

Strategije sinteze i biološka aktivnost Sertralina

Dumić, Hrvoje

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

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:217:716219>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-25**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Hrvoje Dumić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Strategije sinteze i biološka aktivnost Sertralina

Završni rad

Rad je izrađen na Zavodu za Organsku kemiju

Mentor rada: prof.dr.sc. Srđanka Tomić-Pisarović

Zagreb, 2017.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

31. srpnja 2017.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

22. rujna 2017.

Mentor rada: prof.dr.sc. Srđanka Tomić-Pisarović

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. O Sertralinu.....	1
1.2. Serotonin i njegovi receptori.....	2
1.3. Mjesto vezanja i djelovanja Sertralina	3
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	5
2.1. Općeniti put sinteze.....	5
2.2. Dijastereoselektivnost hidrogeniranja rac-tetralon-imina; usporedba stare metode koja koristi (MeNH ₂ /TiCl ₄ /toluen) s novom koja koristi (MeNH ₂ /EtOH-Pd/CaCO ₃) u teleskopskom procesu	7
2.3. Kinetička rezolucija racemičnog metilamina: Hidroksiliranje katalitičkim sustavom (R,R)-(EBTHI)TiF ₂ /PhSiH ₃	10
2.4. Katalitička epimerizacija trans-sertralina u cis-sertralin	15
2.5. Stereoselektivna redukcija tetralona kiralnim difeniloksazaborolidinom.....	20
2.6. Zaključak.....	25
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXVI

§ Sažetak

Sertralin hidroklorid (Zoloft[®]), triciklički je antidepresiv koji spada u grupu selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina (SSRI), najčešće prepisanih antidepresiva, koji su revolucionarizirali liječenje depresije i poremećaje tjeskobe. Poremećaji raspoloženja su među najčešćim psihičkim poremećajima našeg doba, s depresijom na četvrtom mjestu po učestalosti svih bolesti, a smatra se da će do 2020. godine biti na drugom mjestu, odmah iza kardiovaskularnih bolesti. Stoga ne čudi sve veća potreba za novim lijekovima takvog tipa.¹

U uvodu je kratko opisan uzročnik depresije na molekularnoj razini; serotonin, kao i njegovi specifični receptori, te struktura samog lijeka, mjesto i mehanizam njegova djelovanja.

Zatim slijedi obrada glavne tema; načini sinteze i usporedbe među pojedinim sintetskim putovima Sertralina na temelju njihova iskorištenja i mogućnosti proizvodnje na industrijskoj razini. Nakon općenitog i sažetog puta sinteze, biti će obrađena 4 sintetska puta koji se razlikuju u korištenim reagensima i mehanizmu reakcija. Prva tri su okarakterizirana upotrebom metala kao katalizatora u raznim sintetskim transformacijama, dok se u četvrtom sintetskom putu, kao reducens koristi kiralni oksazaborolidin.

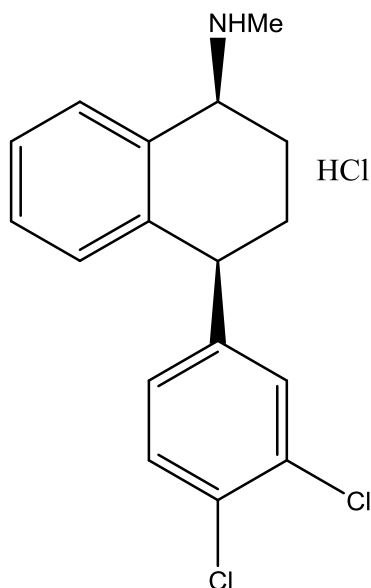
Na kraju je dan popis korištene literature.

§ 1. UVOD

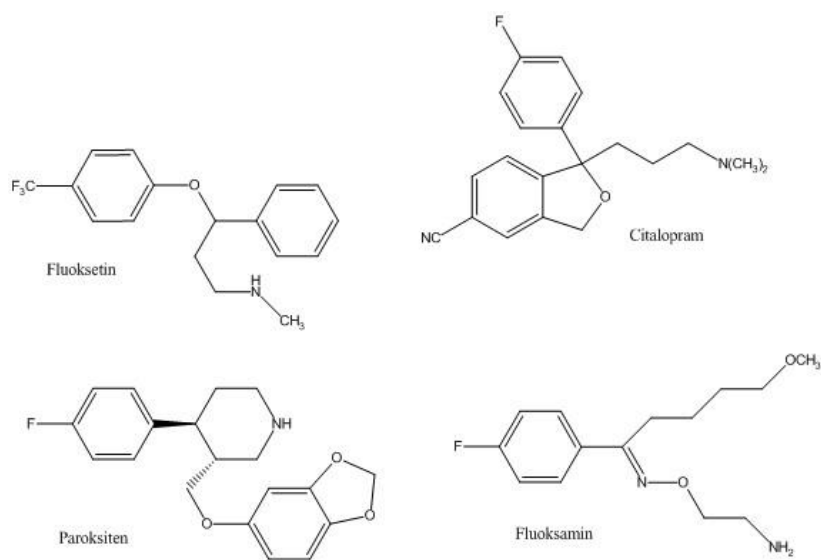
1.1. O Sertralinu

Sertralin hidroklorid (Slika 1.), punog imena [(1S,4S)-1-metilamino-4-(3',4')-diklorfenil]-tetrahidronaftalen] arilni je derivat tetrahidronaftalena koji selektivno inhibira plazmatsku membranu transportera serotonina (SERT) i time blokira ponovni unos serotonina u živčane sinapse. Kao takav se široko primjenjuje u liječenju depresije i poremećaja povezanih s tjeskobom. Dio je velike grupe SIPUS-a; selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina u koju su još smješteni: fluvoksamin (Luvox®), fluoksetin (Prozac®), paroksiten (Payil®) i citalopram (Celexa®) (Slika 2.). Svi se oni strukturno i farmakološki razlikuju od ranijih inhibitora monoamin oksidaze i tricikličkih antidepresiva.³

Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i Sertralin pogotovo, predstavljaju značajan napredak u smislu ciljanog djelovanja, jer su druge, ranije klase antidepresiva imale često različite i neočekivane utjecaje. Daljnji napredak u ovom području postignut je sa inhibitorima dvostrukog i trostrukog unosa, koji istovremeno inhibiraju unos serotonina, dopamina i adrenalina; tri neuroprijenosnika koji su najviše povezani s depresijom.



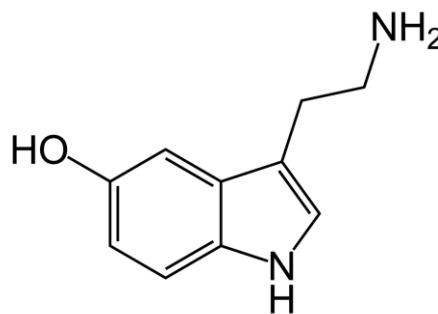
Slika 1. Sertralin hidroklorid, spoj 1



Slika 2. Neki od primjera selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina

1.2. Serotonin i njegovi receptori

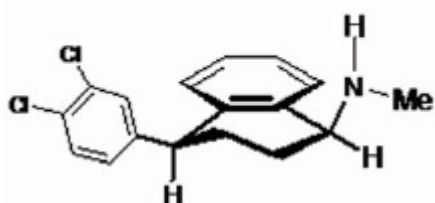
Serotonin (5-HT) (Slika 3.) pojavljuje se u više dijelova tijela; u crijevima gdje stimulira gastrointestinalne glatke mišiće, povećava tonus i pospješuje crijevnu peristaltiku, u krvnim trombocitima, gdje modulira agregaciju trombocita i protok krvi u žilama, te u centralnom živčanom sustavu (CŽS) gdje djeluje kao prenositelj živčanog impulsa od stanice do stanice. Kada se njegova koncentracija održava u ravnoteži, on pruža osjećaj zadovoljstva i mentalne opuštenosti. Previše ili premalo serotonina dovodi do abnormalnih mentalnih stanja među kojima je i depresija. Serotonin nema kliničke primjene kao lijek, ali nekolicina antagonista selektivnih za određeni podtip receptora, među kojima je i Sertralin dokazano je klinički korisna.²



Slika 3. Serotonin

Postoji 12 različitih receptora serotonina koji posreduju velikoj raznolikosti fizioloških efekata prilikom vezanja serotonina. Smatra se da su depresija i tjeskoba posljedica djelovanja 5-HT_{1A} receptora koji je povezan s transmembranskim G-proteinom u moždanom limbičkom sustavu. Limbički sustav je skupina moždanih struktura smještenih s obje strane talamusa, odmah ispod cerebruma, a zaslužan je za emocije, ponašanje, motivaciju i dugoročno pamćenje. Depolarizacijom centralne sinapse dolazi do otpuštanja serotonina te se on veže na određene receptore u određenom djelu tijela, ovisno o trenutnoj potrebi organizma. Aktivnost 5-HT-a uklanja se njegovim ponovnim unosom u neurone. Aaminski transportni protein sinaptičke membrane koji se specifičan samo za serotonin, zaslužan je za njegov ponovni unos u neurone. Nakon unosa serotonina, živčane se membrane repolariziraju prijenosom natrijevih i kloridnih iona.

interakcijama halogenog elementa, a u slučaju Sertralina je to klor, s halogenskim veznim džepom. U vezanoj molekuli Sertralina, diklorfenilni prsten gotovo je okomit na tetrahidronaftalenski prsten koji je pak lagano nakošen u usporedbi s ravninom membrane te se zasićeni prsten nalazi u konformaciji polustolca.⁸ (Slika 5.)

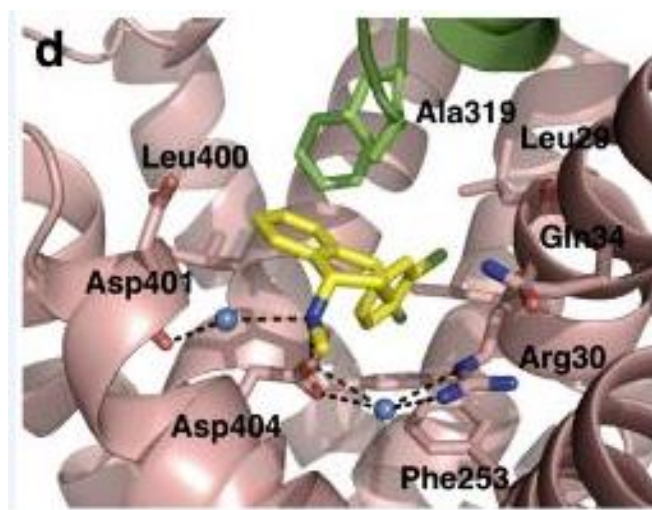


Slika 5. Stereofomula Sertralina u aktivnom mjestu LeuT

Aminski dušik stvara most s karboksilnim kisikom bočnog ogranka aspartata404 i istovremeno ulazi u interakciju s karboksilnim kisikom okosnice aspartata401 preko vezane molekule vode. (Slika 6.)

