

УДК 615.332:577.182

## ОПТИЧЕСКАЯ ИЗОМЕРИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.Г. Смирнова, Г.Н. Гильдеева\*, В.Г. Кукуес\*

*(кафедра химии природных соединений; e-mail: sig@genebee.msu.su)***Рассмотрена взаимосвязь между оптической изомерией и фармакологической активностью лекарственных препаратов.****Ключевые слова:** *лекарственные препараты, оптическая изомерия, УФ-спектроскопия, круговой дихроизм, фармакологическая активность.*

В основе всех биологических процессов, их взаимообусловленности, высокой эффективности и строгой избирательности лежит тонкое структурное соответствие взаимодействующих молекул, определяемое прежде всего спецификой пространственной организации молекул. Стереоспецифичность свойственна большинству биомолекул – это характерная особенность молекулярной логики живых клеток.

Конформация органических биомолекул играет исключительно важную роль во многих биохимических процессах, в частности при взаимодействии каталитических центров ферментов с субстратами. Для обеспечения нормальных биологических функций молекулы фермента и субстрата должны быть комплементарны, т.е. их структуры должны стерически точно соответствовать друг другу. Строгая комплементарность необходима и для связывания молекулы гормона с его рецептором на поверхности клетки и для репликации ДНК, и для многих других процессов, протекающих в клетке [1]. У большинства лекарственных препаратов также существует тесная взаимосвязь между пространственной структурой и фармакологической активностью, т.е. стереоспецифичность действия [2, 3].

Многие синтетические лекарственные препараты существуют в виде двух или нескольких пространственных изомеров. Фармакологическая активность рацемических лекарственных препаратов обычно связана с действием лишь одного энантиомера [4]. Второй или проявляет менее выраженную активность, или совсем не активен, или проявляет другие фармакологические эффекты. Известны примеры использования в терапевтической практике таких рацемических препаратов, в которых 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 изомер обладает тератогенным действием, т.е. приводит к появлению уродств у новорожденных. В некоторых случаях количественные различия в биологической активности двух энантиомеров одного и того же соединения выражены очень сильно. Например, D-изомер изопроterenолола – лекарственного препарата, применяемого при легких приступах астмы, действует как бронхорасширяющее средство в 50–70 раз активнее, чем L-изомер [1]. Распознавание стереоизомеров вводимого в организм вещества может осуществляться на разных стадиях: при связывании с ферментами и рецепторами, при транспортировке через мембраны, в процессах поглощения в клетках и распределения между тканями. Это подтверждает наблюдение за стереоизбирательным метаболизмом применяемого при сердечных заболеваниях верапамила во время его первого прохождения через печень. В печени быстрее метаболизируется L-изомер, который фармакологически в 8–10 раз активнее D-изомера. Значительное расхождение в биотрансформации энантиомеров приводит к тому, что их содержание в плазме крови тоже различно. 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 значениями пероральными (80–160 мг) и внутривенными (5–10 мг) дозами верапамила [4].

Выявление фармакокинетических особенностей отдельных изомеров открывает перспективное на-

\* Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.

правление совершенствования уже известных лекарственных средств. Лишь 15% синтетических препаратов, находящихся на европейских рынках, производится в виде отдельных стереоизомеров, остальные 85% представляют собой смеси изомеров [5]. Однако современные методы позволяют получать в чистом виде отдельные изомеры и выбирать из них те, которые обладают наиболее выраженными эффектами и (или) наименьшей токсичностью [3, 6].

Прежде чем приступить к изучению качества субстанций, имеющих оптическую активность, необходимо ответить на несколько важных вопросов: какова природа оптической активности, какими методами она измеряется?

### Оптическая активность

Оптическая активность молекул сопряжена с отсутствием у них определенного элемента симметрии, в частности, она наблюдается при наличии асимметрических атомов углерода и их воздействии на соседние хромофоры.

Во всех случаях, когда в молекуле органического соединения атом углерода связан с четырьмя разными атомами или функциональными группами, считается, что этот атом асимметричен, так как может существовать в двух изомерных формах, называемых энантиомерами, различающимися своей пространственной конфигурацией.

Энантиомеры относятся друг к другу как предмет и несовместимое с ним его зеркальное отражение. Энантиомеры, называемые также оптическими изомерами или стереоизомерами, в химических реакциях ведут себя одинаково, но различаются по весьма характерному физическому свойству, а именно по способности вращать плоскость плоскополяризованного света. Угол вращения плоскости поляризации для обоих изомеров одинаков, но направление вращения противоположно. Если один изомер вращает плоскость поляризации вправо, то второй – вращает ее на такой же угол влево (при равной толщине слоя и одинаковой концентрации исследуемого вещества) [7, 8].

