Sinteza biološki aktivnih bis-triazolnih dimera purina i purinskih izostera

Stipaničev, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:149:619732

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Nikolina Stipaničev

Sinteza biološki aktivnih bis-triazolnih dimera purina / Synthesis of biologically active bis-triazolyl dimers of purine and purine isosters

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva:

Silvana Raić-Malić, prof. dr. sc.
Andrijana Meščić, dr. sc.
Šime Ukić, doc. dr. sc.

Zagreb, srpanj 2017.

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Silvani Raić-Malić na predloženoj temi, stručnom vođenju te pomoći i savjetima oko izrade rada.

Posebno se zahvaljujem mag. appl. chem. Andrei Bistrović na velikoj pomoći, puno dobre volje, truda i strpljenja prilikom odrade eksperimentalnog dijela te pisanja rada.

Također zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije na pomoći i ugodnoj radnoj atmosferi.

Veliko hvala obitelji i bližnjima na podršci tijekom cijelog školovanja.

SAŽETAK

Cilj ovog rada bila je sinteza novih potencijalno biološki aktivnih 1,4-disupstituiranih bis-1,2,3-triazolilnih dimera 6-supstituiranih-7-deazapurina (**6a–6d**, **8c, 8d**, **9a**, **9c**, **9d**) i 6-supstituiranih purinskih analoga (**11a–11d**, **13a**, **13b**, **13d**, **15a, 15c, 15d**). Purinski spojevi su alkiliranjem s 1,2-dibrometanom prevedeni u *N*-brometilne derivate (**2a–2e**), iz kojih su potom nukleofilnom supstitucijom priređeni odgovarajući azidi (**3a–3e**). Bis-triazolni derivati pripravljeni su "klik" reakcijom, azid-alkin cikloadicijom kataliziranom bakrom(I), između odgovarajućeg azida i 4 različita terminalna dialkina. Reakcije dobivanja bis-1,2,3-triazolilnih dimera provedene su u različitim uvjetima: primjenom ultrazvuka, klasičnom sintezom pri sobnoj temperaturi te uporabom dušikovog liganda, *N*,*N*-diizopropiletilamina (DIPEA). Rezultati pokazuju da klasični sintetski pristup i uporaba dušikovog liganda pogoduju stvaranju mono-1,2,3-triazolilnog alkina (**7b**, **7d**, **12a–12c**, **14b**, **14c**, **16a**, **16c**, **16d)** te da se primjenom ultrazvuka postiže veća selektivnost i znatno skraćuje reakcijsko vrijeme.

Konačno, amino-derivati bis-1,2,3-triazolilnih purinskih dimera (**11a–11d**, **13a–13d**, **15a**, **15c**, **15d**) priređeni su u mikrovalnom reaktoru supstitucijom halogenog atoma na purinskim bazama odgovarajućim aminom uz primjenu vode kao otapala.

Strukture svih priređenih spojeva potvrđene su ^{1}H i ^{13}C NMR spektroskopijom te masenom spektrometrijom.

Ključne riječi: *bis-1,2,3-triazoli, purinski izosteri, azid-alkin cikloadicija, "klik" kemija, ultrazvučna kemija, mikrovalna kemija*

SUMMARY

The aim of this work was the synthesis of novel potentially biologically active 1,4-disubstituted bis-1,2,3-triazolyl dimers with purine isosteres such as 6-substituted-7-deazapurines (**6a–6d**, **8a**–**8d**, **9a–9d**) and 6-substituted purine analogs (**11a–11d**, **13a**–**13d**, **15a**, **15c**, **15d**). Purine compounds were alkylated with 1,2-dibromoethane to obtain *N*-bromoethynyl derivatives (**2a–2e**), which were subsequently transformed by substitution into corresponding azides (**3a–3e**). Bis-triazolyl derivatives were prepared by copper-catalyzed "click" chemistry approach using corresponding azides and various terminal dialkynes. Reactions to obtain bis-1,2,3-triazolyl dimers were carried out applying different conditions such as: ultrasonic irradiation, classic synthesis at room temperature and using nitrogen ligand, *N*,*N*-diisopropylethylamine (DIPEA). Results show that formation of mono-1,2,3-triazolyl alkyne (**7b**, **7d**, **12a–12c**, **14b**, **14c**, **16a**, **16c**, **16d)** side-product occured in classic synthesis and using nitrogen ligand. On the other hand, the ultrasonic irradiation contributed to higher reaction selectivity and significantly reduced the time of reaction.

Finally, amine derivatives of bis-1,2,3-triazoles (**11a–11d**, **13a–13d**, **15a**, **15c**, **15d**) were prepared under microwave irradiation by substitution of the halogen atom on purine ring with corresponding amine in an aqueous medium.

The structures of all synthesized compounds were confirmed by ^{1}H i ^{13}C NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: *bis-1,2,3-triazoles, purine isosters, azide-alkyne cycloaddition, "click" chemistry, sonochemistry, microwave chemistry*

SADRŽAJ

1. UVOD.....1

2. OPĆI DIO.....2

2.1. Purini.....2

2.1.1. Purinski derivati i njihova biološka aktivnost.....3

2.1.2. Bioizosteri purina.....5

2.1.2.1. 7-deazapurini i njihova biološka aktivnost.....9

2.1.3. Bispurini i bispurinski analozi.....10

2.2. Triazoli.....12

2.3. "Klik" kemija.....14

2.3.1. Azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom (CuAAC).....15

2.3.2. Uvjeti provođenja reakcije.....17

2.4. Zelena kemija.....18

2.4.1. Sinteze potpomognute ultrazvukom.....18

2.4.2. Sinteze potpomognute mikrovalovima.....20

3. EKSPERIMENTALNI DIO.....21

3.1. Opće napomene.....21

3.2. Pregled sintetiziranih spojeva.....22

3.3. Priprava spojeva.....26

3.3.1. Općeniti posupak za priprave 6-amino supstituiranih purinskih baza.....26

3.3.2. Općeniti postupak priprave *N*-brometilnih purinskih izostera.....26

3.3.3. Općeniti postupak priprave azidnih derivata.....28

3.3.4. 1,4-bis(prop-2-iniloksi)benzen.....29

3.3.5. 4,4'-bis(prop-2-in-1iloksi)-1,1'-bifenil.....30

3.3.6. Općeniti postupak sinteze 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata....30

3.3.7. Općeniti postupak priprave 6-aminskih bis-pirolo[2,3-*d*]pirimidinskih derivata.....34

3.3.8. Općeniti postupak sinteze mono- i bis-6-aminskih purinskih derivata.....36

4. REZULTATI I RASPRAVA.....44

4.1. Sinteze spojeva.....44

4.2. Analiza spektara ^{1}H i ^{13}C NMR spektroskopije te masene spektrometrije.....50

5. ZAKLJUČAK.....52

6. LITERATURA.....53

7. ŽIVOTOPIS.....58

1. UVOD

Heterocikički dušikovi spojevi su široko rasprostranjeni u prirodi te čine jednu od najznačajnijih strukturnih komponenti u različitim lijekovima.[1] Jedni od najpoznatijih heterocikličkih dušikovih spojeva su purini i pirimidini. Oni čine gradivne jedinice različitih molekula ključnih za život, poput DNK ili RNK, koje sadrže genetsku informaciju i bitne su za prirodne procese u stanici. [2]

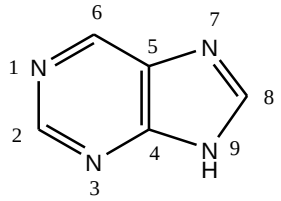
Jedna od najraširenijih bolesti današnjice je rak, a obuhvaća skupinu bolesti koje karakterizira nekontroliran rast, dioba i širenje stanica, što uzrokuje primarne tumore koji mogu metastazirati i uništiti druga zdrava tkiva. Uzročnik je 13% smrti diljem svijeta, a karakterističan je za razvijenije zemlje. Nastaje zbog promjena u genetskom materijalu stanice - DNK, no može nastati i zbog promjena u strukturama histona i kromatina.[3] Nažalost, pronaći dobar antitumorski lijek nije jednostavan zadatak;[4] uz antitumorsku terapiju vežu se razni problemi poput nespecifične toksičnosti, velike razlike između rezultata *in vitro* i *in vivo* modela ispitivanja biološkog djelovanja lijeka te razvijanja otpornosti stanica na lijek.[3]

S obzirom na ograničenja u primjeni postojećih lijekova, stalna je potreba za pronalaskom boljih, selektivnijih i djelotvornijih potencijalnih lijekova.[5] Neke od strategija u racionalnom pristupu dizajniranja lijekova obuhvaćaju molekulsku hibridizaciju i primjenu bioizosterije molekula. Bioizosteri purina se zbog male razlike u strukturi u usporedbi s purinima vežu za purinske receptore i djeluju kao inhibitori kinaza.[5] Molekulskom hibridizacijom se povezuju dva ili više farmakofora (podjedinica) s ciljem dizajniranja nove molekule koja ima bolja svojstva i učinkovitost; na taj način se može djelovati na više bioloških meta odjednom samo jednom molekulom.[6] Jednostavan, brz i učinkovit način povezivanja molekula predstavlja azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom(I) i njenom primjenom se kao poveznica dobiva 1,2,3-triazolni prsten, koji ima širok spektar biološkog djelovanja.[7,8]

2. OPĆI DIO

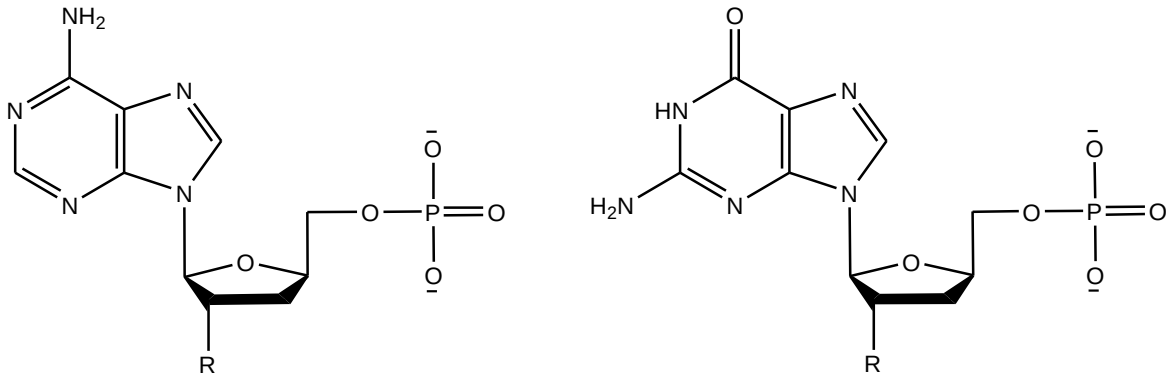
2.1. Purini

Purin (imidazo[4,5-*d*]pirimidin) u svojoj strukturi sadrži kondenzirani pirimidinski i imidazolni prsten. Prvi ga je sintetizirao Emil Fischer 1898. godine iz mokraćne kiseline izolirane iz bubrežnih kamenaca.[5,9] Kroz niz različitih transfomacija dokazao je da su prirodni derivati purina (adenin, ksantin, kafein, mokraćna kiselina i gvanin) zapravo različite varijacije hidroksi- i amino-derivata purinske jezgre.[5]



Slika 1. Purinski prsten.

Purinski nukleozidi i nukleotidi imaju važnu ulogu u raznim biološkim procesima. Osim što u monofosfatnom obliku čine osnovne gradivne jedinice nukleinskih kiselina, sastavni su dio energetskih kofaktora (adenozin-trifosfat, ATP i gvanozin-trifosfat, GTP), koenzima ključnih za oksido-redukcijske reakcije (NADH, FAD), a djeluju i kao važni sekundarni glasnici te sudjeluju u staničnoj signalizaciji.[10,11]



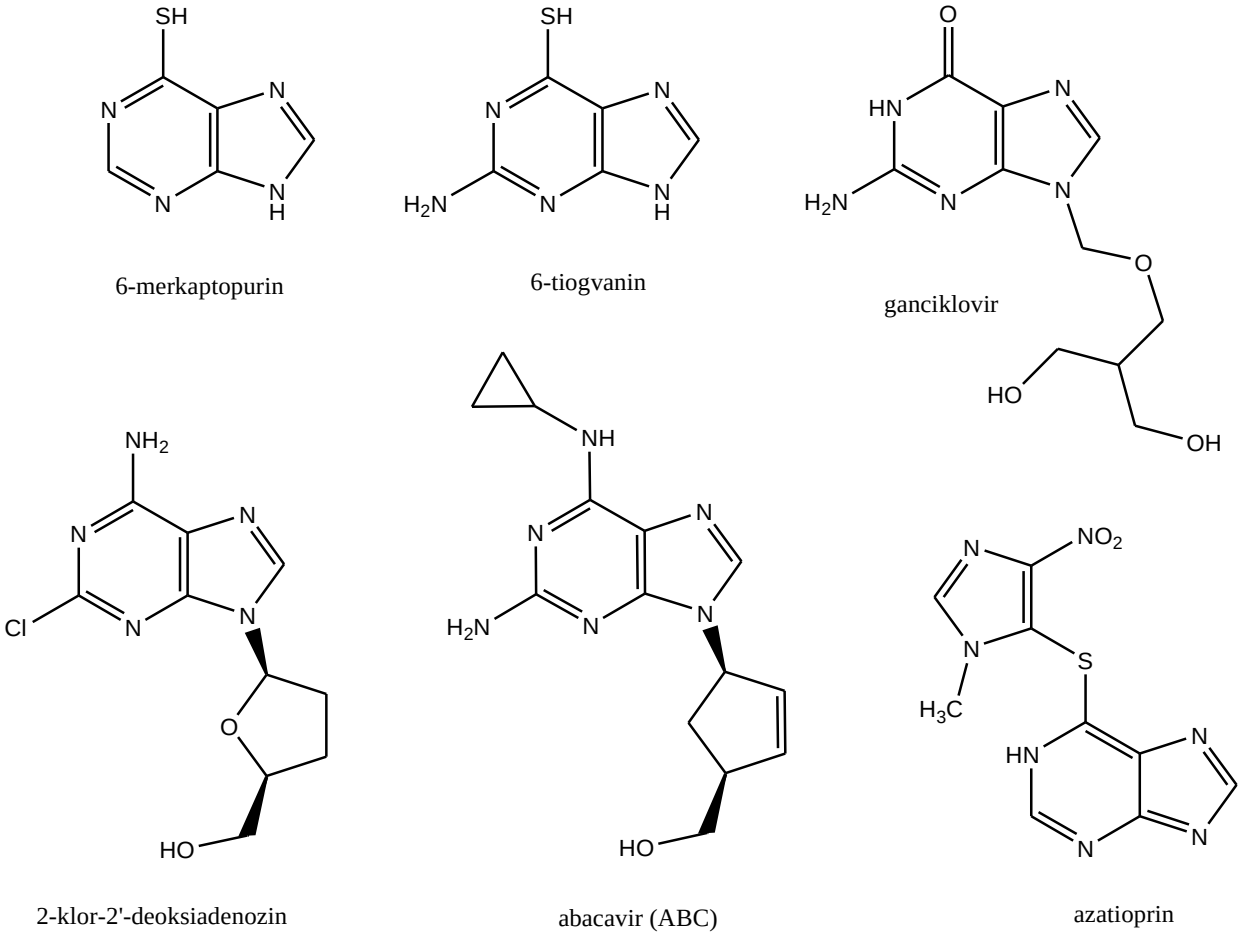
R= OH: adenozin monofosfat (AMP)
R= H: 2'-deoksiadenozin monofosfat (dAMP)

R= OH: gvanozin monofosfat (GMP)
R= H: 2'-deoksigvanozin monofsfat (dGMP)

Slika 2. Purinski nukleotid-monofosfati kao gradivne jedinice deoksiribonukleinskih i nukleinskih kiselina.

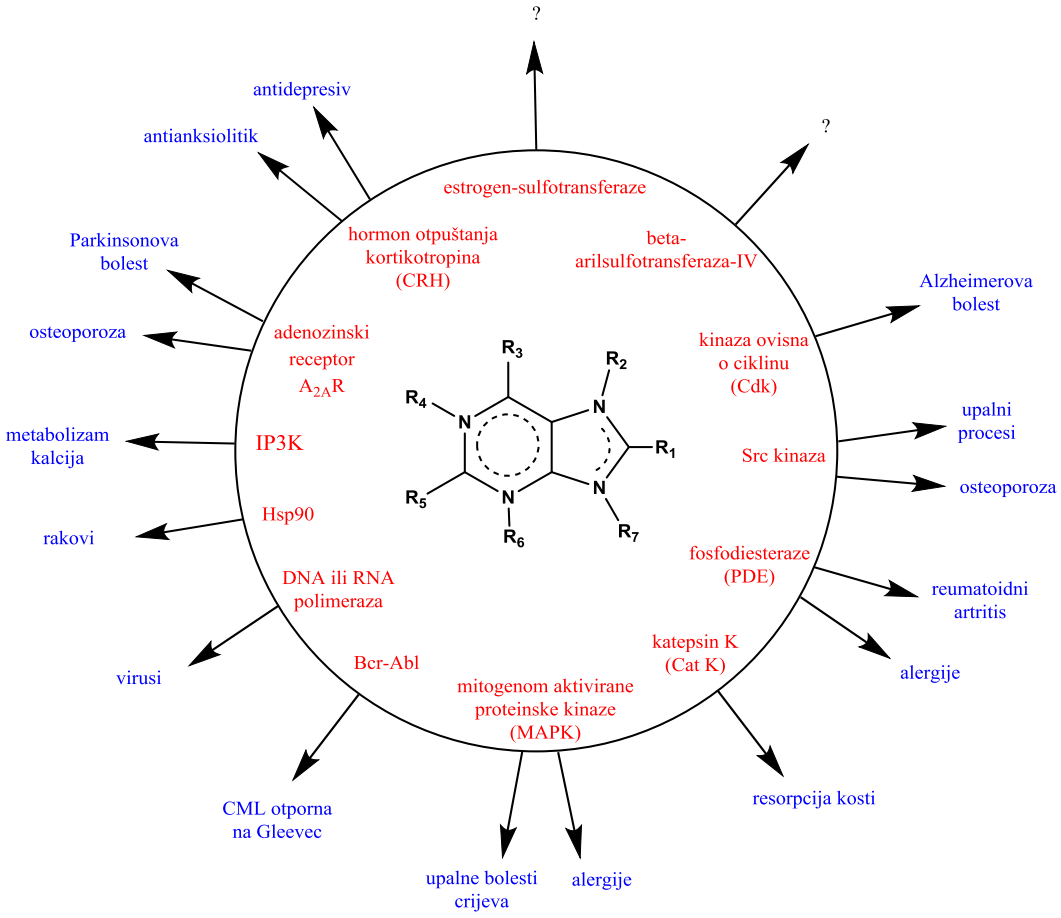
2.1.1. Purinski derivati i njihova biološka aktivnost

Velik broj enzima i proteina ključnih za stanične procese prepoznaje purinsku jezgru[12,13] i pokazalo se da purini mogu prelaziti membransku barijeru i aktivnim i pasivnim putem.[9] Stoga je purin molekula od iznimne važnosti za medicinsku kemiju[1] te su poznati brojni purinski lijekovi koji se koriste kao antitumorski agensi (6-merkaptopurin, tiogvanin),[10,11] u terapiji protiv sistemne mastocistoze (2-klor-2'-deoksiadenozin),[10] virusnih infekcija (uzrokovanih HIV-om: abacavir; ili onih uzrokovanih virusom Herpesa: ganciklovir),[15,16] te u odbacivanju transplatiranih organa (azatioprin).[17]



Slika 3. Poznati purinski lijekovi

Nadalje, purini imaju brojne potencijalne primjene, koje uključuju purine kao induktore interferona,[18-20] antibakterijske,[21,22] i antimikobakterijske[23] agense, ligande adenozinskih receptora,[24] modulatore receptora za otpuštanje kortikotropina,[25] te kao inhibitore mikrotubula,[26] Hsp90,[27] leukotrien A_4 hidrolaze,[28] sulfotransferaze,[29] fosfodiesteraze,[30,31] transporta nukleozida[32] i raznih kinaza.



