

1,2,3-triazolni derivati benzotiazola: sinteza i strukturna karakterizacija

Čipor, Ivona

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:304775>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-27**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I
TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivona Čipor

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I
TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivona Čipor

**1,2,3-triazolni derivati benzotiazola: sinteza i strukturna
karakterizacija**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević
2. dr. sc. Lidija Furač, viši predavač
3. dr. sc. Nataša Perin, poslijedoktorandica

Zagreb, rujan 2018.

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Tatjani Gazivodi Kraljević na predloženoj temi i stručnom vodstvu pri izradi rada. Asistentici Ivani Sokol, mag. appl. chem. posebice hvala na brojnim savjetima i strpljivosti kako pri izvođenju eksperimentalnog dijela, tako i pisanju ovog rada.

Svim članovima Zavoda za organsku kemiju hvala na ugodnoj radnoj atmosferi.

Posebne zahvale obitelji, prijateljima i Nevenu na podršci i strpljenju.

SAŽETAK

U ovom radu opisana je sinteza novih benzotiazolnih derivata supstituiranih 1,2,3-triazolnim prstenom. Pristupom molekulske hibridizacije povezane su alifatske i aromatske strukturne komponente s benzotiazolnom jezgrom premoštene 1,2,3-triazolnom poveznicom. Reakcijom 2-supstituiranih 6-aminobenzotiazola s *tert*-butilnitritom i trimetilsilil-azidom u acetonitrilu pripremljeni su 6-azido derivati benzotiazola **1-5**, koji su nadalje mikrovalovima potpomognutom klik-reakcijom kataliziranom bakrom s terminalnim alkinima prevedeni u 1,2,3-triazolne derivate benzotiazola **6, 7 i 9**. Strukture svih sintetiziranih spojeva potvrđene su ¹H-NMR spektroskopijom. Derivati benzotiazola **1, 2 i 7** su spektroskopski okarakterizirani UV/Vis spektroskopijom, te su im određeni maksimumi apsorpcije i valne duljine emisije.

Ključne riječi: benzotiazol, 1,2,3-triazol, klik kemija, molekulska hibridizacija

SUMMARY

This paper describes the synthesis of novel benzothiazole derivatives substituted with a 1,2,3-triazole ring. Aliphatic and aromatic structural components are linked to the benzothiazole core through 1,2,3-triazole linker by molecular hybridization approach. 6-azido derivatives of benzothiazole **1-5** were synthesized by a reaction of 2-substituted 6-aminobenzothiazoles with *tert*-butylnitrite and trimethylsilyl-azide in acetonitrile. The 6-azido derivatives were then transformed to novel 1,2,3-triazole derivatives **6, 7** and **9** using terminal alkynes by the microwave supported click reaction catalyzed with copper. Structures of all synthesized compounds were confirmed with ¹H-NMR spectroscopy. Derivatives of benzothiazole **1, 2** and **7** were spectroscopically characterized by UV/Vis spectroscopy and their maximums of absorbance and wavelengths of emission were determined.

Key words: benzothiazole, 1,2,3-triazole, click chemistry, molecular hybridization approach

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO	4
2.1. Benzotiazol	5
2.2. Kemija benzotiazola	7
2.3. Sinteza benzotiazolnog prstena i derivata benzotiazola	8
2.4. Biološko djelovanje benzotiazola i njegovih derivata.....	10
2.4.1. Antitumorsko djelovanje	10
2.4.2. Antimikrobno djelovanje.....	13
2.4.3. Protuupalno djelovanje.....	15
2.5. 1,2,3-Triazol i njegovi derivati	16
2.5.1. 1,2,3-Triazol kao farmakofor.....	16
2.5.2. Biološko djelovanje triazola i njegovih derivata	17
2.6. Klik kemija	20
2.6.1. CuAAC i mehanizam reakcije.....	22
2.7. Molekulska hibridizacija	24
2.8. UV/Vis spektroskopija	25
3. EKSPERIMENTALNI DIO	27
3.1. Opće napomene	28
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva.....	29
3.3. Priprava spojeva	30
3.3.1. 6-azido-2-fenilbenzotiazol (1).....	30
3.3.2. 6-azido-2-(3-fluorfenil)benzotiazol (2)	30
3.3.3. 6-azido-2-(4-cijanofenil)benzotiazol (3)	30
3.3.4. 6-azido-2-(4-fluorfenil)benzotiazol (4)	30
3.3.5. 6-azido-2-[4-(<i>N,N</i> -dietilamino)fenil]benzotiazol (5).....	31
3.3.6. 2-fenil-6-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)benzotiazol (6)	31
3.3.7. 2-(3-fluorfenil)-6-[4-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]benzotiazol (7).....	31
3.3.8. 2-cijano-6-[4-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il]benzotiazol (8)	31
3.3.9. 2-(4- <i>N,N</i> -dietilamino)-4-[6-(4-oktil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)benzotiazol (9)	32
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	33
4.2. Spektroskopska karakterizacija novosintetiziranih spojeva	37
4.2.1. Strukturna karakterizacija spojeva spektroskopijom ¹ H-NMR	37
4.2.2. Analiza UV/Vis spektara	41
5. ZAKLJUČCI	42
6. LITERATURA	44
7. ŽIVOTOPIS	47

1. UVOD

1. UVOD

Najzastupljenija klasa spojeva u prirodi su heterociklički spojevi, a heterocikličke strukturne komponente nalaze se u nizu prirodnih aktivnih spojeva te u velikom broju komercijalno dostupnih lijekova s raznim biološkim djelovanjima.

Trenutna potreba u svijetu za otkrivanjem novih biološki aktivnih spojeva sve je veća zbog svakodnevnog razvoja novih bolesti, ali i nedovoljno učinkovitih načina liječenja, pa je stoga medicinska kemija koja se bavi istraživanjem i razvojem novih lijekova, od otkrića biološki aktivne supstance do dolaska lijeka na tržište nezaobilazna u istraživanjima. IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) definira medicinsku kemiju kao znanost koja se bavi pronalaženjem, identifikacijom i djelovanjem biološki aktivnih tvari na molekularnoj razini. Osnovni predmet istraživanja jesu lijekovi i njihovi metabolički produkti. Medicinska je kemija interdisciplinarna znanost koja povezuje organsku kemiju s bioznanostima (biokemija, farmakologija, molekularna biologija, imunologija, farmakokinetika, toksikologija) i kemijskim disciplinama (fizikalna kemija, kristalografija, spektroskopija, informacijske tehnologije).¹ Dva pristupa medicinske kemije izuzetno su bitna u razvoju novih biološki aktivnih spojeva. To su biozosterija i molekulska hibridizacija. Biozosterija je princip zamjene jedne ili više aktivnih komponenata molekule komponentom sličnom onoj koja se mijenja, u svrhu stvaranja biozostera sa poboljšanim terapijskim učinkom. Molekulskom hibridizacijom specifičnim se linkerima povezuje jedna ili više biološki aktivnih tvari, u svrhu stvaranja hibridnih, višenamjenskih terapeutika koji imaju poboljšana svojstva u odnosu na farmakofore koji se povezuju.

Otkriće novih predvodnih spojeva važno je za sintezu novih, jednostavnijih, učinkovitijih i manje toksičnih lijekova za liječenje sveprisutnih bolesti poput raka, AIDS-a i drugih. Naravno, važno je poznavati mehanizam djelovanja takvih spojeva, a poželjno je i da djeluju novim mehanizmima, jer se tako povećava mogućnost učinkovitog liječenja bolesti, pogotovo onih koje u svom tijeku mutiraju, poput raka.

Otkrićem Riluzola, neuroprotektivnog lijeka koji se koristi u liječenju ALS-a (amiotrofična lateralna skleroza), bolesti koja uzrokuje propadanje neurona koji upravljaju vitalnim funkcijama organizma, porastao je interes za istraživanjem benziazolnih derivata. Benziazolni derivati pokazuju antitumorsku, antibakterijsku, protuvirusnu, antimalarijsku aktivnost, anti-HIV djelovanje i mnoga druga djelovanja.²

1,2,3-triazoli su farmakofori koji pokazuju sličnost s amidnom vezom, uz povećanu stabilnost i inertnost te su stoga atraktivna komponenta u dizajnu i sintezi lijekova, ali je njihova uporaba također proširena i na druga područja istraživanja i industrije zbog učinkovite sinteze i velike dostupnosti polaznih supstrata. S obzirom na njihov širok spektar bioloških aktivnosti (anti-HIV, antitumorska, antibiotska, antifungalna)³, u današnje vrijeme sve je češća sinteza serija analoga nekih biološki aktivnih tvari uvođenjem triazolne komponente u takve molekule.

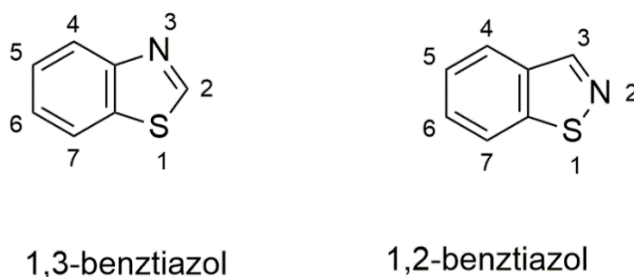
Osnovni cilj ovog rada bio je pristupom molekulske hibridizacije povezati alifatske i aromatske strukturne komponente s benzotiazolnom jezgrom premoštene 1,2,3-triazolnom poveznicom.

2. OPĆI DIO

2. OPĆI DIO

2.1. Benzotiazol

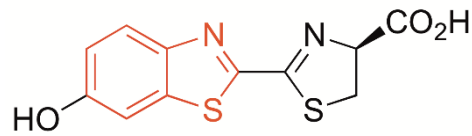
Benzotiazol je heterociklički aromatski spoj građen od fuzionirane benzenske i tiazolne jezgre. Tiazol je peteročlani heterociklički spoj koji sadrži jedan atom sumpora i jedan atom dušika u položajima 1 i 3. Postoje dva izomera benzotiazola, 1,3-benzotiazol i 1,2-benzotiazol koji se naziva još i benzizotiazol (slika 1).



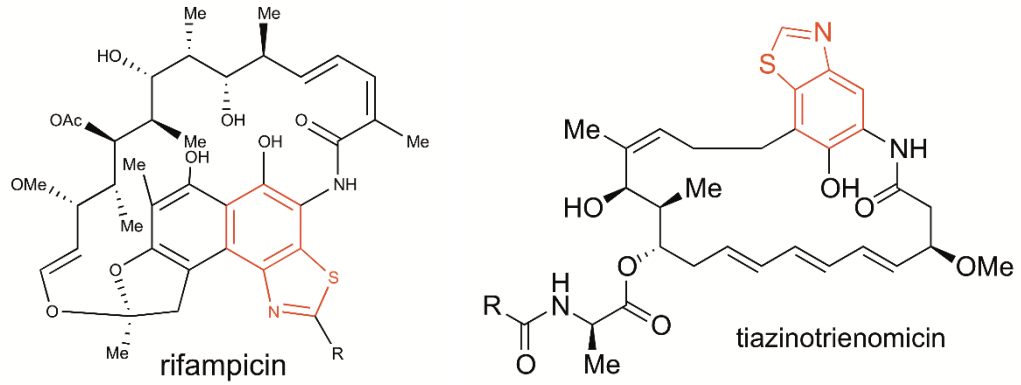
Slika 1. Struktura benzotiazola i benzizotiazola

Benzotiazolni prsten stabilan je zbog svoje aromatičnosti koja potječe od atoma sumpora čiji slobodni elektronski par sudjeluje u elektronskom sekstetu tiazolne jezgre benzotiazola. Dušik na položaju 3 ima induktivni odnosno elektron-odvlačeći efekt, čime je smanjena reaktivnost prstena prema reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije.⁴

Tiazolni prstenovi sastavni su dio mnogih prirodnih produkata i prirodnih aktivnih spojeva, dok se benzotiazoli rijetko nalaze u prirodi. Benzotiazolna jezgra nalazi se u svega nekoliko do sad izoliranih prirodnih produkata, među kojima je vjerojatno najrasprostranjeniji luciferin, alkaloid koji služi kao supstrat za enzim luciferazu koja je odgovorna za karakterističnu emisiju svijetla krijesnica. Luciferin je prvi put izoliran 1957. iz obične američke krijesnice *Photinus pyralis*. Ostali alkaloidi koji sadrže benzotiazolnu strukturnu komponentu su rifampicini koji su prirodno sintetizirani antibiotici koje sintetizira bakterija *Amycolatopsis mediterranei* te tiazinotrienomicini F i G (slika 2) koji, osim antibiotskih, pokazuju antitumorska svojstva, i brojni drugi.⁵

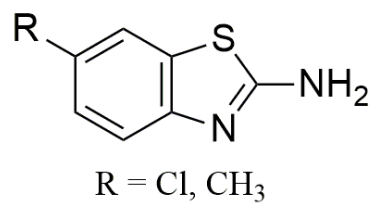


luciferin



Slika 2. Strukture luciferina, rifampicina i tiazinotrienomicina

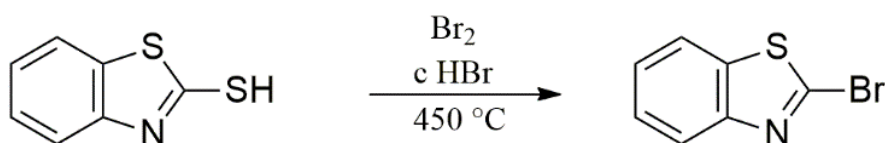
Derivati benzotiazola pokazuju širok spektar farmakoloških aktivnosti, koje uključuju antituberkulozno, antimalarijsko, analgetsko, protuupalno, antimikrobno i antitumorsko djelovanje. Uz to se i relativno jednostavno sintetiziraju, te su zbog tih svojstava privukli pozornost medicinskih kemičara.⁶ Neki od prvih sintetiziranih derivata su 2-aminobenzotiazoli (slika 3) koji su se koristili kao mišićni relaksanti centralnog živčanog sustava.



