

Sinteza i fotokemija novih 1,2,3-triazolnih stilbena s potencijalnom protuupalnom aktivnosti

Karadža, Karla

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

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:149:068231>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Karla Karadža

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA ZAVRŠNE ISPITE

Kandidatkinja **Karla Karadža**

Predala je izrađen završni rad dana: 30. kolovoza 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

prof. dr. sc. Irena Škorić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet
kemijskog inženjerstva i tehnologije

prof. dr. sc. Sandra Babić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog
inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo završni rad i odobrilo obranu završnog rada pred
povjerenstvom u istom sastavu.

Završni ispit održat će se dana: 4. rujna 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ

Karla Karadža

**SINTEZA I FOTOKEMIJA NOVIH 1,2,3-TRIAZOLNIH STILBENA S
POTENCIJALNOM PROTUUPALNOM AKTIVNOSTI**

ZAVRŠNI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Irena Škorić

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. Prof. dr. sc. Irena Škorić
2. Prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević
3. Izv. prof. dr. sc. Dajana Kučić Grgić

Zagreb, rujan 2023.

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

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Ireni Škorić na prihvaćenom mentorstvu i predloženoj temi. Hvala joj što mi je svojim znanjem i iskustvom pomogla pri izradi rada i rješavanju problema.

Posebno zahvaljujem i asistentici Mileni Mlakić, mag. appl. chem. na pomoći i suradnji prilikom izvođenja eksperimentalnog dijela završnog rada. Hvala joj na strpljenju, razumijevanju, stručnim savjetima i prenesenom znanju.

Zahvaljujem i svim članovima Zavoda za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije na ugodnoj radnoj atmosferi i susretljivosti.

Želim se zahvaliti i kolegici Karli Bulavi uz čije je društvo bilo iznimno ugodno raditi. Puno smijeha, veselja, međusobne pomoći i razumijevanja također je doprinijelo uspješnoj izradi ovog rada.

Veliko hvala i mojim roditeljima koji su mi omogućili ovaj studij, bratu te ostalim članovima obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija.

SAŽETAK

Sinteza i fotokemija novih 1,2,3-triazolnih stilbena s potencijalnom protuupalnom aktivnosti

Cilj ovog rada bila je sinteza novih 1,2,3-triazolnih stilbena s potencijalnom protuupalnom aktivnosti. Za sintezu triazolnih derivata stilbena korištena je Wittigova reakcija. Općenito se ona koristi za pripremu alkena pri čemu aldehidi ili ketoni reagiraju s fosforovim ilidom. U ovom slučaju korišteni su različiti 1-supstituirani 4-formil-1,2,3-triazoli koji su reakcijom s odgovarajućim fosforovim ilidom dali 1,2,3-triazolne stilbene. Tako dobiveni produkti, zbog konjugirane dvostruke veze koju sadrže, podvrgnuti su fotokemijskim reakcijama. Prilikom osvjetljavanja sintetiziranih derivata došlo je do ciklizacije odnosno zatvaranja prstena. Elektrociklizacioni produkti testirani su na protuupalnu aktivnost. Najbolju protuupalnu aktivnost pokazao je 8-metoksi-1-(3-metoksibenzil)-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol čija IC₅₀ vrijednost iznosi 1,9 μM. Što je IC₅₀ vrijednost manja, spoj je aktivniji.

Ključne riječi: alkeni, elektrociklizacija, fotokemijske reakcije, protuupalna aktivnost, stilben, triazol, Wittigova reakcija

ABSTRACT

Synthesis and photochemistry of new 1,2,3-triazole stilbenes with potential anti-inflammatory activity

The aim of this work was the synthesis of new 1,2,3-triazole stilbenes with potential anti-inflammatory activity. For the synthesis of triazole derivatives of stilbenes Wittig reaction is used. It is generally used to prepare alkenes in which aldehydes or ketones react with phosphorus ylide. In this case, different 1-substituted 4-formyl-1,2,3-triazoles were used, which by reaction with the corresponding phosphorus ylide gave 1,2,3-triazole stilbenes. Products obtained in this way, because of the presence of conjugated double bond they contain, are subjected to photochemical reactions. When illuminating triazole stilbenes cyclization or closure of the ring occurred. Electrocyclization products have been tested for anti-inflammatory activity. The best anti-inflammatory activity was shown by 8-methoxy-1-(3-methoxybenzyl)-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazole with IC₅₀ value of 1.9 μM. The compound is more active when the IC₅₀ value is lower.

Keywords: alkenes, anti-inflammatory activity, electrocyclization, photochemical reaction, stilbene, triazole, Wittig reaction

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Važnost organskih spojeva.....	2
2. OPĆI DIO	3
2.1. Triazoli.....	4
2.1.1. Biološka aktivnost triazolnih derivata	4
2.1.2. Sinteza triazola i njegovih derivata	8
2.2. Fotokemijske reakcije alkena	15
2.2.1. Geometrijska izomerizacija	16
2.2.2. Elektrocikličke reakcije	17
3. REZULTATI I RASPRAVA.....	20
3.1. Pregled sintetiziranih spojeva.....	21
3.1.1. Sinteza triazolnih aldehida 1-7.....	24
3.1.2. Sinteza triazolostilbena Wittigovom reakcijom 8a-14a.....	26
3.1.3. Fotokemijska sinteza naftotriazola 8-14.....	29
3.2. Spektroskopska karakterizacija sintetiziranih derivata.....	31
3.2.1. NMR spektroskopija sintetiziranih triazolnih aldehida 1-7.....	31
3.2.2. NMR spektroskopija sintetiziranih triazolostilbena 8a-14a	34
3.2.3. UV spektrofotometrija sintetiziranih naftotriazola 8-14	36
3.2.4. NMR spektroskopija sintetiziranih naftotriazola 8-14	38
3.3. Biološka aktivnost sintetiziranih naftotriazola 8-14	43
4. EKSPERIMENTALNI DIO	48
4.1. Opće napomene	49
4.2. Sinteza trifenilfosfonijeve soli.....	50
4.3. Sinteza triazolnih aldehida	50
4.4. Sinteza triazolostilbena Wittigovom reakcijom	54
4.5. Fotokemijska sinteza naftotriazola	57
5. ZAKLJUČAK.....	62
6. LITERATURA	65
7. ŽIVOTOPIS.....	70

1. UVOD

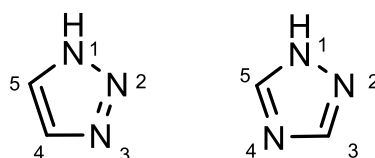
1.1. Važnost organskih spojeva

Organska kemija je kemija spojeva koji sadrže atome ugljika. Igra veliku ulogu u svim aspektima života od odjeće koju nosimo, piksela na zaslonima televizora i računala, do konzervansa u hrani i tinte koja služi za obojenje stranica neke knjige. Spojevi ugljika sastavni su dio strukture živih organizama i zaslužni su za postojanje života na Zemlji. Mi postojimo upravo zbog ugljikovih spojeva. Atomi ugljika od iznimne su važnosti jer mogu stvarati jake veze s ostalim atomima ugljika (lanci i prstenovi ugljikovih atoma), ali i s drugim atomima poput dušika, kisika i sumpora.¹ Heterociklički spojevi su organski spojevi cikličke strukture koji osim atoma ugljika sadrže barem jedan heteroatom (dušik, sumpor, kisik). Sastavni su dijelovi brojnih prirodnih organskih spojeva ključnih za odvijanje životnih procesa u biljnom i životinjskom svijetu (nukleinske kiseline, ugljikohidrati, vitamini, alkaloidi, koenzimi), ali i sirovine za proizvodnju mnogih lijekova, insekticida, bojila i dr. Klasificiraju se prema broju atoma u prstenu, vrsti i broju heteroatoma te sličnosti s aromatskim spojevima.² Posljednjih godina heterociklički spojevi i njihovi derivati pokazali su korisna biološka i farmakološka svojstva. Triazoli su heterociklički spojevi koji sadrže pet atoma u prstenu od čega dva ugljikova atoma i tri dušikova atoma. Prvi put su sintetizirani prije više od jednog stoljeća, ali i dalje privlače pozornost kemičara, biologa i drugih stručnjaka. Imaju široku primjenu jer pokazuju protuupalne, antivirusne, antitumorske, antimikrobne, antidepresivne i druge aktivnosti. Triazoli postoje kao dva izomera: 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol. Svaki od njih pokazuje određena svojstva i ima raznoliku primjenu.³ Stilbeni su organski spojevi čija je kondenzirana strukturna formula PhCH=CHPh . Klasificirani su kao diariletileni odnosno spojevi koji sadrže dvostuku vezu ugljik-ugljik i na svakom tom ugljiku po jednu arilnu skupinu. Stilbeni koji sadrže 1,2-diariletilensku jezgru pokazuju protuupalno djelovanje. Upala je obrambeni odgovor organizma na unutarnje ili vanjske podražaje. Treba naglasiti da prekomjerna ili kronična upala može uzrokovati oštećenje tkiva i rezultirati raznim bolestima poput tumora.⁴ S obzirom na dvostruku vezu koju sadrže, stilbeni podliježu fotokemijskim reakcijama kao alkeni. Fotokemija je grana kemije koja se odnosi na interakciju svjetla i materije.

2. OPĆI DIO

2.1. Triazoli

Triazoli su heterociklički spojevi koji sadrže pet atoma u prstenu od čega su dva ugljikova atoma i tri dušikova atoma kao dio aromatskog prstena. Molekulska formula triazolnog prstena je $C_2H_3N_3$ te postoje dva izomerna oblika triazola: 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol (Slika 1). 1,2,3-triazol tvori bezbojne, higroskopne kristale (temperatura taljenja je $24\text{ }^\circ\text{C}$, a temperatura vrenja $209\text{ }^\circ\text{C}$) koji su topljivi u vodi. 1,2,4-triazol tvori bezbojne kristale (temperatura taljenja je $121\text{ }^\circ\text{C}$, a temperatura vrenja $260\text{ }^\circ\text{C}$) koji su također topljivi u vodi.⁵ Strukturno se razlikuju samo po položaju dušikovih atoma u prstenu. Otporni su na metaboličku razgradnju i mogu stvarati vodikove veze što je povoljno za vezivanje molekularnih ciljeva, a može poboljšati i topljivost.⁶



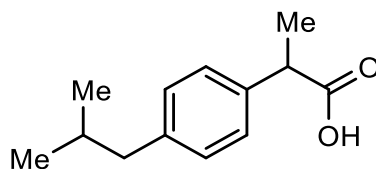
Slika 1. Strukture 1,2,3-triazola i 1,2,4-triazola

2.1.1. Biološka aktivnost triazolnih derivata

Mala i jednostavna triazolna jezgra prisutna je u spojevima koji posjeduju antimikrobne, antitumorske, antituberkularne, antidepresivne, protuupalne i brojne druge aktivnosti. Triazoli pokazuju širok raspon bioloških aktivnosti i nalaze se u mnogim snažnim, biološki aktivnim spojevima poput trazodona (antidepresiv), heksakonazola (antifungalni lijek), alprazolama (lijek za smirenje) i dr. Do sada su se modifikacije triazola pokazale vrlo učinkovitima, a kod nekih je uočena bolja aktivnost i manja toksičnost.⁵

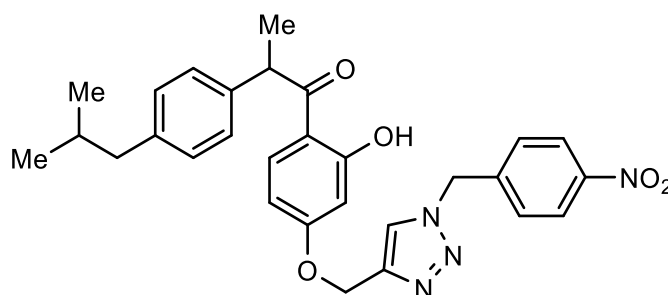
Nesteroidni protuupalni lijekovi imaju veliku terapijsku primjenu u liječenju različitih vrsta upalnih stanja. Dugotrajna primjena ovih lijekova ima štetne učinke na gastrointestinalni trakt te nakon toga dovodi do problema kao što su oštećenje bubrega, čir na želucu i hepatotoksičnost.⁷ Baš zbog toga nastoji se sintetizirati nove vrste ovih spojeva koje trebaju biti visokoučinkovite i imati poboljšanu sigurnost kako bi se upale mogle suzbiti sa što manje

neželjenih učinaka. Provedena su brojna istraživanja vezana uz takve spojeve. S obzirom na biološku i medicinsku važnost ibuprofena (Slika 2) i 1,2,3-triazola, istraživani su novi kemijski spojevi temeljeni na do tada poznatom biološkom značaju ovih spojeva.



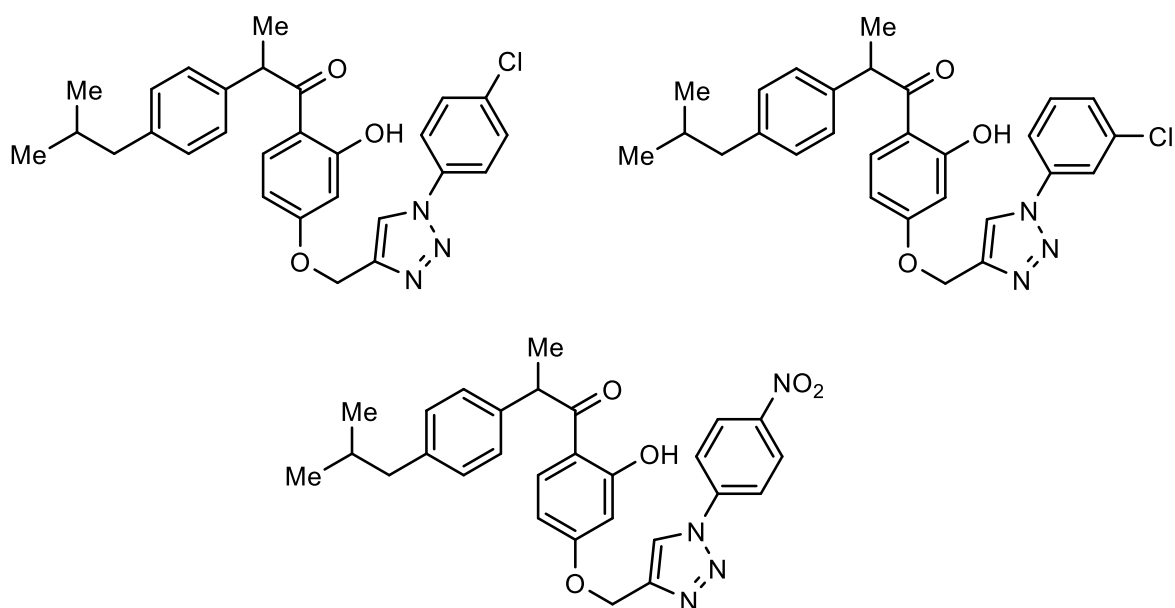
Slika 2. Strukturna formula ibuprofena

U sklopu tog istraživanja sintetizirani su spojevi na bazi ibuprofena koji sadrže 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol. Svi pripremljeni spojevi bili su testirani na *in vivo* protuupalnu aktivnost i jedan od spojeva (Slika 3) je pokazao snažan učinak kao referentni protuupalni lijek ibuprofen u istoj koncentraciji (10 mg/kg tjelesne težine).



Slika 3. Derivat ibuprofena s 1,4-disupstituiranim 1,2,3-triazolom

Značajnu protuupalnu aktivnost pokazali su i spojevi na Slici 4. Za sve navedene analoge triazola (uključujući derivat sa slike 3) pregledani su i njihovi baktericidni profili. Svi spojevi pokazali su značajnu baktericidnu aktivnost protiv gram pozitivnih i gram negativnih sojeva bakterija.

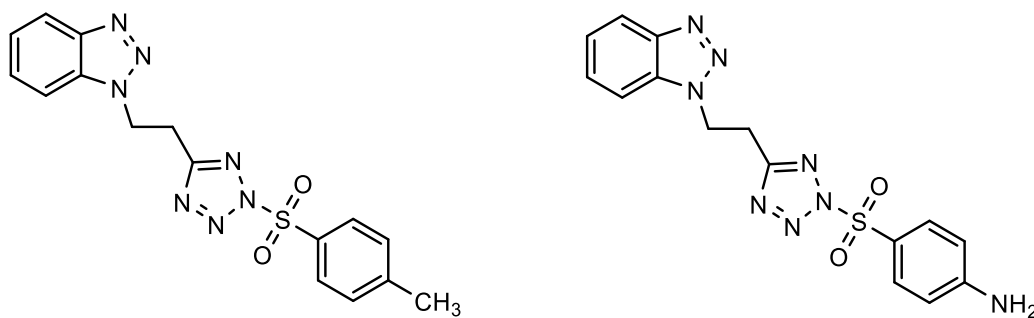


Slika 4. Derivati ibuprofena s 1,4-disupstituiranim 1,2,3-triazolom sa značajnom protuupalnom aktivnošću

Zanimljiva je činjenica da prisutnost elektron-odvlačeće skupine ili atoma (NO₂ ili Cl) u *meta*- ili *para*- položaju (C₃ ili C₄) benzilnog ili fenilnog prstena na triazolu dovodi do značajnog povećanja protuupalne i baktericidne aktivnosti.⁸

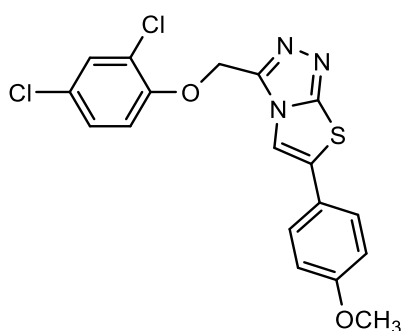
Potencijalnu protuupalnu i anti-nociceptivnu* aktivnost pokazali su i spojevi koji u svojoj strukturi sadrže i triazolni i tetrazolni prsten (Slika 5). To su primjerice 1-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazoli. Anti-nociceptivno djelovanje ispitivano je metodom vruće ploče (zagrijavanjem s jedne strane električno grijanom pločom mjeri se prag topline kod miševa i štakora) i praćenjem odgovora na bolne podražaje. Protuupalno djelovanje evaluirano je testom s karagenanom (polisaharid dobiven iz crvenih morskih algi). 1-(2-(1-tosil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol i 4,5-(2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)etil)-1*H*-tetrazol-1-il sulfonil)benzenamin (Slika 4) pokazali su superiorno protuupalno djelovanje u odnosu na druge sintetizirane spojeve.⁹

* Anti-nociceptiv je sredstvo koje inhibira nocicepciju odnosno osjećaj boli



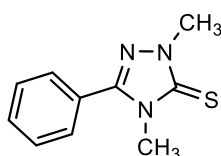
Slika 5. Strukture 1-(2-(1-tosil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazola i 4,5-(2-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)etil)-1*H*-tetrazol-1-il sulfonil)benzenamina

Osim 1,2,3-triazola i njegovih derivata, potencijalnu protuupalnu aktivnost pokazuju i 1,2,4-triazoli. Primjer takvog spoja je 3-((2,4-diklorfenoksi)metil)-6-(4-metoksifenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*](1,3,4) tiadiazol (Slika 6).¹⁰



Slika 6. Struktura 3-((2,4-diklorfenoksi)metil)-6-(4-metoksifenil)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*](1,3,4) tiadiazola

Sintetiziran je i niz 1,2,4-triazola koji je testiran na antidepresivno djelovanje. Od sintetiziranih derivata spoj na slici 7 pokazao je potencijalno antidepresivno djelovanje.¹¹

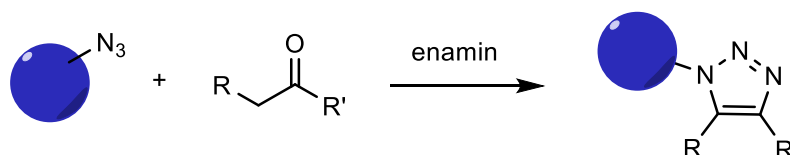


Slika 7. Derivat 1,2,4-triazola s potencijalnim antidepresivnim djelovanjem

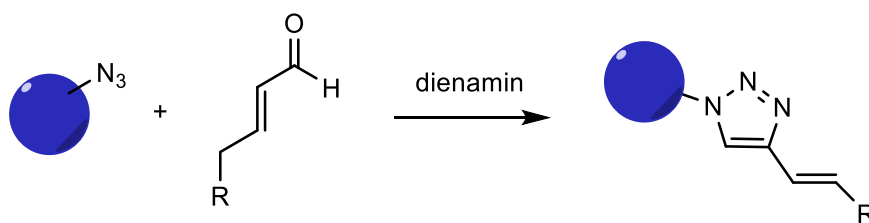
Neki od sintetiziranih spojeva koji sadrže 1,2,3-triazolnu jezgru pokazuju antitumorsko djelovanje (karboksiamidotriazol¹² (CAI)), a drugi se pak koriste kao antibiotici (tazobaktam¹³). Tazobaktam je identificiran kao β -laktamski antibiotik.

