

# Sinteza novih 1,3-tiazolo-stilbena kao potencijalnih inhibitora kolinesteraza i antioksidansa

---

**Živko, Lucija**

**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:149:408396>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-21**



**FKIT**MCMXIX

*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ**

Lucija Živko

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2023.

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

Kandidatkinja Lucija Živko

Predala je izrađen završni rad dana: 11. rujna 2023.

Povjerenstvo u sastavu:

prof. dr. sc. Irena Škorić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije  
doc. dr. sc. Dragana Vuk, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije  
dr. sc. Lidija Furač, viša predavačica, 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: 14. rujna 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Lucija Živko

**Sinteza novih 1,3-tiazolo-stilbena kao potencijalnih inhibitora  
kolinesteraza i antioksidansa**

ZAVRŠNI RAD

Mentor rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

Članovi ispitnog povjerenstva: prof. dr. sc. Irena Škorić

doc. dr. sc. Dragana Vuk

v. pred. dr. sc. Lidija Furač

Zagreb, rujan 2023.

## Sažetak

U cilju daljnog napredovanja na području sinteze spojeva koji će imati inhibicijsko djelovanje prema enzimima kolinesterazama i antioksidacijsko djelovanje, sintetizirani su novi 1,3-tiazolo-stilbeni i tieno-stilbeni. Različito supstituirani produkti (**2 – 8**) dobiveni su Wittigovom reakcijom iz trifenilfosfonijeve soli i odgovarajućih aldehida. U sintezi su nastali *cis*- i *trans*-izomeri 1,3-tiazolo-stilbena i tieno-stilbena koji su razdvajani na čiste konfiguracijske izomere kolonskom i tankoslojnom kromatografijom. Svi sintetizirani spojevi u potpunosti su spektroskopski okarakterizirani u svrhu potvrde njihove strukture. Novim 1,3-tiazolo-stilbenima određen je potencijal inhibicije acetil- i butirilkolinesteraze te je jednom kandidatu napravljeno i molekulsko pristajanje, kako bi se utvrdile nekovalentne interakcije koje stabiliziraju kompleks enzim-supstrat. Novim spojevima ispitivana je i potencijalna antioksidacijska aktivnost.

**Ključne riječi:** antioksidansi, 1,3-tiazolo-stilbeni, kolinesteraze, tieno-stilbeni, Wittigova reakcija

## **Summary**

### **Synthesis of new 1,3-thiazolo-stilbenes as potential cholinesterase inhibitors and antioxidants**

With the goal of advancement in the field of synthesizing compounds that will have inhibitory effects on cholinesterase enzymes and antioxidant activities, new 1,3-thiazole-stilbenes and thieno-stilbenes have been synthesized. Various substituted products (**2 – 8**) were obtained through the Wittig reaction from triphenylphosphonium salts and corresponding aldehydes. During the synthesis, *cis*- and *trans*-isomers of 1,3-thiazole-stilbenes and thieno-stilbenes were formed and separated into pure configurational isomers using column and thin-layer chromatography. All synthesized compounds were fully spectroscopically characterized to confirm their structures. The new 1,3-thiazolo-stilbenes were determined for their potential to inhibit acetyl- and butyrylcholinesterase, and one of the candidate was subjected to a molecular fit in order to determine the non-covalent interactions that stabilize the enzyme-substrate complex. Potential antioxidant activity was also tested with the new compounds.

**Key words:** antioxidants, cholinesterase, 1,3-thiazolo-stilbenes, thieno-stilbenes, Wittig reaction

## **Zahvala**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2022./2023.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ireni Škorić na razumijevanju, potpori i ljubaznosti tijekom izrade završnog rada te na povjerenju značajnom za osobno i profesionalno razvijanje.

Zahvaljujem se i asistentici mag. appl. chem. Mileni Mlakić na strpljenju, korisnim savjetima i svoj pruženoj pomoći kao i na opuštenoj atmosferi za vrijeme rada u laboratoriju.

Također želim zahvaliti obitelji i prijateljima na motivaciji pruženoj tijekom studiranja i na vjerovanju u mene u trenutcima kada je to bilo najpotrebnije.

## **Sadržaj**

<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Opći dio.....</b>	<b>2</b>
2.1. 1,3-tiazoli.....	2
2.2. Reaktivnost 1,3-tiazolne jezgre .....	3
2.2.1. Bromiranje .....	3
2.3. Sinteza i biološka aktivnost derivata tiazola .....	7
2.3.1. Sinteza i biologija benzimidazolnih derivata tiazola .....	7
2.3.2. Sinteza i biologija stilbenskih derivata tiazola.....	9
2.4. Sinteza konjugiranih tiazolnih derivata i njihova optoelektronička svojstva.....	10
2.5. Sinteza i biološka aktivnost 1,3-tiazolo-stilbena.....	14
<b>3. Rezultati i rasprava .....</b>	<b>16</b>
3.1. Uvod .....	16
3.2. Sinteza tiazolne soli 1.....	17
3.3. Sinteza novih 1,3-tiazolo-stilbena (2 – 5) i tieno-stilbena (6 – 8).....	17
3.4. Spektroskopska karakterizacija novih 1,3-tiazolo-stilbena.....	19
3.5. Spektroskopska karakterizacija sintetiziranih tieno-stilbena .....	22
3.6. Biološka aktivnost sintetiziranih 1,3-tiazolo-stilbena .....	25
<b>4. Eksperimentalni dio .....</b>	<b>28</b>
4.1. Opće napomene .....	28
4.2. Sinteza tiazolne soli 1.....	28
4.3. Wittigova reakcija sinteze tiazolo-stilbena (2 – 5).....	29
4.4. Wittigova reakcija sinteze tieno – stilbena (6 – 8) .....	33
<b>5. Zaključak.....</b>	<b>36</b>
<b>6. Literatura .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Životopis .....</b>	<b>40</b>

## **1. Uvod**

S ciljem suzbijanja rastućeg zdrastvenog problema, Alzheimerove bolesti, koja značajno utječe na živote mnogih ljudi diljem svijeta, istražuju se i razvijaju nove terapije koje uključuju primjenu lijekova s potencijalom inhibicije enzima kolinesteraza. Do sada su istraživani benzimidazolni derivati tiazola koji su pokazali snažnu inhibicijsku djelotvornost kolinesteraza. Općenito su spojevi na bazi tiazola pokazali dobru učinkovitost u borbi protiv Alzheimerove bolesti. Kao bioaktivni spojevi, proučavani su i stilbenki derivati tiazola kao inhibitori DNA topoizomeraza I koji su primjenjeni u kliničkim ispitivanjima za liječenje raka. Dokazana je značajna citotoksičnost takvih spojeva protiv dvije stanične linije ljudskog raka; raka dojke i raka debelog crijeva. Do sada su spojevima na bazi stilbena utvrđena i antifungalna svojstva koja se nastoje poboljšati uvođenjem halogena ili heterocikla u strukturu. Zbog specifične strukture konjugiranih spojeva moguće su značajne promjene u svojstvima molekule, a zbog svojih korisnih svojstava koriste se i u optoelektroničkim uređajima kao što su organski fotonaponski uređaji (OPV) ili organske svjetlosne diode (OLED).

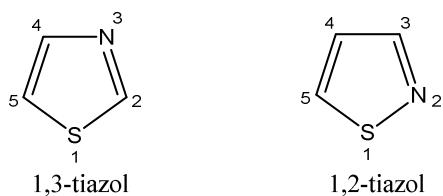
Prethodno navedene prednosti analoga stilbena ili spojeva koji u strukturi sadrže tiazolni prsten navele su na daljnja istraživanja biološki aktivnih heterocikličkih spojeva. U tu svrhu je u ovom radu opisana sinteza analoga stilbena kojima je jedan fenilni prsten zamijenjen tiofenskim ili tiazolnim prstenom, a drugi fenilni prsten je na različitim položajima supstituiran hidroksilnom skupinom. Kako bi se dobili ciljani derivati tiazolo-stilbena, prvo je sintetizirana odgovarajuća tiazolna sol. Dobiveni produkti spektroskopski su okarakterizirani u svrhu potvrde njihove strukture.

U ovome radu opisivana je sinteza novih 1,3-tiazolo-stilbena i tieno-stilbena, a za 1,3-tiazolo-stilbene je dokazana dobra potencijalna biološka aktivnost; inhibicijska prema enzimu BChE te antioksidacijska.

## 2. Opći dio

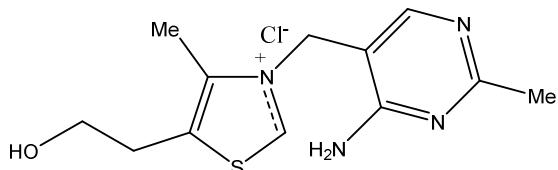
### 2.1. 1,3-tiazoli

1,3-tiazol, također poznat i kao tiazol je planaran, nezasićeni, peteročlani heterociklički aromatski spoj. Sastoji se od jednog atoma sumpora koji se u strukturi nalazi u položaju 1 i jednog atoma dušika koji se nalazi u položaju 3. Velika aromatičnost tiazola posljedica je delokalizacije slobodnog elektronskog para sumpora.<sup>1</sup> Stvaranju stabilne heterocikličke molekule doprinose elektron-donorske (-S-) i elektron-akceptorske (-C=N-) skupine peteročlane jezgre.<sup>2</sup> Općenito, tiazol može postojati u dva izomerna oblika koja se razlikuju po rasporedu heteroatoma. Jedan od njih je već spomenuti 1,3-tiazol, a drugi je 1,2-tiazol ili izotiazol (slika 1).<sup>3</sup>



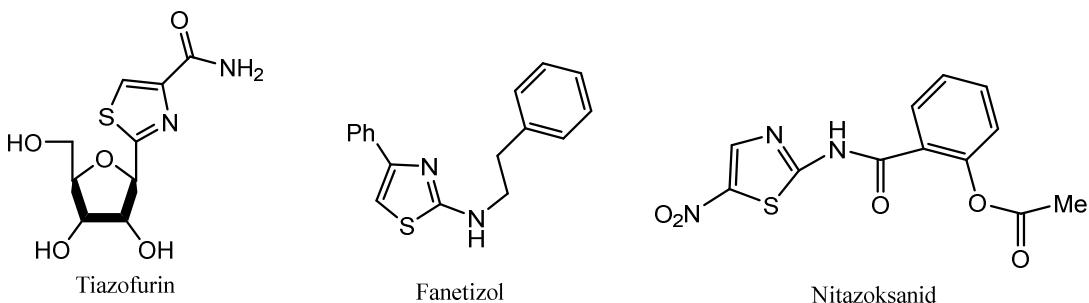
Slika 1. Prikaz opće strukture 1,3-tiazola i 1,2-tiazola.

Tiazol kao bitan skelet molekula u heterocikličkoj kemiji, prisutan je u mnogim sintetskim i prirodnim farmakološki aktivnim spojevima, a jedan od takvih je i tiamin, poznatiji kao vitamin B1 (slika 2).<sup>1</sup>



Slika 2. Prikaz strukture tiamina (vitamina B1).

Spojevi na bazi tiazola imaju značajnu ulogu u farmaceutskoj primjeni, služeći kao antikancerogena, protuupalna, antivirusna i antiparazitska sredstva.<sup>4</sup> Osim toga, ovi spojevi pokazuju antidiuretičke učinke i pokazuju učinkovitost u borbi protiv amiloidnih nasлага povezanih s Alzheimerovom bolešću.<sup>2</sup> Na slici 3. prikazane su strukture ključnih spojeva unutar ove klase lijekova koji se trenutno koriste u kliničkoj praksi.<sup>1</sup>



**Slika 3.** Prikaz struktura spojeva na bazi tiazola koji se koriste u kliničkoj praksi.

## 2.2. Reaktivnost 1,3-tiazolne jezgre

### 2.2.1. Bromiranje

Kostur struktura raznih prirodnih proizvoda i lijekova čine funkcionalizirani tiofeni čiji su prekursori bromtiofeni.<sup>5</sup> U posljednje vrijeme, tiofenske jedinice nastoje se zamijeniti tiazolnim, zbog čega je potrebno omogućiti jednostavniji pristup raznim bromtiazolima.<sup>6</sup> Značajne su razlike između dva navedena heterocikla. Bromtiofeni se obično sintetiziraju nizom sekvencijskih koraka bromiranja i debromiranja uz  $\text{Br}_2$  ili  $N$ -bromsukcinimid (NBS).<sup>5</sup> Nasuprot tomu, izravno bromiranje tiazola zahtijeva agresivnije reakcijske uvjete jer je zbog njegove manje aromatičnosti i manjka elektrona (u usporedbi s tiofenom), bromiranje manje povoljno.<sup>7</sup> Prisutnost atoma dušika u strukturi tiazola uzrokuje asimetriju heterocikla zbog čega su izražena tri različita mjesta supstitucije, čineći tako sintezu bromtiazola još izazovnijom.<sup>5</sup> Jedno od novijih istraživanja odnosi se na dobivanje 2,5- i 2,4-dibromtiazola kao važnih intermedijera u sintezi tekućih kristala, očekujući tako široku primjenjivost u različitim područjima sinteze.<sup>8</sup>

### **2-bromtiazol (1)**

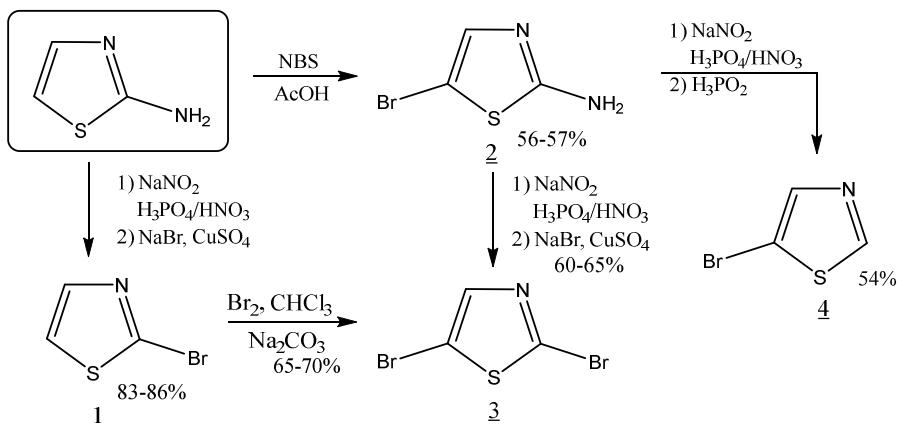
Zbog niske reaktivnosti tiazola prema izravnom bromiranju, 2-bromtiazol (1) obično se sintetizira iz jeftinog i lako dostupnog 2-aminotiazola (slika 4). Metoda je poznata još od 1945. godine kada se amino-skupina prvo pretvorila u diazonijev spoj koji se zatim transformirao u bromid pomoću smjese  $\text{NaBr}/\text{CuSO}_4$ , dobivajući iskorištenje reakcije od 75%.<sup>5</sup> Kasnije su modificiranim postupcima dobivena veća iskorištenja reakcije, a uvjeti koji su bili izmijenjeni usmjereni su prvenstveno na strogu kontrolu temperature i dulje vrijeme reakcije.<sup>8</sup>

## **2,5-dibromtiazol (3)**

Sintezu dibromtiazola proučavali su različiti znanstvenici tijekom godina. U početku (1945.) je sintetiziran dibromtiazol iz 2-aminotiazola pri čemu je nastao prvo intermedijer 2 koji je dalje preveden u spoj 3 korištenjem smjese Cu/HBr.<sup>5</sup> Stanetty i suradnici su iz spoja 1 dobili spoj 3 korištenjem vodene smjese HBr i Br<sub>2</sub> uz iskorištenje reakcije od 55%, no zbog niske reaktivnosti monobrom-derivata 1, bila je potrebna velika količina Br<sub>2</sub>.<sup>9</sup> Daljnje poboljšanje sinteze Sampsona i suradnika rezultiralo je iskorištenjem reakcije od 79%, koristeći smjesu CHCl<sub>3</sub> i krutog NaHCO<sub>3</sub> uz duže vrijeme odvijanja reakcije.<sup>10</sup> Unatoč ovom poboljšanju i dalje je bila potrebna značajna količina Br<sub>2</sub> što nije poželjno zbog njegovih toksičnih učinaka, pa se kao reagens uveo NBS (N-bromsukcinimid). Pokušaj zamjene bio je neuspješan, no modificiranje reakcijskih uvjeta omogućilo je smanjenju upotrebu Br<sub>2</sub> i kraće reakcijsko vrijeme za dobivanje spoja 3 uz iskorištenje reakcije od 65% do 70%. Kako bi se potpuno eliminiralo korištenje Br<sub>2</sub>, istraženo je izravno bromiranje 2-aminotiazola. Utvrđeno je da se on može učinkovito bromirati NBS-om dajući spoj 2 (uz iskorištenje reakcije 56-57%) koji se tada može prevesti u spoj 3 u roku od nekoliko sati (shema 1). Navedena alternativna metoda omogućila je dobivanje spoja 3 bez upotrebe Br<sub>2</sub> iako je ukupno iskorištenje reakcije bilo oko 20% manje u usporedbi s putem koji koristi spoj 1.<sup>5</sup>

## **5-bromtiazol (4)**

Stanetty i suradnici (2006.) su debromiranjem spoja 3 dobili spoj 4 korištenjem izopropilmagnezijevog klorida uz iskorištenje reakcije od 20%. Pokušaji optimizacije debromiranja spoja 3, korištenjem butillitija, Grignardovih reagensa ili NaBH<sub>4</sub> rezultirali su isključivo dobivanjem spoja 1 umjesto željenog izomera 4. Zbog poteškoća s regioselektivnošću kod debromiranja spoja 3, razmotren je izvorni put do spoja 4 preko međuproducta 2 koji je preveden u odgovarajući diazonijev spoj i nakon tretiranja s H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> dobiven je produkt 4 s iskorištenjem od 54% (shema 1).



