

# "One-pot" sinteza novih derivata benzotiazola

---

Žuža, Nika

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:888216>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Nika Žuža

# ZAVRŠNI RAD

Zagreb, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Nika Žuža

„One-pot“ sinteza novih derivata benzotiazola

ZAVRŠNI RAD

Mentor: izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

Članovi povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

Dr. sc. Andrijana Meščić Macan

Doc. dr. sc. Dajana Kučić Grgić

Zagreb, srpanj 2019.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu u sklopu projekta IP-2018-01-4682 Hrvatske zaklade za znanost.

## SAŽETAK

U ovom radu opisana je „one-pot“ sinteza 6-(4-aril/alikl-1,2,3-triazolil)-2-arilbenzotiazola, u jednoj reakcijskoj posudi bez izolacije međuprodukata. 6-azido derivati benzotiazola nastaju *in situ* reakcijom 6-amino-2-arilbenzotiazola s *tert*-butilnitritom i TMSN<sub>3</sub>. Klik reakcijom kataliziranom bakrom nastalih 6-azidobenzotiazola i odgovarajućih terminalnih alkina priređeni su derivati benzotiazola supstituirani u položaju 2 arilnim supstituentom i 4-supstituiranim 1,2,3-triazolnim prstenom u položaju 6. Strukture svih novopriravljenih spojeva potvrđene su <sup>1</sup>H-NMR spektroskopijom.

## SUMMARY

This paper describes "one- pot" synthesis of 6- (4-aryl /alkyl-1,2,3-triazolyl) -2-arylbenzothiazole in one reaction vessel without isolation of the intermediates. 6-azido benzothiazole derivatives are synthesized *in situ* by reaction of 6-amino-2-arylbenzothiazole with *tert*-butylnitrite and TMSN<sub>3</sub>. Copper catalyzed click reaction of 6-azidobenzothiazole and corresponding terminal alkynes gave benzothiazole derivatives substituted at position 2 with aryl substituents and with 4-substituted 1,2,3-triazole ring at position 6. The structures of all novel compounds were confirmed by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy.

# SADRŽAJ

1	UVOD.....	7
2	OPĆI DIO .....	8
2.1	BENZTIAZOL.....	8
2.2	KEMIJA BENZTIAZOLA.....	9
2.2.1	REAKTIVNOST BENZTIAZOLA .....	10
2.2.2	SINTEZA BENZTIAZOLA .....	11
2.3	BIOLOŠKO DJELOVANJE DERIVATA BENZTIAZOLA .....	24
2.3.1	ANTITUMORSKO DJELOVANJE DERIVATA BENZTIAZOLA .....	25
2.3.2	ANTIBAKTERIJSKO DJELOVANJE DERIVATA BENZTIAZOLA .....	28
2.3.3	PROTUUPALNO DJELOVANJE DERIVATA BENZTIAZOLA .....	31
2.3.4	ANTIVIRUSNO DJELOVANJE DERIVATA BENZTIAZOLA .....	33
2.4	KLIK KEMIJA .....	34
2.4.1	HUISGENOVA 1,3-DIPOLARNA CIKLOADICIJA .....	36
2.4.2	BAKROM KATALIZIRANA AZID-ALKIN CIKLOADICIJA.....	37
2.5	TRIAZOL KAO FARMAKOFOR .....	38
2.6	„ONE-POT“ REAKCIJE.....	40
3	EKSPERIMENTALNI DIO.....	42
3.1	OPĆE NAPOMENE .....	42
3.2	PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA.....	43
3.3	SINTEZA SPOJEVA .....	44
4	REZULTATI I RASPRAVA .....	48
4.1	SINTEZE SPOJEVA.....	48
4.2	STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA SPOJEVA <sup>1</sup> H-NMR SPEKTROSKOPIJOM.....	49
5	ZAKLJUČAK .....	56
6	LITERATURA.....	57

# 1 UVOD

Medicinska kemija je interdisciplinarna znanost koja, osim kemije, također uključuje aspekte bioloških, medicinskih i farmaceutskih znanosti. Usmjeren je na pronalaženje, dizajn, identifikaciju i pripremu biološki aktivnih spojeva, proučavanje njihovog metabolizma, te tumačenje njihove aktivnosti na molekularnoj razini. Konačno, medicinska kemija omogućuje otkrivanje i optimizaciju kandidata za nove lijekove s ciljem rješavanja nezadovoljenih medicinskih potreba.[1] Napredak u analitičkim tehnikama i računalnim tehnologijama uvelike je proširio mogućnosti medicinske kemije s ciljem sinteze novih biološki aktivnih spojeva velike strukturne raznolikosti.

Kemijsko i biološko istraživanje heterocikličkih spojeva dugo je vremena vrlo zanimljivo područje u medicinskoj kemiji. Brojni heterociklički derivati koji sadrže dušik i sumpor jedinstveni su i svestrane su strukture u istraživanju lijekova. Benzotiazol je jedan od najvažnijih heterocikala koji je pobudio interes mnogih znanstvenika zbog svoje strukturne raznolikosti i bioloških svojstava uključujući antitumorska, antibakterijska, antifungalna, antituberkulozna, antimalarijska, antivirusna, protuupalna. [2]

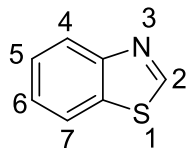
Klik kemija je područje kemije koje obuhvaća jednostavne i selektivne reakcije koje se mogu odvijati u vodi ili drugim neštetnim zelenim otapalima, te su široko rasprostranjene u biotehnologiji, kemiji materijala i polimera i u medicinskoj kemiji. Od svih klik reakcija, bakrom katalizirana 1,3-dipolarna Huisgenova reakcija cikloadicije terminalnih alkina i azida je nedvojbeno jedna od najvažnijih reakcija za sintezu 1,2,3-triazolnog prstena, koji je u medicinskoj kemiji zastupljen kao farmakofor u brojnim biološki aktivnim molekulama.



## 2 OPĆI DIO

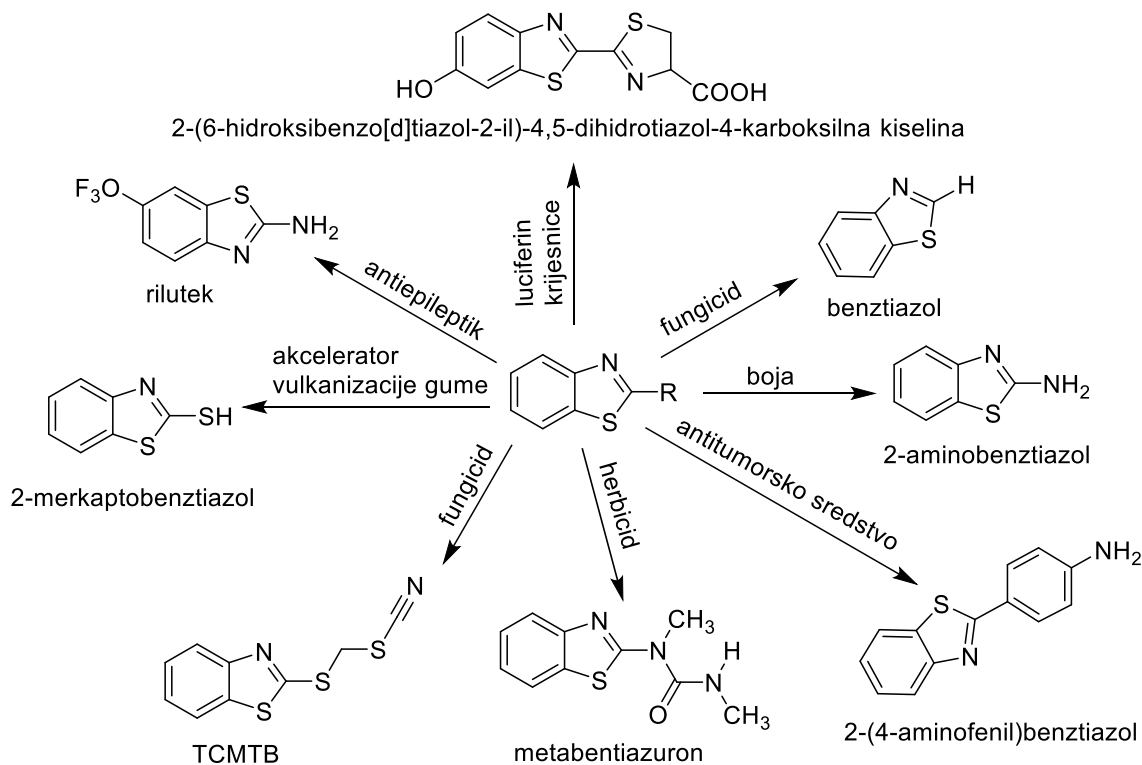
### 2.1 BENZTIAZOL

Benzotiazol je heterociklički aromatski spoj građen od 7 atoma ugljika, te heteroatoma dušika i sumpora (Slika 1).



Slika 1. Struktura benzotiazola

Benzotiazol i njegove derivate možemo pronaći u luciferinu krijesnice, vitaminu B, kao sastojke aroma čaja, te u brusnicama. Benzotiazol, također, proizvode gljive *Polyporus Frondosus* i *Aspergillus clavatus*. [3]

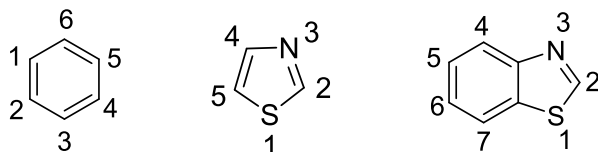


Shema 1. Derivati benzotiazola i njihove primjene

S druge strane, benzotiazol i njegovi derivati se između ostalog koriste kao slimicidi (sredstva protiv nastajanja sluzi) u industriji papira i pulpe, kao fungicidi, herbicidi ili kao algicidi. Također se primjenjuju u automobilima kao inhibitori korozije u rashladnoj vodi i antifrizu. Najčešće se koriste kao akceleratori procesa vulkanizacije u proizvodnji gume, katalizirajući stvaranje sulfidnih veza između nezasićenih polimera, kako bi se dobio elastičan i umreženi materijal. Na Shemi 1 prikazani su neki derivati benzotiazola i njihove primjene.

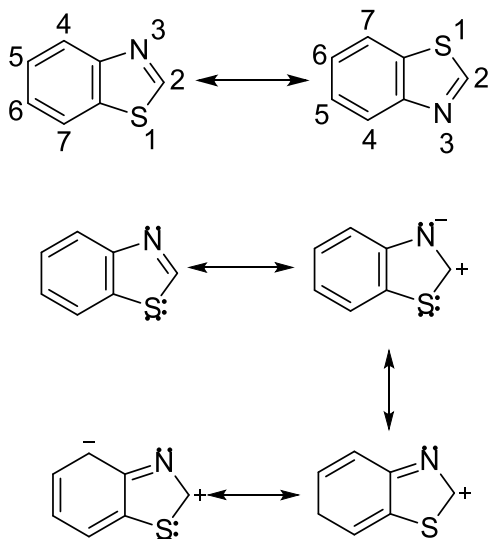
## 2.2 KEMIJA BENZOTIAZOLA

Benzotiazol je heterociklički spoj građen od kondenziranog benzenskog i tiazolnog prstena (Slika 2).



Slika 2. Strukture benzena, tiazola i benzotiazola

Struktura benzotiazola može se prikazati dvjema ekvivalentnim rezonantnim strukturama, no također su definirane i ostale rezonantne strukture benzotiazola (Shema 2.)

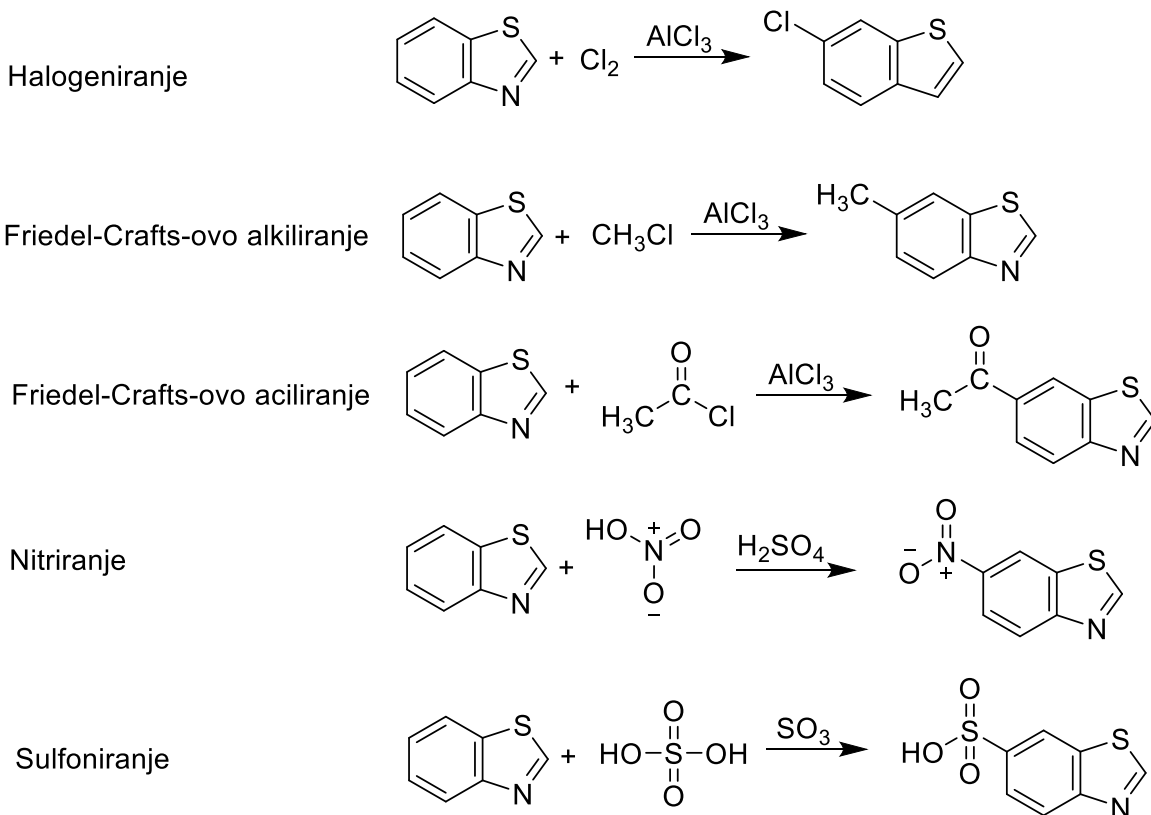


Shema 2. Rezonantne strukture benzotiazola

Kvantno-mehanički proračuni Pullmana i Metzgera su se dobro slagali s prethodno navedenim rezonantnim strukturama.

### 2.2.1 REAKTIVNOST BENZTIAZOLA

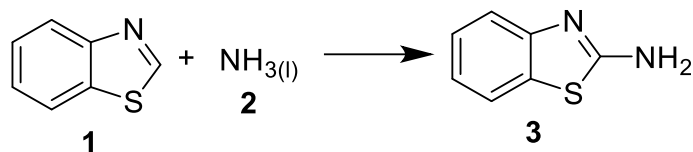
Kemijska svojstva benzotiazola, poput reaktivnosti položaja 2, mogu se objasniti pomoću rezonantnih struktura. Tako primjerice 2-halobenzotiazol podliježe reakcijama nukleofilne supstitucije. Na reaktivnost utječe niska bazičnost amino skupine 2-aminobenzotiazola, te metilna skupina 2-metilbenzotiazola. Reakcije elektrofilne supstitucije odvijaju se najprije na položaju 6, zatim na 4 i 7 (Shema 3).



Shema 3. Elektrofilna aromatska supstitucija benzotiazola

Neka od glavnih obilježja strukture benzotiazola i njegove reaktivnosti su:

1. Benzotiazol je planarna heterociklička aromatska molekula koja je stabilnija od tiazola.
2. Položaj 2 na benzotiazolu je reaktivniji u odnosu na isti položaj molekule tiazola, što je posljedica veće sposobnosti heterocikličkog prstena da odvuče elektrone. Na primjer, reakcijom benzotiazola (**1**) i tekućeg amonijaka (**2**), nastaje 2-aminobenzotiazol (**3**) (Shema 4), dok tiazol ne reagira. Općenito, skupine poput metilne, karboksilne, cijanidne, hidroksilne, tiolne, amino te halogena na položaju 2 benzotiazola su reaktivnije nego kod tiazola.[14]



Shema 4. Sinteza 2-aminobenzotiazola

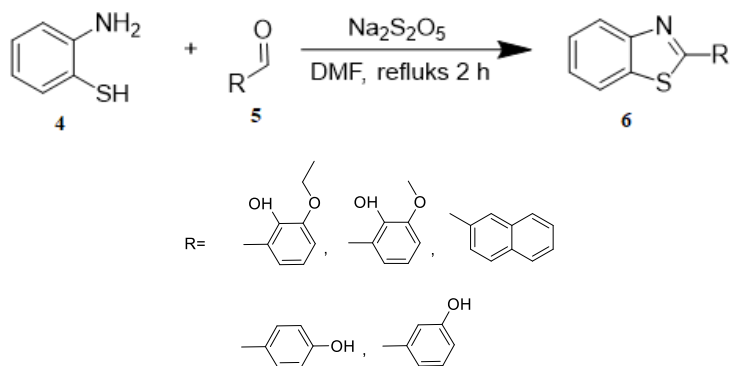
- Elektron-odvlačeći heteroatomi tiazolnog prstena su dušik i sumpor, a dušik više odvlači elektrone u odnosu na atom sumpora.
- Za razliku od tiazola koji ne podliježe reakcijama elektrofilne supstitucije, benzotiazol podliježe elektrofilnom napadu na benzenskom dijelu benzotiazola na položajima 6 i 4, čak i u blagim uvjetima, posebno ako se na položaju 2 nalazi elektron-donorska skupina.

## 2.2.2 SINTEZA BENZTIAZOLA

Neke od najčešćih sinteza benzotiazolnog prstena su kondenzacija o-aminotiofenola s aldehydima, kiselinama, alkoholima i aminima, reakcijama kataliziranim metalom, sinteza iz tioformanilida, anilina i iz tiouree te korištenjem Weinrebvog amidnog reagensa.

