



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Marija Renić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Razvoj lijeka Cimetidina

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Zagreb, 2019.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

9. rujna 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. MEDICINSKA KEMIJA	2
2.1. Djelovanje lijekova na receptore	2
2.2. Razvoj lijekova	4
2.2.1. Interakcije funkcijskih skupina na veznim mjestima	5
2.2.2. Sinteza analoga	6
2.2.2.1. Varijacije supstituenata.....	6
2.2.2.2. Proširenje strukture.....	10
2.2.2.3. Produljenje/ skraćenje ugljikovodičnog lanca ili prstena.....	11
2.2.2.4. Izosteri.....	12
2.2.2.5. Pojednostavljenje strukture.....	12
2.2.2.6. Povećavanje rigidnosti strukture.....	13
§ 3. RAZVOJ LIJEKA CIMETIDINA.....	14
3.1. Sinteza lijeka Cimetidina.....	14
3.2. pK_a amina.....	19
§ 4. LITERATURNI IZVOR	XXIII

§ Sažetak

Medicinska kemija je grana kemije koja uključuje organsku sintezu i farmakologiju za proučavanje i razvoj lijekova u korist čovječanstva. Da bi se postigla što bolja aktivnost i specifičnost lijeka koriste se metode za optimizaciju interakcije između lijeka i njegovog veznog mjesta. Neke od metoda su: promjena supstituenata, proširenje strukture, produljivanje/skraćivanje ugljikovodičnog lanca, produljivanje/skraćivanje prstenova, korištenje izostera, itd.

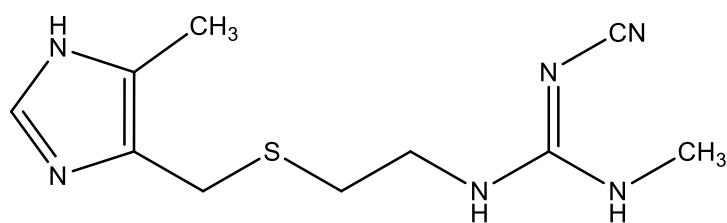
Cimetidin je prvi lijek koji je liječio čir na želudcu, otkriven je sedamdesetih godina prošloga stoljeća. Čirevi uzrokuju nagrizanje sluznice membrane želuca pri čemu se luči želučana kiselina. Lijek je koji djeluje kao blokator na H₂ receptor, odnosno antagonist histaminskih receptora na sluznici želuca.

Razvoj cimetidina kao lijeka protiv čireva doprinijelo je shvaćanju važnosti pK_a u kemiji. Na primjer, prethodnik konačnoj molekuli cimetidina bio je gvanidinski analog metiamida. pK_a vrijednost gvanidina bila je previsoka, što je poticalo agonistična svojstva molekule, odnosno poticalo se lučenje kiseline. Kako bi se postigao antagonistični efekt, pK_a vrijednost gvanidina smanjena je adicijom elektron odvlačeće skupine.

§ 1. UVOD

Medicinska kemija disciplina je koja uključuje organsku sintezu i farmakologiju za proučavanje i razvoj lijekova u korist čovječanstva. U ovom je radu prikazan razvoj lijeka Cimetidina.¹

Cimetidin (slika 1) prvi je lijek koji je liječio čir na želudcu, otkriven je sedamdesetih godina prošloga stoljeća. Lijek je koji djeluje kao blokator na H₂ receptor na sluznici želuca. Takvim djelovanjem sprječava histaminu da se veže na receptor i zaustavlja lučenje želučane kiseline i pepsina. Cimetidin ima nisku toksičnost, a najčešće nuspojave su glavobolja, vrtoglavica, proljev i osip.^{4,6} Zanimljivo je istaživanje da cimetidin ima čak i antikancerogena svojstva.¹



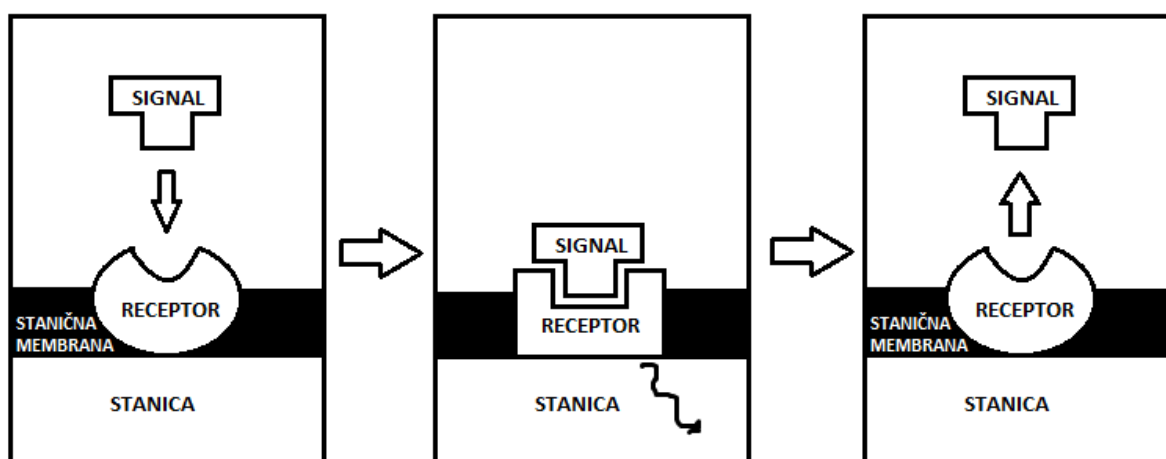
Slika 1: Strukturna formula cimetidina

§ 2. MEDICINSKA KEMIJA

2.1. Djelovanje lijekova na receptore

Medicinska kemija disciplina je koja uključuje organsku sintezu i farmakologiju za proučavanje i razvoj lijekova u korist čovječanstva. Lijekovi mogu djelovati na proteine receptore, enzime i ionske kanale. Cimetidin primjer je receptorskog djelovanja lijeka. Lijekovi koji djeluju na receptore jedni su od najvažnijih u medicini i osiguravaju liječenje mnogih bolesti, kao što su depresija, Parkinsonova bolest, psihoza, astma i mnoge druge.¹

Receptori su proteini koji su ugrađeni u membrane stanica i primaju kemijske signale. Kada se takvi signali vežu na receptor izazivaju neki oblik staničnog odgovora na određeni signal (slika 2). Na primjer, ako smo u opasnosti, adrenalinska signalizacija započinje vezanjem signalne molekule epinefrin na β -adrenergički receptor, time započinje put prevođenja signala do krajnje aktivacije enzima potrebnog za dobivanje veće energije.¹