2.1.2. Sinteza triazola i njegovih derivata

Tijekom godina razvili su se brojni postupci sinteze triazolnih derivata. Jedan od najpoznatijih načina sinteze ovih spojeva je 1,3-dipolarna cikloadicija azida i alkina koju je otkrio Arthur Michael¹⁴ krajem 18. stoljeća, a razvio ju je Rolf Huisgen¹⁵ 1960-ih godina. U odsutnosti prijelaznog metala kao katalizatora ove reakcije pokazuju slabu regioselektivnost i malo iskorištenje. To se pokazalo kao dobra prilika za sintetske kemičare koji su mogli otkriti učinkoviti način sinteze supstituiranih 1,2,3-triazola s dobrom regioselektivnošću i tolerancijom različitih funkcijskih skupina. U 2002. godini Meldalov¹⁶ i Sharplessov¹⁷ tim znanstvenika neovisno su otkrili da bakar može katalizirati reakciju cikloadicije azida i alkina, ali da je ograničen na terminalne alkine.¹⁸ Nakon toga brojni su znanstvenici sintetizirali nekoliko spojeva visoke regioselektivnosti dobivenih metal-kataliziranom 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i alkina. U to vrijeme je i organokatalitička enaminska kataliza dobila veliku pozornost zbog svoje regiospecifičnosti i ekološki prihvatljivih značajki.¹⁹ Skupina znanstvenika otkrila je učinkovitu sintezu visoko supstituiranih 1,2,3-triazola koristeći strategiju organokatalizirane Huisgenove cikloadicije. Ove metode ograničene su na ketone ili cikličke enone kao supstrate²⁰ (Shema 1). Poznata je i metoda organokatalitičke cikloadicije azida i nezasićenih aldehida koja služi za izravnu sintezu triazol-olefina (Shema 2)

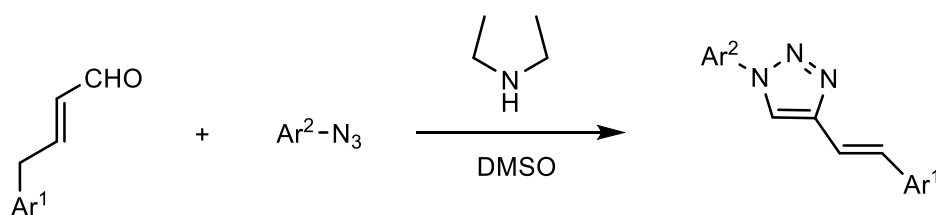


Shema 1. Huisgenova cikloadicija azida i ketona katalizirana enaminom

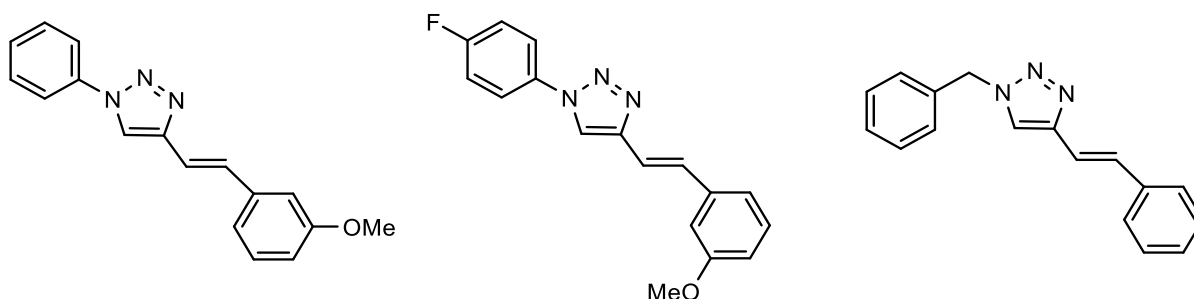


Shema 2. Huisgenova cikloadicija azida i nezasićenog aldehida katalizirana dienaminom

U sklopu tog istraživanja provedena je 1,3-dipolarna cikloadicija α,β -nezasićenih aldehida i fenilnih azida (Shema 3) uz prisutnost amina (primarni, sekundarni ili tercijarni). Sekundarni amini pokazali su bolju reaktivnost nego primarni i tercijarni amini. Za ovu vrstu transformacije najboljim katalizatorom pokazao se dietil-amin. Reakcije provedene u dimetil-sulfoksidu (DMSO) pozitivno su utjecale na reaktivnost što je dovelo do dobrog iskorištenja željenih produkata. Na slici 8 prikazani su neki sintetizirani derivati.²¹

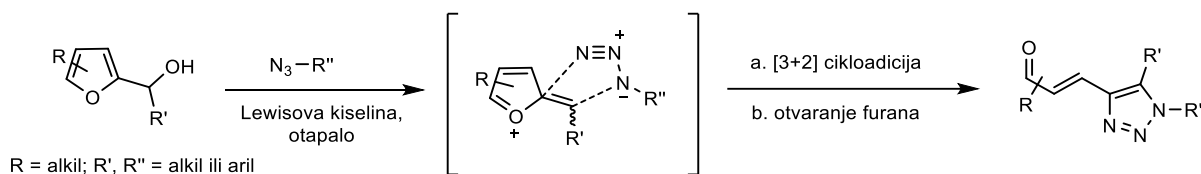


Shema 3. 1,3-dipolarna cikloadicija α,β -nezasićenih aldehida i fenilnih azida uz dodatak dietil-amina



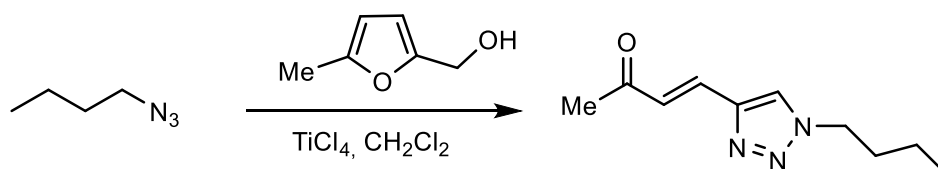
Slika 8. Derivati triazola dobiveni 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i nezasićenih aldehida

Huisgenova 1,3-dipolarna azid-alkin cikloadicija (AAC) opsežno je razvijena. Tu spadaju bakrom katalizirane azid-alkin cikloadicije, metalom aktivirane azid-alkin cikloadicije i azid-alkin cikloadicije koje koriste reaktivne napete alkine. Brza i pouzdana priprava heterocikličkih okvira sastavni je dio programa usmjerenog na istraživanje novih lijekova i razvoj molekularnih alata koji ispituju biokemijske i stanične funkcije. Na temelju Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije azida i alkina osmišljene su brojne druge vrste sinteze triazolnih derivata. Jedna od efikasnih modifikacija je pretvorba 2-furilkarbinola s alkil- ili aril-azidima do visoko funkcionalnih 1,2,3-triazola [3+2] cikloadicijom i otvaranjem prstena (Shema 4). Niska rezonancijska energija furanskog prstena omogućuje njegovu laganu pretvorbu u (hetero)cikličke spojeve.²² Triazolni skelet može se direktno generirati preko furfurilnog kationa [3+2] cikloadicijom s alkil-azidom uz dodatak Lewisove kiseline. Naknadnim otvaranjem furanskog prstena formira se α,β -nezasićeni karbonilni spoj.



Shema 4. Strategija dobivanja konjugiranih 1,2,3-triazola

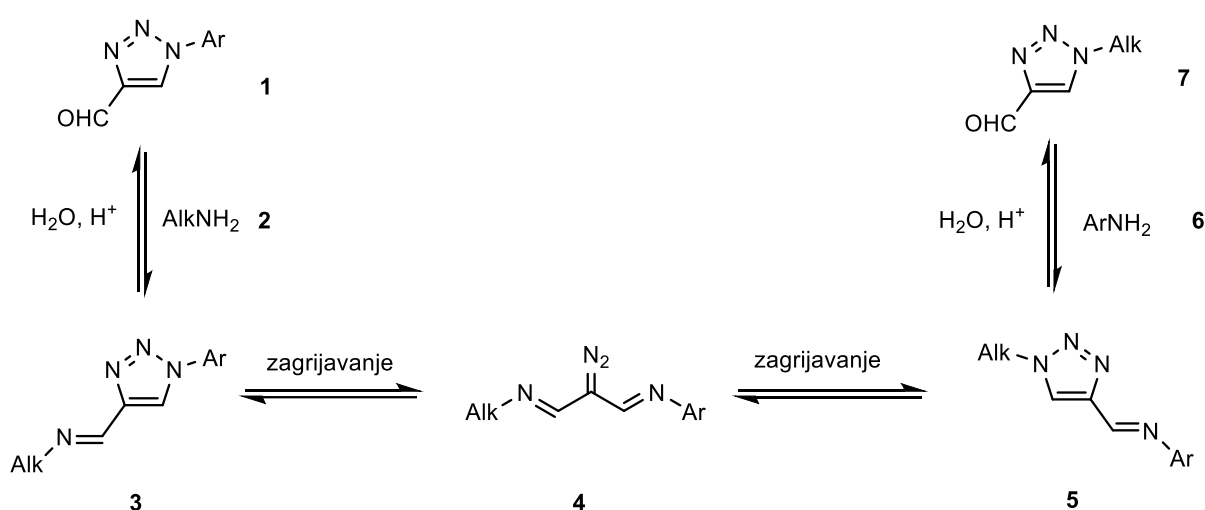
Kao standardni supstrati tom prilikom odabrani su 5-metilfurfurilkarbinol i različiti azidi. Za uspješnu reakciju potrebne su jake Lewisove kiseline poput AlCl_3 , FeCl_3 i TiCl_4 , a najbolje iskorištenje dobiveno je uz TiCl_4 . Primjer dobivanja jednog derivata prikazan je na Shemi 5.²³



Shema 5. Primjer dobivanja 1,2,3-triazolnog derivata iz azida i furilkarbinola

Često se za sintezu triazolnih derivata koristi klik-kemija. 2001. godine Sharpless i suradnici²⁴ prvi su uveli pojam klik-kemije koja ubrzo postaje jedan od najzastupljenijih načina sinteze u organskoj kemiji. Princip klik-kemije je jednostavan: do stvaranja veze ugljik-heteroatom dolazi spajanjem više manjih jedinica. Nije bitno što su dijelovi jer ako dva kraja kopče mogu dosegnuti jedan drugoga svakako će doći do povezivanja.²⁵ Razvoj klik-kemije uvelike je utjecao na revoluciju sinteze molekula temeljenih na 1,2,3-triazolnoj jezgri.⁸

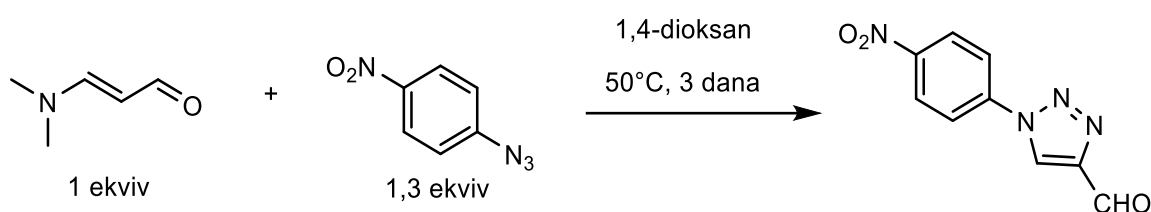
4-formil-1,2,3-triazoli, poznati i kao 1,2,3-triazol-4-karbaldehidi, široko su istraživani zbog sintetičke svestranosti formilne skupine.²⁶ 1-supstituirani 4-formil-1,2,3-triazoli obično se pripremaju sintezom u dva koraka: bakrom kataliziranom cikloadicijom azida i propargilnog alkohola ili acetalom zaštićenog propargilnog aldehida nakon čega slijedi oksidacija ili hidroliza. Te metode su dobra alternativa za cikloadiciju između azida i propinala koji ima nisko vrelište, pa je kompliciran za rukovanje.²⁷ Najčešće korišteni oksidansi su manganov dioksid²⁸, 2-jodoksibenzojeva kiselina²⁹ i šesterovalentni kromovi spojevi³⁰. Unatoč njihovoj širokoj primjeni, bakrom katalizirane reakcije imaju i neke nedostatke. Ograničene su na spojeve koji toleriraju jake oksidativne ili kisele uvjete. L'abbe je upotrijebio ravnotežu između triazola i diazoimina kao alat za zamjenu arila alkilnim supstituentom u 1-supstituiranim 4-formil-1,2,3-triazolima.³¹ Sinteza 1-alkil-4-formil-1,2,3-triazola provedena je u tri odvojena koraka: stvaranje imina, preraspodjela i hidroliza (Shema 6). Na taj način izbjegnuta je upotreba eksplozivnog alkil-azida. Osim toga, ova metoda je korisna kada je primarni amin dostupniji od odgovarajućeg azida.



Shema 6. Reakcija 1-aril-4-formil-1,2,3-triazola s alkilaminima uključujući preraspodjelu prstena i hidrolizu

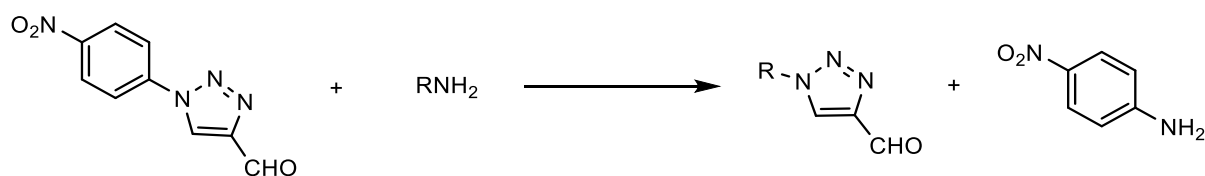
Ravnoteža preraspodjele pomaknuta je prema triazolu koji na iminskom dušiku ima supstituent s najvećim nedostatkom elektrona. 2018. godine Fletcher i suradnici proučavali su navedenu preraspodjelu i uočili isti trend.³²

Razvijene su i brojne sinteze koje ne koriste metale među kojima je i sinteza 4-formil-1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazola iz 3-dimetilaminoakroleina i 4-nitrofenilazida (Shema 7). Visoka iskorištenja dobivena su uz upotrebu aprotičnih polarnih otapala (DMF, DMSO, 1,4-dioksan, MeCN) pri temperaturi od 50 °C.



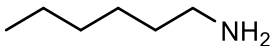
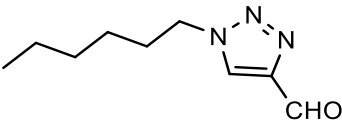
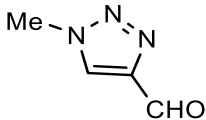
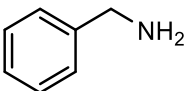
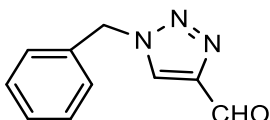
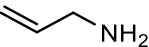
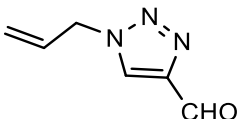
Shema 7. Sinteza 4-formil-1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazola iz 3-dimetilaminoakroleina i 4-nitrofenilazida

Dobiveni 4-formil-1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol podvrgnut je reakciji s primarnim aminima.³³ Glavni produkt te reakcije je 1-alkil-4-formil-1,2,3-triazol, ali kao nusprodukt javlja se i 4-nitroanilin (Shema 8). Ciljani aldehid može se ponovno kondenzirati s oslobođenim 4-nitroanilinom ako su smjese koncentrirane. Potpuno uklanjanje nitroanilina je nemoguće jer pritom dolazi do značajnog gubitka glavnog produkta.³⁴ U Tablici 1 prikazani su neki od polaznih primarnih amina korišteni u toj reakciji te dobiveni produkti koji su pokazali dobra iskorištenja.³⁵

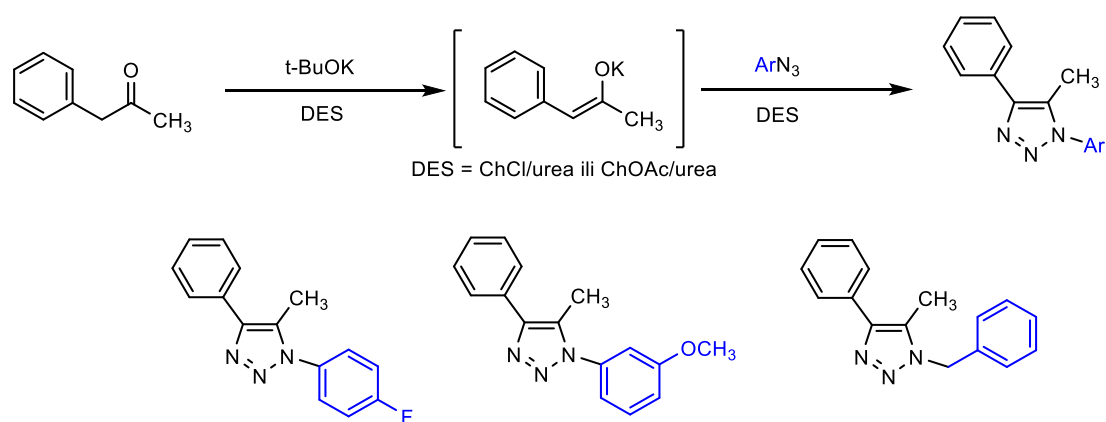


Shema 8. Sinteza 1-alkil-4-formil-1,2,3-triazola iz 4-formil-1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazola i primarnih amina

Tablica 1. Polazni amini i dobiveni produkti u sintezi 1-alkil-4-formil-1,2,3-triazola

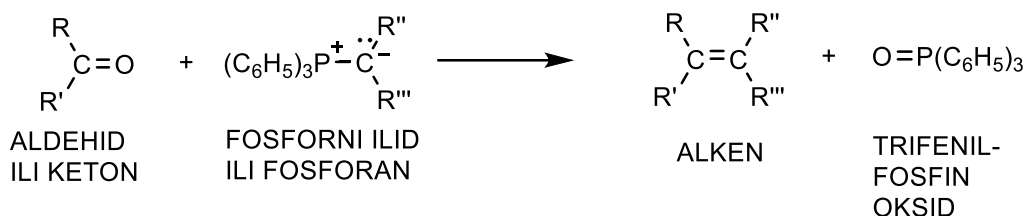
PRIMARNI AMIN	PRODUKT	ISKORIŠTENJE / %
		94
Me-NH ₂		82
		95
		93

Ekološki prihvatljiva sinteza koja ne koristi metal je i 1,3-dipolarna cikloadicija enolata alkanona i azida.³⁶ To je regioselektivna sinteza za dobivanje visoko funkcionalnih 1,2,3-triazola. Izvedena je u smjesi kvaterne amonijeve soli (kolin-klorid ili kolin-acetat) i uree koja nije štetna za okoliš.³⁷ Primjer takve reakcije je tretiranje 1-fenilpropan-2-ona s kalijevim *tert*-butoksidom u kolin-klorid/urea smjesi. Dobiveni međuprodukt reagirao je zatim s fenilnim azidom dajući triazolne derivate visokog iskorištenja (Shema 9).³⁸



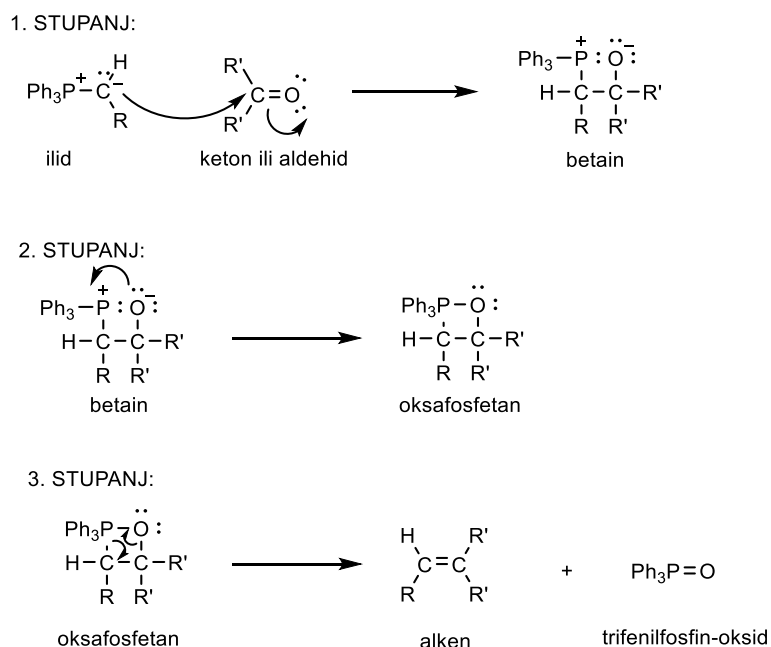
Shema 9. Sinteza triazolnih derivata iz 1-fenilpropan-2-ona i aril-azida

U derivate triazola spadaju i 1,2,3-triazolni stilbeni koji se mogu pripraviti Wittigovom reakcijom. 1954. godine Georg Wittig otkrio je ovu reakciju za koju je 1979. godine dobio Nobelovu nagradu.³⁹ Reakcija se koristi za pripremu alkena pri čemu aldehidi ili ketoni reagiraju s fosforovim ilidima[†] (Shema 10).



Shema 10. Općeniti prikaz Wittigove reakcije

U prvom stupnju reakcije ilid napada karbonilni spoj i daje betain. Betain se zatim zatvara u četveročlani prsten oksafosfetan pri čemu nastaje prva veza fosfor-kisik. Oksafosfetan se pregrađuje u alken i trifenilfosfin-oksidi. Pokretačka sila posljednje reakcije je stvaranje vrlo jake fosfor-kisik dvostruke veze u trifenilfosfin-oksidu (Shema 11).⁴⁰



Shema 11. Mehanizam Wittigove reakcije

[†] Ilid je neutralna molekula s pozitivnim i negativnim nabojem.

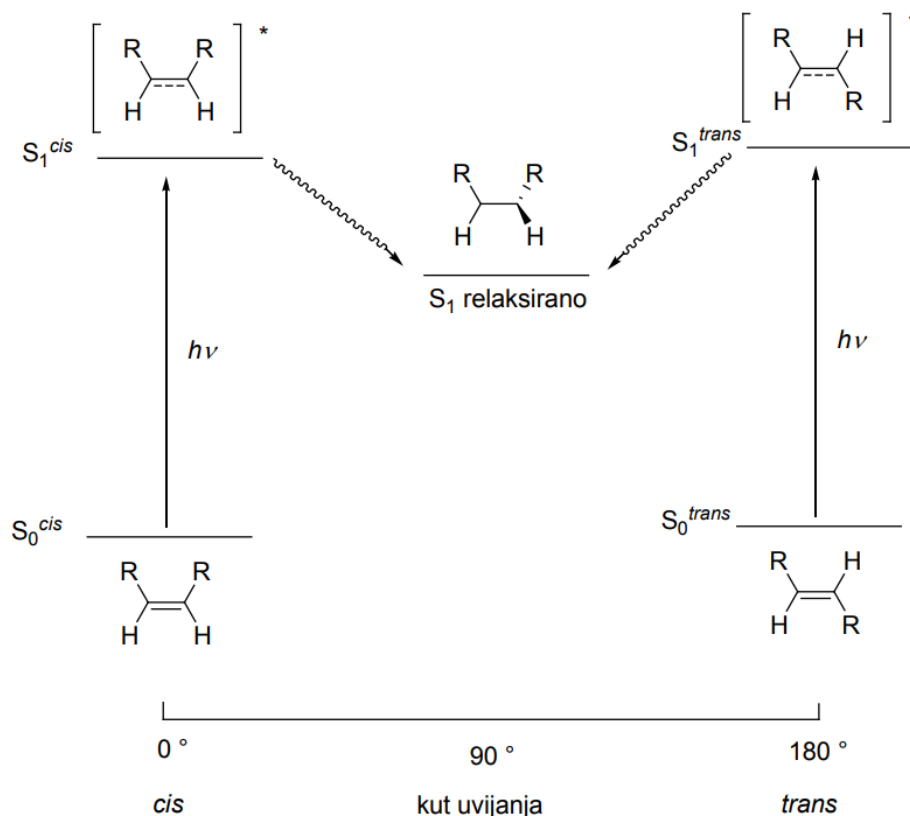
2.2. Fotokemijske reakcije alkena

Fotokemija je dio fizikalne kemije koji se bavi kemijskim reakcijama uz sudjelovanje elektromagnetskog zračenja.⁴¹ Uključuje interakciju svjetlosti i materije. Kemijske reakcije izazvane apsorpcijom svjetlosti mogu se znatno razlikovati od onih koje se odvijaju uz pomoć nekih drugih sredstava. Primjerice, vitamin D nastaje u ljudskom tijelu kada steroid ergosterol apsorbira Sunčevo zračenje, no u mraku ne dolazi do pretvorbe ergosterola u vitamin D.⁴²

Proučavanje fotokemijskih reakcija započinje s alkenima jer oni imaju najjednostavniju elektronsku strukturu posjedujući jedino σ orbitale i π orbitale. Alkeni podliježu brojnim fotokemijskim reakcijama kao što su: fotoizomerizacija, elektrociklizacija, sigmatotropno pregrađivanje, fotocikloadicija i fotoadicija. Kromofor[‡] u molekuli alkena je dvostruka veza. Što je više dvostrukih veza u konjugaciji to je razlika u energiji između HOMO i LUMO orbitala manja, pa alken apsorbira na većim valnim duljinama.

