



Алифаттық қатардағы дәрілік заттардың стереохимиясы

Дәріскер: х.ғ.к., доцент

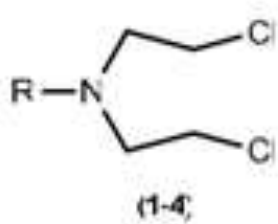
Дюсебаева Мөлдір Әкімжанқызы



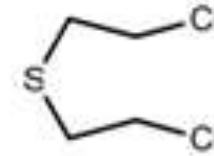
АЛИФАТТЫҚ ҚАТАРДАҒЫ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ СТЕРЕОХИМИЯСЫ

Рацемиялық және монохеральды сарколизин-амин
фармакофоры бар(2-хлорэтил)қатерлі ісікке қарсы агент

Қатерлі ісіктер (олардың 200-ден астам түрі бар) өлім-жітім бойынша қазіргі уақытта жүрек-қан тамырлары ауруларынан кейін екінші орында. Ресейде Жыл сайын 10 миллион адам қатерлі ісікке шалдығады деп есептеледі, оның 5,5 миллионы өліммен аяқталады (бүкіл әлемде 2008 жылы шамамен 169 миллион адам қатерлі ісіктен қайтыс болды). Қатерлі ісікке қарсы дәрі-дәрмектер нарығында 60-тан астам дәрі бар, олардың 15-і кеңінен қолданылады, олардың сатылымы 2008 жылы 55 миллиард долларға бағаланды. Қатерлі ісіктің ерте терапиясы алкилирлеуші агенттерге (цитостатиктерге) негізделген, олардың біріншісі азотты қыша (1) (1946 жылдан бастап) және оған ұқсас заттар (2-4), олардың құрамында алифатты, хош иісті немесе гетероароматикалық негізге байланысты бис(2-хлорэтил)амин фрагменті бар.



- (1) R = Me, азоттық иприт (эмбихит);
- (2) R = MeCH(Cl)CH₂ - дезэмбихит;
- (3) R = -C₆H₄CH₂CH(NH₂)COOH-4 сарколизин (рацеват);
- (4) R = -C₆H₄(CH₂)₃COOH-4, хлорэтил



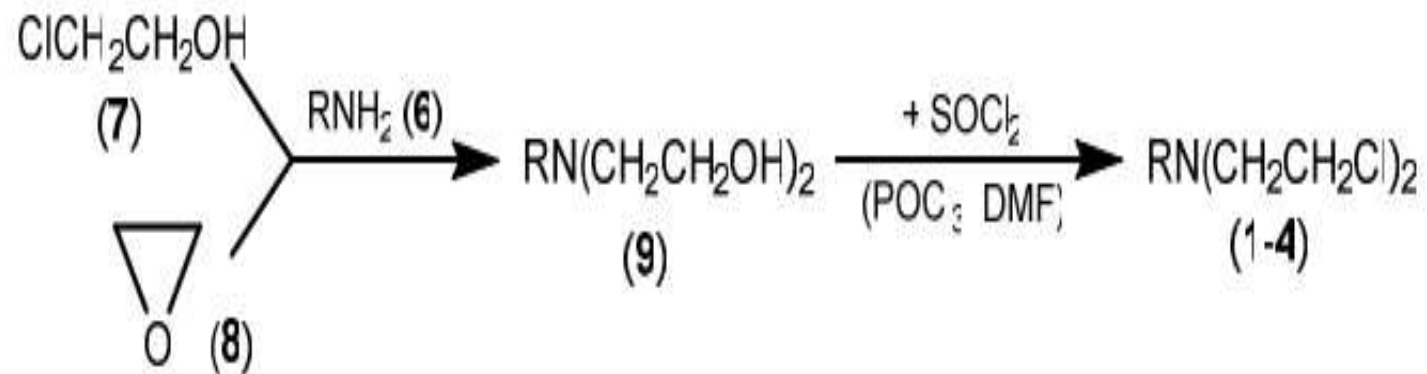
- (5) боевое отравляющее вещество иприт

қатерлі ісікке қарсы қосылыстар

Азотты қыша (1-4) тобының ашылуы қыша – бис(2-хлорэтил)сульфидінің (5) өзі Иприт қаласында 1-дүниежүзілік соғыста тері-абсцесс әсерінің жауынгерлік уландырғыш заты ретінде пайдаланылғанын кездейсоқ байқаудың арқасында болды. адамның көбеюі мен өсуіне тежегіш әсері аз концентрацияда болды жасушалар (жоғары концентрацияда ол мутаген!). Бұл агенттер ісік жасушасының ДНҚ-ның гуаниндік негізін имидазол бөлігімен алкилдейді, бұл қант фосфатының бөлінуіне (немесе ДНҚ тізбектерінің қайтымсыз айқасуына) әкеледі, осылайша рак клеткаларының көбеюін тоқтатады.



