

Sinteza bis-1,2,3-triazolnih liganada i njihovih metalnih kompleksa

Benko, Tiana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:149:185725>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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



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

Tiana Benko

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2018.

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

Tiana Benko

**Sinteza bis-1,2,3-triazolnih liganada i njihovih metalnih
kompleksa**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić, FKIT
dr. sc. Andrea Bistrović, FKIT
dr. sc. Srećko Kirin, IRB

Zagreb, srpanj 2018.

Ovaj rad izrađen je na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zavod za organsku kemiju, pod stručnim vodstvom prof. dr.sc. Silvane Raić-Malić.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Silvani Raić-Malić na predloženoj temi, nesebičnoj pomoći, uloženom trudu, strpljenju, savjetima te stručnom vodstvu kroz cijelu izradu diplomskog rada. Uz Vas sam naučila mnogo toga i na tome Vam se najljepše zahvaljujem.

Zahvaljujem i dr. sc. Srećku Kirinu, Institut Ruđer Bošković, Zavod za kemiju materijala, Laboratorij za kemiju čvrstog stanja i kompleksnih spojeva, na stručnim savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Također, zahvaljujem asistentici Petri Roškarić, mag. appl. chem. te dr. sc. Andrei Bistrović na riječima utjehe, podrške, savjetima i ogromnoj pomoći prilikom izrade i pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala, Nataliji Pantalon Juraj, mag. appl. chem., Institut Ruđer Bošković, Zavod za kemiju materijala, Laboratorij za kemiju čvrstog stanja i kompleksnih spojeva, na nesebičnoj pomoći, uloženom vremenu i trudu prilikom izrade i pisanja diplomskog rada.

Najsrdahnije zahvaljujem i dr. sc. Berislavu Periću na rješavanju struktura, dr.sc. Zoranu Štefaniću i dr. sc. Aleksandru Višnjevcu na snimanju kristalne strukture, dr. sc. Robertu Vianellu za računalni dio te NMR centru za snimanje NMR spektara.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji, zaručniku i prijateljima na bezuvjetnoj vjeri, razumijevanju, poticaju i podršci tijekom cijelog studiranja.

SAŽETAK

Sinteza bis-1,2,3-triazolnih liganada i njihovih metalnih kompleksa

Cilj ovog rada bila je sinteza bis-1,2,3-triazolnih liganada i njihovih metalnih kompleksa. U radu su uz bis-1,2,3-triazolne ligande priređeni i mono-1,2,3-triazolni ligandi te njihovi metalni kompleksi. 1,2,3-triazolni ligandi **3a**, **3b**, **6a**, **6b**, **10a**, **10b**, **14a**, **14b**, **18a**, **18b**, **18c** i **19** priređeni su bakrom kataliziranom 1,3-dipolarnom cikloadicijom alkina i azida. „Klik“ reakcije provedene su klasičnim metodama organske sinteze te mikrovalovima potpomognutim reakcijama. Spojevi **3a**, **3b**, **10a**, **10b**, **14a** i **14b** korišteni su kao ligandi u sintezi metalnih kompleksa **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **35**, **36**, **37**, **38** i **39**. Ligand **10a** je, zbog svoje topljivosti i djelotvorne sinteze, korišten za dodatne karakterizacije u sintezi metalnih kompleksa. Kristalna struktura liganda **10a** i kompleksa **32** određena je difrakcijom X-zraka na monokristalu. Kompleksi liganda **10a** karakterizirani su spektroskopijom NMR, UV/Vis i IR. Metodom M05-2X/6-31+G(d)/LanL2DZ + ECP u vakuumu i otopini acetonitrila izračunata je stabilnost različitih izomera kompleksa Zn^{2+} i tri različita liganda u omjeru 1:2 (**41**, **42**, **43**), čija je struktura temeljena na triazolnoj strukturi liganda **10a**. Antiproliferativna ispitivanja spojeva **3a**, **3b**, **10a**, **10b**, **14a**, **14b**, **18a**, **18b**, **18c** i kompleksa **29** su u tijeku.

Ključne riječi: 1,2,3-triazoli, „klik“ kemija, sinteza potpomognuta mikrovalovima, metalni kompleksi, UV/Vis spektroskopija, IR spektroskopija

SUMMARY

Synthesis of bis-1,2,3-triazolyl ligands and their metal complexes

The aim of this work was the synthesis of bis-1,2,3-triazole ligands and their metal complexes. In this work, bis- and mono-1,2,3-triazole ligands and their metal complexes were prepared. 1,2,3-triazole ligands **3a**, **3b**, **6a**, **6b**, **10a**, **10b**, **14a**, **14b**, **18a**, **18b**, **18c** and **19** were synthesized by copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction of alkynes and azides. The "click" reactions were carried out using classical synthetic methods and microwave assisted reactions. Compounds **3a**, **3b**, **10a**, **10b**, **14a** and **14b** were used as ligands in the synthesis of metal complexes **29**, **30**, **31**, **32**, **33**, **34**, **35**, **36**, **37**, **38** and **39**. Ligand **10a** was used for the characterization of metal complexes because of its good solubility and the efficient synthesis. The crystal structures of ligand **10a** and complex **32** was determined by single X-ray diffraction. Complexes of ligand **10a** was characterized by NMR, UV/Vis and IR spectroscopy. The stability of the different isomers of complexes of Zn²⁺ and three different ligands (**41**, **42**, **43**) in the ratio of 1:2, based on the triazole ligand structure **10a**, were calculated by the M05-2X / 6-31 + G (d) / LanL2DZ + ECP method in vacuum and acetonitrile solution. Antiproliferative evaluations of prepared compounds **3a**, **3b**, **10a**, **10b**, **14a**, **14b**, **18a**, **18b**, **18c** and complex **29** are in progress.

Keywords: 1,2,3-triazoles, "click" chemistry, microwave synthesis, metal complexes, UV/Vis spectroscopy, IR spectroscopy

SADRŽAJ

1. Uvod	1
2. Opći dio	3
2.1. 1,2,3-triazoli	4
2.1.1. Biološka svojstva 1,2,3-triazola	6
2.2. „Klik“ kemija	6
2.2.1. Huisgenova cikloadicija	7
2.2.2. Azid-alkin Cu(I) katalizirana cikloadicija	8
2.3. Sinteza potpomognuta mikrovalovima	9
2.3.1. Jednofunkcijski reaktori	11
2.3.2. Višefunkcijski reaktori	11
2.4. Metalni kompleksi 1,2,3-triazola	12
2.5. Metalni kompleksi tridentantnih liganda	13
2.6. Karakterizacija liganada i metalnih kompleksa	15
2.6.1. NMR spektroskopija	16
2.6.2. UV/Vis spektrofotometrija	17
2.6.3. IR spektroskopija	18
3. Eksperimentalni dio	20
3.1. Opće napomene	21
3.2. Sinteza alkina	22
3.2.1. Priprava <i>N</i> -(prop-2-inil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)piridin-2-amina (2)	23
3.2.2. Priprava <i>N,N</i> -bis(piridin-2-ilmetil)prop-2-in-1-amina (5)	23
3.2.3. Priprava <i>N</i> -(prop-2-inil)benzotiazol-2-amina (8) i <i>N,N</i> -di(prop-2-inil)benzotiazol-2-amina (9)	23
3.2.4. Priprava <i>N</i> -(prop-2-inil)benzenamina (12) i <i>N,N</i> -di(prop-2-inil)benzenamina (13) 24	
3.2.5. Priprava 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)- <i>N</i> -(prop-2-inil)benzenamina (16) i 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)- <i>N,N</i> -di(prop-2-inil)benzenamina (17)	25
3.3. Sinteza estera i azida	26
3.3.1. Priprava 4-azidobenzojeve kiseline (21)	26
3.3.2. Priprava etil-4-azidobenzoata (23)	27
3.3.3. Pokušaj priprave <i>tert</i> -butil-2-azidoacetata (25)	27

3.3.4.	Priprava metil 2-(2-kloracetamido)-3-fenilpropanoata (27).....	27
3.3.5.	Priprava metil 2-(2-azidoacetamido)-3-fenilpropanoata (28).....	28
3.4.	Sinteza triazola	29
3.4.1.	Priprava <i>N</i> -((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)piridin-2- amina (3a).....	30
3.4.2.	Priprava <i>N</i> -((1-(4-jodfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)piridin-2- amina (3b)	31
3.4.3.	Priprava (1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)- <i>N,N</i> -bis(piridin-2-ilmetil)metanamina (6a) 31	31
3.4.4.	Priprava (1-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)- <i>N,N</i> -bis(piridin- ilmetil)metanamina (6b).....	32
3.4.5.	Priprava <i>N,N</i> -bis((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amina (10a) 32	32
3.4.6.	Priprava <i>N</i> -((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)- <i>N</i> -((1-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol- 4-il)metil)benzotiazol-2-amina (10b)	33
3.4.7.	Priprava <i>N,N</i> -bis((1-(4-jodfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)benzenamina (14a) 33	33
3.4.8.	Priprava <i>N,N</i> -bis((1-(feniltiometil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)benzenamina (14b) 34	34
3.4.9.	Priprava 4-(4-((4-(6-metilbezotiazol-2-il)fenilamino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1- il)benzojeve kiseline (18a)	34
3.4.10.	Priprava etil 4-(4-((4-(6-metilbezotiazol-2-il)fenilamino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3- triazol-1-il)benzoata (18b)	35
3.4.11.	Priprava 2-(2-(4-((4-(6-metilbezotiazol-2-il)fenilamino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3- triazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoata (18c).....	35
3.4.12.	Priprava 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)- <i>N,N</i> -bis((1-(feniltiometil)-1 <i>H</i> -1,2,3- triazol-4-il)metil)benzenamina(19).....	36
3.5.	NMR probe metalnih kompleksa i kristalizacije.....	36
3.5.1.	Opći propis za NMR probe.....	38
3.5.2.	Opći propis za kristalizaciju	40
4.	Rezultati i rasprava	41
4.1.	Cilj rada.....	44
4.2.	Sinteza ciljanih spojeva	46
4.3.	Metalni kompleksi	59
4.3.1.	Sinteza kompleksa prijelaznih metala	59
4.3.2.	Karakterizacija metalnih kompleksa NMR spektroskopijom.....	60

4.3.3. UV/Vis titracije.....	67
4.3.4. IR spektroskopija	68
4.3.5. Difrakcija X-zraka na monokristalu.....	71
4.3.5. Računalni dio	73
5. Zaključci	75
6. Literatura	76
7. Životopis	82
8. Prilozi.....	84

1. Uvod

Posljednjih desetak godina sve je više ljudi, u svim dobnim skupinama, oboljelih od raka. Rak nije samo jedna bolest, već predstavlja više bolesti, kojima je zajedničko nekontrolirano dijeljenje abnormalnih stanica. Strukturna jedinica antitumorskog djelovanja, čija je meta djelovanja upravo rak, a prisutna je u mnogim farmaceutskim lijekovima jest upravo 1,2,3-triazol.

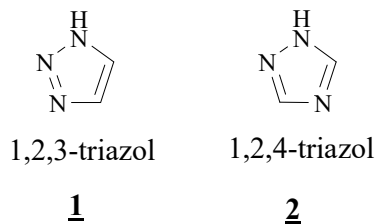
Sinteza 1,2,3-triazola odvija se „klik“ reakcijom. Posljednjih desetak godina upotreba „klik“ kemije u izrazitom je usponu, zbog jednostavnosti korištenja, upotrebe manje štetnih kemikalija, stereospecifičnosti nastanka stabilnijeg produkta u većem iskorištenju, koji se lako može izolirati. Navedene karakteristike „klik“ kemiju svrstavaju pod okrilje zelene kemije.

Spojevi koji u svojoj strukturi sadrže 1,2,3-triazolni prsten pokazuju mnoga biološka djelovanja, poput antibakterijskih, antitumorskih, antialergijskih, anti-HIV te mnoga druga. Njihova biološka aktivnost vezana je uz visoki dipolni moment, koji im omogućuje lako stvaranje vodikovih veza i dipol-dipol interakcija, što je ključno za lako vezanje na biološke mete te postizanje dobre topljivosti. 1,2,3-triazoli kao takvi, zbog svojih donorskih mjesta, karakteriziraju se i kao potencijalni ligandi za koordinaciju metala te sintezu kompleksa.

2. Opći dio

2.1. 1,2,3-triazoli

Triazoli, poznati i kao pirodiazoli, su heterociklički organski spojevi, koji se sastoje od peteročlanog prstena, kemijske formule $C_2H_3N_3$. Mogu biti bioizosteri peptidne veze, imidazolnog prstena i drugo. Prema izomernom obliku triazoli se dijele na 1,2,3-triazole **1** i 1,2,4-triazole **2** (Slika 1.)^{1,2} dok su njihova svojstva prikazana u Tablici 1.³

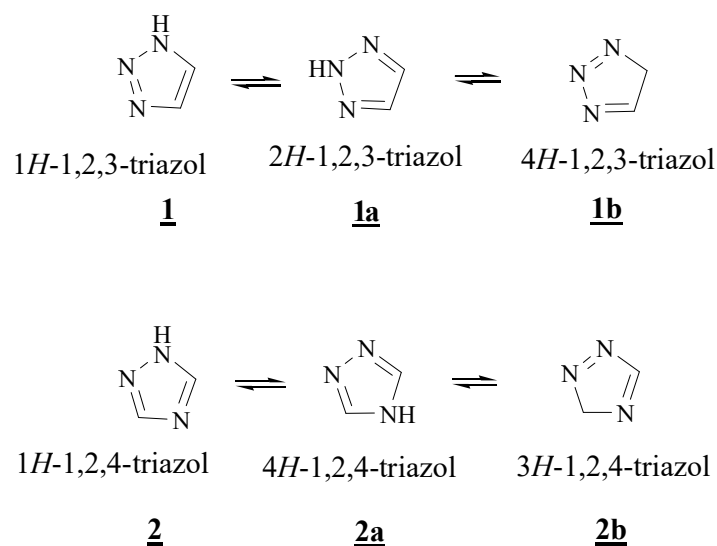


Slika 1. Shematski prikaz 1,2,3-triazola **1** i 1,2,4-triazola **2**

Tablica 1. Svojstva 1,2,3-triazola i 1,2,4-triazola

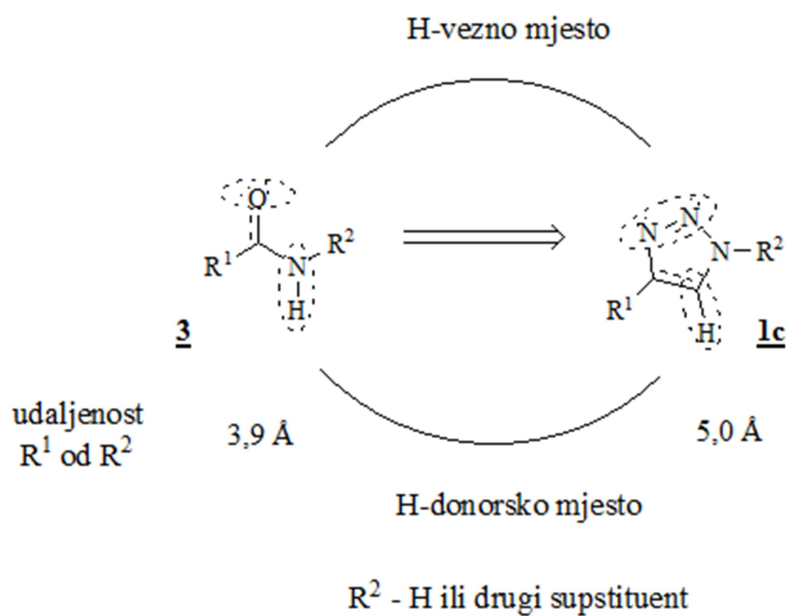
	SVOJSTVA 1,2,3-TRIAZOLA	SVOJSTVA 1,2,4-TRIAZOLA
Molekulska formula	$C_2H_3N_3$	$C_2H_3N_3$
Molekulska masa	69,0654	69,0654
Točka vrelišta	203 °C	260 °C
Točka tališta	23-25 °C	120-121 °C
Gustoća	1,192 g cm ⁻³	1,394 g cm ⁻³
Izgled	bezbojna tekućina	bijela krutina
Topljivost u vodi	dobra	dobra
Bazičnost (pK_b)	9,4	10,3
Kiselost (pK_a)	1,2	2,2
Tlak pare pri 25 °C	0,4 mmHg	0,02 mmHg

Svaki od njih ima dvije tautomerne strukture, koje se razlikuju po mjestu vezanja vodika na dušik (Slika 2.).^{4,5}



Slika 2. Tautomerne strukture 1,2,3-triazola **1** i 1,2,4-triazola **2**

1,2,3-triazol služi kao funkcionalna skupina, koja se može ponašati poput amidne veze, oponašajući pritom njena topološka i elektrostatska svojstva (Slika 3.).⁶

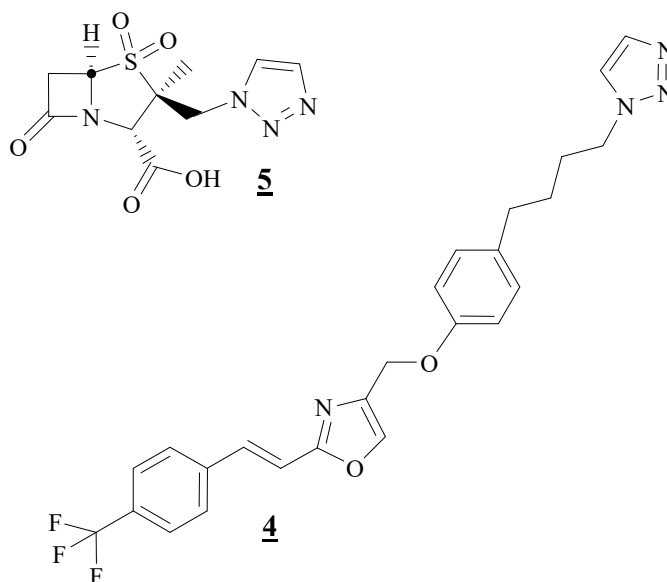


Slika 3. Usporedba 1,4-disupstituiranog 1,2,3-triazola **1c** i Z-amida **3**

1,2,3-triazol podliježe reakcijama s elektrofilnim reagensima te je slaba baza. Ovisno o supstituiranosti može se ponašati ili kao donor ili kao akceptor vodika.⁷

2.1.1. Biološka svojstva 1,2,3-triazola

1,2,3-triazoli posjeduju izrazito visoku aromatsku stabilizaciju, otporni su na oksidaciju, redukciju i hidrolizu u kiselim i bazičnim uvjetima. Nadalje, visoki dipolni moment (5 D), omogućuje vrlo lako formiranje vodikovih veza, ali i stvaranje dipol-dipol te π interakcija. Upravo to im omogućuje lako vezanje na biološke mete te poboljšava njihovu topljivost.^{8,9} Spojevi, koji u svojoj strukturi sadrže 1,2,3-triazolni prsten, pokazuju širok raspon bioloških aktivnosti, poput antibakterijskih, herbicidnih i fungicidnih, antialergijskih, anti-HIV te mnogih drugih.¹⁰ 1,2,3-triazol prisutan je kao strukturna jedinica i u mnogim farmaceutskim lijekovima, kao što su mubritinib **4** i tazobaktam **5** (Slika 4.). Mubritinib (TAK-165) **4** je inhibitor protein-kinaze, koji je razvijan s ciljem liječenja raka, dok je tazobaktam **5** inhibitor bakterijskih β -laktamaza.^{11,12}



Slika 4. Strukturni prikaz mubritiniba **4** i tazobactama **5**

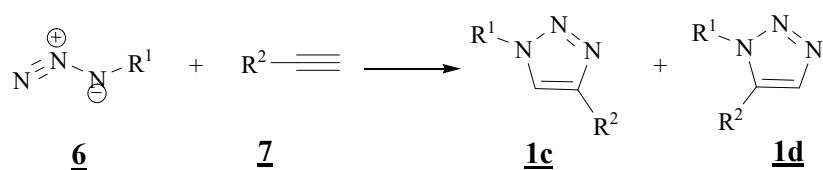
2.2. „Klik“ kemija

Pojam „klik“ kemija podrazumijeva kemijske reakcije u kojima se brzo i efikasno dolazi do produkta povezivanjem ugljikovih atoma s heteroatomima. „Klik“ kemiju kao pojam uveli su Sharpless, Kolb i Finn 2001. godine. Da bi se reakcija mogla nazvati „klik“ reakcijom mora zadovoljiti sljedeće uvjete:

1. lako uklonjivi nusprodukti i otapala
2. jednostavni reakcijski uvjeti
3. stereospecifičnost
4. širok raspon primjene
5. neosjetljivost na vodu i kisik
6. nastanak stabilnog produkta u velikom iskorištenju, koji se može izolirati jednostavnim metodama.¹³

2.2.1. Huisgenova cikloadicija

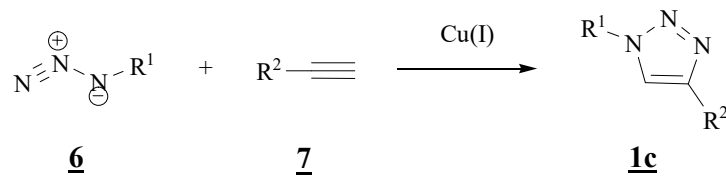
Huisgenova cikloadicija ili tzv. 1,3-dipolarna cikloadicija jedna je od najopćenitijih pristupa za pripremu heterocikla.¹⁴ U Huisgenovoj cikloadiciji reagiraju dva reaktanta (alkin **7** i azid **6**), pri čemu kao produkti nastaju peteročlani heterocikli. Azidi i alkini uglavnom su inertni na većinu uvjeta, kako bioloških tako i kemijskih. Naime, upravo ta kinetička stabilnost azida i alkina odgovorna je za njihovu izrazito sporu cikloadiciju, koja inače zahtjeva povišene temperature i dugo reakcijsko vrijeme.^{15,16} U reakciji 1,3-dipolarne cikloadicije kao produkti nastaju regioizomeri u omjeru 1:1 (1,4-disupstituirani triazolni prsten **1c** i 1,5-disupstituirani triazolni prsten **1d**), kao što je vidljivo na Shemi 1. Problem nastanka regioizomera riješili su Sharpless i suradnici uvođenjem katalizatora. Stoga, bakar(I) katalizirana reakcija diktira nastanak 1,4-disupstituiranog triazolnog prstena **1c**, dok u reakciji kataliziranoj rutenijem nastaje 1,5-disupstituirani triazolni prsten **1d** kao produkt.¹⁵



Shema 1. Shematski prikaz 1,3-dipolarne cikloadicije (Huisgenove cikloadicije)

2.2.2. Azid-alkin Cu(I) katalizirana cikloadicija

Azid-alkin Cu(I) katalizirana cikloadicija (CuAAC) pravi je primjer „klik“ kemije. CuAAC reakcija prikazana je na Shemi 2.

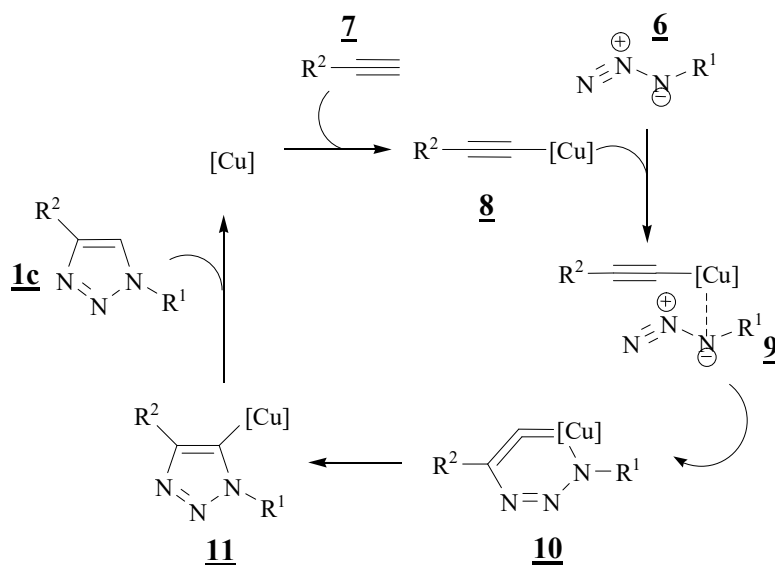


Shema 2. Azid-alkin Cu(I) katalizirana cikloadicija

Nadalje, reakcija se može odvijati u različitim medijima, kao što su vodeni mediji ili organski mediji, poput DMF-a, THF-a, DMSO-a, metanola i sl. Upotreba Cu(I) kao katalizatora predstavlja brojne prednosti. Naime, Cu(I) je vrlo jeftin i jednostavan za rukovanje, a kao izvori koriste se CuSO₄/Na-askorbat i 1M CuSO₄/Cu(0). Reakcija CuAAC odvija se na sobnoj temperaturi 6-36 h, no moguća je i vrlo djelotvorna sinteza potpomognuta mikrovalovima.^{7,10,17}

2.2.2.1. Mehanizam azid-alkin Cu(I) katalizirane cikloadicije

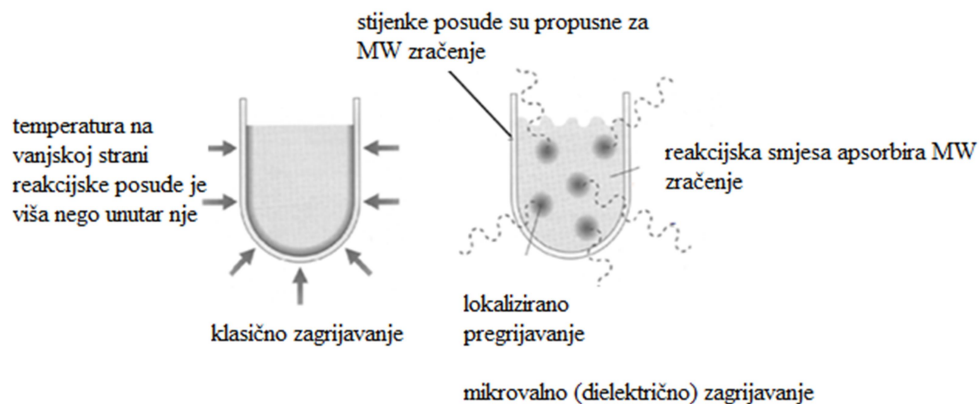
Mehanizam CuAAC reakcije prikazan je na Shemi 3.¹⁰ U prvom koraku, reakcijom Cu i alkina **7**, formira se bakar-acetilid **8**, koji reagira s azidom **6** nukleofilnim napadom acetilidnog ugljika na terminalni dušikov atoma azida, pri čemu nastaje intermedijer **9**. Iz intermedijera nastaje šesteročlani prsten, metalocikl **10**, čijim razmješanjem nastaje bakar-triazolid **11**, preteča produkta. U završnom koraku dolazi do protoniranja, pri čemu Cu izlazi, regenerira se i nastaje konačni produkt, 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni prsten **1c**.^{14,18}



Shema 3. Mehanizam azid-alkin Cu(I) katalizirane cikloadicije

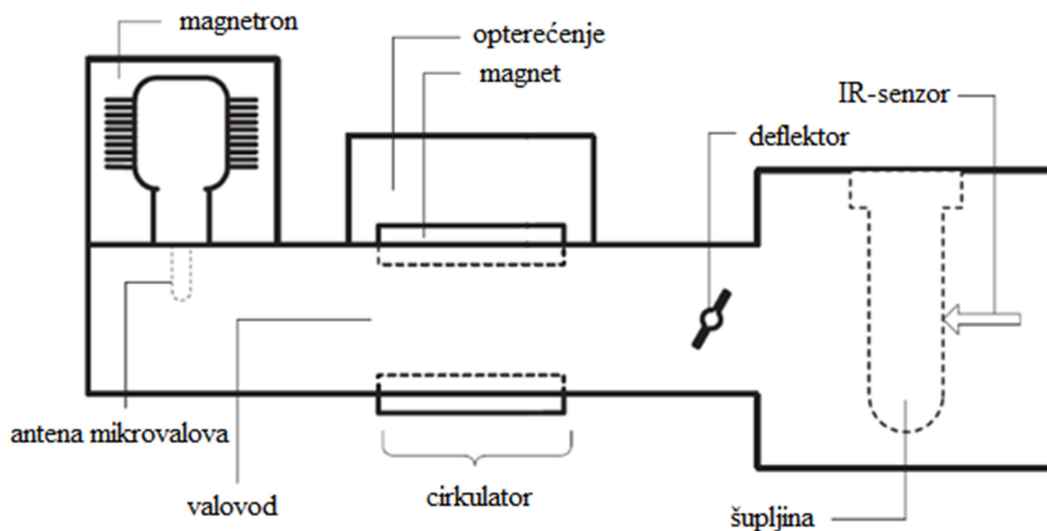
2.3. Sinteza potpomognuta mikrovalovima

Mikrovalno zračenje danas se primjenjuje u sintezi kao zamjena klasičnom zagrijavanju. Prva publikacija, koja opisuje organsku sintezu potpomognutu mikrovalovima, objavljena je 1986. godine, a uporaba mikrovalovima potpomognutim reakcijama doživjela je značajan porast u zadnjem desetljeću. Korištenjem mikrovalnog zračenja može se skratiti vrijeme reakcije i broj nusprodukata te se poboljšava iskorištenje. Nadalje, mikrovalnim zračenjem postižu se temperaturno kontrolirane reakcije, ali je moguće provesti i neke reakcije, koje se ne mogu provesti klasičnim zagrijavanjem. U klasičnoj sintezi reakcijska posuda zagrijava se vanjskim izvorom topline te se toplina prenosi s izvora na stijenke reakcijske posude, a zatim na otapalo i reaktante. Samim time, reakcijska posuda postiže veću temperaturu, nego reakcijska smjesa te je potreban duži vremenski period za uspostavu ravnoteže. S druge strane, u sintezi potpomognutoj mikrovalovima reakcijska posuda apsorbira energiju, jer stijenke posude propuštaju mikrovalno zračenje, stoga se postižu temperaturno kontrolirane reakcije (Slika 5.).



Slika 5. Usporedba klasičnog i mikrovalnog zagrijavanja

Mikrovalni sustav sastoji se od magnetrona (izvor konstantnog mikrovalnog zračenja), valovoda (vodi mikrovalove do mikrovalnog aplikatora (kućišta) ili do antene), cirkulatora (štiti magnetron ili cijeli instrument od reflektirajućeg mikrovalnog zračenja) te deflektora (osigurava konstantno mikrovalno zračenje) (Slika 6.).



Slika 6. Shematski prikaz mikrovalnog sustava

Mikrovalni reaktori dijele se na kućne mikrovalne pećnice, jednofunkcijske reaktore te višefunkcijske reaktore. U kućnim mikrovalnim pećnicama provodili su se prvi eksperimenti, ali ponovljivost rezultata je bila vrlo niska i nije bila zadovoljavajuća. Isto tako, glavni nedostaci i prepreka bili su promjenjiva snaga zračenja, nemogućnost mjerenja tlaka i

temperature te miješanja reakcijske smjese, nehomogenost elektromagnetskog polja, velike temperaturne razlike unutar kućišta, nemogućnost kontrole sigurnosti rada i mogućnost eksplozije.¹⁹

2.3.1. Jednofunkcijski reaktori

Kućište jednofunkcijskih reaktora je malo, moguće je raditi isključivo s malim količinama (0,2 – 50 mL) te s jednom reakcijskom posudom, što je njihov glavni nedostatak (Slika 7.). Reakcijska posuda smještena je na točno određenoj udaljenosti od izvora mikrovalnog zračenja. Mikrovalno zračenje pada usmjereno na reakcijsku posudu, jer zračenje prolazi kroz dobro definiran valovod. Jednofunkcijski reaktori imaju mogućnost stvaranja stalnog valnog profila mikrovalnog zračenja, što je ujedno i njihova glavna značajka. Stalni valni profil podrazumijeva nastajanje skupa čvorova na kojima je intenzitet mikrovalne energije jednak nuli i skupa čvorova, kojima je magnituda mikrovalnog zračenja najviša i intenzitet mikrovalne energije maksimalan.¹⁹



Slika 7. Jednofunkcijski reaktor

2.3.2. Višefunkcijski reaktori

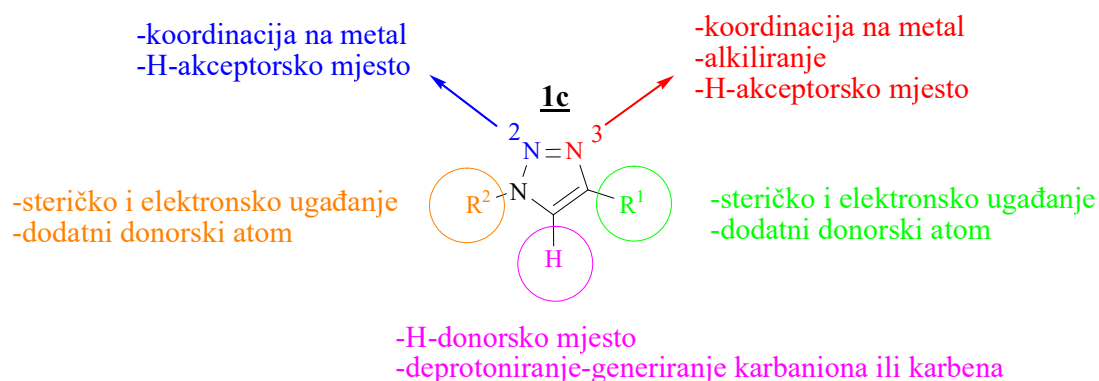
Kućište višefunkcijskih reaktora je veliko te se unutar njega mikrovalno zračenje raspodjeljuje u svim smjerovima reflektiranjem na stijenkama kućišta. Moguće je raditi s više reakcijskih posuda, a samim time i s većim količinama, čak i do nekoliko litara (Slika 8.). Reakcijske posude se rotiraju te se na taj način postiže homogena raspodjela elektromagnetskog polja. Kod višefunkcijskih reaktora ne stvara se stalni valni profil mikrovalnog zračenja, već je cilj dobiti maksimalnu disperziju mikrovalnog zračenja i na taj način povećati područje koje može uzrokovati efektivno zagrijavanje unutar reakcijskog prostora. Glavni nedostatak je nemogućnost potpune kontrole zagrijavanja uzorka.¹⁹



Slika 8. Višefunkcijski reaktor

2.4. Metalni kompleksi 1,2,3-triazola

1,2,3-triazoli posjeduju nekoliko donorskih mjesta te su potencijalno svestrani ligandi za koordinaciju metala. Postoji nekoliko načina kombiniranja triazolnih liganada s prijelaznim metalima (Slika 9.).

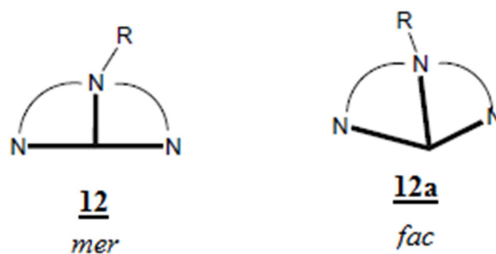
Slika 9. Različite funkcije 1,4-disupstituiranog 1,2,3-triazola **1c**

Koordinacijom preko N3 dušikovog atoma 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol može djelovati kao monodentatni ligand. Prema izračunima N3 dušikov atom bolji je donor od N2 dušikovog atoma te je najjednostavniji donorski atom u prstenu. Nadalje, prsten u deprotoniranom obliku (triazolid) može također imati funkciju monodentatnog karbanionskog donora preko C⁻. Uvođenjem dodatnih donorskih supstituenata na triazolni prsten javlja se mogućnost stvaranja kelatnih liganada, koji uključuju višestruke triazolne prstenove, pri čemu nastaju multidentantni ligandi ili uključuju metiliranje N3 dušikovog atoma i deprotoniranje

triazolnog protona CH prstena, pri čemu se pak generiraju abnormalni *N*-heterociklički karbeni (aNHC) i normalni *N*-heterociklički karbeni (nNHC). Abnormalni *N*-heterociklički karbeni su mezoionski spojevi, dok su normalni *N*-heterociklički karbeni neutralno nabijeni.^{20,21,22,23} Mezoionski spojevi su heterociklički spojevi, koji u svojoj strukturi sadrže i pozitivan i negativan naboj.²⁴ Nadalje, sinteza upravo takvih supstituiranih triazolnih prstenova pruža velike mogućnosti za steričko i elektronsko ugađanje liganada i njihovih metalnih kompleksa. Osim toga, CH proton triazolnog prstena, kao i relevantni supstituenti na istom prstenu mogu se koristiti za stvaranje nekovalentnih interakcija u metalnim kompleksima.^{21,22,23}

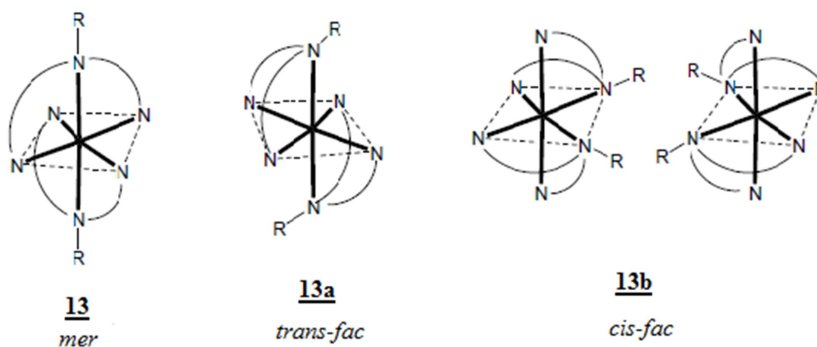
2.5. Metalni kompleksi tridentantnih liganada

Kompleksi tridentantnih liganada (L) s prijelaznim metalima (M) najčešće tvore komplekse ML i ML₂ stehiometrije. Kod ML stehiometrije tridentantni ligand L može se za središnji metalni atom vezati na dva načina, meridijalni (*mer*) **12** ili facijalni (*fac*) **12a** (Slika 10.), dok ostala koordinacijska mjesta zauzimaju protuioni i/ili molekule otapala.

