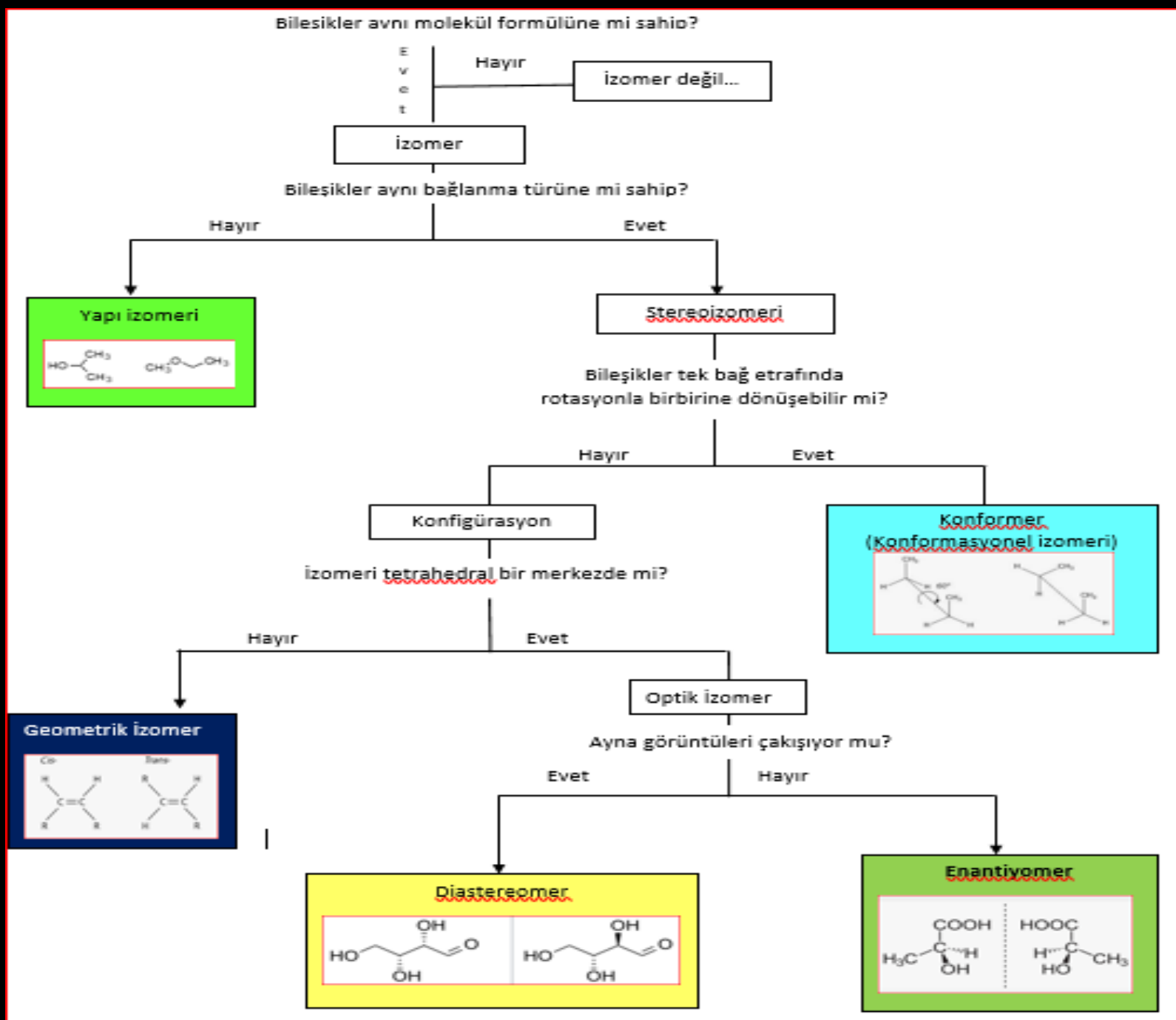


STEREOKİMYA-BİYOLOJİK AKTİVİTE

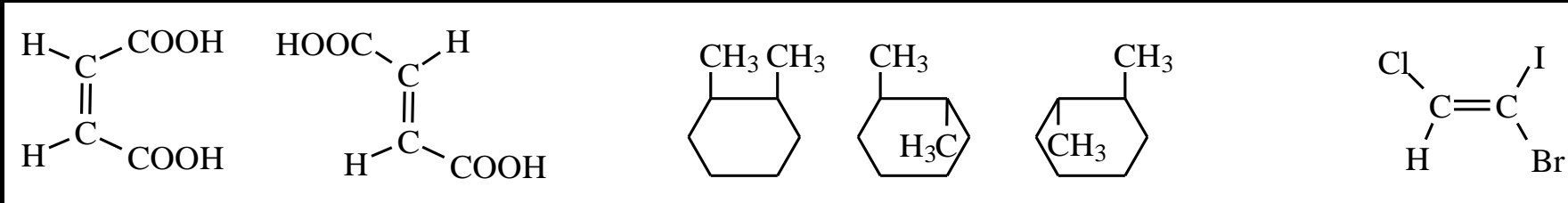


Stereoizomerler: Atomların bağlanmaları aynı fakat uzaysal konumlanmaları farklı

Konfigürasyon izomerisi: Asimetrik veya katı (rijit) yapı gösteren bir molekülde atom veya grupların uzaydaki bağıl konumlanması (bir konfigürasyondan diğerine geçiş ancak bağ kırılması ile olabilir).

Konformasyon: Belirli bir konfigürasyondaki bir molekülde, tek bağlar etrafındaki rotasyon ve deformasyon nedeniyle (bağ kırılması ile değil!) molekülü oluşturan atomların bir anlık kazandıkları uzaysal düzenlenmelere denir.