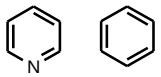
Slika 4. Potencijalna primjena purinskih derivata kao lijekova; crvnom bojom su označene mete djelovanja, a plavom potencijalne primjene koje proizlaze iz djelovanja na metu.[1]

Polifunkcionalizirani purini se mogu prirediti iz različito aktiviranih purinskih intermedijara reakcijama nukleofilne supstitucije, reakcijama kataliziranim s prijelaznim metalima, *N*-alkiliranjem/aciliranjem, te Vorbrüggenovom reakcijom.[5] Uvođenje supstituenata u položaje 2, 6 i/ili 9 se pokazalo ključno za povećanje učinkovitog i selektivnog vezanja na različite kinaze te djelovanja na različite tumorske stanice.[5,33,34]

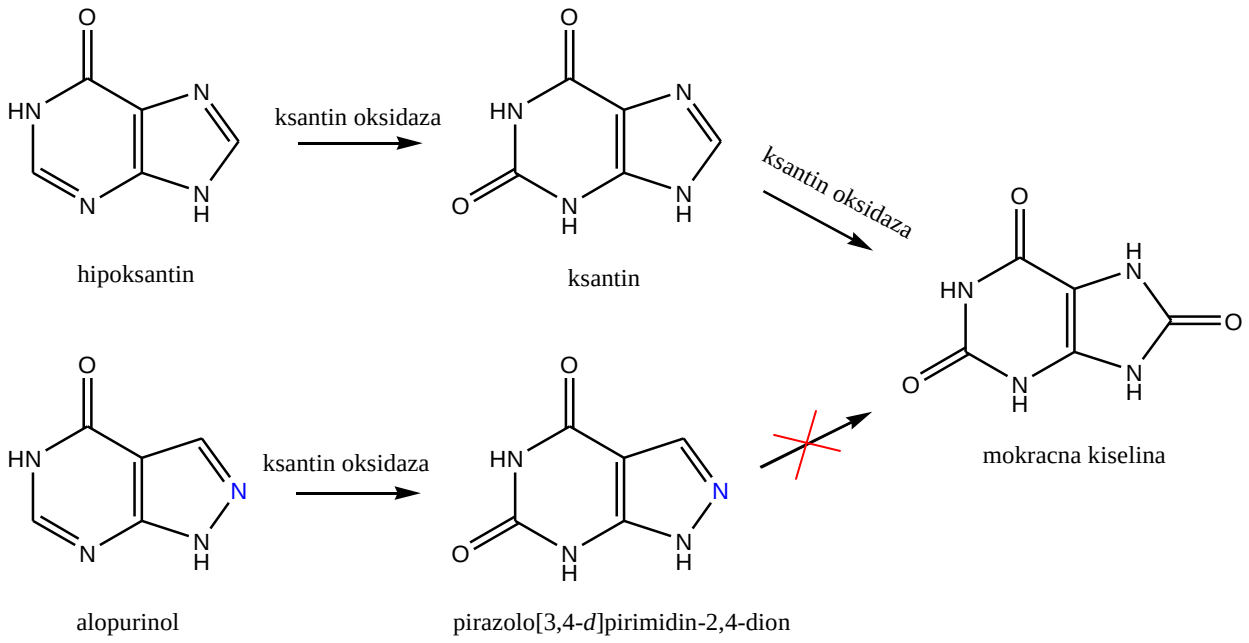
2.1.2. Bioizosteri purina

S obzirom na ograničenja u primjeni postojećih lijekova zbog njihove citotoksičnosti te nedovoljne selektivnosti, stalna je potreba za pronalaskom boljih, selektivnijih i djelotvornijih potencijalnih lijekova.[4] Bioizosterija je jedan od pristupa u racionalnom razvoju lijekova u kojem se primjenjuje molekularna modifikacija na predvodnom spoju s ciljem poboljšanja farmakološkog djelovanja, selektivnosti za određeni receptor/enzim ili u svrhu optimiziranja farmakokinetike lijeka.[35] Koncept izosterije prvi je predlozio Irving Langmuir 1919. godine,[37] dok je termin bioizostera predstavio Friedman 1950. godine definirajući ih kao spojeve koji izazivaju slične biološke učinke.[38] Bioizosteri podrazumijevaju spojeve ili skupine atoma koji sadrže slične oblike i dimenzije molekula, približno jednaku raspodjelu elektrona, dok posjeduju slična fizikalna svojstva i imaju slično djelovanje.[36] Dijele se na klasične bioizostere, atome ili funkcionalne grupe sličnih strukturnih karakteristika i jednakog broja atoma, koji svojim oblikom pristaju u mjesta vezanja, i neklasične bioizostere, koji obuhvaćaju funkcionalne skupine sličnih specifičnih interakcija s ciljanim proteinom.[39]

Tablica 1. Klasični i neklasični bioizosteri.[35]

Klasični bioizosteri				
Monovalentni	Divalentni	Trivalentni	Tetravalentni	Prstenaste strukture
-F, -Cl, -Br	$-CH_2-$	=CH-	=C=	
-I, $-SH_2$, $-PH_2$	-O-	=N-	=Si=	
$-CH_3$, -OR	-S-	=P-	=N+=	
-OH, $-NH_2$	-Se-	=As-	=P+=	
Neklasični bioizosteri				
--CO	-COOH	-H	-CONH-	$-CF_3$
$--CO_2-$, $-SO_2-$		-F		-CN

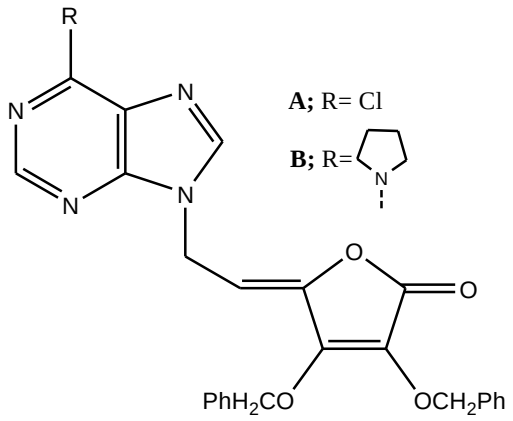
Primjer zamjene atoma ugljika u purinskom prstenu s atomom dušika je spoj alopurinol, koji inhibira oksidaciju hipoksantina do mokraćne kiseline. S obzirom da kod bolesti gihta dolazi do nakupljanja urata (soli mokraćne kiseline) u zglobovima, primjenjuje se kod tog oboljenja.[40] Hipoksantin se u organizmu oksidira do ksantina pomoću ksantin oksidaze te isti enzim zatim prevodi ksantin u mokraćnu kiselinu. Alopurinol je također supstrat tog enzima i biva preveden u ksantinski izoster pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-2,4-dion. S obzirom da produkt reakcije ima dušikov atom na položaju 8 u purinskom prstenu, na tom mjestu ne dolazi do oksidacije, a zbog slobodnog elektronskog para produkt se jače veže za enzim elektrostatskim interakcijama te ga na taj način inhibira.[40,41]

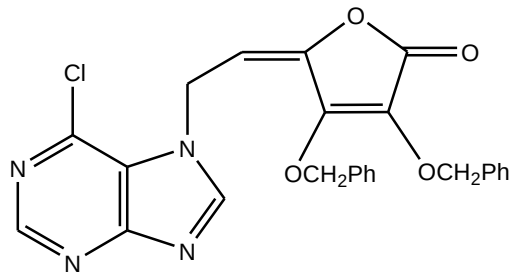


Slika 5. Primjer bioizosterije purina - inhibicijsko djelovanje alopurinola.

Strukturnim promjenama na šećernoj komponenti ili bazi u nukleotidu priređen je velik broj nukleozidnih analoga sa istaknutim antitumorskim i antivirusnim djelovanjem. Purinski analozi s acetilnim derivatom L-askorbinske kiseline kao šećernim mimetikom inhibiraju stanice leukemije (L1210), leukemije limfoblasta (CEM), akutne limfoblasticne leukemije (Molt4), karcinoma dojke (FM3A),[42] vrata grlića maternice (HeLa) i gušterače (MiaPaCa-2).[43] Također su

pokazali antivirusnu aktivnost, djelujući na Varicella-Zoster virus (VZV) i citomegalovirus (CMV). Najbolje antitumorsko djelovanje pokazao je 6-klorpurinski *N*7-izomer, dok je 6-aminopurinski *N*9-izomer pokazao je selektivno antitumorsko i jače antivirusno djelovanje od odgovarajućeg kloriranog analoga (slika 6).[42]





C

Inhibicijsko djelovanje na proliferaciju stanica, IC_{50} / μM

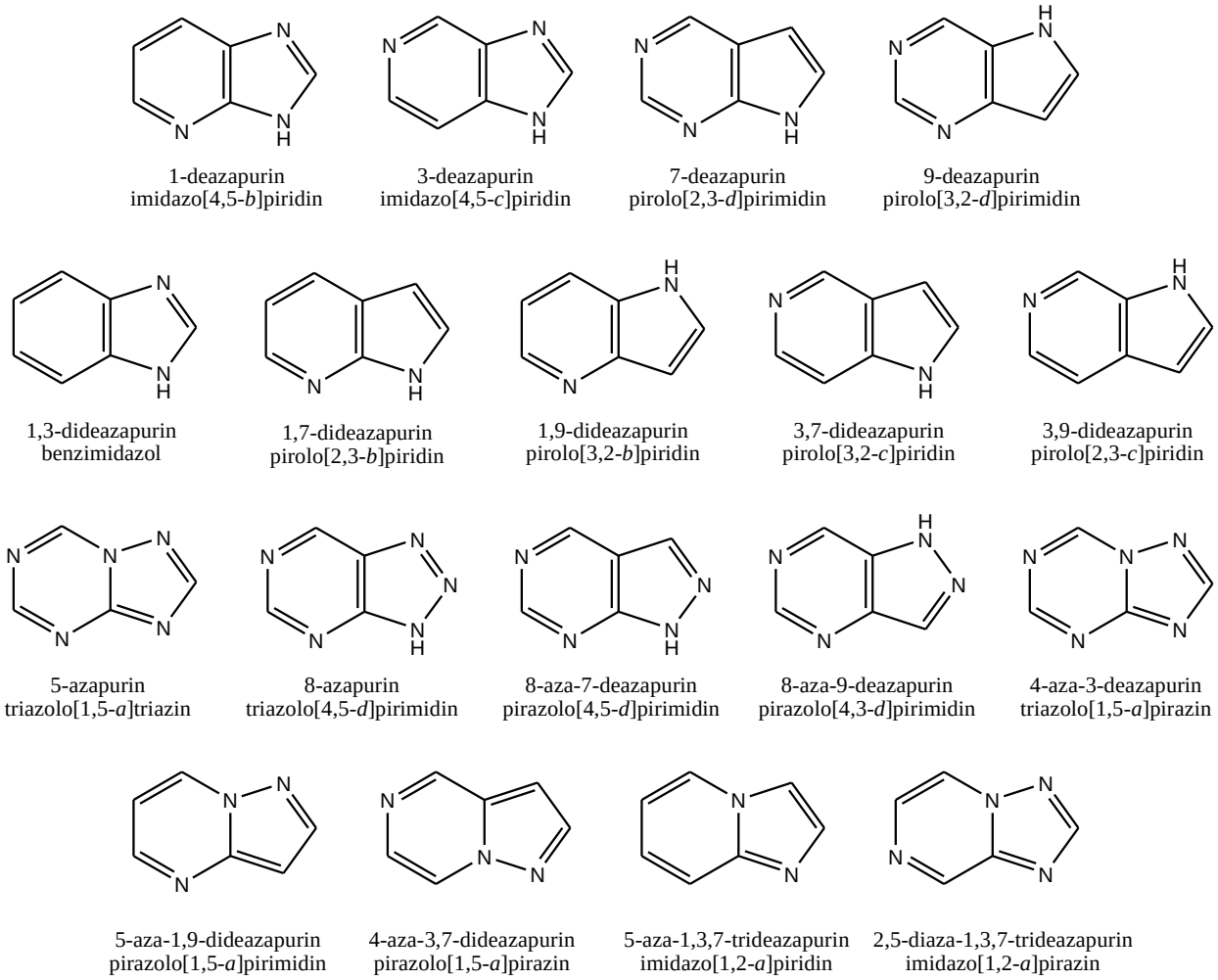
Spoj	L1210/0	FM3A/0	Molt4/C8	CEM/0
A	11,6	16,4	14,8	15,9
B	110	≥ 200	3,9	5,8
C	4,1	11,4	6,8	4,4

Antivirusno djelovanje, IC_{50} / μM

VZV				
Spoj	YS	OKA	07/1	YS/R
A	> 5	> 5	> 5	> 5
B	1,5	1,2	2,8	0,6
C	> 5	5,0	> 5	3,8

Slika 6. Biološko djelovanje nukleozidnih purinskih mimetika.[42]

Daljnja istraživanja na ovom polju su rezultirala sintezom mnogih sličnih heterocikličkih sustava poput aza- i deazapurinskih izostera. Azapurini su purinski izosteri kod kojih je jedan ili više atoma ugljika purinskog prstena zamijenjeno dušikovim atomom, dok su deazapurini purinski izosteri kod kojih je jedan ili više atoma dušika zamijenjeno ugljikovim atomom (slika 7). Takvi su spojevi pokazali izraženo biološko djelovanje: antivirusno, antitumorsko i antituberkulostatsko.[39,40]

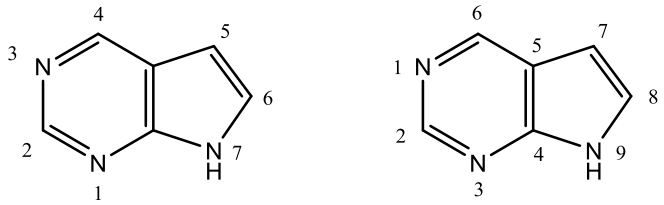


Slika 7. Aza- i deazapurinski izosteri.[5]

Bioizosterija predstavlja uspješnu strategiju u racionalnom razvoju lijekova, kojom se postižu modifikacije u molekuli te dizajn novih terapeutskih tvari razlicitih farmakoloških skupina. Takav pristup u racionalnom razvoju lijekova rezultira stvaranjem novih klasa predvodnih spojeva s agonističkom ili antagonističkom aktivnošću, smanjenim brojem sintetskih koraka te povećanjem šansi u pronalaženju spojeva koji su djelotvorniji i manje štetni za organizam. [35]

2.1.2.1. 7-deazapurini i njihova biološka aktivnost

7-deazapurini (pirolo[2,3-*d*]pirimidini) su purinski izosteri kod kojih je atom dušika na položaju 7 u purinskom prstenu zamijenjen ugljikovim atomom (slika 8). Zbog male razlike u strukturi u odnosu na purin, mogu djelovati kao antimetaboliti u *de novo* biosintezi purina te umetati se u DNK i RNK okosnicu umjesto purinskih baza s ciljem inhibicije sinteze i replikacije.

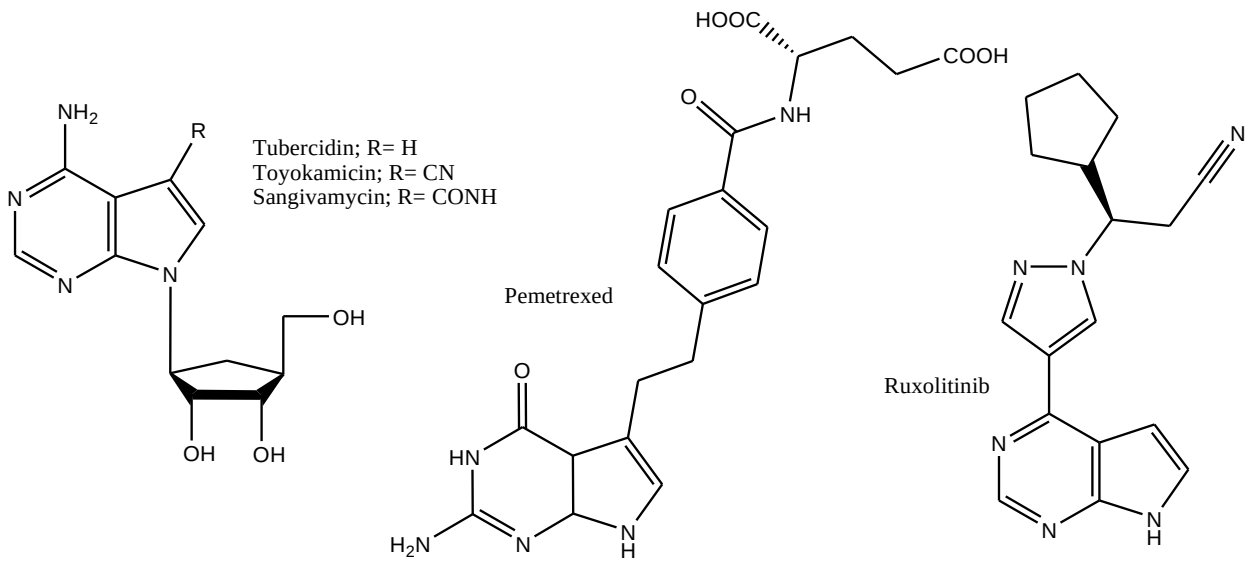


Slika 8. 7-deazapurinski prsten numeriran prema a) pirolo[2,3-*d*]pirimidinu i b) purinu.

7-deazapurinski nukleozidi su prisutni u prirodi u obliku tubercidina, toyokamicina i sangivamycina (slika 9). Svi ti spojevi posjeduju razna biološka djelovanja, od antibiotskog do antivirusnog i antitumorskog.[47,48] Priređeni su različiti 7-deazapuriniski derivati s antibakterijskim, antitumorskim, antivirusnim, antiinflamantornim i antihiperglikemičnim djelovanjem.[46] Pudlo i suradnici[49] priredili su različite 7-deazapurine supstituirane u položaju 7 i 9. 7-Halogenirani analozi pokazali su snažnu inhibitornu aktivnost na stanice leukemije, L1210 te antivirusno djelovanje na HSV-1 i CMV. Najbolju antitumorsku aktivnost pokazao je bromirani analog (IC_{50}(L1210) = 0,7μM), dok nesupstituirani i metilni analozi nisu pokazali značajniju aktivnost.

Supstitucijom u položajima 2, 6, 7 i 9 priređeni su brojni analozi 7-deazapurina s antitumorskom aktivnošću, djelujući kao antifolati, inhibitori mikrotubulina, Hsp90, fokalne adhezijske kinaze, aurora-kinaza te VEGFR i PDGFR.[45]

Do danas su odobreni neki 7-deazapurinski lijekovi za liječenje karcinoma poput, Pemetrexeda , koji djeluje kao antifolat i odobren je za liječenje karcinoma pluća, te Ruxolitinib koji djeluje na karcinom koštane srži i krvnih stanica djelujući kao inhibitor janus-kinaza (JAK 1 i JAK 2) (slika 9).[45]

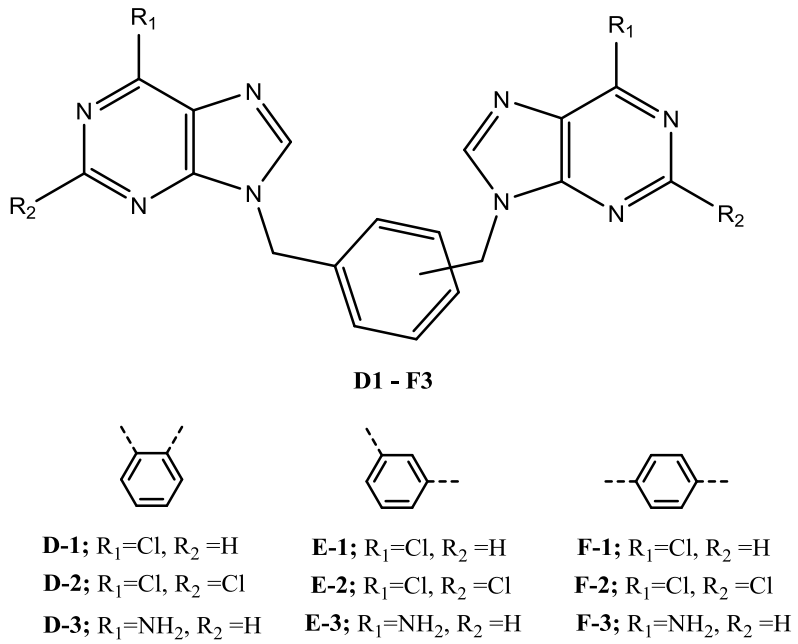


Slika 9. Prirodno prisutni 7-deazapurinski nukleozidi i odobreni 7-deazapurinski lijekovi.

2.1.3. Bispurini i bispurinski analozi

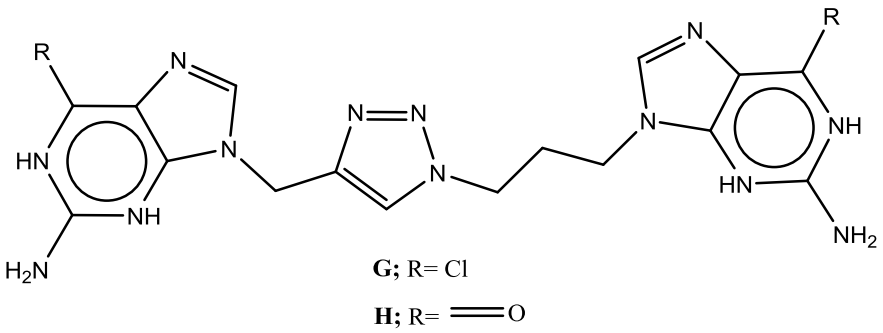
Heterociklički dimeri poput bispirolobenzodiazepina,[50] bisalkilaminofenilfurana[51] i bisbenzimidazola[52] pokazali su zanimljivo antitumorsko djelovanje. Ti dimeri, s acikličkim i cikličkim premosnicama, djeluju na DNA molekulu mehanizmima interkalacije i alkiliranja.

Kode i suradnici[53] priredili su bis-*N*9-purinske analoge povezane preko dimetilfenilnih i dimetilbisfenilnih premosnica u *para*-, *meta*- i *orto*- položaju. Bis-2,6-diklorpurinski analozi povezani *p*-dimetilfenilnom premosnicom su pokazali značajnu antitutumorsku aktivnost, dok su njihovi odgovarajući adeninski derivati pokazali slabije djelovanje. Ti derivati su ispitani na preko 60 različitih staničnih linija karcinoma pluća, debelog crijeva, središnjeg živčanog sustava (CNS), jajnika, dojke, bubrega, prostate, melanoma i leukemije. *Para*-bispurinski klorirani analog pokazao je inhibitorno djelovanje od GI_{50} <0,01 μM na većinu ispitanih staničnih linija, dok je *meta*-bispurinski klorirani analog pokazao selektivnost na stanice leukemije (GI_{50} od 2,23 do 3,46 μM). Amino analozi pokazivali su slabiju biološku aktivnost.



Slika 10. Struktura bis-*N*9-purinskih spojeva koje su sintetizirali Kode i suradnici.[53]

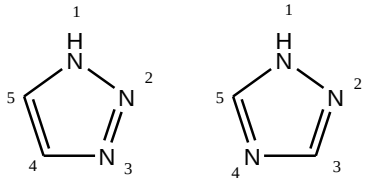
Purinski dimeri povezani preko triazolnog prstena pokazali su širok spektar bioloških aktivnosti. Ferincola i suradnici[54] pripravili su bis-purinske analoge koji inhibiraju ciklički di-GMP (c-di-GMP), koji ima funkciju sekundarnog glasnika i ključnu ulogu u formiranju biofilma kod bakterija, citoktoksičnosti i progresiji staničnog ciklusa. C-di-GMP reguliran je suprotstavljajućim aktivnostima diguanilat-ciklaze i fosfodiesteraze. Dizajn novih molekula podrazumijevao je zamjenu fosfatne okosnice c-di-GMP nehidrolizirajućim izosterom - triazolnim prstenom. Najučinkovitiji inhibitori prikazani su na slici 11.



Slika 11. Inhibitori c-di-GMP.[54]

2.2. Triazoli

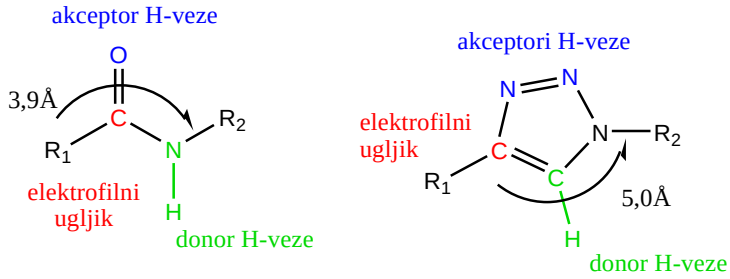
Triazoli su heterociklički spojevi koji sadrže tri dušikova atoma u peteročlanom aromatskom prstenu. Nisu rapsrostranjeni u prirodi, no moguće ih je sintetizirati 1,3-dipolarnom cikloadicijom.[55] Pojavljuje se u obliku 2 izomera, 1,2,3-triazola i 1,2,4-triazola (slika 12).[56]



Slika 12. Triazolni izomeri.

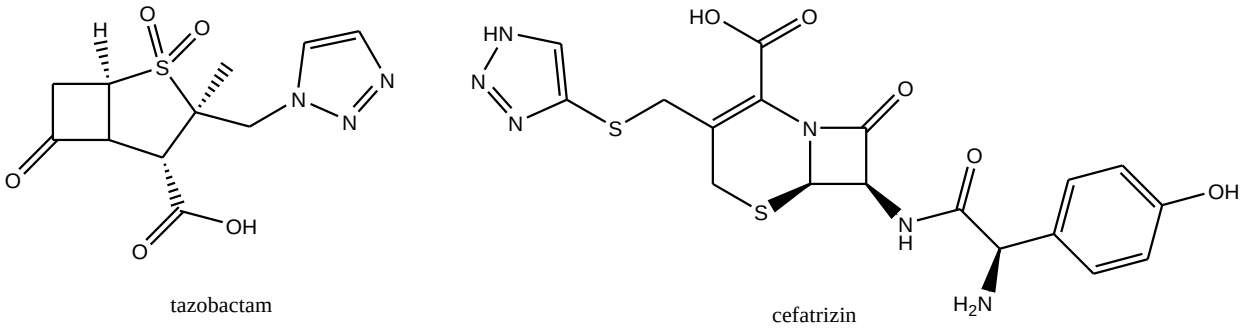
Triazoli se najčešće primjenjuju u medicini kao razni lijekovi zbog širokog spektra biološke aktivnosti: antifungalnog, antituberkulostatskog, analgetskog, anestetskog, antikonvulzantnog, antitumorskog i antivirusnog djelovanja. [8,57] Biološka aktivnost potječe od strukture triazolnog prstena. Zbog svoje strukture triazol se može vezati u aktivna mjesta raznih enzima i receptora vodikovim vezama, ion-dipolnim te Van der Waalsovim interakcijama.[57] Djeluje kao bioizoster različitih sustava poput *E*- i *Z*- amidne veze, trans-olefinske premosnice, azolnog prstena te kao mimetik nukleozida.[7] Posljednjih nekoliko godina proučavan je odnos strukture i aktivnosti 1,2,3-triazola. Pokazalo se da se najbolja svojstva postižu supstitucijom dušikovog atoma na položaju 1 u prstenu raznim supstituentima.[57]

Za 1,4-disupstituirane 1,2,3-triazole se pokazalo da su slični *Z*-amidnoj vezi (slika 13).[7] Dušikovi atom na položaju 2 i 3 u triazolnom prstenu djeluju kao akceptori vodikove veze zbog slobodnog elektronskog para (slično karbonilnom kisiku), dok polarizirani ugljikov atom na položaju 5 i NH djeluju kao akceptori vodikove veze, a ugljikov atom na položaju 4 pokazuje sličnost s karbonilnim ugljikom amida jer su oba elektrofilna. [58]



Slika 13. Bioizosterija 1,4-disupstituiranog 1,2,3-triazola i *Z*-amida.[58]

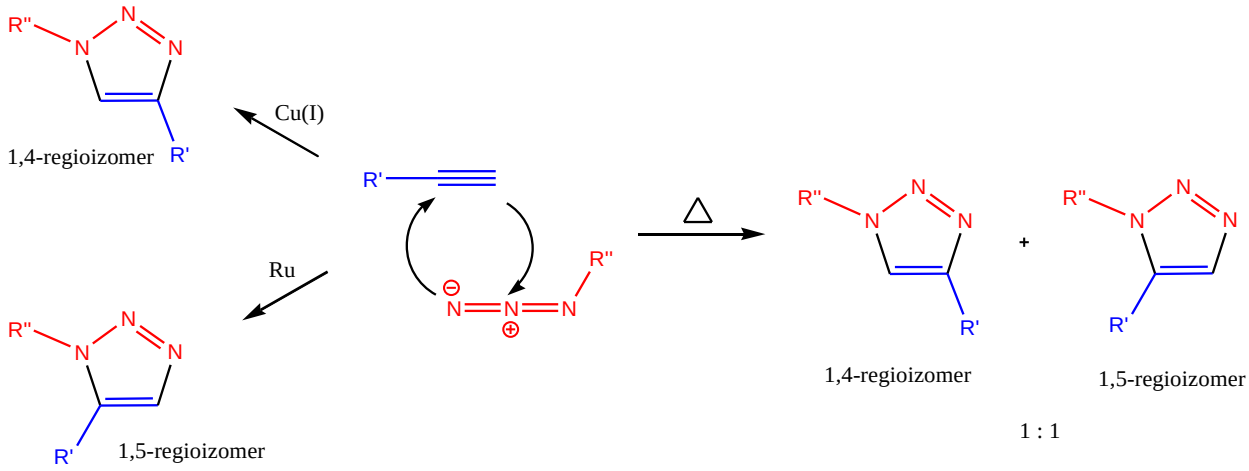
Neki od 1,2,3-triazolnih lijekova koji su odobreni za uporabu su tazobactam, β-laktamski antibiotik koji inhibira bakterijsku laktamazu, te cefatrizin, cefalosporinski antibiotik.[59]



Slika 14. 1,2,3-triazolni lijekovi

2.3. "Klik" kemija

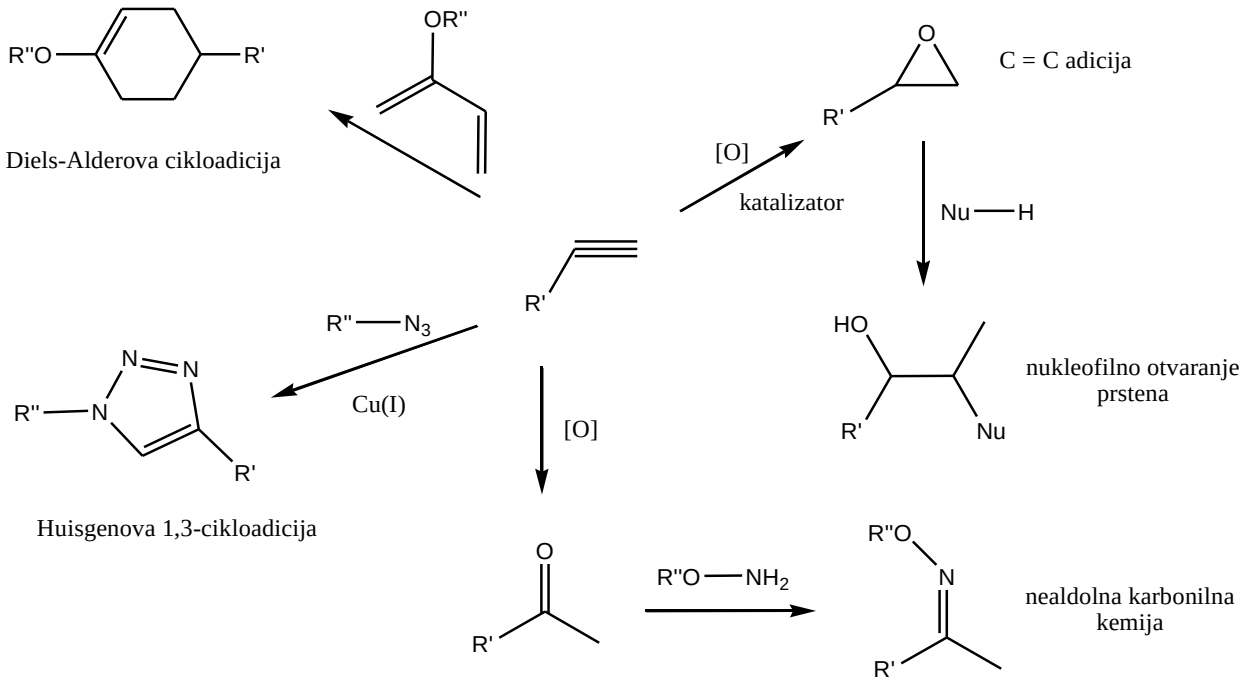
Prvu sintezu 1,2,3-triazolnog prstena proveo je njemački znanstvenik R. Huisgen provodeći reakciju između terminalnog alkina i azida, koji reagiraju mehanizmom 1,3-dipolarne cikloadicije pri povišenoj temperaturi. Rezultat reakcije bila su dva produkta: 1,4- i 1,5-disupstituirani triazolni prsteni u omjeru 1:1.[60] Početkom 21. stoljeća K. B. Sharpless proveo je istu reakciju sinteze 1,2,3-triazolnog prstena uz primjenu bakra(I) kao kao katalizatora te izolirao samo 1,4-disupstituirani regioizomer. Time su postavljeni temelji "klik" kemije. "Klik" kemija obuhvaća reakcije koje su stereospecifične i provođene u blagim reakcijskim uvjetima uz korištenje spremno dostupnih polaznih reagensa i materijala te otapala koja nisu štetna za zdravlje ni okoliš, a favoriziraju nastanak jednog produkta u visokom iskorištenju koji se iz reakcijske smjese lako izdvaja.[61] Uz primjenu pogodnog katalizatora povećava se regioselektivnost, povećava iskorištenje, a reakcija ubrzava.[62] Za sintezu 1,4-disupstituiranih triazola najčešće se koristi bakar(I) kao katalizator, a za dobivanje 1,5-disupstituiranih triazola kompleksi rutenija.[63]



Slika 15. Regioselektivnost Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije.[63]

Određene reakcije ispunjavaju kriterije "klik" kemije. To su reakcije cikloadicije, poput Diels-Alderove cikloadicije i cikloadicije (Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija); reakcije nukleofilnog otvaranja prstena, poput nukleofilne supstitucije na prestenu oksima ili aziridina;

reakcije adicije na dvostruku C-C vezu, kao što su oksidativno formiranje epoksida i Michaelova adicija nukleofila; te nealdolne karbonilne reakcije, poput formiranja urea i oksima.[2]



Slika 16. Reakcije koje zadovoljavaju kriterije "klik" kemije.[62]

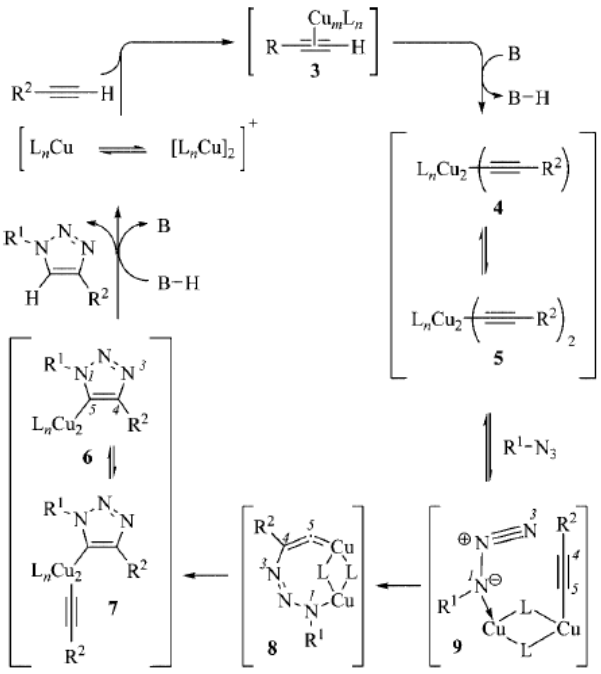
"Klik" kemija je primijenjena u području medicinske kemije kao djelotvorna metoda za sintezu novih spojeva s biološkom aktivnošću. "Klik" reakcije nastajanja 1,2,3- triazolnog prstena koriste se u razvoju lijekova, odnosno u procesu optimiranja predvodnih struktura i ranoj fazi otkrivanja lijekova.[64]

2.3.1. Azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom (CuAAC)

Azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom (CuAAAC) je regiospecifična Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija kod koje se koristi bakar(I) kao katalizator kako bi se dobio 1,4-disupstituirani regioizomer 1,2,3-triazola kao produkt. Reakciju je moguće provoditi u vodenim medijima bez dodatnog zagrijavanja, zbog čega se može svrstati u zelenu kemiju.[65,66]

Reakcija se odvija između 1,3-dipola s intramolekulskom oktetnom stabilizacijom i dipolarofila. 1,3-dipol je organski spoj koji u svojoj strukturi na položaju 1 sadrži atom s elektronskim sekstetom, odnosno nepopunjenu valentnu ljusku, zbog čega taj atom nosi formalni pozitivni naboj i na položaju 3 atom sa slobodnim elektronskim parom (npr. azid).[67] Da bi došlo do oktetne stabilizacije u molekuli, potrebno je da atom na položaju 2 također posjeduje slobodan elektronski par koji može donirati atomu u elektronskom deficitu i na taj način rezonantno stabilizirati molekulu. Dipolarofil je svaki spoj s dvostrukom ili trostrukom vezom.[67]

Pretpostavlja se da reakcija započinje interakcijom bakra(I) i π-elektrona trostruke veze u alkinu, što rezultira stvaranjem π-kompleksa, bakrovog acetilida **3**.[66] Zbog tog vezanja dolazi do sniženja pK_a vodikovog atoma alkina (≈ 9,8) i omogućuje se deprotoniranje slabom bazom kao što je voda.[68] Zatim dolazi do zamjene jednog od bakrovih liganada u bakrovom acetilidu azidom; azid se veže na bakar atomom dušika s formalnim negativnim nabojem. Nastaje bakrov dimer bakrovih **9**, kompleks bakrov acetilid-azid.[69] Vezanjem azida u kompleks aktivira se nukleofilni napad acetilidnog ugljika na položaju 4 na dušikov atom azida na položaju 3 i nastaje metalocikl **8**. Njegovom transformacijom nastaje bakar-triazol kompleks; disocijacijom triazolnog prstena s bakra zatvoren je krug reakcije, a bakrov katalizator se regenerira.[69]



Slika 16. Pretpostavljeni mehanizam CuAAC.[69]

2.3.2. Uvjeti provođenja reakcije

Reakcija nastajanja triazola iz azida i terminalnih alkina katalizirana bakrom(I) može biti izvedena na razne načine i pomoću gotovo bilo kojeg izvora solvatiranih Cu(I) iona.[69] Reakcija doseže visoka iskorištenja ukoliko se reaktanti nalaze u otopini (ili u obliku sitnih čestica ili agregata, ukoliko se reakcija provodi bez otapala) [70,71] i ukoliko je koncentracija Cu(I) iona održavana razmjerno visokom tijekom provođenja reakcije.

Neki od poznatih katalizatora koji se koriste za provođenje CuAAC su $CuSO_4$ u kombinaciji s elementarnim bakrom (u obliku žica, strugotina, praška ili nanočestica) ili reducensom u vodenom mediju, dok drugi pristupi uključuju korištenje bakrovih halida (bromida i jodida), koji se obično koriste u reakcijama polimerizacije, te razne Cu(I) soli (npr. $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$, $(EtO)_3P$:CuI, $(Cu(CH_3CN)_4OTf)$, koje su stabilnije u organskim otapalima[73] ili Cu(II) soli (npr. $Cu(OAc)_2$) za koje je poznato da kataliziraju reakciju formiranja triazolnog prstena jednako učinkovito kao Cu(I) soli.[74]

Obično se reakcija provodi pomoću CuI u THF-u, acetonitrilu ili DMSO, ili $CuSO_4$ u kombinaciji s Na-askorbatom (u smjesi vode i alkohola poput *t*-butanola i/ili DMF-a). Ne postoji poveznica između metode dobivanja i iskorištenja, premda primjena svakog katalizatora ima svoje prednosti.[72,73] Uporaba kombinacije $CuSO_4$/Na-askorbat je favorizirana zbog jednostavne obrade i visoke čistoće produkta, dok se u drugim slučajevima kod kojih je bitno ubrzati reakciju (npr. kod reakcija polimerizacija) koriste bakrovi(I) halidi. U reakcijama s CuBr i CuI potrebno je koristiti aminsku bazu kako bi se destabilizirali veliki klasteri halida, koji potom reagiraju s acetilidnim anionom.[72] Mogu se koristiti i različiti ligandi, čija je uloga zaštita Cu(I) od oksidacije čime se osigurava dovoljna količina katalitički aktivnih tvari potrebnih za reakciju. Ipak, s druge strane ligand može ometati odvijanje reakcije jer se veže za Cu(I).[72]

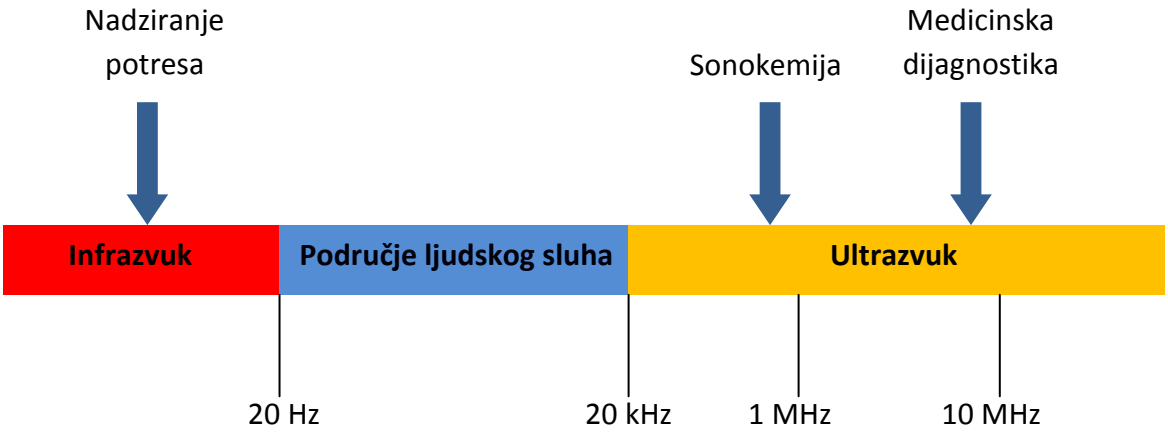
Treba imati na umu da Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija u odsutstvu katalizatora zahtjeva zagrijavanje i vremenski traje dugo. Primjena Cu(I) kao katalizatora ubrzava reakciju do 10^7 puta i daje regioselektivan produkt. Reakciju je moguće provoditi i pod utjecajem ultrazvučnog zračenja te u tom slučaju nije potrebno koristiti bazu, [74] dok upotreba mikrovalnog zračenja značajno skraćuje reakcijsko vrijeme te daje čišći 1,4-disupstituirani produkt u višem iskorištenju.[75]

2.4. Zelena kemija

Pojam "zelena kemija" odnosi se na pokret prevencije onečišćenja koji je pokrenut nakon izdavanja Uredbe o prevenciji onečišćenja 1991.[76] Iz tog pokreta stvorena je grana kemije koja za sintetske procese bira održive, sigurne i za okoliš benigne puteve uz uporabu minimalne količine energije i materijala. Time se direktno smanjuje ili izbjegava nastanak otpadnih tvari.[77] Koncept zelene kemije i njegova praksa temelje se na dizajnu kemikalija i proizvodnih procesa koji zadovoljavaju kriterije učinkovitosti i sigurnosti;[78] smanjuje se ili izbjegava uporaba kemikalija sa štetnim djelovanjem na ljude i okoliš te onih zapaljivih i eksplozivnih.[79] Zelena sinteza i proizvodnja zelenih kemikalija pristupaju kemijskoj sintezi na netradicionalan način, odnosno primjenom metoda aktivacije poput mikrovalnog zračenja, ultrazvučnog zračenja, fotokatalize i raznih katalizatora neškodljivih za okoliš.[79]

2.4.1. Sinteze potpomognute ultrazvukom

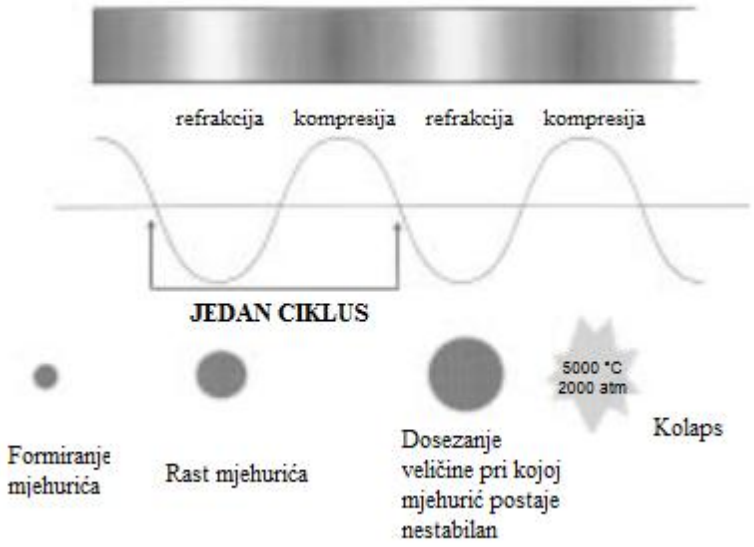
Primjena ultrazvuka u kemijskim reakcijama rezultirala je boljom selektivnošću, kraćim reakcijskim vremenom i većom jednostavnosti rukovanja od klasičnog pristupa. Pokazala se vrlo korisnom u organskoj sintezi i sintezi nanomaterijala te sonoelektrokemiji.[81]



Slika 17. Podjela zvučnog spektra.[81]

Ultrazvuk je dio zvučnog spektra čija frekvencija leži između 20 kHz i 100 MHz i može se podijeliti na 3 glavna dijela: ultrazvuk niske frekvencije i visoke jakosti (20 - 100 kHz), ultrazvuk visoke frekvencije i srednje jakosti (100 kHz - 1 MHz) te ultrazvuk visoke frekvencije i niske jakosti (1 - 10 MHz).[81] U rasponu ultrazvuka visoke i srednje jakosti moguće je izazvati kavitaciju pa se za sonokemiju koriste frekvencije od 20 kHz do 1MHz, dok se više frekvencije koriste u medicinskoj dijagnostici.[80]

Mehanizam djelovanja ultrazvuka može se objasniti kavitacijskim mjehurićima. Preduvjet za širenje ultrazvučnih valova je elastičnost provodnog medija; čestice medija osciliraju i prenose energiju u smjeru širenja vala. U tekućinama, djelovanjem ultrazvuka, dolazi do stvaranja polja naizmjeničnog visokog i niskog tlaka.[81] U polju niskog tlaka dolazi do rasta kavitacijskog mjehurića koji nakon nekog vremena više ne može rasti i kolapsira. Tim kolapsom se oslobađa energija i temperature na tom mjestu se podižu do nekoliko tisuća stupnjeva, a tlakovi i do tisuću atmosfera.[80]



Slika 18. Formiranje i kolaps kavitacijskog mjehurića.[80]

Ultrazvučne reakcije mogu se podijeliti na homogene, heterogene i heterogene reakcije miješanog mehanizma. Homogene ultrazvučne reakcije odvijaju se preko intermedijara koji su

radikali ili radikal-ioni preko kavitacijskog mehanizma, dok se heterogene odvijaju se preko ionskih intermedijara i kod njih je izraženiji mehanički efekti.[80,81]

2.4.2. Sinteze potpomognute mikrovalovima

Mikrovalno zračenje spada u dio spektra elektromagnetskog zračenja frekvencije 0,3 GHz i 300 GHz. Prvi rad koji je koristio mikrovalno zračenje u svrhu kemijske sinteze objavljen je 1986. Reakcije su onda provođene u mikrovalnim pećnicama, međutim reakcije nisu bile reproducibilne zbog nemogućnosti kontrole reakcijskih uvjeta. Danas je na tržištu dostupan velik broj reaktora prilagođenih za sintezu manjih i većih količina spojeva.[82]

Brojne kemijske reakcije koje se provode klasičnim putem mogu se također provesti uz pomoć mikrovalnog zračenja. Provođenjem reakcija na takav način skraćuje se vrijeme trajanja reakcija, koriste se netoksična otapala, postižu se veća selekektivnost i iskorištenje te manji udio nusprodukata.[83] Vrijeme trajanja reakcije se skraćuje zbog selektivne apsorpcije mikrovalnog zračenja kod polarnih molekula;[80] važan preduvjet za odvijanje mikrovalnih reakcija je stalan dipol najmanje jedne komponente reakcijske smjese.[83] Nadalje, profil zagrijavanja je drugačiji. Kod konvencionalnog zagrijavanja vanjski izvor topline zagrijava prvo stijenke posude a tek potom sadržaj u njoj. Ovakav prijenos topline ovisi o toplinskoj vodljivosti materijala pa dolazi do jačeg zagrijavanja posude nego smjese, a termička ravnoteža se uspostavlja sporo. To nije slučaj kod uporabe mikrovalnog zračenja jer reakcijska smjesa direktno apsorbira energiju, dok stijenke posude ne jer su za mikrovalno zračenje propusne. Time se postiže idealniji profil zagrijavanja.[82,84]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

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

Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu (*Fluka*, 0,063-0,2 mm) i aluminijevom oksidu, staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens su korištene odgovarajuće smjese CH_2Cl_2/CH_3OH, odnosno n-heksan/etil-acetat.

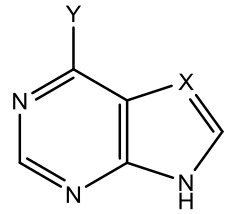
Točke tališta sintetiziranih spojeva su određene na instrumentu Kofler (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

Spektri ^{1}H NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci otopljeni su u DMSO-d_6 i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u ^{1}H NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema DMSO na δ2,50 ppm. Pojedine rezonancije su pridružene na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i H-H konstante sprege.

Maseni spektri zabilježeni su na Agilent 6410 instrumentu opremljenom elektrosprejnim sučeljem i trostrukim kvadrupolskim analizatorom (LC / MS / MS). Tekuća kromatografija visokog učinka (HPLC) provedena je na serijskom sustavu Agilent 1100 sa UV detekcijom (fotodiodni raspon detektor) pomoću analitičke kolone reverzne faze Zorbax C18 (2,1 x 30 mm, 3,5 um).

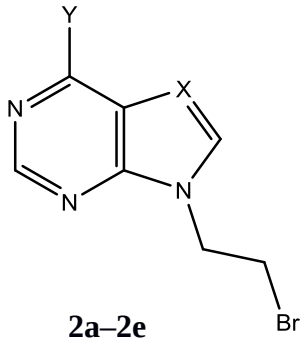
Reakcije potpomognute mikrovalovima provedene su u reaktoru Milestrone Start S koristeći staklene kivete pri 80°C i 300 W uz tlak 1 bar. Reakcije potpomognute ultrazvučnim valovima provedene su u Bandelin Bath Cleaner (Sonorex digital 10 P) s nominalnom snoagom od 1000 W i frekvencijom od 35 kHz. Reakcije su provedene u tikvici od 25 mL s ravnim dnom, smještene u središtu kupelji 5cm ispod površine tekućine.

3.2. Pregled sintetiziranih spojeva



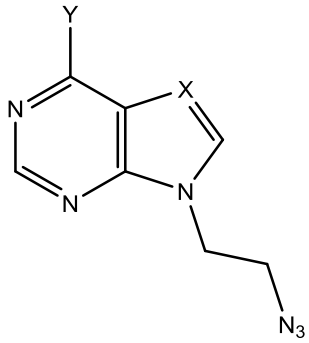
1c, 1d

Spoj	1c	1d
Y		
X	N	N

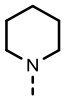


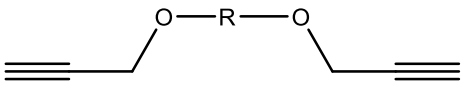
2a–2e

Spoj	2a	2b	2c	2d	2e
Y	Cl	Cl			NH_2
X	CH	N	N	N	N

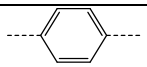
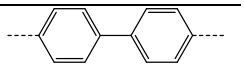


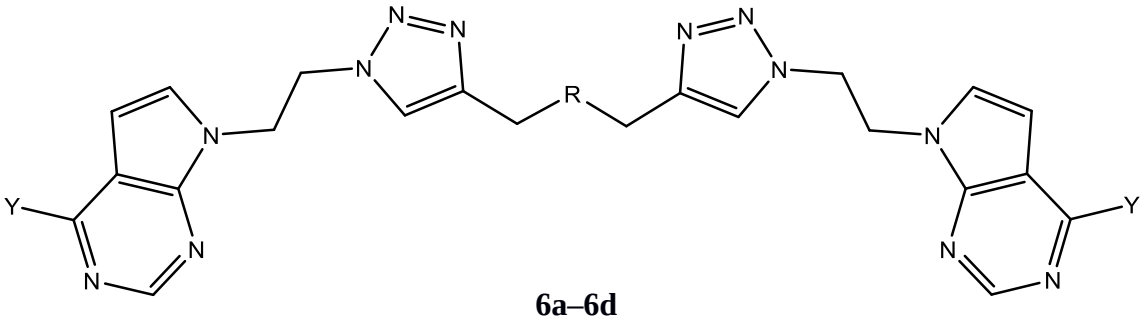
3a–3e

Spoj	3a	3b	3c	3d	3e
Y	Cl	N_3			NH_2
X	CH	N	N	N	N

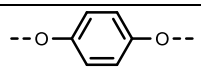
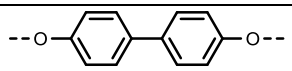


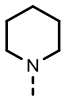
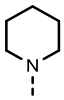
4, 5

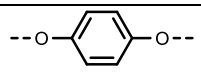
Spoj	4	5
R		

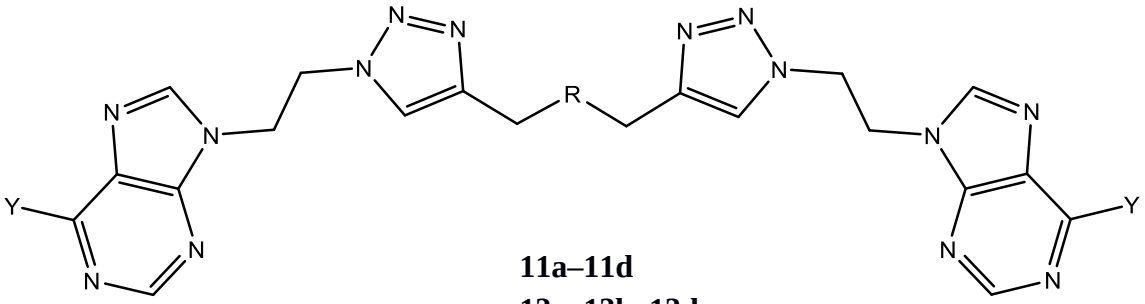


6a–6d
8c, 8d
9a, 9c, 9d

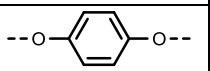
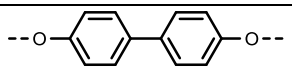
Spoj	**6a**	**6b**	**6c**	**6d**
Y	Cl	Cl	Cl	Cl
R			CH_2	O

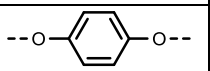
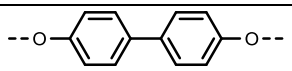
Spoj	**8c**	**8d**
Y		
R	CH_2	O

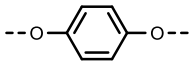
Spoj	**9a**	**9c**	**9d**
Y			
R		CH_2	O

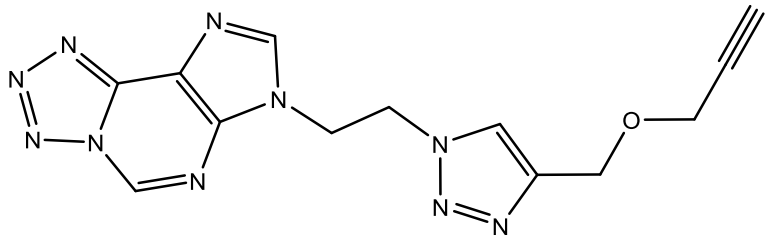


11a–11d
13a, 13b, 13d
15a, 15c, 15d

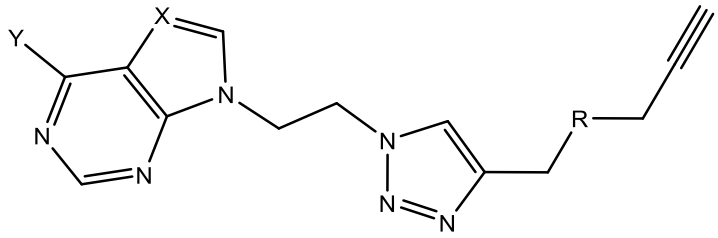
Spoj	**11a**	**11b**	**11c**	**11d**
Y				
R			CH_2	O

Spoj	**13a**	**13b**	**13d**
Y			
R			O

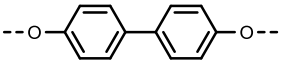
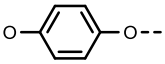
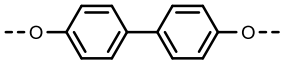
Spoj	**15a**	**15c**	**15d**
Y	NH_2	NH_2	NH_2
R		CH_2	O

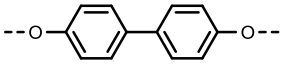
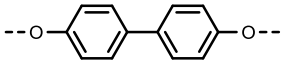


10



7b, 7d
12a, 12b
14b, 14c
16a, 16c, 16d

Spoj	**7b**	**7c**	**12a**	**12b**
Y	Cl	Cl		
	CH	CH	N	N
R		CH_2		

Spoj	**14b**	**16a**	**16c**	**16d**
Y		NH_2	NH_2	NH_2
X	N	N	N	N
R			CH_2	O

3.3. Priprava spojeva

3.3.1. Općeniti postupak priprave 6-amino supstituiranih purinskih baza

6-klorpurin (1,5 mmol) i odgovarajući amin (4 eq) otopljeni su u 3 mL vode. Reakcijska smijesa miješana je u mikrovalnom reaktoru pri 100 °C i 400 W. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije smjesa isprana je s vodom. Nastali talog je filtriran kroz sinter lijevak, ispran vodom i sušen u sušioniku.

6-(piperidin-1-il)-9H-purin (1c)[85]

Prema gore navedenom postupku iz 6-klorpurina (200 mg; 1,29 mmol) i piperidina (0,51 mL; 5,18 mmol) izoliran je spoj **1c** kao bijeli prah (200 mg, 75,73 %, T_t = 286–287 °C).
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 12,89 (1H, bs, NH), 8,18 (1H, s, H-2), 8,07 (1H, s, H-8), 4,18 (4H, m, CH_2), 1,66–1,63 (2H, m, CH_2), 1,57–1,48 (4H, m, CH_2). **MS** (ESI, m/z) 204,1 $[M+H]^+$.

6-(pirolidin-1-il)-9*H*-purin (1d)

Prema gore navedenom postupku iz 6-klorpurina (250 mg; 1,62 mmol) i pirolidina (0,55 mL; 6,48 mmol) dobiven je bijeli prah spoja **1b** (272,5 mg, 88,90 %, T_t = 284–286 °C).
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 12,88 (1H, bs, NH), 8,16 (1H, s, H-2), 8,05 (1H, s, H-8), 3,63–4,05 (4H, m, CH_2), 1,95 (4H, s, CH_2). **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO-d_6): 152,6 (C-6), 152,2 (C-2), 150,8 (C-4), 138,2 (C-8), 119,2 (C-5), 47,7 (CH_2), 25,0 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 190,1 $[M+H]^+$.

3.3.2. Općeniti postupak priprave *N*-brometilnih purinskih izostera

Odgovarajuća heterociklička baza (6-klor-7-deazapurin, 6-klorpurin, 6-piperidino-purin, 6-pirolidino-purin ili adenin) otopljena je u suhom DMF-u, dodan je kalijev karbonat (1,2 eq). Smjesi je nakon 1 h miješanja pri sobnoj temperaturi dodan dibrometan (1,2 eq). Reakcijska smjesa miješana je 24 h pri sobnoj temperature. Po završetku reakcije otapalo je otpareno pri sniženom tlaku, a smjesa razdvajana kromatografijom na koloni.

7-(2-brometil)-4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin (2a)

Spoj **2a** priređen je prema gore neavednom potupku iz 6-klor-7-deazapurina (500 mg; 3,26 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (heksan:etil-acetat = 8:1) izoliran je spoj **2a** kao bijeli prah (347,38 mg, 41 %, T_t = 91–93 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,66 (1H, s, H-2), 7,85 (1H, d, *J* = 3,6 Hz, H-6), 6,69 (1H, d, *J* = 3,6 Hz, H-5), 4,71 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, CH_2), 3,96 (2H, t, *J* = 6,2 Hz, CH). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 150.74 (C-4), 150.64 (C-7a), 150.31 (C-2), 131.36 (C-6), 116.77 (C-4a), 98.55 (C-5), 45.92 (CH_2), 31.60 (CH_2).

9-(2-brometil)-6-klor-9*H*-purin (2b)

Spoj **2b** priređen je prema gore navedenom postupku iz 6-klorpurina (1 g; 7,40 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 50:1) izolirani su bijeli kristali spoja **2b** (1,24 g, 73,48 %, T_t = 110–117 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,81 (1H, s, H-2), 8,76 (1H, s, H-8), 4,74 (2H, t, *J* = 6,0 Hz, CH_2CH_2), 4,01 (2H, t, *J* = 6,0 Hz, CH_2CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 151,93 (C-6), 151,64 (C-2), 149,09 (C-4), 147,49 (C-8), 130,77 (C-5), 45,32 (CH_2), 31,14 (CH_2).

9-(2-brometil)-6-(piperidin-1-il)-9*H*-purin (2c)

Spoj **2c** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **1c** (550 mg; 2,71 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 100:1) izoliran je spoj **2c** kao bijeli prah (650 mg, 76,04 %, T_t = 148–152 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,22 (1H, s, H-2), 8,19 (1H, s, H-8), 4,57 (2H, t, *J* = 6,1 Hz, CH_2CH_2), 4,19 (4H, s, CH_2), 3,94 (2H, t, *J* = 6,1 Hz, CH_2CH_2), 1,75–1,38 (6H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 153,57 (C-6), 152,38 (C-2), 150,94 (C-4), 140,17 (C-8), 119,33 (C-5), 45,12 (CH_2), 31,93 (CH_2), 26,13 (CH_2), 24,72 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 310,1 $[M+H]^+$.

9-(2-brometil)-6-(pirolidin-1-il)-9*H*-purin (2d)

Spoj **2d** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **1d** (650 mg; 3,44 mmol) Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 100:1) izoliran je spoj **2d** kao bijeli prah (650 mg, 63,80 %, T_t = 162–166 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,21 (1H, s, H-2), 8,16 (1H, s, H-8), 4,57 (2H, t, *J* = 6,0 Hz, CH_2CH_2), 4,04 (2H, s, CH_2), 3,94 (2H, t, *J* = 6,1 Hz, CH_2CH_2), 3,63 (2H, s, CH_2), 1,95 (6H, s, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 153,53 (C-6),

150,69 (C-2), 149,44 (C-4), 140,84 (C-8), 119,19 (C-5), 59,20 (CH_2), 45,91 (CH_2), 44,73 (CH_2), 31,48 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 296,1 $[M+H]^+$.

9-(2-brometil)-9*H*-purin-6-amin (2e)

Spoj **2e** priređen je prema gore navedenom postupku iz adenina (200 mg; 1,48 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 50:1) izolirani su bijeli kristali spoja **2e** (301,7 mg, 84,21 %, T_t = 210–215 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (1H, s, H-2), 8,14 (1H, s, H-8), 7,24 (2H, s, NH_2), 4,56 (2H, t, J = 6,1 Hz, CH_2CH_2), 3,94 (2H, t, J = 6,1 Hz, CH_2CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 155,95 (C-6), 152,45 (C-2), 149,45 (C-4), 140,84 (C-8), 118,66 (C-5), 44,60 (CH_2), 31,47 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 242,0 $[M+H]^+$.

3.3.3. Općeniti postupak za priprave azidnih derivata

Odgovarajući brometilni purinski derivat (**2a**–**2e**) otopljen je u acetonu, te je pažljivo dokapan natrijev azid (4 eq) otopljen u vodi (~ 3 mL). Reakcijska smjesa miješana je preko noći pri na temperaturi refluksa. Pri završetku reakcije otapalo je otpareno pri sniženom tlaku, a suhi ostatak je otopljen u 60 mL etil-acetata i ekstrahiran zasićenom otopinom natrijevog klorida (3 × 30 mL). Organski sloj sušen je iznad magnezijevog sulftata i uparen pri sniženom tlaku.

7-(2-azidoetil)-4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin (3a)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **2a** (247.8 mg, 0.95 mmol) priređen je spoj **3a** kao kruto ulje (189.2, 95%). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,67 (1H, s, H-2), 7,83 (1H, d, J = 3,6 Hz, H-6), 6,71 (1H, d, J = 3,6 Hz, H-5), 4,49 (2H, t, J = 6.2 Hz, CH_2), 3,81 (2H, t, J = 6,2 Hz, CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 150,95 (C-4), 150,78 (C-7a), 150,45 (C-2), 131,45 (C-6), 116,92 (C-4a), 98,94 (C-5), 50,13 (CH_2), 43,92 (CH_2).

6-azido-9-(2-azidoetil)-9*H*-purin (3b)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **2b** (652 mg; 2,49 mmol) izolirani su bijeli kristali spoja **3b** (230,2 mg, 63,43 %, T_t = 108–112 °C). **^{1}H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 10,14 (1H, s, H-2), 8,70 (1H, s, H-8), 4,62 (2H, t, J = 5,6 Hz, CH_2CH_2), 3,93 (2H, t, J = 5,6 Hz,

CH_2CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 145,44 (C-6), 144,50 (C-2), 142,38 (C-4), 135,88 (C-8), 119,70 (C-5), 49,93 (CH_2), 43,62 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 357,1 $[M+H]^+$.

9-(2-azidoetil)-6-(piperidin-1-il)-9*H*-purin (3c)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **2c** (650 mg; 2,10 mmol) izoliran je spoja **3c** kao bijeli prah (566,3 mg; 99%, T_t = 78–80 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,22 (1H, s, H-2), 8,18 (1H, s, H-8), 4,35 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,19 (4H, s, CH_2), 3,81 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 1,72–1,52 (6H, m, CH_2CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 153,11 (C-6), 151,92 (C-2), 150,59 (C-4), 139,68 (C-8), 118,86 (C-5), 49,62 (CH_2), 42,39 (CH_2), 25,65 (CH_2), 24,24 (CH_2).

9-(2-azidoetil)-6-(pirolidin-1-il)-9*H*-purin (3d)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **2d** (400 mg; 1,35 mmol) izoliran je spoj **3d** kao bijeli prah (345,1 mg; 99%, T_t = 96–101 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,21 (1H, s, H-2), 8,15 (1H, s, H-8), 4,35 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,05 (2H, s, CH_2), 3,80 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 3,63 (2H, s, CH_2), 1,95 (4H, s, CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 152,47 (C-6), 152,21 (C-2), 150,00 (C-4), 140,16 (C-8), 119,31 (C-5), 49,65 (CH_2), 42,33 (CH_2).

9-(2-azidoetil)-9*H*-purin-6-amin (3e)

Prema gore navedenom postupku iz spoj **2e** (1277,5 mg; 5,28 mmol) izoliran je spoj **3c** kao bijeli prah (1245,3 mg, 78,19 %, T_t = 188–190 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,16 (1H, s, H-2), 8,15 (1H, s, H-8), 7,23 (2H, s, NH_2), 4,34 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 3,81 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 155,95 (C-6), 152,48 (C-2), 149,58 (C-4), 140,82 (C-8), 118,68 (C-5), 49,67 (CH_2), 42,39 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 205,1 $[M+H]^+$.

3.3.4. 1,4-bis(prop-2-iniloksi)benzen (4)

Metoda A: Hidrokinon (1000 mg; 9,08 mmol) otopljen je u 15 mL etanola te je dodan kalijev karbonat (1882,83 mg; 13,62 mmol). Suspenzija je miješana pri sobnoj temperaturi 30 minuta, a zatim je suspenziji dodan propargil-bromid (2,42 mL; 21,8 mmol). Tijek reakcije je praćen TLC-om. Reakcijska smjesa je miješana 24 h pri temperaturi refluksa. Pri završetku

reakcije otapalo je otpareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa razdvajana kolonskom kromatografijom uz eluens CH_2Cl_2. Izolirani su žuti kristali spoja **4** (1383,7 mg, 81,80 %, T_t = 50 – 57°C).

Metoda B: Hidrokinon (1000 mg; 9,08 mmol) otopljen je u 25 mL acetona te je dodan kalijev karbonat (3013 mg; 21,8 mmol). Suspenzija je miješana pri sobnoj temperaturi 30 minuta, a zatim je suspenziji dodan propargil-bromid (2,48 mL; 22,34 mmol). Tijek reakcije je praćen TLC-om. Reakcijska smjesa je miješana 24 h pri temeperaturi refluksa. Pri završetku reakcije otapalo je otpareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa razdvajana kolonskom kromatografijom uz eluens CH_2Cl_2. Izolirani su žuti kristali spoja **4** (594,1 mg, 35,13 %).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6,93 (4H, s, Ph), 4,72 (4H, d, *J* = 2,4 Hz, CH_2), 3,53 (2H, t, *J* = 2,3 Hz, CH). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 151,70 (Ph-q), 115,80 (Ph), 79,47 (CCH), 78,00 (CCH), 55,84 (CH_2).

3.3.5. 4,4'-bis(prop-2-in-1-iloksi)-1,1'-bifenil (5)

Bisfenol (1000 g; 5,37 mmol) otopljen je u 20 mL etanola. Dodan je kalijev karbonat (1112,28 mg; 8,06 mmol) i suspenzija je miješana pri sobnoj temperaturi 30 minuta. Suspenziji je zatim dodan propargil-bromid (1,43 mL; 12,9 mmol). Tijek reakcije je praćen TLC-om. Reakcijska smjesa miješana je 48 h pri temperaturi refluksa. Otapalo je tada otpareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa je razdvajana kromatografijom na koloni uz eluens CH_2Cl_2. Izoliran je bijeli prah spoja **5** (922,0 mg, 65,45 %). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 7,56 (4H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 7,05 (4H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 4,83 (4H, d, *J* = 2,3 Hz, CH_2), 3,58 (2H, t, *J* = 2,3 Hz, CH). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 156,36 (Ph-q), 132,90 (Ph-q), 127,28 (Ph), 115,22 (Ph), 79,30 (CCH), 78,23 (CCH), 55,42 (CH_2).

3.3.6. Općeniti postupak sinteze 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata

Metoda A: Bis-alkin (1 eq), odgovarajući azidoetilni purinski izoster (**2a**–**2e**) (2,2 eq), Cu(0) (1 eq) i $CuSO_4$ (1M, 0,5 eq) otopljeni su u DMF-u (1 mL) i *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (2 mL). Reakcijska smjesa smještena je u ultrazvučnu kupelj pri 80 ºC, 1000 W i 35 kHz, 90 minuta.

Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije otapalo je upareno, a reakcijska smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom u eluensu CH_2Cl_2–MeOH.

Metoda B: Bis-alkin (1 eq), odgovarajući azidoetilni purinski izoster (**2a**–**2e**) (2,2 eq), CuI (0,2 eq), *N*,*N*-diizopropiletilamin (4 eq) i octena kiselina (4 eq) otopljeni su u diklormetanu (1 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperature 3 dana. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije otapalo je upareno, a reakcijska smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom u eluensu CH_2Cl_2–MeOH.

Metoda C: Bis-alkin (1 eq), odgovarajući azidoetilni purinski izoster (**2a**–**2e**) (2,2 eq), Cu(0) (1 eq) i $CuSO_4$ (1M, 0,5 eq) otopljeni su u DMF-u (1 mL) i *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (2 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperature 5 dana. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije otapalo je upareno, a reakcijska smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom u eluensu CH_2Cl_2–MeOH.

1,4-bis((1-(2-(4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (6a)

Spoj **6a** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (Metoda A: 50 mg, 0,27 mmol; Metoda B: 50 mg, 0,27 mmol; Metoda C: 21,97 mg; 0,11 mmol) i spoja **2a** (Metoda A: 132,24 mg, 0,59 mol; Metoda B: 123,24 mg, 0,59 mmol; Metoda C: 58 mg; 0,44 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 50:1) izoliran je spoj **6a** kao bijeli prah (Metoda A: 83,5 mg, 49 %; Metoda B: 40,4 mg; 24 %, Metoda C: 40,0 mg; 54 %; T_t = 234–239 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,54 (2H, s, H-2), 8,01 (2H, s, H-5'), 7,49 (2H, d, *J* = 3,6 Hz, H-6), 6,89 (4H, s, Ph), 6,57 (2H, d, *J* = 3,6 Hz, H-5), 4,98 (4H, s, CH_2), 4,89–4,83 (4H, m, CH_2CH_2), 4,79–4,73 (4H, m, CH_2CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 152,19 (Ph-q), 150,72 (C-4), 150,55 (C-7a), 150,27 (C-2), 142,98 (C-4'), 131,10 (C-6), 124,68 (C-5'), 116,69 (C-4a), 115,57 (Ph), 98,79 (C-5), 61,39 (CH_2), 48,99 (CH_2), 44,65 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 631,2 $[M+H]^+$.

4,4'-bis((1-(2-(4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-1,1'-bifenil (6b)

Spoj **6b** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (Metoda A: 50 mg, 0,19 mmol; Metoda B: 50 mg, 0,19 mmol; Metoda C: 29,37 mg; 0,11 mmol) i spoja **2a** (Metoda A: 93,06 mg, 0,42 mol; Metoda B: 93,06 mg, 0,42 mmol; Metoda C: 55 mg; 0,24 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 50:1) izoliran je spoj **6b** kao bijeli prah (Metoda A: 46,4 mg, 48 %; Metoda B: 47,2 mg; 48 %, Metoda C: 26,2 mg; 38 %; T_t > 260 °C). **^{1}H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 8,54 (2H, s, H-2), 8,06 (2H, s, H-5'), 7,54 (4H, d, *J* = 8.7 Hz, Ph), 7,49 (2H, d, *J* = 3.6 Hz, H-6), 7,03 (4H, d, *J* = 8.7 Hz, Ph), 6,56 (2H, d, *J* = 3.6 Hz, H-5), 5,08 (4H, s, CH_2), 4,90–4,86 (4H, m, CH_2CH_2), 4,79–4,75 (4H, m, CH_2CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 157,06 (Ph-q), 150,71 (C-4), 150,53 (C-7a), 150.23 (C-2), 142.79 (C-4'), 132.54 (Ph-q), 131,07 (C-5), 127,21 (Ph), 124,75 (C-5'), 116,67 (C-4a), 115,12 (Ph), 98,75 (C-6), 61,01 (CH_2), 48,99 (CH_2), 44,62 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 707,2 $[M+H]^+$.

1,3-bis(1-(2-(4-klor-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan (6c)

Spoj **6c** priređen je prema gore navedenom postupku iz 1,6-heptadiina (Metoda A: 100 mg, 1,09 mmol; Metoda B: 50 mg, 0,54 mmol; Metoda C: 10,51 mg; 0,11 mmol) i spoja **2a** (Metoda A: 534,31 mg, 2,4 mol; Metoda B: 264,48 mg, 1,19 mmol; Metoda C: 56,0 mg; 0,25 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 50:1) izoliran je spoj **6c** kao bijeli prah (Metoda A: 238,6 mg, 41 %; Metoda B: 183,0 mg; 58 %, Metoda C: 26,6 mg; 41 %; T_t = 208 – 210 °C).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,54 (2H, s, H-2), 7,62 (2H. s, H-5'), 7,52 (2H, d, *J* = 3,6 Hz, H-6), 6,59 (2H, d, *J* = 3,6 Hz, H-5), 4,87–4,67 (8H, m, CH_2CH_2), 2,43 (4H, t, *J* = 7,4 Hz, $\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}$), 1,75–1,57 (2H, m, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 150,70 (C-4), 150,53 (C-7a), 150,19 (C-2), 146,34 (C-4'), 131,11 (C-6), 122,14 (C-5'), 116,67 (C-3a), 98,73 (C-5), 48,80 (CH_2), 44,69 (CH_2), 28,73 (CH_2), 23,97 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 537,1 $[M+H]^+$.

7,7'-(((oksibis(metilen))bis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(4-klor-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin) (6d)

Spoj **6d** priređen je prema gore navedenom postupku za metodu C iz propargil-etera (Metoda C: 100 mg; 1,06 mmol) i spoja **2a** (Metoda C: 495,57 mg; 2,33 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 50:1) izoliran je spoj **6d** kao bijeli prah (Metoda C: 290,1 mg; 51 %; T_t = 206 – 208 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,54 (2H, s, H-2), 7,93 (2H, s, H-5'), 7,52 (2H, d, *J* = 3,6 Hz, H-6), 6,59 (2H, d, *J* = 3,6 Hz, H-5), 4,89–4,83 (4H, m, CH_2CH_2), 4,80–4,74 (4H, m, CH_2CH_2), 4,34 (4H, s, CH_2OCH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 150,69 (C-4), 150,53 (C-7a), 150,21 (C-2), 143,53 (C-4'), 131,10 (C-6), 124,30 (C-5'), 116,68 (C-4a), 98,75 (C-5), 61,95 (CH_2), 48,91 (CH_2), 44,65 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 539,1 $[M+H]^+$.

4-klor-7-(2-(4-(((4'-(prop-2-in-1-iloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin (7b)

Spoj **7b** priređen je prema gore navedenom postupku za metodu C iz spoja **5** (Metoda C: 29,37 mg; 0,11 mmol) i spoja **2a** (Metoda C: 55 mg; 0,24 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 50:1) izoliran je spoj **7b** kao žućkasti prah (Metoda C: 13,2 mg; 24 %; T_t = 234 – 238 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,54 (1H, s, H-2), 8,05 (1H, s, H-5'), 7,62–7,49 (4H, m, Ph), 7,49 (1H, d, *J* = 3,6 Hz, H-6), 7,16–6,92 (4H, m, Ph), 6,57 (1H, d, *J* = 3,6 Hz, H-5), 5,08 (2H, s, OCH_2), 4,91–4,84 (2H, m, *J* = 5,4 Hz, CH_2CH_2), 4,82 (2H, d, *J* = 2,3 Hz, $\underline{CH_2}CCH$), 4,80–4,74 (2H, m, CH_2CH_2), 3,58 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, $CH_2C\underline{CH}$). **MS** (ESI, m/z) 485,1 $[M+H]^+$.

4-klor-7-(2-(4-(pent-4-in-1-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin (7c)

Spoj **7c** priređen je prema gore navedenom postupku iz 1,6-heptadiina (Metoda B: 50 mg, 0,54 mmol; Metoda C: 10,51 mg; 0,11 mmol) i spoja **2a** (Metoda B: 264,48 mg, 1,19 mmol; Metoda C: 56,0 mg; 0,25 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 50:1) izoliran je spoj **7c** kao žućkasto kruto ulje (Metoda B: 51,5 mg; 30 %, Metoda C: 7,8 mg; 23 %). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,55 (1H, s, H-2), 7,65 (1H, s, H-5'), 7,52 (1H, d, *J* = 3,6 Hz, H-6), 6,60 (1H, d, *J* = 3,6 Hz, H-5), 4,97–4,64 (4H, m, CH_2CH_2), 2,78 (1H, t, *J* = 2,6 Hz, CH), 2,58 (2H, t, *J* = 7,4 Hz, CH_2), 2,08 (2H, td, *J* = 7,1, 2,6 Hz, CH_2), 1,71–

1,53 (2H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 150,78 (C-4), 150,63 (C-7a), 150,20 (C-2), 146,05 (C-4'), 131,11 (C-6), 122,28 (C-5'), 116,73 (C-4a), 98,83 (C-5), 84,06 (CCH), 71,42 (CCH), 48,88 (CH_2), 44,71 (CH_2), 27,85 (CH_2), 23,78 (CH_2), 17,01 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 315,1 $[M+H]^+$.

3.3.7. Općeniti postupak priprave 6-aminskih bis-pirolo[2,3-*d*]pirimidinskih derivata

Odgovarajući bis-pirolo[2,3-*d*]pirimidinski derivat (**6a**–**6d**) i ciklički amin (4 eq) otopljeni su u 3 mL vode. Reakcijska smjesa miješana je u mikrovalnom reaktoru pri 100 °C i 400 W. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije smjesa isprana je s acetonitrilom. Nastali talog je filtriran kroz sinter lijevak, ispran vodom i sušen u sušioniku.

1,3-bis(1-(2-(4-(piperidin-1-il)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan (8c)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **6c** (50 mg; 0,09 mmol) i piperidina (0,04 mL, 0,37 mmol) priređen je spoj **8c** kao bijeli prah (51,3 mg, 87 %; T_t = 145–147 °C). **^{1}H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 8,11 (2H, s, H-2), 7,57 (2H, s, H-5'), 6,92 (2H, d, *J* = 3,7 Hz, H-6), 6,50 (2H, d, *J* = 3,7 Hz, H-5), 4,73 (4H, t, *J* = 5,9 Hz, CH_2CH_2), 4,60 (4H, t, *J* = 5,9 Hz, CH_2CH_2), 3,98–3,64 (8H, m, CH_2), 2,47 (8H, t, *J* = 7,4 Hz, $\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}$), 1,76–1,69 (2H, m, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 1,66–1,60 (4H, m, CH_2), 1,56–1,50 (8H, m, CH_2). **MS** (ESI, m/z) 635,4 $[M+H]^+$.

7,7'-(((oksibis(metilen))bis(1*H*-1,2,3-triazole-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(4-(piperidin-1-il)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin) (8d)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **6d** (50 mg; 0,09) i piperidina (0,04 mL, 0,37 mmol) priređen je spoj **8d** kao bijeli prah (34,7 mg, 59 %; T_t = 141–147 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,12 (2H, s, H-2), 7,90 (2H, s, H-5'), 6,95 (2H. d, *J* = 3,1 Hz, H-6), 6,51 (2H, d, *J* = 3,1 Hz, H-5), 4,84–4,75 (4H, m, CH_2CH_2), 4,66–4,58 (4H, m, CH_2CH_2), 4,38 (4H, s, CH_2OCH_2), 3,92–3,66 (4H, m, CH_2), 1,73–1,43 (8H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 156,13 (C-4), 150,72 (C-7a), 150,66 (C-2), 143,47 (C-4'), 124,25 (C-5'), 123,92 (C-6), 102,13 (C-4a), 100,93 (C-5), 61,99 (CH_2), 48,97 (CH_2), 46,15 (CH_2), 43,96 (CH_2), 25,42 (CH_2), 24,17 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 637,4 $[M+H]^+$.

1,4-bis((1-(2-(4-(pirolidin-1-il)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (9a)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **6a** (50 mg; 0,10) i pirolidina (0,04 mL, 0,40 mmol) priređen je spoj **9a** kao bijeli prah (46,3 mg, 65 %; T_t = 193–199 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,09 (2H, s, H-2), 8,00 (2H, s, H-5'), 6,89 (4H, s, Ph), 6,84 (2H, d, *J* = 3,5 Hz, H-6), 6,48 (2H, d, *J* = 3,6 Hz, H-5), 5,00 (4H, s, CH_2), 4,80 (4H, t, *J* = 5,6 Hz, CH_2CH_2), 4,62 (4H, t, *J* = 5,6 Hz, CH_2CH_2), 3,67 (8H, s, CH_2), 1,93 (8H, s, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 154,66 (C-4), 152,20 (C-7a), 151,20 (C-2), 149,77 (Ph-q), 142,91 (C-4'), 124,47 (C-5'), 123,35 (C-6), 115,65 (Ph), 102,61 (C-4a), 100,74 (C-5), 61,53 (CH_2), 49,04 (CH_2), 47,42 (CH_2), 43,83 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 701,4 $[M+H]^+$.

1,3-bis(1-(2-(4-(pirolidin-1-il)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan (9c)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **6c** (50 mg; 0,09) i pirolidina (0,04 mL, 0,37 mmol) priređen je spoj **9c** kao bijeli prah (53,1 mg, 97 %; T_t = 170 – 174 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,07 (2H, s, H-2), 7,54 (2H, s, H-5'), 6,87 (2H, d, *J* = 3,5 Hz, H-6), 6,48 (2H, d, *J* = 3,6 Hz, H-5), 4,73 (4H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,59 (4H, t, *J* = 5,6 Hz, CH_2CH_2), 3,64 (8H, s, CH_2), 2,46 (4H, t, *J* = 7,4 Hz, $\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}$), 1,91 (8H, s, CH_2), 1,79–1,62 (2H, m, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$). **MS** (ESI, m/z) 307,3 $[M+H]^+$.

7,7'-(((oksibis(metilen))bis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(4-(pirolidin-1-il)-7*H*-pirolo[2,3-*d*]pirimidin) (9d)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **6d** (50 mg; 0,09) i pirolidina (0,04 mL, 0,37 mmol) priređen je spoj **9d** kao bijeli prah (35,9 mg, 65 %; T_t = 131–135 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,07 (2H, s, H-2), 7,85 (2H, s, H-5'), 6,89 (2H, d, *J* = 2,2 Hz, H-6), 6,50 (2H, d, *J* = 2,6 Hz, H-5), 4,84–4,73 (4H, m, CH_2CH_2), 4,69–4,56 (4H, m, CH_2CH_2), 4,36 (4H, s, $\underline{CH_2}O\underline{CH_2}$), 3,64 (8H, s, CH_2), 1,92 (8H, s, CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 154,66 (C-4), 151,15 (C-2), 149,78 (C-7a), 143,44 (C-4'), 124,10 (C-5'), 123,30 (C-6), 102,58 (C-4a), 100,75 (C-5), 61,96 (CH_2), 48,96 (CH_2), 47,35 (CH_2), 43,84 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 609,3 $[M+H]^+$.

7-(2-(4-((prop-2-in-1-iloksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-7*H*-tetrazolo[5,1-*i*]purin (10)

Propargil-eter (0,10 mL, 1,01 mmol), azidoetilni purinski izoster **3b** (513,08 mg, 2,23mmol), Cu(0) (64,18 mg, 1,01 mmol) i $CuSO_4$ (1M, 0,51 mL) otopljeni su u DMF-u (1 mL) i *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (2 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 24h. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije otapalo je upareno, a reakcijska smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom u eluensu CH_2Cl_2:CH_3OH = 10:1. Spoj **10** je izoliran kao prozirni kristali (189,4 mg; 59 %; T_t = 149–148 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 10,07 (1H, s, H-2), 8,39 (1H, s, 8-H), 7,95 (1H, s, H-5'), 4,99–4,87 (4H, m, CH_2CH_2), 4,46 (2H, s, CH_2), 4,06 (2H, d, *J* = 2,4 Hz, $\underline{CH_2}CCH$), 3,44 (1H, t, *J* = 2,4 Hz, $CH_2C\underline{CH}$).**^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 145,36 (C-6), 143,29 (C-4), 142,25 (C-4'), 124,64 (C-5'), 119,64 (C-5), 79,87 (CCH), 77,42 (CCH), 61,74 (CH_2), 56,39 (CH_2), 48,88 (CH_2)), 44,46 (CH_2). MS (ESI, m/z) 325,1 $[M+H]^+$.

3.3.8. Općeniti postupak sinteze mono- i bis-6-aminskih purinskih derivata

Metoda A: Bis-alkin (1 eq), odgovarajući azidoetilni purinski izoster (**2a**–**2e**) (2,2 eq), Cu(0) (1 eq) i $CuSO_4$ (1M, 0,5 eq) otopljeni su u DMF-u (1 mL) i *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (2 mL). Reakcijska smjese smještena je u ultrazvučnu kupelj pri 80 ºC, 1000 W i 35 kHz, 90 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije otapalo je upareno, a reakcijska smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom u eluensu diklormetan-metanol.

Metoda B: Bis-alkin (1 eq), odgovarajući azidoetilni purinski izoster (**2a**–**2e**) (2,2 eq), CuI (0,2 eq), *N*,*N*-diizopropiletilamin (4 eq) i octena kiselina (4 eq) otopljeni su u diklormetanu (1 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperature 3 dana. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije otapalo je upareno, a reakcijska smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom u eluensu diklormetan-metanol.

Metoda C: Bis-alkin (1 eq), odgovarajući azidoetilni purinski izoster (**2a**–**2e**) (2,2 eq), Cu(0) (1 eq) i $CuSO_4$ (1M, 0,5 eq) otopljeni su u DMF-u (1 mL) i *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (2 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperature 5 dana. Tijek reakcije praćen je TLC-om.