### 1. Kondenzacija o-aminotiofenola s aldehydima

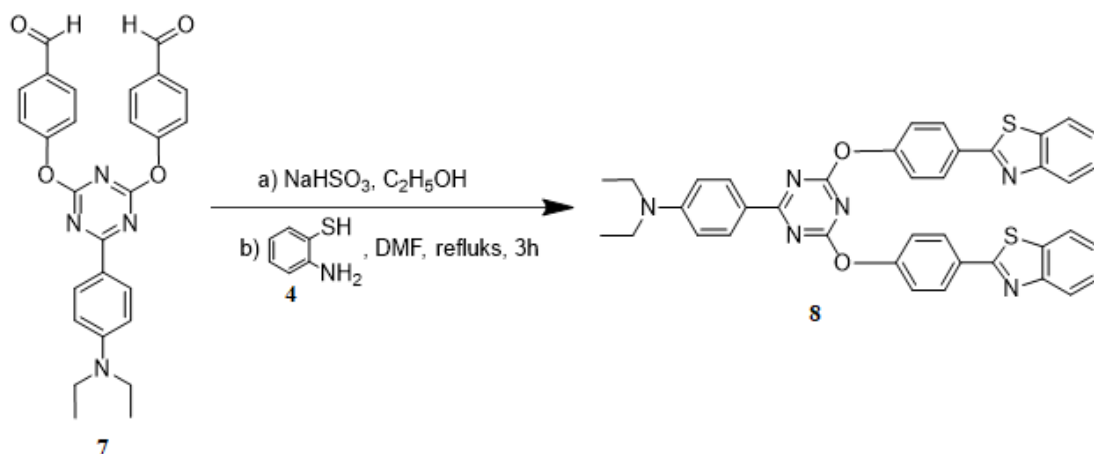
Kondenzacijom 2-aminotiofenola (4) i supstituiranih aromatskih aldehyda (5) u *N,N*-dimetilformamidu (DMF) i uz natrijev metabisulfit (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) sintetizirani su 2-supstituirani benzotiazoli (6) (Shema 5).[24]



Shema 5. Sinteza benzotiazola kondenzacijom aminotiofenola i supstituiranih aldehyda

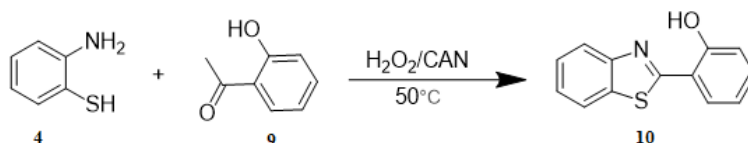
Nadalje, na sličan je način sintetiziran derivat benzotiazola 8 u iskorištenju od 74% reakcijom aromatskog aldehyda 7, (((diethylaminofenil)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis-(oksi))dibenzaldehida

(DIPOD), u otopini NaHSO<sub>3</sub> i etanola pri sobnoj temperaturi s *o*-aminotiofenolom (**4**) u dimetilformamidu (DMF) (Shema 6).[24]



Shema 6. Sinteza benzotiazola iz aldehida, uz aminotiofenol

Derivat benzotiazola **10** pripravljen je reakcijom arilnog aldehida (**9**) i *o*-aminotiofenola (**4**) uz 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i cerijev amonijev nitrat (NH<sub>4</sub>CeNO<sub>2</sub>) u acetonitrilu pri 50°C (Shema 7).[24]



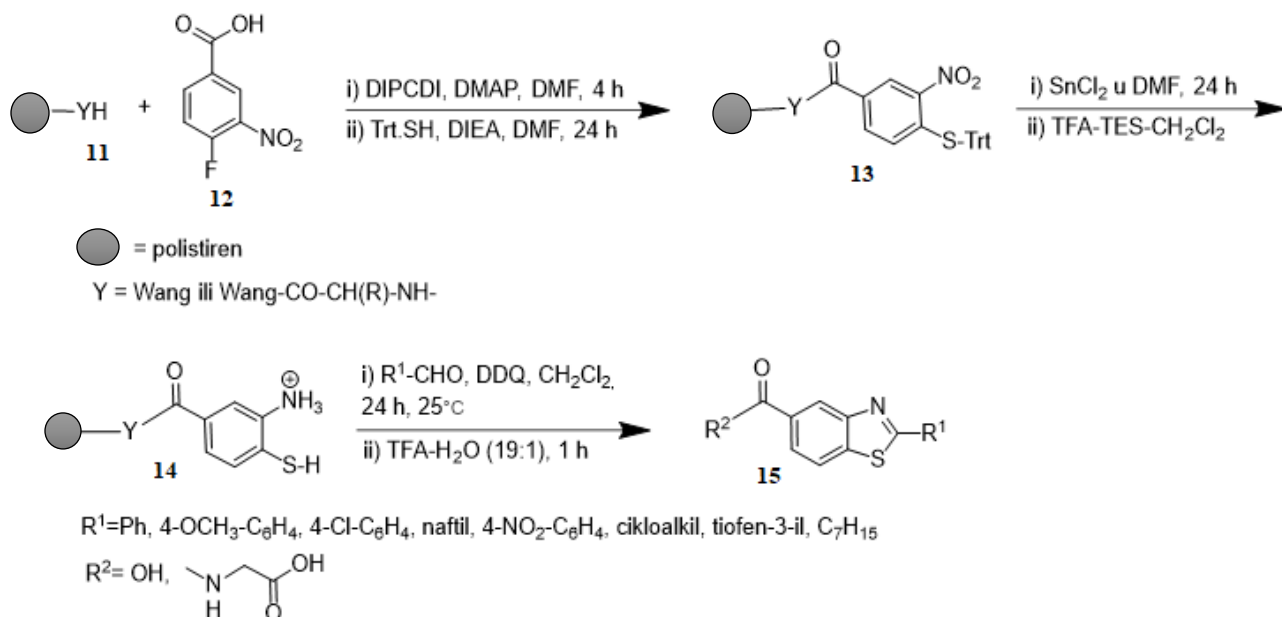
Shema 7. Sinteza derivata benzotiazola reakcijom aminotiofenola i aldehida

Osim toga, 2-supstituirani derivati benzotiazola (**10**), također su sintetizirani iz supstituiranog aldehida i *o*-aminotiofenola u prisutnosti različitih katalizatora i reakcijskih uvjeta kao što su:

- montmorilonit, SiO<sub>2</sub>/grafit; MW, *p*-TsOH
- dietil-bromfosfonat/*tert*-butil-hipoklorit/acetonitril
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/HCl /etanol
- AcOH/zrak/MW
- pekarski kvasac/diklormetan.

Supstituirani benzotiazoli (**15**) su u visokom iskorištenju priređeni reakcijom u čvrstoj fazi iz 4-fluor-3-nitrobenzojeve kiseline (**12**) koja je vezana na nosivu Wang smolu (**11**) pomoću *N,N'*-

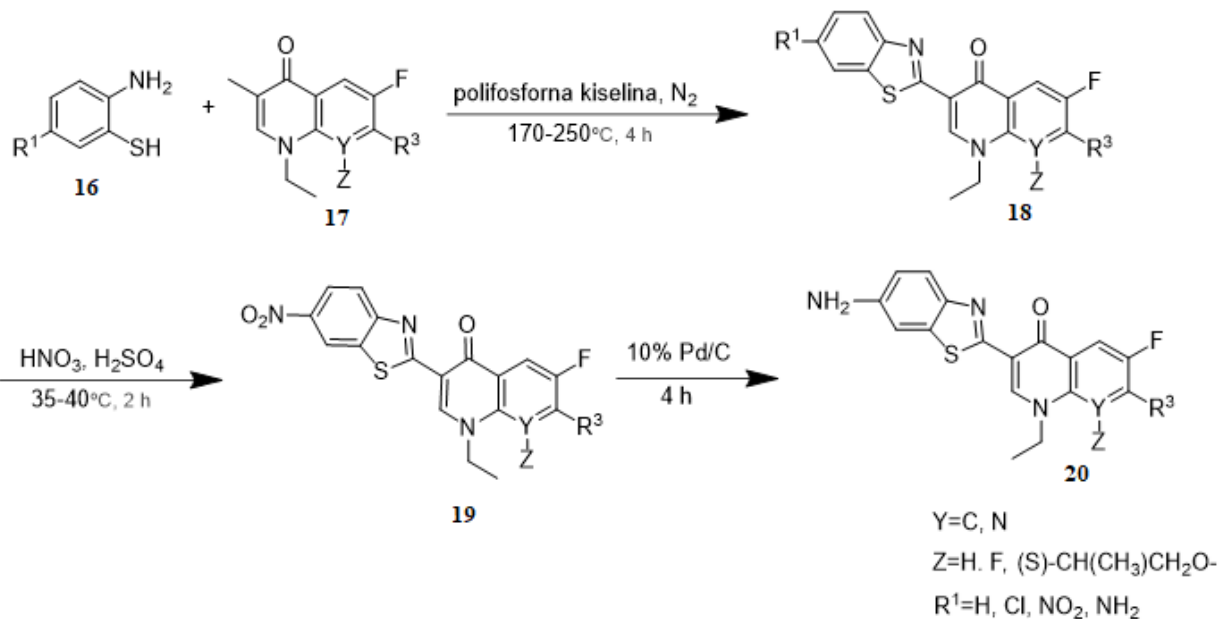
diizopropilkarbodiimida (DIPCDI) i 4-(dimetilamino) piridina (DMAP) u dimetilformamidu (Shema 8). Zatim je pripravljen intermedijer **13** sa sumpornom skupinom koja je uvedena nukleofilnom aromatskom supstitucijom aril-fluorida s trifenilmerkaptanom (Trt-SH) u DMF-u, u prisutnosti *N,N*-diizopropiletilamina (DIEA), nakon čega slijedi redukcija nitro skupine s SnCl<sub>2</sub> u DMF-u. Derivati benzotiazola (**15**) u konačnici su sintetizirani reakcijom spoja **14** i 5,6-dicijano-2,3-diklor-1,4-benzkinona (DDQ) oksidativnom ciklokondenzacijom uz različite aldehide, pri čemu se benzotiazoli vezani na smolu odcjepljuju od smole upotrebom TFA-H<sub>2</sub>O. Iskorištenje reakcije povećava se supstitucijom položaja 2 benzotiazola s alifatskim, cikloheksilnim, tiofenskim i fenilnim prstenom. Međutim, supstitucija fenilnog prstena elektron-odvlačecim ili elektron donorskim skupinama smanjuje iskorištenje.[24]



Shema 8. Sinteza derivata benzotiazola u čvrstoj fazi

## 2. Kondenzacija o-aminotiofenola s kiselinama

You i suradnici su opisali sintezu naftiridinskih derivata benzotiazola **20** ciklizacijom *o*-aminotiofenola (**16**) s naftiridin-3-karboksilnom kiselinom (**17**) u prisutnosti polifosforne kiseline (PPA) na 170-250°C pri čemu nastaje spoj **18** uz iskorištenje od 15-51% koji je nitriranjem preveden u intermedijer **19**, nakon čega slijedi njegova redukcija s Pd/C dajući konačni produkt **20** uz iskorištenje od 40-73% (Shema 9).[24]



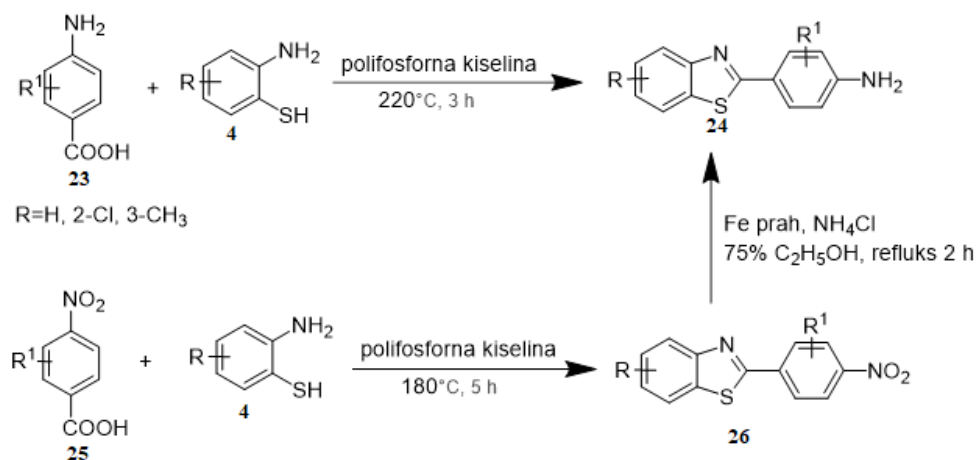
Shema 9. Sinteza benzotiazola iz karboksilnih kiselina, uz aminotiofenol

Santos i suradnici su razvili postupak kondenzacije 2-aminotiofenola (**4**) i aminokiseline (ili estera) (**21**) kako bi se dobili 2-supstituirani benzotiazoli **22**. U ovoj reakciji, 2-aminotiofenol **4** reagira s aminokiselinom (ili esterom) **21** kao što je glicin etil ester i valin, kako bi se dobio odgovarajući benzotiazol **22**, u prisutnosti fenilpropanolamin kao sredstva za dehidrataciju pri 220 °C tijekom 4 h. Opaženo je da su benzotiazoli dobiveni u visokom iskorištenju kada je korišten etilni ester aminokiseline kao polazni spoj umjesto aminokiseline (Shema 10).[24]



Shema 10. Kondenzacija o-aminotiofenola s kiselinama

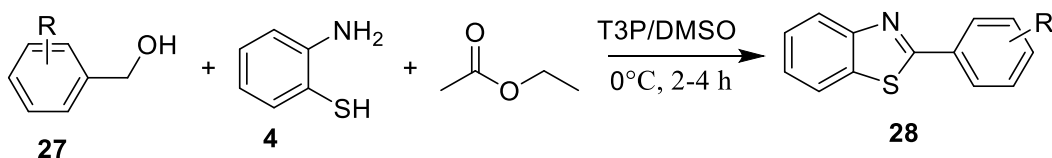
Derivati 2-arilbenzotiazola (**24**) sintetizirani su jednostupanjskom metodom iz supstituirane aminobenzojeve kiseline (**23**) i 2-aminotiofenola (**4**) u prisutnosti PPA pri povišenim temperaturama. 2-arilbenzotiazoli (**24**) također se mogu prirediti iz 4-nitrobenzojeve kiseline (**25**) 2-aminotiofenola (**4**) pri čemu nastaju derivati benzotiazola **26**, koji se potom redukcijom uz Fe/NH<sub>4</sub>Cl prevode u konačne derivate **24** uz iskorištenje od 90% (Shema 11).[24]



Shema 11. Sinteza benzotiazola in aminobenzojeve kiseline i aminotiofenola

### 3. Kondenzacija aminotiofenola i alkohola

Rangappa i suradnici opisali su *one-pot* sintezu derivata benzotiazola **28** u visokom iskorištenju od 85-90% koristeći različite alkohole (**27**) i *o*-aminotiofenol (**4**) bez dodatka oksidansa. Ova metoda uključuje oksidaciju alkohola u aldehide, nakon čega slijedi ciklizacija s *o*-aminotiofenolom (**4**) i na kraju dehidrogenacija uz propilfosfonski anhidrid (T3P) u blagim reakcijskim uvjetima (0-25 °C) (Shema 12). [24]

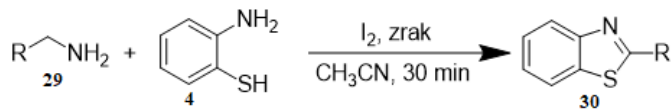


Shema 12. Sinteza benzotiazola iz aminotiofenola i alkohola

### 4. Sinteza benzotiazola iz aminotiofenola i amina

Narender i suradnici sintetizirali su 2-supstituirane benzotiazole jednostavnom metodom pomoću molekularnog joda. Reakcija amina **29** s 2-merkaptanilinom (**4**) u prisutnosti molekularnog joda dala je željeni benzotiazol (**30**) pri sobnoj temperaturi (Shema 13). Primijećeno je da elektron-odvlačeći supstituenti na aromatskim aminima (na položaju 4 fenilnog prstena) daju veće iskorištenje, od 60 do 82%, nego elektron-donorski supstituenti.[24]



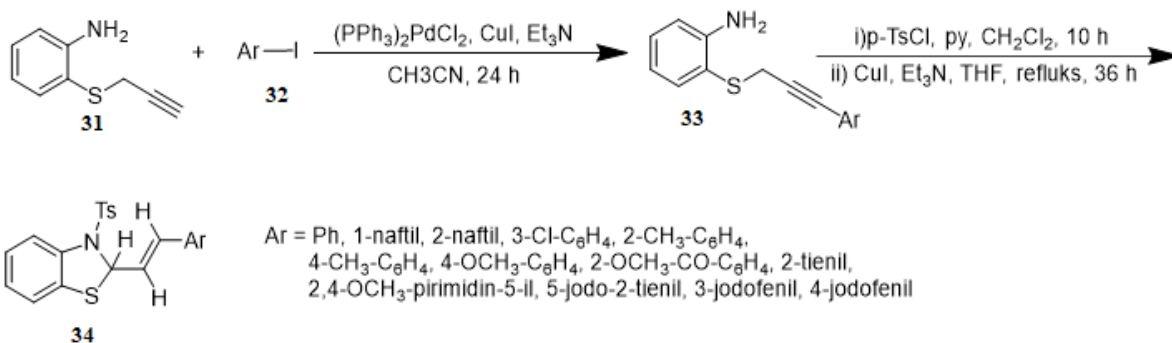


R = Ph, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
3,4-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-OCF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N

Shema 13. Sinteza benzotiazola 2-aminotiofenola i amina uz jod

## 5. Sinteza benzotiazola reakcijom kataliziranom metalom

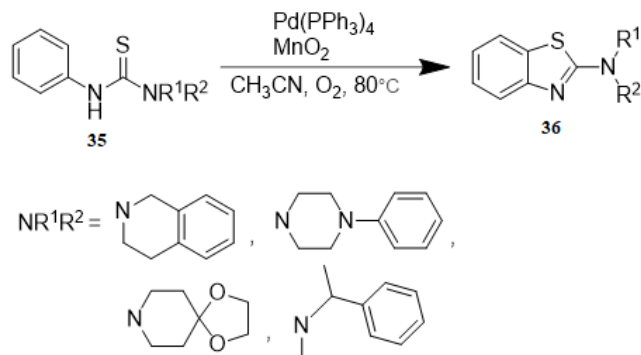
Kundu i Nandi su razvili sintezu (*E*)-2-(2-arilvinil)-3-tosil-2,3-dihidro-1,3-benzotiazola (**34**) (Shema 14). 3-(2-aminofeniltio)prop-1-in (**31**) reagira sa supstituiranim aril-jodidima (**32**) u reakciji kataliziranoj paladijem i bakrom pri sobnoj temperaturi, pri čemu nastaju disupstituirani alkini (**33**). Nakon tosilaranja spojeva **33**, slijedi ciklizacija s CuI u prisutnosti trietilamina u THF-u, pri čemu nastaju derivati benzotiazola **34** u iskorištenjima od 63- 80%. [24]



Ar = Ph, 1-naftil, 2-naftil, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-tienil,  
2,4-OCH<sub>3</sub>-pirimidin-5-il, 5-jodo-2-tienil, 3-jodofenil, 4-jodofenil

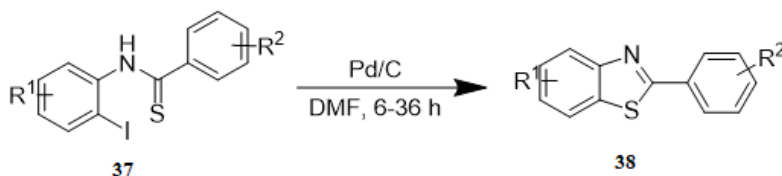
Shema 14. Metalom katalizirana sinteza derivate benzotiazola

Batey i suradnici upotrijebili su drugu strategiju za sintezu 2-aminobenzotiazola **36** paladijem kataliziranim oksidativnim intramolekularnim stvaranjem C-S veze/C-H funkcionalizacije, koristeći ko-katalitički sustav Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/MnO<sub>2</sub> u blagim reakcijskim uvjetima. Primijećeno je da sam MnO<sub>2</sub> ne katalizira ovu reakciju, stoga je za oksidativnu ciklizaciju korištena kombinacija Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> i aktiviranog MnO<sub>2</sub>. U ovoj reakciji su korištene različite *N*-ariltiouree **35** pri čemu su derivati benzotiazola sintetizirani u visokim iskorištenjima od 90-93% u navedenim reakcijskim uvjetima (Shema 15).[24]



*Shema 15.* Sinteza 2-aminobenzthiazola intramolekulskom oksidativnom ciklizacijom kataliziranom paladijem

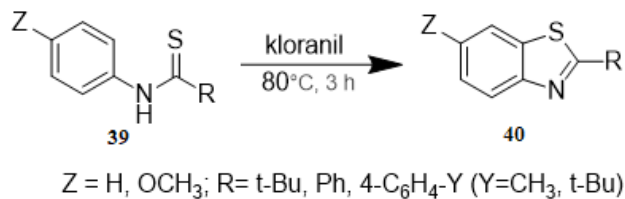
Li i suradnici pripravili su benzthiazolne derivate ciklizacijom *o*-jodtiobenzanilida (**37**) uz Pd/C kao katalizator pri stvaranje C-S veze, bez upotrebe liganda ili aditiva (Shema 16). Ovaj pristup osigurava odlično iskorištenje u blagim reakcijskim uvjetima. Elektron-odvlačeće ili elektron-donorske skupine na fenilnom prstenu imaju vrlo mali učinak na iskorištenje, dok supstituenti na *o*-položaju fenilnog prstena uzrokuju niska iskorištenja.[24]



*Shema 16.* Sinteza 2-supstituiranih benzthiazola

## 6. Sinteza benzthiazola iz tioformanilida

Penenory i suradnici su koristili kloranil kao katalizator za sintezu 2-supstituiranih benzthiazola (**40**) u učinkovitoj fotokemijskoj ciklizaciji tioformanilida (**39**) (Shema 17). Utvrđeno je da nesupstituirani benzenoidni prsten osigurava veće iskorištenje u usporedbi s elektron-donorskim benzenoidnim prstenom. Osim toga, iskorištenje je veće u slučaju kada je fenilni prsten na položaju 2 benzthiazola, dok alifatske skupine poput *tert*-butilne i metilne ne favoriziraju reakciju.[24]



Shema 17. Sinteza benztioazola iz tioformanilida

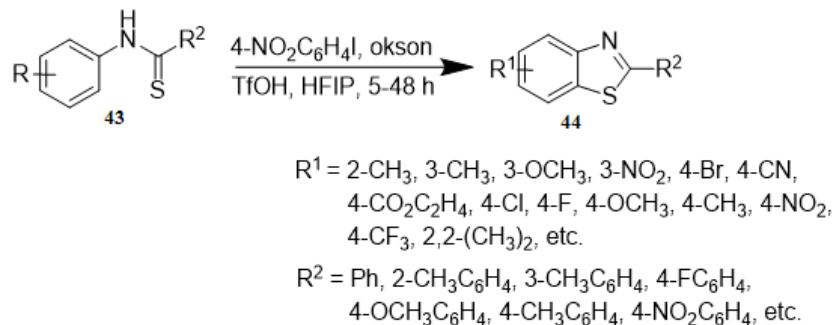
Osim toga, opisana je i učinkovita sinteza 2-supstituiranih benzthiazola (**42**) iz *N'*-supstituiranih-*N*-(2-halofenil)tiourea (**41**) u dioksanu, u kojoj ne sudjeluju metali (Shema 18).[24]



Shema 18. Sinteza benzthiazola iz *N'*-supstituirane-*N*-(2-halofenil)tiouree

Primijećeno je da i elektron-odvlačeći i elektron-donorski benzilamin daju zadovoljavajuće iskorištenje, dok 3-fenil-1-(2-jodfenil)tiourea produžuje vrijeme reakcije za oko 10 h da bi se uz srednje iskorištenje dobio 2-aminosupstituirani benzthiazol. Esterska skupina na položaju 4 heterocikličkog prstena također pogoduje reakciji.