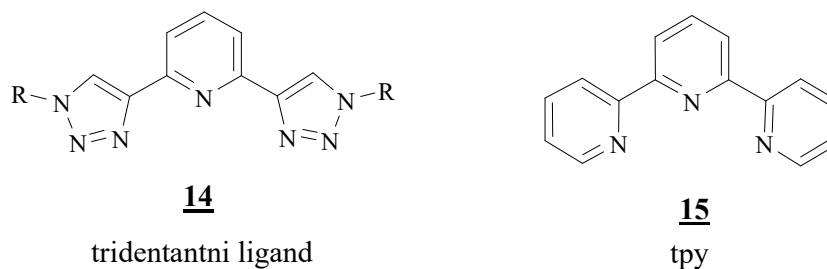


Slika 10. Geometrijski izomeri metalnih kompleksa ML stehiometrije

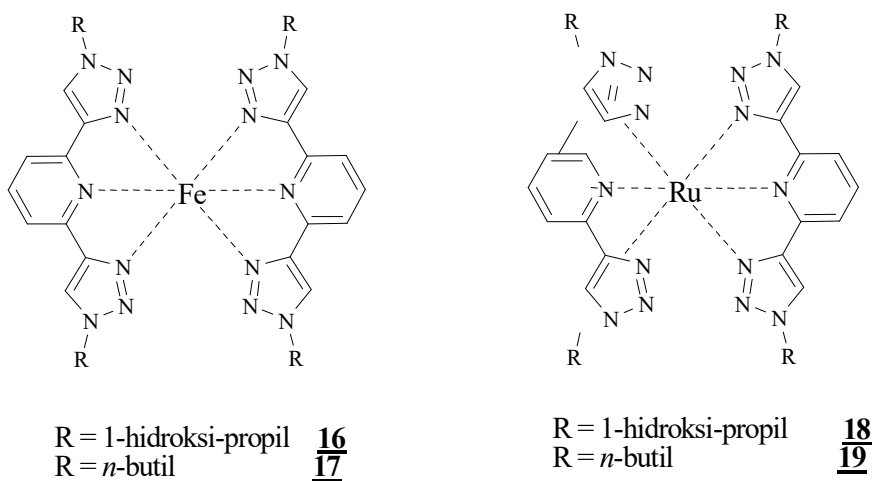
Kompleksi ML₂ stehiometrije formiraju nekoliko geometrijskih izomera, meridijalni (*mer*) **13**, trans-facijalni (*trans-fac*) **13a** i Δ ili Λ cis-facijalni (*cis-fac*) **13b** (Slika 11.).²⁵

Slika 11. Geometrijski izomeri metalnih kompleksa ML_2 stehiometrije

Tridentantni ligandi **14** često se uspoređuju s poznatim ligandom 2,2'-terpiridinom (tpy) **15** te su oba prikazana na Slici 12.

Slika 12. Prikaz tridentantnog liganda **14** i liganda tpy **15**

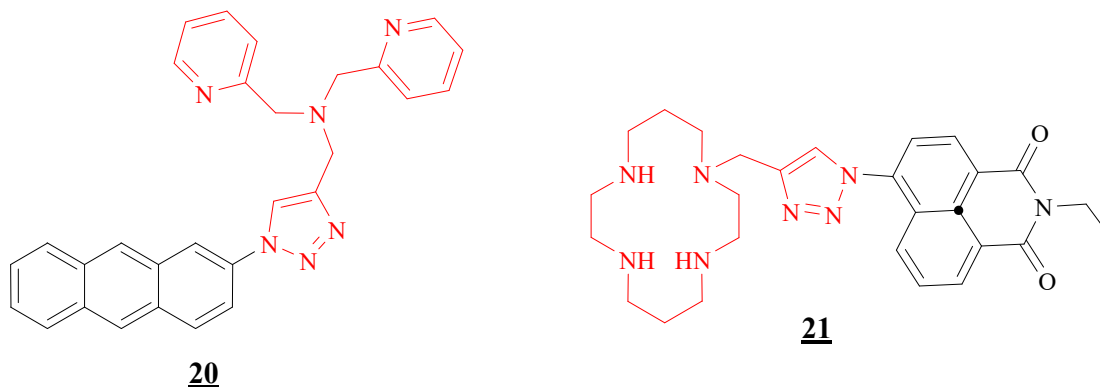
Naime, takvi ligandi koriste se za dobivanje kompleksa željeza (II) **16**, **17** te kompleksa rutenija (II) **18**, **19** (Slika 13.).



Slika 13. Primjeri metalnih kompleksa tridentantnog liganda

U navedenim kompleksima vezanje tridentantnih liganada odvija se na sličan način kao tpy **15** u kompleksu $[\text{Ru}(\text{tpy})_2]^{2+}$, pa su meridijalni izomeri formirani za sve komplekse. Redukcijski procesi kompleksa katodno su pomaknuti s obzirom na odgovarajuće komplekse tpy, a procesi oksidacije pokazuju gotovo identične potencijale kao kompleks tpy, dok ispitivanja optičkih svojstva ukazuju da su MLCT (*engl. metal to ligand charge transfer*) vrpce tih kompleksa pomaknute na višu energiju u odnosu na komplekse tpy. Iz tih optičkih i elektrokemijskih svojstva proizlazi da je π^* LUMO orbitala liganada, koja sadrži triazol, veće energije u odnosu na orbitale tpy. Osim toga, može se zaključiti i da su HOMO orbitale kompleksa slične energije kao i kod kompleksa tpy.²¹

Osim Fe i Ru kao prijelazni metali u kompleksima koriste se i Zn, Cu i Co. Zn(II) je jedan od ključnih regulatora važnih bioloških procesa. Naime, Zn(II) indikatori vezanjem Zn(II) mijenjaju intenzitet i učestalost fluorescencije, što omogućuje otkrivanje i praćenje Zn(II). Još jedno vrlo važno svojstvo indikatora Zn(II) jest jednostavna sinteza, visoka topljivost u vodi, brza i reverzibilna kinetika vezanja, fotostabilnost i dr. Spojevi koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten, a razvijeni su kao fluorescentni indikatori Zn(II) prikazani su na Slici 14.²⁶

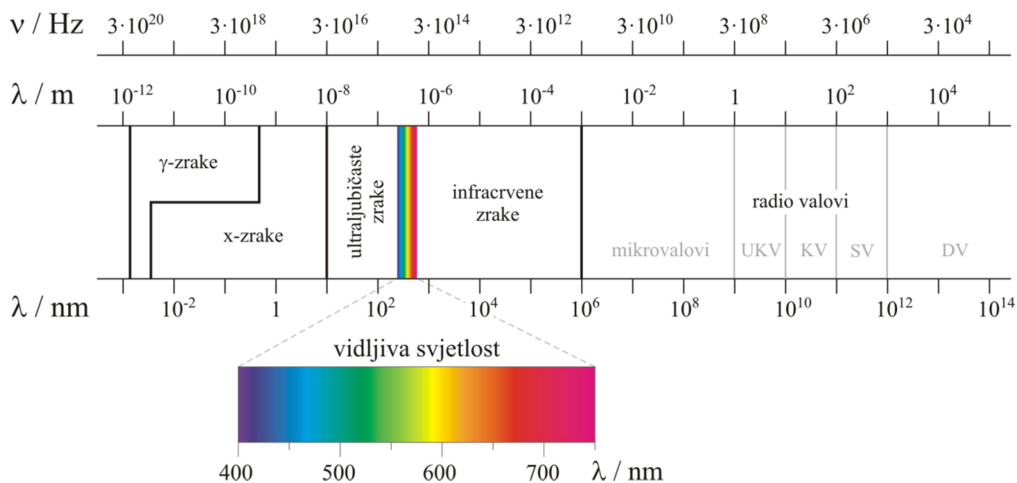


Slika 14. Primjeri 1,2,3-triazolnih liganada kao fluorescentnih indikatora Zn(II)

2.6. Karakterizacija liganada i metalnih kompleksa

Karakterizacija se odvija pomoću raznih tehnika spektroskopije. Spektroskopija proučava spektre, koji nastaju kao odraz energijskih ili strukturnih promjena u atomima ili molekulama tvari nakon njihovog djelovanja s elektromagnetskim zračenjem, odnosno elektromagnetskim

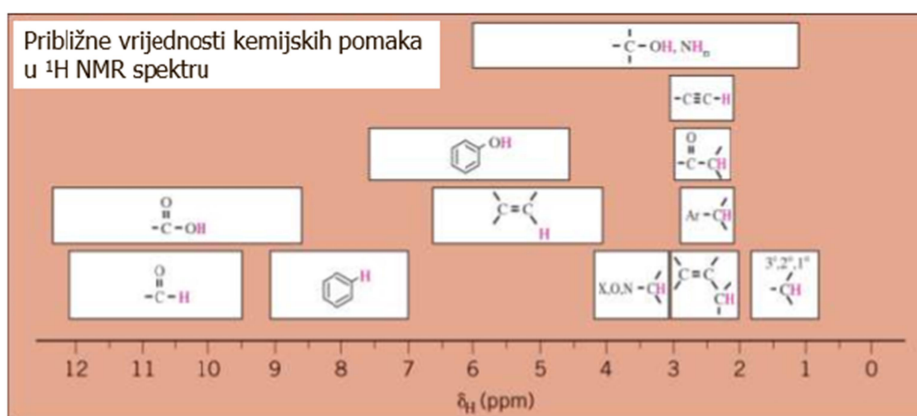
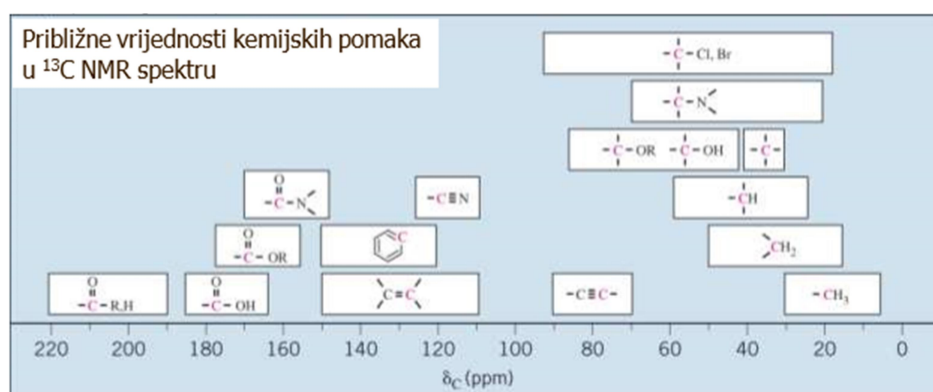
valovima. Spektar elektromagnetskog zračenja podijeljen je na nekoliko područja, što je i vidljivo na Slici 15.^{27,28}



Slika 15. Spektar elektromagnetskog zračenja

2.6.1. NMR spektroskopija

Nuklearna magnetska rezonancija (NMR) je spektroskopska metoda, koja služi za određivanje struktura spojeva u organskoj kemiji, ali osim toga koristi se za praćenje štetnih tvari u poljoprivredi, za kontrolu masnoće u prehrambenoj industriji i sl. NMR spektroskopija temelji se na apsorpciji jezgre u području radio-valova (10^2 - 10^5 m). NMR spektri mjere se u otapalima bez vodika ili u deuteriranim otapalima (CCl_4 , $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3). Kao standard kod mjerenja koristi se TMS (tetrametilsilan), koji nije toksičan, jeftin je i inertan te ima samo jedan signal. Kemijski pomak signala izražava se u ppm (*engl. parts per million*) jedinicama, a definira se kao funkcija gustoće oko jezgre. Kada se govori o gustoći elektrona vrlo je važno spomenuti dva područja. Nezasjenjeno područje je područje NMR spektra u kojem je prisutna mala gustoća elektrona, dok je u zasjenjenom području prisutna velika gustoća elektrona. Na Slici 16. prikazani su karakteristični kemijski pomaci za ^1H NMR spektar, dok su na Slici 17. prikazani karakteristični kemijski pomaci za ^{13}C NMR spektar.^{29,30}

Slika 16. Karakteristični kemijski pomaci za ^1H NMR spektarSlika 17. Karakteristični kemijski pomaci za ^{13}C NMR spektar

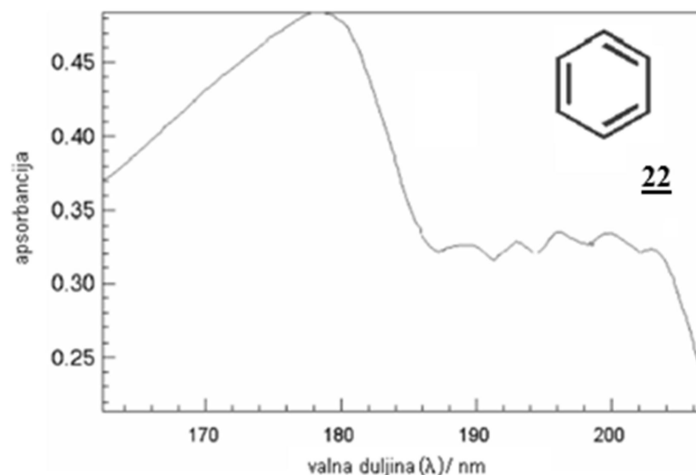
2.6.2. UV/Vis spektrofotometrija

UV/Vis spektrofotometrija je metoda, koju karakteriziraju energije koje pobuđuju molekulu iz osnovnog u pobuđeno stanje. Pri toj pobudi dolazi do elektronskih prijelaza. Ultraljubičasto područje proteže se 200-380 nm, dok je vidljivo područje unutar 380-780 nm. Dio svjetla koje prolazi kroz molekulu se apsorbira od strane molekule, a spektrofotometar mjeri neapsorbirano, odnosno propušteno zračenje. Vrlo je važno spomenuti Lambert-Beerov zakon:

$A = \epsilon \times c \times l$, gdje je

ϵ molarni apsorpcijski koeficijent ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), c koncentracija (mol dm^{-3}), l duljina puta svjetlosti kroz uzorak (cm) te A apsorbancija na danoj valnoj duljini svjetlosti.

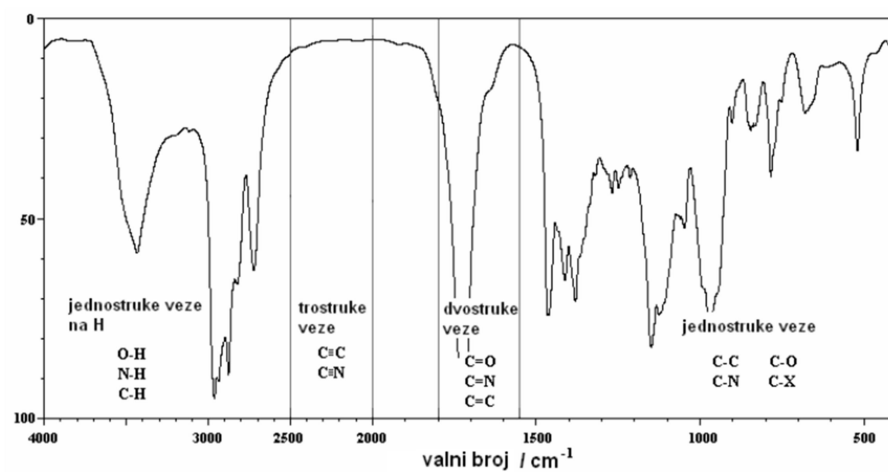
Naime, što je veći broj molekula koje apsorbiraju zračenje apsorbancija je veća, odnosno molekula učinkovitije apsorbira svjetlo na određenoj valnoj duljini. Dio molekule, koji je odgovoran za apsorpciju svjetla naziva se kromofor. Kada govorimo o promjenama apsorpcijskog maksimuma od iznimne je važnosti spomenuti batokromni i hipsokromni pomak. Batokromni pomak je tzv. crveni pomak, odnosno pomak prema većim valnim duljinama, dok je hipsokromni pomak tzv. plavi pomak, pomak prema kraćim valnim duljinama. Uz batokromni i hipsokromni pomak javljaju se i hiperkromni te hipokromni pomak. Hiperkromni pomak označava povećanje intenziteta apsorpcije pri istoj valnoj duljini, dok hipokromni pomak ima suprotno djelovanje. Na Slici 18. prikazan je primjer UV spektra benzena 22.^{29,30}



Slika 18. UV spektar benzena

2.6.3. IR spektroskopija

Infracrvena spektroskopija jest instrumentalna metoda, koja se koristi za detekciju funkcionalnih skupina prisutnih u molekuli. Također, metoda se koristi za analizu polimera, anorganskih molekula te organometalnih spojeva. Infracrveno zračenje emitiraju molekule zbog svojih vibracija, a svaka molekula ima karakteristične vibracije, koje ovise o čvrstoći veza i masenim dijelovima molekula koje vibriraju. Karakteristične vrpce IR spektra prikazane su na Slici 19., a važno je i napomenuti da se IR spektar može podijeliti na dva područja. Područje funkcionalnih skupina proteže se $4000\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$, dok o području otiska prsta govorimo kada je valni broj $<1000\text{ cm}^{-1}$.^{29,30}



Slika 19. Karakteristične vrpce IR spektra

3. Eksperimentalni dio

3.1. Opće napomene

Reakcije su provedene uobičajenim sintetskim metodama. Svi spojevi su provjeravani tankoslojnom kromatografijom (TLC) koristeći ploče presvučene silikagelom Merck 60F-254 te detektirani pod UV svjetlom (254 nm).

Tališta priređenih spojeva određena su na instrumentu Kofler (Reichter, Wein) i nisu korigirana.

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom 0,063-0,2 mm (Fluka) i aluminijevim oksidom. Kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens su korištene odgovarajuće smjese CH_2Cl_2 : CH_3OH te toluen : etil-acetat.

Svi sintetizirani azidi korišteni su odmah u „klik“ reakcijama te nisu potvrđeni NMR spektroskopijom.

^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Bruker 600 i 300 MHz. ^1H NMR spektri snimani su pri 300 MHz, dok su ^{13}C spektri snimani pri 75 i 151 MHz. Svi NMR spektri snimani su u $\text{DMSO}-d_6$ i CH_3CN kao otapalu i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm vrijednostima, a konstante sprege (J) u Hz.

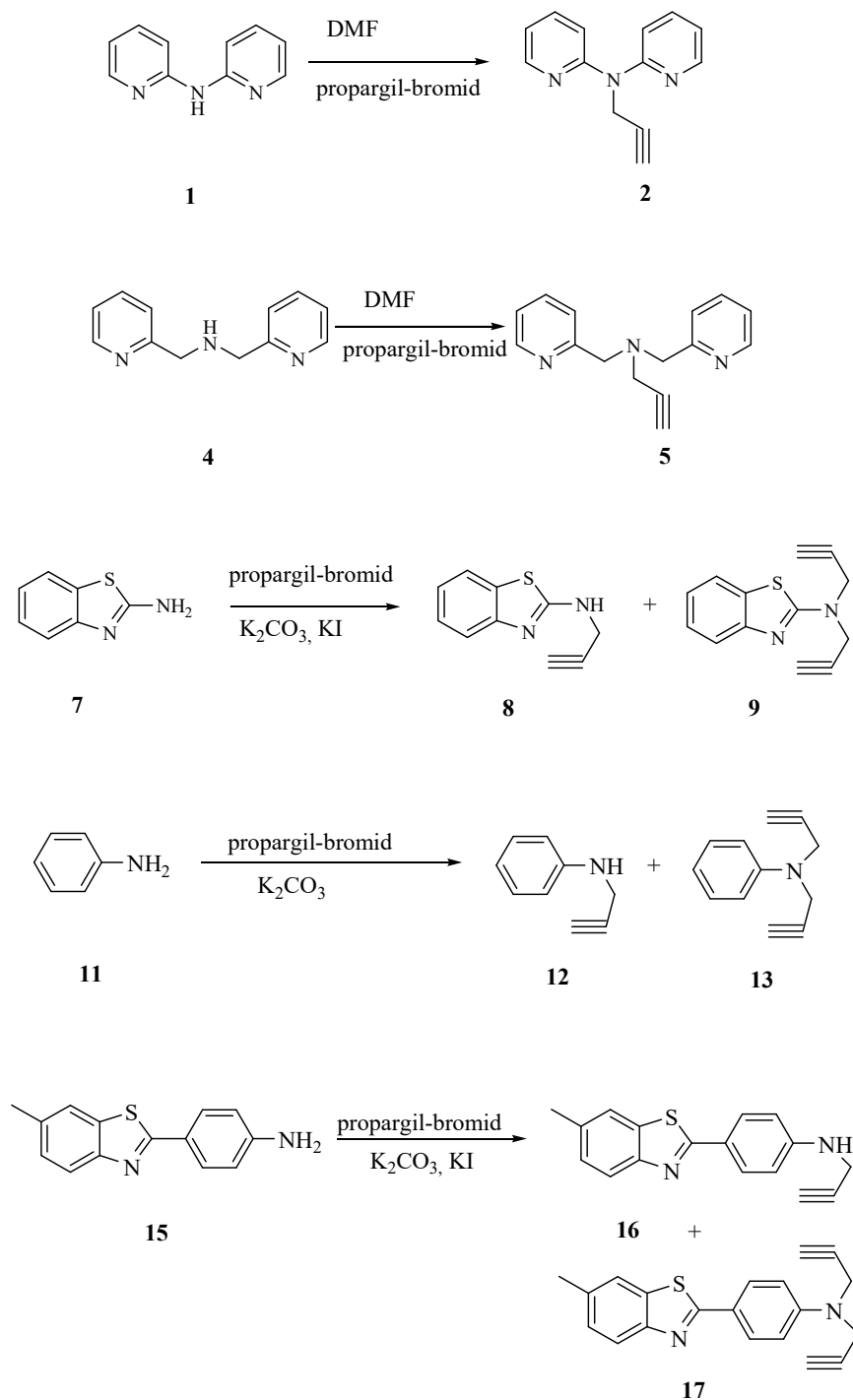
Reakcije potpomognute mikrovalovima provedene su u reaktoru Milestrone Start S koristeći staklene kivete pri 100 °C i 300 W te tlaku 1 bar.

IR spektri snimljeni su na Bruker Alpha FT-IR spektrometru (4000-350 cm^{-1}).

UV/Vis spektri snimljeni su na Varian Cary 50 spektrofotometru, koristeći kvarcnu kivetu debljine 1 cm.

Rendgenska difrakcija na monokristalu provedena je na Oxford difrakcijskom Xcalibur CCD difraktometru pomoću monokromatskog $\text{Cu-K}\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) zračenja.

3.2. Sinteza alkina



Shema 4. Sinteza alkina

3.2.1. Priprava *N*-(prop-2-inil)-*N*-(piridin-2-il)piridin-2-amina (2)

Spoj 1 (90 mg, 0,53 mmol) otopi se u DMF-u (5 mL) te se doda NaH (16,8 mg, 0,70 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 1,5 h. Potom se u reakcijsku smjesu doda propargil-bromid (0,05 mL, 0,65 mmol). Napredak reakcije praćen je TLC-om i miješanje je nastavljeno tijekom 24 h. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja počišćen je kolonskom kromatografijom uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH (200 : 1). Dobiven je smeđi smolasti produkt 2 (38 mg, 34,5 %). T.t. 80-83 °C.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,38 – 8,34 (m, 2H, H_{piridin}), 7,73 – 7,68 (m, 2H, H_{piridin}), 7,26 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 0,7$ Hz, 2H, H_{piridin}), 7,06 – 7,01 (m, 2H, H_{piridin}), 4,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H, CH₂), 3,01 (s, 1H, CH).

3.2.2. Priprava *N,N*-bis(piridin-2-ilmetil)prop-2-in-1-amina (5)

Metoda A

Spoj 4 (0,1 mL, 0,50 mmol) otopi se u DMF-u (4 mL) te se doda NaH (16,8 mg, 0,70 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 1,5 h. Potom se u reakcijsku smjesu doda propargil-bromid (0,05 mL, 0,60 mmol). Napredak reakcije praćen je TLC-om i miješanje je nastavljeno tijekom 24 h. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je kolonskom kromatografijom uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH (200 : 1). Dobiven je smeđi uljasti produkt 5 (37,8 mg, 31,7 %).

Metoda B

Spoj 4 (0,2 mL, 1,00 mmol) otopi se u DMF-u (4 mL) te se doda K₂CO₃ (168,7 mg, 1,20 mmol) i reakcijska smjesa se miješa 1,5 h. Potom se u reakcijsku smjesu doda propargil-bromid (0,09 mL, 1,20 mmol). Napredak reakcije praćen je TLC-om i miješanje je nastavljeno tijekom 24 h. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je kolonskom kromatografijom uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH (200 : 1). Dobiven je svijetlosmeđi uljasti produkt 5 (193,5 mg, 81,2 %).

3.2.3. Priprava *N*-(prop-2-inil)benzotiazol-2-amina (8) i *N,N*-di(prop-2-inil)benzotiazol-2-amina (9)

Spoj 7 (2,88 g, 19,17 mmol) i K₂CO₃ (14,12 g, 102,18 mmol) otope se u acetonu (100 mL). Reakcijska smjesa miješa se 1,5 h na temperaturi refluksa nakon čega su dodani kalijev jodid

(1,6 g, 9,59 mmol) i propargil-bromid (1,75 mL, 23,00 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 24 h na temperaturi refluksa, nakon čega je uparena pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je kromatografijom na koloni uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH (70 : 1). Dobiveni su smeđenarančasti produkt **8** (42 mg, 11,7 %) T.t. 85-90 °C te narančasti uljasti produkt **9** (3 g, 67,3 %).

Spoj **8**

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 7,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H_{benzotiazol}), 7,09 – 7,03 (m, 2H, H_{benzotiazol}), 4,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H, CH₂), 4,44 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, NH), 2,74 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, CH).

Spoj **9**

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,03 – 7,41 (m, 2H, H_{benzotiazol}), 7,38 – 6,94 (m, 2H, H_{benzotiazol}), 4,09 (m, 4H, CH₂), 3,35 (s, 2H, CH).

3.2.4. Priprava *N*-(prop-2-inil)benzenamina (**12**) i *N,N*-di(prop-2-inil)benzenamina (**13**)

Metoda A

Spoj **11** (2,82 mL, 30,92 mmol) i K₂CO₃ (22,73 g, 164,91 mmol) otopi se u acetonu (160 mL). Reakcijska smjesa miješa se pola sata na temperaturi refluksa nakon čega su dodani kalijev jodid (2,57 g, 15,46 mmol) i propargil-bromid (2,80 mL, 37,10 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 24 h na temperaturi refluksa, nakon čega je profiltrirana i pročišćavana kromatografijom na koloni uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH (70 : 1). Dobiveni su smeđi uljasti produkt **12** (152,4 mg, 3,7 %) te smeđenarančasti uljasti produkt **13** (87,8 mg, 1,5 %).

Spoj **12**

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm) 7,12 – 7,07 (m, 2H, H_{anilin}), 6,65 – 6,58 (m, 3H, H_{anilin}), 5,93 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H, NH), 3,84 (dd, $J_1 = 6,2$, $J_2 = 2,4$ Hz, 2H, CH₂), 3,03 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, CH).

Spoj 13

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,26 – 7,20 (m, 2H, H_{anilin}), 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_{anilin}), 6,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H_{anilin}), 4,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 4H, CH_2), 3,13 (t, $J = 2,3$ Hz, 2H, CH).

Metoda B

U okruglu tikvicu od 250 mL doda se spoj 11 (2,82 mL, 30,92 mmol) i K_2CO_3 (21,37 g, 154,60 mmol), zatim se doda aceton (160 mL) i propargil-bromid (11,71 mL, 154,60 mmol) te se reakcijska smjesa propuhuje dušikom. Reakcijska smjesa miješa se na temperaturi refluksa 12 h. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu otapalo se upari pri sniženom tlaku. Ostatak nakon uparavanja otopi se u CH_2Cl_2 (100 mL) te se otopina ekstrahira vodom (100 mL). Organski sloj upari se pri sniženom tlaku i pročisti se kolonskom kromatografijom uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (70 : 1). Dobiveni su smeđi uljasti produkt 12 (751,2 mg, 18,5 %) te narančasti uljasti produkt 13 (671,6 mg, 12,8 %).

3.2.5. Priprava 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)-*N*-(prop-2-inil)benzenamina (16) i 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)-*N,N*-di(prop-2-inil)benzenamina (17)

Spoj 15 (2,88 g, 11,98 mmol) i K_2CO_3 (8,8 g, 63,89 mmol) otope se u acetonu (100 mL). Reakcijska smjesa miješa se pola sata na temperaturi refluksa nakon čega su dodani kalijev jodid (1,00 g, 5,99 mmol) i propargil-bromid (1,1 mL, 14,38 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 24 h na temperaturi refluksa, nakon čega je profiltrirana i pročišćavana kromatografijom na koloni uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (70 : 1). Dobiveni su žuti praškasti produkt 16 (843,8 mg, 25,6 %) T.t. 174-176 °C te svijetložuti praškasti produkt 17 (22,6 mg, 0,6 %). T.t. 133-138 °C.

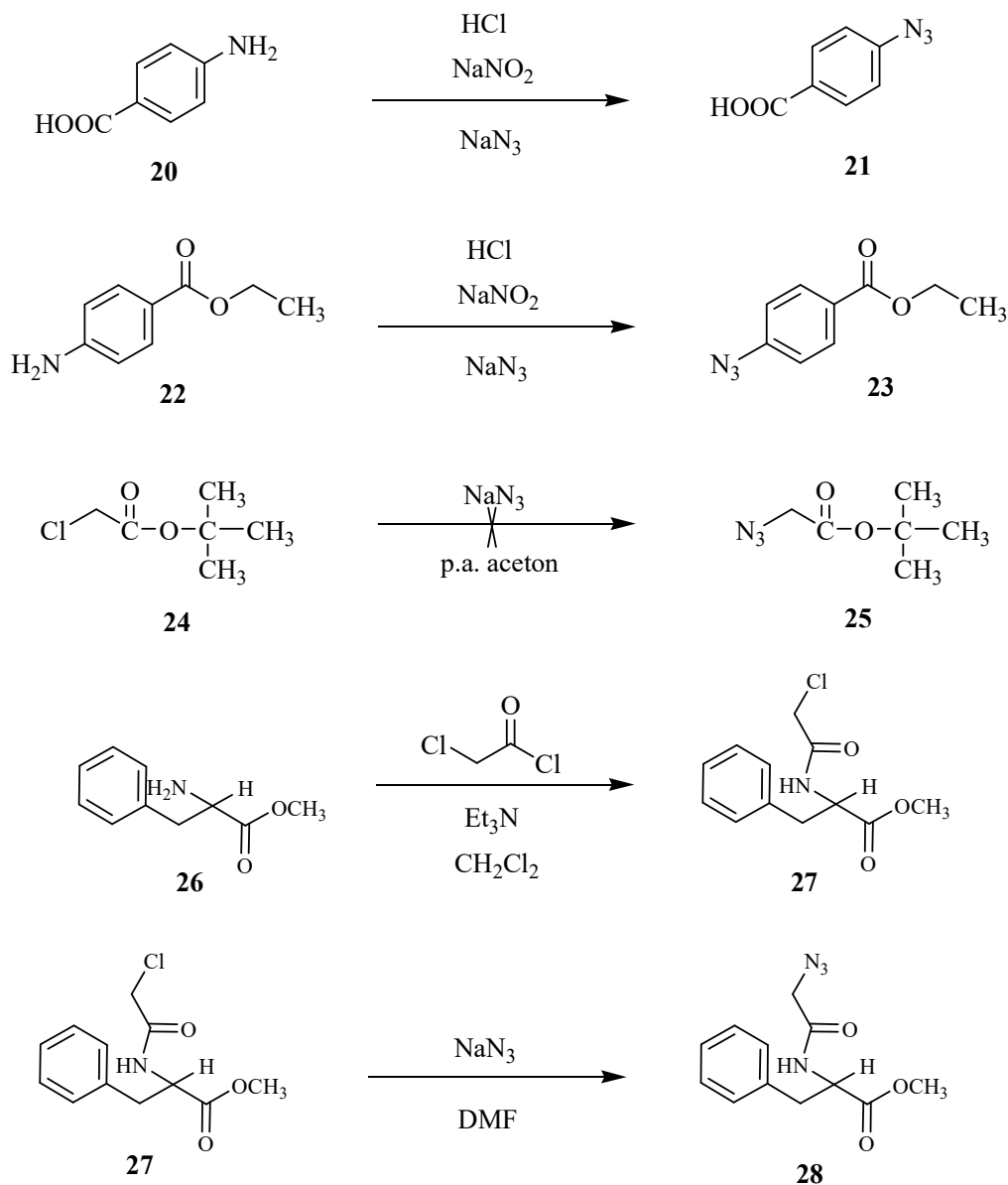
Spoj 16

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,77 – 7,82 (m, 4H, H_{fenil}), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 6,71 – 6,75 (m, 3H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$, NH), 3,95 (dd, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH_2), 3,10 (s, 1H, CH), 2,41 (s, 3H, CH_3).³¹

Spoj 17

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 4H, H_{fenil}), 6,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 3H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 3,91 - 3,82 (m, 2H, CH), 3,21 (d, $J = 9,2$ Hz, 4H, CH_2), 3,15 (t, $J = 2,3$ Hz, 3H, CH_3).

3.3. Sinteza estera i azida



Shema 5. Sinteza estera i azida

3.3.1. Priprava 4-azidobenzojeve kiseline (21)

Spoj **20** (250 mg, 1,82 mmol) otopi se u 22,8 mL 2M HCl (7,6 ml HCl u 38 mL H₂O) na 0 °C, a zatim se doda preostalih 22,8 mL 2M HCl. Nakon toga reakcijskoj smjesi doda se NaNO₂ (125 mg, 1,82 mmol) i miješa se 15 min na temperaturi 0 – 5 °C. Zatim se doda NaN₃ (142 mg, 2,19 mmol) te se reakcijska smjesa miješa pola sata na ledu, a zatim 2 h na sobnoj

temperaturi. Reakcijska smjesa profiltrirana je preko sinter lijevka. Dobiven je bijeli talog **21** (220,6 mg, 74,2 %). T.t. >250 °C.

3.3.2. Priprava etil-4-azidobenzoata (23)

Spoj **22** (250 mg, 0,61 mmol) otopi se u 7,5 mL 2M HCl (2,5 ml HCl u 12,6 mL H₂O) na 0 °C, a zatim se doda preostalih 7,5 mL 2M HCl. Nakon toga reakcijskoj smjesi doda se NaNO₂ (41,77 mg, 0,61 mmol) i miješa se 15 min na temperaturi 0 – 5 °C. Zatim se doda NaN₃ (47,22 mg, 0,73 mmol) te se reakcijska smjesa miješa pola sata na ledu, a zatim 2 h na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa izlije se u 10 mL hladne vode i ekstrahira se s etil-acetatom (4×10 mL). Organski sloj suši se iznad MgSO₄ te se upari pri sniženom tlaku. Dobiveno je žuto ulje **23** (108,1 mg, 93,4 %).

