

Mehanizam oksidacije atoma dušika hipokloritnom kiselinom u strukturama odabranih psihofarmaka. Kvantno-kemijska studija

Vrsaljko, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:930999>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Marija Vrsaljko

**Mehanizam oksidacije atoma dušika
hipokloritnom kiselinom u strukturama
odabranih psihofarmaka. Kvantno-kemijska
studija**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021. godina .

Ovaj diplomski rad prijavljuje Marija Vrsaljko, studentica studija Farmacije na kolegiju Analitička kemija 1 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta. Diplomski rad izrađen je na Zavodu za analitičku kemiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Davora Šakića.

Prvenstveno se želim zahvaliti svom mentoru doc. dr. sc. Davoru Šakiću na iznimnom strpljenju, pomoći i dostupnosti u svako doba dana tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji na beskrajnoj podršci u svim usponima i padovima tijekom studija, hvala što ste vjerovali u mene kad ni sama nisam.

Zahvaljujem i Gloriji, Matei, Ivi i Antoniju, bez vas ovaj period ne bi bio isti, hvala što ste istrpili sve panike i drame tijekom zadnjih 7 godina. Hvala Domagoju na svojoj podršci.

Hvala i svim ostalim prijateljima što su uvijek bili tu.

SADRŽAJ:

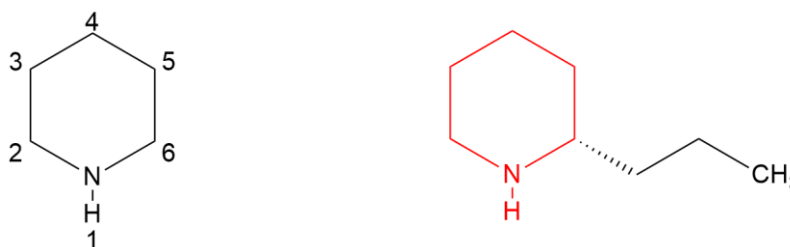
1.UVOD	1
1.1. Piperidin i piperazin kao strukturni motivi lijekova.....	2
1.1.1. Piperidin.....	2
1.1.2. Piperazin	5
1.2. Psihofarmaci s piperidinski i/ili piperazinski prstenom	7
1.2.1. Haloperidol	8
1.2.2. Aripiprazol.....	10
1.3. Hipokloritna kiselina	12
1.4. Lijekovi u otpadnim vodama.....	14
2.OBRAZLOŽENJE TEME	16
3.MATERIJALI I METODE	18
4. REZULTATI I RASPRAVA	21
4.1. Reakcije piperidina s hipokloritnom kiselinom.....	22
4.2. Reakcije N-etil piperidina.....	28
4.3.Reakcije N-etilpiperazina	31
5.ZAKLJUČAK	35
6. LITERATURA.....	37
7. SAŽETAK.....	42
7.SUMMARY	44
8.PRILOZI	46

1.UVOD

1.1. Piperidin i piperazin kao strukturni motivi lijekova

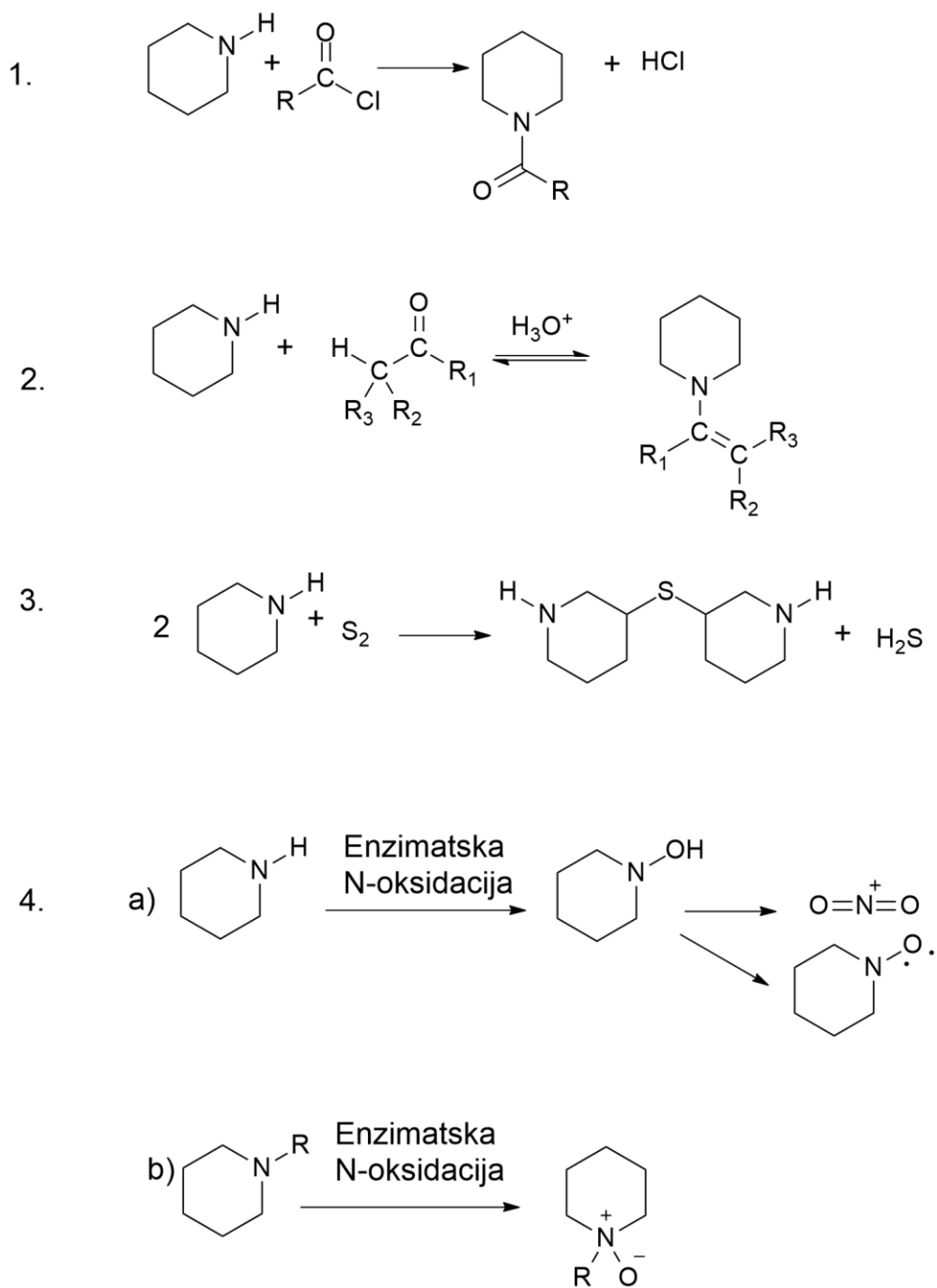
1.1.1. Piperidin

Piperidin je šesteročlani heterociklički prsten koji se sastoji od pet metilenskih skupina (-CH₂-) i jedne amino skupine (-NH-) (slika 1.). Piperidin se često koristi kao organsko otapalo, te zbog svojih bazičnih svojstava organska baza u brojnim sintezama. (Bonandi i sur., 2020.) Čisti piperidin je veoma zapaljiva tekućina s točkom tališta od -9 °C i vrelišta od 106°C, relativne molekulske mase 85,15. Otrovan je pri udisanju, a u kontaktu s kožom uzrokuje opekline. pK_a kiselinskog konjugata piperidina u vodi pri 25⁰ C iznosi 11,12. Dodatkom prva dva metilna supstituenta na piperidinski prsten, bazičnost raste s 9,3 na 10,66 za prvi, odnosno 10,73 za drugi metil, dok dodatkom trećeg metila pada na 9,80. Isti fenomen primjećen je i pri supstituciji vodika na dušiku piperidina s etilnim supstituentom. Dušikov atom piperidina je jak nukleofil, no supstitucijom na položajima 2 i 6 nukleofilnost piperidina opada. (Rubiralta i sur., 1991.)



Slika 1: Numerirana struktura piperidina i primjer piperidinskog prstena u alkaloidima (konin)

U prirodi je piperidin nađen u crnom papru (*Piper nigrum*), međutim brojni drugi prirodni produkti sadrže piperidinski prsten u svojoj strukturi. (Goel i sur., 2018.) Piperidinski alkaloidi prisutni u biljnom i životinjskom svijetu povijesno su poznati kao otrovi i teratogeni, primjerice konin iz kukute (*Conium maculatum*) (Slika 1). Takav učinak rezultat je desenzibilizacije acetilkolinških receptora. (Bonandi i sur., 2020.)

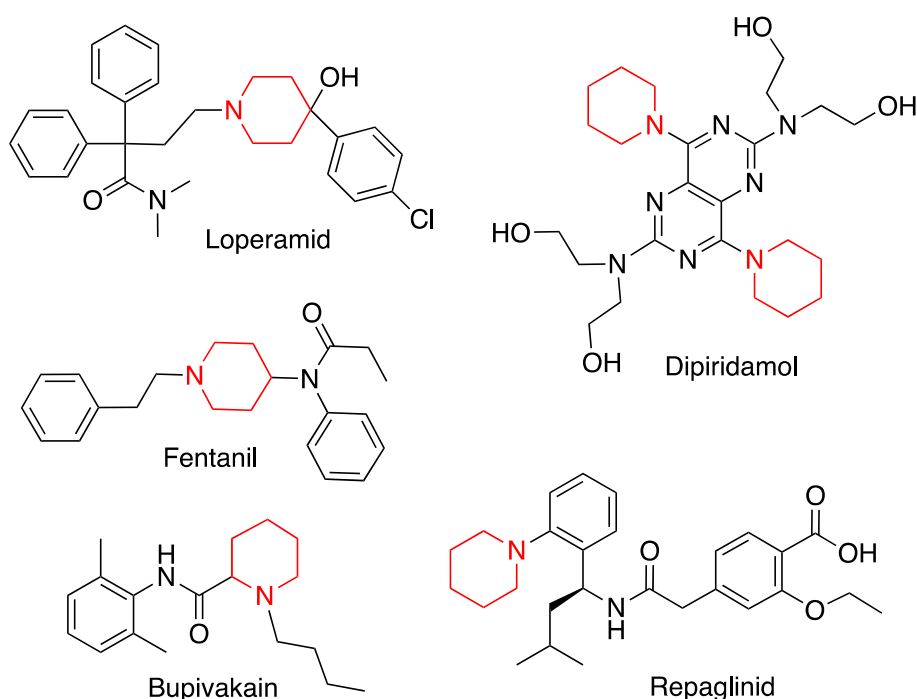


Shema 1: primjeri reakcija s piperidinom: 1.acilacija; 2.reakcija s aldehidima i ketonima; 3.reakcija sa sumporom; 4.a) enzimatska N-oksidacija N-nesupstituiranog piperidina; 4.b) N-oksidacija N-supstituiranog piperidina

Većina reakcija piperidina su one karakteristične za sekundarne amine (Shema 1). Tako zbog svojih nukleofilnih svojstava podliježe acilacijama s acilkloridima ili acil-anhidridima. Lako reagira s aldehidima i ketonima, gdje pri reduktivnim uvjetima nastaju N-alkilni derivati. Sa sumporom tvori N,N'-dipiperidil sulfid te posredno polisulfide. Piperidin

podliježe i enzimatskoj N-oksidaciji: kod N-nesupstituiranog piperidina produkt je hidroksilamin koji može prijeći u nitron ili nitroksidni radikal, a kod N-supstituiranog piperidina produkt je kemijski stabilan N-oksid. (Rubiralta i sur., 1991.)

Piperidin ima bitnu ulogu u sintezi različitih lijekova, primjerice nekih antihipertenziva, antimalarika, antibakterijskih lijekova, antikonvulziva te lijekova s protuupalnim djelovanjem. (Goel i sur., 2018.) Svojstva derivata piperidina ovise o prirodi bočnih lanaca i njihovoj konformaciji i orijentaciji. (Naickeri, 2016.)



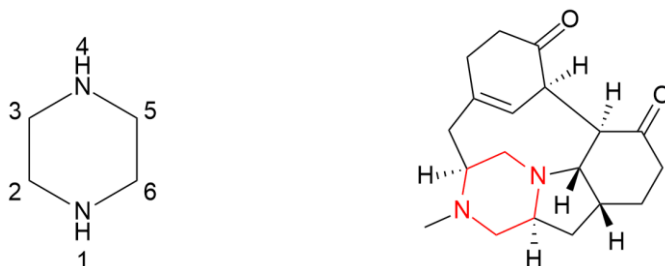
Slika 2: Primjeri farmaceutika s piperidinskim prstenom

Piperidinski prsten sastavni je dio brojnih struktura lijekova iz različitih terapijskih skupina, pa ga tako nalazimo strukturi nekih antidijabetika (repaglinid, alogliptin, linagliptin), antiparkinsonika (biperiden), antihiperkinetika (terbenazin), lijekova za liječenje Alzheimerove bolesti (donepezil), antistenokardika (amlodipin, nifedipin), antikoagulansa i inhibitora agregacija trombocita (apiksaban; dipiridamol), laksativa (prukaloprid), antihistaminika (loratadin, desloratadin, rupatadin, ketotifen, bilastin, feksofenadin), diuretika (klopamid), lokalnih anestetika (bupivakain, levobupivakain, ropivakain), spazmolitika (propiverin), analgetika (fentanil, culfentanil, alfentanil), antidijaroika (loperamid), citostatika (irinotekan, krizotinib, ibrutinib, raloksifen; inhibitor aromataze aminoglutetimid),

antimalarika (meflokin), antiulkusnih lijekova (lafutidin), antituberkulitika (rifabutin, delamanid), lijeka za liječenje obiteljske hiperkolesterolemije, lomitapida te rimiterola, β -simptomimetika za liječenje astme i kronične opstruktivne plućne bolesti. (slika 2.) (Vardanyan, 2017.)

1.1.2. Piperazin

Piperazin je šestočlani heterociklički prsten koji sadrži dva dušika, poznat kao 1,4-diazacikloheksan (slika 3) (Girase i sur., 2020.) Piperazinski prsten je široko rasprostranjen u biološki aktivnim spojevima. Lijekovi iz različitih terapijskih polja imaju piperazinski kostur, uključujući lijekove u antitumorskoj, antibakterijskoj, protuupalnoj i antifugalnoj terapiji, kao i neki antipsihotici, lijekovi za Alzheimerovu bolest, te antidijabetici. Osim što je farmakofor, piperazin se često koristi kao most između dva dijela molekule s različitim djelovanjem. (Zhang i sur, 2021.)



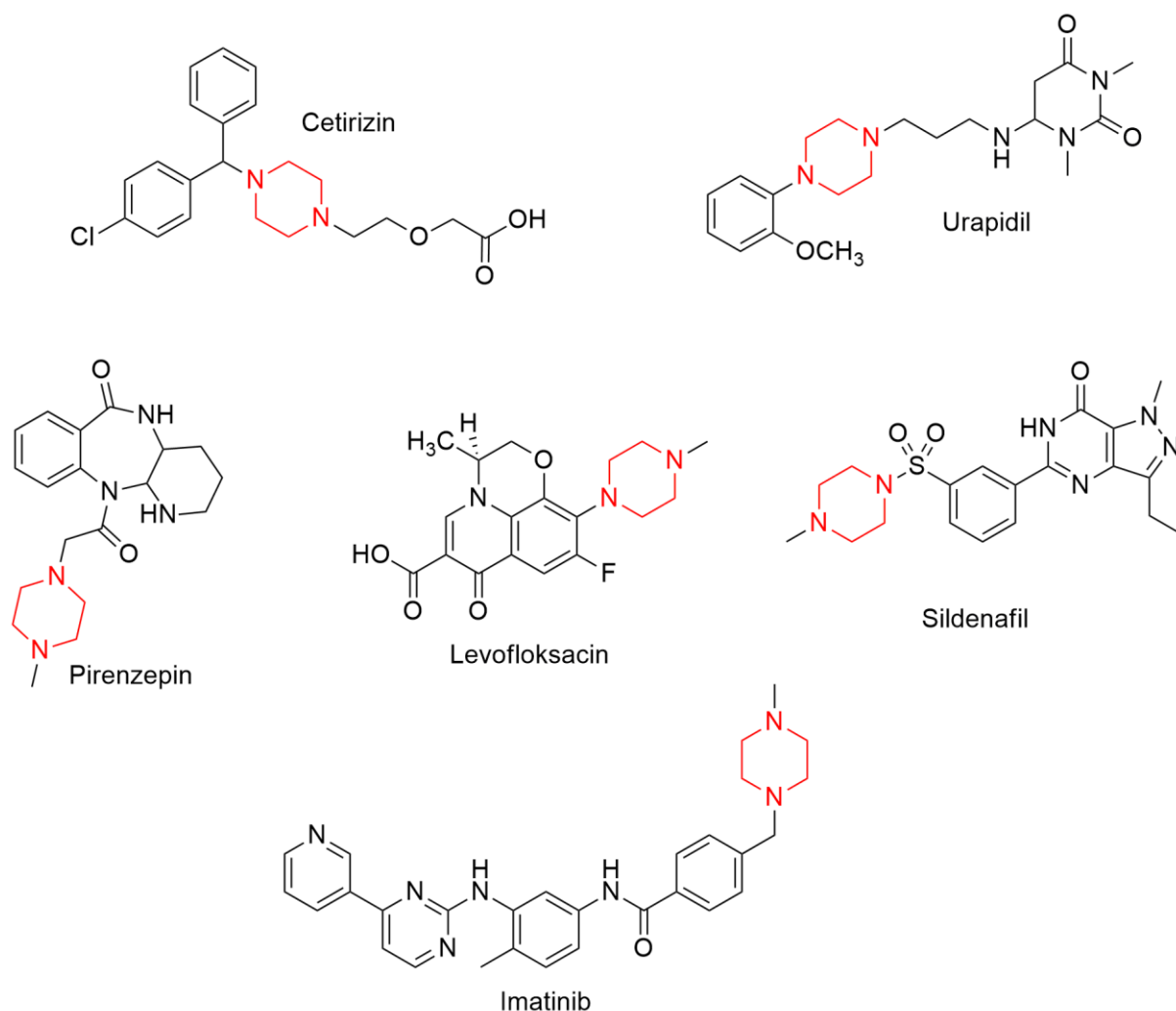
Slika 3: Numerirana struktura piperazina i primjer piperazinskog prstena u alkaloidima - herkvilin iz *Penicillium herquei*

Također je prepoznat kao učinkovito otapalo za hvatanje ugljikovog dioksida (CO_2) nastalog izgaranjem. Jedna od najbržih reakcija amina uopće jest reakcija stvaranja monokarbamatne kiseline piperazina s konstantom brzine $k=2,43 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, što značajno premašuje konstante brzina reakcija stvaranja drugih monoamina. (Conway i sur., 2013.)

Postoje dvije glavne klase derivata piperazina; benzilpiperazini i fenilpiperazini. U početku su piperazini bili osmišljeni za liječenje crijevne okrugle gliste i trakavice. Ostvaruju interakciju sa serotoninimskim receptorima zbog čega imaju psihoaktivna svojstva, a zbog

povećanja razine monoamina (dopamina i serotonina) imaju stimulatívne i halucinogene učinke. Zbog lake propusnosti kroz krvno-moždanu barijeru, kliničke manifestacije intoksikacije središnjeg živčanog sustava uključuju anksioznost, glavobolju, paranoju, drhtavicu i nesanicu, a nakon konzumiranja visokih doza piperazina, teški toksični učinci uključuju zatajenje organa, napadaje psihoze, bubrežnu toksičnost, respiratornu acidozu te hiponatrijemiju. (Almaghrabi, 2017.)

Cilj u razvoju novih lijekova jest što veći afinitet prema ciljanoj meti uz što bolja fizikalno-kemijska, farmakodinamička i farmakokinetička svojstva, što čini piperazinski prsten korisnim motivom u razvoju novih lijekova. Sadrži dva atoma dušika s pK_a 13 koji mogu uvelike poboljšati farmakokinetička svojstva molekule čiji su dio. Dušici piperazina poboljšavaju topljivost molekule u vodi, a time i njezinu bioraspoloživost. (Zhang i sur, 2020.)



Slika 4: Primjeri farmaceutika s piperazinskim prstenom

Piperazinski prsten nalazimo u lijekovima koji pripadaju različitim skupinama, uključujući antihistaminike (cetirizin, levocetirizin), antiemetike (cinarizin, tietilperazin), ekspektoranse (eprazinon), inhibitore fosfodiesteraze 5 (sildenafil, vardenafil), α -simpatolitike s kinazolinskom strukturom (doksazosin, urapidil, tamsulozin), antivirolike (indinavir), antimikrobne lijekove (cefoperazon, pipemidinska kiselina, levofloksacin), antimikotike (ketokonazol, itrakonazol, posakonazol), antihelmintike (dietilkarbamazin), citostatike (imatinib, dasatinib, bosutinib, nintedanib, ribociklib, palbociklib, abemaciclib), inhibitore poli-ADP-riboza polimeraze (olaparib) te antagoniste M₃ receptora (pirenzepin). (Heravi i sur., 2020.)

Molekule koje sadrže piperazinski prsten pokazale su se učinkovitima i u borbi protiv uzročnika tuberkuloze, bakterije *Mycobacterium tuberculosis*. Neki od lijekova u terapiji tuberkuloze s ovom strukturom su rifampicin, rifapentin, ciprofloksacin, ofloksacin, enoksacin, norfloksacin, lomefloksacin i rabenzolid. (Girase i sur., 2020.)

1.2. Psihofarmaci s piperidinski i/ili piperazinski prstenom

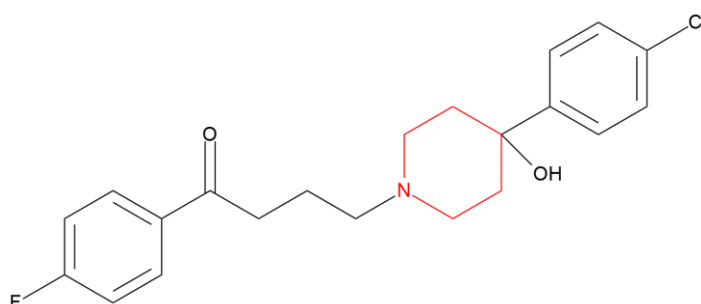
Prema ATK klasifikaciji lijekova, lijekovi s djelovanjem na živčani sustav označavaju se slovom N. U tu veliku skupinu spada 7 podskupina, uključujući anestetike (opće i lokalne), analgetike (narkotike, antimigrenike i ostale analgetike i antipiretike), lijekove za liječenje epilepsije, lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti, psiholeptike (antipsihotici, sedativi i hipnotici, anksiolitici), psihoanaleptike (antidepresivi, psihostimulansi, lijekovi protiv demencije) i ostale lijekove s djelovanjem na živčani sustav. (www.mediatel.com)

Piperidini djeluju depresivno na središnji živčani sustav u manjim dozama, a stimulativno u većima. (Naickeri, 2016.)

Lijekovi s piperidinskom substrukturom s djelovanjem na središnji živčani sustav pripadaju skupinama sedativa (talidomid, glutetimid) te psihofarmaka, prvenstveno za liječenje shizofrenije (haloperidol, risperidon, paliperidon). U strukturama psihofarmaka nalazimo i piperazinski prsten (flufenazin, zuklopentiksol, klopazin, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, alipiprazol), kao i u strukturi antidepresiva vortiooksetina. (Heravi i sur., 2020.)

1.2.1. Haloperidol

Haloperidol je butirofenon s hidroksilnom skupinom koja služi kao donor i akceptor vodikove veze. Ketonski kisik i piperidinski dušik predstavljaju dva dodatna akceptora vodikove veze. Molekularna masa je 375,14 i cLogP 3,49. Ova svojstva u skladu s pravilima Lipinskog objašnjavaju visoku biološku aktivnost haloperidola kod ljudi. Prvenstveno djeluje kao visokoafinitetni antagonist dopaminskih D2 receptora, uz dodatni antagonizam serotoninских 5-HT_{2A} receptora te adrenergičkih α 1A i α 1B receptora. (Tyler i sur.,2017.) Spada u skupinu 1,4,4-trisupstuiranih piperidina. (Vardanyan, 2017.)



Slika 6: Struktura haloperidola

Haloperidol (Haldol®) je tipičan antipsihotički lijek velike potentnosti (potrebno je <2 mg da bi se postigao ekvivalent doze od 100 mg klorpromazina, prvog antipsihotika u upotrebi), te se često se u kontekstu istraživanja smatra „zlatnim standardom“ jer je zbog njegove dugotrajne primjene dostupna velika količina literature. (Bolstad i sur., 2016.)

Haloperidol je sintetiziran 11. veljače 1958. u Janssen laboratoriju u Belgiji. Ubrzo nakon sinteze i provedenih studija na životinjama, koje su dr.Paulu Janssensu i njegovim kolegama sugerirale da bi haloperidol zbog sličnog učinka, ali mnogo snažnijeg djelovanja od klorpromazina, mogao biti od interesa u terapiji shizofrenije, primijenjen je na pacijentima u bolnici Liege. Dugi niz godina haloperidol se široko koristio u zapadnim zemljama, sve do pojave atipičnih („novih“) antipsihotika. (Granger i sur., 2005.)

Klinička ispitivanja na Sveučilištu u Liegeu bazirana su na liječenju psihijatrijskih poremećaja uključujući paranoidnu psihozu, maniju i shizofreniju. Krajem 1959.godine haloperidol ulazi na belgijsko tržište. Janssen Pharmaceuticals dobio patent Sjedinjenih Država za haloperidol 1969. godine te je nakon toga lijek postao široko korišten u Sjevernoj Americi (Tyler i sur., 2017.)

Haloperidol može se uzimati oralno (tableta haloperidola ili tekućina haloperidol laktata), intravenozno (haloperidol laktat i haloperidol dekanat), ili kao dugotrajna intramuskularna injekcija (haloperidol dekanat). Tablete dolaze u količini od 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg, dok injekcijski oblici dolaze u dozi od 5 mg/ml kratkodjelujućeg haloperidol laktata i 50 ili 100 mg/ml za dugodjelujući haloperidol dekanat. Oralni haloperidol laktat dolazi u otopini od 2 mg/mL. Haloperidol je odobren za liječenje shizofrenije te za kontrolu motornih i vokalnih tikova povezanih s Touretteovim sindrom. Može se koristiti za liječenje poremećaja ponašanja i hiperaktivnosti. Ima i različite *off-label* primjene – mučnina i povraćanje kod kemoterapije, brza kontrola agitacije i mnoge druge.

Haloperidol s visokom propusnosti prolazi krvno moždanu barijeru i ulazi u CNS. Nakon oralne primjene ima umjerenu bioraspodjelivost ($F = 0,6$). Vežanje za proteine plazme je približno 92%, s poluživotom u plazmi ovisnom o putu primjene - 14 sati nakon intravenske (IV) primjene, 24 sata nakon peroralne te približno 21 h nakon intramuskularne primjene. Maksimalna koncentracija (C_{max}) nakon oralne ili intramuskularne primjene iznosi ~1–2 ng/mL. Razine haloperidola u mozgu variraju ovisno o trajanju liječenja i primjenjenim dozama, s koncentracijom nešto višom od 300 ng/g kod štakora te omjerom raspodjele između mozga i plazme od oko 20. (Tyler i sur., 2017.)

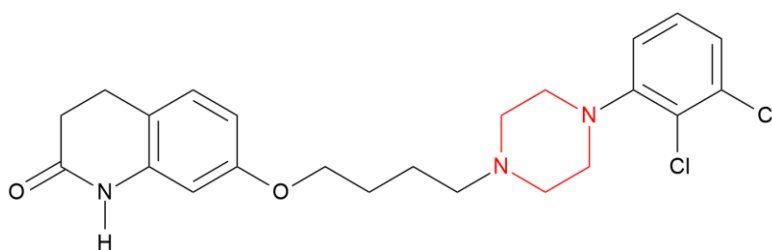
Dodatak dekanske kiseline haloperidolu rezultira neaktivnim lijekom haloperidol dekanatom (IM primjena) koji se polako enzimski hidrolizira esterazama, aktivirajući se tijekom duljeg vremenskog perioda i ostvarujući produljeni terapijski učinak. Poluvrijeme haloperidol dekanata je približno 3 tjedna, dok se vršna koncentracija u plazmi općenito se postiže unutar 7 dana uz ravnotežnu serumsku koncentraciju od 3 do 4 ng/mL (Tyler i sur., 2017.)

Zbog opsežnog metabolizma u jetri, samo ~1% primijenjene doze haloperidola se može otkriti u urinu. Pušenje uzrokuje povećanje klirensa za 44% i smanjuje koncentraciju u serumu za 70%. Glavni metabolit je haloperidol glukuronid. (Tyler i sur., 2017.) U manje znatnoj mjeri se događaju reakcije oksidativne N-dealkilacije do fluorobenzoilpropionske kiseline (FBPA) i 4-(4-klorofenil)-4-hidroksipiperidin (CPHP). (Froemming i sur., 1989.) Događa se i reakcija redukcije karbonila (reducirani haloperidol). Reducirani oblik haloperidola može biti N-dealkiliran. (Tyler i sur., 2017.) Reducirani oblik smatra se educirani haloperidol neaktivnim metabolitom zbog smanjenih antagonističkih svojstava u usporedbi s haloperidolom. (Froemming i sur., 1989.)

U metabolizmu haloperidola sudjeluju brojni enzimi; iz obitelji UDP-glukuronoziltransferaza (UGT - 1A4, 1A9 i 2B7) različiti enzimi kataliziraju nastanak primarnog metabolita, haloperidol glukuronida, dok enzim UGT1A4 može sudjelovati u tvorbi manje značajnog metabolita kataliziranjem N-glukuronidacije haloperidola. Citokrom P450 3A4 je uključen u oksidaciju reduciranog oblika haloperidola, odnosno regeneraciji haloperidola. CYP3A4 i u manjoj mjeri CYP2D6 uključeni su u N-dealkiliranje i stvaranje piridinija čije koncentracije u serumu ovise o aktivnosti gena za CYP2D6, pri čemu se terapijska učinkovitost smanjuje s povećanjem aktivnosti gena CYP2D6. (Tyler i sur., 2017)

1.2.2. Aripiprazol

Aripiprazol je lijek koji je unio revoluciju u terapiju shizofrenije; prvi je razvijeni antipsihotik koji posjeduje agonistička svojstva na dopaminske D2 receptore. Polifarmakologija aripiprazola, karakterizirana njegovim jedinstvenim agonističkim djelovanjem na dopamin D2 i D3 i serotoninske 5-HT1A receptore, te antagonističko djelovanje na serotonin 5-HT2A receptore, rezultirala je uspješnim smanjenjem pozitivnih (deluzije, halucinacije i neorganizirani govor i ponašanje), negativnih (katatonija, apatija i anhedonija) i kognitivnih (nedostaci radne memorije i izvršnog funkcioniranja) simptoma shizofrenije. (Casey i sur., 2017.)



Slika 5: Struktura aripiprazola

Svi antipsihotici razvijeni prije aripiprazola (prva i druga generacija) djelovali su kao antagonisti D2 dopaminskih receptora, no opsežna blokada ovih receptora je rezultirala ekstrapiramidalnim nuspojavama, posebno kod prve generacije, primjerice haloperidola. Antipsihotici druge generacije zbog svoje jedinstvene farmakologije i kinetike vezanja na D2 receptore imaju značajno manji rizik ekstrapiramidalnih nuspojava, no uzrokuju drugi spektar nuspojava, poput ozbiljnog debljanja i metaboličke disfunkcije – primjerice kvetiapin. Razlika

u nuspojavama proizlazi iz različite brzine disocijacije s receptora (prva generacija se dulje zadržava na receptoru). Kod aripiprazola su značajno umanjene kako ekstrapiramidalne nuspojave, tako i rizik od debljanja, no u male skupine pacijenata je okarakterizirana nova nuspojava nekarakteristična za antipsihotike – kompulzivno ponašanje. (Casey i sur., 2017.)

Otsuka Pharmaceutical je 1988. godine patentirao aripiprazol, uz ostale derivate karbostirila (SAD patent 4,734,416 podnesen 1979.), kao potencijalni antihistaminik i agens za kontrolu središnjeg živčanog sustava. Međutim, taj patent ne spominje izričito aripiprazol nazivom, niti opisuje postupak sinteze. 1989.godine Osihuro i sur. prvi opisuju sintezu aripiprazola te njegova antipsihotična svojstva [SAD patent 5.006.528 prijavljen 1989.] FDA je odobrila aripiprazol za liječenje shizofrenije 15. studenog 2002. Izvorno ga je proizveo Otsuka Pharmaceutical te je plasiran na tržište pod trgovačkim imenom Abilify. (Casey i sur., 2017.)

Indikacije za upotrebu aripiprazola su akutna shizofrenija, akutne manične epizode povezane s bipolarnim poremećajem te pomoćno liječenje depresije. (Ardiana i sur., 2013.) Kod djece se počinje s dozom 2 mg/dne koja se titrira do maksimalno 10 mg/dne, dok se kod odraslih počinje s dozom 10 mg/dne i titrira do maksimalno 30 mg/dne. (Casey i sur., 2017.) Aripiprazol je u obliku tableta dostupan u dozama od 2, 5, 10 i 15 mg; oralno raspadljivih tableta u dozama od 10 i 15 mg; otopine u dozi od 1 mg/ml i intramuskularne injekcije u dozi od 9,75 mg/1,3 ml. (Ardiana i sur., 2013.)

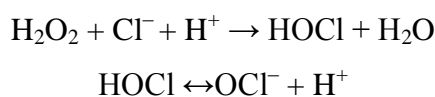
Aripiprazol, posjeduje jedan donor i pet akceptora vodikove veze, relativna molekulska masa je 448,4 g/mol i ima $\log P$ 4,55, što u skladu su pravilom Lipinskog osigurava spoju visoku biorasploživost, vezanje na proteine i prihvatljiv metabolički profil. (Casey i sur., 2017.) Prema tom pravilu, slaba apsorpcija i permeabilnost, te posljedično i loša svojstva lijeka, vjerojatnija su ukoliko molekula lijeka posjeduje dva ili više od sljedećih kriterija: a) više od pet donora vodikove veze (H-veze); b) relativnu molekulsku masu, $M_r > 500$; c) lipofilnost tj. $\log P > 5$; te zbroj donora i akceptora vodikove veze > 10 (Petit i sur., 2012.)

Brzo se apsorbira nakon oralne primjene, a najveću koncentraciju u krvi postiže nakon 3-5 sati (Ardiana i sur., 2013). Biorasploživost aripiprazola iznosi 87%. „Steady-state“ postiže se nakon približno 14 dana dnevnog doziranja uz volumen distribucije od 404 L zbog opsežnog vezanja za proteine plazme ($> 99\%$). (Casey i sur., 2017.)

In vitro studije na mikrosomima ljudske jetre i rekombinantnim enzimima citokroma P450 ukazuju da se aripiprazol metabolizira pretežno putem mehanizama 1. faze pomoću CYP3A4 i CYP2D6 do dehidrogeniranih i hidroksiliranih produkata, te N-dealkilacijom uz CYP3A4. Metabolizam 2. faze je prisutan u manjoj mjeri. Kod kroničnog doziranja najzastupljeniji je metabolit produkt 1. faze metabolizma, dehidroaripiprazol. Korištenjem LC-MS/MS analize ljudskog urina, pronađeni su dodatni metaboliti, uključujući iminij-ion, epoksid i glutation. Put metabolizacije aripiprazola ovisi o farmakogenetičkim osobinama pacijenta – kod normalnog metabolizma, u metabolizmu gotovo podjednako sudjeluju CYP3A4 i CYP2D6, no kod pojačanog metabolizma prevladava CYP3A4 (omjer 3:1). U stanju dinamičke ravnoteže, prosječno poluvrijeme eliminacije aripiprazola je približno 75 sati, a primarnog metabolita dehidroaripiprazola je 95 h.70 S obzirom na to da je dehidroaripiprazol također farmakološki aktivan, vjerojatno pridonosi farmakološkom učinku aripiprazola. (Casey i sur., 2017.)

1.3. Hipokloritna kiselina

Hipokloritna kiselina (HOCl) i hipoklorit (ionizirani oblik, OCl⁻) su zbog svoje jake oksidativne moći jedna od najvažnijih komponenti baktericidnog sustava kod sisavaca. Hipokloritnu kiselinu (HOCl) u ljudskom tijelu najviše proizvodi enzim mijeloperoksidaza koju luče neutrofilni i monociti na mjestima upale, prema shemi:



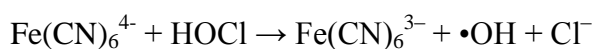
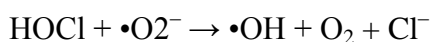
Mijeloperoksidaza pripada obitelji hem peroksidaza, uz još 3 enzima: eozinofilna peroksidaza, laktoperoksidaza i tiroidna peroksidaza. Eozinofilna peroksidaza također može sudjelovati u tvorbi HOCl, no samo pri nižim *pH* vrijednostima. Reakcijama s različitim endomolekulama sudjeluje u tvorbi slobodnih radikala koji su uključeni u patogenezu oksidativnog stresa te posljedično brojnih bolesti, uključujući kardiovaskularne, neurodegenerativne i zarazne bolesti. Te bolesti su obično povezane s upalnim odgovorom organizma te ih karakterizira prisustvo biomarkera mijeloperoksidaze. (Panassenko i sur., 2013.)

HOCl se često koristi u postrojenjima za obradu otpadnih voda, ali i dezinfekciju i čišćenje bazenskih voda zbog svoje jake oksidativne moći. Natrijev hipoklorit (NaOCl) koristi se kao izbjeljivač te za čišćenje u kućanstvu, na primjer Varikina®). (Šakić, 2015)

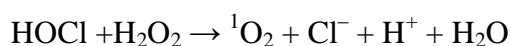
HOCl ima pK_a od 7,5, pa su pri fiziološkom pH ionizirani i neionizirani oblik u ravnoteži, odnosno približno jednakim koncentracijama (Panasenکو i sur., 2013). Otopina natrijevog hipoklorita (ClO^-) ($pH \geq 8$) je mikrobiocid s jakim oksidirajućim svojstvima, koji se zbog visoke djelotvornosti i relativno niske cijene koristi u dezinfekciji i dekontaminaciji u različitim područjima, uključujući medicinu i proizvodnju hrane. Nije djelotvoran protiv nekih bakterija, bakterijskih spora, poliovirusa i norovirusa. Visoke koncentracije (>1000 ppm) su preporučene za dezinfekciju u kliničkoj upotrebi, no ove koncentracije mogu u interakciji s organskim molekulama stvoriti karcinogene i otrovne metabolite (Ishihara i sur., 2017).

Hipokloritna kiselina ima jaku mikrobicidnu aktivnost zbog sudjelovanja u ireverzibilnim reakcijama s hemske i sulfurne skupine strukturnih proteina i membranskih enzima mikroorganizama – rezultat je narušavanje integriteta membrane i smrt mikroorganizma. Mikrobiocidna aktivnost je u izravnoj korelaciji s koncentracijom kiseline, odnosno ostatnih kloridnih iona, pa tako koncentracija >4 ppm u bazenskoj vodi pokazuje potpuni mikrobiocidni učinak, dok je pri manjim koncentracijama isti učinak samo parcijalan (Ishihara i sur., 2017).

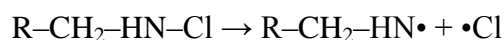
HOCl može stvarati radikale reakcijama sa spojevima niske molekularne mase (anorganskim spojevima) te funkcionalnim skupinama lipida, proteina, ugljikohidrata i ostalih bioloških molekula veće molekulske mase. Jedne od najbitnijih reakcija s anorganskim spojevima jesu reakcije tvorbe hidroksilnog radikala. Kao supstrat može biti korišten kisikov radikal ili ioni prijelaznih metala:



U reakcijama se ne stvaraju uvijek izravno slobodni radikali, već se mogu stvoriti spojevi proizvode slobodne radikale i sudjeluju u daljnjim reakcijama. Primjer je stvaranje kisika u obliku singleta, koji naknadno sudjeluje u reakcijama lipidne peroksidacije:



HOCl može reagirati s funkcionalnim skupinama postraničnih lanaca aminokiselina, ali i s α -amino skupinom stvarajući monokloramine. Zbog svoje nestabilnosti, monokloramini mogu sudjelovati u daljnjem stvaranju slobodnih radikala:



(Panassenko i sur, 2013).

Reakcije hipokloritne kiseline s aminokiselinama od posebne su važnosti kod tehnologije pročišćavanja voda. Aminokiseline i njihovi derivati su najčešći zagađivači u pitkoj vodi te bazenskim vodama. S obzirom da se oksidans kod pročišćavanja obično koristi u suvišku, nastaju uglavnom dikloramini (N,N-diklorni spojevi), no ovisno o uvjetima, mogu nastati i monokloramini. I jedni i drugi smatraju se sekundarnim dezinficijensima s manjom mikrobiocidnom moći i duljim trajanjem učinka. Problem nastaje pri njihovom raspadanju stvaranjem različitih nusproduktata koji mogu utjecati na kvalitetu vode – primjerice, nastali aldehidi mogu utjecati na okus i miris vode (Simon i sur., 2020).

1.4. Lijekovi u otpadnim vodama

Postoje različiti izvori otpadnih voda, uključujući kućanstva, industrijske pogone te poljoprivredu, pa tako otpadne vode dijelimo na gradske, industrijske i poljoprivredne. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) i Agencija za zaštitu okoliša (EPA) propisuju kako se otpadne vode moraju pročistiti do te mjere da bi se prevenirao ikakav potencijalni rizik, pogotovo onaj zdravstvene prirode. Problem s otpadnim vodama iz farmaceutskih pogona jest što sadržavaju potencijalno toksične spojeve. (Koopaei i sur, 2017.)

Otpadne vode uzrokuju tri klase kemijskih opasnosti s toksičnim posljedicama: akutnu i kroničnu toksičnost, karcinogenost te reproduktivnu, razvojnu i neurotoksičnost. (Koopaei i sur, 2017.)

Farmaceutska industrija u proizvodnji gotovih farmaceutskih oblika i razvoju lijekova koristiti vodu u različite svrhe. Farmaceutska voda može se podijeliti u tri kategorije: vodu za opću upotrebu (može se smatrati istom kategorijom kao i gradska otpadna voda), vodu utrošenu za proizvodni proces (uglavnom poznata onečišćenja), te vodu utrošenu za istraživanja (može sadržavati i nepoznate spojeve, ali u nižim koncentracijama). (Koopaei i sur., 2017.)

Lijekovi čine novu klasu zagađivača okoliša zbog svoje opsežne primjene u humanoj i veterinarskoj medicini, ali i dugotrajne postojanosti i biološke aktivnosti. Za razliku od standardnih polutanata, lijekovi se u okoliš izlučuju kontinuirano u manjim količinama, pa njihova toksičnost proizlazi iz bioakumulacije u vodenim i kopnenim ekosustavima. (Kumirska, 2020.) Trenutno nema pouzdanih dugoročnih toksikoloških studija koje bi mogle definirati ukupnu toksičnost kroničnoj izloženosti malim dozama lijekova iz otpadnih voda. (Koopaei i sur., 2017.)

Kloriranje je i dalje primarna metoda za tretiranje i dezinfekciju otpadnih voda. Glavno sredstvo za kloriranje u neutralnom ili blago kiselom ($pH = 6-7$) vodenom okolišu jest hipokloritna kiselina ($HOCl$). (Šakić i sur., 2016.)

S obzirom na sve veću upotrebu antipsihotika te njihovu dugotrajnu postojanost u većini segmenata okoliša, uz toksično djelovanje nekih od njih na različite organizme, s pravom ih se smatra novom generacijom polutanata. Primjer je diazepam, sedativ i hipnotik, jedan od najproučavanijih lijekova za psihijatrijsku upotrebu, koji je pronađen u gotovo svim sastavnicama okoliša: otpadnim, površinskim, podzemnim i pitkim vodama, tlu, sedimentu, ostalim krutinama i tkivima. Važan put kojim lijekovi dopijevaju u okoliš je upravo putem otpadnih voda iz različitih izvora. (Yuan i sur., 2013.)

Neki od puteva kojima psihoaktivni lijekovi, njihovi metaboliti i konjugati dopijevaju u okoliš jest ispuštanjem otpadnih voda iz postrojenja za pročišćavanje otpadnih voda, putem otpadnih voda iz farmaceutske industrije, korištenjem pročišćenih otpadnih voda za navodnjavanje, te primjenom biokrutina u poljoprivredi. Prijavljeno je da se javljaju u otpadnim vodama, površinskim vodama i pitkoj vodi u razinama od ng/L do $\mu g/L$ i u mulju/biokrutinama pri razinama od ng/g do $\mu g/g$. Izloženost vodenih organizama psihoaktivnim lijekovima utječu na reprodukciju, endokrinu funkciju te fotosintezu. (Subedi i sur., 2015.)

U dosadašnjim studijama, u otpadnim vodama dokazano je prisustvo lijekova iz različitih skupina: antibiotici (klaritromicin, ciprofloksacin, doksiciklin, eritromicin, metronidazol, norfloksacin, sulfametoksazol, sulfapiridin, trimetoprim), antiepileptici (karbamazepin), antikoagulansi (varfarin), analgetici i protuupalni lijekovi (kodein, diklofenak, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, naproksen), antihiperlipemici (fenofibrat, gemfibrozil, ezetimib), steroidi (esterogeni i androgeni lijekovi), beta-blokatori (acebutolol, atenolol, metoprolol, propranolol, sotalol), diuretici (furosemid, hidroklorotiazid), psihostimulansi (kofein, paraksantin) i antidepresivi (fluoksetin). (Koopaei i sur., 2017.)

2.OBRAZLOŽENJE TEME

Mentalni poremećaji su jedan od prioritetnih javnozdravstvenih izazova, kako u Hrvatskoj, tako i u svijetu: relativno su visoke pojavnosti, najčešće kroničnog tijeka te obično počinju u ranoj odrasloj dobi zbog čega znatno sudjeluju u korištenju zdravstvenih resursa. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije za ukupno opterećenje bolestima za Hrvatsku (DALYs) za 2016. godinu, mentalni su poremećaji na 4. mjestu vodećih skupina, odmah nakon kardiovaskularnih i malignih bolesti te ozljeda. U 2019. godini je 6% ukupnih hospitalizacija bilo uzrokovano mentalnim poremećajima, a najveći broj hospitaliziranih bolesnika bio je dobi između 20 i 59 godina. Uz novotvorine, mentalni poremećaji su vodeći uzrok pobola radno aktivnog stanovništva. Mentalni poremećaji su i vodeća skupina po korištenju dana bolničkog liječenja s udjelom oko 20%, od čega je shizofrenija na drugom mjestu s 15,1%, odmah nakon poremećaja uzrokovanih alkoholom. (www.hzjz.hr)

Antipsihotici su skupina lijekova koja se prvenstveno koristi za terapiju shizofrenije, jedne od najčešćih psihičkih bolesti. Od shizofrenije oboljeva otprilike 1% stanovništva te se simptomi se javljaju relativno rano, između 15. i 25. godine. Bolest nije izlječiva, već se uz terapiju simptomi drže pod kontrolom kako bi se bolesnicima omogućio normalan život.. (www.psihijatrija.hr). Uzevši u obzir gore navedene argumente uz činjenicu da je terapija shizofrenije kronična i doživotna, jasna je važnost antipsihotika u medicini. Antipsihotike možemo podijeliti na one starije, tipične, te mlađe, atipične. Ovaj rad se temelji na glavne predstavnike ovih skupina: haloperidol za tipične, te aripiprazol za atipične antipsihotike.

U literaturi je opisano niz reakcija između HOCl i lijekova, pri čemu često nastaju reaktivniji, toksičniji ili perzistentiji oblici. (Šakić, 2015.) Dobar primjer za pojačanu perzistentost lijeka nakon reakcije s hipokloritnom kiselinom je diklofenak koji stvara u vodi netopljive produkte. (Eliel i sur, 1993.)

Ekološku, ali i biološku sudbinu ovih lijekova možemo simulirati reakcijama s hipokloritnom kiselinom. S ekološkog aspekta, hipokloritna kiselina je najvažniji reagens za pročišćavanje otpadnih voda kloriranjem (Šakić i sur., 2016.) zbog čega je moguće da se upravo ove reakcije dogode nađe li se neki od ovih lijekova u otpadnim vodama. Hipokloritna kiselina se u određenoj mjeri sintetizira i endogeno u tijelu, posebice kod različitih upalnih stanja. (Panassenko i sur., 2013.). Istraženi su metaboliti koje hipokloritna kiselina daje s piperidinom, 2-etilpiperidinom i 2-etilpiperazinom kao bitnim strukturnim komponentama odabranih psihofarmaka, haloperidola i aripiprazola.

MATERIJALI I METODE

Za procjenu kemijske sudbine lijekova mogu se koristiti dva računalna pristupa; prvi pristup jest korištenje prediktivnih statističkih metoda, baziranih na kvantitativnoj povezanosti strukture i svojstava/aktivnosti molekule. (QSPR/QSAR). Drugi mogući pristup je korištenje metode elektronske strukture poput kvantno-kemijskih metoda. Temeljna razlika ova dva pristupa je što se kvantno-kemijskim metodama mogu predvidjeti različiti putevi razgradnje, interakcije s drugim molekulama i koeficijenti distribucije te predvidjeti energetske najpovoljniji reakcijski putevi. (Šakić, 2015.)

Računalna kemija temelji se na zakonima fizike ili njihovim aproksimacijama te numerički proučava kemijske strukture i reakcije. Računalnim programima omogućeno je proučavanje kako stabilnih molekula, tako i kratko-živućih, nestabilnih intermedijera i prijelaznih stanja, čije se strukture se ne mogu opaziti klasičnim eksperimentalnim načinom. Dakle, računalna kemija nam omogućava proučavanje kemijskih procesa bez eksperimentalnog istraživanja strukturnih svojstava kemijskih spojeva ili tijeka kemijskih reakcija. (Šakić, 2015.)

Programski paketi ne generiraju nužno promatranu strukturu u obliku kojem odgovara najniža energija, zbog čega je nužno napraviti optimizaciju geometrije kako bi se locirao lokalni minimum za zadanu geometriju sustava. Geometrijskom optimizacijom dobiva se geometrija sustava najniže energije koja odgovara kritičnoj točki na PES-u (eng. *Potential Energy Surface*), odnosno točki u kojoj energijski gradijent (prva derivacija energije u odnosu na promjene atomskih koordinata) iznosi 0. Kritične točke su zapravo lokalni i globalni minimumi i maksimumi na određenoj plohi potencijalne energije (PES). (Šakić, 2015.)

Za optimizaciju geometrije korišten je B3LYP funkcional iz obitelji meta-funkcionala u sklopu teorije gustoće funkcionala (eng. DFT – *Density Functional Theory*). Uz korištenje navedenog funkcionala primijenjen je bazni skup 6-31G(d). Nakon svake optimizacije proveden je funkcionalni račun za karakterizaciju minimuma na plohi potencijalne energije. Lokalni minimumi definirani su kao minimumi u svim smjerovima, dok su prijelazna stanja definirana kao minimumi u svim smjerovima, osim u smjeru izvođenja reakcija gdje je maksimum, te je njihova odlika jedna imaginarna frekvencija. Za povezivanje prijelaznih stanja s minimumima korišteno je praćenje intrinzičnih koordinata u smjeru reaktanata i produkata. Zadnje točke su dodatno optimizirane u strukture minimuma na strani reaktanata i produkata.

Za vizualizaciju dobivenih rezultata korišten je program program GaussView (Gaussian, Inc., Carnegie Office Park, Pittsburgh, PA.). Geometrijske optimizacije provedene

su korištenjem programskog paketa Gaussian16 (Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016). Za provedbu računa korišten je klaster Isabella Sveučilišnog računalnog centra (SRCE) u Zagrebu (www.srce.hr). Sve reakcije promatrane su u plinovitom stanju, bez dodatka eksplicitnih voda čime je opisano ponašanje molekula u „okolišu bez otapala“.

. REZULTATI I RASPRAVA

Strukture odabranih psihofarmaka (aripiprazol i haloperidol) sadrže funkcionalne skupine koje mogu reagirati s HOCl (amino i amidne skupine). Promatranje djelovanja hipokloritne kiseline na ove strukture provedeno je promatrajući njezin utjecaj na različite fragmente odabranih struktura: piperidin i piperazin koje nalazimo u strukturama odabranih antipsihotika jedni su od najčešće korištenih heterocikličih sustava pri formuliranju novih lijekova.

4.1. Reakcije piperidina s hipokloritnom kiselinom

Piperidin u plinskoj fazi s hipokloritnom kiselinom pokazuje 4 različita tipa reakcija: inter C₂-dehidrataciju prstena, inter C₃-kloriranje, N-hidroksilaciju; te N-kloriranje. Kod svih reakcija osim C₃-kloriranja vidljiv je pozitivno nabijeni međuprodukt.

	ΔG (kJ/mol)			
	<i>C₂-dehidratacija</i>	<i>C₃-kloriranje</i>	<i>N-hidroksilacija</i>	<i>N-kloriranje</i>
TS*	57,29	255,47	106,90	213,95
Reaktanti:	0	0	0	0
Produkti:	-240,82	-161,77	-56,13	-44,44

TS* - prijelazno stanje (engl. transition state)

Tablica 1: Reakcije piperidina

Reakcije čija je energija prijelaznog stanja niža od 100 kJ/mol klasificiraju se kao reakcije koje se događaju brzo, one čija je energija viša od 120 kJ/mol se događaju izuzetno sporo, te se vrijeme polureakcije računa u godinama. Reakcije karakterizirane s prijelaznim stanjem između 100 i 120 kJ/mol se odvijaju sporo, ali u značajnijoj mjeri nego one s višom energijom prijelaznog stanja. Na primjeru reakcija piperidina vidljivo je da su u ispitivanim uvjetima, odnosno u uvjetima plinovitog stanja bez prisustva eksplicitnih voda, sve energetske barijere poprilično nepovoljne, osim za C₂-dehidrataciju koja se odvija brzo i N-

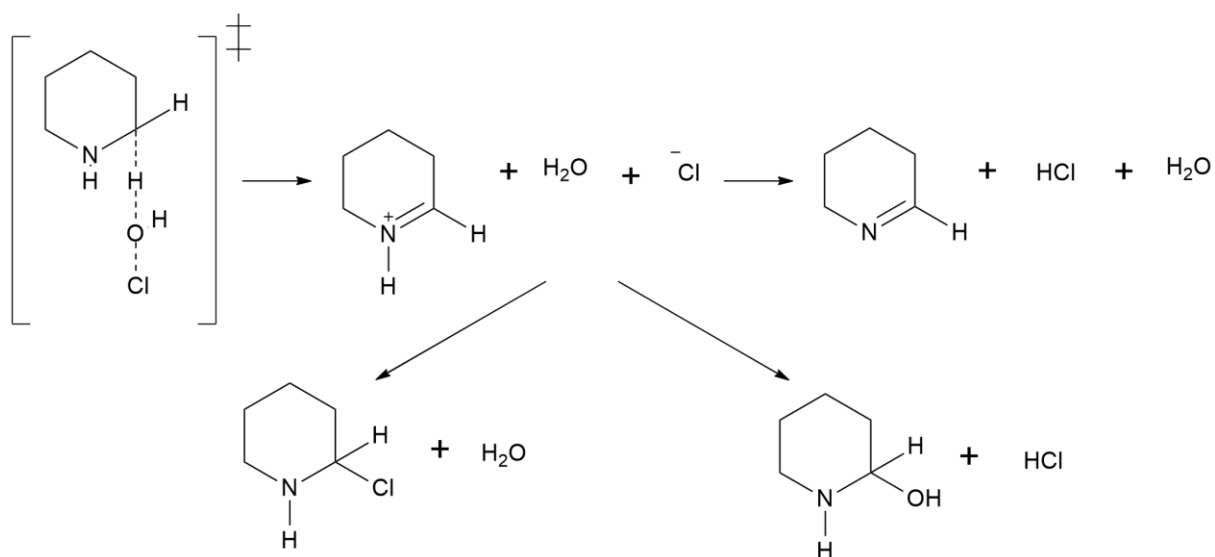
hidroksilaciju, koja se odvija sporije. Poznato je da se dodatkom vode u reakciju ove energije smanjuju. Također je vidljivo da su sve reakcije prelaska u produkte egzergone. Razlike u Gibbsovima slobodnim energijama između produkata i reaktanata pokazuju izrazitu egzergonost reakcije ugljikovih atoma, C₂-dehidraciju i C₃-kloriranje, a manju egzergonost za reakcije u kojima sudjeluje dušik piperidina, odnosno N-hidroksilaciju i N-kloriranje, no svakako se radi o energetski povoljnim reakcijama. Dakle, najizglednije je odvijanje reakcije N-hidroksilacije piperidina zbog niske vrijednosti razlike slobodne Gibbsove energije između reaktanta i prijelaznog stanja. Uvrštavajući dobivene rezultate razlike Gibbsove energije u Eyringovu jednadžbu:

$$k = K \frac{k_B}{h} T e^{\frac{-\Delta G}{RT}}$$

$$t_{1/2} = \ln(2)/k.$$

moćno je dobiti vremena poluživota, odnosno $t_{1/2}$. Tako vrijeme za reakciju stvaranja prijelaznog stanja s najnižom vrijednošću razlike Gibbsovih energija prijelaznog stanja i reaktanta, C₂-dehidraciju, pri 300 K iznosi 931,68 μ s, dok za onu s najvećom razlikom, C₃-kloriranje, iznosi 8.8 godina.

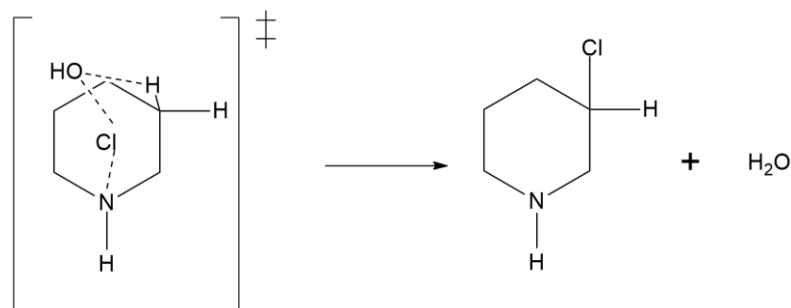
4.1.1. Inter C₂-dehidracija prstena



Shema 2: Reakcija C₂-dehidracije piperidina

Reakcija C₂-dehidracije prstena piperidina u prisutnosti hipokloritne kiseline događa se preko intermedijera u kojem je dušik piperidina pozitivno nabijen. Nakon gubitka molekule vode i stvaranja dvostruke veze, nastaje pozitivno nabijen intermedijer, a naknadnim „oduzimanjem“ vodika ovom intermedijeru od strane klorida oslobođenog iz hipokloritne kiseline, dobije se konačni nezasićeni produkt (dvostruka veza na dušiku piperidina). Razlike u Gibbsovoj energiji ove reakcije iznose 57,29 kJ/mol za reaktante i prijelazno stanje te -240,82 kJ/mol za reaktante i produkte. Te vrijednosti nam govore je u uvjetima bez otapala izgledan brz nastanak produkta ove reakcije (t_{1/2} za nastanak prijelaznog stanja iznosi 931.7 μs, a za nastanak produkta 1,8 fs). Reakcija se može nastaviti tako da novodobiveni dehidratirani produkt reagira s jednim od produkata koji su također nastali ovom reakcijom: vodom ili klorovodičnom kiselinom. Pri tim reakcijama nastaju C-hidroksilirani i C-klorirani produkti. Može reagirati i s drugim supstancama koje se nalaze u neposrednom okolišu, što je iznimno bitno u kontekstu otpadnih voda.

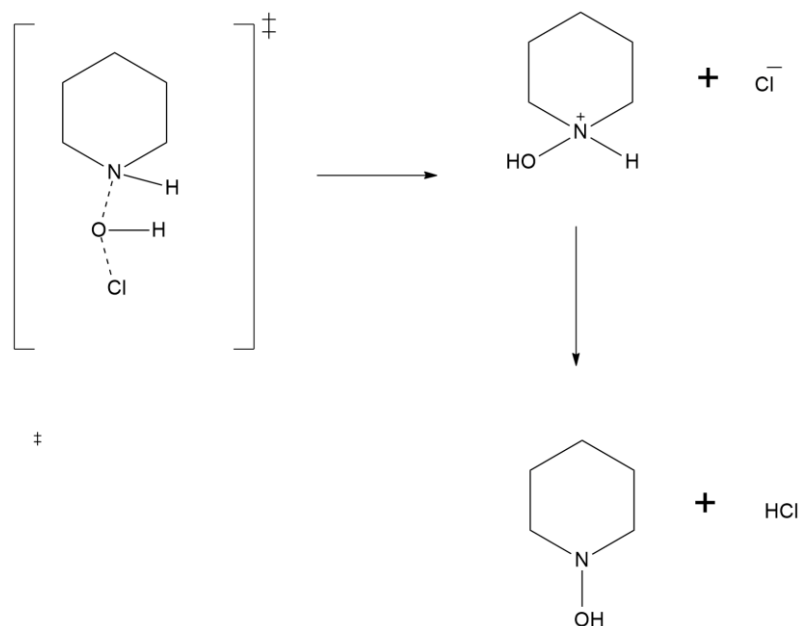
4.1.2. Inter C₃-kloriranje



Shema 3 : Reakcija C₃-kloriranja piperidina

Reakcija C₃-kloriranja odvija se tako OH⁻ iz HOCl „oduzme“ vodik piperidinu, nakon čega se otvara „džep“ koji omogućuje vezanje klora na ugljik piperidina. Konačni produkt reakcije je C₃-kloridpiperidin. Hipokloritna kiselina se u ovoj reakciji ponaša kao donor klorida. Energetska razlika prijelaznog stanja i reaktanta ove reakcije iznosi 255,47 kJ/mol, što je previsoka barijera da bi se reakcija mogla odvijati u ovim uvjetima ($t_{1/2}$. pri 300 K je 8,78 godina).

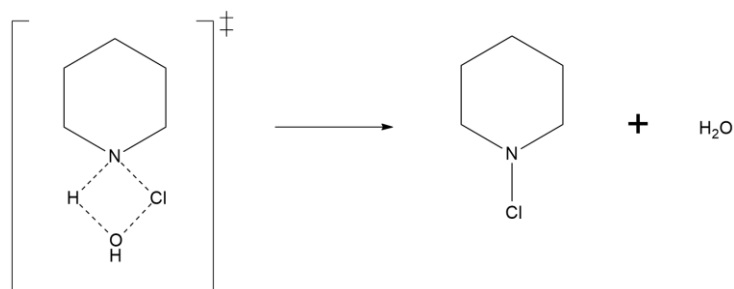
4.1.3. N-hidroksilacija



Shema 4: Reakcija N-hidroksilacije piperidina

N-hidroksilacija piperidinskog prstena hipokloritnom kiselinom događa se direktnim napadom kiseline na dušikov atom piperidina. Intermedijer sadrži pozitivno nabijeni dušikov atom, kao i kod reakcije C₂-dehidratacije. Izdvajanjem klorovodične kiseline nastaje konačan produkt: N-hidroksipiperidin. Razlike slobodne Gibbsove energije ove reakcije iznose 106,9 kJ/mol za prijelazno stanje i produkt, te -56,13 kJ/mol za produkte i reaktante. Dobivene vrijednosti govore nam da se reakcija može odvijati u zadanim uvjetima, ali je zbog relativno velike razlike energija prijelaznog stanja i reaktanta, odvija se sporo.. U ovoj reakciji hipokloritna kiselina nije donor halogena, već hidroksilne skupine, tj. ponaša se kao oksidans, a ne kao klorirajuće sredstvo.

4.1.4. N-kloriranje



Shema 5: Reakcija N-kloriranja piperidina

U reakciji N-kloriranja piperidina hipokloritna kiselina se ponaša kao klorirajući agens. Hidroksilna skupina hipokloritne kiseline orijentira se prema vodiku piperidina, dok se kloridna skupina orijentira prema dušiku. Uz N-klorirani oblik piperidina, u reakciji se otpušta i molekula vode. Razlika Gibbsovih Energija između reaktanata i prijelaznog stanja iznosi 213,95 kJ/mol, što znači da se u uvjetima bez eksplicitnih voda ova reakcija neće odvijati.

4.2. Reakcije N-etil piperidina

Kostur N-etil piperidina strukturno podsjeća na središnji dio strukture haloperidola. Pokazuje iste reakcije prilikom oksidacija s hipokloritnom kiselinom kao N-nesupstituirani piperidin, ali manji broj reakcija: kod ove strukture događa se samo reakcija C₂-dehidracije, ali ugljikova atoma iz supstituenta, a ne iz cikličkog sustava te reakcija N-oksidacije pri čemu nastaje pozitivno nabijeni produkt.

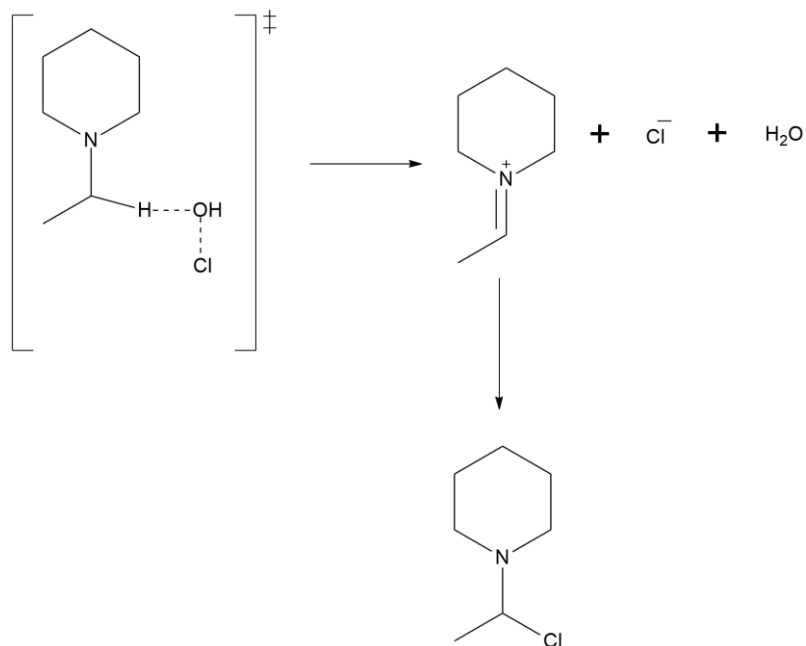
	ΔG (kJ/mol)	
	<i>C₂-dehidracija vanjskog ugljika</i>	<i>N-hidroksilacija</i>
TS*	67,70	91,25
Reaktanti:	0	0
Produkti:	-165,50	-34,61

TS* - prijelazno stanje (engl. transition state)

Tablica 2: Reakcije 2-etilpiperidina

Kod reakcija N-etilpiperidina vidljive su određene razlike u odnosu na reakcije nesupstituiranog piperidina. Razlike u Gibbsovim energijama prijelaznih stanja i produkata su značajno manje pa se može očekivati da se obje reakcije događaju u mediju bez otapala relativno brzo. Razlika energija produkata i reaktanata je u slučaju reakcije C₂-dehidracije vanjskog ugljika je velika, dok kod reakcije N-hidroksilacije iznosi samo -34,61 kJ/mol. Uvrštavanjem rezultata naznačenih u ovoj tablici u Eyringovu jednadžbu dobije se $t_{1/2}$ od $2 \cdot 10^{-27}$ fs za vrijednost -165,50 kJ/mol, odnosno energetski najpovoljniji proces u tablici reakcija N-etilpiperidina. Za energetski najzahtjevniju reakciju N-etil piperidina od navedenih, stvaranja prijelaznog stanja iz reaktanta (91,25 kJ/mol) $t_{1/2}$ iznosi 12,91 min.

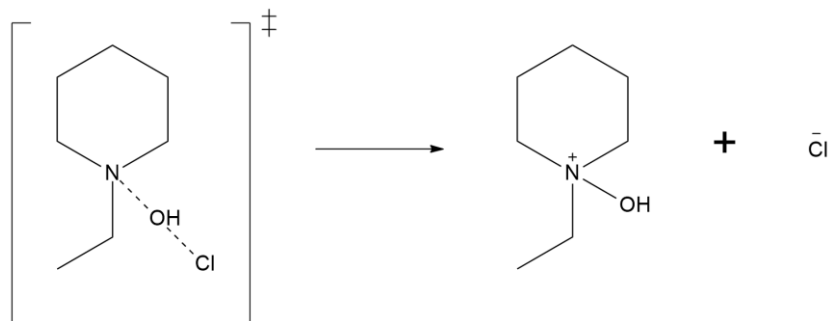
4.2.1. C₂-dehidracija etilnog supstituenta N-etil piperidina



Shema 6: Reakcija C₂-dehidracije vanjskog ugljika N-etilpiperidina

Prilikom ove reakcije dolazi do stvaranja nabijenog intermedijera. Gubitkom vode stvara se dvostruka veza na piperidinskom dušiku, pri čemu on postaje pozitivno nabijen, uz oslobađanje iona klor. Slijedeći korak ove reakcije je kloriranje ugljikova atoma postraničnog lanca te stvaranje konačnog produkta N-(1-kloretil)piperidina. Zbog povoljnih razlika u energijama reaktanta i produkta, odnosno prijelaznog stanja i reaktanta, ova se reakcija može odvijati u plinovitom stanju bez dodatka eksplicitnih voda.

4.2.2. N-hidroksilacija N-etilpiperidina



Shema 7: Reakcija N-hidroksilacije N-etilpiperidina

Hipokloritna kiselina direktno napada dušikov atom piperidina, što rezultira stvaranjem dva nabijena produkta: pozitivno nabijenog N-etil-N-hidroksipiperidina i kloridnog iona. U ovoj reakciji hipokloritna kiselina se opet ponaša kao donor hidroksilne skupine (odnosno oksidacije). Oksidacija dušika podsjeća na oksidaciju sekundarnih i tercijarnih amina što je povezano s mirisom raspadanja. Najbolji primjer jest trimetilamin (TMA) koji se utjecajem jetrenih enzima iz obitelji flavin-monooksigenaza (FMO) biotransformira u trimetilaminoksid (TMAO), koji je poznat kao aterogeni faktor. Kod ljudi koji imaju mutirane enzime iz obitelji flavin-monooksigenaza dolazi do manje pretvorbe trimetilamina u trimetilamin N-oksid. Pri suvišku trimetilamina u organizmu javlja se trimetilaminurija, a ovo stanje prati i karakteritičan miris tjelesnih izlučevina, zbog čega se još naziva i „sindromom ribljeg mirisa“. (Velasquez i sur., 2016.)

4.3. Reakcije N-etilpiperazina

N-etil piperazinski sustav jedna je od strukturnih komponenti aripiprazola. Ova molekula s hipokloritnom kiselinom daje 5 tipova reakcija: C₂-hidroksilaciju, C₃-hidroksilaciju, N₁-hidroksilaciju, N₄-hidroksilaciju te N₄-kloriranje. Vidljivo je da se hipokloritna kiselina, kao i u slučaju piperidinskih sustava, može ponašati kao donor hidroksilne, ali i kloridne skupine.

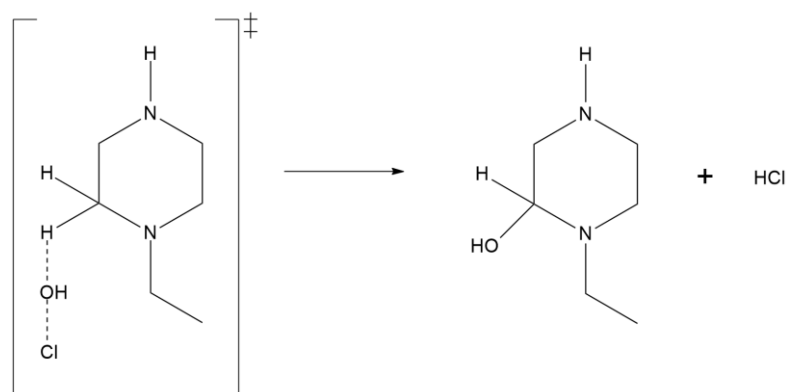
	ΔG (kJ/mol)				
	<i>C₂-hidroksilacije</i>	<i>C₃-hidroksilacije</i>	<i>N₁-hidroksilacije</i>	<i>N₄-hidroksilacije</i>	<i>N₄-kloriranje</i>
TS*	274,57	173,79	91,51	108,54	175,81
Reaktanti:	0	0	0	0	0
Produkti:	152,39	-209,54	-33,92	-53,97	-80,48

TS* - prijelazno stanje (engl. transition state)

Tablica 3: Reakcije N-etilpiperazina

Prijelazna stanja u reakcijama N-etilpiperazina imaju veće energije nego što su imali reaktanti, te su samo za dvije reakcije te vrijednosti i dalje dovoljno niske da se reakcija može odvijati u uvjetima bez otapala: reakciju N₁-hidroksilacije te N₄-hidroksilacije. Procesi nastanka svih produkata, osim onog C₂-hidroksilacije, su egzergoni, odnosno svi produkti osim produkta ove reakcije imaju nižu energiju od reaktanata. Korištenjem Eyringove jednadžbe dolazimo do najmanje vrijednosti $t_{1/2}$ koja na 300 K iznosi samo $4,5 \cdot 10^{-35}$ fs

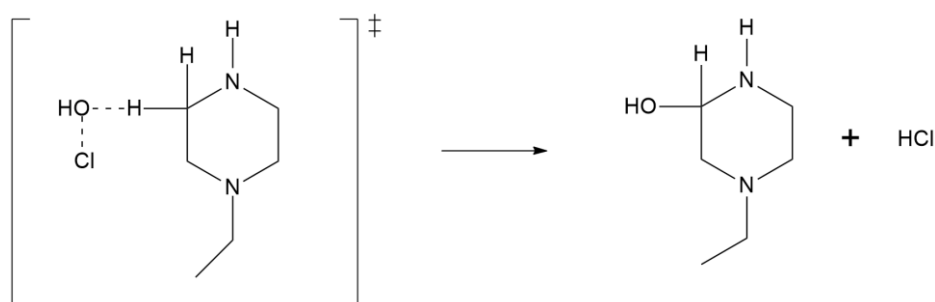
4.3.1 C₂-hidroksilacija N-etilpiperazina



Shema 8: Reakcija C₂-hidroksilacije N-etilpiperazina

U slučaju C₂-hidroksilacije N-etilpiperazina, hipokloritna kiselina se orijentira prema jednom od vodika ugljika na položaju 2 piperazinskog prstena s kojim stupa u reakciju. Produkti ove reakcije su C₂-hidroksilirani piperazin i klorovodična kiselina. Ova reakcija se ne odvija u danim uvjetima zbog prevelike energetske razlike između reaktanta i prijelaznog stanja, gdje prijelazno stanje ima energiju veću za 274,58 kJ/mol.

4.3.2. C₃-hidroksilacija N-etilpiperazina

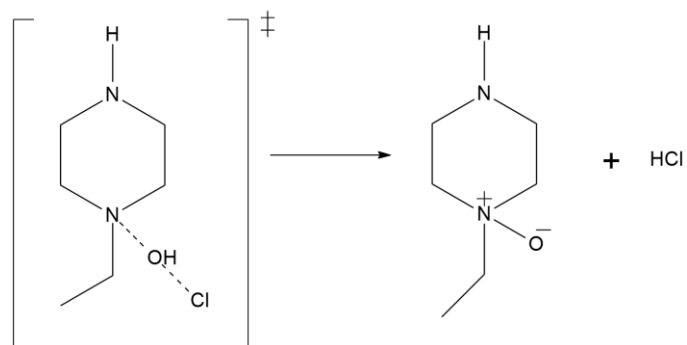


Shema 9: Reakcija C₃-hidroksilacije N-etilpiperazina

C₃-hidroksilacija N-etilpiperazina mehanizmom je analogna C₂-hidroksilaciji, osim što se događa na drugom mjestu u molekuli. Hipokloritna kiselina se orijentira na isti način te i u ovoj reakciji nastaje klorovodična kiselina. Hipokloritna kiselina se ponaša kao donor

hidroksilne skupine, odnosno oksidans. Ova reakcija se također ne odvija zbog prevelike razlike u Gibbsovoj slobodnoj energiji između reaktanta i prijelaznog stanja, gdje prijelazno stanje ima veću energiju.

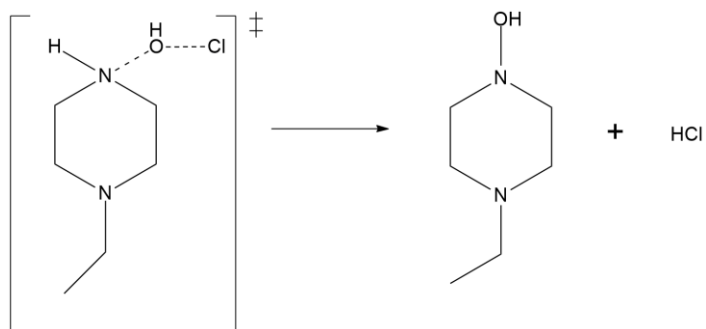
4.3.3. N_1 -hidroksilacija *N*-etilpiperazina



Shema 10: Reakcija N_1 -hidroksilacije *N*-etilpiperazina

U ovoj reakciji hidroksilna skupina hipokloritne kiseline direktno napada dušik *N*-etilpiperazina. Krajnji produkt ove reakcije jest *N*-oksid *N*-etilpiperazina stabiliziran pozitivnim nabojem dušika i negativnim nabojem kisika. Kod ove se reakcije, kao i kod ostalih hidroksilacija *N*-supstituiranih piperidina/piperazina, može povući paralela s oksidacijom trimetilamina. Reakcija N_1 -hidroksilacije *N*-etilpiperazina se u danim uvjetima može odvijati jer vrijednosti razlika Gibbsovih energija iznose manje od 120 kJ/mol.

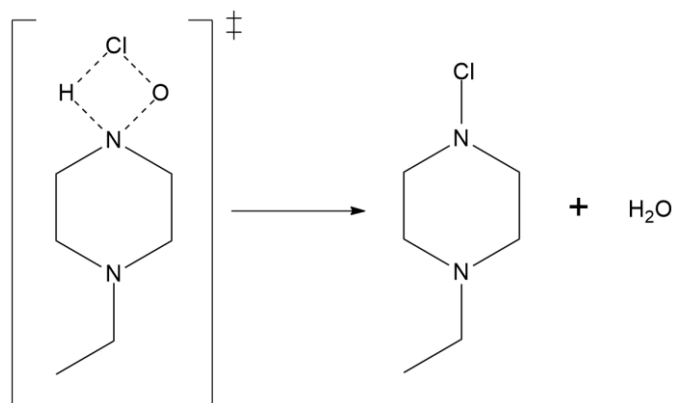
4.3.4. N_4 -hidroksilacija *N*-etilpiperazina



Shema 11: Reakcija N_4 -hidroksilacije *N*-etilpiperazina

U ovom slučaju hipokloritna kiselina napada nesupstituirani dušik piperidina. Još jednom se ponaša kao donor hidroksilne, odnosno oksidans. Ova reakcija se može odvijati pod danim uvjetima, ali $t_{1/2}$ dobiven uvrštavanjem iznosa razlike Gibbsove slobodne energije prijelaznog stanja i reaktanta (108,54 kJ/mol) u Eyringovu jednadžbu iznosi 10 dana.

4.3.5. N_4 -kloriranje *N*-etilpiperazina



Shema 12: Reakcija N_4 -kloriranja *N*-etilpiperazina

Hipokloritna kiselina ponaša se kao donor kloridne skupine, pri čemu se klorira nesupstituirani dušik *N*-etilpiperazina. Iako je pri danim uvjetima reakcija nastajanja produkta egzergona, ova se reakcija ne može odvijati jer ΔG prijelaznog stanja i reaktanta iznosi 175,81 kJ/mol.

5.ZAKLJUČAK

U ovome je radu pokazani su rezultati djelovanja hipokloritne kiseline u okolišu bez otapala kao donora hidroksilne skupine (oksidansa) i donora kloridne skupine na strukturne dijelove odabranih antipsihotika, aripiprazola i haloperidola. Kao modelne molekule za ove reakcije uzete su molekule piperidina, N-etilpiperidina te N-etilpiperazina..

Aripiprazol i haloperidol se, kao i ostali antipsihotici koji su u moderno doba sve češće propisivani i korišteni, ali i svi ostali lijekovi, često mogu naći u otpadnim vodama, pogotovo velikih gradova, pri čemu mogu stupati u reakcije s hipokloritnom kiselinom, glavnim agensom za pročišćavanje vode kloriranjem. Osim u otpadnim vodama, ovi lijekovi se u okolini hipokloritne kiseline mogu pronaći i u ljudskome organizmu u stanjima upale kada se hipokloritna kiselina pojačano stvara od strane enzima iz obitelji hem-peroksidaza.. Potencijalna mjesta djelovanja hipokloritne kiseline su na C₂, C₃ i N atomu piperidina; vanjskom C₂ i N atomu N-etilpiperidina te C₂,C₃, N₁ i N₄ atomima N-etilpiperazina.

Interpretacijom rezultata provedenih kvantno-kemijskih izračuna zaključuje se da je kinetički najpovoljniji proces C₂-dehidracije piperidina čija energetska razlika između prijelaznog stanja i reaktanta od 57,30 kJ/mol, dok je energetska razlika između produkta i reaktanta negativna, što znači da je reakcija egzergona i da je produkt termodinamički povoljniji od reaktanta.

Sljedeća konkurentna reakcija je C₂-dehidracija vanjskog ugljikova atoma N-etilpiperidina. Energetska razlika između prijelaznog stanja i reaktanta iznosi 67,70 kJ/mol, a produkt ima energiju nižu od one reaktanta za 165,50 kJ/mol.

Reakcijom N-hidroksilacije N-etilpiperidina nastaje odgovarajući N-oksid, analogno reakciji nastanja trimetilamin N-oksida iz trimetilamina u ljudkom organizmu. Razlike slobodne Gibbsove energije za ovu reakciju iznose 91,25 kJ/mol (prijelazno stanje i reaktant), odnosno -34,61 kJ/mol (produkt i reaktant).

U ispitivanom mediju mogu se odvijati i reakcije N-hidroksilacije piperidina, te N₁-hidroksilacije N-etilpiperazina. Njihove razlike u slobodnoj Gibbsovoj energiji prijelaznog stanja i reaktanta iznose 106,90 kJ/mol za piperidin, odnosno 91,51 kJ/mol za N-etilpiperazin. Produkti su u oba slučaja energetski povoljniji od reaktanata, razlika kod piperidina iznosi 56,13 kJ/mol, a kod N-etilpiperazina 33,92 kJ/mol.

Vidljivo je da su u mediju bez otapala, odnosno plinskoj fazi, favorizirane reakcije hidroksilacije reaktanata hipokloritnom kiselinom; odnosno prijenosa hidroksilne skupine s HOCl na dušik heterocikličkog prstena; u odnosu na reakcije kloriranja.. Intrinzična reaktivnost (tj. bez solvacijskih efekata) favorizira hidroksilacijske produkte.

6. LITERATURA

Almaghrabi M, Investigate the dopaminergic neurotoxicity profile of designer drugs (Piperazine derivatives), Graduate Faculty of Auburn University, 2018, str. 5-10

Ardiana F, Lestara M, Indrayanto G, Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, Volume 38, 2013, Elsevier Inc., ISSN 1871-5125, str. 35-85

ATK klasifikacija, www.mediatelly.com, pristupljeno 1.rujna 2021.

Bolstad I, Effects of aripiprazole vs. haloperidol on brain activity in healthy volunteers, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, 2015, 1501-8962

Bonandi E., Tedesco G., Perdicchia D., Passarella D. Total Synthesis of (–)-Anaferrine: A Further Ramification in a Diversity-Oriented Approach, *Molecules*, 2020, 25, 1057

Casey AB, Canal EC, Classics in Chemical Neuroscience: Aripiprazole *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(6), 1135-1146

Conway W, Fernandes D, Beyad Y, Burns R., Lawrance G, Puxty G, Maeder M, Reactions of CO₂ with Aqueous Piperazine Solutions: Formation and Decomposition of Mono- and Dicarbamic Acids/Carbamates of Piperazine at 25.0 °C, *Journal of Physical Chemistry A* 2013, 117, 806–813

Edukacijski centar za bolesnike i njihove obitelji – HPD, www.psihijatrija.hr, pristupljeno 9. rujna 2021.

Eliel EL, Wilen H, Stereochemistry of Organic Compounds, J. Wiley & Sons, New York, 1993

Froemming IS, Francis Lam YW, Iann MW, Davis CM, Pharmacokinetics of Haloperidol *Clin. Pharmacokinet.*, 1989, 17 (6): 396-423

Girase PS, Dhawan S, Kumar V, Shinde SR, Palkar MB, Karpoormath R, An appraisal of anti-mycobacterial activity with structure-activity relationship of Piperazine and its analogues: A review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 112967

Granger B, Albu S, The Haloperidol Story, *Annals of Clinical Psychiatry*, 2005, 17[3]:137-140.

Heravi MM, Zadsirjan V, Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview, *RSC Adv.*, 2020, 10, 44247-44311

Huang, L., Zhang, W., Zhang, X., Yin, L., Chen, B., Song, J. Synthesis and pharmacological evaluation of piperidine (piperazine)-substituted benzoxazole derivatives as multi-target antipsychotics, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2015, 5299-5305

Huanga L, Gaoc H, Zhangb X, Yinb L, Hub J, Songb T, Chena Y, Synthesis and pharmacological evaluation of piperidine (piperazine)-amide substituted derivatives as multi-target antipsychotics, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 30,2020, 127506

Isihara M, Murakami K, Fukuda K, Nakamura S, Kuwabara M, Hattori H, Fuyita M, Kiyosawa T, Yokoe H, Stability of Weakly Acidic Hypochlorous Acid Solution with Microbicidal Activity, *Biocontrol Science*, 2017, Vol 22, No. 4; 223-227

Koopaei N, Abdollahi M, Health risks associated with the pharmaceuticals in wastewater, *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* (2017) 25:9

Kumirska J, Special Issue "Pharmaceutical Residues in the Environment", *Molecules*, 2020, 25, 2941

Mentalni poremećaji u Hrvatskoj – www.hzjz.hr, pristupljeno 10.rujna 2021.

Naicker L. Pharmacological screening of synthetic piperidine derivatives, *Durban University of Technology*, 2016,

Panasenko OM, Gorudko IV, Sokolov AV, Hypochlorous Acid as a Precursor of Free Radicals in Living Systems, Pleiades Publishing, Ltd., 2013, Vol. 78, No. 13, 1466-1489.

Petit J, Meurice N, Kaiser C, Maggiora G, Softening the Rule of Five--where to draw the line?, Bioorg Med Chem, 2012, 20(18):5343-51

Računalni klaster Isabella, SRCE – Sveučilište u Zagrebu, Sveučilišni računalni centar Sree
<https://www.srce.unizg.hr/en/isabella-cluster>

Rubiralta M, Giralt E, Diez A. PIPERIDINE Structure, Preparation, Reactivity, and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., Amsterdam, 1991, str. 2-16

Simon F, Kiss E, Szabó M, Fábián I, The Chlorination of N-Methyl Amino Acids with Hypochlorous Acid: Kinetics and Mechanisms, Chem. Res. Toxicol. 2020, 33, 2189–2196

Subedi B, Kannan K, Occurrence and fate of select psychoactive pharmaceuticals and antihypertensives in two wastewater treatment plants in New York State, USA Science of the Total Environment 514, 2015, 273–280

Šakić D, Kvantno-kemijsko istraživanje reakcija pregrađivanja odabranih psihofarmaka, doktorski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb 2015.

Šakić D, Tandarić T, Vrček V, A quantum chemical study of HOCl-induced transformations of carbamazepine Org. Biomol. Chem., 2016, 14, 10866

Tyler MW, Zaldivar-Diez J, Haggarty SJ, Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol, ACS Chem Neurosci, 2017 ;8(3):444-453

Vardanyan R, Piperidine-Based Drug Discovery., Elsevier Ltd., 2017, str 1-88

Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS, Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown Toxins 2016, 8, 326; doi:10.3390/toxins8110326

Yuan S, Jiang X, Xia X, Zhang , Zheng S, Detection, occurrence and fate of 22 psychiatric pharmaceuticals in psychiatric hospital and municipal wastewater treatment plants in Beijing, China, Chemosphere 90, 2013, 2520–2525

7. SAŽETAK

Psihofarmaci su široko korišteni lijekovi zbog velike prevalencije mentalnih bolesti među stanovništvom. Upotreba ovih lijekova najčešće je kronična, a simptomi bolesti se javljaju relativno rano, što znači da je većina pacijenata na terapiji od mlađe odrasle dobi. Zbog relativno široke upotrebe, ovi lijekovi mogu se naći otpadnim vodama gdje dolaze u doticaj s hipokloritnom kiselinom, glavnim agensom za pročišćavanje otpadnih voda metodom kloriranja. Također, hipokloritna kiselina stvara se i u organizmu utjecajem enzima iz porodice hemperoksidaza, poglavito mijeloperoksidaze, najčešće pri određenim patološkim stanjima. U organizmu sudjeluje u tvorbi slobodnih radikala reakcijama s različitim endomolekulama te posljedično uzrokuje oksidativnog stresa.

Pažnja je usmjerena na supstituirani i nesupstituirani piperazinski i piperidinski prsten kao dijelove strukture odabranih psihofarmaka: aripiprazola i haloperidola. Računato je koji su produkti vjerojatniji s obzirom da energetske barijere procesa te stabilnost produkata.

Rezultati dobiveni u ovom radu pokazali su da se hipokloritna kiselina u reakcijama s navedenim strukturama u okolišu bez otapala ponaša kao donor kloridne, ali i hidroksilne skupine, stvarajući N-oksidi, N-kloride, N-hidrokside, C-kloride i C-hidrokside.

Mehanizmi ovih reakcija proučavani su kvantno-kemijskim modelima kojima su se računale energije produkata, prijelaznih stanja te reaktanata, dok su se strukture optimizirale na B3LYP funkcionalu u kombinaciji s 6-31/G(d) baznim skupom.

Ključne riječi: psihofarmaci, aripiprazol, haloperidol, hipokloritna kiselina, piperidin, piperazin, N-hidroksilacija, C-hidroksilacija, N-kloriranje.

7.SUMMARY

Psychopharmaceuticals are widely used drugs due to the high prevalence of mental illness among the population. The use of these drugs is most often chronic, and the symptoms of the diseases appear relatively early, which means that most patients are starting treatment as younger adults. Due to their wide usage, these drugs can be found in wastewater where they can react with hypochlorous acid, main agent for disinfecting wastewater by chlorination. Also, hypochlorous acid is formed in the body by enzymes from the hemperoxidase family, especially myeloperoxidase, most often in certain pathological conditions. It participates in the formation of free radicals by reactions with various endomolecules and consequently causes oxidative stress.

this paper focused on the substituted and unsubstituted piperazine and piperidine ring as parts of the structure of selected psychopharmaceuticals: aripiprazole and haloperidol. It was calculated which products are more likely given the energy barriers of the process and the stability of the products.

The results obtained in this work showed that hypochlorous acid in reactions with these structures in a solvent-free environment acts as a donor of chloride and hydroxyl groups, forming N-oxides, N-chlorides, N-hydroxides, C-chlorides and C-hydroxides .

The mechanisms of these reactions were studied by quantum chemical models that calculated the energies of the products, transition states, and reactants, while the structures were optimized with the B3LYP functional in combination with the 6-31 / G (d) base set.

Keywords: psychopharmaceuticals, aripiprazole, haloperidol, hypochlorous acid, piperidine, piperazine, N-hydroxylation, C-hydroxylation, N-chlorination

8.PRILOZI

Slike:

- Slika 1: Numerirana struktura piperidina i primjer piperidinskog prstena u alkaloidima (konin)
- Slika 2: Primjeri farmaceutika s piperidinskim prstenom
- Slika 3: Numerirana struktura piperazina i primjer piperazinskog prstena u alkaloidima - herkvilin iz *Penicillium herquei*
- Slika 4: Primjeri farmaceutika s piperazinskim prstenom
- Slika 5: Struktura aripiprazola
- Slika 6: Struktura haloperidola

Sheme:

- Shema 1: primjeri reakcija s piperidinom: 1.acilacija; 2.reakcija s aldehidima i ketonima; 3.reakcija sa sumporom; 4.a) enzimatska N-oksidacija N-nesupstituiranog piperidina; 4.b) N-oksidacija N-supstituiranog piperidina
- Shema 2: Reakcija C₂-dehidracije piperidina
- Shema 3 : Reakcija C₃-kloriranja piperidina
- Shema 4: Reakcija N-hidroksilacije piperidina
- Shema 5: Reakcija N-kloriranja piperidina
- Shema 6: Reakcija C₂-dehidracije vanjskog ugljika N-etilpiperidina
- Shema 7: Reakcija N-hidroksilacije N-etilpiperidina
- Shema 8: Reakcija C₂-hidroksilacije N-etilpiperazina
- Shema 9: Reakcija C₃-hidroksilacije N-etilpiperazina
- Shema 10: Reakcija N₁-hidroksilacije N-etilpiperazina
- Shema 11: Reakcija N₄-hidroksilacije N-etilpiperazina
- Shema 12: Reakcija N₄-kloriranja N-etilpiperazina

Tablice:

- Tablica 1: Reakcije piperidina
- Tablica 2: Reakcije N-etilpiperidina
- Tablica 3: Reakcije N-etilpiperazina
- :

Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

Mehanizam oksidacije atoma dušika hipokloritnom kiselinom u strukturama odabranih psihofarmaka. Kvantno-kemijska studija

Marija Vrsaljko

SAŽETAK

Psihofarmaci su široko korišteni lijekovi zbog velike prevalencije mentalnih bolesti među stanovništvom. Upotreba ovih lijekova najčešće je kronična, a simptomi bolesti se javljaju relativno rano, što znači da je većina pacijenata na terapiji od mlađe odrasle dobi. Zbog relativno široke upotrebe, ovi lijekovi mogu se naći otpadnim vodama gdje dolaze u doticaj s hipokloritnom kiselinom, glavnim agensom za pročišćavanje otpadnih voda metodom kloriranja. Također, hipokloritna kiselina stvara se i u organizmu utjecajem enzima iz porodice hemperoksidaza, poglavito mijeloperoksidaze, najčešće pri određenim patološkim stanjima. U organizmu sudjeluje u tvorbi slobodnih radikala reakcijama s različitim endomolekulama te posljedično uzrokuje oksidativnog stresa.

Pažnja je usmjerena na supstituirani i nesupstituirani piperazinski i piperidinski prsten kao dijelove strukture odabranih psihofarmaka: aripiprazola i haloperidola. Računato je koji su produkti vjerojatniji s obzirom na energetske barijere procesa.

Rezultati dobiveni u ovom radu pokazali su da se hipokloritna kiselina u reakcijama s navedenim strukturama u okolišu bez otapala ponaša kao donor kloridne, ali i hidroksilne skupine, stvarajući N-oksidi, N-kloride, N-hidrokside, C-kloride i C-hidrokside.

Mehanizmi ovih reakcija proučavani su kvantno-kemijskim modelima kojima su se računale energije produkata, prijelaznih stanja te reaktanata, dok su se strukture optimizirale na B3LYP funkcionalu u kombinaciji s 6-31/G(d) baznim skupom

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

Rad sadrži: 47 stranica, 18 grafičkih prikaza, 3 tablice i 32 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: psihofarmaci, aripiprazol, haloperidol, hipokloritna kiselina, piperidin, piperazin, N-hidroksilacija, C-hidroksilacija, N-kloriranje

Mentor: **Doc. dr. sc. Davor Šakić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Doc. dr. sc. Davor Šakić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Dr. sc. Marijan Marijan, *poslijedoktorand Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Dr. sc. Hrvoje Rimac, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Rad prihvaćen:

Basic documentation card

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

Diploma thesis

Oxidation mechanism of nitrogen atoms by hypochlorous acid in structures of chosen psychopharmaceuticals

Marija Vrsaljko

SUMMARY

Due to the high prevalence of mental illness among the population, psychopharmaceutical drugs are widely used. These drugs are most often used to treat chronic illnesses, with the symptoms appearing relatively early. This results in most patients starting treatment as young adults. As a result of the wide usage, these drugs can be found in wastewater where they could potentially react with hypochlorous acid, a commonly used agent for disinfecting wastewater by chlorination. Hypochlorous acid is also formed in the body by enzymes from the hemperoxidase family, especially myeloperoxidase, most often in certain pathological conditions. It participates in the formation of free radicals by reactions with various endomolecules and consequently causes oxidative stress.

This paper focused on the substituted and unsubstituted piperazine and piperidine ring as parts of the structure of selected psychopharmaceuticals: aripiprazole and haloperidol. It was calculated which products are more likely given the kinetic and thermodynamic properties of the reactions. The results obtained in this work showed that hypochlorous acid in reactions with these structures in a solvent-free environment acts as a donor of chloride and hydroxyl groups, forming N-oxides, N-chlorides, N-hydroxides, C-chlorides, and C-hydroxides.

The mechanisms of these reactions were studied by quantum chemical models that calculated the energies of the reactants, transition states, and products. Structures were optimized with the B3LYP functional in combination with the 6-31/G(d) basis set.

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

Thesis includes: 47 pages, 18 figures, 3 tables and 32 references. Original is in Croatian language.

Keywords: psychopharmaceuticals, aripiprazole, haloperidol, hypochlorous acid, piperidine, piperazine, N-hydroxylation, C-hydroxylation, N-chlorination

Mentor: **Doc. Davor Šakić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Doc. Davor Šakić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marijan Marijan, Ph.D. Postdoctoral researcher, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Hrvoje Rimac, Ph.D. Senior research assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

