

Sinteza biološki značajnih hibrida dušikovih heterocikla i derivata 1,2,3-triazola

Glavač, Danijel

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:149:940403>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Danijel Glavač

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Danijel Glavač

SINTEZA BIOLOŠKI ZNAČAJNIH HIBRIDA DUŠIKOVIH
HETEROCIKLA I DERIVATA 1,2,3-TRIAZOLA

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. Prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić
2. Izv. prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović
3. Dr. sc. Andrijana Meščić

Zagreb, srpanj 2015.

Zahvaljujem mentorici Prof. dr. sc. Silvani Raić-Malić, na predloženoj temi i svim stručnim i osobnim savjetima koji su bitno obilježili izradu ovog rada.

Posebno zahvaljujem dr. sc. Andrijani Meščić i Andrei Bistrović, na edukaciji, motiviranju, susretljivosti, te brojnim korisnim savjetima bez kojih izrada ovog diplomskog rada ne bi bila moguća.

Zahvaljujem svim članovima Zavoda za organsku kemiju, Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, na ugodnom radnom okruženju.

Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi pružali stalnu podršku u mom školovanju, kao i u cijelom životu.

SAŽETAK RADA

Cilj ovog rada bila je sinteza novih biološki aktivnih hibrida benzimidazola, pirimidina, 7-deazapurina i 1,2,3-triazola, kao odabranih dušikovih heterocikla. Regioselektivnom 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i alkina uz katalizatore Cu(0), 1M CuSO₄ uspješno su sintetizirani ciljani 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni derivati benzimidazola (**1-5**), pirimidina (**9-17**) i 6-klor-7-deazapurina (**22**). „Click“ reakcije su se odvijale primjenom mikrovalova u smjesi vode i organskih otapala pa možemo zaključiti da su primijenjene sintetske metode prihvatljive za okoliš.

Hibridi benzimidazola i 1,2,3-triazola (**1-5**) pripremljeni su reakcijom kumarinskog azida, aromatskih azida i alkinilnih derivata benzimidazola. *N*-1,*N*-3-disupstituirani (**9**, **11**, **13** i **15**) i *N*-1-monosupstituirani (**10**, **12** i **14**) pirimidinski derivati 1,2,3-triazola sintetizirani su reakcijom dipropargilnog derivata pirimidina i aromatskih azida. Potom je provedena Sonogashira-ina reakcija *N*-1 triazolnih derivata 5-joduracila (**16**) i alkina pomoću paladija kao katalizatora, CuI kao ko-katalizator i *N,N*-dizopropiletilamina kojom su sintetizirani biciklički 6-supstituirani (**18b** i **19b**) i 5,6-disupstituirani furo[2,3-*d*]pirimidinski (**18a** i **19a**) derivati.

„Click“ reakcijom 7-(2-azidoetil)-4-klor-7H-piolo[2,3-*d*]pirimidina (**21**) i 4-kloro-*N*-(prop-2-*inil*)benzensulfonamida dobiven je ciljani 1,2,3-triazolni derivat 6-klor-7-deazapurina **22**.

Strukture svih novopripređenih spojeva potvrđene su spektroskopijom ¹H- i ¹³C-NMR. Antiproliferativna ispitivanja novih spojeva na zloćudne stanice tumora su u tijeku

Ključne riječi: 1,2,3-triazol, benzimidazol, pirimidin, „click“ kemija, Huisgenova cikloadicija

SUMMARY

The aim of this work was the synthesis of new biologically active hybrids of benzimidazole, pyrimidine, 7-deazapurine and 1,2,3-triazole, as selected nitrogen heterocycles. Regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azide and alkyne with Cu(0), 1 M CuSO₄ as catalysts were synthesized successfully targeted 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole benzimidazole (**1-5**), pyrimidine (**9-17**) and 6-chloro-7-deazapurine (**22**) derivatives. "Click" reactions were conducted by using microwaves in a mixture of water and organic solvents, so we can conclude that the applied synthetic methods were acceptable for the environment.

Hybrids of benzimidazole and 1,2,3-triazole (**1-5**) were prepared by reaction of the coumarin azide, aromatic azide with alkynyl derivatives of benzimidazole. *N*-1,*N*-3-disubstituted (**9**, **11**, **13** and **15**) and *N*-1-monosubstituted (**10**, **12** and **14**) pyrimidine derivative of 1,2,3-triazole were synthesized by reaction of a pyrimidine derivatives and aromatic azides. Sonogashira coupling of *N*-triazole derivative of 5-iodouracil (**16**) and alkynes using a palladium catalyst, CuI as a co-catalyst and *N,N*-diisopropylethylamine afforded bicyclic 6-substituted (**18b** and **19b**) and 5,6-disubstituted furo[2,3-*d*]pyrimidine (**18a** and **19a**) derivatives.

"Click" reaction of 7-(2-azidoethyl)-4-chloro-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidine (**21**) and 4-chloro-*N*-(prop-2-ynyl)benzenesulfonamide was obtained as a target 1,2,3-triazole derivative of 6-chloro-7-deazapurine **22**. The structures of all compounds were confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. Antiproliferative evaluations of new compounds on malignant tumor cells are in progress.

Key words: 1,2,3-triazole, benzimidazole, pyrimidine, „click“ reaction, Huisgen cycloaddition, Sonogashira coupling

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	
2.1. Pirimidin.....	4
2.2. „Click“ kemija.....	5
2.2.1. Huisgenova cikloadicija i njegova inačica katalizirana Cu(I)	6
2.2.2. Mehanizam azid-alkin cikloadicije katalizirane Cu(I)	8
2.3. 1,2,3-triazoli	9
2.3.1. Biološko djelovanje 1,2,3-triazola.....	11
2.4. Sonogashira-ina reakcija.	13
2.4. Sinteza potpomognuta mikrovalovima.	16
3. EKSPERIMENTALNI DIO	
3.1. Opće napomene.....	22
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva	23
3.3. Priprava spojeva.....	26
4. REZULTATI I RASPRAVA	
4.1. Sinteze spojeva.....	37
4.2. Spektroskopska karakterizacija novopripremljenih spojeva ¹ H NMR i ¹³ C NMR spektroskopijom	43
5. ZAKLJUČCI	50
6. LITERATURA	52

1. UVOD

Dušikovi heterocikli su uvijek imali posebnu pozornost zbog njihove raznolike farmaceutske primjene. Heterocikličke jezgre također mogu poslužiti kao sastavni dio velikog broja različitih biološki aktivnih prirodnih proizvoda i sintetskih spojeva. Velika većina komercijalno dostupnih sintetičkih lijekova (do 80%) imaju heterocikličku strukturnu komponentu¹. Zbog velikog interesa za heterociklima, sinteza ovakvih spojeva uvijek je bila jedna od najvažnijih istraživačkih područja u sintetskoj organskoj kemiji.

Medicinski kemičari smatraju sintezu 1,2,3-triazola kao kamen temeljac medicinske kemije zbog svoje važne i izražene biološke aktivnosti. Tako su se u prvom dijelu dvadesetog stoljeća primjenjivali derivati 1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidina u liječenju malignih tumora². Kasnije se pokazalo da spojevi s triazolnim prstenom u svojoj strukturi posjeduju široki raspon biološke aktivnosti, kao što su antimikrobno^{3,4}, analgetsko⁵, protuupalno⁶, antimalarijsko⁷, antivirusno⁸ i antiproliferativno^{9,10} djelovanje¹¹.

Za sintezu triazolnog prstena koristi se azid-alkin cikloadicija katalizirana Cu(I) (CuAAC) koja spada u reakcije „click“ kemije. Cu(I) katalizirana azid-alkin cikloadicija se široko rabi u različitim područjima znanosti, kao što su biokonjugacija, sinteza oligonukleotidna, označavanje DNA, sintezi naprednih materijala i otkrivanju potencijalno biološki aktivnih tvari².

„Click“ kemija je snažan i selektivan pristup koji tvori kemijske veze između heteroatoma. Reakcije definirane kao „click“ reakcije zahtijevaju samo benigne reakcijske uvjete, jednostavne obrade i pročišćavanja te mogućnost da se dalje mogu brzo sintetizirati spojevi s molekularnom raznolikosti kroz korištenje jednostavnih strukturnih gradivnih blokova. Fokusirajući potragu za novim spojevima sa boljim i selektivnim djelovanjem „click“ kemija može ubrzati proces otkrivanja i optimizacije te omogućiti pouzdane i učinkovite reakcije¹². U današnjem svijetu kontinuiranih zahtjeva za boljim lijekovima u što kraćem vremenu, to je izazovan zadatak za sintetske kemičare da pripreme nove molekule koje kombiniraju visoku biološku aktivnost i selektivnost, te dobra farmakokinetička svojstva².

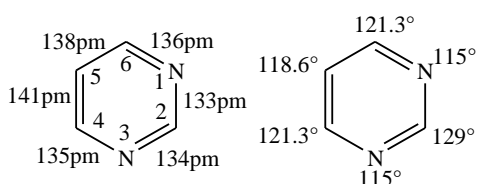
U mnogim slučajevima, klasične sinteze mogu pružiti pouzdan pristup heterocikličkim spojevima, međutim, one jednostavno više ne odgovaraju trenutnim ekološkim i sigurnosnim standardima. Suvremena tehnologija pomaže istaknuti nove održive sintetske putove, koji zahtijevaju brze i ekološki prihvatljive sinteze koje će biti alternativa klasičnim metodama. Pristupi za rješavanje takvih izazova uključuju primjenu netradicionalnih metoda sinteze, poput mikrovalova, ultrazvučne kemije, korištenje ekološki benignih otapala i katalizatora kao glavnih alata u zelenoj sintezi i inženjeringu¹.

Kemija općenito, i posebice organska kemija, u uskoj su vezi s dizajnanjem i razvojem lijekova. Granice između biologije i kemije sve su manje izražene. Napredak u razumijevanju složenih bioloških procesa na molekularnoj razini omogućio je dizajnanje lijekova pogodnih za selektivnu interakciju s biološkim metama.

2. OPĆI DIO

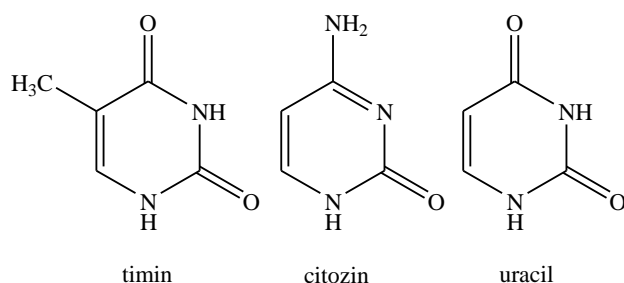
2.1. PIRIMIDIN

Pirimidin (1,3-diazin) je sastavni dio mnogih biološki aktivnih tvari, lijekova. Pirimidin je aromatska, organska molekula slična benzenu i piridinu, ali za razliku od benzena, tvori nepravilnu heksagonsku strukturu sa šest različiti dužina veza i četiri različita kuta veza. Sadrži dva dušikova atoma na položajima 1 i 3 šestoročlanog prstena (Slika 1.).



Slika 1. Struktura pirimidina.

Dva dušikova atoma pirimidinskog prstena djeluju elektron-odvlačeće što smanjuje elektronsku gustoću na atomima C-2, C-4 i C-6 i čini ove položaje podložnim za nukleofilni napad, dok se elektrofilne reakcije odvijaju na atomu C-5 ili dušikovom atomu¹³. Pirimidin je osnovna gradivna jedinica nukleozidnih baza timina, citozina i uracila (Slika 2.)



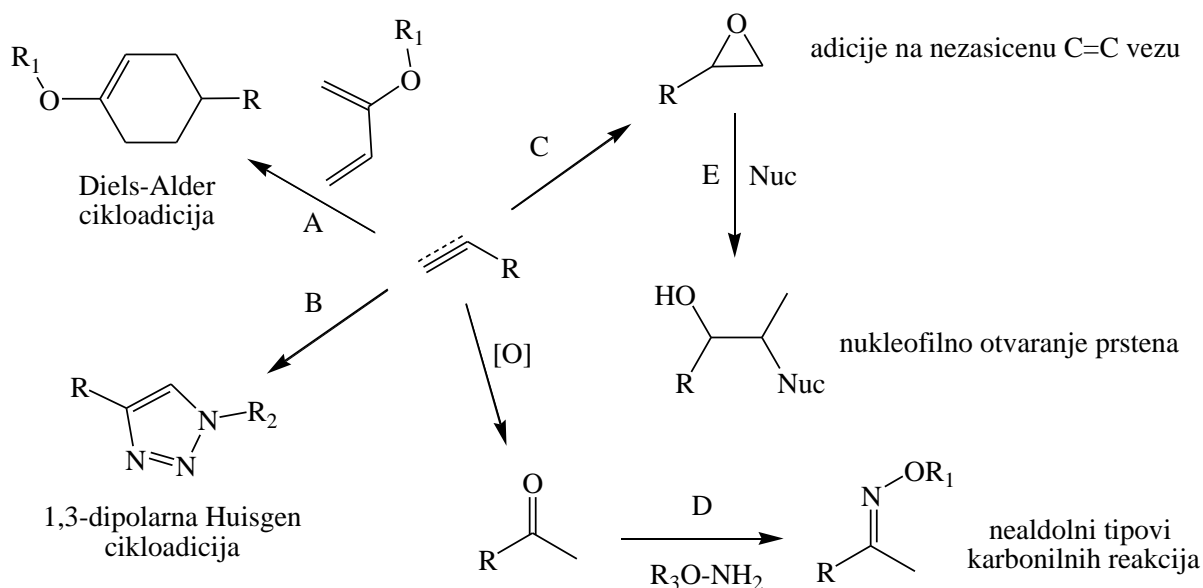
Slika 2. Struktura pirimidinskih baza.

Osnovna struktura pirimidina je pronađena u nekim vitaminima kao što su tiamin (vitamin B1), riboflavin (vitamin B2) i folna kiselina (vitamin B9). Za razliku od osnovne molekule pirimidina koja ne pokazuje nikakva farmakološka svojstva, derivati pirimidina su se pokazali kao dobri kemoterapijski agensi¹⁴. George Hitchings je 1948. godine otkrio da su 2,4-diaminopirimidini i 2-amino-4-hidroksipirimidini antagonisti folne kiseline. Kasnije je otkriveno da navedeni derivati pirimidina inhibiraju enzim dihidrofolat-reduktazu¹⁵. Pirimidin je također baza u velikom broju antimetabolita, što je još jedan razlog koji dovodi do zaključka da njegovi derivati pokazuju širok spektar antitumorske aktivnosti¹⁴.

2.2. „CLICK“ KEMIJA

U posljednjih nekoliko godina, došlo je sve veće potrebe za brzim reakcijama koje ispunjavaju tri glavna kriterija idealne sinteze: učinkovitost, svestranost i selektivnost. Takva brza sintetska strategija će omogućiti sintetskim kemičarima dobiti veliki broj potencijalno biološki aktivnih spojeva u vrlo kratkom vremenu te ubrzavanja procesa otkrivanja i optimizacije. Pojam "click" kemije u početku je bio uveden da bi promovirao novi pristup u razvoju lijekova. Kolb, Finn i Sharpless predstavili su skup zahtjeva koje reakcija mora ispuniti da bi se mogla klasificirati kao tzv "click" reakcija¹⁶. Click kemija opisuje niz jednostavnih, efikasnih i selektivnih kemijskih transformacija koje dovode do jednog produkta. Sveobuhvatni cilj bio je potaknuti sintetske kemičare da se manje fokusiraju na izazov svladavanja ugljik-ugljik veza na putu sinteze prirodnih proizvoda ekstremne složenosti. Umjesto toga, autori predlažu da kemičari usmjere svoju energiju u stvaranje hetero-atomskih veza, s obzirom na to da ogroman broj potencijalnih kandidata za lijekove i postojeći lijekovi sadrže hetero-atomske veze. Da bi se neka reakcija smatrala „click“ reakcijom, ona mora imati jednostavnu izvedbu, blage reakcijske uvijete, stereoselektivnost, visoka iskorištenja, dostupne reagense, otapala koji su benigna za okoliš ili bez otapala te jednostavnu izolaciju produkta¹⁶.

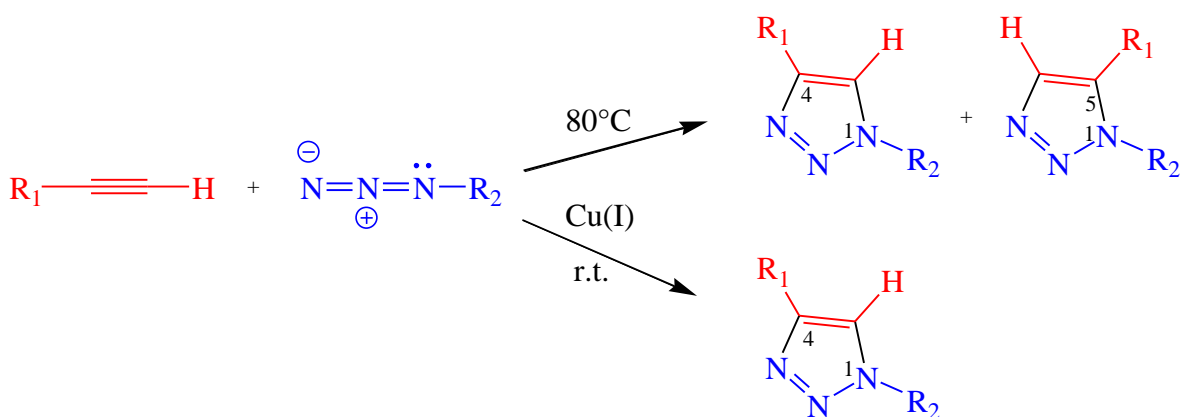
Na temelju tih zahtjeva, nekoliko poznatih vrsta reakcije su klasificirani kao "click" reakcije (Slika 3). One uključuju, ali nisu ograničeni na, cikloadicijama nezasićenih vrsta (Diels-Alder cikloadicijama i 1,3-dipolarna cikloadicijama, slika 3A i B), adicije na nezasićene C=C veze, (oksidativno formiranje epoksida 3C), nealdolni tipovi karbonilnih reakcija (Slika 3D) između epoksida i aziridina (Slika 3E)¹⁷.



Slika3. Primjeri „click“ reakcija.