Po završetku reakcije otapalo je upareno, a reakcijska smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom u eluensu diklormetan-metanol.

1,4-bis((1-(2-(6-(piperidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (11a)

Spoj **11a** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (50 mg; 0,27 mmol) i spoja **2c** (160,67 mg; 0,59 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **11a** kao bijeli prah (Metoda A: 121,1 mg, 61 %; Metoda B: 67,5 mg; 36 %, Metoda C: 58,1 mg; 28 %; T_t = 233–236 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,18 (2H, s, H-2), 8,12 (2H, s, H-8), 7,83 (2H, s, H-5'), 6,90 (4H, s, Ph), 5,01 (4H, s, CH_2), 4,87 (4H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,65 (4H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,16 (8H, s, CH_2), 1,70–1,51 (12H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 153,21 (C-6), 152,42 (Ph-q), 152,06 (C-2), 150,60 (C-4), 143,26 (C-4'), 139,45 (C-8), 124,78 (C-5'), 118,87 (C-5), 115,86 (Ph), 61,69 (CH_2), 48,76 (CH_2), 43,17 (CH_2), 25,80 (CH_2), 24,35 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 731,4 $[M+H]^+$.

4,4'-bis((1-(2-(6-(piperidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-1,1'-bifenl (11b)

Spoj **11b** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (50 mg; 0,19 mmol) i spoja **2c** (113,83 mg; 0,42 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **11b** kao bijeli prah (Metoda A: 70,4 mg, 46 %; Metoda B: 74,0 mg; 48 %, Metoda C: 53,4 mg; 38 %; T_t = 221–225 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,18 (2H, s, H-2), 8,16 (2H, s, H-8), 7,83 (2H, s, H-5'), 7,53 (4H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 7,05 (4H, d, *J* = 8,8 Hz, Ph), 5,12 (4H, s, CH_2), 4,91–4,86 (4H, m, CH_2CH_2), 4,74–4,62 (4H, m, CH_2CH_2), 4,16 (8H, s, CH_2), 1,69–1,51 (12H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 157,10 (Ph-q), 153,03 (C-6), 151,85 (C-2), 150,47 (C-4), 142,85 (C-4'), 132,58 (Ph-q), 127,21 (Ph), 124,67 (C-5'), 118,72 (C-5), 115,10 (Ph), 61,13 (CH_2), 48,56 (CH_2), 42,96 (CH_2), 25,59 (CH_2), 24,19 (CH_2).

1,3-bis(1-(2-(6-(piperidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propan (11c)

Spoj **11c** priređen je prema gore navedenom postupku iz 1,6-heptadiina (0,06 mL; 0,54 mmol) i spoja **2c** (324,06 mg; 1,19 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom

(CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **11c** kao bijeli prah (Metoda A: 178,6 mg, 52 %; Metoda B: 78,4 mg; 23 %, Metoda C: 137,3 mg; 40 %; T_t = 218–220 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (2H, s, H-2), 7,81 (2H, s, H-8), 7,72 (2H, s, H-5'), 4,80 (4H, t, *J* = 5,6 Hz, CH_2CH_2), 4,62 (4H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,14 (4H, s, CH_2), 1,86–1,69 (2H, m, $CH_2CH_2CH_2$), 1,68–1,50 (12H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 153,04 (C-6), 151,84 (C-2), 150,46 (C-4), 146,45 (C-4'), 139,27 (C-8), 122,17 (C-5'), 118,72 (C-5), 48,39 (CH_2), 43,05 (CH_2), 28,66 (CH_2), 25,59 (CH_2), 24,20 (CH_2), 24,07 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 637,3 $[M+H]^+$.

9,9'-(((oksibis(metilen))bis(1*H*-1,2,3-triazole-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(6-(piperidin-1-il)-9*H*-purin) (11d)

Spoj **11d** priređen je prema gore navedenom postupku za metodu C iz propargil-etera (0,05 mL; 0,53 mmol) i spoja **2c** (301,17 mg; 1,17 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 10:1) izoliran je spoj **11d** kao žuta krutina (156,1 mg; 46 %). **^{1}H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 8,17 (2H, s, H-2), 8,03 (2H, s, H-8), 7,82 (2H, s, H-5'), 4,88–4,84 (4H, m, CH_2CH_2), 4,67–4,64 (4H, m, CH_2CH_2), 4,42 (4H, s, CH_2OCH_2), 4,13 (8H, s, CH_2), 1,67–1,62 (4H, m, dt, CH_2), 1,57– 1,51 (8H, m, CH_2). **MS** (ESI, m/z) 639,3 $[M+H]^+$.

6-(piperidin-1-il)-9-(2-(4-((4-(prop-2-in-1-iloksi)fenoksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-9*H*-purin (12a)

Spoj **12a** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (50 mg; 0,27 mmol) i spoja **2c** (160,67 mg; 0,59 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **12a** kao bijeli prah (Metoda B: 34,4 mg; 28 %, Metoda C: 4,9 mg; 4 %; T_t = 157–160 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8;19 (1H, s, H-2), 8,12 (1H, s, H-8), 7,83 (1H, s, H-5'), 6,92 (4H, d, *J* = 1,9 Hz, Ph), 5,02 (2H, s, CH_2), 4,87 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,71 (2H, d, *J* = 2,4 Hz, CH_2CCH), 4,66 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,17 (4H, s, CH_2), 3,53 (1H, t, *J* = 2,4 Hz, CH_2CCH), 1,74–1,48 (6H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 153, 04 (C-6), 152,55 (Ph-q), 151,88 (C-2), 151,44 (Ph-q), 150,48 (C-4), 143,02 (C-4'), 124,61 (C-5'), 118,74 (C-5), 115,84 (Ph), 115,59 (Ph), 77,97 (CCH), 61,54 (CH_2), 55,86 (CH_2), 48,54 (CH_2), 43,00 (CH_2), 25,63 (CH_2), 24,22 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 459,2 $[M+H]^+$.

6-(piperidin-1-il)-9-(2-(4-(((4'-(prop-2-in-1-iloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-9*H*-purin (12b)

Spoj **12b** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (50 mg; 0,19 mmol) i spoja **2c** (113,83 mg; 0,42 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **12b** kao bijeli prah (Metoda C: 31,2 mg; 31 %; T_t = 184–185 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,18 (1H, s, H-2), 8,16 (1H, s, H-8), 7,83 (1H, s, H-5'), 7,55 (4H, dd, *J* = 8,7, 6,4 Hz, Ph), 7,05 (4H, dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, Ph), 5,12 (2H, s, CH_2), 4,88 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,82 (2H, d, *J* = 2,3 Hz, CH_2CCH), 4,66 (2H, t, *J* = 5,8 Hz, CH_2CH_2), 4,16 (4H, s, CH_2), 3,58 (1H, t, *J* = 2,3 Hz, CH_2CCH), 1,73–1,50 (6H, m, CH_2). **MS** (ESI, m/z) 535,2 $[M+H]^+$.

9,9'-(((oksibis(methilen))bis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(6-(piperidin-1-il)-9*H*-purin) (12d)

Spoj **12d** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja propargil-etera (50 mg; 0,53 mmol) i spoja **2c** (318,6 mg; 1,17 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **13d** kao žuti prah (Metoda C: 155,2 mg; 46 %).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,17 (2H, s, H-2), 8,03 (2H, s, H-8), 7,82 (2H, s, H-5'), 4,88–4,84 (4H, m, CH_2CH_2), 4,67–4,64 (4H, m, CH_2CH_2), 4,42 (4H, s, CH_2OCH_2), 4,13 (4H, s, CH_2), 1,67–1,62 (4H, m, CH_2), 1,57–1,51 (8H, m, CH_2).

MS (ESI, m/z) 639,3 $[M+H]^+$.

1,4-bis((1-(2-(6-(pirolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzen (13a)

Spoj **13a** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (50 mg; 0,27 mmol) i spoja **2d** (152,84 mg; 0,59 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **13a** kao bijeli prah (Metoda A: 100,7 61 %; Metoda B: 101,9 mg; 61 %, Metoda C: 53,2 mg; 19 %; T_t = 253–256 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (2H, s, H-2), 8,09 (2H, s, H-8), 7,79 (2H, s, H-5'), 6,90 (4H, s, Ph), 5,00 (4H, s, CH_2), 4,94–4,76 (4H, m, CH_2CH_2), 4,76–4,59 (4H, m, CH_2CH_2), 4,01 (4H, bs, CH_2), 3,62 (4H, bs, CH_2), 1,93 (8H, bs, CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 152,40 (Ph-q), 152,25 (C-6), 152,18 (C-2), 149,88 (C-4), 143,02 (C-4'), 124,53 (C-5'), 119,19 (C-5), 115,65 (Ph), 61,56 (CH_2), 48,56 (CH_2), 42,93 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 703,3 $[M+H]^+$.

4,4'-bis((1-(2-(6-(pirolidin-1-il)-9*H*-purin-9-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-1,1'-bifenil (13b)

Spoj **13b** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (50 mg; 0,19 mmol) i spoja **2d** (107,25 mg; 0,42 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **13b** kao bijeli prah (Metoda A: 110,5 mg, 75 %; Metoda B: 118,4 mg; 80 %, Metoda C: 71,5 mg; 49 %; T_t = 259–262 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (2H, s, H-2), 8,14 (2H, s, H-8), 7,80 (2H, s, H-5'), 7,53 (4H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 7,04 (4H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 5,12 (4H, s, CH_2), 4,92–4,85 (4H, m, CH_2CH_2), 4,70–4,63 (4H, m, CH_2CH_2), 4,00 (4H, bs, CH_2), 3,61 (4H, bs, CH_2), 1,92 (8H, bs, CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 157,05 (Ph-q), 152,37 (C-6), 152,07 (C-2), 149,84 (C-4), 142,79 (C-4'), 132,55 (Ph-q), 127,12 (Ph), 124,50 (C-5'), 119,14 (C-5), 115,09 (Ph), 61,15 (CH_2), 48,51 (CH_2), 42,80 (CH_2), 41,37 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 779,40 $[M+H]^+$.

9,9'-(((oksibis(metilen))bis(1*H*-1,2,3-triazole-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(6-(pirolidin-1-il)-9*H*-purin) (13d)

Spoj **13d** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja propargil-etera (50 mg; 0,53 mmol) i spoja **2d** (301,3 mg; 1,17 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **13d** kao žuti prah (Metoda C: 164,2 mg; 48 %). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,16 (2H, s, H-2), 8,05 (2H, s, H-8), 7,81 (2H, s, H-5'), 4,86 (4H, s, CH_2), 4,66 (4H, s, CH_2), 4,40 (4H, s, CH_2), 3,97 (4H, s, CH_2), 3,59 (4H, s, CH_2), 1,91 (8H, s CH_2).

9-(2-(4-(((4'-(prop-2-in-1-iloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)ethil)-6-(pirolidin-1-il)-9*H*-purin (14b)

Spoj **14b** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (50 mg; 0,19 mmol) i spoja **2d** (107,25 mg; 0,42 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **14b** kao žućkasti prah (Metoda B: 60,5 mg; 61 %; T_t = 134–137 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (1H, s, H-2), 8,14 (1H, s, H-8), 7,80 (1H, s, H-5'), 7,55 (4H, dd, *J* = 8,7, 7,1 Hz, Ph), 7,04 (4H, d, *J* = 8,7 Hz, Ph), 5,12 (2H, s, CH_2), 4,91–4,86 (2H, m, CH_2CH_2), 4,83 (2H, d, *J* = 2,3 Hz, CH_2CCH), 4,70–4,64 (m, *J* = 5,6 Hz, CH_2CH_2),

4,01 (2H, s, CH_2), 3,58 (1H, t, *J* = 2,3 Hz, $CH_2C\underline{CH}$), 3,14 (2H, s, CH_2), 1,93 (4H, s, CH_2). **MS** (ESI, m/z) 535,2 $M+H]^+$.

9,9'-((((1,4-fenilenbis(oksi))bis(metilen))bis(1*H*-1,2,3-triazole-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(9*H*-purin-6-amin) (15a)

Spoj **15a** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (100 mg; 0,49 mmol) i spoja **2e** (200,73 mg; 1,08 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **15a** kao bijeli prah (Metoda A: 28,9 mg; 11 %; T_t > 280 °C). **^{1}H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 8,11 (2H, s, H-2), 8,09 (2H, s, H-8), 7,80 (2H, s, H-5'), 7,20 (4H, s, NH_2), 6,90 (4H, s, Ph), 5,01 (4H, s, CH_2), 4,87 (4H, t, *J* = 5,8 Hz, CH_2CH_2), 4,65 (4H, t, *J* = 5,8 Hz, CH_2 CH_2). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 155,63 (Ph-q), 152,22 (C-6), 152,14 (C-2), 149,34 (C-4), 142,90 (C-4'), 124,04 (C-5'), 118,46 (C-5), 115,69 (Ph), 61,71 (CH_2), 48,29 (CH_2), 42,61 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 595,30 $[M+H]^+$.

9,9'-((propan-1,3-diilbis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(9*H*-purin-6-amin) (15c)

Spoj **15c** priređen je prema gore navedenom postupku iz 1,6-heptadiina (50 mg; 0,53 mmol) i spoja **2e** (243,7,40 mg; 1,17 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **15c** kao bijeli prah (Metoda C: 29,4 mg; 11 %, T_t = 220–224 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,10 (2H, s, H-2), 7,78 (2H, s, H-8), 7,75 (2H, s, H-5'), 7,16 (4H, s, NH_2), 4,80 (4H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,61 (4H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 2,77 (2H, t, *J* = 2,6 Hz, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$), 1,68 (4H, p, *J* = 7,2 Hz, $\underline{CH_2}CH_2\underline{CH_2}$).

9,9'-(((oksibis(metilen))bis(1*H*-1,2,3-triazol-4,1-diil))bis(etan-2,1-diil))bis(9*H*-purin-6-amin) (15d)

Spoj **15d** priređen je prema gore navedenom postupku iz propargil-etera (100 mg; 1,06 mmol) i spoja **2e** (432,88 mg; 2,12 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **15d** kao žuti prah (Metoda C: 48,9 mg; 8 %, T_t = 191–193 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,11 (2H, s, H-2), 7,98 (2H, s, H-8), 7,80 (2H, s, H-5'), 7,20 (4H, s, NH_2), 4,86 (4H, t, *J* = 5,3 Hz, CH_2CH_2), 4,64 (4H, t, *J* = 5,2 Hz, CH_2CH_2), 4,41 (4H,

s, $\underline{CH_2}O\underline{CH_2}$). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 155,80 (C-6), 152,36 (C-2), 149,41 (C-4), 143,59 (C-4'), 124,11 (C-5'), 118,51 (C-5), 62,10 (CH_2), 56,65 (CH_2), 48,47 (CH_2), 42,89 (CH_2).

9-(2-(4-((4-(prop-2-in-1-iloksi)fenoksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-9*H*-purin-6-amin (16a)

Spoj **16a** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (100 mg; 0,49 mmol) i spoja **2e** (200,73 mg; 1,08 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **16a** kao bijeli prah (Metoda C: 105,4 mg; 25 %; T_t > 250 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,11 (2H, d, *J* = 1,7 Hz, H-2; H-8), 7,80 (1H, s, H-5'), 7,20 (2H, s, NH_2), 6,92 (4H, d, *J* = 1,6 Hz, Ph), 5,01 (2H, s, CH_2), 4,87 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2), 4,72 (2H, d, *J* = 2,3 Hz, $\underline{CH_2}CCH$), 4,65 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 3,53 (t, *J* = 2,3 Hz, CH_2CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 155,91 (Ph-q), 152,56 (C-6), 152,47 (C-2), 151,43 (Ph-q), 149,47 (C-4), 142,97 (C-4'), 140,46 (C-8), 124,62 (C-5'), 118,58 (C-5), 115,84 (Ph), 115,59 (Ph), 79,52 (CCH), 77,99 (CCH), 61,52 (CH_2), 55,86 (CH_2), 48,60 (CH_2), 42,96 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 391,20 $[M+H]^+$.

9-(2-(4-(pent-4-in-1-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-9*H*-purin-6-amin (16c)

Spoj **16c** priređen je prema gore navedenom postupku iz 1,6-heptadiina (50 mg; 0,53 mmol) i spoja **2e** (243,7,40 mg; 1,17 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **16c** kao bijeli prah (Metoda B: 153,7 mg; 97 %, Metoda C: 89,3 mg; 57 %; T_t = 226–228 °C). **^{1}H NMR** (600 MHz, DMSO) δ 8,11 (1H, s, H-2), 7,78 (1H, s, H-8), 7,74 (1H, s, H-5'), 7,18 (2H, s, NH_2), 4,80 (2H, t, *J* = 5,8 Hz, CH_2CH_2), 4,61 (2H, t, *J* = 5,8 Hz, CH_2CH_2), 2,78 (1H, t, *J* = 2,6 Hz, CCH), 2,63 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, CH_2), 2,14 (2H, td, *J* = 7,1, 2,6 Hz, CH_2), 1,72–1,65 (2H, m, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 155,88 (C-6), 152,41 (C-2), 149,44 (C-4), 146,04 (C-4'), 140,49 (C-8), 122,22 (C-5'), 118,52 (C-5), 84,04 (CCH), 71,51 (CCH), 48,52 (CH_2), 42,99 (CH_2), 27,84 (CH_2), 23,84 (CH_2), 17,06 (CH_2). **MS** (ESI, m/z) 297,40 $[M+H]^+$.

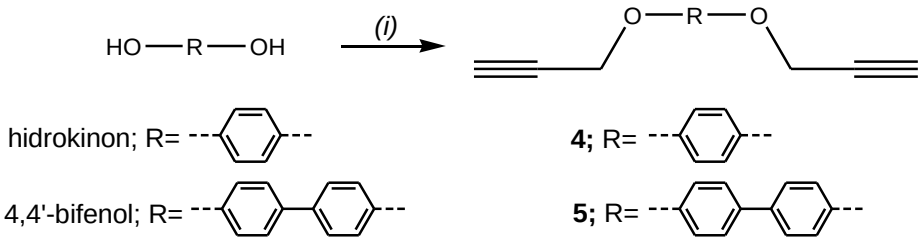
9-(2-(4-((prop-2-in-1-iloksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-9*H*-purin-6-amin (16d)

Spoj **16d** priređen je prema gore navedenom postupku iz spoja propargil-etera (100 mg; 1,06 mmol) i spoja **2e** (432,88 mg; 2,12 mmol). Nakon pročišćavanja kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2:MeOH = 20:1) izoliran je spoj **16d** kao žuti prah (Metoda C: 20,8 mg; 7 %, T_t = 175–180 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO) δ 8,11 (1H, s, H-2), 8,02 (1H, s, H-8), 7,80 (1H, s, H-5'), 7,20 (2H, s, NH_2), 4,85 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,64 (2H, t, *J* = 5,7 Hz, CH_2CH_2), 4,50 (2H, s, CH_2), 4,09 (2H, d, *J* = 2,4 Hz, $\underline{CH_2}CCH$), 3,46 (1H, t, *J* = 2,4 Hz, $CH_2C\underline{CH}$). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO) δ 155,88 (C-6), 152,42 (C-2), 149,45 (C-4), 143,17 (C-4'), 140,44 (C-8), 124,40 (C-5'), 118,55 (C-5), 79,94 (CCH), 77,37 (CCH), 61,76 (CH_2), 56,30 (CH_2), 48,59 (CH_2), 42,96 (CH_2).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteze spojeva

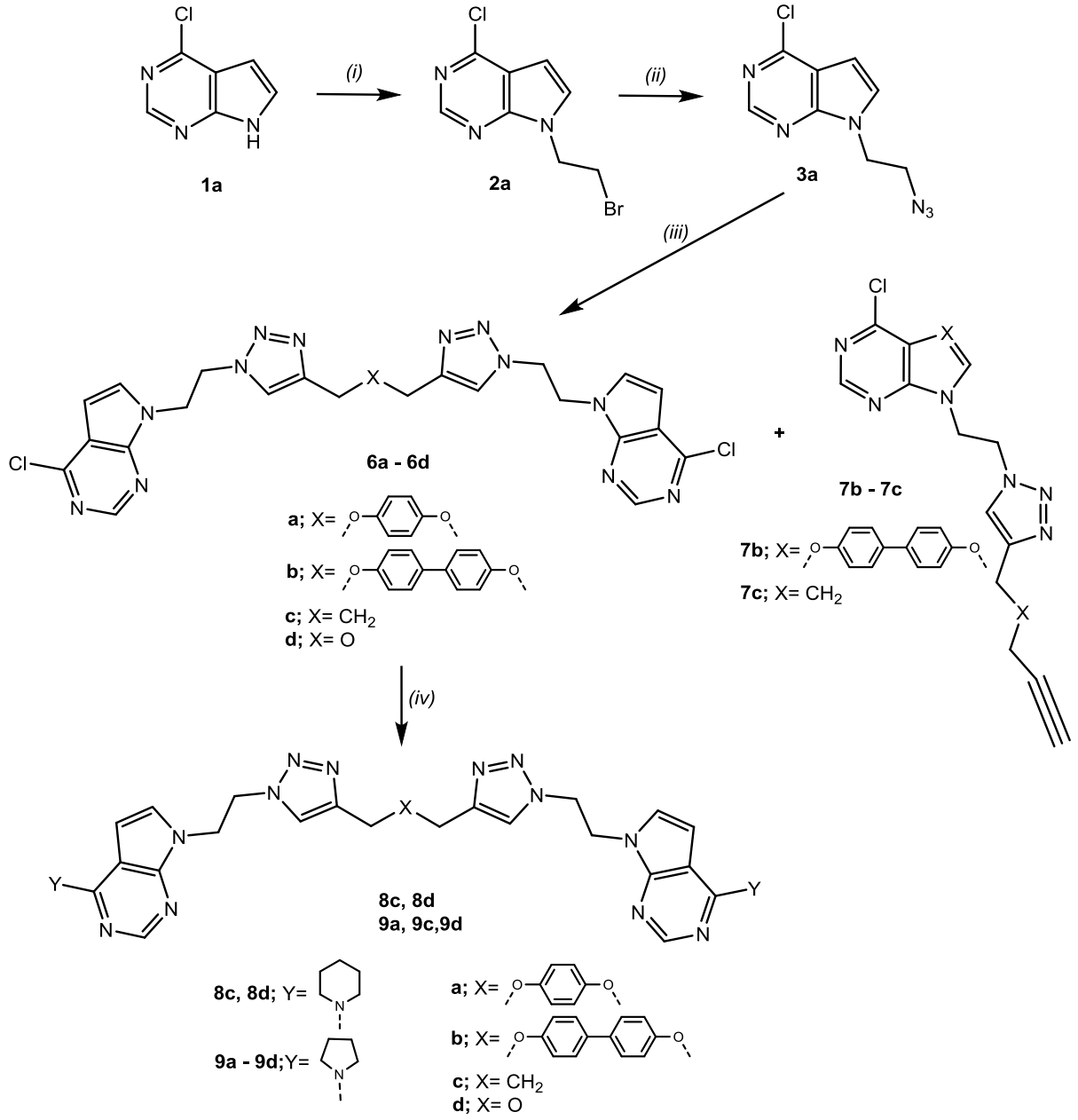
U ovom radu pripravljeni su potencijalno biološki aktivni *N*9-bis-triazolilni dimeri 6-supstituiranih-7-deazapurina (**6a–6d**, **8c, 8d**, **9a**, **9c**, **9d**, Shema 1) i 6-supstituiranih purinskih analoga (**11a–11d**, **13a**, **13b**, **13d**, **15a**, **15c**, **15d**, Shema 4) „klik" reakcijom iz purinskih i pseudopurinskih azida (**3a**–**3e)** s alifatskim i aromatskim (**4**, **5**) terminalnim dialkinima. Aromatski dialkini **4** i **5** priređeni su reakcijom *O*-alkiliranja s propargil-bromidom (Shema 1).