Slika 3. 2-aminobenzotiazoli

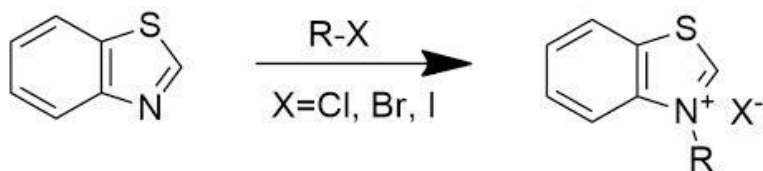
2.2. Kemija benzotiazola

S obzirom na svoju strukturu, u kojoj se odražava elektron-odvlačeći utjecaj dušika i utjecaj kondenzacije s benzenskom jezgrom, benzotiazoli su nereaktivni prema elektrofilnim supstitucijama na heterocikličkom prstenu. Elektrofilne aromatske supstitucije odvijaju se na benzenskoj jezgri u položajima 5, 6 i 7. Jedna od tri poznate elektrofilne supstitucije na heterocikličkom prstenu je bromiranje 2-supstituiranih benzotiazola. Reagiraju također i s nukleofilima reakcijom nukleofilne aromatske supstitucije (shema 1).⁷



Shema 1. Nukleofilna aromatska supstitucija benzotiazola

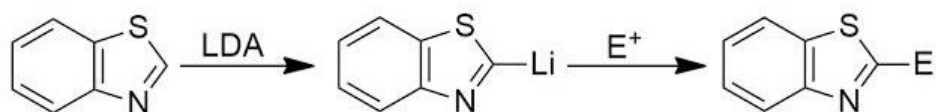
Benzo-1,3-azoli, a tako i benzotiazol se lako alkiliraju s alkil-halogenidima na dušikovom atomu, pri čemu nastaju kvaterne amonijeve soli (shema 2). Takve soli podložne su reakcijama s litijevim enolatima.⁷



Shema 2. Alkiliranje benzotiazola

S nukleofilima reagiraju u položaju 2 pri čemu se odvija reakcija nukleofilne supstitucije. Dobro izlazeće skupine su u ovom slučaju kisikovi i/ili sumporovi supstituenti, a najčešći reagensi za ove reakcije su amini i organolitijevi spojevi.⁷

Iako heterociklička jezgra nije podložna reakcijama s elektrofilima, lako se litira u položaju 2 s organolitijevim reagensima poput litijevog diizopropilamida (LDA) i butil-litija (n-BuLi). Budući da je litij manje elektronegativan od ugljika, lako se izmjenjuje s elektrofilnim reagensima pa je time omogućeno supstituiranje benzotiazola sa elektrofilima (shema 3).⁷



Shema 3. Uvođenje elektrofilnog supstituenta na benzotiazolnu jezgru

2.3. Sinteza benzotiazolnog prstena i derivata benzotiazola

Jedna od najjednostavnijih sinteza benzotiazolnog prstena je kondenzacija 2-merkptoanilina s karboksilnim kiselinama ili derivatima karboksilnih kiselina (shema 4). Merkpto skupina je donor atoma sumpora u novom prstenu, dušik amino skupine ciklizacijom postaje dušik tiazolnog prstena, dok karboksilna kiselina daje C atom koji je poveznica između heteroatoma.⁷

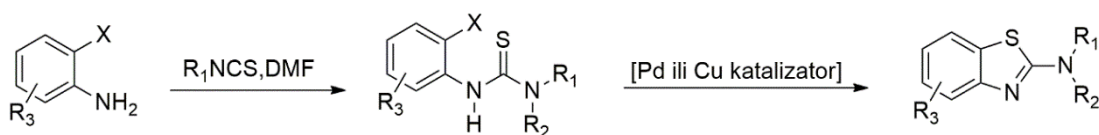


Shema 4. Sinteza benzotiazolnog prstena

Korištenjem supstituiranih derivata karboksilnih kiselina moguće je dobiti 2-supstituirane derivate benzotiazola. Iako je reakcija u teoriji jednostavna, nekada su potrebni jaki reakcijski uvjeti, dugo provođenje reakcija i mogućnost nastajanja nusprodukata, zbog čega su intenzivno istraživane druge metode sinteze.⁸

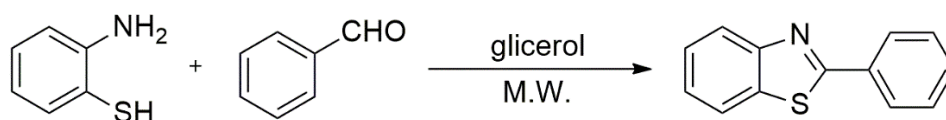
Raghavendra i suradnici 2011. publicirali su metodu kojom su sintetizirani 2-supstituirani derivati benzimidazola i benzotiazola iz odgovarajućih alkohola. Ova “one-pot” reakcija uključuje oksidaciju alkohola do aldehida uz T3P-DMSO medijator koju prati ciklokondenzacija 1,2-fenilendiamina i 2-merkptoanilina (za benzotiazol). T3P je propilfosfonski anhidrid koji se primarno koristi za konjugaciju u sintezi peptida. Reagens je kemoselektivan, tolerantan prema funkcionalnim skupinama i ovom metodom sinteze postižu se visoka iskorištenja.⁹

Joyce i suradnici sintetizirali su 2-amino supstituirane benzotiazole iz 2-halobenzotiourea (shema 5). Reakcija se provodi u dimetilformamidu (DMF) uz katalitičke količine bakra ili paladija. Benzotiouree sintetizirane su iz 2-halobenzotiocijanata ili 2-haloanilina. Reakcije s bakrom pokazale su veća iskorištenja. Različita supstituiranost 2-amino skupine postiže se korištenjem unaprijed supstituiranih derivata tiouree.¹⁰



Shema 5. Sinteza 2-amino supstituiranih benzotiazola

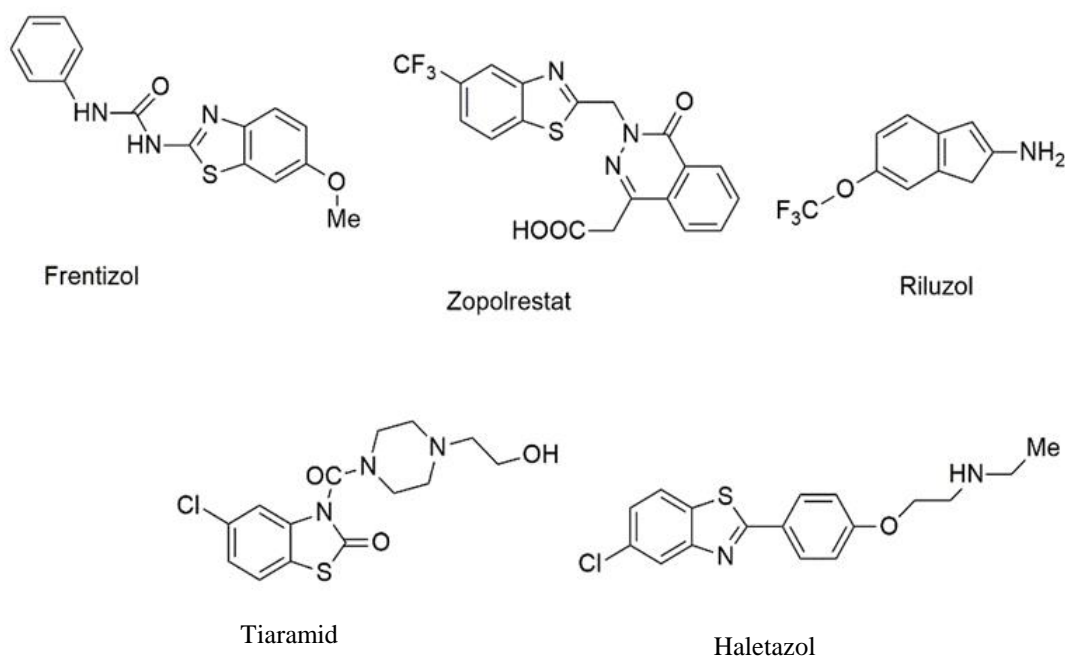
Od devedesetih godina prošlog stoljeća javlja se koncept zelene ili održive kemije, čiji je cilj što manji štetni utjecaj kemijske industrije na okoliš.¹¹ U duhu zelene kemije, tim kineskih istraživača 2012. godine publicirao je ekološki i ekonomski vrijednu metodu sinteze benzotiazolnih derivata u glicerolu kao inertnom mediju potpognutu mikrovalovima. Kao reaktanti koriste se 2-merkaptoanilin i arilni ili heterociklički aldehidi, a pronađeno je da su optimalni uvjeti 100°C i 180W. Pri tim uvjetima iskorištenja ovih reakcija veća su od 80%, a vremena reakcija nisu duža od 10 minuta. Ova metoda sinteze tolerantna je prema hidroksilnim skupinama, a uz to pokazuje i visoka iskorištenja (>90%) uz korištenje aldehida s elektron-odvlačecim supstituentima. Vrijednost metode leži u jednostavnosti i primjenjivosti iste, dostupnosti reaktanata, kao i u činjenici da je ekološki neškodljiva.¹²



Shema 6. Sinteza 2-fenil supstituiranih benzotiazola u glicerolu

2.4. Biološko djelovanje benzotiazola i njegovih derivata

Benzotiazolna jezgra važan je farmakofor u medicinskoj kemiji s obzirom na razne biološke aktivnosti koje njeni derivati, ovisno o položaju i tipu supstituenta, pokazuju. Neki od komercijalno dostupnih lijekova, koji služe kao antivirusni i imunosupresivni agenti (Frentizol), antidiabetici (Zopolrestat), antagonisti glutamata (Riluzol), protuupalni agensi (Tiaramid) i antiseptici (Haletazol) prikazani su na slici 4.¹³



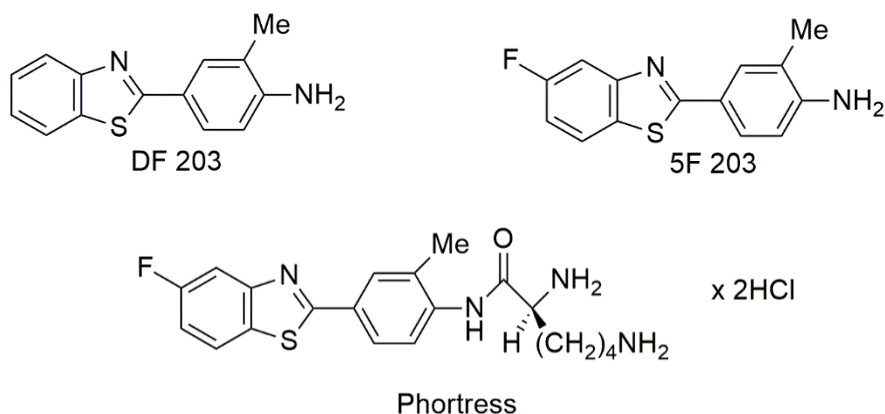
Slika 4. Strukture komercijalno dostupnih lijekova s benzotiazolnom jezgrom

2.4.1. Antitumorsko djelovanje

Karcinom je raširena i smrtonosna bolest, karakterizirana nekontroliranim rastom abnormalnih stanica koje mogu biti agresivne, invazivne i metastatske. Uzrokovan je eksternim i internim faktorima te je bolest koja zahvaća sve dobne skupine. Iako postoje načini liječenja poput kemoterapije, radijacije, imunoterapije i drugih, takvi tretmani nisu uvijek selektivni i odabiru se prema vrsti i lokalitetu karcinoma, stupnju bolesti i drugim faktorima. S obzirom na predviđanja da bi rak mogao uzrokovati novih 17,5 milijuna smrti do 2050. godine, potraga za lijekovima koji uzrokuju smrt kancerogenih stanica, a koji su pritom najmanje citotoksični prema normalnim stanicama, važna je u medicinskoj kemiji. Benzotiazolna jezgra, a posebice 2-amino derivati benzotiazola, farmakofori su koji pokazuju

antitumorsko djelovanje te su stoga iznimno atraktivni medicinskim kemičarima. Istraživanja odnosa strukture i djelovanja (eng. structure activity relationship, SAR) pokazuju da je benzotiazolna jezgra nužna za snažnu aktivnost ovih spojeva, da vrsta supstituenta u položaju 2 utječe na biološko djelovanje, te da je prisutnost lipofilnih skupina (primjerice amino, hidroksilna, atom klora) nužna za citotoksičnost prema kancerogenim stanicama.¹⁴

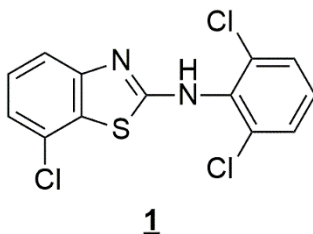
M. Stevens i suradnici sintetizirali su seriju 2-(4-aminofenil)benzotiazola supstituiranih na benzotiazolnom i fenilnom prstenu, na temelju prethodno otkrivenog 2-(4-aminofenil)benzotiazola koji pokazuje snažno djelovanje na dvije linije stanica raka dojke (MCF-7 i MDA-468) u nanomolarnim koncentracijama, ali je neaktivan prema ostalim tipovima tumora. Sintetizirani derivati koji su pokazali najjače djelovanje i najveću selektivnost su 2-(4-amino-3-metilfenil)benzotiazol i 2-(4-amino-3-jodfenil)benzotiazol koji pokazuju vrijednosti IC_{50} u nanomolarnim koncentracijama prema prethodno navedenim linijama stanica raka dojke, ali i aktivnost prema linijama BO, MT-1 i MT-3 u *in vitro* ispitivanjima. Prema odnosu relativnog volumena tkiva zahvaćenog rakom (koji iskazuje učinkovitost lijeka), kao najefikasniji spoj odabran je 2-(4-amino-3-metilfenil)benzotiazol (DF-203, slika 5).¹⁵ Daljni razvoj ove grupe spojeva temelji se na metabolizmu DF-203 koji se *in vivo* hidroksilira u položaju 6, pri čemu hidroksilni derivat DF-203 blokira daljni metabolizam molekule. Stoga su sintetizirani fluorirani derivati, od kojih 5-fluor-2-(4-amino-3-metilfenil)benzotiazol (5F-203, slika 5) pokazuje najučinkovitiji odnos doze i odgovora organizma na tu dozu lijeka. Zbog slabe lipofilnosti koja uzrokuje lošu biodostupnost lijeka, sintetizirani su aminokiselinski derivati odnosno amino skupina supstituirana je L-lizinskim i L-alaninskim skupinama. Tako je dobiven lijek Phortress (slika 5), koji se u svoj aktivni oblik razgrađuje *in vivo*.¹⁶ Lijek se nalazi u fazi 1 kliničkih ispitivanja, u koju je ušao 2004. godine.



