

手性藥物

甚麼是手性？

分子與其鏡像分子，在成分及結構上皆相同，但各原子的空間排列方式並不一樣，如同我們的左手和右手，互相對映，便會各呈手性。當四個不相同的基團連到一個碳原子上，並排列成正四面體者，這個碳原子便是一個簡單的手性中心，見圖一。具有這性質的異構體稱為對映異構體。

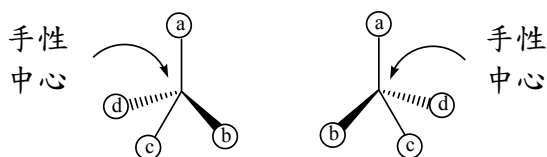


圖 1：依四面體排列的手性分子及其鏡像

立體異構體共分三種，包括對映異構、非對映異構及幾何異構等的異構體。

1. 對映異構體是含有不對稱碳原子的兩個立體異構體，該分子與其鏡像不能互相疊合。把平面偏光向右（順時針）旋轉的對映異構體，稱為右旋的異構體，用(+)表示；若把平面偏光向左（逆時針）旋轉的對映異構體，稱為左旋的異構體，用(-)表示。對映異構體除了是把平面偏光向不同方向旋轉之外，其他物理性質和化學性質皆相同。
2. 非對映異構體是指兩個並不是互為鏡像的立體異構體。它們最少具有兩個不對稱碳原子，同時它們的物理性質和化學性質並不相同，例如有不同的熔點、沸點、折射率及溶解度等。

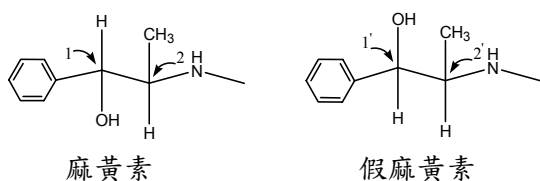


圖 2：顯示麻黃素和假麻黃素這兩個非對映異構體的結構

3. 屬幾何異構體的分子含有碳-碳雙鍵，且不呈手性。若兩個雙鍵碳原子相同的基團在雙鍵的同一邊，稱為順式異構體；若基團各在雙鍵的一邊，則是反式異構體。

為甚麼旋光性在藥物的發展如此重要？

人體對藥物的受體位置呈手性，同時使用的藥物也須具特殊的手性，從這些事實來看，人體正如所有生物體系一般，顯示出手性。欲明白藥物所起的生物效應，須先行分辨藥物作用的三個階段。第一個是識別受體階段，由於原有化合物的受體分布位置不相同，而且具有差異性，所以不同的藥物會獨特地親和著不同的組織。第二個階段涉及吸附、分配、代謝及排泄等過程，決定了藥物的生物利用率。第三個階段是藥物與分子中作用位置的相互作用，決定了藥物的療效。

這三個階段以受體理論為基礎，跟著名科學家 Emil Fischer 所提出的「鑰匙與鎖」的假設甚為相近。人體內的受體是蛋白質分子，它們能與具有特殊結構的分子結合，這與酵素和基質的結合有相似之處。若藥物分子與靶受體不吻合，便可能會引起意想不到的副作用，例如需使用高劑量或增加毒性。

很多時候，只是其中一個對映異構體具有藥物活性，沒有療效的另一個異構體只能視為雜質，或是具有不同療效和不合用的藥物。若這個對映異構體只有低療效或具明顯毒性，是非常嚴重的。R-胺脈啞酮(R-Thalidomide) 和 S- 胺脈啞酮(S-Thalidomide) 這一對映異構體就是具專一性療效的著名例子(Cahn、Ingold 和 Prelog 首先提出基於結構差異的 RS 對映異構體命名法)。R-胺脈啞酮是有效的鎮靜劑，它有減輕焦慮和催眠的作用，服用後可令人情緒保持穩定並有紓緩痛楚之效。S-胺脈啞酮則會導致畸胎的形成。畸

形胎兒是指肢體或器官殘缺不全或生長位置不當的胎兒。超過 2000 名在妊娠期間曾服用 S-胺脈啞酮的女子，誕下先天性缺陷的嬰兒。

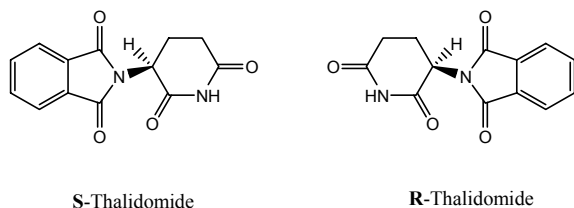


圖 3：胺脈啞酮的各對映異構體

在日常生活中，甚麼藥物呈手性？

在藥物學上，手性是一個有效的環節。現時全球售出單一對映異構體的手性藥物正與日俱增。常見的例子有：

- 冠心病：阿伐他汀鈣 (Atorvastatin calcium)、辛伐他汀 (Simvastatin)、普伐他汀鈉 (Pravastatin sodium) 及巰沙坦 (Valsartan)
- 中樞神經系統疾病：鹽酸帕羅西汀 (Paroxetine hydrochloride) 及鹽酸舍曲林 (Sertraline hydrochloride)
- 呼吸系統疾病：氟體卡松丙酸酯 (Fluticasone propionate) 和沙美特羅 (Salmeterol)
- 血液毛病：氯吡格雷酸氫鹽 (Clopidogrel bisulphate)
- 腸胃疾病：左旋奧美拉唑鎂 (Esomeprazole magnesium)
- 抗生素：羥氨苄青霉素 (Amoxicillin) 及克拉維酸鉀 (potassium clavulanate)

問題

1. 把下列各項依手性及非手性分類：
 - 籃球
 - 手套
 - 氨基酸
 - 消化蛋白酶
 - 脂肪
 - 鎮痛藥物
 - 水
2. 繪畫戊-2-烯的所有幾何異構體，並寫出系統名稱。

3. 2,3-二羥基丁二酸(酒石酸)是手性分子，它具對映異構體及非對映異構體。繪畫這個化合物的所有立體異構體的結構，並指出各手性中心，以及每一雙對映異構體。

4. 提供具對映異構純化的藥物有甚麼好處？在實驗上如何製得單一對映異構的藥物？

5. 試想像你進入了鏡像世界，當中所有原子和分子皆與鏡像共存。假設你進入了這個世界後並沒有絲毫的改變，換言之，你體內的酵素仍舊如常運作。試討論你逗留在這個世界上，會碰到甚麼難題？請解釋。

提示：在鏡像世界中，當你攝取D-葡萄糖時，不能得到能量。因為鏡像世界的D-葡萄糖其實是L-葡萄糖，這葡萄糖不能被我們體內的酵素所識別。

參考資料

1. Roger Crossley. (1995). *Chirality and the Biological Activity of Drugs*. Boca Raton: CRC Press Inc.
2. Aboul-Enein & Wainer. (1997). *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use*. Wiley International Publication.
3. Hava Caner, Efrat Groner & Liron Levy (2004) Trends in the Development of Chiral Drugs. *Drug Discovery Today*, Vol. 3 No. 3.
4. Gordon T. Yee (2002). Through the Looking Glass and What Alice Ate There. *Journal of Chemical Education*, No. 5, Vol. 79, 569 – 571.
5. Dinan F.J. & Yee G.T. (2004). An Adventure in Stereochemistry. *Journal of College of Science Teaching*, No. 2, Vol. 34, 25 – 29.
6. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a600045.html>
7. 芮耀誠 (2002)《實用藥物手冊》香港：中華書局。
8. http://www.atchem.net/Catalogalpha/betic/cf_cz.HTM