**Shema 1.** Sinteza bromtiazola 1, 3 i 4 polazeći iz 2-aminotiazola.

### 2,4-dibromtiazol (5)

Prvi put je spoj 5 dobiven obradom 2,4-dihidroksitiazola s  $\text{POBr}_3$  uz iskorištenje reakcije od 60%. Kasnije je proces sinteze poboljšan istovremenom aromatizacijom i bromiranjem pristupačnijeg 2,4-tiazolidindiona uz veće količine  $\text{POBr}_3$ . Za najveća iskorištenja reakcije od 95% zaslužni su Sampson i suradnici koji su zamijenili skupi  $\text{POBr}_3$  smjesom  $\text{P}_4\text{O}_{10}$  i tetrabutilamonijevog bromida (shema 2).

### 4-bromtiazol (6)

Debromiranjem spoja 5 butillitijem ili Grignardovim reagensima dobiven je spoj 6 uz iskorištenje reakcije od 70%,<sup>5</sup> no navedeni reagensi su piroforni<sup>11</sup> i zahtijevaju kriogene reakcijske uvjete što metodu čini izazovnjom i skupljom. Jednostavniji pristup za dobivanje spoja 6 podrazumijeva korištenje  $\text{NaBH}_4$  u  $\text{CH}_3\text{CN}$ , dajući tako iskorištenje reakcije od 62-66% (shema 2).

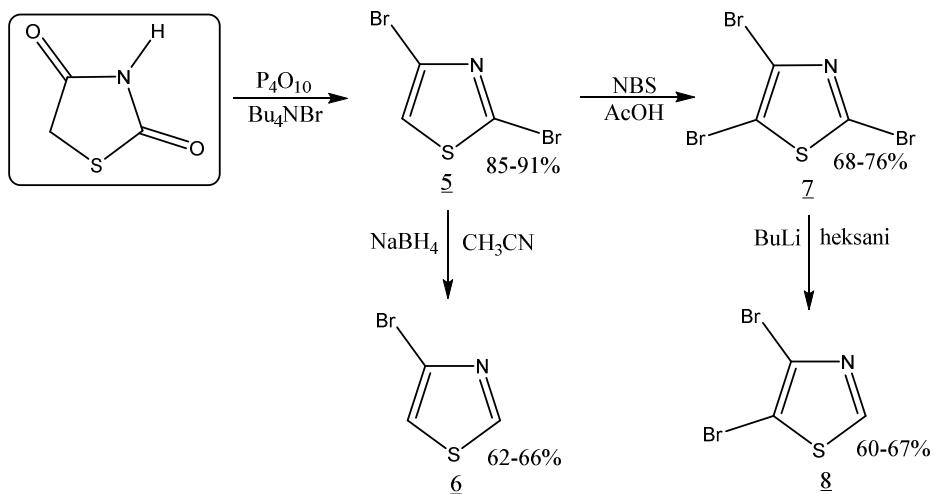
### 2,4,5-tribromtiazol (7)

Perbromirani spoj 7 prvi put je sintetiziran iscrpnim bromiranjem 2,4-dihidroksitiazola uz iskorištenje reakcije od 85%. Nešto veće iskorištenje reakcije od 87% dobiveno je bromiranjem spoja 5, no nedostatak navedenih metoda bila je upotreba toksičnog  $\text{Br}_2$  stoga je istraživano bromiranje spoja 5 NBS-om. Iako je bromiranje monobromtiazola 1 NBS-om bilo neuspješno, očekivalo se da će prisutnost drugog broma u spoju 5 olakšati bromiranje NBS-om, a rezultati

su to i potvrdili. Tretiranjem spoja 5 NBS-om u ledenoj octenoj kiselini, uspješno je dobiven spoj 7 uz iskorištenje reakcije 68-76% (shema 2). Nedostatak bromiranja NBS-om je smanjeno iskorištenje reakcije, ali velika je prednost prestanak upotrebe toksičnog Br<sub>2</sub>.

#### **4,5-dibromtiazol (8)**

U dosadašnjim istraživanjima 4,5-dibromtiazol nije nikada u potpunosti identificiran kao izolirani i čisti materijal. Početni pokušaj sinteze spoja 8 bio je 1962. godine, no dobivene količine bile su u tragovima.<sup>5</sup> Daljnji pokušaj uz tribromtiazol 7 i butillitij doveo je do nastanka neodvojive smjese koja je sadržavala spojeve 5, 6 i 8.<sup>12</sup> Ispitivana je i obrada spoja 7 butillitijem u heksanima čime je uspješno dobiven spoj 8 uz iskorištenje reakcije 60-67% (shema 2). Sporija reaktivnost butillitija u heksanima omogućila je u početku izmjenu metal-halogen na poziciji 5, nakon čega je uslijedio proces tzv. *halogen dance reaction* što je rezultiralo željenim 2-litijevim derivatom spoja 8.<sup>13</sup>



**Shema 2.** Sinteza bromtiazola 5 - 8 polazeći od 2,4-tiazolidindiona.

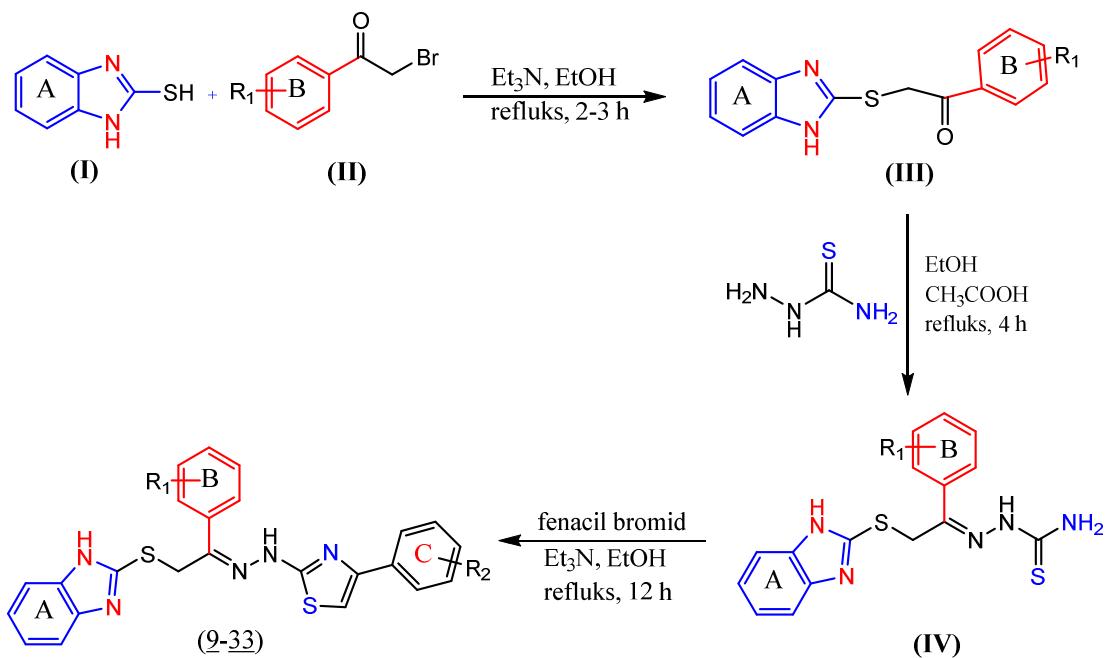
Ispostavilo se da je sinteza bromtiazola nešto zahtjevnija u odnosu na sintezu bromtiofena, ali je moguća u odsutnosti toksičnog Br<sub>2</sub> uz dobivanje dovoljno dobrih iskorištenja reakcije. U opisanim metodama vidi se značajan napredak u sintezi ovih važnih sintetskih prekursora, uključujući prvu potpunu NMR karakterizaciju svih sedam bromtiazola.<sup>5</sup>

## **2.3. Sinteza i biološka aktivnost derivata tiazola**

### **2.3.1. Sinteza i biologija benzimidazolnih derivata tiazola**

Istraživački timovi Ullaha i Rahima proučavali su sintezu ukupno 24 derivata tiazola na bazi benzimidazola (9-33) uz procjenjivanje njihove potencijalne inhibicije enzima acetilkolinesteraze (AChE) i butirilkolinesteraze (BChE).<sup>14</sup> Ti enzimi koji se nalaze u mozgu sisavaca razlikuju se genetski i strukturno<sup>15</sup>, a odgovorni su za razgradnju i metabolizam acetilkolina (ACh) u mozgu.<sup>16</sup> Acetilkolin je ključan za kognitivne procese, uključujući i pamćenje, a smanjuje kolinergičku neurotransmisiju u mozgu, faktor koji je značajan u kognitivnom padu uzrokovanim Alzheimerovom bolešću.<sup>14</sup> Alzheimerova bolest (AD) prevladavajući je oblik degenerativne demencije koja dovodi do postupnog pada kognitivnih sposobnosti, a obično se javlja u srednjoj do kasno srednjoj odrasloj dobi.<sup>17</sup> U današnje vrijeme je to jedna od najskupljih, najsmrtonosnijih i najviše opterećujućih bolesti<sup>18</sup>, stoga je cilj otkriti i sintetizirati nove lijekove protiv Alzheimerove bolesti sa značajnim potencijalom inhibicije enzima AChE i BChE. I benzimidazol i tiazol višenamjenski su spojevi koji se nalaze u strukturi brojnih lijekova, a imaju široki raspon bioloških aktivnosti. Derivati tiazola, posebno oni u kombinaciji s kromenom, pokazali su snažnu inhibicijsku aktivnost prema acetilkolinesterazi.

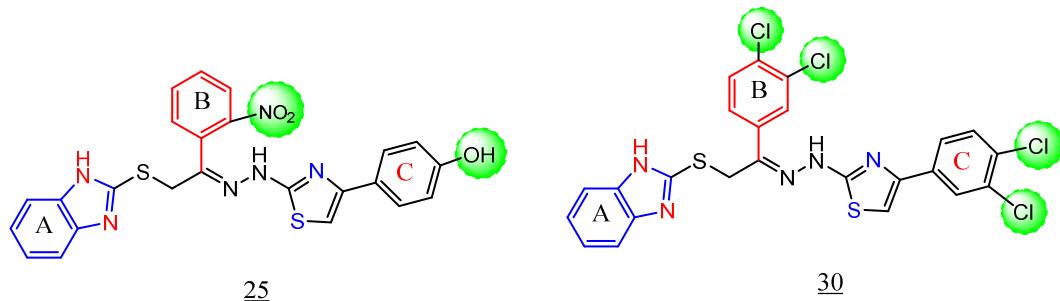
Kao što je već rečeno, istraživačke grupe Ullaha i Rahima bavile su se istraživanjem i sintezom derivata tiazola na bazi benzimidazola (9-33) kao snažnih inhibitora AChE i BChE. Za sintezu su koristili već utvrđenu metodu polazeći iz lako dostupnih početnih spojeva kao što su tiosemikarbazid, razni fenacilni bromidi i 2-merkaptobenzimidazol. Proces sinteze uključuje nekoliko koraka, a početni korak je reakcija 2-bromacetofenona (**II**) s 2-merkaptobenzimidazolom (**I**) u etanolu (EtOH) i trietilaminu (Et<sub>3</sub>N) kao katalizatoru. Time se dobiva prvi međuprojekt (**III**) koji tretiranjem tiosemikarbazidom u otopini etanola i ledene octene kiseline daje drugi međuprojekt (**IV**). On je tada podvrgnut ciklizaciji miješanjem preko noći s različito supstituiranim 2-bromacetofenonima u EtOH i Et<sub>3</sub>N. Ciklizacijom su dobiveni analozi tiazola na bazi benzimidazola 9-33, a koraci opisane sinteze prikazani su na shemi 3. Strukture sintetiziranih spojeva potvrđene su spektroskopskim metodama kao što su <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR i elektronska ionizacijska masena spektrometrija visoke rezolucije (HR EIMS).



**Shema 3.** Sinteza benzimidazolnih derivata tiazola (9-33).

Utvrdjeno je da su sintetizirani benzimidazolni derivati tiazola dobri potencijalni inhibitori AChE i BChE, a određen je i IC<sub>50</sub><sup>14</sup> koji predstavlja koncentraciju lijeka koja je potrebna za 50% inhibicije.<sup>19</sup>

Među sintetiziranim derivatima, spoj 30 koji sadrži po dva klorova supstituenta na *meta*- i *para*-položajima oba fenilna prstena (slika 4), pokazao je najveću inhibicijsku učinkovitost za enzime AChE i BChE. Drugi najjači inhibitor bio je spoj 25 sa hidroksi-skupinom na *para*-položaju fenilnog prstena C i nitro-skupinom na *ortho*-položaju fenilnog prstena B (slika 4). Učinkovitost ovih inhibitora ovisi o različitim čimbenicima kao što su priroda (elektron-odvlačeća ili elektron-donorska), te položaj i broj supstituenata na fenilnim prstenovima B i C. Ti čimbenici identificirani su kao ključni kod odnosa struktura-aktivnost.<sup>14</sup>

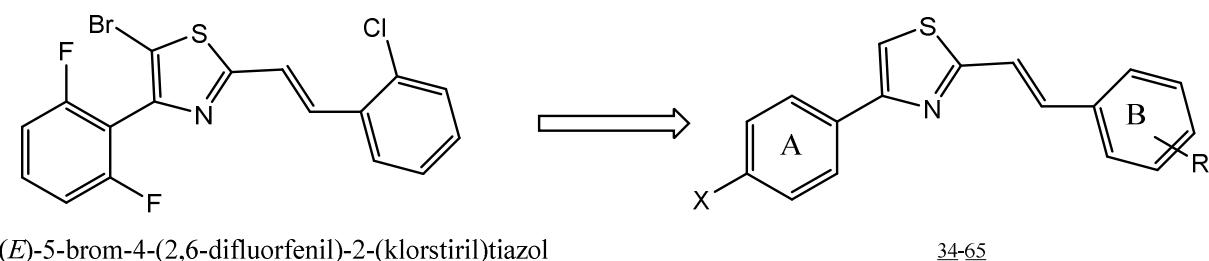


**Slika 4.** Strukture benzimidazolnih derivata tiazola koji pokazuju najbolju inhibicijsku učinkovitost za enzime AChE i BChE.

### 2.3.2. Sinteza i biologija stilbenskih derivata tiazola

Istraživači Weng i Yu te njihovi suradnici bavili su se dizajnom, sintezom i proučavanjem citotoksičnosti stilbenskih derivata tiazola kao novih inhibitora DNA topoizomeraza IB.<sup>20</sup> Enzimi DNA topoizomeraze I (Top1) ključni su u raznim temeljnim molekulskim procesima, uključujući replikaciju DNK, transkripciju, rekombinaciju i kondenzaciju kromosoma.<sup>21</sup> Inhibitori Top1 nova su vrsta lijekova protiv raka djelujući tako da ometaju replikaciju DNA u stanicama raka što dovodi do stanične smrti. Ti inhibitori prvenstveno potječu iz spoja koji se nalazi u biljkama, kamptotecina (CPT).<sup>22</sup> Neki inhibitori Top1 CPT tipa, primjenjeni su u kliničkim ispitivanjima za liječenje raka, no utvrđeni su mnogi nedostatci poput loše kemijske stabilnosti, otpornosti na lijekove i gastrointestinalne toksičnosti. Iz tih razloga, novija istraživanja temelje se na otkrivanju i razvoju ne-CPT Top1 inhibitora.

Prirodni stilbeni su fitoaleksini koje proizvode određene biljke kao odgovor na stres i napade patogena, a opsežno su proučavani zbog svojih različitih bioloških aktivnosti i potencijalne terapeutske primjene. Razni derivati stilbena poput rezveratrola ili pterostilbena pokazali su antikancerogena svojstva. Kao bioaktivni spojevi s različitim učincima prepoznati su i tiazoli, stoga su sintetizirani analozi stilbena s tiazolom koji pokazuju inhibicijsku aktivnost prema Top1.<sup>20</sup> Značajnu inhibiciju Top1 u prethodnim istraživanjima pokazao je spoj (*E*)-5-brom-4-(2,6-difluorfenil)-2-(klorstiril)tiazol (shema 4).<sup>23</sup> Težilo se dalnjem razvoju potencijalnih antikancerogenih sredstava zbog čega su sintetizirani novi spojevi koji se sastoje od 4-(4-halofenil)tiazola i supstituiranog fenilnog prstena (shema 4). Spojevi 34-65 sintetizirani su u pet koraka uključujući ciklizaciju, bromiranje, Arbuzovu reakciju i Wittig-Hornerovu reakciju, a okarakterizirani su pomoću <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR i elektrosprej-ionizacijske masene spektrometrije visoke rezolucije (ESI-HRMS).



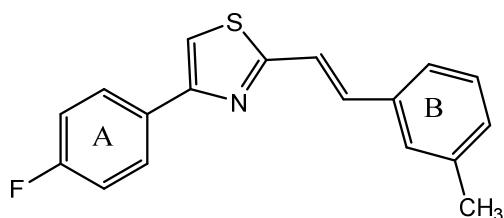
(*E*)-5-brom-4-(2,6-difluorfenil)-2-(klorstiril)tiazol

34-65

**Shema 4.** Strukture stilbenskih derivata kao inhibitora Top1.

Inhibicijska aktivnost sintetiziranih spojeva (34-65) procijenjena je mjeranjem njihove učinkovitosti testom relaksacije DNA posredovanog s Top1, a rezultati su pokazali da su svi sintetizirani spojevi pokazali određenu razinu inhibicije Top1. Spoj 36 (slika 5) pokazao je i snažniju inhibiciju od (*E*)-5-brom-4-(2,6-difluorfenil)-2-(klorstiril)tiazola.

U arilnom prstenu A, prisutnost halogena (X) značajno je utjecala na inhibiciju Top1, a u slučaju fluora kao halogena, inhibicijska aktivnost Top1 bila je veća no što je bila kod klora ili broma kao halogena. Razlog tome je vjerojatno visoka elektronegativnost fluora. U arilnom prstenu B, uvođenje supstituenata (-CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -Br) u položaj 3 išlo je u korist inhibicije Top1, a uvođenjem jake elektron-odvlačeće skupine (-CF<sub>3</sub> ili -F) u položaj 4, povećala se inhibicijska aktivnost prema Top1, dok je uvođenje slabe elektron-odvlačeće (-Cl) ili elektron-donorske skupine (-CH<sub>3</sub> ili -OCH<sub>3</sub>) rezultiralo smanjenjem inhibicijske aktivnosti Top1 uz iznimku *tert*-Bu.



(36)

**Slika 5.** Struktura spoja koji se pokazao kao snažni inhibitor Top 1.

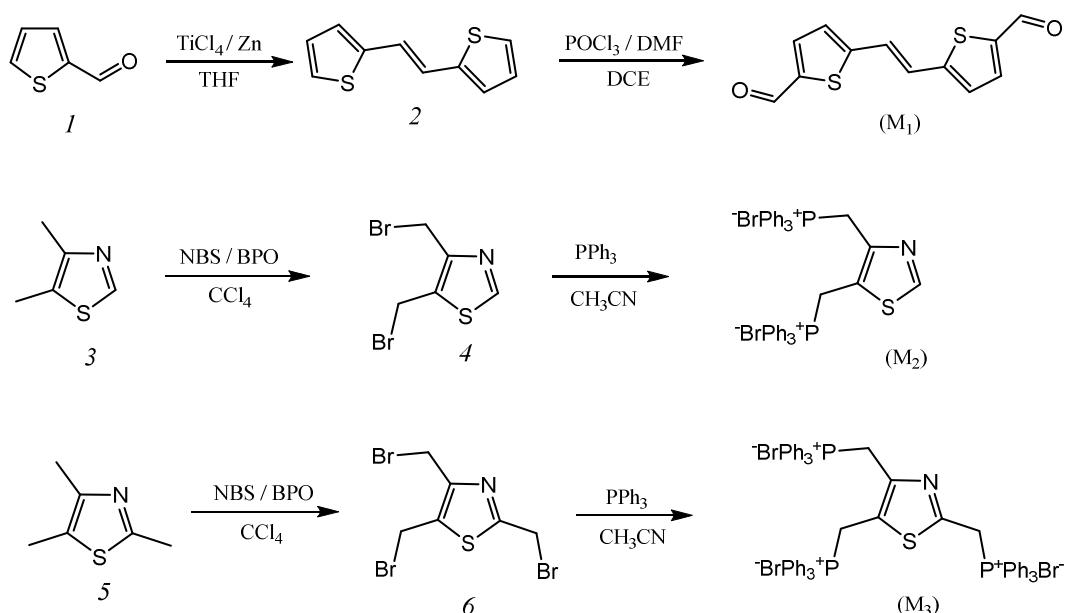
Za sintetizirane spojeve, MTT testom proučavano je i citotoksično djelovanje te je većina spojeva pokazala značajnu citotoksičnost protiv dvije stanične linije ljudskog raka; raka dojke (MCF-7) i raka debelog crijeva (HCT116). Opisanim istraživanjem potvrđen je potencijal sintetiziranih spojeva kao novih inhibitora DNA topoizomeraza IB što je korisno za otkrivanje novih lijekova protiv raka.<sup>20</sup>

#### 2.4. Sinteza konjugiranih tiazolnih derivata i njihova optoelektronička svojstva

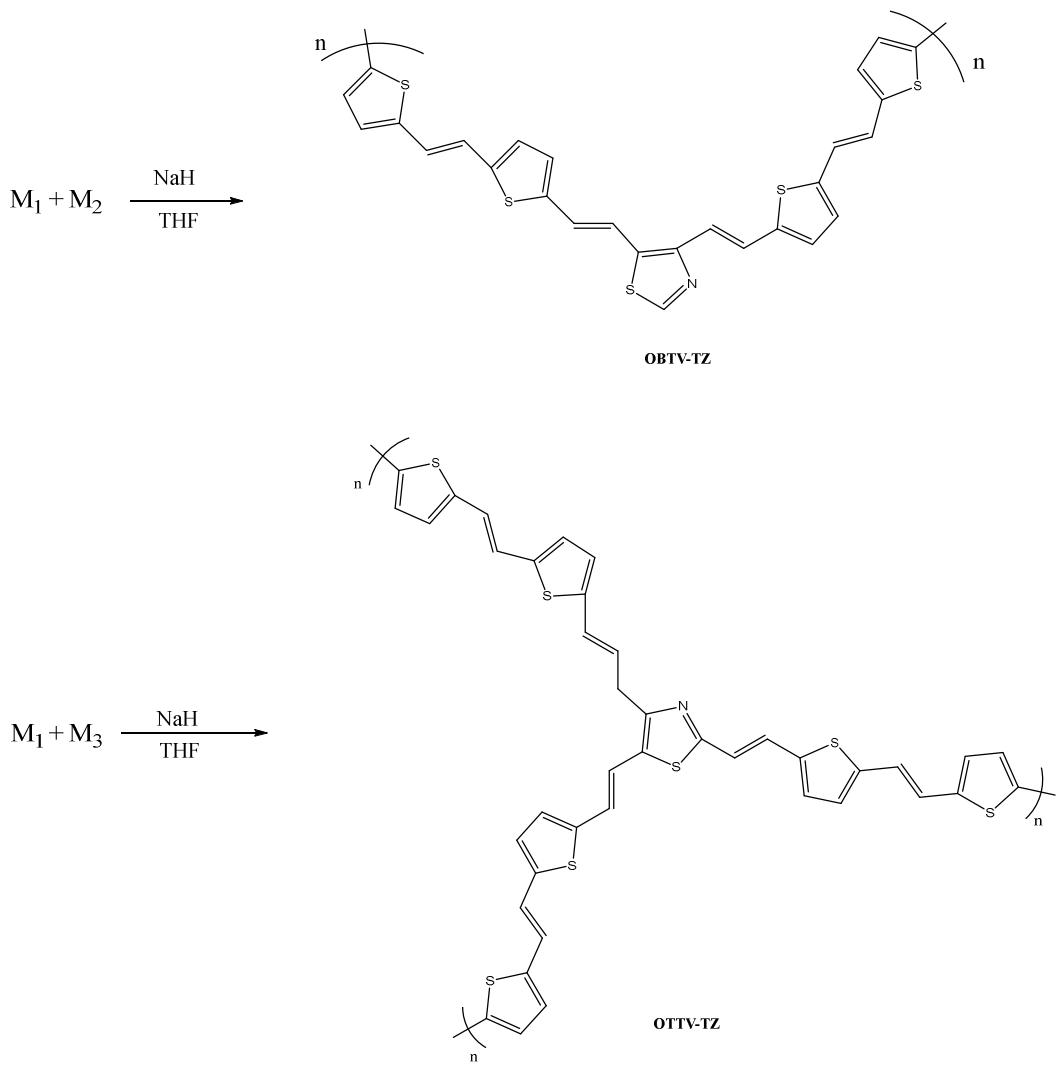
Konjugirani oligomerni materijali koriste se u raznim optoelektroničkim uređajima kao što su organski fotonaponski uređaji (OPV), organske svjetlosne diode (OLED), organski tankoslojni tranzistori i organske solarne ćelije. Taj čitav niz elektroničkih svojstava oligomera određen je delokalizacijom  $\pi$ -elektrona u aromatskim prstenovima.<sup>24</sup> Organским poluvodičima cilj je prilagoditi svojstva kako bi se podešavale elektroničke i optoelektroničke karakteristike

materijala, a da se to postigne, sintetiziraju se materijali koji sadrže i elektron-donorske i elektron-akceptorske gradivne jedinice. Uspoređujući organske i anorganske poluvodiče, organski imaju značajne prednosti kao što su mogućnost stvaranja laganih i fleksibilnih uređaja, širok raspon optičkih i elektroničkih svojstava koja se mogu postići tijekom sinteze te proizvodnja uređaja velikih površina korištenjem jeftinijih tehnika.<sup>25</sup>

Sinteza ciljanih monomera započela je stvaranjem intermedijera donorskog tipa (2) iz 2-formiltiofena (1) McMurryjevom reakcijom (shema 5). Monomer 1 ( $M_1$ ) je zatim sintetiziran Vilsmeier-Haackovom reakcijom intermedijera 2 uz DMF i  $\text{POCl}_3$ . Za akceptorsku skupinu u početku je sintetiziran bromometiltiazol koji je preveden u monomere ( $M_2$  i  $M_3$ ) pomoću trifenilfosfina (shema 5). Za sintezu oligomera oligo-4,5-bis-[2-[5-[2-tiofen-2-il-vinil]tiofen-2-il]vinil]tiazola (OBTV-TZ) i oligo-2,4,5-tris-[2-[5-[2-tiofen-2-il-vinil]tiofen-2-il]vinil]tiazola (OTTV-TZ) korištena je Wittigova kondenzacija, a početni reaktanti bili su prethodno sintetizirani monomeri  $M_1$ ,  $M_2$  i  $M_3$ . Reakcije su provedene u suhom otapalu, tetrahidrofurantu (THF) dok je natrijev hidrid korišten kao baza za deprotoniranje fosfonijeve soli (shema 6).



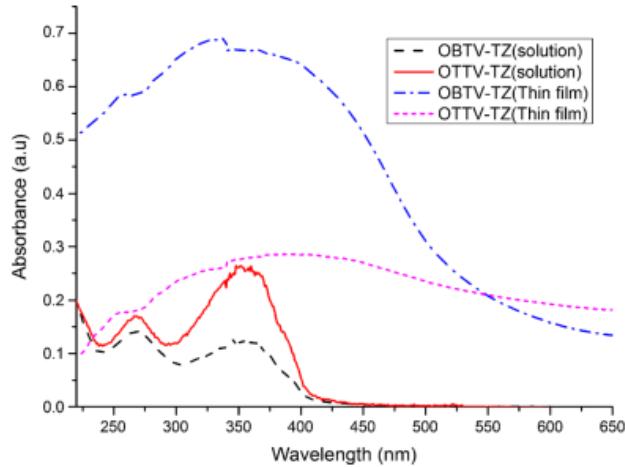
**Shema 5.** Shematski prikaz sinteze monomera  $M_1$ ,  $M_2$  i  $M_3$ .



**Shema 6.** Shematski prikaz sinteze oligomera OBTV-TZ i OTTV-TZ.

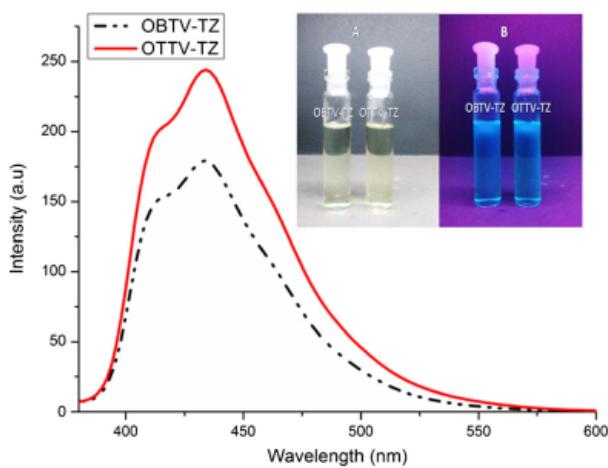
UV/Vis spektroskopijom proučavana su optička i fotofizička svojstva oligomera OBTV-TZ i OTTV-TZ. Apsorpcijski spektri oba oligomera snimljeni su u otopini metanola i tankim filmovima (slika 6). Za oba oligomera slični su apsorpcijski maksimumi što je i karakteristično za donor-akceptorske oligomere, no ipak su uočene dvije vrste apsorpcijskih maksimuma. Prvi je bio maksimum apsorpcije više energije na manjim valnim duljinama koji se pripisuje  $\pi-\pi^*$  elektronskom prijelazu konjugiranog sustava, a drugi je bio maksimum apsorpcije niže energije na većim valnim duljinama koji odgovara unutarnjem prijenosu naboja između donorskih (tiofen) i akceptorskih (tiazol) dijelova. Kod apsorpcijskog spektra tankog filma uočen je batokromni pomak (veći apsorpcijski maksimumi) u odnosu na apsorpcijski spektar otopine.<sup>24</sup> Općenito, tanki filmovi konjugiranih polimera pokazuju batokromni pomak uslijed preraspodjele  $\pi$ -elektrona u konjugiranim okosnicama zbog velike međusobne blizine u kondenziranom stanju.<sup>26</sup>

Nastoje se sintetizirati oligomeri s manjim razmakom između slojeva (LBG) koji je određen interakcijom između donorskih i akceptorskih jedinica.<sup>24</sup> Razmak između slojeva definira se kao razlika najviše popunjene molekulske orbitale i najniže nepopunjene molekulske orbitale. Komponente s manjim razmakom između slojeva imaju mogućnost poboljšanja učinkovitosti organskih fotonaponskih uređaja (OPV-a) koji pretvaraju solarnu energiju u električnu.<sup>27</sup>



**Slika 6.** Apsorpcijski spektar oba oligomera u metanolu i u čvrstom stanju.<sup>24</sup>

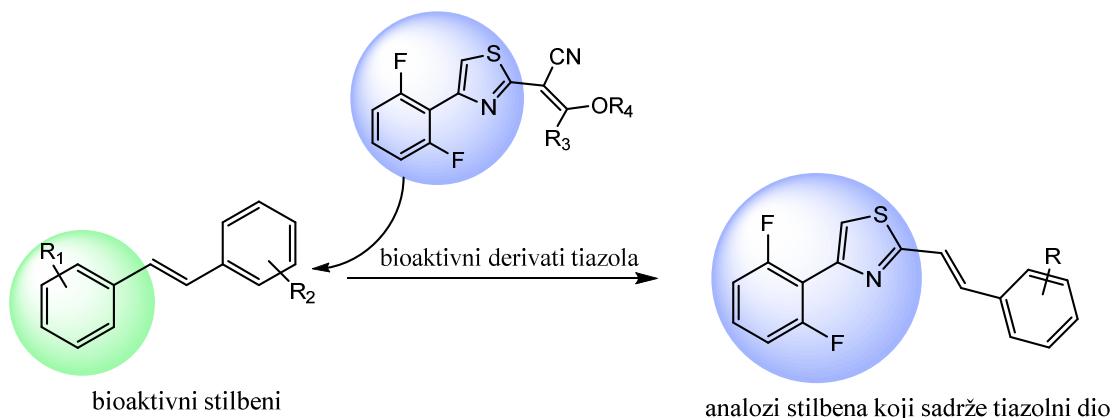
Spektri fluorescencije oligomera OBTV-TZ i OTTV-TZ u metanolu prikazani su na slici 7. Oba oligomera emitiraju svjetlost plave boje (slika 7, B) koja se pripisuje dobro definiranoj konjugaciji i brzom intramolekulskom prijenosu naboja između tiofenskih i tiazolnih jedinica nakon foto-pobude.<sup>24</sup> Danas su spojevi koji emitiraju svjetlost plave boje vrlo značajni zbog njihove široke upotrebe u OLED-ima.<sup>28</sup>



**Slika 7.** Spektri fluorescencije oba oligomera u otopini metanola te boja otopina OBTV-TZ i OTTV-TZ pod A) vidljivim svjetлом i B) UV lampom ( $\lambda_{\text{max}}=365 \text{ nm}$ ).<sup>24</sup>

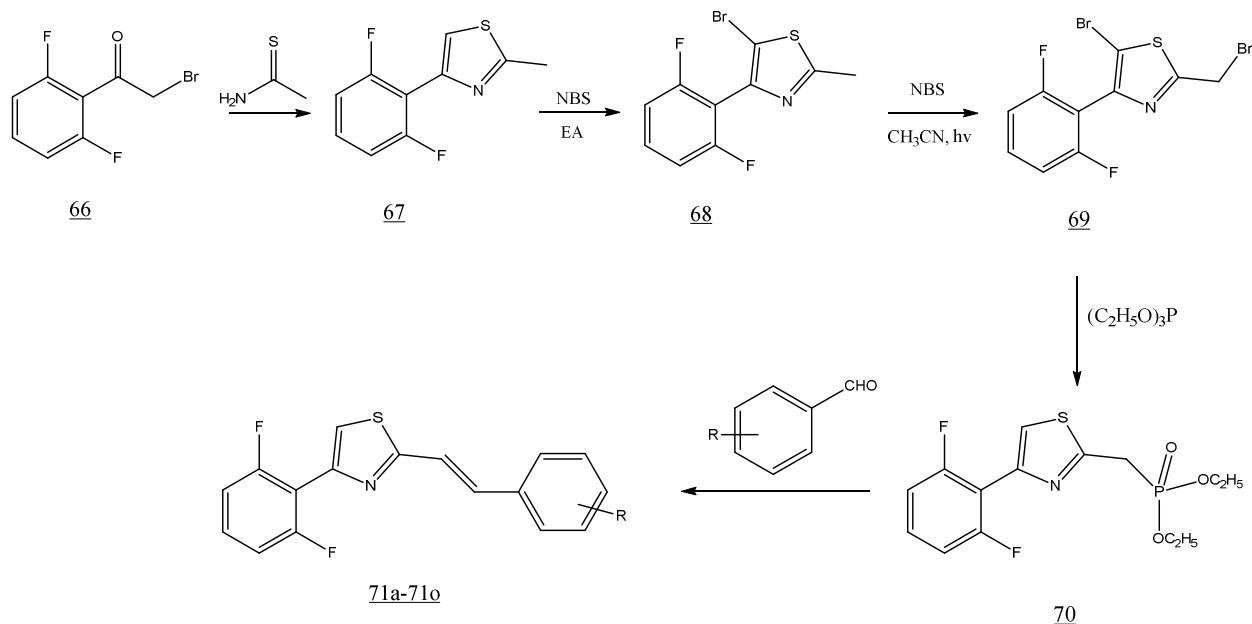
## 2.5. Sinteza i biološka aktivnost 1,3-tiazolo-stilbena

Spojevi na bazi stilbena se osim u terapeutske svrhe zbog svojih bioloških aktivnosti, koriste i u poljoprivredi.<sup>29</sup> Iako nisu opsežno proučavani što se tiče njihove pesticidne aktivnosti, utvrđeno je da posjeduju različita korisna svojstva od kojih je jedno i antifungalno svojstvo. Kako bi se ono poboljšalo, sintetiziraju se hibridne molekule ili se u skelet stilbena uvode različiti supstituenti kao što su halogeni ili heterocikli.<sup>30</sup> Također je utvrđeno algicidno<sup>31</sup> i nematocidno<sup>32</sup> djelovanje. Dokazano je da derivati 3,5-dimetoksistilbena pokazuju snažno larvicidno djelovanje na *Aedes aegypti* (egipatski komarac)<sup>33,34</sup> i snažnu inhibiciju vrste *Colletotrichum*.<sup>34</sup> Osim spojeva na bazi stilbena, derivati tiazola su isto tako pokazali antifungalna<sup>35</sup> i insekticidna<sup>36</sup> djelovanja. Kako bi se otkrili novi biološki aktivni heterociklički spojevi, analozi stilbena dizajnirani su zamjenom jednog fenilnog prstena stilbena tiazolnom jezgrom (shema 7).



**Shema 7.** Strategija dizajna analoga stilbena sa tiazolnim dijelom.

Sinteza novih aktivnih heterocikličkih spojeva započinje reakcijom spoja 66 čiji je način dobivanja opisan u literaturi<sup>37</sup> i tioacetamida pri čemu nastaje međuprojekt 67 (shema 8). Bromiranje položaja 5 i benzilnog položaja međuprojekta 67 provedeno je odvojeno zbog veće reaktivnosti položaja 5. Prvo se bromirao položaj 5 korištenjem NBS-a nakon čega je uslijedilo bromiranje slobodnih radikala rezultirajućeg spoja 68. Bromiranje je provedeno isto tako NBS-om pod svjetlosnim zračenjem uz dobivanje spoja 69. Zatim je fosfonat (70) pripravljen Arbuzovom reakcijom, a potom je Wittig-Hornerovom reakcijom uz različite benzaldehide dao spojeve 71a-71o. Zbog redukcije broma triethylfosfitom tijekom Arbuzove reakcije, dobiveni spojevi nisu imali atom broma na položaju 5 tiazolnog prstena. Opisani koraci sinteze prikazani su na shemi 8.



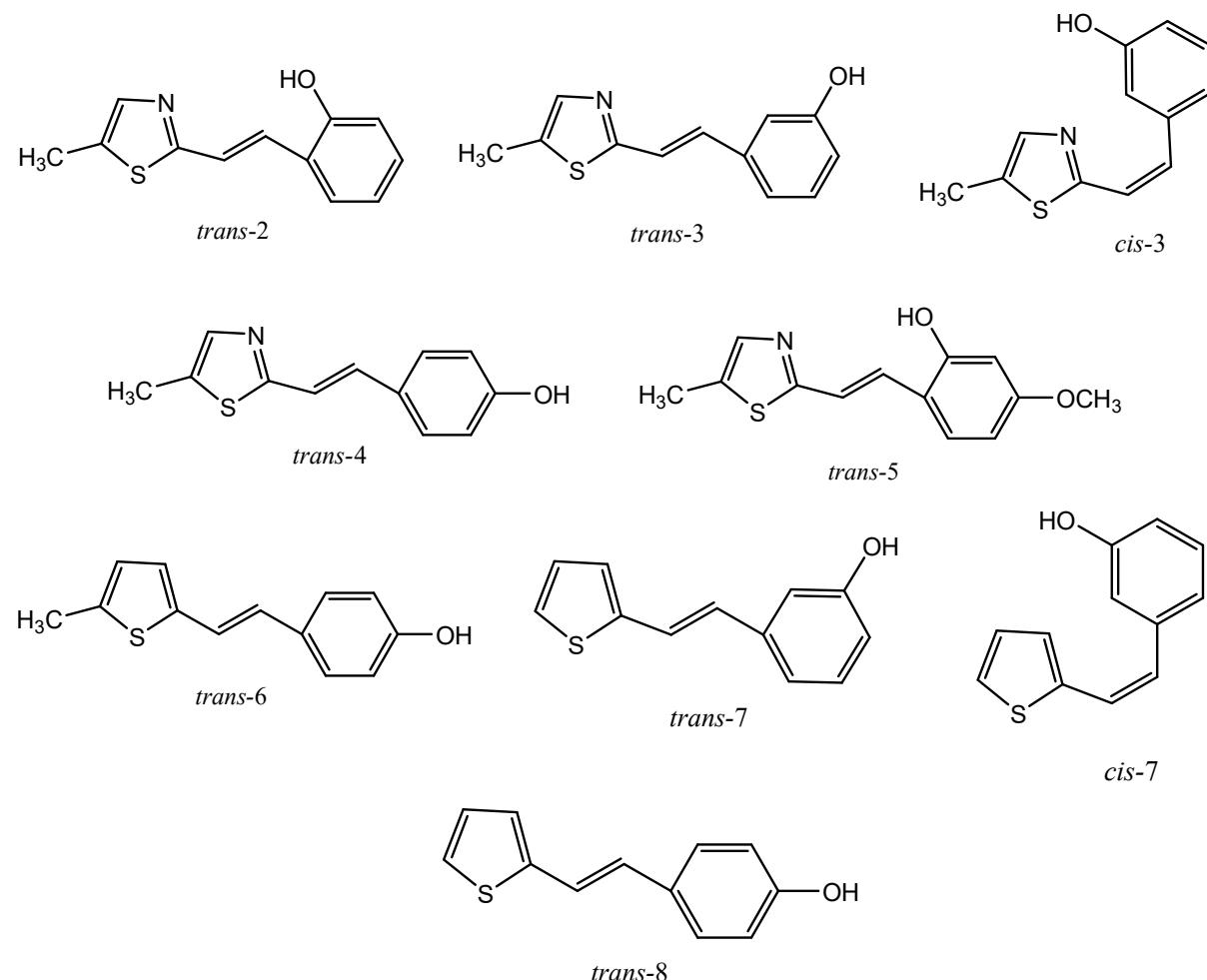
**Shema 8.** Sinteza ciljanih komponenti (71a-71o)

Za sintetizirane spojeve ispitivana je inhibicijska aktivnost prema Top1 i antifugalna aktivnost protiv *FusaHum graminearum* (*F.graminearum*), *Mycosphaerella melonis* (*M. melonis*) i *Thanatephorus cucumeris* u usporedbi s komercijalnim fungicidom *Azoksistrobinom*. Rezultati su pokazali da je spoj 71n (R=-3-Br) pokazao jako dobru Top1 inhibicijsku aktivnost. Neki od analoga stilbena pokazali su umjerenu antifungalnu aktivnost, dok je spoj 71i (R=-4-F) pokazao 70,1%-tnu inhibiciju protiv *F. graminearum*, a 71o (R=-4-CF<sub>3</sub>) je pokazao 61,6% - tnu inhibiciju protiv *M. melonis*. Ispostavilo se da je u slučaju *F. graminearum* i *M. melonis*, antifugalna aktivnost ovisna o supstituciji benzenskog prstena, a općenito spojevi s elektron-odvlačećom skupinom na benzenskom prstenu pokazat će veću antifugalnu aktivnost od onih s elektron-donorskom skupinom.<sup>29</sup>

### 3. Rezultati i rasprava

#### 3.1. Uvod

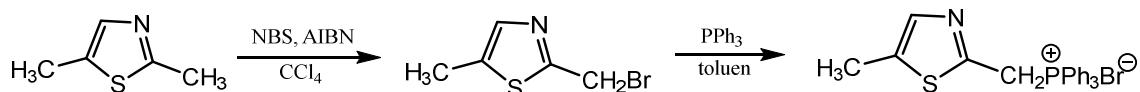
Sa svrhom dobivanja novih aktivnih heterocikličkih spojeva, u našem laboratoriju sintetizirani su novi 1,3-tiazolo-stilbeni i tieno-stilbeni, analozi rezveratrola, kao potencijalni inhibitori kolinesteraza i kao antioksidansi. Ispitivanje biološke aktivnosti provedeno je na dobivenim različito supstituiranim produktima prikazanim na slici 5. Prilikom sinteze novih 1,3-tiazolo-stilbena uočeno je da je kao produkt prevladava *trans*-izomer u odnosu na *cis*-izomer što vrijedi i za tieno-stilbene. Proizvodi **2 – 8** sintetizirani su Wittigovom reakcijom pri čemu je za proizvode **2 – 5** polazna sol bila prethodno sintetizirana tiazolna sol **1**, a za proizvode **6 – 8** je to bila tiofenska sol.



**Slika 8.** Strukture novosintetiziranih 1,3-tiazolo-stilbena i tieno-stilbena.

### 3.2. Sinteza tiazolne soli 1

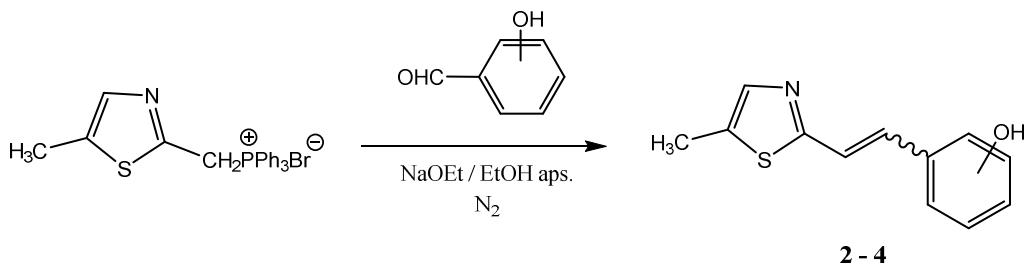
Tiazolna sol, kao jedan od reaktanata potrebnih za dobivanje spojeva **2 – 5** sintetizirana je polazeći od 2,5-dimetil-1,3-tiazola. Bromiranjem 2,5-dimetil-1,3-tiazola NBS-om uz katalizator AIBN i otapalo  $\text{CCl}_4$  dobiven je 2-(brom-metil)-5-metiltiazol. Dobiveni bromid je zatim preveden u trifenilfosfonijevu **1** sol uz  $\text{PPh}_3$  i toluen. Opisani postupak prikazan je na shemi 9.



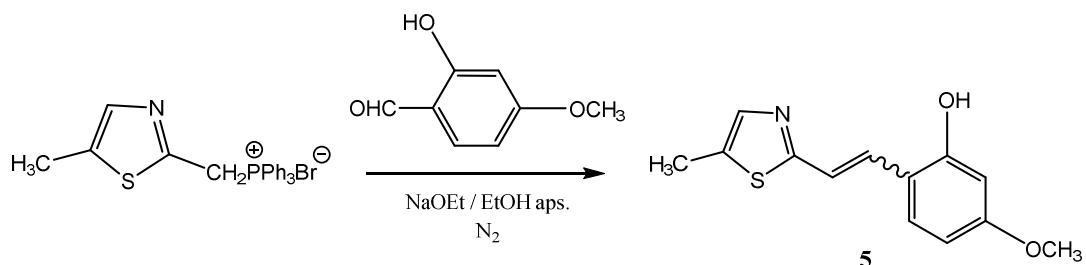
**Shema 9.** Bromiranje 2,5-dimetil-1,3-tiazola i dobivanje trifenilfosfonijeve soli **1**.

### 3.3. Sinteza novih 1,3-tiazolo-stilbena (**2 – 5**) i tieno-stilbena (**6 – 8**)

Iz prethodno sintetizirane trifenilfosfonijeve soli **1** i odgovarajućih aldehida uz  $\text{NaOEt}$  kao bazu i apsolutni etanol kao otapalo, Wittigovom reakcijom dobiveni su spojevi **2 – 5**. Sinteza spojeva **2 – 4** prikazana je na shemi 10, a sinteza spoja **5** na shemi 11. Razlika derivata **2 – 4** i derivata **5** je u prisutnosti metoksi-skupine na *para*-položaju fenilnog prstena spoja **5**.

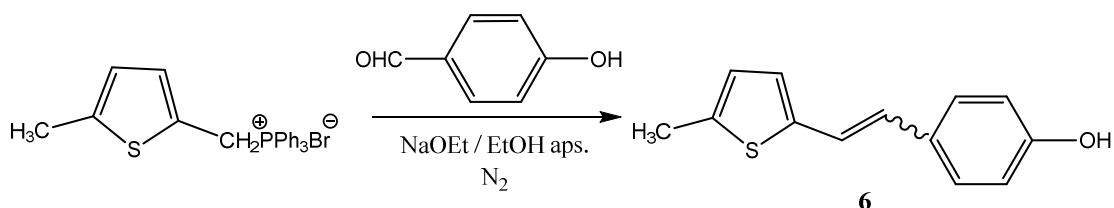


**Shema 10.** Sinteza spojeva **2 – 4** Wittigovom reakcijom.

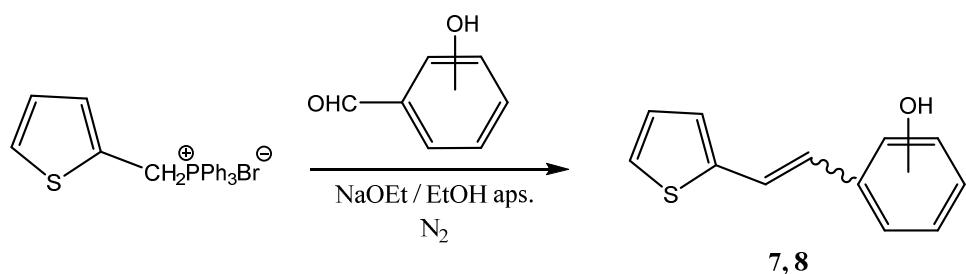


**Shema 11.** Sinteza spoja **5** Wittigovom reakcijom.

Tieno-stilbeni (**6 – 8**) su sintetizirani iz odgovarajuće tiofenske soli (prethodno sintetizirane u našem laboratoriju) i aldehida Wittigovom reakcijom čiji je tijek prikazan na shemi 12 i na shemi 13. Razlika derivata **6** i derivata **7 – 8** je u tome što spoj **6** ima metilnu skupinu na tiofenskom prstenu, dok spojevi **7** i **8** nemaju.



**Shema 12.** Sinteza spoja **6** Wittigovom reakcijom.



**Shema 13.** Sinteza spojeva **7** i **8** Wittigovom reakcijom.

Kao produkti sinteze dobivene su smjese *cis*- i *trans*-izomera, a kolonskom kromatografijom uspješno su izolirani većinski *trans*-izomeri te *cis*-izomeri u manjim količinama. Za dobivanje čistog *trans*-**3** izomera bilo je potrebno dodatno razdvajanje preparativnom tankoslojnom kromatografijom zbog velike sličnosti u polarnosti *trans*-**3** izomera i trifenilfosfin-oksida. U

kolonskoj kromatografiji je silika-gel, kojim se i punila kolona, služio kao nepokretna faza dok su smjese otapala PE/E različitih polarnosti korištene kao pokretna faza.

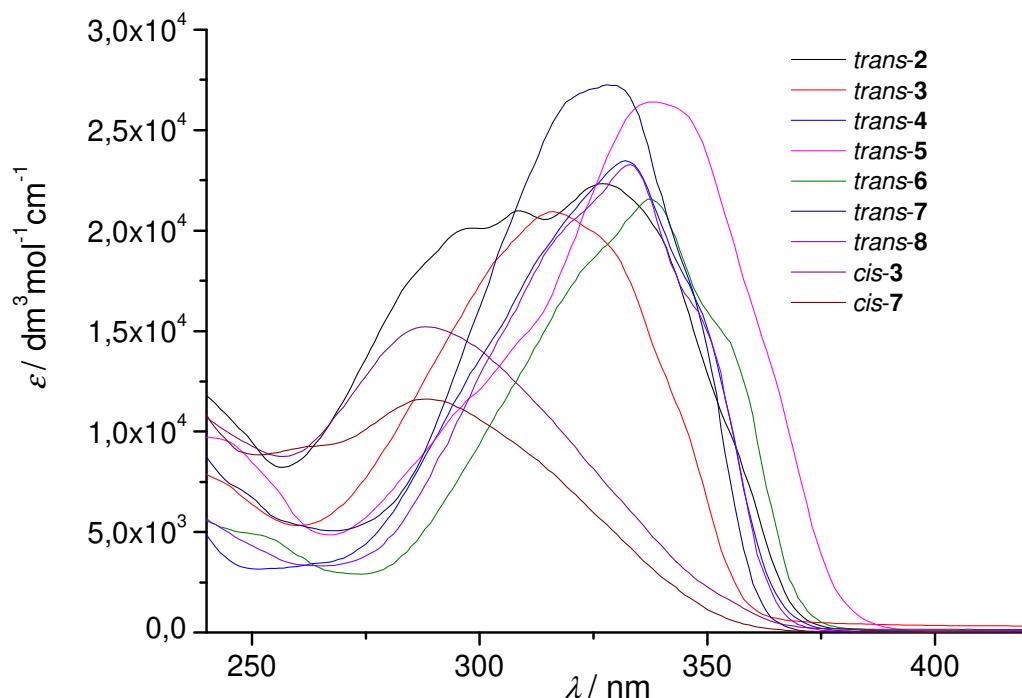
Najveća izolirana iskorištenja reakcije dobivena su za *trans*-7 (24.9 %) i *cis*-7 (44.4 %) izomere, dok su za ostale derivele dobivena nešto manja iskorištenja. Promatrujući strukture derivata i njihova iskorištenja, može se uočiti da *meta*-položaj hidroksilne skupine pogoduje ovom tipu reakcije za dobivanje tieno-stilbena, što ne vrijedi za dobivanje 1,3-tiazolo-stilbena. Naime za tieno-stilbene s hidroksilnom skupinom na *meta*-položaju (*trans*-7 i *cis*-7) dobivena su znatno veća iskorištenja nego za 1,3-tiazolo-stilbene s hidroksilnom skupinom na *meta*-položaju (*trans*-3 i *cis*-3). To bi značilo da je *meta*-položaj hidroksilne skupine na benzenskoj jezgri pogodan za dobivanje takvih tieno-stilbena, ali ne i 1,3-tiazolo-stilbena. Također se može primijetiti da jedino u slučaju prisutnosti hidroksilne skupine na *meta*-položaju benzenske jezgre, nastaju obje vrste izomera, *cis*- i *trans*-izomeri. Nadalje, derivat 5 ukazuje na to kako prisutnost metoksi-skupine u *para*-položaju uz hidroksilnu skupinu na *ortho*-položaju 1,3-tiazolo-stilbena, negativno utječe na iskorištenje reakcije u odnosu na derivat 2 koji ima samo hidroksilnu skupinu na *ortho*-položaju 1,3-tiazolo-stilbena. Uspoređujući strukture derivata 4 i 6, zajednička im je prisutnost hidroksilne skupine na *para*-položaju benzenske jezgre, no derivat 4 je tiazolo-stilben, a derivat 6 je tieno-stilben. Oba derivata sadrže metilnu skupinu na položaju 5 tiazolnog tj. tiofenskog prstena. Dobivena iskorištenja reakcije ne razlikuju se značajno, no ipak je veće iskorištenje reakcije dobiveno za derivat 4 (4.8 %) u odnosu na derivat 6 (3.8 %). Kod tieno-stilbena 6 i 8, hidroksilna skupina je također na *para*-položaju benzenske jezgre, no derivat 8 nema metilnu skupinu na tiofenskom prstenu za razliku od derivata 6. U ovom slučaju, u odsutnosti metilne skupine kod tieno-stilbena dobivaju se nešto veća iskorištenja reakcije.

### 3.4. Spektroskopska karakterizacija novih 1,3-tiazolo-stilbena

Strukture dobivenih *cis*- i *trans*-izomera (2 – 8) potvrđene su UV/Vis spektroskopijom (Slika 9) i  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom (Slike 10 – 15), a u nastavku su priloženi i komentirani dobiveni spektri. Uspoređivane su strukture spojeva sa supstituentima na različitim položajima uz promatranje kemijskih pomaka signala.

Na slici 9 prikazani su kvantitativni UV spektri snimljenih u acetonitrilu sintetiziranih tiazolnih i tiofenskih derivata 2 – 8. Vidljivo je kako najveću vrijednost molarnog apsorpcijskog koeficijenta ima derivat *trans*-7, a najveću valnu duljinu maksimuma apsorpcije ima derivat

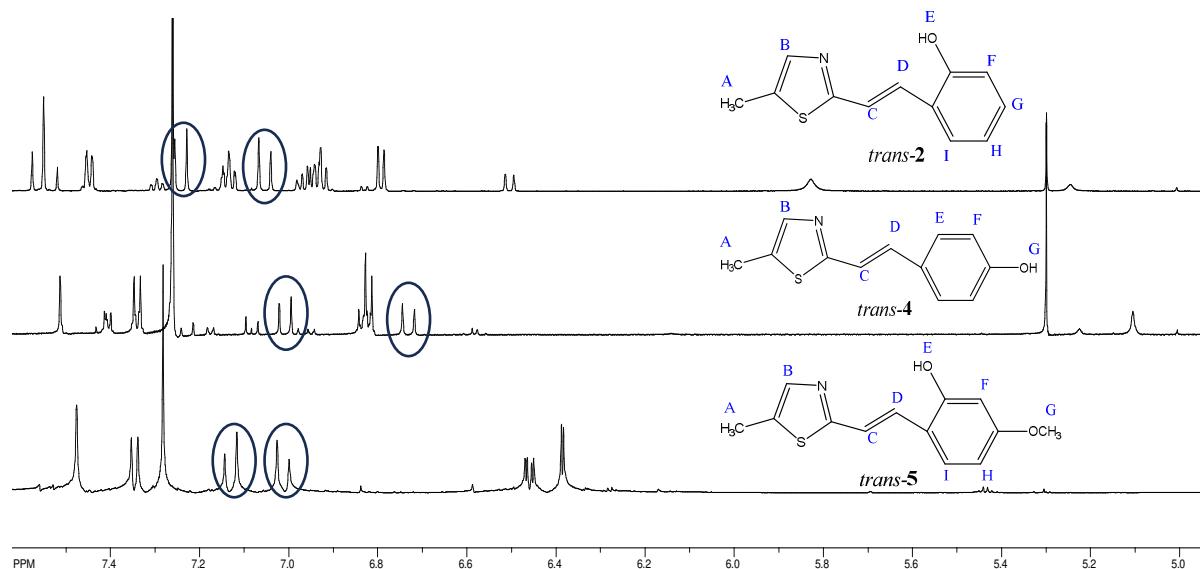
*trans*-**5**. Uspoređujući krivulje koje odgovaraju izomerima spojeva **3** i **7** uočavaju se hipsokromni i hipokromni efekt za derivate *cis*-**3** i *cis*-**7** u odnosu na derivate *trans*-**3** i *trans*-**7**. Iz krivulja derivata *trans*-**2** i *trans*-**5** vidljiv je batokromni pomak za derivat *trans*-**5**. Do navedenog pomaka dolazi zbog prisutnosti metoksi-skupine na *para*-položaju u strukturi derivata *trans*-**5**.



**Slika 9.** Kvantitativni UV spektri (acetonitril) sintetiziranih tiazolnih i tiofenskih derivata **2-8**.

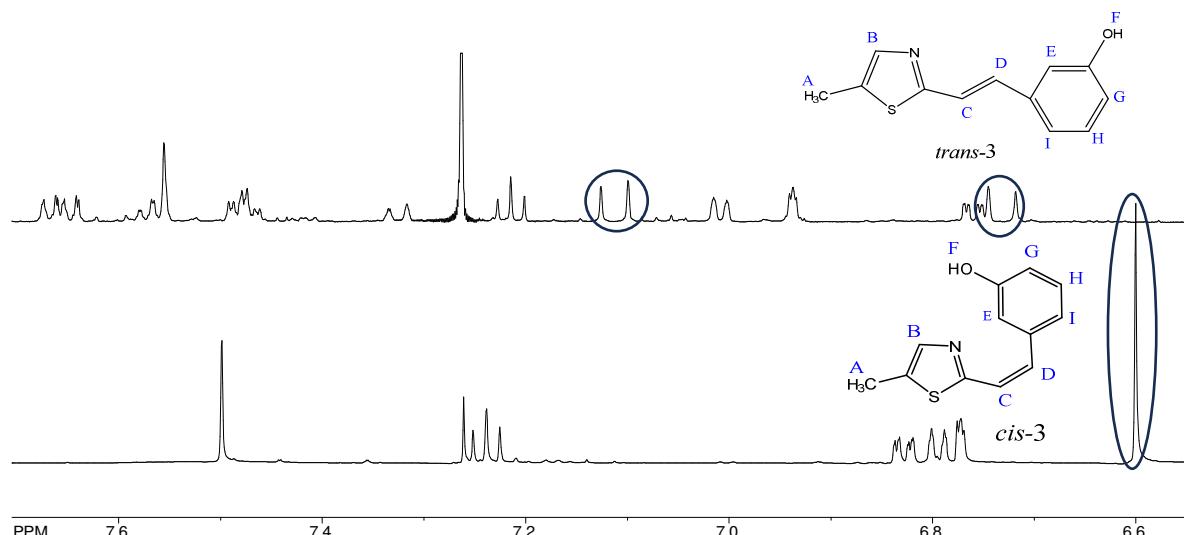
Na slici 10 usporedno su prikazani  $^1\text{H}$  NMR spektri *trans*-**2**, *trans*-**4** i *trans*-**5** derivata u području od 5.1 do 7.6 ppm. Iz spektara se vidi da su za derivate **2** i **5** signali za etenske protone **C** i **D** na sličnim kemijskim pomacima, a na nešto manjim kemijskim pomacima su signali za etenske protone derivata **4**. Konstanta sprege dubleta etenskih protona od  $\sim 16$  Hz, potvrda je da se radi o *trans*-izomerima. Za signale etenskih protona (zaokruženi) uočen je i „krovni efekt“ koji potvrđuje međusobno sprezanje **C** i **D** protona. Kemijski pomaci signala za protone hidroksilne skupine razlikuju se za svaki derivat, no na spektru za derivat **5** taj signal nije vidljiv. Signal za proton hidroksilne skupine derivata **2** nalazi se na većem kemijskom pomaku (5.83 ppm) u odnosu na derivat **4** (5.10 ppm). Dio spektra koji nije vidljiv na slici 10 odgovara

alifatskom području u kojem se nalazi signal za metilne protone **A**. Taj signal koji se nalazi na oko 2.70 ppm za sva tri derivata, odgovara singletu integrala 3H.



**Slika 10.** <sup>1</sup>H NMR spektri i strukture *trans*-2, *trans*-4 i *trans*-5 izomera.

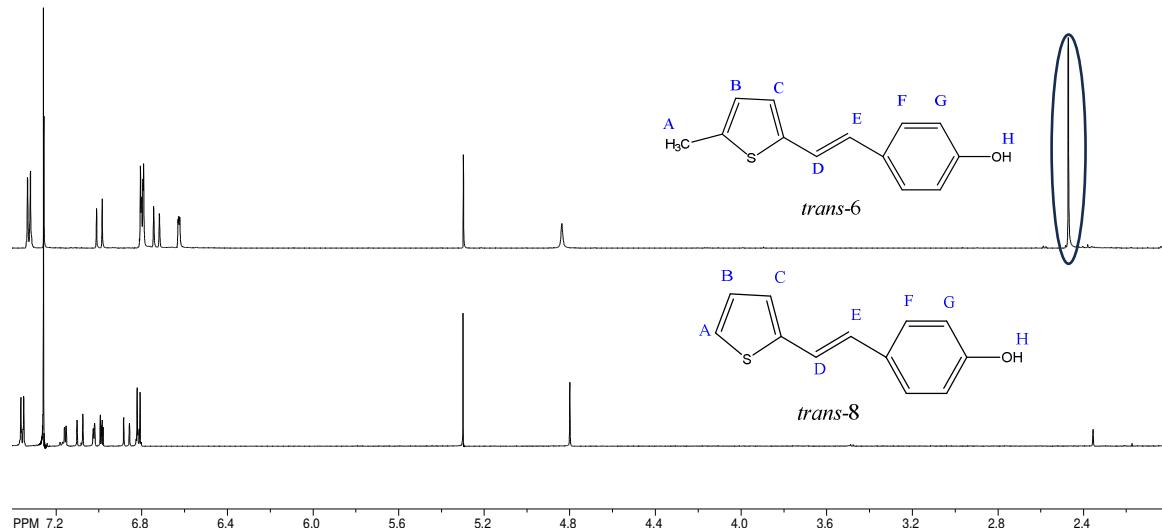
Na slici 11 prikazani su <sup>1</sup>H NMR spektri *trans*-3 i *cis*-3 derivata u području od 6.60 do 7.70 ppm. Značajna razlika u spektrima navedenih izomera je broj, oblik i kemijski pomak signala etenskih protona. Naime, za *trans*-3 derivat vidljiva su dva dubleta integrala 1H koji odgovaraju etenskim protonima **C** i **D** (zaokruženo), a njihova konstanta sprege iznosi 15.8 Hz. Za *cis*-3 derivat, signal etenskih protona odgovara singletu na 6.60 ppm integrala 2H.



**Slika 11.** <sup>1</sup>H NMR spektri i strukture *trans*-3 i *cis*-3 izomera.

### 3.5. Spektroskopska karakterizacija sintetiziranih tieno-stilbena

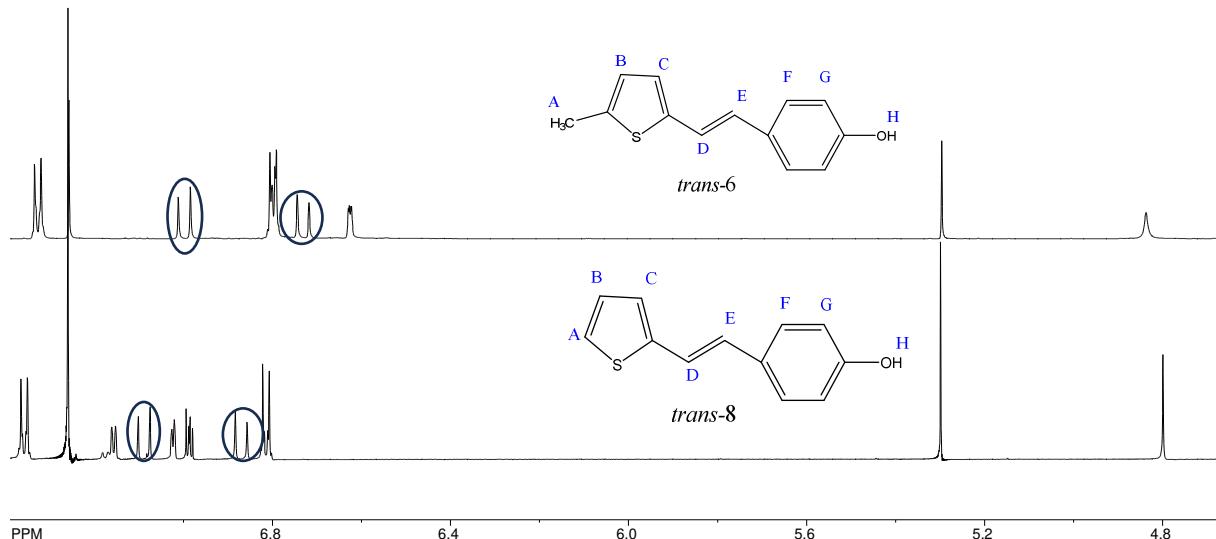
Na slici 12 prikazani su spektri i strukture *trans*-**6** i *trans*-**8** izomera u području od 2.2 do 7.4 ppm. Značajna razlika u signalima na spektrima je na 2.47 ppm gdje se na gornjem spektru nalazi oštri singlet integrala 3H kojeg na donjem spektru nema. Taj signal odgovara protonima metilne skupine ( $H_A$ ) *trans*-**6** izomera.



**Slika 12.**  $^1\text{H}$  NMR spektri i strukture *trans*-**6** i *trans*-**8** izomera.

Na slici 13 prikazani su isti spektri kao i na slici 10, no u području od 4.8 do 7.4 ppm. Na sličnim kemijskim pomacima vide se dubleti etenskih protona (**D** i **E**) za oba derivata (zaokruženo). Na gornjem spektru konstanta sprege dubleta iznosi 16.1 Hz, a na donjem spektru ona iznosi 15.9 Hz što je i karakteristično za *trans*-izomere. Promatraljući oblike tih dubleta vidljiv je „krovni efekt“ što potvrđuje međusobno sprezanje protona **D** i **E**. Na oko 4.80 ppm na oba spektra vide se singleti integrala 1H koji odgovaraju protonima hidroksilne skupine. Jedina je razlika u intenzitetima signala što ovisi o koncentraciji spoja. Singlet za *trans*-**8** izomer je malo oštriji dok je za *trans*-**6** izomer signal širi i manje oštar. Na oba spektra vidi se dublet integrala 2H na ~7.30 ppm čija konstanta sprege iznosi 7.33 Hz (gornji spektar) ili 8.3 Hz (donji spektar). Navedeni podaci ukazuju da se radi o protonima **F** ili **G** derivata **6** i **8**. Nadalje, na donjem spektru (*trans*-**8**) na 7.16 ppm nalazi se dublet integrala 1H konstante sprege 5,0 Hz koja ukazuje da se radi o protonu tiofenske jezgre ( $H_A$ ). Na 7.02 ppm vidi se još jedan dublet integrala 1H, no njegova konstanta sprege iznosi 3.8 Hz. Upravo ta konstanta sprege potvrđuje da signal odgovara protonu **C**. Dublet-dubleta na 6.99 ppm (donji spektar) s konstantama sprege od 5.2 Hz i 3.0 Hz odgovara protonu **B**. Konstanta sprege od 5.2 Hz

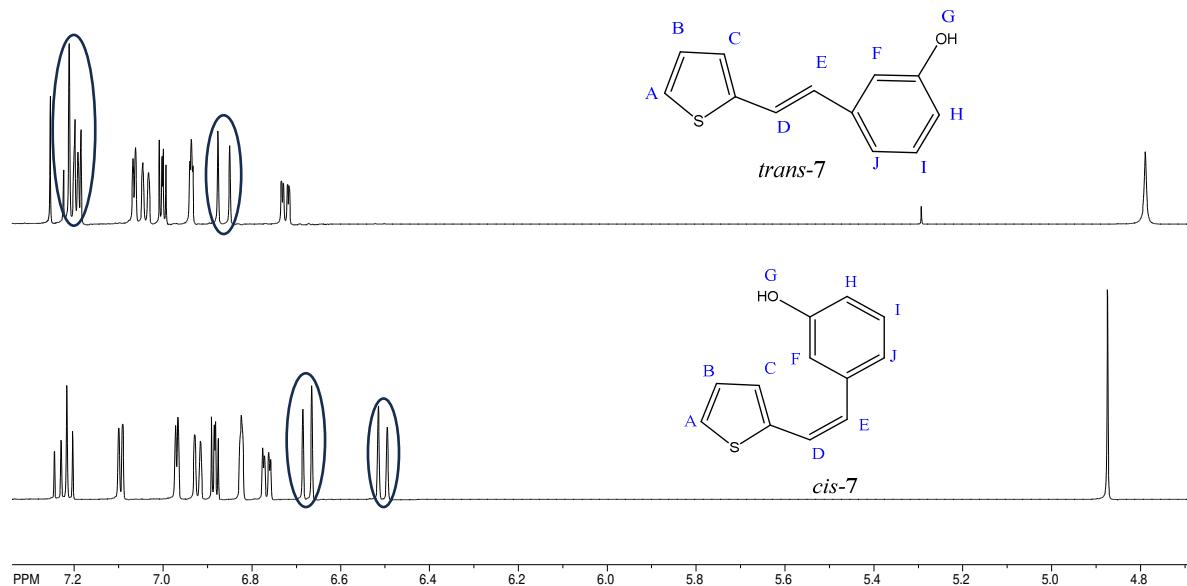
ukazuje na sprezanje protona **B** s protonom **A**, a konstanta sprege od 3.0 Hz ukazuje na sprezanje protona **B** s protonom **C**.



**Slika 13.**  $^1\text{H}$  NMR spektri i strukture *trans*-**6** i *trans*-**8** izomera.

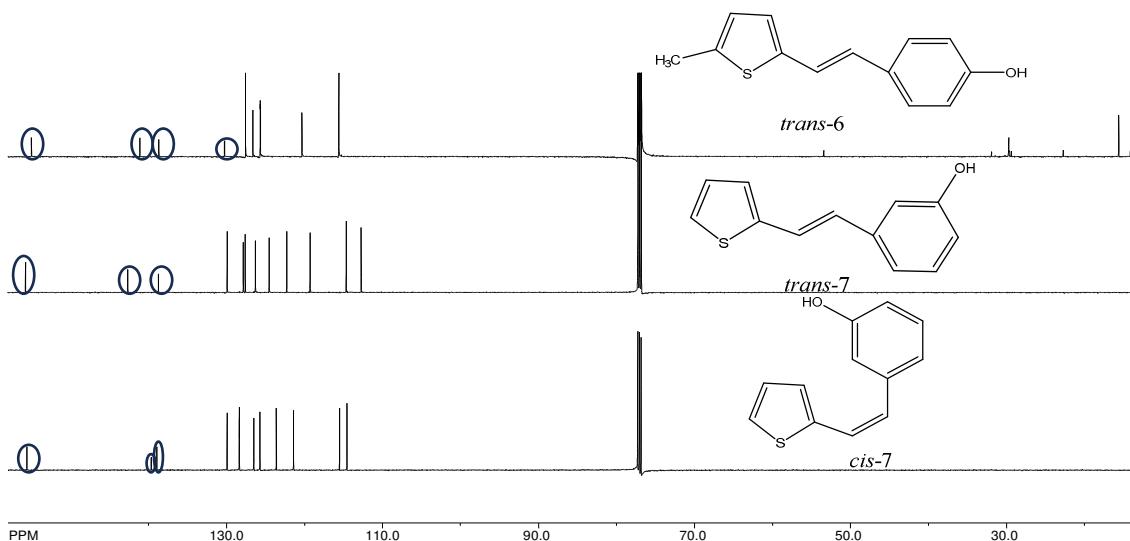
Na slici 14 prikazani su spektri i strukture *trans*-**7** i *cis*-**7** izomera u području od 4.7 do 7.3 ppm. Za *trans*-**7** izomer lako se uoči jedan dublet integrala 1H na 6.86 ppm čija konstanta sprege iznosi 15.1 Hz, no drugi dublet koji odgovara etenskim protonima teže se uočava. Naime, drugi dublet nalazi se u području spektra od 7.18 do 7.22 ppm gdje se kao signal vidi multiplet integrala 3H. Integral od 3H ukazuje na postojanje 3 protona od kojih je jedan proton **D** ili proton **E**, a ostali su protoni **A** i **C**. Za *cis*-**7** izomer lako se uočavaju 2 dubleta etenskih protona sa izraženim „krovnim efektom“ (zaokruženo) koja se nalaze na manjim kemijskim pomacima u odnosu na *trans*-izomer. Konstanta sprege dubleta od 12.2 Hz potvrđuje da se radi o *cis*-izomeru. Na spektrima oba izomera prepoznatljivi su singleti integrala 1H koji označavaju protone hidroksilne skupine, a u slučaju *trans*-**7** izomera singlet se nalazi na manjem kemijskom pomaku i manjeg je intenziteta u odnosu na *cis*-**7** izomer. Na spektru koji odgovara *cis*-**7** izomeru na 7.09 i na 6.97 ppm nalaze se dubleti integrala 1H. Prema njihovim konstantama sprege može se razlikovati koji dublet odgovara kojemu protonu, pa tako dublet konstante sprege od 3.7 Hz odgovara protonu **C**, a dublet konstante sprege 5.0 Hz protonu **A**. Na sličnim kemijskim pomacima isto vrijedi i za *trans*-**7** izomer na čijem se spektru vidi dublet integrala 1H, konstante sprege 3.5 Hz koji odgovara protonu **C**, no dublet koji odgovara protonu **A** teže se uočava jer se nalazi unutar multipleta integrala 3H. Na spektrima oba izomera vide se dva dublet dubleta na sličnim kemijskim pomacima (7.00 i 6.72 ppm za *trans*-izomer

te 6.89 i 6.77 ppm za *cis*-izomer) koji odgovaraju ili protonima **B** ili protonima **I**. Kako bi se moglo sa sigurnošću tvrditi koji je koji, promatrane su konstante sprege navedenih signala pa se dublet-dubleta s konstantama sprege ~5.0 Hz i ~3.6 Hz pripisuje protonima **B**, a dublet-dubleta konstanta sprege ~8.0 Hz i ~2.2 Hz protonima **I**.



**Slika 14.**  $^1\text{H}$  NMR spektri i strukture *trans*-7 i *cis*-7 izomera.

Na slici 15 usporedno su prikazani  $^{13}\text{C}$  NMR spektri *trans*-6, *trans*-7 i *cis*-7 izomera. Vidljiva razlika na spektrima uočava se na 15.6 ppm gdje se na spektru za *trans*-6 izomer nalazi signal metilnog ugljika dok njega nema na preostala dva spektra. U području od 110 do 150 ppm nalaze se signali aromatskih i etenskih ugljika. Oni signali manjeg intenziteta označavaju kvaterne ugljike kojih ima 4 u strukturi *trans*-6 izomera i 3 u strukturi *trans*-7 i *cis*-7 izomera (zaokruženo). Kvaterni ugljici s hidroksilnom skupinom nalaze se na najvećem kemijskom pomaku zbog induktivnog efekta kisika te je na spektrima vidljivo da se taj signal nalazi na sličnom kemijskom pomaku za navedene derivate.



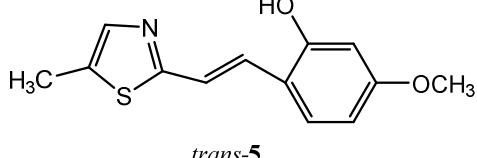
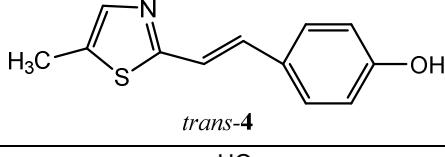
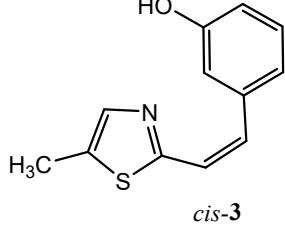
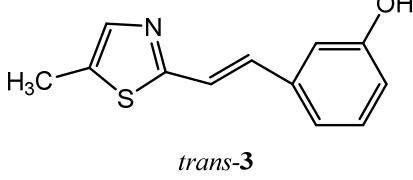
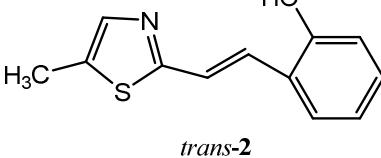
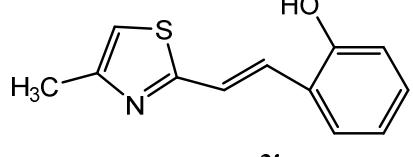
**Slika 15.** <sup>13</sup>C NMR spektri i strukture *trans*-6, *trans*-7 i *cis*-7 izomera.

### 3.6. Biološka aktivnost sintetiziranih 1,3-tiazolo-stilbena

Sintetiziranim 1,3-tiazolo-stilbenima određen je potencijal inhibicije enzima butirilkolinesteraze (BChE) čije su vrijednosti prikazane u tablici 1 zajedno s IC<sub>50</sub> vrijednostima. Prethodno je za spoj *trans*-2' (nije sintetiziran prilikom ovog rada) ispitivana inhibicijska učinkovitost za enzime AChE i BChE te je ustanovljeno da navedeni spoj nema inhibicijsko djelovanje za enzim AChE dok za BChE ima. Iz navedenih razloga je za sintetizirane 1,3-tiazole ispitivan potencijal inhibicije enzima BChE, ali ne i prema AChE. Iz dobivenih rezultata prikazanih u tablici 1 vidljivo je da derivati *trans*-3 i *trans*-5 uopće nemaju mogućnost inhibicije enzima BChE. Za derivate *cis*-3 i *trans*-4 dobivena je velika IC<sub>50</sub> vrijednost što bi značilo da navedeni spojevi imaju slabu sposobnost inhibicije enzima BChE. Nasuprot toga, derivat *trans*-2 ima najmanju IC<sub>50</sub> vrijednost od svih ispitivanih spojeva što ukazuje na visoku sposobnost inhibicije enzima BChE, veću čak od prethodno ispitivanog spoja *trans*-2' [IC<sub>50(trans-2)</sub>=15,0 μM; IC<sub>50(trans-2')</sub>= 25,2 μM]. Sve IC<sub>50</sub> vrijednosti uspoređivane su s IC<sub>50</sub> vrijednosti standardnog reverzibilnog inhibitora galantamina (IC<sub>50</sub>= 7,9 μM) i od svih ispitivanih spojeva je derivat *trans*-2 imao IC<sub>50</sub> vrijednost najbližu toj vrijednosti galantamina. Promatrajući strukture derivata *trans*-2 i *trans*-2' uočava se znatna sličnost, ali i razlika. Oba spoja sadrže hidroksilnu skupinu na *ortho*-položaju fenilnog prstena, no razlika je u položaju metilne skupine na tiazolnom prstenu. U strukturi derivata *trans*-2, metilna skupina se na tiazolnom prstenu nalazi bliže atomu sumpora dok se u strukturi derivata *trans*-2' nalazi bliže atomu dušika. Iz toga se može zaključiti da položaj metilne skupine na tiazolnom prstenu kao i položaj hidroksilne skupine na fenilnom prstenu utječe na sposobnost inhibicije enzima BChE. Za sintetizirane 1,3-tiazolo-stilbene ispitivana su i antioksidacijska svojstva DPPH

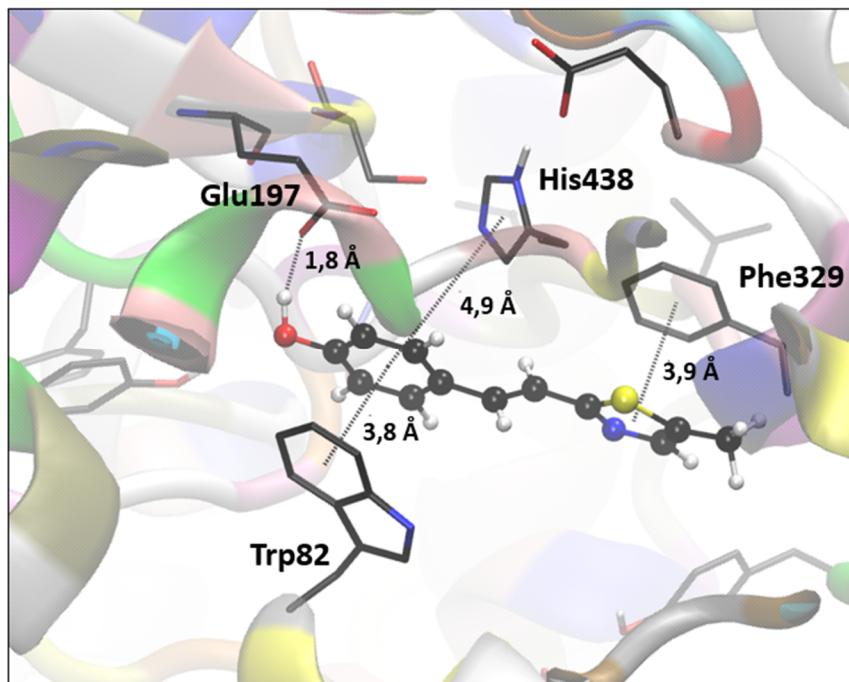
metodom, te je utvrđeno da su spojevi *trans*-**2**, *trans*-**4** i *trans*-**5** dobri antioksidansi, a derivati *cis*-**3** i *trans*-**3** nisu. Prethodno je ustanovljeno da ni spoj *trans*-**2'** nije dobar antioksidans, a zbog već spomenute razlike u strukturi derivata *trans*-**2** i *trans*-**2'** može se tvrditi da položaj metilne skupine uvelike utječe i na antioksidativna svojstva. Nakon opisanih opažanja i uspoređivanja, zaključuje se da je od svih sintetiziranih 1,3-tiazolo-stilbena od najveće zanimljivosti derivat *trans*-**2** upravo zbog dokazanog najvećeg potencijala inhibicije enzima BChE te zbog dobrih antioksidacijskih svojstava.

Tablica 1. Inhibicija BChE, IC<sub>50</sub> vrijednosti i strukture 1,3-tiazolo-stilbena te standardnog reverzibilnog inhibitora (galantamina).

Spoj	% Inhibicije BChE (c <sub>max</sub> / μM <sup>a</sup> )	IC <sub>50</sub> / μM
 <i>trans</i> - <b>5</b>	9,8 (500)	-
 <i>trans</i> - <b>4</b>	68,5 (500)	189,5
 <i>cis</i> - <b>3</b>	56,5 (1000)	700,4
 <i>trans</i> - <b>3</b>	10,0 (250)	-
 <i>trans</i> - <b>2</b>	77,15 (250)	15,0
 <i>trans</i> - <b>2'</b>	-	25,2
Galantamin (standardni inhibitor)	-	7,9

<sup>a</sup> maksimalna testirana koncentracija

Za jednu od sintetiziranih molekula koja je pokazala inhibiciju enzima BChE napravljeno je i molekulsko pristajanje prikazano na slici 16.



**Slika 16.** Struktura aktivnog mjesta BChE u kompleksu s molekulom *trans*-4, dobivena metodom molekulskog 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).

Ulaskom u aktivno mjesto enzima BChE, molekula *trans*-4 stvara stabilan nekovalentni kompleks s aminokiselinama koje je okružuju, čime se postiže privremena inhibicija djelovanja enzima. Na slici 16 je prikazana struktura kompleksa dobivenog metodom molekulskog dockinga, što omogućava uvid u stabilizirajuća međudjelovanja. Hidroksilna skupina na fenilu liganda stvara jaku vodikovu vezu s glutamatom (Glu197), a fenilna jezgra ostvaruje idealno paralelno  $\pi$ - $\pi$  slaganje s triptofanom (Trp82) koji spada u anionsku domenu aktivnog mjesta. S druge strane, fenilna jezgra je stupa u interakciju s histidinom (His438) koji čini katalitičku trijadu (Ser, Glu, His), domenu aktivnog mjesta kolinesteraza u kojoj dolazi do kovalentnog vezanja supstrata. Još jedno paralelno  $\pi$ - $\pi$  slaganje pojavljuje se između tiazolskog prstena liganda i fenilalanina (Phe329). Položaj liganda omogućava djelomičnu blokadu esterskog podmjesta (tj. katalitičke trijade) te istodobno zauzima i anionsko mjesto u kojem se inače smješta kationski dio supstrata acetilkolina.

## **4. Eksperimentalni dio**

### **4.1. Opće napomene**

U postupcima sinteze ciljanih spojeva, od otapala su korišteni: petroleter (PE), dietileter (E), apsolutni etanol (EtOH), diklormetan (DCM) i tetraklorugljik ( $\text{CCl}_4$ ). Za ekstrakciju je korišten toluen, a bezvodni  $\text{MgSO}_4$  poslužio je kao sredstvo za sušenje organskog sloja nakon ekstrakcije. Sva otapala su komercijalno dostupna i prethodno pročišćena destilacijom. Rotavapor pri sniženom tlaku koristio se za potrebe uklanjanja otapala iz otopina. Za kolonsku kromatografiju koristila se kolona punjena silika-gelom (Fluka 60 Å, tehnički), a pri njezinom izvođenju kao pokretna faza koristio se sustav PE/E u različitim omjerima. Tankoslojna kromatografija provedena je na pločicama obloženih silika-gelom (0,2 mm; Kiselgel 60 F<sub>254</sub>) uz pokretnu fazu sustava PE/E različitih omjera. Spojevi su na TLC pločicama detektirani UV – lampom pri 254 nm i 365 nm. Kako bi se uzorci pripremili za nuklearnu magnetsku rezonanciju (NMR), otopljeni su u deuteriranom kloroformu ( $\text{CDCl}_3$ ), te su snimljeni s tetrametilsilanom (TMS) kao unutarnjim standardom. Za potvrdu sintetiziranih spojeva korištene su tehnike  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR, a spektri su snimljeni pri sobnoj temperaturi na instrumentu Bruker Avance na 600 MHz za  $^1\text{H}$  NMR i na 150 MHz za  $^{13}\text{C}$  NMR. Snimljeni spektri analizirani su u program *SpinWorks* 2.5.5. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u ppm vrijednostima (engl. parts per million), a konstante sprege ( $J$ ) u Hz.

