'Click' reakcijom do novih kumarinskih derivata 1,2,3-triazola

Krošl, Ivona

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

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:149:197196

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivona Krošl

'Click' reakcijom do novih kumarinskih derivata 1,2,3-triazola / The novel coumarin derivatives of 1,2,3-triazole derivatives via click reaction

ZAVRŠNI RAD

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

Članovi ispitnog povjerenstva:

prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić

doc. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

prof. dr. sc. Sanja Martinez

Zagreb, srpanj 2016.

Zahvaljujem se mentorici i profesorici Silvani Raić-Malić na predloženoj temi, stručnom vođenju, te korisnim savjetima i pomoći.

Zahvaljujem se i mag. appl. chem. Andrei Bistrović na pomoći i savjetima, te strpljenju i puno dobre volje, od eksperimentalnog rada u laboratoriju do pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se i svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na pomoći i odličnoj atmosferi u laboratoriju.

Na kraju bih se zahvalila obitelji i prijateljima koji su mi podrška tijekom cijelog školovanja.

SAŽETAK RADA

„Klik“ reakcijom do novih kumarinskih derivata 1,2,3-triazola

Cilj ovog rada bila je sinteza novih biološki aktivnih 1,4-disupstituiranih derivata kumarina i 1,2,3-triazola. 4-Klormetilni kumarinski derivati s hidroksi i metoksi supstituentima u položaju 6 ili 7 kumarinskog prstena priređeni su Pechmanovom ciklizacijom koji su zatim prevedeni nukleofilnom supstitucijom u azidne derivate, kao ključne prekursore,. Hibridi kumarina i 1,2,3-triazola pripravljeni su Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom terminalnih alkina i kumarinskih azida kataliziranom bakrom pomoću mikrovalnog zračenja.

Strukture svih priređenih spojeva potvrđene su ^{1}H i ^{13}C NMR spektroskopijom.

Provedena su antioksidativna ispitivanja priređenih spojeva metodom cikličke voltametrije.

Ključne riječi: kumarini, 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli, „click“ kemija, antioksidativna svojstva

SUMMARY

The novel coumarin derivatives of 1,2,3-triazole derivatives via click reaction

The aim of this work was the synthesis of novel 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole coumarin derivatives with potential biological activity. 4-Chloromethyl coumarin derivatives with hydroxyl and methoxyl substituents at the positions 6 or 7 of the coumarin ring were prepared by the Pechmann reaction and converted to the corresponding azides, as key precursors. Hybrids of coumarin and 1,2,3-triazoles were prepared by the copper catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition between terminal alkynes and coumarin azide using microwave irradiation.

The structures of all synthesized compounds were confirmed by ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy.

Antioxidant properties of the prepared compounds were investigated by using cyclic voltammetry.

Keywords: coumarin, 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles, "click" chemistry, antioxidants

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2.OPĆI DIO 2

2.1. Molekularna hibridizacija 3

2.2. Kumarini 5

2.3. Antioksidativna svojstva 7

2.4. 1,2,3-Triazoli 8

2.5. *'Click'* kemija 10

2.6. Mikrovalovima potpomognute reakcije 13

3. EKSPERIMENTALNI DIO 14

3.1. Opće napomene 15

3.2. Pregled sintetiziranih spojeva 16

3.3. Priprava spojeva 18

4. REZULTATI I RASPRAVA 27

4.1 Sinteze spojeva 28

4.2. Analiza ^{1}H NMR 32

4.3. Ispitivanja antioksidativnih svojstava 35

5. ZAKLJUČAK 37

6. LITERATURA 39

7. PRILOZI 42

8. ŽIVOTOPIS 57

1. UVOD

Zbog ubrzanog načina života, stresa i povećane upotrebe štetnih kemijskih tvari, ljudi sve više obolijevaju od tumora. U razvijenim zemljama, tumor je prvi uzročnik smrtnosti, zbog čega se znanstvenici okreću traženju lijekova koji će biti učinkoviti i sa što manje nuspojava. Pristupom molekularne hibridizacije omogućeno je kombinirati već postojeća dva lijeka u jedan i tako poboljšati njihovo djelovanje, pri čemu novi hibrid djeluje kao zasebna jedinica.[1]

Kumarini su heterociklički aromatski spojevi koji u svojoj strukturi sadrže dva atoma kisika.[2] Nalaze se u prirodi, u različitim biljkama, te su od davnina korišteni u narodnoj medicini. Priređen je niz derivata kumarina koji pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti, poput antitumorskog, antioksidativnog i antibakterijskog.

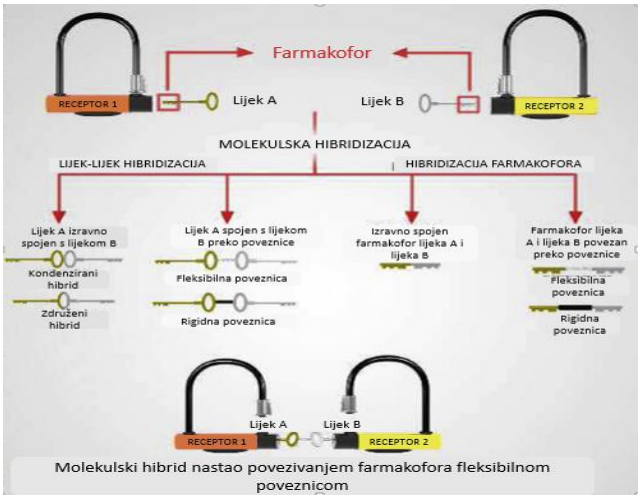
1,2,3-triazoli su također aromatski heterociklički spojevi koji sadrže tri dušikova i dva ugljikova atoma u peteročlanom aromatskom prstenu.[3] Nastaju Huisgenovom cikloadicijom, a kada je katalizirana bakrom nastaju 1,4-disupstituriani triazoli. Zbog svoje raznolike biološke aktivnosti koriste se kao lijekovi. Primjer je ribavirin, koji se već godinama koristi kao lijek za Hepatitis C. [4]

Zahvaljujući molekulskoj hibridizaciji, do danas su sintetizirani razni molekulski hibridi kumarina i 1,2,3-triazola koji pokazuju dobra djelovanja na tumore.

2.OPĆI DIO

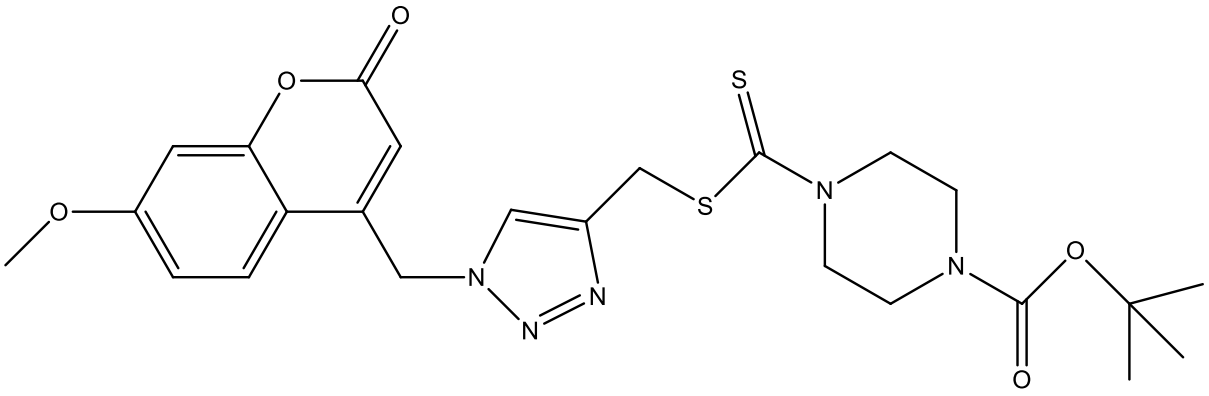
2.1. Molekularna hibridizacija

Molekularna hibridizacija je strategija racionalnog dizajna novih biološki aktivnih molekula, koja se temelji na kovalentnom povezivanju dvaju ili više farmakofora u novu strukturu s poboljšanim djelovanjem u odnosu na početne molekule (slika 1).[1]