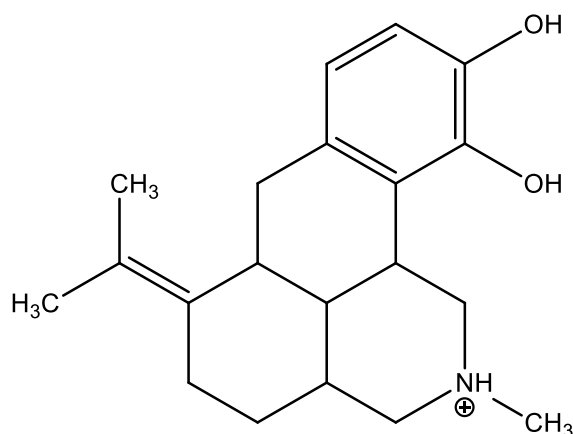
Slika 2: Vezanje signala na receptor ugrađenog u membrani stanice⁵

Lijekovi koji aktiviraju receptore, poznati su po nazivu agonisti. Lijekovi koji blokiraju receptore, poznati su pod nazivom antagonisti. U osmišljavanju ovakvih lijekova važne su vezne skupine na površini receptora i interakcije koje nastaju između receptora i lijeka. Agonisti oponašaju strukture prirodnih kemijskih signala kako bi nadomjestili nestašicu prirodnog liganda. Da bi lijek bio dobar agonist mora imati odgovarajuće vezne skupine s pravilnim relativnim položajem skupina i odgovarajuće veličine za vezno mjesto. Vezanjem agonista na receptor mijenja se struktura receptora i signal se prenosi dalje kroz stanicu. Antagonisti će se vezati za receptor, ali ključno je da ga ne aktiviraju. Njegovim vezanjem spriječit će se vezanje prirodnog liganda za receptor. Nekoliko je načina dizajniranja antagonista. Jedan od načina je dizajnirati lijek koji će se vezati na receptor, ali neće promijeniti strukturu veznog mjesta receptora ili lijek koji će se vezati na receptor i potpuno izdeformirati vezno mjesto receptora na pogrešan način.¹

Dakle, ako znamo oblik i izgled veznog mjesta receptora, trebali bismo moći osmisliti lijek koji će se ponašati kao agonist ili antagonist. No, u stvarnosti, to ipak nije toliko jednostavno.¹

2.2. Razvoj lijekova

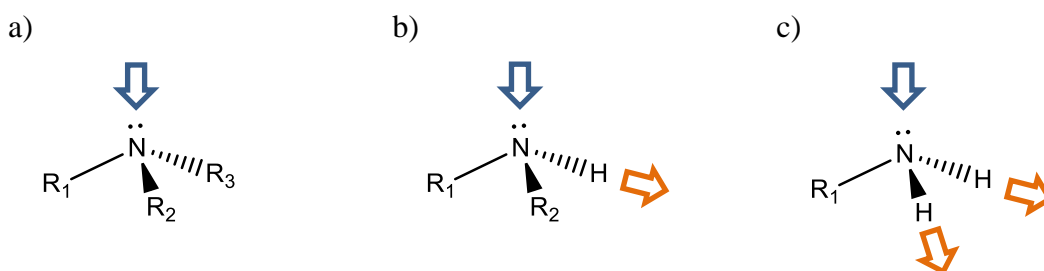
Jednom kada je biološki aktivna supstanca otkrivena, vrijeme je za proučavanje veze između strukture i aktivnosti te tvari. Bitno je otkriti koji dijelovi molekule su biološki aktivni, a koji nisu. Na primjeru molekule glipina, prikazane na slici 3. sve prikazane funkcijske skupine mogu sudjelovati u interakcijama vezanja za receptor. Hidroksilne skupine mogu stvarati vodikove veze s receptorom, dvostruke veze van der Walsove interakcije, a nabijeni dušik ionske vezne interakcije s veznim mjestom. Malo je vjerojatno da se sve interakcije odvijaju, stoga je potrebno odrediti koje od njih jesu. To se radi sintetiziranjem analoga polazne molekule, uklanjanjem ili mijenjanjem određene funkcijske skupine. Kasnije se aktivnost sintetiziranog analoga uspoređuje s aktivnošću početnog spoja. Ako se aktivnost znatno smanjila, radi se o skupini koja ima velik utjecaj na interakcije vezanje lijeka na receptor. S druge strane, ako se aktivnost neznatno promijenila radi se o skupini koja nema velik utjecaj na interakcije vezanja lijeka na određeno vezno mjesto.¹



Slika 3: Strukturna formula glipina⁵

2.2.1. Interakcije funkcijskih skupina na veznim mjestima

Alkoholi i fenoli najčešće sudjeluju u interakcijama stvarajući vodikove veze. Aromatski prstenovi su ravne hidrofobne strukture koje obično sudjeluju u van der Walsovim interakcijama s hidrofobnim regijama na veznom mjestu. Aldehidi i ketoni u interakcijama sudjeluju preko karbonilne skupine u kojoj je karbonilni kisik akceptor protona u vodikovoj vezi. Amini su izuzetno važne funkcijske skupine u medicinskoj kemiji i prisutni su u mnogim lijekovima. Mogu biti uključeni u vodikovu vezu i kao akceptori i kao donori protona u vodikovoj vezi. Na slici 4 prikazano je akceptorsko i donorsko djelovanje primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina. Plave strelice prikazuju moguće djelovanje amina kao akceptora protona u vodikovoj vezi, a narančaste njihovo donorsko djelovanje.³



Slika 4: Amini kao akceptori i donori protona u vodikovoj vezi; a) tercijarni amin, b) sekundarni amin, c) primarni amin., plave strelice prikazuju moguće djelovanje amina kao akceptora protona u vodikovoj vezi, a narančaste njihovo donorsko djelovanje⁵

U mnogim slučajevima, aminska skupina može se protonirati kad uđe u interakciju s ciljanim veznim mjesto, tada gubi svojstvo akceptor protona u vodikovoj vezi, ali i dalje može djelovati kao donor protona za vodikovu vezu. Mnogi trenutno proučavani spojevi su peptidi ili polipeptidi građeni od niza aminokiselina povezanih peptidnim ili amidnim vezama. Amidi ulaze u interakciju s veznim mjestom preko vodikovih veza. Poznato je da tiolna skupina (S—H) je jako dobar ligand za enzime koje sadrže metale d- bloka. Tako je često uključena u dizajn lijekova koji trebaju inhibirati enzime koji sadrže cink kao kofaktor.³

Jednom kada je odlučeno koje funkcijske skupine su bitne za biološku aktivnost lijeka, kreće se na sintezu analoga koji sadrže unaprijed određene esencijalne skupine.³

