

Marin Simić

**Utjecaj supstituenata na nukleofilnost purinskih
baza**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za organsku kemiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Valerija Vrčeka. Istraživanja su provedena u okviru projekta „Kvantno-kemijski dizajn, priprava i biološka svojstva organometalnih derivata nukleobaza (OrDeN)“, HRZZ-2016-06-1137.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Valeriju Vrčeku na poklonjenom vremenu i strpljenju, kao i svima koji su bili uz mene tijekom svih ovih godina.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 PURINI I ADENIN.....	1
1.2 FEROCEN.....	2
1.3 S _N 2-SLIČAN REAKCIJSKI MEHANIZAM.....	3
2. OBRAZLOŽENJE TEME	4
3. MATERIJALI I METODE	5
3.1 GEOMETRIJSKA OPTIMIZACIJA.....	5
3.2 DFT METODE.....	5
3.3 BAZNI SKUPOVI.....	5
3.4 SOLVATACIJSKI EFEKTI.....	6
3.5 KONDENZIRANA FUKUI FUNKCIJA.....	7
4. REZULTATI I RASPRAVA	8
4.1 RAČUNSKI REZULTATI.....	8
4.2 ¹ H NMR SPEKTROSKOPIJA.....	11
4.3 RASPRAVA.....	14
5. ZAKLJUČAK	16
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	17
7. LITERATURA	18
8. SAŽETAK	19
9. PRILOZI	21

1. UVOD

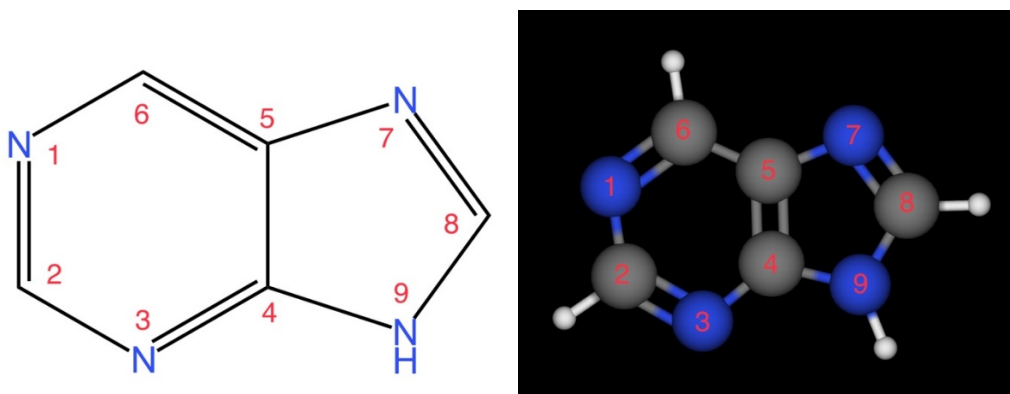
1.1 PURINI I ADENIN

Purini su heterociklički aromatski organski spojevi koji se sastoje od pirimidina i imidazola. Najpoznatiji purini su nukleobaze adenin i gvanin.

Imidazoli, pirimidini i purini, kao i njihovi derivati, sveprisutni su u kemiji, biologiji i medicini i od velike su važnosti za mnoge sinteze. Budući da imaju nekoliko reakcijskih centara, mogućnost višestrukih reakcijskih putova komplicira njihovu upotrebu u organskoj sintezi (Breugst i sur., 2012). Stoga je nukleofilnost njihovih atoma predmet mnogih istraživanja.

Adenin (Slika 1.) je purinska nukleobaza i jedna je od pet nukleobaza u nukleinskim kiselinama. Derivati adenina imaju različite uloge u biokemiji. Sastavi dio su energijski bogatog adenozin trifosfata (ATP), kofaktora nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) i flavin adenin dinukleotida (FAD) te koenzima A. Komplementaran je timinu, odnosno uracilu.

Adenin i N6-derivati adenina imaju farmaceutski i biološki značaj, a u okviru projekta „Kvantno-kemijski dizajn, priprava i biološka svojstva organometalnih derivata nukleobaza“ koriste se za proučavanje mehanizma na kojem se temelji sinteza konjugata ferocena i nukleobaza (Toma i sur., 2022).



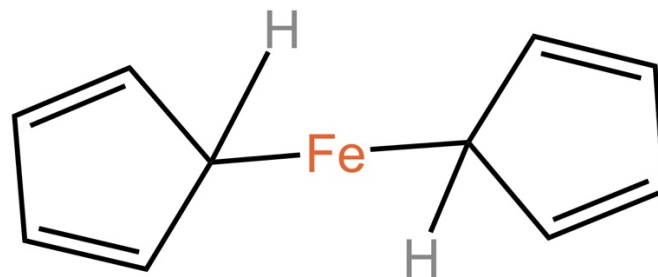
Slika 1. Purin s označenim brojevima atoma unutar prstena

1.2 FEROCEN

Ferocen je organometalni spoj molekulske formule $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ (Slika 2.). Pripada skupini metalocena. Sastoji od dva ciklopentadienilna prstena vezana na središnji atom željeza. Prvi put je sintetiziran početkom 1950-ih godina (Werner, 2012).

Ferocen je sastavni dio nekoliko biološki relevantnih spojeva, kao što su peptidi, šećeri, lijekovi i nukleozidi. Pirimidini i purini supstituirani ferocenom važni su organometalni konjugati jer njihove strukture uključuju i biološki i elektrokemijski aktivne komponente. Supstitucija ferocena na purine i pirimidine odvija se $\text{S}_{\text{N}}2$ -sličnim reakcijskim mehanizmom (Lapić i sur., 2015).

Kompleksi ferocena i nukleobaza imaju posebnu važnost jer pokazuju antikancerogeno i antibakterijsko djelovanje te strukturno oponašaju DNK (Toma i sur., 2019).

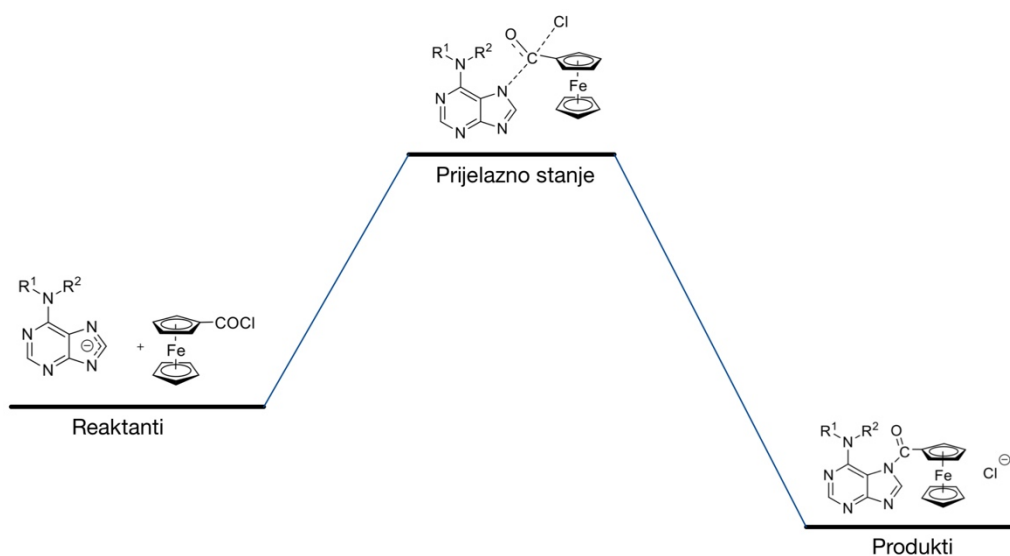


Slika 2. Ferocen

1.3 S_N2-SLIČAN REAKCIJSKI MEHANIZAM

S_N2 reakcija je vrsta reakcijskog mehanizma koji je čest u organskoj kemiji. Naziv S_N2 odnosi se na Hughes-Ingoldov simbol mehanizma: "SN" što označava da je reakcija nukleofilna supstitucija, a "2" da se odvija preko bimolekularnog mehanizma, što znači da su oba reaktanta sudjeluju u (najsporijem) koraku koji određuje ukupnu brzinu reakcije.

Karakteristika S_N2 reakcijskog mehanizma je nastajanje prijelaznog stanja u kojem je reaktivni sp³ hibridizirani ugljikov atom pentakoordinirani. Reakcija između ferocenoil-klorida i aniona adenina odvija se S_N2-sličnim reakcijskim mehanizmom (Slika 3.) pri čemu je supstitucija regioselektivan proces. S_N2-sličan reakcijski mehanizam može se odvijati na sp² hibridiziranom C atomu karbonilne skupine kiselinskih derivata. U slučaju reaktivnih derivata, poput kiselinskih halogenida ili anhidrida, nukleofilni se napad na C atomu odvija istovremeno s kidanjem veze C-halogen (ili karboksilat).