3.3.3. Pokušaj priprave *tert*-butil-2-azidoacetata (25)

Spoj **24** (0,1 mL, 0,67 mmol) i NaN₃ (80,57 mg, 1,24 mmol) otope se u 5 mL 60 % acetona (3 mL acetona + 2 mL H₂O). Reakcijska smjesa refluksira 18 h. Nakon završetka reakcije aceton se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja ekstrahira se eterom (2×2 mL). Ovom metodom spoj **25** nije uspješno izoliran.

3.3.4. Priprava metil 2-(2-kloracetamido)-3-fenilpropanoata (27)

Metoda A

Spoj **26** (500 mg, 2,32 mmol) i K₂CO₃ (1,28 g, 9,27 mmol) otope se u 20 mL H₂O te se reakcijska smjesa miješa 5 min. Nakon toga se, kap po kap, dodaje kloracetil-klorid (0,28 mL, 3,48 mmol) te se reakcijska smjesa miješa na sobnoj temperaturi 4 h. Napredak reakcije praćen je TLC-om u sustavu heksan : etil-acetat (1 : 1). Prema potrebi doda se jednaka količina kloracetil-klorida. Reakcijska smjesa ekstrahira se s CH₂Cl₂ (4×10 mL) te se organski sloj ispere vodom (2×10 mL) i 1M HCl (4×10 mL). Organski sloj se suši iznad Na₂SO₄, profiltrira te se naposljetku upari pri sniženom tlaku. Dobiven je bijeli praškasti produkt **27** (292 mg, 43,1 %). T.t. 68-70 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (δ/ppm): 7,31 – 7,13 (m, 5H, H_{fenil}), 7,04 (s, 1H, NH), 4,67 (m, 1H, CH), 3,99 (s, 2H, CH₂), 3,68 (s, 3H, CH₃), 3,10 (m, 2H, CH₂).

Metoda B

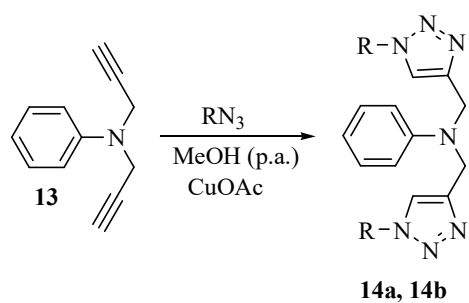
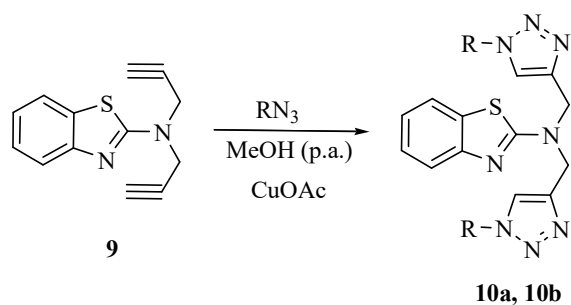
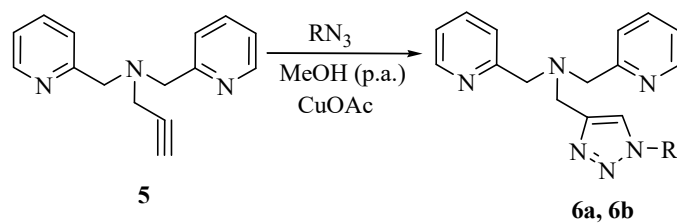
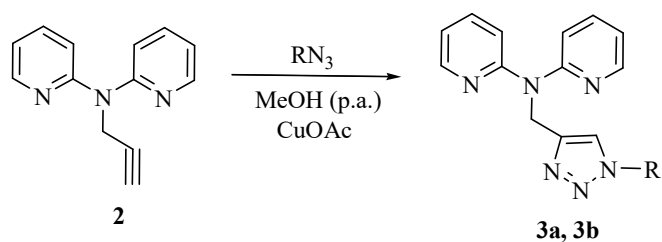
Spoj **26** (500 mg, 2,32 mmol) otopi se u 10 mL H₂O te se reakcijskoj smjesi dodaje zasićena otopina K₂CO₃ do pH=10. Reakcijska smjesa se potom ekstrahira s CH₂Cl₂ (5×5 mL), a organski sloj se suši iznad Na₂SO₄ i profiltrira. Nakon toga se, kap po kap, dodaje kloracetyl-klorid (0,28 mL, 3,48 mmol) i reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 4 h. Napredak reakcije praćen je TLC-om u sustavu heksan : etil-acetat (1 : 1). Prema potrebi doda se jednaka količina kloracetyl-klorida. Reakcijska smjesa ekstrahira se s CH₂Cl₂ (4×10 mL) te se organski sloj ispere vodom (2×10 mL) i 1M HCl (4×10 mL). Organski sloj se suši iznad Na₂SO₄ te se naposljetku upari pri sniženom tlaku. Dobiven je bijeli praškasti produkt **27** (209,1 mg, 30,9 %). T.t. 68-70 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (δ/ppm): 7,38 – 7,14 (m, 5H, H_{fenil}), 7,06 (s, 1H, NH), 4,67 (m, 1H, CH), 4,06 – 3,94 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 3H, CH₃), 3,10 (m, 2H, CH₂).

3.3.5. Priprava metil 2-(2-azidoacetamido)-3-fenilpropanoata (28)

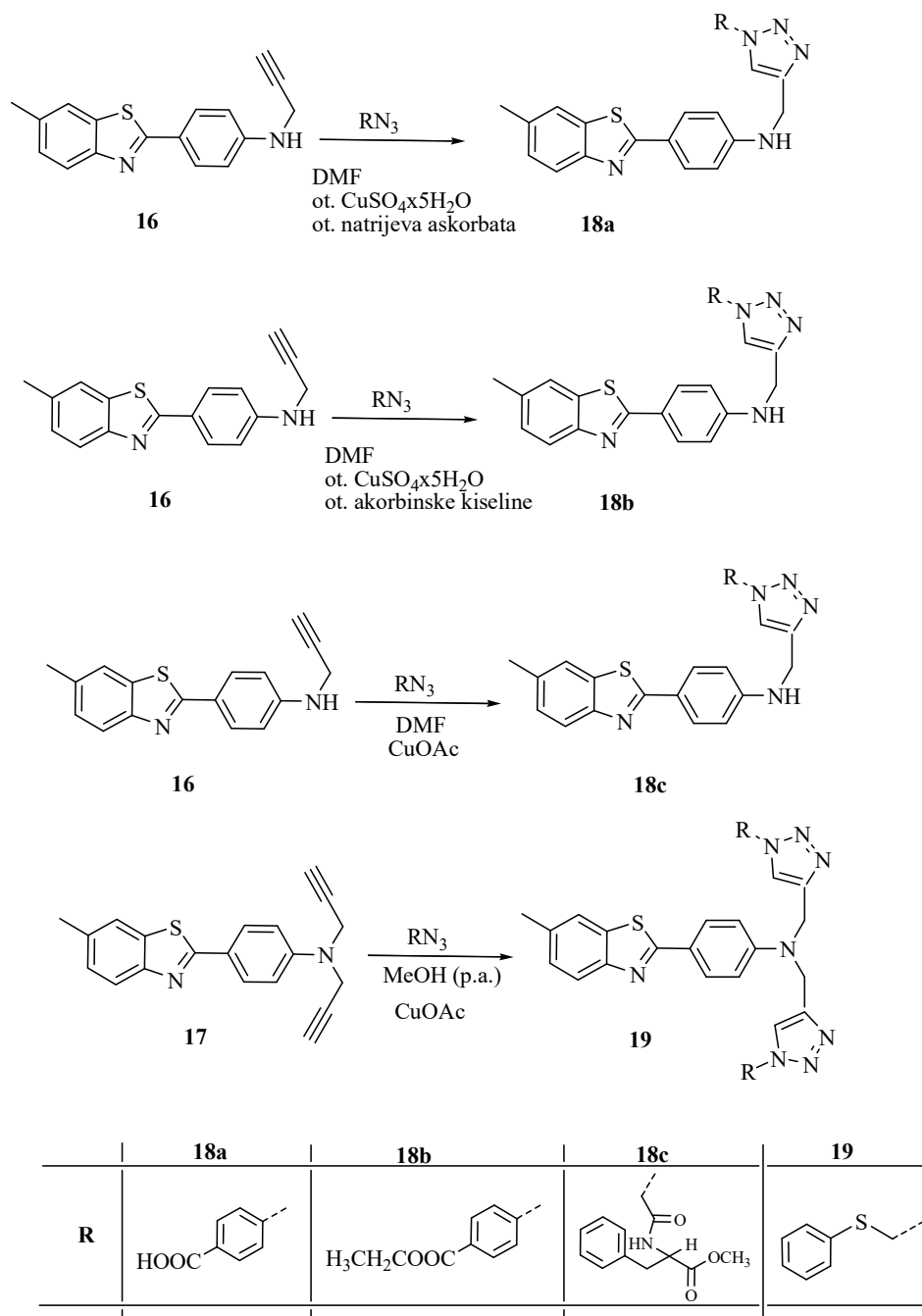
Spoj **27** (100 mg, 0,34 mmol) i NaN₃ (44,2 mg, 0,68 mmol) otope se u 4 mL DMF-a te se reakcijska smjesa miješa 18 h na 90 °C. Otopalo se upari pri sniženim tlakom. Nastalo žuto ulje otopi se u etil-acetatu (10 mL) i ispere vodom (2×5 mL). Organski sloj suši se iznad MgSO₄, profiltrira i upari pri sniženom tlaku. Dobiveno je žuto ulje **28** (46 mg, 45,3 %).

3.4. Sinteza triazola



	3a, 6a, 10a	3b, 6b, 14a	10b	14b
R				

Shema 6. Sinteza 1,2,3-triazola



Shema 7. Sinteza 1,2,3-triazola

3.4.1. Priprava *N*-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-*N*-(piridin-2-il)piridin-2-amina (3a)

Spoj 2 (78,2 mg, 0,37 mmol) otopi se u metanolu (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se benzilazid (0,9 mL, 0,45 mmol) te bakar(II) acetat (3,63 mg, 0,02 mmol). Reakcijska smjesa

miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH (200 : 1). Dobiven je blijedožuti praškasti produkt (47,9 mg, 37,4 %). T.t. 87-91 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H_{benzil}), 7,90 (s, 1H, H_{triazol}), 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{benzil}), 7,33 – 7,15 (m, 8H, H_{piridin}), 6,99 – 6,92 (m, 2H, H_{benzil}), 5,50 (s, 2H, CH₂), 5,39 (s, 2H, CH₂).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (δ /ppm): 8,27 – 8,25 (m 1H, H_{triazol}), 7,63 – 7,52 (m, 3H, H_{benzil}), 7,34 – 7,09 (m, 8H, H_{piridin}), 6,95 – 6,88 (m, 2H, H_{benzil}), 5,42 (s, 2H, CH₂), 5,40 (s, 2H, CH₂).

3.4.2. Priprava *N*-((1-(4-jodfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-*N*-(piridin-2-il)piridin-2-amina (3b)

Spoj 2 (38 mg, 0,18 mmol) otopi se u metanolu (8 mL). Reakcijskoj smjesi doda se 1-azido-4-jodbenzen (0,43 mL, 0,22 mmol) te bakar(II) acetat (1,82 mg, 0,01 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH (200 : 1). Dobiven je svijetlosmeđi praškasti produkt (29,7 mg, 36,0 %). T.t. 125-130 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,59 (s, 1H, H_{triazol}), 8,32 (s, 2H, H_{piridin}), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7,72 – 7,63 (m, 4H, H_{fenil}, H_{piridin}), 7,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H_{piridin}), 6,98 (s, 2H, H_{piridin}), 5,50 (s, 2H, CH₂).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) (δ /ppm): 8,31 (m, 2H, H_{piridin}), 8,15 (s, 1H, H_{triazol}), 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7,61 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, H_{piridin}), 7,52 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{piridin}), 6,98 – 6,89 (m, 2H, H_{piridin}), 5,51 (s, 2H, CH₂).

3.4.3. Priprava (1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N,N*-bis(piridin-2-ilmetil)metanamina (6a)

Spoj 5 (80 mg, 0,34 mmol) otopi se u metanolu (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se benzilazid (0,81 mL, 0,40 mmol) te bakar(II) acetat (3,63 mg, 0,02 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Prema TLC-u bilo je vidljivo da reaktanti nisu izreagirali, pa je reakcijska smjesa postavljena u mikrovalni reaktor na 1 h, 100 °C i 300 W. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja

pročišćen je uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (200 : 1). Dobiven je tamnosmeđi uljasti produkt (23,5 mg, 24,0 %).

3.4.4. Priprava (1-(4-fluorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-*N,N*-bis(piridin-*ilmetil*)metanamina (6b)

Spoj **5** (110 mg, 0,46 mmol) otopi se u metanolu (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se 1-azido-4-fluorbenzen (1,11 mL, 0,56 mmol) te bakar(II) acetat (3,63 mg, 0,02 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Prema TLC-u bilo je vidljivo da reaktanti nisu izreagirali, pa je reakcijska smjesa postavljena u mikrovalni reaktor na 1 h, 100 °C i 300 W. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (200 : 1). Dobiven je tamnosmeđi uljasti produkt (29 mg, 23,0 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,75 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 8,05 – 7,55 (m, 8H, $\text{H}_{\text{piridin}}$), 7,50 – 7,41 (m, 2H, H_{fenil}), 7,26 (m, 2H, H_{fenil}), 4,91 – 4,57 (m, 2H, CH_2), 3,85 (d, $J = 12,1$ Hz, 4H, CH_2).

3.4.5. Priprava *N,N*-bis((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amina (10a)

Spoj **9** (100 mg, 0,44 mmol) otopi se u metanolu (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se benzilazid (2,1 mL, 1,06 mmol) te bakar(II) acetat (5,45 mg, 0,03 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (200 : 1). Dobiven je bijeli prah (119,2 mg, 54,6 %). T.t. 150-154 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ /ppm): 8,15 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,74 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,42 – 7,36 (m, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,35 – 7,24 (m, 10H, H_{benzil}), 7,11 – 7,01 (m, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 5,58 (s, 4H, CH_2), 4,81 (s, 4H, CH_2).

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ /ppm): 7,74 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,45 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,36 – 7,27 (m, 7H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$, H_{benzil}), 7,27 – 7,22 (m, 4H, H_{benzil}), 7,13 – 7,03 (m, 1H, H_{benzil}), 5,46 (s, 4H, CH_2), 4,80 (s, 4H, CH_2).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ /ppm): 129,19 (6C), 128,31 (6C), 126,37 (2C), 124,32 (2C), 121,69 (1C), 119,08 (1C), 53,22 (4C), 40,55 (4C)

ESI-MS (m/z): 493,3 ($M+H^+$, 100%)

3.4.6. Priprava *N*-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-*N*-((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzotiazol-2-amina (10b)

Spoj **9** (100 mg, 0,44 mmol) otopi se u metanolu (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se azidobenzen (2,1 mL, 1,06 mmol) te bakar(II) acetat (5,45 mg, 0,02 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens CH_2Cl_2 : CH_3OH (200 : 1). Dobiven je bijeli praškasti produkt (33,6 mg, 16,4 %). T.t. 183-187 °C.

1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,83 (s, 2H, H_{triazol}), 7,91 – 7,84 (m, 4H, H_{benzil}), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, $H_{\text{benzotiazol}}$), 7,61 – 7,45 (m, 7H, H_{benzil} , $H_{\text{benzotiazol}}$), 7,33 – 7,25 (m, 1H, $H_{\text{benzotiazol}}$), 7,15 – 7,04 (m, 1H, $H_{\text{benzotiazol}}$), 5,02 (s, 4H, CH_2).

1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 8,27 (s, 2H, H_{triazol}), 7,76 – 7,70 (m, 5H, H_{benzil}), 7,56 – 7,43 (m, 7H, H_{benzil} , $H_{\text{benzotiazol}}$), 7,35 – 7,29 (m, 1H, $H_{\text{benzotiazol}}$), 7,14 – 7,07 (m, 1H, $H_{\text{benzotiazol}}$), 5,00 (s, 4H, CH_2). Napomena: dio je ostao neotopljen.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 152,82 (1C), 144,19 (1C), 137,01 (1C), 130,31 (6C), 129,14 (3C), 126,39 (1C), 122,41 (1C), 121,62 (1C), 120,53 (6C), 119,17 (2C), 45,93 (2C).

3.4.7. Priprava *N,N*-bis((1-(4-jodfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzenamina (14a)

Spoj **13** (140 mg, 0,82 mmol) otopi se u metanolu (5 mL). Reakcijskoj smjesi doda se 1-azido-4-jodbenzen (3,95 mL, 1,97 mmol) te bakar(II) acetat (7,26 mg, 0,04 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Prema TLC-u bilo je vidljivo da reaktanti nisu izreagirali, pa je reakcijska smjesa postavljena u mikrovalni reaktor na 1 h, 100 °C i 300 W. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens CH_2Cl_2 : CH_3OH (200 : 1). Dobiven je bijeli praškasti produkt (42,8 mg, 7,9 %). T.t. >250 °C.

1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,78 (s, 2H, H_{triazol}), 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H, H_{fenil}), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H, H_{fenil}), 7,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, H_{anilin}), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H_{anilin}), 6,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H_{anilin}), 4,80 (s, 4H, CH_2).

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): vidljivi su samo pikovi vode i acetonitrila, spoj se nije otopio.

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ/ppm): 147,75 (1C), 145,98 (1C), 138,52 (6C), 136,27 (1C), 128,94 (2C), 121,79 (6C), 121,19 (1C), 116,77 (1C), 112,97 (2C), 94,00 (1C), 45,65 (2C).

3.4.8. Priprava *N,N*-bis((1-(feniltiometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzenamina (14b)

Spoj **13** (70 mg, 0,41 mmol) otopi se u metanolu (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se azidometil-fenil-sulfid (0,14 mL, 0,99 mmol) te bakar(II) acetat (3,63 mg, 0,02 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Prema TLC-u bilo je vidljivo da reaktanti nisu izreagirali, pa je reakcijska smjesa postavljena u mikrovalni reaktor na 1 h, 100 °C i 300 W. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens CH_2Cl_2 : CH_3OH (200 : 1). Dobiven je svijetlonarančasti praškasti produkt (79,9 mg, 38,9 %). T.t. 106-110 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,85 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,39 – 7,24 (m, 10H, H_{fenil}), 7,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H_{anilin}), 6,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H_{anilin}), 6,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H_{anilin}), 5,86 (s, 4H, CH_2), 4,54 (s, 4H, CH_2).

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 7,92 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,28 (d, $J = 2,7$ Hz, 10H, H_{fenil}), 7,09 (s, 2H, H_{anilin}), 6,86 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H, H_{anilin}), 6,50 (s, 2H, H_{anilin}), 5,55 (s, 4H, CH_2), 4,31 (s, 4H, CH_2).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO) (δ/ppm): 147,61 (1C), 132,27 (1C), 131,04 (5C), 129,18 (6C), 128,81 (3C), 127,81 (3C), 116,69 (1C), 113,02 (2C), 51,91 (2C), 45,53 (2C).

3.4.9. Priprava 4-(4-((4-(6-metilbezotiazol-2-il)fenilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzojeve kiseline (18a)

Spoj **16** (100 mg, 0,36 mmol) otopi se u DMF-u (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se spoj **21** (2,2 mL, 0,43 mmol) te 1M otopina $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (0,1 mL) i otopina natrijeva askorbata (21,37 mg u 1,5 mL H_2O , 0,11 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na 50 °C 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja

pročišćen je uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (100 : 1). Dobiven je žuti prah (31,5 mg, 19,9 %). T.t. >250 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,85 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 8,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{fenil}), 8,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7,79 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 5,7$ Hz, 4H, H_{fenil}), 6,99 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 4,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH_2), 3,49 (s, 1H, NH), 2,42 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) (δ/ppm): 151,34 (1C), 146,95 (1C), 134,50 (2C), 131,47 (2C), 128,94 (4C), 128,09 (4C), 122,01 (2C), 121,90 (2C), 121,32 (2C), 120,01 (2C), 112,74 (2C), 21,45 (2C).

3.4.10. Priprava etil 4-(4-((4-(6-metilbezotiazol-2-il)fenilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoata (18b)

Spoj **16** (121,34 mg, 0,44 mmol) otopi se u DMF-u (2 mL). Reakcijskoj smjesi doda se spoj **23** (100 mg, 0,52 mmol) te otopina $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (30,34 mg u 0,3 ml H_2O , 0,44 mmol) i otopina askorbinske kiseline (75 mg u 0,6 mL H_2O , 0,44 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na 50 °C 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (200 : 1). Dobiven je svijetlosmeđi praškasti produkt (59,7 mg, 29,2 %). T.t. >250 °C.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 8,89 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{fenil}), 8,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7,79 (m, 4H, H_{fenil}), 7,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 6,99 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, NH), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 4,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH_2), 4,35 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 2,42 (s, 3H, CH_3), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3).

3.4.11. Priprava 2-(2-(4-((4-(6-metilbezotiazol-2-il)fenilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoata (18c)

Spoj **16** (35,71 mg, 0,13 mmol) i spoj **28** (46 mg, 0,15 mmol) otope se u DMF-u (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se bakar(II) acetat (1,82 mg, 0,01 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (100 : 1). Dobiven je žuti praškasti produkt (25,4 mg, 42,2 %). T.t. 95-100 °C.

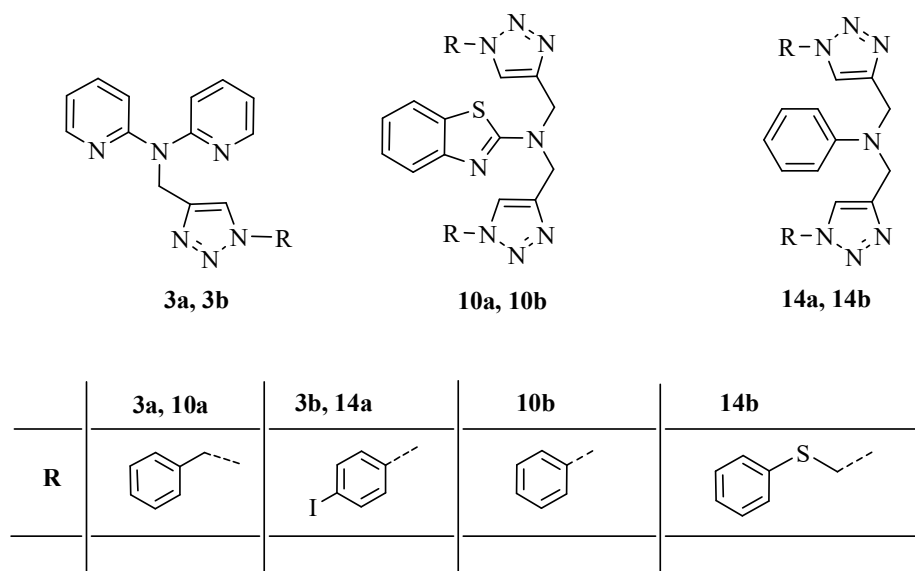
^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,89 – 7,63 (m, 6H, H_{fenil} , $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,33 – 7,18 (m, 8H, H_{fenil}), 6,90 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$) 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 5,07 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H, H_{fenil}), 4,53 – 4,37 (m, 4H, CH_2), 3,64 – 3,58 (m, 4H, CH_2), 2,98 (m, 3H, CH_3).

3.4.12. Priprava 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)-*N,N*-bis((1-(feniltiometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzenamina(19)

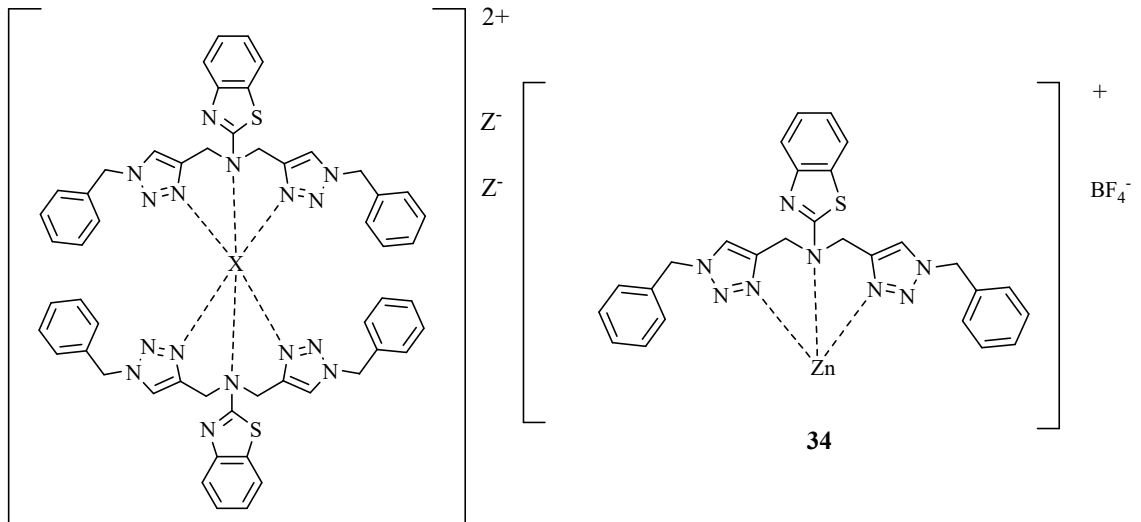
Spoj **17** (23 mg, 0,07 mmol) otopi se u metanolu (3 mL). Reakcijskoj smjesi doda se azidometil-fenil-sulfid (25 μL , 0,17 mmol) te bakar(II) acetat (0,54 mg, 0,003 mmol). Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 24 h, a napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo se upari pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je uz eluens $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (200 : 1). Dobiven je smeđi praškasti produkt (7,4 mg, 15,7 %). T.t. 75-80 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) (δ/ppm): 7,94 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,87 – 7,70 (m, 2H, H_{fenil}), 7,37 – 7,18 (m, 3H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,11 – 6,60 (m, 6H, H_{fenil}), 4,31 – 4,10 (m, 6H, H_{fenil}), 4,01 – 3,81 (m, 3H, CH_2), 3,24 – 3,13 (m, 3H, CH_2), 2,44 (s, 2H, CH_2), 2,25 – 2,05 (m, 3H, CH_3).

3.5. NMR probe metalnih kompleksa i kristalizacije



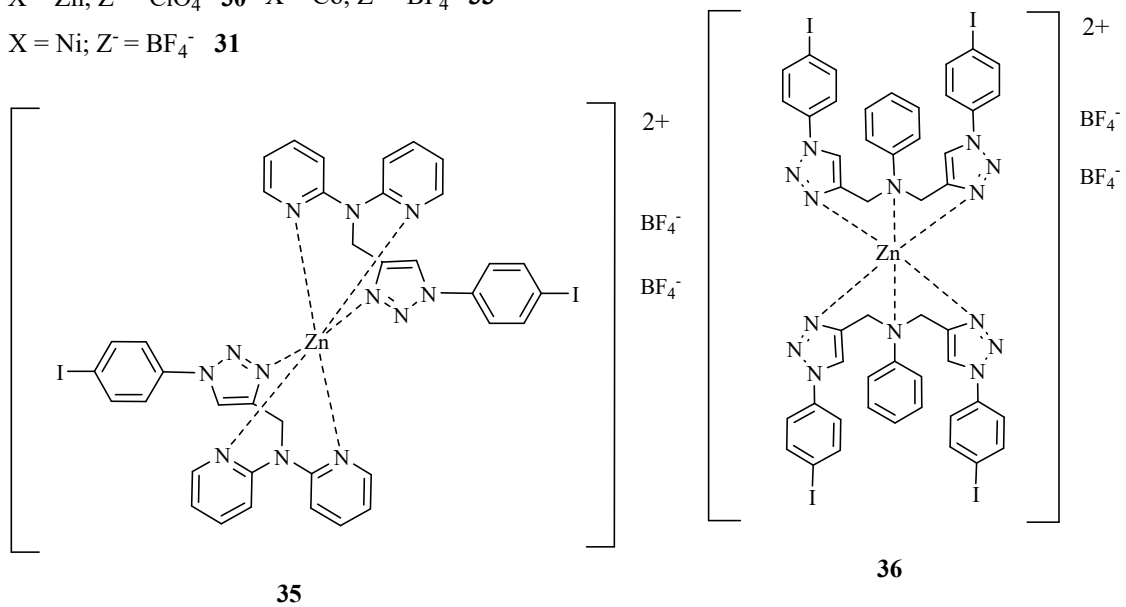
Slika 20. Ligandi korišteni za pripravu metalnih kompleksa



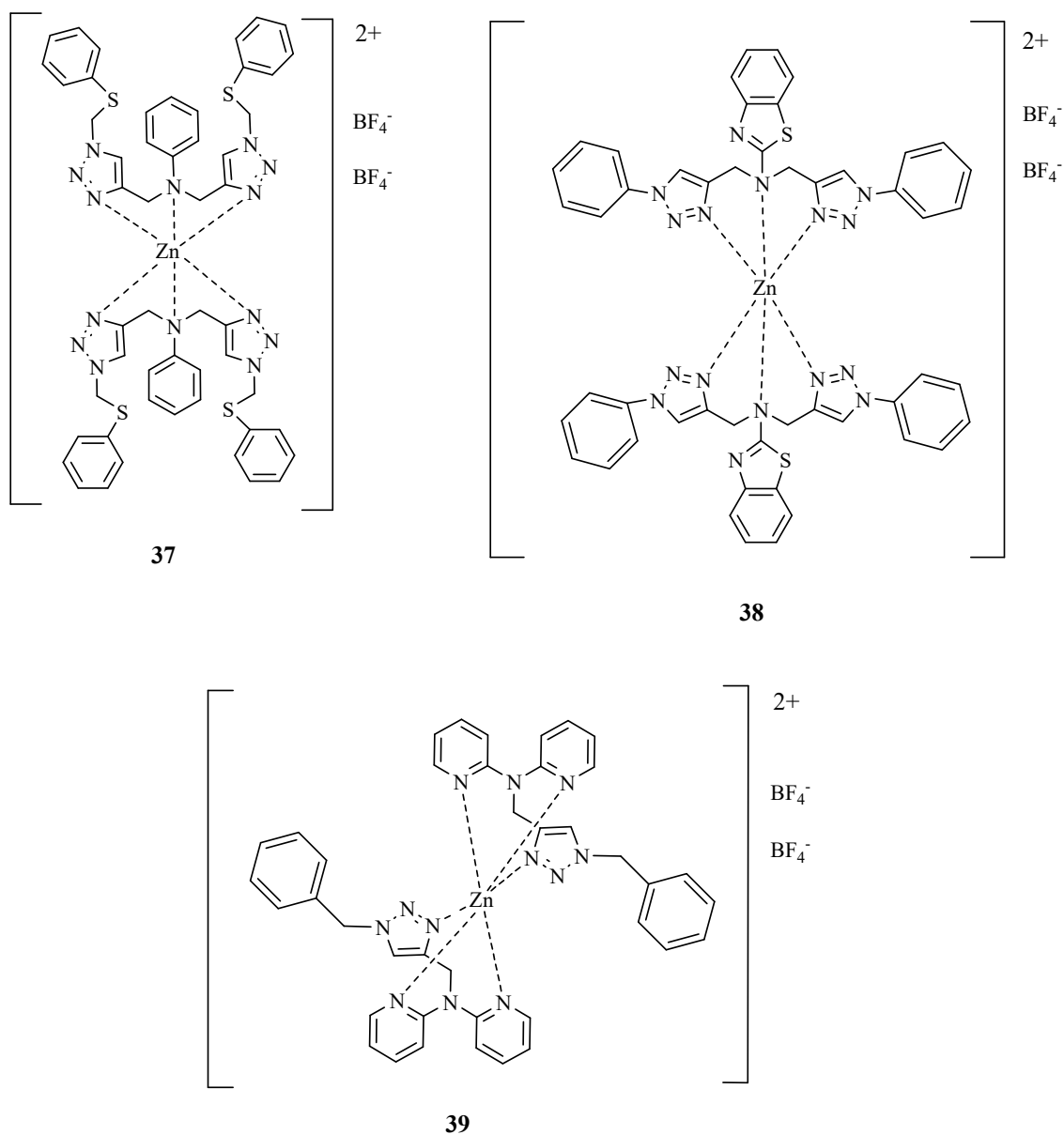
X = Zn; Z⁻ = BF₄⁻ **29** X = Cu; Z⁻ = BF₄⁻ **32**

X = Zn; Z⁻ = ClO₄⁻ **30** X = Co; Z⁻ = BF₄⁻ **33**

X = Ni; Z⁻ = BF₄⁻ **31**



Slika 21. Predložene strukture metalnih kompleksa 29 - 36



Slika 22. Predložene strukture metalnih kompleksa 37 - 39

3.5.1. Opći propis za NMR probe

Ligand i kompleks izvagani su u omjeru 2:1 ili 1:1, otopljeni u CD_3CN te su snimljeni NMR spektri.

NMR proba kompleksa 29

10a (7,25 mg, 0,0146 mmol), $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (1,74 mg, 0,0073 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 7,94 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,70 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,38 – 7,29 (m, 7H, H_{benzil}), 7,21 – 7,14 (m, 5H, H_{benzil}), 5,17 (s, 4H, CH_2), 4,70 (s, 4H, CH_2).

NMR proba kompleksa 30

10a (3,47 mg, 0,007 mmol), $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (1,30 mg, 0,0035 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 7,94 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,35 – 7,01 (m, 13H, H_{benzil} , $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 4,98 (s, 4H, CH_2), 4,57 (s, 4H, CH_2).

NMR proba kompleksa 34

10a (3,38 mg, 0,0068 mmol), $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (1,63 mg, 0,0068 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 8,09 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,54 – 7,14 (m, 13H, H_{benzil} , $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 5,18 (s, 4H, CH_2), 4,70 (s, 4H, CH_2).

NMR proba kompleksa 35

3b (1,8 mg, 0,0044 mmol), $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (0,53 mg, 0,0022 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 8,23 (s, 2H, $\text{H}_{\text{piridin}}$), 8,18 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,93 - 7,87 (m, $J = 8,9$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7,80 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{piridin}}$), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{fenil}), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{piridin}}$), 7,27 – 7,16 (m, 2H, $\text{H}_{\text{piridin}}$), 5,21 (s, 2H, CH_2).

NMR proba kompleksa 36

14a (6,58 mg, 0,0100 mmol), $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (1,12 mg, 0,0050 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 8,44 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H, H_{fenil}), 7,37 (s, 4H, H_{fenil}), 6,97 (s, 2H, H_{anilin}), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H_{anilin}), 4,61 (s, 4H, CH_2).

NMR proba kompleksa 37

14b (5,97 mg, 0,0120 mmol), $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (1,40 mg, 0,0060 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 7,53 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,30– 7,26 (m, 10H, H_{fenil}), 6,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H_{anilin}), 6,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H_{anilin}), 6,70 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H_{anilin}), 5,61 (s, 4H, CH_2), 4,55 (s, 4H, CH_2).

NMR proba kompleksa 38

10b (3,99 mg, 0,0086 mmol), $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (1,03 mg, 0,0043 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 8,49 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,61 – 7,44 (m, 12H, H_{fenil} , $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,22 – 7,13 (m, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 7,04 - 6,91 (m, 1H, $\text{H}_{\text{benzotiazol}}$), 5,02 (s, 4H, CH_2).

NMR proba kompleksa 39

3a (4,38 mg, 0,0128 mmol), $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (1,54 mg, 0,0064 mmol)

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) (δ/ppm): 7,77 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triazol}}$), 7,52 - 7,38 (m, 3H, H_{benzil}), 7,02 – 6,66 (m, 10H, H_{benzil} , $\text{H}_{\text{piridin}}$), 5,12 (s, 2H, CH_2), 5,00 (s, 2H, CH_2).

3.5.2. Opći propis za kristalizaciju

Ligand i kompleks izvažu se u omjeru 2:1 te se svaki zasebno otope u metanolu. Otopina metalne soli doda se otopini liganda. Otopina kompleksa ostavi se u djelomično pokrivenoj bočici da otapalo lagano isparava.