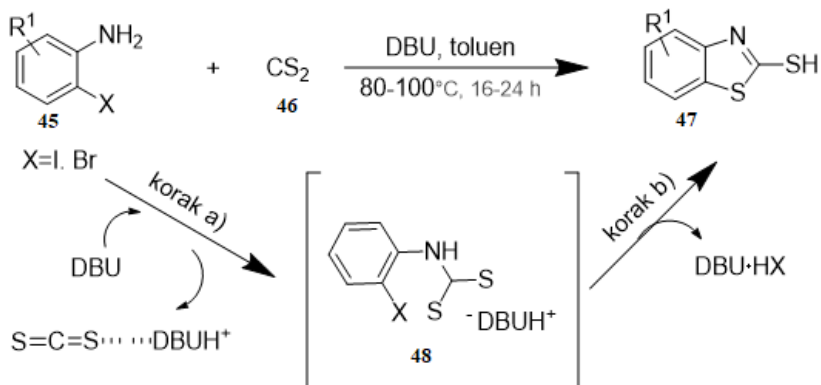
Punnamurthy i suradnici sintetizirali su benzthiazole (**44**) organokatalitičkom ciklizacijom ariltioanilida (**43**) koristeći 1-jod-4-nitrobenzen kao katalizator i okson kao oksidans pri sobnoj temperaturi (Shema 19). Prednost ovog postupka je u širokoj kompatibilnosti supstrata, blagim reakcijskim uvjetima i odličnom iskorištenju od 95%.[24]



Shema 19. Organokatalitička sinteza benzotiazola

## 7. Sinteza benzotiazola iz anilina

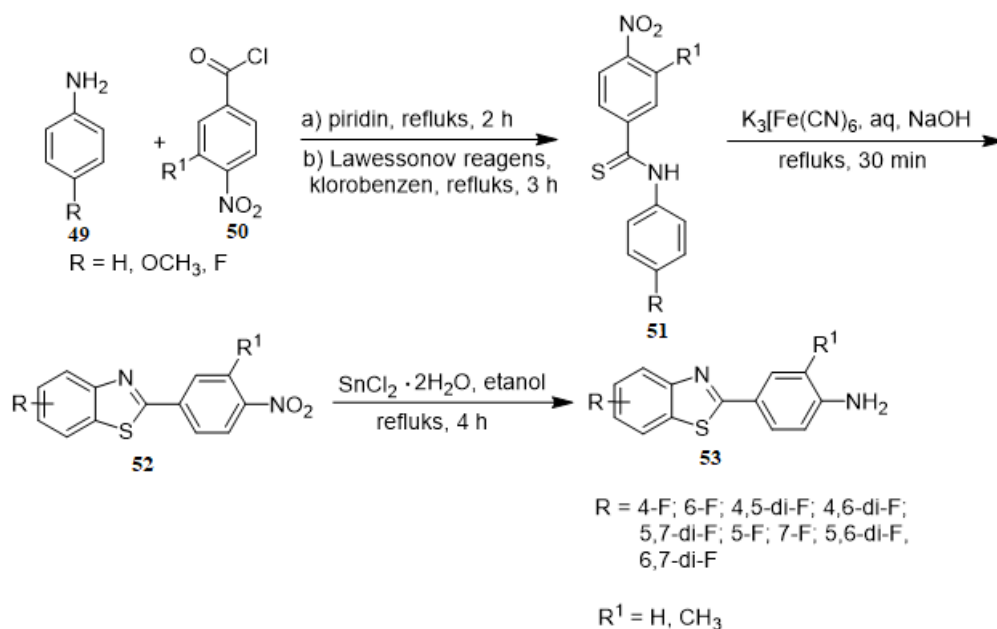
Za sintezu 2-merkaptobenzotiazola **47** koriste se dostupni *o*-haloanilini (**45**) i ugljikov disulfid (**46**) koji reagiraju u prisutnosti 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-ena (DBU) da bi se dobili odgovarajući 2-merkaptobenzotiazoli uz iskorištenja od 43 do 89%. Za reakciju anilina i ugljikovog disulfida, DBU se koristi kao baza, a toluen kao otapalo pri 80°C tijekom 16-24 h. Mehanizam ove reakcije uključuje nukleofilni napad dušika iz *o*-haloanilina **45** na aktivirani ugljikov disulfid **46** kako bi se dobio intermedijer **48** (korak a, Shema 20). Nakon toga, preko intramolekularne  $S_NAr$  reakcije intermedijer **48** se prevodi u produkt **47** (korak b)..[24]



Shema 20. Sinteza benzotiazola iz anilina

Drugom metodom su derivati benzotiazola (**53**) sintetizirani iz supstituiranih anilina (**49**). Reakcijom *p*-supstituiranih anilina (**49**) s 4-nitrobenzoil-kloridom (**50**) priređeni su odgovarajući benzanilidi koji nakon reakcije s Lawessonovim reagensom daju odgovarajuće tiobenzanilide **51**. Nakon toga Jacobsonovom ciklizacijom tiobenzanilidi se prevode u odgovarajuće 2-(4-

nitrofenil)benziazole (**52**), korištenjem  $K_3[Fe(CN)_6]$  kao reagensa tijekom 30 min. Konačno, ciljani benziazoli **53** dobiveni su redukcijom nitro skupine s  $SnCl_2$  (Shema 21)[24].

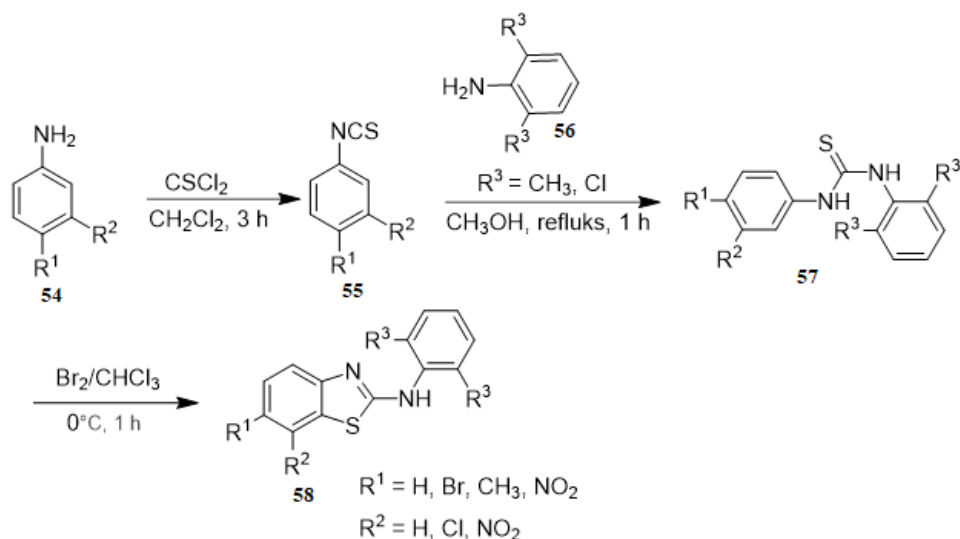


Shema 21. Sinteza benziazola iz anilina i 4-nitrobenzoyl-klorida

Derivati benziazola **58** mogu se pripraviti i iz različitih izotiocijanata **55** dobivenih iz supstituiranih anilina (**54**). Izotiocijanati (**55**) reagiraju s 2,6-dimetil- i 2,6-dikloranilinom (**56**) u metanolu pri čemu nastaje *N,N'*-disupstituirana tiourea (**57**), nakon čega slijedi oksidacijska ciklizacija spoja **57** s bromom kako bi se dobili ciljani spojevi u iskorištenjima od 23-44% (Shema 22).

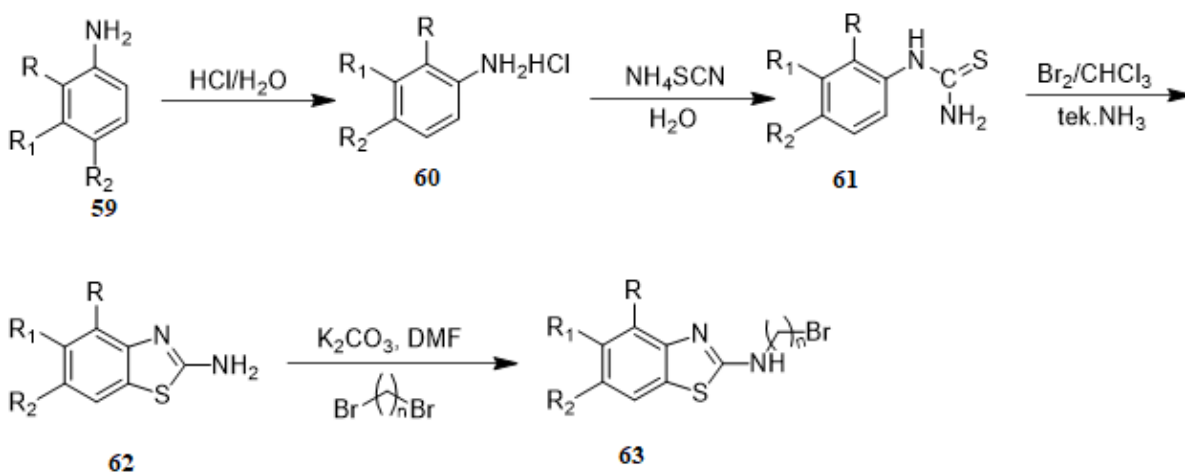
Uočeno je da su benziazoli dobiveni u visokom iskorištenju reakcijom 2,6-dikloranilina umjesto 2,6-dimetilanilina. Osim toga, *para*-supstituirani anilini daju benziazole u većem iskorištenju u usporedbi s *meta*-supstituiranim anilinom. Također, anilini koji sadrže elektron-odvlačeću skupinu

na *para*- ili *meta*-položaju daju benzotiazol u većem iskorištenju u usporedbi s elektron-donorskim skupinama.[24]



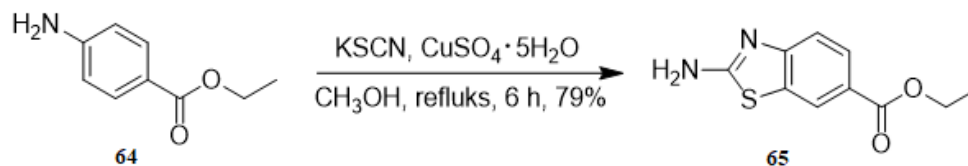
Shema 22. Sinteza benzotiazola iz supstituiranih izotiocijanata

Benzotiazoli se mogu sintetizirati gotovo istim postupkom kao što je opisano u Shemi 22, međutim, neznatna varijacija od gore spomenute metode je u sintezi supstituirane feniltiouree koja je dobivena reakcijom supstituiranih anilina **59** sa zasićenom otopinom amonijevog tiocijanata u vodi. Nakon toga, supstituirane feniltiouree (**61**) su ciklizirane u prisutnosti broma u kloroformu kako bi se dobili 2-aminobenzotiazoli (**62**) (Shema 23).[24]



Shema 23. Sinteza *N*-alkilbrombenzotiazola iz anilina i amonijevog tiocijanata

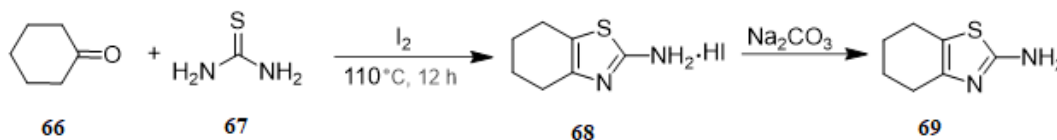
Nadalje, etil-4-aminobenzoat **64** je također korišten kao početni reagens za sintezu supstituiranog benzotiazola (**65**) reakcijom s kalijevim tiocijanatom uz bakrov sulfat kao katalizator u metanolu na refluksu tijekom 6 sati (Shema 24).[24]



Shema 24. Sinteza benzotiazola iz etil-4-aminobenzoata

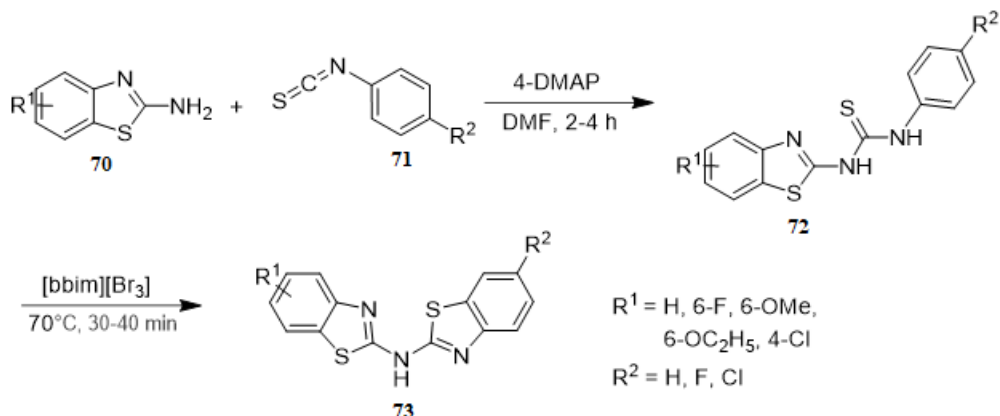
## 8. Sinteza benzotiazola iz tiouree

Supstituirane tiouree su se pokazale kao važni sintetski polazni reagensi u sintezi supstituiranih benzotiazola. Reakcijom cikloheksanona (**66**) i tiouree (**67**), u prisutnosti molekularnog joda, te potom neutralizacijom soli **68** s NaHCO<sub>3</sub>, dobiven je 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol (**69**) (Shema 25).[24]



Shema 25. Sinteza benzotiazola iz tiouree

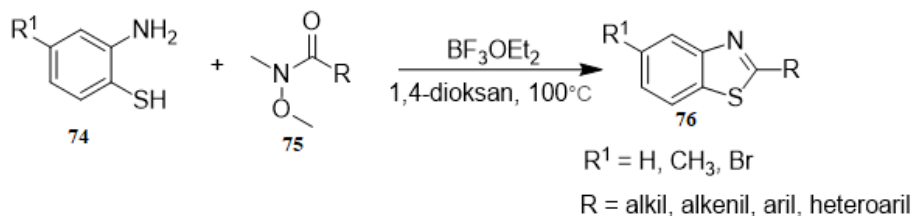
Kemoselektivnu sintezu benzotiazola **73** proveli su Kumbhare i suradnici oksidativnom ciklizacijom tiouree **72**, koristeći ionsku kapljevину, 1,3-di-n-butylimidazolijev tribromid[bbim][Br<sub>3</sub>], u blagim reakcijskim uvjetima. Polazni reagens benzotiazolil-tiokarbamid **72** dobiven je reakcijom supstituiranog 2-aminobenzotiazola (**70**) i fenilizotiocijanata (**71**) u prisutnosti 4-dimetilaminopiridina u DMF-u. Benzotiazolil-tiokarbamidi (**72**) podvrgnuti su oksidativnoj ciklizaciji u prisutnosti ionske kapljevine na bazi tribromida pri 70°C pri čemu je dobiven stvaranjem C-S veze *N*-bis-benzotiazol (**73**) (Shema 26). [24]



Shema 26. Sinteza benzthiazola oksidativnom ciklizacijom tiuree

## 9. Sinteza benzthiazola uz Weinrebov amidni reagens

Jedan od reagenasa koji se koristi isključivo za sintezu benzthiazola je Weinrebov amidni reagens. Učinkovitu „one-pot“ sintezu 2-supstituiranih benzthiazola (**75**) proveli su Sadashiva i suradnici kondenzacijom i ciklizacijom Weinrebovog amida (**75**) s *o*-aminotiofenolom (**74**). Weinrebov amid je *N*-metoksi-*N*-metilamid i vrlo je jednostavan za pripremu, te je stabilan i selektivan. U ovoj specifičnoj reakciji dokazano je da je Weinrebov amid djelotvoran reagens za sintezu 2-supstituiranih benzthiazola (**76**) u prisutnosti borovog trifluorid-eterata, upotrebom 1,4-dioksana kao otapala pri 100°C i tijekom 60 min, što je omogućilo odlično iskorištenje od 75-94%. Zanimljivo, samo amidna skupina sudjeluje u ciklizaciji čak i u prisutnosti drugih aktivnih funkcionalnih skupina kao što su karboksilna, halogeni, cijano i metoksi skupina na ugljikovom skeletu Weinrebovog amida. Fenilni prsten supstituiran na položaju 2 s elektron-odvlačćim i elektron-donorskim skupinama omogućuje visoko iskorištenje nastajanja produkta **76** od 75-94%. Slično tome, s alifatskim i heterocikličkim supstituentima na položaju 2 također su dobivena visoka iskorištenja 2-supstituiranih benzthiazola (**76**) (Shema 27).[24]



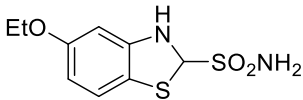
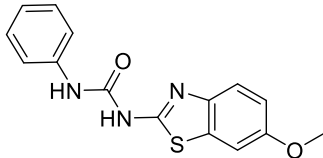
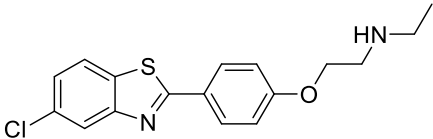
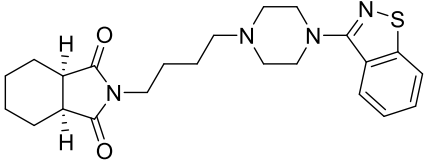
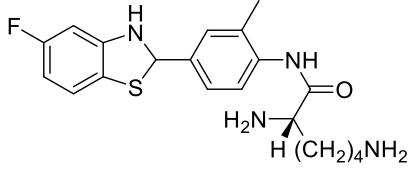
Shema 27. Sinteza benzthiazola uz Weinrebov amidni reagens

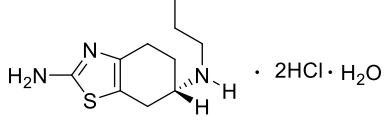
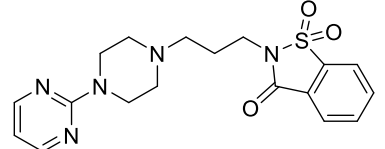
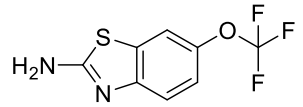
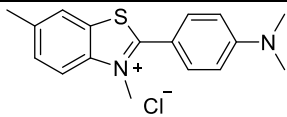
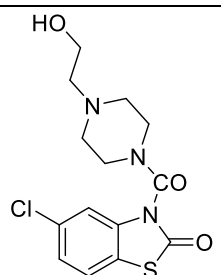
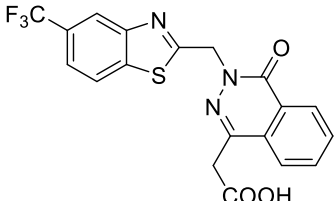


## 2.3 BIOLOŠKO DJELOVANJE DERIVATA BENZTIAZOLA

Benzotiazol i njegovi derivati su važni heterociklički spojevi, koji su česti i sastavni dio raznih prirodnih produkata i farmaceutskih agenasa. Značaj heterocikličkih spojeva u medicinskoj kemiji značajno se povećao u posljednjih nekoliko desetljeća, budući da se pokazalo da su vrlo aktivni i korisni u nizu primjena. Benzotiazol i njegovi derivati pokazuju niz farmakoloških svojstava kao što su antitumorska, antibakterijska, antifungalna, protuupalna, analgetska, anti-HIV, antioksidativna, antipileptička, antituberkularna, antidijabetička, antimalarijska i slična svojstva, te se njihova strukturna raznolikost, kao i podložnost različitim modifikacijama, pokazala korisnom pri pronalasku novih terapijskih agenasa. Neki primjeri su navedeni u Tablici 1. Iz širokog spektra farmakoloških aktivnosti pojedinih derivata benzotiazola može se zaključiti da je ova skupina spojeva značajna u pronalasku novih biološki aktivnih molekula.