Kao što je već rečeno, LeuT i SERT su alosterički

proteini te stoga vezanje Sertralina ili bilo kojeg drugog



Slika 6. Vezanje Sertralina u aktivno mjesto LeuT; prikazane su interakcije aminskog dušika s aminokiselinskim bočnim ograncima proteina u aktivnom mjestu⁵

selektivnog inhibitora ponovnog unosa serotonina uzrokuje konformacijske promjene proteina koje dovode do zatvaranja aktivnog mjesta u koje se veže serotonin. Time se onemogućuje njegov prijenos preko sinaptičke membrane i ponovni unos u neurone.

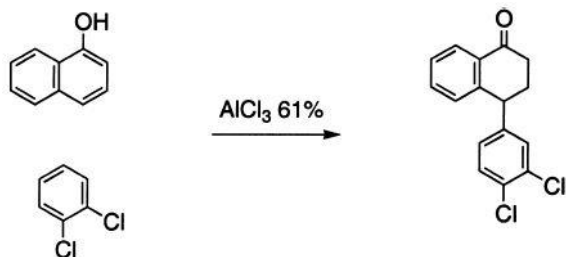
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Općeniti put sinteze

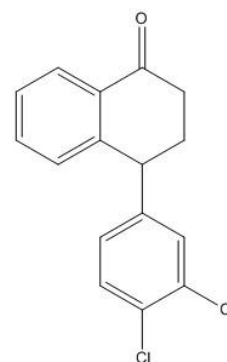
Kao što je rečeno u uvodu, aktivni oblik Sertralina karakteriziraju dva stereogena centra čija je apsolutna konfiguracija (1S,4S) i cis-relativna konfiguracija. Apsolutna se konfiguracija odnosi na zasebno prostorno usmjerenje aminskog dušika vezanog na C1 atom naftalena i zasebno prostorno usmjerenje fenila vezanog za C4 atom naftalena, dok se pod cis-relativnom konfiguracijom podrazumijeva zajedničko usmjerenje aminskog dušika (C1) i fenila (C4) vezanih na šesteročlani prsten, a ono je 1-aksijalno i 4-ekvitorijalno. Aksijalna je veza okomita na pseudoravninu molekule, dok je ekvitorijalna veza usmjerena u ravnini molekule.

Najveći problem prilikom sinteze Sertralina je dobiti željeni, enantiomerno čisti (1S,4S) aktivni oblik. Razlog tome je nastajanje racemičnih produkata, odnosno smjesa jednakih količina enantiomera na putu sinteze. Točnije, nastaju racemični tetralon **4**¹ (Slika 7.) i racemični imin; spoj **5** (Slika 8.). To na kraju dovodi do nastajanja dva diastereomerna racemata spoja **1**, koji mogu postojati u ravnoteži procesom pretvorbe jednog epimera u drugi; epimerizacija. Epimeri su spojevi koji se razlikuju u prostornom rasporedu atoma ili funkcionalne skupine na samo jednom kiralnom centru te se epimerizacija može odvijati na bilo kojem od dva kiralna centra. Na C1 atomu postoji amin-imin redoks ravnoteža, dok se epimerizacija na C4 atomu bazira na baznoj katalizi. Ta su dva racemata bitna jer svi putevi sinteze koji će biti obrađeni u ovom radu kreću od rac-tetralona koji se u jednom koraku prevodi do spoja **5**.

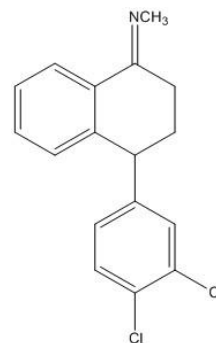
Najlakši put do racemičnog tetralona **4** je arilacija α -naftola **2** s 1,2-diklorbenzenom **3**, u reakciji kataliziranoj aluminijevim(III)kloridom. (Slika 9.)



Slika 9. Nastajanje racemičnog tetralona⁹



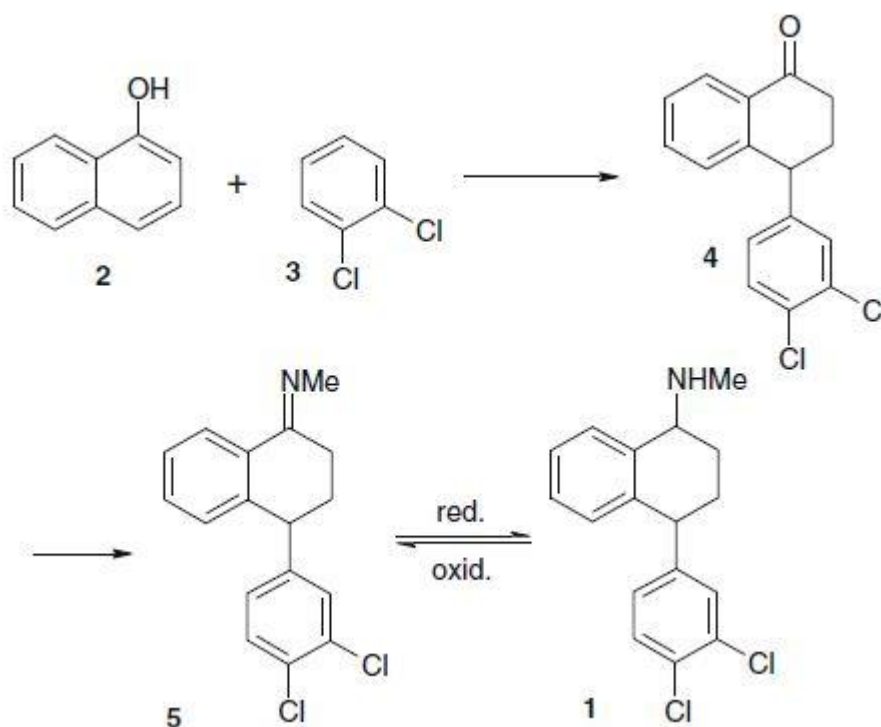
Slika 7. rac-tetralon spoj **4**



Slika 8. (E)-4-(3,4-diklorofenil)-N-metil-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-imin; spoj **5**

Iako 61% nije izrazito visoko iskorištenje, u obzir se uzela lakoća izvedbe zbog čega je takva sinteza dobila prednost na industrijskoj skali. Reakcija stvaranja C-C veze uključuje nastajanje jake karbokationske vrste koordinacijom aluminijsklorida s karbonilnim tautomerom α -naftola te zatim njegova arilacija 1,2-diklorbenzenom. Iako je takvim putem u istoj količini nastajao, uz željeni (4S)-tetralon **4**, i neželjeni (4R)-tetralon **4** koji nije koristan za sintezu (1S,4S)-sertralina **1**, otkriveno je više inventivnih načina recikliranja (4R)-tetralona **4** i njegova ponovna upotreba za novu sintezu, o čemu će biti više riječi kasnije.⁹

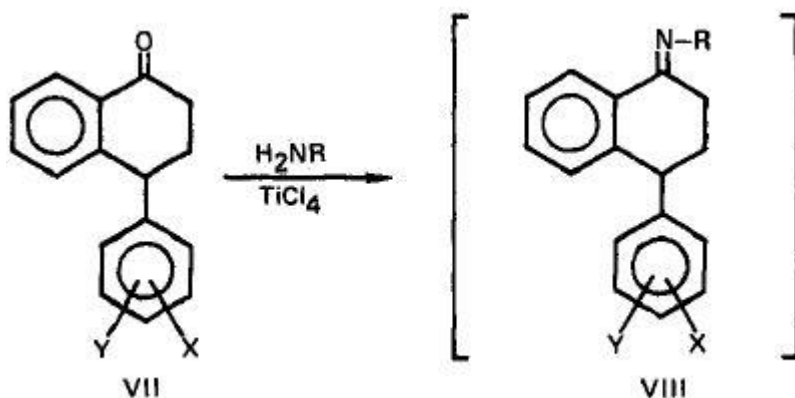
Četiri strategije sinteze (1S,4S)-sertralina koje će biti opisane u daljnjem tekstu razlikuju se od prvog koraka nadalje, i to u korištenim reagensima, uvjetima reakcije, postignutoj čistoći produkata i mogućnosti sinteze na industrijskoj razini, a razvijane su kako bi se otkrila najjeftinija i najbolja od njih. Međutim općeniti put sinteze je isti.¹⁰ (Shema 1.)



Shema 1. Općeniti put sinteze Sertralina

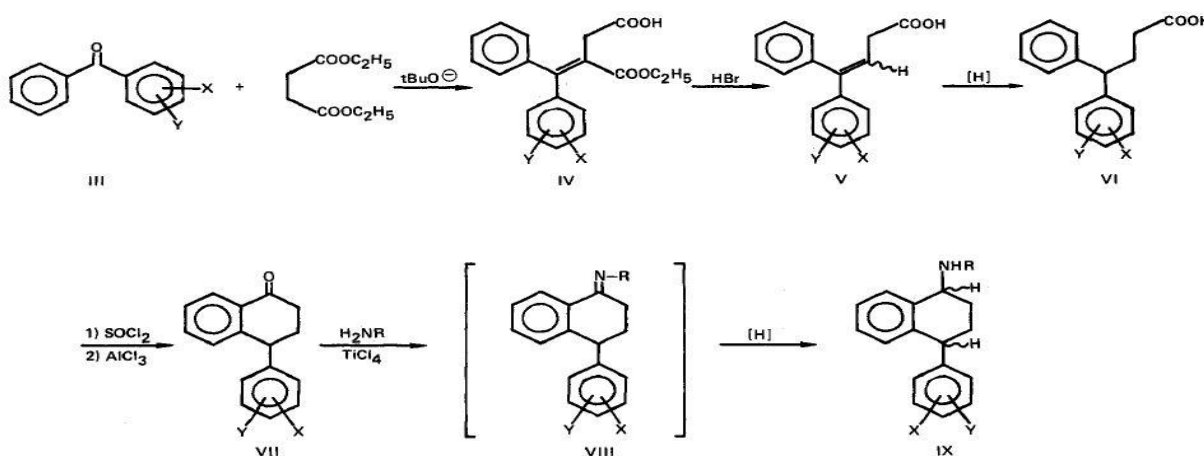
2.2. Dijastereoselektivnost hidrogeniranja rac-tetralon-imina; usporedba stare metode koja koristi (MeNH₂/TiCl₄/toluen) s novom koja koristi (MeNH₂/EtOH-Pd/CaCO₃) u teleskopskom procesu

Dijastereoselektivna reakcija je ona u kojoj preferencijalno nastaje jedan dijastereoizomer. U ovom je slučaju potrebno dobiti cis-(1S,4S)-dijastereoizomer Sertralina preko cis-tetralona (ketona) i cis-imina. Prva otkrivena metoda bila je kondenzacija tetralona **VII** s metilaminom u toluenu kao otapalu, a katalizirana je titanijevim(IV)kloridom uz suvišak metilamina, što je i prikazano na [Slici 10](#).



