

# Yeni İlaç Moleküllerini Elde Etmek Kolaylaşıyor

Dr. Tuncay Baydemir [ TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

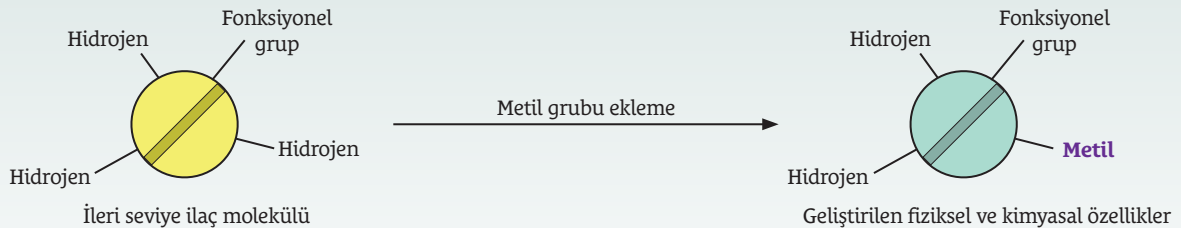
İlaçlarda kullanılan öncü bileşiklerin seçici işlevselleştirme yöntemiyle daha yüksek potansiyelli ilaçlara dönüştürülmesi ilaç özelliklerinin geliştirilmesine yardımcı ve yeni ilaçların bulunmasını kolaylaştırıcı bir yöntem olarak biliniyor. Yapılan yeni bir çalışma ile karmaşık yapılu ilaç türevi moleküllerin elde edilmesinin ileri aşamalarında C-H metilasyonunun [C-H (karbon-hidrojen) bağındaki H atomu yerine -CH<sub>3</sub> (metil grubu) eklenmesi] kobalt bazlı katalizör kullanılarak gerçekleştirilebildiği bildirildi.

Tıbbi kimyada “sihirli metil etkisi” diye bilinen bu olgu, özellikle ilaç geliştirirken karmaşık yapılarıdaki büyük moleküllere metil grubu eklenerek ilaç türevlerinin sentezlenebilmesi için büyük önem taşıyor. İlaç sentezleme sürecinin ileri aşamalarında bu işlem oldukça zor bir hâl alıyor. Yapılan çalışmada araştırmacılar bu zorluğun üstesinden gelmeyi başarmış görünüyor.

Moleküllerdeki bu dönüşüm bor temelli bir metil grubu kaynağına dayanıyor ve geniş bir uygulama kolaylığı sağlıyor. Bunun için farklı tepkime koşullarında çeşitli fonksiyonel gruplar üzerinde deneyler gerçekleştirildi ve tepkime düzeyleri tespit edildi.

Yöntem sayesinde piyasada bulunan pek çok doğal ve yapay ilacın etken madde moleküllerine herhangi bir ön işlevlendirme veya koruma uygulamaya ihtiyaç duymadan öngörülebilir bir şekilde metil grubu eklenebildiği gösterildi. Moleküldeki bu küçük değişimin ilaç özelliklerini önemli ölçüde geliştirmek için kullanılabileceği de fizikokimyasal ve biyolojik testlerle doğrulandı.

Bir ilaç molekülünde küçük bir düzenleme bile o ilacın biyolojik aktivitesi, toksisitesi ve çözünürlüğü gibi pek çok özelliğinde gelişmelere yol açabiliyor. İlaç tasarım ve geliştirme sürecinde bu



Sihirli Metil Etkisi. C-H metilasyonu sonucunda ilaç özelliklerinde önemli değişiklikler gözleniyor.



aşamalar genellikle oldukça zor, zaman alıcı ve yüksek maliyetli adımlar. Bu nedenle ilaç adayı olan bir molekülün karbon-hidrojen (C-H) bağlarının metal katalizör yardımıyla işlevsel hâle getirilmesi ilaç endüstrisi için büyük öneme sahip. Böylece moleküler çeşitlilik daha kolay bir şekilde sağlanabileceği gibi daha az zamanda, daha düşük maliyetlerle ve daha az atık üreterek hedeflere ulaşmak mümkün olabilir. Burada üstesinden gelinmesi gereken asıl sorun, karmaşık ilaç benzeri moleküllerde tepkimenin kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmesi ve molekülün işlevselliğinin sadece istenilen bölgede sağlanması idi.