Geometrik izomerler (*cis/trans* izomerleri; *syn/anti*; *E/Z*): Olefinik veya halkalı yapılarda, bağ etrafında kısıtlanmış dönüş sonucu meydana gelen stereoizomerlerdir. Fizikokimyasal özellikleri farklıdır.



Fumarik asit

Maleik asit

1,2-Dimetilsikloheksan

1-Kloro-2-bromo-2-iyodoetilen

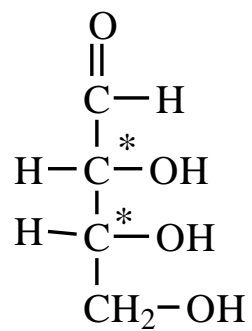
Optik izomerler yani **Enansiyomerler**, (enansiyomorf veya optik antipod olarak da isimlendirilirler) birbirinin ayna görüntüsü olan ve üst üste çakıştırılmayan, polarize ışık düzlemini zıt yönde ve ideal olarak aynı miktarda çeviren, bunun dışında bütün özellikleri aynı olan stereoizomerlerdir.

Optik izomeri için molekülde bir asimetri (şiralite) gereklidir. Asimetrik bir moleküldeki stereoizomer sayısı, stereojenik merkez sayısı ile orantılıdır ve 2^n formülü ile hesaplanır (n =stereojenik merkez sayısı). Dört farklı sübstitüent içeren atom bir **stereojenik merkez** oluşturur. Örn: dört farklı sübstitüent içeren karbon atomu.

Diastereoizomerler (diastereomerler): Birden fazla asimetric merkez taşıyan moleküllerde, birbirinin ayna görüntüsü olmayan ve üst üste çakıştırılmayan, yani enansiyomer olmayan stereoizomerlerdir.

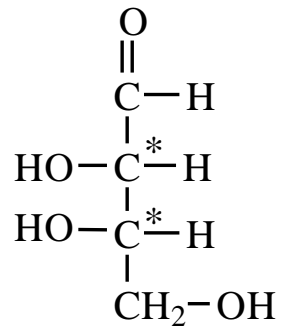
⇒ Diastereoizomerlerin fizikokimyasal özellikleri birbirlerinden farklıdır.

⇒ Bir molekülün, örneğin (R,S) bileşiminin, sadece bir tane enansiyomeri (S,R) varken, birden fazla diastereomeri, (R,R) ve (S,S) , vardır. Diastereomer çiftlerinde, aynı grupların aynı tarafta olduğu izomer **eritro-**, ters tarafta olduğu izomer ise **treo-** olarak adlandırılır. Eritroz ve treoz molekülleri *eritro* ve *treo* izomerlerine örnek olarak verilebilir.



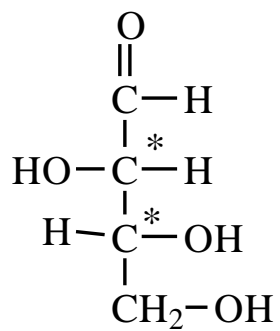
D-Eritroz

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.8$$



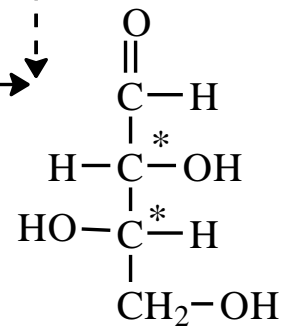
L-Eritroz

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.8$$



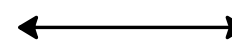
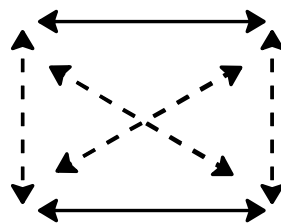
D-Treoz

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.6$$



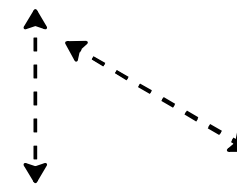
L-Treoz

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.6$$



Enansiyomer

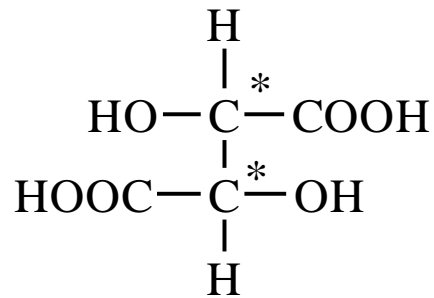
(-)-(1*R*,2*S*)
(+)-(1*S*,2*R*)



Diastereomer

(+)-(1*S*,2*S*)
(-)-(1*R*,2*R*)

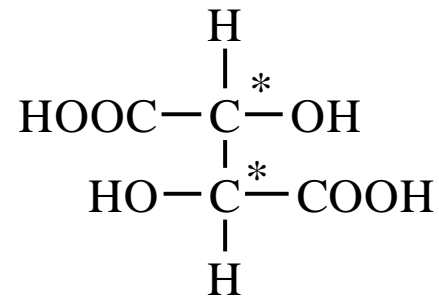
Eğer molekülde birden fazla, örneğin iki asimetric merkez varsa ve bunlar hem aynı süstitüentleri içeriyor, hem de simetrikse bileşik aşiraldir; dolayısıyla bileşğin optik çevirmesi sıfır olur ve *mezo* izomer olarak adlandırılır. Örneğin *mezo*-tartarik asit buna örnek verilebilir.



