

Sinteza alkaloida atropina

Jambrešić, Igor

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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:217:898877>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Igor Jambrešić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Sinteza alkaloida atropina

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentorica rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Zagreb, 2020.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

7.7.2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

11.9.2020.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:

Sadržaj

| | |
|---------------------------------------|----|
| § SAŽETAK..... | VI |
| § 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. Tropanski alkaloidi | 1 |
| § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME | 3 |
| 2.1. Općenito o atropinu | 3 |
| 2.2. Biosinteza (-)-hiosciamina | 10 |
| 2.3. Sinteza atropina..... | 12 |
| § 3. LITERATURNI IZVORI..... | XX |

§ Sažetak

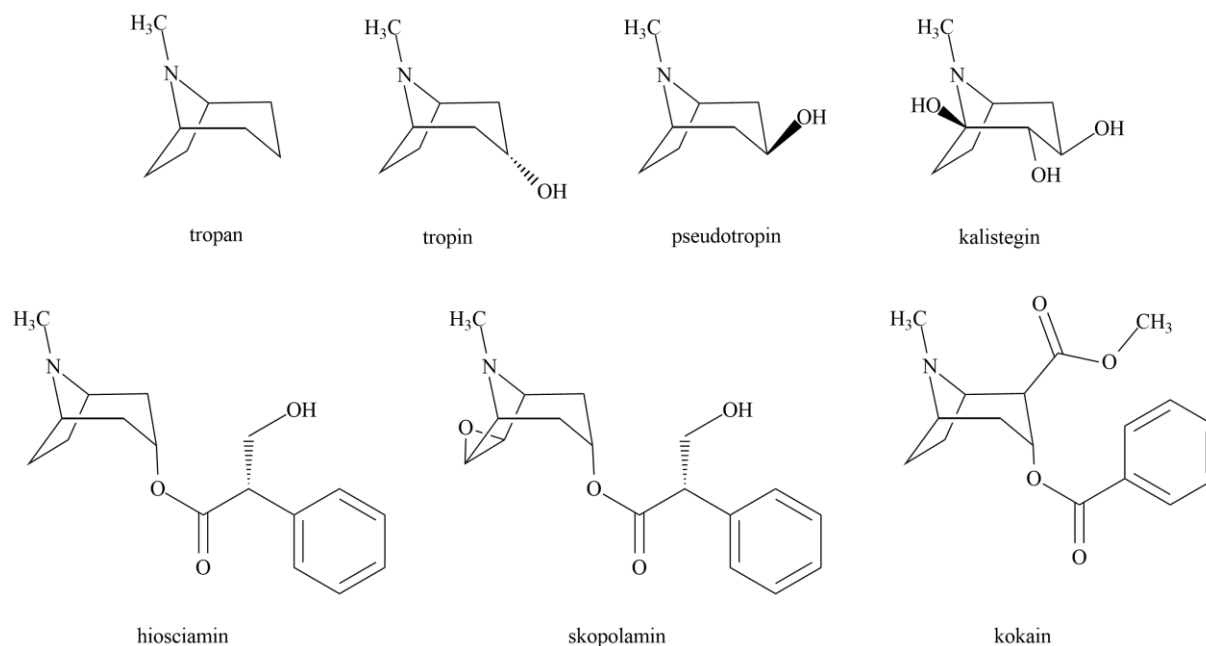
Atropin je lijek koji se koristi za ublažavanje čireva u želucu tako što smanjuje sekreciju želučane kiseline, liječenje kolecistitisa (upala žučnog mjehura), spazama mokraćnog sustava i debelog crijeva te bronhijalne astme. To je smjesa enantiomera (–)-hiosciamina i (+)-hiosciamina koji sadrže tropinski prsten čija je hidroksilna skupina esterificirana tropinskom kiselinom. Može se dobiti Fischerovom esterifikacijom tropina i tropinske kiseline uz prisutnost klorovodične kiseline. U prirodi se može naći kod biljaka iz skupine pomoćnica (*Solanaceae*), a biljka *Hyoscyamus muticus* zbog većeg sadržaja (–)-hiosciamina jedan je od glavnih načina dobivanja atropina. U biljkama (–)-hiosciamina nastaje metabolizom L-ornitina i L-arginina iz kojih nastaje tropin. Nastali tropin se potom veže na feniletansku kiselinu koja sadrži tioestersku vezu s koenzimom A, a koja nastaje iz aminokiseline fenilalanin, pri čemu prvo nastaje litorin koji se potom pregrađuje u (–)-hiosciamin. Sam atropin nastaje tijekom ekstrakcije (–)-hiosciamina u bazičnom mediju na višim temperaturama pri čemu (–)-hiosciamin prelazi u (+)-hiosciamin i obrnuto. Glavni način dobivanja tropina kemijskom sintezom je osmislio Robinson koji je tropin dobio reakcijom sukcinialdehida, β -ketoglutarne kiseline te metilamina.

§ 1. UVOD

1.1. Tropanski alkaloidi

Atropin je smjesa enantiomera (–)-hiosciamina i (+)-hiosciamina te po kemijskom sastavu pripada skupini tropanskih alkaloida. Alkaloidi su ciklički spojevi koji sadrže jedan ili više dušikovih atoma u obliku amino ili rjeđe u obliku amidne skupine. Sam naziv dolazi od riječi alkali (arapski *al-qalwī*) što u prijevodu znači pepeo biljaka iz kojih su po prvi put izolirane alkalije, soli alkalijskih i zemnoalkalijskih metala čije vodene otopine djeluju bazično. Otopine alkaloida su također bazične, no pH vrijednost uvelike ovisi o strukturi same molekule te položaju funkcionalne skupine.^{1,2}

Tropanski alkaloidi su posebna vrsta alkaloida koja posjeduju biciklički prsten tropana (IUPAC-ov naziv *N*-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan). Ako se na poziciji 3 nalazi jedna hidroksilna skupina čija je orijentacija suprotna od amino skupine takav se spoj naziva tropin (3 α -tropanol). Tropanski alkaloidi su većinom esteri tropina, dok manjim djelom mogu biti esteri *pseudo*-tropina (3 β -tropanol). Ako je na hidroksilnu skupinu vezana (*S*)-tropinska kiselina takav spoj nazivamo hiosciamin. Daljnom obradom hiosciamina dobiva se hioscin (skopolamin) koji dodatno sadrži epoksidni prsten na poziciji 6 i 7. Ta dva spoja hiosciamin i skopolamin čine prvu skupinu tropanskih alkaloida te se dobivaju iz biljaka pomoćnica (lat. *Solanaceae*). Drugu skupinu čine alkaloidi dobiveni iz biljke koka (*Erythroxylum coca*), a jedan primjer takvih alkaloida je kokain. Treću skupinu čine kalistegini koji na tropanskom kosturu imaju dodatne 3 ili više hidroksilne skupine te se također mogu dobiti iz biljaka pomoćnica (*Solanaceae*). Strukture navedenih spojeva se nalaze na slici 1.^{3,4}



Slika 1. Struktura spoja tropana i njegovih spojeva

Glavna skupina biljaka iz kojih se dobivaju hiosciamin i skopolamin su pomoćnice (*Solanaceae*) i to ponajviše biljke velebilje (*Atropa belladonna*), bijeli kužnjak (*Datura stramonium*), crna bunika (*Hyoscyamus niger*) te biljke iz porodice *Duboisia*.

Velebilje je biljka koja raste u središnjoj i južnoj Europi te u SAD-u. Spada u skupinu trajnica te je prepoznatljiva po ljubičastim cvjetovima zvonolikog oblika i plodu sjajno crne boje. Biljka sadrži 0,3-0,6% alkaloida od kojih većinom (–)-hiosciamina, dok korijen sadrži 0,4-0,8% alkaloida. Biljka također sadrži i (–)-skopolamin, ali u manjoj količini. Bijeli kužnjak raste u Europi i Sjevernoj Americi, a u povijesti se koristio kao sedativ. Lišće ove biljke sadrži 0,2-0,45% alkaloida od čega najviše (–)-hiosciamina i (–)-skopolamina u omjeru 2:1. Crna bunika se uzgaja u Europi i Sjevernoj Americi te također ima dugu povijest uporabe kao ljekovita biljka. Za razliku od prethodnih biljaka ona sadrži manji udio alkaloida od 0,045 do 0,14%, najvećim dijelom (–)-hiosciamin i (–)-skopolamin. *Hyoscyamus muticus* iz istog roda sadrži veći udio alkaloida te se uzgaja u Egiptu. Listovi sadrže od 0,35 do 1,4% alkaloida, a 90% od toga udjela otpada na (–)-hiosciamin. Zbog tako velike količine alkaloida ova je biljka jedan od glavnih sirovina za dobivanje tih spojeva. *Duboisia* je rod australskih biljaka čije lišće sadrži vrlo značajnu količinu alkaloida i to od čak 3% od kojih najznačajnije količine otpadaju na (–)-hiosciamin i (–)-skopolamin.

