

Fotokemijske transformacije 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena

Lužaić, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:990113>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-02**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ana Lužaić

FOTOKEMIJSKE TRANSFORMACIJE
2-[2-(2-ETENILFENIL)ETENIL]-5-METILTIOFENA

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: doc. dr. sc. Dragana Vuk

Članovi ispitnog povjerenstva: doc. dr. sc. Dragana Vuk

dr. sc. Ivana Šagud

izv. prof. dr. sc. Marijana Kraljić Roković

Zagreb, srpanj 2018.

Sažetak

Cilj ovog rada je sintetizirati tiofenski derivat *o*-divinilbenzena kao prekursor za daljnju sintezu potencijalno aktivnih bioloških spojeva. β -supstituirani 5-tiofenski derivat *o*-divinilbenzena **1** sintetiziran je Wittigovom reakcijom u dva stupnja. Spoj **1** dobiven je u obliku smjese *cis*- i *trans*- izomera. Dobiveni spoj **1** okarakteriziran je ^1H NMR spektroskopijom, UV spektroskopijom i masenom spektrometrijom nakon čega su napravljena preliminarna fotokemijska ispitivanja. Novosintetizirani derivat **1** podvrgnut je fotokemijskim reakcijama u smislu pripreve novih policikličkih struktura fotokemijskom metodologijom. Očekivano je dobivanje novih složenih policikličkih struktura ovisno o elektronskom i steričkom utjecaju metilne skupine kao supstituenta u molekuli **1**.

Ključne riječi: tiofen, *o*-divinilbenzen, Wittigova reakcija, spektroskopska karakterizacija, fotokemijska reakcija

Summary

The aim of this work is to synthesize novel thiophene derivative of *o*-divinylbenzene as precursor for further synthesis of potential biologically active agents. β -substituted thiophene derivative of *o*-divinylbenzene **1** was synthesized by two-step Wittig reaction. Compound **1** was obtained as *cis*- and *trans*- isomer. Compound **1** was isolated and characterized by ^1H NMR spectroscopy, UV spectroscopy and mass spectrometry. Preliminary photochemical screening were also conducted on purified isomers and their photochemical reactivity were compared. New synthesized derivative **1** undergo photochemical reactions in terms of obtaining new polycyclic structures by photochemical methodology. Getting the new complex polycyclic structures which depends on the electronic and steric effects of methyl group was expected.

Key words: thiophene, *o*-divinylbenzene, Wittig reaction, spectroscopic characterization, photochemical reaction

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc Dragani Vuk na spremnosti da mi bude mentor, pruženom povjerenju, vodstvu, stručnim savjetima i pomoći tokom izrade ovog rada. Hvala na prenesenom znanju tokom čitavog studija, na susretljivosti, strpljivosti te prijateljskom odnosu.

Također, hvala mojoj obitelji i prijateljima na njihovoj bezuvjetnoj podršci i potpori tijekom čitavog mog školovanja.

Sadržaj

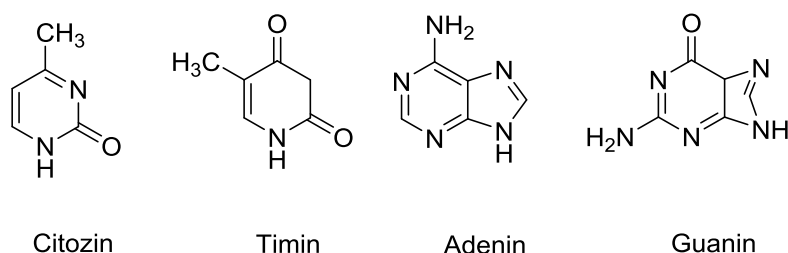
UVOD	7
1. OPĆI DIO	
1.1. Terapija središnjg živčanog sustava	8
1.1.1. Antidepresivi	9
1.1.2. Analgetici	10
1.2. Farmakodinamički agensi	11
1.2.1. Antikolinergijska sredstva	11
1.2.2. Diuretici	12
1.3. Terapija metaboličkih bolesti	13
1.3.1. Antihistaminci	14
1.3.2. Hipoglikemijska sredstva	15
1.4. Terapija infektivnih bolesti	16
1.4.1. β -laktamski antibiotici	16
1.4.2. Kemoterapija karcinoma – imunosupresivi	18
1.5. Veterinarski i poljoprivredni agensi	19
1.5.1. Antiparaziti	19
1.5.2. Pesticidi	20
2. REZULTATI I RASPRAVA	
2.1. Sinteza 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena (1)	23
2.2. Spektroskopska karakterizacija 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena (1)	24
2.3. Fotokemijska ispitivanja 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena (1)	28
3. EKSPERIMENTALNI DIO	
3.1. Opće napomene	28
3.2. Sinteza 2-[2-(2etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena (1)	28
3.3. Fotokemijska ispitivanja 1	29
4. ZAKLJUČAK	31

5. LITERATURA.....	32
6. ŽIVOTOPIS.....	35

UVOD

Kemija heterocikla je iznimno važna grana organske kemije. Dvije trećine poznatih organskih spojeva čine heterocikli. Organski ciklički spoj koji sadrži sve ugljikove atome unutar prstenaste strukture naziva se karbociklički spoj. Spojevi koji umjesto ugljikovih atoma unutar cikličke strukture sadrže heteroatome nazivaju se heterocikli. Heteroatomi koji se najčešće javljaju u takvim strukturama su dušik, kisik i sumpor. Danas, broj poznatih heterocikličkih spojeva naglo raste, kao i dostupna literatura. Heterociklički spojevi mogu se klasificirati kao alifatski i aromatski. Alifatski heterocikli su ciklički analozi amina, etera, tioetera, amida i drugih. Njihova svojstva posljedica su naprezanja koja se javljaju unutar cikličkog sustava. Aromatski heterociklički spojevi su spojevi koji sadrže heteroatom u prstenu i imaju svojstva slična benzenu. Osim što su prisuti u prirodi, sastavni su spojevi bioloških molekula kao što su DNA i RNA. Nukleotidi koji izgrađuju DNA su derivati purinskih i pirimidinskih heterocikličkih struktura. Klorofil i molekule hema, koje prenose kisik u biljkama i životinjama, građene su od porfirinskih baza.

Heterocikli su prisutni u velikom broju različitih lijekova, vitamina, biomolekula i biološki aktivnih spojeva kao što su: antitumorski, antibiotski, antiupalni, antidepresivni i drugi aktivni agensi. Također, heterociklički spojevi vrlo često čine ključne strukturne jedinice u sintetičkim farmaceuticima i agrokemikalijama. Važno područje primjene heterocikla je kemija materijala, gdje se koriste kao: sredstva za bojanje, izbjeljivači, spremnici informacija i analitički reagensi. Mogu se primijeniti kao organski vodiči, poluvodiči i svjetleće diode. Jedan od glavnih razloga njihove široke primjene je mogućnost manipuliranja njihovim strukturama s ciljem postizanja različitih funkcija.



Slika 1.

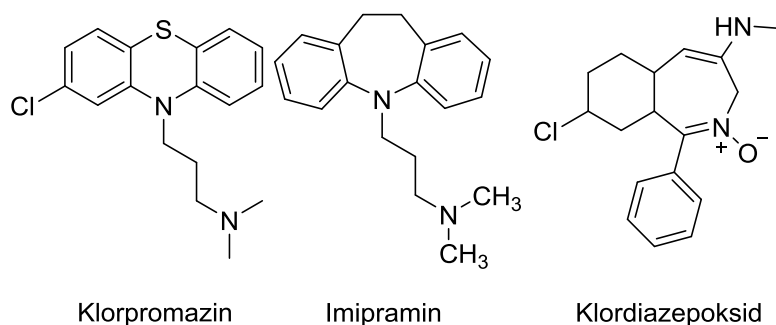
1. OPĆI DIO

Uloga derivata tiofena u stvaranju i sintezi farmakološki važnih molekula izuzetno se razvijala od 50-tih godina prošlog stoljeća. Pojava ekonomski komercijalnih izvora tiofena, u tom periodu, dovela je do povećanog proučavanja njegovih kemijskih svojstava. Razvoj novih sintetskih metoda početkom 60-tih prošlog stoljeća polučila je nove postupke sinteze novih tiofenskih derivata. Istovremeno s tim razvojem znanja u području kemije tiofena, kemija u medicini pronašla je svoju važnu ulogu u racionalnog stvaranju djelotvornih lijekova. Upravo kao posljedica toga sintetizirano je mnogo novih derivata tiofena što je omogućilo detaljne uvide u način djelovanja bioloških agenasa te u farmakologiju tiofena i njegovih derivata općenito.