Slika 5. Strukture spojeva u fazama razvoja Phortressa

Lijek Phortress je selektivan prema stanicama raka i efikasan prema više vrsta karcinoma (karcinom dojke, bubrega i crijeva), a u organizam se unosi intravenozno te u fiziološkim uvjetima hidrolizira u svoj aktivni oblik 5F-203, koji lako ulazi u stanice, u kojima se veže za arilni ugljikovodični receptor (ArH). Ovaj kompleks aktivira sintezu enzima p450 CYP1A1 koji metabolizira 5F-203 u visoko reaktivni intermedijer koji preko stvaranja DNA adukta uzrokuje jednostruko i dvostruko pucanje DNA lanaca čime je uzrokovana smrt stanice raka. Selektivnost prema tumorskim stanicama ostvaruje se stvaranjem reaktivne vrste u samoj tumorskoj stanici, jer je ekspresija gena CYP većinom limitirana na tumorske stanice.¹⁷

M. N. Noolvi i suradnici sintetizirali su benzotiazolne derivate na temelju prethodno otkrivenih ili predloženih antitumorskih derivata benzotiazola, uzimajući, kao primarni mehanizam djelovanja spojeva, kompeticiju spoja s ATP-om za vezanje na aktivno mjesto tirozin-kinaze, koji su EGFR inhibitori (inhibitori receptora epidermalnog faktora rasta). *In vitro* istraživanja pokazala su da je najefikasniji spoj **1** (slika 6), *N*-(2,6-diklorfenil)-7-klorbenzotiazol, koji pokazuje IC₅₀ vrijednosti od $7,18 \times 10^{-8}$ M prema HOP-92 staničnoj liniji raka pluća.

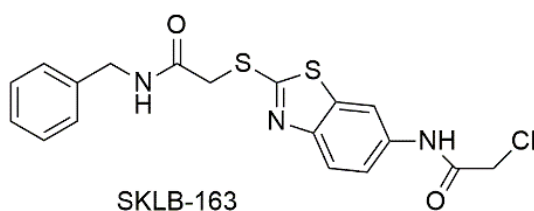


Slika 6. Struktura *N*-(2,6-diklorfenil)-7-klorbenzotiazola

Noolvi je također istražio utjecaj supstituiranosti fenilnog prstena vezanog na amino skupinu te ponovo pokazao da elektron-odvlačeći supstituenti, poput klora, pozitivno utječu na antitumorsku aktivnost spoja.¹⁸

Sinteza malih molekula s inhibirajućim svojstvima specifičnih signalnih puteva tumorskih stanica jedan je od pristupa u dizajnu antitumorskih lijekova. Tako je sintetiziran SKLB-163, 2-tiolni derivat benzotiazola (slika 7), koji pokazuje antitumorsku aktivnost u niskim mikromolarnim koncentracijama u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima. Spoj je najaktivniji prema linijama A375 i SPC-A1, stanicama humanog melanoma i humanog plućnog adenokarcinoma, te je stoga ispitana aktivnost spoja *in vivo* za navedene linije tumorskih stanica. Ispitivanjem je dokazano da SKLB-163 smanjuje rast tumorskih stanica i

inducira njihovu apoptozu, a toksičnost mu je slična kontrolnim uzorcima (cisplatin), te nisu zamijećene toksične patološke promjene u srcu, jetri, bubrezima, slezeni niti plućima. Predloženi mehanizam djelovanja SKLB-163 je regulacija RhoGDI (Rho GDP-disocijacijski inhibitor 1), koji zatim inducira JNK-1 signalni put, što doprinosi smanjenju razine fosforiliranih proteina koji sudjeluju u rastu tumorskih stanica ili aktiviranju kaspazu-3 koja sudjeluje u apoptozi stanica.¹⁹



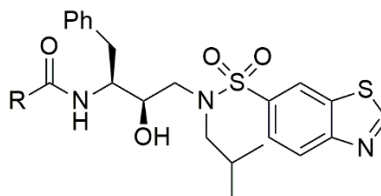
Slika 7. Struktura antitumorskog derivata benzotiazola, SKLB-163

2.4.2. Antimikrobno djelovanje

Mikrobi su mikroskopski organizmi koji mogu biti bezopasni ili uzrokovati bolesti, a nalaze se unutar organizma ili na koži. Mikrobima se smatraju virusi, bakterije i gljivice. Jedna od najopasnijih bolesti koje uzrokuju mikrobi, točnije virusi, zasigurno je AIDS (Acquired immune deficiency sindrom, sindrom stečene imunodeficijencije) čiji je uzrok HIV (virus humane imunodeficijencije), za koji još uvijek ne postoji učinkovita terapija. Lijekovi koji se koriste u tretmanu ove bolesti najčešće imaju veći broj nuspojava te se postavlja i pitanje virusnih linija otpornih na lijek, a uz to, koriste se kombinirane terapije pri čemu može doći do smanjene aktivnosti jedne terapije zbog paralelne upotrebe druge terapije. S obzirom na povećanje rezistentnosti bakterija na postojeće antibiotike, antibakterijska biološka aktivnost kemijskih spojeva bitna je tema današnje medicinske kemije.

S. R. Nagarajan i suradnici, na temelju prethodno otkrivenih HIV-proteaza koje sadrže hidroksi-etilurea izostere, sintetizirali su sulfonamidne derivate benzotiazola, koji pokazuju IC₅₀ vrijednosti u nanomolarnim koncentracijama. Položaj 7 pokazao se kao najbolji za supstituciju sulfonamidom, a sintetizirani su i karbamatni derivati. Također je dokazano da amino skupina na benzotiazolnoj jezgri blago povećava antimikrobnu aktivnost

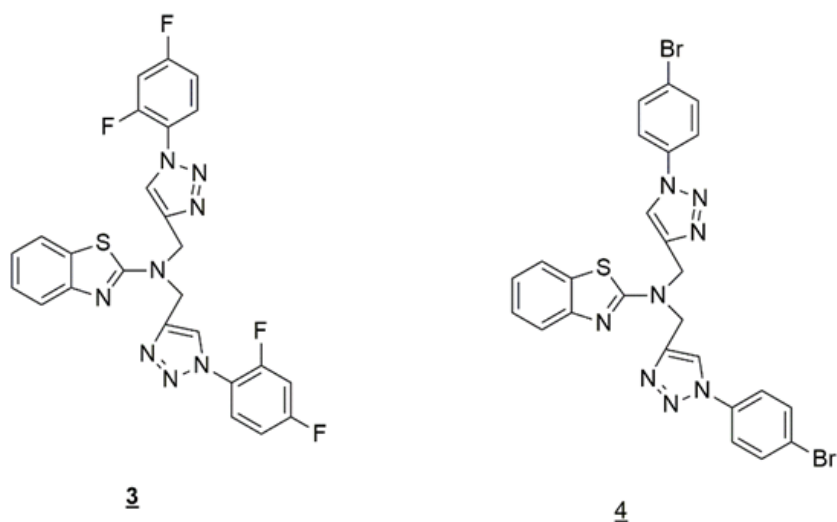
spoja. Sintetizirani amidi i karbamati pokazuju snažna antimikrobna djelovanja, s IC_{50} vrijednostima u nanomolarnim koncentracijama. Pošto je ispitana i oralna biodostupnost svih sintetiziranih spojeva, zaključeno je da su karbamati **2** (slika 8) najdjelotvorniji sintetizirani spojevi zbog niskih vrijednosti IC_{50} i dobre oralne biodostupnosti.²⁰



R= 3-piridilmetiloksi
R= 5-tiazolilmetiloksi
R= 3-tetrahidrofuraniloksi

Slika 8. Karbamati s antimikrobnom aktivnošću

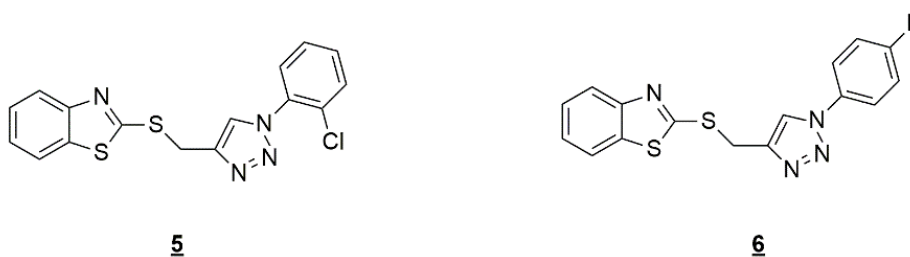
M. K. Singh i suradnici sintetizirali su seriju 1,2,3-triazolnih derivata bentiazola povezanih atomom sumpora kao poveznicom, te je ispitana njihova antibakterijsko i antifungalno djelovanje. Pokazalo se da na antimikrobnu aktivnost spoja utječe položaj i vrsta supstitucije na fenilnom prstenu vezanom za triazolni prsten. Tako, primjerice, elektron-donorski supstituenti na benzenskom prstenu poput halogena povećavaju antibakterijsku aktivnost, dok supstituenti poput metilne ili metoksi skupine povećavaju antifungalnu aktivnost. Spojevi koji su pokazali aktivnost veću od aktivnosti kontrolnog lijeka (ciprofloksacina za ispitivanje na bakterijama i flukonazola za ispitivanje na gljivicama) prikazani su na slici 9. Spoj **3** pokazao je MIC 3,12 $\mu\text{g/mL}$ protiv 6 od mogućih 7 vrsta bakterija koje uključuju gram-pozitivne bakterije (*S.aureus* i *E. faecalis*) i gram-negativne bakterije (*E.coli*, *S.Typhi*, *K.pneumoniae* i *P.aeruginosa*), uz ekstremno nisku toksičnost. Spoj **4** pokazao je dobru antifungalnu aktivnost prema svim ispitanim vrstama, iako ima veću MIC od kontrolnog lijeka.²¹



Slika 9. Strukture benzotiazola s antibakterijskim i antifungalnim djelovanjem

2.4.3. Protuupalno djelovanje

S. Shafi i suradnici sintetizirali su seriju bis-heterocikla temeljenu na 1,2,3-triazolu i 2-merkaptobenzotiazolu. Protuupalna aktivnost ispitana je testom inhibicije biokemijske ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2) i *in vivo* na induciranom edemu stražnje šape miševa. Predložene su i određene poveznice aktivnosti i strukture: elektron-odvlačeće skupine na fenilnom supstituentu vezanom za triazolni prsten povećavaju protuupalnu aktivnost, dok ju elektron-donorske smanjuju te je uz to najpovoljnija *para*-supstitucija. *In silico* analize pokazuju da spojevi s 2-merkaptobenzotiazolnom jezgrom i 1,2,3-triazolnom jezgrom imaju visok potencijal za vezanje na COX. *In vivo* analiza pokazala je da dva sintetizirana spoja pokazuju aktivnost veću od kontrolnog lijeka Ibuprofena. Spoj **5** i **6** (slika 10) pokazuju preko 80 %-tnu inhibiciju edema, bez štetnih utjecaja na želudac, koji su jedna od mogućih nuspojava Ibuprofena.²²

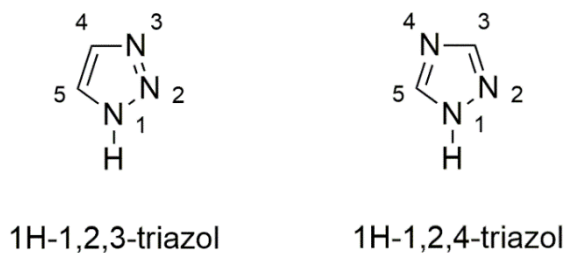


Slika 10. Strukture derivata benzotiazola s protuupalnim djelovanjem

2.5. 1,2,3-Triazol i njegovi derivati

2.5.1. 1,2,3-Triazol kao farmakofor

Triazoli su heterociklički peteročlani prstenovi koji sadrže dva ugljikova i tri dušikova atoma. Poznati su 1,2,3- i 1,2,4-izomeri triazolnog prstena (slika 11). Spojevi s triazolnom jezgrom ili triazolnom poveznicom pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti.



Slika 11. Izomeri triazolnog prstena

1,2,3-triazolni prsten djeluje kao bioizoster amidne veze. Zbog svog velikog dipolnog momenta ponaša se kao donor i akceptor vodikovih veza i sudjeluje u dipol-dipol interakcijama, a uz to je stabilan prema kiseljoj i baznoj hidrolizi, oksidacijskim i redukcijским uvjetima što odražava visoku aromatsku stabilnost triazolnog prstena. Također, triazoli su relativno stabilni prema metaboličkoj razgradnji. Ovisno o vrsti supstitucije, triazoli oponašaju *E*- ili *Z*-amidnu vezu u peptidima. 1,5-supstituirani triazoli bioizosteri su *E*-amidne veze, a 1,4-supstituirani 1,2,3-triazoli slični su *Z*-amidnoj vezi s nekim karakteristikama: slobodni elektroni N3 dušikovog atoma imaju ulogu karbonilnog kisika amidne veze odnosno oni su akceptori vodikovih veza, C-H veza u položaju 5 je zbog velike polarizacije uzrokovane induktivnim utjecajem dušikovih atoma donor vodikovih veza kao što je to N-H veza u amidima, a polarizirani elektrofilni C4 atom je elektronski sličan karbonilnom ugljiku amida (slika 12).



