

# Važnost stereokemije u sintezi lijekova

---

**Mikulić, Maja**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*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:217:738934>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Maja Mikulić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **VAŽNOST STEREOKEMIJE U SINTEZI LIJEKOVA**

**Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Zagreb, 2023.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

26. svibnja 2023.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

14. srpnja 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Stereokemija .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Izomerija .....	2
1.1.2. Kiralnost.....	3
1.1.3. Konfiguracija.....	4
1.1.4. Optička aktivnost .....	6
<b>§ 2. STEREOKEMIJA U SINTEZI LIJEKOVA .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. „Chiral switch“ .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2. Asimetrična sinteza .....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Asimetrične strategije, stereospecifičnost i stereoselektivnost .....	10
<b>2.3. Rezolucija .....</b>	<b>12</b>
2.3.1. Fizičko razdvajanje enantiomera kromatografijom – sinteza Aldometa i Zyrteca .....	12
2.3.2. Enzimski ili kinetički rezolucija .....	14
<b>2.4. Kiralni spremnik.....</b>	<b>15</b>
2.4.1. Aminokiseline kao kiralni spremnici – sinteza (R)-lakozamida.....	15
2.4.2. Hidroksikiseline i aminoalkoholi – sinteza metamfetamina .....	16
2.4.3. Terpeni i ugljikohidrati (šećeri) – sinteza imunosupresiva FK506.....	17
2.4.4. Alkaloidi .....	19
<b>2.5. Asimetrična indukcija.....</b>	<b>20</b>
2.5.1. Asimetrična indukcija temeljena na reagensu – sinteza fluoksetina.....	20
2.5.2. Asimetrična indukcija temeljena na supstratu.....	22
<b>2.6. Primjeri pristupa asimetričnoj sintezi natrijevog ifetrobana .....</b>	<b>25</b>
2.6.1. Diels-Alderova reakcija kao prvi korak u sintezi ifetrobana.....	25
2.6.2. Desimetrizacija akiralnog Diels-Alderovog produkta .....	26
2.6.3. Usporedba laboratorijske metode i metode razvijene od strane tvrtke Bristol-Meyers Squibb ..	27
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXVIII</b>
<b>§ 4. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....</b>	<b>XXX</b>



## § Sažetak

Stereokemija ima ključnu ulogu u sintezi lijekova i velik utjecaj na razvoj sigurnih i učinkovitih farmaceutskih spojeva. Proučava trodimenzijski raspored atoma u molekulama te obuhvaća pojmove izomerije, kiralnosti, konfiguracije i optičke aktivnosti. Prostorni razmještaj atoma u molekuli često ima važan učinak na njezinu biološku aktivnost. Kiralne biomolekule (enzimi, receptori) raspoznaju i vežu samo one molekule koje imaju odgovarajuću trodimenzijsku strukturu posljedica čega je određeni biološki odgovor koji ne mora uvijek imati povoljan učinak na organizam. Primjerice, enantiomeri nekih lijekova mogu djelovati vrlo štetno stoga se u farmaceutskoj industriji teži sintezi enantiočistih tvari.

Dobivanju enantiočistih molekula može se pristupiti različitim metodama asimetrične organske sinteze. U tim se pristupima često koristi i rezolucija koja podrazumijeva odijeljivanje racemične smjese na pojedinačne enantiomere i često je jedan od važnih koraka u asimetričnoj sintezi. Kiralni spremnici su određene skupine kemijskih spojeva primjerice aminokiselina, hidroksikiselina, aminoalkohola, terpena, ugljikohidrata (šećera) te alkaloida i služe kao dobar izvor enantiočistih i komercijalno dostupnih molekula koje se mogu modificirati u određenim koracima sinteze nekog lijeka. Asimetrična indukcija se, za razliku od prijašnje dvije metode, bavi stvaranjem novih stereogenih jedinica, a može biti temeljena na reagensu ili na supstratu. Sve će navedene metode biti pobliže opisane u ovom radu.



## § 1. UVOD

Razvoj lijeka kompleksan je i dugotrajan proces koji uključuje dizajn i pripravu novih molekula ili doradu već postojećih molekula u svrhu postizanja željenog biološkog učinka. Istraživanja koja se provode u tu svrhu podliježu strogim pravilima i mjerama opreza kako bi se u konačnici osigurala učinkovitost i sigurnost lijeka. Regulatorne standarde učinkovitosti i sigurnosti u procesu razvoja i priprave lijekova postavljaju razna državna tijela, a neki od najutjecajnijih su Američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) te Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA).

Proces razvoja novog lijeka obično uključuje nekoliko faza istraživanja i testiranja kako bi se osigurala sigurnost njegove primjene. Znanstvenici prvo moraju potencijalni lijek ispitati *in vivo* na životinjama. Ako su rezultati obećavajući, lijek se tada može klinički testirati na ljudima kako bi se procijenila njegova sigurnost i učinkovitost u liječenju ciljane bolesti ili stanja. Klinička ispitivanja obično se provode u nekoliko faza, pri čemu svaka faza uključuje veći broj sudionika i veću kontrolu sigurnosti i učinkovitosti. Rezultate ispitivanja tada pregledavaju tijela poput FDA i EMA i odlučuju o puštanju lijeka u komercijalnu upotrebu.

Prekretnica u regulaciji razvoja i istraživanja lijekova dogodila se nakon tragedije u šezdesetim godinama prošloga stoljeća. Talidomid je lijek koji se reklamirao kao sedativ i lijek protiv mučnine, a prepisivan je trudnicama za ublažavanje jutarnjih mučnina.<sup>1</sup> Međutim, kasnije je otkriveno da je uzrokovao teške urođene mane u tisućama novorođenčadi majki koje su uzimale ovaj lijek tijekom trudnoće. Najčešće urođene mane uzrokovane talidomidom bile su deformacije udova, ali zabilježeni su i drugi defekti poput gluhoće, sljepoće i srčanih problema. Ovaj je događaj ukazao na neke propuste u procesu razvoja lijeka, posebice na zanemarivanje kiralnosti kao jedne od ključnih karakteristika. Time se stereokemija lijekova počela istraživati sve više što je dovelo do uvođenja novih regulacija koje teže potpuno enantiočistim lijekovima ili isključivo racematima koji pokazuju bolji terapijski učinak od samog enantiomera.

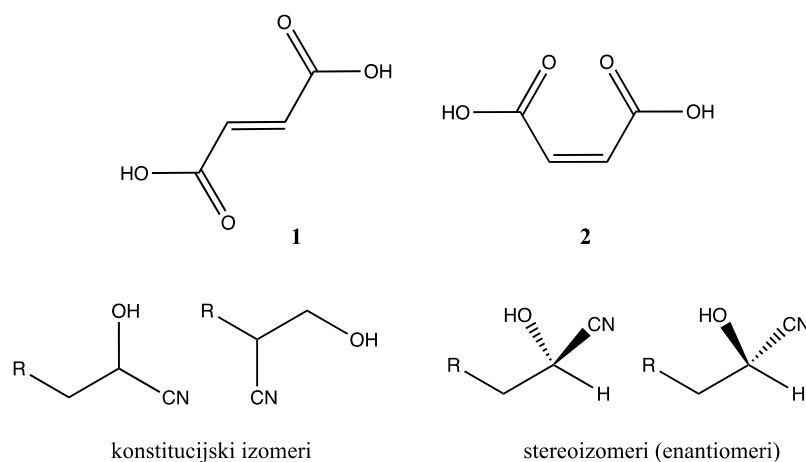
## 1.1. Stereokemija

Stereokemija proučava trodimenzijski raspored atoma u molekulama i njihov utjecaj na kemijska i biološka svojstva. Biološki sustavi su iznimno selektivni i razlikuju molekule koje su tek neznatno stereokemijski različite. Na važnost stereokemije ukazao je još u 19. stoljeću Louis Pasteur koji je nizom eksperimenata zaključio kako je većina organskih spojeva asimetrična.<sup>2</sup>

### 1.1.1. Izomerija

Izomeri, molekule istog atomskog sastava, a različite konektivnosti ili različitog rasporeda atoma u prostoru, mogu se podijeliti u dvije važne kategorije: konstitucijski izomeri i stereoizomeri. Konstitucijski izomeri podrazumijevaju molekule iste molekulske formule, no različite konektivnosti dok stereoizomeri imaju istu konektivnost, ali se razlikuju po položaju atoma u prostoru (slika 1). Stereoizomeri se mogu dodatno podijeliti na enantiomere i diastereoizomere.

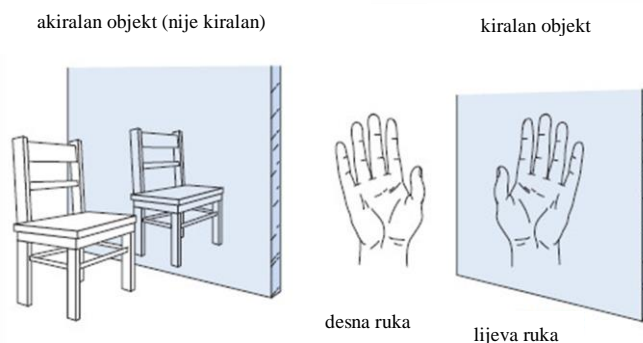
Posebna vrsta stereoizomera uključuje *cis/trans* izomere (stariji naziv geometrijski izomeri). Za postojanje *cis/trans* izomerije nužno je postojanje različitih supstituenata na svakom kraju dvostruke veze pa se imenuju ovisno o tome nalaze li se s iste (*cis*) ili s različite strane (*trans*) u odnosu na dvostruku vezu. Različiti *cis/trans* izomeri mogu imati različit biološki učinak, poput, primjerice, izomera butanske dikiseline (slika 1). *trans*-izomer (**1**) naziva se fumarnom kiselinom i spada u skupinu važnih metabolita dok je *cis*-izomer (**2**, maleinska kiselina) toksičan.<sup>3</sup>



Slika 1. *Cis/trans* izomeri butanske dikiseline: fumarna kiselina **1** i maleinska kiselina **2** te općeniti primjeri konstitucijskih izomera i stereoizomera (enantiomera).

### 1.1.2. Kiralnost

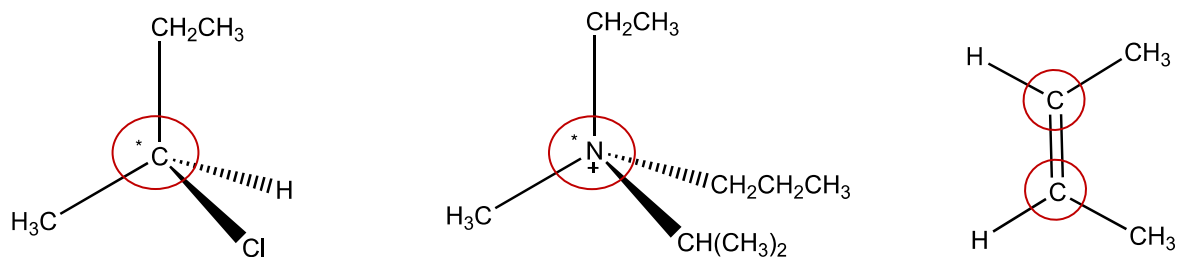
Kiralnost (ruka, grč. *kheir*) je pojam koji obuhvaća objekte koji imaju „lijevi“ i „desni“ oblik i ti se oblici odnose kao nepreklopljive zrcalne slike (slika 2). Svaki objekt ima svoju zrcalnu sliku, ali zrcalna slika kiralnog objekta se od njega razlikuje, dok se zrcalna slika akiralnog objekta ne razlikuje, odnosno može se s njim preklopiti.



