

# Sinteza novih aril-supstituiranih N-heterocikla sa sekundarnom hidroksilnom skupinom

---

Curiš, Doria

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:987207>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDIPLOMSKI STUDIJ

Doria Curiš

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2021.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDIPLOMSKI STUDIJ

Doria Curiš

## ZAVRŠNI RAD

Sinteza novih aril-supstituiranih *N*-heterocikla sa sekundarnom  
hidroksilnom skupinom

Mentor: Silvana Raić-Malić

Članovi povjerenstva:

1. prof.dr.sc. Silvana Raić-Malić
2. prof.dr.sc. Danijela Ašperger
3. dr.sc. Silvija Maračić

Zagreb, rujan 2021.

*Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Silvane Raić-Malić.*

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr.sc. Silvani Raić-Malić na predloženoj temi, uloženom trudu i pomoći pri izradi završnog rada.*

*Velike zahvale svim članovima Zavoda za organsku kemiju na ukazanoj susretljivosti i ugodnoj radnoj atmosferi u laboratoriju, a posebice mag.appl.chem. Martini Piškor, bez čije pomoći izrada ovog rada ne bi bila moguća.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na nesebičnoj podršci tijekom cijelog školovanja, a posebice mami, tati i bratu na svakodnevnoj potpori i strpljenju.*

## SAŽETAK

Cilj ovoga rada je regioselektivna sinteza novih aril-supstituiranih *N*-heterocikličkih 1,2,3-triazolnih derivata **7–11** s potencijalnom antitumorskom aktivnošću. U tu su svrhu reakcijom *N*-propargiliranja sintetizirani terminalni alkini indola, benzimidazola, 4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidina, 6-klorpurina i 4-klor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina **1–5**. Nukleofilnom supstitucijom 2-brom-4-kloracetofenona s natrijevim azidom, a potom redukcijom primjenom natrijevog borovog hidrida, priređen je odgovarajući azidni derivat **6**. Novi 1,2,3-triazolni derivati **7–11** pripremljeni su, kao racemične smjese, reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije različitih *N*-propargiliranih alkina **1–5** i odgovarajućeg azida **6** uz Cu(I), kao katalizator, prema načelima "*klik*" kemije. Strukture spojeva potvrđene su spektroskopijom <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR, a biološka ispitivanja novopriređenih konjugata **7–11** su u tijeku.

Ključne riječi: "*klik*" kemija, bakrom katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija, 1,2,3-triazol, "*zelena*" kemija.

## SUMMARY

The aim of this work was the regioselective synthesis of novel conjugates of purine and purine bioisosteres **7–11** with potential antitumor activity. For this purpose, various terminal alkynes were synthesized using *N*-propargylation reaction of indole, benzimidazole, 4-chloro-7*H*-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidine, 6-chloropurine and 4-chloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine **1–5**. The corresponding azide derivative was synthesized by nucleophilic substitution of 2-bromo-4-chloroacetophenone with sodium azide, followed by reduction using sodium borohydride. 1,2,3-triazole derivatives **7–11** were prepared, as racemic mixture, using 1,3-dipolar cycloaddition reaction of the various *N*-propargylated alkynes **1–5** and corresponding azide **6** with Cu(I), as a catalyst, following the concept of "*click*" chemistry. The structures of compounds have been confirmed by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and the biological evaluations novel conjugates **7–11** are in progress.

Keywords: "*click*" chemistry, copper(I) catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition, 1,2,3-triazole, "*green*" chemistry.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	2
2. OPĆI DIO .....	4
2.1. "Klik"kemija .....	5
2.1.1. Huisgenova cikloadicija .....	5
2.1.2. Azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom (CuAAC).....	6
2.2. 1,2,3-triazoli .....	8
2.2.1. Struktura i svojstva triazola.....	8
2.2.2. Biološka aktivnost 1,2,3-triazola i njegovih derivata .....	9
2.2.3. Sinteza 1,2,3-triazola .....	11
2.3. Purini.....	12
2.3.1. Struktura i svojstva purina.....	12
2.3.2. Biološka aktivnost purina i njegovih derivata .....	13
2.3.2. Sinteza purina i njegovih derivata .....	16
2.4. "Zelena" kemija .....	18
2.4.1. Razvoj ideje.....	18
2.4.2. "Zelena" otapala.....	19
2.4.3. Metode u "zelenoj" kemiji.....	20
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	22
3.1 Opće napomene .....	23
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva.....	24
3.3. Priprava spojeva (1-5).....	25
3.3.1. Priprava 1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -indola (1) .....	25
3.3.2. Priprava 1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazola (2) .....	25
3.3.3. Priprava 4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-7 <i>H</i> -pirolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidina (3) .....	26
3.3.4. Priprava 1-(prop-2-in-1-il)-9 <i>H</i> -6-klorpurina (4).....	26
3.3.5. Priprava 4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-1 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>c</i> ]piridina (5) .....	26
3.4. Priprava 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-klorbenzena (6) .....	27

3.5. Priprava spojeva (7-11).....	27
3.5.1. Priprava 1- {[1-(2-hidroksi-2-(4-klorfenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]metil}-1 <i>H</i> -indola (7).....	27
3.5.2. Priprava 1- {[1-(2-hidroksi-2-(4-klorfenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]metil}-1 <i>H</i> -benzimidazola (8).....	28
3.5.3. Priprava 4-klor- {1-[1-(2-hidroksi-2-(4-klorfenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]metil}-7 <i>H</i> -pirolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidina (9).....	28
3.5.4. Priprava 6-klor-9- {[1-(2-hidroksi-2-(4-klorfenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]metil}-9 <i>H</i> -purina (10).....	28
3.5.5. Priprava 4-klor- {[1-(2-hidroksi-2-(4-klorfenil)etil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]metil}-1 <i>H</i> -imidazo [4,5- <i>c</i> ]piridina (11).....	29
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	30
4.1. Sinteza spojeva.....	31
4.2. Analiza <sup>1</sup> H i <sup>13</sup> C NMR spektara.....	33
5. ZAKLJUČCI.....	41
6. LITERATURA.....	43
7. ŽIVOTOPIS.....	48
8. PRILOZI.....	50



# 1. UVOD

Virus humane imunodeficijencije, tip 1 (HIV-1) glavni je etiološki uzročnik stečenog sindroma imunodeficijencije (eng. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, AIDS), ozbiljne zarazne bolesti koja desetljećima drži titulu najrazornije pandemije zabilježene u ljudskoj povijesti. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*, WHO), 37.9 milijuna ljudi živi s HIV-om, dok 770 000 umire svake godine od bolesti uzrokovanih tim virusom. Kombinirana antiretrovirusna terapija (eng. *combined antiretroviral therapy*, cART), kojom se AIDS/HIV transformira iz smrtonosne infekcije u kroničnu bolest koju se može kontrolirati, u svijetu ima središnju ulogu u suzbijanju rastućeg mortaliteta uzrokovanog ovim infekcijama. Međutim, česta primjena velikih doza lijekova, interakcije lijek-lijek, razvoj rezistencije virusa, te neusklađenost s organizmom predstavljaju značajan izazov za prevenciju i suzbijanje epidemije HIV/AIDS-a.<sup>1</sup> 1,2,3-triazoli peteročlani su heterociklički spojevi velikog značaja zbog svoje opsežne biološke aktivnosti, odnosno farmakološkog djelovanja. Ovi se spojevi istražuju kao vodeće strukture za otkrivanje molekula lijekova, kao što su inhibitori COX-1/COX-2 (celekoksib, pirazofurin) i inhibitori HIV-1 proteaze.<sup>2</sup> Inhibicija stanične replikacije jedna je od karakteristika tumorskih stanica koja se u prošlosti učinkovito iskorištavala za razvoj lijekova protiv raka. Spojevi koji se danas koriste inhibiraju sintezu deoksiribonukleinske kiseline, DNK (eng. *deoxyribonucleic acid*, DNA) ili na neki način ometaju njezinu funkciju. Da bi se stanica podijelila u dvije nove, moraju se replicirati sve komponente, uključujući i njezin vlastiti genom. Budući da većina stanica u odraslom organizmu miruje i nije u procesu dupliciranja svog genoma, ciljana replikacija DNK daje određenu razinu selektivnosti. Inhibicija replikacije DNK u normalnim tkivima rezultira neznatnom toksičnošću koja ograničava količinu lijeka koju pacijent može tolerirati. Usprkos ovom problemu, razvijeni su vrlo učinkoviti antikancerogeni lijekovi koji produljuju životni vijek i, u nekim slučajevima, pacijenta u potpunosti liječe od njegove bolesti. Ljudske stanice imaju sposobnost spašavanja purina i pirimidina za sintezu deoksiribonukleotida, koji se koriste za dobivanje DNK, a analozi tih nukleotidnih prekursora pokazali su se važnom klasom agensa za liječenje oboljelih od raka. Postoji ukupno 14 purinskih i pirimidinskih antimetabolita koji su odobreni za liječenje karcinoma, što čini gotovo 20% svih lijekova koji se koriste u tu svrhu. Najbolji je primjer ove grupe farmaceutika 6-merkaptopurin, odobren još 1953. godine, a i danas predstavlja standardni način liječenja dječje leukemije.<sup>3</sup> Uspjeh farmaceutske industrije velikim se dijelom temelji na visokim dostignućima organske kemije, znanosti koja se

kao zasebna disciplina pojavila prije 150 godina. Mnoge od danas najpoznatijih i naistraživanijih strategija za sintezu molekula s izraženim farmakološkim djelovanjem oslanjaju se na reakcije stare do sto godina. Međutim, u prošlosti su mnogobrojna toksikološka svojstva kemikalija bila potpuno nepoznata, a te su tvari nesvjesno postale nezamjenjivi alati u proizvodnji lijekova. Stoga je jedan od glavnih ciljeva današnjice educiranje medicinskih kemičara o glavnim principima tzv. "zelene" kemije, stavljajući poseban naglasak na sigurnost radnika i samog procesa, te okolišna i regulatorna razmatranja.<sup>4</sup>

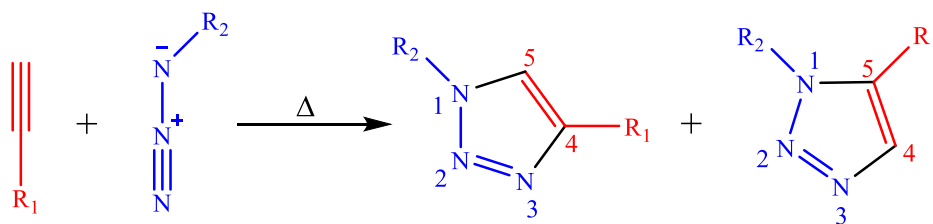
## 2. OPĆI DIO

## 2.1. "Klik" kemija

"Klik" kemija označava pojam koji je prvi put upotrebljen početom 21. stoljeća, a zaslugu za njegovo uvođenje preuzeli su američki znanstvenici Kolb, Finn i Sharpless. U svom su radu, kao prekretnici u području organske kemije, opisali inovativnu strategiju sinteze heterocikličkih prstenova<sup>5</sup> koja podrazumijeva vezivanje između nukleinskih kiselina, lipida, proteina i drugih molekula.<sup>1</sup> "Klik" kemija predstavlja skup stereospecifičnih reakcija, a osnovnom karakteristikom ovih postupaka sinteze smatramo jednostavne reakcijske uvjete, odnosno neosjetljivost sustava na djelovanje kisika i vode. Uz to je poželjna upotreba što manje količine neškodljivog otapala koje se jednostavno uklanja (poput vode) te optimalna izolacija produkata. Pročišćavanje proizvoda stabilnog u odgovarajućim fiziološkim uvjetima provodi se nekromatografskim metodama, kao što su kristalizacija i destilacija. Neke od reakcija koje ispunjavaju spomenute uvjete, a nužno ih je istaknuti zbog njihove pouzdanosti i selektivnosti su: cikloadicije nezasićenih spojeva (posebice 1,3-dipolarna cikloadicija), Diels-Alderove cikloadicije, adicije na C-C višestruke veze (Michaelova adicija, epoksidiranje i dehidroksiliranje), te nukleofilne supstitucije, odnosno reakcija epoksida.<sup>6</sup>

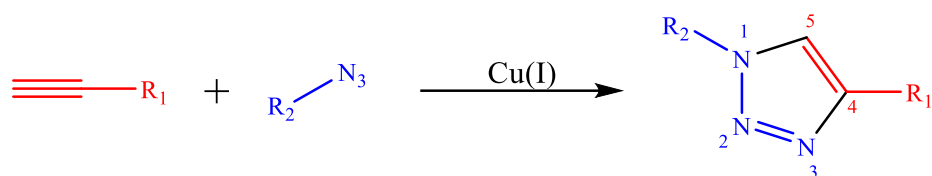
### 2.1.1. Huisgenova cikloadicija

Reakciju 1,3-dipolarne cikloadicije između azida i terminalnog alkina bez prisustva katalizatora izveo je i opisao 1963. njemački znanstvenik R. Huisgen.<sup>7</sup> Spomenuta reakcija nastajanja peteročlanih cikličkih spojeva, odnosno 1,4- i 1,5-disupstituiranih 1,2,3-triazolnih prstenova ne zadovoljava zahtjevima "klik" kemije upravo zbog produkta dobivenog u obliku smjese regioizomera (shema 1). Tom odstupanju od definiranih karakteristika klasičnih reakcija "klik" kemije doprinosi i potreba za povišenom temperaturom.<sup>8</sup>



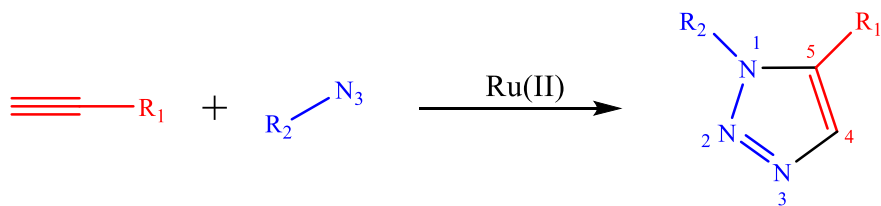
Shema 1. Općeniti prikaz Huisgenove reakcije.

Međutim, razvoj ideje potencijalnog korištenja Cu(I) kao katalizatora azid-alkin cikloadicije doveo je do otkrića reakcije koja ne pokazuje potrebu za agresivnim reakcijskim uvjetima, kao što je povišena temperatura, odnosno ovim se postupkom dobiva isključivo 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni prsten u relativno kratkom vremenskom razdoblju (shema 2).<sup>9</sup> Sve u svemu, bakrom katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija između azida i alkina (eng. *copper catalysed azide-alkyne cycloaddition*, CuAAC) predstavlja važan napredak u kemiji 1,2,3-triazola zbog učinkovitog ubrzanja reakcije u usporedbi s nekataliziranim sustavom, a tolerancija na vodene i oksidne uvjete funkcionalna regioselektivnost omogućili su aktivnu primjenu ovog postupka ubrzo nakon njegovog otkrića.<sup>10</sup>



**Shema 2.** Azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom (I).

Nedavna su istraživanja dovela do zapažanja da kompleksi rutenija također kataliziraju azid-alkin cikloadicije (eng. *ruthenium catalysed azide-alkyne cycloaddition*, RuAAC), regioselektivno vodeći do 1,5-disupstituiranih 1,2,3-triazola (shema 3).<sup>10</sup>

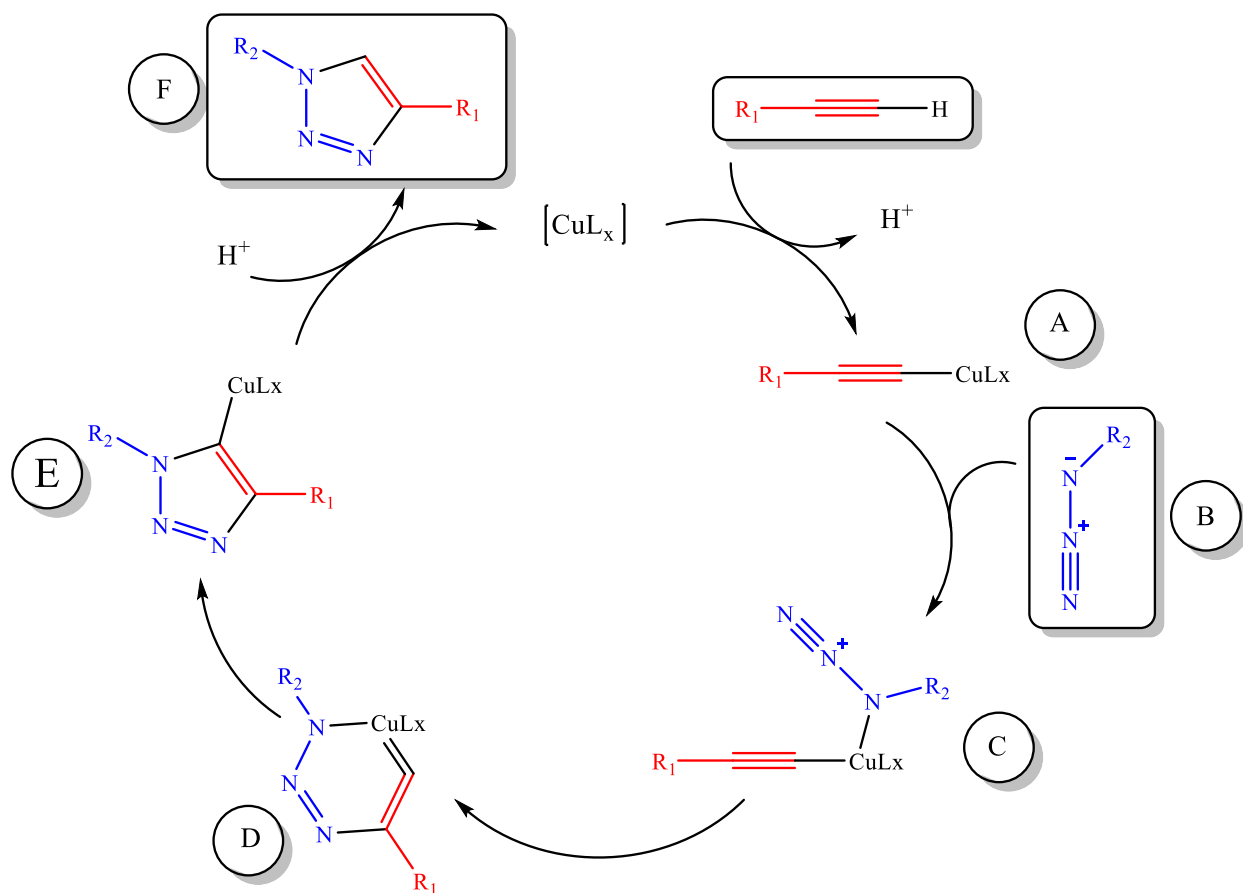


**Shema 3.** Azid-alkin cikloadicija katalizirana rutenijem (II).

### 2.1.2. Azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom (CuAAC)

Reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije između azida i alkina uz prisustvo Cu(I) katalizatora postupak je koji se koristi u različitim područjima znanosti poput biokonjugacije, sinteze oligonukleotida i razvoja lijekova. Glavni je izazov današnjice sinteza djelotvornih lijekova u što

kraćem vremenskom periodu, odnosno razvoj novih molekula visoke aktivnosti, selektivnosti i optimalnih farmakoloških svojstava.<sup>11</sup> Unatoč širokoj rasprostranjenosti azid-alkin cikloadicije katalizirane bakrom(I)<sup>12</sup>, mehanizam tih kvantitativnih i regioselektivnih<sup>13</sup> reakcija i dalje je teško opisati zbog višestrukog uspostavljanja ravnoteže između nekoliko reaktivnih međuprodukata reakcije (shema 4).<sup>12</sup>



**Shema 4.** Mehanizam azid-alkin cikloadicije katalizirane bakrom(I).

Pretpostavljeni mehanizam bakar(I) katalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije započinje koordinacijom  $\pi$ -elektrona terminalnog alkina na bakar(I) ion što dovodi do nastajanja  $\pi$ -kompleksa bakra i alkina (A), a koordinirani bakar dozvoljava deprotoniranje slabom bazom pri čemu se dobiva bakrov acetilid (B). Nadalje, dolazi do zamjene jednog liganda s azidom, odnosno