Kristalizacija kompleksa 31

Metoda A

10a (20,06 mg, 0,0407 mmol), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$ (11,84 mg, 0,0407 mmol), NaBF_4 (8,97 mg, 0,0814 mmol)

Metoda B

10a (20,10 mg, 0,0408 mmol), $\text{NiBF}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (6,70 mg, 0,0204 mmol)

Kristalizacija kompleksa 32

10a (15,24 mg, 0,0320 mmol), $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (3,76 mg, 0,0160 mmol)

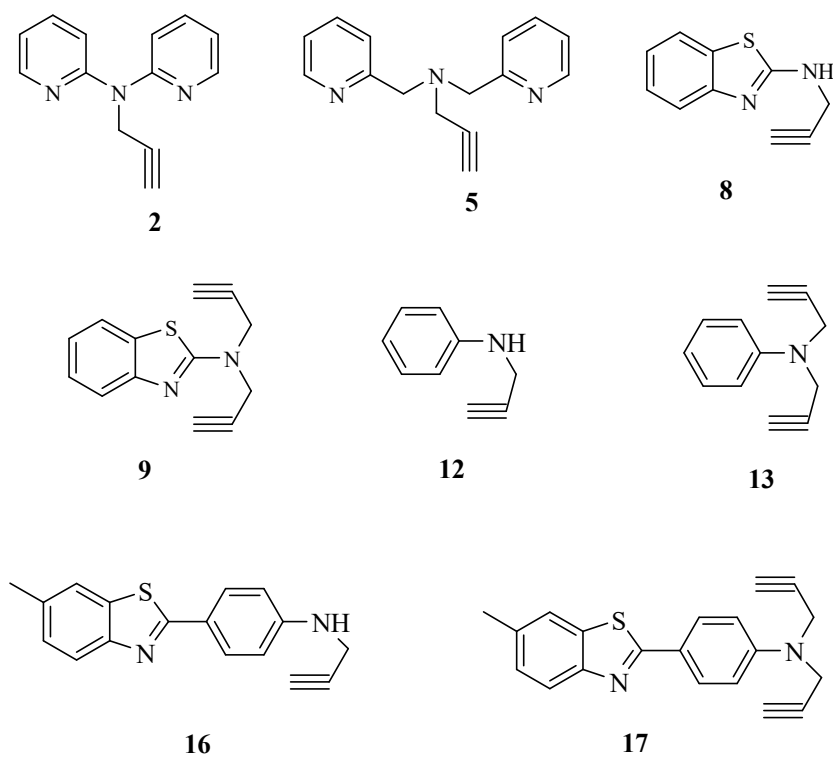
Kristalizacija kompleksa 33

10a (13,35 mg, 0,0271 mmol), $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (4,61 mg, 0,0135 mmol)

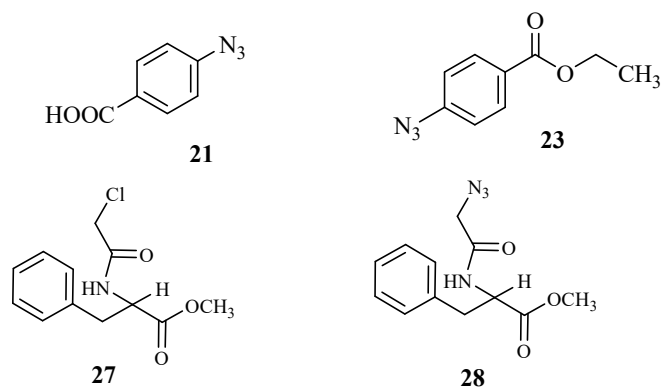
4. Rezultati i rasprava

4.1. Cilj rada

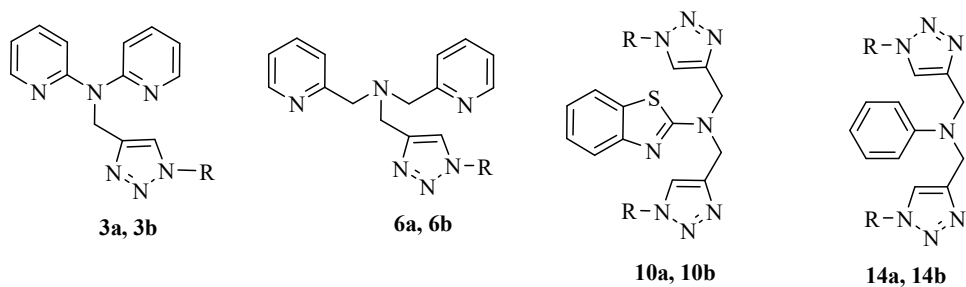
U ovom radu priređeni su potencijalno biološki aktivni 1,2,3-triazoli. Strukture sintetiziranih spojeva prikazane su na Slici 23., Slici 24. te Slici 25., a potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. Reakcijom propargiliranja iz amino prekursora priređeni su alkini, korišteni kao prekursori u sintezi 1,2,3-triazola. Sinteza 1,2,3-triazola provedena je „klik“ reakcijom. Odabrani 1,2,3-triazoli korišteni su kao ligandi u sintezi metalnih kompleksa, koji su također karakterizirani ^1H NMR spektroskopijom.



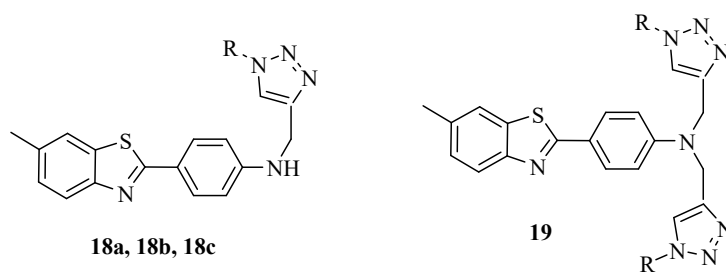
Slika 23. Strukture sintetiziranih alkina



Slika 24. Strukture sintetiziranih estera i azida



	3a, 6a, 10a	3b, 14a	6b	10b	14b
R					

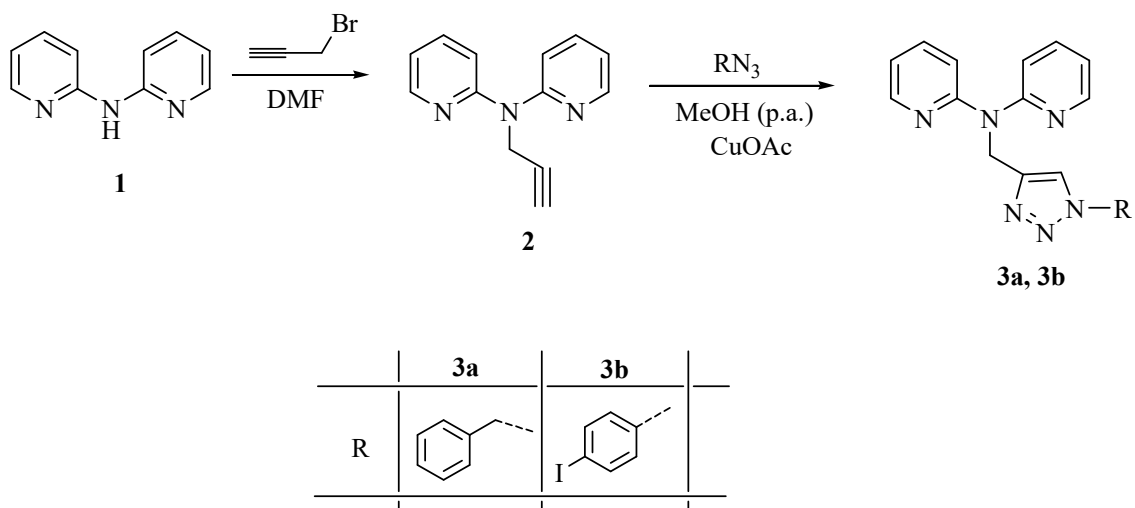


	18a	18b	18c	19
R				

Slika 25. Strukture sintetiziranih triazola

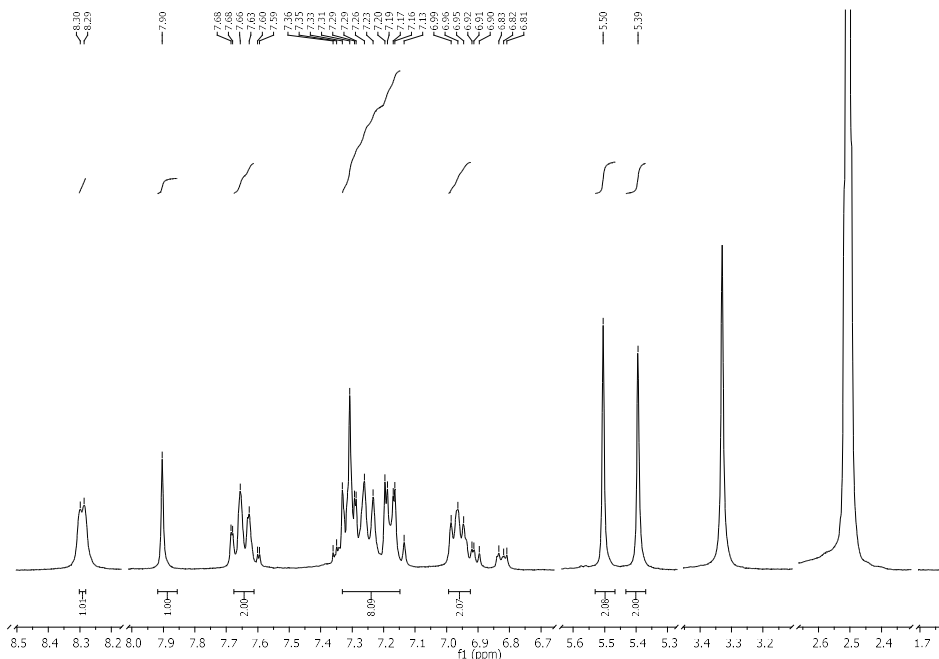
4.2. Sinteza ciljanih spojeva

N-propargilirani bis-piridinski derivat **2** (34,5 %) dobiven je u reakciji s propargil-bromidom uz dodatak NaH, kao deprotonirajućeg agensa iz dipiridin-2-ilamina **1** (Shema 8). Reakcijom u kojoj je korišten K_2CO_3 kao deprotonirajući agens, željeni produkt **2** nije uspješno izoliran.



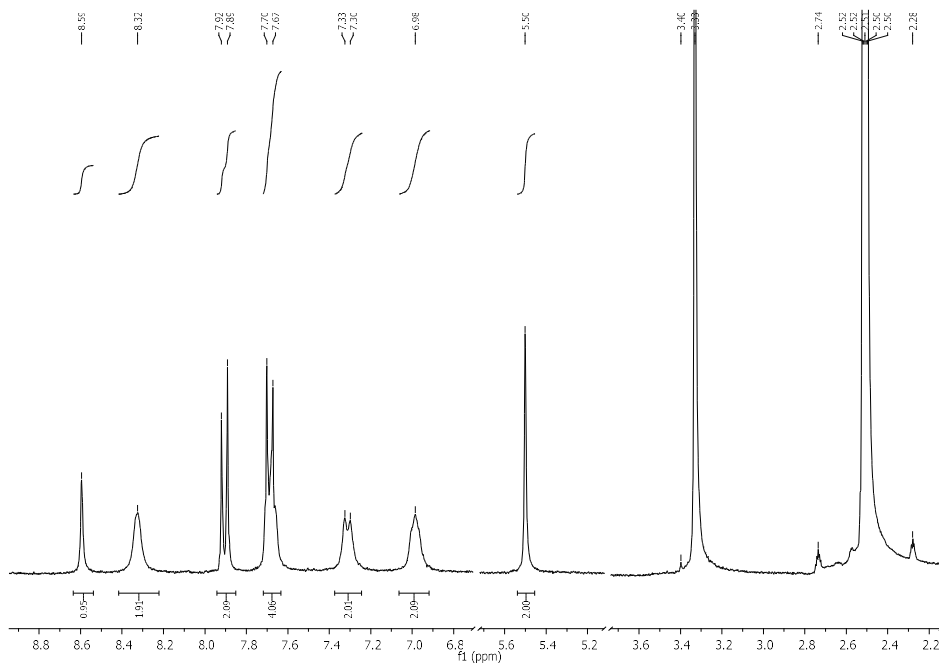
Shema 8. Sintetski put priprave spoja **2** te spojeva **3a** i **3b**

1,3-dipolarnom cikloadicijom dobivenog alkina **2** s odgovarajućim organskim azidima u metanolu uz bakrov(II) acetat kao katalizatora priređeni su 1,4-disupstituirani triazoli **3a** i **3b** u iskorištenjima 37,4 % i 36,0 %. Slika 26. prikazuje 1H NMR spektar spoja **3a**. U alifatskom dijelu spektra prisutna su dva signala, jedan na 5,39 ppm, a drugi na 5,50 ppm, koji odgovaraju metilenskoj skupini. U aromatskom području od 7,33 ppm do 7,15 ppm uočeni su signali protona piridina. U nezasjenjenom dijelu spektra na 7,90 ppm nalazi se signal protona triazola.



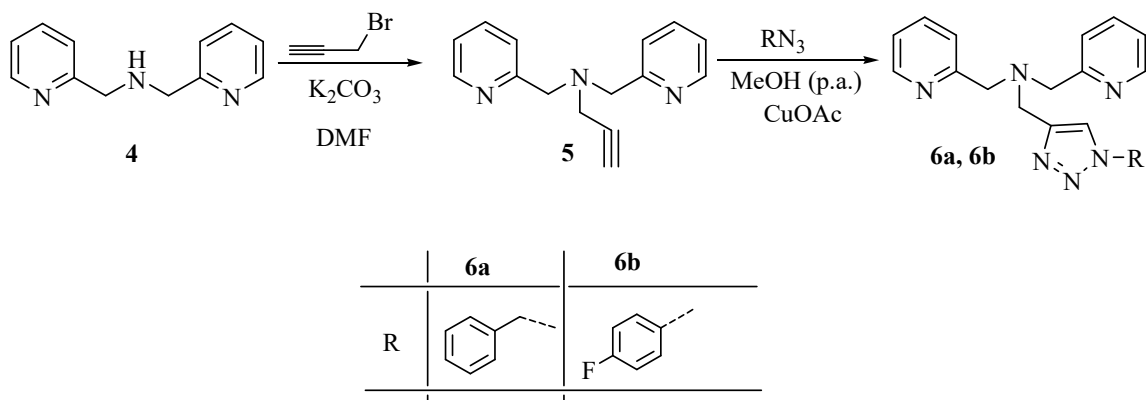
Slika 26. ^1H NMR spektar spoja **3a** u DMSO-u

Slika 27. prikazuje ^1H NMR spektar spoja **3b**. U alifatskom dijelu spektra pristutan je signal na 5,50 ppm, koji odgovara metilenskoj skupini. U području od 7,72 ppm do 7,63 ppm te na 7,31 ppm i 6,98 ppm uočeni su odgovarajući signali protona piridina. U nezasjenjenom dijelu spektra na 8,59 ppm nalazi se signal protona triazola.



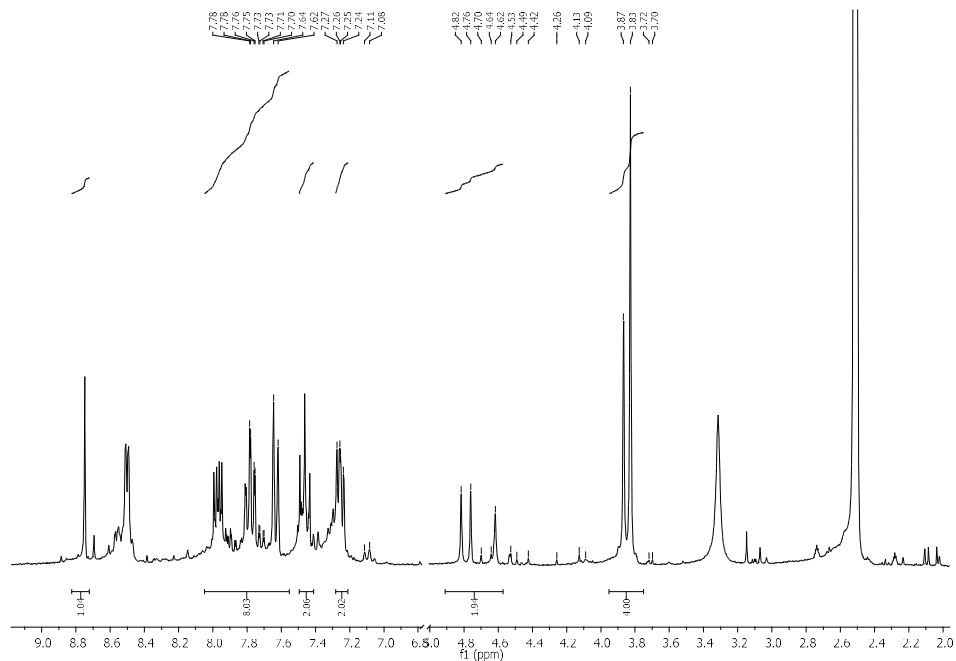
Slika 27. ^1H NMR spektar spoja **3b** u DMSO-u

Priprava *N,N*-bis(piridin-2-ilmetil)prop-2-in-1-amin **5** (81,2 %, 31,7 %) provedena je u DMF-u uz dodatak K_2CO_3 i NaH kao baze te propargil-bromida u suvišku iz bis(piridin-2-ilmetil)amina **4** prema Shemi 9.



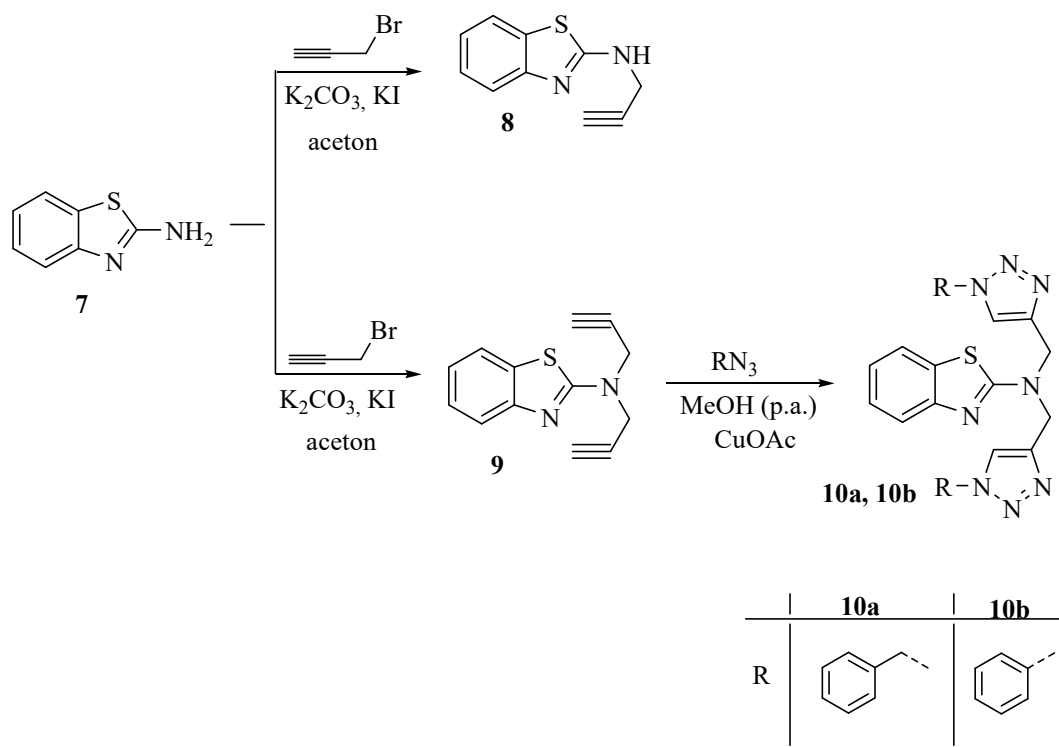
Shema 9. Sintetski put priprave spoja **5** te spojeva **6a** i **6b**

„Klik“ reakcijom dobivenog terminalnog alkina **5** s odgovarajućim azidima provedenim u metanolu uz dodatak bakrovog(II) acetata sintetizirani su 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni derivati bis piridina **6a** i **6b** u iskorištenjima 24,0 % i 23,0 %. Reakcijom 1-azido-4-jodbenzena s alkinom **5** nije uspješno sintetiziran ciljani triazolni analog. Slika 28. prikazuje 1H NMR spektar spoja **6b**. U zasjenjenom dijelu spektra prisutna su dva signala, koja odgovaraju metilenskoj skupini. Jedan signal nalazi se na 3,85 ppm, dok se drugi proteže od 4,91 ppm do 4,57 ppm. U nezasjenjenom području prisutan je signal karakterističan za proton triazola, a nalazi se na 8,75 ppm. Signali protona piridina protežu se od 8,05 ppm do 7,55 ppm.



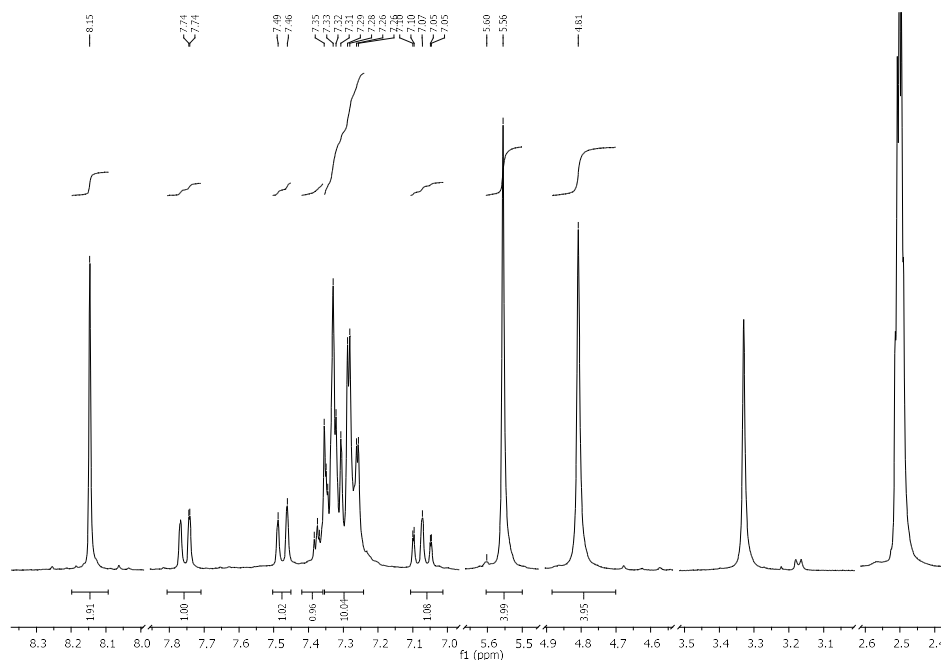
Slika 28. ^1H NMR spektar spoja **6b** u DMSO-u

Priprava *N,N*-di(prop-2-inil)benzotiazol-2-amina **9** (67,3 %) provedena je u acetonu uz dodatak K_2CO_3 kao baze i propargil-bromida u suvišku iz benzotiazol-2-amina **7** prema Shemi 10. Uz spoj **9** kao produkt nastaje i *N*-(prop-2-inil)benzotiazol-2-amina **8** (11,7 %).

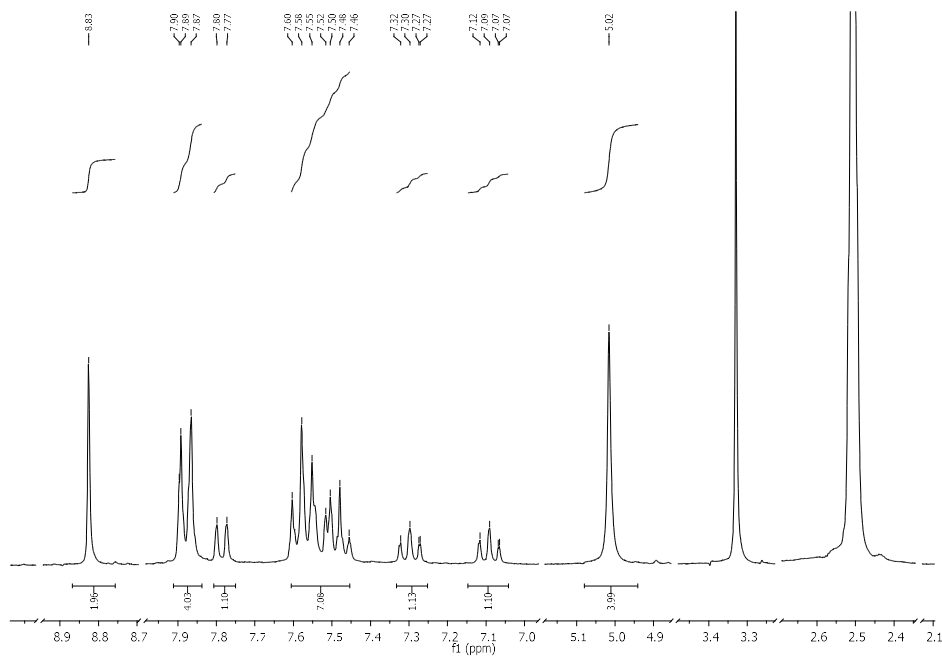


Shema 10. Sintetski put priprave spojeva **8** i **9** te spojeva **10a** i **10b**

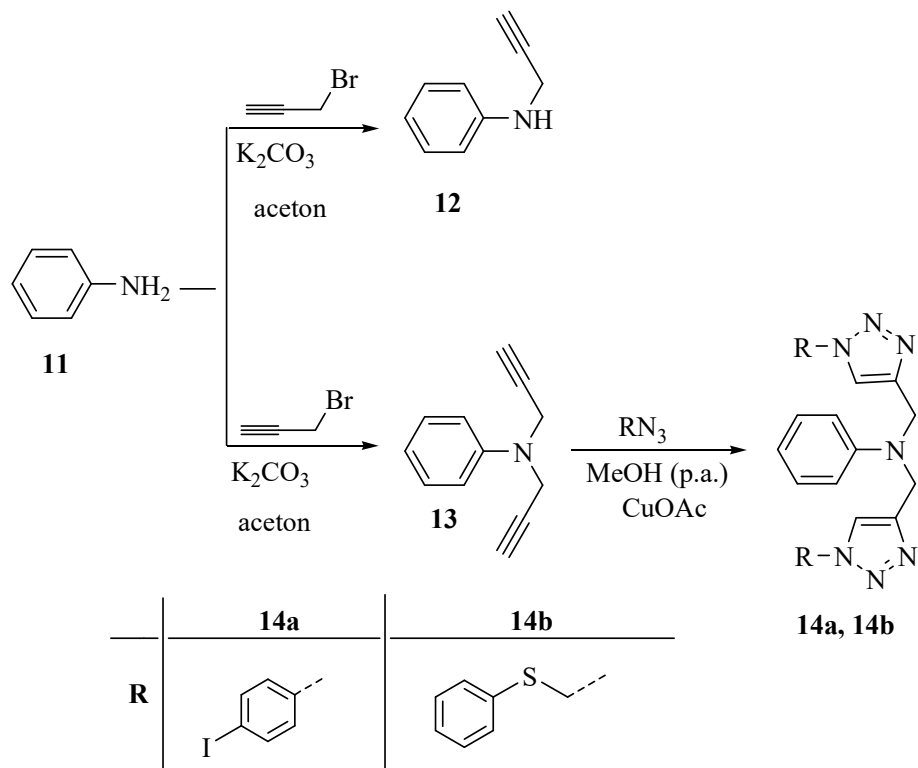
Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom spoja **9** s odgovarajućim azidima provedenom u metanolu uz dodatak bakarovog(II) acetata priređeni su ciljani bis-triazolni derivati **10a** i **10b** u iskorištenjima 54,6 % i 16,4 %. Slika 29. prikazuje ^1H NMR spektar spoja **10a**. U alifatskom dijelu spektra prisutna su dva signala na 5,58 ppm i 4,81 ppm, koji odgovaraju metilenskoj skupini. U nezasićenom području prisutan je signal karakterističan za protone triazola, a nalazi se na 8,15 ppm.

Slika 29. ^1H NMR spektar spoja **10a** u DMSO-u

Slika 30. Prikazuje ^1H NMR spektar spoja **10b**. U alifatskom dijelu spektra prisutan je singlet na 5,02 ppm, koji odgovara metilenskoj skupini. U nezasićenom području prisutan je signal karakterističan za protone triazola, a nalazi se na 8,83 ppm.

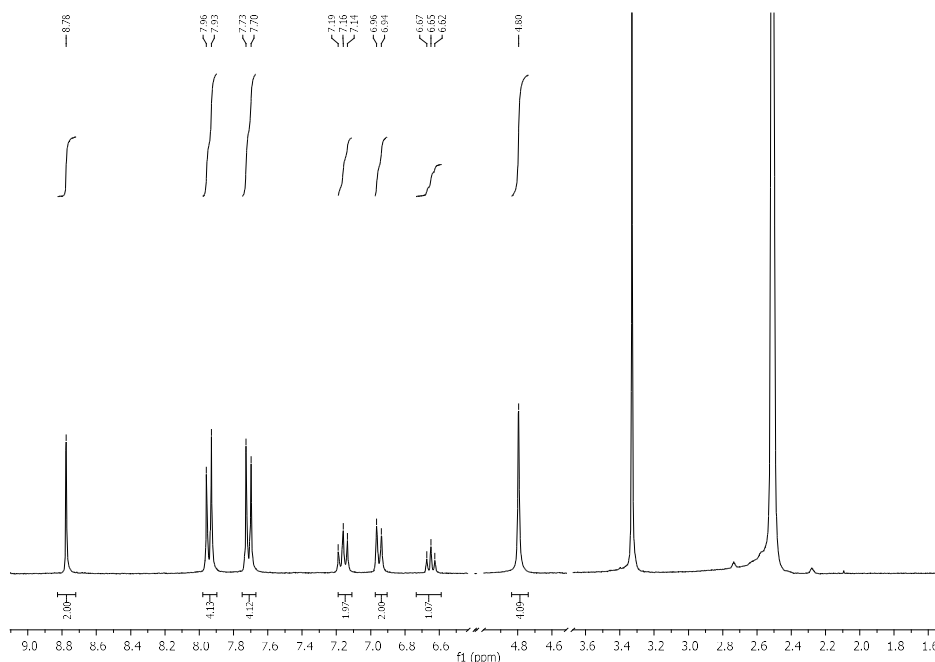
Slika 30. ^1H NMR spektar spoja **10b**

Priprava *N,N*-di(prop-2-inil)benzenamina **13** (12,8 %) provedena je u acetonu uz dodatak K_2CO_3 i propargil-bromida u suvišku iz anilina **11** prema Shemi 11. Uz spoj **13** kao produkt nastaje i *N*-(prop-2-inil)benzenamin **12** (18,5 %).

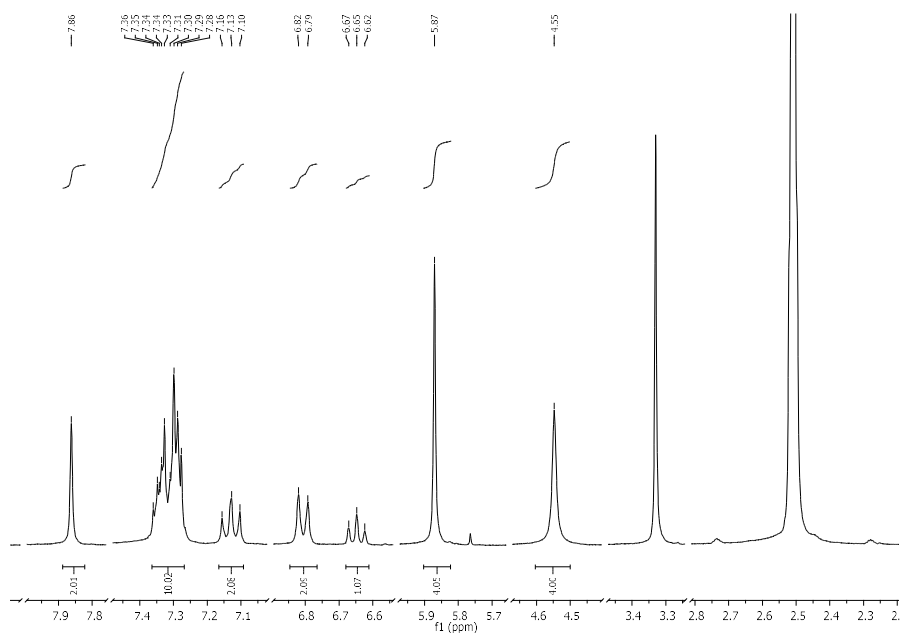


Shema 11. Sintetski put priprave spojeva **12** i **13** te spojeva **14a** i **14b**

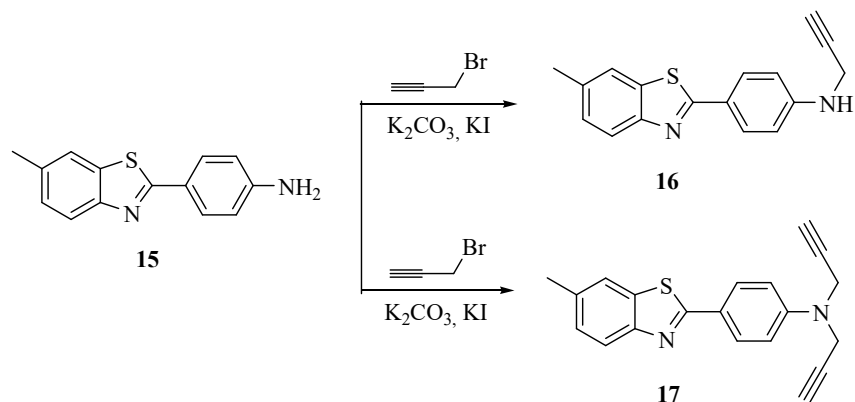
„Klik“ reakcije bis-alkina **13** s odgovarajućim azidima provedene su u metanolu uz dodatak bakarovog(II) acetata, pri čemu su dobiveni ciljani bis-triazolni derivati **14a** i **14b** u iskorištenjima 7,9 % i 38,9 %. Slika 31. prikazuje 1H NMR spektar spoja **14a**. U alifatskom dijelu spektra prisutan je singlet na 4,80 ppm, koji odgovara metilenskoj skupini. U nezasjenjenom području prisutan je signal karakterističan za protone triazola, a nalazi se na 8,78 ppm.

Slika 31. ^1H NMR spektar spoja **14a** u DMSO-u

Slika 32. prikazuje ^1H NMR spektar spoja *N,N*-bis((1-(feniltiometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzenamina **14b**. U alifatskom dijelu spektra prisutna su dva singleta. Signali su prisutni na 5,86 ppm i 4,54 ppm, a odgovaraju metilenskoj skupini. U nezasjenjenom području prisutan je signal karakterističan za protone triazola, a nalazi se na 7,85 ppm.

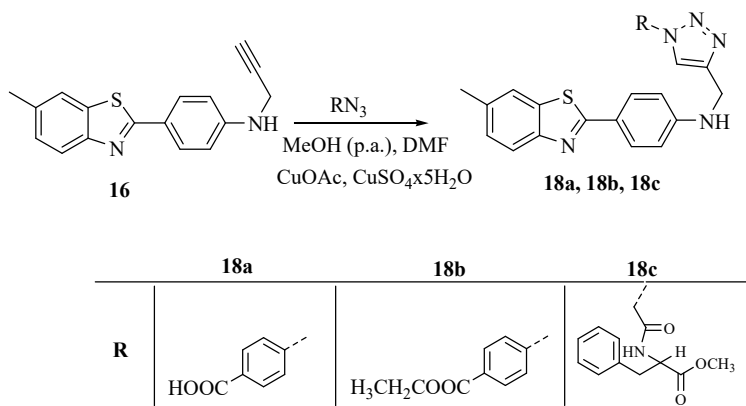
Slika 32. ^1H NMR spektar spoja **14b** u DMSO-u

Priprava 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)-*N*-(prop-2-inil)benzenamina **16** (25,6 %) provedena je u acetonu uz dodatak K_2CO_3 i propargil-bromida u suvišku spoja **15** prema Shemi 12. Uz spoj **16** kao produkt nastaje i 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)-*N,N*-di(prop-2-inil)benzenamina **17** (0,6b%).



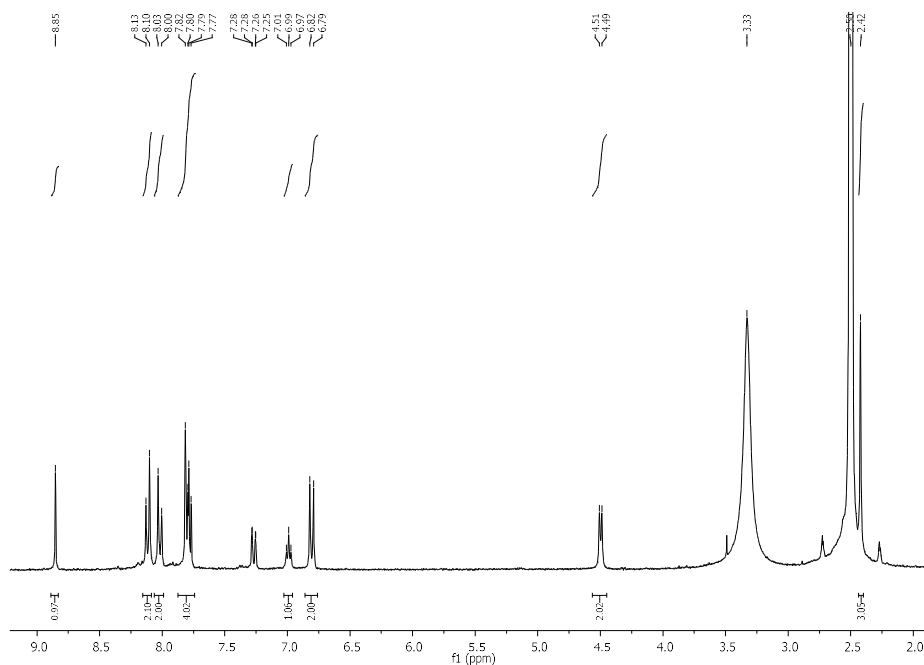
Shema 12. Sintetski put priprave spojeva **16** i **17**

„Klik“ reakcijom spoja **16** s odgovarajućim azidima u metanolu ili DMF-u uz dodatak katalizatora bakarovo(II) acetata ili otopine modre galice dobiveni su ciljani 1,4-disupstituirani derivati triazola **18a**, **18b** i **18c**, kao što je prikazano na Shemi 13. u iskorištenjima 19,9 %, 29,2 % i 42,2 %. Spoj **18b** priređen je korištenjem katalitičkog sustava $CuSO_4/Na$ -askorbat, dok u „klik“ reakcijama provedenim uz $Cu(II)OAc$ i $CuSO_4$ /askrobinska kiselina nije dobiven željeni produkt. 1,3-dipolarnom cikloadicijom s 1-azido-4-jodbenzenom nije uspješno izdvojen ciljani triazolni derivat.



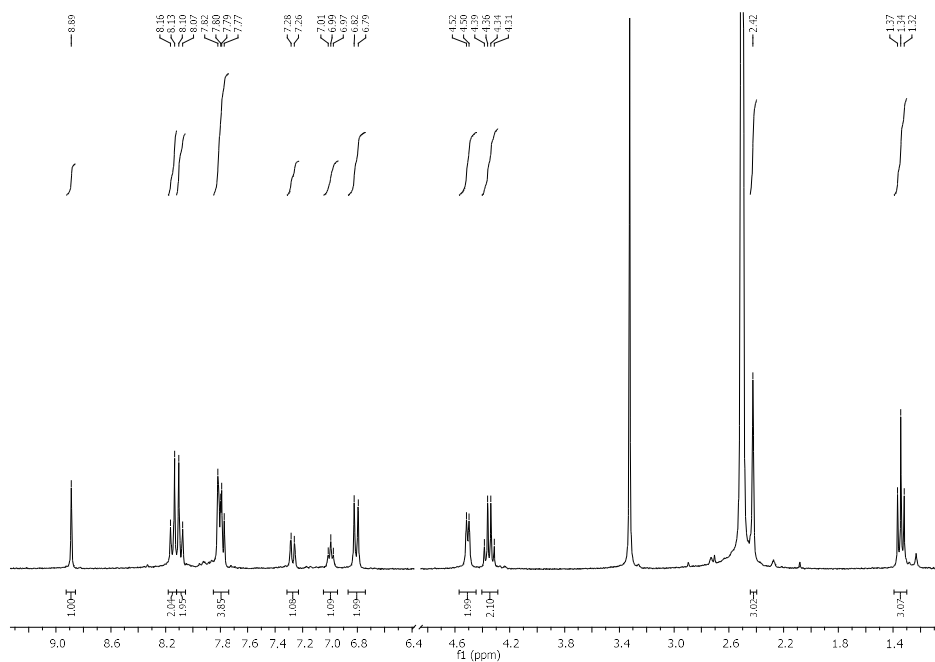
Shema 13. Sintetski put priprave spojeva **18a**, **18b** i **18c**

Slika 33. prikazuje ^1H NMR spektar spoja **18a**. U alifatskom dijelu spektra prisutan je singlet na 2,42 ppm, koji odgovara CH_3 skupini. Nadalje, na 4,50 ppm prisutan je signal karakterističan za metilensku skupinu. U nezasjenjenom području prisutan je signal karakterističan za proton triazola, a nalazi se na 8,85 ppm. Karakterističan signal COOH skupine nije vidljiv.



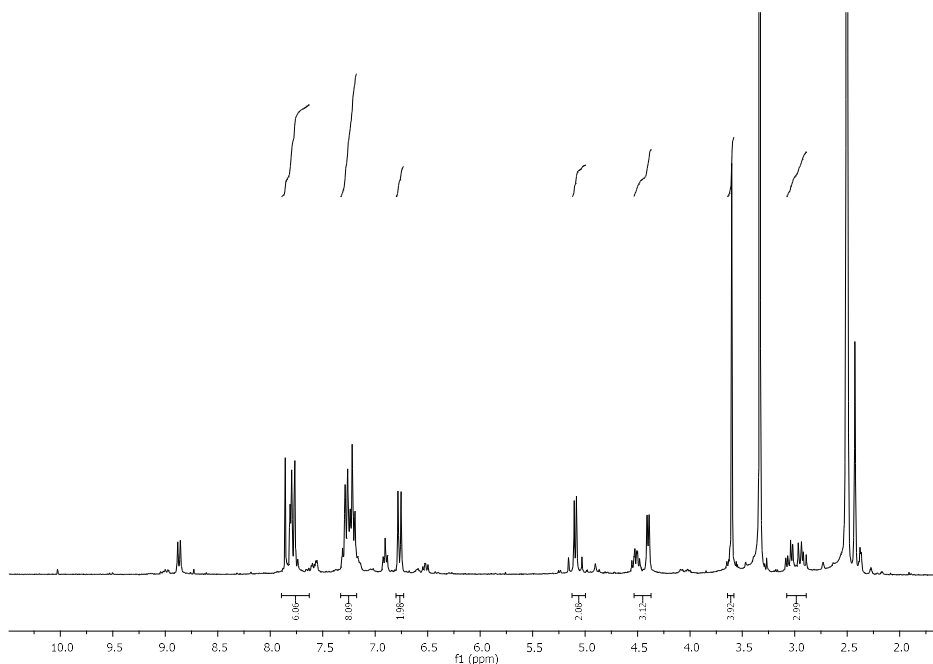
Slika 33. ^1H NMR spektar spoja **18a** u DMSO-d_6

Slika 34. prikazuje ^1H NMR spektar spoja **18b**. U alifatskom dijelu spektra prisutna su dva signala, na 1,34 ppm i 2,42 ppm, koji odgovaraju CH_3 skupini. Nadalje, na 4,51 ppm i 4,35 ppm prisutni su signali karakteristični za metilensku skupinu. U nezasjenjenom području prisutan je signal karakterističan za proton triazola, a nalazi se na 8,89 ppm.

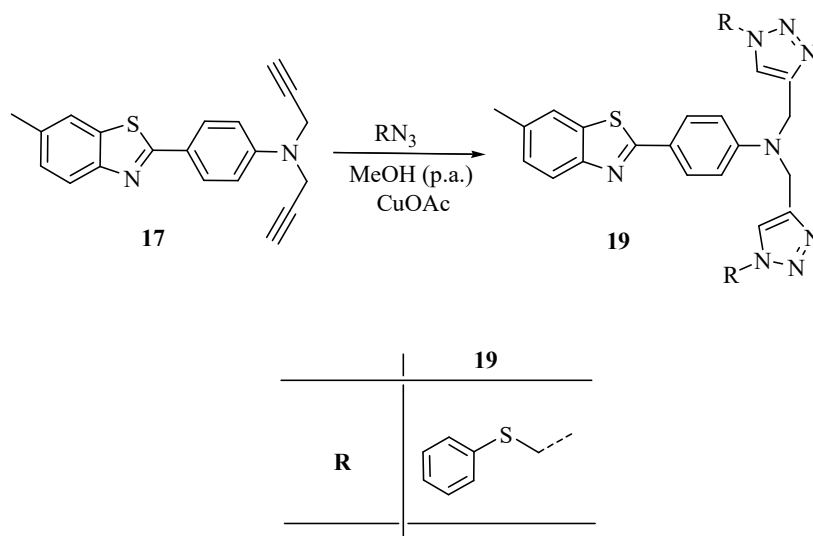


Slika 34. ^1H NMR spektar spoja **18b** u DMSO-u

Slika 35. prikazuje ^1H NMR spektar spoja **18c**. U alifatskom dijelu spektra prisutni su signali metilne i metilenske skupine. Dva signala odgovaraju metilnoj skupini te se nalaze na 2,98 ppm i 4,53 – 4,37 ppm. Signal metilenske skupine proteže se 3,64 – 3,58 ppm. Signal NH skupine prisutan je na 6,77 ppm.

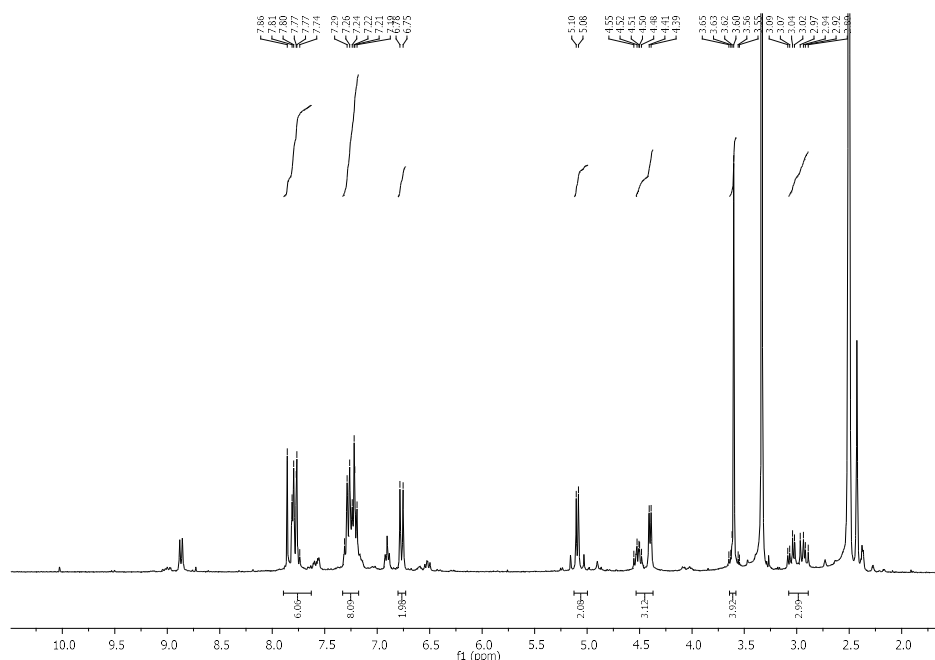
Slika 35. ^1H NMR spektar spoja **18c** u DMSO-u

„Klik“ reakcija spoja **17** s odgovarajućim azidom provedena je u čistom metanolu uz dodatak bakar(II) acetata, kao što je prikazano na Shemi 14. 4-(6-metilbenzotiazol-2-il)-*N,N*-bis((1-feniltiometil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) **19** sintetiziran je u iskorištenju 15,7 %.

Shema 14. Sintetski put priprave spoja **19**

Slika 36. prikazuje ^1H NMR spektar spoja **19**. U alifatskom dijelu spektra prisutni su signali metilne i metilenske skupine. Signal metilne skupine nalazi se unutar 2,25 - 2,05 ppm. Tri

signala odgovaraju metilenskoj skupini te se nalaze na 4,01 - 3,81 ppm, 3,24 – 3,13 ppm te 2,44 ppm. Signal triazola prisutan je na 7,94 ppm.



Slika 36. ^1H NMR spektar spoja **19** u DMSO-u

Antiproliferativna ispitivanja spojeva **3a**, **3b**, **10a**, **10b**, **14a**, **14b**, **18a**, **18b**, **18c** i kompleksa **29** su u tijeku.

U biološkim ispitivanjima, vrlo je važna topljivost spojeva, pa je uz pomoć programa ChemDraw Ultra 8.0 izračunat clogP za ligande **10a**, **18a**, **18b** i **18c**. LogP vrijednost spoja mjeri je hidrofilnosti spoja. Naime, što je vrijednost za clogP manja topljivost spojeva u polarnim otapalima je u pravilu bolja. Suprotno tome, visoke vrijednosti clogP ukazuju na veću lipofilnost i bolju topljivost u nepolarnim otapalima, odnosno uzrokuju slabu apsorpciju ili propusnost. Vrijednost clogP mora biti manja od 5,0 da bi se spojevi mogli smatrati potencijalnim lijekovima. Vrijednosti clogP za navedene ligande prikazane su u Tablici 2., iz koje je vidljivo da ligand **10a** ima najveću vrijednost clogP, dok ostali ligandi imaju manju, pa bi sukladno tome oni trebali imati bolju topljivost od liganda **10a**. Najmanju vrijednost clogP ima ligand **18c**, a samim time i najbolju topljivost.

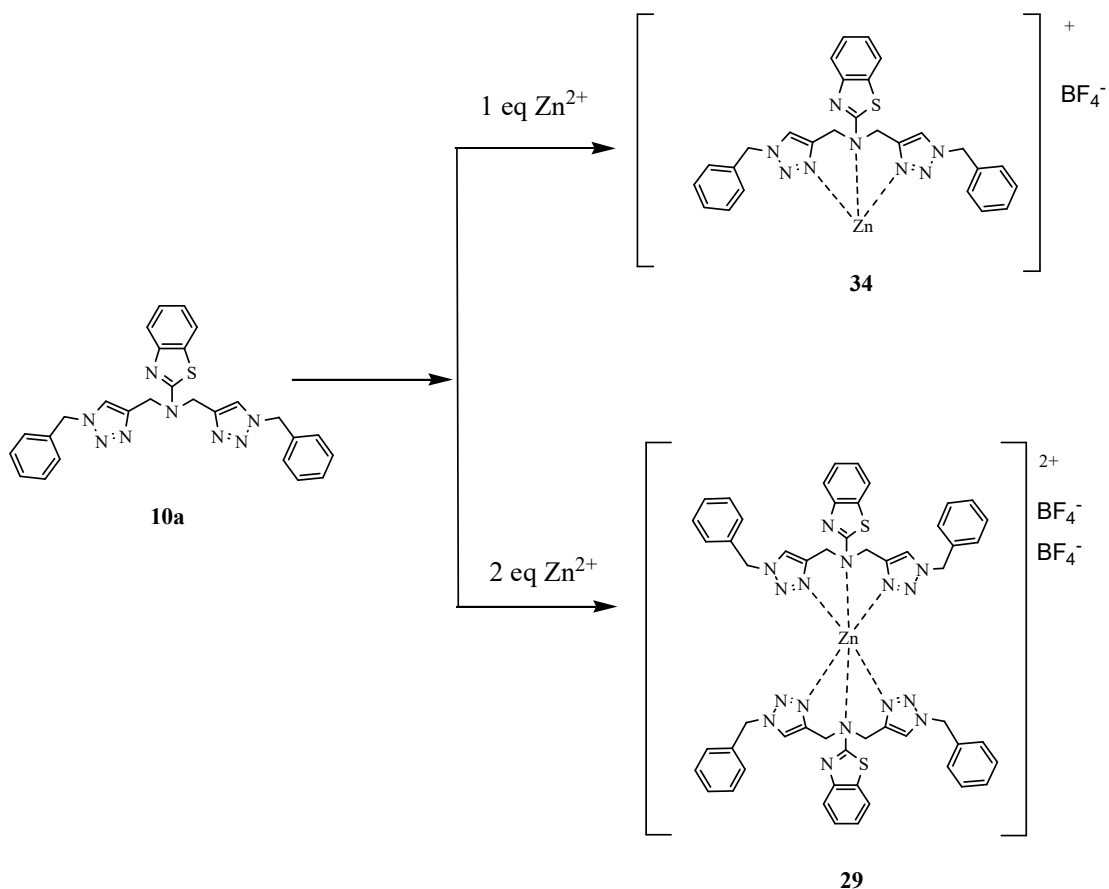
Tablica 2. Vrijednosti *clogP* za ligande **10a**, **18a**, **18b** i **18c**

ligandi	<i>clogP</i>
10a	6,93
18a	5,61
18b	6,21
18c	4,93

4.3. Metalni kompleksi

4.3.1. Sinteza kompleksa prijelaznih metala

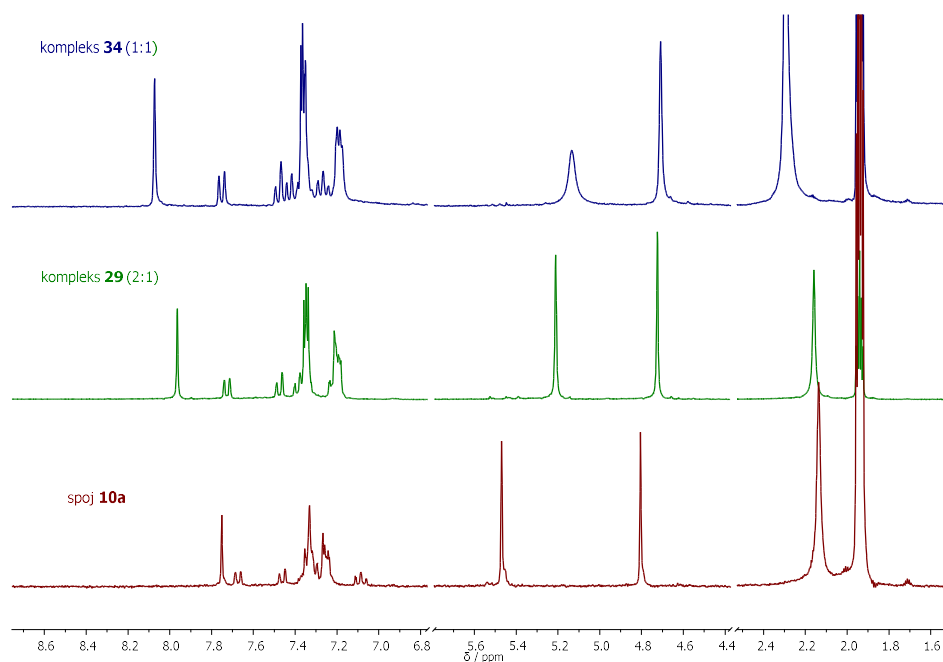
Ligandi i metalne soli vagani su u omjeru 2:1 i omjeru 1:1 (Shema 15.) te su kompleksi karakterizirani ^1H NMR spektroskopijom u acetonitrilu. Nadalje, ligand **10a** je radi najbolje topljivosti i djelotvorne sinteze odabran kao glavni ligand za pripravu metalnih kompleksa. Kompleksi liganda **10a** karakterizirani su NMR, UV/Vis i IR spektroskopijom te difrakcijom X-zraka na monokristalu. U sintezi su korištene Zn(II), Ni(II), Cu(II) i Co(II) soli s nekoordinirajućim protuionima, BF_4^- i ClO_4^- . Nekoordinirajući protuioni odabrani su kako bi se izbjegla interakcija protuiona s metalnim centrom tijekom sinteze kompleksa. U kompleksu **35** i **39** središnji se dušik nije vezao zbog premale udaljenosti između središnjeg i piridinskih dušika, također bi vezanjem središnjeg dušika nastala 2 kelatna četveročlana prstena, a oni nisu poželjni zbog svoje nestabilnosti.

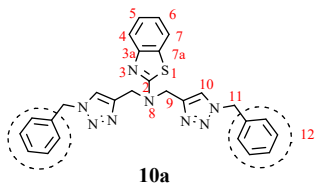


Shema 15. Shematski prikaz sinteze kompleksa spoja **10a**

4.3.2. Karakterizacija metalnih kompleksa NMR spektroskopijom

NMR spektroskopijom u CD_3CN snimljeni su svi ligandi i kompleksi te su uspoređeni njihovi kemijski pomaci. NMR probe liganda **10a** snimane su za različite stehiometrijske omjere ligand:metalna sol te sa različitim protuionima. Slika 37. prikazuje odnos NMR spektara liganda **10a** i kompleksa s istim protuionom (BF_4^-) u različitim omjerima. Pomaci spoja **10a** te kompleksa **29** i **34** prikazani su u Tablici 3., iz kojih je vidljivo da je značajnija razlika u kemijskim pomacima kod kompleksa **29** i **34** prisutna kod triazolne skupine. Vidljiva razlika kemijskih pomaka prisutna je kod metilenske skupine između liganda **10a** te kompleksa **29** i **34**.

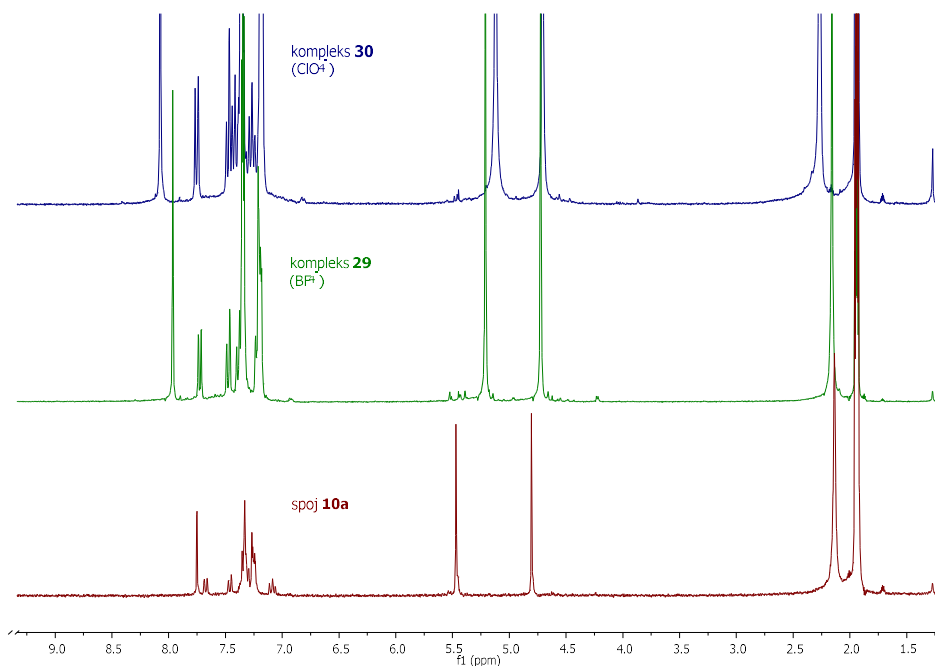
Slika 37. Usporedba liganda **10a** te kompleksa s $Zn(BF_4)_2$ u različitim omjerimaTablica 3. Vrijednosti pomaka za spoj **10a** i njegove komplekse **29** i **34**

 10a	δ/ppm							
	H-10	H-7	H-4	H-12, H-5, H-6	H-12	H-12	H-11	H-9
spoj 10a	7,74 (2H) s	7,67 (1H) d	7,45 (1H) d	7,36 - 7,27 (7H) m	7,27- 7,22(4H) m	7,13 - 7,03 (1H) m	5,46 (4H) s	4,80 (4H) s
	H-10	H-7	H-4, H- 12, H-5, H-6				H-11	H-9
kompleks 34 (1:1)	8,09(2H) s	7,75(1H) d	7,54- 7,14(13H) m				5,18(4H) s	4,70(4H) s
$\Delta\delta$ /ppm	0,35	0,08	*				0,28	0,1
	H-10	H-7	H-4	H-12, H-5, H-6	H-12		H-11	H-9

kompleks 29 (2:1)	7,94 (2H) s	7,70 (1H) d	7,45 (1H) d	7,38- 7,29 (7H) m	7,21- 7,14 (5H) m		5,17 (4H) s	4,70 (4H) s
$\Delta\delta/\text{ppm}$	0,2	0,03	0,00	*	*		0,29	0,1

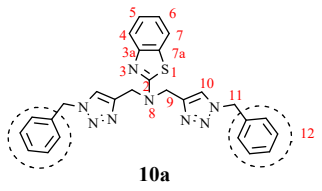
*nije moguće odrediti pomake, jer se pikovi preklapaju

Slika 38. prikazuje odnos NMR spektara liganda **10a** i kompleksa u omjeru 2:1 s različitim protuionom (BF_4^- , ClO_4^-). Pomaci spoja **10a** te kompleksa **29** i **30** prikazani su u Tablici 4., iz kojih je vidljivo da do značajnije razlike u pomacima dolazi kod metilenske skupine (CH_2), pri čemu su kemijski pomaci veći kod kompleksa s ClO_4^- protuionom.



Slika 38. Usporedba liganda **10a** te kompleksa u omjeru 2:1 s BF_4^- i ClO_4^- protuionom

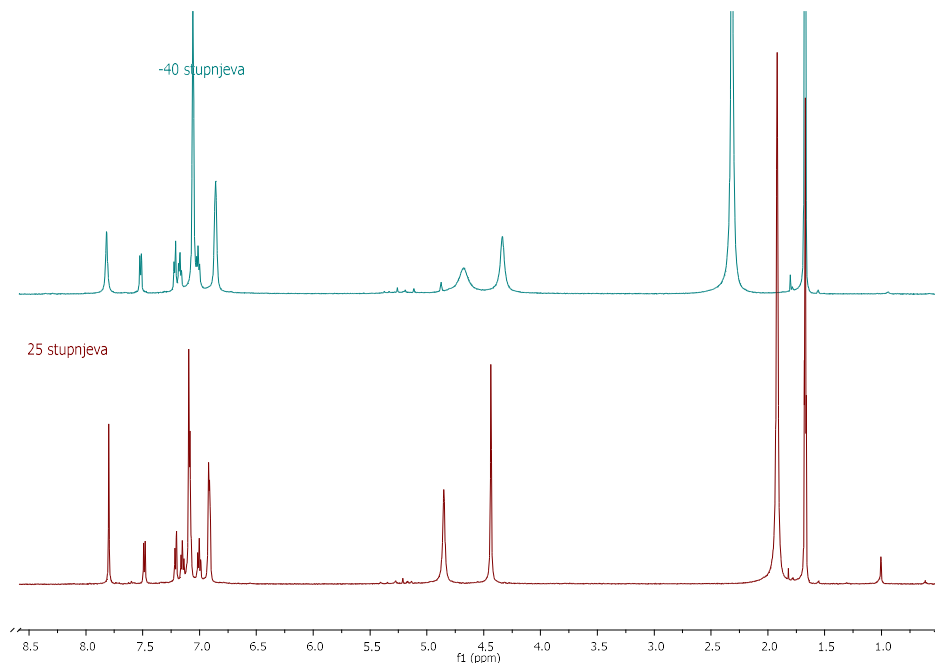
Tablica 4. Vrijednosti pomaka za spoj **10a** i njegove komplekse **29** i **30**

 10a	δ /ppm							
	H-10	H-7	H-4	H-5, H-6, H-12	H-12	H-12	H-11	H-9
spoj 10a	7,74 (2H) s	7,67 (1H) d	7,45 (1H) d	7,36 - 7,27(7H) m	7,27- 7,22(4H) m	7,13 - 7,03(1H) m	5,46 (4H) s	4,80 (4H) s
	H-10	H-7	H-4	H-5, H-6, H-12	H-12		H-11	H-9
kompleks 29	7,94 (2H) s	7,70 (1H) d	7,45(1H) d	7,38- 7,29 (7H) m	7,21- 7,14 (5H) m		5,17 (4H) s	4,70 (4H) s
$\Delta\delta$ /ppm	0,2	0,03	0,0	*	*		0,29	0,1
	H-10	H-7	H-4, H-12, H-5, H-6				H-11	H-9
kompleks 30	7,94 (2H) s	7,61 (1H) d	7,35- 7,01 (13H) m				4,98 (4H) s	4,57 (4H) s
$\Delta\delta$ /ppm	0,2	0,06	*				0,48	0,23

*nije moguće odrediti pomake, jer se pikovi preklapaju

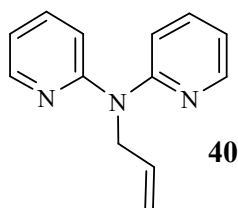
Usporedba NMR spektra spoja **31** na niskoj temperaturi u odnosu na NMR spektar pri sobnoj temperaturi prikazana je na Slici 39. Naime, značajniji pomaci i u ovom slučaju vidljivi su kod metilenske skupine (CH₂) u nezasjenjenom dijelu spektra. Na sobnoj temperaturi nema geminalnog cijepanja metilenskih protona, do kojeg dolazi, jer metilenski protoni u kompleksu više nisu kemijski ekvivalentni, pa se može pretpostaviti, ukoliko je došlo do kompleksiranja, da je središnji dušik slabije vezan na metal te je moguća inverzija dušika, zbog čega metilenski protoni ostaju kemijski ekvivalentni. Hlađenjem kompleksa jača veza između središnjeg dušika i metala, no niti pri -40 °C nije uočeno geminalno cijepanje. Snimanjem NMR spektra na temperaturama nižim od -40 °C nije bilo moguće iz tehničkih

razloga. Pri niskoj temperaturi pikovi metilenske skupine pomaknuti su prema manjim vrijednostima te su slabijeg intenziteta, dok su pikovi pri sobnoj temperaturi izrazito oštiri.



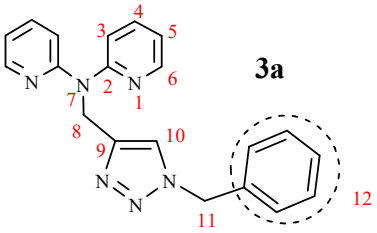
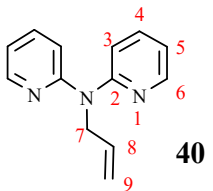
Slika 39. NMR spektri spoja **31** na 25 °C i -40 °C u CD_3CN

Provedena je usporedba kemijskih pomaka spoja **3a** i kompleksa **39** snimanih u acetonitrilu pri 300 MHz i literaturnih podataka kemijskih pomaka spoja **40** i njegovog kompleksa.³² Struktura spoja **40** prikazana je na Slici 40., a NMR spektri spoja **40** i njegovog kompleksa snimljeni su u acetonitrilu pri 270 MHz. Dobiveni podaci prikazani su u Tablici 5.



Slika 40. Literaturni ligand

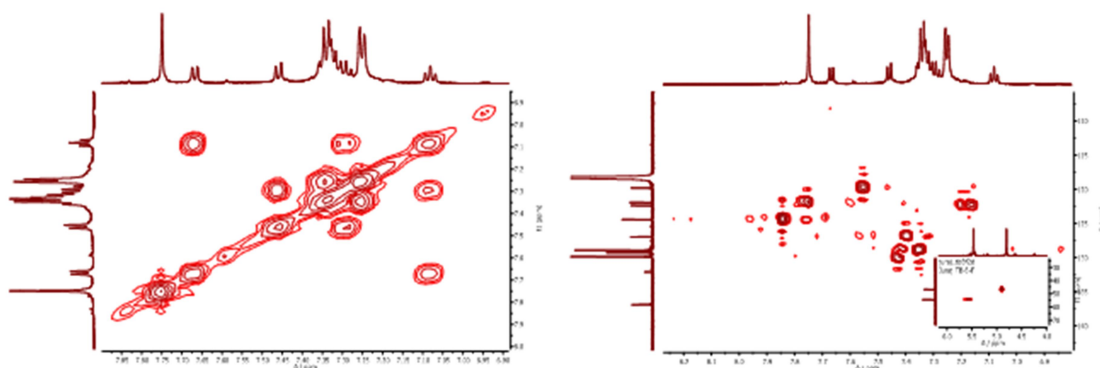
Tablica 5. Usporedba dobivenih kemijskih pomaka za spoj **3a** i kompleks **39** te literarnih za spoj **40** i njegov kompleks

	δ /ppm						
	H-10	H-12	H-3, H-4, H-5, H-6	H-12		H-11	H-8
Ligand 3a	8,27- 8,25 (1H) m	7,63- 7,52 (3H) m	7,34-7,09 (8H) m	6,95- 6,88 (2H) m		5,42 (2H) s	5,40 (2H) s
	H-10	H-12	H-3, H-4, H-5, H-6	H-12		H-11	H-8
Kompleks 39	7,77 (1H) s	7,52- 7,38 (3H) m	7,02-6,66 (10H) m			5,12 (2H) s	5,00 (2H) s
$\Delta\delta$ /ppm	*	*	*	*		0,30	0,40
	H-6	H-4	H-3	H-5	H-8	H-9	H-7
Ligand iz literature 40	8,33 (2H) m	7,52 (2H) m	7,16 (2H) d	6,85 (2H) m	6,02 (1H) m	6,02- 5,14 (2H) m	4,86 (2H) d
	H-6	H-4	H-3, H-5		H-8	H-9	H-7
Kompleks iz literature	8,49 (2H) m	7,99 (2H) m	7,32 (4H) m		5,88 (1H) m	5,40 (2H) t	4,64 (2H) d
$\Delta\delta$ /ppm	0,16	0,47	0,16		0,97	*	0,22

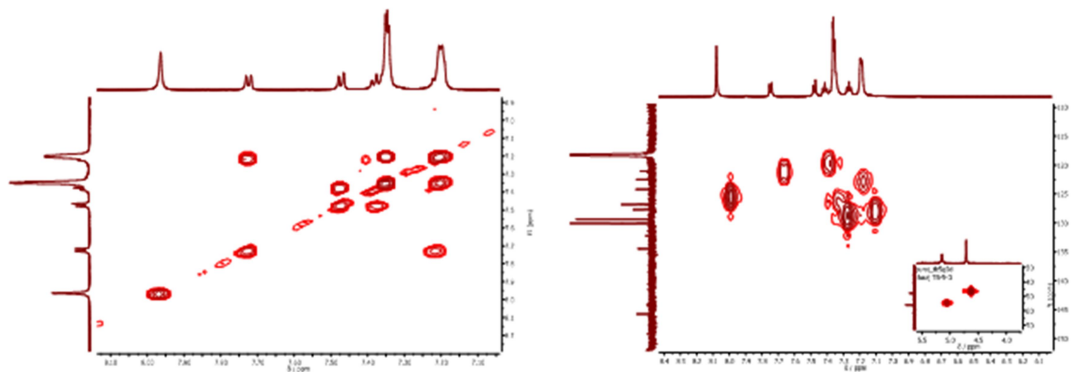
*nije moguće odrediti pomake, jer se pikovi preklapaju

Prema dobivenim podacima vidljivo je da su značajniji pomaci između spoja **3a** i kompleksa **39** prisutni kod metilenske skupine. Značajniji pomaci unutar literaturnih podataka vidljivi su kod aromatske skupine.

COSY i HSQC tehnike korištene su za asignaciju NMR spektra spoja **10a** i kompleksa **29** (Slika 41., Slika 42.). Tehnika COSY (*engl. correlation spectroscopy*) je homonuklearna 2D NMR tehnika, koja daje informacije o sprezanju protona kroz kovalentne veze (dvije do tri), dok je tehnika HSQC (*engl. heteronuclear single quantum coherence*) heteronuklearna 2D NMR tehnika, koja ne sadrži signale za spregnute protone na f1 osi te su signali nižeg intenziteta.³⁰



Slika 41. COSY (lijevo) i HSQC (desno) spektri spoja **10a**



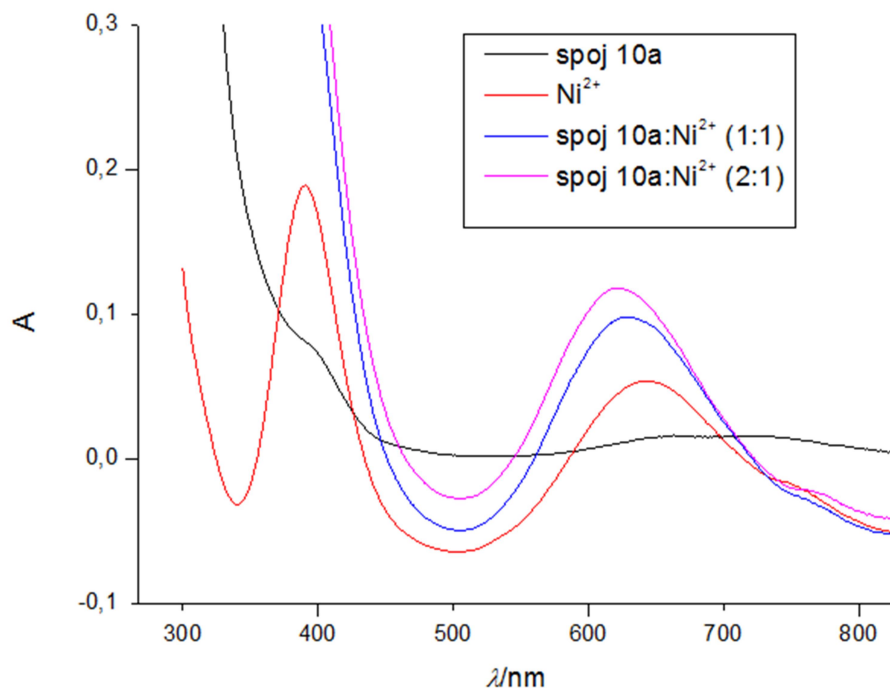
Slika 42. COSY (lijevo) i HSQC (desno) spektri kompleksa **29**

4.3.3. UV/Vis titracije

UV/Vis titracije provedene su dodatkom otopine spoja **10a** u otopinu metalne soli. Na Slici 43. i Slici 44. prikazani su samo odabrani spektri, koji odgovaraju omjerima 2:1 i 1:1.

