

# Sinteza bis-1,2,3-triazolnih derivata heterocikla i njihovih metalnih kompleksa

---

Krklec, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2019

*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:149:097925>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

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





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Marko Krklec**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, lipanj 2019.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Marko Krklec**

**SINTEZA BIS-1,2,3-TRIAZOLNIH DERIVATA HETEROCIKLA I  
NJIHOVIH METALNIH KOMPLEKSA**

**DIPLOMSKI RAD**

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Silvana Raić Malić

Članovi povjerenstva:

1. Prof. dr. sc. Silvana Raić Malić
2. Dr. sc. Srećko Kirin
3. Dr. sc. Andrijana Meščić Macan

Zagreb, lipanj 2019.

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

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Silvani Raić-Malić na predloženoj temi, pomoći, uloženom trudu, savjetima te stručnom vodstvu kroz cijelu izradu diplomskog rada.*

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

*Najsrdajnije zahvaljujem i dr. sc. Berislavu Periću na rješavanju struktura, dr.sc. Zoranu Štefaniću i dr. sc. Aleksandru Višnjevcu na snimanju kristalne strukture te NMR centru za snimanje NMR spektara.*

*Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnom, razumijevanju, poticaju i podršci tijekom cijelog studiranja.*

## SAŽETAK

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 sintetizirani i mono-1,2,3-triazolni ligandi te njihovi metalni kompleksi. Bakar kataliziranom 1,3-dipolarnom cikloadicijom anilinskog, benzotiazolnog ili dipiridinskog alkina i aromatskih azida priređeni su 1,2,3-triazolni ligandi **3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11a**, **11b**, **11c**, **11d** i **14**. Spojevi **3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11b**, **11d** korišteni su kao ligandi u sintezi kompleksa **18-26** s metalima Zn(II) i Cu(II). Ligand **7c** je, zbog svoje topljivosti i djelotvorne sinteze, korišten za dodatne karakterizacije u sintezi metalnih kompleksa. Kristalna struktura liganda **11a** i kompleksa **27** određena je difrakcijom X-zraka na monokristalu. Komplex liganda **7c** karakteriziran je spektroskopijom NMR, UV/Vis i IR. Strukture novopriređenih spojeva potvrđene su spektroskopijom  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR te spektrometrijom HRMS.

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

## SUMMARY

The aim of this work was the synthesis of bis-1,2,3-triazole ligands and their metal complexes. In this work mono-1,2,3-triazole ligands and their metal complexes were also prepared. 1,2,3-triazole ligands **3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11a**, **11b**, **11c**, **11d** and **14** were prepared by copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reaction of alkynes and azides. Compounds **3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11a**, **11b**, **11c**, **11d** and **14** were used as ligands in the synthesis of Zn(II) and Cu(II) metal complexes **18-26**. Ligand **7c** was chosen due to its good solubility and efficient synthesis as the representative ligand for further preparation and characterization of metal complexes. The crystal structures of ligand **11a** and complex **27** were determined by single crystal X-ray diffraction. Complexes of ligand **7c** were characterized by NMR, UV/Vis and IR spectroscopy. The structures of compounds have been confirmed by <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy and by spectrometry HRMS.

Keywords: 1,2,3-triazoles, „click“ chemistry, metal complexes, UV/Vis spectroscopy, IR spectroscopy

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	4
2.1. „Klik“ kemija .....	5
2.2. Metalni kompleksi 1,2,3-triazola .....	9
2.3. Karakterizacija liganada i metalnih kompleksa .....	13
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	18
3.1 Opće napomene .....	19
3.2. Pregled sintetiziranih alkena i 1,2,3-triazolnih derivata .....	20
3.3. Sinteza alkinih derivata .....	21
3.4. Sinteza 1,2,3-triazolnih derivata.....	23
3.5. Hidroliza estera .....	29
3.6. Sinteza biokonjugata .....	29
3.7. NMR probe metalnih kompleksa i kristalizacija.....	30
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	35
4.1. Sinteza spojeva.....	36
4.2. Analiza <sup>1</sup> H- i <sup>13</sup> C-NMR spektara.....	38
4.3. UV/VIS titracija metalnog kompleksa .....	45
4.4. IR spektroskopija.....	47
4.5. Kristalografska struktura .....	49
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	54
<b>6. LITERATURA</b> .....	56
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	59
<b>8. PRILOZI</b> .....	61

**1. UVOD**



Na mnoge načine želimo poboljšati kvalitetu života, a jedan od tih načina je i borba protiv zloćudnih bolesti koje nam danas uvelike skraćuju životni vijek. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije za 2018. godinu od posljedica raka umrlo je 9,6 milijuna ljudi dok ih je 18,1 milijuna novo oboljelih širom svijeta.<sup>1</sup> Od svih dijagnosticiranih tumora u slabije razvijenim državama potvrđeno je oko 57 % novih slučajeva tumora dok se oko 35 % svih novih slučajeva odnosi na one u razvijenim državama. Možemo primijetiti da to i nije velika razlika s obzirom da razvijene države posjeduju bolje organiziranu zdravstvenu zaštitu, bolju opremljenosti i mogućnost liječenja. Pojava tumora prostate, debelog crijeva, dojke u žena i raka pluća je nekoliko puta veća u razvijenijim zemljama u usporedbi s manje razvijenim gdje je najveća zastupljenost raka jetre, želuca i vrata maternice.<sup>2</sup> Najveća smrtnost i najveći broj novo dijagnosticiranih zloćudnih tumora u svijetu odnosi se na rak pluća, zatim slijede rak dojke, debelog crijeva, jetre i na kraju grlića maternice. Podaci o smrtnosti i broju novo dijagnosticiranih zloćudnih tumora za 2018. godinu na svjetskoj razini prikazani su u tablici 1.<sup>1</sup>

**Tablica 1.** Podaci o najučestalijim tumorima za 2018. godinu

	<b>Novi slučajevi</b>	<b>Umrli</b>
<b>Rak pluća</b>	2,09 milijuna	1,76 milijuna
<b>Rak dojke</b>	2,09 milijuna	0,63 milijuna
<b>Rak debelog crijeva</b>	1,80 milijuna	0,86 milijuna
<b>Rak prostate</b>	1,28 milijuna	0,31 milijun
<b>Rak želuca</b>	1,03 milijuna	0,78 milijuna

Mnoge kancerogene tvari uzrokuju abnormalan rast stanica i mogu izazvati nastanak nakupina stanica, koje jednim imenom zovemo tumor. Tvari koje uništavaju zloćudne stanice zaustavljajući njihov rast i diobu nazivaju se citostatiki, a strukturna jedinica koja je prisutna u velikom broju citostatika je upravo 1,2,3-triazolni prsten koji nam reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije omogućava hibridizaciju odnosno povezivanje dvaju ili više aktivnih podjedinica.

Sinteza 1,2,3-triazola odvija se 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i alkina kataliziranom Cu(I), nazvanom „klik“ kemijom. Posljednjih desetak godina upotreba „klik“ kemije u izrazitom je usponu, zbog jednostavnosti korištenja, upotrebe manje štetnih kemikalija, stereospecifičnosti te nastanka stabilnijeg produkta u većem iskorištenju, koji se lako može izolirati. Zbog navedenih svojstava „klik“ kemija se može svrstati u zelenu kemiju.

Uz dobro antitumorsko djelovanje, spojevima koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten, pripisuje se i dobro antibakterijsko, antialergijsko i anti-HIV djelovanje. 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 metalnih iona.<sup>3,4</sup>

**2. OPĆI DIO**

## 2.1.,,Klik“ kemija

Američki znanstvenici Kolb, Finn i Sharpless su 2001. godine objavili rad koji je doveo do revolucije u organskoj kemiji. Riječ je o načinu sinteze heterocikličkih prstena na novi i brži način, s odmakom od starog načina sinteze. Danas to poznajemo pod nazivom „klik“ kemija.<sup>5</sup>

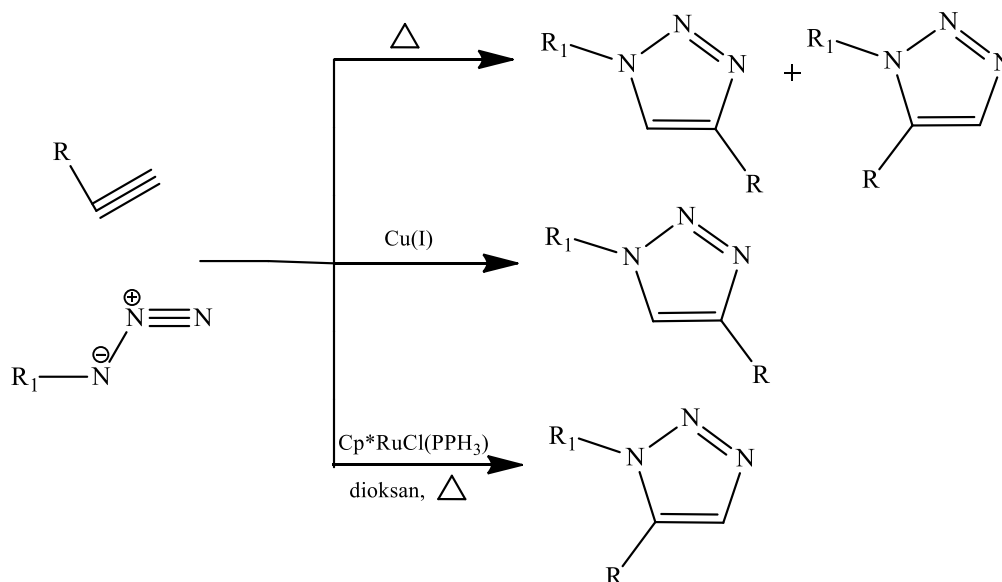
Pod pojmom „klik“ kemije podrazumijevamo skupinu moćnih, vrlo pouzdanih i selektivnih reakcija kojima dobivamo veće jedinice iz onih manjih, stvaranjem veze ugljik-heteroatom. Općenito, reakcija mora biti širokog opsega, mora dati visoka iskorištenja neovisno o polaznim supstancama, nusprodukti se moraju lako ukloniti, bez upotrebe kromatografskih postupaka, te moraju biti stereospecifične, ali ne nužno i enantioselektivne. Nusprodukti se moraju moći ukloniti nekom nekromatografskom metodom, kao što su kristalizacija ili destilacija. Dobiveni produkt treba biti stabilan u fiziološkim uvjetima, što, između ostalog, podrazumijeva temperaturu od 20–40 °C, atmosferski tlak i pH od 6-8. Neke reakcije koje zadovoljavaju ove uvjete su: cikloadicije nezasićenih spojeva (posebice 1,3-dipolarna cikloadicija), Diels-Alderove reakcije, nukleofilne supstitucije (npr. Reakcije epoksida), adicije na C-C višestruke veze (epoksidiranje, dehidroksiliranje, Michaelova adicija). Uz sve navedeno, potrebni su lako dostupni početni reagensi te korištenje takozvanih „zelenih“ otapala, tj. otapala koja ne zagađuju okoliš, primjerice voda, superkritične tekućine, eutektična otapala.<sup>5-7</sup>

Sumiranjem svih saznanja i uvjeta dobivamo krilaticu „klik“ kemije koja glasi: „Sva istraživanja moraju biti ograničena na molekule koje se lako sintetiziraju.“<sup>7</sup>

### 2.1.2. Huisgenova cikloadicija

Huisgenova cikloadicija je reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije između azida i terminalnog alkina bez katalizatora. Prvi ju je izveo njemački kemičar R. Huisgen 1963. godine. On je zagrijavanjem alkina i azida izolirao dva produkta 1,4 i 1,5-disupstituirani triazolni prsten u približnom omjeru 1:1,<sup>8</sup> no problem je bio u tome što je reakcija vrlo spora, zahtjeva visoku temperaturu ili visok tlak te nije u potpunosti u skladu s načelima „klik“ kemije. Tome su doskočili danski kemičar Meldali i američki znanstvenik Sharpless, koji su istovremeno otkrili da Cu(I)- katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija daje samo 1,4-regioizomer. Kada nam je cilj

dobiti 1,5-regioizomerni produkt, u reakcijsku smjesu dodaje se kompleks pentametil-ciklopentadienil-rutenij ( $\text{Cp}^*\text{Ru}$ ) (Shema 1).<sup>9</sup>



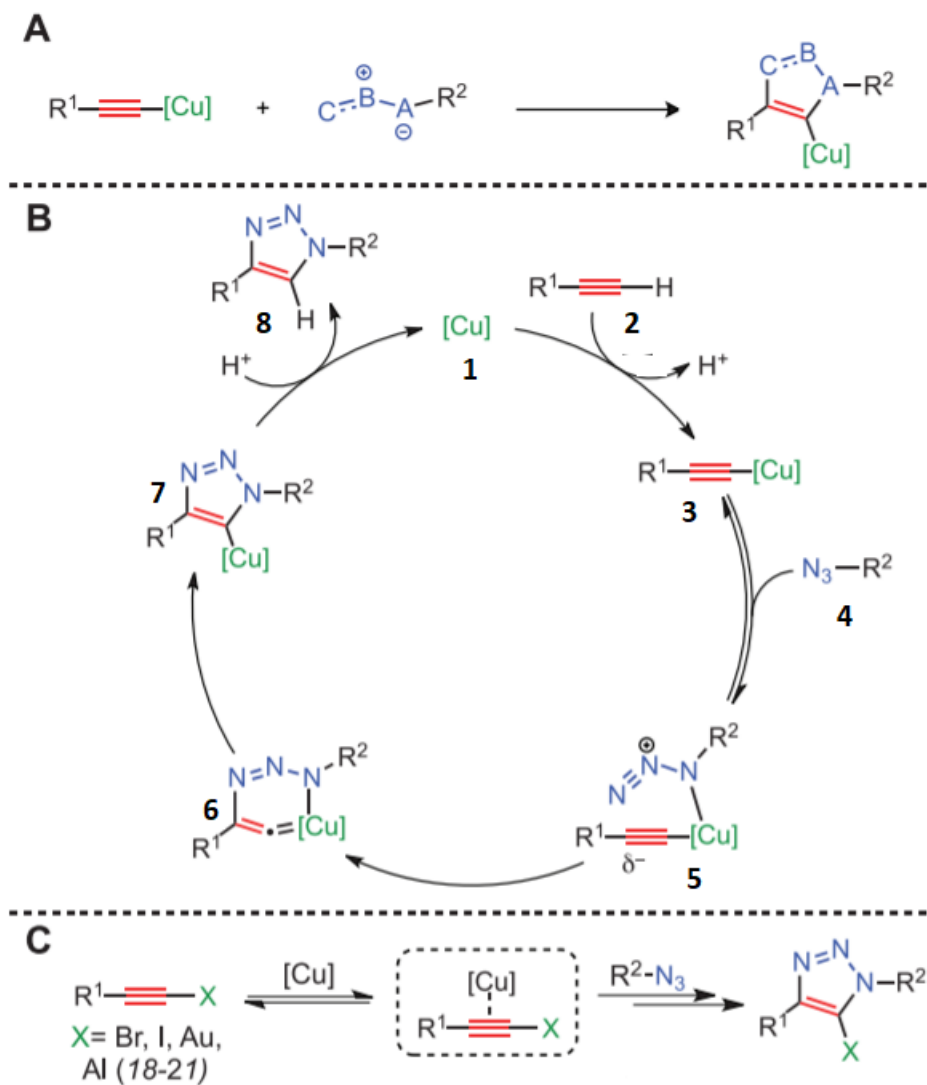
**Shema 1.** Produkti katalizirane i nekatalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije

Azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom (CuAAC) je regioselektivna, kemoselektivna i može se provoditi u vodenom mediju na sobnoj temperaturi čime zadovoljava kriterije „klik“ kemije. Kao katalizatori se mogu koristiti bakrene soli, primjerice CuI ili CuBr. Također, mogu se koristiti i Cu(II) soli (najčešće bakrov sulfat ili bakrov-(II)-acetat) kao izvor Cu(II), koji se *in situ* prevodi u Cu(I) pomoću redukcijskog sredstva kao što je natrijev askorbat ili obična bakrena žica. U zadnjih nekoliko godina objavljene su stotine radova koji opisuju sintetske mogućnosti reakcije bakar(I)-katalizirane alkin-azid cikloadicije (CuAAC) u bioznanostima. Prednosti ove reakcije opisane su u detalje, a koristi se u sintezi lijekova, biokemiji, sintezi biokonjugata, genskoj terapiji, bioseparaciji i dijagnostici. Jedna od glavnih prednosti je to što je reakcija CuAAC kemoselektivna reakcija i može se koristiti za modificiranje visoko funkcionalnih biomolekula kao što su polipeptidi, nukleinske kiseline ili polisaharidi.<sup>10</sup>

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

Katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija, odnosno CuAAC, odvija se od  $10^7$  do  $10^8$  puta brže od nekatalizirane reakcije. Može se provesti u širokom rasponu temperatura i pH vrijednosti te u raznim otapalima. Nekromatografskim metodama se izolira čisti produkt.<sup>11</sup> Funkcija katalizatora

Cu(I) je da smanjuje energiju aktivacije reaktanata čime dovodi do bržeg odvijanja kemijske reakcije.



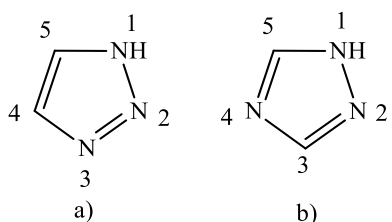
**Shema 2.** Pretpostavljeni mehanizam CuAAC reakcije

Shema 2 prikazuje pretpostavljeni mehanizam CuAAC reakcije koji započinje koordinacijom terminalnog alkina na Cu(I) prilikom čega dolazi do izdvajanja liganda. U ovom stupnju dobijemo bakrov acetilid (**3**). U idućem stupnju, dolazi do zamjene jednog liganda s azidom, pri čemu bakrov kompleks veže dušik vezan na supstituent R. U ovom stupnju dolazi do formiranja intermedijera **5**. Nakon toga dolazi do napada terminalnog dušika u intermedijeru **5** na C2 atom acetilida te nastaje šesteročlani Cu(III) kompleks **6**. Iz tog neobičnog šesteročlanog Cu(III)

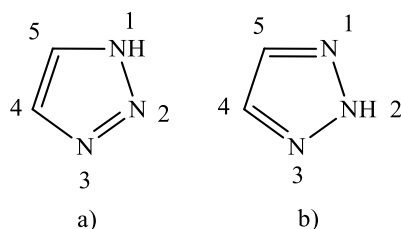
kompleksa nastaje, u idućem stupnju, peteročlani spoj **7**, koji proteolizom na kraju daje željeni produkt, odnosno 1,2,3-triazolni prsten.<sup>12,13</sup>

### 2.1.3. Triazoli

Općenito, triazol je peteročlani heterociklički aromatski prsten koji sadrži tri dušikova atoma. Javlja se u dvije izomerne strukture, 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol (slika 1). Iako triazoli nisu pronađeni u prirodi, istraživanja pokazuju mogućnost njihove široke primjene. Primjenjuju se u industriji kao boje i bjelila za vlakna, kao inhibitori korozije za mnoge metale i legure, i kao agrokemikalije u obliku herbicida, fungicida te antibakterijskih preparata.<sup>14</sup> Supstitucija na prstenu 1,2,3-triazola moguća je na položajima 1, 4 i 5.



**Slika 1.** 1,2,3-triazol (a) i 1,2,4-triazol (b)

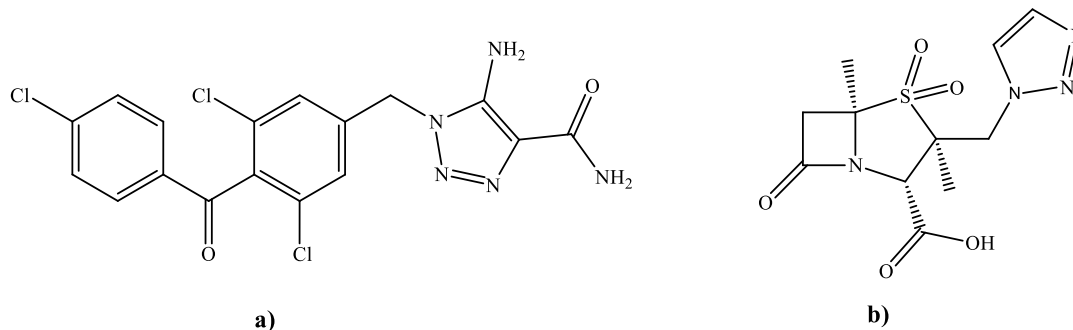


**Slika 2.** Tautomerni oblici 1*H*-1,2,3-triazola (a) i 2*H*-1,2,3-triazola (b)

Također su moguća i dva tautomerna oblika, ovisno o vezanju vodikovog atoma na dušikove atome (slika 2).

Velik broj različitih bioaktivnih molekula posjeduje u svojoj strukturi 1,2,3-triazolni prsten. Ti spojevi imaju antifungalna, antibakterijska, antialergijska, antiinflamatorna svojstva, te se koriste kao lijekovi protiv tuberkuloze i HIV-a. Neki od lijekova koji se trenutno nalaze na

tržištu, a sadrže triazolni prsten u svojoj strukturi jesu: tazobaktam, cefatrizin i karboksiamidotriazol.<sup>15</sup> Karboksiamidotriazol (CAI), čija je struktura prikazana na slici 3, posjeduje antitumorsko djelovanje te se koristi u liječenju tumora prostate i dojke.  $\beta$ -laktamski antibiotik tazobaktam, čija je struktura prikazana na slici 3, je inhibitor bakterijskog enzima  $\beta$ -laktamaze te cefalosporin cefatrizin koji pokazuje izvrsnu aktivnost protiv gram-pozitivnih bakterija, te inhibira bakterije *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus mirabilis*.



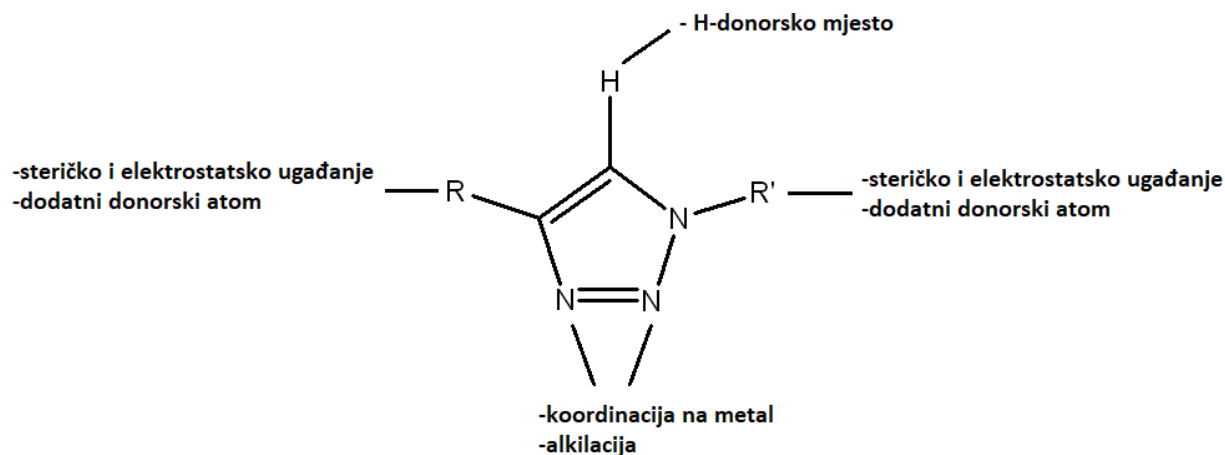
**Slika 3.** a) Karboksiamidotriazol (CAI) i b) tazobaktam

Supstituirani 1,2,3-triazoli dobivaju se Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom, koja u prisustvu Cu ili Ru kao katalizatora ispunjava kriterije „klik“ kemije.

## 2.2. Metalni kompleksi 1,2,3-triazola

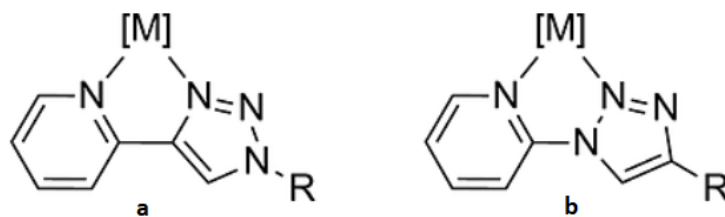
1,2,3-triazoli potencijalno su svestrani ligandi za koordinaciju metala jer posjeduju nekoliko donorskih mjesta.<sup>16</sup> Postoji više načina kojim se triazolni ligandi mogu kombinirati s prijelaznim metalima (slika 4).<sup>17</sup>





**Slika 4.** Funkcionalni potencijal 1,2,3-triazola za koordinacijsku kemiju

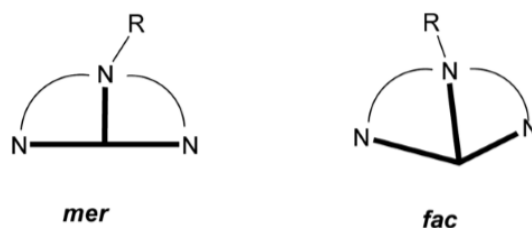
1,2,3-triazolna komponenta je zbog jednostavnosti pripreme i mogućnosti povezivanja različitih funkcionalnih skupina našla primjenu u dizajniranju liganada. Triazoli dobiveni reakcijom CuAAC posjeduju dva atoma dušika pogodna za koordinaciju metala, pri čemu je položaj N-3 više bazičan nego N-2 (slika 5). Uključivanjem različitih donorskih funkcionalnih skupina u položaju R i R' alkinskih i azidnih prekursora omogućena je primjena širokog spektra kelatnih liganada. Osim toga, vodikov atom na poziciji C-5 omogućuje primjenu anionskih triazolida preko C-H aktivacije. Kod alkiliranja u položaju N-3, deprotonacija ove relativno kisele C-H veze dovodi do stvaranja abnormalnih mezoionskih *N*-heterocikličnih karbena.<sup>17</sup> U posljednjih desetak godina došlo je do vrlo velike primjene reakcije CuAAC kod dizajniranja novih sustava liganada za metalne komplekse.