Jedan od važnijih razloga upotrebe tiofena u industriji lijekova je elektronska i sterička sličnost benzenu.^{1,2} Tiofen, kao i benzen, sadrži 6π delokaliziranih elektrona u aromatskoj jezgri, stoga tiofenski analozi biološki aktivnih derivata benzena mogu zamijeniti slične aktivnosti. Tiofen se kao elektronima bogat aromatski prsten najčešće upotrebljava kao zamjena mnogim aromatskim skupinama u biološki aktivnim molekulama.

1.1. Terapija središnjeg živčanog sustava

Važnost tiofena dokazuje efektivni razvoj lijekova na području psihoterapije. Otkriće klorpromazina, imipramina i klordiazepoksida kao djelotvornih sredstava za liječenje psihičkih poremećaja kao što su shizofrenija, depresija i tjeskoba postavlja temelje za razvoj psihofarmakologije, te upotrebe tiofenskih derivata u svrhu liječenja psihičkih poremećaja.



Slika 2.

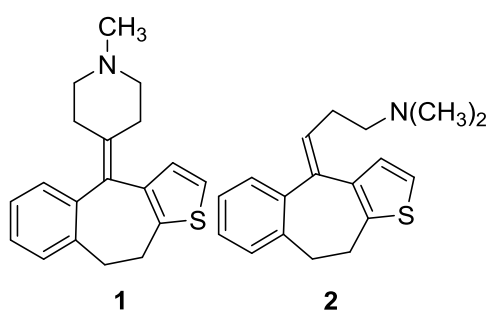


Slika 3. Klorpromazin i Imipramin

1.1.1. Antidepresivi

Antidepresiv imipramin je primarno pripremljen kako bi poboljšao antipsihotična svojstva klorpromazina, koji se koristio za liječenje shizofrenije, ali je izazivao nus-pojava kao što je Parkinsonova bolest. Svojstva imipramina dokazala su da je njegovo djelovanje antidepresivno za razliku od neuroleptičkog djelovanja klorpromazina. Ovo otkriće potiče razvoj tiofenskih derivata u svrhu liječenja depresije.

Jedan od tiofenskih derivata koji je 1960-ih podvrgnut kliničkom istraživanju bio je pizotilin **1** (BC-105).^{3,4} Njegovo djelovanje izravno se suprotstavlja djelovanju amina kao što je 5-hidroksitriptamin, histamin i acetilkolin. Osim antidepresivnog djelovanja, lijek je izazivao nus-pojava kao što su suha usta, povećani apetit i vrtoglavica. Klinička istraživanja dokazala su da pizotilin djelotvorno liječi simptome depresije i glavobolje. U isto vrijeme na spoju **2** (IB-503) sličnom pizotilinu provedena su klinička istraživanja. Iako je razlika samo u jednom supstituentu, otkriveno je da spojevi imaju drukčiju biološku aktivnost. Spoj **2** umjesto *N*-metilpiperidin grupe zadrži *N,N*-dimetilpropanamin. Laboratorijskim istraživanjem provedenim na životinjama dokazano je da spoj **2** ima bolja sedativna i neuroleptička svojstva od amitriptilina i klorpromazina, stoga se efektivno koristio za liječenje manije i maničko-melankoličnog poremećaja.

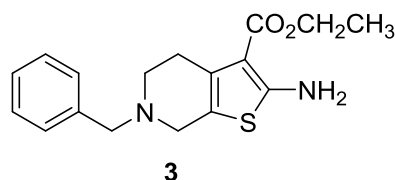


Slika 4.

1.1.2. Analgetici

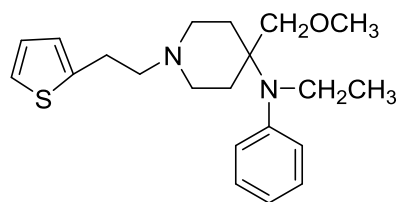
U usporedbi s ostala tri područja liječenja bolesti centralnog živčanog sustava (antipsihotici, anksiolitici i antidepresivi), pokušaji ublažavanja boli pomoću različitih prirodnih i sintetičkih materijala datiraju još ranije od 50-ih godina prošlog stoljeća. Povijesno, analgetici se mogu svrstati u dvije osnovne kategorije: jaki (snažni, centralno aktivni spojeva) i slabi (lokalno aktivni, sa ili bez aktivnosti u centralnom živčanom sustavu). Kategorija koja uključuje narkotične spojeve kao što su morfij i kodein, osim što uzrokuje snažnu sedaciju, izaziva i ovisnost. Istovremeno, očigledna mana slabih analgetika je neefikasnost u tretiranju snažne boli. Daljnja istraživanja rezultirala su novim jakim analgeticima koji ne izazivaju ovisnost, te ne-narkotičkih spojeva sa puno manje nuspojava.

Važni tiofenski analgetik tinordin **3** otkriven je kao rezultat dugotrajnog istraživanja aktivnosti njegove strukture.⁵ Tinordin i njegova sol uspoređivani su sa poznatim analgetskim i protuupalnim agensim, kao što su acetilsalicilna kiselina (aspirin), fenilbutazon i indometacin. Tinordin djelotvornije ublažava bol u odnosu na aminopirine. Njegovo analgetsko djelovanje moguće je usporediti s acetilsalicilnom kiselinom u sprječavanju edema i s aminopirinama kao antipireticima.⁶ Tinordin je zbog svoje zanimljive biološke aktivnosti korišten u kliničkim ispitivanjima.



Slika 5.

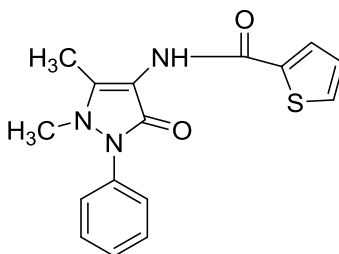
Fentanil, poznati analgetik visokog potencijala, te brzog ali kratkotrajnog djelovanja, bio je predmet strukturalne modifikacije . Kao dio tog istraživanja pronađen je vrlo djelotvoran nadomjestak spoj **4**, koji je izabran za daljnja farmaceutska istraživanja.⁷ Taj sastojak (R30,730) **4** je 4521 puta moćniji nego morfij i ima relativno kratkoročno djelovanje, ali neobično visoku stopu sigurnosti. Zbog svog snažnog djelovanja sličnog morfiju i niske toksičnosti (363 puta sigurniji od morfija) izabran je za dodatna istraživanja.



4

Slika 6.

Spoj koji prvenstveno ima analgetsko djelovanje slično acetilsalicalnoj kiselini je 2-tiofenkarboksilna kiselina **5**.⁸ Ovaj spoj je zanimljiv jer ima analgetsko i protuupalno djelovanje.



5

Slika 7.

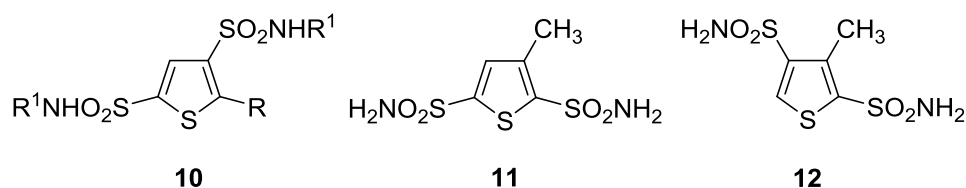
1.2. Farmakodinamički agensi

Kardiovaskularni lijekovi predstavljaju drugu najveću klasu terapijskih agenasa u svijetu. Lijekovi koji se najčešće prepisuju za liječenje kardiovaskularnih bolesti su antihipertenzivi i diuretici, ali napredak u razumijevanju simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava, kao i biogenih amina potiče stvaranje novih lijekova. Složenost autonomnog živčanog sustava i bolji uvid u dugotrajne posljedice njegova neadekvatnog liječenja potiče proizvodnju specifičnih i sigurnijih lijekova. Model hipertenzivnog štakora za liječenje hipertenzije čini važnu ulogu u usmjeravanju kardiovaskularnog istraživanja.

1.2.1. Antikolinergijska sredstva

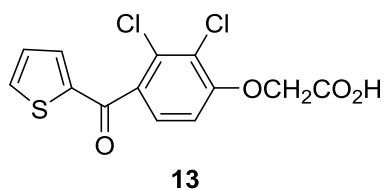
Razvoj tiofenskih analoga antispazmodskih agenasa predstavljalo je područje vrlo aktivnih i plodonosnih istraživanja. Primjerice: sustavna modifikacija atropina i lokalnih anestetika, te razvoj novih agonista i antagonista biogenih amina, aktivnih u autonomnom živčanom sustavu. Tiofenski derivati definirani su kao adrenergička, simpatička i ganglijska blokirajuća sredstva.

