

# Pictet-Spenglerova ciklizacija

---

Čižmešija, Karla

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:097250>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Karla Čižmešija

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

## **Pictet-Spenglerova ciklizacija**

### **Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Zagreb, 2022.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

15. srpnja 2022.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

23. rujna 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Potpis:



## Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. MEHANIZAM PICTET-SPENGLEROVE REAKCIJE .....	3
2.1. Tetrahidroizokinolini.....	3
2.2. Tetrahidro- $\beta$ -karbolini .....	5
2.3. Reakcijski uvjeti, reaktanti i sporedne reakcije .....	6
§ 3. VARIJACIJE PICTET-SPENGLEROVE REAKCIJE I SINTEZE ODABRANIH SPOJEVA.....	7
3.1. Salsolinol .....	7
3.2. Ekteinascidin 743 .....	9
3.3. Ugi/Pictet-Spengler .....	13
3.3.1. Ugijeva reakcija.....	13
3.3.2. Prazikvantel (PZQ) .....	15
3.4. Pictet-Spenglerova reakcija s <i>N</i> -aciliminijevim ionom.....	16
3.4.1. <i>N</i> -aciliminijev ion.....	16
3.4.2. Tadalafil (Cialis <sup>TM</sup> ) .....	17
3.5. Oksa-Pictet-Spenglerova reakcija .....	19
3.5.1. Otkriće i mehanizam .....	19
3.5.2. Etodolac .....	21
3.6. Aza-Pictet-Spenglerova reakcija.....	21
3.7. Enzimski katalizirana Pictet-Spenglerova reakcija .....	24
3.7.1. Striktosidin-sintaza (STR) .....	24
3.7.2. Norkoklaurin-sintaza (NCS) .....	24
3.8. Zaključak.....	26
§ 4. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	XXVII
§ 5. LITERATURNI IZVORI.....	XXIX



## § Sažetak

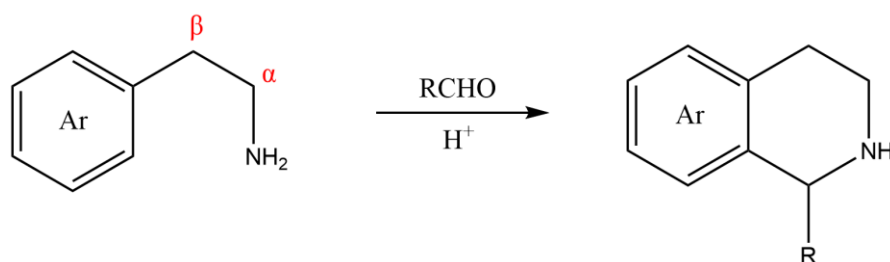
Pictet-Spenglerova ciklizacija je reakcija karbonilnog spoja s  $\beta$ -ariletilaminom čime dolazi do nastanka nove ugljik-ugljik veze odnosno zatvaranja prstena. Reakciju su prvi put 1911. godine uspješno proveli Amé Pictet i Theodor Spengler po kojima je reakcija i dobila ime. Reakcija se odvija uz kiseli katalizator kako bi uspješno došlo do eliminacije vode i nastanka iminijeva iona. Upravo elektrofilnost iminijeva iona predstavlja pokretačku silu Pictet-Spenglerove reakcije i omogućuje zatvaranje prstena. Pictet-Spenglerova reakcija jedna je od najdirektnijih i najefikasnijih metoda za sintezu spojeva s tetrahydroizokinolinskom i tetrahydro- $\beta$ -karbolinskom jezgrom te poliheterocikala. Dodatno, važnost ove reakcije leži u činjenici da su njezini produkti često spojevi koji posjeduju različit spektar bioloških aktivnosti. Osim klasične Pictet-Spenglerove reakcije postoje i različite varijacije poput oksa-Pictet-Spenglerove i aza-Pictet-Spenglerove reakcije te Pictet-Spenglerove reakcije s *N*-aciliminijevim ionom, a danas se sve više istražuje i enzimski katalizirana Pictet-Spenglerova reakcija.



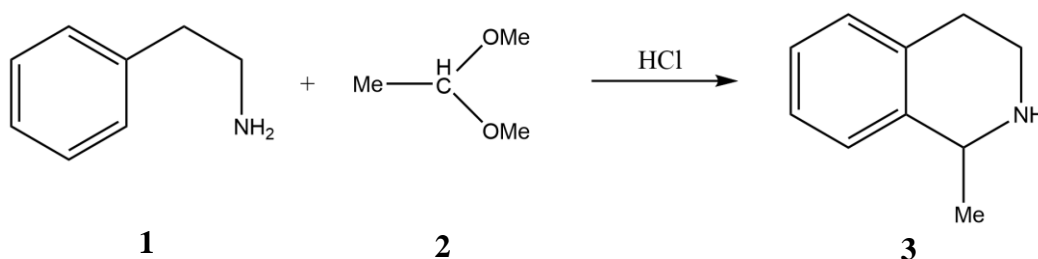


## § 1. UVOD

Pictet-Spenglerova ciklizacija je reakcija u kojoj dolazi do kondenzacije  $\beta$ -ariletilamina s aldehidom ili ketonom čime nastaje iminijev ion, nakon čega slijedi zatvaranje prstena (shema 1.). Reakcija je dobila naziv po Améu Pictetu i Theodoru Spengleru koji su 1911. godine uspješno proveli sintezu 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolina **3** kondenzacijom  $\beta$ -feniletilamina **1** i dimetoksimetana tj. metilala **2** uz klorovodičnu kiselinu (shema 2.).<sup>1</sup>



Shema 1. Opći prikaz Pictet-Spenglerove reakcije

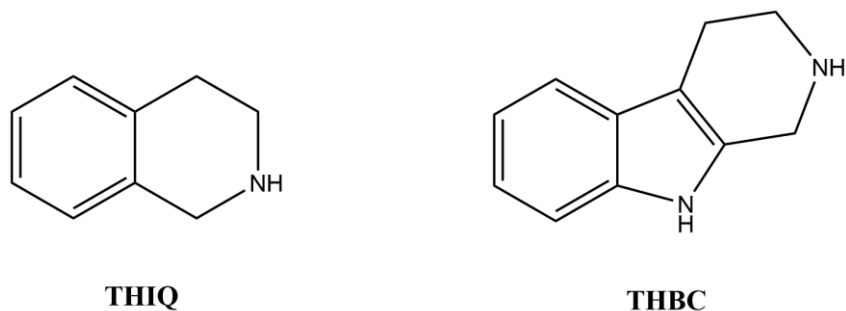


Shema 2. Priprava 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolina **3** Pictet-Spenglerovom reakcijom

Pictet-Spenglerova reakcija (P-S) jedna je od najdirektnijih i najefikasnijih metoda za sintezu spojeva s tetrahydroizokinolinskom (THIQ) i tetrahydro- $\beta$ -karbolinskom (THBC) jezgrom te poliheterocikala (slika 1.). THIQ i THBC motivi se javljaju kod mnoštva policikličkih, biološki aktivnih prirodnih spojeva poput alkaloida.

Produkti P-S reakcije često pokazuju antikancerogenu, antibakterijsku i antivirusnu aktivnost. Djeluju kao antidepresivi, antibiotici, antimalarijski agensi, no i kao neurotoksini, antagonisti  $\alpha$ -adrenergičkih receptora i sl.<sup>2</sup> Osim što time pokazuju velik potencijal, posebno zbog mogućnosti razvitka novih lijekova, produkti P-S reakcije su od iznimne važnosti i u biljnom te životinjskom svijetu. Primjerice, čitav niz biljaka koristi enzimski kataliziranu

Pictet-Spenglerovu reakciju za sintezu striktosidina koji služi kao prekursor u pripravi gotovo svih monoterpenoidnih indolnih alkaloida.<sup>3</sup>



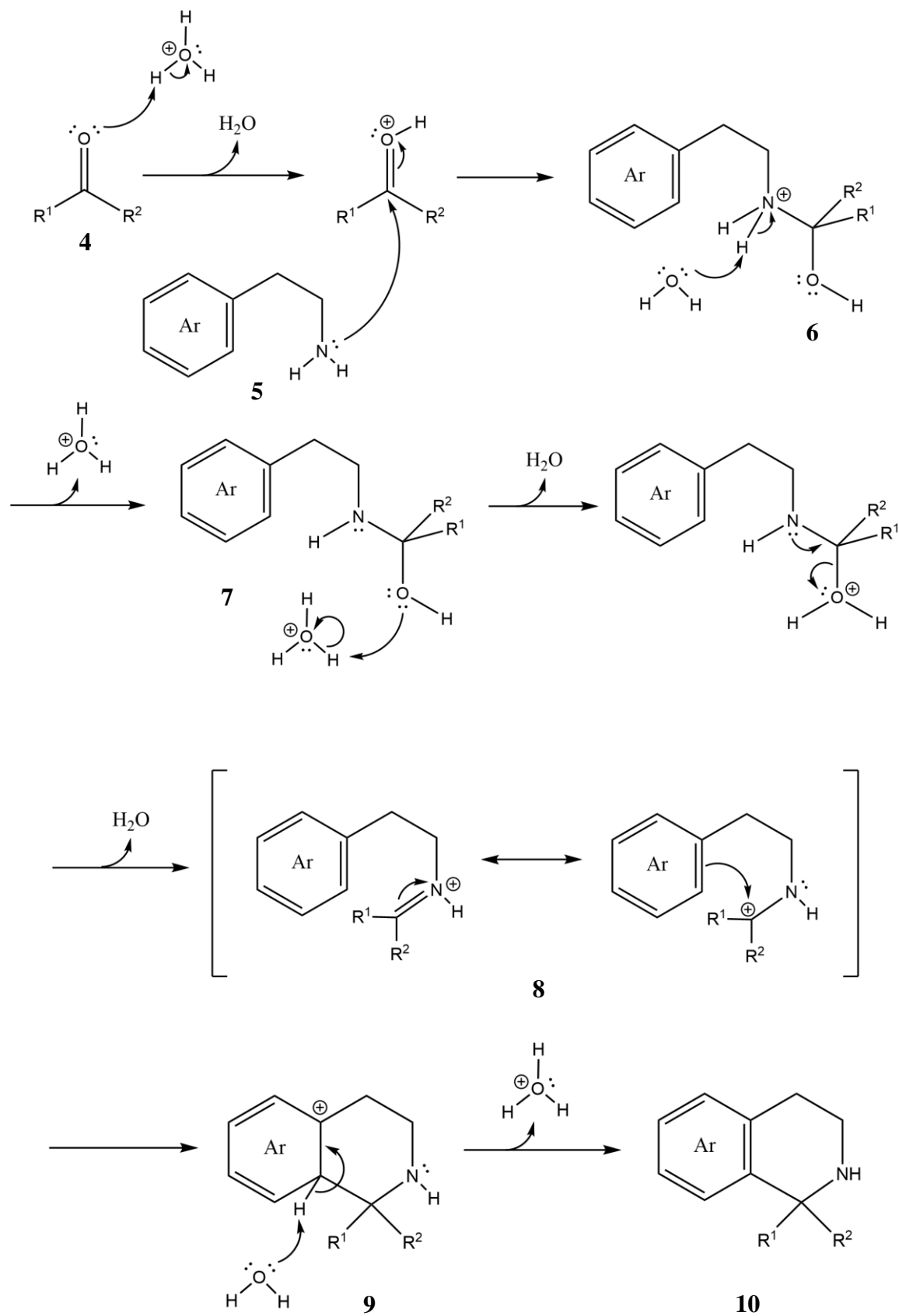
Slika 1. Tetrahidroizokinolinska (THIQ) i tetrahidro-β-karbolinska (THBC) jezgra

Cilj ovog rada je prikazati osnovna svojstva i mehanizam Pictet-Spenglerove reakcije, proučiti reakcijske uvjete u kojima se najčešće odvija te navesti i obraditi neke njezine varijacije. Dodatno, proučit će se uporaba ove važne reakcije u sintezi farmaceutika, a spomenut će se i ukratko obraditi njezina enzimski katalizirana verzija.