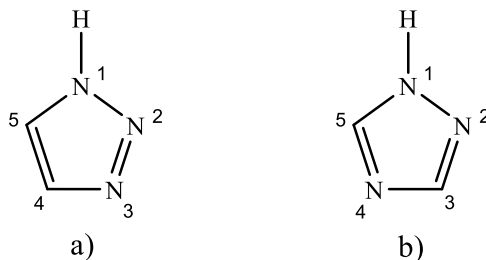
nastali kompleks koordinira azid vezanjem dušika. U ovom se stupnju formira intermedijer (C). Napadom terminalnog dušika u nastalom intermedijeru na odgovarajući C atom nastaje šesteročlani prsten, odnosno Cu(III) kompleks (D), a iz njega se u sljedećem stupnju formira bakrom supstituiran 1,2,3-triazolni prsten (E), peteročlani spoj, koji protoniranjem gubi bakar i daje 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni prsten (F).<sup>14,15</sup> Izbor bakara(I) katalizatora uvjetovan je širokim spektrom reakcijskih uvjeta, odnosno samim zahtjevima eksperimenta. U ovu se svrhu mogu koristiti različiti izvori bakara(I), a zajedničko svojstvo im je izražena kompatibilnost s većinom funkcionalnih skupina, otapala i aditiva. Katalitičko djelovanje pokazuju različite soli bakara(I), kao što su jodidi, kloridi, bromidi i acetati, te češće korišteni koordinacijski kompleksi. Međutim, upotreba jodida se ne preporuča zbog njegove sklonosti vezivanju kao liganda za metal kompleksa, čime je ometan efektivan katalitički ciklus. Nadalje, visoke koncentracije kloridnih iona u vodi također mogu biti štetne, iako je inhibitorski učinak klorida minimiziran u usporedbi s jodidima. Stoga se za reakcije, osobito one koje se provode u vodenom mediju, prednost daje bromidima i acetatima. Bakrove(I) soli često se upotrebljavaju u kombinaciji s različitim reducensima, kao što je natrijev askorbat, a posebnost tog postupka je dobivanje produkta optimalne čistoće bez potrebne prisutnosti liganada ili aditiva za zaštitu reakcijske smjese od djelovanja kisika.<sup>8</sup>

## 2.2. 1,2,3-triazoli

### 2.2.1. Struktura i svojstva triazola

Triazol je kristalna krutina bijele do blijedožute boje, slabog i karakterističnog mirisa, topiva u vodi i alkoholu. Eksperimentalno je određeno da se spojevi s triazolnom jezgrom tope na oko 120 °C, a vriju pri 260 °C.<sup>16</sup> Ovi peteročlani heterociklički spojevi postoje u dva izomerna oblika, odnosno kao 1,2,3- i 1,2,4-triazoli (slika 1).<sup>17</sup>



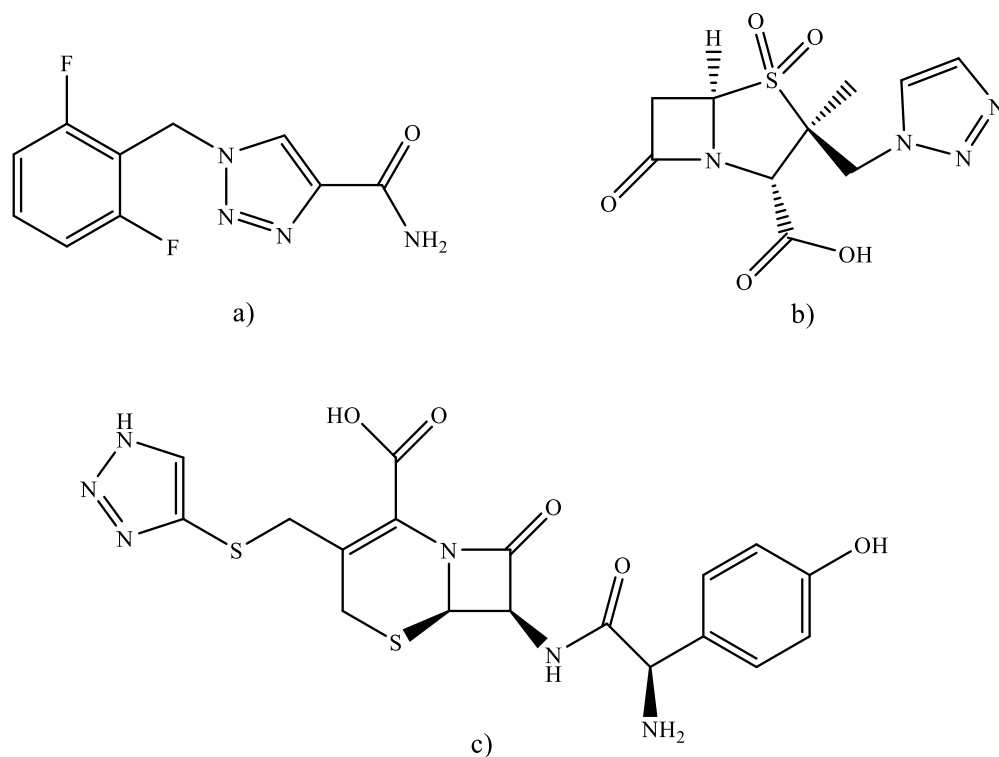


**Slika 1.** Strukturni prikaz izomernih oblika triazola: a) 1,2,3-triazola; b) 1,2,4-triazola.

Naime, uslijed veće stabilizacije aromatskim prstenom, 1,2,3-triazoli pokazuju veću otpornost na oksidaciju, redukciju, hidrolizu<sup>17</sup> i enzimsku degradaciju<sup>2</sup> u širokom rasponu pH vrijednosti.<sup>17</sup> Općenito, 1,2,3-triazoli podijeljeni su u tri glavne klase: monocikličke 1,2,3-triazole, benzotriazole i 1,2,3-triazolijeve soli.<sup>2</sup> Monocikličke 1,2,3-triazole karakterizira visoki dipolni moment (oko 5 D), a sposobni su aktivno sudjelovati u stvaranju vodikovih veza, kao i u dipol-dipol te  $\pi$ - $\pi$  interakcijama. Posljedica vodikovih veza i dipolnih interakcija je dobra topljivost ovih spojeva,<sup>9</sup> kao i mogućnost visokoafinitetnog vezanja s biomolekularnim metama, odnosno različitim receptorima i enzimima u biološkom sustavu. Triazoli se također koriste za povezivanje molekula, a pokazuju bioizosterička svojstva s peptidnim vezama, aromatskim prstenovima, dvostrukim vezama i imidazolnim spojevima.<sup>2</sup>

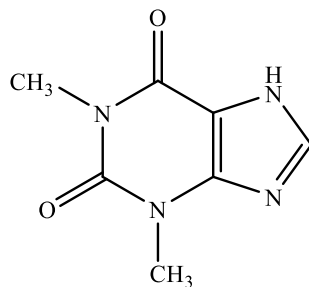
### 2.2.2. Biološka aktivnost 1,2,3-triazola i njegovih derivata

1,2,3-triazolni prstenasti sustav prepoznatljiv je po svojim djelotvornim farmakološkim učincima. Ovaj se dušikov heterociklički spoj naširoko upotrebljava u medicinskoj kemiji, a njegovi derivati pronalaze široku primjenu u liječenju bolesti, kao što su tuberkuloza, bakterijske infekcije, malarija, tripanosomijaza, HIV, gripa i mnoge druge.<sup>18</sup> Zbog svojih antituberkularnih, antibakterijskih, antifungalnih, antikancerogenih, antimalarijskih, antidijabetičkih i brojnih drugih svojstava, ovi su spojevi istraživani od strane velikog broja znanstvenika tijekom proteklog desetljeća. Najpoznatiji farmaceutik s 1,2,3-triazolnom jezgrom u svojoj strukturi je rufinamid, antikonvulzivno sredstvo, te nešto manje upotrebljavani  $\alpha$ -laktamski inhibitor tazobaktam i cefatriazin, polusintetski cefalosporinski antibiotik (slika 2).<sup>17</sup>



**Slika 2.** Strukturni prikaz biološki aktivnih derivata 1,2,3-triazola: a) rufinamida; b) tazobaktama; c) cefatriazina.

Rak smatramo drugom najsmrtonosnijom bolešću kojoj pripisujemo otprilike 21% smrtnih slučajeva godišnje na globalnoj razini. U svrhu kontroliranja rasta zloćudnih stanica najčešće primjenjivani oblik liječenja je kemoterapija, međutim taj tretman ne predstavlja optimalno rješenje jer može prouzrokovati ozbiljne nuspojave. Zbog tih su ograničenja razvijeni novi antikancerogeni agensi raznolike kemijske strukture, među kojima se posebno ističe razvoj teofilina koji sadrži 1,2,3-triazole, a u kombinaciji s različitim derivatima amida pokazuje učinkovito antikancerogeno djelovanje. Teofilin nastaje kao rezultat strukturne izmjene ksantina, stoga mu je nekomercijalni naziv 1,3-dimetilksantin, a primjenjuje se još i kao bronhodilatacijski lijek u terapijama za respiratorne bolesti poput astme ili kronične opstrukcije pluća (slika 3).<sup>19</sup>



**Slika 3.** Strukturni prikaz teofilina.

Ova klasa heterocikličkih spojeva pokazuje veliki značaj u biokonjugaciji gdje posebno dolaze do izražaja njihova laka dostupnost, hidrolitička i metabolička stabilnost, topljivost u vodi, krutost i peptidomimetički karakter (1,4- i 1,5-disupstituirani triazoli imitiraju *trans*- i *cis*- peptide). Nadalje, implementacija 1,2,3-triazola nije ograničena isključivo na biološku primjenu, budući da se upotrebljavaju i u drugim područjima fine kemijske industrije, kao što su na primjer dobivanje boja, agrokemikalija, inhibitora korozije i fotostabilizatora.<sup>20</sup>

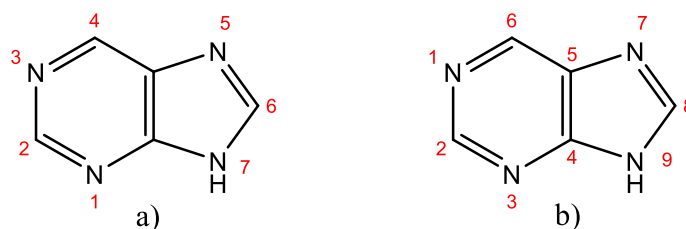
### 2.2.3. Sinteza 1,2,3-triazola

Najčešće korištena metoda sinteze 1,2,3-triazola je prethodno spomenuta azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom, a opći uvjeti za dobivanje ovih spojeva uključuju djelovanje Cu(I) i Cu(II) soli u kombinaciji s redukcijskim sredstvom uz prisutnost nekog organskog otapala ili smjese vode i *tert*-butil alkohola na sobnoj temperaturi. Uz ovu je metodu poznata i ona katalizirana rutenijem, međutim njezin veliki nedostatak je nastajanje nusprodukata zbog mogućih steričkih smetnji supstrata. Nadalje, u reakciji posredovanoj litijem nastaje regioizomerni produkt, za razliku od proizvoda konvencionalne bakrom katalizirane azid-alkin cikloadicije. Nešto je manje poznata sinteza katalizirana cinkom, koja uključuje reakcije na sobnoj temperaturi te nastajanje 1,5- i 1,4,5-supstituiranih 1,2,3-triazola. Alternativne metode za dobivanje derivata 1,2,3-triazola, poput ultrazvučnog ili mikrovalnog zračenja, također pokreću interes velikog broja znanstvenika.<sup>17</sup>

## 2.3. Purini

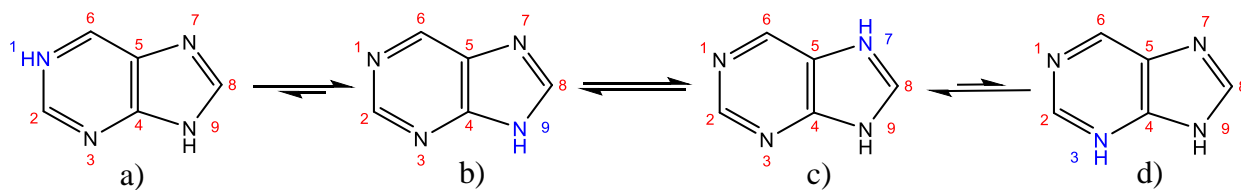
### 2.3.1. Struktura i svojstva purina

Emil Fischer, dobitnik Nobelove nagrade za kemiju 1902. godine, pripisao je naziv purin<sup>21</sup> (purum uricum) imidazo[4,5-*d*]pirimidinu<sup>21</sup>, bezbojnoj kristalnoj tvari prvi put sintetiziranoj 1899.<sup>13</sup> Tako je otkriven jedan od najzastupljenijih i najfunkcionalnijih *N*-heterocikličkih spojeva pronađenih u prirodi (slika 4).<sup>22</sup>



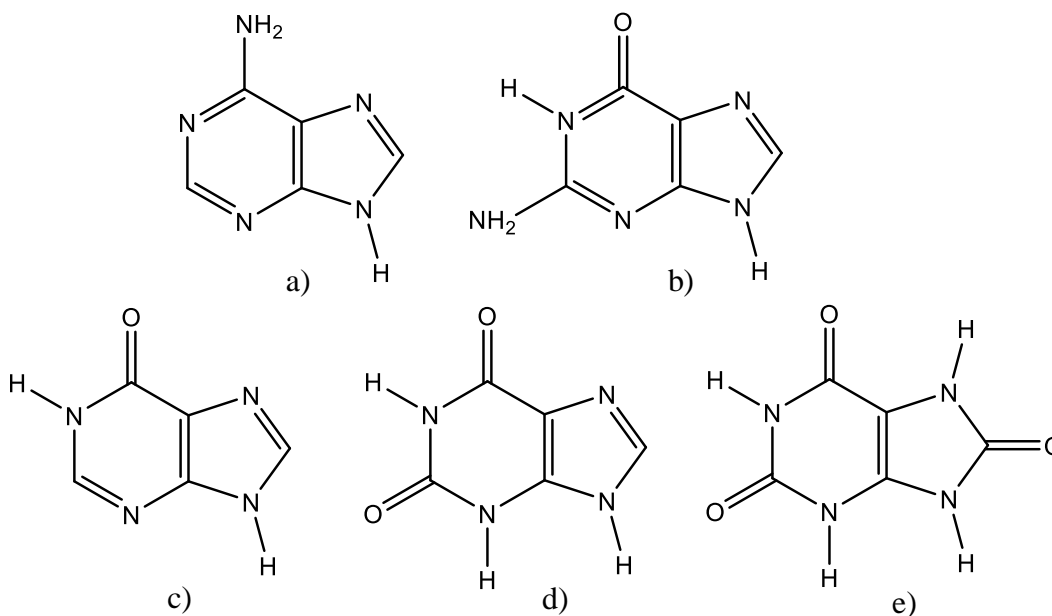
**Slika 4.** Purin numeriran prema: a) IUPAC-u; b) trivijalno.

Strukturu purina karakterizira prstenasti sustav koji se sastoji od pirimidinske jezgre povezane s peteročlanim imidazolnim prstenom. Pirimidini su šesteročlani, heterociklički, aromatski prstenovi koji sadrže dva dušikova i četiri atoma ugljika.<sup>23</sup> Postoje četiri moguća tautomera purina čija se struktura razlikuje obzirom na položaj *N*-vodika; u kristalnom je stanju purin prisutan kao *7H*-tautomer,<sup>24</sup> međutim za plinsku fazu i otopinu karakterističan je jednak omjer *7H*- i *9H*-tautomera, dok *1H*- i *3H*-tautomeri nisu značajni zbog svoje smanjene stabilnosti (slika 5).<sup>25</sup>



**Slika 5.** Strukturni prikaz tautomera purina: a) *1H*-purina; b) *9H*-purina; c) *7H*-purina; d) *3H*-purina.

Nesupstituirani se purin ne pronalazi u prirodi: najjednostavniji prirodni oblik je *d*-ribonukleozid nebularin, nukleozidni antibiotik izoliran iz gljive *Agaricus nebularis*.<sup>26</sup> U biološkim je sustavima ključna prisutnost pet purina: adenina, gvanina, hipoksantina, ksantina i mokraćne kiseline (slika 6). Nukleozidi su spojevi koji nastaju spajanjem pirimidinskih ili purinskih baza sa šećerima N-glikozidnim vezama.<sup>23</sup>

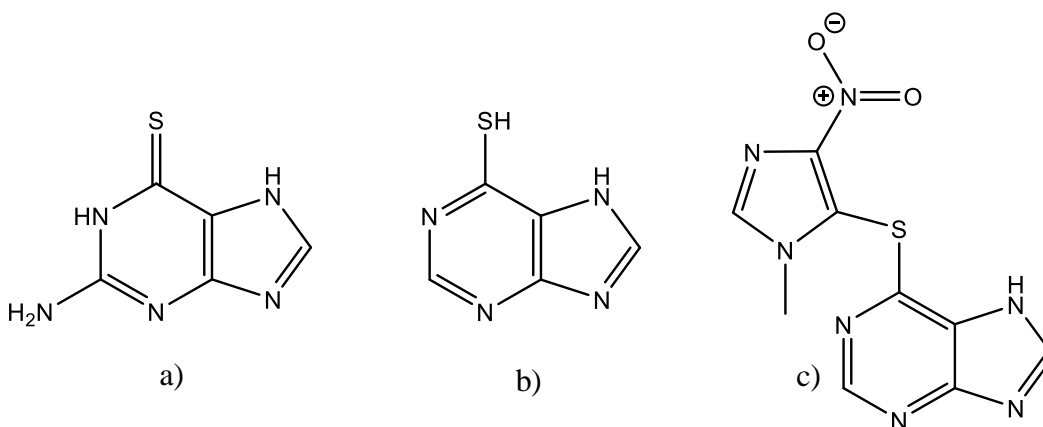


**Slika 6.** Strukturni prikaz pet osnovnih purina u biološkim sustavima: a) adenina; b) gvanina; c) hipoksantina; d) ksantina; e) mokraćne kiseline.

### 2.3.2. Biološka aktivnost purina i njegovih derivata

Istraživanje purina privlači interes velikog broja znanstvenika prvenstveno jer ti spojevi zajedno s određenim pirimidinskim bazama ulaze u sastav deoksiribonukleinske kiseline (DNK) i ribonukleinske kiseline (RNK), a time imaju veliku važnost u svim životnim procesima organizma.<sup>24</sup> Nukleotidi, unutarstanični spojevi derivata purina ili pirimidina, pentoze (deoksiriboze ili riboze) s jednom ili više fosfatnih skupina,<sup>27</sup> uz već spomenute nukleozide, djeluju kao hormoni i neurotransmiteri, te ulaze u sastav mnogobrojnih koenzima.<sup>24</sup> Bolničke infekcije krvotoka najčešći su uzrok morbiditeta i smrtnosti, čemu posebno pridonosi učestala prisutnost gram pozitivne bakterije *Staphylococcus aureus*. Naime, metilicin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) glavni je patogen današnjice, uzročnik nozokomijalnih infekcija

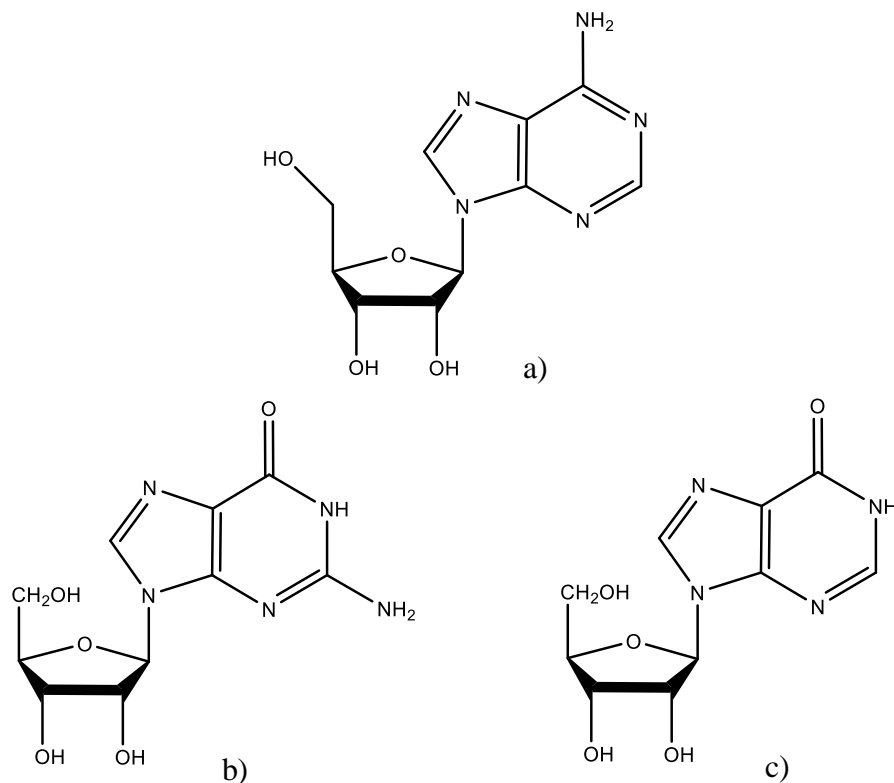
s razvijenom otpornošću na mnogobrojne lijekove. Također, infekcije *Candidom* drastično su se povećale unutar posljednja tri desetljeća, a četvrti su najčešći uzrok infekcija krvotoka.<sup>28</sup> Poseban je naglasak u poljednjih nekoliko godina stavljen na usvajanje strategija za sprječavanje i kontrolu antimikrobne rezistencije, odnosno na razvoj novih hibrida lijekova za borbu protiv rastućih problema imunosti bakterija i gljivica na djelovanje antibiotika.<sup>22</sup> Stoga su purini, purinski nukleozidi i njihovi analozi široko istraživani, prvenstveno zbog svoje potencijalne aktivnosti kao enzimski inhibitori, a nadalje i zbog svojih citotoksičnih, antivirusnih, antihiperглиkemijskih, imunostimulacijskih, protugljivičnih i antibakterijskih svojstava.<sup>28</sup> Derivati purina s izraženim citotoksičnim djelovanjem pronalaze veliku primjenu u liječenju raznih vrsta raka. Analozi purina koji se koriste u terapijama akutne leukemije su 6-tiogvanin i 6-merkaptopurin. Metabolički učinak 6-tiogvanina temelji se na uklapanju u DNK i RNK tumorskih, ali i normalnih stanica. Karakteristika 6-merkaptopurina je da nakon transformacije u ribonukleotid inhibira djelovanje enzima potrebnih za sintezu određenih purinskih nukleozida i na taj način selektivno sprječava rast tumorskih stanica.<sup>29</sup> Upalna bolest crijeva, tj. ulcerozni kolitis i Chronova bolest uključuje pojačanu imunološku obranu crijeva s nekontroliranom upalnom aktivnošću. Uz glukokortikoide, 6-merkaptopurin i azatioprin svrstavamo u najčešće korištene lijekove u liječenju upalnih bolesti utrobe (slika 7).<sup>3</sup>



**Slika 7.** Strukturni prikaz biološki aktivnih derivata purina: a) 6-tiogvanina; b) 6-merkaptopurina; c) azatioprina.

Purini imaju značajnu ulogu u strategijama envenomacije najnaprednijih otrovnih zmija, među kojima se posebno ističu purinski nukleozidi adenzin, gvanozin i inozin (slika 8). Budući da ih

svrstavamo u endogene regulatorne i homeostatske spojeve svih kralježnjaka, nemoguće je razvijanje otpornosti na njih od strane bilo kojeg živog organizma.<sup>23</sup>

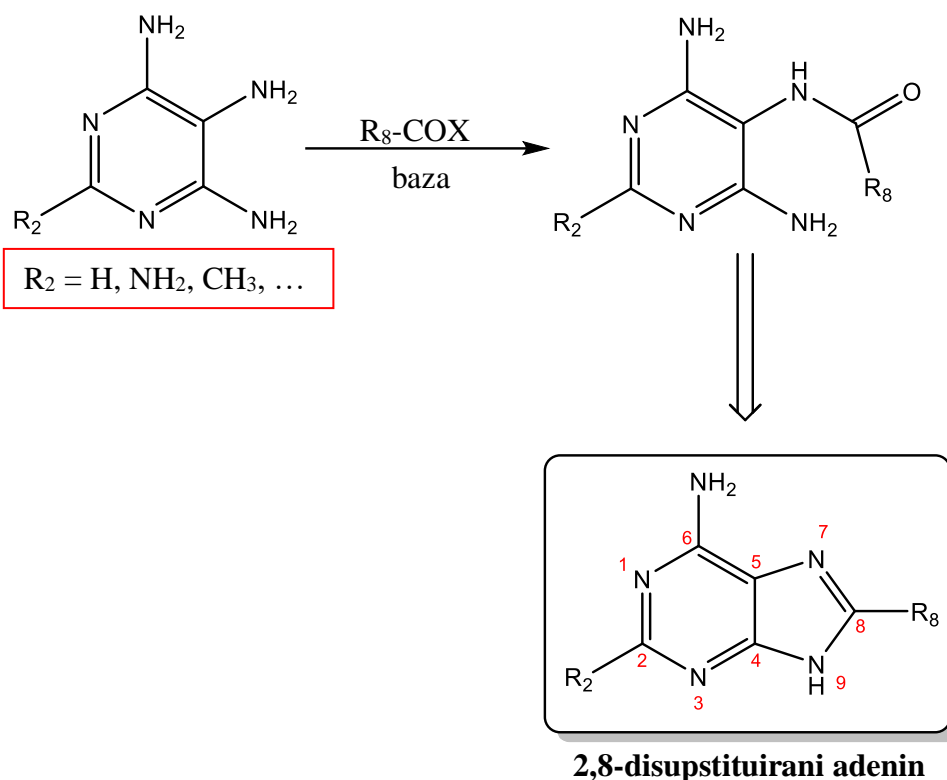


**Slika 8.** Strukturni prikaz osnovnih purinskih nukleozida: a) adenzina; b) gvanozina; c) inozina.

Purini su često podvrgnuti elektrofilnom i nukleofilnom napadu na ugljik (C-8) peteročlanog prstena, a karakteristične su i nukleofilne reakcije koje uključuju atom ugljika (C-2 ili C-6) šesteročlanog prstena. Interkonverzija mono-, di- i trifosfatnih estera nukleozida temelj je prijenosa energije u mnogim metaboličkim sustavima, dok se važnost ovog procesa očituje i u sudjelovanju u unutarstaničnoj signalizaciji.<sup>24</sup>

### 2.3.2. Sinteza purina i njegovih derivata

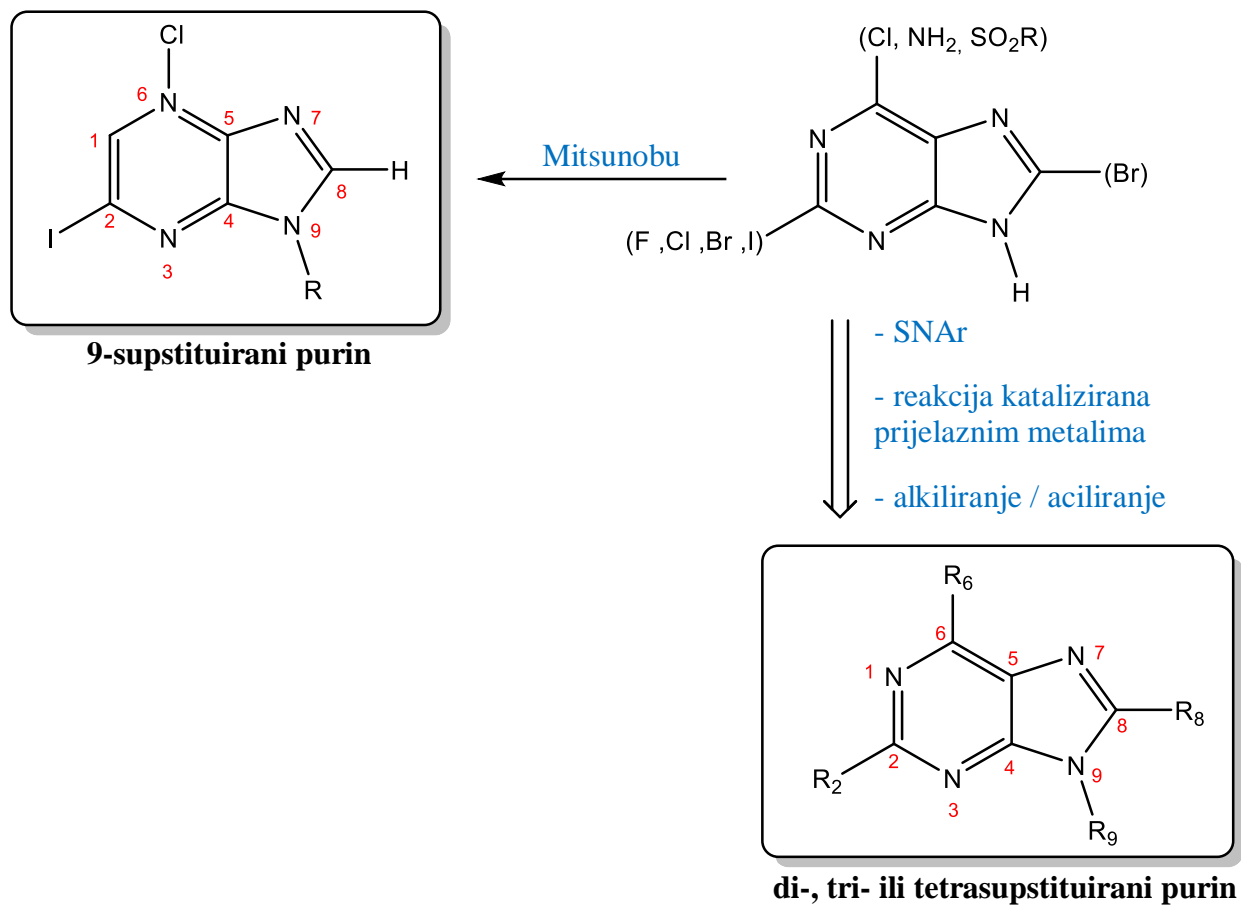
Purini koje karakterizira funkcionalnost jednog ili više od sedam atoma njegove bicikličke strukture mogu se lako sintetizirati već poznatim putevima iz monocikličkih prekursora. Na primjer, *N*-aciliranje diaminopirimidina uključuje zatvaranje prstena, čime nastaje 2,8-disupstituirani adenin (shema 5).<sup>21</sup>



Shema 5. Aciliranje diaminopirimidina.

Polifunkcionalni 2-, 6- i 8-supstituirani purini sintetiziraju se iz odgovarajućih aktiviranih purinskih intermedijera reakcijama nukleofilne supstitucije s heteroatomom i ugljikovim nukleofilom. Reakcije katalizirane prijelaznim metalima, *N*-alkiliranje/aciliranje, Vorbrüggen-ove reakcije, te mnogi drugi postupci koje karakterizira prisutnost elektrofila, također se mogu koristiti za uvođenje funkcionalnosti na atome dušika purinskog prstena. Primjer ove metodologije je visoko selektivna *N*-9 alkiliranje purina u Mitsunobu uvjetima (shema 6).<sup>21</sup>





**Shema 6.** Karakteristične metode sinteze polifunkcionalnih purina.

Mitsunobu reakcija, koju je 1967., zajedno sa suradnicima, otkrio istoimeni profesor, ima privilegiranu ulogu u organskoj sintezi i medicinskoj kemiji zbog svoje opsežnosti, stereospecifičnosti i blagih reakcijskih uvjeta.<sup>31</sup>

## 2.4. "Zelena" kemija

### 2.4.1. Razvoj ideje

Tijekom proteklog desetljeća "zelena" je kemija pokazala kako temeljne znanstvene metodologije mogu zaštititi ljudsko zdravlje i okoliš na ekonomski prihvatljiv način. Značajan napredak postignut je u nekoliko ključnih područja istraživanja, kao što su kataliza, dizajn sigurnijih kemikalija i benignih otapala, te razvoj obnovljivih izvora sirovina. Osnovna je zadaća "zelene" kemije suočavanje s najvećim globalnim ekološkim izazovima, odnosno postizanje ekonomskog prosperiteta svojstvenog održivom razvoju.<sup>32</sup> Stoga 12 postulata "zelene" kemije glasi:

- Bolje je spriječiti stvaranje otpada nego ga zbrinjavati ili čistiti nakon što je već stvoren.
- Metode sinteze trebale bi biti osmišljene tako da se svi materijali korišteni u tom procesu maksimalno upotrijebe za stvaranje konačnog proizvoda.
- Metode sinteze trebaju biti dizajnirane tako da su tvari koje se upotrebljavaju ili proizvode zanemarivo male ili nikakve toksičnosti za ljudsko zdravlje i okoliš.
- Kemijski proizvodi trebaju biti sintetizirani tako da im je toksičnost smanjena uz istovremeno očuvanje njihovih svojstava.
- Upotreba pomoćnih tvari (npr. otapala, sredstva za odjeljivanje, itd.) trebala bi biti neškodljiva ili, u idealnom slušaju, ne bi se trebala primijeniti.
- Potrebe za energijom treba pravovremeno procijeniti zbog utjecaja na okoliš i gospodarstvo te ih svesti na minimum. Metode sinteze poželjno je provoditi pri sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku.
- Bolje je racionalno upotrebljavati obnovljive izvore sirovina, odnosno ne trošiti ih uvijek, kad god je to tehnički i ekonomski izvedivo.
- Nepotrebnu derivatizaciju (npr. zaštita/uklanjanje zaštite, privremena modifikacija fizikalnih/kemijskih procesa, itd.) treba svesti na minimum ili izbjegavati, ukoliko je moguće, jer takvi postupci zahtijevaju upotrebu dodatnih reagensa čime se stvara otpad.
- Poželjna je upotreba katalitičkih reagensa (što selektivnijih) umjesto stehiometrijskih.
- Kemijski proizvodi trebaju biti osmišljeni na način da se nakon primjene degradiraju u neškodljive produkte razgradnje bez zadržavanja u okolišu.

- Poželjno je da analitičke metode budu razvijene tako da je omogućeno praćenje i kontrola procesa u realnom vremenu, prije nego dođe do stvaranja opasnih produkata.
- Odabir vrste i oblika tvari koje se koriste u kemijskom procesu treba biti takav da se smanji mogućnost kemijskih nesreća, kao što su razne eksplozije i požari.<sup>32</sup>

Ne moramo se preduboko osvrtnati na povijest da bismo našli primjer kako društvo u kratkom vremenskom periodu može izgubiti svoju održivost. Naime, populacija Uskršnjeg otoka, kojeg su otkrili Polinezijci oko 400. godine p.n.e., dosegla je svoj vrhunac s možda više od 10 000 stanovnika, daleko premašujući kapacitet lokalnog ekosustava. Šume su se krčile u poljoprivredne svrhe i za pomicanje gromada kamena monolita, tla su se iscrpljivala što je dovelo do erozije, a opća prenaseljenost i nestašica hrane rezultirali su krahom društva. Stoga povijest Uskršnjeg otoka ukazuje na to kako održivost civilizacije ovisi o tome može li se velik broj priraslog stanovništva opskrbiti s dovoljno energije, hrane i kemikalija, a da se istovremeno ne ugrozi dugotrajno zdravlje planeta.<sup>33</sup> Najvažniji je cilj održivog razvoja smanjenje štetnih posljedica tvari koje koristimo i proizvodimo. Prije svega, među temeljnim se promjenama zahtijeva preusmjeravanje proizvodnje energije i kemikalija na bazi ugljika iz obnovljivih izvora sirovina, umjesto fosilnih goriva. Iako je teško točno predvidjeti datum iscrpljenja fosilnih goriva, prijelaz na obnovljive izvore treba ubrzati zbog čestih i iznenadnih promjena političkog/ekonomskog okruženja koje rezultiraju ograničenim pristupom i rastućim troškovima.<sup>33</sup>

## 2.4.2. "Zelena" otapala

### 2.4.2.1. Ionske tekućine

Ionske otopine soli predstavljaju tvari koje se u potpunosti sastoje od iona i postoje u tekućem stanju. Na primjer, anorganske soli, poput NaCl ili AlCl<sub>3</sub>, zagrijavanjem iznad temperature taljenja mogu se klasificirati kao ionske tekućine (eng. *ionic liquid*, IL). Kombinacije anionsko-kationskih parova koje omogućuju fazne prijelaze soli na ili ispod sobne temperature mogu biti primjenjive kao ionske tekućine sobne temperature. U tu skupinu ubrajamo heterocikle s kvaternim dušikovim atomom. Jedna od glavnih prednosti opisanih ionskih tekućina je njihov nizak, gotovo zanemariv tlak pare u usporedbi s hlapljivim, a time i opasnim organskim otapalima.<sup>34</sup> Uz sve navedeno, hlapljiva otapala imaju veći potencijal za oslobađanje u okoliš, a

najčešće su i lako zapaljiva (npr. pentan ili dietil-eter).<sup>4</sup> To je potaknulo razvijanje ideje da su ionske tekućine ekološki bezopasna, tzv. "zelena" otapala. Međutim, neophodno je napomenuti da bi široko popularizirana benigna priroda ionskih tekućina mogla podcijeniti njihovu potencijalnu toksičnost.<sup>34</sup> Mogućnost provođenja kemijskih, biokemijskih i analitičkih procesa u ionskom, slabo koordinirajućem okruženju i širokom temperaturnom rasponu pridonijela je učestalosti primjene ionskih tekućina kao alternativnih otapala u organskim reakcijama. Za razliku od konvencionalnih otapala, strukture ionskih tekućina moduliraju se s lakoćom u svrhu kontrole ishoda određenog postupka za dobivanje željenog proizvoda.<sup>34</sup>

#### 2.4.2.2. Eutektička otapala

"Zelenilo" prethodno spomenutih ionskih tekućina često se dovodi u pitanje, ponajprije zbog njihove loše biorazgradivosti, biokompatibilnosti i održivosti. Eutektička otapala (eng. *deep eutectic solvents*, DES), mješavina dviju ili više komponenti u čvrstom ili tekućem stanju, danas su naširoko priznata nova klasa analoga ionskih tekućina. Međutim, iako se ova dva pojma u literaturi često poistovjećuju, treba istaknuti kako su te dvije vrste otapala različite. DES čine sustavi nastali od eutektičke smjese Lewisove ili Brønstedove kiseline i baze, a najčešće sadrže razne anionske i/ili kationske vrste; za razliku od njih, ionske se tekućine sastoje uglavnom od jedne vrste aniona i kationa. Karakteristika eutektičkih otapala je struktura s nesimetričnim ionima male energije rešetke, a time i niskog tališta. Obično se dobivaju kompleksiranjem kvaterne amonijeve soli sa soli metala ili donorom vodikove veze. Delokalizacija naboja koja nastaje zbog prisutnosti vodikove veze između, na primjer, halidnog iona i donorskog vodika, odgovorna je za smanjenje tališta smjese u odnosu na tališta pojedinih komponenata.<sup>35,36</sup>

#### 2.4.3. Metode u "zelenoj" kemiji

Svrha same ideje "zelene" kemije je istaknuti napredak u otkrivanju novih metoda organske sinteze. Strogi propisi i odredbe nametnuti kemijskoj industriji, osobito u područje gospodarenja otpadom, nadahnuli su znanstvenike na istraživanje ekološki bezopasnih metoda za provođenje reakcija uz minimizirano stvaranje otpada. Organski se procesi najčešće provode uz reflukse, odnosno napredak reakcije moguć je jedino ukoliko se potrebna toplinska energija neprestano

prenosi na rashladnu vodu kondenzacijom vrijućeg spoja u refluksnom kondenzatoru, a zbog toga energetske bilance takvih sustava moraju uključivati i potrebnu energiju hlađenja. Stoga su u svrhu poboljšanja i unaprjeđenja kemijskih transformacija široko istraživani alternativni izvori energije.<sup>37</sup> Jedna od metoda provođenja organske sinteze u blagim reakcijskim uvjetima je tzv. zračenje mikrovalne pećnice, s područjem elektromagnetskog zračenja između radio- i infracrvenih frekvencija. Mikrovalne pećnice predstavljaju izvor neionizirajućeg zračenja, koje se očituje kao toplina kroz interakcije s medijem ili materijalima, pri čemu se energija reflektira (metali) ili apsorbira (brzo zagrijavanje uzorka). Ovaj se nekonvencionalni izvor energije često koristi u organskoj sintezi, pri čemu su kemijske reakcije ubrzane zbog selektivnosti apsorpcije mikrovalnog zračenja polarnih molekula, a metoda je pogodna jer može mnoga organska otapala zamijeniti vodom ili jednostavno omogućiti sintezu bez prisustva bilo kakvog tekućeg medija.<sup>37</sup> U posljednjih se nekoliko godina ultrazvučna metoda, kao još jedan alternativni izvor energije, naširoko koristi u enzimskim procesima u svrhu poboljšanja enzimske katalitičke aktivnosti. Korištenje enzima umjesto tradicionalnih kemijskih katalizatora u procesima sinteze navodi se kao glavna prednost uporabe ove metode. Nadalje, ultrazvukom potpomognuti procesi karakterizirani su visokom učinkovitošću, niskim instrumentalnim zahtjevima, te smanjenim vremenom obrade u usporedbi s drugim tehnikama.<sup>38</sup>

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1 Opće napomene

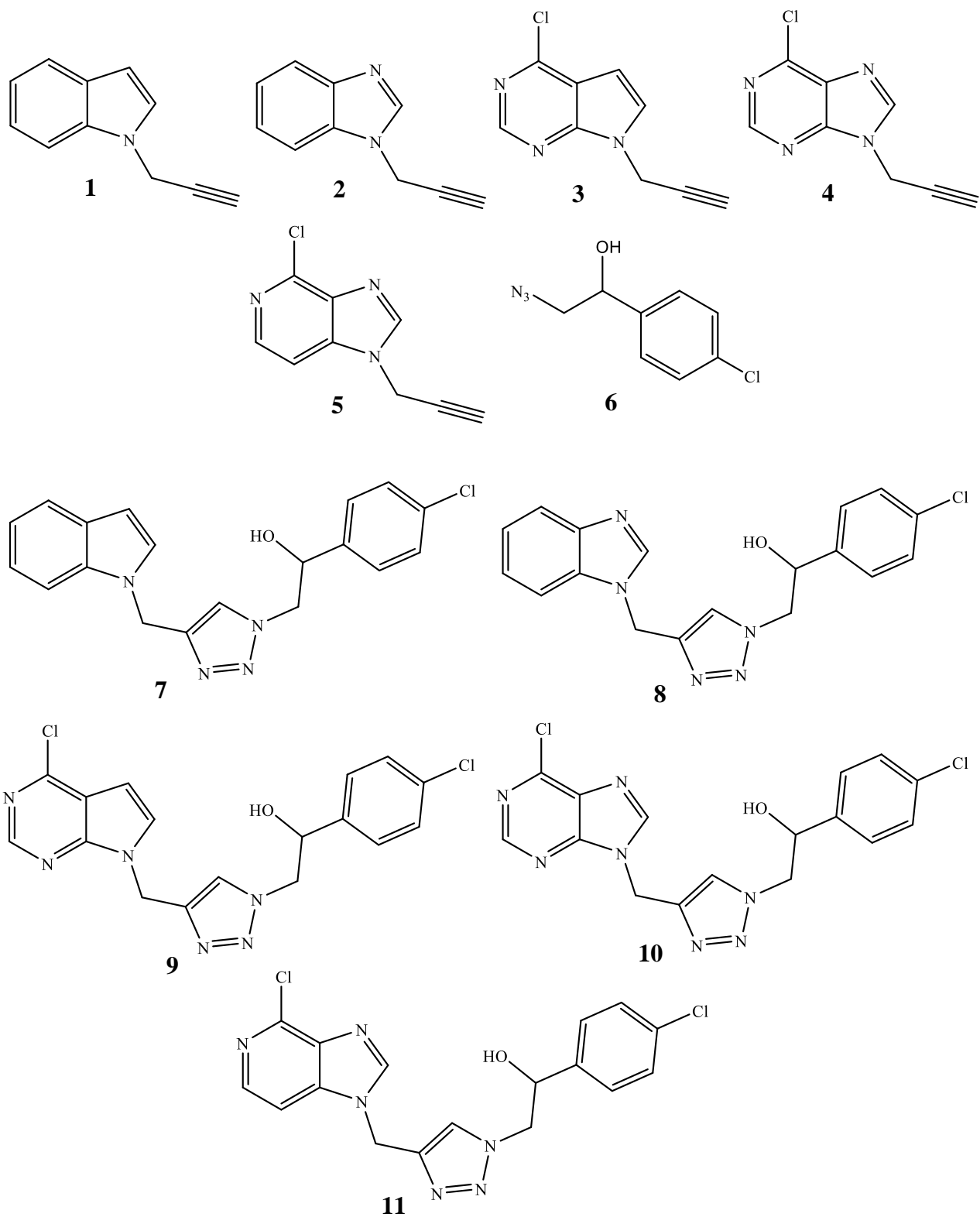
Otapala su sušena/pročišćivana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekulskih sita veličine 3 Å. Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su ploče 60F- 254 prevučene slojem silikagela *Merck*, a za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 nm.

Kromatografija na koloni provedena je kroz silikagel (*Fluka*, 0,063-0,2 mm) i aluminijev oksid. Staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens je korištena odgovarajuća smjesa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH.

Točke tališta sintetiziranih spojeva određene su na instrumentu Kofler (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

Spektri <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u DMSO-*d*<sub>6</sub>, acetonitrilu-*d*<sub>3</sub> ili metanolu-*d*<sub>4</sub> i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema signalu tetrametilsilana na δ 0,0 ppm za <sup>1</sup>H i prema signalu DMSO δ39.50 ppm za <sup>13</sup>C. Pojedine rezonancije su pridružene na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i H-H konstante sprege.

3.2. Pregled sintetiziranih spojeva





### 3.3. Priprava spojeva (1–5)

#### Općeniti postupak

Spojevi **1–5** pripremaju se iz odgovarajućeg heterocikla, odnosno purinskog izostera otopljenog u DMF-u. Otopini heterocikličke baze u suhom DMF-u dodaje se NaH (1.0 eq). Reakcijska se smjesa miješa pola sata, a nakon toga joj se dodaje propargil-bromid (1.2 eq). Miješanje se nastavlja preko noći na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom. Po završetku reakcije otapalo se uparava pri sniženom tlaku, a kruti ostatak pročišćava kolonskom kromatografijom uz odgovarajući omjer eluensa n-heksan : etil-acetat za spoj **1**, te diklormetan : metanol za spojeve **2–5**.

#### 3.3.1. Priprava 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indola (**1**)

Spoj **1** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz indola (1.0 g; 8.53 mmol) kojemu se dodaje NaH (342.0 mg; 14.22 mmol) pri 0°C. Reakcijska se smjesa, otopljena u 12 mL suhog otapala DMF, miješa tri sata, a potom joj se dodaje propargil-bromid (1.1 mL; 10.20 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens n-heksan : etil-acetat = 10 : 1 dobiveno je smeđe ulje spoja **1**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 8.2, 7.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 10.9, 4.0$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

#### 3.3.2. Priprava 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-benzimidazola (**2**)

Spoj **2** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz benzimidazola (2.0 g; 16.92 mmol) i NaH (680.0 mg; 28.33 mmol). Reakcijska se smjesa, otopljena u 12 mL suhog otapala DMF, miješa pola sata, a potom joj se dodaje propargil-bromid (2.2 mL; 20.30 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 50 : 1 dobiveno je smeđe ulje spoja **2**.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 3.57 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H).

### 3.3.3. Priprava 4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina (3)

Spoj **3** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz 4-klor-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina (500.0 mg; 3.26 mmol) i NaH (130.2 mg; 5.43 mmol). Reakcijska se smjesa, otopljena u 12 mL suhog otapala DMF, miješa pola sata, a potom joj se dodaje propargil-bromid (0.4 mL; 3.91 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 50 : 1 dobiven je bijeli prah spoja **3**.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  8.69 – 8.67 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.46 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

### 3.3.4. Priprava 1-(prop-2-in-1-il)-9H-6-klorpurina (4)

Spoj **4** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz 6-klorpurina (500.0 mg; 3.23 mmol) i NaH (129.9 mg; 5.38 mmol). Reakcijska se smjesa, otopljena u 12 mL suhog otapala DMF, miješa pola sata, a potom joj se dodaje propargil-bromid (0.4 mL; 3.88 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 50 : 1 dobiven je žućkasti prah spoja **4**.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 3.57 (s, 1H).

### 3.3.5. Priprava 4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridina (5)

Spoj **5** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz 4-klor-1H-imidazo[4,5-c]piridina (500.0 mg; 3.26 mmol) i NaH (130.0 mg; 5.43 mmol). Reakcijska se smjesa, otopljena u 12 mL suhog otapala DMF, miješa pola sata, a potom joj se dodaje propargil-bromid (0.4 mL; 3.91 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 60 : 1 dobiveno je svijetlo smeđe ulje spoja **5**.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.60 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H).

### 3.4. Priprava 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-klorbenzena (6)

Spoj **6** priprema se *in situ* iz 2-brom-4-kloracetofenona (1.0 g; 4.29 mmol). Suspenziji početnog spoja u DMF-u dodaje se NaN<sub>3</sub> (557.9 mg; 8.58 mmol; 2eq). Reakcijska se smjesa miješa 10 minuta pri čemu se uočava promjena boje iz bijele u crvenu kojom je označen kraj reakcije. Otapalo se uklanja ekstrakcijom s vodom i eterom, a gornji (organski) sloj suši se nad MgSO<sub>4</sub>, profiltrira i upari. Uparena se reakcijska smjesa otopi u suhom metanolu, a potom ohladi. U obrocima se dodaje NaBH<sub>4</sub> (324.6 mg; 8.58 mmol; 2 eq), pri čemu je redukcija praćena promjenom boje iz crvene u žutu. Dobiven je žućkasti prah spoja **6** (220.1 mg; 25.97 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.43 – 7.39 (H-Ph, m, 4H), 5.90 (OH, d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.81 (CHCH<sub>2</sub>, dd, J = 10.6, 5.3 Hz, 1H).

### 3.5. Priprava spojeva (7–11)

#### Općeniti postupak

Spojevi **7–11** pripremaju se iz odgovarajućeg alkina (**1–5**) (1.2 eq) i azida (**6**) koje je potrebno otopiti u metanolu (5 mL). Dodaje se bakrov(II)acetat (0.05 eq), nakon čega se reakcija provodi 2.5 h na ultrazvučnoj kupelji pri sobnoj temperaturi. Napredak reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom. Po završetku reakcije otapalo se uparava pri sniženom tlaku, a kruti ostatak pročišćava kolonskom kromatografijom uz odgovarajući omjer eluensa diklormetan : metanol.

#### 3.5.1. Priprava 1-[[1-(2-hidroksi-2-(4-klorfenil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1H-indola (7)

Spoj **7** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz 1-(prop-2-in-1-il)-1H-indola (**1**) (94.2 mg; 0.61 mmol) i 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-klorbenzena (**6**) (100.0 mg; 0.51 mmol) uz bakrov(II)acetat (4.6 mg; 0.03 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 50 : 1 dobiven je žućkasti prah spoja **7** (75.0 mg; 41.68 %; T.t. = 134–137°C).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.91 (H-triazol, s, 1H), 7.57 (H-7, d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.54 (H-4, d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.41 (H-2, d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.30 (H-Ph, d, J = 1.0 Hz, 4H), 7.14 (H-6, dd, J =

11.2, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (H-5, dd,  $J = 11.0, 4.1$  Hz, 1H), 6.45 (H-3, d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.86 (OH, d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 5.45 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.97 (CH<sub>2</sub>CH, dd,  $J = 7.1, 4.8$  Hz, 1H), 4.45 (CH<sub>2</sub>CH, dd,  $J = 5.9, 2.9$  Hz, 2H).

**3.5.2. Priprava 1-[[1-(2-hidroksi-2-(4-klorfenil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1H – benzimidazola (8)**

Spoj **8** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz 1-(prop-2-in-1-il)-1H-benzimidazola (**2**) (94.8 mg; 0.61 mmol) i 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-klorbenzena (**6**) (100.0 mg; 0.51 mmol) uz bakrov(II)acetat (4.6 mg; 0.03 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 50 : 1 dobiven je žućkasti prah spoja **8** (69.7 mg; 38.90 %; T.t. = 218–220°C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (H-triazol, 1H), 7.66 (H-4/H-7, d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.62 (H-4/H-7, d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.29 (Ph-2/ Ph-3, s, 4H), 7.28 – 7.23 (H-6, m, 1H), 7.21 (H-5, dd,  $J = 10.8, 4.2$  Hz, 1H), 5.89 (OH, d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.55 (CH<sub>2</sub>CH, s, 2H), 4.97 (CH<sub>2</sub>CH, dt,  $J = 8.3, 4.3$  Hz, 1H), 4.47 (CH<sub>2</sub>, t,  $J = 6.0$  Hz, 2H).

**3.5.3. Priprava 4-klor-{1-[1-(2-hidroksi-(2-(4-klorfenil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)]metil]-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina (9)**

Spoj **9** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz 4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina (**3**) (99.4 mg; 0.52 mmol) i 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-klorbenzena (**6**) (85.0 mg; 0.43 mmol) uz bakrov(II)acetat (3.6 mg; 0.02 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 50 : 1 dobiven je bijeli prah spoja **9** (97.6 mg; 58.49 %; T.t. = 154–156°C).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.68 (H-6, s, 1H), 7.96 (H-triazol, s, 1H), 7.77 (H-2, d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.31 (H-Ph, d,  $J = 4.0$  Hz, 4H), 6.68 (H-3, d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.86 (OH, d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 5.56 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.98 – 4.94 (m, CH<sub>2</sub>CH), 4.45 (CH<sub>2</sub>CH, m,  $J = 13.8, 6.1$  Hz).

**3.5.4. Priprava 6-klor-9-[[1-(2-hidroksi-2(4-klorfenil)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil]-9*H*-purina (10)**

Spoj **10** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz 1-(prop-2-in-1-il)-9*H*-6-klorpurina (**4**) (57.6 mg; 0.30 mmol) i 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-klorbenzena (**6**) (50.0 mg; 0.25 mmol) uz bakrov(II)acetat (1.8 mg; 0.01 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 50 : 1 dobiven je žućkasti prah spoja **10** (79.5 mg; 81.74 %; T.t. = 89–92°C).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.81 (H-2, s, 1H), 8.77 (H-6, s, 1H), 8.07 (H-triazol, s, 1H), 7.32 (H-Ph, s, 4H), 5.87 (OH, d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.61 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.96 (CH<sub>2</sub>CH, dt, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.37 (CHCH<sub>2</sub>, m, 2H).

**3.5.5. Priprava 4-klor-[[1-(2-hidroksi-(4-klorfenil)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1*H*-imidazo [4,5-*c*]piridina (11)**

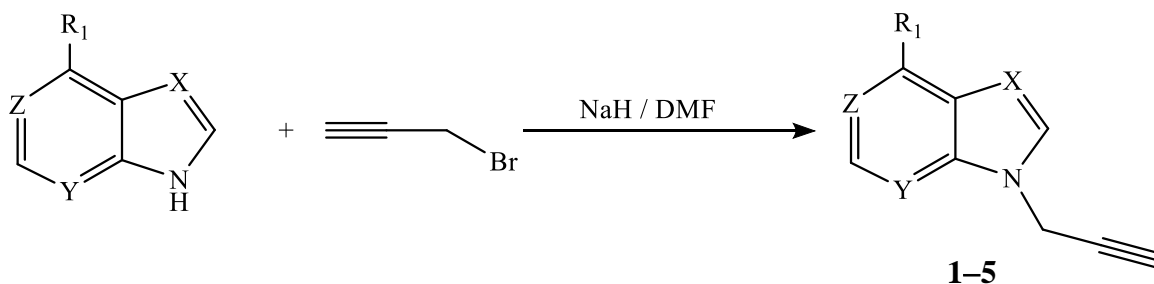
Spoj **11** priprema se prema prethodno navednom općem postupku iz 4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (**5**) (57.3 mg; 0.30 mmol) i 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-klorbenzena (**6**) (50.0 mg; 0.25 mmol) uz bakrov(II)acetat (1.8 mg; 0.01 mmol). Pročišćavanjem kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan : metanol = 50 : 1 dobiven je žućkasti prah spoja **11** (39.3 mg; 40.51 %; T.t. = 95–98°C).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (H-2, s, 1H), 8.17 (H-6, d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (H-triazol, s, 1H), 7.72 (H-7, d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (H-Ph, s, 4H), 5.89 (OH, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.64 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.97 (CHCH<sub>2</sub>, dt, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (CHCH<sub>2</sub>, m, 2H).

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

## 4.1. Sinteza spojeva

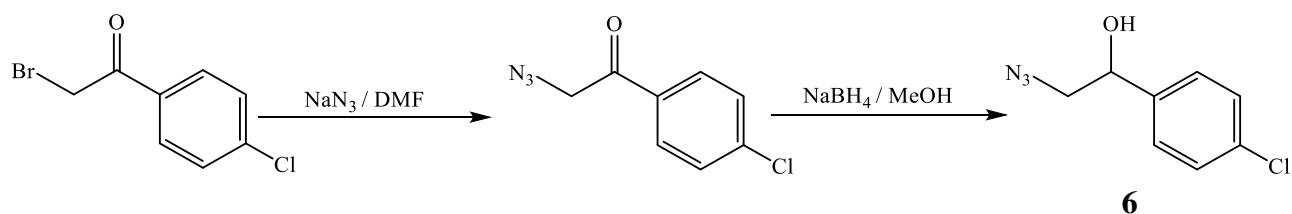
Cilj ovoga rada bila je sinteza novih biološki aktivnih aril-supstituiranih *N*-heterocikličkih derivata sa sekundarnom hidroksilnom skupinom. Ciljani spojevi sintetizirani su regioselektivnom reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije između odgovarajućih terminalnih alkina (**1–5**) i azida (**6**) uz bakar(II)acetat kao izvor Cu(I). Prije sinteze konačnih spojeva, pripremljeni su odgovarajući terminalni alkini. Alkilni derivati indola, benzimidazola, 4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidina, 6-klorpurina i 4-klor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (**1–5**) sintetizirani su reakcijom *N*-alkiliranja s propargil-bromidom, u DMF-u, uz prisustvo NaH kao baze. Tako dobiveni monoalkilirani derivati služe kao prekursori za sintezu ciljanih 1,2,3-triazolnih derivata (**7–11**) (shema 7).



spoj	X	Y	Z	R <sub>1</sub>
<b>7</b>	H	H	H	H
<b>8</b>	N	H	H	H
<b>9</b>	H	N	N	Cl
<b>10</b>	N	N	N	Cl
<b>11</b>	N	H	N	Cl

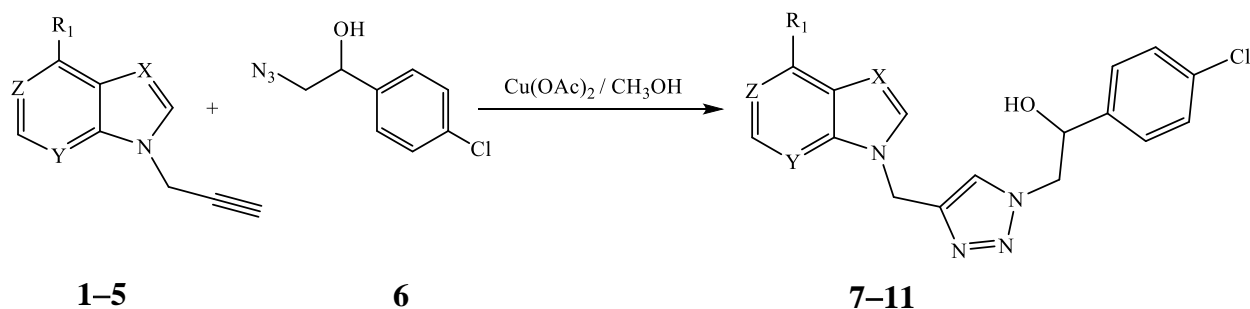
Shema 7. Sinteza *N*-alkiliranih purinskih bioizostera (**1–5**).

Reakcijom nukleofilne supstitucije 2-brom-4-kloracetofenona, provedene u DMF-u s natrijevim azidom, sintetiziran je azidni derivat acetofenona. Nadalje, redukcijom uz natrijev borov hidrid u metanolu dobiven je 1,2-azidoalkohol (**6**), koji ima ulogu prekursora za daljnju sintezu konačnih spojeva (shema 8).



Shema 8. Sinteza 1,2-azidoalkohola 6.

1,3-dipolarnom cikloadicijom odgovarajućih propargiliranih derivata heterocikla (**1–5**) i odabranog azidnog prekursora (**6**) sintetizirani su primjenom ultrazvučnog zračenja ciljani 1,2,3-triazolni heterociklički derivati (**7–11**) u obliku racemične smjese. Na taj je način u strukturu konačnih spojeva uveden 1,2,3-triazolni prsten, čija je svrha povezivanje prethodno opisanih alkilnih i azidnih prekursora. Provedene su reakcije katalizirane bakrom, stoga su kao produkti dobiveni isključivo 1,4-disupstituirani regioizomeri (shema 9). Kao izvor Cu(I) iona primijenjen je bakrov(II)acetat u metanolu.



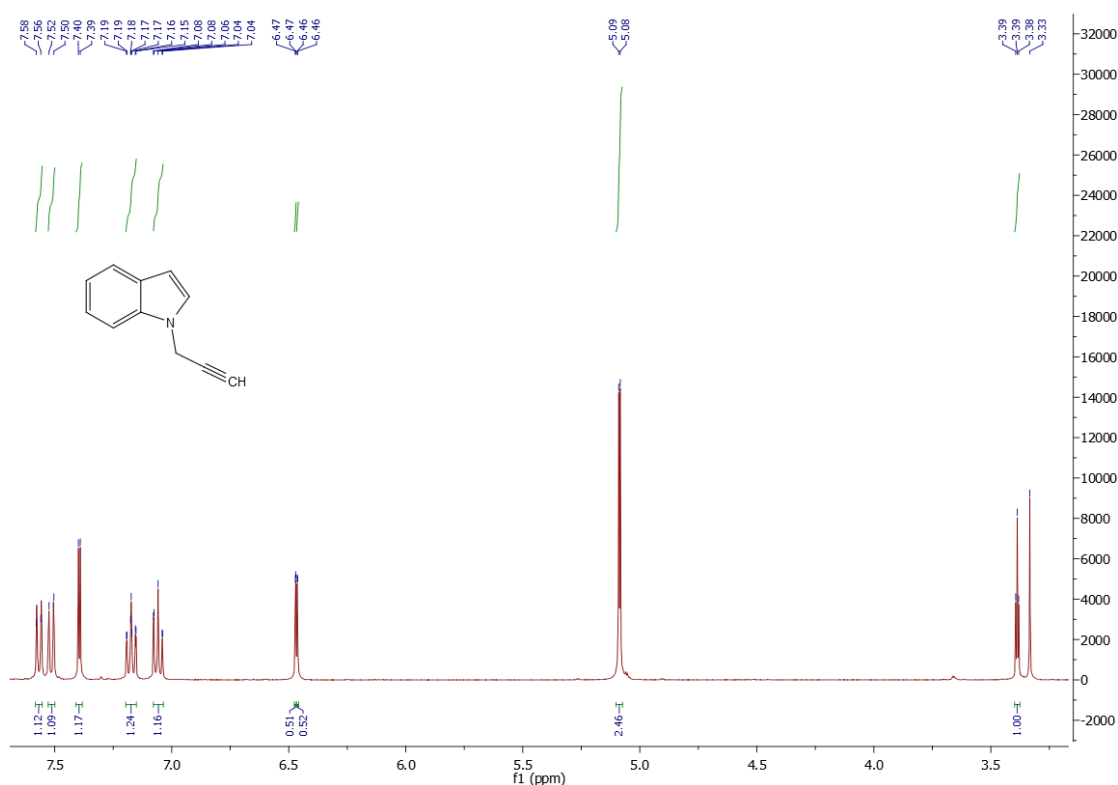
spoj	X	Y	Z	R <sub>1</sub>
7	H	H	H	H
8	N	H	H	H
9	H	N	N	Cl
10	N	N	N	Cl
11	N	H	N	Cl

Shema 9. Sinteza 1,2,3-triazolnih heterocikličkih derivata (**7–11**).

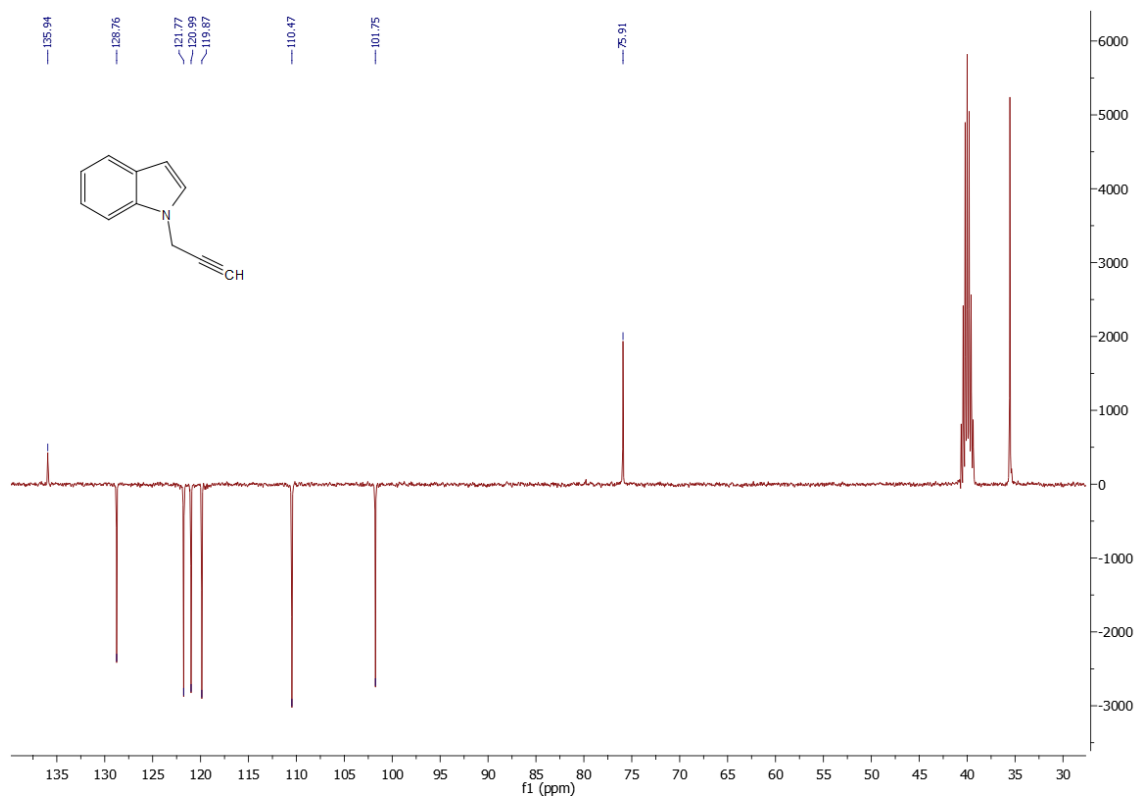


## 4.2. Analiza $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ NMR spektara

Strukture svih priređenih spojeva određene su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom na temelju kemijskog pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprege. U  $^1\text{H}$  NMR spektrima propargiliranih derivata, odnosno terminalnih alkina (**1–5**) vidljivi su karakteristični pomaci koji odgovaraju metilenskoj (5.09–5.30 ppm) i metinskoj skupini (3.39 ppm), a predstavljaju jasan dokaz da je reakcija propargiliranja uspješno provedena. U slučaju alkilnog derivata s najmanjim brojem dušikovih atoma u heterocikličkoj strukturi, metilenski su protoni nešto zasjenjeniji, te stoga apsorbiraju pri višem polju. Isto objašnjenje vrijedi i za pomak koji odgovara CH skupini (3.39–3.60 ppm). Vidljivi su i karakteristični pomaci koji odgovaraju protonima heterocikličkih jezgara (6.46–8.84 ppm). Iz  $^{13}\text{C}$  NMR spektara također možemo vidjeti karakteristične pomake pri ~35 ppm koji odgovaraju metilenskoj skupini. Signali ugljikovih atoma vezanih trostrukom vezom općenito se u  $^{13}\text{C}$  NMR spektrima nalaze između 50 i 100 ppm, dok se u našem slučaju pojavljuju pri ~76 ppm.

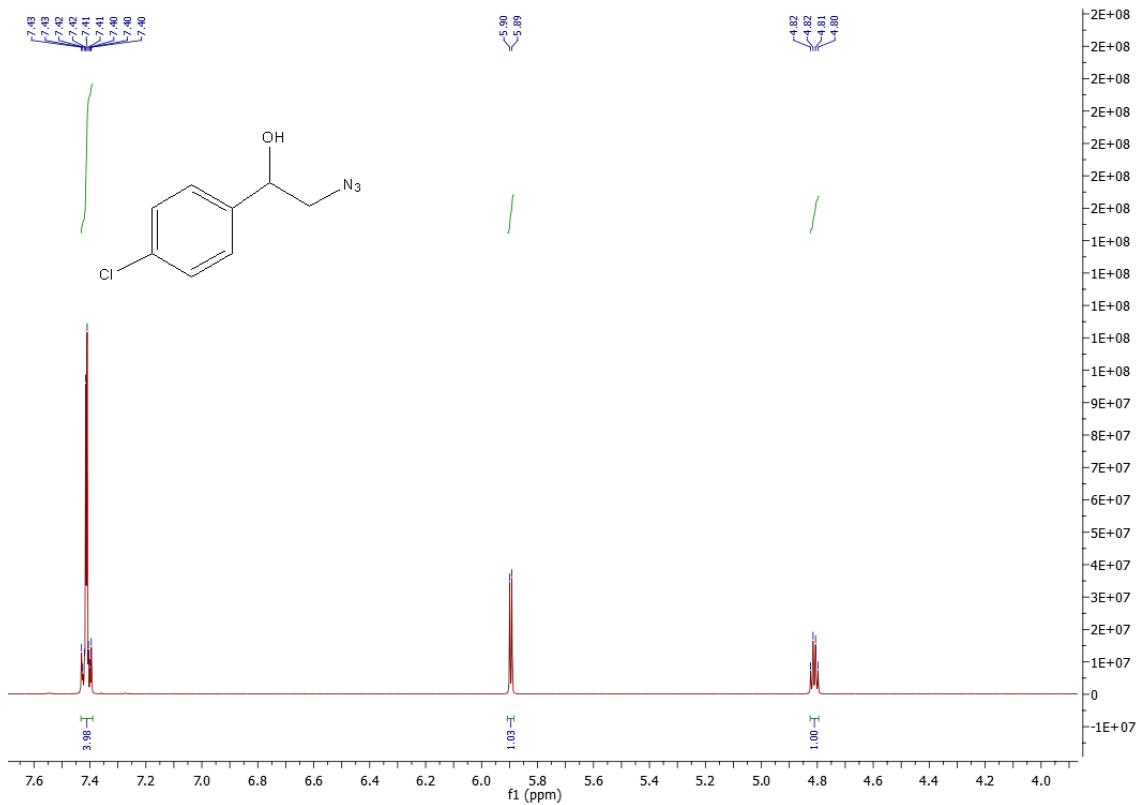


Slika 9.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **1**.

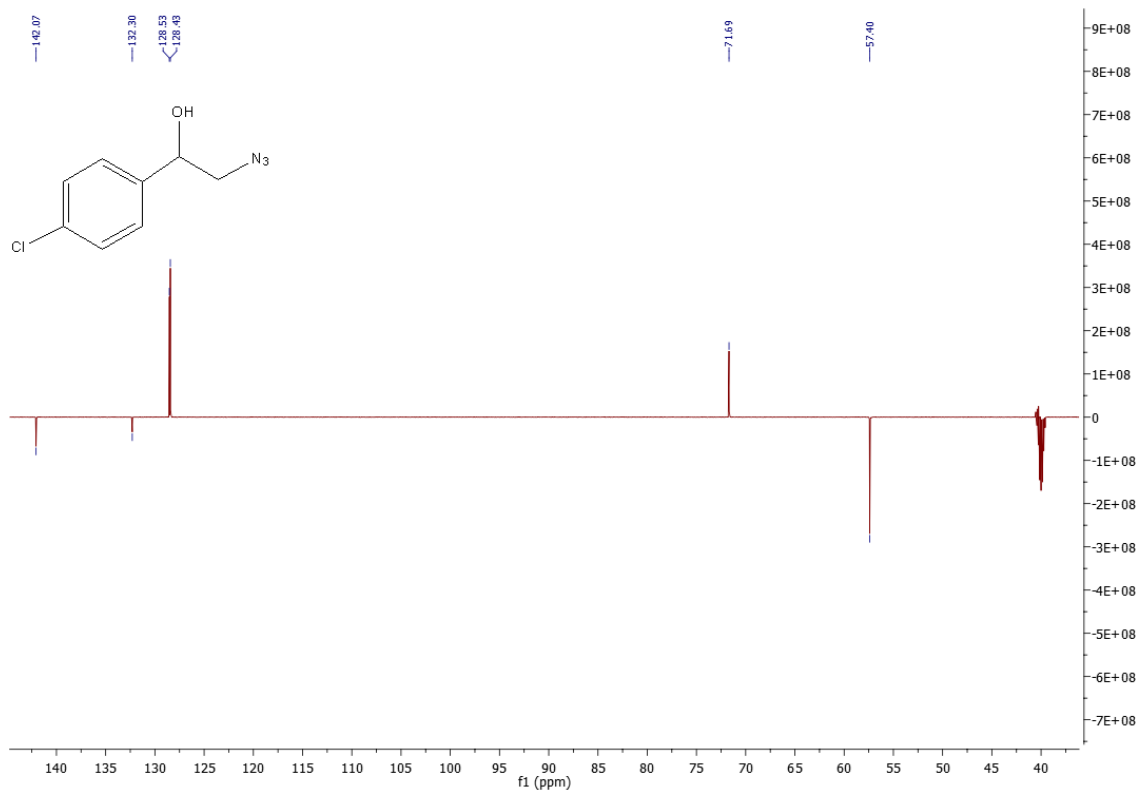


Slika 10.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **1**.

Iz  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **1** vidljivo je ukupno 9 signala, odnosno jedan singlet, 5 dubleta i 3 tripleta u području 3.00–7.60 ppm. Naime, bitno je istaknuti da propargilnoj skupini zbog karakteristične trostruke veze na protonskim spektrima odgovaraju dubleti i tripleti. Karakteristični dubleti i tripleti u području između 6.46 i 7.57 ppm odgovaraju protonima indolne jezgre (slika 9). Sukladno tomu, u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru spoja **1** primjećujemo 9 signala sveukupno: jedan signal parnog ugljikovog atoma  $\text{CH}_2$  skupine, 2 signala kvaternih ugljikovih atoma i 6 signala neparnih ugljikovih atoma  $\text{CH}$  skupine u području 35.00–140.00 ppm (slika 10).

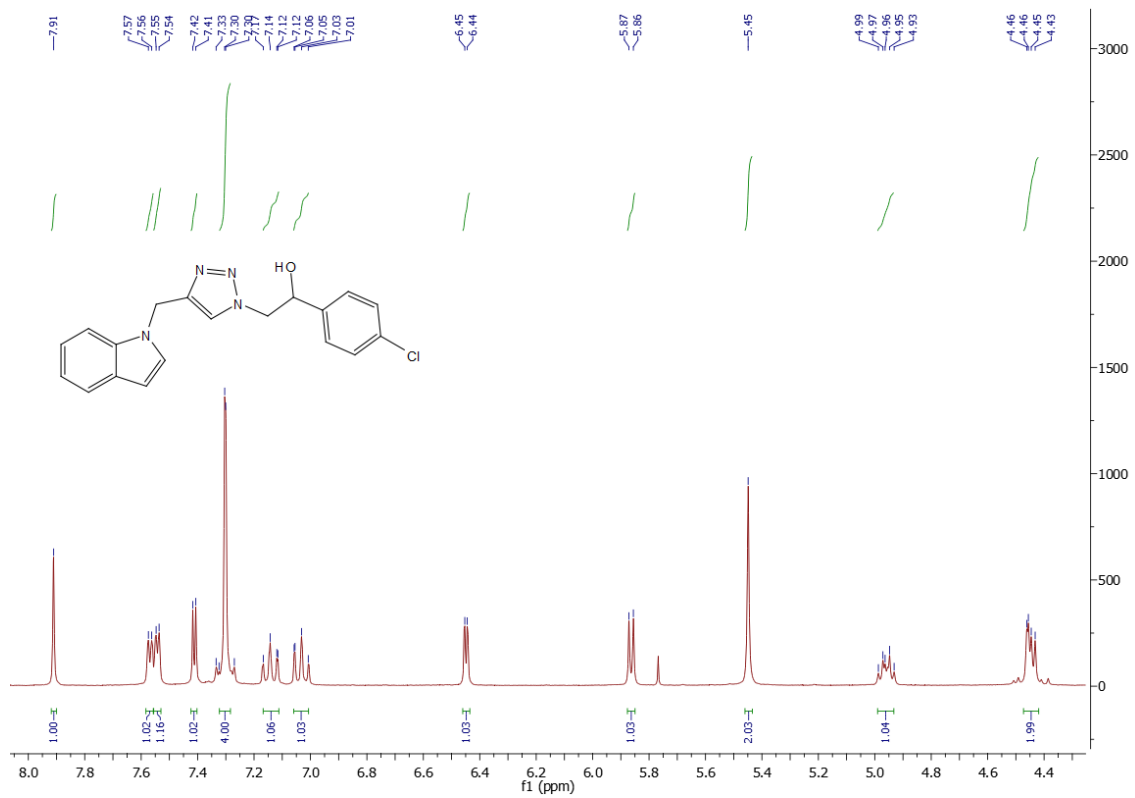


Slika 11. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 6.

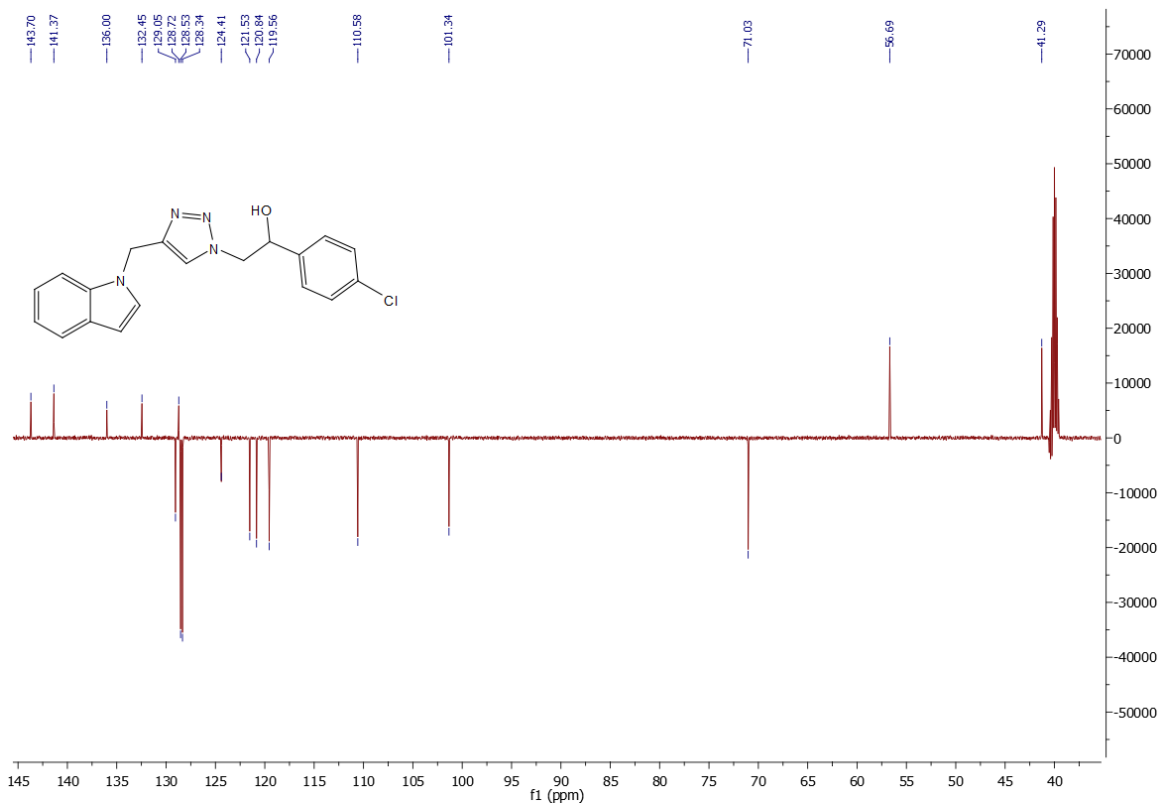


**Slika 12.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 6.

U  $^1\text{H}$  spektru spoja 6 primjećujemo ukupno 3 signala: multiplet pri 7.39–7.43 ppm koji odgovara protonima benzenske jezgre, dublet pri 5.89–5.90 ppm karakterističan za OH skupinu, te kvartet pri 4.80–4.82 ppm kojeg pripisujemo protonima alifatske CH skupine (slika 11). Aromatski su protoni uvijek odsjenjeni, stoga apsorbiraju pri nižim vrijednostima primijenjenog polja. Proton hidroksilne skupine apsorbira pri nešto nižem polju u odnosu na CH proton, a razlog tomu je njegova odsjenjenost, odnosno efekt elektron-odvlačećeg supstituenta. Hidroksilni se proton cijepa s metinskim protonom, stoga signal OH skupine uočavamo kao dublet. Nadalje, u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru spoja 6 primjećujemo ukupno 6 signala: jedan signal parnog  $\text{CH}_2$  atoma, 2 signala kvaternih ugljikovih atoma i 3 signala neparnih CH atoma u području od 35.00 do 145.00 ppm (slika 12).

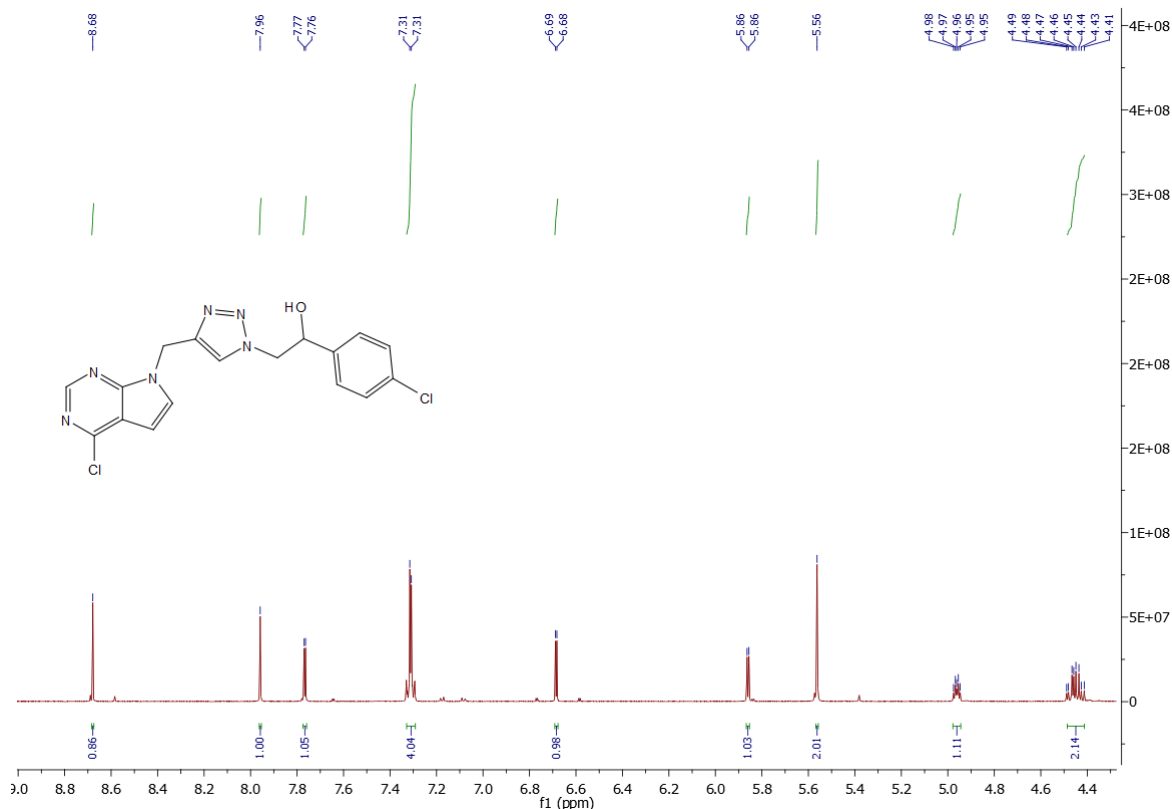


Slika 13.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 7



Slika 14.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 7

U  $^1\text{H}$  spektru spoja 7 vidljivo je ukupno 12 signala, odnosno 2 singleta, 5 dubleta, 3 tripleta i 2 multiplata. Singlet na 7.91 ppm ukazuje na prisutnost 1,2,3-triazolnog prstena. Signali u području 6.45–7.57 ppm odgovaraju aromatskim protonima benzenske, odnosno indolne jezgre. Dublet pri 5.86–5.87 ppm karakterističan je za hidroksilni proton, te ukazuje na njegovu odsjenjenost u odnosu na protone dviju susjednih metilenskih skupina (slika 13). Nadalje, u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru spoja 7 primjećujemo ukupno 17 signala: 2 signala parnih  $\text{CH}_2$  atoma, 5 signala kvaternih ugljikovih atoma i 10 signala neparnih CH atoma u području od 40.00–145.00 ppm. Apsorpcija metilenskog ugljikovog atoma koji povezuje indolnu i 1,2,3-triazolnu jezgru na ovom je spektru prisutna pri nešto višem polju u odnosu na protonski spektar, a razlog tomu je veća zasjenjenost zbog karakterističnih cijepanja s protonima u njegovoj blizini. Karakteristični signal kvaternog ugljikovog atoma triazolne jezgre vidljiv je pri 143.70 ppm, dok se pomak neparnog CH atoma triazola nalazi na 124.41 ppm (slika 14).



Slika 15.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **9**.

U usporedbi s protonskim spektrom spoja **7**, u  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **9** primjećujemo samo 9 signala, što objašnjavamo činjenicom da su na položajima pet i sedam indolne jezgre prisutni dušikovi atomi, odnosno atom klora na položaju četiri. Upravo iz tog razloga, odnosno veće odsjenjenosti, aromatski proton u položaju šest indolne jezgre apsorbira pri nešto nižem polju u odnosu na spoj **7**. Singlet na 7.96 ppm ponovno ukazuje na prisutnost 1,2,3-triazolnog prstena (slika 15).

U  $^1\text{H}$  NMR spektrima svih sintetiziranih 1,2,3-triazolnih derivata (**7–11**) vidljivi su karakteristični pomaci koji odgovaraju metilenskoj skupini, isto kao i kod monoalkiliranih derivata heterocikla. Položaji tih signala u prvom redu ovise o broju dušikovih atoma u heterocikličkoj strukturi, a također i o prisutnosti klora kao elektron-odvlačećeg supstituenta. Ono što nam upućuje na uspješno provedenu reakciju 1,3-dipolarne cikloadicije je pomak protona CH skupine triazolne jezgre sintetiziranih 1,2,3-triazolnih derivata u odnosu na CH proton propargiliranih prekursora. U slučaju spojeva **1–5**, signali koji odgovaraju CH alifatskoj skupini nalaze se na 3.39–3.60 ppm,

dok su singleti karakteristični za 1,2,3-triazolni prsten spojeva **7–11** vidljivi pri nešto nižem polju, odnosno 7.91–8.09 ppm.



## 5. ZAKLJUČCI

- U ovom su radu uvođenjem propargilne skupine na dušik u položaju jedan purina i purinskih izostera pripremljeni odgovarajući terminalni alkini (**1–5**), prekursori za daljnju sintezu ciljanih produkata.
- Reakcijom nukleofilne supstitucije s natrijevim azidom sintetiziran je azidni derivat acetofenona, koji je redukcijom uz natrijev borov hidrid preveden u azidni benzenski derivat sa sekundarnom hidroksilnom skupinom (**6**), koji je ključan prekursor za sintezu ciljanih spojeva.
- Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom alkinilnih derivata purina i purinskih izostera (**1–5**) i azido prekursora (**6**) primjenom ultrazvučnog zračenja priređeni su ciljani aril-supstituirani *N*-heterociklički 1,2,3-triazolni derivati (**7–11**), u obliku racemične smjese.
- U spomenutoj "*klik*" reakciji između odgovarajućih prekursora korišten je bakrov(II)acetat u metanolu kao katalizator, pri čemu su dobiveni isključivo 1,4-disupstituirani regioizomeri.
- Strukture priređenih spojeva potvrđene su spektroskopskim metodama  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR.
- Biološka ispitivanja novosintetiziranih spojeva (**7–11**) su u tijeku.

## 6. LITERATURA

1. Feng L.-S., Zheng M.-J., Zhao F., Liu D., 1,2,3-Triazole hybrids with anti-HIV-1 activity, *Arch Pharm.*, 354 (2021) 1–10.
2. Dheer, D., Singh, V., Shankar, R., Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments, *Bioorg. Chem.*, 71 (2017) 30–54.
3. Parker, W. B., Enzymology of Purine and Pyrimidine Antimetabolites Used in the Treatment of Cancer, *Chem. Rev.*, 109 (2009) 2880–2893.
4. Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P. J., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T. A., Stefaniak, M., Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation, *Green Chem.*, 10 (2008) 31–36.
5. Moses, J.E.; Moorhouse, A.D., The growing applications of click chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, 36 (2007) 1249–1262.
6. Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B., Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, *Angew. Chem. Int. ed.*, 40 (2001) 2004–2021.
7. Huisgen, R., Szeimies, G., Mobius, L., 1.3-Dipolare Cycloadditionen; XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen, *Chem. Ber.*, 100 (1967) 2494–2507.
8. Hein, J. E., Fokin, V. V., Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides, *Chem. Soc. Rev.*, 39 (2010) 1302–1315.
9. Raić-Malić S., Mešćić A., Recent Trends in 1,2,3-Triazolo-Nucleosides as Promising Anti-Infective and Anticancer Agents, *Curr. Med. Chem*, 22 (2015) 1462–1499.
10. Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G., & Fokin, V. V., Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008) 8923–8930.
11. Haider S., Sarwar Alam M., Hamid H., 1, 2, 3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. *Inflamm. Cell. Signal*, 8 (2014) 27–41.
12. Kabalah-Amitai, L., Mayzel, B., Kauffmann, Y., Fitch, A.N., Bloch, L., Gilbert, P., Pokroy, B., Vaterite crystals contain two interspersed crystal structures, *Sci.*, 340 (2013) 454–457.
13. Meldal, M., Polymer “Clicking” by CuAAC Reactions, *Macromol. Rapid Commun.*, 29 (2008) 1016–1051.

14. Dag, A., Durmaz, H., Kirmizi, V., Hizal, G., Tunca, V., An easy way to the preparation of multi-miktoarm star block copolymers via sequential double click reactions, *Polym. Chem.*, 1 (2010) 621–623.
15. Bock, V. D., Hiemstra, H., van Maarseveen, J. H., CuI-Catalyzed Alkyne-Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006 (2006) 51–68.
16. Kharb, R., Sharma, P. C., Yar, M. S., Pharmacological significance of triazole scaffold, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 26 (2010) 1–21.
17. Khan, M. F., Verma, G., Akhtar, W., Marella, A., Alam, M. M., Akhter, M., Husain, A., Hasan, S. M., Shaquiquzzaman, M. and Haider, S. R., Synthetic Trends Followed for the Development of 1,2,3-Triazole Derivatives, *Int. J. Drug Dev. Res.*, 9 (2017) 22–25.
18. González-Calderón, D., Mejía-Dionicio, M. G., Morales-Reza, M. A., Ramírez-Villalva, A., Morales-Rodríguez, M., Jauregui-Rodríguez, B., Fuentes-Benites, A., Azide-enolate 1,3-dipolar cycloaddition in the synthesis of novel triazole-based miconazole analogues as promising antifungal agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 112 (2016) 60–65.
19. Ruddarraju, R. R., Murugulla, A. C., Kotla, R., Tirumalasetty, M. C. B., Wudayagiri, R., Donthabakthuni, S., & Maroju, R., Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant amide derivatives, *Med. Chem. Comm.*, 8 (2017) 176–183.
20. Ali, A., Corrêa, A. G., Alves, D., Zukerman-Schpector, J., Westermann, B., Ferreira, M. A. B., & Paixão, M. W., An efficient one-pot strategy for the highly regioselective metal-free synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles, *Chem. Commun.*, 50 (2014) 11926–11929.
21. Legraverend, M., Grierson, D. S., The purines: Potent and versatile small molecule inhibitors and modulators of key biological targets, *Bioorg. Med. Chem.*, 14 (2006) 3987–4006.
22. Wang, Y.-N., Bheemanaboina, R. R. Y., Cai, G.-X., Zhou, C.-H., Novel purine benzimidazoles as antimicrobial agents by regulating ROS generation and targeting

- clinically resistant *Staphylococcus aureus* DNA groove. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 28 (2018) 1621–1628.
23. Aird, S. D., Ophidian envenomation strategies and the role of purines, *Toxic.*, 40 (2002) 335–393.
24. J. A. Joule, K. Milles, Heterocyclic Chemistry, *John Wiley and Sons*, 5 (2010) 515–538.
25. O. A. Stasyuk, H. Szatyłowicz i T. M. Krygowski, J., Organic Chemistry, *J. Org. Chem.*, 77 (2012) 4035–4045.
26. Rosemeyer, H., The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products. *Chem. Biodivers.*, 1 (2004) 361–401.
27. Cosgrove, M., Nucleotides, *Nutr.*, 14 (1998.) 748–751.
28. Tunçbilek, M., Ateş-Alagöz, Z., Altanlar, N., Karayel, A., & Özbey, S., Synthesis and antimicrobial evaluation of some new substituted purine derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 17 (2009) 1693–1700.
29. Walker, R. T., Clercq, E., Eckstein, F., Nucleoside Analogues; Chemistry, Biology, and Medical Applications, *Plenum Press. New York*, 17 (1979) 409–436.
30. Nielsen, O. H., Vainer, B., & Rask-Madsen, J., The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 15 (2001) 1699–1708.
31. Kumara Swamy, K. C., Bhuvan Kumar, N. N., Balaraman, E., Pavan Kumar, K. V. P., Mitsunobu and related reactions: advances and applications, *Chem. Rev.*, 109 (2009) 2551–2651.
32. Anastas, P. T., Kirchhoff, M. M., Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry, *Acc. Chem. Res.*, 35 (2002) 686–694.
33. Ahmed, M. F., Hebat-Allah, S. A., Eman, H. A., Ali, A. S., Mohammad, Y. A., Serag E. I. E., Synthesis, In Vitro Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Some New Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine Derivatives, *Mol. Rev.*, 24 (2019) 1080–1082.
34. Dzyuba, S. V., Kollar, K. D., Sabnis, S. S., Synthesis of Imidazolium Room-Temperature Ionic Liquids. Exploring Green Chemistry and Click Chemistry Paradigms in Undergraduate Organic Chemistry Laboratory, *J. Chem. Educ.*, 86 (2009) 799–801.

35. Paiva, A., Craveiro, R., Aroso, I., Martins, M., Reis, R. L., Duarte, A. R. C., Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2 (2014) 1063–1071.
36. Smith, E. L., Abbott, A. P., & Ryder, K. S., Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications, *Chem. Rev.*, 114 (2014) 11060–11082.
37. Baig, R. B. N., Varma, R. S., Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis, *Chem. Soc. Rev.*, 41 (2012) 1559–1584.
38. Lerin, L. A., Loss, R. A., Remonato, D., Zenevicz, M. C., Balen, M., Netto, V. O., de Oliveira, D., A review on lipase-catalyzed reactions in ultrasound-assisted systems, *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 37 (2014) 2381–2394.

## 7. ŽIVOTOPIS

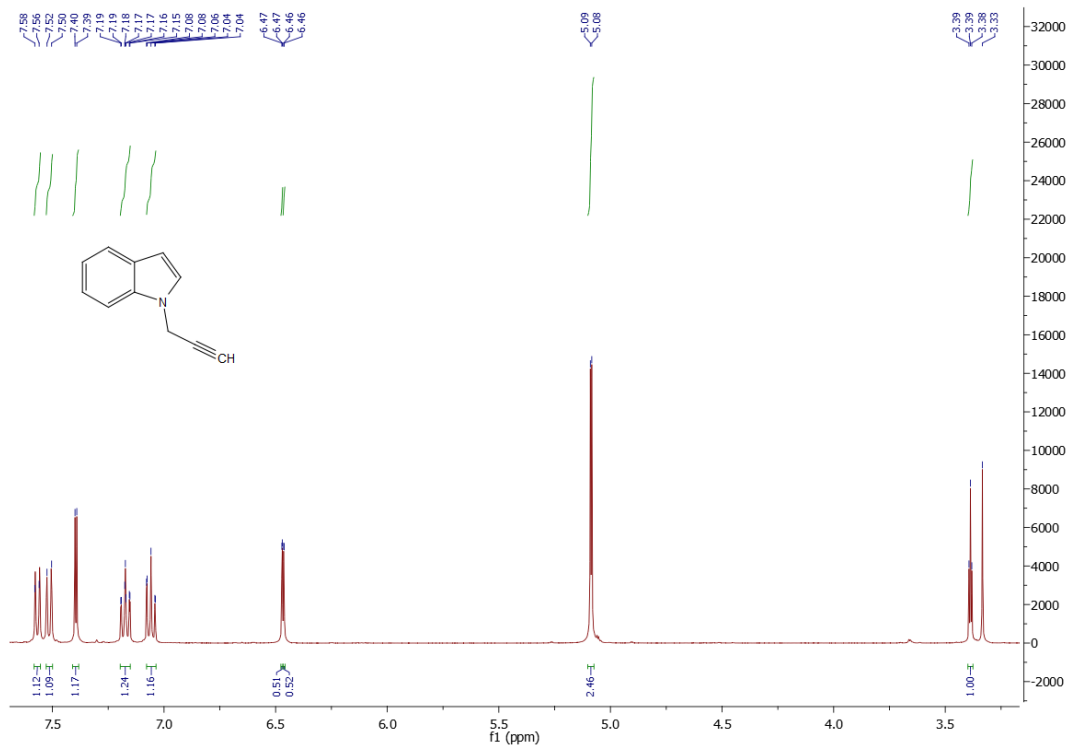


Moje je ime Doria Curiš [REDACTED] Nakon završene Osnovne škole Alojzija Stepinca, u Zagrebu sam također upisala XI. gimnaziju. Maturirala sam 2016.godine, a potom upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, studij Kemija i inženjerstvo materijala. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja obaveznu sam stručnu praksu odradila na Institutu Ruđer Bošković, u Laboratoriju za bimolekularne interakcije i spektroskopiju. Tijekom cjelokupnog dosadašnjeg studiranja aktivno sam sudjelovala u radu Studentskog zbora FKIT-a kao predstavica svog preddiplomskog studija, gdje bih posebno istaknula sudjelovanje u organizaciji I. Studentskog kongresa o inženjerstvu materijala e-SKIM održanog 2019. godine.

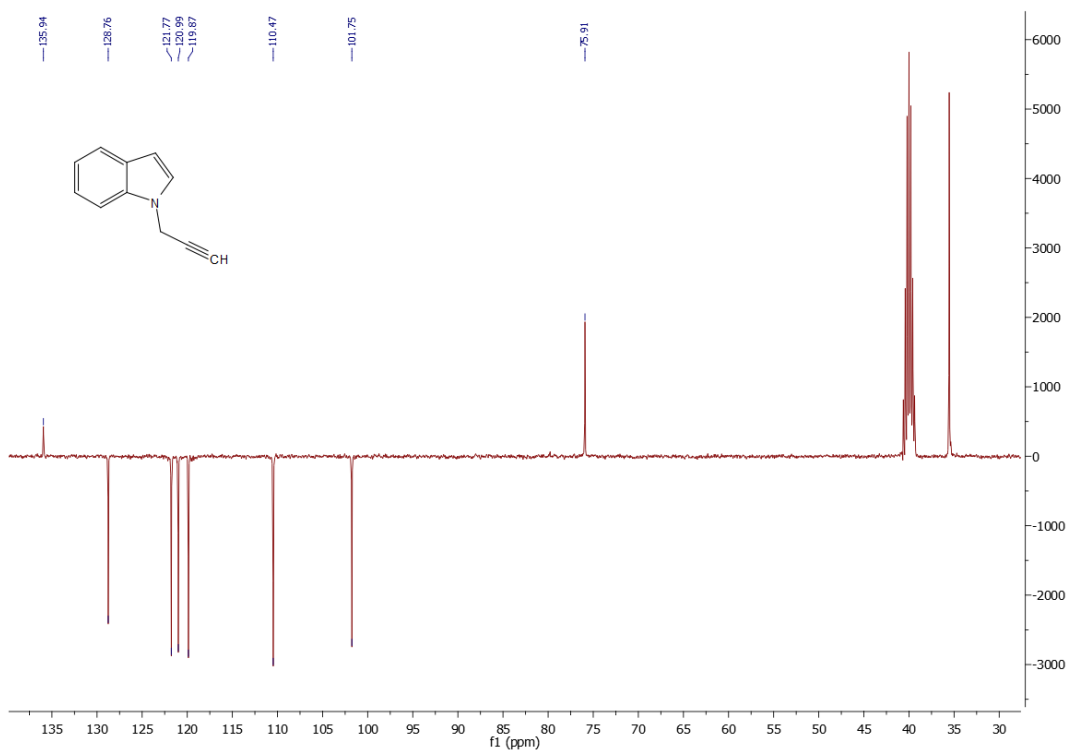
## 8. PRILOZI

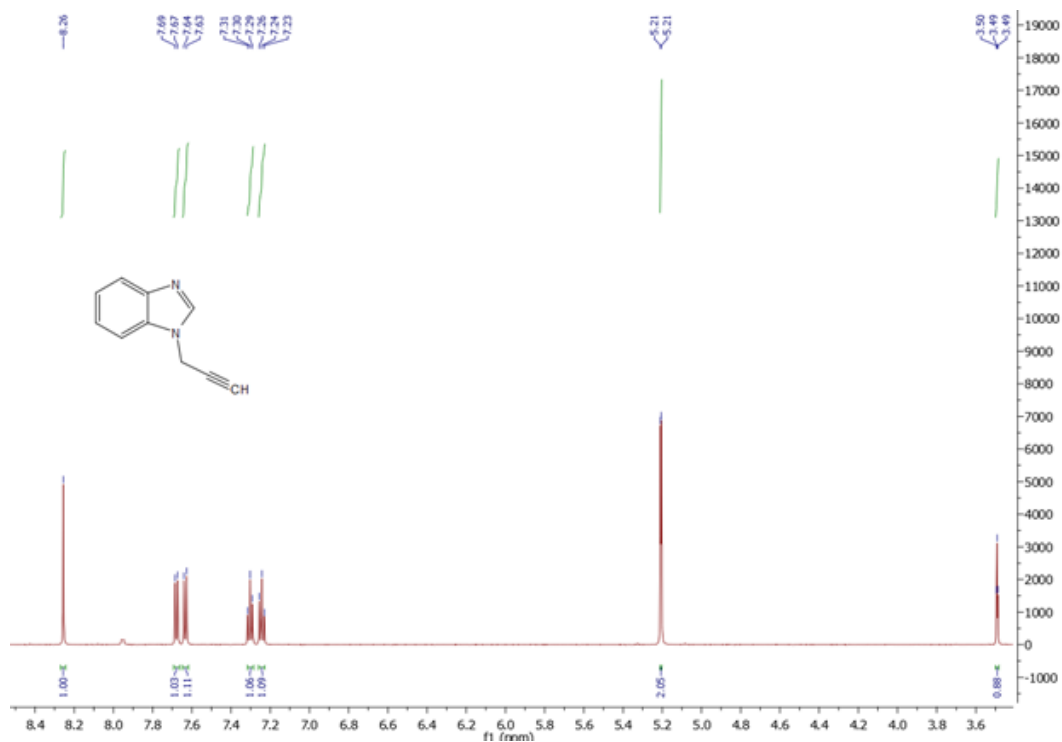
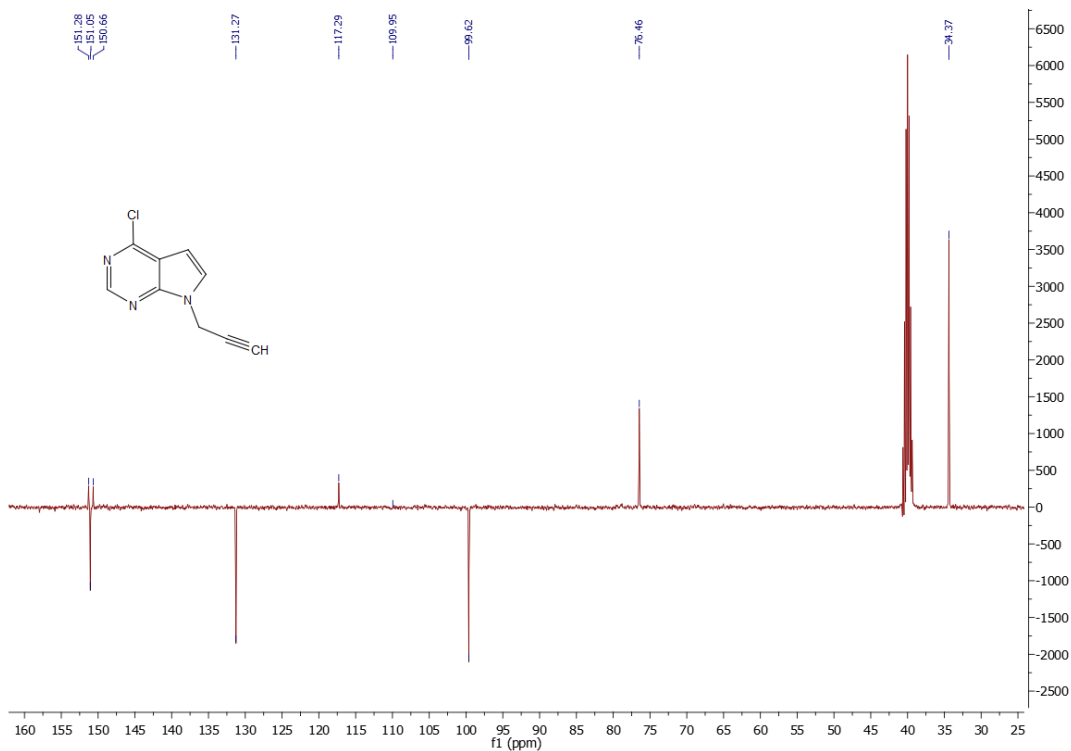
Prilog 1. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 1

a)



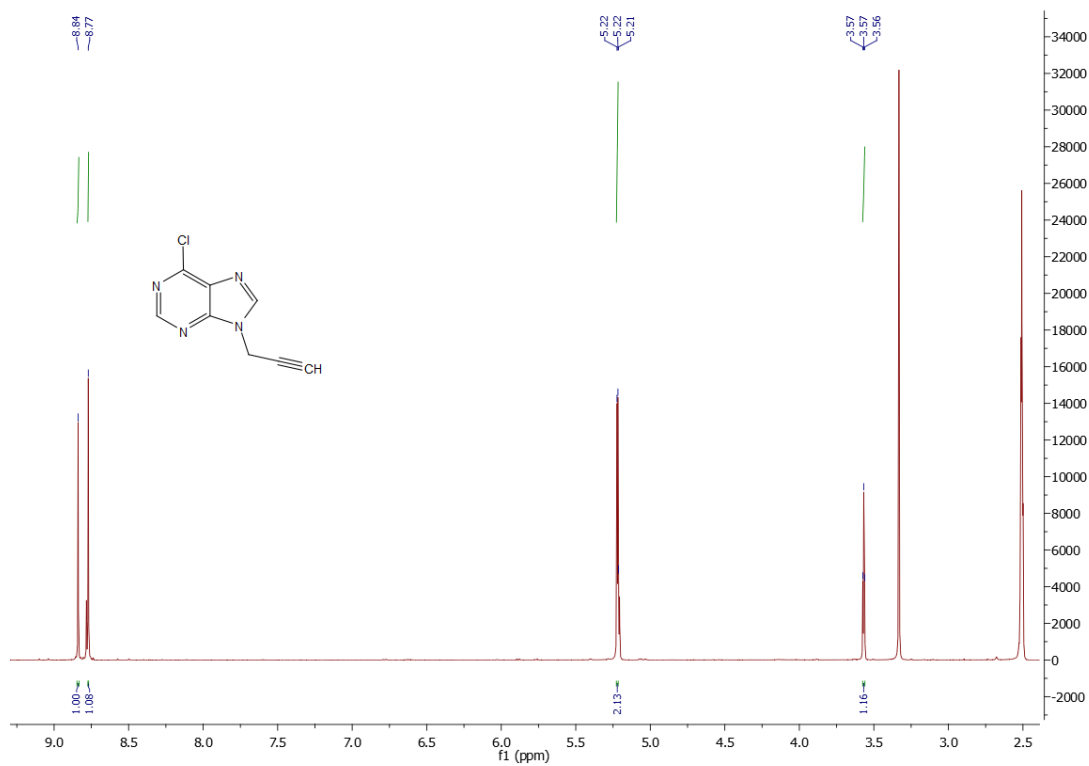
b)



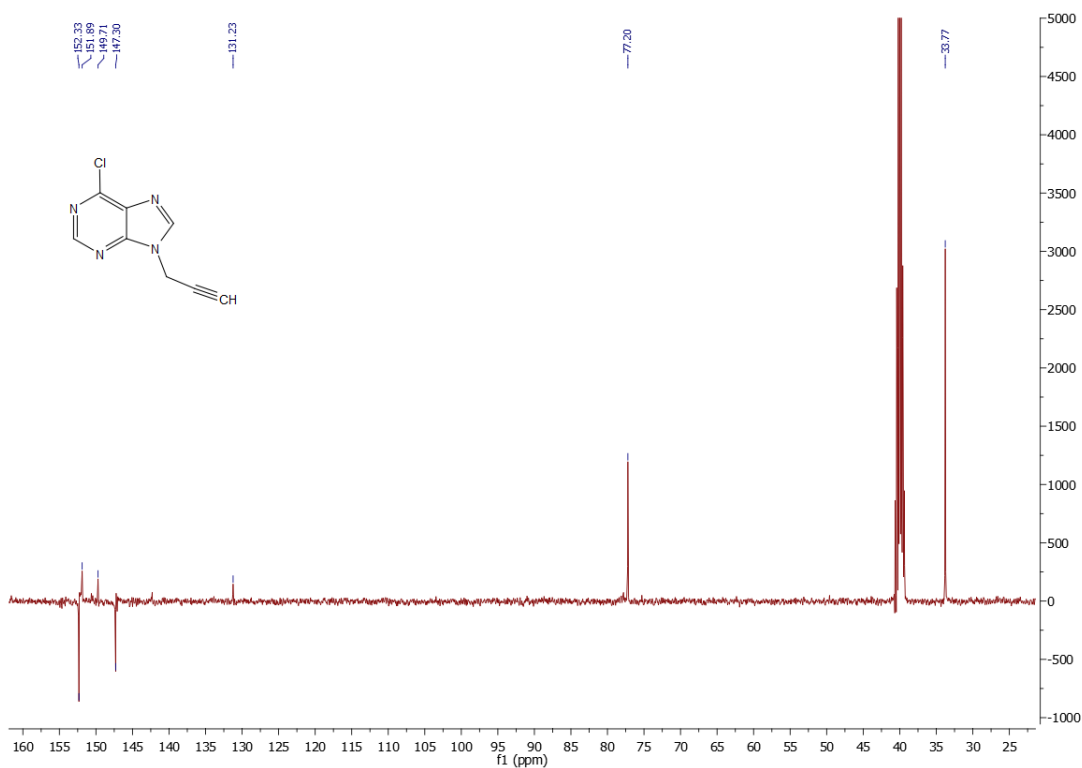
Prilog 2.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 2Prilog 3.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 3

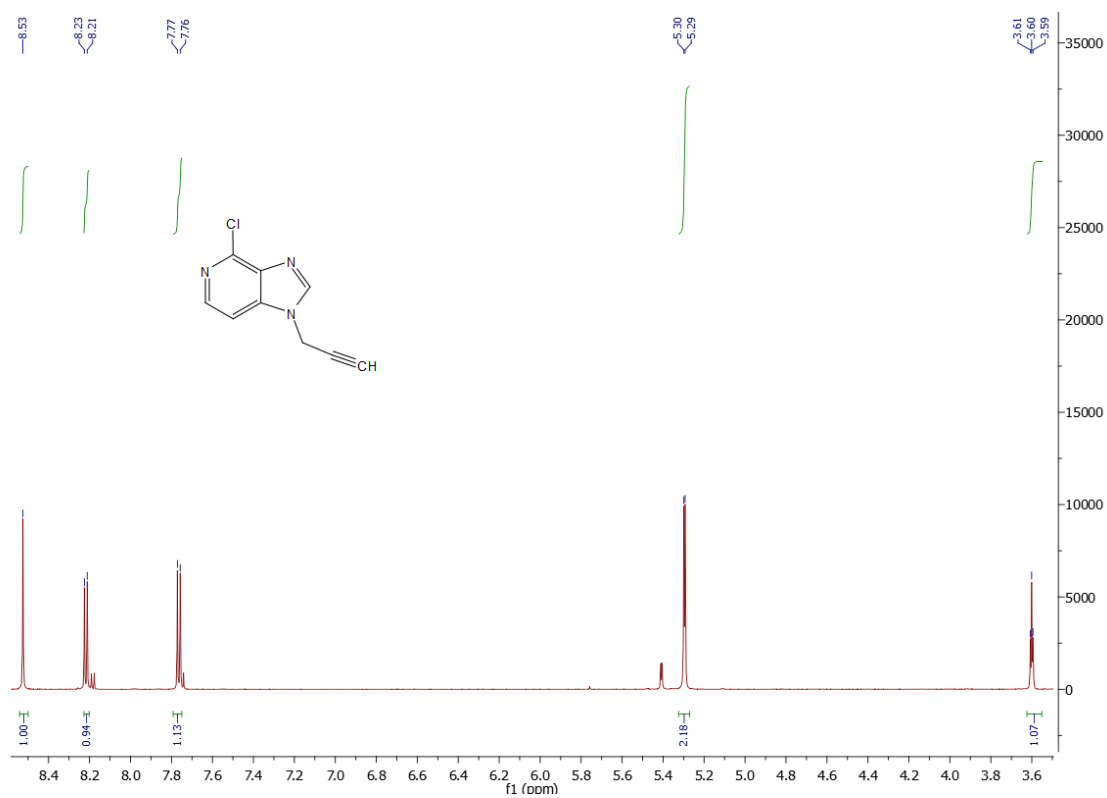
Prilog 4. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 4

a)



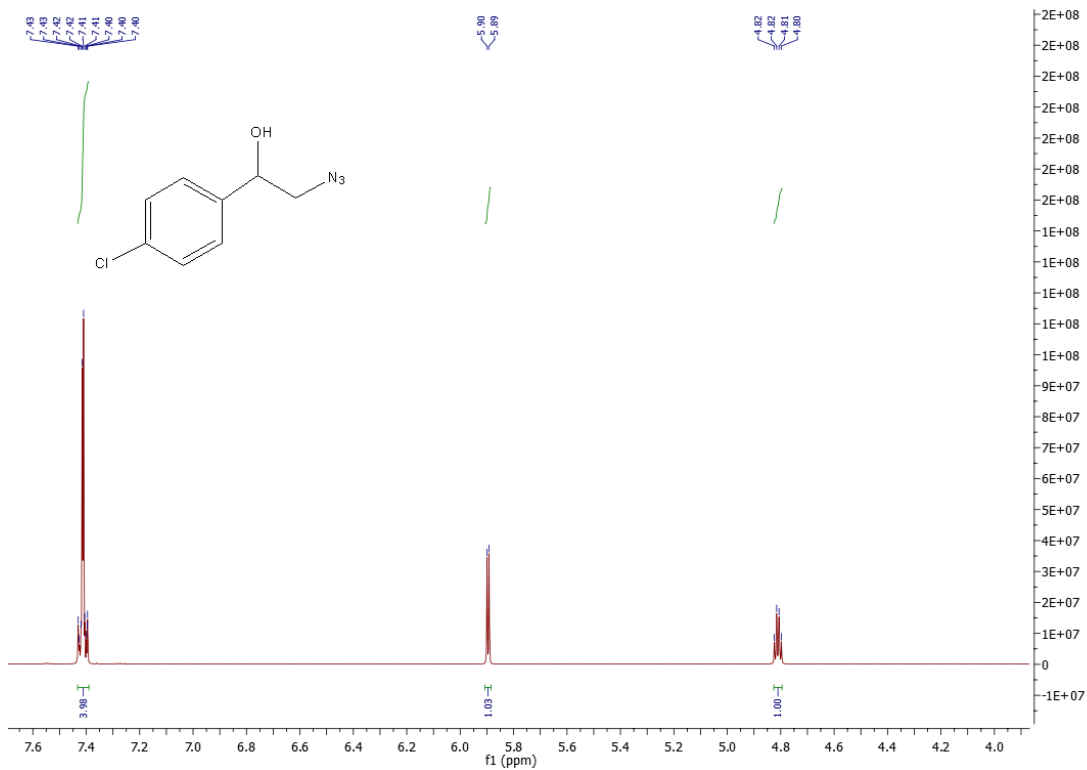
b)



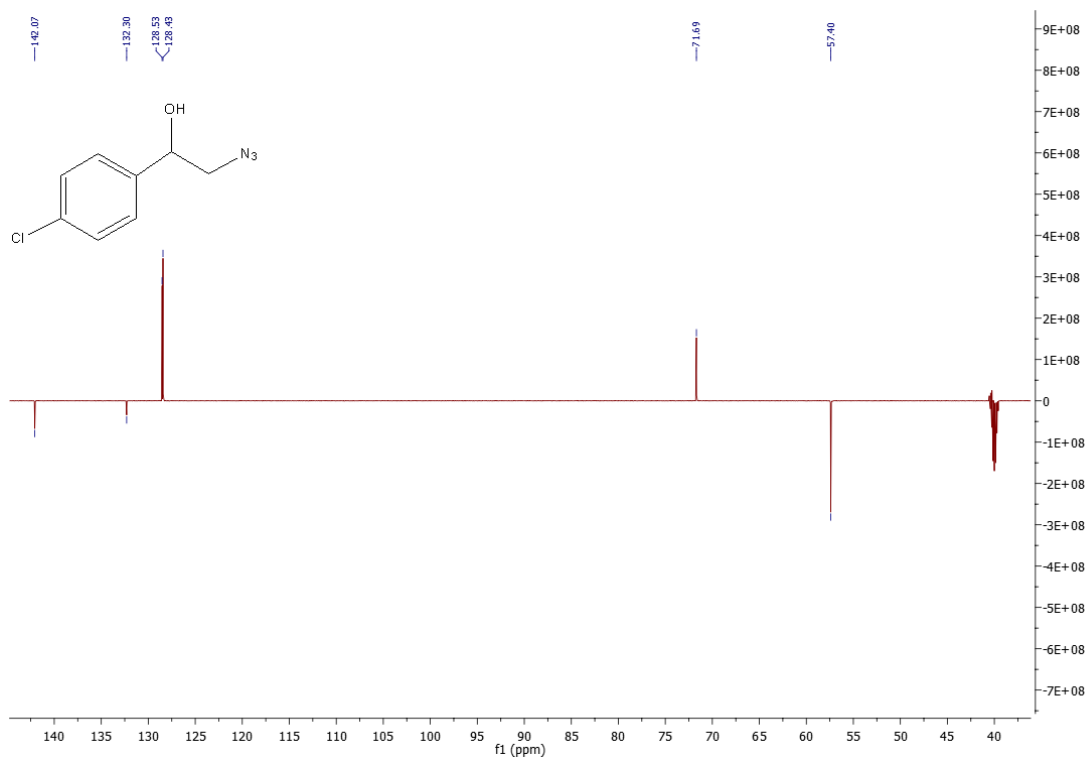
Prilog 5.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 5

Prilog 6. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 6

a)

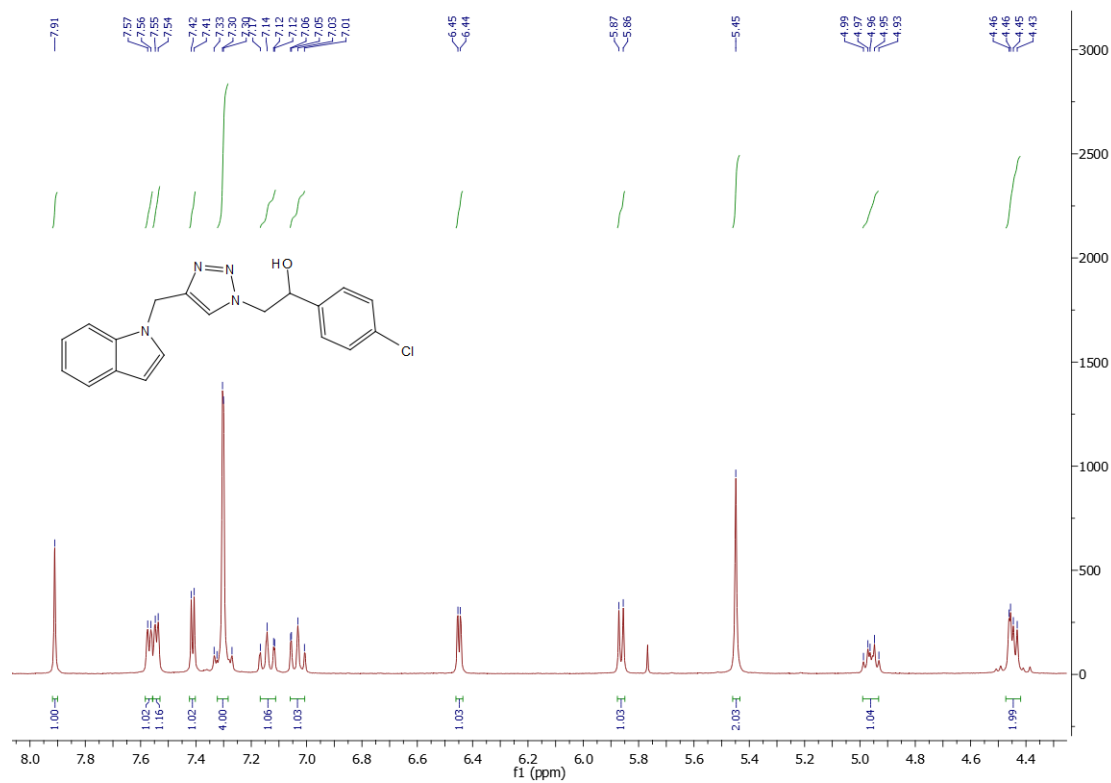


b)

