

İLAÇLARDA YÖNLENİMSEL SEÇİM (STEREOSELEKTİF) SENTEZ

Kimyager Ahmet KÜÇÜKÇALIK

İlaç üretiminde en kilit nokta olarak görülen ve birçok potansiyel üreticinin, sadece bu yüzden üretime girmemesine sebep olan konu: **üç boyutta** molekül **yönlenimi** ile farklı etkilerde farklı moleküllerin hangisinin sentezlendiğinin bilinmemesi problemi.

Peki bunun çözümü nedir? Bu gibi sentezlerde ürün olarak aynı molekülün üç boyuttaki farklı yönlenimi olan moleküller ortaya çıkar. Bunu kısmen önlemek için yani birinden, mesela, %80 elde edipte, diğerinden yani istenmeyen izomerden sadece %20 elde etmek nasıl mümkün olur?

Buna **yönlenimsel seçim** (stereoselektif) reaksiyon denir. Yani belli koşulların sağlanması sayesinde, istenen izomerden daha fazla verimle ürün elde edebilmek.

Bilindiği üzere moleküller **kiral** merkezler üzerinde serbest dönüşe sahiptir. Polarize ışığı sağa kıranlar, yani sağ yönlenimli olanlar R (right=sağ) işaretini alırken, polarize ışığı sola kıranlar S (sol = sinister) işaretini alırlar.

Öncelikle, potansiyel bir ilaç olmaya aday molekül için serbestçe dönme istenen bir özellik değildir. Çünkü proteinin ilgili tarafından ligandın (ilacın) bağlanma yapabilmesi olasılığı stabil ve sabit olan bir yapıda daha fazladır.

Şöyle düşünün. Çocukların geometrik şekil kapları olur, küçük çocukların. Kare şeklinde yıldız şeklinde... Oraya uygun legoyu geçirerek klubeye sokmaya çalışırlar. Şimdi bu legoların tam içeri sokulacakları sırada birden dönmeye başladığını düşünün. İşte bunun gibi ilaçların da proteinlere bağlanmaları için belli bir **konfigürasyonda** (yönelimde) durabilmeleri gerekir.

Şimdi gelelim çözüme, nasıl yapılır bu iş? Çok mu zordur. Yöntemleri nelerdir?

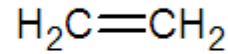
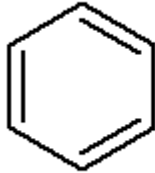
Bunun için birbirinden bağımsız birçok seçenek mevcut. Şimdi bunları açıklayacağım.

- 1) Bir molekülün iki uzak ucuna kiral karbon takarsanız **enantiyomer** olmasının yolunu kapatmış olursunuz.



☆ : Kiral merkez

- 2) Uzun hidrokarbon zincirlerinden kaçınmak. Çünkü Uzun zincirler üzerinde döneabilen birçok atom bulunur, halbuki **sınırlanmış** (constrained), sabit ve dönmeyen (**restricted**) yapılar ilaç için bir hedefle (proteinle) etkileşim yapmakta daha kuvvetli olduğunu söylemiştik.
- 3) Molekül yapısına aromatik ve **konjuge** halkalar eklemek veya pi bağları (**çift bağ**) ekleyerek dönmenin engellenmesi. Zira aşağıdaki yapıların molekülde olması rotasyonu önleyerek üç boyutta yönelim değişimini sınırlar ve daha sabit ve stabil yapıların elde edilmesini sağlar.



- 4) Büyük hacimde moleküller kullanarak sadece istenen bir bölgede molekülün hareketsizleştirilmesi veya az hareket edebilir bir duruma getirilmesi. Bunun içinde sentez sırasında ara ürün **kompleksi** oluşturabilecek kimyasallar kullanılır.

Bu kimyasallara örneklerden biri sodyum triasetoksi borohidrür olarak verilebilir. Bu sodyum triasetoksi borohidrür $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}_3$ stereoselektif reaksiyonlarda moleküllerin belli bir bölgesiyle etkileşime geçerek sadece tek bir izomer sentezleneceği yönden reaksiyonun gerçekleşmesini

sağlayarak istenen izomerden yukarıda bahsettiğimiz gibi yüksek verim alınmasını ve yönlenimsel seçimin mümkün kılınmasına yarar.

18 Mart 2019

18 Mart 1918 Çanakkale Zaferi

Yeni Zelanda’da Müslümanlara Camide yapılan katliamı ve Hristiyan Teröristi lanetliyorum.

Aziz Şehitler Ruhunuz Şadolsun