

Tersiyer Aminlerin *N*-dealkilasyon İçin Geliştirilen Yeni Yöntemin Mekanistik Çalışmaları ve İleri Düzey Uygulamaları

TÜBİTAK-1002

Özgür YILMAZ

İrem AKGÜL, Merve Doğan, Marion H. EMMERT

Mersin Üniversitesi

PROJE TANIMI

Neden Tersiyer Aminlerin *N*-Dealkilasyonu ?

N-dealkilasyon reaksiyonları önemli bir biyokimyasal reaksiyon tipini temsil eder¹⁻⁴.

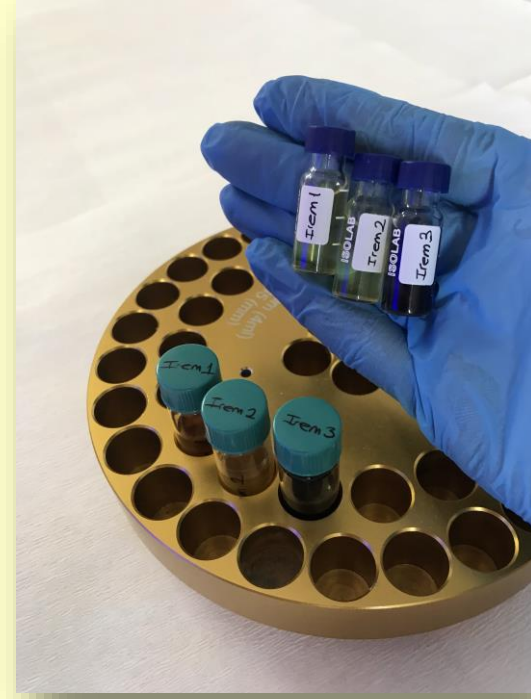
- ✓ DNA onarımında meydana gelme
- ✓ Bilinen metabolitlere erişim sağlaması
- ✓ Sekonder aminlerin erişimine olanak sağlar

PROJENİN KAPSAMI

- N*-dealkilasyon reaksiyonları, önemli bir biyokimyasal reaksiyon türünü temsil eder. Bu reaksiyonlar DNA onarımında yer almalarının yanı sıra, özellikle *N*-demetilasyon olmak üzere tersiyer aminlerin *N*-dealkilasyonu, ksenobiyotiklerin metabolizmasında temel reaksiyonlardan biridir.
- Bu çalışma, demir katalizi yoluyla tersiyer aminlerin *N*-dealkilasyonu için yumuşak (hafif) koşullarda gerçekleştirilen bir yöntem geliştirilmesini ve bu yöntemin ilerleyen aşama fonksiyonelleştirme (late-stage functionalization) uygulamalarını tanımlamaktadır.
- Geliştirilen yöntem kullanılarak 30'dan fazla farklı alifatik, anilin tipi ve kompleks yapıdaki substrat, *N*-dealkilasyon işlemine tabi tutulmuş ve bu yöntemle literatürdeki diğer yöntemlere kıyasla daha geniş bir fonksiyonel grup toleransı sağlandığı gösterilmiştir.
- Kompleks yapıli tersiyer ve sekonder amin molekülleri ile ilaç substratları, başarıyla bu dönüşüme uğratılmıştır. Kontrollü reaksiyonlara dayanarak, reaksiyon mekanizması önerilmiştir.

PROJENİN AMACI

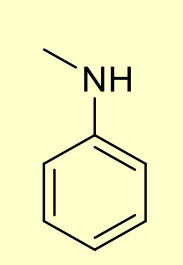
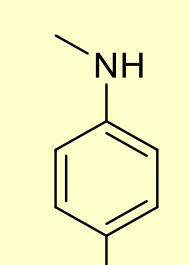
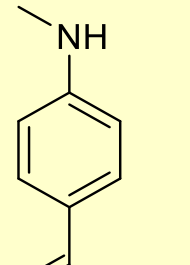
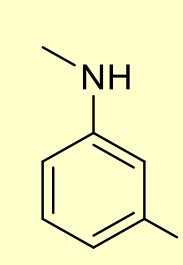
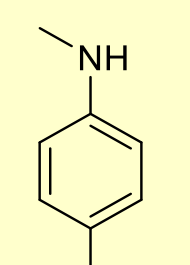
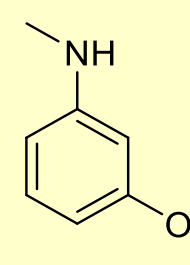
- ✓ Tersiyer aminlerin *N*-dealkilasyonu için tüm tersiyer amin yapılarına ve alkil gruplarına uygulanabilen, literatürde mevcut olan tüm yöntemlerin barındırdığı sınırlamaları ortadan kaldıran, ucuz maliyetli, kolay uygulanabilir ve istenildiğinde kullanılan çıkış bileşiğine göre modifiye edilebilen yeni bir yöntemin geliştirilmesi
- ✓ Geliştirilen yöntemin substrat potansiyelinin yüksek olduğunu göstermek amacıyla tersiyer amin grubu içeren birçok moleküle uygulanması ve bu moleküllerin özellikle literatürde mevcut çalışmalarda ürün elde edilemeyen ya da verimlerin düşük olduğu molekülleri de barındırması
- ✓ Mekanistik çalışmalar yaparak tepkime mekanizmasının aydınlatılması ve ileri çalışmalara yön verilmesi