Nekoliko tiofen disulfonamida sintetizirano je temeljem djelovanja klorotiazida i hidroklorotiazida.¹⁷ Najaktivniji član **10** (R=CH₃CH₂-,R1=H) ima 1/5 djelovanja hidroklorotiazida što uzrokuje značajno izlučivanje natrija. Dok klor-derivat ima umjereno djelovanje, brom-derivat je u potpunosti neaktivan (**10**, R=Cl ili Br). Utjecaj položaja supstituenta na tiofenskom prstenu istražen je u spojevima **10**, **11** i **12**. Nađeno je da metil-derivat u **11** ima umjerenu aktivnost, dok sulfonamidni izomer **12** ima vrlo malu aktivnost. Kao što je slučaj kod fenilnih izostera, dušikovi supstituenti na tiofenskom prstenu u potpunosti uništavaju djelovanje diuretika.



Slika 11.

Važan klinički diuretik, tienilinska kiselina **13**, derivat je tiofena, koji pokazuje veliku uricemičnu aktivnost za razliku od drugih diuretika. Međutim, nakon daljnjeg istraživanja dokazano je da je lijek u 40-ak slučajeva izazvao oštećenja jetre, zbog čega je zabranjen u SAD-u.¹⁸ U Europi se lijek koristi kao diuretik i zahtjeva veću pažnju prilikom terapije.



Slika 12.

1.3. Terapija metaboličkih bolesti

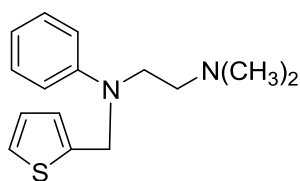
Kontrola metaboličkih bolesti sintetičkim agensima predmet je istraživanja od 1899. kada je acetilsalicilna kiselina prvi put upotrebljena klinički. Salicilati, steroidi i ariloctene kiseline koriste se kao protuupalni, antipiretički i antiartritički lijekovi. Osim toga, ovi agensi efikasno smanjuju alergijske reakcije kao što to rade i antihistaminci. Tijekom istraživanja ovih lijekova priređeni su također mnogi tiofenski derivati koji su našli primjenu u kliničkom liječenju. Druga područja istraživanja metaboličkih bolesti uključuju obradu dijabetesa melitusa, hiperlipidemije kao i ateroskleroze. Mnoga spomenuta metabolička istraživanja razvila su se

tek nedavno, a razvoj mikrobiologije i biokemije samo je dodatno pospješio taj proces. Istovremeno, kao rezultat istraživanja na metaboličkom području, mnoga su biološka istraživanja uznapredovala te se sve više sintetiziranje tiofenskih derivata koristi u medicinske svrhe.

1.3.1. Antihistaminici

Histamin jer prirodni amin koji se dobiva dekarboksilacijom histidina. Moćni je vazodilatator ali uzrokuju snažnu stimulaciju bronhijalnih mišića i izlučivanje želučanih kiselina. Rani pokušaji desenzitiviranja ljudi na utjecaj histamina doveli su do razvoja etilen-diamina i amino alkil etera kao serije antihistamina 40-ih godina prošlog stoljeća. Daljnja istraživanja potvrdila sa učinak antihistamina kao H₁ blokatora koji efektivno liječe alergijske i bronhijalne reakcije. 1970-ih otkriven je drugi tip antihistamina, H₂ blokator, koji efektivno liječi peptički ulkus. Cimetidin je do danas najpoznatiji primjer H₂ blokatora. Najpoznatiji tiofenski derivati koji imaju antihistaminsko djelovanje sintetizirani su 40-ih i 60-ih godina prošlog stoljeća.

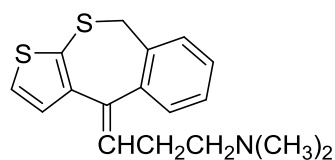
Metapirilen **14** tiofenski je derivat dugo korišten u terapijske svrhe. Za njegovo korištenje nije bio potreban liječnički recept. Međutim, nedavno je uklonjen s tržišta radi svoje potencijalne toksičnosti. Istraživanja strukturalne aktivnosti spoja **14** demonstrirala su utjecaje supstituenta na 2. i 3. položaju tiofena u odnosu na fenilni izoster. 3-supstituirani tiofenski izomer je 3 puta aktivniji nego spoj **14**¹⁹, dok je spoj **14** dvostruko aktivniji od derivata fenila.^{20,21} Određivanje molekularne strukture spoja **14** utvrđuje da je antihistaminičko djelovanje rezultat vezivanja na mjesto receptora.²²



14

Slika 13.

Ditiaden **15** razvijen je kao antihistaminik i antialergen temeljem aktivnosti analognog dibenzo[*b,e*] tiepin sustava. Spoj **15** imao je također obilježja antidepresiva. I drugi spojevi srodni spoju **15** su sintetizirani, ali svi su imali izrazito reducirano antihistaminsko djelovanje.²³ Primjerice, derivat pipiridila, kao i derivati sulfona i sulfoksida imali su vrlo slabi antihistaminski učinak s povećanom toksičnošću.²⁴



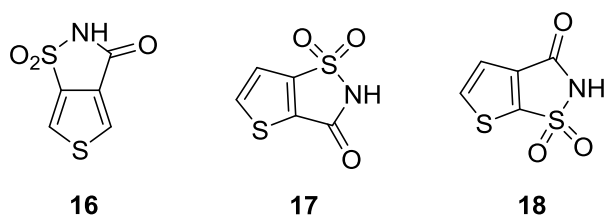
15

Slika 14.

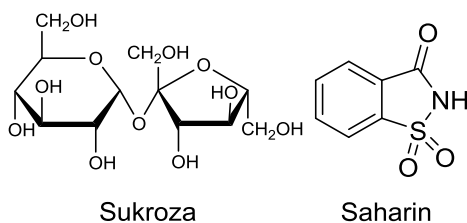
1.3.2. Hipoglikemijska sredstva

Šećerna bolest (dijabetes) je metabolički poremećaj u kojem tijelo slabo koristi glukozu u krvi. Glavna klinička terapija uključuje korištenje prepisanog inzulina s ciljem povećanja prirodnog izlučivanja inzulina. Ovo je jedina uspješna metoda za liječenje šećerne bolesti kod maloljetnika u kojoj izostaje sinteza i izlučivanje inzulina. U slučaju dijabetesa kod odraslih osoba mnogi blaži slučajevi mogu se kontrolirati restrikcijom unosa šećera i sredstvima koji smanjuju razinu šećera u krvi.

Derivati tiofena koji imaju potencijal za kontrolu razine šećera u krvi su spojevi **16-18**. To su derivati umjetnog zaslađivača saharina. Izomer [3,4-*d*] **16** je tisuću puta slađi od prirodnog šećera sukroze i ne ostavlja gorak okus nakon korištenja koji se povezuje sa saharinom.²⁵



Slika 15.



Slika 16.

1.4. Terapija infektivnih bolesti

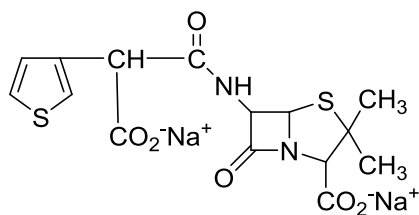
Koncept kemoterapije, odnosno tretiranje infekcija lijekovima, predložio je Paul Erlich početkom 20. stoljeća. Samo nekoliko agensa kao živa i kinin korišteni su za liječenje infektivnih bolesti i prije otkrića Paula Erlicha. Otkriveni su sintetski lijekovi koji liječe infekcije, ali samo one uzrokovane eukariotskim organizmima. Tek 30-ih godina prošlog stoljeća razvijeni su sulfonamidni lijekovi koji učinkovito liječe bakterijske infekcije. Budući da je otkriveno je i toksično djelovanje tih agenasa, pred kemičarima je bio veliki izazov razviti što bolje protuupalne komponente sa što manjom toksičnošću. Primjerice, Fleming je otkrio penicilin i njegova antibakterijska svojstva u otprilike isto vrijeme. Nešto kasnije, razvijeni su polusintetički penicilini i cefalosporini koji su pridonjeli još boljem razvitku liječenja infekcija. Primjerice, razvijeni su makrolidni antibiotici, spojevi slični streptomycinu i tetraciklinu koji pokazuju izrazitu specifičnost u liječenju određenih tipova infekcija. Koncept liječenja karcinoma kemoterapijskim sredstvima razvio se iz ideja liječenja protuupalnim metodama.