Slika 3. Predloženi S_N2- sličan reakcijski mehanizam N7-supstitucije ferocena na derivate adenina (preuzeto i prilagođeno iz Toma i sur., (2022))

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Sukladno prethodnim istraživanjima supstitucije ferocena na pirimidinske nukleobaze (Lapić i sur., 2015) i reakcijskih mehanizama supstitucije imidazola (Breugst i sur., 2012) pojavila se potreba za istraživanjem nukleofilnosti purinskih baza.

Breugst i sur. (2012) proveli su metodom B3LYP/6-311+G(d,p) kvantno-kemijske izračune za reakciju adenina s kinon-metidom u vodi te zaključili da najveću reaktivnost (nukleofilnost) ima atom N3, zatim podjednako atomi N7 i N1, a najmanje atom dušika u amino skupini na položaju C6.

Nadalje, u istom istraživanju se tvrdi da se nukleofilna supstitucija ne odvija na položajima N1 i N3 purinske baze, dok nukleofilna supstitucija na položajima N7 i N9 ovisi o samom supstratu. Tako npr. epoksidi isključivo napadaju N9, dok dimetil-propargil-klorid napada i N7 i N9 u HMPT (otapalo).

Toma i sur. (2019) smatraju da dolazi do N7/N9-transferocenoilacije u purinima koja se može klasificirati kao intramolekulska acilna migracija. Ovaj proces je od posebne važnosti u organskoj i farmaceutskoj kemiji jer se acilni pomak često odvija u ugljikohidratima, lipidima ili peptidima i služi kao reakcijski kanal u dizajnu prolijekova.

Zbog navedenih informacija potrebno je detaljnije istražiti utjecaj supstituenata na nukleofilnost purinskih baza. U ovom je radu, eksperimentalno utvrđena regioselektivnost reakcije između purinskih derivata i ferocenoil-klorida, dodatno protumačena kvantno-kemijskim rezultatima.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. GEOMETRIJSKA OPTIMIZACIJA

U izradi ovog diplomskog rada geometrije su optimizirane na teorijskoj razini B3LYP, kako je implementirano u programskom paketu Gaussian 16 (Frisch i sur., 2016). To je jedan od najkorištenijih DFT funkcionala, koji je prikladan za opis elektronskih svojstava organskih spojeva. Osnovni ili bazni skup za optimizaciju bio je Popleov 6-31+G(d) na središtima atoma nemetala, dok je osnovni skup Stuttgart-Dresden (SDD) s efektivnim potencijalom jezgre (ECP) korišten za opis atoma Fe (Toma i sur., 2022).

3.2. DFT METODE

U izradi ovog diplomskog rada korištene su DFT metode koje se temelje na teoriji funkcionala gustoće.

Funktional je funkcija elektronske gustoće. Najpoznatiji i jedan od češće korištenih funkcionala je B3LYP (Becke Three Parameter Hybrid Functionals), koji se sastoji od Becke funkcionala izmjene (B), korekcijskog funkcionala (LYP), te određenog udjela HF funkcionala u elektronskoj izmjeni, tvoreći taj funkcional kombinacijom triju parametara (Tandarić, 2016).

U izradi ovog diplomskog rada korišten je isključivo ovaj (B3LYP) funkcional.

3.3 BAZNI SKUPOVI

Bazni skup baza je vektorskog prostora u kojoj se zapisuju molekulske orbitale. Odabirom baznog skupa opisuje se valna funkcija s konačnim brojem baznih funkcija.

Kao osnovne funkcije za opis atomskih orbitala koriste se Slaterove orbitale (STO) ili Gaussove orbitale. Slaterove orbitale numerički su zahtjevnije. Zbog toga se koriste linearne kombinacije većeg broja pojedinih Gaussovih orbitala koje daju složene osnovne funkcije, koje imaju veće slaganje sa Slaterovim orbitalama. Uz navedene su funkcije prisutne i polarizacijske i difuzne funkcije.

Skupina Popleovih baznih skupova, s notacijom 6-31G i dodatnim difuznim i/ili polarizacijskim funkcijama, često je korištena kombinacija. Tako su kod 6-31+G(d) baznog skupa, unutarne orbitale su opisane s jednom osnovnom funkcijom sastavljenom od 6 primitivnih gaussiana, a valentne orbitale su opisane s dvije složene osnovne funkcije, pri čemu je prva dobivena kombinacijom tri primitivna gaussiana, dok je druga dobivena kombinacijom jednog primitivnog gaussiana. Znak „+“ označava dodatak difuzne funkcije na sve teške atome, dok d označava primjenu d polarizacijskih funkcija (d primitivnog gaussiana) na sve teške atome. Najčešće korišten Popleov bazni skup je 6-31G(d), a često se koriste i 6-311G(d), 6-31G(d,p), 6-31+G(d) (Tandarić, 2016).

U izradi ovog diplomskog rada korišten je isključivo 6-31+G(d) bazni skup.

3.4 SOLVATACIJSKI EFEKTI

Većina organskih reakcija odvija se u otopini. Geometrijska optimizacija i izračun energija te frekvencijski račun provode se najčešće u plinskoj fazi, odnosno u vakuumu ($\epsilon_r = 1$). Kako bi se opisali solvatacijski efekti, nužno je izračunati interakciju otapala i otopljene tvari. Otapalo utječe i na energiju i na strukturu, a često sudjeluje i u samom mehanizmu reakcije. Najčešće korišteni pristupi su implicitna te eksplicitna solvatacija, odnosno kombinacija oba pristupa.

Implicitna solvatacija podrazumijeva model polarizabilnog kontinuuma. Postoje različiti modeli implicitne solvatacije, među kojima je i SMD model. SMD solvatacijski model je visoko parametrizirani model pogodan za izračun termodinamičkih veličina vezanih za solvataciju sustava. Implicitna solvatacija može se koristiti pri geometrijskoj optimizaciji ili pri izračunu Gibbsove energije solvatacije (Tandarić, 2016).

U ovom diplomskom radu Gibbsove energije solvatacije određene su pomoću SMD modela na razini B3LYP/6-31+G(d). Korištena je relativna permitivnost otapala $\epsilon = 37,22$ (*N,N*-dimetilformamid, DMF).

3.5 KONDENZIRANA FUKUI FUNKCIJA

Izračun kondenzirane Fukui funkcije omogućuje kvantitativnu usporedbu nukleofilnih i elektrofilnih svojstava pojedinih atoma unutar molekule. Kondenziranu Fukui funkciju za procjenu nukleofilnosti, odnosno elektrofilnosti atoma opisao je Kenichi Fukui.

Kondenzirana Fukui funkcija za nukleofilnost (f_{-A}^{-}) atoma izračunava se prema izrazu:

$$f_{-A}^{-} = q_A(N) - q_A(N-1)$$

gdje je $q_A(N)$ izračunati naboj atoma A (pomoću neke od populacijskih analiza) u molekulskom sustavu s N brojem elektrona. (N-1) predstavlja broj elektrona u kationskom obliku molekule, odnosno u molekulskog sustavu kojem je iz HOMO orbitale izbačen jedan elektron. Što je veća vrijednost Fukui funkcije, to je određeni atom nukleofilniji (Tandarić, 2016).

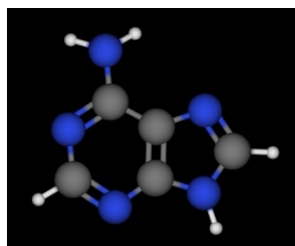
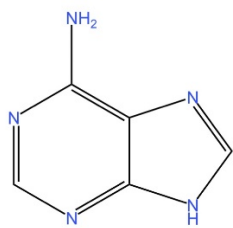
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 RAČUNSKI REZULTATI

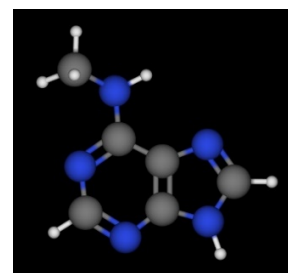
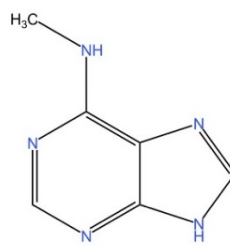
Svi računi provedeni su uz upotrebu programskog paketa Gaussian 16. Vizualizacija dobivenih rezultata (optimizacije i frekvencijski računi) provedena je korištenjem programa GaussView (Gaussian, Inc., Carnegie Office Park, Pittsburgh, PA). Svi računi provedeni su na klasteru Isabella Sveučilišnog računalnog centra (SRCE) u Zagrebu (www.srce.hr).

Koordinate za pretpostavljene strukture prijelaznog stanja definiraju se u programu za vizualizaciju (GaussView).

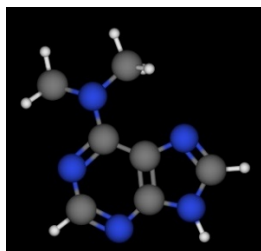
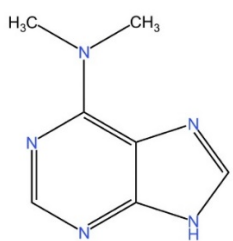
Svrha ovih izračuna bila je računalnim metodama potvrditi eksperimentalne rezultate koje su Toma i sur. (2022) opisali u svom radu. Izračuni su provedeni za molekule purina, adenina (Slika 4.); N6-metiladenina (Slika 5); N6, N6-dimetiladenina (Slika 6); N6-2-izopenteniladenina (Slika 7); N6-benzilaminopurina (Slika 8) i N6, N6-di-*tert*-butoksikarboniladenina (Slika 9).



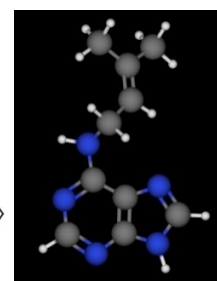
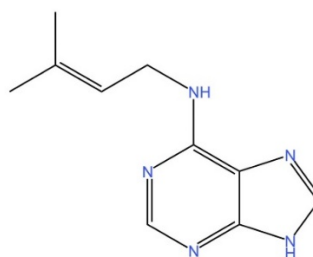
Slika 4. Adenin



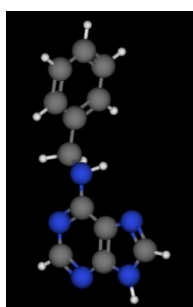
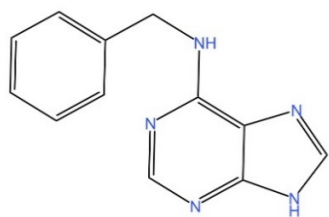
Slika 5. N6-metiladenin



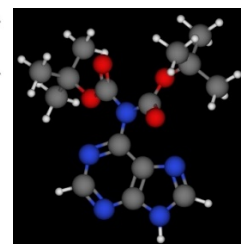
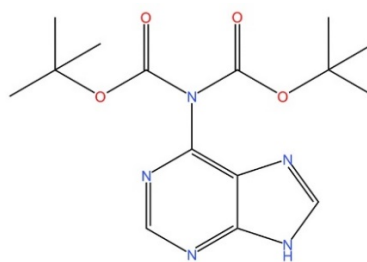
Slika 6. N6, N6-dimetiladenin



Slika 7. N6-2-izopenteniladenin



Slika 8. N6-benzilaminopurin



Slika 9. N6, N6-di-*tert*-butoksikarboniladenin

U svim navedenim spojevima (osim kod purina) supstituirana se skupina nalazi na N6-atomu zbog čega se može pretpostaviti da postoji (sterički) utjecaj na reakciju supstitucije ferocena na položaj atoma N7.

U Tablici 1. nalaze se rezultati kondenzirane Fukui funkcije za atome dušika izračunate metodom B3LYP/6-31+G(d) za svaki od navedenih spojeva u otapalu (DMF).

Tablica 1. Kondenzirane Fukui funkcije za atome dušika izračunate metodom B3LYP/6-31+G(d) u otapalu (DMF)

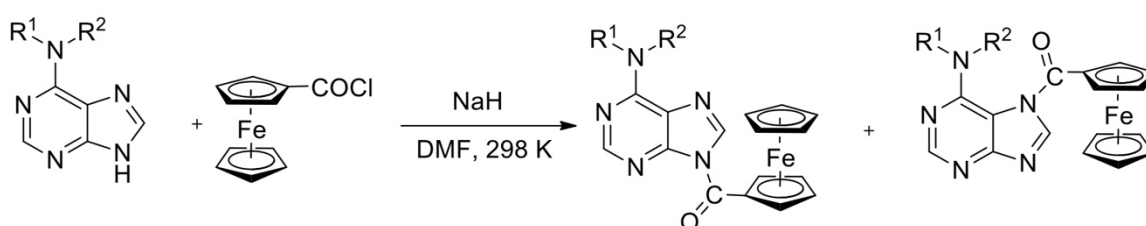
	<i>N1</i>	<i>N3</i>	<i>N6</i>	<i>N7</i>	<i>N9</i>
purin	0.0460	0.0691	-	0.2730	0.1611
adenin	0.0468	0.0805	0.1131	0.1705	0.0836
N6-metiladenin	0.0411	0.0726	0.1351	0.1339	0.0727
N6, N6-dimetiladenin	0.0389	0.0771	0.1590	0.1223	0.0704
N6-2-izopenteniladenin	0.0418	0.0706	0.1403	0.1303	0.0696
N6-benzilaminopurin	0.0449	0.0721	0.1424	0.1260	0.0682
N6-di- <i>tert</i> -butoksisarboniladenin	0.0364	0.0561	0.0120	0.2483	0.1338

Vrijednosti označene zadebljanim fontom u tablici prikazuju najveće vrijednosti za svaki kemijski spoj, tj. atom s najvećom vrijednosti kondenzirane Fukui funkcije imat će, prema ovoj kvantno-kemijskoj metodi, najveću nukleofilnost u reakciji supstitucije s ferocenoilnim kloridom. Nukleofilna supstitucija na N6-atomu nije vjerojatna jer uključuje stvaranje kvarterne amonijeve soli. Iako u mnogim derivati upravo N6-atom ima najveću vrijednost nukleofilne Fukui funkcije, reakcija na tom položaju slijedi drukčiji, nepovoljniji mehanizma i ne odgovara eksperimentalnim rezultatima. Stoga, u svim slučajevima atom N7 je najnukleofilniji, što znači da će taj atom, prema ovoj kvantno-kemijskoj metodi, sudjelovati u reakciji supstitucije ferocenoilnim kloridom.

Ako se pretpostavi da je elektronski učinak primaran kod određivanja supstitucije, može se zaključiti da će se ona odvijati na atomu N7 purinske baze.

4.2. ¹H NMR SPEKTROSKOPIJA

Na Slici 10. prikazana je regioselektivna reakcija nukleofilne supstitucije između derivata aniona adenina i ferocenoil-klorida. Prema Tomi i sur. (2022), ni u jednom slučaju ne nastaju N1-, N3- ili N6-produkti, što znači da kao produkti nastaju isključivo N7- i N9-ferocen supstituirani regioizomeri.