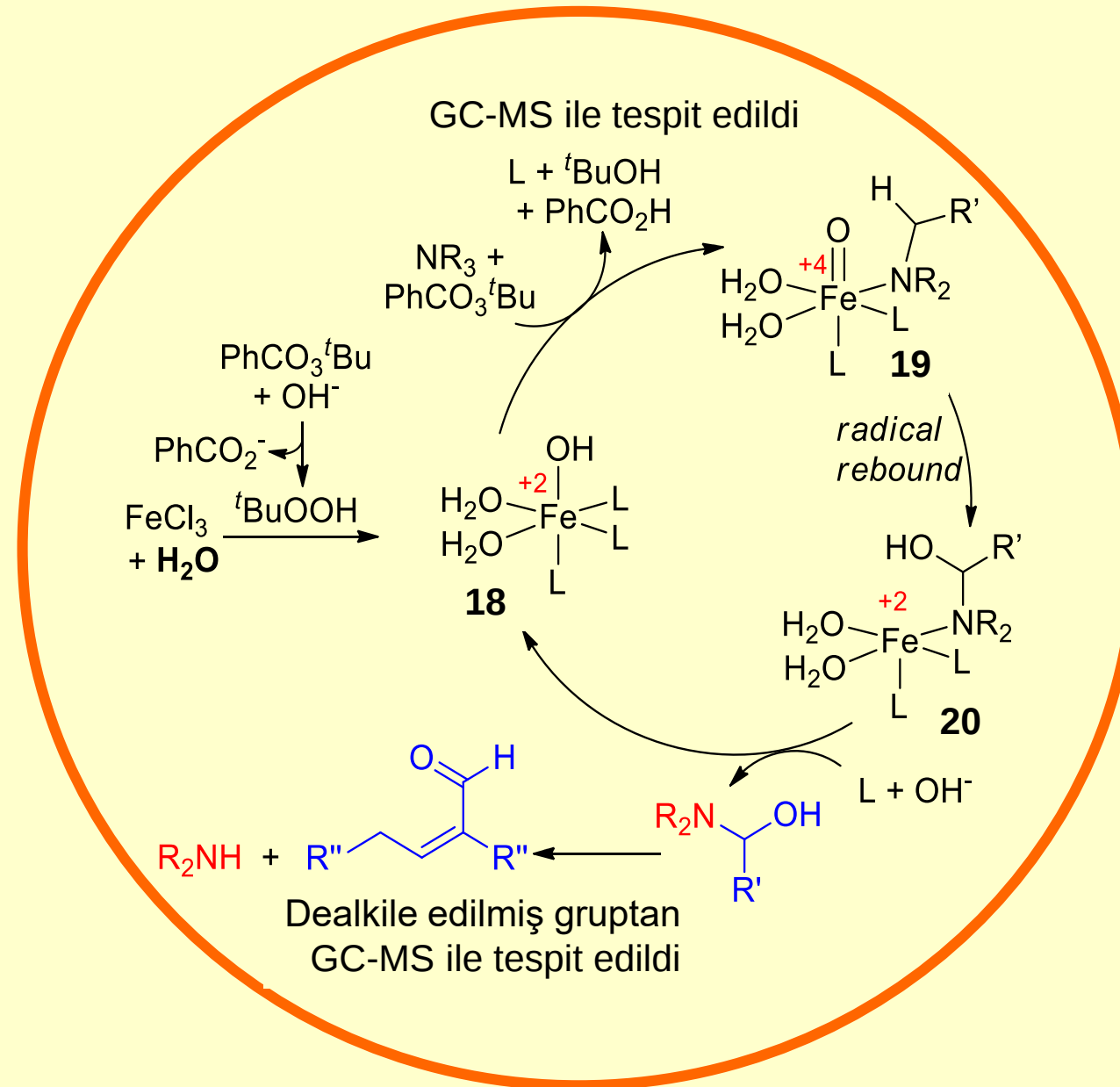
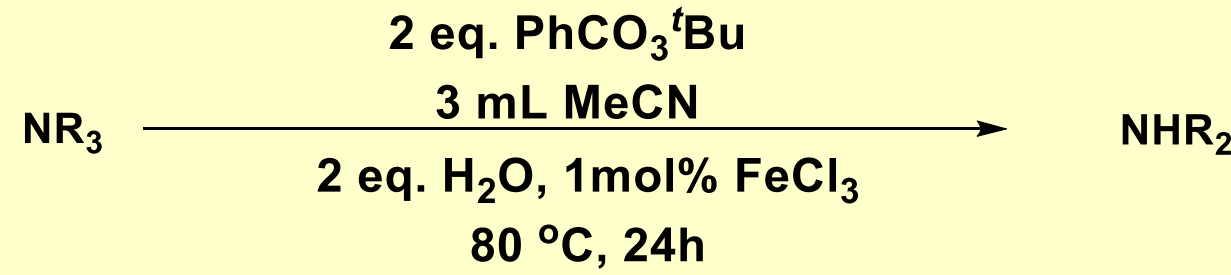
Basit Tersiyer Aminler