1.4.1. β -laktamski antibiotici

Razvoj učinkovitih protuinfektivnih sredstava vjerojatno je najviše doprinio produljenju životnog vijeka čovjeka 20-og stoljeća. Lakše infekcije koje su mogle ubiti čovjeka prije 100 godina danas se uspješno liječe s malo ili s nikakvim poteškoćama za čovjeka. Izazov s kojim se još uvijek suočavaju medicinski kemičari predstavlja stvaranje novih antibiotika koji imaju manje nuspojave, bolju stabilnost i bolju aktivnost protiv nekoliko tipova infekcija koje ostaju imune na kemoterapiju. Otporni tipovi infekcija predstavljaju i danas veliki problem, budući da, kroz vrijeme djelovanja, bakterije mogu razviti otpornost na neka kemoterapeutska sredstva.

Razvijeni su mnogi semisintetski penicilini koji u svojoj strukturi sadrže tiofensku jezgru. Tikarcilin (BRL-2288, **19**) je tiofenski izoster klinički važnog karbenicilina koji se također koristi u kliničke svrhe. Istraživanja provedena na ovom α -karboksi-3-tienilmetil penicilinu potvrđuju njegovo antiobotsko djelovanje. Kada se uspoređuje s benzilpenicilinom, ampicilinom, rifampicinom i cefalinom, spoj **19** je najaktivniji agens protiv *Hemofilus influenzae* i meningokoka. Tikarcilin je također dva do četiri puta aktivniji od karbenicilina protiv većine *Pseudomonas* sojeva, ali je neaktivan prema bakteriji *Klebisella pneumoniae*. Spoj **19** je aktivan prema različitim gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama te ima baktericidno djelovanje.²⁶ Ispitivanja provedena na ljudima pokazala su da je spoj **19**

djelotvoran protiv Pseudomans, bez povećanja otpornosti koja se razvila kroz pet godina kliničkih ispitivanja.²⁷

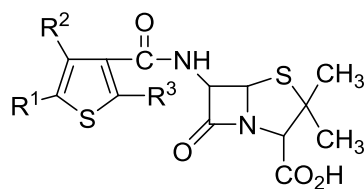


19

Slika 17.

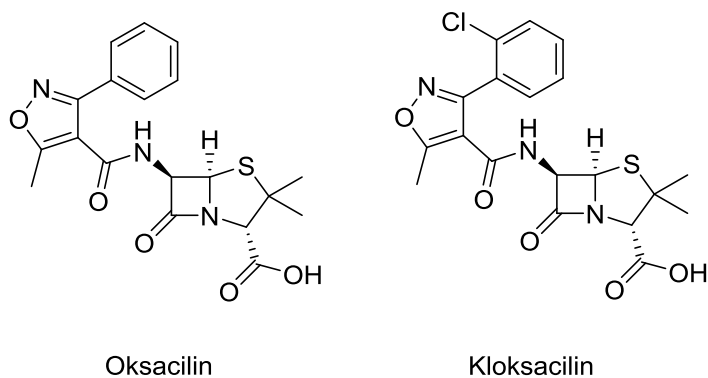
Pripremljeni su također tiofenski derivati srodni oksacilinu i kloksacilinu. Cilj tih sinteza bio je odrediti hoće li analogni tiofenski derivati spoja **20** zadržati stabilna penicilinska svojstva poznatih lijekova. Spoj **20** ($R^1=H, CH_3$; $R^2=CH_3, C_6H_5^-$; $R^3=CH_3$) pokazuje dobru aktivnost protiv stafilokoka, te je aktivan kao i oksacilin. Ukoliko je supstituent R^1 *tert*-butilna grupa, aktivnost spoja se smanjuje

Derivati koji su imali najveću aktivnost bili su manje stabilni prema kiselinama nego oksacilin, zbog čega bi vjerojatno oralno probavljanje bilo otežano.



20

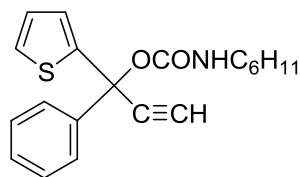
Slika 18.



Slika 19.

1.4.2. Kemoterapija karcinoma - imunosupresivi

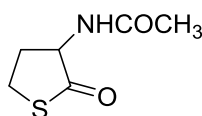
Pojačana svijest o mogućnostima „liječenja“ karcinoma agresivnim režimom operacije, radijacijom i kemoterapijom potiče stvaranje novih efektivnih, manje toksičnih kemijskih agensa. Takvi spojevi mogu se boriti protiv karcinoma na nekoliko načina: mogu se miješati u proces RNA replikacije, mogu aktivirati ili deaktivirati imunološki sistem domaćina ili posredovati u metaboličkim procesima. Tiofen acetilen **21** pripremljen je kao dio velike studije o acetilenskim karbamatima kao onkolitičkim agensima. Spoj **21** imao je skromnu aktivnost.²⁸⁻³⁰



21

Slika 20.

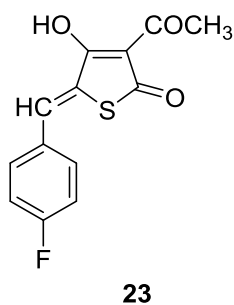
Citiolin **22** upotrebljavao kao zaštita od štetnog djelovanja radijacije uzrokovane terapijom karcinoma.³¹ Antivirusni agensi upotrebljavani su s ograničenim uspjehom u borbi protiv tumora. Otkriveno je da neki jednostavniji derivati tiofenkarboksaldehida i ketona imaju antivirusni efekt.³²⁻³⁵



22

Slika 21.

Imunosupresivni spojevi imaju također važnu ulogu u liječenju karcinoma kemoterapijom, kao i kod autoimunih bolesti. Spoj **23** ometa opskrbu adenzin-3-fosfata u stanici, tako što inhibira oksidativnu fosforilaciju u mitohondrijima.^{36,37} Spoj **23** ima utjecaj sličan drugim citotoksičnim lijekovima kao što su ciklofosamid, metotreksat i 6-merkaptopurin. Spoj je moćan inhibitor sintezi antitijela.³⁸



Slika 22.

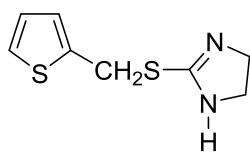
1.5. Veterinarski i poljoprivredni agensi

Primarna zadaća znanstvenika u području veterine i poljoprivrede je kontrola bolesti te kontrola rasta i razvoja domaćih životinja ili sjemena. Budući da se svjetska populacija kontinuirano širi, veliki je pritisak na poljoprivrednoj proizvodnji i produktivnosti. Do sada su metode razvoja usjeva vrlo uspješne, kao i metode njegove zaštite od zaraze i uništavanja, primjerice od strane insekata. Kako su se znanstvenici s vremenom bolje educirali o toksičnosti insekticida na ekosustav, počele su se koristiti selektivnije metode zaštite hrane i usjeva. Kako se stvarala veća otpornost insekata na poznate agense, stvarala se i potreba za proizvodnjom novih pesticida. Domaće životinje, kao i ljudi, sve su više ugrožene infektivnim bolestima koje uzrokuju paraziti. Kako bi se spriječile ove pojave, znanstvenici su razvili djelotvorne lijekove protiv parazita za kućne ljubimce i domaće životinje.

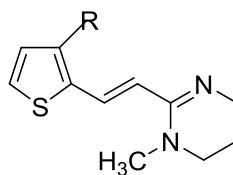
1.5.1. Antiparaziti

Nematodne infekcije stvaraju značajan problem kod kućnih ljubimaca i životinja. Nekoliko najmoćnijih antiparazita u kliničkim ispitivanjima danas su derivati tiofena: pirantel, morantel, tiofenium-klosilat.

Otkriveno je da serija 2-ariletil- ili 2-arilvinilimidazola i tetrahidropirimidina ima široki spektar antiparazitskog djelovanja. Temeljeno na nematodskom djelovanju spoja **24**, sintetiziran je spoj pirantel **25** i dokazana je njegova aktivnost protiv nematoda koje izazivaju infekcije kod pasa, konja, stoke i čovjeka. Istraživanja strukturne aktivnosti arilnih sojeva pokazuje da aktivnost opada u nizu: 2-tienil>3-tienil>fenil>2-furil. Ariletil-analozi spoja **25** najčešće su manje djelotvorni. Zaključno, pirantel je aktivni antiparazitski agens i njegovo efikasno djelovanje zabilježeno je kod različitih domaćina.