Slika 10. Kondenzacija tetralona s metilaminom uz titanijev(IV)klorid kao katalizator¹¹

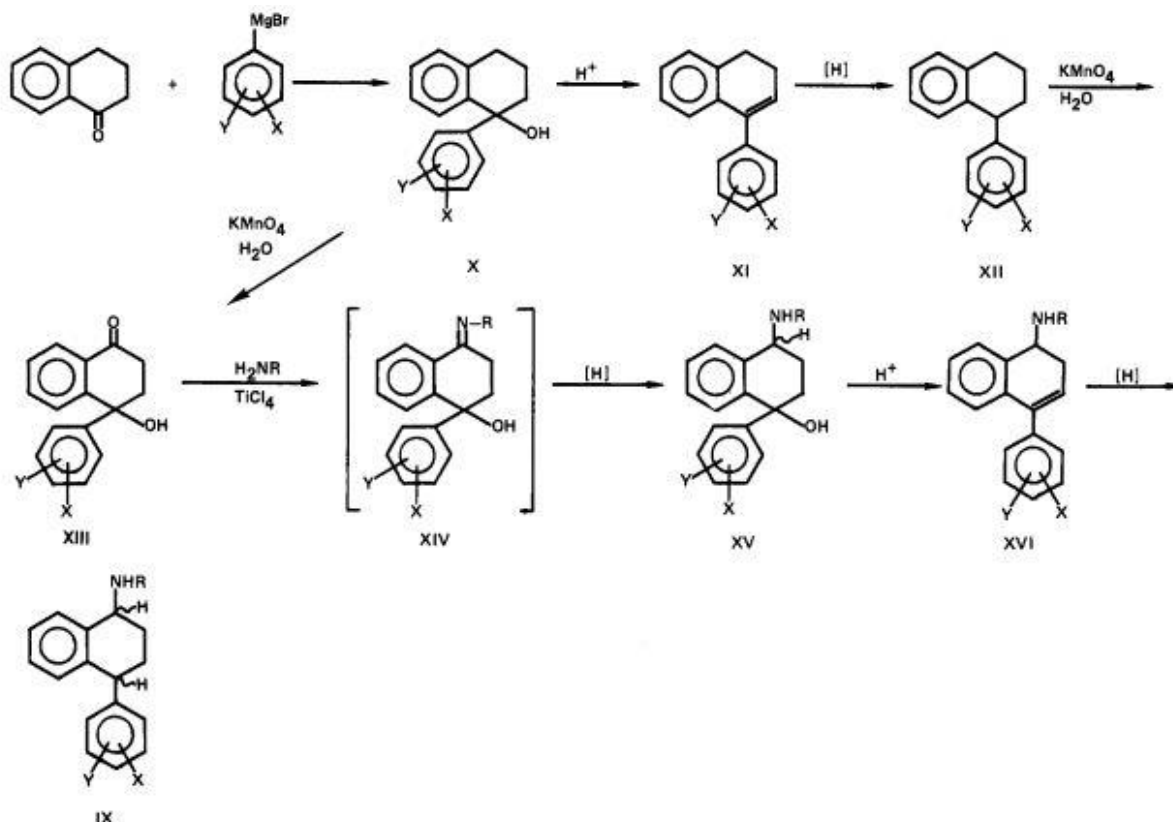
Spojevi su pripremljeni na dva načina ([Shema 2. i 3.](#)). Put prikazan na Shemi 2. upotrijebljen je za one spojeve koji posjeduju elektron-odvlačeće supstituente u arilnom prstenu (prikazani kao X i Y). Kao što je i bilo za očekivati, Friedel-Craftsova ciklizacija diarilbutanske kiseline



Shema 2. Shema dobivanja Sertralina iz spojeva koji u arilnom prstenu posjeduju electron-odvlačeće supstituente¹¹

dala je samo jedan izomer tetralona. Općenito se Friedel-Craftsova reakcija odvija u bezvodnim uvjetima kao što je dietil-eter, pri čemu se prvo kiselina halogenira sa SOCl_2 dajući acil-halogenid koji ima dobru izlaznu skupinu. Zatim dolazi do elektrofilne aromatske supstitucije gdje se kao katalizator upotrebljava aluminijev(III)klorid.

Kako bi se priredili spojevi s elektron-donirajućim supstituentima, upotrebljen je sintetski put prikazan na [Shemi 3.](#), kojeg karakterizira Grignardova reakcija; reakcija stvaranja nove C-C veze adicijom organohalogenog spoja na karbonilnu skupinu



Shema 3. Shema dobivanja Sertralina iz spojeva s elektron-donirajućim supstituentima¹¹

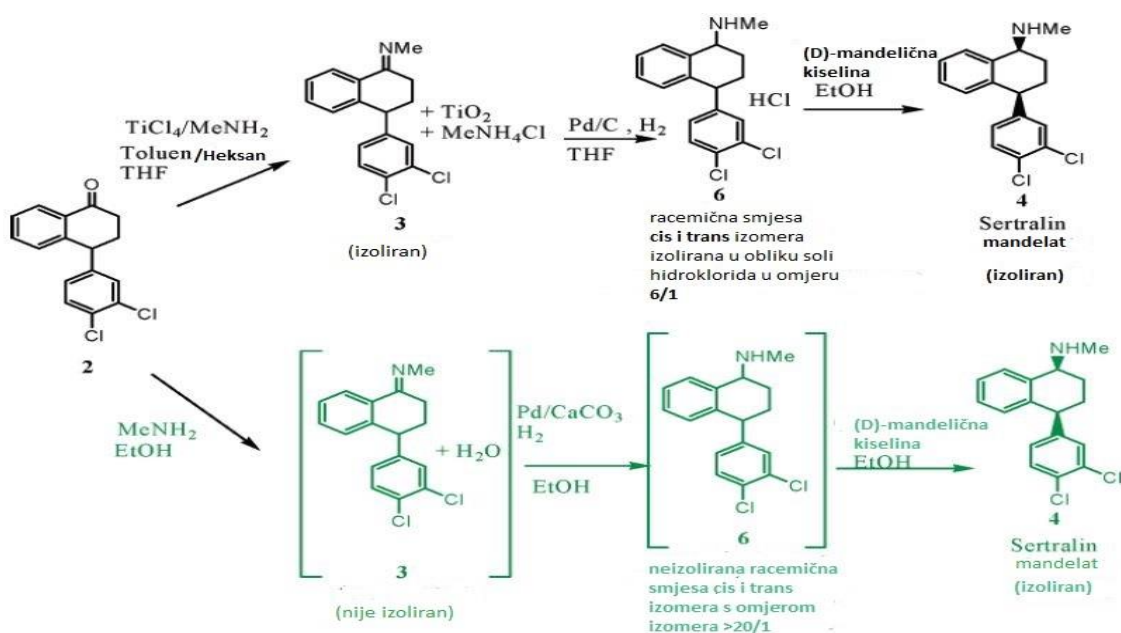
ketona/aldehida, pri čemu su nužni bezvodni uvjeti. Oksidacija 1-feniltetralina **XII** kalijevim permanganatom dala

je 4-hidroksi-4-ariltetralon **XIII** umjesto očekivanog tetralona **VII**. S obzirom na takav rezultat, provedena je direktna oksidacija Grignardovog adukta kalijevim permanganatom pri čemu je opet dobiven 4-hidroksi-4-ariltetralon **XII**, ali ovog puta s većom učinkovitošću. Daljnja pretvorba keto-alkohola **XIII** do imina **XIV** te njegova redukcija s natrijevim bor hidridom (NaBH_4) dala je smjesu amino-alkohola **XV**. Toj je smjesi uklonjena voda u procesu dehidriranja te je katalitički reducirana kako bi se dobila željena diastereoizomerna smjesa Sertralina **IX**. Racemični cis- i trans- diastereoizomeri svakog para spoja **IX** razdvojeni su

kromatografijom na koloni. Ti su spojevi dalje prevedeni u optički aktivne enantiomere frakcijskom kristalizacijom diastereoizomernih soli.¹¹

Iako je ta metoda dobra jer se može izolirati željeni izomer u diastereoizomernom prinosu od 80%, nedostatak takve reakcije je bio nastanak otrovnih nusprodukata kao što su titanijev(IV)oksid (TiO_2) i metilamin hidroklorid (MeNH_4Cl). Međutim, pronađen je inovativan način pretvorbe imina u završni produkt sertralin, a da se pri tome izbjegne nastanak štetnih nusprodukata. Kondenzacijska reakcija između tetralona i metilamina provedena je u etanolu, bez potrebe za klasičnim dehidrationskim sredstvima kao što su TiCl_4 ili molekulska sita. Ta se metoda temelji na slaboj topljivosti imina u alkoholima, što pomiče ravnotežu reakcije prema završnom produktu. Reakcija se provodi u tlačnoj posudi pri temperaturi od 60-65 °C što daje prinos pretvorbe imina u završni sertralin u iznosu od 95%. Kako bi se dodatno poboljšala selektivnost redukcijeskog procesa, kao katalizator je korišten Pd/CaCO_3 (1% w/w) što je dalo cis/trans sertralin u omjeru 20:1. Za ovaj je katalizator dodatno otkriveno da ima bolju učinkovitost u alkoholima kao otapalima, pružajući uvjete za razvoj takozvanog „teleskopskog procesa“ koji koristi isto otapalo za transformaciju tetralona u Sertralin što daje izvrsno iskorištenje i čistoću produkta.

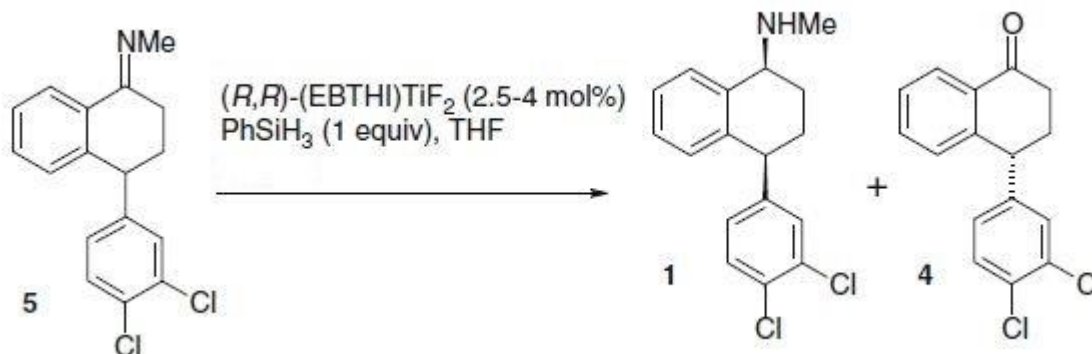
Kombinacija poboljšanog formiranja željenog imina i njegove selektivnije redukcije dala je uvjete za bolja iskorištenja, veću čistoću produkata, smanjeni trošak prilikom proizvodnje te je stoga uvedeno korištenje te metode za proizvodnju Sertralina na industrijskoj razini.¹² (Shema 4.)



Shema 4. Usporedba stare i nove metode proizvodnje Sertralina na industrijskoj razini pri kojima se koriste različita otapala i katalizatori¹²

2.3. Kinetička rezolucija racemičnog metilamina: Hidroksiliranje katalitičkim sustavom (R,R)-(EBTHI)TiF₂/PhSiH₃

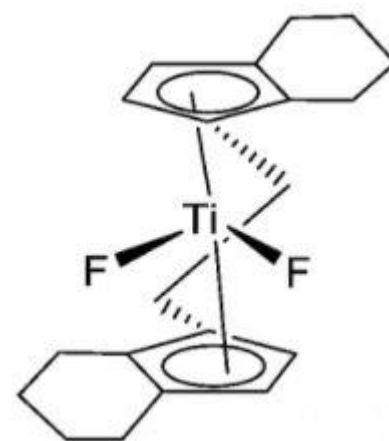
Hidridosiliranje odnosno, katalitičko hidroksiliranje je adicija Si-H veze na nezasićene spojeve. Drugi sintetski put do Sertralina je kinetička rezolucija racemičnog imina **5** hidroksiliranjem s (R,R)-EBTHI)TiF₂/PhSiH₃ katalitičkim sustavom (Slika 11.).