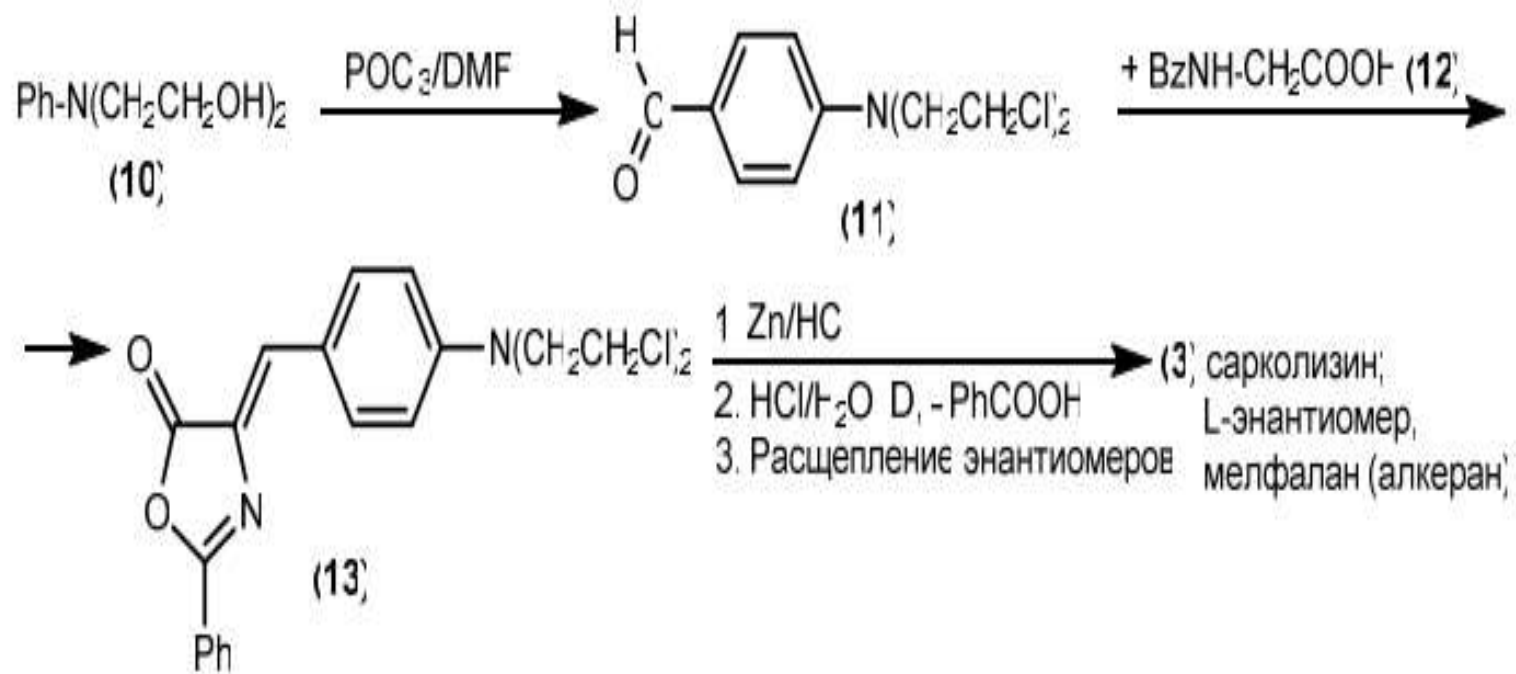
Бис(2-хлорэтил)аминдерін (1-4) алудың жалпы әдісі бастапқы аминдерді (6) 2-хлорэтанолмен (7) немесе оксиранмен (8) толық алкилдеу, содан кейін түзілген диэтаноламиндердегі ОН топтарын нуклеофильді алмастыру (9) тионилхлоридтің әсерінен хлор атомдарына:





Қарастырылған барлық N-алкилирлеуші агенттерде ұқсас бис(2-хлорэтил)амин фрагменті бар, ол болмаған немесе өзгертілген кезде ісікке қарсы қасиеттері көрінбейді. Мұндай белсенді топ фармакофор деп аталды. Препараттар (2 және 3) құрамында стереогенді орталықтар бар.