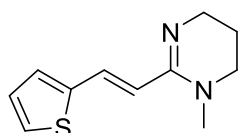


24

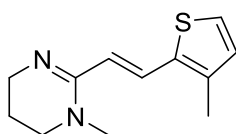


25

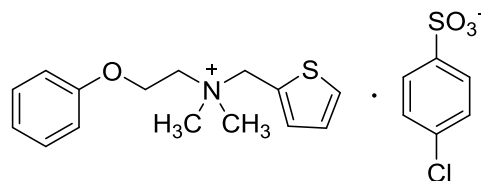
Slika 23.



Pirantel



Morantel



Tiofeni-klosilat

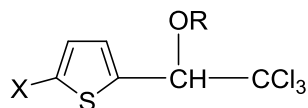
Slika 24.



Slika 25.

1.5.2. Pesticidi

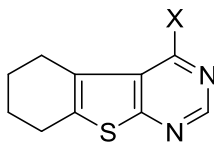
Pesticidi se koriste u poljoprivredi kako bi se kontrolirali štetni utjecaji insekata i korova. Znanstvenik Blicke proučavao je mnogobrojne tiofenske analoge DDT-a. Općenito ti su spojevi manje aktivni nego DDT, ali imaju istovjetni učinak. Tiofenski analog 2,2,2- triklora-1-(p-klorofenil) etanol **26** koji su sintetizirani, nisu bili potpuno učinkoviti protiv konjskih muha.



26

Slika 26.

Nekoliko derivata tieno-[2,3-*d*]-pirimidina sintetizirani su kao potencijalni pesticidi. Spoj **27** (X = Cl) vrlo je aktivan i djelotvoran protiv uništavanja usjeva od strane divljači te utjecaja korova divlje gorušice. Nekoliko derivata piperazina sintetiziranih od **27** (X = Cl) ima također fungicidno djelovanje.



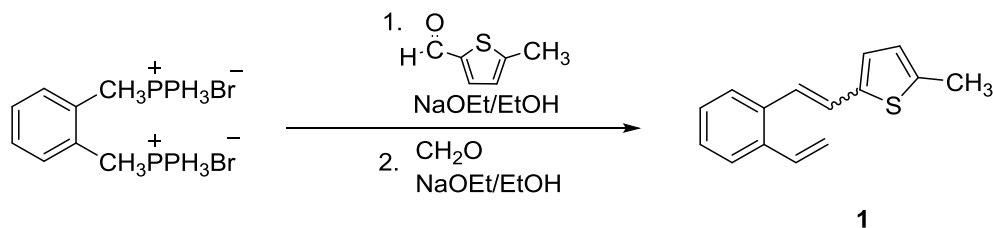
27

Slika 27.

2. REZULTATI I RASPRAVA

2.1. Sinteza 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena (1)

Spoj 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofen priređen je Wittigovom reakcijom difosfonijeve soli α,α' -o-ksilendibromida s odgovarajućim aldehidom uz natrijev etoksid kao bazu (Shema 2.1.).

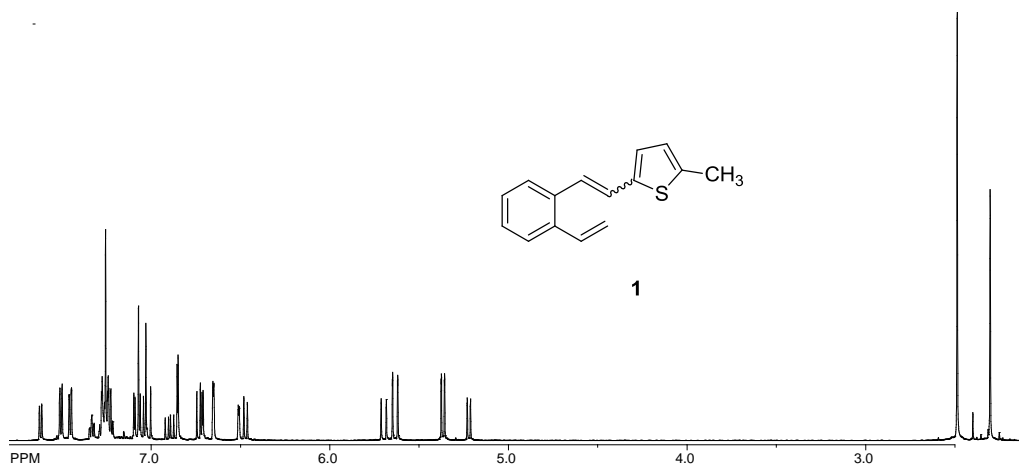


Shema 2.1. Shema sinteze 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofen (1)

Produkti su dobiveni u obliku smjese *cis*- i *trans*-izomera u omjeru 4:6. Nizom uzastopnih kolonskih kromatografija na silikagelu uz petroleter kao eluens izomeri su odvojeni te su u potpunosti spektroskopski okarakterizirani.

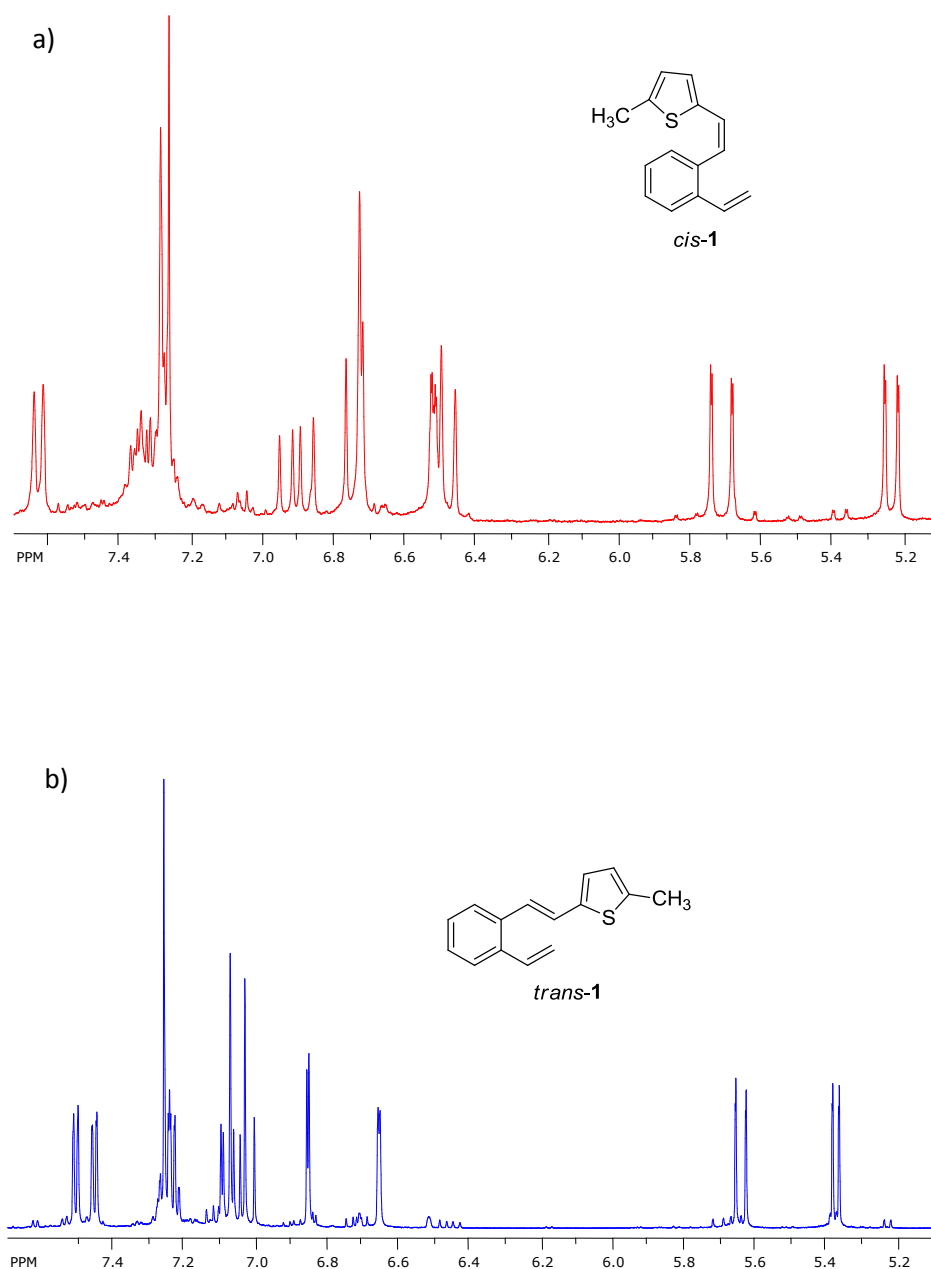
2.2. Spektroskopska karakterizacija 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena (1)

Na slici 2.2. prikazan je spektar smjese *cis*-i *trans*-izomera sintetiziranog spoja **1**. Signali vinilnih protona nalaze se u karakterističnom području od 5,2 do 5,8 ppm, dok se u području od 6,5 do 7,7 ppm nalaze aromatski protoni. Signali koji odgovaraju protonima metilne skupine značajno su pomaknuti u više magnetsko polje na 2,3 ppm, odnosno 2,5 ppm.