Т а б л и ц а 1

Клиническая эффективность изомеров лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, их действие	Клиническая эффективность	Токсичность	Отсутствие эффекта
Atenolol	S-изомер		
Nicardipine	R-изомер		
Propranolol	S-изомер		
Sotalol	рацемат		
Verapamil	эффективны оба изомера		
Amlodipine	S-изомер		
Clopidogrel (плавикс)	S-изомер	R-изомер	
Cycloserine	D-изомер		
Omeprazole	S-изомер		
Adrenalinum	L-изомер		D-изомер
Aminoglutethimide	R-изомер		
Amphetamine sulphate	S-изомер		
Glutethimide	R-изомер		
Deprenyl	L-изомер		D-изомер
Baclofen	L-изомер		
Chlorpheniramine	S-изомер		
Econazole	R-изомер		
Ibuprofen	S-изомер		
Miconazole	R-изомер		

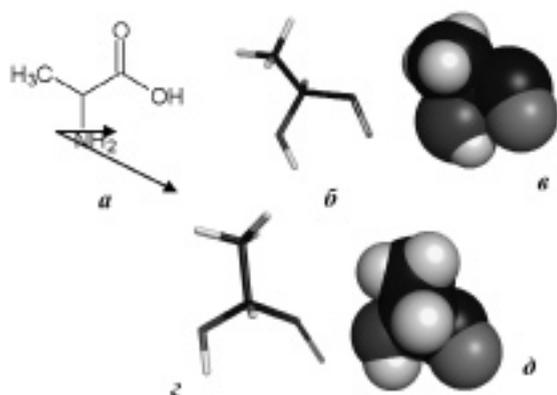


Рис. 1. Модели, показывающие строение аминокислоты аланина: *a* – структурная формула аланина; *b*, *c* – модели из стержней, показывающие ковалентный скелет молекул L- и D-аланина; *e*, *d* – пространственные модели Стюарта–Бриггса для L- и D-аланина (относительные размеры всех атомов точно соответствуют их ван-дерваальсовым радиусам [1])

Изображенная на рис. 1 аминокислота аланин представляет собой асимметрическую молекулу, поскольку ее центральный атом углерода имеет четыре разных заместителя: метильную группу, аминогруппу, карбоксильную группу и атом водорода. Два энантиомера аланина в структурном отношении являются несовместимыми между собой зеркальными отражениями друг друга. Эти две формы аланина относятся одна к другой так же, как правая рука к левой. Соединения с асимметрическими атомами углерода встречаются в двух формах, которые можно рассматривать как левые и правые, поэтому они получили название хиральные соединения (от греческого слова «*chiro*», что значит рука). Соответственно центральный (асимметрический) атом хиральных соединений называют хиральным атомом, или хиральным центром. Две разные хиральные формы аланина называют D-аланином и L-аланином (рис. 1). Смесь равного числа молекул обоих энантиомеров называют рацемической. Суммарное оптическое вращение такой смеси равно нулю. Разделить две хиральные формы в такой смеси можно лишь при помощи специальных методов, которые будут рассмотрены далее.

### Сtereoхимические формулы

Общепринятый в настоящее время условный способ обозначения конфигурационных взаимоотношений был впервые предложен Фишером (1891), затем несколько видоизменен Розановым (1906) и подробно обсужден Хадсоном (1949) [9]. В качестве относительного стандарта был избран правовращающий глицериновый альдегид  $\text{HOCH}_2\text{—CH(OH)—CHO}$ , ко-

торому была произвольно приписана конфигурация, изображенная на рис. 2 при помощи перспективной тетраэдрической модели *a* и эквивалентной ей симметрично ориентированной модели *b*.

Как на рис. 2, *a*, так и на рис. 2, *b* сплошная линия, соединяющая Н и ОН, представляет собой ребро тетраэдра, расположенное над плоскостью чертежа, а пунктирная линия между СНО и  $\text{CH}_2\text{OH}$  изображает то ребро, которого не видно в непрозрачной механической модели. Для удобства написания и печатания Фишер предложил пользоваться вместо трехмерных моделей их плоскими проекциями, для построения которых он установил следующие правила: сначала модель ориентируют в положение *b*, т.е. таким образом, чтобы углеродная цепь была расположена вертикально в задней части тетраэдра, а заместители (Н и ОН) находились в его передней части; затем модель мысленно сплющивают, в результате чего все группы оказываются лежащими в плоскости чертежа в том же порядке, в каком находились в модели (рис. 2, *e*). Следует помнить, что проекционная формула *e* соответствует настоящей модели (Н и ОН выступают вперед); ее можно поворачивать в плоскости чертежа, но нельзя мысленно вывести из этой плоскости и перевернуть. Если углеродная цепь содержит два или больше связанных друг с другом асимметрических