D-Tartarik asit

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.98$$

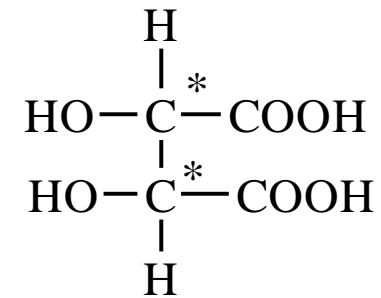
$$\text{E.D.} = 170\text{ }^{\circ}\text{C}$$



L-Tartarik asit

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.98$$

$$\text{E.D.} = 170\text{ }^{\circ}\text{C}$$

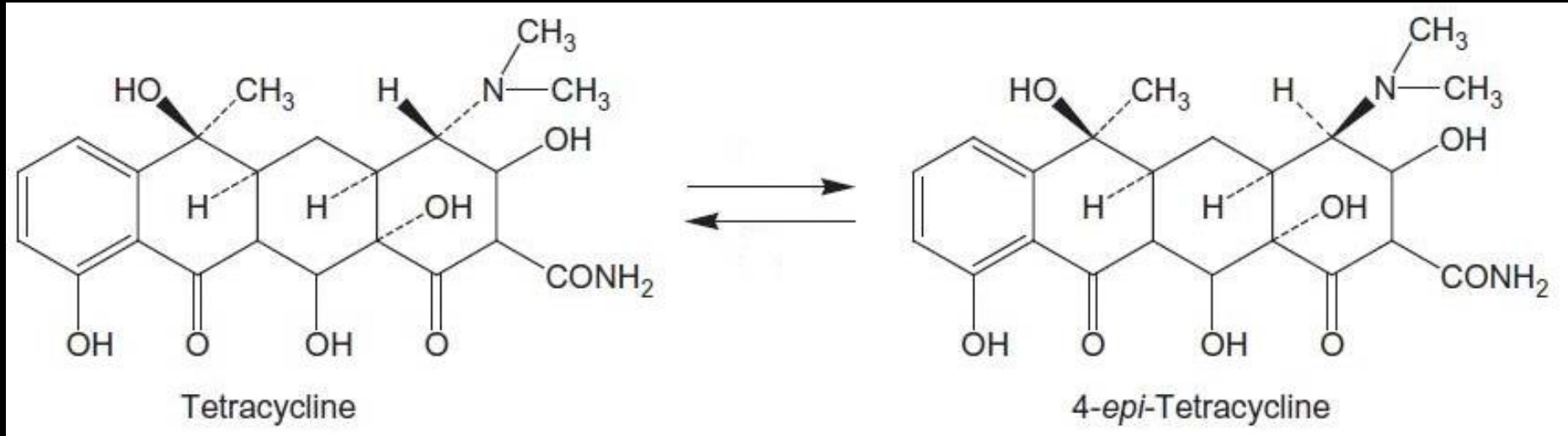


mezo-Tartarik asit

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$$

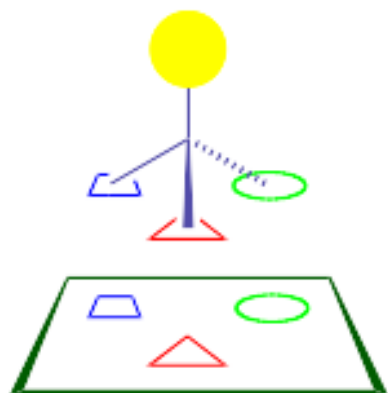
$$\text{E.D.} = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$$

Sadece bir tek şiral merkezdeki konfigürasyonları farklı olan diastereomerler ise *epimer* olarak adlandırılırlar. Örneğin:Epitetrasiklin

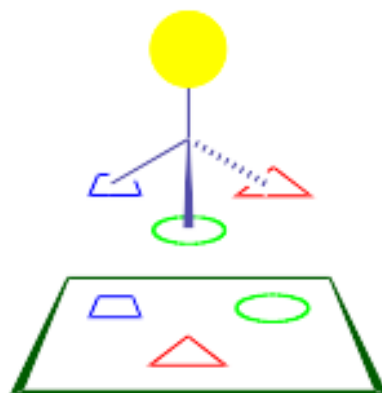


Stereokimyasal faktörler ve aktivitede önemi

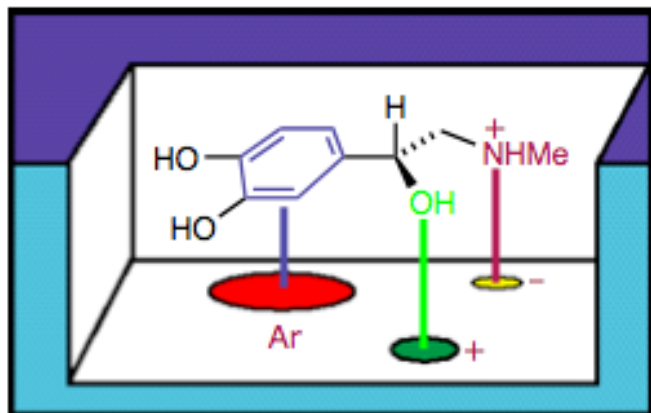
THREE-POINT MODEL FOR DRUG RECEPTOR INTERACTION



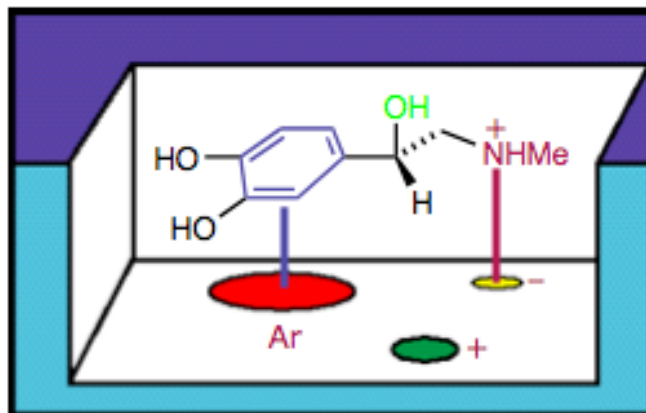
matches receptor



not matched



Representation of (*R*)-adrenaline binding to a receptor



The (*S*)-enantiomer has a lower binding energy.