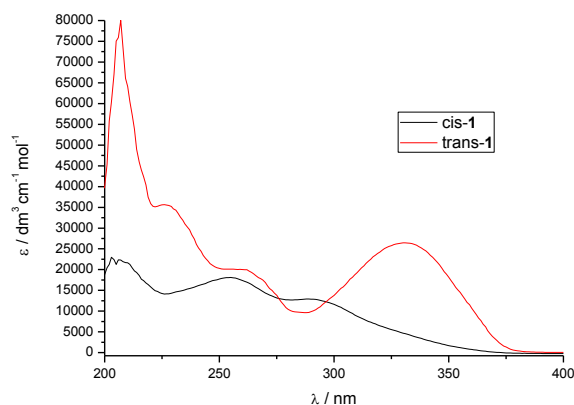
Slika 2.1. ^1H NMR spektar smjese izomera spoja **1** (CDCl_3 , 600 MHz)

Na slici 2.3. prikazani su ^1H NMR spektri izoliranih većinskih *cis*- i *trans*-izomera spoja 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]. Signali protona na benzenskoj jezgri, tiofenu, kao i etenskim protonima nalaze se u aromatskom području, s karakterističnim konstantama sprege. Konstanta sprege za aromatske protone iznosi 7,5 Hz, za tiofenske protone 3,5 Hz, dok sprezanje etenskih protona ovisi o pojedinačnom izomeru. Tako se etenski protoni *cis*-izomera sprežu konstantama od 11,5 Hz, dok su karakteristične konstante sprege za *trans*-izomer 15,6 Hz.



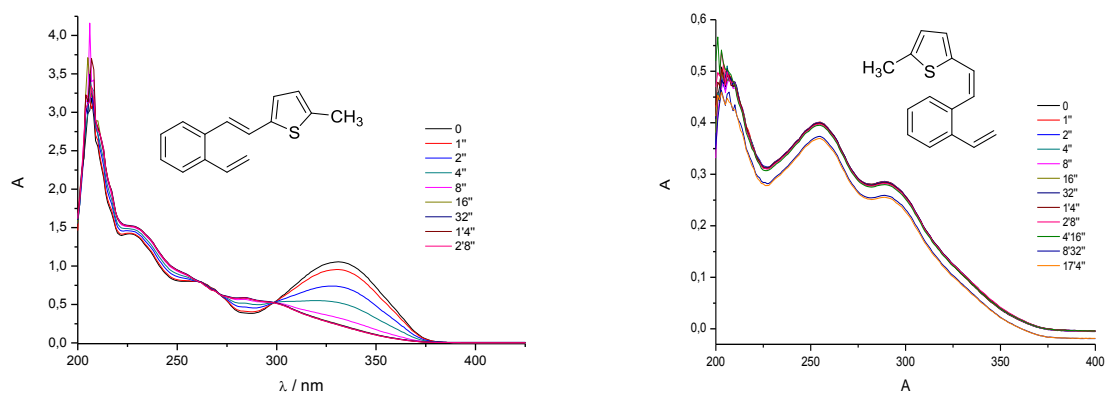
Slika 2.3. ^1H NMR spektri (u CDCl_3): a) *cis*-1, b) *trans*-1

Na UV spektru čistih izomera (Slika 2.4.) može se vidjeti da se radi o konjugiranom π sustavu. Na spektru su uočljiva 3 maksimuma apsorpcije *trans*-izomera i dva maksimuma *cis*-izomera. Također, maksimumi apsorpcije *cis*-izomera pomaknuti su prema kraćim valnim duljinama u odnosu na maksimume apsorpcije *trans*-izomera. Uočljiv je batokromni pomak *trans*-izomera u odnosu na *cis*-izomer uslijed planarnije strukture *trans*-izomera.



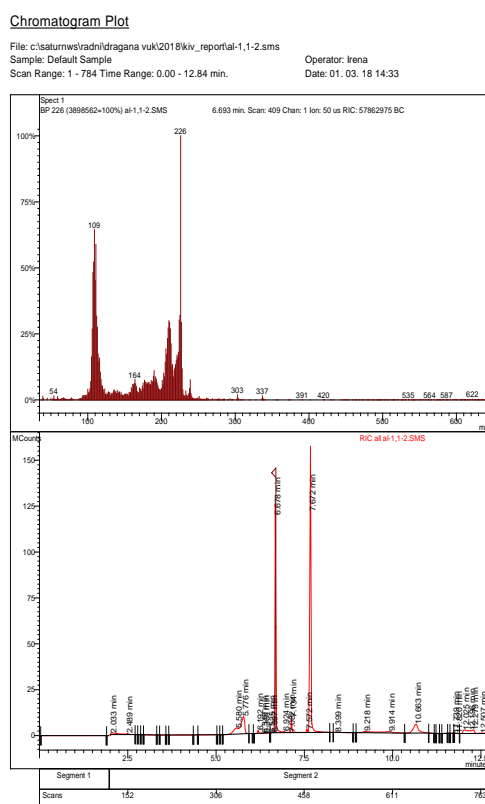
Slika 2.4 UV spektar *cis*- i *trans*-izomera 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena

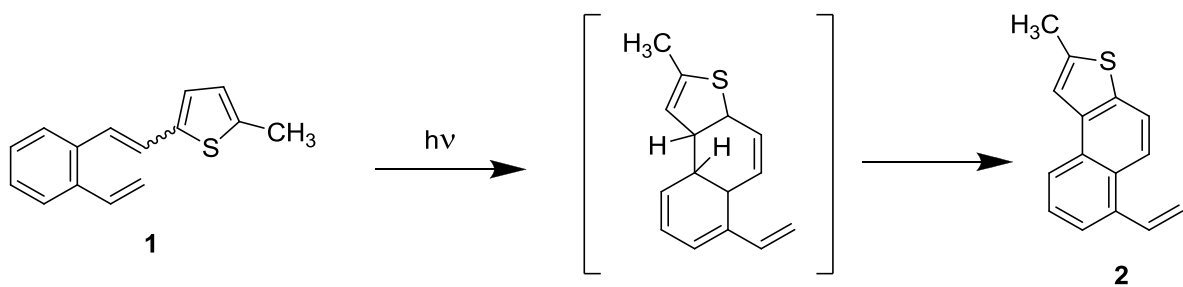
S obzirom da okarakterizirani spoj pokazuje potencijalnu fotoreaktivnost, provedena su i preliminarna fotokemijska ispitivanja. Etanolne otopine ($c \sim 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) čistih izomera osvjetljavane su svjetlošću valne duljine od 350 nm te su u određenim vremenskim intervalima snimljeni UV spektri (Slika 2.5.). Iz priloženih rezultata može se zaključiti da supstituent na tiofenskoj jezgri nemaju značajan utjecaj na reaktivnost. Također, uslijed većeg pada absorbancije s vremenom, može se zaključiti o većoj reaktivnosti *trans*-izomera u odnosu na *cis*-izomer spoja.



Slika 2.5. Preliminarna fotokemijska ispitivanja 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena (1)

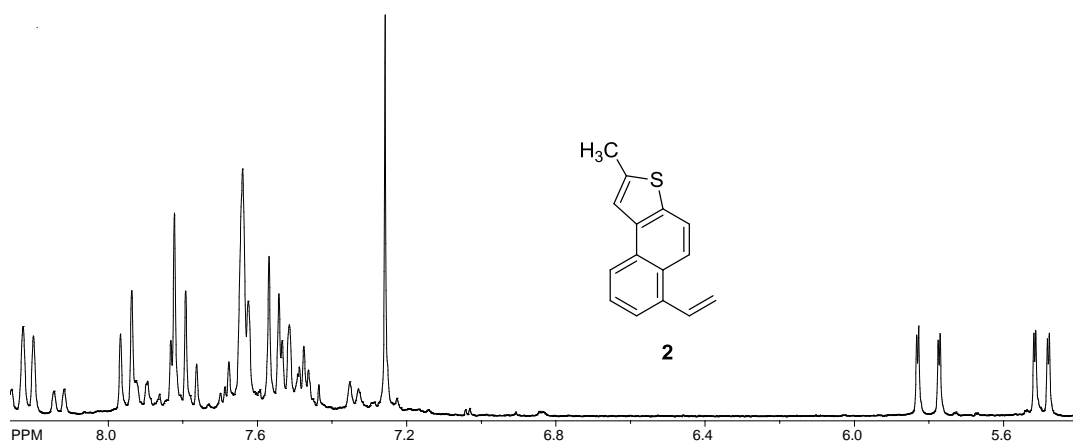
U sklopu identifikacije spojeva snimljeni su i kromatogrami masa vezanim sustavom GC/MS. Na Slici 2.6. prikazani su kromatogrami masa smjese *cis*- i *trans*-izomera, koji izlaze pri različitim retencijskim vremenima.