## § 2. MEHANIZAM PICTET-SPENGLEROVE REAKCIJE

### 2.1. Tetrahidroizokinolini

U reakcijskom sustavu koji sadrži karbonilni spoj **4** i  $\beta$ -ariletamin **5** uz kiseli katalizator, najprije dolazi do protoniranja karbonilnog kisikovog atoma, čime se povećava elektrofilnost karbonilnog ugljikovog atoma (shema 3.). Zatim, pomoću nepodijeljenog elektronskog para na atomu dušika amin vrši nukleofilni napad na elektrofilan karbonilni ugljikov atom čime nastaje tetraedarski međuprodukt **6**. Deprotoniranjem dušikova atoma dolazi do nastanka karbinolamina **7**. Kiseli reakcijski uvjeti bitni su za eliminaciju vode i nastanak iminijevog iona. U idućem koraku dolazi do protoniranja hidroksilne skupine karbinolamina i nastanka vode kao dobre izlazne skupine. Dušikov atom donira nepodijeljeni elektronski par stvarajući dvostruku vezu s bivšim karbonilnim ugljikovim atomom čime dolazi do eliminacije molekule vode odnosno nastanka iminijeva kationa **8** koji je rezonancijski stabiliziran. Slijedi intramolekulska elektrofilna aromatska supstitucija gdje dolazi do nukleofilnog napada C-2 atoma aromatskog prstena na elektrofilan ugljikov atom iminijeva kationa, što rezultira zatvaranjem prstena **9** te gubitkom aromatičnosti sustava. Nastali Whelandov međuprodukt **9** je rezonancijski stabiliziran. Završni korak reakcije obuhvaća deprotoniranje što dovodi do obnavljanja aromatičnosti sustava te nastanka tetrahidroizokinolina **10** kao produkta.<sup>4</sup> Treba uzeti u obzir da se ovdje radi o općenitom mehanizmu Pictet-Spenglerove reakcije, no danas postoje brojne modifikacije ove reakcije te će se tako mehanizam ponešto razlikovati od slučaja do slučaja, ali ipak glavne značajke mehanizma ostaju iste.

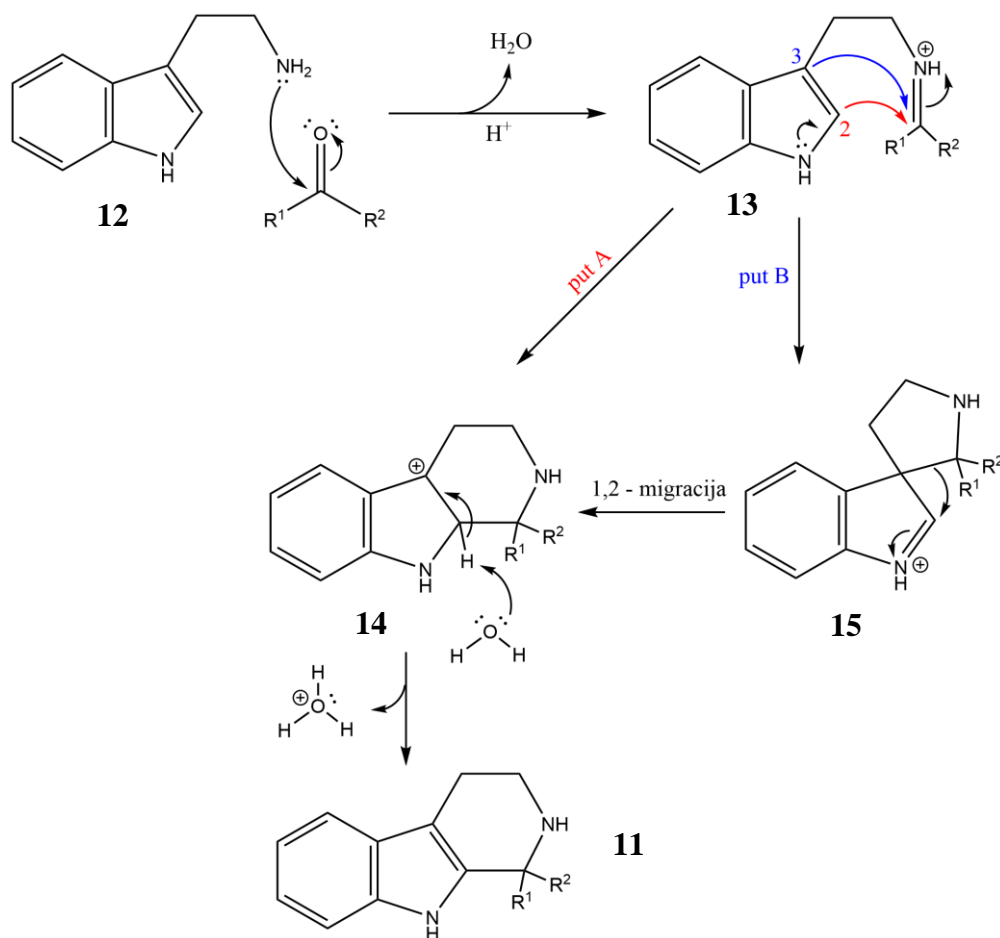


Shema 3. Općenit mehanizam Pictet-Spenglerove reakcije

## 2.2. Tetrahydro- $\beta$ -karbolini

Gotovo dva desetljeća nakon izvornog rada A. Picteta i T. Spenglera objavljenog 1911. godine, 1928. godine G. Tatsui je uspješno proveo sintezu tetrahydro- $\beta$ -karbolina **11** pomoću triptamina **12** te na taj način dokazao kako se P-S reakcija može koristiti i za sintezu THBC-a. Što se tiče mehanizma sinteze, kao i kod tetrahydroizokinolina, reakcijom triptamina s karbonilnim spojem uz kiseli katalizator dolazi do nastanka iminijeva iona **13**. No, za razliku od sinteze tetrahydroizokinolina, iminijev kation može biti nukleofilno napadnut preko C-2 ili C-3 atoma pirolnog prstena.<sup>5</sup>

Ukoliko dođe do nukleofilnog napada C-2 atoma tada direktno dolazi do željenog zatvaranja prstena i nastanka karbokationa **14** te deprotoniranjem nastaje tetrahydro- $\beta$ -karbolin **11** (put A). A ako C-3 atom pirolnog prstena nukleofilno napadne iminijev kation prvo nastaje spiro međuprodukt **15**, a 1,2-migracijom veze dolazi do nastanka karbokationa **14** čijim se deprotoniranjem dobije tetrahydro- $\beta$ -karbolin **11** (put B) (shema 4.).<sup>6-7</sup>



Shema 4. Predloženi mehanizmi sinteze tetrahydro- $\beta$ -karbolina **11**

P. Bailey<sup>5</sup> je dokazao postojanje spiro međuprodukta u reakcijskoj smjesi izotopnim obilježavanjem unatoč MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) kalkulacijama, koje je proveo P. Kowalski,<sup>8</sup> a koje ukazuju da je pretvorba spiro međuprodukta u karbokation energijski nepovoljna. Ipak, većina znanstvenika smatra da je nukleofilni napad C-2 atoma najvjerojatniji ključni korak mehanizma sinteze tetrahidro- $\beta$ -karbolina.

### 2.3. Reakcijski uvjeti, reaktanti i sporedne reakcije

Pictet-Spenglerova reakcija može se provesti zagrijavanjem odgovarajućeg amina uz mali suvišak aldehida te značajni suvišak 20-30% klorovodične kiseline pri 100 °C u trajanju od pola sata do šest sati. Općenito, vodena otopina klorovodične kiseline je preferirani kisel katalizator, pogotovo za sintezu tetrahidroizokinolina, no ipak optimalni medij za reakciju potrebno je odrediti eksperimentalno. Ono što je sigurno je da reakcija zahtjeva kisele uvjete kako bi nastao iminijev ion čija je elektrofilnost pokretačka sila reakcije te ono što potiče zatvaranje prstena. Sam imin tj. Schiffova baza najčešće nije dovoljno elektrofilan za nastajanje produkta.

Također, za uspješnost P-S reakcije bitna je i reaktivnost aromatske jezgre  $\beta$ -ariletilamina te priroda karbonilnog spoja. Reakcija je olakšana povećanom elektronskom gustoćom na mjestu zatvaranja prstena te je tako povoljno da  $\beta$ -ariletilamin sadrži hidroksilnu ili alkoksidnu skupinu, koje su elektron-donirajuće, u *para* položaju u odnosu na položaj zatvaranja prstena. Što se tiče karbonilnih spojeva, formaldehid i metilal (dimetilni acetal formaldehida) su najčešće korišteni u P-S reakciji. Formaldehid daje najbolje rezultate od svih aldehida, dok primjerice homopiperonal (2-(3,4-metilendioksifenil)acetaldehid) i homoveratraldehid (3,4-dimetoksibenzaldehid) daju vrlo loše rezultate zbog njihove nestabilnosti u prisutnosti klorovodične kiseline.<sup>9</sup>

Iako se P-S reakcija odvija uz potpuno iste reaktante koji se koriste za sintezu fenolnih smola kao sintetičkih polimera te niz drugih jednostavnijih spojeva, malen je broj dokazanih slučajeva sporednih reakcija. Jedan primjer javlja se kod pripreme 2-metil-6-etoksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolina gdje je uočen nastanak metilenskih polimera. Njihova prisutnost primijećena je zbog njihove izražene hipotenzijske aktivnosti odnosno snižavanja krvnog tlaka.<sup>10</sup>

## § 3. VARIJACIJE PICTET-SPENGLEROVE REAKCIJE I SINTEZE ODABRANIH SPOJEVA

### 3.1. Salsolinol

Još 1934. godine ustanovljeno je kako je sinteza jednostavnih tetrahidroizokinolina moguća u fiziološkim uvjetima kakve nalazimo u biljkama. Također, potvrđena je i reakcija neuroamina dopamina i acetaldehida u uvjetima koji postoje u životinjama i biljkama. Budući da je acetaldehid primarni metabolit etanola, predložena je sinteza tetrahidroizokinolina u organizmu sisavaca nakon konzumacije alkohola.

Alkaloid salsolinol (1-metil-6,7-dihidroksi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin) je produkt Pictet-Spenglerove reakcije dopamina i acetaldehida. Njegova je sinteza proučena u smjesi koja sadrži stanice jetre ili stanice moždanog debla štakora. Reakcija dopamina i etanola odnosno acetaldehida uključuje i  $\text{NAD}^+$  (nikotinamidadenin-dinukleotid) ovisne enzime alkohol-dehidrogenazu i acetaldehid-dehidrogenazu te su upravo zato izabrana različita tkiva s različitim kapacitetom oksidacije alkohola i acetaldehida kako bi se adekvatno proučio nastanak salsolinola. Inkubirane su smjese koje sadrže  $^{14}\text{C}$ -dopamin, acetaldehid ili etanol, stanice jetre ili moždanog debla štakora te u određenim slučajevima i  $\text{NAD}^+$  kofaktor, 30 minuta pri  $37\text{ }^\circ\text{C}$  u prisustvu zraka. Etanol ili acetaldehid dodani su jednu minutu prije dodatka  $^{14}\text{C}$ -dopamina.  $^{14}\text{C}$ -dopamin i  $^{14}\text{C}$ -salsolinol uspješno su izolirani kromatografskim postupcima. Najprije su kromatografijom na stupcu uz aluminijev oksid kao punilo iz smjese izdvojeni kateholi, a zatim kromatografijom na kationskom izmjenjivaču izolirani dopamin i salsolinol. Dopamin i salsolinol su odvojeni tankoslojnom kromatografijom na celulozi, a prisutnost salsolinola je dodatno potvrđena i plinsko-tekućinskom kromatografijom.