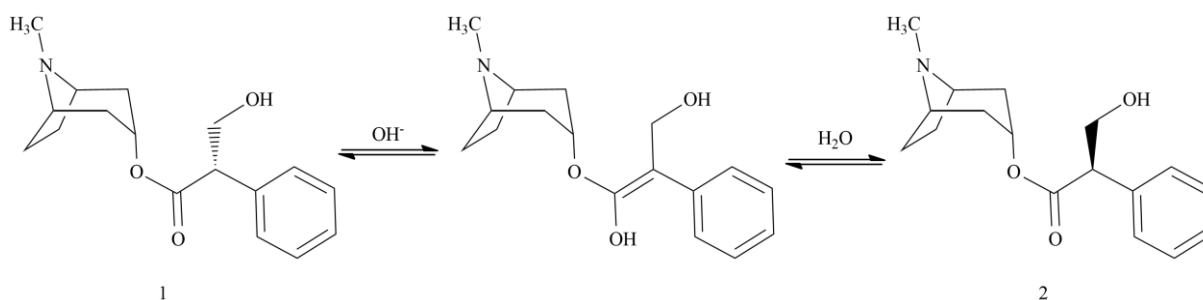
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Općenito o atropinu

2.1.1. Struktura

IUPAC-ov naziv ovog spoja je *(R,S)*-(8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]okt-3-il)/3-hidroksi-2-fenilpropanoat te je to racemat *(-)*-hiosciamina (1) i *(+)*-hiosciamina (2). Hiosciamin se sastoji od tropinskog skeleta koji sadrži hidroksilnu skupinu esterificiranu tropinskom kiselinom. Tropin je simetrična molekula što ju čini optički inaktivnim spojem iako sadrži kiralne centre (*meso* spoj). Piperidinski prsten u tropinu ima konformaciju stolice s *N*-metilnom skupinom koja može biti u aksijalnom ili ekvatorijalnom položaju. Analizom ¹H i ¹³C-NMR spektara tropana iz prirodnih spojeva kao što su hiosciamin, skopolamin i kokain potvrđeno je da je metilna skupina u ekvatorijalnom položaju ako na poziciji C6 i C7 spoj nema supstituente, a u protivnom je aksijalni položaj metilne skupine povoljniji.⁶

Kiralnost ovog spoja dolazi od strane tropinske kiseline koja je vezana na hidroksilnu skupinu na C3 atomu tropana. Tropinska kiselina ima jedno kiralno središte, a biljni materijal sam po sebi može sadržavati samo jedan tip enantiomera dok drugi nastaje tijekom destilacije biljnog materijala u bazičnim uvjetima, slika 2.¹

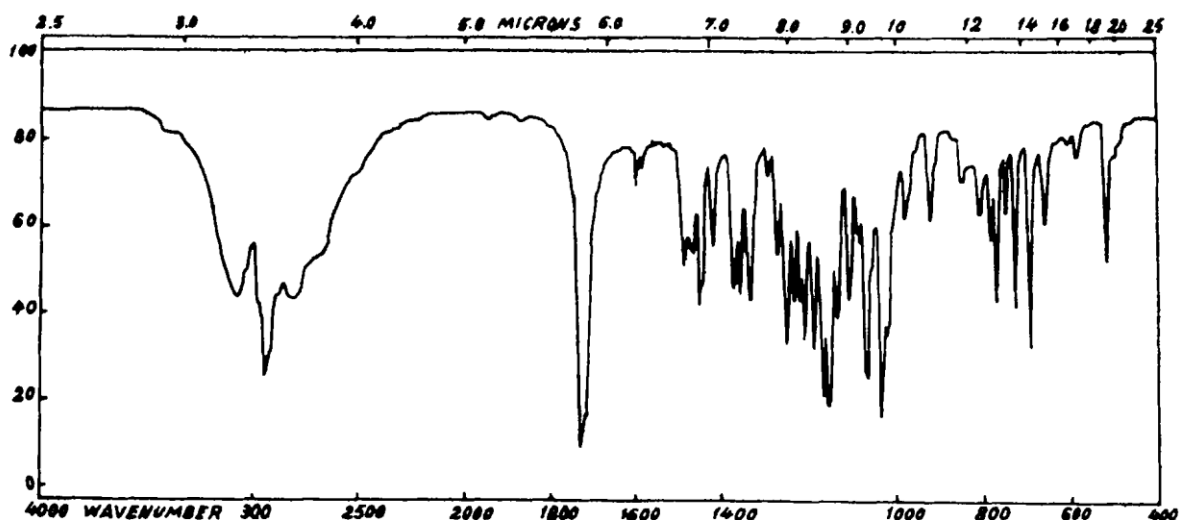


Slika 2. Bazno katalizirana tautomerija kod hiosciamina

2.1.2. Svojstva atropina

Atropin se pojavljuje u neutralnom obliku ili u obliku atropin-sulfata monohidrata pri čemu su i jedna i druga tvar bijele boje kristaličnog oblika ili u obliku kristalnog praha. Vrelište atropin-sulfata je veća te se kreće od 190 do 194 °C, dok se za sam atropin vrelište kreće od 114 do 116 °C. Također se razlikuju i po topljivosti u vodi jer je atropin vrlo slabo topiv u vodi (1 g/455 mL), a atropin-sulfat monohidrat vrlo topiv (1 g/0,4 mL) pri čemu su oba dobro topivi u alkoholu i glicerolu. pH vrijednost zasićene vodene otopine atropina je oko 9,5, a 2%-tne vodene otopine atropin-sulfata od 4,5 do 6,2.^{7,8,9}

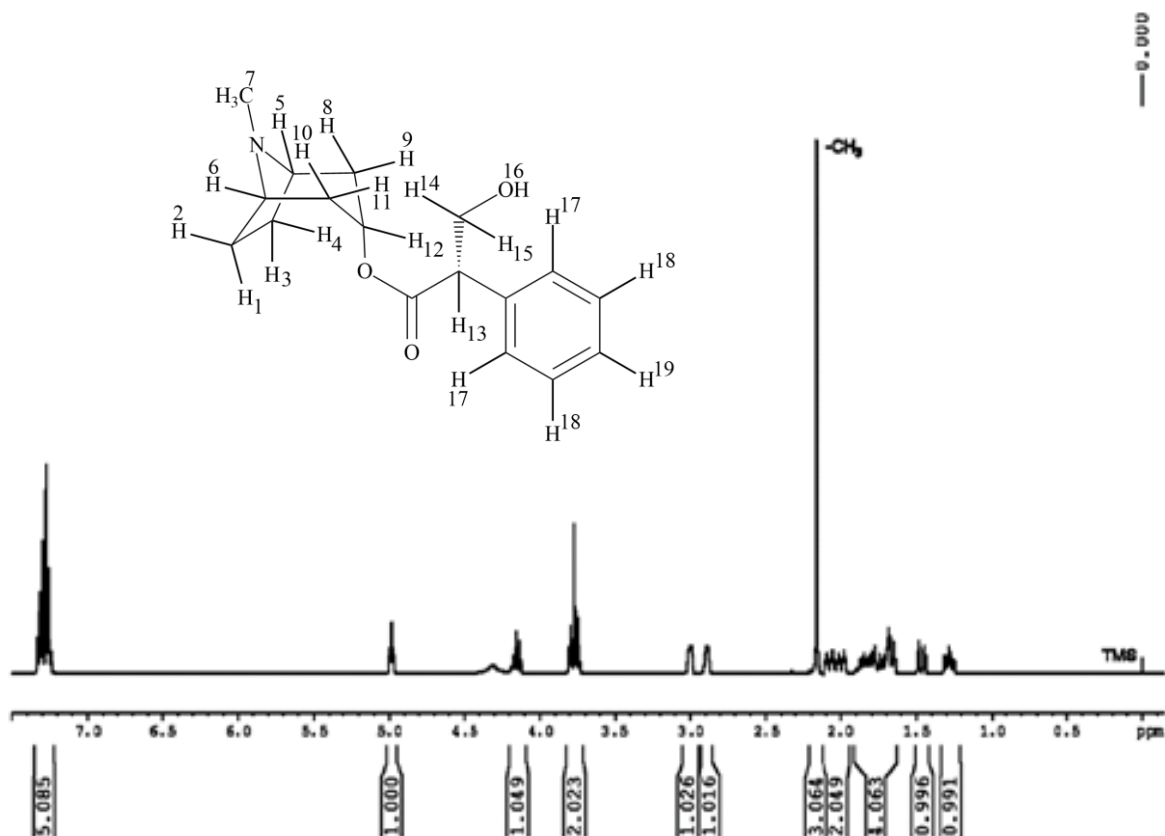
Infracrveni spektar atropina snimljen je pomoću KBr pastile na IR spektrometru Perkin Elmer 580 B.⁵