Sonuç olarak stereoizomerlerin aktiviteleri arasındaki farklılıklar;

- Esas olarak ilaç-reseptör etkileşmelerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.
- Ancak stereoizomerlerde reseptör yöresine ulaşmada da farklılıklar olabilir. Çünkü bir molekülü oluşturan atomların cinsleri ve sayılarının yanı sıra, sıralanmaları ve uzaysal konumları da o molekülün fiziksel, kimyasal ve fizikokimyasal özellikleri üzerinde etkilidir.

Stereokimyasal faktörlerin aktiviteye etkisi üç başlık altında incelenir;

1. Geometrik izomeri ve farmakolojik aktivite

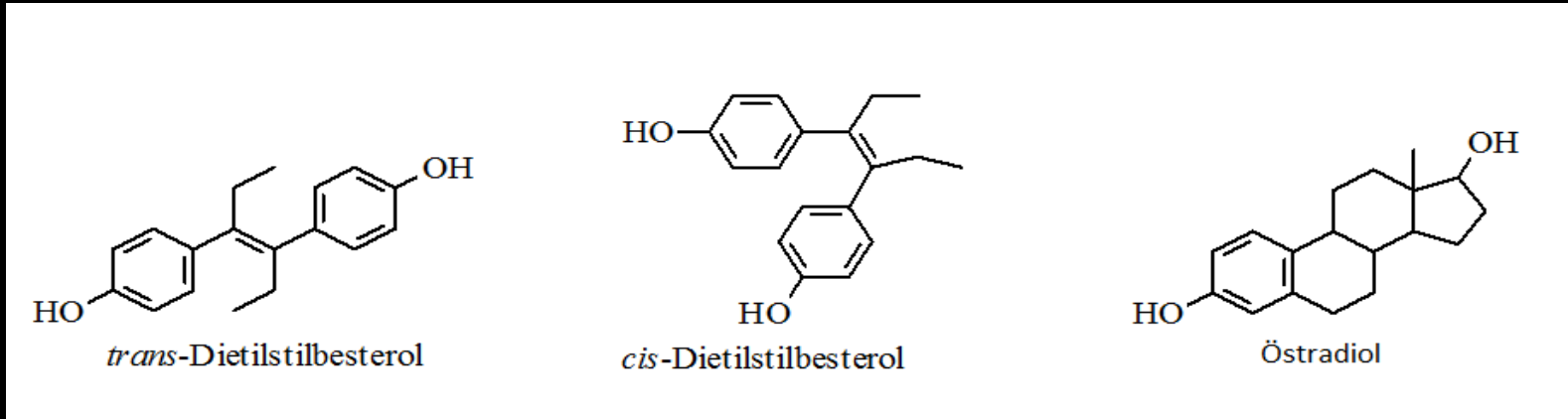
2. Optik izomeri ve farmakolojik aktivite

3. Konformasyon izomerisi ve farmakolojik aktivite

Geometrik izomeri ve farmakolojik aktivite

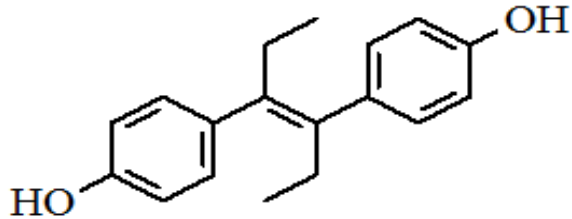
- Fizikokimyasal özelliklerinin farklı olması nedeniyle biyolojik ortamda dağılımları, buna bağlı olarak reseptör yöresine ulaşmadaki farklılıklardan,
- Taşıdığı grupların uzayda farklı konumlanmaları sonucu spesifik reseptöre bağlanmadaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Örnek: Dietilstilbesterol. Bileşiğin *trans* izomeri, *cis* izomerine göre 14 kez daha fazla östrojenik aktivite göstermektedir.

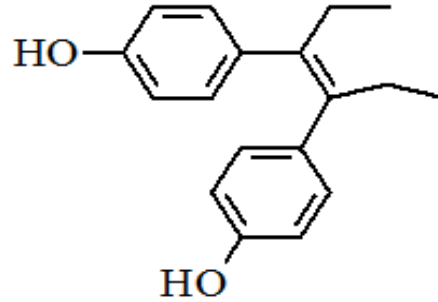


! Bu aktivite farkı, iki izomerin hidroksil grupları arasındaki mesafenin farkından kaynaklanmaktadır.

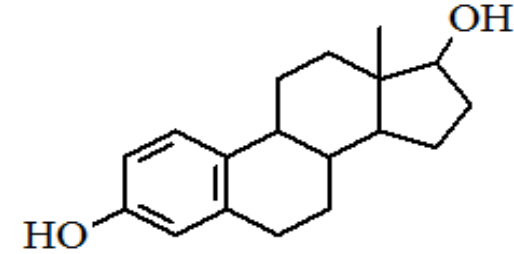
Örnek: Dietilstilbesterol. Bileşğin *trans* izomeri, *cis* izomerine göre 14 kez daha fazla östrojenik aktivite göstermektedir.



trans-Dietilstilbesterol



cis-Dietilstilbesterol

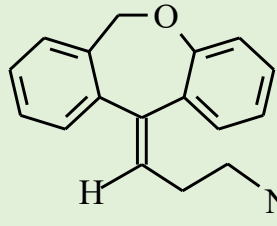


Östradiol

! Bu aktivite farkı, iki izomerin hidroksil grupları arasındaki mesafenin farkından kaynaklanmaktadır.

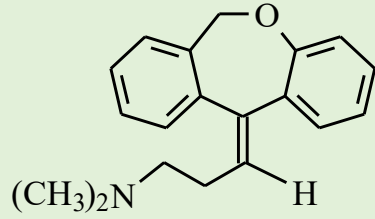
Örnek: Antipsikotik doksepin ve klorprotiksen.

Z izomerleri, E izomerlerinden çok daha aktiftir.