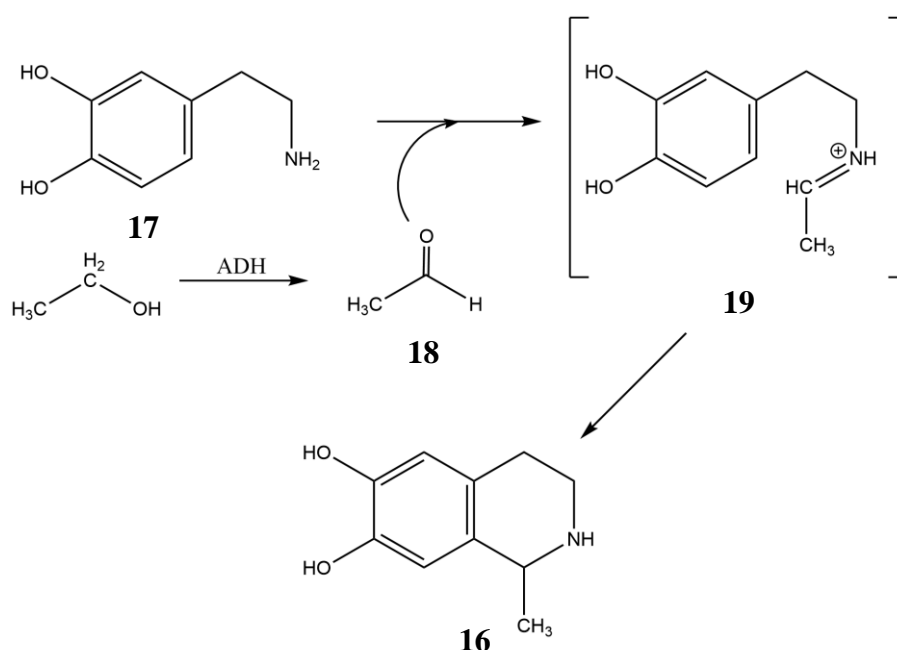
Kada se etanol dodao u smjesu dopamina u fosfatnom puferu nije došlo do nastanka salsolinola što znači da nije došlo do spontane oksidacije etanola u acetaldehid. Dodatkom acetaldehida došlo je do *in vitro* sinteze tetrahidroizokinolinskog alkaloida pri čemu je koncentracija salsolinola bila direktno proporcionalna koncentraciji dodanog acetaldehida pri konstantnoj koncentraciji dopamina. Značajna količina salsolinola nastala je i iz dopamina u prisustvu stanica jetre ili stanica moždanog debla štakora kada je koncentracija dodanog acetaldehida odgovarala *in vivo* koncentraciji. Nadalje, salsolinol je utvrđen i u smjesama koje sadrže stanice jetre ili stanice moždanog debla štakora uz dodatak etanola, što je bio dokaz



prisustva alkohol-dehidrogenaze u tim stanicama jer samo tada može doći do oksidacije etanola u acetaldehid i nastanka tetrahydroizokinolinskog alkaloida.<sup>11</sup>

Na temelju provedenog eksperimenta predložen je put sinteze salsolinola **16** reakcijom dopamina **17** i acetaldehida **18** (shema 5.), nastalog u enzimski kataliziranoj reakciji oksidacije etanola.

Prvi korak uključuje nukleofilni napad nepodijeljenog elektronskog para dušikova atoma dopamina **17** na elektrofilan karbonilni ugljikov atom acetaldehida **18** koji nastaje oksidacijom etanola u reakciji koju katalizira enzim alkohol-dehidrogenaza (ADH) uz NAD<sup>+</sup> kofaktor. Nastaje iminijev ion **19**, a zatim nukleofilnim napadom C-2 atoma aromatske jezgre tj. benzenskog prstena dopamina dolazi do ciklizacije, a deprotoniranjem do nastanka salsolinola **16**.



Shema 5. Prikaz reakcije nastajanja salsolinola **16** Pictet-Spenglerovom ciklizacijom *in vivo* u modelu štakora

Zbog lakoće kojom dopamin i acetaldehid reagiraju, a i drugih sličnih eksperimenata poput onog Cohena i Collinsa gdje je perfuzijom nadbubrežnih žlijezdi s velikim količinama acetaldehida došlo do nastanka THIQ derivata adrenalina i noradrenalina, predložen je nastanak tetrahydroizokinolina reakcijom kateholamina i acetaldehida nastalog kao posljedica konzumacije alkohola.<sup>11</sup> Tada se postavilo zanimljivo pitanje: kako tetrahydroizokinolinski alkaloidi, ako zaista nastaju *in vivo*, utječu na zdravstvenu sliku te ponašanje osoba ovisnih o alkoholu?

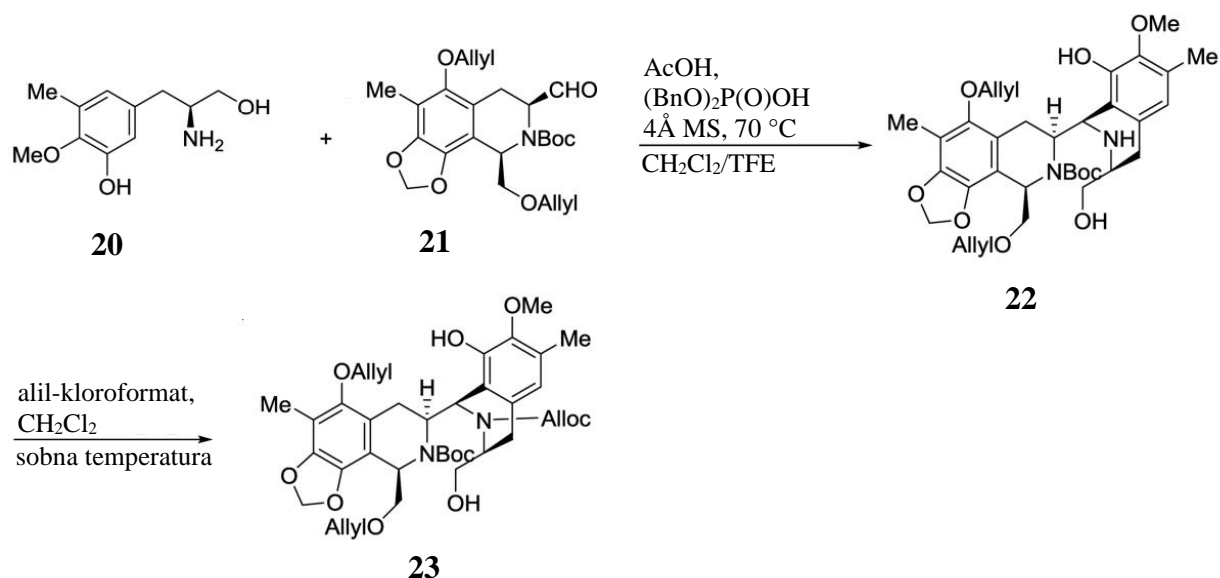
Salsolinol je neurotoksični alkaloid te su različita istraživanja potvrdila povećanu koncentraciju salsolinola u mozgu, krvi i urinu nakon konzumacije alkohola. Uz to potvrđeno je i prisustvo alkohol-dehidrogenaze te transportera dopamina u mliječnim žlijezdama što je značilo da konzumacijom alkohola te povećanjem koncentracije acetaldehida posljedično dolazi i do povećanja koncentracije salsolinola u mliječnim žlijezdama. Salsolinol može dovesti do nastanka reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) te tako doprinijeti oštećenju DNA i nekontroliranom umnažanju stanica što može pridonijeti razvitku raka dojke. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) izvijestila je kako čak 60% žena obolijeva od raka dojke kada je riječ o raku koji se može pripisati alkoholu odnosno alkoholizmu.<sup>12</sup>

### 3.2. Ekteinascidin 743

Saframicini, renijeramicini i ekteinascidini spadaju u veliku skupinu biološki aktivnih prirodnih spojeva koji imaju karakterističnu pentacikličku jezgru. Ovi alkaloidi su podosta proučavani zbog njihove izražene antitumorske te antimikrobne aktivnosti koja se iskazuje inhibicijom sinteze RNA, DNA i proteina.

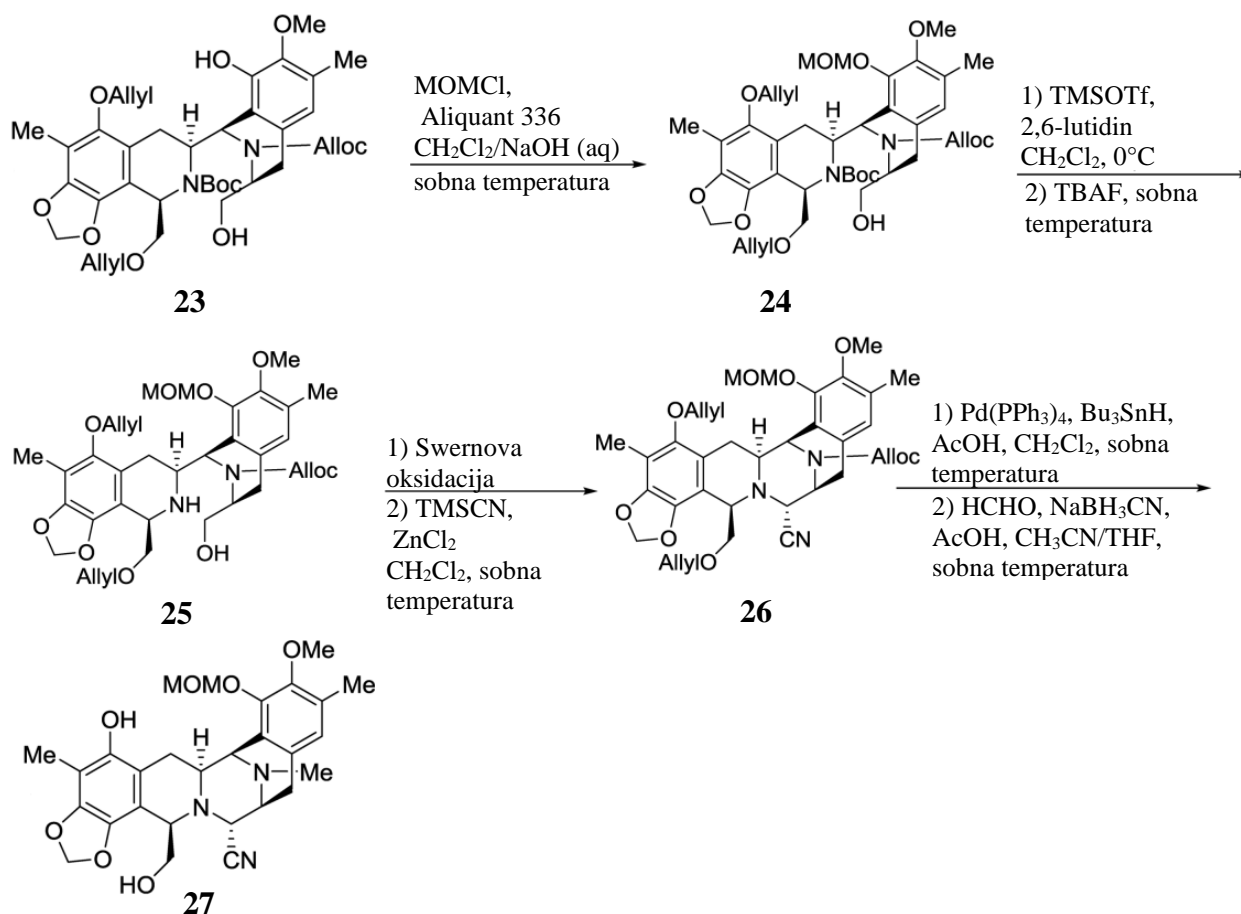
Najznačajniji je ekteinascidin 743 (Et-743) koji je izoliran iz karipskog plaštenjaka *Ecteinascidia turbinata*. Et-743 pokazuje izrazito moćnu citotoksičnu aktivnost prema različitim vrstama tumorskih stanica. Odobren je od strane Europske komisije i Uprave za hranu i lijekove SAD-a (FDA) za liječenje različitih sarkoma i trenutno se koristi u oko 80 zemalja diljem svijeta. Zbog izvanredne biološke aktivnosti, no i ograničene dostupnosti u prirodi, znanstvenici već godinama smišljaju prikladnu metodu sinteze ovog alkaloida. Tako su 2019. godine Jia et al. objavili rad te iznijeli vlastitu metodu formalne sinteze ekteinascidina 743 odnosno njegova derivata iz kojeg se u samo tri koraka može dobiti željeni alkaloid.

Amin (L-3-hidroksi-4-metoksi-5-metilfenilalaninol) **20** pripremljen je iz L-tirozina. Pictet-Spenglerovom ciklizacijom s aldehidom **21** uspješno je priređen sekundarni amin **22** čijom je zaštitom pomoću alil-kloroformata dobiven međuprodukt **23** (shema 6.).