2.2.1. Huisgenova cikloadicija i njegoa inačica katalizirana Cu(I)

Od reakcija koje su ispunile stroge zahtjeve „click“ kemije, Huisgenova cikloadicija se ona od samog početka, smatra idealnim primjerom „click“ reakcije (Slika 4.)¹⁷. U nedostatku prijelaznog metala kao katalizatora, 1,3-dipolarna Huisgen cikloadicija azida i terminalnih alkina, u većini slučajeva, nije regioselektivna jer nastaju dva regioizomera pa kriteriji „click“ reakcija nisu u potpunosti zadovoljeni i obično je prilično spora¹⁸.



Slika 4. 1,3-dipolarna Huisgen cikloadicija azida i terminalnih alkina

Ubrzo nakon uvođenja „click“ kemije u znanstvenoj zajednici, Meldal i Sharpless nezavisno su otkrili da uporaba katalitičke količine bakar (I), koji se vežu na krajevima alkina,

vodi brzom, visoko učinkovitoj i regioselektivnoj azid-alkin cikloadiciji na sobnoj temperaturi u organskom mediju. Azid-alkin cikloadicija katalizirana Cu(I) (CuAAC) brža je i do 10^7 puta od reakcije bez katalizatora, što omogućava da se reakcija provodi na sobnoj temperaturi. Nadalje, to čini reakciju regioselektivnom, te dobivamo samo 1,4-triazol (Slika 2.)¹⁷. Štoviše, ubrzo nakon, Sharpless i Fokin pokazali su da CuAAC može uspješno provesti u polarnom mediju kao što je tert-butil alkohola, etanol ili čista voda¹⁸. Ova dva važna izvješća izazvala su renesansu Huisgenove cikloadicije u sintetskoj kemiji.

Važan aspekt ove reakcije je izvor bakra (I). Reakcija je izvedena pod vrlo različitim uvjetima, a mogu se koristiti komercijalno dostupne bakar (I) soli, ali također bakar (I) može biti generiran pomoću bakra (II) soli u kombinaciji s redukcijskim sredstvom, ili kombinacijom bakar (0) i bakar (II)¹⁹. Vjerojatno najčešće korišteni uvjeti su bakar (II) soli u kombinaciji s viškom redukcijskog sredstva za stvaranje kontinuirane opskrbe aktivnih tvari. Točnije $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ i natrijev askorbat su često sustav izbora, sa reducirajućim sredstvom tris(2-karboksietil)fosfana hidroklorida (TCEP) koji se koristi u osjetljivim biološkim sustavima^{20,21}. Prednost ovog sustava je u tome što pomoću suviška reducirajućeg sredstva moguće je spriječiti formiranje oksidiranih vrsta (najčešće bis-triazola)¹⁵ koji se ponekad nastaju kao nusprodukti u „click“ reakciji²². Reakcije koje koriste ovaj sustav se obično izvode u vodi ili u smjesi vode i alkohola, čime iskorištavanjem snage ubrzavanja vode i otklanjaju potrebu za bazom²⁰.

Drugi popularni sustav uključuje upotrebu bakar (I) soli kao što su CuBr i CuI. Reakcija s Cu (I) soli se najčešće izvodi u organskom otapalu (u pravilu THF, MeCN ili DMF) u inertnoj atmosferi jer je bakar (I) osjetljiv na prisutnost kisika. U odsutnosti baze, reakcija s bakar (I) soli imaju tendenciju da se odvijaju sporo, a to je vjerojatno zbog težine deprotoniranja alkina kako bi se dobio bakrov acetilid. Ako se reakcija odvija u vodi dodatak baze nije potreban jer je formiranje bakrovog acetilida energetski nepovoljno u organskim otapalima²². Dodatak organskih baza kao što je diizopropiletilamin i 2,6-lutidin pokazao je poboljšanje reakcijske brzine, vjerojatno ne samo pomažući deprotoniranjem, ali i stabiliziranjem bakar (I). Nadalje, dodatak takvih baza koje sadrže dušik su pokazala da se smanji količina stvaranja nusprodukata¹⁶.

Uporaba čvrstog bakra u obliku bakrene žice ili strugotine, također je dokazano da katalizira nastajanje 1,2,3-triazola²². Prednost ove metode je u tome što je vrlo lako ukloniti

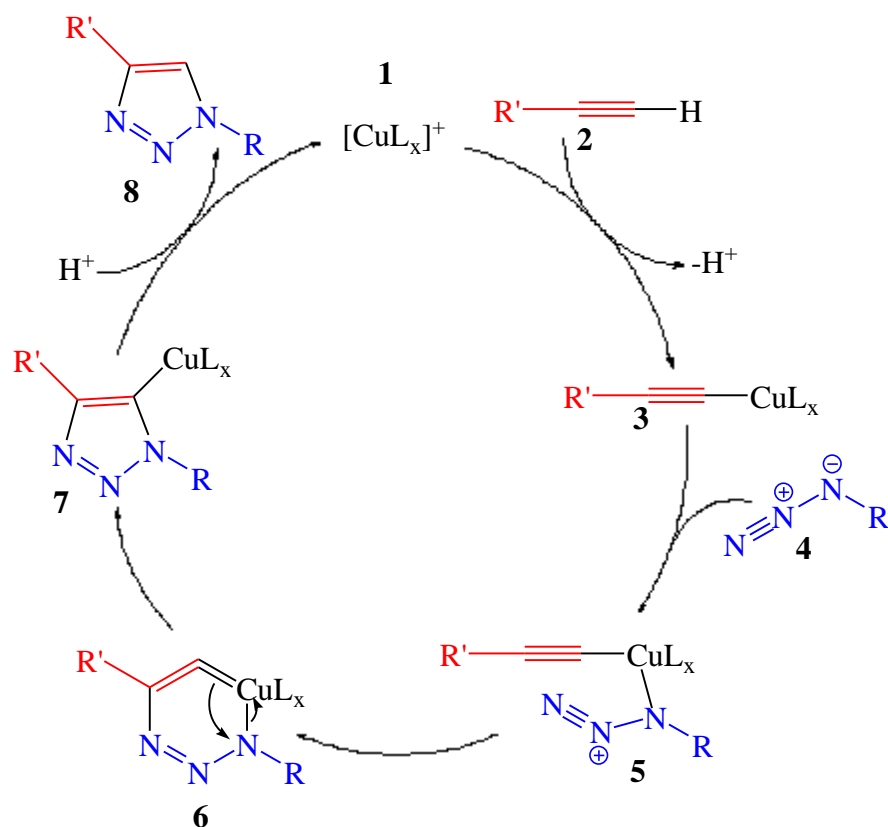
bakar iz reakcijske smjese, dok je njezin nedostatak u tome što je potrebno više bakra kako bi se katalizirala reakcija. Neka izvješća su pokazala da korištenje nano bakra (0) ili nano bakrenog praška može poboljšati učinkovitost. Međutim, nedostatak komercijalne dostupnosti i visoka cijena rezultiraju time da će se čvrsti bakar i dalje koristiti kad se ukaže potreba²⁰.

Među nekoliko prednosti CuAAC, dvije važne značajke čine ovu reakciju posebno pogodnom za primjenu u bioznanosti. Prvo, kao što je gore navedeno, CuAAC odvija se u vodenoj sredini i stoga se mogu učinkovito provesti u fiziološkim uvjetima. Drugo, a možda još i važnije, je da je CuAAC vrlo kemoselektivna reakcija i stoga se mogu koristiti za modificiranje vrlo kompliciranih biomolekula kao što su polipeptidi, nukleinske kiseline ili polisaharidi. Otkriće novih lijekova je vjerojatno područje bioznanosti u kojoj je se želi primijeniti koncept „klik“ kemije. Doista, jedan od ključnih ideja filozofije „klik“ kemije je koristiti kemijske reakcije za izgradnju složene funkcionalne molekule od relativno jednostavnih molekularnih gradivnih blokova¹⁸.

CuAAC je eksponencijalno istražena u posljednjih nekoliko godina u organskoj sintezi, anorganskoj kemiji, kemiji polimera i biokemiji. Takvo brzo usvajanje CuAAC u gotovo svim područjima kemije je prilično jedinstven slučaj i pokazuje svestranost ove „click“ reakcije. CuAAC ispunjava „click“ kriterije i bolje nego u izvornom obliku. U stvari, reakcije utjelovljuju koncept „click“ kemije tako potpuno, da je postao sinonim pojma. Kod publikacija koje se odnose na „click“ reakcije, gotovo uvijek se odnose na CuAAC¹⁸.

2.2.2 Mehanizam azid-alkin cikloadicije katalizirane Cu(I)

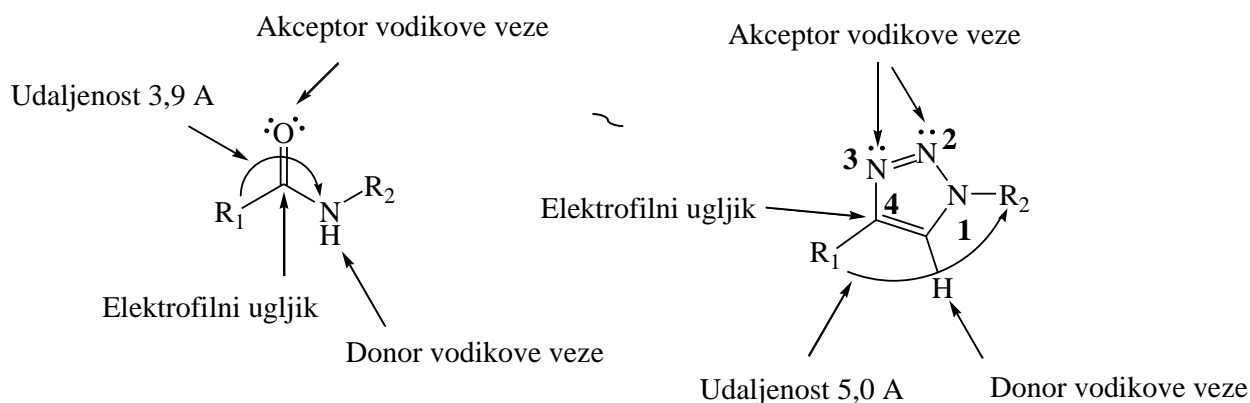
Svestranost CuAAC, koja se glatko odvija u vodenim i organskim otapalima, unutar širokog pH (4-12) i temperaturnom rasponu od 0 do 160° C izazvala je veliki interes za objasnjenjem mehanizma. Mehanizam azid-alkin cikloadicije započinje koordinacijom alkina na Cu(I) uz izdvajanje jednog liganda čime nastaje bakrov acetilid (**3**) (Slika 5.). U sljedećem stupnju, jedan od liganda zamijenjen je azidom te bakrov kompleks veže dušik koji se nalazi uz supstituent R formirajući intermedijer **5**. Napadom terminalnog dušika azida u intermedijeru **5** na C-2 atom alkina nastaje šesteročlani Cu(III) kompleks čijom reorganizacijom nastaje peteročlana specija **7** koja proteolizom daje konačni produkt **8**²³.



Slika5. Mehanizam azid-alkin cikloadicije katalizirane Cu(I).

2.3. 1,2,3-TRIAZOLI

Produkt CuAAC, 1,2,3-triazoli su peteročlani heterocikli, koji su bioizosteri amidnih veza (Slika 6.), ali uz dodatnu prednost da su manje sklone hidrolitičkim cijepanjem, oksidacijskim i redukcijskim uvjetima, čak su i inertni pri visokim temperaturama. Bioizosterija je jedan od racionalnih pristupa u sintezi potencijalnih biološki aktivnih molekula kojim se zamjenjuju funkcionalne skupine koje su odgovorne za biološku aktivnost novopripremljenih spojeva²⁴. 1,2,3-triazoli, također posjeduju visoku aromatsku stabilnost i rezistentni su na metaboličku razgradnju. Aktivno sudjeluju u stvaranju vodikovih veza kao i u dipol-dipol interakcijama²⁵.



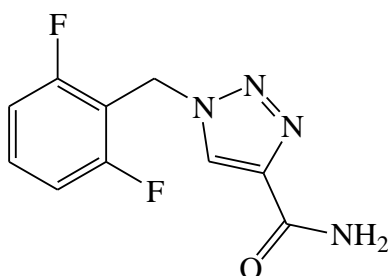
Slika 6. 1,2,3-triazoli kao bioizosteri amida

Razlike postoje, dipolni moment triazola (~ 5 Debye) je veći od onog amida, a udaljenost između atoma ugljika u 1,4-disupstituiranog triazola je 5,0 Å umjesto 3,9 Å kao u amidnim vezama. To je ukupno povećanje od oko 1,1 Å u udaljenosti između supstituenata koji su povezani preko dva atoma u amidu, a kroz tri atoma u triazolnom prstenu²⁶. Međutim, sp^2 hibridizirani atomi dušika N-2 i N-3 (Slika 6.), mogu djelovati kao akceptori vodika zbog slobodnog elektronskog para kojeg posjeduju, slično kao što djeluje kisik iz karbonilne skupine kod amida i mogu kordinirati s metalnim ionima. Snažan dipolni moment polarizira C-5 ugljik 1,2,3-triazola u toj mjeri da djeluje slično NH vodiku iz amidne veze tj. kao donor vodika, dok je C-4 ugljik sličan je karbonilnom ugljiku amida jer su oba elektrofilni²⁵.

Triazoli sadržavaju tri atoma dušika u peteročlanom aromatskom prstenu koji se lako mogu vezati s različitim enzima i receptorima u biološkom sustavu putem različitih nekovalentnih interakcija, i na taj način se prikazati svestranu biološku aktivnosti. Nadalje, triazolni prsten može biti korišten kao atraktivan linker različitih fragmenta farmakofora te proizvesti inovativne bifunkcionalne molekule lijeka, čime se postiže učinkovit put za razvoj različitih bioaktivnih i funkcionalnih molekula²⁷. Nadalje interes za ovakve spojeve proizlazi iz zanimljive biološke aktivnosti 1,2,3-triazola.

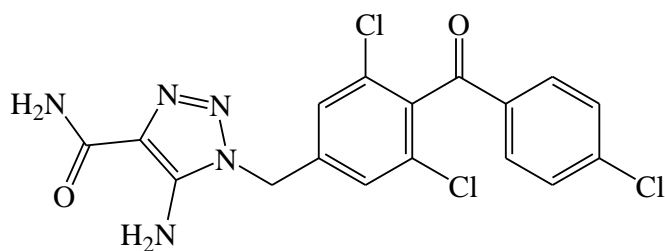
2.3.1. Biološko djelovanje 1,2,3-triazola

Postoji mali broj lijekova koji u svojoj strukturi sadrže 1,2,3-triazole, a nalaze se na tržištu ili su u posljednjoj fazi kliničkih ispitivanja. Jedan od lijekova koji je dostupan na tržištu i u svojoj strukturi sadrži 1,2,3-triazol je rufinamid (Slika 7.). Rufinamid je antikonvulzivni lijek koji se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za terapijsko liječenje Lennox-Gastautov-a sindroma i razne druge poremećaje s napadajima²⁸. Rufinamid, derivat 1,2,3-triazola, razvijen je u 2004 god. od strane Novartis Pharma AG, te je proizveden od strane Eisai-a.

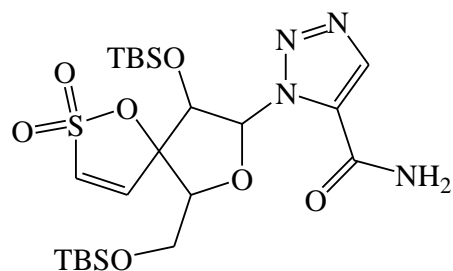


Slika 7. Struktura antikonvulzivnog lijeka Rufinamida

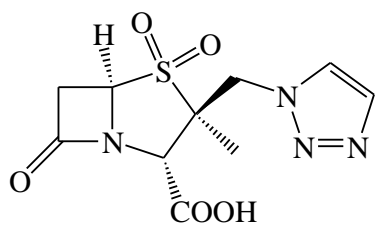
Potencijalni lijekovi temeljeni na strukturi 1,2,3-triazola uključuju spoj karboksiamidotriazol (CAI) koji pokazuje antiproliferativno djelovanje, te inhibira proliferaciju u nekoliko vrsta tumora kao što su rak prostate i dojke, inhibitor reverzne transkriptaze *tert*-butildimetilsililspiroaminoooksatioldioksid (TSAO) i njegovi derivati, β -laktamski antibiotik tazobaktam (inhibitor bakterijskog enzima betalaktamaze, te pokazuje antiproliferacijsku aktivnost) i cefalosporin cefatrizin (izvršna aktivnost protiv gram-pozitivnih bakterija, te inhibira bakterije *Escherichia coli*, *Klebsiellapneumoniae*, *Proteusmirabilis*, *Salmonella*)^{29,30}.



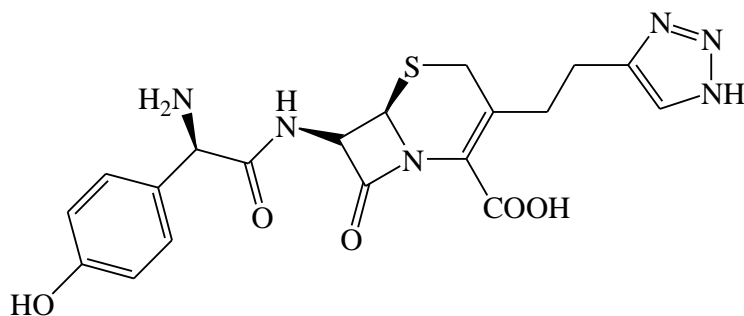
CAI



TSAO



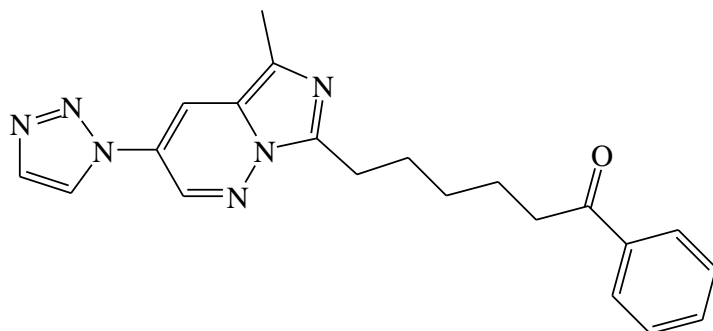
Tazobaktam



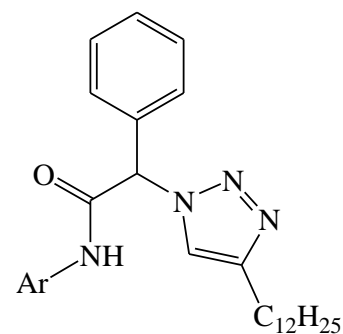
Cefatrizin

Slika 8. Potencijalni lijekovi koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten.