Apsorpcijom fotona nastaje Franck-Condonovo pobuđeno stanje u kojem je konformacija molekule ista kao i u osnovnom stanju. U pobuđenom stanju mali je udio karaktera dvostruke veze te je moguća rotacija oko σ veze. Nakon rotacije molekula zauzima drugačiju konformaciju niže energije, pa kažemo da se molekula relaksirala jer su u novonastaloj geometriji minimizirala elektronska odbijanja. Novonastalo stanje zove se nevertikalno relaksirano p-stanje. Do formiranja p-stanja može doći polazeći iz *cis*-izomera kao i iz *trans*-izomera (Slika 9).

[‡] Kromofor je nezasićena konjugirana skupina koja uzrokuje obojenost organskih spojeva.

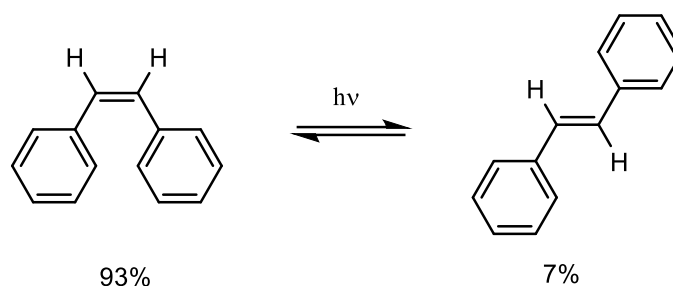


Slika 9. Energetski dijagram alkena pri izvijanju ugljik-ugljik dvostruke veze i nastajanje vertikalnog i nevertikalnog pobuđenog singletnog stanja

2.2.1. Geometrijska izomerizacija

Nakon nastajanja p-stanja pobuđivanjem alkena, deaktivacijom bez zračenja p-stanje može se relaksirati ili do *cis*-osnovnog stanja ili do *trans*-osnovnog stanja. Za većinu molekula jednaka je vjerojatnost formiranja i *cis*-izomera i *trans*-izomera. O početnim uvjetima (odabrana valna duljina, molarni apsorpcijski koeficijent *cis*-izomera i *trans*-izomera) ovisi koji će izomer prevladavati u konačnoj smjesi. Osvjetljavanjem se uvijek dobiva određeni omjer *cis*-izomera i *trans*-izomera karakterističan za odabranu valnu duljinu. Na taj način nastaje fotostacionarno stanje u kojemu je brzina nastajanja svakog izomera iz p-stanja jednaka brzini njegova uklanjanja apsorpcijom svjetla. Kada se uspostavi fotostacionarno stanje daljnjim osvjetljavanjem neće doći do promjene omjera izomera.

Primjerice, osvjetljavanjem *trans*-stilbena ili *cis*-stilbena na 313 nm sastav konačne smjese iznosi 93% *cis*-izomera i 7% *trans*-izomera (Shema 12). Iz toga se može zaključiti da na odabranoj valnoj duljini *trans*-izomer apsorbira bolje od *cis*-izomera. Izomerizacija *trans*-izomera u *cis*-izomer je učinkovitija te će zato biti manje *trans*-izomera u fotostacionarnom stanju.



Shema 12. Sastav fotostacionarne smjese dobivene osvjetljavanjem stilbena na 313 nm

Dakle, odabirom odgovarajuće valne duljine možemo pripremiti željeni omjer izomera. Ako je cilj prirediti više *trans*-izomera, onda treba odabrati valnu duljinu na kojoj *cis*-izomer bolje apsorbira iako je to često nemoguće zbog slabe dostupnosti izvora zračenja.

2.2.2. Elektrocikličke reakcije

Elektrocikličke reakcije su usklađene reakcije konjugiranih sustava kod kojih se cijepanje veza i nastajanje novih veza odvija istovremeno, bez uključenosti intermedijera. Kod elektrocikličkih reakcija zatvaranja prstena nova σ veza formira se između krajeva konjugiranog π sustava (Shema 13). Reakcija se može odvijati i u suprotnom smjeru, pa je to onda elektrocikličko otvaranje prstena.

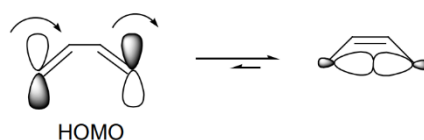


Shema 13. Primjeri elektrocikličkih reakcija zatvaranja prstena

Elektrocikličke reakcije mogu se odvijati fotokemijski i termički. Termičke reakcije favorizirat će termodinamički stabilnije produkte, a kod fotokemijske reakcije sastav fotostacionarnog stanja odredit će primijenjena valna duljina (prevladavat će produkt koji ne apsorbira na primijenjenoj valnoj duljini).

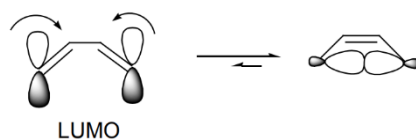
Fotokemijska elektrociklizacija je stereospecifična, kao i termička, ali ta su dva načina zatvaranja prstena međusobno suprotna u stereokemijskom smislu. Stereospecifičnost reakcije može se objasniti analizom orbitalne simetrije. Najjednostavniji primjer je konjugirani buta-1,3-dien čije četiri molekulske orbitale nastaju preklapanjem p atomskih orbitala. Kod nastajanja veze između krajnjih ugljikovih atoma odnosno krajnjih orbitala treba uzeti u obzir da se reakcija može odvijati samo preklapanjem orbitala istog predznaka. Takav pristup naziva se teorija graničnih orbitala.

Kod termičke ciklizacije razmatra se HOMO orbitala. Da bi se preklopile krajnje orbitale iste faze, orbitalni režnjevi moraju se zakrenuti u istom smjeru. Takav način zakretanja s obzirom na osi dvostrukih ugljik-ugljik veza naziva se konrotatorni način (Slika 10).



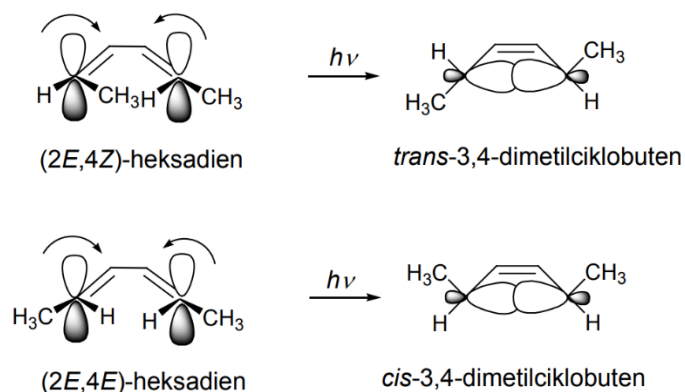
Slika 10. Konrotatorno preklapanje orbitalnih režnjeva

Kod fotokemijske ciklizacije razmatra se LUMO orbitala. Sada ona postaje najviša okupirana molekulska orbitala. Da bi došlo do formiranja veze, orbitalni režnjevi moraju se zakrenuti u suprotnim smjerovima. Takav način zakretanja naziva se disrotatorno preklapanje (Slika 11).



Slika 11. Disrotatorno preklapanje orbitalnih režnjeva

Ako su na atomima uključenim u nastajanje nove veze prisutni supstituenti, i oni se moraju zakretati. Fotokemijsko zatvaranje prstena *2E,4Z*-heksadiena odvija se disrotatorno što će dati *trans*-ciklobuten, dok će iz *2E,4E*-heksadiena nastati *cis*-ciklobuten (Shema 14).



Shema 14. Fotokemijska elektrociklizacija heksadiena

Stereokemija elektrocikličke reakcije ovisi o tome kako se prsten zatvara što ovisi o broju konjugiranih π veza i uvjetima reakcije. Pravila za elektrocikličke reakcije nazivaju se selekcijska pravila ili Woodward-Hoffmannova pravila i prikazana su u Tablici 2. Ona govore o tome je li elektrociklizijsko zatvaranje prstena na određeni način dopušteno ili zabranjeno orbitalnom simetrijom.⁴³

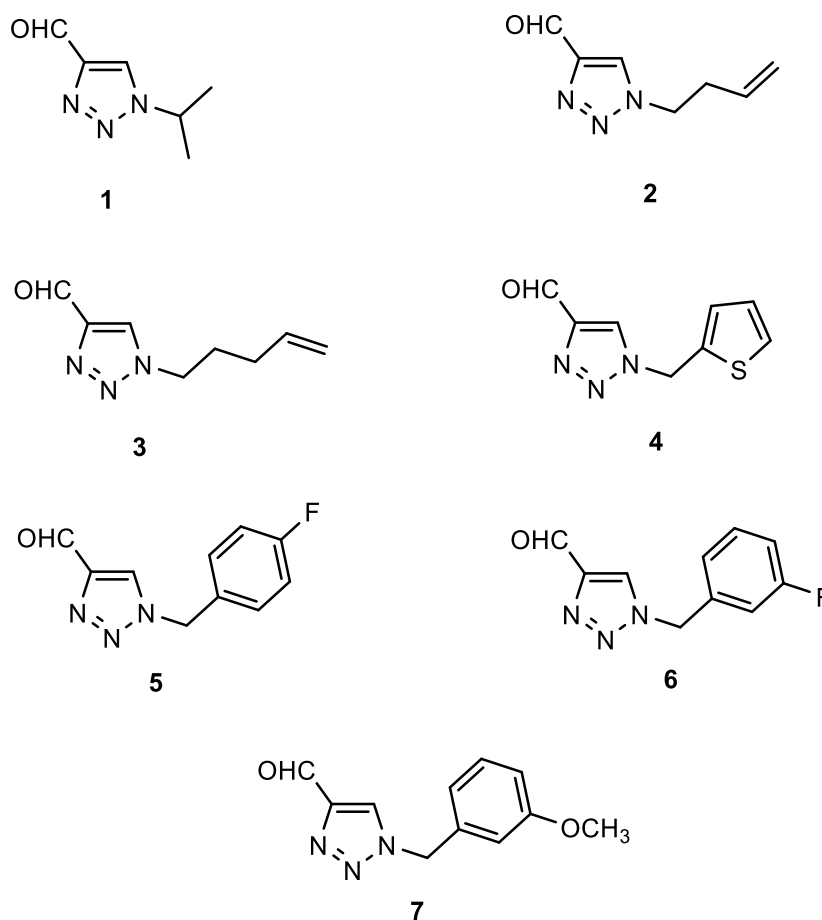
Tablica 2. Selekcijiska pravila za elektrocikličke reakcije

BROJ KONJUGIRANIH π VEZA	REAKCIJSKI UVJETI	NAČIN ZATVARANJA PRSTENA
paran broj	termički	konrotatorno
	fotokemijski	disrotatorno
neparan broj	termički	disrotatorno
	fotokemijski	konrotatorno

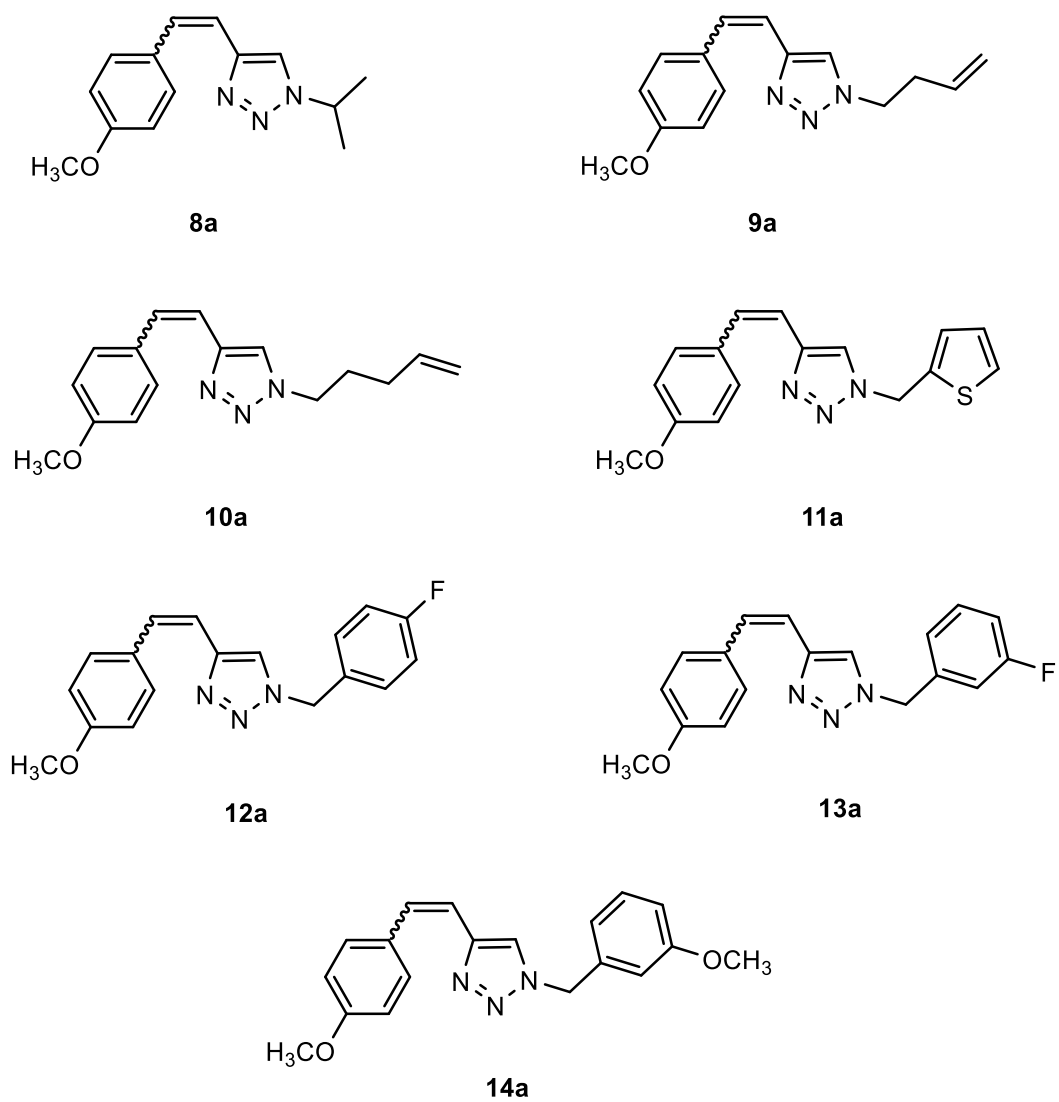
3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Pregled sintetiziranih spojeva

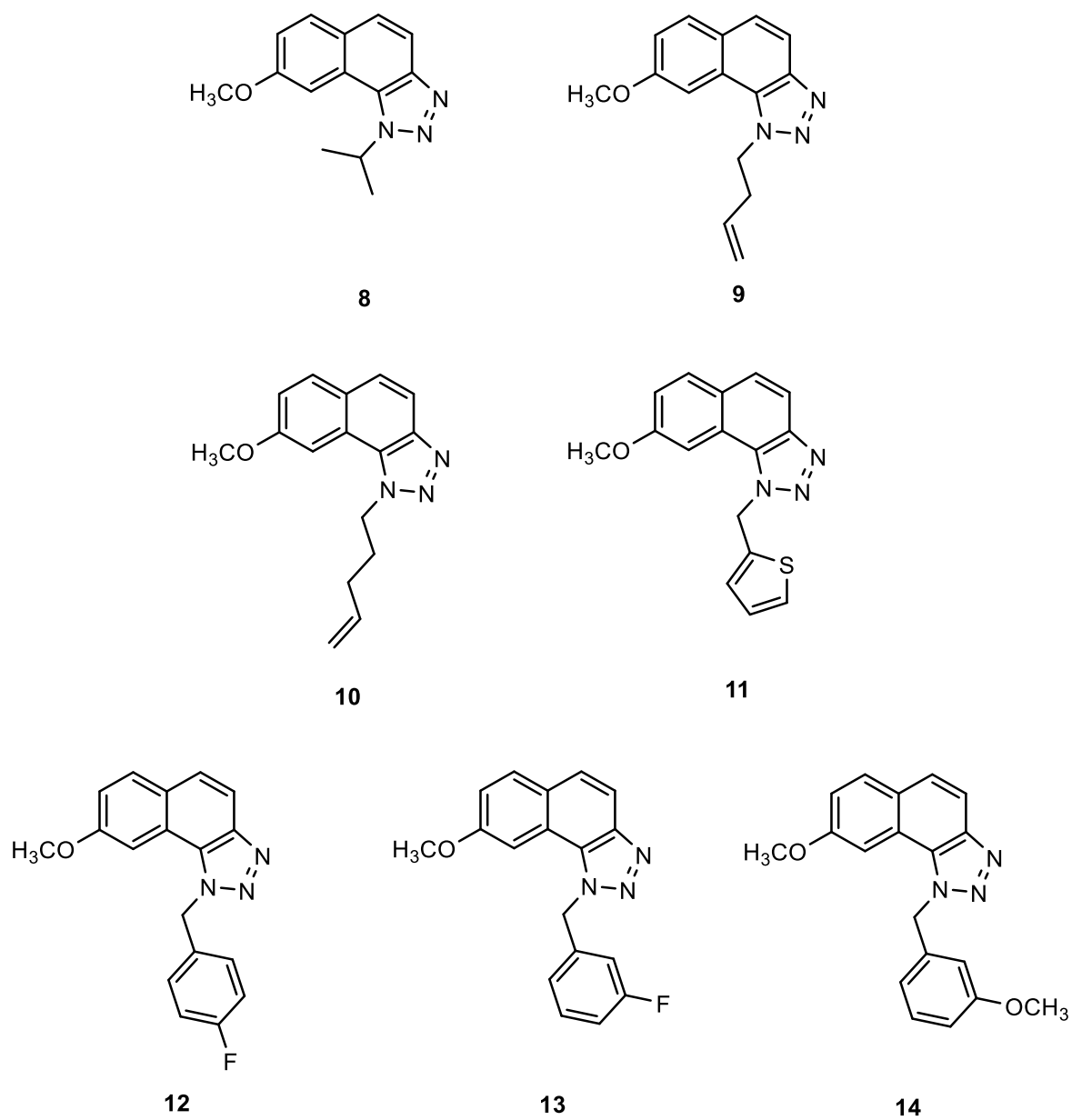
Ciljani produkti dobiveni u ovom radu su po strukturi 1,2,3-triazolostilbeni. Navedeni spojevi sintetizirani su kao smjese izomera Wittigovom reakcijom trifenilfosfonijeve soli s različitim 1-supstituiranim 1,2,3-triazol-4-karbaldehidima **1-7** (Slika 12). Općenito se ova vrsta reakcije koristi za pripremu alkena pri čemu aldehidi ili ketoni reagiraju s fosforovim ilidima. Da bi se uopće mogli sintetizirati 1,2,3-triazolostilbeni **8a-14a** (Slika 13), najprije je bilo potrebno pripremiti odgovarajuće triazolne aldehide. Potrebni aldehidi dobiveni su reakcijom 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida i odgovarajućeg amina. S obzirom na dvostruku vezu koju sadrže, sintetizirani triazolostilbeni **8a-14a** podvrgnuti su fotokemijskim reakcijama. Prilikom osvjetljavanja smjesa izomera ovih spojeva došlo je do ciklizacije. Spojevi koji su dobiveni fotokemijskim zatvaranjem prstena su naftotriazoli **8-14** (Slika 14) i oni su ti koji su pokazali potencijalno protuupalno djelovanje.