Tablica 1. Neki od uspješnih, klinički dostupnih lijekova temeljenih na benzotiazolu

Ime lijeka	Vrsta lijeka	Struktura
Etokszolamid	Diuretik	
Frentizol	Antivirusni i imunosupresivno sredstvo	
Haletazol	Antiseptik	
Perospiron	Antipsihotik	
Phortress	Antitumorsko sredstvo	

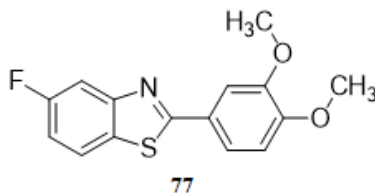
Pramipeksol	Antiparkinsonovo sredstvo	
Revospiron	Anksiolitik	
Riluzol	Antagonist glutamatnog receptora	
Tioflavin-T	Sredstvo za vizualizaciju amiloida	
Tiaramid	Protuupalno sredstvo	
Zopolrestat	Antidijabetik	

### 2.3.1 ANTITUMORSKO DJELOVANJE DERIVATA BENZTIAZOLA

Rak predstavlja skupinu bolesti kod koje određene stanice nekontrolirano rastu, napadaju različite dijelove tijela, a ponekad i metastaziraju putem limfe ili krvi. Ta tri zloćudna svojstva raka razlikuju ih od benignih tumora, koji su samolimitirajući, ne napadaju i ne metastaziraju. Većina karcinoma tvori tumor, ali neki, poput leukemije ne. Od raka mogu oboljeti ljudi svih životnih dobi, pa čak i fetusi, ali rizik za većinu vrsta karcinoma uglavnom raste s godinama. Rak uzrokuje oko 13% smrtnosti. Prema podacima American Cancer Society, tijekom 2007. godine u svijetu je umrlo 7,6 milijuna ljudi od raka.[6] Unatoč velikom napretku u istraživanju, ukupan broj

bolesnika koji se izliječi još uvijek ostaje nizak. Uloženo je puno napora u prepoznavanje novih, specifičnih tumorskih terapija, koje mogu selektivno smanjiti umnožanje stanica raka, što zauzvrat pomaže povećanju osjetljivosti tumorskih stanica na citotoksične lijekove. U nastojanju da razviju odgovarajuće lijekove s navedenim sposobnostima, znanstvenici su se usredotočili na mnoge različite aspekte biologije raka.[19]

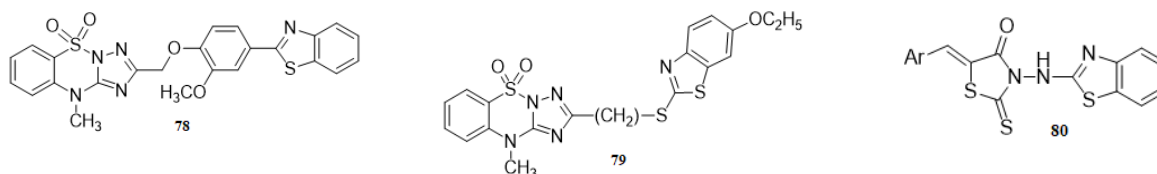
Derivati benzotiazola su privukli veliku pažnju u antikancerogenim istraživanjima. Modifikacije na jezgri benzotiazola rezultirale su velikim brojem spojeva s različitim farmakološkim aktivnostima. Pokazalo se da imidazobenzotiazoli kao i polimerizirani benzotiazoli, te drugi supstituirani benzotiazoli kao što je 2-(3,4-dimetoksifenil)-5-fluorbenzotiazol (**77**) (Slika 3) pokazuju iznimno snažnu i selektivnu *in vitro* antitumorsku aktivnost.



Slika 3. Struktura 2-(3,4-dimetoksifenil)-5-fluorbenzotiazola

Derivat benzotiazola 2-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoksifenoksi]metil-10-metil-5,10-dihidro-5-benz[e][1,2,4]triazolo[1,5-b][1,2,4]tiadiazin-5,5-dion (**78**) (Slika 4) inhibira rast stanica koje uzrokuju rak pluća i leukemije za više od 90%, dok je hibrid triazolobenzotiazinbenzotiazola (**79**) pokazao dobro citotoksično djelovanje kod staničnih kultura raka pluća, dojke, jajnika, bubrega, centralnog živčanog sustava i melanoma.[6]

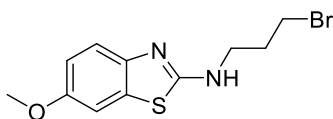
Također, spoj 2-{2-[3-(benzotiazol-2-ilamino)-4-okso-2-tioksotiazolidin-5-ilidenemetil]-4-klorfenoksi}-*N*-(4-metoksifenil)-acetamid **80** je pokazao dobru antikancerogenu aktivnost na staničnim kulturama leukemije, melanoma, raka pluća, debelog crijeva, centralnog živčanog sustava, jajnika, bubrega, prostate i dojke (Slika 4).[6]



Slika 4. Derivati benzotiazola s antitumorskim djelovanjem

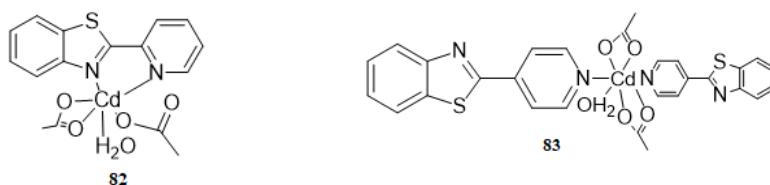
Nadalje, ispitivanje antitumorske aktivnosti novih derivata *N*-alkilbrombenzotiazola pokazalo je da većina spojeva iz ove skupine pokazuje značajnu citotoksičnu aktivnost.

Međutim, spoj (3-brompropil)-(6-metoksi-benzotiazol-2-il) amin (**81**), pokazao je najveću aktivnost protiv staničnih linija raka prostate, leukemije i raka debelog crijeva (Slika 5).[24]



Slika 5. Struktura derivata benzotiazola **81**

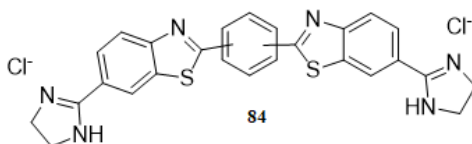
Nadalje, sintetizirani su benzotiazolni kompleksi kadmija i indija te je testirana njihova antitumorska aktivnost te je pronađeno da kadmijevi kompleksi **82** i **83** pokazuju značajnu citotoksičnu aktivnost u staničnim linijama raka gušterače (Slika 6).[24]



Slika 6. Strukture benzotiazolnih kompleksa kadmija

Nadalje, testirana je antiproliferativna aktivnost novih amidino derivata fenilen-bisbenzotiazola (**84**) protiv nekoliko staničnih linija raka, kao i svojstvo vezanja za DNA, i svi su ispitivani spojevi pokazali značajan antiproliferativni učinak na tumorske stanice.

Najcitotoksičniji spoj bio je fenilen-bisbenzotiazol supstituiran diimidazolinilom (Slika 7).[24]

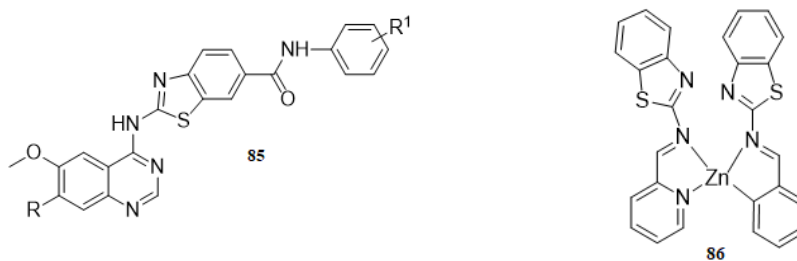


Slika 7. Derivat benzotiazola s antiproliferativnim učinkom

Također, ispitana je *in vitro* citotoksična aktivnost 4-benzotiazol-amino-kinazolina (**85**). Među tim derivatima, spojevi koji sadrže 2,4,6-trimetilanilin, kao kod spoja **85**, pokazali su najsnažniju antikancerogenu aktivnost.

Sintetizirana je i serija *N*-(piridin-2-il-metilen)benz[d]tiazol-2-amina i njegovih Cu(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) i Zn(II) kompleksa i određena je njihova antitumorska aktivnost. Nađeno je da je Zn

kompleks **86** najaktivniji kod staničnih linija ljudskog karcinoma dojke, karcinoma jetre, karcinoma debelog crijeva i karcinoma larinksa (Slika 8).[24]



Slika 8. Derivati benzotiazola s antitumorskom aktivnošću

Kontinuirani se napor usmjerava ka razvoju novih antitumorskih agenasa temeljenih na benzotiazolu i njegovim derivatima kojima bi se mogli prevladati razni nedostaci trenutno dostupnih lijekova.

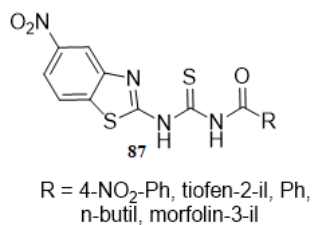
### 2.3.2 ANTIBAKTERIJSKO DJELOVANJE DERIVATA BENZOTIAZOLA

Posljednjih desetljeća, problemi s mikroorganizmima otpornih na više lijekova dosegli su alarmantnu razinu u mnogim zemljama širom svijeta. Unatoč brojnim pokušajima razvoja novih strukturnih modela u potrazi za učinkovitijim antibakterijskim sredstvima, benzotiazol i njegovi derivati i dalje ostaju jedna od najsvestranijih skupina spojeva protiv mikroorganizama općenito, te su stoga korisna podloga za daljnje molekularno istraživanje.[18] Spojevi s 4-hidroksi, 4-dimetilamino i 3,4-dimetoksi skupinama na aromatskom prstenu pokazali su dobru antibakterijsku aktivnost.

Sharma i suradnici sintetizirali su benzotiazol-pirimido derivate i ispitali njihovo djelovanje protiv bakterijskih vrsta *Bacillus coagulans*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Spojevi koji sadrže amino i nitro funkcionalne skupine na benzotiazolnom prstenu pokazuju veliku aktivnost protiv bakterija i gljivica.[6]

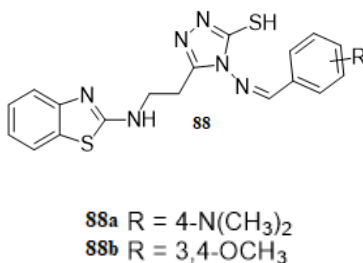
Ispitivanje odnosa strukture i aktivnosti pokazalo je da prisustvo elektron-akceptorskih skupina, kao što su fluor, klor ili njihove kombinacije, utječe snažno na antibakterijsku aktivnost. Za antibakterijsko djelovanje je također ključan i položaj benzenskog prstena..[2]

Utvrđeno je da tioureidni derivati benzotiazola (**87**) posjeduju značajnu antibakterijsku aktivnost (Slika 9).



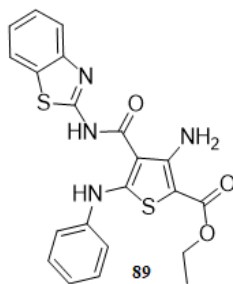
Slika 9. Derivat benzotiazola **87**

Soni i suradnici su istraživali antibakterijsko i antifungalno djelovanje niza Schiffovih baza benzotiazola, 5-[2-(1,3-benzotiazol-2-il-amino)etil]-4-(arilidenamino)-3-merkpto-(4*H*)-1,2,4-triazola (**88**). Spoj **88a**, 5-[2-(1,3-benzotiazol-2-il-amino)etil]-4-(4-dimetilaminobenzilidenamino)-3-merkpto-(4*H*)-1,2,4-triazol, pokazuje najbolju antibakterijsku aktivnost (Slika 10).[24]



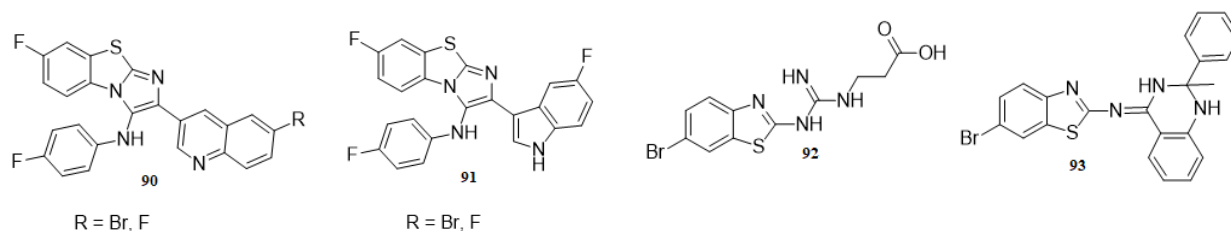
Slika 10. Derivati benzotiazola **88** s antibakterijskom aktivnošću

Amidna veza 2-aminotiofena s 2-aminobenzotiazolom, kao u spoju **89**, pokazala je usporedivu aktivnost s kloramfenikolom protiv *S. aureus*, dok je za oko 50% manja aktivnost opažena kod *S. pyogenes* u odnosu na kloramfenikol (Slika 11).[24]



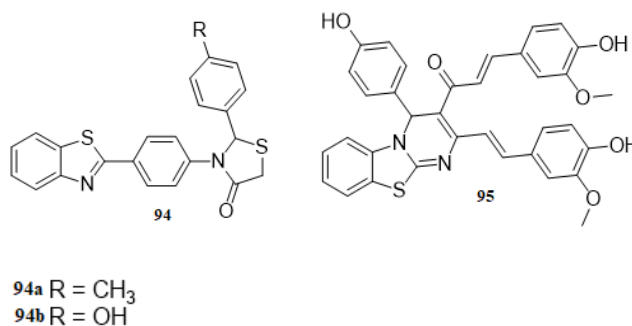
Slika 11. Struktura derivata benzotiazola **89**

Nadalje, kod imidazo[2, 1-*b*][1, 3]benzotiazola (**90** i **91**) opažena je snažna inhibitorna aktivnost protiv bakterijskih i gljivičnih sojeva u usporedbi sa standardnim antibakterijskim (amoksisilin i cefiksim) i antifungalnim (flukonazol) lijekovima. Supstitucija na bočnom lancu s gvanidinpropanskom kiselinom (**92**), kao u spoju 3-(3-(6-brombenz[*d*]tiazol-2-il)gvanidino)propanske kiseline, pokazuje bolju aktivnost od standardnog ciprofloksacina protiv *Pseudomonas aeruginosa*. Osim toga, 6-brom-2-(2-fenil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidrokinazolin-4-imino)benz[*d*]tiazol-2-amin (**93**) pokazao je najbolju aktivnost protiv *Salmonella paratyphi* (Slika 12).[24]



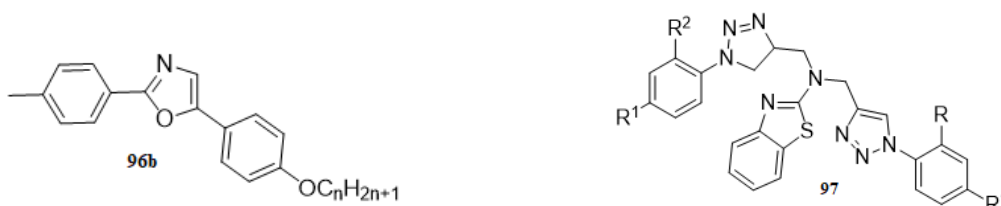
Slika 12. Derivati benzotiazola s antibakterijskim djelovanjem

Sintetizirani su i benzotiazoli s tiazolidinomom, te je ispitana njihova antibakterijska aktivnost. Najučinkovitiji su se pokazali 3-(4-(benz[*d*]tiazol-2-il)fenil)-2-(4-metoksifenil)tiazolidin-4-on (**94a**) i 3-(4-(benz[*d*]tiazol-2-il)fenil)-2-(4-hidroksi-fenil)tiazolidin-4-on (**94b**), koji su pokazali značajnu aktivnost protiv *E. coli* i *C. Albicans*. Spoj 4-(4-hidroksifenil)-4*H*-pirimido-[2,1-*b*]-[1, 3]benzotiazol kurkumin (**95**) je pokazao snažnu antibakterijsko djelovanje protiv mnogih vrsta (*Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* i *Providencia rettgeri*) (Slika 13).[24]



Slika 13. Strukture derivata benzotiazola **94** i **95**

Usporedbom antibakterijskog djelovanja derivata oksazola (**96b**) i benzotiazola (96a) uočeno je da su benzotiazoli aktivniji od derivata oksazola. Derivati benzotiazola s 1,2,3-triazolnom jezgrom (**97**) pokazali su najznačajniju antibakterijsku aktivnost protiv *S. S. aureus*, *E. faecalis*, *S. typhi*, *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa* (Slika 14).[24]

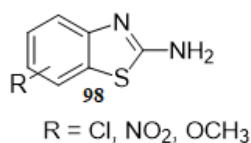


Slika 14. Derivati benzotiazola s antibakterijskim djelovanjem

### 2.3.3 PROTUUPALNO DJELOVANJE DERIVATA BENZOTIAZOLA

Upala je obrambeni odgovor tijela, koji inducira fiziološke prilagodbe s ciljem minimiziranja oštećenja tkiva i uklanjanja patogenih infekcija. Takvi mehanizmi uključuju skup složenih staničnih i modularnih procesa koji uključuju dilataciju arteriola, venula i kapilara, s povećanom propusnošću krvnih žila i povećanim izlučivanjem tekućina koje sadrže proteine plazme, kao i povećanom migracijom leukocita u upalno područje. Međutim, kronična upala je važan faktor koji doprinosi smrtnosti. Takvi upalni poremećaji uključuju reumatoidni artritis, osteoartritis, upalu zdjelice, retinitis, multiplusklerozu, psorijazu i aterosklerozu. U razvoju novih nesteroidnih protuupalnih lijekova primijenjene su različite strategije. Ispitivanja su pokazala da derivati benzotiazola pokazuju određene protuupalne i analgetske aktivnosti.[6]