Slika 1. Molekulska hibridizacija

Smatra se da farmakofori koji djeluju na više meta istovremeno pokazuju bolju učinkovitost od onih koji djeluju na jednu metu.[5] Takav dizajn liganda omogućuje djelovanje novonastalih hibrida na više meta, analogno kombiniranoj terapiji. Prednost hibrida u odnosu na kombiniranu terapiju je kovalentna veze između dva farmakofora, koja smanjuje mogućnost međusobne neželjene interakcije, te se smanjuje mogućnost razvijanja rezistentnosti. Hibridi se dizajniraju kako bi smanjili nuspojave jednog od farmakofora, te da kao jedinstvena molekula djeluju na neku drugu metu ili da mogu stvarati interakcije sa više meta. Takav pristup se pokazao dobar u pripravljanju novih i selektivniji protutumorskih lijekova. Do danas su sintetizirani mnogi molekulski hibridi, koji se mogu primijeniti za liječenje karcinoma, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti, te malarije.[6] Sintetizirani su i neki kumarinski hibridi poput kumarin–1,2,3-triazol–ditiokarbamatnog hibrida (slika 2.), koji je pokazao inhibitorsku aktivnost prema demetilazi 1, koja ima ulogu u staničnoj regulaciji.[7]

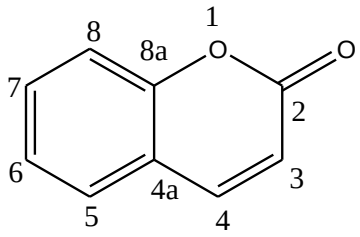


Slika 2. Hibrid kumarina i 1,2,3-triazola

Hibridne molekule definiramo kao kemijske jedinice sa dvije (ili više) strukturnih domena koje imaju različite biološke funkcije, a dvostruka aktivnost upućuje na to da se hibridna molekula ponaša kao dva zasebna farmakofora. Obje jedinice ne moraju imati jednaku biološku metu.

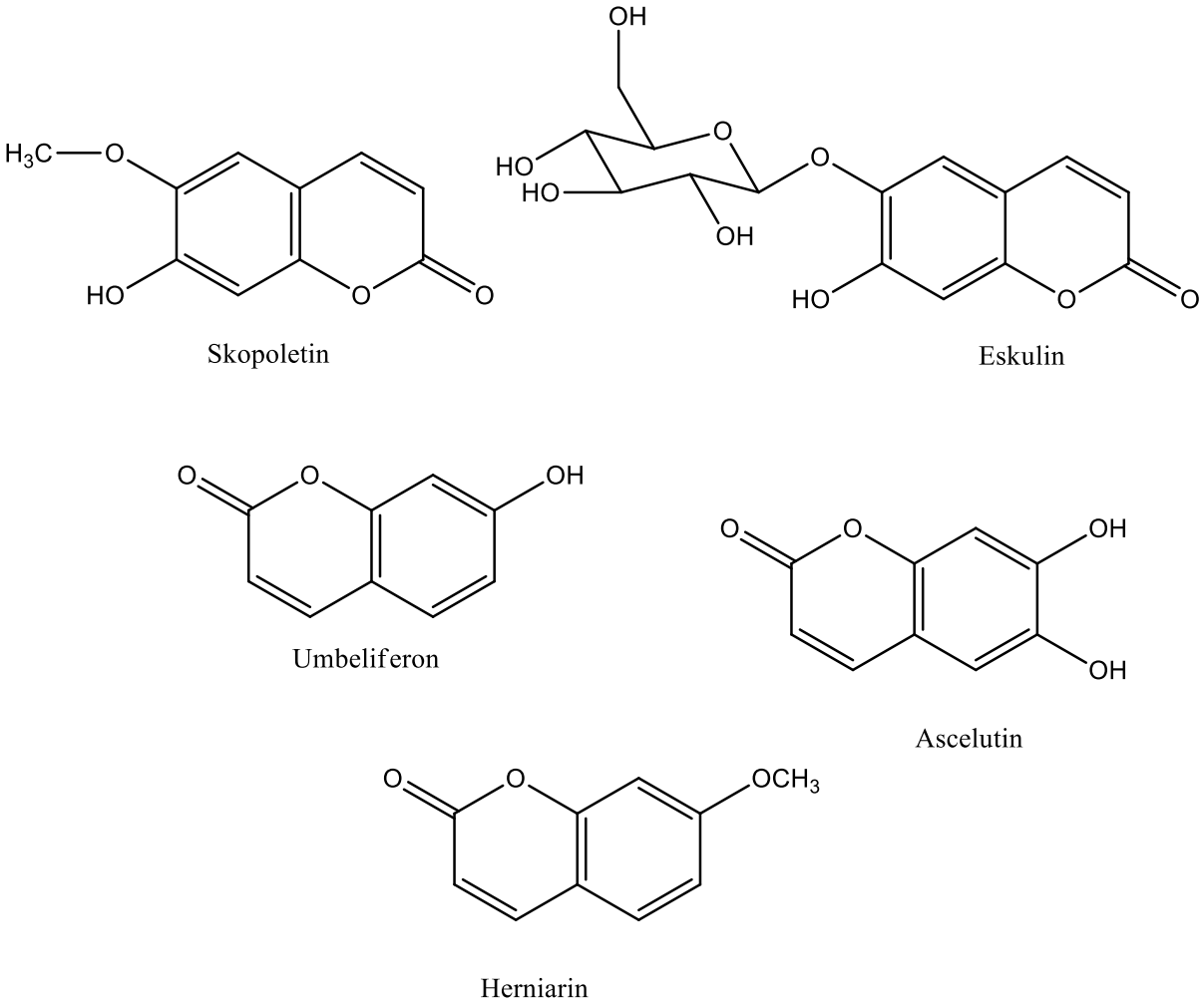
2.2. Kumarini

Kumarini ili 1,2-benzopironi su heterociklički aromatski spojevi, koji sadrže 2 kisika u svojoj strukturi (slika 3).[2] Kumarini su rasprostranjeni u prirodi.[8] Nalaze u mnogim biljkama, kao što su gospina trava i cikorija, te višnjama i marelicama. Prvi prirodni kumarin izoliran je iz biljke *Coumarouna odorata Aube (Dipteryx odorata*) 1820. godine. Biljke koje sadrže kumarinske derivate odavno se već koriste u tradicionalnoj medicini. Sintetizirani kumarini počinju se proizvoditi 1868. godine kada su se počeli koristiti kao pojačivači okusa i u industriji parfema.[9] Poznati su mnogi sintetski i prirodni derivati kumarina, koji pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti, poput antioksidativnog,[10] antiinflamatornog, antitumorskog,[11] antimikrobnog,[12] anti-HIV djelovanja.[13,14]



Slika 3. Struktura kumarina

Skopoletin i eskulin su prirodni kumarini koji imaju antitumorska, antioksidativna i antiinflamatorna svojstva (slika 4).[15,16] Eskulin je glikozidni kumarin iz ploda kestena sa vaskularnim terapeutskim svojstvima, skopoletin je kumarin iz biljke noni koji regulira krvni pritisak te ima značajna antibakterijska svojstva, regulira hormon serotonin i smanjuje depresiju i anksioznost.[17] Umbeliferon (7-hidroksikumarin) i njegovi metoksi analog herniani su također prirodni kumarin izoliran iz *Apiacae*, te pokazuje antituberkulostatno djelovanje.[18]



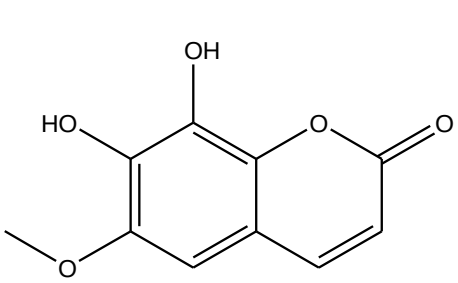
Slika 4. Prirodni kumarini

Taj benzopironski prsten omogućuje reakcije s velikim brojem različitih enzima i receptora preko slabih veznih interakcija, te pokazuje veliki potencijal u lijekovima. Kumarini se koriste kao aditivi u hrani, parfemima, kozmetici, farmaceuticima i optičkim bjelilima.[10] Također pokazuju odličnu termalnu stabilnost i optička svojstva. Prirodni kumarini nastaju biosintezom iz biljaka, koja kreće iz cimetne kiseline i ciklizacijom se prevodi u kumarinsku strukturu. Laboratorijska sinteza kumarina podrazumijeva sintetičke metode, kao što su Perkinova, Knoevenagelova i Pechmannova sinteza.[19]