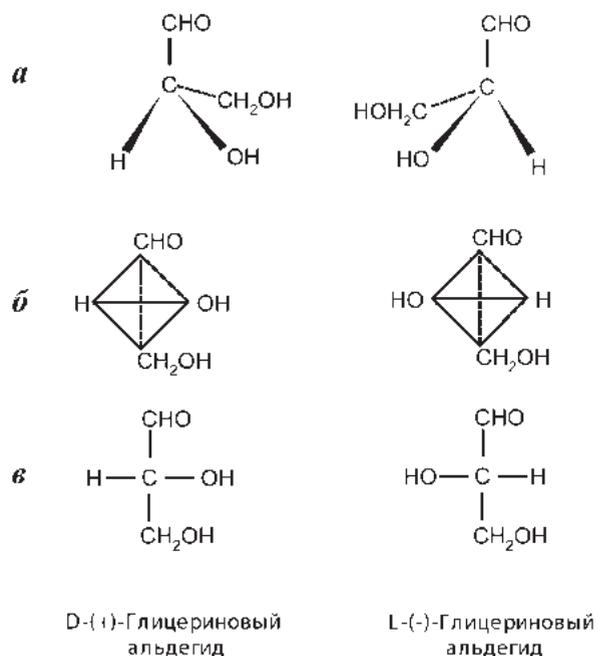


Рис. 2. Конфигурационные формулы, схематизированные конфигурационные формулы и проекционные формулы обоих глицериновых альдегидов

атомов углерода, то проекционную формулу строят аналогичным образом, исходя из модели, в которой группа СНО (или эквивалентная ей группа) находится сверху, а группа  $\text{CH}_2\text{OH}$  (или заменяющая ее группа) расположена внизу, углеродная цепь ориентирована вертикально и изогнута от наблюдателя, а Н- и ОН-группы выступают вперед.

Конфигурацию правовращающего глицеринового альдегида условились обозначить латинской буквой D, а противоположную конфигурацию – буквой L. С этих позиций изображенный выше глицериновый альдегид можно назвать D-глицериновым альдегидом или, более полно, D-(d)-глицериновым альдегидом, причем D обозначает конфигурацию, а (d) указывает на правое вращение. То же самое можно выразить с помощью названия D-(+)-глицериновый альдегид, которое вызывает меньше недоразумений и поэтому предпочтительнее предыдущего.

Все соединения, для которых экспериментально установлено, что конфигурация асимметрического центра у них такая же, как и у D-глицеринового альдегида, принадлежат к D-ряду.

D-глицериновый альдегид был избран в качестве относительного стандарта по той причине, что он является простейшим членом ряда сахаров и соответствует по своей конфигурации одному из четырех асимметрических атомов углерода важнейшего сахара – глюкозы.

Решение Фишера приписать ряду природного (+)-глицеринового альдегида D-конфигурацию было произвольным. Только через шестьдесят лет, когда был разработан метод рентгеноструктурного анализа, удалось установить, что соединения фишеровского D-ряда действительно обладают приписанной им конфигурацией (Бийво, 1951). Сделанный Фишером выбор оказался правильным, и таким образом, конфигурации, установленные относительно D-глицеринового альдегида, являются теперь абсолютными конфигурациями [9].

#### **Определение оптических изомеров биологически активных веществ методами спектрополяриметрии**

Впервые проявление оптической активности было замечено в 1811 г. Араго при изучении влияния кварцевой пластинки на поляризованный свет [10]. Несколько лет спустя Био показал, что это явление присуще не только кристаллическим веществам. Растворы некоторых природных соединений также обладают свойством вращения плоскости поляризации плоскополяризованного света. Био детально изучил

физические законы этого явления и показал, в частности, что угол вращения изменяется линейно в зависимости от толщины слоя раствора, через который проходит свет, и от концентрации активного соединения. Кроме того, он показал, что угол вращения изменяется в зависимости от длины волны света.

Вскоре было найдено, что величина оптического вращения является существенной характеристикой многих органических соединений, однако самым значительным достижением того времени было открытие Пастером разделения рацематов из солей винной кислоты на оптические антиподы. Возможность разделения рацематов на активные энантиоморфные составляющие является очень важной для органического синтеза. Пастер не только обнаружил, но и объяснил гемиздрию кристаллов солей винной кислоты, указав на связь их макроскопической асимметрии с асимметрией самой молекулы. Тем самым было положено начало науке об оптической изомерии. В результате этот выдающийся ученый сделал четкий вывод о том, что *вращательная способность связана с существованием собственной асимметрии в молекуле*.

Оптическая активность может быть определена при помощи **поляриметра** [11]. Она выражается величиной удельного вращения, которую можно определить, измерив угол поворота плоскости поляризации при прохождении света через раствор с известной концентрацией в кювете поляриметра при заданной длине пути света в растворе (обычно для D-линии в спектре натрия  $\lambda = 589$  нм).

