

REAKCIJA KOPULACIJE FEROCENA I C5-SUPSTITUIRANIH DERIVATA URACILA

THE COPULATION REACTION OF FERROCENE AND C5-SUBSTITUTED URACIL DERIVATIVES



Senka Djaković,¹ Jasmina Lapić,¹ Ivana Kuzman,¹ Mateja Toma,² Valerije Vrček²

¹Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Pierottijeva 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

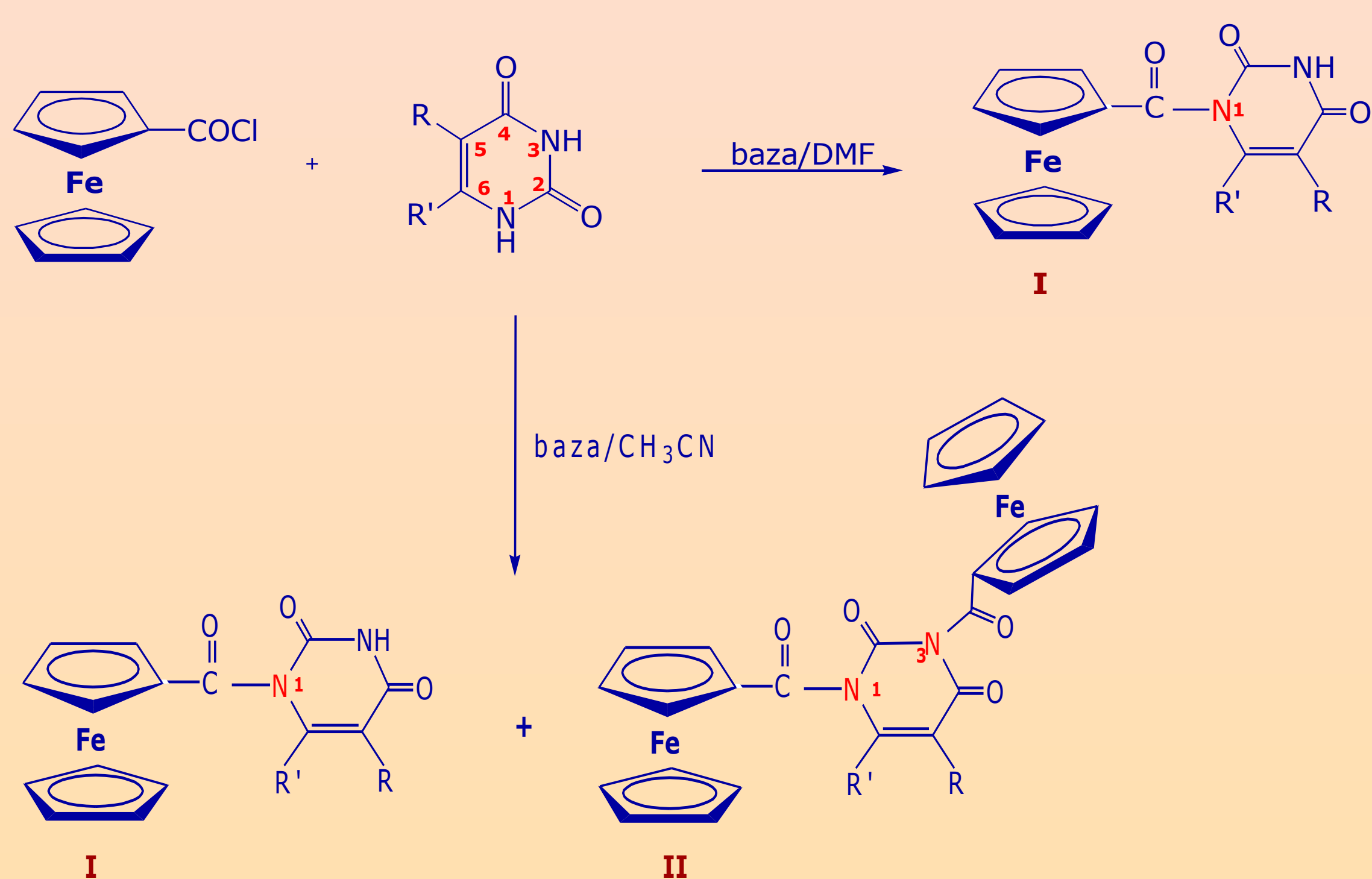
²Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Ante Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska



UVOD

Istraživanja interakcije ferrocena i biomolekula, poput DNA i RNA, su značajna za razumijevanje kompleksnih mehanizama aktivnosti koji mogu poslužiti za sintezu novih lijekova te se stoga u zadnjih desetak godina povećao interes za konjugate ferrocena s nukleobazama, nukleozidima i nukleotidima [1]. Vežanje supstituenata na molekulu ferrocena omogućeno je rotacijom ciklopentadienilnih prstenova ferrocena koji poprima biološke karakteristike kada se na njega veže neka biološka molekula poput nukleobaze. Naša prethodna istraživanja vežanja ferrocenske podjedinice preko karbonilnog mosta na purinske derivate ukazuju na nastajanje N7 i N9-produkata. [2] Ovdje ćemo se fokusirati na sintezu ferrocenoil-pirimidinskih konjugata **I** i **II**, a posebna pozornost usmjerena je na nastajanje N1 i/ili N1,N3 produkata (Shema 1). Regioselektivnost reakcija pratit će se pri različitim reakcijskim uvjetima, kao što je korištenje različitih deproteksijskih baza, otapala, kao i vrijeme aktivacije (60 i 90 minuta).

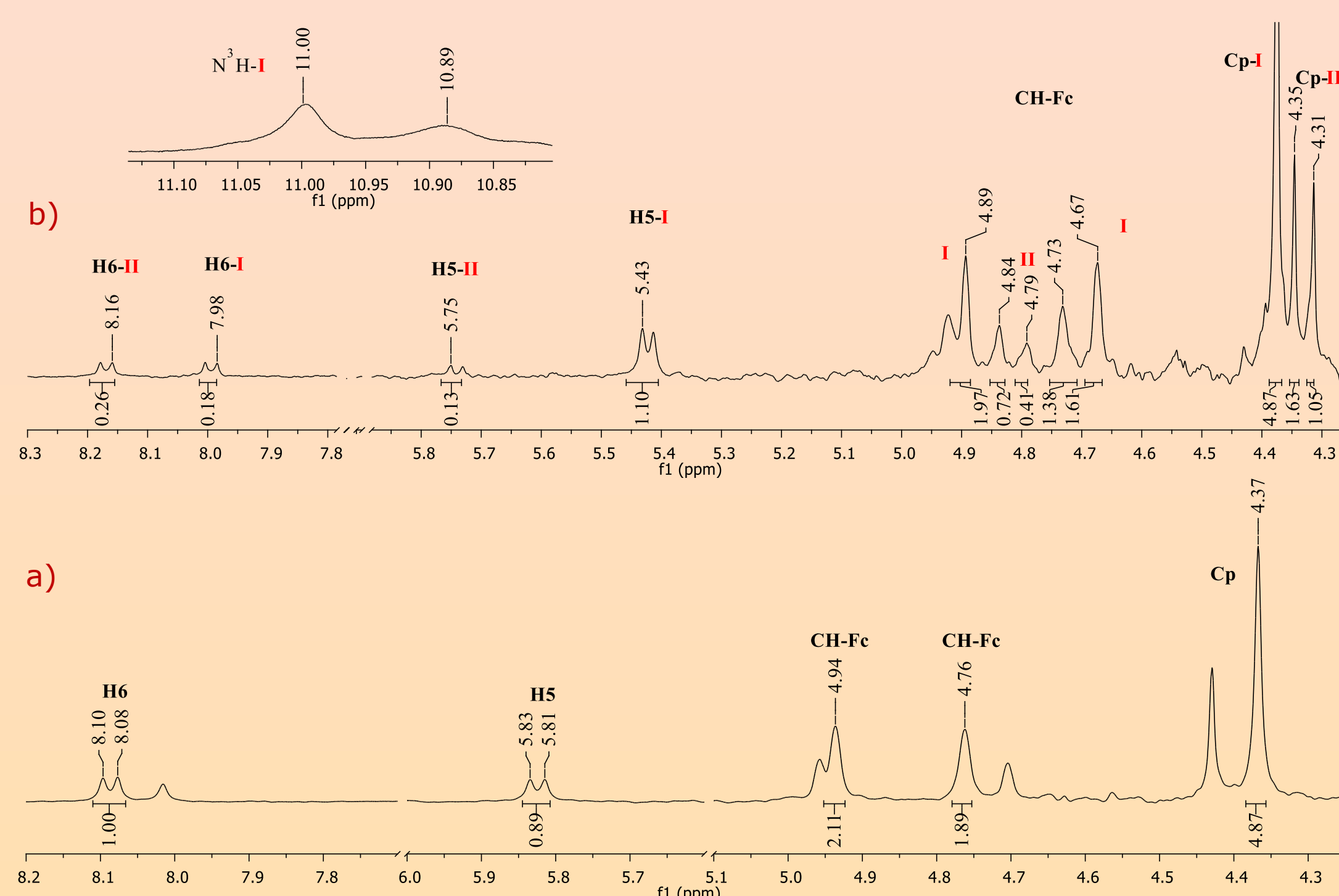
Shema 1. Reakcije kopulacije



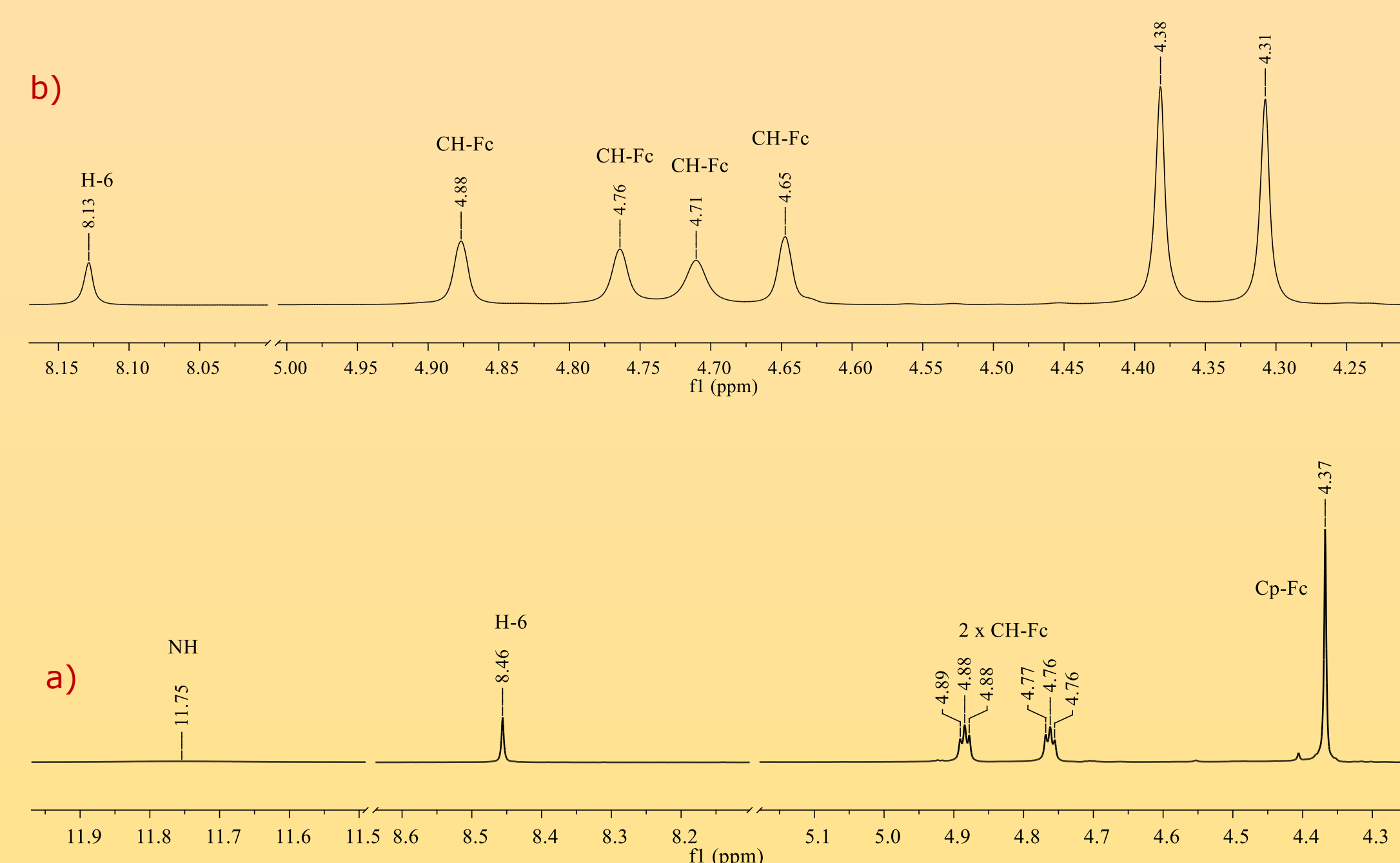
R: H, CH₃, F, Cl, Br, I, CN; R': H, CH₃
 Baze: NaH, K₂CO₃, Et₃N

