

Sinteza i antiproliferativna ispitivanja novih derivata iminokumarina

Kalčec, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:147422>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Nikolina Kalčec

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Nikolina Kalčec

SINTEZA I ANTIPROLIFERATIVNA ISPITIVANJA NOVIH
DERIVATA IMINOKUMARINA

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitne komisije: Izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

Prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

Dr. sc. Lidija Furač, viši predavač

Zagreb, rujan 2018.

Zahvale

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Tatjani Gazivoda Kraljević na stručnom vodstvu, pomoći i savjetima tijekom pisanja završnog i diplomskog rada kao i prenesenom znanju u sklopu kolegija.

Zahvaljujem mag. appl chem. Ivani Sokol na ogromnoj pomoći i susretljivosti tijekom izrade eksperimentalnog dijela rada i pisanjaovog rada.

Zahvaljujem se prof. dr.sc. Marijani Hranjec i dr. sc. Nataši Perin na suradnji i ustupljenim spojevima koji su korišteni u eksperimentalnom dijelu ovog rada.

Zahvaljujem svim članovima Zavoda za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije na ugodnoj radnoj atmosferi i kolegijalnosti.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog školovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. Salicilaldehid	4
2.1.1. Kemija salicilaldehida.....	4
2.1.1.1. Reaktivnost salicilaldehida.....	4
2.1.1.2. Sinteza salicilaldehida	7
2.1.1.3. Sinteza derivata salicilaldehida s biološkom aktivnosti	9
2.2. Iminokumarini	11
2.2.1. Kemija iminokumarina	12
2.2.1.1. Reaktivnost iminokumarina i njegovih derivata	12
2.2.1.2. Sinteza iminokumarina.....	17
2.2.2. Biološka aktivnost derivata iminokumarina	20
2.2.2.1. Antitumorska aktivnost	20
2.2.2.2. Ostale biološke aktivnosti	27
2.3. Paladijem katlizirane reakcije.....	28
2.3.1. Sonogashira-ina reakcija	29
2.3.2. Stille-ova reakcija	32
2.4. <i>Klik</i> kemija.....	33
2.4.2. Sinteza 3-(1,2,3-triazolil)-2-iminokumarina	38
2.4.3. 1,2,3-triazol kao farmakofor	38
2.5. Predviđanje spektara aktivnosti spojeva in silico analizom (PASS)	41
3. EKSPERIMENTALNI DIO	44
3.1. Opće napomene	45
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva.....	46
3.3. Priprava spojeva	48
4. REZULTATI I RASPRAVA	44
4.1. Sinteze spojeva	59
4.2. Strukturna karakterizacija novopripremljenih spojeva spektroskopijom ¹ H-NMR.....	64
4.3. <i>In silico</i> analiza novopripremljenih spojeva (3-37)	75
5. ZAKLJUČAK	84
6. LITERATURA	86
7. ŽIVOTOPIS	91

SAŽETAK

Poznavajući važnost iminokumarina i farmakološka svojstva 1,2,3-triazola, sinteza novih derivata iz okosnica njihove strukture važna je u razvoju novih spojeva s potencijalnom antitumorskom aktivnošću.

U ovom radu opisana je sinteza novih C-4 alkinilnih derivata benzaldehida (**3**, **4**) i C-5 alkinilnih derivata salicilaldehida (**5-7**) Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja, triazolnih derivata salicilaldehida (**23-27**) te derivata iminokumarina **28-37**. Mikrovalovima potpomognutom *klik* reakcijom 5-azidometilsalicilaldehida **21** s odgovarajućim terminalnim alkinima uz bakar kao katalizator sintetizirani su 1,2,3-triazolni derivati salicilaldehida **23-27**, koji reakcijom s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom u apsolutnom etanolu i piperidinu daju 1,2,3-triazolne derivate iminokumarina **28-30**. Reakcijom kondenzacije salicilaldehida s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom u apsolutnom etanolu i piperidinu nastaje derivat iminokumarina **31**, koji *in situ* reakcijom s NaN₃, terminalnim alkinom, Et₃N i CuSO₄ u otopini *tert*-butanol : H₂O (1 :1) daje triazolni derivat iminokumarina **33**. Mikrovalovima potpomognutom *klik* reakcijom 6-azido iminokumarinskog derivata (**34**) s odgovarajućim terminalnim alkinima pripremljeni su 6-(1,2,3-triazolilni) derivati iminokumarina **35** i **37**. Strukturna karakterizacija novosintetiziranih spojeva provedena je ¹H-NMR spektroskopijom. Farmakološki učinci i moguće biološke mete predviđeni su *in silico* analizom (PASS). Antiproliferativna *in vitro* ispitivanja novosintetiziranih spojeva ispitat će se na staničnim tumorskim linijama porijeklom iz čovjeka.

Ključne riječi: Sonogashira-ina reakcija, salicilaldehid, *klik* kemija, 1,2,3-triazolni derivati iminokumarina, *in silico* analiza

SUMMARY

Due to importance of iminocoumarine and pharmacological properties of 1,2,3- triazole development of novel derivatives from their backbones is important for development of novel compounds with potential antitumor activity.

This work presents the synthesis of C-5 alkynyl benzaldehyde (**3**, **4**) derivatives and C-5 alkynyl salicylaldehyde (**5-7**) derivatives by Pd-catalysed Sonogashira cross-coupling reaction, , triazole derivative of salicylaldehyde (**23-27**) as well as iminocoumarin derivatives **28-37** Cu-catalyzed *click* reactions under microwave irradiation of 5-azidomethylsalicylaldehyde **21** with corresponding alkynes, 1,2,3-triazole salicylaldehyde derivatives **23-27** were obtained, which are then converted to 1,2,3-triazole iminocoumarin derivatives **28-30** by reaction with 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile in absolute ethanol and piperidine. Condensation reaction of salicylaldehyde and 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile in absolute ethanol and piperidine, iminocoumarin derivative **31** was obtained, which are then converted to 1,2,3-triazole iminocoumarin derivative **33** by *in situ* reaction with NaN₃, terminal alkyne, Et₃N and CuSO₄ in a solution of *tert*-butanol: H₂O (1 : 1). Microwave assisted *click* reaction of 6-azido iminocoumarin derivative (**34**) and corresponding terminal alkynes gave 6-(1,2,3-triazolyl) iminocoumarin derivatives **35** and **37**. Structural characterization of novel compounds was conducted using ¹H-NMR spectroscopy. Pharmacological effects and possible biological targets were predicted using *in silico* analysis (PASS). Antiproliferative evaluation will be performed *in vitro* against human malignant tumor cells.

Key words: Sonogashira cross-coupling, salicylaldehyde, *click* chemistry, 1,2,3-triazole iminocoumarin derivatives, *in silico* analysis

1. UVOD

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*, WHO), rak je vodeći uzrok smrtnosti u svijetu i čini gotovo 13% ukupne smrtnosti stanovništva. Među svim vrstama raka, glavni uzročnici smrtnosti su karcinom pluća, grudi, rak debelog crijeva, karcinom želuca i prostate. Do sada, kemoterapija ostaje jedna od terapijskih strategija usvojenih u cijelom svijetu za liječenje karcinoma samostalno ili zajedno s operacijom i/ili radioterapijom. Trenutno u kliničkoj uporabi antikancerogeni agensi imaju brojne nedostatke koji su povezani s nuspojavama lijekova i/ili s rezistencijom lijekova na tumore. Stoga je još uvijek neophodno otkrivati i razvijati nove bioaktivne molekule koje imaju antikancerogenu aktivnost.¹

Organskim kemičarima kemija heterocikla je izuzetno zanimljiva zbog njihove primjene u sintezi različitih biološki aktivnih derivata. Kisik, sumpor, a posebice dušik najzastupljeniji su heteroatomi u heterocikličkim spojevima s biološkim djelovanjem. Kumarini i njihovi derivati izuzetno su aktivni heterocikli, koji pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti.² Njihovi 2-imino analozi, iminokumarini, manje su poznati,³ ali također vrlo značajni heterociklički spojevi. Sastoje se od kondenziranog benzenskog i 2-iminopiranskog prstena i pokazuju različite biološke aktivnosti, a posebice antitumorsku.⁴

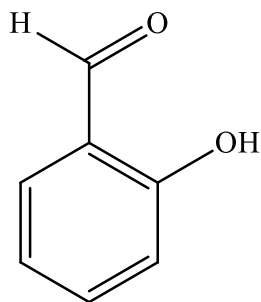
Klik kemija predstavlja jedan od novijih i vrlo zastupljenih pristupa u suvremenoj organskoj sintezi. Najzastupljenija od svih *klik* reakcija upravo je Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija azida i terminalnog alkina, pri čemu nastaje 1,2,3-triazol.⁵ 1,2,3-triazoli važna su klasa dušikovih heterocikličkih spojeva zbog primjene u otkrivanju lijekova sa širokim nizom bioloških aktivnosti. Triazoli su privukli značajnu pažnju u području medicinske kemije zbog svojih farmakoloških učinaka i uvelike se primjenjuju kao farmakofori u dizajnu antitumorskih lijekova.⁶⁻⁸

Cilj ovog rada bio je sintetizirati nove derivate iminokumarina, koji sadrže 1,2,3-triazolni prsten, kojima će se ispitati antiproliferativno djelovanje.

2. OPĆI DIO

2.1. Salicilaldehid

Salicilaldehid (2-hidroksibenzaldehid, slika 1) organski je spoj molekulske formule $C_6H_4CHO-2-OH$. Uz 3-hidroksibenzaldehid i 4-hidroksibenzaldehid, jedan je od tri izomera hidroksibenzaldehida. Topljiv je u alkoholu, benzenu i eteru, a vrlo slabo topljiv u vodi.⁹



Slika 1. Struktura salicilaldehida

Visoko je funkcionaliziran aren koji se često koristi kao prekursor u brojnim sintezama, poput cikličkih organskih spojeva (kumarini) i organskih liganada. Pronađeno je da je salicilaldehid intermedijar nastao tijekom aerobnog metabolizma nekih policikličkih aromatskih ugljikovodika.

Također je ključan u svakodnevnom životu jer se u prirodi nalazi u grožđu, rajčici, cimetu, mlijeku i mliječnim proizvodima, pivi, kavi i čaju. Može se koristiti za otkrivanje ketonurije u medicinskom liječenju. Služi i kao kelirajuće sredstvo s ionima teških metala, kao što je bakrov(II) ion, što je primjenljivo kod kolorimetrijske analize koncentracije iona teških metala u uzorku vode.

Zbog svoje široke primjene, postao je i organski zagađivač u vodenim tokovima budući da se nalazi u farmaceutskim lijekovima, kozmetičkim proizvodima i poljoprivrednim kemikalijama.^{10,11}

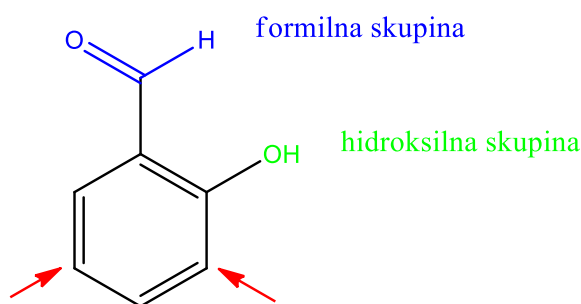
2.1.1. Kemija salicilaldehida

2.1.1.1. Reaktivnost salicilaldehida

Salicilaldehid u svojoj strukturi posjeduje aromatski prsten koji je bogat elektronima. π -elektroni tvore područje visoke elektronske gustoće koje ima potencijalnu reaktivnost. Na aromatskom prstenu gotovo uvijek se događaju reakcije elektrofilne

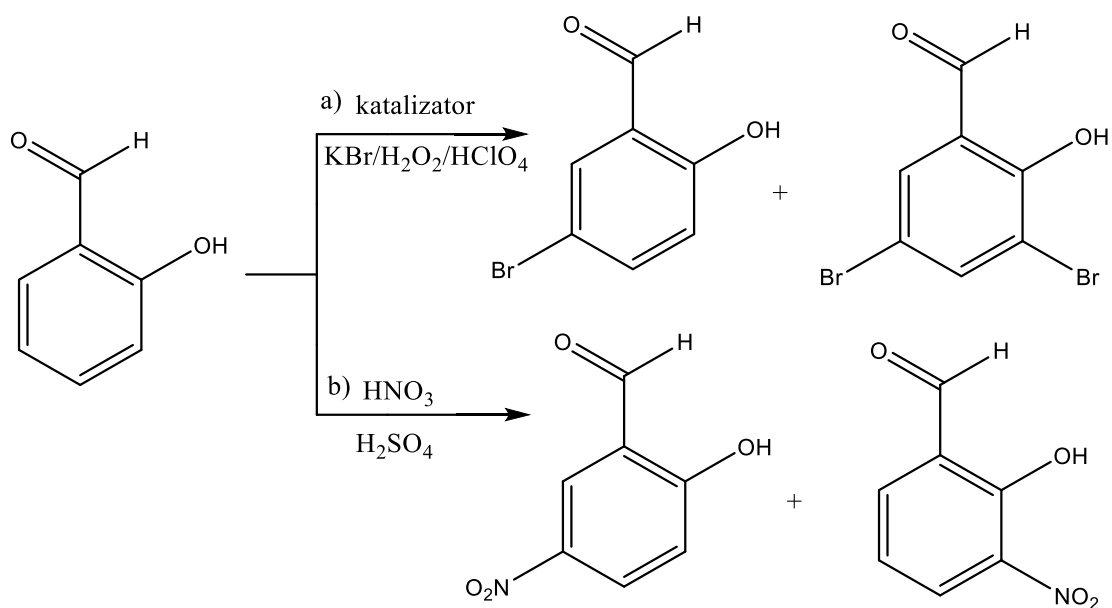
supstitucije. Uočeno je da prisutni supstituent na aromatskom prstenu utječe na brzinu i regioselektivnost elektrofilne aromatske supstitucije. Supstituenti su podijeljeni na aktivirajuće i deaktivirajuće s obzirom reagiraju li brže ili sporije u odnosu na benzen. S obzirom na regioselektivnost, dijele se na *orto*-, *para*- ili *meta*-dirigirajuće supstituente. Kada benzenski prsten posjeduje dva supstituenta, kao što je slučaj kod salicilaldehida, njegova reaktivnost i mjesto daljnje supstitucije mogu se obično predvidjeti iz kumulativnih učinaka njegovih supstituenata.

Kod salicilaldehida, hidroksilna je skupina aktivirajuća i *orto*-, *para*-dirigirajuća, dok je formilna skupina deaktivirajuća i *meta*-dirigirajuća. Usmjeravajući učinci ova dva supstituenta su različiti, pa je regioselektivnost daljnje elektrofilne aromatske supstitucije kontrolirana jače aktivirajućim supstituentom, odnosno hidroksilnom skupinom. Na slici 2. strelice pokazuju položaje u kojima pretežno dolazi do supstitucije.^{12,13}



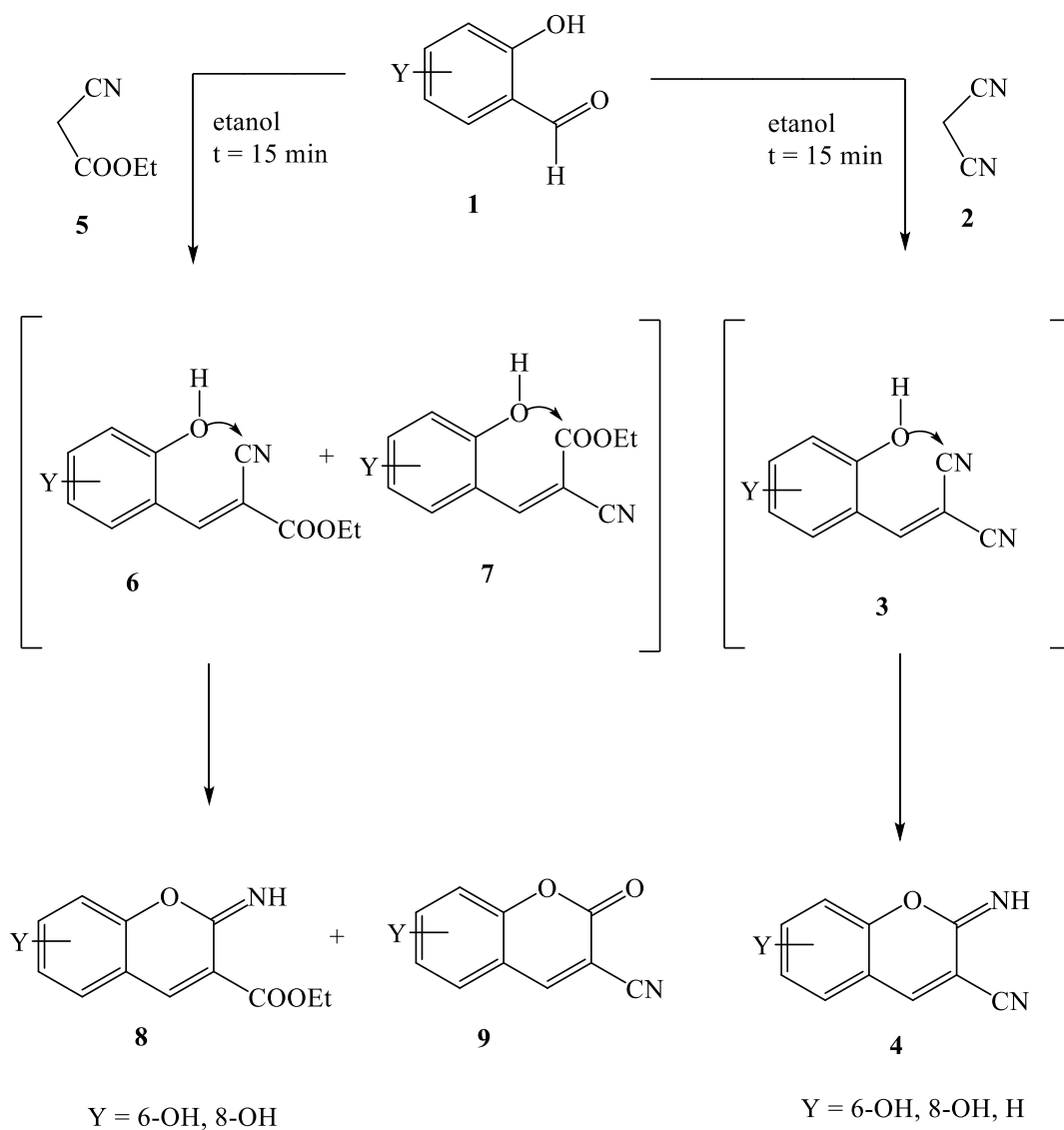
Slika 2. Usmjeravajući položaji kod elektrofilne aromatske supstitucije na salicilaldehidu

Prema tom mehanizmu, na shemi 1. prikazane su dvije elektrofilne aromatske supstitucije: bromiranje (shema 1.a)¹⁴ i nitriranje (shema 1.b)¹⁵ salicilaldehida. Bromiranjem salicilaldehida s kalijevim bromidom uz H₂O₂ u perkloratnoj kiselini nastaju 5-brom- i 3,5-dibromsalicilaldehid, dok nitriranjem u smjesi nitratne i sulfatne kiseline nastaju 5-nitro- i 3-nitrosalicilaldehid.



Shema 1. Elektrofилна aromatska supstitucija salicilaldehida: a) bromiranje i b) nitriranje

Nadalje, Knoevenagel-ovom reakcijom, derivati iminokumarina **4** i **8**, dobiveni su iz derivata 2-hidroksibenzaldehida **1** i aktivnih metilenskih spojeva **2** i **5** (malonitril **2** ili etil-cijanoacetat **5**) u jednom stupnju. Katalitička količina piperidina pri sobnoj temperaturi uzrokuje kondenzaciju do stirlnih intermedijara **3**, **6** i **7** (shema 2). Derivati iminokumarina nastajuspontanom ciklizacijom između *orto*-hidroksilne skupine i cijano skupine. Reakcijom derivata salicilaldehida **1** i etil-cijanoacetata **5** nastaju derivati iminokumarina **8** i derivati kumarina **9** u malim količinama. Prilikom nastanka derivata kumarina **9**, ciklizacija se događa kondenzacijom *orto*-hidroksilne skupine s nitrilnom skupinom. To pokazuje da je Knoevenagel-ova reakcija u ovom slučaju stereoselektivna, dajući *E*-stirlne derivate **6** kao glavne intermedijare u kojima su aromatski prsten i cijano skupina u *cis*-položaju, čime se olakšava selektivna ciklizacija.¹⁶

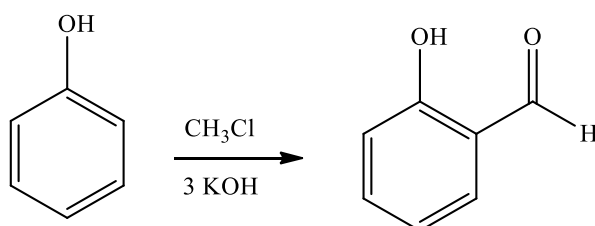


Shema 2. Reakcije ciklizacije derivata salicilaldehida do derivata iminokumarina i kumarina

2.1.1.2. Sinteza salicilaldehida

Glavni postupci za sintezu hidroksibenzaldehida temelje se na fenolu. Fenolni aldehidi do sada su sintetizirani prema poznatoj Reimer-Tiemann-ovoj reakciji (shema 3) u kojoj fenol reagira s kloroformom u prisutnosti snažne baze kao što je kalijev hidroksid. Ova reakcija ima i nedostatke poput niskog iskorištenja reakcije, neselektivnosti i potrebe za velikom količinom kloroforma.¹⁷ Tijekom godina ova reakcija je modificirana korištenjem otapala H₂O : EtOH (9

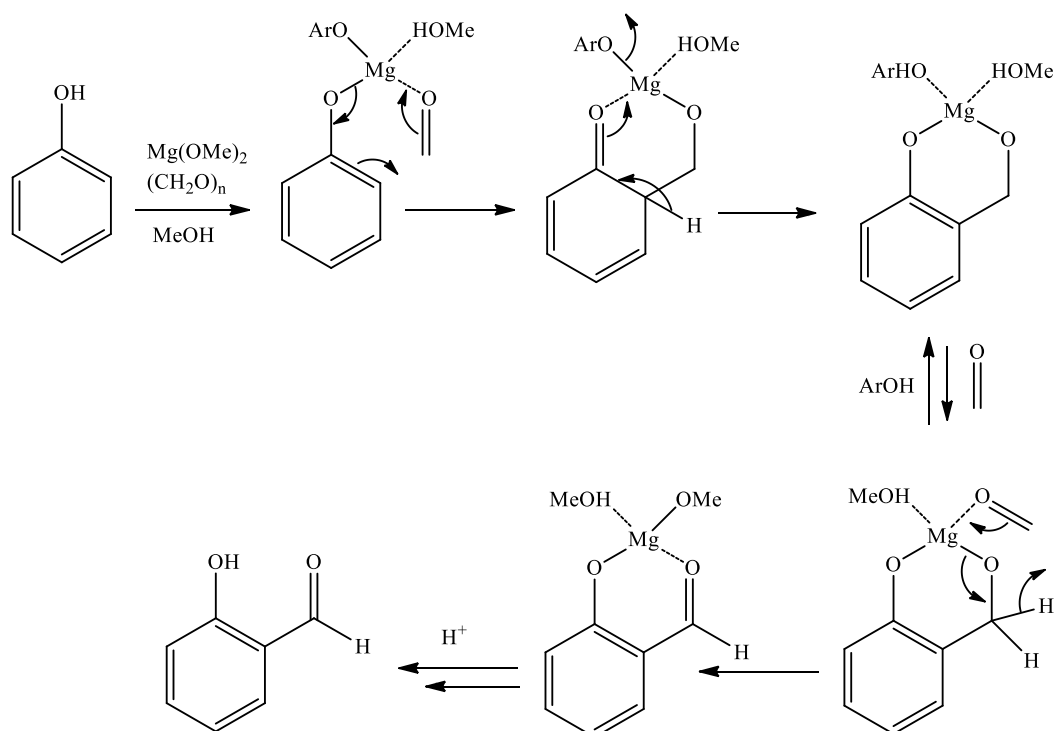
: 1) kako bi se dobio *orto*-hidroksibenzaldehid¹⁸, a kloroform je zamijenjen trikloracetaldehidom¹⁹ i trikloroctenom kiselinom.²⁰



Shema 3. Reimer-Tiemann-ova reakcija dobivanja salicilaldehida

Casiraghi i sur.¹⁷ objavili su reakciju paraformaldehida i magnezijevog fenoksida, dobivenog iz fenola i etilmagnezijevog bromida u benzenu kao otapalu, u prisutnosti stehiometrijske količine heksametilfosfornog triamida (HMPTA) koja rezultira nastajanjem isključivo *orto*-hidroksibenzaldehida.

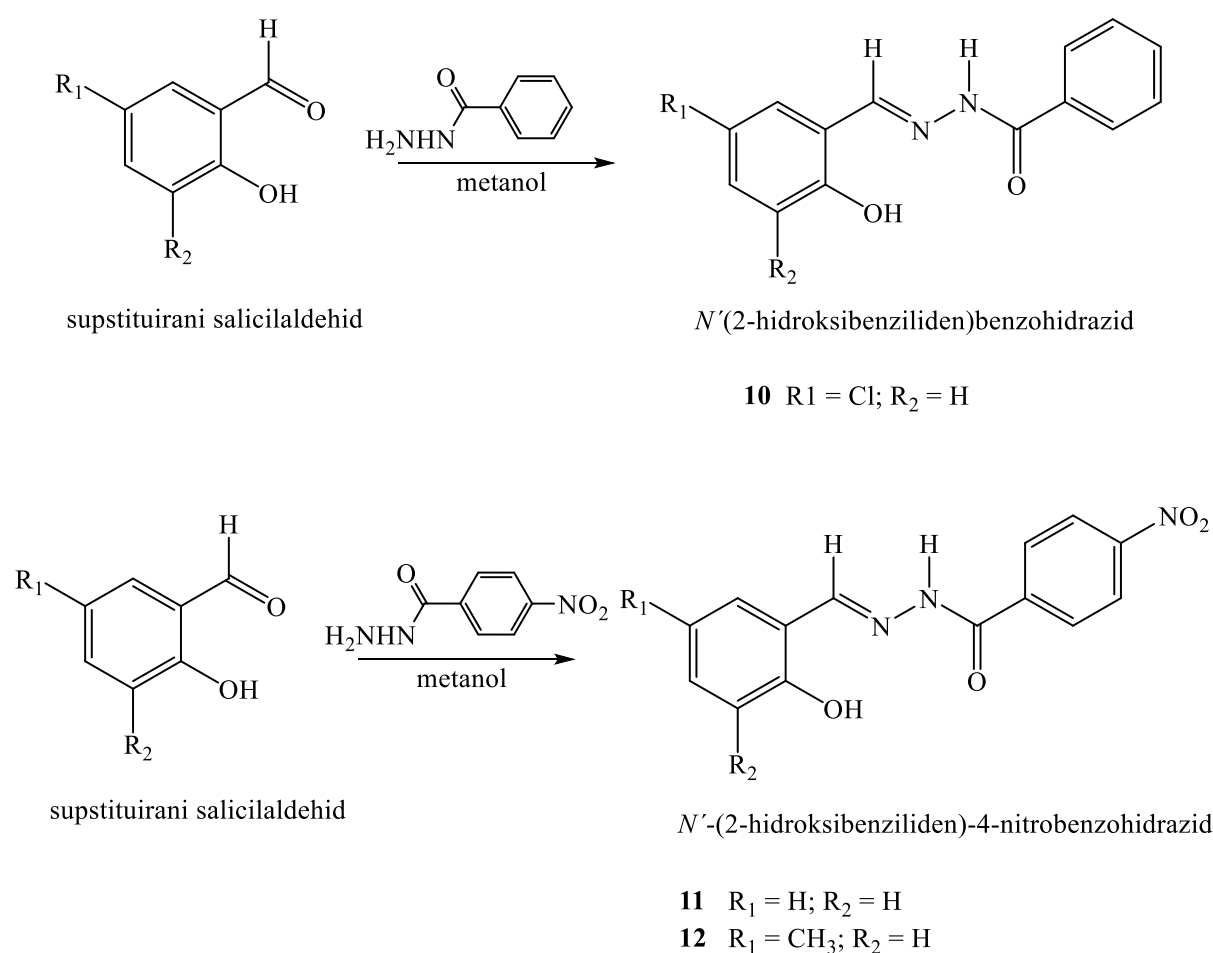
Aldred i sur.¹⁷ objavili su uspješno *orto*-formiliranje iz paraformaldehida i magnezijevog bisfenoksida koji je pripremljen iz fenola i magnezijevog metoksida u metanolu kao suotapalu umjesto heksametilfosfornog triamida (HMPTA). Mehanizam reakcije prikazan je na shemi 4.



Shema 4. Mehanizam sinteze salicilaldehida

2.1.1.3. Sinteza derivata salicilaldehida s biološkom aktivnosti

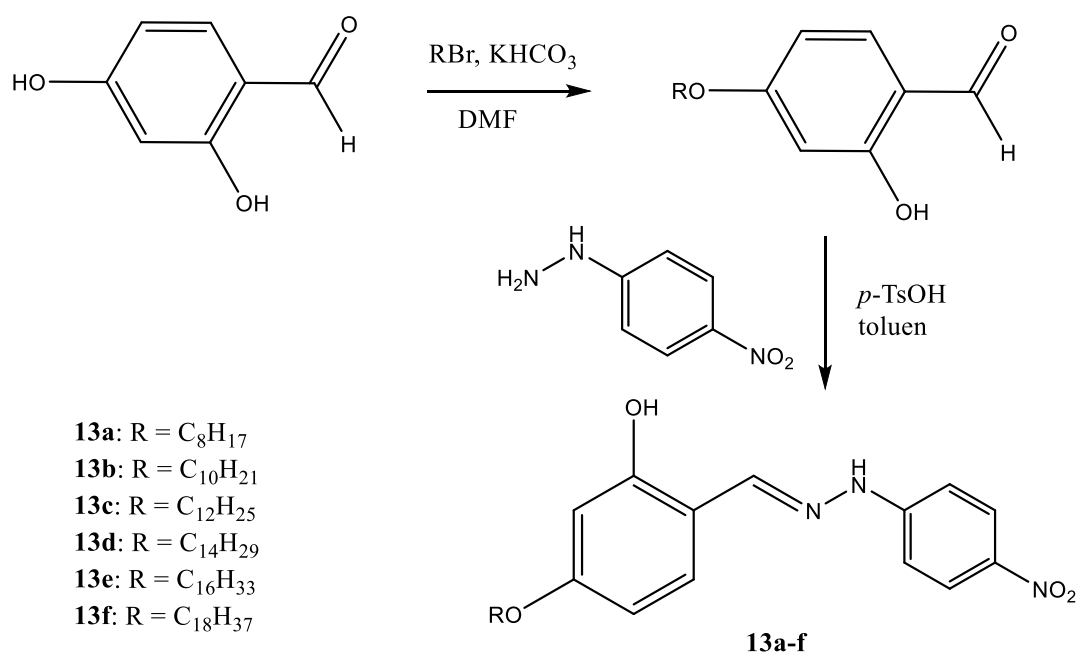
Sintetizirani salicilaldehid-hidrazoni i hidrazidi, bez obzira na to da li su supstitucije aromatskih prstenova uključivale halogene, elektron-donorske ili elektron-odvlačeće supstituente pokazali su antifungalnu aktivnost inhibirajući rast gljivica. Kao najsnažniji inhibitori rasta gljivica pokazali su se halogenirani benzohidrazid **10** i nitrobenzohidrazidi **11** i **12**, čije je dobivanje prikazano na shemi 5. Reakcijom odgovarajućih supstituiranih salicilaldehida s benzohidrazidom nastaju produkti kondenzacije **10-12**.²¹



Shema 5. Sinteza derivata salicilaldehida s antifungalnom aktivnošću

Hidrazonski spojevi **13a-f** (shema 6) pokazali su dobru antioksidativnu aktivnost zbog kombinacije različitih alkilnih supstituenata s hidrazonskim funkcionalnim skupinama. Ova kombinacija može stabilizirati slobodne radikale, a među hidrazonskim spojevima, **13a** ima

najveću antioksidativnu aktivnost.²² Sinteza hidrazonskih derivata **13a-f** odvija se u dva stupnja. Prvi stupanj uključuje reakciju *O*-alkiliranja hidroksilne skupine u položaju 4 salicilaldehida s odgovarajućim alkil-bromidom uz bazu KHCO₃ u dimetilformamidu. U drugom stupnju reakcijom kondenzacije 4-*O*-alkiliranih derivata salicilaldehida s 4-nitrofenilhidrazinom uz *p*-toluensulfonsku kiselinu nastaju odgovarajući hidrazonski derivati salicilaldehida.