Сравнительно недавно достижения в технике поляриметрических исследований позволили проводить систематическое изучение оптически активных молекул в областях поглощения тех хромофорных групп, в которых и заключен собственно источник эффекта.

В настоящее время для изучения веществ, обладающих хиральностью, широко используются методы спектрополяриметрии: дисперсия оптического вращения (ДОВ) и круговой дихроизм (КД) [12]. С помощью этих методов измеряют в зависимости от длины волны способность оптически активного хромофора вращать плоскополяризованный свет (ДОВ) и по-разному поглощать поляризованный по кругу вправо и влево свет (КД). В основе ДОВ и КД лежат одни и те же физические законы, и фактически оба эти метода представляют собой просто два разных способа изучения одного и того же явления: взаимодействия поляризованного света с *оптически активными* молекулами [13].

Использование методов ДОВ и КД для получения информации о макромолекулах определяется в

первую очередь доступностью необходимой аппаратуры. Вначале были доступны только приборы для измерения ДОВ. Кроме того, приблизительно до 1960 г. на этих приборах можно было работать только в области длин волн, значительно превышающих длины волн, соответствующие полосам поглощения белков и нуклеиновых кислот.

В более поздние годы аппаратура для измерения ДОВ была усовершенствована, так что интервал измерений был расширен до далекого ультрафиолета, что позволило работать в областях поглощения белков и нуклеиновых кислот, т.е. наблюдать эффекты Коттона.

В конце 1960-х годов стали доступны приборы для измерения КД, и ввиду простоты кривой КД по сравнению с кривой ДОВ с эффектом Коттона метод КД стал использоваться более широко, чем ДОВ; в настоящее время ДОВ применяется редко.

Для того чтобы показать взаимосвязь дисперсии оптического вращения, кругового дихроизма и ультрафиолетового спектра поглощения для типичного (бесцветного) органического вещества и познако-

миться с обозначениями, применяемыми в ДОВ и КД, на рис. 3 приведена кривая с положительным эффектом Коттона, связанным со слабым переходом в эписульфидном хромофоре при  $\lambda = 264$  нм для 5 $\alpha$ -, 6 $\alpha$ -эписульфида холестанола-3 $\beta$ . Этот пример обращает внимание также и на то обстоятельство, что знак вращения видимой области (например,  $[\alpha]_D$ ) отличается от знака первого эффекта Коттона. На рис. 3 показан положительный эффект Коттона в ультрафиолетовой области спектра и отрицательное вращение в видимой области. Кривые ДОВ выражены в единицах молекулярного вращения ( $[\Phi]$ ), а кривые КД – в единицах молекулярной эллиптичности ( $[\theta]$ ) [14, 15].

Методы ДОВ и КД успешно применяются для аналитических задач (особенно это относится к смесям изомеров) [16].

### Изучение конформационных особенностей асимметричных молекул методом кругового дихроизма (КД)

Круговой дихроизм оптически активных веществ обусловлен различным поглощением веществом све-

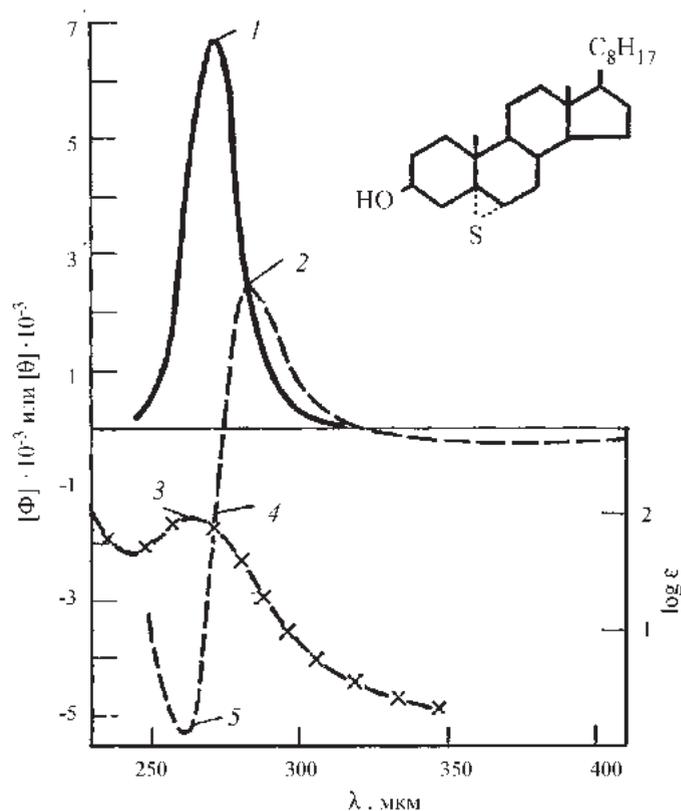


Рис. 3. Кривые ДОВ, КД и поглощения в ультрафиолетовой области 5 $\alpha$ -, 6 $\alpha$ -эписульфида холестанола-3 $\beta$ , на примере которых демонстрируются применяемые обозначения: 1 – положительный максимум КД, 2 – пик на кривой ДОВ, 3 – максимум УФ-спектра, 4 – средняя точка на кривой ДОВ, 5 – впадина на кривой ДОВ