Slika 11. Enantioselektivna hidrogenacija racemičnog imina do (1S,4S)-Sertralina

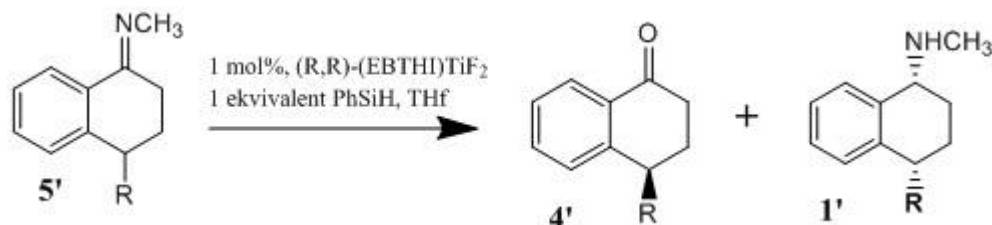
Općenito je kinetička rezolucija metoda kojom se mogu odvojiti dva enantiomera racemične smjese. Ona se temelji na različitim brzinama reakcije dva enantiomera s kiralnim katalizatorom ili reagensom što rezultira velikim enantioselektivnim prinosom manje reaktivnog enantiomera.

Jaesook Yun i Steven L. Buchwald¹³ su na temelju stereokemijskog modela prijelaznog stanja, prilikom redukcije imina s katalizatorom (R,R)-(EBTHI)-TiF₂ (Slika 12.) zaključili da se racemična smjesa imina može razdvojiti kinetičkom rezolucijom. Dvije važne pretpostavke tog modela su da supstituent na dušikovom atomu ima najveći utjecaj na stereokemijski ishod reakcije i da sin i anti izomer imina reagiraju tako da daju suprotne enantiomere. Istraživanja su provedena na 3-supstituiranim indanonima i 4-supstituiranim tetralonima.¹³ Obzirom da nas zanima dobivanje Sertralina iz 4-supstituiranih tetralona, samo će oni biti obrađeni.



Slika 12. Etilen bis(η⁵-tetrahydroindenil)titanij difluorid

Rezolucija N-metil imina 4-supstituiranih tetralona (Slika 13.) provedena je s već spomenutim katalitičkim sustavom (R,R)-(EBTHI)TiF₂/PhSiH₃. Rezultati su prikazani u Tablici 1.



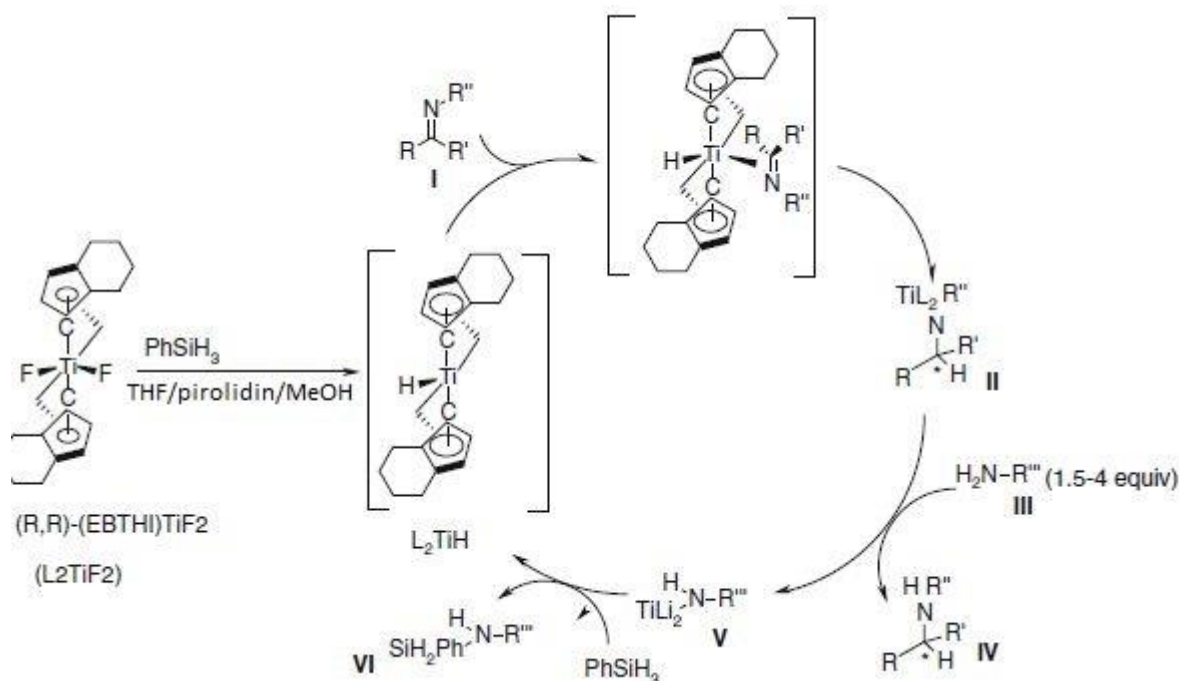
Slika 13. Kinetička rezolucija N-metil imin 4-supstituiranih tetralona¹³

Tablica 1. Dobiveni rezultati prilikom kinetičke rezolucije N-metil imina 4-supstituiranih tetralona¹³

Pokus	Supstrat R	T (°C)	Vrijeme (h)	Pretvorba [@] (%)	Dobiveni keton (% ee)	s	Diastereomerni omjer aminskih produkata (% ee)
1	CH ₃	24	24	54	96 (R)	38,5	95 (90) : 5 (99)
2		13	24	54	99 (R)	60,8	96 (93) : 4 (99)
3	C ₆ H ₅	24	15	61,5	98	17,9	89 (88) : 11
4		13	15	53	99	80,1	95,5 (96) : 4,5
5	C ₅ H ₉	24	36	49	89	78,3	98 (97) : 2 (99)
6		13	48	44	75,5	114	98,5 (98) : 1,5 (99)

@: pretvorba je određena plinskom kromatografijom s unutarnjim standardom temeljenim na potrošnji početnih komponenti. Sve su reakcije provedene sa supstratom koncentracije [supstrat]=0,5 mol/dm³, osim prve dvije u kojima je za 1. [supstrat]=1,0 mol/dm³ (1mmol/1 ml THF) i za 2. [supstrat]=0,8 mol/dm³ (2 mmol/2,5 ml THF)

Važno je naglasiti da reakcija prikazana na Slici 11. ne uključuje jednostavnu kinetičku rezoluciju, u kojoj jedan enantiomer reagira brže od drugog pri čemu se ne stvara novi kiralni centar. Umjesto toga, kiralni centar na C1 atomu u spoju 5 omogućuje nastanak dva diastereoizomerna racemata. Začudo, kiralni reducirajući agens izabire (4S)-enantiomer spoja 5 i reducira imino skupinu u cis-konfiguraciji, što daje (1S,4S)-sertralina tj. jedan stereoizomer od četiri mogućih. Enantioselektivni prinos te reakcije varirao je od 90% do 96%, dok je prinos te reakcije 40-50%. Taj je prinos baziran na racemičnom iminu 5, dok je prinos za (4S)-enantiomer spoja 5 bilo 76-96%. Završni korak u toj metodi zahtijeva kromatografsko odvajanje (1S,4S)-sertralina od (4R)-ketona.

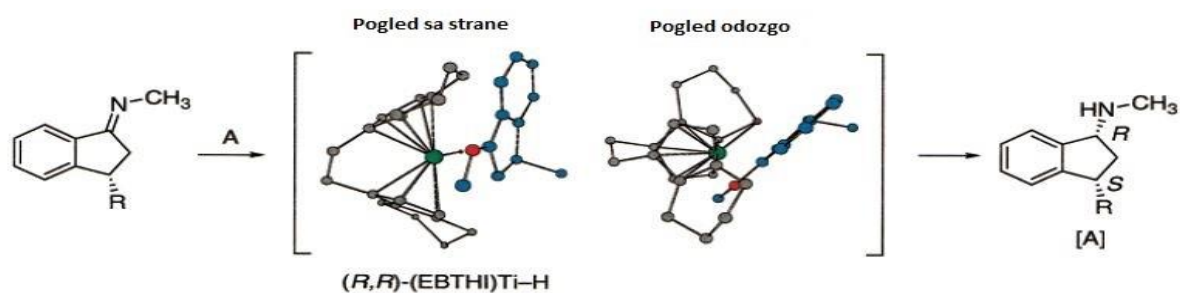


Shema 5. Mehanizam enantioselektivnog hidrogeniranja imina s katalitičkim sustavom $(R,R)\text{-(EBTHI)TiF}_2/\text{PhSiH}_3$ ¹⁰

Iako detaljne mehanističke studije same reakcije nisu provedene, postoje dva pretpostavljena mehanizma kojima se reakcija odvija. Jedna od pretpostavki je katalitički krug prikazan na Shemi 5. Aktivacija $(R,R)\text{-(EBTHI)TiF}_2$ kompleksa sa PhSiH_3 u prvom koraku vodi do $(R,R)\text{-(EBTHI)TiH}$ kompleksa. Ubacivanje imina na Ti-H vezu prati prijenos protona i nastanak kiralnog međuprodukta II. Slijedi nastanak Ti-N veze što daje spoj V i odlazak kiralnog produkta IV. Krug završava djelovanjem fenil-silana (PhSiH_3) pri čemu se regenerira katalitička vrsta $(R,R)\text{-(EBTHI)TiF}_2$.