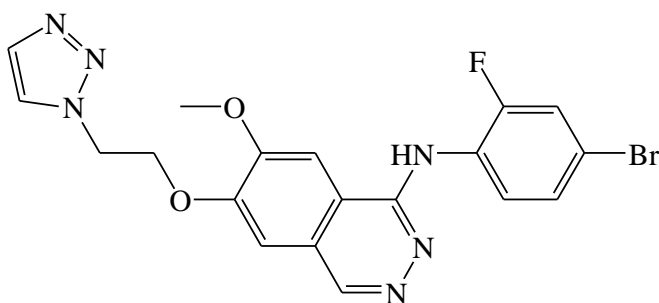
Potruga za novim biološki aktivnih spojeva s 1,2,3-triazolom u strukturi i dalje se nastavlja, a neki biološki aktivni spojevi koji sadrže 1,2,3-triazol su prikazani u nastavku. Tako, na primjer, sintetizirani su derivati 1,2,3-triazola koji posjeduju anti-HIV djelovanje, antitumorsko djelovanje, inhibitori receptora tirozin-kinaze i spojevi koji imaju hipokolesterolemični učinak².



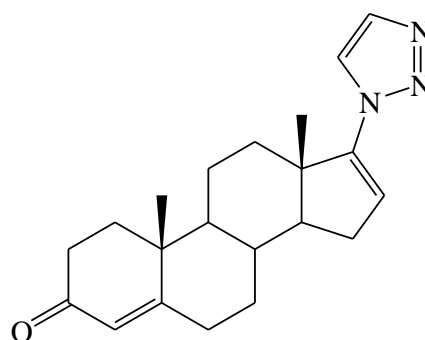
Anti-HIV djelovanje



hipokolesterolemici ucinak



inhibitori receptora tirozin kinaze



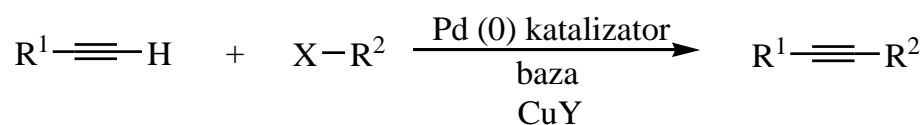
Antitumorsko djelovanje

Slika 9. Molekule koje sadrže 1,2,3-triazolnu jezgru i pokazuju različita farmakološka svojstva

2.4. SONOGASHIRA-INA REAKCIJA

Otkrićem antivirusnog i antitumorskog djelovanja derivata nukleozida težnja znanstvenika bila je optimirati i unaprijediti njihovu sintezu. Ubrzo je utvrđeno da reakcije potpomognute metalnim katalizatorima predstavljaju najefikasniji pristup stvaranju nove veze ugljik-ugljik. Sonogashira-ina reakcija omogućuje sintezu supstituiranih alkina povezivanjem arilnih ili alkenilnih halogenida (ili triflata) i terminalnih alkina u prisutnosti paladija kao katalizatora, baze te bakrovog halogenida kao kokatalizatora (Slika 10.)^{31,32}. Omogućuje nastanak sp^2 - sp veze ugljik-ugljik i dobivanje enin- i arilalkin- konjugiranih veza koje se često

susreću u prirodnim spojevima, farmaceuticima i biološki važnim molekulama, a predstavljaju i važne sintetske intermedijare³³.



R¹ = aril, heteroaril, alkil

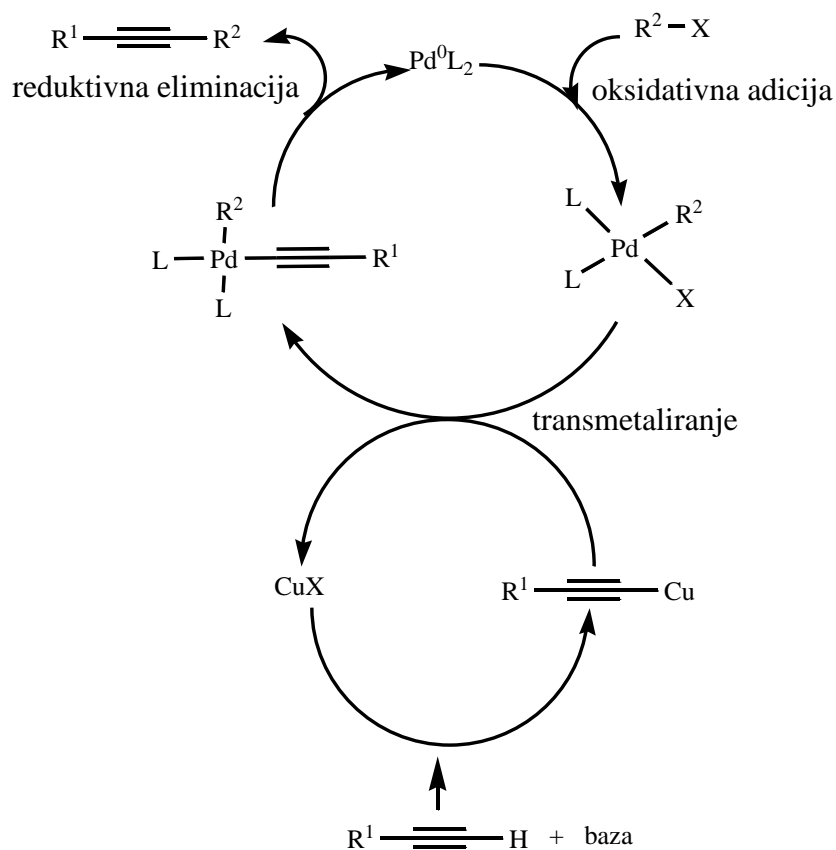
R² = aril, heteroaril, vinil

X = I, Br, Cl, OTf

Y = I, Br

Slika 10. Općeniti prikaz Sonogashira-ine reakcije.

Mehanizam Sonogashira-ine reakcije temelji se na tri osnovna stupnja: oksidativna adicija, transmetaliranje i reduktivna eliminacija. s time da nije u potpunosti razjašnjen. U prvom se stupnju na Pd(0)L₂ kompleks (L = ligand) adira nezasićeni arilni ili vinilni halogenid, pri čemu nastaje planarni Pd(II) kompleks. Adicija je olakšana ako je smanjena elektronska gustoća na vezi C-X organohalogenida R²-X zbog prisutnih elektron-odvlačećih supstituenata. U drugom stupnju dolazi do transmetaliranja nastalog paladijevog intermedijara. Dodatkom CuI dolazi do aktiviranja alkina, pri čemu nastaje bakrov-acetilid koji reagira s paladijevim intermedijarom pri čemu nastaje kompleks paladija i alkina. Nakon reduktivne eliminacije regenerira se Pd(0)L₂ kompleks i izolira se supstituirani alkin (Slika 11.)³¹.



Slika 11. Mehanizam Sonogashira-ine reakcije.

Reakcije se najčešće izvode na sobnoj temperaturi, iako blago povećanje temperature reakcijske smjese ponekad pogoduje nastanku nove veze C-C i većem iskorištenju reakcije. Najčešće upotrebljavani paladijevi kompleksi su tris(dibenzilidenacetone)dipaladij ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) i tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) ($(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$). $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ je fotosjetljiv i nestabilan u atmosferskim uvjetima. Njegovi nedostaci su otežano uklanjanje iz smjese produkata kao i povremena slaba reaktivnost koja je posljedica velikih liganada. Halogene soli bakra koje se najčešće rabe kao kokatalizator su bakrov (I) jodid (CuI) i bakrov (I) bromid (CuBr). Kao baza se najčešće koriste trietilamin (Et_3N), dietilamin (Et_2NH), dipropilamin (Pr_2NH) ili morfolin, dok se kao otapala najviše upotrebljavaju *N,N*-dimetilformamid (DMF), dimetilsulfoksid (DMSO), THF ili *N*-metilpirolidon (NMP). Sonogashirne reakcije omogućuju sintezu nekih C-5 derivata pirimidina sa vrlo visokim iskorištenjem. Optimalni omjeri reaktanta Sonogashirinih reakcija za nastajanje C-5 derivata pirimidina su 2.0-2.5 ekvivalenata terminalnih alkina, 10% $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ katalizatora, 20% CuI i 1.2 ekvivalenata Et_3N . Otapala se dodaje u minimalnim potrebnim količinama zbog lakšeg uklanjanja nakon provedene reakcije³⁴.

2.5. SINTEZA POTPOMOGNUTA MIKROVALOVIMA

Godine 1986. R. Gedye i suradnici objavili su prvi rad o primjeni mikrovalnog (MW) zračenja za ubrzavanje četiri tipa organskih reakcija. Reakcije su proveli u kućnoj MW-pećnici i zapazili povećanje brzine od 5 do 1200 puta u odnosu na reakcije provedene uz klasično zagrijavanje. Od tada zanimanje za primjenu MW-zračenja u kemijskoj sintezi u neprekidnom je usponu, što najbolje ilustrira naglo povećanje publikacija s tog područja. Danas se mikrovalno ili dielektrično zagrijavanje primjenjuje kao alternativa klasičnom zagrijavanju, a temelji se na svojstvu materije (tekućina i krutina) da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvara je u toplinu. To otvara velike mogućnosti primjene u kemiji i kemijskom inženjerstvu. Osnovne prednosti mikrovalne (MW) u odnosu na klasičnu sintezu su u znatnom skraćenju reakcijskog vremena (s nekoliko sati ili dana na nekoliko minuta), boljem iskorištenju i smanjenju udjela nusprodukata. Nadalje, MW-zagrijavanjem moguće je provesti neke reakcije koje se ne odvijaju klasičnim putem³⁵.

U elektromagnetskom spektru područje MW-zračenja nalazi se između IR- i radiofrekventnih valova, što odgovara valnim duljinama od 1 cm do 1 m, odnosno frekvencijama između 30 GHz i 300 MHz. Laboratorijski uređaji rade pri frekvenciji od 2,45 GHz (12,25 cm), što odgovara energiji fotona od 0,0016 eV (0,155 kJ mol⁻¹). Iz tih podataka očigledno je da MW-fotoni nemaju dovoljnu energiju da potaknu kidanje veze tijekom kemijske reakcije. Interakcija izmjeničnog električnog polja (E) visokofrekventnog mikrovalnog zračenja i materije odgovorna je za učinak zagrijavanja. U fizikalnom smislu E polje inducira polarizaciju naboja unutar materije, a orijentacija E u mikrovalnom spektru ovisi o vremenu s frekvencijom od 2.45 GHz. Stoga, djelovanje izmjeničnog E polja potiče rotaciju polarnih molekula, no njihovo kretanje nije uvijek dovoljno brzo te one ne mogu slijediti brze izmjene smjera polja. To kašnjenje molekula za izmjeničnim E dovodi do rasipa elektromagnetske energije u toplinsku energiju. Rasip se opisuje s dva osnovna modela, a to su rotacija dipola i ionska vodljivost³⁵.

Rotacija dipola je interakcija tijekom koje polarne molekule rotacijom nastoje slijediti smjer izmjeničnog E, a njezina jakost ovisi o polarnosti molekula i njihovoj sposobnosti da slijede brze izmjene smjera. Ionska vodljivost se javlja ako su prisutni slobodni ioni ili ionske vrste u mediju na koji djeluje MW-zračenje te dolazi do njihovog kretanja djelovanjem izmjeničnog E. Općenito, jakost interakcije određena je dielektričnim svojstvima materije (krutina i tekućina): dielektričnom konstantom (ϵ'), dielektričnim gubitkom (ϵ'') i tangensom

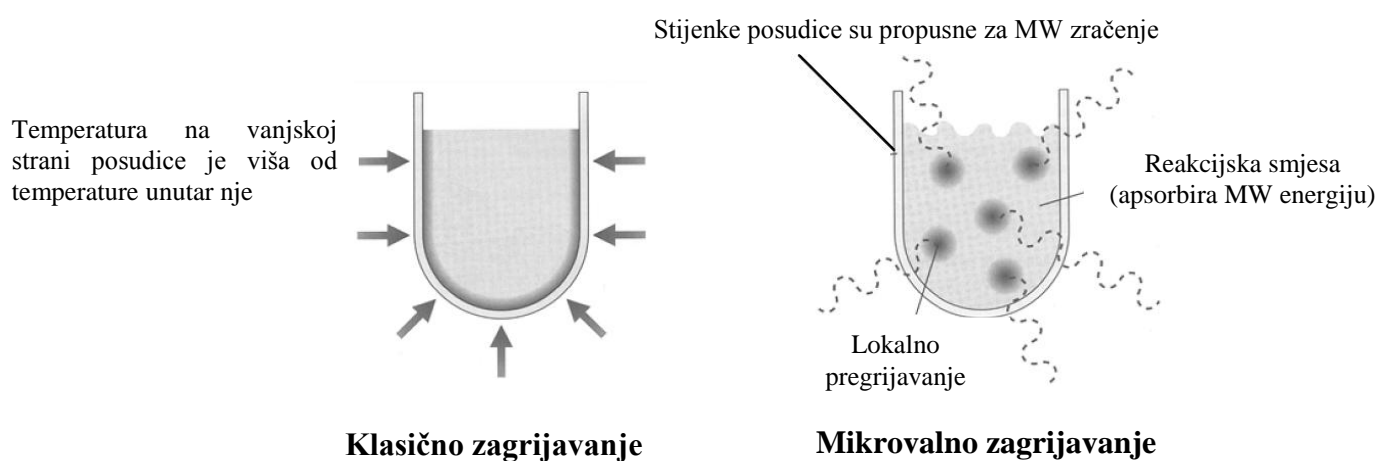
gubitka ($\tan \delta$). Dielektrična konstanta (ϵ') opisuje sposobnost molekule da se polarizira djelovanjem E, a što joj je vrijednost veća, veći je i dipolni moment molekule. Dielektrični gubitak (ϵ'') opisuje količinu MW-energije koja se rasipa u toplinu unutar uzorka. $\tan \delta = \epsilon'' / \epsilon'$ određuje sposobnost materije (krutina i tekućina) da pretvara elektromagnetsku energiju u toplinsku energiju pri određenoj frekvenciji i temperaturi³⁵.

Budući da se velik broj kemijskih reakcija odvija u otopinama veliku važnost u mikrovalnoj organskoj sintezi ima učinkovitost molekula otapala u apsorpiranju MW-energije. Pri odabiru otapala za MW-sintezu vrelišta nisu više odlučujući čimbenik jer se djelovanjem MW-energije (300 W) sva otapala zagrijevaju do temperature vrelišta u nekoliko sekundi. Nadalje, kada su otapala izložena MW, vrelišta su viša u odnosu na klasično zagrijavanje što se naziva učinak pregrijavanja. U slučaju uporabe otapala s niskim vrelištima primjenjuju se reakcijske posudice za rad pri povišenom tlaku. Apsorpcijska moć otapala obično se izražava s $\tan \delta$. S obzirom na vrijednost te veličine, otapala se mogu svrstati u tri različite skupine: visoko, srednje i nisko apsorbirajuća otapala. Karakteristični primjeri najčešće primijenjenih otapala i njima odgovarajući $\tan \delta$ prikazani su u tablici 2. Općenito, što je $\tan \delta$ veći otapalo djelotvornije pretvara mikrovalnu energiju u termičku energiju i brže se zagrijava. Tako se npr. voda, koja je srednje apsorbirajuće otapalo, zagrijava sporije od etanola, koji je visoko apsorbirajuće otapalo, a dioksan kao MW-propusno otapalo uopće ne apsorpira MW-zračenje³⁵.

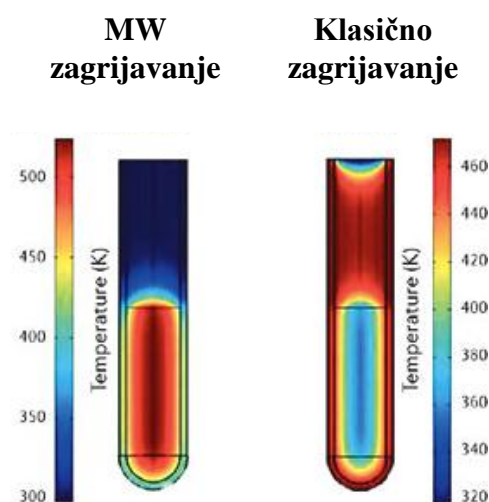
Tablica 1. Najčešće primijenjena otapala i njima odgovarajući $\tan \delta$

Visoko (> 0,5)		Srednje (0,1 - 0,5)		Nisko (< 0,1)	
Otapalo	Tan δ	Otapalo	Tan δ	Otapalo	Tan δ
etilen-glikol	1,350	Butan-2-ol	0,447	Kloroform	0,091
EtOH	0,941	Diklorbenzen	0,280	MeCN	0,062
DMSO	0,825	Octena kiselina	0,174	EtOAc	0,059
Mravlja kiselina	0,722	DMF	0,161	Aceton	0,054
MeOH	0,659	Dikloretan	0,127	THF	0,047
Nitrobenzen	0,589	H ₂ O	0,123	Toluen	0,040
Butan-1-ol	0,571	Klorbenzen	0,101	Heksan	0,020

Klasična se sinteza provodi zagrijavanjem reakcijske posudice s vanjskim izvorom topline (najčešće uljna kupelj) pri čemu se toplinska energija prenosi s toga izvora na stijenke posudice i tek potom na otapalo i reaktante (Slika 12. i Slika 13.). Takav prijenos topline ovisi o termičkoj vodljivosti različitih materijala pa dolazi do jačeg zagrijavanja reakcijske posudice nego reakcijske smjese, a potrebno je i do nekoliko sati da se uspostavi termička ravnoteža³⁵.



Slika 12. Shematski prikaz zagrijavanja uzorka klasičnim i MW-zagrijavanjem

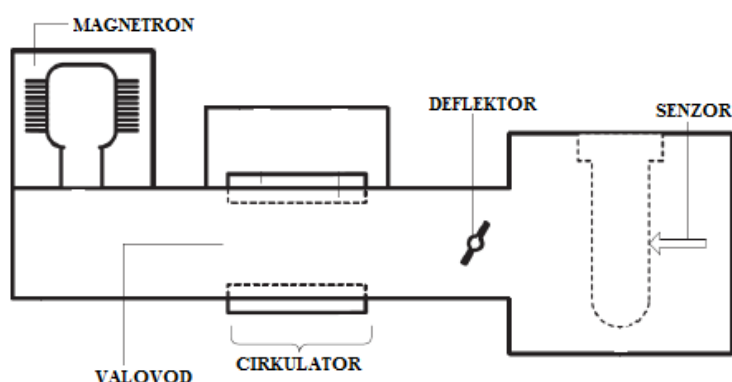


Slika 13. Prikaz razlike u temperaturi prilikom klasičnog i MW-zagrijavanja

S druge strane kod MW-zagrijavanja reakcijska smjesa izravno apsorbira energiju jer su stijenke reakcijske posude za nju propusne. To dovodi do naglog povišenja temperature što ima za posljedicu lokalizirano pregrijavanje pojedinih dijelova reakcijske smjese. Osim toga MW-zagrijavanje omogućuje kontrolirano provođenje reakcija, što podrazumijeva da isključivanjem izvora MW-zračenja prestaje prijenos topline u reakcijsku smjesu³⁵.