Slika 3. IR spektar atropina snimljen pomoću KBr pastile
na spektrometru Perkin Elmer 580 B⁵

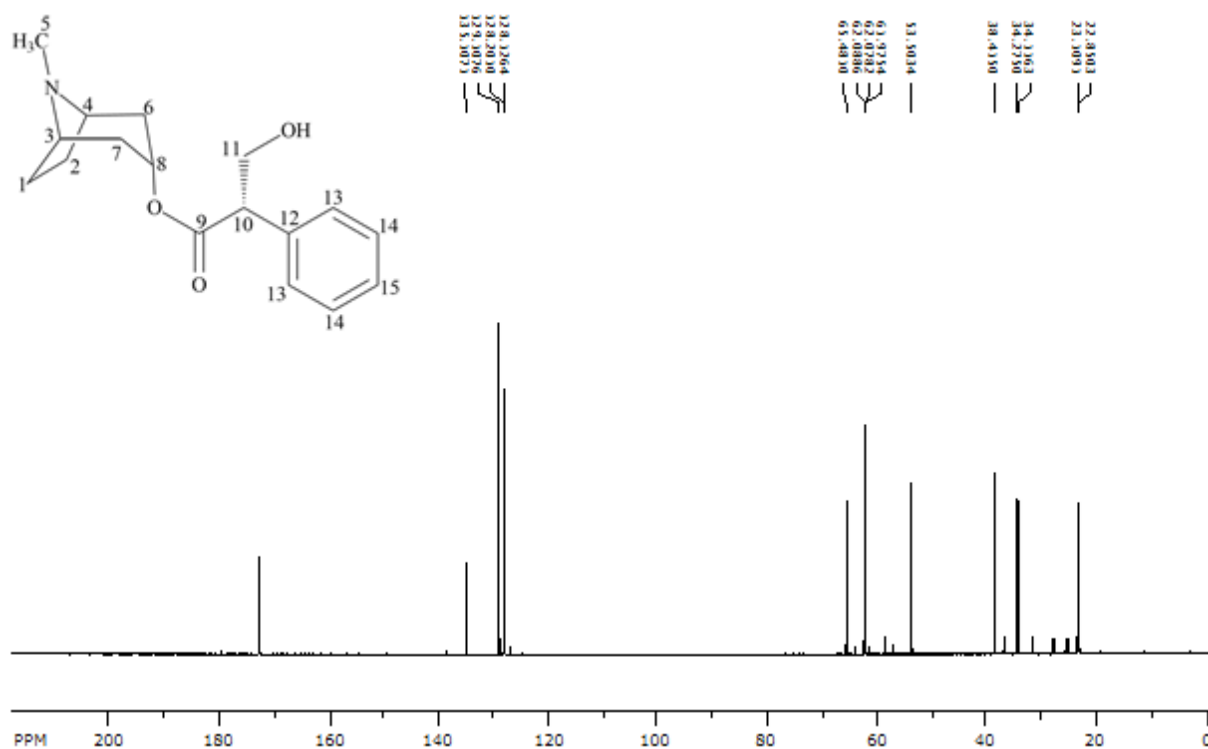
IR ν/cm^{-1} : 3200-2800 (OH, vodikova veza), 3350-3300 (NH, amino skupina), 3100-3000 (CH, aromat), 1725 (C-O, ester), 1600-1500 (C=C, aromat)

^1H NMR je snimljen na 400 MHz u CDCl_3 s tetrametilsilanom kao unutarnji standard pomoću Bruker DRX400 spektrometra.¹¹ ^{13}C NMR snimljen je na spektrometru Bruker DMX u D_2O pri 500 MHz.¹⁰



Slika 4. ^1H NMR spektar atropina snimljen na spektrometru Bruker DRX400 u CDCl_3 pri 400 MHz¹¹

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ/ppm : 7,3 (m, 5H, H-17,H-18,H-19), 5 (t, 1H, H-12), 4,15 (m, 1H, H-14), 3,75 (m, 2H, H-15, H-13), 3 (s, 1H, H-16), 2,9 (s,1H,), 2,2 (s, 3H, H7), 2,05 (m, 2H, H-9, H-11), 1,6-1,9 (m, 4H, H-1, H-2, H-3, H-4), 1,45 (m, 1H, H-8), 1,3 (m, 1H, H-10)



Slika 5. ¹³C NMR spektar atropina snimljen na spektrometru Bruker DRX400 Bruker DMX u D₂O pri 500 MHz¹⁰

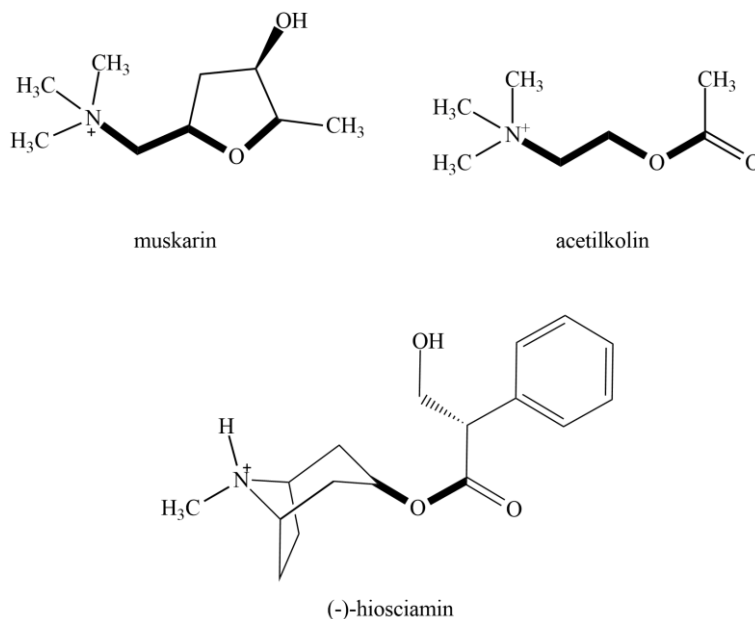
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) : 173 (C-9), 135 (C-12), 129,1(C-14), 128,2 (C-13), 128,1 (C-15), 65 (C-8), 62,089 (C-11), 62,078 (C-4), 61,97 (C-3), 53 (C-10), 38 (C-5), 34,2 (C-6), 34,1 (C-7), 23 (C-2), 22 (C-1)

2.1.3. Farmakologija

Atropin kao i hiosciamin su vrste antikolinergičkih lijekova koji utječu na središnji i periferni živčani sustav. To su kompetitivni antagonisti koji vezanjem na muskarinski receptor blokiraju vezanje fiziološkog neurotransmitora acetilkolina te onemogućuju prenošenje živčanog impulsa. Strukturne sličnosti muskarina, acetilkolina i hiosciamina mogu se uvidjeti uspoređivanjem udaljenost između dušikova atoma i esterske skupine, slika 6.¹

Muskarinski receptori vrlo su prisutni u ljudskom tijelu te se nalaze u srcu, glatkim mišićima, krvnim žilama, očnim mišićima, bronhijima, probavnom sustavu te središnjem živčanom sustavu. Podgrupa muskarinskih receptora M1 i M2 su aktivirani od strane acetilkolina, a blokirani od strane atropina te skopolamina pri čemu je konstanta disocijacije ovih antagonista nekoliko puta manja od one za acetilkolin, što znači da je njihovo djelovanje duže. M1 receptor je prisutan kod središnjeg (mozak i kralježnična moždina) i perifernog živčanog sustava (gangliji) te su zaduženi za učenje te kontrolu lokomotornih aktivnosti. M2 receptori su prisutni u srcu, mozgu, plućima te su zaduženi za analgeziju (odsutnost osjeta za bol), hipotermiju te kontrakciju glatkog mišića. M3 receptori su prisutni u mozgu, sekretornim žlijezdama i glatkom mišiću te su zadužene za kontrakciju glatkog mišića, izlučivanje slina i sužavanje mokraćnog mjehura. M4 receptor je detektiran u mozgu i plućima te je zadužen za oslobađanje neurotransmitora dopamina te analgeziju.^{12,13}