Сарколизин (3) синтезінде анилин қолданылады, ол толық N-гидроксиэтилденгеннен кейін (10-қосылыс) вилсмайер әдісімен қалыптасады (POCl_3/DMF ; бензол сақинасындағы электрофильді алмастыру). Бұл жағдайда OH тобының нуклеофильді алмастыруының хлор атомдарына реакциясы жүреді және бірден альдегид түзіледі (11).



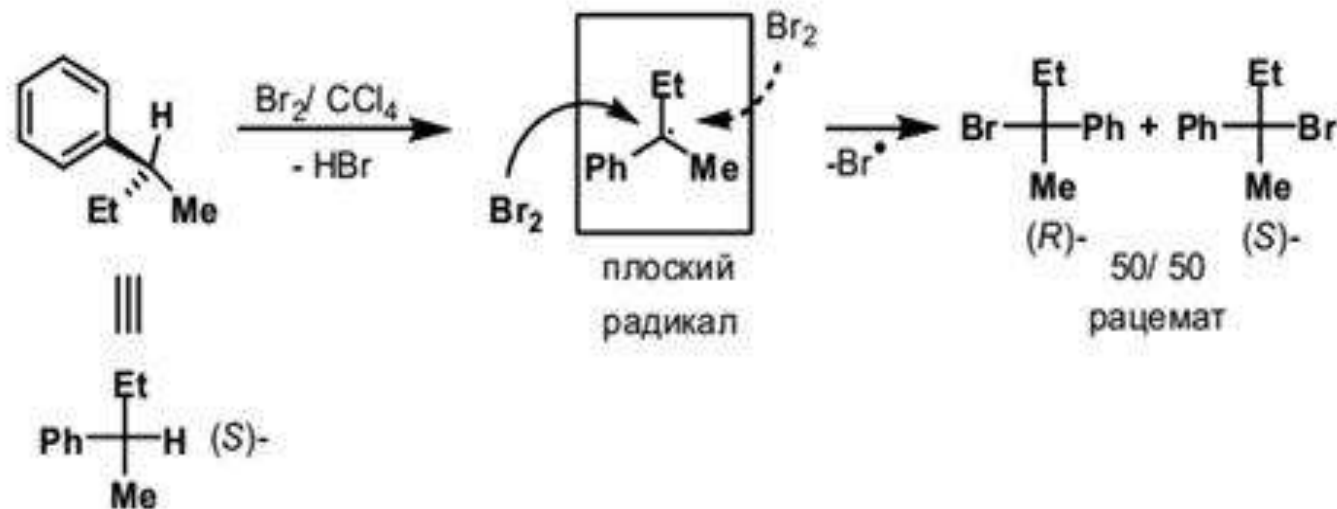


Оған N-бензоилглициннің (гиппур қышқылы 12) әсерінен азлактон (13) алынады, ол тотықсыздану жағдайында делактонизацияланады. Содан кейін гидролитикалық түрде су қышқылында қыздырылған кезде бензой қорғанысы алынып, рацемат – сарколизин алынады (3). D, L-2-Амин-3-[4-бис(2-хлоэтил)аминофенил]пропан қышқылы (3) оптикалық изомерлерге ыдырайды және(R) –ге қарағанда рак клеткасына оңай тасымалданатын белсенді (-) - (S) - антипод (мелфалан)алынады- изомера, сондықтан ісікке қарсы белсенділікті көрсетеді. Сарколизин сонымен қатар L-(β-фенил)аланиннен бензол сақинасына дәйекті нитрлеу, амин тобына NO₂ тобын тотықсыздандыру, α-амин тобын қорғау, n,n-бис(гидроксиэтил)ирование арқылы, содан кейін oh тобын хлор атомымен алмастыру арқылы алынады.