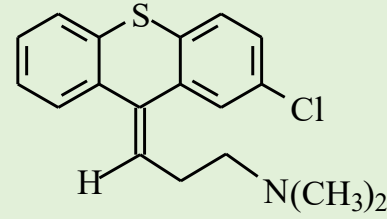


Z

Doksepin

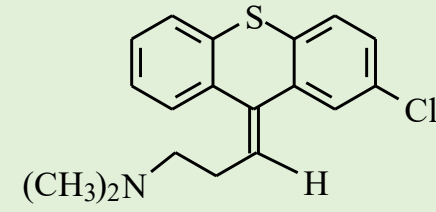


E



Z

Klorprotiksen



E

Optik izomeri ve farmakolojik aktivite

- Optik izomerlerin aktiviteleri arasındaki farklar, çok eski yıllardan beri bilinmektedir ve bu hem reseptör kavramının, hem de ilaç-reseptör etkileşmeleri teorilerinin geliştirilmesinde önemli olmuştur.
- İlaçlarda ve diğer biyoaktif moleküllerde **stereoselektif aktivite**, yani izomerlerin aktivitelerinin farklı olması çok yaygındır.

- Enansiyomerlerin aktiviteleri arasındaki farklılıklar:

1) Esas olarak ilaç-reseptör kompleksini oluşturmadaki farklılıklarından kaynaklanır. NEDEN?

2) Ancak ***membran seçiciliği**, ***seçici metabolizma** ve o aktiviteye ait olmayan ***(nonspesifik) reseptörlerle etkileşme** gibi bazı seçici kademeler nedeniyle reseptöre kadar aynı konsantrasyonda ulaşamamaları da bir diğer faktördür.

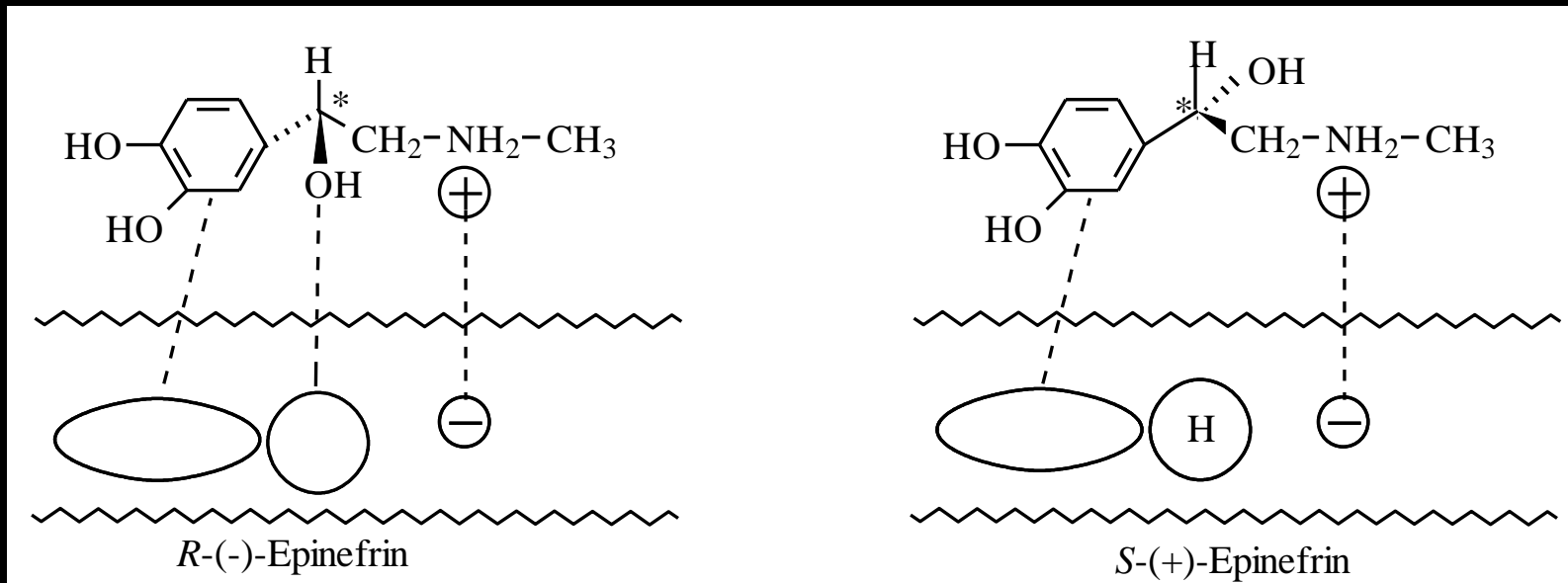
! Bu seçici kademeler özellikle *in vivo* şartlarda geçerlidir.

Membran seçiciliği: Taşıyıcı enzimler aracılığıyla olan membran geçişleri, bir seçici kademe oluşturabilir. Örneğin, valin, lösin gibi bazı amino asitlerin sadece L- izomerlerinin bakteri (*E. coli* gibi) hücre duvarından penetre olabilmeleri stereoselektif transportlarına bağlıdır.

Seçici Metabolizma: Bazı metabolik enzimler, asimetric merkezle selektif olarak etkileşmeye girerler. Örneğin, L-hekzobarbitalin, daha uzun etkili olması ve daha yüksek kan seviyesine ulaşması, D- enansiyomerinin daha büyük bir hızla metabolize olmasının sonucudur.

Nonspesifik reseptörlerle etkileşme (kayıp yöresi): Nonspesifik reseptörlerle etkileşme de aktivite kaybına neden olabilir. Hatta bu nedenle daha güçlü izomer daha az etkili olabilir.

*Optik izomerlerin farklı aktivitelerinde en önemli faktör spesifik reseptörün stereoselektivitesidir. Klasik örneklerden en eskisi epinefrindir.



