

# Sinteza novih aril-supstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata purina i purinskih bioizostera

---

**Forjan, Elizabeta**

**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:149:915212>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Elizabeta Forjan

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Elizabeta Forjan

**Sinteza novih aril-supstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata purina i  
purinskih bioizostera**

**ZAVRŠNI RAD**

Voditelj rada: prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić

Članovi ispitnog povjerenstva:

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

Zagreb, rujan 2021.

*Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.*

*Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Silvani Raić-Malić na predloženoj temi i pomoći prilikom izrade ovog rada.*

*Posebno zahvaljujem mag. appl. chem. Martini Piškor na edukaciji i brojim savjetima, susretljivosti i stručnom vodstvu tijekom rada u laboratoriju, bez kojih izrada ovog rada ne bi bila moguća.*

*Zahvaljujem svim članovima Zavoda za organsku kemiju na ugodnom radnom okruženju i posebnoj susretljivosti koju su pokazali pri izradi eksperimentalnog dijela rada.*

*Zahvaljujem i svim članovima obitelji koji su mi omogućili ovaj studij i cijelim putem bili velika podrška.*

## SAŽETAK RADA

### Sinteza novih aril-supstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata purina i purinskih bioizostera

Cilj ovog rada bila je sinteza novih aril-supstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata purina i purinskih bioizostera **7–11**, kao racemične smjese, s potencijalnim antitumorskim djelovanjem. U tu svrhu sintetizirani su propargilirani derivati indola, benzimidazola, 6-klor-9*H*-purina, 4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidina i 4-klor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina **1–5** te odgovarajući aromatski 1,2-azidoalkohol. Reakcijama 1,3-dipolarne cikloadicije odgovarajućeg azida **6** i terminalnih alkina **1–5** uz Cu(I) kao katalizator, koje su provedene primjenom ultrazvuka, dobiveno je pet novih konjugata purina i purinskih bioizostera **7–11**. Strukture svih sintetiziranih spojeva potvrđene su <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom.

Ključne riječi: purin, purinski bioizosteri, „klik“ kemija, alkin-azid cikloadicija, ultrazvučna sinteza

## SUMMARY

### The synthesis of new aryl-substituted 1,2,3-triazole purine and purine bioisosteres

The aim of this work was the synthesis of new aryl-substituted 1,2,3-triazole purine and purine bioisosteres **7–11**, as racemic mixture, with potential antitumor activity. For this purpose, propargylated indole, benzimidazole, 6-chloro-9*H*-purine, 4-chloro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridine and 4-chloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine were synthesised. Furthermore, para-bromo substituted phenacyl bromides were treated with NaN<sub>3</sub>, followed by fast reduction with NaBH<sub>4</sub> to afford corresponding azido alcohol with secondary hydroxyl group. Triazole derivatives of purine and purine bioisosteres were then prepared using 1,3-dipolar cycloaddition of the corresponding azide **6** and terminal alkynes **1–5** with Cu(I) as catalyst using ultrasound irradiation. The structures of all synthesised compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy.

Key words: purine, purine bioisosteres, “click” chemistry, alkyne-azide cycloaddition, sonochemistry

## **Popis kratica**

ATP – adenzin-trifosfat

GTP – gvanozin-trifosfat

NAD – nikotinamid adenin dinukleotid

FAD – flavin adenin dinukleotid

HIV – virus humane imunodeficijencije

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

RNK – ribonukleinska kiselina

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Medicinska kemija i važnost antitumorskih lijekova</b> .....	2
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	3
<b>2.1. Purini</b> .....	4
2.1.2. Purinski derivati.....	5
2.1.3. Purinski bioizosteri.....	6
<b>2.2. Triazoli</b> .....	11
2.2.2. Svojstva 1,2,3-triazola.....	11
<b>2.3. „Klik“ kemija</b> .....	13
2.3.2. Huisgenova cikloadicija.....	13
2.3.3. Mehanizam katalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije.....	15
<b>2.4. „Zelena“ kemija</b> .....	16
2.4.2. Reakcije potpomognute ultrazvukom.....	16
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	17
<b>3.1. Opće napomene</b> .....	18
<b>3.2. Pregled sintetiziranih spojeva</b> .....	19
<b>3.3. Postupak za sintezu spojeva (1–5)</b> .....	20
<b>3.4. Postupak za sintezu 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-brombenzen (6)</b> .....	21
<b>3.5. Postupak za sintezu spojeva (7–11)</b> .....	22
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	25
<b>4.1. Sinteza spojeva</b> .....	26
<b>4.2. Analiza spektara <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR</b> .....	28
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	37
<b>6. LITERATURA</b> .....	39
<b>7. PRILOZI</b> .....	42
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	54



# **1. UVOD**

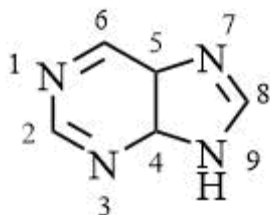
## 1.1. Medicinska kemija i važnost antitumorskih lijekova

Medicinska se kemija bavi pronalaženjem, identifikacijom i djelovanjem biološki aktivnih tvari na molekularnoj razini. Osnovni predmet istraživanja medicinske kemije jesu lijekovi i njihovi metabolički produkti. Lijekovi mogu djelovati u osnovi na sljedeće dijelove stanice: 1. membrane, koje sadržavaju brojne receptore, 2. citosol, koji sadržava membrane organela s nosiocima (transporterima) iona i enzime, 3. jezgre, na koje djeluju steroidni hormoni i antitumorski lijekovi (genska terapija). Za razumijevanje djelovanja lijekova potrebno je poznavati biofizikalne i biokemijske procese na kojima se temelji interakcija lijeka i receptora.<sup>1</sup> Rak (karcinom) jest bolest koja razara strukturu i normalno funkcioniranje tkiva. Iako točan uzrok mnogih vrsta karcinoma nije još uvijek utvrđen, poznato je da zaraze te vanjski čimbenici kao što su kemijske tvari i zračenje te genski čimbenici mogu izazvati preobrazbu normalnih stanica u zloćudne tvorevine. Početak razvijanja antikancerogenih lijekova dogodio se kad su kemijske modifikacije sumporovih iperita dovele do slučajnog otkrića dušikovih iperita koji su još uvijek u upotrebi kao protutumorski lijekovi. Sintetička se kemija od tog otkrića primjenjivala za optimiranje predvodnih struktura lijekova kandidata i sintezu farmakološki učinkovitih tvari izoliranih iz prirodnih izvora. Iako se konstantno istražuju nove metode u kliničkoj terapiji karcinoma, stvarna učinkovitost u kliničkom liječenju karcinoma često je razočaravajuća.<sup>2</sup> Problem kod antitumorskih agensa koji se koriste danas su i nuspojave koje uvelike otežavaju pacijentima proces liječenja.<sup>3</sup> Lijekovi koji se danas najviše razvijaju za liječenje raka temelje se na citostatskom djelovanju, odnosno oni sprečavaju rast i diobu mutiranih stanica. Najčešće se u takvim lijekovima nalaze derivati 1,2,3-triazolnog prstena koji imaju visoki dipolni moment što im omogućuje stvaranje vodikovih veza, *van der Waalsovih* sila i dipol-dipol privlačenja s različitim biološkim ciljanim skupinama, a i stabilni su u *in vivo* uvjetima što su preduvjeti za njihovu dobru biološku aktivnost. Uz istaknutu antikancerogenu aktivnost, 1,2,3-triazoli pokazuju dobra antivirusna, antioksidativna, antituberkulozna i antibakterijska svojstva.<sup>4,5</sup> 1,2,3-triazoli sintetizirani su 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i alkina koja je katalizirana Cu(I). Ova je reakcija ujedno najčešća reakcija u „klik“ kemiji zbog svoje jednostavnosti i visoke selektivnosti. Reakcije „klik“ kemije daju veliko iskorištenje i produkti se ne moraju posebno izolirati, smanjena je toksičnost produkata, koriste se otapala koja nisu štetna za okoliš, a puno se reakcija može odvijati bez zagrijavanja pa se „klik“ kemiju često svrstava u „zelenu“ kemiju što je svakako prednost u odnosu na konvencionalnu sintezu.<sup>6</sup>

## **2. OPĆI DIO**

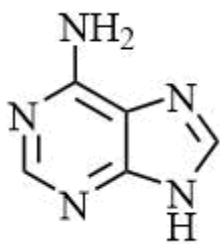
## 2.1. Purini

Purin (imidazo[4,5-*d*]pirimidin) (Slika 1) jest *N*-heterociklički spoj koji u svojoj strukturi sadrži kondenzirani pirimidinski i imidazolni prsten. Prvi ga je put sintetizirao Emil Fischer 1898. godine iz mokraćne kiseline. Nizom jednostavnih transformacija taj je njemački znanstvenik također pokazao da su prirodni spojevi kao što su kofein, adenin, gvanin (Slika 2) i dr. zapravo purinski derivati.<sup>7</sup>

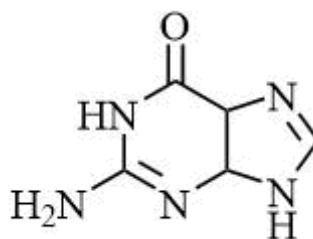


**Slika 1.** Struktura purinskog prstena.

Purini se mogu smatrati jednim od najprisutnijih i najfunkcionalnijih *N*-heterocikličkih spojeva koji se nalaze u prirodi. Purinski nukleotidi kao što su ATP, GTP, NAD i FAD imaju važnu ulogu u biološkim procesima. Molekule ATP i GTP u organizmu predstavljaju izvor energije i kao monofosfatni spojevi osnovne su gradivne jedinice nukleinskih kiselina.<sup>7,8</sup>



a)



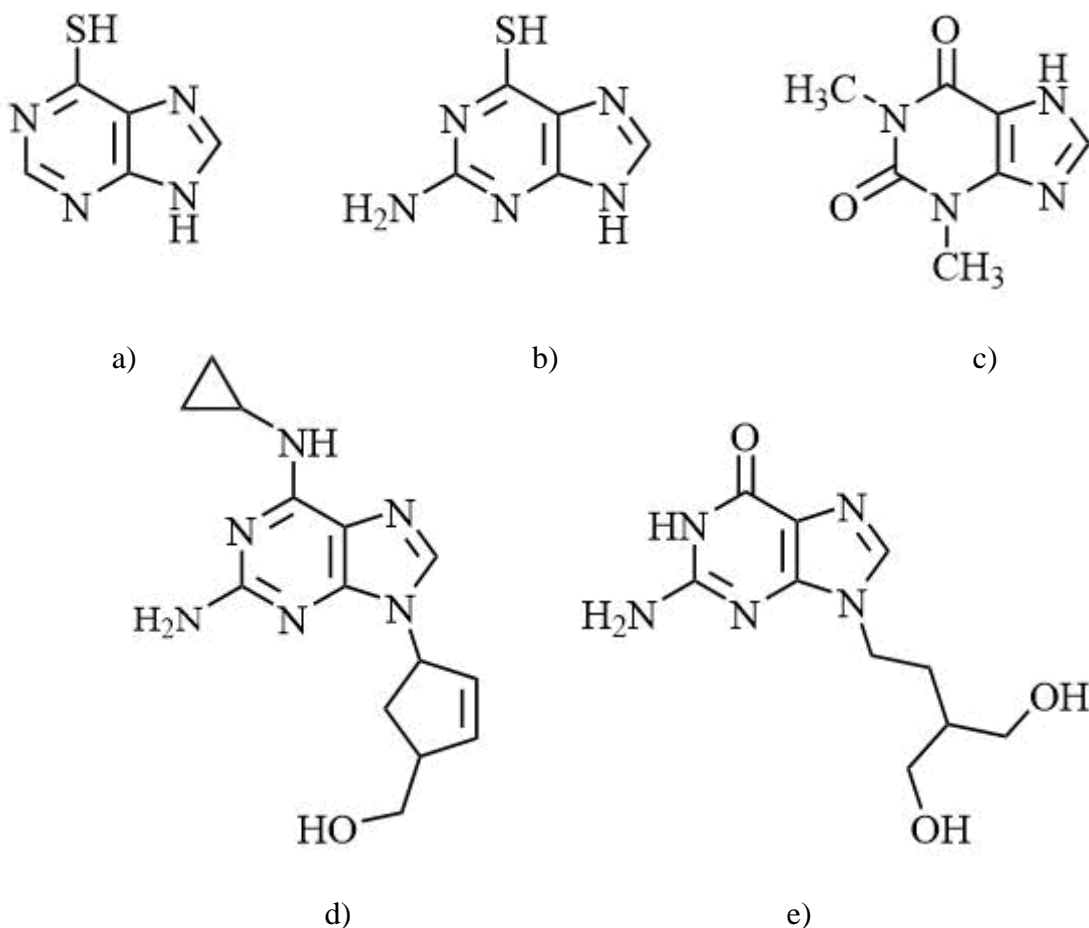
b)

**Slika 2.** Strukture purinskih baza molekule DNK: a) adenin i b) gvanin.

## 2.1.2. Purinski derivati

Purinski derivati intenzivno su istraživani posljednjih godina zbog potencijalnog djelovanja kao inhibitori enzima te antivirusnog, antikancerogenog, antihipoglikemičnog, antifungalnog i antibakterijskog djelovanja.<sup>9</sup>

U liječenju karcinoma odobreno je nekoliko purinskih lijekova kao što su 6-merkaptopurin i 6-tiogvanin.<sup>10</sup> U terapiji protiv akutnih i kroničnih bolesti pluća koristi se purinski lijek teofilin.<sup>11</sup> Nadalje, na području liječenja virusa, od purinskih derivata poznat je abakavir koji se koristi u liječenju osoba zaraženih HIV-om<sup>12</sup>, dok se za virusne infekcije uzrokovane virusom herpesa koristi penciklovir (Slika 3).<sup>13</sup>



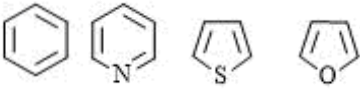
**Slika 3.** Poznati purinski lijekovi: a) 6-merkaptopurin, b) 6-tiogvanin, c) teofilin, d) abakavir i e) penciklovir.

Posljednjih godina sintetiziran je velik broj derivata purina, a od posebnog su interesa 2,6,9-trisupstituirani purini za primjenu kao antitumorski agensi.<sup>14</sup> Takvi purinski derivati mogu se dobiti iz pogodno aktiviranih purinskih intermedijara reakcijama nukleofilne supstitucije, reakcijama kataliziranim prijelaznim metalima, Vorbruggenovim reakcijama i *N*-alkiliranjem, odnosno aciliranjem.<sup>7</sup>

### 2.1.3. Purinski bioizosteri

Pojam bioizosteri predstavlja skup spojeva kod kojih je izmijenjen osnovni skelet molekule i/ili supstituent na molekuli, pri čemu nastali spojevi zadržavaju biološku aktivnost početnog spoja. Bioizosteri se često koriste kada je potrebno zamijeniti funkcionalnu skupinu u svrhu vezanja na biološku „metu“, a nova skupina na tom mjestu povećava selektivnost, smanjuje nuspojave i toksičnost, poboljšava farmakokinetička svojstva, povećava metaboličku stabilnost te pojednostavljuje puteve sinteze.<sup>15,16</sup> Bioizosteri, stoga podrazumijevaju spojeve ili skupine atoma koji sadrže slične oblike i dimenzije molekula, približno jednaku raspodjelu elektrona, ali imaju slična fizikalna svojstva.<sup>20</sup> Bioizosteri se dijele na klasične i neklasične. Klasični bioizosteri uključuju monovalentne, divalentne, trivalentne, tetravalentne supstituirane atome i prstenaste ekvivalente (Tablica 1). Neklasični bioizosteri uključuju karbonilnu, karboksilnu i hidroksilnu skupinu, katekol, halogene, amide, estere, tioureu i piridin (Tablica 2).<sup>17,18</sup>

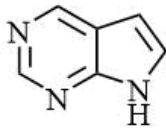
**Tablica 1.** Tablični prikaz klasičnih i bioizostera.<sup>17,18</sup>

Klasični bioizosteri	
Monovalenti	-CH <sub>3</sub> , -OH, -OR, -Cl, -Br, -I -SH, -PH <sub>2</sub>
Divalentni	R-CH <sub>2</sub> -, R-NH-, R-O-R', R-S-R', R-COOCH <sub>2</sub> R', R-CO <sub>2</sub> R'
Trivalentni	R <sub>3</sub> CH, R <sub>3</sub> N, R <sub>3</sub> P, R <sub>3</sub> As
Tetravalentni	R <sub>4</sub> C, R <sub>4</sub> Si, =C=, =N <sup>+</sup> =, =P <sup>+</sup> =
Prstenaste strukture	

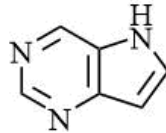
**Tablica 2.** Tablični prikaz neklasičnih bioizostera.

Neklasični bioizosteri			
-COOH	-CO	-CF <sub>3</sub>	-CN
-F	-CO <sub>2</sub>	-CONH	-SO <sub>2</sub>

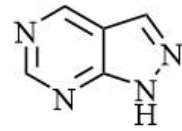
Područje bioizostera potaknulo je mnoga istraživanja koja su rezultirala sintezom sličnih heterocikličkih sustava poput aza- i deazapurinskih bioizostera. Azapurini su bioizosteri purina gdje je jedan ili više ugljikovih atoma zamijenjeno dušikovim atomima, dok su deazapurini bioizosteri purina kod kojih je jedan ili više atoma dušika zamijenjeno ugljikovim atomima (Slika 4). Takvi spojevi ističu se zbog svojeg biološkog djelovanja: antitumorsko, antivirusno i antituberkulostatsko djelovanje.<sup>19,20</sup>



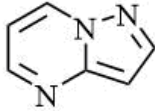
pirolo[2,3-*d*]pirimidin  
7-deazapurin



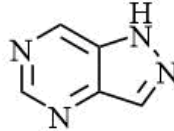
pirolo[3,2-*d*]pirimidin  
9-deazapurin



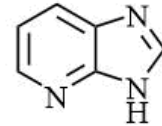
pirazolo[3,4-*d*]pirimidin  
8-aza-7-deazapurin



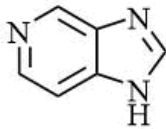
pirazolo[1,5-*a*]pirimidin  
5-aza-1,9-dideazapurin



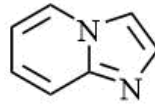
pirazolo[4,3-*d*]pirimidin  
8-aza-9-deazapurin



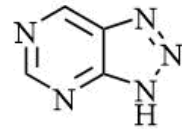
imidazo[4,5-*b*]piridin  
1-deazapurin



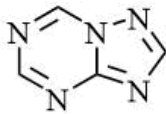
imidazo[4,5-*c*]piridin  
3-deazapurin



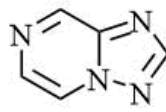
imidazo[1,2-*a*]piridin  
1,3,7-trideaza-5-azapurin



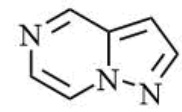
triazolo[4,5-*d*]pirimidin  
8-azapurin



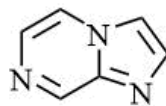
triazolo[1,5-*a*]triazin  
5-azapurin



triazolo[1,5-*a*]pirazin  
4-aza-3-deazapurin



pirazolo[1,5-*a*]pirazin  
3,7-dideaza-4-azapurin



imidazo[1,2-*a*]pirazin  
1,3,7-trideaza-2,5-diazapurin

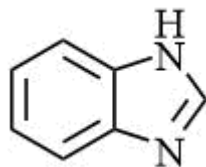
**Slika 4.** Aza- i deazapurinski izosteri.



