющиеся зеркальным отражением друг друга, называют диастереомерами. В данном случае диастереомерны пары *v(g)–d* и *v(g)–e*. Диастереомеры обычно отличаются по физическим свойствам, тогда как энантиомеры всегда имеют одинаковые температуры плавления, растворимость и величину оптического вращения (но с противоположным знаком).

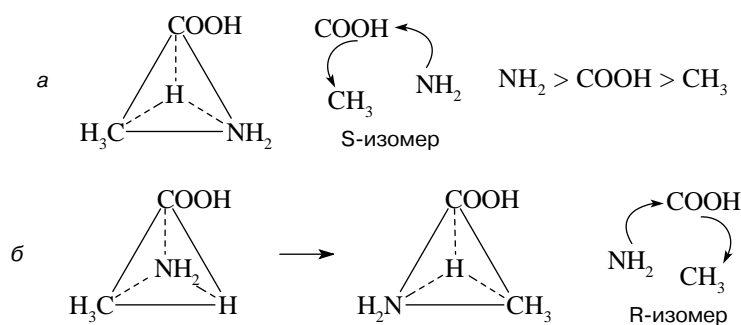
Луи Пастер, впервые осуществивший разделение винных кислот на оптические изомеры, назвал правовращающую кислоту (*dextro* – правый) D-винной кислотой, а левовращающую (*laevo* – левый) L-винной кислотой. Позднее за основу при определении D- или L-конфигурации оптических изомеров был взят глицериновый альдегид (схема 2).

Конфигурацию правовращающего глицеринового альдегида по аналогии с винными кислотами Пастера условились обозначать буквой D, левовращающего – L. Направление вращения и конфигурация вещества не всегда совпадают. Поэтому ошибочно отождествлять принадлежность вещества к D-ряду с определенным направлением вращения светового луча, которое однозначно может быть определено только экспериментально.

Таким образом, присутствие в названии изомера приставки D(L) означает лишь конфигурацию его асимметрического центра, аналогичную D-глицериновому альдегиду, а направление вращения указывается дополнительно с помощью соответствующего знака. Например, D-(+)-глицериновый альдегид – правовращающий глицериновый альдегид; D-(–)-молочная кислота – левовращающая молочная кислота с конфигурацией асимметрического центра, аналогичной D-глицериновому альдегиду.

Поскольку D,L-классификация оптических изомеров носит относительный характер, Р. Кан, К. Ингольд и В. Прелог в 60–70-х годах разработали так называемую R,S-номенклатуру оптических изомеров, позволяющую определить их абсолютную конфигурацию, основанную на рассмотрении расположения заместителей у асимметрического атома с учетом их старшинства (схема 3).

Правила старшинства учитывают прежде всего массы атомов, соединенных с асимметрическим центром, а при их равенстве – массы атомов, соседних с ближайшими к асимметрическому центру. Для того чтобы описать конфигурацию в R,S-системе, асимметрический тетраэдр рассматриваемого соединения располагают в пространстве таким образом, чтобы самый младший заместитель (для аланина на схемах 1, 3 – водород) находился в наиболее отдаленном от наблюдателя углу. Конфигурация будет определяться тем, как располагаются остальные три заместителя на грани тетраэдра, обращенной к наблюдателю. Если в порядке уменьшения старшинства они располагаются по движению часовой стрелки (*б*), то конфигурацию обозначают буквой R (*rectus* – правый), в противном случае (*а*) – к S-ряду (*sinister* – левый).



При наличии в молекуле не одного, а нескольких хиральных центров направление вращения определяется суммарным эффектом при каждом из них. В молекуле с двумя асимметрическими центрами, имеющими одинаковые заместители, но различными по их взаимному расположению, оптическая активность как бы теряется, потому что луч, отклоненный в одну сторону на определенную величину первым центром асимметрии, отклоняется ровно настолько же в противоположную следующему центром. Оптический изомер с такого рода "вырожденной" активностью называется мезо-формой (схема 2, в или з). Причиной того, что в растворе оптически активного соединения не наблюдается оптической активности, может быть также и одновременное присутствие в нем равных количеств право- и левовращающего изомера. Такая смесь называется *рацемической*.

#### ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ В ДЕЙСТВИИ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ

Одной из причин различной физиологической активности стереоизомеров лекарственных препаратов являются различия в их проникновении в организм. Эти различия могут быть связаны как с особенностями строения и свойствами биологических мембран, которые сами построены из оптически активного, асимметрического материала, так и с наличием в мембранах специальных систем, осуществляющих перенос метаболитов через мембраны. Известны стереоспецифические транспортные мембранные системы, при действии которых концентрация L-аминокислот внутри клеток повышается

примерно в 500 раз по сравнению с окружающей средой. D-аминокислоты этими системами не транспортируются. Левовращающая форма сарколизина (схема 4) активна при лечении некоторых видов опухолей, правовращающая неактивна, поскольку благодаря аминокислотной природе (препарат является производным фенилаланина) L-сарколизин проникает через мембраны с помощью систем активного транспорта L-аминокислот в отличие от D-сарколизина.

Процессы поглощения и связывания лекарственных веществ тканями также являются в своей основе стереоспецифичными, хотя в меньшей степени, чем прямое действие вещества на рецептор. Так, при действии на поверхность изолированного сердца крысы равными концентрациями изомеров адреналина (схема 4) соотношение (-)-изомера к его (+)-изомеру внутри сердца составляет уже 11 : 1.

На пути к рецептору лекарственное вещество может взаимодействовать с ферментами, также действующими стереоизбирательно. Так, например, L-гиосциамин (схема 4) полностью расщепляется с помощью фермента, содержащегося в плазме и некоторых органах кролика. В то же время данный фермент, получивший название L-гиосциаминэстеразы, не влияет на D-изомер гиосциамина.

Клиническое значение избирательного метаболизма энантиомеров зависит от различий в силе их действия и токсичности. Если предположить, что два энантиомера лекарственного препарата в рацемической смеси обладают одинаковой активностью, не имеет большого значения, который из них метаболизируется первым. Однако если энантиомеры

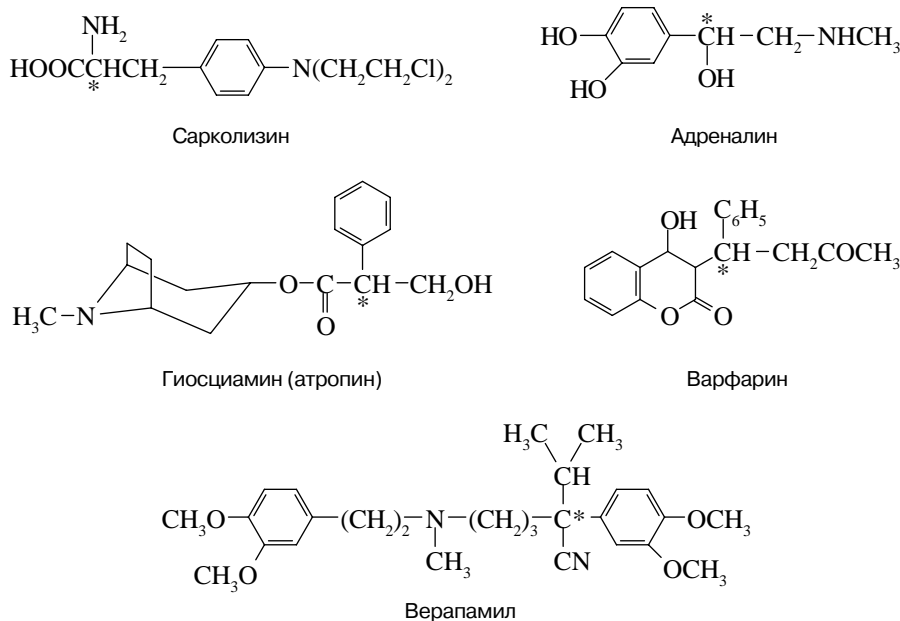


Схема 4

отличаются силой действия и вызываемыми нежелательными побочными явлениями, то факт быстрого метаболизма имеет большое значение.

*Метаболизм или обмен веществ – совокупность всех ферментативных реакций, протекающих в организме.* Типичным примером, подтверждающим это, являются наблюдения за стереоизбирательным метаболизмом верапамила (схема 4), применяемого при сердечных заболеваниях, во время его первого прохождения через печень. L-Изомер, который фармакологически в 8–10 раз активнее D-изомера, быстрее метаболизируется в печени. Значительные расхождения в биотрансформации энантиомеров приводят к их различным концентрациям в плазме крови. Отношение изомеров D/L в плазме равно 5 при пероральном (через рот) приеме верапамила и только 2 при внутривенном введении, когда препарат попадает в кровоток, минуя печень. Этот факт в значительной степени объясняет большую разницу между оптимальными пероральными (80–160 мг) и внутривенными (5–10 мг) дозами верапамила.

У некоторых оптически активных препаратов, применяемых в виде рацемата, может происходить взаимодействие с другими лекарственными средствами, заключающееся в том, что эти средства избирательно тормозят метаболизм одного из энантиомеров. При различной биологической активности энантиомеров это может приводить как к изменению силы действия препарата, так и к нежелательным побочным явлениям. Типичным примером является антикоагулянт варфарин (схема 4), применяемый в медицине в виде рацемата. Широко известно усиление антикоагулянтного действия варфарина некоторыми противовоспалительными препаратами. Чаще всего им приписывают способность вытеснять варфарин из связи с белками плазмы крови. Однако есть и другая причина, а именно избирательное влияние таких препаратов на биотрансформацию стереоизомеров варфарина. L-Изомер варфарина – соединение, обладающее в 5 раз более сильным антикоагулянтным действием, чем D-изомер. Противовоспалительные препараты избирательно тормозят метаболизм лишь L-варфарина и, следовательно, селективно повышают концентрацию именно этого изомера в плазме.

#### **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ**

Часто один из энантиомеров (эвтомер) значительно более активен по сравнению с другим, действующим слабее или не действующим вообще (дистомер). Отношение активности эвтомера к дистомеру называется эвдисмическим и является мерой стереоизбирательности данного соединения. Чем больше данное отношение, тем сильнее биологическая активность лишь одного оптического изомера. Особенно отчетливо это видно тогда, когда центр оптической асимметрии находится в том ме-

сте молекулы, которое отвечает за ее взаимодействие с рецептором (так называемое правило Пфейффера) [4].

Основная фармакологическая активность рацемических лекарственных препаратов обычно связана с действием лишь одного энантиомера. Второй или обладает менее выраженной активностью, или совсем неактивен, или проявляет другие фармакологические эффекты. Известны примеры использования в терапевтической практике рацемических препаратов, когда один из стереоизомеров обладал сильным токсическим эффектом, что приводило к трагическим случаям. Например, левовращающий изомер препарата талидомида является мощным транквилизатором, а присутствующий в смеси в равных количествах правовращающий обладает тератогенным действием, то есть приводит к появлению уродств у новорожденных.

Изучение активности стереоизомеров на изолированных тканях исключает влияние проникновения и распределения и позволяет оценить эффективность стереоизомерных веществ в их реакции с рецептором. Взаимодействие асимметричной, достаточно сложной молекулы лекарственного вещества с еще более сложной структурой активного центра рецептора, осуществляемое по типу ключ–замок, определяется, несомненно, их контактом в целом ряде точек. При этом в структурах вещества и рецептора могут существовать как точки связи, так и точки взаимного отталкивания. Очевидно, что существование первых обуславливает сродство вещества к рецептору. Наличие вторых может влиять на сродство, поскольку взаимное отталкивание каких-то групп вещества и рецептора может способствовать специфическому изменению конформации последнего.

Если представить себе, что основные силы взаимодействия асимметрично построенной молекулы лекарственного вещества с активным участком рецептора (или фермента) сосредоточены минимум в трех точках, как это показано на схеме 5, то два оптических антипода вещества могут одинаково ориентировать в отношении данной поверхности только две из трех групп, участвующих в процессе.

Различная ориентация третьей группы лучше всего может объяснить различие в биологической активности оптических изомеров, причем в зависимости от степени участия этой группы в процессе взаимодействия с рецептором влияние оптической изомерии будет выражено в большей или меньшей степени.

Если вещество взаимодействует с рецептором лишь в двух точках, то различия в биологической активности его оптических изомеров ожидать не приходится. Однако если третья группа в одном изомере пространственно препятствует контакту вещества с рецептором в двух других точках, то и в этом случае различие между оптическими антиподами должно иметь место. Например, из двух оптических изомеров

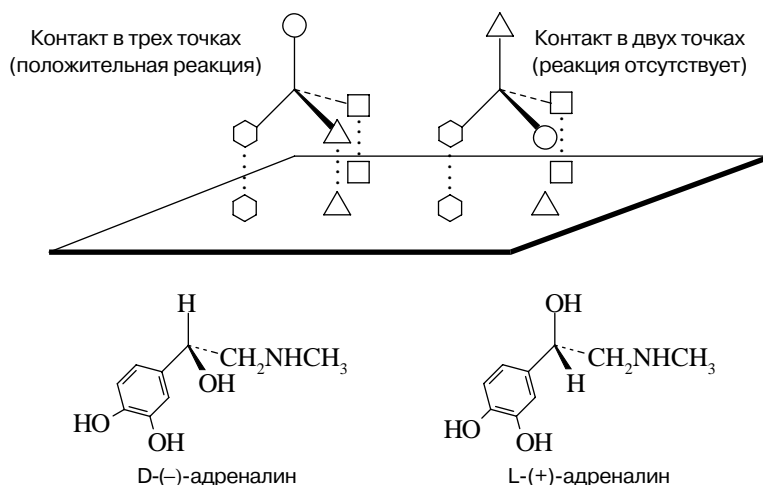
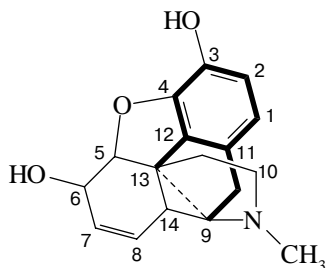
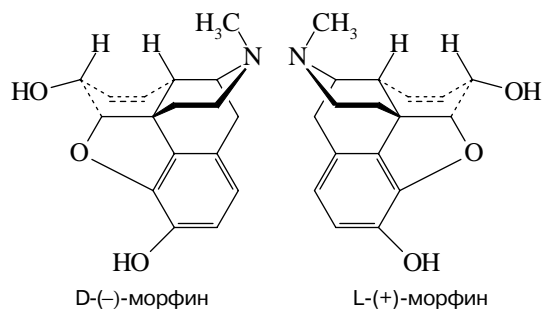


Схема 5

адреналина (схема 5) только у одного все три группы ориентированы таким образом, что они могут соединяться с соответствующими группами рецептора. В этом случае будет наблюдаться максимальная фармакологическая активность, соответствующая D-(-)-адреналину. У L-(+)-адреналина спиртовая гидроксильная группа ориентирована неправильно по отношению к поверхности рецептора, и данная молекула может взаимодействовать с рецептором только в двух точках. Поэтому природный D-(-)-адреналин обладает в десятки раз большей фармакологической активностью, чем синтезированный искусственно L-(+)-изомер.

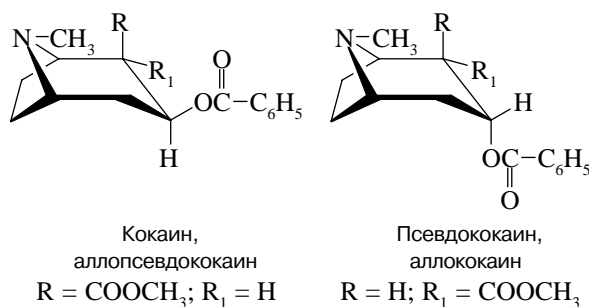
Из обширной группы опиоидных анальгетиков выделенной стереоселективностью обладает морфин:



Абсолютная конфигурация этого алкалоида полностью установлена несмотря на наличие в его молекуле пяти асимметрических атомов углерода (C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>13</sub> и C<sub>14</sub>). Такое количество асимметрических атомов теоретически допускает возможность существования 32 оптических изомеров морфина. Однако ограничения, которые налагаются мостиковой этиламиновой цепочкой, создающей кольцевую систему (C<sub>9</sub>–C<sub>13</sub>), приводят к тому, что морфин существует лишь в виде 16 оптических изомеров. Все эти изомеры были получены и исследованы. В морфиновых алкалоидах определена не только конфигурация всех центров асимметрии, но также и знаки вращения последних. Анализ показал, что C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> и C<sub>9</sub> являются левовращающими центрами, а C<sub>13</sub> и C<sub>14</sub> – правовращающими.

Морфин и близкие алкалоиды – яркий пример влияния пространственной конфигурации на физиологическую активность соединений. Морфин, содержащийся в естественном растительном сырье, является одним из левовращающих изомеров. Введение этого препарата животным и человеку вызывает сильную и продолжительную анальгезию. Синтезированный правовращающий изомер морфина полностью лишен каких бы то ни было анальгетических свойств.

Интересные данные по различной активности стереоизомеров (табл. 1) получены для известного местноанестезирующего препарата – кокаина, для которого возможно существование восьми оптических изомеров. Соответственно были получены четыре рацемические формы кокаина: кокаин, псевдококаин, аллококаин и аллопсевдококаин.



Из табл. 1 видно, что стереоизомеры кокаина обладают различным по величине местноанестезирующим действием, причем наиболее активным является (–)-кокаин. Наиболее токсичным среди данных препаратов является рацемический аллококаин, а наименее – (+)-кокаин. При изучении оптических изомеров псевдококаина было обнаружено, что наиболее активным является (+)-изомер, применяемый в практике под названием псикаина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные сведения показывают, что изменение пространственного расположения одних и тех же групп в молекуле биологически активных веществ может иметь столь же значительные последствия, как и изменения химической природы этих групп. Знание влияния стерических особенностей на физиологическую активность молекулы позволяет с помощью стереоспецифичных методов синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью и (или) наименьшей токсичностью. На стадии разработки лекарственных средств необходим сравнительный анализ терапевтической активности, токсичности, метаболизма, фармакодинамики и фармакокинетики индивидуальных стереоизомеров.

**Таблица 1.** Местноанестезирующая активность (в отн. ед.) и токсичность стереоизомерных кокаинов

Препарат	Оптическая форма	Анестезирующее действие	LD <sub>50</sub> ,* мг/кг
Кокаин (природный)	(–)	1,0	205
Кокаин (синтетический)	(–)	1,9	255
Кокаин	(+)	0,22	800
Псевдококаин	Рацемат	0,65	340
Аллококаин	Рацемат	0,47	43

\* Токсичность препаратов оценивается дозой LD<sub>50</sub>, при введении которой наступает гибель 50% экспериментальных животных.

## ЛИТЕРАТУРА

- Голиков С.Н., Кузнецов С.Г., Зацепин Э.П. Стереоспецифичность действия лекарственных веществ. Л.: Медицина, 1973. 184 с.
- Williams K., Lee E. // *Drugs*. 1985. Vol. 30. P. 333–354.
- Дунина В.В., Белецкая И.П. // *Журн. орган. химии*. 1992. Т. 28. С. 1929–2000.
- Яницкий П.К., Реверский В., Гумулка В. // *Новости фармации и медицины*. 1991. № 4/5. С. 98–104.
- Олехнович Л.П. Многообразие строения и форм молекул органических соединений // *Соросовский Образовательный Журнал*. 1997. № 2. С. 44–50.

\* \* \*

Валерий Владимирович Алексеев, доктор химических наук, профессор кафедры химии Военно-медицинской академии. Область научных интересов: органический синтез, молекулярный дизайн кольчато-линейных и кольчато-кольчатых таутомерных систем. Автор более 70 научных публикаций в отечественных и международных журналах.