Prvi pokusi mikrovalne sinteze provedeni su primjenom kućnih mikrovalnih pećnica, no reproducibilnost tako dobivenih rezultata vrlo je niska. Jedan od najvećih nedostataka njihove primjene je promjenljiva snaga zračenja do koje dolazi zbog povremenog isključivanja izvora zračenja (magnetotrona), što ima za posljedicu neravnomjerno zagrijavanje reakcijske smjese. Ostali nedostaci su nemogućnost mjerenja temperature/tlaka i miješanja reakcijske smjese, nehomogenost elektromagnetskog polja, velike temperaturne razlike unutar kućišta, nemogućnost kontrole sigurnosti rada te mogućnost eksplozije. Danas su na tržištu dostupni višefunkcijski i jednofunkcijski mikrovalni reaktori prilagođeni za sintezu manjih količina (oko 1 – 10 g) i većih količina spojeva (oko 1 kg)³⁵.

Višefunkcijski i jednofunkcijski reaktori razlikuju se u geometriji i dimenzijama kućišta. Višefunkcijski reaktori imaju veliko kućište, unutar kojeg se MW-zračenje raspodjeljuje u svim smjerovima reflektiranjem na stijenkama kućišta. Rotiranjem reakcijskih posudica postiže se homogena raspodjela polja. S druge strane kod jednofunkcijskih reaktora zračenje prolazi kroz dobro definiran valovod i usmjereno pada na reakcijsku posudicu koja je na točno određenoj udaljenosti od izvora³⁵.



Slika 14. Shematski prikaz mikrovalnog reaktora

Mikrovalni reaktori sastoje se od magnetrona, valovoda, kućišta s uzorkom, cirkulatora, IR senzora i deflektora (Slika 14.). Magnetron je izvor konstantnog mikrovalnog zračenja. Čine ga katoda negativnog potencijala, magneti te stabilni izvor električne energije koji zajedno uzrokuju nastajanje MW zračenja. Nastalo mikrovalno zračenje putuje valovodom koji vodi mikrovalove do antene ili mikrovalnog aplikatora (kućišta) s uzorkom. Svaki mikrovalni reaktor još ima deflektor i cirkulator. Deflektor osigurava konstantno mikrovalno zračenje na način da energiju MW zračenja koja je veća od definirane pretvara u toplinsku energiju, dok cirkulator štiti magnetron i cijeli mikrovalni reaktor od reflektirajućeg MW zračenja^{36,37}.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Sva otapala su sušena prema preporučenom postupku sušenja sredstvima za sušenje, odnosno destilirana iznad odgovarajućih molekulskih sita.

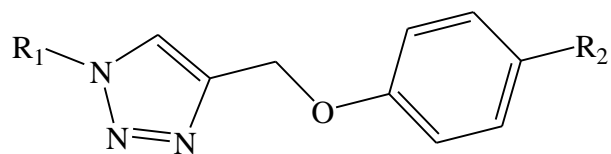
Za praćenje tijeka reakcije je korištena tankoslojna kromatografija. Tankoslojna kromatografija je rađena na pločama 60F-254 presvučenih slojem silikagela Merck u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenata je korištena UV-svjetlost valne duljine 254 nm.

Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu (*Fluka*, 0,063–0,2 mm), staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens su korištene odgovarajuće smjese $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ te $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$.

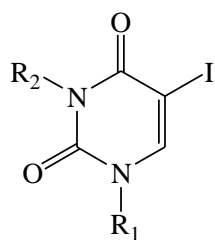
Spektri ^1H i ^{13}C NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u $\text{DMSO}-d_6$ i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u ^1H i ^{13}C NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema signalu DMSO na δ 2,50 ppm za ^1H i δ 39,50 ppm za ^{13}C . Pojedinačne rezonancije su asignirane na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprega H-H.

Reakcije potpomognute mikrovalovima provedene su u reaktoru Milestone stars S koristeći staklene kivete pri 30-80 °C i 300 W uz tlak 1 bar.

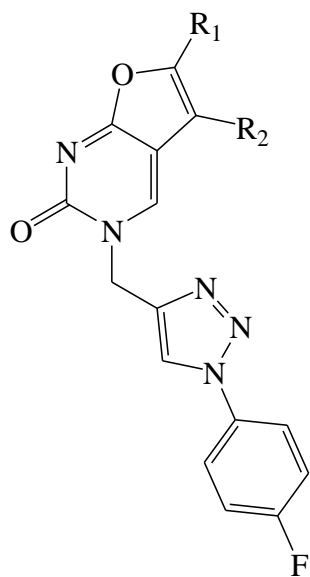
3.2.Pregled sintetiziranih spojeva



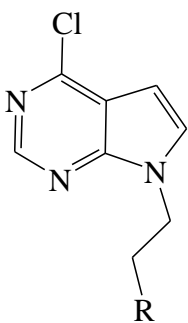
	R ₁	R ₂
1		
2		
3		
4		
5		
6		



	R ₁	R ₂
7		H
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		H
17		H



	R ₁	R ₂
18a		
18b		H
19a		
19b		H



20	Br
21	N ₃
22	

3.3.Priprave spojeva

2-(1-((4-((7-hidroksi-4a,8a-dihidro-2H-kromen-2-onil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)-N-izopropil-1H-benzimidazol-5-karboksamidin (1)

4-(azidometil)-7-hidroksikumarin (50 mg, 0,228 mmol) je otopljen u smjesi otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml) i dimetilformamidu (DMF, 1 ml) u staklenoj kiveri. Dodan je elementarni bakar (9,87 mg, 0,190 mmol), 1M otopina CuSO₄ (0,04 ml) i 2-(4-etiniloksi)fenil)-*N*-izopropil-1H-benzimidazol-5-karboksamid (70 mg, 0,190 mmol). Kivera je stavljena u mikrovalni reaktor. Reakcija je provedena 30 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno, a smjesa razdvajana kolonskom kromatografijom uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH : NH₃ = 20:5:1. Produkt je svijetložuti prah spoja **1** (50,1 mg, 45 %).

¹H NMR δ 8.37 (1H, s, H-16), 8.13 (2H, d, H-11, *J* = 8.8 Hz), 7.97 (1H, s, H-8), 7.71 (1H, d, H-5, *J* = 8.4 Hz), 7.50 (2H, dd, H-6, H-6'), 7.20 (2H, d, H-12, *J* = 8.9 Hz), 6.59 (1H, dd, H-7'), 6.52 (1H, d, H-9', *J* = 2.3 Hz), 5.87 (2H, s, H-17), 5.45 (1H, s, H-3'), 5.29 (2H, s, H-14), 4.02 (1H, m, CH), 1.29 (6 H, d, 2xCH₃, *J* = 6.4) ppm.

¹³C NMR δ 162.46 (C-2'), 160.34 (C-13), 159.74 (C-8'), 155.74 (C-2), 154.47 (C-4'), 150.42 (C-10'), 142.86 (C-15), 128.49 (C-11), 125.67 (C-6'), 122.46 (C-7 i C-10), 121.65 (C-16), 115.29 (C-12), 114.67 (C-7'), 107.40 – 106.61 (C-3' i C-5'), 102.74 (C-9'), 61.18 (C-14), 49.30 (C-17), 44.87 (CH), 21.34 (2xCH₃).

2-(1-((4-((7-hidroksi-4a,8a-dihidro-2H-kromen-2-onil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)-1H-benzimidazol-5-karboksamidin (2)

Spoj **2** sintetiziran je prema postupku opisanom za pripravu spoja **1**. Reagensi: 4-(azidometil)-7-hidroksikumarin (40 mg, 0,184 mmol), smjesa otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml), DMF (1 ml) elementarni bakar (7,96 mg, 0,125 mmol), 1M otopina CuSO₄ (0,2 ml) i 2-(4-etiniloksi)fenil)-1H-benzimidazol-5-karboksamid (50 mg, 0,153 mmol). Reakcija je provedena 30 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH : NH₃ = 20:5:1) izoliran je spoj **2** (43 mg; 51,7 %).

^1H NMR δ 8.45 (1H, s, H-12'), 8.22 (2H, d, H-12, $J = 8.7$ Hz), 8.15 (1H, s, H-8), 7.99 (1H, d, H-6', $J = 1.7$ Hz), 7.95 (1H, s, H-9'), 7.71 (1H, d, H-7', $J = 8.7$ Hz), 6.87 (2H, d, H-11, $J = 8.7$ Hz), 6.80 (1H, d, H-6, $J = 2.3$ Hz), 5.95 (2H, s, N-CH₂), 5.60 (1H, s, H-3'), 5.31 (2H, s, O-CH₂).

(2-(4-((1-klorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)-*N*-izopropil-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin klorid (3)

Spoj **3** sintetiziran je prema postupku opisanom za pripravu spoja **1**. Reagensi: 1-azido-4-chlorobenzene (0,26 ml, 0,130 mmol), smjesa otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml), DMF (1 ml) elementarni bakar (5,64 mg, 0,090 mmol), 1M otopina CuSO₄ (0,2 ml) i 2-(4-etiniloksi)fenil)-*N*-izopropil-1*H*-benzimidazol-5-karboksamid (40 mg, 0,108 mmol). Reakcija je provedena 30 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH : NH₃ = 20:5:1) izoliran je spoj **3** (10 mg; 17 %).

^1H NMR δ 9.49 (1H, d, NH₂), 9.34 (1H, d, NH₂), 9.04 (1H, s, H-5'), 8.90 (1H, s, NH), 8.20 (2H, d, H-11, $J = 8.8$ Hz), 8.09 – 7.90 (3H, m, H-8 i Ph-H), 7.82 – 7.63 (3H, m, H-5 i Ph-H), 7.54 (1H, d, H-6, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (2H, d, , H-12, $J = 8.9$ Hz), 5.37 (2H, s, O-CH₂), 4.05 (1H, dd, CH), 1.31 (6H, d, 2xCH₃, $J = 6.4$).

^{13}C NMR δ 163.01 (CNH₂), 160.39 (C-13), 144.19 (C-15), 135.82 (C-20), 133.59 (C-17), 130.38 (C-18), 129.06 (C-11), 123.62 (C-16), 122.81 (C-7 i C-10), 122.69 (C-19), 115.85 (C-12), 61.67 (C-14), 45.45 (CH), 21.77 (2xCH₃).

2-(1-((1-benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)-*N*-izopropil-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin (4)

Spoj **4** sintetiziran je prema postupku opisanom za pripravu spoja **1**. Reagensi: benzil-azid (0,40 ml, 0,195 mmol), smjesa otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml), DMF (1 ml) elementarni bakar (8,46 mg, 0,133 mmol), 1M otopina CuSO₄ (0,2 ml) i 2-(4-etiniloksi)fenil)-*N*-izopropil-1*H*-benzimidazol-5-karboksamid (60 mg, 0,163 mmol). Reakcija je provedena 30 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH : NH₃ = 20:5:1) izoliran je spoj **4** (49 mg; 60 %).

^1H : δ 9.40 (1H, s, NH), 8.34 (1H, s, H-3'), 8.22 (2H, d, Ph-H-11, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, s, H-8), 7.73 (1H, dd, H-5, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (1H, dd, H-6, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (5H, dd, Ph'-H', $J = 12.5$ Hz), 7.23 (2H, d, Ph-H-12, $J = 8.9$), 5.63 (2H, s, O-CH₂), 5.25 (2H, s, N-CH₂), 4.06 (1H, m, CH), 1.31 (6H, d, 2xCH₃, $J = 6.3$ Hz) ppm.

2-((1-benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)-*N*-izopropil-1*H*-benzimidazol-5-karbonitril (5)

Spoj **5** sintetiziran je prema postupku opisanom za pripravu spoja **1**. Reagensi: benzil-azid (0,53 ml, 0,263 mmol), smjesa otapala *t*-butanol: voda 1:1 (3 ml), DMF (1 ml) elementarni bakar (11,41 mg, 0,180 mmol), 1M otopina CuSO₄ (0,2 ml) i 2-(4-etiniloksi)fenil)-1*H*-benzimidazol-5-karbonitril (60 mg, 0,220 mmol). Reakcija je provedena 30 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 50:1) izoliran je spoj **4** (44 mg; 50 %).

$^1\text{H-NMR}$ δ : 13,30 (1H, s, NH), 8,32 (1H, s, H-3'), 8,15 (2H, d, H-11, $J = 8.8$ Hz) 8.08 (1H, s, H-8), 7.70 (1H, s, H-5), 7.57 (1H, dd, H-6, $J = 8.3$, $J = 1.3$ Hz), 7.36 (5H, ddd, Ph-H, $J = 14.5$, $J = 13.0$, $J = 7.8$ Hz), 7.24 (2H, d, H-12, $J = 8.9$ Hz), 5.62 (2H, s, O-CH₂), 5.25 (2H, s, N-CH₂) ppm.

4-((1-benzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehyd (6)

Spoj **6** sintetiziran je prema postupku opisanom za pripravu spoja **1**. Reagensi: benzil-azid (0,90 ml, 0,450 mmol), smjesa otapala *t*-butanol: voda 1:1 (3 ml), DMF (1 ml) elementarni bakar (19,48 mg, 0,307 mmol), 1M otopina CuSO₄ (0,2 ml) i 4-(etiniloksi)benzaldehyd (60 mg, 0,375 mmol). Reakcija je provedena 30 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 100: 1) izoliran je spoj **6** (103 mg; 97,7 %).

$^1\text{H-NMR}$ δ : 9,88 (1H, s, CHO), 8,31 (1H, s, H-3'), 7.96 – 7.78 (2H, m, Ph-H-3), 7.48 – 7.28 (5H, m, Ph-H), 7.23 (2H, d, Ph-H-2, $J = 8.7$ Hz), 5.62 (2H, s, O-CH₂), 5.27 (2H, s, N-CH₂)ppm.

5-jod-*N*-1-(prop-2-in-1-il)pirimidin-2,4-dion (7) i 5-jod-*N*-1, *N*-3-di(prop-2-in-1-il)pirimidin-2,4-dion (8)

Otopini 5-joduracila (5,0 g, 0,021 mol) u dimetilformamidu (DMF, 40 ml) se doda NaH (840 mg, 0,021 mol) i reakcijska smjesa se miješa 2 h. Potom se u reakcijsku smjesu doda propargil-bromid (2,8 ml, 0,025 mol). Napredak reakcije praćen je TLC-om i miješanje je nastavljeno tijekom 24 h. Otapalo je upareno uz sniženi tlak, a sirovi produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom uz eluens CH₂Cl₂ : MeOH (70 : 1). Dobiveni su bijeli kristalinični spojevi **7** (924 mg, 15,9 %, t.t. = 129-130 °C) i **8** (3,00 g, 45,6 %, t.t. = 199- 200 °C).

7: ¹H-NMR δ: 11,74 (1H, s, NH), 8,23 (1H, s, H-6), 4,50 (2H, d, H-1', *J* = 2,4 Hz), 3,42 (1H, t, H-3', *J* = 2,4 Hz) ppm.

8: ¹H-NMR δ: 8,35 (1H, s, H-6), 4,58 (4H, t, H-1', *J* = 1,8 Hz), 3,46 (1H, t, H-3'', *J* = 2,4 Hz), 3,15 (1H, t, H-3', *J* = 2,4 Hz) ppm.

¹³C-NMR δ: 158,3 (C-4), 149,6 (C-2), 143,8 (C-6), 94,8 (C-5), 78,9 (C-2'), 78,4 (C-2''), 77,0 (C-3'), 74,1 (C-3''), 38,9 (C-1'), 31,9 (C-1'') ppm.

5-jod-N-1,N-3-di[4-(1-(2-fluorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-dion (9) i 5-jod-N-1-[4-(1-(2-fluorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-dion (10)

Spoj **8** (350,0 mg, 1,11 mmol) je otopljen u smjesi otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml) i dimetilformamidu (DMF, 5 ml) u staklenoj kivetici. Dodan je elementarni bakar (57,95 mg, 0,912 mmol), 1M otopina CuSO₄ (0,23 ml) i *o*-fluorfenil-azid (4,90 ml, 2,45 mmol). Kiveta je stavljena u mikrovalni reaktor. Reakcija je provedena 45 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno, a smjesa razdvajana kolonskom kromatografijom uz eluens CH₂Cl₂ : CH₃OH = 100:1. Dobiveni su bijeli kristalinični spojevi **9** (151 mg, 22,9 %, t.t. = 278-283 °C) i **10** (188 mg, 28,7 %, t.t. = 177- 183 °C).

9: ¹H- NMR δ: 8,59 (1H, d, H-3', *J* = 2,0 Hz), 8,51 (1H, s, H-6), 8,41 (1H, d, H-3'', *J* = 2,1 Hz), 7,78 (2H, m, Ph-H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 4,6 Hz), 7,68 – 7,34 (6H, m, Ph-H), 5,18 (4H, d, 2xN-CH₂, *J* = 11,0 Hz) ppm.

^{13}C -NMR δ : 161.86 (C-4), 154.18 (C-5', C-5'', d, $J = 250,6$ Hz), 152.76 (C-2), 150.60 (C-6), 143.41 (C-2', C-2''), 131.97 (C-9', C-9'', d, $J = 8,25$ Hz), 126.34 (C-3'), 126,04 (C-8', C-8'', d, $J = 3,75$ Hz), 125,93 (C-7', C-7'', d, $J = 5,25$ Hz), 125,54 (C-4', C-4'', d, $J = 11,03$ Hz), 117,55 (C-6', C-6'', d, $J = 19,5$ Hz), 68,13 (C-5), 44,36 (C-1'), 37,76 (C-7'') ppm.

10: ^1H -NMR δ : 8.61 (1H, d, H-3', $J = 2.1$ Hz), 8.50 (1H, s, H-6), 7.83 (1H, td, Ph-H, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz), 7.67 – 7.51 (2H, m, Ph-H), 7.48 – 7.35 (1H, m, Ph-H), 5.15 (2H, s, H-1'), 4.57 (2H, d, H-1'', $J = 2,4$ Hz), 3.13 (1H, t, H-3'', $J = 2,4$ Hz).