Slika 12. Strukture triazolnih aldehida **1-7** sintetiziranih u ovom radu



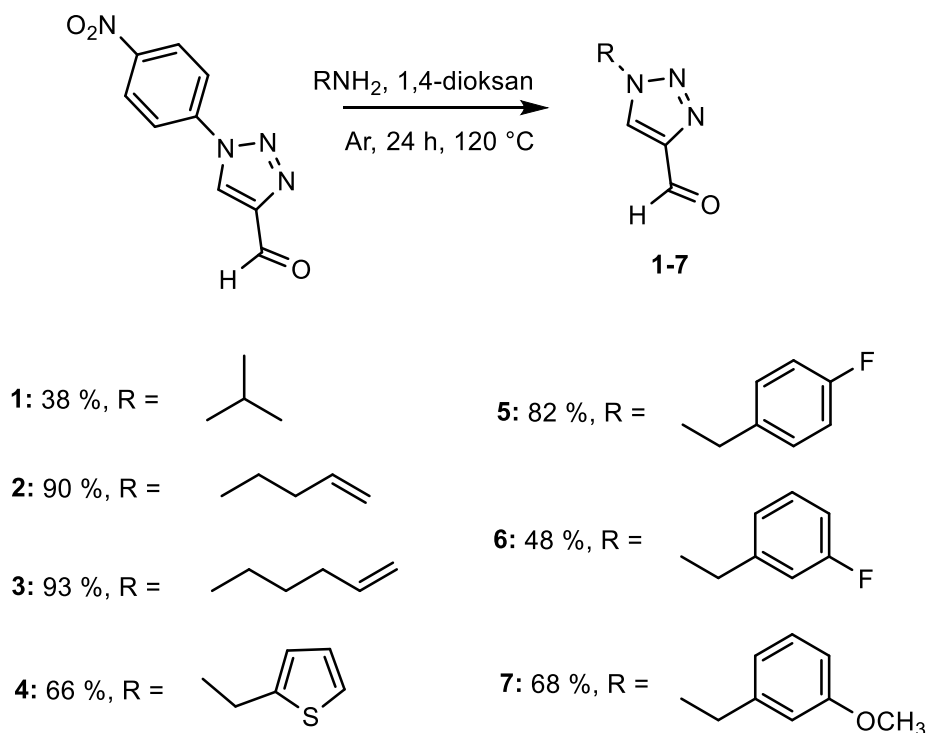
Slika 13. Strukture triazolostilbena **8a-14a** sintetiziranih u ovom radu



Slika 14. Strukture naphotriazola **8-14** sintetiziranih u ovom radu

3.1.1. Sinteza triazolnih aldehida 1-7

Triazolni aldehidi **1-7** sintetizirani su reakcijom 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida i odgovarajućeg amina (Shema 15). Tako pripremljeni spojevi kao osnovu strukture sadrže 1,2,3-triazolnu jezgru s formilnom skupinom na položaju 4. Dio strukture koji se mijenjao jesu supstituenti na položaju 1. Ovisno o supstituentu koji sadrže, svaki aldehyd ima različite spektroskopske karakteristike. Dobiveni produkti pročišćeni su kolonskom kromatografijom s određenim sustavom otapala. Kao nepokretan faza korišten je silika-gel. Reakcijom nastaje i međuprodukt *para*-nitroanilin koji prvi eluira. Isti sustav otapala korišten je i za preparativnu tankoslojnu kromatografiju.



Shema 15. Sinteza triazolnih aldehida **1-7**

Za sintezu triazolnog aldehida **1** korišteni su 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehyd otopljen u 1,4-dioksanu i izopropilamin. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala *n*-heksan/DCM. Dobiveno iskorištenje iznosi 38 %. U izoliranom uzorku nalazi se skoro čisti ciljani aldehyd.

Za sintezu triazolnog aldehida **2** korišteni su 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid otopljen u 1,4-dioksanu i 3-buten-1-amin. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/DCM/EtOAc. Dobiveno iskorištenje iznosi 90 %. U izoliranom uzorku ima *para*-nitroanilina, ciljanog aldehida i amina.

Za sintezu triazolnog aldehida **3** korišteni su 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid otopljen u 1,4-dioksanu i 4-penten-1-amin. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/DCM/EtOAc. Dobiveno iskorištenje iznosi 93 %. U izoliranom uzorku većinski je prisutan ciljani aldehid s malo *para*-nitroanilina.

Za sintezu triazolnog aldehida **4** korišteni su 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid otopljen u 1,4-dioksanu i 2-tiofenmetilamin. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/DCM i DCM/EtOAc. Dobiveno iskorištenje iznosi 66 %. Izolirani uzorak osim ciljanog aldehida sadrži i malo nečistoća te *para*-nitroanilin.

Za sintezu triazolnog aldehida **5** korišteni su 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid otopljen u 1,4-dioksanu i 4-fluorbenzilamin. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/DCM i DCM/EtOAc. Dobiveno iskorištenje iznosi 82 %. U izoliranom uzorku većinski je prisutan ciljani aldehid s malo nečistoća.

Za sintezu triazolnog aldehida **6** korišteni su 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid otopljen u 1,4-dioksanu i 3-fluorbenzilamin. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala DCM/EtOAc. Dobiveno iskorištenje iznosi 48 %. U izoliranom uzorku većinski je prisutan ciljani aldehid s malo nečistoća.

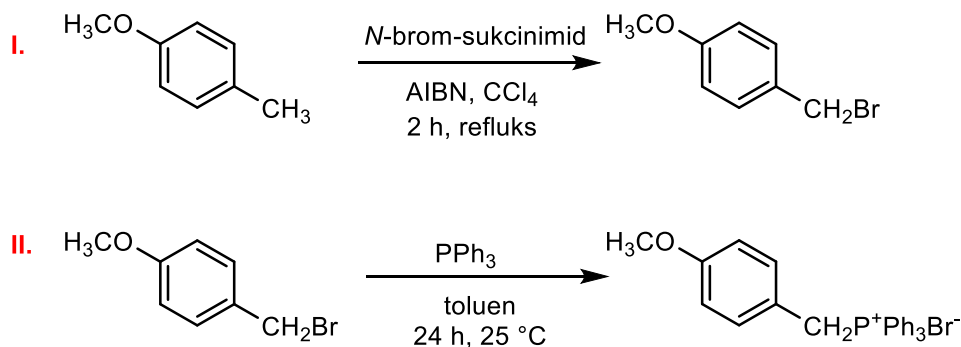
Za sintezu triazolnog aldehida **7** korišteni su 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid otopljen u 1,4-dioksanu i 3-metoksibenzilamin. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala DCM/EtOAc. Dobiveno iskorištenje iznosi 68 %. U izoliranom uzorku većinski je prisutan ciljani aldehid s malo nečistoća.

Izolirani uzorci koji sadrže ciljane triazolne aldehide **1-7** korišteni su za sljedeće stupnjeve sinteze.

3.1.2. Sinteza triazolostilbena Wittigovom reakcijom 8a-14a

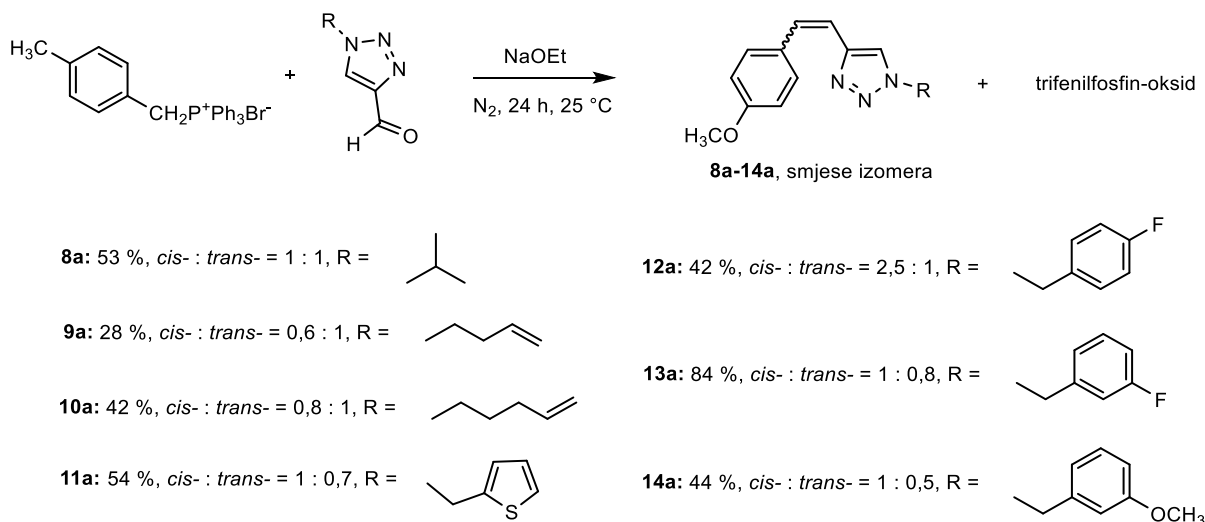
Triazolostilbeni **8a-14a** sintetizirani su Wittigovom reakcijom trifenilfosfonijeve soli i odgovarajućeg triazolnog aldehida **1-7** (Shema 17). U ovom radu to su spojevi koji u svojoj strukturi sadrže 1-supstituirani 1,2,3-triazolni prsten povezan dvostrukom vezom ugljik-ugljik na položaju 4 s arilnim supstituentom. S obzirom da se u strukturi ovih spojeva nalazi dvostruka veza, reakcijom nastaju dva izomera s različitim spektroskopskim karakteristikama. Izomeri se jako teško razdvajaju zbog prisutnosti velike količine trifenilfosfin-oksida, no u ovom slučaju to nije ni bilo potrebno jer se dalje u fotokemijske reakcije moglo ići sa smjesom izomera.

Da bi bilo moguće provesti navedenu Wittigovu reakciju, najprije je bilo potrebno sintetizirati trifenilfosfonijevu sol. Ta sinteza provedena je u dva koraka: prvi korak bila je reakcija 4-metoksitoluena s *N*-brom-sukcinimidom i azobisisobutironitrilom (AIBN) pri čemu je nastao 1-(brommetil)-4-metoksibenzen koji je zatim u drugom koraku reagirao s trifenilfosfinom (Shema 16).



Shema 16. Sinteza trifenilfosfonijeve soli

Dobiveni produkti Wittigove reakcije pročišćeni su kolonskom kromatografijom s određenim sustavom otapala. Kao nepokretan faza korišten je silika-gel. Reakcijom nastaje smjesa izomera pri čemu *cis*-izomer eluira prvi, a *trans*-izomer putuje gotovo jednakom brzinom kao početni aldehid. Uz oba izomera eluira i trifenilfosfin-oksid. Isti sustav otapala korišten je i za preparativnu tankoslojnu kromatografiju.



Shema 17. Sinteza triazolostilbena **8a-14a** Wittigovom reakcijom

Za sintezu triazolostilbena **8a** korištena je (4-metilbenzil)trifenilfosfonijeva sol i 1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**1**) uz dodatak natrijevog etoksida koji je dobiven reakcijom elementarnog natrija i apsolutnog etanola. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 53 %. *Cis*- i *trans*-izomeri prisutni su u jednakim količinama (*cis*- : *trans*- = 1 : 1).

Za sintezu triazolostilbena **9a** korištena je (4-metilbenzil)trifenilfosfonijeva sol i 1-(but-3-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**2**) uz dodatak natrijevog etoksida koji je dobiven reakcijom elementarnog natrija i apsolutnog etanola. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 28 %. *Trans*-izomer prisutan je u nešto većoj količini od *cis*-izomera (*cis*- : *trans*- = 0,6 : 1).

Za sintezu triazolostilbena **10a** korištena je (4-metilbenzil)trifenilfosfonijeva sol i 1-(pent-4-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**3**) uz dodatak natrijevog etoksida koji je dobiven reakcijom elementarnog natrija i apsolutnog etanola. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 42 %. *Trans*-izomer prisutan je u nešto većoj količini od *cis*-izomera (*cis*- : *trans*- = 0,8 : 1).

Za sintezu triazolostilbena **11a** korištena je (4-metilbenzil)trifenilfosfonijeva sol i 1-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**4**) uz dodatak natrijevog etoksida koji je dobiven reakcijom elementarnog natrija i apsolutnog etanola. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 54 %. *Cis*-izomer prisutan je u nešto većoj količini od *trans*-izomera (*cis*- : *trans*- = 1 : 0,7).

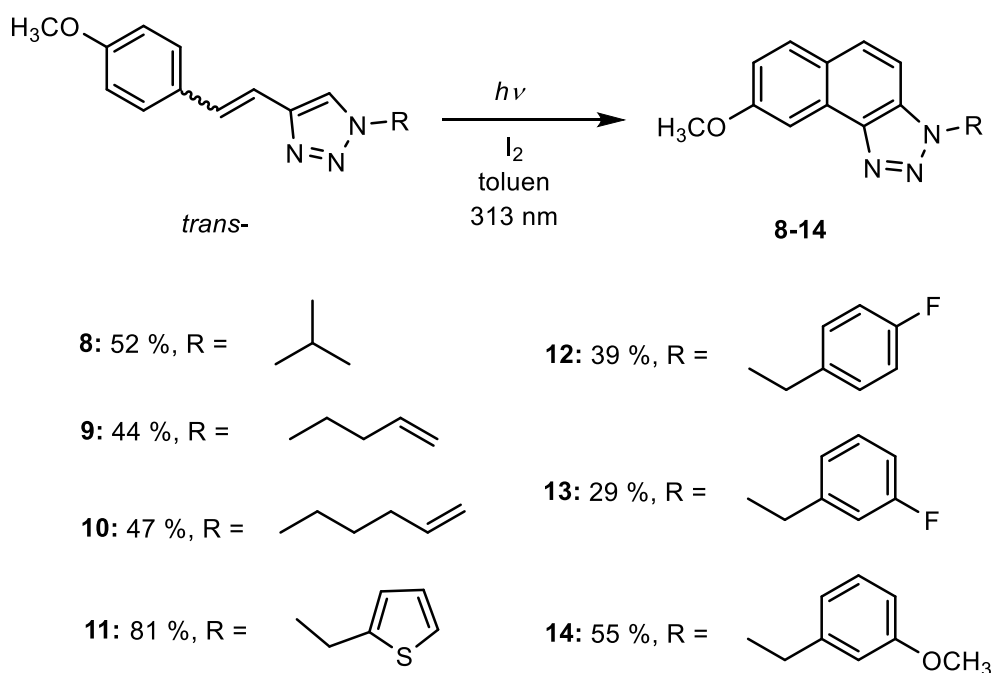
Za sintezu triazolostilbena **12a** korištena je (4-metilbenzil)trifenilfosfonijeva sol i 1-(4-fluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**5**) uz dodatak natrijevog etoksida koji je dobiven reakcijom elementarnog natrija i apsolutnog etanola. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 42 %. *Cis*-izomer prisutan je u puno većoj količini od *trans*-izomera (*cis*- : *trans*- = 2,5 : 1).

Za sintezu triazolostilbena **13a** korištena je (4-metilbenzil)trifenilfosfonijeva sol i 1-(3-fluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**6**) uz dodatak natrijevog etoksida koji je dobiven reakcijom elementarnog natrija i apsolutnog etanola. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 84 %. *Cis*-izomer prisutan je u malo većoj količini od *trans*-izomera (*cis*- : *trans*- = 1 : 0,8).

Za sintezu triazolostilbena **14a** korištena je (4-metilbenzil)trifenilfosfonijeva sol i 1-(3-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**7**) uz dodatak natrijevog etoksida koji je dobiven reakcijom elementarnog natrija i apsolutnog etanola. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 44 %. *Cis*-izomer prisutan je u nešto većoj količini od *trans*-izomera (*cis*- : *trans*- = 1 : 0,5).

3.1.3. Fotokemijska sinteza naftotriazola 8-14

Naftotriazoli **8-14** sintetizirani su fotokemijskim reakcijama triazolostilbena **8a-14a** (Shema 18). Odgovarajući triazolostilbeni **8a-14a** otopljeni su u toluenu te preneseni u epruvetu od kvarca koja propušta svjetlost. Smjesi je dodan jod koji služi kao oksidacijsko sredstvo. Reakcije su se zatim osvjetljavale svjetlošću valne duljine od 313 nm. Tijek reakcije pratio se pomoću tankoslojne kromatografije.



Shema 18. Fotokemijska sinteza naftotriazola **8-14**

Za sintezu naftotriazola **8** korišten je 1-izopropil-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (**8a**) otopljen u toluenu. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 52 %. U izoliranom uzorku prisutan je skoro čisti produkt.

Za sintezu naftotriazola **9** korišten je 1-(but-3-en-1-il)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (**9a**) otopljen u benzenu. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 44 %. Izolirani uzorak sadrži do 5% nečistoća.

Za sintezu naftotriazola **10** korišten je 4-(4-metoksistiril)-1-(pent-4-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**10a**) otopljen u benzenu. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 47 %. U izoliranom uzorku prisutan je čisti produkt.

Za sintezu naftotriazola **11** korišten je 4-(4-metoksistiril)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol (**11a**) otopljen u toluenu. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 81 %. U izoliranom uzorku prisutan je čisti produkt.

Za sintezu naftotriazola **12** korišten je 1-(4-fluorbenzil)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (**12a**) otopljen u toluenu. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 39 %. Izolirani uzorak sadrži čisti produkt.

Za sintezu naftotriazola **13** korišten je 1-(3-fluorbenzil)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (**13a**) otopljen u toluenu. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 29 %. Izolirani uzorak sadrži skoro čisti produkt.

Za sintezu naftotriazola **14** korišten je 1-(3-metoksibenzil)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (**14a**) otopljen u toluenu. Produkt reakcije pročišćen je kolonskom kromatografijom sa sustavom otapala PE/E. Dobiveno iskorištenje iznosi 55 %. U izoliranom uzorku prisutan je čisti produkt.

3.2. Spektroskopska karakterizacija sintetiziranih derivata

Sintetizirani derivati dobiveni su u dovoljnim količinama za analizu spektroskopskim metodama. Za potvrdu strukture pripremljenih spojeva koristile su se ^1H i ^{13}C NMR spektroskopija. ^1H NMR spektroskopija daje informacije o broju protona u strukturi pri čemu je integral površine signala proporcionalan broju protona. Iznimno je važna za određivanje omjera izomera čemu doprinosi karakteristična etenska konstanta sprege. U ^{13}C NMR spektrima jedan pik vidi se za svaki ugljikov atom koji se od ostalih razlikuje prema kemijskoj okolini. Za određivanje maksimuma apsorpcije određenih izomera koristila se UV spektrofotometrija. Područje mjerenja za UV dio spektra je obično između 200 – 380 nm.

3.2.1. NMR spektroskopija sintetiziranih triazolnih aldehida 1-7

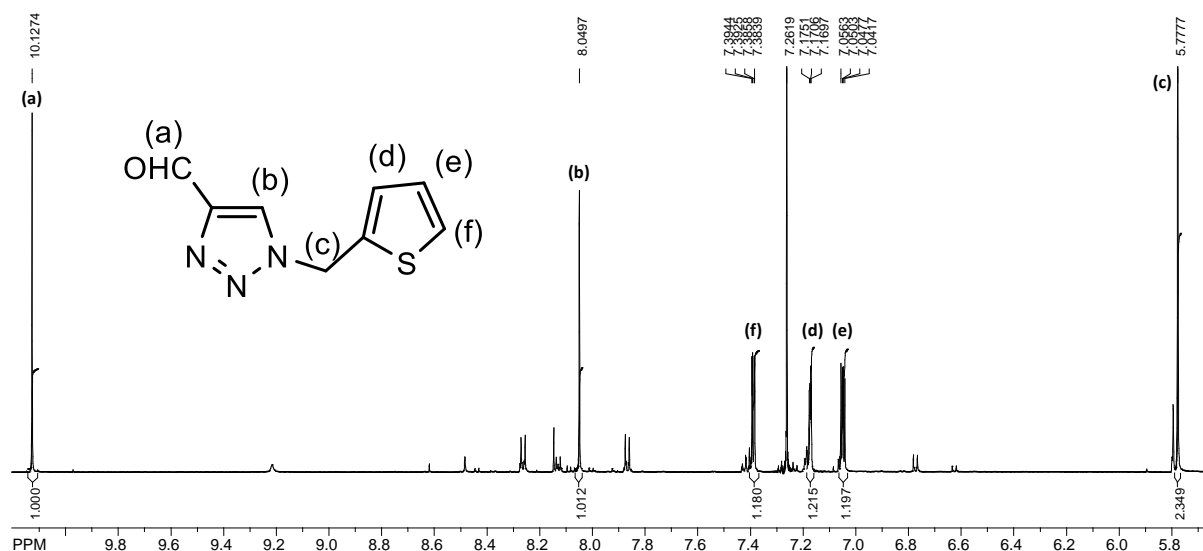
Za triazolni aldehyd **1** snimljen je ^1H NMR spektar u kojemu su vidljiva četiri signala za četiri različita protona koji su kemijski neekvivalentni. Singlet na 10,15 ppm je signal za formilni proton koji se inače očekuje u području između 9,5 – 12 ppm. Upravo taj signal potvrđuje da je dobiveni produkt aldehyd. Proton dvostruke veze ugljik-ugljik u triazolnom prstenu potvrđuje singlet na 8,12 ppm. Općenito se signali za dvostruku vezu ugljik-ugljik nalaze u području između 4 – 7 ppm, no ovaj signal je pomaknut zbog utjecaja elektronegativnosti atoma dušika (induktivni efekt). Što je veći broj elektronegativnijih atoma u molekuli, pomak u niže polje se povećava (pojačava). Preostala dva signala u spektru odgovaraju alifatskim protonima. Multiplet u području 4,95 – 4,87 ppm odnosi se na metinski proton u čijoj se blizini nalazi atom dušika zbog čega je i pomaknut prema nižem polju. Dublet s konstantom sprege od 6,9 Hz na 1,64 ppm je signal za metilne protone (1 – 2 ppm).

Za triazolni aldehid **2** snimljen je ^1H NMR spektar u kojemu je vidljivo šest signala za šest različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Singlet na 10,15 ppm odgovara signalu za formilni proton što je potvrda dobivanja aldehida. U spektru je vidljiv i singlet na 8,07 ppm koji se odnosi na proton dvostruke veze ugljik-ugljik u triazolnom prstenu, a pomaknut je zbog utjecaja dušika. Preostala četiri signala u spektru odgovaraju alifatskom dijelu molekule. Multiplet u području 5,76 – 5,73 ppm odnosi se na proton dvostruke veze ugljik-ugljik, a multiplet u području 5,11 – 5,07 ppm na terminalne protone dvostruke veze. Triplet s konstantom sprege od 6,8 Hz na 4,52 ppm signal je za metilenske protone koji se nalaze u blizini atoma dušika triazolnog prstena. Signal za alilne protone, koji se općenito nalaze u području 2 – 3 ppm, vidljiv je u spektru kao multiplet između 2,73 – 2,71 ppm.

Za triazolni aldehid **3** snimljen je ^1H NMR spektar u kojemu je vidljivo sedam signala za sedam različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Singlet na 10,15 ppm signal je za formilni proton odnosno potvrda za aldehid. Prisutan je još jedan singlet u spektru, a to je singlet na 8,08 ppm koji odgovara protonu dvostruke veze ugljik-ugljik u triazolnom prstenu. Preostali signali odgovaraju alifatskom dijelu molekule. Multiplet u području 5,81 – 5,74 ppm signal je za proton dvostruke veze ugljik-ugljik, a multiplet u području 5,10 – 5,06 ppm za terminalne protone dvostruke veze. Triplet s konstantom sprege od 6,9 Hz na 4,44 ppm odnosi se na metilenske protone koji se nalaze u blizini atoma dušika triazolnog prstena. Alilni protoni u spektru daju multiplet između 2,13 – 2,10 ppm. Signal koji se nalazi na najmanjem kemijskom pomaku je signal za metilenske protone, a vidljiv je kao multiplet u području 2,09 – 2,06 ppm.