Slika 2. Upotreba zrcala za provjeru kiralnosti. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>3</sup>

Molekule se također mogu svrstati u kiralne i akiralne. Spojevi koji se odnose kao predmet i slika u zrcalu koja se s predmetom ne može preklopiti nazivaju se enantiomerima. Kiralan spoj uvijek ima enantiomer dok akiralan uvijek ima zrcalnu sliku koja je ista kao izvorna molekula. Na kiralnost molekule može ukazati neki element simetrije, najčešće ravnina simetrije. Ukoliko molekula ima ravninu simetrije, ne može biti kiralna, no ako molekula ne sadrži ravninu simetrije, ne znači nužno da je kiralna. Najbolji pokazatelj na kiralnost neke molekule je asimetrični ili kiralni ugljikov atom, no može biti i dušikov, sumporov, fosforov i slično. Takav atom na sebi ima vezane četiri različite skupine i označava se zvjezdicom (\*).

Asimetrični ugljikov atom ipak je najčešći primjer kiralnog središta (centra) koji prema IUPAC-ovoj Zlatnoj knjizi<sup>4</sup> podrazumijeva bilo koji atom koji posjeduje skup liganada u prostornom razmještaju nepreklopljivim sa svojom zrcalnom slikom. Stereoizomere karakteriziraju stereogene jedinice odnosno oni atomi na kojima izmjena dviju skupina daje novi stereoizomer.<sup>3</sup> Osim asimetričnih atoma, tipičnim stereogenim jedinicama (slika 3) pripadaju i ugljikovi atomi dvostruke veze u *cis/trans* izomeriji spomenutoj u prethodnom poglavlju.

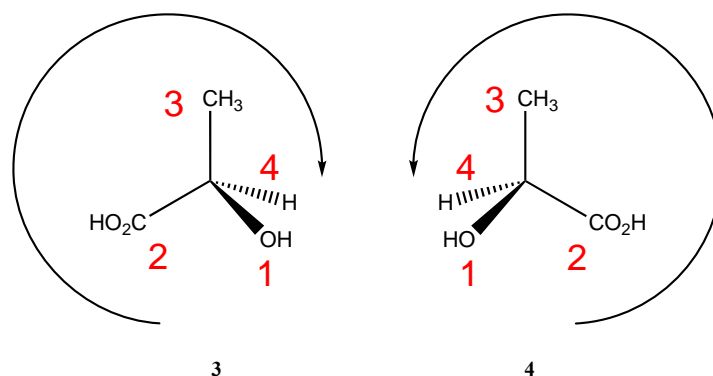


Slika 3. Vrste stereogenih jedinica: kiralni centri (\*) i ugljikovi atomi na krajevima dvostruke veze u *cis/trans* izomeriji.

### 1.1.3. Konfiguracija

Stereoizomeri su različite molekule i ne mogu se transformirati jedni u druge bez kidanja kemijskih veza, stoga imaju različite konfiguracije. S druge strane, svaka molekula može postojati u različitim konformacijama, koje se samo privremeno razlikuju u prostornom rasporedu atoma i mogu se lako transformirati jedna u drugu rotacijom veza.

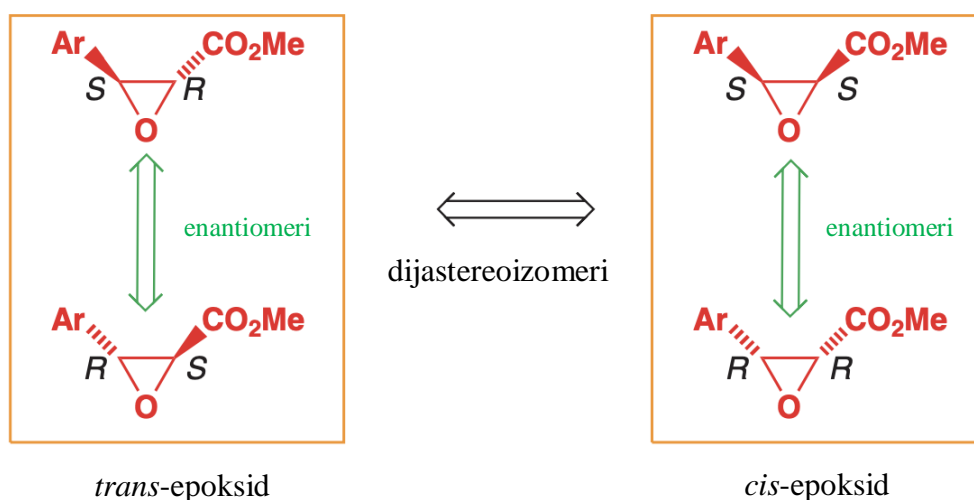
Cahn-Ingold-Prelogova konvencija najšire je prihvaćen sustav za imenovanje apsolutnih konfiguracija kiralnih središta koju preporučuje IUPAC. Apsolutna konfiguracija prikazuje stvarni raspored supstituenata u prostoru oko kiralnog ugljikovog atoma i označava se oznakama *R* ili *S*. Dodjeljivanju oznaka *R* (desno, lat. *rectus*) ili *S* (lijevo, lat. *sinister*) prethodi dodjeljivanje prioriteta (redom od prvog do četvrtog) supstituentima vezanim za asimetrični atom u skladu s Cahn-Ingold-Prelogovim pravilima. Prioritet svakog supstituenta temelji se na atomskom broju atoma izravno vezanih na kiralan atom. Molekula se zatim usmjeri tako da se promatra u smjeru supstituenta s najnižim prioritetom (četvrti) te se odredi smjer opadanja prioriteta ostalih supstituenata. *R*-konfiguracija odgovara smjeru opadanja prioriteta supstituenata u smjeru kazaljke na satu, dok *S*-konfiguracija odgovara smjeru opadanja prioriteta supstituenata u smjeru obrnutom od smjera kazaljke na satu (slika 4).<sup>5</sup>



Slika 4. Apsolutne konfiguracije mliječne kiseline, (*R*)-mliječna kiselina (**3**), (*S*)-mliječna kiselina (**4**).

*E/Z* konfiguracija dvostruke veze određena je analognim dodjeljivanjem prioriteta čemu slijedi usporedba položaja dva supstituenta s najvećim prioritetom na svakom ugljiku u odnosu na dvostruku vezu i dodjeljivanje oznaka *Z* ili *E*. Ukoliko su dva supstituenta s najvećim prioritetom s iste strane ravnine koja se proteže uzduž dvostruke veze, konfiguracija se označava kao *Z* (zajedno, njem. *zusammen*), a ako su dva supstituenta s najvećim prioritetom na suprotnim stranama ravnine dvostruke veze, konfiguracija se označava kao *E* (suprotno, njem. *entgegen*).

Kako je ranije navedeno, enantiomeri se odnose kao zrcalne slike koje se ne mogu preklopiti, što znači da nemaju ravninu simetrije i kiralni su. Dijastereoizomeri (ili kraće dijastereomeri) su, s druge strane, stereoizomeri koji se ne odnose kao zrcalne slike te mogu ili ne moraju imati ravnine simetrije pa posljedično mogu ili ne moraju biti kiralni. Na primjeru epoksida na slici 5., sintetiziranog u svrhu ublažavanja simptoma astme,<sup>5</sup> mogu se uočiti razlike između enantiomera i dijastereoizomera.

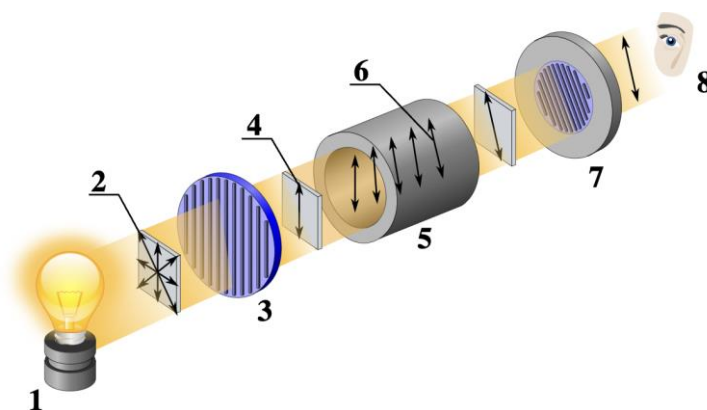


Slika 5. Međusobni odnosi stereoizomera prikazanog epoksida. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>5</sup>

Dijastereoizomeri se mogu pojaviti ukoliko molekula sadrži više stereogenih jedinica. Epoksid sa slike 5 sadrži dvije. Promijenimo li konfiguraciju na oba kiralna ugljikova atoma na tom spoju prikazat ćemo njegov enantiomer, a promjenom konfiguracije na samo jednom dolazi do razlikovanja dijastereoizomera.

#### 1.1.4. Optička aktivnost

Dva diastereoizomera su različiti spojevi s različitim fizikalnim i kemijskim svojstvima, dok su parovi enantiomera isti spojevi s istim svojstvima (osim ako se ne nađu u kiralnom okruženju), imaju identične NMR i IR spektre, no razlikuju se samo u optičkoj aktivnosti. Polarimetrija je uobičajena metoda razlikovanja enantiomera.<sup>3</sup> Enantiomeri zakreću ravninu polariziranog svjetla za isti iznos, ali u suprotnim smjerovima. Također, smjer zakretanja određenog enantiomera ne može se predvidjeti već se mora eksperimentalno odrediti uz pomoć polarimetra čiji su dijelovi prikazani na slici 6.



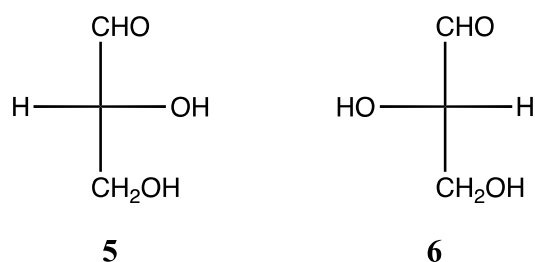
Slika 6. Shematski prikaz polarimetra: izvor svjetlosti (1), nepolarizirana svjetlost (2), linearni polarizator (3), linearna polarizirana svjetlost (4), ćelija s uzorkom (5), zakretanje linearne polarizirane svjetlosti (6), rotirajući linearni analizator s ljestvicom (7), detektor (8).<sup>6</sup>

Svjetlost iz izvora prolazi kroz polarizator i ćeliju s uzorkom. Otopina optički aktivne tvari zakreće ravninu polariziranog svjetla koje dolazi do analizatora s ljestvicom koji se zakreće dok se ne postigne maksimalni intenzitet svjetla nakon čega se na ljestvici očitava kut zakretanja. Ukoliko enantiomer zakreće ravninu u smjeru kazaljke na satu (udesno), naziva se desnozakrećućim, (*d*) ili prema IUPAC-u (+)-enantiomerom. Ukoliko enantiomer zakreće ravninu obrnuto od smjera kazaljke na satu (ulijevo), naziva se lijevozakrećućim, (*l*) ili prema IUPAC-u (–)-enantiomerom.<sup>7</sup>

U slučaju da se na ljestvici linearnog analizatora ne očitava kut zakretanja, odnosno ako on iznosi  $0^\circ$ , radi se o uzorku čiji sastav čini otopina jednakih količina dvaju enantiomera, pri

čemu je ona optički neaktivna i naziva se racemat ili racemična smjesa, ( $\pm$ )-par ili (*d,l*)-par. Mnoge reakcije daju racemične produkte, osobito kada dolazi do pretvorbe akiralne molekule u kiralnu.