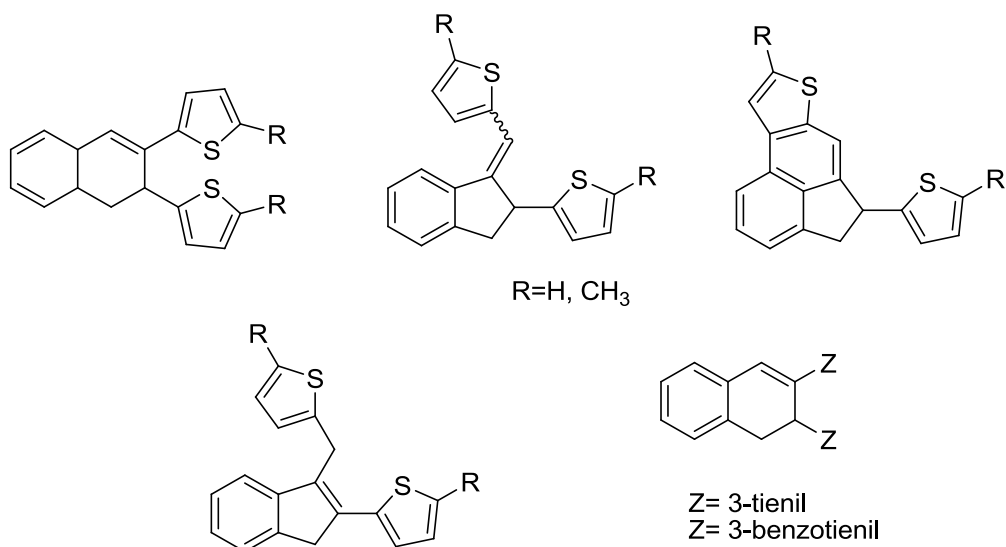
Slika 2.7.

Slika 2.8. pokazuje ^1H NMR spektar dobivenog produkta **2**. Vinilni protoni nalaze se u karakterističnom području od 5,0 do 6,0 ppm-a, dok su signali aromatskih protona raspoređeni od 7,5 do 8,0 ppm-a s karakterističnim konstantama sprege.



Slika 2.8. ^1H NMR spektar fotoproducta **2**

Potaknuti prethodnim istraživanjima³⁹ na disupstituiranim derivatima *o*-divinilbenzena u kiselom mediju gdje su pri različitim pH vrijednostima dobiveni potpuno različiti produkti (slika 2.9.), provedena su fotokemijska ispitivanja u kiselom mediju na spoju **1**. Fotokemijska ispitivanja su i u slučaju stirlnog derivata **1** provedena su pri pH=4. U tu svrhu smjesa izomera podvrgnuta je fotokemijskom osvjetljavanju pri 350 nm u acetonitrilu kao otapalu pri anaerobnim uvjetima uz prisutnost klorovodične kiseline tijekom 30 i 120 minuta. Međutim, analiza sirove reakcijske smjese i u ovom slučaju pokazuje veliku stabilnost *cis*-izomera, te je i nakon produženog vremena osvjetljavanja izoliran samo početni spoj *cis*-**1**.



Slika 2.9. Neke od struktura dobivene osvjetljavanjem tiofenskih derivata u kiselom mediju

Ovi rezultati ukazuju na potpuno drugačije fotokemijsko ponašanje monosupstituiranih tiofenskih derivata, u odnosu na ditiofenske, gdje su uslijed protoniranja etenske veze izolirani različiti indenski i dihidronaftalenski derivati (slika 2.9.). Monosupstituirani tiofenski derivat *o*-divinilbenzena **1** se suprotno očekivanjima, pokazao kao izrazito fotokemijski stabilan spoj, unatoč prisutnosti reaktivne vinilne skupine, čime je otvoren puta za daljnja ispitivanja odnosa strukture i biološke aktivnosti.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

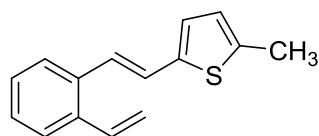
Eksperimenti osvjetljavanja provedeni su u fotokemijskom reaktoru Rayonet RPR 100, opremljenom sa 4 žarulje uskog spektra (RPR 350 nm).

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silika-gelom (Fluka 0,063-0,2 nm).

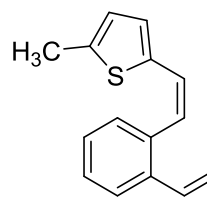
Za identifikaciju sintetiziranih spojeva i određivanje njihove čistoće korištene su: nuklearna magnetska rezonancija (^1H NMR), UV-spektrofotometrija i masena spektrometrija (MS). ^1H NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Varian Gemini 300 na 300 MHz, te na instrumentu Bruker AV-600 na 600 MHz. Svi NMR spektri snimani su u CDCl_3 kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao referencu. UV spektri snimljeni su na Varian Cary 50 UV/VIS spektrofotometru. Maseni spektri snimljeni su na vezanom sustavu plinska kromatografija/spektrometrija masa (GC/MS) na instrumentu Varian Saturn 2200 opremljenom kapilarnom kolonom FactorFour VF-5 ms (duljina kolone 50 m x 0,2 mm u.d.; plin nositelj: helij; protok plina nositelja: 1 mL min $^{-1}$) Primijenjeni uvjeti rada plinskog kromatogafa (temperaturni program): delay 2', temperatura injektora 300 °C, u vremenskom periodu od 6' zagrijavanje od 110-250 °C, 250 °C izotermno 6'.

3.2. Sinteza 2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofena (1) Wittigovom reakcijom

U okrugloj trogloj tikvici od 250 mL otopljeno je 7,88 g (0,01 mol) difosfonijeve soli α,α' -*o*-ksilendibromida u 200 mL apsolutnog etanola sušenog na molekulskim sitima uz propuhivanje dušika. Otopljenoj difosfonijevoj soli dodan je 1,1 eq odgovarajućeg aldehida (5-metiltiofenkarbaldehid) uz dokapavanje prethodno pripremljenog natrijevog etoksida (1,1 eq Na u 15 mL etanola). Nakon 2 h miješanja reakcijske smjese, u struji dušika u plinovitom stanju uvodi se paraformaldehid. Također, uz dokapavanje prethodno pripremljenog natrijevog etoksida (1,1 eq Na u 15 mL etanola). Reakcijska smjesa miješana je preko noći, nakon čega je etanol uparen do suha, a ostatak je ekstrahiran toluenom i vodom (2 x 20 mL). Organski sloj je nakon ekstrakcije sušen na MgSO_4 , a potom je uparen toluen. Produkti su pročišćavani na koloni punjenoj silikagelom uz petroleter kao eluens. Nakon niza uzastopnih kolonskih kromatografija dobiveni *cis*-i *trans*- izomeri su odvojeni.



trans-1



cis-1

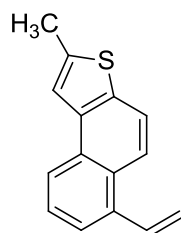
2-[2-(2-etenilfenil)etenil]-5-metiltiofen: dobiven je u iskorištenju od 62,6%; prema ^1H NMR spektru smjesa sadrži *cis*- i *trans*- izomere u omjeru 1:2 (40:60).

cis-1: žuto ulje; UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 255 (18110), 295 (12395, sh); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 7,63 (d, 1H, $J=7,90$ Hz, H-ar), 7,40-7,22 (m, 3H, H-ar), 6,91 (dd, 1H, $J=17,50$ Hz, $J=11,00$ Hz, H-v), 6,75 (d, 1H, $J=11,50$ Hz, H-et), 6,72 (d, 1H, $J=3,50$ Hz, H-t), 6,52 (dd, 1H, $J=3,50$ Hz, $J=0,90$ Hz, H-t), 6,48 (d, 1H, $J=11,50$ Hz, H-et), 5,71 (dd, 1H, $J=17,50$ Hz, $J=1,10$ Hz, H-v), 5,23 (dd, 1H, $J=11,00$ Hz, $J=1,10$ Hz, H-v), 2,31 (s, 3H, CH_3).