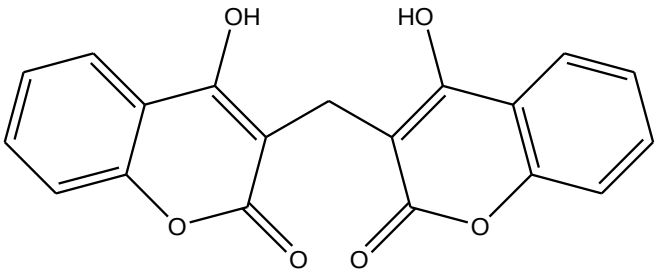
2.3. Antioksidativna svojstva

Antioksidansi su tvari koje služe kao inhibitori slobodnim radikalima, donirajući elektrone.[20] Prirodni antioksidansi, koje možemo pronaći u hrani, smanjuju rizika od različitih bolesti. Primarni izvori iz prirode su cjelovite žitarice, voće i povrće. Oni sadrže antioksidanse kao što su vitamin E, vitamin C, karoten i fenolnu kiselinu. Slobodne radikalske oksidacije su važan dio normalnog staničnog metabolizma.[21] Svakodnevno se stvaraju razni kisikovi radikali ($O^{2\cdot-}$, $HO^{\cdot}$) i H_2O_2 te igraju vrlo važnu ulogu u biokemijskim procesima. Stanice i tkiva imaju odgovarajuću izvanstaničnu i unutarstaničnu zaštitu, no zbog sve veće upotrebe kemikalija, stresnijeg života i upotrebe alkohola i cigareta, dolazi do porasta slobodnih radikala u tijelu, koji onda značajno utječu na biokemijske procese. Radikali stvaraju promijene na molekuli DNA i uzrokuju različite bolesti, najčešće tumore. Iz tog razloga je velik interes u istraživanju novih spojeva koji se ponašaju kao inhibitori slobodnih radikala, odnosno traženje spojeva koji pokazuju dobro antitumorsko i antioksidativno djelovanje. Jedan od mehanizama antioksidativnog djelovanja odnosi se na doniranje vodikovog atoma slobodnom radikalu i pretvaranje slobodnog radikala u ne reaktivnu vrstu, pri čemu antioksidans postaje radikal.

Mnogi prirodni spojevi (kumarini, askorbinska kiselina, tokoferol i flavonoida) pokazuju antioksidativnu aktivnost. Kumarini s fenolnim i hidroksilnim skupinama pokazali su sposobnost hvatanja slobodnih radikala poput prirodnih kumarina eskuletina, fraksetina i dikumarola (slika 6).



Fraksetin

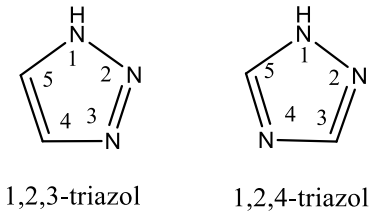


Dikumarol

Slika 6. Fraksetin i dikumarol

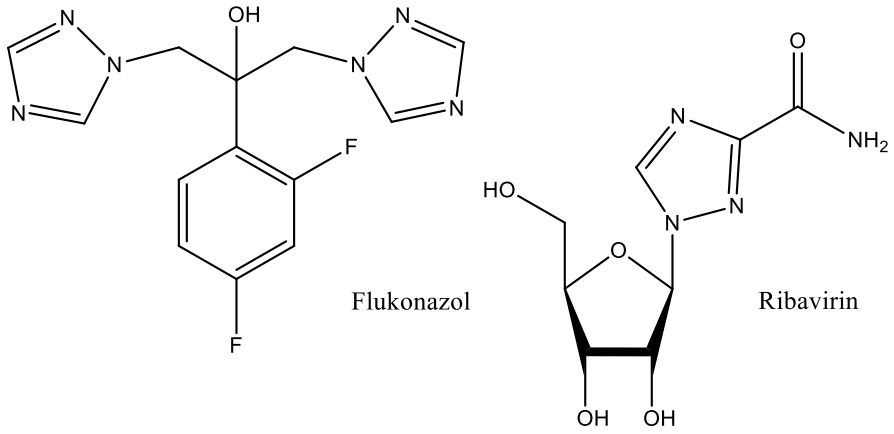
2.4. 1,2,3-Triazoli

1,2,3-Triazoli su aromatski heterociklički spojevi koji sadrže tri dušikova i dva ugljikova atoma u peteročlanom aromatskom prstenu.[3] Mogu se nalaziti u obliku dva izomera, 1,2,3- ili 1,2,4-triazola (slika 7). Triazolni prsten nije pronađen u prirodi. [22]



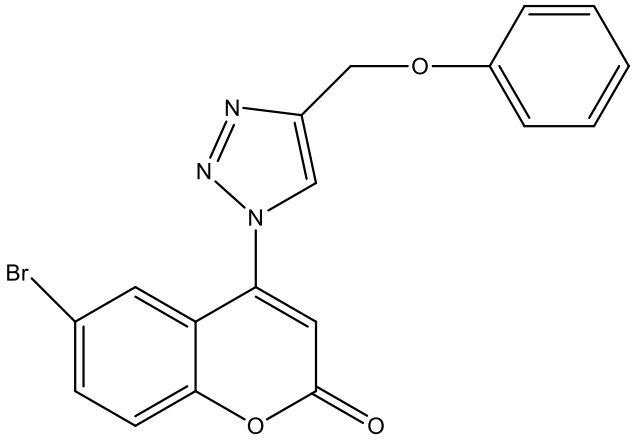
Slika 7. 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol

Triazoli pokazuju širok spektar biološke aktivnosti, poput antibakterijskog, antifungalnog, antituberkuloznog, antivirusnog i antitumorskog djelovanja.[25] Posjeduju aromatsku stabilnost i imaju veliki dipolni moment što im omogućuje sudjelovanje u formiranju vodikovih veza, dipol dipol interakcija, te se mogu vezati za različite biološke mete. Također su stabilni i inertni, što im omogućava kemijsku i metaboličku razgradnju, te mogućnost djelovanja u oksidacijskim i redukcijskim uvjetima, hidroličkim uvjetima i pri visokim temperaturama. Flukonazol (slika 8) je antifungalni 1,2,4-triazolni lijek koji je vrlo uspješan u liječenju infekcija uzrokovanih gljivicama *Candida albicans* i *Cryptococcus neoformans*, no zbog učestale primjene, razvila se otpornost. Prvi sintetizirani triazolni nukleozidni analog, ribavarin, pokazao je antivirusnu aktivnost na mnoge viruse, te se koristi u liječenju hepatitisa C.[23,4]



Slika 8. Flukonazol i ribavirin

Sintetizirani su mnogi derivati kumarina i triazola koji pokazuju vrlo dobro antitumorska djelovanja, poput 6-brom-4-(4-(fenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H-kromen-2-on (slika 9).[24] Triazoli se mogu prirediti 1,3-dipolarnom cikloadicijom između azida i terminalnog alkina, poznatiju kao click reakcija.

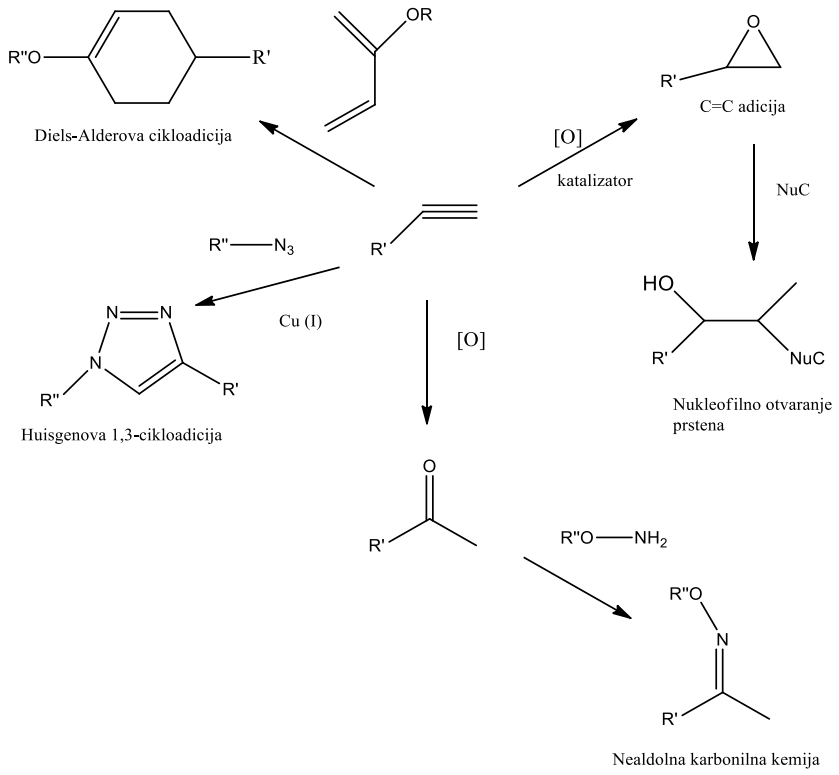


Slika 9. 6-brom-4-(4-(fenoksimetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2H-kromen-2-on