**Slika 5.** Koordinacija preko N-3 (a) i N-2 (b) atoma 1,2,3-triazolnog prstena

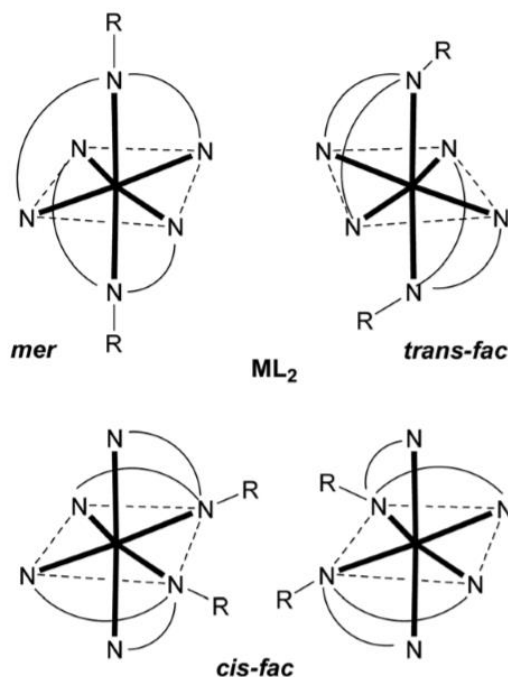
### 2.2.1. Metalni kompleksi tridentatnih liganda

Kompleksi prijelaznih metala (M) s tridentatnim ligandima tvore komplekse tipa ML i  $ML_2$ . Kod ML stehiometrije se tridentatni ligandi mogu vezati za središnji metalni ion na dva različita načina, meridijalno (*mer*) ili facijalno (*fac*) (slika 6), a na ostala koordinacijska mjesta vežu se protuioni i/ili molekule otapala.<sup>18</sup>



**Slika 6.** Geometrijski izomeri metalnih kompleksa ML stehiometrije

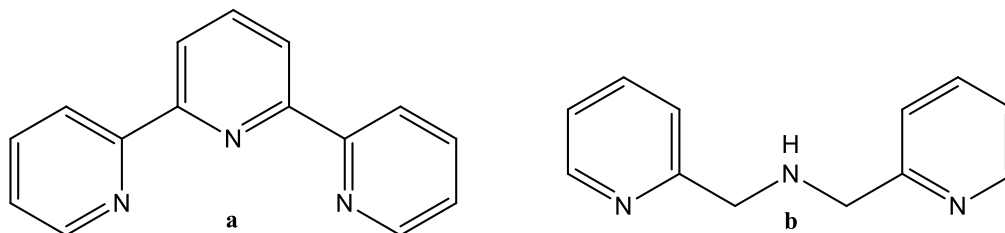
Kompleksi  $ML_2$  stehiometrije, koji sadrže tridentatni ligand s dva identična terminalna koordinacijska mjesta, formiraju nekoliko geometrijskih izomera, meridijalni (*mer*), *trans*-facijalni (*trans-fac*) i  $\Delta$  ili  $\Lambda$  *cis*-facijalni (*cis-fac*) (slika 7).<sup>18</sup>



**Slika 7.** Geometrijski izomeri metalnih kompleksa  $ML_2$  stehiometrije

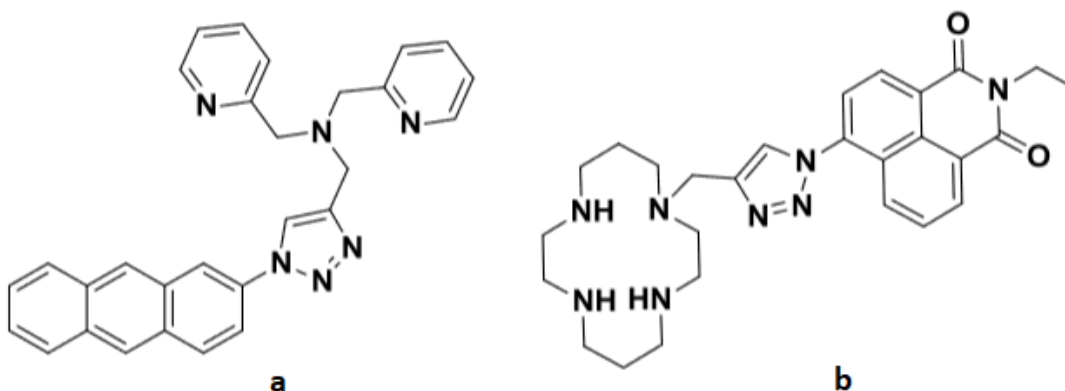
Polipiridilni ligandi te njihovi kompleksi prijelaznih metala privlače značajan interes u području bioloških ispitivanja i znanosti materijala. Među polipiridilnim ligandima, tridentatni ligandi s

dva identična terminalna koordinacijska mjesta poput terpiridina i bis(2-pikolil)amina (slika 8) istražuju se kao građevni blokovi u brojnim područjima, uključujući kemosenzore, katalizatore te u svrhu biomedicinske primjene.<sup>17</sup>



**Slika 8.** Terpiridin (a) i bis(2-pikolil)amin (b)

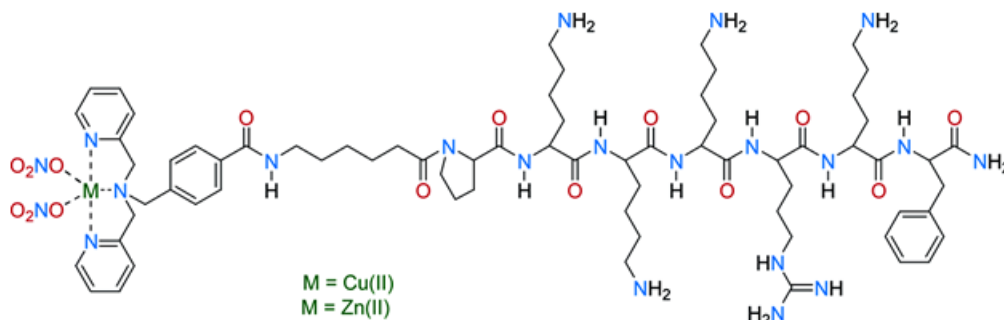
Tridentatni ligandi koriste se u sintezi kompleksa s prijelaznim metalima i to najčešće Fe(II), Ru(II), Co(II), Zn(II) i Cu(II). Jedan od ključnih regulatora važnih bioloških procesa upravo je Zn(II). Naime, Zn(II) indikatori vezanjem Zn(II) mijenjaju intenzitet i/ili frekvenciju fluorescencije te time omogućuju 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 drugo. Spojevi koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten, a razvijeni su kao fluorescentni indikatori Zn(II) prikazani su na slici 9.<sup>16</sup>



**Slika 9.** Primjeri 1,2,3-triazolnih liganada kao fluorescentnih indikatora Zn(II)

Koncentracija i lokalizacija metalnih iona u stanici važan je parametar za ispravnu funkciju stanice. Kontrola unosa i lokalizacija metalnih iona u stanici izazov je za medicinsku anorgansku kemiju i anorgansku biokemiju. Za takve sustave predlaže se korištenje biokonjugata metal-

kelirajućih liganada povezanih s fiziološki aktivnim peptidima. Primjer takvog spoja prikazan je na slici 10.<sup>18</sup>



**Slika 10.** Biokonjugat metal-kelirajućeg liganda povezanog s fiziološki aktivnim peptidom

## 2.3. Karakterizacija liganada i metalnih kompleksa

### 2.3.1. NMR spektroskopija

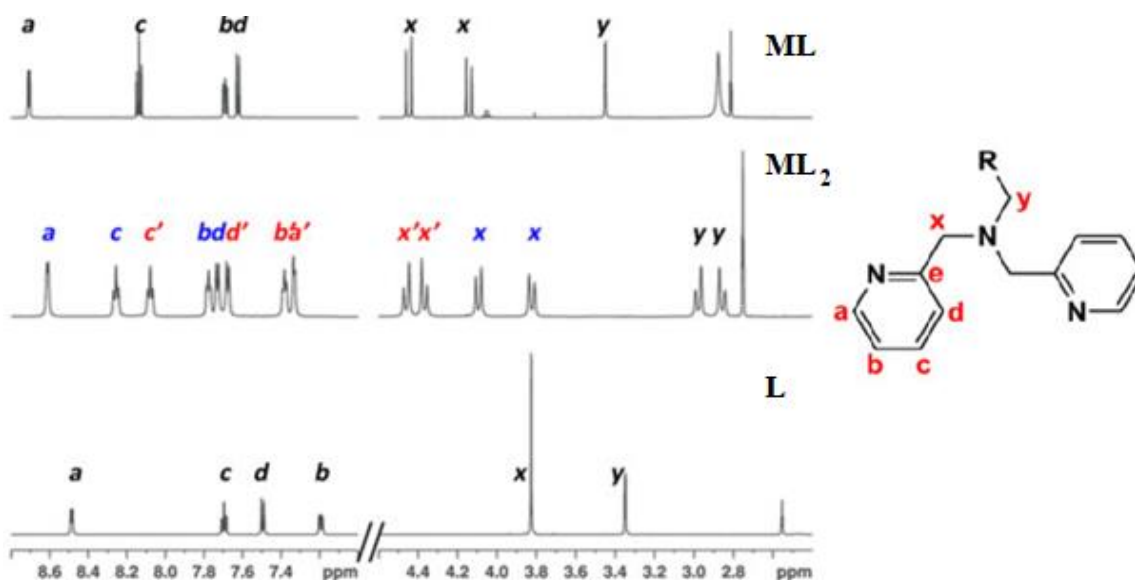
Nuklearna magnetska rezonancija je nezaobilazna tehnika u identifikaciji i određivanju struktura organskih spojeva, te u izučavanju dinamike i svojstava molekula u tekućem i čvrstom stanju. Ova vrsta spektroskopije uključuje energijske promjene atomskih jezgara, za što je nužno magnetsko polje da bi se te promjene zapazile. NMR se primjenjuje u medicinskoj dijagnostici, za kliničke pretrage i praćenje metaboličkih procesa, u prehrambenoj tehnologiji i biotehnologiji, u poljoprivredi za utvrđivanje vlažnosti i sastava žitarica, praćenje štetnih tvari u tlu, u kemijskoj industriji za određivanje čistoće i sastava produkata reakcija, otapala i tako dalje. Elementi koji su najčešće prisutni u organskim spojevima su ugljik i vodik. Stoga dvije jezgre koje se najčešće istražuju u NMR-u u organskoj kemiji jesu vodik ( $^1\text{H}$ ) i manje zastupljeni izotop ugljika ( $^{13}\text{C}$ ). Da bi jezgra bila magnetski aktivna i mogla proizvesti signal magnetske rezonancije ona mora imati neparan broj protona odnosno neutrona ili neparan broj protona i neutrona (maseni broj).  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  zadovoljavaju taj uvjet.<sup>19</sup>

Zhu i suradnici koristili su spektroskopiju NMR za karakterizaciju kompleksa di(2-piridilmetil)amina s dijamagnetičnim cinkom(II). Primjer metalnog kompleksa liganda s cinkom

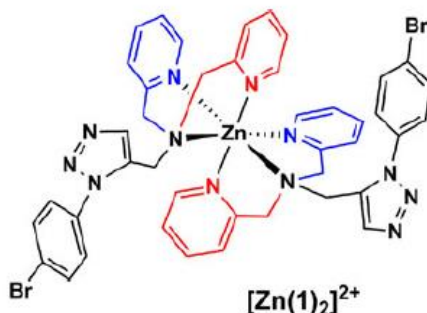
(II) možemo vidjeti na slici 11 gdje su prikazani NMR spektri za ligand, kompleks ML i kompleks ML<sub>2</sub>. Odabrani spoj pokazuje signale za piridilne protone liganda koji su označeni slovima a-d te metilne protone liganda označene s x-y. <sup>1</sup>H NMR spektar za navedeni ligand (slika 11, dolje) pokazuje da su dvije piridilmetilne skupine kemijski ekvivalentne. Piridilni i propargilni metileni (označeni kao x, y) su singleti na 3,83 ppm i 3,35 ppm.<sup>20</sup>

Nakon stvaranja kompleksa ML svi se protonski signali pomiču prema nižem polju (slika 11, vrh). Odsjenjenje protona objašnjava se induktivnim učinkom pozitivno nabijenog iona cink(II). Metilenski protoni (označeni kao x) pored 2-piridila sada nisu ekvivalentni, jer su dio kinetički stabilnih peteročlanih koordinacijskih prstenova. Stoga su uočena dva dubleta za dva x-metilenska protona.<sup>20</sup>

<sup>1</sup>H NMR spektar za kompleks ML<sub>2</sub> (slika 11, srednji spektar) pokazuje osam aromatskih i šest alifatskih protona koji su jednako integrirani. To nam govori da dvije 2-piridilmetilne skupine više nisu kemijski ekvivalentne te dobivamo dva seta piridilnih protona (a-d i a'-d') i to nam ukazuje da se u otopini radi o *cis-fac* izomeru (slika 13).<sup>20</sup>



**Slika 11.** <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) spektri za ligand (donji), ML kompleks (gornji) i ML<sub>2</sub> kompleks (srednji)<sup>20</sup>

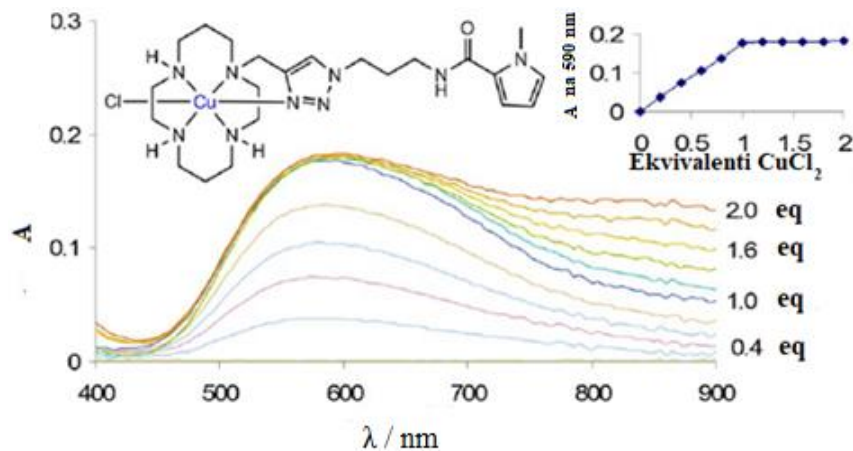


**Slika 12.** Cis-facijalni (*cis-fac*) izomerni oblik istraživanog sličnog kompleksa

### 2.3.2. UV/VIS spektrofotometrija

Ultraljubičasta-vidljiva spektroskopija se najviše koristi za detektiranje konjugiranih sustava koji imaju snažne apsorpcije, a važni su prijelazi koji uključuju p orbitale i njihove nepopunjene parove ( $n =$  nevezujuće). UV-VIS spektroskopija istražuje elektronske prijelaze molekule koji ovise o vrsti veza u molekuli. Molekula mora imati naizmjenični niz dvostrukih i jednostrukih veza, nazvanih istegnuti  $\pi$  sustav, jer molekulske orbitale predstavljaju naizmjenične dvostruke i jednostruke veze. Ultraljubičasta-vidljiva spektroskopija (UV = 200-400 nm, VIS = 400-800 nm) odgovara pobuđivanju elektrona između energijskih nivoa koji odgovaraju molekulskim orbitalama sustava.<sup>19</sup>

U istraživanjima vezanim za medicinsku kemiju važno je opisati kompleksiranje metala prije procjene njihovih interakcija s DNA. Jedan od načina te procjene je UV-VIS titracija liganda sa solima metala. Todd i suradnici opisali su kompleksiranje bakra(II) i cikličkog liganda te je na slici 13 prikazana UV-VIS titracija liganda s bakar(II) kloridom u metanolu koja je dovela do pojave apsorpcije u UV-VIS spektru na valnoj duljini od 590 nm. Maksimalna apsorpcija dosegnuta je s dodatkom jednog ekvivalenta  $CuCl_2$  što ukazuje na formiranje kompleksa ML. Stehiometrija kompleksiranja od 1:1 potvrđena je na grafu na kojem je prikazana apsorpcija na valnoj duljini maksimuma (590 nm), ovisno o dodanim ekvivalentima  $CuCl_2$  (slike 13, gornji desni kut).<sup>21</sup>



Slika 13. UV-VIS spektar za titraciju prikazanog liganda s  $\text{CuCl}_2$ <sup>21</sup>

### 2.3.3. IR spektroskopija

Spektar IR najčešće se dobiva mjerenjem apsorpcije IR-zračenja, premda se koriste i IR-emisija i refleksija. Spektar IR nekog spoja daje važne informacije o njegovog kemijskoj i molekulskoj strukturi, a može se podijeliti u dva područja: područje funkcionalnih skupina ( $4000\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ ) i područje otiska prsta ( $< 1000\text{ cm}^{-1}$ ). Najviše informacija kod interpretacije IR spektara dobije se iz područja funkcionalnih skupina (polarne kovalentne veze). Neke funkcionalne skupine mogu se vidjeti kao kombinacija različitih vrsta veza. Npr. ester, COOR sadrži C=O i C-O veze. U području otiska prsta asigniranje je otežano zbog kompleksnosti spektra.<sup>19</sup>

U tablici 2 možemo vidjeti rezultate istraživanja kojeg su proveli Popović i suradnici koji su istraživali tridentatne ligande koji kao donorske atome imaju dva karbonilna kisika i jedan amino dušik. Usporedbom spektara nikel(II) i kobalt(II) kompleksa s istim ligandom nađeno je da su valni brojevi za C=O istezanja nešto viši kod nikel(II) kompleksa. To ukazuje na veće slabljenje C=O veze pri koordinaciji na kobalt(II) u usporedbi s niklom(II), odnosno na jaču koordinativnu vezu kisika s kobaltom(II) nego niklom(II).<sup>22</sup>

Tablica na slici sadrži izračunate i eksperimentalne IR valne brojeve ( $\text{u cm}^{-1}$ ) za vibracije C=O istezanja kompleksa nikla(II) i kobalta(II) s iminodiacetatnim ligandima u vakuumu.<sup>22</sup>

**Tablica 2.** Izračunate i eksperimentalne vrijednosti IR valnih brojeva za komplekse s Ni(II) i Co(II) <sup>22</sup>

	M(II)	H-imida	Meimda	Etimda	<i>n</i> - Primda	<i>i</i> - Primda	<i>n</i> - Buimda	<i>i</i> - Buimda	<i>t</i> - Buimda
<b>BP86/6-311G</b>	Ni	1665, 1672	1661, 1666	1661, 1666	1661, 1665	1659, 1663	1660, 1665	1659, 1668	1657, 1662
	Co	1664, 1670	1662, 1663	1660, 1663	1660, 1663	1657, 1661	1660, 1663	1657, 1666	1657, 1658
<b>B3LZP/6-31G</b>	Ni	1669, 1676	1666, 1671	1665, 1674	1664, 1674	1664, 1668	1664, 1673	1664, 1673	1663, 1667
	Co	1669, 1675	1667, 1668	1665, 1669	1665, 1669	1662, 1667	1665, 1668	1662, 1671	1662, 1664
<b>Exp.</b>	Ni	-	1665	1674	1655, 1676	1673	1677	1669	1674
	Co	-	1665	1674	1652, 1675	1674	1675	1673	1661



**3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1 Opće napomene

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

Kromatografija na koloni provedena je kroz silikagel (*Fluka*, 0,063-0,2 mm) i aluminijev oksid. Staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens je korištena odgovarajuća smjesa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH.

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

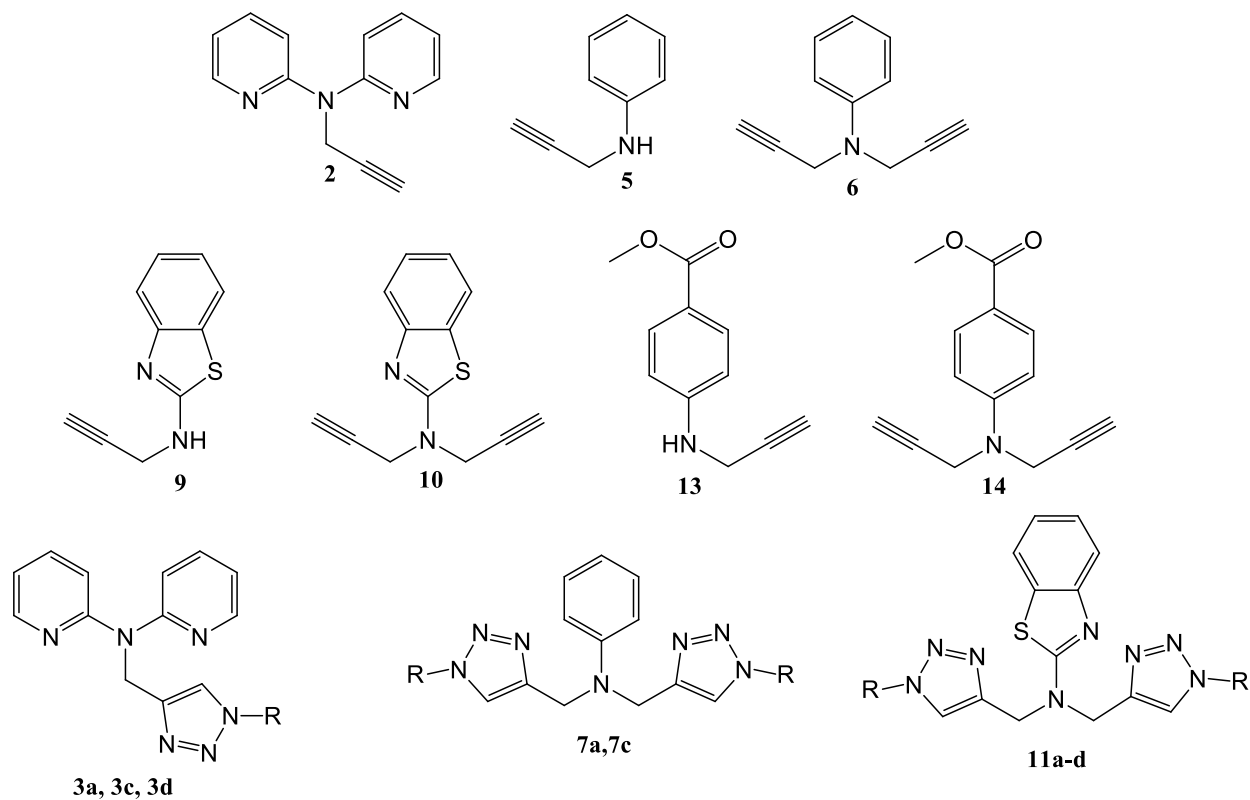
Spektri <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u DMSO-*d*<sub>6</sub>, acetonitrilu-*d*<sub>3</sub> ili metanolu-*d*<sub>4</sub> i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema signalu tetrametilsilana na δ 0,0 ppm za <sup>1</sup>H i prema signalu DMSO δ39.50 ppm za <sup>13</sup>C. Pojedine rezonancije su pridružene na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i H-H konstante sprege.

UV/Vis spektri snimljeni su na Varian Cary 100 spektrofotometru, koristeći kvarcnu kivetu debljine 1 cm.

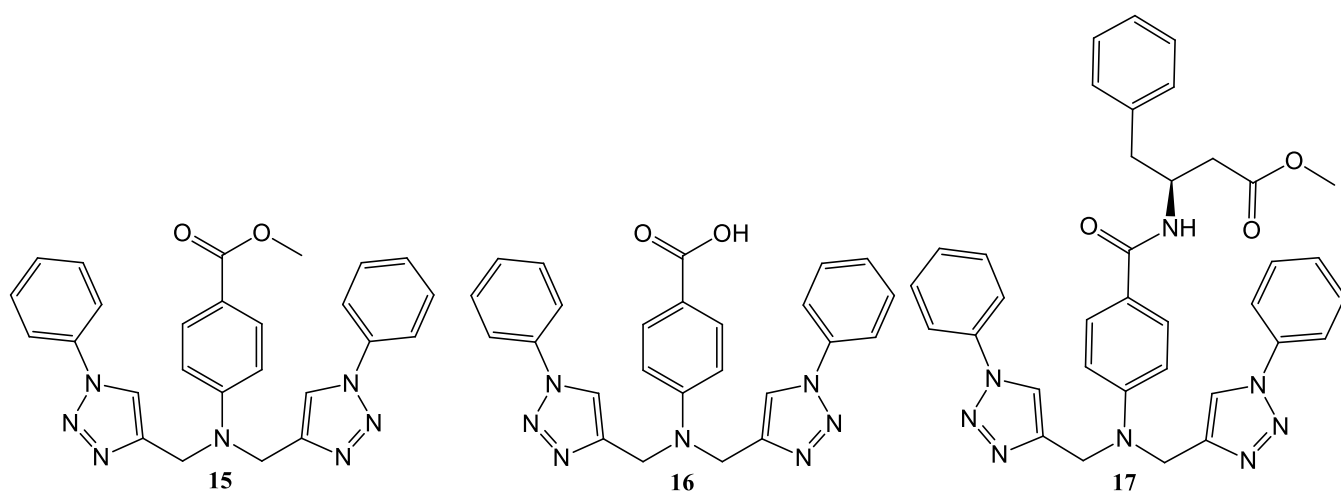
IR spektri snimljeni su na Bruker Alpha FT-IR spektrometru (1700-350 cm<sup>-1</sup>).

Rendgenska difrakcija na monokristalu provedena je na Oxford difrakcijskom Xcalibur CCD difraktometru pomoću monokromatskog Cu-Kα (λ = 1,54184 Å) zračenja.

### 3.2. Pregled sintetiziranih alkina i 1,2,3-triazolnih derivata



	3a, 7a, 11a	11b	3c, 7c, 11c	3d, 11d
R				



### 3.3. Sinteza alkinih derivata

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

Di(piridin-2-il)amin (spoj **1**) (500,0 mg; 2,92 mmol) otopljen je u 15,0 mL DMF-a. Zatim je dodan NaH (101,4 mg; 4,23 mmol). Reakcijska se smjesa miješa na sobnoj 1,5 sat uz propuhivanje argonom. Nakon toga dodan je propargil-bromid (0,3 mL; 4,01 mmol). Napredak reakcije praćen je TLC-om i miješanje je zaustavljeno nakon 24 sata. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je kromatografijom na koloni uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (100 : 1). Dobivena je smeđa smola spoja **2** (529,3 mg; 84,3%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.38–8.30 (2H, m, H-3, H-3'), 7.70–7.68 (2H, m, H-5, H-5'), 7.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6, H-6'), 7.01–6.98 (2H, m, H-4, H-4'), 4.93 (2H, s, H-1'), 3.00 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, H-3'').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.08 (C1, C-1'), 148.36 (C-3, C-3'), 138.18 (C-5, C-5'), 118.14 (C-4, C-4'), 114.79 (C-6, C-6'), 81.75 (C-2''), 73.55 (C-3''), 37.40 (C-1'').

#### 3.3.2. Priprava *N*-(prop-2-inil)benzenamina (**5**) i *N,N*-di(prop-2-inil)benzenamina (**6**)<sup>23</sup>

Anilin (spoj **4**) (1,4 mL; 15,48 mmol) otopljen je u 50,0 mL acetona. Nakon toga dodan je K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,36 g; 77,30 mmol). Reakcijska smjesa propuhivana je dušikom 1 sat. Zatim je dodan propargil-bromid (5,9 mL; 77,30 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 24 sata na temperaturi refluksa. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Ostatak nakon uparavanja otopljen je u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50,0 mL) te je otopina ekstrahirana vodom (50,0 mL). Organski sloj uparen je pri sniženom tlaku i pročišćen kromatografijom na koloni uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (100 : 1). Dobiveni su smeđe ulje spoja **5** (210,1 mg; 10,3%) te narančasto ulje spoja **6** (2,07 g; 79,0%).

#### Spoj **5**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.12–7.07 (2H, m, H-3,5), 6.65–6.58 (3H, m, H-2,4,6), 5.94–5.90 (1H, m, NH), 3.84 (2H, s, H-1'), 3.05–3.01 (1H, m, H-3').

## Spoj 6

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.26–7.20 (2H, m, H-3,5), 6.92 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz, H-2,6), 6.79 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz, H-4), 4.13 (4H, s, H-1', H-1''), 3.13 (2H, t,  $J = 2.3$  Hz, H-3', H-3'').

**3.3.3. Priprava *N*-(prop-2-inil)benzotiazol-2-amina (9) i *N,N*-di(prop-2-inil)benzotiazol-2-amina (10)**

Benzo[*d*]tiazol-2-amin (spoj 8) (2,88 g; 19,17 mmol) otopljen je u 100,0 mL acetona te je dodan  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14,12 g, 102,18 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 1,5 sat na temperaturi refluksa nakon čega je dodan kalijev jodid (1,60 g; 9,59 mmol) i propargil-bromid (1,8 mL; 23,00 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 24 sata na temperaturi refluksa. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je kromatografijom na koloni uz eluens  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$  (70 : 1). Dobiveni su smeđi prah spoja 9 (42,0 mg; 11,7%) T.t.= 85–90 °C te narančasto ulje spoja 10 (3,00 g; 67,3%).

## Spoj 9

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.44 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-4,7), 7.09–7.03 (2H, m, H-5,6), 4.75 (2H, s, H-1'), 4.45–4.43 (1H, m, NH), 2.74 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-3').

## Spoj 10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.86–7.80 (1H, m, H-7), 7.68–7.48 (1H, m, H-4), 7.40–7.25 (1H, m, H-6), 7.22–7.05 (1H, m, H-5), 4.09 (4H, s, H-1', H-1''), 3.35 (2H, d,  $J = 2.8$  Hz, H-3', H-3'').

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  167.13 (C-2), 152.27 (C-3a), 131.46 (C-7a), 126.57 (C-5), 122.33 (C-6), 121.85 (C-7), 119.59 (C-4), 78.66 (C-2', C-2''), 76.32 (C-3', C-3''), 40.08 (C-1', C-1'').

**3.3.4. Priprava metil-4-(prop-2-in-1-ilamino)benzoata (13) i metil-4-(di(prop-2-inil)amino)benzoata (14)**

Metil 4-aminobenzoat (spoj 12) (500,0 mg; 3,30 mmol) otopljen je u 10,0 mL suhog acetonu te je dodan  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,43 g; 17,60 mmol). Reakcijska smjesa miješa se jedan sat na temperaturi refluksa nakon čega je dodan kalijev jodid (280,0 mg; 1,65 mmol) i propargil-bromid (0,4 mL; 6,60 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 24 sata na temperaturi refluksa. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen

je kromatografijom na koloni uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Dobiveni su žuti ulje spoja **13** (67,0 mg; 10,7%) te bijeli prah spoja **14** (323,0 mg; 43,1%). T.t.= 72–76 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.90–7.77 (2H, m, H-3,5), 7.00–6.86 (2H, m, H-2,6), 4.27 (4H, s, H-1', H-1''), 3.79 (3H, s, H-8), 3.20 (2H, t, *J* = 2.3 Hz, H-3', H-3'').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 166.62 (C-7), 150.97 (C-1), 131.01 (C-3,5), 118.85 (C-4), 113.59 (C-2,6), 79.93 (C-2', C-2''), 75.57 (C-3', C-3''), 51.98 (C-8), 40.15 (C-1', C-1'').