Shema 1. Reagensi i uvjeti: *(i)* K_2CO_3 (1,5 eq), propargil-bromid (1,5 eq), etanol/aceton (≈ 20 mL), refluks, 24 h.

Ciljani 6-klor-7-deazapurinski bis-triazolilni dimeri (**6a**–**6d**) priređeni su regioselektivnom bakrom(I) kataliziranom Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikoadicijom iz azido derivata **3a** i odgovarajućih dialkina. *N*-alkiliranjem 6-klor-7-deazapurina **1a** s kalijevim karbonatom kao deprotonirajućim agensom i 1,2-dibrometanom, priređen je *N*-brometilni derivat **2a**. Nukleofilnom supstitucijom s natrijevim azidom dobiven je *N*-azidoetilni derivat **3a** kao ključni prekursor. U svrhu optimiranja reakcijskih uvjeta, tri sintetske metode provedene su u pripravi željenih spojeva. Uspoređeno je vrijeme reakcije, iskorištenje te izvor Cu(I) soli (Tablica 1). Cu(I) katalizator je *in situ* priređen iz Cu(II)sulfata i elementarnog bakra u reakcijama potpomognutim ultrazvučnim valovima (metoda A) i klasičnom sintezom (metoda C), te iz bakrovog(I)jodida u prisutnosti dušikovog liganda *N*,*N*-diizopropiletilamina i octene kiseline (metoda B). U reakciji sa spojem **5** je, uz ciljane bis-triazolilne dimere, također izoliran i monosupstituirani triazolni derivat **7b** (metodom C), kao i u reakciji s 1,6-heptadiinom gdje je nastao spoj **7c** (metodama B i C). Priređeni bis-triazolilni dimeri su zatim mikrovalovima potpomognutom nukleofilnom supstitucijom s odgovarajućim aminom (piperidinom i

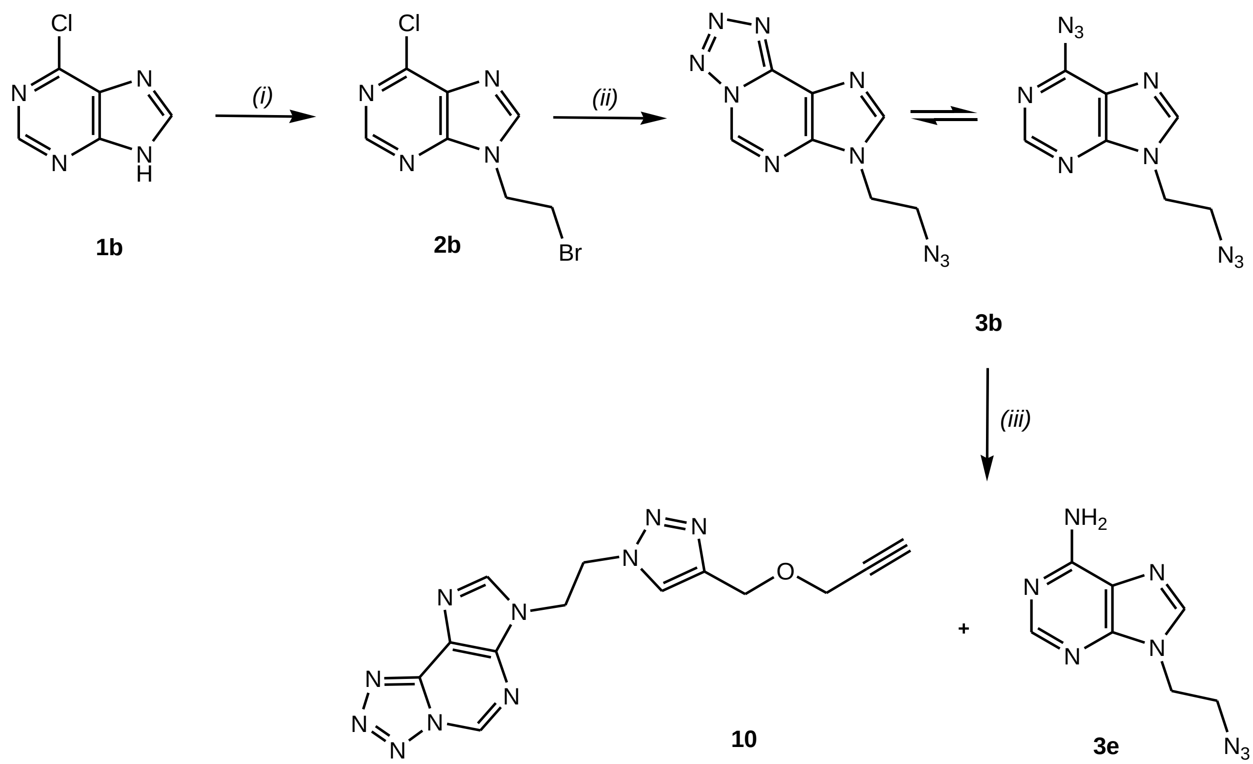
pirolidinom) prevedeni u 6-amino supstituirane bis-triazolilne-7-deazapurinske (**8c, 8d**, **9a**, **9c, 9d**) derivate u dobrim iskorištenjima (59–97%), koristeći vodu kao otapalo (Shema 2).



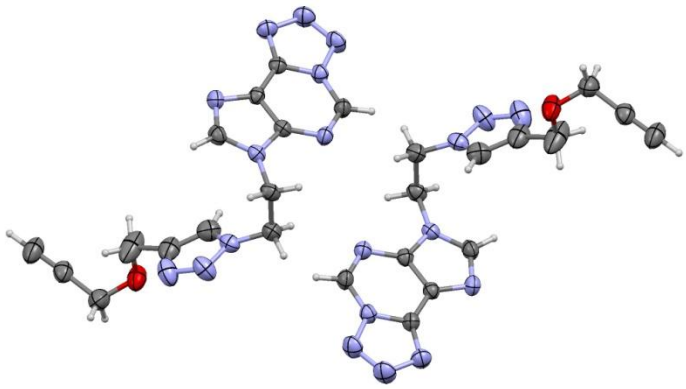
Shema 2. Reagensi i uvjeti: (*i*)1,2-dibrometan (1,2 eq), K_2CO_3 (1.2 eq), DMF (8-10 mL), s.t., 24h; (*ii*) NaN_3 (4eq), H_2O (2-3mL), aceton (15 mL), refluks, preko noći; (*iii*) odgovarajući dialkin (1eq) i **3a** (2,2 eq): Metoda A (US): Cu(0) (1eq), 1M otopina $CuSO_4$ (0,5 eq), *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (1 mL), DMF (1 mL), US, 80 °C, 1000 W, 1,5h; Metoda B (DIPEA): CuI (0.2eq), DIPEA (4eq), HAc (4eq), CH_2Cl_2 (1 mL), s.t., 3 dana: Metoda C (ST): Cu(0) (1eq), 1M

otopina $CuSO_4$ (0.5 eq), *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (1 mL), DMF (1 mL), s.t., 5 dana; *(iv)* odgovarajući amin (4eq), KOH (2eq), H_2O (2 mL), MW, 400W, 100 °C, 10 min.

Supstitucijom 6-klorpurinskog brometilnog derivata **2b** s natrijevim azidom priređen je bis-azido derivat **3b**, koji je u ravnoteži s tetrazolnim tautomerom. U prisutnosti bakra kao katalizatora di-azido derivat **3b** podliježe redukciji pri čemu je izoliran *N*-azidoetilni adeninski derivat (**3e,** Shema 3). U reakciji s izuzetno reaktivnim propargil-eterom izoliran je mono-supstituirani produkt "klik" reakcije spoj **10**, čija je struktura potvrđena rendgenskom analizom (slika 19).



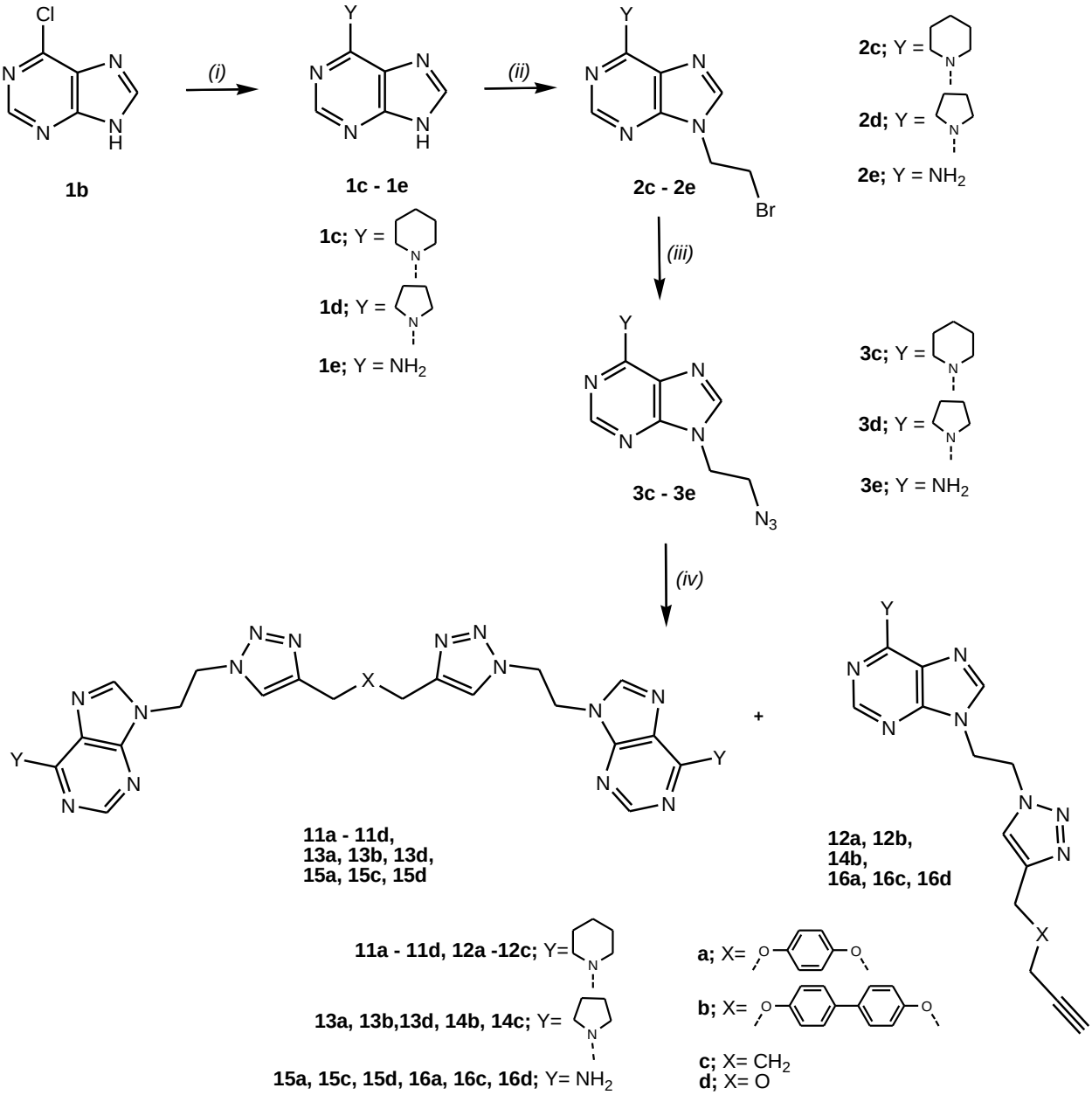
Shema 3. Reagensi i uvjeti: (*i*)1,2-dibrometan (1,2 eq), K_2CO_3 (1.2 eq), DMF (8-10 mL), s.t., 24h; (*ii*) NaN_3 (4eq), H_2O (2-3mL), aceton (15 mL), refluks, preko noći; (*iii*) propargil-eter (1eq) (2,2 eq): Metoda A (US): Cu(0) (1eq), 1M otopina $CuSO_4$ (0,5 eq), *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (1 mL), DMF (1 mL), US, 80 °C, 1000 W, 1,5h; Metoda B (DIPEA): CuI (0,2eq), DIPEA (4eq), HAc (4eq), CH_2Cl_2 (1mL), s.t., 3 dana: Metoda C (ST): Cu(0) (1eq), 1M otopina $CuSO_4$ (0,5 eq), *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (1 mL), DMF (1 mL), s.t., 5 dana.



Slika 19. Rendgenska struktura spoja **10**.

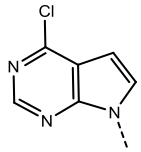
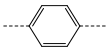
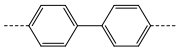
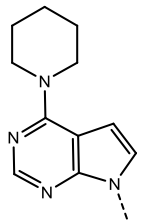
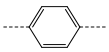
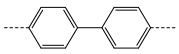
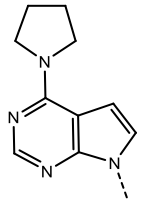
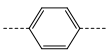
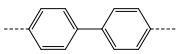
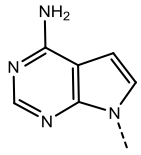
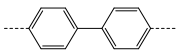
Zbog neželjene supstitucije 6-klorpurina s natrijevim azidom nije bilo moguće prirediti odgovarajuće 6-klorpurinske dimere, te je predložen drugi sintetski put (Shema 4). U prvom koraku je 6-klorpurinska baza (**1b**) supstituirana odgovarajućim aminima (pireridin i pirolidin), koji su dalje *N*-alikiliranjem s dibrometanom i supstitucijom s natrijevim azidom dali *N*-azidoetilne-6-aminosupstituirane derivate **3c**, **3d** i **3e**. Ciljani 6-aminopurinski dimeri (**11a–11d**, **13a**, **13b**, **13d**, **15a**, **15c** i **15d)** priređeni su ultrazvučno potpomognutom (Metoda A) i klasičnom sintezom (Metoda B), koristeći Cu(II)sulfat i elementarni bakar kao izvor Cu(I) iona, te reakcijom na sobnoj temperaturi koristeći bakrov(I) jodid u prisutnosti dušikovog liganda *N*,*N*-diizopropiletilamina i octene kiseline (Metoda B). Primjenom Metoda B i C također su izolirani neželjeni monosupstituirani nusprodukti (**12a, 12b**, **14b**, **16a**, **16c** i **16d**).

Akustična kavitacija u heterogenom sustavu (Metoda A) povećala je prijenos mase i elektrona s površine metala do organskog akceptora, te je pokazala bolju selektivnost i znatno skraćivanje vremena reakcije u odnosu na reakcije provedene na sobnoj temperaturi (s 5 dana na 1,5 h; Tablica 2). Metodama B i C izolirani su neželjeni mono-supstituirani analozi. Korištenje *N*-liganda (Metoda B), vrijeme reakcije skraćuje se na 3 dana u odnosu na Metodu C.



Shema 4. Reagensi i uvjeti: (*i*) 1,2-dibrometan (1,2 eq), K_2CO_3 (1,2 eq), DMF (8-10 mL), s.t., 24h; (*ii*) NaN_3 (4eq), H_2O (2-3mL), aceton (15 mL), refluks, preko noći; (*iii*) odgovarajući dialkin (1eq) i azid (**3c**–**3e**) (2,2 eq): Metoda A (US): Cu(0) (1eq), 1M otopina $CuSO_4$ (0,5 eq), *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (1 mL), DMF (1 mL), US, 80 °C, 1000 W, 1,5h; Metoda B (DIPEA): CuI (0,2eq), DIPEA (4eq), HAc (4eq), CH_2Cl_2 (1mL), s.t., 3 dana: Metoda C (ST): Cu(0) (1eq), 1M $CuSO_4$ (0,5 eq), *t*-BuOH:H_2O = 1:1 (1 mL), DMF (1 mL), s.t., 5 dana, *(iv)* odgovarajući amin (4eq), KOH (2eq), H_2O (2 mL), MW, 400W, 100 °C, 10 min.

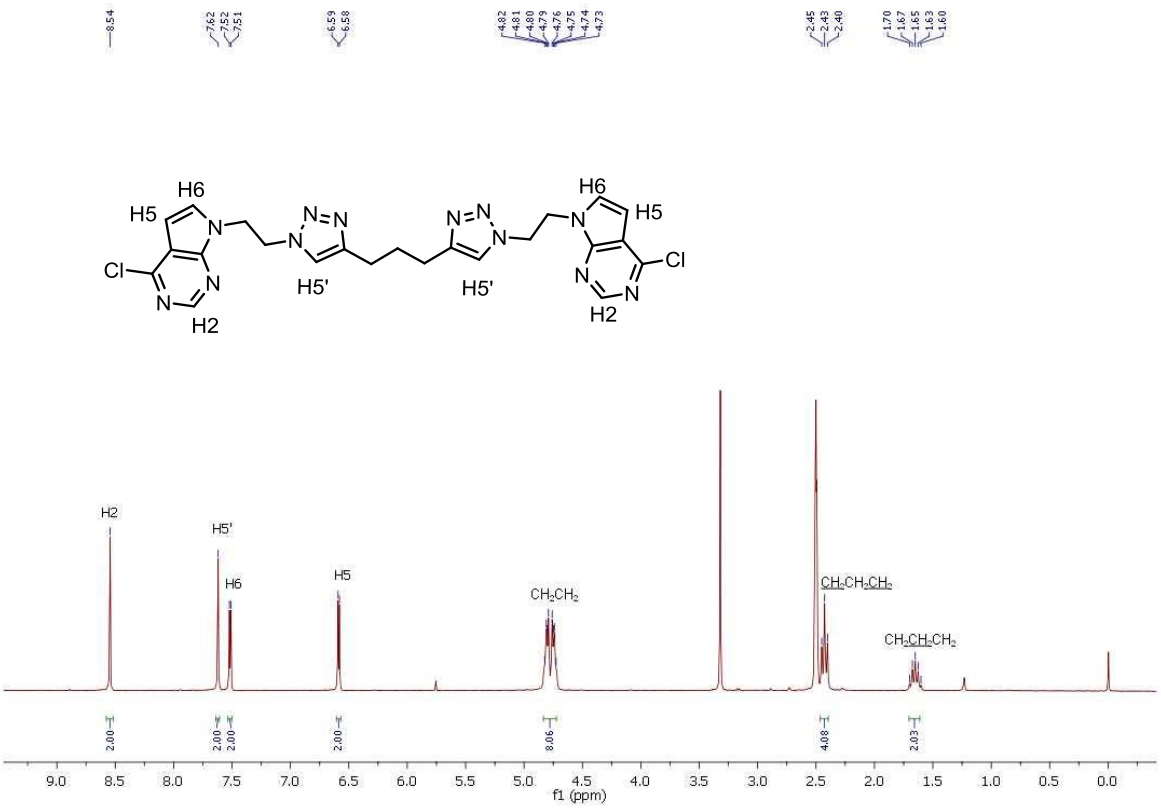
Tablica 2. Prikaz iskorištenja sinteze ovisno o korištenoj metodi, bazi i premosnici.