Ispitivani derivati benzotiazola **98** (Slika 6.) su pokazali značajno protuupalno djelovanje, te je primijećeno povećanje protuupalne aktivnosti kada je 2-aminobenzotiazol supstituiran na položaju 4 ili 5 sa skupinama koje privlače elektrone, kao što su -Cl, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub> (Slika 15).[5]

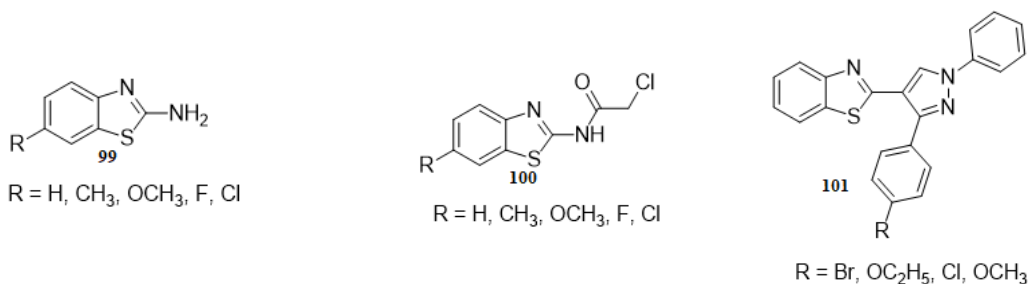


Slika 15. Struktura supstituiranog 2-aminobenzotiazola



Prema istraživanjima Kumara i suradnika, 5-klorindolilbenzotiazol je pokazao najsnažnije protuupalno djelovanje, dok se 7-klorindolilbenzotiazol pokazao kao najsnažniji analgetik. Istraživanje odnosa strukture i djelovanja je pokazalo da derivati supstituirani bromom pokazuju dobru aktivnost, a oksadiazolni prsten poboljšava protuupalno i analgetsko djelovanje. Spojevi s elektron-donorskim supstituentima, poput  $-\text{OCH}_3$ , na benzotiazolnom i tiazolnom prstenu pokazuju dobru protuupalnu i analgetsku aktivnost.[2]

Nesteroidni protuupalni lijekovi djeluju analgetski perifernom inhibicijom prostaglandina putem inhibicije enzima ciklooksigenaze, koji katalizira pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandin. Međutim, prostaglandin ima dvostruku funkciju, smanjenje upale i zaštita stanica od HCl-a u želucu i crijevima. Dugotrajna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova za liječenje boli i upale može dovesti do gastrointestinalnih poremećaja i toksičnosti bubrega. Dakle, uvijek postoji potreba za poboljšanjem analgetskog i protuupalnog djelovanja daljnjim razvojem lijekova. Testirano je protuupalno djelovanje nekoliko derivata 2-amino-6-supstituiranog benzotiazola (**99**) i 2-kloracetilamino-6-supstituiranog benzotiazola (**100**). Većina spojeva je pokazala značajnu *in vitro* protuupalnu aktivnost. Utvrđeno je da su benzotiazoli koji sadrže pirazolil, poput spoja **101**, djelotvorniji u usporedbi sa standardnim lijekom pentazocinom (Slika 16).[24]



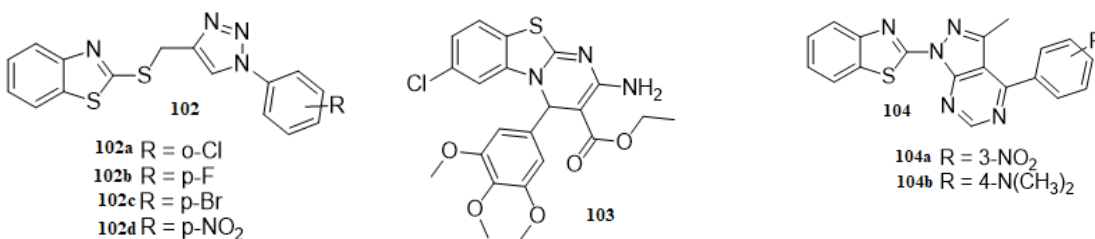
Slika 16. Derivati benzotiazola s protuupalnim djelovanjem

Nadalje, spojevi s 1,2,3-triazolnim prstenom vezanim za 2-merkaptobenzotiazolski prsten, su pokazali protuupalno djelovanje. Spoj **102b** pokazuje snažnu selektivnu inhibiciju ciklooksigenaze, dok spojevi **102a-d** posjeduju izvrsnu protuupalnu aktivnost u usporedbi sa standardnim lijekom ibuprofenom (Slika 17).

U drugoj je studiji određena protuupalna aktivnost novih derivata 4*H*-pirimido[2,1-*b*][1,3]benzotiazol-3-karboksilata (**103**). Većina spojeva iz ove skupine pokazala je značajnu aktivnost.

Međutim, spoj etil-(4*R*)-2-amino-6-klor-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-4*H*-pirimido[2,1-*b*] [1,3]-benzotiazol-3-karboksilat **103** pokazao je obećavajuće protuupalno djelovanje.

Također je ispitana akutna *in vivo* toksičnost, te analgetski i protuupalni učinak pirazolo[3,4-*d*]pirimidina (**104**) vezanih s benzotiazolom. Spoj 1-(1, 3-benzotiazol-2-il)-4-(4-dimetilaminofenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin (**104b**) pokazao je najsnažnije analgetsko i protuupalno djelovanje. Osim toga, za te spojeve je nađeno da imaju značajnu gastrointestinalnu zaštitnu aktivnost (Slika 17).[24]



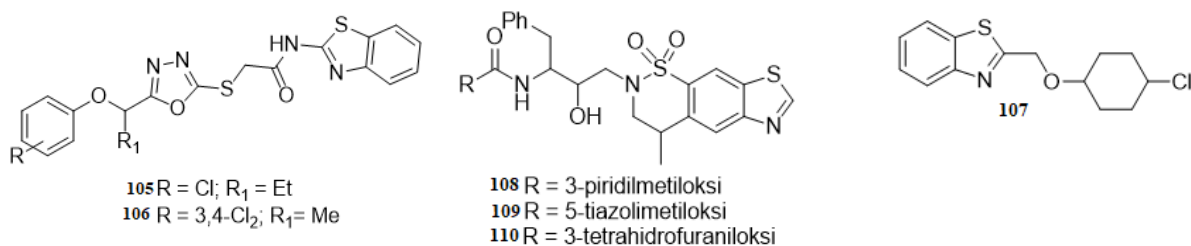
Slika 17. Derivati benzotiazola s protuupalnim djelovanjem

#### 2.3.4 ANTIVIRUSNO DJELOVANJE DERIVATA BENZOTIAZOLA

U 19. stoljeću zavladao je strah od mikroba, dok je u 20. stoljeću on zamijenjen strahom od virusa ljudske imunodeficijencije (HIV). HIV-I je identificiran kao uzročnik u prijenosu i razvoju AIDS-a, koji je postao pandemija. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je 2007. objavila da je 33,2 milijuna ljudi širom svijeta živjelo s tom bolešću, a da je od nje umrlo oko 2,1 milijun ljudi, uključujući 330 000 djece. U posljednja dva i pol desetljeća, razvijeni su različiti spojevi, kao kandidati za liječenje HIV infekcija, čije je djelovanje usmjereno na jedan ili nekoliko koraka životnog ciklusa HIV-1, kao što su apsorpcija, ulaz, fuzija, reverzna transkripcija, integracija, transkripcija i sazrijevanje. Reverzna transkriptaza je ključni enzim, koji igra važnu ulogu kod replikacije virusa. FDA je odobrila za liječenje AIDS-a tri ne-nukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze, točnije nevirapin, delaviridin i efavirenz. Međutim, duže liječenje antiretrovirusnim lijekovima dovodi do progresije bolesti, te su se istraživanja usmjerila na nove lijekove koji djeluju na druge aspekte životnog ciklusa HIV-a, uključujući ulaz virusa i integraciju u genom domaćina (inhibitori integraze).

Akhtar i suradnici istraživali su antivirusnu aktivnost niza novih derivata benzotiazola **105-106** (Slika 18). Rezultati su pokazali da nijedan od ispitivanih spojeva *in vitro* nije inhibirao replikaciju

HIV-a u usporedbi s antivirusnim sredstvom efavirenzom, dok su biološkim ispitivanjem citotoksičnosti primijetili da spojevi **105** i **106** (Slika 18) pokazuju jaku aktivnost protiv staničnih linija leukemije. Također, Akbay i suradnici su ispitali antivirusnu aktivnost skupine 2,5,6-supstituiranih benzoksazolnih, benzimidazolnih, benziazolnih i oksazolnih [4,5-*b*] derivata piridina protiv enzima HIV-1 reverzne transkriptaze. Rezultati su pokazali da spoj **107** posjeduje dobru antivirusnu aktivnost. Nagarajan i suradnici su sintetizirali inhibitore HIV-1 proteaze, s poboljšanom i antivirusnom aktivnošću, zamjenom uree benziazolsulfonamidnim dijelom. Opaženo je da su spojevi **108-110** dobri inhibitori HIV-1 proteaze, te također posjeduju dobru oralnu bioraspoloživost (Slika 18).[26]

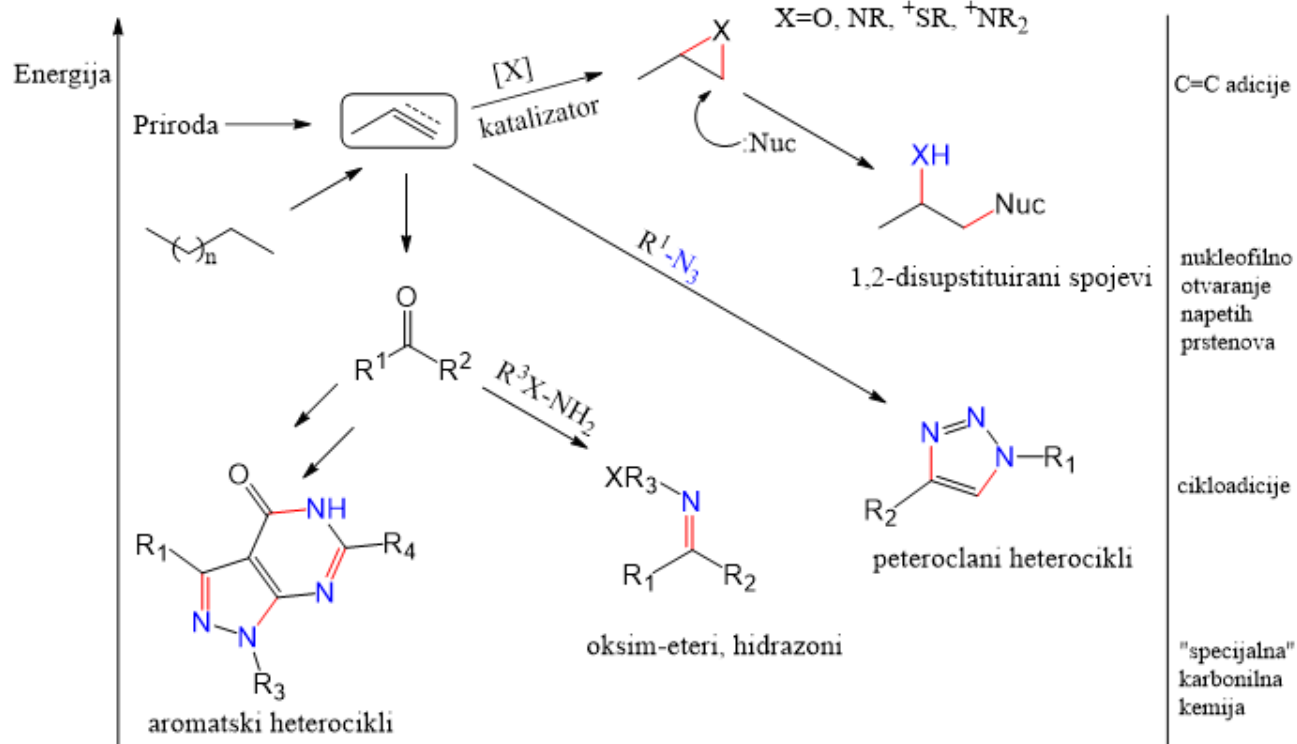


Slika 18. Derivati benziazola s antivirusnim djelovanjem

## 2.4 KLIK KEMIJA

Klik kemijom nazivamo dio kemije koji uključuje niz visokopouzdanih i selektivnih reakcija za brzu sintezu novih korisnih spojeva stvaranjem veze ugljik-heteroatom, te je definiran niz kriterija koji moraju biti zadovoljeni kako bi bili zadovoljeni uvjeti klik kemije.

Reakcija mora biti modularna, opsežna, s visokim iskorištenjem, mora davati samo neškodljive nusprodukte koji se mogu ukloniti nekromatografskim metodama, te mora biti stereospecifična (ali ne nužno i enantioselektivna). Podrazumijeva jednostavne reakcijske uvjete (u idealnom slučaju proces bi trebao biti neosjetljiv na kisik i vodu), lako dostupne polazne materijale i reagense, nekorištenje otapala ili upotrebu otapala koji su benigni (poput vode) ili se mogu lako ukloniti, te jednostavno izoliranje produkta. Ako je pročišćavanje nužno, mora biti provedeno nekromatografskim metodama, kao što su kristalizacija ili destilacija, a produkt mora biti stabilan u fiziološkim uvjetima.[10]



Shema 28. Primjeri klik reakcija

Reakcije stvaranja ugljik-heteroatom veze obuhvaćaju sljedeće skupine kemijskih transformacija (Shema 28):

- cikloadicija nezasićenih vrsta, naročito reakcije 1,3-dipolarne adicije, ali i Diels-Alder reakcije
- nukleofilne supstitucije, posebice reakcije otvaranja prstenova heterocikličkih elektrofila kao što su epoksidi i aziridini.
- karbonilna kemija ne-aldolnog tipa, kao što su nastajanje tiouree, aromatskih heterocikla, oksimskih etera, hidrazona, amida
- adicija na višestruku ugljik-ugljik vezu, posebice oksidativna adicija poput epoksidacije, dihidroksilacije, aziridinacije, sulfenil-halid adicije, Michaelova adicije na Nu-H reaktante.[10]

Budući da je namjera klik kemije pružanje temelja za brzo nastajanje novih i čistih molekularnih entiteta važna je i stereokemija.

Tijekom proteklih godina utvrđeno je da mnoge reakcije koje zadovoljavaju standarde klik kemije često bolje napreduju u vodi nego u organskom otapalu. Klik reakcije se često provode u toploj vodi, kako bi se dobio jedan produkt, čak i kad se jedan ili više reaktanata, kao i produkt, čine netopivim u ovom mediju. Uočeno je da reakcije između organskih vrsta u vodenoj otopini mogu dati bolje iskorištenje nego u organskom mediju. Također, valja imati na umu da korištenje vode kao otapala pruža najveću prednost za razlikovanje reaktivnosti nepolarizabilnih i polarizabilnih vrsta. Nadalje, voda djeluje kao vrhunski hladnjak zbog svog visokog toplinskog kapaciteta, te prikladnog vrelišta što je izrazito korisno za procese koji se provode u većem mjerilu. Voda se, također, obično smatra idealnim otapalom u smislu njenog utjecaja na okoliš i niskih troškova. Prednost koja je nedovoljno cijenjena, ali ima ogromne posljedice je ta da većina hidroksilnih i amidnih skupina, koje su sveprisutne u biološki aktivnim molekulama, neće interferirati s klik reakcijama koje se odvijaju u vodi. Posljedično, dodavanje i uklanjanje zaštitnih skupina je izbjegnuto.[12]

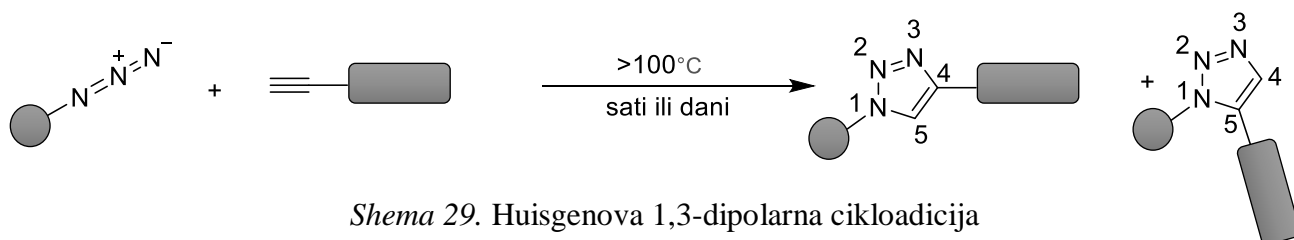
Na primjer, 1,3-dipolarna cikloadicija između dietil-acetilendikarboksilata i diazido-cikloheksandiola odvija se najbolje u čistoj vodi. Kada se voda izostavi, reakcije su znatno sporije i manje selektivne, te u većoj mjeri postaju opasne, jer su klik reakcije po definiciji izrazito egzotermne.

Klik kemija se sve više koristi u istraživanjima u medicinskoj kemiji jer pojednostavljuje sintezu spojeva i omogućuje modularni pristup farmakološkom dizajnu s ciljem bržeg otkrivanja novih lijekova, te optimizaciju. [22]

#### 2.4.1 HUISGENOVA 1,3-DIPOLARNA CIKLOADICIJA

Tijekom proteklog desetljeća, zabilježen je veliki interes za sintezu 1,2,3-triazolnih strukturnih jedinica. Osim za farmaceutske primjene, gdje je ova strukturna jedinica važna za biološku aktivnost, ili kao izoster amidne veze, također je važna u znanosti o materijalima i kemijskoj biologiji. Huisgen je bio prvi koji je proučavao sintezu 1,2,3-triazola u 1960-ima, što je dovelo do Huisgen 1,3-dipolarne cikloadicije, koja uključuje reakciju alkina i azida, i koja u početku nije zadovoljavala uvjete klik kemije, čime se dobiju 1,4- i 1,5-disupstituirani triazolni stereoizomeri (Shema 29). Klasična Huisgenova reakcija cikloadicije je klik reakcija klik o kojoj je najviše bilo govora. I azidi i alkini su nereaktivni u fiziološkim uvjetima, te podliježu reakciji cikloadicije samo pri povišenim temperaturama. Također, reakcija cikloadicije je visoko

egzotermna ( $\Delta H_0$  je između -50 i -65 kcal/mol), te ima visoku energiju aktivacije od oko 25-26 kcal/mol (za metilazid i propin). Nekatalizirana reakcija je općenito spora i nije stereoselektivna. Primijećeno je da korištenje terminalnih alkina s nedostatkom elektrona može doprinijeti nastanku 1,4-stereoizomera. Reakcija je brža i selektivna kada je alkin supstituiran skupinom koja odvlači elektrone.[8]



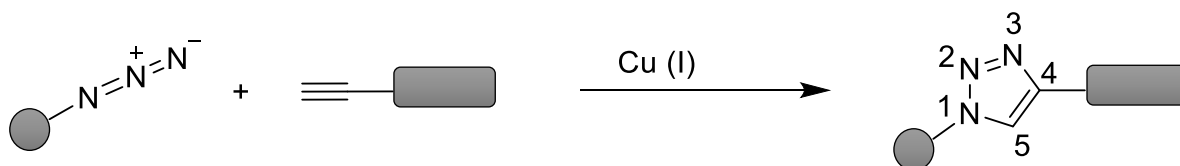
Shema 29. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

Kako bi se kontrolirala stereoselektivnost, razvijeno je nekoliko metodologija koje uključuju prijelazne metale.