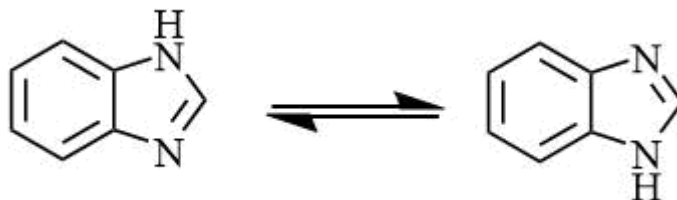
Posebna podvrsta bioizosterije jest zamjena temeljne strukture male molekule gdje se mijenja prsten ili neki drugi fragment (eng. *scaffold hopping*). Temeljna struktura može imati direktnu funkcionalnu važnost u interakcijama s proteinima ili može omogućiti supstituciju funkcionalnim skupinama u odgovarajućoj geometrijskoj konfiguraciji. Od posebnog su interesa modifikacije prirodnih purina zamjenom prstena.<sup>18</sup>

Derivati benzimidazola koji u svojoj jezgri sadrže kondenzirane jezgre benzena i imidazola, strukturni su izosteri purinskih baza. Struktura benzimidazola i derivata benzimidazola (Slika 5) slična je strukturi purinske baze nukleotida (Slika 2) što benzimidazolu omogućava interakcije s molekulama poput DNK, RNK i proteinima.<sup>21</sup>

Ovisno o položaju indiciranog vodika razlikujemo *1H* i *3H* tautomere (Shema 1).<sup>21</sup>

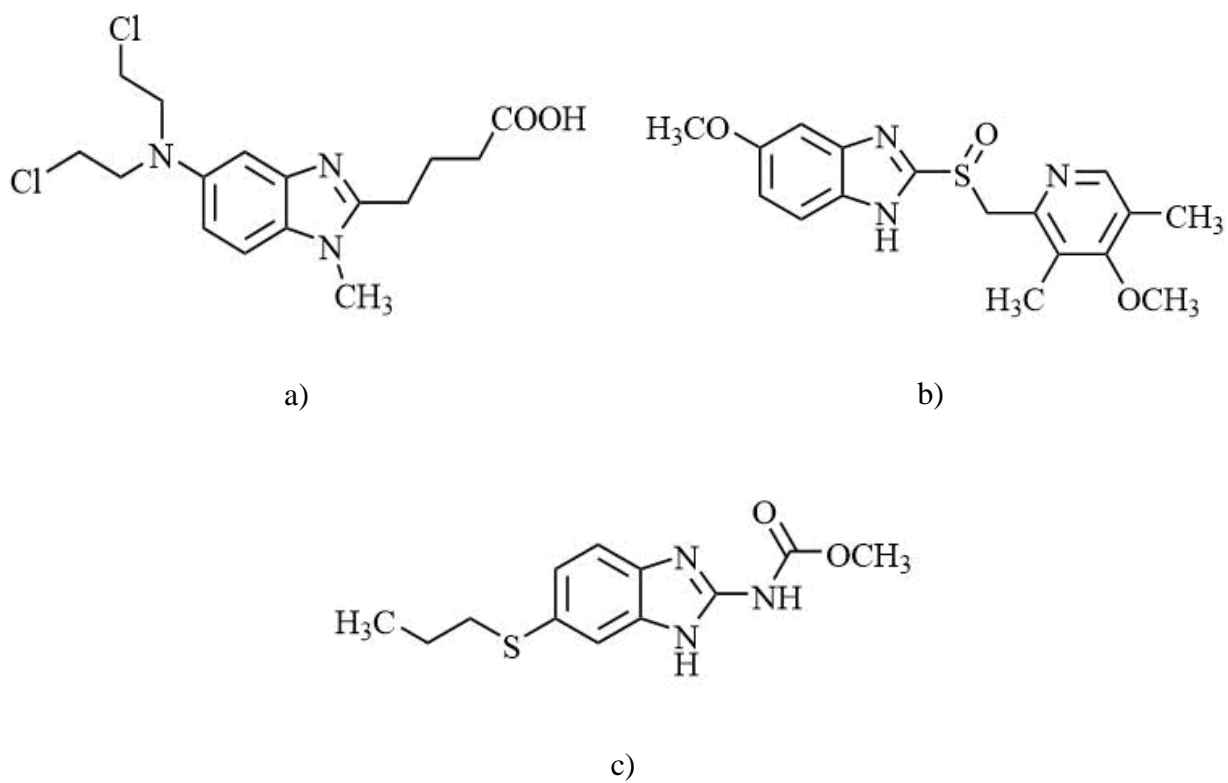


**Slika 5.** Struktura benzimidazola.



**Shema 1.** Tautomerne strukture benzimidazolne jezgre.

Derivati benzimidazola koriste se u velikom broju lijekova zbog izrazito značajnog područja djelovanja. Neki od poznatih lijekova koji sadrže benzimidazol su bendamustin kao antikancerogeni lijek koji djeluje direktno na molekulu DNK i koristi se za liječenje limfoma te kronične limfocitne leukemije, potom omeprazol odnosno racemična smjesa dvaju enantiomera, a djeluje kao inhibitor protonske pumpe i koristi se za liječenje peptičkih bolesti te albendazol (antiparazitski agens) koji služi u liječenju parazitskih napada gastrointestinalnih oblića (Slika 6).<sup>22</sup>



**Slika 6.** Strukture benzimidazolnih lijekova : a) bendamustin, b) omeprazol i c) albendazol.<sup>22</sup>

## 2.2. Triazoli

Triazoli su peteročlani heterociklički spojevi koji postoje u dvije izomerne forme: 1,2,3-triazoli i 1,2,4-triazoli (Slika 7). Svaki od navedenih izomera ima dva tautomera ovisno o vezanju vodikovog atoma (Slika 8).<sup>23,24</sup>



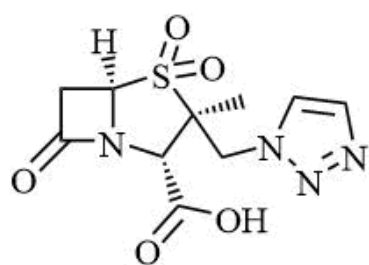
**Slika 7.** Izomerne strukture triazola: a) 1,2,3-triazol i b) 1,2,4-triazol.



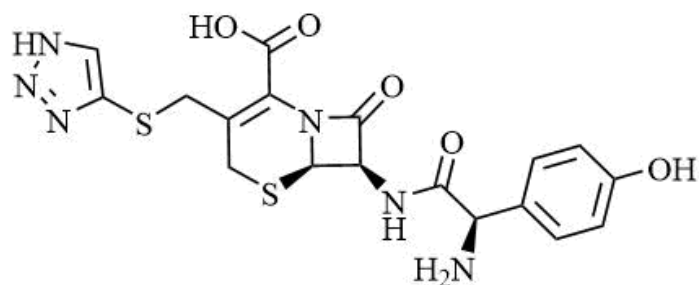
**Slika 8.** Tautomerni oblici a) 1H-1,2,3-triazola i b) 2H-1,2,3-triazola.

### 2.2.2. Svojstva 1,2,3-triazola

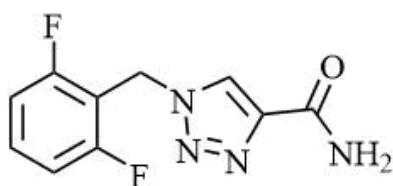
Zbog svoje aromatske stabilnosti, 1,2,3-triazoli pokazuju otpornost na oksidaciju, redukciju i hidrolizu u kiselim i bazičnim uvjetima. 1,2,3-triazoli imaju visoki dipolni moment što im omogućava stvaranje vodikovih veza,  $\pi$ - $\pi$  interakcija i dipol-dipol interakcija. Navedene interakcije omogućavaju dobru topljivost 1,2,3-triazola i mogućnost vezanja s različitim enzimima i receptorima u fiziološkim uvjetima.<sup>23</sup> Proteklih desetak godina znatno se povećao interes za ovom funkcionalnom skupinom i može se pronaći u mnogim farmaceutskim agensima. Jedan od poznatih primjera je tazobaktam, inhibitor  $\beta$ -laktamaze, koji sadrži ovu skupinu i ima antibiotska svojstva. Ističu se još cefalosporin cefatriazin i rufinamid, kao poznati antiepileptik, koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten (Slika 9).<sup>3,23</sup>



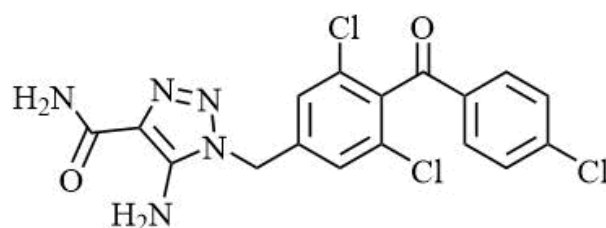
a)



b)



c)



d)

**Slika 9.** Strukture lijekova koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten: a) tazobaktam, b) cefatriazin  
c) rufinamid i d) karboksiamidotriazol (CAI).<sup>3,23</sup>

Uz istaknuta antibakterijska svojstva, 1,2,3-triazoli pokazuju značajna antitumorska svojstva, anti-HIV svojstva, antivirusna i antituberkulozna svojstva što ukazuje na to koliki je potencijal spojeva s 1,2,3-triazolnim prstenom.<sup>5,7</sup> Karboksiamidotriazol (CAI) primjer je još jednog lijeka koji sadrži 1,2,3-triazolni prsten, a koristi se u liječenju tumora dojke i prostate (Slika 9).<sup>3,23</sup> Najpoznatija metoda za sintezu 1,2,3-triazola jest „klik“ reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije azida i terminalnih alkina uz Cu(I) kao katalizator pri čemu nastaju isključivo 1,4-disubstituirani regioizomeri.<sup>24</sup>

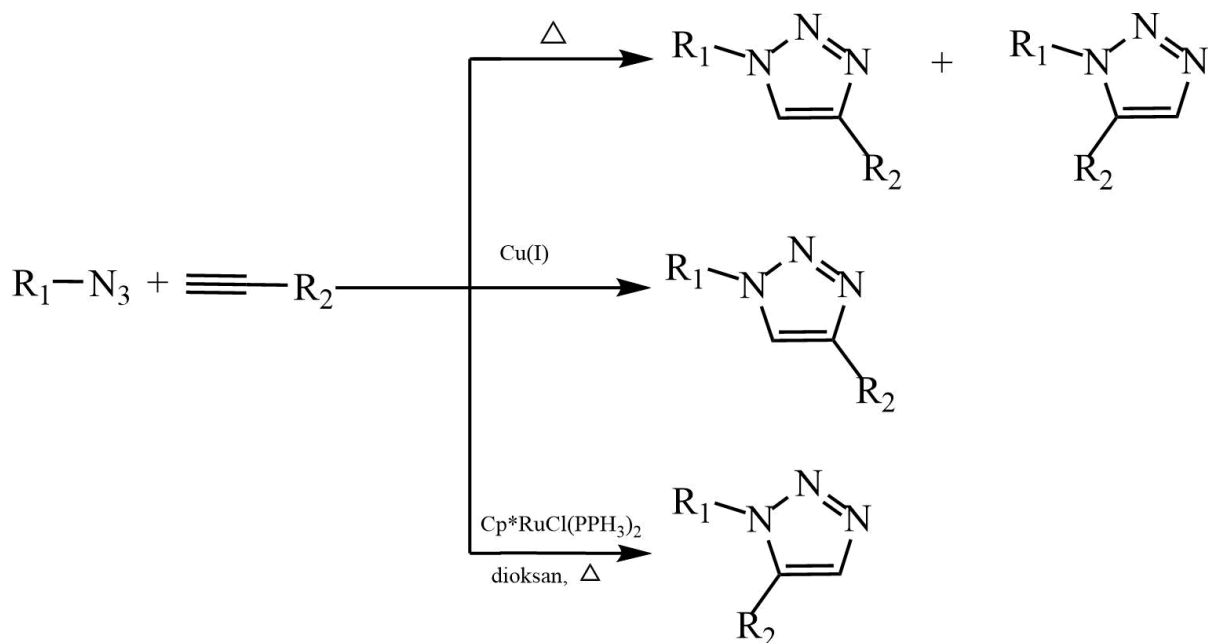
## 2.3. „Klik“ kemija

Dobitnik Nobelove nagrade K. Barry Sharpless te njegovi suradnici M. G. Finn i H. C. Kolb objavili su 2001. godine rad koji je označio prekretnicu u organskoj kemiji. U svom radu objavili su novi i brži način sinteze heterocikličkih spojeva, što danas poznajemo pod pojmom „klik“ kemija.<sup>25</sup> „Klik“ kemija predstavlja skup moćnih, selektivnih i pouzdanih reakcija koje mogu graditi veće jedinice iz onih manjih stvaranjem heteroatomne veze (C–X–C). Princip „klik“ kemije određen je skupom strogih pravila koja podrazumijevaju da reakcije „klik“ kemije moraju biti vrlo širokog opsega, termodinamički povoljne, moraju imati velika iskorištenja, moraju nastajati samo nusprodukti koji nisu štetni i koji se mogu lako ukloniti bez korištenja kromatografskih metoda. Ove reakcije također moraju biti stereospecifične, ali ne nužno enantioselektivne. Reakcije se moraju moći odvijati u jednostavnim uvjetima i poželjno je da nisu osjetljive na vodu i kisik, a kao reagensi moraju se koristiti tvari koje su lako dostupne. Odvijanje reakcija mora biti moguće bez otapala ili se koriste otapala koja nisu štetna za okoliš tzv. „zelena“ otapala npr. voda, a ako je to neizvedivo, otapalo koje se koristi mora se lako moći ukloniti i produkt reakcije mora se lako moći izolirati te mora biti stabilan u fiziološkim uvjetima. Primjeri reakcija koje zadovoljavaju ove uvjete su reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije, Diels–Alderove reakcije i reakcije nukleofilne supstitucije (naročito one kod kojih dolazi do otvaranja prstena – reakcije epoksida) te reakcije adicije na C–C višestruke veze (epoksidiranje i Michaelova reakcija).<sup>25</sup>

### 2.3.2. Huisgenova cikloadicija

Huisgenova cikloadicija jest reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije azida i alkina koju je prvi put izveo Rolf Huisgen. On je zagrijavanjem alkina i azida sintetizirao dva produkta: 1,4 i 1,5-disupstituirani triazolni prsten, no najveći problem bio je to što je reakcija izrazito spora. Azidi i alkini poznati su kao najmanje reaktivne funkcionalne skupine u organskoj kemiji, pa sama reakcija između dviju skupina bez katalizatora napreduje vrlo sporo te zahtijeva visoku temperaturu ili visok tlak.<sup>25,26</sup> Reakcije cikloadicije katalizirane bakrom(I), doživjele su značajnu primjenu tek 2002. godine kada su svoje radove objavili Sharpless i Meldal koji su neovisno uspjeli sintetizirati 1,4-disupstituirane 1,2,3-triazole kao jedine produkte.

Kasnije se počeo razmatrati utjecaj različitih uvjeta i katalizatora na produkte reakcije, pa je primijećeno kako nekatalizirana reakcija daje dva regioizomera, dok reakcija katalizirana pentametil-ciklopentadienil-rutenij kompleksom ( $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPH}_3)_2$ ) daje samo 1,5-regioizomer (Shema 2).<sup>25,26</sup>



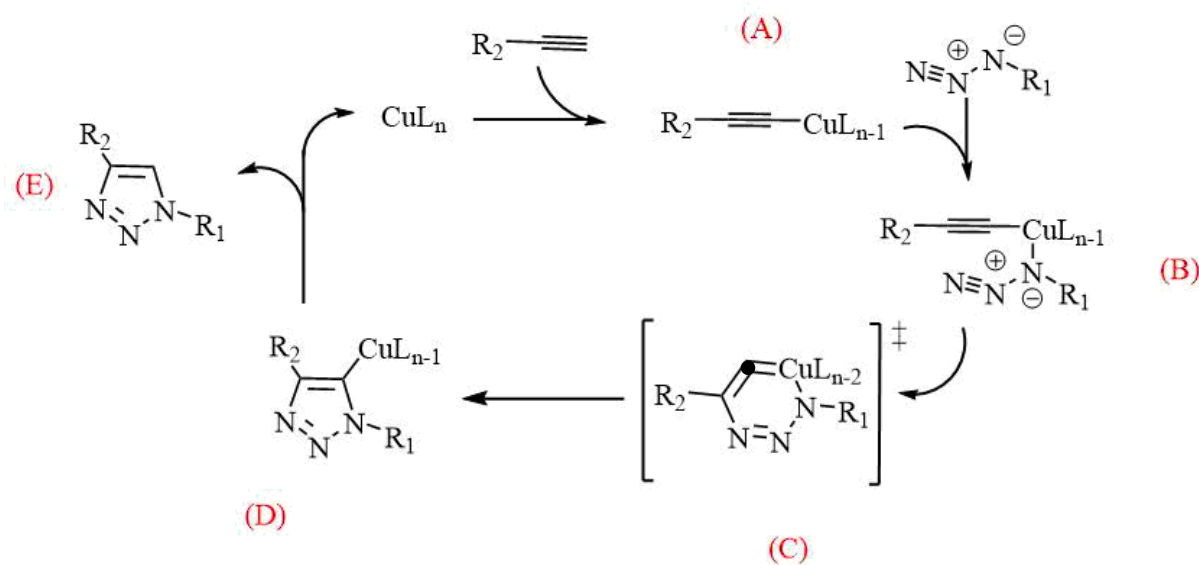
**Shema 2.** Produkti katalizirane i nekatalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije.<sup>5,2</sup>

Reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije alkina i azida katalizirana Cu(I) gotovo je idealan primjer reakcije „klik“ kemije. Reakcija je brza, stereospecifična i daje visoka iskorištenja, a ne zahtijeva ekstremne reakcijske uvjete ni korištenje zaštitnih skupina. Dodatna prednost 1,3-dipolarne cikloadicije jest činjenica da je ekološki prihvatljiva i zadovoljava kriterije „zelene“ kemije. Huisgenova cikloadicija se zbog svojih mnogobrojnih prednosti danas koristi u biosintezi, sintezi lijekova i sintezi biokonjugata, a sve više se počinje primjenjivati i za modificiranje brojnih biomolekula poput nukleinskih kiselina, peptida i oligosaharida.<sup>27</sup>

### 2.3.3. Mehanizam katalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije

U Huisgenovoj 1,3-dipolarnoj cikloadiciji Cu(I) ima ulogu katalizatora što znači da smanjuje energiju aktivacije za približno 11 kcal/mol i dovodi do bržeg odvijanja kemijske reakcije. Slijedi da se katalizirana reakcija odvija približno  $10^7$  puta brže od nekatalizirane reakcije.

U prvom stupnju mehanizma pretpostavlja se da nastaje  $\pi$ -kompleks odnosno kompleks Cu(I)-acetilida (A) između  $\pi$ -elektrona trostruke veze i  $\text{Cu}^+$  iona prilikom čega dolazi do izdvajanja liganda. U sljedećem stupnju, dolazi do zamjene jednog liganda azidom, gdje bakrov kompleks veže dušik N-1 i dolazi do stvaranja intermedijara (B). Potom dušik N-3 napada ugljik C-2 u intermedijaru (B) i nastaje šesteročlani prsten koji sadrži bakar (C). Iz nastalog šesteročlanog prstena (C) zatim nastaje bakrom supstituirani 1,2,3-triazolni prsten (D) koji se na kraju protonira i nastaje 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol (E) (Shema 3).<sup>29,30</sup>



**Shema 3.** Pretpostavljeni mehanizam bakrom(I) katalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije.

## 2.4. „Zelena“ kemija

„Zelena“ kemija predstavlja dizajniranje takvih kemijskih produkata i procesa koji smanjuju ili u potpunosti eliminiraju korištenje štetnih tvari. Pojam „zelena“ kemija prvi put se javlja 1990. godine u Uredbi o prevenciji onečišćenja. Principi „zelene“ kemije napisani su u obliku dvanaest točaka koje uključuju: smanjenje otpada prilikom proizvodnje, dobivanje što većeg iskorištenja reakcije, korištenje tvari koje nisu štetne i reakcija koje bi se trebale moći odvijati na sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku.<sup>31</sup> „Zelena“ kemija također podrazumijeva uštedu energije koja se može postići intenziviranjem procesa i automatizacijom što nadalje može rezultirati sigurnijim putevima sinteze. Primjeri takvih metoda podrazumijevaju korištenje ultrazvuka<sup>32</sup>, infracrvene svjetlosti<sup>33</sup> i drugih reakcijskih uvjeta te katalizatora koji nisu štetni za okoliš.<sup>31</sup>

### 2.4.2. Reakcije potpomognute ultrazvukom

Ultrazvuk je naziv za zvučne valove koji imaju veće frekvencije od onih na koje reagiraju ljudske uši, odnosno frekvencije iznad 20 kHz sve do 100 MHz. Za kemijske reakcije najčešće se upotrebljavaju frekvencije između 20 kHz i 2 MHz, dok se veće frekvencije koriste za medicinsku dijagnostiku.<sup>34</sup> Ultrazvuk se prenosi kroz sve materijale koji imaju elastični karakter gdje se pokretanje izvora zvuka prenosi na čestice koje zatim osciliraju u smjeru vala te proizvode longitudinalne i transverzne valove. Pod djelovanjem ultrazvuka, u tekućinama dolazi do stvaranja kavitacijskih mjehurića koji potom pucaju i rezultat je povećanje temperature i tlaka. Posljedično, dolazi do stvaranja reaktivnih vrsta (npr. slobodnih radikala) koje rezultiraju intermolekulskim reakcijama.<sup>35</sup>

Ultrazvuk se najčešće upotrebljava na sobnoj temperaturi za sve vrste heterogenih reakcija. Neke reakcije kao što su oksidacije/redukcije, cikloadicije, esterifikacije i hidrolize značajno su poboljšane uvođenjem ultrazvuka.<sup>32</sup>



### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1. Opće napomene

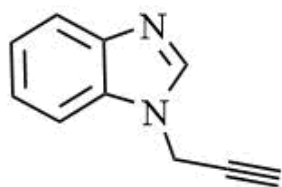
Otapala su sušena/pročišćivana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekulskih sita veličine 3 Å. Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su ploče 60F- 254 prevučene slojem silikagela *Merck*, a za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV svjetlost valne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

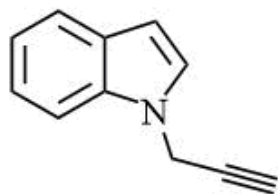
Točke tališta sintetiziranih spojeva određene su na instrumentu Kofler (*Reichert*, Wien) i nisu korigirane.

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.

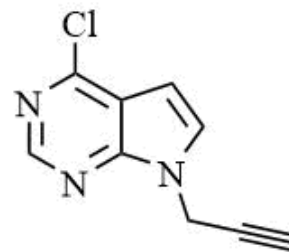
### 3.2. Pregled sintetiziranih spojeva



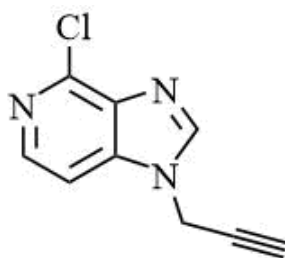
1



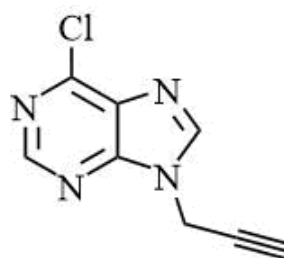
2



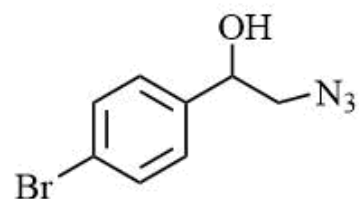
3



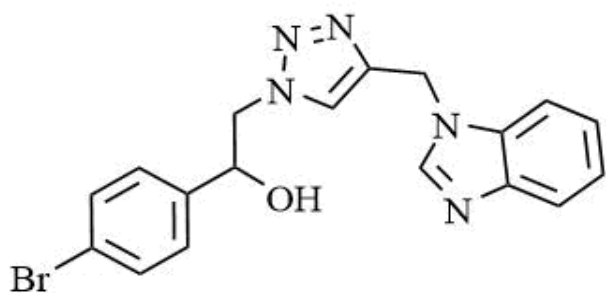
4



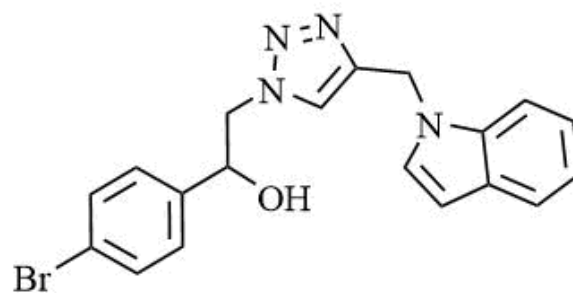
5



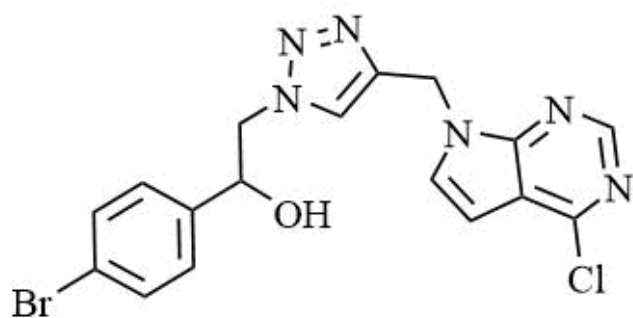
6



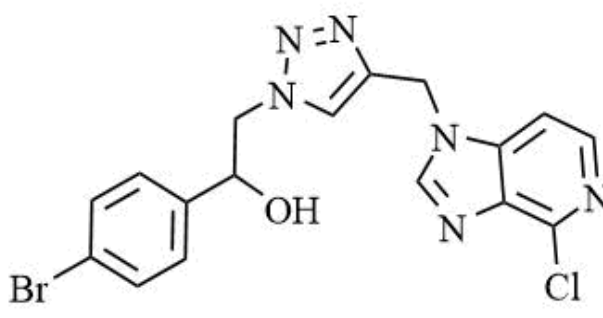
7



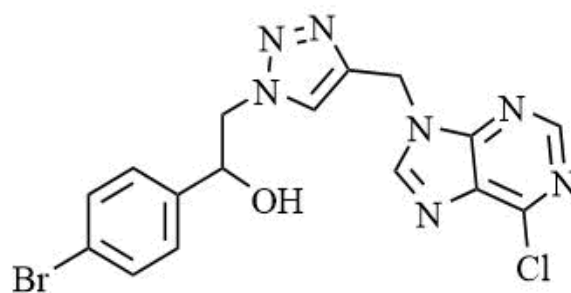
8



9



10



11

### 3.3. Postupak za sintezu spojeva (1–5)

#### Općeniti postupak

Purinski izoster otopiti u malo DMF-a te dodati natrijev hidrid (1 eq). Nakon pola sata reakciji se doda propargil-bromid (1.2 eq). Reakcijska smjesa miješa se preko noći na sobnoj temperaturi. Otapalo ukloniti uparivanjem pri sniženom tlaku, a kruti ostatak pročititi kolonskom kromatografijom uz odgovarajuću smjesu diklormetana i metanola kao eluens.

#### 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-benzimidazol (1)

Spoj **1** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz benzimidazola (2.0 g, 0.02 mol) i propargil-bromida (2.2 mL, 0.02 mol) uz NaH (690.0 mg, 0.02 mol). Nakon pročišćivanja kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 50 : 1) dobiven je smeđi uljasti produkt **1** (309.0 mg, 11.64%).

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

#### 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indol (2)

Spoj **2** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz indola (1.0 g, 8.53 mmol) i NaH (342.0 mg, 8.53 mmol) koji je dodan pri 0 °C i miješan tri sata. Nakon toga dodaju se suhi DMF (12.0 mL) i propargil-bromid (1.1 mL, 0.01 mol). Nakon pročišćivanja kolonskom kromatografijom (n-heksan : etil-acetat = 10 : 1) dobiven je smeđi uljasti produkt **2** (550.0 mg, 41.67%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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).

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

Spoj **3** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz 4-klor-7H-pirololo[2,3-d]pirimidina (500.0 mg, 3.25 mmol) i propargil-bromida (0.4 mL, 3.90 mmol) uz NaH (130.0 mg, 3.25 mmol). Nakon pročišćivanja kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 50 : 1) dobiven je bijeli prah produkt **3** (320.0 mg, 50.79%).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 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).

#### **4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin (4)**

Spoj **4** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz 4-klor-1H-imidazo[4,5-c]piridina (500.0 mg, 3.25 mmol), propargil-bromida (0.4 mL, 3.90 mmol) uz NaH (130.0 mg, 3.25 mmol). Nakon pročišćivanja kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 60 : 1) dobiven je svjetlosmeđi uljasti produkt **4** (427.0 mg, 68.76%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 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).

#### **6-klor-9-(prop-2-in-1-il)-9H-purin (5)**

Spoj **5** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz 6-klor-9H-purina (500.0 mg, 3.26 mmol), koji je otopljen u DMF-u (5.0 mL), i propargil-bromida (0.4 mL, 3.91 mmol) uz NaH (129.9 mg, 3.26 mmol). Nakon pročišćivanja kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 50 : 1) dobiven je žućkasti prah produkt spoja **5** (616.3 mg, 98.18%)

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

### **3.4. Postupak za sintezu 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-brombenzen (6)**

Spoj **6** pripremljen je *in situ* iz 2-brom-4-kloracetofenona (500.0 mg, 2.19 mmol). Suspenziji početnog spoja u DMF-u dodan je NaN<sub>3</sub> (570.0 mg, 8.76 mmol). Reakcijska smjesa se miješa 10 minuta pri čemu dolazi do promjene boje reakcijske smjese iz žute u crvenu što označava kraj reakcije. Nakon 10 minuta DMF se ukloni ekstrakcijom s vodom i eterom. Organski sloj suši se nad MgSO<sub>4</sub>, profiltrira i upari. Uparena reakcijska smjesa otopi se u suhom metanolu,

ohladi i doda se NaBH<sub>4</sub> u obrocima (200.0 mg, 5.29 mmol). Redukcija je praćena promjenom boje iz crvene u žutu. Dobiven je spoj **6** (397.5 mg, 75.10%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.58 – 7.52 (H-Ph<sub>2/3</sub>, m, 2H), 7.36 (H-Ph<sub>2/3</sub>, d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.90 (OH, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.80 (CH<sub>2</sub>CH, q, *J* = 5.4 Hz, 1H).

### 3.5. Postupak za sintezu spojeva (7–11)

#### Općeniti postupak

Azid (**6**) i alkin (1.2 eq) otopiti u metanolu (5.0 mL), dodati bakrov acetat (0.05 eq). Reakciju provoditi 2.5 h u ultrazvučnoj kupelji na sobnoj temperaturi, a tijek reakcije pratiti tankoslojnom kromatografijom. Po završetku reakcije, otapalo ukloniti uparivanjem pri sniženom tlaku, a kruti ostatak proćistiti kolonskom kromatografijom uz odgovarajuću smjesu diklormetana i metanola kao eluens.

#### 1-[[1-(2-hidroksi-2-(4-bromfenil)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1*H*-benzimidazol (**7**)

Spoj **7** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-brombenzena (**6**) (100.0 mg, 0.41 mmol) i 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-benzimidazola (**1**) (77.3 mg, 0.50 mmol) uz bakar acetat (3.7 mg, 0.02 mmol). Nakon proćišćivanja kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 50 : 1) dobiven je žućkasti praškasti produkt **7** (48.1 mg, 2.28%, T.t. = 224 – 226 °C)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (H-triazol, 1H), 7.66 (H-4/H-7, d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (H-4/H-7, d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (H-Ph<sub>2/3</sub>, d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (H-Ph<sub>2/3</sub>, H-5/H-6, m, 4H), 5.89 (OH, d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.56 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.95 (CH<sub>2</sub>CH, dt, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (CH<sub>2</sub>CH, m, 2H).

#### 1-[[1-(2-hidroksi-2-(4-bromfenil)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1*H*-indol (**8**)

Spoj **8** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-brombenzena (**6**) (100.0 mg, 0.41 mmol) i 1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indola (**2**) (77.0 mg, 0.50 mmol) uz bakar acetat (3.7 mg, 0.02 mmol). Nakon proćišćivanja kolonskom

kromatografijom (diklormetan : metanol = 50 : 1) dobiven je žuti uljasti produkt **8** (81.6 mg, 49.51%, T.t. = 65 – 68 °C).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.91 (H-triazol, s, 1H), 7.55 (H-4, H-7, dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 2H), 7.45 – 7.43 (H-Ph<sub>2/3</sub>, m, 2H), 7.40 (H-2, d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.22 (H-Ph<sub>2/3</sub>, d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 – 7.12 (H-6, t, 1H), 7.04 – 7.01 (H-5, t, 1H), 6.44 (H-3, dd, *J* = 3.1, 0.6 Hz, 1H), 5.86 (OH, d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.44 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.95 – 4.92 (CH<sub>2</sub>CH, m, 1H), 4.47 – 4.41 (CH<sub>2</sub>CH, m, 2H).

#### **4-klor-{1-[1-(2-hidroksi-(2-(4-bromfenil)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)]metil}-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin (9)**

Spoj **9** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-brombenzena (**6**) (85.0 mg, 0.35 mmol) i 4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidina (**3**) (80.5 mg, 0.42 mmol) uz bakar acetat (3.2 mg, 0.02 mmol). Nakon pročišćivanja kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 50 : 1) dobiven je bijeli praškasti produkt **9** (107.0 mg, 70.49%, T.t. = 161 – 164 °C).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.68 (H-6,s, 1H), 7.97 (H-triazol, s, 1H), 7.77 (H-8, d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.46 (H-Ph<sub>2</sub>/H-Ph<sub>3</sub>, d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (H-Ph<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>, d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (H-7, d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (OH, d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.57 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.95 (CHCH<sub>2</sub>, dt, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.36 (CHCH<sub>2</sub>, m, 2H).

#### **4-klor-[[1-(4-brom-(2-hidroksifenil)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin (10)**

Spoj **10** pripremljen je prema gore navedenom općem postupku iz 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-brombenzena (**6**) (50.0 mg, 0.21 mmol) i 4-klor-1-(prop-2-in-1-il)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (**4**) (47.4 mg, 0.25 mmol) uz bakar acetat (1.9 mg, 0.01 mmol). Nakon pročišćivanja kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 50 : 1) dobiven je bijeli praškasti produkt **10** (31.2 mg, 34.73%, T.t. = 107 – 109 °C).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.57 (H-2, s, 1H), 8.18 (H-6, d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (H-triazol, s, 1H), 7.73 (H-7, d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (H-Ph<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>, s, 4H), 5.90 (OH, d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.65 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.98 (CHCH<sub>2</sub>, dt, *J* = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 4.80 – 4.31 (CHCH<sub>2</sub>, m, 2H).

**6-klor-9-[[1-(2-hidroksi-2(4-bromfenil)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]]metil-9*H*-purin (11)**

Spoj **11** pripremljen je prema gore navedenom postupku iz 1-(2-azido-1-hidroksietil)-4-brombenzena (**6**) (50.0 mg, 0.21 mmol) i 6-klor-9-(prop-2-in-1-il)-9*H*-purina (**5**) (48.0 mg, 0.25 mmol) uz bakar acetat (1.9 mg, 0.01 mmol). Nakon pročišćivanja kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 50 : 1) dobiven je bijeli praškasti produkt **11** (78.9 mg, 87.62%, T.t. = 86 – 89 °C).

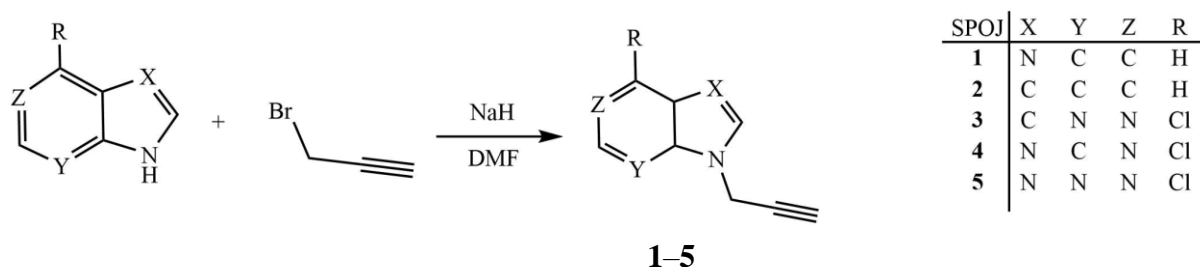
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.79 (H-2, s, 1H), 8.74 (H-6, s, 1H), 8.05 (H-triazol, s, 1H), 7.45 – 7.43 (H-Ph<sub>2</sub>/Ph<sub>3</sub>, m, 2H), 7.25 – 7.23 (H-Ph/Ph<sub>3</sub>, m, 2H), 5.82 (OH, d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.60 (CH<sub>2</sub>, s, 2H), 4.94 (CHCH<sub>2</sub>, dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.42 (CHCH<sub>2</sub>, m, 2H).



## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

## 4.1. Sinteza spojeva

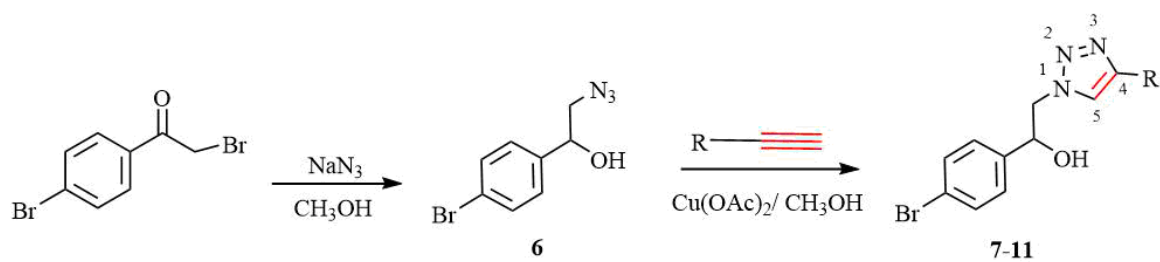
U ovom radu sintetizirani su potencijalno biološki aktivni 1,2,3-triazolni derivati purina i purinskih bioizostera (**7–11**) regioselektivnom reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije uz Cu(I) kao katalizator. Alkinilni purinski bioizosteri (**1–5**) pripremljeni su propargiliranjem benzimidazola, indola, 6-klor-9*H*-purina, 4-klor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina i 4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidina. Željeni 1,2-azidoalkohol sintetiziran je jednostavnim reakcijama *in situ*. U prvom stupnju reakcije brom je zamijenjen azidom, a nakon toga je karbonilna skupina reducirana do alkohola pomoću natrijevog borovog hidrida (Shema 4).



Shema 4. Sinteza terminalnih alkina (**1–5**).

Reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije odabranih alkinilnih derivata (**1–5**) sintetizirani su ciljani derivati purina i purinskih bioizostera (**7–11**) (Shema 5). Provedene reakcije katalizirane su bakrom(I), stoga su kao produkti dobiveni isključivo 1,4-disupstituirani regioizomeri. Reakcije su provedene na sobnoj temperaturi u ultrazvučnoj kupelji tijekom 2.5 h.

Strukture sintetiziranih spojeva potvrđene su <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom



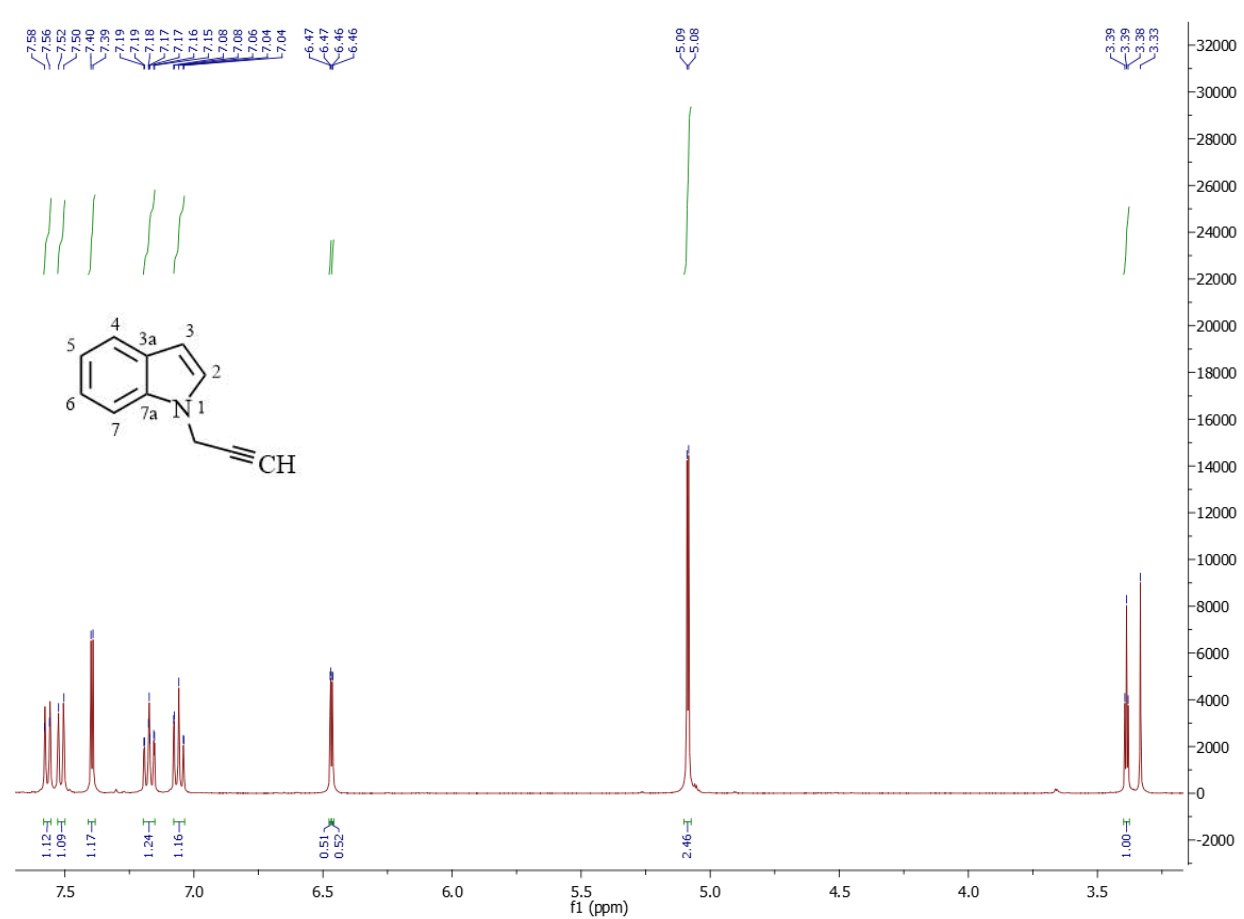
	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>R</b>					

**Shema 5.** Sinteze novih 1,2,3-triazolnih derivata purina i purinskih bioizostera (**7–11**) reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije u ultrazvučnoj kupelji uz Cu(I) kao katalizator.

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

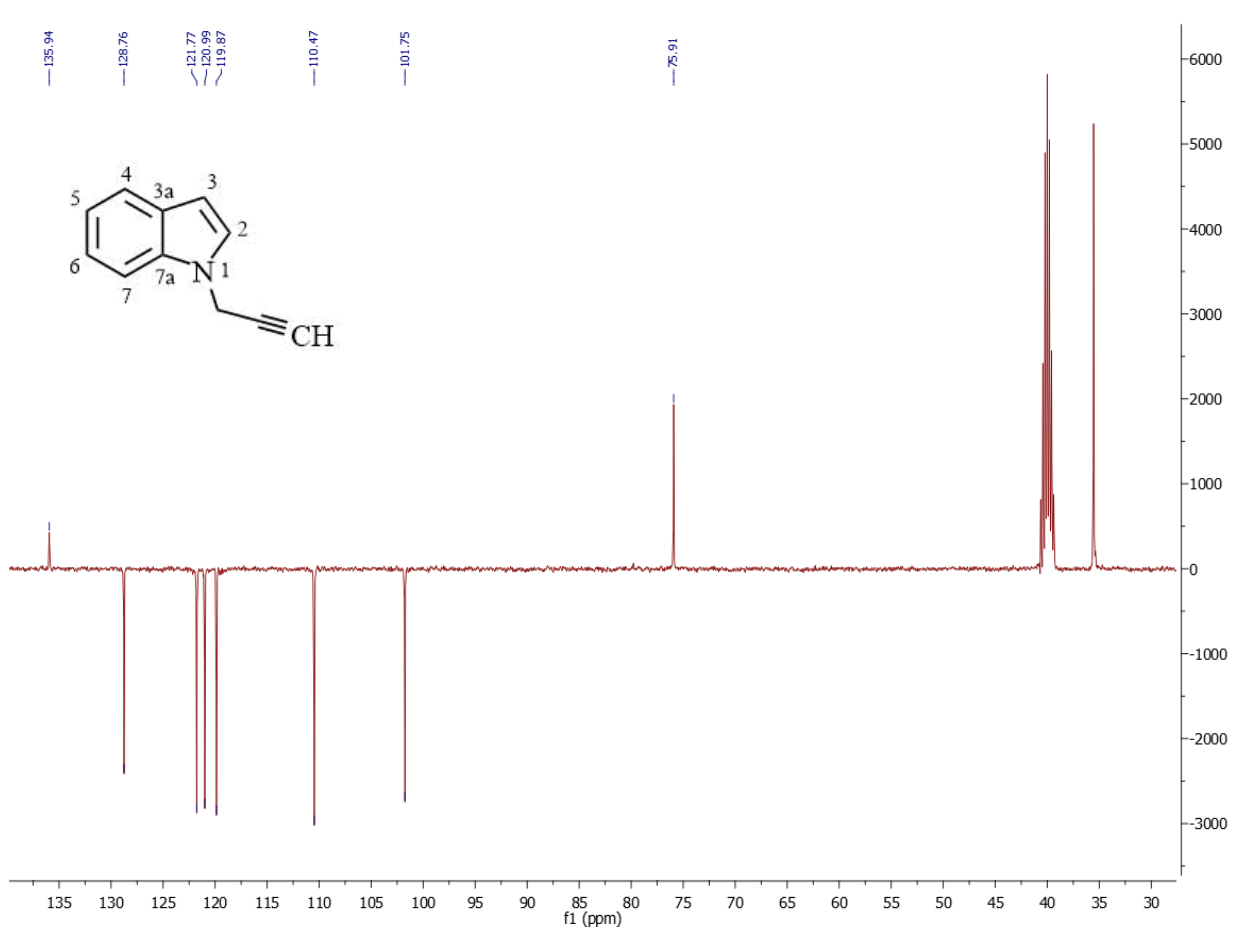
Analiza spektara provedena je na osnovu veličine kemijskog pomaka, intenziteta signala i multipliciteta sprega spin-spin između jezgara H–H.

Na  $^1\text{H}$  NMR spektrima propargiliranih derivata purinskih bioizostera (**1**, **2**) mogu se uočiti karakteristični pomaci i multiplieti koji odgovaraju supstituiranoj propargilnoj skupini. Karakteristični su dubletni signal metilenskih protona (5.5 – 5.5 ppm, d) i signal metinskih protona koji se cijepaju u triplet (2.5 – 3.5 ppm, t). Za spoj **2** karakteristični su pomaci indolne jezgre: dva dubleta pirolnog prstena sličnih kemijskih pomaka, pri čemu je proton H–2 (7.57 ppm, d) pomaknut prema nižim poljima zbog utjecaja susjednog dušikovog atoma, a proton H–3 nalazi se u višim poljima (7.51 ppm, d). Nadalje, karakteristična su dva tripleta (7.17 ppm i 7.05 ppm), i dva dubleta benzenskog prstena (7.39 ppm i 6.47 ppm) (Slika 10).



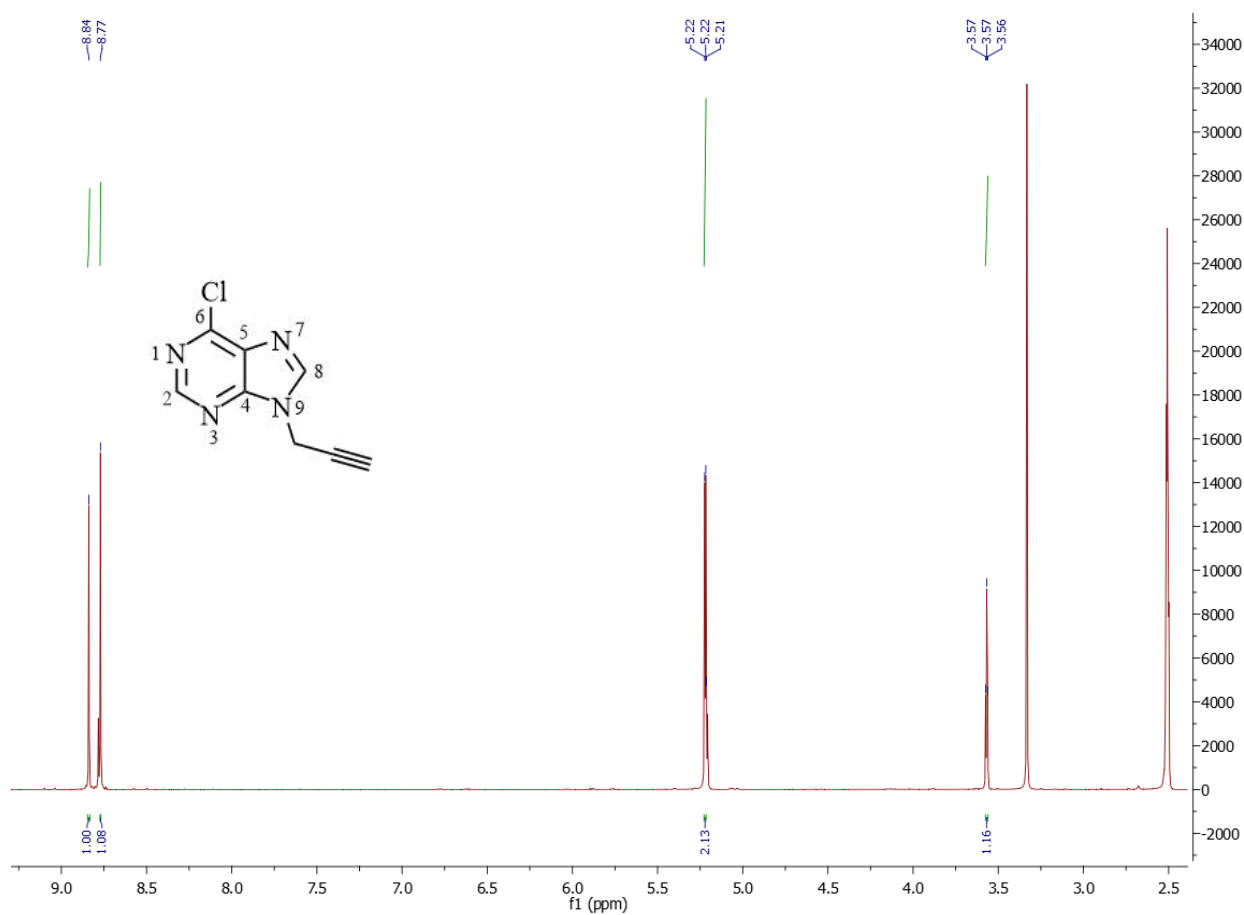
Slika 10.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **2**.

U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru spoja **2** (Slika 11) prisutno je ukupno 10 signala, 4 parna signala i 6 neparnih signala. Karakteristični su signali indolne jezgre, C-6 (121.96 ppm), C-4 (120.99 ppm) i C-5 (119.87 ppm). Nadalje, karakteristični su pomaci za C-2 (128.76 ppm) i C-7a (136.01 ppm) koji su pomaknuti prema nižim poljima zbog utjecaja susjednog dušikovog atoma, te signali za C-3 (101.75 ppm) i C-7 (110.47 ppm) koji se nalaze u višim poljima. Također, ističu se karakteristični pomaci koji odgovaraju metilenskoj skupini (40 – 60 ppm) i pomaci koji odgovaraju ugljikovom atomu vezanom na trostruku vezu (70 – 80 ppm).



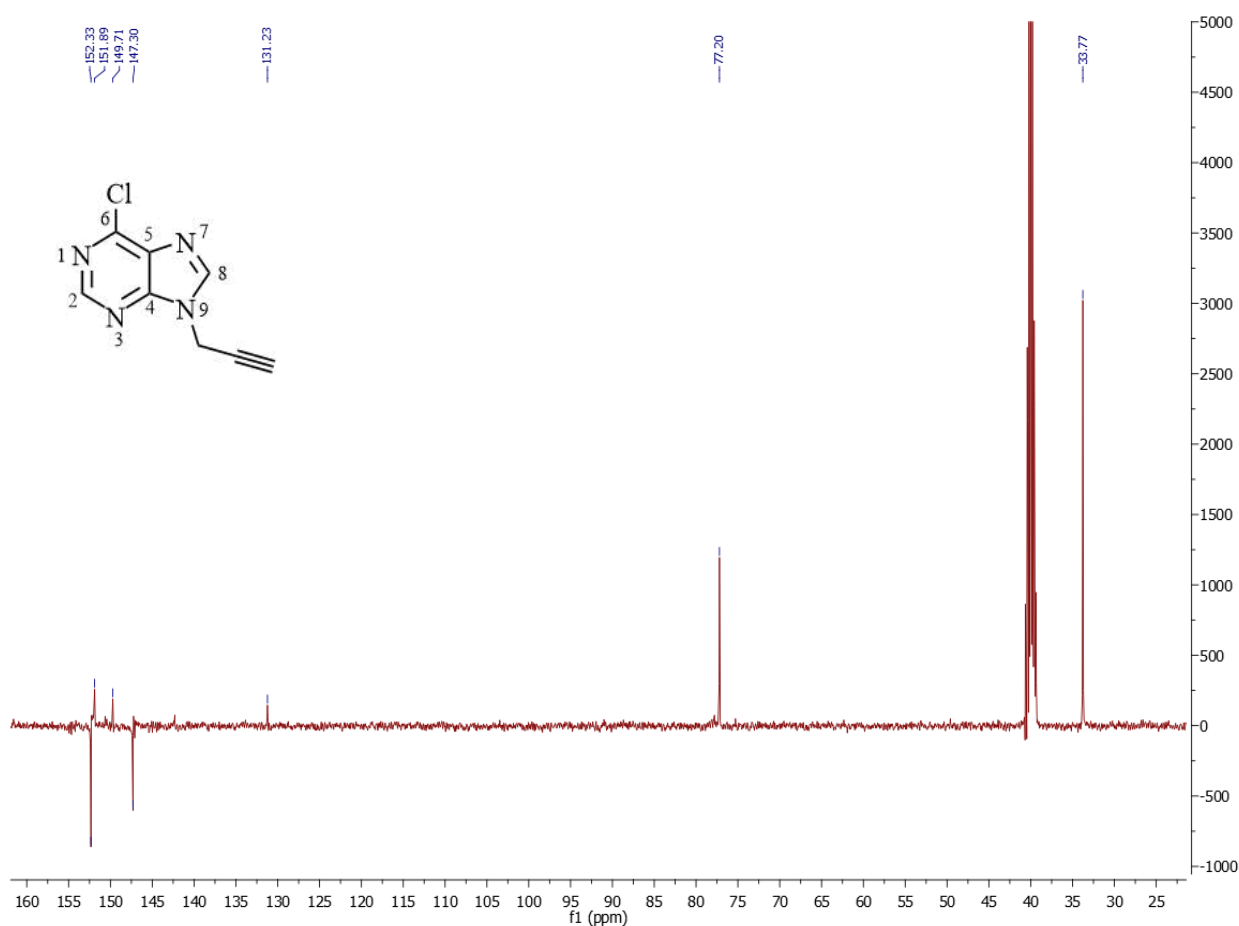
**Slika 11.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **2**.

U  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **5** (Slika 12), vidljiva su dva karakteristična singleta u aromatskom području, H-2 (8.84 ppm, s) i H-8 (8.77 ppm, s). Također, mogu se primijetiti karakteristični pomak za metilensku skupinu (4.5 – 5.5 ppm, d) i pomak koji odgovara metinskoj CH skupinu (2.5 – 3.5 ppm, t).



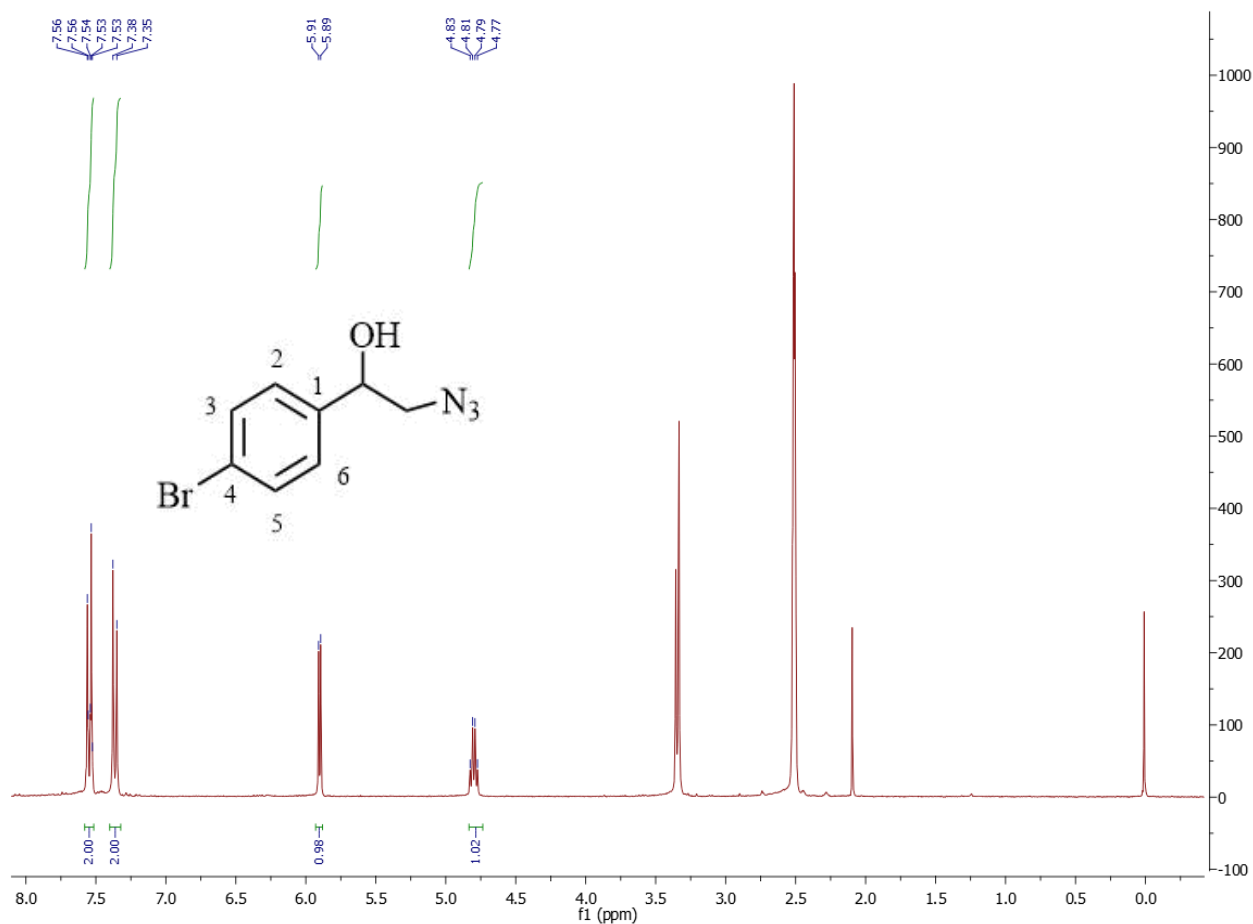
Slika 12.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **5**.

Dodatna potvrda strukture spoja **5** jest  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (Slika 13) u kojem je vidljivo 6 parnih signala i 2 neparna signala. Karakteristični signali za purin vidljivi su za C-4 (152.33 ppm), C-2 (151.89 ppm), C-8 (149.71 ppm), C-6 (147.23 ppm) i C-5 (131.23 ppm). Metilenska spojница nalazi se u višim poljima (33.77 ppm), a metinska skupina u nešto nižim poljima (77.20 ppm).



**Slika 13.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **5**.

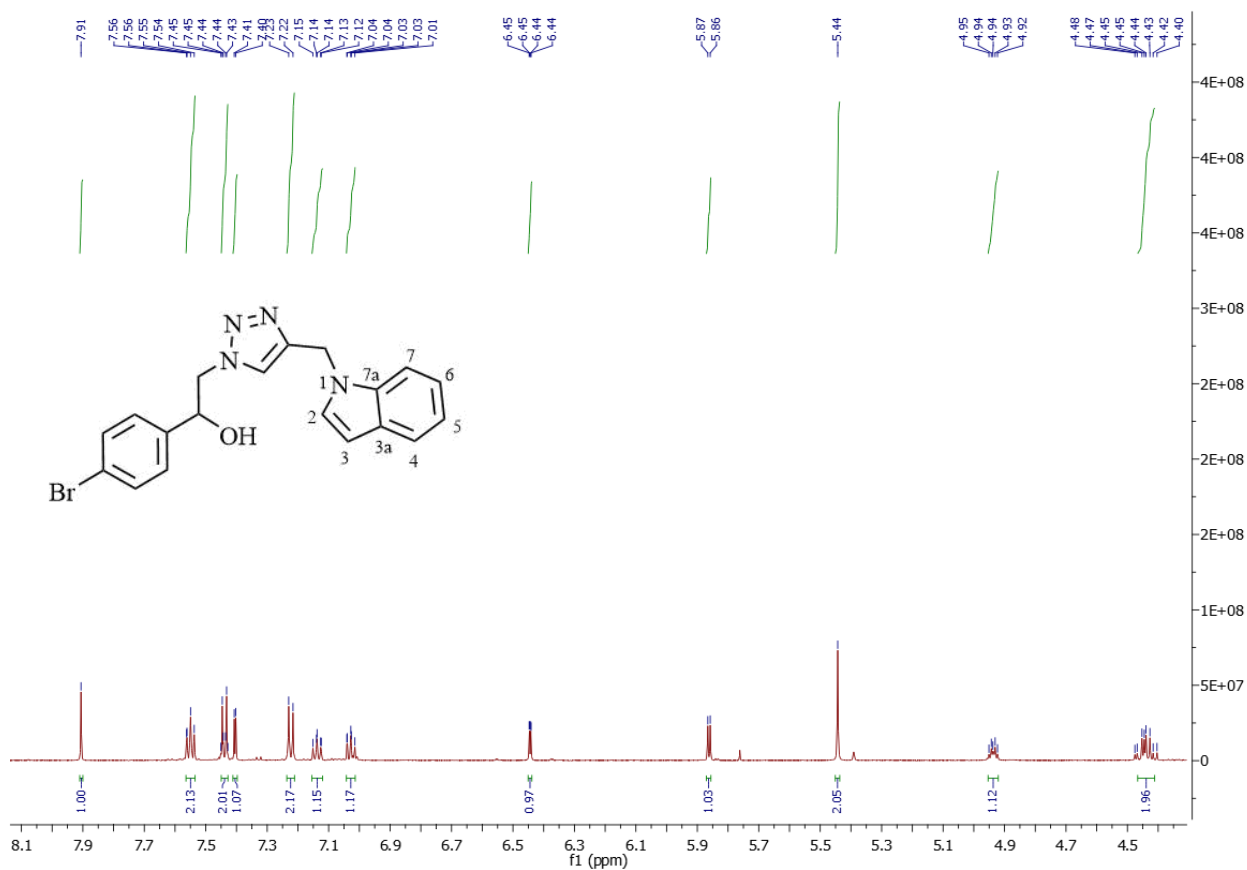
Za azid **6** na  $^1\text{H}$  NMR spektru (Slika 14) karakterističan je kemijski pomak koji odgovara OH skupini (5.90 ppm, d). U aromatskom području vidljivi su karakteristični signali za protone H-2 i H-6 (7.52 – 7.58 ppm, m) te za protone H-3 i H-5 (7.36 ppm, d). Nadalje, može se primijetiti pomak karakterističan za metilensku skupinu (4.80 ppm, q).



**Slika 14.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **6**.

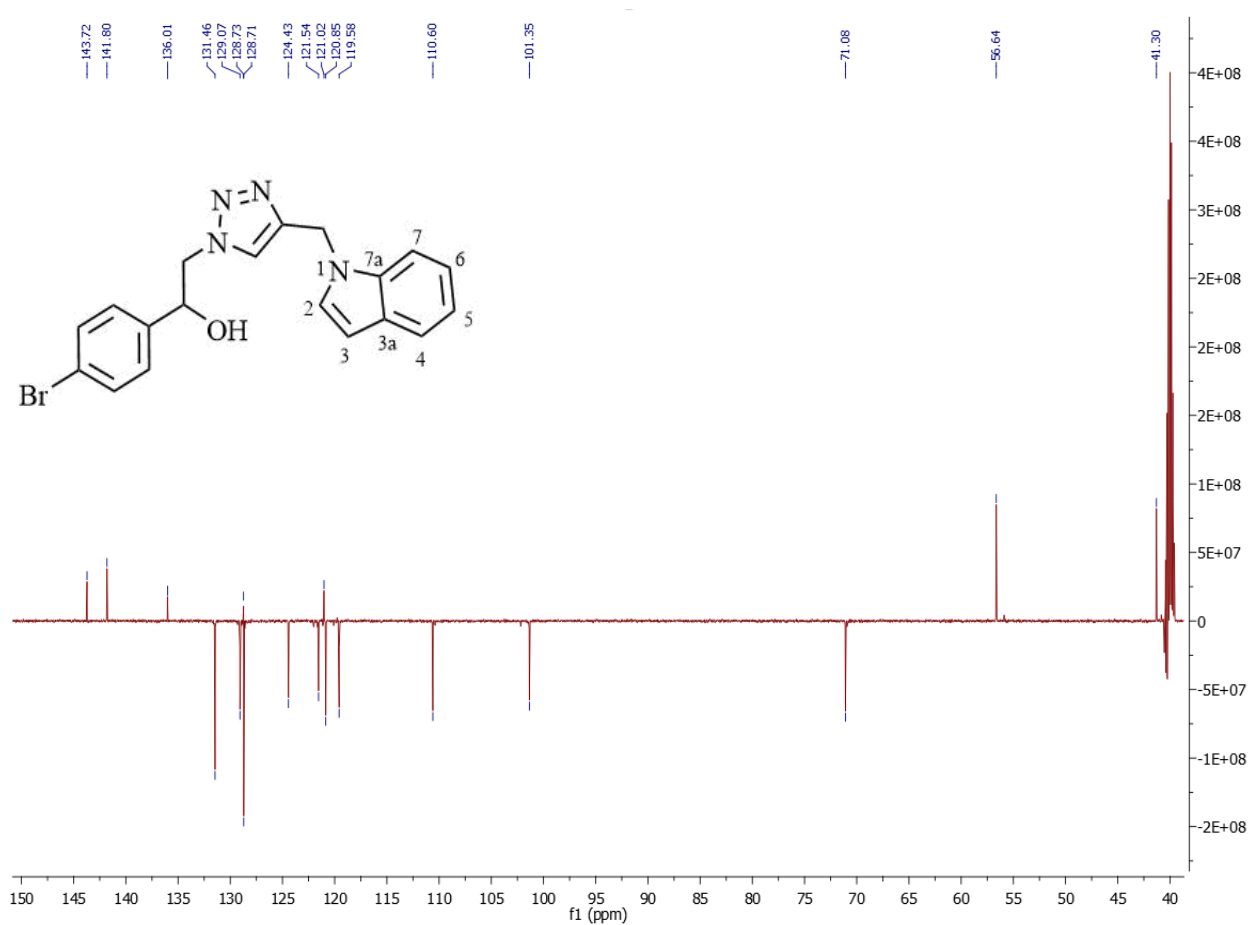


Na  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **8** (Slika 15) vidljivi su karakteristični signali indolne jezgre pri čemu se ističu dublet dubleta za protone H-4 i H-7 (7.55 ppm, dd) te dva tripleta za H-6 (7.12 – 7.15 ppm, t) i za proton H-5 (7.01 – 7.04 ppm, t). Još jedan karakterističan pomak jest onaj za proton H-3 (6.44 ppm, dd). Na spektru spoja **8** vidljiv je karakteristični pomak CH-triazolnog prstena (7.91 ppm, s) kao i karakteristični pomak OH skupine (5.86 ppm, d).



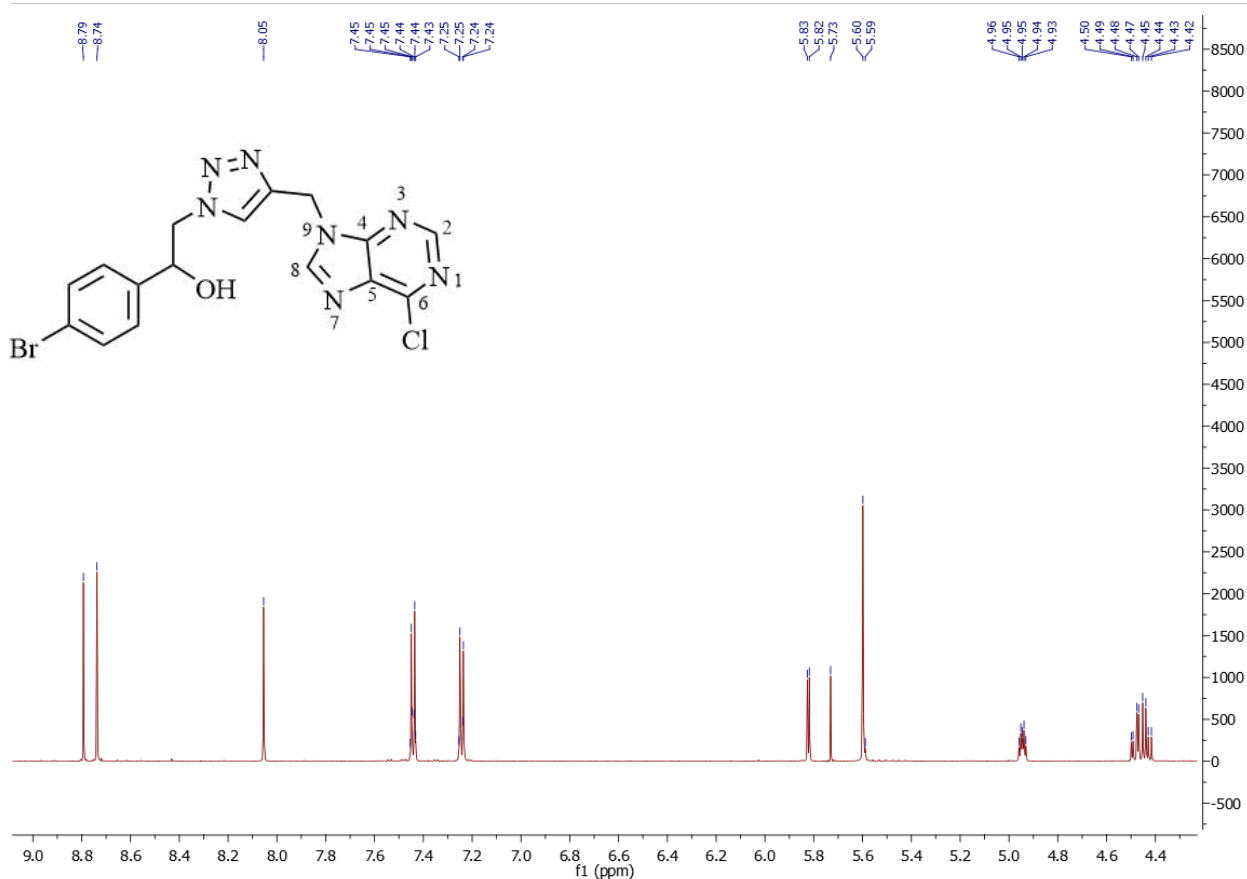
Slika 15.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **8**.

Dodatnu potvrdu strukture spoja **8** daje  $^{13}\text{C}$  NMR spektar (Slika 16) u kojem je vidljivo ukupno 11 neparnih signala te 8 parnih i 4 kvaterna signala. Karakteristični signali su signali triazolnih ugljika pri čemu je kvaterni triazolni signal pomaknut u viša polja (124.43 ppm) dok se neparni ugljikov atom nalazi u nižim poljima (143.72 ppm). Karakteristični su i signali indolnih ugljika C-7a (136.01 ppm), C-2 (129.07 ppm), C-3a (128.73 ppm), C-6 (121.54 ppm), C-4 (120.85 ppm), C-5 (119.58 ppm), C-7 (110.60 ppm) i C-3 (101.35 ppm). Također, vidljive su dvije alifatske metilenske spojnice za  $\text{CHCH}_2$  (56.64 ppm) i  $\text{CH}_2$  (41.30 ppm).



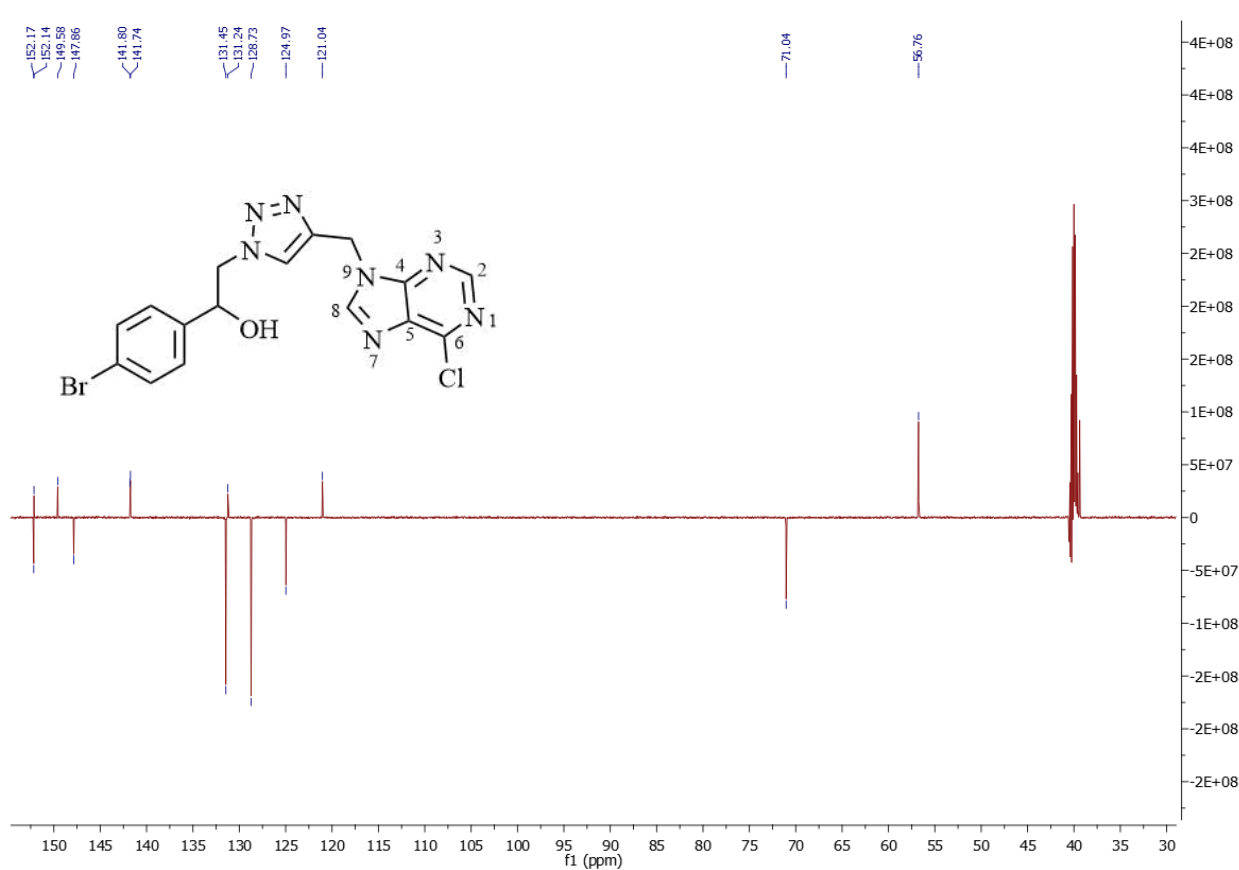
**Slika 16.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **8**.

U  $^1\text{H}$  NMR spektru (Slika 17) spoja **11** karakterističan je pomak koji odgovara protonu triazolnog prstena (8.05 ppm, s). Dodatno, ističu se signali vodikovih atoma purinske jezgre za H-2 (8.79 ppm, s) i H-8 (8.74 ppm, s) te karakteristični signal OH skupine (5.82 ppm, d).



**Slika 17.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **11**.

Struktura spoja **11** dodatno je potvrđena  $^{13}\text{C}$  NMR spektrom (Slika 18) u kojem je vidljivo ukupno 7 neparnih signala te 8 parnih signala i 2 kvaterna signala. Karakteristični su signali triazolnih ugljika pri čemu se kvaterni triazolni signal nalazi u nižim poljima (141.77 ppm), a neparni ugljikov atom nalazi se u višim poljima (124.97 ppm). Nadalje, karakteristični su signali purinske jezgre za C-2 (152.17 ppm), C-6 (152.14 ppm), C-4 (149.58 ppm) i C-8 (142.80 ppm).



**Slika 18.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **11**.

## **5. ZAKLJUČCI**

## 5. Zaključci

- Uspješno je provedena sinteza alkinilnih purinskih bioizostera (**1–5**) propargiliranjem purina i purinskih izostera: indola, benzimidazola, 6-klor-9*H*-purina, 4-klor-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina i 4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidina s propargil-bromidom uz prisustvo NaH.
- U ovom su radu Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom priređeni derivati purina i purinskih bioizostera (**7–11**) iz prethodno priređenih terminalnih alkina (**1–5**) i odabranog *p*-bromfenilnog azida (**6**) uz Cu(I) kao katalizator.
- Aril-supstituirani 1,2,3-triazolni derivati purina i purinskih bioizostera (**7–11**) koji sadrže sekundarnu hidroksilnu skupinu sintetizirani su u obliku racemične smjese.
- Strukture sintetiziranih spojeva potvrđene su <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektrima.
- Ispitivanja antitumorske aktivnosti novosintetiziranih derivata purina i purinskih bioizostera (**7–11**) su u tijeku.

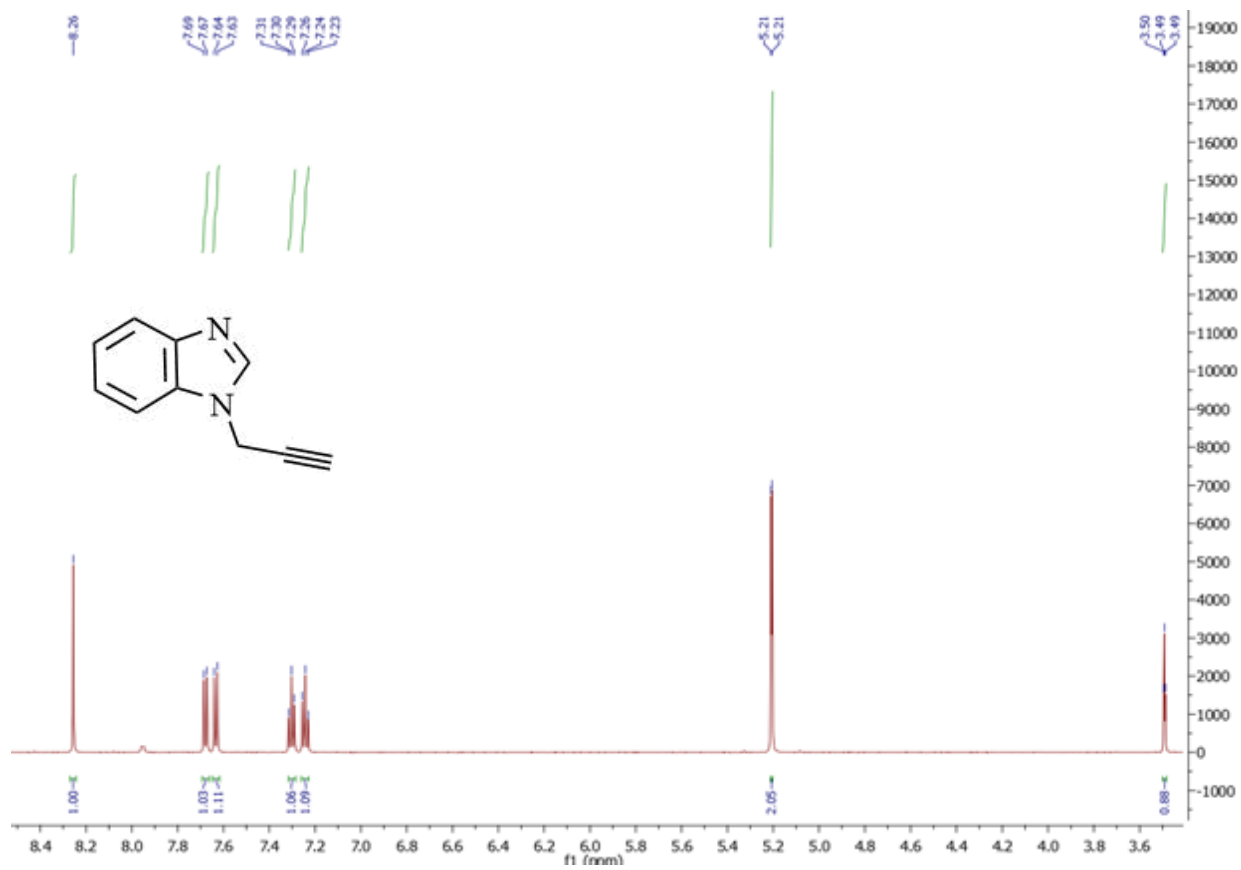
## **6. LITERATURA**

1. Mintas, M., Raić-Malić, S., *Medicinska kemija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2009. str. 28 – 31.
2. Mintas, M., *Medicinska kemija protutumorskih lijekova*, Medicinska naklada, Zagreb, 2013. str. 2 – 5.
3. Xu, Z., Zhao, S., Liu, Y., *Eur. J. Med. Chem.*, **183** (2019) 111700 – 111725.
4. Thomas, K.D., Adhikari, A.V., Shetty, N.S., *Eur. J. Med. Chem.*, **45** (2010) 3803–3810.
5. Totobenazara, J., Burke, A.J., *Tetrahedron Lett.*, **56** (2015) 2853 - 2859.
6. <https://www.intechopen.com/chapters/58581> (pristup: 9. srpnja 2021.)
7. Legraverend, M., Griesin, D.S., *Bioorg. Med. Chem.*, **14** (2003) 46 – 75.
8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553175/#article-36330.s8/> (pristup: 10. srpnja 2021.).
9. Tunçbilek, M., Ates-Alagöz, Z., Altanlar, N., Karayel, A., Özbe, S., *Bioorg. Med. Chem.*, **17** (2009) 1693 – 1700.
10. Parker, W.B., *Chem Rev.*, **109** (2009) 2880 – 2893.
11. Alhomida, A.S., *J. Enzyme Inhib.*, **12** (1997) 291 – 302.
12. Balzarini, J., et al., *FEBS Lett.* **573** (2004) 38–44.
13. De Clercq, E., *Clin. Microbiol. Rev.*, **10** (1997) 674 – 693.
14. Meijer, L., Raymonds, E., *Acc. Chem, Res.*, **36** (2003) 417 – 425.
15. Lešnik, S., Konc, J., Janežić, D., *Croat. Chem, Acta.*, **89(4)** (2016) 431 – 437.
16. Brown, N., *Mol. Inf.*, **33** (2014) 458 – 462.
17. Sethy, S.P., Meher, C.P., Biswal, S., Patro, S.K., *AJSPR*, **3** (2013) 61 – 87.
18. Brown, N., *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*, 1. izd., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012., str. 1 – 14.
19. Abraham, D.J., *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development*, Wiley – Interscience, New Jersey, 2021., str. 357. – 358.
20. Burger, A., *Prog. Drug Res.*, **37** (1991) 288 – 362.

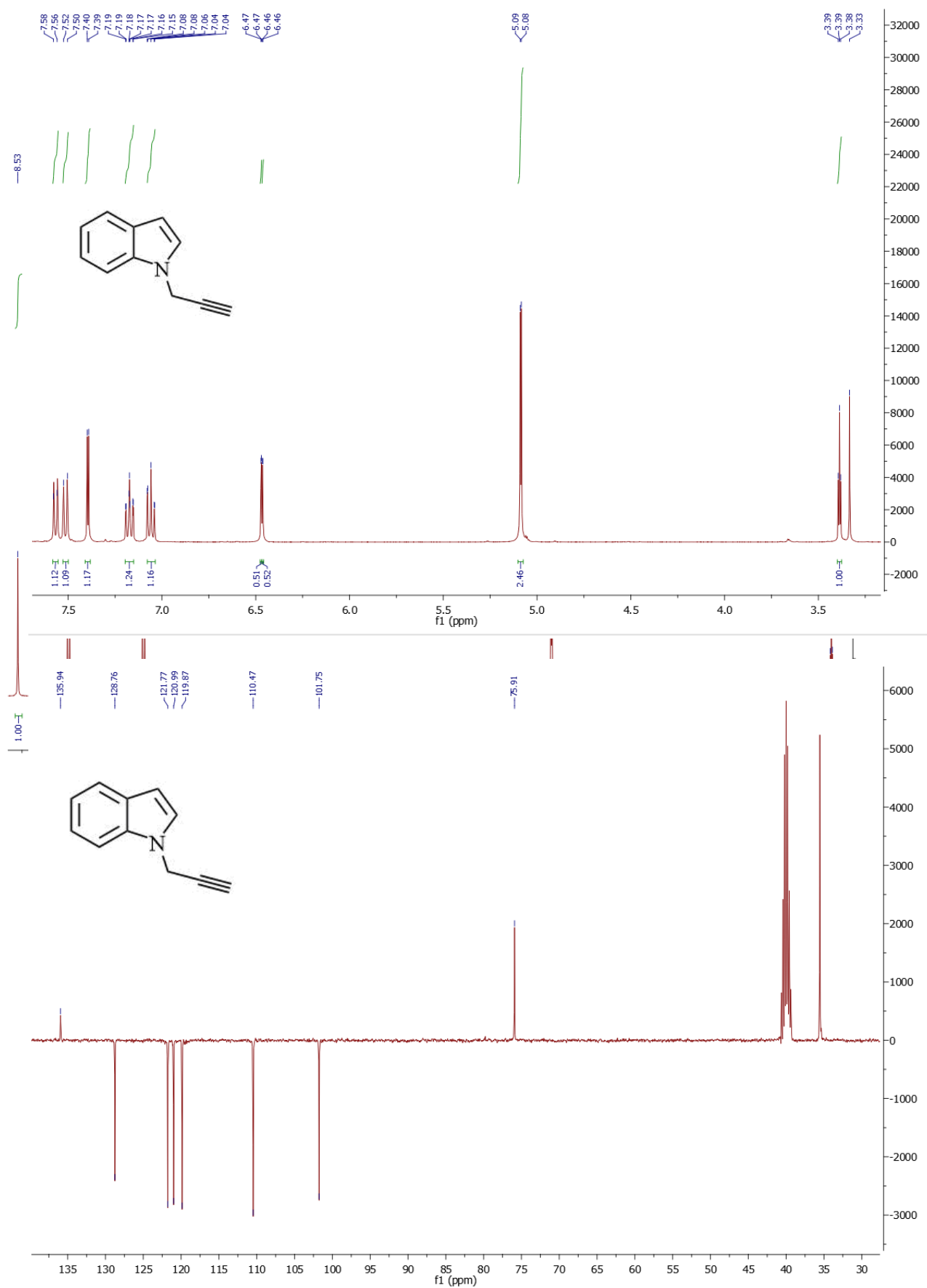


21. <https://www.intechopen.com/chapters/66798> (pristup: 10. srpnja 2021.)
22. Faraz, K.M., et al., *Int. J. Drug Dev. Res.*, **9(2)** (2017) 22 – 25.
23. Massarotti, A., et al., *ChemMedChem*, **9** (2014) 2497 – 2508.
24. Kolb, H.C., Finn, M.G., Sharpless, K.B., *Chem, Int. Ed. Engl.*, **40(11)** (2001) 2004 – 2021.
25. Kolb, H.C., Sharpless, K.B., *DDT*, **24** (2003) 1128 – 1137.
26. <https://www.sigmaaldrich.com/HR/en/product/aldrich/673293> (pristup: 11. srpnja 2021.)
27. Moses, J.E., Moorhouse, A.D., *Chem. Soc. Rev.*, **36** (2007) 1249 – 1262.
28. Diez-Gonzalez, S., Copper(I)–Acetylides: Access, Structure, and Relevance in Catalysis u: Chadwick, F.M. et al., *Advances in Organometallic Chemistry*, Academic Press, London 2016., str. 93 – 141.
29. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/click-chemistry.shtm> (pristup: 15. srpnja, 2021.).
30. Bock, V.D., Hiemstra, H., van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006** (2006) 51 – 68.
31. Anatas, P.T., Kirchhoff M.M., *Origins, Acc. Chem, Res*, **35** (2002) 686 - 694.
32. Tagliapietra, S., Gaudino, E.C., Cravotto, G., *Power Ultrasonics*, Woodhead Publishing 1. izd., Cambridge, 2015., str. 997 – 1022.
33. Escobendo, R., Miranda, R., Martinez, J., *Int. J. Mol. Sci.*, **17(4)** (2016) 453.
34. Mason, T.J., *Chem, Soc. Rev*, **26** (1997) 443 – 451.
35. Singh, V., Kaur, K.P., Khurana, A., Kad, G.L., *Reson.*, **3** (1998) 56 – 60.

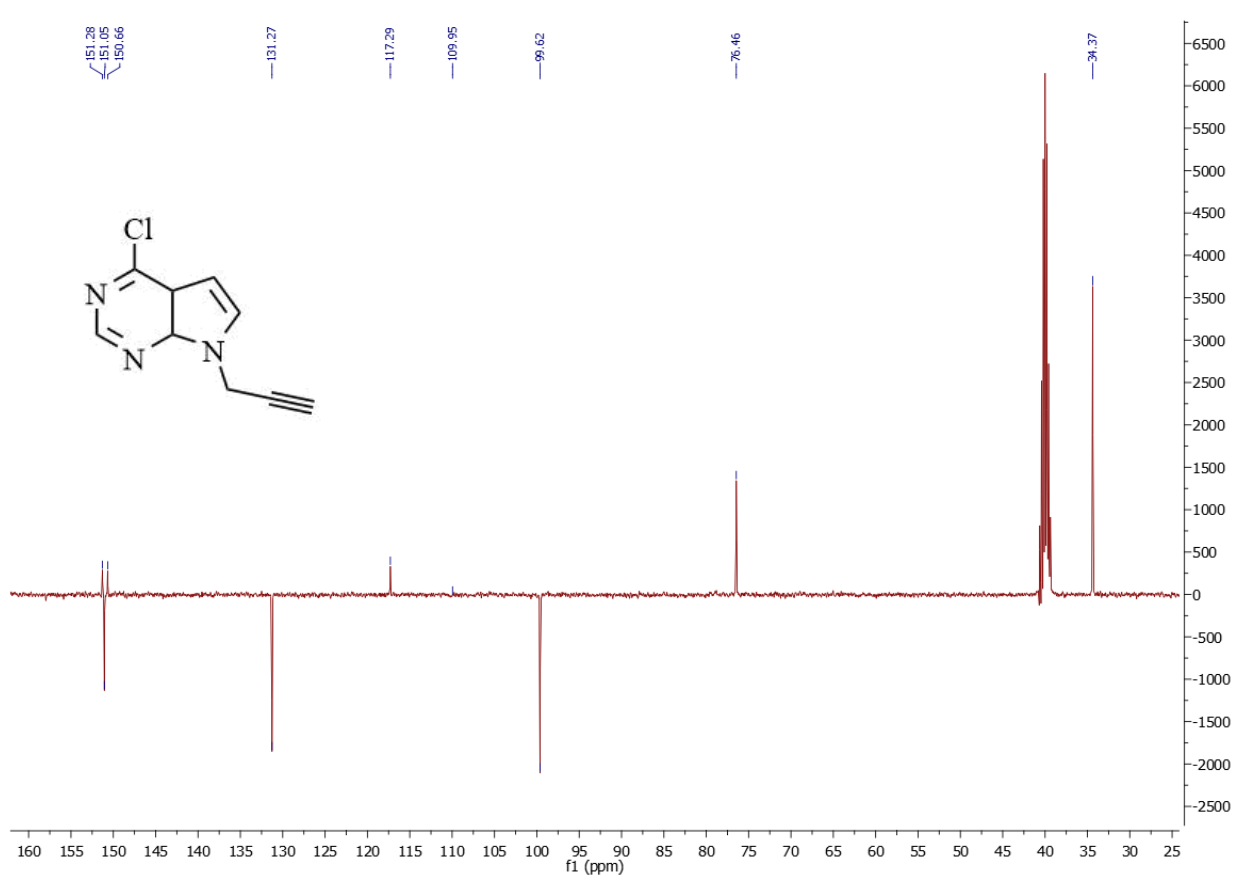
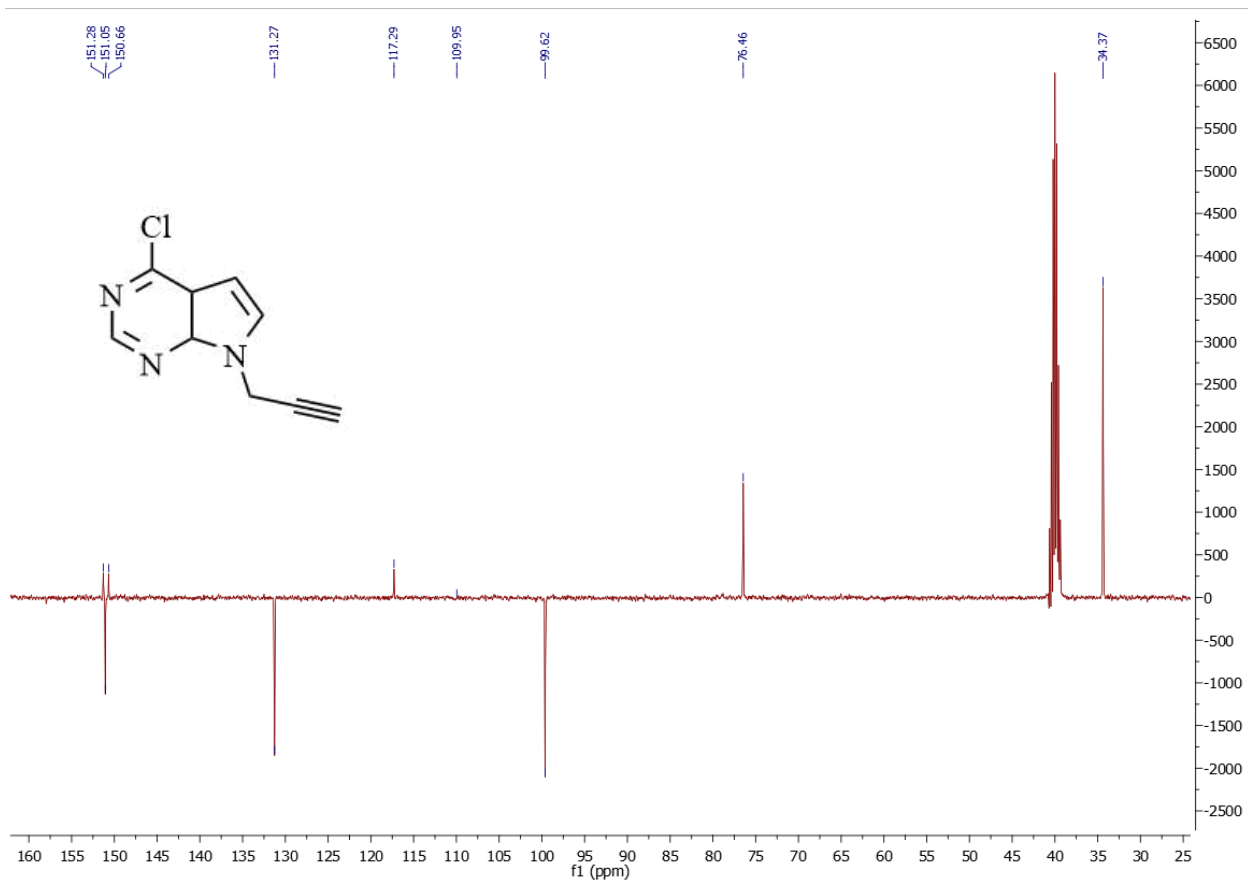
## **7. PRILOZI**



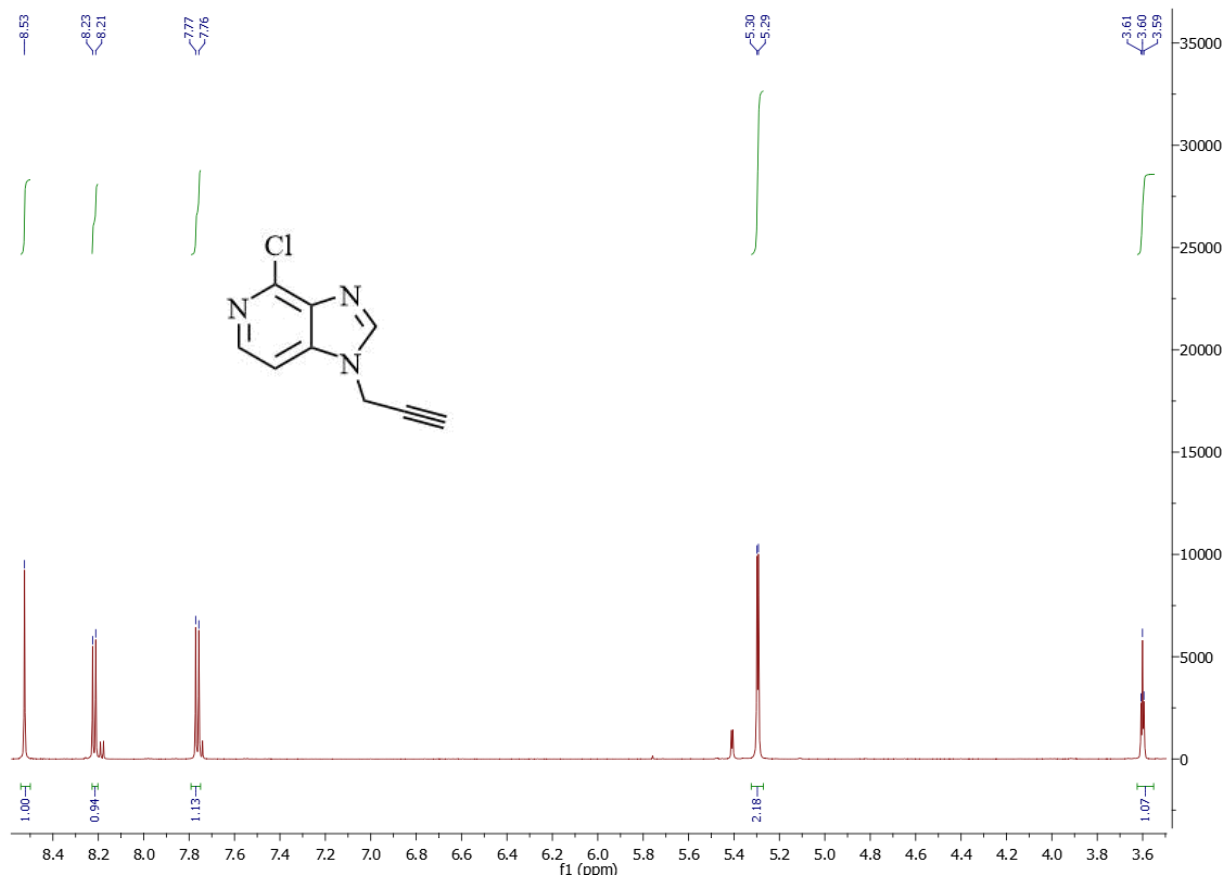
Slika 19.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 1.