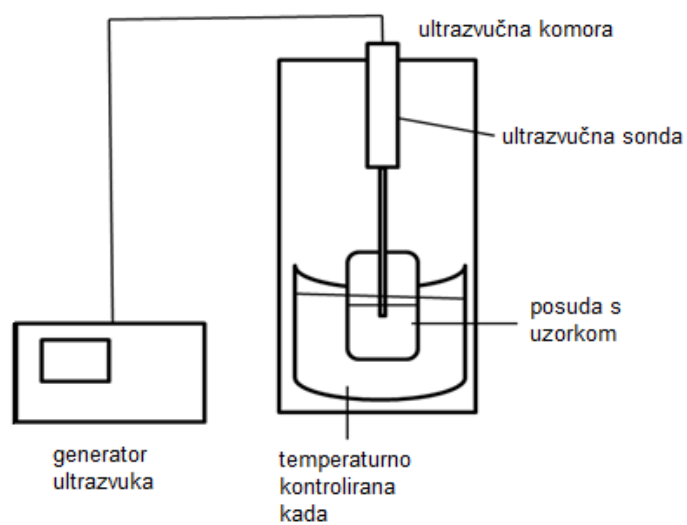
Zbog svega navedenog atropin ima široku primjenu, a neke od glavnih su ublažavanje čireva u želucu tako što smanjuje izlučivanje želučane kiseline, liječenje kolecistitisa (upala žučnog mjehura), spazama (grčevi) mokraćnog sustava i debelog crijeva te bronhijalne astme. Također koristi se i tijekom anestezije za vrijeme operacija kako bi se smanjila sekrecija u bronhiju i ždrijelu koje mogu ometati disanje. U oftalmološke svrhe koristio se za širenje zjenica te za liječenje jakih upalnih bolesti i traume oka. Atropin se također upotrebljava kao antidot u slučaju trovanja uzrokovanog inhibitorima acetilkolinesteraza ili organofosforinim insekticidima.¹⁴



Slika 6. Struktura hiosciamina, muskarina i acetilkolina te istaknuta sličnost u udaljenostima između esterske i amino skupine acetilkolina i hiosciamina

Atropin sam po sebi nije prisutan u tim biljkama već one sadrže (-)-hiosciamin koji tijekom procesa ekstrakcije prelazi u (+)-hiosciamin i tako daje racemat. Za ekstrakciju hiosciamina najviše se upotrebljavaju ekstrakcija potpomognuta ultrazvukom, a rjeđe i ekstrakcija Soxhletovim aparatom.

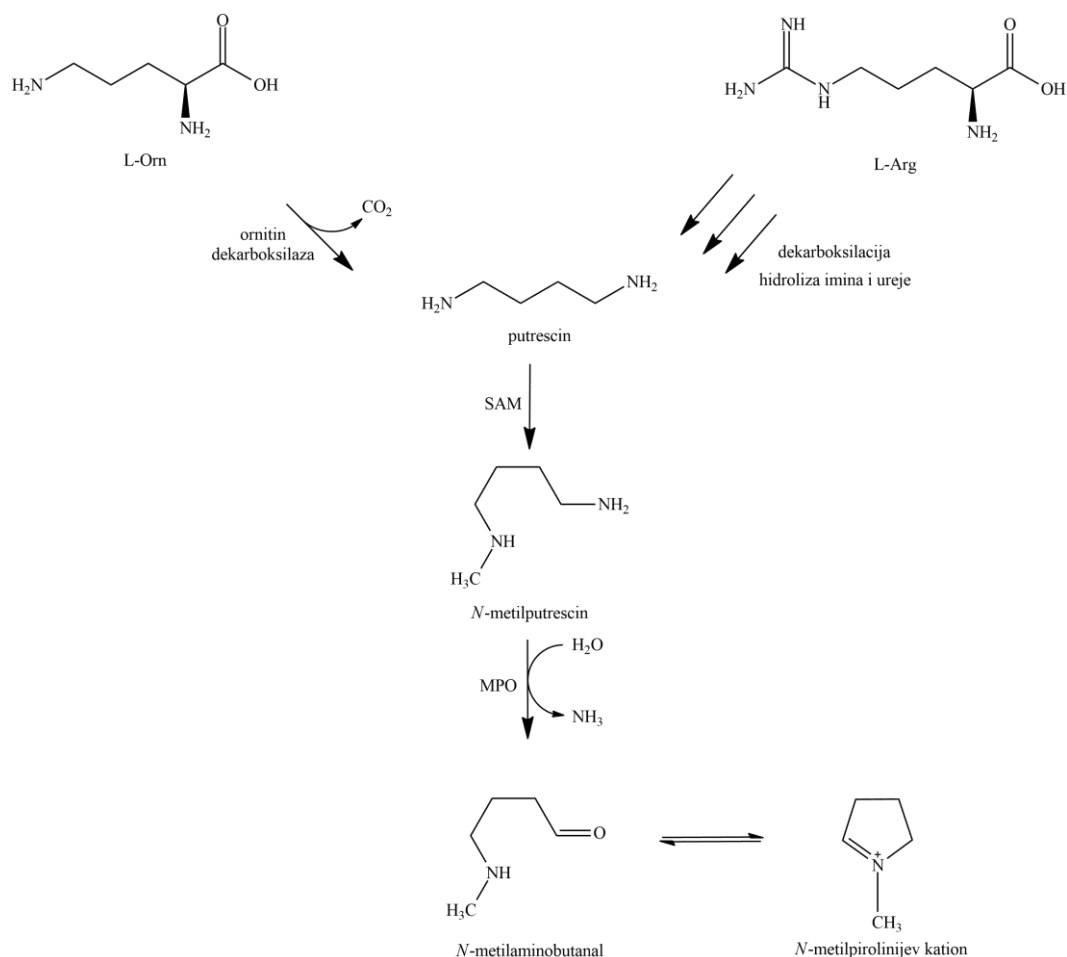
Postupak ekstrakcije uzorka koji sadrži biljne materijale je sljedeći: Uzorak se otopi u 25% otopini NH_4OH te se ekstrahira s etil-acetatom u ultrazvučnoj kadi (Slika 7.). Suhi ekstrakt se otopi u deioniziranoj vodi i zakiseli. Nakon što se otopina ekstrahira heksanom i dietil-eterom u vodeni sloj se doda 25% otopina NH_4OH . Otopina se ekstrahira, organski sloj se ispiri s vodom, suši (iznad Na_2SO_4), filtrira i upari do suha. Ova se metoda može poboljšati tako da se poveća vrijeme ekstrakcije, da se uzorak prvo ostavi 24 sata u etil-acetatu na sobnoj temperaturi prije nego što se dalje ekstrahira (statička ekstrakcija) te da se broj ekstrakcija poveća.¹⁵



Slika 7. Skica aparature za ekstrakciju potpomognutu ultrazvukom korištenu za dobivanje hiosciamina odnosno atropina.²⁶