#### 2.4.2 BAKROM KATALIZIRANA AZID-ALKIN CIKLOADICIJA

Najistaknutiji primjer klik kemije je bakrom katalizirana reakcija azida i alkina (eng. The copper Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition, CuAAC). Azidna molekula reagira s molekulom alkina pri čemu nastaje stabilni konjugat povezan preko triazolnog prstena. Budući da su terminalni alkini prilično nereaktivni s azidima, učinkovitost CuAAC reakcije ovisi o prisutnosti metalnog katalizatora kao što je bakar (Cu) u oksidacijskom stanju +1 (Cu (I)). Primjena CuAAC reakcija u živim stanicama je otežana zbog toksičnosti Cu (I) iona.[13]

CuAAC, koju su razvili Sharpless i Meldal neovisno jedan o drugome, omogućila je stereoselektivno formiranje 1,4-stereoizomera, te provođenje brze stereoselektivne reakcije koja se može odvijati na sobnoj temperaturi (Shema 30), dok je cikloadicija katalizirana rutenijem dala 1,5-stereoizomer. Katalizirana reakcija je i do  $10^7$  puta brža od nekatalizirane reakcije.



Shema 30. Bakrom katalizirana azid-alkin cikloadicija

CuAAC se odvija u različitim otapalima, uključujući vodeni medij koji ju, u kombinaciji s relativnom neškodljivosti reaktanata, čine bio-kompatibilnom.[4] U usporedbi s ostalim reakcijama kataliziranih metalima, glavna prednost korištenja Cu (I) soli je to što je jeftina i jednostavna za rukovanje. U standardnim uvjetima koriste se Cu (I) ili Cu (II) soli s reducentom u organskom otapalu ili smjesi vode i *tert*-butanola pri sobnoj temperaturi. Sharpless i suradnici pokazali su da je *in situ* priprema katalizatora redukcijom Cu (II) soli zapravo učinkovitija, jeftinija i čišća od upotrebe Cu (I) soli.

Svi ti atributi, kombinirani s potencijalno povoljnim fizikalno-kemijskim svojstvima triazola koji nastaju, svrstavaju bakrom kataliziranu Huisgenovu 1,3-dipolarnu cikloadiciju u jednu od najpopularnijih i najučinkovitijih reakcija klik kemije.

## 2.5 TRIAZOL KAO FARMAKOFOR

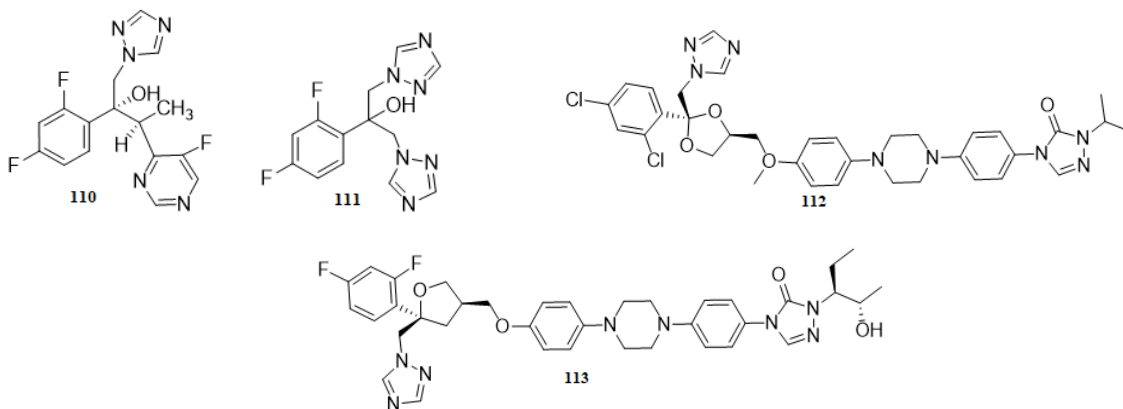
Triazol je bijela do blijedožuta kristalna krutina sa slabim, karakterističnim mirisom, topiv je u vodi i alkoholu, talište mu je na 120 °C, a vrelište na 260 °C pri standardnim uvjetima. Pojavljuje se kao par izomernih kemijskih spojeva 1,2,3-triazola (**108**) i 1,2,4-triazola (**109**) s molekulskom formulom C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (Slika 19).



Slika 19. Strukture 1,2,3-triazola **108** i 1,2,4-triazola **109**

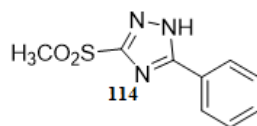
Triazol je jedan od najvažnijih i najpoznatijih heterocikla, te je zajednička i integralna značajka raznih prirodnih proizvoda i medicinskih sredstava. Triazol je prisutan kao glavna strukturna komponenta u nizu lijekova, te zajedno sa svojim derivatima posjeduje širok raspon farmakoloških aktivnosti kao što su antimikrobne, protuupalne, analgetske, antiepileptičke, antivirusne, antineoplastične, antihipertenzivne, antimalarijske, antianksiozne, antidepresivne, antihistaminske, antioksidativne, antituberkulozne, antidijabetičke itd.[5] Veliki farmakološki značaj triazola i njegovih derivata proizlazi iz široke i snažne aktivnosti tih spojeva. Osnovni heterociklički prstenovi prisutni u raznim medicinskim agensima su 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol. Mnogobrojna istraživanja provedena na triazolu i njegovim derivatima su dokazala farmakološku važnost ovih heterocikličkih spojeva.[9]

Lijekovi koji u svojoj strukturi sadrže triazolni prsten su primjerice vorikonazol (**110**), flukonazol (**111**), itrakonazol (**112**), i posakonazol (**113**) (Slika 20) i najčešće su korištena antifungalna sredstva u kliničkoj terapiji. Oni posjeduju široki spektar aktivnosti i smanjenu toksičnost u usporedbi s imidazolnim antifungalnim sredstvima.[17]



Slika 20. Strukture vorikonazola, flukonazola, itrakonazola i posakonazola

Tozkoparan i suradnici pripravili su niz 5-aril-3-alkiltio-1,2,4-triazola (**114**) i odgovarajuće sulfone s ciljem razvoja boljeg analgetika (Slika 21), te su pokazali analgetsko i protuupalno djelovanje.[11]



Slika 21. Struktura spoja **114**

Mohamed i suradnici su proučavali derivate 1,2,4-triazolobenzimidazola za ispitivanje njihovog protuupalnog i analgetskog djelovanja, a većina tih spojeva pokazala je snažne i značajne rezultate u usporedbi s indometacinom.[7]

U posljednja tri desetljeća intenzivno se proučava odnos strukture i aktivnosti derivata triazola. Istraživanja su pokazala da se supstituenti na triazolnoj jezgri na položajima 1, 3 i 5 mogu mijenjati, ali najveću razliku u strukturi i svojstvima uzrokuju skupine vezane za atom dušika na položaju 1.[16]



## 2.6 „ONE-POT“ REAKCIJE

Učinkovitost i utjecaj na okoliš su središnja pitanja suvremene organske kemije. Kada je to izvedivo, sintetiziranje željene molekule u jednoj reakcijskoj posudi predstavlja najučinkovitiji pristup. Taj se pristup često naziva "one-pot" i može se primijeniti na reakciju, metodu ili sintezu koja se inače odvija u više koraka. Djelotvoran je jer se u jednoj posudi može provesti nekoliko sintetskih transformacija, istovremeno zaobilazeći provođenje više postupaka pročišćavanja koje zahtijeva pojedini korak. Postupak u jednom reaktoru, bez izoliranja ili pročišćavanja međuprodukata, na taj način može minimalizirati nastajanje kemijskog otpada, smanjiti potrebnu količinu otapala, uštedjeti vrijeme, smanjiti troškove i potrebu za radnom snagom. Zapravo, ovaj pristup je u širokoj primjeni u sintetskoj organskoj kemiji već dugo vremena. Primjerice, Robinsonova „one-pot“ sinteza tropinona je bila zabilježena prije gotovo 100 godina.[15]

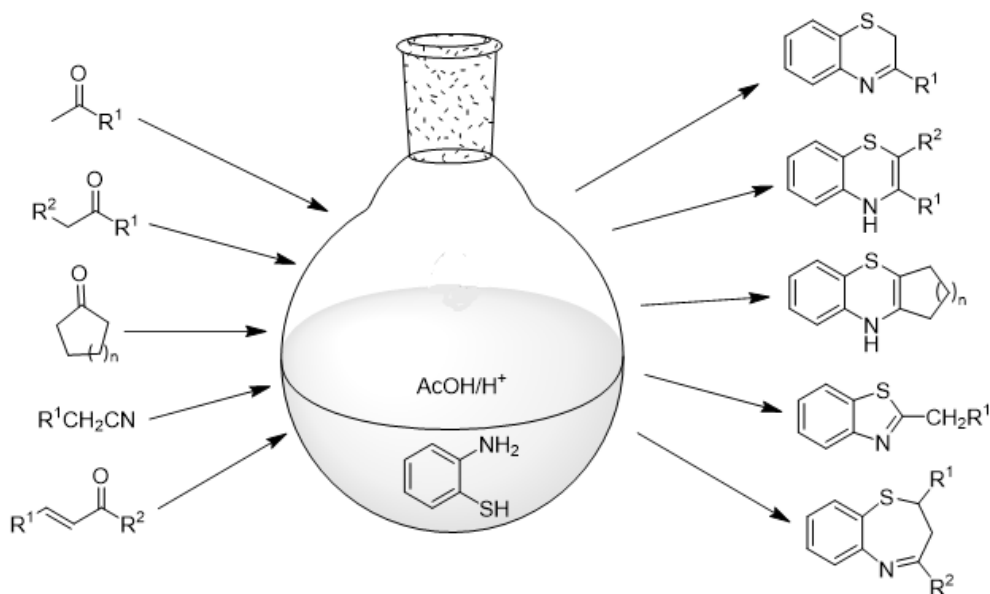
„One-pot“ sinteza je definirana kao strategija za poboljšanje učinkovitosti kemijske reakcije, pri čemu je reaktant podvrgnut uzastopnim kemijskim reakcijama u samo jednom reaktoru. Sve dok se određeni slijed reakcija provodi u istom reaktoru, govori se o „one-pot“ reakciji.

U sekvencijskoj „one-pot“ sintezi željenog produkta, svaka reakcija mora imati visoko iskorištenje s minimalnom stvaranjem nusprodukata. S porastom broja reakcija, nusprodukti se sve više akumuliraju pri čemu utječu na reakcije koje slijede, te smanjuju samo iskorištenje reakcija koje se odvijaju. Nadolazeće reakcije se tako moraju odvijati u prisustvu tih akumuliranih nusprodukata. Stoga je važno ispravno odabrati metode s najmanjom količinom nusprodukata koji nastaju tijekom procesa. Na primjer, Horner-Wadsworth-Emmons reakcija naveliko se primjenjuje za sintezu alkena, ali pri tom također nastaje ekvimolarna količina derivata fosforne kiseline i ti nusprodukti mogu promijeniti reakcijske uvjete i ometati provođenje reakcija koje slijede. Stoga je važno ne samo pravilno odabrati prigodne reakcije s minimalnim nastajanjem neželjenih nusprodukata, već također, i optimirati reakcijske metode s ciljem sprječavanja njihovog nastajanja.

Nadalje, korištenje otapala s visokim vrelištem u prethodnoj reakciji može biti nepogodno ili neoptimalno za reakciju koja slijedi. Osim što se otapalo teško može potpuno ukloniti u vakuumu, viša temperatura isparavanja može narušiti strukturni integritet produkta putem termičke razgradnje. Stoga je potrebno odrediti reakcijske uvjete u kojima se obje reakcije mogu odvijati u istom otapalu, ili koristiti otapalo s niskim vrelištem koje se zatim lako uklanja isparavanjem.

Ako postoji višak reagensa, koji se ne može ukloniti pod sniženim tlakom, sljedeća reakcija mora biti provedena u prisustvu ovog reagensa i reakcijski uvjeti moraju biti kompatibilni.[15]

„One-pot“ reakcije su značajne u kemiji zbog svoje jednostavnosti i ekonomičnosti. U usporedbi s postupnim reakcijama koje uključuju nastajanje pojedinačnih veza kako bi se dobio određeni produkt, najveće obilježje „one-pot“ reakcija je stvaranje nekoliko veza i dobivanje željenog produkta bez izolacije intermedijera, mijenjanja reakcijskih uvjeta i daljnjeg dodavanja reagensa. Razvijena je jednostruka, brza, jednostavna i ekološki prihvatljiva strategija sinteze benzotiazina, benzotiazola i benzotiazepina reakcijom *o*-aminotiofenola s ketonima, nitrilima i halkonima. Smjesa *o*-aminotiofenolnih ketona, nitrila i halkona je refluksirana ili miješana na sobnoj temperaturi u ledenoj octenoj kiselini koja sadrži katalitičku količinu koncentrirane H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> tijekom 3 sata. Zatim jenastali talog odfiltriran, ispran vodom i kristaliziran iz odgovarajućeg otapala. Reakcija *o*-aminotiofenola s aromatskim i alifatskim ketonima rezultirala je odgovarajućim 2*H*-benz[1,4]tiazinima i 4*H*-benz[1,4]tiazinima. Reakcijom *o*-aminotiofenola i nitrila, u istim uvjetima dobiven je benz[1,3]tiazol. Nadalje, ciklokondenzacija s kalkonima u istim reakcijskim uvjetima, na sobnoj temperaturi, dala je odgovarajuće benz[1,5]tiazepine (Shema 31). [15]



Shema 31. Primjeri „one-pot“ sinteza

## 3 EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1 OPĆE NAPOMENE

Sva korištena otapala sušena su i pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem te čuvana iznad molekulskih sita 3Å.

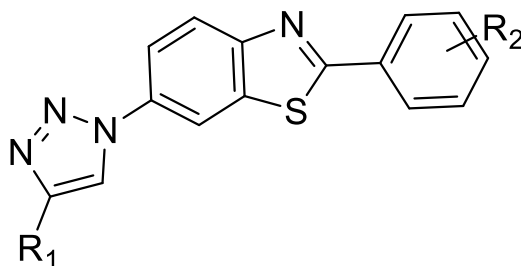
Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), koja je provedena na pločama 60F-254 Merck presvučenim slojem silikagela u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV-svjetlost valne duljine 254 nm.

Točke tališta određene su na instrumentu Kofler micro hot-stage (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu Fluka (0,063-0,2 nm), a staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije te je kao eluens korištena smjesa otapala diklormetan : metanol, n-heksan : etil-acetat i petrol-eter : etil-acetat u odgovarajućem omjeru.

Spektri  $^1\text{H-NMR}$  su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 400 MHz. Svi su uzorci otopljeni u  $\text{DMSO-}d_6$  i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) u  $^1\text{H-NMR}$  spektrima izraženi su u jedinicama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS,  $\delta=0,0$  ppm), a konstante sprege ( $J$ ) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprege H-H.

### 3.2 PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA



Slika 22. Osnovna struktura sintetiziranih spojeva temeljenih na benzotiazolu

SPOJ	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1		H
2		<i>p</i> -F
3		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$
4		-F
5		H
6	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{N} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$
7		-CN
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{C} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-F
9	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-CN
10	$\begin{array}{c} \text{H}_2 \quad \text{H}_2 \\   \quad   \\ \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{Cl} \\   \\ \text{H}_2 \end{array}$	-F

### 3.3 SINTEZA SPOJEVA

#### 3.3.1. 2-fenil-6-(4-(4-fluorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol (1)

2-fenilbenzo[*d*]tiazol-6-amin (100 mg; 0,442 mmol) je otopljen u acetonitrilu (18 mL) uz miješanje na magnetskoj miješalici. Otopina je ohlađena na 0°C te je reakcijskoj smjesi dodan *tert*-BuONO (0,079 mL; 0,663 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,070 mL; 0,530 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan 1-etinil-4-fluorbenzen (0,051 mL; 0,442 mmol), vodena otopina CuSO<sub>4</sub> (0,164 mL; 3,699 mmol) i Na-Asc (18 mg; 8,84x10<sup>-4</sup> mmol). Tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u sustavu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=100:1 pri čemu je izoliran narančasti svjetlucavi praškasti spoj **1**. (60,5 mg; 36,8%; T<sub>i</sub>=150°C-152°C)

#### 3.3.2. 2-(4-fluorfenil)-6-(4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol (2)

2-(3-fluorfenil)benzo[*d*]tiazol-6-amin (100 mg; 0,861 mmol) je otopljen u acetonitrilu (12 mL) uz miješanje na magnetskoj miješalici. Otopina je ohlađena na 0°C te je reakcijskoj smjesi dodan *tert*-BuONO (0,145 mL; 1,291 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,137 mL; 1,033 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan 4-etiniltoluen (0,109 mL; 0,861 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,319 mL; 7,195 mmol) i Na-Asc (34 mg; 0,172 mmol). Napredovanje reakcije je praćeno TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u sustavu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=100:1 pri čemu je izoliran narančasti praškasti spoj **2**. (55,9 mg; 35,5%; T<sub>i</sub>=160°C-162°C)

#### 3.3.3. 4-(6-(4-(3,5-difluorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol-2-il)-*N,N*-dietilanilin (3)

2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[*d*]tiazol-6-amin (100 mg; 0,335 mmol) je otopljen u acetonitrilu (13 mL) uz miješanje na magnetskoj miješalici. Ohlađenoj otopini na 0°C dodan je *tert*-BuONO (0,059 mL; 0,503 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,053 mL; 0,402 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan 1-etinil-3,5-difluorbenzen (0,040 mL; 0,335 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,124 mL; 2,797 mmol) i Na-Asc (13 mg; 6,70x10<sup>-2</sup> mmol). Tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u sustavu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=10:3 pri čemu je izoliran smeđi uljasti spoj **3**. (5 mg; 3,2%)

### 3.3.4. 3-(1-(2-(4-fluorfenil)benzo[*d*]tiazol-6-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenol (4)

2-(3-fluorofenil)benzo[*d*]tiazol-6-amin (100 mg; 6,026 mmol) je otopljen u acetonitrilu (10 mL) te je otopina ohlađena na 0°C. Reakcijskoj smjesi je dodan *t*-BuONO (1,075 mL; 9,039 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,950 mL; 7,231 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan 4-fenilbut-1-in (0,657 mL; 6,026 mmol), CuSO<sub>4</sub> (2,232 mL; 50,345 mmol) i Na-Asc (239 mg; 1,205 mmol). Tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u sustavu C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>:EtOAc=10:3 pri čemu je izoliran tamno smeđi praškasti spoj **4**. (127,3 mg; 80%; T<sub>f</sub>=105°C-107°C)

### 3.3.5. 2-fenil-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol (5)

2-fenilbenzo[*d*]tiazol-6-amin (100 mg; 0,442 mmol) je otopljen u acetonitrilu (18 mL) te je otopina ohlađena na 0°C uz miješanje na magnetskoj miješalici. Reakcijskoj smjesi dodan je *tert*-BuONO (0,079 mL; 0,663 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,070 mL; 0,530 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan fenilaceten (0,049 mL; 0,442 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,164 mL; 3,699 mmol) i Na-Asc (18 mg; 8,84x10<sup>-2</sup> mmol). Napredovanje reakcije je praćeno TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u sustavu C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>:EtOAc=10:3 pri čemu je izoliran svijetlo smeđi praškasti spoj **5**. (123 mg; 78,5%; T<sub>f</sub>=143°C-145°C)

### 3.3.6. *N,N*-dietil-4-(6-(4-oktil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol-2-il)anilin (6)

2-(4-(dietilamino)fenil)benzo[*d*]tiazol-6-amin (100 mg; 0,335 mmol) je otopljen u acetonitrilu (13 mL) te je otopina uz miješanje na magnetskoj miješalici ohlađena na 0°C i dodan je *tert*-BuONO (0,059 mL; 0,503 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,053 mL; 0,402 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan dek-1-in (0,060 mL; 0,335 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,124 mL; 90,224 mmol) i Na-Asc (13 mg; 6,70x10<sup>-2</sup> mmol). Tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u sustavu petroleter:C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> =10:3 pri čemu je izoliran smeđi uljasti spoj **6**. (17,5 mg; 11,2%)

### 3.3.7. 4-(6-(4-ciklopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol-2-il)benzoni-tril (7)

4-(6-aminobenzo[*d*]tiazol-2-il)benzoni-tril (100 mg; 0,398 mmol) je otopljen u acetonitrilu (16 mL) i otopina ohlađena na 0°C uz miješanje na magnetskoj miješalici. Zatim je dodan *tert*-BuONO (0,071 mL; 0,597 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,063 mL; 0,478 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan ciklopropiletin (0,034 mL; 0,398 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,147 mL; 3,316 mmol) i Na-Asc (16 mg; 7,96x10<sup>-2</sup> mmol). Napredovanje reakcije je praćeno TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u sustavu petroleter:C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> =10:4 pri čemu je izoliran smeđi praškasti spoj **7**. (79 mg; 57,8%; T<sub>i</sub>=205°C-208°C)

### 3.3.8. 6-(4-(*tert*-butil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-2-(3-fluorfenil)benzo[*d*]tiazol (8)

2-(3-fluorfenil)benzo[*d*]tiazol (100 mg; 0,357 mmol) je otopljen u acetonitrilu (29 mL) te je otopina uz miješanje na magnetskoj miješalici ohlađena na 0°C. Reakcijskoj smjesi je dodan *tert*-BuONO (0,064 mL; 0,356 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,057 mL; 0,428 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan 3,3-dimetilbut-1-in (0,044 mL; 0,357 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,132 mL; 2,982 mmol) i Na-Asc (14 mg; 7,14\*10<sup>-2</sup> mmol). Tijek reakcije je praćen TLC-om, a nakon završetka reakcije otapalo je upareno pri sniženom tlaku i reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u sustavu C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>:EtOAc =10:4 pri čemu je izoliran smeđi uljasti spoj **8**. (7,2 mg; 5,7%)

### 3.3.9. 4-(6-(4-heksil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol-2-il)benzoni-tril (9)

4-(6-aminobenzo[*d*]tiazol-2-il)benzoni-tril (100 mg; 0,398 mmol) je otopljen u acetonitrilu (19 mL) i u ohlađenu otopinu na 0°C je reakcijskoj smjesi dodan *tert*-BuONO (0,071 mL; 0,597 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,063 mL; 0,478 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan okt-1-in (0,058 mL; 0,398 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,177 mL; 3,993 mmol) i Na-Asc (16 mg; 7,96x10<sup>-2</sup> mmol). Napredovanje reakcije je praćeno TLC-om te je nakon završetka reakcije otapalo upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pri čemu je izoliran smeđi praškasti spoj **9**. (48,1 mg; 29,4; T<sub>i</sub>=201°C-203°C)

### 3.3.10. 2-(3-fluorfenil)-6-(4-(3-klorpropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzo[*d*]tiazol (10)

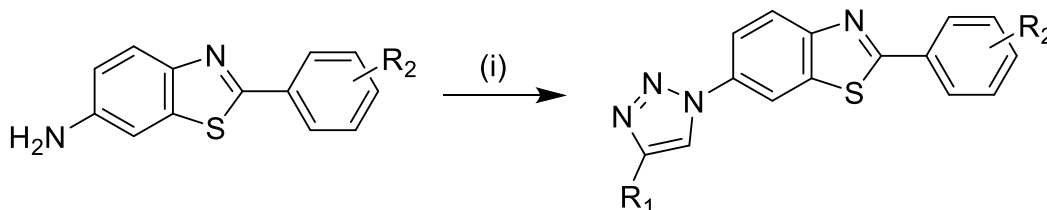
2-(3-fluorfenil)benzo[*d*]tiazol (100 mg; 0,357 mmol) je otopljen u acetonitrilu (26 mL) i otopina uz miješanje na magnetskoj miješalici ohlađena na 0°C. Potom je reakcijskoj smjesi dodan *tert*-BuONO (0,064 mL; 0,536 mmol) i TMSN<sub>3</sub> (0,057 mL; 0,428 mmol) u par obroka. Reakcijska smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 2 sata nakon čega je dodan 5-klorpent-1-in (0,038 mL; 0,357 mmol), CuSO<sub>4</sub> (0,132 mL; 2,982 mmol) i Na-Asc (14 mg; 7,14x10<sup>-2</sup> mmol;). Tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pri čemu je izoliran uljasti spoj **10**.



## 4 REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1 SINTEZE SPOJEVA

„One-pot“ klik reakcijama, koje podrazumijevaju provođenje reakcije u jednoj reakcijskoj posudi bez izolacije međuprodukata pripravljeni su iz početnih 6-aminobenzotiazola derivati benzotiazola (**1-10**) supstituirani u položaju 2 arilnim supstuentima i 4-supstituiranim 1,2,3-triazolnim prstenom u položaju 6. Konačni produkti dobiveni su 1,3-dipolarnom cikloadicijom *in situ* bez prethodne izolacije odgovarajućih azida iz kojih se klik reakcijom pripravlja 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli. Reakcijom diazotacije 2-supstituiranih 6-aminobenzotiazola s *tert*-butilnitritom (*tert*-BuONO) i trimetilsilil-azidom (TMSN<sub>3</sub>) u acetonitrilu pripravljeni su odgovarajući 6-azido derivati benzotiazola. Daljnjom bakrom kataliziranom klik reakcijom *in situ* azida i terminalnih aromatskim, tj. alifatskih alkina sintetizirani su ciljani 6-(4-supstituirani-1,2,3-triazolil)benzotiazoli (**1-10**).

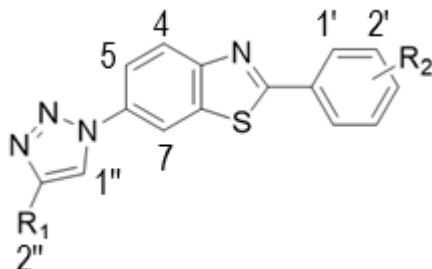


	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>R<sub>1</sub></b>					
<b>R<sub>2</sub></b>	H	<i>p</i> -F	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	<i>p</i> -F	H
	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>R<sub>1</sub></b>	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl
<b>R<sub>2</sub></b>	-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CN	<i>m</i> -F	-CN	<i>m</i> -F

Shema 32. Reakcijski uvjeti: (i) CH<sub>3</sub>CN/0°C/*tert*-BuONO/TMSN<sub>3</sub>/ sobna temperatura 2 h/aromatski alkin/CuSO<sub>4</sub>/Na-Asc

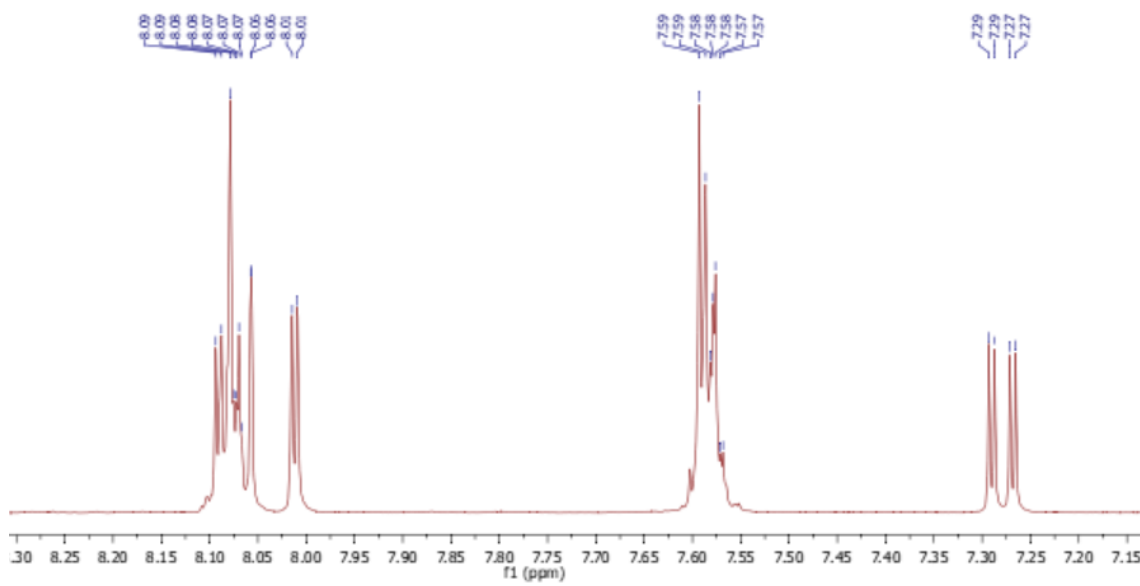
## 4.2 STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA SPOJEVA <sup>1</sup>H-NMR SPEKTROSKOPIJOM

Asigniranje <sup>1</sup>H NMR spektara provedeno je na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega.



Spektri <sup>1</sup>H NMR spojeva **1-10** pokazuju signale u aromatskom dijelu spektra za protone benzotiazolnog prstena uz prisustvo protona 1,2,3-triazolnog prstena vezanog za položaj 6 benzotiazola, te 2-arilnog supstituenta na temelju čega je potvrđeno da je „one-pot“ reakcijom uveden supstituirani triazolni prsten u položaj C-6 benzotiazola.

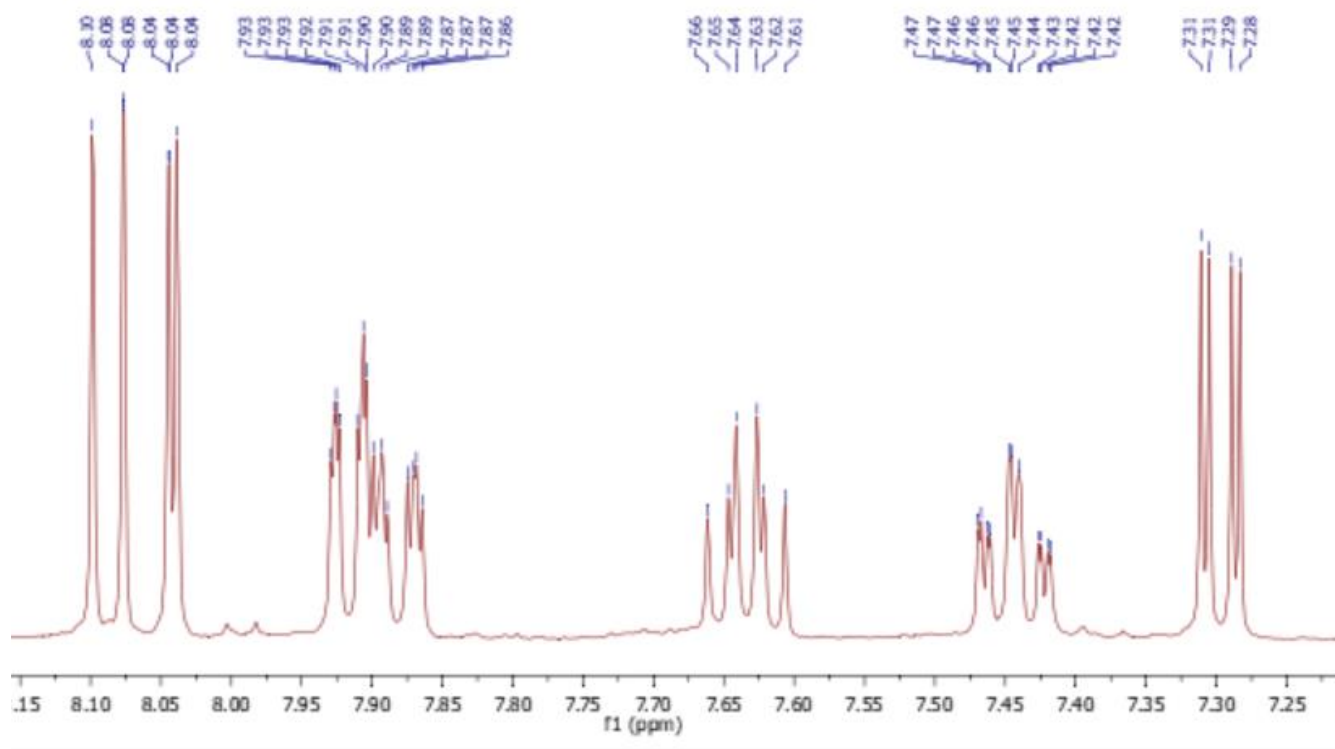
U <sup>1</sup>H NMR spektru benzotiazolnog derivata (**1**) (slika 1) prisutni su signali za protone benzotiazolnog, triazolnog i fenilnog prstena: multiplet intenziteta 4H na 8,10 – 8,07 ppm za H-4, H-7 i H-2'', singlet intenziteta 1H na 8,06 ppm za H-1'', dublet ( $J = 2$  Hz) intenziteta 2H na 8,01 ppm za H-1', multiplet na 7,60 – 7,57 ppm intenziteta 4H za H-2', H-3' i H-5 te dublet dubleta ( $J = 8,7; 2,4$  Hz) na 7,28 ppm intenziteta 2H za H-3''.



Slika 1. <sup>1</sup>H-NMR spektar spoja **1**

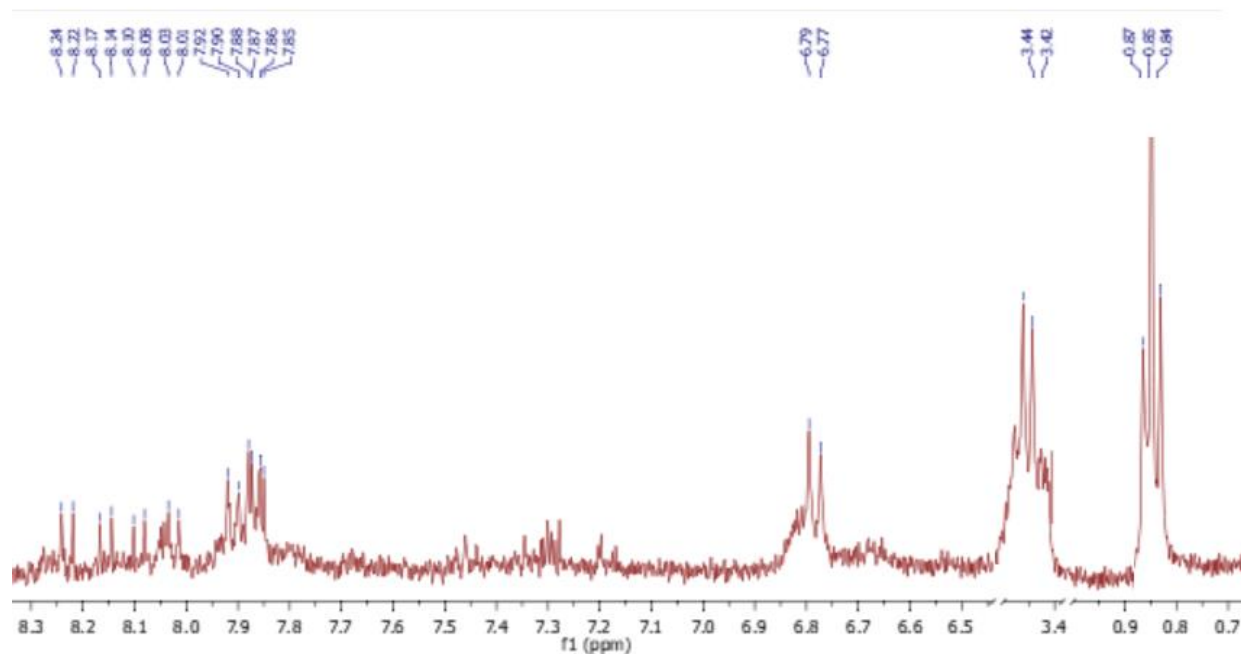
Usporedbom  $^1\text{H}$ -NMR spektara početnog 2-fenilbenzo[*d*]tiazol-6-amina koji sadrži amino skupinu na položaju 6 i spoja **1** može se uočiti da spektar spoja **1** pokazuje signale za protone 4-supstituiranog triazolnog prstena uz istovremeni izostanak signala za aminske protone čime je potvrđeno uvođenje 1,2,3-triazolnog prstena u položaj 6 benzotiazola.

$^1\text{H}$  NMR spektar spoja **2** (slika 2) pokazuje sljedeće signale: singlet intenziteta 1H na 8,10 ppm za H-1'', singlet intenziteta 1H na 8,07 ppm za H-7, dublet intenziteta 1H za H-4 na 8,04 ppm, multiplet intenziteta 2H na 7,86 – 7,93 ppm za H-2'', multiplet intenziteta 3H na 7,61 – 7,66 ppm za H-3'' i H-5, triplet dubleta ( $J = 8,0; 6,0$  Hz) intenziteta 2H na 7,45 ppm za H-1', te dublet dubleta ( $J = 8,7; 2,4$  Hz) na 7,30 ppm intenziteta 2H za H-2'. Signal za metilne protone prekriven je signalom otapala (2,5 ppm).



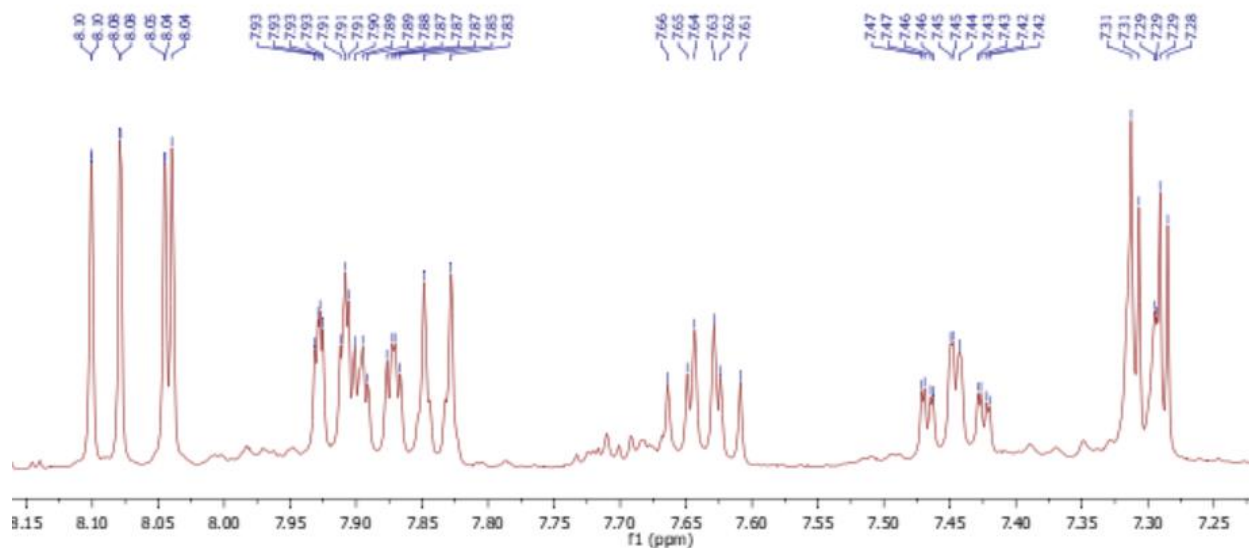
Slika 2.  $^1\text{H}$ -NMR spektar spoja **2**

$^1\text{H}$ -NMR spektar spoja **3** (slika 3) pored signala u aromatskom dijelu spektra koji su prisutni i u spektrima spojeva **1** i **2**, sadrži i dodatne signale u alifatskom dijelu spektra za protone etilne skupine: triplet ( $J = 6,8$  Hz) intenziteta 6H za kemijski ekvivalentne metilne protone ( $2\times\text{CH}_3$ ) na 0,86 ppm i kvartet ( $J = 7,2$  Hz) intenziteta 4H za metilenske protone ( $2\times\text{CH}_2$ ) na 3,43 ppm.