2.5. *'Click'* kemija

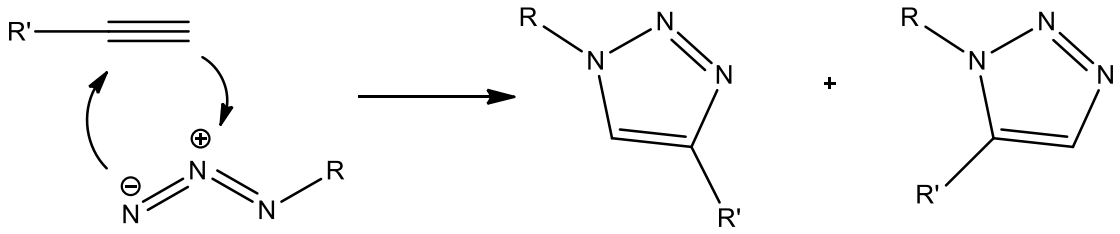
'Click' kemija je djelotvorna sintetska metoda široke primjene u pripravi novih spojeva s biološkim djelovanjem, odnosno podrazumijeva kemijske reakcije gdje dolazi do nastanka veze između ugljikovih atoma i heteroatoma u kojima brzo i pouzdano dolazi do nastajanja produkta spajanjem više manjih jedinica.[25] Prvi puta se spominje u radu Kolba, Finna i Sharplessa iz 2001. godine.[26] Postoje i definirani uvjeti koje reakcija treba zadovoljavati, da se naziva '*click'* reakcijom.[27] Neki od njih su neškodljivi i nusprodukti koji se lako uklanjaju, stereospecifičnost, široki raspon primjene, jednostavni reakcijski uvjeti, uporaba pristupačnih reagensa, neosjetljivost na vodu i kisik, te nastanak stabilnog produkta u velikom iskorištenju uz jednostavnu izolaciju. Iako je teško ispuniti sve uvjete '*click'* kemije, postoje reakcije koje zadovoljavaju.

Reakcije koje ispunjavaju uvjete '*click'* kemije su cikloadicijske reakcije (Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija i Diels-Alderova cikloadicija), nukleofilne reakcije otvaranja prstena (epoksida, aziridina, cikličkih sulfata), karbonilna kemija nealdolnog tipa, adicije na ugljik-ugljik višestruke veze (slika 10).[28]



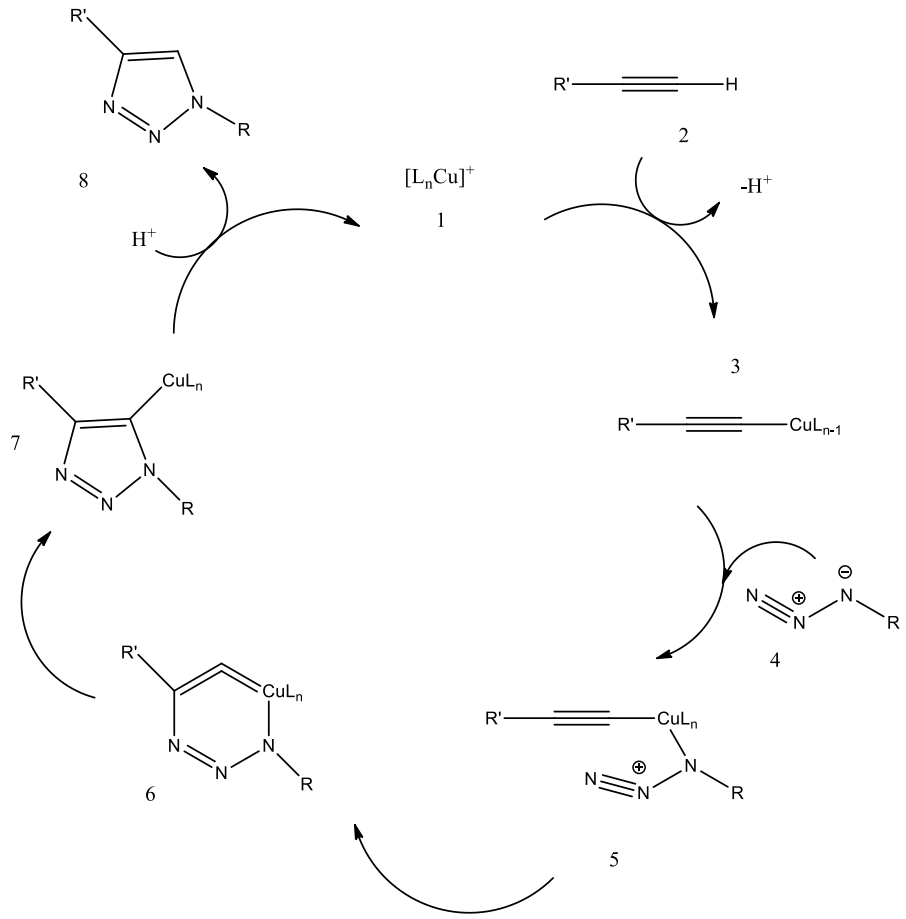
Slika 10. Reakcije koje ispunjavaju uvjete '*click'* kemije

Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija je reakcija dipolarofila (alken, alkin ili karbonil) s 1,3-dipolom (azid, nitriloksid ili diazoalkan) uz nastajanje peteročlanog prstena (slika 11).[29] Reakcija nije katalizirana, te je vrlo spora i potrebna je visoka temperatura u kojoj nastaje smjesa produkta 1,4- i 1,5- regioizomera 1,2,3-triazola. Uvođenje bakra kao katalizatora omogućuje regioselektivnu sintezu, 1,4-disupstituiranog triazolnog prstena. Reakcija nastajanja 1,2,3-triazolnog prstena omogućuje primjenu *'click'* kemije u različitim znanstvenim područjima, jer zadovoljava navedene reakcijske uvjete.[30,31]



Slika 11. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

Cu (I) katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija azida i alkina (CuAAC) je najpoznatija i najzastupljenija *'click'* reakcija, čiju primjenu nalazimo u medicinskoj i sintetskoj kemiji, te kemiji materijala.[32] Za razliku od Huisgenove cikloadicije, reakcija je katalizirana, te daje bolju regioselektivnost i iskorištenje, a može se odvijati na sobnoj temperaturi. Izvori bakra Cu (I) iona mogu biti različite uključuju Cu(I) soli, najčešće bakrov-jodid, ili se mogu stvarati *in situ* redukcijom Cu(II)soli, te procesom disproporcioniranja elementarnog bakra i Cu(II).



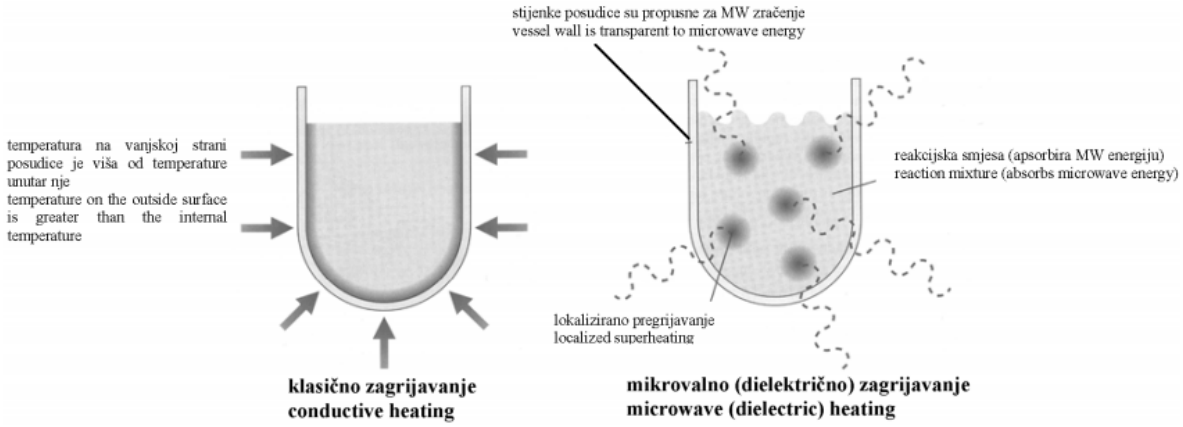
Slika 11. Mehanizam 1,3-dipolarne cikloadicije kazalizirane Cu (I) ionima

Mehanizam reakcije podrazumijeva u prvom stupnju nastajanje bakrovog acetilida **3** vezanjem alkina na Cu(I).[32] Uloga drugog bakrovog iona je aktivacija azida **4**, te se na bakar veže atom dušika iz azida koji ima formalni negativni naboj. Nastaje intermedijar **5**, koji se ciklizira. Terminalni dušikov atom napada atom ugljika na položaju 2 u azid-acetilid kompleksu **5**. Ciklizacijom nastaje intermedijar **6** sa šesterolanim prstenom, koji daljnjim pregrađivanjem daje spoj **7,** peteročlani prsten. Dolazi do nukleofilnog napada ugljikovog atoma C-4 na dušikov atom N-3, te se zatvara triazolni prsten (slika 11.).[33]

2.6. Mikrovalovima potpomognute reakcije

Mikrovalno zračenje odgovara valnim duljinama od 1 cm do 1 m, odnosno frekvencijama između 30 GHz i 300 MHz.[34] Prvi puta mikrovalno zračenje je primijenjeno 1986. godine, te su znanstvenici primijetili povećanje brzine od 5 do 1200 puta. Kako je reakcije provedena u pećnici kućnog tipa, uvjeti nisu mogli biti do kraja kontrolirani. Danas se koriste mikrovalni reaktori gdje je moguće u potpunosti kontrolirati uvjete rada. Mikrovalno zračenje temelji se na svojstvu materije (tekućina i krutina) da apsorbira elektromagnetsku energiju i pretvori je u toplinu. Osnovne prednosti reakcije provedene uz pomoć mikrovalnog zagrijavanja u odnosu na klasičnu su u znatno kraćem reakcijskom vremenu, boljem iskorištenju i smanjenju udjela nusprodukata. Također je moguće provesti neke reakcije koje ne mogu ići uobičajenim putem.

Klasična sinteza se provodi zagrijavanjem reakcijske posude s vanjskim izvorom topline, pri čemu toplina prvo dolazi do stijenka posude i tek onda do otapala i reaktanata, te dolazi do jačeg zagrijavanja posude, nego reaktanta. Dok kod mikrovalnog- zagrijavanja reakcijska smjesa izravno apsorbira toplinu, jer su stijenke posude za nju propusne (slika 12).



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

Mikrovalnu sintezu jedino je moguće provesti kada se u reakcijskoj smjesi nalazi komponenta sa stalnim dipolnim momentom, te je stoga bitan odabir otapala. Polarna otapala dobro apsorbiraju mikrovalna zračenja, a najčešće korištena otapala su metanol, etanol, DMF, DMSO, acetonitril i etil-acetat. [35]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Sva otapala su sušena/pročišćivana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekulskih sita veličine 3Å. Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su ploče 60F-254 prevučene slojem silikagela *Merck*, a za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 nm.

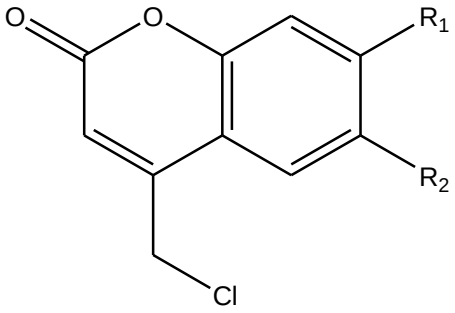
Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu (*Fluka*, 0,063-0,2 mm), staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens su korištene odgovarajuće smjese CH_2Cl_2/CH_3OH, odnosno n-heksan/etil-acetat.

Točke tališta sintetiziranih spojeva su određene na instrumentu Kofler (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

Spektri ^1H NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci otopljeni su u DMSO-*d6* i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u ^1H NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema DMSO na δ2,50 ppm. Pojedine rezonancije su pridružene na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i H-H konstante sprege.

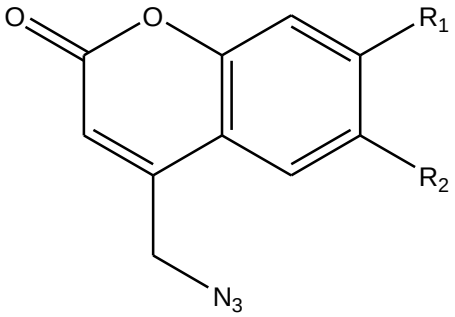
Reakcije potpomognute mikrovalovima provedene su u reaktoru Milestrone Start S koristeći staklene kivete pri 80°C i 300 W uz tlak 1 bar.

3.2. Pregled sintetiziranih spojeva



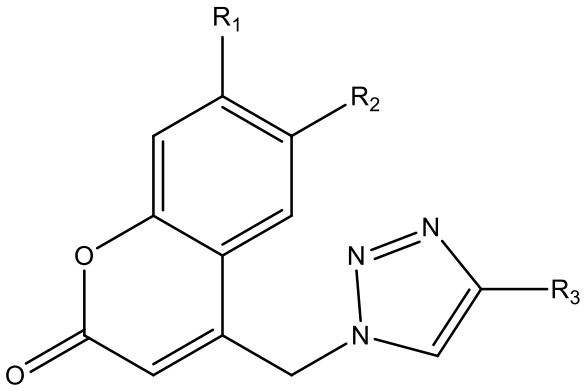
1-3

SPOJ	**R_1**	**R_2**
1	OCH_3	H
2	H	OCH_3
3	H	OH

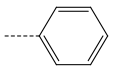
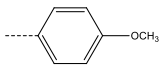
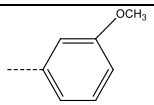
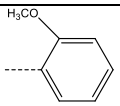
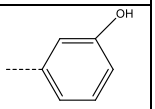


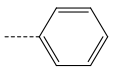
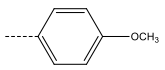
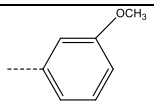
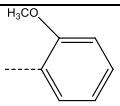
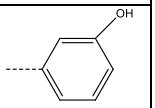
4-6

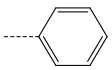
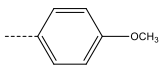
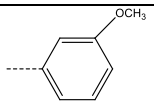
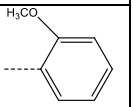
SPOJ	**R_1**	**R_2**
4	OCH_3	H
5	H	OCH_3
6	H	OH



7a-9e

Spoj	**7a**	**7b**	**7c**	**7d**	**7e**
R_1	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3
R_2	H	H	H	H	H
R_3					

Spoj	**8a**	**8b**	**8c**	**8d**	**8e**
R_1	H	H	H	H	H
R_2	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3
R_3					

Spoj	**9a**	**9b**	**9c**	**9d**
R_1	H	H	H	H
R_2	OH	OH	OH	OH
R_3				

3.3. Priprava spojeva

Općeniti postupak za pripravu 4-klormetilnih derivata kumarina (1-3)

Odgovarajući fenolni derivat (3-metoksifenol, 4-metoksifenol i hidrokinon) polako se otope u $HClO_4$, te se doda etil-4-kloroacetata (2 eq). Reakcijska smjesa se miješa 6-8 sati, uz provjeru tijeka reakcije TLC-om. Reakcijska smjesa se izlije na 50 mL led/voda. Produkt se zatim filtrira kroz sinter lijevak i prekristalizira u vrućem metanolu.

4-(klorometil)-7-metoksikumarin (1)

Prema gore navedenom postupku iz 3-metoksifenola (1,00 g, 8,05 mmol), etil-4-kloroacetata (2,18 mL, 16,11 mmol) u $HClO_4$ (8,06 mL, 8,06 mmol) dobiven je spoj **1** kao žuti prah (1,723 g; 95,2 %; T_t = 180-183 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 7,77 ($H5_{kumarin}$, d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05 ($H8_{kumarin}$, t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,00 ($H6_{kumarin}$, d, J = 2,4 Hz, 1H), 6.73 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 5,00 ($\underline{CH_2}Cl$, s, 2H), 3,87 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO-d_6): б 160,58 (C2 $_{kumarin}$), 159,95 (C7 $_{kumarin}$), 155,22 (C4 $_{kumarin}$), 150,82 (C8a $_{kumarin}$), 126,34 (C5 $_{kumarin}$), 112,30 (C3 $_{kumarin}$), 111,96 (C6 $_{kumarin}$), 110,41 (C4a $_{kumarin}$), 101,04 (C8 $_{kumarin}$), 55,96 ($O\underline{CH_3}$), 41,29 ($\underline{CH_2}Cl$).

4-(klorometil)-6-metoksikumarin (2)

Prema gore navedenom postupku iz 4-metoksifenola (553 mg, 4,46 mmol), etil-4-kloroacetata (1,20 mL, 8,912 mmol) u $HClO_4$ (4,46 mL, 4,46 mmol) dobiveni su zeleni kristali spoja **2** (613,8 mg; 33,92 %; T_t = 143-146 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 7,41 ($H8_{kumarin}$, d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 ($H5_{kumarin}$, d, J = 2,8 Hz, 1H), 7.27 ($H7_{kumarin}$, dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,69 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 5,06 ($\underline{CH_2}Cl$, s, 2H), 3,84 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO-d_6): б 159.68 (C2 $_{kumarin}$), 155.52 (C6 $_{kumarin}$), 150.39 (C4 $_{kumarin}$), 147.57 (C8a $_{kumarin}$), 119.41 (C8 $_{kumarin}$), 117.82 (C7 $_{kumarin}$), 117.49 (C4a $_{kumarin}$), 115.68 ($C3_{kumarin}$), 108,26 (C5 $_{coumarin}$), 55,83 ($O\underline{CH_3}$), 41,33 ($\underline{CH_2}Cl$).

4-(klorometil)-6-hidroksikumarin (3)

Prema gore navedenom postupku iz hidrokinona (500 mg, 4,54 mmol), etil-4-kloroacetata (1,23 mL, 9,08 mmol) u $HClO_4$ (4,54 mL, 4,54 mmol) dobiveni su žuti kristali spoja **3** (1442,4 mg; 37,7 %; T_t = 200-203 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 9,84 (OH, s, 1H), 7,29 ($H8_{kumarin}$, d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,15 ($H5_{kumarin}$, d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,09 ($H7_{kumarin}$, dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,65 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 4,97 ($\underline{CH_2}Cl$, s, 2H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): б 159,83 ($C2_{kumarin}$), 153,74 ($C4_{kumarin}$), 150,26 ($C6_{kumarin}$), 146.59 ($C8a_{kumarin}$), 120,24 (C8), 117,67 (C7), 117,57 ($C4a_{kumarin}$), 115,58 ($C3_{kumarin}$), 109,60 ($C5_{kumarin}$), 41,35 ($\underline{CH_2}Cl$).

Općeniti postupak za pripravu 4-azidometilnih derivata kumarina (4-6)

Odgovarajući 4-klormetilni derivat kumarina (**1-3**) otopljen je u acetonitirlu, te se dodaje natrijev azid (2,2 eq). Reakcijska smjesa se miješa 24 h na temperaturi refluksa. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije otapalo je otpareno pri sniženom tlaku, a smjesa razdvajana kolonskom kromatografijom uz eluens diklormetan-metanol.

4-(azidometil)-7-metoksikumarin (4)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **1** (623 mg, 2,73 mmol) i NaN_3 (216,3 mg, 3,33 mmol) u acetonitrilu (20 mL) izoliran je žuti prah, spoj **4** (718,0 mg; 32,21 %, T_t = 143-146 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 7,65 ($H5_{kumarin}$, d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 ($H8_{kumarin}$, d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 ($H6_{kumarin}$, dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,35 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 4,83 ($\underline{CH_2}N_3$, s, 2H), 3,87 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): б 162,63 ($C2_{kumarin}$), 159,94 ($C7_{kumarin}$), 155,11 ($C4_{kumarin}$), 150,14 ($C8a_{kumarin}$), 125,99 ($C5_{kumarin}$), 112,38 ($C6_{kumarin}$), 110,64 ($C4a_{kumarin}$), 110,31 ($C3_{kumarin}$), 101,02 ($C8_{kumarin}$), 55,93 ($O\underline{CH_3}$), 49,66 ($\underline{CH_2}N_3$).

4-(azidometil)-6-metoksikumarin (5)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **2** (600 mg, 2,68 mmol) i NaN_3 (348,2 mg, 5,36 mmol) u acetonitrilu (15 mL) dobiven je spoj **5**, žuti prah (725,4 mg; 70,98 %; T_t = 115-118 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 7,40 ($H8_{kumarin}$, d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 ($H7_{kumarin}$, dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,19 ($H5_{kumarin}$, d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,52 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 4,89 ($\underline{CH_2}N_3$, s, 2H), 3,83 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO-d_6): б 159,61

($C2_{kumarin}$), 155,57 ($C6_{kumarin}$), 149,71 ($C4_{kumarin}$), 147,43 ($C8a_{kumarin}$), 119,43 ($C8_{kumarin}$), 117,78 ($C7_{kumarin}$), 117,64 ($C4a_{kumarin}$), 113,85 ($C3_{kumarin}$), 107,70 ($C5_{kumarin}$), 55,81 ($O\underline{C}H_3$), 49,60 ($\underline{C}H_2N_3$).

4-(azidometil)-6-hidroksikumarin (6)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **3** (700 mg, 3,33 mmol) i NaN_3 (433,5 mg, 6,66 mmol) u acetonitrilu (15 mL) dobiven je spoj **6**, kao žuti prah (450,7 mg; 62,32 %; T_t = 185-189 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 9,82 (OH, s, 1H), 7,29 ($H8_{kumarin}$, d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,08 ($H7_{kumarin}$, dd, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 7,00 ($H5_{kumarin}$, d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,49 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 4,79 ($\underline{C}H_2N_3$, s, 2H). **^{13}C NMR** (151 MHz, 151 DMSO-d_6): б 159,75 ($C2_{kumarin}$), 153,79 ($C6_{kumarin}$), 149,53 ($C4_{kumarin}$), 146,41 ($C8a_{kumarin}$), 120,18 ($C8_{kumarin}$), 117,72 ($C4a_{kumarin}$), 117,59 ($C7_{kumarin}$), 113,80 ($C3_{kumarin}$), 109,12 ($C5_{kumarin}$), 49,62 ($\underline{C}H_2N_3$)

Općeniti postupak za pripravu 1,2,3-triazolnih derivata kumarina (7a-7e, 8a-8e, 9a-9d)

Odgovarajući kumarinski azid (**4-6**) otopljen je u DMF-u i *t*-BuOH:H_2O=1:1. Dodan je Cu(0) (0,3 eq), 1M otopina $CuSO_4$ (0,8 eq) i odgovarajući terminalni alkin. Reakcijska smjesa miješana je 1,5 h u mikrovalnom reaktoru na 80 °C pri 300 W. Po završetku reakcije, otapalo je otpareno pri sniženom tlaku, a smjesa razdvajana kolonskom kromatografijom uz eluens diklormetan-metanol.

4-((4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoksikumarin (7a)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (70 mg, 0,30 mmol) i fenilacetilena (0,04 mL, 0,36 mmol), Cu(0) (15,4 mg), $CuSO_4$ (0,01 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) izoliran je žuti prah, spoj **7a** (61,4 mg; 60,7 %; T_t = 221-224 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 8,71 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,86 (Ph2,2', d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,77 ($H5_{kumarin}$, d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (Ph3,3', t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (Ph4, t, J = 7.3 Hz, 1H), 7,07 ($H8_{kumarin}$, d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,01 ($H6_{kumarin}$, dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,99 ($\underline{C}H_2$, s, 2H), 5,87 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 3,86 ($O\underline{C}H_3$, s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO-d_6): б 162.73 ($C2_{kumarin}$), 159.80 ($C7_{kumarin}$), 155.12 ($C4_{kumarin}$), 149.80, ($C8a_{kumarin}$), 146.79 ($C4_{triazol}$), 130.34 (Ph1), 128.91 (Ph3,3'), 128.07 (Ph4), 125.85 ($C5_{kumarin}$), 125.23 (Ph2,2'), 122.33 ($C5_{triazol}$), 112.43 ($C3_{kumarin}$), 111.06 ($C6_{kumarin}$), 110.54 ($C4a_{kumarin}$), 101.15 ($C8_{kumarin}$), 56.00 ($O\underline{C}H_3$), 49.42 ($\underline{C}H_2$).