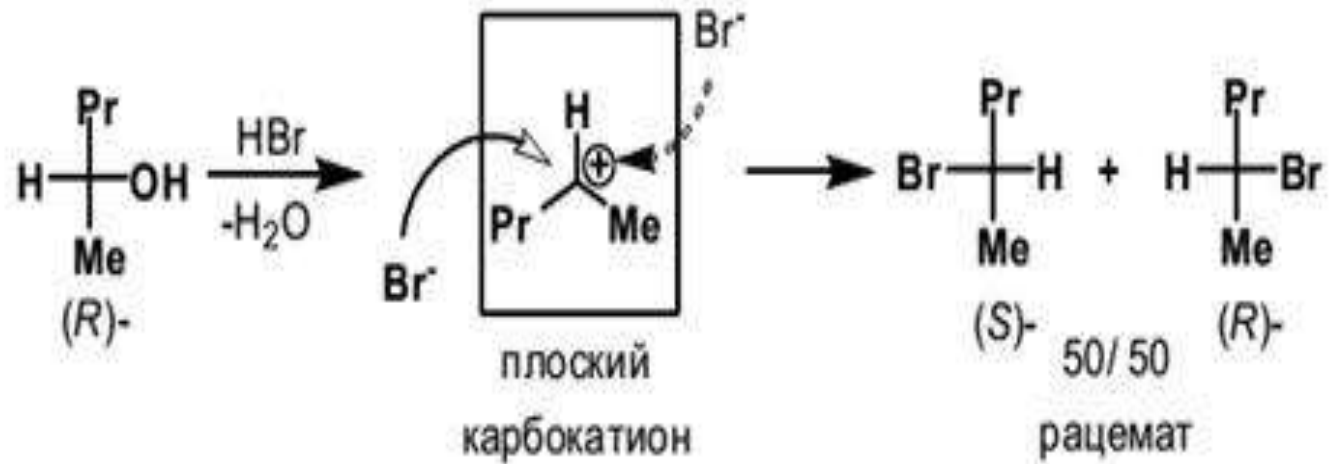
Механизм. Жазық асимметриялық емес интермедиат арқылы өтетін радикалды алмастыру реакциялары мен $sn1$ типті өзара әрекеттесулер рацемизациямен жүруі керек екені анық. Өйткені карбокацияның (радикалдың) "оң" немесе "сол" жағынан шабуылдаушы реагенттің тәсілі бірдей ықтимал.

Радикалды орынбасу реакциялары толық рацемизациямен жүреді



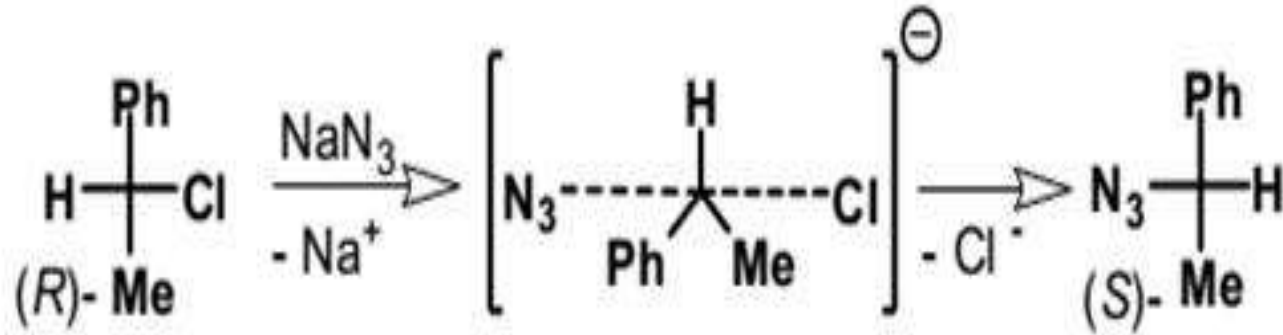


S_N1 орынбасу реакциялары рацемизациямен бірге жүреді





Керісінше, S_N2 реакциялары конфигурация инверсиясымен жүреді (вальден үндеуі).



Ауыстыру механизмін таңдауда стерикалық факторлар шешуші рөл атқарады. Келесі галогенидтерде S_N2 алмастыруды жүзеге асыру мүмкін емес екенін білу өте пайдалы:

