



Program skupa Organska kemija u Hrvatskoj

Odbor za kemiju, II. Razred za matematičke, fizičke i kemijske znanosti

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Zagreb, 22. svibnja 2026.

9:00-9:15 Uvodna riječ

Organska sinteza, moderator: **Nikola Topolovčan**

9:15-9:45 **Marijana Hranjec**

Novi heterociklički derivati akrilonitrila kao potencijalni antitumorski agensi

9:45-10:15 **Marina Juribašić Kulcsar**

Aktivacija i funkcionalizacija veze ugljik-vodik mehanokemijskim metodama

10:15-10:45 **Maja Majerić Elenkov**

HHDH enzimi u organskoj sintezi

Fizikalno-organska kemija, moderator **Davor Margetić**

10:45-11:15 **Borislav Kovačević**

Od superbaza do snažnih hidridnih donora: optimizacija hidričnosti protoniranih bisfosfina za bezmetalnu redukciju CO₂

11:15-12:15 pauza za kavu

12:15-12:45 **Robert Vianello**

Game of Bonds – Uloga računalne kemije u igri organskih reakcijskih mehanizama

12:45-13:15 **Davor Šakić**

Pozicije, rasvjeta, akcija: svjetlom katalizirane reakcije u sintezi farmakofora

Sinteza biološki aktivnih molekula, moderator: **Tanja Poljak**

13:15-13:45 **Sulejman Alihodžić**

Design and synthesis of macrolide-inspired macrocycles: Azithromycin as a structural and conceptual bridge

13:45-14:15 **Matilda Šprung**

Desetljeće strukturnih istraživanja kvaternih amonijevih spojeva: od kinuklidina do novih antimikrobnih kandidata

Skup se održava u organizaciji Odbora za kemiju II. Razreda za matematičke fizičke i kemijske znanosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Sekcije za organsku kemiju Hrvatskog kemijskog društva i Instituta Ruđer Bošković.



Uvodna riječ

Organska kemija jedna je od vodećih grana u polju kemije s dugogodišnjom tradicijom, pogotovo u Hrvatskoj gdje tradicija seže još u doba hrvatskih nobelovaca L. Ružičke i V. Preloga. Visoka razina znanstvenih istraživanja i entuzijazam znanstvenika u području organske kemije zadržani su do danas, a hrvatski organski kemičari prepoznatljivi su i u inozemstvu. Vrhunska istraživanja u području organske kemije provode se na više znanstvenih institucija u Republici Hrvatskoj, ali također i u farmaceutskoj industriji. Mini-skup, organiziran u sklopu aktivnosti Odbora za kemiju II. Razreda HAZU i Sekcije za organsku kemiju Hrvatskog kemijskog društva bit će prilika za susret, diskusiju i razmjenu znanja organskih kemičara iz akademije i industrije. Tijekom jednodnevnog skupa prikazat će se trenutna istraživanja u području organske kemije vodećih znanstvenih skupina u Hrvatskoj. Teme ovogodišnjeg skupa uključivat će nova dostignuća iz organske sinteze, fizikalno-organske kemije i studija reakcijskih mehanizama te pripreve biološki aktivnih molekula. Predavači i sudionici skupa bit će s različitih institucija iz akademije i industrije.

Organizacijom ovog četvrtog jednodnevnog skupa iz organske kemije nastavljamo tradiciju njegova godišnjeg održavanja. Nadamo se da će i ove godine to biti važan susret organskih kemičara, prilika za druženje, razmjenu znanja i dogovore za buduće suradnje.



Prof. dr. sc. Irena Škorić
Organizator skupa
Pročelnica Sekcije za organsku kemiju
Hrvatskog kemijskog društva



akademik Nikola Basarić
Organizator skupa



akademik Ivo Piantanida
Organizator skupa

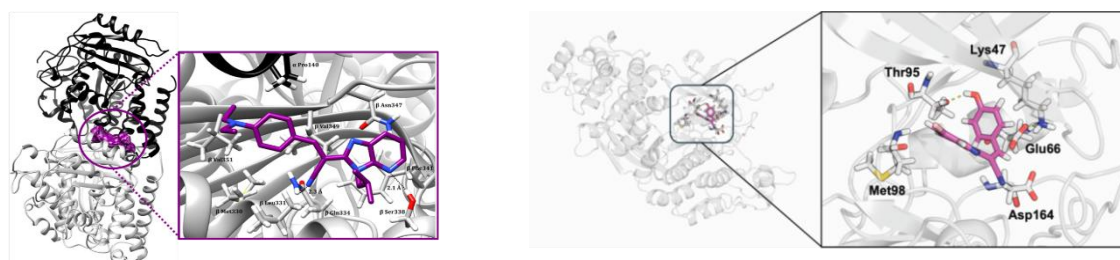
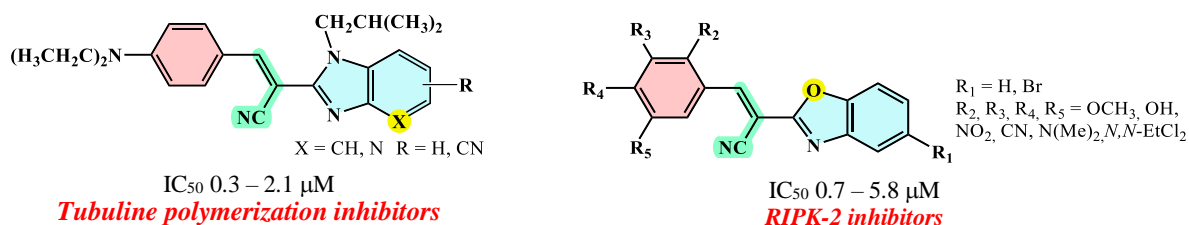
Novi heterociklički derivati akrilonitrila kao potencijalni antitumorski agensi

Marijana Hranjec

Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Marulićev trg 19, Zagreb

Dušikovi heterocikli neizostavne su strukturne podjedinice u racionalnom dizajnu lijekova i biološki aktivnih molekula. Njihova važnost i primjena proizlazi iz zanimljiv kemijskih, bioloških i farmakoloških značajki te strukturne sličnosti s prirodnim dušičnim bazama zbog čega mogu ostvarivati interakcije s prirodnim biomakromolekulama. Planarni heterocikli poput benzazola povlaštene su strukture u organskoj i medicinskoj kemiji, a modificiranjem supstituenata može se povećati afinitet i selektivnost liganada prema biološkim metama. Nadalje, akrilonitrilna skupina je polarna te posjeduje sposobnost stvaranja vodikovih veza s aminokiselinskim ostatcima u aktivnim mjestima enzima. Heterociklički derivati akrilonitrila prepoznati su kao obećavajući biološki aktivni agensi sa širokim spektrom bioloških aktivnosti među kojima se posebno ističe antitumorska aktivnost.

Temeljem našeg dugogodišnjeg iskustva u sintezi heterocikličkih spojeva, priredili smo niz heterocikličkih derivata akrilonitrila uključujući derivate benzimidazola, benzotiazola, imidazo[4,5-*b*]piridina i benzoksazola [1-3]. Svim priređenim derivatima ispitana je antiproliferativna aktivnost *in vitro* na niz staničnih linija humanih karcinoma kao i na normalne zdrave stanice. Najaktivnijim spojevima ispitani su mehanizmi biološkog djelovanja što je dodatno potvrđeno i računalnim metodama. SAR analiza utvrdila je da uvođenje različitih heterocikličkih podjedinica kao i supstituenata značajno utječe na biološku aktivnost ali i mehanizam njihovog biološkog djelovanja.



Slika 1. Novi akrilonitrilni derivati benzimidazola, imidazo[4,5-*b*]piridina i benzoksazola

[1] a) N. Perin, L. Hok, A. Beč, L. Persoons, E. Vanstreels, D. Daelemans, R. Vianello, M. Hranjec, *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 211113003; b) A. Beč, L. Hok, L. Persoons, E. Vanstreels, D. Daelemans, R. Vianello, M. Hranjec, *Pharmaceuticals*, **2021**, *14*, 1052–1078.

[2] a) I. Boček, L. Hok, L. Persoons, D. Daelemans, R. Vianello, M. Hranjec, *Bioorg. Chem.*, **2022**, *127*, 106032; b) I. Boček Pavlinac, L. Persoons, D. Daelemans, K. Starčević, R. Vianello, M. Hranjec, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, *266*, 131239; c) I. Boček Pavlinac, L. Persoons, A. Beč, L. Vrban, D. Daelemans, R. Vianello, M. Hranjec, *Bioorg. Chem.*, **2025**, *154*, 107991.

[3] M. Galić, T. Rohtek, L. Persoons, D. Daelemans, M. Banjanac, T. Bruketa, M. Radić Stojković, M. Hranjec, *ChemMedChem*, **2025**, *18*, e202500429.



Aktivacija i funkcionalizacija veze ugljik-vodik mehanokemijskim metodama

Marina Juribašić Kulcsár

Institut Ruđer Bošković, Bijenička 54, 10000 Zagreb, Hrvatska

Aktivacija veze ugljik–vodik (C–H) često je ključni korak u metalom potpomognutoj funkcionalizaciji organskih spojeva [1]. Ako se koriste paladijevi spojevi, dolazi do vezanja paladija na ugljikov atom pri čemu nastaje paladirani spoj [1]. Uz aktivaciju veza C–H, iznimno su korisne reakcije unakrsnog spajanja gdje dolazi do paladijem katalizirane funkcionalizacije veze ugljik–halogen (C–X, X je Cl, Br ili I) [2]. Opisane reakcije poznate su od sredine prošlog stoljeća i tradicionalno se izvode u otopini [1, 2]. Mehanokemijskim se pristupom sintezi izbjegava problem topljivosti krutina i smanjuje za reakciju potrebna količina otapala uz mogućnost praćenja tijeka reakcije Ramanovom spektroskopijom [3].

U našoj se grupi dugi niz godina proučavaju reakcije aktivacije veza C–H pogodnih organskih spojeva, najčešće derivata azobenzena. Detaljno smo opisali dvostruku paladaciju azobenzena u otopini [4] i potom se okrenuli ekološki prihvatljivijim mehanokemijskim metodama [3]. Prvi smo 2014. godine na primjeru azobenzena opisali mehanokemijsku metalom potpomognutu aktivaciju veze C–H [5], a zatim smo proširili interes na druge reakcije važne za funkcionalizaciju organskih spojeva [6–9].

U ovom predavanju podsjetit ćemo se odabranih relevantnih reakcija provedenih u otopini, te će se potom detaljnije prezentirati dugogodišnji rad naše grupe vezan uz paladijem potpomognute reakcije organskih spojeva u čvrstom stanju na primjeru aktivacije veze C–H [5,6], deuteriranja veze C–H [7], halogeniranja veze C–H [8] i Suzuki-Miyaurina unakrsnog spajanja [9].

[1] M. Albrecht, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 576–623.

[2] A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249–2295.

[3] S. Lukin, L. S. Germann, T. Friščić, I. Halasz, *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 1262–1277.

[4] M. Juribašić, A. Budimir, S. Kazazić, M. Čurić, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 12749–12757.

[5] M. Juribašić, K. Užarević, D. Gracin, M. Čurić, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10287–10290.

[6] A. Bjelopetrović, S. Lukin, I. Halasz, K. Užarević, I. Đilović, D. Barišić, A. Budimir, M. Juribašić Kulcsár, M. Čurić, *Chem. Eur. J.* **2018**, *25*, 10672–10682.

[7] A. Bjelopetrović, D. Barišić, M. Juribašić Kulcsár, I. Halasz, M. Čurić, S. Lukin, *Inorg. Chem. Front.* **2023**, *10*, 6005–6014.

[8] D. Barišić, I. Halasz, A. Bjelopetrović, D. Babić, M. Čurić, *Organometallics* **2022**, *41*, 1284–1294.

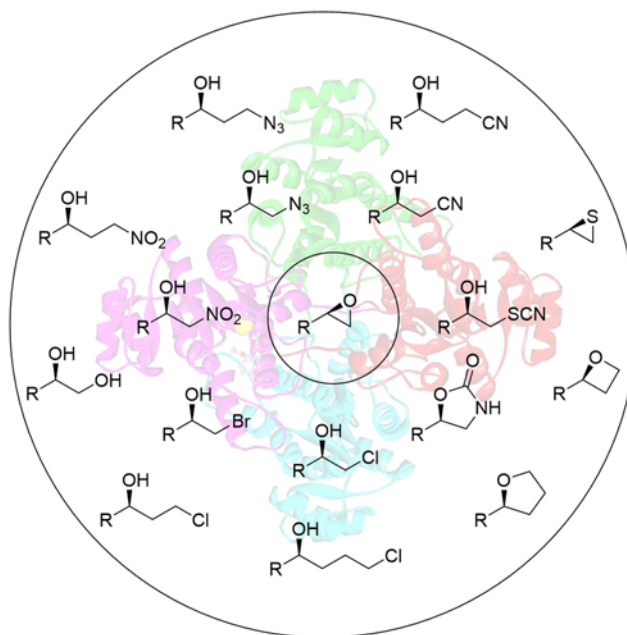
[9] M. Pajić, D. Barišić, D. Babić, M. Čurić, M. Juribašić Kulcsár, *Chemistry-Methods* **2025**, *5*, e202400025.

HHDH enzimi u organskoj sintezi

Dr. sc. Maja Majerić Elenkov

Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Danas je poznat velik broj enzima, a njihova uporaba u organskoj sintezi je široko prihvaćena [1]. Sve više sintetskih metoda uključuje biotransformacije, a najnovija istraživanja čine enzime kao što su monooksigenaze, imin reduktaze i dr. potencijalno lako dostupnim reagensima u sintezi, upravo kao što su to već dobro prihvaćene lipaze. Halogenhidrin-dehalogenaze (HHDH) su enzimi koji zbog svoje katalitičke svestranosti pokazuju velik potencijal za primjenu u biokatalizi, Slika 1[2]. Ova skupina enzima katalizira reakcije zatvaranja halogenalkohola u epoksidge, kao i nehidrolitičko otvaranje epoksidge uz nukleofile kao azid, cijanid, cijanat i dr. [3]. Na nizu novijih primjera bit će prikazana njihova primjena u sintezi enantiomerno čistih spojeva. Radi se o malim molekulama koji nose više funkcionalnih skupina i mogu se na različite načine dalje kemijski modificirati, nudeći tako pristup velikom broju različitih kiralnih građevnih blokova.



Slika 1. Produkti dobiveni u reakcijama kataliziranim HHDH enzimima

[1] S. Simić, E. Zukić, L. Schmermund, K. Faber, C. K. Winkler, W. Kroutil, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1052–1126.

[2] Z. Findrik Blažević, N. Milčić, M. Sudar, M. Majerić Elenkov, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 388–410.

[3] G. Hasnaoui, M. Majerić Elenkov, J. H. Lutje Spelberg, B. Hauer, D. B. Janssen, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1048–1051.

Od superbaza do snažnih hidridnih donora: optimizacija hidričnosti protoniranih bisfosfina za bezmetalnu redukciju CO₂

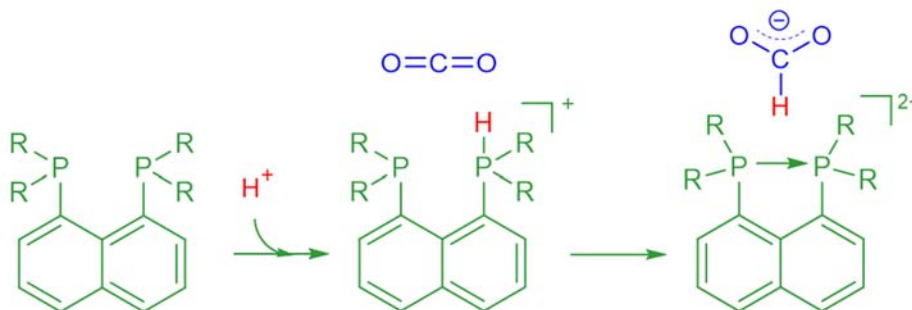
Borislav Kovačević,¹ Mario Damjanović,¹ Ines Despotović,¹ Zoran Glasovac², Danijela Barić¹

¹Zavod za fizikalnu kemiju, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb

²Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb

Iskorištavanje ugljičnog dioksida kao izvora ugljika predstavlja jedan od pristupa održivoj kemijskoj sintezi, pri čemu je njegova redukcija do formijata među najdostupnijim i industrijski najrelevantnijim transformacijama. U tom kontekstu, nemetalni donori hidrida nameću se kao obećavajuća alternativa katalizatorima na bazi plemenitih metala, pod uvjetom da njihova sposobnost doniranja hidrida nadmašuje onu formijatnog aniona. Ta se sposobnost kvantificira termodinamičkom hidričnošću (ΔG_{H}), definiranom kao Gibbsova energija reakcije heterolitičkog otpuštanja hidridnog iona.

Računalno je dizajniran niz protoniranih bisfosfina koji predstavljaju novu klasu bezmetalnih organskih hidridnih donora. Ti sustavi pokazuju iznimno snažne hidričnosti u acetonitrilu, pri čemu neki od njih nadmašuju čak i referentni superhidrid LiEt₃BH, što ih svrstava među najjače do sada opisane donore hidrida. Njihova hidričnost proizlazi iz izrazite stabilizacije dikationskog oblika nastalog nakon otpuštanja hidrida, koju omogućuju snažni elektrondonorski supstituenti te dodatna stabilizacija putem intramolekulske donorsko-akceptorske P→P interakcije.



Slika 1. Shematski prikaz doniranja hidrida od protoniranog bisfosfina prema molekuli CO₂ uz nastanak bisfosfinskog dikationa

Važno je istaknuti da svi ispitivani sustavi posjeduju dovoljne jaku hidričnost za redukciju CO₂ u formijat. Nadalje, razmatrana je mogućnost regeneracije katalizatora heterolitičkim cijepanjem molekule H₂ u okviru koncepta frustriranog Lewisog para, čime bi se otvorio put prema potpuno bezmetalnom katalitičkom ciklusu. Ovi rezultati ukazuju na to da elektronski bogati bisfosfini predstavljaju svestranu platformu za razvoj iznimno snažnih, bezmetalnih donora hidrida te nude opće smjernice za fino podešavanje hidričnosti u protoniranim bisfosfinskim sustavima.[1]

[1] D. Barić, M. Damjanović, Z. Glasovac, I. Despotović, B. Kovačević, *Chem. Commun.* **2026**, 62, 4833-4837.



Game of Bonds – Uloga računalne kemije u igri organskih reakcijskih mehanizama

Robert Vianello

Laboratorij za računalni dizajn i sintezu funkcionalnih materijala, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska. E-mail: robert.vianello@irb.hr

Razvoj računalnih metoda u posljednja dva desetljeća značajno je promijenio način na koji razumijemo kemijske procese, osobito u organskoj kemiji gdje su reakcijski mehanizmi često složeni i višestruki. Kvantno-kemijski pristupi, ponajprije oni temeljeni na teoriji funkcionala gustoće (DFT), omogućuju detaljan uvid u energijske profile reakcija, identifikaciju prijelaznih stanja te kvantitativno povezivanje strukture i reaktivnosti molekula [1]. Time računalna kemija više nije samo interpretativni alat, već postaje ključan element u predviđanju reakcijskih ishoda i optimizaciji eksperimentalnih uvjeta [2].

U ovom predavanju bit će prikazani odabrani primjeri iz naših istraživanja koji ilustriraju kako računalno modeliranje može razotkriti pravila igre kemijskih veza tijekom organske sinteze [3–5]. Posebna pozornost posvetit će se sustavima u kojima su precizni izračuni omogućili objašnjenje neočekivanih eksperimentalnih rezultata: od cijepanja veza koje se intuitivno smatraju stabilnima, preko utjecaja supstituenata na selektivnost i konkurentne reakcijske puteve, do suptilnih elektronskih efekata koji dramatično mijenjaju reaktivnost. Analizirani primjeri pokazat će kako računalno modeliranje može identificirati ključne međukorake, racionalizirati nastanak produkata i predložiti smjernice za unapređenje sintetskih protokola.

Predavanje ima za cilj približiti računalne metode eksperimentalnim kemičarima te istaknuti njihovu ulogu kao komplementarnog, a sve važnijeg alata u modernoj organskoj kemiji – posebice onda kada je za intuitivno razumijevanje kemijskih reakcija "zima već došla".

[1] H. Hayashi, S. Maeda, T. Mita, *Chem. Sci.*, **2023**, *14*, 11601–11616. (Perspective Article)

[2] V. Butera, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2024**, *26*, 7950–7970. (Tutorial Review Article)

[3] L. Hok, R. Vianello, *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, *22*, 3193.

[4] T. Gregorić, M. Sedić, P. Grbčić, A. Tomljenović Paravić, S. Kraljević Pavelić, M. Cetina, R. Vianello, S. Raić-Malić, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *125*, 1247–1267.

[5] D. Saftić, R. Vianello, B. Žinić, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *35*, 7695–7704.



Pozicije, rasvjeta, akcija: svjetlom katalizirane reakcije u sintezi farmakofora

Davor Šakić

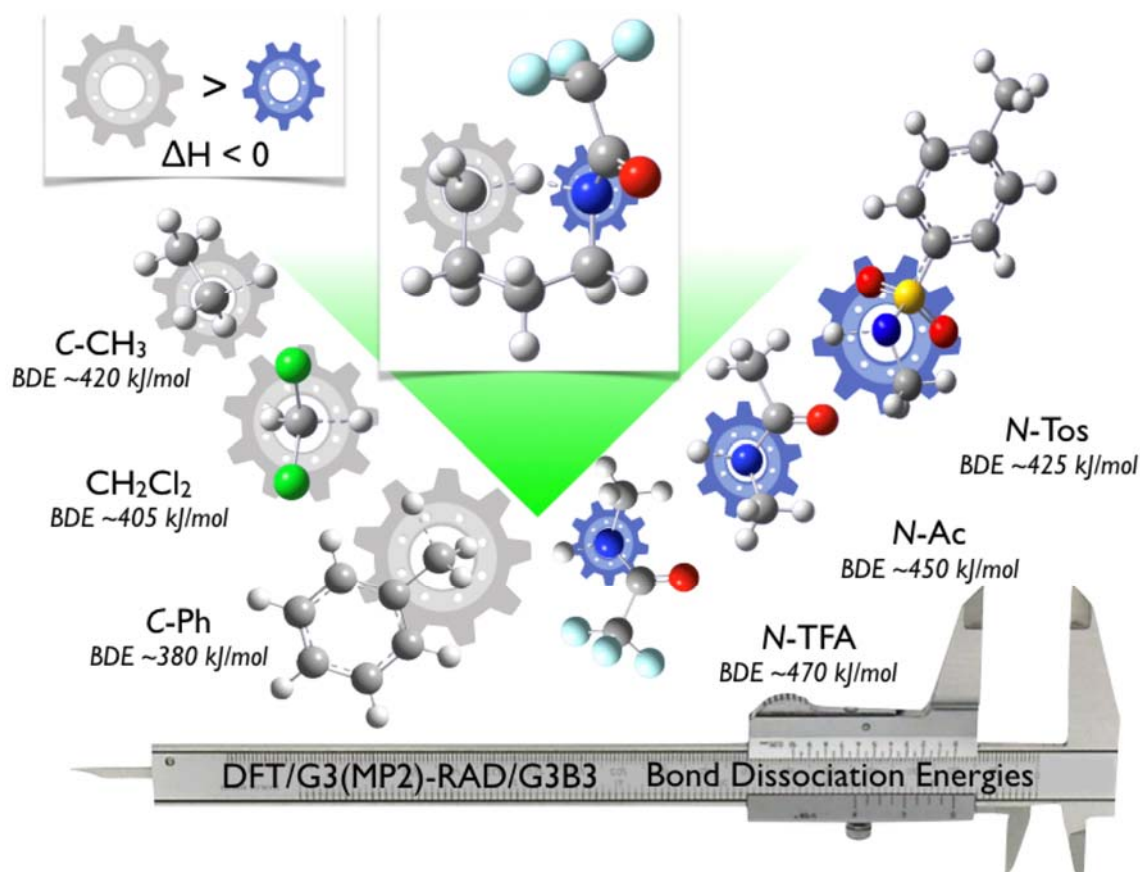
Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Svjetlom katalizirane reakcije predstavljaju moćan alat u modernoj organskoj sintezi, omogućujući selektivnu aktivaciju inertnih veza i pristup složenim farmakoforima pod blagim uvjetima. U ovom predavanju prikazat će se mehanistički aspekti i sintetski potencijal fotokemijski induciranih radikalskih procesa, s naglaskom na Hofmann–Löffler–Freitag (HLF) reakciju stvaranja pirolidinskih i piperidinskih prstenova.

Kombinacijom eksperimentalnih metoda (NMR, EPR, laserska flash fotoliza) i kvantno-kemijskih računa analiziran je propagacijski ciklus HLF reakcije, uključujući ključne međuprodukte. Pokazano je da fotokemijska aktivacija N-halogeniranih prekursora dovodi do formiranja *N*-radikala koji intramolekulskom prijenosom vodikovog atoma (HAT) generiraju *C*-radikale, ključne za formiranje funkcionaliziranih proizvoda.¹ Pregrađivanje je uvjetovano povoljnim reakcijskim mehanizmom, koji se može uspješno predvidjeti izračunom energije stabilizacije radikala.

Daljnja analiza otkriva da je prijenos halogenog atoma (XAT) kinetički najsporiji korak propagacijskog ciklusa, dok je regioselektivnost reakcije određena kinetikom HAT procesa, a ne termodinamičkom stabilnošću produkata.² Time se otvara mogućnost racionalnog dizajna supstrata i uvjeta reakcije za kontroliranu funkcionalizaciju udaljenih C–H veza.

Primjena ovih principa omogućuje razvoj novih strategija za sintezu farmakofora putem svjetlom induciranih radikalskih procesa, uključujući selektivnu δ - i ϵ -funkcionalizaciju te uvođenje raznovrsnih funkcionalnih skupina.³ Takav pristup predstavlja atraktivnu alternativu klasičnim metodama, nudeći veću selektivnost, blaže uvjete i potencijal za održivu kemiju.



Slika 1. Energija stabilizacije radikala kao funkcija energije disocijacije veza su ključan element u procjeni reaktivnosti i pregrađivanja radikala pri formiranju novih C–N veza.

[1] G. Zubčić, J. You, F. L. Zott, S. S. Ashirbaev, M. Kolympani Marković, E. Bešić, V. Vrček, H. Zipse, D. Šakić, *J. Phys. Chem. A*, **2024**, *128*, 2574–2583.

[2] G. Zubčić, L. Andrijanić, I. Džeba, J. You, T. Friganović, T. Portada, K. Pavić, E. Bešić, V. Vrček, D. Šakić, *J. Org. Chem.*, **2025**, *90*, 4873–4887.

[3] G. Zubčić, K. Pavić, J. You, V. Vrček, T. Portada, E. Bešić, D. Šakić, *Acta Pharm.*, **2024**, *74*, 725–737.

Design and synthesis of macrolide-inspired macrocycles: Azithromycin as a structural and conceptual bridge

Sulejman Alihodžić

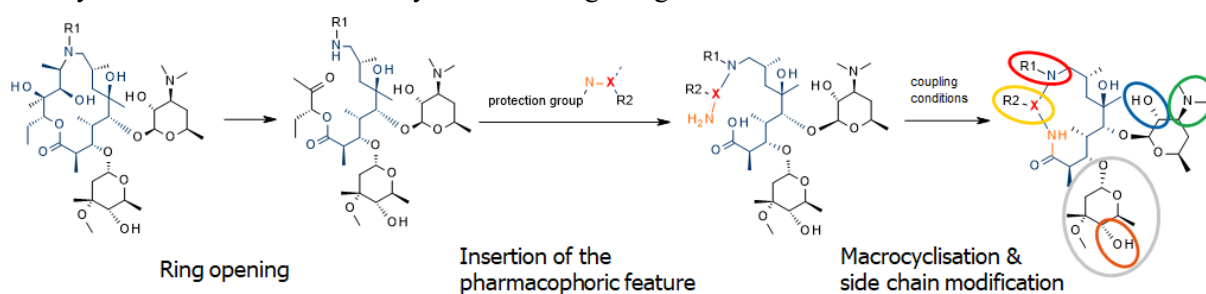
Selvita d.o.o.

Zagreb

Macrolide antibiotics are highly functionalized macrocyclic systems in which pharmacodynamics and pharmacokinetics are tightly linked to defined three-dimensional architecture and conformational dynamics. Drawing on more than **35 years of experience in macrocyclic chemistry**, this presentation highlights key **synthetic transformations** spanning the evolution from early crown ethers and ion-binding systems to complex natural product-derived frameworks and macrolide-inspired macrocycles.

Particular emphasis is placed on **azithromycin as a chemically versatile scaffold**, focusing on **controlled ring-opening reactions** of the macrocycle and subsequent **chemoselective functionalization**, including protection–deprotection sequences, **reductive amination**, **nucleophilic substitutions**, and **late-stage derivatization of hydroxyl and amino functionalities**. These reactions enable precise and systematic remodeling of both the macrocyclic backbone and peripheral substituents, forming the basis for a **late-stage diversification strategy** that allows rapid exploration of chemical space without the need for de novo macrocycle synthesis. The applied transformations are discussed in the context of classical macrocycle synthesis concepts, particularly **ring construction versus ring remodeling**, **heteroatom incorporation**, and **conformational control**, as established in crown ether and cryptand chemistry.

Selected examples illustrate how mechanistic and synthetic insights gained from azithromycin chemistry translate into the rational design of new macrolide-inspired macrocyclic scaffolds, with clear connections between structural modification, structure–activity relationships, and pharmacokinetic behavior. Azithromycin is presented as a **structural and conceptual bridge** between natural product semisynthesis and modern macrocycle-based drug design.



Slika 1. Key synthetic transformations and conceptual milestones in macrolide and macrolide-inspired macrocycle chemistry.

[1] Alihodžić, S. et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, (1), 21–26.

[2] SelvitaMacro™ US 10,919,910 B2, **2021**.

[3] Alihodžić, S. et al. *Prog. Med. Chem.* **2018**, 57(1), 113–233.

[4] Koštrun, S. et al. *J. Med. Chem.* **2021**, 64(12), 8354–8383.



Desetljeće strukturnih istraživanja kvaternih amonijevih spojeva: od kinuklidina do novih antimikrobnih kandidata

Renata Odžak¹, Doris Čarija¹, Lucija Krce², Ines Primožič³, Matilda Šprung^{1*}

¹ Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Splitu, Odjel za kemiju, R. Boškovića 33

² Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Splitu, Odjel za fiziku, R. Boškovića 33

³ Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Odjel za kemiju, Horvatovac 102a

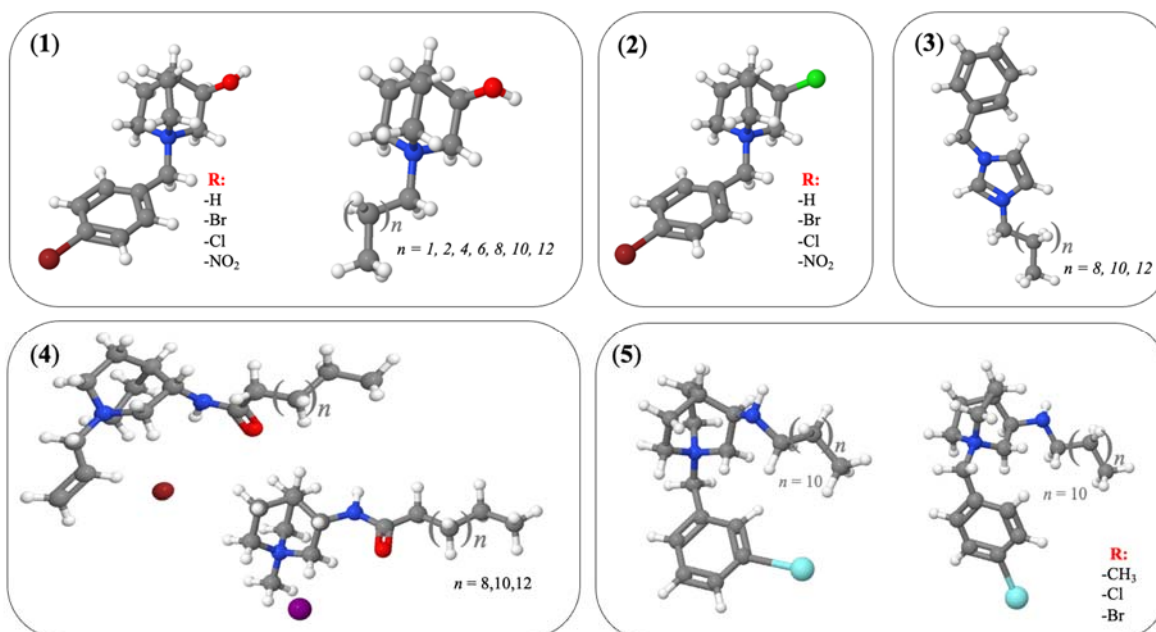
Antimikrobna rezistencija jedan je od gorućih izazova suvremene medicine, a kvaterni amonijevi spojevi (QAC) dugo su bili pouzdano sredstvo u borbi protiv širokog raspona patogenih organizama. Ipak, bakterije su postupno razvile učinkovite mehanizme obrane, ponajprije putem efluks-pumpi reguliranih QacR-represorom [1]. Uz to, citotoksičnost i slaba biorazgradivost klasičnih QAC spojeva dodatno ograničavaju mogućnost njihove primjene [2]. Upravo ta ograničenja bila su polazište za naša desetogodišnja istraživanja usmjerena na razvoj spojeva poboljšanog profila djelovanja, pri čemu smo kao strukturne okosnice odabrali 3-supstituirani kinuklidin i *N*-benzilimidazol (Slika 1.).

Ispitivanjem serije spojeva 3-supstituiranog kinuklidina s benzilnim i alkilnim supstituentima utvrdili smo da kvaternizacija prirodne okosnice višestruko pojačava bioaktivnost te da je duljina alkilnog lanca ključni čimbenik koji određuje prodor u membranu i antimikrobnu potentnost — derivati s C14 lancem najučinkovitiji su prema sojevima iz više bakterijskih rodova [3, 4]. Isti trend potvrđen je i za monokvaterne spojeve na okosnici *N*-benzilimidazola kvaterniziranog alkilnim supstituentima, gdje je vodeći C14 derivat pokazao izuzetno niske MIC vrijednosti prema ESKAPE patogenima i MRSA, uz vezanje na DNA kao dodatni intracelularni mehanizam djelovanja [5]. Vodeći spojevi iz obje serije imaju prihvatljiv sigurnosni profil prema humanim staničnim linijama.

Radi poboljšanja sigurnosnog i ekološkog profila razvili smo dodatno i seriju „mekih QAC“ s hidrolizabilnom amidnom vezom na C-3 položaju okosnice kinuklidina. Ti spojevi pokazuju prvenstveno bakteriostatski mehanizam djelovanja i podložni su proteaznoj razgradnji, a studije embriotoksičnosti na zebricama (*Danio rerio*) potvrdile su značajno nižu toksičnost *in vivo* u usporedbi s komercijalnim standardom cetilpiridinijevim kloridom (CPC) [6, 7].

Istraživanja mehanizma djelovanja pokazala su da kvaterni spojevi amidokinuklidina pri terapijskim koncentracijama ne narušavaju integritet stanične membrane, već inhibiraju rast bakterija djelovanjem na unutarstanične mete — što je u skladu s njihovim bakteriostatskim profilom [7]. Nasuprot tome, njihovi strukturni analozi 3-aminokinuklidina djeluju dvojako: uz membranolizu induciraju i nastanak reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) unutar bakterijske stanice, što rezultira brzom baktericidnom aktivnošću. Za ovu seriju dokumentiran je i nizak potencijal za indukciju rezistencije, uključujući sojeve bakterija koji nose *qac* gene [8].

Ukupno gledano, dobiveni rezultati pokazuju da je kinuklidin svestrana prirodna platforma za dizajn QAC koja omogućuje sustavno moduliranje antibakterijske potentnosti, toksičnosti, biorazgradivosti i rezistencije ciljanim strukturnim modifikacijama, s potencijalom primjene u zdravstvenoj zaštiti, dezinfekciji i ekološki osjetljivim industrijskim sektorima.



Slika 1. Serije novosintetiziranih kvaternih amonijevih spojeva (QAC) na okosnicama: (1) 3-hidroksikinuklidina; (2) 3-klorokinuklidina; (3) *N*-benzilimidazola; (4) 3-amidokinuklidina i (5) 3-aminokinuklidina.

- [1] Jennings MC, Minbiole KPC, Wuest WM. Quaternary Ammonium Compounds: An Antimicrobial Mainstay and Platform for Innovation to Address Bacterial Resistance. *ACS Infectious Diseases* 2016; 2: 288–303.
- [2] Arnold WA, Blum A, Branyan J, et al. Quaternary Ammonium Compounds: A Chemical Class of Emerging Concern. *Environ Sci Technol* 2023; 57: 7645–7665.
- [3] Odžak R, Šprung M, Soldo B, et al. Quaternary salts derived from 3-substituted quinuclidine as potential antioxidative and antimicrobial agents. *Open Chem* 2017; 15: 320–331.
- [4] Bazina L, Maravić A, Krce L, et al. Discovery of novel quaternary ammonium compounds based on quinuclidine-3-ol as new potential antimicrobial candidates. *Eur J Med Chem* 2019; 163: 626–635.
- [5] Crnčević D, Krce L, Mastelić L, et al. The mode of antibacterial action of quaternary *N*-benzylimidazole salts against emerging opportunistic pathogens. *Bioorg Chem* 2021; 112: 104938.
- [6] Odžak R, Crnčević D, Sabljčić A, et al. Synthesis and Biological Evaluation of 3-Amidoquinuclidine Quaternary Ammonium Compounds as New Soft Antibacterial Agents. *Pharmaceuticals* 2023; 16(2):187.
- [7] Crnčević D, Krce L, Brkljača Z, et al. A dual antibacterial action of soft quaternary ammonium compounds: bacteriostatic effects, membrane integrity, and reduced in vitro and in vivo toxicity. *RSC Adv* 2025; 15: 1490–1506.
- [8] Crnčević D, Ramić A, Kastelic AR, et al. Naturally derived 3-aminoquinuclidine salts as new promising therapeutic agents. *Sci Rep* 2024; 14: 26211.