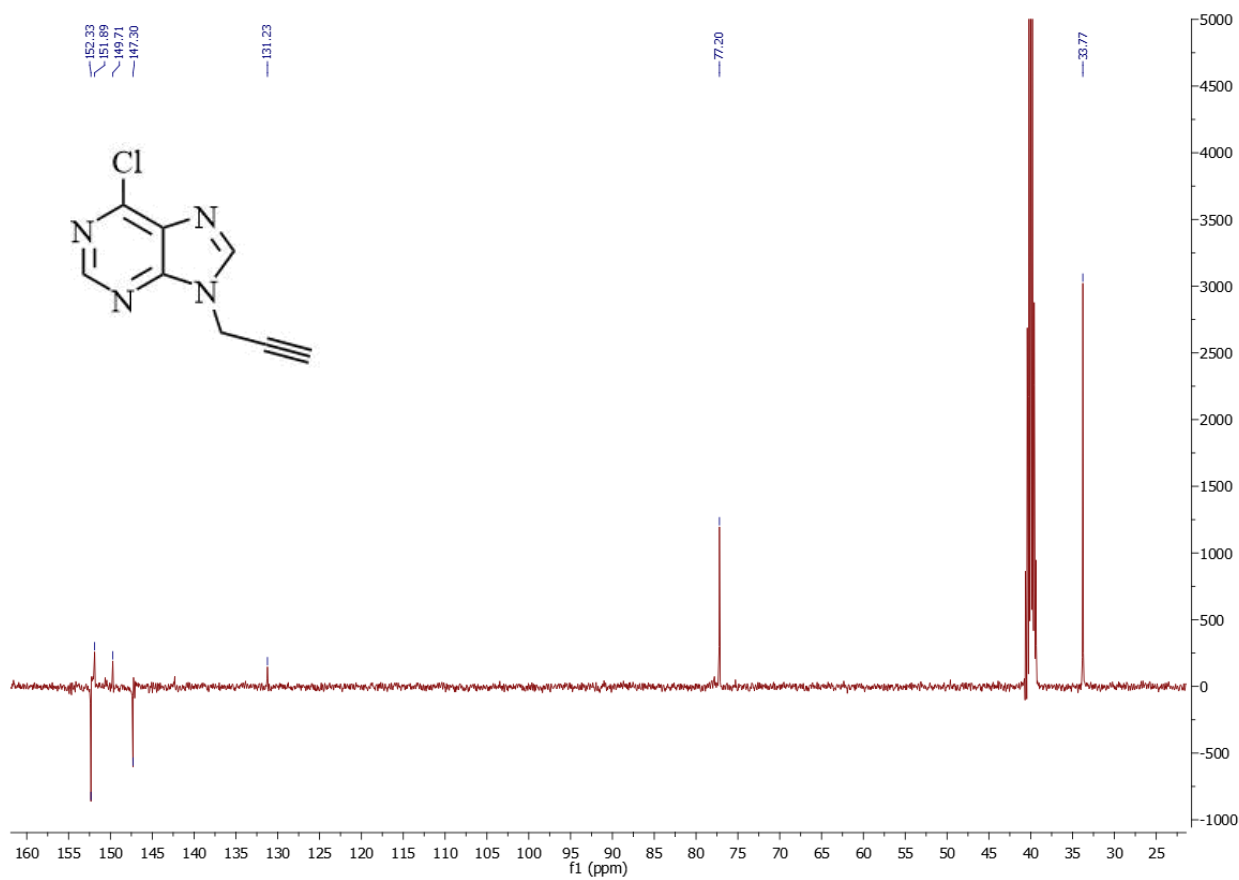
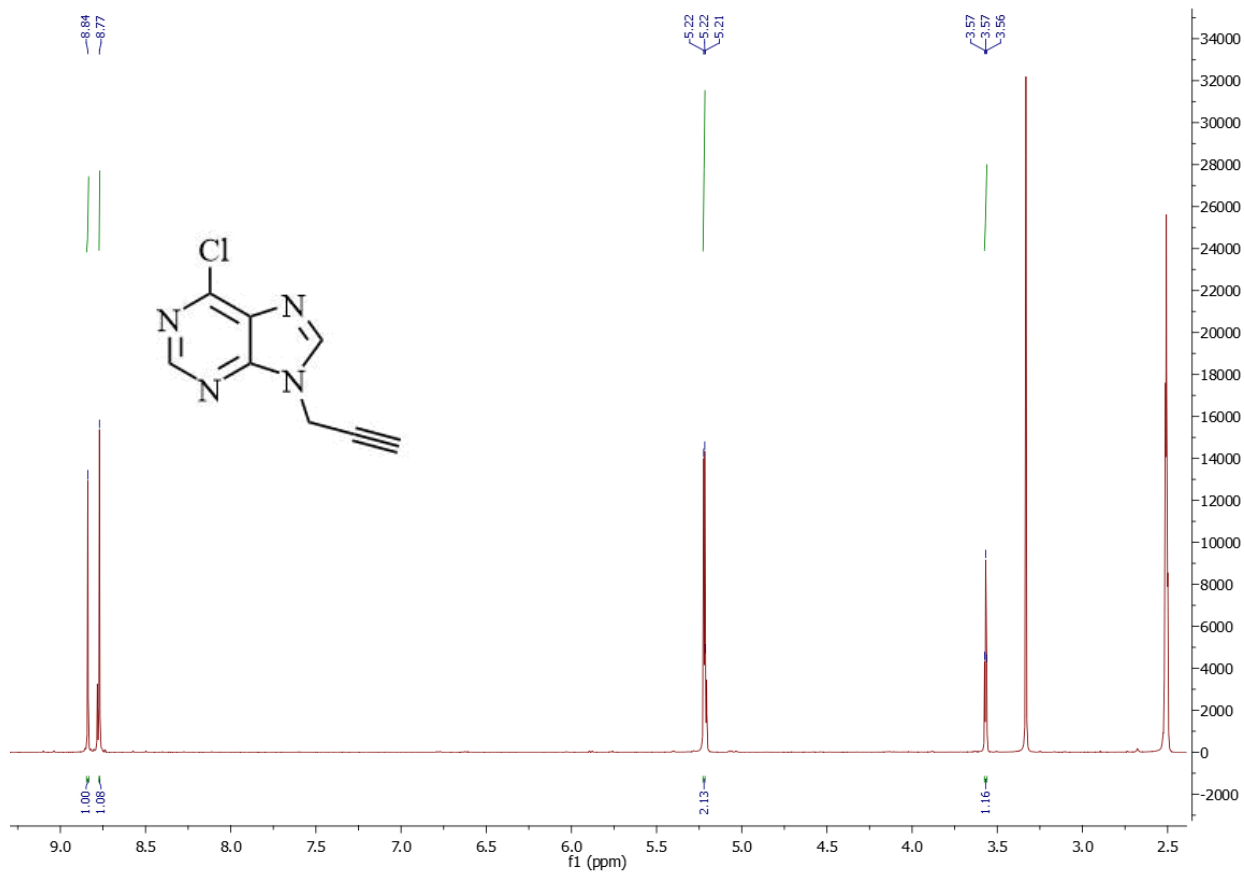
Slika 20. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 2.



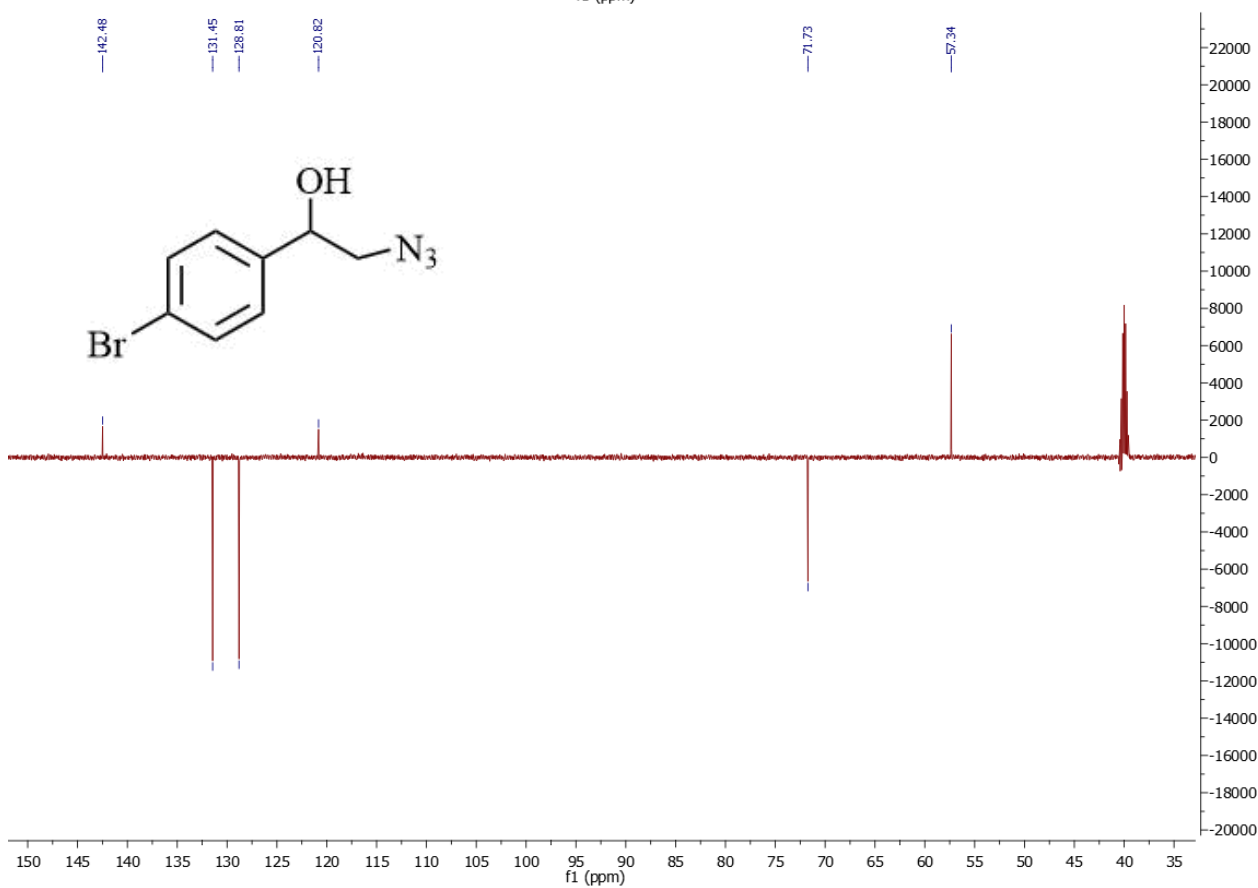
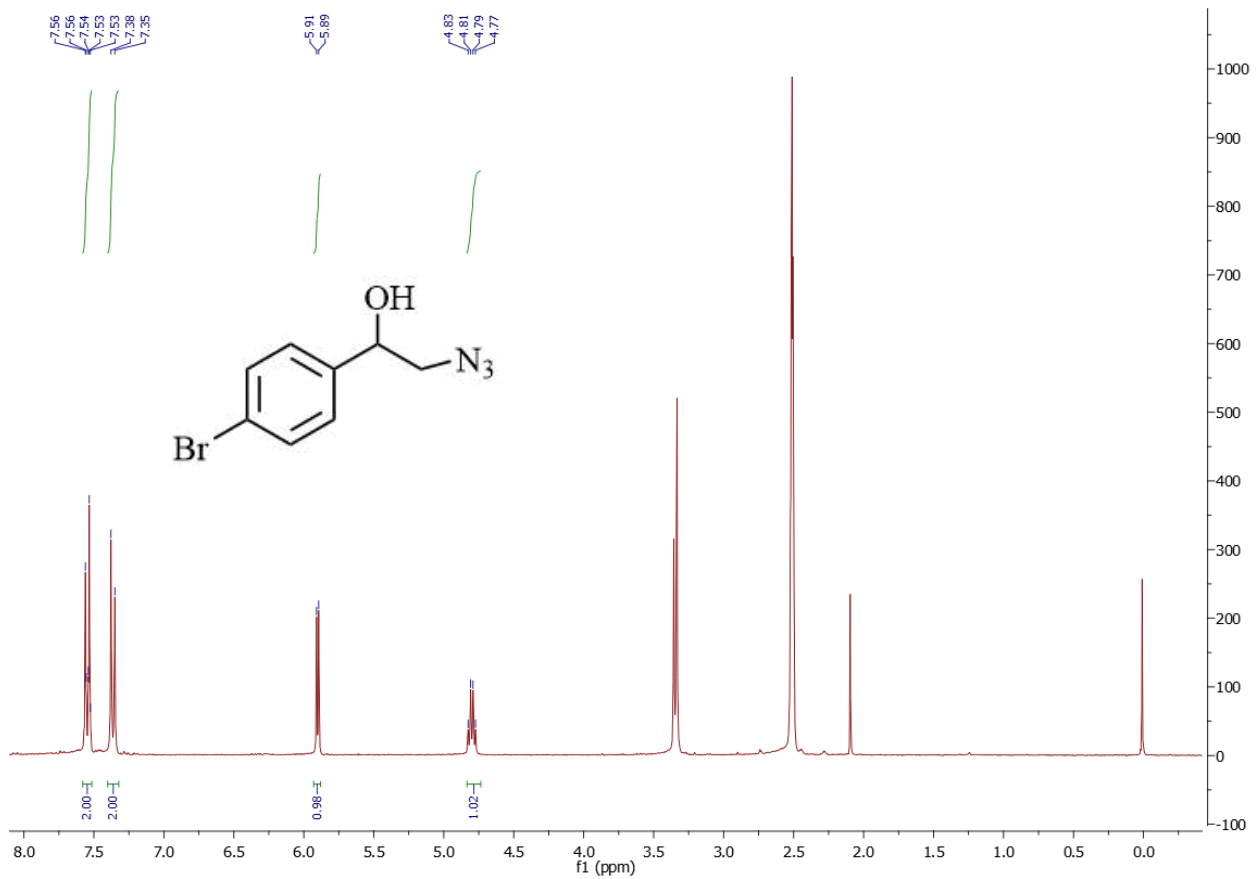
Slika 21.  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri spoja 3.



Slika 22. <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektri spoja 4.

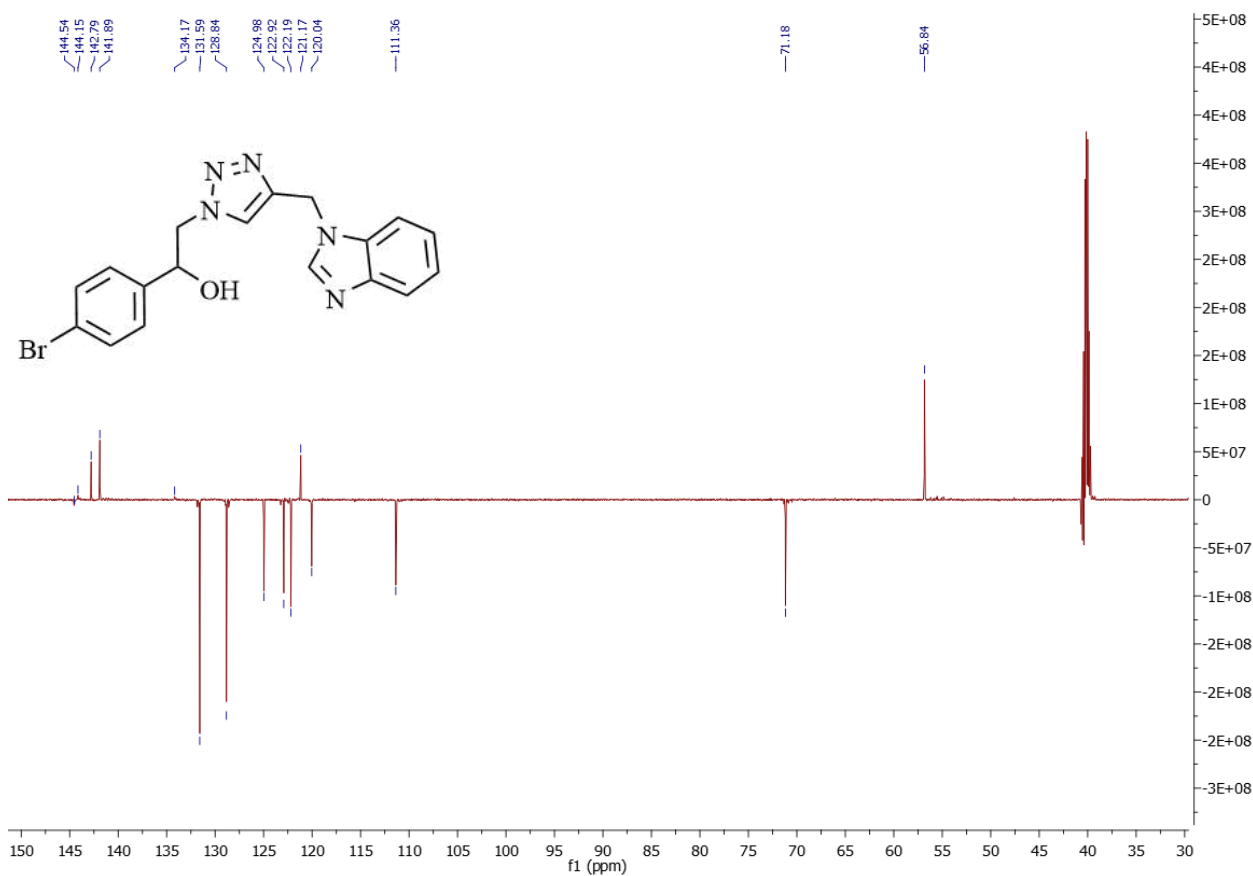
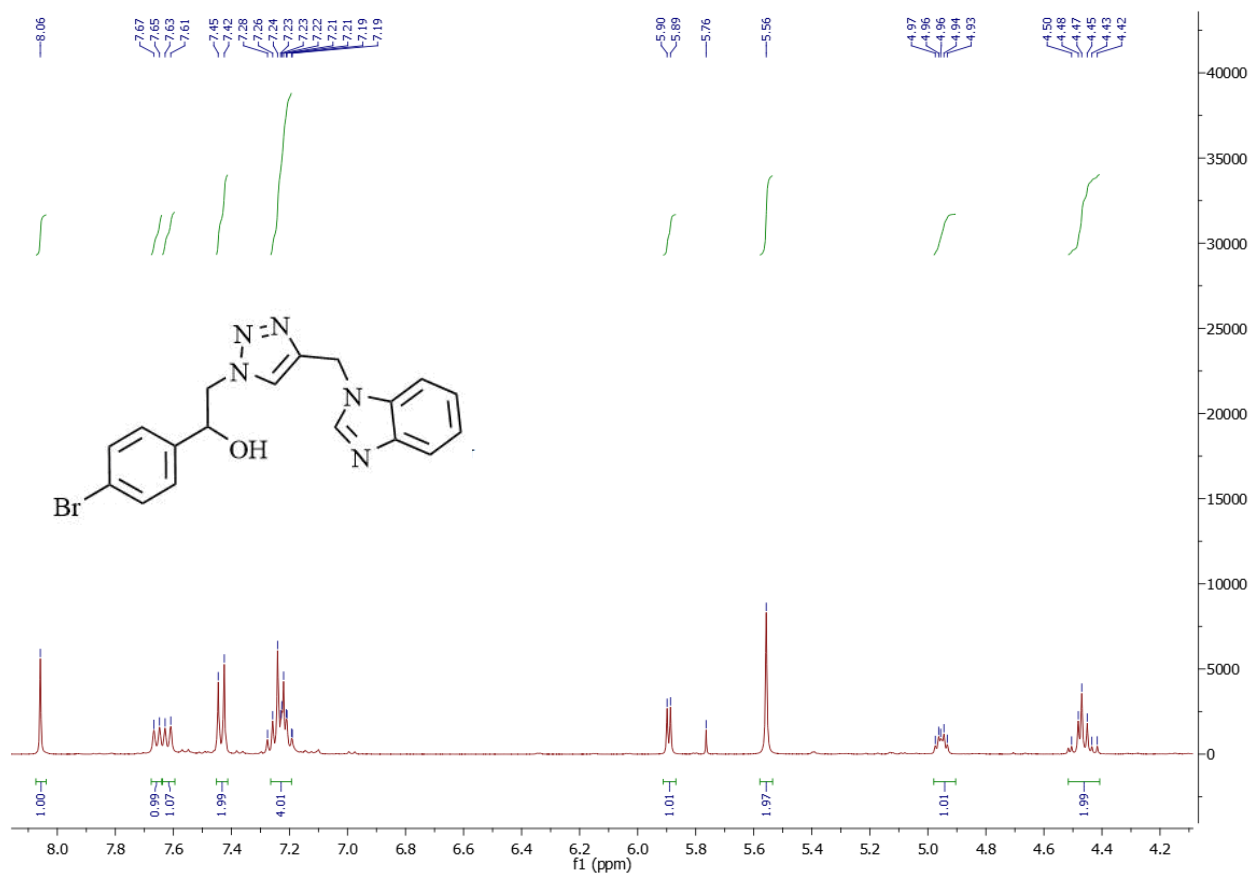


Slika 23. <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektri spoja 5.