Stereoizomeri se mogu opisati i oznakama D i L te je bitno razlikovati te oznake od već spomenutih oznaka *d* i *l*. Takva je konfiguracija relativna u odnosu na gliceraldehid, jedan od najjednostavnijih kiralnih spojeva u prirodi. Dva enantiomera gliceraldehida dobila su oznake D (s desne strane, lat. *dextro*) koja se odnosi na (+)-enantiomer i L (s lijeve strane, lat. *laevo*) koja se odnosi na (–)-enantiomer. Svaki enantiomerno (ili diastereoizomerno) čisti spoj koji bi se nizom kemijskih degradacija i transformacija mogao povezati s D-(+)-gliceraldehidom označen je D, a onaj koji bi se mogao povezati s L-(–)-gliceraldehidom označen je sa L.<sup>5</sup> Enantiomeri gliceraldehida prikazani su na slici 7.



Slika 7. D-(+)-gliceraldehid (5) i L-(–)-gliceraldehid (6)

## § 2. STEREOKEMIJA U SINTEZI LIJEKOVA

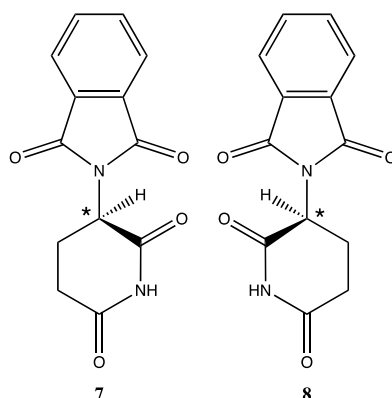
### 2.1. „Chiral switch“

Pitanje kiralnosti u uporabi lijekova privuklo je pozornost krajem prošloga stoljeća kada je nekoliko uspješnih lijekova u komercijalnoj upotrebi bilo kiralno, ali su se prodavali kao racemati. Budući da enantiomeri u racematu mogu imati različite učinke u biološkim sustavima, bilo je nužno odrediti točan učinak svakog enantiomera. Enantiomeri koji imaju željeni učinak nazivaju se eutomeri, dok se oni koji nemaju ili imaju negativan učinak nazivaju distomeri.<sup>2</sup>

Enantiomeri koji čine racemat mogu imati slične, ali i različite učinke te može doći do pretvorbe jednog enantiomera u drugi u kiralnom okruženju što mijenja originalni sastav racemata od 50:50. S obzirom da je ljudsko tijelo kiralno okruženje, zbog svojih gradivnih jedinica (proteina, aminokiselina, enzima i fosfolipida) spojevi skloni pretvorbama u kiralnom okruženju u ljudskom tijelu mogu vrlo lako mijenjati sastav racemata. Također, uzorci spojeva u različitim koracima u kiralnoj sintezi mogu imati različiti postotak svakog stereoizomera što dovodi do problema s kontrolom kvalitete. Konačno, ako eutomer pokazuje željeni učinak, ali distomer djeluje štetno, on se mora ukloniti iz racemata što može biti otežano ako enantiočisti spoj eutomera podliježe djelomičnoj ili potpunoj racemizaciji *in vivo* ili *ex vivo* čime opet nastaje barem neki udio distomera.<sup>8</sup> Jedan od primjera je protuupalni lijek ibuprofen kod kojeg se pokazalo da uneseni (*R*)-ibuprofen podliježe pretvorbi u (*S*)-ibuprofen s iskorištenjem od  $63 \pm 6\%$ , dok (*S*)-ibuprofen ne pokazuje takvu sklonost.<sup>9</sup>

Na opasnost pri korištenju racemičnih lijekova najviše je ukazao ranije spomenuti talidomid. Dok je (*R*)-talidomid imao željene učinke, (*S*)-talidomid imao je izrazito štetan učinak za novorođenčad trudnica koje su ga uzimale tijekom trudnoće.<sup>10</sup> Strukture enantiomera talidomida prikazane su na slici 8.



Slika 8. Struktura (*R*)-talidomida (**7**) i (*S*)-talidomida (**8**)

Zbog svih navedenih izazova pri korištenju racemičnih lijekova, regulacije uvedene krajem prošloga stoljeća težile su zamjeni lijeka korištenog u obliku racemata s njegovim eutomerom.<sup>1</sup> Proces takve zamjene u farmaceutskoj industriji poznat je pod imenom „chiral switch“ i zaslužan je za istovremenu dostupnost lijeka na tržištu u obliku racemata i u eutomernom obliku.<sup>11</sup>

## 2.2. Asimetrična sinteza

Asimetrična sinteza, također poznata kao kiralna sinteza ili enantioselektivna sinteza, je grana organske kemije koja uključuje pripremu molekula na način koji daje pretežno jedan specifični enantiomer ili stereoizomer u odnosu na drugi.<sup>12</sup> Uspješnost asimetrične sinteze može se predočiti optičkom čistoćom (*o.p.*; eng. *optical purity*) dobivene smjese. Optička čistoća opisuje se kao omjer specifičnog zakretanja  $[\alpha]_D$  smjese dvaju enantiomera (uzorka) i optičkog zakretanja čistog enantiomera (1).

$$o.p. = \frac{[\alpha] \text{ smjese}}{[\alpha] \text{ čistog enantiomera}} \times 100\% \quad (1)$$

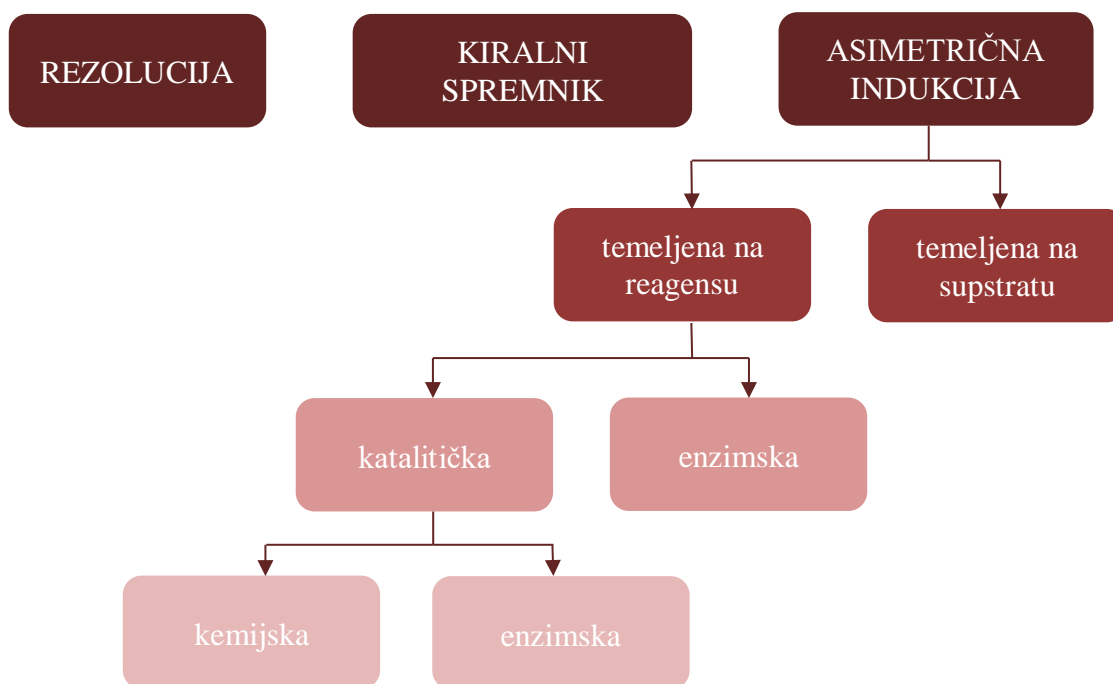
Sličan način iskazivanja relativnih količina enantiomera u smjesi je pomoću enantiomernog viška (*e.e.*; engl. *enantiomeric excess*). Računa se kao omjer razlike i zbroja koncentracije svakog od enantiomera u smjesi (2).

$$o.p. = e.e. = \frac{|d - l|}{d + l} \times 100\% \quad (2)$$

Za kemijski čist spoj, vrijednosti optičke čistoće i enantiomernog viška su jednake pa se pojmovi koriste kao sinonimi.<sup>3,12</sup>

### 2.2.1. Asimetrične strategije, stereospecifičnost i stereoselektivnost

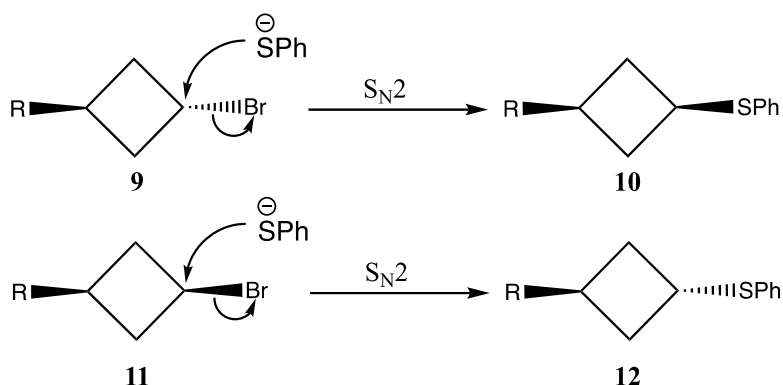
Različite strategije asimetrične sinteze mogu se općenito podijeliti u tri skupine: rezolucija, kiralni spremnik i asimetrična indukcija o kojima će se pojedinačno govoriti u narednim poglavljima. Te tri kategorije mogu se dodatno podijeliti kako je prikazano na slici 9.<sup>13</sup>



Slika 9. Podjela strategija asimetrične sinteze.

Reakcije koje sudjeluju u različitim koracima asimetrične sinteze posjeduju svojstva koja su ključna za provedbu takve vrste sinteze. Stereospecifična reakcija podrazumijeva nastajanje određenog stereoizomernog produkta kao posljedica reakcijskog mehanizma i stereokemije polaznog reaktanta. Tipičan primjer stereospecifične reakcije jest ona koja prati  $S_N2$  mehanizam, gdje kratica stoji za *supstitucija, nukleofilna, bimolekulska*. Nukleofil napada atom na kojem je izlazna skupina sa stražnje strane te molekula postiže prijelazno stanje. Prijelazno stanje obuhvaća sudar dviju molekula što procesu daje karakteristiku bimolekulske reakcije. Prijelaznim stanjem može se pokazati i usklađenost reakcije, odnosno istodobno kidanje i stvaranje veza u jednom koraku.<sup>3</sup> Konačni produkt će kao posljedicu  $S_N2$  mehanizma

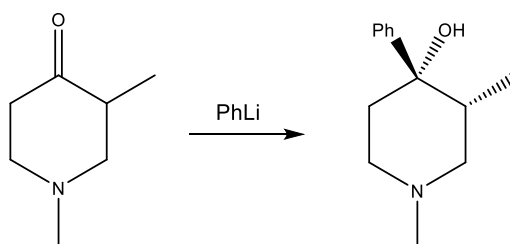
imati inverznu konfiguraciju u odnosu na početnu molekulu. Jedan primjer reakcije koja se odvija  $S_N2$  mehanizmom prikazan je na slici 10.



Slika 10. Primjer reakcije koja se odvija  $S_N2$  mehanizmom.<sup>13</sup>

Polazna molekula **9** podliježe  $S_N2$  reakciji i kao produkt daje molekulu **10** s inverznom konfiguracijom. Stereospecifična reakcija podrazumijeva da će drugi stereoizomer dati suprotni produkt: molekula **11** podliježe  $S_N2$  reakciji i daje produkt **12** s inverznom konfiguracijom u odnosu na **11**, ali i u odnosu na **10**.<sup>13</sup> Reakcije u kojima je stereokemija produkta određena stereokemijom polaznog spoja su stereospecifične.

Stereoselektivna reakcija se razlikuje od stereospecifične. U stereoselektivnoj reakciji, molekula bira određeni reakcijski put. Taj reakcijski put može biti uvjetovan steričkim smetnjama, kinetikom i termodinamikom, ali glavna razlika u odnosu na stereospecifičnu reakciju jest što molekula nije primorana uči u reakciju na samo jedan način. Primjer stereoselektivne reakcije jest nukleofilni napad na cikličke ketone šesteročlanih prstenova gdje stereokemijski ishod ovisi o veličini nukleofila i steričkim smetnjama prilikom njegovog napada na karbonilnu skupinu (slika 11).



Slika 11. Adicija organometalnog reagensa na karbonilnu skupinu kao primjer stereoselektivne reakcije.<sup>5</sup>

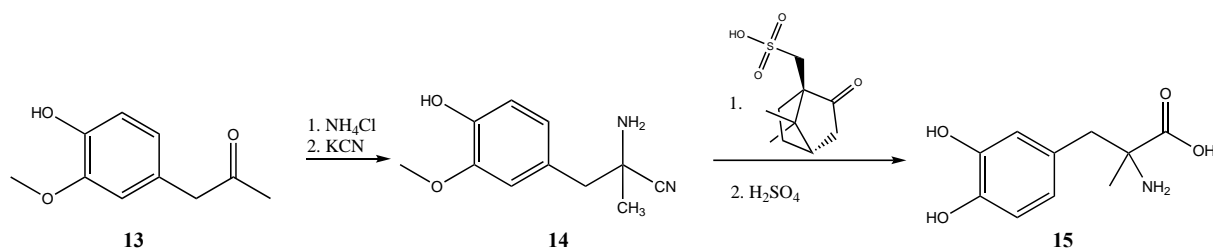
Osim  $S_N2$  i adicija organometalnih reagensa na karbonilnu skupinu postoje i mnoge druge reakcije koje su stereospecifične odnosno stereoselektivne, primjerice, stereospecifična reakcija halogeniranja ili epoksidacije alkena, stereoselektivne reakcije redukcije cikličkih ketona te Wittigova reakcija.<sup>14</sup>

### 2.3. Rezolucija

Rezolucija podrazumijeva razdvajanje pojedinačnih enantiomera iz racemične smjese. Klasičan i najviše korišten pristup u rezoluciji uključuje upotrebu sredstva za razdvajanje, također poznatih kao kiralna sredstvo za razdvajanje ili reagensi za razdvajanje. Sredstvo za razdvajanje je kiralni spoj koji u, najčešće kiselinsko-baznoj reakciji, selektivno stupa u interakciju s enantiomerima racemične smjese, tvoreći diastereomerne soli. Dijastereomerne soli se tada mogu razdvojiti različitim tehnikama, poput kristalizacije, kromatografije ili ekstrakcije, budući da pokazuju različita fizikalna i kemijska svojstva. Konačno, željeni čisti enantiomer se dobiva razgradnjom diastereoizomerne soli djelovanjem kiseline ili baze.<sup>15</sup>

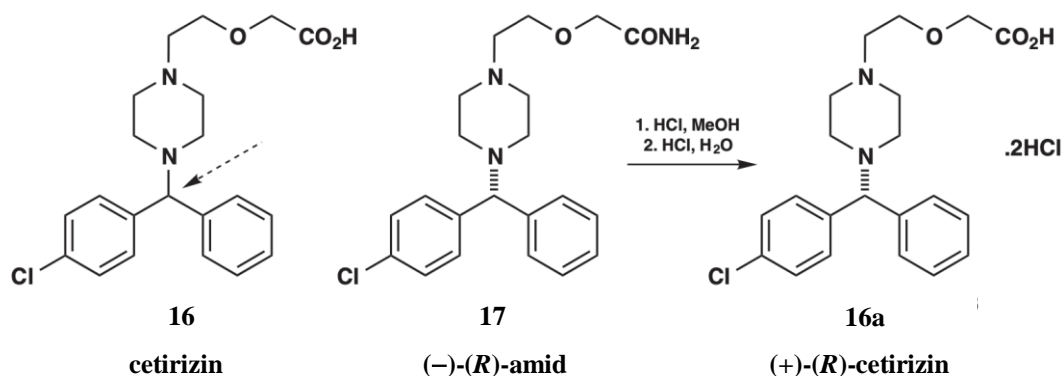
#### 2.3.1. Fizičko razdvajanje enantiomera kromatografijom – sinteza Aldometa i Zyrteca

Kao što je spomenuto, diastereoizomerne soli mogu se razdvojiti različitim tehnikama. Klasična tekućinska kromatografija je tehnika korištena za rezoluciju asparagina, glutaminske kiseline i  $\alpha$ -metil-L-dopa<sup>16</sup>, derivata L-tirozina koji je komercijalno poznat kao Aldomet i koristi se kao lijek protiv povišenog krvnog tlaka.<sup>17</sup> Sintaza tog lijeka prikazana je na slici 12.

Slika 12. Sinteza  $\alpha$ -metil-L-dopa (Aldometa).

Kao polazna tvar uzet je 4-hidroksi-2-metoksifenilacetone **13** te je tretiran amonijevim kloridom i kalijevim cijanidom pri čemu nastaje 2-amino-3-(4-hidroksi-2-metoksifenil)-2-metilpropanonitril **14**. Produkt **14** je racemičan pa se željeni L-izomer izdvaja reakcijom sa (+)-(*S*)-kamforsulfonskom kiselinom dajući dijastereoizomerne soli. Dijastereoizomerne soli razdvoje se tekućinskom kromatografijom, a traženi čisti L-izomer **15** dobije se reakcijom soli sa sumpornom kiselinom.<sup>18</sup>

Dobar način za razdvojiti enantiomere je i na kiralnoj kromatografskoj HPLC koloni. Metoda tekućinske kromatografije visoke učinkovitosti (HPLC) često se koristi u ove svrhe pa tako i kod sinteze lijeka Zyrtec, antihistaminika koji ima protualergijski učinak. Zyrtec, odnosno cetirizin  $71 \cdot 2\text{HCl}$  ima kiralni centar 'niskog stupnja' (označen strelicom na slici 13) – molekula je kiralna samo zato što jedan od benzenskih prstenova ima atom klora u *para*-položaju što otežava njegovu asimetričnu sintezu ili razdvajanje. Ipak, uočeno je kako dva enantiomera amida, koji je prekursor u sintezi cetirizina, imaju znatno različita vremena retencije na kiralnoj koloni pri razdvajanju HPLC-om stoga ih je bilo moguće razdvojiti i jednostavnim koracima doći do željenog enantiomera cetirizina (slika 13).<sup>13</sup>



Slika 13. Sinteza cetirizina (**16**, **16a**) iz enantiomera amida (**17**) izdvojenog pomoću kiralne HPLC kolone. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>13</sup>

### 2.3.2. Enzimski ili kinetička rezolucija

Alternativni pristup je enzimski ili kinetička rezolucija, koja uključuje korištenje biokemijskog procesa za selektivnu eliminaciju jednog enantiomernog oblika. Ova se metoda oslanja na činjenicu da određeni mikroorganizmi, uključujući kvasce, plijesni i bakterije, posjeduju enzime koji enzimskom putem mogu razgraditi samo jedan od dva enantiomera u racemičnoj smjesi. Kao rezultat toga, neprobavljeni enantiomer ostaje u otopini dok se drugi razgrađuje. Preostali enantiomer tada se može izolirati i pročistiti. Enzimski rezolucija našla je primjenu u sintezi raznih lijekova, uključujući lotrafiban (benzodiazepin), levofoksacin (antibakterijski lijek) i (*S*)-naproksen (protuupalni lijek).<sup>15</sup>

(*S*)-naproksen spada u nesteroidne protuupalne lijekove poput ibuprofena, a enantiočista sinteza ovih kiralnih molekula može se postići biokatalitički koristeći enantioselektivni enzim arilmalonat-dekarboksilazu.<sup>19</sup>

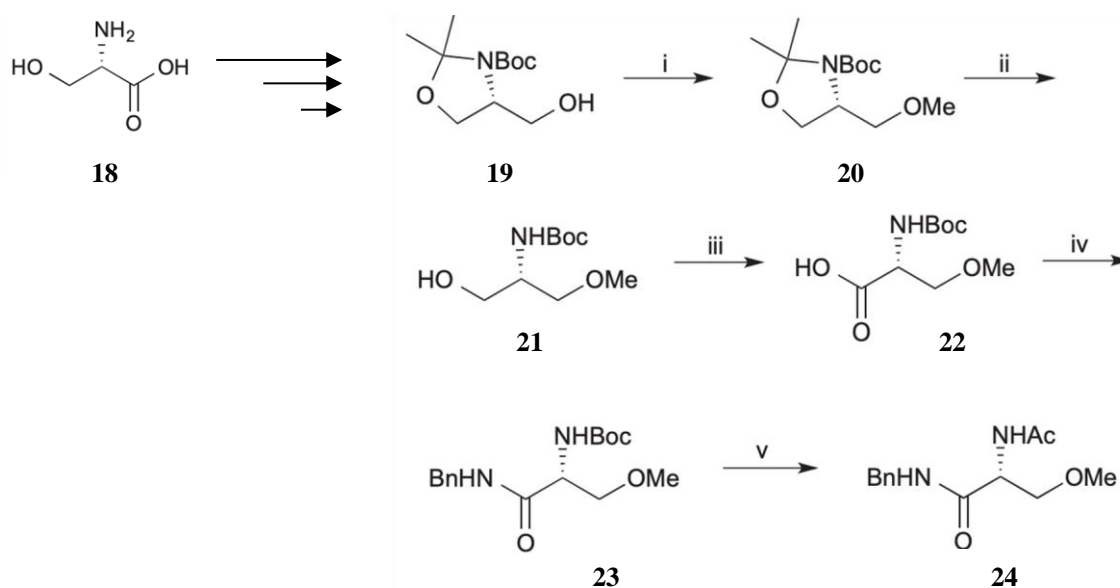
## 2.4. Kiralni spremnik

Kiralni spremnik podrazumijeva skup prirodno nastalih kiralnih molekula koje se mogu koristiti kao izvori za sintezu drugih kiralnih spojeva. Ove molekule su relativno jeftine i posjeduju visoki stupanj enantiomerne čistoće. Molekule kiralnih spremnika koriste se i kao kiralna sredstva za razdvajanje, njihovi derivati se koriste kao reagensi, katalizatori te kao kiralna pomoćna sredstva. Najčešće korišteni spojevi u metodi kiralnih spremnika uključuju aminokiseline, hidroksikiseline, aminoalkohole, terpene, šećere i alkaloide.

### 2.4.1. Aminokiseline kao kiralni spremnici – sinteza (*R*)-lakozamida

Aminokiseline su jedne od najčešće korištenih spojeva u metodi kiralnog spremnika zbog svoje pristupačnosti i relativno niske cijene.  $\alpha$ -aminokiseline posebno su važne, budući da imaju asimetrični  $\alpha$ -ugljikov atom i mogu postojati u dva enantiomerna oblika, (*S*) i (*R*).

Lijek (*R*)-lakoamid, komercijalno poznat kao Vimpat, koristi se u liječenju epilepsije. Iako točan način djelovanja ovog lijeka još nije definiran, vjeruje se kako potiče sporu inaktivaciju natrijevih ionskih kanala čime se inhibira ponavljajuće aktiviranje neurona. Polazni spoj u sintezi (*R*)-lakoamida, *N*-Boc-*N,O*-izopropiliden-L-serinol, može se jednostavno prirediti iz L-serina bez potrebe za pročišćavanjem ili drugim međuproduktima pa je time L-serin kao pristupačni kiralni spremnik prekursor u sintezi ovog lijeka.<sup>20</sup> Sintaza Vimpata iz *N*-Boc-*N,O*-izopropiliden-L-serinola prikazana je na slici 14.

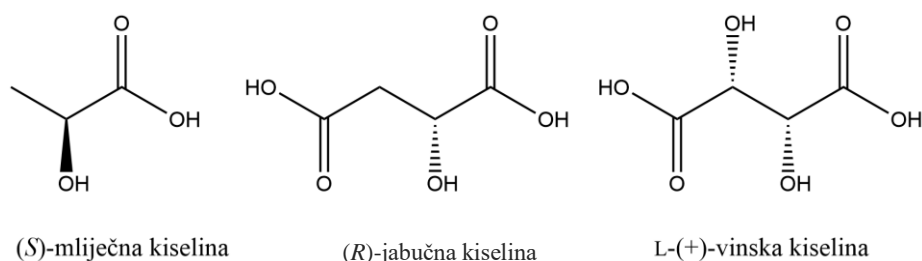


Slika 14. Sintaza (*R*)-lakoamida (**24**) iz *N*-Boc-*N,O*-izopropiliden-L-serinola (**19**) koji se pripravlja iz L-serina (**18**) kao kiralnog spremnika i prekursora. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>20</sup>

Sinteza započinje metiliranjem alkohola **19** s metil-jodidom uz THF u prisutnosti natrijeva hidrida što kao produkt daje eter **20**. Uklanjanjem zaštitne acetonidne skupine spoja **20** s *p*-toluensulfonskom kiselinom nastaje produkt **21** koji oksidacijom primarne alkoholne skupine rezultira nastajanjem kiseline **22**. Kiselina **22** reagira s benzilaminom uz *N*-metilmorfolin i izobutil-kloroformat u THF i daje amid **23**. Uklanjanje Boc skupine popraćeno acetiliranjem rezultirajućeg amida daje željeni produkt **24**.<sup>20</sup>

#### 2.4.2. Hidroksikiseline i aminoalkoholi – sinteza metamfetamina

Hidroksikiseline su organske kiseline koje sadrže hidroksilnu skupinu na istom ugljikovom atomu na kojem je i karboksilna skupina. Nekoliko hidroksikiselina ima nisku cijenu i komercijalno su dostupne. (*S*)-mliječna kiselina prirodno se javlja u mlijeku, (*R*)-jabučna kiselina se nalazi u jabukama, oba enantiomera važne vinske kiseline također su relativno jeftini. L-(+)-vinska kiselina često se naziva "prirodnom" jer se nalazi u grožđu. Strukture navedenih hidroksikiselina prikazane su na slici 15.



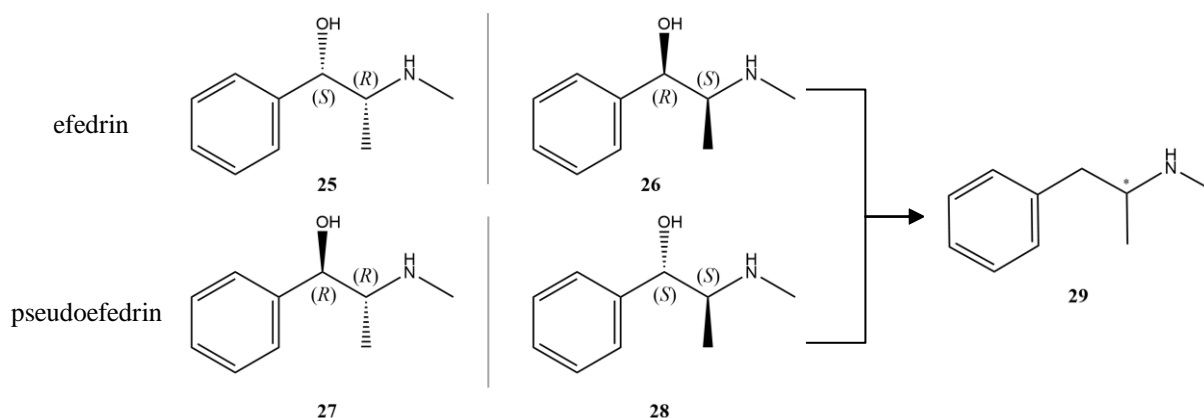
Slika 15. Strukture nekih hidroksikiselina koje sudjeluju u asimetričnoj sintezi kao molekule kiralnog spremnika.

Aminoalkoholi koji su dostupni izravno iz prirode su iz obitelji efedrina, a to su efedrin, njegov diastereoizomer pseudoefedrin i norefedrin koji nema *N*-metilnu skupinu.<sup>13</sup> Derivati ovih aminoalkohola koriste se kao baze za asimetrično deprotoniranje, a sam efedrin koristi se pri anesteziji za sprečavanje niskog krvnog tlaka, u tretiranju astme te alergijskih reakcija.

Eferidin posjeduje dva kiralna ugljikova atoma i ima dva enantiomera: (*1R,2S*)-(–) i (*1S,2R*)-(+) efedrin te dva diastereoizomera: (*1S,2S*)-(+) i (*1R,2R*)-(–) pseudoefedrin (koji su međusobno u enantiomernom odnosu). (*1R,2S*)-(–) enantiomer efedrina te (*1S,2S*)-(+) enantiomer pseudoefedrina mogu se prevesti do metamfetamina. Amfetamini su spojevi koji se uvelike zlorabljavaju, a opet su prisutni i u svakodnevnim lijekovima pa je tako izuzetno



važno proučiti njihovu stereokemiju pri sintezi te prije puštanja u komercijalnu upotrebu. Najpoznatiji oblik metamfetamina, (*S*)-metamfetamin, je narkotik s psihoaktivnim svojstvima dok je (*R*)-metamfetamin spoj koji se nalazi u svakodnevnim lijekovima protiv prehlade, gripe i za snižavanje temperature, takav je primjerice NyQuil.<sup>21</sup> Pri testiranju na metamfetamine u svrhu testiranja na droge, lažni pozitivni testovi su mogući zbog prisutnosti (*R*)-metamfetamina u krvi koji je mogao poteći od nekog sigurnog i legalnog lijeka, ali je detektiran zbog neosjetljivosti testa na stereokemiju spoja.<sup>22</sup> Stereokemijski odnos stereoizomera efedrina prikazan je na slici 16.

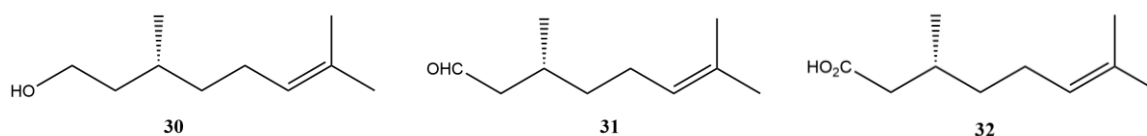


Slika 16. Enantiomeri efedrina: (*1S,2R*)-(+)-efedrin (**25**), (*1R,2S*)-(-)-efedrin (**26**) te dva dijastereoizomera: (*1R,2R*)-(-)-pseudoefedrin (**27**) i (*1S,2S*)-(+)-pseudoefedrin (**28**) i racemični metamfetamin (**29**).

#### 2.4.3. Terpeni i ugljikohidrati (šećeri) – sinteza imunosupresiva FK506

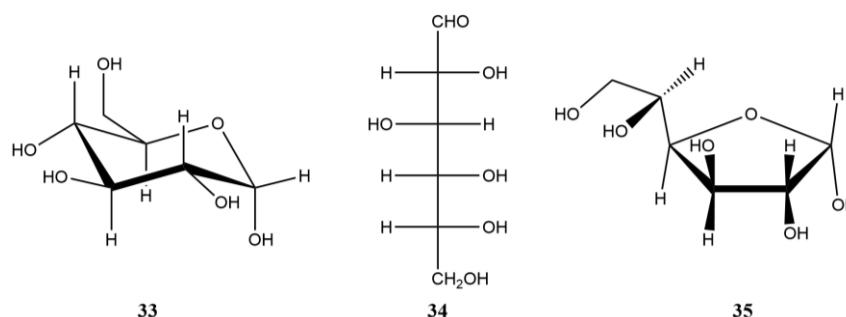
Za razliku od dosad navedenih molekula koje se mogu koristiti kao kiralni spremnici i obično se kompletno ugrađuju u ciljnu molekulu, dvije velike skupine, terpeni i šećeri, djeluju tako da se željeni dijelovi za ugradnju odvajaju od njihove početne strukture.

Jednostavni monoterpeni ( $C_{10}$  spojevi) citronelol, citronelal i citronelična kiselina (slika 17) dobri su primjeri terpena koji se koriste kao kiralni spremnici. Nisu jeftini, ali oba enantiomera svakog spoja su dostupna.<sup>13</sup>



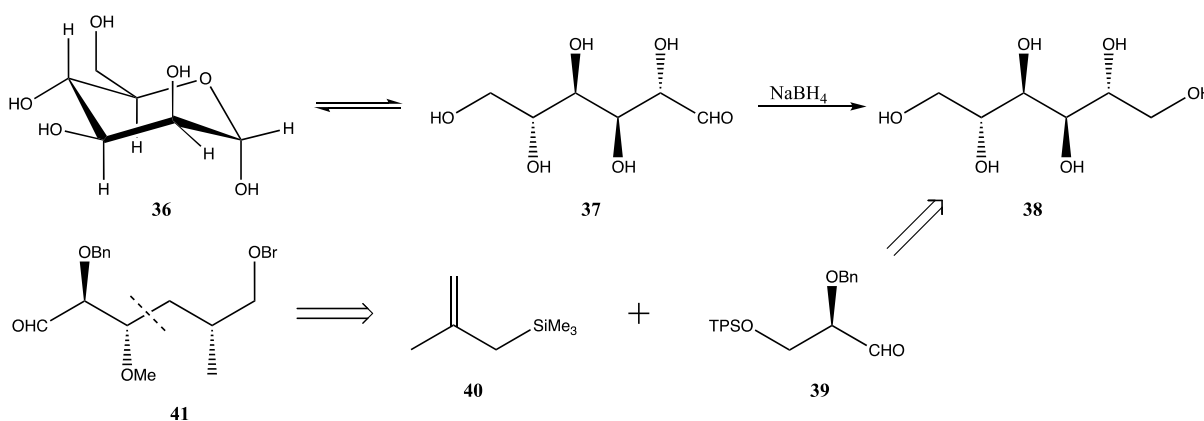
Slika 17. Struktura (*R*)-(+)-citronelola (**30**), (*R*)-(+)-citronelala (**31**) i (*R*)-(+)-citronelične kiseline (**32**).

Ugljikohidrati su jeftini i dostupni u optički čistom obliku, a najviše spojeva je sintetizirano polazeći od glukoze nego od bilo kojeg drugog kiralnog spremnika. Glukoza postoji u svoje tri forme (slika 18): anomerni, poluacetalni piranozni oblici (**33**), aciklički, lančasti oblik (**34** prikazan Fischerovom projekcijskom formulom) i furanozni oblik (**35**).



Slika 18. D-glukoza u  $\alpha$ -piranoznoj (**33**), acikličkoj (**34**) i  $\alpha$ -furanoznoj formi (**35**).

D-manoza nalikuje glukozi i razlikuje se samo po položaju OH skupine na C-2 ugljikovom atomu što ju čini C-2 epimerom glukoze. Prevođeci piranoznu manozu (**36**) u lančasti oblik (**37**) ta razlika postaje jasnija. Redukcijom acikličkog oblika D-manoze dobiva se D-manitol (**38**) koji se može iskoristiti u sintezi fragmenta imunosupresiva FK506 korisnog u transplantacijskoj kirurgiji (slika 19).<sup>13,23</sup>



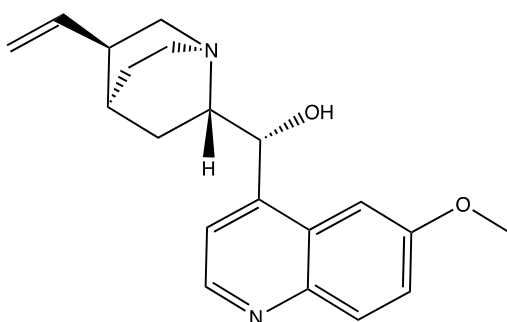
Slika 19. Redukcija D-manoze **36** i **37** do D-manitola **38** te dio retrosinteze dobivanja fragmenta imunosupresiva FK506 (**41**).

Stereoselektivna sinteza fragmenta FK506 se odvija Claisenovom pregradnjom određenog estera i aldehida **41** koji se priprema polazeći od D-manitola **38**, nakon čega slijedi stereoselektivna adicija metilsilana **40** na aldehyd **39** te stereoselektivno hidroboriranje bazirano na asimetričnoj indukciji<sup>23</sup> o kojoj će više biti riječi u narednim poglavljima.

#### 2.4.4. Alkaloidi

Alkaloidi su raznolika skupina prirodnih organskih spojeva koji se prvenstveno nalaze u biljkama. Karakteriziraju ih njihova alkalna svojstva i često posjeduju složene molekularne strukture. Imaju snažna biološka svojstva i obično se ne ugrađuju u ciljne molekule ali su važni u asimetričnim sintezama kao reagensi i katalizatori.

Kinin je zasigurno jedan od najstarije otkrivenih alkaloida čija uporaba seže i do unazad četiri stoljeća. Dobiva se iz kore drveta *cinchona*, a učinkovit je kao lijek protiv malarije jer ometa razmnožavanje nametnika koji ju uzrokuju (paraziti roda *Plasmodium*). Ima i određene nedostatke, naime pacijenti ga teško podnose, javljaju se problemi sa doziranjem ovog lijeka obzirom da se radi o složenim režimima i sl.<sup>24</sup> Komercijalno se nalazi u lijekovima *Qualaquin*, *Quinamm* te *Quiophile* u obliku kininovog sulfata<sup>25</sup>. Proučavanjem kinina i njegovih derivata bavio se još i Louis Pasteur u 19. stoljeću kada je kiselinski kataliziranjem izomerizacijom kinina dobio kinotoksin.<sup>26</sup> Strukturna formula kinina prikazana je na slici 20.



Slika 20. Strukturna formula kinina.

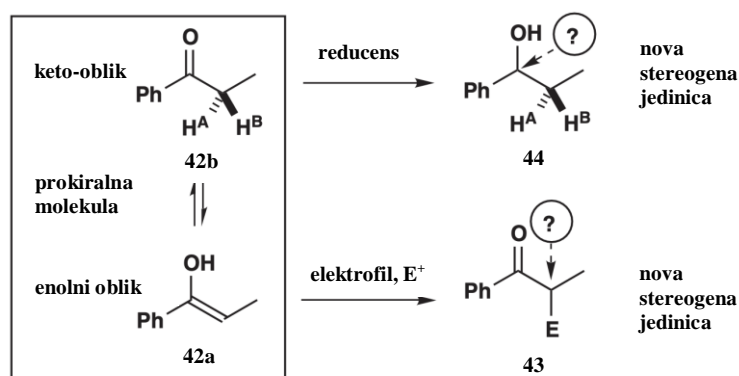
## 2.5. Asimetrična indukcija

Asimetrična indukcija opisuje preferirano stvaranje jednog enantiomera ili diastereoizomera u odnosu na drugi u kemijskoj reakciji kao rezultat utjecaja kiralne značajke prisutne u supstratu, reagensu, katalizatoru ili okolini.<sup>12</sup> Ta se kiralna značajka naziva kiralnim sredstvom. Asimetričnoj indukciji može se pristupiti na temelju reagensa pa ona može biti katalitička ili enzimska, ili na temelju supstrata (slika 9).

### 2.5.1. Asimetrična indukcija temeljena na reagensu – sinteza fluoksetina

U prijašnjim metodama asimetrične sinteze, polazne točke bile su racemati iz kojih su enantiomeri odvojeni rezolucijom ili su enantiočisti spojevi dobiveni sintezama iz kiralnih spremnika. Cilj asimetrične indukcije je stvaranje novih stereogenih jedinica.

Nova stereogena jedinica obično se pojavljuje, primjerice, kada trigonski ugljikov atom postaje tetraedarski i asimetričan za vrijeme reakcije. U toj reakciji prokiralna molekula prelazi u kiralnu (slika 21).



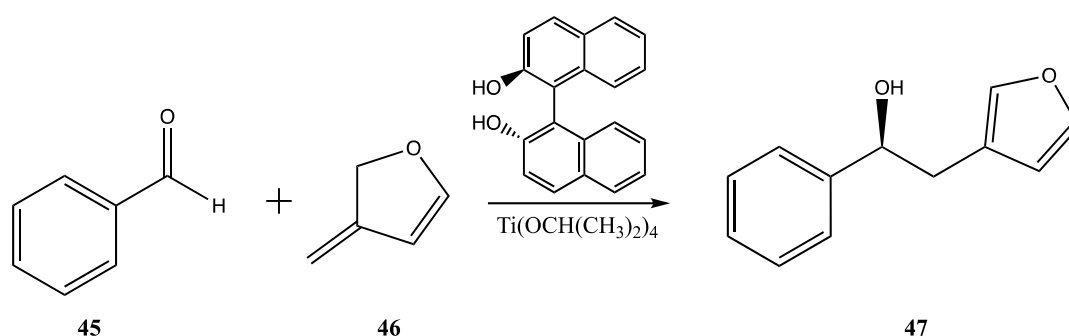
Slika 21. Reakcija elektrofilnog napada na enolni oblik prokiralne molekule (**42a**) i redukcije keto-oblika (**42b**). Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>13</sup>

Ukoliko je cilj sinteze prevesti prokiralnu molekulu, odnosno molekulu koja se ne ponaša kiralno dok nije stavljena u kiralno okruženje, do određenog produkta, (**43**) ili (**44**), potreban je reagens koji selektivno reagira sa enolnim oblikom molekule **42a** ili keto-oblikom molekule **42b**. Takvi reagensi su enzimi ili asimetrični reagensi s mehanizmom koji može raspoznati dva oblika prokiralnog supstrata. Osim ovakvog stvaranja nove stereogene jedinice, isti učinak može se postići epoksidacijom alkena ili Diels-Alderovom reakcijom nezasićenih karbonilnih spojeva.<sup>13</sup>

U asimetričnoj indukciji temeljenoj na reagensu česta je upotreba kiralnih katalizatora, koji se koriste za kataliziranje kemijske reakcije na takav način da se stvara preferirano jedan enantiomer. Takva vrsta katalize može se postići uporabom niza različitih vrsta katalizatora, poput različitih kompleksa metala, enzima te organokatalizatora.

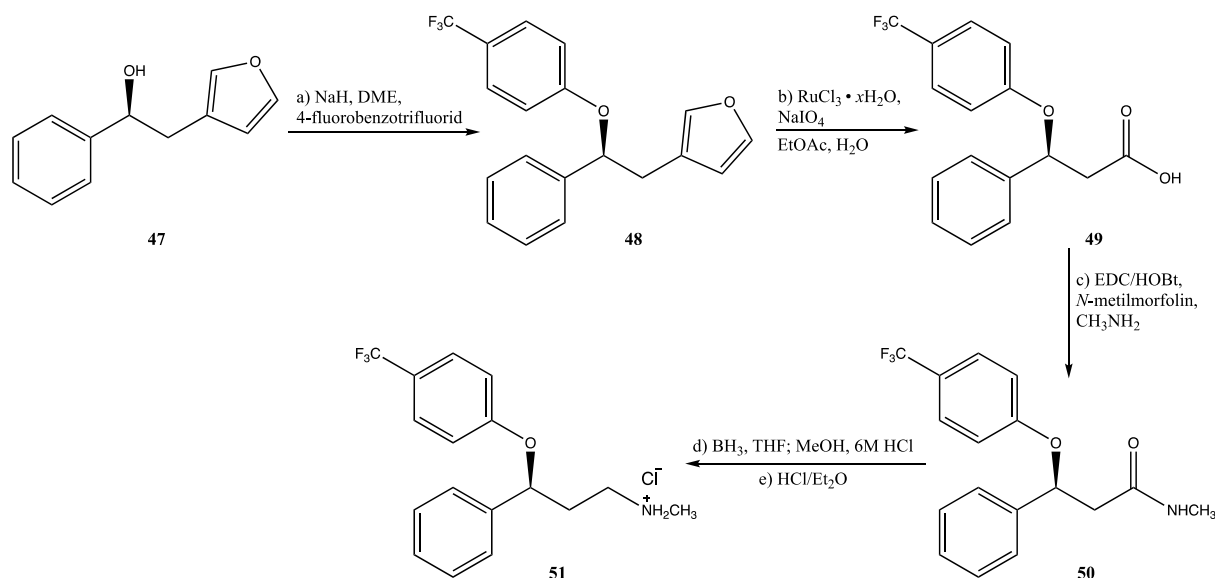
Fluoksetin je klinički učinkovit antidepresiv, a djeluje kao selektivan i snažan inhibitor ponovnog unosa serotonina. Iako se fluoksetin u terapiji koristi kao racemat obzirom da oba enantiomera imaju sličan biološki učinak, pokazalo se da se ipak različito metaboliziraju. Iz tog su razloga proučene enantioselektivne sinteze oba njegova enantiomera.

Jedna opisana sinteza (*S*)-fluoksetin hidroklorida<sup>27</sup> kao polazne spojeve koristi benzaldehid i 3-metilen-2,3-dihidrofuran čijom se reakcijom uz asimetrični Ti(IV)/(*S*)-BINOL kao katalizator generira stereogena jedinica *S* apsolutne konfiguracije. Reakcija benzaldehida i 3-metilen-2,3-dihidrofurana prikazana je na slici 22.



Slika 22. Reakcija benzaldehida (**45**) i 3-metilen-2,3-dihidrofurana (**46**) uz Ti(IV)/(*S*)-BINOL kao katalizatora u svrhu nastajanja stereogene jedinice na alkoholu **47**.

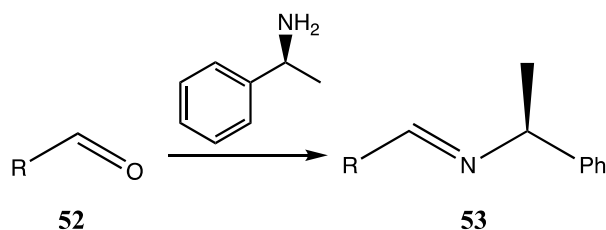
Reakcija se proučavala pri raznim reakcijskim uvjetima te je uočeno da je najoptimalniji omjer Ti(IV)/(*S*)-BINOL katalizatora 1 : 2 uz 10% mol Ti(IV). Korištenjem etera kao otapala te smanjenjem početne koncentracije benzaldehida uz istovremenu uporabu furana **46** u suvišku postignuto je najveće iskorištenje reakcije od 83% te *e.e.* 95%. Sintaza je dalje nastavljena kako je prikazano na slici 23.

Slika 23. Sinteza (*S*)-fluoksetin hidroklorida (**51**).

Nukleofilnom aromatskom supstitucijom 4-fluorobenzotrifluorida natrijevim alkoksidom spoja **47** dobiven je ariloksifuran **48** uz iskorištenje od 92%. Oksidacija furana **48** dala je kao produkt karboksilnu kiselinu **49** koja se karbodiimidnim postupkom prevela u sekundarni amid **50**. Redukcija amida **50** uz pomoć borana u THF bila je veoma uspješna, iako je važno napomenuti kako se hidroliza morala oprezno provesti (6M HCl/CH<sub>3</sub>OH, 30 minuta) zbog osjetljivosti fluoksetina na kisele uvjete. Dodatkom klorovodične kiseline u sirovi (*S*)-fluoksetin sintetiziran je konačni produkt (*S*)-fluoksetin hidroklorid **51** s iskorištenjem od 87% i *e.e.* 97%. (*R*)-fluoksetin hidroklorid pripremljen je na analogan način, ali korištenjem Ti(IV)/(*R*)-BINOL katalizatora i time je pokazano kako kiralni reagens, u ovom slučaju katalizator, diktira stereokemiju konačnog produkta sinteze.<sup>27</sup>

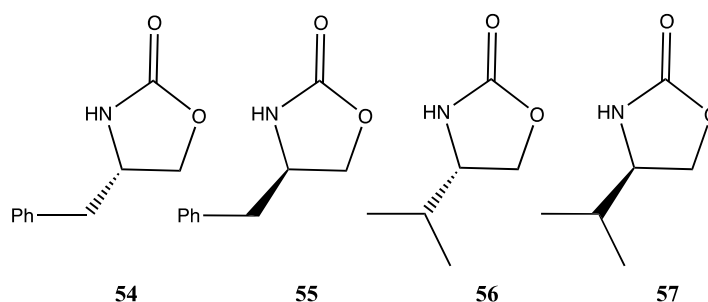
### 2.5.2. Asimetrična indukcija temeljena na supstratu

U asimetričnoj indukciji temeljenoj na reagensu, reagens, enzim ili katalizator nositelj je kiralnosti, dok se u indukciji temeljenoj na supstratu supstrat modificira kovalentnim vezanjem kiralnog sredstva na njega. Time supstrat postaje nositelj kiralnosti. Jedna takva modifikacija supstrata prikazana je na slici 24. Aldehid **52** je sam po sebi akiralan, ali vezanjem kiralnog fenilmetilamina postaje kiralni imin **53**.



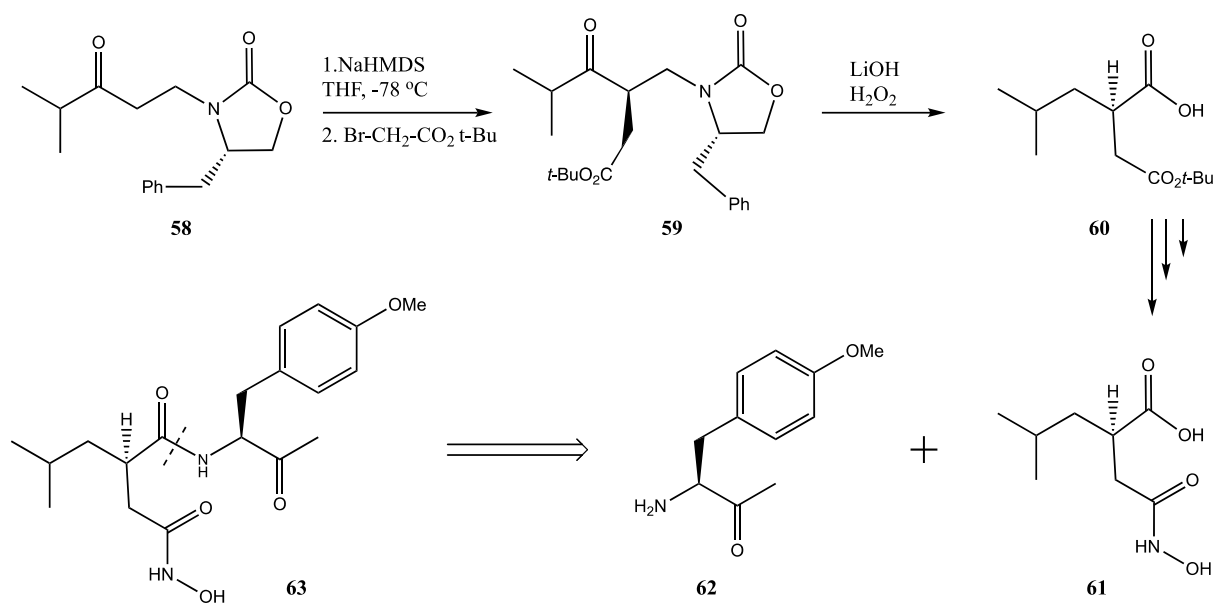
Slika 24. Modificirana akiralnog aldehyda (**52**) u kiralni imin (**53**).

Kiralna sredstva mogu biti raznolika, a jedna od najčešće korištenih su Evansovi oksazolidinoni, derivati aminokiselina fenilalanina (**54**, **55**) i valina (**56**, **57**) prikazani na slici 25.



Slika 25. Evansovi oksazolidinoni: (*S*)-(-)-4-benzil-2-oksazolidinon **54**, (*R*)-(+)-4-benzil-2-oksazolidinon **55**, (*S*)-(-)-4-izopropil-2-oksazolidinon **56** i (*R*)-(+)-4-izopropil-2-oksazolidinon **57**.

Postupkom asimetrične alkilacije Evansovim kiralnim sredstvima može se dobiti polazni spoj (**58**) u daljnjoj sintezi peptida koji ima ulogu inhibitora enzima kolagenaze (**63**) i koji napada konektivno tkivo zglobova pogođenih artritisom.<sup>13</sup> Retrosinteza inhibitora i sinteza njegovog prekursora, karboksilne kiseline (**60**) prikazana je na slici 26.

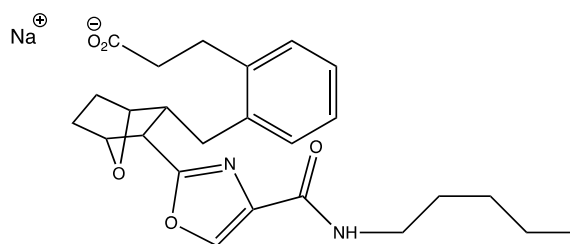
Slika 26. Metoda dobivanja inhibitora kolagenaze **63** Evansovom alkilacijom.

Evansov oksazolidinon **54** aciliran je kako bi se sintetizirao polazni spoj **58**. Njegov natrijev enolat je zatim alkiliran *tert*-butil-bromoacetatom kako bi se pripravio **59**. Dodatkom LiOH te vodikova peroksida nastaje **60** iz kojeg se jednostavno dolazi u nekoliko koraka do **61**. **61** i derivat (*S*)-tirozina **62** polazni su spojevi u sintezi inhibitora kolagenaze **63**.<sup>13</sup>



## 2.6. Primjeri pristupa asimetričnoj sintezi natrijevog ifetrobana

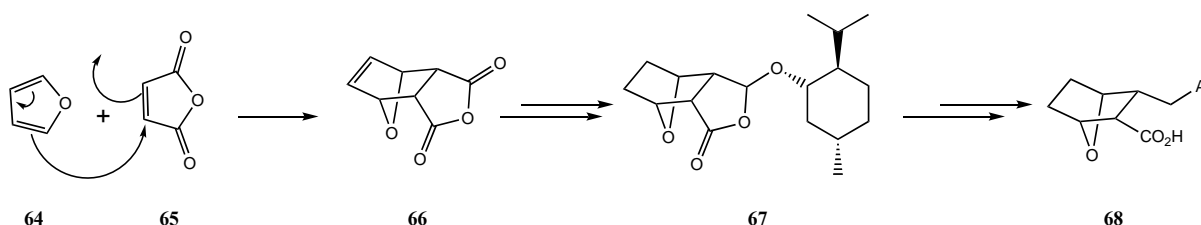
Tromboksani su spojevi koji pripadaju lipidima u ljudskom organizmu i nužni su za zgrušavanje krvi, ali u prevelikim količinama postaju opasni za srce, pluća i bubrege. Ukoliko se ipak pronađu u velikim količinama, oboljeloj osobi potrebno je dati neku vrstu antagonista tromboksana, a učinkovitim se pokazao natrijev ifetroban čija je strukturna formula prikazana na slici 27. Sastavni dio njegove strukture čine tri prstena: *ortho*-disupstituirani benzen, oksazol i biciklički eter.



Slika 27. Strukturna formula natrijevog ifetrobana.<sup>13</sup>

### 2.6.1. Diels-Alderova reakcija kao prvi korak u sintezi ifetrobana

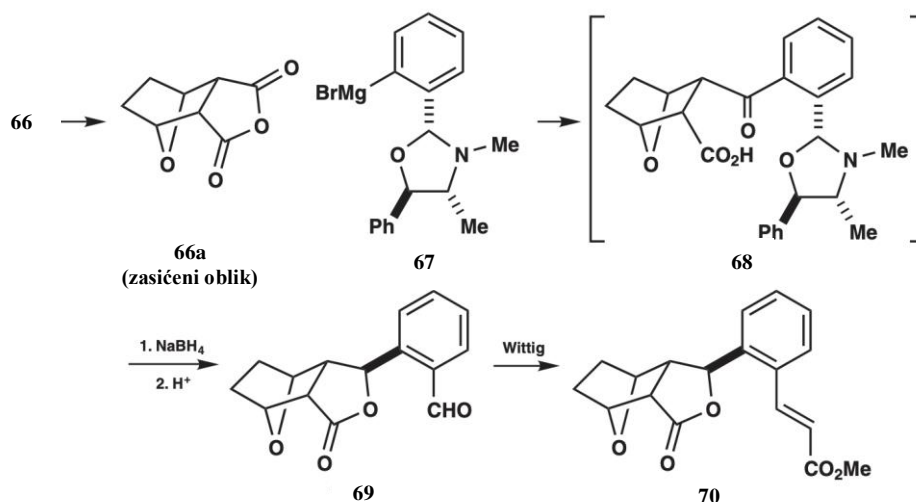
Diels-Alderovom reakcijom furana (**64**) i anhidrida jabučne kiseline (**65**) nastaje produkt koji sadrži biciklički eter (**66**), odnosno jednu od sastavnica strukture konačnog željenog ifetrobana. Problem se javlja u činjenici da je taj spoj akiralan i potrebno ga je kontrolirano desimetrizirati. Jedan od prvih laboratorijskih pristupa njegove desimetrizacije bio je pretvorba bicikličkog etera do mentil-acetala (**67**) u enantiočistom obliku koji se zatim prevodi do karboksilne kiseline (**68**) u nekoliko koraka (slika 28).



Slika 28. Jedan od prvih pristupa sintezi ifetrobana.

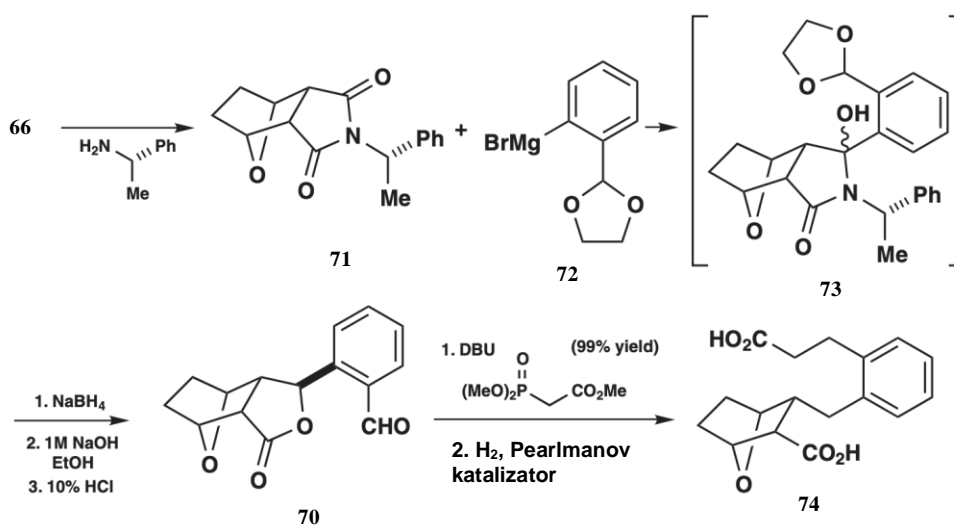
## 2.6.2. Desimetrizacija akiralnog Diels-Alderovog produkta

Obzirom da se akiralni Diels-Alderov produkt **66** pokazao kao polazni spoj za sve sinteze ifetrobana, kao što je već spomenuto bilo je potrebno pronaći metodu za njegovu desimetrizaciju. Originalna laboratorijska metoda (slika 29) uključuje korištenje kiralnog nukleofila, primjerice oksazolidinona, derivata efedrina koji se spominje kao molekula iz skupine kiralnih spremnika u poglavlju 2.4.2. i služi kao kiralni Grignardov reagens (**67**). Spoj **67** reagira sa zasićenim Diels-Alderovim produktom (**66a**) i daje prekursor (**68**). Slijedi redukcija uz pomoć  $\text{NaBH}_4$  čiji je produkt (**69**) te Wittigova reakcija koja vodi do laktona (**70**) nakon koje slijedi rezolucija. Ovakav pristup sintezi je vrlo selektivan, ali i dugoročan i sastojao se od čak 23 koraka, a davao je konačno iskorištenje od manje od 3% pa je bilo potrebno naći učinkovitiji i isplativiji način sinteze.<sup>28</sup>



Slika 29. Laboratorijski pristup sintezi ifetrobana. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>13</sup>

Alternativni pristup razvijen od strane kemičara biofarmaceutске tvrtke Bristol-Meyers Squibb i uključuje vezanje kiralnog sredstva feniletilamina (slika 24) kako bi se modificirao polazni spoj **66** čime nastaje kiralni imid (**71**). Vezano kiralno sredstvo vrlo je blizu karbonilnim skupinama na nastalom imidu **71** i usmjerava Grignardov reagens (**72**) na jednu od njih čime nastaje produkt (**73**) koji se reducira i hidrolizira do laktona **70**. Horner-Wadsworth-Emmonsova reakcija dodaje bočni lanac kao konjugiranu nezasićenu kiselinu reduciranu u zasićeni bočni lanac spoja (**74**, slika 30). Spoj **74** je čest međuprodukt u sintezi ifetrobana. Ovakav postupak sastoji se od ukupno 12 koraka i daje krajnje iskorištenje od oko 28%.<sup>13</sup>



Slika 30. Alternativni pristup sinteze ifetrobana uz pomoć feniletilamina. Ilustracija je preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru.<sup>13</sup>

### 2.6.3. Usporedba laboratorijske metode i metode razvijene od strane tvrtke Bristol-Meyers Squibb

Usporedbom originalne laboratorijske metode i Bristol-Meyers Squidd metode za dobivanje ifetrobana može se predočiti važnost pri biranju strategije u asimetričnoj sintezi. Izvor kiralnosti u laboratorijskoj metodi bio je zadnji korak rezolucije, dok se Bristol-Meyers Squidd metoda oslanja na asimetričnu indukciju temeljenu na supstratu s obzirom da se polazni spoj **66** modificira kovalentnim vezanjem kiralnog sredstva fenilmetilamina.

Originalni laboratorijski proces odvijao se u 23 koraka pa uzimajući to u obzir zajedno sa činjenicom da mu je konačna iskoristivost manja od 3% može se reći kako je proces dugotrajan i neisplativ. Bristol-Meyers Squidd metoda sastoji se od upola manje koraka (12) i ima znatno bolje iskorištenje od 28%. Iako ni to iskorištenje nije preveliko, proces je svakako kraći i isplativiji od laboratorijskog.

## § 3. LITERATURNI IZVORI

1. G. Hancu, A. Modroiu, *Pharmaceuticals* **15** (2022) 240.
2. H. Alkadi, R. Jbeily, *Infect. Disord.: Drug Targets* **18** (2018) 88–95.
3. L. G. Wade, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2017. str. 169–189.
4. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/C01060> (datum pristupa 3. srpnja 2023.)
5. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 2012, str. 302–328.
6. [https://chem.libretexts.org/Courses/Purdue/Purdue%3A\\_Chem\\_26505%3A\\_Organic\\_Chemistry\\_I\\_\(Lipton\)/Chapter\\_5.\\_Spectroscopy/5.5\\_Polarimetry](https://chem.libretexts.org/Courses/Purdue/Purdue%3A_Chem_26505%3A_Organic_Chemistry_I_(Lipton)/Chapter_5._Spectroscopy/5.5_Polarimetry) (datum pristupa 10. svibnja 2023.)
7. J. E. McMurry, *Fundamentals of Organic Chemistry*, Brooks/Cole, Belmont, CA, 2010., str. 195–196.
8. W. H. Brooks, W. C. Guida, K. G. Daniel, *Curr. Top. Med. Chem.* **11** (2011) 760–770.
9. E. J. Lee, K. Williams, R. Day, G. Graham, D. Champion, *Br. J. clin. Pharmac.* **19** (1985) 669–674.
10. W. Lenz, *The Lancet* **279** (1962) 45–46.
11. A. Hutt, J. Valentinova, *Acta Fac. Pharm. Univ. Comen.* **50** (2003) 7–23.
12. G. P. Moss, *Pure & Appl. Chem.* **68** (1996) 2219–2222.
13. P. Wyatt, S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 371.
14. <https://psiberg.com/stereoselectivity/> (datum pristupa 18. Svibnja 2023.)
15. L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2** (2006) 85–100.
16. D. Burke, D. J. Henderson, *Br. J. Anaesth.* **88** (2002) 563–576.
17. <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:61058> (datum pristupa 20. svibnja 2023.)
18. <https://gpatindia.com/methyldopa-synthesis-sar-mcqstructurechemical-properties-and-therapeutic-uses/> (datum pristupa 20. svibnja 2023.)
19. M. Aßmanna, A. Stöbenera, C. Müggeb, S. K. Gaßmeyerb, L. Hilterhaus, R. Kouristb,c, A. Liese, S. Kara, *React. Chem. Eng.*, **2** (2017) 531–540.

20. E. K. Aratikatla, A. K. Bhattacharya, *Tetrahedron Lett.* **56** (2015) 5802–5803.
21. P. D. Buddha, J. Jemionek, D. Lesser, A. Jacobs, *J. Anal. Toxicol.* **28** (2004) 449–455.
22. <https://www.drugcrime-law.com/blog/2018/february/can-nyquil-make-you-test-positive-for-methamphet/> (datum pristupa 23. svibnja 2023.)
23. Y. Morimoto, A. Mikami, S. Kuwabe, H. Shirahama, *Tetrahedron: Asymmetry* **7** (1996) 3371–3390.
24. J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine, P. J. Rosenthal, U. D’Alessandro **10** (2011) 144–156.
25. <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/quinine-oral-route/precautions/drg-20065753?p=1> (datum pristupa 3. srpnja 2023.)
26. L. Pasteur, *Compt. rend.* **37** (1853) 110.
27. W. H. Miles, E. J. Fialcowitz, E. S. Halstead, *Tetrahedron* **57** (2001) 9925–9929.
28. R. H. Mueller, S. Wang, P. D. Pansegrau, J. Q. Jannotti, M. A. Poss, J. K. Thottathil, J. Singh, M. J. Humora, T. P. Kissick, B. Boyhan, *Org. Process Res. Dev.* **1** (1997) 14–19.

## § 4. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonil
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
DMF	dimetil-sulfoksid
EMA	Europska Agencija za lijekove (engl.)
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid hidroklorid
HOBt	hidroksibenzotriazol
FDA	Američka Agencija za hranu i lijekove (engl.)
HPLC	tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti (engl.)
IR	infracrvena spektroskopija
IUPAC	Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju (engl.)
NaHMDS	natrijev bis(trimetilsilil)amid
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
<i>o.p.</i>	optička čistoća (engl.)
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil
THF	tetrahidrofur