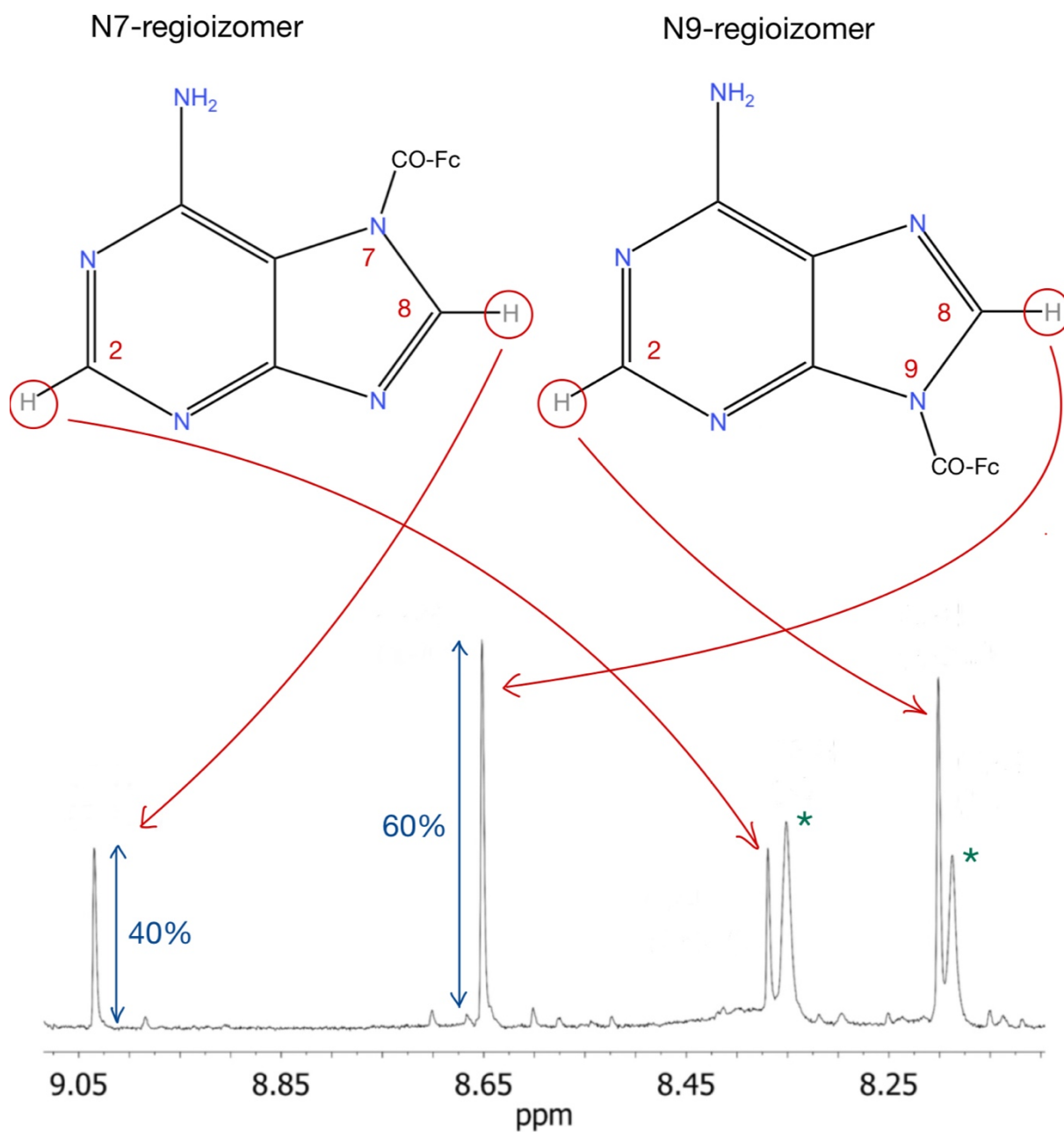


Slika 10. Reakcija nastajanja N7/N9 supstituiranih derivata adenina (preuzeto iz Toma i sur., (2022)).

¹H NMR spektroskopijom bilježe se signali atoma vodika na položajima C2 i C8 u svim reaktanima i produktima. Integral zabilježenog signala na ¹H NMR spektru prikazuje relativni udio prisutnog reaktanta ili produkta u trenutku mjerenja. Slika 11 i Slika 12 prikazuju ¹H NMR spektar smjese nastale nukleofilnom supstitucijom adenina, odnosno N6-di-*tert*-butoksikarboniladenina ferocenoil-kloridom.

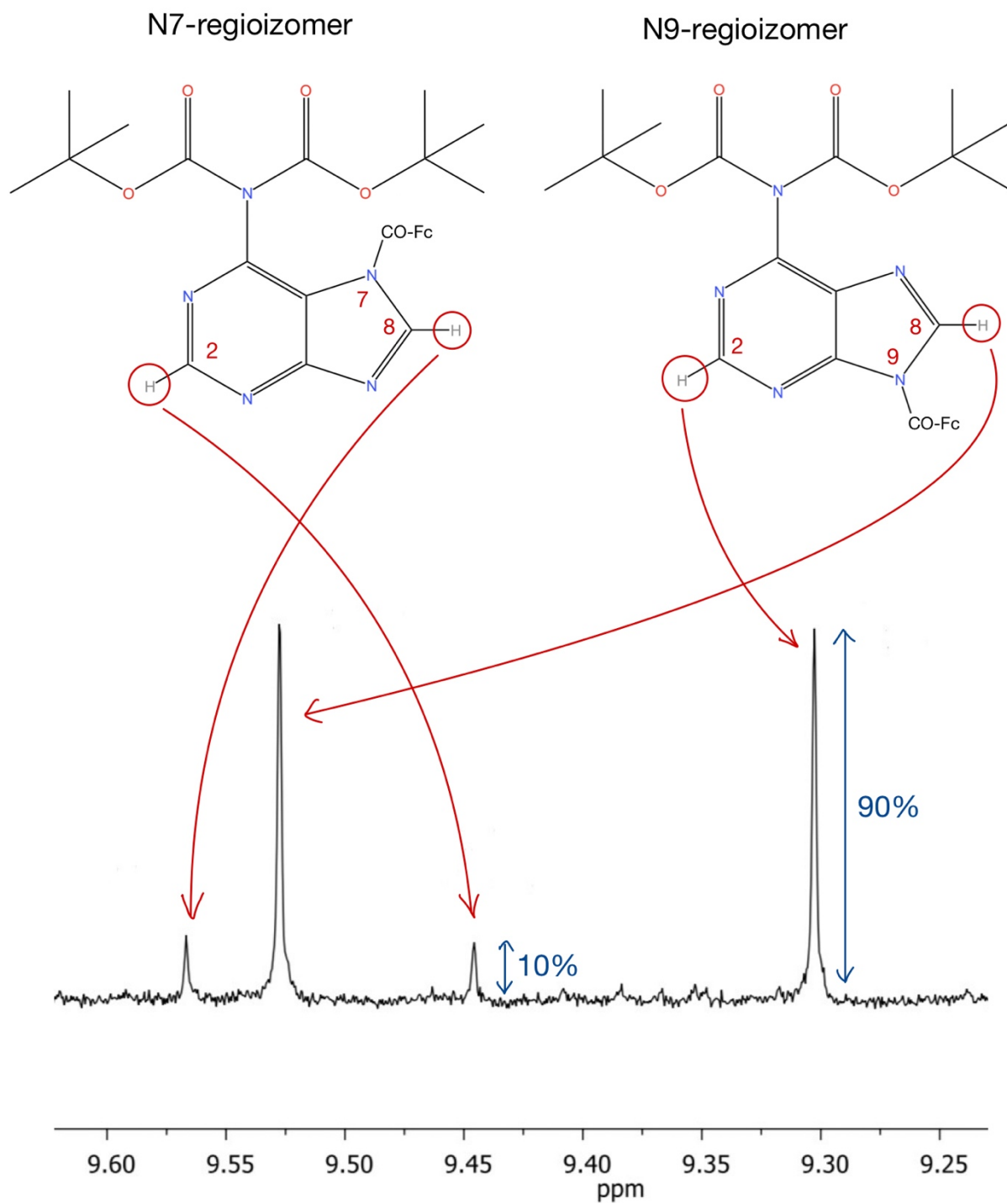
Na ¹H NMR spektru nukleofilne supstitucije adenina (Slika 11) vidljivo je da je zabilježen signal atoma vodika na položaju C8 za N9-regioizomer otprilike 1.5 puta veći od istog signala za N7-regioizomer. Iz toga proizlazi da udio N9-regioizomera iznosi 60%, dok udio N7-regioizomera iznosi 40%. Isto opažanje vrijedi i za signal atoma vodika na položaju C2.

Na ¹H NMR spektru nukleofilne supstitucije N6-di-*tert*-butoksikarboniladenina (Slika 12) vidljivo je da je zabilježen signal atoma vodika na položaju C2 za N9-regioizomer otprilike 9 puta veći od istog signala za N7-regioizomer. Iz toga proizlazi da udio N9-regioizomera iznosi 90%, dok udio N7-regioizomera iznosi 10%. Isto opažanje vrijedi i za signal atoma vodika na položaju C8.



Slika 11. ¹H NMR spektar zabilježen 20 minuta nakon reakcije adenina i ferocenoil-klorida iz kojeg je vidljivo da 40% produkata čini N7- regioizomer, a 60% N9- regioizomer. (preuzeto i prilagođeno iz Toma i sur., (2022)).

* signali preostalog reaktanta (aniona adenina)



Slika 12. ¹H NMR spektar zabilježen 20 minuta nakon reakcije N6-di-*tert*-butoksidikarboniladenina i ferocenoil-klorida iz kojeg je vidljivo da 10% produkata čini N7-regioizomer, a 90% N9-regioizomer. (preuzeto i prilagođeno iz Toma i sur., (2022)).

U Tablici 2. prikazani su udjeli N7- i N9-regioizomera za svaki N6-supstituirani reaktant. Iz tablice je vidljivo da samo kod nukleofilne supstitucije osnovnog purina nastaje više N7-regioizomera, dok u svim ostalim primjerima (od adenina do N6-di-*tert*-butoksikarboniladenina) nastaje više N9-regioizomera.

Nadalje, također je vidljivo da udio N9-regioizomera raste s povećanjem volumena N6-supstituenta. Tako kod najmanjeg supstituenta (amino skupina kod adenina) udio N9-regioizomera iznosi samo 60%, dok kod sterički zahtjevnog supstituenta (dvostruki *tert*-butoksikarbonil kod N6-di-*tert*-butoksikarboniladenina) udio N9-regioizomera iznosi 90%.

Tablica 2. N7/N9 omjer produkata u odnosu na N6-supstituent (Toma i sur., 2022)

N6-supstituent	N7-regioizomer	N9-regioizomer
-H	71%	29%
-NH ₂	40%	60%
-NHCH ₃	26%	74%
-N(CH ₃) ₂	20%	80%
-N-izopentenil	17%	83%
-benzilamino	12%	88%
-N-di- <i>tert</i> -butoksikarbonil	10%	90%

4.3. RASPRAVA

Iz ovih je rezultata vidljivo da supstituenti na N6-amino skupini adenina utječu na reaktivnost purinskog aniona i određuju regioselektivnost supstitucije ferocenoil-kloridom. Upotrebom odgovarajućeg supstituenta na položaju C6 u purinskom prstenu, može se utjecati na N7/N9 omjer produkta, odnosno na usmjerenje supstitucije ferocenoil-kloridom.

Prema ¹H NMR analizi, N9-regioizomer najzastupljeniji je produkt u svakoj reakciji purinskih derivata. Iz toga se može zaključiti da elektronska svojstva purina i njegovih derivata nisu

odlučujuća u smislu regioselektivnosti. Umjesto toga, sterički su učinci odlučujući pri određivanju N7/N9 omjera produkata.

U slučaju kada je sterički učinak zanemariv (npr. atom vodika na C6-položaju), N9-izomer je manjinski produkt (samo 29%), a supstitucija na N7-položaju je povoljniji proces. Stoga je u purinu nukleofilni napad određen isključivo elektronskim učinkom supstituenta, koji se može prikazati Fukui funkcijom (vidi gore).

Pretpostavlja se da je sterički učinak N6-supstituenta najizraženiji u strukturi prijelaznog stanja koje dovodi do stvaranja N7-regioizomera. Sterički zahtjevni supstituenti na atomu C6 mogu zakloniti prostor oko atoma N7, što sprječava približavanje elektrofila, u ovom slučaju ferocenoil-klorida (FcCOCl).

S druge strane, tijekom stvaranja N9-regioizomera ne dolazi do sličnih steričkih smetnji jer je atom N9 znatno udaljeniji od atoma N6 i njegovih supstituenata.

To potvrđuju kvantno-kemijski izračuni kojima se uspoređuju dvije strukture prijelaznog stanja za supstituciju ferocenoila na N6-di-*tert*-butoksikarboniladenin, tj. derivata s najvećim supstituentima na N6-položaju. Izračunata energijska barijera za nastajanje N7-izomera viša je od odgovarajuće barijere za nastajanje N9-izomera ($\Delta\Delta G^\ddagger = 11,3$ kJ/mol). Prema izračunatim rezultatima, energijska barijera za reakciju N7-ferocenoilacije raste s veličinom skupine vezane na položaju C6 (Toma i sur., 2022).

5. ZAKLJUČAK

U eksperimentalnom dijelu provedena je supstitucijska reakcija između ferocenoil-klorida i N6-supstituiranih purinskih derivata.

U reakciji između adenina i ferocenoil klorida kao produkti nastaju dva regioizomera: N7- i N9-ferocenoilirani adenini. Omjer produkata ovisi o steričkim svojstvima N6-supstituenta, tj. omjer N7/N9 pada što je N6-supstituent veći i stvara više steričkih smetnji oko položaja N7. Kada je sterički učinak zanemariv (npr. kod purina), regioselektivnost je određena isključivo elektronskim svojstvima N7 i N9 atoma, kao što su nukleofilnost i/ili elektrofilnost. To se može računalno predvidjeti korištenjem konceptualnog DFT pristupa. Primjenom Fukui indeksa utvrđeno je da je atom N7 nukleofilniji od atoma N9 u svim derivatima purina (Toma i sur., 2022).

Podaci izneseni u ovom diplomskom radu sugeriraju da je potrebno uzeti u obzir prisutnost steričkih efekata u situaciji kad se na N6 položaju nalazi supstituent veći od atoma vodika jer u prisutnosti takvog supstituenta sterički učinci mogu prevladati elektronska svojstva N7 i N9 položaja, te N9-regioizomer postaje većinski produkt.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ATP	adenozin trifosfat
B3LYP	Becke Three Parameter Hybrid Functionals
DFT	teorija funkcionala gustoće
DMF	dimetilformamid
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
f^-_A	kondenzirana Fukui funkcija
FAD	flavin adenin dinukleotid
HMPT	triamid heksametilfosforne kiseline
HOMO	molekulska orbitala
NAD	nikotinamid adenin dinukleotid
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
SDD	Stuttgart-Dresden osnovni skup
SMD	solvatacijski model
S_N2	nukleofilna supstitucija koja se odvija preko bimolekularnog mehanizma
sp^2, sp^3	hibridizacijske orbitale
$\Delta\Delta G^\ddagger$	razlika Gibbsovih energija
6-31+G(d)	Popleov skup za optimizaciju

7. LITERATURA

1. Breugst M, Bautista FC, Mayr H. Nucleophilic Reactivities of the Anions of Nucleobases and Their Subunits. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 127 – 137.
2. Frisch M, Trucks G, Schlegel H, Scuseria G, Robb M, Cheeseman J, Scalmani, G, Barone V, Mennucci B. Gaussian 16. Rev. B.01, Wallingford, CT, 2016.
3. Klaster Isabella, 2007, <http://www.srce.hr/isabella>, pristupljeno 20.5.2023.
4. Lapić J, Havaić V, Šakić D, Sanković K, Djaković S, Vrček V. Ferrocenoyl-Substituted Pyrimidine Nucleobases: An Experimental and Computational Study of Regioselective Acylation of Uracil, Thymine, and 5-Fluorouracil. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 5424–5431.
5. Tandarić, T. (2016) *Mehanizam reakcije kloriranja 5-fluorouracila*. Diplomski rad. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet.
6. Toma M, Božičević L, Lapić J, Djaković S, Šakić D, Tandarić T, Vianello R, Vrček V. Transacylation in Ferrocenoyl-Purines. NMR and Computational Study of the Isomerization Mechanism. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 19, 12471–12480
7. Toma M, Zubčić G, Lapić J, Djaković S, Šakić D, Vrček V. Ferrocenoyl-adenines: substituent effects on regioselective acylation. *Beilstein J. Org. Chem.* 2022, 18, 1270–1277.
8. Werner H. At Least 60 Years of Ferrocene: The Discovery and Rediscovery of the Sandwich Complexes. *Angewandte Chemie.* 2012, 51, 25, 6052-6058

8. SAŽETAK

Kvantno-kemijskim metodama izračunate su kondenzirane Fukui funkcije za purin, adenin i derivate adenina, te je provedena usporedba s prethodno poznatim eksperimentalnim rezultatima konjugacije ferocenoil-klorida na purin i njegove derivate. S_N2 -slična supstitucijska reakcija između ferocenoil-klorida i aniona adenina je regioselektivan proces u kojem omjer produkata (N7/N9-ferocenoil izomera) ovisi o steričkim svojstvima supstituenta na N6-položaju. Veliki, razgranati supstituenti na N6-atomu mogu ometati reakciju na N7-položaju, sprječavajući pristup elektrofila. Kao posljedica toga, smanjuje se udio N7-produkta, tj. raste udio N9-ferocenoil regioizomera. U slučaju kad je sterički učinak zanemariv, kao npr. kod purina, prevladava elektronski učinak N6-supstituenta, što je potkrijepljeno izračunima kondenziranih Fukui funkcija. Svi izračuni pokazuju da je atom N7 nukleofilniji od N9-atoma u svim purinskim derivatima.

SUMMARY

Condensed Fukui functions for purine, adenine and adenine derivatives were calculated using quantum chemical methods and a comparison was made with previously known experimental results of ferrocenyl chloride conjugation to purine and its derivatives. The S_N2 -like substitution reaction between ferrocenoyl chloride and adenine anion is a regioselective process in which the product ratio (N7/N9-ferrocenoyl isomer) depends on the steric properties of the substituent at the N6-position. Large, bulky substituents at the N6-atom can hinder the reaction at the N7-position, preventing access of an electrophile. As a consequence, the proportion of N7-product decreases, i.e. the proportion of N9-ferrocenoyl regioisomer increases. In the case when the steric effect is negligible, such as for purines, the electronic effect of the N6-substituent prevails, which is supported by calculations of condensed Fukui functions. All calculations show that the N7 atom is more nucleophilic than the N9 atom in all purine derivatives.

9. PRILOZI

GEOMETRIJE LOCIRANIH MINIMUMA I PRIJELAZNIH STANJA

ferocenoil-klorid (FcCOCl)

Fe 0.861391 0.152325 -0.040055
C -1.066465 0.858208 0.130542
C -0.198534 1.575249 1.032362
C 0.790696 2.226149 0.250352
C 0.554215 1.915546 -1.126980
C -0.582908 1.069164 -1.209843
C 0.890546 -1.881370 0.399112
C 1.376678 -1.658027 -0.925026
C 2.522729 -0.809026 -0.834651
C 2.741914 -0.507642 0.544159
C 1.731844 -1.170587 1.307939
H -0.299015 1.594356 2.108854
H 1.605031 2.828220 0.632870
H 1.158285 2.244009 -1.963077
H -1.013249 0.650130 -2.108077
H 0.012198 -2.456581 0.664029
H 0.935984 -2.041498 -1.836248
H 3.104711 -0.434491 -1.667233
H 3.519047 0.134763 0.938554
H 1.607730 -1.120759 2.382087
O -2.555534 -0.107419 1.720109
C -2.179148 0.034015 0.592154
Cl -3.063060 -0.847607 -0.754818

purin

C 0.526812 0.577493 -0.000000
C 0.000000 -0.763444 -0.000000
C -2.093021 0.068372 0.000000
C -0.394849 1.618716 0.000000
H -3.170212 -0.103363 0.000000
H -0.088931 2.666508 0.000000
N -1.718191 1.367556 0.000000
N -1.325382 -1.023439 0.000000

N 1.900946 0.518536 -0.000000
N 1.036713 -1.645530 -0.000000
C 2.108029 -0.812335 -0.000000
H 3.118711 -1.215827 -0.000000

adenin

C -0.000000 0.554692 0.000000
C -1.035396 -0.420878 0.000000
C 0.503937 -2.058201 -0.000000
C 1.323321 0.093616 -0.000000
H 0.755224 -3.119946 -0.000000
N 1.576046 -1.227031 -0.000000
N -0.789967 -1.760926 -0.000000
N -0.547315 1.816818 0.000000
N -2.238537 0.221227 0.000000
C -1.864506 1.525107 0.000000
H -2.610741 2.316754 0.000000
N 2.391179 0.962113 -0.000000
H 2.221521 1.955468 -0.000000
H 3.330011 0.596296 -0.000000

N6-metiladenin

N 2.643845 -0.090790 0.076950
C 2.304349 -1.403031 0.042214
H 3.069034 -2.176077 0.075241
N 0.996132 -1.727125 -0.033041
C 0.417122 -0.480439 -0.049874
C -0.918510 -0.055556 -0.102942
N -1.951083 -0.979562 -0.213170
N -1.206022 1.256054 -0.072195
C -0.156862 2.115560 -0.010498
H -0.436198 3.170085 0.006905
N 1.143236 1.852179 0.035591

C 1.425740 0.520365 0.019934
C -3.301996 -0.634248 0.185944
H -3.626788 0.255634 -0.359426
H -3.968655 -1.467678 -0.065331
H -3.397544 -0.414827 1.264149
H -1.641655 -1.918343 0.010838

N6, N6-dimetiladenin

N 2.813972 -0.398763 -0.021547
C 2.263284 -1.630845 0.072023
H 2.887974 -2.520888 0.106934
N 0.921272 -1.731013 0.120837
C 0.538537 -0.406455 0.047857
C -0.704978 0.263165 0.070643
N -1.941468 -0.377968 0.209830
N -0.719087 1.609470 0.002194
C 0.462849 2.262263 -0.069058
H 0.379860 3.349440 -0.114982
N 1.690475 1.762967 -0.096753
C 1.714856 0.405766 -0.036177
C -2.096090 -1.738837 -0.282772
H -1.169843 -2.295712 -0.134328
H -2.912124 -2.230474 0.264792
H -2.352170 -1.754824 -1.360644
C -3.144432 0.427616 0.110429
H -3.015229 1.363408 0.654943
H -3.398863 0.680699 -0.936477
H -3.979898 -0.140523 0.540159

N6-2-izopenteniladenin

C 3.301475 -2.061058 -0.082048
N 4.099913 -0.965867 -0.128711
H 3.726523 -3.061062 -0.133364
C 1.889937 -0.509267 0.057620
C 3.195321 0.050327 -0.040770
N 1.968523 -1.881222 0.028219
C 0.807596 0.377210 0.143465
C 2.313970 2.116135 0.028210

H 2.441945 3.199439 0.016747
N 1.024446 1.702088 0.119941
N 3.423368 1.392155 -0.052352
N -0.491932 -0.105301 0.283502
H -0.554650 -1.096171 0.073485
C -1.635383 0.702236 -0.118106
H -1.751732 0.735514 -1.213724
H -1.411074 1.727809 0.196141
C -2.886833 0.218936 0.563588
H -2.793419 0.162235 1.649629
C -4.058781 -0.147907 0.014990
C -4.360383 -0.154437 -1.466196
H -4.737925 -1.139366 -1.778811
H -5.150043 0.573129 -1.708250
H -3.489471 0.083480 -2.081586
C -5.212932 -0.596533 0.884200
H -4.952061 -0.577160 1.947962
H -6.095390 0.045471 0.738748
H -5.526852 -1.620139 0.629109

N6-benzilaminopurin

C -3.188245 0.005507 0.452884
C -3.528760 -1.910090 -0.375941
C -2.099719 -0.368850 -0.383904
H -4.021337 -2.854905 -0.594408
N -4.107167 -1.001156 0.447913
N -2.328238 -1.614685 -0.917140
N -3.230377 1.189915 1.123865
N -1.064556 1.699129 0.160095
C -2.159632 1.947088 0.923973
C -1.034024 0.533514 -0.505594
H -2.141187 2.906468 1.442577
C 1.299149 0.958422 -1.272644
H 1.676937 1.127767 -2.291858
H 1.065144 1.940101 -0.845135
C 2.397990 0.295767 -0.449408
C 3.734202 0.356659 -0.869606
C 2.105641 -0.366460 0.752808
C 4.758124 -0.218016 -0.109453

H 3.975248 0.856986 -1.806854
C 3.124743 -0.942918 1.514445
H 1.073536 -0.429627 1.085571
C 4.456006 -0.870880 1.088645
H 5.787872 -0.162680 -0.457633
H 2.877265 -1.451701 2.443607
H 5.247435 -1.324483 1.681554
N 0.045572 0.240272 -1.329593
H 0.059600 -0.720718 -1.650630

N6, N6-di-*tert*-butoksikarboniladenin

C -1.625833 2.785953 -1.788129
N -1.248848 1.507455 -1.576497
H -2.182563 3.056750 -2.682354
C -0.629026 2.990050 0.059013
C -0.593412 1.615996 -0.378333
C 0.060748 0.722251 0.461621
C 0.531285 2.439639 1.904674
H 1.002085 2.734775 2.841971
N -1.298124 3.725594 -0.869798
N -0.058950 3.410283 1.206499
N 0.619077 1.126459 1.606436
N 0.193459 -0.683930 0.143082
C 1.474670 -1.260857 0.065740
O 1.732915 -2.419171 0.320535
C -0.935985 -1.497543 -0.052665
O -0.929031 -2.554391 -0.650719
O 2.359037 -0.327741 -0.336837
O -2.006104 -0.923333 0.524905
C 3.804915 -0.559306 -0.262488
C 4.216963 -0.905547 1.173993
C 4.215918 -1.645002 -1.265350
C 4.376340 0.802288 -0.672639
H 3.821471 -0.157038 1.868943
H 3.845551 -1.889036 1.470193
H 5.311952 -0.906114 1.247255
H 3.869647 -1.381821 -2.271536
H 5.310275 -1.727271 -1.289220
H 3.792902 -2.613830 -0.991766

H 5.472421 0.765162 -0.674700
H 4.032138 1.076359 -1.675657
H 4.049481 1.580998 0.023898
C -3.373483 -1.350884 0.193844
C -3.592626 -1.321951 -1.323864
C -3.641128 -2.732993 0.801909
C -4.224258 -0.276151 0.878742
H -3.226132 -0.374876 -1.734142
H -3.069467 -2.142542 -1.820253
H -4.666505 -1.412506 -1.532751
H -3.452166 -2.718593 1.882018
H -4.691588 -3.008037 0.640595
H -3.002626 -3.491461 0.343278
H -5.289596 -0.495864 0.738416
H -4.011803 -0.243865 1.953204
H -4.006844 0.709202 0.455075

purin-TS-N7

Fe 2.467417 -0.485557 -0.192329
C 0.470073 0.054253 -0.321113
C 0.972321 -0.299765 -1.616464
C 1.418128 -1.651269 -1.561228
C 1.198163 -2.134986 -0.233195
C 0.614682 -1.084155 0.531890
C 4.011329 0.804697 -0.705956
C 3.496457 1.140107 0.583959
C 3.660943 0.003844 1.434387
C 4.277579 -1.035867 0.670123
C 4.493887 -0.540969 -0.653988
H 1.006892 0.365363 -2.468404
H 1.870557 -2.205415 -2.374517
H 1.454992 -3.119844 0.136973
H 0.346182 -1.119241 1.577776
H 3.996897 1.444523 -1.579268
H 3.007465 2.067412 0.853466
H 3.331172 -0.067765 2.462946
H 4.508742 -2.033843 1.021989
H 4.918208 -1.098107 -1.480320
C -0.065281 1.404615 -0.018826

C -2.760831 1.416515 -1.390164
N -2.145082 0.843617 -0.336186
Cl -0.208952 1.686848 1.869541
O 0.067870 2.379243 -0.710453
H -2.248472 2.169630 -1.980677
C -4.254420 0.092437 -0.692632
C -3.092987 -0.028536 0.144938
C -3.160557 -0.924451 1.206883
C -5.301437 -1.459358 0.556219
H -6.187945 -2.062870 0.750546
N -4.019293 1.022714 -1.665137
N -5.372272 -0.630897 -0.487692
N -4.274536 -1.649531 1.412809
H -2.338311 -1.069718 1.905895

adenin-TS-N7

Fe 2.542614 -0.429126 0.364372
C 0.552249 0.123742 0.191514
C 0.665011 -1.305043 0.238212
C 1.275801 -1.655022 1.474996
C 1.547296 -0.448692 2.193844
C 1.101819 0.649012 1.403636
C 3.685255 -1.122570 -1.225284
C 3.542453 0.297018 -1.302562
C 4.096320 0.862694 -0.112999
C 4.582287 -0.207961 0.701248
C 4.327490 -1.435793 0.014001
H 0.326708 -1.979350 -0.536153
H 1.514857 -2.659378 1.802100
H 2.032772 -0.377414 3.159425
H 1.174287 1.697471 1.654346
H 3.328938 -1.836086 -1.957496
H 3.047183 0.844554 -2.094303
H 4.102608 1.914684 0.142340
H 5.032149 -0.109273 1.681605
H 4.550947 -2.429590 0.382198
C -0.023340 0.841709 -0.969505
C -2.489257 1.817110 0.882245
N -2.044534 0.942261 -0.045126

Cl 0.308257 2.709384 -0.872591
O -0.200569 0.378866 -2.069328
H -1.896789 2.683565 1.156836
C -4.077573 0.417291 0.813709
C -3.064319 0.012544 -0.101346
C -3.302681 -1.144358 -0.861776
C -5.334192 -1.343156 0.218615
H -6.248399 -1.928908 0.318943
N -3.691687 1.572812 1.434209
N -5.236164 -0.266883 0.989549
N -4.453751 -1.818326 -0.691450
N -2.387225 -1.661985 -1.766333
H -2.809081 -2.280273 -2.449298
H -1.714153 -0.999477 -2.142747

N6-metiladenin-TS-N7

Fe 2.656949 0.229544 -0.527503
C 0.692120 -0.311184 -0.145153
C 0.733403 0.940920 -0.842997
C 1.375650 0.723768 -2.094188
C 1.738774 -0.657340 -2.172988
C 1.318309 -1.296694 -0.972098
C 3.679113 1.626189 0.619625
C 3.634863 0.369006 1.297260
C 4.277794 -0.602257 0.469579
C 4.720011 0.054452 -0.721510
C 4.349609 1.432420 -0.628973
H 0.332258 1.872509 -0.468767
H 1.576599 1.479428 -2.843520
H 2.266656 -1.131641 -2.991106
H 1.456173 -2.335982 -0.711135
H 3.242442 2.551750 0.972871
H 3.145506 0.172997 2.242760
H 4.371485 -1.658024 0.689945
H 5.217493 -0.415495 -1.561057
H 4.517396 2.188724 -1.385930
C 0.108999 -0.451128 1.208667
C -2.210912 -2.291436 -0.105772
N -1.884081 -1.076458 0.387697

Cl 0.514728 -2.130474 1.981141
O -0.133891 0.454139 1.968923
H -1.557560 -3.144923 0.042906
C -3.861179 -1.115237 -0.721754
C -2.947699 -0.291063 -0.010738
C -3.298725 1.061620 0.175392
C -5.239497 0.631861 -1.003208
H -6.166224 1.051786 -1.396123
N -3.374025 -2.392851 -0.772756
N -5.032073 -0.656861 -1.236994
N -4.461398 1.512137 -0.329754
N -2.481462 1.950702 0.842088
H -1.748690 1.523472 1.399849
C -2.981515 3.236263 1.289957
H -3.335747 3.824900 0.438037
H -3.820636 3.146693 1.999085
H -2.160502 3.772954 1.777893

N6, N6-dimetiladenin-TS-N7

Fe 3.085239 0.003104 -0.276006
C 1.053433 -0.362515 -0.446386
C 1.517802 0.399547 -1.569173
C 2.514429 -0.364911 -2.242898
C 2.674879 -1.598681 -1.537117
C 1.774341 -1.598100 -0.430618
C 3.834261 1.818446 0.395729
C 3.350254 1.046246 1.495818
C 4.086101 -0.177635 1.533132
C 5.025073 -0.164061 0.454400
C 4.869140 1.070831 -0.250231
H 1.172742 1.391329 -1.827957
H 3.074515 -0.052162 -3.115852
H 3.379085 -2.385064 -1.780010
H 1.671498 -2.367320 0.321287
H 3.450203 2.780710 0.081364
H 2.520492 1.306088 2.140366
H 3.919595 -0.991073 2.227633
H 5.710090 -0.962190 0.195307
H 5.416350 1.372353 -1.135173

C 0.013638 0.157641 0.489893
C -1.604105 -2.081534 -0.526155
N -1.603216 -0.731697 -0.382694
Cl 0.021482 -0.948880 2.142676
O -0.222473 1.324049 0.667486
H -0.677799 -2.621387 -0.680604
C -3.651511 -1.678276 -0.192483
C -2.946220 -0.439433 -0.168994
C -3.725011 0.733649 -0.029252
C -5.573478 -0.636227 0.274014
H -6.637737 -0.672693 0.508478
N -2.778906 -2.705690 -0.443744
N -4.980364 -1.797565 0.031408
N -5.040628 0.600763 0.234677
N -3.227784 2.028204 -0.141727
C -4.125640 3.129040 0.157124
H -4.686583 2.919642 1.069162
H -4.855637 3.315141 -0.651460
H -3.521065 4.033655 0.298950
C -2.287092 2.318777 -1.214243
H -1.625181 3.139559 -0.917195
H -1.673324 1.445839 -1.426580
H -2.824334 2.610487 -2.137725

N6-2-izopenteniladenin-TS-N7

Fe 2.836459 0.151354 -0.557403
C 1.035433 -0.772383 -0.108353
C 0.806551 0.401574 -0.900362
C 1.484908 0.232568 -2.140261
C 2.139237 -1.038883 -2.118077
C 1.864325 -1.658889 -0.866068
C 3.522626 1.814857 0.478672
C 3.761128 0.628231 1.238065
C 4.603644 -0.229077 0.465569
C 4.886241 0.427294 -0.773317
C 4.217530 1.691163 -0.765410
H 0.221534 1.256702 -0.590559
H 1.520799 0.953821 -2.947359
H 2.759615 -1.449908 -2.904884

H 2.224006 -2.620134 -0.528668
H 2.890464 2.641435 0.777361
H 3.328965 0.392027 2.202030
H 4.931345 -1.219946 0.753289
H 5.474993 0.024172 -1.588192
H 4.210677 2.412651 -1.573197
C 0.489605 -0.928984 1.259867
C -1.232388 -3.359381 0.065539
N -1.271274 -2.096283 0.545759
Cl 1.293643 -2.374738 2.179246
O 0.032774 -0.038110 1.935606
H -0.388774 -4.007839 0.278070
C -3.082805 -2.663169 -0.695091
C -2.471762 -1.622573 0.053101
C -3.177789 -0.408433 0.181602
C -4.831656 -1.333805 -1.143967
H -5.794369 -1.167574 -1.628882
N -2.277455 -3.769574 -0.673620
N -4.287117 -2.530845 -1.311905
N -4.362017 -0.273279 -0.445501
N -2.708142 0.632214 0.946410
C -3.341058 1.939835 1.000604
H -4.417843 1.782677 0.873722
H -3.179458 2.354967 2.000996
C -2.846560 2.875882 -0.079244
H -2.979566 2.477611 -1.086011
C -2.273566 4.085565 0.052832
C -1.836159 4.873084 -1.163245
C -2.008265 4.782703 1.368100
H -2.047629 4.334229 -2.093134
H -2.345553 5.847881 -1.211665
H -0.756799 5.087200 -1.130823
H -0.944894 5.050915 1.455480
H -2.573598 5.724926 1.432481
H -2.270782 4.176754 2.238796
H -1.778470 0.528959 1.340264