4-((4-(4-metoksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoksikumarin (7b)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (70 mg, 0,30 mmol) i 4-metoksifenilacetilena (0,05 mL, 0,30 mmol), Cu(0) (15,4 mg), $CuSO_4$ (0,1 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) dobiven je bijeli prah, spoj **7b** (108,1 mg; 98,26 %; T_t = 235-238 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,60 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,79 ($H5_{kumarin}$, Ph2,2', m, 3H), 7,08 ($H8_{kumarin}$, d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 ($H6_{kumarin}$, Ph3,3', dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,97 ($\underline{CH_2}$, s, 2H), 5,87 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 3,87 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H), 3,80 ($PhO\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ 162,73 ($C2_{kumarin}$), 159,83 ($C7_{kumarin}$), 159,14 (Ph4), 155,12 ($C4_{kumarin}$), 149,90 ($C8a_{kumarin}$), 146,75 ($C4_{triazol}$), 121,61 (Ph3,3'), 125,86 ($C5_{kumarin}$), 122,92 (Ph1), 121,35 ($C5_{triazol}$), 114,32 (Ph2,2'), 112,43 ($C3_{kumarin}$), 111,01 ($C6_{kumarin}$), 110,56 ($C4a_{kumarin}$), 101,14 ($C8_{kumarin}$), 56,01 ($O\underline{CH_3}$), 55,01 ($PhO\underline{CH_3}$), 49,38 ($\underline{CH_2}$).

4-((4-(3-metoksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoksi-kumarin (7c)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (75 mg, 0,32 mmol) i 3-metoksifenilacetilena (0,05 mL, 0,39 mmol), Cu(0) (16,9 mg), $CuSO_4$ (0,07 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) dobiven je spoj **7c**, kao bijeli prah (113,0 mg; 96,00 %; T_t = 204-207 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8,72 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,76 ($H5_{kumarin}$, d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (Ph, d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (Ph, t, J = 7.8 Hz, 1H), 7,07 ($H8_{kumarin}$, d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 ($H6_{kumarin}$, dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6.92 (Ph, ddd, J = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,98 ($\underline{CH_2}$, s, 2H), 5,89 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 3,86 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H), 3,81 ($PhO\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ 162.74 ($C2_{kumarin}$), 159.81 ($C7_{kumarin}$), 159.68 (Ph3'), 155,13 ($C4_{kumarin}$), 149,75, ($C8a_{kumarin}$), 146,70 ($C4_{triazol}$), 131,05 (Ph1), 130,06 (Ph), 125,85 ($C5_{kumarin}$), 122,55 ($C5_{triazol}$), 117.,56 (Ph), 113,85 (Ph), 112,44 ($C3_{kumarin}$), 110,53 ($C4a_{kumarin}$), 110,41 ($C6_{kumarin}$), 101,16 ($C8_{kumarin}$), 56,01 ($O\underline{CH_3}$), 55,12 (Ph $O\underline{CH_3}$), 49,45 ($\underline{CH_2}$).

4-((4-(2-metoksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoksikumarin (7d)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (60 mg, 0,23 mmol) i 2-metoksifenilacetilena (0,04 mL, 0,29 mmol), Cu(0) (13,4 mg), $CuSO_4$ (0,05 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) dobiven je spoj **7c**, kao naračasti kristali (33,0 mg; 35,1 %, T_t = 225-228 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 8,60 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 8,18 (Ph, d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 ($H5_{kumarin}$, d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (Ph, ddd, J = 8,5, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (Ph, d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (Ph, $H8_{kumarin}$, m, 2H), 7,04 ($H6_{kumarin}$, dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,01 ($\underline{CH_2}$, s, 2H), 5,66 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 3,88 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H), 3,81 ($PhO\underline{CH_3}$, s, 3H).

(4-((4-(3-hidroksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil)-7-metoksikumarin (7e)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **4** (60 mg, 0,26 mmol) i 3-hidroksifenilacetilena (0,03 mL, 0,29 mmol), Cu(0) (13,5 mg), $CuSO_4$ (0,05 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) dobiven je spoj 7e, kao svjetlo smeđi prah (32,0 mg; 35,4 %; T_t = 191-194 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 8,72 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,76 ($H8_{kumarin}$, d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (Ph, d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (Ph, t, J = 7,8 Hz, 1H), 7.07 ($H8_{kumarin}$, d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 ($H6_{kumarin}$, dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,92 (Ph, ddd, J = 7,9, 2,3, 1,0 Hz, 1H), 5,98 ($\underline{CH_2}$, s, 2H), 5,89 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 3,86 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H), 3,81 ($PhO\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): б 162,73 ($C2_{kumarin}$), 159,82 ($C7_{kumarin}$), 157,76 (Ph3'), 155,12 ($C4_{kumarin}$), 149,83 ($C8a_{kumarin}$), 146,87 ($C4_{triazol}$), 131,53 (Ph1), 129,97 (Ph3), 125,86 ($C5_{kumarin}$), 123,25 (Ph2), 122,30 ($C5_{triazol}$), 116,11 (Ph4), 112,43 ($C3_{kumarin}$), 111.93 (Ph2'), 111,05 ($C6_{kumarin}$), 110,55 ($C4a_{kumarin}$), 101,15 ($C8_{kumarin}$), 56,01 ($O\underline{CH_3}$), 49,39 ($\underline{CH_2}$).

4-((4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metoksikumarin (8a)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (70 mg, 0,30 mmol) i fenilacetilena (0,04 mL, 0,30 mmol), Cu(0) (15,4 mg), $CuSO_4$ (0,1 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) dobiveni su žuti kristali, spoj **8a** (81,7 mg, 80,9 %, T_t = 213-215 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 8,73 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,47 (Ph2,2', dd, J = 8,3 Hz, 2H), 7,47 (Ph3,3', dd, J = 7,1 Hz, 2H), 7.44 ($H5_{kumarin}$, d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (Ph4, dt, J = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 7,33 ($H8_{kumarin}$, d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,28 ($H7_{kumarin}$, dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,06 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 6,04 (CH_2, s, 2H), 3,82 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): б 159,53 ($C2_{kumarin}$), 155,61 ($C6_{kumarin}$), 149,38 ($C4_{kumarin}$), 147,45 ($C8a_{kumarin}$), 146,88 ($C4_{triazol}$), 130,31 (Ph1), 128,93 (Ph3,3'), 128,10 (Ph4), 125,24 (Ph2,2'), 122,83 ($C5_{triazol}$), 119,57 ($C8_{kumarin}$), 117,88

(C7$_{kumarin}$), 117,56 (C4a$_{kumarin}$), 114,86 (C3$_{kumarin}$), 107,76 (C5$_{kumarin}$), 55,082 (O<u>CH</u>$_3$), 49,47 (<u>CH</u>$_2$).

4-((4-(4-metoksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metoksikumarin (8b)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (70 mg, 0,30 mmol) i 4-metoksifenilacetilena (0,04 mL, 0,36 mmol), Cu(0) (15,4 mg), $CuSO_4$ (0,09 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) dobiven je spoj **8b**, kao bijelo žuti kristal (86,8 mg; 78,9 %; T_t = 237-240 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 8,61 (H5$_{triazol}$, s, 1H), 7,79 (Ph2,2', d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (H5$_{kumarin}$, d, J = 9.0 Hz, 1H), 7,33 (H8$_{kumarin}$, d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,28 (H7$_{kumarin}$, d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (Ph3,3', d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,05 (H3$_{kumarin}$, s, 1H), 6,02 (CH$_2$, s, 2H), 3,81 (O<u>CH</u>$_3$, s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO-d_6): б 159,59 (C2$_{kumarin}$), 159,17 (Ph4), 155,62 (C6$_{kumarin}$), 149,59 (C4$_{kumarin}$), 147,47 (C8a$_{kumarin}$), 146,86 (C4$_{triazol}$), 126,64 (Ph2,2'), 122,91 (Ph1), 121,43 (C5$_{triazol}$), 119,59 (C8$_{kumarin}$), 117,92 (C7$_{kumarin}$), 117,60 (C4a$_{kumarin}$), 114,81 (C3$_{kumarin}$), 114,35 (Ph3,3'), 107,77 (C5$_{kumarin}$), 55.84 (O<u>CH</u>$_3$), 55,18 (PhO<u>CH</u>$_3$), 49.46 (<u>CH</u>$_2$).