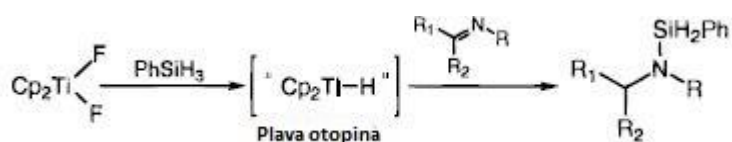
Visoka enantioselektivnost prijenosa hidrida kontrolirana je steričkim uvjetima kiralnog liganda u titanocenu ($\text{Ph}_2\text{Ti}^{2+}$). Postoje četiri načina na koja racemični supstrat može prići $(R,R)\text{-(EBTHI)Ti-H}$. Najbolji (Slika 14.) je onaj u kojem je N-metilna skupina pozicionirana u praznom kvadrantu i R grupa orijentirana na suprotnu stranu od glavine katalizatora. Takvim su razmještajem minimizirane steričke interakcije čime nastaje željeni aminski produkt. Visoki enantioselektivni i diastereoselektivni prinosi aminskih produkata, dobiveni kinetičkom rezolucijom N-metil-imin 4-supstituiranih tetralona, odražavaju činjenicu da smještanje supstrata na način koji je prikazan na Slici 14. dominira u odnosu na ostale.¹³

Drugi prijedlog mehanizma temelji se na činjenici da je nastanak međuprodukta II termodinamički pogodan zbog stvaranja Ti-H veze odnosno cijepanja Ti-F veze (140



Slika 14. Prikaz smještanja N-metil imin 3-substituiranog indanonskog supstrata na katalitički sustav (R,R)-(EBTHI)Ti-H¹³

kcal/mol) i formiranja Si-F veze koja ima neobično visoku energiju veze (150-165 kcal/mol). Istraživanja su proveli Stephen L. Buchwald i suradnici¹⁴. Krenuli su od aktiviranja katalizatora dodatkom fenilsilana u žutu otopinu Cp₂TiF₂ [(p-ClC₆H₄O)₂] pri sobnoj

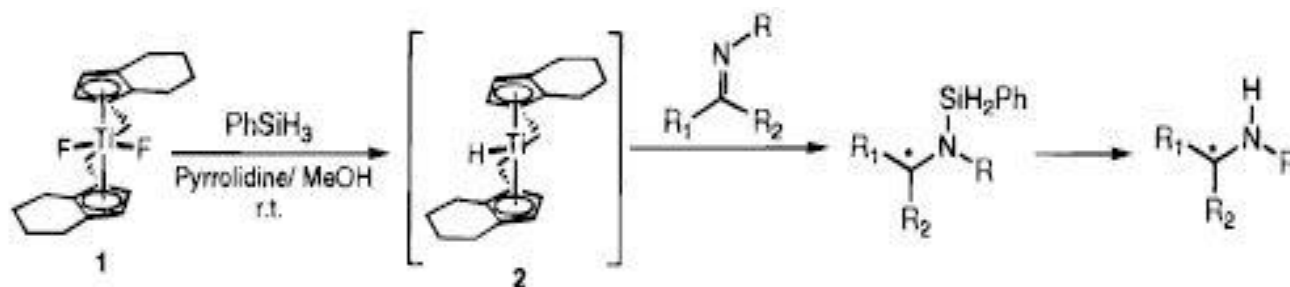


Shema 6. Aktivacija katalizatora (p-ClC₆H₄O)₂ s fenilsilanom za hidrosililaciju imina¹⁴

temperaturi, što je dalo tamno plavu otopinu koja je katalitički aktivna za hidrosiliranje imina (Shema 6.)

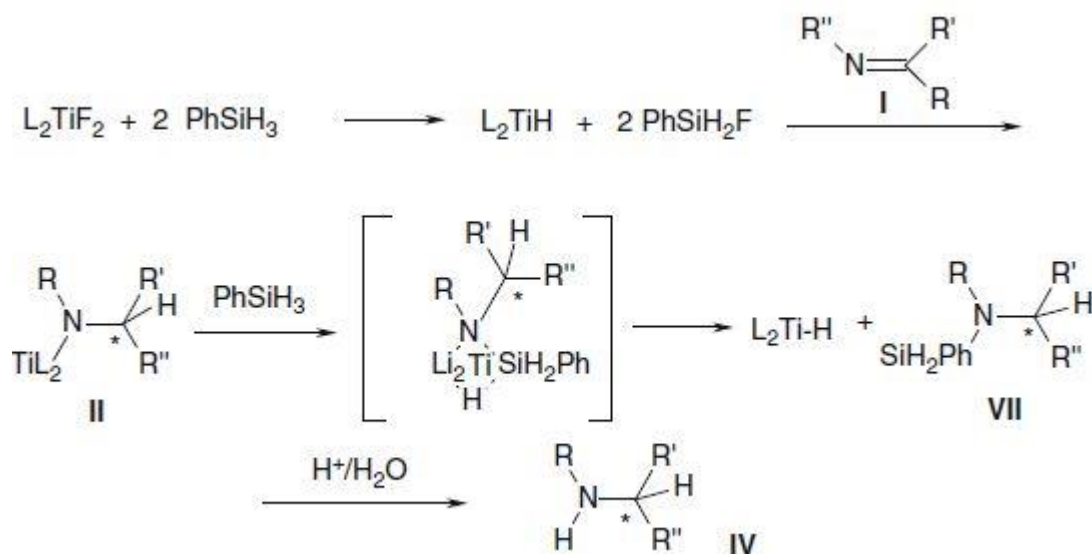
Taj je pokus pokazao da je moguće pocijepati jaku Ti-F vezu pod vrlo blagim

uvjetima i stvoriti titanijev(III)hidrid ili njegov ekvivalent. To je primjenjivo i na sterički zahtjevnije titanocenske sustave (Shema 7.). (S,S)-etilenbis(η⁵-tetrahydroindenil)titanijev difluorid tretiran je s fenilsilanom, što je zagrijavanjem na temperaturi od 60 °C dalo zelenu otopinu koja je također katalitički aktivna. Isti je rezultat dobiven pri sobnoj temperaturi, ali uz dodatak male količine metanola i piroolidina koji ubrzavaju aktivaciju katalizatora. Reakcija između silana i alkohola ubrzava dodatak baze. Jednom kada se katalizator aktivira reakcija vjerojatno teče u obliku katalitičkog kruga kako je prikazano na shemi 5. U aktivirani katalizator dodan je imin te su miješanjem pri sobnoj temperaturi nastali odgovarajući sililirani amini. Ti amini su zatim tretirani kiselinom te su odvajanjem, u velikom iskorištenju i s visokim stupnjem čistoće (prema rezultatima plinske kromatografije i ¹H NMR), dobiveni sekundarni amini.



Shema 7. Aktivacija (S,S)-etilenbis(η⁵-tetrahydroindenil)titanijeva difluorida fenilsilanom uz dodatak metanola i piroolidina te redukcija imina¹⁴

Sumirani proces aktivacije katalizatora, hidroksiliranja imina te cijepanje Si-N veze molekulom vode, pri čemu nastaje kiralni amin **IV** prikazan je na [Shemi 8](#).

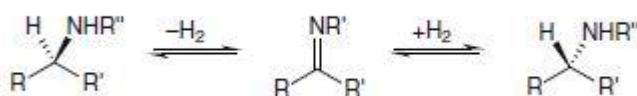


Shema 7. Mehanizam prijenosa hidrida preko kompleksa L_2TiH -imin kompleksa

Na temelju provedenih eksperimenata i dobivenih rezultata može se zaključiti da je katalitičko hidroksiliranje imina jedna od boljih, visoko enantioselektivnih metoda za dobivanje sekundarnih amina. Tim se procesom imini prevode u amine pod blagim uvjetima i sa značajno višim omjerom supstrat : katalizator nego što je to moguće drugim metodama.¹⁴

2.4. Katalitička epimerizacija trans-sertralina u cis-sertralina

Racemizacija kiralnog sekundarnog amina se općenito može prikazati [Shemom 9](#).



Shema 8. Općeniti prikaz oksidacijko-redukcijske racemizacije imina

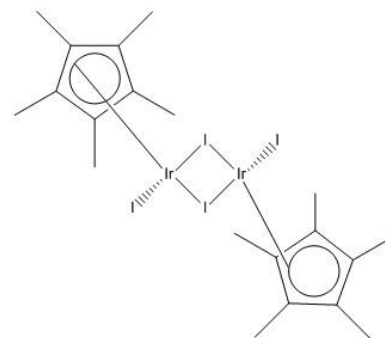
U toj ravnoteži, oba se enantiomera pretvaraju jedan u drugog preko prokiralnog međuprodukta (akiralan spoj koji se u asimetričnoj sredini ponaša kao kiralan; simetričan spoj koji se u asimetričnoj sredini ponaša asimetrično) i prisutni su u jednakim količinama, bez obzira na enantiomer koji je na početku reakcije bio prisutan u većoj količini.

Imini su korisni međuprodutki u organskoj sintezi, koji djeluju kao elektrofilni reagensi u mnogim reakcijama kao što su redukcije, adicije, kondenzacije. Mnoge se od tih reakcija mogu provesti s velikim stupnjem enantioselektivnosti. Oni se također javljaju i kao međuprodutki prilikom racemizacije kiralnih amina. Općenito se sintetiziraju u kondenzacijskim reakcijama između ketona/aldehida i amina. To je i slučaj prilikom sinteze Sertralina gdje se, kao što je već spomenuto, u jednom koraku tetralon **4** prevodi u imin **5**, te se iz imina **5** dobije završni produkt. Međutim, problem je što na putu sinteze nastaje racemični tetralon, racemični imin te na kraju smjesa dva diastereomerna para Sertralina. Katalitičkom se epimerizacijom želi promijeniti prostorno usmjerenje atoma na stereogenom centru te tako dobiti željeni izomer Sertralina.¹⁵

Dehidrogeniranje amina odnosno, njegova oksidacija može se provesti pomoću stehiometrijske količine raznih metalnih oksidansa kao što su dikromatni i permanganatni ioni, manganov(IV)oksid, srebrov(I)oksid, olovjjev tetraacetat, ali upotreba takvih oksidansa ima neželjene posljedice što s ekološke, što s ekonomske strane. Stoga su se počeli koristiti homogeni i heterogeni katalitički kompleksi prijelaznih metala s molekularnim kisikom ili vodikovim peroksidom kao krajnjim oksidansima. Međutim, oni također nisu dobri iz više razloga: visoka energetska barijera ponovne oksidacije reducirane forme metala s molekularnim kisikom, ne zadovoljavaju industrijske kriterije za obrtni broj (broj molova supstrata kojeg jedan mol katalizatora može prevesti u produkt prije nego što postane inaktivan), imaju visoku cijenu i za njihovo su djelovanje potrebne visoke temperature.¹⁵

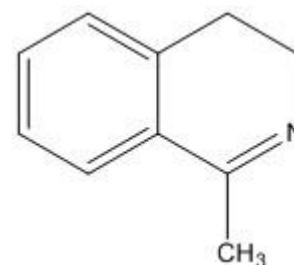
Stoga su J. Blacker i suradnici¹⁶ razvili učinkovitu proceduru racemizacije optički aktivnih amina primjenom dinamičke kinetičke rezolucije; metode koja kombinira rezoluciju s racemizacijom čime se ostvaruje veće iskorištenje reakcije. Dimer

pentametilciklopentadienil iridijeva(III)jodida ili takozvani SCRAM katalizatorski kompleks (Slika 15.) može provesti dehidrogeniranje krivog (1R,4R)-enantiomera Sertralina, koji se, ovisno o uvjetima reakcije, reducira natrag do amina. Navedeni dimer pentametilciklopentadieniliridijev(III)jodid je zapravo predkatalizator koji, otopljen u odgovarajućem otapalu reagira s primarnim, sekundarnim i tercijarnim aminima kako bi nastalo ono što se smatra SCRAM katalizatorom.