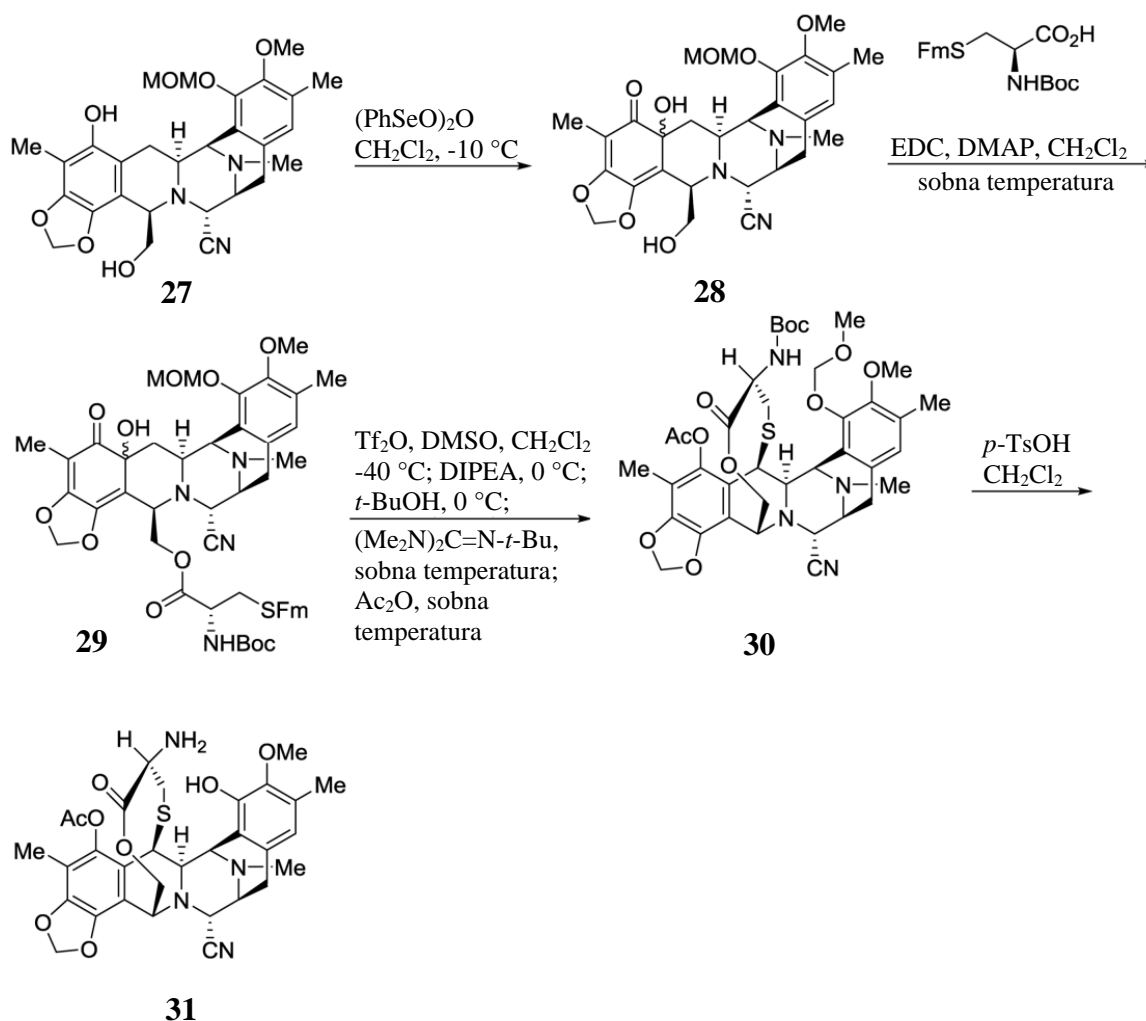
Shema 6. Prikaz Pictet-Spenglerove ciklizacije amina **20** i aldehida **21** pri pripremi međuprodukta **23**. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>13</sup>

Nadalje, provedena je zaštita fenolne skupine prevođenjem u metoksimetilnu (MOM) zaštitnu skupinu pomoću klormetil-metil-etera tj. klor(metoksi)metana (MOMCl). Željeni fenolni eter **24** dobiven je u dvofaznom sustavu  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i vodene otopine NaOH koristeći Aliquant 336 kao katalizator. Uklanjanjem *tert*-butiloksikarbonilne (BOC) zaštitne skupine dobiven je međuprodukt **25**. Swernovom oksidacijom te obradom dobivenog aminoacetalta nastaje aminonitril **26** kojem su zatim uklonjene *N*- i *O*- zaštitne skupine te je reduktivnom *N*-metilacijom dobiven međuprodukt **27** (shema 7.).



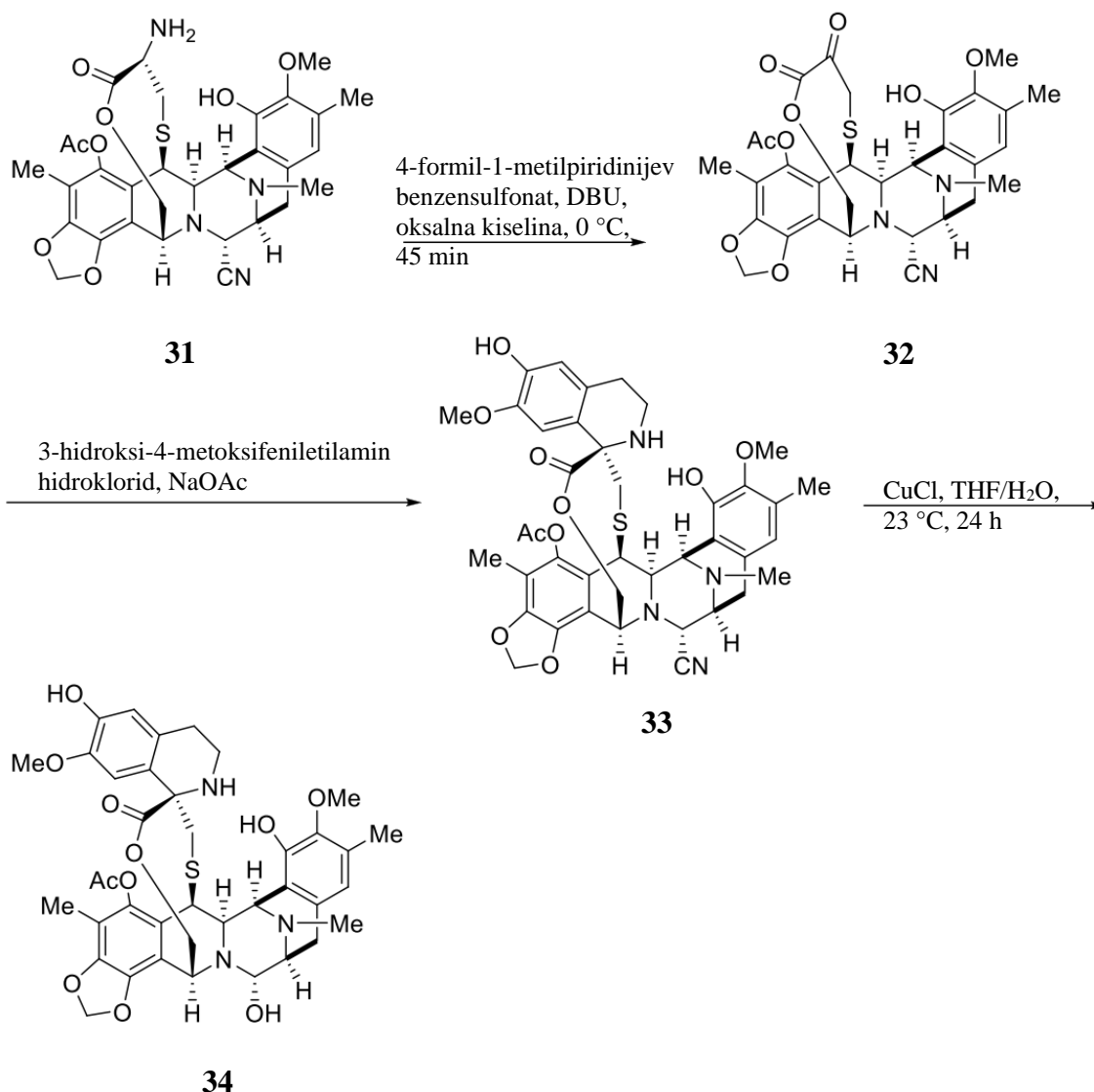
Shema 7. Prikaz reakcijske sekvence pri pripremi međuprodukta **27**. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>13</sup>

Oksidacijom **27** priređen je dihidroksi-dienon **28**, a onda je provedena zaštita primarne hidroksilne skupine s *N*-Boc skupinom esterifikacijom s derivatom L-cisteina, kako bi se u kasnijem koraku mogle istovremeno ukloniti i *N*-Boc i *O*-MOM zaštitna skupina. Hidroksiketon **29** preveden je u sulfid **30** te su u idućem koraku obje zaštitne skupine uklonjene čime je pripravljen amin **31** (shema 8.). Navedeno je postignuto uporabom regio- i stereoselektivne Pictet-Spenglerove ciklizacije amina **20** i aldehida **21** te selektivnom zaštitom fenolne skupine međuprodukta **23**.<sup>13</sup>



Shema 8. Prikaz prevođenja međuprodukta **27** u amin **31** u sintezi Et-743. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>13</sup>

Dobiveni amin **31** se tada elegantno, u tri koraka, može prevesti u Et-743 koristeći metodu koju su razvili Zhang et al. Naime, amino skupina amina **31** može se pomoću Rapoportove soli odnosno 4-formil-1-metilpiridinijeva benzensulfonata prevesti u keto-skupinu tj. 1,2-diketon **32**. Pictet-Spenglerovom reakcijom 1,2-diketona i 3-hidroksi-4-metoksifeniletilamin hidroklorida nastaje tetrahydroizokinolinski derivat **33**. U konačnici, supstitucijom cijano skupine hidroksilnom skupinom dobiven je ciljani produkt, ekteinascidin 743 (Et-743) **34** (shema 9.).<sup>14</sup>



Shema 9. Prikaz pretvorbe amina **31** u ciljani produkt ekeinascidin 743 **34**. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>14</sup>

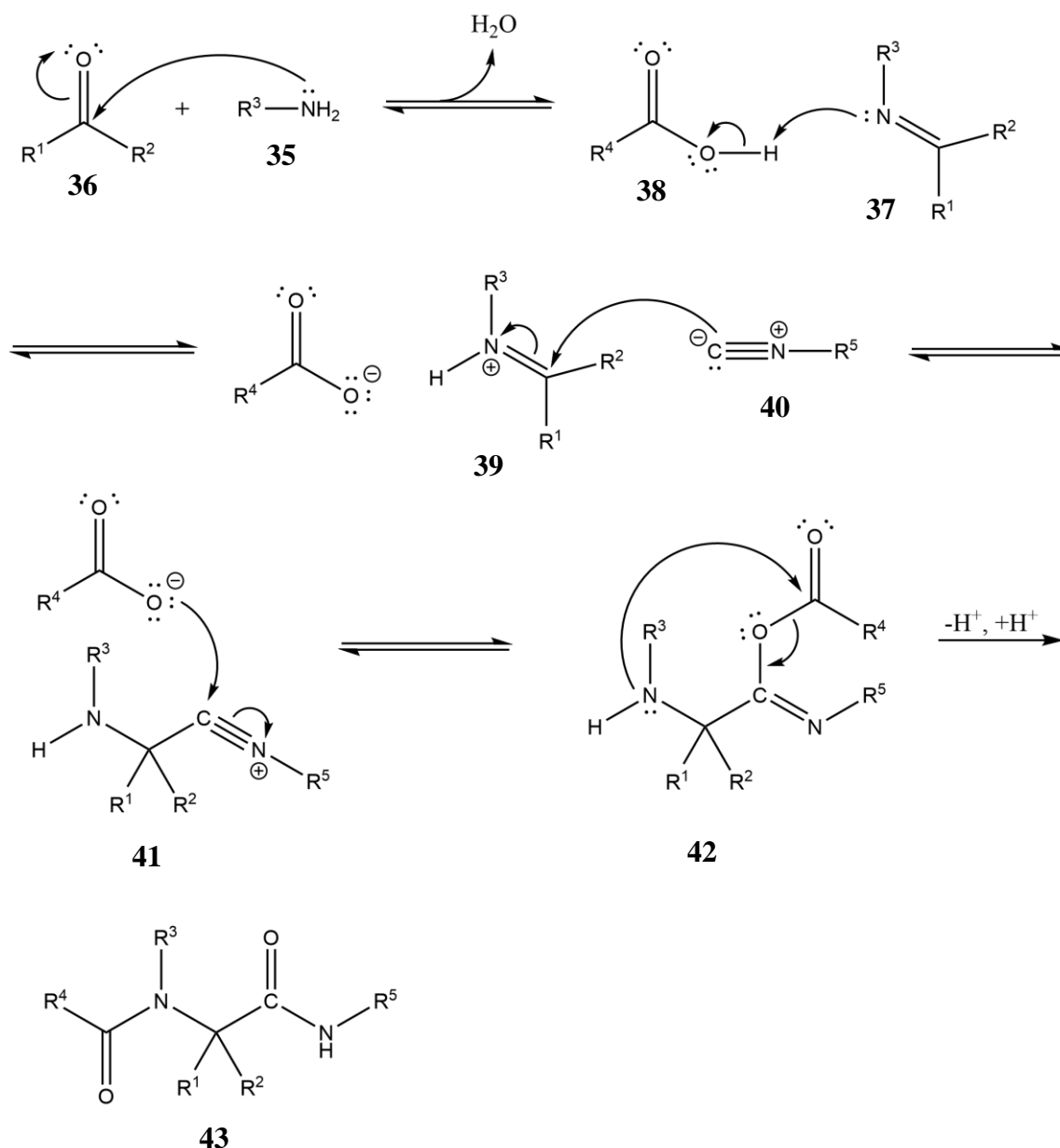
### 3.3. Ugi/Pictet-Spengler

#### 3.3.1. Ugijeva reakcija

U potrazi za efikasnijom metodom sinteze biološki aktivnih spojeva s THIQ ili THBC jezgrom te policikličkih spojeva došlo je do razvitka multikomponentnih reakcija (MCR). MCR je reakcija u kojoj sudjeluje tri ili više reaktanata dajući jedan produkt uz izdvajanje malih molekula poput vode ili alkohola. Multikomponentne reakcije najčešće se sastoje od više

ravnotežnih reakcija koje vode završnom, ireverzibilnom procesu kao što je nastanak ugljik-ugljik veze, tj. nastanku ciljanog produkta.