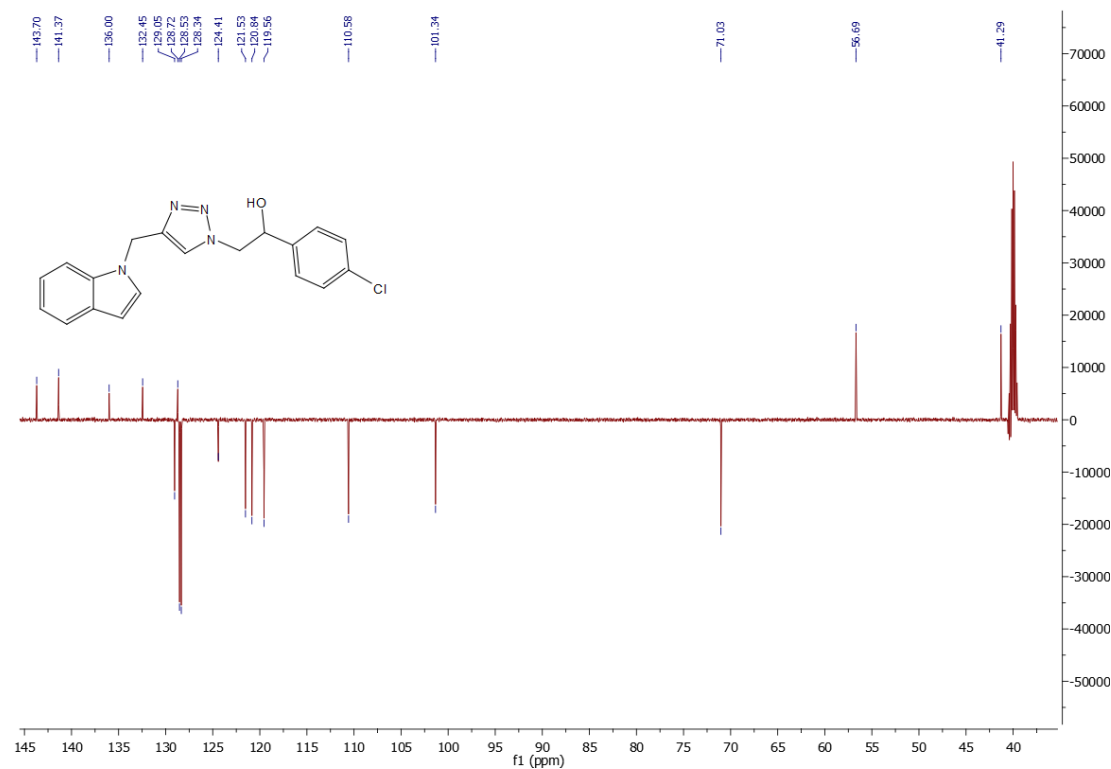


Prilog 7. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 7

a)



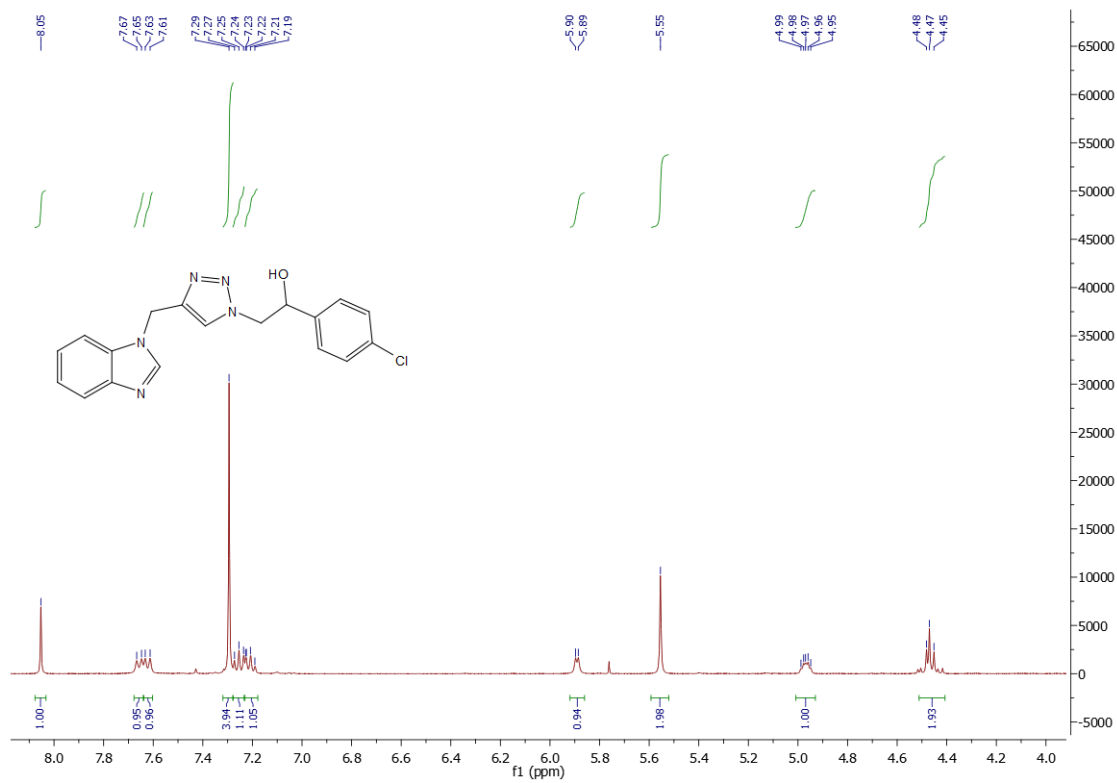
b)



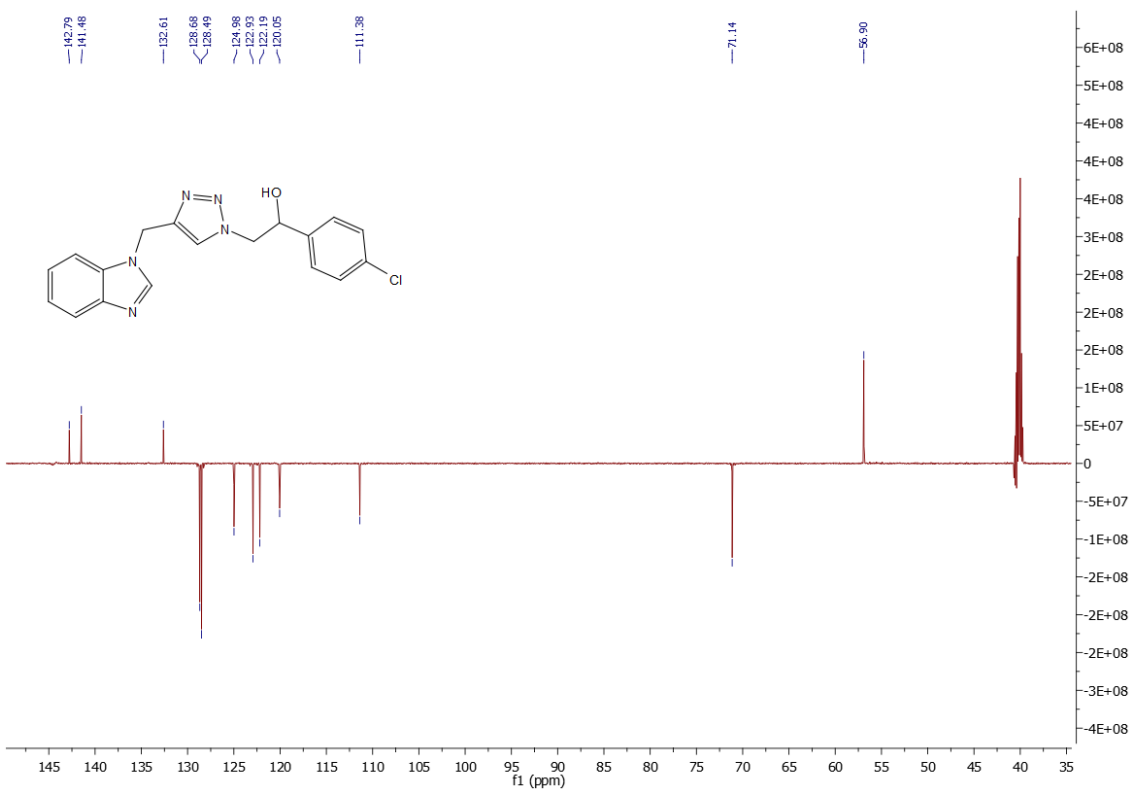


Prilog 8. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 8

a)

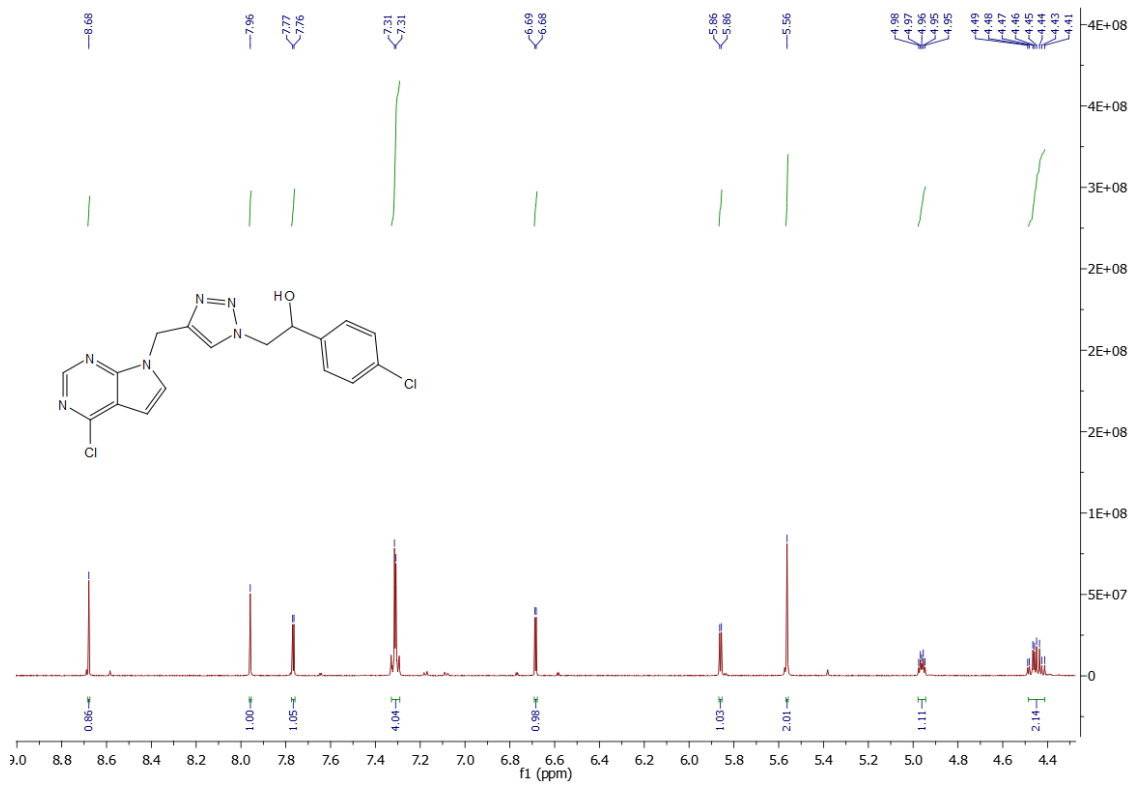


b)



Prilog 9. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 9

a)

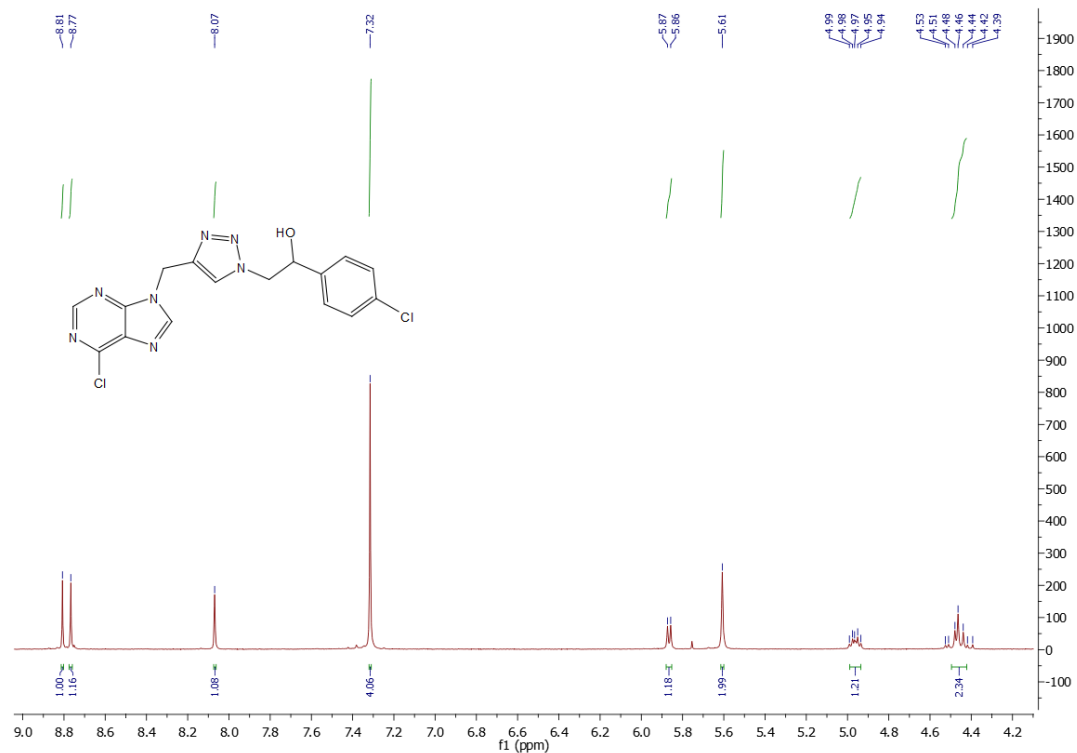


b)

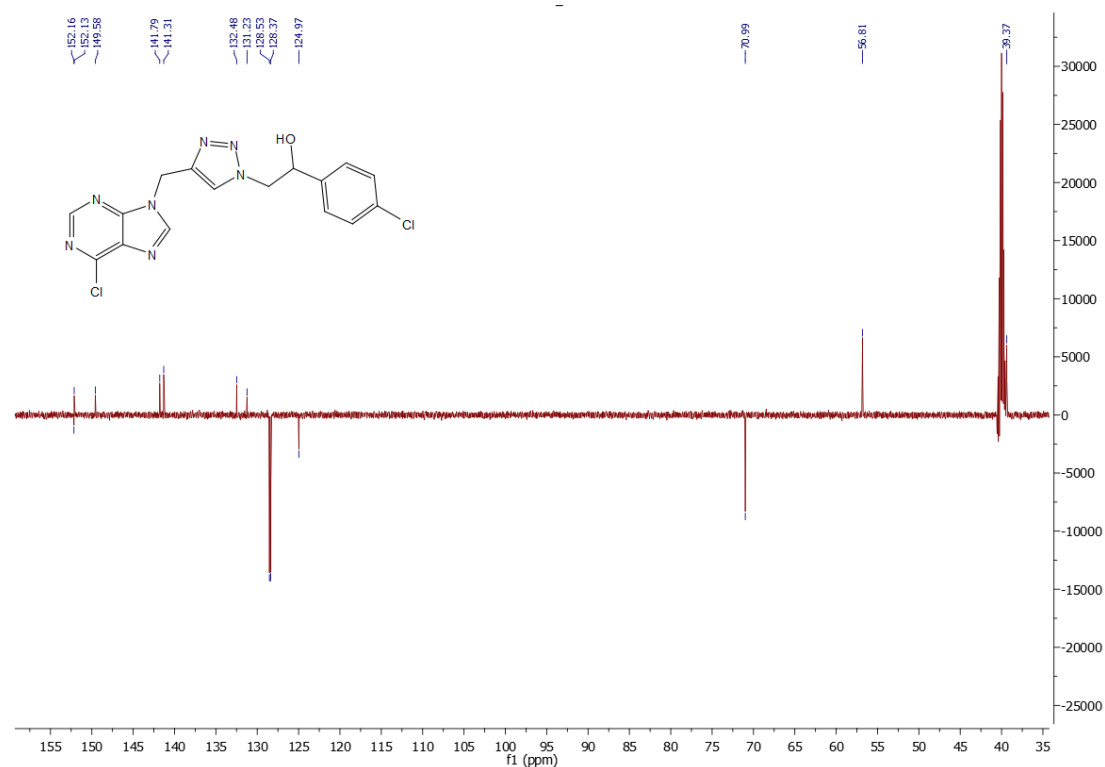


Prilog 10. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **10**

a)

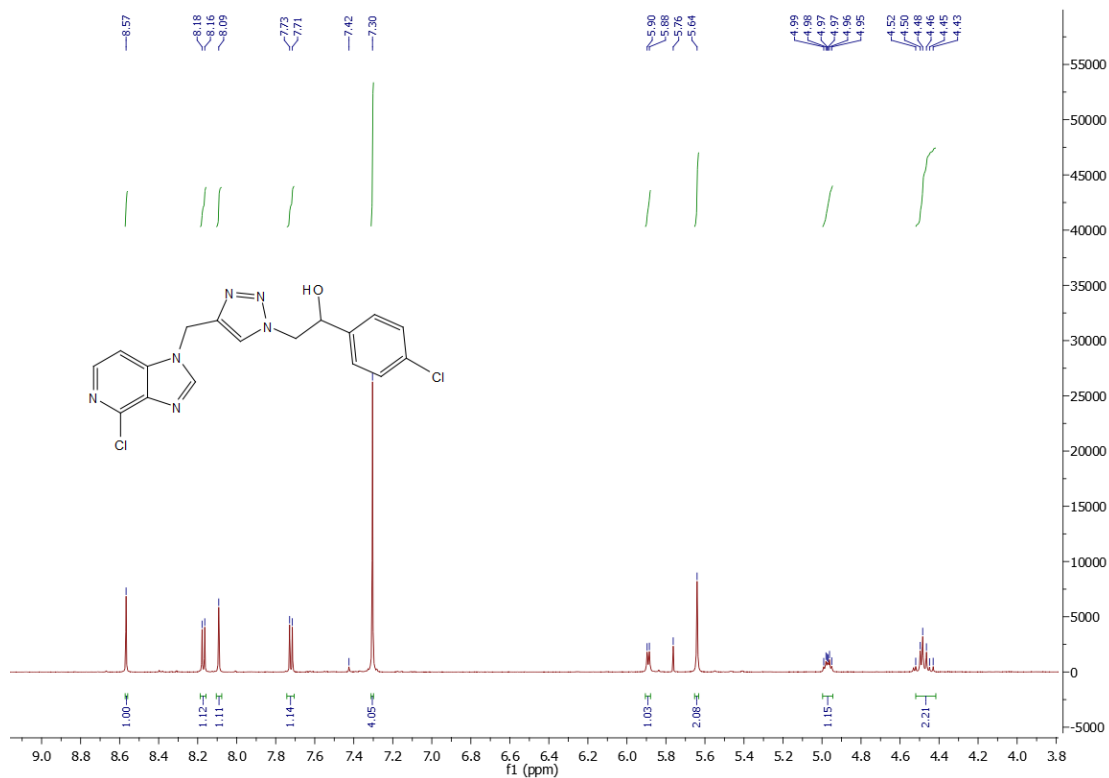


b)



Prilog 11. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **11**

a)



b)