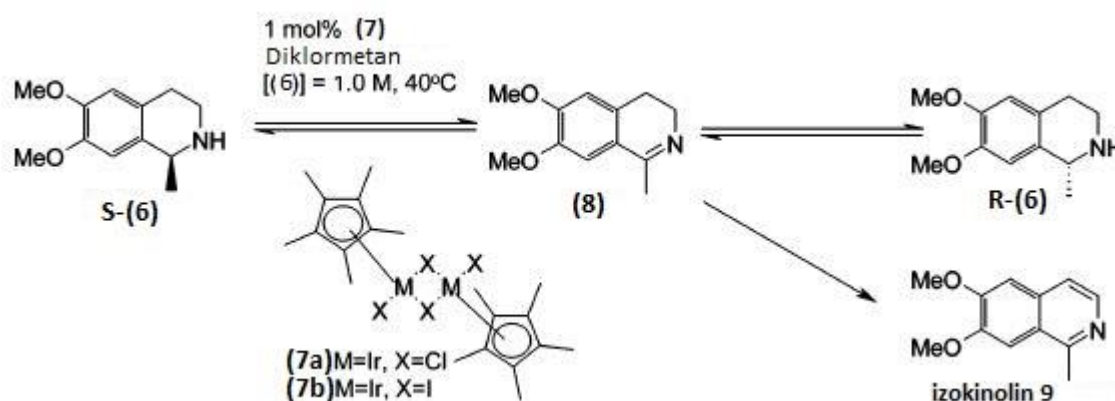
Slika 15. Dimer pentametilciklopentadieniliridijeva (III)jodida

Kako bi se odredio način njegova djelovanja te njegova efikasnost u racemizaciji Sertralina, provedena su istraživanja s drugim aminima te analogom SCRAM katalizatora koji umjesto joda posjeduje klor. Prilikom rada s 1-metil-3,4-dihidroizokinolinima (Slika 16.) uz upotrebu iridijevih pentametilciklopentadienil kompleksa (CATHy katalizatori), uočen je značajan pad enantiomernog prinosa aminskog produkta iako je korištena sol formijata (HCOO^-) koja je služila kao donor protona i za koju se zbog toga smatralo da će pridonijeti ireverzibilnosti reakcije. To je navelo na zaključak da takav tip katalizatora može dehidrogenirati amine odnosno, da amini mogu djelovati kao donori protona.



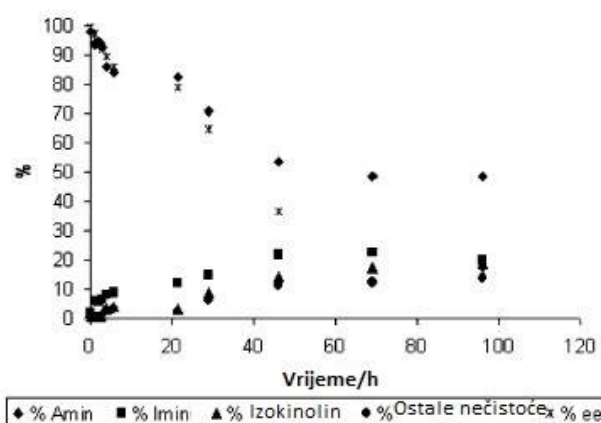
Slika 16. 1-metil-3,4-dihidroizokinolin

Prvotne su studije pokazale da prekursor CATHy katalizatora, dimer pentametilciklopentadienil-iridijev(III)klorid polako racemizira (R)- ili (S)-6,7-dimetoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinoline (Shema 10.).



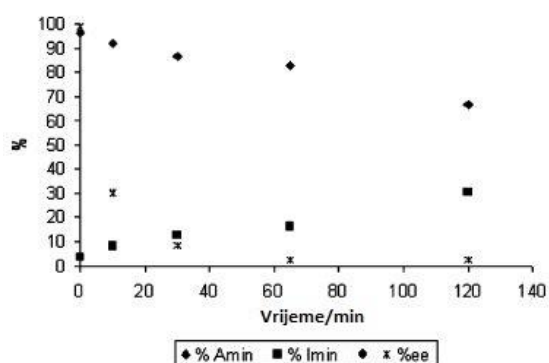
Shema 9. Dehidrogenacija i racemizacija (1S)-6,7-dimetoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolina uz korištenje $[\text{IrX}_2\text{Cp}^*]_2$ katalizatorskog kompleksa¹⁶

Brzina kojom taj katalizator dehidrogenira supstratni amin pri čemu nastaje imin može se vidjeti na reakcijskom profilu (Slika 17.). Taj imin se može reducirati u bilo koji od dva aminska enantiomera te tako racemizirati optički aktivan početni spoj. Iako je sama brzina racemizacije mala te je dobiven i veliki postotak nečistoća, tom je reakcijom pokazano da dimer iridija **7a** može racemizirati amine pod izrazito blagim reakcijskim uvjetima.¹⁶



Slika 17. Reakcijski profil racemizacije (1S)-6,7-dimetoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolina s $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*]_2$ katalizatorom prema shemi 10 (ref 16)

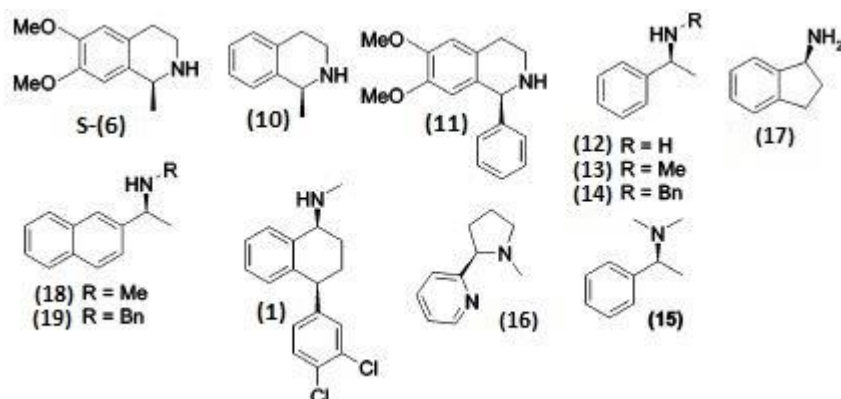
Brzina racemizacije koja je katalizirana iridijevim kompleksom **7a** najvjerojatnije ovisi o efektivnom pozitivnom naboju na metalu odnosno, njegovoj sposobnosti da djeluje kao Lewisova kiselina i da prihvati/donira hidridni ion. Najjednostavniji način modifikacije efektivnog naboja, te time i promjene katalitičke aktivnosti, je zamjena liganda na metalu. Zna se da dodatak soli metalnih halogenida u organometalne komplekse može dovesti do izmjene halogena. Stoga je dodatkom kalijeva jodida (KI) u iridijev kompleks **7a** dobiven novi katalizator, pentametilciklopentadienil iridijev(III)jodid odnosno SCRAM katalizator. Zatim je ponovljena racemizacija spoja **S-(6)** uz dodatak ekvivalenta kalijeva jodida. Neke od dodatnih promjena su: upotreba kloroforma kao otapala zbog njegove više točke vrenja te dodatak THF-a za bolje otapanje kalijeva jodida. Dobiveni su pozitivni rezultati (Slika 18.) prema kojima se uočava porast katalitičke aktivnosti te brzina racemizacije za 120 puta.



Slika 18. Reakcijski profil racemizacije (1S)-6,7-dimetoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolina s $[\text{IrI}_2\text{Cp}^*]_2$ katalizatorom prema shemi 10 (ref 16)

Količina nastalog imina bila je otprilike ista kao i u reakciji s katalizatorom **7a**. Međutim količina nastalog izokinolina **9** bila je značajno manja, te se nastali imin može lako reducirati do racemičnog amina.¹⁶

Obzirom da kombinacija iridija i jodidnih liganada daje najaktivniji katalizator, bilo je potrebno još odrediti opseg djelovanja na druge aminske spojeve te njegovu efikasnost prilikom racemizacije samog Sertralina. Spojevi čija se racemizacija ispitivala prikazani na [Slici 19](#). te reakcijski uvjeti i vremena polureakcije racemizacije za svaki pojedini spoj u [Tablici 2](#).



Slika 19. Aminske supstrati na kojima je provedena racemizacija prilikom istraživanja efikasnosti SCRAM-katalizatora¹⁶

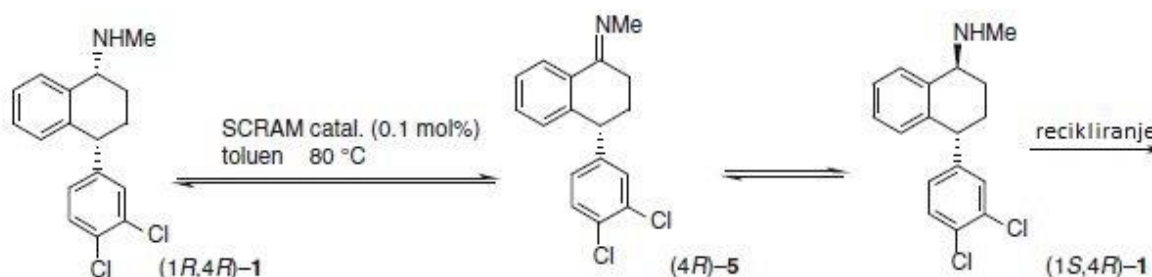
Tablica 2. Reakcijski uvjeti i vremena polureakcije prilikom racemizacije raznih optički aktivnih amina SCRAM katalizatorom¹⁶

Pokus	Supstrat	Temp. (°C)	Kol. katalizatora (mol %)	$t_{1/2}$ (min ⁻¹)
1	6	40	0,2	45
2	10	40	0,2	220
3	11	80	0,5	180
4	12	80	1,0	nečistoće [@]
5	13	80	1,0	45
6	14	80	1,0	250
7	17	80	1,0	nečistoće [@]
8	18	80	1,0	900
9	19	80	1,0	1400
10	1	80	0,1	22
11	16	80	1,0	>7200
12	15	90	1,0	1250

[@] 30% produkta je racemizirani amin, dok ostatak čini mješavina dimera.

Iz [Tablice 2.](#) se vidi da se supstrati s N-metilnom skupinom brže racemiziraju od onih s N-benzilnom skupinom. Najvjerojatniji razlog leži u većim steričkim smetnjama te stoga težoj redukciji benzilimina. Također, redukcija geometrijskih izomera imina koji mogu postojati u cis- i trans- usmjerenju može varirati, zbog čega se brzina reakcije smanjuje. Ciklički imini (**6**, **10** i **11**) mogu postojati u obliku samo jednog geometrijskog izomera zbog čega su skloni bržoj racemizaciji. Utvrđeno je i da supstrati koji posjeduju elektron-donirajuće supstituente (RO⁻, -CH₃) racemiziraju brže.¹⁶

Reakcije racemizacije katalizirane SCRAM kompleksom su gotovo termoneutralne, što znači da nisu pod nikakvom termodinamičkom kontrolom. Stoga je Sertralin zanimljiv u tom pogledu jer se epimerizacija sekundarnog amina provodi pod djelomičnom termodinamičkom kontrolom udaljenog tercijarnog kiralnog centra. Ovisno o uvjetima temperature i otapala cis-izomer se može epimerizirati u stabilniji trans-izomer s dijastereoizomernim prinosom od 90%. Time nastaje i željena (1S) konfiguracija na stereogenom centru koji nosi amino skupinu ([Shema 11.](#)). Pošto se drugi stereogeni centar na C4 atomu može uravnotežiti s jakom bazom, ovime je osmišljen tehnološki proces u kojem se tri otpadna izomera Sertralina mogu racemizirati, reciklirati i zatim prevesti u (1S,4S)-enantiomer koji je aktivan kao lijek.