Slika 12. Usporedba Z-amidne veze i njenog bioizostera, 1,4-disupstituiranog triazola

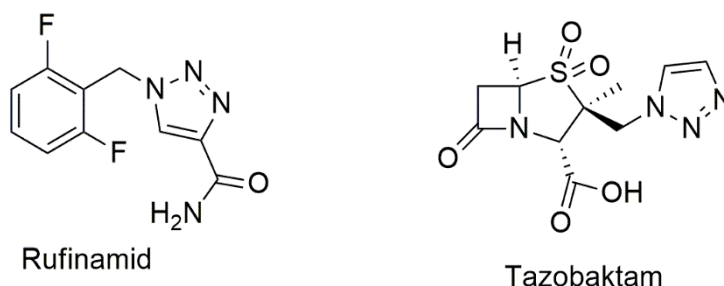
Glavna razlika amidne veze i triazolnog prstena leži u činjenici da je elektrofilni C1 karbonilni ugljik amida u triazolu zamijenjen negativno polariziranim dušikovim atomom, a uz to zbog većeg dipolnog momenta triazol je podložniji stvaranju vodikovih veza od amida, što mu povećava topljivost i afinitet prema biološkim metama. Također, udaljenost između supstituenata veća je u triazolu nego što je u amidnoj vezi.²³ Osim amidnih veza, triazol i derivati mogu poslužiti kao bioizosteri esterskih veza, drugih peteročlanih heterocikličkih spojeva i *trans*-dvostrukih veza.²⁴

2.5.2. Biološko djelovanje triazola i njegovih derivata

Triazolni prsten u biološki aktivnim spojevima može služiti kao disupstituiran bioizoster, poveznica između dvije biološki aktivne molekule ili kao jedna od biološki aktivnih jezgri u policikličkim spojevima. Opsežno je istraživano u medicinskoj kemiji zbog svoje stabilnosti u fiziološkim uvjetima. 1,2,3-triazolni derivati pokazuju antitumorsku, anti-HIV, antituberkulostatsku, antifungalnu i antiparazitsku aktivnost.²⁵

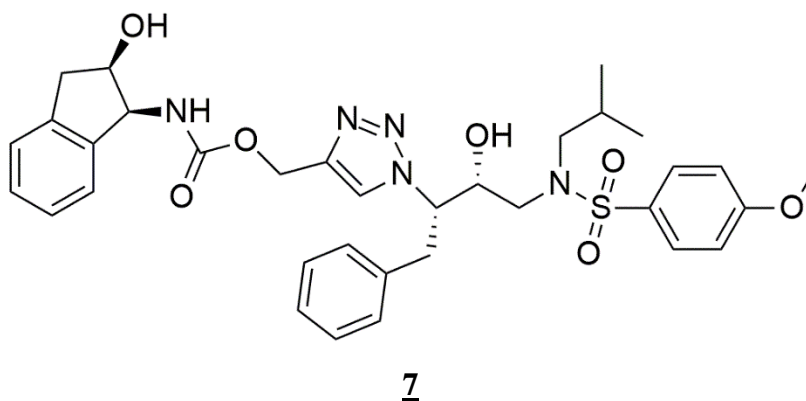
Jedan od najpoznatijih lijekova s triazolnom komponentom u strukturi je tazobaktam, antibiotik koji služi kao inhibitor β -laktamaze, enzima koji služi za razgradnju β -laktamskog prstena²⁶ koji svojim vezanjem na aktivno mjesto enzima sprječava razgradnju stanične stijenke bakterije. Komercijalno je dostupan i Rufinamid, antiepileptik koji sadrži triazolnu komponentu. Ovaj lijek služi liječenju širokog spektra bolesti koje uzrokuju napade, između ostalih i Lennox-Gaustatova sindroma, specifičnog poremećaja

epileptičnog tipa koji uzrokuje usporeni intelektualni rast bolesnika, ali i nekoliko tipova napadaja koji ne prestaju uzimanjem lijekova za smanjenje intenziteta napada (slika 13).²⁷



Slika 13. Komercijalno dostupni derivati triazola

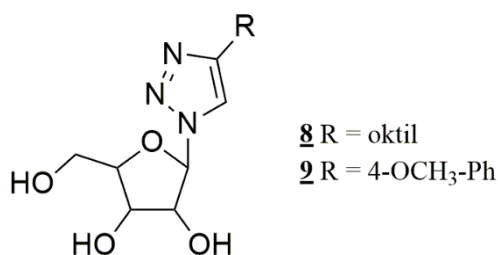
Poznat je i velik broj spojeva s triazolnom komponentom, bilo da 1,2,3-triazol služi kao poveznica između farmakofora, bilo da je aktivna supstanca. Terapija HIV-proteaza inhibitorima često završava s porastom rezistentnosti virusa. Zato je važno otkrivati ne samo inhibitore HIV-proteaza, već i spojeve koji će biti efikasni prema mutiranim vrstama ovog virusa. Tako je 2008. sintetiziran spoj **7** koji pokazuje IC₅₀ vrijednosti u niskim nanomolarnim koncentracijama prema mutiranom tipu proteaze koji je inače otporan na razne lijekove (slika 14).²⁸



Slika 14. Struktura spoja **7** s anti-HIV aktivnošću

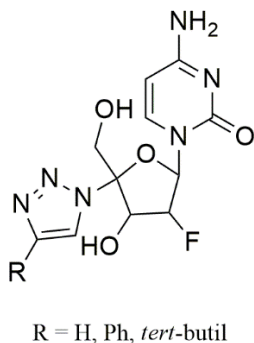
1,2,3-triazolni nukleozidi zanimljiva su klasa sintetskih spojeva zbog svoje snažne antimikrobne, antivirusne i antitumorske aktivnosti. U takvim spojevima 1,2,3-triazolni prsten može se koristiti za supstituciju nukleobaze, šećera ili mimetika šećera. Također, uvođenjem triazolnog prstena u nukleozid moguće je zadržati konformaciju alifatskih

supstituenata zbog čega ovakvi primjeri molekulske hibridizacije privlače veliku pozornost. Tako je primjerice sintetizirana je serija 4-supstituiranih triazolnih nukleozida, s ciljem ispitivanja antitumorskog djelovanja, mikrovalovima potpomognutom reakcijom 1-azido-riboze i terminalnih alkina uz bakar(I) kao katalizator.²⁹ U pripremljenim 1,2,3-triazolnim nukleozidima triazolnim prstenom je modificirana šećerna komponenta. SAR studijom je pokazano da supstitucija triazolnog prstena ima važan utjecaj na aktivnost spoja, primjerice spoj sa C-8 alkilnim lancem u položaju 4 triazolnog prstena (**8**) jedan je od najaktivnijih spojeva u seriji, dok njegov strukturni analog sa C-6 oktilnim supstituentom (**9**) ne pokazuje takvu aktivnost (slika 15). Spojevi su pokazali aktivnost u niskim mikromolarnim koncentracijama protiv staničnih linija leukemije (L1210) i humanih stanica T-limfocita.



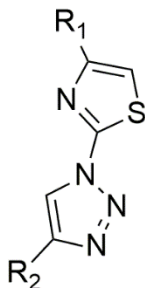
Slika 15. 1,2,3-triazolni derivati s antitumorskim djelovanjem

Chang i suradnici sintetizirali su seriju C-4 supstituiranih-2-deoksi-nukleozida s antivirusnim djelovanjem, koji pokazuju posebice snažnu anti-HIV-1 aktivnost bez citotoksičnosti.²⁹



Slika 16. C-4 supstituirani-2-deoksi-nukleozidi s antivirusnim djelovanjem

Derivati 1-tiazolil-1,2,3-triazola sintetizirani “one-pot” kaskadnim reakcijama pokazali su dobru aktivnost na tumorske stanice rezistentne prema više lijekova. Spojevi pokazuju aktivnost u niskim mikromolarnim koncentracijama, dok neki pokazuju i selektivnost prema tumorskim stanicama u odnosu na normalne stanice, a prikazani su na slici 17.³⁰



R₁ = 2-furanil, 2-tiofenil, Ph, 4-Cl-Ph, 4-F-Ph

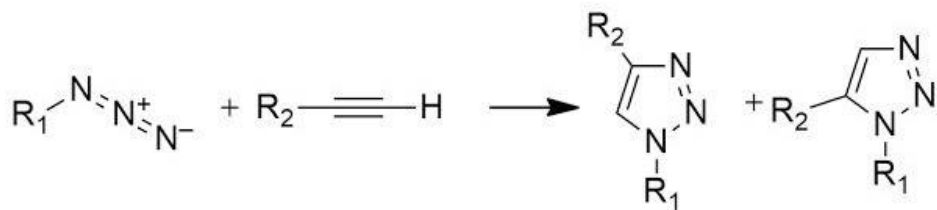
R₂ = Ph, 2-piridinil, 3-piridinil, 2-tiofenil

Slika 17. Derivati 1-tiazolil-1,2,3-triazola s antitumorskim djelovanjem

2.6. Klik kemija

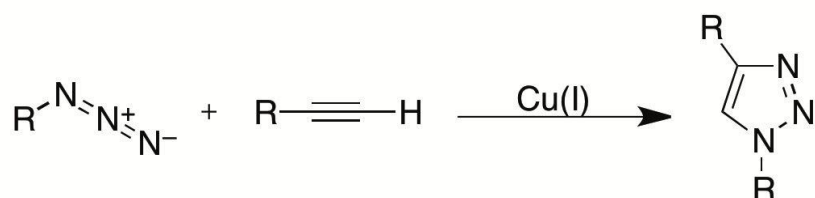
Koncept klik kemije i sam naziv uveo je Sharpless 2001. godine. Početna ideja takvog pristupa organskoj sintezi je lakše prevođenje jednostavnih i reaktivnih supstrata u što funkcionalnije kompleksnije spojeve. Fokus je stavljen na funkcionalnost i što lakši scale-up, a da bi se takav tip sinteze mogao provoditi bilo je potrebno precizno odabrati reakcije koje odgovaraju uvjetima klik kemije koje su postavili Sharpless i suradnici. Reakcija koja spada u klik kemiju mora biti modularna, sa širokom primjenom, stereospecifična i davati visoka iskorištenja i nusprodukte koji su ekološki prihvatljivi. Uz to, reakcijski uvjeti moraju biti jednostavni, a supstrati za reakciju trebaju biti lako dostupni te se reakcije trebaju provoditi sa što manjom količinom zelenih otapala koja se mogu lako ukloniti. Konačno, produkt se treba moći jednostavno izolirati.³¹

Na temelju navedenih uvjeta odabrana je nekolicina reakcija od kojih su neke cikloadicije nezasićenih spojeva, posebice 1,3-dipolarne cikloadicijske reakcije, reakcije nukleofilne supstitucije i druge. Jedna od najidealnijih reakcija klik kemije je 1,3-dipolarna cikloadicija³² (Huisgenova cikloadicija), reakcija u kojoj 1,3-dipol reagira s dipolarofilom pri čemu nastaje peteročlani ciklički spoj. U slučaju azida i alkina kao reaktanata cikloadicije, dobiva se triazol (shema 7). Predloženi mehanizam reakcije³³ je simultano nastajanje obje nove σ -veze, uz pucanje jedne π -veze.



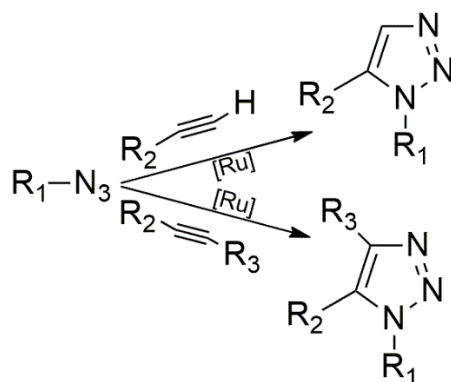
Shema 7. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija azida i alkina

Iako Huisgenova reakcija zadovoljava uvjete klik kemije, ona nije regioselektivna te se odvija pri visokim temperaturama. Modificirana Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija katalizirana bakrom(I) koju su nezavisno i istovremeno otkrili Sharpless, Fokin i suradnici te Meldal i suradnici jedna je od najkorisnijih, ako ne i najkorisnija reakcija u organskoj sintezi. Sharpless je optimirao reakciju cikloadicije prema principima klik kemije, što uključuje korištenje bakra kao katalizatora čime se poboljšava regioselektivnost odnosno dobivaju se samo 1,4-supstituirani regioizomeri te se skraćuje vrijeme reakcije. S obzirom na korištenje bakra kao katalizatora, reakcija je nazvana CuAAC - bakrom katalizirana azid-alkin cikloadicija³⁴ (shema 8).



Shema 8. CuAAC reakcija

Inačica slična CuAAC reakciji, rutenijem katalizirana azid-alkin cikloadicija, RuAAC, daje 1,5-disupstituirane 1,2,3-triazole. Za razliku od CuAAC reakcije, kod ove reakcije moguće je i korištenje internalnih alkina, čime se dobivaju potpuno supstituirani triazoli (shema 8). Iako je selektivna kao i CuAAC, za uspješnost ove reakcije bitno je koristiti specifične rutenijeve(II) komplekse, odnosno komplekse tipa [Cp x RuCl]³⁵, što je jedan od razloga zašto reakcija nema veliku primjenu kao CuAAC, uz činjenicu da nije jednako sveobuhvatna kao reakcija katalizirana bakrom.