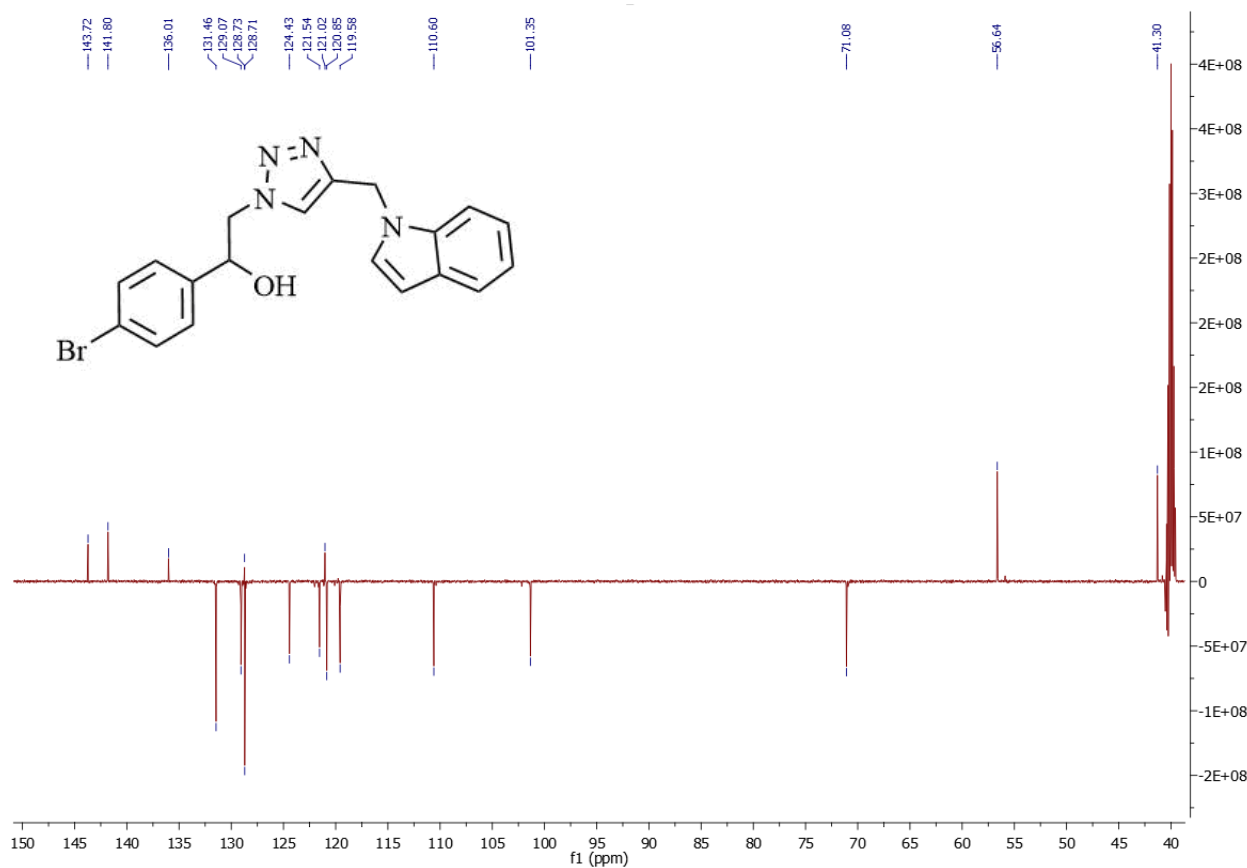
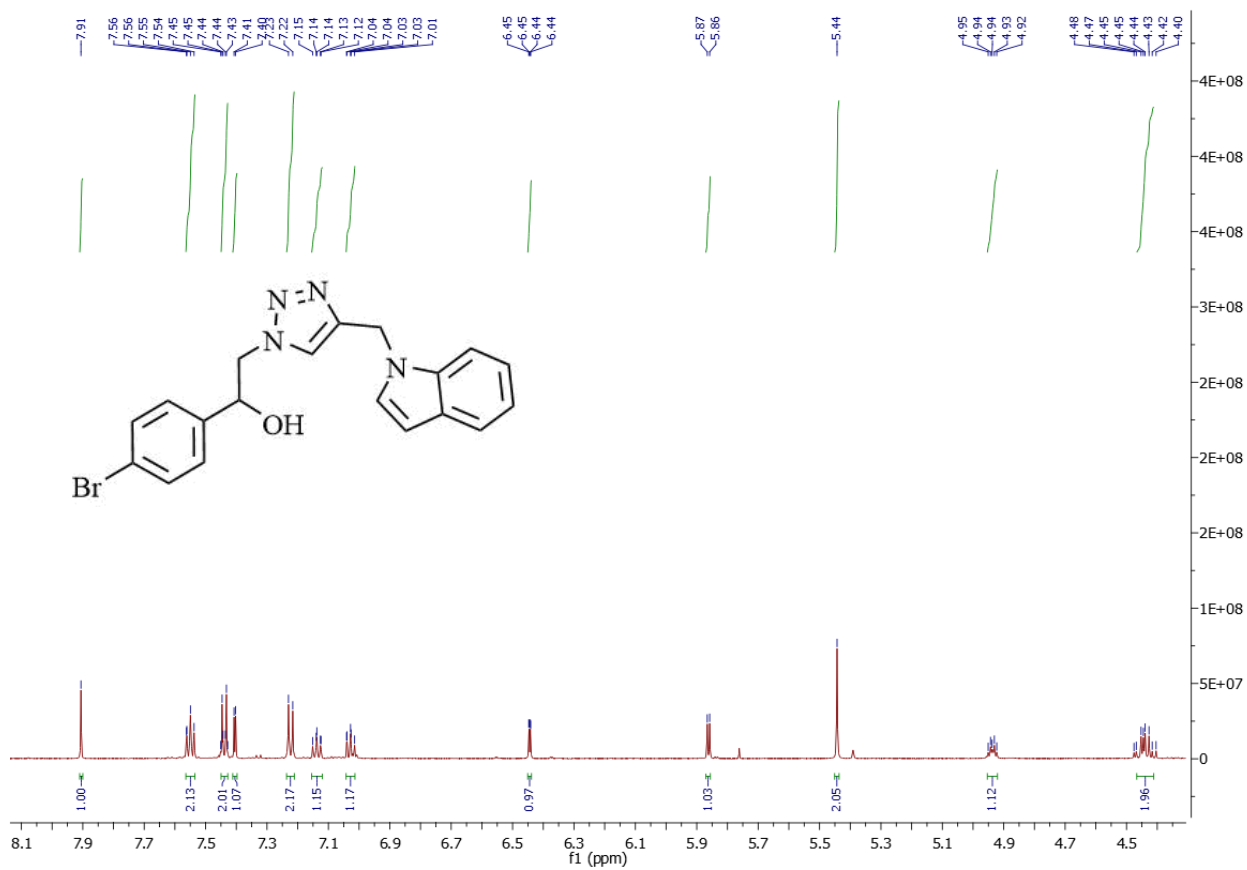


Slika 24.  $^1\text{H NMR}$  i  $^{13}\text{C NMR}$  spektri spoja 6.

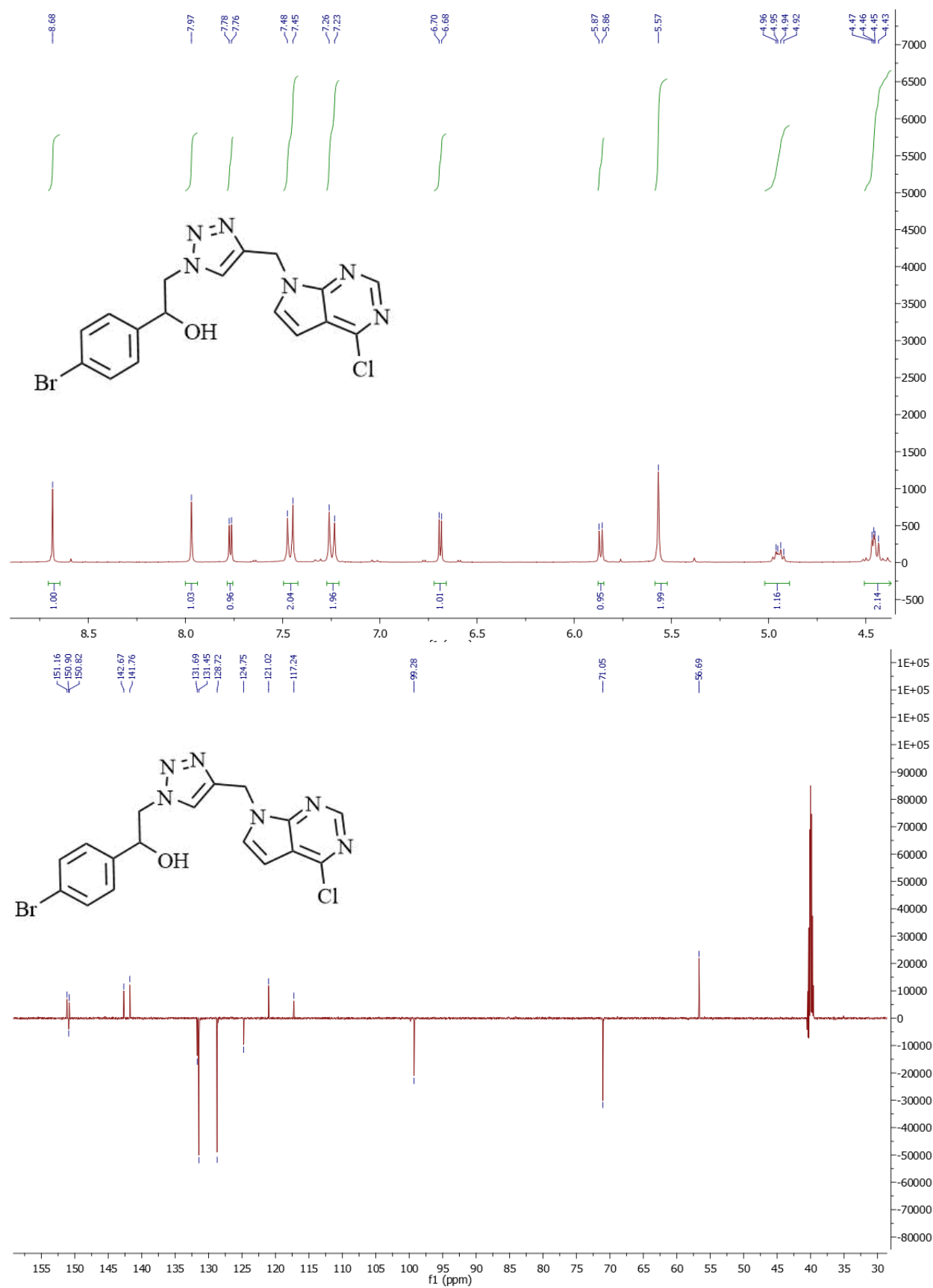




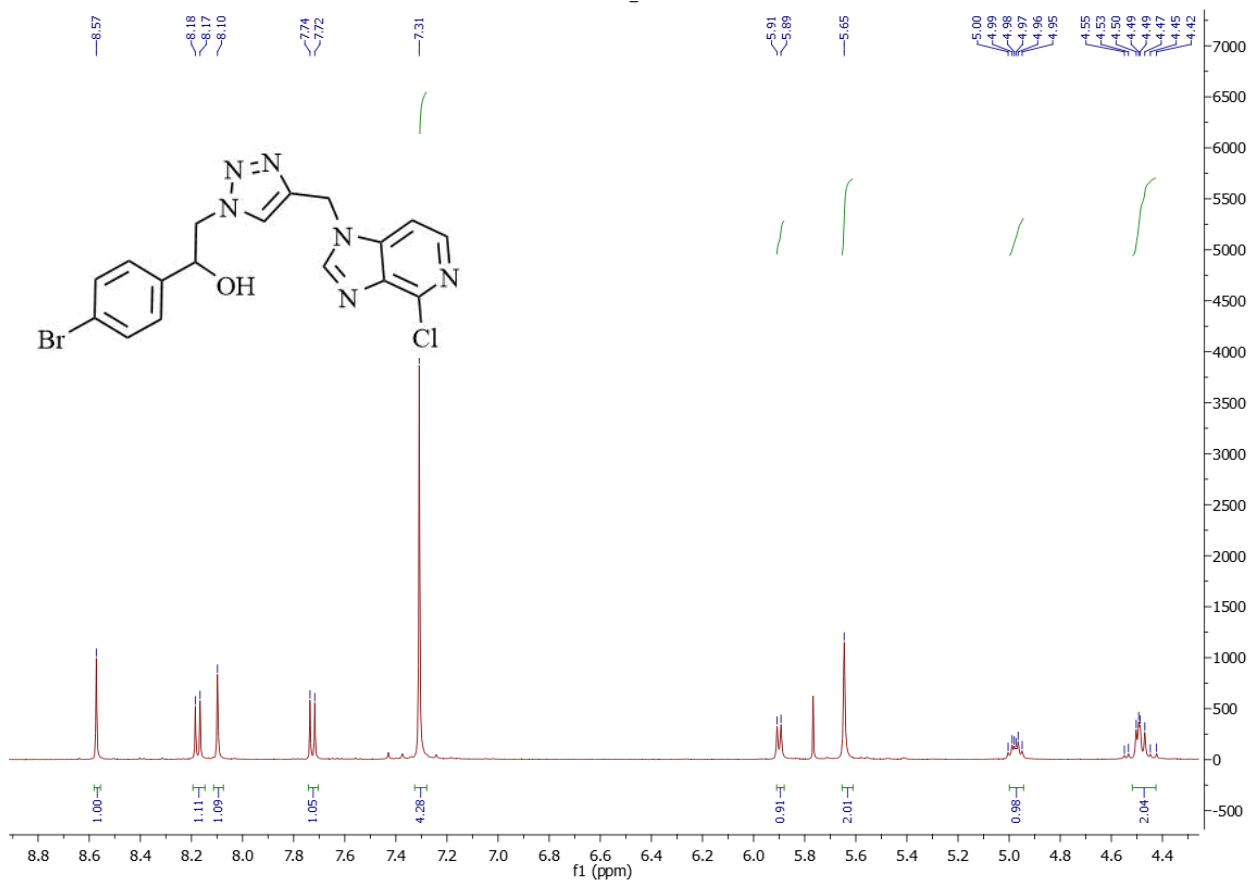
Slika 25. <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektri spoja 7.



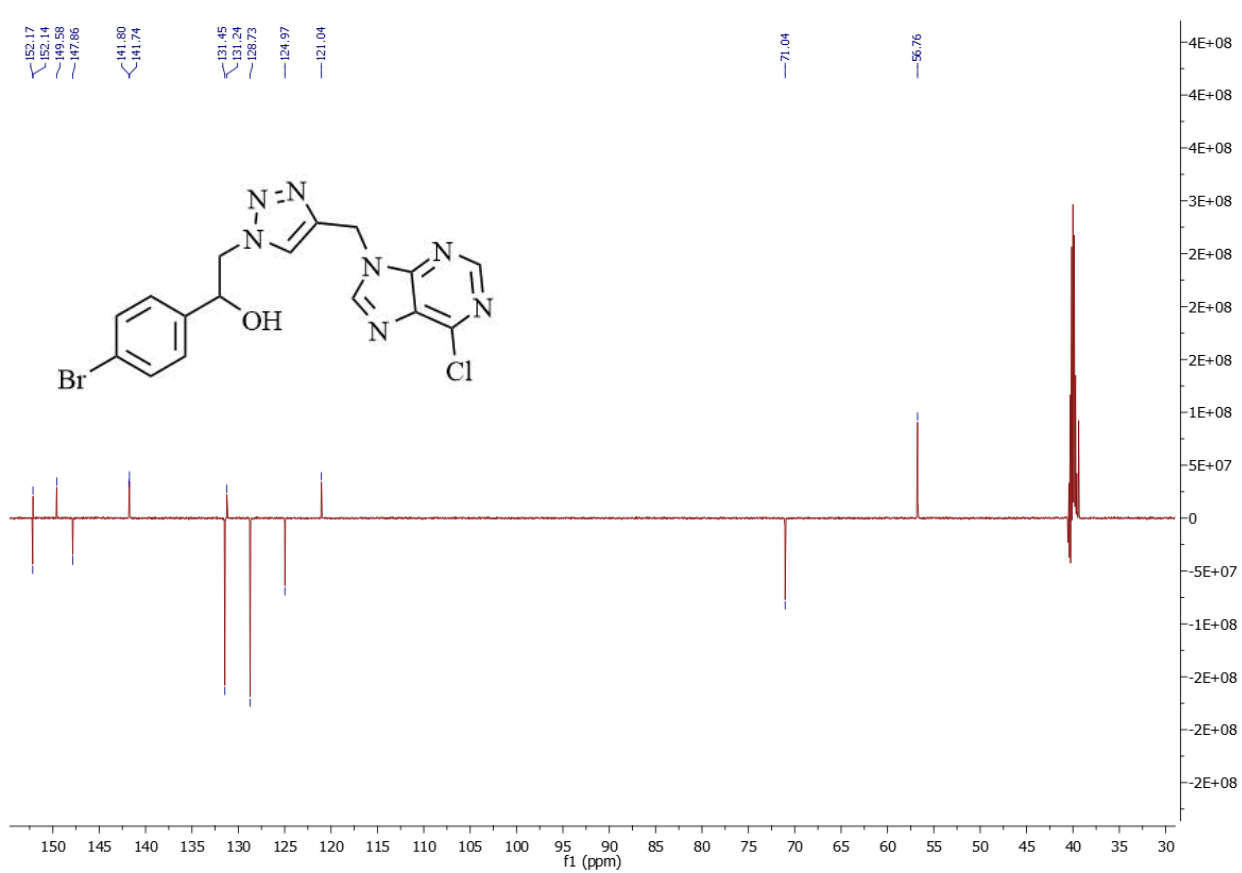
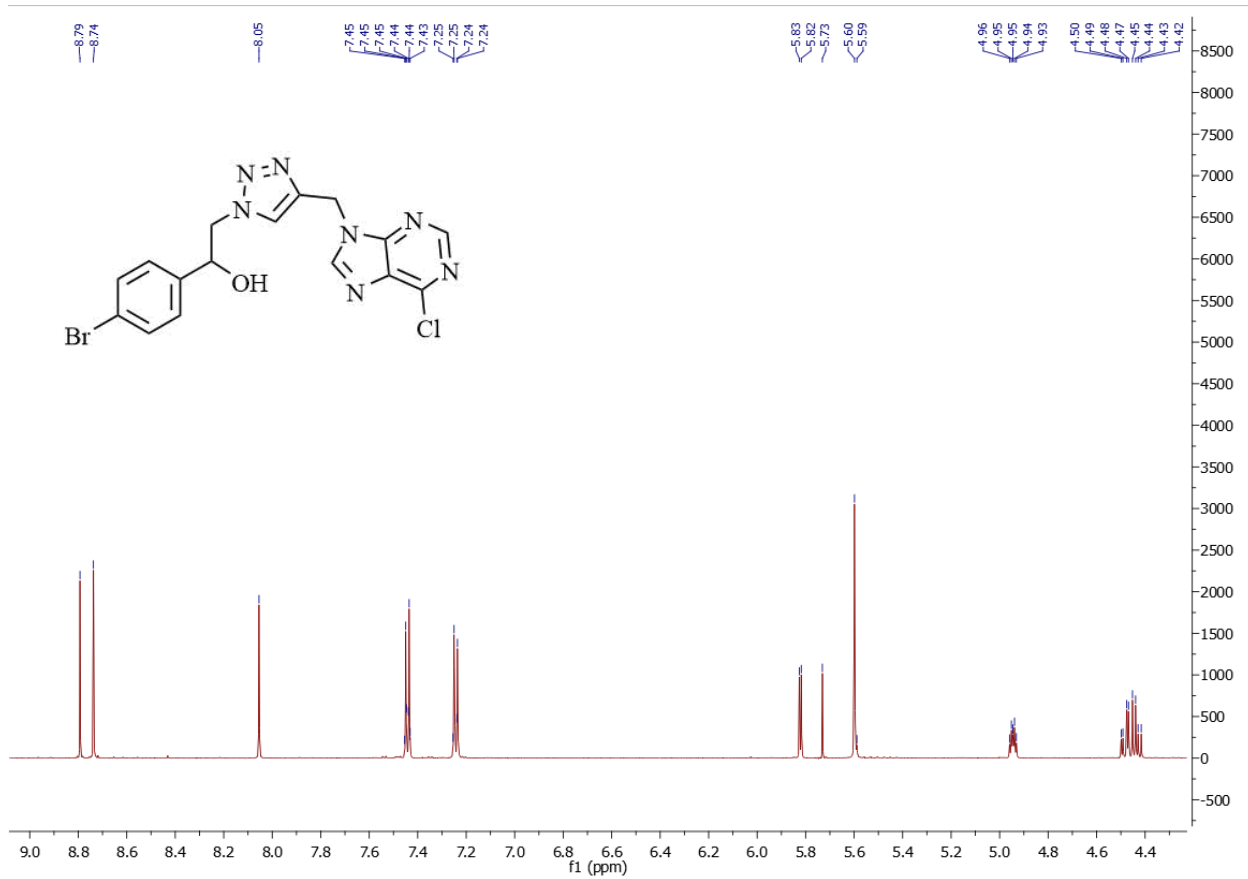
Slika 26. <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektri spoja 8.



Slika 27. <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektri spoja 9.



Slika 28. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 10.



Slika 29. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 11.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Moje ime je Elizabeta Forjan, [REDACTED] Osnovnu školu završila sam u Koprivnici gdje sam potom upisala i gimnaziju. Završila sam prva dva razreda prirodoslovno-matematičke gimnazije u Gimnaziji „Fran Galović“ Koprivnica, a nakon ostvarene stipendije, zadnja dva razreda završila sam u Gresham's School u Velikoj Britaniji gdje sam 2018. godine dobila IB diplomu. Iste godine upisala sam preddiplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Kemija i inženjerstvo materijala. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja odradila sam stručnu praksu u tvornici komunalne opreme Rasco gdje sam se upoznala s procesom površinske zaštite čeličnih konstrukcija od korozije.