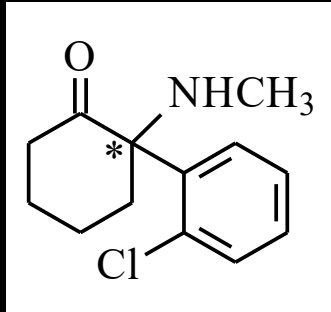
Enansiyomerlerin farmakolojik aktivitelerinde en çok rastlanan durum her iki izomerin de **aynı aktiviteyi farklı oranlarda** göstermesidir; bazı durumlarda bu aktivite farkı 10^{-6} ya kadar çıkar.

Ariens nomenklatürüne göre, stereoselektif bir aktivitede, rasemik karışımdaki izomerlerden daha aktif olana **eutomer (eu)**, daha az aktif olana ise **distomer (dis)** denir; enansiyomerlerin aktivite veya afinitelerinin oranına ise **eudismik oran (eutomer/distomer)** denir ve stereospesifikliğin derecesini gösterir.

Karıışımdaki *distomer*, çoğunlukla *eutomer*le aynı aktiviteyi fakat düşük miktarlarda göstermesine rağmen, bazı durumlarda başka bir etki, hatta istenmeyen yan etkiler veya toksisite gözlenebilir. Bu nedenle *distomer* çoğunlukla kirlilik olarak kabul edilir.

Distomerin olası etkileri

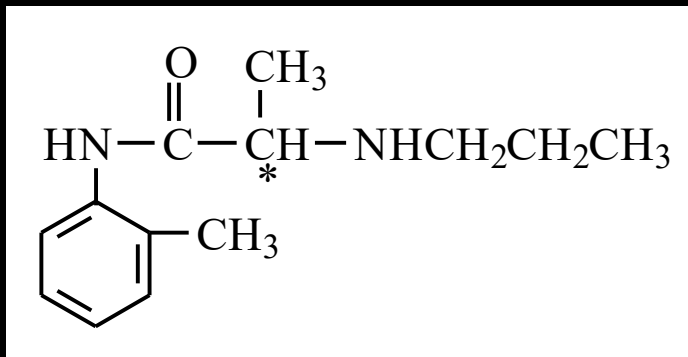
a) Bir izomer terapötik etki gösterirken diğer izomer istenmeyen yan etkilerden veya toksisiteden sorumlu olabilir.



(+)-Ketamin: Genel anestezik olarak

(-)-Ketamin: İstenmeyen (yan) etkilerden sorumludur.

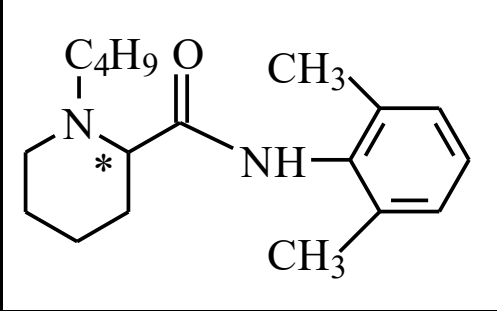
b) Her iki izomer de istenen aktiviteyi gösterirken, izomerlerden sadece birinin toksik etkisi olabilir.



• Prilokainin her iki izomeri de lokal anestezik

• *R*(-)-izomerinin hidrolizi ile oluşan toluidin metaboliti methemoglobinemiye neden olur.

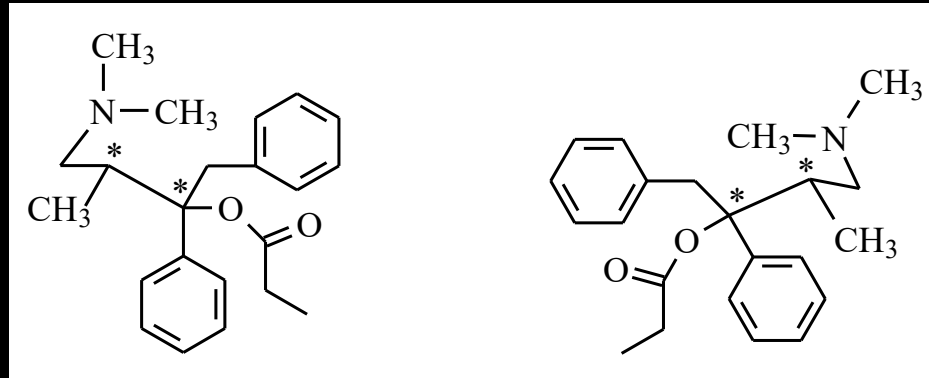
c) Bazı durumlarda aktif izomerlerden biri farklı bir etki göstermesine rağmen, her iki izomerin bir arada bulunması istenir.



(+) ve (-)-Bupivakain: Lokal anestezik

(-)-Bupivakain: Vazokonstrüktif

d) Enansiyomerler birbirlerinden tamamen farklı etkiler de gösterebilirler.



Dekstropropoksifen

[2*S*,3*R*-(+)] (analjezik)