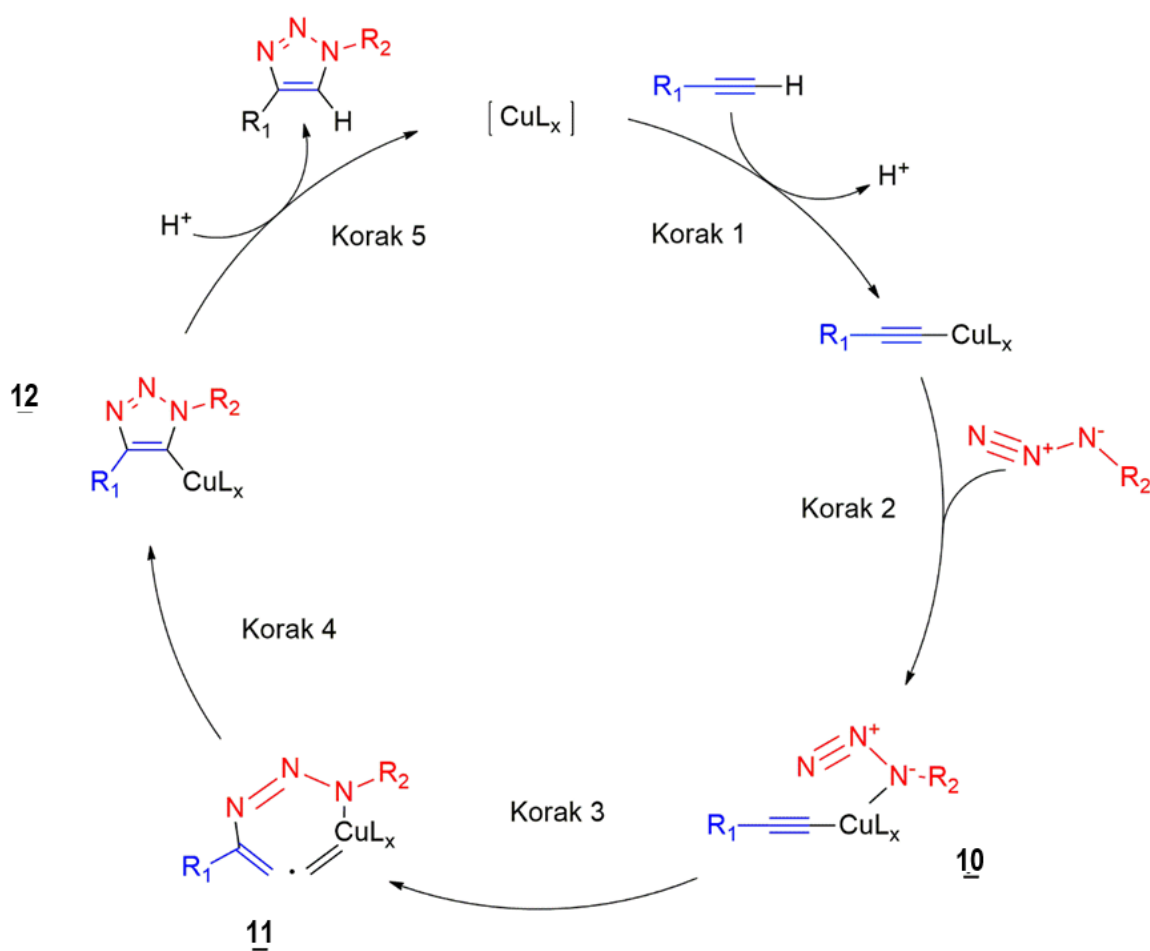
Shema 9. RuAAC reakcija s terminalnim i internalnim alkinima

2.6.1. CuAAC i mehanizam reakcije

CuAAC reakcija se savršeno uklapa u koncept klik kemije zbog svoje regioselektivnosti i kemoselektivnosti, stabilnosti u širokom rasponu pH (od 4 do 12) te jednostavnih reakcijskih uvjeta u kojima se može provoditi - pri sobnoj temperaturi, u smjesi organskog otapala i vode (primjerice *tert*-butanol:voda=1:1) ili u čistoj vodi.³⁴ Zbog svoje kemoselektivnosti, reakcija ima razne primjene, te se tako koristi u dizajnu lijekova, sintezi biokonjugata, proizvodnji biosenzora na čvrstim podlogama i biomaterijala.³⁶

Katalitički proces odvija se u prisutnosti bakra(I), pri čemu su supstrati terminalni alkin i azid. Sam katalizator najčešće se generira *in situ* redukcijom bakrovih (II) soli koje su često jeftinije i čišće od bakrovih (I) soli, uz redukcijsko sredstvo poput natrijevog askorbata koji je lako dostupan. Ovakav pristup uvođenja katalizatora u reakciju najčešći je kod korištenja polarnih supstrata. Uz *in situ* pripremu katalizatora osigurana je stalna dovoljna količina katalizatora da bi reakcija došla do kraja. Ako se u reakciju izravno uvodi bakar (ne priprema se *in situ*) najčešće se koriste Cu(I) soli ili kompleksi. Kod primjene bakrovih soli kao izvora katalizatora moguća je njegova oksidacija u neaktivan Cu(II) oblik zbog kojeg zatim mogu nastati nepoželjni nusprodukti, stoga se takve reakcije provode u strogo suhim reakcijskim uvjetima. Kod primjene Cu (I) kompleksa, ligandi štite bakar od oksidacije stoga se reakcija ne mora provoditi u strogo suhim uvjetima, a također, ligandi mogu i poboljšati katalitička svojstva. Osim Cu(I) i Cu(II) izvora, poznate su i primjene Cu(0) (bakrena žica ili bakreni prah).³⁷ Sama CuAAC reakcija (slika 18) nedvojebeno započinje stvaranjem bakrovog (I) acetilida (korak 1) gdje dolazi do π -koordinacije alkina na bakar. Time terminalni metinski vodik postaje dovoljno kiseo za

deprotoniranje u vodenom mediju koje rezultira nastajanjem σ -acetilida. Zatim se azid koordinira na bakar (korak 2) čime nastaje reaktivni intermedijer **10**. Zamjena liganada na bakru uzrokuje povećanje elektrofilnosti terminalnog N3 dušikovog atoma. U idućem koraku dolazi do stvaranja prve C-N veze čime nastaje napeti metalaciklički intermedijer **11**. S obzirom na nestabilnost intermedijera brzo nastaje bakrov triazolid **12**, čije je nastajanje energetski vrlo povoljno. U posljednjem koraku se iz bakrovog triazolida oslobađa triazol, a bakar se vraća u katalitički ciklus.³⁸



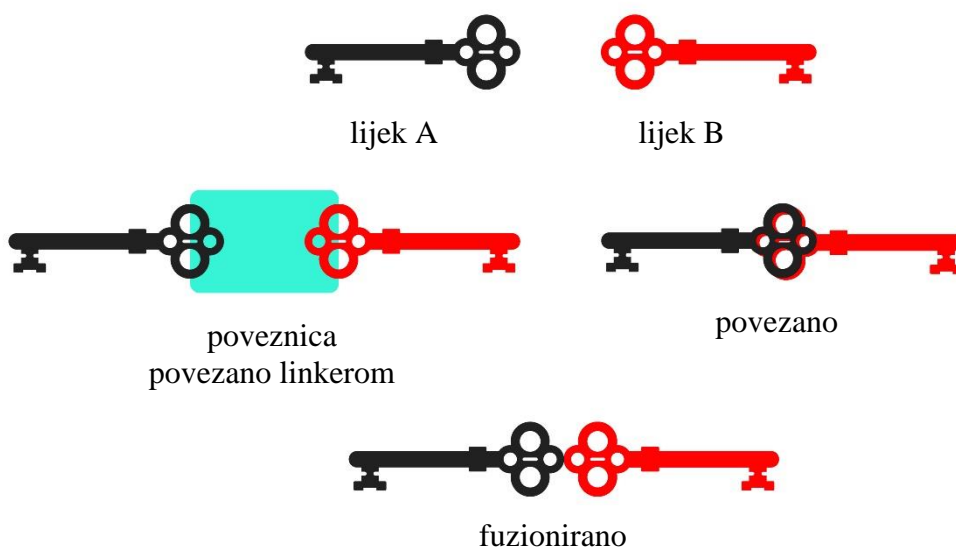
Slika 18. Mehanizam CuAAC reakcije

2.7. Molekulska hibridizacija

Molekulska hibridizacija strategija je racionalnog dizajna novih spojeva povezivanjem farmakofornih podjedinica u molekulskoj strukturi dva ili više poznatih biološki aktivnih derivata. Takve podjedinice, povezivanjem na adekvatan način odnosno adekvatnim poveznicama, vode do dizajna novih hibridnih struktura koje zadržavaju osnovne karakteristike originalnih farmakofora (slika 19).³⁹

Ovim pristupom omogućen je dizajn i sinteza višenamjenskih lijekova, koji djeluju na više meta simultano, čime je olakšano kombinirano liječenje bolesti koje bi se inače liječile pomoću nekoliko različitih lijekova.⁴⁰

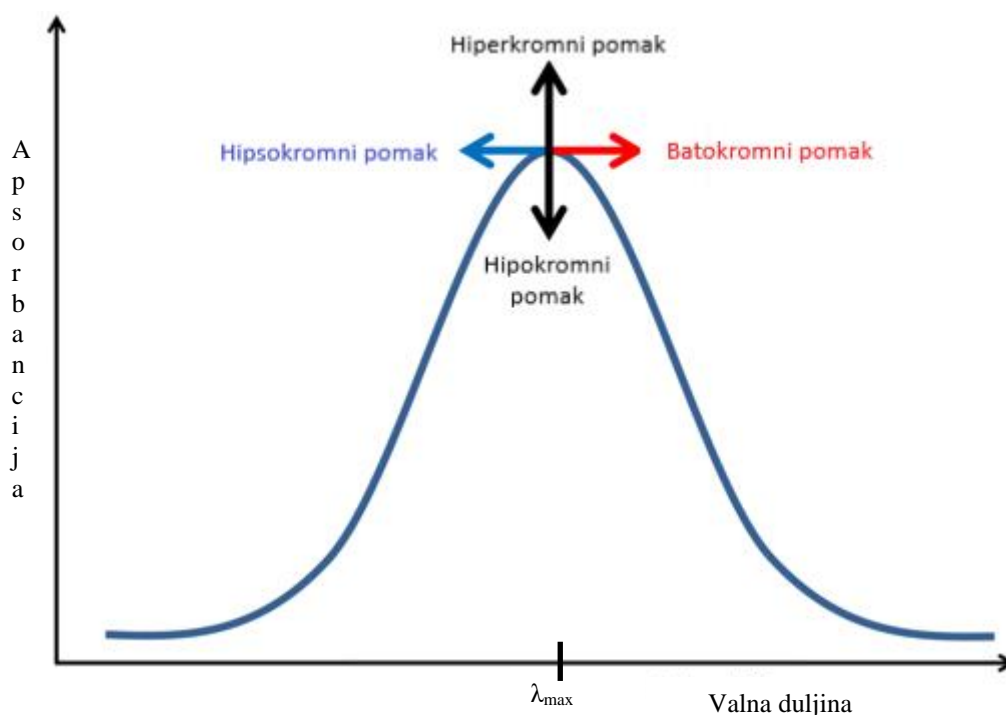
Jedna od često korištenih poveznica je 1,2,3-triazolni prsten, zbog svoje rigidnosti i jednostavne sinteze.



Slika 19. Shematski prikaz molekulske hibridizacije

2.8. UV/Vis spektroskopija

UV/Vis spektroskopija je analitička metoda koja se u organskoj kemiji koristi za dobivanje određenih informacije o strukturi promatranog spoja. Princip rada metode je apsorpcija svjetlosti koja prolazi kroz otopinu uzorka. Apsorbirana svjetlost u molekulama uzorka uzrokuje prijelaz elektrona iz najviše okupirane molekulske orbitale (highest occupied molecular orbital, HOMO) u najnižu neokupiranu molekulsku orbitalu (lowest unoccupied molecular orbital, LUMO), a promjena u energiji ulazne i izlazne svjetlosti direktno odgovara prijelazu elektrona. Energetska razlika ova dva nivoa posebna je za svaku molekulu, ali se najčešće nalazi između 125 i 650 kJ/mol.⁴¹ Najčešći prijelazi elektrona su iz neveznih (n) orbitala u π -protuvezne orbitale (π^*) i iz π -veznih orbitala u π -protuvezne orbitale. Mogući su i prijelazi iz sigma orbitala, međutim oni su najčešće prevelike energije da bi bili vidljivi u UV spektru (190-800 nm).



Slika 20. UV spektar

UV spektri (slika 20) prikazuju ovisnost apsorpcije o valnoj duljini te se iz njih može očitati valna duljina maksimuma apsorpcije (λ_{max}) koja može biti indikator prisutnosti određene skupine u spoju. Kromofori su molekule koje daju signal u UV spektru. Ako je za kromofor vezan supstituent koji utječe na položaj valne duljine maksimuma apsorpcije, tada se taj supstituent naziva auzokrom. Pomaci u spektru mogu

biti batokromni (crveni pomak), hipsokromni (plavi pomak), hiperkromni odnosno hipokromni (pomaci maksimuma apsorbanije prema većim odnosno manjim vrijednostima). Na temelju pomaka moguće je zaključiti kakav je supstituent vezan na početni kromofor. Ova metoda u organskoj se kemiji najčešće koristi za snimanje spektara karbonilnih i konjugiranih spojeva te heterocikličkih spojeva s obzirom na prisutnost nevezanih i delokaliziranih π -elektrona.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

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.

Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), za koju su korištene ploče 60F-254 prevučene slojem silikagela *Merck* u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 nm.

Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu (*Fluka*, 0,063-0,2 mm). Staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens je korištena odgovarajuća smjesa otapala diklormetan : metanol i petrol-eter : etil-acetat.

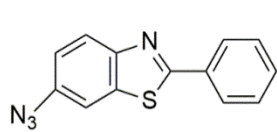
Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start S mikrovalnom reaktoru u kvarcnim posudama.

Spektri $^1\text{H-NMR}$ snimljeni su na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz. Svi su uzorci otopljeni u $\text{DMSO-}d_6$ i mjereni pri 298K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci u $^1\text{H-NMR}$ spektrima izraženi su u ppm jedinicama u odnosu na tetrametilsilan (TMS, $\delta=0,0$ ppm). Konstante sprege (J) izražene su u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta i multipliciteta signala te konstatni sprege H-H.

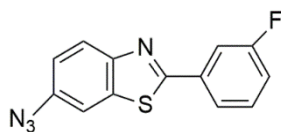
UV/Vis spektri snimljeni su na Varian Cary 50 spektrofotometru. Korištene su kvarcne kivete promjera 0,5cm i volumena 3cm^3 .

Tališta spojeva određena su na instrumentu *Kofler* micro hot-stage (*Reichert*, Wien) i nisu korigirana.