NHEt ₂ 1 93%	NHPr ₂ 2 94%	NHBu ₂ 3 95% (90%)
NHPent ₂ 4 89% (87%)	NHHex ₂ 5 91% (85%)	NHOkt ₂ 6 88% (85%)

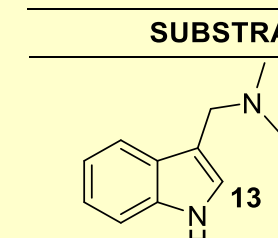
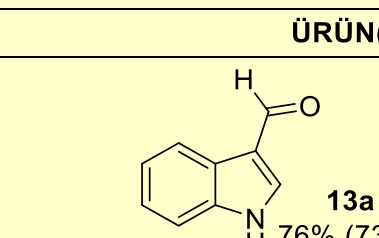
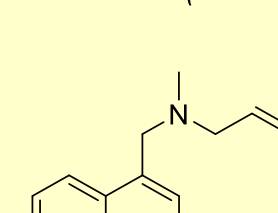
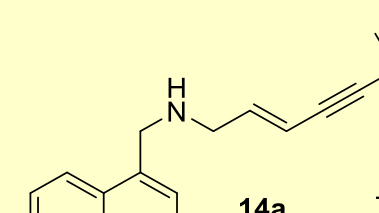
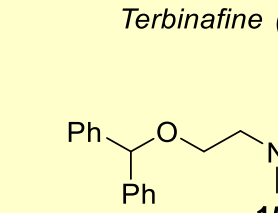
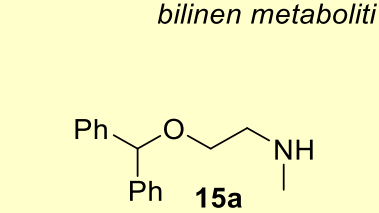
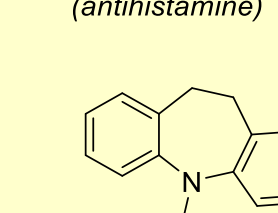
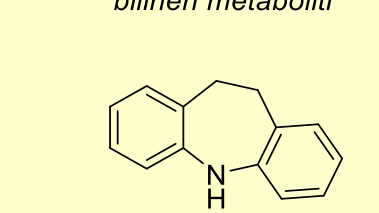
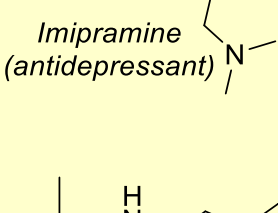
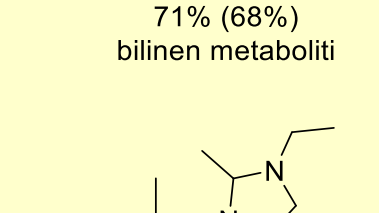
Aromatik Tersiyer Aminler

 7 78% (75%)	 8 64% (60%)	 9 88% (85%)
 10 81% (75%)	 11 64% (60%)	 12 27% (23%) 65% abm

*abm = Artan başlangıç molekülü



Kompleks Tersiyer Aminler

SUBSTRAT	ÜRÜN(ler)
 Gramine (alkaloid)	 13a 76% (73%)
 Terbinafine (antifungal)	 14a 44% (40%) bilinen metaboliti
 Diphenhydramine (antihistamine)	 15a 41% (37%) bilinen metaboliti
 Imipramine (antidepressant)	 16a 71% (68%) bilinen metaboliti
 Lidocaine (anesthetic)	 17a 54% (50%) bilinen metaboliti

Kaynaklar

- [1] Yılmaz, O., Emmert, M. H. *The Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88, 8874–8881.
- [2] Nuzhdin, A. L., Artiukha, E. A., Bukhtiyarova, G. A., Derevyannikova, E. A., Bukhtiyarov, V. I. *Catalysis Communications*, 2017, 102, 108–113.
- [3] Lakk-Bogáth, D.; Kripli, B.; Meena, B. I.; Speier, G.; Kaizer, J. *Polyhedron* 2019, 169, 169–175.
- [4] Hage, J. P.; Schnelten, J. R.; Sawyer, D. T. *Bioorg. Med. Chem.* 1996, 4 (6), 821–82

SONUÇ

Tersiyer aminlerin *N*-dealkilasyon tepkimesi, bu grubu içeren ilaç etken maddelerinin metabolitlerini sentezlemek için ilaç endüstrisinde kullanılmaktadır. Literatürdeki mevcut yöntemler çeşitli kısıtlamalara sahipken, bu projede geliştirilen yöntem; geniş uygulama alanı, yüksek fonksiyonel grup toleransı, kolay uygulanabilirlik ve çevre dostu yapısıyla ilaç sektöründe önemli bir potansiyele sahiptir.