Za triazolni aldehid **4** snimljen je ^1H NMR spektar (Slika 15) u kojemu je vidljivo šest signala za šest različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Singlet na 10,13 ppm odnosi se na, sada već dobro poznati, formilni proton koji potvrđuje da je dobiveni spoj aldehid. Na pomaku od 8,05 ppm nalazi se još jedan singlet koji odgovara protonu dvostruke veze ugljik-ugljik u triazolnom prstenu. Dublet s konstantom sprege od 5,2 Hz na 7,39 ppm i dublet s konstantom sprege od 3,2 Hz na 7,17 ppm signali su za protone dvostrukih veza ugljik-ugljik unutar tiofenske jezgre. U spektru je vidljiv još jedan signal koji se odnosi na tiofensku jezgru, a to je dublet-dubleta s konstantama sprege od 5,2 i 3,8 Hz na 7,05 ppm. Konstante sprege u ovom slučaju omogućuju identifikaciju pojedinih protona odnosno koji dublet odgovara kojemu protonu u tiofenskoj jezgri. Proton koji daje dublet-dubleta spreže se s protonima koji daju dublet. Konstanta sprege između protona koji daje dublet-dubleta i onog protona koji se

nalazi na istoj dvostukoj vezi ugljik-ugljik iznosi približno 5 Hz, a kada se isti spreže s protonom druge dvostruke veze konstanta sprege iznosi 3 – 4 Hz. Preostao je još jedan signal u alifatskom dijelu, a to je signal za metilenske protone koji su okruženi triazolnom i tiofenskom jezrom. Iz tog razloga singlet se nalazi na 5,78 ppm.



Slika 15. ^1H NMR spektar 1-(tiofen-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (4)

Za triazolni aldehyd **5** snimljen je ^1H NMR spektar u kojemu je vidljivo pet signala za pet različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Singlet na 10,13 ppm odgovara formilnom protonu koji je potvrda za prisutnost aldehyda, a singlet na 7,99 ppm odnosi se na proton dvostruke veze ugljik-ugljik u triazolnom prstenu. U aromatskom dijelu spektra (7 – 9 ppm) vidljiva su dva signala vezena uz aromatske protone. To su multiplet u području 7,33 – 7,30 ppm i multiplet u području 7,12 – 7,09 ppm. Spektar sadrži i jedan signal u alifatskom dijelu odnosno singlet na 5,57 ppm za metilenske protone okružene triazolnom i aromatskom jezgrom.

Za triazolni aldehyd **6** snimljen je ^1H NMR spektar u kojemu je vidljivo sedam signala za sedam različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Singlet na 10,14 ppm signal je za formilni proton što je dokaz da je dobiveni spoj aldehyd. Signal za proton dvostruke veze ugljik-ugljik u triazolnom prstenu nalazi se na 8,03 ppm u obliku singleta. U aromatskom dijelu spektra vidljiva su četiri signala karakteristična za *meta*-supstituirani aromatski prsten. To su dublet-dubleta s konstantama sprege od 14,4 i 8,1 Hz na 7,39 ppm, singlet na 7,10 ppm, dublet

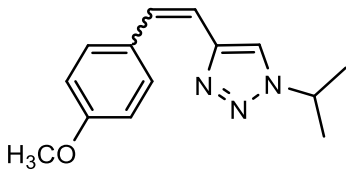
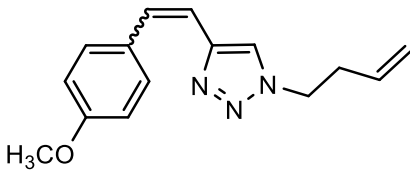
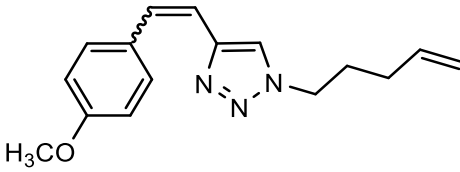
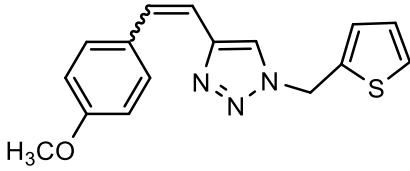
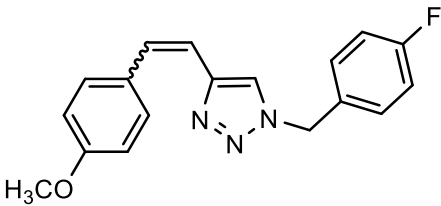
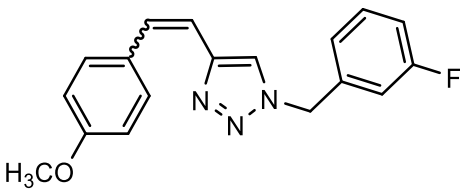
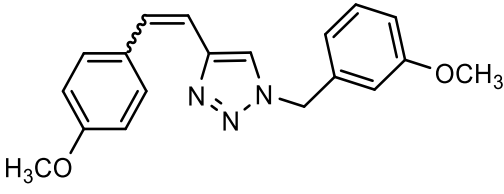
s konstantom sprege od 14,5 Hz na 7,09 ppm i dublet s konstantom sprege od 8,7 Hz na 7,01 ppm. Preostao je još jedan signal za metilenske protone okružene triazolnom i aromatskom jezgrom na 5,59 ppm u obliku singleta.

Za triazolni aldehyd **7** snimljen je ^1H NMR spektar u kojemu je vidljivo osam signala za osam različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Singlet na 10,13 ppm odgovara formilnom protonu koji je potvrda za aldehyd, a singlet na 8,00 ppm odnosi se na proton dvostruke veze ugljik-ugljik u triazolnom prstenu. U aromatskom dijelu spektra nalaze se četiri signala karakteristična za već spomenutu *meta*-supstituciju: dublet-dubleta s konstantama sprege od 15,9 i 7,8 Hz na 7,33 ppm, dublet s konstantom sprege od 8,5 Hz na 6,92 ppm, dublet s konstantom sprege od 7,4 Hz na 6,88 ppm i singlet na 6,82 ppm. Preostala su dva singleta u alifatskom dijelu spektra od kojih je jedan signal za metilenske protone okružene triazolnom i aromatskom jezgrom na 5,55 ppm i drugi na 3,80 ppm koji se odnosi na protone metilne skupine vezane na kisik (metoksi-skupina). U ovom slučaju protoni metilne skupine nalaze se u blizini elektronegativnog atoma (kisika), pa se iz tog razloga signal nalazi u području 3 – 4 ppm.

3.2.2. NMR spektroskopija sintetiziranih triazolostilbena **8a-14a**

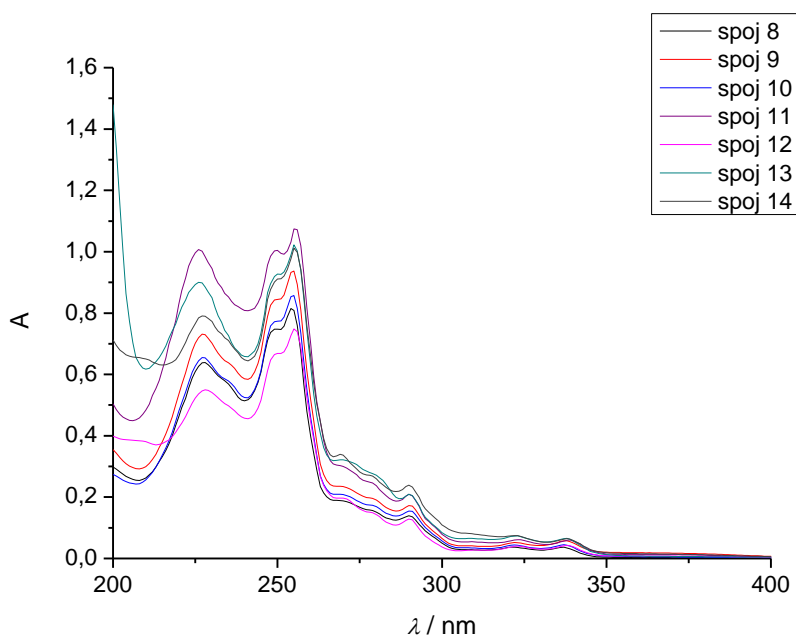
Kod triazolostilbena **8a-14a** sintetiziranih Wittigovom reakcijom ^1H NMR spektroskopija poslužila je za određivanje omjera *cis*- i *trans*-izomera u dobivenoj smjesi produkata. S obzirom da su u pitanju smjese, signale nije bilo potrebno detaljno analizirati zbog njihove složenosti odnosno djelomičnog preklapanja. Bitno je bilo utvrditi jesu li zaista prisutne smjese izomera koje su potrebne za daljnje fotokemijske reakcije. Dobiveni omjeri *cis*- i *trans*-izomera za svaki od sintetiziranih triazolostilbena prikazani su u tablici 3. U fotokemijske reakcije polazilo se upravo s dobivenom smjesom produkata jer prilikom osvjetljavanja dolazi do izomerizacije i uspostavljanja fotostacionarnog stanja u kojemu je prisutna ravnoteža između *cis*- i *trans*-izomera. Do prelaska u fotoprodukt dolazi u toj točno određenoj ravnoteži dvaju izomera.

Tablica 3. Dobiveni omjeri *cis*- i *trans*-izomera sintetiziranih triazolostilbena

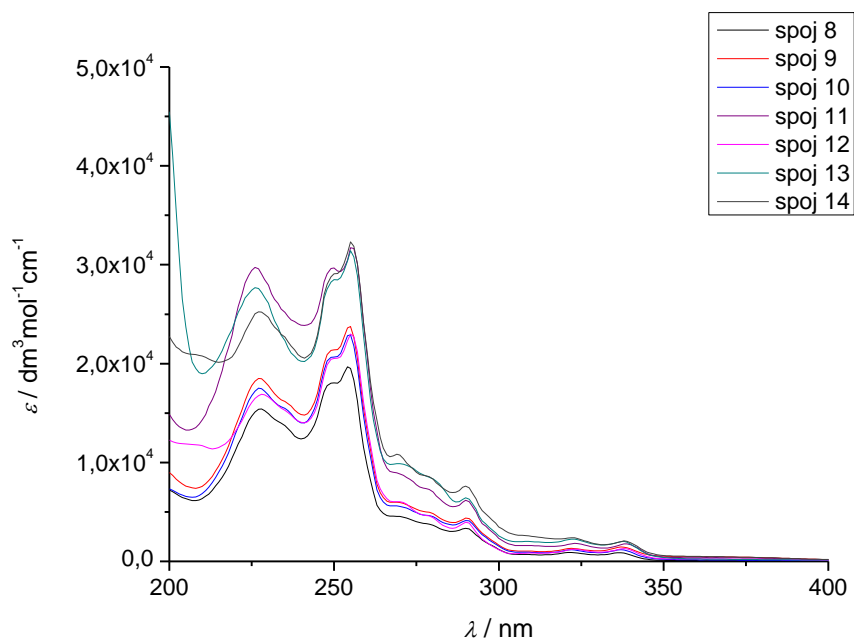
OZNAKA TRIAZOLOSTILBENA	STRUKTURA TRIAZOLOSTILBENA	OMJER <i>cis</i> - : <i>trans</i> -IZOMERA
8a		1 : 1
9a		0,6 : 1
10a		0,8 : 1
11a		1 : 0,7
12a		2,5 : 1
13a		1 : 0,8
14a		1 : 0,5

3.2.3. UV spektrofotometrija sintetiziranih naftotriazola 8-14

Za dobivene naftotriazole **8-14** najprije su snimljeni UV spektri odnosno ovisnosti apsorpcije o primijenjenoj valnoj duljini koji su prikazani na slici 16. Kao otapalo korišten je acetonitril. Pomoću vrijednosti duljine ćelije, l , koja iznosi 1 cm, izmjerenih apsorpcija na danim valnim duljinama, A , i izračunatih koncentracija otopine, c , određen je molarni apsorpcijski koeficijent, ε , za svaku valnu duljinu. Temeljem toga nacrtan je grafički prikaz ovisnosti molarnog apsorpcijskog koeficijenta, ε , o valnoj duljini, λ (Slika 17). Zakon primijenjen u ovom slučaju, koji kaže da je apsorpcija proporcionalna koncentraciji apsorberajuće vrste, naziva se Lambert-Beerov zakon. Molarni apsorpcijski koeficijent, ε , vrijednost je koja govori o vjerojatnosti apsorpcije na određenoj valnoj duljini, a λ_{max} , je valna duljina na kojoj je intenzitet apsorpcije najveći. Iz dobivenih spektara vidljivo je da sadrže dva maksimuma, pa su za oba maksimuma određene vrijednosti molarnog apsorpcijskog koeficijenta, ε , što je vidljivo u tablici 4. U svim navedenim slučajevima apsorptivnost je veća od 10^4 što znači da su apsorpcije visokog intenziteta, a to obično odgovara prijelazima elektrona iz vezne π orbitale u protuveznu π^* orbitalu.



Slika 16. Grafički prikaz ovisnosti apsorpcije, A , o valnoj duljini, λ , za sintetizirane naftotriazole **8-14**



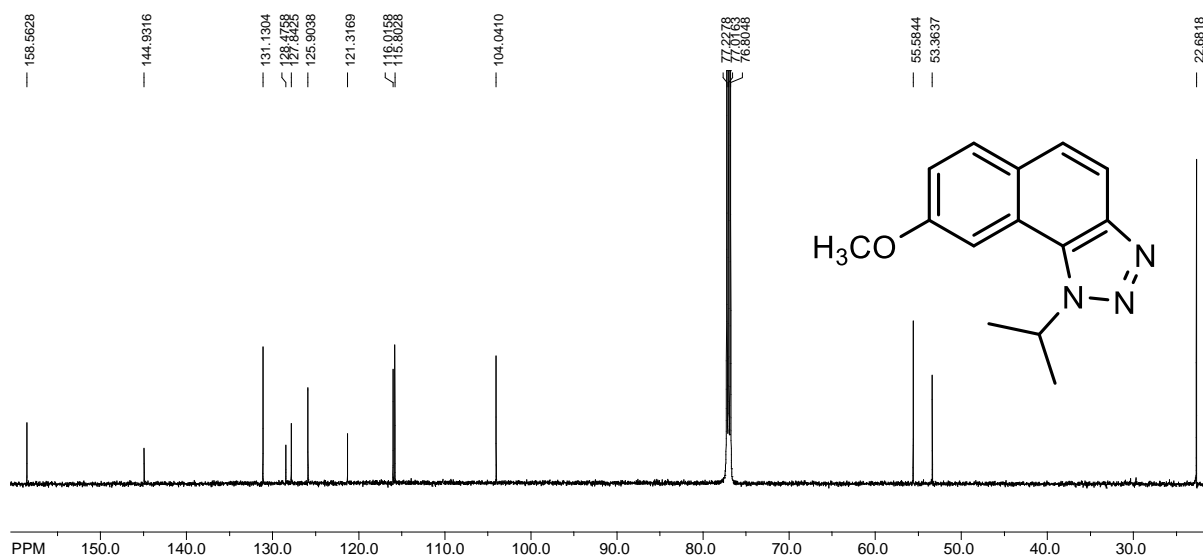
Slika 17. Grafički prikaz ovisnosti molarnog apsorpcijskog koeficijenta, ε , o valnoj duljini, λ za sintetizirane naftotriazole **8-14**

Tablica 4. Vrijednosti molarnog apsorpcijskog koeficijenta, ε , za pojedine maksimume apsorpcije

OZNAKA NAFTOTRIAZOLA	APSORPCIJSKI MAKSIMUM			
	λ_1 / nm	$\varepsilon_1 / \text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$	λ_2 / nm	$\varepsilon_2 / \text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$
8	254	19670	228	15421
9	255	23737	227	18513
10	255	22902	227	17507
11	255	31728	226	29740
12	255	22987	228	16892
13	255	31421	226	27673
14	255	32317	227	25244

3.2.4. NMR spektroskopija sintetiziranih naftotriazola 8-14

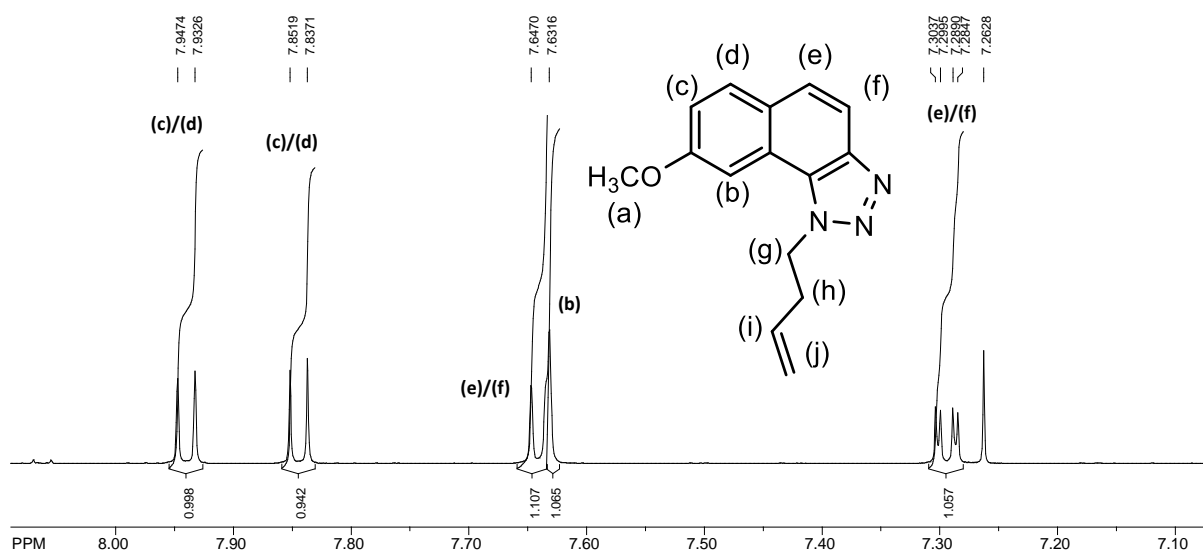
Struktura naftotriazola **8** potvrđena je ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. U ^1H NMR spektru vidljivo je osam signala za osam različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Područje karakteristično za aromatske protone sadrži pet signala: tri dubleta s konstantom sprege od 8,9 Hz na pomacima od 7,95, 7,86 i 7,64 ppm, dublet s konstantom sprege od 2,5 Hz na 7,74 ppm i dublet-dubleta s konstantama sprege od 8,9 i 2,5 Hz na 7,30 ppm. Multiplet u području 5,50 – 5,44 ppm odgovara signalu za metinski proton koji se nalazi u blizini dušika triazolnog prstena. Singlet na 4,00 ppm signal je za protone metoksi-skupine, a dublet na 1,90 ppm signal je za protone metilne skupine. U ^{13}C NMR spektru vidljivo je trinaest signala za ugljikove atome koji imaju različitu kemijsku okolinu (Slika 18) od kojih je pet kvaternih ugljika. Svi kvaterni ugljici nalaze se u nezasjenjenom dijelu spektra pri većim kemijskim pomacima. Najviše signala ima u području 100 – 160 ppm što odgovara aromatskim ugljicima i ugljicima dvostruke veze. Signali u području 20 – 60 ppm odnose se na ugljike alifatskog dijela molekule.



Slika 18. ^{13}C NMR spektar 1-izopropil-8-metoksi-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazola (**8**)

Struktura naftotriazola **9** potvrđena je ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. U ^1H NMR spektru vidljivo je deset signala za deset različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Za aromatske protone u spektru postoji karakteristično područje i ono sadrži pet signala (Slika 19): dva dubleta s konstantama sprege od 8,9 Hz na 7,94 i 7,84 ppm, dublet s konstantom sprege od

2,6 Hz na 7,64 ppm, singlet na 7,63 ppm i dublet-dubleta s konstantama sprege od 8,9 i 2,6 Hz na 7,29 ppm. Protoni dvostruke veze ugljik-ugljik u alifatskom dijelu molekule daju dva signala, a to su multiplet u području 5,96 – 5,89 ppm i multiplet u području 5,20 – 5,14 ppm koji se odnosi na terminalne protone. Metilenski protoni koji se nalaze u blizini dušika triazolnog prstena daju triplet s konstantom sprege od 7,9 Hz na 5,09 ppm. Singlet na 3,99 ppm odgovara protonima metoksi-skupine. Preostali multiplet u području 2,89 – 2,84 ppm odnosi se na alilne protone. U ^{13}C NMR spektru vidljivo je petnaest signala za ugljikove atome koji imaju različitu kemijsku okolinu od kojih je pet kvaternih ugljika. Kvaterni ugljici nalaze se pri većim kemijskim pomacima. Većina signala nalazi se u području 100 – 160 ppm, a to se područje odnosi na ugljike dvostruke veze i aromatske ugljike. U zasjenjenom području spektra nalaze se tri signala.