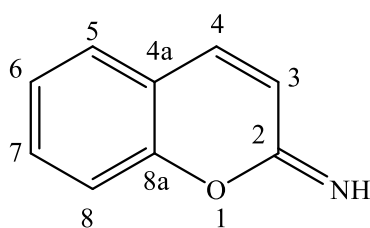


Shema 6. Sinteza derivata salicilaldehida s antioksidativnom aktivnošću

2.2. Iminokumarini

Prirodni i sintetski derivati kumarina danas predstavljaju važnu skupinu organskih spojeva koji se koriste kao antibiotici, fungicidi, protuupalni, antikoagulirajući i antitumorski agensi. Zbog visoke fluorescentne sposobnosti, široko se koriste kao optička sredstva za izbjeljivanje, posvjetljivači, laserske boje i fluorescentne probe u biologiji i medicini.

Njihovi 2-imino analozi, iminokumarini (slika 3), manje su poznati,³ ali također vrlo važni heterociklički spojevi koji pokazuju široku primjenu u kemiji materijala, medicini te kao biološki agensi.²³



Slika 3. Struktura iminokumarina s numeriranim prstenom

Iminokumarini (2*H*-1-benzopiran-2-imini) su spojevi koji se sastoje od kondenziranog benzenskog i 2-iminopiranskog prstena. Upravo ta imino skupina, odnosno 2-iminopiranski prsten odgovoran je za veliku reaktivnost 2-iminokumarina, reagirajući s elektrofiliima i nukleofilima. Postoje različiti derivati iminokumarina, a takva strukturna raznolikost uzrok je mnoštvu različitih bioloških aktivnosti.²⁴⁻²⁶

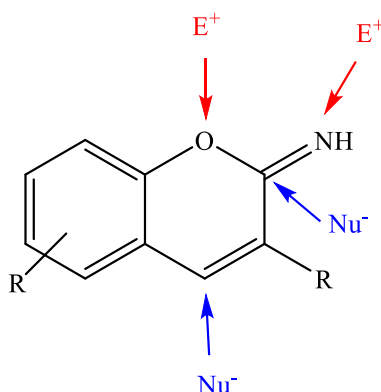
Iminokumarini i njihovi derivati, slično kumarinima, pokazuju različite biološke aktivnosti poput antimalarijskih, antitumorskih, antimikrobnih i protuupalnih. Također su se pokazali i kao inhibitori mnogih enzima poput tirozin-kinaza, MAP3K2 kinaza, GTPaza i HIV-1-integraza.⁴

Osim u biološke svrhe, koriste se kao boje²⁷, fluorescentne probe za metalne senzore²⁸ i biološke probe.²⁹

2.2.1. Kemija iminokumarina

2.2.1.1. Reaktivnost iminokumarina i njegovih derivata

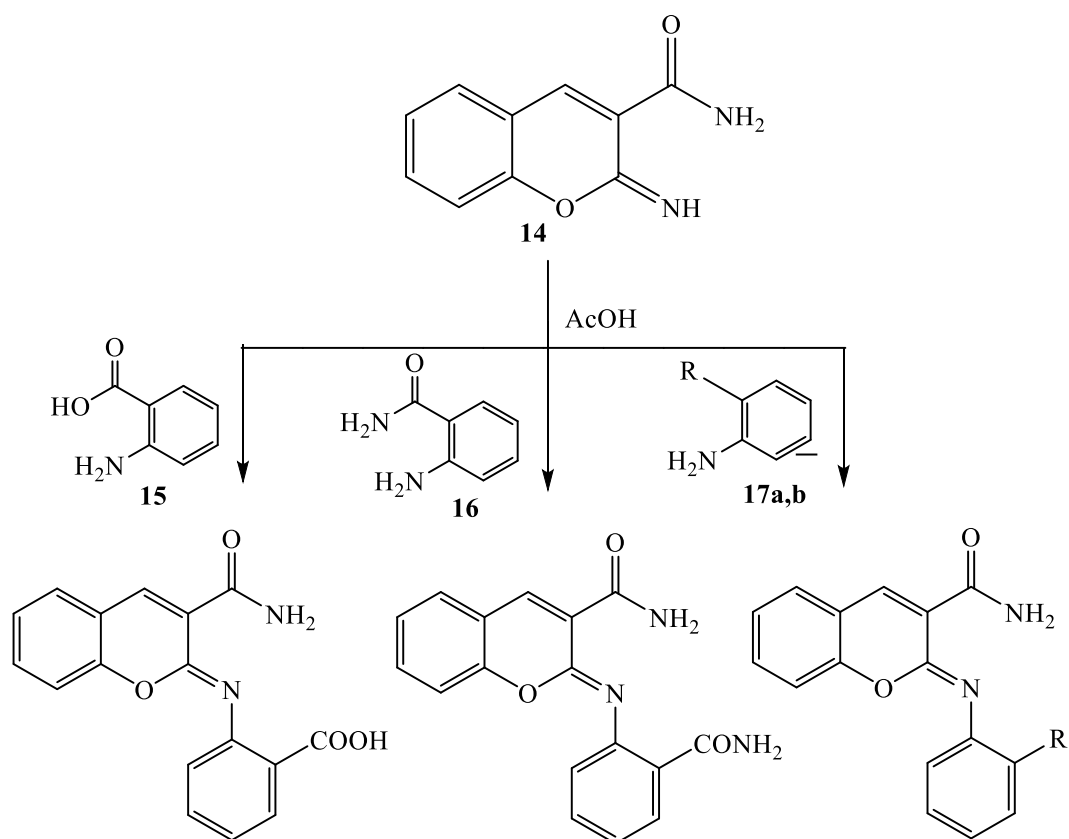
Reaktivna mjesta iminokumarina (slika 4) su atomi kisika u aromatskom prstenu i imino skupina, kao potencijalna mjesta vezivanja elektrofilnih reagenasa (E^+), te atomi ugljika C-2 i C-4 na koja se lako vežu nukleofilni reagensi (Nu^-).^{3,30}



Slika 4. Reaktivni položaji iminokumarina

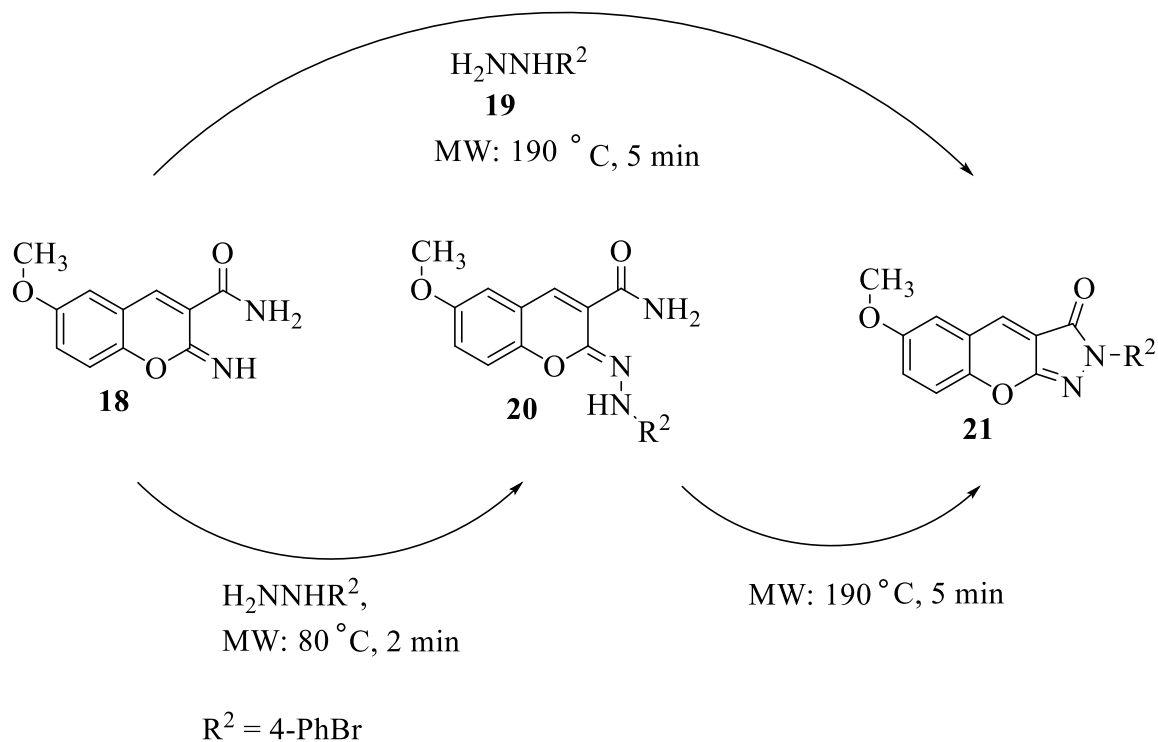
Strukturne značajke 2-iminopiranskog prstena uzrokuju neuobičajenu reaktivnost derivata iminokumarina. Većina transformacija izravno utječe na iminopiranski prsten, a imino skupina glavna je meta nukleofilnih i elektrofilnih napada u mnogim reakcijama.²⁴

2-iminokumarin-3-karboksiamid može reagirati s dušikovim nukleofilima i stvoriti 2-*N*-supstituirane iminokumarine (A_N-E reakcija na $C=N$ vezu). Reakcijom 2-iminokumarin-3-karboksiamida (**14**) s antranilnom kiselinom (**15**), antranilamidom (**16**), antranilnitrilom (**17a**) i metil-antranilatom (**17b**) u octenoj kiselini nastaju 2-*N*-supstituirani iminokumarini (shema 7).³¹



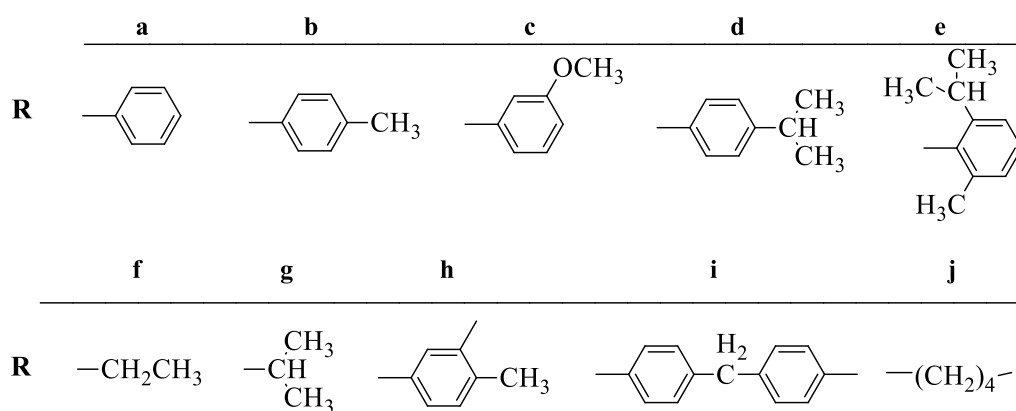
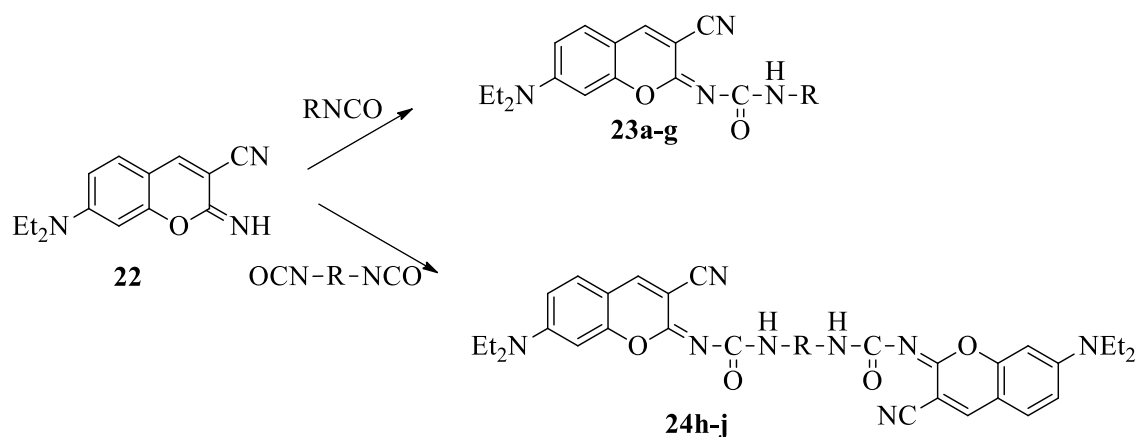
Shema 7. Napad dušikovih nukleofila na 2-iminokumarin-3-karboksiamid

Na shemi 8. prikazana je mikrovalna reakcija u jednom stupnju kojom nastaje 2-arilbenzopirano[2,3-*c*]pirazol-3-on **21** iz vrlo reaktivnog derivata 2-iminokumarin-3-karboksiamida **18** i odgovarajućeg hidrazina **19**. Korištenjem octene kiseline kao reakcijskog medija, pri 190 °C nakon 5 minuta, u mikrovalnom reaktoru, dobiven je 2-arilbenzopirano[2,3-*c*]pirazol-3-on direktno iz derivata 2-iminokumarin-3-karboksiamida u jednom stupnju. Pri mnogo blažim uvjetima (80 °C, 5 min) nastaje hidrazon **20** kao individualni produkt.³²



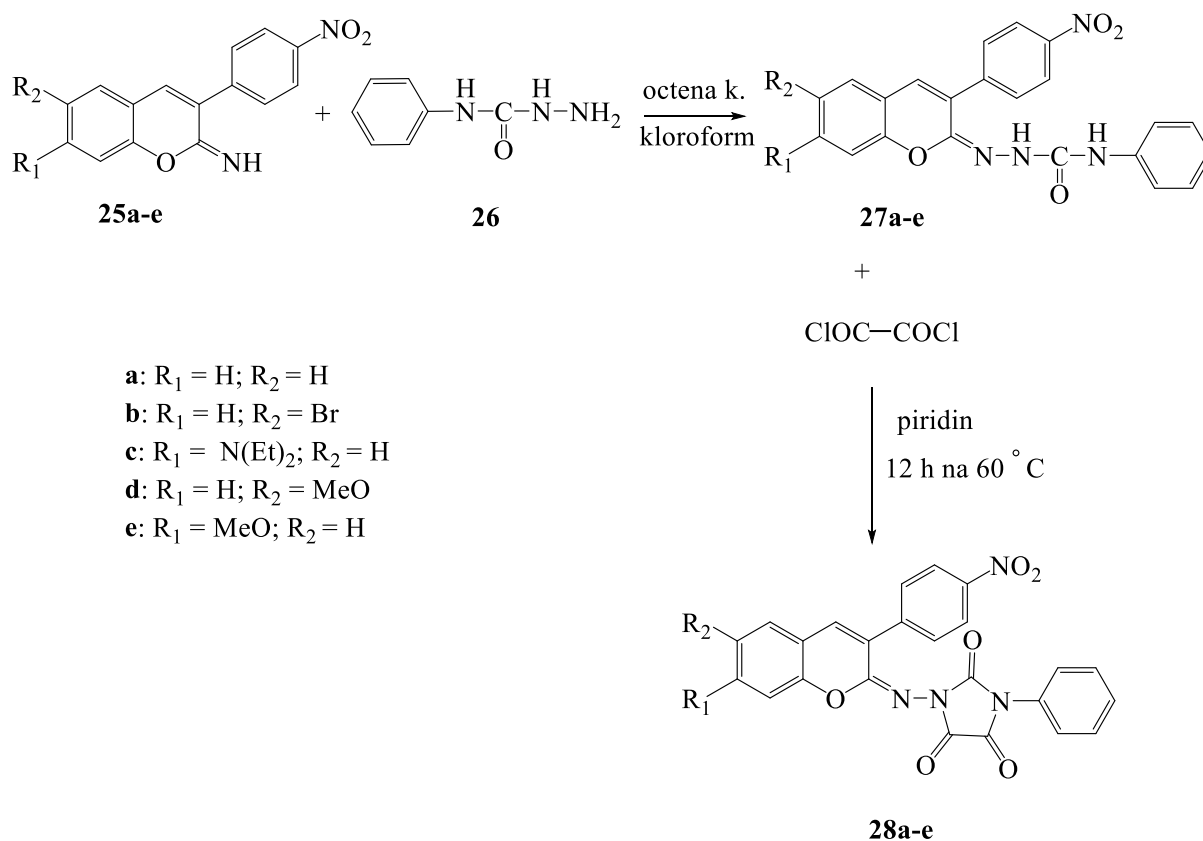
Shema 8. Mikrovalna sinteza benzopirano[2,3-*c*]pirazol-3(2*H*)-ona u jednom stupnju

Imino skupina iminokumarina također može reagirati s elektrofilnim reagensima. Pronađeno je da etilklorformati, kiselinski kloridi, organski izocijanati i semikarbazidi, kao ugljikovi elektrofilni reagensi, lako reagiraju s iminokumarinom.³³ Na shemi 9. prikazana je kondenzacija 3-cijano-7-(dietilamino)-iminokumarina **22** s ugljikovim elektrofilnim reagensima kao što su izocijanat i diizocijanat čime su dobiveni derivati uree od sedam iminokumarina **23a-g** i tri bisiminokumarina **24h-j**.³⁴



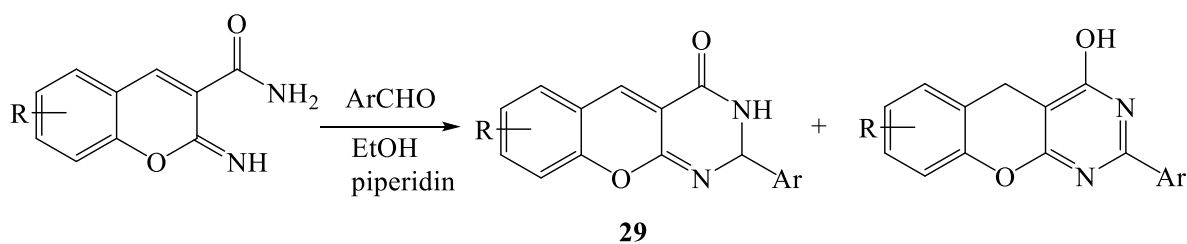
Shema 9. Sinteza derivata iminokumarina i bisiminokumarina

Odgovarajući derivati iminokumarina **25a-e** mogu reagirati s ugljikovim elektrofilom poput 4-fenilsemikarbazida **26** na sobnoj temperaturi u smjesi kloroforma i ledene octene kiseline dajući *N*-ureaiminokumarine **27a-e** nakon *N*-nukleofilnog napada imidnog ugljikovog centra (shema 10). Dokazano je da supstituenti na derivatima iminokumarina **25** imaju značajan utjecaj na reakcijski tijek. Ciklokondenzacijom *N*-ureaiminokumarina **27a-e** s oksalil-kloridom u prisutnosti piridina nastaju *N*-parabanski iminokumarini **28a-e**.³⁵

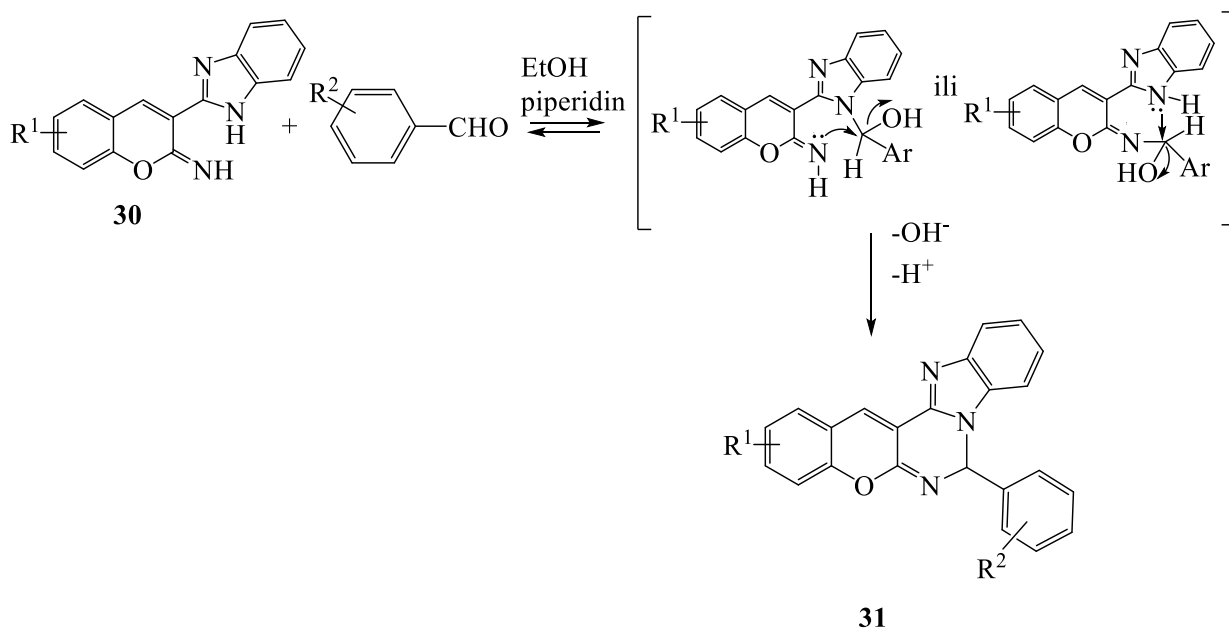


Shema 10. Sinteza *N*-parabanskih iminokumarina

Nadalje, reakcijom aromatskih aldehida kao elektrofilnih reagenasa s 2-iminokumarin-3-karboksiamidom dobiveni su benzopirano[3,2-*d*]pirimidini **29** (shema 11). Reakcijom derivata iminokumarina **30** s odgovarajućim aromatskim aldehydom pripremljeni su 7-aril-7H-benzo[4,5]imidazo[1,2-*c*]benzopirano[3,2-*e*]pirimidini **31** (shema 12). Elektrofilna karbonilna skupina aromatskog aldehida napada atom dušika iz 2-imino skupine ili iz benzimidazalnog prstena/amidne veze. Elektron-donorski supstituent na položaju 7 u 2-iminokumarinu povećava elektronsku gustoću oko oba spomenuta atoma dušika čime se povećava nukleofilnost heterocikličkog sustava.^{24,25,36}



Shema 11. Reakcija elektrofilnog aromatskog aldehida i 2-iminokumarin-3-karboksiamida



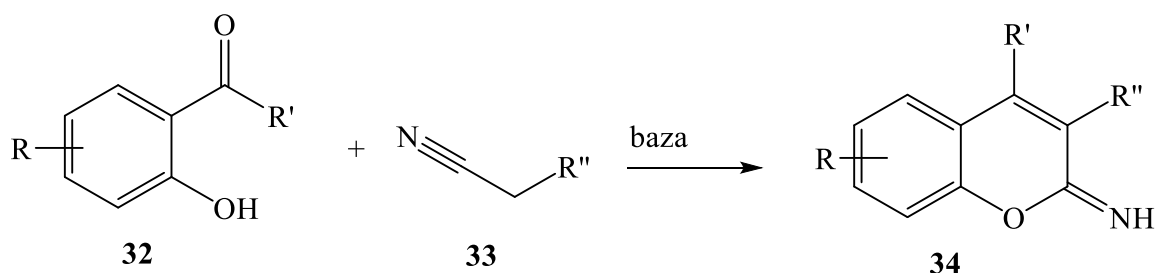
Shema 12. Reakcija eketrofilnog aromatskog aldehida i 3-benzimidazol-2-il-2-iminokumarina

2.2.1.2. Sinteza iminokumarina

Iminokumarini se pripravljuju različitim metodama poput Knoevenagel-ove kondenzacije, anelacijom ketenimina sa salicilaldehidom, kaskadnom kondenzacijom i bakrom kataliziranim azid-alkin cikloadicijskim reakcijama.

2.2.1.2.1. Knoevenagel-ova kondenzacija

Knoevenagel-ova kondenzacija klasična je metoda za sintezu iminokumarina (shema 13). U prisutstvu baze (npr. piperidin), kondenzacija salicilaldehida **32** s aktivnim metilennitrilom **33** u protičnom otapalu daje derivate iminokumarina **34**.^{3,24} Reakcija je ograničena dostupnošću supstrata, malom tolerancijom na funkcionalne skupine i nepovoljnim uvjetima reakcije.²³



R = elektron-donorska skupina (EDS),
elektron-odvlačeća skupina (EOS)

R' = H, alkil, aril

R'' = ketoni, amidi, esteri, nitrili, aril

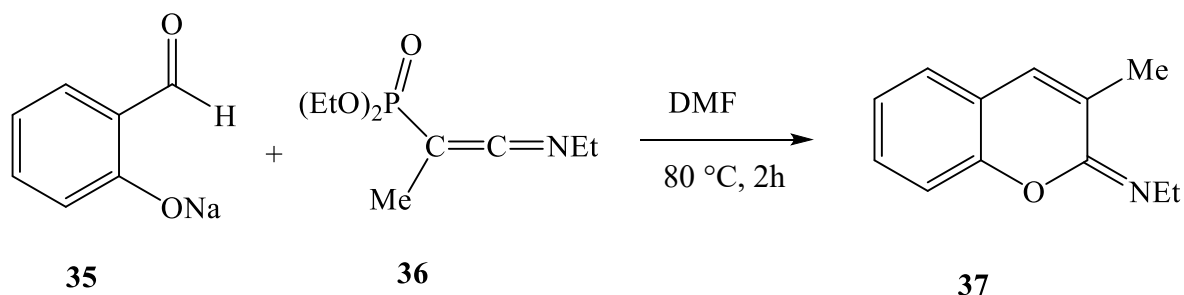
baza = KOH, NaOH, piperidin, itd.

protično otapalo = MeOH, EtOH, itd.

Shema 13. Knoevenagel-ova kondenzacija

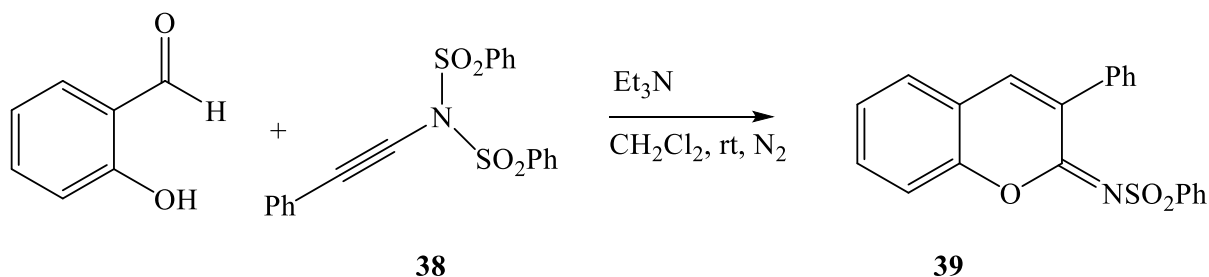
2.2.1.2.2. Anelacija ketenimina

Motoyoshiya i sur.³⁶ objavili su 1979. godine sintezu iminokumarina **37** anelacijom stabilnog C-fosfonijevog ketenimina **36** s natrijevom soli salicilaldehida **35** (shema 14).



Shema 14. Anelacija ketenimina

Cao i sur.³⁷ objavili su sintezu iminokumarina **39** iz *N,N*-disulfonilnamida **38** i salicilaldehida (shema 15). U toj reakciji, aneliranje reaktivnog keteniminskog intermedijera sa salicilaldehydom daje ciljani heterociklički iminokumarinski prsten.

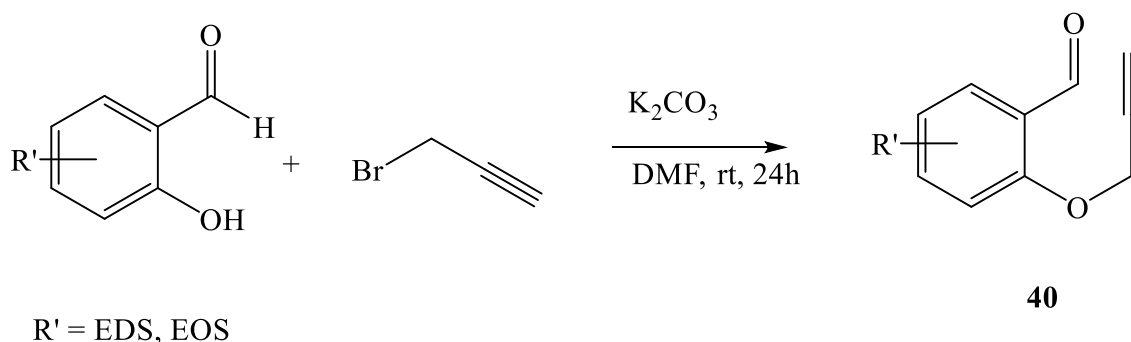


Shema 15. Sinteza iminokumarina iz *N,N*-disulfonilnamida i salicilaldehida

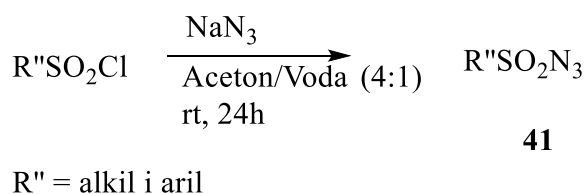
2.2.1.2.3. Bakrom katalizirane azid-alkin cikloadicijske reakcije

Razvoj učinkovitih metoda za sintezu funkcionalnih iminokumarina važan je u sintetskoj kemiji. Sinteza u kojoj se koristi bakar kao katalizator postala je jedna od najučinkovitijih metoda sinteze iminokumarina.

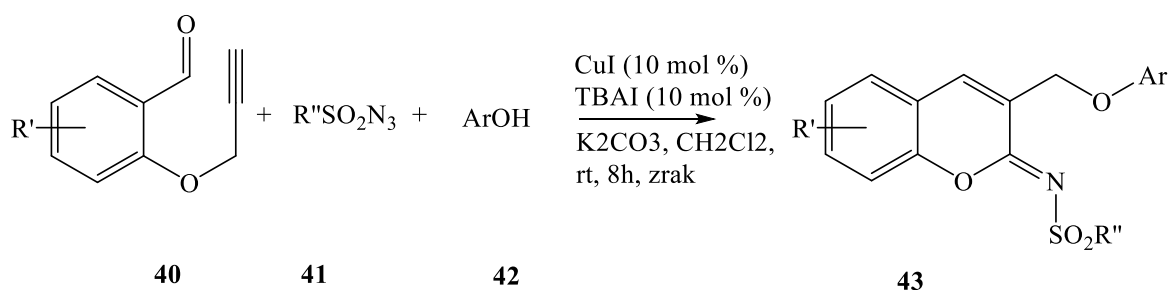
U jednoj od novijih studija objavljena je bakrom katalizirana sinteza derivata iminokumarina **43** iz inala **40**, sulfonil-azida **41** i fenola **42** reakcijom cikloadicije, intramolekularnom pregradnjom ketenimina i reakcijom ciklizacije (shema 18).²³ Inali **40** sintetizirani su iz salicilaldehida s elektron-donorskim (EDS) i elektron-odvlačecim skupinama (EOS) i propargil-bromida (shema 16).³⁸ Odgovarajući sulfonil-azid **41** sintetiziran iz odgovarajućeg sulfonil-klorida i natrijeva azida (shema 17).³⁹



Shema 16. Sinteza inala



Shema 17. Sinteza sulfonil-azida



Shema 18. Sinteza derivata iminokumarina

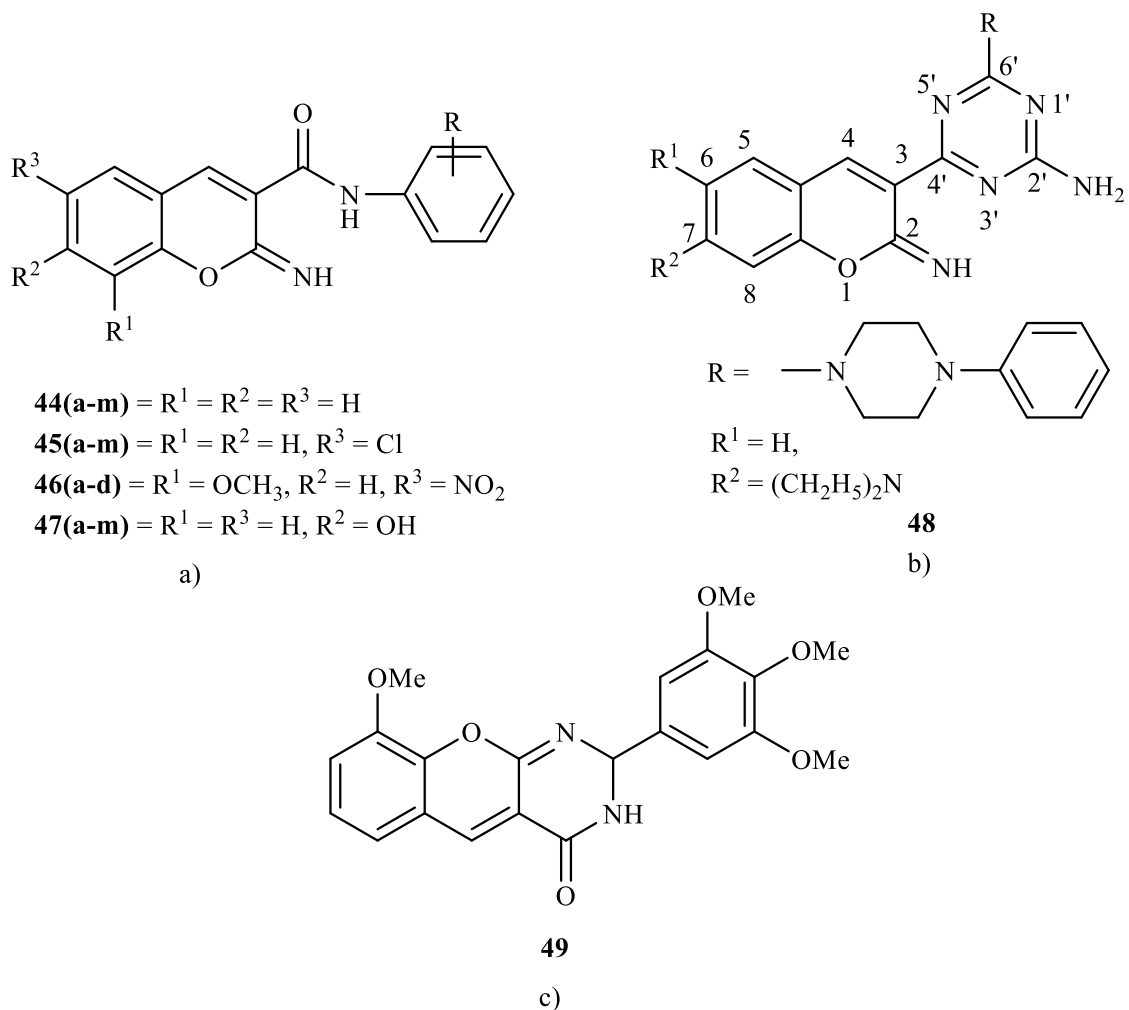
Bakrom katalizirane azid-alkin cikloadicijske reakcije (CuAAC) kasnije će u radu biti detaljnije opisane.