та, поляризованного по кругу влево и вправо [10]. Величина  $\Delta\varepsilon = \varepsilon_l - \varepsilon_r$  (где  $\varepsilon_l$  и  $\varepsilon_r$  – коэффициенты поглощения для света, поляризованного по кругу влево и вправо), являющаяся мерой КД, имеет заметную величину только в узкой области частот вблизи от максимума полосы поглощения оптически активного хромофора. Только в этой же области частот имеет заметную величину и другая характеризующая КД величина – молекулярная эллиптичность

$$[\theta] = \theta / (100 \cdot c \cdot l),$$

где  $\theta$  – угол, характеризующий эллиптичность света, прошедшего через оптически активное вещество (градус),  $c$  – концентрация вещества (моль/мл),  $l$  – длина пути (дм).

Молекулярная эллиптичность ( $[\theta]$ ) связана с величиной  $\Delta\varepsilon$  уравнением  $\Delta\varepsilon = [\theta] / 3300$ , а  $\Delta\varepsilon$  связана с оптической плотностью КД ( $\Delta D = D_l - D_r$ ) соотношением:

$$\Delta\varepsilon = \Delta D / (c \cdot l),$$

где  $c$  – концентрация вещества (моль/л);  $l$  – длина пути света (см).

Зависимость  $\Delta\varepsilon(\lambda)$  [или  $(\theta)(\lambda)$ ] для простого практического перехода имеет колоколообразную форму, аналогичную обычным кривым поглощения (рис. 3).

Кроме того,  $\Delta\varepsilon$  может иметь положительный и отрицательный знак. Все эти свойства КД приводят к тому, что спектры КД гораздо лучше разрешены, чем суммарные кривые ДОВ, их легче интерпретировать и, изучая КД в области полосы поглощения данного хромофора, можно анализировать только его свойства, не принимая во внимание другие хромофорные группы. С помощью метода кругового дихроизма (КД) можно разделить вклады в суммарную оптическую активность отдельных полос поглощения изучаемых изомеров. Экспериментальные спектры КД визуально сравнивают с реперными спектрами КД, полученными для гипотетических структур L- и D-конфигураций. Таким образом получают качественную и количественную картину состава изучаемой субстанции. Большим преимуществом метода КД является его высокая чувствительность. Для анализа в отдельных случаях можно ограничиться сотыми долями миллиграмма субстанции.

#### Разделение оптически недеятельных веществ на оптические антиподы

На примере виноградной кислоты Пастер предложил ряд классических методов, с помощью ко-

торых возможно отделение оптических антиподов друг от друга [17].

*Первый метод* основан на том, что микроорганизмы обладают способностью при химических процессах, связанных с их жизнедеятельностью, потреблять предпочтительно лишь одну из двух антиподных конфигураций, и при том обыкновенно ту, которая встречается в качестве естественного продукта в растительном или животном мире. Так, при прорастании и размножении чернильной плесени (*Penicillium glaucum*) на разбавленных растворах виноградной кислоты или ее солей растворы вскоре приобретают левое вращение. Через некоторое время в растворах остается лишь одна левовращающая кислота, которая и может быть получена путем выпаривания раствора и кристаллизации твердого остатка. Лишь после этого, и притом гораздо медленнее, плесенью потребляется левая кислота.

*Второй метод* Пастера основан на различной растворимости солей, образованных оптически противоположными кислотами с одним и тем же оптически деятельным основанием.

Так, виноградная кислота могла быть разделена на оптические изомеры в виде солей оптически деятельного алкалоида *цинхонина*. Цинхониновая соль левой винной кислоты трудно растворима в воде, соль же правой кислоты растворяется значительно легче, поэтому соли обеих кислот могут быть разделены кристаллизацией.

По этому методу *i*-молочная кислота в виде солей стрихнина, хинина или морфина была разделена на *d*- и *l*-молочные кислоты; кристаллизацией цинхониновых солей была разделена *i*-яблочная кислота и т.д. Аналогичным путем, т.е. кристаллизацией солей оптически недеятельных оснований с оптически деятельными кислотами, можно разделить *i*-основания на *d*- и *l*-изомеры.