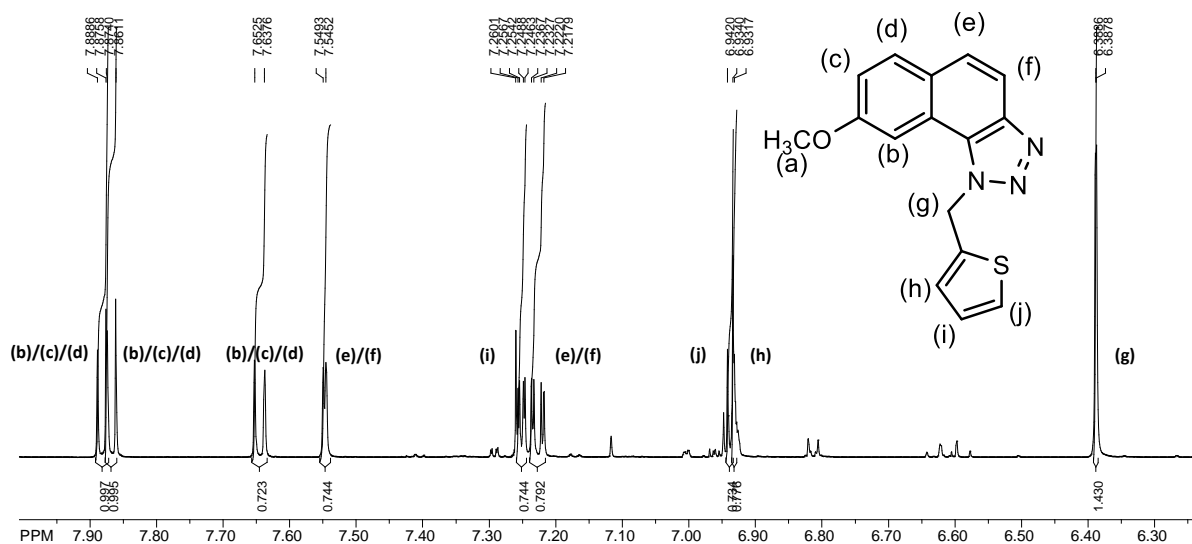


Slika 19. Nezasjenjeni dio (područje aromatskih protona) ^1H NMR spektra 1-(but-3-en-1-il)-8-metoksi-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazola (**9**)

^1H NMR spektru naftotriazola **10** vidljivo je jedanaest signala za jedanaest različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Aromatski dio spektra sadrži pet signala: tri dubleta s konstantom sprege od 8,9 Hz na pomacima od 7,94, 7,84 i 7,64 ppm, dublet s konstantom sprege od 2,6 Hz na 7,62 ppm i dublet dubleta s konstantama sprege od 8,9 i 2,5 Hz na 7,29 ppm. Protoni dvostruke veze ugljik-ugljik alifatskog dijela molekule daju dva multipljeta u području 5,91 – 5,80 ppm i 5,15 – 5,06 ppm. Metilenski protoni koji su pod utjecajem dušika triazolnog prstena u blizini daju triplet s konstantom sprege od 7,2 Hz na 5,03 ppm. Singlet na

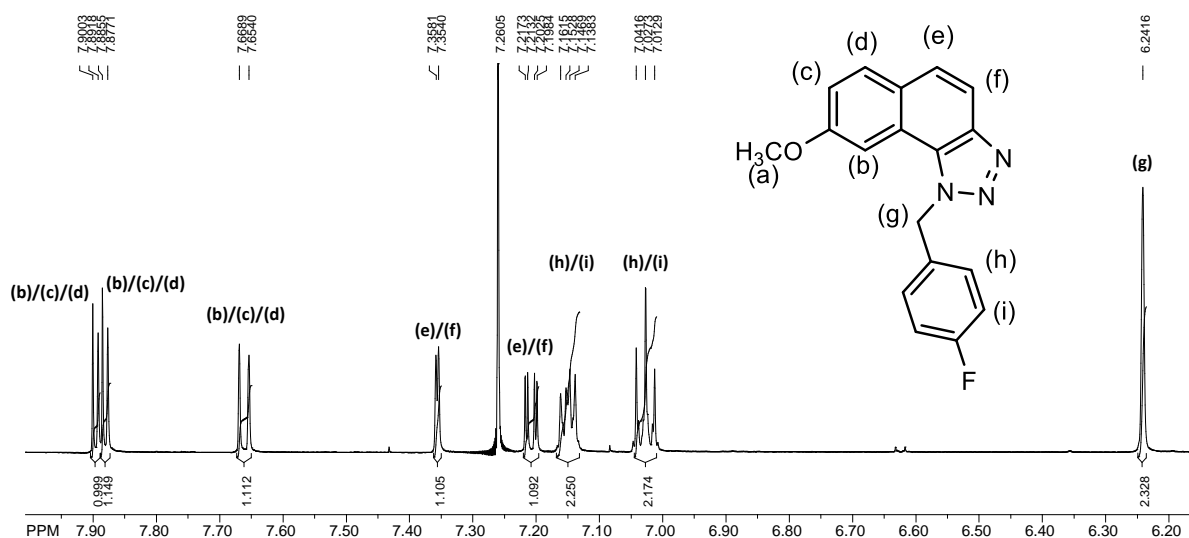
4,00 ppm odgovara signalu za protone metoksi-skupine. Multiplet u području 2,29 – 2,23 ppm odnosi se na alilne protone, dok multiplet u području 2,23 – 2,19 odgovara metilenskim protonima preostalim u alifatskom dijelu molekule. U ^{13}C NMR spektru vidljivo je šesnaest signala za ugljikove atome koji imaju različitu kemijsku okolinu od kojih je pet kvaternih ugljika. Svi kvaterni ugljici nalaze se u nezasjenjenom dijelu spektra. Signali se pretežno nalaze u području 100 – 160 ppm, a na pomacima manjim od navedenih nalaze se signali za ugljike iz alifatskog dijela molekule.

Struktura naftotriazola **11** također je potvrđena ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. U ^1H NMR spektru vidljivo je deset signala za deset različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. U aromatskom dijelu spektra ovoga je puta prisutno nešto više signala zbog tiofenske jezgre koju molekula sadrži. To su sljedeći signali: tri dubleta s konstantom sprege od 8,9 Hz na pomacima od 7,88, 7,87 i 7,64 ppm, dublet s konstantom sprege od 2,6 Hz na 7,55 ppm, dublet-dubleta s konstantama sprege od 4,8 i 1,5 Hz na 7,25 ppm, dublet-dubleta s konstantama sprege od 8,9 i 2,6 Hz na 7,23 ppm, dublet s konstantom sprege od 4,8 Hz na 6,94 ppm i dublet s konstantom sprege od 1,5 Hz na 6,93 ppm (Slika 20). Metilenski protoni koje su okruženi triazolnom i tiofenskom jezgrom pokazuju singlet na 6,39 ppm. Preostali singlet na 3,85 ppm odgovara protonima metoksi-skupine. U ^{13}C NMR spektru vidljivo je šesnaest signala za ugljikove atome koji imaju različitu kemijsku okolinu od kojih je šest kvaternih ugljika (nezasjenjeni dio).



Slika 20. Nezasjenjeni dio ^1H NMR spektra 8-metoksi-1-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazola (**11**)

U ^1H NMR spektru naftotriazola **12** vidljivo je devet signala za devet različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Aromatski dio spektra ovdje također sadrži nešto više signala zbog prisutnosti *para*-supstituiranog benzena. Signali u tom području jesu: tri dubleta s konstantom sprege od 8,8 Hz na pomacima od 7,89, 7,88 i 7,66 ppm, dublet s konstantom sprege od 2,6 Hz na 7,36 ppm, dublet-dubleta s konstantama sprege od 8,8 i 2,6 Hz na 7,21 ppm te dva multiplleta koja se odnose na navedenu *para*-supstituciju u području 7,17 – 7,13 ppm i 7,05 – 7,01 ppm (Slika 21). Prisutna su i dva signala izvan ovog područja, a to su singlet na 6,24 ppm koji se odnosi na protone metilenske skupine okružene triazolnom i benzenskom jezgrom te singlet na 3,75 ppm za protone metoksi-skupine. U ^{13}C NMR spektru vidljivo je šesnaest signala za ugljikove atome koji imaju različitu kemijsku okolinu od kojih je sedam kvaternih ugljika. Većina signala nalazi se u nezasjenjenom dijelu spektra na većim kemijskim pomacima točnije u području 100 – 160 ppm.

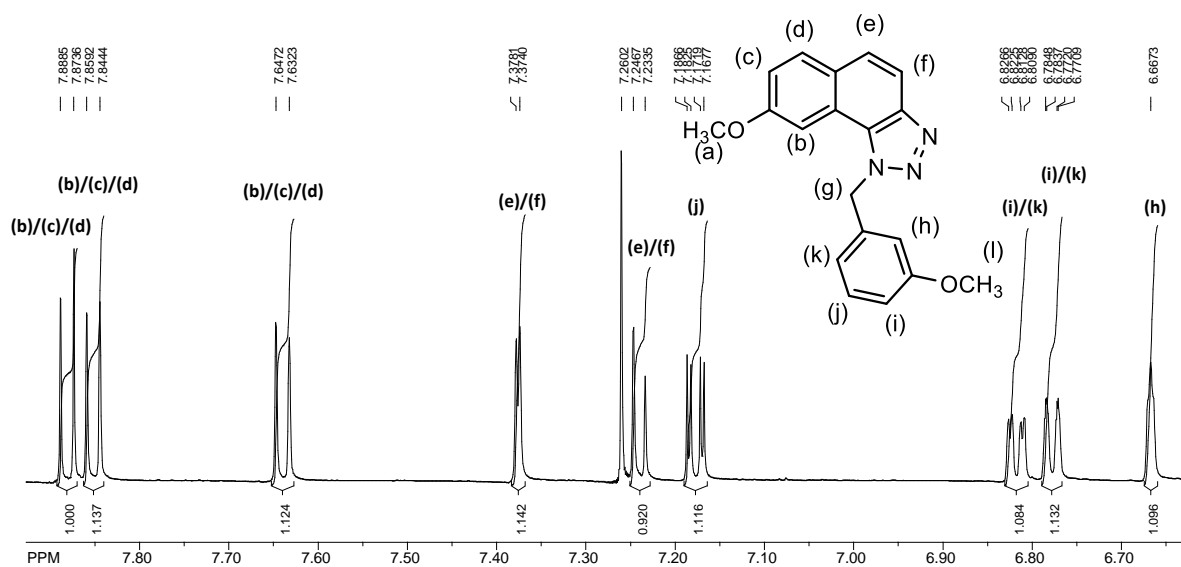


Slika 21. Nezasjenjeni dio ^1H NMR spektra 1-(4-fluorbenzil)-8-metoksi-1H-nafto[1,2-d][1,2,3]triazol (**12**)

Struktura naftotriazola **13** potvrđena je ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. U ^1H NMR spektru vidljivo je jedanaest signala za jedanaest različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Ovaj spektar sadrži još više signala u aromatskom dijelu u odnosu na prethodne zbog prisutnosti *meta*-supstituiranog benzena. Signali koji se ovdje nalaze jesu: tri dubleta s konstantom sprege od 8,9 Hz na pomacima od 7,89, 7,88 i 7,66 ppm, dublet s konstantom sprege od 2,5 Hz na 7,32 ppm, dublet-dubleta s konstantama sprege od 8,0 i 5,9 Hz na 7,31

ppm, dublet-dubleta s konstantama sprege od 8,9 i 2,5 Hz na 7,20 ppm, multiplet u području 7,03 – 6,98 ppm, dublet s konstantom sprege od 7,9 Hz na 6,96 ppm i dublet s konstantom sprege od 9,1 Hz na 6,85 ppm. Od preostala dva singleta jedan se nalazi na 6,25 ppm (metilenski protoni koji su okruženi triazolnom i benzenskom jezgrom), a drugi pak na 3,73 ppm (protoni metoksi-skupine). U ^{13}C NMR spektru vidljivo je osamnaest signala za ugljikove atome koji imaju različitu kemijsku okolinu od kojih je sedam kvaternih ugljika. Najveći dio signala nalazi se u području 100 – 170 ppm i tek nekoliko drugih signala.

Struktura naftotriazola **14** također je potvrđena ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. U ^1H NMR spektru vidljivo je dvanaest signala za dvanaest različitih protona koji su kemijski neekvivalentni. Kod ovog spoja također je prisutna *meta*-supstitucija benzena, pa se većina signala nalazi upravo u aromatskom dijelu spektra. To su sljedeći signali: tri dubleta s konstantom sprege od 8,9 Hz na pomacima od 7,88, 7,85 i 7,64 ppm, dublet s konstantom sprege od 2,5 Hz na 7,38 ppm, dublet s konstantom sprege od 7,9 Hz na 7,24 ppm, dublet-dubleta s konstantama sprege od 8,9 i 2,5 Hz na 7,18 ppm, dublet s konstantom sprege od 8,3 Hz na 6,82 ppm, dublet s konstantom sprege od 7,7 Hz na 6,78 ppm i singlet na 6,67 ppm (Slika 22). Singlet za metilenske protone nalazi se na 6,22 ppm, a preostala dva singleta na 3,72 i 3,68 ppm odnose se na protone dviju metoksi-skupina. U ^{13}C NMR spektru vidljivo je devetnaest signala za ugljikove atome koji imaju različitu kemijsku okolinu od kojih je sedam kvaternih ugljika.

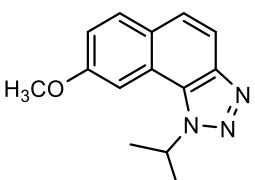
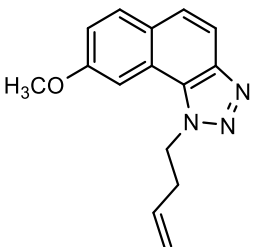


Slika 22. Nezasjenjeni dio ^1H NMR spektra 8-metoksi-1-(3-metoksibenzil)-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol (**14**)

3.3. Biološka aktivnost sintetiziranih naftotriazola 8-14

S obzirom da su prethodno proučavani derivati naftotriazola pokazali dobru protuupalnu aktivnost, u ovom radu provedeno je daljnje ispitivanje tih temeljnih jedinica. Dobivenih sedam derivata naftotriazola **8-14** testirano je na protuupalnu aktivnost. Svi derivati testirani su *in vitro* pri čemu su mononuklearne stanice periferne krvi (PMBC) od dva zdrava donora stimulirane lipopolisaharidom[§] (LPS) kako bi se izazvao imunološki odgovor. Za dobivanje odgovora protuupalnih citokina^{**} mjereno je faktora nekroze^{††} tumora (TNF- α). Naftotriazoli **8, 9, 10, 12** i **14** pokazali su veliki potencijal u inhibiciji proizvodnje TNF- α . Za navedene naftotriazole IC₅₀ vrijednost je mala što znači da pokazuju dobru protuupalnu aktivnost. Preostala dva naftotriazola, **11** i **13**, imaju IC₅₀ vrijednost veću od 100 μ M odnosno ne pokazuju značajnu protuupalnu aktivnost. Održivost stanica utvrđena je nakon inkubacije spojevima mjerenjem razine ATP-a unutar stanica kako bi se osiguralo da manja proizvodnja TNF- α nije rezultat citotoksičnosti. Sintetizirani naftotriazoli nisu imali nikakve učinke na održivost stanica.

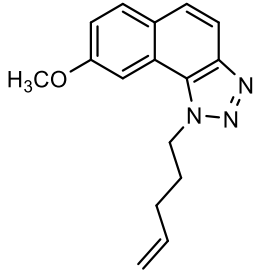
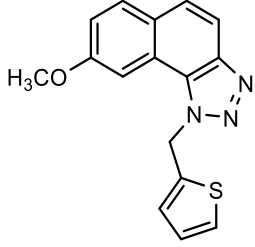
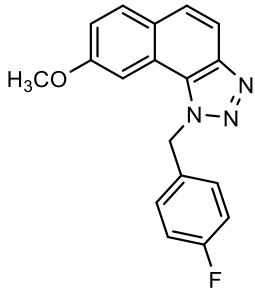
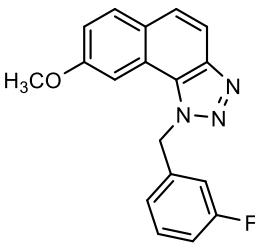
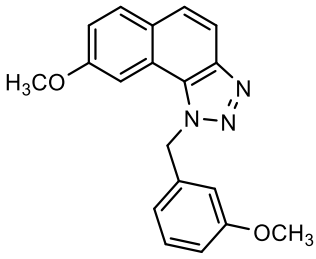
Tablica 5. Prosječne vrijednosti IC₅₀ sintetiziranih naftotriazola **8-14** dobivene *in vitro* testiranjem

OZNAKA NAFTOTRIAZOLA	STRUKTURA NAFTOTRIAZOLA	IC ₅₀ / μ M
8		8,1
9		10,4

[§] Lipopolisaharidi su velike molekule koje se sastoje od lipida i polisaharida, a nalaze se u vanjskim membranama gram negativnih bakterija te izazivaju snažan imunološki odgovor.

^{**} Citokini su glikoproteini koje izlučuju brojne stanice u organizmu kao odgovor na određeni podražaj.

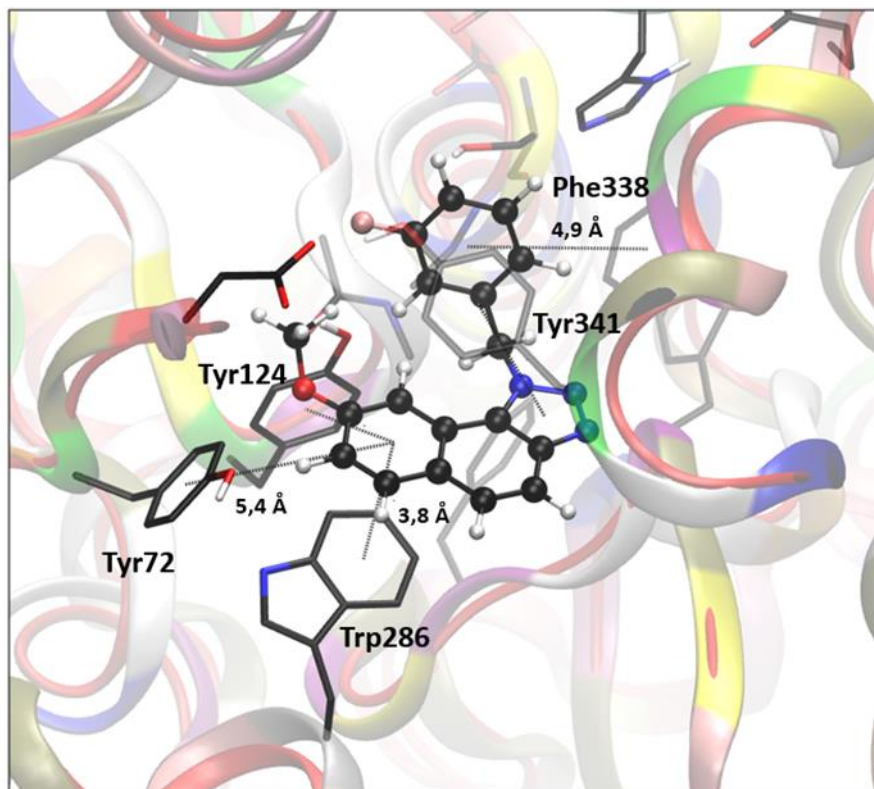
^{††} Nekroza je odumiranje stanica u živim tkivima.

10		12,0
11		>100
12		19,1
13		>100
14		1,9

Osim na protuupalnu aktivnost, derivati naftotriazola **8-14** testirani su i na inhibiciju enzima kolinesteraza. Enzim kolinesteraza (ChE) razgrađuje acetilkolin (ACh) i druge estere kolina. Acetilkolinesteraza (AChE) i butirilkolinesteraza (BChE) predstavljaju farmakološki prikladne ciljeve u neurodegenerativnim poremećajima (Alzheimerova bolest). Za svih sedam derivata procijenjena je inhibicija AChE i BChE u širokom rasponu koncentracija. U slučajevima u kojima je postignuto više od 50 % inhibicije utvrđena je vrijednost IC_{50} . Rezultati su uspoređeni s referentnim spojem galantaminom. Promjena vrste supstituenta utječe na aktivnost samog spoja. Većina testiranih derivata postigla je vrijednost IC_{50} . Derivati **8**, **9**, **10** i **11** pokazali su aktivnost s IC_{50} vrijednostima u vrlo sličnom rasponu koncentracija prema oba enzima. Među sintetiziranim naftotriazolima derivat **10** s pentenilnim supstituentom pokazuje najveću aktivnost s vrijednostima IC_{50} u vrlo dobrom rasponu (IC_{50} 51.3 μ M za AChE i 53.5 μ M za BChE), ali i dalje puno manju nego galantamin (IC_{50} 7.9 μ M za BChE i 0.15 μ M za AChE). Selektivna inhibicija prema AChE dokazana je na derivatima **13** i **14** s *meta*-supstituiranom fenilnom jezgrom. Derivat **13** s *meta*-fluorfenilnim supstituentom postigao je vrlo dobru IC_{50} vrijednost, dok je promjena atoma flouora u *para*-položaj kod derivata **12** smanjila aktivnost. Metoksi-skupina kod derivata **8**, u odnosu na ranije proučavani slični derivat s metilnom skupinom, poboljšala je aktivnost prema AChE, dok je afinitet prema BChE ostao isti.

Tablica 6. Inhibicija AChE i BChE i izračunate vrijednosti IC_{50} za sintetizirane naftotriazole **8-14**

OZNAKA NAFTOTRIAZOLA	AChE		BChE	
	IC_{50} / μ M	INHIBICIJA / %	IC_{50} / μ M	INHIBICIJA / %
8	329,0	58,1 \pm 1,6 (500)	261,1	65,3 \pm 0,7 (500)
9	91,8	77,9 \pm 3,6 (500)	109,6	80,2 \pm 0,7 (500)
10	51,3	64,8 \pm 5,3 (250)	53,5	76,6 \pm 1,8 (250)
11	109,5	81,4 \pm 0,8 (500)	294,2	60,9 \pm 0,4 (500)
12	-	35,1 \pm 2,0 (500)	-	25,0 \pm 0,5 (500)
13	55,5	80,8 \pm 1,8 (250)	-	43,8 \pm 1,8 (250)
14	176,7	78,6 \pm 3,8 (250)	-	47,8 \pm 0,5 (250)



Slika 23. Struktura aktivnog mjesta AChE u kompleksu s molekulom 1-(3-fluorbenzil)-8-metoksi-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazola (**13**), dobivena metodom molekuskog dockinga. Atomi vodika prikazanih aminokiselina nisu prikazani radi preglednosti. Udaljenosti su izražene u angströmima, Å ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ m}$, odnosno 100 pm)

Molekula **13** kao ligand stvara stabilan nekovalentni kompleks s aktivnim mjestom AChE. Privremenim blokiranjem aktivnog mjesta enzima odgađa se ulazak supstrata (acetilkolina), što dovodi do privremene inhibicije AChE. Stabilizirajuća međudjelovanja između liganda i aminokiselina koje čine aktivno mjesto prikazana su na slici 23. Aktivno mjesto kolinesteraza sastoji se od pet strukturnih domena, od kojih je najbitnija katalitička trijada (serin, glutamat, histidin) budući da do hidrolize supstrata dolazi nakon njegovog kovalentnog vezivanja za serin. Međutim, mnogi inhibitori kolinesteraza koji se koriste kao terapeutici ne vežu se kovalentno za enzim, nego stvaraju nekovalentne komplekse s drugim domenama u aktivnom mjestu. Te preostale domene su: oksianionska šupljina, acilni džep, oksianionska šupljina i periferno anionsko mjesto. Vidljivo je da se molekula **13** kao ligand smješta tako da jedna njegova fenilna jezgra stupa u π - π stacking (slaganje) s aminokiselinama Tyr72, Trp286 i

Tyr124, koje su dio perifernog anionskog mjesta (PAS, peripheric anionic subsite). Dalje, triazolska jezgra liganda također ulazi u π - π stacking s jednim od prisutnih tirozina, a fluorirani benzenski prsten ostvaruje nekovalentnu hidrofobnu interakciju s fenilalaninom (Phe338) koji pripada anionskoj domeni aktivnog mjesta acetilkolinesteraze.

4. EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

Otapala korištena u ovom radu pročišćena su destilacijom i lako su dostupna na tržištu. Nakon svake ekstrakcije razdvojeni su vodeni i organski sloj, a organski sloj se zatim sušio iznad bezvodnog magnezijevog sulfata. Tankoslojna kromatografija provedena je na pločicama presvučenim silika-gelom (0,2 mm, 60/Kieselguhr F254) uronjenim u 10 mL sustava otapala. Za provedbu kolonske kromatografije korištene su staklene kolone različitih promjera punjene silika-gelom (60 Å, tehnička čistoća) stupcima različitih visina. Za snimanje ^1H i ^{13}C NMR spektara korišten je spektrometar Bruker Avance od 600 i 150 MHz. Svi spojevi koji su analizirani NMR tehnikom otopljeni su u deuteriranom kloroformu, CDCl_3 . Kao standard koristi se TMS (tetrametilsilan) koji nije toksičan, jeftin je, inertan i ima samo jedan signal što je izuzetno pogodno i za ^1H i ^{13}C NMR. Kemijski pomaci izraženi su u ppm jedinicama (*engl.* parts per million). U ^1H NMR spektrima vidljivi su i neki specifični signali koji ne odgovaraju spojevima, a to su: signal za vodu u kloroformu na 1,5 ppm, signal za kloroform na 7,24 ppm, signal za diklormetan u kloroformu na 5,26 ppm i signal za aceton u kloroformu na 2,17 ppm. Specifični signal koji se javlja u svakom ^{13}C NMR spektru je grupa od tri linije pikova na 77 ppm što potječe od deuteriranog kloroforma kao otapala. UV spektri snimani su na UV/Vis spektrofotometru, a kao otapalo za spojeve korišten je acetonitril, ACN. Fotokemijske reakcije provodile su se u 30,0 ili 50,0 mL otopine u kvarcnim kivetama koje propuštaju svjetlost. Za to je korišten UV/Vis fotokemijski reaktor (Rayonet) opremljen UV lampama (10) valne duljine od 313 nm.

Kratice korištene u eksperimentalnom dijelu su: ACN – acetonitril, AIBN – azobisisobutironitril, DCM – diklormetan, E – dietileter, NBS – *N*-bromsukcinimid, NMR – nuklearna magnetska rezonancija, PE – petroleter, UV – ultraljubičasta spektroskopija, EtOAc – etil acetat, NaOEt – natrijev etoksid, s – singlet, d – dublet, t – triplet, m – multiplet, dd – dublet dubleta.

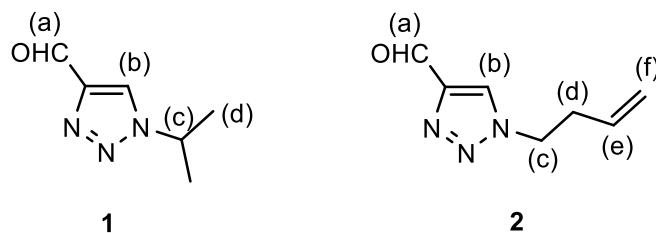
4.2. Sinteza trifenilfosfonijeve soli

U okruglu tikvicu od 500 mL dodano je 12,22 g 4-metoksitoluena odnosno 12,61 mL prozirne tekućine, 19,6 g NBS i 210 mg AIBN. Smjesa se zagrijavala na temperaturi vrelišta otapala (77 °C) uz refluks pomoću vodenog Liebigovog hladila i klor kalcijske cijevi. Kako bi se što prije uspostavio refluks, temperatura na magnetskoj miješalici stavljena je na 200 °C. Reakcija je bila previše burna, pa je temperatura spuštena na 100 °C. Nakon uspostavljanja refluksa uočena je promjena boje u mutno bijelu. Pritom je reakcija bila dosta burna, a smjesa u tikvici se pjenila. Nakon 2 sata refluksa uočena je promjena boje u narančastu. Nastali sukcinimid se filtrirao u okruglu tikvicu od 250 mL, sadržaj iz tikvice se zatim uparavao na rotacijskom vakuurom isparivaču. Dobiveno je crveno ulje. U Erlenmeyerovoj tikvici otopljeno je 26,2 g trifenil-fosfina, PPh₃, u 50 mL toluena i dodano ulju u tikvici od 250 mL. Reakcijska smjesa se miješala (550 rpm) na sobnoj temperaturi do sljedećeg dana. Na tikvicu je stavljena klor kalcijaska cijev. Nakon 40 sati miješanja sol se filtrirala preko Büchnerovog lijevka i stavljena je u eksikator najprije 6 sati na vakuum i zatim još 3 dana bez vakuuma kako bi se u potpunosti osušila. Masa suhe soli iznosila je 24,653 g.

4.3. Sinteza triazolnih aldehida

Općeniti postupak

Svi triazolni aldehidi sintetizirani su u malim staklenim bočicama. 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid otopio se u suhom 1,4-dioksanu, pa se reakcijskoj smjesi dodao odgovarajući amin. Smjesa se kratko propuhala argonom (inertni plin). Reakcija se odvijala određeno vrijeme ovisno o primijenjenom aminu. Na vrijeme reakcije trebalo je paziti kako ne bi došlo do polimerizacije amina. Tijek reakcije pratio se tankoslojnom kromatografijom. Po završetku reakcije otapalo se uklonilo uparavanjem na rotacijskom vakuurom isparivaču. Kruti produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom uz odgovarajući sustav otapala.



1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (1)

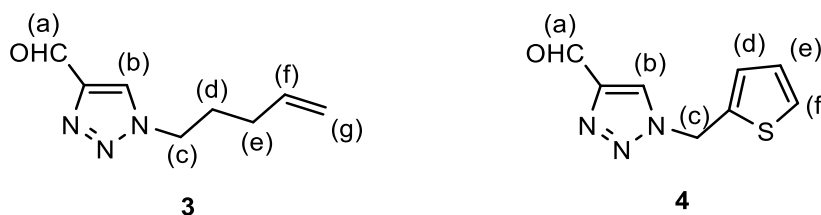
Spoj **1** sintetiziran je prema općenitom postupku iz izopropilamina (54,2 mg odnosno 78,1 μL , 0,92 mmol) i 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (166,7 mg, 0,76 mmol) otopljenog u 2 mL 1,4-dioksana. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 23$ cm; sustav *n*-heksan/DCM).

39,9 mg, 38 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (DCM (100 %)) = 0,56; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 10,15 (s, 1H) (a), 8,12 (s, 1H) (b), 4,95 – 4,87 (m, 1H) (c), 1,64 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) (d).

1-(but-3-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (2)

Spoj **2** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 3-buten-1-amina (39,2 mg odnosno 50,4 μL , 0,55 mmol) i 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (100,0 mg, 0,46 mmol) otopljenog u 2 mL 1,4-dioksana. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 1,5$ cm; $h = 16$ cm; sustav PE/DCM/EtOAc).

80,4 mg, 90 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (DCM (100 %)) = 0,54; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 10,15 (s, 1H) (a), 8,07 (s, 1H) (b), 5,76 – 5,73 (m, 1H) (e), 5,11 – 5,07 (m, 1H) (f), 4,52 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H) (c), 2,73 – 2,71 (m, 2H) (d).



1-(pent-4-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (3)

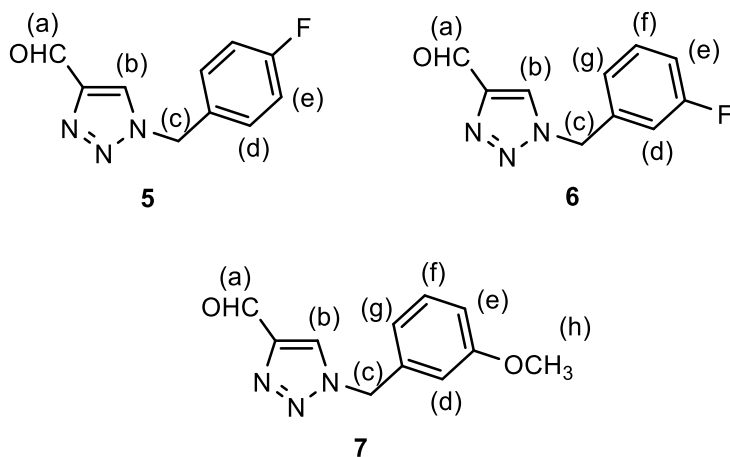
Spoj **3** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 4-penten-1-amina (46,9 mg odnosno 58,6 μL , 0,55 mmol) i 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (100,0 mg, 0,46 mmol) otopljenog u 2 mL 1,4-dioksana. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 1,5$ cm; $h = 16$ cm; sustav PE/DCM/EtOAc).

70,4 mg, 93 % izoliranog; žuto ulje; R_f (PE/DCM (20 %)) = 0,41; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 10,15 (s, 1H) (a), 8,08 (s, 1H) (b), 5,81 – 5,74 (m, 1H) (f), 5,10 – 5,06 (m, 2H) (g), 4,44 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H) (c), 2,13 – 2,10 (m, 2H) (e), 2,09 – 2,06 (m, 2H) (d).

1-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (4)

Spoj **4** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 2-tiofenmetilamina (103,8 mg odnosno 94,1 μL , 0,92 mmol) i 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (166,7 mg, 0,76 mmol) otopljenog u 2 mL 1,4-dioksana. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 1,5$ cm; $h = 18$ cm; sustav PE/DCM i DCM/EtOAc (2 %)).

97,7 mg, 66 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (PE/DCM (30 %)) = 0,53; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 10,13 (s, 1H) (a), 8,05 (s, 1H) (b), 7,39 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H) (f), 7,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H) (d), 7,05 (dd, $J = 5,2, 3,8$ Hz, 1H) (e), 5,78 (s, 2H) (c).



1-(4-fluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**5**)

Spoj **5** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 4-fluorbenzilamina (114,8 mg odnosno 104,8 μL , 0,92 mmol) i 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (166,7 mg, 0,76 mmol) otopljenog u 2 mL 1,4-dioksana. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 1,5$ cm; $h = 19$ cm; sustav PE/DCM i DCM/EtOAc (2 %)).

127,9 mg, 82 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (DCM (100 %)) = 0,53; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 10,13 (s, 1H) (a), 7,99 (s, 1H) (b), 7,33 – 7,30 (m, 2H) (d)/(e), 7,12 – 7,09 (m, 2H) (d)/(e), 5,57 (s, 1H) (c).

1-(3-fluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (**6**)

Spoj **6** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 3-fluorbenzilamina (85,6 mg odnosno 78,0 μL , 0,68 mmol) i 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (125,0 mg, 0,57 mmol) otopljenog u 2 mL 1,4-dioksana. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 1,5$ cm; $h = 16$ cm; sustav DCM/EtOAc (2 %)).

59,9 mg, 48 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (DCM (100 %)) = 0,39; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 10,14 (s, 1H) (a), 8,03 (s, 1H) (b), 7,39 (dd, $J = 14,4, 8,1$ Hz, 1H) (f), 7,10 (s, 1H) (d), 7,09 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H) (e)/(g), 7,01 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H) (e)/(g), 5,59 (s, 2H) (c).

1-(3-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid (7)

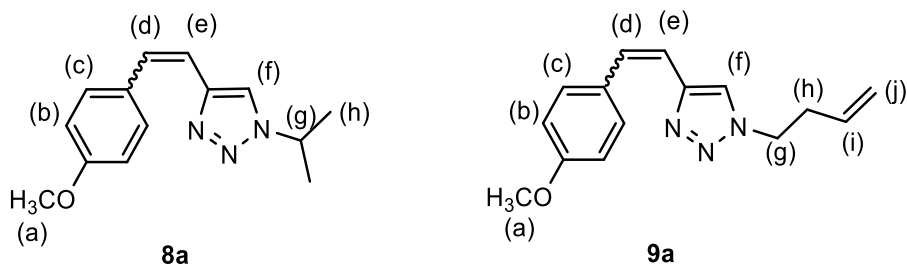
Spoj 7 sintetiziran je prema općenitom postupku iz 3-metoksibenzilamina (78,2 mg odnosno 73,0 μ L, 0,68 mmol) i 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (125,0 mg, 0,57 mmol) otopljenog u 2 mL 1,4-dioksana. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 1,5$ cm; $h = 16$ cm; sustav DCM/EtOAc (2 %)).

85,1 mg, 68 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (DCM (100 %)) = 0,42; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 10,13 (s, 1H) (a), 8,00 (s, 1H) (b), 7,33 (dd, $J = 15,9, 7,8$ Hz, 1H) (f), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) (e)/(g), 6,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H) (e)/(g), 6,82 (s, 1H) (d), 5,55 (s, 2H) (c), 3,80 (s, 3H) (h).

4.4. Sinteza triazolostilbena Wittigovom reakcijom

Općeniti postupak

Aparatura, koja se sastoji od trogrle tikvice, lijevka za dokapavanje i balona s dušikom, propuhala se 15 minuta dušikom (inertni plin). U tikvicu se zatim stavio magnet i klor kalcijaska cijev. Lijevak za dokapavanje se zatvorio, pa se ulilo 30 ili 40 mL (ovisno o količini polaznih reaktanata) apsolutnog etanola. Sljedeće je bilo potrebno ispustiti apsolutni etanol do 10 mL i staviti trifenilfosfonijevu sol u tikvicu. U preostalih 10 mL apsolutnog etanola dodan je natrij koji se prethodno vagao u petroleteru. Nakon što je natrij izreagirao u etanolu uz razvijanje vodika, dokapalo se malo NaOEt u tikvicu. Aldehid se otopio u etanolu, prenio u tikvicu i kap po kap dodavao ostatak NaOEt iz lijevka za dokapavanje. Kada je sva količina NaOEt dodana u tikvicu, lijevak za dokapavanje zamijenio se čepom, pa se reakcija provodila određeno vrijeme na sobnoj temperaturi uz miješanje pomoću magnetske miješalice.

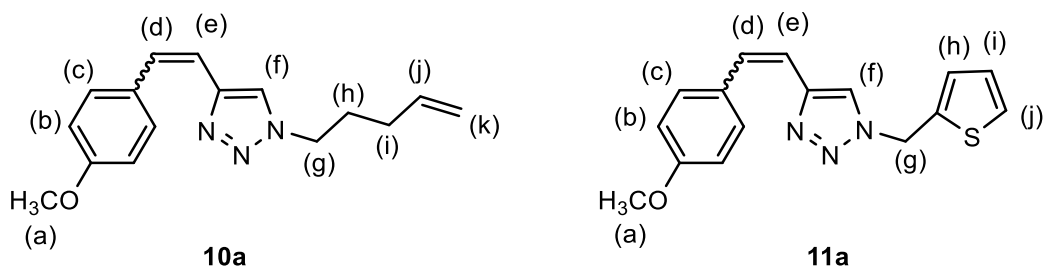


1-izopropil-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (**8a**)

Spoj **8a** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-izopropil-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (**1**) (39,9 mg, 0,29 mmol) i trifenilfosfonijeve soli (132,8 mg, 0,29 mmol) uz natrij u 10 %-tnom suvišku (7,3 mg) i 30 mL NaOEt. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 18$ cm; sustav PE/E (70 %)). 37,2 mg, 53 % izolirane smjese izomera; žuto ulje; R_f (PE/E (70 %)) = 0,71.

1-(but-3-en-1-il)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (**9a**)

Spoj **9a** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(but-3-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (**2**) (100,4 mg, 0,66 mmol) i trifenilfosfonijeve soli (307,7 mg, 0,66 mmol) uz natrij u 10 %-tnom suvišku (16,8 mg) i 40 mL NaOEt. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 16$ cm; sustav PE/E (30 %)). 47,3 mg, 28 % izolirane smjese izomera; žuto ulje; R_f (PE/E (30 %)) = 0,51.



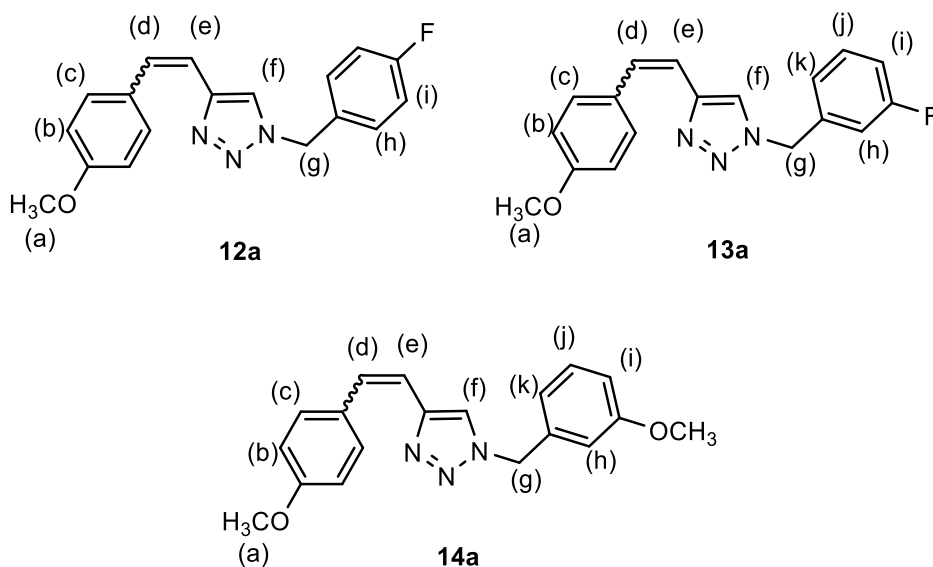
4-(4-metoksistiril)-1-(pent-4-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol (**10a**)

Spoj **10a** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(pent-4-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (**3**) (70,4 mg, 0,42 mmol) i trifenilfosfonijeve soli (196,5 mg, 0,42 mmol) uz natrij u 10 %-tnom suvišku (10,7 mg) i 40 mL NaOEt. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom

kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 18,5$ cm; sustav PE/E (30 %)). 48,0 mg, 42 % izolirane smjese izomera; žuto ulje; R_f (PE/E (30 %)) = 0,55.

4-(4-metoksistiril)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol (11a)

Spoj **11a** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (**4**) (97,7 mg, 0,55 mmol) i trifenilfosfonijeve soli (252,5 mg, 0,55 mmol) uz natrij u 10 %-tnom suvišku (13,8 mg) i 30 mL NaOEt. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 3$ cm; $h = 15$ cm; sustav PE/E (70 %)). 87,2 mg, 54 % izolirane smjese izomera; žuto ulje; R_f (PE/E (70 %)) = 0,66.



1-(4-fluorbenzil)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (12a)

Spoj **12a** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(4-fluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (**5**) (127,9 mg, 0,67 mmol) i trifenilfosfonijeve soli (310,0 mg, 0,67 mmol) uz natrij u 10 %-tnom suvišku (16,9 mg) i 30 mL NaOEt. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 16$ cm; sustav PE/E (70 %)). 87,3 mg, 42 % izolirane smjese izomera; žuto ulje; R_f (PE/E (70 %)) = 0,72.

1-(3-fluorbenzil)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (13a)

Spoj **13a** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(3-fluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (**6**) (55,1 mg, 0,29 mmol) i trifenilfosfonijeve soli (132,9 mg, 0,29 mmol) uz

natrij u 10 %-tnom suvišku (7,3 mg) i 30 mL NaOEt. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 10$ cm; sustav PE//E (80 %)). 72,8 mg, 84 % izolirane smjese izomera; žuto ulje; R_f (DCM (100 %)) = 0,59.

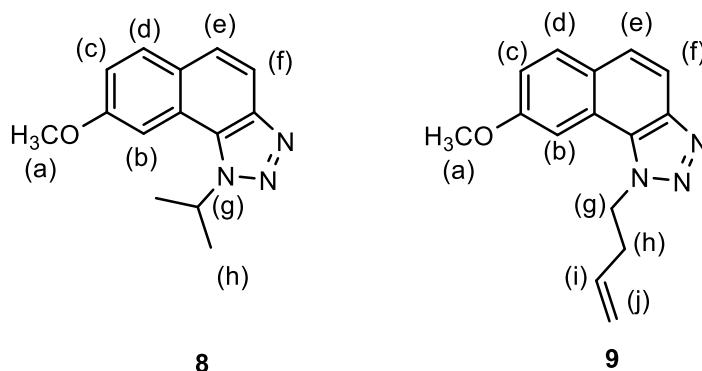
1-(3-metoksibenzil)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazol (14a)

Spoj **14a** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(3-metoksibenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehida (**7**) (85,5 mg, 0,45 mmol) i trifenilfosfonijeve soli (208,5 mg, 0,45 mmol) uz natrij u 10 %-tnom suvišku (14,0 mg) i 30 mL NaOEt. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 10$ cm; sustav PE/E (80 %)). 63,6 mg, 44 % izolirane smjese izomera; žuto ulje; R_f (DCM (100 %)) = 0,56.

4.5. Fotokemijska sinteza naftotriazola

Općeniti postupak

Određena količina odgovarajućih 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazola otopila se u 1 do 2 mL toluena ili benzena. Smjese su se zatim prenijele u epruvetu od kvarca (koja propušta svjetlost), dodao se ostatak toluena ili benzena i malo joda na vrhu špatule (oksidacijsko sredstvo). Reakcije su se osvijetljavale 1 h pomoću 10 lampi od 313 nm.