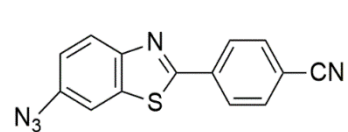
3.2 Pregled sintetiziranih spojeva



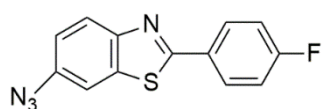
1



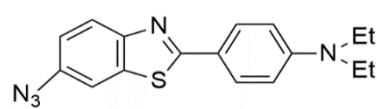
2



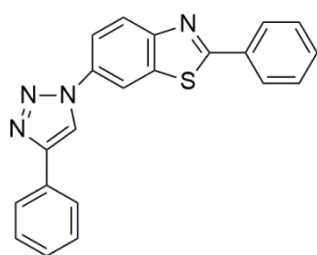
3



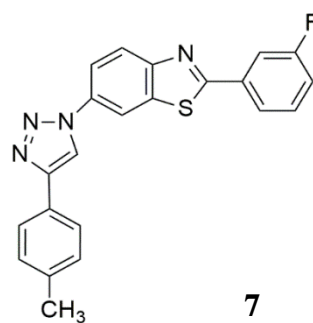
4



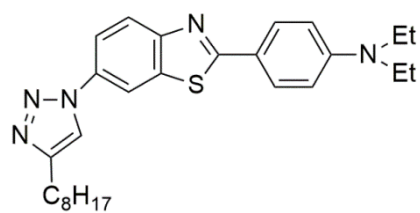
5



6



7



9

3.3. Priprava spojeva

3.3.1. 6-azido-2-fenilbenzotiazol (**1**)

6-amino-2-fenilbenzotiazol (50 mg; 0,221 mmol) otopljen je u acetonitrilu (CH₃CN) (12 mL) uz miješanje. U ledenoj kupelji otopini je dodan *tert*-butilnitrit (*tert*-BuONO) (0,034 mL; 0,314 mmol) i trimetilsilil-azid (TMS-N₃) (0,036 mL; 0,265 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24h, zatim je otapalo upareno pri sniženom tlaku i ostatak pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu diklormetan (DCM):metanol (MeOH)=100:1. Spoj **1** je izoliran u obliku narančaste krutine (24,9 mg; 49,8%, T.t.=149-151°C)

3.3.2. 6-azido-2-(3-fluorfenil)benzotiazol (**2**)

6-amino-2-(3-fluorfenil)benzotiazol (50 mg; 0,204 mmol) otopljen je u CH₃CN (12 mL) uz miješanje. U ledenoj kupelji otopini je dodan *tert*-BuONO (0,040 mL; 0,306 mmol) i TMS-N₃ (0,034 mL; 0,244 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24h, zatim je otapalo upareno pri sniženom tlaku pri čemu je spoj **2** izoliran u obliku narančaste krutine (45,8 mg; 91,6%; T.t.=162-164°C)

3.3.3. 6-azido-2-(4-cijanofenil)benzotiazol (**3**)

6-amino-2-(4-cijanofenil)benzotiazol (50 mg; 0,198 mmol) otopljen je u CH₃CN (12 mL) uz miješanje. U ledenoj kupelji otopini je dodan *tert*-BuONO (0,039 mL; 0,297 mmol) i TMS-N₃ (0,033 mL; 0,238 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24h, zatim je sirovi produkt izoliran uparavanjem i pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu DCM:MeOH=100:1. Spoj **3** je izoliran u obliku smeđe-narančaste krutine (27,2 mg; 54,4%; T.t.=205-207°C)

3.3.4. 6-azido-2-(4-fluorfenil)benzotiazol (**4**)

6-amino-2-(4-fluorfenil)benzotiazol (50 mg; 0,205 mmol) otopljen je u CH₃CN (15 mL) uz miješanje. U ledenoj kupelji otopini je dodan *tert*-BuONO (0,041 mL; 0,308 mmol) i TMS-N₃ (0,034 mL; 0,264 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24h, zatim je sirovi produkt izoliran uparavanjem i pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu DCM:MeOH=200:1. Spoj **4** je izoliran u obliku svijetlosmeđe krutine (6,2 mg; 12,4%; T.t.=154-156°C)

3.3.5. 6-azido-2-[4-(*N,N*-dietilamino)fenil]benzotiazol (**5**)

6-amino-2-[4-(*N,N*-dietilamino)fenil]benzotiazol (50 mg; 0,168 mmol) otopljen je u CH₃CN (12 mL) uz miješanje. U ledenoj kupelji otopini je dodan *tert*-BuONO (0,033 mL; 0,252 mmol) i TMS-N₃ (0,028 mL; 0,202 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 24h, zatim je sirovi produkt izoliran uparavanjem i pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu DCM:MeOH=100:1, nakon čega je ponovo pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu petroleter:etil-acetat=10:3. Spoj **5** je izoliran u obliku smeđe-narančaste smole (27,8 mg; 55,6%).

3.3.6. 2-fenil-6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzotiazol (**6**)

Spoj **1** (22 mg; 0,085 mmol) otopljen je u dimetilformamidu (DMF) (0,86 mL). Otopini je dodan bakrov(II) sulfat pentahidrat (1 moldm⁻³; 0,026 mL; 0,026 mmol) i strugotine elementarnog bakra (4,33 mg; 0,068 mmol). Reakcijskoj smjesi je dokapan fenilacetilen (0,008 mL; 0,068 mmol) te je reakcija provedena u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 60 minuta (uz 5 minuta prethodnog grijanja i 10 minuta hlađenja nakon reakcije) pri 300W. Otapalo je iz reakcijske smjese upareno pri sniženom tlaku pri čemu je dobiven sirovi produkt koji je pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu petroleter:etil-acetat=10:3 te je spoj **6** izoliran u obliku narančaste smole (2,1 mg; 9,5%)

3.3.7. 2-(3-fluorfenil)-6-[4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]benzotiazol (**7**)

Spoj **2** (43 mg; 0,016 mmol) otopljen je u DMF-u (2,5 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda=1:1 (1,72 mL). Otopini je dodan bakrov(II) sulfat pentahidrat (1 moldm⁻³; 0,052 mL; 0,052 mmol) i dodane su strugotine elementarnog bakra (8,06 mg; 0,127 mmol). Reakcijskoj smjesi je dokapan 4-eteniltoluen (0,017 mL; 0,127 mmol) te je reakcija provedena u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 60 minuta (uz 5 minuta prethodnog grijanja i 10 minuta hlađenja nakon reakcije) pri 300W. Otapalo je iz smjese upareno pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu petroleter:etil-acetat=10:3 te je spoj **7** izoliran kao narančasti prah. (41,2 mg; 96%, T.t.>270°C)

3.3.8. 2-cijano-6-[4-(4-metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]benzotiazol (**8**)

Spoj **3** (27,2 mg; 0,010 mmol) otopljen je u DMF-u (1,5 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda=1:1 (1,09 mL). Otopini je dodan bakrov(II) sulfat pentahidrat (1 moldm⁻³; 0,033 mL; 0,033 mmol) i dodane su strugotine elementarnog bakra (4,97 mg; 0,078 mmol).

Reakcijskoj smjesi je dokapan 4-metoksifenilacilen (0,010 mL; 0,078 mmol) te je reakcija provedena u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 60 minuta (uz 5 minuta prethodnog grijanja i 10 minuta hlađenja nakon reakcije) pri 300W. Sirovi produkt dobiven je uklanjanjem otapala iz reakcijske smjese uparavanjem pri sniženom tlaku. Sirovi produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu petroleter:etil-acetat=10:3. Željeni spoj spoj **8** nije izoliran.

3.3.9. 2-(4-*N,N*-dietilamino)-4-[6-(4-oktil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzotiazol (**9**)

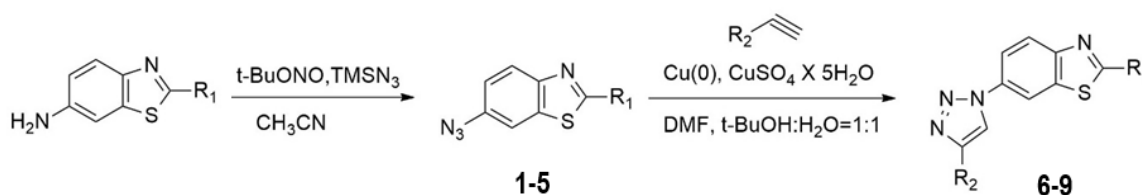
Spoj **5** (26 mg; 0,009 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol:voda=1:1 (1,04 mL). Otopini je dodan bakrov(II) sulfat pentahidrat (1 mol dm^{-3} ; 0,031 mL; 0,031 mmol) i dodane su strugotine elementarnog bakra (4,44 mg; 0,087 mmol). Reakcijskoj smjesi je dodan dekin (0,013 mL; 0,087 mmol) te je u mikrovalnom reaktoru zagrijavana na 80 °C tijekom 60 minuta (uz 5 minuta prethodnog grijanja i 10 minuta hlađenja nakon reakcije) pri 300W. Reakcijska smjesa je zatim uparena *in vacuo*. Sirovi produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu petroleter:etil-acetat=10:3 te je spoj **9** izoliran u obliku smeđe smole (8,3 mg; 31,9%).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4. REZULTATI I RASPRAVA

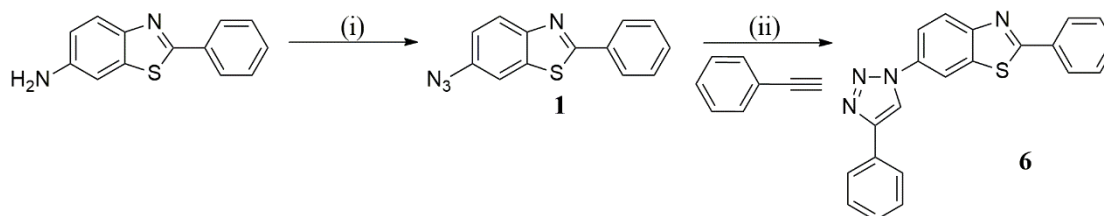
4.1. Sinteza spojeva

Reakcijom 2-supstituiranih 6-aminobenzotiazola s *tert*-butilnitritom i trimetilsil-azidom u acetonitrilu pripremljeni su odgovarajući 6-azido derivati benzotiazola **1-5** (shema 1). Pri reakciji amino derivata benzotiazola s nitrirajućim agensima (donorima azidne skupine) dolazi do transfera dva terminalna dušikova atoma azidne skupine reagensa na amini dio supstrata čime se amino grupa transformira u azidnu.⁴² Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom potpomognutom mikrovalnim zračenjem i kataliziranom bakrom 6-azidobenzotiazola **1-5** s različitim terminalnim alkinima uveden je u položaj 6 benzotiazolne jezgre 1,2,3-triazolni prsten supstituiran u položaju 1 i 4, pri čemu su sintetizirani spojevi **6-9**.



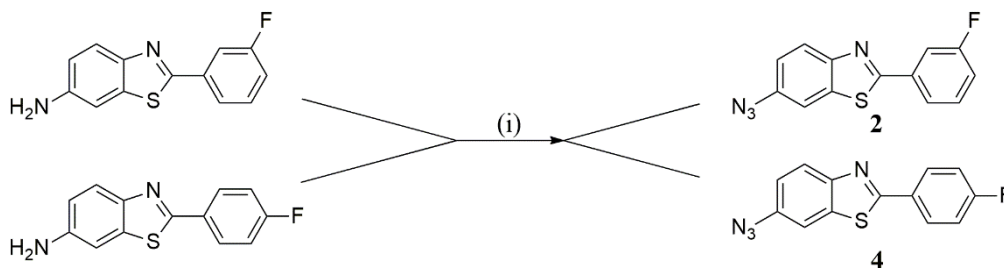
Shema 1. Sinteza 1,2,3-triazolnih derivata benzotiazola

6-azido-2-fenilbenzotiazol (**1**) priređen je reakcijom 6-amino-2-fenilbenzotiazola s TMS-N₃ i *t*-BuONO pri sobnoj temperaturi (shema 2). Reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije, bakrom(I) katalizirane azid-alkin cikloadicije 6-azido-2-fenilbenzotiazola (**1**) s fenilacetenom sintetiziran je 1,2,3-triazolni derivat benzotiazola **6**.



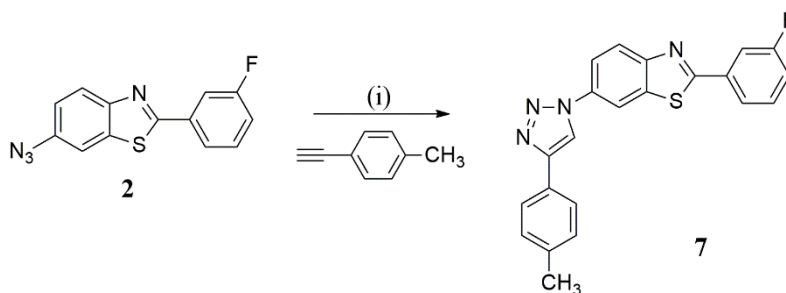
Shema 2. Reakcijski uvjeti: (i) TMS-N₃, *t*-BuONO, CH₃CN, miješanje na sobnoj temperaturi preko noći; (ii) DMF, *t*-butanol:H₂O=1:1, Cu, CuSO₄, MW(300W, 60 min, 80°C)

6-azido derivati benzotiazola s 3-fluorfenilnim odnosno 4-fluorfenilnim supstituentom u položaju 2 benzotiazolne jezgre (**2** i **4**) pripremljeni su reakcijom odgovarajućih 6-aminobenzotiazola s TMS-N₃ i *t*-BuONO (shema 3).



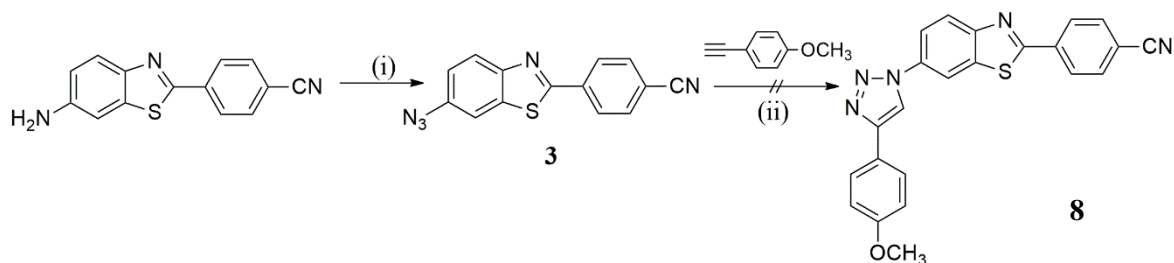
Shema 3. Reakcijski uvjeti: (i) TMS-N₃, *t*-BuONO, CH₃CN, miješanje na sobnoj temperaturi preko noći

Klik reakcijom potpomognutom mikrovalnim zračenjem uz bakar kao katalizator spoj **2** je preveden u 1,2,3-triazolni derivat benzotiazola **7** (shema 4).