2.2.2. Biološka aktivnost derivata iminokumarina

Derivati iminokumarina pokazuju mnoštvo bioloških aktivnosti, uključujući antikoagulacijsko⁴⁰, antikonvulzivno⁴¹, protuupalno⁴², antimikrobno⁴³, antioksidativno⁴⁴ i antitumorsko djelovanje⁴⁵.

2.2.2.1. Antitumorska aktivnost

Maligne bolesti postale su najveća opasnost za ljudsko zdravlje.⁴⁶ Dokazano je da različito supstituirani iminokumarini pokazuju antitumorsku aktivnost.⁴⁵ Na slici 5.a prikazani su 2-imino-2*H*-kromen-3(*N*-aril)karboksamidi **44(a-m)**, **45(a-m)**, **46(a-d)** i **47(a-e)** kojima je ispitana *in vitro* citotoksičnost protiv četiri stanične linije humanih karcinoma: MCF-7 (dojka), PC-3 (prostata), A-549 (pluća) i Caco-2 (debelo crijevo). Većina tih spojeva pokazala je snažnu aktivnost protiv Caco-2, a zatim A-549 i MCF-7 stanične linije karcinoma, dok je najveću aktivnost protiv svih četiri ljudskih stanica raka pokazao spoj **45a** (R = fenil) koji u položaju 6 sadrži klor. Ovi spojevi sintetizirani su kako bi se istražio učinak imino skupine u položaju 2 kumarina i dokazano je da 2-iminokumarini pokazuju bolju citotoksičnu aktivnost od kumarinskih karboksamida. Također, skoro svi sintetizirani spojevi pokazali su bolju aktivnost od docetaksela, a neki spojevi pokazali su bolju aktivnost i od 5-fluoruracila na Caco-2 staničnu liniju, stoga su novi 2-imino-2*H*-kromen-3(*N*-aril)karboksamidi potencijalni agensi protiv karcinoma.⁴⁷ Nadalje, značajna antiproliferativna aktivnost povezana je s dietilaminskim supstituentom na položaju 7 kumarinskog prstena pa tako spoj **48** (slika 5.b) s prostranom 4-fenilpiperazinskom skupinom na položaju 6' triazinskog prstena pokazuje sličnu citotoksičnu aktivnost cisplatinu protiv nekoliko ljudskih tumorskih staničnih linija: DAN-G (gušterača), A-427 i LCLC-103H (pluća), SISO (cerviks) i RT-4 (mokraćni mjehur). Prisustvo dietilaminske skupine može povećati učinkovitost interkalirajućeg vezanja zbog dodatne ne-kovalentne veze između supstituenata i DNA, stoga 2,4-diamino-1,3,5-triazin-iminokumarin **48** može poslužiti kao struktura za daljnji razvoj novih antitumorskih lijekova⁴⁵. Derivat iminokumarina **49** (slika 5.c) pokazuje selektivnost protiv brojnih staničnih linija humanog karcinoma jajnika.⁴⁸



Slika 5. Derivati iminokumarina s antitumorskim djelovanjem: a) 2-imino-2*H*-kromen-3(*N*-aril)karboksamidi; b) 2,4-diamino-1,3,5-triazin-iminokumarin i c) 2-(3,4,5-trimetoksifenil)-9-metoksi-4-okso-2,3-dihydrobenzopirano[2,3-*d*]pirimidin

Derivati iminokumarina, također, inhibiraju i limfocitnu protein-tirozin-kinazu p56^{lck}⁷⁴⁹, tirozin-kinazu p60^{c-src}⁵⁰, MEKK22-kinazu⁵¹, tumorski marker AKR1B10⁵² i ljudsku karbonil-reduktazu 1 (CBR1)⁵³.

Derivati iminokumarina kao inhibitori tirozin-kinaze

Tirozin-kinaze (TK) su ključni posrednici signalnih puteva u stanicama.⁵⁴ Mogu se klasificirati kao receptorske tirozin-kinaze (RTK) i nereceptorske tirozin-kinaze (NRTK). NRTK su raznolika skupina citosolnih enzima koji se nalaze u različitim područjima stanice, uključujući unutarnju površinu membrane i jezgre. Ti enzimi igraju važnu ulogu u reguliranju

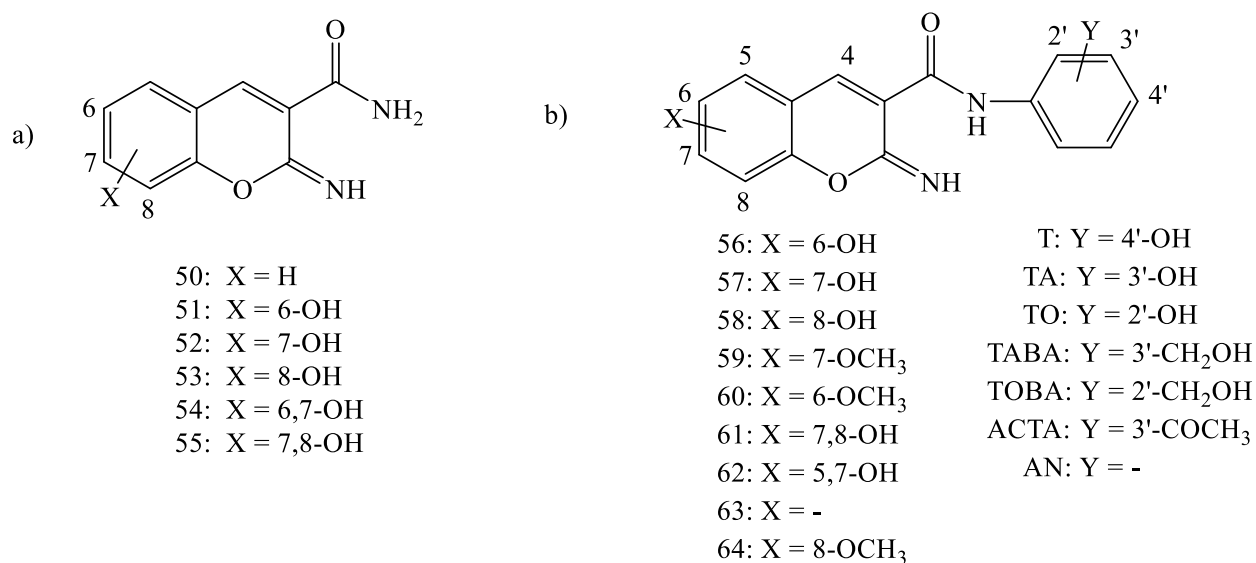
stanične proliferacije, diferencijacije, migracije stanice, metabolizma ili programirane smrti stanice. Trenutno postoji devet obitelji NRTK, s više članova u svakoj obitelji. To su ABL (Abelson), Src, Tec, CSK, FAK, SYK, Jak, TnK i FeS obitelji. Kao i kod RTK, prijenos fosfatne skupine iz adenozin-trifosfata (ATP) na ciljani protein važna je komponenta za regulaciju aktivnosti signalnih puteva koji pomažu regulirati stanične procese kao što je proliferacija i diferencijacija. Kao i kod RTK, kada ti enzimi prestanu normalno funkcionirati zbog genetske mutacije, dolazi do abnormalnog signaliziranja, poremećaja autoregulacijskih procesa ili pretjerane ekspresije pa mogu sudjelovati u patologiji velikog broja tumora. Stoga ne iznenađuje da su tirozin-kinaze postale glavna meta za ciljanu terapiju mnogih malignih bolesti.⁵⁵

Inhibitori tirozin-kinaze pokazali su se kao potencijalni antitumorski agensi.⁵⁰ Njihov primarni mehanizam je inhibiranje abnormalnih signala koje generiraju RTK i NRTK stvarajući tumorske stanice. Zbog njihove jedinstvene kemijske strukture, ovi spojevi se mogu vezati na ATP-vezujuće mjesto na tirozin kinazama i blokirati ga. S oslabljenom sposobnošću vezanja ATP-a, aktivnost tirozin-kinaze je smanjena i nije u stanju fosforilirati ostatke tirozina. Nakon inhibiranja, tumorske stanice se prestaju abnormalno replicirati i/ili se može dogoditi apoptoza (programirana stanična smrt).⁵⁵

Iminokumarini su potencijalni inhibitori proteinske tirozin-kinaze (PTK) i stoga su atraktivni spojevi za liječenje bolesti koje uključuju proliferaciju stanica i tumorske procese.⁵⁶

Povezanost p56^{lck} (Src obitelj nerekceptorske tirozin-kinaze (NRTK)) s abnormalnim proliferacijskim procesima u limfocitima naglašava potrebu za p56^{lck} inhibitorima. Sintetizirano je nekoliko 3-karbamoil-2-iminokumarina sa slabim inhibitornim djelovanjem prema tirozin-kinazi p56^{lck} (slika 6.a).^{49,50}

p60^{c-src} kinaza uključena je u dva glavna signalna puta u humanom karcinomu dojke, ali je pronađeno da je njezina aktivnost povećana i u ostalim tumorima. Sintetizirano je nekoliko polihidroksiliranih 3-(*N*-fenil)karbamoil-2-iminokumarina (slika 6.b). Otkriveno je da su neki od njih potencijalni inhibitori p60^{c-src} kinaze. Položaji hidroksilnih skupina na iminokumarinskom prstenu i *N*-fenilom prstenu karbamoilne skupine utječu na inhibicijsku aktivnost tih spojeva. Također je ispitana selektivnost nekih spojeva protiv drugih tirozinskih kinaza iz obitelji p60, uključujući lck, lyn i fyn, ali pokazano je da su relativno slabi inhibitori za te kinaze.⁵⁰

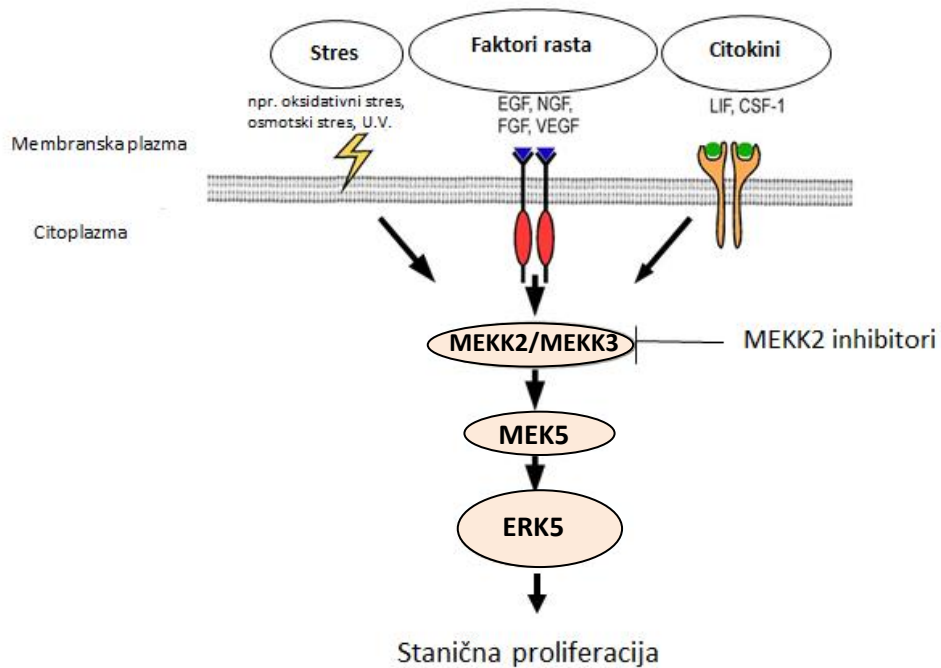


Slika 6. Derivati iminokumarina s inhibitornim djelovanjem na: a) p56^{lck} tirozin-kinazu i b) p60^{c-src} tirozin-kinazu

Derivati iminokumarina kao inhibitori MEKK2 (MAP3K2) kinaze

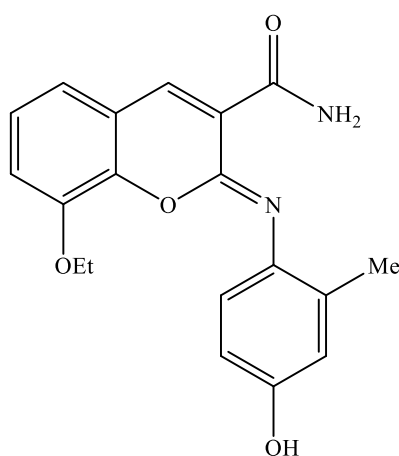
MAPK (mitogenom aktivirana proteinska kinaza) fosforilira određene serinske i treoninske ostatke ciljanih proteinskih supstrata i regulira stanične aktivnosti u rasponu od ekspresije gena, mitoze, migracije, metabolizma i programirane smrti. Zbog mnogih važnih staničnih funkcija koje kontroliraju, opsežno su proučavane kako bi se definirala njihova uloga u fiziologiji i ljudskim bolestima.⁵⁷

MEKK2 (MAP3K2) kinaza aktivira MEK5/ERK5 stanični signalni put i igra ključnu ulogu u proliferaciji i metastaziranju tumora. Ekstracelularni signalni put reguliran kinazama (ERK5) (slika 7.) aktiviran je oksidativnim stresom, osmotskim faktorima i faktorima rasta kao što je epidermalni faktor rasta (EGF). ERK5 se aktivira putem fosforilacije MAPK-kinaze MEK5 (MAP2K5), dok se MEK5 kinaza aktivira fosforilacijom MAPK-kinaza MEKK2 (MAP3K2) i MEKK3 (MAP3K3).⁵¹



Slika 7. Signalni put ERK5⁵⁸

U tumorskim stanicama raka prostate, dojke i hepatocelularnom tumoru vidljiva je velika ekspresija MEKK2-kinaze. Prema tome MEKK2 predstavlja novu metu za lijek protiv tumora. Derivat iminokumarina prikazan na slici 8. inhibira aktivaciju signalnog puta ERK5 u stanicama i također inhibira staničnu migraciju. Supstitucija fenoksilnog prstena vezanog za dušik iminokumarinskog skeleta može poboljšati selektivnost i jačinu MEKK2 inhibitora.⁵¹



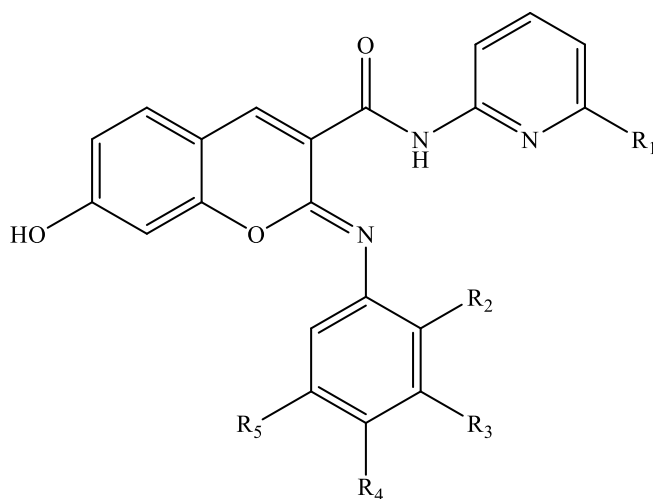
Slika 8. Derivat iminokumarina kao MEKK2 inhibitor

Derivati iminokumarina kao inhibitori tumorskog markera AKR1B10

AKR1B10 je član subobitelji 1B aldo-keto-reduktaza (AKR) superobitelji i nedavno je identificiran kao aldoza-reduktaza (AR). Enzim pokazuje identičnost aminokiselinske sekvence od 71% s ljudskim AR-om, a njegova tercijska struktura je slična onoj AR. Poput AR, AKR1B10 reducira razne aromatske i alifatske aldehide, dikarbonilne spojeve i neke ketone, koristeći NADPH kao koenzim, ali se razlikuje od AR zbog nemogućnosti reduciranja glukoze. AKR1B10 i njegova mRNA prisutni su u ljudskim tkivima, od kojih nadbubrežna žlijezda, tanko crijevo, debelo crijevo, jetra i timus pokazuju visoku razinu ekspresije.⁵²

Enzim pokazuje veliku ekspresiju u karcinomu pluća, jetre, maternice i debelog crijeva. Osim toga, utišavanje AKR1B10 gena rezultira inhibicijom rasta stanica raka debelog crijeva, što upućuje da AKR1B10 regulira staničnu proliferaciju. Nedavne studije o ulogama AKR1B10 u stanicama raka sugeriraju da je enzim usko povezan s karcinogenezom stanice i razvojem tumora, regulacijom homeostaze retinoične kiseline, sintezom masnih kiselina, metabolizmom lipida i izoprenoida. Dakle, AKR1B10 nije samo potencijalni tumorski marker, već i meta za prevenciju i liječenje raka, sugerirajući da se inhibitori AKR1B10 mogu koristiti kao novi lijekovi protiv raka.⁵²

U tu svrhu sintetizirani su derivati iminokumarina **65-68** (slika 9) koji su pokazali najnižu slobodnu energiju vezanja za aktivno mjesto enzima i zbog toga su potencijalni inhibitori AKR1B10.⁵²



65 R₁ = H; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = OCH₃; R₅ = H

66 R₁ = H; R₂ = OCH₃; R₃ = H; R₄ = OCH₃; R₅ = H

67 R₁ = H; R₂ = OCH₃; R₃ = H; R₄ = H; R₅ = OCH₃

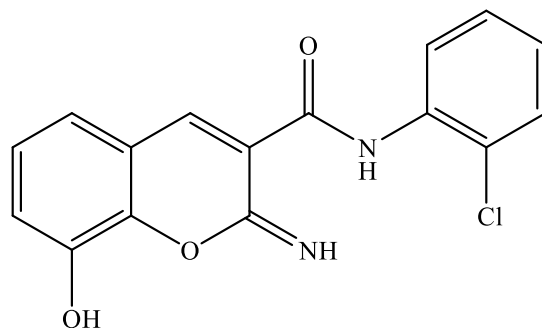
68 R₁ = CH₃; R₂ = H; R₃ = OCH₃; R₄ = OCH₃; R₅ = H

Slika 9. Derivati iminokumarina kao inhibitori tumorskog markera AKR1B10

Pripravljene iminokumarinske derivati razlikuju se u položajima metoksi skupina na 2-feniliminskom prstenu. Spoj **65**, koji ima samo jednu metoksi skupinu na položaju 4, pokazuje najsnažniju inhibiciju, slijedi ga potencijalni inhibitor **66**, koji ima dvije metoksi skupine na položajima 2 i 4. Spoj **68**, s dvije metoksi skupine na položajima 3 i 4 i metilnom skupinom na piridin-2-il prstenu, pokazuje najmanju inhibitornu aktivnost. Odnos između strukture i inhibitorne aktivnosti ukazuje da je prisutnost samo jedne metoksi skupine u položaju 4 na 2-feniliminskom prstenu ključan strukturni uvjet za snažnu inhibiciju enzima i da supstitucija metoksi skupine na drugim položajima može smanjiti inhibicijsku sposobnost tih spojeva.⁵²

Derivati iminokumarina kao inhibitori ljudske karbonilne reduktaze 1 (CBR1)

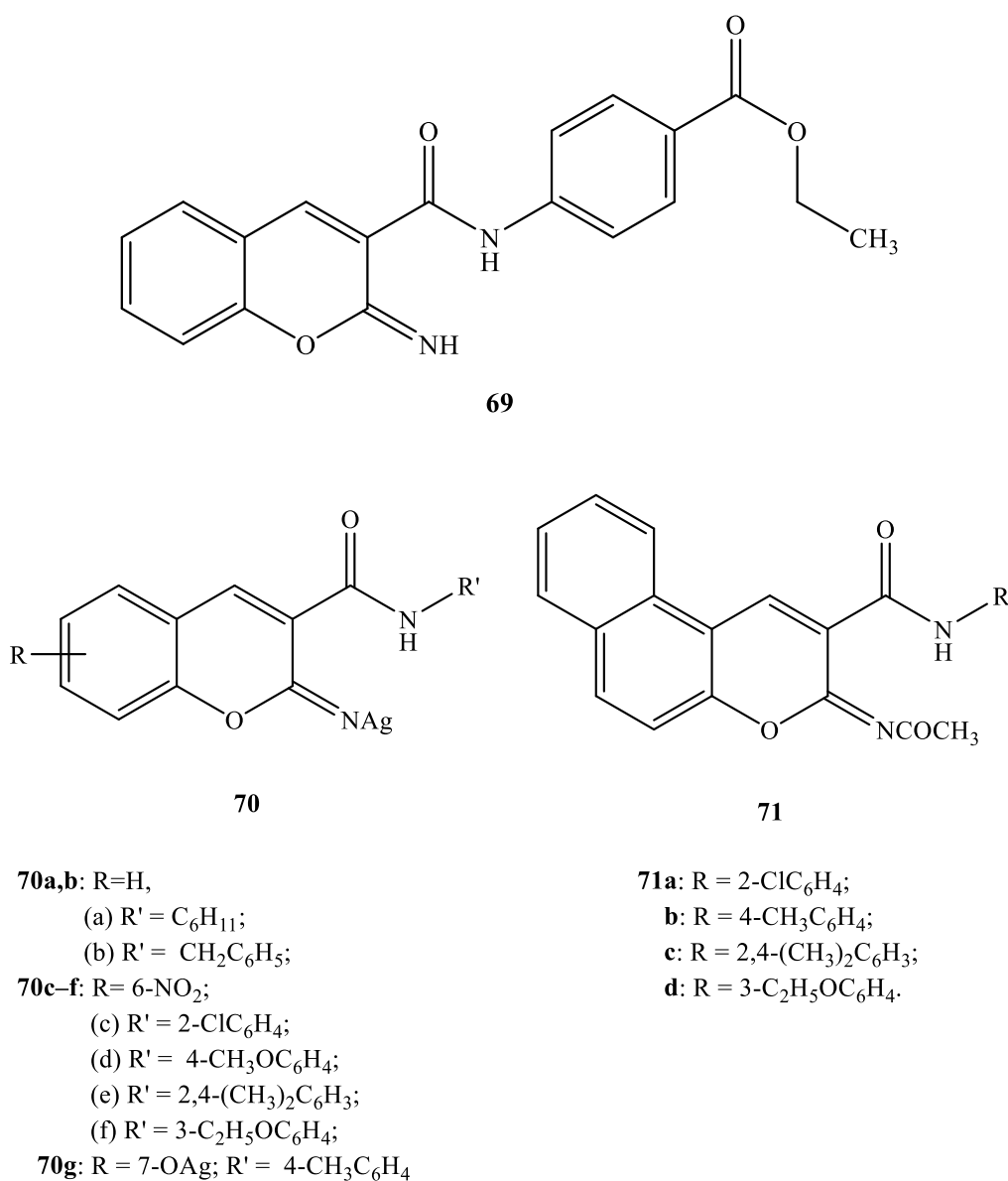
Ljudska karbonilna reduktaza 1 (CBR1), članica superobitelji kratkog lanca dehidrogenaze/reduktaze, reducira antitumorske antraciklinske lijekove na njihove slabije aktivne antikancerogene C-13 hidroksilne metabolite, koji su povezani s kardiotoksičnošću. Smatra se da su inhibitori CBR1 obećavajući agensi za adjuvantnu terapiju dvostruko korisnim učinkom u produljenju antitumorskih učinaka antraciklina uz smanjenje kardiotoksičnosti. Derivat iminokumarina prikazan na slici 10. najmoćniji je kompetitivni inhibitor CBR1, a također je pokazao i visoku selektivnost prema CBR1 u odnosu na CBR3 i druge enzime CBR (AKR1B1, AKR1B10, AKR1C1, AKR1C2, AKR1C4, DXCR i DHRS4). Visoka inhibitorna snaga tog spoja pripisana je interakciji sa supstrat-vezujućim ostacima, Ser139, Met141, Tyr193 i Trp229, od kojih interakcije s Met141 i Trp229 pridonose visokoj selektivnosti prema CBR1 u odnosu na CBR3.⁵³



Slika 10. Derivat iminokumarina kao inhibitor karbonilne reduktaze 1 (CBR1)

2.2.2.2. Ostale biološke aktivnosti

Različito supstituirani derivati iminokumarina **69-71**, prisutni u mnogim fiziološki aktivnim spojevima, pokazuju zanimljiva terapijska svojstva (slika 11). Spoj **69** se pokazao kao obećavajuće protuupalno sredstvo,⁵⁹ dok spojevi **70a-g** imaju visoku antimikrobnu aktivnost protiv *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *B. subtilis* i *B. cereus* i također pokazuju umjereno antifungalno djelovanje (*C. albicans*). Većina ispitivanih spojeva (spojevi **70b**, **70d-g**) pokazali su bakteriostatski učinak protiv *P. aeruginosa*.⁴³ Derivati iminokumarina **71b-d** pokazali su antikoagulacijsku aktivnost.⁴⁰

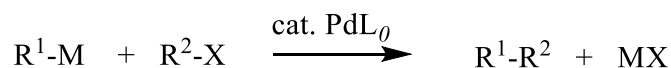


Slika 11. Derivati iminokumarina s biološkim aktivnostima

2.3. Paladijem katlizirane reakcije

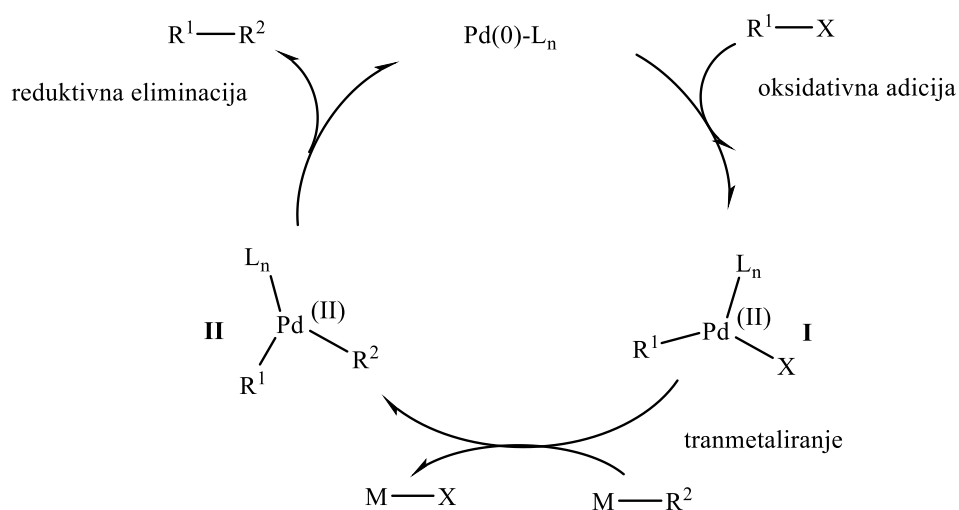
Tijekom posljednjih 30-40 godina, organopaladijeva kemija pronašla je veliku upotrebu u organskoj sintezi. Paladijevi katalizatori olakšavaju jedinstvene transformacije koje se ne mogu lako postići primjenom klasičnih metoda, te se u mnogim slučajevima reakcije katalizirane paladijem događaju pri blagim reakcijskim uvjetima i toleriraju široki spektar funkcionalnih skupina.⁶⁰

Reakcija unakrsnog povezivanja definirana je kao povezivanje organometalne vrste, R^1-M , i organohalida R^2-X , kako bi se dobila nova organska vrsta R^1-R^2 i MX kao stehiometrijski nusprodukt. Ove reakcije katalizirane su prijelaznim metalom, najčešće paladijem (shema 19) iako se mogu koristiti i drugi prijelazni metali (Fe, Ni, Cu, Rh,...).^{61,62}



Shema 19. Osnovna reakcija paladijem kataliziranog unakrsnog povezivanja

Većina Pd-kataliziranih reakcija, naročito reakcije unakrsnog povezivanja, prolaze cijeli katalitički ciklus Pd(0)-Pd(II) prikazan na shemi 20. Katalitički se ciklus odvija u tri osnovna stupnja u Pd-kataliziranom unakrsnom povezivanju: oksidativna adicija organohalogenida ili pseudohalogenida na Pd(0) stvarajući Pd(II) kompleks **I**; transmetaliranje organometalnog reagensa na Pd(II) stvarajući međuprodukt **II** i na kraju reduktivna eliminacija kojom se stvara nova C-C veza, a paladij se vraća u početno stanje Pd(0).⁶³



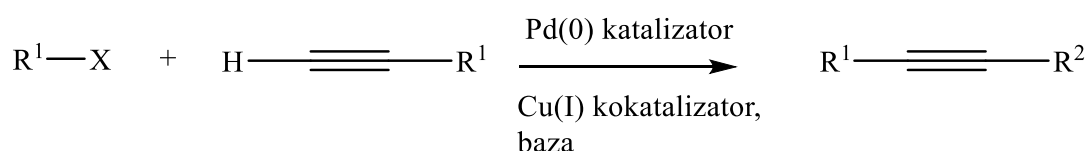
Shema 20. Osnovni mehanizam Pd-katalizirane reakcije unakrsnog povezivanja

Organska sinteza općenito koristi spojeve paladija bilo u Pd(0) ili Pd(II) oksidacijskom stanju. Paladij(II) soli mogu se koristiti kao stehiometrijski reagensi ili kao katalizatori, dok se paladij(0) kompleksi koriste samo kao katalizatori. Najčešće upotrebljavani paladij(0) kompleksi su tris(dibenzilidenaceton)dipaladij (Pd₂(dba)₃) i tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) (Pd(PPh₃)₄). Pd(PPh₃)₄ je fotosenzibilan i nestabilan pri atmosferskim uvjetima. Njegov glavni nedostatak je povremena manja reaktivnost kao posljedica velikih liganada PPh₃ oko središnjeg, reaktivnog atoma paladija. Ako se paladij doda kao Pd(II) sol, mora biti reduciran do Pd(0) prije ulaska u katalitički ciklus.⁶⁴

Paladijem katalizirane reakcije unakrsnog povezivanja (Sonogashira, Heck, Negishi, Suzuki, Stille, Tsuji-Trost) danas su jedne od najjednostavnijih i najučinkovitijih metoda stvaranja nove C-C veze.^{65,66}

2.3.1. Sonogashira-ina reakcija

Sonogashira-ina reakcija je paladijem katalizirana sp²-sp reakcija povezivanja arilnih ili alkenilnih halogenida ili triflata i terminalnih alkina, sa ili bez prisustva bakrovog (I) kokatalizatora (shema 21). Postala je najvažnija metoda za sintezu arilalkina i konjugiranih enina, koji se često susreću u prirodnim spojevima, lijekovima i molekularnim organskim materijalima.⁶⁷ Sonogashira-ina reakcija jedna je od najopćenitijih, najpouzdanijih i najdjelotvornijih metoda sintetiziranja supstituiranih alkina.⁶⁶



R¹ = aril, vinil, heteroarilaril

R² = aril, heteroaril, alkenil, alkil, SiR₃

X = Br, I, Cl, OTf

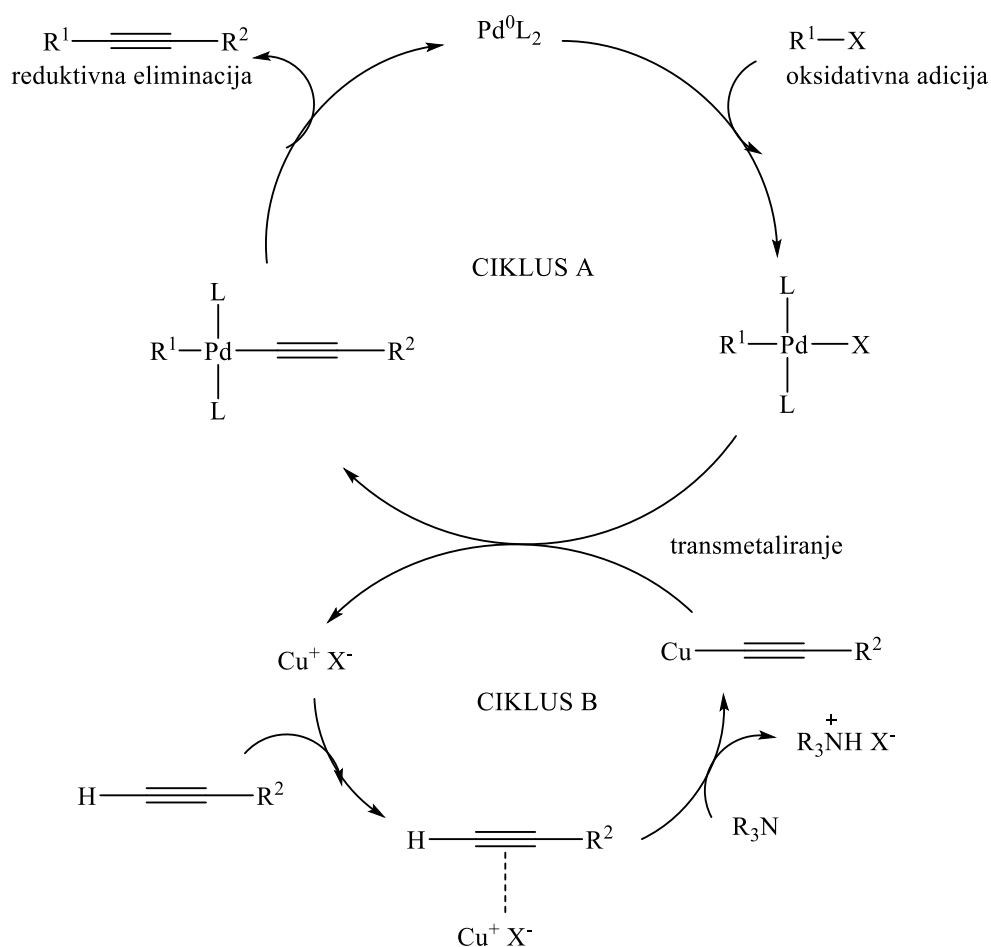
Shema 21. Općeniti prikaz Sonogashira-ine reakcije

Točan mehanizam Pd/Cu katalizirane Sonogashira-ine reakcije još uvijek nije dovoljno razjašnjen, većinom zbog poteškoća u analiziranju kombiniranog utjecaja dvaju metalnih katalizatora. Pretpostavljeni mehanizam uključuje dva nezavisna katalitička ciklusa (shema 22).