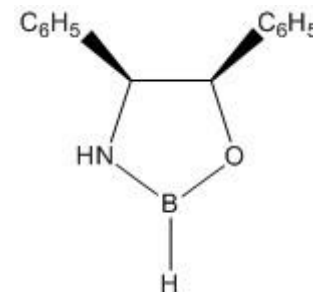
Shema 10. Epimerizacija (1R,4R)-sertralina SCRAM katalizatorom u (1S,4R)-sertralin

Visoka brzina ove reverzibilne redoks reakcije prvog reda s obzirom na Sertralin, sa vremenom polureakcije od samo 22 minute, visok dijastereoizomerni prinos od 90% i mogućnost racemizacije i reciklaže neželjenih izomera Sertralina čini taj proces vrlo privlačnim za epimerizaciju (1R,4R)-Sertralina na industrijskoj skali.

2.5. Stereoselektivna redukcija tetralona kiralnim difeniloksazaborolidinom

Nakon obrađenih metoda u kojima se metali koriste kao katalizatori, slijedi zadnja, u kojoj kiralni difeniloksazaborolidin (Slika 20.) služi za stereoselektivnu redukciju tetralona.

Postoji velik broj metoda za asimetričnu redukciju alkil-aril ketona. Asimetrične organokatalitičke redukcije karbonila ostvarene su; s boranima u prisutnosti katalizatora na bazi fosfora, s borohidridnim reagensima u prisutnosti „phase-transfer“ katalizatora (katalizatori koji olakšavaju prijelaz



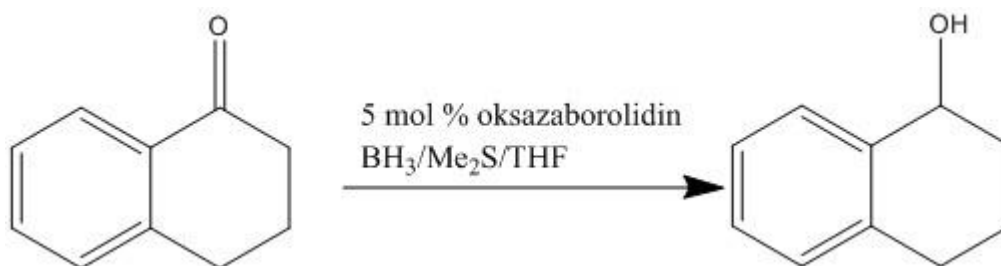
Slika 20.
Difeniloksazaborolidin

reaktanta iz jedne faze u drugu fazu u kojoj se odvija reakcija te tako omogućavaju izvođenje reakcije u heterogenim sustavima) i s hidrosilanima u prisutnosti kiralnih nukleofilnih aktivatora. Međutim, najčešće upotrebljavana metoda za visoko-enantioselektivnu redukciju karbonilnih spojeva je redukcija boranom koja je katalizirana oksazaborolidinom (Corey-Bakshi-Shibata metoda ili CBS metoda).¹⁷

Stereoselektivna redukcija racemičnih ketona, supstrata koji već posjeduju jedan stereogeni centar, je dijastereoselektivna ukoliko jedna konfiguracija prevladava na novostvorenom stereogenom centru. Dijastereoselektivnost redukcije je kontrolirana stereogenim centrom koji već postoji, ali može biti kontrolirana na dva mjesta kad se koristi kiralni reducens. Povoljna reakcija odvija se kada kiralni reducens odnosno katalizator povećava enantioselektivnost. U suprotnom, neusklađenost dva agensa (supstrata i katalizatora) koji kontroliraju reakciju smanjuje dijastereoselektivnost. Kako bi se izbjegla nepovoljna situacija potrebno je pribjeći metodi „pokušaja i pogreške“ tako da se iskoriste oba enantiomera katalizatora.

Kako bi se otkrila veza strukture oksazaborolidina i njegove sklonosti dijastereoselektivnosti, George J. Quallich, James F. Blake i Teresa M. Woodall¹⁸ proveli su istraživanje koje je kombiniralo studije sinteze i „ab initio“ proračune. S obzirom da se ovaj rad bazira na sintetskom dijelu, samo će „studije sinteze“ biti obrađene. U svrhu određivanja sklonosti oksazaborolidina ka dijastereoselektivnosti sintetizirano je šesnaest oksazaborolidina s raznim supstituentima na ugljikovom, borovom i dušikovom atomu i

testirano na stereoselektivnoj redukciji tetralona **4**. (Shema 12.)

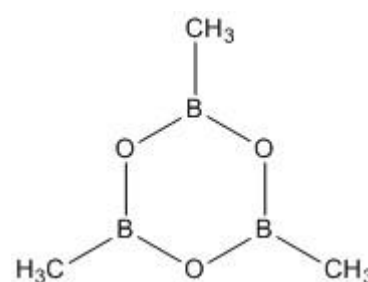


Shema 11. Općenita reakcija redukcije tetralona s boranom u otapalima THF i Me₂S s oksazaborolidinom kao katalizatorom reakcije

Istraživanje je započelo s efedrinom, pseudoefedrinom i prolinolom (Slika 21.) koji su s trimetilboroksinom (Slika 22.) prevedeni u odgovarajuće oksazaborolidine. U Tablici 3. su prikazani svi sintetizirani oksazaborolidini te su navedeni enantiomerni prinosi dobiveni prilikom redukcije tetralona. Katalizatori dobiveni iz efedrina i prolinola dali su najveće enantiomerne prinose, 60% i 78%. Korištenje stehiometrijske količine efedrin-oksazaborolidina **20** rezultiralo je višim enantiomernim prinosisima i dalo uvid u katalitičku efikasnost enantioselektivne redukcije. Prema tome je donesena hipoteza da je blokiranje jedne strane oksazaborolidina nužno za osiguravanje visokog enantiomernog prinosa (**20 i 29**). Kako bi se ta pretpostavka potvrdila uzet je eritro difeniloksazaborolidin, jer je jedna strana katalizatora zaštićena zbog ortogonalnog rasporeda fenilnih supstituenata u odnosu na oksazaborolidinski prsten. U toj eritro difenilnoj seriji (**23-26**) su postignuti vrlo dobri enantiomerni prinosi. Zatim je ispitivana serija katalizatora proizašlih iz aminokiselina kako bi se odredilo može li se jedna strana oksazaborolidina zaštititi jednim supstutentom na ugljikovom atomu koji je vezan za dušik koji koordinira boran. Katalizator **18** s eritro tert-butil/fenilnim supstutentima nije dao bolji enantiomerni prinos u odnosu na difenilni katalizator **7**. Stoga je glavna stavka za dobar katalizator potpuna blokada jedna strane oksazaborolidina. Za alkilne je supstutente na dušikovom atomu utvrđeno da su štetni za enantiomerni prinos. Tako na primjer metilna skupina katalizatora **27** potpuno blokirala enantioselektivnost, s 0 % ostvarenog enantiomernog prinosa.¹⁸

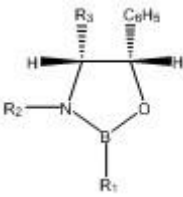
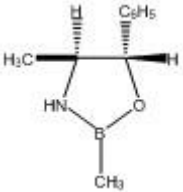
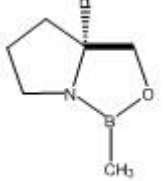
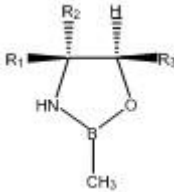
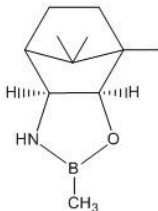


Slika 21. Prekursori pojedinih oksazaborolidina



Slika 22. Trimetilboroksin

Tablica 3. Enantioselektivni prinosi i apsolutne konfiguracije dobivenog alkohola redukcijom α -tetralona u reakciji katalizanoj raznim oksazaborolidinima¹⁸

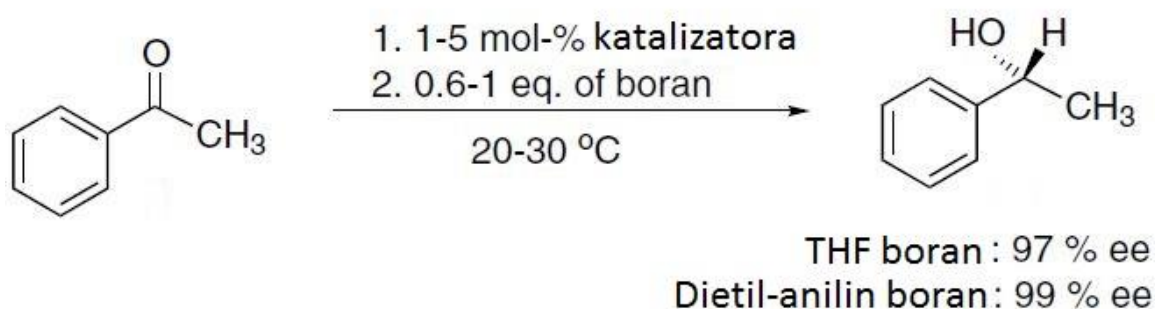
Oksazaborolidin	Spoj/supstituenti na oksazaborolidinu	Apsolutna konfiguracija dobivenog alkohola	enantioselektivni prinos (%)
	20 $R_1=R_2=R_3=CH_3$	S	60
	21 $R_1=C_6H_5; R_2=R_3=CH_3$	S	36
	22 $R_1=R_3=CH_3; R_2=H$	S	80
	23 $R_1=CH_3; R_2=H; R_3=C_6H_5$	S	94
	24 $R_1=R_3=C_6H_5; R_2=H$	S	88
	25 $R_1=Bu; R_2=H; R_3=C_6H_5$	S	90
	26 $R_1=R_2=H; R_3=C_6H_5$	S	86
	27 $R_1=R_2=CH_3; R_3=C_6H_5$	S	0
	28	S	2
	29	R	78
	30 $R_1=CH_3S(CH_2)_2; R_2=R_3=H$	R	36
	31 $R_1=(CH_3)_2CH_2; R_2=R_3=H$	R	54
	32 $R_1=R_3=H; R_2=C_6H_5$	S	56
	33 $R_1=(CH_3)CH; R_2=R_3=H$	R	70
	34 $R_1=(CH_3)CH; R_2=H; R_3=C_6H_5$	R	82
	35	R	80

sve su redukcije provedene u THF-u pri 25 °C uz boran kao reducens s 5 mol % katalizatora

Prema tome, posljedica neveznih interakcija koje se ostvaruju između dušika s alkilnom skupinom i supstituenta na proksimalnom ugljikovom atomu je povećana nekatalizirana redukcija ketona samim boranom. Do toga dolazi zbog sporog kompleksiranja borana oksazaborolidinom te zbog neselektivne redukcije katalizatorom. Stoga eritro-supstituirani oksazaborolidini toleriraju razne supstituente na borovom atomu, ali ne i na

dušikovom atomu. Iz svega se može zaključiti da difenilni oksazaborolidini (**7-10**) posjeduju attribute važne za efikasnu katalizu i pritom visok enantiomerni prinos.¹⁸

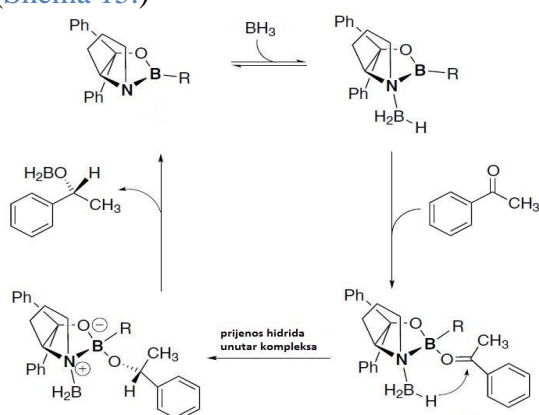
Iz kiralnih je oksazaborolidina proizašla CBS metoda koja je uspješno primijenjena na sve vrste ketona; diaril, dialkil, i aril-alkil ketone, zatim haloalkil ketone, cikličke i lančane enone... Jedan takav primjer je redukcija acetofenona s raznim boranima ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) pri čemu u vrlo dobrom iskorištenju te gotovo savršenom enantiomernom prinosu nastaje 1-feniletanol. (Shema 13.)