### 3.4. Sinteza 1,2,3-triazolnih derivata

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

Spoj **2** (300,0 mg; 1,41 mmol) otopljen je u 6,0 mL metanola te je dodan azidobenzen (1,7 mL; 1,68 mmol) i bakar(II) acetat (18,0 mg; 0,10 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (100 : 1). Dobiveni je bijeli prah spoja **3a** (228,4 mg; 49,4%) T.t.= 116–118 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.55 (1H, s, H-3''), 8.33 (2H, d, *J* = 3.7 Hz, H-3, H-3'), 7.84 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-5'',9''), 7.73–7.62 (2H, m, H-6'',8''), 7.55 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, H-5, H-5'), 7.45 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, H-7''), 7.31 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6, H-6'), 6.99–6.97 (2H, m, H-4, H-4'), 5.50 (2H, s, H-1'').

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO) δ 156.63 (C-1, C-1'), 148.39 (C-3, C-3'), 146.76 (C-4''), 138.10 (C-5, C-5'), 137.04 (C-2''), 130.26 (C-6'',7'',8''), 128.95 (C-6'',10''), 121.70 (C-3''), 120.39 (C-5'',9''), 117.93 (C-4, C-4'), 115.08 (C-6, C-6'), 43.54 (C-1'').

HRMS [M+H]<sup>+</sup> rač. za C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub> 329,1515, nađeno 329,1530.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3444, 3139, 3074, 3052, 3011, 2987, 2939, 1582, 1560, 1501, 1470, 1429, 1382, 1344, 1320, 1244, 1175, 1045, 978, 876, 773, 758, 667, 605, 517, 408.

#### 3.4.2. Priprava *N*-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-*N*-(piridin-2-il)piridin-2-amina (**3c**)

Benzil-klorid (1,2 mL; 1,04 mmol) je otopljen u 4,0 mL *tert*-butanola i 4,0 mL vode te su dodani natrijev azid (54,6 mg; 0,84 mmol) i trietilamin (0,2 mL; 1,22 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 sata na sobnoj temperaturi. Nakon toga otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je otopljen u metanolu (5,0 mL) te su dodani spoj **2** (200,0 mg; 0,94 mmol) i bakar(II)

acetat (12,0 mg; 0,07 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (100 : 1). Dobiveni je smeđi prah spoja **3c** (89,4 mg; 26,6%) T.t.= 94–98 °C.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.31–8.27 (2H, m, H-3, H-3'), 7.91 (1H, s, H-3''), 7.66–7.64 (2H, m, H-5, H-5'), 7.31–7.29 (3H, m, H-7'',8'',9''), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'',10''), 7.19–7.15 (2H, m, H-6, H-6'), 6.96 (2H, dd, *J* = 6.9, 5.1 Hz, H-4, H-4'), 5.50 (2H, s, H-4''), 5.39 (2H, s, H-1'').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 156.08 (C-1, C-1'), 147.81 (C-3, C-3'), 145.15 (C-2''), 137.57 (C-5, C-5'), 136.19 (C-2''), 128.62 (C-7'',9''), 127.94 (C-8''), 127.63 (C-6'',10''), 123.45 (C-3''), 117.38 (C-4, C-4'), 114.51 (C-6, C-6'), 52.49 (C-1''), 43.12 (C-4'').

HRMS [M+H]<sup>+</sup> rač. za C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub> 343,1671, nađeno 343,1662.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3442, 3111, 3065, 1584, 1558, 1470, 1425, 1379, 1283, 1228, 1211, 775, 735, 717, 604, 456.

### 3.4.3. Priprava *N*-((1-((feniltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-*N*-(piridin-2-il)piridin-2-amina (**3d**)

Spoj **2** (100,0 mg; 0,47 mmol) otopljen je u 2,0 mL metanola te je dodan azidometil-fenil-sulfid (0,08 mL; 0,56 mmol) i bakar(II) acetat (6,0 mg; 0,03 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (200 : 1). Dobiveni je bijeli prah spoja **3d** (49,0 mg; 27,9%) T.t.= 205–208 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.29–8.27 (2H, m, H-3, H-3'), 7.70–7.60 (3H, m, H-7'',8'',9''), 7.29–7.15 (7H, m, H-4,5,6, H-4',5',6', H-3''), 6.98–6.97 (2H, m, H-6'',10''), 5.82 (2H, s, H-4''), 5.34 (2H, s, H-1'').

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO) δ 156.02 (C-1, C-1'), 147.82 (C-3, C-3'), 145.33 (C-5''), 137.57 (C-5, C-5'), 132.21 (C-2''), 130.96 (C-6'',10''), 129.13 (C-7'',9''), 127.77 (C-8''), 122.92 (C-3''), 117.40 (C-4, C-4'), 114.41 (C-6, C-6'), 51.71 (C-1''), 43.09 (C-4'').

HRMS [M+H]<sup>+</sup> rač. za C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>S 375,1392, nađeno 375,1385.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3442, 1584, 1561, 1471, 1438, 1380, 1228, 1042, 770, 754, 732, 601, 486.

**3.4.4. Priprava *N,N*-bis((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)anilin (7a)**

Spoj **6** (100,0 mg; 0,60 mmol) otopljen je u 2,0 mL metanola te je dodan azidobenzen (2,8 mL; 1,42 mmol) i bakar(II) acetat (8,0 mg; 0,04 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi te nakon toga 24 sata na temperaturi od 60 °C. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (50 : 1). Dobiveni je bijeli prah spoja **7a** (48,9 mg; 20,0 %) T.t.= 202–205 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.75 (2H, s, H-3', H-3''), 7.93–7.82 (4H, m, H-5',9', H-5'',9''), 7.65–7.53 (4H, m, H-6',8', H-6'',8''), 7.53–7.42 (2H, m, H-7', H-7''), 7.22–7.10 (2H, m, H-3,5), 6.97–6.96 (2H, m, H-2,6), 6.65 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-4), 4.81 (4H, s, H-1', H-1'').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 148.25 (C-1), 146.31 (C-4', C-4''), 137.10 (C-2', C-2''), 130.33 (C-6',8', C-6'',8''), 129.44 (C-7', C-7''), 129.03 (C-3,5), 121.78 (C-4), 120.40 (C-5',9', C-5'',9''), 117.19 (C-3', C-3''), 113.43 (C-2,6), 46.16 (C-1', C-1'').

HRMS [M+H]<sup>+</sup> rač. za C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub> 408,1937, nađeno 408,1929.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3442, 3124, 1600, 1507, 1374, 1225, 1042, 759, 745, 690, 508.

**3.4.5. Priprava *N,N*-bis((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)anilin (7c)**

Benzil-klorid (4,3 mL; 3,74 mmol) je otopljen u 6,0 mL *tert*-butanola I 6,0 mL vode te su dodani natrijev azid (182,7 mg; 2,81 mmol) I trietilamin (0,7 mL; 4,01 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 sata na temperaturi od 60 °C. Nakon toga otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je otopljen u metanolu (6,0 mL) te su dodani spoj **6** (263,0 mg; 1,56 mmol) I bakar(II) acetat (19,9 mg; 0,11 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na temperaturi od 60 °C. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (50 : 1). Dobiveni je bijeli prah spoja **7c** (318,9 mg; 46,5%) T.t.= 161–164 °C.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.59 (2H, s, H-3', H-3''), 7.37–7.29 (6H, m, H-7',8',9', H-7'',8'',9''), 7.28–7.21 (4H, m, H-6',10', H-6'',10''), 7.12–7.10 (2H, m, H-3,5), 6.85 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2,6), 6.61 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-4), 5.53 (4H, s, H-4', H-4''), 4.61 (4H, s, H-1', H-1'').



$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO)  $\delta$  147.65 (C-1), 144.80 (C-5', C-5''), 136.11 (C-2', C-2''), 128.83 (C-3,5), 128.67 (C-7',9', C-7'',9''), 128.00 (C-8', C-8''), 127.73 (C-6',10', C-6'',10''), 123.18 (C-3', C-3''), 116.46 (C-4), 112.79 (C-2,6), 52.63 (C-4', C-4''), 45.58 (C-1', C-1'').

HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  rač. za  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_7$  436,2250, nađeno 436.2249.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3442, 3117, 3068, 1599, 1504, 1455, 1368, 1222, 1054, 750, 726, 709, 693, 462.

#### **3.4.6. Priprava *N,N*-bis((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11a)**

Spoj **10** (100,0 mg; 0,44 mmol) otopljen je u 4,0 mL metanola te je dodan azidobenzen (1,1 mL; 1,06 mmol) i bakar(II) acetat (5,8 mg; 0,03 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi te nakon toga 3 sata na temperaturi od 60 °C. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Dobiveni je svijetlo žuti prah spoja **11a** (58,2 mg; 29,2%) T.t.= 185–188 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82 (2H, s, H-3', H-3''), 7.93–7.82 (4H, m, H-5',9', H-5'',9''), 7.78 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-7), 7.62–7.44 (7H, m, H-4, H-6',7', 8', H-6'',7'',8''), 7.29 (1H, s, H-6), 7.09 (1H, s, H-5), 5.01 (4H, s, H-1', H-1'').

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  167.88 (C-2), 152.83 (C-7a), 144.19 (C-4', C-4''), 137.02 (C-2', C-2''), 131.31 (C-3a), 130.30 (C-6',8', C-6'',8''), 129.13 (C-7', C-7''), 126.39 (C-6), 122.41 (C-5), 121.75 (C-4), 121.61 (C-7), 120.52 (C-5',9', C-5'',9''), 119.17 (C-3', C-3''), 45.93 (C-1', C-1'').

HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  rač. za  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{S}$  465,1610, nađeno 465,1605.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3441, 3139, 1598, 1563, 1531, 1502, 1444, 1358, 1292, 1230, 1051, 760, 748, 720, 690.

#### **3.4.7. Priprava *N,N*-bis((1-(4-jodfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (11b)**

Spoj **10** (100,0 mg; 0,44 mmol) otopljen je u 3,0 mL metanola te je dodan 1-azido-4-jodbenzen (2,1 mL; 1,06 mmol) i bakar(II) acetat (5,8 mg; 0,03 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi te nakon toga 24 sata na temperaturi od 60 °C. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom

kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (200 : 1). Dobiveni je svijetlo žuti prah spoja **11b** (262,2 mg; 83,7%) T.t.= 262–265 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.83 (2H, s, H-3', H-3''), 7.97–7.87 (4H, m, H-6',8', H-6'',8''), 7.78 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, H-7), 7.72–7.65 (4H, m, H-5',9', H-5'',9''), 7.52 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, H-4), 7.33–7.26 (1H, m, H-6), 7.12–7.05 (1H, m, H-5), 4.99 (4H, s, H-1', H-1'').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 167.84 (C-2), 152.81 (C-7a), 144.38 (C-4', C-4''), 138.99 (C-6',8', C-6'',8''), 136.64 (C-2', C-2''), 131.30 (C-3a), 126.40 (C-6), 122.35 (C-5',9', C-5'',9''), 121.77 (C-5), 121.62 (C-4), 119.18 (C-3', C-3''), 94.75 (C-7', C-7''), 45.92 (C-1', C-1'').

HRMS [M+H]<sup>+</sup> rač. za C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>I<sub>2</sub>N<sub>8</sub>S 716,9643, nađeno 716,9530.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3444, 1531, 1495, 1454, 1356, 1236, 1048, 987, 816, 750, 507.

#### **3.4.8. Priprava *N,N*-bis((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11c**)**

Benzil-klorid (0,6 mL; 0,52 mmol) je otopljen u 4,0 mL *tert*-butanola i 4,0 mL vode te su dodani natrijev azid (27,3 mg; 0,42 mmol) i trietilamin (0,1 mL; 0,61 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 sata na sobnoj temperaturi. Nakon toga otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je otopljen u metanolu (3,0 mL) te su dodani spoj **10** (100 mg; 0,44 mmol) i bakar(II) acetat (5,5 mg; 0,03 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (200 : 1). Dobiveni je bijeli prah spoja **3c** (76,3 mg; 22,7%) T.t.= 150–154 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.15 (1H, s, H-7), 7.81–7.71 (1H, m, H-4), 7.48–7.46 (1H, m, H-6), 7.42–7.36 (1H, m, H-5), 7.35–7.24 (10H, m, H-6',7',8',9',10', H-6'',7'',8'',9'',10''), 7.11–7.01 (2H, m, H-3', H-3''), 5.56 (4H, s, H-4', H-4''), 4.81 (4H, s, H-1', H-1'').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO) δ 167.70 (C-2), 152.81 (C-7a), 143.14 (C-5', C-5''), 136.49 (C-3a), 131.18 (C-2', C-2''), 129.19 (C-7',9', C-7'',9''), 128.54 (C-6',10', C-6'',10''), 128.31 (C-8', C-8''), 126.37 (C-6), 124.32 (C-5), 121.69 (C-4), 121.56 (C-3', C-3''), 119.08 (C-7), 53.22 (C-4', C-4''), 45.84 (C-1', C-1'').

HRMS [M+H]<sup>+</sup> rač. za C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>S 493,1923, nađeno 493,1920.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3444, 3119, 3065, 1598, 1565, 1546, 1454, 1438, 1383, 1308, 1205, 1124, 1054, 753, 724, 709.

### 3.4.9. Priprava *N,N*-bis((1-((feniltio)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)benzo[*d*]tiazol-2-amina (**11d**)

Spoj **10** (100,0 mg; 0,44 mmol) otopljen je u 4,0 mL metanola te je dodan azidometil-fenil-sulfid (0,14 mL; 1,06 mmol) i bakar(II) acetat (5,5 mg; 0,03 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi te nakon toga 24 sata na temperaturi od 60 °C. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (200 : 1). Dobiveno je žuto ulje spoja **11d** (69,2 mg; 28,1%).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.97 (2H, s, H-3', H-3''), 7.78–7.77 (1H, m, H-7), 7.48 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-4), 7.38–7.34 (4H, m, H-6',10', H-6'',10''), 7.33–7.27 (2H, m, H-5,6), 7.27–7.20 (6H, m, H-7',8',9', H-7'',8'',9''), 5.90 (4H, s, H-4', H-4''), 4.71 (4H, s, H-1', H-1'').

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO) δ 167.04 (C-2), 152.23 (C-7a), 142.66 (C-5', C-5''), 132.17 (C-2', C-2''), 130.96 (C-6',10', C-6'',10''), 130.71 (C-3a), 129.17 (C-7',9', C-7'',9''), 127.76 (C-8', C-8''), 125.89 (C-6), 123.51 (C-3', C-3''), 121.27 (C-5), 121.09 (C-4), 118.64 (C-7), 51.81 (C-4', C-4''), 45.18 (C-1', C-1'').

HRMS [M+H]<sup>+</sup> rač. za C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>S<sub>3</sub> 557,1364, nađeno 557,1386.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  3442, 1537, 1439, 1380, 1283, 1225, 1201, 1046, 748, 725, 689, 489.

### 3.4.10. Priprava metil-4-(bis((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)benzoate (**15**)

Spoj **14** (200,0 mg; 0,88 mmol) otopljen je u 10,0 mL metanola te je dodan azidobenzen (4,2 mL; 2,11 mmol) i bakar(II) acetat (11,2 mg; 0,06 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na temperaturi od 60 °C. Napredak reakcije praćen je TLC-om. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (100 : 1). Dobiveni je svijetlo žuti prah spoja **15** (246,3 mg; 60,1%) T.t.= 180–185 °C.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.78 (2H, s, H-3', H-3''), 7.90–7.82 (4H, m, H-5',9', H-5'',9''), 7.80–7.74 (2H, m, H-3,5), 7.61–7.54 (4H, m, H-6',8', H-6'',8''), 7.51–7.44 (2H, m, H-7', H-7''), 7.07–7.02 (2H, m, H-2,6), 4.90 (4H, s, H-1', H-1''), 3.74 (3H, s, H-8).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO) δ 166.16 (C-7), 151.29 (C-1), 144.97 (C-4', C-4''), 136.56 (C-2', C-2''), 130.77 (C-3,5), 129.83 (C-6',8', C-6'',8''), 128.60 (C-7', C-7''), 121.44 (C-3', C-3''), 119.96 (C-5',9', C-5'',9''), 116.94 (C-4), 111.80 (C-2,6), 51.32 (C-8), 45.37 (C-1', C-1'').

HRMS [M+H]<sup>+</sup> rač. za C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub> 466,1991, nađeno 466,1968.

### 3.5. Hidroliza estera

#### 3.5.1. Priprava 4-(bis((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)benzojeve kiseline (**16**)

Spoj **15** (175,0 mg; 0,38 mmol) otopljen je u 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (9:1) te mu je dodan 1M NaOH (4,0 mL). Reakcija je miješana 24 sata na temperaturi od 60 °C. Napredak reakcije praćen je TLC-om te je postepeno dodano još 1M NaOH (7,0 mL). Nakon toga otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Ostatak je otopljen u destiliranoj vodi (30,0 mL) te je ekstrahiran s dietil-eterom (30,0 mL). Vodeni je sloj ohlađen i zakiseljen s 5M HCl (5,0 mL) do pH 2. Vodeni sloj je nakon toga ekstrahiran s diklormetanom (40,0 mL). Organski sloj je uparen pri sniženom tlaku te je dobiven bijeli prah spoja **16** (133,0 mg; 78,1%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.14 (1H, s, H-8), 8.79 (2H, s, H-3', H-3''), 7.92 – 7.83 (6H, m, H-6',7',8', H-6'',7'',8''), 7.75 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3,5), 7.58–7.56 (4H, m, H-5',9', H-5'',9''), 7.02 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, H-2,6), 4.90 (4H, s, H-1', H-1'').

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 152.66 (C-7), 146.34 (C-1), 132.31 (C-4', C-4''), 130.74 (C-6',7',8', C-6'',7'',8''), 129.64 (C-3,5), 122.13 (C-2', C-2''), 121.33 (C-5',9', C-5'',9''), 117.88 (C-4), 117.75 (C-3', C-3''), 113.03 (C-2,6), 46.92 (C-1', C-1'').

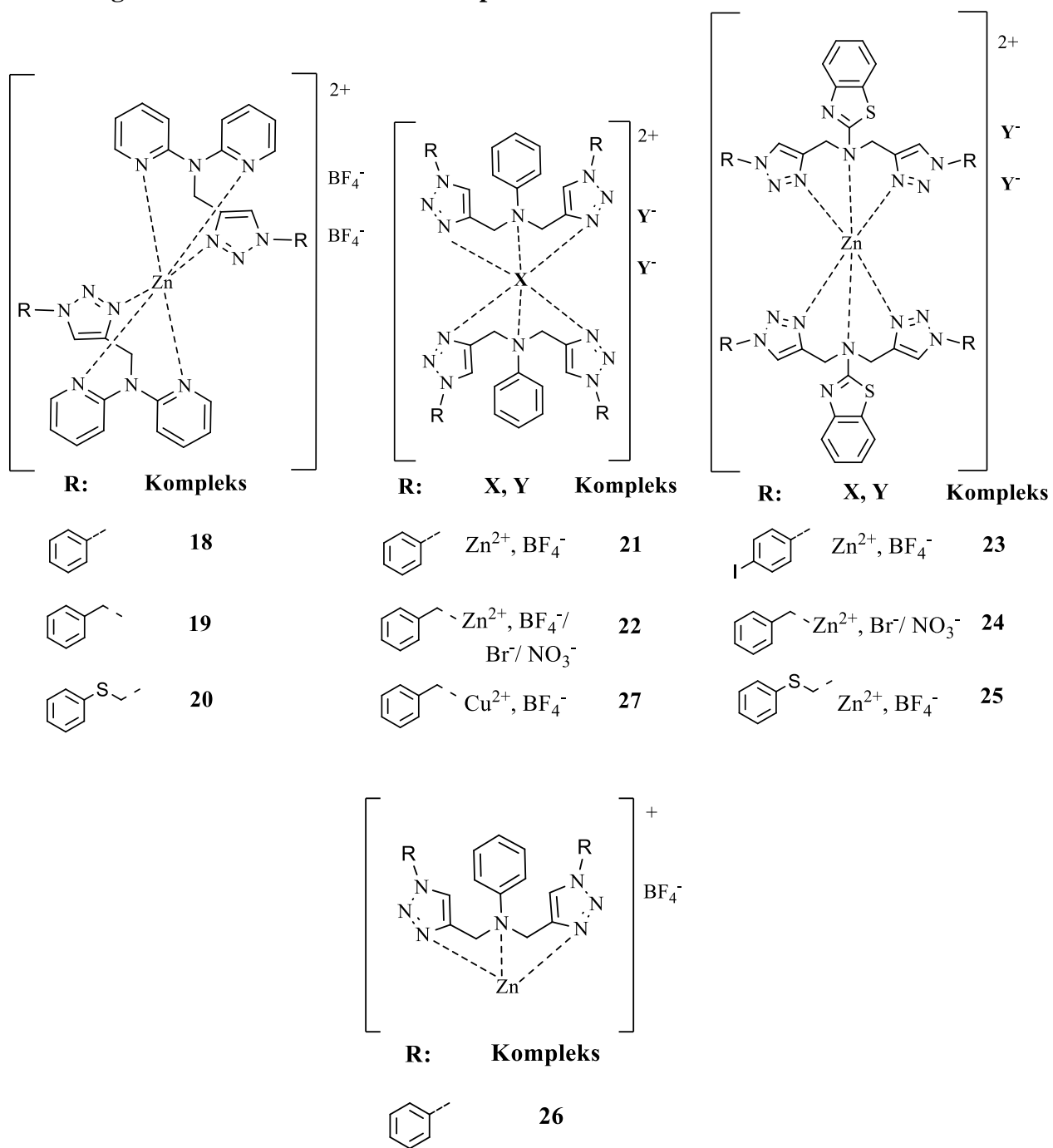
### 3.6. Sinteza biokonjugata

#### 3.6.1. 2-(4-(bis((1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)benzamido)-3-fenilpropanonska kiselina (**17**)

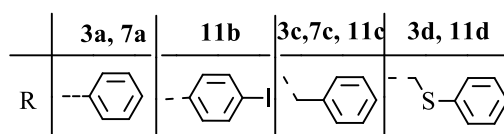
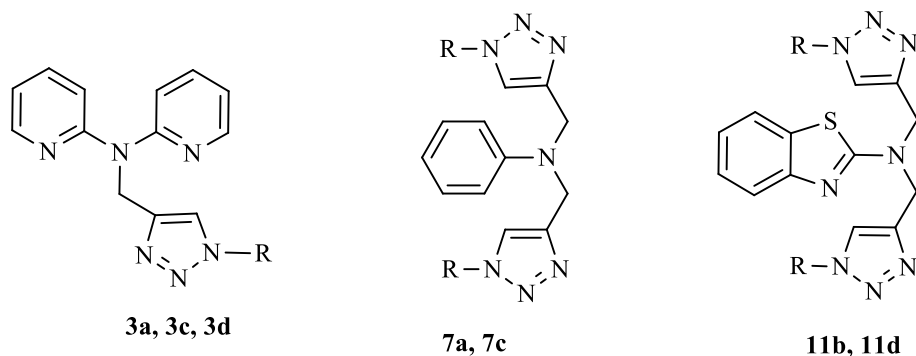
Spoj **16** (133,0 mg; 0,29 mmol) otopljen je u 20,0 mL acetonitrila te su dodani TBTU (93,1 mg; 0,29 mmol), HOBt (39,2 mg; 0,29 mmol) i DIPEA (0,2 mL; 1,15 mmol). Reakcijska je smjesa miješana jedan sat na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan L-fenilalanin-metil-ester hidroklorid (62,5 mg; 0,29 mmol). Nakon dva sata otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je otopljen u 50,0 mL diklormetana te je otopina isprana s 50,0 mL zasićene otopine NaHCO<sub>3</sub> i s dva obroka od po 50,0 mL destilirane vode. Zatim je organska faza sušena iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrirana te je otapalo uklonjeno pri sniženom tlaku. Ostatak je pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH (100 : 1). Dobiven je bijeli prah spoja **17** (121,9 mg; 67,1%).

### 3.7. NMR probe metalnih kompleksa i kristalizacija

#### 3.7.1. Pregled sintetiziranih metalnih kompleksa



### 3.7.2. NMR probe metalnih kompleksa



**Shema 3.** Pregled liganada korištenih za pripravu metalnih kompleksa

Opći propis: Ligand i kompleks izvagani su u omjeru 1:1 ili 2:1, otopljeni u deuteriranom acetonitrilu ili metanolu te su snimljeni njihovi NMR-spektri.

#### NMR proba kompleksa 18

**3a** (2,5 mg; 0,008 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (1,3 mg; 0,004 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 7.94–7.91 (2H, m, H-3, H-3'), 7.67–7.55 (1H, m, H-3''), 7.58–7.48 (2H, m, H-7'',9''), 7.43 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-6'',10''), 7.15–7.12 (2H, m, H-5,5'), 5.46–5.38 (2H, m, H-1'').

#### NMR proba kompleksa 19

**3c** (2,6 mg; 0,008 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (1,3 mg; 0,004 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.13 (1H, s, H-3''), 7.82–7.79 (2H, m, H-3, H-3'), 7.74–7.72 (2H, m, H-5, H-5'), 7.38–7.35 (3H, m, H-7'',8'',9''), 7.29–7.21 (2H, m, H-6'',10''), 7.17 (2H, d, *J* = 8.3 Hz, H-6, H-6'), 7.02 (2H, dd, *J* = 7.2, 5.5 Hz, H-4, H-4'), 5.54 (2H, s, H-4''), 5.27 (2H, s, H-1'').

**NMR proba kompleksa 20**

**3d** (2,5 mg; 0,008 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (1,4 mg; 0,004 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.13 (1H, s, H-3''), 7.82–7.80 (4H, m, H-4,6, H-4',6'), 7.74 (2H, s, H-3, H-3'), 7.37–7.34 (3H, m, H-7'',8'',9''), 7.29–7.21 (2H, m, H-5, H-5'), 7.17 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.03–7.01 (2H, m, H-6'',10''), 5.54 (2H, s, H-4''), 5.27 (2H, s, H-1'').

**NMR proba kompleksa 21**

**7a** (2,4 mg; 0,006 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (1,0 mg; 0,003 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.54 (2H, s, H-3', H-3''), 7.58–7.56 (10H, m, H-5',6',7',8',9', H-5'',6'',7'',8'',9''), 6.99–6.97 (2H, m, H-3,5), 6.86 – 6.77 (2H, m, H-2,6), 6.55 (1H, dd, *J* = 7.9, 6.7 Hz, H-4), 4.71 (4H, s, H-1', H-1'').

**NMR proba kompleksa 22**

**7c** (2,9 mg; 0,007 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (1,1 mg; 0,003 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.02 (2H, s, H-3', H-3''), 7.41–7.33 (6H, m, H-7',8',9', H-7'',8'',9''), 7.26–7.24 (4H, m, H-6',10', H-6'',10''), 7.08–7.05 (2H, m, H-3,5), 6.90–6.88 (2H, m, H-2,6), 6.51–6.48 (1H, m, H-4), 5.34 (4H, s, H-4', H-4''), 4.38 (4H, s, H-1', H-1'').

**7c** (4,5 mg; 0,011 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (1,9 mg; 0,005 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.13 (2H, s, H-3', H-3''), 7.48–7.31 (6H, m, H-7',8',9', H-7'',8'',9''), 7.37–7.22 (4H, m, H-6',10', H-6'',10''), 7.22–7.08 (2H, m, H-3,5), 7.12–6.85 (1H, m, H-4), 6.77–6.75 (2H, m, H-2,6), 5.53 (4H, s, H-4', H-4''), 4.58 (4H, s, H-1', H-1'').