### **4.2. Sinteza tiazolne soli 1**

U tikvicu s okruglim dnom od 500 mL dodano je 110 mL  $\text{CCl}_4$ , a nakon toga i 8,65 g *N*-bromsukcinimida (NBS). Na magnetsku miješalicu stavljena je uljna kupelj u koju se potom uronila tikvica s okruglim dnom. U tikvicu je dodano 5,5 g reaktanta 2,5-dimetil-1,3-tiazola, nakon čega se reakcijska smjesa miješala do refluksa na oko 100 – 120 °C. U malim količinama dodan je azobisizobutironitril (AIBN) kao katalizator. Reakcijska smjesa nastavila se miješati uz uspostavljanje refluksa, a pri tome je bila osvjetljena lampom čija svjetlost potiče reakciju (slika 17). U početku je smjesa bila narančaste boje. Za otprilike 1 sat dodano je još malo AIBN i smjesa se nastavila miješati na refluksu pri temperaturi 100 – 150 °C. Tijekom miješanja uočio se bijeli trag NBS na stjenkama tikvice, a boja reakcijske smjese promijenila se iz narančaste u tamno smeđu. Nakon ukupno 3 sata miješanja, reakcijska smjesa se profiltrirala u okruglu tikvicu od 250 mL, te se iz tikvice uparilo otapalo.

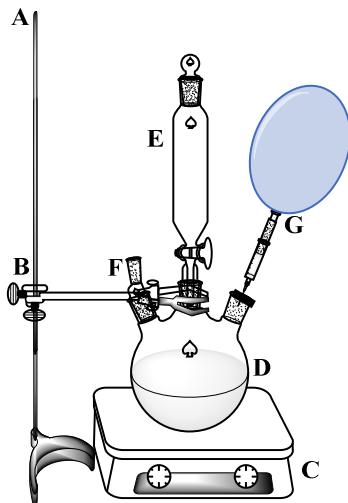
Nakon što se otapalo uparilo, u tikvicu s uljem narančaste boje dodalo se 40 mL toluena i 20 mL toluena s 12,75 g otopljenog trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) koji služi za prevođenje dobivenog tiazolnog bromida u tiazolnu sol. Smjesa se zatim zagrijala do refluksa, te se miješala još 1 sat na refluksu. Po potrebi je dodano još malo toluena za lakše miješanje reakcijske smjese. Smjesa je zatim profiltrirana, a sol je ostavljena 6 dana u eksikatoru da se posuši.



**Slika 17.** Sinteza tiazolne soli.

#### 4.3. Wittigova reakcija sinteze tiazolo-stilbena (2 – 5)

Sastavljena aparatura (slika 18) je prije početka reakcije propuhana dušikom 15 minuta. U lijevak za dokapavanje dodano je 50 mL apsolutnog EtOH od kojih se 30 mL ispustilo u trogrlu tikvicu. Zatim je u tikvicu dodana izračunata masa tiazolne soli u omjeru 1:1 u odnosu na 1 g aldehida u slučaju sinteze spojeva **2**, **3** i **4**, te 0,439 g aldehida u slučaju sinteze spoja **5**. Reakcijska smjesa se miješala na magnetskoj miješalici na sobnoj temperaturi. Nakon što se tiazolna sol otopila, u lijevak za dokapavanje s već prisutnim EtOH, polagano je dodana izračunata masa natrija kako bi nastala otopina natrijeva etoksida. Par kapi nastale otopine je iz lijevka ispušteno u trogrlu tikvicu kako bi se otopina zalužila, a zatim je u tikvicu dodana i određena masa aldehida. Preostala otopina natrijeva etoksida polagano je dokapavana iz lijevka u reakcijsku smjesu. Nakon što je sve iskapalo, smjesa se ostavila miješati 5 dana na sobnoj temperaturi.



#### LEGENDA:

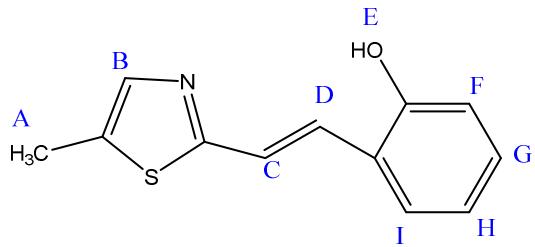
- A = stalak
- B = klema s mufom
- C = magnetska miješalica
- D = trogrla tikvica s okruglim dnom
- E = lijevak za dokapavanje
- F = klor-kalcijski adapter
- G = balon ispunjen dušikom

**Slika 18.** Prikaz aparature za Wittigovu reakciju.

Tijek reakcije praćen je TLC pločicama u sustavu PE/E. Nakon završetka reakcije, otapalo se uparilo na rotavaporu pri sniženom tlaku. Preostali smolasti talog otopio se u 50 mL toluena i malo destilirane vode, te se ulio u lijevak za odjeljivanje. Reakcijska smjesa ekstrahirala se toluenom 3 puta, nakon čega se organski sloj sušio iznad bezvodnog MgSO<sub>4</sub>. Smjesa se profiltrirala u okruglu tikvicu, a otapalo se uparilo na rotavaporu pri sniženom tlaku. Spojevi **2**, **3** i **5** dobiveni su kao smjesa *cis*- i *trans*-izomera, a spoj **4** dao je samo *trans*-izomer. Proizvodi **2 – 5** izolirani su kolonskom i tankoslojnom kromatografijom na silika-gelu uz sustav otapala PE/E različitih omjera; **2**: PE/E (0 – 50 %), **3**: PE/E (0 – 20 %), **4**: PE/E (0 – 50 %), **5**: PE/E (0 – 50 %). Za sve proizvode struktura je potvrđena spektroskopskim metodama, a njihova spektroskopska karakterizacija opisana je u nastavku.

#### **2-(2-(5-metiltiazol-2-il)vinil)fenol (2)**

Nakon kolonske kromatografije uz sustav PE/E (0 – 50 %), dobiveno je 74 mg većinski *trans*-izomera, te 10 mg smjese *cis*- i *trans*-izomera. Za frakciju od 74 mg ponovno je provedena kolonska kromatografija uz sustav PE/E (70 %) čime je dobiveno 5 mg smjese dva *trans*-izomera, te 11 mg smjese *trans*- i *cis*-izomera. U ovom slučaju nije dobiven čisti *cis*-izomer.

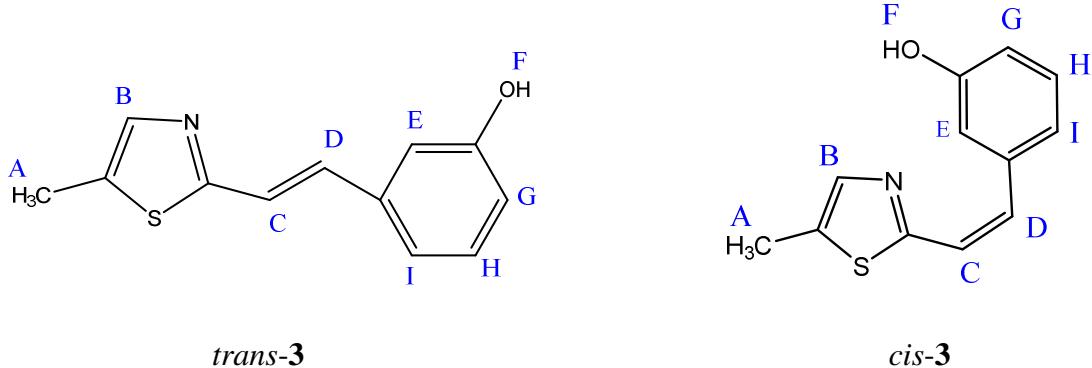


*trans*-2

**(E)-2-(2-(5-metiltiazol-2-il)vinil)fenol (*trans*-2):** 74 mg (izolirano 7.4 %), bijeli prašak;  $R_f$  (PE/E = 50 %) = 0.18; UV (ACN)  $\lambda_{max}/\text{nm}$  ( $\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 327 (22333), 309 (20984), 298 (20114);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.55 (s, 1H,  $\text{H}_B$ ), 7.45 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H,  $\text{H}_I/\text{H}_F$ ), 7.24 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H,  $\text{H}_C/\text{H}_D$ ), 7.13 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H,  $\text{H}_G/\text{H}_H$ ), 7.05 (d, 1H,  $J$  = 16.8 Hz,  $\text{H}_C/\text{H}_D$ ), 6.94 – 6.92 (m, 1H,  $\text{H}_G/\text{H}_H$ ), 6.79 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H,  $\text{H}_I/\text{H}_F$ ), 2.71 (s, 3H,  $\text{H}_A$ ).

### 3-(2-(5-metiltiazol-2-il)vinil)fenol (3)

Nakon kolonske kromatografije uz sustav PE/E (0 – 20 %) dobiveno je 21 mg čistog *cis*-izomera, te su dobivene smjese dva izomera u različitim omjerima: 164 mg (*trans*-3 : *cis*-3 = 1 : 6), 336 mg (*trans*-3 : *cis*-3 = 1 : 1.3), 93 mg (*trans*-3 : *cis*-3 = 1 : 2.5) uz malo fosfin oksida i 161 mg (*trans*-3 : *cis*-3 = 5 : 1) također uz malo fosfin oksida. Za frakciju od 164 mg (*trans*-3 : *cis*-3 = 1 : 6) ponovljena je kolonska kromatografija uz sustav otapala PE/E (70 %) te je dobiveno još 10 mg *cis*-izomera uz malo nečistoća. Za frakciju od 161 mg napravljena je preparativna tankoslojna kromatogradnja u sustavu PE/E (60 %). Uzorak je otopljen u DCM, te je nanesen na TLC ploču. Iz opisanog postupka dobiveno je 2,5 mg čistog *trans*-izomera.



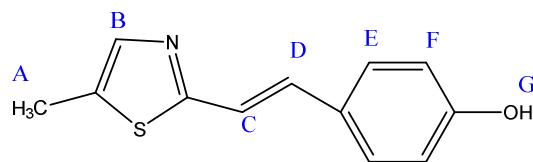
**(E)-3-(2-(5-metiltiazol-2-il)vinil)fenol (*trans*-3):** 2.5 mg (izolirano 2.5 %), bijeli prašak;  $R_f$  (PE/E = 50 %) = 0.50; UV (ACN)  $\lambda_{max}/\text{nm}$  ( $\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 316 (20947);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.53 (s, 1H,  $\text{H}_B$ ), 7.19 (t, 1H,  $J$  = 7.8 Hz,  $\text{H}_I/\text{H}_G$ ), 7.10 (d, 1H,  $J$  = 15.8 Hz,

$H_C/H_D$ ), 6.96 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $H_I/H_G$ ), 6.92 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $H_E$ ), 6.76 (dd, 1H,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $H_H$ ), 6.73 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz,  $H_C/H_D$ ), 2.69 (s, 3H,  $H_A$ ).

**(Z)-3-(2-(5-metiltiazol-2-ill)vinil)fenol (*cis*-3):** 31 mg (izolirano 3,1 %), žuto ulje;  $R_f$  (PE/E = 50 %) = 0.60; UV (ACN)  $\lambda_{max}/\text{nm}$  ( $\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 288 (15224);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.50 (s, 1H,  $H_B$ ), 7.24 (t, 1H,  $H_G/H_I$ ), 6.83 (dd, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 2.6$  Hz,  $H_H$ ), 6.80 (d, 1H,  $H_G/H_I$ ), 6.77 (s, 1H,  $H_E$ ), 6.60 (s, 2H,  $H_C$  i  $H_D$ ), 2.55 (s, 3H,  $H_A$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 166.5, 156.6, 142.5, 137.9, 134.1, 130.7, 130.1, 120.5, 120.1, 115.5, 115.3, 18.7.

#### 4-(2-(5-metiltiazol-2-il)vinil)fenol (4)

Kolonskom kromatografijom uz sustav PE/E (0 – 50 %) dobiveno je 48 mg čistog *trans*-izomera. Također je dobivena i smjesa dva *trans*-izomera od 18 mg. U ovom slučaju čisti *cis*-izomer nije dobiven.



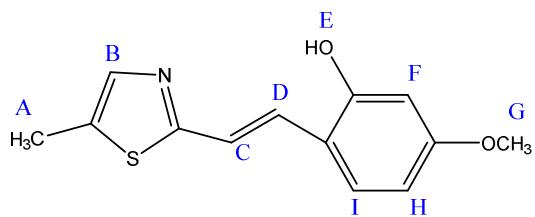
*trans*-4

**(E)-4-(2-(5-metiltiazol-2-il)vinil)fenol (*trans*-4):** 48 mg (izolirano 4.8 %), bijeli prašak;  $R_f$  (PE/E = 50 %) = 0.29; UV (ACN)  $\lambda_{max}/\text{nm}$  ( $\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 332 (23494);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.51 (s, 1H,  $H_B$ ), 7.34 (d, 2H,  $J = 9.8$  Hz,  $H_E/H_F$ ), 7.01 (d, 1H,  $J = 16.1$  Hz,  $H_C/H_D$ ), 6.82 (d, 2H,  $J = 9.9$  Hz,  $H_E/H_F$ ), 6.73 (d, 1H,  $J = 16.1$  Hz,  $H_C/H_D$ ), 5.10 (s, 1H,  $H_G$ ), 2.70 (s, 3H,  $H_A$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 164.3, 155.6, 140.1, 130.5, 129.5, 128.6, 127.8, 116.5, 115.7, 29.8.

#### 5-metoksi-2-(2-(5-metiltiazol-2-il)vinil)fenol (5)

Kolonskom kromatografijom uz sustav otapala PE/E (0 – 50 %) dobiveno je 2 mg *trans*-izomera. Dobivene su i smjese *cis*- i *trans*-izomera različitih omjera: 24 mg (*trans*-5 : *cis*-5 = 5 : 1), 31 mg (*trans*-5 : *cis*-5 = 1.5 : 1), 12 mg (*trans*-5 : *cis*-5 = 1 : 1). Frakcija od 24 mg (*trans*-5 : *cis*-5 = 5 : 1) ponovno je stavljena na kolonu uz sustav PE/E (70 %) nakon čega je dobiveno

19,5 mg *trans*-izomera uz malo nečistoća. Frakcije od 31 mg (*trans*-**5** : *cis*-**5** = 1,5 : 1) i od 12 mg (*trans*-**5** : *cis*-**5** = 1 : 1) zajedno su stavljene na kolonu uz sustav PE/E (70 %) te je dobiveno 8,4 mg *trans*-izomera s malo nečistoća.



*trans*-**5**

**(E)-5-metoksi-2-(2-(5-metiltiazol-2-il)vinil)fenol (*trans*-**5**):** 29.9 mg (izolirano 2.99 %), bijeli prašak,  $R_f$  (PE/E = 60 %) = 0.73; UV (ACN)  $\lambda_{max}$ /nm ( $\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 338 (26408);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.47 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{F}}$ ), 7.34 (d, 1H,  $J$  = 9.7 Hz,  $\text{H}_{\text{I}}/\text{H}_{\text{H}}$ ), 7.13 (d, 1H,  $J$  = 16.4 Hz,  $\text{H}_{\text{C}}/\text{H}_{\text{D}}$ ), 7.01 (d, 1H,  $J$  = 16.4 Hz,  $\text{H}_{\text{C}}/\text{H}_{\text{D}}$ ), 6.46 (dd, 1H,  $J$  = 8.6 Hz,  $J$  = 2.5 Hz,  $\text{H}_{\text{I}}/\text{H}_{\text{H}}$ ), 6.39 (d, 1H,  $J$  = 2,4 Hz,  $\text{H}_{\text{B}}$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{G}}$ ), 2.68 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{A}}$ ).

#### 4.4. Wittigova reakcija sinteze tieno – stilbena (**6** – **8**)

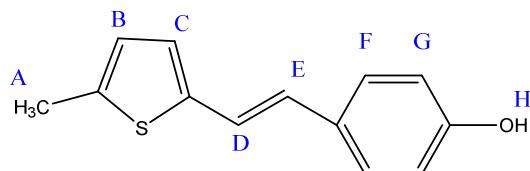
Prije početka reakcije, aparatura (slika 18) je propuhana strujom dušika 15 minuta. U lijevak za dokapavanje dodano je 50 mL apsolutnog EtOH od kojih se 30 mL ispustilo u trogrlu tikvicu. Zatim je u tikvicu dodana izračunata masa tieno-soli (prethodno sintetizirane u našem laboratoriju) u omjeru 1:1 u odnosu na određenu masu aldehida. U slučaju sinteze spojeva **6** i **8** je to 0,500 g aldehida, a u slučaju sinteze spoja **7** je to 1,000 g aldehida. Reakcijska smjesa se potom krenula miješati na magnetskoj miješalici na sobnoj temperaturi. Nakon što se sol otopila, u lijevak za dokapavanje s već prisutnim EtOH, dodana je izračunata masa natrija kako bi nastala otopina natrijeva etoksida. Par kapi nastale otopine je iz lijevka ispušteno u trogrlu tikvicu kako bi se otopina zalužila, a zatim je u tikvicu dodana i određena masa aldehida. Preostala otopina natrijeva etoksida polagano je dokapavana iz lijevka u reakcijsku smjesu. Nakon što je sve iskapalo, smjesa se ostavila miješati 3 dana na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC pločicama u sustavu PE/E. Nakon završetka reakcije, otapalo se uparilo na rotavaporu pri sniženom tlaku. Preostali smolasti talog otopio se u 50 mL toluena i malo destilirane vode, te se ulio u lijevak za odjeljivanje. Reakcijska smjesa se ekstrahirala 3 puta, nakon čega se organski sloj sušio iznad bezvodnog  $\text{MgSO}_4$ . Smjesa se profiltrirala u okruglu tikvicu, a otapalo se uparilo na rotavaporu pri sniženom tlaku. Spojevi **6** i **7** dobiveni su kao

smjesa *cis*- i *trans*-izomera, a spoj **8** dao je samo *trans*-izomer. Proizvodi **6-8** izolirani su kolonskom i tankoslojnom kromatografijom na silika-gelu uz sustav otapala PE/E različitih omjera; **6**: PE/E (0 – 15 %), **7**: PE/E (0 – 30 %), **8**: PE/E (0 – 20 %).