Od njezine publikacije 1959. godine Ugijeva reakcija je postala jedna od najpoznatijih i najkorištenijih multikomponentnih reakcija u organskoj sintezi. Klasična četverokomponentna Ugijeva reakcija podrazumijeva reakciju karbonilnog spoja, amina, izocijanidnog derivata i karboksilne kiseline. Na shemi 10. prikazan je mehanizam reakcije.



Shema 10. Mehanizam četverokomponentne Ugijeve reakcije

U prvom koraku dolazi do nukleofilnog napada amina **35** na karbonilni spoj **36** čime dolazi do nastanka odgovarajućeg imina **37**. Izmjenom protona između Schiffove baze i karboksilne

kiseline **38** nastaje iminijev ion **39** kao dobar elektrofil. Slijedi nukleofilna adicija izocijanida **40** čime nastaje međuprodukt **41** koji tada reakcijom s karboksilatom daje međuprodukt **42**. Zadnji korak odgovara ireverzibilnoj migraciji acilne skupine s kisikovog na dušikov atom čime nastaje produkt nalik peptidu **43**. Upravo taj posljednji korak, pregradnja acilne skupine, kao jedini ireverzibilni korak predstavlja pokretačku silu Ugijeve multikomponentne reakcije.<sup>15</sup>

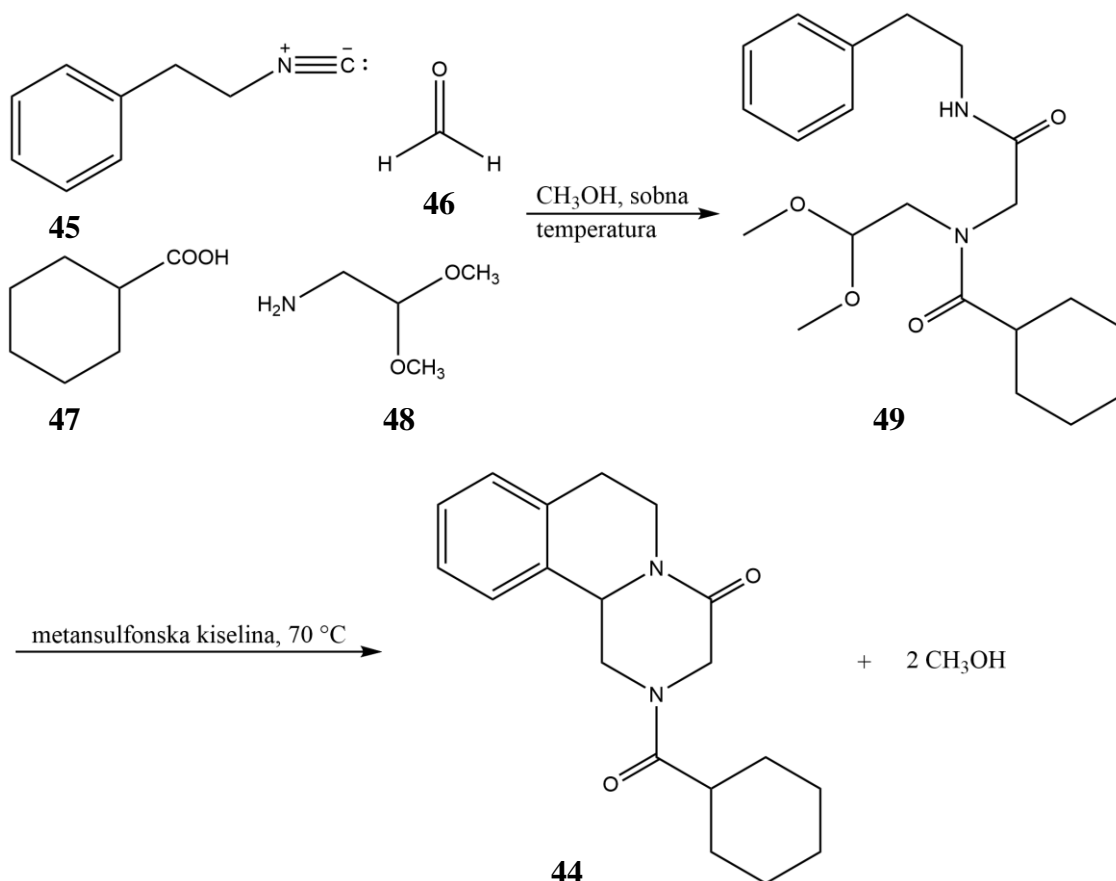
### 3.3.2. Prazikvantel (PZQ)

U današnje vrijeme kombinacija Ugijeve i Pictet-Spenglerove reakcije koristi se za sintezu niza spojeva poput diketopiperazina, THBC hidantoina, različitih policikličkih alkaloida i sl. Ugi/Pictet-Spenglerova reakcija koristi se i za sintezu prazikvantela, jedinog djelotvornog lijeka za liječenje šistosomijaze tj. bilharzije. Ova tropska bolest utječe na više od 200 milijuna ljudi diljem svijeta, a uzročnik je mali crv *S. haematobium*. Iako ima nisku stopu smrtnosti, bolest je vrlo iscrpljujuća te dovodi do oštećenja unutarnjih organa, raka i zaostataka u rastu te razvoju kognitivnih sposobnosti kod djece. Također, dokazana je korelacija između šistosomijaze i retrovirusa HIV.

Originalna Merckova metoda sinteze prazikvantela koristi jeftini izokinolin kao početni reaktant za sintezu prazikvantela u pet koraka. No, metoda koristi i veliki suvišak kalijeva cijanida te tako posljedično nastaje i velika količina otpadne vodene otopine cijanida. Ovo predstavlja značajnu prijetnju okolišu zbog posebnih potreba prerade otpada te činjenice da se godišnje proizvede nekoliko tona prazikvantela. Upravo zato postoji potreba za osmišljavanjem boljih metoda sinteze.

Cao et al. razvili su metodu sinteze prazikvantela **44** u tri koraka koristeći Ugijevu i Pictet-Spenglerovu reakciju. Budući da je prazikvantel THIQ derivat s  $\alpha$ -aminoacilamidnom jezgrom, upotrebom četverokomponentne Ugijeve reakcije može se doći do željenog međuprodukta koji ciklizacijom daje prazikvantel. Prema tome, reakcijom (2-izocijanoetil)benzena **45**, paraformaldehida **46**, cikloheksankarboksilne kiseline **47** i 2,2-dimetoksietilamina **48** kvantitativno nastaje Ugijev produkt **49**. Zatim, dodatkom metansulfonske kiseline te zagrijavanjem najprije dolazi do hidrolize nastalog acetala **49**, a onda do Pictet-Spenglerove ciklizacije i nastanka prazikvantela **44** (shema 11.).





Shema 11. Prikaz reakcije nastajanja prazikvantela (PZQ) **44** pomoću Ugijeve i Pictet-Spenglerove reakcije

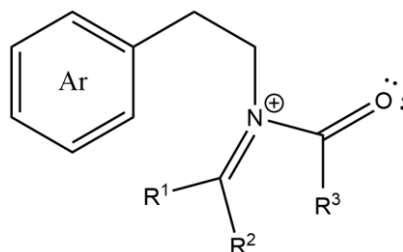
Osim što je prazikvantel izrazito efikasan lijek, vrlo je siguran s malim brojem pretežito bezopasnih nuspojava. Općenito, jedna tableta je dovoljna za rješavanje parazita. Zbog toga prazikvantel se nalazi na listi esencijalnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (WHO).<sup>16</sup>

### 3.4. Pictet-Spenglerova reakcija s *N*-aciliminijevim ionom

#### 3.4.1. *N*-aciliminijev ion

Osim s kiselinom kao katalizatorom, ciklizacija se u P-S reakciji može postići i acilacijom iminijeva iona čime kao međuprodukt nastaje *N*-aciliminijev ion (slika 2.). Zbog činjenice da je karbonilna skupina elektron-odvlačeća, ugljikov atom *N*-aciliminijevog iona je elektropozitivniji od ugljika iminijevog iona te je *N*-aciliminijev ion značajno elektrofilniji od

njega. Zbog tog razloga ciklizacija će biti uspješna kod većine aromatskih sustava uz blage reakcijske uvjete te će ići uz dobro iskorištenje.<sup>17</sup>

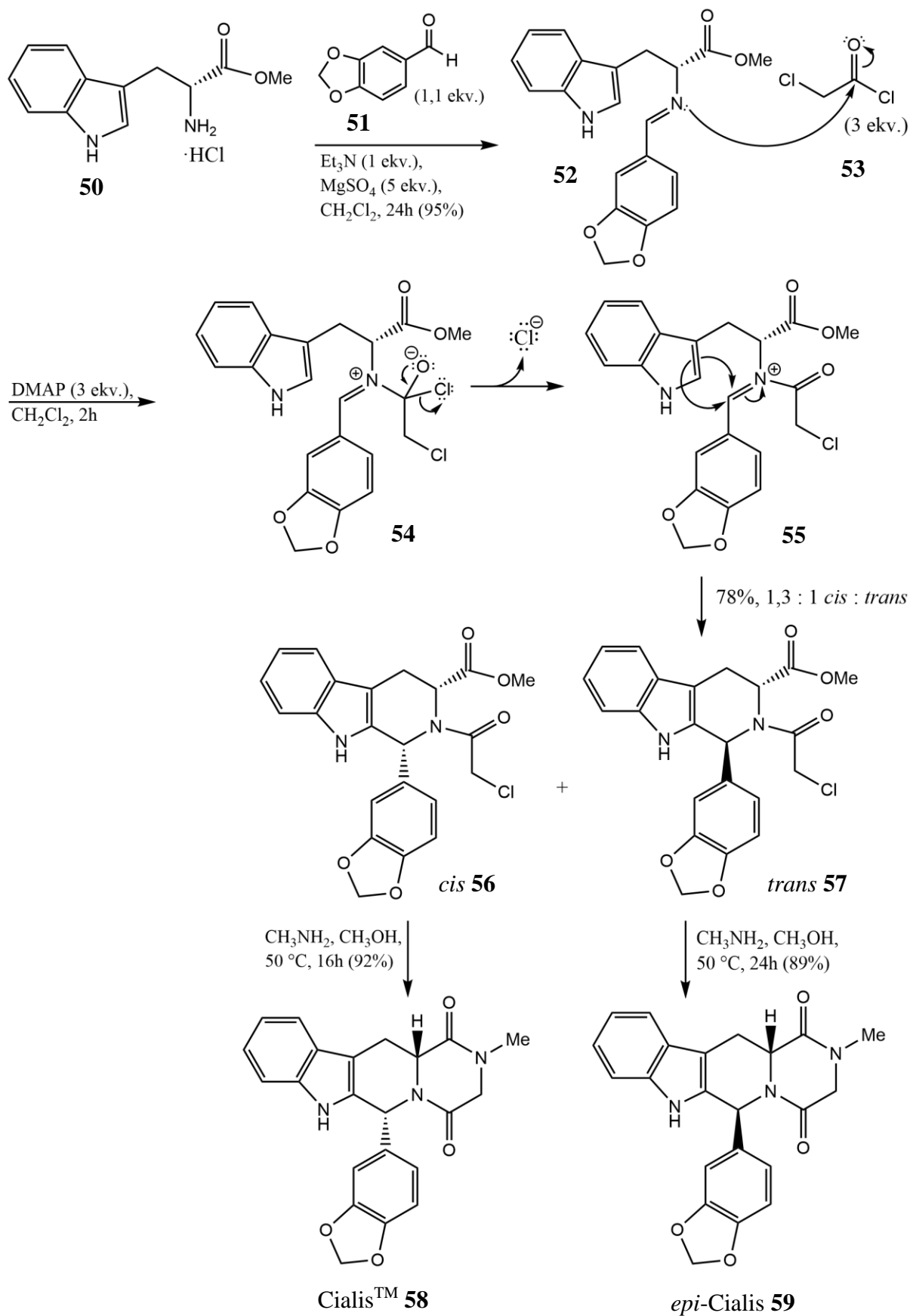


Slika 2. Opći prikaz *N*-aciliminijeva iona

### 3.4.2. Tadalafil (*Cialis*<sup>TM</sup>)

Mehanizam P-S reakcije s *N*-aciliminijevim ionom prikazan je na primjeru tadalafila. Tadalafil je 1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -karbolin koji se prodaje pod markom Cialis te se koristi za liječenje erektilne disfunkcije, benigne hiperplazije prostate i plućne arterijske hipertenzije.