Сtereoхимическая теория даст впоследствии следующее объяснение способа разделения оптических антиподов при помощи оптически деятельных соединений. Ввиду того, что молекулы оптических антиподов вполне подобны друг другу и отличаются лишь как зеркальные изображения, они обладают одинаковыми свойствами, за исключением различного вращения плоскости поляризации и кристаллизации в энантиоморфных формах. Но если в молекулы двух оптических антиподов, относящихся друг к другу, как предмет к зеркальному изображению, ввести новую оптически деятельную группу, т.е. вращающую плоскость поляризации только в левую или только в правую сторону,

то из двух антиподов получатся две конфигурации, также не совмещающиеся друг с другом, но уже не относящиеся друг к другу, как предмет к зеркальному изображению.

Из сказанного ясно, что расщепление недеятельных веществ вторым способом Пастера представляет лишь частный случай возможных реакций этого рода. Действительно, не только при получении солей оптически деятельных оснований, но при всякой иной реакции, когда с оптически деятельным веществом взаимодействует недеятельное вещество, представляющее собой смесь антиподов, из двух антиподов получают вещества с совершенно различными физическими свойствами, допускающими их легкое разделение.

Марквальд и Мэккензи сделали дальнейший вывод о стереохимических отношениях антиподов к оптически активным соединениям. Они предположили, что оптические антиподы должны с неодинаковой легкостью реагировать с другими оптически активными соединениями. Действительно, исследование этерификации рацемических кислот активными спиртами показало, что антиподы этерифицируются с неодинаковой скоростью и что, следовательно, и этим способом может быть достигнуто, по крайней мере частичное, расщепление оптических изомеров [17].

*Третий метод* расщепления оптически недеятельных веществ, которым Пастеру удалось выделить оба антипода винной кислоты, – кристаллизация одной из сегнетовых солей, а именно натрий-аммониевой соли состава  $C_4H_4O_6Na(NH_4) \times 4H_2O$ . Как показал впоследствии Г.П. Вырубов, лишь при температурах ниже  $28^\circ C$  из растворов сегнетовой соли кристаллизуется не рацемическое соединение, а смесь солей правой и левой винных кислот. Каждая из этих солей образует гемиэдрические энантиоморфные кристаллы. Кристаллы были разделены Пастером отборкой, причем кристаллы одного рода представляли собой D-кислоту, а кристаллы другого рода – L-кислоту.

Разделение изомеров иногда может быть достигнуто внесением в пересыщенный раствор кристаллика одного из изомеров, причем этот кристаллик вызывает кристаллизацию только этого изомера. Таковую «прививку» кристаллизации можно производить с помощью других изоморфных кристаллов, образующих энантиоморфные формы. Так, например, кристаллы L-аспарагина вызывают кристаллизацию D-сегнетовой соли. По-видимому, такую кристаллизацию можно вызвать и прививкой энантиоморфных

кристаллов вещества, не содержащего асимметрического атома углерода. Например, внесением в насыщенный раствор *i*-аспарагина энантиоморфного кристалла гликоколя удалось вызвать кристаллизацию одного из оптически изомерных аспарагинов.

### Энзиматическое разделение рацематов

Препаративное использование этого метода ограничено тем, что теряется наиболее интересный природный энантиомер. Однако иногда удается вместо разрушения природного субстрата осуществить при помощи ферментов лишь такое изменение его специфической функциональной группы, которое достаточно для определения неизменного изомера.

Гринштейн разработала удобный метод ферментативного разделения рацематов аминокислот: DL-аланин ацетируют и образующееся ацетильное производное DL-аланина обрабатывают раствором фермента, катализирующего деацетилирование. В результате указанной ферментативной обработки образуется смесь природного L-аланина и N-ацетил-D-аланина. Смесь легко разделяется, так как свободная аминокислота не растворима в этиловом спирте, а ацетильное производное легко растворяется в нем [8].

Существует метод, основанный на дезаминировании аминокислот с помощью оксидаз. Антибиотик левомецетин является N-дихлорацетильным производным амина, иногда называемого основанием хлорафеникола.

Разделение этого ( $\pm$ ) основания путем внесения затравки в его пересыщенный раствор, частично нейтрализованный соляной кислотой, представляет особый интерес, так как для этого достаточно однажды внести затравку одного из оптически чистых энантиомеров. После внесения затравки оба энантиомера выделяются попеременно, так как каждый раз выкристаллизовывается только тот изомер, которым раствор пересыщен в большей степени.