Levopropoksifen

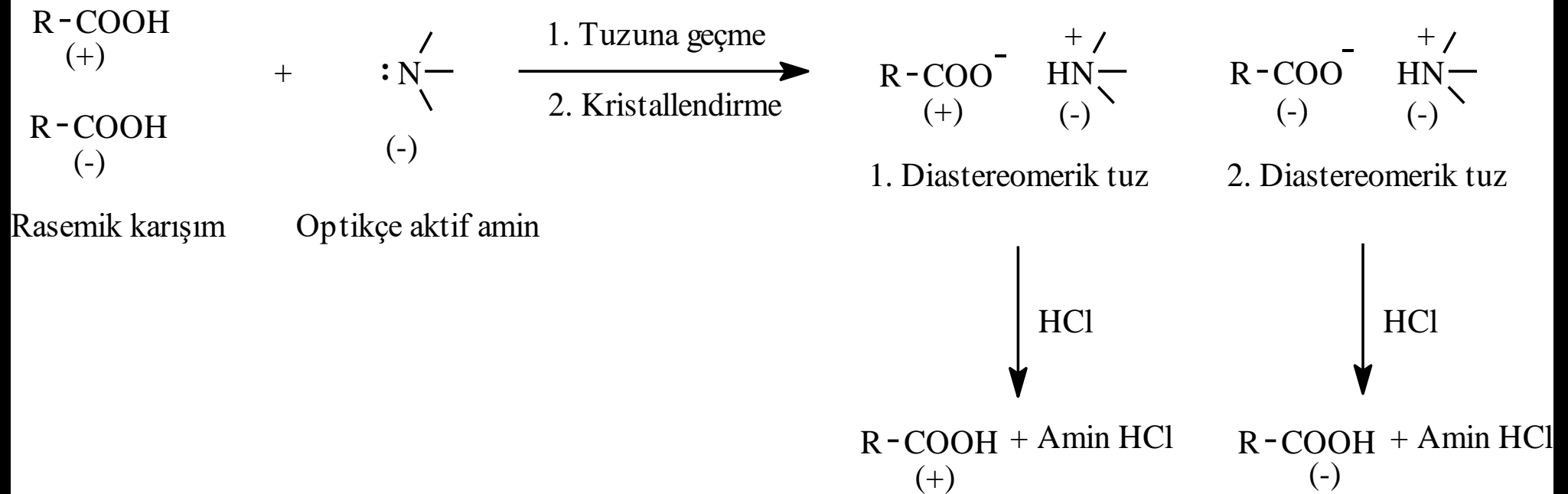
[2*R*,3*S*-(-)] (antitussif)

Saf enansiyomer elde edilmesi – Rasemik karışımların resolüsyonu

Safsızlık olarak kabul edilen *distomeri* içermeyen aktif enansiyomeri (*eutomer*) elde etmek için iki yaklaşım söz konusudur:

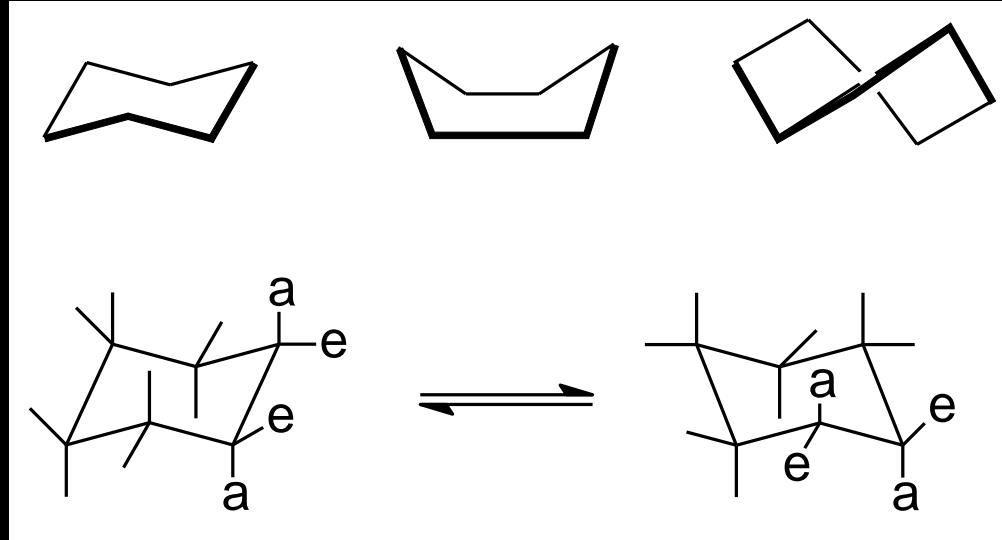
1. Şiral ajanların kullanıldığı stereospesifik sentez yöntemleri veya mikrobiyolojik sentez yöntemleri kullanılarak tek bir enansiyomerin elde edilmesi,
2. Rasemik karışımdan enansiyomerlerin ayrılması (rasemik rezolüsyon)
 - A. Şiral stasyonere faz veya mobil faza katılan şiral ajanların kullanıldığı kromatografik yöntemler kullanarak (kolon kromatografisi, HPLC gibi)
 - B. Eğer ilaç molekülünün yapısı uygunsa, diastereomerik türevler oluşturularak ayırım yapılabilir.

Örn: Asit bileşiklerde şiral bir baz, bazik bileşiklerde ise şiral bir asitle rasemik bileşiğin tuzuna geçilir; oluşan diastereomerik tuz çiftinin fizikokimyasal özellikleri farklı olduğundan, klasik ayırım yöntemleriyle ayrılırlar ve tuzun hidrolizi sonucu enansiyomerler saf olarak elde edilir.