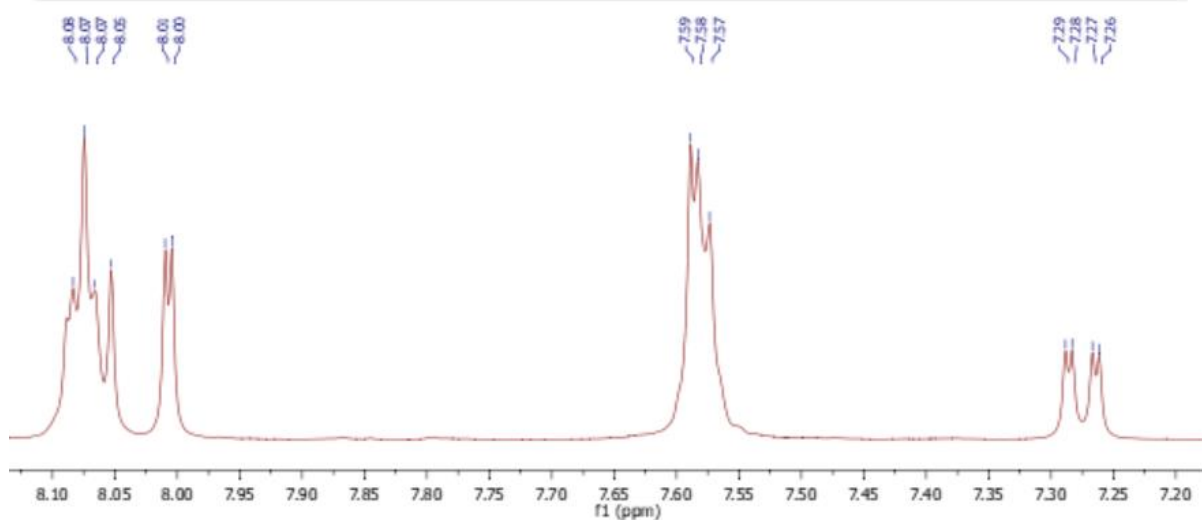


Slika 3.  $^1\text{H}$ -NMR spektar spoja **3**

$^1\text{H}$ -NMR spektri spojeva **4** (slika 4) i **5** (slika 5) u usporedbi s prethodnim spektrima također u aromatskom dijelu spektra pokazuju odgovarajuće signale, te signal za proton triazolnog prstena čime je potvrđeno uvođenje triazolnog supstituenta u položaj 6 benzotiazolne jezgre.



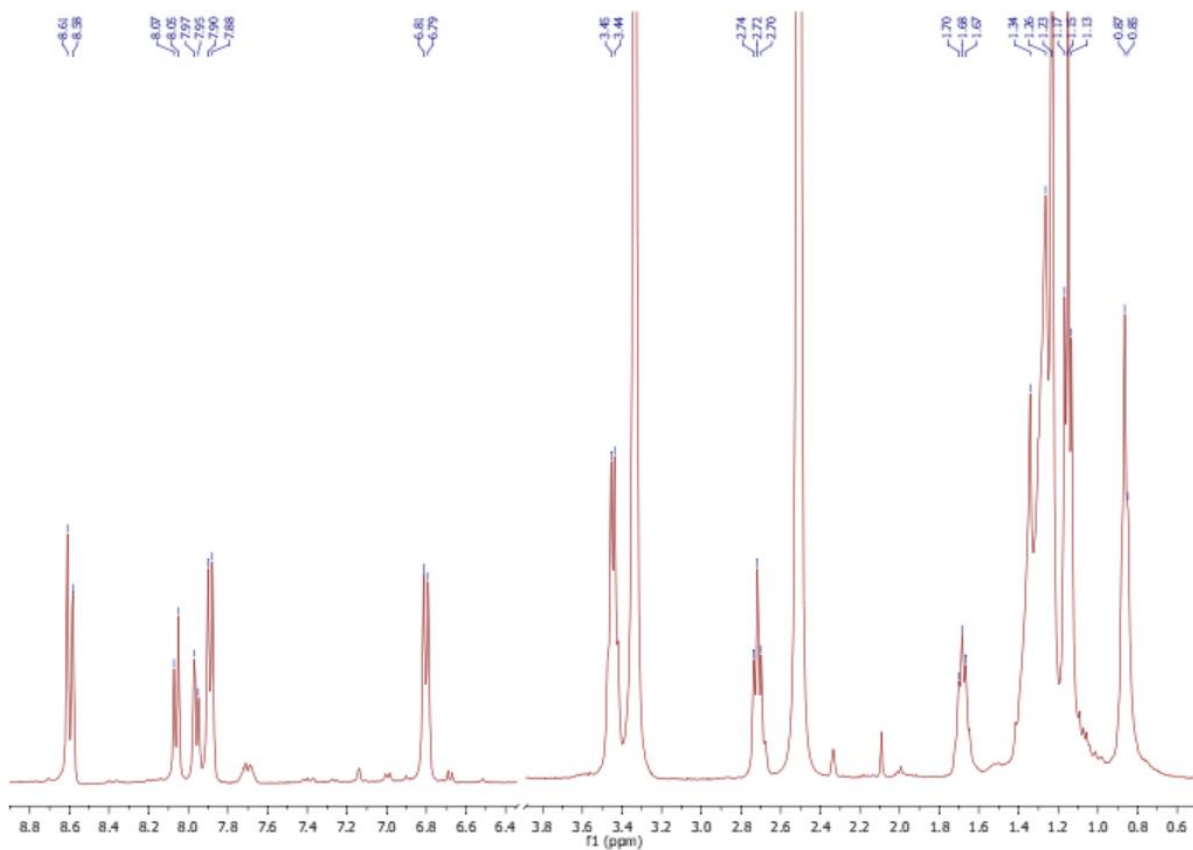
Slika 4.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **4**



Slika 5.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **5**

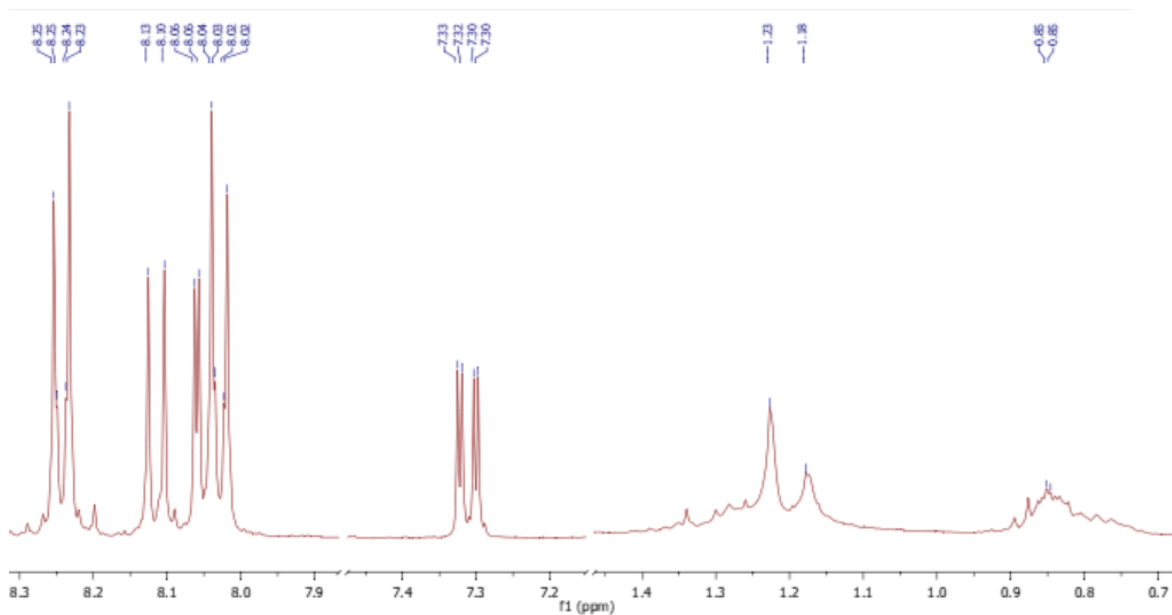
U  $^1\text{H-NMR}$  spektrima spojeva **6-10** pored signala za protone benzotiazolnog i triazolnog prstena te arilnog supstituenta vezanog za položaj 2 benzotiazola u aromatskom području, prisutni su dodatni signali i u alifatskom dijelu spektra za protone supstituenata vezanih za položaj 4 1,2,3-triazolnog prstena.

$^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **6** (slika 6) sadrži sljedeće signale:  $\delta$  8,60 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 8,06 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 3,45 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 2,72 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,20 – 1,40 (m, 12H), 1,15 (t,  $J = 6,9$  Hz, 6H), 0,86 (t,  $J = 6,5$  Hz, 3H).



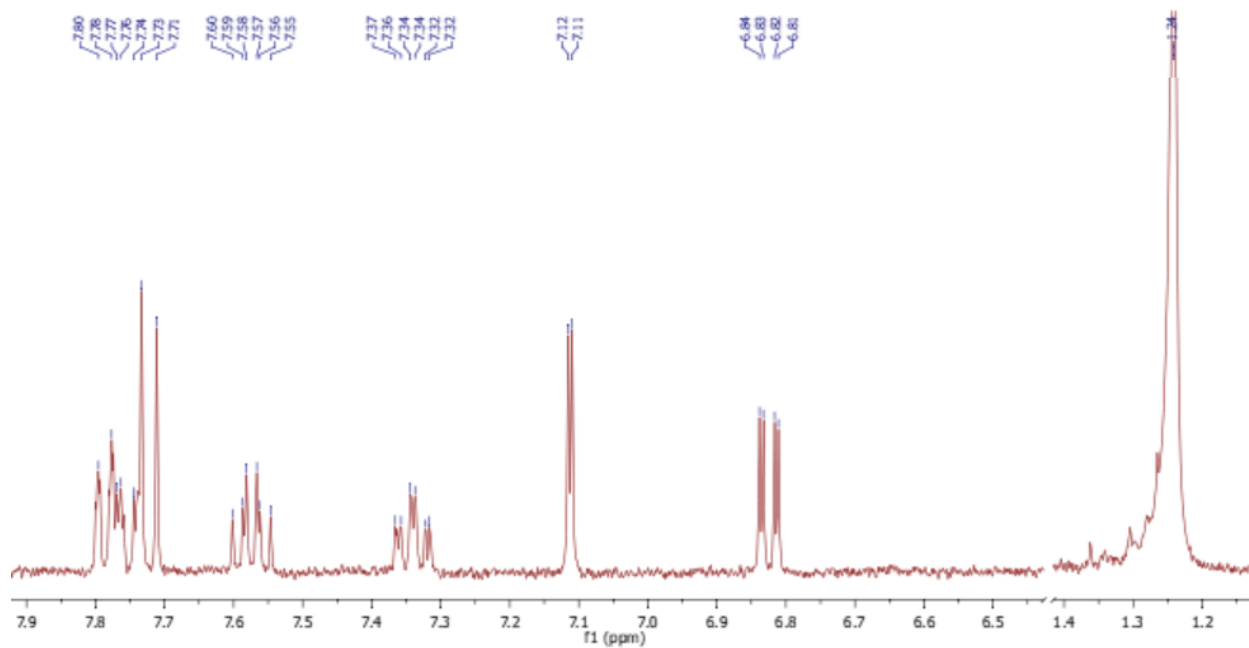
Slika 6.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **6**

U  $^1\text{H-NMR}$  spektru spoja **7** (slika 7) pored signala za aromatske protone benztiazolnog, fenilnog i 1,2,3-triazolnog prstena u aromatskom dijelu spektra prisutni su i signali u alifatskom području za protone ciklopropilnog supstituenta vezanog za položaj 4 triazola.



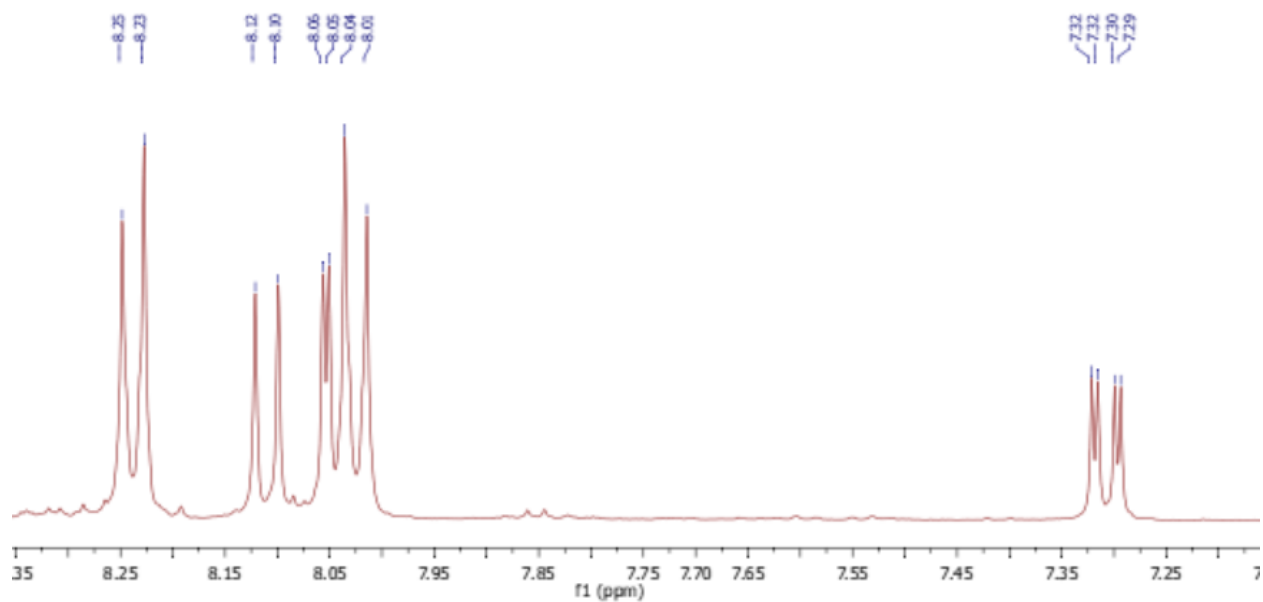
Slika 7.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **7**

$^1\text{H-NMR}$  spektri spojeva **8** (slika 8) i **10** sadrže u usporedbi sa primjerice spektrima spojeva **2** i **4** osim odgovarajućih signala u aromatskom području i dodatne signale u alifatskom dijelu spektra. Tako je u spektru spoja **8** prisutan singlet intenziteta 9H na 1,25 ppm za metilne protone ( $3\times\text{CH}_3$ ).



Slika 8.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **8**

Usporedbom  $^1\text{H-NMR}$  spektara spojeva **7** i **9** (slika 9) mogu se uočiti u alifatskom području signali za metilenske protone ( $\text{CH}_2$ ) te signal intenziteta 3H za protone jedne metilne skupine ( $\text{CH}_3$ ). Signali prisutni u aromatskom dijelu spektra odgovaraju aromatskim protonima triazola, benzotiazola i fenilnog prstena u položaju 2.



Slika 9.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **9**



## 5 ZAKLJUČAK

„One-pot“ reakcijom 6-aminobenzotiazola supstituiranih u položaju 2 s različitim arilnim supstituentima, *tert*-butilnitrita, TMSN<sub>3</sub>, odgovarajućih terminalnih alkina, vodene otopine CuSO<sub>4</sub> i natrijeva askorbata su pripremljeni derivati benzotiazola supstituirani u položaju 2 arilnim supstituentom i u položaju 6 4-supstituiranim 1,2,3-triazolnim prstenom. <sup>1</sup>H-NMR spektroskopijom potvrđeno je da u jednoj reakcijskoj posudi klik reakcijom nastaju 6-1,2,3-triazolilni derivati benzotiazola iz prethodno *in situ* nastalih 6-azido derivata benzotiazola.

## 6 LITERATURA

- [1] Timmerman, H., *Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 2013, 1-4
- [2] Khokra, S.L., Arora, K., Mehta, H., Aggarwal, A., Yadav, M., *Common Methods to Synthesize Benzothiazole Derivatives and Their Medicinal Significance: A Review*, **2** (2011), 1356-1377
- [3] Wever, H. D., Varachtert, H., *Biodegradation and toxicity of benzothiazoles*, **31** (1997), 2673-2684
- [4] Agalave, S. G., Maujan, S. R., Pore, V. S., *Click Chemistry: 1,2,3-triazole as pharmacophore*, **6** (2011), 2696-2718
- [5] Metzger, J. V., J. Wiley and Sons, *The Chemistry of Heterocyclic compounds-Thiazole and its Derivatives*, 1979
- [6] Keri, E. S., Patil, M. R., Patil, S. A., Budagumpi, S., *An overview of benzo[b]thiophene-based medicinal chemistry*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **10** (2017), 1-109
- [7] Mohamed, B. G., Abdel-Alim, A. A., Hussein, M. A., *Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, antiinflammatory and analgesic effects.*, **56** (2006), 31–48
- [8] Chandrasekaran, S., *Click Reactions in Organic Synthesis*, 2016, 1-8
- [9] Kharb, R., Sharma, P. C., Yar, M. S., *Pharmacological significance of triazole scaffold*, **26** (2011), 1-21
- [10] Kolb, H. C., Sharpless, K. B., *The growing impact of click chemistry on drug discovery*, **8** (2003), 1128-1137
- [11] Tozkoparan, B., Kupeli, E., Yesilada, E., Ertan, M., *Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity.*, **15** (2007), 1808–1814
- [12] Lee, L. V. et al., *A potent and highly selective inhibitor of human  $\alpha$ -1,3-Fucosyltransferase via click chemistry.*, **10** (2003), 9588–9589

- [13] Presolski et al., *Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Click Chemistry for Bioconjugation*, **10** (2011), 153-162
- [14] Henary, M., Paranjpe, S., Owens, E. A., *Substituted benzothiazoles: synthesis and medicinal characteristics*, **10** (2013), 89-99
- [14] Todesco, P. E., Vivarelli, P., Ricci, A., *Nucleophilic aromatic substitutions: new relations between reaction constants and physical properties of leaving groups.*, **49** (1964), 3703-3710
- [15] Hayashi, Y., *Pot economy and one-pot synthesis*, Royal Society of Chemistry, **7** (2016), 866-880
- [16] Liu, P., Zhu, S., Xie, W., *Synthesis and SAR studies of biaryloxysubstituted triazoles as antifungal agents.*, **18** (2008), 3261–3265
- [17] Sangshetti, J. N., Nagawade, R. R., Shinde, D. B., *Synthesis of novel 3-(1-(1-substituted piperidin-4-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one as antifungal agents.*, **19** (2009), 3564–3567
- [18] Soni, B., Singh Ranawat, M., Sharma, R., Bhandari, A., Sharma, S., *Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents*, **45** (2010), 2938-2942
- [19] Xie, X., Yan, Y., Zhu, N., Liu, G., *Benzothiazoles exhibit broad-spectrum antitumor activity: Their potency, structure–activity and structure–metabolism relationships*, **76** (2014), 67-78
- [20] Lauria, A., Delisi, R., Mingoia, F., Terenzi, A., Martorana, A., Barone, G., Almerico, A. M., *1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions*, *Eur. J. Org. Chem.*, **10** (2014), 1-19
- [21] Noolvi, M. N., Patel, H. M., Kaur, M., *Benzothiazoles: Search for Anticancer Agents*, **54** (2012), 447-462
- [22] Kolb, H. C., Sharpless, K. B., *Drug Discovery Today*, **8** (2003), 1128-1137
- [23] Hoelderich, W. F., *Applied Catalysis A: General*, **194-195** (2000), 487-496
- [24] Gill, R. K., Rawal, R. K., Bariwal, J., *Recent Advances in the Chemistry and Biology of Benzothiazoles*, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **348** (2015), 1-24

[25] Bradlow, H. L., Vanderwerf, C. A., Kleinberg, J., *J. Chem. Educ.*, **24** (1947)

[26] Sharma, P. C., Sinhmar, A., Sharma, A., Rajak, H., Pathak, D. P., *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight view*, **28** (2012), 240-266