**7c** (4,5 mg; 0,011 mmol), ZnBr<sub>2</sub> (1,2 mg; 0,005 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.83 (2H, s, H-3', H-3''), 7.44–7.27 (6H, m, H-7',8',9', H-7'',8'',9''), 7.27–7.21 (2H, m, H-10', H-10''), 7.26–7.13 (2H, m, H-6', H-6''), 7.13–6.92 (2H,

m, H-3,5), 6.92–6.68 (3H, m, H-2,4,6), 5.52 (4H, s, H-4', H-4''), 4.84 (s, 4H), 4.61 (4H, s, H-1', H-1'').

**7c** (6,4 mg; 0,014 mmol), Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,9 mg; 0,007 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8.09 (2H, s, H-3', H-3''), 7.54–7.30 (6H, m, H-7',8',9', H-7'',8'',9''), 7.28–6.95 (6H, m, H-3,5, H-6',10', H-6'',10''), 6.95–6.77 (1H, m, H-4), 6.77–6.61 (2H, m, H-2,6), 5.52 (4H, s, H-4', H-4''), 4.56 (4H, s, H-1', H-1'').

### **NMR proba kompleksa 23**

**11b** (6,9 mg; 0,009 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (1,6 mg; 0,005 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.61 (2H, s, H-3', H-3''), 7.96–7.86 (4H, m, H-6',8', H-6'',8''), 7.49 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 7.44–7.32 (5H, m, H-4, H-5',9', H-5'',9''), 7.22–7.20 (1H, m, H-6), 7.11–6.99 (1H, m, H-5), 5.04 (4H, s, H-1', H-1'').

### **NMR proba kompleksa 24**

**11c** (5,8 mg; 0,012 mmol), ZnBr<sub>2</sub> (1,3 mg; 0,006 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 7.89 (2H, s, H-4,7), 7.70–7.67 (2H, m, H-5,6), 7.43–7.31 (6H, m, H-7',8',9', H-7'',8'',9''), 7.36–7.22 (4H, m, H-6',10', H-6'',10''), 7.15–7.11 (2H, m, H-3', H-3''), 5.52 (4H, s, H-4', H-4''), 4.88 (4H, s, H-1', H-1'').

**11c** (4,1 mg; 0,008 mmol), Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (1,1 mg; 0,004 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 7.99 (2H, s, H-4,7), 7.69–7.67 (2H, m, H-5,6), 7.58–7.37 (11H, m, H-6',7',8',9',10', H-6'',7'',8'',9'',10''), 7.16–7.13 (2H, m, H-3', H-3''), 5.51 (4H, s, H-4', H-4''), 4.83 (4H, s, H-1', H-1'').



**NMR proba kompleksa 25**

**11d** (3,5 mg; 0,007 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (1,2 mg; 0,004 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.11 (2H, s, H-3', H-3''), 7.45–7.17 (14H, m, H-4,5,6,7, H-6',7',8',9',10', H-6'',7'',8'',9'',10''), 5.40 (4H, s, H-4', H-4''), 4.70 (4H, s, H-1', H-1'').

**NMR proba kompleksa 26**

**7a** (1,3 mg; 0,003 mmol), Zn(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (1,1 mg; 0,003 mmol)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Acetonitrile-*d*<sub>3</sub>) δ 8.61 (2H, s, H-3', H-3''), 7.72–7.70 (4H, m, H-5',9', H-5'',9''), 7.64–7.65 (4H, m, H-6',8', H-6'',8''), 7.09–7.06 (2H, m, H-7', H-7''), 6.89–6.85 (2H, m, H-3,5), 6.75–6.72 (2H, m, H-2,6), 4.78 (4H, s, H-1', H-1'').

**3.7.3. Kristalizacija**

Opći propis: Ligand i metalna sol izvažu se u omjeru 2:1 te se ligand otopi u diklormetanu, a metalna sol u metanolu. Otopina metalne soli doda se otopini liganda. Otopina kompleksa ostavi se u djelomično pokrivenoj bočici da otapalo lagano isparava.

**Kristalizacija kompleksa 27**

**7c** (15,1 mg; 0,037 mmol), Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O (5,9 mg; 0,019 mmol)

IR (KBr):  $\nu/cm^{-1}$  3444, 3149, 1600, 1499, 1457, 1337, 1214, 1064, 922, 766, 752, 724,702, 692, 521.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

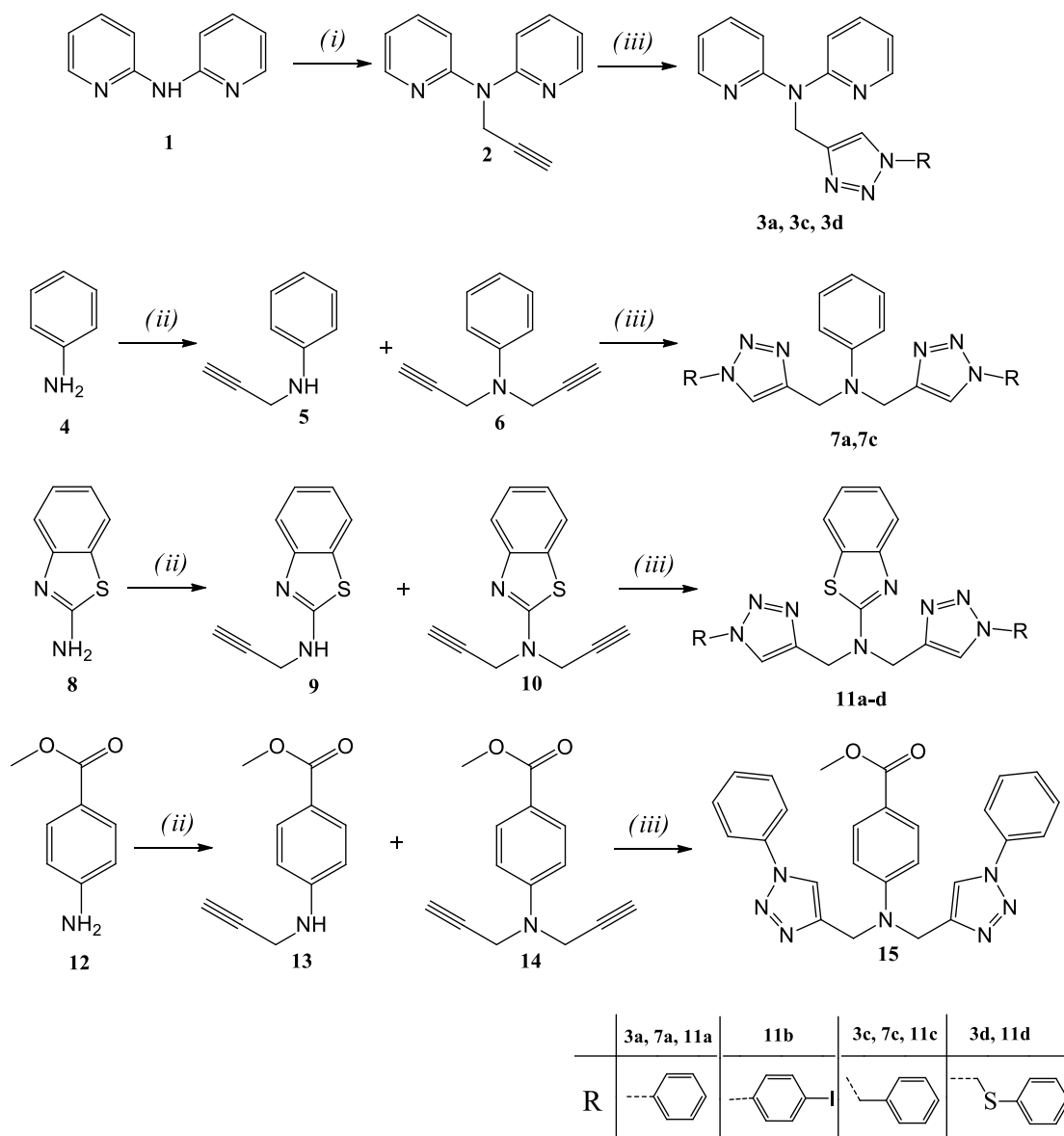
## 4.1. Sinteza spojeva

Cilj ovog rada je sinteza potencijalno biološki aktivnih konjugata heterocikličkih derivata 1,2,3-triazola 1,3-dipolarnom cikloadicijom (CuAAC) alkina i azida kataliziranom bakrom. Prije sinteze samih ciljanih spojeva, pripremljeni su odgovarajući terminalni alkini. Mono- i bis-alkinilni aromatskih derivati (**5**, **6**, **9**, **10**, **13**, **14**) dobiveni su alkiliranjem anilina, benzo[*d*]tiazol-2-amina i metil 4-aminobenzoata s propargil-bromidom uz prisustvo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (shema 4) dok je alkilni derivat **2** priređen propargiliranjem di(piridin-2-il)amina, uz prisustvo NaH kao baze. U svrhu dobivanja bis-propargilnih derivata **6** i **10** alkiliranje anilina i 2-aminobenzotiazola provedeno je u suvišku propargil-bromida uz dulje trajanje reakcija. U navedenim reakcijama su ipak izolirani, uz bis-alkinilne derivate, i njihovi mono-alkilirani analozi **5** i **9**.

1,3-dipolarnom cikloadicijom odabranih azido prekursora i odgovarajućih alkinilnih derivata (**2**, **6**, **10**, **14**) sintetizirani su ciljani mono-1,2,3-triazolni derivati **3a**, **3c** i **3d** i bis-1,2,3-triazolni derivati **7a**, **7c**, **11a**, **11b**, **11c**, **11d** i **15** koji su prikazani na shemi 4. Provedene reakcije su katalizirane bakrom, stoga su kao produkti dobiveni isključivo 1,4-disupstituirani regioizomeri.

Reakcije su provedene na sobnoj temperaturi za spojeve **3a**, **3c**, **3d**, **11c**, odnosno na temperaturi od 60 °C za spojeve **7a**, **7c**, **11a**, **11b**, **11d** i **15**, a kao izvor Cu(I) iona primijenjena je Cu(II) sol Cu(II)-acetat u metanolu.

Strukture sintetiziranih spojeva potvrđene su <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR te IR spektroskopijom. Prema topljivosti, odabrani su neki od 1,2,3-triazolnih derivata (**3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11b**, **11c**, **11d**) koji su korišteni kao ligandi u sintezi metalnih kompleksa (**18–27**), koji su također karakterizirani <sup>1</sup>H NMR i IR spektroskopijom. U sintezi su korištene Zn(II) i Cu(II) soli s nekoordinirajućim protuionom, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> i koordinirajućim protuionima Br<sup>-</sup> i NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Nekoordinirajući protuioni odabrani su kako bi se izbjegla interakcija protuiona s metalnim centrom tijekom sinteze kompleksa.



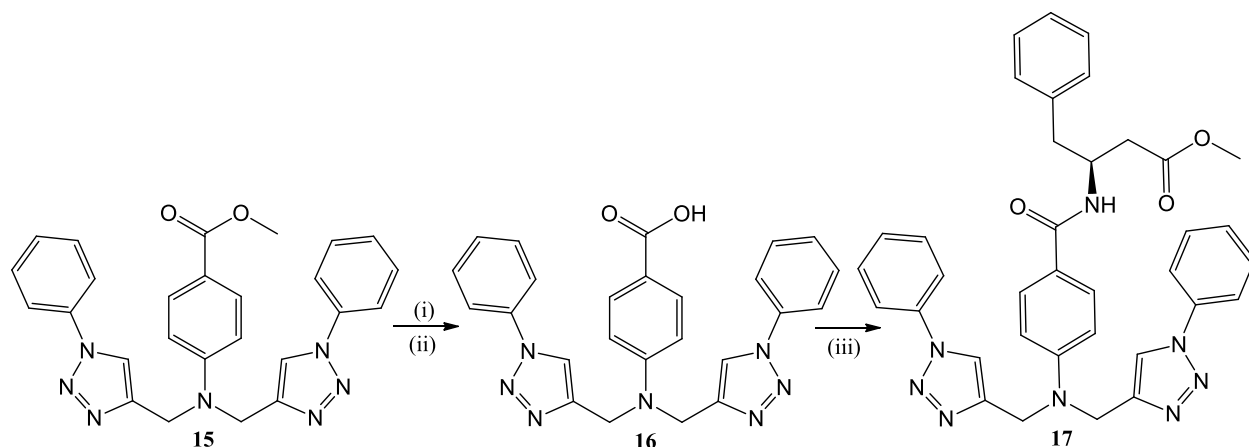
**Shema 4.** Sinteza alkilnih derivata i 1,2,3-triazolnih derivata

*Reagensi i reakcijski uvjeti:* (i): propragil-bromid, NaH, DMF

(ii): propargil-bromid, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aceton

(iii): RN<sub>3</sub>, MeOH, CuOAc

Hidrolizom metilnog estera na spoju **15** dobiven je spoj **16** koji sadrži karboksilnu skupinu (shema 5). Nadalje je iz spoja **16** sintetiziran biokonjugat **17** s fenilalaninom.



**Shema 5.** Hidroliza metilnog estera

*Reagensi i reakcijski uvjeti:*

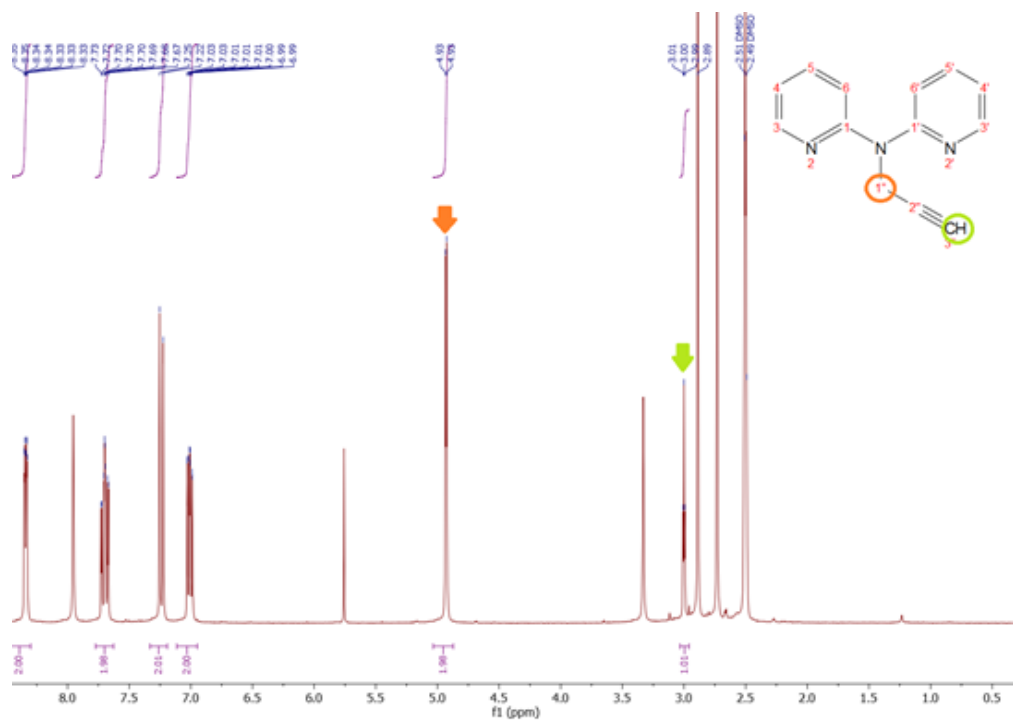
(i): 1M NaOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (9:1)

(ii): 5M HCl

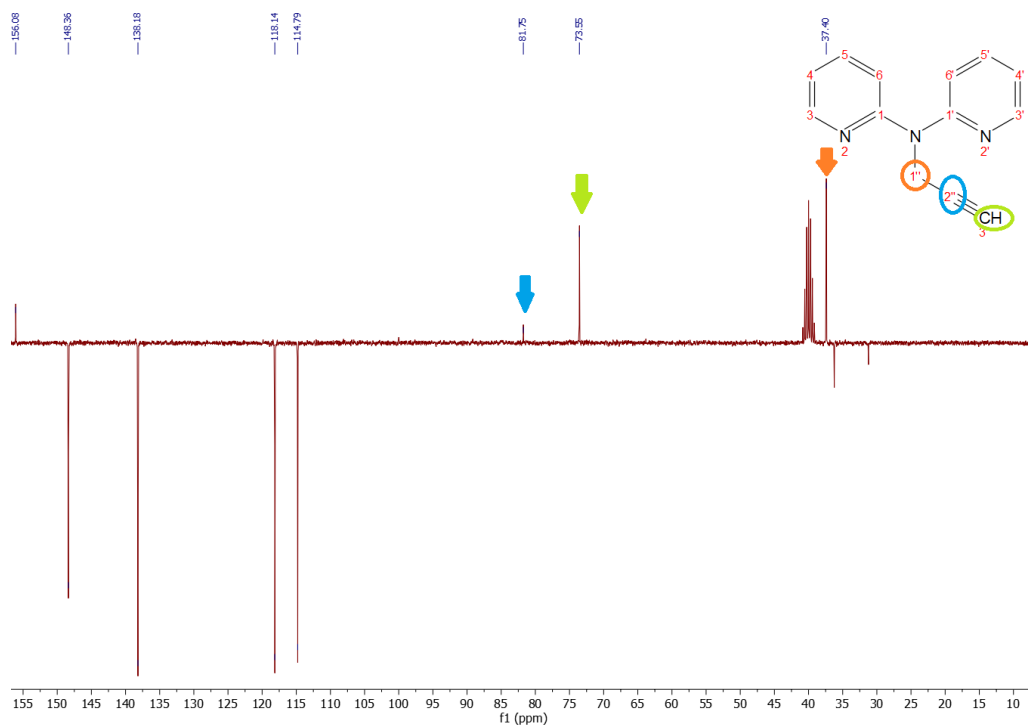
(iii): DIPEA, TBTU, HOBt, Phe, CH<sub>3</sub>CN

## 4.2. Analiza <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-NMR spektara

Analiza spektara provedena je na osnovu veličine kemijskog pomaka, intenziteta signala i multipliciteta sprega spin-spin između jezgara H-H. Na <sup>1</sup>H NMR spektrima propargiliranih derivata heterocikala (**2**, **5**, **6**, **9**, **10** i **14**) vidljivi su karakteristični pomaci koji odgovaraju metilenskoj skupini (5.5–4.5 ppm) te pomak koji odgovara CH skupini nakon trostruke veze alkina (3.0–2.5 ppm). Vidljivi su i pomaci koji odgovaraju protonima heterocikličkih jezgara (8.5–7.5 ppm). Na slici 14 prikazan je <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **2**. U <sup>13</sup>C NMR spektrima također su vidljivi karakteristični pomaci koji odgovaraju metilenskoj skupini (60–40 ppm) te ugljikovi atomi vezani trostrukom vezom (80–70 ppm). Na slici 15 prikazan je <sup>13</sup>C NMR spektar spoja **2**.

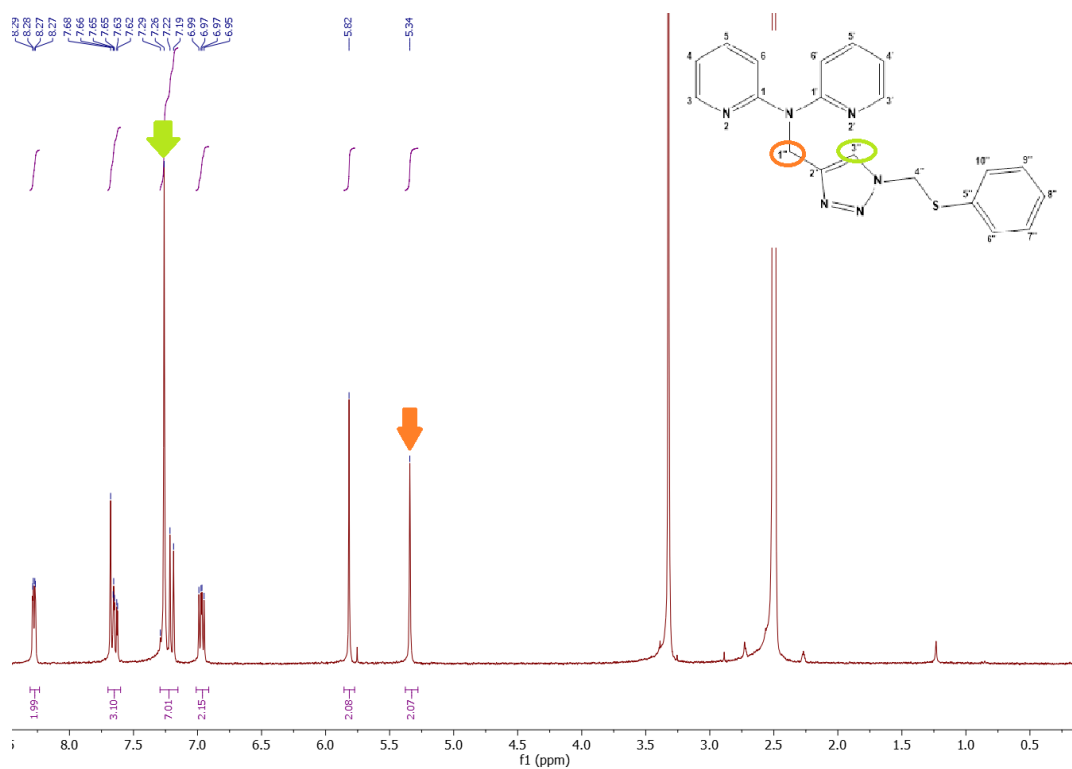


Slika 14. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 2

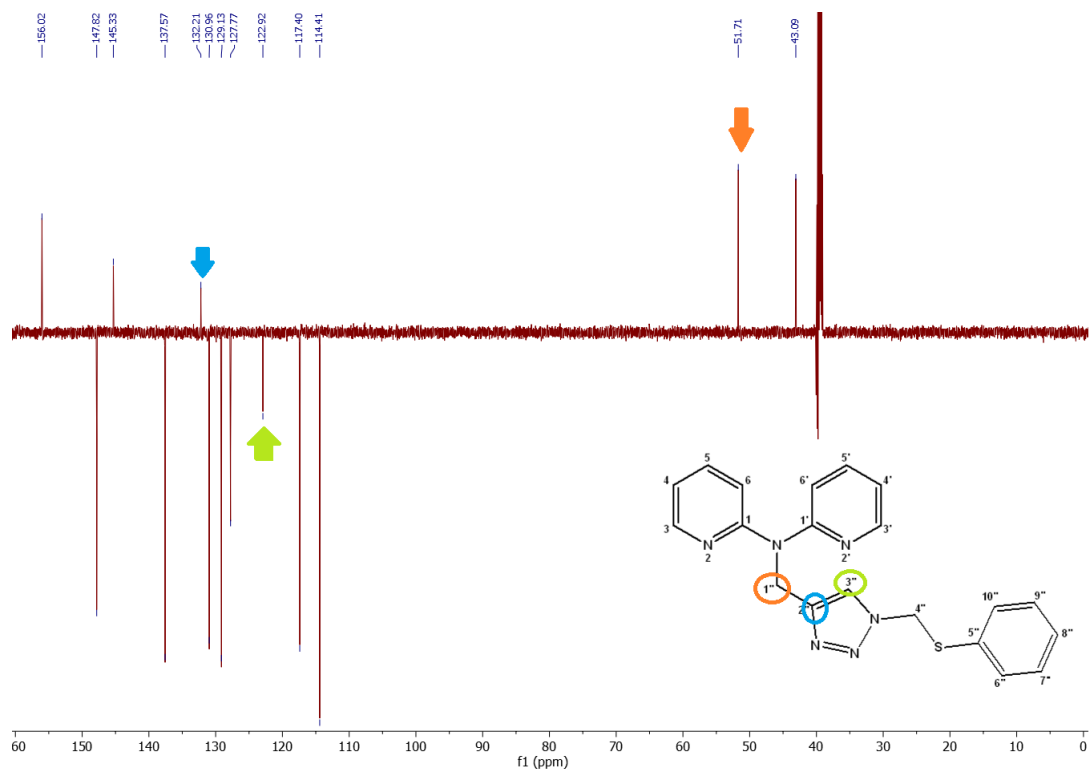


Slika 15. <sup>13</sup>C NMR spektar spoja 2

Na  $^1\text{H}$  spektrima 1,2,3-triazolnih derivata (**3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11a**, **11b**, **11c**, **11d** i **15**) vidljivi su karakteristični pomaci koji odgovaraju metilenskoj skupini, isto kao i kod propargiliranih derivata heterocikla. Razlika koja nam upućuje na uspješno provedenu reakciju je karakteristični pomak CH-triazolnog prstena na 8.0–7.0 ppm, u usporedbi s propargiliranim derivatima gdje imamo pik na 3.0–2.5 ppm. Na slici 16 prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar 1,2,3-triazolnog derivata **3d**. Analogno tome, u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru vidljivi su karakteristični pomaci za metilenski ugljikov atom (60–40 ppm) te triazolne ugljikove atome (140–120 ppm). Na slici 17 prikazan je  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 1,2,3-triazolnog derivata **3d**.



Slika 16.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **3d**

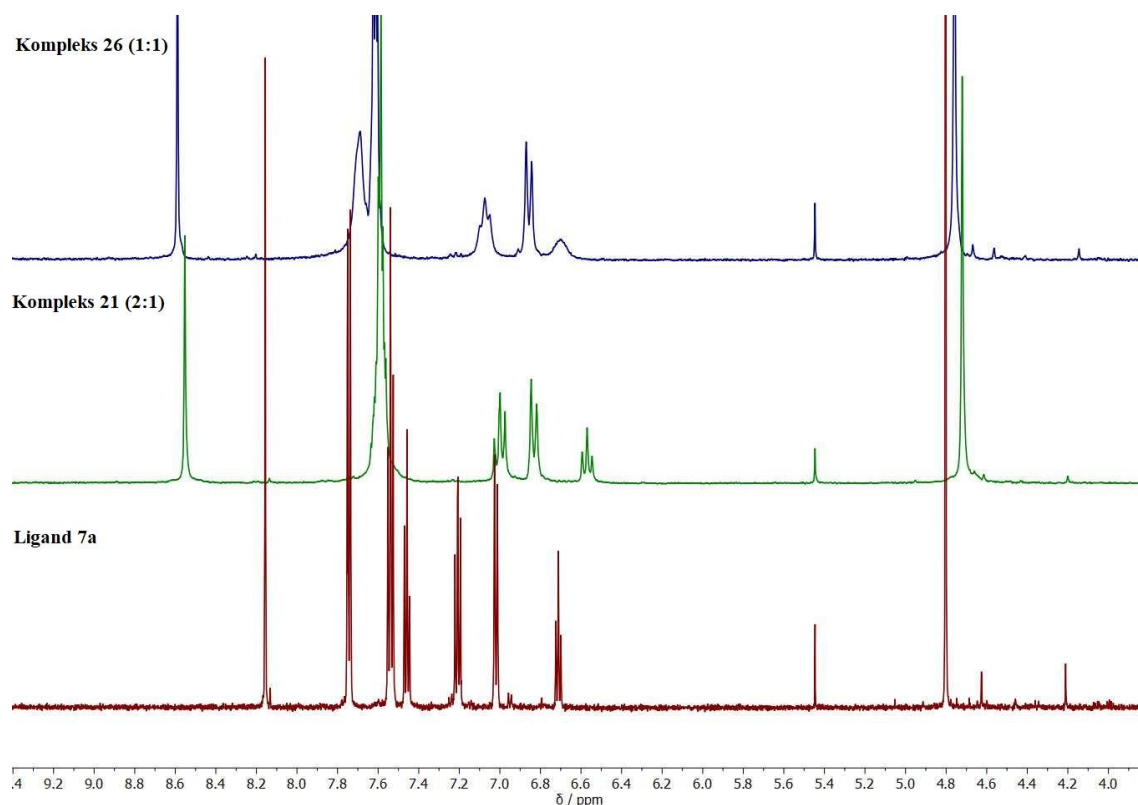


Slika 17.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **3d**

Za karakterizaciju metalnih kompleksa pomoću NMR spektroskopije bilo je potrebno snimiti  $^1\text{H}$  NMR spektre svih pogodnih liganada u acetonitrilu ili metanolu. Nakon toga snimljene su NMR probe s različitim omjerima ligand : metalna sol te s različitim protuionima. Kao nekoordinirajući protuion korišten je  $\text{BF}_4^-$ , a kao koordinirajući protuioni korišteni su  $\text{Br}^-$  i  $\text{NO}_3^-$ . Spektari s nekoordinirajućim protuionom u acetonitrilu snimljeni su za ligande **3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11b** i **11d**, dok je bolju topljivost u metanolu pokazao ligand **7c** te je snimljena NMR proba u metanolu. Navedeni ligandi daju komplekse **18–21**, **23**, i **25–27**. Spektari s koordinirajućim protuionima snimljeni su u metanolu za ligand **7c**, to jest kompleks **22**, odnosno u acetonitrilu za ligand **11c**, to jest kompleks **24**. Za komplekse **21**, **22** i **25** snimljeni su NMR spektari pri temperaturi od  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ .

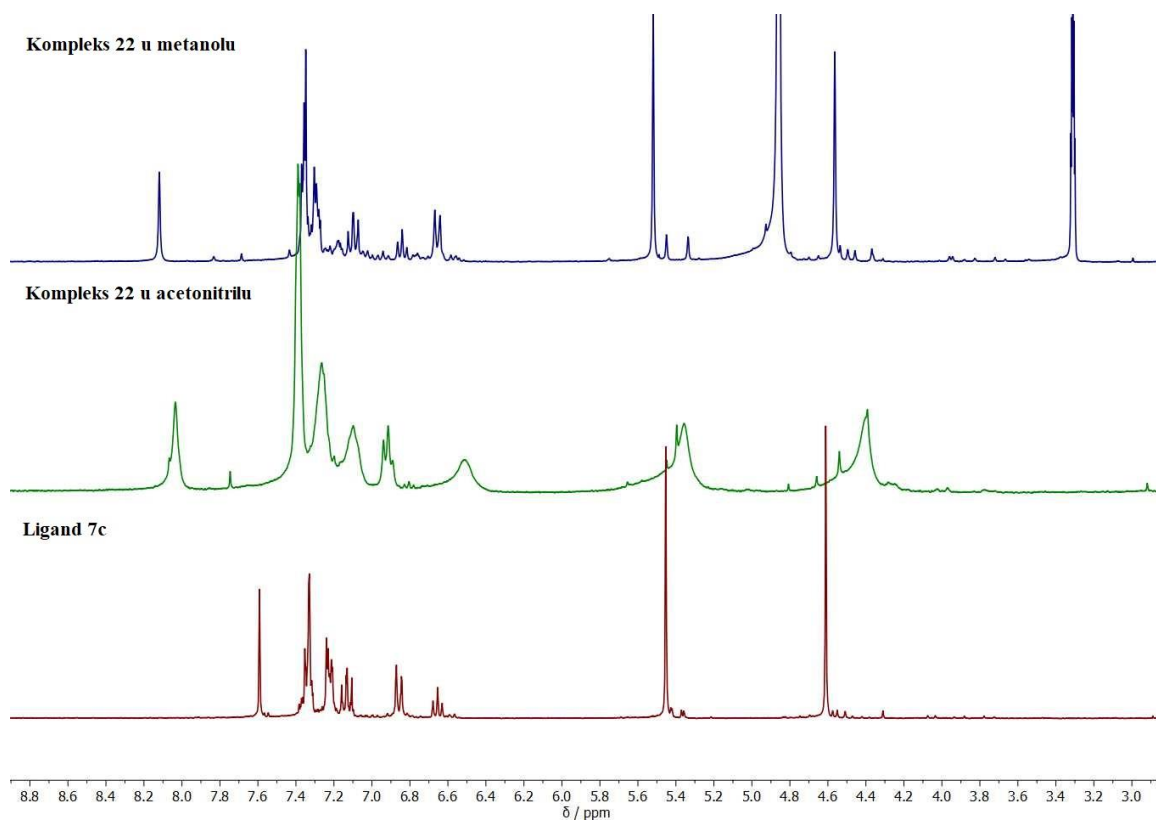
Na slici 18 prikazani su  $^1\text{H}$  NMR spektari liganda **7a** te  $\text{ML}_2$  kompleksa **21** i  $\text{ML}$  kompleksa **26**, oba s istim protuionom ( $\text{BF}_4^-$ ). Iz spektara je vidljiv značajniji pomak triazolnih protona prema nižem polju kod kompleksa u odnosu na ligand.





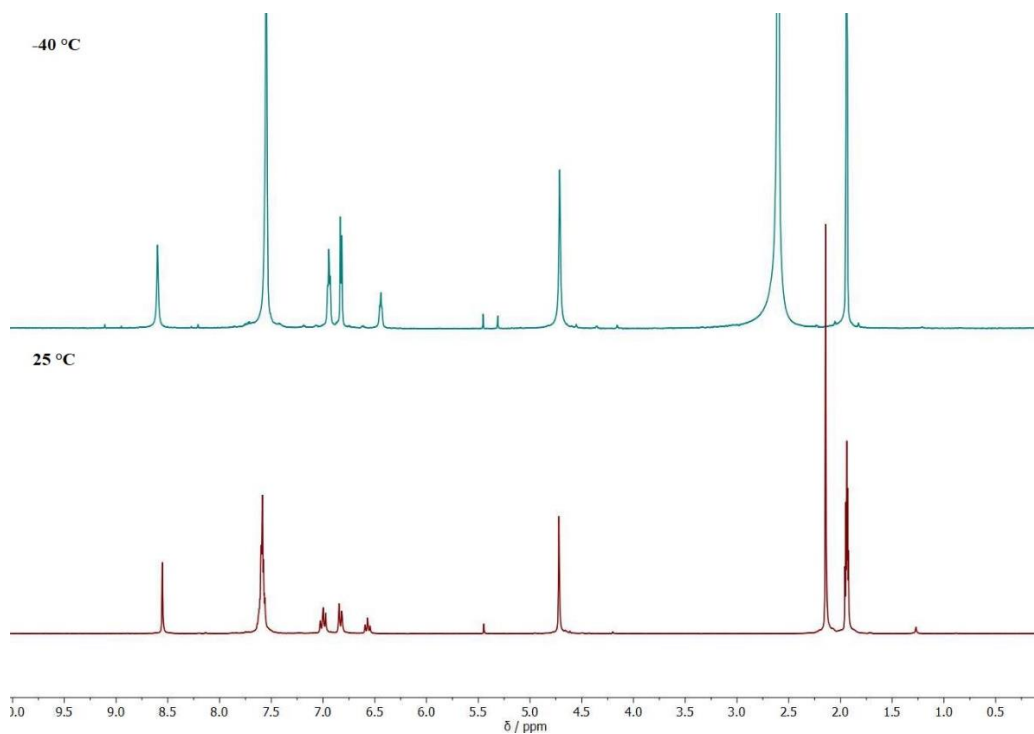
**Slika 18.**  $^1\text{H}$  NMR spektri za ligand **7a** i njegove komplekse (**21**, **26**)  
s  $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$  u različitim omjerima

Na slici 19 prikazani su  $^1\text{H}$  NMR spektri liganda **7c** i kompleksa **22** snimljeni u acetonitrilu, odnosno u metanolu. Iz spektara je vidljiv pomak triazolnih protona u niže polje kod kompleksa u usporedbi s ligandom. Metilenski protoni su kod kompleksa pomaknuti u više polje u usporedbi s ligandom, također je vidljiv nešto veći pomak u više polje kod spektra kompleksa **22** snimljenog u metanolu u usporedbi s onim snimljenim u acetonitrilu. Nadalje, spektar kompleksa **22** snimljen u metanolu daje nam oštrije pikove za razliku od spektra snimljenog u acetonitrilu što se može pripisati boljoj topljivosti liganda u metanolu, ali je također moguće da dolazi do dinamičkih procesa izmjene liganada u vremenu sličnom vremenskoj skali NMR-a.



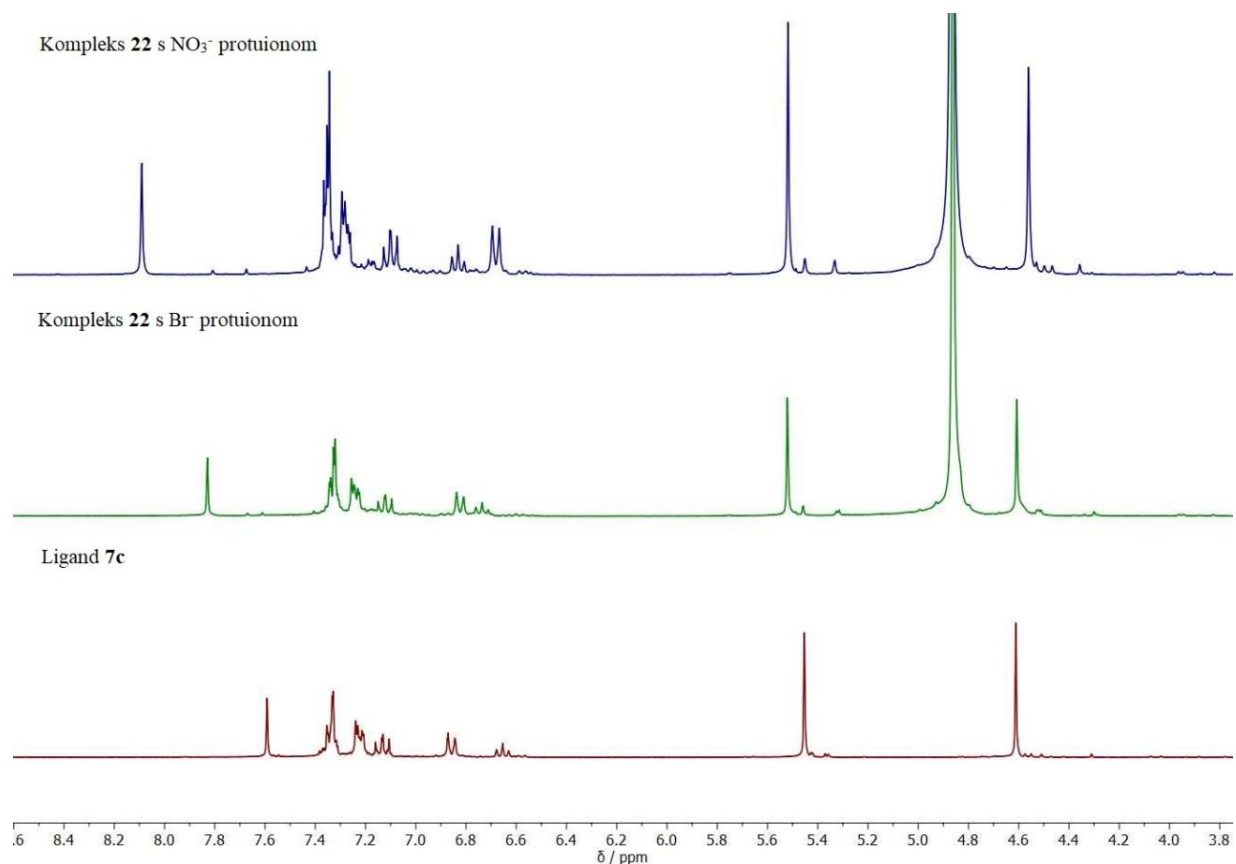
**Slika 19.**  $^1\text{H}$  NMR spektri liganda **7c** i kompleksa **22** snimljeni u različitim otapalima

Na slici 20 prikazani su  $^1\text{H}$  NMR spektri kompleksa **21** snimljeni pri temperaturi od  $25\text{ }^\circ\text{C}$  i  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . U  $\text{ML}_2$  kompleksima, očekivano je cijepanje geminalnih metilenskih protona, no ono kod pripremljenih kompleksa nije uočeno. To se objašnjava slabijom vezom središnjeg dušikovog atoma s metalom (N-Zn) što omogućava inverziju dušika te ekvivalentnost metilenskih protona. Na nižim temperaturama očekivalo bi se jačanje veze N-Zn, no za komplekse x-y, pri temperaturi  $-40^\circ\text{C}$ , cijepanje geminalnih protona i dalje nije uočeno tj. veza N-Zn je i dalje preslaba. Snimanje na još nižim temperaturama nije moguće zbog tehničkih razloga.



**Slika 20.**  $^1\text{H}$  NMR spektri kompleksa **21** snimljeni pri temperaturi od  $25\text{ }^\circ\text{C}$  i  $-40\text{ }^\circ\text{C}$

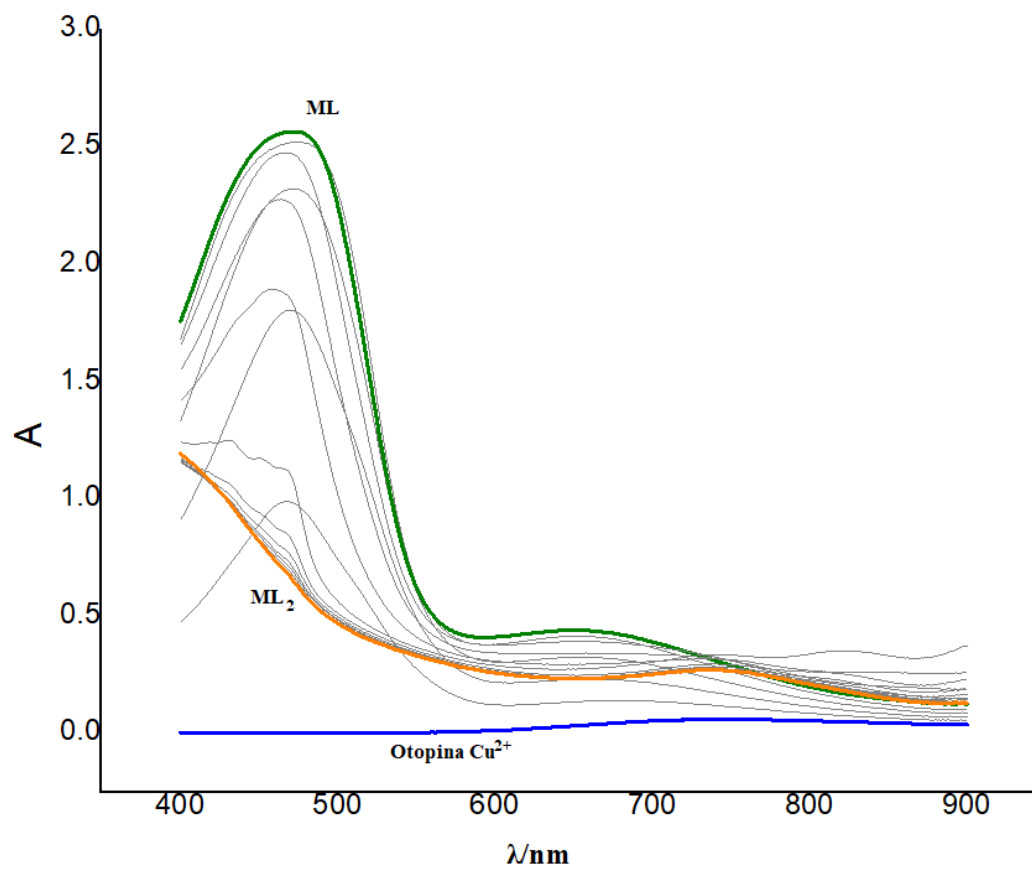
Slika 21 prikazuje  $^1\text{H}$  NMR spektre liganda **7c** i kompleksa **22** s koordinirajućim protuionima  $\text{Br}^-$  i  $\text{NO}_3^-$ . U spektrima je vidljiv značajniji pomak triazolnih protona u niže polje, a najveći pomak je kod kompleksa **22** s  $\text{NO}_3^-$  protuionom. Pošto su  $\text{Br}^-$  i  $\text{NO}_3^-$  koordinirajući protuioni, oni bi se mogli vezati za metalni ion i u tom bismo slučaju u otopini imali metalni ligand ML i ligand te bi nam u spektru bila vidljiva dva seta NMR pikova. U ovim spektrima vidljiv je samo jedan set pikova te možemo pretpostaviti da se radi o metalnom kompleksu  $\text{ML}_2$ , isto kao i u slučaju s nekoordinirajućim protuionom  $\text{BF}_4^-$ .



**Slika 21.** <sup>1</sup>H NMR spektre liganda **7c** i kompleksa **22** s koordinirajućim protuionima (Br<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

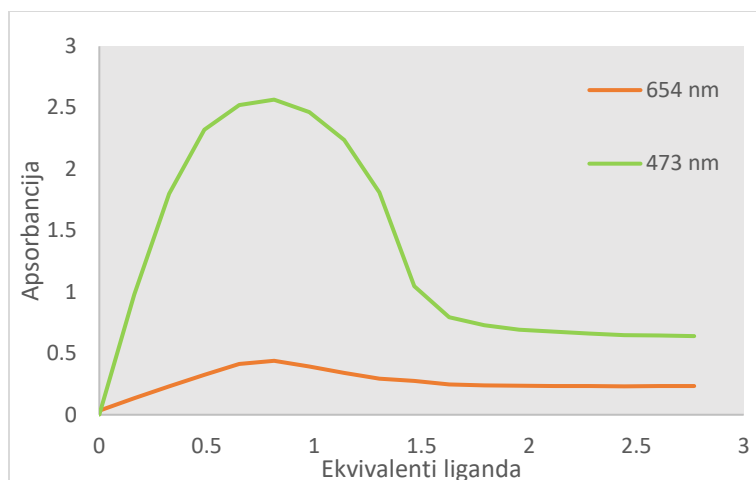
### 4.3. UV/VIS titracija metalnog kompleksa

UV/Vis titracija provedena je dodatkom otopine spoja **7c** u otopinu metalne soli. Na slici 24 prikazan je spektar koji je dobiven titracijom. Pripravljene su stock otopine spoja **7c** (5,7 mg; 0,013 mmol) te Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (2,3 mg; 0,007 mmol), a prilikom svakog snimanja u otopinu metalne soli dodano je 30 μL stock otopine liganda što ukupno iznosi 510 μL stock otopine liganda. UV/Vis spektar prikazan je na slici 22. U ovom slučaju maksimum metalne soli nije vidljiv, zbog preniske koncentracije Cu<sup>2+</sup>. Upravo tako niska koncentracija potrebna je radi intenzivne obojenosti kompleksa. Maksimum spoja **7c** i metalne soli Cu<sup>2+</sup> (1:1) vidljiv je na 473 nm, dok spoj **7c** i metalna sol Cu<sup>2+</sup> (2:1) daju maksimum na 654 nm, što predstavlja hipsokromni pomak.



**Slika 22.** Dodatak otopine liganda **7c** u otopinu  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$

Na slici 23 prikazana je ovisnost apsorbancije korigirane za razrjeđenje o ekvivalentima liganda u otopini pri valnim duljinama 654 nm i 473 nm, odnosno to su valne duljine maksimuma pri kojima pretpostavljamo da su nastali kompleksi  $\text{ML}$  (473 nm) i  $\text{ML}_2$  (654 nm). U oba slučaja vidljiv je maksimum apsorbancije kada je dodan otprilike jedan ekvivalent liganda otopini bakra. Također vidimo da je apsorbancija otprilike konstantna nakon dodatka dva ekvivalenta liganda što nam upućuje da nastaje  $\text{ML}_2$  te nakon toga nema daljnjeg nastanka drugih kompleksa

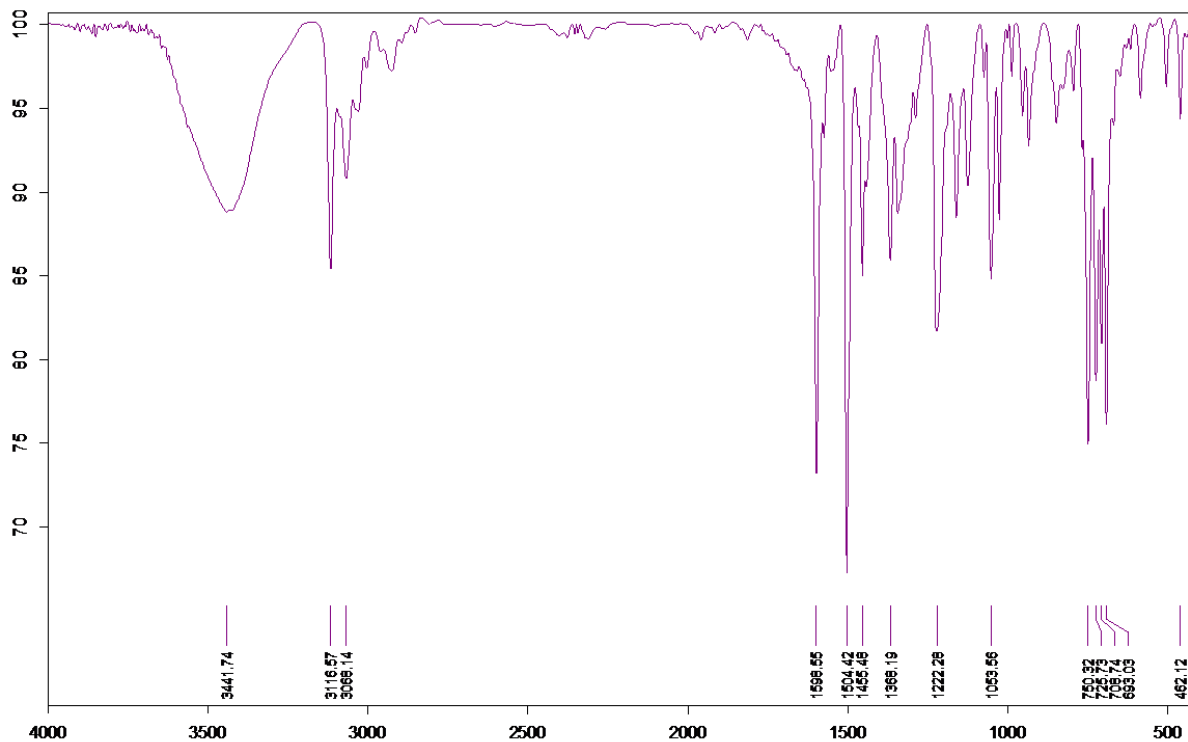


Slika 23. Ovisnost apsorbancije o ekvivalentima liganda u otopini bakrene soli

#### 4.4. IR spektroskopija

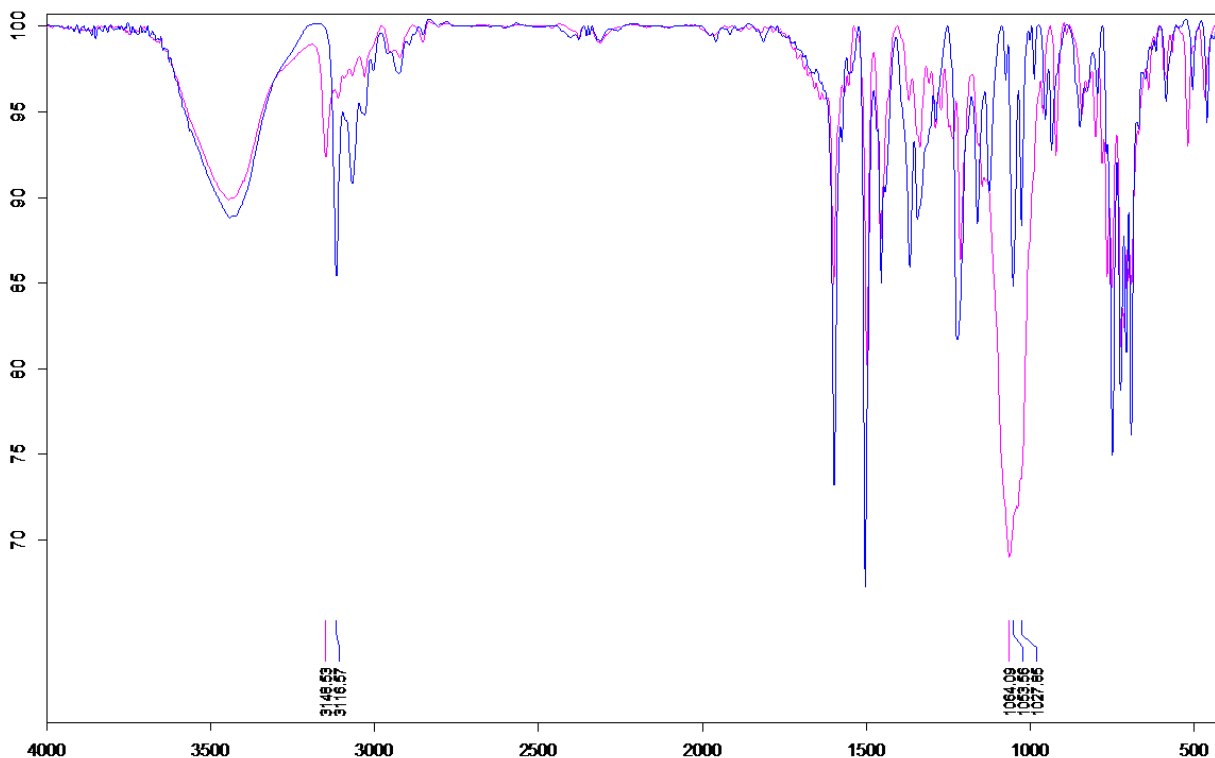
IR spektroskopijom snimljeni su IR spektri za sve triazolne ligande (**3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11a**, **11b**, **11c**, **11d**) te za metalni kompleks **27**.

Na slici 24 prikazan je IR spektar liganda **7c**. U području funkcionalnih skupina vidljiv je široki pik na  $3442\text{ cm}^{-1}$  koji pripada hidroksilnoj skupini koja nam je prisutna jer spoj nije u potpunosti osušen. Zatim je vidljivo karakteristično C–H istežanje na  $3117\text{ cm}^{-1}$ , C=C istežanje na  $1598\text{ cm}^{-1}$ , zatim C–H savijanje na  $1455\text{ cm}^{-1}$  i karakteristično C–N istežanje na  $1222\text{ cm}^{-1}$ . U području otiska prsta vidljiva su karakteristična C=C i C–H savijanja.



Slika 24. IR spektar liganda **7c**

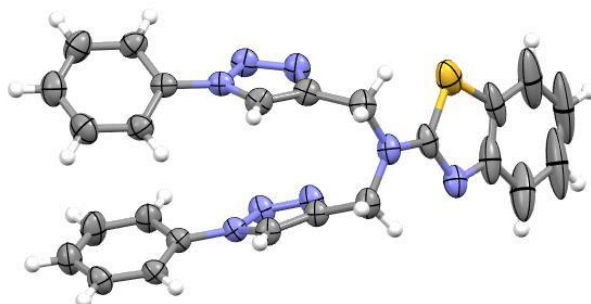
Na slici 25 prikazani su IR spektri liganda **7c** i njegovog metalnog kompleksa **27**. Usporedbom spektara vidljiv je manji pomak karakterističnih C–H istezanja u području funkcionalnih skupina. U području otiska prsta vidljivo je pojačanje intenziteta karakteristične vrpce za C=C savijanje na 1064 cm<sup>-1</sup>.



Slika 25. IR spektri liganda **7c** (plavo) i njegovog metalnog kompleksa **27** (ljubičasto)

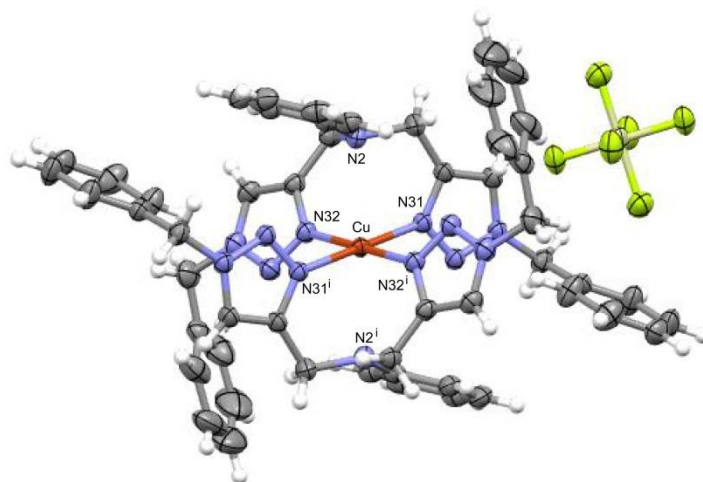
#### 4.5. Kristalografska struktura

Kristalne strukture spoja **11a** i kompleksa **27** određene su rendgenskom strukturnom analizom, a njihove molekulske strukture prikazane su na slikama 26 i 27.