2.2.2. Sinteza analoga

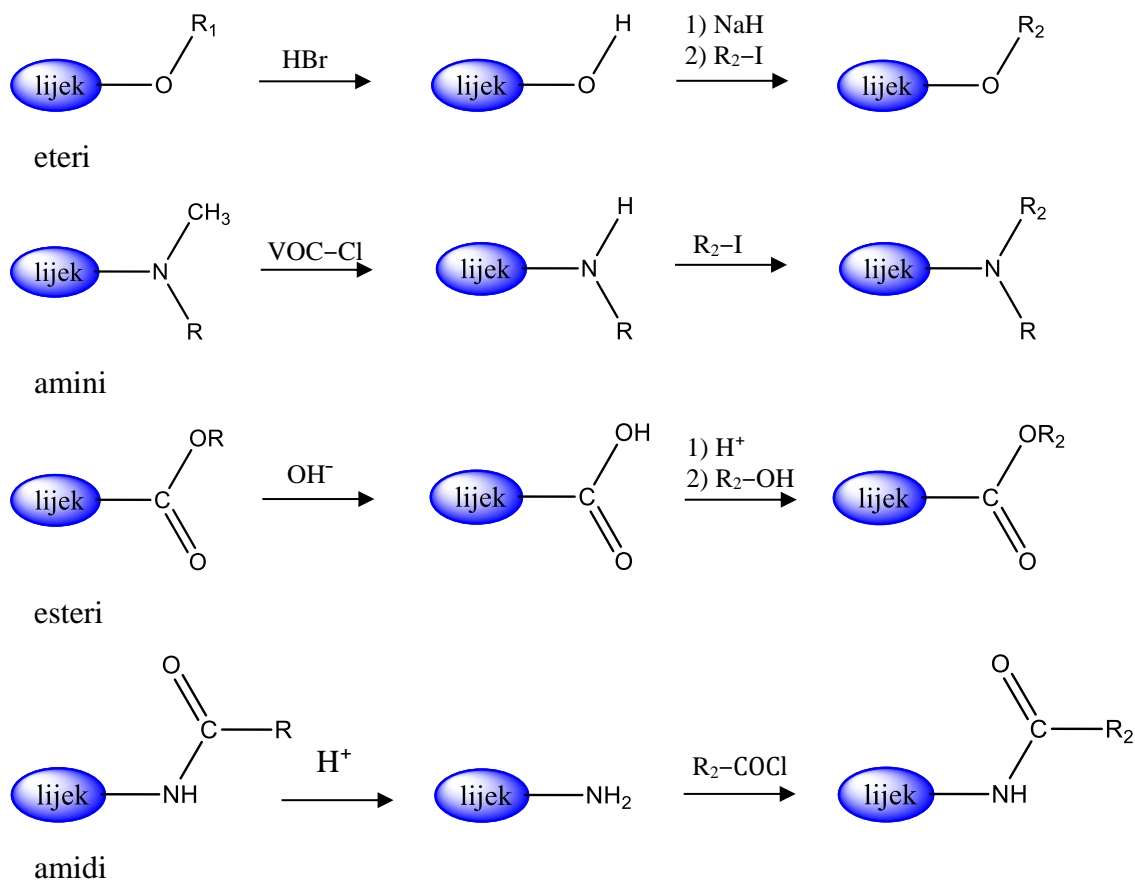
Pitamo se zašto je potrebno sintetizirati analoge polaznih molekula, ako su one same već biološki aktivne. Razlog je taj što mnogo prirodnih supstancija uzrokuju nepoželjne nuspojave kojih se želimo riješiti. Tako medicinski kemičar razvija lijek da se poveća aktivnost lijeka, smanje nuspojave i osigura lagana i efikasna primjena lijeka. Da bi se postigla što bolja aktivnost i specifičnost koriste se metode za optimizaciju interakcija između lijeka i njegovog veznog mjesta. Neke od metoda su: promjena supstituenata, proširenje strukture, produljenje/skraćenje ugljikovodičnog lanca, produljenje/ skraćivanje prstenova, korištenje izostera.³

2.2.2.1. Varijacije supstituenata

Jednom kada su identificirane esencijalne skupine za biološku aktivnost molekule, supstituenti se variraju kako bi se optimizirala njena aktivnost. Biološka aktivnost ne ovisi samo o tome koliko je dobra interakcija između supstance i receptora, nego i o drugim fizikalnim svojstvima poput bazičnosti, lipofilnosti, veličine lijeka, itd.

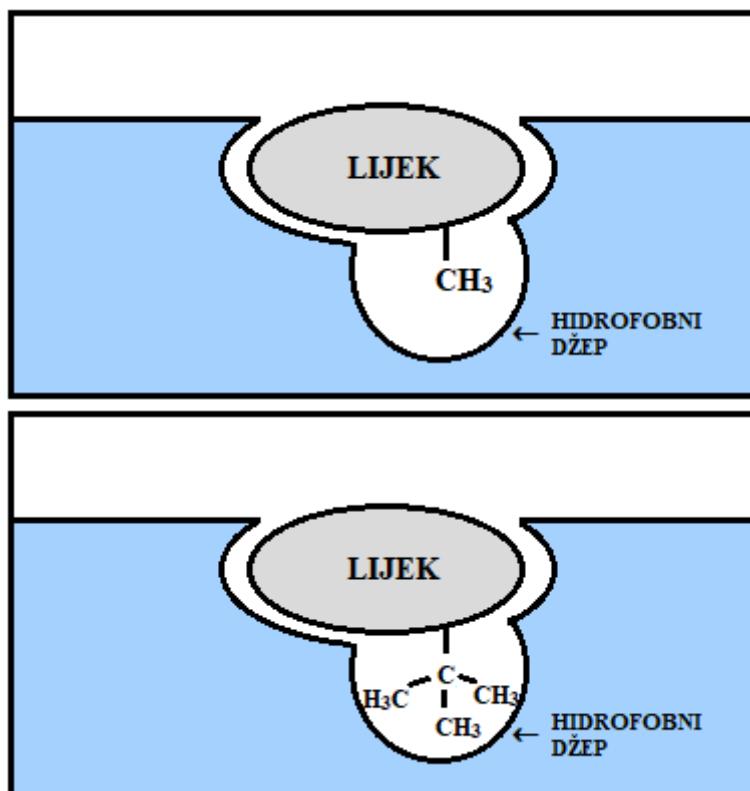
Mijenjanjem supstituenata, moguće promijeniti više fizikalnih svojstava te tada nije moguće odrediti koje od svojstava je više utjecalo na promjenu aktivnosti. Na primjer, zamjenom metilne skupine na dušiku, etilnom, mijenja se bazičnost dušikovog atoma, a uz bazičnost i sama veličina molekule.

Neke od alkilnih supstitucija mnogo su jednostavnije od drugih. Supstitucija alkilne skupine kod etera, estera, amina i amida, prikazano na slici 5, zahtijevat će manje koraka u odnosu na onu kod zamjene skupina na ugljikovodičnom lancu.³



Slika 5: Supstitucija alkilne skupine kod etera, amina, estera i amida⁵

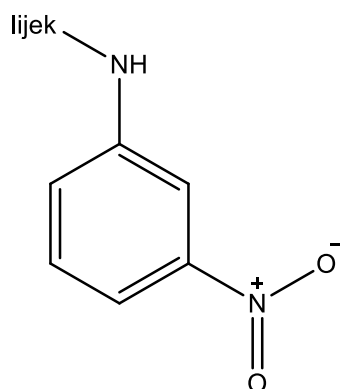
Ako alkilna skupina ulazi u interakciju s hidrofobnim džepom aktivnog mjesta, tada je moguće odrediti dubinu i širinu džepa, što je prikazano na slici 6. Duljina alkilne skupine utječe i na selektivnost lijeka. Na primjer, izoprenalin je analog adrenalina, gdje je metilna skupina zamijenjena izopropilnom. Adrenalin reagira s α i β -adrenergičkim receptorima, a izopropilna skupina u izoprenalinu čini ga selektivnim za β -adrenergičke receptore.³



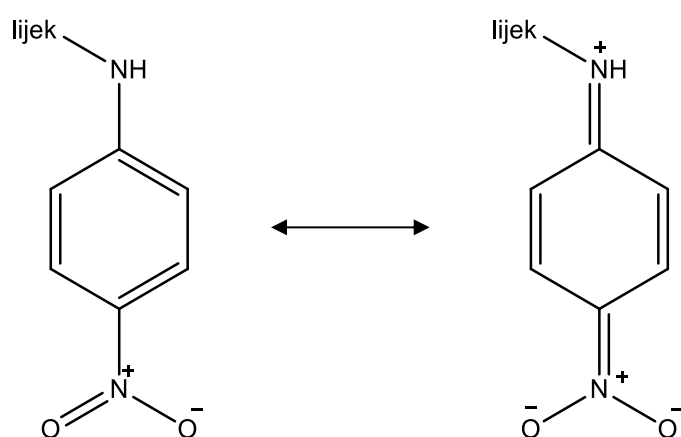
Slika 6: Moguće interakcije alkilnih supstituenata s hidrofobnim džepom veznog mjesta⁵

Ako lijek sadrži aromatski prsten, položaj supstituenata može biti variran tako da se postignu što bolje interakcije s veznim mjestom, što na kraju rezultira porastom aktivnosti lijeka. Promjena položaja jednog supstituenta može imati utjecaj na drugi. Na primjer, elektron odvlačeća nitro skupina imat će veći utjecaj na bazičnost aromatskog amina ako se nalazi u *para*- u odnosu na *meta*- položaj. Poradi jačeg rezonancijskog efekta u *para* položaju smanjuje se pK_a vrijednost spoja (slika 7), a time i podložnost protonaciji. Na kraju, rezultat ovoga smanjenje je sposobnosti interakcije amino skupine s ionskim spojevima u veznom mjestu, odnosno smanjenje aktivnosti lijeka.³

a)



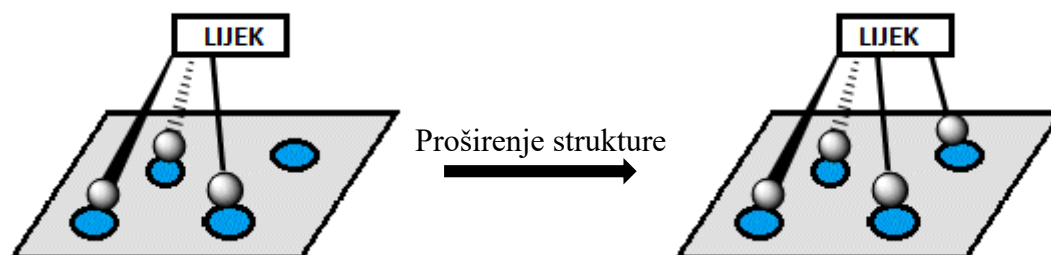
b)



Slika 7: Rezonancijske strukture aromatskog amina s *meta* i *para* položajem nitro skupine kao supstituenta⁵

2.2.2.2. Proširenje strukture

Metoda proširenja strukture uključuje dodavanje različitih funkcijskih skupina ili supstituenata glavnom spoju kako bi se postigle nove interakcije s veznim mjestom (slika 8). Ponekad je moguće da lijek ne reagira sa svim raspoloživim veznim mjestima te je tada korisna ova metoda.



Slika 8: Proširenje strukture lijeka za postizanje dodatne interakcije u veznom mjestu⁵

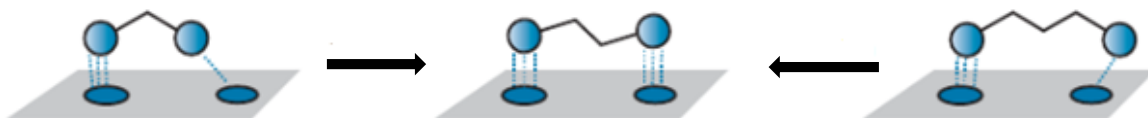
Metode proširenja strukture često su korištene za ispitivanje hidrofobnih regija u veznom mjestu. Ovo se postiže dodavanjem alkilnih ili arilnih skupina na funkcijske skupine alkohola, fenola, amina i karboksilnih kiselina, ukoliko su prisutne u lijeku, sve dok to ne narušava druge interakcije vezanja.

Također, metode proširenja strukture koriste se i za jačanje interakcija između receptora i agonista ili enzima i inhibitora, ali također mogu biti i korisne za prevođenje agonista u antagonist. Da bi se agonist preveo u antagonist, novonastala vezna interakcija mora izazvati konformacijsku promjenu koja neće aktivirati receptor, a time će i spriječiti vezanje agonista. Opisane promjene se primjenjuju i kod enzimске katalize, u zamijeni supstrata inhibitorom.

Neobičan primjer metode proširenja strukture je dodavanje supstituenta na enzimski supstrat tako da dolazi do interakcije s kofaktrom u aktivnom mjestu, tada novosintetizirani analog djeluje kao inhibitor.³

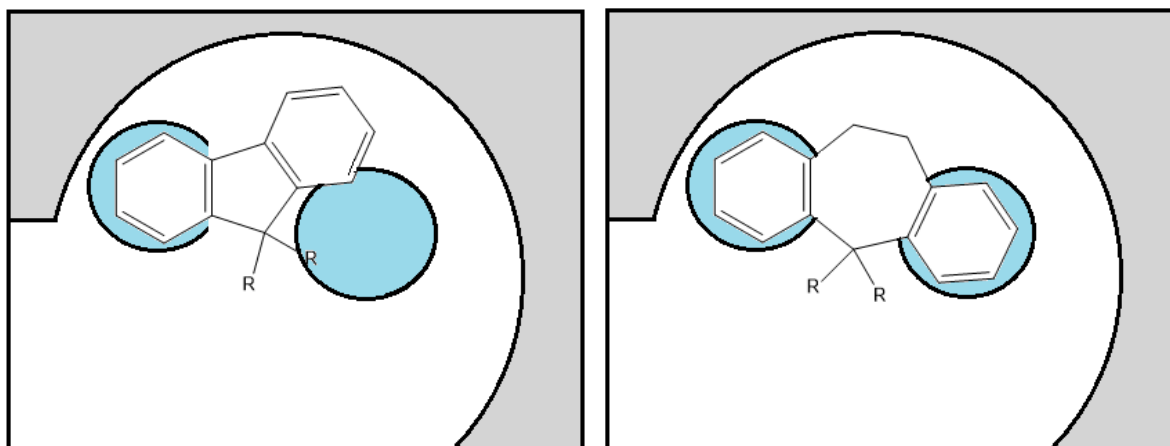
2.2.2.3. Produljenje/ skraćenje ugljikovodičnog lanca ili prstena

Neki lijekovi imaju važne vezne skupine povezane ugljikovodičnim lancem. Ponekad, duljina tog lanca nije idealna, te se dodavanjem ili skraćivanjem ugljikovodičnih skupina poboljšavaju interakcije skupina s veznim mjestom, kao što je prikazano na slici 9.



Slika 9: Produljenje ili skraćenje ugljikovodičnog lanca⁵

Ako se lijek sastoji od jednog ili više prstenova koji su bitni za ostvarivanje veznih interakcija, tada je korisno sintetizirati analog gdje će jedan od prstenova biti povećan ili smanjen za jedan ili nekoliko ugljikovih atoma. Povećanje ili smanjenje prstenova može postići postizanje boljih veznih interakcija u veznom mjestu kao što je prikazano na slici 10.³



Slika 10: Povećanje prstena u svrhu postizanja što bolje vezne interakcije u veznom mjestu⁵

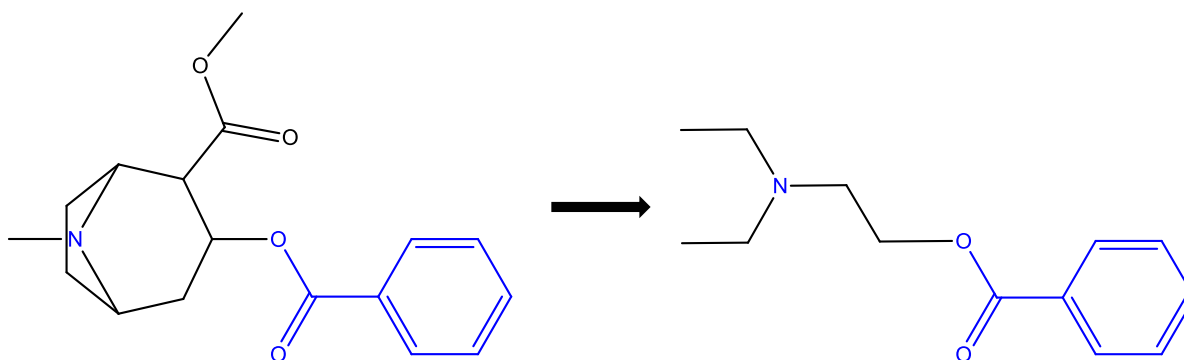
2.2.2.4. Izosteri

Izosteri su atomi ili skupina atoma koji imaju jednaku valenciju (jednak broj vanjskih elektrona). Na primjer, SH, NH₂ i CH₃ su izosteri s OH skupinom, dok S, NH, CH₂ su izosteri s kisikovim atomom. Izosteri mogu biti korišteni kako bi se odredilo je li određena skupina važna za interakcije vezanja lijeka s veznim mjestom. Na primjer, zamjena kisikovog atoma CH₂ skupinom ne utječe puno na razliku u veličini molekula, ali utječe na polarnost i interakcije vezanja molekule.

Bioizosteri su skupine koje se mogu koristiti kao zamjena za druge, sve dok se ne narušava biološka aktivnost molekule. Često su korišteni za zamjenu funkcijske skupine koja je bitna za interakcije vezanja s veznim mjestom, ali nosi sa sobom neželjene posljedice. Na primjer, kod razvoja lijeka cimetidina, tioureina skupina u molekuli antagonista burimamida imala je toksični učinak. Djelovanjem bioizosterima, sintetizirana je nova molekula, tiaburimamid, kojoj je zadržan antagonistični učinak, ali su izbjegnuti problemi s toksičnošću.³

2.2.2.5. Pojednostavljenje strukture

Kada su esencijalne skupine određene, tada se mogu odbaciti dijelovi strukture koji nisu potrebni, bez gubljenja biološke aktivnosti. Prednost ovoga bila bi dobivanje mnogo jednostavnije molekule koju bi bilo lakše sintetizirati u laboratoriju. Metoda pojednostavljenja strukture uspješno je primjenjena na alkaloidu kokainu. Bilo je poznato da kokain djeluje kao lokalni anestetik te njegovo pojednostavljenje (slika 11) dovelo je do razvoja lokalnih anestetika koji se mogu sintetizirati u laboratoriju.³

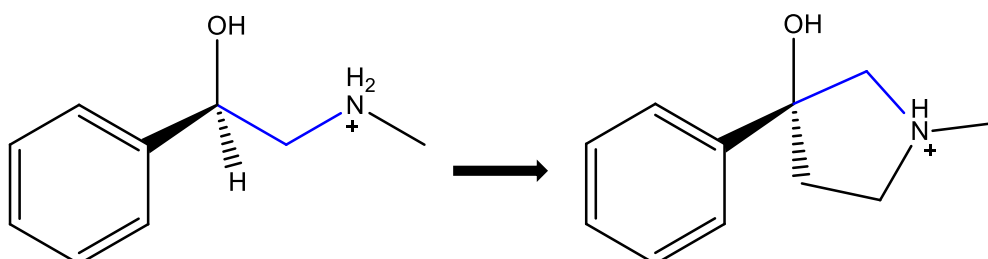


Slika 11: Pojednostavljenje strukture kokaina do prokokaina⁵

2.2.2.6. Povećavanje rigidnosti strukture

Povećavanje rigidnosti strukture popularna je metoda za povećavanje biološke aktivnosti lijeka i smanjivanje neželjenih nuspojava. Određena molekula ima više konformera, a samo jedna od tih konformera prepoznaje receptor, tzv. aktivna konformacija. No, moguće je da ista molekula reagira s više receptora, odnosno lijek kada putuje kroz tijelo može reagirati s više receptora. Cilj ove metode je učiniti aktivnu konformaciju više rigidnom kako ne bi mogla prelaziti u druge oblike ili konformere te na taj način povećati njenu koncentraciju. Tako smanjenjem broja inaktivnih konformera smanjio bi se i broj neželjenih nuspojava.

Jedan od načina „zaključavanja“ aktivne konformacije je pripajanje kostura lijeka u prsten, kao što je prikazano na slici 12.³



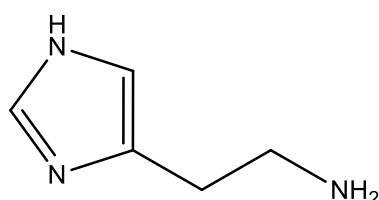
Slika 12: Povećavanje rigidnosti aktivne molekule „zaključavanjem“ rotirajućih veza u prsten⁵

§ 3. RAZVOJ LIJEKA CIMETIDINA

3.1. Sinteza lijeka Cimetidina

Razvoj cimetidina kao lijeka protiv peptičnih ulkusa (čireva) doprinijelo je shvaćanju važnosti pK_a u kemiji. Peptični čirevi uzrokuju nagrizanje sluznice membrane želuca pri čemu se luči želučana kiselina.

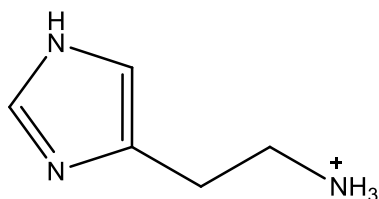
Histamin jedna je od komponenti koja nadzire stvaranje želučane kiseline u želudcu. Histamin je molekula, prikazana na slici 13, koja se veže na receptor H2 u želudcu i potiče stvaranje kiseline.



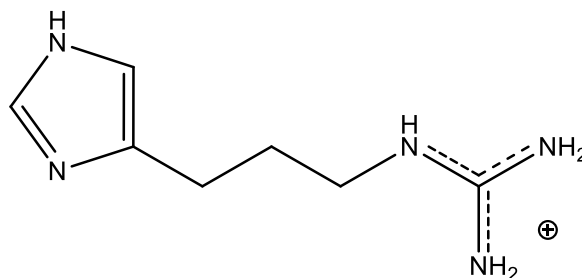
Slika 13: Strukturna formula histamina

Stoga, znanstvenici sedamdesetih godina prošlog stoljeća htjeli su osmisliti lijek koji će se vezati na receptor H2 te na taj način spriječiti vezanje histamina, a time i lučenje kiseline. Krenuli su od antihistaminskih lijekova, kao na primjer analog gvanidina, prikazan na slici 14. Analog gvanidina se vezao na receptor, ali nije spriječio lučenje želučane kiseline. Drugim riječima, imao je agonistička svojstva, vezanjem na receptor H2 u želučanim stanicama potiče stvaranje želučane kiseline (većinom HCl-a). Analog gvanidina ima pK_a oko 14,5 naspram histamina čiji je pK_a amino skupine oko 10. Pri fiziološkom pH (~7,4) gvanidina je potpuno protoniran. Pretpostavljalo se da je pozitivni naboj ove molekule razlog za njeno djelovanje kao agonista.^{4,6}

a)

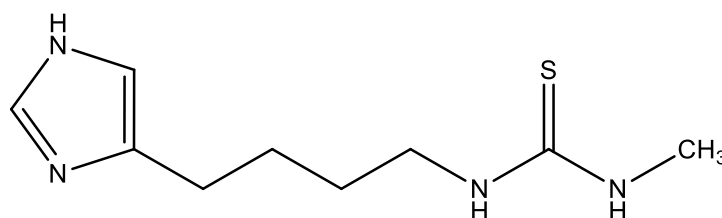


b)



Slika 14: Strukturna formula histamina (a) i analoga gvanidina (b) pri fiziološkom pH ($\sim 7,4$)

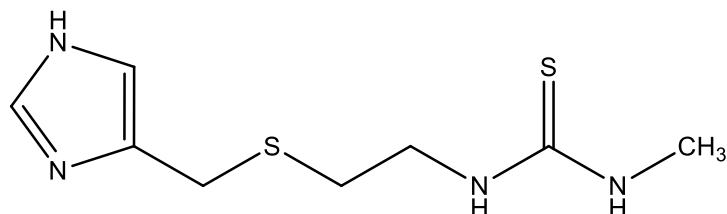
Cilj je bio dobiti svojstva molekule antagonista koja će se vezati na histaminski receptor H₂. Tražila se polarna i puno manje bazična molekula. Osmislili su molekulu burimamid. U odnosu na analog gvanidina, zamijenjen je C=NH s C=S, na taj način umjesto gvanidina dobivena je tiourea koja je puno manje bazična. Sljedeća promjena, bila je povećanje duljine lanca za jednu metilnu skupinu i dodavanje metilne skupine na tioureu. Dobivena molekula burimamid, prikazana na slici 15, bila je jako dobar antagonist, no njena velika mana bila je što se nije mogla uzimati oralno.



Slika 15: Strukturna formula burimamida

Sada, pozornost se usmjerila na imidazolni prsten i njegovu pK_a vrijednost. pK_a vrijednost imidazolnog prstena u burimamidu ($\sim 7,25$) bila je znatno veća nego u histaminu ($\sim 5,9$). Dodatna metilna skupina u burimamidu elektron je donorska skupina koja povećava pK_a imidazolnog prstena. S druge strane pozitivni naboj na protoniranom aminu u histaminu elekton odvlačeća je skupina koja snizuje pK_a vrijednost imidazolnog prstena. Ovo znači da će pri fiziološkom pH ($\sim 7,4$) veći udio imidazola u burimamidu biti protoniran i to može spriječiti učinkovito vezanje burimamida na histaminski receptor.⁴

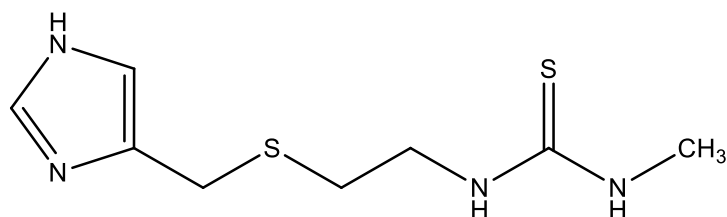
Stoga, morao se osmisliti način na koji će smanjiti pK_a vrijednost imidazolnog prstena. Dodan je sumpor umjesto jedne metilne skupine, koji ima elektron odvlačeća svojstva i na taj način smanjuje bazičnost dušika imidazolnog prstena. Sintetiziran je tiaburimamid, prikazan na slici 16.



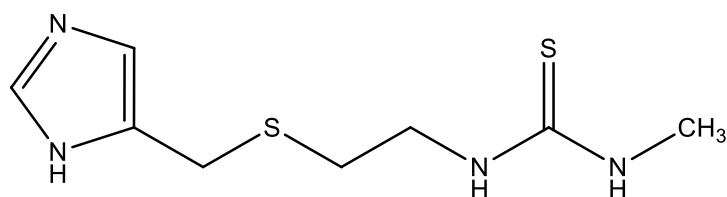
Slika 16: Strukturna formula tiaburimamida

pK_a vrijednost dušika imidazolnog prstena u tiaburimamidu je 6,25. Postoje njegova dva tautomerna oblika prikazana na slici 17.

A

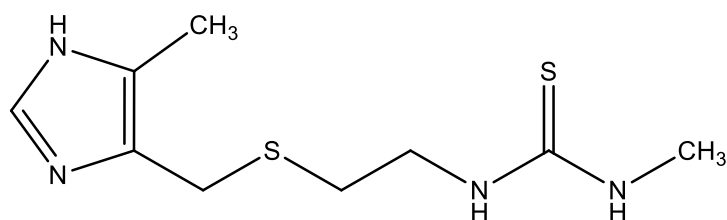


B



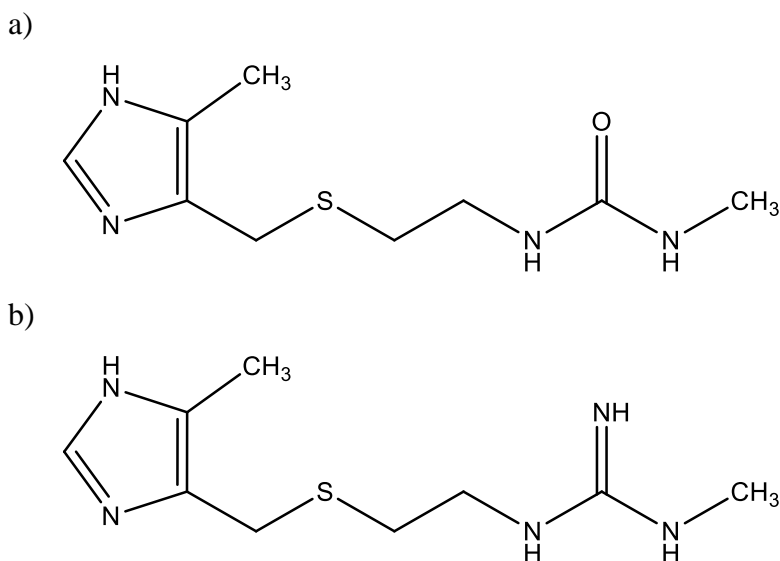
Slika 17: Tautomerni oblici tiaburimamida A i B

Primijećeno je da jedan tautomer bolje pristaje na histaminski receptor od drugoga. Dodatkom metilne skupine na imidazolni prsten stabilizirana je A forma što je prikazano na slici 18. Sintetiziran je metiamid čija pK_a vrijednost dušika imidazolnog prstena iznosi 6,8. Dobivena se molekula dobro veže na histaminski receptor bez obzira na povećanje pK_a vrijednosti prstena do kojeg je došlo zbog elektron donirajućeg utjecaja metilne grupe.⁴



Slika 18: Strukturna formula metiamida

Metiamid imao je deset puta djelotvorniji učinak nego burimamid. Međutim, imao je jednu nepoželjnu nuspojavu: kod nekih pacijenata uzrokovao je smanjenje broja bijelih krvnih stanica, leukocita, što povećava rizik od infekcije. Ova neugodna nuspojava pripisivala se skupini tiouree. Radi toga, sumpor je zamijenjen kisikom i dobivena je ureina skupina. Zamjena sumpora dušikom daje novi analog gvanidina koji nije djelotvoran kao metiamid, ali bitno je otkriće da nije pokazivala agonistična svojstva. Dobiveni analozi metiamida prikazani su na slici 19.



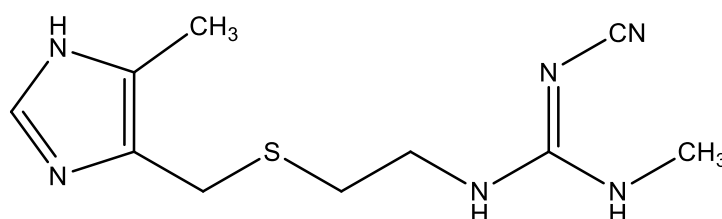
Slika 19: Strukturne formule analoga metiamida: a) urein analog i b) analog gvanidina

No, pKa vrijednost gvanidina u ovom je analogu previsoka kao što je to bio problem i na samom početku sinteze cimetidina. Kako bi se smanjio pKa gvanidina uvedena je elektron odvlačeća skupina. Različiti utjecaj tih skupina na pKa vrijednost gvanidina prikazan je u tablici 1.⁴

Tablica 1: pKa vrijednosti različito supstituiranih gvanidina

R	H	Ph	CH ₃ CO	NH ₂ CO	MeO	CN	NO ₂
pKa	15,5	10,8	8,33	7,9	7,5	-0,4	-0,9

Prema tablici 1, očigledno je da cijano- i nitro- supstituirani gvanidini neće uopće biti protonirani. Ovakvi spojevi jednako su učinkoviti kao metamid, a nemaju nikakvih nuspojava. Pokazano je da cijanogvandinski spoj nešto je djelotvorniji te time je prihvaćena konačna struktura lijeka **cimetidina** prikazana na slici 20.⁴



Slika 20: Strukturna formula cimetidina

3.2. pK_a amina

pK_a vrijednost jest konstanta disocijacije kiseline. Definirana je kao negativni logaritam konstante disocijacije, K_a . U vodenoj otopini, pri $pH > pK_a$, kiselina HA je u disociranom obliku A^- , s druge strane pri $pH < pK_a$ nalazi se u nedisociranom obliku HA.