Baza	Premosnica, R	Spoj	Iskorištenje/ %		
			Metoda A[a]	Metoda B[b]	Metoda C[c]
		Bis	49	24	54
		Mono	-	-	-
		Bis	34	35	33
		Mono	-	-	24
	CH_2	Bis	41	63	45
		Mono	-	35	23
		Bis	61	36	28
		Mono	-	29	4
		Bis	48	48	38
		Mono	-	31	-
	CH_2	Bis	52	21	40
		Mono	-	10	-
		Bis	51	61	28
		Mono	-	-	-
		Bis	75	80	49
		Mono	-	61	-
	CH_2	Bis	50	58	41
		Mono	-	51	7
		Bis	11	-	-
		Mono	-	-	25
		Bis	-	-	-
		Mono	-	-	-
	CH_2	Bis	-	95	55
		Mono	-	-	11

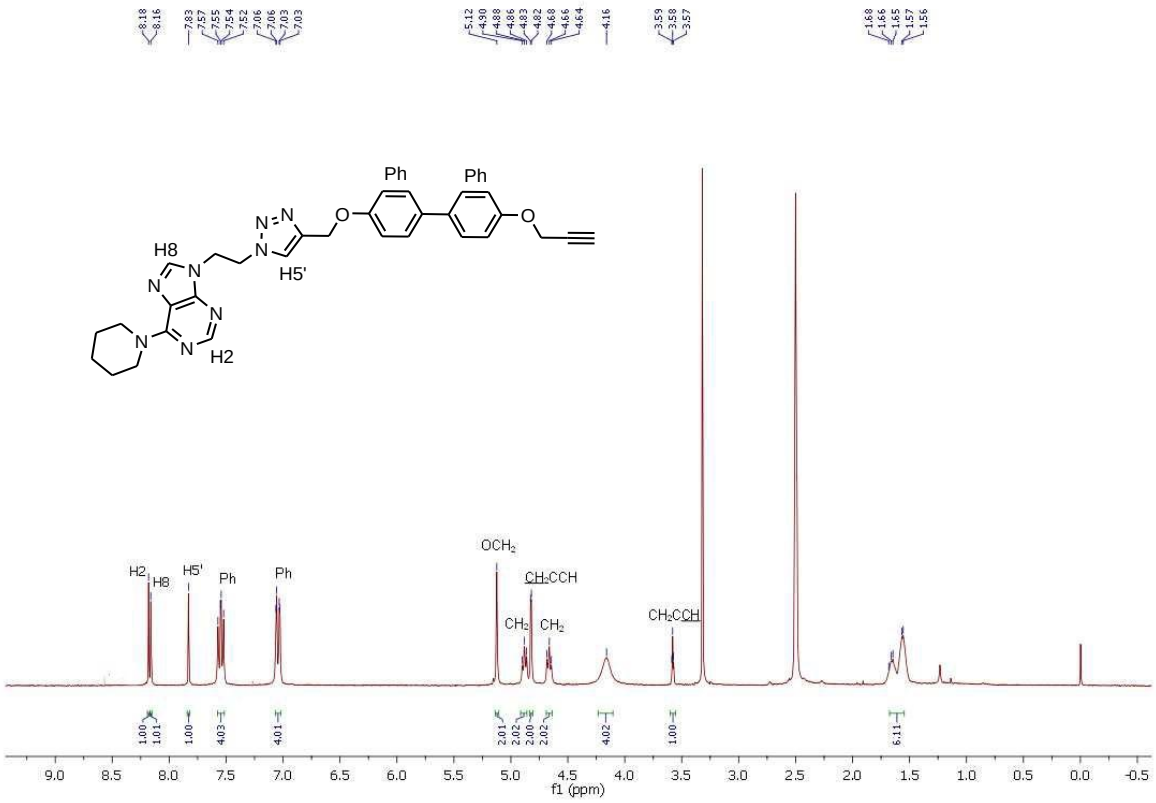
[a]Metoda A, uvjeti: Cu(0), $CuSO_4$, US, 1000W, 80°C, 90 min.
[b]Metoda B, uvjeti: CuI, DIPEA, AcOH, CH_2Cl_2, s.t., 3 dana
[c]Metoda C, uvjeti: Cu(0),$CuSO_4$, s.t., 5 dana

4.2. Analiza spektara ^{1}H i ^{13}C NMR spektroskopije te masene spektrometrije

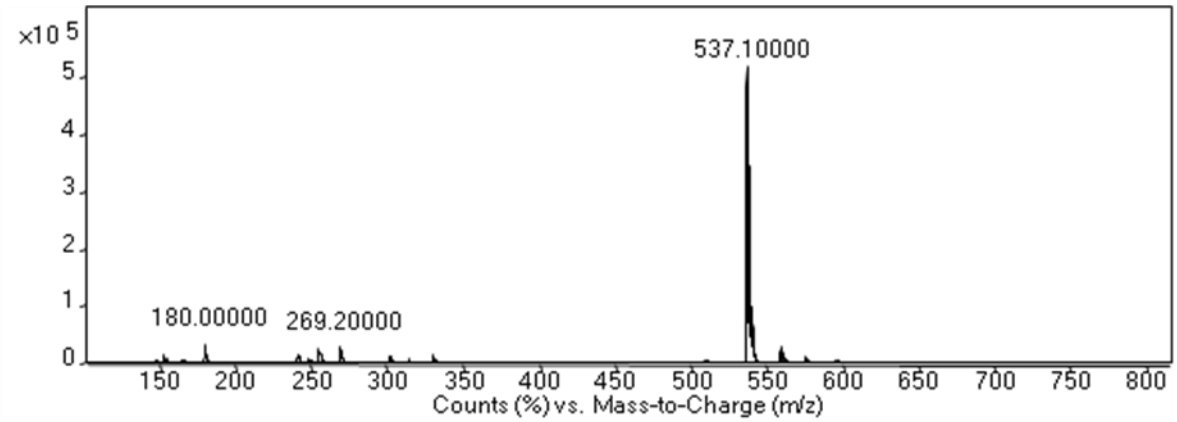
Strukture svih priređenih spojeva određene su na temelju kemijskih pomaka, veličine signala, veličine i multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega. 7-deazapurinski derivati u aromatskom području pokazuju karakteristične signale pirolopirimidinskog prstena H-2 (~ 8 ppm), H-5 (~ 6.6 ppm) i H-6 (~ 7.7 ppm) (slika 20), dok purinski analozi posjeduju karakteristične signale prstena H-2 i H-8 (slika 21). Prisutnost triazolnog prstena potvrđena je karakterističnim signalom protona H-5' 1,2,3-triazolnog prstena (~ 8 ppm). Monosupstituirani nusprodukti, pokazuju karakterističan triplet terminalnog alkina na 3,5 ppm. Strukture novopripravljenih spojeva su dodatno potvrđene kvalitativnom analizom masenom spektrometrijom (slika 22).



Slika 20. ^{1}H NMR spektar spoja **9c**



Slika 21. ^{1}H NMR spektar spoja **12b**



Slika 22. MS spoja **9c**

5. ZAKLJUČAK

- U ovom radu uspješno je provedena sinteza novih potencijalno biološki aktivnih 1,4-disupstituiranih bis-1,2,3-triazolilnih dimera 6-supstituiranih-7-deazapurina (**6a–6d**, **8c, 8d**, **9a**, **9c**, **9d**) i 6-supstituiranih purinskih analoga (**11a–11d**, **13a**, **13b**, **13d**, **15a, 15c, 15d**).
- Odgovarajuće 7-deazapurinske i purinske baze prevedeni su u *N*-brometilne derivate (**2a**–**2e**) alkiliranjem s 1,2-dibrometanom, te su zatim nukleofilnom supstitucijom prevedeni u odgovarajuće azide (**3a**–**3e**), kao ključni prekursori za sintezu bis-triazolilnih dimera.
- Bis-triazolni derivati priređeni su azid-alkin cikloadicijom kataliziranom bakrom(I) između odgovarajućeg azida i 4 različita dialkina. Reakcije su provođene u različitim uvjetima:primjenom ultrazvuka uz povišenu temperaturu, klasičnom sintezom pri sobnoj temperaturi te kombinacijom katalizatora, dušikovog liganda i octene kiseline na sobnoj temperaturi.
- Ultrazvučno potpomognute reakcije pokazale su se selektivnim za dobivanje bis-triazolnih produkata u znatno kraćem vremenu reakcije u odnosu na reakcije provedene na sobnoj temperaturi.
- 6-amino supstituirani analozi priređeni su reakcijama potpomognutim mikrovalovima s odgovarajućim cikličkim aminima u dobrom iskorištenju.
- Novopripravljenim spojevima potvrđena je struktura primjenom ^{1}H i ^{13}C NMR spektroskopije te masene spektrometrije.
- Novopripravljeni spojevi ispitat će se na antiproliferativna djelovanja na zloćudne stanice tumora kod čovjeka.

6. LITERATURA

1. H. Rosemeyer, Chem. Biodivers., **1** (2004) 361–401.
2. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, Biokemija, 1. izd., Školska knjiga, 2013., str. 107–113.
3. C. Avendaño, J. Carlos Menéndez, Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, 1. izd., Elsevier, 2008, str. 1–5.
4. P. Nygren, R. Larsson, *J. Intern. Med.*, **253** (2003), 46–75.
5. M. Legraverend, D. S. Griesin, *Bioorg. Med. Chem.*, **14** (2006) 3987–4006.
6. C. Viegas-Junior, A. Danuello, B.V. da Silva, E.J. Barreiro, C.A. Fraga, *Curr. Med. Chem.*, **14** (2007), 1829–1852.
7. H. C. Kollo, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today*, **8** (2003) 1128–1137.
8. S. Raić-Malić, A. Meščić, *Curr. Med. Chem.*, **22** (2015) 1462–1499.
9. A. Manvar, A. Shah., *Tetrahedron*, **69** (2013) 8105–8127.
10. S. A. Johnson, W. Thomas, *Hematol. Oncol.*, **18** (2000) 141–153.
11. M. Hoffmann, M. Chrzanowska, T. Hermann, J. Rychlewski, *J. Med. Chem.*, **48** (2005) 4482–4486.
12. P. R. Graves, T. A. Haystead, *J. Microb. Mol. Biol. Rev.*, **66** (2002) 39–63.
13. T. Chapman, *Nature*, **430** (2004) 109–115.
14. H. deKoning, G. Diallinas, *Mol. Membr. Biol.*, **17** (2000) 75–94.
15. J. Balzarini, S. Aquarob, A. Hassan-Abdallahc, S. M. Daluged, C.-F. Pernob, C. McGuiganc, *FEBS Lett.*, **573** (2004) 38–44.
16. E. De Clercq, *Clin. Microb. Rev.*, 10 (1997) 674–693.
17. R. A. Sinico, E. Sabadini, S. Borlandelli, P. Cosci, L. Di Toma, E. Imbasciati, *J. Nephrol.*, **16** (2003) 272–276.
18. K. Hirota, K. Kazaoka, I. Niimoto, H. Kumihara, H. Sajiki, Y. Isobe, H. Takaku, M. Tobe, H. Ogita, T. Ogino, S. Ichii, A. Kurimoto, H. Kawakami, *J. Med. Chem.*, **45** (2002) 5419–5422.
19. A. Kurimoto, T. Ogino, S. Ichii, Y. Isobe, M. Tobe, H. Ogita, H. Takaku, H. Sajiki, K. Hirota, H. Kawakami, *Bioorg. Med. Chem.*, **11** (2003) 5501–5508.
20. A. Kurimoto, T. Ogino, S. Ichii, Y. Isobe, M. Tobe, H. Ogita, H. Takaku, H. Sajiki, K. Hirota, H. Kawakami, *Bioorg. Med. Chem.*, **12** (2004) 1091–1099.
21. L.-L. Gundersen, J. Nissen-Meyer, B. Spilsberg, *J. Med. Chem.*, **45** (2002) 1383–1386.

22. A. K. Bakkestuen, L. L. Gundersen, G. Langli, F. Liu, M. J. Nolsoe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10** (2000) 1207–1210.
23. A. K. Bakkestuen, L. L. Gundersen, D. Petersen, B. T. Utenova, A. Vik, *Org. Biomol. Chem.*, **3** (2005) 1025–1033.
24. P. G. Baraldi, F. Fruttarolo, M. A. Tabrizi, R. Romagnoli, D. Preti, A. Bovero, M. J. Pineda de Las Infantas, A. R. Moorman, K. Varani, P. A. Borea, *J. Med. Chem.*, **47** (2004) 5535–5540.
25. J. P. Beck, A. G. Arvanitis, M. A. Curry, J. T. Rescinito, L. W. Fitzgerald, P. J. Gilligan, R. Zaczek, G. L. Trainor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9** (1999) 967–972.
26. O. D. Perez, Y.-T. Chang, G. Rosania, D. Sutherlin, P. G. Schultz, *Chem. Biol.*, **9** (2002) 475–483.
27. L. Llauger, H. He, J. Kim, J. Aguirre, N. Rosen, U. Peters, P. Davies, G. J. Chiosis, *Med. Chem.*, **48** (2005) 2892–2905.
28. T. D. Penning, N. S. Chandrakumar, B. N. Desai, S. W Djuric, A. F. Gasiecki, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, M. A. Russell, L. J. Askonas, J. K. Gierse, E. I. Harding, M. K. Highkin, J. F. Kachur, S. H. Kim, D. Villani-Price, E. Y. Pyla, N. S. Ghoreishi-Haack, W. G.Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13** (2003) 1137–1139.
29. J. I. Armstrong, A. R. Portley, Y.-T. Chang, D. M. Nierengarten, B. N. Cook, K. G. Bowman, A. Bishop, N. S. Gray, K. M. Shokat, P. G. Schultz, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39** (2000) 1303–1306.
30. P. Wang, P. Wu, R. W. Egan, M. M. Billah, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **276** (2000) 1271–1277.
31. W. J. Pitts, W. Vaccaro, T. Huynh, K. Leftheris, J. Y. Roberge, J. Barbosa, J. Guo, B. Brown, A. Watson, K. Donaldson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14** (2004) 2955–2958.
32. R. A. Tromp, S. van Ameijde, C. Putz, C. Sundermann, B. Sundermann, J. K. von Frijtag Drabbe Kunzel, A. P. IJzerman, *J. Med. Chem.*, **47** (2004) 5441–5450.
33. S. Sharma, J. Singha, R. Ojha, H. Singha, M. Kaur, P. M. S. Bedi, K. Nepali, *Eur. J. Med. Chem.*, **112** (2016) 298–346.
34. M. G. Sunagar, S. Gaonkar, S. G. Sunagar, N. Deshapande, N. S. Belavagi, I. A. M. Khazi, *RSC Adv.*, **6** (2016) 15286–15297.
35. S. P. Sethy, C. P. Meher, S. Biswal, U. Sahoo, S. K. Patro, *AJPSR*, **3** (2013) 61–87.

36. A. Burger, *Prog. Drug Res.*, **37** (1991) 287–371.
37. I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.*, **41** (1919) 1543–1559.
38. H. L. Friedman, Influence of isosteric replacements upon biologicalactivity, NAS-NRS Publication No. 206, NAS-NRS, Washington DC, str. 295–358.
39. N. Brown, Bioisosteres in Medicinal Chemistry, 1. izd., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012., str. 1–14.
40. D. J. Abraham, Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5. dio, 6. izd., Wiley-Interscience, str. 357–358.
41. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, Organic Chemistry, 2. izd., Oxford University Press, str. 1176.
42. S. Raić-Malić, A. Hergold-Brundić, A. Nagl, M. Grdiša, Krešimir Pavelić, E. De Clercq, M. Mintas, *J. Med. Chem.*, **42** (1999) 2673–2678.
43. G. H. Hakimelahi, N.-W. Mei, A. A. Mosavi-Movahedi, H. Davari, S. Hakimelahi, K.-Y. King, J. R. Whu, Y.-S. Wen, *J. Med. Chem.*, **44** (2001) 1749–1757.
44. B. Lemrova, P. Smyslova, I. Popa, T. Ozdian, P. Zajdel, M. Soural, *ACS Comb. Sci.*, **16** (2014) 558–565.
45. L. M. De Coen, T. S. A. Heugebaert, D. Garcia, C. V. Stevens, *Chem. Rev.*, **116** (2016) 80–139.
46. K. W. Temburnikar, C. R. Ross, G. M. Wilson, J. Balzarini, B. M. Cawrse, K. L. Seley-Radtke, *Bioorg. Med. Chem.*, **23** (2015) 4354– 4363.
47. G. Acs, E. Reich, M. Mori, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **2** (1964) 493–501.
48. R. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.*, **91** (1969) 2102–2108.
49. M. R. Nassiri, S. R. Turk, G. M. Birch, L. A. Coleman, J. L. Hudson, J. S. Pudlo, L. B. Townsend, J. C. Drach, Antiviral Research, **16** (1991) 135–150.
50. S. J. Gregson, P. W. Howard, D. R. Gullick, A. Hamaguchi, K. E. Corcoran, N. A. Brooks, J. A. Hartley, T. C. Jenkins, S. Patel, M. J. Guille, D. E. Thurston, *J. Med. Chem.*, **47** (2004) 1161–1174.
51. P. L. Bischoff, V. Holl, D. Coelho, P. Dufour, D. Weltin, B. Luu, *Curr. Med. Chem.*, **7** (2000) 693–713.
52. X.-J. Wang, N.-Y. Chu, Q.-H. Wang, C. Liu, C.-G. Jiang, X.-Y. Wang, T. Ikejima, M.-S. Cheng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22** (2012) 6297–6300.

53. N. Kode, L. Chen, D. Murhy, D. Adewumi, S. Phadtare, *J. Eur. Med. Chem.*, **42** (2007) 327–333.
54. S. Fernicola, I. Torquati, A. Paiardini, G. Giardina, G. Rampioni, M. Messina, L. Leoni, F. Del Bello, R. Petrelli, S. Rinaldo, L. Cappellacci, F. Cutruzzola, *J. Med. Chem.*, **58** (2016) 8269–8284.
55. T. Eicher, S. Hauptmann, The Chemistry of Heterocycles, 2. izd., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003, str. 200–212.
56. R. Kumar, M. S. Yar, S. Chaturvedi, A. Shrivastava, *Int. J. PharmTech Res.*, **5** (2013) 1844–1869.
57. C. H. Zhou, Y. Wang, *Curr. Med. Chem.*, **19** (2012) 239–280.
58. A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. Almerico, *Eur. J. Org. Chem.*, **16** (2014) 3289–3306.
59. S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. *Pore, Chem. Asian J.*, **6** (2011) 2696–2718.
60. R Husigen, G. Szeimies, L. Mobius, *Chem. Ber.*, **100** (1967) 2494–2507.
61. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, **40** (2001) 2004–2021.
62. J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.*, **36** (2007) 1249–1250.
63. L. K. Rasmussen, B. C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **9** (2007) 5337–5339.
64. G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Giovanni Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rew.*, 2008, **28**, 278–298.
65. J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46** (2007) 1018–1025.
66. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. Barry Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41** (2002) 2596–2599.
67. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2** (1963) 565–568.
68. A. Loupy, L. Perreux, M. Liagre, K. Burle, M. Moneuse, *Pure Appl. Chem.*,**73** (2001) 161–166.
69. V. D. Bock, H. Hiemstra, H. J. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, 1 (2006) 51–53.
70. N. L. Baut, D. D. Díaz, S. Punna, M. G. Finn, H. R. Brown, *Polymer*, **48** (2007) 239–244.
71. F. S. Hassane, B. Frisch, F. Schuber, *Bioconjugate Chem.*, **17** (2006) 849–854.
72. M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.*, **108** (2008) 2952–2963.
73. L. Zhu, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *Tetrahedron*, **60** (2004) 7267–7275.
74. B. Sreedhar, P. S. Reddy, *Synth. Commun.*, **37** (2007) 805–812.

75. R. Guezguez, K. Bougrin, K. El Akri, R. Benhida, R. *Tetrahedron Lett.*, **47** (2006) 4807–4811.
76. *The Pollution Prevention Act of 1990*, 42 U.S.C., 13101–13109.
77. S. E. Manahan, *Toxicological Chemistry and Biochemistry*, 3. izd., CRC Press LCC, 2003., str. 53–56.
78. S. DeVito et. al., *In Designing Safer Chemicals*, ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington DC, 1996, str. 2–3.
79. A. Daştan, A. Kulkarni, B. Török, *Green Chem.*, **14** (2012) 17–37.
80. T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **26** (1997) 443–446.
81. R. B. Nasir Baig, R.S. Varma, *Chem. Soc. Rev.*, **41** (2012) 1568–1569.
82. I. Zrinski, M. Eckert-Maksić, *Kem. Ind.*, **54** (2005) 469–476.
83. L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron*, **57** (2001) 9199–9223.
84. J. P. Tierney, P. Lindström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, 1. izd., Blackwell Publishing Ltd., 2005., str 16.
85. L.-K. Huang, Y.-C. Cherng, Y.-R. Cheng, J.-P. Jang, Y.-L. Chao, Y.-J. Cherng, *Tetrahedron* **63** (2007) 5323–5327.

7. ŽIVOTOPIS

Nikolina Stipaničev [redacted] Od 2000. do 2008. pohađala je OŠ Bartola Kašića u Zagrebu. 2008. godine upisala je X. gimnaziju "Ivan Supek" u Zagrebu a zatim 2012. godine upisala preddiplomski studij Primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Od 2015. godine počinje sudjelovati u istraživačkom radu na projektu Hrvatske zaklade za znanost *Synthesis and cytostatic evaluations of novel nitrogen heterocycles library* pod voditeljstvom prof. dr. sc. Silvane Raić-Malić. Iste godine je upisala modul Organske primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnolgije i dobila Dekanovo priznanje nauspješnijoj studentici preddiplomskog studija Primijenjena kemija generacije 2014./2015.. Sudjelovala je na XI. Sustretu mladih kemijskih inženjera s posterskim priopćenjem (N. Stipaničev, I. Krošl, A. Bistrović, S. Raić-Malić, *Sinteza novih hibrida kumarina i 1,2,3-triazola kao potencijalna antioksidativna sredstva,* XI. Sustret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 18. - 19. veljače, 2016., knjiga sažetaka) za koje je dobila Nagradu za najbolji poster Susreta. Od ožujka do lipnja 2017. godine sudjelovala je u istraživačkom projektu u grupi prof. Rozas na Trinity Biomedical Sciences Institute u Dublinu (Irska) gdje se bavila pripravom novih porfirinskih liganada koji se selektivno vežu na G-kvadruplekse. Pobjednica je natječaja za grafičko rješenje (logotip) 25. Hrvatskog skupa kemičara i kemijskih inženjera (25HSKIKI). Koautorica je znanstvenog rada *Synthesis of 4-aryl-1,2,3-triazolyl appended natural coumarin-related compounds with antiproliferative, radical scavenging activities and intracellular ROS production modification*, New Journal of Chemistry, 2017, A. Bistrović, N. Stipaničev, T. Opačak-Bernardi, M. Jukić, S. Martinez, Lj. Glavaš-Obrovac, S. Raić-Malić.