Odnos mono- **I** i bis-produkata **II** kopulacije ferrocenoil klorida i C-5 derivata uracila nakon provedene reakcije uz Et₃N i CH₃CN tijekom 90 minuta

| Nukleobaza | Udio produkata nakon izolacije | |
|----------------|--------------------------------|----------------------|
| | N1 (I) | N1/ N3 (II) |
| uracil | 60 | 40 |
| timin | 74 | 26 |
| 5-cijanouracil | 69 | 31 |
| 5-fluoruracil | 48 | 52 |
| 5-klroruracil | 50 | 50 |
| 5-bromuracil | 52 | 48 |
| 5-joduracil | 54 | 46 |
| 6-metiluracil | nema reakcije | |



Slika 1. ¹H NMR spektri snimljeni u DMSO-d₆: a) reakcijska smjesa kopulacije uracila i FcCOCl uz NaH u DMF uz 90 minuta aktivacije baze, b) reakcijska smjesa kopulacije uracila i FcCOCl uz Et₃N u CH₃CN uz 90 minuta aktivacije baze



Slika 2. ¹H NMR spektri izoliranih kopulata: a) N1-ferrocenoil-5-jodouracil, b) N1,N3-bis-ferrocenoil-5-jodouracil

Zaključci

- Nezaštićena nukleobaza uracil i C-5 derivati uracila posjeduju dva dušikova atoma na položaju 1 i 3 koji mogu djelovati kao nukleofili i pri tome bi mogli nastati različiti produkti kopulacije, N1, N3 i N1/N3-kopulati.
- Nakon provedenih istraživanja uočeno je nastajanje isključivo N1-ferrocenoil kopulata (**I**) kada je kao otapalo korišten DMF. U svim reakcijama ispitanih deproteksijskih baza, kao i primjenom različitog vremena deprotekcije, nastaje isključivo kopulat **I**. Može se zaključiti da su reakcije regiospecifične.
- U nastavku istraživanja korišten je suhi acetonitril kao otapalo te je uočeno nastajanje N1/N3-kopulata **II** uz N1-kopulat **I**. Tijekom ovog dijela istraživanja uočeno je da na nastajanje kopulata **II**, kao i na njegov udio, utječe korištena baza i vrijeme deprotekcije. Najveći udio bis-kopulata **II** dobiven je upotrebom trietilamina (Et₃N) kao deproteksijske baze, te produljenim vremenom aktivacije baze (90 minuta). Pri navedenim reakcijskim uvjetima C-5 derivati uracila u reakcijama kopulacije daju ovisno o supstituentu na položaju 5 različite udjele bis-kopulata **II** (od 26 % kada je R = CH₃ do 52 % kada je R = F).
- Kada se reakcija provodi s 6-metiluracilom nije došlo do nastajanja željenih produkata. Praćenjem reakcije NMR *in situ*, uočeno je da nije došlo do deprotekcije baze, te se to može pripisati steričkom utjecaju supstituenta u položaju C-6.
- Tijek kopulacijskih reakcija praćen je i ¹H NMR spektroskopijom *in situ* kako bi se ustvrdio udio pojedinih izomera. Na slici 1. prikazana je reakcijska smjesa N-ferrocenoiliranja uracila gdje je jasno vidljiva razlika u reakcijama provedenim u DMF (a, regiospecifična) i CH₃CN (b, regioselektivna).

Literaura

- [1] A. A. Simenel, E. A. Morozova, L. V. Snegur, S. I. Zykova, V. V. Kachala, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, *Appl. Organomet. Chem.* **23** (2009) 219.
 [2] M. Toma, L. Božičević, J. Lapić, S. Djaković, D. Šakić, T. Tandarić, R. Vianello, V. Vrček, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 12471.



Acknowledgment: This work is sponsored by the Croatian Science Foundation, HRZZ IP-2016-06-1137