Shema 4. Reakcijski uvjeti: (i) DMF, *t*-butanol:H₂O=1:1, Cu, CuSO₄, MW(300W, 60 min, 80°C)

Pri istim reakcijskim uvjetima klik reakcijom spoja **3** s terminalnim alkinom ciljani spoj **8** nije izoliran (shema 5).



Shema 5. Reakcijski uvjeti: (i) TMS- N_3 , *t*-BuONO, CH_3CN , miješanje na sobnoj temperaturi preko noći; (ii) DMF, *t*-butanol: H_2O =1:1, Cu, CuSO_4 , MW (300W, 60 min, 80°C)

6-Azido derivat benzotiazola **5** i njegov triazolni analog **9** sintetizirani su pri istim reakcijskim uvjetima kao i spojevi **6** i **7**, a kao terminalni alkin je korišten dekin (shema 1).

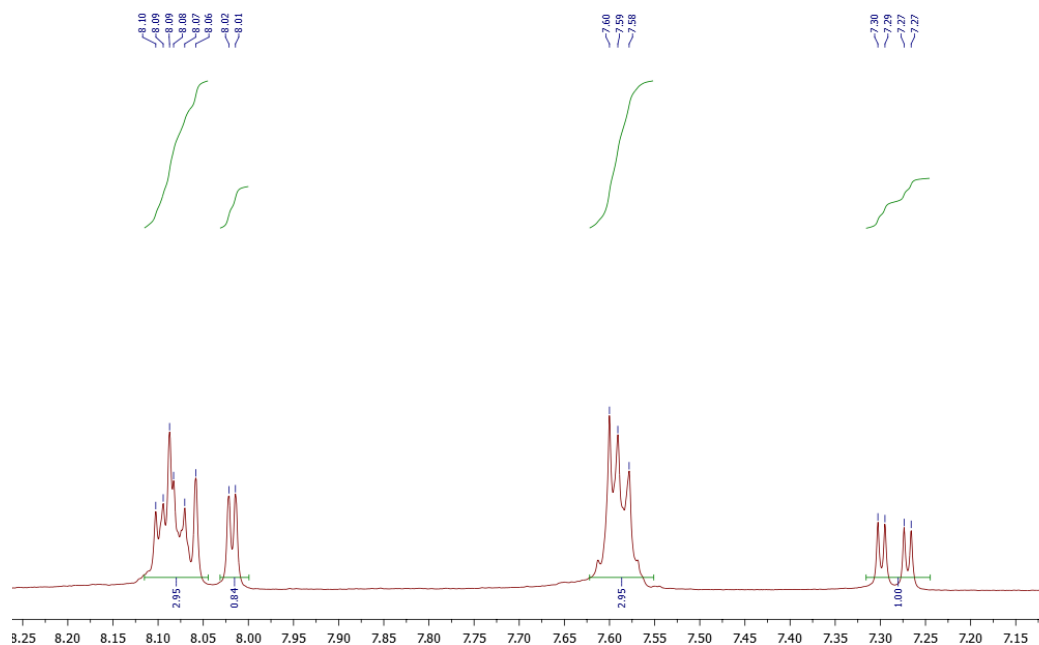
4.2. Spektroskopska karakterizacija novosintetiziranih spojeva

4.2.1. Strukturna karakterizacija spojeva spektroskopijom ^1H -NMR

Asigniranje spektara ^1H NMR provedeno je na osnovu kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega.

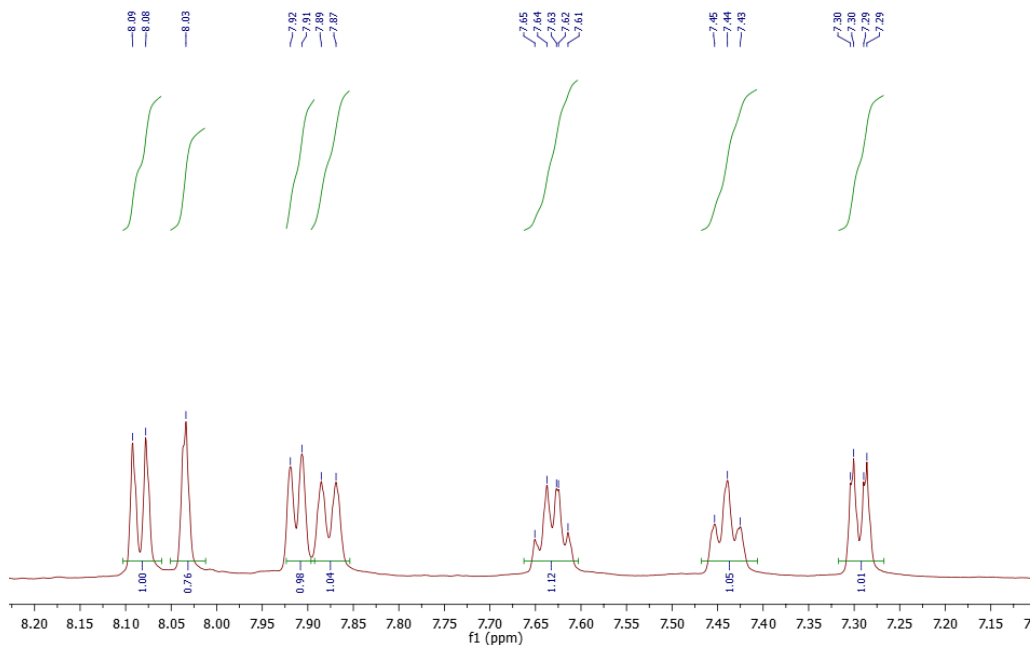
Spektri ^1H NMR spojeva **1-5** pokazuju signale protona benzotiazolnog prstena u aromatskom dijelu spektra, uz izostanak protona amino skupine u položaju 6, čime je potvrđeno uvođenje azido supstituenta u položaj 6 benzotiazolne jezgre.

^1H NMR spektar spoja **1** (slika 1) pokazuje sljedeće signale: δ 8,11 – 8,05 (m, 3H), 8,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 3H), 7,28 (dd, $J = 8,7; 2,3$ Hz, 1H).



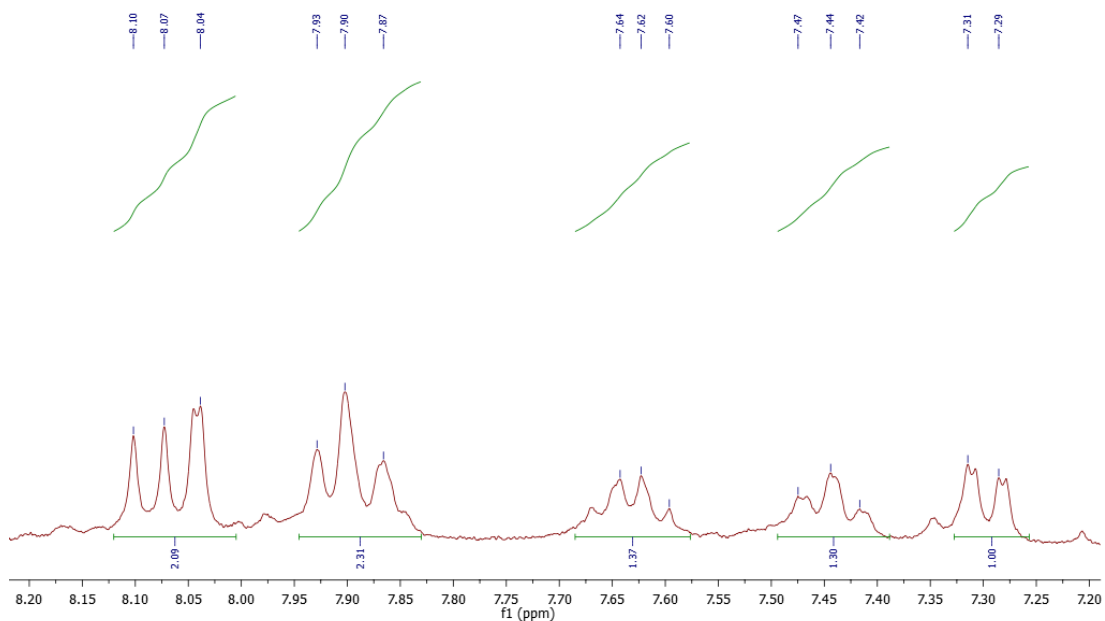
Slika 1. ^1H -NMR spektar spoja **1**

U ^1H NMR spektru spoja **2** (slika 2) prisutni su signali: δ 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,7; 2,1$ Hz, 1H).



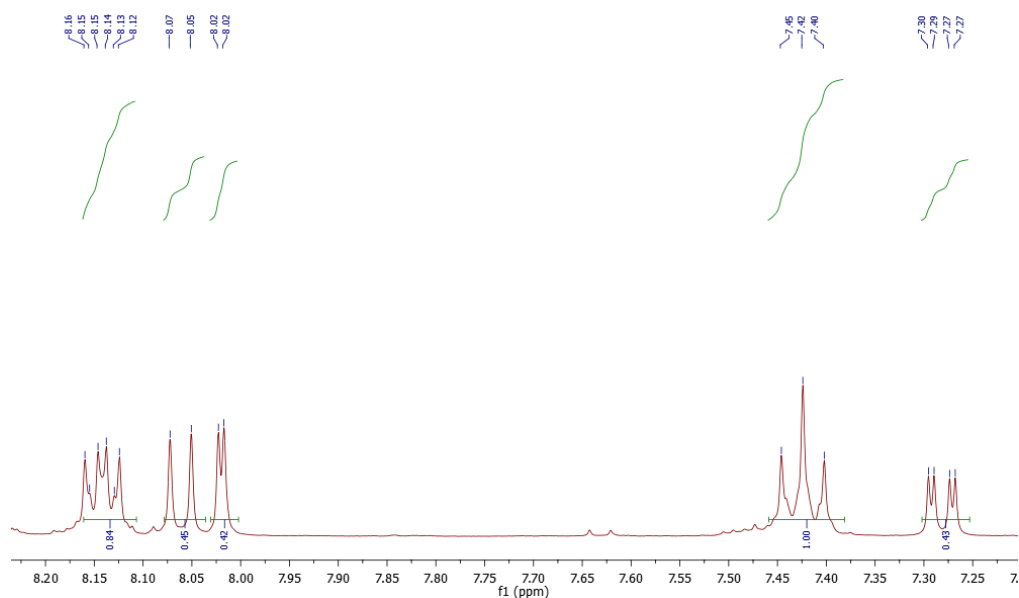
Slika 2. ^1H -NMR spektar spoja **2**

U ^1H -NMR spektru spoja **4** (slika 3) prisutni su sljedeći signali: δ 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (t, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,68 – 7,58 (m, 1H), 7,45 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).



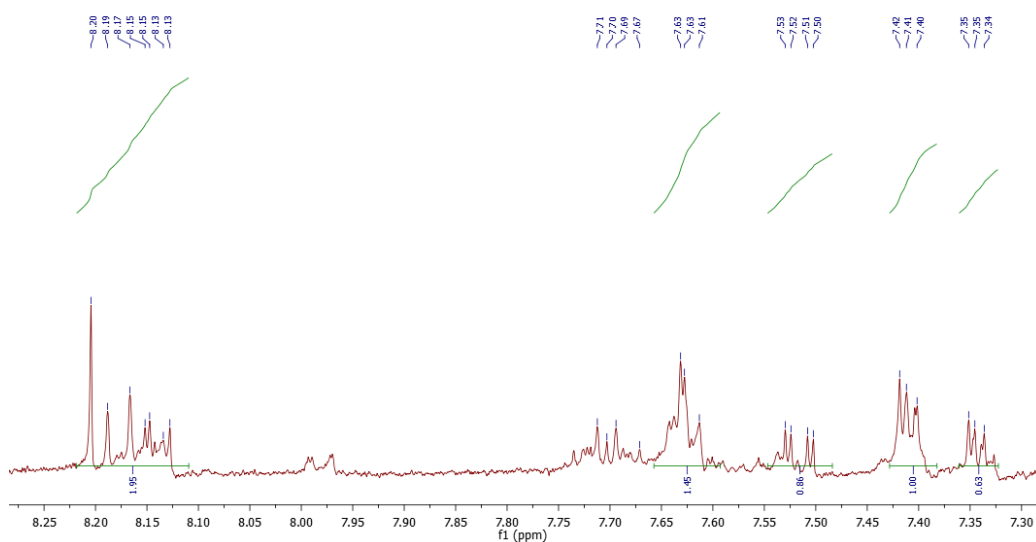
Slika 3. ^1H -NMR spektar spoja **4**

^1H NMR spektar spoja **5** (slika 4) sadrži sljedeće signale: δ 8,18 – 8,11 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,28 (dd, $J = 8,7; 2,3$ Hz, 1H). U alifatskom dijelu spektra prisutni su signali za protone metilne skupine intenziteta 6H i protoni metilenske skupine intenziteta 4H za etilne supstituente vezane za dušik.