Slika 26. Molekulska struktura liganda **11a**,  $C_{25}H_{20}N_8S$ , prostorna grupa *Pbca*, parametri jedinične ćelije:  $a = 15.1305(7) \text{ \AA}$ ,  $b = 10.1117(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 29.9520(9) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ , te  $V = 4582.5(3) \text{ \AA}^3$

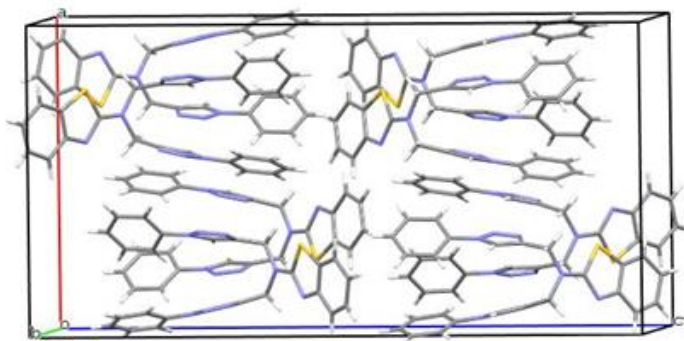




**Slika 27.** Molekulska struktura kompleksa **27**,  $[\text{CuC}_{52}\text{H}_{50}\text{N}_{14}][\text{SiF}_6]$ , prostorna grupa  $P2_1/c$ , Parametri jedinične ćelije:  $a = 10.6299(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 16.4545(4) \text{ \AA}$ ,  $c = 16.1189(7) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90^\circ$ ,  $\beta = 110.830(3)^\circ$ , te  $V = 2635.08(16) \text{ \AA}^3$ .

Radi jednostavnosti, neuređenost na jednoj od terminalnih skupina nije prikazana.

Ligand **11a** sadrži pet planarnih aromatskih sustava, dva fenila [Ph(1) i Ph(2)], dva triazola [taz(1) i taz(2)] i jedan benzotiazol (bta). Ligand **7c** također sadrži pet planarnih aromatskih sustava, dva terminalna fenila [Ph(1) i Ph(2)], dva triazola [taz(1) i taz(2)] i jedan fenil [Phe(3)] spojen na centralni tercijalni aminski atom. Ligand **11a** ima dvije metilenske skupine između dvaju triazola i centralnog aminskog atoma, dok ligand **7c** ima još dvije metilne skupine koje razdvajaju triazole od terminalnih fenilnih skupina. U čvrstom stanju, ligande **11a** i **7c** karakteriziraju kutevi između ravnina aromatskih sustava (tablica 3.). Pakiranje liganda **11a** u kristalu je prikazano na slici 28.



**Slika 28.** Kristalno pakiranje molekula liganda **11a**

**Tablica 3.** Kutevi između aromatskih sustava u slobodnom ligandu **11a** i u ligandu **7c** koordiniranom na bakar u kompleksu **27** (°).

<i>ligand</i>	<i>Ph(1)-taz(1)</i>	<i>taz(1)-bta[Ph(3)]</i>	<i>taz(1)-taz(2)</i>	<i>taz(2)-bta[Ph(3)]</i>	<i>taz(2)-Ph(2)</i>
<b>11a</b>	32.6(2)	72.17(17)	20.60(18)	87.67(17)	19.6(2)
<b>7c</b>	75.44(17)	85.85(15)	66.57(14)	86.02(15)	75.92(19) <sup>a</sup>
					88.0(4) <sup>b</sup>

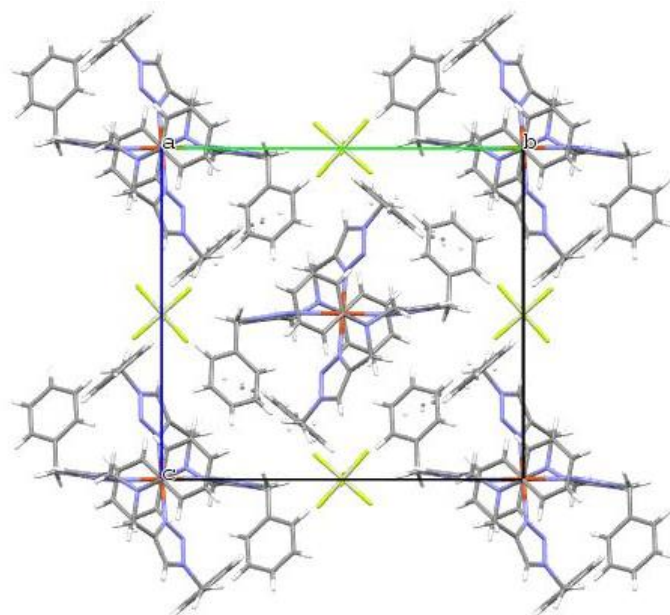
<sup>a</sup> Ph(2) sa zaposjednutošću 0.722(5) (A)

<sup>b</sup> Ph(2) sa zaposjednutošću 0.278(5) (B)

Formulska jedinica spoja **27** u čvrstom stanju sadrži kompleksni kation i heksafluorosilikatni anion. Kristalno pakiranje prikazano je na slici 29. Kompleksni kation u je ML<sub>2</sub> stehiometrije, s dva bidentatna liganda **7c** vezana na centralni atom bakra, [Cu(**7c**)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>. Koordinacijski poliedar je iskrivljeni oktaedar CuN<sub>6</sub>, s jednom značajno izduženom osi, što je karakteristično za Cu<sup>2+</sup> ion (Jahn-Tellerova distorzija). Tako su u ekvatorijalnoj ravnini koordinacijskog poliedera udaljenost bakra i donorskih atoma Cu1 - N31 1.985(2) Å i Cu1 - N32 1.993(2) Å, dok su udaljenosti apikalnih donora Cu1 - N2 2.782(2) Å. Kod kompleksnog kationa kompleksa Y se radi o *trans-fac* izomeru, gdje su ligandi L<sub>Y</sub> vezani pod kutem N31-Cu1-N32 93.46(7)°, dok su fenilni supstituenti međusobno orijentirani *trans*.

Ako se usporedi konformacija liganda u kristalnoj strukturi kompleksa **27** i u slobodnom ligandu **11a** (tablica 3), može se zaključiti da su kutevi između triazolnih prstena 66.57(14)° u kompleksu **27** (formalno *fac* izomer) i 20.60(18)° u slobodnom ligandu **11a** (formalno *mer* izomer).

Zanimljivo je napomenuti da je u kristalnoj strukturi **27** prisutan anion SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup>, iako je u sintezi korištena sol Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Ovaj rezultat se može objasniti djelomičnim raspadom BF<sub>4</sub><sup>-</sup> aniona u acetonitrilnoj otopini na BF<sub>3</sub> i F<sup>-</sup>. Nastali F<sup>-</sup> anion nagriza stijenke staklene reakcijske posude, što rezultira dobivanjem SiF<sub>6</sub><sup>2-</sup>, koji se ugradi u kristalnu strukturu **27**.



Slika 29. Kristalno pakiranje kompleksa 27 u bc ravnini

Tablica 4. Eksperimentalni podaci za difrakciju X-zraka na monokristalu

	11a	27
<b>formula</b>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>8</sub> S	C <sub>52</sub> H <sub>50</sub> CuF <sub>6</sub> N <sub>14</sub> Si
<b>F<sub>w</sub> (g mol<sup>-1</sup>)</b>	464.55	1076.70
<b>kristalni sustav</b>	rompski	monoklinski
<b>prostorna grupa</b>	<i>Pbca</i>	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>
<b>a (Å)</b>	15.1305(7)	10.6299(3)
<b>b (Å)</b>	10.1117(3)	16.4545(4)
<b>c (Å)</b>	29.9520(9)	16.1189(7)
<b>α (°)</b>	90	90
<b>β (°)</b>	90	110.830(3)
<b>γ (°)</b>	90	90
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	4582.5(3)	2635.08(16)
<b>Z</b>	8	2
<b>D<sub>calc</sub></b>	1.347	1.357
<b>F(000)</b>	1936	496

<b>skupljeni refleksi</b>	14281	14816
<b>neovisni refleksi</b>	4701	5390
<b><math>R_{\text{init}}</math></b>	0.0348	0.0266
<b>opaženi refleksi</b>	3298	4498
<b>broj parametara</b>	307	368
<b><math>R[I &gt; 2\sigma(I)]^a</math></b>	0.0791	0.0558
<b><math>wR_2</math> (svi podatci)<sup>b</sup></b>	0.2795	0.1821
<b>Goof, <math>S^c</math></b>	1.074	1.050
<b>max./min. ostatak el. gust.</b>	+0.503/-0.504	+1.009/-0.185

$$^a R = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, \quad ^b wR_2 = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)^2]} \right\}^{1/2}.$$

<sup>c</sup>  $S = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(n-p)} \right\}^{1/2}$  gdje je  $n$  broj refleksa i  $p$  je ukupan broj parametara koji se utočnjavaju.

## **5. ZAKLJUČCI**

- U ovom radu su Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom priređeni bis-piridinski triazoli (**3a**, **3c**, **3d**), bis-triazolni derivati anilina (**7a** i **7c**), bis-triazolni derivati benzotiazola (**11a**, **11b**, **11c** i **11d**), iz prethodno priređenih *N*-propargiliranog (**2**) i *N,N*-propargiliranih amina (**6,10**) i odabranih organskih azida uz bakrovu(II) sol kao katalizator.
- Strukture priređenih spojeva potvrđene su spektroskopskim metodama <sup>1</sup>H- i <sup>13</sup>C-NMR te spektrometrijom mase HRMS.
- Spojevi **3a**, **3c**, **7a**, **7c**, **11b** i **11d** korišteni su kao ligandi u sintezi metalnih kompleksa, a ligand **7c** odabran je za dodatne karakterizacije kompleksa, zbog najbolje topljivosti i djelotvorne sinteze. Korišteni su Zn(II) i Cu(II) soli s nekoordinirajućim protuionima, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> i koordinirajućim protuionima Br<sup>-</sup> i NO<sub>3</sub><sup>-</sup>.
- Kompleks liganda **7c** karakteriziran je NMR, UV/Vis i IR spektroskopijom.
- Difrakcijom X-zraka na monokristalu određena je kristalna struktura spoja **11a** i kompleksa **27**. Kutevi između triazolnih prstena u kompleksu **27** iznose 66.57(14)° što je u skladu s konformacijom *fac*-izomera, dok taj kut u slobodnom ligandu **11a** iznosi 20.60(18)° i u skladu je s određenom konformacijom *mer*-izomera.
- Citostatska ispitivanja liganada **3a**, **3c**, **3d**, **7a**, **7c**, **11a**, **11b**, **11c** i **11d** su u tijeku.

**6. LITERATURA**

1. Svjetska zdravstvena organizacija, <https://www.who.int/> (pristup: 27. travnja 2019.)
2. Torre, L.A.; Bray, F.; Siegel, R.L.; Ferlay, J.; Lortet-Tieulent, J.; Jemal, A. *Global cancer statistics*, *CA Cancer J. clin.* **65** (2015) 87–108.
3. Kalenić, S. *The Resistance of Bacteria to Antibiotics*, *Medicus* **9** (2000) 149–153.
4. Thomas, K.D.; Adhikari, A.V.; Shetty, N.S. *Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety*, *European Journal of Medicinal Chemistry* **45** (2010) 3803–3810.
5. Moses, J.E.; Moorhouse, A.D. *The growing applications of click chemistry*, *Chemical Society Reviews* **36** (2007) 1249–1252.
6. Raić Malić, S.; Mešćić, A. *Recent trends in 1, 2, 3-triazolo-nucleosides as promising anti-infective and anticancer agents*, *Current Medicinal Chemistry* **22** (2015) 1462–1499.
7. Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions*, *Angewandte Chemie International Edition* **40** (2001) 2004–2021.
8. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L. *1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen*, *Chemische Berichte* **100** (1967) 2494–2507.
9. Kolb, H.C.; Sharpless, K.B. *The growing impact of click chemistry on drug discovery*, *Drug Discovery Today* **24** (2003) 1128–1137.
10. Lutz, J.-F.; Zarafshani, Z. *Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging*, *Advanced Drug Delivery Reviews* **60** (2008) 958–970.
11. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates*, *Journal of the American Chemical Society* **127** (2005) 210–216.
12. Kabalah-Amitai, L.; Mayzel, B.; Kauffmann, Y.; Fitch, A.N.; Bloch, L.; Gilbert, P.; Pokroy, B. *Vaterite crystals contain two interspersed crystal structures*, *Science* **340** (2013) 454–457.
13. Dag, A.; Durmaz, H.; Kirmizi, V.; Hizal, G.; Tunca, V. *An easy way to the preparation of multi-miktoarm star block copolymers via sequential double click reactions*, *Polymer Chemistry* **1** (2010) 621–623.



14. Kamijo, S.; Jin, T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *Synthesis of Triazoles from Nonactivated Terminal Alkynes via the Three-Component Coupling Reaction Using a Pd(0)–Cu(I) Bimetallic Catalyst*, *The Journal of Organic Chemistry* **69** (2004) 2386–2393.
15. Duan, Y.C.; Ma, Y.C.; Zhang, E.; Shi, X.J.; Wang, M.M.; Ye, X.W.; Liu, H.M. *Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-dithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents*. *European Journal of Medicinal Chemistry* **62** (2013) 11–19.
16. J. T. Simmons, J. R.; Allen, D. R.; Morris, R. J.; Clark C. W.; Levenson, M. W.; Davidson, L.; Elliott, P. *Organometallic complexes with 1,2,3-triazole-derived ligands*, *Organometallic Chemistry* **39** (2014) 1–25.
17. Škalamera, Đ.; Sanders, E.; Vianello, R.; Maršavelski, A.; Pevec, A.; Turel, I.; Kirin, S. *Synthesis and characterization of ML and ML<sub>2</sub> metal complexes with amino acid substituted bis(2-picoyl)amine ligands*, *Dalton Trans.* **45** (2015) 2845–2858.
18. Kirin, S.; Dubon, P.; Weyhermuller; Bill, E.; Metzler-Nolte, N. *Amino Acid and Peptide Bioconjugates of Copper(II) and Zinc(II) Complexes with a Modified N,N-Bis(2-picoyl)amine Ligand*, *Inorg. Chem.* **44** (2005) 5405–5415.
19. Gazivoda Kraljević, T.; *Određivanje struktura organskih spojeva* (Skripta), Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb
20. Simmons, J.T.; Yuan, Z.; Daykin, K.L.; Nguyen, B.T.; Clark, R.J.; Shatruk, M.; Zhu, L.; *Bis[N-alkyl-NN-di(2-pyridylmethyl)amine]zinc(II) perchlorates display cis-facial stereochemistry in solid state and solution*, *Supramolecular Chemistry* **26** (2014) 214–222.
21. Lo, A.; Salam, N.; Hibbs, D.; Rutledge, P.; Todd, M.; *Polyamide-Scorpion Cyclam Lexitropsins Selectively Bind AT-Rich DNA Independently of the Nature of the Coordinated Metal*, *PLoS ONE* **6** (2011) e17446.
22. Smrečki, N.; Jović, O.; Molčanov, K.; Kukovec, B.M.; Kekez, I.; Matković-Čalogović, D.; Popović, Z.; *Influence of the non-coordinating alkyl chain type in N-alkylated iminodiacetamides on the stability and structure of their complexes with nickel(II) and cobalt(II)*, *Polyhedron* **130** (2017) 115–126.
23. Andreev, V.P.; Sobolev, P.S.; Zaitsev, D.O.; Vizer, S.A.; Erzahov, K.B.; Tafeenko, V.A.; *Nucleophilicity of N-Propargylanilines in the Coordination to Zinc Tetraphenylporphyrin in Chloroform*, *Russian Journal of General Chemistry* **84** (2014) 1599–1607

## **7. ŽIVOTOPIS**

Moje ime je Marko Krklec, [REDACTED] Osnovnu školu završio sam u Humu na Sutli, a potom sam upisao Srednju školu Pregrada, smjer Farmaceutski tehničar. Maturirao sam 2013. s odličnim uspjehom te sam iste godine upisao Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Primijenjena kemija. Završni rad pod temom “Sinteza biološki aktivnih konjugata cijano-supstituiranih heterocikla i 1,2,3-triazola” i mentorstvom prof. dr. sc. Silvane Raić Malić obranio sam u rujnu 2016. godine. Diplomski studij, smjer Primijenjena organska kemija upisao sam 2017. godine. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja odradio sam stručnu praksu u Plivi, R&D Analitika. Također sam i volontirao na znanstvenim projektima prof. dr. sc. Silvane Raić Malić vezanim uz sintezu potencijalnih biološki aktivnih spojeva.

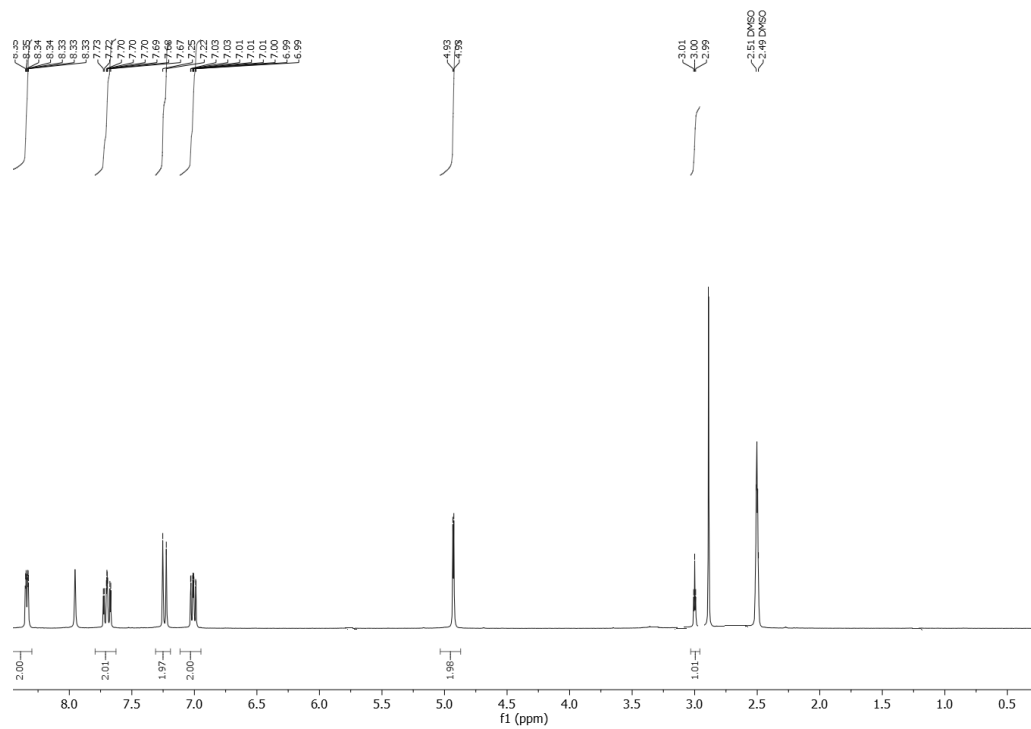
Sudjelovanje na znanstvenom skupu:

1. Krklec, M., Maračić, S., Raić Malić, S., SINTEZA BIOLOŠKI AKTIVNIH KONJUGATA CIJANO-SUPSTITUIRANIH HETEROCIKLA I 1,2,3- TRIAZOLA // XI. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 18.-19.2.2015. (poster)

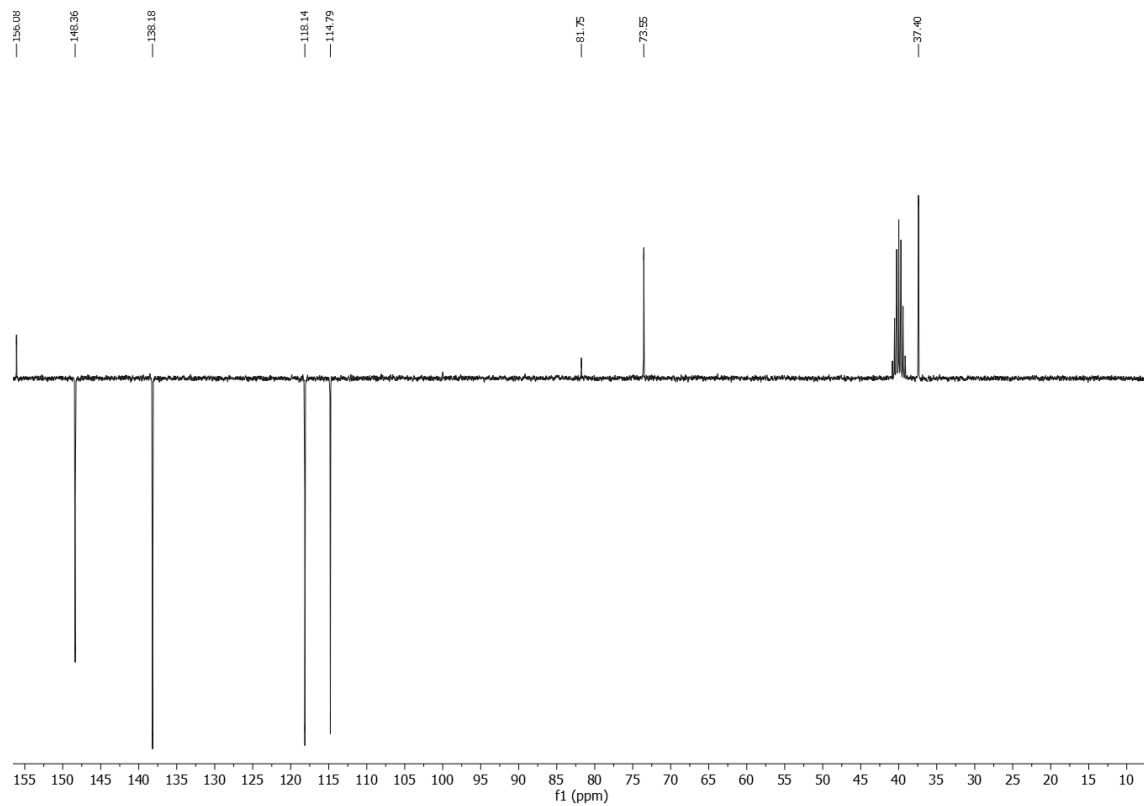
**8. PRILOZI**

Prilog 1. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 2

a)

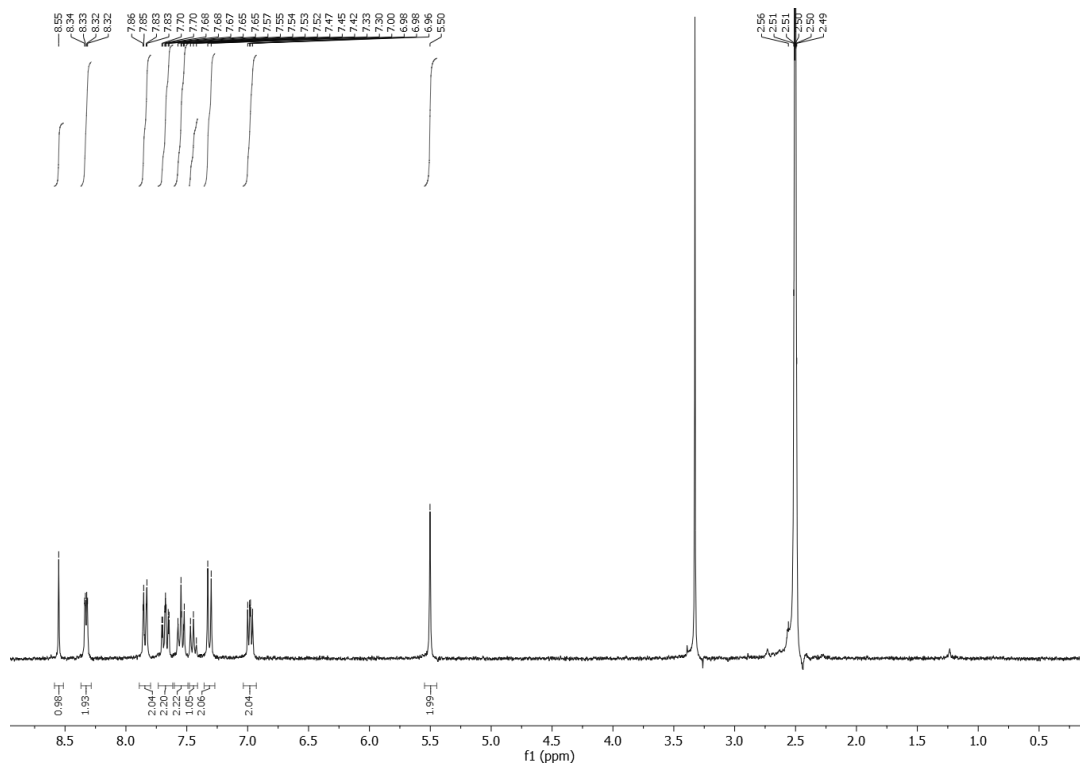


b)