*Nature Chemistry*'de yayımlanan çalışmaya göre, Stig D. Friis ve arkadaşları ilaç molekülleri sentezleme-

nin ileri aşamalarında kobalt katalizörü kullanarak seçici bir şekilde C-H metilasyonu gerçekleştirdi. Bu yöntemle mevcut ilaçların özellikleri geliştirilebileceği gibi yeni karmaşık moleküller elde etmenin yolu da açıldı.

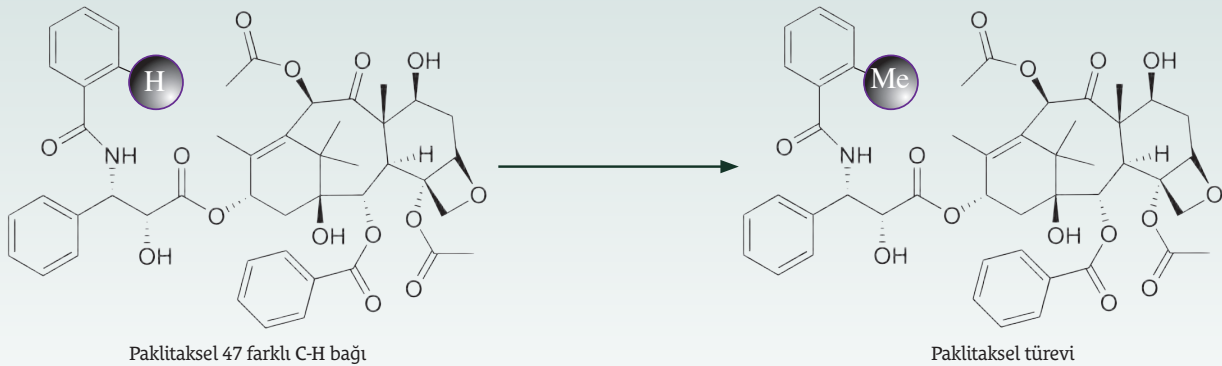
Geliştirilen metodoloji biyolojik olarak bir dizi aktif molekül ve farmasötik bileşen üzerinde denendi ve bu moleküllerin metillenmiş türevleri seçici ve öngörülebilir şekilde elde edildi. Örneğin, özellikle kanser tedavilerinde kullanılan oldukça karmaşık paklitaksel molekülünde bulunan 47 adet C-H bağından bu yöntemle seçici bir şekilde sadece bir tanesinde metilasyon işlemi başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Ayrıca yöntem daha önce bildirilen dokuz adımlı sentez yöntemine kıyasla zaman ve kaynak bakımından da avantajlar sunuyor.

Araştırmacılar bu çalışmalarıyla moleküler dönüşümü kolaylaştırmakla kalmayıp aynı zamanda yeni öncü ilaç adaylarının kolay bir şekilde elde edilmesini de mümkün kıldı. Çalışmanın hem sağlık sektöründe hem de zirai kimyasal endüstrilerinde önemli uygulamalar bulması bekleniyor. ■

#### Kaynaklar

Friis, S.D., Johansson, M.J. ve Ackermann, L., "Cobalt-catalysed C-H methylation for late-stage drug diversification", *Nature Chemistry*, 12, 511-519, 2020.

Wencel-Delord, J., "Decorating and diversifying drugs", *Nature Chemistry*, 12, 505-506, 2020



Özellikle kanser tedavilerinde kullanılan oldukça karmaşık paklitaksel molekülünde ( $C_{47}H_{51}NO_{14}$ ) metilasyon işlemi seçici bir şekilde gerçekleştirilebiliyor ( $Me = CH_3$ ).