### Методы разделения оптически активных соединений и применяемые для этого реагенты

В данном разделе перечислены почти все применяемые методы оптического разделения или реагенты для разделения органических систем [18–20]. Разделение неорганических комплексов, особенно электролитов, легко выполняется с помощью большинства перечисленных ниже реагентов (таб. 2). Алкалоиды используются в протонированном виде, а кислоты (камфорсульфоокислота, винная кислота и т.д.) – в виде анионов. Для этой цели могут также применяться уже разделенные ком-

Т а б л и ц а 2

## Реагенты для химического разделения оптически активных соединений

Реагент	Мол.вес	Абсолютная конфигурация	$[\alpha]_D$ (растворитель) <sup>a</sup>
Реагенты для разделения кислот			
2-Амино-1-бутанол	89,14		-10,1 (Н)
Амфетамин	135,21	S	+38(Б)
Бруцин	394,45	в	-127 (ХФ)
Цинхонидин	294,38	в	-109(Э)
Цинхонин	294,38	в	+229(Э)
Дегидроабиетиламин	285,46	в	+46(М)
Дезоксиэфедрин	149,23	S	+17,9 (В)
Эфедрин	165,23	$\alpha R, \beta R$	-41 (В-НСL)
Ментол	156,26	1R, 2R, 5R	-50 (В-Э)
Ментиламин	155,18	1R, 2R, 5R	-32 (Э)
Морфин	285,33	в	-132(М)
1-(1-Нафтил)этиламин	171,24		+81,35 (Н)
1-(2-Нафтил)этиламин	171,24		
$\alpha$ -Фенетиламин	121,18	R	+39 (М)
Хинидин	324,41	в	+ 230 (ХФ)
Хинин	324,41	в	-П7(ХФ)
Стильбендиамин	212,3		
Стрихнин	334,4	в	-139(ХФ)
Реагент для разделения аминов и спиртов			
3 $\beta$ -Ацетокси- $\Delta^5$ -этиеновая кислота	360,48	в	
3-Бромкамфор-8-сульфокислота	311,21	в	-92 (В)
Камфорная кислота	200,23	1S, 3S	+48 (Э)
Камфор-10-сульфокислота	232,30	1R	+ 43 (Э)
Хлорангидрид камфор-10-сульфокислоты	250,74	1R	+32 (ХФ)
О,О'-Диацетилвинная кислота	234,2		
О,О'-Дибензоилвинная кислота	258,31	2R, 3R	-118(Э)
6,6'-Динитро-2,2' дифеновая кислота	332,2		
0,0'-Ди- <i>n</i> -толуилвинная кислота	386,36	2S, 3S	+ 132 (Э)
Глутаминовая кислота	147,13	2S	+31 (6 н. НСL)
Гидратроповая кислота	150,18		
Яблочная кислота	134,09	2S	-2 (В)
Миндальная кислота	152,15		-156 (В)
Ментоксиуксусная кислота	214,3	1R, 2R 5R	-93 (М)
Хлорангидрид ментоксиуксусной кислоты	232,8	1R, 2R, 5R	
Ментилизоцианат	181,3	1R, 2R, 5R	
$\alpha$ - Фенетилизоцианат	147 18		
L -Пирролидон-5-карбоновая кислота	129,1	5S	-12 (В)
Винная кислота	150,09	2S, 3S	-12 (В)
Тартраниловая кислота	225,2	2R, 3R	+ 115 (М)

Примечание. <sup>a</sup>Растворители: Б – бензол, ХФ – хлороформ, Э – этанол, М – метанол, В – вода, Н - неразбавленное (чистое) вещество, в – указаны структуры сложных молекул [11].

плексы металлов, например,  $\text{Co(En)}_3^{3+}$ ,  $\text{Ni(Phen)}_3^{2+}$ , *цис*-  $\text{Co(En)}_2(\text{NO})_2^+$  и  $\text{Co(EDRA)}^-$ . Помимо этого, используются и другие методы, такие, как хроматография, асимметрический синтез, зонная плавка и диффузия [21, 22].

### Хроматографические методы разделения оптически активных соединений

Эти методы могут быть весьма полезными, в особенности для соединений, которые не имеют функциональных групп, удобных для разделения. Можно указать на большой обзор [23], где представлены методы, использующие адсорбционную, газожидкостную и ионообменную

хроматографию на дисимметрических сорбентах. Перечисленные в табл. 3 дополнительные примеры дают представление о современных хроматографических методах разделения оптически активных соединений [24, 25].

Таким образом, на основании изложенного материала можно сделать вывод, что изучение конформационных особенностей оптически активных субстанций с помощью точных физических методов составляет важную часть современных исследований, направленных на повышение эффективности лекарственных препаратов. Определение фармакокинетических особенностей отдельных изомеров открывает пути совершенствования лекарственных средств.