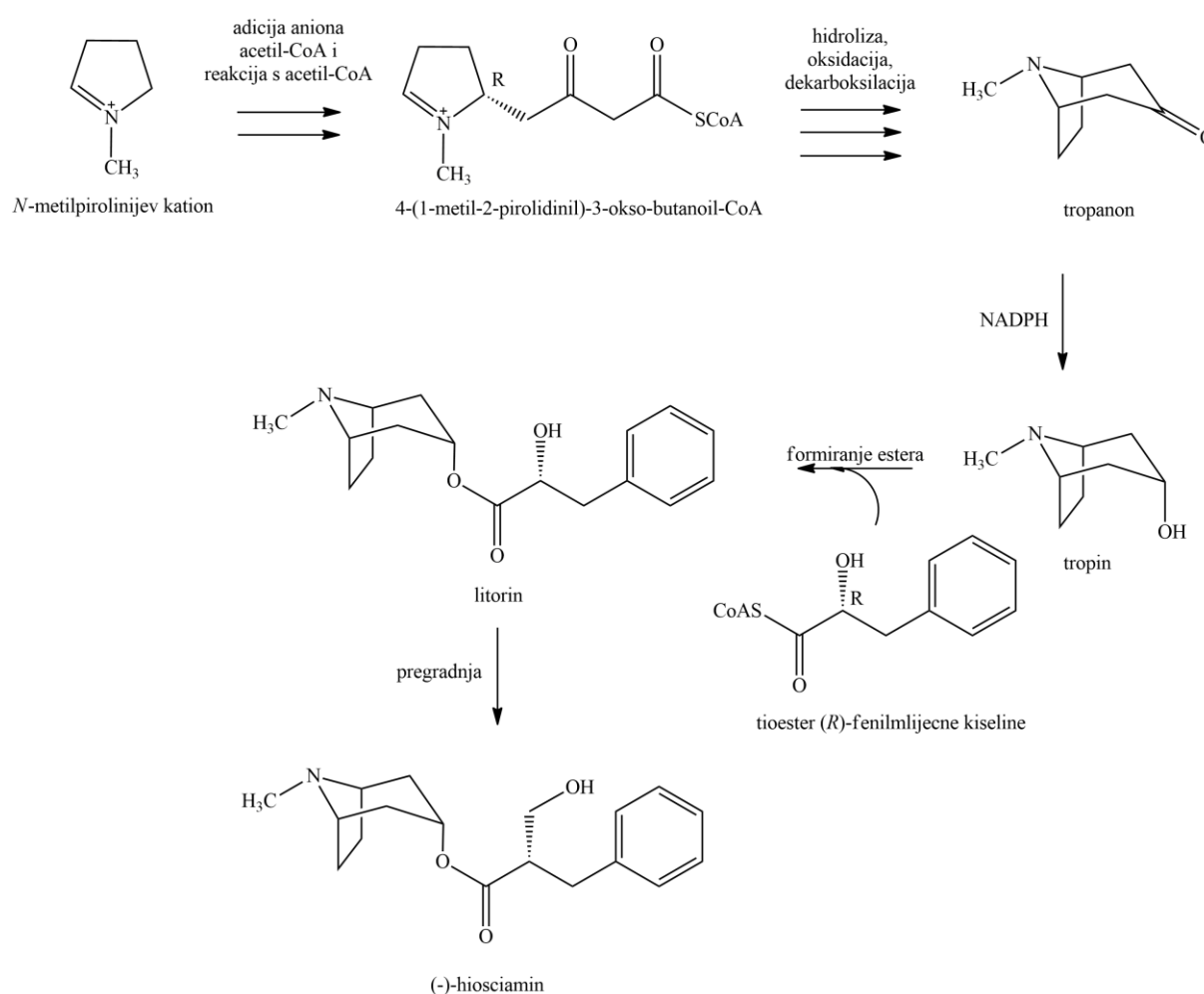
2.2. Biosinteza (-)-hiosciamina

Kod biljaka iz porodice pomoćnice (*Solanaceae*) (-)-hiosciamin nastaje iz amino kiselina L-ornitina (Orn) i L-arginina (Arg) kojima je prekursor amino kiselina glutamat (Glu). L-Orn dekarboksilacijom uz enzim ornitin-dekarboksilaza prelazi u putrescin. L-Arg u putrescin prelazi u tri koraka : dekarboksilacija arginina pri čemu nastaje agmatin, hidrolizom imina u gvanidinskom sustavu (nastaje keto skupina) i hidroliza ureje (NH_2CONH_2). Putrescin se metilira pomoću S-adenozil-metionina (SAM) nakon čega se provodi oksidativna deaminacija uz enzim N-metilputrescin-oksidaza (MPO) te nastaje N-metilaminobutanal koji ciklizacijom daje N-metilpirolinijev kation, ciklički imin koji je u vodenoj otopini u ravnoteži s aminoaldehidnim oblikom.



Slika 8. Mehanizam biosinteze N-metilpirolinijeva kationa, prekursora hiosciamina iz L-Orn i L-Arg uz enzime S-adenozil-metionina (SAM) i N-metilputrescin-oksidaza (MPO)

N-metilpirolinijev kation je prekursor ne samo za biosintezu tropanskih alkaloida (hiosciamin, kokain, kalistegini) već i za biosintezu alkaloida kao što je nikotin. Na taj kation se prvo veže anion acetil-CoA nakon čega reagira s molekulom acetil-CoA te nastaje 4-(1-metil-2-pirolidinil)-3-oksobutanoil-CoA koji hidrolizom tioestera, oksidacijom (uvođenje dvostruke veze u pirolidinski prsten) te dekarboksilacijom prelazi u tropinon. Tropinon redukcijom s NADPH daje tropin. Na tropin se veže (*R*)-fenilmliječna kiselina koja sadrži tioestersku vezu s koenzimom A koja je nastala iz aminokiseline fenilalanin pri čemu nastaje litorin koji se pregrađuje u (–)-hiosciamin tako da prvo nastaje cikloproranski prsten koji pucanjem daje geminalni diol. Oksidacijom diola nastaje aldehid uz eliminaciju vode, koji se potom reducira natrag u alkohol te nastaje hiosciamin .^{1,13}



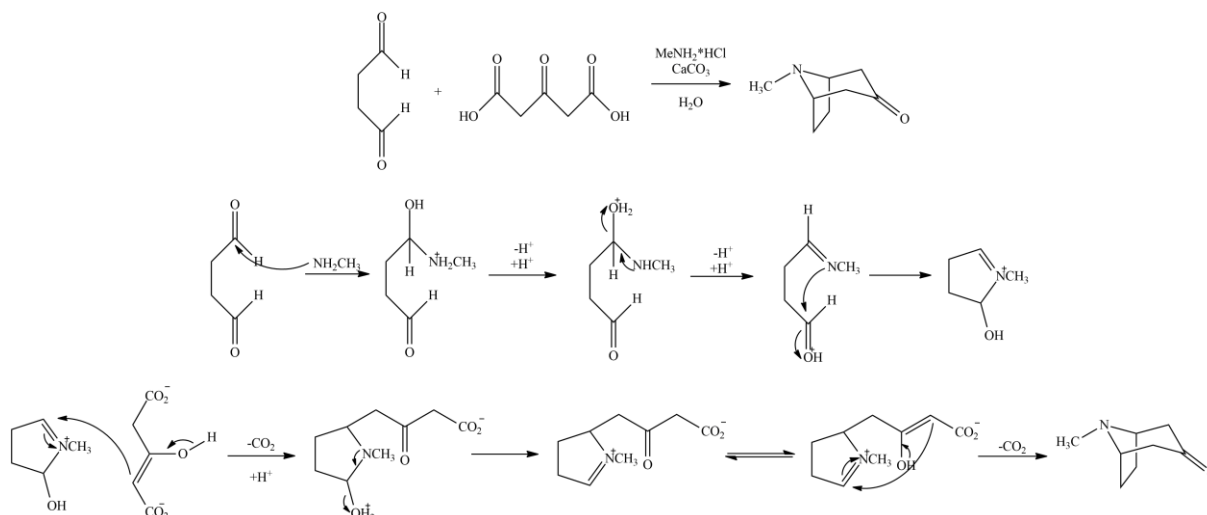
Slika 9. Mehanizam biosinteze hiosciamina iz prekursora *N*-metilpirolinijevog kationa

2.3. Sinteza atropina

2.3.1. Sinteza tropina

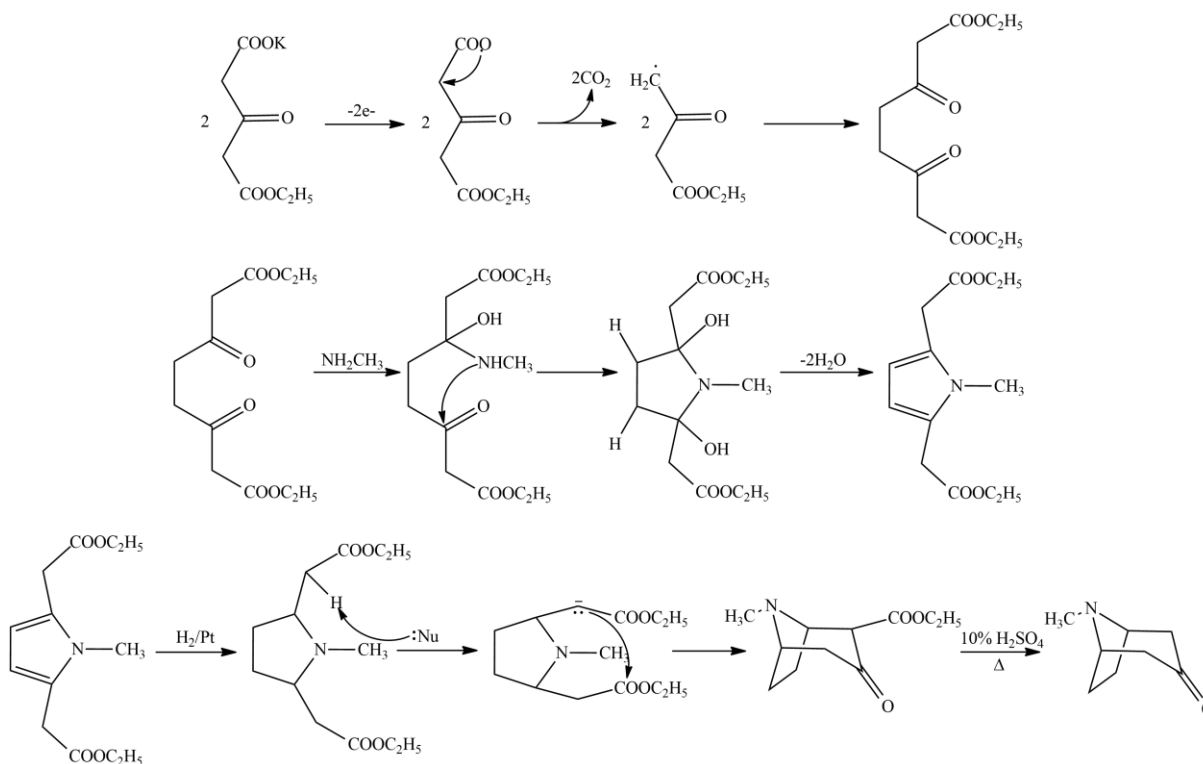
Tropin ((3-*endo*)-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-ol) je derivat tropana te sadrži dodatnu hidroksilnu skupinu na trećem ugljikovom atomu. Može se sintetizirati na nekoliko načina, a prvu uspješnu sintezu tropinona, a time i tropin je 1901. godine izveo njemački kemičar Richard Willstätter. Međutim, ta je metoda bila vremenski vrlo zahtjevna te nije bila efikasna jer se njom dobiveno manje od jedan posto željenog produkta (0,75 %). Puno bolju metodu sinteze je osmislio engleski kemičar Robert Robinson te ju objavio 1917. godine.¹⁶