1-izopropil-8-metoksi-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol (8)

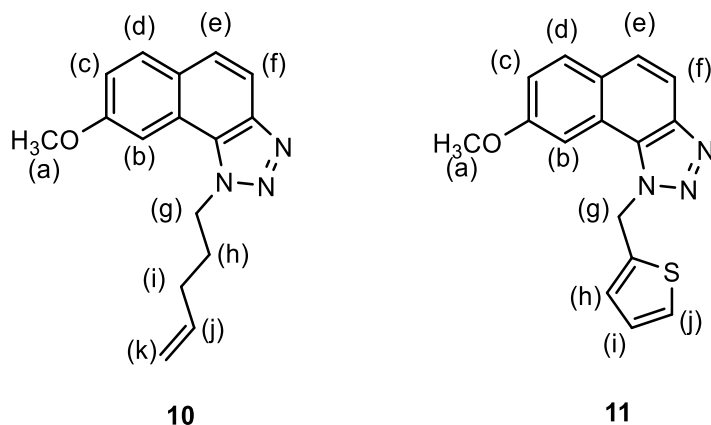
Spoj **8** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-izopropil-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazola (**8a**) (36,7 mg, 0,15 mmol) otopljenog u 50 mL toluena. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 1,5$ cm; $h = 14,5$ cm; sustav PE/E (50 %)).

19,0 mg, 52 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (PE/E (70 %)) = 0,71; UV (ACN) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$): 254 (19670), 228 (15421); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 7,95 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,30 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H) (e)/(f), 5,50 – 5,44 (m, 1H) (g), 4,00 (s, 3H) (a), 1,90 (d, 6H) (h). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm : 158,6, 144,9, 131,1, 128,5, 127,9, 125,9, 121,3, 116,0, 115,8, 104,0, 55,6, 53,4, 22,7.

1-(but-3-en-1-il)-8-metoksi-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol (9)

Spoj **9** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(but-3-en-1-il)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazola (**9a**) (21,9 mg, 0,09 mmol) otopljenog u 30 mL benzena. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 18,5$ cm; sustav PE/E (50 %)).

9,5 mg, 44 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (PE/E (80 %)) = 0,59; UV (ACN) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$): 255 (23737), 227 (18513); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 7,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (c)/(d), 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (c)/(d), 7,64 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,63 (s, 1H) (b), 7,29 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H) (e)/(f), 5,96 – 5,89 (m, 1H) (i), 5,20 – 5,14 (m, 2H) (j), 5,09 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H) (g), 3,99 (s, 3H) (a), 2,89 – 2,84 (m, 2H) (h). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm : 158,7, 145,0, 133,0, 131,1, 128,7, 127,8, 126,0, 121,0, 118,3, 116,8, 115,7, 103,3, 55,5, 49,9, 34,2.



8-metoksi-1-(pent-4-en-1-il)-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol (**10**)

Spoj **10** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 4-(4-metoksistiril)-1-(pent-4-en-1-il)-1*H*-1,2,3-triazola (**10a**) (18,5 mg, 0,07 mmol) otopljenog u 30 mL benzena. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2,5$ cm; $h = 17,5$ cm; sustav PE/E (50 %)).

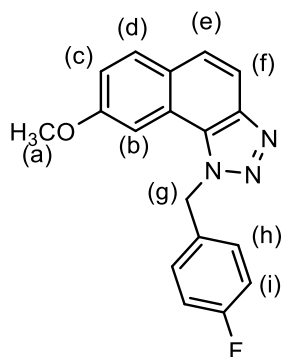
8,7 mg, 47 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (PE/E (80 %)) = 0,62; UV (ACN) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$): 255 (22902), 227 (17507); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 7,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,62 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,29 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H) (e)/(f), 5,91 – 5,80 (m, 1H) (j), 5,15 – 5,06 (m, 2H) (k), 5,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) (g), 4,00 (s, 3H) (a), 2,29 – 2,23 (m, 2H) (i), 2,23 – 2,19 (m, 2H) (h). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm : 158,7, 145,0, 136,5, 131,1, 128,7, 127,8, 125,9, 121,1, 116,6, 116,5, 115,7, 103,5, 55,6, 50,1, 30,6, 29,0.

8-metoksi-1-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol (**11**)

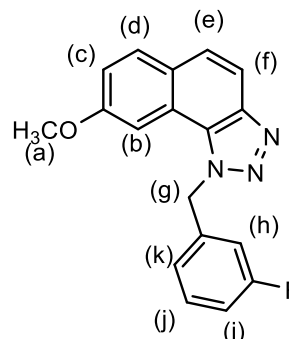
Spoj **11** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 4-(4-metoksistiril)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazola (**11a**) (35,0 mg, 0,08 mmol) otopljenog u 50 mL toluena. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 16$ cm; sustav PE/E (50 %)).

20,0 mg, 81 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (PE/E (70 %)) = 0,58; UV (ACN) λ_{max}/nm ($\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$): 255 (31728), 226 (29740); 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm : 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,25 (dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H) (i), 7,23 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H) (e)/(f), 6,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H) (j), 6,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H) (h), 6,39 (s, 2H) (g), 3,85 (s, 3H)

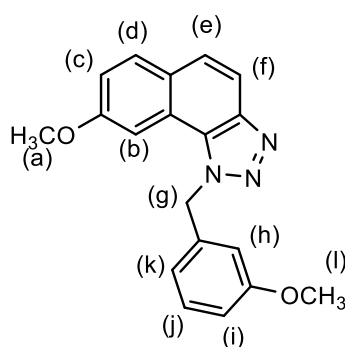
(a). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ/ppm : 158,6, 145,2, 137,6, 130,8, 128,9, 127,8, 127,4, 126,2, 126,0, 125,9, 120,8, 117,8, 115,5, 103,4, 55,6, 49,7.



12



13



14

1-(4-fluorbenzil)-8-metoksi-1H-nafto[1,2-d][1,2,3]triazol (12)

Spoj **12** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(4-fluorbenzil)-4-(4-metoksistiril)-1H-1,2,3-triazola (**12a**) (30,5 mg, 0,10 mmol) otopljenog u 50 mL toluena. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 1,5$ cm; $h = 15,5$ cm; sustav PE/E (50 %)).

11,9 mg, 39 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (PE/E (70 %)) = 0,85; UV (ACN) λ_{max}/nm ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 255 (22987), 228 (16892); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,36 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,21 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,17 – 7,13 (m, 2H) (h)/(i), 7,05 – 7,01 (m, 2H) (h)/(i), 6,24 (s, 2H) (g), 3,75 (s, 3H) (a). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ/ppm : 158,6, 145,4, 131,1, 130,8, 129,1, 127,9, 127,8, 126,3, 120,7, 117,6, 116,5, 116,2, 115,6, 103,5, 55,5, 53,4.

1-(3-fluorbenzil)-8-metoksi-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol (13)

Spoj **13** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(3-fluorbenzil)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazola (**13a**) (35,0 mg, 0,12 mmol) otopljenog u 50 mL toluena. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 10$ cm; sustav PE/E (80 %)).

10 mg, 29 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (PE/E (70 %)) = 0,80; UV (ACN) λ_{max}/nm (ϵ/dm^3 mol⁻¹ cm⁻¹): 255 (31421), 226 (27673); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm : 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,31 (dd, $J = 8,0, 5,9$ Hz, 1H) (j), 7,20 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,03 – 6,98 (m, 1H) (i)/(k), 6,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H) (i)/(k), 6,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H) (h), 6,25 (s, 2H) (g), 3,73 (s, 3H) (a). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm : 164,1, 162,5, 158,6, 145,3, 137,9, 131,9, 130,8, 129,1, 127,8, 126,4, 121,8, 120,7, 117,8, 115,3, 113,5, 103,2, 55,4, 53,5.

8-metoksi-1-(3-metoksibenzil)-1*H*-nafto[1,2-*d*][1,2,3]triazol (14)

Spoj **14** sintetiziran je prema općenitom postupku iz 1-(3-metoksibenzil)-4-(4-metoksistiril)-1*H*-1,2,3-triazola (**14a**) (35,0 mg, 0,12 mmol) otopljenog u 50 mL toluena. Dobiveni produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom ($\phi = 2$ cm; $h = 10$ cm; sustav PE/E (80 %)).

19 mg, 55 % izoliranog spoja; žuto ulje; R_f (PE/E (70 %)) = 0,82; UV (ACN) λ_{max}/nm (ϵ/dm^3 mol⁻¹ cm⁻¹): 255 (32317), 227 (25244); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm : 7,88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H) (b)/(c)/(d), 7,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) (e)/(f), 7,24 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H) (j), 7,18 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H) (j), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H) (i)/(k), 6,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H) (i)/(k), 6,67 (s, 1H) (h), 6,22 (s, 2H) (g), 3,72 (s, 3H) (a)/(l), 3,68 (s, 3H) (a)/(l). ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm : 160,5, 158,6, 145,4, 137,0, 130,7, 130,4, 129,3, 127,8, 126,2, 120,9, 118,0, 115,6, 113,6, 112,2, 103,3, 55,5, 55,2, 54,0.

5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog rada bila je sinteza i fotokemija novih 1,2,3-triazolnih stilbena s potencijalnom protuupalnom aktivnošću. Triazoli su peteročlani heterociklički spojevi koji u svojoj strukturi osim atoma ugljika sadrže i tri atoma dušika kao dio aromatskog prstena. Ova vrsta spojeva često je proučavana jer pokazuje protuupalne, antivirusne, antidepresivne, antitumorske i druge aktivnosti zbog čega ima široku primjenu. Od dva moguća izomera koja postoje, u sklopu ovog rada proučavan je 1,2,3-triazol (dušikovi atomi nalaze se na položajima 1, 2 i 3). Stilbeni su organski spojevi klasificirani kao diariletileni jer sadrže dvostuku vezu ugljik-ugljik i na svakom tom ugljiku po jednu arilnu skupinu. Takvi spojevi pokazuju protuupalno djelovanje. Upala je obrambeni odgovor organizma na unutarnje ili vanjske podražaje. Ukoliko je upala prekomjerna ili pak kronična može doći do oštećenja tkiva i pojave raznih bolesti. S obzirom da sadrže konjugiranu dvostruku vezu u strukturi, stilbeni podliježu fotokemijskim reakcijama kao alkeni.

Da bi se uopće mogli sintetizirati ciljani triazolostilbeni **8a-14a**, najprije je bilo potrebno pripremiti odgovarajuće triazolne aldehide **1-7**. Za to su korišteni 1-(4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbaldehid i različiti amini. Dobiveni triazolni aldehidi **1-7** kao osnovu strukture sadrže 1,2,3-triazol s formilnom skupinom na položaju 4. Dio strukture koji se mijenjao jesu supstituenti na položaju 1, a koji će se supstituent tu nalaziti ovisilo je o primijenjenom aminu. S obzirom na supstituent koji sadrže, svaki aldehyd ima različite spektroskopske karakteristike. Triazolostilbeni **8a-14a** u ovom su radu sintetizirani Wittigovom reakcijom trifenilfosfonijeve soli i odgovarajućeg triazolnog aldehida **1-7**. Općenito se Wittigova reakcija koristi za pripremu alkena pri čemu aldehidi ili ketoni reagiraju s fosforovim ilidima. Dobiveni triazolostilbeni **8a-14a** u svojoj strukturi sadrže 1-supstituirani 1,2,3-triazol koji je s arilnim supstituentom povezan dvostrukom vezom ugljik-ugljik na položaju 4. Reakcijom nastaje smjesa *cis*- i *trans*-izomera. Zbog velike količine trifenilfosfin-oksida koji nastaje kao sporedni produkt ove reakcije, izomeri se jako teško razdvajaju. To u ovom slučaju nije predstavljalo problem jer se dalje u fotokemijske reakcije moglo ići sa smjesom izomera. Smjese triazolostilbena **8a-14a** podvrgnute su fotokemijskim reakcijama elektrociklizacije. Prilikom osvjetljavanja došlo je do izomerizacije i uspostavljanja fotostacionarnog stanja u kojemu vlada ravnoteža između *cis*- i *trans*-izomera. Točno u toj ravnoteži dolazi i do prelaska u fotoprodukt. Prema mehanizmu prvo nastaje međuprodukt dihidrofenantren koji je kratkoživući. Uz pomoć joda on se zatvara/aromatizira u fotoprodukt odnosno naftotriazol.

Dobiveni naftotriazoli **8-14** testirani su na protuupalnu aktivnost. Testiranje je provedeno *in vitro* pri čemu su mononuklearne stanice periferne krvi (PMBC) od dva zdrava donora stimulirane lipopolisaharidom (LPS) kako bi se izazvao imunološki odgovor. Za dobivanje odgovora protuupalnih citokina mjerena je koncentracija faktora nekroze tumora (TNF- α). Naftotriazoli **8, 9, 10, 12** i **14** pokazali su veliki potencijal u inhibiciji proizvodnje TNF- α . Za navedene naftotriazole IC₅₀ vrijednost je mala (<20 μ M). Najbolje protuupalno djelovanje pokazao je derivat **14** s *meta*-metoksibenzilnim supstituentom (IC₅₀ 1,9 μ M) dok je za derivate **11** i **13** IC₅₀ vrijednost veća od 100 μ M. Što je IC₅₀ vrijednost manja, spoj je aktivniji.

Osim na protuupalnu aktivnost, sintetizirani naftotriazoli testirani su i na inhibiciju enzima kolinesteraza jer ispitivane dvije biološke aktivnosti za poveznicu u mehanizmu mogu imati acetil-kolin. Za svih sedam derivata procijenjena je inhibicija AChE i BChE u širokom rasponu koncentracija. U slučajevima u kojima je postignuto više od 50 % inhibicije utvrđena je vrijednost IC₅₀. Najbolji u ovom slučaju pokazao se derivat **10** s pentenilnim supstituentom.

6. LITERATURA

1. Solomons, T.W.G., Fryhle, C.B., Snyder, S.A., Organic Chemistry, 11th edition, Wiley, United States, 2012, 41-42
2. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=25284> (pristup 9. lipnja 2023.)
3. Shneine, J.K., Alaraji, Y.H., Chemistry of 1,2,4-triazole: A review article, *Int. J. Sci. Res.*, 5 (2013) 1411
4. Ma, Z., Han, X., Yang, Y., Fu, A., Li, G., Design and synthesis of 2,6-dihalogenated stilbene derivatives as potential anti-inflammatory and antitumor agents, *Fitoterapia*, 167 (2023) 105493
5. Sahu, J.K., Ganguly, S., Kaushik, A., Triazoles: A valuable insight recent developments and biological activities, Institute of professional studies college of pharmacy, Gwalior, 11 (2013) 456-465
6. Dalvie, D.K., Kalgutkar, A.S., Khojasteh-Bakht, S.C., Obach, R.S., O'Donnell, J.P., Biotransformation reactions of five-membered aromatic heterocyclic rings, *Chem. Res. Toxicol.*, 15 (2002) 269
7. Allison, M.C., Howatson, A.G., Torrance, C.J., Lee, F.D., Russell, R.I., Gastrointestinal damage associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *N. Engl. J. Med.*, 327 (1992) 749-754
8. Angajala, K.K., Vianala, S., Macha, R., Raghavender, M., Thupurani, M.K., Pathi, P.J., Synthesis, anti-inflammatory, bactericidal activities and docking studies of novel 1,2,3-triazole derived from ibuprofen using click chemistry, *SpringerPlus*, 5 (2016) 423
9. Rajasekaran, A., Rajagopal, K.A., Synthesis of some novel triazole derivatives as anti-nociceptive and anti-inflammatory agents, *Acta Pharm.*, 59 (2009) 355-364
10. Shehry, M.F., Abu-Hashem, A., El-Telbani, E.M., Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (2010) 1906-1911
11. Mhasalkar, M.Y., Shah, M.H., Nikam, S.T., 4-Alkyl-5-aryl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents, *J. Med. Chem.*, 13 (1970) 672-674
12. Soltis, M.J., Yeh, H.J., Cole, K.A., Whittaker, N., Wersto, R.P., Kohn, E.C., Identification and characterization of human metabolites of CAI [5-amino-1-(4'-chlorobenzoyl-3,5-dichlorobenzyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide], *Drug Metab. Dispos.*, 24 (1996) 799
13. Legat, F.J., Krause, J., Zenahlik, P., Hoffmann, C., Scholz, S., Salmhofer, W., Tscherpel, J., Tscherpel, T., Kerl, H., Dittrich, P., Penetration of piperacillin and tazobactam into

- inflamed soft tissue of patients with diabetic foot infection, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49 (2005) 4368
14. Michael, A., J., About the action of diazobenzenimide, *Prakt. Chem.*, (1893), 94
 15. Huisgen, R., 1,3-Dipolar cycloadditions: Past and future, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2 (1963) 565, 633
 16. Tornøe, C.W., Christensen, C., Meldal, M., Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J. Org. Chem.*, 67 (2002) 3057
 17. Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V., Sharpless, K.B., A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "Ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 114 (2002) 2596
 18. Hein, J.E., Tripp, J.C., Krasnova, L.B., Sharpless, K.B., Fokin, V.V., A recent example of regioselective copper-catalyzed Huisgen cycloaddition of iodoalkynes with azides, *Angew. Chem., Int. Ed.*, (2009) 8018
 19. Berkessel, A., GrMger, H., *Metal-free organic catalysis in asymmetric synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, (2004)
 20. Wang, L., Peng, S.Y., Danence, L.J.T., Gao, Y., Wang, J., Organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition of azides and ketones, *Chem. Eur. J.*, (2012) 6088
 21. Li, W., Jia, Q., Du, Z., Wang, J., Direct access to triazole-olefins through catalytic cycloaddition of azides to unsaturated aldehydes, *Chem. Commun.*, 49 (2013) 10187
 22. Huguet, N., Leboeuf, D., Echavarren, A.M., Synthesis of aromatic compounds via furan recyclization reaction, *Chem. Eur. J.*, (2013) 6581
 23. Guo, J., Binxun, Y., Wang, Y., Duan, D., Ren, L., Gao, Z., Gou, J., Conversion of 2-furylcarbinols with alkyl or aryl azides to highly functionalized 1,2,3-triazoles via cascade formal [3+2] cycloaddition/ring-opening, *Org. Lett.*, 16 (2014) 5088-5091
 24. 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
 25. Devaraj, N.K., Finn, M.G., Introduction: Click Chemistry, *Chemical Reviews*, 121 (2021) 6697-6698
 26. Forezi, L., Lima, C.G., Amaral, A.A., Ferriera, P.G., de Souza, M.C.B., Cuncha, A.C., Ferriera, V.F., Bioactive 1,2,3-triazoles: An account on their synthesis, structural diversity and biological applications, *Chem. Rec.*, 21 (2021) 2782-2807
 27. Khare, S.P., Deshmukh, T.R., Sangshetti, J.N., Krishna, V.S., Sriram, D., Khedkar, V.M., Shingate, B.B., Design, synthesis and molecular docking studies of novel

- triazole-chromene conjugates as antitubercular, antioxidant and antifungal agents, *Chemistry Select*, 3 (2018) 13113-13122
28. Wang, X., Dai, Z.C., Chen, Y.F., Cao, L.L., Yan, W., Li, S.K., Wang, J.X., Zhang, Z.G., Ye, Y.H., Synthesis of 1,2,3-triazole hydrazine derivatives exhibiting anti-phytopathogenic activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 126 (2017) 171-182
29. Goud, G.L., Ramesh, S., Ashok, D., Reddy, V.P., Yogeewari, P., Sriram, D., Saikrishna, B., Manga, V., Design, synthesis, molecular docking and antimycobacterial evaluation of some novel 1,2,3-triazolyl xanthenones, *Med. Chem. Comm.*, 8 (2017) 559-570
30. Bagdi, P.R., Basha, R.S., Khan, A.T., Synthesis of 2-triazolyl-imidazo[1,2-a]pyridine through a one-pot three-component reaction using a nano copper oxide assisted click-catalyst, *RSC Adv.*, 5 (2015) 61337-61344
31. L'abbe, G., Bruynseels, M., Replacement of aryl by alkyl in 1-substitued 1*H*-1,2,3-triazole-4-carbaldehydes, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 1 (1990) 1492-1493
32. Fletcher, J.T., Hanson, M.D., Christensen, J.A., Villa, E.M., Revisiting ring-degenerate rearrangements of 1-substituted-4-imino-1,2,3-triazoles, *Beilstein J. Org. Chem.*, 14 (2018) 2098-2105
33. Onoda, A., Inoue, N., Sumiyoshi, E., Hayashi, T., Triazolecarbaldehyde reagents for one-step *N*-terminal protein modification, *ChemBioChem*, 21 (2020) 1274-1278
34. Opsomer, T., Dahaen, W., Metal-free synthesis of *N*-functionalized and *NH*-1,2,3-triazoles: An update on recent developments, *Chem. Commun.*, 57 (2021) 1568-1590
35. Opsomer, T., Valkeneers, K., Ratković, A., Dahaen, W., 1-(4-Nitophenyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde: Scalable synthesis and its use in the preparation of 1-alkyl-4-formyl-1,2,3-triazole, *Organics*, 2 (2021) 404-414
36. Bakulev, V.A., Beryozkina, T., Thomas, J., Dehaen, W., The rich chemistry resulting from the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of enamines and azides, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018 (2018) 262-294
37. Vitale, P., Cicco, L., Perna, F.M., Capriati, V., Advances in deep eutectic solvents and water: applications in metal- and biocatalyzed processes, in the synthesis of APIs, and other biologically active compounds, *Org. Biomol. Chem.*, 19 (2021) 1796-1800
38. Cicco, L., Perna, F.M., Falcicchio, A., Altomare, A., Messa, F., Salomone, A., Capriati, V., Vitale, P., 1,3-Dipolar cycloaddition of alkanone enolates with azides in deep eutectic solvents for the metal-free regioselective synthesis of densely functionalized 1,2,3-triazoles, *Eur. J. of Org. Chem.*, Wiley-VCH, 2022 (2022) 1-6

39. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Reactions/Organic_Reactions/Wittig_Reaction](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Reactions/Organic_Reactions/Wittig_Reaction) (pristup 13. lipnja 2023.)
40. Wade, L.G., Organska kemija, Školska knjiga, Zagreb, 2017
41. <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=20258> (pristup 14. lipnja 2023.)
42. Odak, I., Škorić, I., Organska fotokemija: principi i primjena, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 2017, 77-85

7. ŽIVOTOPIS

Karla Karadža [REDACTED] Pohađala je Prvu osnovnu školu Bjelovar nakon čega 2015. godine upisuje Medicinsku školu Bjelovar, smjer farmaceutski tehničar. Godine 2019. upisuje studij Primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu tijekom preddiplomskog studija odradila je na Institutu Ruđer Bošković na Zavodu za organsku kemiju i biokemiju u Laboratoriju za biomolekularne interakcije i spektroskopiju.