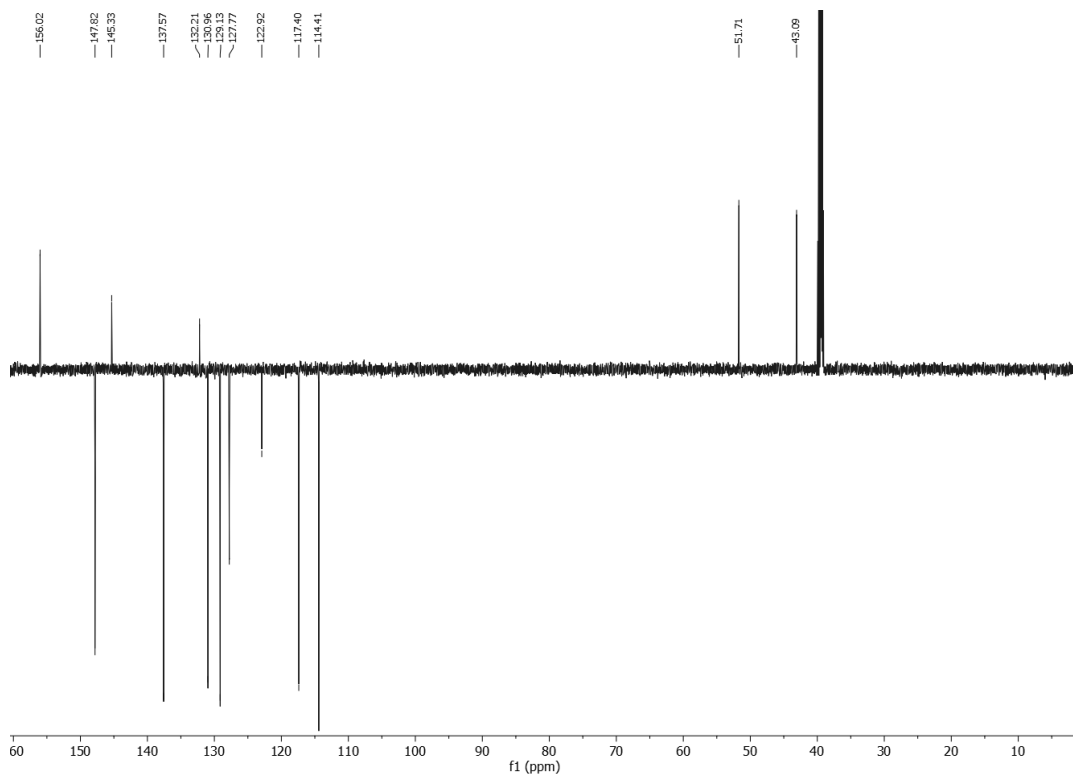


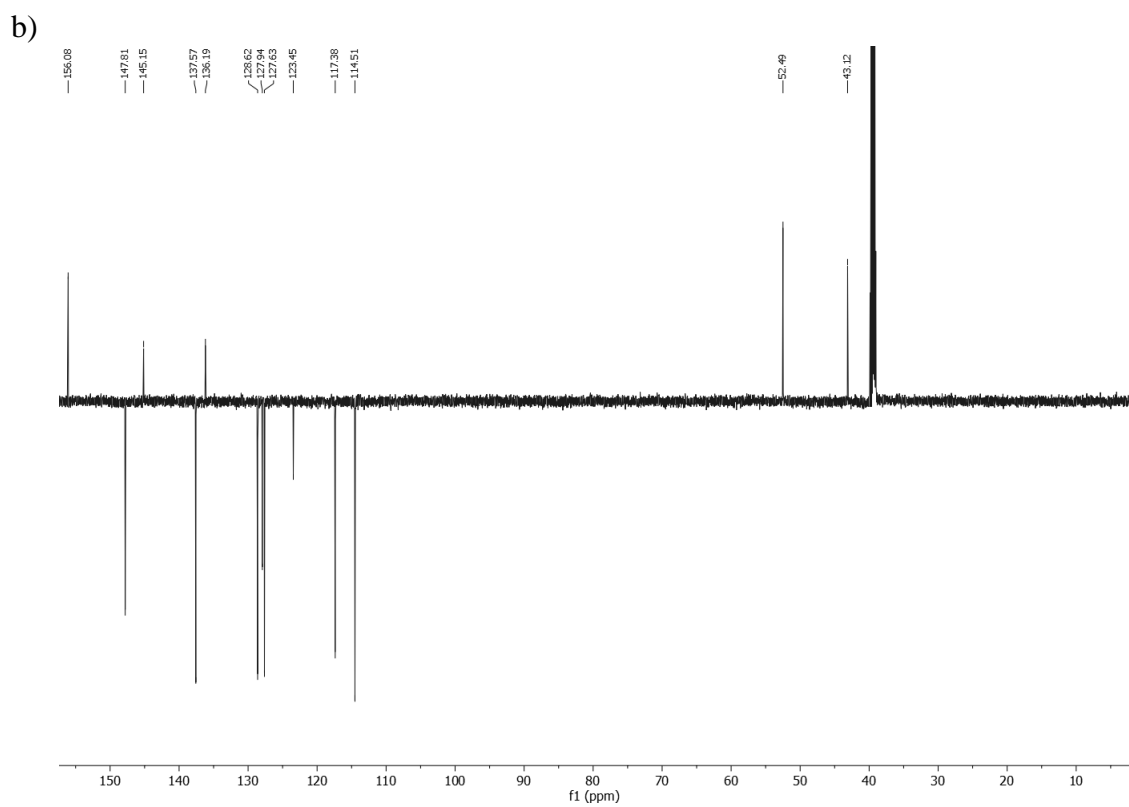
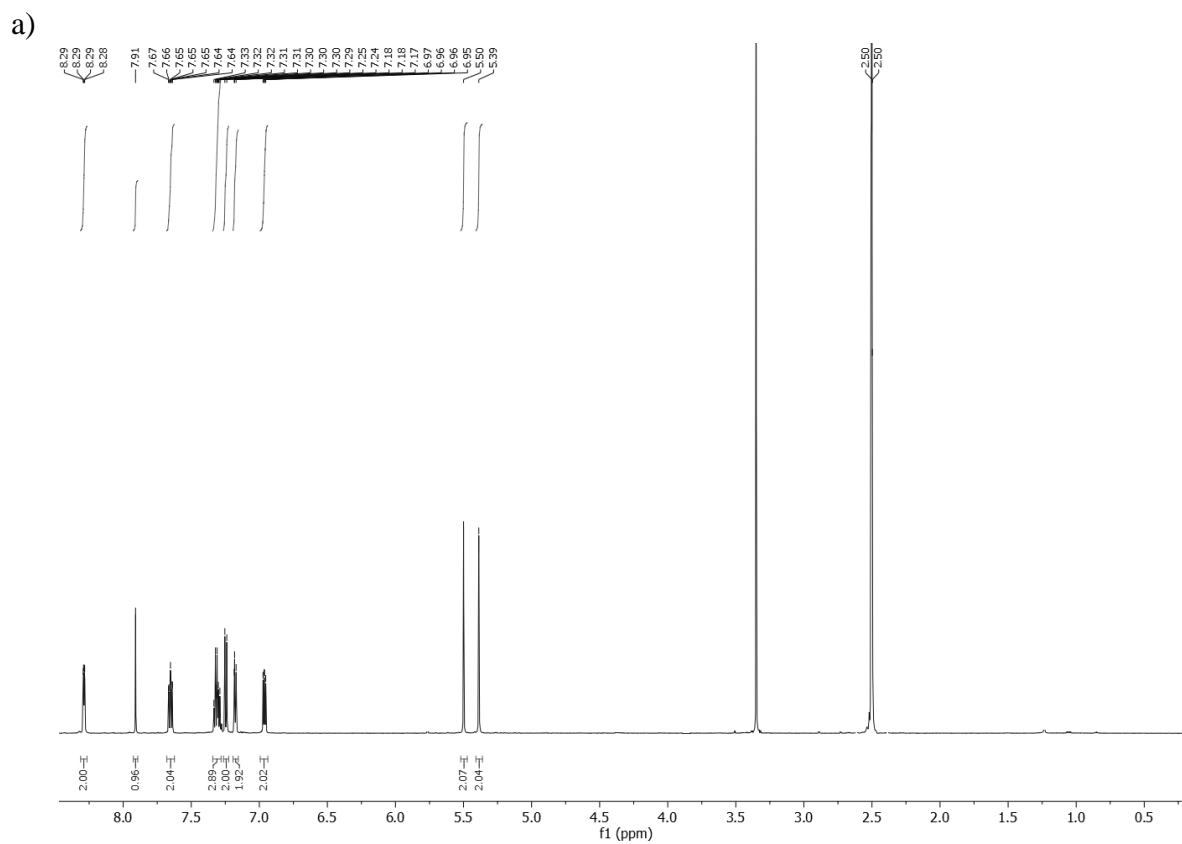
Prilog 2. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **3a**

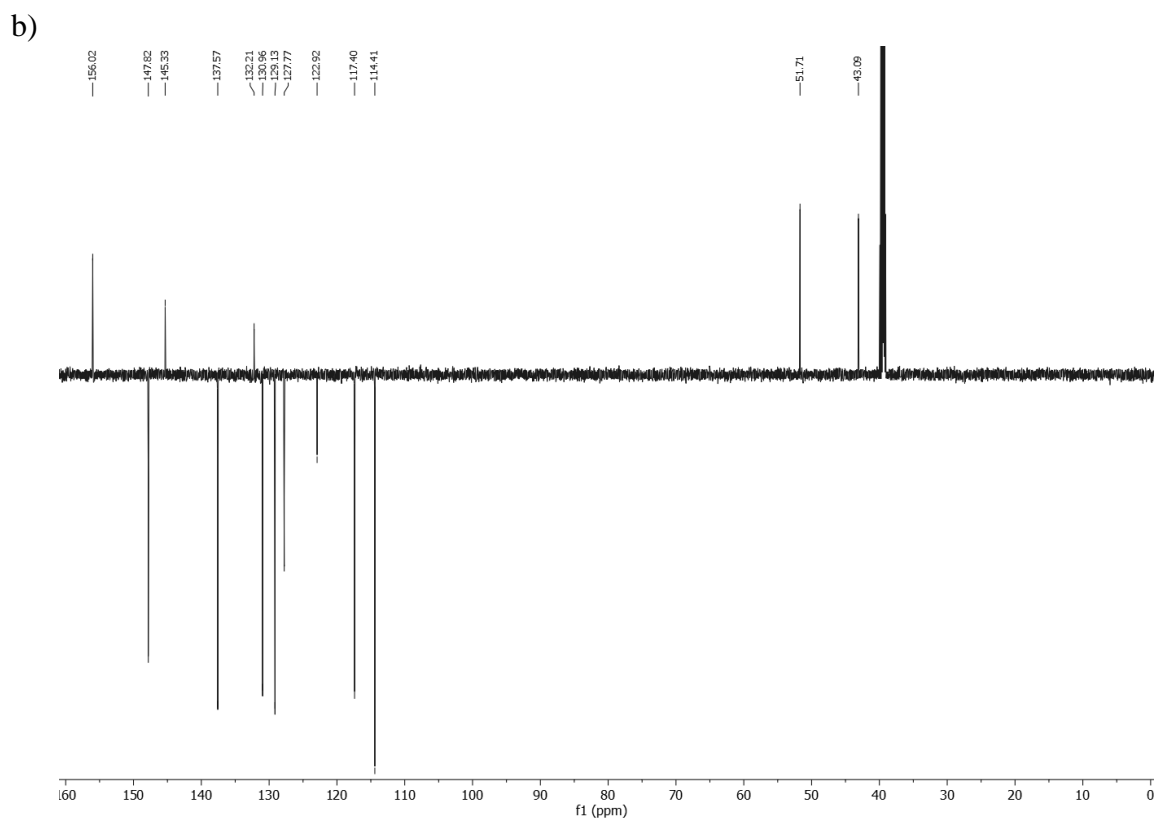
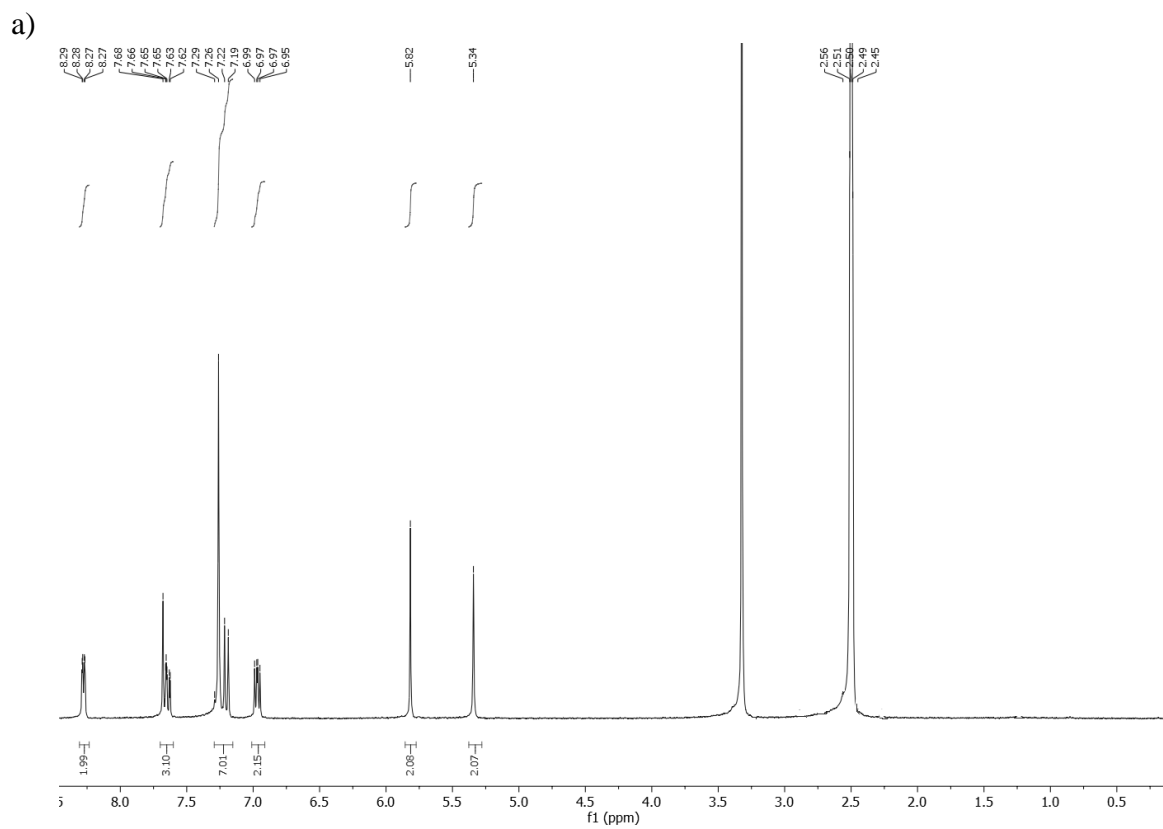
a)



b)



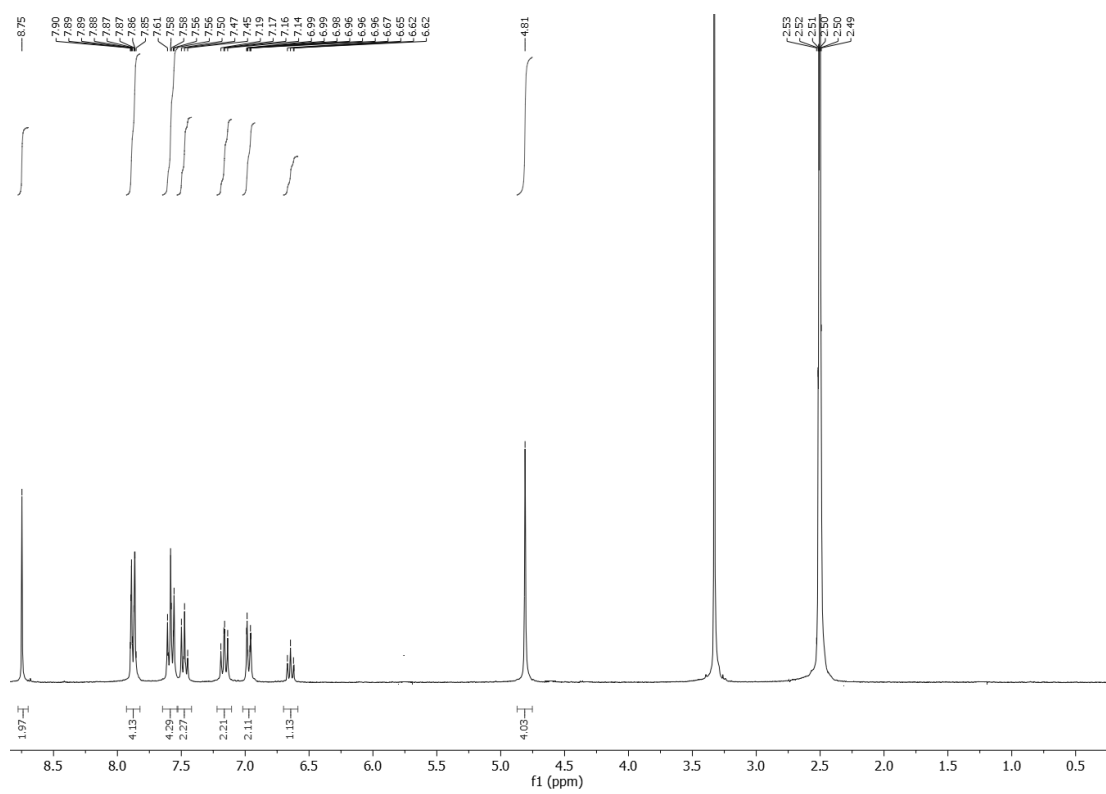
Prilog 3. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **3c**

Prilog 4. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **3d**

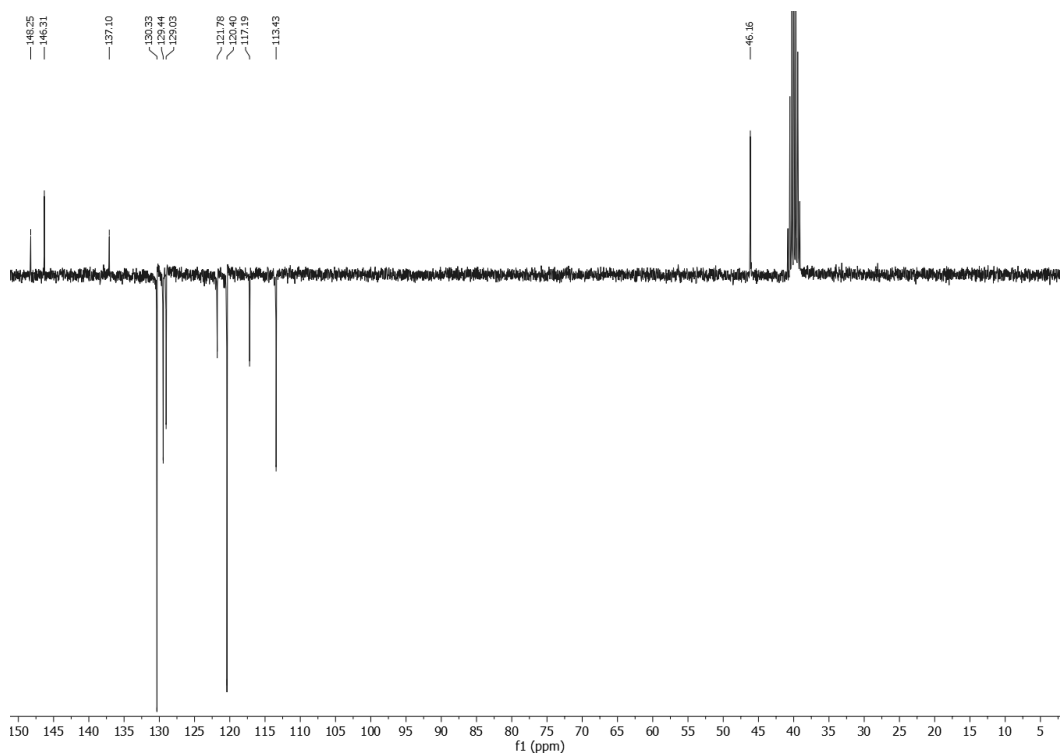


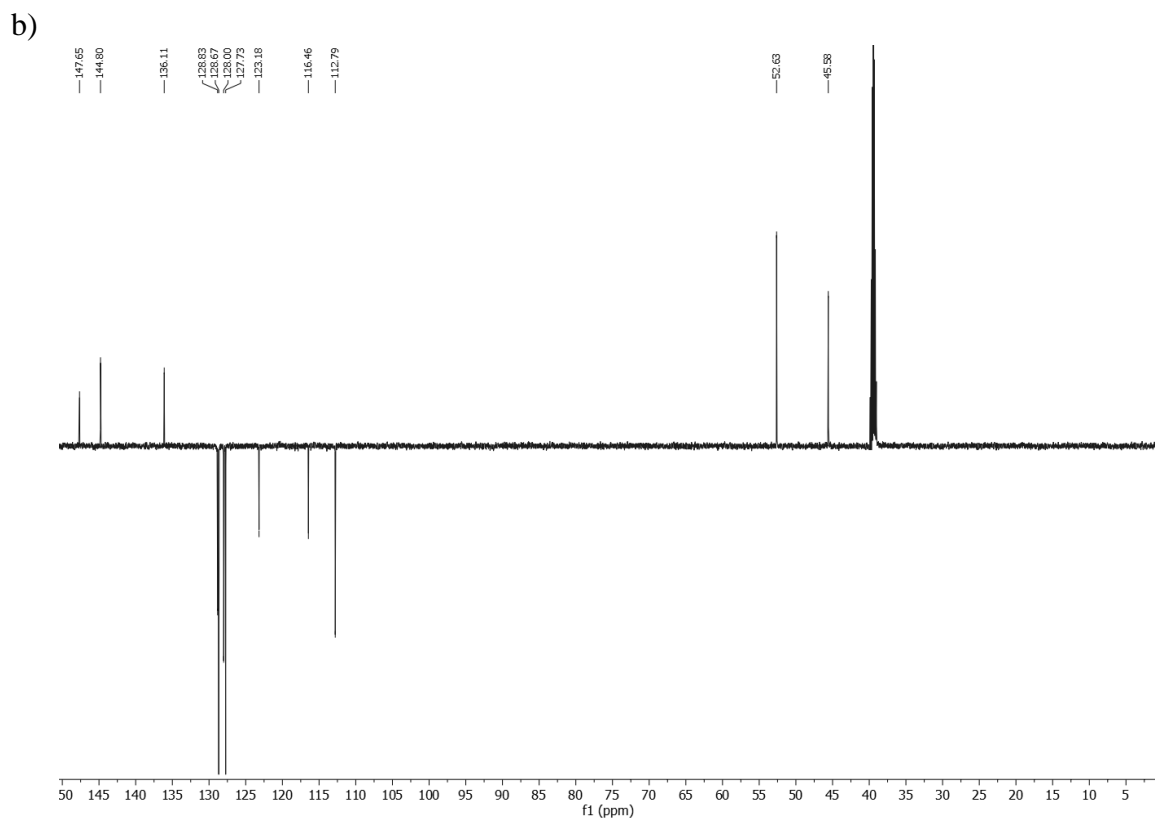
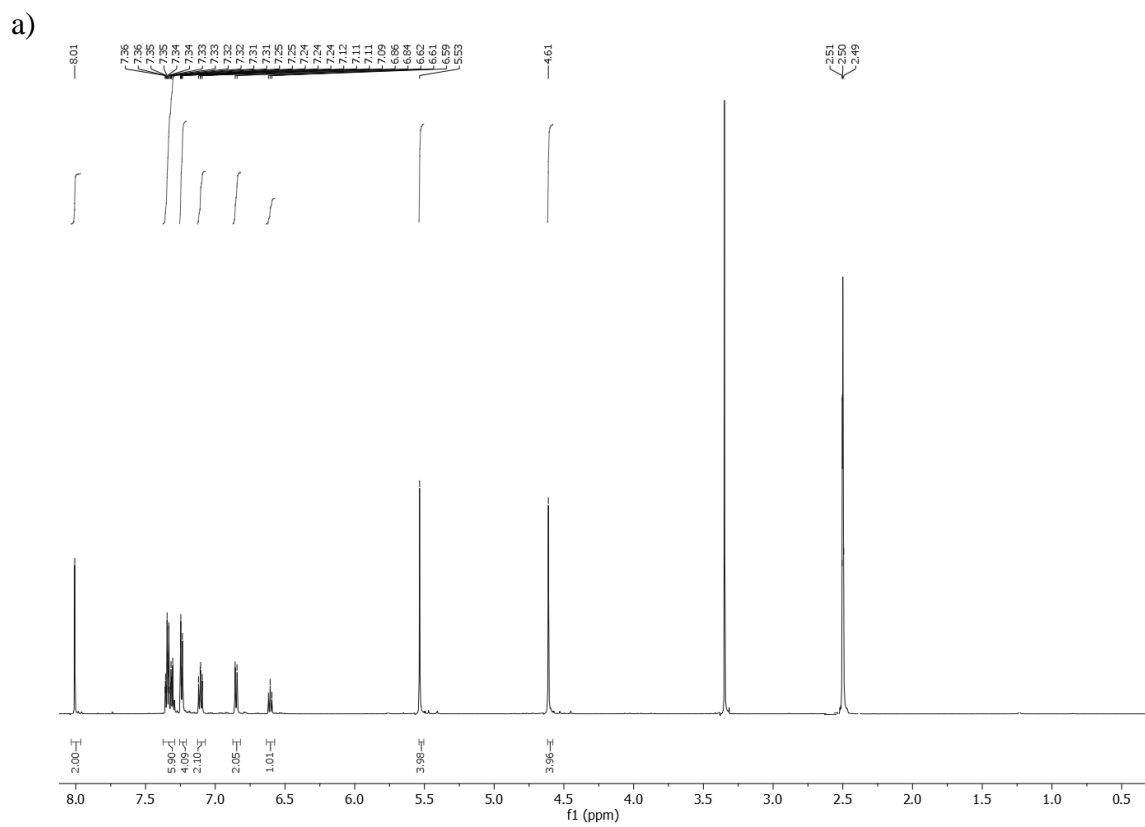
Prilog 5. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **7a**

a)



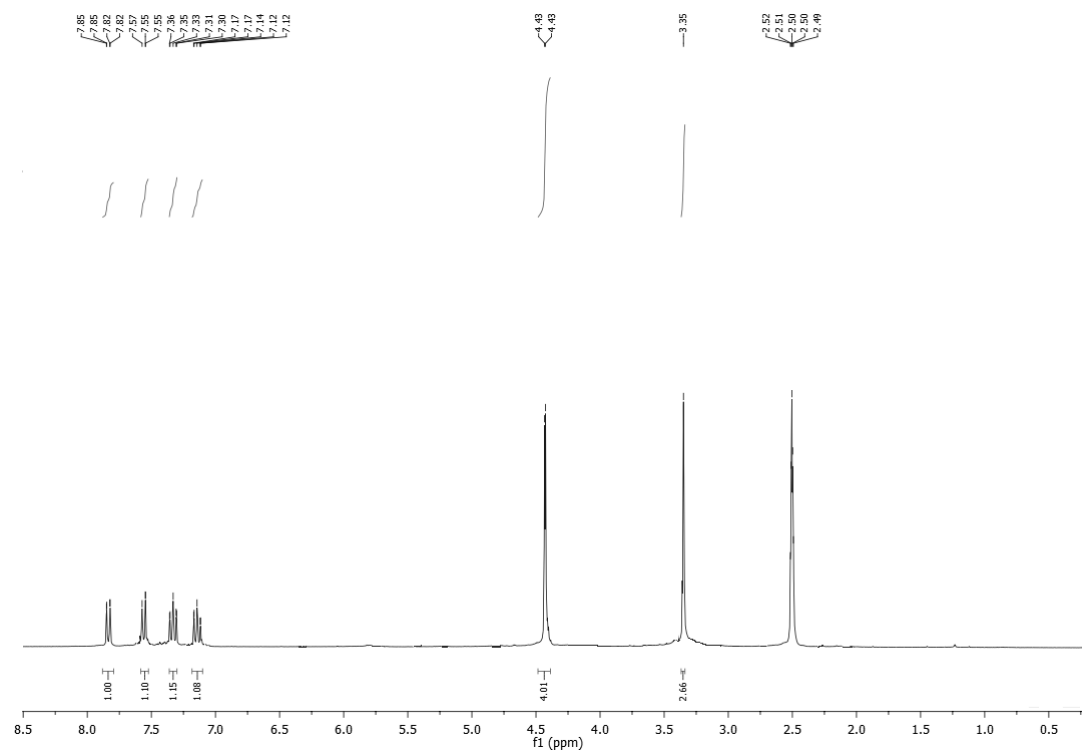
b)



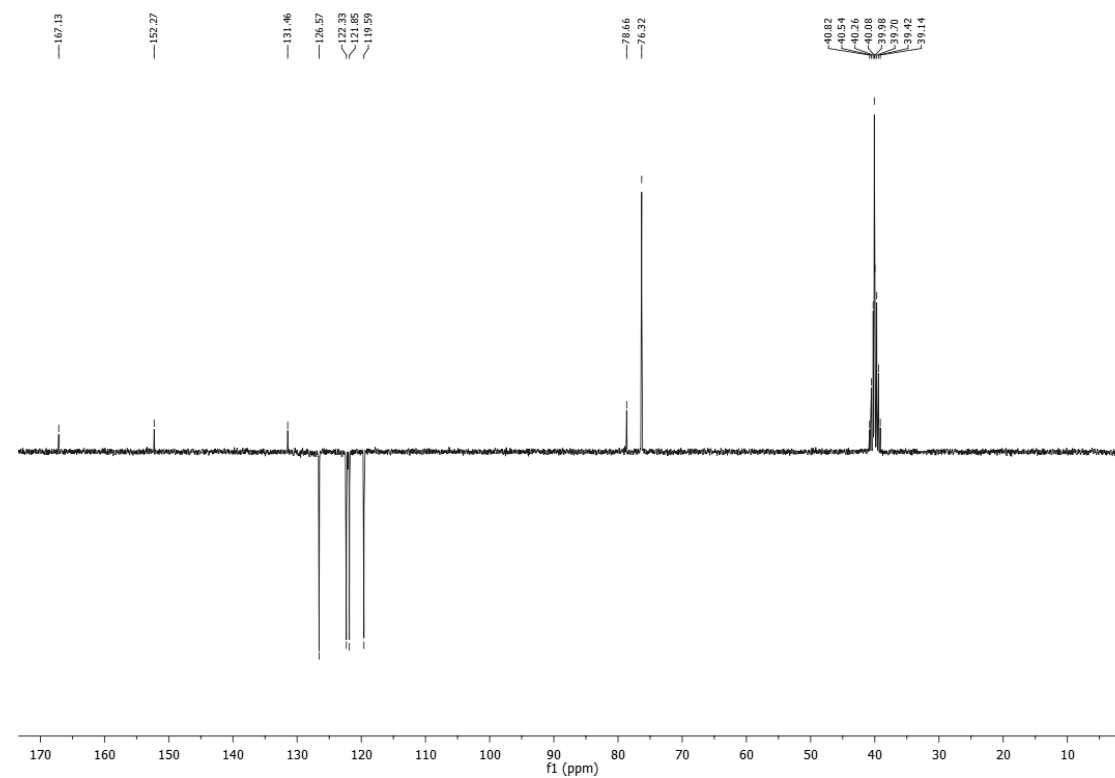
Prilog 6. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 7c