Ugledajući se na Willstätterov eksperiment Robinson je pokušao razviti metodu koja je puno lakša i učinkovitija od njegove. Do potrebnih reaktanata došao je pomoću hidrolize tropinona te je došao do zaključka da bi tropinon mogao nastati iz metilamina (most s amino skupinom), acetona koji obuhvaća atome 2,3,4 te sukciindialdehida koji obuhvaća atome 1,5,6,7 (struktura tropina se nalazi na slici 1.). Ako se ta tri spoja pomiješaju u vodenoj otopini dati će malu količinu tropinona pri čemu se iskorištenje može povećati ako se aceton zamjeni sa soli β -ketoglutarne kiseline. Kao početku supstanciju nije uzimao sam sukciindialdehid već sukciindialdoksim koji može preći u sukciindialdehid u prisutnosti dušične kiseline i arsenovog(VI) oksida. Potom se otopina neutralizira kalcijevim karbonatom te dodaje vodena otopina β -ketoglutarne kiseline nakon čega se ponovo neutralizira. Dodaje se vodena otopina metilamina i klorovodičke kiseline. Amino skupina metilamina je dobar nukleofil te će napasti aldehidnu skupinu sukciindialdehida pri čemu dolazi do kiselo katalizirane formacije imina. Nastali imin dalje može reagirati s drugom aldehidnom skupinom kako bi nastao heterociklički prsten. Tako nastali heterociklički prsten je pozitivno nabijen (kvarterni amonijev kation) što ga čini dobrim elektrofilom te je podložan nukleofilnom napadu od strane β -ketoglutarne kiseline. Nakon toga slijedi ponovna formacija imina uz izlazak jedne molekule vode. Molekula ponovo postaje pozitivno nabijena (kvarterni amonijev kation) te podliježe nukleofilnom napadu uz nastanak produkta tropinona. Kako bi se produkt odvojio od neizreagiranih reaktanata smjesu je potrebno destilirati te kasnije ekstrahirati eterom. Kemijske reakcije vezane uz ovaj eksperiment su prikazane na slici 10. zajedno s detaljnim mehanizmom reakcija.¹⁷



Slika 10. Kemijska reakcija dobivanje tropinona iz sukcinđialdehida, metilamina i acetondikarboksilne kiseline te detaljan mehanizam reakcija.

Willstatter je osmislio i drugi način sinteze tropina koji je bio puno jednostavniji, kraći te je iskorištenje bilo puno bolje (24%). Kao početnu supstancu uzeo je sukcinđiacetati ester kojeg je dobio Kolbeovom elektrosintezom natrijeve soli etil-estera β -ketoglutarne kiseline. Mehanizam reakcije elektrosinteze obuhvaća nastajanje radikala dekarboksilacijom nakon čega dva ista radikala formiraju kovalentnu vezu.²¹ Sukcinđiacetati ester je tretirao s metilaminom te dobio dietil-*N*-metilpiroldiacetat. Radi se o Paar-Knorrovoj sintezi pirola nukleofinim napadom primarnog amina na karbonilne skupine što dovodi do ciklizacije. Taj spoj koji je sadržavao dvije dvostruke veze je reducirao smjesom vodika i platine. Kako bi spoj dodatno ciklizirao koristio je smjesu natrija i *para*-cimenana pri čemu se za C2 atom vezala karbonilna skupina estera s drugog kraja molekule. Potom je proveo hidrolizu s 10% otopinom sulfatne kiseline te dobio etiltropinon-2-karboksilnu kiselinu koju je grijao te dobio tropinon, a potom i tropin.⁵

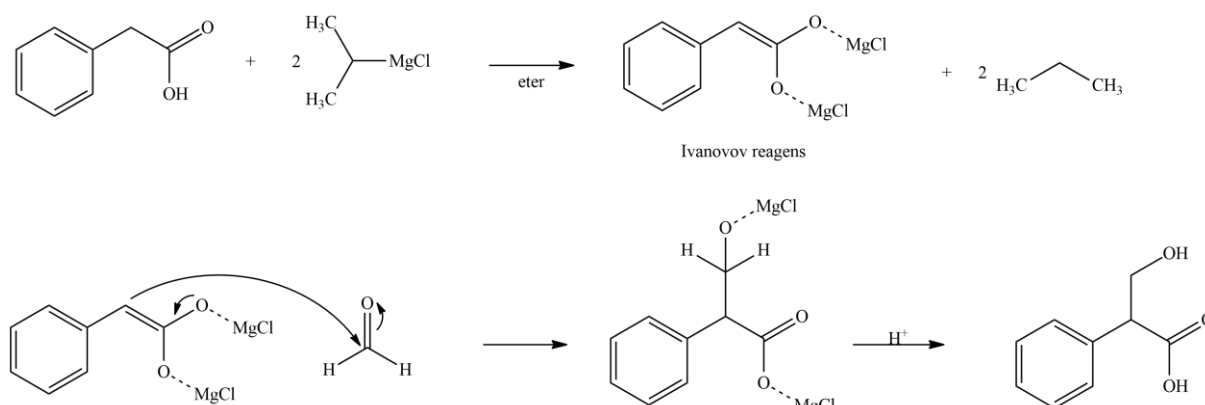


Slika 11. Willstätterova druga sinteza tropina koja se sastoji od dva dijela: Kolbeova elektrosinteza sukcinildiacetatnog estera te dobivanje tropina iz sukcinildiacetatnog estera

Od nastalog tropinona se može dobiti tropin na različite načine, korištenjem redukcijskih sredstava kao što su litijev tetrahidridoaluminat(III), natrijev borhidrid, kalijev borhidrid te jednim dijelom reakcijom s cinkom i koncentriranom jodovodičnom kiselinom pri čemu nastaje i tropan. Problem kod svih ovih reducensa je to što nastaje smjesa tropina i pseudotropina pri čemu udio tropina nije veći od 55%, a reakcijom s cinkom i jodovodičnom kiselinom udio tropina i pseudotropina je 5:2. Reakcija tropinona s diizobutilalumijevim hidridom (DIBAL) daje najbolje rezultate. Ova se reakcija provodi u tetrahydrofuranu pri temperaturi od $-78\text{ }^\circ\text{C}$ te uz neprestano miješanje od 17 sati. Tom metodom dobije se najbolje iskorištenje (95%) pri čemu je omjer tropina i pseudotropina 97:3.¹⁹

2.3.2. *Sinteza tropinske kiseline*

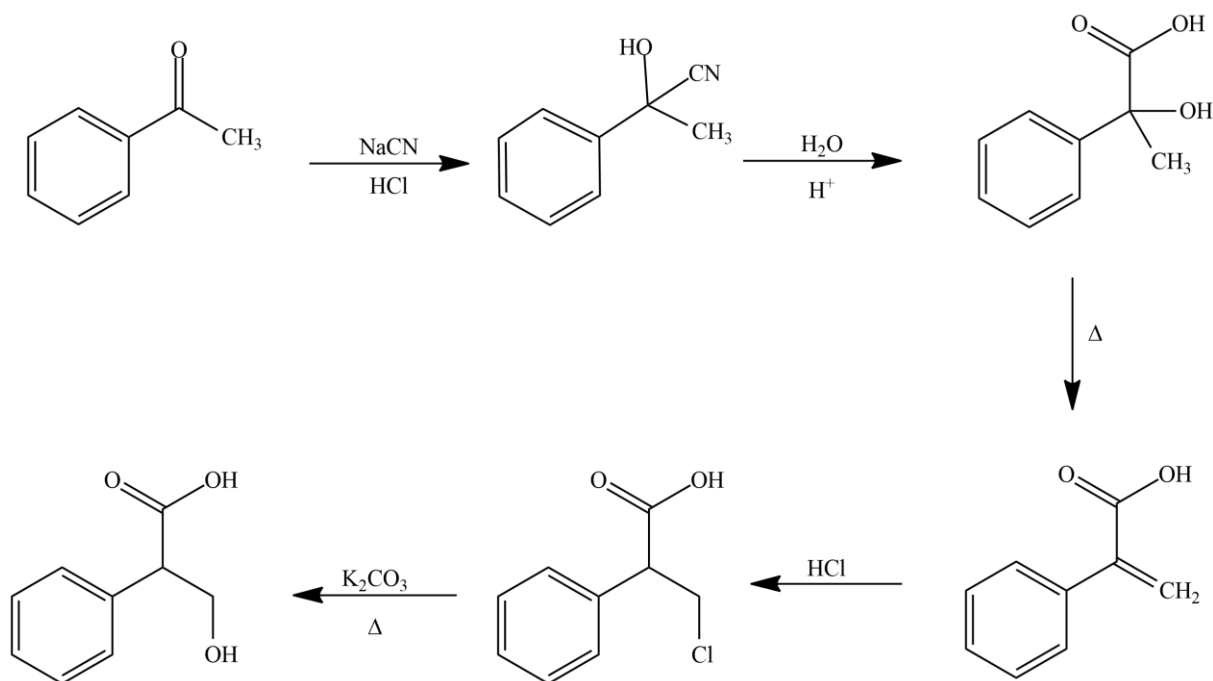
Tropinska kiselina (3-hidroksi-2-fenilpropanska kiselina) može se dobiti na nekoliko načina. Jednu metodu sinteze su osmislili kemičari Blicke, Raffelson i Barna, a ona se zasniva na reakciji feniloctene kiseline s Grignardovim reagensom pri čemu nastaje Ivanovov reagens. Kao Grignardov reagens se koristi izopropilmagnezijev klorid koji nastaje dokapavanjem izoprolil-klorida u tikvicu koja sadrži otopinu magnezija u bezvodnom eteru. U takvu otopinu se naknadno dodaje feniloctetna kiselina, a nakon 12 sati refluksiranja počinje se uvoditi formaldehid dobiven zagrijavanjem paraformaldehida. Kasnije se u reakcijsku smjesu dodaje koncentrirana sulfatna kiselina, provede se ekstrakcija s eterom, a dobiveni se produkt dodatno otopi u benzenu kako bi se uklonio suvišak feniloctene kiseline. Reakcijom feniloctene kiseline s izopropilmagnezijevim kloridom nastaje propan te Ivanovov reagens koji sadrži enediolatnu skupinu koja izvršava nukleofilni napad na karbonilnu skupinu formaldehida. Kemijske reakcije i mehanizam su prikazani na slici 12.¹⁸