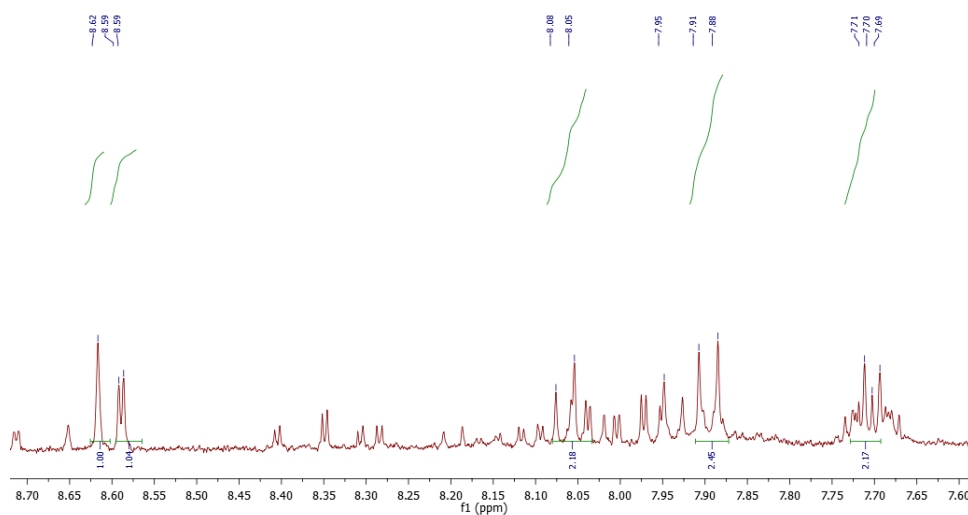


Slika 4. ^1H NMR spektar spoja **5**

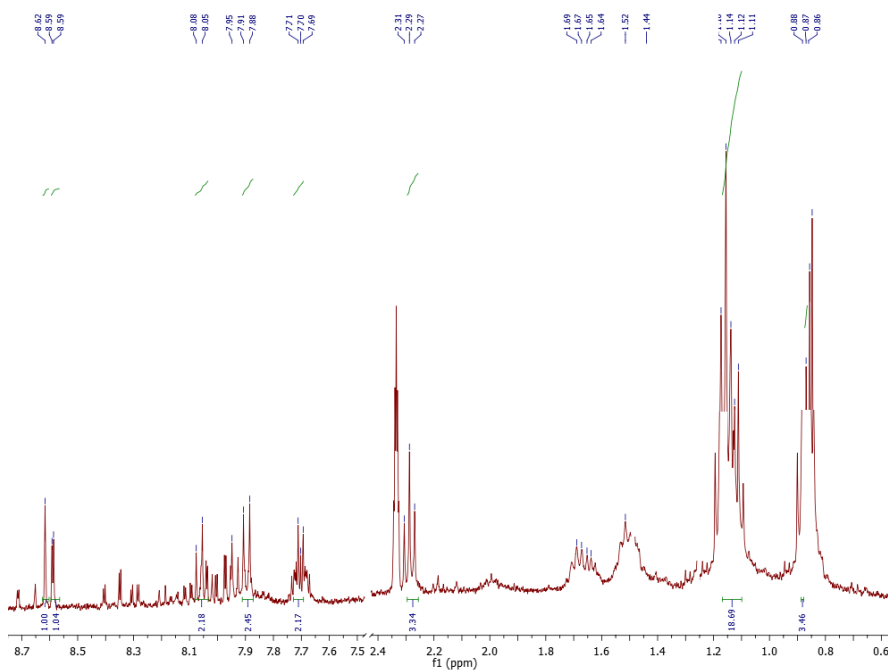
U ^1H NMR spektrima spojeva **6**, **7** i **9** (slike 5-7) pored signala za protone početnih 6-azido derivata benzotiazola prisutan je i signal za proton triazolnog prstena na $\sim 8,2$ ppm.



Slika 5. ^1H -NMR spektar spoja **6**



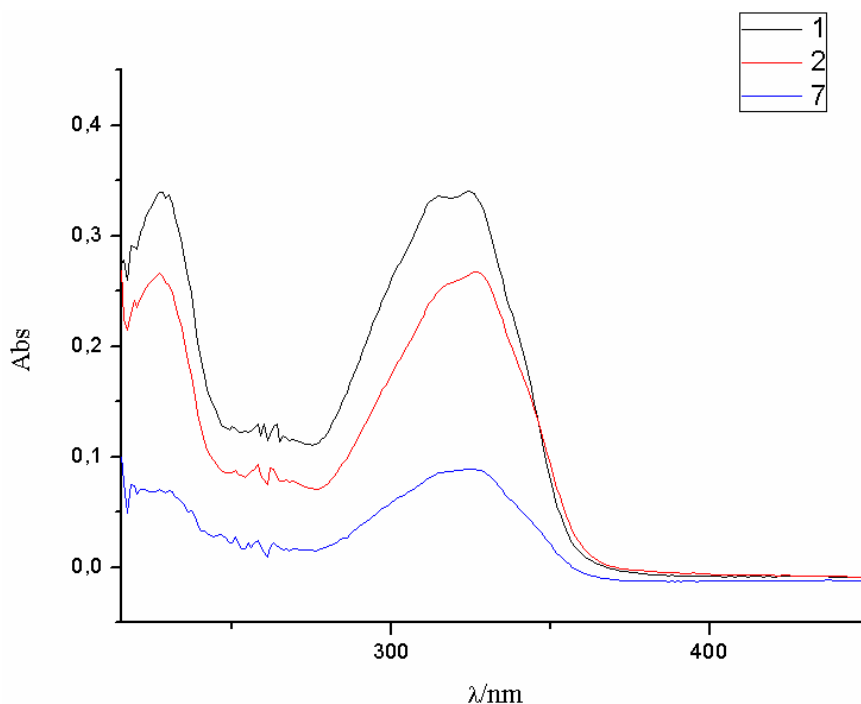
Slika 6. ^1H -NMR spektar spoja 7



Slika 7. ^1H -NMR spektar spoja 9

4.2.2. Analiza UV/Vis spektara

UV/Vis spektri spojeva **1**, **2** i **7** snimljeni su u metanolu pri koncentraciji $2 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. Spojevima su određeni maksimumi apsorpcije i valne duljine (λ) te molarni ekstinkcijski koeficijenti (ϵ).



Slika 8. UV/Vis spektar spojeva **1**, **2** i **7**

Tablica 1. UV/Vis podatci za spojeve **1**, **2** i **7**

Spoj	λ/nm	Abs	$\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{dm}^{-2}$
1	227	0,33987	18052,2654
	324	0,34057	18089,4460
2	226	0,26634	17997,7700
	327	0,26720	18055,8840
7	326	0,08912	6885,3092

Spojevi **1** i **2** pokazuju dva apsorpcijska maksimuma, pri valnim duljinama $\sim 230 \text{ nm}$ i 325 nm . Spoj **1** pokazuje najviši apsorpcijski maksimum dok spojevi **2** i **7** pokazuju hipokromni pomak u odnosu na spoj **1**. Spoj **2** koji je supstituiran fluorom u položaju 3 fenilnog prstena pokazuje i blagi batokromni pomak apsorpcijskog maksimuma u odnosu na spoj **1**. U spektru spoja **7**, triazolnog derivata spoja **2** vidljiv je samo jedan apsorpcijski maksimum, s izraženim hipokromnim pomakom u odnosu na spoj **2**. Uz hipokromni, spoj pokazuje i hipsokromni pomak u odnosu na spoj **2**.

5. ZAKLJUČCI

5. ZAKLJUČCI

- Reakcijom 2-supstituiranih 6-aminobenzotiazola s *tert*-butilnitritom i trimetilsililazidom u acetonitrilu pripremljeni su 6-azido derivati benzotiazola **1-5**.
- Mikrovalovima potpomognutom klik-reakcijom kataliziranom bakrom 6-azidobenzotiazola s odgovarajućim terminalnim alkinima sintetizirani su 1,2,3-triazolni derivati benzotiazola **6, 7 i 9**.
- Strukture svih sintetiziranih spojeva potvrđene su ¹H-NMR spektroskopijom. Uvođenje triazolnog prstena potvrđeno je prisustvom protona triazolnog prstena na ~8,5 ppm.
- Derivati benzotiazola **1, 2 i 7** su spektroskopski okarakterizirani UV/Vis spektroskopijom, te su im određeni maksimumi apsorpcije i valne duljine emisije.

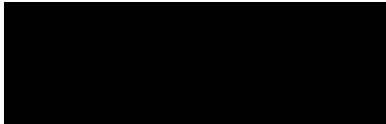
6. LITERATURA

1. M. Mintas, S. Raić-Malić, *Medicinska kemija, Medicinska naklada, Zagreb*, 2009., 29.
2. S. Agarwal, D. Gandhi, P. Kalal, *Letters in Organic Chemistry*, 2017 (4) 729.
3. D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, Medicinal Attributes of 1,2,3-Triazoles : Current Developments, *Bioorganic Chemistry*, 2017 (71), 30.
4. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic chemistry*, 5th ed, 2010., *Wiley Publishing*, 23.
5. L. Le Bozec, C. J. Moody, *Australian Journal of Chemistry*, 2009 (62) 639.
6. R. K. Gill, R. K. Rawal, J. Bariwal, *Arch Pharm Chemistry in Life Sciences*, 2015., (348) 155.
7. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic chemistry*, 5th ed, 2010., *Wiley Publishing*, 503-507.
8. V. Facchinetti, R. da R. Reis, C. R. B. Gomes, T. R. A. Vasconcelos, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 2012 (9) 44.
9. G. M. Raghavendra, R. B. Ajjahalli, R. N. Cigalli, N. N. Kebbahalli, M. Kempegowda, S. R. Kanchugarakoppal, *Tetrahedron Letters*, 2011 (52) 5571.
10. L. L. Joyce, G. Evindar, R. A. Batey, *Chemical Communications*, 2004 (4) 446.
11. <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/definition.html> (pristup 27.8.2018.)
12. X. Z. Zhang, W. J. Zhou, M. Yang, J. X. Wang, L. Bai, *Journal of Chemical Research*, 2012, 489.
13. P. C. Sharma, A. Sinhmar, A. Sharma, H. Rajak, D. P. Pathak; *Journal of Enzyme inhibition and Medicinal Chemistry*, 2013 (28) 240.
14. M. Singh, S. K. Singh, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2014 (14) 127.
15. D. F. Shi, T. D. Bradshaw, S. Wrigley, C. J. McCall, P. Lelieveld, I. Fichtner, M. F. G. Stevens, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1996 (39) 3375.
16. T. D. Bradshaw, A. D. Westwell, *Current Medicinal Chemistry* 2004 (11) 1009.
17. T. Bradshaw, *The Pharmaceutical Journal*, 2010 (284) 23.
18. M. N. Noolvi, H. M. Patel, M. Kaur, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012 (54) 447.
19. X. Peng, G. Xie, Z. Wang, H. Lin, T. Zhou, P. Xiang, Y. Jiang, S. Yang, Y. Wei, L. Yu, Y. Zhao, *Cell Death & Disease*, 2014 (5) 1143.
20. S. R. Nagarajan, G. A. De Crescenzo, D. P. Getman, H. F. Lu, J. A. Sikorski, J. L. Walker, J. J. McDonald, K. A. Houseman, G. P. Kocan, N. Kishore, P. P. Mehta, C. L. Funkes-Shippy, L. Blystone, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2003 (11) 4769.
21. M. K. Singh, R. Tilak, G. Nath, S. K. Awasthi, A. Agarwal, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013 (63) 635.
22. S. Shafi, M. M. Alam, N. Mulakayala, C. Mulakayala, G. Vanaja, A. M. Kalle, R. Pallu, M.S. Alam, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012 (49) 324.
23. A. Lauria, R. Delisi, R. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. M. Almerico, *European Journal of Organic Chemistry*, 2014 (16) 3289.
24. E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, *Drug Discovery Today*, 2017 (22) 1572.
25. D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorganic Chemistry*, 2017 (71) 30.
26. E. P. Abraham, *E. Chain Nature*, 1940 (46) 837.
27. J. W. Wheless, B. Vazquez, *Epilepsy Currents*, 2010 (10) 1.

28. M. J. Giffin, H. Heaslet, A. Brik, Y. C. Lin, G. Cauvi, C. H. Wong, B. E. Torbett, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008 (**51**) 6263.
29. S. Raić-Malić, A. Meščić, *Current Medicinal Chemistry*, 2015 (**22**) 1462.
30. K. Lal, P. Yadav, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2018 (**18**) 21.
31. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition*, 2001 (**40**) 2004.
32. R. Huisgen, *Proceedings of the Chemical Society of London*, 1961., 357
33. R. Huisgen, *Angewandte Chemie International Edition*, 1963 (**2**) 633.
34. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition*, 2002 (**41**) 2596.
35. L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *Journal of the American Chemical Society*, 2005 (**127**) 15998.
36. J. F. Lutz, Z. Zarafshani, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2008 (**60**) 958.
37. D. Saftić, L. Krstulović, M. Bajić, B. Žinić, *Kemija u industriji*, 2015 (**64**) 481.
38. J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chemical society reviews*, 2010 (**39**) 1302.
39. C. Viegas-Junior, A. Danuello, B.V. Da Silva, E. J. Barreiro, C. A. Fraga., *Current Medicinal Chemistry* 2007 (**14**) 1829.
40. J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Topics in Medicinal Chemistry*, 2011 (**11**) 2714.
41. D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, J. R. Vyvyan, Introduction to spectroscopy, 5th ed., *Cengage Learning*, 2013., 577
42. A.P. Kumar, S.P. Sarma, A.G. Samuelson, *Tetrahedron Letters*, 2014 (**55**) 2917.

7. ŽIVOTOPIS

OSOBNJE INFORMACIJE **Čipor Ivona**



RADNO ISKUSTVO

2018. **Stručna praksa u konzervatorsko-restauratorskoj radionici**

Gradski muzej Sisak
Ulica Kralja Tomislava 10, 44000 Sisak (Hrvatska)
<http://muzej-sisak.hr/>

Djelatnost ili sektor Umjetnost, zabava i rekreacija

2014. **Laboratorijski tehničar - stručna praksa**

Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Ulica Kralja Tomislava 1, 44000 Sisak (Hrvatska)
www.zzjz-sk.hr

Djelatnost ili sektor Zdravstvo i socijalna skrb

2013. **Laboratorijski tehničar - stručna praksa**

HEP Proizvodnja, TE Sisak
Ulica Braće Bobetko 40, 44000 Sisak (Hrvatska)
<http://www.hep.hr/proizvodnja/osnovni/termoelektrane/sisak.aspx>

Djelatnost ili sektor Stručna, znanstvena i tehnička djelatnost

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2011.–2015. **Ekološki tehničar**

Tehnička škola Sisak
Ulica Marijana Cvetkovića 2, 44000 Sisak (Hrvatska)
<http://www.ss-tehnicka-sk.skole.hr/>

2003.–2011.

Osnovna škola Braća Bobetko, Sisak (Hrvatska)

OSOBNJE VJEŠTINE

Materinski jezik hrvatski

Strani jezici	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	C1	C1	B2	B2	B1

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik - B1 i B2: Samostalni korisnik - C1 i C2: Iskusni korisnik
[Zajednički europski referentni okvir za jezike](#)

Digitalne vještine

SAMOPROCJENA				
Obrada informacija	Komunikacija	Stvaranje sadržaja	Sigurnost	Rješavanje problema
Samostalni korisnik	Iskusni korisnik	Temeljni korisnik	Samostalni korisnik	Temeljni korisnik

Digitalne vještine - Tablica za samoprocjenu