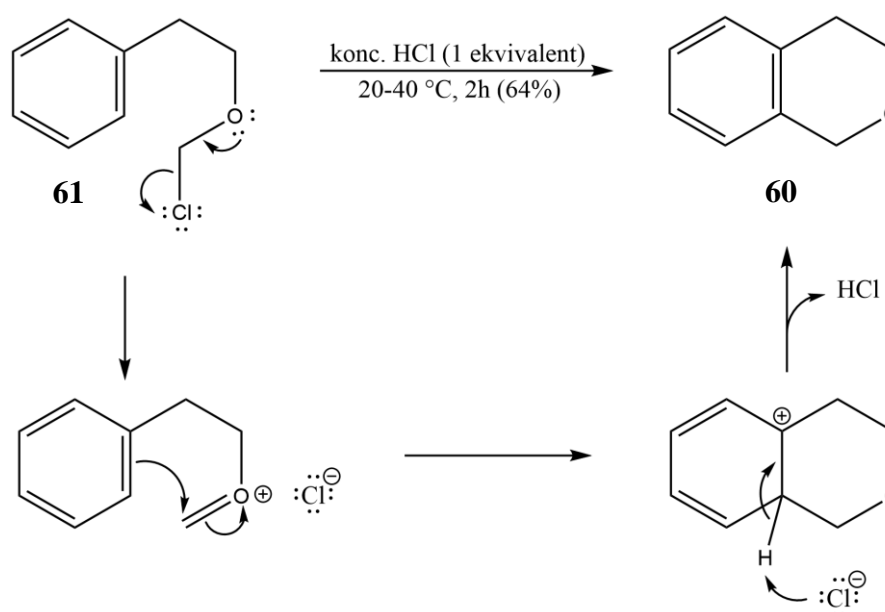
Revell et al. uspješno su proveli sintezu tadalafila Pictet-Spenglerovom reakcijom s *N*-aciliminijevim ionom. U prvom koraku dolazi do reakcije metilnog estera D-triptofan hidroklorida **50** s piperonalom **51** čime nastaje stabilni imin **52**. Dodatkom kloroacetyl-klorida **53** dolazi do nukleofilnog napada nepodijeljenog elektronskog para dušikova atoma imina na elektrofilan ugljikov atom kloroacetyl-klorida te nastanka tetraedarskog međuproducta **54**. Zatim, negativno nabijen kisikov atom donira elektronski par obnavljajući dvostruku vezu s ugljikom što uzrokuje izlazak klorida kao dobre izlazne skupine i nastanak *N*-aciliminijeva iona **55**. Slijedi nukleofilni napad elektrona pirolnog prstena na elektrofilan ugljik *N*-aciliminijeva iona, a budući da je ugljik  $sp^2$ -hibridiziran odnosno karakteriziran planarnom geometrijom, nukleofilnim napadom dolazi do nastanka *cis* **56** i *trans* diastereoizomera **57** (78%, 1,3 : 1 *cis* : *trans*). Dodatkom metilamina i zagrijavanjem *cis*-tetrahidro- $\beta$ -karbolina nastaje Cialis **58** (92%), a ciklizacijom *trans* izomera *epi*-Cialis **59** (89%) koji predstavlja inaktivan oblik tadalafila (shema 12.). Prednost ove metode sinteze koja koristi *N*-aciliminijev ion je značajno veća brzina reakcije u usporedbi s klasičnom P-S reakcijom koja je katalizirana kiselinom. Također, ovim načinom je izbjegnuto zaseban korak acilacije koji bi trebali provesti pri sintezi tadalafila koristeći klasičnu Pictet-Spenglerovu reakciju.<sup>18</sup>

Shema 12. Prikaz reakcije nastajanja Cialisa **58** i *epi*-Cialisa **59**

### 3.5. Oksa-Pictet-Spenglerova reakcija

#### 3.5.1. Otkriće i mehanizam

Oksa-Pictet-Spenglerova reakcija je reakcija u kojoj dolazi do kondenzacije  $\beta$ -ariletanola s aldehidom ili ketonom (ili njihovim maskiranim oblikom) čime dolazi do nastanka izokromana tj. aromatskog spoja s novonastalim piranskim prstenom. Prvi primjer oksa-P-S reakcije datira iz 1935. godine kada su Buschmann i Michel uspješno proveli sintezu izokromana **60** iz kloretera **61** (shema 13.), no naziv oksa-Pictet-Spenglerova reakcija dali su 1992. godine Wünsch i Zott.<sup>19</sup>

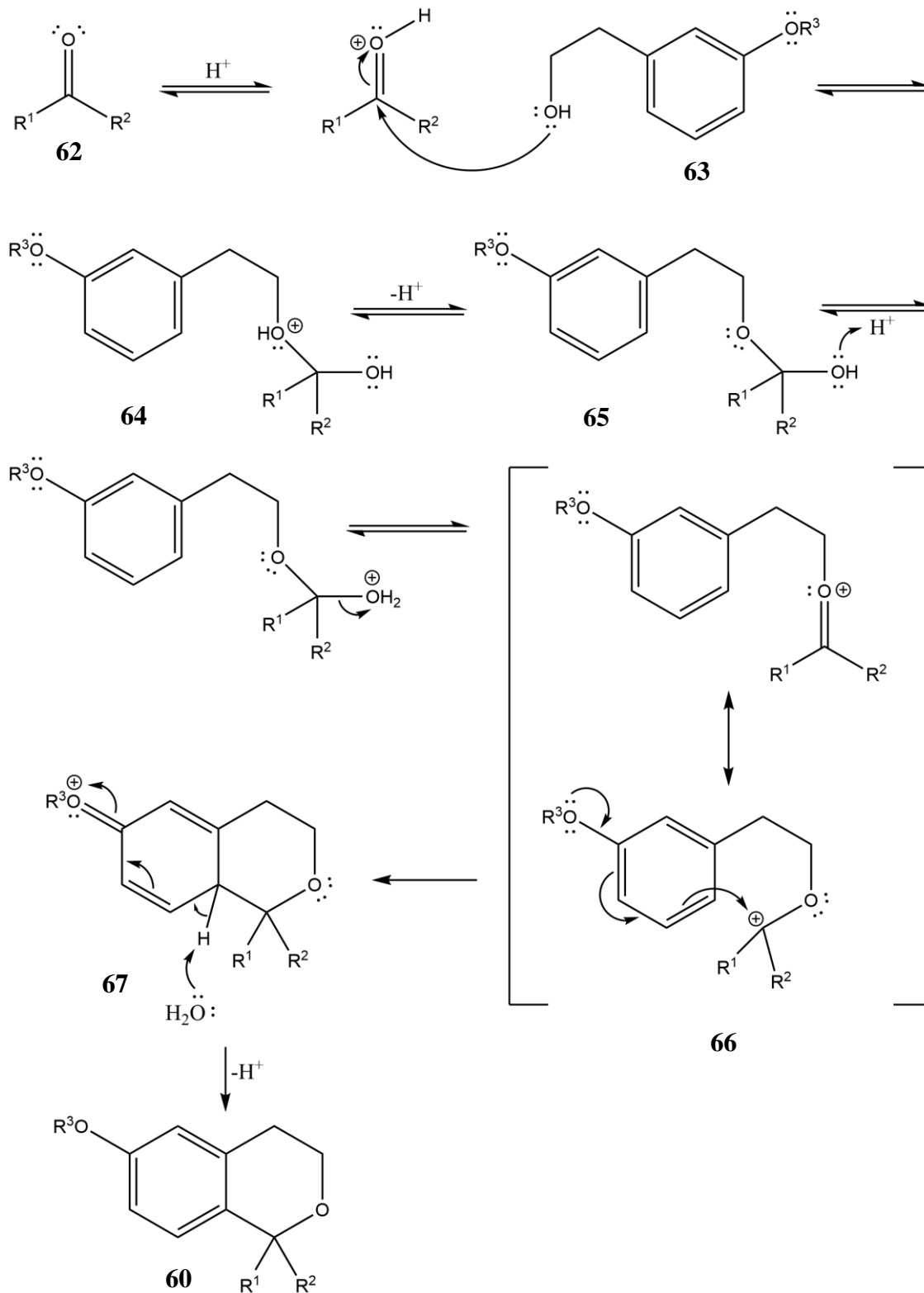


Shema 13. Prikaz sinteze izokromana **60** koju su proveli Buschman i Michel

Izokromanski motiv javlja se kod mnoštva lijekova te prirodnih spojeva kao što su bioksantracen kao obećavajući antimalarijski agens, sintetični mošus galaksolid, protuupalni lijek etodolac, antibiotik citosporon D i sl.

Mehanizam oksa-Pictet-Spenglerove reakcije prikazan je na shemi 14. Prvi korak predstavlja kiselinom katalizirano nastajanje poluacetalata odnosno najprije dolazi do protoniranja kisikova atoma karbonilne skupine čime se povećava elektrofilnost ugljikova atoma karbonilnog spoja **62**. Zatim dolazi do nukleofilnog napada kisikova atoma hidroksilne skupine  $\beta$ -ariletanola **63** na elektrofilan karbonilni ugljikov atom i nastanka tetraedarskog međuprodukta **64** čijim deprotoniranjem nastaje poluacetal **65**. Protoniranjem hidroksilne skupine poluacetalata nastaje voda kao dobra izlazna skupina, a izlaskom vode nastaje oksonijev

ion **66** koji je rezonancijski stabiliziran. Intramolekulska elektrofilna aromatska supstitucija vodi zatvaranju prstena **67**, a deprotoniranjem dolazi do rearomatizacije i nastanka izokromana **60**.<sup>20</sup>