*Dodatak otopine spoja **10a** u otopinu $Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O$*

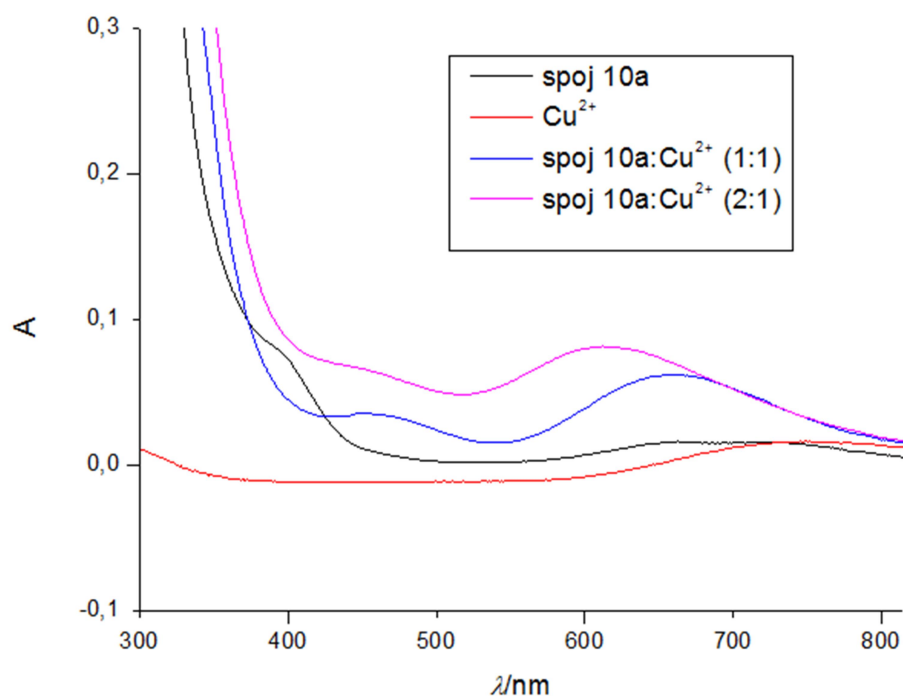
Pripravljene su stock otopine spoja **10a** (10,53 mg, 0,2 mL acetonitrila; 106,88 mM) te $Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O$ (2,5 mg, 1,0 mL acetonitrila; 8,6 mM), a prilikom svakog snimanja u otopinu metalne soli dodano je 10,05 μ L stock otopine liganda. UV/Vis spektar prikazan je na Slici 43., iz kojeg je vidljiva prisutnost dva maksimuma za $Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O$ na 642 nm i 389 nm. Maksimum spoja **10a** i metalne soli Ni^{2+} (1:1) vidljiv je na 627 nm i predstavlja hipsokromni pomak. Nadalje, kod spoja **10a** i metalne soli Ni^{2+} (2:1) također proizlazi hipsokromni pomak, a apsorpcijski maksimum prisutan je na 616 nm.



Slika 43. UV/Vis spektar dodatka otopine spoja **10a** u otopinu $Ni(NO_3)_2 \times 6H_2O$

Dodatak otopine spoja 10a u otopinu Cu(BF₄)₂

Pripravljene su stock otopine spoja **10a** (2,95 mg, 0,3 mL acetonitrila; 19,96 mM) te Cu(BF₄)₂×H₂O (0,30 mg, 1,0 mL acetonitrila; 1,28 mM), a prilikom svakog snimanja u otopinu metalne soli dodano je 16,05 μL stock otopine liganda. UV/Vis spektar prikazan je na Slici 44. U ovom slučaju maksimum metalne soli nije vidljiv, zbog preniske koncentracije Cu²⁺. Upravo tako niska koncentracija potrebna je radi intenzivne obojenosti kompleksa. Maksimum spoja **10a** i metalne soli Cu²⁺ (1:1) vidljiv je na 648 nm, dok spoj **10a** i metalna sol Cu²⁺ (2:1) daju maksimum na 611 nm, što predstavlja hipsokromni pomak.



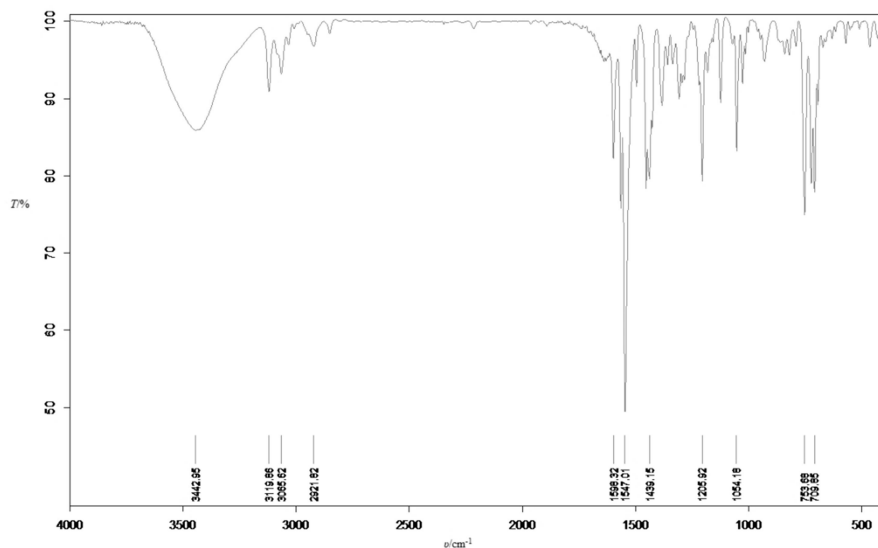
Slika 44. UV/Vis spektar dodatka otopine spoja **10a** u otopinu Cu(BF₄)₂

4.3.4. IR spektroskopija

IR spektroskopijom karakteriziran je ligand **10a** te kompleksi **31**, **32** i **33**.

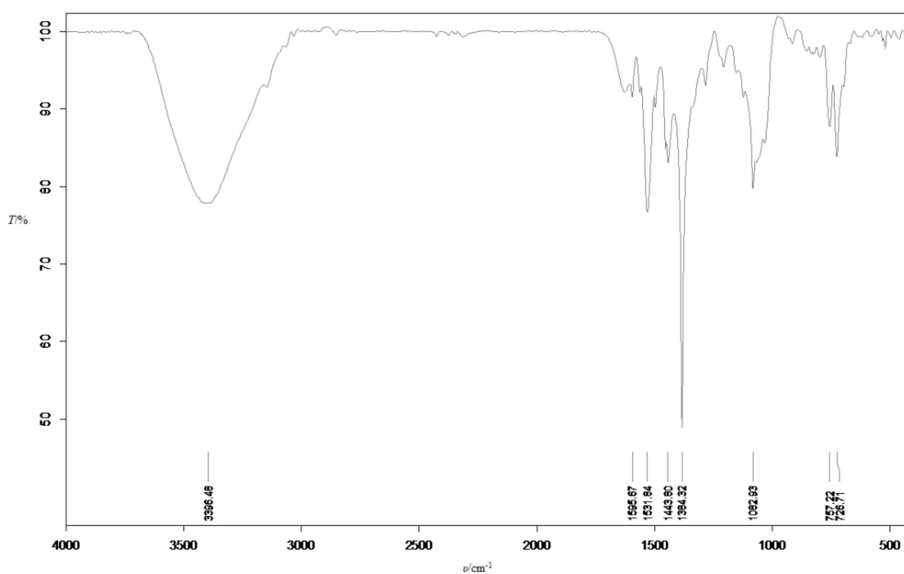
Slika 45. prikazuje IR spektar liganda **10a**, iz kojeg vidimo u području funkcionalnih skupina karakteristične vrpce C-H jednostruke veze (3120 cm⁻¹) te O-H jednostruke veze (3443 cm⁻¹). Karakteristična vrpca O-H skupine prisutna je zbog nedovoljno osušenog spoja. U području

otiska prsta javljaju se vrpce C-C i C-N jednostruke veze. Vrpca C=C dvostruke veze prisutna je na 1427 cm^{-1} .



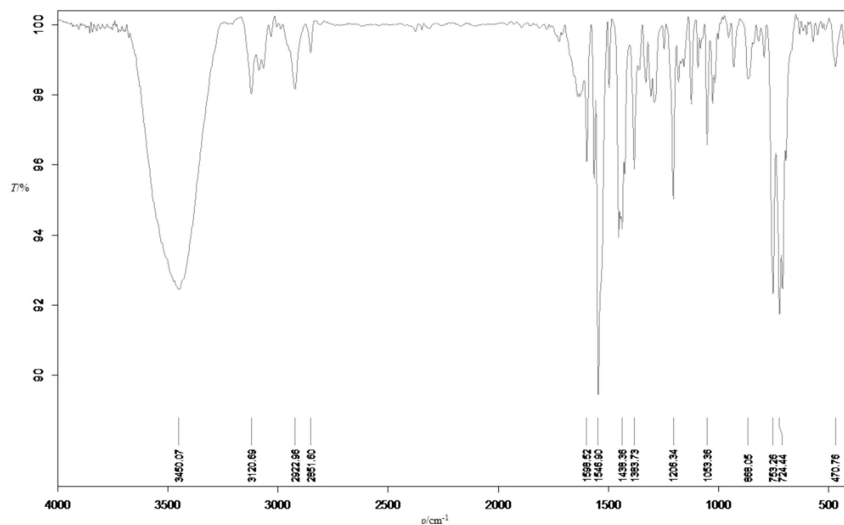
Slika 45. IR spektar liganda **10a**

Slika 46. prikazuje IR spektar kompleksa **31**, iz kojeg vidimo u području funkcionalnih skupina karakterističnu vrpca O-H jednostruke veze (3442 cm^{-1}). Karakteristična vrpca O-H skupine prisutna je zbog nedovoljno osušenog spoja. U području otiska prsta javljaju se vrpce C-C i C-N jednostruke veze. Vrpca C=C dvostruke veze prisutna je na 1384 cm^{-1} .



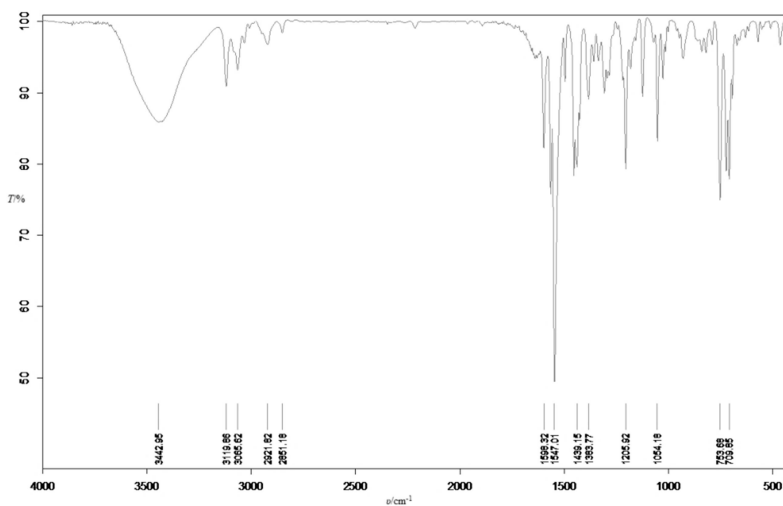
Slika 46. IR spektar kompleksa **31**

Slika 47. prikazuje IR spektar kompleksa **32**, iz kojeg vidimo u području funkcionalnih skupina karakterističnu vrpcu O-H jednostruke veze (3450 cm^{-1}). Karakteristična vrpca O-H skupine prisutna je zbog nedovoljno osušenog spoja. U području otiska prsta javljaju se vrpce C-C i C-N jednostruke veze. Vrpca C=C dvostruke veze prisutna je na 1547 cm^{-1} .



Slika 47. IR spektar kompleksa **32**

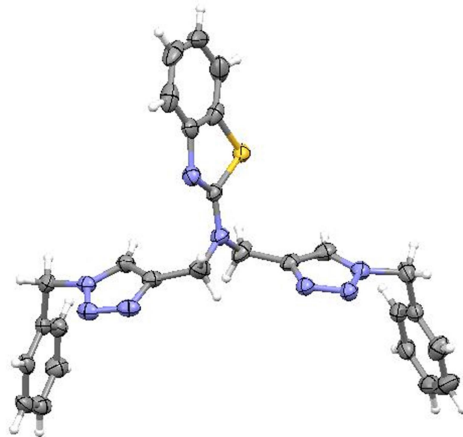
Slika 48. prikazuje IR spektar kompleksa **33**, iz kojeg vidimo u području funkcionalnih skupina karakterističnu vrpcu O-H jednostruke veze (3442 cm^{-1}). Karakteristična vrpca O-H skupine prisutna je zbog nedovoljno osušenog spoja. U području otiska prsta javljaju se vrpce C-C i C-N jednostruke veze. Vrpca C=C dvostruke veze prisutna je na 1547 cm^{-1} .



Slika 48. IR spektar kompleksa **33**

4.3.5. Difrakcija X-zraka na monokristalu

Difrakcijom X-zraka na monokristalu određene su kristalne strukture liganda **10a** i kompleksa **32**, prikazane na Slici 49. i Slici 51.



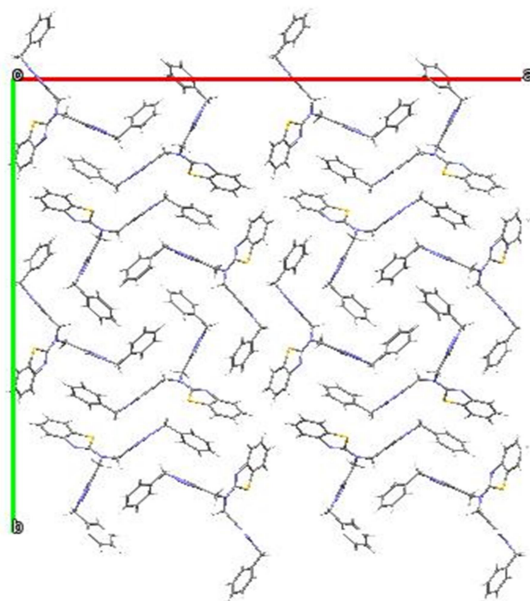
Slika 49. Kristalna struktura liganda **10a**, $C_{54}H_{48}N_{16}S_2$, prostorna grupa $I4_1/a$, parametri jedinične ćelije: $a = b = 41,5083(4)\text{Å}$; $c = 5,58163(12)\text{Å}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, te $V = 9616,8(3)\text{Å}^3$

Ligand **10a** sadrži pet planarnih aromatskih sustava, dva fenila (*Ph*), dva triazola (*taz*) i jedan benzotriazol (*bta*), koji su međusobno razdvojeni s po jednom fleksibilnom metilenskom skupinom. Ligand **10a** ima ukupno četiri metilenske skupine i jedan centralni tercijalni aminski atom dušika. U čvrstom stanju, molekulu **10a** karakteriziraju kutevi između ravnina aromatskih sustava (Tablica 6.).

Tablica 6. Kutevi između aromatskih sustava u slobodnom ligandu **10a** i u ligandu koordinarnom na bakar u kompleksu **32** ($^\circ$).

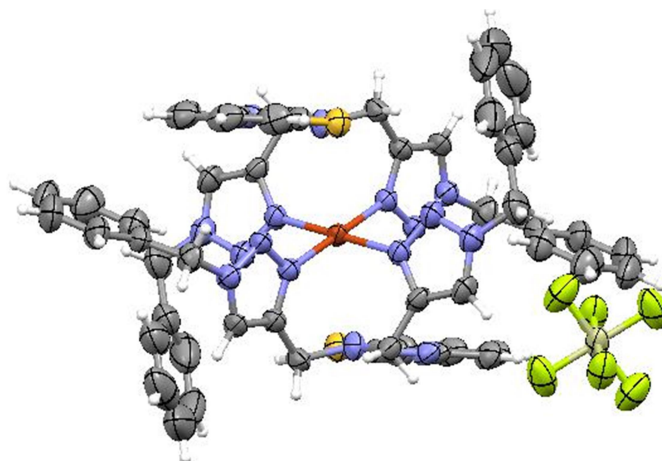
ligand	Ph(1)-taz(1)	Tr(1)-bta	taz(1)-taz(2)	taz(2)-bta	taz(2)-Ph(2)
ligand 10a	75,09 (9)	83,56 (9)	27,06 (9)	63,40 (8)	71,41 (10)
kompleks 32	80,9 (5)	83,3 (3)	73,5 (3)	82,3 (2)	78,0 (3)

U odnosu na središnji dio molekule, $\text{taz}(1)\text{-CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-taz}(2)$, preostale tri aromatske skupine su orijentirane gotovo okomito na cik-cak način. U strukturi **10a** je pristutna orijentacijska neuređenost (*engl. disorder*) bta skupine. Pakiranje molekula **10a** u kristalu je prikazano na Slici 50.

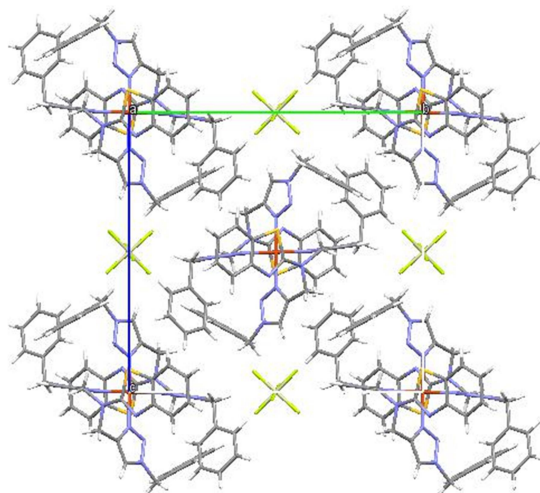


Slika 50. Kristalno pakiranje molekula liganda **10a** u *ab* ravnini

Formulska jedinica spoja **32** u čvrstom stanju sadrži kompleksni kation, heksafluorosilikatni anion i 4 molekule kristalne vode. Kristalno pakiranje kompleksa **32** prikazano je na Slici 52.



Slika 51. Kristalna struktura kompleksa **32**, $[\text{CuC}_{54}\text{H}_{48}\text{N}_{16}\text{S}_2][\text{SiF}_6]$, molekule vode su izostavljene, prostorna grupa $P2_1/c$, parametri jedinične ćelije: $a = 11,5387(5) \text{ \AA}$, $b = 16,3557(5) \text{ \AA}$, $c = 16,1961(7) \text{ \AA}$; $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 106.089(5)^\circ$ te $V = 2936,9(2) \text{ \AA}^3$



Slika 52. Kristalno pakiranje kompleksa **32** u *bc* ravnini, molekule vode su izostavljene

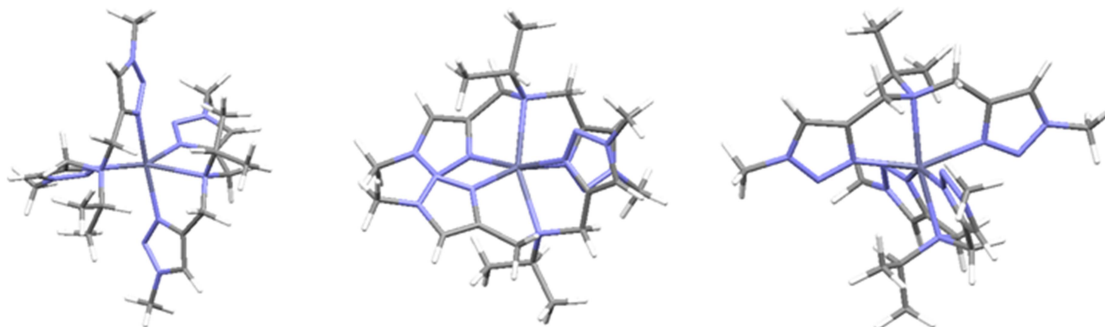
Kompleksni kation u kompleksu **32** je ML_2 stehiometrije, s dva tridentatna liganda **10a** vezana na centralni atom bakra, $[Cu(10a)_2]^{2+}$. Koordinacijski poliedar je iskrivljeni oktaedar CuN_6 , s jednom značajno izduženom osi, što je karakteristično za Cu^{2+} ion (Jahn-Tellerova distorzija). Tako su u ekvatorijalnoj ravnini koordinacijskog poliedera udaljenost bakra i donorskih atoma Cu1 - N3 1,977(5)Å i Cu1 - Cu6 1,991(3)Å, dok su udaljenosti apikalnih donora Cu1 - N2 2,870(4) Å. Kod kompleksnog kationa kompleksa **32** se radi o *trans-fac* izomeru, gdje su ligandi **10a** vezani pod kutem N3-Cu1-N6 92,36(13)°, dok su benzotiazolni supstituenti međusobno orijentirani *trans*.

Ako se uspoređi konformacija liganda u kristalnoj strukturi kompleksa **32** i u slobodnom ligandu **10a** (Tablica 6.), može se zaključiti da su kutevi između triazolnih prstena 73,5 (3)° u kompleksu **32** (formalno *fac* izomer) i 27,06 (9)° u slobodnom ligandu **10a** (formalno *mer* izomer).

Zanimljivo je napomenuti da je u kristalnoj strukturi **32** prisutan anion SiF_6^{2-} , iako je u sintezi korištena sol $Cu(BF_4)_2$. Ovaj rezultat se može objasniti djelomičnim raspadom BF_4^- aniona u acetonitrilnoj otopini na BF_3 i F^- . Nastali F^- anion nagrizava stijenke staklene reakcijske posude, što rezultira dobivanjem SiF_6^{2-} , koji se ugradi u kristalnu strukturu **32**.

4.3.5. Računalni dio

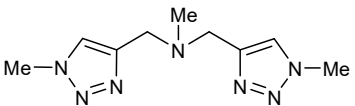
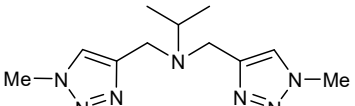
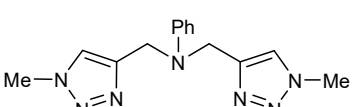
Stabilnost različitih izomera kompleksa Zn^{2+} i tri različita liganda u omjeru 1:2 (**41**, **42**, **43**), čija je struktura temeljena na triazolnoj strukturi liganda **10a**, izračunata je metodom M05-2X/6-31+G(d)/LanL2DZ + ECP u vakuumu i otopini acetonitrila (Slika 53.).



Slika 53. Primjeri izračunatih struktura kompleksa s *iPr*-ligandom **42**: *cis-fac*-[Zn(**42**)₂]²⁺ (lijevo), *trans-fac*-[Zn(**42**)₂]²⁺ (sredina) i *mer*-[Zn(**42**)₂]²⁺ (desno)

Prema dobivenim rezultatima prikazanim u Tablici 7. vidljivo je preferirano nastajanje *trans-fac* izomera za ligande s metilnom (**41**) i izopropilnom (**42**) skupinom u acetonitrilu. Nadalje, ligand s fenilnom skupinom (**43**) preferirano stvara *mer* izomer. Važno je i napomenuti da je razlika u stabilnosti prema nastajanju *cis-fac* izomera najmanja kod liganda s fenilnom skupinom.

Tablica 7. Relativne energije (kcal mol⁻¹) različitih strukturnih izomera Zn²⁺ i liganda **41**, **42** i **43** u omjeru 1:2 (Dobivena relativna energija najstabilnijeg izomera u pojedinoj seriji računa je zatamnjena.)

Ligand	Izomer kompleksa	Plinska faza	Acetonitril
 41	Me-ditriazol – <i>cis-fac</i>	5,7	2,0
	Me-ditriazol – <i>mer</i>	0,0	1,7
	Me-ditriazol – <i>trans-fac</i>	3,2	0,0
 42	<i>iPr</i> -ditriazol – <i>cis-fac</i>	5,1	5,1
	<i>iPr</i> -ditriazol – <i>mer</i>	0,0	3,1
	<i>iPr</i> -ditriazol – <i>trans-fac</i>	0,9	0,0
 43	Ph-ditriazol – <i>cis-fac</i>	0,0	0,9
	Ph-ditriazol – <i>mer</i>	1,1	0,0
	Ph-ditriazol – <i>trans-fac</i>	4,8	1,9

5. Zaključci

- U ovom radu su Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom priređeni bis-piridinski triazoli (**3a**, **3b**, **6a** i **6b**), bis-triazolni derivati benzotiazola (**10a** i **10b**), anilina (**14a** i **14b**), mono- (**18a**, **18b** i **18c**) i bis-triazolni (**19**) derivati 2-aril supstituiranog benzotiazola iz prethodno priređenih *N*-propargiliranih amina (**2**, **5**, **9**, **13**, **16** i **17**) i odabranih organskih azida uz bakrove(II) soli kao katalizator. 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli **6a**, **6b**, **14a** i **14b** dobiveni su mikrovalovima potpomognutom „klik“ reakcijom.
- Spojevi **18a**, **18b** i **18c** priređeni su 1,3-dipolarnom cikloadicijom alkina **16** i odgovarajućih organskih azida **21**, **23** i **28**, koji su dobiveni diazotacijom iz amina, uz bakrove(II)soli (bakrov(II) acetat i bakrov(II) sulfat) i odgovarajući reducens (natrijev askorbat i otopinu askorbinske kiseline) kao katalizator.
- Spojevi **3a**, **3b**, **10a**, **10b**, **14a** i **14b** korišteni su kao ligandi u sintezi metalnih kompleksa, ligand **10a** odabran je za dodatne karakterizacije kompleksa, zbog najbolje topljivosti i djelotvorne sinteze.
- Difrakcijom X-zraka na monokristalu određena je kristalna struktura spoja **10a** i kompleksa **32**. Kompleksi liganda **10a** karakterizirani su NMR, UV/Vis i IR spektroskopijom.
- Iz računskih podataka vidljivo je preferirano nastajanje *trans-fac* izomera za ligande s metilnom (**41**) i izopropilnom (**42**) skupinom u acetonitrilu, dok ligand s fenilnom skupinom (**43**) preferirano stvara *mer* izomer.
- Citostatska ispitivanja liganada **3a**, **3b**, **10a**, **10b**, **14a**, **14b**, **18a**, **18b**, **18c** i kompleksa **29** su u tijeku.

6. Literatura

1. D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments*, *Bioorg. Chem.* **71** (2017) 30-54
2. R. Kumar, M. Sahar Yar, S. Chaturvedi, A. Srivastava, *Triazole as Pharmaceuticals Potentials*, *Pharm. Tech.* **5** (2013) 1844-1869
3. R. Kumaral, M. Sahar Yar, S. Chaturvedi, A. Srivastava, *Triazole as Pharmaceuticals Potentials*, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **5**(2013) 1844-1869
4. T.L. Gilchrist, *Heterocyclic chemistry*, ISBN 0-582-01421-2
5. M. Arshad, *An insight to the synthetically obtained triazole possessing numerous biological activities*, *Int. J. Pharm. Sci.* **6**(2014) 438-442
6. F. Bi, S. Ji, H. Venter, J. Liu, S. J. Semple, S. Ma, *Substitution of terminal amide with 1H-1,2,3-triazole: identification of unexpected class of potent antibacterial agents*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **28** (2018) 884-891
7. A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. Almerico, *Eur. J. Org. Chem.* **16** (2014) 3289-3306
8. S. Haider, M. Sarwat Alam, H. Hamid, *1, 2, 3-Triazoles: scaffold with medicinal significance*, *Inflamm. Cell Signal.* **1** (2014) 95
9. W. S. Horne, MK. Yadav, CD. Stout, MR. Ghadiri, *Heterocyclic peptide backbone modifications in an alpha-helical coiled coil*, *J. Amer. Chem. Soci.* **126** (2004) 15366-15367
10. B. Y. Lee, S. R. Park, H. B. Jeon, K. S. Kim, *A new solvent system for efficient synthesis of 1,2,3-triazoles*, *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 5105-5109
11. F. McCormick, D. Fabbro, *Protein tyrosine kinases: From inhibitors to useful drugs*, Humana Press Inc., Totowa, New Jersey ISBN1-58829-384-X (2006) 8-9
12. Y. Yang, B. A. Rasmussen, D. M. Shlaes, *A-beta-laktamaze klase A-interakcije enzima i otpornost*, *Pharmacol. Ther.* **83** (1999) 141-151
13. L. Krstulović, *1,3-Dipolarna cikloadicija (II. dio): Trokomponentne Cu(I) katalizirane klik-reakcije*, *Kem. Ind.* **64** (2015) 499-512
14. S. Diez-Gonzalez, *Well-defined copper(I) complexes for Click azide-alkyne cycloaddition reactions: one Click beyond*, *Catal. Sci. Technol.* **1** (2011) 166-178
15. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Cu(I)-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective*, *J. Org. Chem.* **2006** (2006) 51-68

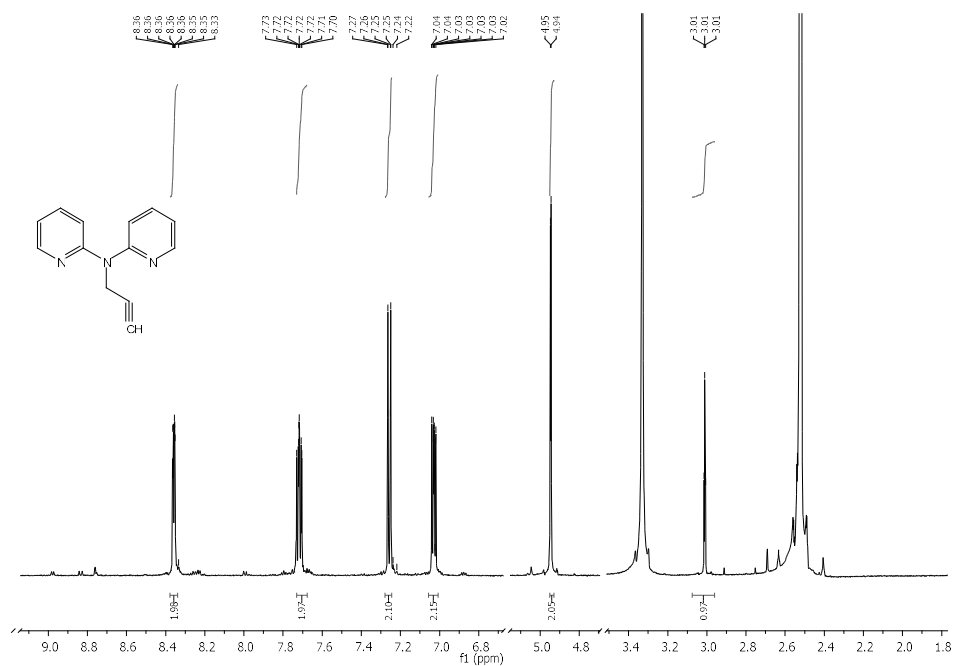
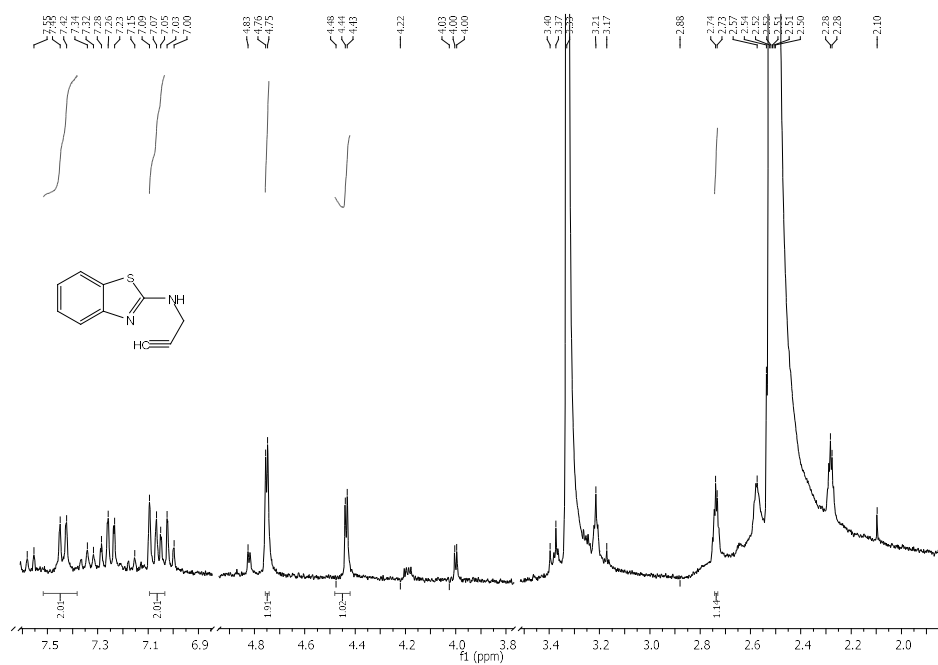
16. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41** (2002) 2596-2599
17. F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi, *The Cu(I)-catalyzed Huisgen azide-alkyne 1,3-dipolar cycloaddition reaction in nucleoside, nucleotide and oligonucleotide chemistry*, *Chem Rev.* **109** (2009) 4207-4220
18. C. D. Hein, X. M. Liu, D. Wang, *Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences*, *Pharmaceutical Research*, **25**(2008)2216-2230
19. M. Hranjec, *Sinteze potpomognute mikrovalovima*, Nastavni tekst, Diplomski studij, Primijenjena kemija, FKIT, listopad 2017.
20. D. Huang, P. Zhao, D. Astruc, *Catalysis by 1,2,3-Triazole and Related Transition-Metal Complexes*, *Coordination Chemistry Reviews* (2014)
21. D. Schweinfurth, L. Hettmanczyk, L. Suntrup, B. Sarkar, *Metal Complexes of Click-Derived Triazoles and Mesoionic Carbenes: Electron Transfer, Photochemistry, Magnetic Bistability, and Catalysis*, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **643** (2017)554-584
22. D. Schweinfurth, N. Deibel, F. Weisser, B. Sarkar, *Mit Klick zu neuen Liganden*, *Nachr. Chem.* **59**(2011) 937-941
23. C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Isolation of a copper(I) triazolide: a "click" intermediate*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 2101-2103
24. IUPAC, Zlatna knjiga, <https://goldbook.iupac.org/html/M/M03842.html> (pristup: 15. 05. 2018.)
25. Đ. Škalamera, E. Sanders, R. Vianello, A. Marsavelski, A. Pevec, I. Turel, S. Kirin, *Synthesis and characterization of ML and ML₂ metal complexes with amino acid substituted bis(2-picolyl)amine ligands*, *Dalton Trans.* **45**(2015) 2845-2858
26. J. T. Simmons, J. R. Allen, D. R. Morris, R. J. Clark, C. W. Levenson, M. W. Davidson, L. Zhu, *Integrated and Passive 1,2,3-Triazolyl Groups in Fluorescent Indicators for Zinc(II) Ions: Thermodynamic and Kinetic Evaluations*, *Inorg. Chem.* **52** (2013) 5838-5850
27. Leksikografski zavod Miroslav Krleža, <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=57380> (pristup: 16. 05. 2018.)
28. Kemijski rječnik, <https://glossary.periodni.com/glosar.php?hr=spektar+elektromagnetskog+zra%C4%8Denja> (pristup: 16. 05. 2018.)