Za sve proizvode struktura je potvrđena spektroskopskim metodama, a njihova spektroskopska karakterizacija opisana je u nastavku.

#### **4-(2-(5-metiltiofen-2-il)vinil)fenol (6)**

Nakon kolonske kromatografije uz sustav PE/E (0 – 15 %) dobiveno je 2 mg čistog *trans*-izomera, 17 mg *trans*-izomera uz malo nečistoća, te 110 mg smjese *cis*- i *trans*-izomera. Zbog malih količina, *cis*-izomer nije izoliran.

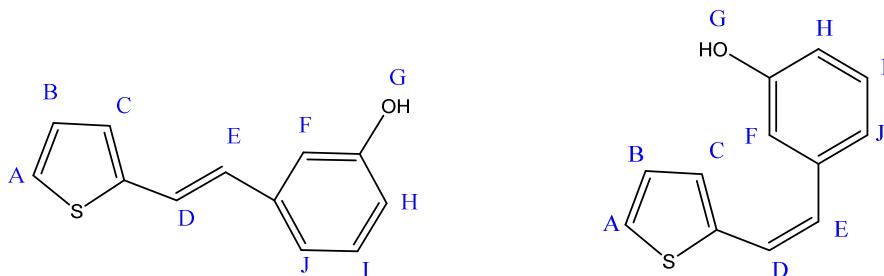


*trans*-**6**

**(E)-4-(2-(5-metiltiofen-2-il)vinil)fenol (trans-6):** 19 mg (izolirano 3.8 %), bijeli prašak,  $R_f$  (PE/E = 15 %) = 0.6; UV (ACN)  $\lambda_{max}$ /nm ( $\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ ): 353 (sh, 15078), 337 (21567);  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 600 MHz)  $\delta$ /ppm: 7.33 (d, 2H,  $J$  = 7.2 Hz,  $H_F/H_G$ ), 7.00 (d, 1H,  $J$  = 16.1 Hz,  $H_E/H_D$ ), 6.81 – 6.78 (m, 3H,  $H_B/H_C/H_F/H_G$ ), 6.73 (d, 1H,  $J$  = 16.1 Hz,  $H_E/H_D$ ), 6.63 (s, 1H,  $H_B/H_C$ ), 4.84 (s, 1H,  $H_H$ ), 2.47 (s, 3H,  $H_A$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 150 MHz)  $\delta$ /ppm: 155.0, 141.1, 138.7, 130.3, 127.6, 126.6, 125.7, 120.3, 115.6, 15.6 (ne vidi se jedan signal).

#### **3-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenol (7)**

Nakon kolonske kromatografije uz sustav PE/E (0 – 30 %) dobiveno je 444 mg čistog *cis*-izomera, te 249 mg *trans*-izomera.



*trans*-7

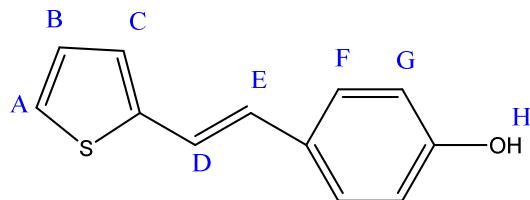
*cis*-7

**(E)-3-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenol (*trans*-7):** 249 mg (izolirano 24.9 %), bijeli prašak,  $R_f$  (PE/E = 30 %) = 0.63; UV (ACN)  $\lambda_{max}/\text{nm}$  ( $\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 328 (27224);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.22 – 7.18 (m, 3H) 7.06 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, H<sub>C</sub>), 7.04 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H<sub>J</sub>/H<sub>H</sub>), 7.00 (dd, 1H,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, H<sub>B</sub>), 6.94 (s, 1H, H<sub>F</sub>), 6.86 (d, 1H,  $J = 15.1$  Hz, H<sub>D</sub>/H<sub>E</sub>), 6.72 (dd, 1H,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, H<sub>I</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 155.8, 142.7, 138.8, 129.9, 127.8, 127.6, 126.3, 124.5, 122.3, 119.3, 114.7, 112.7

**(Z)-3-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenol (*cis*-7):** 444 mg (izolirano 44.4 %), žuto ulje,  $R_f$  (PE/E = 30 %) = 0.75; UV (ACN)  $\lambda_{max}/\text{nm}$  ( $\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ): 289 (11617);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.21 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, H<sub>H</sub>/H<sub>J</sub>), 7.09 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz, H<sub>A</sub>), 6.97 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz, H<sub>C</sub>), 6.92 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz, H<sub>H</sub>/H<sub>J</sub>), 6.89 (dd, 1H,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, H<sub>B</sub>), 6.82 (s, 1H, H<sub>F</sub>), 6.77 (dd, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, H<sub>I</sub>), 6.68 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz, H<sub>D</sub>/H<sub>E</sub>), 6.50 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz, H<sub>D</sub>/H<sub>E</sub>), 4.88 (s, 1H, H<sub>G</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 155.6, 139.6, 138.9, 129.9, 128.4, 128.3, 126.5, 125.7, 123.6, 121.4, 115.5, 114.6.

#### 4-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenol (8)

Nakon kolonske kromatografije uz sustav PE/E (0 – 20 %) dobiveno je 21 mg čistog *trans*-izomera. *Cis*-izomer u ovom slučaju nije izoliran zbog malih količina.



*trans*-8

**(E)-4-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenol (*trans*-8):** 21 mg (izolirano 4.2 %), bijeli prašak,  $R_f$  (PE/E = 30 %) = 0.4; UV (ACN)  $\lambda_{max}/\text{nm}$  ( $\varepsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) 352 (sh 13626), 333 (23297);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.34 (d, 2H,  $J = 8.3$  Hz, H<sub>F</sub>/H<sub>G</sub>), 7.16 (d, 1H,  $J = 5.0$  Hz, H<sub>A</sub>), 7.09 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz, H<sub>D</sub>/H<sub>E</sub>), 7.02 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H<sub>C</sub>), 6.99 (dd, 1H,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, H<sub>B</sub>), 6.87 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz, H<sub>D</sub>/H<sub>E</sub>), 6.81 (d, 2H,  $J = 7.4$  Hz, H<sub>F</sub>/H<sub>G</sub>), 4.80 (s, 1H, H<sub>H</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta/\text{ppm}$ : 155.2, 143.1, 130.0, 127.8, 127.7, 127.6, 125.4, 123.8, 119.9, 115.7.

## 5. Zaključak

Sa svrhom proučavanja biološke aktivnosti novih aktivnih heterocikličkih spojeva, Wittigovom reakcijom sintetizirani su novi 1,3-tiazolo-stilbeni i tieno-stilbeni (**2 – 8**). Prethodno je sintetizirana i tiazolna sol **1** iz 2,5-dimetil-1,3-tiazola koja je potrebna za dobivanje novih 1,3-tiazolo-stilbena. Reakcijom tiazolne ili tiofenske soli i odgovarajućeg aldehyda uz natrijev etoksid kao bazu i apsolutni etanol dobiveni su produkti **2 – 8** kao smjese *cis*- i *trans*-izomera. Kolonskom kromatografijom uspješno su razdvojeni *trans*-izomeri kao većinski, no *cis*-izomeri razdvojeni su u manjim količinama. Dobiveni spojevi spektroskopski su okarakterizirani UV/Vis i NMR tehnikama.

Sintetiziranim spojevima određivan je potencijal inhibicije enzima butirilkolinesteraze (BChE) pri čemu se zaključilo da na sposobnost inhibicije utječu položaj metilne skupine na tiazolnom prstenu kao i položaj hidroksilne skupine ne fenilnom prstenu. Najveću sposobnost inhibicije BChE pokazao je derivat *trans*-**2** sa hidroksilnom skupinom u *ortho*-položaju na fenilnom prstenu te s metilnom skupinom bliže atomu sumpora tiazolnog prstena. Ustanovljeno je da položaj metilne skupine na tiazolnom prstenu utječe i na antioksidacijska svojstva koja su također ispitivana pa je tako za derivat *trans*-**2** dokazano najbolje antioksidacijsko djelovanje od svih sintetiziranih 1,3-tiazolo-stilbena. Nakon razmatranja dobivenih rezultata uočljivo je da je najzanimljiviji spoj ovoga istraživanja derivat *trans*-**2**.

## 6. Literatura

1. Ji Ram V., Sethi A., Nath M., Pratap R., Five-Membered Heterocycles, The Chemistry of Heterocycles., Amsterdam: Elsevier **1** (2019) 414–415.
2. Thakur S., Sharma R., Yadav R., Sardana S., The Potential of Thiazole Derivatives as Antimicrobial Agents, Chem. Proc., **12**(1) (2022) 36.
3. Frija L. M. T., Pombeiro A. J. L., Kopylovich M. N., Coordination chemistry of thiazoles, isothiazoles and thiadiazoles, Coordination Chemistry Reviews., **308** (2016) 32–55.
4. Petrou A., Fesatidou M., Geronikaki A., Thiazole Ring, A Biologically Active Scaffold, Molecules., **26**(11) (2021) 1–2.
5. Rasmussen S.C., Uzelac E.J., Synthesis of Brominated Thiazoles via Sequential Bromination Debromination Methods, The Journal of Organic Chemistry., **82**(11) (2017) 5947–5951.
6. Pammer F., Passlack U., Head-to-Tail Regioregular Polythiazole Prepared via Kumada-Coupling Polycondensation, ACS Macro Letters., **3**(2) (2014) 170–174.
7. [https://library.ndsu.edu/ir/bitstream/handle/10365/29091/Uzelac\\_ndsu\\_0157D\\_11898.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://library.ndsu.edu/ir/bitstream/handle/10365/29091/Uzelac_ndsu_0157D_11898.pdf?sequence=1&isAllowed=y) (pristup 9.7.2023.)
8. Sampson P., Grubb A., Schmidt M., Seed A., Convenient Preparation of Halo-1,3-thiazoles: Important Building Blocks for Materials and Pharmaceutical Synthesis, Synthesis., **44**(07) (2012) 1026–1029.
9. Stanetty P., Schnürch M., Mihovilovic, M. D., Halogenated 2'-Chlorobithiazoles via Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, The Journal of Organic Chemistry., **71**(10) (2006) 3754–3761.
10. Sampson P., Grubb A., Schmidt M., Seed A., Convenient Preparation of Halo-1,3-thiazoles: Important Building Blocks for Materials and Pharmaceutical Synthesis, Synthesis., **44**(07) (2012) 1026–1029.
11. <https://ehs.stanford.edu/reference/information-on-pyrolytic-compounds> (pristup 9.7.2023.)
12. Athmani S., Bruce A., Iddon B., Azoles. Part 8. Metallation and bromine lithium exchange reactions of polyhalogenothiazoles, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions., **1**(2) (1992) 215–219.

13. Schnürch M., Spina M., Khan A. F., Mihovilovic M. D., Stanetty, P., Halogen dance reactions—A review. *Chem. Soc. Rev.*, **36**(7) (2007) 1046–1057.
14. Hussain R., Ullah H., Rahim F., Sarfraz M., Taha M., Iqbal R., Rehman W., Khan S., Shah S. A. A., Hyder S., et al. Multipotent Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease: Synthesis, Biological Analysis and Molecular Docking Study of Benzimidazole-Based Thiazole Derivatives, *Molecules.*, **27**(18) (2022) 6087.
15. Giacobini E., *Neurochemical Research.*, **28**(3/4) (2003) 515–522.
16. Shiyang Z., Gangliang H., The biological activities of butyrylcholinesterase inhibitors, *Biomedicine & Pharmacotherapy.*, **146** (2022) 112556.
17. Auld DS., Kornecook T.J., Bastianetto S., Quirion R., Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition, and treatment strategies, *Prog Neurobiol.*, **68**(3) (2002) 209–245.
18. Scheltens P., De Strooper B., Kivipelto M., Holstege H., Chételat G., Teunissen C. E., van der Flier W. M., Alzheimer's disease, *The Lancet.*, **397**(10284) (2021) 1577–1590.
19. Swinney D. C., Molecular Mechanism of Action (MMoA) in Drug Discovery, *Annual Reports in Medicinal Chemistry.*, **46** (2011) 301–317.
20. Liu J. C., Chen B., Yang J. L., Weng J. Q., Yu Q., Hu D. X., Design, Synthesis and Cytotoxicity of Thiazole-Based Stilbene Analogs as Novel DNA Topoisomerase IB Inhibitors, *Molecules.*, **27**(3) 1009 (2022).
21. Soren B. C., Dasari J. B., Ottaviani A., Iacovelli F., Fiorani P., Topoisomerase IB: a relaxing enzyme for stressed DNA, *Cancer Drug Resist.*, **3**(1) (2020) 18–25.
22. Ewesuedo R. B., Ratain M. J., Topoisomerase I Inhibitors, *Oncologist.*, **2**(6) (1997) 359 –364.
23. Zhang J., Zhu Y., Weng J., Yu Q., Yuan J., Chen J., Synthesis and biological activity of natural stilbene-inspired substituted styrylthiazole derivates, *Chin. J. Org. Chem.*, **40** (2020) 1055–1061.
24. Mahesh K., Karpagam S., Synthesis and Optoelectronic Properties of Thiophene Donor and Thiazole Acceptor Based Blue Fluorescent Conjugated Oligomers, *Journal of Fluorescence.*, **26**(4) (2016) 1457–1466.
25. Lin Y., Fan H., Li Y., Zhan X., Thiazole-Based Organic Semiconductors for Organic Electronics, *Advanced Materials.*, **24**(23) (2012) 3087–3106.
26. Seo D., Park J., Shin T. J., Yoo P. J., Park J., Kwak K., Bathochromic shift in absorption spectra of conjugated polymer nanoparticles with displacement along backbones, *Macromolecular Research.*, **23**(6) (2015) 574–577.

27. Bundgaard E., Krebs F., Low band gap polymers for organic photovoltaics, *Solar Energy Materials and Solar Cells.*, **91**(11) (2007) 954–985.
28. Panchamukhi S. I., Belavagi N., Rabinal M. H., Khazi I. A., Synthesis and Optoelectronic Properties of Symmetrical Thiophene Based 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles: Highly Fluorescent Materials for OLED Applications, *Journal of Fluorescence.*, **21**(4) (2011) 1515–1519.
29. Lu Q., Yu Q., Zhu Y. B., Weng J. Q., Yuan J., Hu D. X., Tan C. X., Novel stilbene analogues containing thiazole moiety: Synthesis, biological evaluation and docking study, *Journal of Molecular Structure.*, **1180** (2019) 780–786.
30. De Filippis B., Ammazzalorso A., Amoroso R., Giampietro L., Stilbene derivatives as new perspective in antifungal medicinal chemistry, *Drug Dev Res.*, **80**(3) (2019) 285–293.
31. Mizuno C. S., Schrader K. K., Rimando A. M., Algicidal Activity of Stilbene Analogues, *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, **56**(19) (2008) 9140–9145.
32. Stock S. P., Kusakabe A., Orozco R. A., Secondary Metabolites Produced by Heterorhabditis Symbionts and Their Application in Agriculture: What We Know and What to Do Next, *J Nematol.*, **49**(4) (2017) 373–383.
33. [https://sr.wikipedia.org/wiki/Aedes\\_aegypti](https://sr.wikipedia.org/wiki/Aedes_aegypti) (pristup 9.7.2023.)
34. Weng J. Q., Ali A., Estep A., Becnel J., Meyer S. L. F., Wedge D. E., Jacob M., Rimando A. M., Synthesis and biological evaluation of 3,5-dimethoxystilbene analogs, *Chem. Biodivers.*, **13** (2016) 1165–1177.
35. Biernasiuk A., Berecka-Rycerz A., Gumieniczek A., Malm M., Łączkowski K. Z., Szymańska J., Malm A., The newly synthesized thiazole derivatives as potential antifungal compounds against *Candida albicans*, *Appl Microbiol Biotechnol.*, **105**(16–17) (2021) 6355–6367.
36. Soliman N. N., Abd El Salam M., Fadda A. A., Abdel-Motaal M., Synthesis, Characterization and Biochemical impacts of some new bioactive sulfonamide thiazole derivatives as potential insecticidal agents against the cotton leafworm, *Spodoptera littoralis*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, **68** (2020) 5790–5805.
37. Dou D., He G., Li Y., Lai Z., Wei L., Alliston K. R., Groutas W. C., Utilization of the 1,2,3,5-thatriazolidin-3-one 1,1-dioxide scaffold in the design of potential inhibitors of human neutrophil proteinase 3, *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*, **18**(3) (2010) 1093–1102.

## **7. Životopis**

Lucija Živko [REDACTED] Pohađala je osnovnu školu „Braća Radić“, a zatim gimnaziju „Fran Galović“ u Koprivnici. Maturirala je 2020. godine te iste godine upisuje studij Primijenjena kemija na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnica je STEM stipendije (ak. god. 2021./2022.) i stipendije za izvrsnost Sveučilišta u Zagrebu (ak. god. 2022./2023.). Stručnu praksu odradila je u Podravki u Koprivnici u organizacijskoj cjelini Kontrola kvalitete.