^{13}C -NMR δ : 161.86 (C-4), 156.42 (C-5', d, $J = 250.5$ Hz), 152.60 (C-2), 151.49 (C-6), 145.36 (C-2'), 134.07 (C-9', d, $J = 7.9$ Hz), 128.26 (C-8', $J = 3.8$ Hz), 127.89 (C-7', d, $J = 4.4$ Hz), 127.12 (C-4', d, $J = 11.0$ Hz), 119.83 (C-6', d, $J = 19.5$ Hz), 81.36 (C-2''), 76.10 (C-3''), 69.98 (C-5), 46.43 (C-1'), 34.14 (C-1'').

5-jod-N-1,N-3-di[4-(1-(4-klorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-dion (11) i 5-jod-N-1-[4-(1-(4-klorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-dion (12)

Spojevi **11** i **12** sintetizirani su prema postupku opisanom za pripremu spojeva **9** i **10**. Reagensi: spoj **8** (400,0 mg; 1,27 mmol), smjesa otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml), DMF (5 ml) elementarni bakar (66,25 mg, 1,04 mmol), 1M otopina CuSO_4 (0,26 ml) i *p*-klorfenilazid (5,61 ml, 2,54 mmol). Reakcija je provedena 45 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 100 : 1) izolirani su svijetlo žuti praškasti spojevi **11** (70 mg; 11,2 %, t.t. = 265-270°C) i **12** (75 mg; 13,4 %).

5-jod-N-1,N-3-di[4-(1-(4-fluorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-dion (13) i 5-jod-N-1-[4-(1-(4-fluorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-dion (14)

Spojevi **13** i **14** sintetizirani su prema postupku opisanom za pripremu spojeva **9** i **10**. Reagensi: spoj **8** (400,0 mg; 1,27 mmol), smjesa otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml), DMF (5 ml) elementarni bakar (66,25 mg, 1,04 mmol), 1M otopina CuSO_4 (0,26 ml) i *p*-fluorfenilazid (5,61 mL, 2,54 mmol). Reakcija je provedena 45 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 100 : 1) izolirani su bijeli praškasti spojevi **13** (97 mg; 16,2 %, t.t. = 211-215°C) i **14** (100 mg; 17,4 %).

13: $^1\text{H-NMR}$ δ : 8,77 (1H, s, H-3'), 8,62 (1H, s, H-6), 8,51 (1H, s, H-3''), 7,95 – 7,87(4H, m, H-6', H-6''), 7,47 – 7,38 (4H, m, H-5', H-5''), 5,18 (2H, s, H-1''), 5,15 (2H, s, H-1') ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ δ : 162.09 (C-7', d, $J = 245.7$ Hz), 160.20 (C-4), 150.92 (C-2), 149.07 (C-6), 144.14 (C-2'), 143.94 (C-2''), 133.50 (C-4', C-4''), d, $J = 4.2$ Hz), 122.85 (C-5', C-5''), d, $J = 8.8$ Hz), 122.40 (C-3', C-3''), d, $J = 24.8$ Hz), 117.15 (C-6', C-6''), d, $J = 23.2$ Hz), 68.21 (C-5), 44.49 (C-1'), 37.89 (C-1'') ppm.

14: $^1\text{H-NMR}$ δ : 8.79 (1H, s, H-3'), 8.48 (1H, s, H-6), 8.02 – 7.86 (2H, m, H-6'), 7.46 (2H, m, H-5', $J = 8.8$ Hz), 5.13 (2H, s, H-1'), 4.57 (2H, s, H-1''), $J = 2.3$ Hz), 3.14 (1H, t, H-3''), $J = 2.3$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ δ : 162.15 (C-7', d, $J = 245.9$), 159.67 (C-4), 150.37 (C-2), 149.25 (C-6), 143.74 (C-2'), 133.51 (C-4', d, $J = 2.9$ Hz), 122.93 (C-5', d, $J = 8.8$ Hz), 117.21 (C-6', d, $J = 23.3$ Hz), 79.15 (C-2''), 73.91 (C-3''), 67.81 (C-5), 44.38 (C-1'), 31.93 (C-1'') ppm.

5-jod-N-1,N-3-di[(4-benzil-1,2,3-triazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-dion (15)

Spoj **8** (400,0 mg, 1,27 mmol) je otopljen u smjesi otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml) i dimetilformamidu (DMF, 5 ml) u staklenoj kivetici. Dodan je elementarni bakar (66,25 mg, 1,04 mmol), 1M otopina CuSO_4 (0,26 ml) i benzil-azid (5,61 ml, 2,80 mmol). Kiveta je stavljena u mikrovalni reaktor. Reakcija je provedena 45 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno, a smjesa razdvajana kolonskom kromatografijom uz eluens CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 100:1$. Dobiven je bijeli praškasti spoj **15** (735 mg, 99,4 %, t.t. = $> 200^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ δ : 8.40 (1H, s, H-6), 8.15 (1H, s, H-3'), 7.99 (1H, s, H-3''), 7.33 (10H, ddd, Ph-H, $J = 7.8$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 5.57 (2H, s, H-4''), 5.53 (2H, s, H-4'), 5.06 (2H, s, H-1''), 5.01 (2H, s, H-1').

$^{13}\text{C-NMR}$ δ : 160.11 (C-4), 150.79 (C-2), 149.07 (C-6), 142.83 (C-2', C-2''), d, $J = 17.7$ Hz), 136.40 (C-4', C-4''), d, $J = 7.7$ Hz), 129.21 (C-6', C-6''), d, $J = 1.9$ Hz), 128.61 (C-7', C-7''), d, $J = 3.5$ Hz), 128.44 (C-8', C-8''), 124.23 (C-3', C-3''), d, $J = 21.7$ Hz), 67.91 (C-5), 53.25 (C-4', C-4''), d, $J = 9.3$ Hz), 44.33 (C-1'), 37.88 (C-1'') ppm.

5-jod-N-1-[(1-(4-klorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]pirimidin-2,4-dion (16)

Spoj **8** (400,0 mg, 1,45 mmol) je otopljen u smjesi otapala *t*-butanol: voda 1:1 (3 ml) i dimetilformamidu (DMF, 5 ml) u staklenoj kivetici. Otopini se potom doda Cu žica (75,4 mg, 1,19 mmol) i 1 M otopina CuSO₄ x 5H₂O (0,3 ml). Reakcijska smjesa se miješa i zagrijava u mikrovalnom reaktoru 30 min na 80 °C (300 W). Nakon završetka reakcije (provjera tankoslojnom kromatografijom) reakcijska smjesa je dodatno miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Nakon toga otapalo se upari pod sniženim tlakom, a ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom uz eluens CH₂Cl₂ : MeOH (100 : 1). Dobiven je spoj **16** kao bijeli prašak (265,3 mg, 42,3 %, t.t. = 278-283 °C).

¹H-NMR δ: 11,70 (1H, s, NH), 8,80 (1H, s, H-3'), 8,35 (1H, s, H-6), 7,94 (2H, dd, Ph-H, *J*= 6,9 Hz, *J*= 2,1 Hz), 7,67 (2H, dd, Ph-H, *J*= 6,9 Hz, *J*= 2,1 Hz), 5,05 (2H, s, H-1') ppm.

¹³C-NMR δ: 161,6 (C-4), 151,0 (C-2), 150,1 (C-6), 144,3 (C-2'), 135,8 (C-4'), 133,5 (C-7'), 130,3 (C-5'), 122,5 (C-3), 122,2 (C-6'), 69,2 (C-5), 43,2 (C-1') ppm.

5-jod-N-1-[(4-(4-fluorfenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil]pirimidin-2,4-dion (17)

Spoj **17** sintetiziran je prema postupku opisanom za pripravu spoja **16**. Reagensi: spoj **8** (400,0 mg; 1,45 mmol), smjesa otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (3 ml), DMF (5 ml) elementarni bakar (75,35 mg, 1,18 mmol), 1M otopina CuSO₄ (0,30 ml) i *p*-fluorfenil-azid (3,48 ml, 2,90 mmol). Reakcija je provedena 30 minuta, pri 80°C i snazi od 300 W. Reakcijska smjesa je dodatno miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Kolonskom kromatografijom (diklormetan : metanol = 100 : 1) izoliran je spoj **17** kao bijeli prašak (73 mg; 14,7 %, t.t. = 277-281 °C).

¹H-NMR δ: 11,72 (1H, s, NH), 8,77 (1H, s, H-6), 8,36 (1H, s, H-3'), 7,94 (2H, dd, Ph-H, *J*= 9,1 Hz, *J*= 4,7 Hz), 7,45 (2H, dd, Ph-H, *J*= 8,8 Hz), 5,05 (2H, s, H-1') ppm.

N-1-[(1-(4-fluorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]-5-(heksiletin-1-il)-6-heksil-furo[2,3-*d*]pirimidin-2-on (18a) i N-1-[(1-(4-fluorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-heksil-furo[2,3-*d*]pirimidin-2-on (18b)

Nakon sušenja spoj **17** (35,0 mg, 0,08 mmol) otopljen je u bezvodnom toluenu (5 ml) i dodani su CuI (4,9 mg, 0,03 mmol), (PPH₃)₄Pd (9,8 mg; 0,009 mmol), *N,N*-diizopropiletilamin (0,09 ml; 0,51 mmol) u atmosferi argona. Potom je dokapan okt-1-in (0,03 ml, 0,187 mmol). Reakcijska smjesa se miješa preko noći na 80°C u struji argona. Nakon završetka reakcije (provjera tankoslojnom kromatografijom) dodan je aktivni ugljen i Amberlit IRA-400. Koji se nakon 20 min odfiltriraju. Filtrat je uparen. Produkti **18a** i **18b** pročišćeni su kolonskom kromatografijom uz eluens (CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/ MeOH) i izolirani su spojevi **18a** (21,7 mg, 65,4 %, t.t.= > 200 °C) i spoj **18b** (7,9 mg, 23,8 %, t.t.= > 200 °C).

18a: ¹H-NMR δ: 8.77 (1H, s, H-3'), 8.76 (1H, s, H-4), 7.93 (1H, m, H-6'), 7.44 (2H, t, H-5', *J* = 8,8 Hz), 5.33 (2H, s, H-1'), 2.74 (2H, t, H-1'', *J* = 7,1 Hz), 2.45 (2H, m, H-3'''), 1.71 – 1.37 (6H, m, H-4''', H-2'', H-3''), 1.28 (10H, m, H-5''', H-6''', H-7''', H-4'', H-5''), 0.86 (6H, t, H-8''', H-6'') ppm.

¹³C-NMR δ: 170.61 (C-6), 162.11 (C-7', d, *J* = 245,7 Hz), 161.22 (C-7a), 154.69 (C-2), 144.00 (C-4'), 142.66 (C-4), 133.50 (C-4'), 122.85 (C-5', d, *J* = 8,8 Hz), 122.62 (C-3'), 117.19 (C-6', d, *J* = 23,3 Hz), 106.86 (C-4a), 98.07 (C-5), 97.82 (C-2'''), 69.03 (C-1'''), 46.27 (C-1'), 31.18 (C-4'', C-6'''), 28.71 – 28.13 (C-3'', C-5''', C-1''), 26.91 (C-2'', C-4'''), 22.46 (C-5'', C-7'''), 19.32 (C-3'''), 14.35 (C-6'', C-8''').

***N*-1-[(1-(4-fluorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]-5-[(3-klorpropil)etin-1-il]-6-(3-klorprop-1-il)furo[2,3-*d*]pirimidin-2-on (19a) i *N*-1-[(1-(4-fluorfenil)-1,2,3-triazol-4-il)metil]-6-(3-klorpropil)furo[2,3-*d*]pirimidin-2-on (19b)**

Spojevi **19a** i **19b** sintetizirani su prema postupku opisanom za pripravu spojeva **18a** i **18b**. Reagensi: spoj **17** (35,0 mg, 0,08 mmol), bezvodni toluen (5 ml), CuI (4,9 mg, 0,03 mmol), (PPH₃)₄Pd (9,8 mg, 0,009 mmol), *N,N*-diizopropiletilamin (0,09 ml, 0,51 mmol) i 5-klor-pen-1-in (0,03 ml; 0,187 mmol). Reakcija je provođena preko noći, pri 80°C. Kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/ MeOH) izolirani su spojevi **19a** (39,2 mg, 66,3 %, t.t.= > 200 °C) i **19b** (15,2 mg, 29,7 %, t.t.= > 200 °C).

19a: ¹H-NMR δ: 8.84 (1H, s, H-3'), 8.76 (1H, s, H-4), 7.99 – 7.85 (2H, m, H-6'), 7.52 – 7.35 (2H, m, H-5'), 5.34 (2H, s, H-1'), 3.79 (2H, t, H-5'', *J* = 6,4 Hz), 3.70 (2H, t, H-3'', *J* = 6,3 Hz), 2.91 (2H, t, H-1'', *J* = 7,2 Hz), 2.65 (2H, t, H-3''', *J* = 6,9 Hz), 2.09 (2H, m, H-2''), 2.02 (2H, m, H-4''').ppm.

$^{13}\text{C-NMR } \delta$: 170.63 (C-6), 162.11 (C-7', d, $J = 245.7$ Hz), 159.96 (C-7a), 154.68 (C-2), 143.96 (C-2'), 142.98 (C-4), 133.48 (C-4'), 122.79 (C-5', d, $J = 10.9$ Hz), 122.64 (C-3'), 117.19 (C-6', d, $J = 23.2$ Hz), 106.81 (C-4a), 98.45 (C-5), 96.46 (C-2'''), 69.40 (C-1'''), 46.35 (C-1'), 44.67 (C-3'', d, $J = 7.6$ Hz), 40.81 (C-5''')31.34 (C-4'''), 29.99 (C-2''), 24.47 (C-1''), 16.96 (C-3''').

19b: $^1\text{H-NMR } \delta$: 8.77 (1H, s, H-3'), 8.67 (1H, s, H-4), 7.98 – 7.87 (2H, m, H-6'), 7.50 – 7.35 (2H, m, H-5'), 6.55 (1H, s, H-5), 5.30 (2H, s, H-1'), 3.71 (2H, t, H-3'', $J = 6.4$ Hz), 2.80 (2H, t, H-1'', $J = 7.3$ Hz), 2.17 – 2.01 (2H, m, H-3''').

$^{13}\text{C-NMR } \delta$: 172.05 (C-6), 162.12 (C-7', d, $J = 245.9$ Hz), 157.28 (C-7a), 154.76 (C-2), 143.94 (C-2'), 142.62 (C-4), 133.53 (C-4'), 122.89 (C-5', d, $J = 8,8$ Hz), 122.80 (C-3'''), 117.19 (C-6', d, $J = 23.2$ Hz), 107.17 (C-4a), 100.72 (C-5), 46.07 (C-1'), 44.82 (C-3'''), 29.86 (C-2''), 25.35 (C-1'').

7-(2-brometil)-4-klor-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin (20)

6-klor-7-deazapurin (400,0 mg, 2,61 mmol) je otopljen u dimetilformamidu (DMF, 10 ml) i reakcijska smjesa je propuhana agronom. Potom se doda baza K_2CO_3 (432,5 mg, 3,13 mmol) te se reakcijska smjesa miješa 2 sata. Otopini se potom doda dibrometan (0,27 ml, 3,13 mmol). Reakcijska smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Nakon toga otapalo se upari pod sniženim tlakom, a ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom uz eluens CH_2Cl_2 . Dobiven je spoj **20** kao bijeli prašak (203,9 mg, 30,0 %).

$^1\text{H-NMR } \delta$ 8.66 (1H, s, H-2), 7.85 (1H, d, H-8, $J = 3.6$ Hz), 6.69 (1H, d, H-7, $J = 3.6$ Hz), 4.71 (2H, t, H-10, $J = 6.2$ Hz), 3.96 (2H, t, H-11, $J = 6.2$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR } \delta$ 150.74 (C-5), 150.64 (C-6), 150.31 (C-2), 131.36 (C-8), 116.77 (C-4), 98.55 (C-7), 45.95 (C-10), 31.60 (C-11)

7-(2-azidoetil)-4-kloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (21)

Spoj **20** (100 mg, 0,384 mmol) otopljen je u acetonitrilu (10 ml), a zatim je dodan natrijev azid (18,42 mg, 0,461 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 24h. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon 24 h otapalo je otpareno pri sniženom tlaku, a ostatak otopljen u etil-acetatu (50 ml) te ekstrahiran s vodom (50 ml) i zasićenom otopinom natrijevog klorida (50 ml). Organski sloj je sušen iznad bezvodnog natrijevog sulfata, profiltriran i pročišćavan kromatografijom na koloni uz eluens CH₂Cl₂:CH₃OH= 60:1. Izoliran je spoj **21** (27,3 mg, 31,38 %)

¹H-NMR δ 8.67 (1H, s, H-2), 7.83 (1H, d, H-8, *J*= 3.6 Hz), 6.71 (1H, d, H-7, *J*= 3.6 Hz), 4.49 (2H, t, H-10, *J*= 6.2 Hz), 3.81 (2H, t, H-11, *J*= 6.2 Hz).

4-kloro-N-((4-(2-(4-kloro-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-7-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)benzensulfonamid (22)

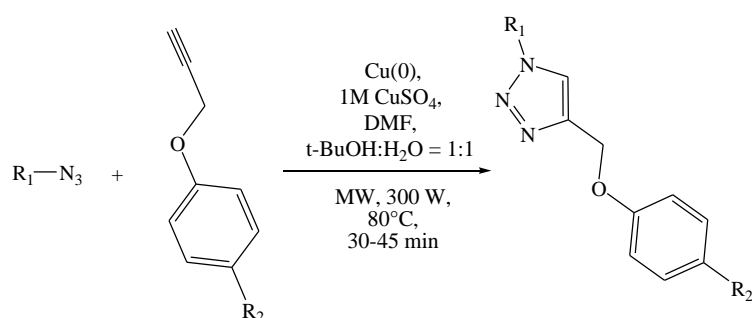
Spoj **21** (25,0 mg, 0,109 mmol) je otopljen u smjesi otapala *t*-butanol : voda = 1 : 1 (1 ml) i dimetilformamidu (DMF, 1 ml) u staklenoj kivetici. Otopini se potom doda Cu žica (6,52 mg, 0,103 mmol) i 1 M otopina CuSO₄ x 5H₂O (0,03 ml). Reakcijska smjesa se miješa i zagrijava u mikrovalnom reaktoru 45 min na 80 °C (300 W). Nakon završetka reakcije (provjera tankoslojnom kromatografijom) otapalo se upari pod sniženim tlakom, a ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom uz eluens CH₂Cl₂ : MeOH (100 : 1). Dobiven je spoj **22** (42,0 mg, 85,2 %).

¹H-NMR δ 8.57 (1H, s, H-12), 8.19 (1H, s, NH), 7.79 (1H, s, H-2), 7.74 (2H, d, Ph-18, 20, *J*= 8.7 Hz), 7.62 (2H, d, Ph-17, 21, *J*= 8.7 Hz), 7.45 (1H, d, H-8, *J*= 3.6 Hz), 6.58 (1H, d, H-7, *J*= 3.6 Hz), 4.73 (4H, dt, H-10, H-11, *J*= 11.8 Hz, *J*= 5.4 Hz).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteze spojeva

Derivati kumarina **1** i **2** s 1,2,3-triazolnim supstituentom u položaju C-4 kumarina sintetizirani su „click“ reakcijom, potpomognutom mikrovalovima između 4-(azidometil)-7-hidroksikumarina i benzimidazolnih alkinata. Spojevi **1** i **2** sintetizirani su u iskorištenju od 45,0 % i 51,7 %. Kada je kumarinski azid zamijenjen *p*-klorfenil-azidom iskorištenje se smanjilo na 17 %. Benzil-azid poslužio je kao dipolarofil u 1,3-dipolarnoj cikloadiciji sa benzimidazolnim alkinima koji sadrže N-izopropilamidinsku i cijano skupinu. U navedenim reakcijama su pripremljeni odgovarajući hibridi (**4** i **5**) 1,2,3-triazola i C-5 supstituiranih benzimidazola.

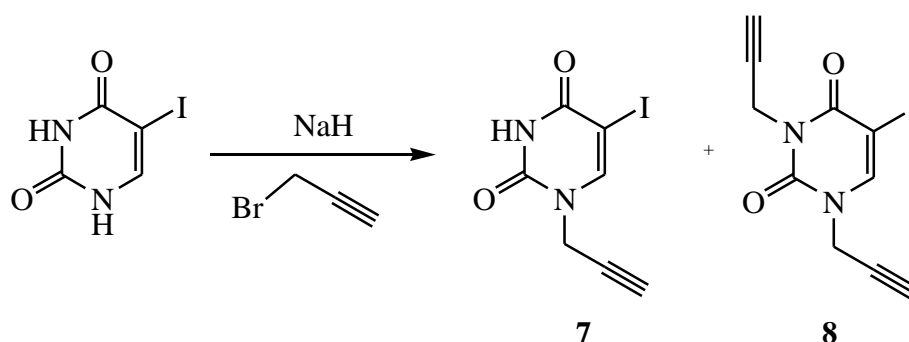


	R ₁	R ₂
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Shema 1. Reakcijska shema za sintezu hibrida benzimidazol-5-karboksamidina i 1,2,3-triazola

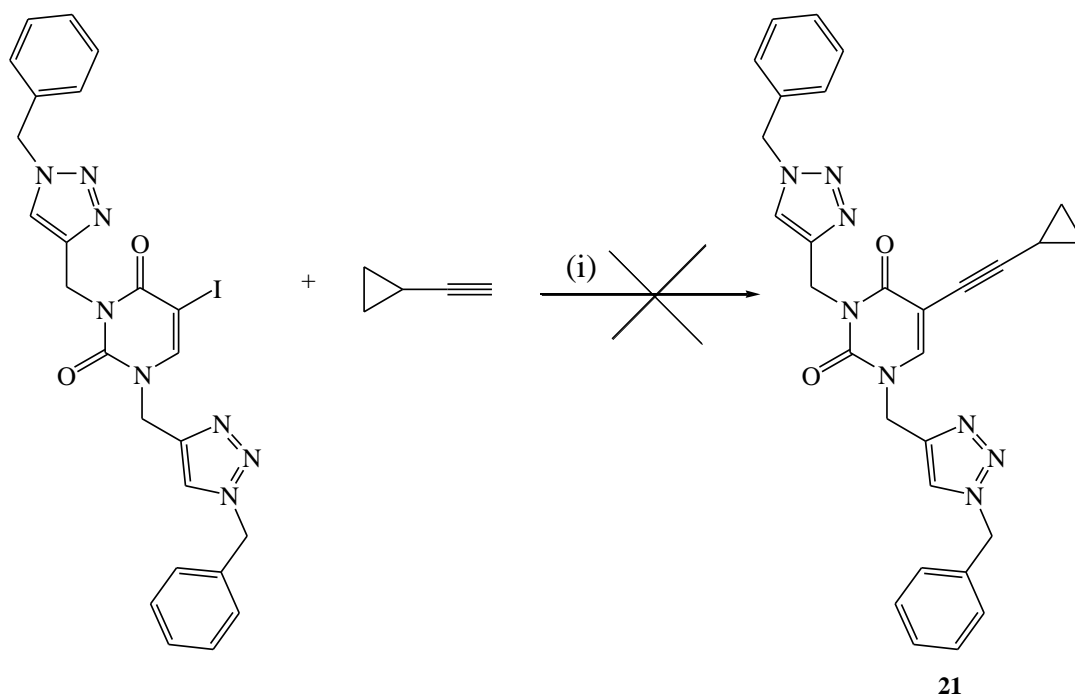
Triazolni derivat benzil-azida i benzimidazolnog alkina s *N*-izopropilamidinom u C-5 položaju (**4**) sintetiziran je s iskorištenjem reakcije od 60 %, dok je derivat s cijano skupinom (**5**) sintetiziran s nešto manjim iskorištenjem od 50 %. Spoj **6** koji u položaju C-4 triazola sadrži *p*-metoksibenzaldehid sintetiziran je gotovo u kvantitativnom iskorištenju od 93,7 %.

5-joduracil podvrgnut je reakciji propargiliranja s ciljem dobivanja *N*-1-propargilnog derivata (**7**) i *N*-1,*N*-3-dipropargilnog derivata (**8**). U reakciji je prvo 5-joduracil pomoću NaH preveden u anion te nakon dodatka propargil-bromida izolirani su željeni spojevi u iskorištenju od 45,6 i 15,9 %.

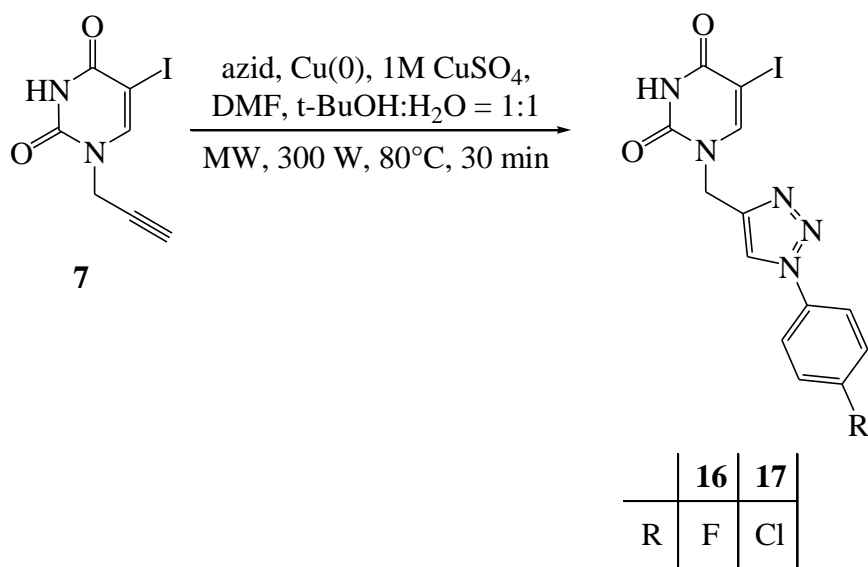


Shema 2. Reakcijska shema za sintezu propargiliranih derivata pirimidina **7** i **8**.

Sintetski put kojim bi se pripravili derivati pirimidina s 1,2,3-triazolnim supstituentom u položaju N-1 i N-3, uključivao je „click“ reakciju između 5-jod-*N*-1,*N*-3-di(prop-2-in-1-il)pirimidin-2,4-dion (**8**) i različitih komercijalno dostupnih aromatskih azida. U reakciji su odabrani odgovarajući aromatski azidi: *o*-flourfenil-azid, *p*-klorfenil-azid, *p*-fluorfenil-azid i benzil-azid. Reakcije su provedene pomoću aromatskog azida, elementarnog bakra, 1M otopina CuSO₄ i spoja **8** u mikrovalnom reaktoru, pri snazi mikrovalova od 300W kod temperature 80°C u vremenu 30 minuta pri čemu je kao sporedni produkt nastao i *N*-1 monosupstituirani hibrid 1,2,3-triazola s propilnim lancem u *N*-3 položaju. Tako su pripremljeni hibridi *N*-1,*N*-3 disupstituiranog pirimidina i 1,2,3-triazola (**9**, **11**, **13** i **15**) s iskorištenjima od 11,2 – 99,4 % i hibridi *N*-1 supstituiranog *N*-3-propargilnog pirimidina i 1,2,3-triazola (**10**, **12** i **14**) s iskorištenjima od 13,4 – 28,7%.

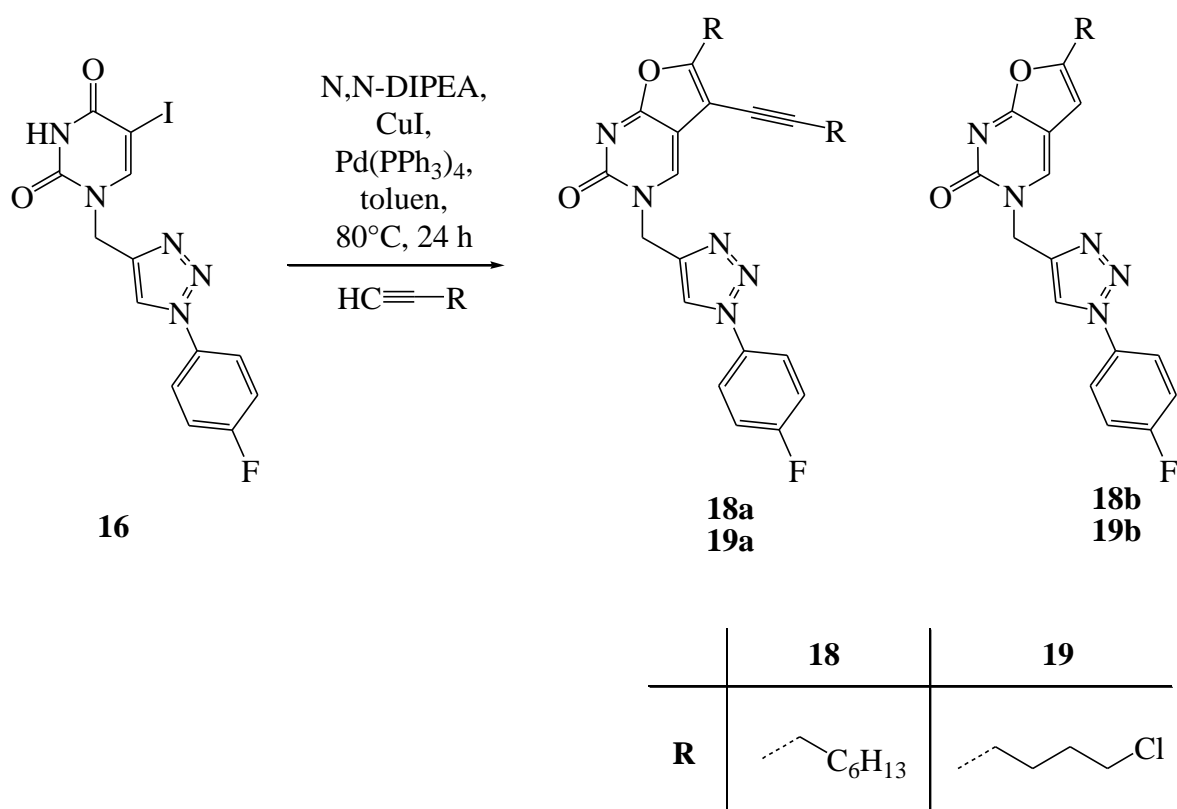


Shema 4. (i) Toluen, Et₃N, Pd(PPh₃)₄, i CuI



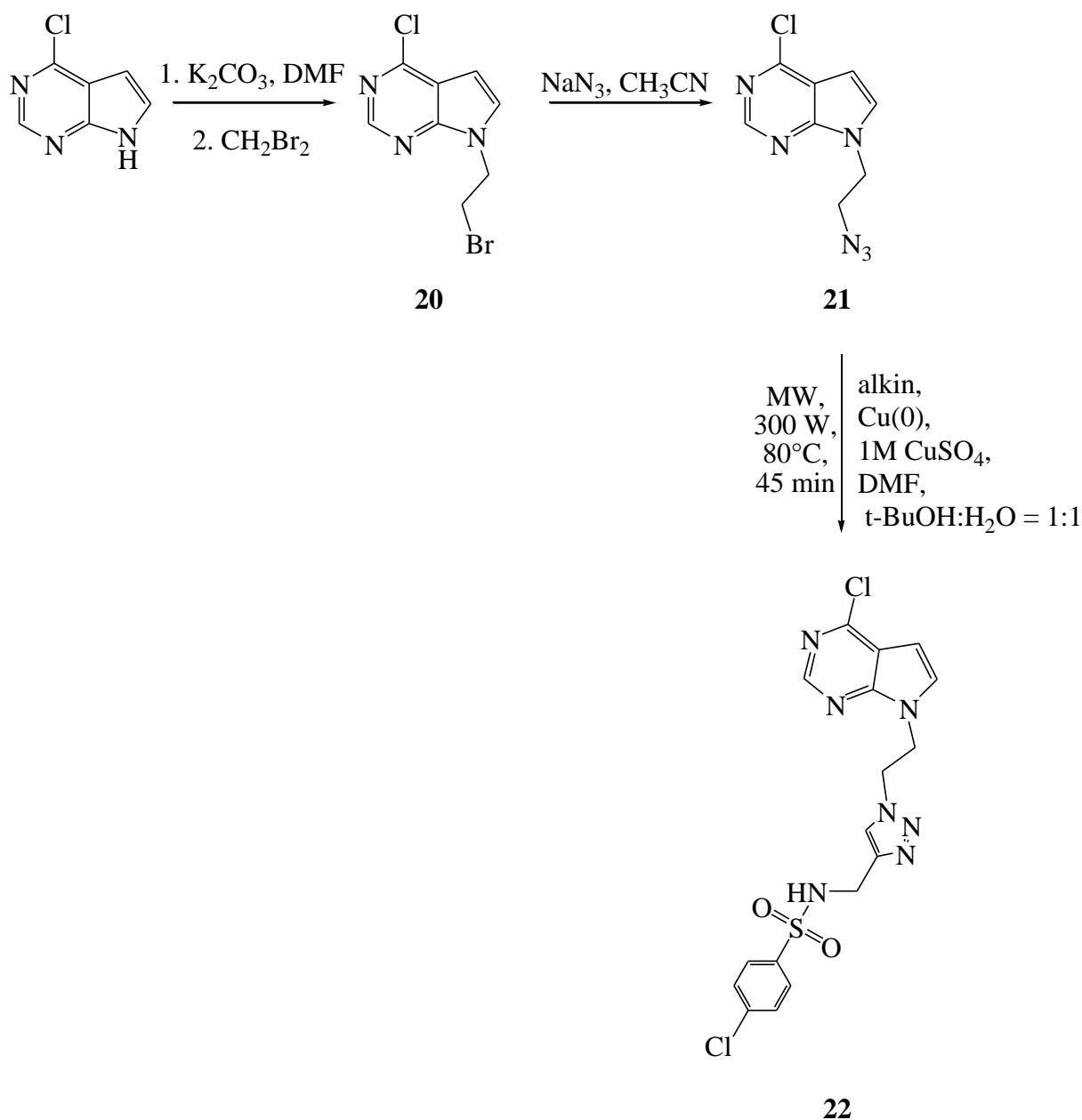
Shema 4. „Click“ reakcija N-1-propargiliranog derivata pirimidina **7** i aromatskih azida

Sonogashira-ina reakcija spoja **16** i odgovarajućih terminalnih alkina provedena je uz paladij kao katalizator ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), CuI kao kokatalizator i N,N -diizopropiletilamin koji je poslužio kao baza. Reakcija je provedena pri temperaturi od 80°C . Kao produkti reakcije sintetizirani su biciklički furo[2,3- d]pirimidinski derivati. Uz 6- supstituirane furo[2,3- d]pirimidine **18b** i **19b**, kao očekivane produkte reakcije, izolirani su i 5,6-disupstituirani furo[2,3- d]pirimidinski derivati **18a** i **19a** koji su nastali kao posljedica naknadnog uvođenja alkinilnih supstituenata u položaju C-5 furanskog prstena. Spojevi **18a** i **19a** izolirani su u dobrom iskorištenju (65,4 % i 66,3 %) dok su spojevi **18b** i **19b** sintetizirani s niskim iskorištenjem od 23,8 % i 29,7 %.