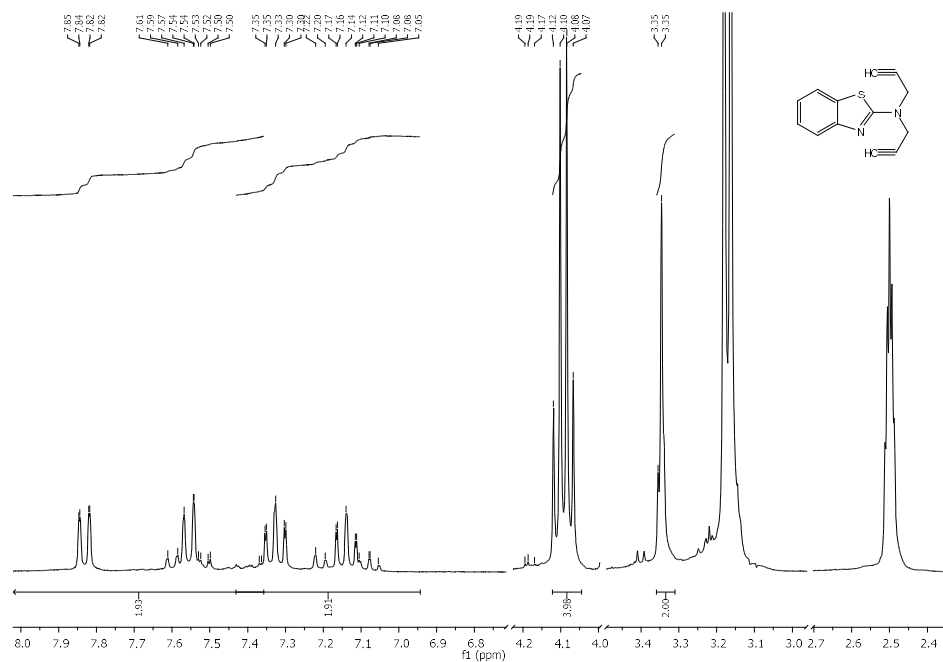
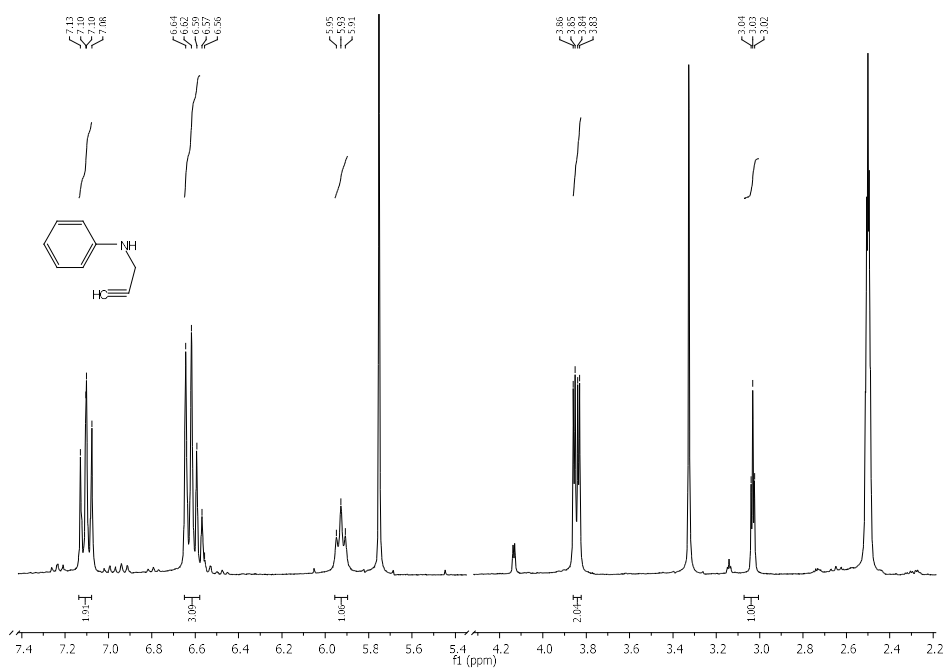
29. I. Škorić, *Molekulska spektroskopija*, Nastavni tekst, FKIT, Sveučilište u Zagrebu, 3-101
30. T. Gazivoda Kraljević, *Određivanje sutrukture organskih spojeva*, Nastavni tekst, FKIT, Sveučilište u Zagrebu, 1-109
31. S. Maračić, T. Gazivoda Kraljević, H. Čipić Paljetak, M. Perić, M. Matijašić, D. Verbanac, M. Cetina, S. Raić-Malić, *1,2,3-Triazole pharmacophore-based benzofused nitrogen/sulfur heterocycles with potential anti-Moraxella catarrhalis activity*, *Bioorg. Med. Chem.* **23**(2015) 7448-7463
32. T. D. Coombs, B. J. Brisdon, C. P. Curtis, M. F. Mahon, S.A. Brewer, C. R. Willis, *Syntheses and crystal structures of Cu(II) and Zn(II) complexes of 2,2-dipyridyl(N-propenyl)amine*, *Polyhedron* **20** (2001) 2935-2943

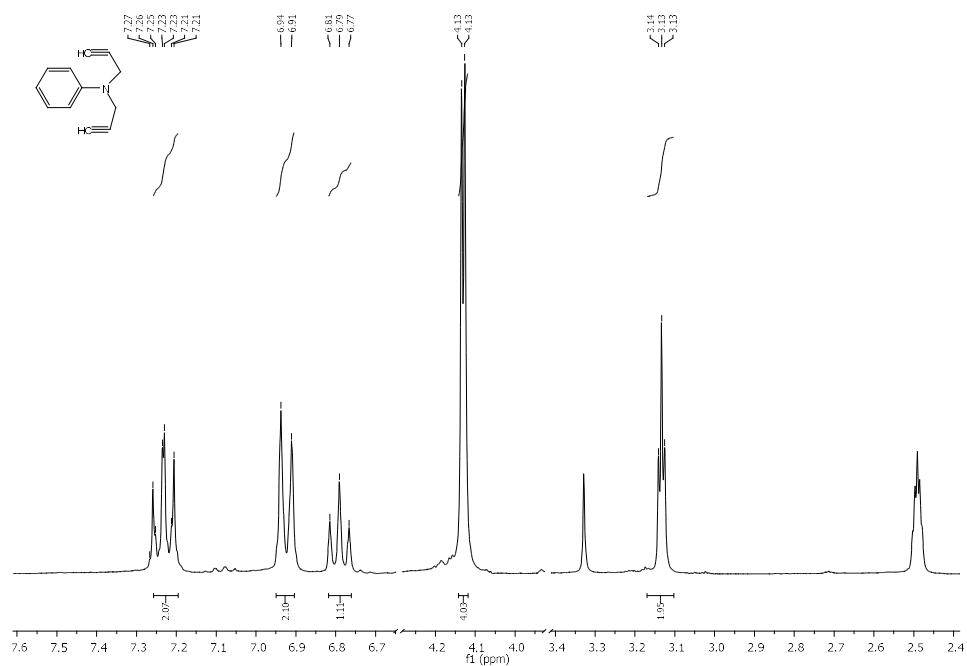
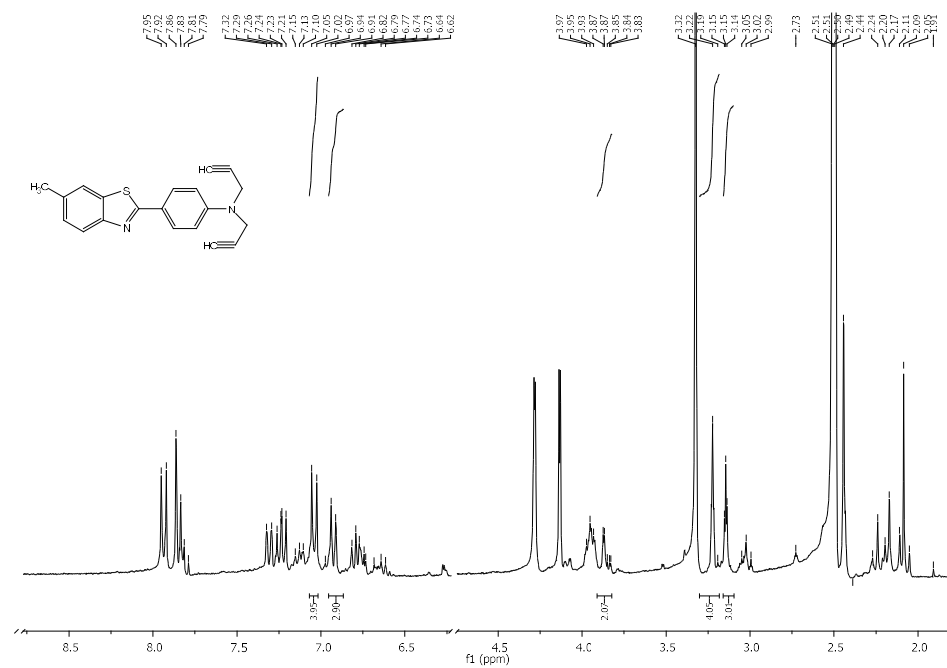
7. Životopis

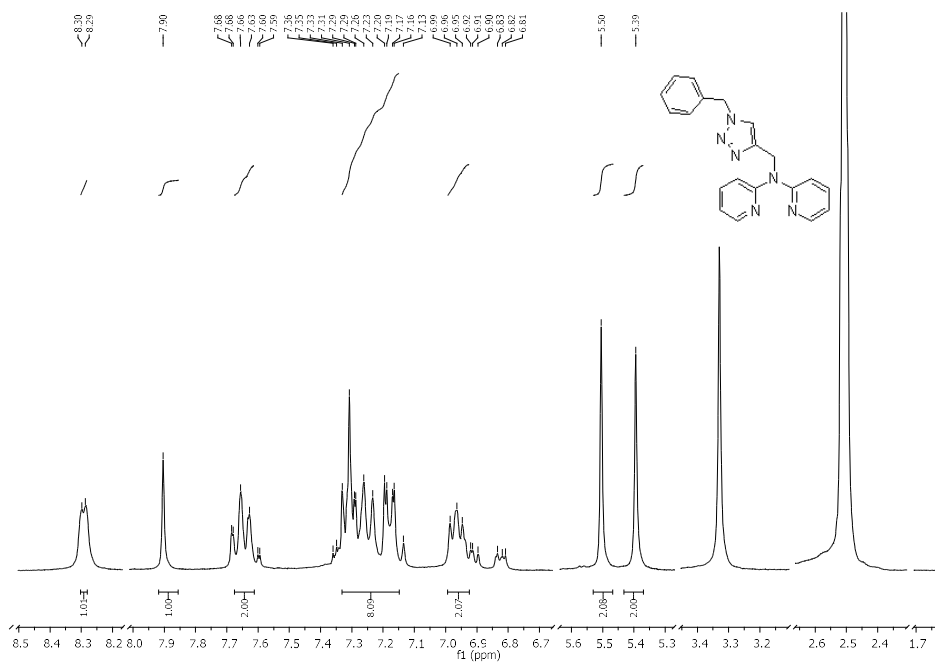
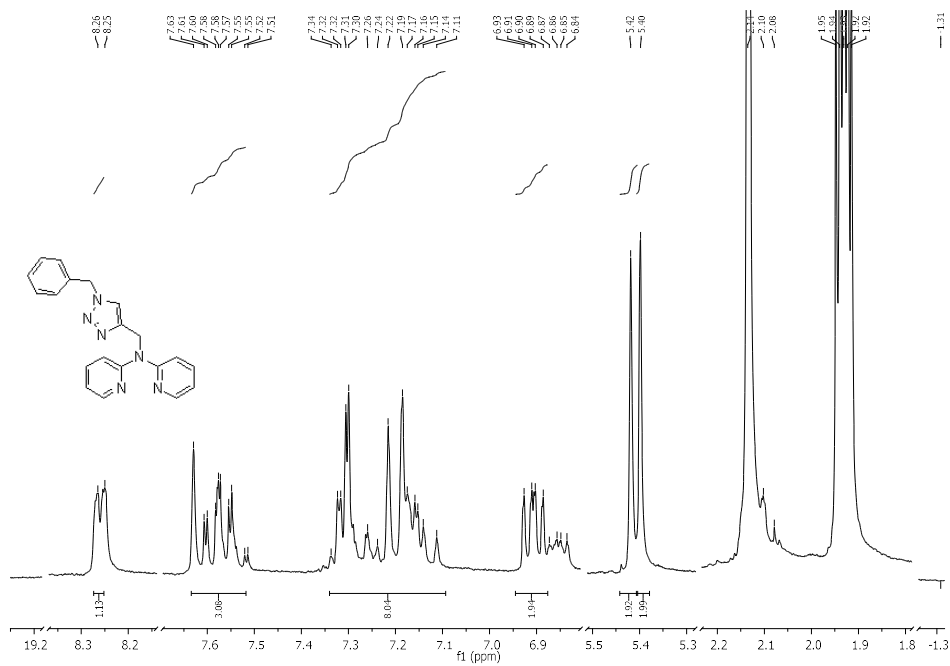
Tiana Benko [REDACTED] Nakon završene osnovne škole upisuje Gimnaziju Ivana Zakmardija Dijankovečkoga u Križevcima, smjer opća gimnazija. Srednju školu završila je 2013. godine te iste godine upisuje preddiplomski studij Primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu. Završni rad *Predviđanje kemijskih vrsta kompjuterskim modeliranjem za trokomponentni sustav* obranila je u rujnu 2016. godine pod vodstvom dr. sc. Lidije Furač, Zavod za opću i anorgansku kemiju te iste godine upisuje diplomski studij Primijenjena organska kemija. Diplomski rad *Sinteza bis-1,2,3-triazolnih liganada i njihovih metalnih kompleksa* izradila je pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Silvine Raić-Malić, Zavod za organsku kemiju.

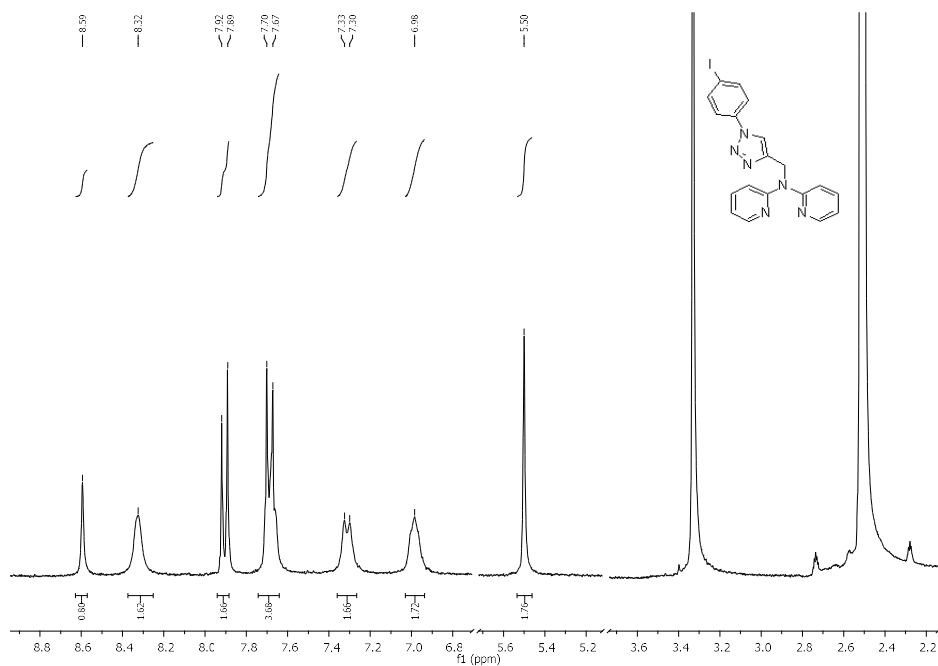
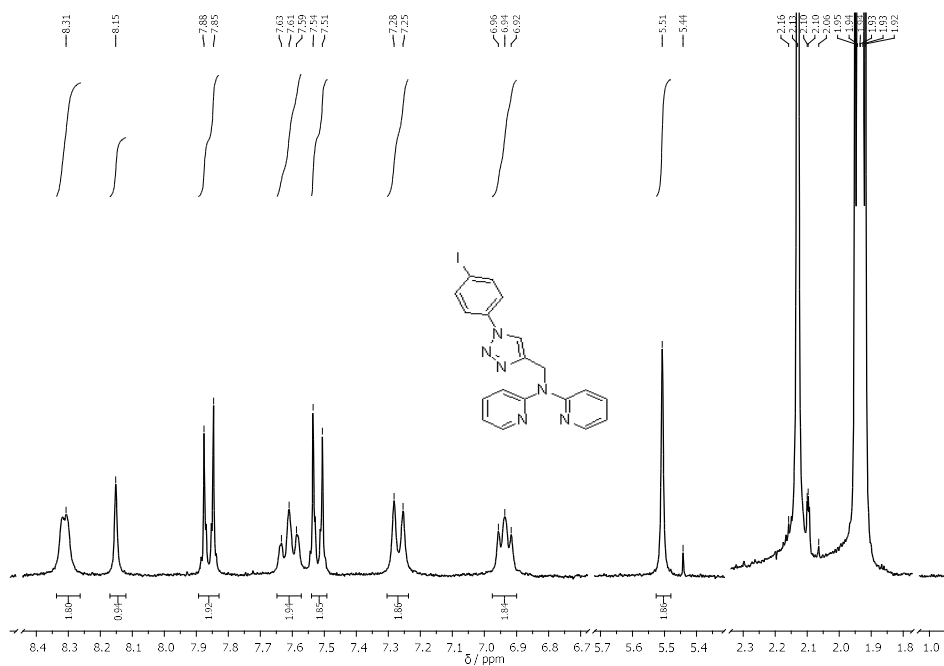
8. Prilozi

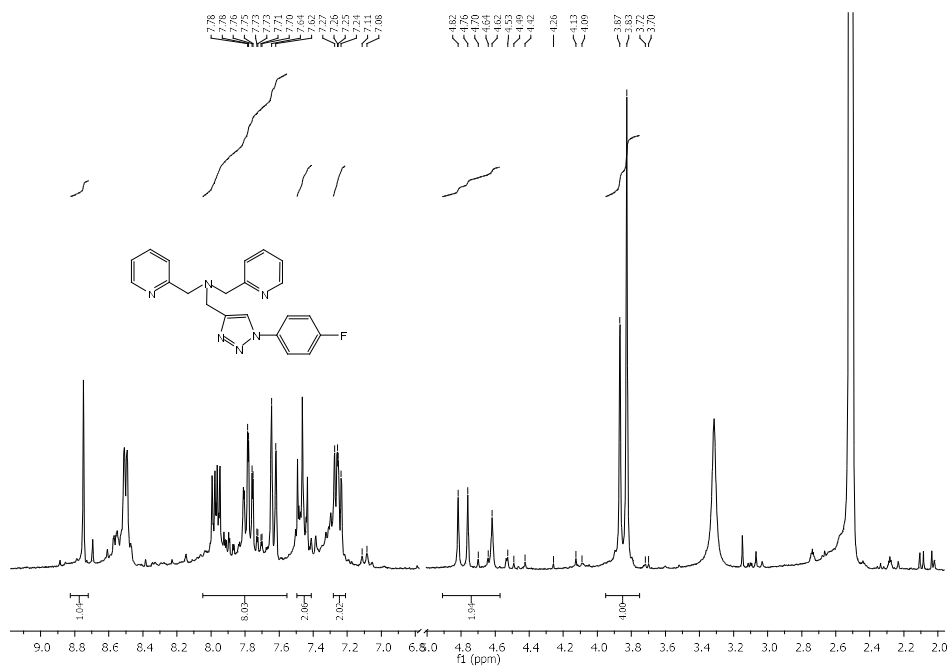
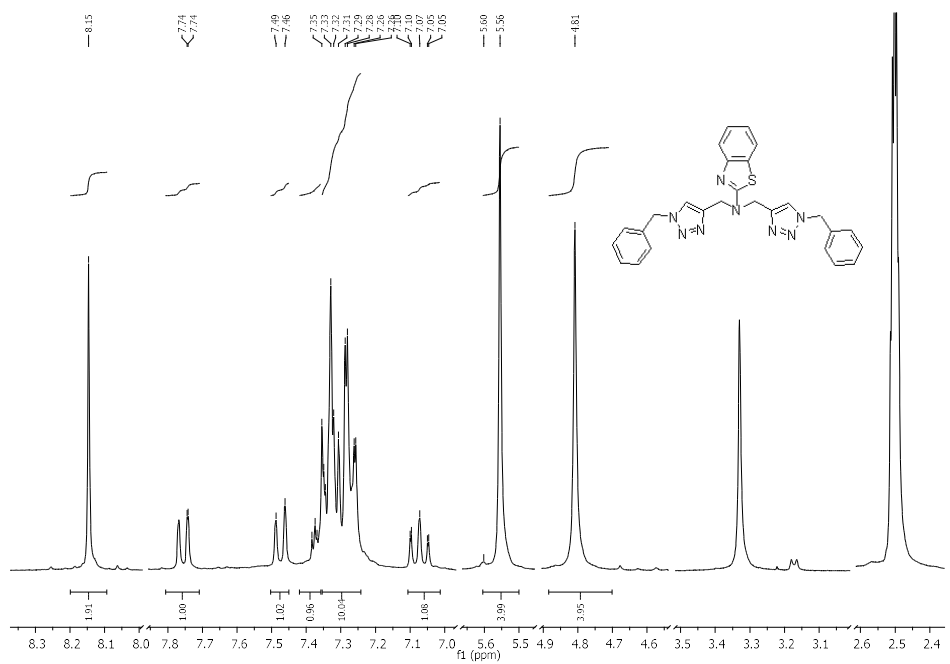
Prilog 1. ^1H NMR spektar spoja **2** u DMSO-uPrilog 2. ^1H NMR spektar spoja **8** u DMSO-u

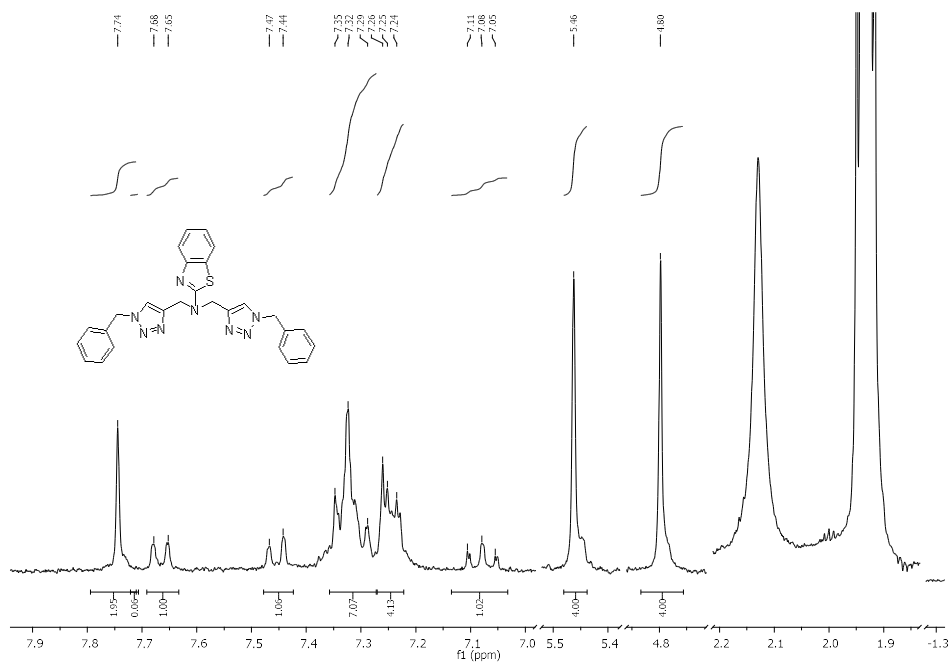
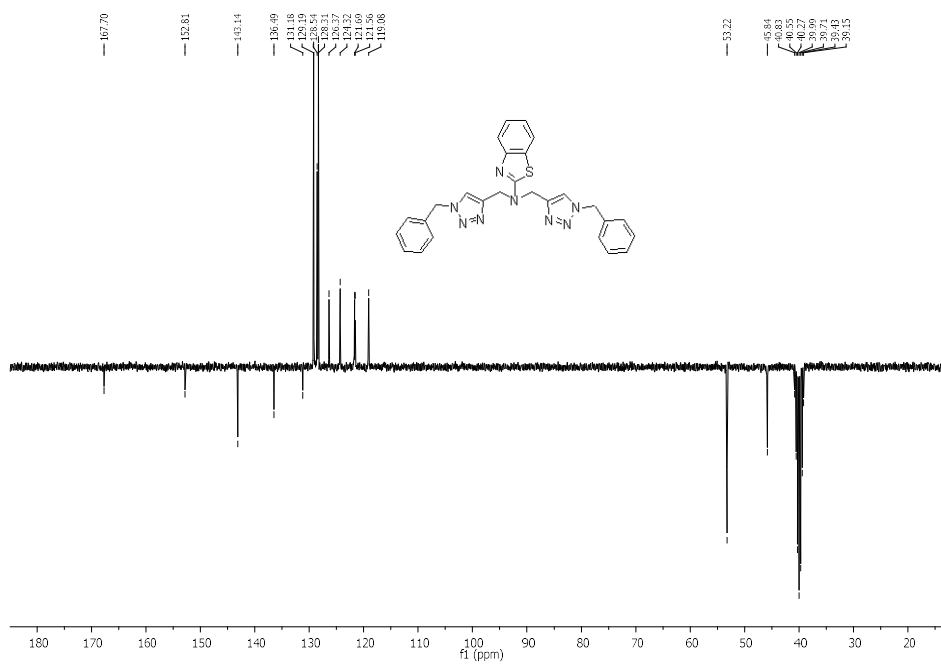
Prilog 3. ^1H NMR spektar spoja **9** u DMSO-uPrilog 4. ^1H NMR spektar spoja **12** u DMSO-u

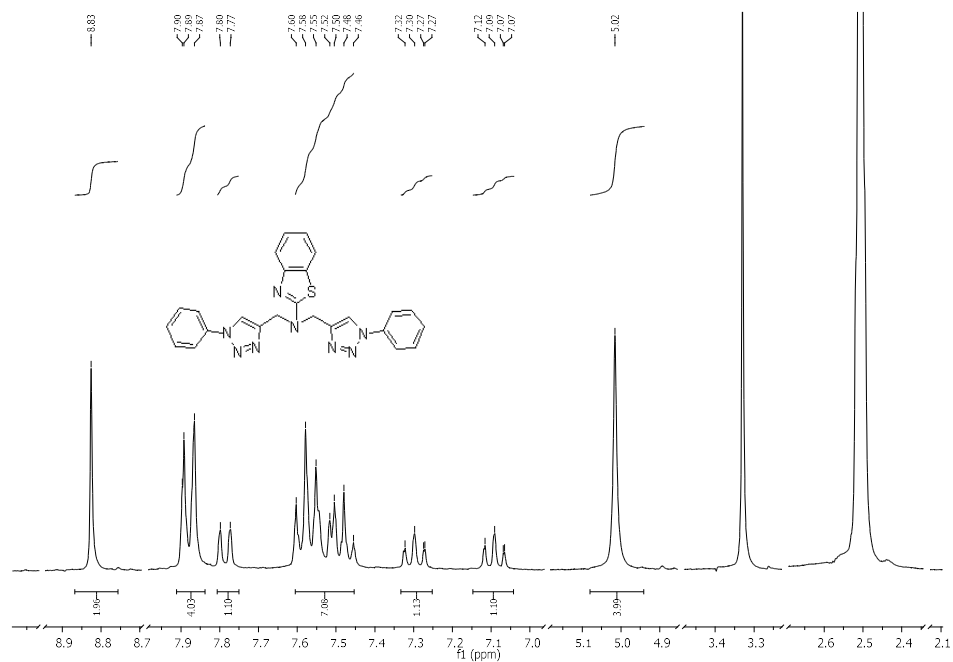
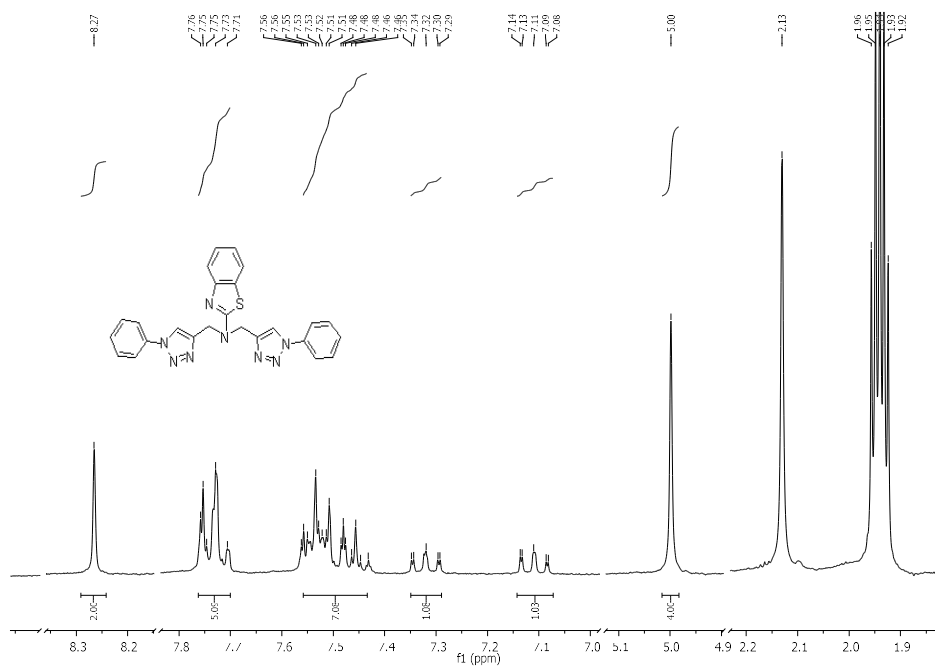
Prilog 5. ^1H NMR spektar spoja 13 u DMSO-uPrilog 6. ^1H NMR spektar spoja 17 u DMSO-u

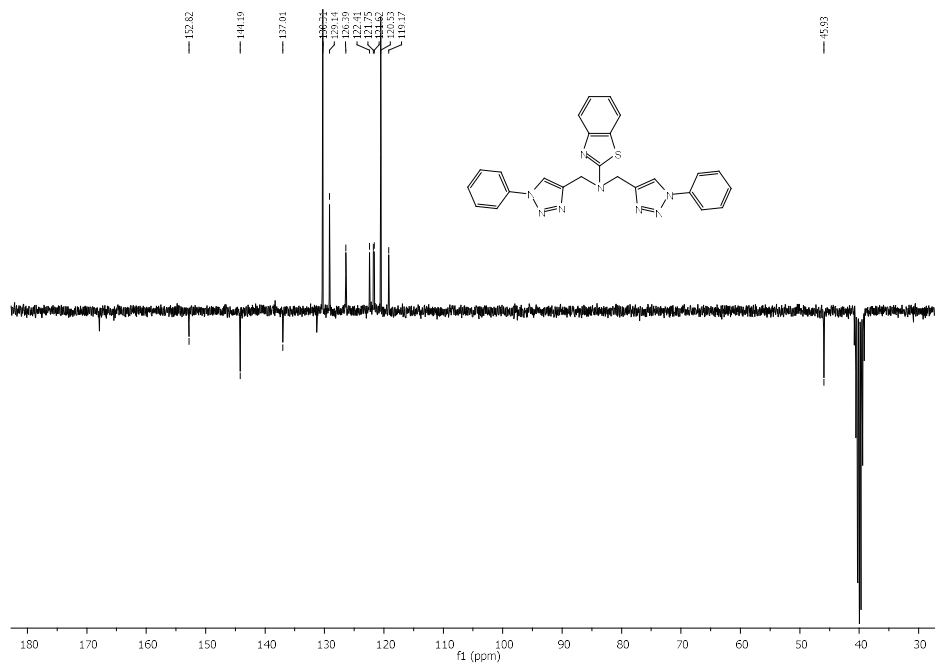
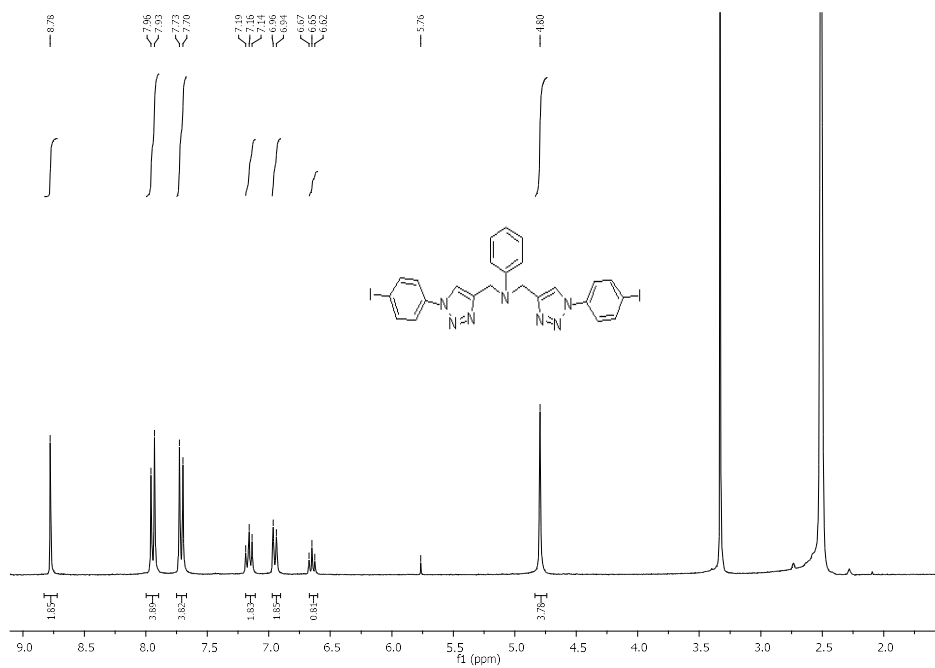
Prilog 7. ¹H NMR spektar spoja 3a u DMSO-uPrilog 8. ¹H NMR spektar spoja 3a u CD₃CN

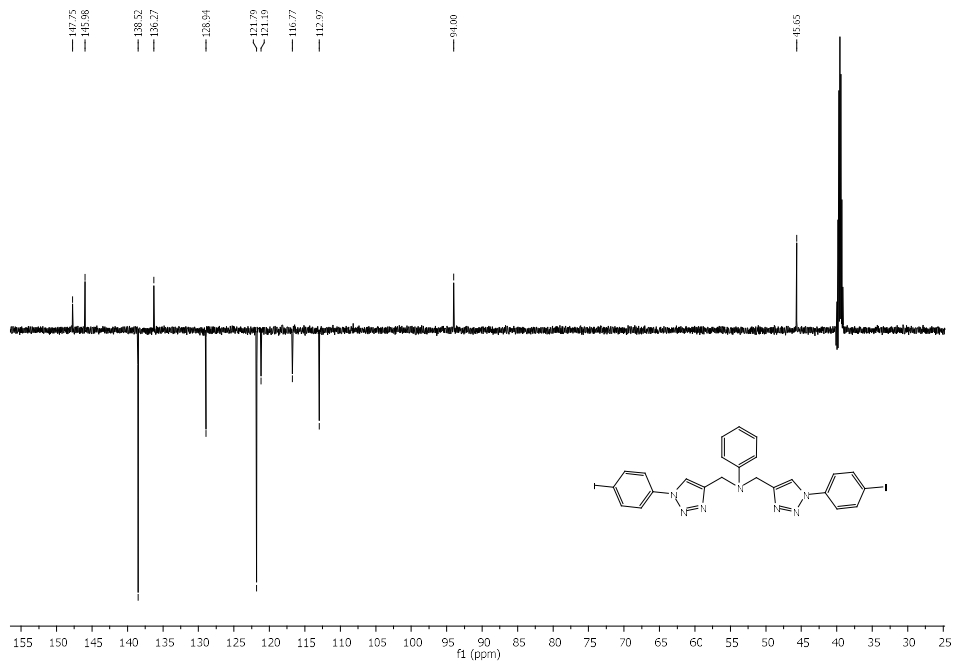
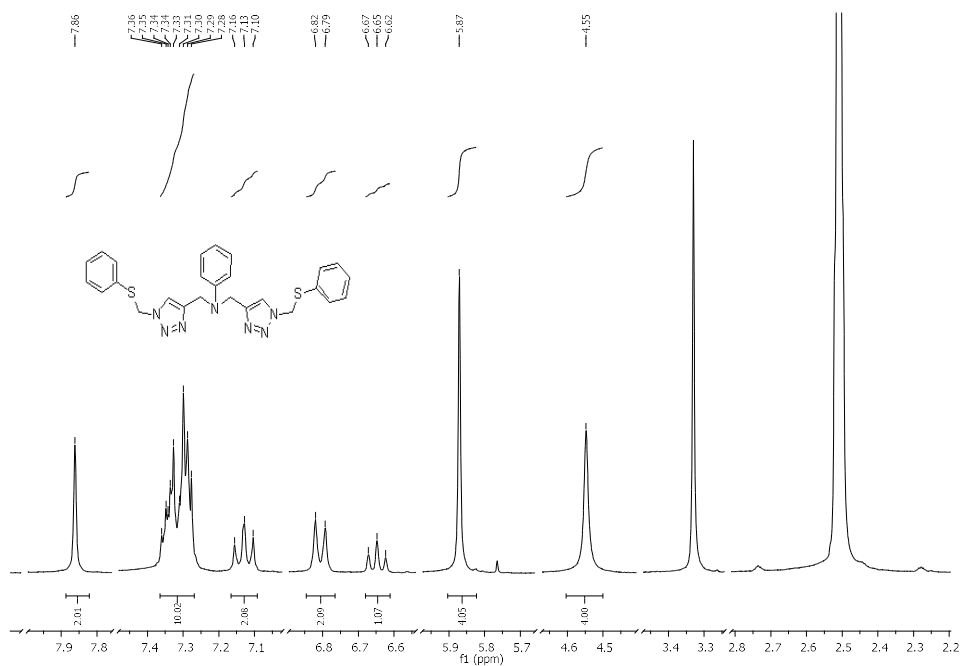
Prilog 9. ^1H NMR spektar spoja **3b** u DMSO-uPrilog 10. ^1H NMR spektar spoja **3b** u CD_3CN