Prvi, "Pd-ciklus" (ciklus A), temelji se na brzom oksidativnoj adiciji R¹-X na Pd katalizator dobiven iz početnog paladijevog kompleksa. Obično se smatra da je to Pd⁰L₂,

nastao redukcijom različitih Pd(II) kompleksa. Poznato je da se upotrebom fosfana, amina i etera kao otapala i uz ligande, mogu reducirati Pd(II) u Pd(0) komplekse. U stupnju oksidativne adicije, presudne su karakteristike $R^1 - X$ supstrata, pri čemu je adicija olakšana ako je $X = I$ ili OTf i ako je elektronska gustoća smanjena na vezi $C - X$ organohalogenida $R^1 - X$ u prisutnosti elektron-odvačećih skupina. Nastali $[Pd(II)R^1L_2X]$ kompleks prevodi se u $[Pd(II)L_2R^1(C\equiv CR^2)]$ intermedijer nakon transmetaliranja pomoću bakrovog acetilida nastalog u “Cu-ciklusu“ (ciklus B). Taj intermedijer podliježe reduktivnoj eliminaciji i nakon *cis/trans*-izomerizacije nastaje konačan alkin uz regeneriranje katalizatora $[Pd(0)L_2]$.

Za razliku od “Pd-ciklusa“, “Cu-ciklus“ nije u potpunosti objašnjen. Pretpostavlja se da baza odcjepljuje acetilenski proton terminalnog alkina stvarajući bakrov acetilid u prisutnosti bakrove(I) soli. Stoga je kompleks π -alkin–bakar uključen u ciklus čineći alkinski proton kiselijim.^{67,68}



L = fosfan, baza, otapalo ili alkin

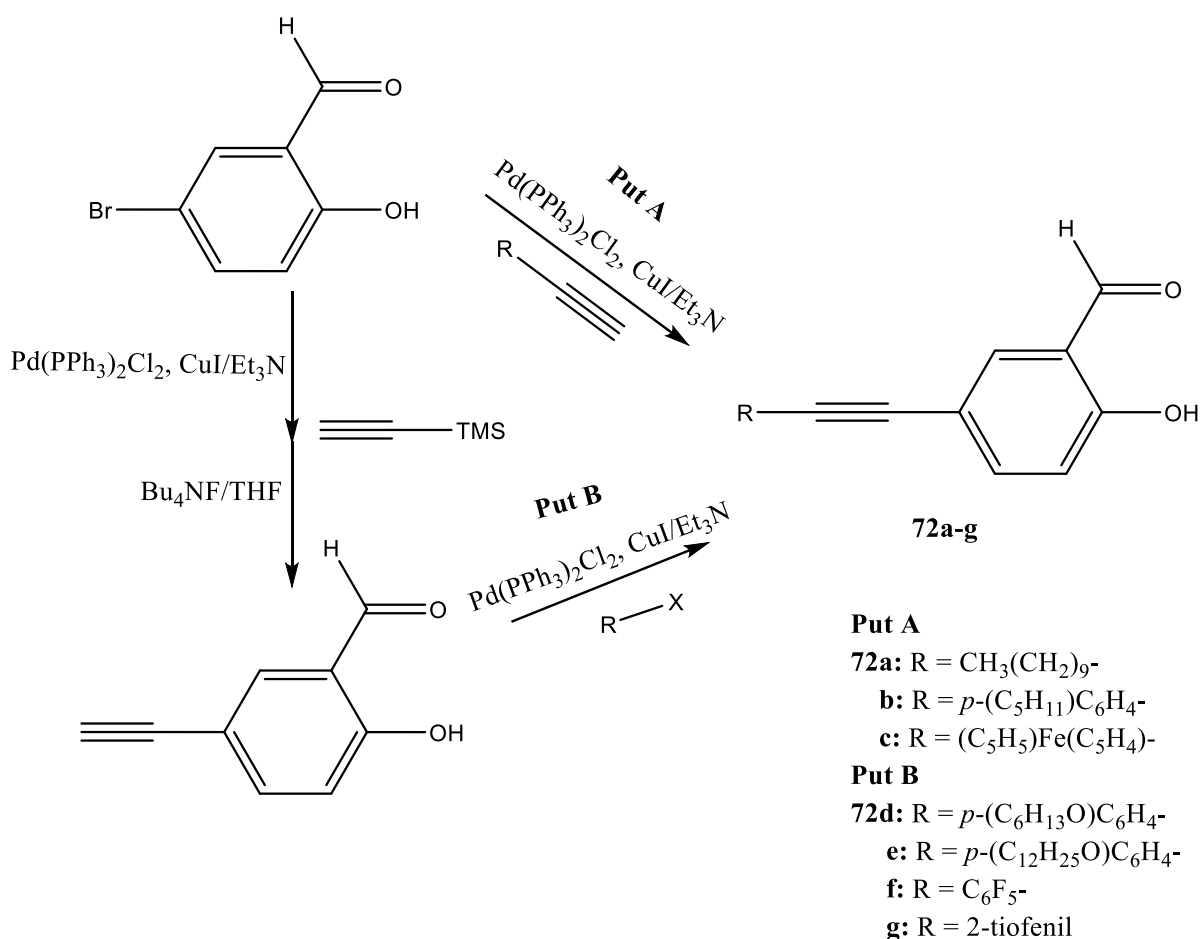
Shema 22. Mehanizam Sonogashira-ine reakcije

Bakrov(I) jodid (CuI) i bakrov(I) bromid (CuBr) najčešće se koriste kao kokatalizatori. Kao baza najčešće se rabe trietilamin (Et₃N), dietilamin (Et₂NH), dipropilamin (Pr₂NH) ili morfolin, a otapala koja se najviše upotrebljavaju su *N,N*-dimetilformamid (DMF), dimetilsulfoksid (DMSO), THF ili *N*-metilpirolidon.⁶⁴

Jedna od glavnih prednosti Sonogashira-ine reakcije je mogućnost spajanja dvije različite komponente na selektivan način pri blagim reakcijskim uvjetima.⁶⁹

2.3.1.1. Sonogashira-ina reakcija u sintezi derivata salicilaldehida

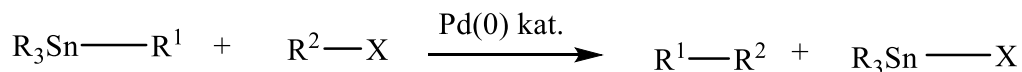
Salicilaldehidi koji sadrže alkinil kao supstituent pripremljeni su Pd(II)/Cu(II) kataliziranom Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 5-bromsalicilaldehida s etinilarenima (Put A) ili 5-etinilsalicilaldehida s haloarenima (Put B) (shema 23).⁷⁰



Shema 23. Sonogashira-ina reakcija u sintezi derivata salicilaldehida

2.3.2. Stille-ova reakcija

Stille-ova reakcija uključuje organotin kositrove spojeve (organostanane), aril-, alkenil- i alkil-stanane koji povezivanjem s arilnim i alkenilnim halogenidima, pseudo-halogenidima i arendiazonijevim solima daju novu C-C vezu (shema 24).⁷¹



R^1 = alkil, vinil, alil, aril

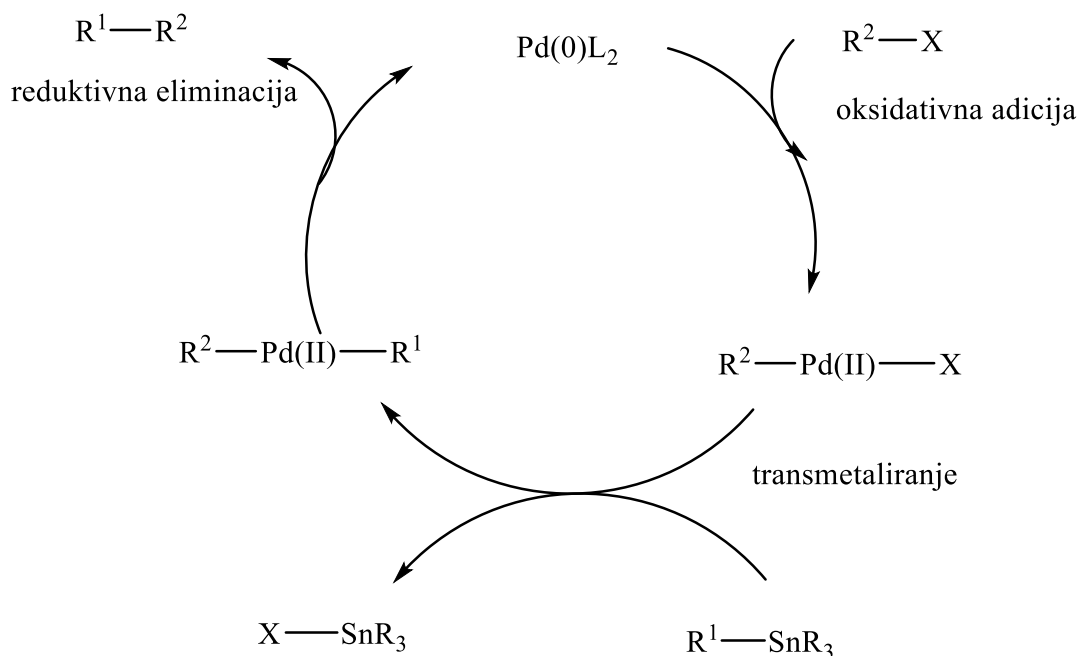
R^2 = vinil, acil, aril, alil

R = alkil, aril

X = Br, I, OTf, Cl, ...

Shema 24. Općeniti prikaz Stille-ove reakcije

Općenito, samo jedna od četiri skupine organostanana ulazi u reakciju povezivanja. Jedna alkilna skupina ima najnižu brzinu prijenosa, jer se koriste nesimetrični organostanani koji sadrže tri jednostavne alkilne skupine (Me, Bu), a četvrta skupina (alkinil, alkenil, aril, alil, ...) je ta koja se prenosi (shema 25).⁷¹



Shema 25. Mehanizam Stille-ove reakcije

Katalizatori koji se koriste u Stille-ovoj reakciji su tetrakis(trifenilfosfin)paladij ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) kao Pd(0) katalizator i benzilbis(trifenilfosfin)klorpaladij ($\text{BnPdCl}(\text{PPh}_3)_2$) kao Pd(II) katalizator. Obično se PPh_3 koristi kao ligand, ali koristeći tri-2-furilfosfin i trifenilarsin uočeno je povećanje brzine reakcije. Kao otapala se obično koriste *N*-metilpirolidon (NMP), *N,N*-dimetilformamid (DMF) i dimetilsulfoksid (DMSO), a preferirane su temperature refluksa. Dodavanjem CuI kao kokatalizatora uočeno je djelovanje na stupanj transmetaliranja i preporučuje se u slučaju velikih organskih derivata.⁷¹

Jedna od prednosti Stille-ovih reakcija je mogućnost korištenja različitih funkcionalnih skupina, kao i stabilnost i dostupnost potrebnih organskih derivata.⁶⁴ Usprkos tome, visoka toksičnost kositrovih spojeva i poteškoće kod uklanjanja nusprodukata dovode do čestog izbjegavanja tih reakcija.⁷¹

2.4. Klik kemija

Pojam *klik* kemije prvi su uveli Sharpless i sur. 2001. godine, a nedvojbeno predstavlja jedan od najpopularnijih pristupa u suvremenoj organskoj sintezi. Njime su objedinili široku paletu kemijskih reakcija nastajanja veze ugljik-heteroatom u kojima se brzo i pouzdano dolazi do produkata spajanjem više manjih jedinica.⁵

Klik kemija se može klasificirati ovisno o prirodi ili tipu reakcija:

1. **Reakcije cikloadicije** nezasićenih vrsta, posebice 1,3-dipolarne reakcije cikloadicije;
2. **Nukleofilne reakcije supstitucije**, naročito reakcije otvaranja prstena heterocikličkih elektrofila kao što su epoksidi, aziridini i aziridin-ioni;
3. **Karbonilna kemija ne-aldolnog tipa**, kao što je stvaranje uree, tiouree, aromatskih heterocikla, hidrazona i amida; i
4. **Reakcije adicije na C-C višestruke veze**, posebice reakcije epoksidacije, dihidroksilacije, aziridinacije i sulfenil halogenid adicije, ali također i Michael-ova adicija Nu-H reaktanata.⁷²

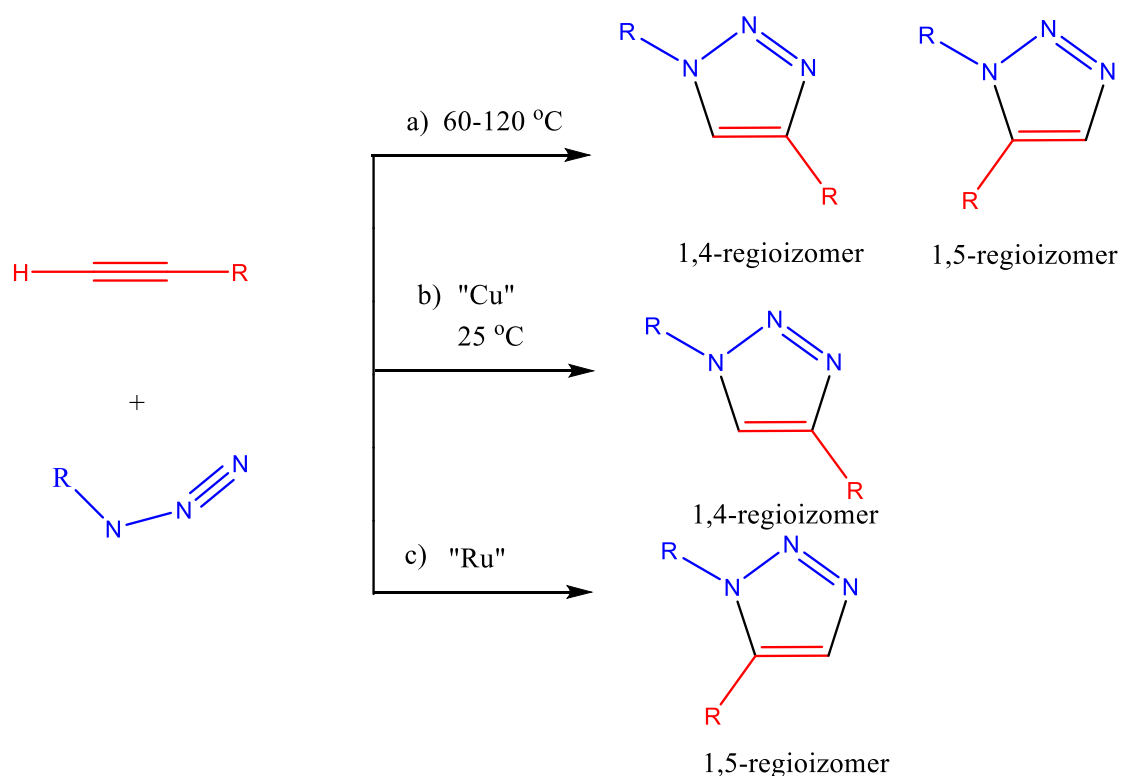
Najzastupljenija od svih klik reakcija upravo je Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija azida i terminalnog alkina, pri čemu nastaje 1,2,3-triazol. Prvi 1,2,3-triazol sintetizirao je A. Michael 1893. godine iz fenil-azida i acetilendikarboksilata. Rolf Huisgen i sur. detaljno su istražili reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije šezdesetih godina prošlog stoljeća

te zaključili da je, u termodinamičkom smislu, ova reakcija izrazito egzotermna ($\Delta H^0 = -50$ do $-65 \text{ kcal mol}^{-1}$), ali s relativno visokom energijom aktivacije ($E_a = 25 \text{ kcal mol}^{-1}$ za reakciju metil-azida i propina). To značajno utječe na brzinu reakcije, te je ona za neaktivirane reaktante na sobnoj temperaturi vrlo spora. Nadalje, budući da su razlike u razinama energije HOMO-LUMO za oba azida i alkina slične veličine, nastaje smjesa regioizomernih 1,2,3-triazolnih produkata: 1,4- i 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazoli (shema 26.a)⁷²⁻⁷⁴

Za kontroliranje regioselektivnosti razvijeno je nekoliko metoda koje uključuju prijelazne metale. Bakrom katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija azida i alkina (krat. CuAAC, engl. *Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*), koju su razvili Sharpless i Meldal daje regioselektivni 1,4-regioizomer (shema 26.b). Brzina CuAAC reakcije povećava se za 10^7 u odnosu na spomenutu termičku reakciju, što je čini prikladnom i za temperature niže od sobne. Sterička i elektronska svojstva skupina vezanih za azidne i alkinske centre ne utječu bitno na tijek katalizirane reakcije. Reakcija se odvija u mnogim protičnim i aprotičnim otapalima, uključujući i vodu. Do danas se bakar ističe kao jedini metal za pouzdanu, jednostavnu i 1,4-regiospecifičnu katalizu cikloadicije azida i alkina.⁷²⁻⁷⁴

2005. godine je pronađeno da rutenijevi ciklopentadienilni kompleksi kataliziraju nastajanje komplementarnog 1,5-disupstituiranog triazola iz azida i terminalnog alkina (krat. RuACC, engl. *Ruthenium Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*), i da uključuju internalne alkine u cikloadiciju (shema 26.c). Ta reakcija je osjetljivija na otapala i steričke zahtjeve azidnih supstituenata od CuAAC. Primjena RuAAC reakcije tek se nedavno počela više primjenjivati.⁷²⁻⁷⁴

U *klik* kemiji, reakcija CuACC najčešće je korištena metoda zbog svoje jednostavnosti, visoke selektivnosti, pouzdanosti i učinkovitosti. Upravo zbog navedenih prednosti, primjenjuje se u otkrivanju lijekova, biokonjugaciji i znanostima o materijalima, pa će njezin mehanizam biti detaljnije proučen.⁷⁵



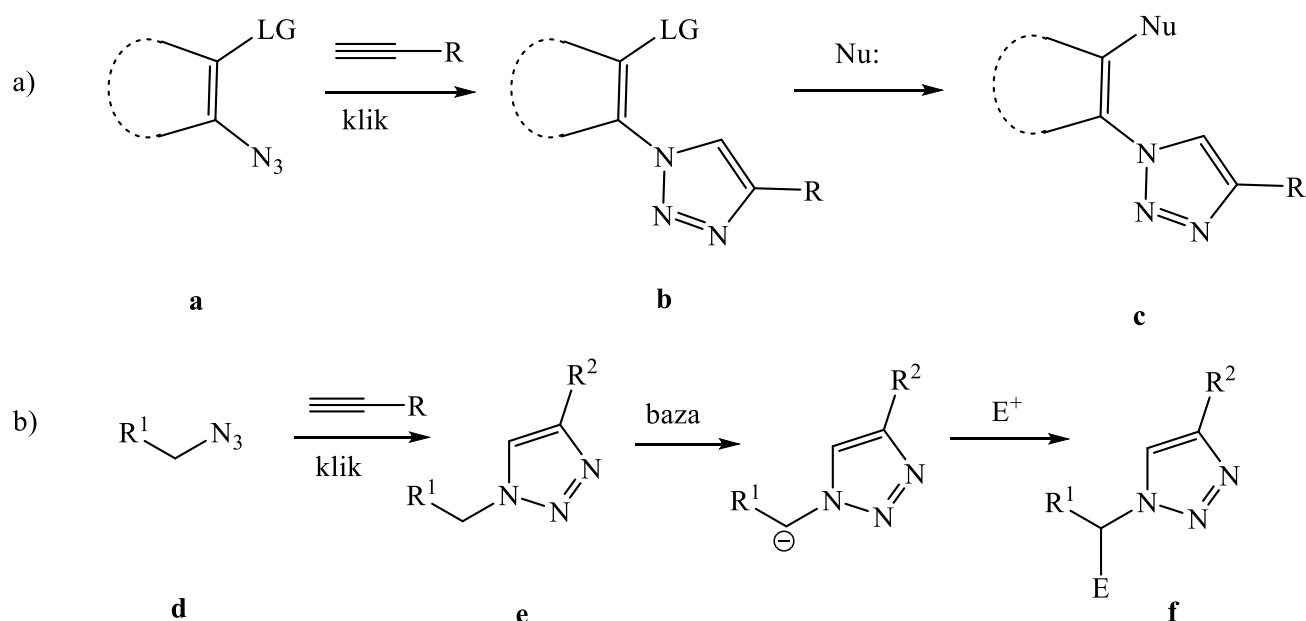
Shema 26. a) Huisgenova 1,3-dipolarna (termalna) cikloadicija azida i terminalnog alkina; b) Bakrom katalizirana azid-alkin cikloadicija (CuACC); c) Rutenijem katalizirana azid-alkin cikloadicija (RuACC)

Prije razmatranja mogućih mehanističkih putova CuAAC procesa, važno je istaknuti temeljnu reaktivnost organskih azida i bakrovog(I) acetilida.⁷⁴

Kod organskih azida, nukleofili napadaju elektrofilni terminalni dušik N3, dok elektronima bogat N1 može reagirati s elektrofilima i koordinirati prijelazne metale.⁷⁴

Iz toga slijede dvije strategije CAN (eng. "click-and-active"):

- CAE (eng. "click-and-active electrophiles") – klik reakcijom nastaje triazol **b**, što nukleofilnim napadom dovodi do aktiviranja odlazeće skupine (LG) supstituirane dvostrukom vezom pri čemu nastaje spoj **c** u jednom stupnju (shema 27.a).
- CAN (eng. "click-and-activate nucleophiles") – Cu(I)-kataliziranom azid-alkin cikloadicijom nastaje kiselija metilenska skupina u rezultirajućem triazolu **e** koja se lako deprotonira bazom. Kao posljedica toga, stabilizirani karbanion trebao bi biti dobar supstrat kojeg će elektrofil "napasti" kako bi se dobio spoj **f** u jednom stupnju (shema 27.b).⁷⁵



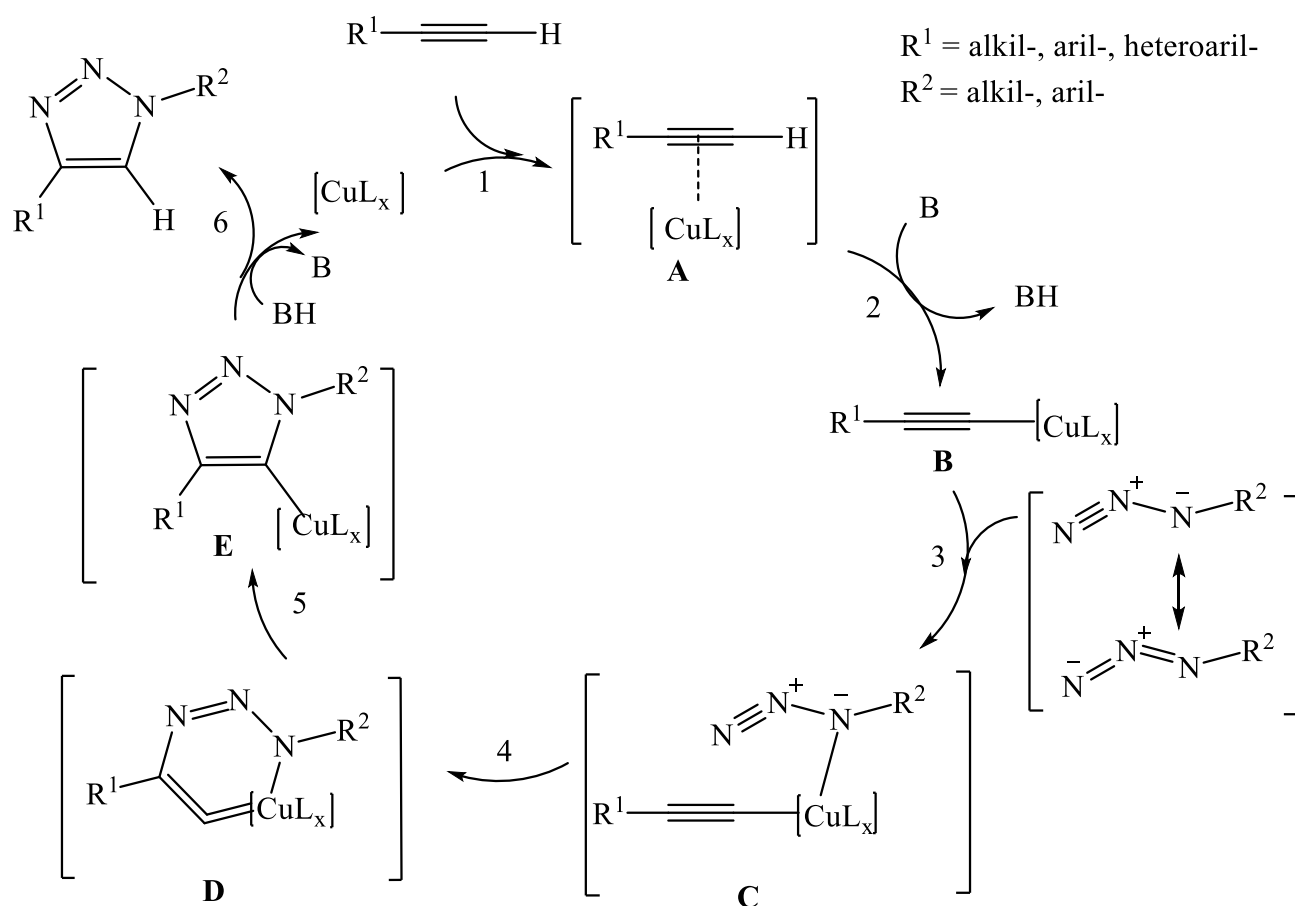
Shema 27. a) CAE i b) CAN strategija

Povijest bakrovog(I) acetilida potječe još od 1869. godine, Glaser-ova otkrića oksidativne dimerizacije Cu-fenilacetilida. Priroda reaktivnih alkinil-bakrovih vrsta u CuAAC (kao i mnogim drugim reakcijama koje uključuju bakar(I) acetilidne komplekse) nije dovoljno razjašnjena. Osnovni problemi javljaju se zbog tendencije bakrovih vrsta da stvaraju polinuklearne komplekse i mogućnost zamjene liganda na bakru. Kao rezultat toga, smjesa Cu(I), terminalnih alkina i drugih liganada obično sadrži višestruke organobakrove vrste koje su u brznoj ravnoteži jedna s drugom. Dinamička priroda bakrovih acetilida nesumnjivo je glavni doprinos značajnoj prilagodljivosti reakcije na različite uvjete. Bez obzira na detalje interakcija Cu s alkinom tijekom CuAAC reakcije, jasno je da bakrove acetilidne vrste lako nastaju i da su glavne komponente mehanizma reakcije.⁷⁴

Na shemi 28. prikazan je pretpostavljeni mehanizam Cu(I)-katalizirane azid-alkin 1,3-dipolarne cikloadicije. U prvom stupnju reakcije, Cu^+ koordinira π -elektrone terminalnog alkina i nastaje π -kompleks bakra i alkina (A). Koordinacijom Cu^+ na trostruku vezu, terminalni proton alkina postaje značajno kiselij i ima mogućnost deprotoniranja u vodenom mediju što rezultira stvaranjem bakrovog acetilida (B). Formiranje bakrovog(I) acetilida egzoterman je proces ($11,7 \text{ kcal mol}^{-1}$). Kompleks bakrovog acetilida koordinira azid, pri čemu nastaje intermedijar (C). U sljedećem stupnju odvija se stvaranje C-N veze, a nastaje šesteročlani prsten (D), u koji je uključen i bakar (Cu-prsten). Ovaj stupanj je endoterman ($12,6 \text{ kcal mol}^{-1}$) s izračunatom energijskom barijerom od $18,7 \text{ kcal mol}^{-1}$, što je znatno niže od energijske barijere za nekataliziranu reakciju (približno $26,0 \text{ kcal mol}^{-1}$). Zbog toga dolazi

do povećanja brzine reakcije. Stvaranje triazolila (triazola supstituiranog bakrom) vrlo je jednostavno i energijski povoljno. Protoniranjem triazolila (**E**) oslobađa se bakar i nastaje produkt 1,4-supstituirani 1,2,3-triazol.