trans-1: žuto ulje; UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 226 (35685), 262 (19848, sh), 332 (26516); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm 7,51 (d, 1H, $J=7,90$ Hz, H-ar), 7,45 (dd, 1H, $J=7,90$ Hz, $J=1,50$ Hz, H-ar), 7,21-7,28 (m, 2H, H-ar), 7,08 (d, 1H, $J=15,60$, H-et), 7,07 (dd, 1H, $J=17,50$ Hz, $J=11,00$ Hz, H-v), 7,02 (d, 1H, $J=15,60$ Hz, H-et), 6,85 (d, 1H, $J=3,50$ Hz, H-t), 6,65 (dd, 1H, $J=3,50$ Hz, $J=0,90$ Hz, H-t), 5,64 (dd, 1H, $J=17,50$ Hz, $J=1,10$ Hz, H-v), 5,37 (dd, 1H, $J=11,00$ Hz, $J=1,10$ Hz, H-v), 2,49 (s, 3H, CH_3).

3.3. Fotokemijska ispitivanja spoja 1

Smjesa izomera početnog spoja **1** ($3,7 \cdot 10^{-3}$ mol dm^{-3}) otopljena je u toluenu te osvjetljavana u kvarcnoj kivetu u Rayonetu sa 16 lampi tijekom 48h u anaerobnim uvjetima na 350 nm. Nakon uparavanja otapala, sirova reakcijska smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom na silika-gelu uz petroleter kao eluens. Uz neproreagirani početni spoj *cis*-1, izolirano je 10 % naftotiofenskog derivata **2**.



2

2: žuto ulje; UV (EtOH) $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 255 (18110), 295 (12395, sh); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 8,21 (d, $J=8,8$ Hz, 1H, H-ar), 7,95 (d, $J=8,8$ Hz, 1H, H-ar), 7,76-7,84 (d, $J=8,8$ Hz, 2H, H-ar), 7,54-7,66 (d, $J=8,8$, 2H, H-ar), 7,53 (dd, $J=17,3$ Hz; 1H), 5,80 (dd, $J=17,3$ Hz; 1,5 Hz, 1H), 5,50 (dd, $J=10,9$; 1,5 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H, $-\text{CH}_3$).

4. Zaključak

Wittigovom reakcijom priređen je monosupstituirani derivat *o*-divinilbenzena **1**. Spoj **1** dobiven je u obliku smjese *cis*- i *trans*- izomera, koji su izolirani i u potpunosti spektroskopski okarakterizirani. U sklopu daljnjeg istraživanja provedene su fotokemijske reakcije u neutralnom i kiselom mediju tijekom 24 h i 48 h. Početni derivat **1** pokazao se kao izrazito fotokemijski stabilan spoj. Tek nakon 48 h osvjetljavanja u neutralnom mediju, uz neproreagirani *cis*-izomer, reakcijom fotokemijske 6π elektrociklizacije dobiven je naftotiofenski derivat **2**.

5. Literatura

1. F.F.Blicke, Thiophene and Its Derivates (H D. Hartough), Interscience, New York 1952, str.29-45.
2. H. Erlenmayer, E. Berger, and M. Leo , Halv. Chim. Acta, 16, 733 (1933)
3. H. Erlenmayer, Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 30, 79, (1948)
4. F. Sicuteri, B.Anselmi, and P.L.Del Bianco, Drug. Dig.,3, 299 (1967/1968)
5. W.V. Krumholz, J.A.Yaryura-Torbes, and L.White, Curr. Ther. Res., 10. 342 (1968)
6. M. Nakanishi, H. Imamura, and Y. Maruyama, Arzneim.-Forsch., 20. 998 (1970)
7. M. Nakanishi, H. Imamura, K. Ikegami, and K. Goto, Arzneim.-Forsch., 20, 1004 (1970)
8. P.G.H. Van Daele, M. F. L DeBruyn, J. M. Boey, S. Sanczuk, J.T.M. Agten, and P.A. J. Janssen, Arzneim.-Forsch., 26, 1521 (1976)
9. G. Linari and J. Spano, Chim. Ther., 5, 138 (1970)
10. C. H. Tilford, L. A.Doerle, M.G.Van Campen,and R. S.Shelton, J.Am. Chem. Soc., 71, 1705 (1949)
11. F. P. Luduena and A. M.Lands, J. Pharmacol ., 110, 282 (1954)
12. R. M. Clark and B.R. Clark , Arch. Int. Pharmacodyn., 112, 458 (1957)
13. E.E. Campaigne and R. C. Burgeois, J. Am. Chem.Soc., 75, 270 (1953)
14. F. H. Meyers and B. E. Abreu , J. Pharmacol., 104, 387(1952)
15. F. F. Blicke and F. Leonard , J. Am. Chem. Soc., 74, 5105 (1952)
16. P. Duchene-Marullaz and J. Vocher, Compt. Rend. Soc. Biol., 156, 1634 (1962)
17. L. G. Abood, J. Med. Pharma. Chem. 4, 469 (1961)
18. G. deStevens, A. Halamandaris, S. Ricca, Jr., and L. H.Werner, J. Med. Pharm. Chem., 1, 565 (1959)
19. G. Thuillier, J. LaForest, B. Cariou, P. Bessin, J. Bonnet, and J. Thuillier, Eur. J. Med. Chem. Chim.Ther., 9, 633 (1947)
20. E. Campaigne, W. M. LeSeur, J. Am. Chem. Soc., 71, 333 (1949)
21. H. M. Lee, W. G. Dinwiddie, and K. K. Chen, J. Pharmacol., 90, 83 (1947)
22. A. M. Lands, J. O. Hoppe, O. H. Siegmund, and F.P. Luduena, J. Pharmacol., 95, 45 (1949)
23. G. R. Clark and G. J. Palenik, J. Am. Chem. Soc., 94, 4005 (1972)
24. M. Rajsner, E. Svatek, J. Metys, and M. Protiva, Coll. Czech. Chem. Comm., 39, 1366 (1974)
25. M. Rajsner, J. Metys, and M. Protiva, Coll. Czech. Chem. Comm., 32, 2854 (1967)

26. P. A. Rossy, W. Hoffmann, and N. Muller, *J. Org. Chem.*, 45, 617 (1980)
27. R. Sutherland, J. Burnett, and G. N. Rolinson, *Antimicrob. Agent Chemother.*, 1,390 (1970)
28. H. C. Neu and G. J. Garvey, *Antimicrob. Agent Chemother.*, 7, 457 (1975)
29. R. D. Dillard, G. A. Poore, N. R. Easton, M. J. Sweeney, and W. R. Gibson, *J. Med. Chem.*, 11, 1155 (1968)
30. R. D. Dillard, G. A. Poore, D. R. Cassady, and N. R. Easton, *J. Med. Chem.*, 10, 40 (1967)
31. W. P. Purcell and J. M. Clayton, *J. Med. Chem.*, 11, 199 (1968)
32. I. L. Lode, *Therapiewoche*, 29 4343 (1968)
33. E. E. Campaigne, P. A. Monroe, B. Arnwine, and W. L. Archer, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 988 (1953)
34. R. L. Thompson, S. A. Minton, J. E. Officer, and G. H. Hitchings, *J. Immunol.*, 70, 229 (1953)
35. , S. A. Minton, J. E. Officer, R. L. Thompson, *J. Immunol.*, 70, 222 (1953)
36. M. Weintraub and W. G. Kemp, *Can. J. Microbiol.*, 1, 549 (1955)
37. T. J. Franklin, B. B. Newbound, D. M. O'Mant, A.I. Scott, G. J. Stacy, and G. E. Davies, *Nature*, 210, 638 (1966)
38. T. J. Franklin and B. Higginson, *Biochem. J.*, 102, 705 (1967)
39. *Croat. Chem. Acta* 85 (4), (2012), 425-434

6. Životopis

████████████████████ Pohađala sam osnovnu školu Alojzija Stepinca u Zagrebu.

Maturirala sam 2014. godine u VII. gimnaziji u Zagrebu te sam iste godine upisala studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, studij Primijenjena kemija. Stručnu praksu odrađivala sam 2017. u labosu za biokemiju i imunokemiju na Sveučilištu u Zagrebu.