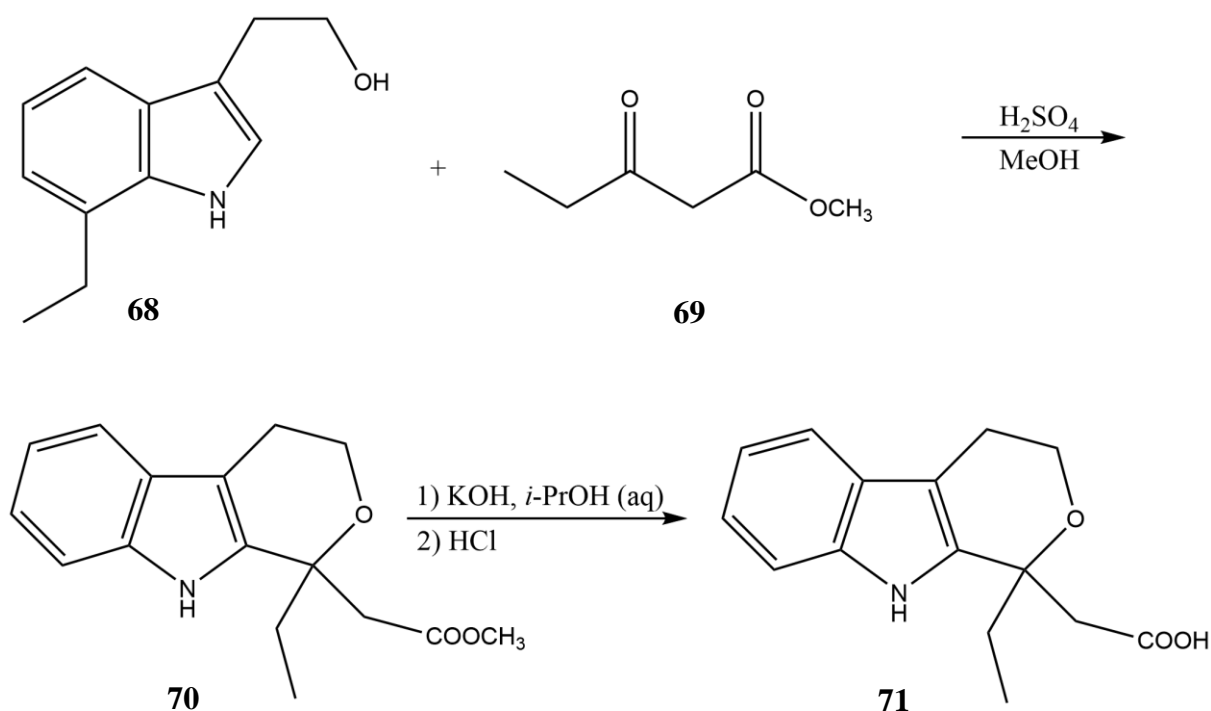


Shema 14. Općeniti mehanizam oksa-Pictet-Spenglerove reakcije

## 3.5.2. Etodolac

Etodolac tj. 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-[3,4-b]indol-1-octena kiselina je racemičan nesteroidni protuupalni lijek. Koristi se kod povišene tjelesne temperature i upala te za ublažavanje bolova i upale kod osteoartritisa i reumatskog artritisa. Djeluje tako da blokira enzime ciklooksigenaze koji su odgovorni za proizvodnju prostaglandina, eikozanoida koji uzrokuju bol i povišenu temperaturu prilikom upale.

Oksa-Pictet-Spenglerovom reakcijom komercijalno dostupnih 7-etiltriptofola **68** i metil-3-oksopentanoata **69**, uz suvišak koncentrirane mineralne kiseline koja služi kao katalizator, dolazi do nastanka metilnog estera etodolaca **70** kao ključnog međuprodukta. Saponifikacijom odnosno hidrolizom u prisutnosti baze dobiven je etodolac **71** (shema 15.).<sup>21,22</sup>

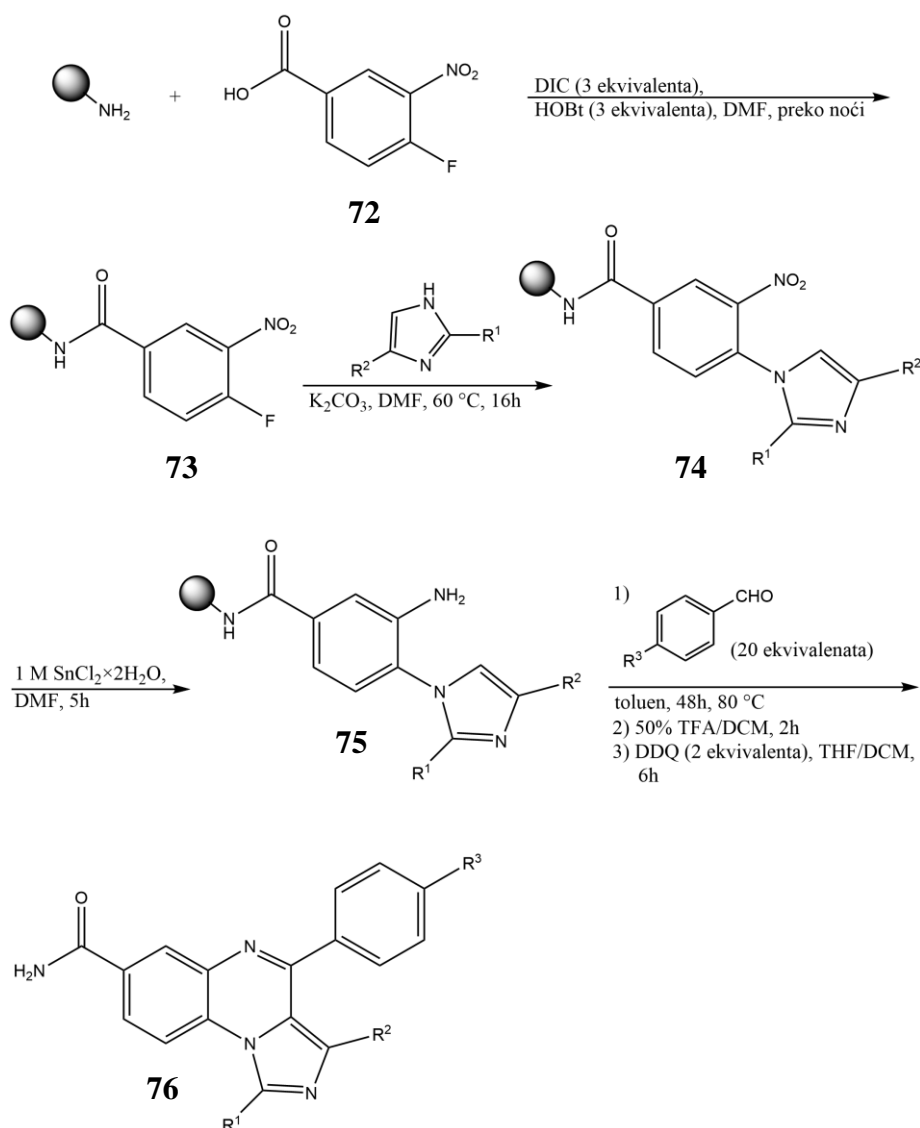


Shema 15. Prikaz sinteze etodolaca **71**

## 3.6. Aza-Pictet-Spenglerova reakcija

Još jedna varijacija P-S reakcije je aza-Pictet-Spenglerova reakcija gdje reakcijom arilamina vezanog na aktiviranu aromatsku jezgru, kao što je primjerice imidazol, s aldehidom nastaju imidazokinoksalini ili triazabenzozuleni.

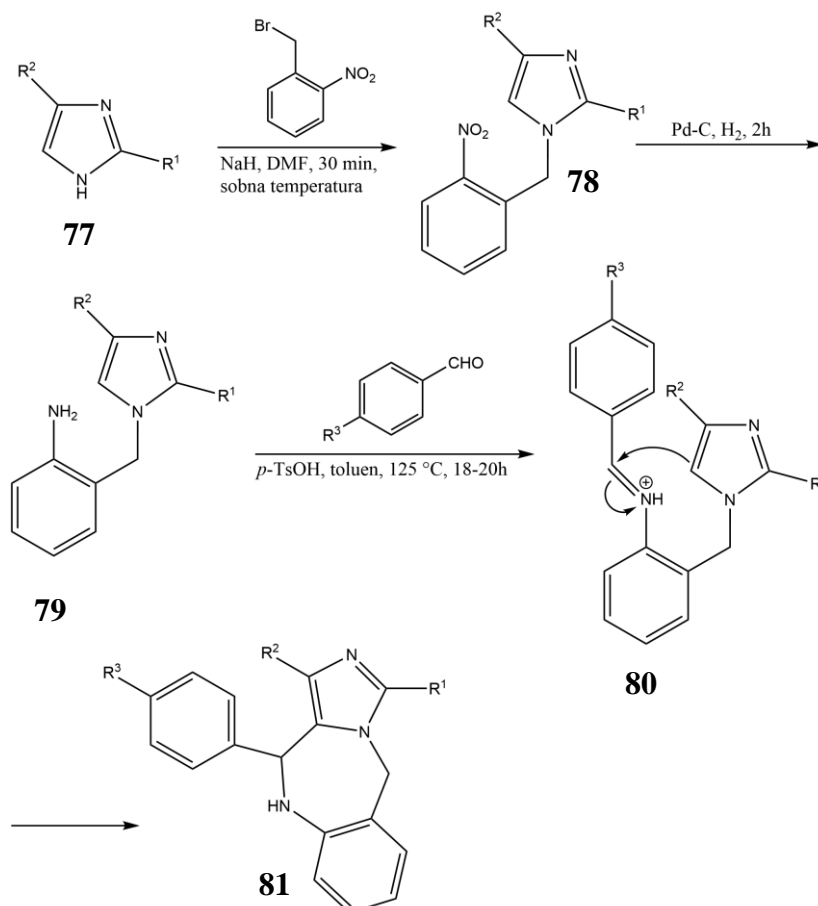
Kundu et al.<sup>23</sup> uspješno su proveli aza-P-S reakciju na čvrstoj fazi te sintezu imidazokinoksalina. Sinteza započinje vezanjem 4-fluor-3-nitrobenzojeve kiseline **72** na Rink polimerni nosač. Karboksilna skupina kiseline služi kao sidro za vezanje molekule na nosač tj. čvrstu fazu, fluoridna skupina poslužit će za nukleofilnu supstituciju s imidazolom, a nitro skupina kao prekursor za aromatski amin. Fluoridna skupina dobivenog nosača **73** je zamijenjena obradom s 2,4-disupstituiranim imidazolom te je dobiven nosač **74**. Slijedi redukcija nitro skupine čime nastaje aromatski amin odnosno nosač **75**. Zatim, dodatkom benzaldehida (ili *ortho/para*-supstituiranog benzaldehida) dolazi do aza-Pictet-Spenglerove reakcije. Oksidacijom i tretiranjem s 2,3-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinonom (DDQ) dolazi do acidolitičkog cijepanja i nastanka imidazokinoksalina **76** kao jedinog produkta (shema 16.).<sup>23</sup>



Shema 16. Sinteza imidazokinoksalina **76** na čvrstoj fazi aza-Pictet-Spenglerovom reakcijom

Nedugo nakon Kundu je aza-Pictet-Spenglerovom reakcijom uspješno proveo i sintezu triazabenzazulena koji su važni zbog izražene aktivnosti u središnjem živčanom sustavu.

Supstitucijskom reakcijom 2,4-disupstituiranog imidazola **77** s *ortho*-nitrobenzilbromidom nastaje međuprodukt **78** čijom redukcijom odnosno katalitičkim hidrogeniranjem nastaje aromatski amin **79**. Ovaj derivat imidazola pokazuje analogiju s histaminom. Naime, kod derivata **79** aromatska amino skupina vezana je na N-1 imidazola dok je kod histamina alifatska amino skupina vezana na C-4 atom imidazolnog prstena. Također, kod oba supstrata, C-5 atom koji je uključen u nastanak nove ugljik-ugljik veze vezan je na N-1 atom s jedne strane te C-4 atom s druge strane što se smatra preduvjetom za P-S reakciju. Na temelju ovih sličnosti Kundu et al. zaključili su kako mogu iskoristiti derivat **79** kao amino supstrat za P-S reakciju. Dodatkom *para*-supstituiranog benzaldehida, uz *para*-toluensulfonsku kiselinu kao katalizator, nastaje iminijev ion **80**, a nukleofilnim napadom C-5 atoma imidazolnog prstena na elektrofilan ugljikov atom iminijeva iona dolazi do zatvaranja sedmeročlanog prstena odnosno nastanka triazabenzazulena **81** (shema 17.).<sup>24</sup>



Shema 17. Sintaza triazabenzazulena **81** aza-Pictet-Spenglerovom reakcijom



Od njenog otkrića, mnoštvo policikličkih spojeva bogatih dušikom sintetizirano je koristeći upravo aza-Pictet-Spenglerovu reakciju.

