

# Priprava 1,2,3-triazolnih derivata piran-4-ona iz meta i para-nitrofenilazida i njihov biološki učinak

---

Ozdanovac, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:632691>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Luka Ozdanovac

**PRIPRAVA 1,2,3-TRIAZOLNIH DERIVATA  
PIRAN-4-ONA IZ *META-* I *PARA-*  
NITROFENILAZIDA  
I NJIHOV BIOLOŠKI UČINAK**

**Diplomski rad**

predložen Kemijском odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistra kemije

Zagreb, 2018.



Ovaj diplomski rad izrađen je u laboratoriju Zavoda za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Vesne Petrović Peroković i neposrednim voditeljstvom dr. sc. Željke Car.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta *HRZZ – 7899: Sinteza, strukturna analiza i biološka evaluacija peptidomimetika i glikokonjugata* (prof.dr.sc. Srđanka Tomić-Pisarović)



## Zahvale

*Srdačno se zahvaljujem izv. prof. dr. sc. Vesni Petrović Peroković na prihvaćanju i vodstvu mentorstva kroz proteklih devet mjeseci, također najljepše hvala na strpljenju, brojnim korisnim savjetima i nadasve ugodnoj radnoj atmosferi u laboratoriju te predloženim idejama koje su dovele do izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvalio bih se i neposrednoj voditeljici dr. sc. Željki Car na uloženom vremenu i trudu kako bi svi postupci u laboratoriju rezultirali željenim uspjehom. Hvala na savjetima, pomoći pri izradi i pisanju diplomskog rada.*

*Najljepše hvala mojim kolegama, ali i prijateljima koji su kroz ovih pet godina bili velika potpora i bez kojih taj period ne bi bio isti.*

*Na kraju bih se zahvalio svojoj obitelji bratu Marku i Ivanu, sestri Matei, baki, a posebno ocu i majci na bezuvjetnoj podršci, za sve lijepe trenutke i uspomene. Hvala vam što ste ovih pet godina bili uz mene i odrekli se puno toga kako bih ja postao to što jesam, znajte da ništa od ovoga ne bi bilo moguće bez vas.*

*Još jednom svima Vama, veliko hvala!*



## Sadržaj

<b>SAŽETAK</b> .....	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Cilj i svrha rada.....	2
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED</b> .....	<b>4</b>
2.1. Strukturne osobitosti i primjena hidroksipiran-4-ona .....	4
2.2. Kemijske modifikacije hidroksipiran-4-ona.....	5
2.3. Biološki učinci 3-hidroksipiran-4-ona i njihovih derivata.....	7
2.4. Klik-kemija .....	9
2.4.1. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija.....	11
2.4.2. Klik-kemija danas .....	11
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>16</b>
3.1. Materijali i metode.....	16
3.2. Priprava klorkojične kiseline <b>1</b> .....	17
3.3. Propargiliranje hidroksipiran-4-ona.....	18
3.3.1. Općeniti postupak propargiliranja .....	18
3.3.1.1. 2-metil-3-(prop-2-in-1-iloksi)piran-4-on ( <b>2</b> ).....	18
3.3.1.2. 2-(hidroksimetil)-5-(prop-2-in-1-iloksi)piran-4-on ( <b>3</b> ).....	20
3.3.1.3. Pokušaj propargiliranja klorkojične kiseline <b>1</b> .....	21
3.4. Priprava azida .....	20
3.4.1. Općeniti postupak pripreme azida .....	20
3.4.1.1. 4-nitrofenil azid ( <b>4</b> ) .....	22
3.4.1.2. 3-nitrofenil azid ( <b>5</b> ) .....	23
3.5. Priprava triazola klik-reakcijama .....	24
3.5.1. Općeniti postupak pripreme triazola klik-reakcijama .....	24
3.5.1.1. 2-metil-3-(1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on <b>6</b> (metoda A).....	25
3.5.1.2. 2-metil-3-(1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on <b>6</b> (metoda B).....	25
3.5.1.3. 2-metil-3-(1-(3-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on <b>7</b> (metoda A).....	26
3.5.1.4. 2-hidroksimetil-5-(1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on <b>8</b> (metoda A).....	27
3.5.1.5. 2--hidroksimetil-5-(1-(3-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on <b>9</b> (metoda A).....	28
3.6. Redukcija nitro-skupine spojeva <b>6-9</b> u amino-skupinu uz dodatak Raney-nikla .....	29
3.6.1. Općeniti postupak redukcije.....	29
3.6.1.1. 3-(1-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-metilpiran-4-on <b>10</b> .....	29



---

3.6.1.2.3-(1-(3-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-metilpiran-4-on <b>11</b> .....	30
3.6.1.3.5-(1-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-hidroksimetilpiran-4-on <b>12</b> .....	31
3.6.1.4.5 -(1-(3-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-hidroksimetilpiran-4-on <b>13</b> .....	32
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>33</b>
4.1. Uvod .....	32
4.2. Priprava propargiliranih hidroksipiran-4-ona 2 i 3 .....	35
4.3. Priprava <i>para</i> -i <i>meta</i> -nitrofenilazida .....	37
4.4. Priprava 1,2,3-triazola klik-reakcijom.....	38
4.5. Redukcija nitro-skupina triazola 6-9 s Raney-niklom.....	39
4.6. Biološki učinak triazolnih derivata 6-13 .....	40
<b>§ 5. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>42</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA</b> .....	<b>43</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI</b> .....	<b>45</b>
<b>§ 8. DODATAK</b> .....	<b>VIII</b>
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>XXI</b>



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### PRIPRAVA 1,2,3-TRIAZOLNIH DERIVATA PIRAN-4-ONA IZ META- I PARA-NITROFENILAZIDA I NJIHOV BIOLOŠKI UČINAK

Luka Ozdanovac

U ovom diplomskom radu opisane su sinteze 1,2,3-triazolnih derivata odabranih hidroksipiran-4-ona, maltola i kojične kiseline. Triazolni prsten dobiven je klik-reakcijom terminalnog alkina i azida, poznatom Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom. Terminalni alkini **2** i **3** pripremljeni su propargiliranjem maltola i kojične kiseline dok su aromatski azidi **4** i **5** dobiveni iz *para*- i *meta*-nitroanilina. Klik-reakcijom uz bakrov(II) acetat monohidrat kao katalizator iz terminalnih alkina **2** i **3** i azida **4** i **5** regioselektivno su sintetizirani 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli **6-9**. Nitro-skupina triazolnih derivata **6-9** reducirana je uz Raney-nikal i hidrazin hidrat u amino-skupinu dajući analogne amino-triazole **10-13**. Spojevima **6-13** ispitan je *in vitro* antibakterijski i antitumorski učinak. Strukture svih pripremljenih spojeva potvrđene su spektroskopijom NMR (<sup>1</sup>H i DEPTQ) te spektrometrijom masa (MS).

(48 + XXI stranica, 33 slike, 2 tablice, 47 literaturnih navoda, jezici izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija, kojična kiselina, maltol, *para*- i *meta*-nitrofenilazid, 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Neposredni voditelj: dr. sc. Željka Car

Ocjenitelji:

1. izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
2. izv. prof. dr. sc. Željka Soldin
3. izv. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić

Zamjena: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Datum diplomskog ispita: 23.11.2018





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLE DERIVATIVES OF PYRAN-4-ONES FROM *META*- AND *PARA*-NITROPHENYL AZIDES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

Luka Ozdanovac

In this diploma thesis the syntheses of 1,2,3-triazole derivatives of selected hydroxypyran-4-ones, namely maltol and kojic acid, were described. Triazole ring was obtained by click reaction of terminal alkyne and azide, a well known Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. Terminal alkynes **2** and **3** were prepared by propargylation of maltol and kojic acid. Aromatic azides **4** and **5** were synthesized from corresponding *para* and *meta* nitroanilines. From alkynes **2** and **3** as well as azides **4** and **5** 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles **6-9** were obtained next in a regioselective manner using click reaction with copper(II) acetate monohydrate as catalyst. Nitro group of derivatives **6-9** was reduced to amino group using Raney nickel and hydrazine hydrate. Thus, analogous amino triazoles **10-13** were prepared. Compounds **6-13** were investigated for their *in vitro* antibacterial and antitumor effects.

The structures of all prepared compounds were determined by NMR spectroscopy (<sup>1</sup>H and DEPTQ) and mass spectrometry (MS).

(48 + XXI pages, 33 figures, 2 tables, 47 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition, kojic acid, maltol, *para*- and *meta*-nitrophenylazide, 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles

Mentor: Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor

Assistant mentor: Dr. Željka Car, Research Associate

Reviewers:

1. Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor
  2. Dr. Željka Soldin, Associate Professor
  3. Dr. Iva Juranović Cindrić, Associate Professor
- Substitute: Dr. Ivan Kodrin, Assistant Professor

Date of exam: 23.11. 2018.

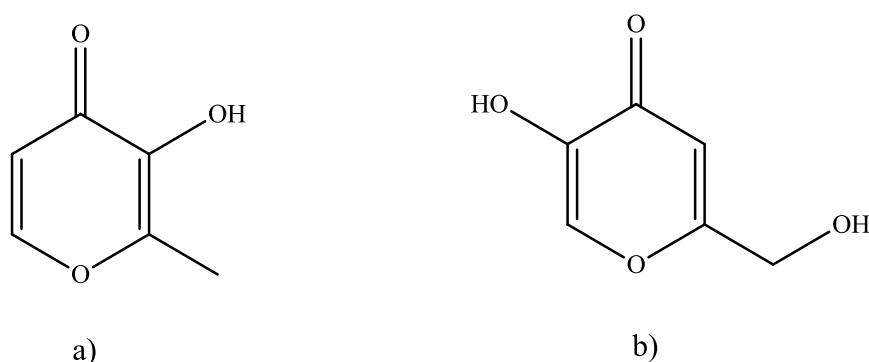
Luka Ozdanovac

*Diplomski rad*



## § 1. UVOD

Spojevi iz skupine hidropiridin-4-ona heterocikličke su nezasićene molekule s atomom kisika u šesteročlanom prstenu, te karbonilnom i hidroksilnom skupinom vezanima na prsten. Najznačajniji predstavnici ove skupine spojeva su maltol (3-hidroksi-2-metilpiran-4-on) i kojična kiselina (5-hidroksi-2-hidroksimetilpiran-4-on), spojevi koje je moguće izolirati iz prirodnih materijala, ali i pripremiti laboratorijskim postupcima (slika 1).



**Slika 1.** Strukturne formule a) maltola i b) kojične kiseline.

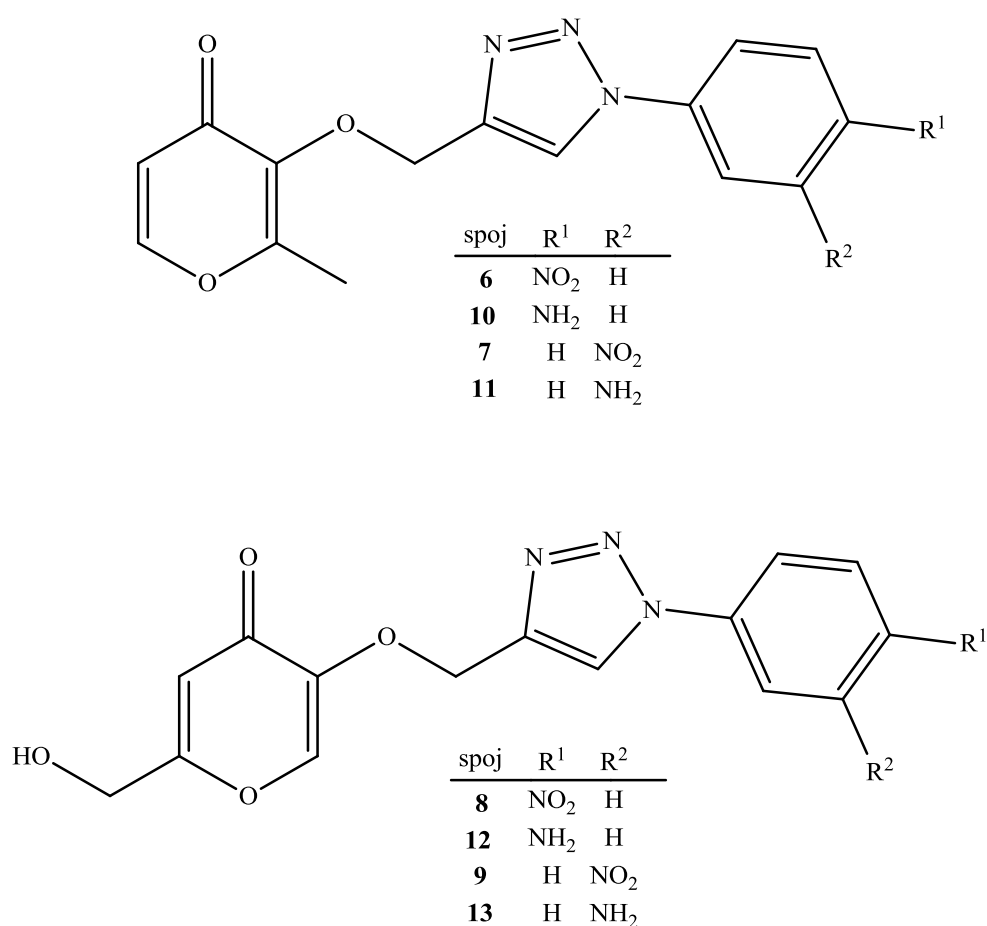
Maltol<sup>1</sup> i kojična kiselina<sup>2</sup> kao i brojni derivati dobiveni iz njih strukturnim modifikacijama, pokazuju širok spektar bioloških učinaka među kojima se ističu antifungalno, antibakterijsko, antineoplastično i protuupalno djelovanje. Maltol je već duže vrijeme u fokusu naših istraživanja kao polazni spoj za sintezu *N*-aril supstituiranih 3-hidropiridin-4-ona, spojeva koji pokazuju značajan antiproliferativni učinak kad se u njihovu strukturu uvede adamantilna podjedinica.<sup>3</sup> U posljednje vrijeme istraživanja su proširena na kojičnu kiselinu i iz nje dobivenu klorkojičnu kiselinu te se pokazalo da adamantilna podjedinica vezana na maltol, kojičnu kiselinu odnosno klorkojičnu kiselinu poboljšava antiproliferativno djelovanje ovih spojeva u usporedbi s osnovnim piranonskim molekulama koje ne pokazuju nikakav učinak.<sup>4</sup> Lipofilna adamantilna podjedinica izabrana je na temelju brojnih literaturno dostupnih podataka koji pokazuju da njeno uvođenje u strukturu molekule može značajno povećati biološki učinak spoja u najširem smislu.<sup>5</sup>

U ovome radu po prvi su puta opisane strukturne modifikacije maltola i kojične kiseline vrlo popularnim klik-reakcijama, odnosno reakcijom Huisgenove 1,3-dipolarne

cikloadicije.<sup>6,7</sup> Riječ je o bakrom kataliziranoj azid-alkin cikloadiciji (CuAAC, engl. *cooper catalyzed azide-alkyne cycloadition*) kojom regioselektivno nastaje 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni prsten, strukturni motiv često prisutan u prirodnim spojevima kao i u laboratorijski dobivenim molekulama sa širokim spektrom bioloških učinaka.

### 1.1. Cilj i svrha rada

Cilj ovog diplomskog rada jest sinteza 1,2,3-triazolnih derivata iz odabranih hidrokspiran-4-ona i *meta*- i *para*-nitrofenilazida. Na slici 2 prikazana je općenita strukturna formula ciljnih molekula **6-13**.



**Slika 2.** Općenita strukturna formula ciljnih molekula **6-13**.

Pristup sintezi je konvergentan što znači da će se najprije pripremiti terminalni alkini i azidi koji će se zatim povezati klik reakcijom u 1,2,3-triazolni prsten. Terminalni alkini pripremit će se propargiliranjem odabranih polaznih hidrokspiran-4-ona, maltola i kojične kiseline. Odgovarajući aromatski azidi bit će pripremljeni iz *meta*- i *para*-nitroanilina. U

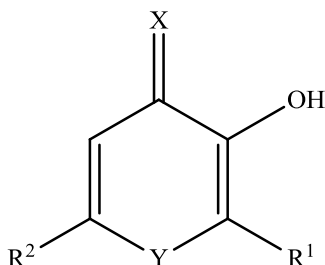
uvjetima klik-reakcije pripravljeni alkini i azidi u prisutnosti  $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})]_2$  kao katalizatora povezat će se u triazolne derivate kojima će se naknadno reducirati nitro-skupina u amino-skupinu u svrhu pripreme analognih amino-derivata. Na taj će način biti pripravljeno osam novih spojeva, **6-13**, čija je konačna svrha ispitivanje antibakterijskog i antitumorskog djelovanja *in vitro*.



## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. Strukturne osobitosti i primjena 3-hidroksipiran-4-ona

Hidroksipiranoni, ili skraćeno hidroksipironi, dobivaju se iz prirodnih izvora kao i razrađenim sintetskim metodama. Vrlo jednostavno se modificiraju u tiopirone kao i hidroksipiridinone te se kao takvi koriste u različitim farmaceutskim pripravcima. Klik-kemija hidroksipiranona zanimljiva je upravo zbog činjenice da posjeduju dobra kelatirajuća svojstva osobito iona željeza ( $\text{Fe}^{3+}$ ).<sup>8</sup>



maltol:  $X = O$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$   
 etilmaltol:  $X = O$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{H}$   
 alomaltol:  $X = O$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$   
 piromekonična kiselina:  $X = O$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{H}$   
 kojična kiselina:  $X = O$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$   
 tiomaltol:  $X = \text{S}$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$   
 tioetilmaltol:  $X = \text{S}$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{H}$   
 tioalomaltol:  $X = \text{S}$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3$   
 tiopiromekonična kiselina:  $X = \text{S}$ ,  $Y = O$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{H}$   
 deferipron (*N*-metil-3-hidroksi-2-metilpiridin-4-on):  
 $X = O$ ,  $Y = \text{NCH}_3$ ,  $R^1 = \text{CH}_3$ ,  $R^2 = \text{H}$

**Slika 3.** Strukturne formule čestih 3-hidroksi-4(1*H*)-(tio)-pir(idin)ona.  
(Prilagođeno prema ref. 8.)

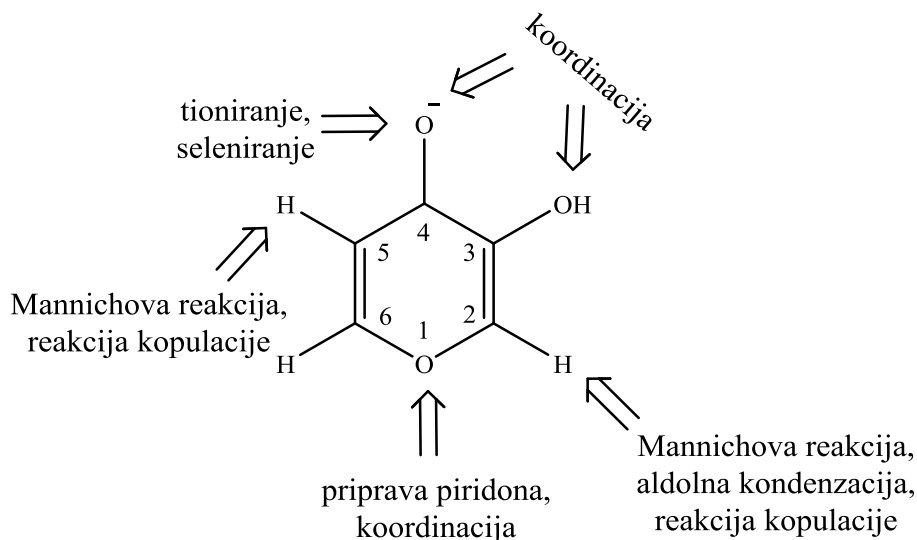
Hidroksipiranone nalazimo u prirodi, a mnogi od njih mogu se sintetizirati te su komercijalno dostupni. Jedan od najvažnijih predstavnika jest 3-hidroksi-2-metil-piran-4-on (maltol). Maltol se odlikuje niskom toksičnošću u biološkim sustavima te kao takav

predstavlja dobru polaznu supstancu za pripremu drugih biokompatibilnih spojeva.<sup>9</sup> Također, primjena maltola i njegova analoga etilmaltola vrlo je široka osobito u prehrambenoj industriji gdje se ova dva spoja koriste se kao aditivi (E36 i E37) kako bi poboljšali aromu kruha i piva.<sup>10</sup> Maltol se može izolirati iz prženog slada, kore ariša te borovih iglica ekstrakcijom i kromatografijom na koloni.<sup>11</sup> U laboratoriju maltol se može pripremiti iz piromekonične kiseline u Mannichovoj reakciji s formaldehidom i piperidinom te redukcijom uz paladij na aktivnom ugljiku.<sup>12</sup>

Kojična kiselina (5-hidroksi-2-hidroksimetilpiran-4-on) gljivični je metabolit koji nastaje procesom fermentacije ugljikohidrata pri aerobnim uvjetima gljivice *Aspergillus oryzae*. "Koji" je japanska riječ za obarenu rižu, a samu kojičnu kiselinu otkrio je Saito davne 1907. godine.<sup>13</sup> Kojična kiselina pronašla je svoju primjenu u kozmetičkoj industriji gdje se koristi za izbjeljivanje kože. Naime, kojična kiselina poznati je inhibitor enzima tirozinaze koji uzrokuje tamnjenje kože. Tirozinaza sadrži dva bakrova iona ( $\text{Cu}^+$  ili  $\text{Cu}^{2+}$ ) u blizini aktivnog mjesta, te je stvaranje kelata kojične kiseline i bakrovih iona zaslužno za učinkovitu inhibiciju. U kompleksiranje bakrovih iona uključene su karbonilna skupina na poziciji 4 i hidroksilna skupina na poziciji 5 kojične kiseline. Reverzibilnom kompetitivnom inhibicijom ovog enzima zapravo se sprječava sinteza pigmenta melanina.<sup>14-16</sup>

## 2.2. Kemijske modifikacije hidroksipiran-4-ona

Hidroksipiran-4-oni te njihovi analozi imaju široku primjenu u pripremi novih biološki aktivnih spojeva. Šesteročlani prsten koji u svojoj strukturi sadrži kisikov atom nudi brojne mogućnosti kemijske modifikacije. Najreaktivnije pozicije u strukturi 3-hidroksipiran-4-ona su pozicije 2 i 6. Na ovim pozicijama moguće je provesti aldolnu kondenzaciju te Mannichovu reakciju zahvaljujući snažnom rezonantnom učinku hidroksilne skupine u baznim uvjetima. Aromatske sustave moguće je na piranone uvesti Suzukijevom reakcijom, gdje arilborne kiseline reagiraju s 2-brom-3-hidroksipiran-4-onima u prisutnosti  $\text{Pd}(\text{Ph})_4$ .<sup>17</sup> Kako se na poziciji 2 može nalaziti neki od alifatskih ogranaka kao što je u slučaju maltola metil i etilmaltola etil, sljedeće mjesto koje može poslužiti za eventualne reakcije jest položaj 5. Uvođenje funkcijske skupine na tu poziciju moguće je postići Mannichovom reakcijom.<sup>18</sup>



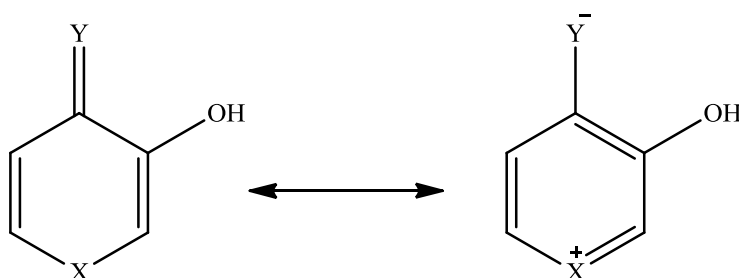
**Slika 4.** Shematski prikaz potencijalnih mjesta za strukturne modifikacije 3-hidroksipiran-4-ona.  
(Prilagođeno prema ref. 8.)

Kojična kiselina ima istu gradivnu jedinicu šesteročlanog heterocikličkog prstena s kisikovim atomom u prstenu, hidroksilnom skupinom na položaju 5 te hidroksimetilnom skupinom na položaju 2 prstena koja također podliježe prevođenju u druge funkcijske skupine. Primjerice, hidroksimetilna skupina može biti oksidirana uz pomoć Jonesovog reagensa u karboksilnu kiselinu.<sup>19</sup> Također, kojičnu kiselinu moguće je prevesti u klorkojičnu kiselinu što je u ovom diplomskom radu i provedeno uz pomoć tionil-klorida upravo na toj poziciji.<sup>20</sup> Kada su pozicije 2 i 5 supstituirane moguće je, kao što je ranije spomenuto, na poziciji 6 provesti Mannichovu reakciju. Iz svega navedenog slijedi da su moguće različite sintetske modifikacije hidroksipiran-4-ona i priprava različitih derivata čija se biološka svojstva mijenjaju ovisno o provedenoj modifikaciji.

Nadalje, hidroksipiranoni mogu biti korišteni pri sintezi analognih hidroksipiridinona u reakciji s amonijakom ili primarnim aminima uključujući i aminokiseline. Tako se može provesti reakcija maltola s aromatskim aminima zagrijavanjem obje komponente u autoklavu, no ove reakcije često su spore i rezultiraju malim prinosima.<sup>21,22</sup> Nešto bolji prinosi postignuti su dodavanjem kiselog katalizatora poput *p*-toluensulfonske kiseline (oko 50 %).<sup>23-25</sup>

### 2.3. Biološki učinci 3-hidroksipiran-4-ona i njihovih derivata

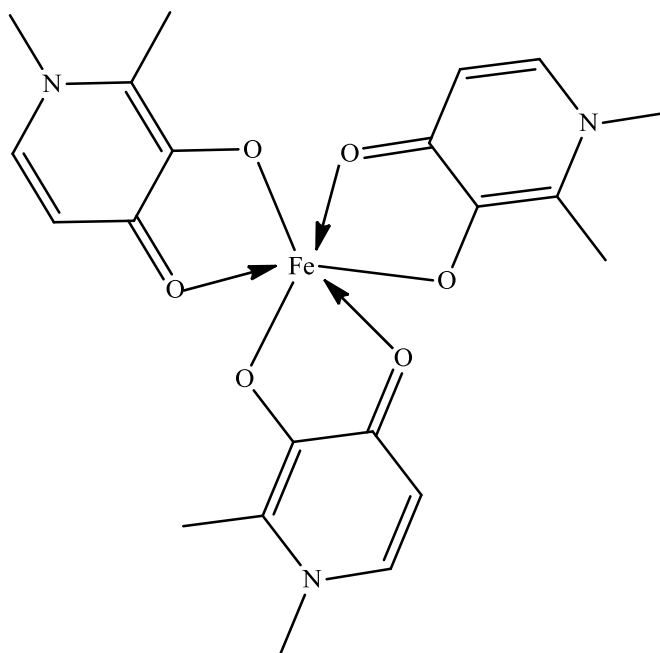
3-hidroksi-n-pir(idin)oni ( $n = 2, 4$ ) često se koriste kao *O,O*-kelatirajući ligandi zahvaljujući snažnom afinitetu prema metalnim ionima te stabilnosti formiranih kompleksa. Sposobnost da se ponašaju kao didentatni ligandi može se objasniti *zwitterionskim* pseudoaromatskim karakterom ovog heterocikličkog sustava (slika 5).<sup>26</sup>



Slika 5. Rezonantne strukture 3-hidroksi-4-(tio)pir(idin)ona X = N-R, O; Y = O, S.

Poznato je kako 3-hidroksipiridin-4-oni imaju snažan afinitet za  $\text{Fe}^{3+}$  ione i kao takvi mogu se koristiti kao kelatirajuća sredstva u slučajevima prekomjernog nakupljanja željezovih iona u tijelu. Najpoznatiji primjer predstavlja Deferipron (1,2-dimetil-3-hidroksipiridin-4-on) kojeg je sintetizirao Kontoghiorghes ranih 80-ih.<sup>27</sup> Deferipron je odobren u Europi i koristi se preko dvadeset godina u kliničkom liječenju pacijenata. Nadalje, prvi je lijek koji se koristio oralno za rješavanje problema prekomjerne koncentracije  $\text{Fe}^{3+}$  iona. Lijek je pokazao nisku toksičnost čak i pri visokim koncentracijama (200 mg/kg).<sup>28</sup>

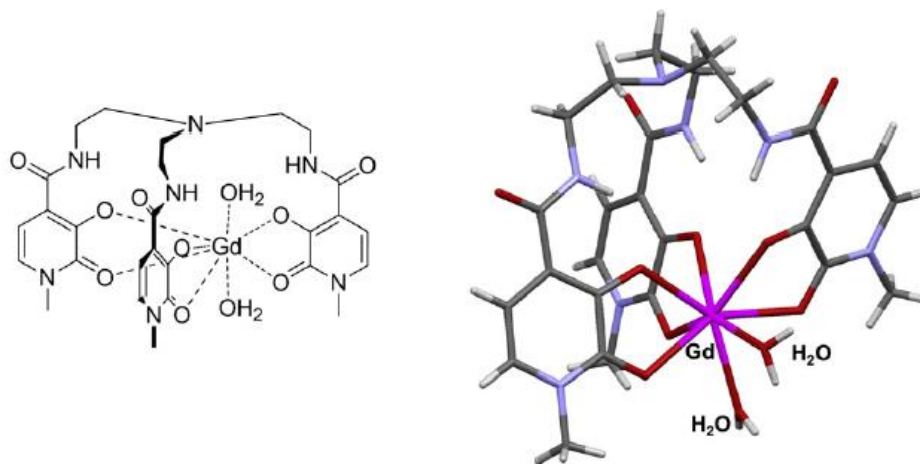
Za razliku od piridinona koji služe kao dobri kelatirajući agensi i na taj način nalaze svoju primjenu kod trovanja metalima kako bi se iz organizma izbacio višak istih, piranonski kompleksi mogu poslužiti upravo u suprotne svrhe. Naime, zbog slabijeg didentatnog vezanja mogu dostavljati i otpuštati metalne ione u organizmu.<sup>29</sup>



**Slika 6.** Shematski prikaz kelatiranja željeza pomoću Deferiprona.  
(Preuzeto iz ref. 30.)

Kako je ranije spomenuto piranoni se koriste kao dostavljači željezovih iona upravo zbog slabijeg didentatnog vezanja ove vrste iona pa tako kompleksi maltola i etilmaltola s  $\text{Fe}^{3+}$  ionima imaju brojne prednosti u odnosu na liječenje nedostatka željezovih iona putem različitih soli. Kao glavna prednost ističe se stabilnost tih kompleksa čime je spriječena njihova hidroliza i taloženje željeza. Nadalje, kompleksi su neutralni što im omogućava pasivnu difuziju do mjesta odredišta kroz lipofilne membrane tkiva. Zadnja te vjerojatno najvažnija činjenica jest kako ovi kompleksi ne pokazuju toksičnost.<sup>31</sup>

Kako se Alzheimerova bolest kroz povijest dovela u vezu s prekomjernim nakupljanjem aluminija u čovjekovu organizmu, nastojalo se sintetizirati komplekse gdje bi metalni centar bio upravo  $\text{Al}^{3+}$ . Koordinacija  $\text{Fe}^{3+}$  i  $\text{Al}^{3+}$  ima mnogo sličnosti, te je sintetiziran kompleks [tris(maltolato)-aluminij(III)], no pokazalo se kako je ovaj spoj izrazito neurotoksičan. Kako u ovom smislu nije došlo do značajnog napretka sintetizirani su kompleksi  $\text{Gd}^{3+}$  koji su primjenu našli kao kontrastna sredstva u magnetskoj rezonanciji. Tris[(3-hidroksi-1-metil-2(1*H*)-piridon-4-karboksiamid)etil]amin bio je prvi spoj koji je registriran kao komercijalno dostupno kontrastno sredstvo, a da je sadržavao piridinonski gradivni element.<sup>32</sup>



**Slika 7.** Struktura Gd kompleksa koji se koristi kao kontrastno sredstvo pri provođenju magnetske rezonancije. (Preuzeto iz ref. 31.)

## 2.4. Klik-kemija

Pojam klik kemije pojavio se 2001. godine kada su H. C. Kolb, M. G. Finn i K. B. Sharpless osmislili ovaj pojam koji označava set pouzdanih, selektivnih reakcija kao metodu za brzu sintezu korisnih novih spojeva. Kako bi neka reakcija spadala u skupinu klik-reakcija mora zadovoljiti nekoliko kriterija: reakcija mora biti širokog djelokruga, davati visoki prinos, a u procesu sinteze smiju nastati samo nusprodukti koji se mogu ukloniti nekromatografskim metodama. Dodatni uvjeti koji su poželjni jest da reakcija nije osjetljiva na prisutnost kisika i vode, a otapala koja se koriste moraju biti što manje otrovna (poželjno voda). Produkti reakcije moraju biti takvi da se bez poteškoća mogu jednostavno izolirati.<sup>7</sup>

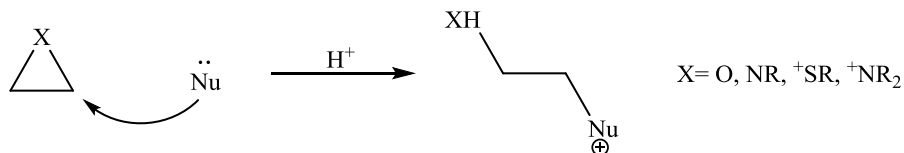
U skupinu klik-reakcija spadaju ove četiri vrste reakcija (slika 8.):

1. nukleofilno otvaranje prstena (epoksidi, aziridini)
2. kondenzacijske reakcije karbonilnih spojeva (hidrazoni i aldoksimi)
3. cikloadicijske reakcije (uključuju i hetero-Diels-Alder cikloadicije)
4. adicije na ugljik-ugljik višestruke veze (epoksidacija, Michaelova adicija dihidroksiliranje itd.)

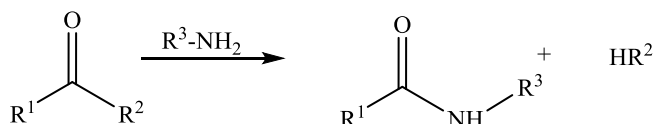
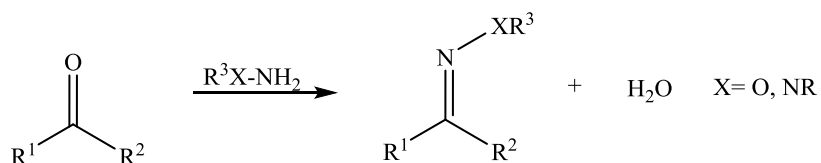
Upravo 3. skupina reakcija, točnije 1,3 dipolarna cikloadicija, pokazala se kao jedna od najkorisnijih reakcija iz područja klik kemije. Riječ je o reakciji organskih azida s terminalnim alkinima što je i bila okosnica ovog diplomskog rada. Ova vrsta reakcija poznata je preko 100 godina, a dodatno se njome pozabavio prof. Rolf Huisgen 60-ih godina prošlog stoljeća.<sup>33</sup> Ovaj tip reakcija kataliziran je bakrovim(II) solima pa mu odatle naziv *bakrom*

kazalirana azid-alkin cikloadicija (CuAAC, eng. *Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*).<sup>34</sup>

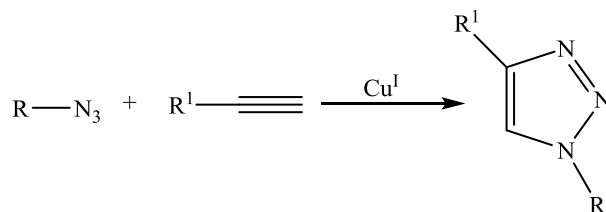
1. Nukleofilno otvaranje prstena



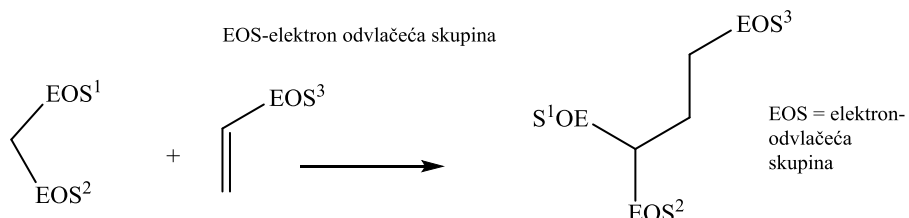
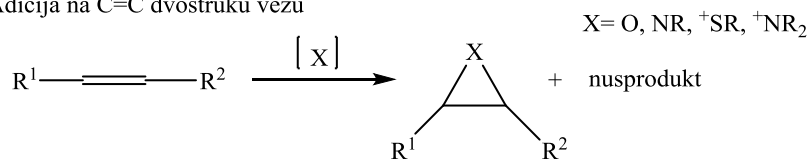
2. Nealdolna karbonilna kemija



3. Cikloadicija (Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija azida i terminalnog alkina)

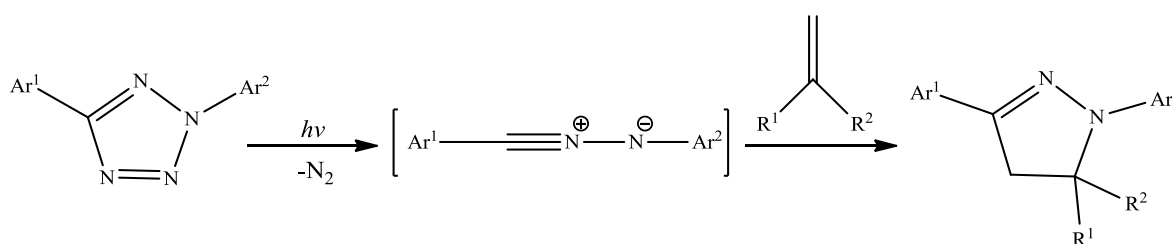


4. Adicija na C=C dvostruku vezu



Slika 8. Shematski prikaz reakcija koje spadaju u skupinu klik-reakcija.  
(Prilagođeno prema ref. 35.)

U posljednje vrijeme svoju primjenu sve više nalazi i tzv. fotoklik-kemija i to u području bioortogonalne kemije. Njeno područje proučavanja obuhvaća analizu ekspresije proteina, njihove lokalizacije, aktivnosti te identifikacije međusobne interakcije proteina. Primjer koji pobliže objašnjava ideju fotoklik-kemije je fotoliza diaril-tetrazola (slika 9). Pod utjecajem UV-zračenja diaril-tetrazol podliježe fotolizi pri čemu dolazi do oslobađanja dušika. Na taj način dolazi do formiranja dipola na međuproduktu koji spontano ulazi u 1,3-dipolarnu cikloadiciju s alkenima pri čemu nastaje pirazolinski cikloadukt.

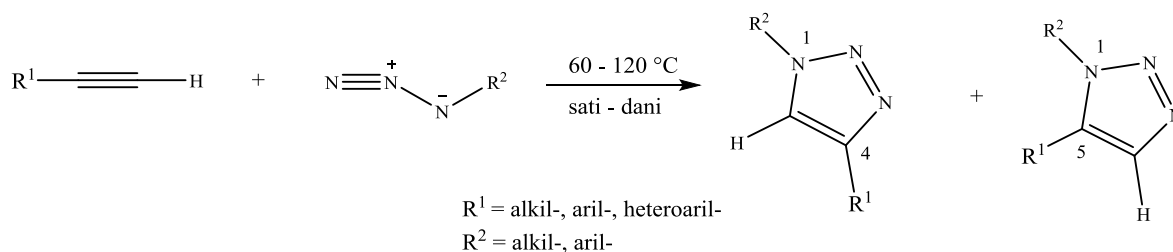


**Slika 9.** Shematski prikaz sinteze funkcionaliziranog pirazolina.  
(Prilagođeno prema ref. 36.)

#### 2.4.1. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

Ranije spomenuta CuAAC klik reakcija spada u skupinu Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije pri čemu reakcijom terminalnog alkina i alifatskog azida u prisutnosti bakra(I) nastaje 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol. Ideja reakcije jest selektivno pripajanje dvaju gradivnih blokova u visokom prinosu pri čemu su reakcijski uvjeti blagi do umjereni, a kao rezultat reakcije nastaje malo ili ništa nusprodukata.

Isprva se reakcija provodila uz dugotrajno zagrijavanje pri čemu su nastajala dva regioizomerna produkta, 1,4- i 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazol (slika 10). Kasnije je primijećeno kako prisutnost  $\text{Cu}^+$  iona omogućava cikloadiciju na sobnoj temperaturi pri čemu selektivno nastaju 1,4-disupstituirani triazoli koji zahtijevaju minimalnu obradu pri izolaciji i pročišćavanju.

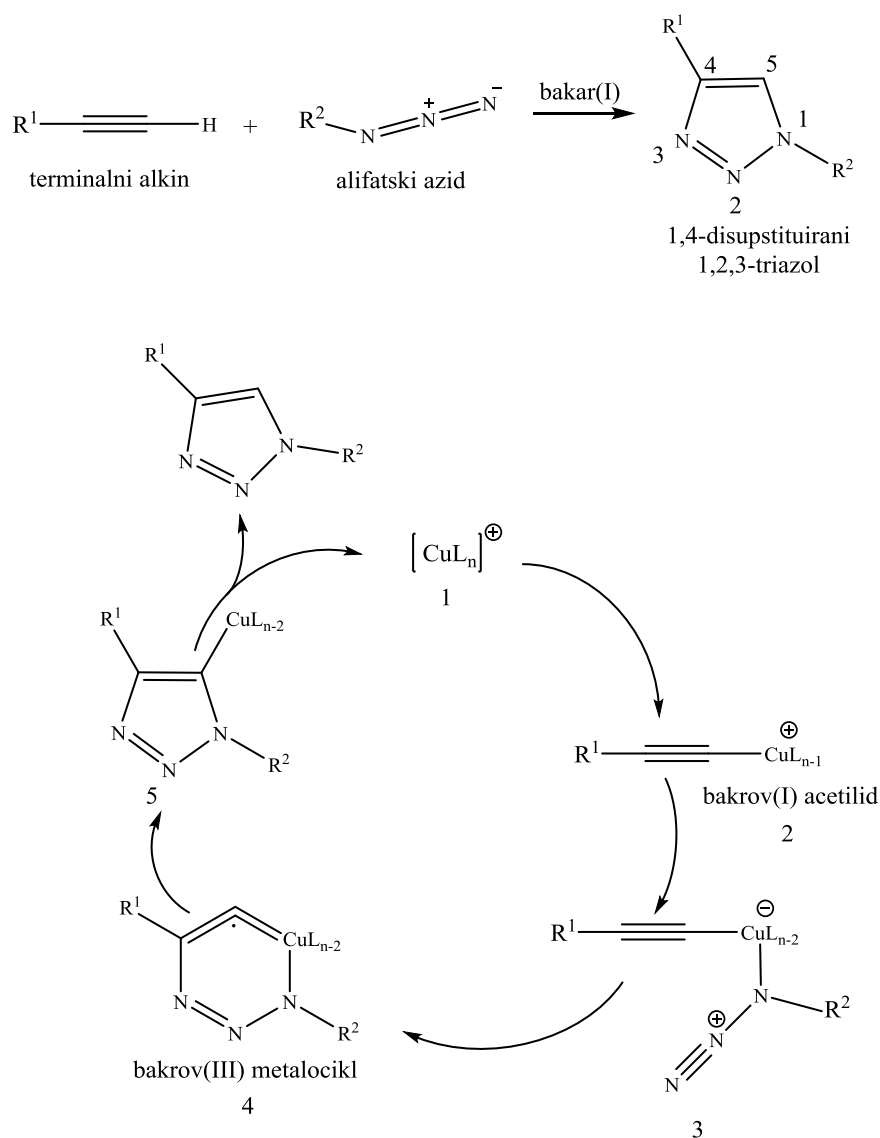


**Slika 10.** Shematski prikaz nastajanja regioizomera u nekataliziranoj Huisgenovoj 1,3-dipolarnoj cikloadiciji.  
(Prilagođeno prema ref. 37.)



Zanimljiv je podatak kako je reakcija katalizirana bakrovim(I) ionima  $10^7$  puta brža od one nekatalizirane. Dok je klasična 1,3-dipolarna cikloadicija organskog azida te dipolarofila reakcija koja se odvija u jednom koraku, CuAAC je reakcija gdje se bakar pojavljuje u strukturi međuprodukata. U prvom koraku mehanizma bakar koordiniranjem s alkinom tvori acetilid 2 (slika 11.). Sljedeći korak predstavlja vezanje azida na bakar pri čemu nastaje neobična vrsta bakar(III) metalocikl 4. Prema izračunu prvi korak manje je energijski zahtijevan u odnosu na bakrom nekataliziranu reakciju. Nastali međuprodukt iz šesteročlanog prelazi u peteročlani prsten 5, odnosno triazolilni derivat koji procesom protonolize rezultira nastajanjem 1,2,3-triazolnog produkta. Dodatne prednosti ovog tipa reakcija su stabilnost kako azida tako i terminalnog alkina koji stupa u reakciju što znači da su stabilni u različitim otapalima u širokom rasponu pH vrijednosti (5-12). Bakar se u 1,3-dipolarnoj cikloadiciji pokazao kao najbolji katalizator, što se pokazalo i u ovom diplomskom radu gdje je korišten bakar u obliku  $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})]_2$ . Osim bakra u oksidacijskom stanju +2, reakcije mogu biti katalizirane i s elementarnim bakrom te bakrom(I).<sup>36</sup> Osim direktnog dodavanja bakrove(I) soli, u reakcijsku smjesu moguće je provesti *in situ* redukciju bakrove(II) soli u bakrovu(I) sol, primjerice dodati  $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$  uz natrijev askorbat kao redukcijsko sredstvo. Razlog korištenja ove metode je njena niska cijena, reakcija se može odvijati u vodi te ne zahtijeva deoksigeniranu atmosferu. Dodatna metoda zasniva se na oksidiranju bakra uz pomoć amonijevi soli, ali ova metoda ima brojne nedostatke kao što su duže vrijeme provedbe reakcije, korištenje veće količine bakra, visoka cijena, kao i kiseli reakcijski uvjeti koji mogu naštetiti funkcijskim skupinama prisutnima u reaktantima.<sup>38</sup>

Razvojem raznih metoda uočeno je kako i zeoliti imaju niz prednosti pri provođenju ovog tipa reakcije. Zbog svoje poroznosti posjeduju veliku aktivnu površinu, stabilni su te selektivni. Pokazalo se da ista reakcija u prisutnosti zeolita rezultira boljim prinosom te višestrukim skraćivanjem vremena reakcije u odnosu na reakciju u prisutnosti CuCl kao katalizatora.<sup>39</sup>



**Slika 11.** Predloženi mehanizam CuAAC reakcije.  
(Prilagođeno prema ref. 36.)

### 2.4.2. Klik-kemija danas

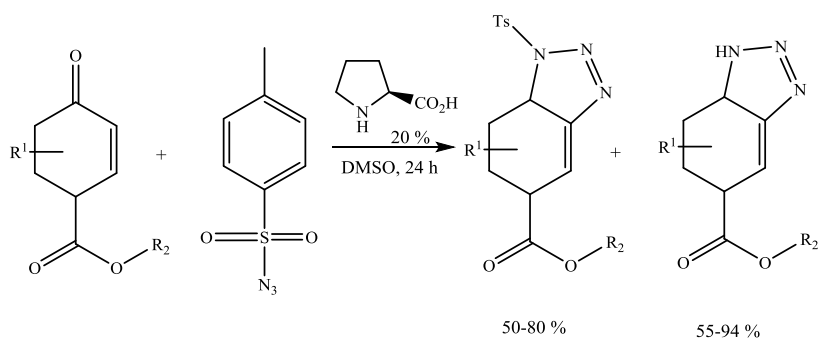
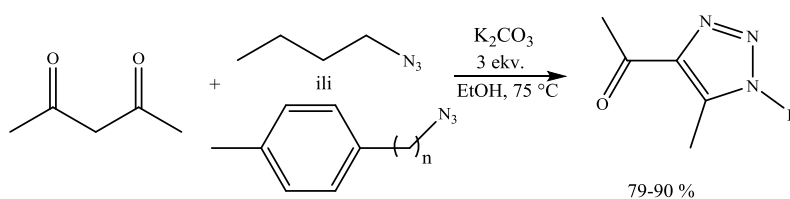
Peteročlani heterociklički prsteni koji u svojoj strukturi sadrže dušik, pokazali su se kao izvrstan motiv koji je prisutan u prirodnim spojevima te su kao takvi iskorišteni u različite svrhe poput pripreme farmaceutskih pripravaka i raznih drugih materijala. Najvažniji među njima su svakako 1,2,3 triazoli, čija je antibakterijska te antitumorska učinkovitost ispitana i u sklopu ovog diplomskog rada. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija pokazivala je slabu regioselektivnost sve do otkrića CuAAC pri čemu isključivo nastaju 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli u visokom prinosu. S druge strane 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazoli mogu se dobiti korištenjem rutenija kao katalizatora.<sup>40</sup>

Kako je osnova ovih reakcija primjena metala koji je kataliziraju, bilo je potrebno potražiti alternativne puteve u sintezi triazolnih derivata. Naime klik-kemija jedan je od snažnih alata u farmaceutskoj industriji, ali su se morali pronaći uvjeti gdje se neće koristiti metali ili njihove soli kao katalizatori zbog postizanja visoke čistoće farmaceutskih pripravaka i zbog mogućnosti njezine provedbe u fiziološkim uvjetima. Tako je razvijena metoda SPAAC (engl. *strain-promoted azide-alkyne cycloaddition*) u kojoj reagiraju ciklooktin i azid. Radi se o [3+2] cikloadiciji pri čemu se reakcija odvija u fiziološkim uvjetima bez prisutnosti katalizatora.<sup>41</sup>

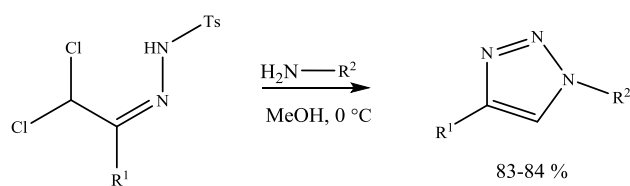
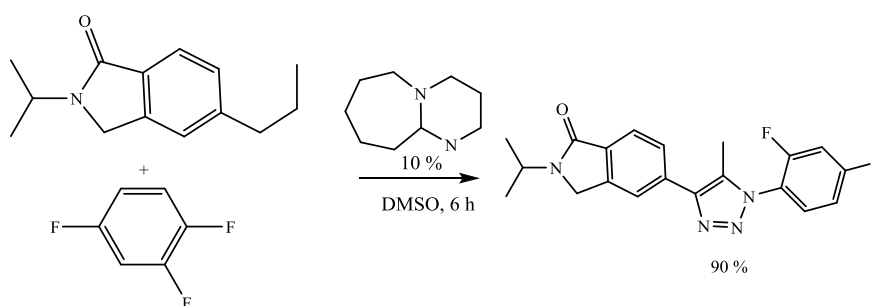
Danas se klik-kemija u svrhu primjene na biološkim sustavima okreće organski kataliziranim reakcijama bez prisutnosti metala kako bi se dobili 1,2,3-triazoli. Dosad razvijene metode mogu se podijeliti u nekoliko skupina (slika 12.)

1. Enaminom posredovana sinteza
2. Enolatom posredovana sinteza
3. Alternativne metode sinteze triazola
4. Primjena klik-reakcija za sintezu bioaktivnih spojeva

## 1. Enaminom posredovana sinteza (prolinom katalizirana sinteza NH-1,2,3-triazola)

2. Enolatom posredovana sinteza (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-katalizirana sinteza 4-acetil-5-metil-1,2,3-triazola)

## 3. Alternativne metode sinteze (aminom katalizirana sinteza 1,2,3-triazola iz tosilhidrazona)

4. Primjena klik-rekacija za sintezu bioaktivnih spojeva (organski katalizirana sinteza mGluR<sub>1</sub> antagonista)

Slika 12. Shematski prikaz novih metoda sinteze triazolnih derivata.  
(Prilagođeno prema ref. 42.)

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Materijali i metode

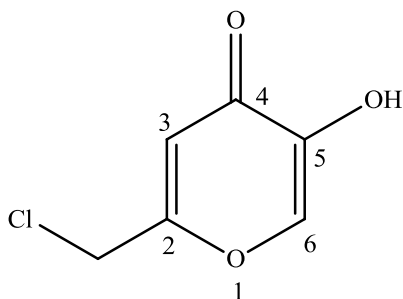
Prilikom provedbe eksperimentalnog dijela diplomskog rada korištene su komercijalno dostupne kemikalije: 3-hidroksi-2-metilpiran-4-on (maltol, *Sigma-Aldrich*), propargil-bromid (*Sigma-Aldrich*), acetonitril ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , *Sigma-Aldrich*), kalijev karbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , *Kemika*), 5-hidroksi-2-hidroksimetilpiran-4-on (kojična kiselina, *Sigma-Aldrich*), *p*-toluensulfonska kiselina (*p*-TsOH, *Merck*), klorovodična kiselina (HCl, *Sigma-Aldrich*), bezvodni natrijev sulfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , *Merck*), metanol (MeOH, *Fluka*), dietil-eter (*Merck*), aceton (*Sigma-Aldrich*), etil-acetat (EtOAc, *Fluka*), natrijev jodid (NaI, *Sigma-Aldrich*), *m*-nitroanilin (*Sigma-Aldrich*), *p*-nitroanilin (*Sigma-Aldrich*), natrijev nitrit ( $\text{NaNO}_2$ , *Sigma-Aldrich*), toluen (*Kemika*), natrijev azid ( $\text{NaN}_3$ , *Sigma-Aldrich*), diklormetan (DCM, *Lach-Ner*), heksan (*Kemika*), bakrov(II) acetat monohidrat ( $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})]_2$ , *Sigma-Aldrich*), bakrov(I) jodid (CuI, *Kemika*), *N,N*-diizopropiletilamin (DIPEA, *Sigma-Aldrich*), *N,N*-dimetilformamid (DMF, *Kemika*).

Sintetizirani spojevi pročišćavani su kromatografijom na koloni na silikagelu kao stacionarnoj fazi (0,063-200 mm, *Sigma-Aldrich*). Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijomna pločicama silikagela (60 F 254, 0,25 mm, *Fluka*) uz detekciju UV lampom ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), reverzibilnom adicijom joda te prskanjem s 10 % otopinom ninhidrina uz zagrijavanje. Za tankoslojnu kromatografiju korišteno je nekoliko sustava otapala kao što je naznačeno u tekstu.

Svi sintetizirani spojevi identificirani su spektroskopijom nuklearne magnetske rezonancije (NMR) te spektrometrijom masa (MS).  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektrisu snimljeni na instrumentu Bruker Avance III HD pri 400 MHz u deuteriranom dimetilsulfoksidu ( $\text{DMSO-}d_6$ ) i deuteriranom kloroformu ( $\text{CDCl}_3$ ). Kemijski pomaci izraženi su prema tetrametilsilanu ( $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ , TMS) kao unutarnjem standardu u ppm vrijednostima. Spektri masa snimljeni su na uređaju Agilent 6410 uz ionizaciju elektroraspršenjem (ESI).

### 3.2. Priprava klorkojične kiseline **1**

U okruglu tikvicu (50 ml) uronjenu u ledenu kupelj uz miješanje na magnetskoj miješalici doda se kojična kiselina (0,5 g; 3,52 mmol) i suhi etetr (3 ml). Postepeno, u atmosferi argona, u četiri obroka svakih 15 minuta u reakcijsku tikvicu doda se tionil-klorid (0,95 ml; 52,38 mmol) te se miješanje nastavi na sobnoj temperaturi 3 sata. Reakcija se prati tankoslojnom kromatografijom (dietil-eter) uz UV detekciju te reverzibilno vezanje joda. Nakon 3 sata u reakcijsku smjesu dodan je petroleter, a nastali produkt odfiltriran je preko sinter lijevka uz ispiranje istim otapalom. Nastali spoj **1** je prekrizaliziran iz metanola te dodatno pročišćen kolonskom kromatografijom (etil-acetat). Klorkojična kiselina **1** kristalizira u obliku bijelih igličastih kristala (0,43 g, 76 %; slika 13);  $R_f = 0,47$  (etil-acetat).



Slika 13. Strukturna formula spoja **1**.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 9,30 (s, 1H, OH); 8,12 (s, 1H, H-6); 6,57 (s, 1H, H-3); 4,65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 173,68 (C=O), 161,64 (C-5), 145,97 (C-2), 140,10 (C-6), 113,19 (C-3), 41,20 (CH<sub>2</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  161,1 [M+H<sup>+</sup>]

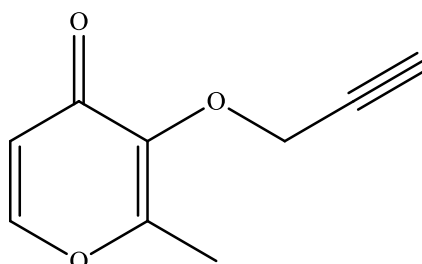
### 3.3. Propargiliranje hidroksipiran-4-ona

#### 3.3.1. Općeniti postupak propargiliranja

U okruglu tikvicu uz miješanje na magnetskoj miješalici doda se odgovarajući 3-hidroksipiran-4-on (maltol, kojična kiselina, klorkojična kiselina), suhi acetonitril i kalijev karbonat. Nakon kraćeg miješanja u reakcijsku smjesu se dokapa propargil-bromid te se reakcija nastavi miješati uz refluks otapala. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom uz detekciju parama joda. Po završetku reakcije, reakcijska se smjesa profiltrira preko sinter lijevka, talog ispere acetonitriлом, a matičnica upari do suha pri čemu je dobiven talog čistog produkta.

#### 3.3.1.1. 2-metil-3-(prop-2-in-1-iloksi)piran-4-on (2)

U tikvicu se dodaju maltol (0,5 g; 3,97 mmol), suhi acetonitril (15 ml), kalijev karbonat (0,82 g; 5,94 mmol) i propargil-bromid (541  $\mu$ l; 5,94 mmol). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom u etil-acetatu. Nakon 3 sata reakcijska smjesa je obrađena prema postupku opisanom u poglavlju 3.3.1. Dobiven je jantarno žuti talog spoja **2** (0,5 g, 93 %; slika 14);  $R_f = 0,50$  (etil-acetat).



Slika 14. Strukturna formula spoja **2**.

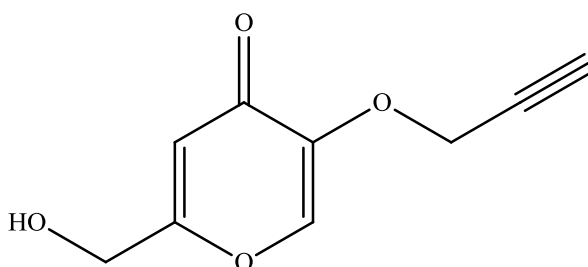
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 7,63 (d, 1H, H6,  $J = 5,66$  Hz); 6,34 (d, 1H, H5,  $J = 5,66$  Hz); 4,87 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 2,42$  Hz); 2,43 (t, 1H, CH,  $J = 2,42$  Hz); 2,38 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 174,67 (C=O), 160,68 (C-2), 153,62 (C-6), 142,81 (C-3), 117,10 (C-5), 78,99 (CH, propargil), 75,60 (C, propargil), 58,66 ( $\text{CH}_2$ ), 15,27 ( $\text{CH}_3$ ).

ESI-MS:  $m/z$  165,0 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]

3.3.1.2. 2-(hidroksimetil)-5-(prop-2-in-1-iloksi)piran-4-on (**3**)

U tikvicu se dodaju kojična kiselina (0,1 g; 0,7 mmol), suhi acetonitril (5 ml), kalijev karbonat (0,146 mg; 1,056 mmol), propargil-bromid (114  $\mu$ l; 1,056 mmol) i natrijev jodid (0,04 g; 0,28 mmol). Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v). Nakon 24 sata reakcijska je smjesa obrađena prema postupku opisanom u poglavlju 3.3.1. Smeđi talog spoja **3** dodatno je pročišćen kolonskom kromatografijom (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v). Dobiven je produkt **3** (0,1 g, 65 %; slika 15);  $R_f = 0,5$  (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v).

Slika 15. Strukturna formula spoja **3**.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 7,81 (s, 1H, C-6); 6,54 (s, 1H, C-3); 4,73 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 2,40$  Hz); 4,49 (d, 2H,  $J = \text{Hz}$ ); 2,57 (t, 1H, CH,  $J = 2,40$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  / ppm: 175,16 (C=O), 167,93 (C-2), 145,67 (C-5), 143,26 (C-6), 112,34 (C-3), 77,22 (C, propargil), 60,68 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 57,86 ( $\text{CH}_2$ , propargil).

**ESI-MS:**  $m/z$  181,0 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]



### 3.3.1.3. Pokušaj propargiliranja klorkojične kiseline 1

U okruglu tikvicu dodana je klorkojična kiselina (0,485 g; 3,02 mmol), kalijev karbonat (0,626 g; 4,53 mmol), suhi acetonitril (25 ml), natrijev jodid (0,04 g; 0,24 mmol) i propargilbromid (488  $\mu$ l; 4,53 mmol). Reakcija je zagrijavana uz refluks otapala 24 sata nakon čega je dodana dodatna količina propargil-bromida (244  $\mu$ l; 2,27 mmol). Zagrijavanje je nastavljeno sljedeća 24 sata kada je dodano još kalijeva karbonata (0,626 g; 4,53 mmol). Nakon ukupno 72 sata zagrijavanja reakcijska smjesa obrađena je prema postupku opisanom u poglavlju 3.3.1. Matičnica je uparena te su na dnu zaostali svijetložuti kristali spoja koji je pročišćen kromatografijom na koloni (etil-acetat). Izoliranom spoju (0,246 g, 41 %);  $R_f = 0,62$  (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v) snimljen je  $^1\text{H}$  NMR spektar koji nije odgovarao propargiliranoj klorkojičnoj kiselini.

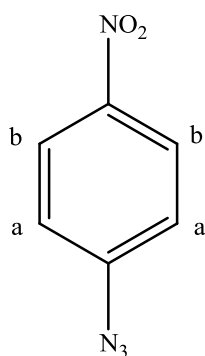
## 3.4. Priprava azida

### 3.4.1. Općeniti postupak priprave azida

U okruglu tikvicu u otopinu *p*-TsOH u vodi doda se odgovarajući anilinski derivat (3-nitroanilin ili 4-nitroanilin) te nakon kraćeg miješanja, postupno tijekom 5 minuta, bezvodni natrijev nitrit. Reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije prati se tankoslojnom kromatografijom (diklormetan / heksan 5 : 1, v/v). Konverzija polaznog spoja u sol potpuna je nakon 45 minuta kad se u reakcijsku smjesu oprezno doda natrijev azid. Reakcija se nastavi miješati na sobnoj temperaturi dodatnih 20-ak minuta, a nastali talog produkta profiltrira se preko sinter lijevka i ispere destiliranom vodom. Talog produkta sprema se u tamnu bočicu.

*3.4.1.1. 4-nitrofenilazid (4)*

U otopinu *p*-TsOH (2,48 g; 13,03 mmol) u vodi (13 ml) doda se 4-nitroanilin (0,2 g; 1,45 mmol) te bezvodni natrijev nitrit (0,9 g; 13,03 mmol). Nakon 40 minuta doda se natrijev azid (0,151 g; 2,32 mmol). Nakon dodatnih 20-tak minuta miješanja smjesa se obradi prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.1. Dobiven je žuti talog spoja **4** (0,102 g, 45%; slika 16);  $R_f = 0,54$  (diklormetan / heksan 5 : 1, *v/v*).



**Slika 16.** Strukturna formula spoja **4**.

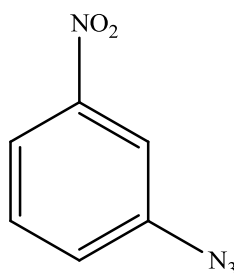
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 8,26-8,22 (m, 2H, H<sub>b</sub>); 7,36-7,32 (m, 2H, H<sub>a</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 146,57 (C-NO<sub>2</sub>); 143,94 (C-N<sub>3</sub>), 125,42 (C<sub>b</sub>, Ar); 119,98 (C<sub>a</sub>, Ar).

**ESI-MS:**  $m/z$  353,2 [ $2\times\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>

3.4.1.2. 3-nitrofenilazid (**5**)

U otopinu *p*-TsOH (2,48 g; 13,03 mmol) u vodi (13 ml) doda se 3-nitroanilin (0,2 g; 1,45 mmol) te bezvodni natrijev nitrit (0,9 g; 13,03 mmol). Nakon 40 minuta doda se natrijev azid (0,151 g; 2,32 mmol). Nakon dodatnih 20-tak minuta miješanja reakcijska smjesa se obradi prema postupku opisanom u poglavlju 3.4.1. Dobiven je žuti talog spoja **5** (0,122 g; 52 %; slika 17);  $R_f = 0,54$  (diklormetan / heksan 5 : 1, v/v).

Slika 17. Strukturna formula spoja **5**.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 8,02 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 8,12$  Hz,  $J = 1,28$  Hz); 7,85 (t, 1H, H-Ar,  $J = 2,05$  Hz); 7,69 (t, 1H, H-Ar,  $J = 8,11$  Hz); 7,60 (dd, 1H, H-Ar,  $J = 8,05$  Hz,  $J = 1,39$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 148,57 (C-NO<sub>2</sub>), 141,21 (C-N<sub>3</sub>), 131,16, 125,68, 119,57, 113,83 (4×CH, Ar).

ESI-MS:  $m/z$  353,2 [ $2\times\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>

### 3.5. Priprava triazola klik-reakcijama

#### 3.5.1. Općeniti postupak priprave triazola klik-reakcijama

Klik-reakcije provedene su na dva načina: metoda A i metoda B.

Metoda A:

U okrugloj tikvici u metanolu otopljeni su odgovarajući propargilirani produkti (spoj **2** ili spoj **3**) i azidi (spoj **4** ili spoj **5**) nakon čega je dodan  $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})]_2$ . Reakcijska smjesa miješa se 3,5 sata na magnetskoj miješalici uz zagrijavanje na uljnoj kupelji na 60 °C uz povratno hladilo. Napredovanje reakcije praćeno je tankoslojnom kromatografijom uz etil-acetat kao mobilnu fazu. Reakcijska smjesa profiltrirana je preko sinter lijevka pri čemu na lijevku zaostaje talog koji se ispire s hladnim metanolom te naknadno kromatografski pročisti (etil-acetat). Dobiveni spojevi isušeni su na zraku i spremljeni u tamne bočice.

Metoda B:

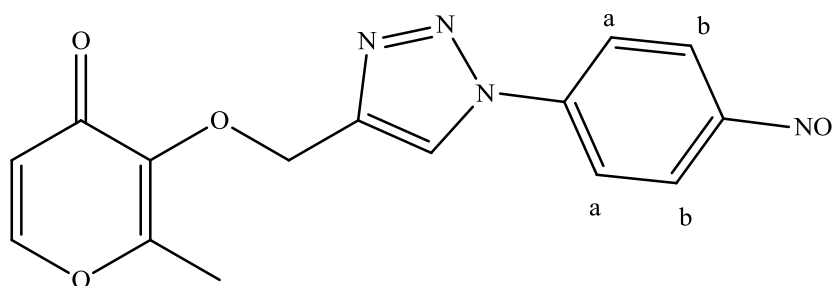
U smjesu bakrovog(I) jodida, *N,N*-diizopropiletilamina te octene kiseline koja je otopljena u diklormetanu dodani su odgovarajući propargilirani produkti (spoj **2** ili spoj **3**) i azidi (spoj **4** ili spoj **5**). Reakcija se provodi 3,5 sata na sobnoj temperaturi uz miješanje na magnetskoj miješalici. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom uz etil-acetat kao mobilnu fazu. Reakcijska smjesa obradi se na identičan način kao u metodi A, a talog se ispire hladnim diklormetanom. Nakon upraravanja otapala, produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom uz etil-acetat kao mobilnu bazu.

*3.5.1.1. 2-metil-3-(1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on 6 (metoda A)*

U tikvicu je dodan spoj **2** (0,93g; 0,57 mmol), spoj **4** (0,092 g; 0,57 mmol), metanol (9 ml) i bakrov(II) acetat monohidrat (5,64 mg; 0,028 mmol). Nakon 3,5 sata reakcijska smjesa obrađena je prema postupku opisanom u poglavlju 3.5.1. Dobiveni je bijeli talog spoja **6** (125 mg, 67 %; slika 18);  $R_f = 0,5$  (etil-acetat).

*3.5.1.2. 2-metil-3-(1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on 6 (metoda B)*

U tikvicu je dodan bakrov(I) jodid (1,92 mg; 0,01 mmol), diizopropiletilamin (8,8  $\mu$ l; 0,05 mmol), octena kiselina (3  $\mu$ l; 0,05 mmol), diklormetan (9 ml), spoj **4** (0,083 mg; 0,5 mmol) te spoj **2** (0,083 mg; 0,5 mmol). Nakon 3,5 sata reakcija je obrađena prema postupku opisanom u poglavlju 3.5.1. Dobiven je bijeli talog spoja **6** (115,7 mg, 62 %; slika 18);  $R_f = 0,5$  (etil-acetat).



**Slika 18.** Strukturna formula spoja **6**.

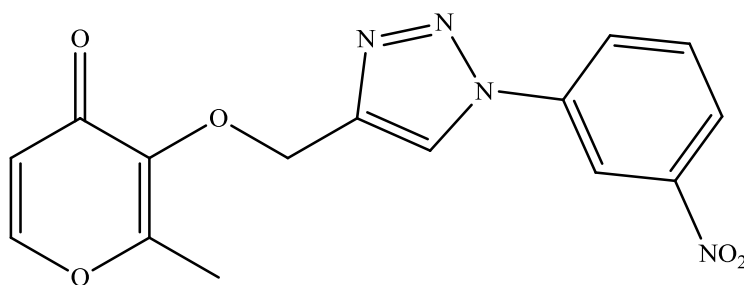
**$^1\text{H NMR}$**  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 9,14 (s, 1H, H-triazol); 8,46 (d, 2H, Hb,  $J = 8,97$  Hz); 8,25 (d, 2H, Ha,  $J = 8,97$  Hz); 8,07 (d, 2H, H6,  $J = 5,60$  Hz); 6,40 (d, 2H, H5,  $J = 5,61$  Hz); 5,25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 173,76 (C=O); 159,49 (C-NO<sub>2</sub>); 155,05 (C-6); 146,66, 144,41, 142,63, 140,67 (C-2, C-3, C-fenil, C-triazol); 125,49 (2 $\times$ Cb, Ar); 123,38 (CH, triazol); 120,55 (2 $\times$ Ca, Ar); 116,40 (C-5); 63,29 (CH<sub>2</sub>); 14,41 (CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  351,1 [M+Na]

3.5.1.3. 2-metil-3-(1-(3-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on **7** (metoda A)

Spoj **7** priređen je prema metodi A. U tikvicu je dodan spoj **2** (110,8 mg; 0,68 mmol), spoj **5** (110,7 mg; 0,68 mmol), metanol (11 ml) i  $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})]_2$  (2,69 mg; 0,014 mmol). Nakon 3,5 sata reakcijska smjesa obrađena je prema postupku opisanom u poglavlju 3.5.1. Produkt je pročišćen kromatografijom na koloni (etil-acetat) te je dobiven bijeli talog spoja **7** (150,6 mg, 68 %; slika 19);  $R_f = 0,3$  (etil-acetat).



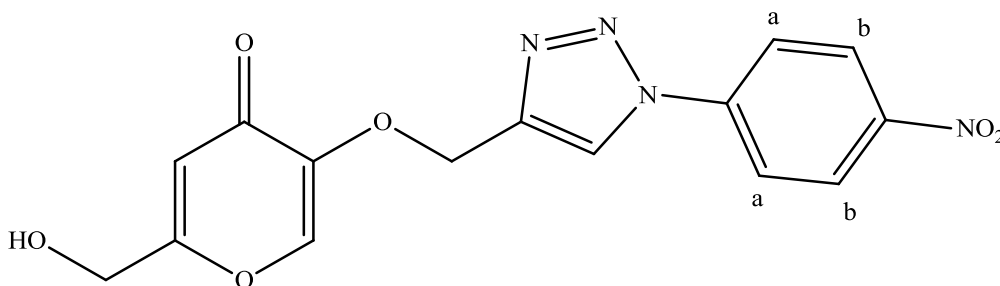
Slika 19. Strukturna formula spoja **7**.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 9,17 (s, 1H, H-triazol); 8,74 (s, 1H, H-Ar); 8,42 (d, 1H, H-Ar,  $J = 7,98$  Hz); 8,33 (d, 1H, H-Ar,  $J = 8,07$  Hz); 8,06 (d, 1H, H-6,  $J = 5,59$  Hz); 7,90 (t, 1H, H-Ar,  $J = 8,20$  Hz); 6,39 (d, 1H, H-5,  $J = 5,59$  Hz); 5,24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 173,77 (C=O); 159,52 (C- $\text{NO}_2$ ); 155,04 (C-6); 148,45, 144,19, 142,61, 137,01 (C2, C3, C-fenil, C-triazol); 131,47, 125,98, 123,42, 123,08, 116,4, 114,69 (4 $\times$ CH-Ar, C-5, CH-triazol); 63,30 ( $\text{CH}_2$ ); 140,41 ( $\text{CH}_3$ ).

**ESI-MS:**  $m/z$  351,1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

3.5.1.4. 2-hidroksimetil-5-(1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on **8** (metoda A)  
Spoj **8** priređen je prema metodi A. U tikvicu je dodan spoj **3** (82,3 mg; 0,46 mmol), spoj **4** (75 mg; 0,46 mmol), metanol (7,5 ml) te bakrov(II) acetat monohidrat (4,6 mg, 0,46 mmol). Nakon 24 sata reakcijska smjesa obrađena je prema postupku opisanom u poglavlju 3.5.1. Dobiven je žuti talog spoja **8** (75 mg, 53 %; slika 20);  $R_f = 0,69$  (etil-acetat).



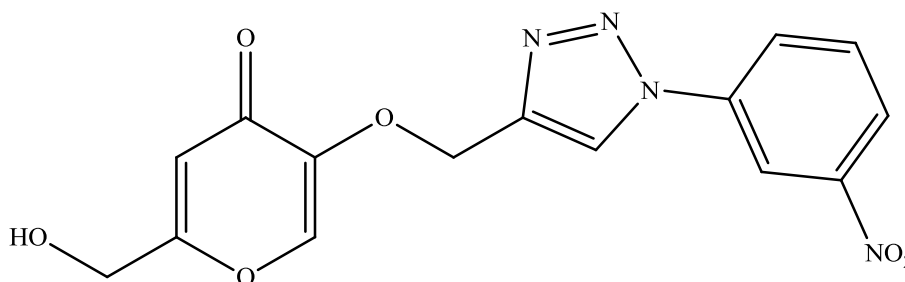
Slika 20. Strukturna formula spoja **8**.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 9,16 (s, 1H, H-triazol); 8,46 (d, 2H, H<sub>b</sub>,  $J = 5,80$  Hz); 8,26 (br s, 3H, H<sub>a</sub>, H<sub>6</sub>); 6,35 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 5,70 (s, 1H, OH); 5,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 4,31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 173,08 (C=O); 168,14 (C-NO<sub>2</sub>); 146,72, 146,05, 143,69, 140,66 (C-2, C-5, C-fenil, C-triazol); 141,94 (C-6); 125,49 (2×CH<sub>b</sub>, Ar); 123,61 (CH, triazol); 120,66 (2×CH<sub>a</sub>, Ar); 111,25 (C-3); 61,98 (CH<sub>2</sub>OH); 59,22 (CH<sub>2</sub>O).

**ESI-MS:**  $m/z$  367,0 [M+Na]<sup>+</sup>

3.5.1.5. 2-hidroksimetil-5-(1-(3-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on **9** (metoda A)  
U tikvicu je dodan spoj **3** (80,8 mg; 0,49 mmol), spoj **4** (79,7 mg; 49 mmol), metanol (9 ml), te bakrov(II) acetat monohidrat (4,85 mg; 0,49 mmol). Nakon 24 sata reakcija je obrađena prema postupku opisanom u poglavlju 3.5.1. Dobiven je žuti talog spoja **9** (154,3 mg, 86 %; slika 21);  $R_f = 0,39$  (etil-acetat).



Slika 21. Strukturna formula spoja **9**.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 9,19 (s, 1H, H-triazol); 8,75 (s, 1H, H-6); 8,43 (d, 1H, H-Ar,  $J = 7,32$  Hz); 8,34 (d, 1H, H-Ar,  $J = 7,44$  Hz); 8,27 (s, 1H, H-Ar); 7,93-7-89 (m, 1H, H-Ar); 6,35 (s, 1H, H-3); 5,70 (br s, 1H, OH); 5,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,31 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OH,  $J = 4,91$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 173,08 (C=O); 168,11 (C-NO<sub>2</sub>); 148,43, 146,04, 143,46, 137,00 (C-2, C-5, C-fenil, C-triazol); 141,90 (C-6); 131,47, 126,12, 123,46, 123,15, 114,82, 111,24 (4×CH-Ar, C-3, CH-triazol); 62,00 (CH<sub>2</sub>OH); 59,21 (CH<sub>2</sub>O).

**ESI-MS:**  $m/z$  367,2 [M+Na]<sup>+</sup>



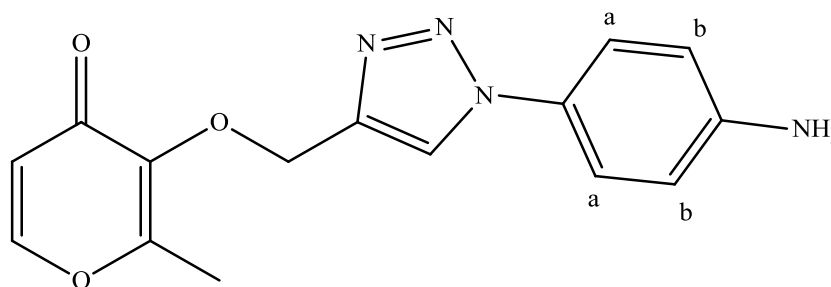
### 3.6. Redukcija nitro-skupine spojeva 6-9 u amino-skupinu uz dodatak Raney-nikla

#### 3.6.1. Općeniti postupak redukcije

Reakcije se provode 24 sata na temperaturi od 60 °C na uljnoj kupelji. U okruglu tikvicu uz miješanje na magnetskoj miješalici i povratno hladilo dodaje se odgovarajući spoj (6-9) koji se otopi u metanolu. U tikvicu se zatim oprezno dodaje 25 % vodena otopina hidrazin hidrata i suspenzija Raney-nikla. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (etil-acetat / metanol 5:1, v/v) uz detekciju ninhidrinom. Po završetku reakcije, reakcijska smjesa se profiltrira preko običnog lijevka i filter papira, a matičnica upari do suha nakon čega zaostaje talog. Naknadno se provodi pročišćavanje dobivenih produkata kolonskom kromatografijom (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v).

#### 3.6.1.1. 3-(1-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-metilpiran-4-on **10**

U tikvicu je dodan spoj **6** (50 mg; 0,15 mmol), 25 % vodena otopina hidrazin hidrata (151 µl; 0,76 mmol), metanol (3 ml) te vodena suspenzija Raney-nikla (123 µl). Nakon 24 sata reakcijska smjesa obradi se prema postupku opisanom u poglavlju 3.6.1. Dobiven je bijeli talog spoja **10** (42 mg, 93 %; slika 22);  $R_f = 0,44$  (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v).



Slika 22. Strukturna formula spoja **10**.

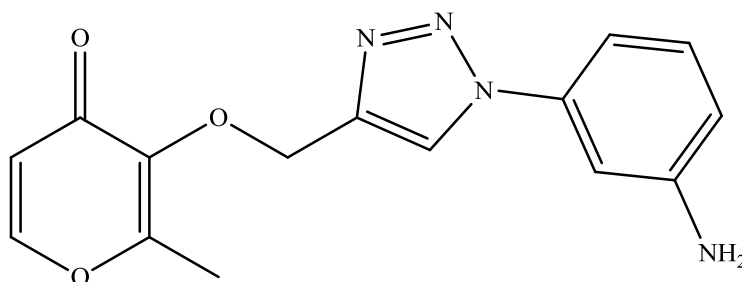
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 8,60 (s, 1H, H-triazol); 8,05 (d, 2H, H6,  $J = 5,65$  Hz); 7,48-7,45 (m, 2H, Ha,); 6,68-6,66 (m, 2H, Hb); 6,38 (d, 2H, H5,  $J = 5,65$  Hz); 5,50 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5,17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 173,84 (C=O); 159,49 (C-NH<sub>2</sub>); 155,00 (C-6); 149,34, 143,12, 142,71, 125,73 (C-2, C-3, C-fenil, C-triazol); 122,40 (CH, triazol); 121,51 (2×Ca, Ar); 116,39 (C-5); 113,69 (2×Cb, Ar); 63,56 (CH<sub>2</sub>); 14,39 (CH<sub>3</sub>).

ESI-MS:  $m/z$  321,1 [M+Na]<sup>+</sup>

**3.6.1.2. 3-(1-(3-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-metilpiran-4-on **11****

U tikvicu je dodan spoj **7** (40 mg; 0,12 mmol), 25 % vodena otopina hidrazin hidrata (121  $\mu$ l; 0,61 mmol), metanol (2 ml) te vodena suspenzija Raney-nikla (121  $\mu$ l). Nakon 24h reakcijska smjesa se obradi prema postupku opisanom u poglavlju 3.6.1. Dobiven je bijeli talog spoja **11** (31 mg, 86 %; slika 23);  $R_f = 0,41$  (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v).



**Slika 23.** Strukturna formula spoja **11**.

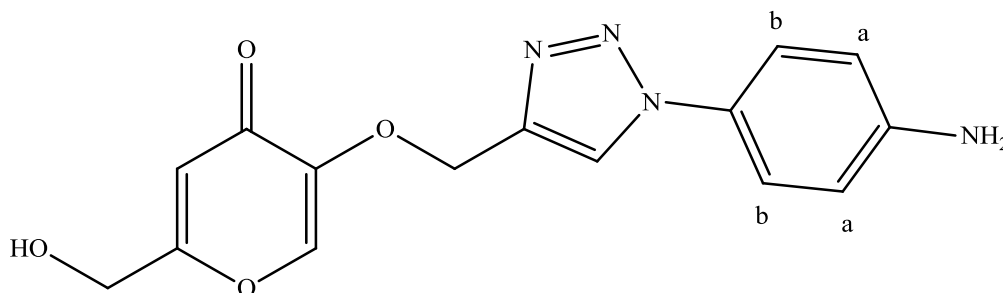
**$^1\text{H NMR}$**  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 8,72 (s, 1H, H-triazol); 8,05 (d, 1H, H6,  $J = 5,65$  Hz); 7,18 (t 1H, H-Ar,  $J = 7,95$  Hz); 7,07 (t, 1H, H-Ar,  $J = 2,11$  Hz); 6,92-6,89 (m, 1H, H-Ar); 6,66-6,63 (m, 1H, H-Ar); 6,38 (d, 1H, H5,  $J = 5,65$  Hz); 5,54 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5,19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 173,84 (C=O); 159,50 (C-NH<sub>2</sub>); 155,03 (C-6); 150,02, 143,45, 142,68, 137,29 (C-2, C-3, C-fenil, C-triazol); 130,08, 122,72, 116,40, 113,90, 106,80, 104,82 (4 $\times$ CH-Ar, CH-triazol, C-5); 63,47 (CH<sub>2</sub>); 14,38 (CH<sub>3</sub>).

**ESI-MS:**  $m/z$  321,1 [M+Na]<sup>+</sup>

3.6.1.3. 5-(1-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-hidroksimetilpiran-4-on **12**

U tikvicu je dodan spoj **9** (50 mg; 0,15 mmol), 25 % vodena otopina hidrazin hidrata (143  $\mu$ l; 0,73 mmol), metanol (3 ml) te vodena suspenzija Raney-nikla (117  $\mu$ l). Nakon 24 h reakcijska smjesa obradi se prema postupku opisanom u poglavlju 3.6.1. Dobiven je svijetlo žuti talog spoja **12** (35,5 mg; 78 %; slika 24);  $R_f = 0,31$  (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v).



Slika 24. Strukturna formula spoja **12**.

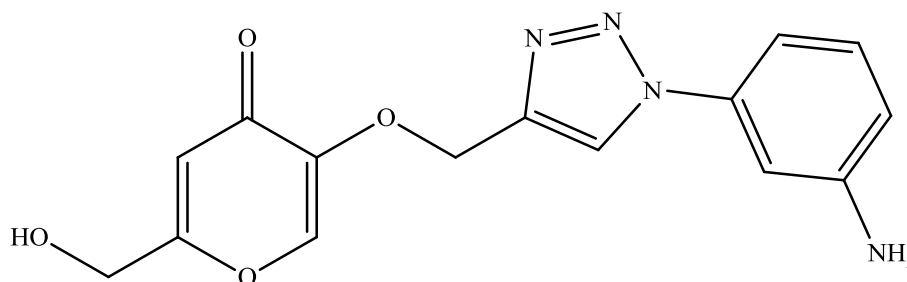
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 8,66 (s, 1H, H-triazol); 8,26 (s, 1H, H6); 7,48 (d, 2H, H<sub>b</sub>,  $J = 8,73$  Hz); 6,67 (d, 2H, H<sub>a</sub>,  $J = 8,76$  Hz); 6,33 (s, 1H, H3); 5,70 (t, 1H, OH,  $J = 6,10$  Hz); 5,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O); 4,31 (d, 2H, CH<sub>2</sub>OH,  $J = 5,92$  Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 173,10 (C=O); 168,08 (C-NH<sub>2</sub>); 149,40, 146,18, 142,34, 125,70 (C-2, C-5, C-fenil, C-triazol); 141,50 (C-6); 122,67 (CH, triazol); 121,61 (2 $\times$ CH, Ar); 113,71 (2 $\times$ CH, Ar); 111,20 (C-3); 62,10 (CH<sub>2</sub>OH); 59,24 (CH<sub>2</sub>O).

ESI-MS:  $m/z$  337,1 [M+Na]<sup>+</sup>

**3.6.1.4. 5-(1-(3-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-hidroksimetilpiran-4-on **13****

U tikvicu je dodan spoj **9** (50 mg; 0,15 mmol), 25 % vodena otopina hidrazin hidrata (143  $\mu$ l; 0,73 mmol), metanol (3 ml) te vodena suspenzija Raney-nikla (117  $\mu$ l). Nakon 24 sata reakcijska smjesa obradi se prema postupku opisanom u poglavlju 3.6.1. Dobiven je svijetlo žuti talog spoja **13** (33,5 mg, 73 %; slika 25);  $R_f = 0,43$  (etil-acetat / metanol 5 : 1, v/v).



**Slika 25.** Strukturna formula spoja **13**.

**$^1\text{H NMR}$**  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 8,77 (s, 1H, H-triazol); 8,26 (s, 1H, H6); 7,19 (t, 1H, H-Ar,  $J = 8,01$  Hz); 7,08 (t, 1H, H-Ar,  $J = 2,09$  Hz); 6,94-6,91 (m, 1H, H-Ar); 6,66-6,64 (m, 1H, H-Ar); 6,34 (s, 1H, H3); 5,71 (br s, 1H, OH); 5,54 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 5,09 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,31 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $J = 2,82$  Hz).

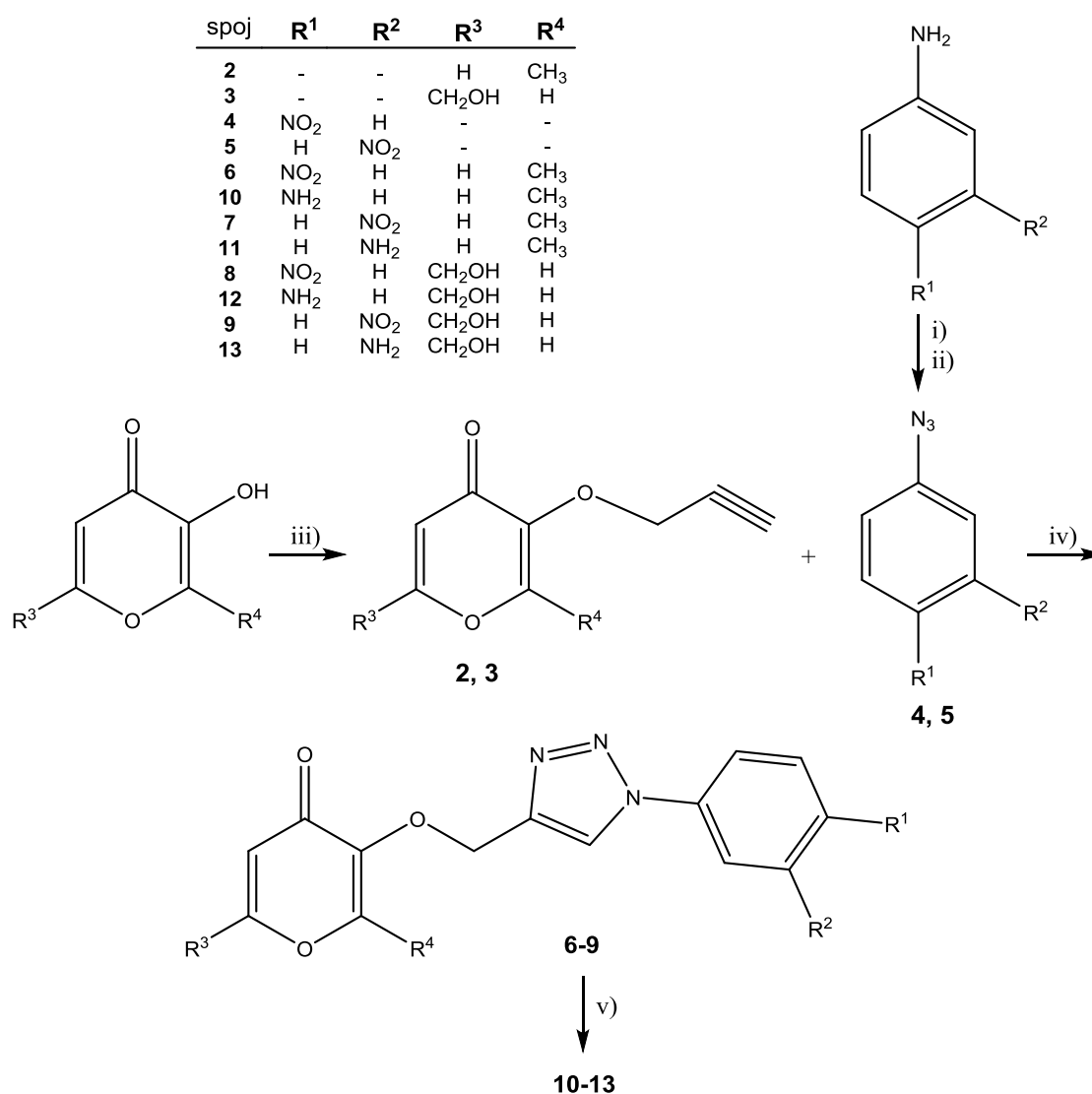
**$^{13}\text{C NMR}$**  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  / ppm: 178,67 (C=O); 173,68 (C- $\text{NH}_2$ ); 155,59, 151,72, 148,26, 142,84 (C-2, C-5, C-fenil, C-triazol); 147,19 (C-6); 135,66, 128,49, 119,53, 116,76, 112,41, 110,43 (4 $\times$ CH-Ar, C-3, CH-triazol); 67,61 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 64,81 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ).

**ESI-MS:**  $m/z$  337,1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Uvod

U svrhu povećanja biološkog učinka odabranih hidroksipiran-4-ona, maltola i kojične kiseline, u sklopu ovog diplomskog rada po prvi puta ovisu spojevi strukturno modificirani popularnom klik-reakcijom, odnosno reakcijom Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije kojom iz terminalnog alkina i azida regioselektivno nastaje 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni prsten.<sup>6,7</sup> Pristup sintezi je konvergentan što znači da se najprije trebalo pripremiti terminalne alkine i azide, prekursore za klik-reakciju (slika 26). Terminalni alkini **2** i **3** pripremljeni su propargiliranjem maltola i kojične kiseline u uvjetima Williamsonove sinteze etera u prisutnosti baze, dok su aromatski azidi **4** i **5** pripremljeni iz *para*- i *meta*-nitroanilina reakcijom nukleofilne aromatske supstitucije aril-kationskim mehanizmom preko odgovarajuće diazonijeve soli. Klik-reakcije pripremljenih alkina i azida provedene su u prisutnosti  $[\text{Cu}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})]_2$  kao katalizatora pri čemu su dobivena četiri nitro-derivata, spojevi **6-9**. Iz nitro-triazola **6-9** naknadnom redukcijom s Raney-niklom pripremljeni su analogni amino-derivati **10-13**. Pripremljenim triazolnim derivatima **6-13** ispitan je *in vitro* antitumorski i antibakterijski učinak.

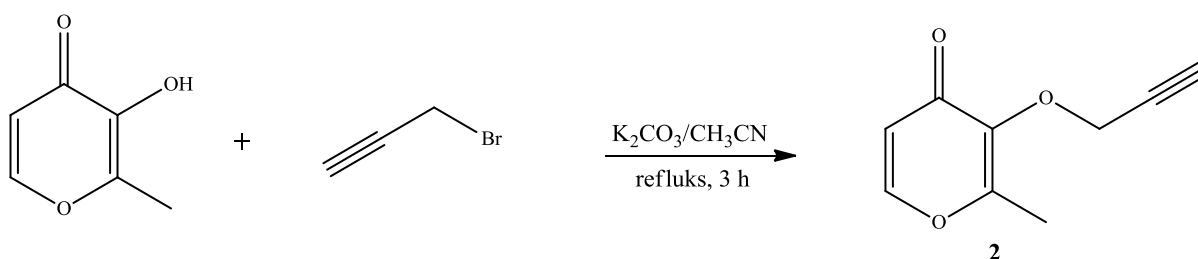


**Slika 26.** Shematski prikaz sinteze triazolnih derivata **6-13** provedenih u sklopu ovog diplomskog rada:

- i) NaNO<sub>2</sub>, *p*-TsOH, H<sub>2</sub>O, 45 min ii) NaN<sub>3</sub>, 20 min; iii) HC≡CCH<sub>2</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, suhi CH<sub>3</sub>CN, Δ, (**4**) 3 h ili (**5**) 24 h;  
 iv) [Cu(OAc)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)]<sub>2</sub>, MeOH, 3,5 h, 60 °C; v) Ra-Ni, H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>×H<sub>2</sub>O, MeOH, Δ, 24 h.

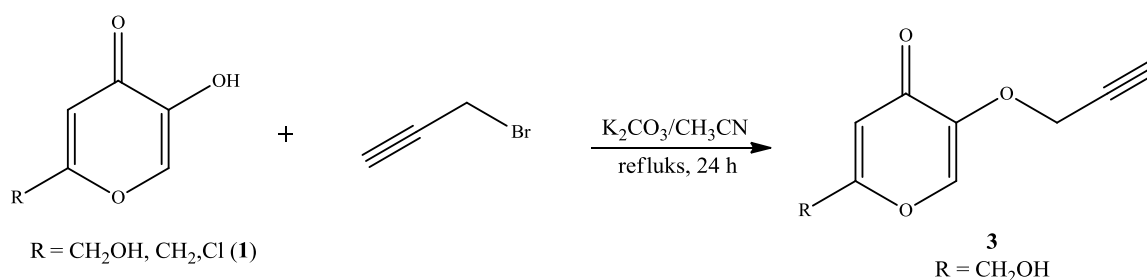
## 4.2. Priprava propargiliranih hidroksipiran-4-ona 2 i 3

Odabrani hidroksipiran-4-onski polazni spojevi, maltol i kojična kiselina, prevedeni su u alkine potrebne za klik-reakciju postupkom Williamsonove sinteze etera s propargil-bromidom uz dodatak kalijeva karbonata kao baze. Reakcije su provedene u suhom acetonitrilu uz refluks otapala. Reakcijom maltola s propargil-bromidom dobiven je spoj **2** (93 %, slika 27) koji je bez daljnjeg pročišćavanja korišten u klik-reakcijama s odgovarajućim azidima.



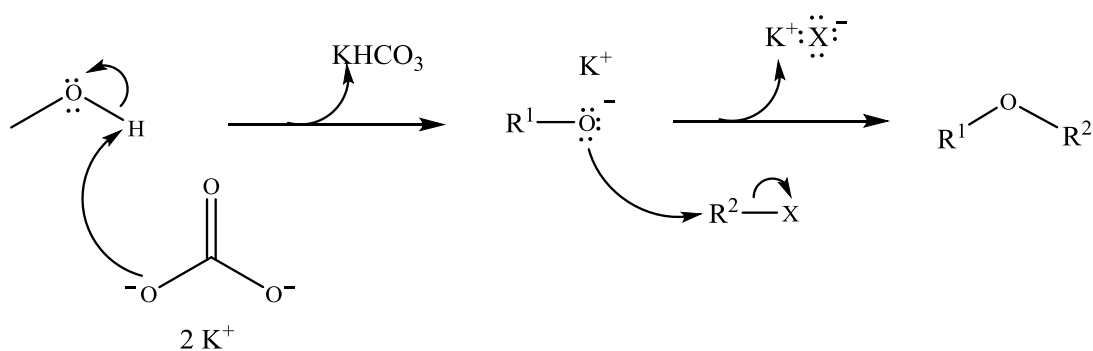
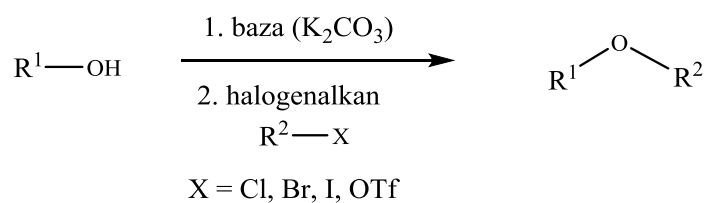
**Slika 27.** Shematski prikaz priprave spoja **2** reakcijom propargiliranja maltola.

Reakcijom kojične kiseline s propargil-bromidom došlo je do regioselektivnog nastajanja monopropargiliranog produkta **3** (65 %, slika 28). Naime, u strukturi kojične kiseline prisutne su dvije hidroksilne skupine različite kiselosti te je odabirom kalijeva karbonata kao baze došlo do reakcije samo kiselije OH-skupine vezane na položaj 5 piranonskog prstena, što nam je i bio cilj. Reakcija je zagrijavana preko noći, a produkt je bilo potrebno kromatografski pročistiti prije korištenja u klik-reakciji.



**Slika 28.** Shematski prikaz priprave spoja **3** propargiliranjem kojične kiseline i pokušaj propargiliranja klorkojične kiseline.

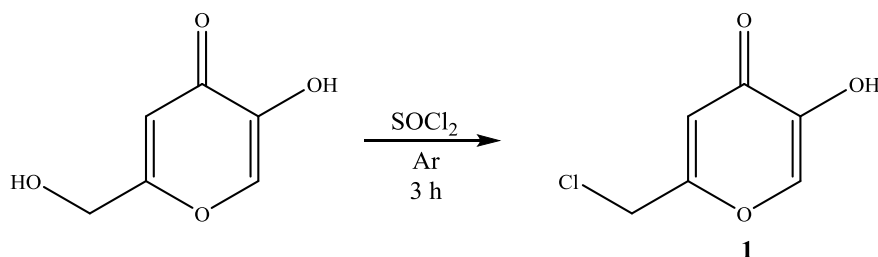
Williamsonova sinteza etera ireverzibilni je način pripreve etera koji se odvija dobro poznatim mehanizmom nukleofilne supstitucije (slika 29). U ovoj  $S_N2$  reakciji alkohola i halogenalkana nukleofil, alkoksid nastao djelovanjem baze na hidroksilnu skupinu alkohola, napada ugljikov atom molekule halogenalkana na kojeg je vezan atom halogena kao dobra izlazna skupina.



Slika 29. Shematski prikaz Williamsonove sinteze etera<sup>43,44</sup>.



Osim maltola i kojične kiseline kao treći hidroksipiran-4-onski polazni spoj uspješno je pripravljena klorkojična kiselina<sup>45</sup> **1** (76 %). Klorkojična kiselina **1** dobivena je reakcijom kojične kiseline s tionil-kloridom u atmosferi argona pri čemu dolazi do supstitucije primarne hidroksilne skupine klorom (slika 30). Za vrijeme dodavanja tionil-klorida reakcijska smjesa hlađena je na ledu, a zatim je miješanje nastavljeno na sobnoj temperaturi 3 sata.

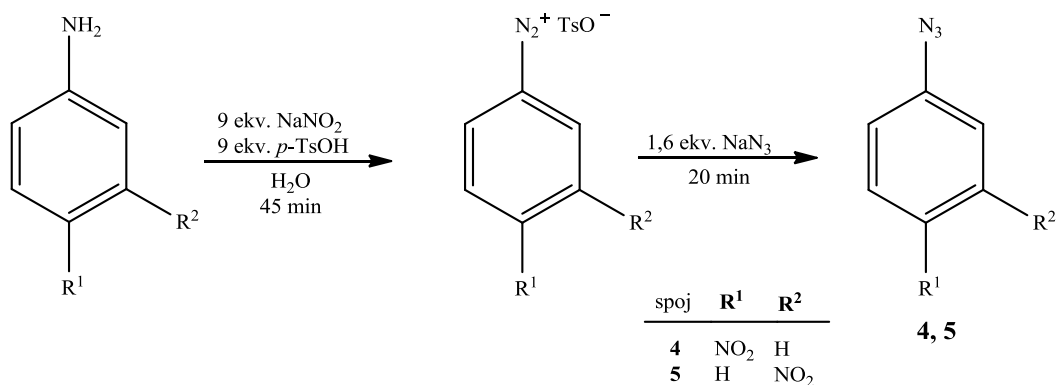


Slika 30. Shematski prikaz priprave spoja **1**.

Kao što je prikazano na slici 28, propargiliranje klorkojične kiseline nije uspješno provedeno te nije dobiven treći alkinski derivat za klik-reakciju. Razloge nenastajanja željenog produkta potrebno je dodatno istražiti te optimirati uvjete ove reakcije.

### 4.3. Priprava *para*- i *meta*-nitrofenilazida

Postupak priprave aromatskih azida **4** i **5** zasnivao se na reakciji nukleofilne aromatske supstitucije koja se odvija aril-kationskim mehanizmom preko diazonijeve soli kao međuprodukta. Kao polazni anilinski derivati korišteni su *para*-nitroanilin i *meta*-nitroanilin iz kojih su najprije u prisutnosti natrijeva nitrita i *para*-toluensulfonske kiseline dobivene aril-diazonijeve soli, konkretno tosilati, nakon čega je uslijedila supstitucija s natrijevim azidom praćena izlaskom dušika. Reakcija se provodi bez izolacije međuprodukata aril-diazonijevih soli (tzv. *one pot reaction*), što je skraćuje i olakšava izolaciju, a dodatna prednost je ta što se odvija na sobnoj temperaturi i u vodi kao otapalu. Pripravu spojeva **4** i **5** ipak treba provoditi oprezno zbog burne reakcije azida i aril-diazonijeve soli pri kojoj može doći do nastanka eksplozivne azidovodične kiseline HN<sub>3</sub>. Na slici 31 shematski je prikazana priprava spojeva **4** i **5**.

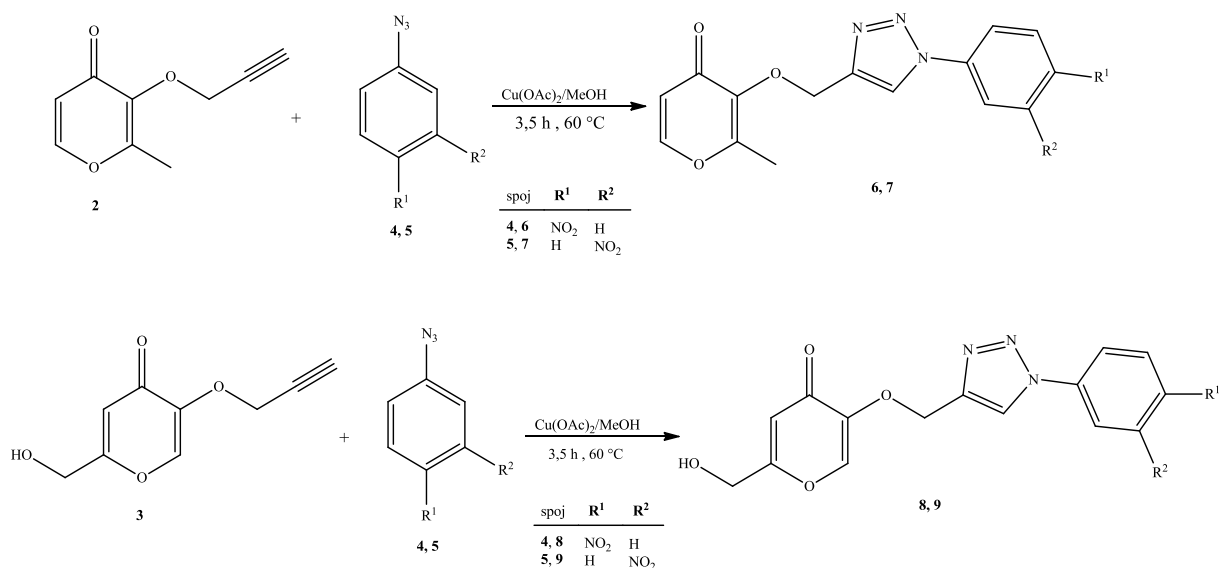


**Slika 31.** Shematski prikaz priprave azida **4** i **5** iz odgovarajućih anilina.

Azidi **4** i **5** pripremljeni su u zadovoljavajućem prinosu (**4** 45 %; **5** 52 %) te su korišteni u klik-reakcijama bez daljnjeg pročišćavanja. Na ovaj se način iz odgovarajućih anilina uspješno mogu dobiti različito supstituirani aromatski azidi.<sup>46</sup>

#### 4.4. Priprava 1,2,3-triazola klik reakcijom

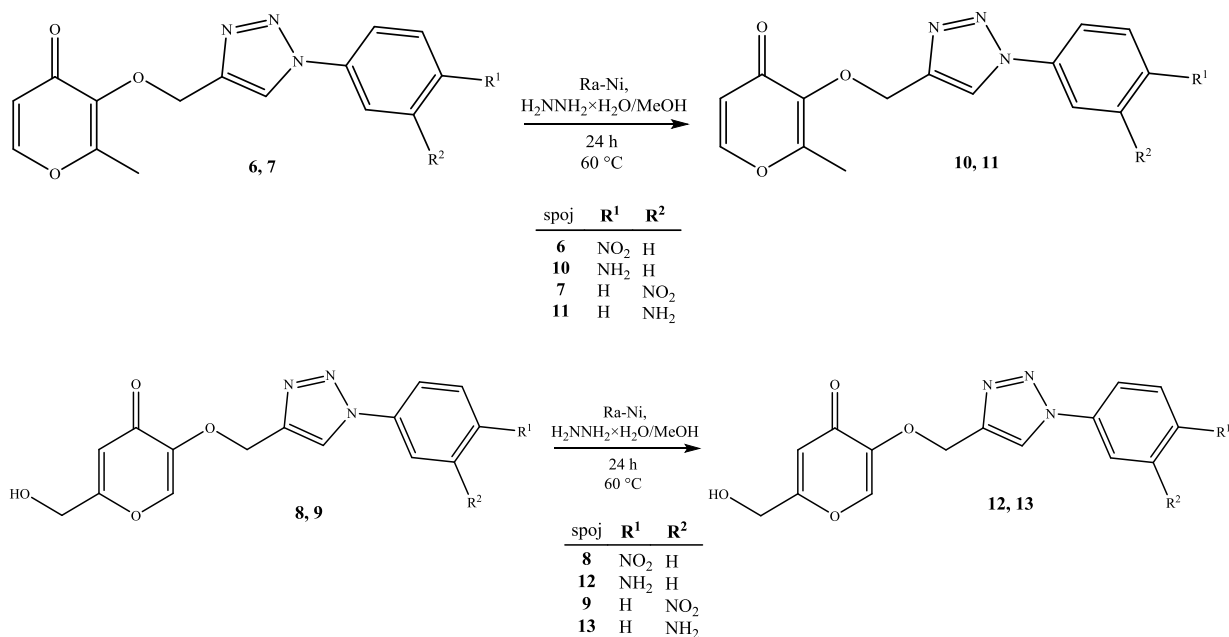
Provedene su ukupno četiri klik-reakcije kod kojih su terminalni alkini **2** i **3** reagirali s aromatskim azidima **4** i **5**. Sve provedene reakcije rezultirale su nastankom željenih spojeva **6-9** (slika 32). Kod priprave spoja **6** ispitane su reakcije u prisutnosti Cu(AcO)<sub>2</sub> (metoda A)<sup>47</sup> i bakrova(I) jodida (metoda B)<sup>45</sup> kao katalizatora. Prinos spoja **6** u oba je slučaja bio sličan (metoda A: 67 %; metoda B: 62 %), no prednost kod priprave ostalih triazola **7-9** dana je metodi A koja nije zahtijevala korištenje aminske baze *N,N*-diizopropiletilamina (DIPEA) i octene kiseline. Osim toga, obrada reakcijskih smjesa kod metode A bila je vrlo jednostavna jer su se nastali triazoli taložili iz reakcijskih smjesa te su izolirani filtriranjem preko sinter lijevka uz ispiranje s nekoliko obroka hladnog metanola. Radi postizanja visoke čistoće spojeva potrebne za biološko testiranje pripremljeni nitro-triazoli **6-9** naknadno su pročišćeni kolonskom kromatografijom.



Slika 32. Shematski prikaz priprave spojeva 6-9 klik-reakcijama.

#### 4.5. Redukcija nitro-skupina triazola 6-9 s Raney-niklom

Nakon provedenih klik-reakcija, ideja je bila reducirati nitro-skupine triazolnih derivata **6-9** koje su se nalazile u *para* i *meta* položaju fenilnog supstituenta na dušikovom atomu triazolnog prstena i pri tome dobiti četiri nova triazolna derivata s amino-skupinom, spojeve **10-13** (slika 33). Za redukciju je korištena vodena suspenzija Raney-nikla uz hidrazin hidrat, a reakcijske smjese su miješane 24 sata uz refluks metanola kao otapala. Tijek reakcije bilo je jednostavno pratiti tankoslojnom kromatografijom uz detekciju ninhidrinom pri čemu reakcija ninhidrina s primarnom amino-skupinom rezultira pojavom ružičaste boje na pločici za tankoslojnu kromatografiju. Jednostavnom izolacijom dobivena su četiri nova spoja **10-13** u čvrstom agregacijskom stanju koja su radi postizanja visoke čistoće dodatno pročišćena kolonskom kromatografijom. Prinosi nakon kromatografskog pročišćavanja bili su vrlo zadovoljavajući, redom: (**10**, 93 %; **11**, 86 %; **12**, 78 %; **13**, 73 %). Cilj redukcije bio je usporediti kako promjena elektronskog karaktera supstituenta na fenilnoj podjedinici iz elektron-odvlačeće nitro-skupine u elektron-donirajuću amino-skupinu utječe na biološki učinak pripremljenih spojeva.



Slika 33. Shematski prikaz pripreve spojeva 10-13 redukcijom spojeva 6-9.

#### 4.6. Biološki učinak triazolnih derivata 6-13

Triazolnim derivatima, pripravljenima u ovome radu, ispitan je *in vitro* antitumorski i antibakterijski učinak.

Antitumorski učinak ispitan je na staničnim linijama karcinoma debelog crijeva (HTC116), dojke (MCF7), pluća (NCI-H460), gušterače (PANC-1) i leukemije (THP-1). Kao kontrolne stanice korištene su normalne stanice humanih fibroblasta pluća (NHLF). Dobiveni rezultati izraženi kao IC<sub>50</sub> vrijednosti u jedinicama množinske koncentracije, u našem slučaju u  $\mu\text{mol}/\text{dm}^3$  ( $\mu\text{M}$ ), prikazani su u tablici 1. Dva ispitana spoja, LO5 i LO7, pokazali su umjereni učinak, od čega LO7 na stanice raka dojke, gušterače i leukemijske stanice, dok se za spoj oznake LO5 može reći da pokazuje selektivan i umjeren učinak na stanice raka dojke. Valja istaknuti da niti jedan od ispitanih spojeva ne pokazuje citotoksičnost prema normalnim stanicama (NHLF).

Antibakterijski učinak spojeva ispitan je na četiri bakterijska soja, dva Gram-pozitivna (*S. aureus* i *E. faecalis*) i dva Gram-negativna (*M. catarrhalis* i *E. coli*). Dobiveni rezultati izraženi kao minimalne inhibitorne koncentracije (MIC, engl. *minimum inhibitory concentration*) u jedinicama masene koncentracije, u našem slučaju kao  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , prikazani su u tablici 2. Svi spojevi osim LO1 i LO6 pokazali su antibakterijski učinak i to selektivno na soj

*Moraxella catarrhalis* pri čemu se posebno izdvajaju spojevi LO5 i LO7 s MIC vrijednostima 8 µg/ml. U ovome je testu kao standard korišten azitromicin.

**Tablica 1:** IC<sub>50</sub> vrijednost (µM) spojeva ispitanih na pet tumorskih staničnih linija

<b>OZNAKA SPOJA</b>	<b>HTC116</b>	<b>MCF-7</b>	<b>NCI-H460</b>	<b>PANC-1</b>	<b>THP-1</b>	<b>NHLF</b>
<b>LO1</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>LO2</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>LO3</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>LO4</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>LO5</b>	>100	51,28	>100	>100	>100	>100
<b>LO6</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>LO7</b>	>100	44,17	>100	23,44	46,21	>100

Tablica 2: MIC vrijednosti ( $\mu\text{g/ml}$ ) spojeva ispitanih na četiri bakterijska soja

<b>OZNAKA SPOJA</b>	<i>S. aureus</i> <b>ATCC 13709</b>	<i>M. catarrhalis</i> <b>ATCC 23246</b>	<i>E. faecalis</i> <b>ATCC29212</b>	<i>E. coli</i> <b>TolC-Tn10</b>
<b>LO1</b>	>256	>256	>256	>256
<b>LO2</b>	>256	64	>256	>256
<b>LO3</b>	>256	64	>256	>256
<b>LO4</b>	>256	64	>256	>256
<b>LO5</b>	>256	8	>256	>256
<b>LO6</b>	>256	>256	>256	>256
<b>LO7</b>	>256	8	>256	>256
<b>LO8</b>	>256	32	64	>256
<b>azitromicin</b>	1	$\leq 0,06$	2	0,25

Dobiveni rezultati poslužit će za izgradnju QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) modela koji povezuju strukturne odlike spojeva s njihovom biološkom aktivnošću. Nakon identifikacije molekulskih svojstava s najvećim utjecajem na aktivnost istraživane klase spojeva pristupit će se dizajnu novih spojeva te u konačnici sintezi onih kojima QSAR modeli predviđaju najbolju aktivnost.

## § 5. ZAKLJUČAK

- Reakcijom odabranih nitroanilina, *para*- i *meta*-nitroanilina, s natrijevim azidom,  $\text{NaN}_3$ , preko aril-diazonijevog tosilata kao međuprodukta uspješno su pripremljeni spojevi **2** i **3**, polazni azidi za klik- reakcije.
- Reakcijom odabranih hidroksipiran-4-ona, maltola i kojične kiseline, s propargilbromidom u uvjetima Williamsonove sinteze etera pripremljeni su terminalni alkini **4** i **5** za klik-reakcije.
- Propragiliranje klorkojične kiseline **1**, dobivene iz kojične kiseline reakcijom s tionilkloridom, nije rezultiralo željenim produktom.
- Bakrom kataliziranim klik-reakcijama (CuAAC) iz azida **2** i **3** i alkina **4** i **5** pripremljena su četiri 1,2,3-triazolna nitro-derivata, spojevi **6-9**.
- Redukcijom nitro-skupina spojeva **6-9** uz pomoć Raney-nikla i hidrazin hidrata dobivena su četiri amino-derivata, spojevi **10-13**.
- Svim pripremljenim spojevima ispitano je *in vitro* antibakterijsko djelovanje. Šest od osam ispitanih spojeva pokazalo je selektivni antibakterijski učinak na soj *Moraxella catarrhalis*. U tom smislu posebno se izdvajaju dva spoja s MIC vrijednostima 8  $\mu\text{g/ml}$ .
- Umjeren *in vitro* antitumorski učinak pokazala su dva od sedam ispitanih spojeva, od kojih jedan selektivno na stanice raka dojke. Spojevi iz ove serije nisu citotoksični prema normalnim stanicama (NHLF).
- Dobiveni rezultati poslužit će za izgradnju QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) modela koji povezuju strukturne odlike spojeva s njihovom biološkom aktivnošću u svrhu dizajna i sinteze novih derivata s poboljšanim biološkim učinkom.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

ADT – arildiazonijev tosilat

$\text{CDCl}_3$  – deuterirani kloroform

$\text{CuAAc}$  – bakrom katalizirana cikloadicija alkina i azida (engl. *Cu catalyzed azide-alkyne cycloaddition*)

d – dublet

dd – dublet dubleta

DCM – diklormetan

DIPEA – *N,N*-diizopropiletilamin

DMF – *N,N*-dimetilformamid

$\text{DMSO-}d_6$  – deuterirani dimetilsulfoksid

ESI – ionizacija elektroraspršenjem (eng. *electrospray ionization*)

EtOAc – etil-acetat

EtOH – etanol

HOAc – octena kiselina

m – multiplet

MeOH – metanol

MIC – minimalna inhibitorna koncentracija (engl. *minimum inhibitory concentration*)

MS – spektrometrija masa

NHLF – normalne stanice humanih fibroblasta pluća (eng. *normal human lung fibroblasts*)

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

Nu – nukleofil

*p*-TsOH – *para*-toluensulfonska kiselina

*ppm*– dijelovi na milijun (eng. *parts per million*)

QSAR – kvantitativni odnos strukture i reaktivnosti (eng. *Quantitative Structure-Activity Relationship*)

RaNi – Raney-nikal (eng. *Raney nickel*)

$R_f$  – faktor zaostajanja

s – singlet



SPAAC – napetošću potpomognuta cikloadicija azida i alkina (eng. *strain-promoted azide-alkyne cycloaddition*)

t – triplet

TMS – tetrametilsilan

TLC – tankoslojna kromatografija

UV – ultraljubičasto (eng. *ultraviolet*)

## § 7. LITERATURNI IZVORI

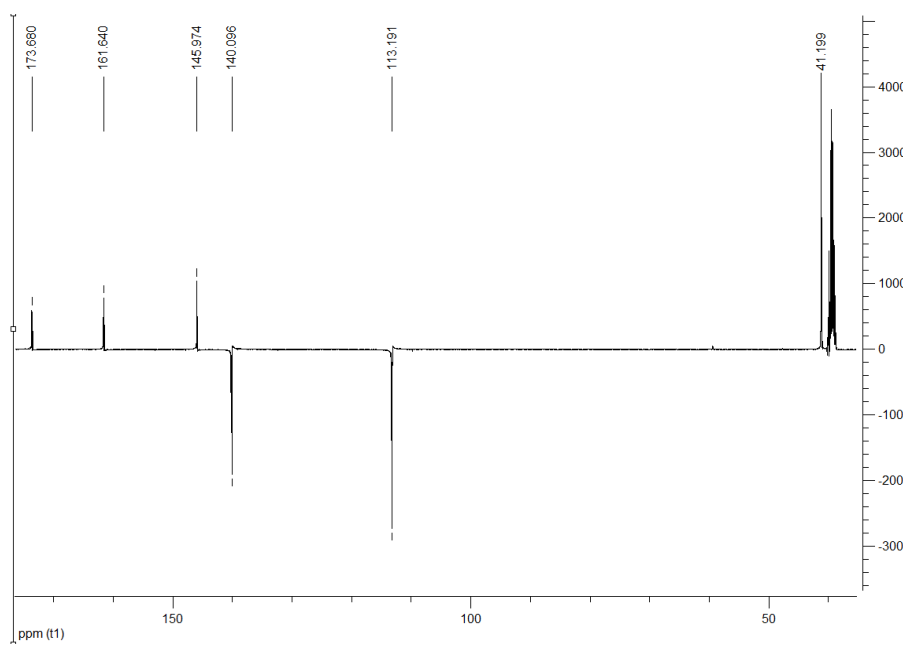
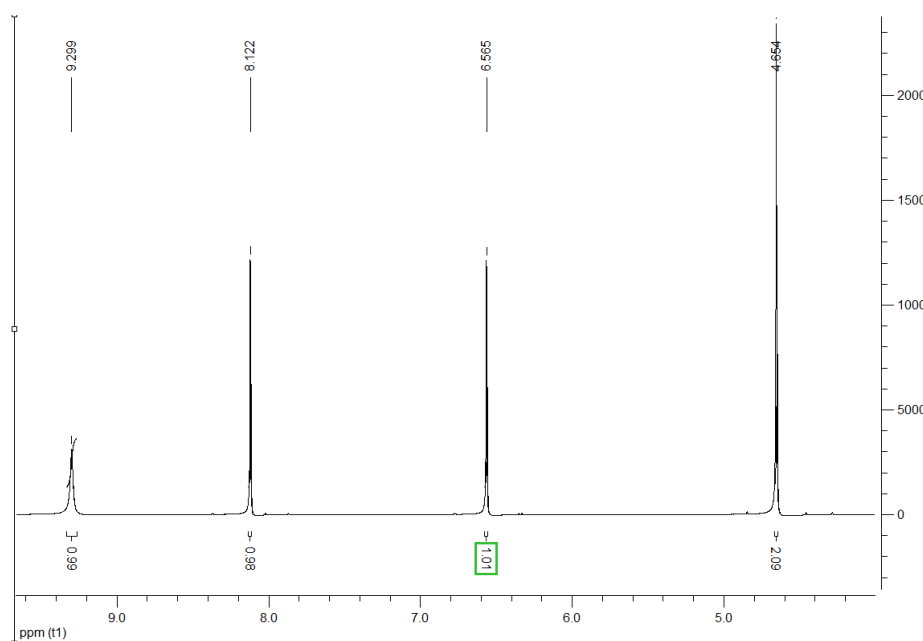
1. W. Kandioller, C. G. Hartinger, A. A. Nazarov, J. Kasser, R. John, M. A. Jakupec, V. B. Arion, P. J. Dyson, B. K. Kepple, *J. Organomet. Chem.* **694** (2009) 922–929.
2. M. Zirak, B. Eftekhari-Sis, *Turk. J. Chem.* **39** (2015) 439–496.
3. V. Petrović Peroković, Ž. Car, T. Opačak-Bernardi, I. Martin-Kleiner, M. Kralj, S. Tomić, *Mol. Divers.* **21** (2017) 881–891.
4. V. Petrović Peroković, A. Usenik, A. Jurić, Ž. Car, T. Opačak-Bernardi, S. Tomić, u postupku objavljivanja.
5. J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R Codd, *Eur. J. Med. Chem.* **46** (2011) 1949–1963.
6. Saul Patai, *The Chemistry of Alkenes*, John Wiley & Sons Ltd. 2010, 806–877.
7. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 2004–2021.
8. W. Kandioller, A. Kurzwernhart, M. Hanif, S. M. Meier, H. Henke, B. K. Keppler, C. G. Hartinger, *J. Organomet. Chem.* **696** (2011) 999–1010.
9. E. J. Gralla, R. B. Stebbins, G. L. Coleman, C. S. Delahunt. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **15** (1969) 604–613.
10. R. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **23** (2006) 1046–1062.
11. M. Q. Samejo, G. I. Ndukwe, D. K. Burdi, M. I. Bhangar, K. M. Khan, *J. Med. Plants Res.* **3** (2009) 55–60.
12. M. A. Spielmann, M. Freifelder, *J. Am. Chem. Soc.* **69** (1947) 2908.
13. T. Yabuta, *Orig. Com. 8<sup>th</sup> Intern. Congr. Appl. Chem.* **25** (1912) 455; Chem. Abstracts **7** (1913) 2191.
14. J. Cabanes, S. Chazarra, F. Garcia-Carmona, *J. Pharm. Pharmacol.* **46** (1994) 982–985.
15. M. A. Santos, *Cord. Chem. Rev.* **252** (2008) 1213–1224.
16. <https://www.intechopen.com/books/medicinal-chemistry-and-drug-design/kojic-acid-derivatives> (datum pristupa 23.10.2018.).
17. H. Takao, Y. Endo, T. Horie, *Heterocycles* **36** (1993) 1803–1808.
18. Y. Ma, W. Luo, P. J. Quinn, Z Liu, R. C. Hinder, *J. Med. Chem.* **47** (2004) 6349–6362.
19. Y. L. Yan, M. T. Miller, Y. C. Cao, S. M. Cohen. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **19** (2009) 1970–1976.

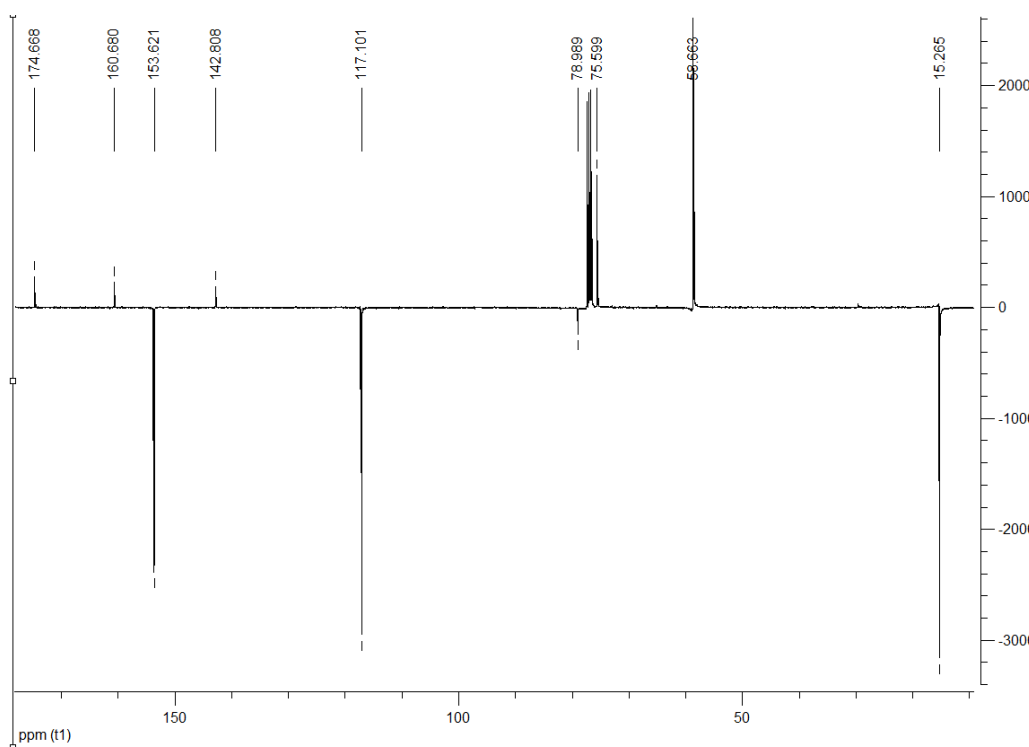
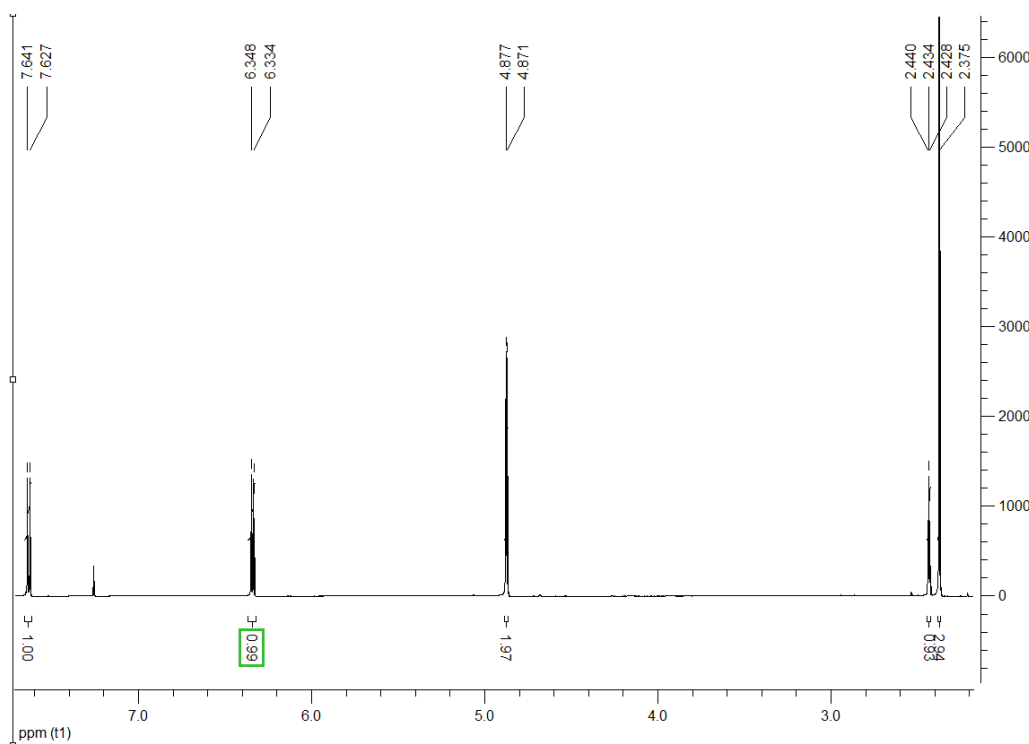
20. <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/510679/> (datum pristupa 23.10.2018.).
21. B. Tamhina, K. Jakopcic, F. Zorko, M. J. Herak, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **36** (1974) 1855–1857.
22. K. Jakopcic, B. Tamhina, F. Zorko, M. J. Herak, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **39** (1977) 1201–1203.
23. V. Petrović Peroković, A. Gojmerac Ivšić, Ž. Car, S. Tomić, *Croat. Chem. Acta* **87** (2014) 103–109.
24. Ž. Car, V. Petrović Peroković, S. Tomić Pisarović, *Kem. Ind.* **65** (2016) 595–604.
25. Ž. Car, V. Petrović Peroković, S. Tomić Pisarović, *Kem. Ind.* **66** (2017) 17–28.
26. R. D. Hancock. A. E. Martell, *Chem. Rev.* **89** (1989) 1875–1876.
27. G. J. Kontoghiorghes, *L. Sheppard, Inorg. Chim. Acta* **136** (1987) 11–12.
28. D. Cappelini, P. Patteroneri, *Annu. Rev. Med.* **43** (2009) 1035.
29. R. E. Scarrow, P. E. Riley, K. Abu Dari, D. L. White, K. N. Raymond, *J. Inorg. Chem.* **42** (2003) 2665–2674.
30. M. Matišić, *Priprava novih meta i para supstituiranih piridinonskih manozida i njihov antiadhezijski učinak*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2007, str. 15.
31. T. Hedlund, L. O. Öhmann, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **A42** (1988) 702.
32. J. Xu, S. J. Franklin, D. W. Whisenhunt, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 7245–7246.
33. R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, *Chemistry of Alkenes*, Interscience, New York, 1964, str. 806–877.
34. Leuven & La Jolla *QSAR Comb. Sci.* **26** (2007) No. 11–12, 1115–1116.
35. C. D. Hein, X.-M. Liu, D. Wang, *Pharm. Res.* **25** (2008) 2216–2230.
36. M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron* **72** (2016) 5257–5283.
37. D. Saftić, L. Krstulović, M. Bajić, B. Žinić, *Kem. Ind.* **64** (2015) 481–512.
38. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H.-V. Maarseveen *Eur. J. Org. Chem* **2006** (2006) 51–68.
39. S. Chassing, M. Kumarraja, A. S.-S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **9** (2007) 883–886.
40. L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. Sun, H. Y. Williams, J. D. Sharpless, K. B. Fokin, V.V. Jia, *G. J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 15998–15998.
41. E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 6974–15998.

42. H. B. Jalani, A. C. Karagoz, S. B. Tsogoeva, *Synthesis* **49** (2017) 29–41.
43. A. Williamson, *Ann. Chem. Pharm.* **77** (1851) 37–49.
44. A. Williamson. *J. Chem. Soc.* **4** (1852) 229.
45. J. Aerts, R. E. Vandenbroucke, R. Dera, S. Balusu, E. Van Wonterghem, L. Moons, C. Libert, W. Dehaen, L. Arckens, *Hindawi Publishing Corporation (Mediators of Inflammation)* 2015, 1–9.
46. K. V. Kutonova, M. E. Trusova, P. S. Postnikov, V. D. Filimonov, J. Parello, *Synthesis* **45** (2013) 2706–2710 .
47. M. Tireli, S. Maračić, S. Lukin, M. Juribašić Kulcsar, D. Žilić, M. Cetina, I. Halasz, S. Raić-Malić, K. Užarević, *Beilstein J.Org. Chem.* **13** (2017) 2532–2363.

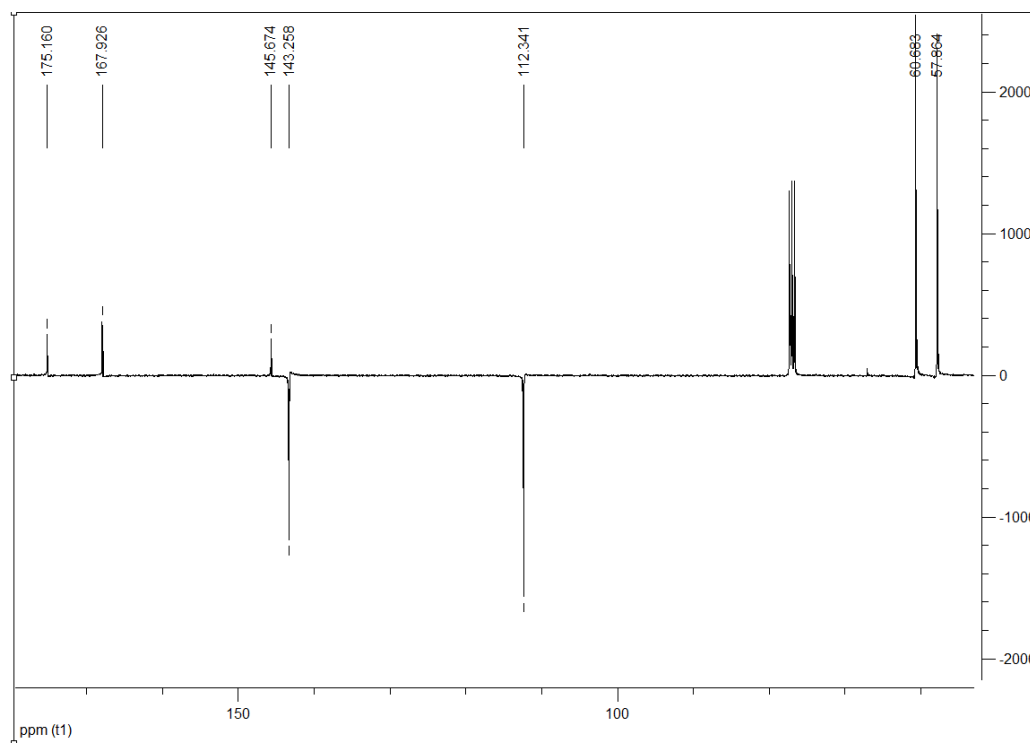
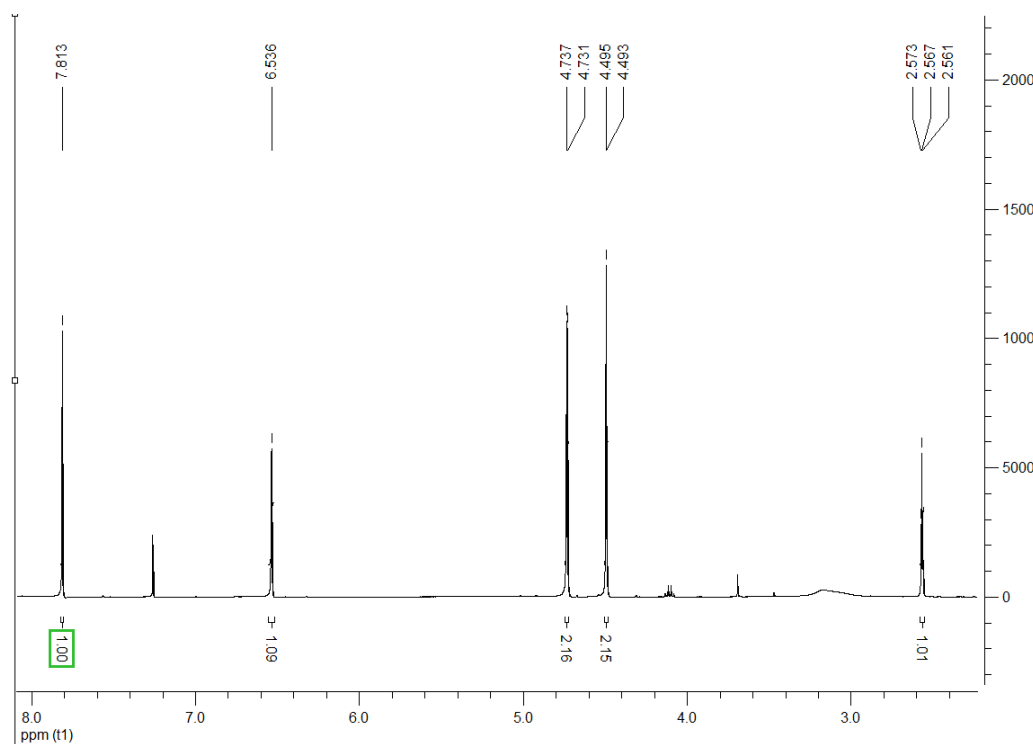
## § 8. DODATAK

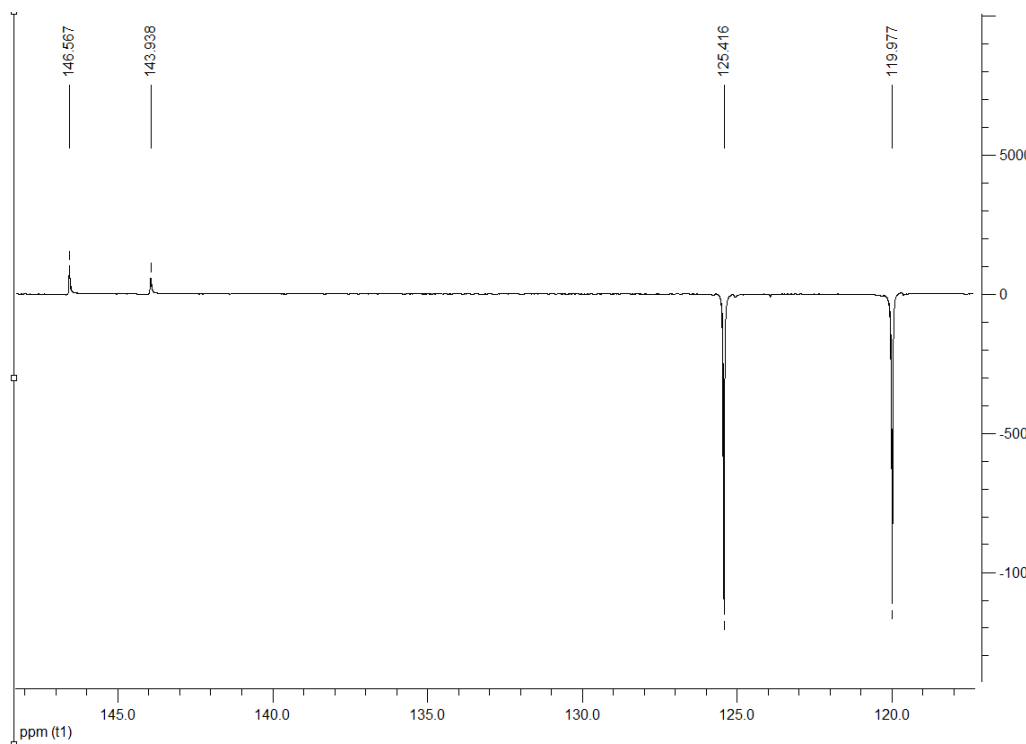
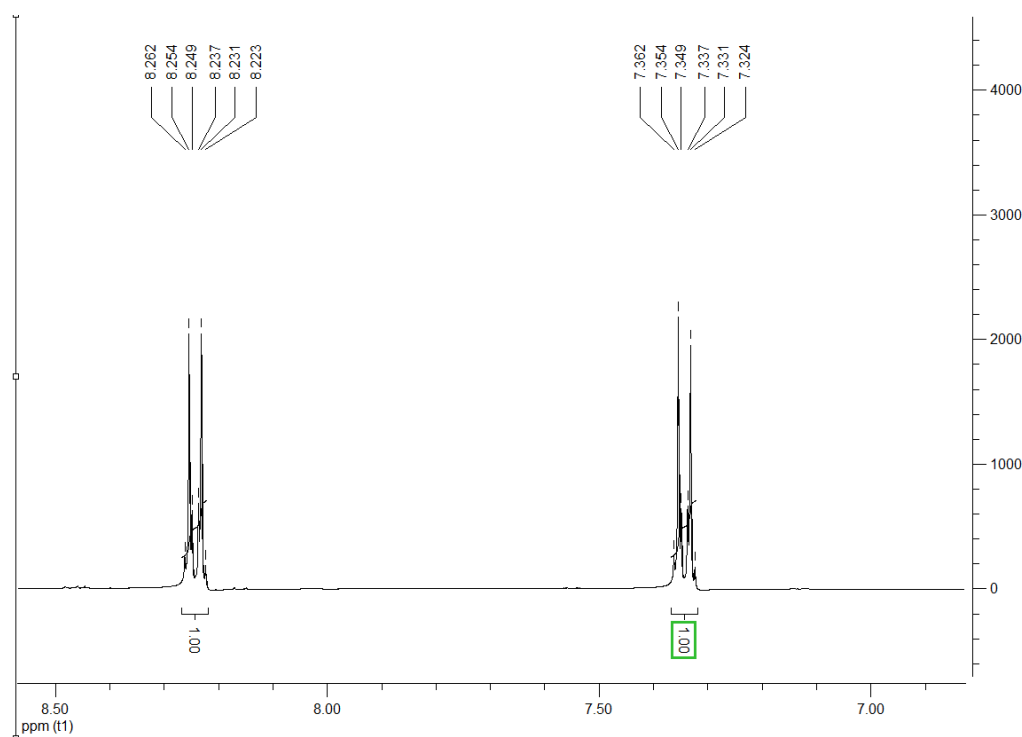
### *Klorkojična kiselina 1*



*2-metil-3-(prop-2-in-1-iloksi)piran-4-on 2*

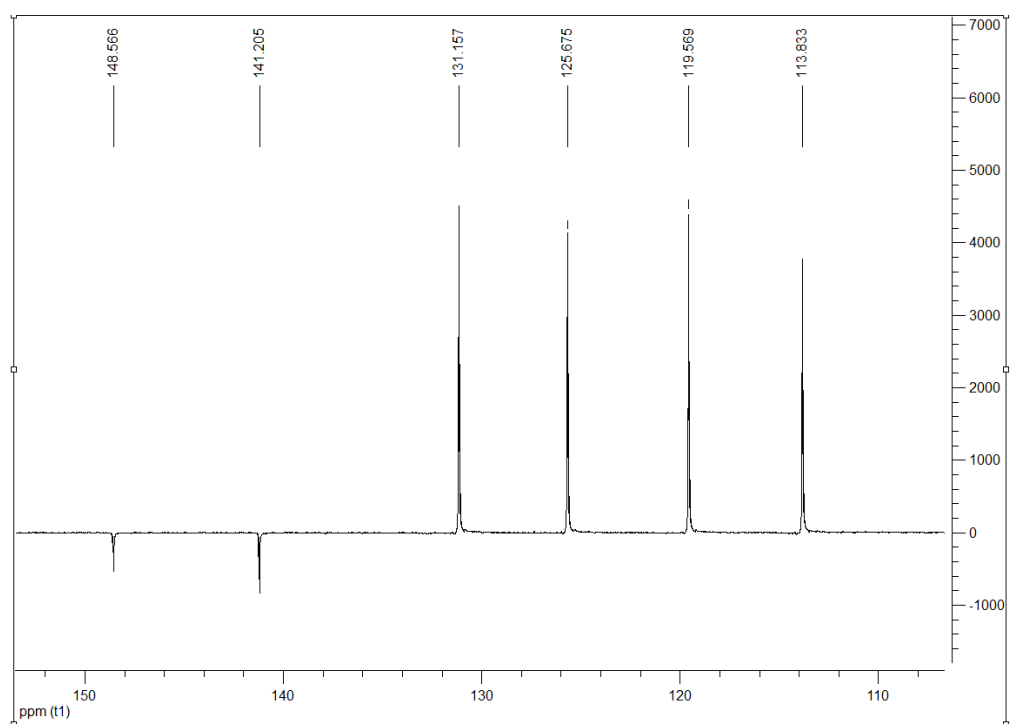
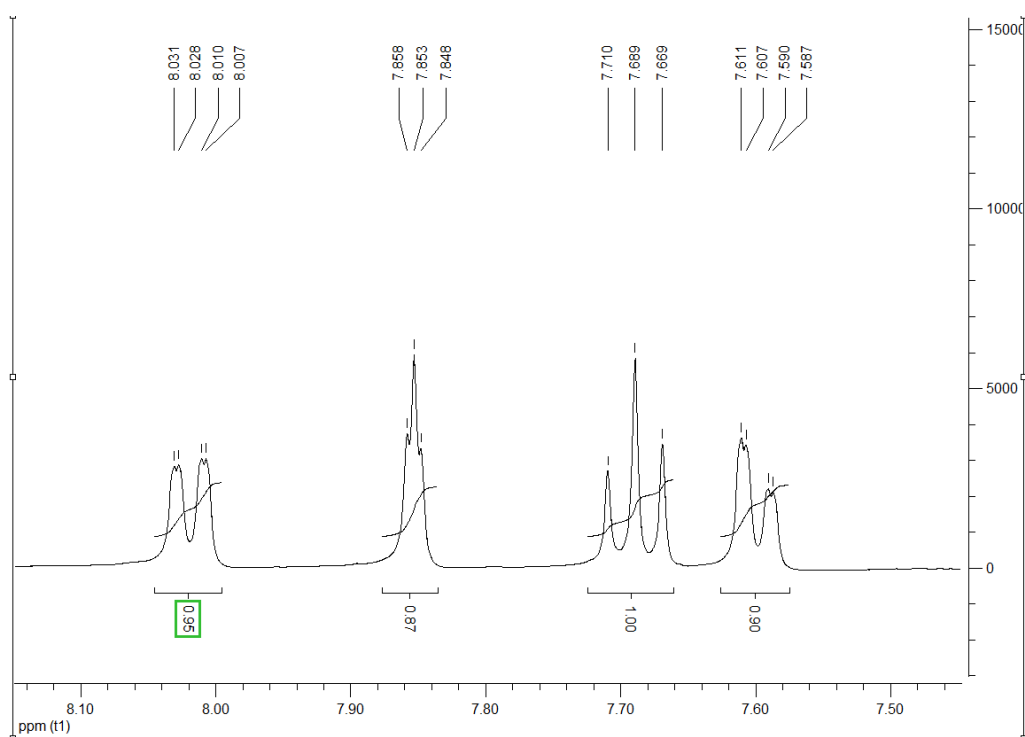
## 2-(hidroksimetil)-5-(prop-2-in-1-iloksi)piran-4-on 3

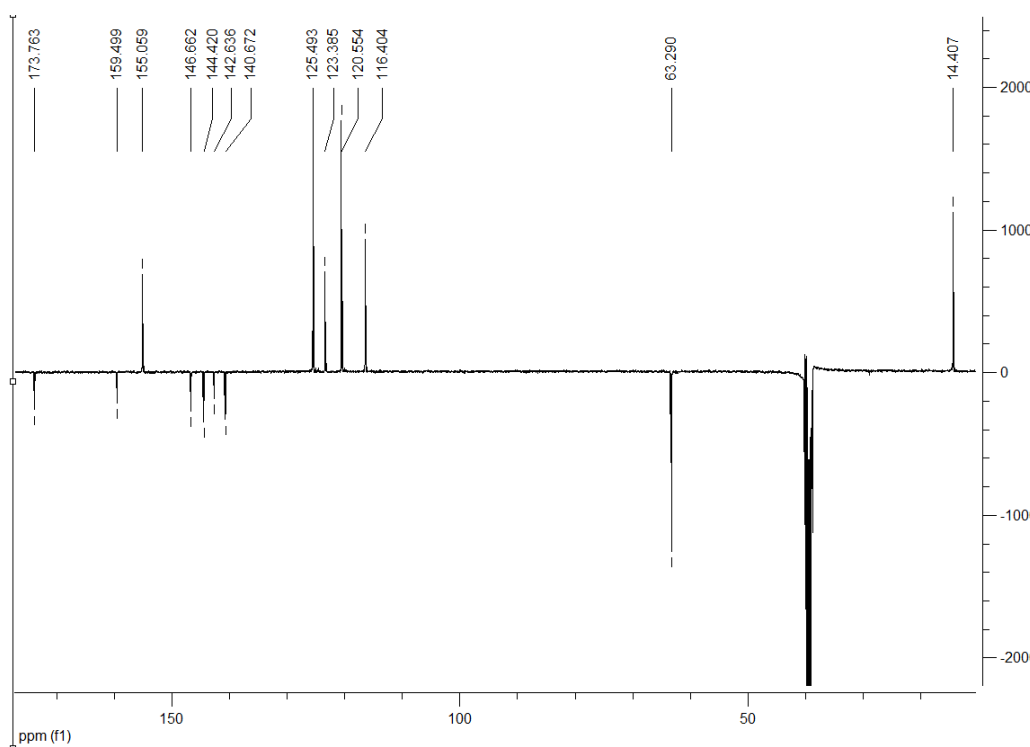
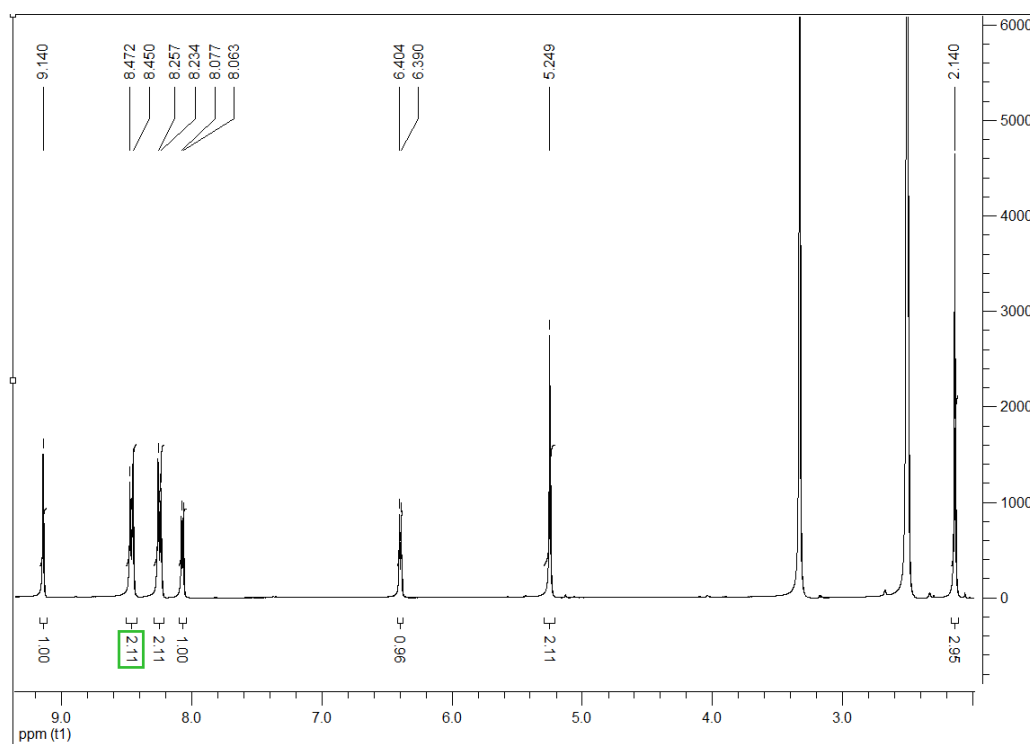


4-nitrofenilazid **4**

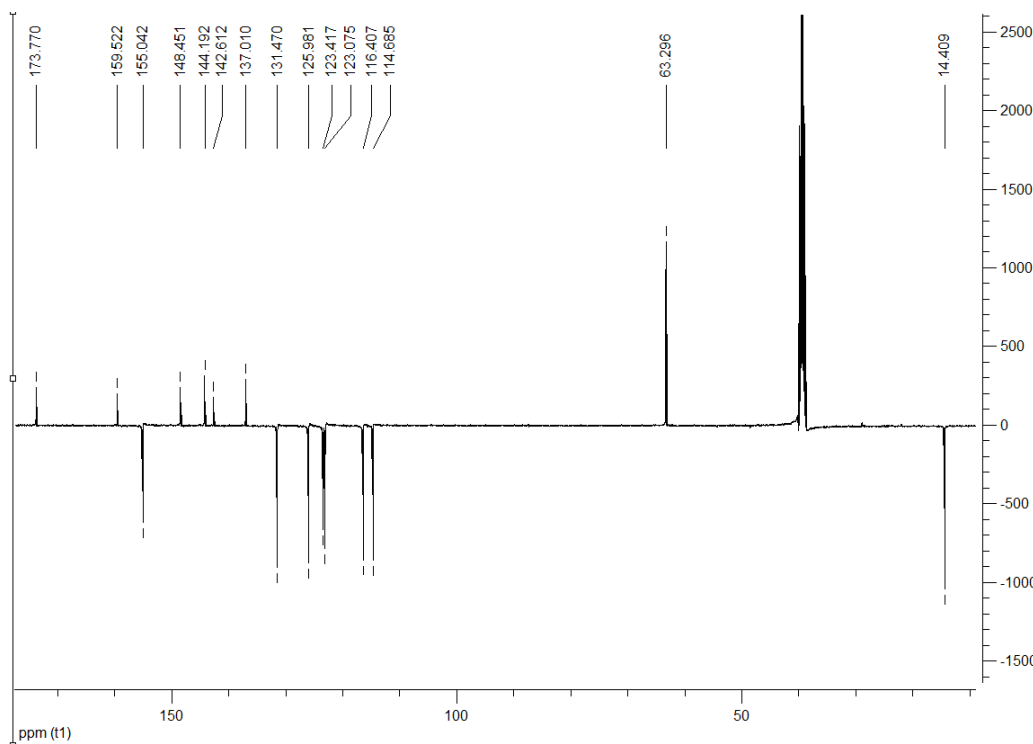
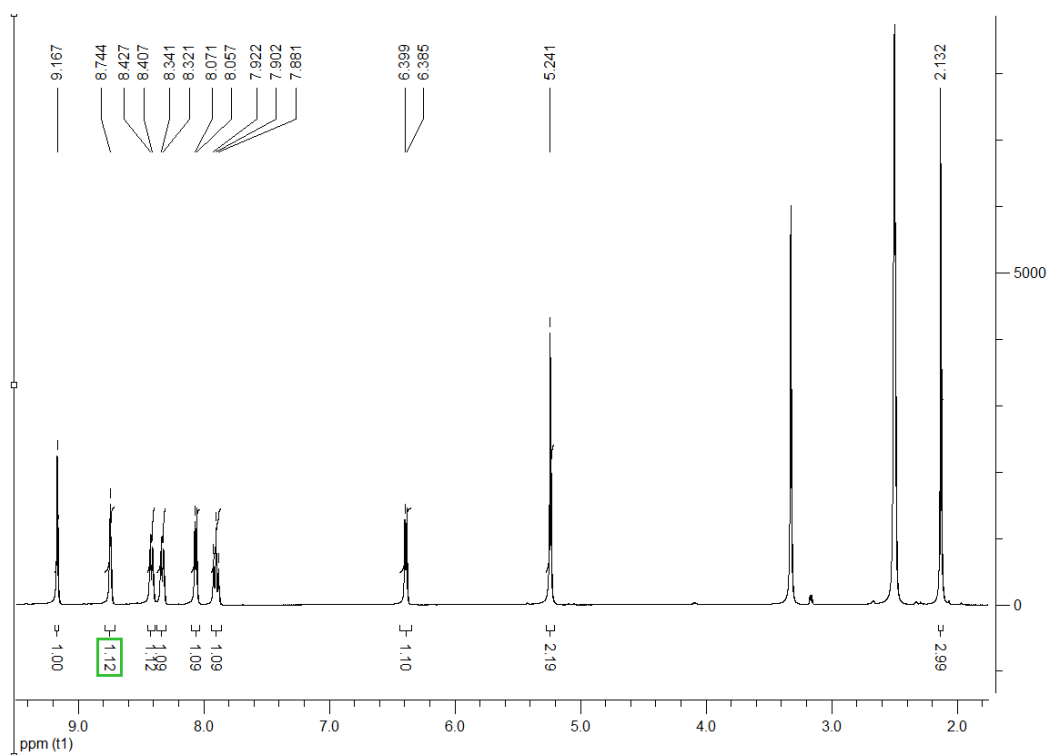


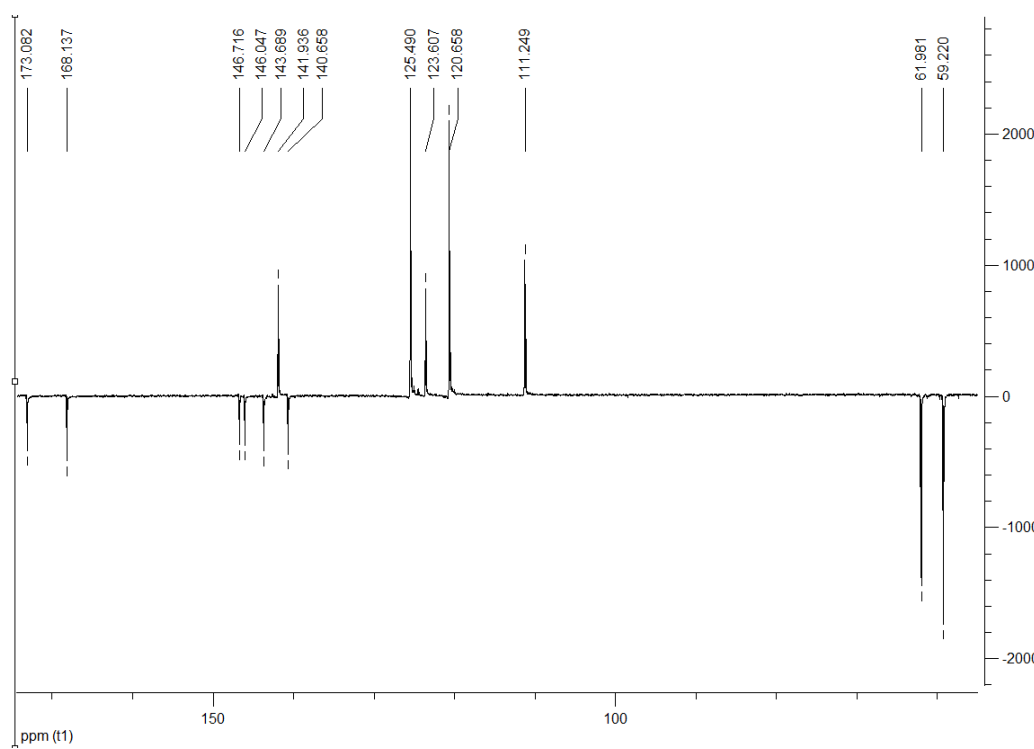
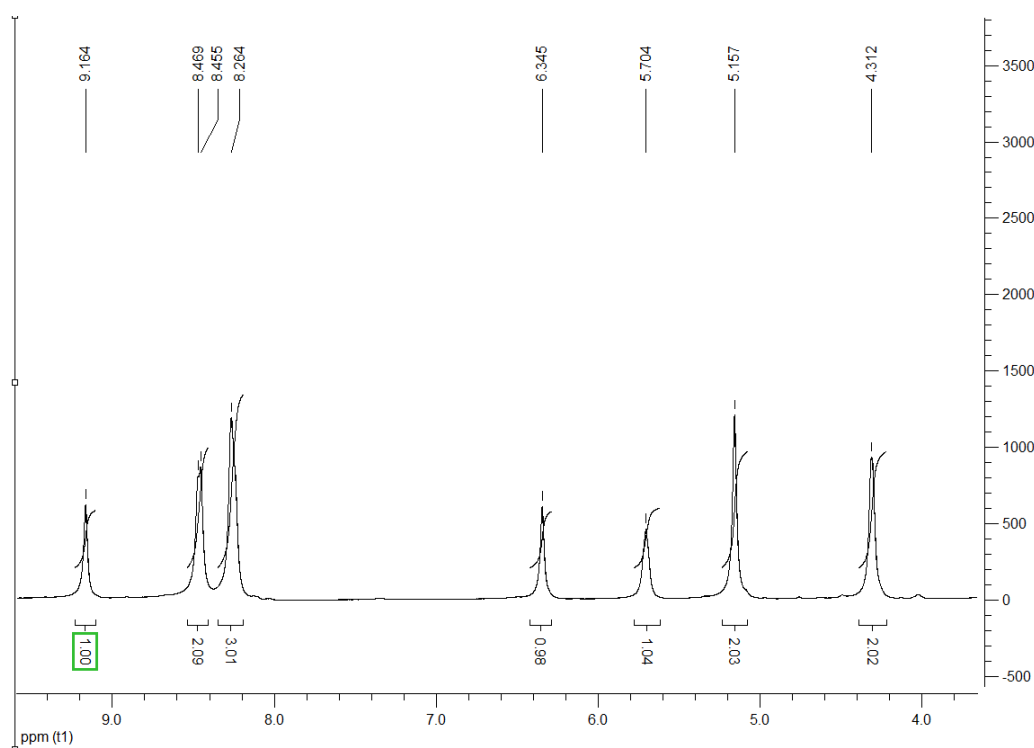
## 3-nitrofenilazid 5

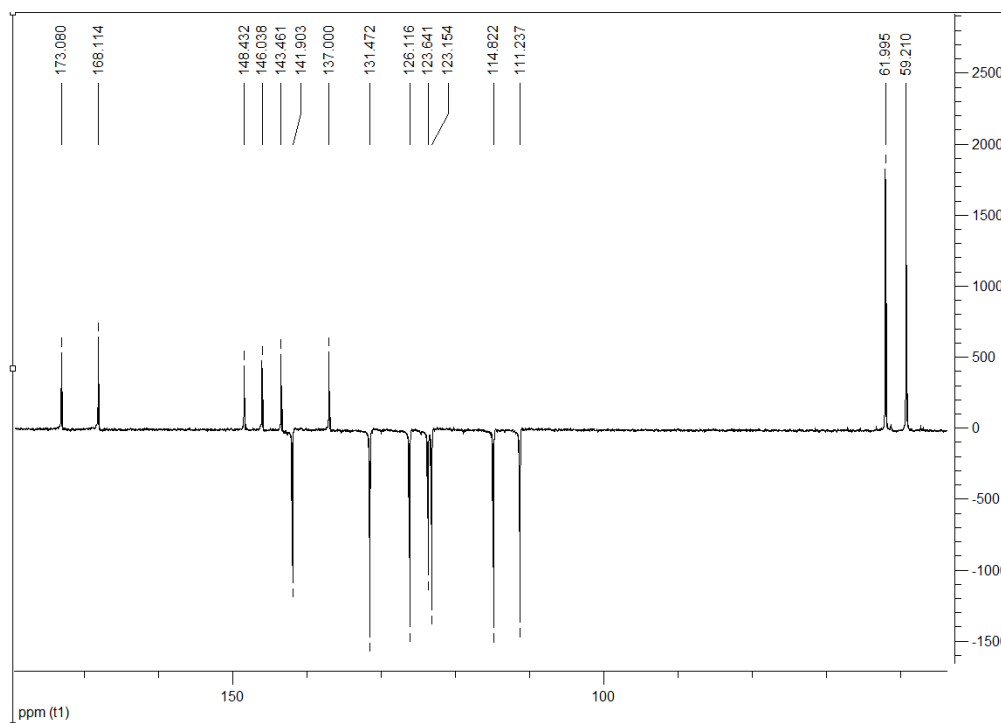
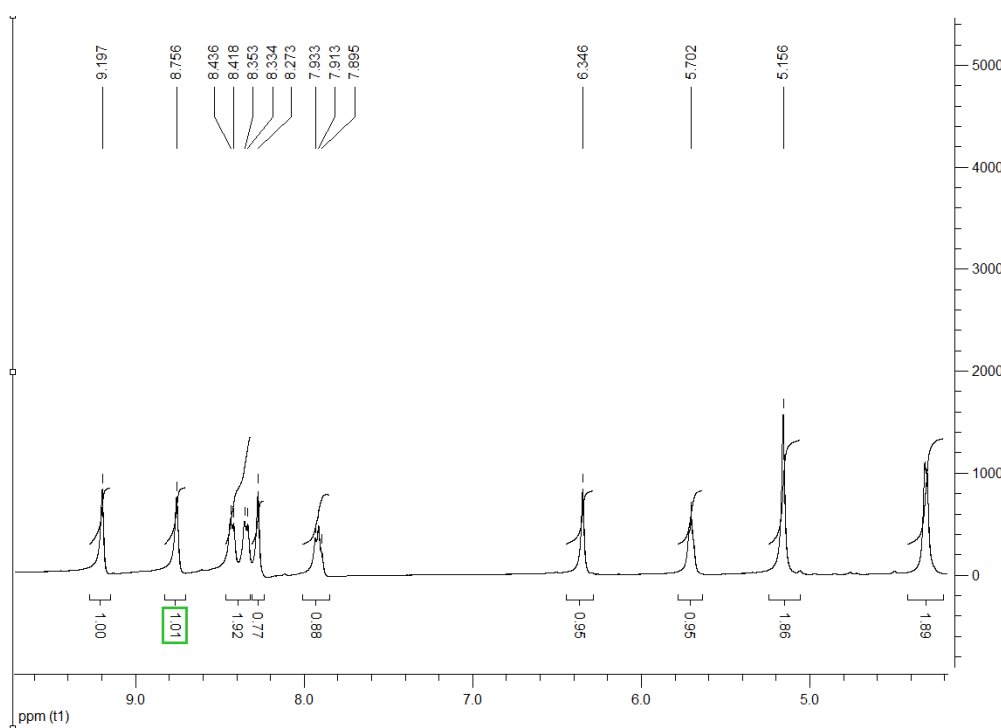


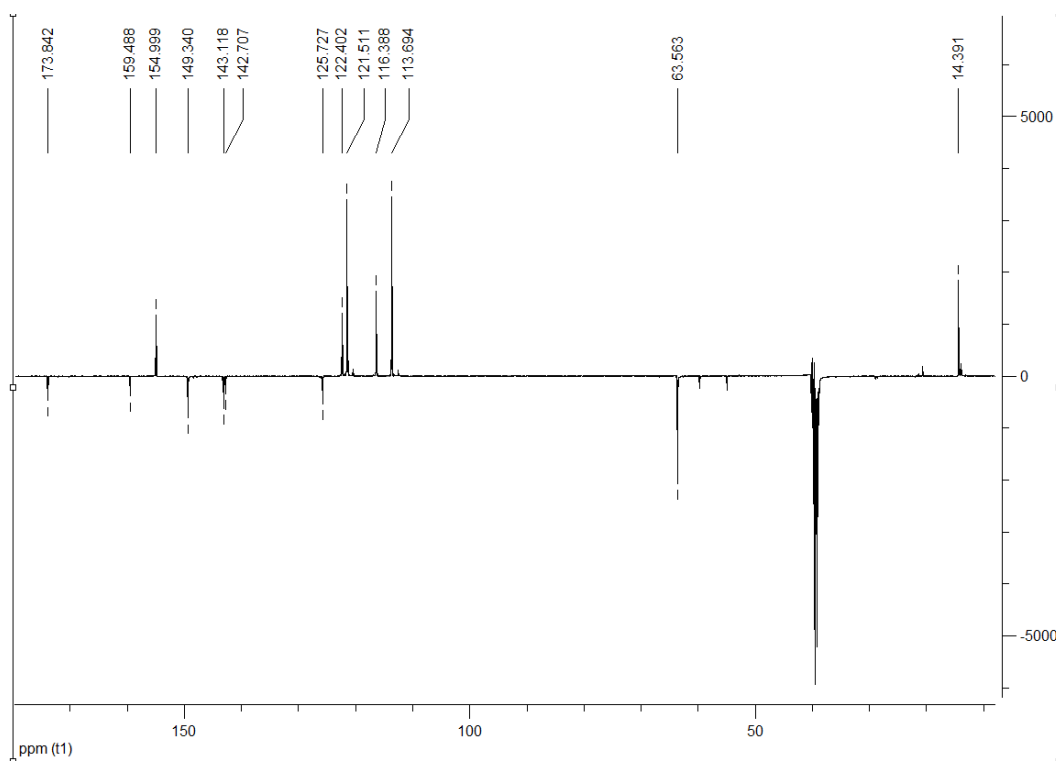
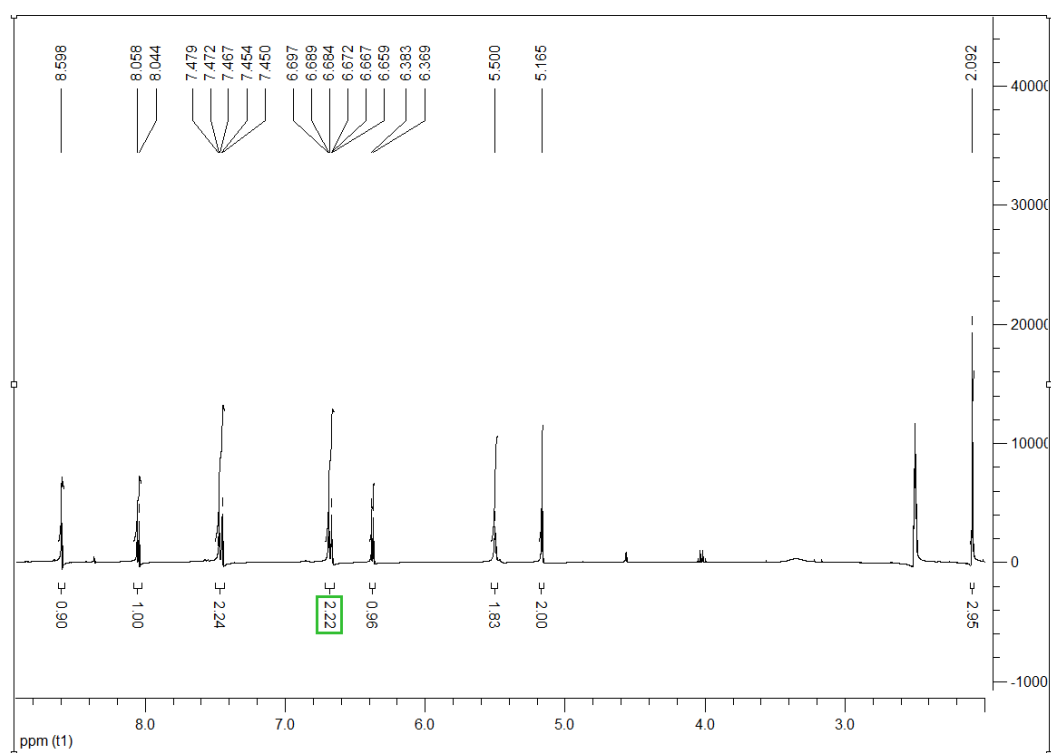
*2-metil-3-(1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on 6*

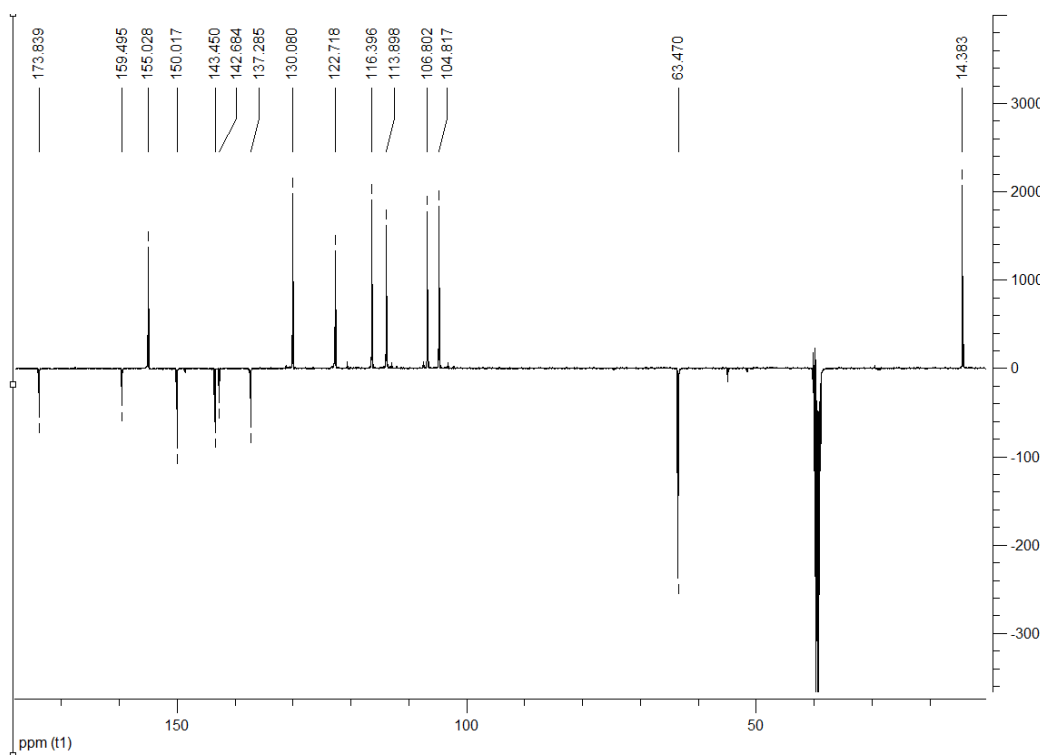
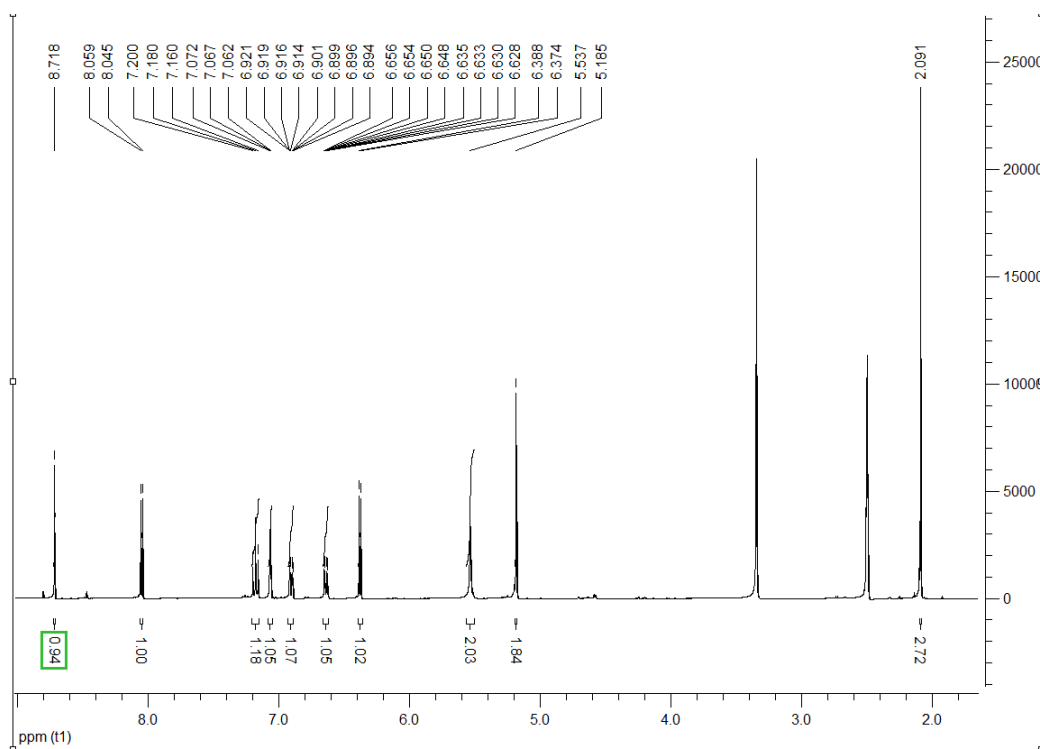
2-metil-3-(1-(3-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on 7



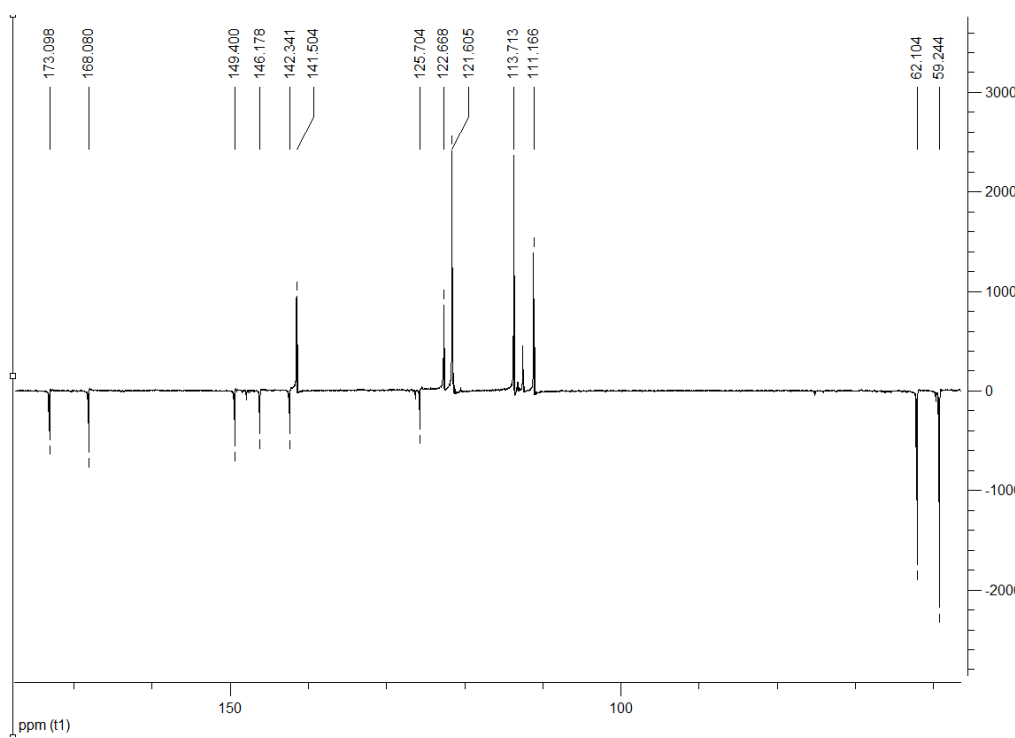
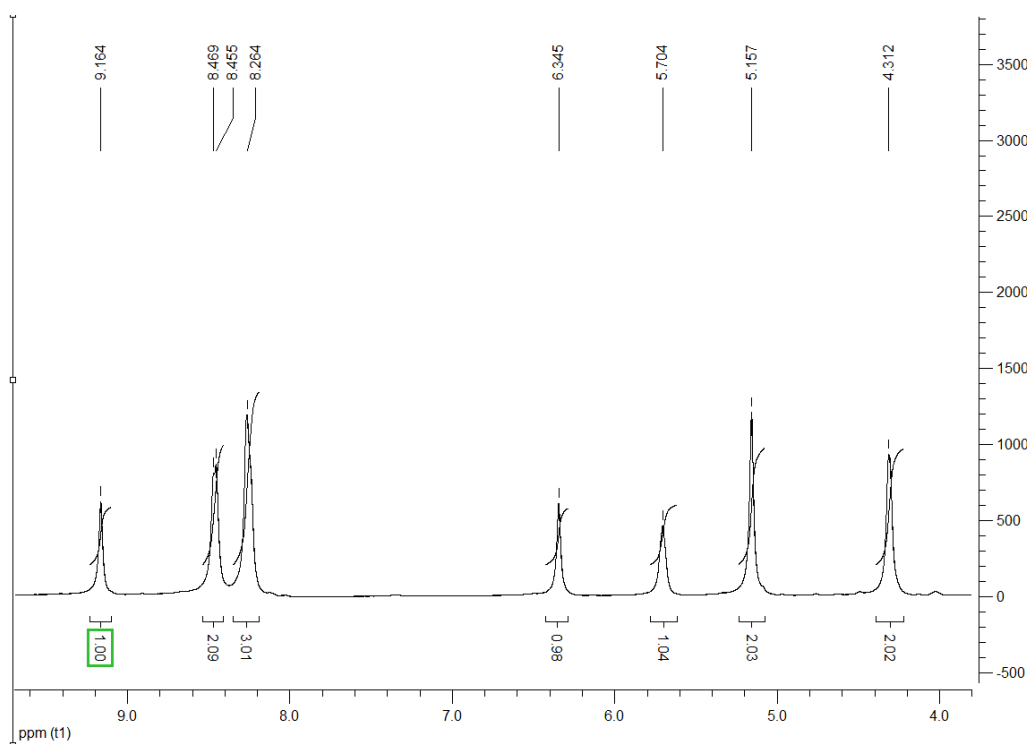
*2-hidroksimetil-5-(1-(4-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-iletoksi)piran-4-on 8*

2-hidroksimetil-5-(1-(3-nitrofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)piran-4-on **9**

*3-(1-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-metilpiran-4-on 10*

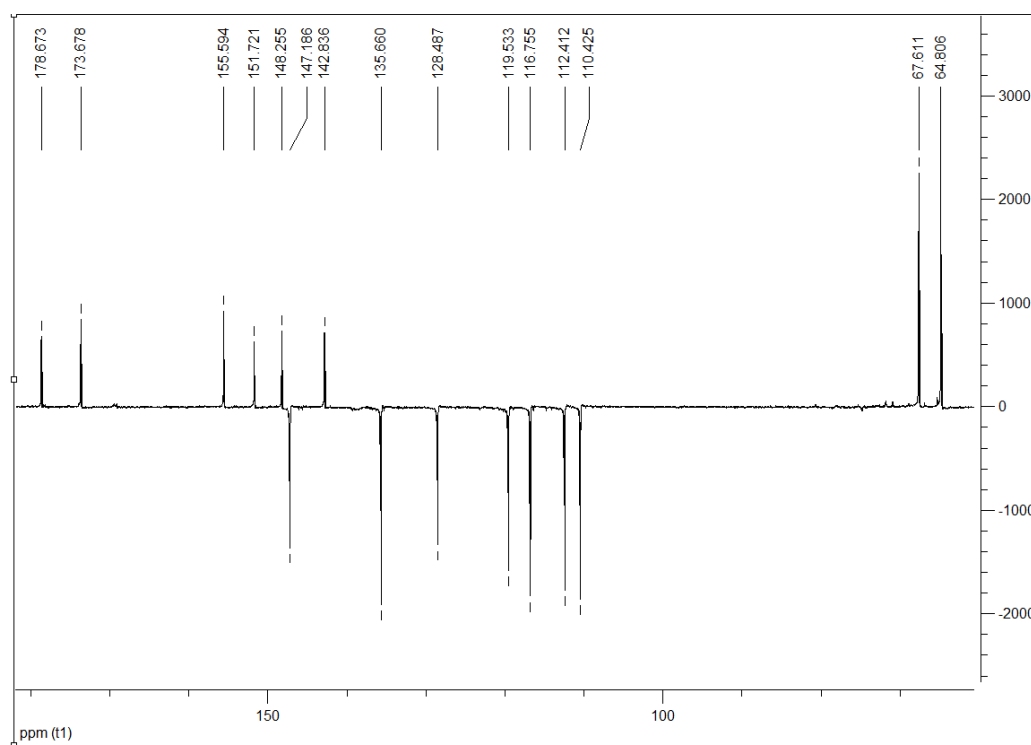
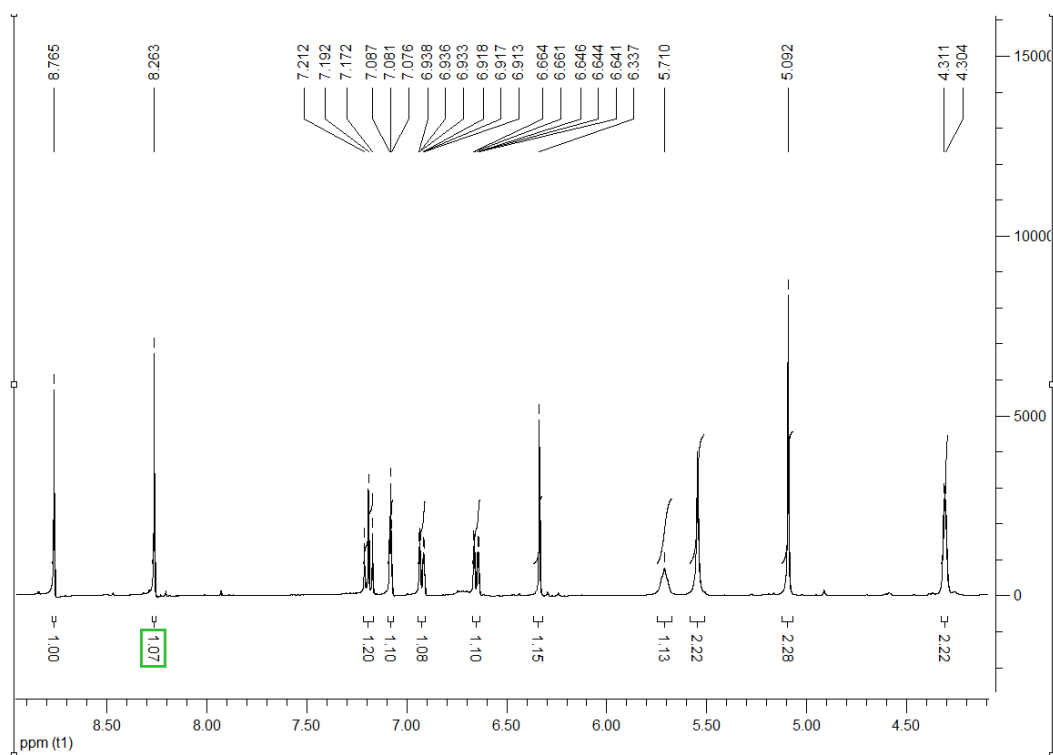
*3-(1-(3-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-metilpiran-4-on 11*

## 5-(1-(4-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-imetoksi)-2-hidroksimetilpiran-4-on 12





## 5-(1-(3-aminofenil)-1,2,3-triazol-4-ilmetoksi)-2-hidroksimetilpiran-4-on 13



## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Luka Ozdanovac

Datum rođenja: 24. 01. 1995.

Mjesto rođenja: Vinkovci

### Obrazovanje

- |           |  |
|-----------|--|
| 2001–2009 | Osnovna škola Stjepana Antolovića, Privlaka  |
| 2009–2013 | Gimnazija Matije Antuna Reljkovića (opća), Vinkovci  |
| 2013–2016 | Preddiplomski sveučilišni studij kemije, Odjel za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku                                  |
| 2016–2018 | Diplomski studij kemije, istraživački smjer, grane: organska kemija i biokemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu |

### Nagrade i priznanja

- |           |   |
|-----------|---|
| 2015–2016 | Nagrada: Najbolji student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija kemije za akademsku 2015/2016. godinu, prosjek ocjena (5.000) |
| 2016–2017 | Rektorova nagrada za izvrstan seminarski rad iz predmeta Fizikalna kemija 2 pod nazivom: „Elektronski prijelazi“                      |