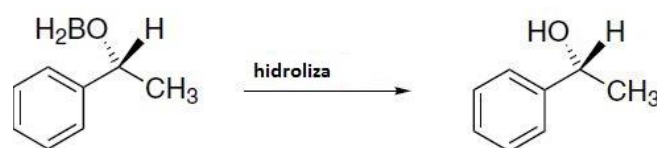
Shema 12. Redukcija acetofenona boranom uz derivat oksazaborolidina kao katalizatora, koji je proizašao iz L-prolina, u dvama različitim otapalima; THF te dietil-anilin¹⁷

Sam mehanizam redukcije ketona prikazana je na **Shemi 14**. Prema tom se mehanizmu vidi da je oksazaborolidin primjer bifunkcionalnog katalizatora što znači da posjeduje dva katalitička mjesta odnosno, u svojoj strukturi ima dio koji djeluje kao Lewisova kiselina (bor) i dio koji djeluje kao Lewisova baza (dušik). Prilikom reakcije dolazi do istovremenog vezanja ketona odnosno, karbonilna kisikova atoma na borov atom katalizatora te borana na dušikov atom katalizatora. Na vezanom boranu dolazi do separacije naboja zbog djelovanja dušika, što olakšava otpuštanje i prijenos hidridnog iona na karbonilni spoj. Na kraju dolazi do otpuštanja nastalog feniletoksiborana s katalizatora te njegova hidroliza do alkohola.¹⁷

(Shema 15.)

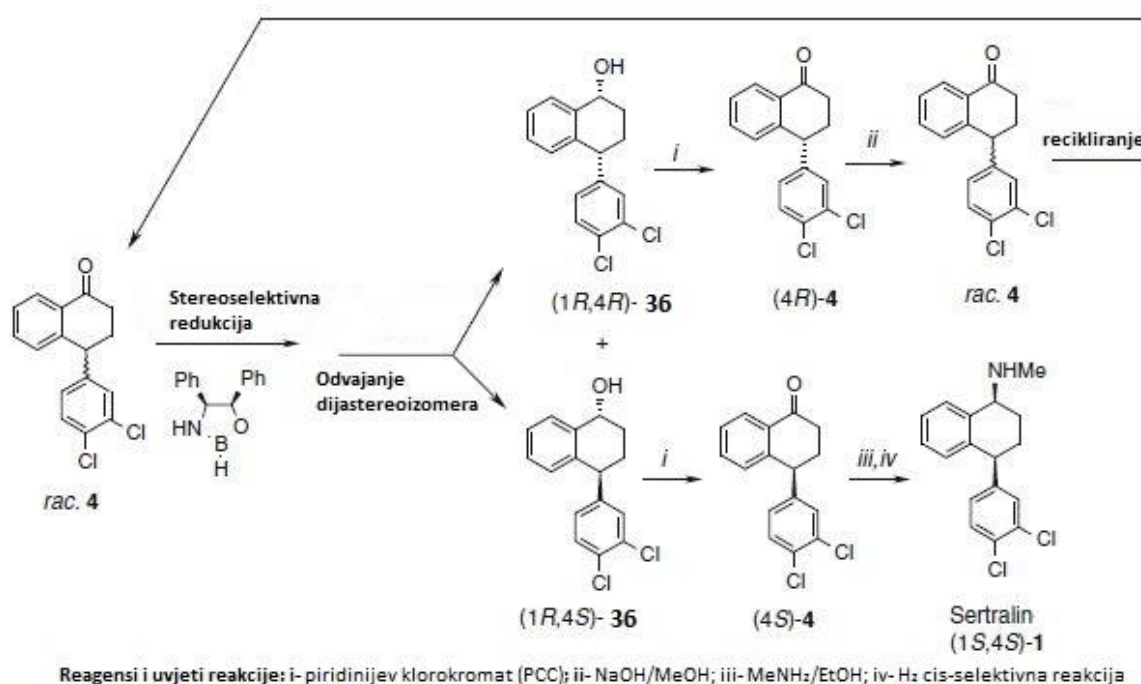


Shema 13. Mehanizam reakcije redukcije acetofenona boranom uz difeniloksazaborolidin kao katalizator reakcije¹⁷



Shema 14. Hidroliza nastalog feniletoksi borana pri čemu nastaje alkohol¹⁷

Navedeni se difenil oksazaborolidin, zbog svoje katalitičke efikasnosti odnosno, visoko-enantioselektivne redukcije karbonilnih spojeva, primjenjuje i u proizvodnji Sertralina za redukciju racemičnog tetralona koji nastaje reakcijom α -naftola i 1,2-diklorbenzena. On u visokom prinosu daje željeni (1R,4S)-4-(3,4-diklorfenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol **36**. On se od neželjenog (1R,4R)-dijastereoizomera **36** odvaja kristalizacijom. Odvojene se stereoizomere tretira na drugačije načine. Željeni se (1R,4S)-**36** prevodi do konačnog produkta (1S,4S)-Sertralina, dok se neželjeni (1R,4R)-**36** prevodi do racemičnog ketona kako bi se reciklirao i tako ušao u novi krug sinteze Sertralina (Shema 16.).



Shema 15. Stereoselektivna redukcija racemičnog ketona **4** boranom, uz difenil oksazaborolidin kao katalizator reakcije, prevođenje željenog dijastereoizomera do (1S,4S)-Sertralina te reciklaža neželjenog dijastereoizomera

Benzilni se tipovi alkohola, kao što je spoj **36**, mogu reoksidirati raznim metodama; oksidacija kisikom, oksidacija različitim heterogenim i homogenim katalizatorima proizašlim od plemenitih metala (Pt, Ru, Pd, Au i Ag), oksidacija katalizatorima koji ne posjeduju plemeniti metal (2,2,6,6 tetrametilpiperidin-1-oksil; TEMPO/Br₂/NaNO₂).¹⁹ U ovom slučaju se oba dijastereoizomera oksidiraju pomoću piridinijevog klorokromata (Slika 21.) pri čemu nastaju; iz neželjenog (1R,4R)-**36**; (4R)-**4** te iz željenog (1R,4S)-**36**; (4S)-**4**. Epimerizacija se na C4 atomu bazira na baznoj katalizi te se stoga (4R)-**4** pomoću jake baze (NaOH) može, uz zagrijavanje, prevesti u racemični **4** koji se koristi za novi krug stereoselektivne redukcije. (4S)-**4** se, na način koji je opisan u poglavlju 2.2. prevodi u (1S,4S)-Sertraline.

2.6. Zaključak

Obrađene metode sinteze (1S,4S)-cis Sertralin hidroklorida koje se temelje na stereoselektivnoj redukciji ketona i imina pod termodinamičkom kontrolom daju uvid u kompleksnost planiranja i provođenja sinteze kiralnih spojeva u optički čistoj formi koji imaju ulogu lijeka, pogotovo kada se proizvodnja mora povećati na industrijske razine. Neke od navedenih metoda imaju svoje prednosti i svoje mane, kao što je na primjer kod hidroksiliranja katalitičkim sustavom (R,R)-(EBTHI)TiF₂/PhSiH₃, koja se može provoditi u blagim reakcijskim uvjetima i u kojoj je enantioselektivni prinos (1S,4S)-cis izomera Sertralina iznimno visok; 90-96%, ali je općenito iskorištenje takve reakcije 40-50%. Međutim, postoji još mnogo načina sinteze (1S,4S)-cis Sertralin hidroklorida koji ovdje nisu obrađeni²⁰, što samo navodi na činjenicu da će se i dalje, razvojem tehnologije i industrije, razvijati sve bolje i efikasnije metode za dobivanje još čišćih produkata i s još većim prinosom reakcije.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. D. Begić, V. Jukić, V. Medved (ur.), *Psihijatrija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2015, str. 161, 350
2. B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor, *Temeljna i klinička farmakologija*, Vol. 11, Medicinska naklada, Zagreb, 2011, str. 282.
3. L. McRae, K. T. Brady *Exp Opin Pharmacother* **5** (2001):883–892
4. B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor, *Temeljna i klinička farmakologija*, Vol. 11, Medicinska naklada, Zagreb, 2011, str. 518
5. Z. Zhou, J. Zhen, N. K. Karpowich, C. J. Law, M. E. A. Reith, D. N. Wang *Nature Struct Mol Biol* **16** (2009) 652–658
6. Yamashita, S. K. Singh, T. Kawate, Y. Jin, E. Gouaux *Nature* **437** (2005) 215–223
7. Penmatsa, E. Gouaux *J. Physiol*, **592(Pt 5)** (2014. March 1) 863–869
8. F. Caruso, A. Besmer, M. Rossi *Acta Crystallogr C* **55** (1999) 1712–1714
9. G. J. Quallich, *Chirality* vol **17** (2005) 120–126
10. V. Šunjić, Michael J. Parnham, *Signposts to chiral drugs*, Springer, Zagreb, 2011, str. 108
11. W. M. Welch, A. R. Krasak, R. Sarges, B. K. Koe *J Med Chem* **27** (1984) 1508–1515
12. G. P. Taber, D. M. Pfisterer, C. Colberg *Or Proc Res Develop* **8** (2004) 385–388
13. J. Yun, S. L. Buchwald *J Org Chem* **65** (2000) 767–774
14. X. Verdager, U. E. W. Lange, M. T. Reding, S. L. Buchwald *J Am Chem Soc* **118** (1996) 6784–6785
15. J. S. M. Samec, A. H. Ell, J. E. Backvall *Chem-Eur J* **11** (2005) 2327–2334
16. J. Blacker, M. J. Stirling, M. I. Page *Org Process Res Develop* **11** (2007) 642–648
17. Berkessel, H. Gorog (2005) *Asymmetric reduction of ketones by organocatalysis*, Chap. 11. In: *Asymmetric organocatalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, 314–322
18. G. J. Quallich, J. F. Blake, T. M. Woodall *J Am Chem Soc* **116** (1994) 8516–8525
19. Y. Kuang, N. M. Islam, Y. Nabae, T. Hayakawa, M. Kakimoto *Angew Chem Int Ed* **49** (2010) 436–440
20. V. Šunjić, Michael J. Parnham *Signposts to chiral drugs*, Springer, Zagreb, 2011, str. 92–100