Shema 5. Reakcijska shema za sintezu hibrida 1,2,3-triazolnih derivata furo[2,3- d]pirimidina

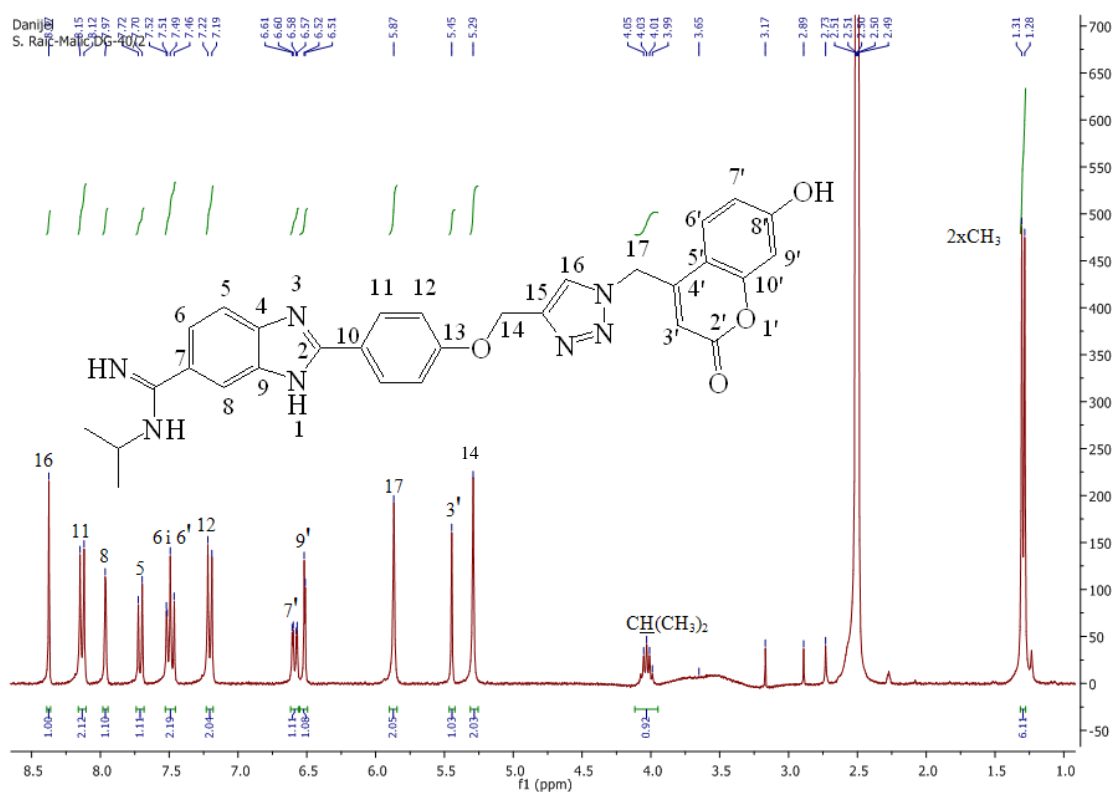
U položaj N-9 6-klor-7-deazapurina uveden je brometilni lanac s iskorištenjem od 30%. 7-(2-azidoetil)-4-kloro-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidin (**21**) dobiven je u reakciji spoja **20** s natrijevim azidom u DMF-u. „Click“ reakcijom spoja **21** i 4-klor-N-(prop-2-inil)benzensulfonamida dobiven je 1,2,3-triazolni derivat **22** u iskorištenju od 85,2%.



Shema 6. „Click“ reakcija derivata deazapurina i 4-kloro-N-(prop-2-inil)benzensulfonamida

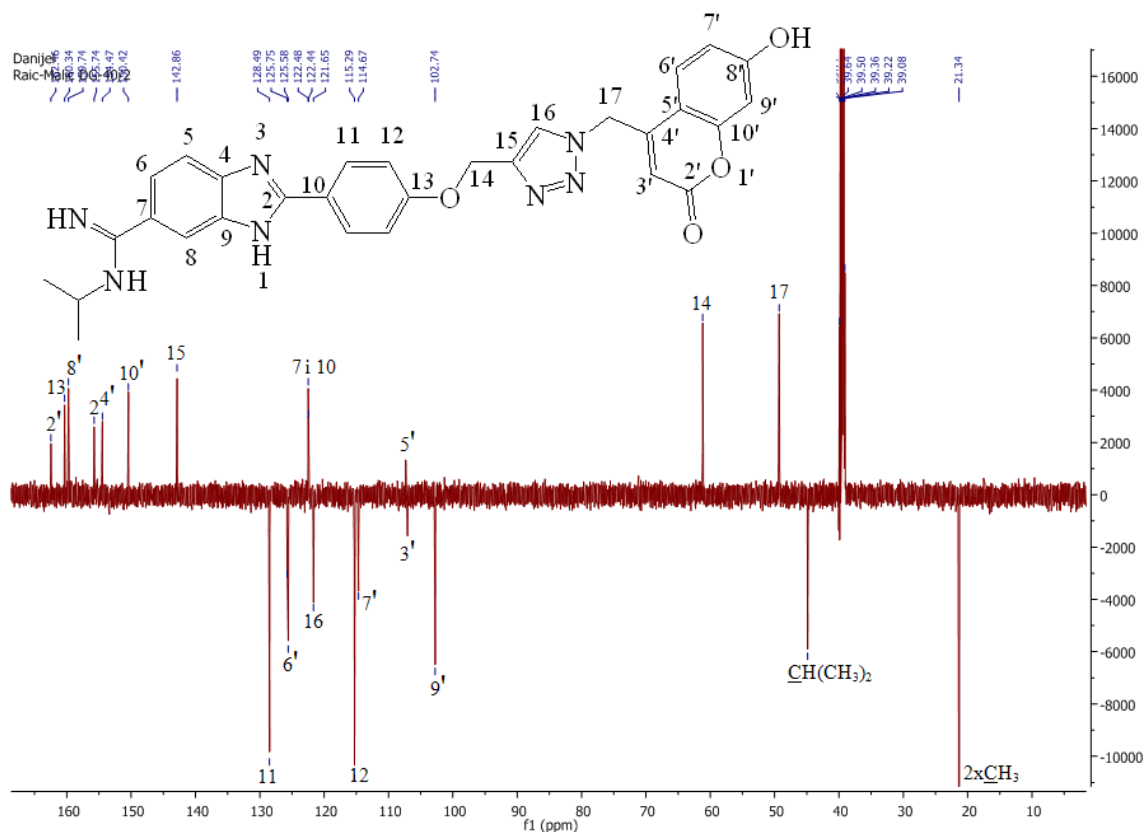
4.2. Spektroskopska karakterizacija novopripremljenih spojeva ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijom

Strukture spojeva **1-22** potvrđene su na temelju kemijskih pomaka, veličine signala, veličine i multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega. U ^1H NMR spektru spoja **1** prisutni su signali za protone kumarinskog prstena (H-3', H-6', H-7' i H-9'), benzimidazolnog prstena (H-5, H-6 i H-8) i fenilnog prstena (H-11 i H-12) (Slika 12.). Važno je uočiti signal za proton H-16 triazolnog prstena na 8,37 ppm. Jasno su vidljivi signali izopropilne skupine amidina na 4,02 i 1,30 ppm supstituirane u položaju C-7 benimidazolnog prstena.

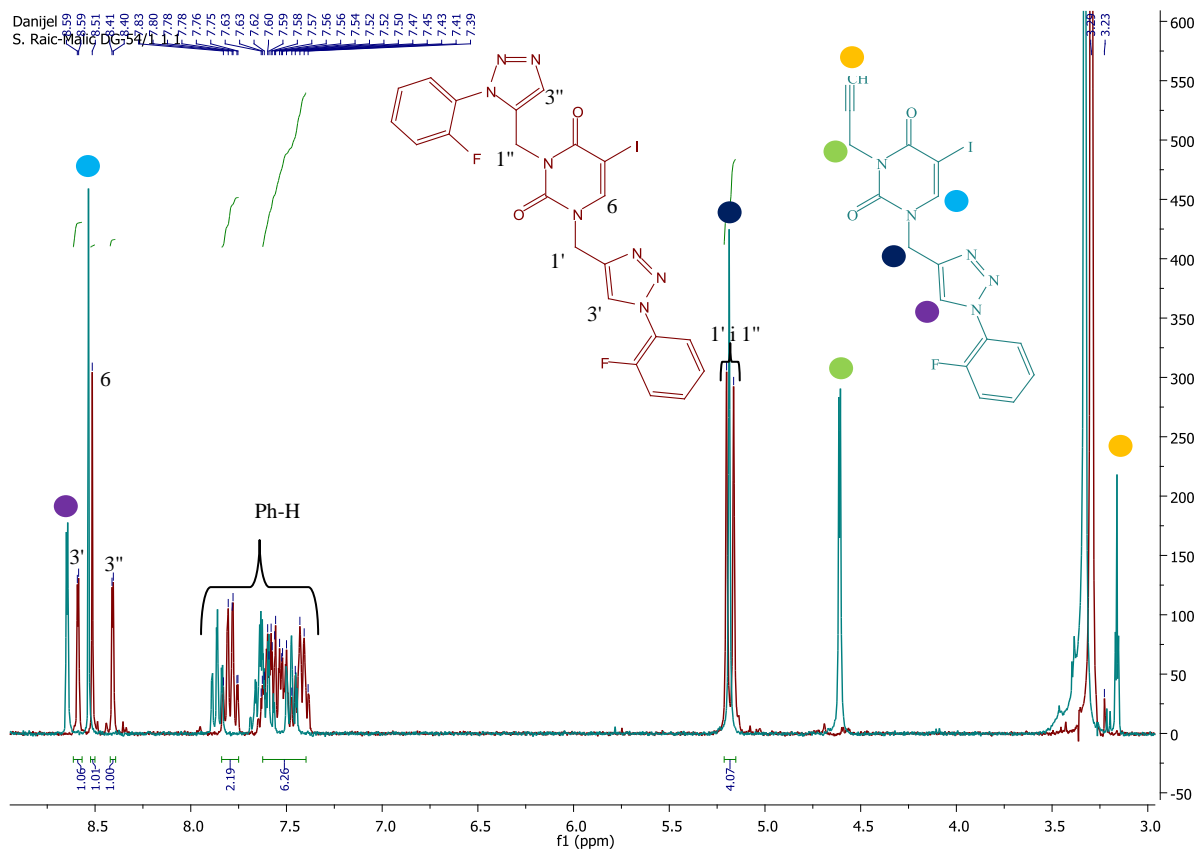


Slika 12. ^1H NMR spektar spoja **1**

U spektru ^{13}C NMR spoja **1**, jasno su vidljivi signali koji odgovaraju ugljikovim atomima 1,2,3-triazolnog prstena na C-15 (142,86 ppm) i C-16 (121,65 ppm) te signali ugljikovih atoma kumarinskog, benzimidazolnog i fenilnog prstena koji odgovaraju pretpostavljenoj strukturi (Slika 13.). Za spoj **7** su vidljivi protoni alkinilnog lanca u N-1 položaju pirimidina te N-3 proton koji se nalazi na 11,90 ppm dok kod spoja **8** nema signala na 11,90 sto upućuje da je dobiven disupstituirani spoj gdje je na položajima N-1 i N-3 vezan alkinilni lanac.



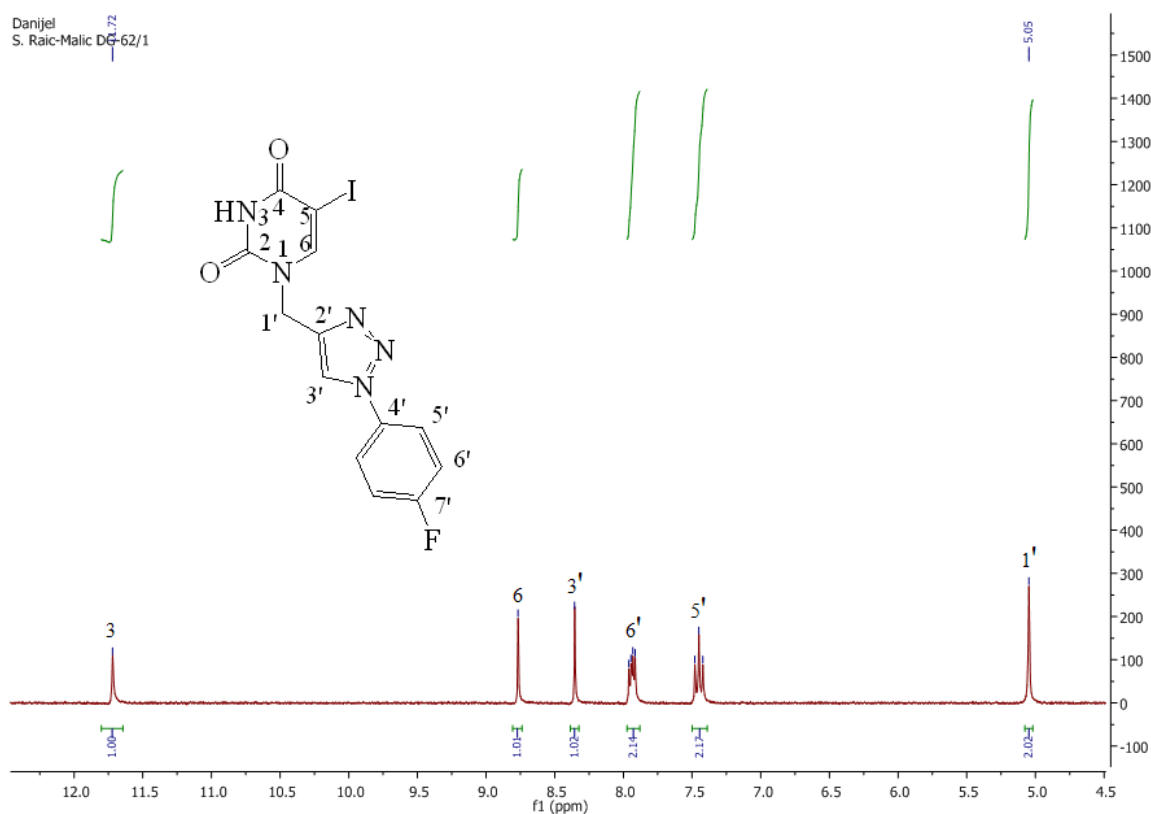
Slika 13. ^{13}C NMR spektar spoja 1



Slika 14. Usporedba spektara ^1H NMR spojeva 9 i 10.

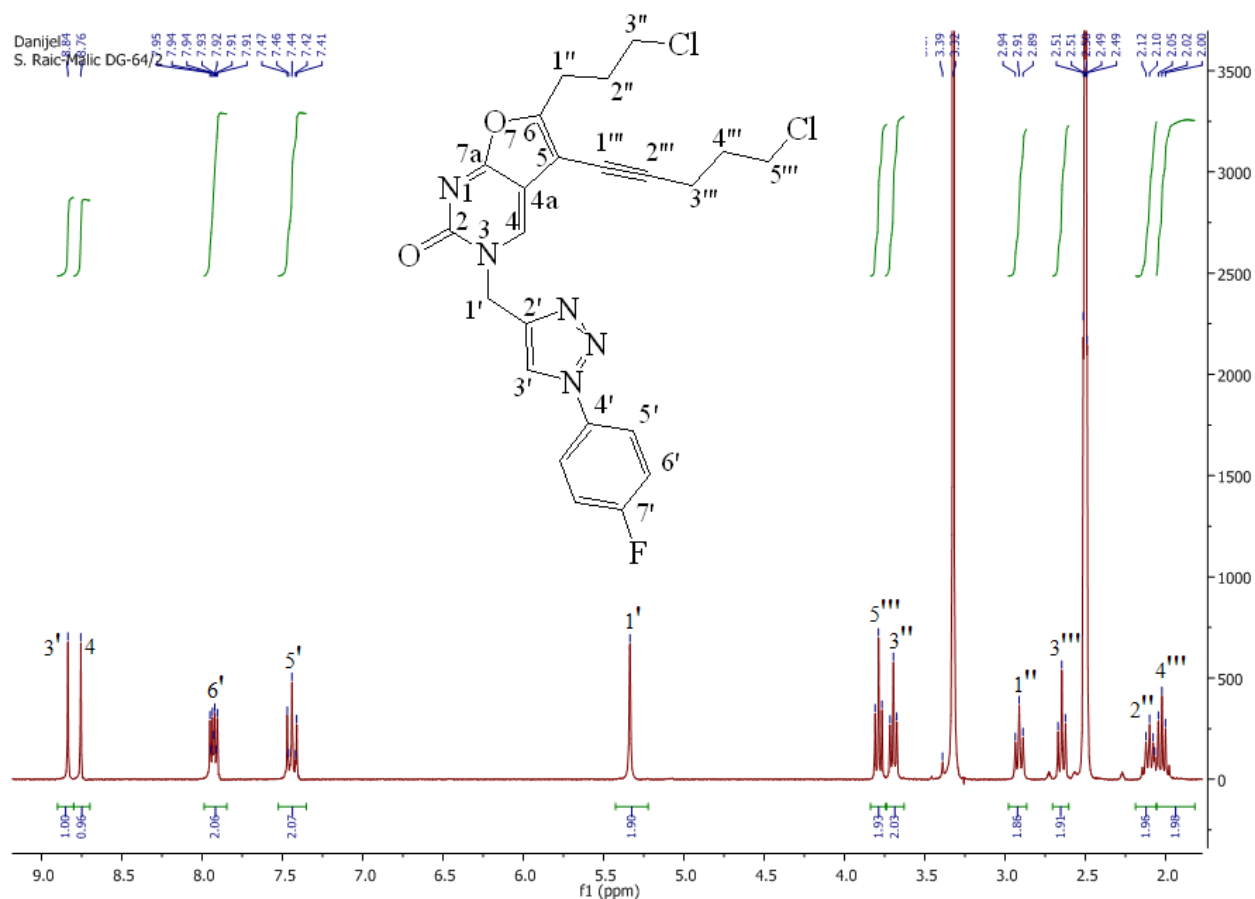
Iz usporedbe spektara ^1H NMR spojeva **9** i **10** (Slika 14.) vidljivo je da spoj **9** posjeduje dvije 1,2,3-triazolne skupine što pokazuju signali na 8,59 ppm (H-3') i 8,41 ppm (H-3''). Kod spoja **10** prisutan je signal na 8,61 ppm koji odgovara protonu 1,2,3-triazolnog prstena te dublet od 2H na 4,57 ppm i triplet od 1H na 3,13 ppm koji dokazuju da je propargilni lanac vezan na N-3 položaj pirimidinske jezgre. Spektri ^1H -NMR za spojeve **12** i **14** sadrže karakteristične signale za alkinilni lanac te je prisustvo triazolnog prstena u molekuli potvrđeno karakterističnim signalom H-3' u aromatskom području spektra.

U ^1H -NMR spektru novopripravljenog N-1 supstituiranog hibrida 1,2,3-triazola i pirimidina **16** vidljiv je signal protona u području nižih polja na 8,36 ppm koji je pripisan protonu H-3' 1,2,3-triazolnog prstena (Slika 15.). Također su u spektrima prisutni su protoni fenilnog prstena (7,94 i 7,45 ppm). Vidljiv je i singlet od 1H na 11,72 koji odgovara NH protonu pirimidina.