Pretpostavlja se da azid i alkin nisu koordinirani istim bakrovim atomom i da u reakciji sudjeluju barem dva bakrova atoma. Proračun DFT (engl. *Density Functional Theory*) pokazuje da se uz dva bakrova atoma energijska barijera cikloadicije smanjuje za 4 kcal mol⁻¹.^{5,74}

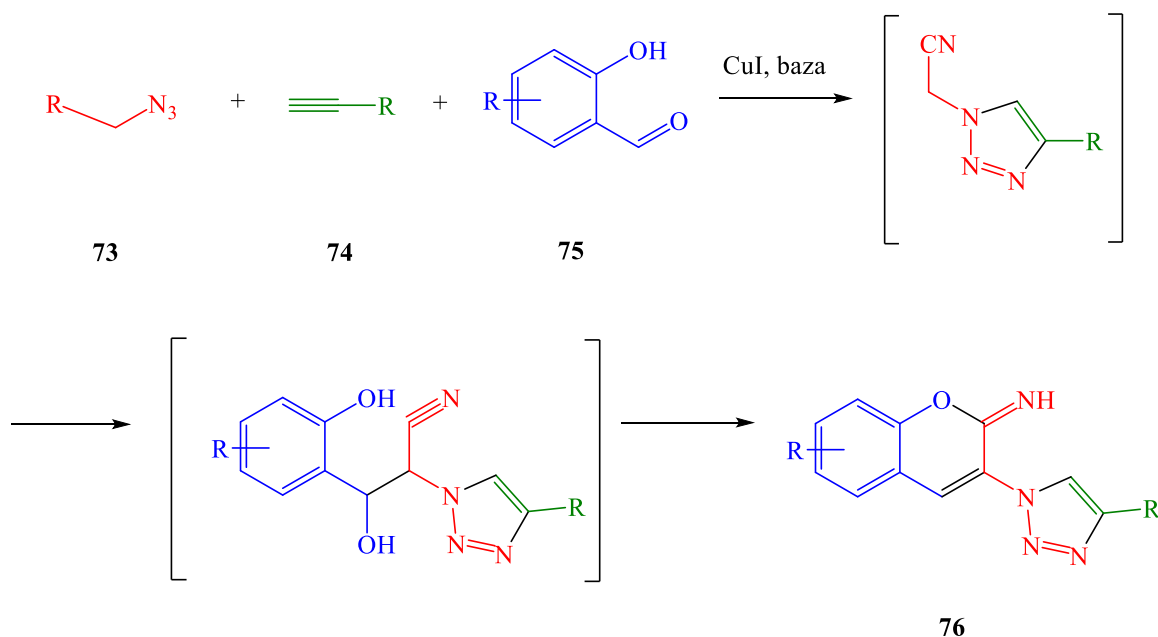


Shema 28. Pretpostavljeni mehanizam Cu(I)-katalizirane azid-alkin 1,3-dipolarne cikloadicije (CuACC)

2.4.2. Sinteza 3-(1,2,3-triazolil)-2-iminokumarina

Dobra reaktivnost alkina i azida čini ih kompatibilnim s mnogim drugim reaktantima, te triazol može nastati i u drugim reakcijama za sintezu složenijih struktura.

Ako se koriste jednaka baza i otapalo u oba stupnja, moguće je cijelu trokomponentnu kondenzaciju provesti u jednom stupnju. Sinteza 3-(1,2,3-triazolil)-2-iminokumarina **76** u jednom stupnju (shema 29.) direktno kondenzacijom 2-azidoacetonitrila **73**, acetilena **74** i salicilaldehila **75** u tandemskoj “CuACC-aldol-ciklizaciji-dehidrataciji” bila je prva višekomponentna CAN reakcija. Kombinacija CuI/NR₃ pogodan je katalitički sustav za CuAAC reakcije u organskim otapalima. Također, učinkovito deprotoniranje aktivirane metilenske skupine poželjno je u aldolnoj reakciji. Stoga se upotrebljava ista slaba baza kako bi se olakšala oba stupnja u jednom koraku. U ovoj kondenzaciji s tri komponente nastaju dva prstena i četiri veze od tri različite vrste (jedna C-C, jedna C-O i dvije C-N veze).⁷⁵

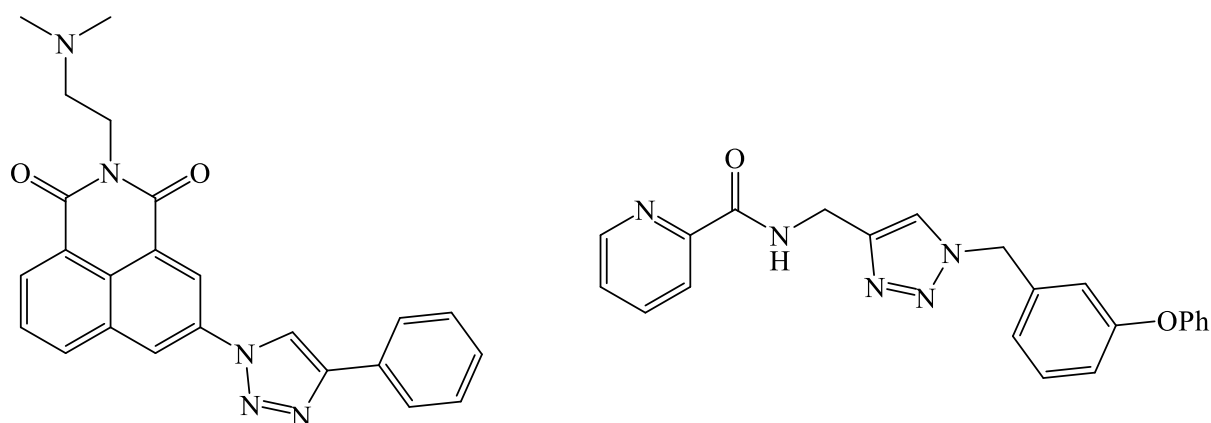


Shema 29. Sinteza 3-triazolil-2-iminokumarina u jednom stupnju

2.4.3. 1,2,3-triazol kao farmakofor

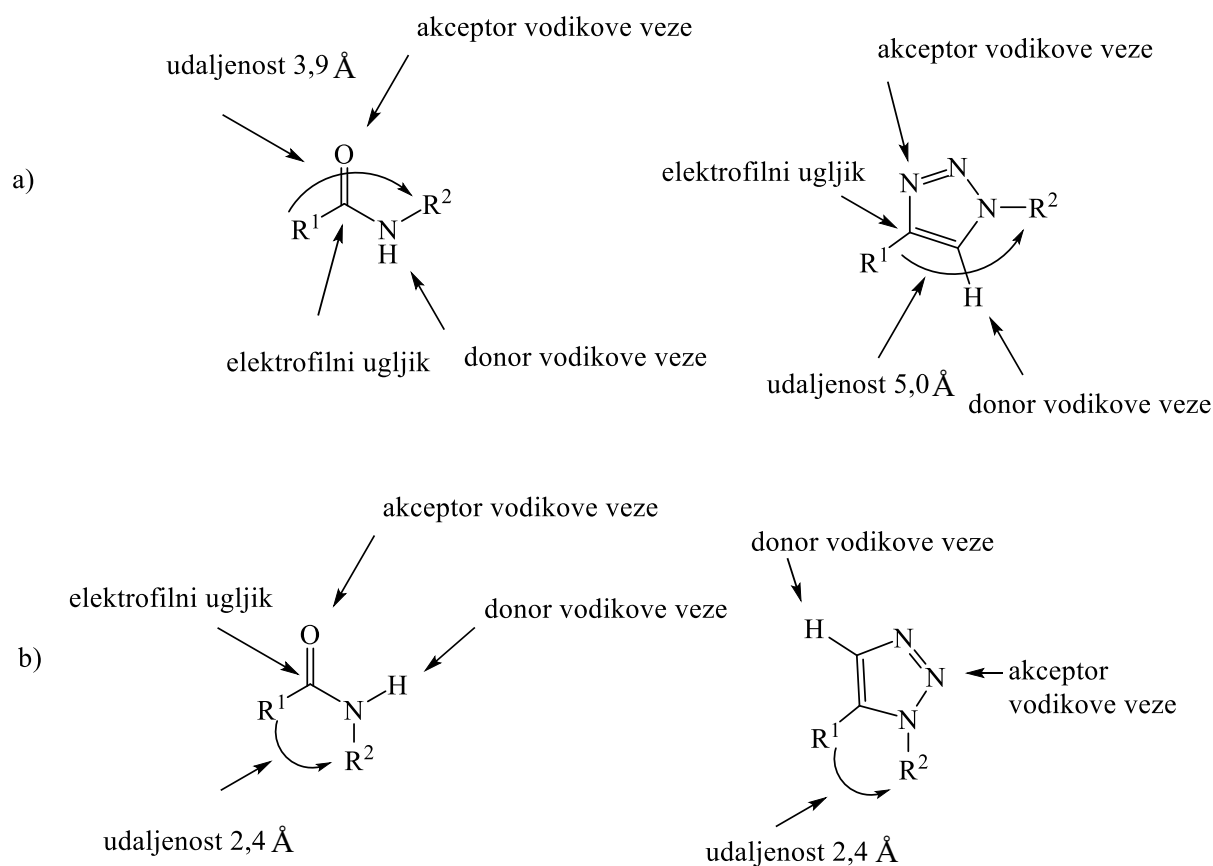
IUPAC-ova definicija farmakofora "je skup steričkih i elektronskih značajki koje su neophodne kako bi se osigurala optimalna supramolekularna interakcija sa specifičnim biološkim ciljem i inicirala aktivacija (ili blokada) njegovog biološkog odgovora."⁷⁶

1,2,3-triazoli su važna klasa dušikovih heterocikličkih spojeva zbog primjene⁶ u otkrivanju lijekova sa širokim spektrom bioloških aktivnosti poput antifungalnih, antibakterijskih, antialergijskih, anti-HIV, anti-tuberkuloznih i protuupalnih. Nedavna istraživanja njihovih farmakoloških učinaka postala su vrlo značajna i privlače sve više pažnje u dizajnu antitumorskih lijekova (slika 12).⁷ U tom pogledu, triazoli su privukli značajnu pažnju u području medicinske kemije.⁸



Slika 12. 1,2,3-triazolni derivati kao antitumorski agensi

Jezgra 1,2,3-triazola je stabilna u uvjetima kisele i bazične hidrolize kao i u oksidacijskim i redukcijskim uvjetima, što se odražava visokom aromatskom stabilnosti i relativnom otpornosti na metaboličku degradaciju. Istodobno, ima visok dipolni moment (oko 5 D) i aktivno sudjeluje u stvaranju vodikovih veza kao i dipol-dipol interakcijama. Ove značajke čine različito supstituiranu triazolnu skupinu strukturno sličnoj amidnoj vezi, oponašajući *Z* ili *E* amidnu vezu. 1,4-disupstituirana triazolna skupina pokazuje sličnost sa *Z*-amidnom vezom (slika 13.a), dok 1,5-disupstituirana triazolna skupina pokazuje sličnost s *E*-amidnom vezom (slika 13.b).⁷⁷



Slika 13. Strukturna sličnost amida i 1,2,3-triazola: a) *Z* amidna veza i 1,4- disupstituirani triazol; b) *E* amidna veza i 1,5-disupstituirani triazol

Ukupni dipolni moment triazolnog sustava veći je nego kod amidne veze. Kao posljedica toga, mogućnost stvaranja vodikovih veza veća je nego kod amida. Nadalje, postoji opći trend u udaljenosti između supstituenata (oko 1,1 Å) koji su povezani preko dva atoma u amidu, a preko tri atoma u prstenu triazola. Konačno, glavna razlika leži u atomskoj polarizaciji: elektrofilni karbonilni ugljik zamijenjen je negativno polariziranim atomom dušika.⁷⁷

Ugradnja 1,2,3-triazola kao amidnog izostera široko je prihvaćena strategija u medicinskoj kemiji i uvelike se koristi u sintezi peptidomimetika.⁷⁸

2.5. Predviđanje spektara aktivnosti spojeva in silico analizom (PASS)

Biološka aktivnost spoja može se definirati kao interakcija spoja s biološkom metom u eksperimentalnoj metodi (*in vitro*), u životinjskom organizmu u predkliničkim ispitivanjima (*in vivo*) ili u ljudskom organizmu u kliničkim ispitivanjima.⁷⁹

Osim toga, u novije vrijeme se rabi i *in silico* analiza koja podrazumijeva predviđanje i simulaciju biološke aktivnosti spojeva sofisticiranim kompjuterskim programima i algoritmima na temelju velike baze podataka enzima i drugih meta lijekova te drugih biološki aktivnih tvari. Iako još uvijek nije sigurno otkud potječe naziv *in silico*, smatra se da je povezan s kemijskim elementom silicijem, metalom koji je ključna sastavnica kompjuterskih čipova. Takav način analize može značajno skratiti eksperimentalna istraživanja u laboratoriju, a samim time je i puno ekonomičniji.⁸⁰

Većina poznatih računalnih metoda, koje se koriste za otkrivanje lijekova, proučava samo jednu ili mali broj aktivnosti neke klase spojeva. Predviđanje spektra aktivnosti spojeva (PASS, eng. *Prediction of Activity Spectra for Substances*) računalni je program za istovremeno predviđanje farmakološke aktivnosti, mehanizma i specifične toksičnosti na temelju 2D strukture spoja. Trenutačna verzija PASS-a može predvidjeti 4366 učinaka farmakoloških supstanci i biokemijske mehanizme na temelju strukturne formule tvari, s prosječnom preciznošću od oko 95%. Pronašao je primjenu u predviđanju biološke aktivnosti kod sinteze i istraživanja novih lijekova, medicinskoj kemiji, računalnoj kemiji, farmakogenomici, kemogenomici, kvalitativnom određivanju odnosa strukture i aktivnosti (SAR), translacijskom ispitivanju i medicini.⁸¹

PASS algoritam temelji se na Bayesovim procjenama vjerojatnosti molekula koje pripadaju klasi aktivnih i neaktivnih spojeva. Spektar bioloških djelovanja predviđen PASS-om prikazan je kao aktivnost s vjerojatnošću "da su aktivni" (P_a) i "da su neaktivni" (P_i). Najvjerojatnija predviđena aktivnost treba imati što veću vrijednost P_a i što manju vrijednost P_i .⁸³

Prednosti PASS metode su u tome što su kao ulazni podatak potrebne samo 2D strukture. Parametri ove metode predstavljaju biološki prostor i svojstva molekula u biološkom prostoru, za razliku od mnogih drugih deskriptora, koji odražavaju strukturna svojstva molekula. Mogu se koristiti za grupiranje spojeva prema svojim biološkim

svojevima, a ne prema njihovoj strukturalnoj slicnosti. Predviđanja su brza, proračun spektra biološke aktivnosti za 10 000 spojeva na običnom računalu može trajati 5 minuta.⁸¹

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. OPĆE NAPOMENE

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

Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), koja je provedena na pločama 60F-254 presvučenim slojem silikagela Merck 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.

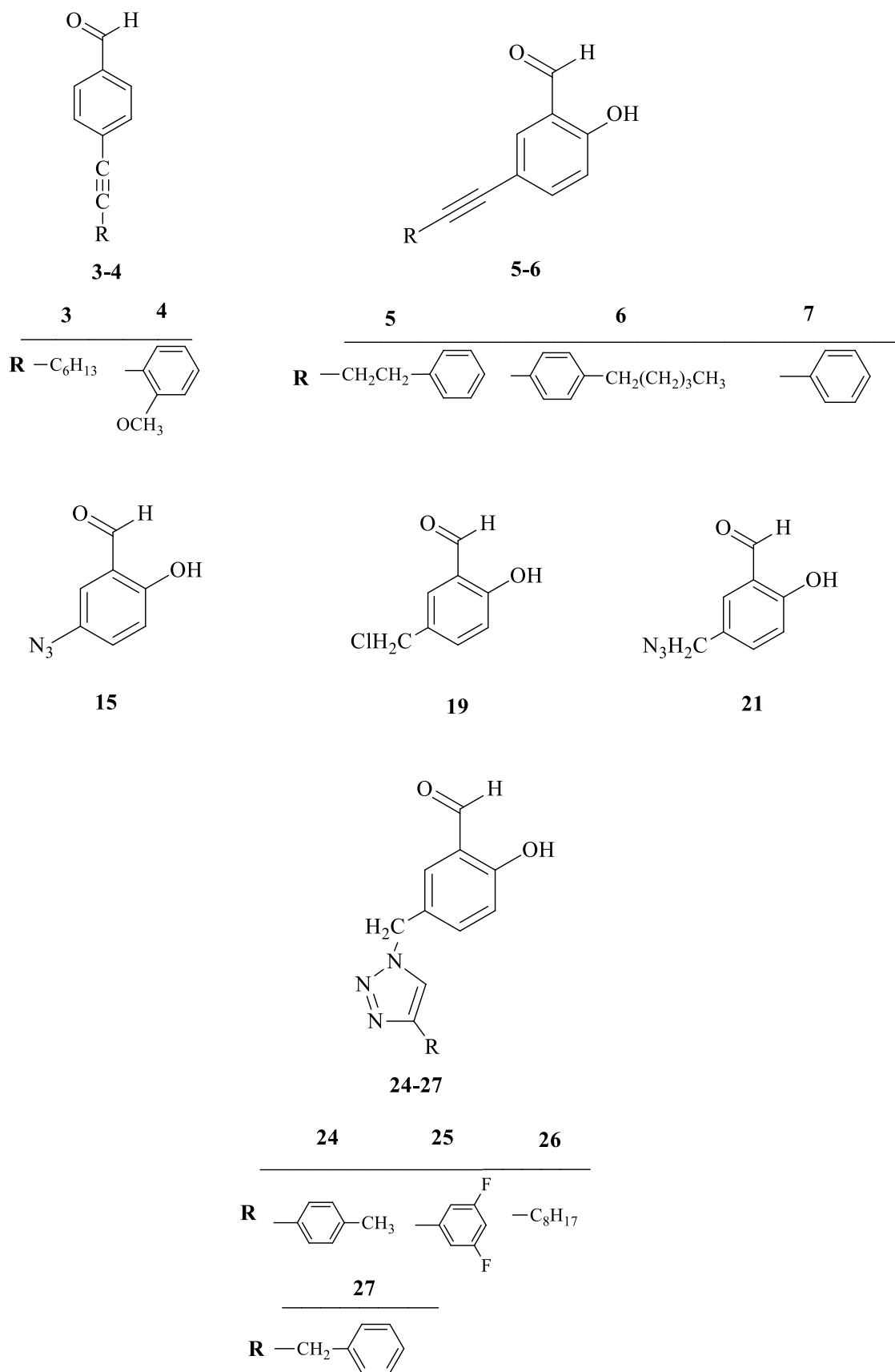
Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu *Fluka* (0.063-0.2 nm), a staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije te je kao eluens korišten čisti diklormetan ili smjesa otapala diklormetan : metanol i n-heksan : etil-acetat u odgovarajućem omjeru.

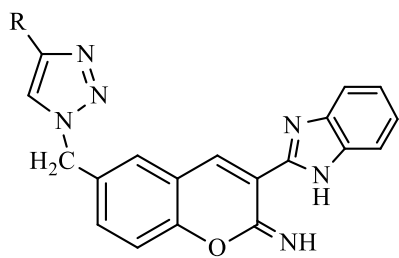
Spektri ¹H-NMR snimljeni su na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz. Svi su uzorci otopljeni u DMSO-d₆ i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci (δ) u ¹H- NMR spektrima izraženi su u jedinicama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS, $\delta=0,0$ ppm), a konstante sprege (J) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprege H-H.

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

UV/Vis spektri snimljeni su na Varian Cary 50 spektrofotometru. Korištene su kvarcne kivete promjera 0,5 cm te volumena 3 cm³.

3.2. PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA



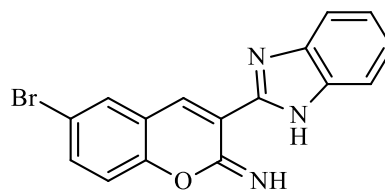


28-30

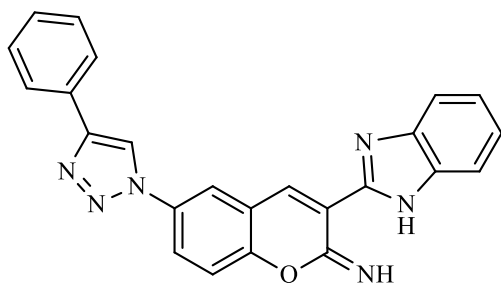
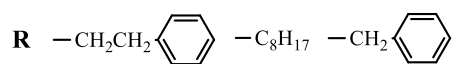
28

29

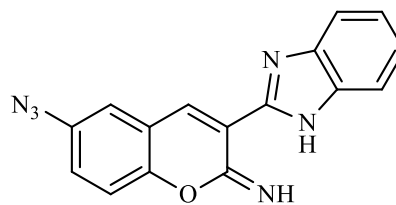
30



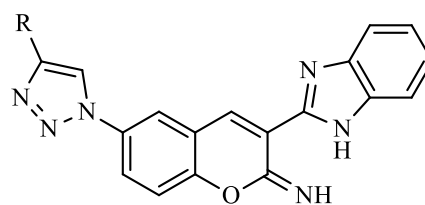
31



33



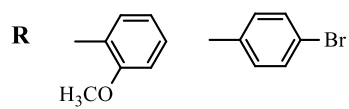
34



35, 37

35

37



3.3. PRIPRAVA SPOJEVA

3.3.1. 4-dekinilbenzaldehyd (1)

METODA A: Reakcijska smjesa 4-brombenzaldehyda (200 mg; 1,08 mmol), trietilamina (2,16 mmol; 0,3 mL), dekina (0,292 mL; 1,62 mmol), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (124,8 mg; 0,108 mmol) i CuI (40,82 mg; 0,216 mmol) u DMF-u (10 mL). miješana je 4 h u struji dušika te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC) iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **1** nije izoliran.

METODA B: Reakcijska smjesa 4-brombenzaldehyda (200 mg; 1,08 mmol), diizopropiletilamina (0,376 mL; 2,16 mmol), dekina (0,292 mL; 1,62 mmol), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (124,8 mg; 0,108 mmol) i CuI (40,82 mg; 0,216 mmol) u DMF-u (10 mL) miješana je 2 h u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **1** nije dobiven.

3.3.2. 4-((4-bromfenil)etnil)benzaldehyd (2)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-brombenzaldehyda (200 mg; 1,08 mmol), diizopropiletilamina (0,188 mL; 1,08 mmol), 1-brom-4-etnilbenzena (146,63 mg; 0,81 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (37,90 mg; 0,054 mmol) i CuI (20,41 mg; 0,108 mmol) u THF-u (10 mL).. miješana je 1 h u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **2** nije dobiven.

3.3.3. 4-oktinalbenzaldehyd (3)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (100 mg; 0,711 mmol) diizopropiletilamina (0,248 mL; 1,422 mmol), oktina (0,158 mL; 1,067 mmol), katalizator $(\text{dCl}_2(\text{PPh}_3)_2)$ (49,90 mg; 0,0711 mmol) i CuI (26,88 mg; 0,142 mmol) u THF-u (10 mL) miješana je 15 min u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pod sniženim tlakom, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2) pri čemu je dobiven uljasti spoj **3**. (4,1 mg; 2,69%)

3.3.4. 4-((2-metoksifenil)etinil)benzaldehyd (4)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (100 mg; 0,711 mmol) diizopropiletilamina (0,248 mL; 1,422 mmol), 2-etinilanisola (0,138 mL; 1,067 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (49,90 mg; 0,0711 mmol) i CuI (26,88 mg; 0,142 mmol) u THF-u (10 mL) je miješana 15 min u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pod sniženim tlakom, a sirova smjesa proćišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂) pri ćemu je dobiven spoj **4**. (18,9 mg; 11,25%; T_t = 144-146 °C)

3.3.5. 5-(4-fenilbutinil)salicilaldehyd (5)

Reakcijska smjesa 5-bromsalicilaldehyda (100 mg; 0,497 mmol), trietilamina (0,138 mL; 0,994 mmol), 4-fenil-1-butina (0,105 mL; 0,746 mmol), (PPh₃)₄Pd (57,43 mg; 0,0497 mmol) i CuI (18,79 mg; 0,0994 mmol) u DMF-u (10 mL).miješana je 1 h u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno jeb TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pod sniženim tlakom, a sirova smjesa proćišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂, a zatim CH₂Cl₂ : CH₃OH = 30 : 1) pri ćemu je izoliran spoj smeći, uljasti spoj **5**. (27,7 mg; 22,27%)

3.3.6. 5-((4-pentilfenil)etinil)salicilaldehyd (6)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 5-bromsalicilaldehyda (100 mg; 0,497 mmol), trietilamina (0,138 mL; 0,994 mmol), 1-etinil-4-pentilbenzena (0,145 mL; 0,746 mmol), (PPh₃)₄Pd (57,43 mg; 0,0497 mmol) i CuI (18,79 mg; 0,0994 mmol) u DMF-u (10 mL)miješana je 1 h u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pod sniženim tlakom, a sirova smjesa proćišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : CH₃OH = 80 : 1) pri ćemu je izoliran smeći spoj **6**. (117,6 mg; 80,93%; T_t = 93-95 °C)

3.3.7. 5-(feniletinil)salicilaldehyd (7)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 5-bromsalicilaldehyda (200 mg; 0,9949 mmol), trietilamina (0,277 mL; 1,999 mmol), fenilacetilena (0,164 mL; 1,49 mmol), (PPh₃)₄Pd (114,97 mg; 0,09949 mmol) i CuI (37,89 mg; 0,1999 mmol) u DMF-u (10 mL).miješana je 1 h u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Nakon završetka reakcije otapalo je upareno pod sniženim tlakom, a

sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (heksan : EtOAc = 10 : 2). Izolirana je frakcija s primjesom koja je ponovno pročišćena kolonskom kromatografijom (heksan : EtOAc = 10 : 2) pri čemu je izoliran uljasti spoj **7**. (30,4 mg; 27,52%)

3.3.8. 5-((3,5-difluorfenil)etnil)salicilaldehid (8)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 5-bromsalicilaldehid (100 mg; 0,497 mmol), trietilamina (0,138 mL; 0,994 mmol), 1-etnil-3,5-difluorbenzena (0,0887 mL; 0,747 mmol), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (57,43 mg; 0,0497 mmol) i CuI (18,79 mg; 0,0994 mmol) u DMF-u (10 mL). miješana je 1 h u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pod sniženim tlakom, a sirova smjesa pročišćena preparativnom kromatografijom (CH_2Cl_2) pri čemu spoj **8** nije izoliran.

3.3.9. 5-((piridin-2-il)etnil)salicilaldehid (9)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 5-bromsalicilaldehid (100 mg; 0,497 mmol), trietilamina (0,138 mL; 0,994 mmol), 2-etnilpiridina (0,077 mL; 0,747 mmol), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (57,43 mg; 0,0497 mmol) i CuI (18,79 mg; 0,0994 mmol) u DMF-u (10 mL) je miješana 1 h u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **9** nije izoliran.

3.3.3.10. 5-(furan-2-il)salicilaldehid (10)

Prethodno osušen 5-bromsalicilaldehid (54,28 mg; 0,27 mmol) otopljen je u THF-u (15 mL). U smjesu su dodani 2-(tributilstanil)furan (0,850 mL; 2,7 mmol) i katalizator $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2)$ (18,95 mg; 0,027 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi refluksa 22 h te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno pod sniženim tlakom. Uljasti sirov produkt pročišćavan je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 10 : 1) pri čemu spoj **10** nije izoliran.

3.3.11. 5-propinilsalicilaldehid (11)

Prethodno osušen 5-bromsalicilaldehid (54,28 mg; 0,27 mmol) otopljen je u THF-u (15 mL). U smjesu su dodani (tributilstanil)propin (0,865 mL; 2,7 mmol) i katalizator $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2)$ (18,95 mg; 0,027 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi

refluksa 22 h te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **11** nije izoliran.

3.3.12. 5-etinilsalicilaldehid (12)

Prethodno osušen 5-bromsalicilaldehid (54,28 mg; 0,27 mmol) otopljen je u THF-u (15 mL). U smjesu su dodani (tributilstanil)etin (0,865 mL; 2,7 mmol) i katalizator (PdCl₂(PPh₃)₂) (18,95 mg; 0,027 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi refluksa 22 h te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **12** nije izoliran.

3.3.13. 5-(tiofen -2-il)salicilaldehid (13)

Prethodno osušen 5-bromsalicilaldehid (54,28 mg; 0,27 mmol) otopljen je u THF-u (15 mL). U smjesu su dodani 2-(tributilstanil)tiofen (0,884 mL; 2,7 mmol) i katalizator (PdCl₂(PPh₃)₂) (18,95 mg; 0,027 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi refluksa 22 h te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **13** nije izoliran.

3.3.14. 4-azidobenzaldehid (14)

Reakcijska smjesa 4-brombenzaldehyda (1 g; 5,4 mmol) i natrijevog azida (1,23 g; 18,9 mmol) u DMF-u (5 mL) miješana je pri sobnoj temperaturi tijekom 24 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Otapalo je upareno. Spoj **14** nije dobiven.

3.3.15. 5-azidosalicilaldehid (15)

Reakcijska smjesa 5-bromsalicilaldehyda (200 mg; 0,995 mmol) i natrijevog azida (226,35 mg; 3,48 mmol) u DMF-u (5 mL) miješana je na sobnoj temperaturi tijekom 24 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Reakcijska smjesa je uparena do suha pri čemu je dobiven žuti spoj **15**. (159,06; 98%; T_i = >270 °C)

3.3.17. 5-(4-pentil-1*H*-1,2,3-triazolil)salicilaldehid (16)

Spoj **15** (30 mg; 0,183 mmol) otopljen je u DMF-u (0,15 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (1,2 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina

CuSO₄ (0,036 mL) i bakar (9,28 mg; 0,146 mmol), te heptin (0,0192 mL; 0,146 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti zagrijavana je u mikrovalnom reaktoru na 80°C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **16** nije izoliran.

3.3.18. 5-(4-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazolil)salicilaldehid (17)

Spoj **15** (80 mg; 0,4878 mmol) otopljen je u DMF-u (0,4 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (3,2 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina CuSO₄(0,096 mL) i bakar (24,80 mg; 0,146 mmol), te 4-metoksifenilaceten (0,0511 mL; 0,390 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti zagrijavana je u mikrovalnom reaktoru na 80°C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Tijek reakcije praćen je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **17** nije izoliran.

3.3.19. 5-(4-(*p*-tolil)-1H-1,2,3-triazolil)salicilaldehid (18)

Reakcijska smjesa natrijevog azida (25,85 mg; 0,398 mmol), 5-bromsalicilaldehida (100 mg; 0,497 mmol) i trietilamina (0,083 mL; 0,596 mmol) miješana je 30 minuta u smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (6 mL) pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta, dodan je 4-etiniltoluen (0,063 mL; 0,497 mmol) i 1M otopina CuSO₄ (0,12 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Reakcijska smjesa je uparena do suha pri čemu spoj **18** nije dobiven.

3.3.20. 5-(klormetil)salicilaldehid (19)

U dobro izmješanu smjesu koncentrirane HCl (150 mL) i vodene otopine formaldehida (10,8 mL, 37%) dodan je salicilaldehid (15 mL; 141,39 mmol). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 24 sata te potom odfiltrirana, a talog ispran dietileterom. Prekristalizacijom iz *n*-heksana je dobiven sirovi produkt koji je pročišćen kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : MeOH = 30 : 1). Izoliran je čisti smeđi spoj **19**. (7,2 mg; 0,03%; T_i = 106-109 °C)

3.3.21. 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-(klormetil)-2-iminokumarin (20)

Spoj **19** (200 mg; 1,172 mmol) i 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)acetonitril (184 mg; 1,172 mmol) otopljeni su u apsolutnom etanolu (4 mL). Potom je u reakcijsku smjesu dodana

jedna kap piperidina. Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi refluksa 2 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Ohlađena smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno. Sirova smjesa proćišćena je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 1). Izoliran je ųuti, uljasti spoj **20**. (11,3 mg; 3,11%)

3.3.22. 5-(azidometil)salicilaldehid (21)

Spoj **19** (300 mg; 1,76 mmol) otopljen je u DMF-u (5 mL) s natrijevim azidom (399,75 mg; 6,15 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi tijekom 24 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno pod sniųenim tlakom. Uljasta sirova smjesa proćišćena je kromatografijom na koloni (CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 1) pri ćemu je dobiven naranćasti uljasti spoj **21**. (116,5 mg; 37,36%)

3.3.23. 6-(azidometil)-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-iminokumarin (22)

Spoj **21** (106,8 mg; 0,6034 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitril (94,73 mg; 0,6034 mmol) otopljeni su u apsolutnom etanolu (4 mL). Potom je u reakcijsku smjesu dodana jedna kap piperidina. Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi refluksa 2 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Ohlađena smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno. Sirova smjesa proćišćena je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 50 : 1). Spoj **22** nije izoliran.

3.3.24. 5-((4-feniletil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil)salicilaldehid (23)

Spoj **21** (700 mg; 3,9548 mmol) otopljen je u DMF-u (3,5 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (28 mL) te je u reakcijsku smjesu dodana 1M otopina CuSO_4 (0,84 mL) i bakra (200,79 mg; 3,16 mmol), te 4-fenil-1-butina (0,458 mL; 3,16 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi od 80 °C. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Otapalo je upareno do suha. Spoj **23** nije dobiven.

3.3.25. 5-((4-(*p*-tolil)-1*H*-1,2,3-triazolil)metil)salicilaldehid (24)

Spoj **21** (200mg; 1,1299 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (8 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina CuSO_4 (0,24 mL) i bakar (57,44 mg; 0,904 mmol), te *p*-toliaceten (0,118 mL; 0,904 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti zagrijavana je u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađanja na kraju. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno pod sniųenim tlakom. Sirova

smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 1) pri čemu je dobiven žuti uljasti spoj **24**. (10,9 mg, 3,29%)

3.3.26. 5-((4-(3,5-difluorfenil)-1H-1,2,3-triazolil)metil)salicilaldehid (25)

Spoj **21** (200mg; 1,1299 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (8 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog(II) sulfata (0,24 mL) i bakar (57,44 mg; 0,904 mmol), te 1-etinil-3,5-difluorbenzen (0,111 mL; 0,904 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti zagrijavana je u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno pod sniženim tlakom. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 1) pri čemu je dobiven zeleni spoj **25**. (25,7 mg; 7,21%; $T_t = 138-140$ °C)

3.3.27. 5-((4-oktil-1H-1,2,3-triazolil)metil)salicilaldehid (26)

Spoj **21** (200 mg; 1,1299 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (8 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog(II) sulfata (0,24 mL) i bakar (57,44 mg; 0,904 mmol), te dekin (0,166 mL; 0,904 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti zagrijavana je mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno pod sniženim tlakom. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 1) pri čemu je dobiven zeleni spoj **26**. (2,8 mg; 0,79%)

3.3.28. 5-((4-benzil-1H-1,2,3-triazolil)metil)salicilaldehid (27)

Spoj **21** (200mg; 1,1299 mmol) otopljen je u DMF-u (1 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (8 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina bakrovog(II) sulfata (0,24 mL) i bakar (57,44 mg; 0,904 mmol), te 3-fenil-1-propin (0,116 mL; 0,904 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti zagrijavana je u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 1 sata sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno pod sniženim tlakom. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 1) pri čemu je dobiven zeleni spoj **27**. (2,5 mg; 0,75%)

3.3.29. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-((4-feniletil -1*H*-1,2,3-triazolil)metil)-2-iminokumarin (28)

Spoj **23** (211,2 mg; 0,6879 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitril (108 mg; 0,6879 mmol) otopljeni su u apsolutnom etanolu (4 mL). Potom je u reakcijsku smjesu dodana jedna kap piperidina. Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 2 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Ohlađena smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1) pri čemu je izoliran smeđi praškasti spoj **28**. (15 mg; 4,88%; T_t = >270 °C)

3.3.30. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-((4-oktil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil)-2-iminokumarin (29)

Spoj **26** (125 mg; 0,397 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitril (62,30 mg; 0,397 mmol) otopljeni su u apsolutnom etanolu (4,76 mL). Potom je u reakcijsku smjesu dodana jedna kap piperidina. Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 2 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Ohlađena smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1) pri čemu je izoliran zeleni uljasti spoj **29**. (3,9 mg; 2,16%)

3.3.31. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-((4-benzil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil)-2-iminokumarin (30)

Spoj **27** (200 mg; 0,683 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitril (107,17 mg; 0,683 mmol) otopljeni su u apsolutnom etanolu (6,35 mL). Potom je u reakcijsku smjesu dodana jedna kap piperidina. Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 2 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Ohlađena smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1) pri čemu je izoliran smeđi uljasti spoj **30**. (9 mg; 3,05%)

3.3.32. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-brom-2-iminokumarin (31)

5-bromsalicilaldehid (596,35 mg; 4,0459 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitril (700 mg; 4,459 mmol) otopljeni su u apsolutnom etanolu (20 mL). Potom je u reakcijsku smjesu dodano 3-4 kapi piperidina. Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 2 h. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Ohlađena smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno. Dobiven je spoj **31**. (1,5 g; 98,9%)

3.3.34. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-(feniletinil)-2-iminokumarin (32)

Spoj **31** (50 mg; 0,169 mmol) otopljen je u DMF-u (10 mL). U smjesu su dodani još trietilamin (0,047 mL; 0,338 mmol), 1-etinil-3,5-difluorbenzen (0,0887 mL; 0,747 mmol), katalizator ((PPh₃)₄Pd) (19,53 mg; 0,0169 mmol) i CuI (6,435 mg; 0,0338 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h u struji argona te je preko noći miješana pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena, a spoj **32** nije dobiven.

3.3.33. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazolil)-2-iminokumarin (33)

Reakcijska smjesa natrijevog azida (8,78 mg; 0,135 mmol), spoja **31** (50 mg; 0,169 mmol) i trietilamina (0,028 mL; 0,2028 mmol) miješana je 30 minuta u smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (6 mL) pri sobnoj temperaturi. Nakon 30 minuta, dodani su fenilacetilen (0,0189 mL; 0,169 mmol) i 1M otopina CuSO₄ (0,06 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi tijekom 24 sata. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pod sniženim tlakom, produkt pročišćavan kromatografijom na koloni (CH₂Cl₂ : MeOH = 100 : 1). Dobiven je narančasti uljasti spoj **33**. (66,25 mg; 96,93%)

3.3.35. 6-azido-3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-iminokumarin (34)

Spoj **31** (500 mg; 1,47 mmol) otopljen je u 13 ml acetonitrila uz miješanje, te je reakcijska smjesa ohlađena do 0 °C. Ohlađenoj otopini dodan je *tert*-butil nitrit (0,291 mL; 2,205 mmol) i trimetilsilil-azid (0,249 mL; 1,764 mmol) u nekoliko obroka. Reakcijska smjesa miješana je 2 h na sobnoj temperaturi nakon čega je napredovanje reakcije provjereno TLC-om. Otapalo je upareno, te je dobiven žuti spoj **34**. (38,9 mg; 71,86%)

3.3.36. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-(4-(2-metoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazolil)-2-iminokumarin (35)

Spoj **34** (150 mg; 0,4967 mmol) otopljen je u DMF-u (0,75 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (6 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina CuSO₄ (0,18 mL) i bakar (25,24 mg; 0,397 mmol), te 2-etinilanisol (0,05297 mL; 0,397 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti je zagrijavana u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 2 h sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno. Sirova smjesa

pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 70 : 1) pri čemu je dobiven uljasti žuti uljasti spoj **35**. (7,2 mg; 3,34%)

3.3.37. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-(4-(3,5-bis(trifluormetil)fenil)-1*H*-1,2,3-triazolil)-2-iminokumarin (36)

Spoj **34** (150 mg; 0,4967 mmol) otopljen je u DMF-u (0,75 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (6 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina CuSO_4 (0,18 mL) i bakar (25,24 mg; 0,397 mmol), te 1-etinil-3,5-bis(trifluormetil)benzen (0,08616 mL; 0,397 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti je zagrijavana u mikrovalnom reaktoru na 80 °C tijekom 2 h sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om iz koje je vidljivo da produkt nije nastao. Reakcijska smjesa je uparena. Spoj **36** nije dobiven.

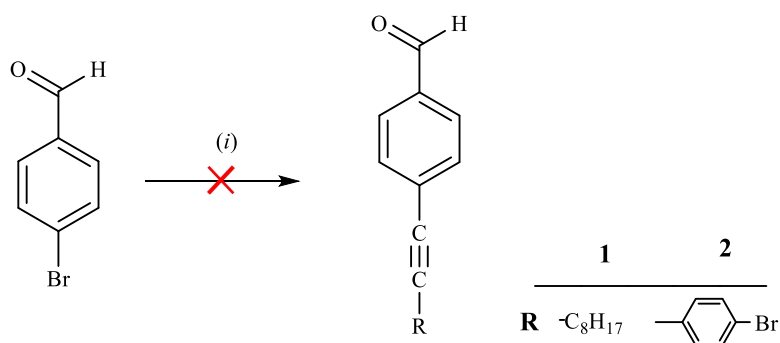
3.3.38. 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-6-(4-(4-bromfenil)-1*H*-1,2,3-triazolil)-2-iminokumarin (37)

Spoj **34** (150 mg; 0,4967 mmol) otopljen je u DMF-u (0,75 mL) i smjesi *tert*-butanol : voda (1 : 1) (6 mL) te stavljen u kvarcnu kivetu. U reakcijsku smjesu dodana je 1M otopina CuSO_4 (0,18 mL) i bakar (25,24 mg; 0,397 mmol), te 1-brom-4-etinilbenzen (0,07192 mg; 0,397 mmol). Reakcijska smjesa u kvarcnoj kiveti je zagrijavana u mikrovalnom reaktoru na 80°C tijekom 2 h sa prethodnih 5 min zagrijavanja i 10 min hlađenja na kraju. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Smjesa je odfiltrirana, a otapalo upareno. Sirova smjesa pročišćena je kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 : MeOH = 100 : 1) pri čemu je dobiven žuti uljasti spoj **37**. (6,7 mg; 2,79%)

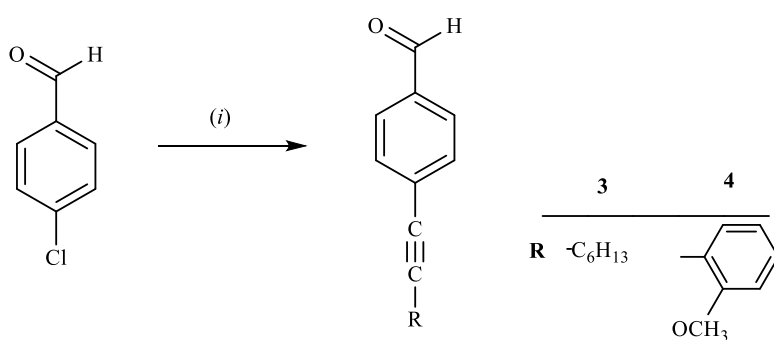
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. SINTEZE SPOJEVA

Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-brombenzaldehyda i dekina uz tetrakistrifenilfosfinpaladij kao katalizator ((PPh₃)₄Pd), CuI kao kokatalizator i uz bazu trietilamin ili dizopropiletilamin u DMF-u u inertnoj atmosferi dušika spoj **1** nije sintetiziran. Pri istim reakcijskim uvjetima, Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-brombenzaldehyda i 1-brom-4-etinilbenzena uz diklorbis(trifenilfosfin)paladij kao katalizator (PdCl₂(PPh₃)₂), CuI kao kokatalizator i uz bazu diizopropiletilamin u THF-u spoj **2** također nije izoliran (shema 1). 4-alkinilni derivati 4-klorbenzaldehyda **3** i **4** sintetizirani su paladijem kataliziranom reakcijom 4-klorbenzaldehyda i oktina odnosno 2-metoksifenilacetilena uz PdCl₂(PPh₃)₂ kao katalizator i CuI kao kokatalizator uz diizopropilamin u THF-u (shema 2).



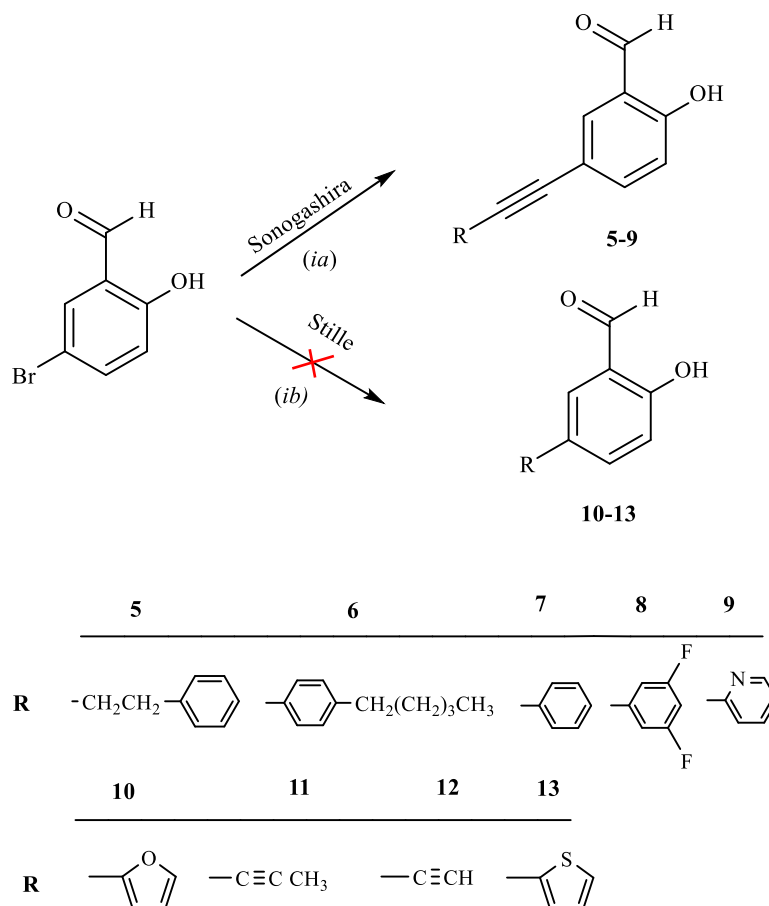
Shema 1. Reagensi i uvjeti: (i) terminalni alkin/(PPh₃)₄Pd ili PdCl₂(PPh₃)₂/CuI/Et₃N ili diizopropiletilamin /DMF ili THF, struja dušika ili argona, 24 h sobna temp.



Shema 2. Reagensi i uvjeti: (i) alkin/CuI/PdCl₂(PPh₃)₂/diizopropiletilamin/THF, 15 min struja argona, 24h sobna temp.

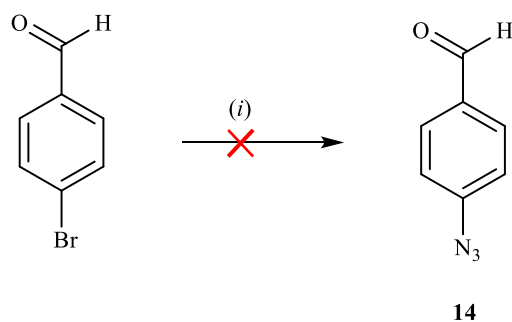
Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 5-bromsalicilaldehyda i odgovarajućih terminalnih alkina uz tetrakistrifenilfosfinpaladij kao katalizator ((PPh₃)₄Pd),

CuI kao kokatalizator i uz bazu Et₃N u DMF-u pripravljeni su spojevi **5** i **6** i **7**, dok alkinilni supstituenti 3,5-difluorfenilnim (**8**) i piridinskim (**9**) prstenom pri istim reakcijskim uvjetima nisu uspješno uvedeni. Stille-ovom reakcijom 5-bromsalicilaldehida i odgovarajućih stanana uz diklorbis(trifenilfosfin)paladij ((PdCl₂(PPh₃)₂) u THF-u nisu priređeni željeni derivati salicilaldehida **10-13** (shema 3).

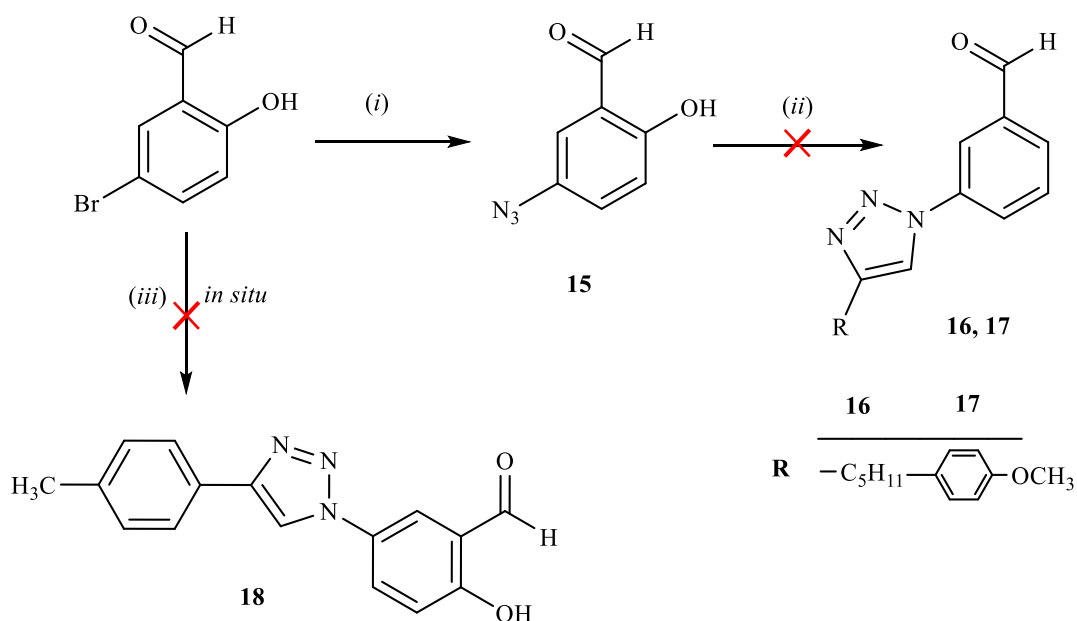


Shema 3. Reagensi i uvjeti: (ia) alkin/CuI/(PPh₃)₄Pd/Et₃N/DMF/1 h struja argona, 24h sobna temp.; (ib) stanana/PdCl₂(PPh₃)₂/THF/22 h refluks, 24h sobna temp.

Reakcijom 4-brombenzaldehyda i natrijevog azida (NaN₃) pri sobnoj temperaturi tijekom 24 h dobiven je 4-azidobenzaldehyd **14** (shema 4). Pri istim reakcijskim uvjetima, reakcijom 5-bromsalicilaldehida i natrijevog azida (NaN₃) dobiven je 5-azidosalicilaldehyd **15**. *Klik* reakcijom 5-azidosalicilaldehida s odgovarajućim terminalnim alkinima uz bakar kao katalizator tj. mikrovalovima potpomognutom Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom željeni triazolni derivati salicilaldehida **16** i **17** nisu sintetizirani. *In situ* reakcijom 5-bromsalicilaldehida, NaN₃, terminalnog alkina, Et₃N i CuSO₄ u otopini *tert*-butanol : H₂O (1 :1) sintetiziran je 5-(4-(4-metilfenil)1*H*-1,2,3-triazolil)salicilaldehyd **18** (shema 5).

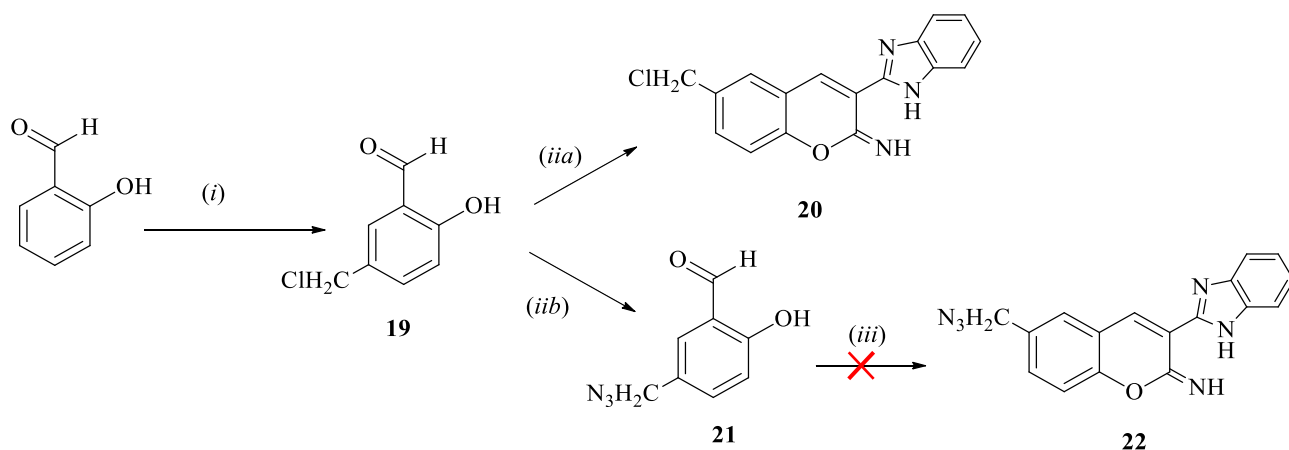


Shema 4. Reagensi i uvjeti: (i) NaN₃/DMF/24h sobna temp.

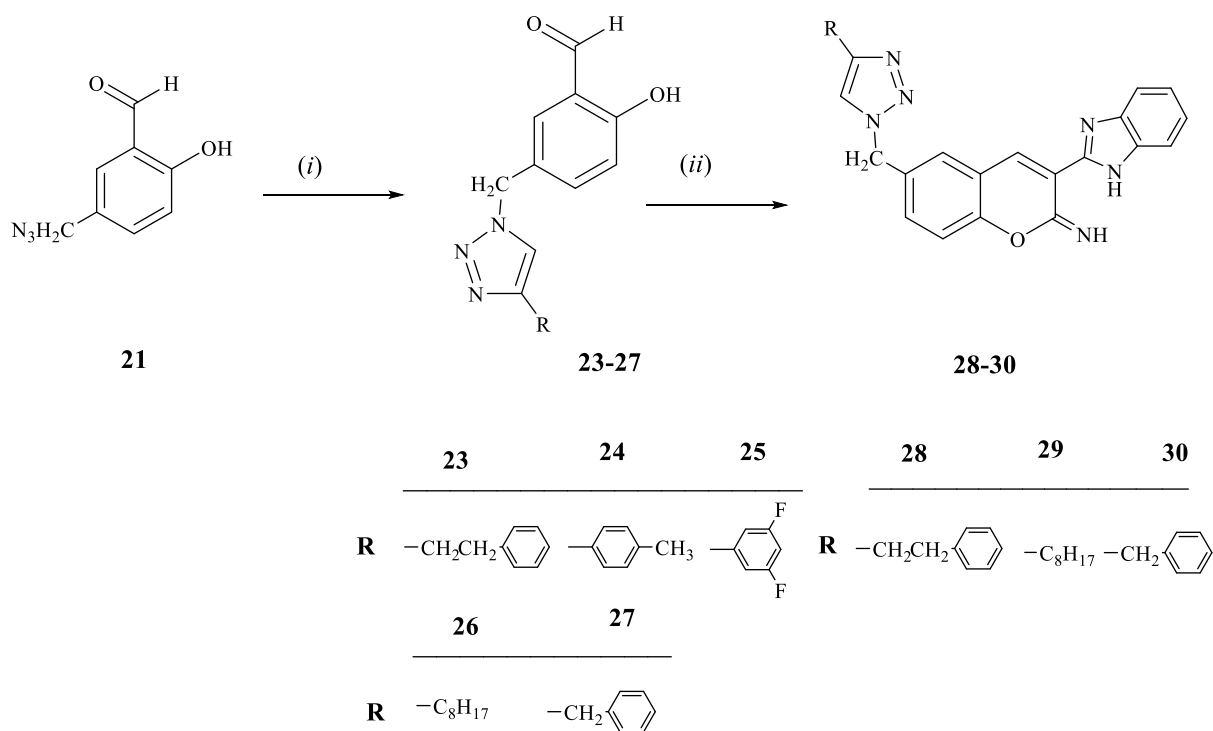


Shema 5. Reagensi i uvjeti: (i) NaN₃/DMF/24h sobna temp.; (ii) alkin/Cu/DMF/*tert*-butanol : H₂O/CuSO₄/60 min/80°C/MW 300 W; (iii) alkin/NaN₃/Et₃N/CuSO₄/*tert*-butanol H₂O/24h sobna temp

Reakcijom salicilaldehida, koncentrirane HCl i formaldehida miješanjem na sobnoj temperaturi priređen je 5-klormetilsalicilaldehid **19**, koji zatim reakcijom s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom u apsolutnom etanolu i piperidinu daje benzimidazolni derivat iminokumarina **20**, dok reakcijom s NaN₃ u DMF-u nastaje 5-azidometilsalicilaldehid **21**. Reakcijom 5-azidometilsalicilaldehida **21** s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom u apsolutnom etanolu i piperidinu sintetiziran je azido-derivat iminokumarina **22** (shema 6). Mikrovalovima potpomognutom *klik* reakcijom 5-azidometilsalicilaldehida s odgovarajućim terminalnim alkinima uz bakar kao katalizator sintetizirani su 1,2,3-triazolni derivati salicilaldehida **23-27**, koji reakcijom s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom u apsolutnom etanolu i piperidinu daju triazolne derivate iminokumarina **28-30** (shema 7).



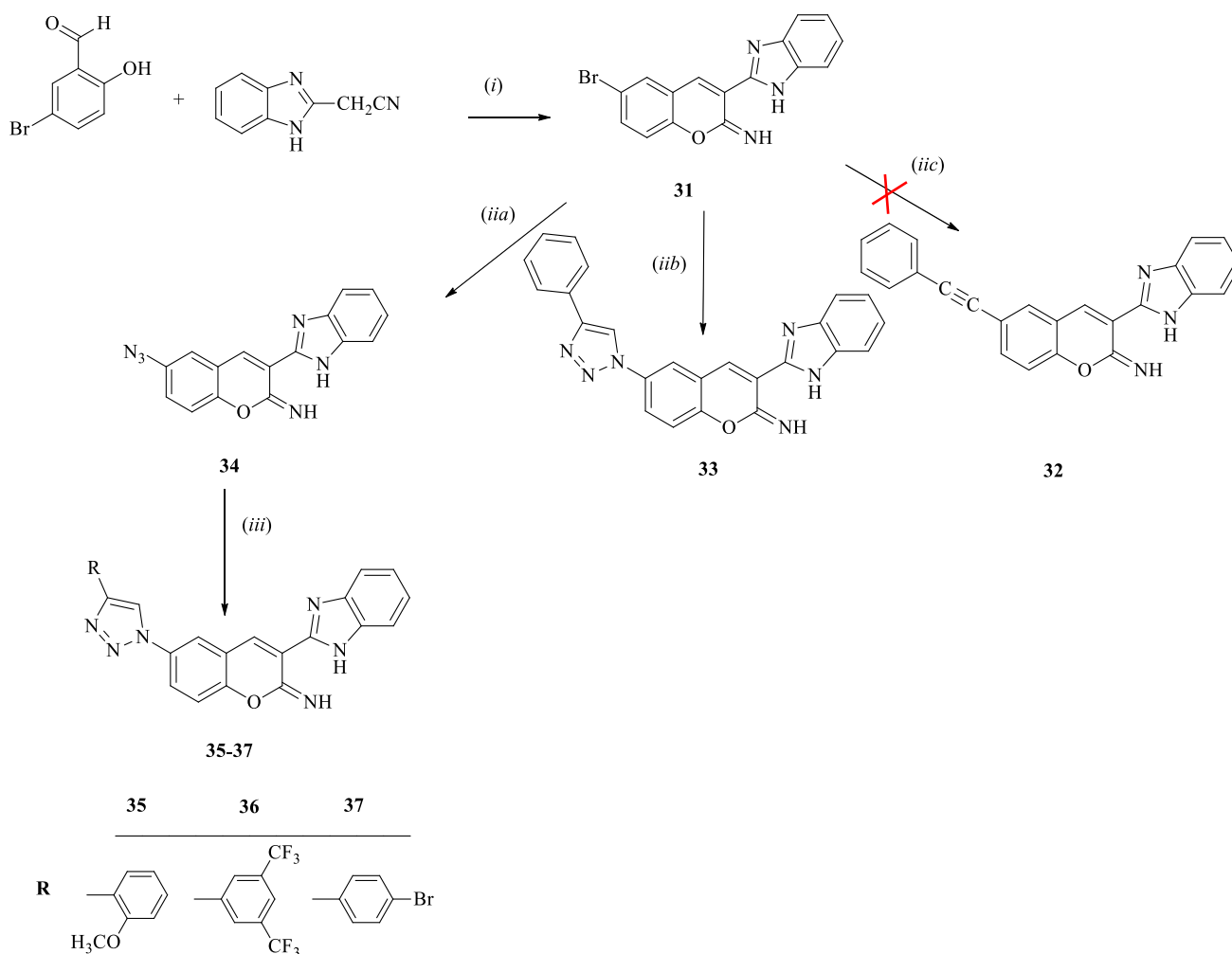
Shema 5. Reagensi i uvjeti: (i) HCl konc./ 37% formaldehid/ 24h sobna temp.; (iia) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitril/aps. EtOH / piperidin/ 2 h refluks; (iib) NaN₃/ DMF/ 24h sobna temp.; (iii) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitril/aps. EtOH / piperidin/ 2 h refluks



Shema 5. Reagensi i uvjeti: (i) alkin/ Cu/ DMF/ smjesa *tert*-butanol : H₂O/CuSO₄/60 min/80°C/MW; 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitril/aps. EtOH / piperidin/ 2 h refluks

Kondenzacijom salicilaldehida s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitriplom u apsolutnom etanolu i piperidinu nastaje derivat iminokumarina **31**. Sonogashira-inom reakcijom spoja **31** i fenilacetilena uz tetrakistrifenilfosfinpaladij kao katalizator ((PPh₃)₄Pd),

CuI kao kokatalizator i uz bazu Et₃N u DMF-u spoj **32** nije sintetiziran. *In situ* reakcijom spoja **31**, NaN₃, terminalnog alkina, Et₃N i CuSO₄ u otopini *tert*-butanol : H₂O (1 :1) priređen je triazolni derivat iminokumarina **33** (shema 8). Reakcijom 6-brom derivata iminokumarina **31** s *tert*-butil-nitritom i trimetilsilil-azidom u acetonitrilu sintetiziran je azido-derivat iminokumarina **34**, koji reagira s odgovarajućim terminalnim alkinima uz bakar kao katalizator u mikrovalovima potpomognutom *klik* reakcijom pri čemu su sintetizirani 1,2,3-triazolni derivati iminokumarina **35** i **37**, dok spoj s 3,5-bis(trifluorometil)fenilnim supstutientom **36** nije dobiven (shema 8).

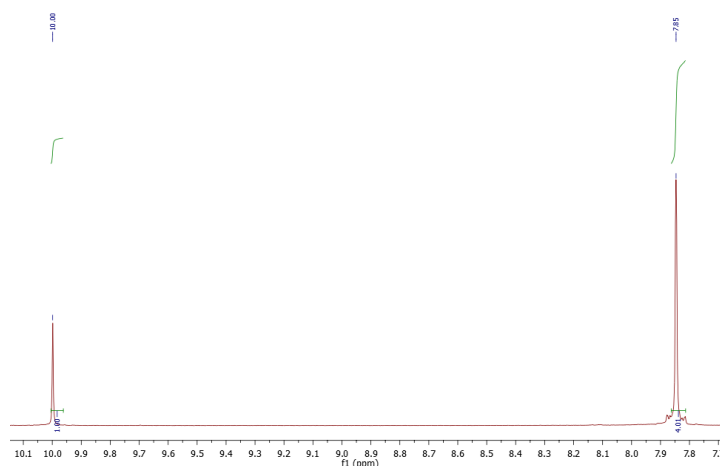


Shema 6. Reagensi i uvjeti: (i) aps. EtOH/piperidin/2 h refluks; (ii) *t*-BuONO₂/TMS-N₃ acetonitril/2h sobna temp.; (iib) alkin/NaN₃/Et₃N/CuSO₄/smjesa *tert*-butanol : H₂O/24h sobna temp.; (iic) alkin/CuI/(PPh₃)₄Pd/Et₃N/DMF/1 h struja argona, 24h sobna temp.; (iii) alkin/Cu/DMF/smjesa *tert*-butanol : H₂O/CuSO₄/120 min/80°C/MW

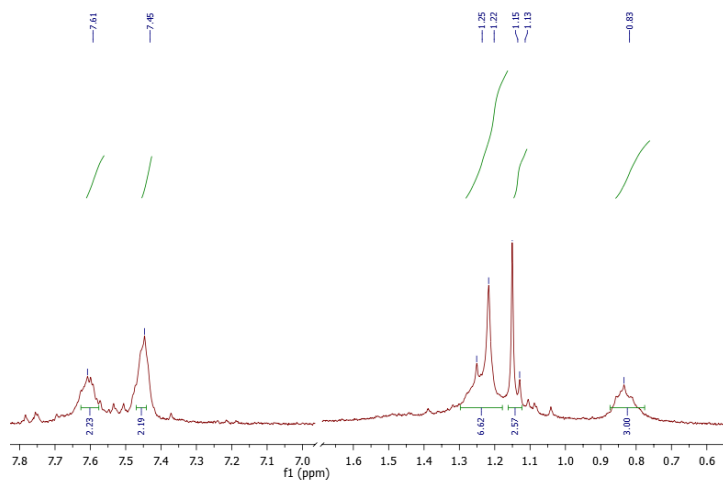
4.2. Strukturna karakterizacija novopripremljenih spojeva spektroskopijom $^1\text{H-NMR}$

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

Usporedbom $^1\text{H-NMR}$ spektra 4-brombenzaldehida (slika 1) u kojem su prisutni signali za aldehidni proton na 10 ppm i multiplet na 7,85 ppm za protone benzenskog prstena intenziteta 4H s $^1\text{H-NMR}$ spektrima spojeva **3** i **4** mogu se uočiti dodatni signali za protone uvedenog alkinilnog supstituenta u položaj 4 benzaldehida. U $^1\text{H-NMR}$ spektru spoja **3** (slika 2) prisutni su sljedeći signali: δ/ppm 7,61 (m, 2H) za protone benzenskog prstena, 7,45 (m, 2H) za protone benzenskog prstena, 1,23 (d, $J = 10.2$ Hz, 6H) za metilenske ($\text{CH}_2\text{-}4'\text{-}6'$) protone, 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H) za $\text{CH}_2\text{-}7'$, 0,83 (t, $J = 8,1$ Hz, 3H) za metilne protone CH_3 .

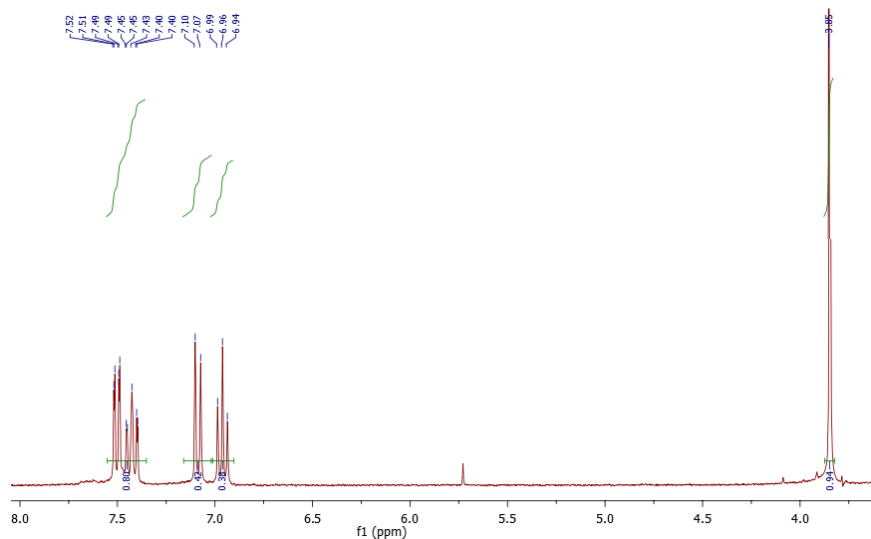


Slika 1. $^1\text{H-NMR}$ spektar 4-brombenzaldehida



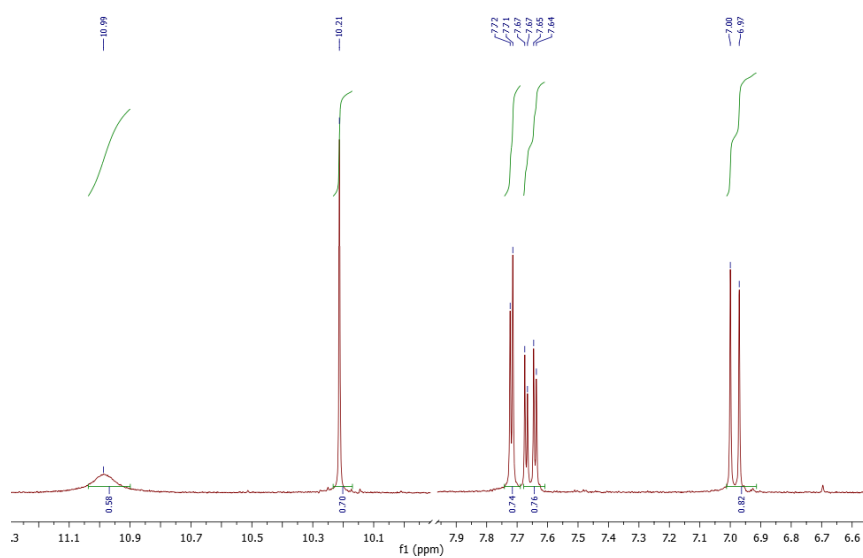
Slika 2. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **3**

^1H NMR spektar spoja **4** (slika 3) pokazuje sljedeće signale: δ/ppm 7,55 – 7,36 (m, 4H) za protone uvedenog benzenskog prstena, 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H) za protone metoksi skupine.



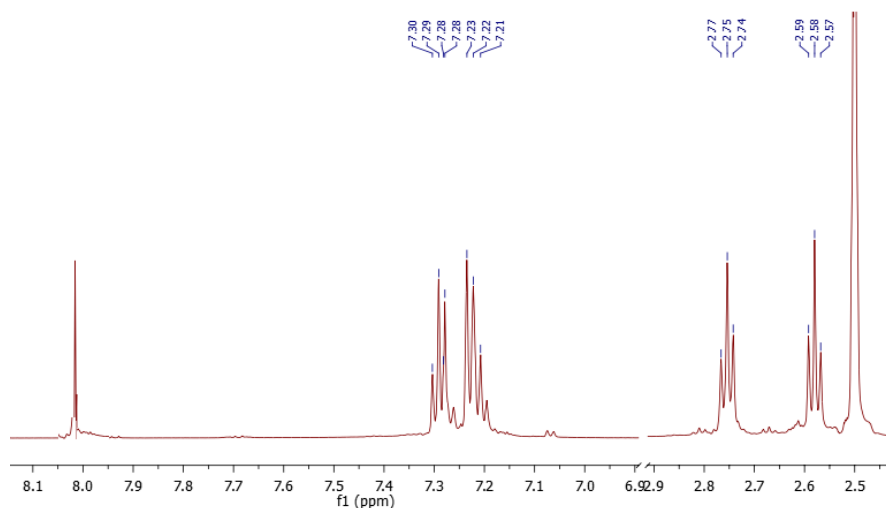
Slika 3. ^1H -NMR spektar spoja **4**

U ^1H NMR spektru 5-bromsalicilaldehida (slika 4) prisutni su sljedeći signali: δ/ppm 10,99 (bs, 1H) za hidroksilni proton, 10,21 (s, 1H) za aldehydni proton, te za protone benzenskog prstena 7,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).



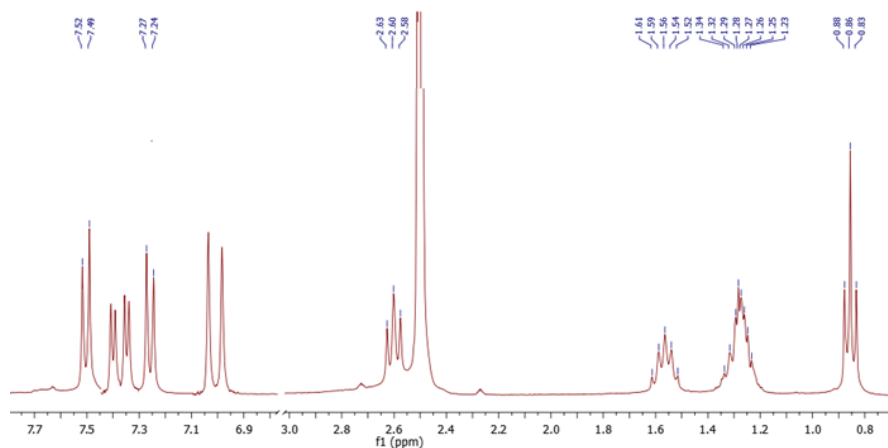
Slika 4. ^1H -NMR spektar 5-bromsalicilaldehida

^1H -NMR spektar spoja **5** (slika 5) pokazuje u alifatskom i aromatskom i dijelu spektra dodatne signale za uvedeni 4-fenilbutinski supstituent; δ/ppm 8,01 (s, 1H) za aldehidni proton, 7,29-7,26 (m, 4H) za protone benzaldehidnog prstena, 7,25–7,18 (m, 5H) za protone fenilnog supstituenta, 2,75 (t, 2H) i 2,58 (t, 2H) za metilenske protone.



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

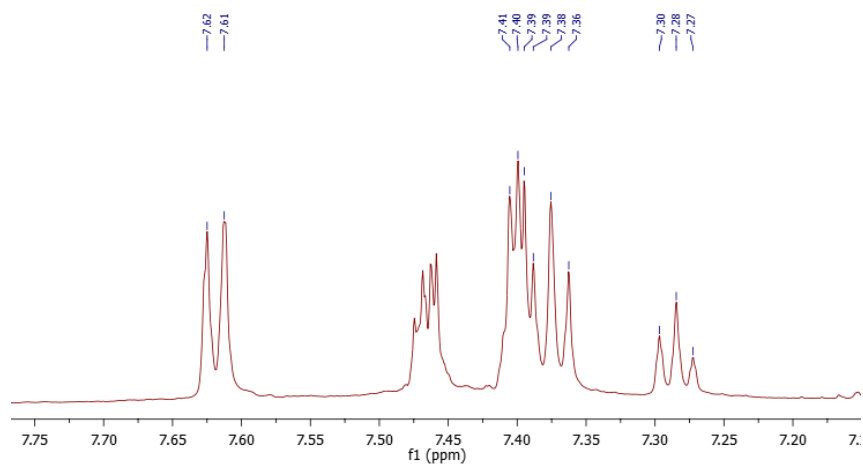
^1H NMR spektar spoja **6** (slika 6) sadrži pored signala za protone salicilaldehida i dodatne signale za protone *p*-pentilfeniletinilnog supstituenta u položaju 5: δ/ppm 7,49 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 1,56 (dt, $J = 14,7; 7,4$ Hz, 2H), 1,37 – 1,16 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).



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

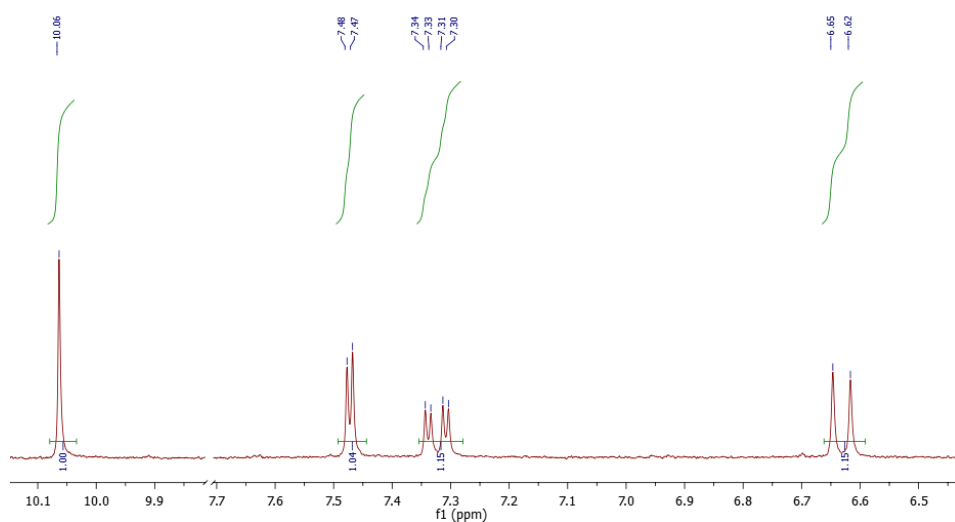
^1H NMR spektar spoja **7** (slika 7) pokazuje signale: δ/ppm 8,64 (s, 1H) za aldehidni proton, uz signale za benzenski prsten salicilaldehida dodatne signale za protone fenilnog supstituenta

7,48 – 7,45 (m, 2H), 7,41 – 7,39 (m, 2H) i 7,28 (t, 1H) čime je potvrđeno uvođenje feniletinilnog supstituenta u *para* položaj salicilaldehida.



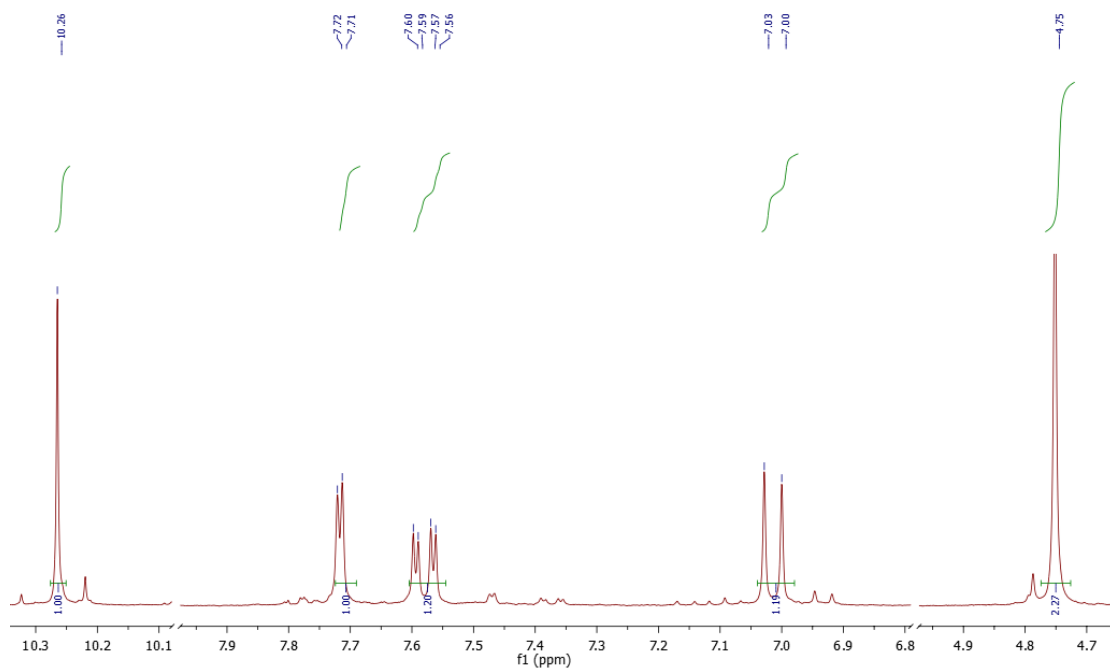
Slika 7. ^1H -NMR spektar spoja **7**

^1H NMR spektar 5-azidosalicilaldehida (**15**, slika 8) sadrži sljedeće signale: δ/ppm 10,06 (s, 1H) za aldehydni proton, 7,47 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H) za H-6, 7,32 (dd, $J = 9,0; 2,8$ Hz, 1H) za H-4, 6,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) za H-3. Signali protona u usporedbi s ^1H -NMR spektrom 5-bromsalicilaldehida (slika 4) pomaknuti su u viša polja, tj. nižeg su kemijskog pomaka.



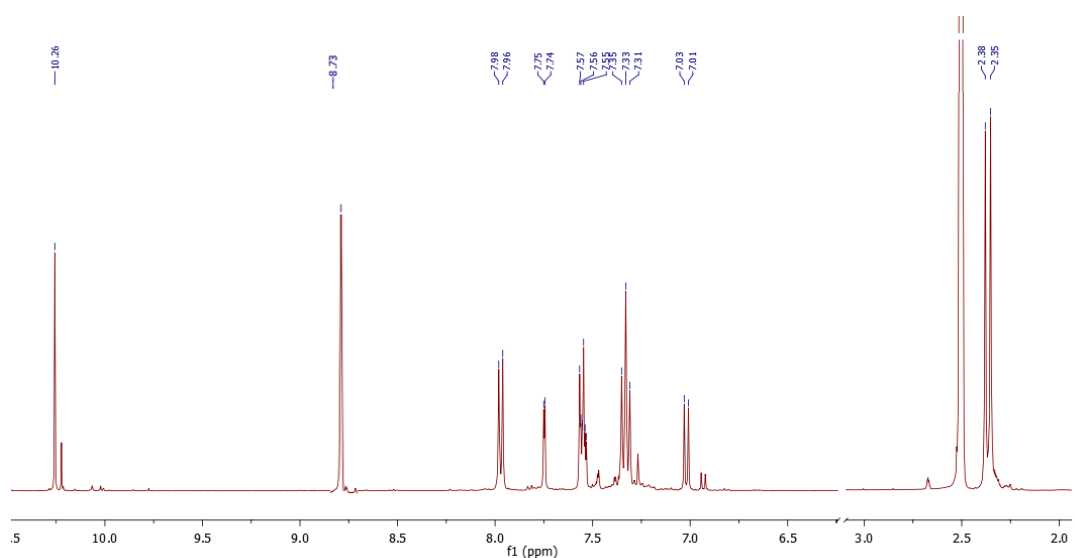
Slika 8. ^1H -NMR spektar spoja **15**

U ^1H NMR spektru 5-klormetilsalicilaldehida (**19**) (slika 9) je pored signala salicilaldehida prisutan i dodatni signal za metilenske protone u alifatskom dijelu spektra: δ/ppm 10,26 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,5; 2,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H).



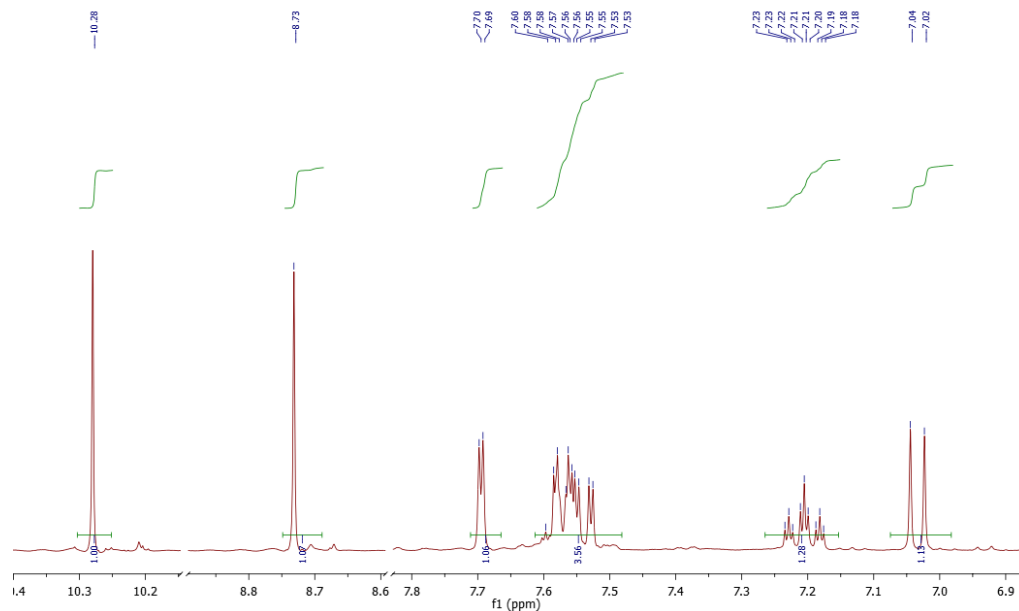
Slika 9. ^1H -NMR spektar spoja **19**

U ^1H NMR spektru spoja **24** (slika 10) prisutan je signal za proton triazolnog prstena na 8,73 ppm, signali u aromatskom dijelu spektra za benzaldehidni prsten, te dodatni signali za fenilni supstituent I u alifatskom dijelu spektra signal za metilne protone: δ/ppm 10,26 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7,58 – 7,43 (m, 3H), 7,33 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2,37 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H).



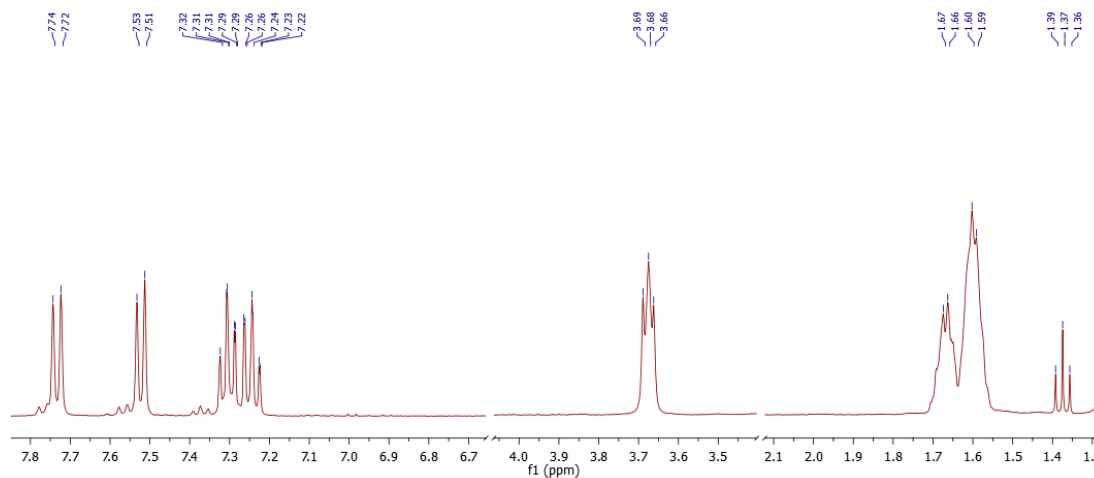
Slika 10. ^1H -NMR spektar spoja **24**

U ^1H -NMR spektru spoja **25** (slika 11) prisutni su signali: δ/ppm 10,28 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 3H), 7,21 (tt, $J = 9,4; 2,3$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H). Singlet na 8,73 ppm odgovara protonu triazolnog prstena, čime je potvrđena struktura spoja **25**.

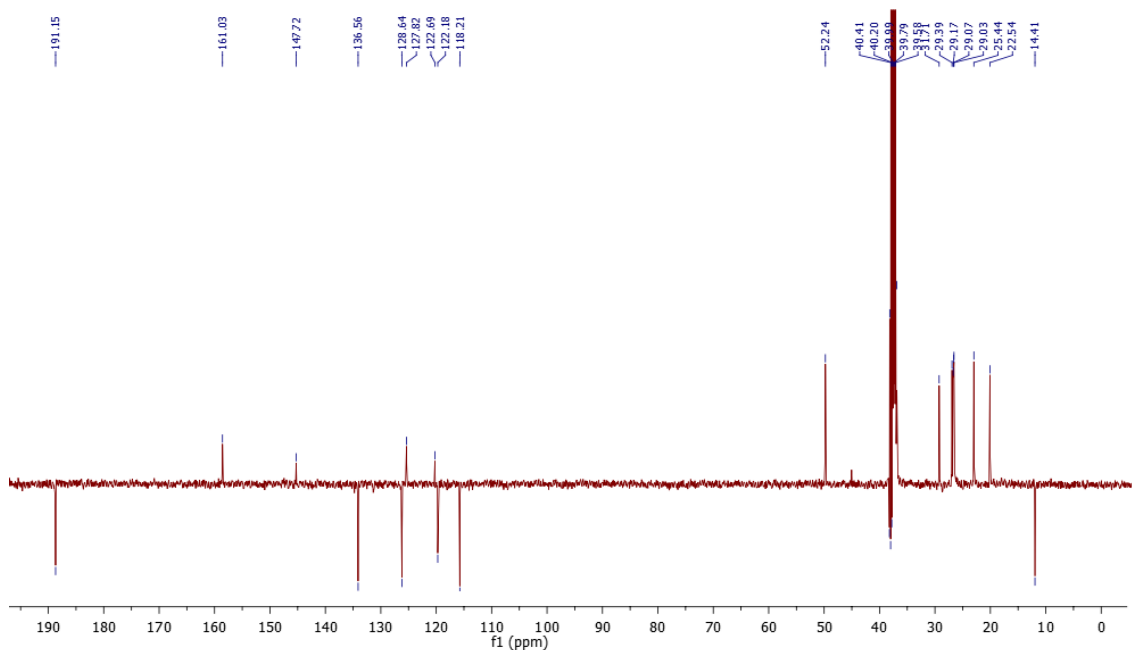


Slika 11. ^1H -NMR spektar spoja **25**

^1H NMR spektar spoja **26** (slika 12) pored signala za salicilaldehid pokazuje dodatne signal za triazolni prsten na 8,63 ppm i signale u alifatskom dijelu spektra za oktilni supstituent: δ/ppm 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,72 – 3,61 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 1,60 (m, 6H), 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

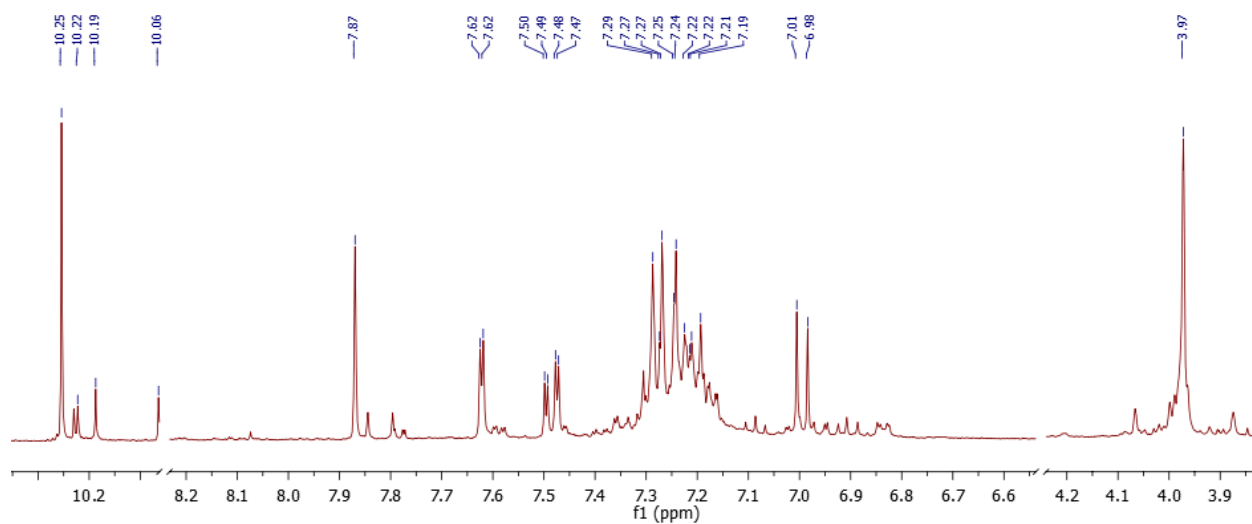


Slika 12. ^1H -NMR spektar spoja **26**

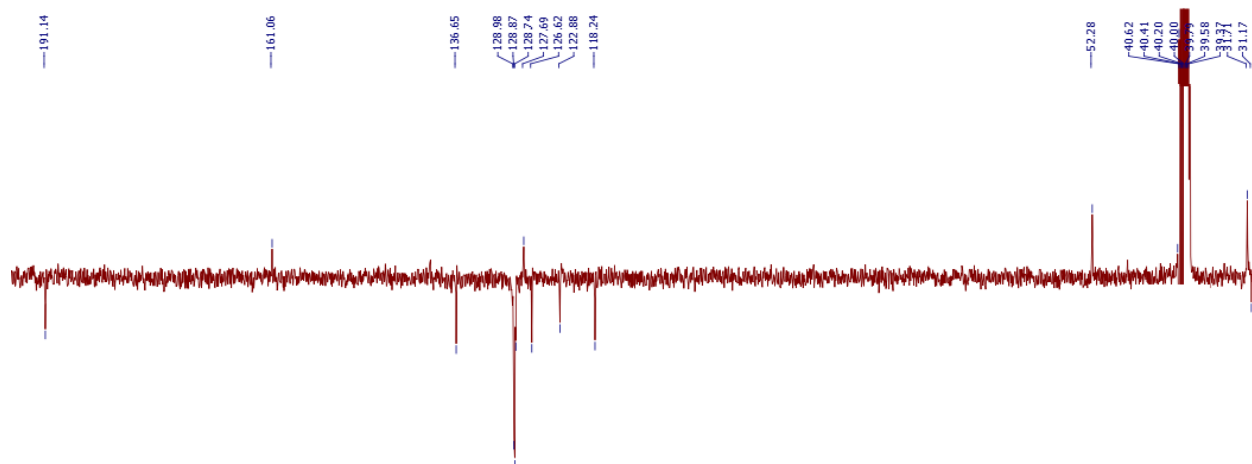


Slika 13. ^{13}C -NMR spektar spoja **26**

^1H NMR spektar spoja **27** (slika 14) sadrži sljedeće signale: δ/ppm 10,25 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,97 (s, 2H).

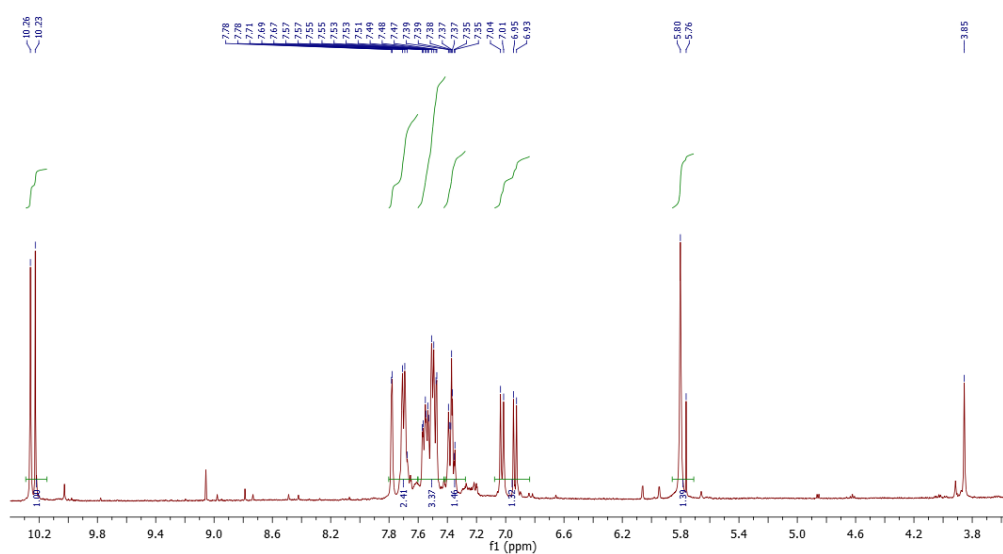


Slika 14. ^1H -NMR spektar spoja **27**



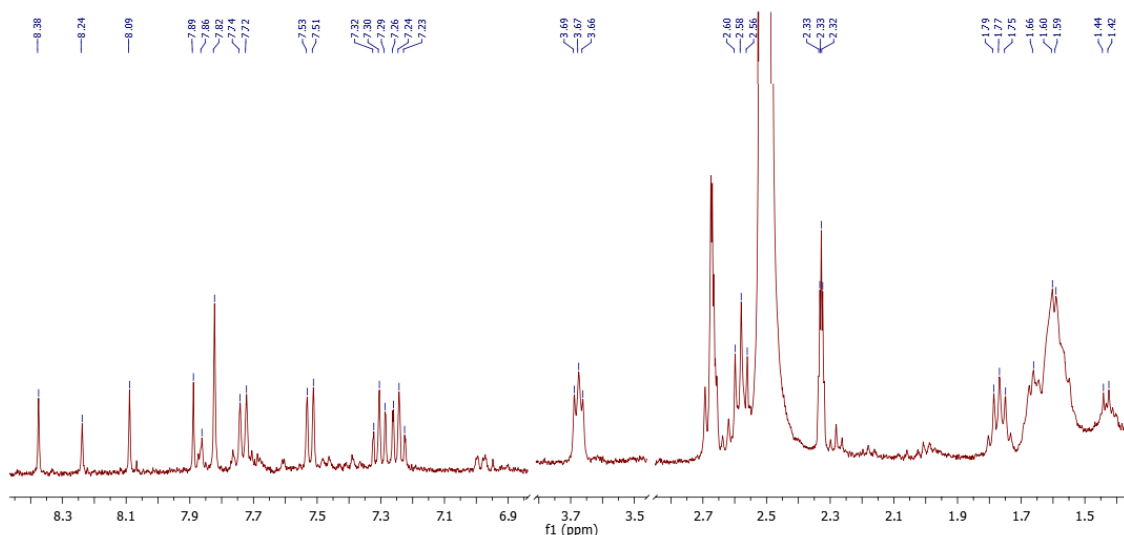
Slika 15. ^{13}C -NMR spektar spoja **27**

^1H NMR spektar spoja **28** (slika 16) pokazuje sljedeće signale: δ/ppm 10,24 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,57 – 7,43 (m, 4H), 7,37 (ddd, $J = 9,2$; 6,7; 2,3 Hz, 4H), 6,98 (dd, $J = 8,5$; 2,3 Hz, 2H), 5,78 (m, 2H), 3,85 (s, 2H).



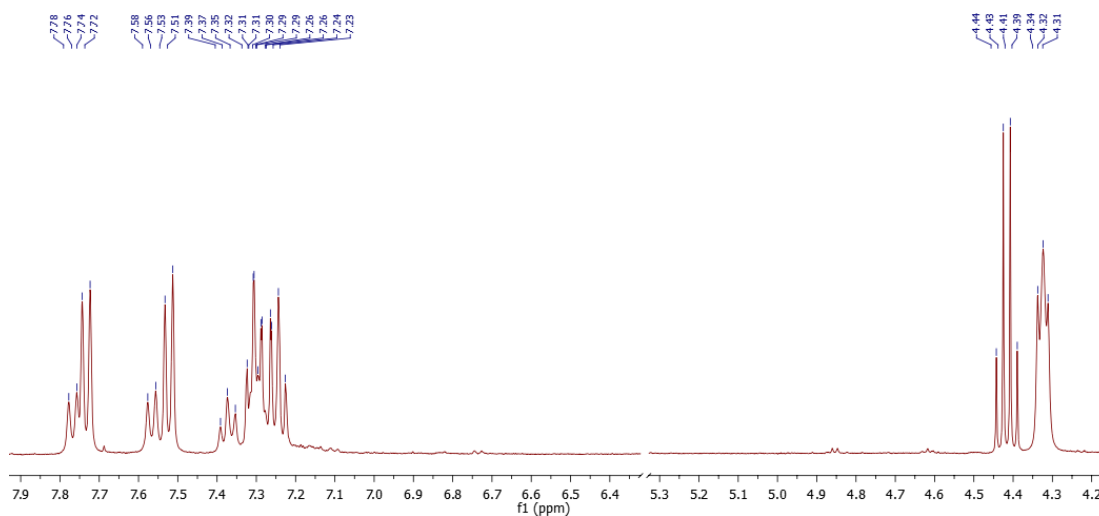
Slika 16. ^1H -NMR spektar spoja **28**

U ^1H -NMR spektru spoja **29** (slika 17) prisutni su signali: δ/ppm 8,38 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,27 (dt, $J = 24,7$; 7,0 Hz, 5H), 3,70 – 3,59 (m, 2H), 2,61 – 2,55 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 2H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,70 – 1,51 (m, 4H), 1,43 (m, 3H).



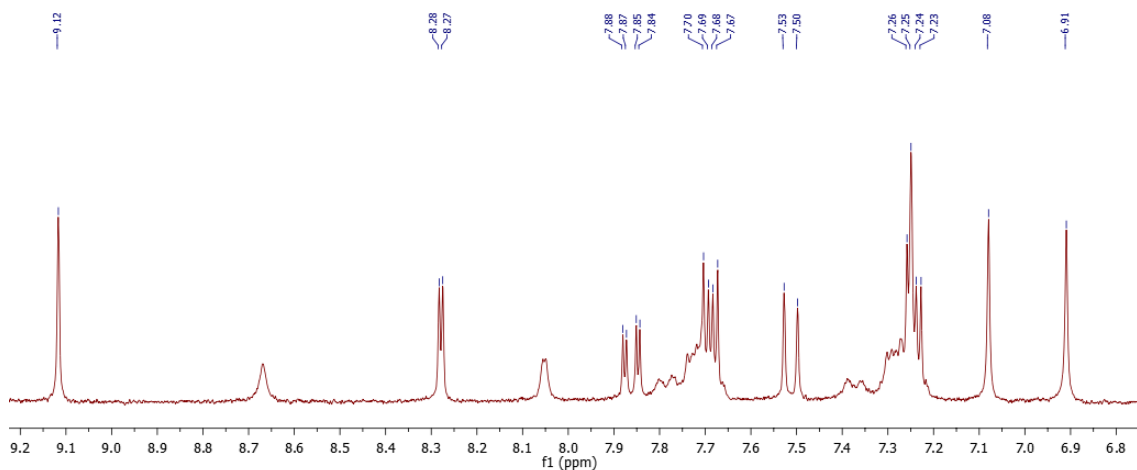
Slika 17. ^1H -NMR spektar spoja **29**

^1H -NMR spektar spoja **30** (slika 18) sadrži signale: δ/ppm 7,75 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 4,42 (dd, $J_{\text{AB}} = 7,1$ Hz, 2H), 4,35 – 4,29 (m, 2H).



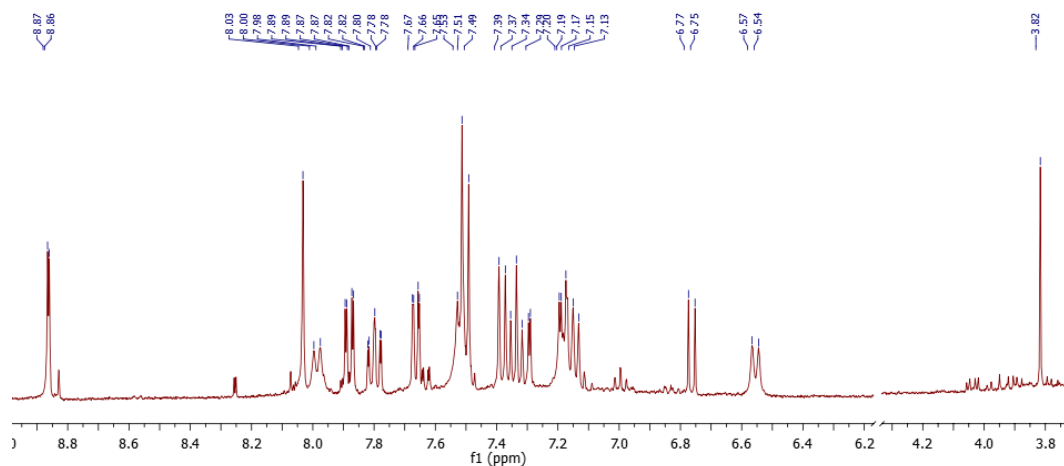
Slika 18. ^1H -NMR spektar spoja **30**

^1H NMR spektar spoja **34** (slika 19) sadrži signale za protone iminokumarinskog i benzimidazolnog prstena: δ/ppm 9,12 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,8; 2,4$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 6,1; 3,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 6,3; 2,9$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (s, 1H).



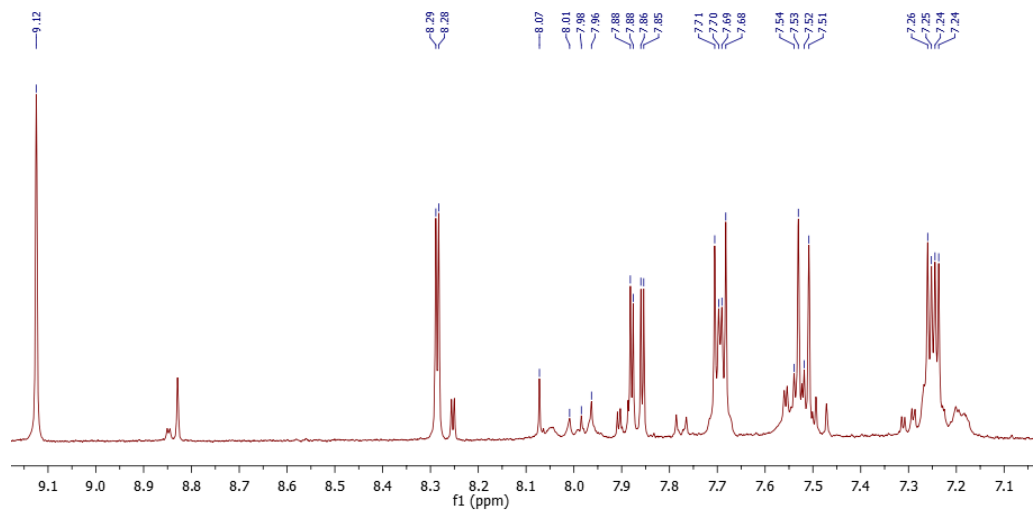
Slika 19. ^1H -NMR spektar spoja **34**

U ^1H NMR spektru spoja **35** (slika 20) prisutni su signali: δ/ppm 8,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,4; 1,6$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).



Slika 20. ^1H -NMR spektar spoja **35**

^1H NMR spektar spoja **37** (slika 21) sadrži signale: δ/ppm 9,12 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,87 (dd, $J = 8,8; 2,4$ Hz, 2H), 7,69 (dd, $J = 6,0; 3,3$ Hz, 2H), 7,52 (dd, $J = 8,7; 3,7$ Hz, 3H), 7,25 (dd, $J = 6,1; 3,1$ Hz, 2H).



Slika 21. ^1H -NMR spektar spoja **37**

4.3. *In silico* analiza novopripremljenih spojeva (3-37)

Predviđanja vjerojatnih bioloških meta i farmakoloških djelovanja (Tablice 1-7) izrađene su web-servisom PASS (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php> [13.9.2018.]) koji se temelji na identifikaciji substrukturnih značajki tipičnih za aktivne molekule.

Spektar bioloških djelovanja sintetiziranih spojeva (3-37) predviđen PASS-om prikazan je u tablicama 1-7 kao aktivnost s vjerojatnošću "da su aktivni" (Pa) i "da su neaktivni" (Pi). Najvjerojatnija predviđena aktivnost treba imati što veću vrijednost Pa i što manju vrijednost Pi. Aktivnosti su prikazane po redosljedu Pa-Pi te su vjerojatnije aktivnosti u tablici pri vrhu.

Spoj 4-((2-metoksifenil)etiril)benzaldehyd (**4**) pokazao je najveću vjerojatnost aktivnosti na neku biološku metu, i to kao inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze, sa faktorom $P_a = 0,874$. Početni spoj 5-klormetilsalicilaldehyd (**19**) pokazao je najveću vjerojatnost farmakološke aktivnosti kao respiratorni analeptik ($P_a = 0,891$).

Od svih novopripremljenih derivata iminokumarina, najveću vjerojatnost aktivnosti na neku biološku metu pokazao je spoj **31** kao vjerojatni inhibitor L laktat dehidrogenaze A4 s faktorima $P_a = 0,717$ i $P_i = 0,000$. Najveća vjerojatnost farmakološke aktivnosti uočena je kod spoja **34**, s faktorom vjerojatne aktivnosti $P_a = 0,615$, kao agensa za liječenje angine.

Od svih dobivenih triazolnih derivata iminokumarina, najveću vjerojatnost aktivnosti na neku biološku metu pokazao je spoj **29** kao vjerojatni Interleukin 2 agonist s faktorima $P_a = 0,571$ i $P_i = 0,008$. Najveća vjerojatnost farmakološke aktivnosti uočena je kod spoja **30**, s faktorom vjerojatne aktivnosti $P_a = 0,460$, kao agensa za liječenje angine.

Tablica 1. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzaldehida (3, 4) i salicilaldehida (5, 6)

Aktivnost spoja 3	Pa_3	Pi_3	Aktivnost spoja 4	Pa_4	Pi_4	Aktivnost spoja 5	Pa_5	Pi_5	Aktivnost spoja 6	Pa_6	Pi_6
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor šećer-fosfataze	0,848	0,010	Inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze	0,874	0,014	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,834	0,023	CYP2C12 supstrat	0,827	0,030
CYP2J supstrat	0,826	0,015	Inhibitor aldehyd oksidaze	0,859	0,006	Inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze	0,788	0,037	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,816	0,027
Inhibitor glukonat-5-dehidrogenaze	0,795	0,005	Inhibitor aminomukonat-semialdehyd dehidrogenaze	0,851	0,002	Inhibitor fosfataze	0,718	0,010	Inhibitor ubikvitol-citokrom-c reduktaze	0,816	0,027
Inhibitor aldehyd oksidaze	0,786	0,010	Inhibitor aril-alkohol dehidrogenaze	0,782	0,002	Agonist apoptoze	0,682	0,017	Inhibitor taurin dehidrogenaze	0,753	0,021
Aldehyd dehidrogenaza 2 supstrat	0,775	0,002	Inhibitor feruloil esteraze	0,788	0,013	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat tranaminaze	0,672	0,011	CYP2J supstrat	0,754	0,033
Inhibitor karboksipeptidaze Taq	0,779	0,009	CYP2A supstrat	0,781	0,007	Inhibitor MMP9 ekspresije	0,663	0,009	Aldehyd dehidrogenaza 2 supstrat	0,717	0,002
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Antiekcematik	0,823	0,014	Antiekcematik	0,859	0,009	Antiekcematik	0,664	0,059	Antiekcematik	0,859	0,009
Anestetik	0,644	0,009	Anestetik	0,548	0,016	Acetilholin-neuromuskularno blokirajući agens	0,610	0,019	Anestetik	0,631	0,010

Tablica 2. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za 4-azidobenzaldehid (**14**), 5-azidosalicilaldehid (**15**) te C-5-triazolni derivat salicilaldehida (**18**)

Aktivnost spoja 14	Pa_14	Pi_14	Aktivnost spoja 15	Pa_15	Pi_15	Aktivnost spoja 18	Pa_18	Pi_18
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor aspartat-fenilpiruvat tranaminaze	0,821	0,004	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,814	0,027	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,749	0,042
Inhibitor prolil amino-peptidaze	0,820	0,007	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat tranaminaze	0,790	0,004	Inhibitor fosfataze	0,647	0,027
Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,787	0,033	Agonist apoptoze	0,752	0,011	Inhibitor malat dehidrogenaze (akceptor)	0,576	0,017
Inhibitor 5-O-(4-kumaroil)-D-kvinat-3'-monooksigenaze	0,763	0,012	Inhibitor nukleozid oksidaze (nastajanje H ₂ O ₂)	0,736	0,009	Agonist apoptoze	0,560	0,031
Inhibitor ksenobiotik-tranportirajuće ATPaze	0,731	0,004	Inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze	0,755	0,047	Inhibitor alkan 1-monooksigenaze	0,532	0,039
CYP2A6 supstrat	0,735	0,008	Inhibitor ubikvinol-citokrom-c reduktaze	0,756	0,048	Inhibitor 5-O-(4-kumaroil)-D-kvinat-3'-monooksigenaze	0,549	0,064
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Acetilholin-neuromuskularno blokirajući agens	0,590	0,026	Acetilholin-neuromuskularno blokirajući agens	0,624	0,015	Antimikobakterijsko	0,571	0,012
Citostatik	0,573	0,016	Citostatik	0,556	0,018	Acetilholin-neuromuskularno blokirajući agens	0,555	0,043
Antimikobakterijsko	0,516	0,017	Antineoplastik	0,533	0,062	Antineoplastik	0,528	0,063

Tablica 3. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za 5-klormetilsalicilaldehid (**19**), klorirani derivat iminokumarina (**20**), 5-azidometilsalicilaldehid (**21**), te azido-derivat iminokumarina (**22**)

Aktivnost spoja 19	Pa_19	Pi_19	Aktivnost spoja 20	Pa_20	Pi_20	Aktivnost spoja 21	Pa_21	Pi_21	Aktivnost spoja 22	Pa_22	Pi_22
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,856	0,018	Inhibitor L laktat dehidrogenaze A4	0,664	0,000	Agonist apoptoze	0,850	0,005	Inhibitor L laktat dehidrogenaze A4	0,520	0,000
CYP2A supstrat	0,831	0,005	Inhibitor L laktat dehidrogenaze C	0,601	0,000	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,822	0,025	Inhibitor L laktat dehidrogenaze C	0,452	0,000
CYP2A6 supstrat	0,821	0,005	Inhibitor L laktat dehidrogenaze C4	0,601	0,000	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,707	0,008	Inhibitor L laktat dehidrogenaze C4	0,452	0,000
Inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze	0,830	0,025	Inhibitor tirozin kinaze	0,458	0,015	Inhibitor fosfataze	0,689	0,015	Inhibitor beta glukuronidaze	0,446	0,057
Inhibitor aspartat-fenilpiruvat tranaminaze	0,794	0,004	Inhibitor fokalne adhezijske kinaze 2	0,323	0,063	Inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze	0,724	0,056	Inhibitor fokalne adhezijske kinaze 2	0,315	0,069
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Respiratorni analeptik	0,891	0,004	Liječenje angine	0,596	0,022	Acetilkinolin neuromuskularno blokirajući agens	0,595	0,025	Liječenje angine	0,536	0,033
Analeptik	0,805	0,005	Liječenje pretilosti	0,349	0,052	Antimikobakterijsko	0,553	0,013	Vazodilatator	0,422	0,046
Antineoplastik	0,665	0,032	Antineoplastik (rak jajnika)	0,230	0,030	Antivirusno	0,530	0,006	Pojačivač antineoplastika	0,332	0,019

Tablica 4. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za triazolni derivati salicilaldehida (23-27)

Aktivnost spoja 23	Pa_23	Pi_23	Aktivnost spoja 24	Pa_24	Pi_24	Aktivnost spoja 25	Pa_25	Pi_25
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfottransferaze	0,741	0,043	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfottransferaze	0,761	0,039	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfottransferaze	0,703	0,053
Interleukin 2 agonist	0,647	0,004	Inhibitor fosfataze	0,637	0,031	Inhibitor fosfataze	0,543	0,079
Inhibitor fosfataze	0,604	0,045	Agonist apoptoze	0,535	0,035	Inhibitor sinteze leukotriena	0,421	0,005
Inhibitor sinteze leukotriena	0,539	0,003	Inhibitor malat dehidrogenaze (akceptor)	0,521	0,026	Agonist apoptoze	0,456	0,050
Agonist apoptoze	0,515	0,038	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,485	0,039	Inhibitor 3 (ili 17) beta-hidroksisteroid dehidrogenaze	0,405	0,003
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Acetilkinolin neuromuskularno blokirajući agens	0,543	0,049	Acetilkinolin neuromuskularno blokirajući agens	0,587	0,028	Protuupalno	0,481	0,063
Liječenje alergijskog rinitisa	0,496	0,004	Protuupalno	0,454	0,072	Liječenje anemije	0,385	0,003
Liječenje ateroskleroze	0,466	0,023	Antimikobakterijsko	0,398	0,039	Liječenje autoimunih bolesti	0,402	0,055

Aktivnost spoja 26	Pa_26	Pi_26	Aktivnost spoja 27	Pa_27	Pi_27
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,733	0,045	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,743	0,043
Interleukin 2 agonist	0,665	0,004	Inhibitor sinteze leukotriena	0,564	0,003
Inhibitor sinteze leukotriena	0,544	0,003	Inhibitor fosfataze	0,592	0,051
Inhibitor fosfataze	0,569	0,064	Inhibitor malat dehidrogenaze (aktivator)	0,509	0,029
Agonist apoptoze	0,525	0,036	Agonist apoptoze	0,514	0,038
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Antifungalno	0,574	0,021	Liječenje alergijskog rinitisa	0,506	0,004
Antimikobakterijsko	0,470	0,024	Antimikobakterijsko	0,480	0,022
Liječenje alergijskog rinitisa	0,448	0,004	Liječenje ateroskleroze	0,468	0,023

Tablica 5. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za triazolne derivate iminokumarina (28-30)

Aktivnost spoja 28	Pa_28	Pi_28	Aktivnost spoja 29	Pa_29	Pi_29	Aktivnost spoja 30	Pa_30	Pi_30
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Interleukin 2 agonist	0,542	0,011	Interleukin 2 agonist	0,571	0,008	Aktivator kalijevog kanala	0,443	0,004
Inhibitor sinteze leukotriena	0,412	0,005	Inhibitor sinteze leukotriena	0,420	0,005	Inhibitor sinteze leukotriena	0,422	0,005
Inhibitor transglutaminaze 2	0,408	0,002	Inhibitor transglutaminaze 2	0,387	0,002	Inhibitor transglutaminaze 2	0,416	0,002
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Liječenje alergijskog rinitisa	0,390	0,005	Liječenje angine	0,423	0,070	Liječenje angine	0,460	0,053
Liječenje angine	0,427	0,068	Liječenje alergijskog rinitisa	0,347	0,007	Liječenje alergijskog rinitisa	0,396	0,005
Liječenje dijabetesa	0,340	0,064	Vazodilatator	0,314	0,066	Vazodilatator	0,411	0,035

Tablica 6. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za bromirani derivat iminokumarina (**31**) i triazolni derivat (**33**)

Aktivnost spoja 31	Pa_31	Pi_31	Aktivnost spoja 33	Pa_33	Pi_33
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor L laktat dehidrogenaze A4	0,717	0,000	Inhibitor protein kinaze	0,542	0,015
Inhibitor L laktat dehidrogenaze C	0,651	0,000	Inhibitor L laktat dehidrogenaze A4	0,419	0,000
Inhibitor L laktat dehidrogenaze C4	0,651	0,000	Inhibitor fokalne adhezijske kinaze 2	0,391	0,030
Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,588	0,018	Antagonist vaskularnog endotelialnog faktora rasta 1	0,362	0,005
Inhibitor protein kinaze	0,512	0,017	Inhibitor L laktat dehidrogenaze C	0,340	0,000
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Liječenje angine	0,607	0,020	Liječenje angine	0,420	0,072
Liječenje pretilosti	0,544	0,016	Liječenje pretilosti	0,387	0,042
Liječenje dijabetesa	0,486	0,025	Liječenje dijabetesa	0,369	0,053

Tablica 7. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za azido-derivat iminokumarina (34) i triazolne derivate iminokumarina (35, 37)

Aktivnost spoja 34	Pa_34	Pi_34	Aktivnost spoja 35	Pa_35	Pi_35	Aktivnost spoja 37	Pa_37	Pi_37
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor L laktat dehidrogenaze A4	0,593	0,000	Inhibitor protein kinaze	0,413	0,026	Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,554	0,022
Inhibitor beta glukuronidaze	0,576	0,019	Inhibitor fokalne adhezijske kinaze 2	0,404	0,027	Inhibitor protein kinaze	0,501	0,018
Inhibitor L laktat dehidrogenaze C	0,530	0,000	Antagonist vaskularnog endotelialnog faktora rasta 1	0,299	0,005	Inhibitor PfA-M1 aminopeptidaze	0,369	0,030
Inhibitor L laktat dehidrogenaze C4	0,530	0,000	Inhibitor fokalne adhezijske kinaze	0,304	0,053	Antagonist vaskularnog endotelialnog faktora rasta 1	0,323	0,005
Inhibitor ksenobiotik-transportirajuće ATPaze	0,445	0,015				Inhibitor fokalne adhezijske kinaze 2	0,323	0,063
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Liječenje angine	0,615	0,019	Liječenje angine	0,443	0,060	Liječenje pretilosti	0,393	0,040
Antiprotozoal (Trypanosoma)	0,355	0,059	Liječenje dijabetesa	0,319	0,072	Liječenje dijabetesa	0,349	0,060
Pojačivač antineoplastika	0,311	0,024	Liječenje pretilosti	0,273	0,081	Liječenje angine	0,356	0,122

5. ZAKLJUČAK

Zaključci

- Novi C-4 alkinilni derivati benzaldehida (**3**, **4**) i C-5 alkinilni derivati salicilaldehida (**5-7**) sintetizirani su paladijem kataliziranom Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja.
- Mikrovalovima potpomognutom *klik* reakcijom 5-azidometilsalicilaldehida **21** s odgovarajućim terminalnim alkinima uz bakar kao katalizator sintetizirani su 1,2,3-triazolni derivati salicilaldehida **23-27**
- 6-1,2,3-triazolni derivati iminokumarina **28-30** pripremljeni su reakcijom kondenzacije 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila s triazolnim derivatima salicilaldehida **23-27** u apsolutnom etanolu i piperidinu.
- Reakcijom kondenzacije salicilaldehida s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitriplom u apsolutnom etanolu i piperidinu nastaje derivat iminokumarina **31**.
- 1,2,3-Triazolni derivat iminokumarina **33** sintetiziran je *in situ* reakcijom spoja **31** s NaN_3 , terminalnim alkinom, Et_3N i CuSO_4 u otopini *tert*-butanol : H_2O (1 :1).
- Mikrovalovima potpomognutom *klik* reakcijom 6-azido iminokumarinskog derivata (**34**) s odgovarajućim terminalnim alkinima pripremljeni su 6-(1,2,3-triazolilni) derivati iminokumarina **35** i **37**.
- Strukturna karakterizacija novosintetiziranih spojeva provedena je $^1\text{H-NMR}$ spektroskopijom.
- Farmakološki učinci i moguće biološke mete predviđeni su *in silico* analizom (PASS). 5-klormetilsalicilaldehid (**19**) pokazao je najveću vjerojatnost farmakološke aktivnosti kao respiratorni analeptik ($P_a = 0,891$). Od triazolnih derivata iminokumarina najveću vjerojatnost aktivnosti na neku biološku metu pokazao je spoj **29** kao vjerojatni Interleukin 2 agonist s faktorima $P_a = 0,571$ i $P_i = 0,008$. Spoj **31** pokazao je najveću vjerojatnost aktivnosti kao inhibitor L-laktat-dehidrogenaze A4 s faktorima $P_a = 0,717$ i $P_i = 0,000$. Najveća vjerojatnost farmakološke aktivnosti uočena je kod spoja **34**, s faktorom vjerojatne aktivnosti $P_a = 0,615$, kao agensa za liječenje angine.

6. LITERATURA

1. M. S. Bashandy et al., *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2013, **29**, 619-627.
2. K. Ajay Kumar, N. Renuka, G. Pavithra, G. V. Kumar, *J. Chem. Pharm. Res.*, 2015, **7**, 67-81.
3. J. Volmajer et al., *Tetrahedron*, 2005, **61**, 7012–7021.
4. P. S. Mandal, A. Vijay Kumar, *Tetrahedron*, 2018, **74**, 1900-1907.
5. D. Saftić et al., *Kem. Ind.*, 2015, **64**, 481–498.
6. H. Sharghi et al., *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 207–218.
7. S.-Y. Zhang, D.-J. Fu, X.-X. Yue , Y.-C. Liu, J. Song, H.-H. Sun, H.-M. Liu, Y.-B. Zhang, *Molecules*, 2016, **21**, 653.
8. V. Prachayasittikul et al., *SpringerPlus*, 2015, **4**, 571.
9. http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB6127950_EN.htm), 23.7.2018.
10. Y. Wang et al., *Electrochimica Acta*, 2014, **125**, 133–140.
11. http://www.hkasme.org/News/1432/Summar_24.pdf, 23.7.2018.
12. S. H. Pine, J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1984.
13. F. A. Carey, *Organic chemistry* (fifth edition.), New York: McGraw-Hill, 2003.
14. S. P. Dash, A. K. Panda, S. Dhaka, S. Pasayat, A. Biswas, M. R. Maurya, P. K. Majhi, A. Crochet, R. Dinda, *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 18292-18307.
15. Y. Mikhed et al., *Redox Biology*, 2016, **7**, 39-47.
16. J. Volmajer et al., *Tetrahedron Letters*, 2003, **44**, 2363–2366.
17. Z. Pouramini, A. Moradi, *Arabian Journal of Chemistry*, 2012, **5**, 99-102.
18. Y. B. Vibhute, S. M. Lonkar, S. S. Mokle, M. A. Sayyed, *Chemistry*, 2006, **3**, 209.
19. F. I. Luknitskii, *Chem. Rev.*, 1975, **75**, 259.
20. D. E. Armstrong, D. H. Richardson, *J. Chem. Soc.*, 1933, **15**, 496.
21. G. L. Backes et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, **22**, 4629-4636.
22. C. Yorur-Goreci et al., *Sci Pharm.*, 2014, **82**, 735–747.
23. G. Murugavel, T. Punniyamurthy, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3828-3831.

24. A.V. Borisov, S. G. Dzhavakhishvili, I. O. Zhuravel, S. M. Kovalenko, V. M. Nikitchenko, *J. Comb. Chem.*, 2007, **9**, 5-8.
25. N. Y. Gorobets, V. V. Abakumov, A. V. Borisov, V. M. Nikitchenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2004, **40**, 334-342.
26. M. Molnar, M. Čačić, *Croat. J. Food Sci. Technol.*, 2013, **3**, 55-64.
27. G. Diliang, C. Tao, Y. Deju, X. Jinyi, J. Hualiang, C. Kaixian, W. Hui, L. Hong, *Org.Lett.*, 2011, **13**, 2884-2887.
28. Komatsu et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 13447-13454.
29. K. Dokyoung, S. Sunderraman, N. Hyoseok, K. Ki Hean, K. Jin Yong, J. Taiha, L. Kyung-Ha, K. Kyong-Tai, A. Kyo Han, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 6833–6835.
30. H. Turki et al., *C. R. Chimie*, 2006, **9**, 1252–1259.
31. S. N. Kovalenko, I. E. Bylov, Ya, V. Belokon, V. P. Chernykh, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2000, **36**, 1026-1031.
32. A. V. Borisov, N. Y. Gorobets, S. A. Yermolayev, I. O. Zhuravel, S. M. Kovalenko, S. M. Desenko, *J. Comb. Chem.*, 2007, **9**, 909–911.
33. H. Ammar et al., *Synthetic Communications*, 2012, **42**, 799–810.
34. M. Fakhfakh et al., *Dyes and Pigments*, 2010, **84**, 108–113.
35. L. Benmaktouf, H. Ammar, B. Le, *Synthetic Communications*, 2011, **41**, 1017-1026.
36. J. Motoyoshiya, J. Enda, Y. Ohshiro, T. Agawa, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1979, 900.
37. L. Yu, J. Cao, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 3986.
38. S. Vedachalam, Q.-L. Wong, B. Maji, J. Zeng, J. Ma, X.-W. Liu, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 219.
39. J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 11693.
40. S. V. Ukhov, B. Y. Syropyatov, V. V. Novikova, V. A. Balabash, A. S. Shustov, T. F. Odegova, *Pharm. Chem. J.*, 2011, **45**, 228-230.
41. A. A. Farag et al., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2012, **345**, 703-712.
42. I. E. Bylov, M. V. Vasylyev, Y. V. Bilokin, *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, **34**, 997–1001.
43. S. V. Ukhov, M. E. Kon'shin, V. V. Novikova, T. F. Odegova, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2004, **38**, 186-187.
44. M. A. Gouda, M. A. Berghot, E. A. Baz, W. S. Hamama, *Med Chem Res*, 2012, **21**, 1062–1070.

45. A. Makowska, F. Saczewski, P. J. Bednarski, J. Saczewski, Ł. Balewski, *Molecules*, 2018, **23**, 1616.
46. L. Xu, X.-Y. Zhao, Y.-L. Wu, W. Zhang, *Atlantis Press*, 2015, **9**, 135-138.
47. R.K. Gill, J. Kumari, J. Bariwal, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 2017, **17**, 85–92.
48. J. A. Hadfield, V. H. Pavlidis, P. J. Perry, A. T. McGown, *Anti-Cancer Drugs*, 1999, **10**, 591-596.
49. T. R. Burke et al., *J. Med. Chem.* 1993, **36**, 425-432.
50. C.-K. Huang et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1995, **5**, 2423-2428.
51. S. Ahmad, V.R. St. Hilaire, S.R. Dandepally, G.L. Johnson, A.L. Williams, J.E. Scott, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, **496**, 205-211.
52. S. Endo et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 2485–2490.
53. D. Hu et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 7487-7499.
54. S. Bavcar, D. J. Argyle, *Veterinary and Comparative Oncology*, 2012, **10**, 163–173.
55. J. Culhane, E. Li, *US Pharm.* 2008, **33**, 3-14.
56. V. K. Rajput, H. Leffler, U. J. Nilsson, B. Mukhopadhyay, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, **24**, 3516-3520.
57. G. L. Johnson, R. Lapadat, *Science*, 2002, **298**, 1911-1912.
58. G. N. Nithianandarajah-Jones, B. Wilm, C. E. P. Goldring, J. Muller, M. J. Cross, *Biochemical Society Transactions*, 2014, **42**, 1584-1589.
59. I. O. Zhuravel et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 5483–5487.
60. J. J. Li, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry, Volume 26: a Guide for the Synthetic Chemist.*, Burlington: Elsevier, 2006.
61. E.-i. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, New York: Wiley-Interscience, 2002.
62. N. Miyaura, S. L. Buchwald, *Cross-coupling reactions: a practical guide*, Berlin: Springer, 2002.
63. A. M. Echavarren, D. J. Cardenas, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd ed.*, Weinheim: A. de Meijere, F. Diederich, Eds., Wiley-VCH, 2004.
64. Agrofoglio et al., *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1875-1916.
65. G. McGaffin, A. de Meijere, *Synthesis*, 1994, **1994**, 583-591.
66. K. C. Nicolaou et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 4442-4489.

67. R. Chinchilla, C. Najera, *Chemical Reviews*, 2007, **107**, 874-922.
68. R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5084–5121.
69. P. B. Cranwell, A. M. Peterson, B. T. R. Littlefield, A. T. Russell, *J. Chem. Educ.*, 2015, **92**, 1110–1114.
70. H.-C. Lin, C.-C. Huang, C.-H. Shi, Y.-H. Liao, C.-C. Chen, Y.-C. Lin, Y.-H. Liu, *Dalton Trans.*, 2007, 781–791.
71. T. N. Mitchell, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; 2nd ed.*, Weinheim: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH, 2004.
72. Sapkale et al., *Int J Pharm Pharm Sci*, 2014, **6**, 99-103.
73. J. Totobenazara, A. J. Burke, *Tetrahedron Letters*, 2015, **56**, 2853-2859.
74. J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1302–1315.
75. W. Qian, A. Amegadzie, D. Winternheimer, J. Allen, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2986-2989.
76. Gao et al., *Current Computer-Aided Drug Design*, 2010, **6**, 37-49.
77. A. Lauria et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, **2014**, 3289–3306.
78. J. M. Altimari et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 4948-4953.
79. A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov, *Current Pharmaceutical Design*, 2010, **16**, 1703-1717.
80. H. R. Noori, R. Spanagel, *In Silico Pharmacology*, 2013, **1**, 1.
81. <http://genexplain.com/pass>, 2.9.2018.

7. ŽIVOTOPIS

Zovem se Nikolina Kalčec, [REDACTED] Osnovnu školu Antuna Branka Šimića završila sam 2009. nakon čega upisujem III. gimnaziju u Zagrebu gdje sam nakon četiri godine maturirala 2013. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisala sam Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, studij Primijenjena kemija. U srpnju 2016. obranila sam završni rad pod mentorstvom docentice Tatjane Gazivode Kraljević, a u rujnu iste godine upisala sam diplomski studij Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, modul Primijenjena organska kemija. Stručnu praksu odradila sam na Institutu Ruđer Bošković, Zavod za kemiju materijala od 1. do 30.9.2015.