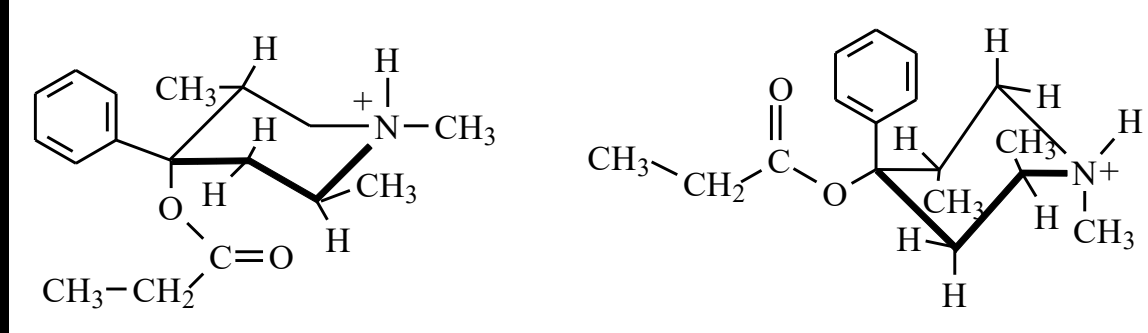


Konformasyon izomerisi ve farmakolojik aktivite

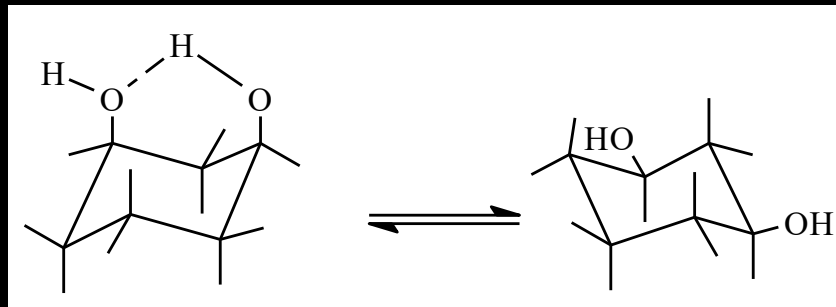
- Konformerler arasındaki farklar, konfigürasyon izomerlerine göre biraz daha karışıktır.
- Her ne kadar konformerlerin sayısı teorik olarak sonsuz olsa da, molekül en düşük enerjili konformerler halinde bulunmayı tercih eder ve bunların sayısı da kısıtlıdır.
- Örneğin sikloheksan halkası konformasyon analizi en iyi yapılmış moleküllerdendir ve birkaç tercihli konformeri bulunmaktadır



- Büyük gruplar, sterik nedenlerle ekvatoryal durumda bulunmayı tercih ederler. Örneğin güçlü analjezik etkili trimeperidinde büyük olan fenil halkası daha çok ekvatoryal durumda bulunmayı tercih eder.



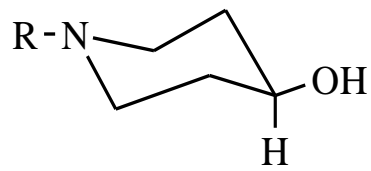
- Konformasyon, ayrıca molekülün taşıdığı spesifik gruplar arasındaki molekül içi etkileşimlerden de etkilenir. Örn: 1,3–dihidroksisikloheksan molekülünde diaksiyal konformer bu nedenle tercih edilen formdur.



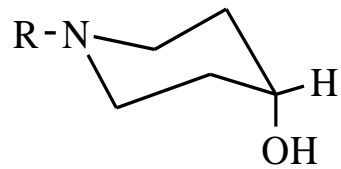
Farmakolojik aktiviteye etkisi

Örn: Trankilizan etkili 4-(4-hidroksipiperidino)-4'-fluorobutirofenon.

Piperidin halkasının konformerlerinden düşük enerjili sandalye formundaki iki konformerinin (a ve b) aktif olduğu düşünülmüş ve sentezi yapılan rijit analoglarla çalışmalar, ekvatoryal sübstitüentler daha kararlı olmasına rağmen, hidroksilin aksiyal olduğu b konformerin aktivitesinin, ekvatoryal olan a'dan daha fazla olduğunu göstermiştir.



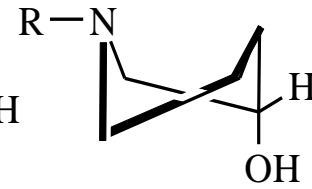
a. Sandalye (OH ekvatoryal)



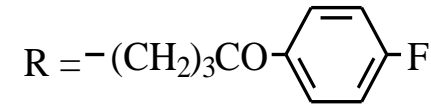
b. Sandalye (OH aksiyal)



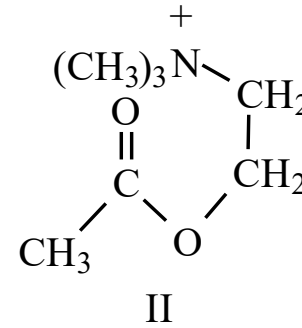
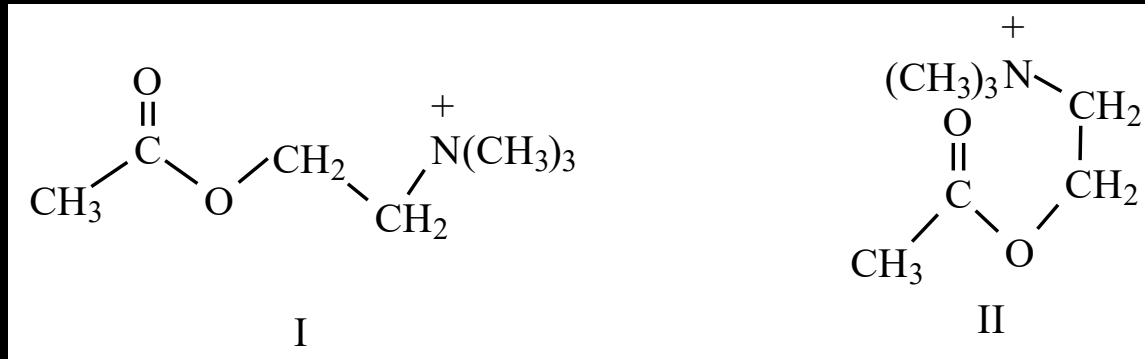
c. Bükülmüş



d. Bükülmüş



Asetilkolin, histamin gibi etkin biyomoleküllerin, farklı biyolojik etkilere neden olan farklı reseptörlerle etkileşimleri konformasyonel esnekliklerine bağlanmaktadır. Asetilkolinin muskarinik reseptörlerle geniş-yaygın konformerinin (I); nikotinik reseptörlerle ise daha az yaygın konformerinin (II) etkileştiği öne sürülmektedir.



Asetilkolin

Histaminin A konformerinin H₁-reseptörleri, azotlar arası mesafesi daha az olan B konformerinin ise H₂-reseptörleriyle etkileştiği önerilmektedir:

