

# Reakcije editiranja skeleta molekula

---

**Kožić, Nikolina**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2024**

*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:217:660832>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-21**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Nikolina Kožić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# REAKCIJE EDITIRANJA SKELETA MOLEKULA

**Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Đani Škalamera

Zagreb, 2024.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

30. srpnja 2024.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

6. rujna 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Đani Škalamera

Potpis:



## Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VI</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Revolucionarna promjena u organskoj sintezi .....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Reakcije umetanja atoma.....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Reakcije ekspanzije heterocikličkih prstena umetanjem dušikovog atoma .....	4
2.1.2. Ekspanzija prstena umetanjem ugljikovog atoma u skelet.....	7
<b>2.2. Reakcije uklanjanja atoma.....</b>	<b>10</b>
2.2.1. Uklanjanje atoma dušika iz sekundarnih amina .....	10
2.2.2. Kontrakcija prstenastih struktura .....	13
2.2.3. Fotokemijska delecija ugljikovog atom kod azaarena .....	14
<b>2.3. Reakcije zamjene atoma .....</b>	<b>16</b>
2.3.1. Transmutacije azaarena.....	17
2.3.2. Zamjena parova atoma na primjeru piridina.....	19
<b>LITERATURNI IZVORI .....</b>	<b>XXI</b>



## § Sažetak

Skeletno editiranje nova je strategija modifikacije kostura molekula. Kostur molekule ovdje podrazumijeva ciklički sustav, tj. bazu pri čemu C-H veze nisu uključene. Sve promjene na molekuli koje se odvijaju izvan jezgre odnose se na periferne reakcije uređivanja. Mark Levin i njegov tim sa Sveučilišta u Chicagu vodeći su u istraživanju i primijeni reakcija editiranja skeleta molekula. Posebnu pažnju posvećuju uređivanju prstenastih struktura koje se nalaze u biomolekulama, polimerima, farmakoforima i sličnim strukturama. Reakcije ovog tipa na okosnicama polimernih struktura mogu se primijeniti u recikliranju plastike koja je veliki globalni problem.

U ovome radu dan je pregled najelementarnijih modifikacija skeleta uzrokovanih promjenom jednog atoma. Složenije metode moguće su kombinacijom višestrukih izmjena po jednog atoma. Razvoj ovakvih reakcija pomaže organskim kemičarima brzu modifikaciju kemijske strukture kako bi se istražio utjecaj strukturnih varijacija na biološku aktivnost spojeva od interesa.





## § 1. UVOD

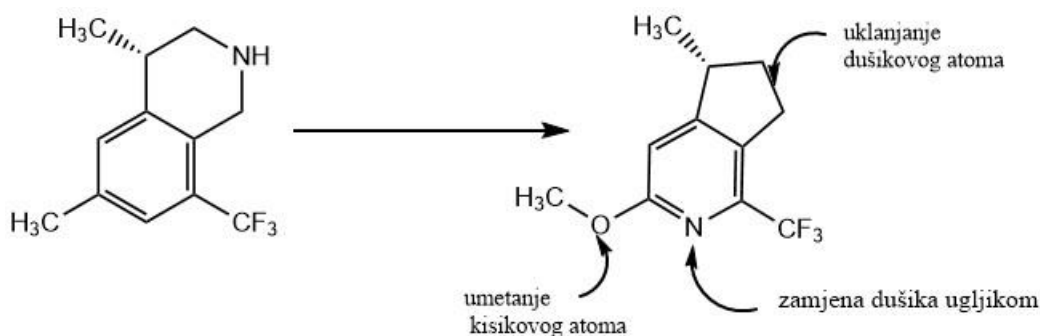
### 1.1. Revolucionarna promjena u organskoj sintezi

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća razvijaju se nove metode čija je svrha olakšati i omogućiti brzu i preciznu sintezu mnogih molekula. Takve metode uključuju reakcije koje uvode promjene u skelet molekula uklanjanjem ili uvođenjem specifičnog atoma. Ovim reakcijama editiranja skeleta nadilazi se problem dugotrajne i financijski zahtjevne *de novo* sinteze složenih i biološki važnih molekula.

Reakcije editiranja skeleta molekula odnose se na specifičnu zamjenu ili preraspodjelu atoma u prstenastim strukturama bez promjene supstituenata na početnoj molekuli.<sup>1</sup> Koncept ovih reakcija podrazumijeva promjene na cikličkoj jezgri koja je dio skeleta molekule od interesa. Konkretno ove reakcije podrazumijevaju male promjene potaknute uklanjanjem ili umetanjem jednog atoma pri čemu se mijenja veličina prstena, odnosno dolazi do ekspanzije ili kontrakcije. Na primjeru prikazanom na slici 1 uklanjanje dušika iz C-N veze dovodi do stvaranje C-C veze što uvjetuje kontrakciju prstena. Reakcijama ovog tipa moguća je i zamjena dvaju atoma. Primjerice, zamjenom benzenskog ugljika dušikom nastaje piridinska jezgra uz očuvanje aromatičnosti sustava. Reakcije editiranja skeleta omogućuju uvođenje heteroatoma na različite položaje unutar istog kostura. Ovakve modifikacije je konvencionalnim metodama organske sinteze teško postići jer zahtijevaju sintezu u više koraka te uvođenje zaštitnih skupina koje se u završnim koracima sinteze moraju ukloniti. Također, *de novo* sinteze često počinju od jednostavnih početnih molekula koje mogu biti skupe. Stoga, sintetski kemičari teže razvoju reakcija koja bi na brzi i efikasan način u jednom koraku mijenjale skelet određene molekule u svrhu ispitivanja njezinih svojstva i pronalaska one sa najboljim karakteristikama. Do sada se većina metoda skeletnog editiranja primjenjuje na heterocikličke i aromatske spojeve koji su široko rasprostranjeni u lijekovima ili pokazuju biološku aktivnost.

Kemičari također mogu uvoditi i mijenjati skupine na periferiji molekule. Takve reakcije ulaze u periferno editiranje, pri čemu periferija molekule podrazumijeva atome i skupine koje nisu dio prstena. U usporedbi s skeletnim editiranjem koje se usredotočuje na manipuliranje prstenastim strukturama, periferno uređivanje se uglavnom svodi na aktiviranje C-H veza.<sup>2</sup> Dolazi do zamjene vodika u C-H vezama drugim skupinama, čime nastaju različito supstituirane molekule, pri tome je ugljik dio prstena molekule.

Iz perspektive kemičara koji radi na otkrivanju novog lijeka sposobnost potpune promjene farmakoloških svojstva proučavane molekule bez provođenja potpune sinteze u više koraka izuzetno je važna metoda za identifikaciju novih struktura. Nakon što se neka molekula klasificira kao farmaceutski aktivna, ispituje se njezina toksikologija i učinkovitost. Promjena samo jednog atoma u skeletu farmaceutski aktivne molekule može smanjiti njezinu toksičnost i povećati učinkovitost lijeka. Takvu promjenu omogućuju reakcije skeletnog editiranja čime se na precizan način uz uštedu vremena i resursa dobivaju novi spojevi sličnog skeleta, ali drukčijih svojstva i aktivnosti. Osim na biološki važnim molekulama, reakcije editiranja skeleta mogu se primijeniti i na polimerne strukture. Umetanjem malih molekulskih fragmenata i atoma u okosnicu polimera može se olakšati sinteza teže dostupnih materijala, ali i omogućiti brža razgradnja polietilenskih i sličnih polimera.<sup>3</sup>



Slika 1. Primjer reakcije editiranja skeleta<sup>1</sup>

Reakcije editiranja skeleta mogu se podijeliti u tri skupine. Tako govorimo o reakcijama umetanja atoma, uklanjanja atoma (delecije) i zamjene dvaju atoma. Do sada razvijene metode svode se na umetanje i uklanjanje dušikovog, kisikovog ili ugljikovog atoma, pri čemu se mijenja veličina prstena. Reakcije zamjene obuhvaćaju izmjenu potpuno različitih atoma ili zamjenu jednog izotopa drugim. Zamjena vodika deuterijem smanjuje toksičnost lijekova čime se poboljšava njihova metabolička aktivnost. Prvi deuterirani lijek, deutetabenazin sintetiziran je 2017. godine te se koristi za liječenje nekontroliranih trzaja koji se javljaju kao posljedica napredovanja Huntingove bolesti.<sup>4</sup>

Cilj ovog rada je dati pregled nekoliko ključnih reakcija skeletnog editiranja na primjeru spojeva od biološkog i farmaceutskog interesa.



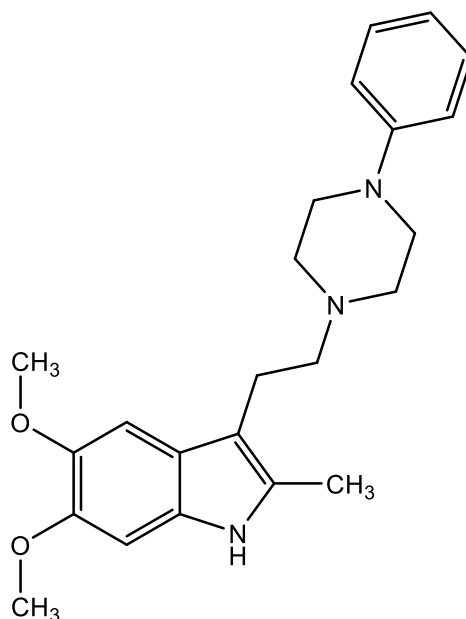
## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Reakcije umetanja atoma

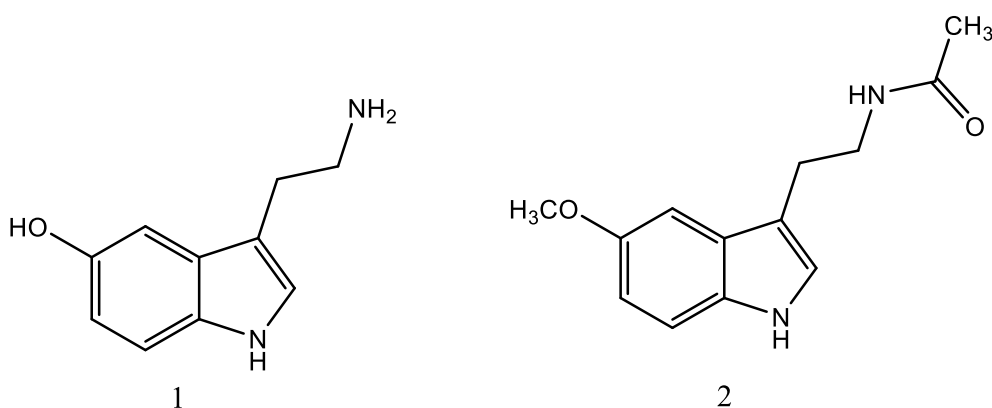
Reakcije umetanja jednog atoma u svrhu modifikacije aromatskog prstena posebno su izazovne s obzirom na stabilnost i inherentnost aromatskog sustava.<sup>5</sup> Planaran benzenski prsten sastoji se od 6  $sp^2$  hibridiziranih ugljikovih atoma od kojih svaki sadržava nehibridiziranu p orbitalu koja se preklapa sa susjednima tvoreći ciklički sustav molekulskih orbitala. Stabilnost prstena posljedica je činjenice da  $6\pi$  elektroni popunjavaju tri vezne molekulske orbitale, ostavljajući antivezne praznima, što je energijski jako povoljno.<sup>6</sup> Delokalizacija elektrona dodatno doprinosi stabilnosti aromatskih sustava. Ipak, razvijene su neke metode koje uvode atome u aromatske sustave, što za posljedicu ima proširenje prstena. Većina do sada razrađenih metoda svodi se na umetanje dušikovog ili ugljikovog atoma u prstenaste strukture, što će biti detaljnije opisano u sljedećim odlomcima.

#### 2.1.1. Reakcije ekspanzije heterocikličkih prstena umetanjem dušikovog atoma

Važnost reakcija uvođenja dušikovog atoma temelji se na činjenici da veliki broj biološki aktivnih spojeva sadrži dušik u svojoj strukturi. Jedni od najzastupljenijih heterocikličkih spojeva u prirodi su indoli, koji imaju veliki značaj u medicinskoj kemiji. Jezgra indola planarna je biciklička molekula koja sadrži  $10\pi$  elektronski sustav. Važan je motiv mnogih prirodnih i sintetskih molekula s važnom biološkom aktivnosti. Primjerice, oksipertin prikazan slikom 2 sintetski je derivat indola koji pokazuje antipsihotično i antidepresivno djelovanje pa se koristi u liječenju šizofrenije.<sup>7</sup> Indolska jezgra sadržana je u i hormonima kao što su serotonin i melatonin, sličnih struktura prikazanih na slici 3, te u aminokiselini triptofanu koja izgrađuje veliki broj proteina u ljudskom organizmu. Izravno umetanje dušikovog atoma u skelet indola omogućuje pristup različitim derivatima kinazolina koji su u prirodi manje zastupljeni.<sup>5</sup> Američka uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) odobrila je nekoliko lijekova za kliničko liječenje raka koji po svojoj strukturi pripadaju derivatima kinazolina.<sup>8</sup>



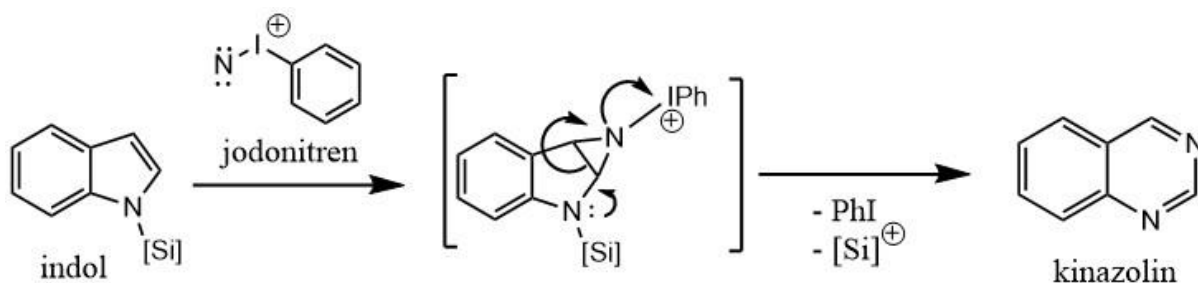
Slika 2. Strukturna formula oksipertina



Slika 3. Strukturne formule serotonina (1) i melatonina (2)

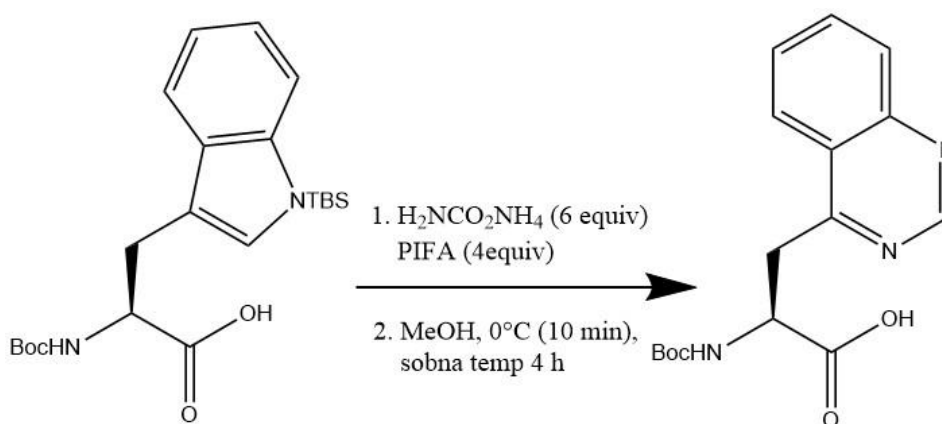
J. C. Reisenbauer i suradnici razvili su metodu kojom se ovisno o supstituentima na jezgri indola selektivno mogu sintetizirati kinazolini ili kinoaksalini.<sup>5</sup> Postupak se temelji na direktnom uvođenju dušikovog atoma u skelet molekule bez promjene supstituenata na početnom supstratu. Mehanizam odvijanja reakcije prikazan je na slici 4. Početni korak je pronalazak odgovarajućeg elektrofilnog donora dušikovog atoma. Kao donori dušikovog atoma korišteni su *in situ* generirani jodonitreni. Dušikov atom indola može reagirati s elektrofilnim jodonitrenskim vrstama, pri čemu bi došlo do stvaranja nestabilnog međuprodukta i degradacije ugljikovog skeleta. Degradacija skeleta spriječena je uvođenjem sililne skupine kao zaštitne. Sililna zaštitna skupina ključna je u stabilizaciji kationskog međuprodukta, a najučinkovitijom pokazala se pokazala *tert*-butildimetilsililna skupina (TBS). Komercijalno dostupan [bis(trifluoroacetoksi)jod]benzen (PIFA) u metanolu pri 0 °C s amonijevim karbamatom kao

izvorom dušika pokazali su se najoptimalnijim reagensima za dobivanje željenog produkta u velikom iskorištenju. Reakcija se odvija prvo 10 minuta pri 0°C, a zatim se zagrijava do sobne temperature na kojoj ostane 4 sata.<sup>5</sup>



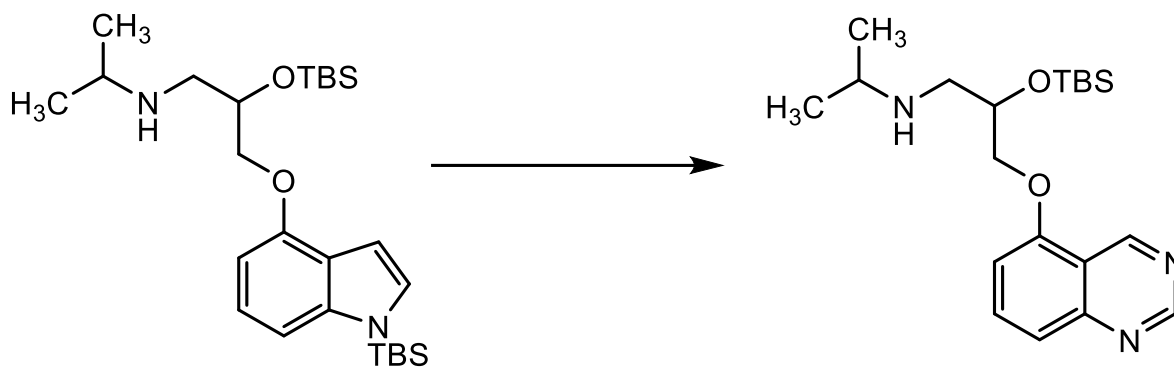
Slika 4. Mehanizam umetanja dušikovog atoma u prsten indola<sup>5</sup>

Princip je primijenjen na aminokiseline i molekule nekih lijekova. Slika 5 prikazuje transformaciju zaštićenog triptofana u kinazolinški analog što omogućuje istraživanje njegovog utjecaja na proteine u ljudskom organizmu. Osim zaštite indolskog dušika, potrebno je zaštititi i amidni dušik triptofana *tert*-butoksikarbonilnom zaštitnom skupinom (Boc).<sup>5</sup>

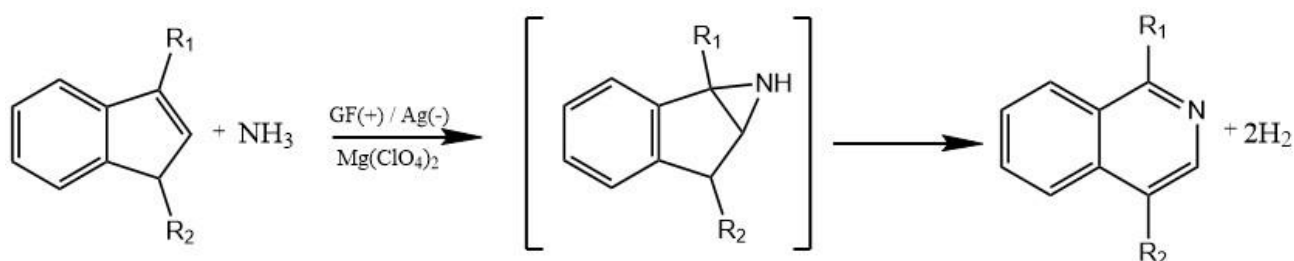


Slika 5. Umetanje dušikovog atoma na primjeru triptofana<sup>5</sup>

Pindolol je blokator β-adrenergičnih receptora koji ulazi u sastav lijekova za regulaciju krvnog tlaka.<sup>9</sup> Insercija dušikovog atoma u pindolol prema slici 6 može utjecati na farmakološka svojstva dobivene molekule, njezin metabolizam i biološku aktivnost.<sup>5</sup>

Slika 6. Insercija dušikovog atoma na pindololu<sup>5</sup>

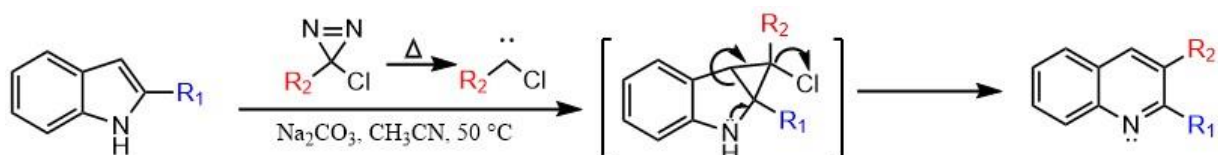
Cheng i suradnici su 2022. godine razvili metodu elektrokemijskog umetanja amonijaka u aromatske karbocikličke spojeve kako bi sintetizirali *N*-heterocikličke spojeve.<sup>10</sup> Amonijak je jedan od najjednostavnijih izvora dušika, a njegovo izravno umetanje u kostur ugljikovih atoma omogućuje ekonomičniju sintezu *N*-heterocikličkih produkata uz nastajanje vodika kao jedinog nusprodukta. Reakcija se provodi uz grafitnu anodu i srebrovu katodu, bez prisutstva vanjskih oksidansa. Oksidacija početnog spoja inicirana je elektrokemijski prijenosom elektrona.<sup>11</sup> Shematski prikaz ove metode i uvjeti provođenja reakcije prikazani su slikom 7.

Slika 7. Pretvorba supstituiranog indena u odgovarajući izokinolin preko aziridinskog međuprodukta; GF (+) - grafitna anoda<sup>11</sup>

### 2.1.2. Ekspanzija prstena umetanjem ugljikovog atoma u skelet

Inspirirani mehanizmom Ciamician-Dennstedtovog pregrađivanja koji omogućuje sintezu 3-klorpiridina iz pirola i karbena, Levin i suradnici razvili su novi način umetanja ugljikovog atoma u skelet indola kako bi se sintetizirao kinolinski produkt.<sup>10</sup> Reakcija je provedena u prisutnosti klordiazirina koji omogućuju ekspanziju indolskog i pirolskog prstena. Klordiazirini pripremljeni su Grahamovom oksidacijom amonijevih soli. Za dobivanje produkta u odgovarajućem iskorištenju potreban je supstituent na poziciji 2 indolskog prstena. U

nedostatku supstituenta moguća je degradacija kinolinskog produkta u slobodan karben. Ekspanzija indolskog prstena provedena je mehanizmom prikazanim na slici 8 uz natrijev karbonat u acetonitrilu pri 50 °C. Zagrijavanjem dolazi do oslobađanja dušika iz klorodiazirina i nastaje karben s dobrom izlaznom skupinom.<sup>12</sup>

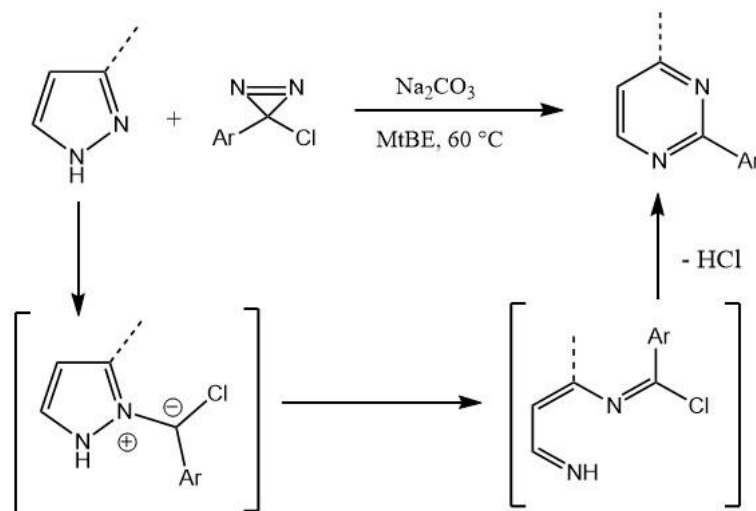
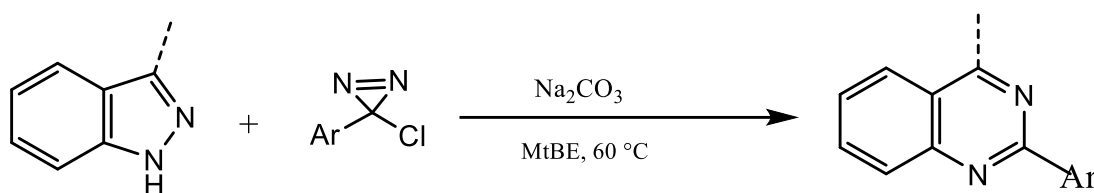


Slika 8. Sinteza kinolinskog produkta iz supstituiranog indola.<sup>12</sup>

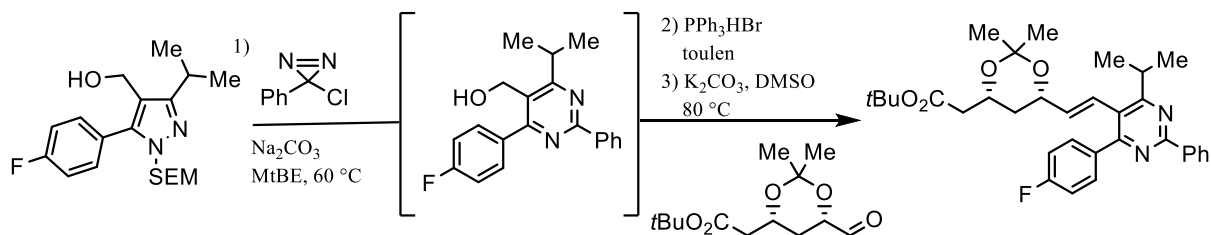
Sinteza pirimidina, kinazolina i njihovih analoga izazovan je i zahtjevan proces. S obzirom na njihovu zastupljenost u biološki aktivnim molekulama, Levin i suradnici primijenili su prethodno opisani mehanizam umetanja ugljikovog atoma uz manje modifikacije. Reakcija je provedena na pirazolu i indazolu kao početnim spojevima uz natrijev karbonat kao bazu i acetonitril kao otapalo. Zbog slabe N-N veze u početnim supstratima, ugljikov atom ugrađuje se između dva dušika čime nastaju pirimidin, odnosno kinazolin. Mehanizam ekspanzije prstena na primjeru pirazola prikazan je slikom 9. Analognim mehanizmom nastaje kinazolin iz indazola što se uočava na slici 10. Uočena su niža iskorištenja upotrebom acetonitrila kao otapala zbog slabije topljivosti indazola, te nastajanja dimernog nusprodukta bis(pirazolil)metana. Bolji izbor otapala je metil-*tert*-butileter (MtBE). Korištenjem 2-trimetilsililetoksimetila (SEM) kao zaštitne skupine omogućuje se sinteza željenog pirimidinskog produkta.<sup>13</sup>

Postoje i određena ograničenja koja smanjuju iskorištenja reakcije. Supstrati s niskom topivošću u metil-*tert*-butileteru slabo su reaktivni, a prisutnost elektron-odvlačećih supstituenata može deaktivirati nukleofilnost početnih reagensa.



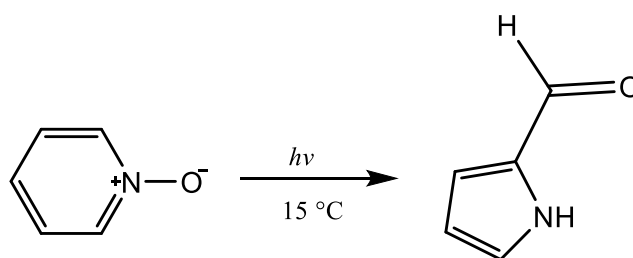
Slika 9. Shematski prikaz ekspanzije prstena pirazola<sup>13</sup>Slika 10. Ekspanzija indazola u kinazolinski produkt<sup>13</sup>

Opisani pristup može se primijeniti na sintezu složenih molekula kao što je analog statina. Pripremljen je arilni analog HMG-CoA reduktaznog inhibitora rosuvastatina koji sadrži pirimidinski prsten.<sup>13</sup> Navedena reduktaza katalizira odlučujući irreverzibilni korak u sintezi kolesterola, tj. sintezu mevalonata iz 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA.<sup>14</sup> Sintaza analoga rosuvastatina prema slici 11 odvija se preko 2-trimetilsililetoksimetil (SEM) zaštićenog pirazola koji se priprema u tri koraka. Prvi korak je Claisenova kondenzacija acetotacetata i benzoil-klorida, a potom kondenzacija hidrazinom. Drugi korak je zaštita 2-trimetilsililetoksimetilom (SEM) skupinom što omogućuje inserciju ugljikovog atoma na točno željenom mjestu. Završni korak je redukcija diizobutil-aluminijevim-hidridom (DIBAL-H). Nakon insercije ugljikovog atoma, statin se naknadno supstituira u zaštićeni analog rosuvastatina koji se koristi za snižavanje kolesterola u krvi.<sup>15</sup>

Slika 11. Mehanizam pripreve analoga Rosuvastatina<sup>13</sup>

## 2.2. Reakcije uklanjanja atoma

Reakcijama uklanjanja atoma iz skeleta molekula nastaju nove C-C veze ili dolazi do kontrakcije prstenastih struktura. Pojedini atom može se u potpunosti ukloniti iz kostura molekule ili se može izdvojiti na periferiju. Fotokemijske reakcije pokazale su se uspješnima u provođenju reakcija kontrakcije šesteročlanih u peteročlane prstene, primjerice piridin-*N*-oksidi pod utjecajem zračenja spontano se pregrađuju u 2-formilpirolni produkt prema slici 12.<sup>16</sup>

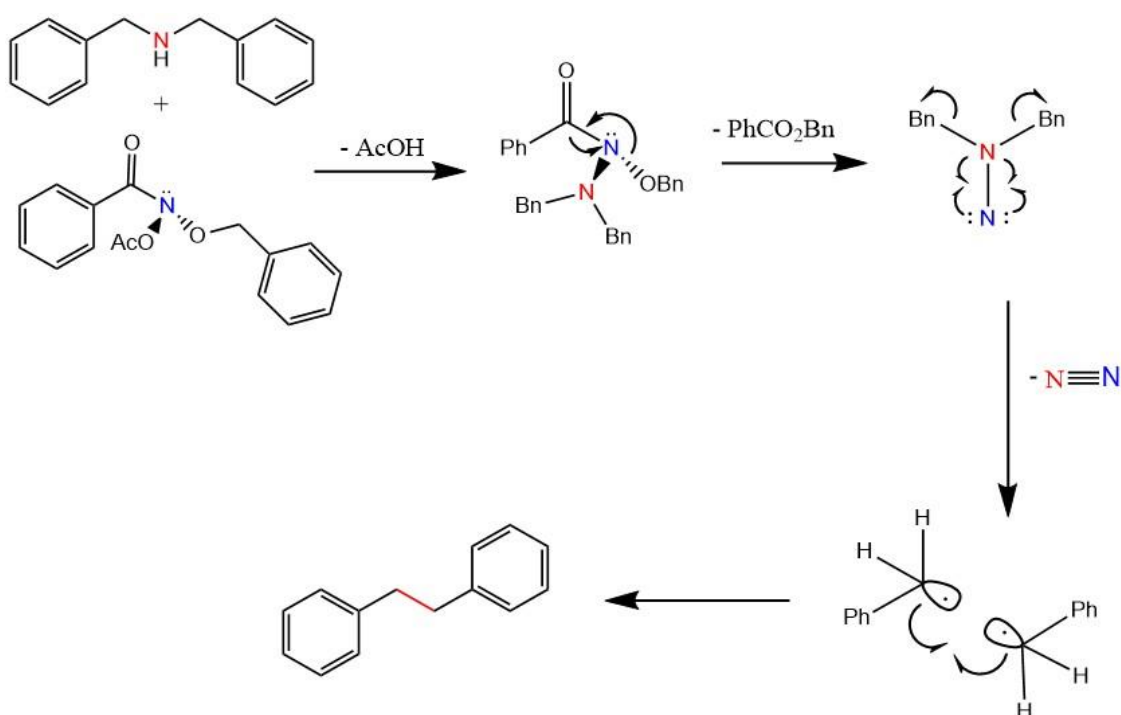
Slika 12. Pregrađivanje piridin-*N*-oksida<sup>16</sup>

### 2.2.1. Uklanjanje atoma dušika iz sekundarnih amina

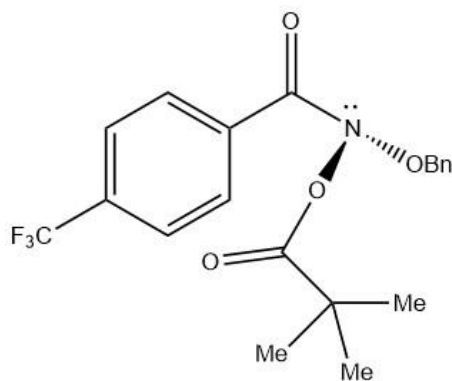
Mehanizam reakcije uklanjanja dušikovog atoma koji su razvili S. H. Kennedy i suradnici temelji se na izdvajanju dušika i formiranju nove ugljik-ugljik jednostruke veze.<sup>17</sup> Reakcija se odvija preko izodiazenskog međuprodukta. Molekula dušika gubi se iz međuprodukta stvarajući dva visoko reaktivna radikala koji se spajaju kako bi formirali novu C-C vezu iz odgovarajuće C-N veze. Strategija uklanjanja atoma dušika temelji se na reakciji anomernih amidnih reagensa s odgovarajućim sekundarnim aminima kao nukleofilima, što omogućuje uklanjanje dušika u jednom koraku direktno iz sekundarnih amina.<sup>17</sup>

Prije provođenja reakcije potrebno je generirati odgovarajući anomerni amid na način da se izbjegne kompetitivna supstitucija na acilnom ugljiku. Istraživanje je započelo s

*N*-benziloksi-*N*-acetoksibenzamidom u tetrahidofuranu uz dibenzilamin prema mehanizmu prikazanom na slici 13. Zbog nastajanja velike količine nusprodukta, generiran je novi reaktivniji anomerni amid prikazan slikom 14 koji daje veće iskorištenje, te smanjuje vrijeme trajanja reakcije. Uočena je visoka tolerancija funkcijskih skupina, te minimalni učinak otapala na odvijanje reakcije što ukazuje na sličnost početne nukleofilne supstitucije  $S_N2$  reakcijskom mehanizmu. Ukoliko početna molekula sadrži skupine koje mogu stabilizirati reaktivne vrste nastale uklanjanjem dušika, nastati će produkti u znatno većim prinosima. Kako bi se dodatno proučio opseg i limitacije reakcije, reduktivnom aminacijom sintetizirani su različito supstituirani dibenzilamini i njihovi heterociklički analozi. Zaključeno je kako ova metoda tolerira široki raspon funkcijskih skupina. Izdvajanjem dušikovog atoma iz heterocikličkih amina dolazi do kontrakcije prstena.<sup>17</sup>

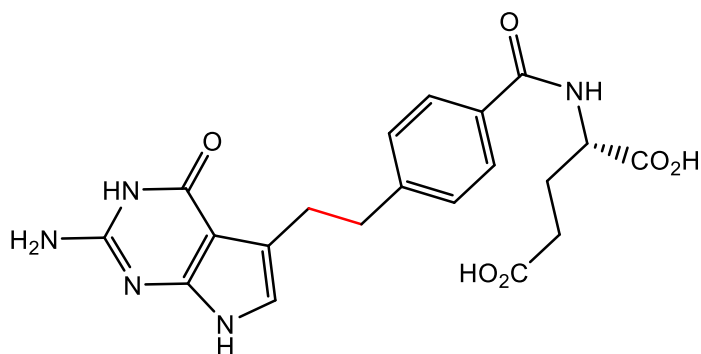


Slika 13. Mehanizam uklanjanja dušikovog atoma;<sup>17</sup> Bn = benzil, Ph = fenil,



Slika 14. Generirani anomerni amid

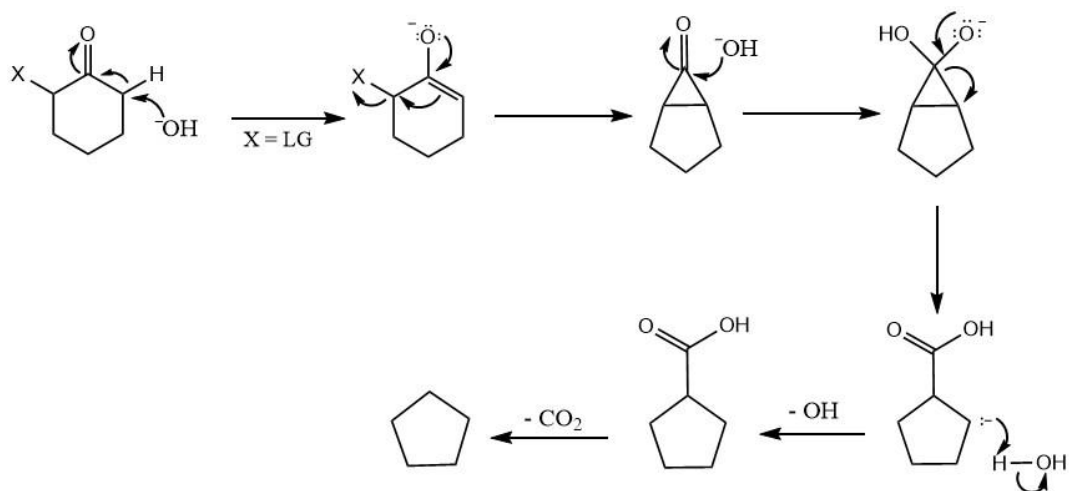
Dokazano je uklanjanje dušikovog atoma ovim načinom iz aktivnih supstanci nekih lijekova i bioaktivnih spojeva, što se može primijeniti za sintezu novih biološki aktivnih supstanci. Također, metoda se pokazala dobrom za sintezu pemetrekseda koji se koristi u liječenju raka pluća. Strukturna formula pemetrekseda sa novonastalom C-C vezom istaknutom crvenom bojom prikazana je na slici 15. Ova metoda posebno je korisna za razvoj spojeva u kojima prisutnost dušikovog atoma može biti štetna.<sup>17</sup>



Slika 15. Strukturna formula pemetrekseda

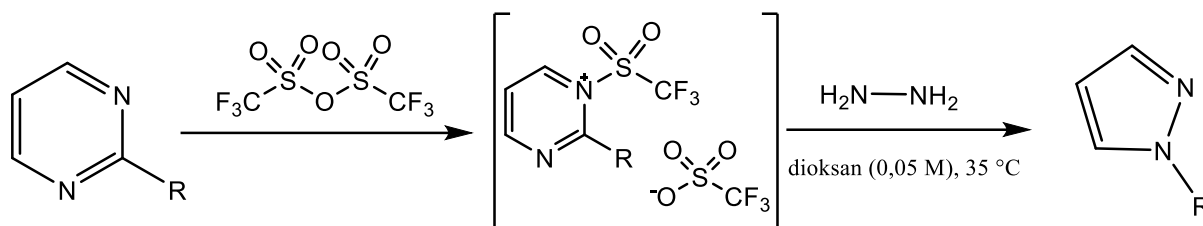
## 2.2.2. Kontrakcija prstenastih struktura

Kontrakcija prstena uzrokovana je potpunim uklanjanjem atoma iz kostura molekule ili izdvajanjem atoma na periferiju prstenaste strukture. Favorskijevu pregrađivanje jedna je od metoda koja se koristi za kontrakciju šesteteročlanih prstenova u peteročlane. Pod djelovanjem baze dolazi do deprotonacije haloketona, što dovodi do stvaranja ciklopropanskog međuprodukta koji se pregrađuje.<sup>16</sup> Detaljan mehanizam Favorskijevog pregrađivanja prikazan je slikom 16.

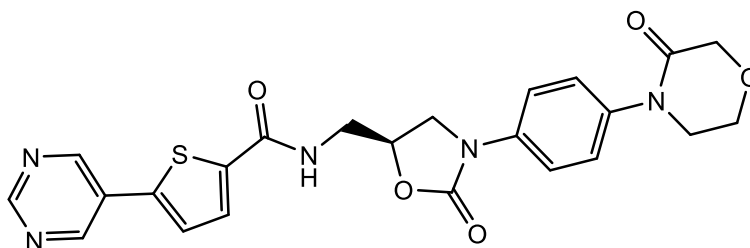


Slika 16. Mehanizam Favorskijevog pregrađivanja

Sarpong i suradnici<sup>18</sup> razvili su metodu kontrakcije pirimidina u pirazol delecijom (ukljanjanjem) ugljikovog atoma. Pirimidinska heterociklička jezgra najčešći je diazin, a pirazol diazol u lijekovima koje je odobrila FDA. Timinske i citozinske baze u molekuli DNA također su pirimidinske. Katalitička aktivacija pirimidinske jezgre postiže se sulfoniranjem na dušiku pomoću triflourometansulfonskog anhidrida koji je još poznat kao triflični anhidrid. Triflacija se provodi prije dodavanja hidrazina koji vrši nukleofilni napad na aktivirani pirimidin. Ova faza aktivacije sprječava ireverzibilnu triflaciju hidrazina i omogućuje modeliranje skeleta. Optimizirani uvjeti reakcije prikazani su na slici 17. Uočeno je kako neki supstrati sporije reagiraju od drugih. Steričke smetnje nepovoljno mogu utjecati na kontrakciju prstena i smanjiti iskorištenje reakcije. Pristup omogućuje pretvorbu pirimidina u pirazole pri blažim uvjetima i s mnogo širim opsegom supstrata nego što je to ranije bilo moguće. Ova metoda može se primijeniti za kontrakciju pirimidinskog analoga Rivaroksabana prikazanog slikom 18, antikoagulansa koji se koristi za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka.<sup>19</sup>

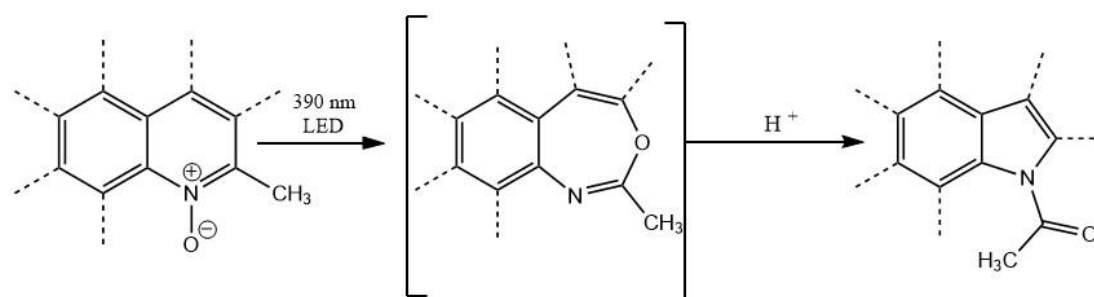
Slika 17. Reakcija kontrakcije pirimidina u pirazol<sup>18</sup>

Slična transformacija opisana je 1968. godine kada su van der Plas i Jongejan uočili kako zagrijavanje pirimidina na 200 °C u prisutnosti vodene otopine hidrazina utječe na njegovu konverziju u pirazol. Međutim, reakcija nije uspješno provedena sa supstituiranim pirimidinima.<sup>20</sup>

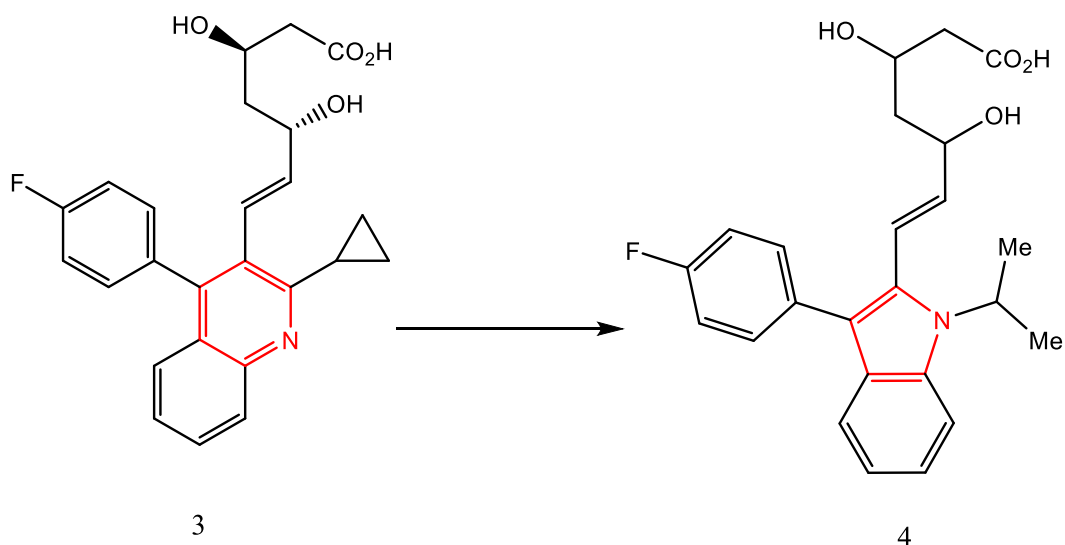
Slika 18. Strukturna formula analoga Rivaroksabana<sup>18</sup>

### 2.2.3. Fotokemijska delecija ugljikovog atom kod azaarena

Azaareni su spojevi koji se sastoje od benzenskog prstena u kojem je jedna ili više CH skupina zamijenjena dušikovim atomom. Selektivna fotoliza kinolin-*N*-oksida zračenjem od 390 nm (LED) daje benzoksazepin koji se zakiseljavanjem pregrađuje u *N*-acilindol. Eksperiment je proveden s 2-metilkinolin-*N*-oksidom koji nakon ozračivanja pri sobnoj temperaturi tijekom 5 sati daje odgovarajući benzoksazepin.<sup>21</sup> Uz benzoksazepin, NMR spektroskopijom detektirana je i manja količina produkta nastalog deoksigenacijom. Kiselinom katalizirano pregrađivanje benzoksazepina u *N*-acilindol provodi se *in situ* uz prisutnost trifluoroctene kiseline ili toulensulfonske kiseline. Zbog upotrebe blažeg izvora zračenja (LED), reakcija se može odvijati na različito supstituiranim kinolin-oksidima. Upotrebom živine lampe kao izvora zračenja uočena je fotodegradacija benzoksazepina, pa ona nije adekvatna za uklanjanje ugljikova atoma iz skeleta azaarena. Sažeti prikaz ove metode prikazuje slika 19.<sup>21</sup>

Slika 19. Fotokemijsko uklanjanje ugljikovog atoma 2-metilkinolin-*N*-oksida<sup>21</sup>

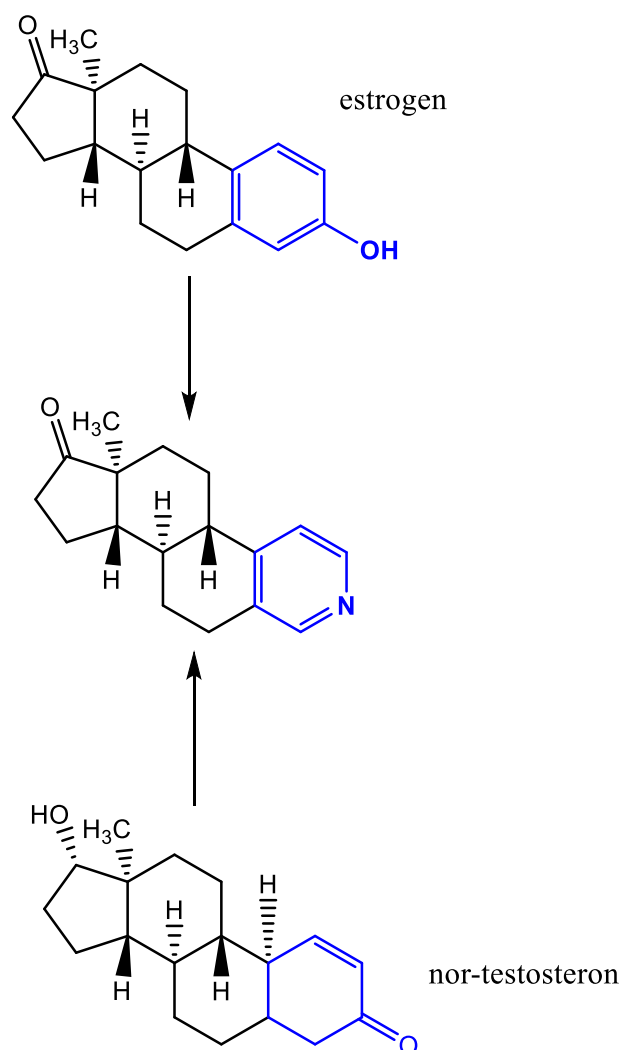
Primjena ove metode je u modifikaciji složenih biološki aktivnih spojeva. Ova fotokemijska metoda omogućuje efikasnu i brzu pretvorbu pitavastatina u fluvastatin delecijom ugljikova atoma. Oba statina su kemijski sintetizirani inhibitori HMG-CoA reduktaze, a njihove strukture prikazane su na slici 20. Radi se o važnim aktivnim tvarima lijekova koji se koriste u regulaciji kolesterola u krvi.<sup>21</sup>



Slika 20. Strukturne formule pitavastatina (3) i fluvastatina (4)

### 2.3. Reakcije zamjene atoma

Reakcije zamjene atoma obuhvaćaju selektivne izmjene atoma unutar prstenaste strukture bez promjene u veličini prstena. Tehnika zamjene dvaju atoma može se primijeniti na spojeve od biološke važnosti, primjerice u pretvorbi ženskog spolnog hormona estrogena u njegov piridinski analog pri čemu dolazi do zamjene *ipso* ugljika dušikom. Strategija sinteze ovakvog kompleksnog analoga uključuje tri koraka ugradnje azidne skupine nakon čega slijedi internalizacija nitrena. Usporedbom sa sintezom koja ne uključuje reakcije editiranja, sinteza istog analoga odvijala bi se u jedanaest koraka od početnog *nor*-testosterona 30 puta skupljeg od estrogena.<sup>22</sup> Strukture početnih reagensa i dobivenog piridinskog analoga prethodno opisanim mehanizmom istaknute su na slici 21.



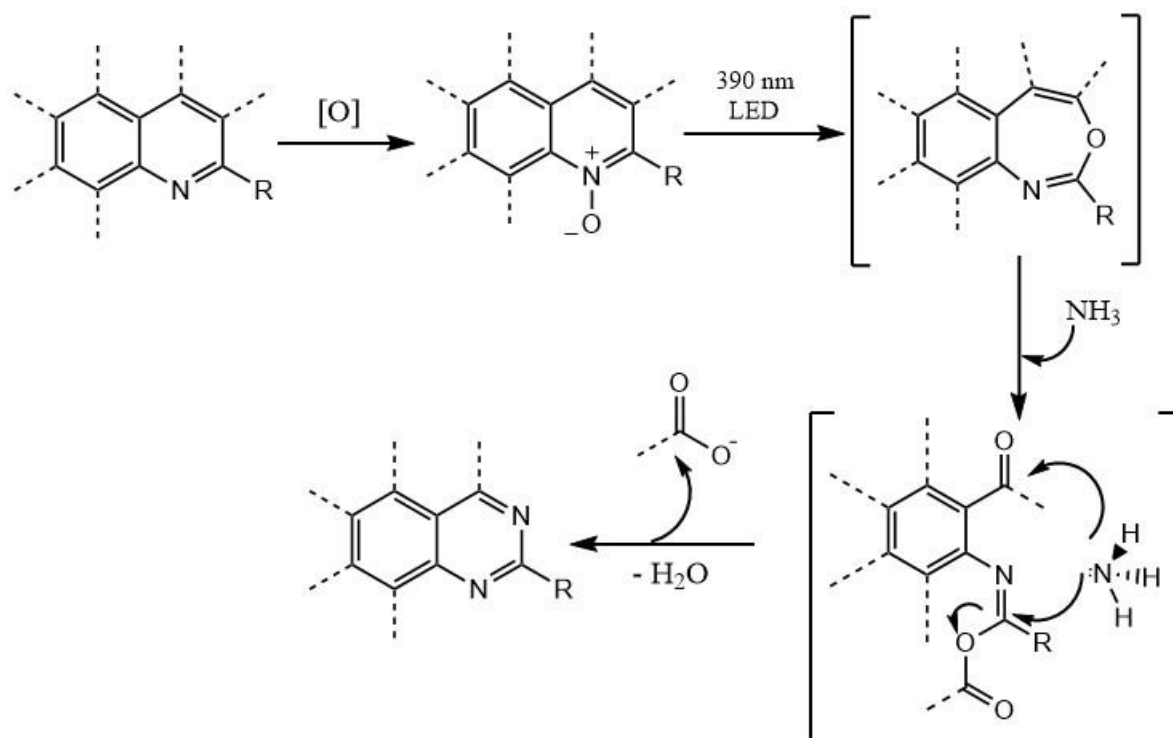
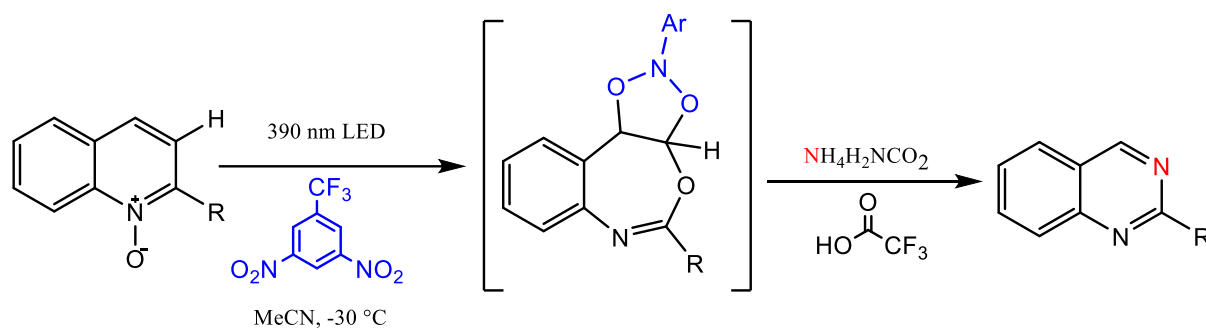
Slika 21. Zamjena ipso ugljika dušikom na primjeru estrogena<sup>22</sup>



### 2.3.1. Transmutacije azaarena

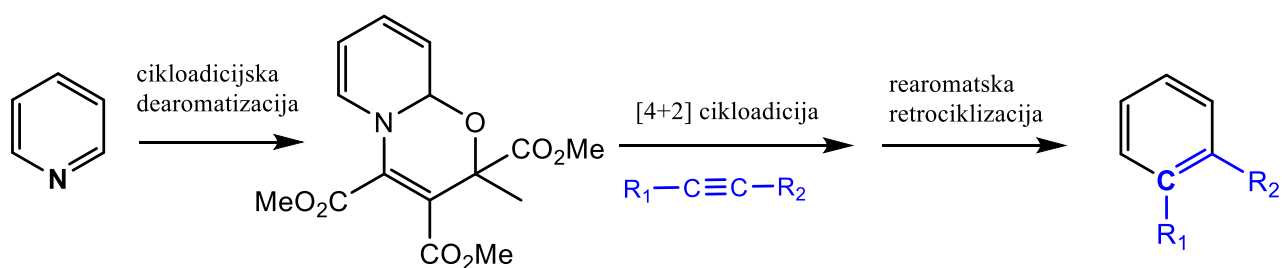
Transmutacijske reakcije azaarena omogućuju izravnu zamjenu heteroaromatskog ugljikovog atoma s dušikovim atomom pretvarajući kinoline u kinazoline. Oksidativno restrukturiranje azaarena daje međuprodukt s otvorenim prstenom i elektrofilnim krajevima koji omogućuju ponovno zatvaranje prstena i izbacivanje izlazne skupine koja sadrži ugljik. Takvo skeletno uređivanje sintetski je izazovan proces. Potrebno je prekinuti jake C-C veze i uvesti dušik na način da je kompatibilan s početnom strukturom. Atom dušika mora se uvesti s istom stereoselektivnošću kao atom ugljika koji se uklanja. Kako bi se kinolini i srodni azaareni pretvorili u odgovarajuće kinazoline potrebno je razviti strategiju koja omogućuje istovremenu zamjenu ugljika na trećoj poziciji dušikom. Azaaren-*N*-oksidi prevode se u benzoksazepine ozračivanjem LED diodama. Oksidativnim cijepanjem nastalog benzoksazepina nastaje međuprodukt s dvije karbonilne skupine koje služe kao elektrofilni krajevi. Kao izvor dušika koristi se amonijak koji nukleofilno napada karbonilne skupine potičući zatvaranje prstena. Ugljik koji se uklanja nalazi se u obliku imidnog anhidrida, čija karboksilatna skupina ima funkciju izlazne skupine. Mehanizam transmutacije opisan je slikom 22. Ozonoliza se pokazala najučinkovitijom metodom u koraku oksidativnog cijepanja. Prije provođenja ozonolize pri  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  u reakcijsku smjesu se dodaje piridin i amonijev karbamat. Ovom metodom pripremaju se različiti C2 supstituirani aril-kinazolini u dobrim iskorištenjima, čak i sa heteroaromatskim supstituentima.<sup>23</sup>

Prisutnost više dušikovitih atoma u početnoj molekuli zahtijeva selektivnu oksidaciju na dušiku kinolinskog tipa. U nekim slučajevima potrebno je smanjiti nukleofilnost dušika izokinolinskog tipa supstitucijskim reakcijama. Oksidativno cijepanje može se provesti fotokemijskom metodom prikazanoj slikom 23 s nitroarenima koji se dodaju benzoksazepinu generiranom LED fotolizom u acetonitrilu pri  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>23</sup>

Slika 22. Mehanizam zamjene ugljikovog atoma dušikovim na C2 supstituiranom kinolinu<sup>23</sup>Slika 23. Fotokemijska metoda oksidativnog cijepanja supstituiranog benzoksazepina<sup>23</sup>

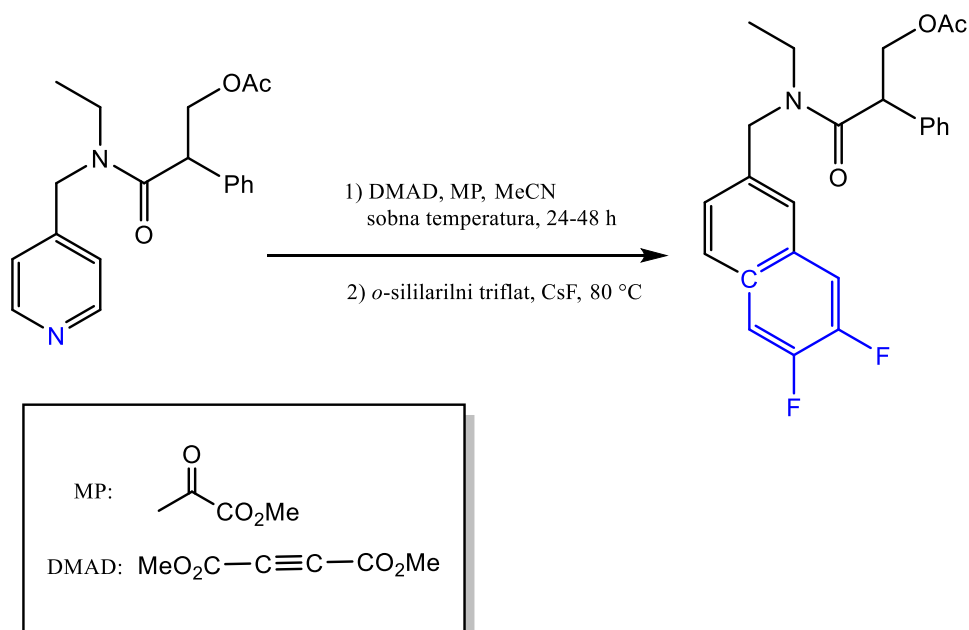
### 2.3.2. Zamjena parova atoma na primjeru piridina

Zamjena parova atoma najčešće se svodi na zamjenu CN u CC atomske parove kako bi se dobili odgovarajući benzeni i naftaleni iz piridina. Piridinski prsten je rašireni motiv u velikom broju farmaceutskih pripravaka.<sup>24</sup> Njegova reaktivnost posljedica je nedostatka elektrona  $\pi$  sustava i sposobnosti doniranja elektrona preko dušikovog atoma za formiranje  $\sigma$ -veza. Skeletno editiranje šesteročlanog aromatskog sustava koji sadrži dušik omogućuje pristup drugim heteroarenima. Ovdje opisana metoda skeletnog uređivanja piridinske jezgre prikazana slikom 24, uključuje tri ključna procesa: dearomatizaciju, cikloadiciju s dienofilima i rearomatsku retrociklizaciju. Transformacije se odvijaju preko većih energetskih barijera uzrokovanih korakom dearomatizacije zbog čega je samo skeletno uređivanje izazovno i zahtjevno. Ova metoda koristi elektronima bogate okazinopiridine u cikloadicijskim reakcijama. Okazinopiridini su stabilni spojevi koji se dobivaju iz piridina dearomatskom cikloadicijom s dimetil-acetilendikarboksilatom (DMAD) i metil-piruvatom (MP). Prilikom zagrijavanja reakcijske smjese koja sadrži okazinopiridine s *in situ* generiranim arinima u acetonitrilu ili s alkinima u 1,4-dioksanu pri 80 °C, [4+2] cikloadicija i rearomatska retrociklizacija odvijaju se uzastopno. Proces se odvija bez katalizatora, te nije osjetljiv na vlagu i zrak. Velike oscilacije u temperaturi te prisutnost sterički ometenih supstituenata, posebno u *ortho* položaju piridinskog supstrata, utječu na smanjenje iskorištenja.<sup>25</sup>



Slika 24. Shematski prikaz mehanizma zamjene CN parove atoma u CC<sup>25</sup>

Ovaj mehanizam primjenjen je na modifikaciju piridinskog prstena acil-zaštićenog tropikamida koji se koristi za širenje zjenica tijekom oftamološkog pregleda.<sup>26</sup> Sinteza benzenskog analoga tropikamida prema slici 25 moguća je i primjenom različitih dienofila čime se dobivaju različito supstituirani derivati ovog lijeka.<sup>25</sup>

Slika 25. Sinteza supstituiranog benzenskog analoga tropikamida<sup>25</sup>

## § 3. LITERATURNI IZVORI

---

- 1 . M. Peplow, *Nature* **618** (2023) 21-24.
- 2 . X. Li, Z. Xu, *Molecules* **29** (2024) 1920.
- 3 . M. Ratushnyy, A.V. Zhukohovitskiy, *J. Am. Chem. Soc.* **143** (2021) 17931–17936.
4. C. Schmidt, *Nat. Biotechnol.* **35** (2017) 493–494.
5. J. C. Reisenbauer, O. Green, A. Franchino, P. Finkelstein, B. Morandi, *Science* **377** (2022) 1104-1109.
6. L. G. Wade, JR, *Organic Chemistry*, Pearson, 2012, str. 717-720.
7. N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules* **18** (2013) 6620-6662.
8. S. Shagufta, I. Ahmad, *Medchemcomm.* **8** (2017) 871- 885.
9. W. H. Aellig, *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **13** (1982) 187-192.
10. B. W. Joynson, L. T. Ball, *Helv. Chim. Acta.* **106** (2023) 1-19.
- 11 . S. Liu, X. Cheng, *Nat. Commun.* **13** (2022) 425.
12. B. D. Dherange, P. Q. Kelly, J. P. Liles, M. S. Sigman, M. D. Levin, *J. Am. Chem. Soc.* **143** (2021) 11337-11344.
13. E. E. Hyland, P. Q. Kelly, A. M. McKillop, B. D. Dherange, M. D. Levin, *J. Am. Chem. Soc.* **144** (2022) 19258-19264.
14. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 2013., str. 739-742.
15. <https://www.healthline.com/health/drugs/rosuvastatin-oral-tablet> (datum pristupa 13.07.2024.)
16. J. Jurczyk, J. Woo, S. F. Kim, B. D. Dherange, R. Sarpong, M. D. Levin, *Nat. Synth.* **1** (2022) 352–364.
17. S. H. Kennedy, B. D. Dherange, K. J. Berger, Mark D. Levin, *Nature* **593** (2021) 223-227.
18. G. Logan Bartholomew, Filippo Carpaneto, Richmond Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **144** (2022) 22309-22315.
19. <https://www.nhs.uk/medicines/rivaroxaban/> (datum pristupa 27.07.2024.)
20. H. C. van der Plas, H. Jongejan, A. Koudijs, *J. Heterocyclic. Chem.* **15** (1978) 485-487.

- 
21. J. Woo, A. H. Christian, S. A. Burgess, Y. Jiang, U. F. Mansoor, M. D. Levin, *Science* **376** (2022) 527-532.
  22. T. J. Pearson, R. Shimazumi, J. L. Driscoll, B. D. Dherange, D. Park, M. D. Levin, *Science* **381** (2023) 1474-1479.
  23. J. Woo, C. Stein, A. H. Christian, M. D. Levin, *Nature* **623** (2023) 77-82.
  24. M. Baumann, I. R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.* **9** (2013) 2265-2319.
  25. Q. Cheng, D. Bhattacharya, M. Haring *et al.*, *Nat. Chem.* **16** (2024) 741–748.
  26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541069/> (datum pristupa 21.08.2024.)