Slika 12. Kemijska reakcija dobivanja tropinske kiseline iz feniloctene kiseline, formaldehida i izopropilmagnezijevog klorida te detaljan mehanizam reakcija

Drugi način dobivanja tropinske kiseline osmislili su kemičari McKenzie i Kerfoot Wood²⁰. Ona se sastoji od nekoliko koraka. Prvi je korak dobivanje 2-hidroksi-2-fenilpropionske kiseline iz acetofenona, drugi je dobivanje atropinske kiseline, treći korak je dobivanje β -klorohidratropinske kiseline, a posljednji dobivanje tropinske kiseline iz β -klorohidratropinske kiseline. 2-hidroksi-2-fenilpropionska kiselina se dobije reakcijom natrijeva cijanida s acetofenomom u vodenoj otopini zakiseljenoj dimećom klorovodičnom

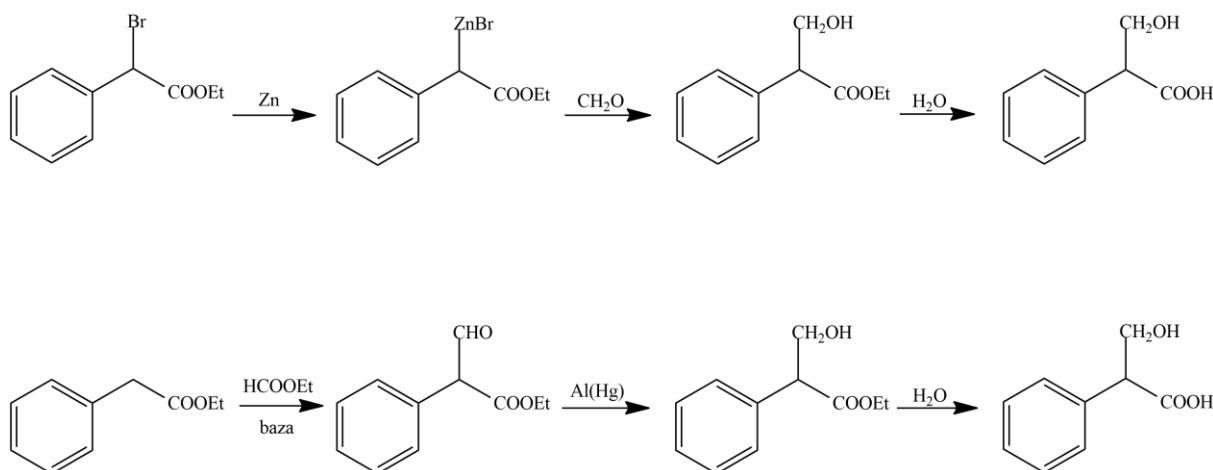
kiselinom (37%-tna kiselina) koja se postepeno dodaje u smjesu. Nastala 2-hidroksi-2-fenilpropionska kiselina se podliježe destilacijom pri sniženom tlakom pri čemu se kao destilat dobije uljasta masa koja sadrži atropinsku kiselinu koja kristalizira hlađenjem s smjesom etanola i vode. Atropinska kiselina je nastala hidrolizom cijanidne skupine 2-hidroksi-2-fenilpropionske kiseline u kiselom mediju te eliminacijom molekule vode. Kako bi se dobila β -klorohidratropinska kiselina u etersku otopinu atropinske kiseline uvodi se suhi klorovodik. Eter se ukloni destilacijom te talog prekrizalizira iz ugljikova disulfida. Tropinska kiselina se može dobiti zagrijavanjem β -klorohidratropinske kiseline u otopini kalijeva karbonata uz reflux, postupak za tu reakciju je osmislio kemičar Merling. U reakciji eliminacijom klorovodika i ugljikova dioksida nastaje stiren koji se odvoji ekstrakcijom s eterom, a nastali kristali tropinske kiseline se odvoje filtracijom, isperu s benzenom i osuše.²⁰



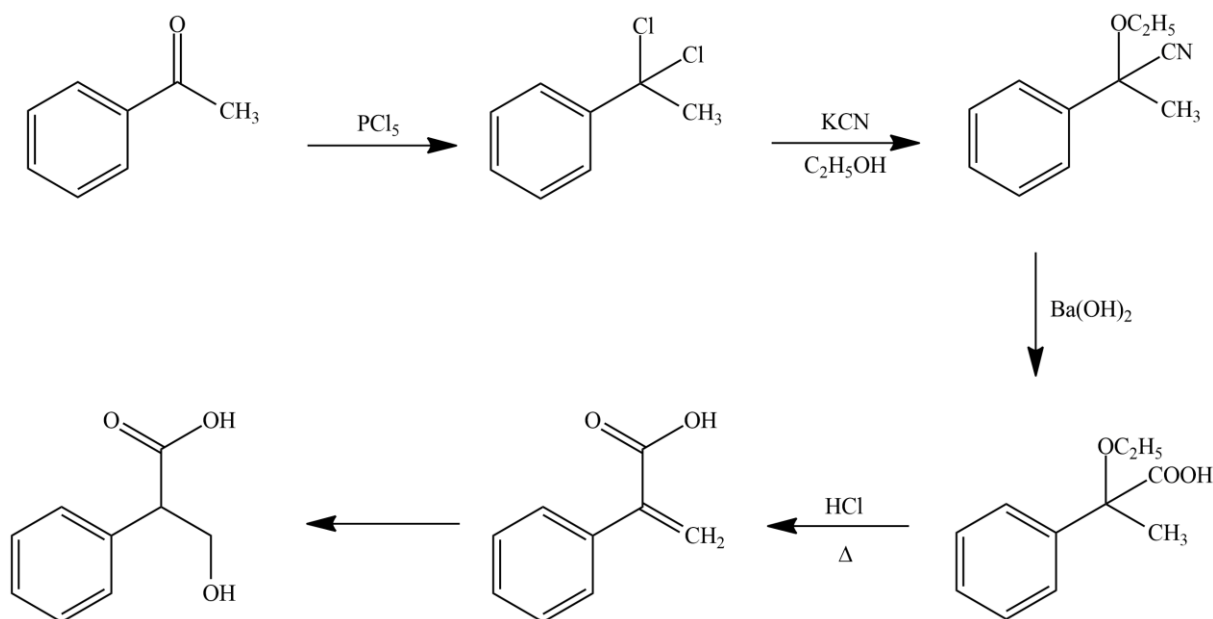
Slika 13. Kemijske reakcije dobivanja tropinske kiseline iz acetofenona metodom koju su osmislili kemičari McKenzie i Kerfoot Wood