Ovisnost pK_a vrijednosti o pH dana je Henderson Hasselbachvom jednadžbom⁸:

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$
$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad / \quad -\log$$
$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$
$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

pK_a vrijednost kiseline je točno ona vrijednost pri kojoj je pola kiseline disocirano, dakle $[A^-] = [HA]$:

$$pH = pK_a + \log 1$$
$$pH = pK_a$$

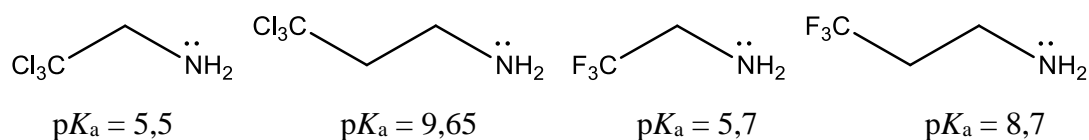
pK_a vrijednost bitna je veličina u organskoj kemiji. Ona opisuje kiselost i bazičnost organskih spojeva, pa tako i dušikovih spojeva. Amonijak najjednostavnija dušikova je baza s pK_a vrijednošću oko 9,4. Svaki supstituent koji povećava elektronsku gustoću dušika čini ga više podložnim protonaciji, odnosno boljom bazom (veća pK_a vrijednost). S druge strane, supstituenti koji imaju elektron odvlačeći učinak na dušik, čine ga manje bazičnim (manja pK_a vrijednost).

pK_a vrijednost amina može se povećati dodavanjem elektron donorskih skupina. Najjednostavniji primjer elektron donorske skupine je alkilna skupina. Rezultat uspješne zamjene jednog od vodika u amonijaku alkilnom skupinom bit će povećanje bazičnosti, odnosno pK_a vrijednosti. U tablici 2 prikazane su pK_a vrijednosti primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina obzirom na različite alkilne supstituente. Zanimljivo je kako se pK_a vrijednosti ne povećavaju prema tercijarnim aminima, razlog tomu je što alkilne skupine pomažu i u stabilizaciji pozitivnog naboja na dušiku te na taj način smanjuju pK_a vrijednost. No i dalje svaki amin ima veću pK_a vrijednost od amonijaka (9,4).^{4,7}

Tablica 2: pK_a vrijednosti primarnih, sekundarnih i tercijarnih amina

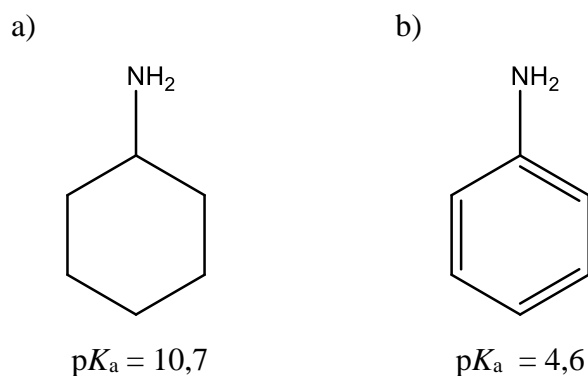
R	pK_a RNH ₂	pK_a R ₂ NH	pK_a R ₃ N
Me	10,6	10,8	9,8
Et	10,7	11,0	10,8
n-Pr	10,7	11,0	10,3
n-Bu	10,7	11,3	9,9

pK_a vrijednost amina može se smanjiti dodavanjem elektron odvlačećih skupina. Jači je utjecaj ovih skupina što je manja udaljenost između njih i amino skupine zato što induktivni efekt opada s udaljenošću, slika 21.



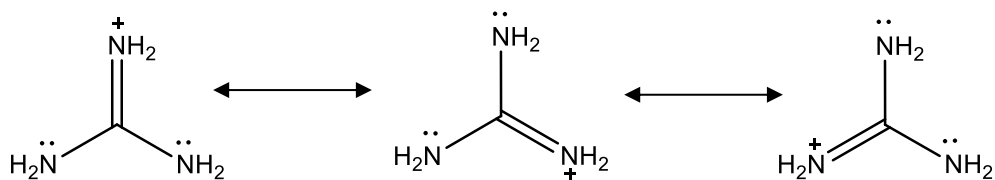
Slika 21: pK_a vrijednosti amina obzirom na udaljenost različitih elektron odvlačećih skupina

Aromatski amini slabije su baze od jednostavnih alifatskih amina. Smanjena bazičnost rezultat je delokalizacije neveznih elektrona u aromatskom aminu. Na primjer, pK_a vrijednost cikloheksilamina iznosi 10,7, a anilina 4,6 (slika 22).⁴



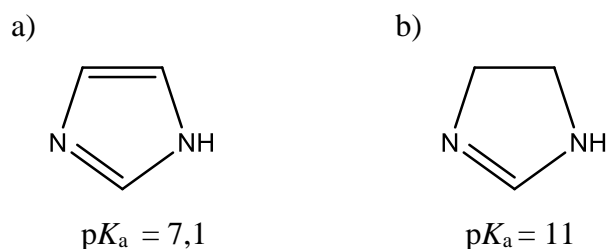
Slika 22: pK_a vrijednosti cikloheksilamina (a) i anilina (b)

U sintezi cimetidina za postizanje svojstava molekule kao antagonista koristio se analog gvanidina (slika 13.b i 18.b). Gvanidini jako su jake baze s pK_a vrijednošću 13,6, što je približno jednako jakosti baze NaOH. Protoniranjem gvanidina pozitivni naboj molekule delokaliziran je preko tri dušikova atoma što tvori jako stabilni kation prikazan na slici 23.



Slika 23: Rezonancijske strukture izuzetno stabilnog gvanidinijevog kationa

Također, struktura cimetidina sadrži i imidazolni prsten. To je peteročlani heterociklički spoj s dva atoma dušika., slika 24.a). U usporedbi s imidazolinom (slika 24.b)), imidazol ima nešto manju pK_a vrijednost radi dodatne stabilizacije rezonancijom.^{4,7}



Slika 24: Strukturne formule imidazola (a) i imidazolina (b)

Mnogi se lijekovi i drugi biološki važni amini primjenjuju kao amonijeve soli. One su manje podložne raspadanju oksidacijom ili drugim reakcijama, a nemaju ni miris na ribu.⁹

§ 4. LITERATURNI IZVOR

1. Graham L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University, New York(1995), 45-67.
2. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biokemija*, 1. hrvatsko izdanje, Zagreb (2013), 383-387.
3. Graham L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, New York(1995), 82-110.
4. Clayden, Greeves, Warren, Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press (2012), 185-208.
5. Graham L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 5th ed, Oxford University, New York (2013).
6. R. W. Brimblecombe, W.A. M. Duncan, G. J. Durant, J.C. Emmett, *Characterization and Development of Cimetidine as Histamine H₂ - Receptor Antagonist*, Vol. **74**, Welwyn Garden City (1978).
7. J. Ashenhurst, Basicity of Amines And pK_aH, uređeno 20. lipnja 2019 <https://www.masterorganicchemistry.com/2017/04/18/basicity-of-amines-and-pkah/> (datum pristupa 1. rujna. 2019.).
8. H. N. Po, N. M. Senozan, The Henderson-Hasselbalch Equation: Its History and Limitations, *Journal of Chemical Education*, **78** (2011) 1499-1503.
9. L.G. Wade, *Organska kemija*, 1. hrvatsko izdanje, Zagreb (2017), 884.