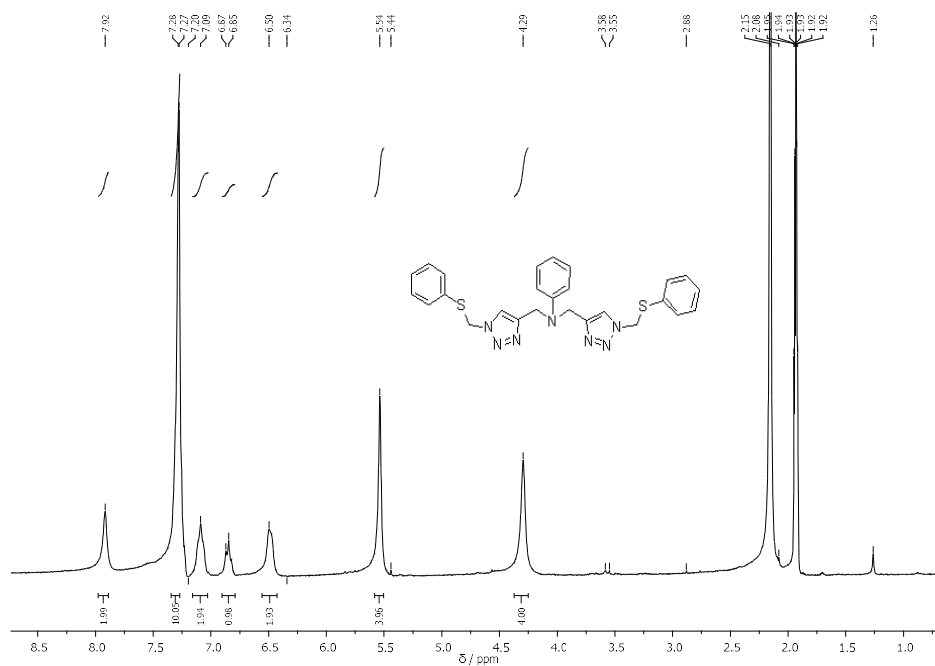
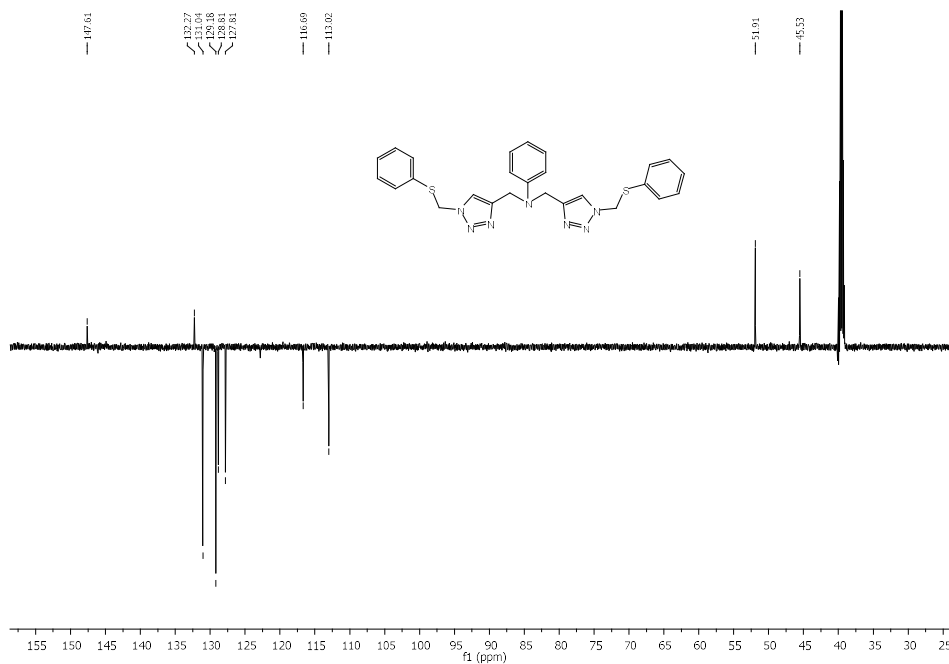
Prilog 11. ^1H NMR spektar spoja **6b** u DMSO-uPrilog 12. ^1H NMR spektar spoja **10a** u DMSO-u

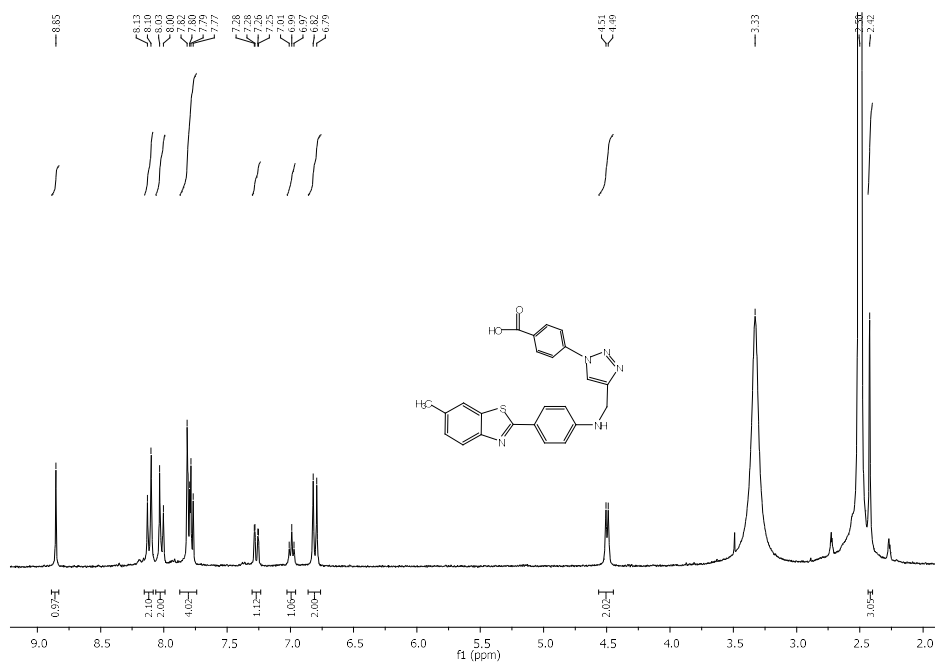
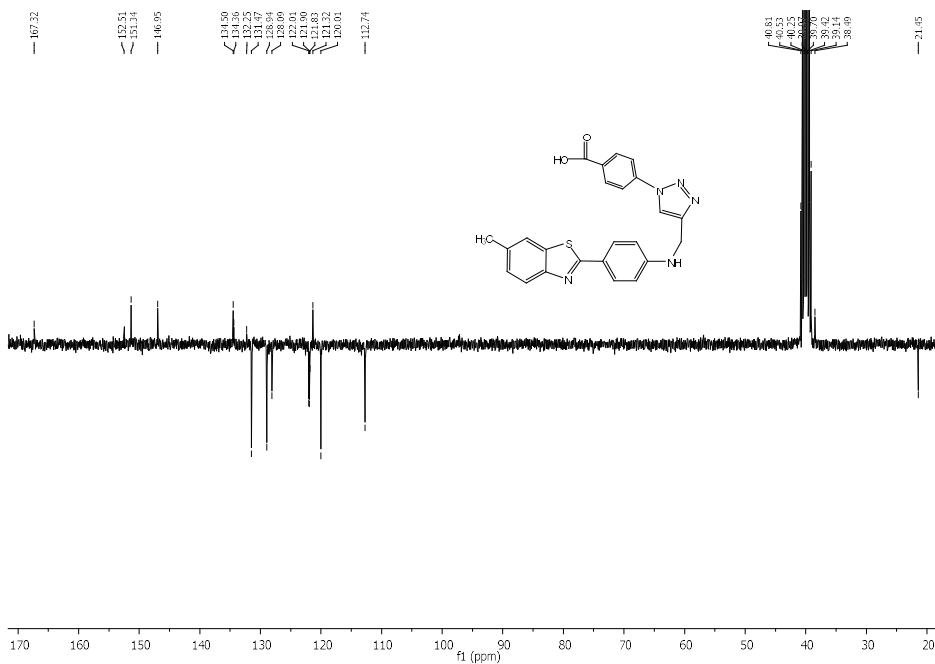
Prilog 13. ¹H NMR spektar spoja 10a u CD₃CNPrilog 14. ¹³C NMR spektar spoja 10a

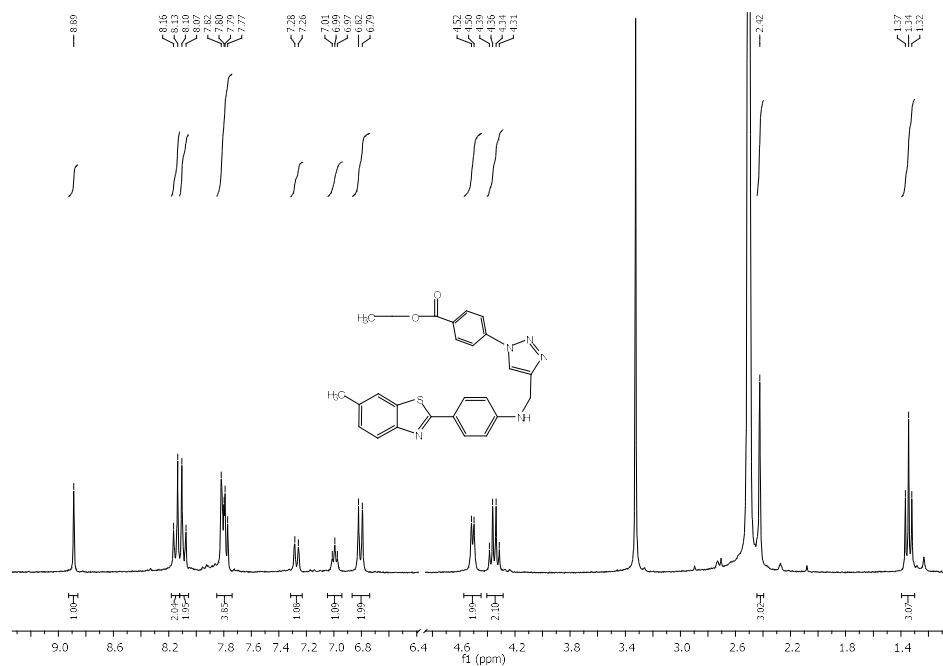
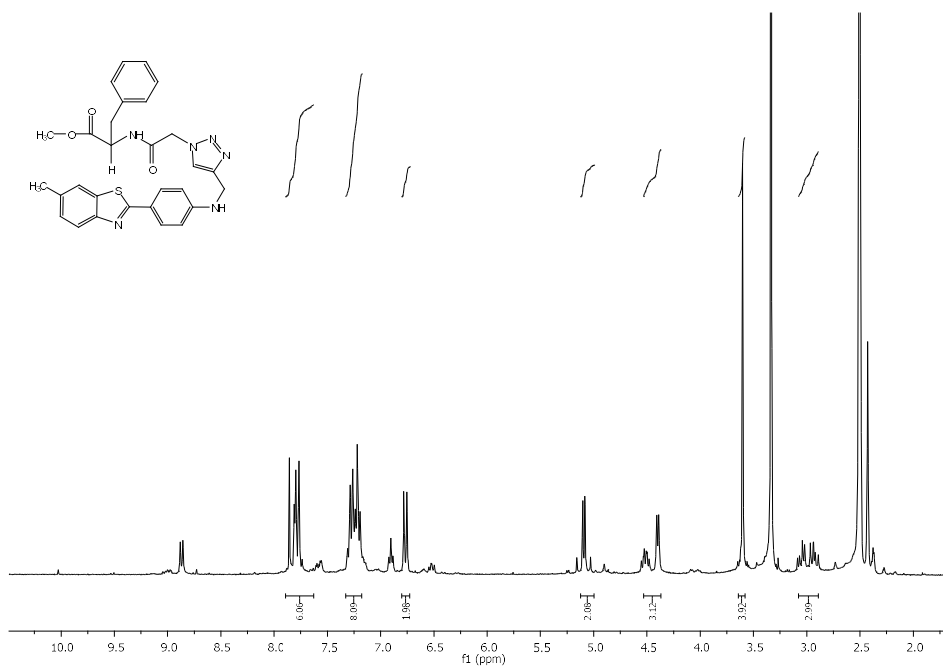
Prilog 15. ^1H NMR spektar spoja **10b** u DMSO-uPrilog 16. ^1H NMR spektar spoja **10b** u CD_3CN

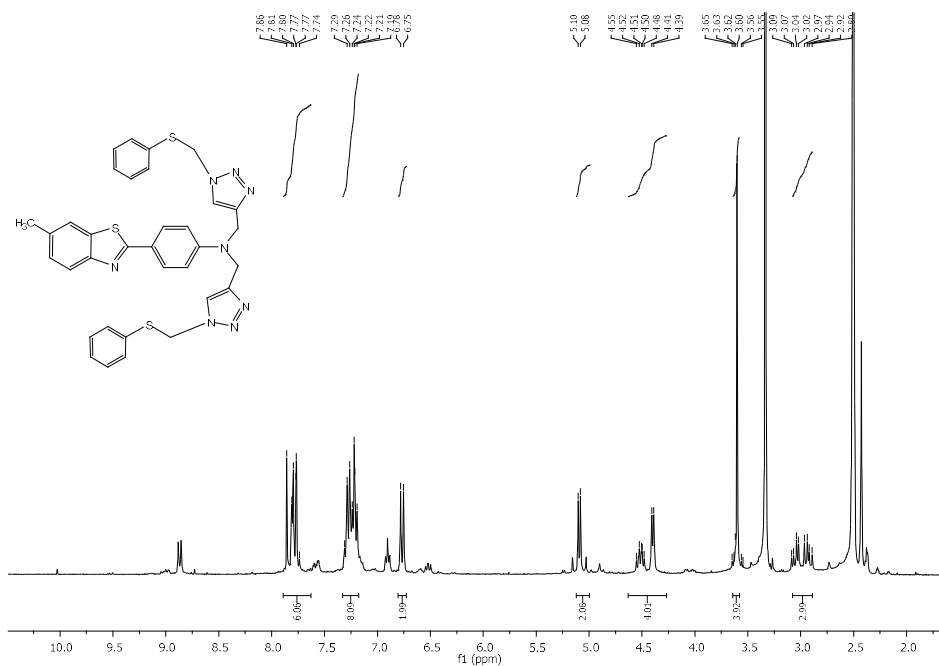
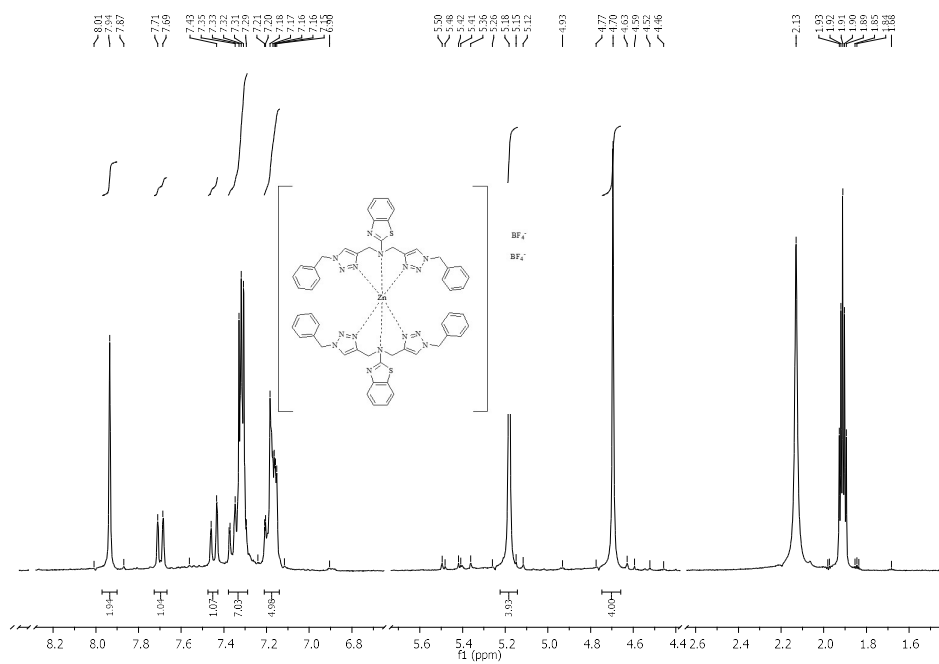
Prilog 17. ^{13}C NMR spektar spoja 10bPrilog 18. ^1H NMR spektar spoja 14a u DMSO-u

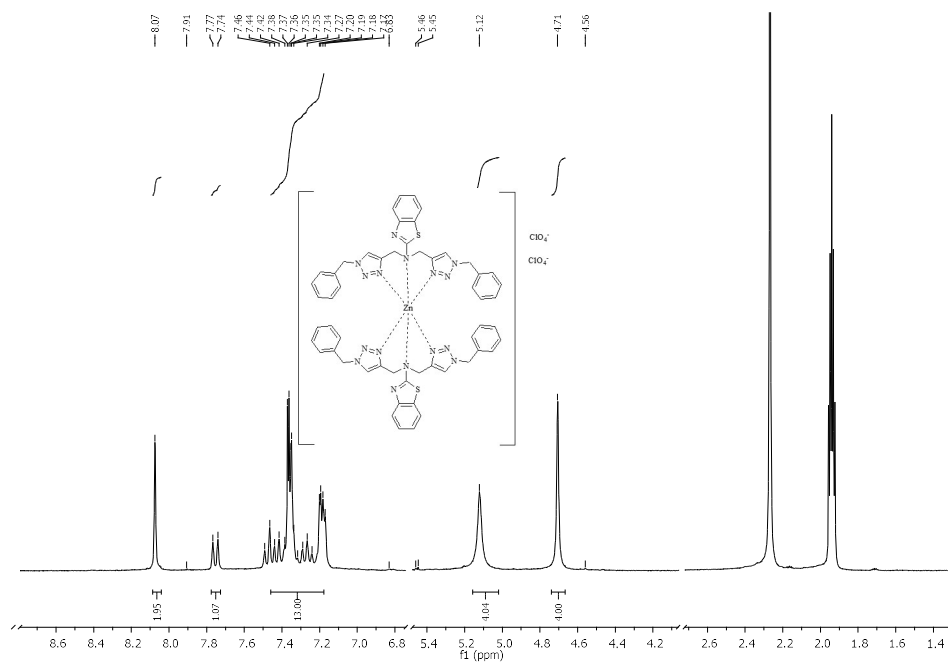
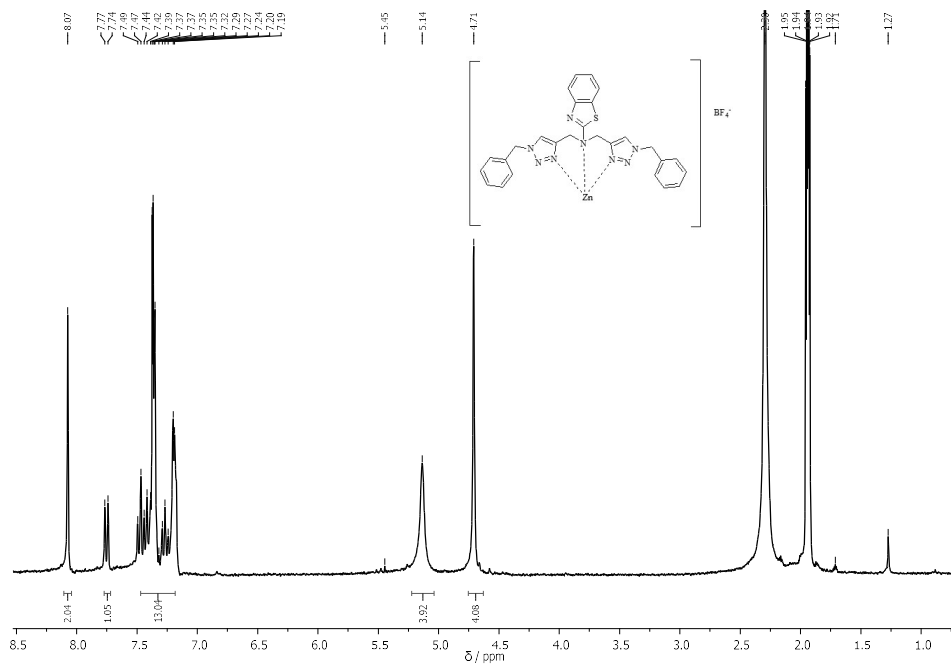
Prilog 19. ^{13}C NMR spektar spoja **14a**Prilog 20. ^1H NMR spektar spoja **14b** u $\text{DMSO-}d_6$

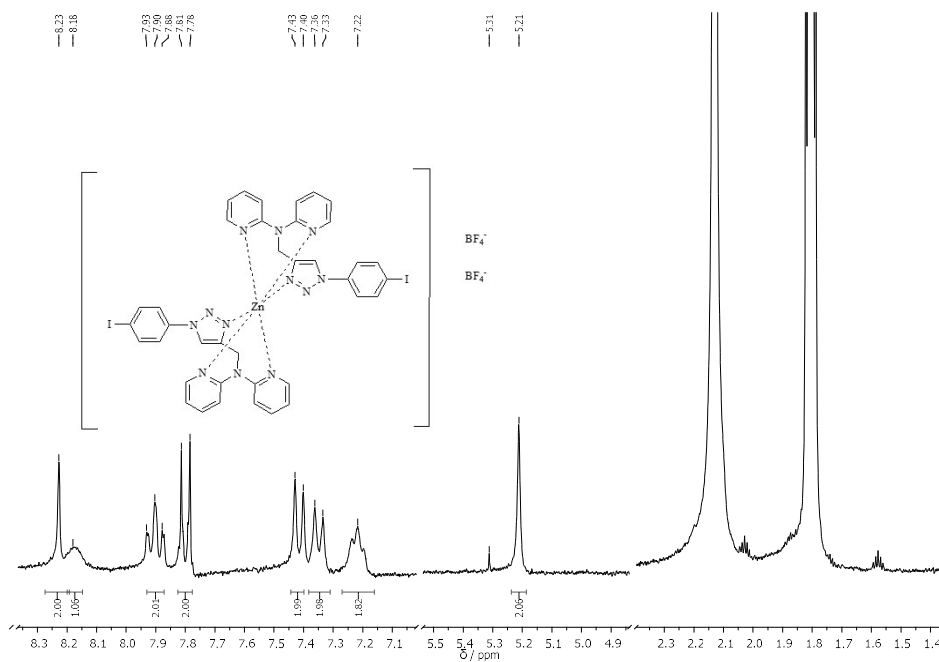
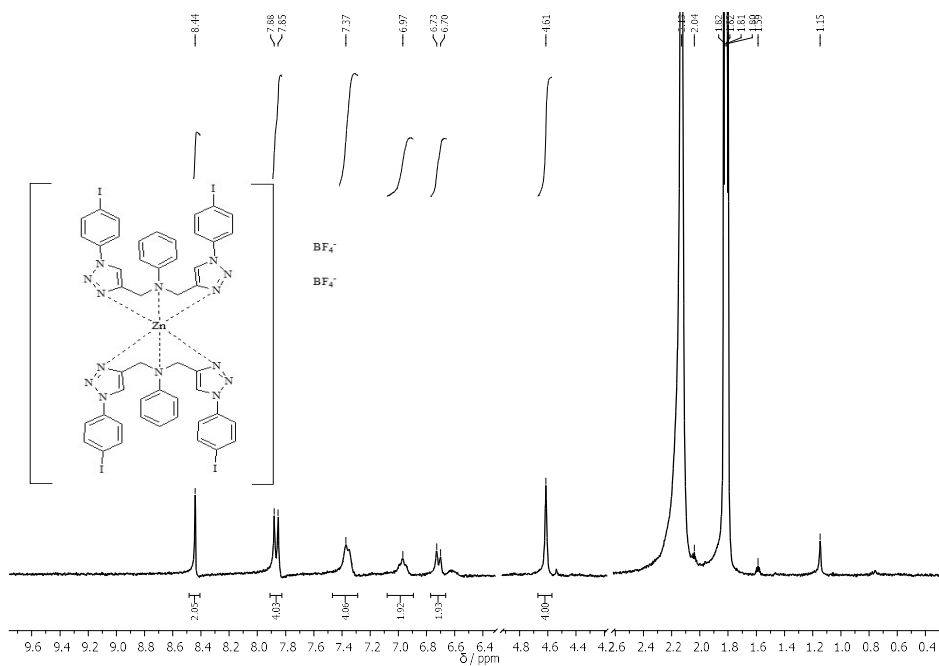
Prilog 21. $^1\text{H NMR}$ spektar spoja **14b** u CD_3CN Prilog 22. $^{13}\text{C NMR}$ spektar spoja **14b**

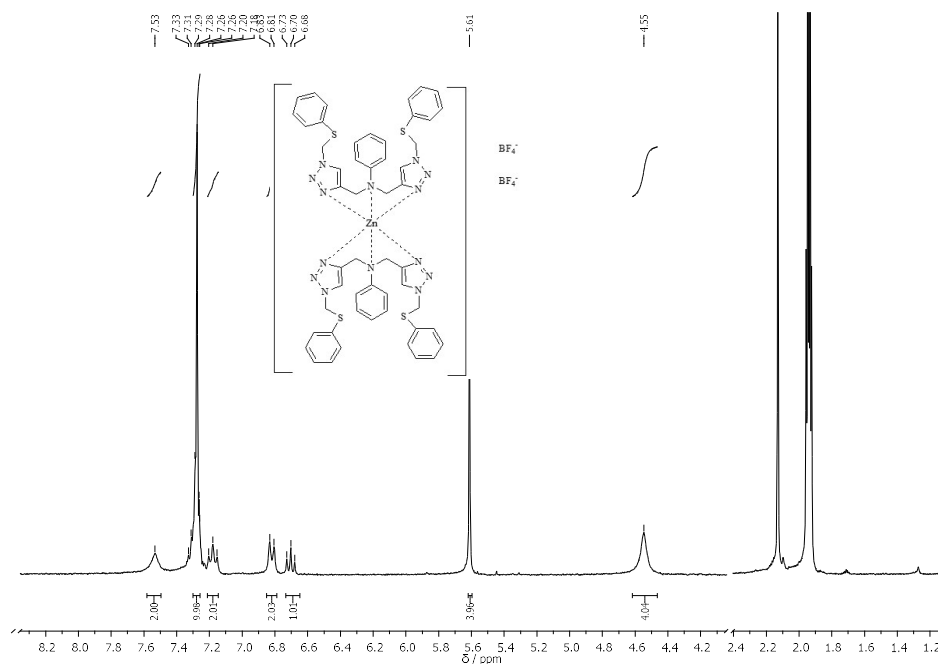
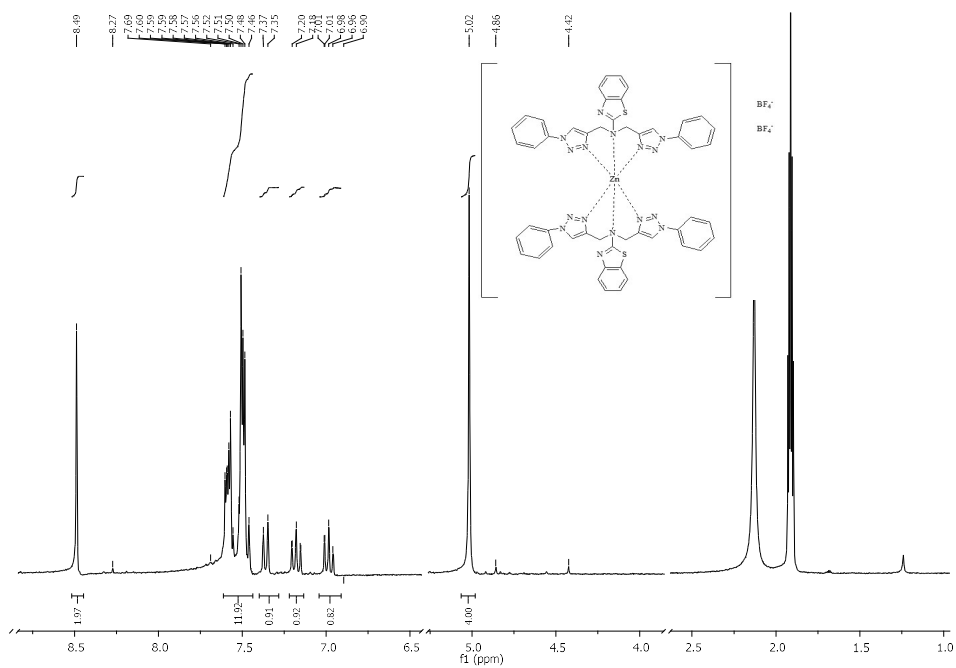
Prilog 23. ^1H NMR spektar spoja 18a u DMSO-uPrilog 24. ^{13}C NMR spektar spoja 18a

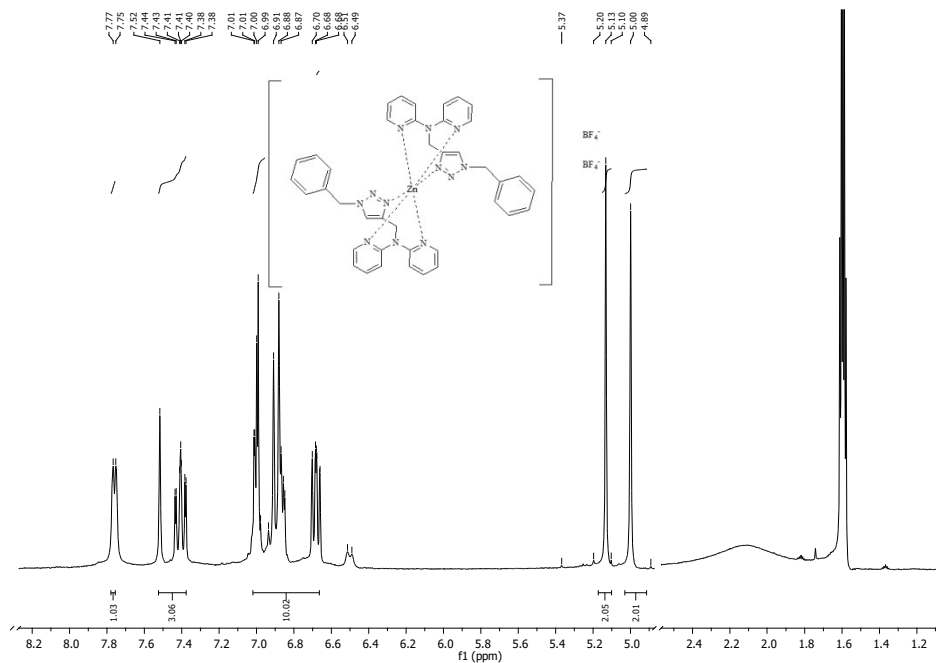
Prilog 25. ^1H NMR spektar spoja **18b** u DMSO-uPrilog 26. ^1H NMR spektar spoja **18c** u DMSO-u

Prilog 27. ^1H NMR spektar spoja **19** u DMSO-uPrilog 28. ^1H NMR spektar kompleksa **29** u CD_3CN

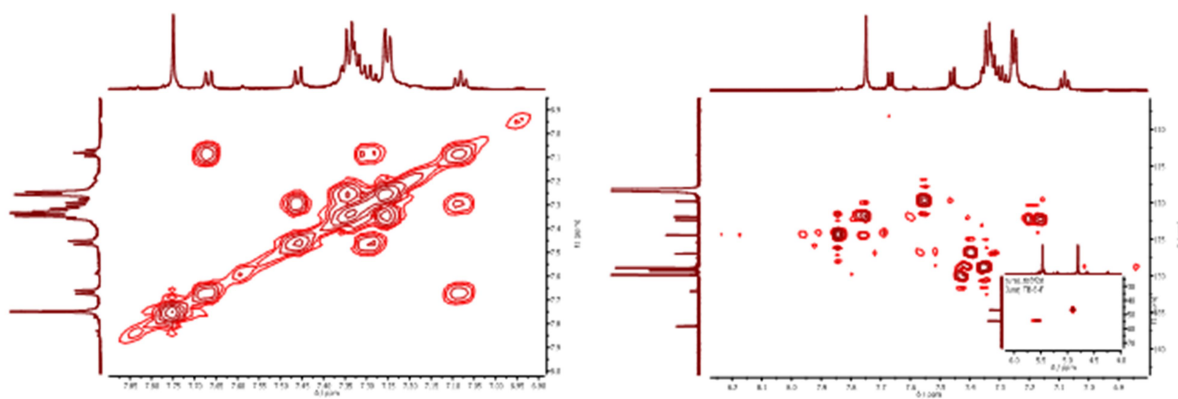
Prilog 29. ^1H NMR spektar kompleksa **30** u CD_3CN Prilog 30. ^1H NMR spektar kompleksa **34** u CD_3CN

Prilog 31. ^1H NMR spektar kompleksa **35** u CD_3CN Prilog 32. ^1H NMR spektar kompleksa **36** u CD_3CN

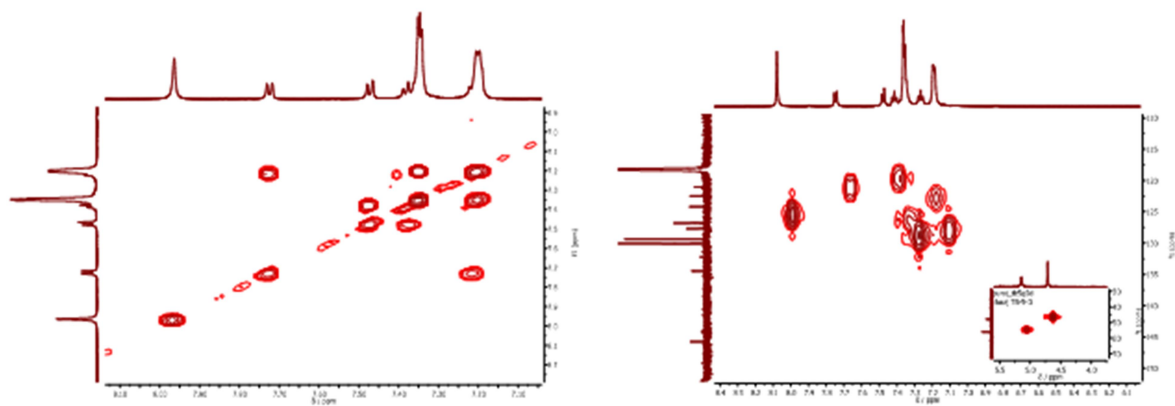
Prilog 33. ^1H NMR spektar kompleksa **37** u CD_3CN Prilog 34. ^1H NMR spektar kompleksa **38** u CD_3CN



Prilog 35. ^1H NMR spektar kompleksa **39** u CD_3CN



Prilog 36. COSY (lijevo) i HSQC (desno) spektri spoja **10a**



Prilog 37. COSY (lijevo) i HSQC (desno) spektri kompleksa 29