N6-benzilaminopurin-TS-N7

Fe 3.493144 0.604516 -0.472537

C 1.777713 -0.433141 0.053031
C 1.688098 0.015903 -1.306120
C 2.764149 -0.567279 -2.032838
C 3.524826 -1.372263 -1.128022
C 2.918626 -1.290087 0.157958
C 3.582614 2.678449 -0.529830
C 3.666370 2.218125 0.820193
C 4.815929 1.376662 0.929675
C 5.443734 1.315684 -0.353869
C 4.680894 2.120358 -1.256693
H 0.928328 0.682469 -1.690014
H 2.982754 -0.406854 -3.081346
H 4.422950 -1.926986 -1.369952
H 3.259373 -1.769504 1.064224
H 2.799841 3.305397 -0.937702
H 2.950313 2.419539 1.606615
H 5.127185 0.844650 1.819609
H 6.322682 0.735254 -0.606307
H 4.881051 2.256396 -2.312426
C 0.821612 -0.001883 1.099832
C -0.121793 -3.057551 1.281639
N -0.437956 -1.810697 0.867478
Cl 1.438803 -0.439809 2.837863
O 0.062073 0.932956 1.011199
H 0.687444 -3.219444 1.985830
C -1.735986 -3.435044 -0.036730
C -1.488264 -2.035941 -0.001159
C -2.331480 -1.205117 -0.766142
C -3.424755 -3.115677 -1.476246
H -4.224308 -3.514321 -2.101355
N -0.853785 -4.072742 0.791419
N -2.717918 -4.000223 -0.787017
N -3.301915 -1.767962 -1.508360
N -2.187375 0.166256 -0.785196
C -3.113760 1.055797 -1.448359
H -3.628741 0.461098 -2.210758
H -2.549854 1.842767 -1.969895
H -1.532329 0.561493 -0.116611
C -4.151721 1.718491 -0.547837
C -4.649604 2.989421 -0.869811

H -4.259192 3.509350 -1.744011
C -5.631340 3.600706 -0.083853
H -5.999306 4.589988 -0.349104
C -6.128889 2.945825 1.046965
H -6.888040 3.419190 1.665901
C -5.634020 1.680350 1.380166
H -6.009645 1.163467 2.260533
C -4.654069 1.072616 0.590414
H -4.269156 0.092895 0.857032

N6, N6-di-tert-butoksikarboniladenin-TS-N7

Fe -3.815608 0.130824 -0.065703
C -1.925805 -0.143694 0.727283
C -2.024558 1.152581 0.121792
C -3.057930 1.871200 0.788835
C -3.602690 1.022806 1.803772
C -2.905196 -0.219720 1.767273
C -4.204553 -0.099630 -2.092216
C -4.110760 -1.376695 -1.459053
C -5.115281 -1.442596 -0.445397
C -5.831314 -0.204448 -0.450152
C -5.267533 0.626520 -1.468530
H -1.417050 1.494517 -0.704212
H -3.394197 2.872247 0.547622
H -4.424451 1.267852 2.465427
H -3.095462 -1.086291 2.383753
H -3.552502 0.267151 -2.874770
H -3.364973 -2.134308 -1.662085
H -5.269816 -2.269086 0.236442
H -6.636529 0.068994 0.220834
H -5.570545 1.639551 -1.703521
C -0.948544 -1.158137 0.255102
C 0.352886 -1.058649 3.014629
N 0.504548 -0.788842 1.698217
Cl -1.460894 -2.944313 0.967220
O -0.407110 -1.169371 -0.813514
H -0.531769 -1.572660 3.370956
C 2.233608 -0.100793 2.989990
C 1.727564 -0.159202 1.639959

C 2.552792 0.385311 0.657574
C 4.088991 0.941250 2.276588
H 5.052465 1.400723 2.492577
N 1.336906 -0.679754 3.840329
N 3.414350 0.452450 3.315530
N 3.728431 0.932406 0.979980
N 2.232849 0.420400 -0.756108
C 1.988485 1.670751 -1.350054
O 2.152059 1.952991 -2.517356
C 2.438751 -0.722781 -1.560492
O 2.237312 -0.781228 -2.752490
O 1.523882 2.515089 -0.399539
O 2.898399 -1.718049 -0.780278
C 1.451758 3.961731 -0.633754
C 2.831891 4.506174 -1.025088
C 0.384146 4.279815 -1.689052
C 1.031608 4.496483 0.739923
H 3.584102 4.186412 -0.295738
H 3.133373 4.157378 -2.015335
H 2.800662 5.603050 -1.033544
H -0.583262 3.858827 -1.391987
H 0.268651 5.367912 -1.775829
H 0.660286 3.873422 -2.664129
H 0.920472 5.586831 0.700495
H 0.077216 4.056933 1.048573
H 1.782237 4.245908 1.496619
C 3.115000 -3.073111 -1.310461
C 1.815253 -3.645585 -1.887472
C 4.251525 -3.047103 -2.340749
C 3.534807 -3.848607 -0.057032
H 1.003778 -3.565798 -1.158231
H 1.515053 -3.118585 -2.795219
H 1.969299 -4.705983 -2.126714
H 5.151305 -2.596157 -1.905581
H 4.494243 -4.074094 -2.642431
H 3.966034 -2.478385 -3.228596
H 3.748430 -4.892121 -0.317926
H 4.433392 -3.407451 0.388355
H 2.735218 -3.830203 0.690223

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za organsku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Utjecaj supstituenata na nukleofilnost purinskih baza

Marin Simić

SAŽETAK

Kvantno-kemijskim metodama izračunate su kondenzirane Fukui funkcije za purin, adenin i derivate adenina, te je provedena usporedba s prethodno poznatim eksperimentalnim rezultatima konjugacije ferocenoil-klorida na purin i njegove derivate. S_N2 -slična supstitucijska reakcija između ferocenoil-klorida i aniona adenina je regioselektivan proces u kojem omjer produkata (N7/N9-ferocenoil izomera) ovisi o steričkim svojstvima supstituenta na N6-položaju. Veliki, razgranati supstituenti na N6-atomu mogu ometati reakciju na N7-položaju, sprječavajući pristup elektrofila. Kao posljedica toga, smanjuje se udio N7-produkta, tj. raste udio N9-ferocenoil regioizomera. U slučaju kad je sterički učinak zanemariv, kao npr. kod purina, prevladava elektronski učinak N6-supstituenta, što je potkrijepljeno izračunima kondenziranih Fukui funkcija. Svi izračuni pokazuju da je atom N7 nukleofilniji od N9-atoma u svim purinskim derivatima.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 28 stranica, 12 grafičkih prikaza, 2 tablice i 8 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: adenin, ferocen, NMR spektroskopija, računalna kemija

Mentor: **Dr. sc. Valerije Vrčec**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Valerije Vrčec**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Tin Weitner, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Davor Šakić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: lipanj 2023.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of organic chemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

The influence of substituents on the nucleophilicity of purine bases

Marin Simić

SUMMARY

Condensed Fukui functions for purine, adenine and adenine derivatives were calculated using quantum chemical methods and a comparison was made with previously known experimental results of ferrocenyl chloride conjugation to purine and its derivatives. The S_N2 -like substitution reaction between ferrocenoyl chloride and adenine anion is a regioselective process in which the product ratio (N7/N9-ferrocenoyl isomer) depends on the steric properties of the substituent at the N6-position. Large, bulky substituents at the N6-atom can hinder the reaction at the N7-position, preventing access of an electrophile. As a consequence, the proportion of N7-product decreases, i.e. the proportion of N9-ferrocenoyl regioisomer increases. In the case when the steric effect is negligible, such as for purines, the electronic effect of the N6-substituent prevails, which is supported by calculations of condensed Fukui functions. All calculations show that the N7 atom is more nucleophilic than the N9 atom in all purine derivatives.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 28 pages, 12 figures, 2 tables and 8 references. Original is in Croatian language.

Keywords: adenine, ferrocene, NMR spectroscopy, computational chemistry

Mentor: **Valerije Vrčec, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Valerije Vrčec, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Tin Weitner, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Davor Šakić, Ph.D. *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2023.