Т а б л и ц а 3

Методы хроматографического разделения оптически активных соединений

Хроматографический метод	Описание
Хроматография на бумаге	Применяется для разделения аминокислот с бензольным циклом, ароматических циклов не менее чем с двумя полярными заместителями, алкалоидов; используется обычная или обработанная (обрызгиванием) ферментами бумага
Тонкослойная хроматография	Применяется для разделения различных соединений; в качестве сорбентов используются смеси оптически активных силикагелей
Хроматография на колонке	Применяется для разделения многих соединений на ацетилцеллюлозе (фирменное название «Acetyl cellulose Woelm», см. гл. 6)
Хроматография на колонке	Применяется для частичного разделения аминокислот на полистироле, содержащем химически связанный комплексный ион (N-карбоксиметил-L-валин)медь(II)
Газожидкостная хроматография (ГЖХ)	Применяется для разделения 2-н-алканолов на колонках длиной от 50 до 100 м, заполненных эфирами N-трифторацетил- $\alpha$ -аминокислот. Дополнительные примеры использования ГЖХ

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lehninger A., Cox N.* // Principles of Biochemistry. World Publishers. N.Y., 1993. P. 58.
2. *Голиков С.Н., Кузнецов С.Г., Зацепин Э.П.* // Стереоспецифичность действия лекарственных веществ. Л., 1973.
3. *Williams K., Lee E.* // Drugs. 1985. **30**. P. 333.
4. *Алексеев В.В.* // Соросовский образовательный журнал. 1998. № 1. С. 49.
5. *Яницкий П.К., Реверский В., Гумулка В.* // Новости формирования и медицины. 1991. № 4–5. С. 98.
6. *Дунина В.В., Белецкая И.П.* // Журн. Орган. Химии. 1992. **28**. С. 1929.
7. *Робертс Дж., Касерио М.* // Основы органической химии. Т. 1. М., 1978. С. 608.
8. *Физер Л., Физер М.* // Органическая химия. Углубленный курс. М., 1966. С. 80.
9. *Неницеску К.Д.* // Органическая химия. Т. 2. М., 1967. С. 148.
10. *Веллюз Л., Легран М., Грожан М.* // Оптический круговой дихроизм. М., 1967.
11. *Гордон А., Форд Р.* // Спутник химика. М., 1976. С. 246.
12. *Adler A. I., Greenfield N. I., Fasman G. D.* // Methods in Enzymology. **27D**. / Ed. by C.H.W. Hirs, S.N. Timasheff. 1973. P. 675.
13. *Фрайфельдер Д.* // Физическая биохимия. М., 1980.
14. *Снацке Г., Джерасси К.* // Дисперсия оптического вращения. Применение в органической химии. М., 1962.
15. *Кантор Ч., Шиммел П.* // Биофизическая химия. Т. 2. М., 1984. С. 63.
16. *Сердюк И., Заккаин Н., Заккаин Дж.* // Методы в молекулярной биофизике. Структура. Функции. Динамика. М., 2010.
17. *Чичибабин А.Е.* // Основные начала органической химии. Т. 1. М.;Л., 1953. С. 506.
18. *Boyle P. H.* // Methods of Optical resolution. Quart. Rev. 1971. P. 323.
19. *Wilen S.* // Resolving Agents and Resolutions in Organic Chemistry. Topics in Stereochemistry. Vol. 6. Wiley, 1971. P. 107.

20. *Raban M., Mislow K.* // Topics in Stereochemistry. Vol. 2. Wiley, 1967. P. 199.
21. *Sargeson A.M.* // Chelating Agents and Metal Chelates / Ed. by F.P. Dwyer, D.P. Mellor. N.Y., 1964. P. 193.
22. *Моррисон Дж., Мошер Г.* // Асимметрические органические реакции. М., 1973.
23. *Рогожин С.В., Даванков В.А.* // Усп. хим. 1968. **37**. С. 1327.
24. *Hais I.M., Macek K.* // Paper Chromatography. N.Y., 1963. P. 450, 580.
25. *Marini-Bettolo G.* // Thin Layer Chromatography. Elsevier. N.Y., 1964. P. 9.

Поступила в редакцию 01.02.12

## OPTICAL ISOMERISM AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF MEDICAL PREPARATIONS

**I.G. Smirnova, G.N. Gildeeva, V.G. Kukes**

*(Division of Chemistry of Natural Compounds)*

**Interrelation of Isomerism and Pharmacological Activity of Drugs is Considered.**

**Key words:** drags, optical isomerism, UV-spectroscopy, circular dichroism, pharmacological activity.

**Сведения об авторах:** *Смирнова Инна Григорьевна* – доцент кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ, канд. хим. наук (sig@genebee.msu.ru); *Гильдеева Гэлия Нязыфовна* – доцент кафедры организации и управления в сфере обращения лекарственных средств Первого московский государственный университета им. И.М. Сеченова, факультет экономики и управления, канд.биол. наук (gildeevgn@gambler.ru); *Кукес Владимир Григорьевич* – зав. кафедрой клинической фармакологии Первого московский государственный университета им. И.М. Сеченова, профессор, академик РАМН (elmed@yandex.ru).