### 3.7. Enzimski katalizirana Pictet-Spenglerova reakcija

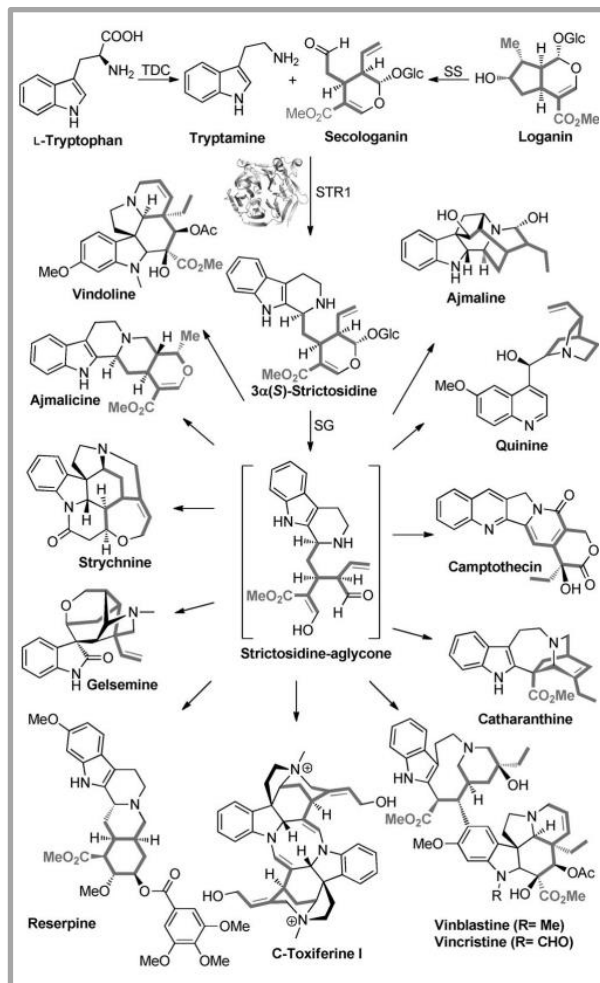
Enzimi koji kataliziraju Pictet-Spenglerovu ciklizaciju nazivaju se Pictet-Spengleraze (P-Saze) i izolirani su iz nekoliko različitih biljaka. To su enzimi koji kataliziraju nastajanje ugljik-ugljik veze odnosno reakciju dviju relativno jednostavnih molekula kojom nastaje heterociklički spoj s dušikom. Posjeduju izvrsnu stereokemijsku kontrolu nad novonastalim kiralnim centrom.<sup>15</sup>

#### 3.7.1. Striktosidin-sintaza (STR)

Više od šest desetljeća nakon otkrića P-S reakcije, točnije 1977. godine, u prirodi je otkrivena prva Pictet-Spengleraza, striktosidin-sintaza (STR). STR katalizira P-S ciklizaciju triptamina i monoterpenoidnog aldehida sekologanina čime nastaje 3 $\alpha$ (S)-striktosidin. Eksperimenti ubrizgavanja izotopno obilježenog striktosidina u različite biljke potvrdili su da je striktosidin glavni i jedini biosintetski prekursor gotovo svih monoterpenoidnih indolnih alkaloida (shema 18). Zbog svoje divergentne te biosintetski korisne prirode striktosidin je bio pionir za sintezu mnogo lijekova i farmakoloških struktura poput ajmalicina, ajmalina, vinblastina, vinkristina, strihnina, itd.<sup>25</sup>

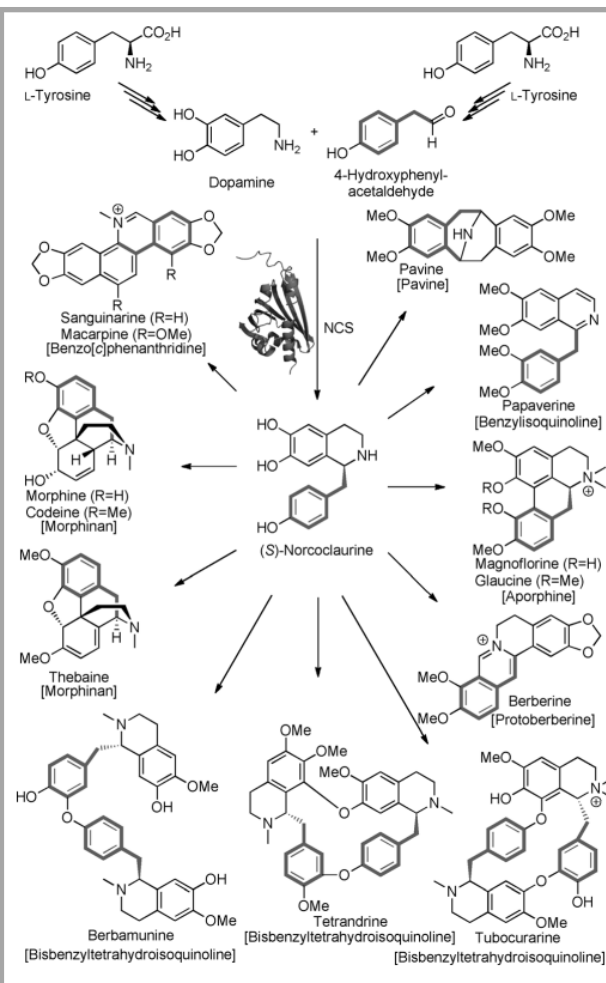
#### 3.7.2. Norkoklaurin-sintaza (NCS)

Nekoliko godina poslije otkrića striktosidin-sintaze otkrivena je i P-Saza norkoklaurin-sintaza (NCS). NCS katalizira stereospecifičnu kondenzaciju dopamina i 4-hidroksifenilacetaldehida (4-HPAA), koji oboje nastaju iz L-tirozina. Kondenzacijom nastaje (S)-norkoklaurin koji predstavlja središnji biosintetski prekursor za sintezu vjerojatno svih benzilizokinolinskih alkaloida kod biljaka (shema 19.). Tako je (S)-norkoklaurin prekursor i za sintezu benzilizokinolina morfina, glavnog sastojka opijuma.<sup>25</sup>



Shema 18. Biosintetski značaj striktosidina kao središnjeg prekursora za biosintezu različitih monoterpenoidnih indolnih alkaloida. Sivo obojani ugljikov skelet sekologanina naglašava glavne strukturne promjene koje su dogodile tijekom biosinteze.<sup>25</sup>

TDC - triptofan-dekarboksilaza;  
 SS - sekologanin-sintaza;  
 STR1 - striktosidin-sintaza;  
 SG - striktosidin-glukozidaza.



Shema 19. Prikaz nastanka (*S*)-norkokclaurina u P-S reakciji koju katalizira norkokclaurin-sintaza te poznatih alkaloida koji nastaju iz (*S*)-norkokclaurina kao središnjeg prekursora.<sup>25</sup>

NCS - norkokclaurin-sintaza.

### 3.8. Zaključak

Pictet-Spenglerova ciklizacija smatra se najvažnijom metodom sinteze alkaloida, a moć ove sintetičke metode potvrđena je mogućnošću sinteze stereokemijski i strukturno kompleksnih alkaloida. Naravno, ne samo alkaloida nego i drugih kompleksnih poliheterocikličkih spojeva. Radi se o reakciji koja je vrlo važna u organskoj sintezi, ponajviše zbog nastanka nove ugljik-ugljik veze. Kroz godine otkrivene su mnoge varijacije ove reakcije te provedene različite modifikacije i optimizacije u svrhu njena unaprjeđenja. U današnje vrijeme sve se više istražuje enzimski katalizirana Pictet-Spenglerova reakcija te korištenje proteina kao supstrata za dobivanje proteinskih produkata, a radi se i na poboljšanju te razvitku enantioselektivnih reakcija. Ono što je svakako sigurno jest da će se Pictet-Spenglerova reakcija i u daljnjoj budućnosti nastaviti unaprjeđivati i razvijati budući da se radi o vrlo perspektivnoj reakciji u organskoj sintezi.

## § 4. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

4-HPAA	4-hidroksifenilacetaldehid
ADH	alkohol-dehidrogenaza
Ac	acetilna skupina
AllocCl	alil-kloroformat
BOC	<i>tert</i> -butiloksikarbonilna skupina
Bn	benzilna skupina
Bu	butilna skupina
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undeka-7-en
DCM	diklormetan, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
DDQ	2,3-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon
DIC	<i>N,N'</i> -diizopropilkarbodiimid
DIPEA	<i>N,N'</i> -diizopropiletilamin
DMAP	4-dimetilaminopiridin
DMF	dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
Et-743	ekteinascidin 743
FDA	Uprava za hranu i lijekove SAD-a, engl. <i>Food and Drug Administration</i>
HIV	virus humane imunodeficijencije
HOBt	hidroksibenzotriazol
MCR	multikomponentna reakcija, engl. <i>multicomponent reaction</i>
MNDO	engl. <i>Modified Neglect of Diatomic Overlap</i>
MOM	metoksimetilna skupina
MOMCl	klor(metoksi)metan
MS	molekulska sita
NAD <sup>+</sup>	nikotinamidadenin-dinukleotid
NCS	norkoklaurin-sintaza
P-S	Pictet-Spengler

---

P-Saze	Pictet-Spengleraze
PZQ	prazikvantel
Ph	fenilna skupina
ROS	reaktivne kisikove vrste, engl. <i>Reactive Oxygen Species</i>
SG	striktosidin-glukozidaza
SS	sekologanin-sintaza
STR	striktosidin-sintaza
TBAF	tetrabutylamonijev fluorid
TDC	triptofan-dekarboksilaza
TFA	trifluoroctena kiselina
TFE	2,2,2-trifluoetanol
THBC	tetrahidro- $\beta$ -karbolin
THF	tetrahidrofuran
THIQ	tetrahidroizokinolin
TMSCN	trimetilsilil-cijanid
TMSOTf	trimetilsilil-trifluormetansulfonat
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija, engl. <i>World Health Organization</i>
<i>i</i> -Pr	izopropilna skupina
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -toluensulfonska kiselina
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilna skupina

## § 5. LITERATURNI IZVORI

1. A. Pictet, T. Spengler, *Chem. Ber.* **44** (1911) 2030-2036.
2. C. Ingallina, I. D'Acquarica, G. Delle Monache, F. Ghirga, D. Quaglio, P. Ghirga, S. Berardozi, V. Markovic, B. Botta, *Curr. Pharm. Des.* **22** (2016) 1808-1850.
3. J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** (2011) 8538-8564.
4. <https://www.name-reaction.com/pictet-spengler-reaction> (datum pristupa 2. kolovoza 2022.)
5. E. L. Larghi, M. Amongero, A. B. J. Bracca, T. S. Kaufman, *Arkivoc* **12** (2005) 98-153.
6. C. Zheng, Z.-L. Xia, S.-L. You, *Chem* **4** (2018) 1952-1966.
7. J. Liyu, *Synthetic studies towards Pegaharmaline A*, Doktorski rad, School of Chemical Sciences, The University of Auckland, 2021, str. 39-40.
8. P. Kowalski, A. J. Bojarski, J. L. Mokrosz, *Tetrahedron* **51** (1995) 2737-2742.
9. W. M. Whaley, T. R. Govindachari, *Org. React.* **6** (1951) 151-190.
10. R. Baltzly, J. S. Buck, E. J. de Beer, F. J. Webb, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 1301-1305.
11. Y. Yamanaka, M. J. Walsh, V. E. Davis, *Nature* **227** (1970) 1143-1144.
12. M. Murata, K. Midorikawa, S. Kawanishi, *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition*, Academic Press, 2015. str. 315-324.
13. J. Jia, R. Chen, Y. Jia, H. Gu, Q. Zhou, X. Chen, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 13 696-13 706.
14. S. Xu, G. Wang, J. Zhu, C. Shen, Z. Yang, J. Yu, Z. Li, T. Lin, X. Sun, F. Zhang, *Eur J. Org. Chem.* **2017** (2017) 975-983.
15. A. Calcaterra, L. Mangiardi, G. Delle Monache, D. Quaglio, S. Balducci, S. Berardozi, A. Iazzetti, R. Franzini, B. Botta, F. Ghirga, *Molecules* **25** (2020) članak broj 414.
16. H. Cao, H. Liu, A. Dömling *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 12 296-12 298.
17. B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **104** (2004) 1431-1447.
18. J. D. Revell, N. Srinivasan, A. Ganesan, *Synlett* **8** (2004) 1428-1430.
19. Z. Zhu, A. Adili, C. Zhao, D. Seidel, *SynOpen* **3** (2019) 77-90.
20. E. L. Larghi, T. S. Kaufman, *Synthesis* **2** (2006) 187-220.
21. E. Vigano, P. Colombo, *Process for the preparation of etodolac*, U. S. Patent 6066741, 2000.

22. K. Janeš, *Analiza onečišćenja 7-etiltriptofola pomoću sustava LC-SPE/krio NMR*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017, str. 4-5.
23. B. Kundu, D. Sawant, R. Chhabra, *J. Comb. Chem.* **7** (2005) 317-321.
24. B. Kundu, D. Sawant, P. Partani, A. P. Kesarwani, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 4889-4892.
25. J. Stöckigt, A. P. Antonchick, F. Wu, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** (2011) 8538-8564.