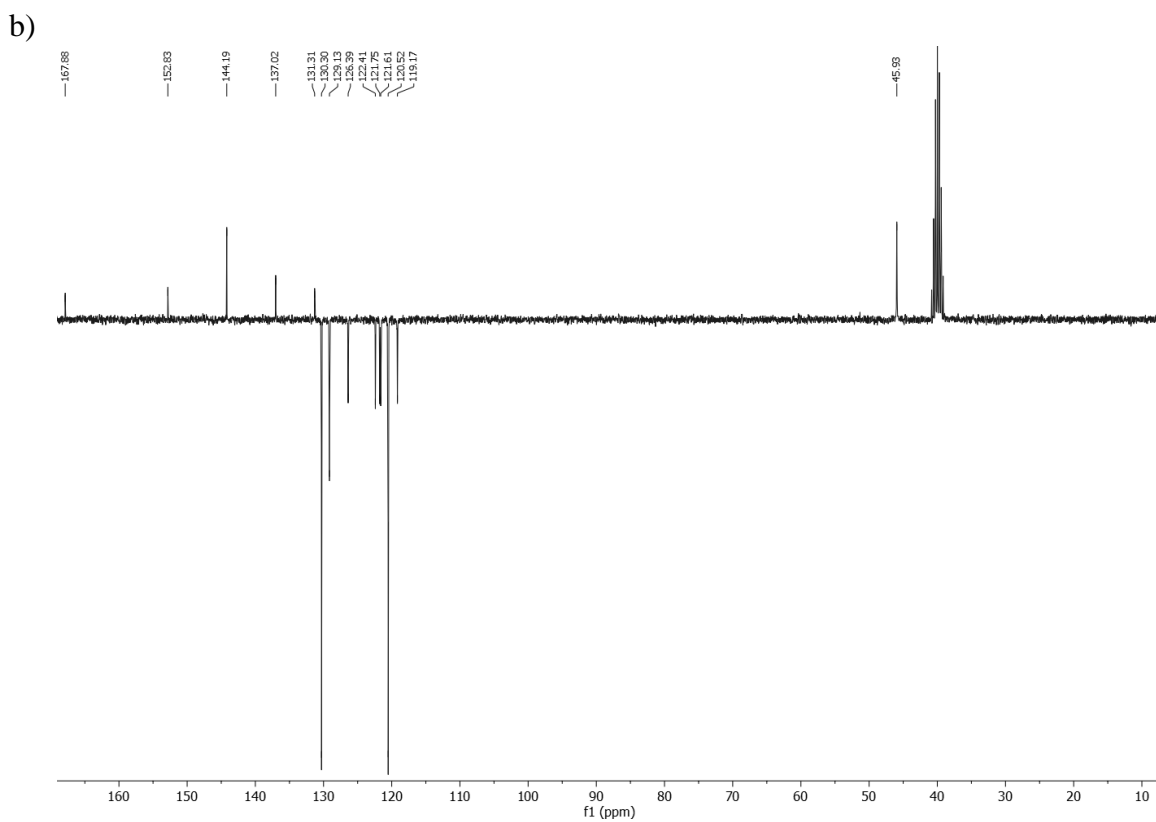
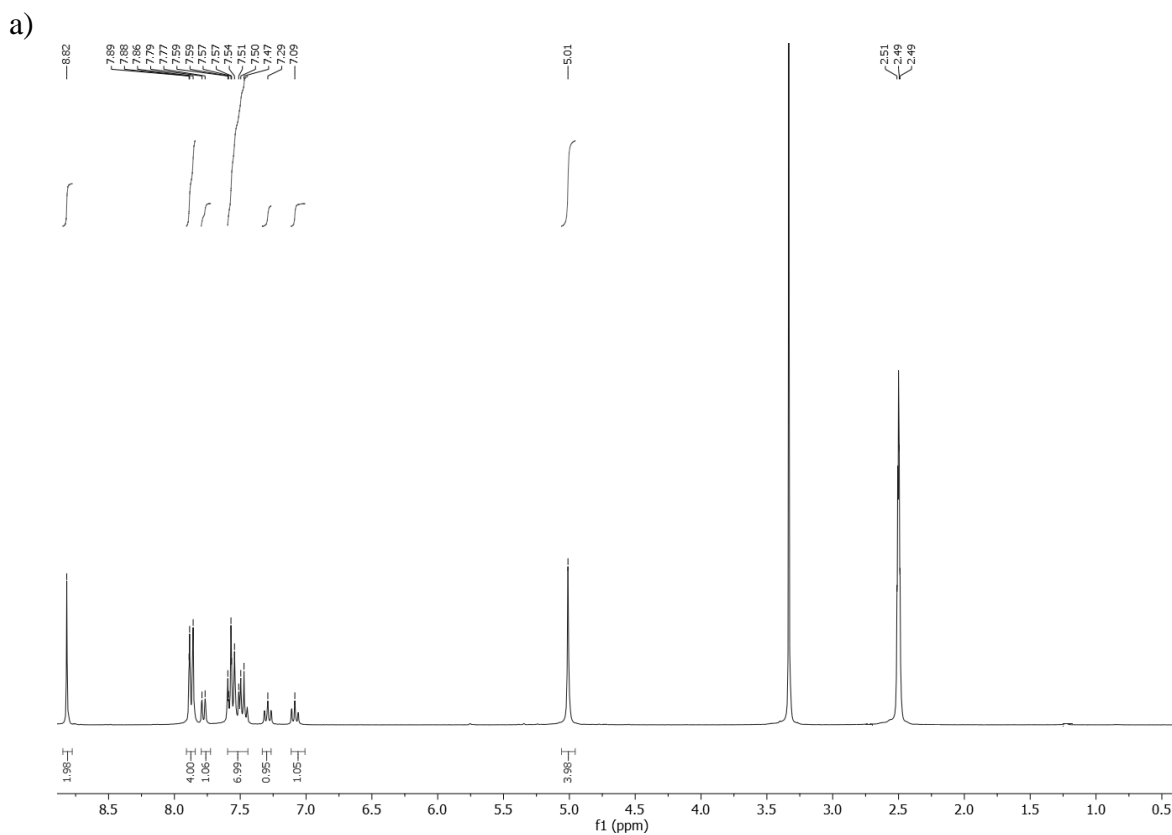
Prilog 7. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **10**

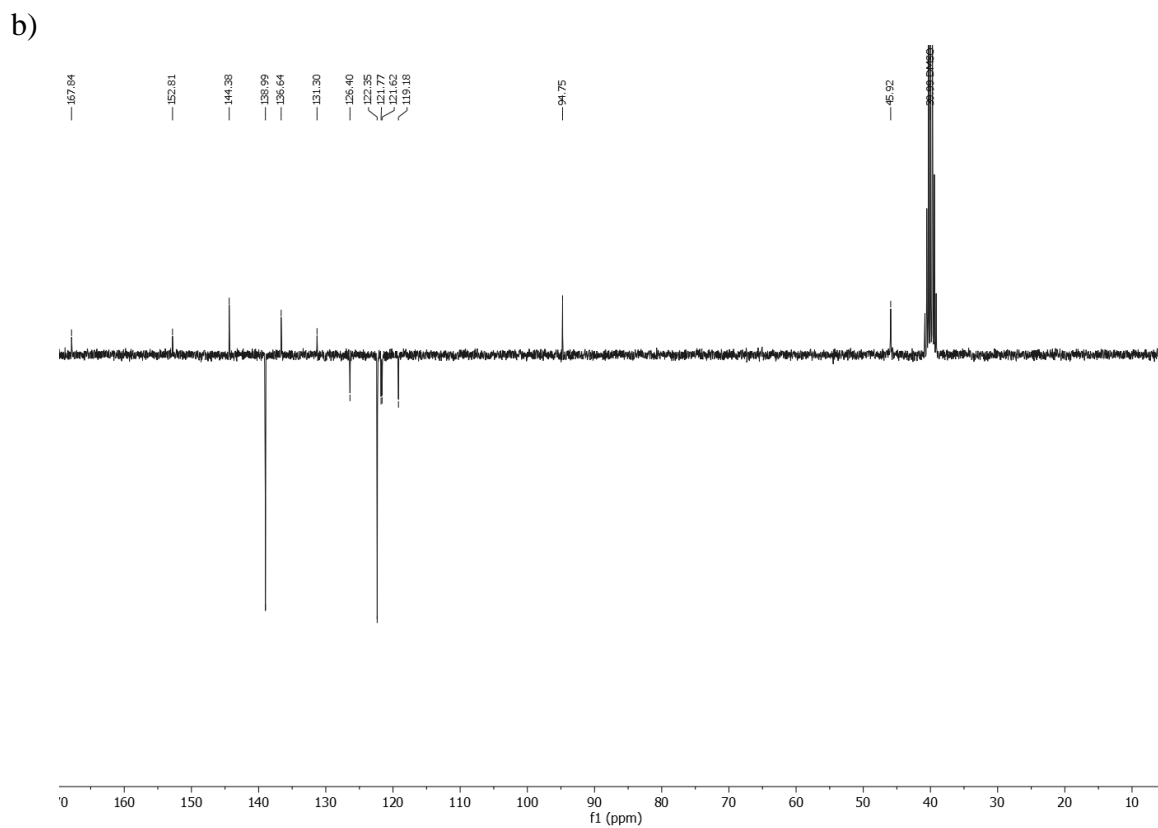
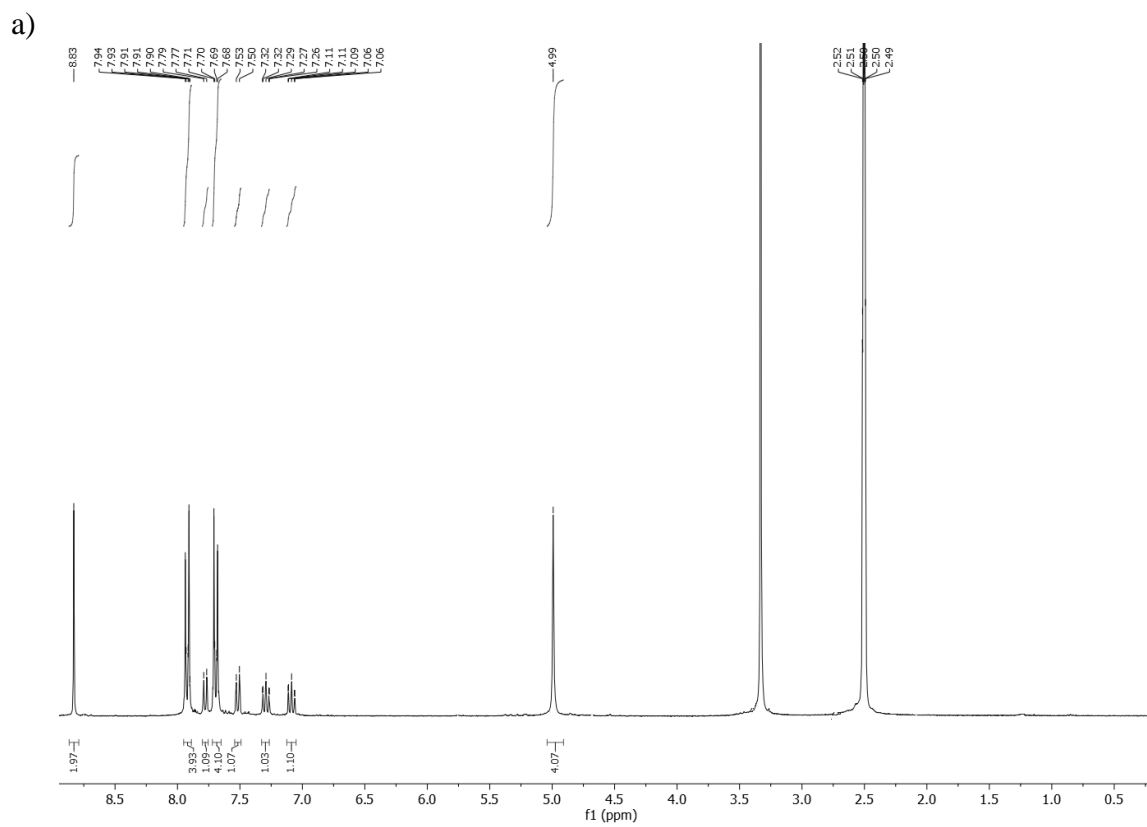
a)



b)

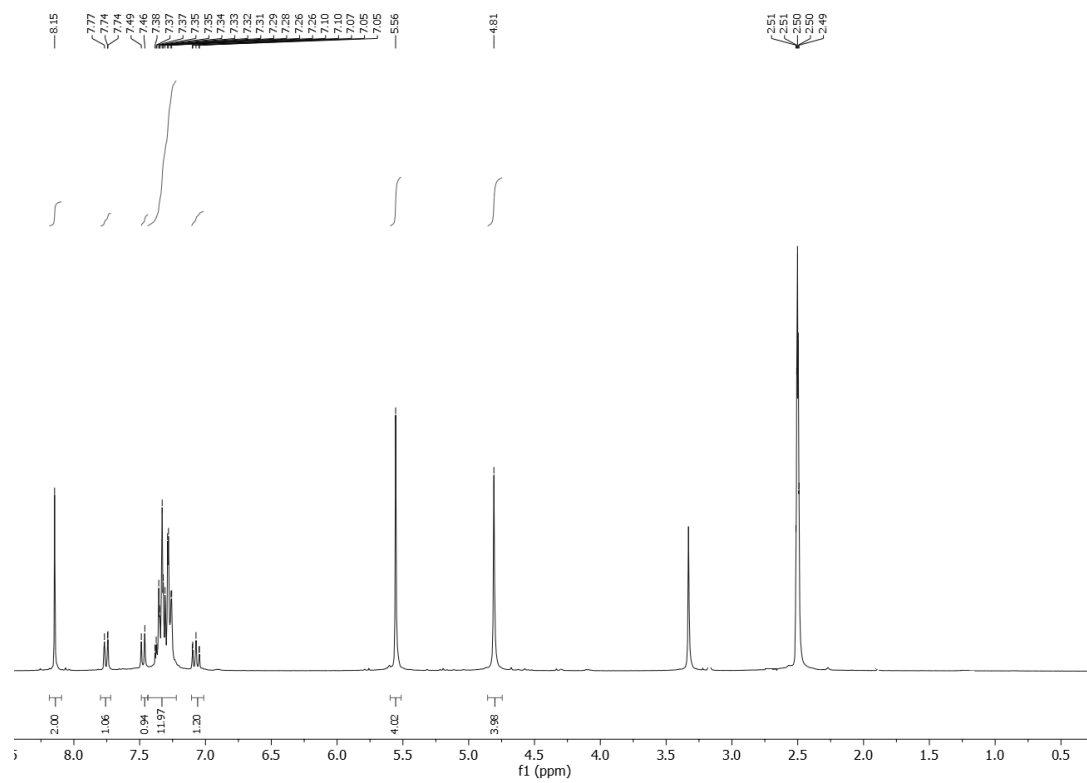


Prilog 8. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **11a**

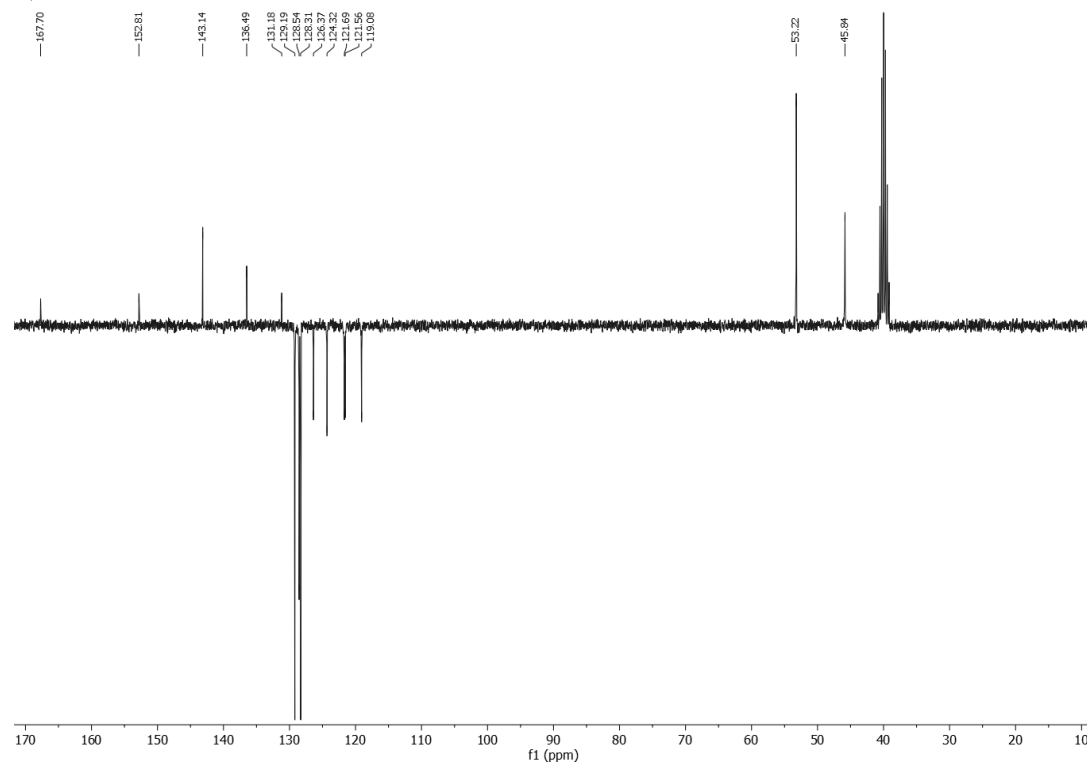
Prilog 9. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **11b**

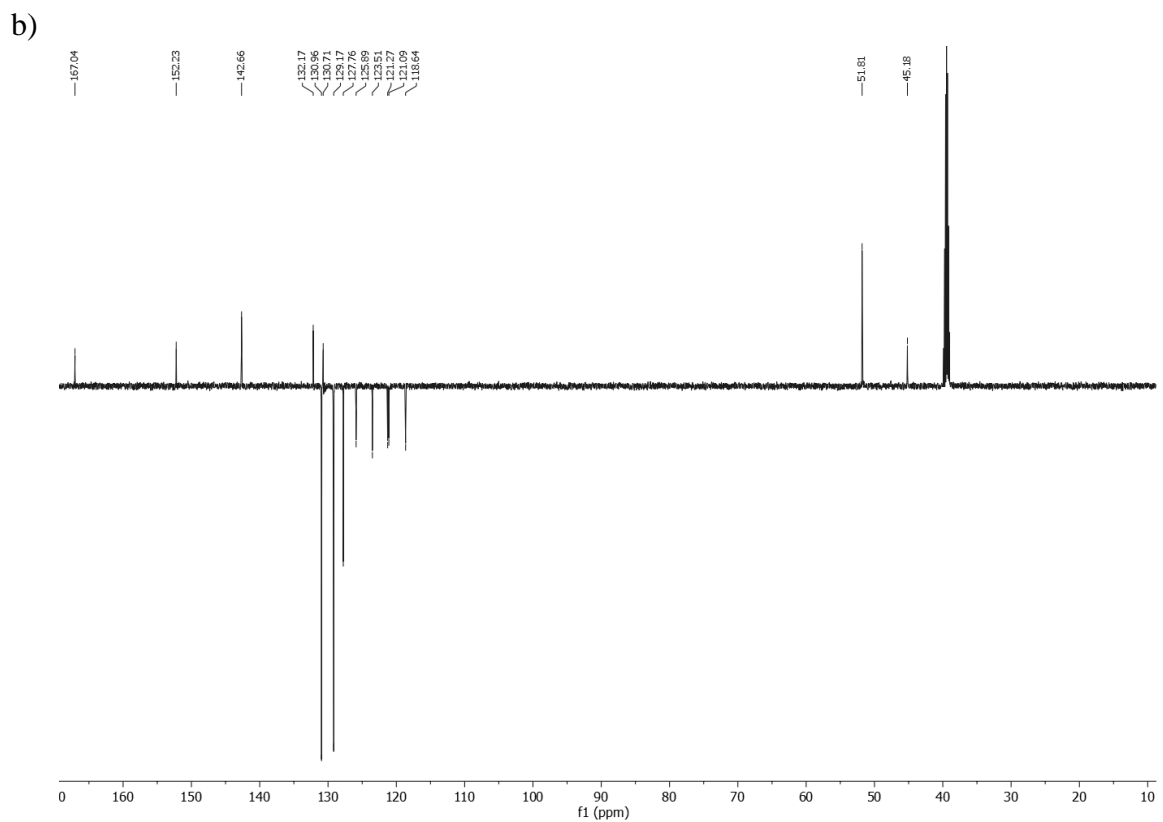
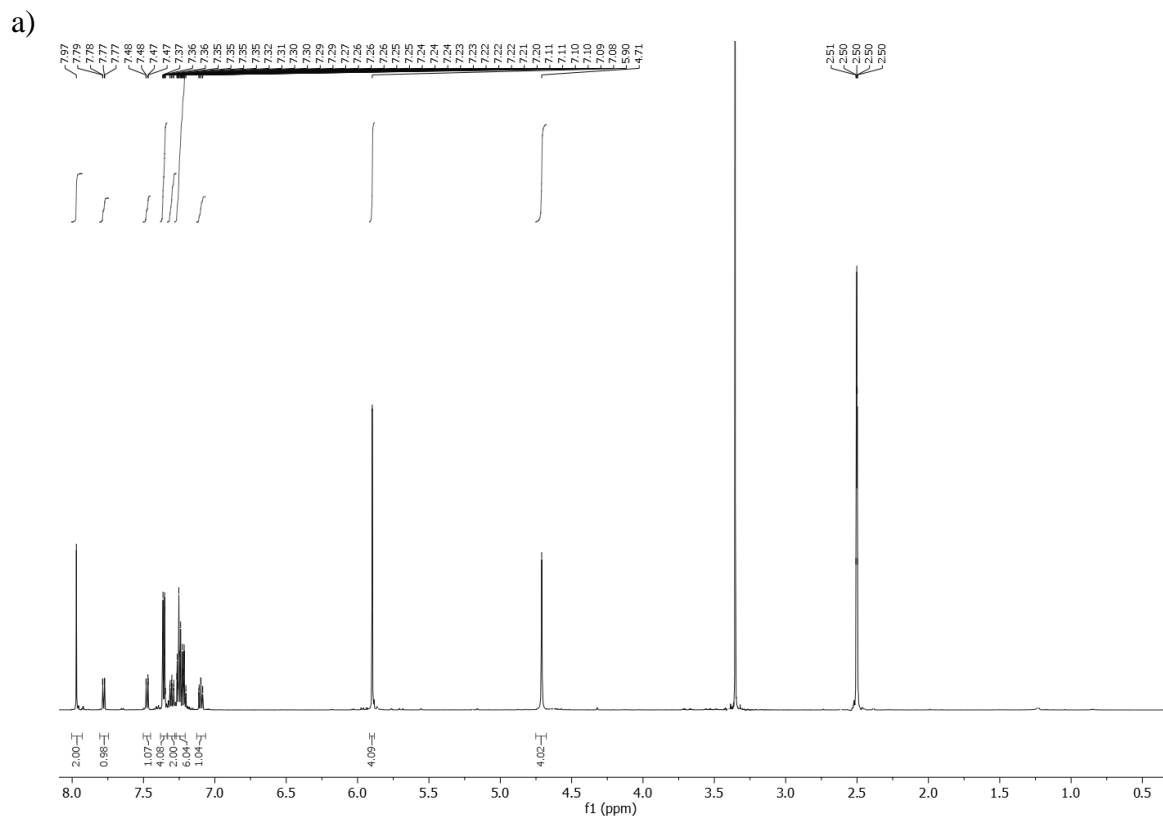
Prilog 10. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **11c**

a)



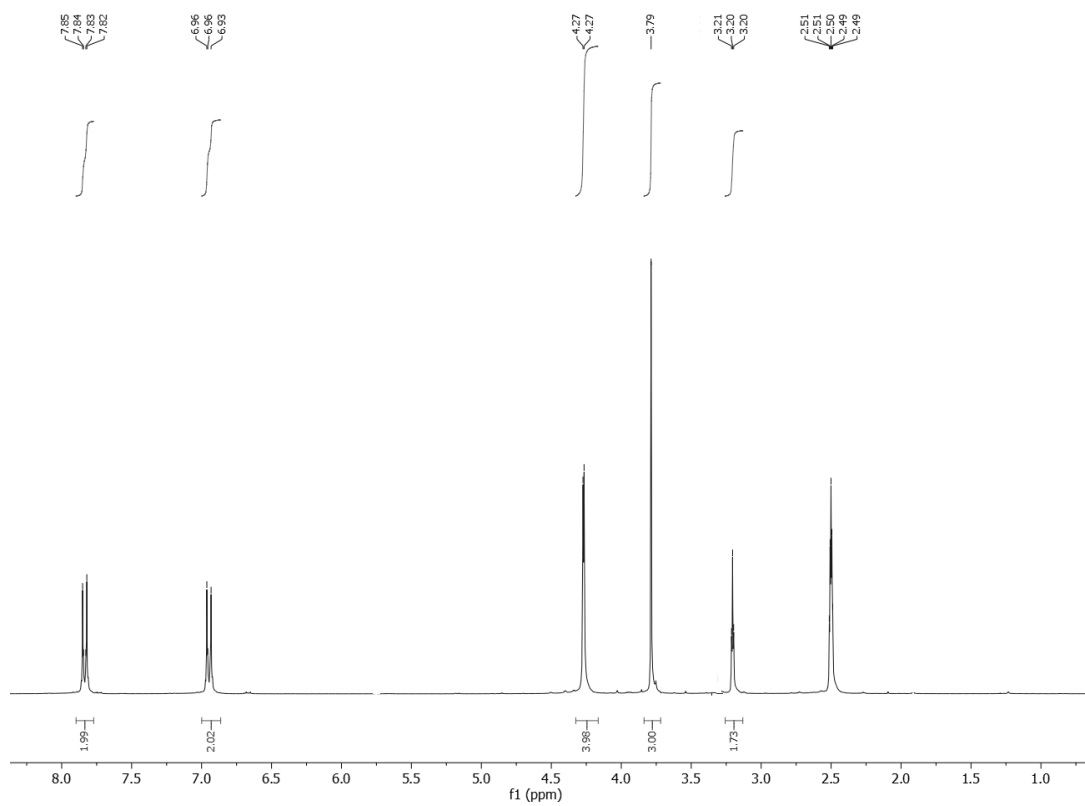
b)



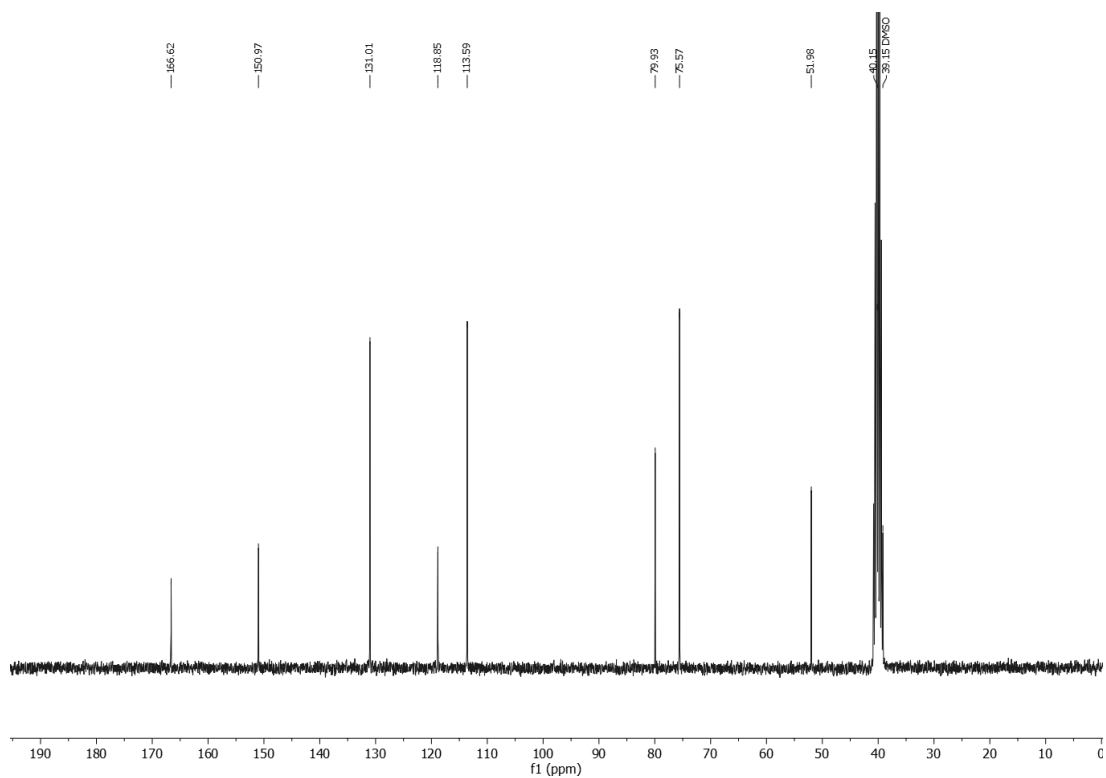
Prilog 11. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **11d**

Prilog 12. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **14**

a)



b)





Prilog 13. a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 15