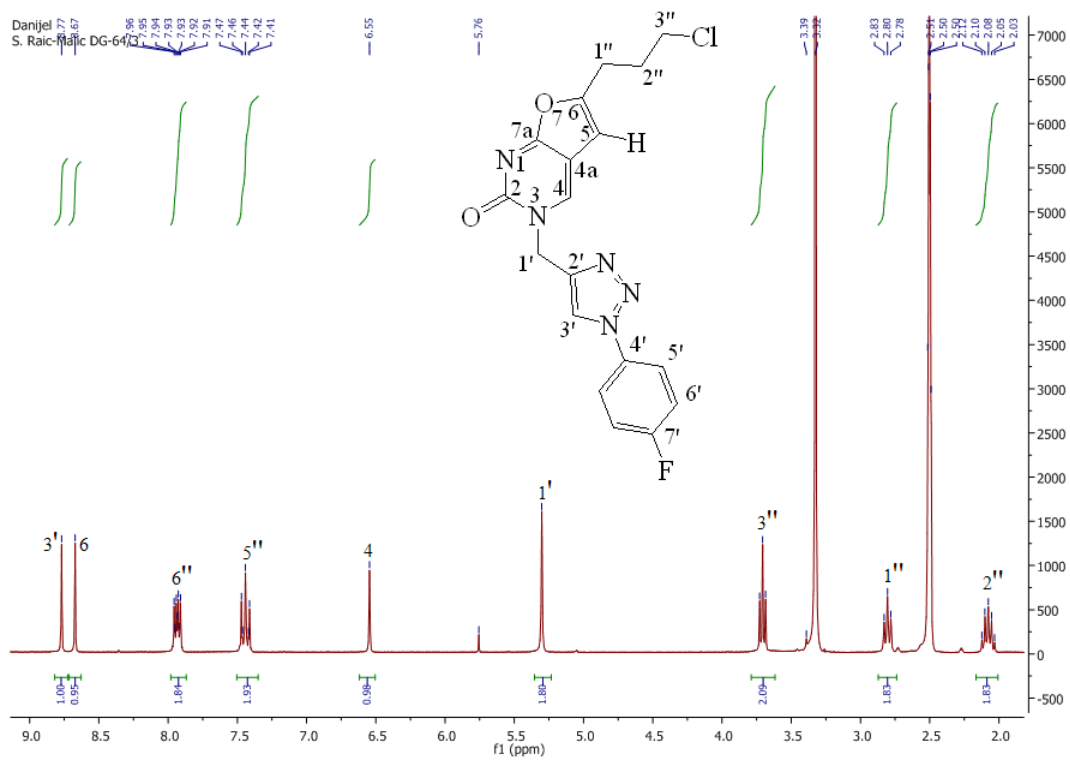


Slika 15. ^1H NMR spektar spoja **16**

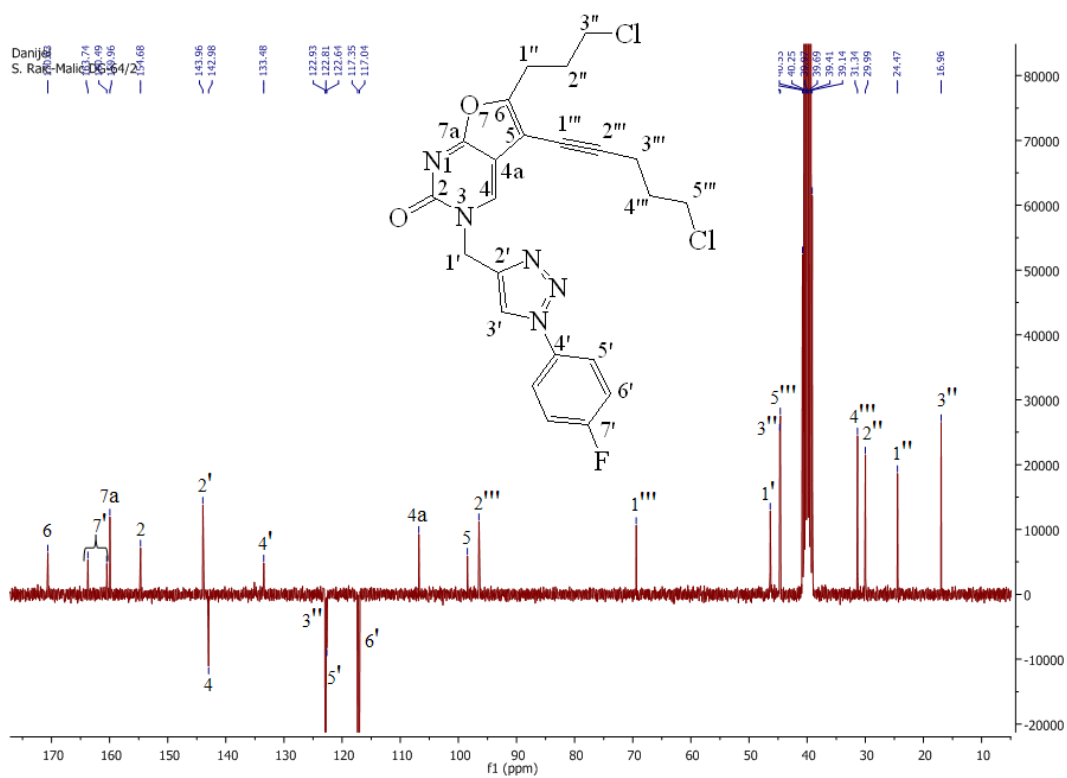
Na spektrima NMR-a, uočeni su svi signali koji odgovaraju pretpostavljenoj strukturi novopripravljenog 6- supstituiranog furo[2,3-*d*]pirimidina **19b**, te 5,6-disupstituiranog furo[2,3-*d*]pirimidinskog derivata **19a** dobivenih Sonogashira-inom reakcijom. Kod oba spoja **19a** i **19b** u položaju C-6 vidljivi su signali za vodikove atome alkilnih grupa (H-1''-3'') u području viših polja. Glavna razlika između ova dva spoja je signal intenziteta 1 H, koji odgovara pirolnom protonu (H-5) na 6,5 ppm-a koji ukazuje na nastajanje pirolo[2,3-*d*]pirimidinskih derivata i potvrda je da dolazi do zatvaranja furanskog prstena. Kod spoja **19a** taj položaj supstituiran je još jednim alkinilnim lancem pa vidimo udvostručene signale. U spektru ¹³C-NMR spoja **19a**, jasno su vidljivi signali koji odgovaraju ugljikovim atomima etina na C-1''' (69,40 ppm) i C-2''' (96,46 ppm).



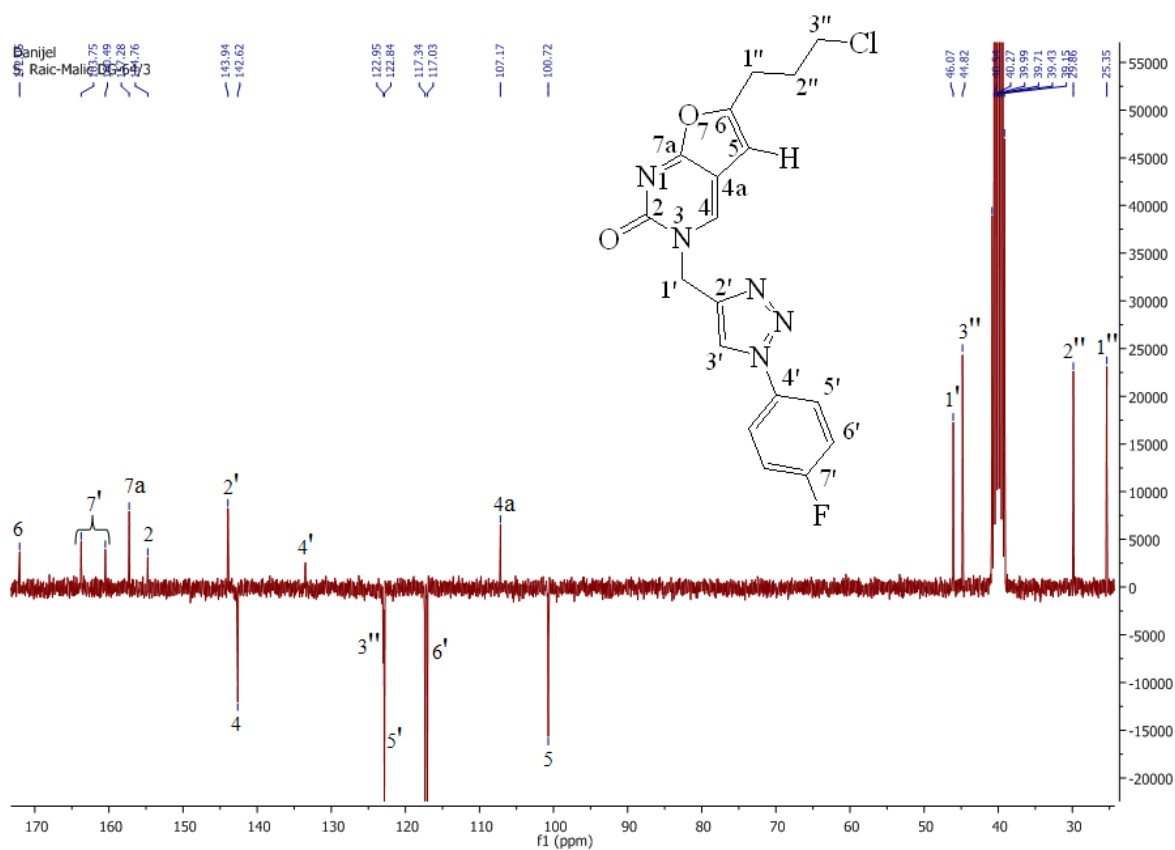
Slika 16. ¹H NMR spektar spoja **19a**



Slika 17. ^1H NMR spektar spoja 19b



Slika 18. ^{13}C NMR spektar spoja 19a



Slika 19. ^{13}C NMR spektar spoja **19b**

Analizom spektara ^1H NMR na temelju kemijskih pomaka, veličine signala i multipliciteta sprega spin-spin između jezgara H i H potvrđena je struktura spojeva **20** i **21**. Vidljiva je razlika u pomacima metilenskih protona ovisno o skupini na kraju lanca. Za spoj **20** su vidljivi protoni 6-klor-7-dezapurininskog prstena u aromatskom području te dodatni signali u aromatskom području od 1,2,3-triazolnog i dodatnog benzenskog prstena.

5. ZAKLJUČCI

- U ovom je radu provedena sinteza novih potencijalno biološki aktivnih hibrida 1,2,3-triazola i dušikovih heterocikla: benzimidazola i pirimidina Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom terminalnih alkina i azida kataliziranom bakrom. Reakcije ciljanih hibrida provedene su reakcijama potpomognutim mikrovalovima.
- Hibridi benzimidazola i 1,2,3-triazola (**1-5**) pripremljeni su regioselektivnom „click“ reakcijom kumarinskog azida, odabranih aromatskih azida i alkinilnih derivata benzimidazola kojim su nastali 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni derivati.
- Hibridi *N*-1,*N*-3-disupstituiranog pirimidina i 1,2,3-triazola (**9**, **11**, **13** i **15**) sintetizirani su s iskorištenjem reakcije 11,2 – 99,4 %, dok su hibridi *N*-1 supstituiranog *N*-3-propargilnog pirimidina i 1,2,3-triazola (**10**, **12** i **14**) dobiveni s iskorištenjem od 13,4 – 28,7%.
- Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja *N*-1 triazolnih derivata 5-joduracila (**16** i **17**) i odabranih terminalnih alkina pomoću paladija kao katalizatora, CuI kao ko-katalizator i *N,N*-dizopropiletanilamina sintetizirani su biciklički 6-supstituirani (**18b** i **19b**) i 5,6-disupstituirani furo[2,3-*d*]pirimidinski (**18a** i **19a**) derivati.
- „Click“ reakcijom 7-(2-azidoetil)-4-kloro-7H-pirolo[2,3-*d*]pirimidina (**21**) i 4-kloro-*N*-(prop-2-inil)benzensulfonamida dobiven je 1,2,3-triazolni derivat **22** u iskorištenju od 85,2%.
- Novopripremljenim spojevima potvrđena je struktura primjenom spektroskopije ¹H i ¹³C NMR.
- Antiproliferativna ispitivanja novih spojeva na zloćudne stanice tumora su u tijeku.

6. LITERATURA

1. Dastan, A.; Kulkarni, A.; Torok, B. *Green Chem.*, 2012, **14**, 17-37.
2. Haider, S.; Alam, M. S.; Hamid, H. *Inflamm. Cell Signal*, 2014; **1**, e95.
3. Chen, M. D.; Lu, S. J.; Yuag, G. P.; Yang, S. Y.; Du, X. L. *Heterocyclic. Comm.*, 2000, **6**, 421–426.
4. Sherement, E. A.; Tomanov, R. I.; Trukhin, E. V.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Org. Chem.*, 2004, **40**, 594–595.
5. Hafez, H. N.; Abbas, H. A.; El-Gazzar, A.R. *Acta. Pharm.*, 2008, **58**, 359–378.
6. Banu, K. M.; Dinaker, A.; Ananthnarayan, C. *Indian. J. Pharm. Sci.*, 1999, **61**, 202–205.
7. Gujjar, R.; Marwaha, A.; White, J.; White, L.; Creason, S.; Shackelford, D. M.; Baldwin, J.; Charman, W. N.; Buckner, F. S.; Charman, S.; Rathod, P. K.; Phillips, M. A. *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 1864–1872.
8. Johns, B. A.; Weatherhead, J. G.; Allen, S. H.; Thmpson, J. B.; Garvey, E. P.; Foster, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 1802–1806.
9. Manfredini, S.; Vicentini, C. B.; Manfrini, M.; Bianchi, N.; Rustigliano, C.; Mischianti, C.; Gambari, R. *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, **8**, 2343–2346.
10. Duran, A.; Dogan, H. N.; Rollas, H. *Farmaco.*, 2002, **57**, 559–564.
11. Kharb, R.; Sherma, P. C.; Yar, M. S. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2011, **26**, 1–21.
12. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, **10**, 51-68
13. Von Angerer, S., *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag KG, 2004., 379–80.
14. Mishra, R.; Tomar, I. *IJPSSDR*, **2**, 2011, 758–62.
15. Futterman, S. *J. Biol. Chem.*, **228**, 1957, 1031–35.
16. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless. K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004-2021.
17. Dag, A.; Durmaz, H.; Kirmizi, V.; Hizal, G.; Tunca. U. *Polym. Chem.*, 2010, **1**, 621–623; Xiong, X. Q.; Xu, Y. H. *Polym. Bull.*, 2010, **65**, 455-463; Li, Y.; Michinobu, T. *Polym. Chem.*, 2010, **1**, 72-74.
18. Lutz, J.-F.; Zarafshani Z. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2008, **60**, 958–970.
19. P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, **39**, 2632-2657.
20. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; van der Eycken, E. *Org. Lett.*, 2004, **6**, 4223-4225.
21. Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 3192-3193.

22. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. J. *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3057-3064; Rostovstev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, B. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596-2599.
23. Dog, A.; Durman, H.; Kirmizi, V.; Hizal, G.; Tunca, V. *Polym. Chem.*, 2010, **1**, 621-623.
24. Mintas, M.; Raić-Malić, S. *Medicinska kemija*, Medicinska naklada, 2009.
25. Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, **16**, 3289–3306.
26. Hou, J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P. G. *Expert Opin. Drug Discov.*, 2012, **7**, 489-501.
27. Zhou, C. H.; Wang, Y. *Curr. Med. Chem.*, 2012, **19**, 239-280.
28. Hakimian, S.; Cheng-Hakimian, A.; Anderson, G. D.; Miller, J.W. *Expert Opin Pharmacother.*, 2007, **8**, 1931–40.
29. Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2696-2718.
30. Lenda, F.; Guenoun, F.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 805-808.
31. Agrofoglio, L.A; Gillaizeau, I.; Saito, Y. *Chem. Rev.*, 2003, **203**, 1875–1916.
32. Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5084–5121.
33. Samantaray, M.K.; Shaikh, M.M.; Ghosh, P. *J. Organomet. Chem.*, 2009, **694**, 3477–3486.
34. Agrofoglio, L.A. *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1875–1881.
35. Zrinski, I.; Eckert-Maksić, M. *Kem. Ind.*, 2005, **54 (11)**, 469–476.
36. Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron Lett.*, 2009, **65**, 3325-3355.
37. Lindström, P. *Tetrahedron Lett.*, 2001, **57**, 9225-9236.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 17. ožujka 1990. godine. Osnovnu školu završio sam u Zagrebu, a potom sam upisao i završio Prirodoslovnu školu Vladmira Preloga smjer Kemijski tehničar. U četvrtom razredu sam sudjelovao na državnom natjecanju iz kemije u kategoriji samostalni rad na kojem sam osvojio četvrto mjesto. Nakon što sam maturirao s odličnim uspjehom, 2008. godine upisao sam Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Primijenjena kemija. Godine 2013. upisao sam diplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer – primijenjena organska kemija. Od 2012. godine bavim se organskom sintezom na znanstvenom projektu razvoja novih molekula kao antitumorskih agensa na Zavodu za organsku kemiju u laboratoriju prof. dr. sc. Silvane Raić-Malić. U akademskoj godini 2013/2014 dobio sam rektorovu nagradu za najbolji studentski rad pod nazivom „Sinteza, kristalografska analiza i citostatska djelovanja C-5 heteroarilnih i alkinilnih *N*-acikličkih pirimidinskih nukleozidnih analoga. Od ožujka do lipnja 2015 godine radio sam na istraživačkom projektu na sveučilištu u Groningenu (Nizozemska) u grupi prof. Harutyunyan gdje sam se bavio razvojem višenamjenskih kiralnih liganada za enantioselektivnu sintezu. Do sada prisustvovao sam na tri strane i tri domaće konferencije s plakatnim izlaganjem te jednim usmenim izlaganjem rezultata. Koautor sam članka objavljenog u časopisu *J. Mol. Struct.* 1039 (2013) 160-166.

Popis znanstvenih radova:

1. A. Meščić, D. Glavač, A. Osmanović, D. Završnik, M. Cetina, D. Makuc, J. Plavec, S. M. Ametamey, S. Raić-Malić, *N-alkylated and O-alkylated Regioisomers of 5-(Hydroxyalkyl)pyrimidines: Synthesis, Structural and Conformational Study*, *J. Mol. Struct.* **1039** (2013) 160–6.

Popis posterskih priopćenja:

1. Glavač, Danijel; Meščić, Andrijana; Raić-Malić, Silvana; *Sinteza C-5 supstituiranih N-dihidroksiizobutilnih derivata pirimidina reakcijama kataliziranim paladijem*, X. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, RH, **2014** (poster, sažetak).
2. Meščić, Andrijana; Glavač, Danijel; Raić-Malić, Silvana; *Sinteza i biološka ispitivanja C-5 supstituiranih N-dihidroksiizobutilnih derivata pirimidina*, IX. susret mladih kemijskih inženjera "Nove tehnologije i transfer znanja", Zagreb, RH, **2012** (poster, sažetak).