Još neke od metoda sinteze tropinske kiseline su osmislili znanstvenici Muller²⁴, Chambon²³ i Ladenburg²⁷. Muller je kao početnu supstancu koristio etilfenil-acetat kojeg je tretirao s etil-formatom u bazičnom mediju te dobio etil-2-fenil-2-formilacetat. Ovo je primjer miješane Claisenove kondenzacije kod koje dolazi do nukleofilnog napada α atoma jednog estera na karbonilnu skupinu drugog estera pri čemu nastaje β -karbonilni spoj. Tako nastali spoj

se potom reducira aluminijevim amalgamom do tropinskog estera koji hidrolizom prelazi u tropinsku kiselinu. Chambon je kao polazi spoj koristio etil-2-brom-2-fenilacetat koji u reakciji s cinkom daje 2-etoksi-2-oksoetilcinkov bromid. Taj spoj se dalje tretira s formaldehidom pri čemu dolazi do redukcije aldehida do sekundarnog alkohola te nastaje tropinski ester koji hidrolizom prelazi u tropinsku kiselinu. Ladenburg je svoju sintezu započeo tretiranjem acetofenona s fosforovim(V) kloridom koji se koristi kao klorirajući agens. Kao produkte dobio je 1,1-dikloretilbenzen i fosforil-klorid. Produkt dalje reagira s kalijevim cijanidom otopljenim u etanolu pri čemu etanol osim što je otapalo služi kao baza. Iz 1,1-dikloretilbenzena nastaje 1-cijano-1-etoksi-etilbenzen. Taj spoj je potom hidroliziran s barijevim hidroksidom te nastaje eter atromliječne kiseline i etanola koji se zakiseli klorovodičnom kiselinom te zagrije što daje atropinsku kiselinu. Daljim zagrijavanjem nastaje tropinska kiselina.⁵

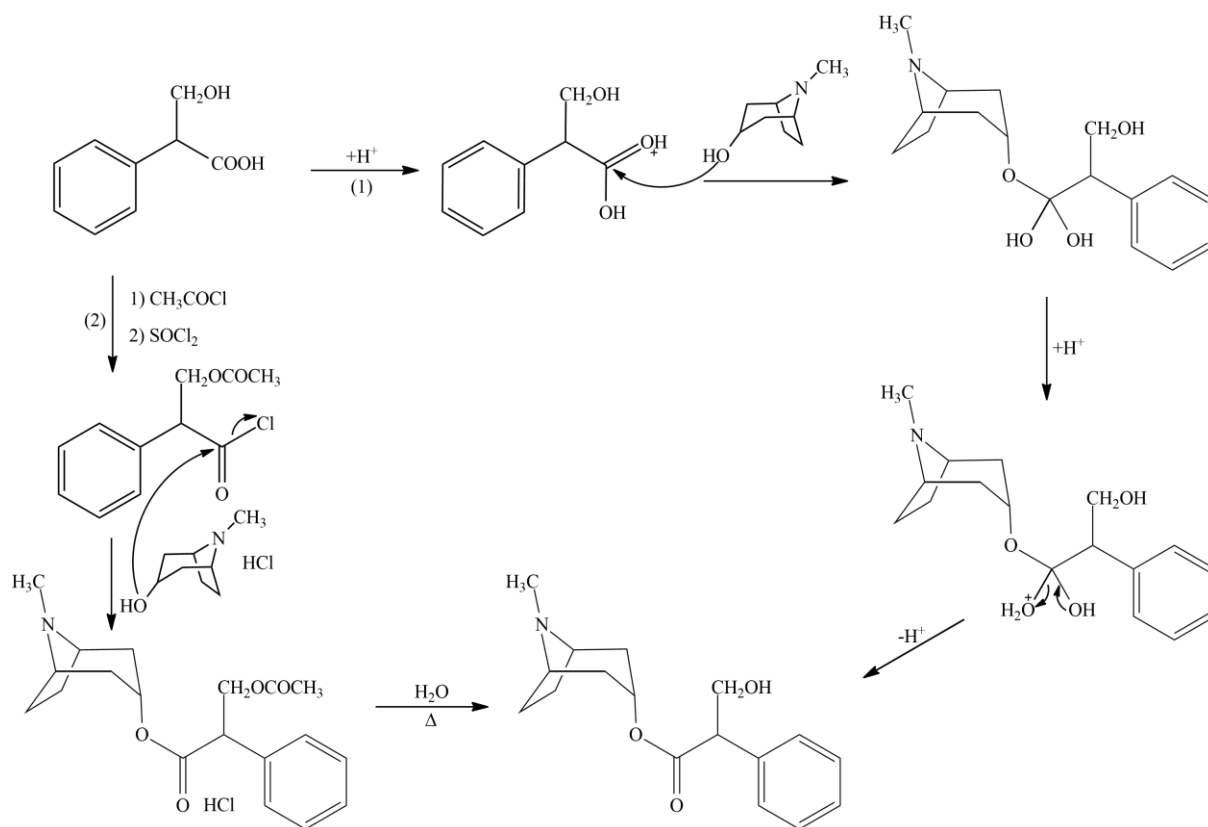


Slika 14. Chambonova²³ (gore) i Mullerova²⁴ (dolje) sinteza tropinske kiseline



Slika 15. Ladenburgova sinteza tropinske kiseline

Dobiveni tropin i tropinska kiselina mogu se povezati u atropin tako što se smjesa tih dvaju spojeva zagrijava u kiselom mediju uz prisutnost klorovodične kiseline (Fischerova esterifikacija). Prvi znanstvenik koji se proveo uspješnu sintezu atropina na ovakav način bio je Ladenburg 1879.²⁵ Wolffenstein i Mamlock su 1908. godine²² predložili novu metodu dobivanja atropina u kojoj su tropinsku kiselinu prvo acetilirali pomoću acetil-klorida kako bi nastala esterska veza između hidroksilne skupine tropinske kiseline i acetata. Dobivenu acetiltropinsku kiselinu su preveli u acil-klorid pomoću tionil-klorida te ga vezali s tropin hidrokloridom. Sam atropin su dobili hidrolizom estera iz acetilatropin hidroklorida.^{20,22}



Slika 16. Ladenburgova(1) i Wolffenstein-Mamlockova(2) sinteza atropina iz tropina i tropinske kiseline

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, John Wiley & Sons, Chichester, 2009, str 318-326
2. *Chambers's encyclopaedia: A Dictionary Of Universal Knowledge For The People*, J.B. Lippincott & Co., Philadelphia, 1871, str. 148.
3. M. Gadzikowska, G. Gryniewicz, *Acta poloniae pharmaceutica* **59(2)** (2002) 483-486.
4. G. Gryniewicz, M. Gadzikowska, *Pharmacological reports* **60(4)** (2008) 441-443.
5. A. Al-Badr, F. Muhtadi, *Analytical Profiles of Drug Substances* **14** (1985) 326-350
6. P. Christen, *Studies in Natural Products Chemistry* **22** (2000) 731-732
7. M. Windholz (ur.) *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 9. ed, Merck and Company, Rahway, 1976
8. S. Budavari (ur.), *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 12. ed, Merck & Company, Rahway, 1996, str. 148-149
9. K. Parfitt, *Martindale: The complete drug reference*, The Pharmaceutical Press, London, 1999, str. 455-457
10. http://www.bmrp.wisc.edu/metabolomics/mol_summary/show_data.php?id=bmse000649
(17. ožujak 2020.)
11. D. D. Do Pham, G. F. Kelso, Y. Yang, M. T. W. Hearn., *Green Chemistry* **14** (2012) 1191, 1192
12. R.S. Aronstam, P. Patil, u L. R. Squire (ur.), *Encyclopedia of Neuroscience*, 1. ed, Academic Press, La Jolla, 2009, str. 1143
13. K. L. Kohnen-Johannsen, O. Kayser, *Molecules* **24(4)** (2019) 796
14. R.S. Vardanyan and V.J. Hruby, *Synthesis of Essential Drugs*, Elsevier Science, Tucson, 2006, str. 197
15. P. Šramská, *Journal of chromatography B* **1043** (2017) 202-208
16. J. W. Medley, M. Movassaghi, *Chemical communications* **49** (2013) 10775-10777
17. R. Robinson, *Journal of the Chemical Society* **111** (1917) 762-768
18. F. F. Blicke, H. Raffelson, B. Barna, *Journal of the American Chemical Society* **74** (1952) 253
19. Y. Hayakawa, R. Noyori, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **47(10)** (1974) 2617

20. A. McKenzie, J. Kerfoot Wood, *Journal of the Chemical Society* **115** (1919) 833-837
21. A. K. Vijh, B. E. Conway, *Chemical Reviews* **67**(6) (1967) 623-664
22. R. Wolffenstein, L. Mamlock, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **41**(1) (1908) 733-740
23. M.M. Chambon, *Comptes Rendus Chimie* **186** (1928) 1630
24. E. Muller, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **51** (1918) 252
25. A. Ladenburg, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **12** (1879) 946
26. N.A.A.R. Zahari, G.H. Chong, L.C. Abdullah, B.L. Chua, *Processes* **8** (2020) 322
27. A. Ladenburg, L. Rugheimer, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **22** (1889) 2590