4-((4-(3-metoksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metill)-6-metoksikumarin (8c)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (60 mg, 0,26 mmol) i 3-metoksifenilacetilena (0,04 mL, 0,29 mmol), Cu(0) (13,5 mg), $CuSO_4$ (0,05 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) dobiven je spoj **8c**, kao svijetlo smeđi prah (72,6 mg; 77,1 %; T_t = 200-204 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 8,74 (H5$_{triazol}$, s, 1H), 7,44 (Ph, H8$_{kumarin}$, m, 3H), 7,36 (Ph, t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (H5$_{kumarin}$, dd, J = 2,7 Hz, 1H), 7,28 (H7$_{kumarin}$, dd, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,92 (Ph, ddd, J = 8,2, 2,4, 1,2 Hz, 1H, Ph2), 6,07 (H3$_{kumarin}$, s, 1H), 6,04 (CH$_2$, s, 2H), 3,81 (O<u>CH</u>$_3$, s, 3H), 3,81 (O<u>CH</u>$_3$, s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): б 159,69 (Ph3'), 159,54 (C2$_{kumarin}$), 155,61 (C6$_{kumarin}$), 149,32 (C4$_{kumarin}$), 147,46 (C8a$_{kumarin}$), 146,80 (C4$_{triazol}$), 136,63 (Ph1), 130,09 (Ph3), 122,59 (C5$_{triazol}$), 119,57 (C8$_{kumarin}$), 117,89 (C7$_{kumarin}$), 117,57 (Ph2), 114,95 (Ph4), 113,89 (C3$_{kumarin}$), 110,43 (Ph2'), 107,70 (C5$_{kumarin}$), 55,82 (O<u>CH</u>$_3$), 55,13 (PhO<u>CH</u>$_3$) 49,49 (<u>CH</u>$_2$).

4-((4-(2-metoksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metoksikumarin (8d)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (60 mg, 0,26 mmol) i 2-metoksifenilacetilena (0,04 mL, 0,29 mmol), Cu(0) (13,5 mg), $CuSO_4$ (0,05 mL), DMF (0,5

mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) dobiven je bijeli prah, spoj **8d** (86,8 mg; 92,2 %, T_t = 186-189 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 8,63 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 8,18 (Ph2, dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,43 ($H8_{kumarin}$, d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (Ph3, d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 ($H5_{kumarin}$, m, 1H), 7,29 ($H7_{kumarin}$, dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,15 (Ph4, d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (Ph3, td, J = 7,6 Hz, 1H), 6,06 (CH_2, s, 2H), 5,90 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 3,91 (PhO$\underline{CH_3}$, s, 3H), 3,84 (O$\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): б 159,55 ($C2_{kumarin}$), 155,63 ($C6_{kumarin}$), 155,39 (Ph2'), 150,13 ($C4_{kumarin}$), 147,40 ($C8a_{kumarin}$), 142,25 ($C4_{triazol}$), 129,19 (Ph4), 126,59 (Ph2), 125,05 ($C5_{triazol}$), 120,68 (Ph3), 119,65 ($C8_{kumarin}$), 118,67 (Ph1), 117,88 ($C7_{kumarin}$), 117,57 ($C4a_{kumarin}$), 114,04 ($C3_{kumarin}$), 111,58 (Ph3'), 107,75 ($C5_{kumarin}$), 55,85 (O$\underline{CH_3}$), 55,48 (PhO$\underline{CH_3}$), 49,47 ($\underline{CH_2}$).

4-((4-(3-hidroksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-metoksikumarin (8e)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **5** (60 mg, 0,26 mmol) i 3-hidroksifenilacetilena (0,03 mL, 0,29 mmol), Cu(0) (13,5 mg), $CuSO_4$ (0,05 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) izoliran je bijeli prah, spoj **8e** (36,5 mg; 40,3 %; T_t = 235-238 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 9.55 (OH, s, 1H), 8,66 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,42 ($H8_{kumarin}$, d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 ($H5_{kumarin}$, d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,29 ($H7_{kumarin}$, d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,26 (Ph2, d, J = 2,9 Hz, 2H), 7,22 (Ph2', d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (Ph4, dt, J = 6,8 Hz, 1H), 6,03 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 6,02 (CH_2, s, 2H), 3,81 (O$\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO-d_6): б 159,53 ($C2_{kumarin}$), 157,77 (Ph3'), 155.60 ($C6_{kumarin}$), 149,37 ($C4_{kumarin}$), 147,45 ($C8a_{kumarin}$), 146,95 ($C4_{triazol}$), 131,50 (Ph1), 129,97 (Ph), 123,24 ($C5_{triazol}$), 122,33 (Ph), 119,54 ($C8_{kumarin}$), 117,89 ($C7_{kumarin}$), 117,57 ($C4a_{kumarin}$), 116,11 (Ph), 114,84 ($C3_{kumarin}$), 111,94 (Ph), 107,76 ($C5_{kumarin}$), 55,81 (O$\underline{CH_3}$), 49,43 ($\underline{CH_2}$).

4-((4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-hidroksikumarin (9a)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **6** (70 mg, 0,32 mmol) i fenilacetilena (0,04 mL, 0,39 mmol), Cu(0) (16,5 mg), $CuSO_4$ (0,1 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) izoliran je smeđi prah, spoj **9a** (97,5 mg; 95,4 %; T_t = > 280 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 9,87 (OH, s, 1H), 8,69 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,87 (Ph3,3', d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,46 (Ph2,2', t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 (Ph4, d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 ($H8_{kumarin}$, d, J = 8.6 Hz, 1H), 7,09 ($H5_{kumarin}$, $H7_{kumarin}$, m, 2H), 6,07 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 5,92 ($\underline{CH_2}$, s, 2H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO-d_6): б 159,66 ($C2_{kumarin}$), 153,88 ($C6_{kumarin}$), 149,08 ($C4_{kumarin}$), 146,83 ($C4_{triazol}$),

146,46 ($C8a_{kumarin}$), 130,04 (Ph1), 128,93 (Ph3,3'), 128,09 (Ph4), 125,25 (Ph2,2'), 122,26 ($C5_{triazol}$), 120,38 ($C8_{kumarin}$), 117,70 ($C7_{kumarin}$), 114,98 ($C3_{kumarin}$), 109,09 ($C5_{kumarin}$), 49,47 ($\underline{CH_2}$).

4-((4-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-hidroksikumarin (9b)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **6** (70 mg, 0,32 mmol) i 4-metoksifenilacetilena (0,05 mL, 0,38 mmol), Cu(0) (16,3 mg), $CuSO_4$ (0,1 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) izoliran je svijetlo žuti prah, spoj **9b** (41,2 mg; 36,6 %; T_t = > 250 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 9,86 (OH, s, 1H), 8.57 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,79 (Ph2,2', d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,1 ($H8_{kumarin}$, d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 ($H5_{kumarin}$, $H7_{kumarin}$, m, 2H), 7,02 (Ph3,3', d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,06 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 5,92 ($\underline{CH_2}$, s, 2H), 3,79 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, 151 DMSO-d_6): б 159,67 ($C2_{kumarin}$), 159,13 (Ph4), 153,86 ($C6_{kumarin}$), 149,14 ($C4_{kumarin}$), 146,74 ($C4_{triazol}$), 146,43 ($C8a_{kumarin}$), 126,92 (Ph2,2'), 122,92 (Ph1), 121,25 ($C5_{triazol}$), 120,33 ($C8_{kumarin}$), 117,70 ($C4a_{kumarin}$), 117,68 ($C7_{kumarin}$), 114,92 ($C3_{kumarin}$), 114,31 (Ph3,3') 109,07 ($C5_{kumarin}$), 55,14 ($PhO\underline{CH_3}$), 49,40 ($\underline{CH_2}$).

4-((4-(3-metoksifenil)-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-hidroksikumarin (9c)

Prema gore navedenom postupku iz spoja **6** (60 mg, 0,28 mmol) i 3-metoksifenilacetilena (0,04 mL, 0,30 mmol), Cu(0) (14,3 mg), $CuSO_4$ (0,1 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) izoliran je svijetlo smeđi prah, spoj **9c** (32,1 mg; 33,3 %; T_t = 250-253 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 9,88 (OH, s, 1H), 8,70 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 7,44 (Ph, dd, J = 8,6, 1.6 Hz, 2H), 7,37 ($H8_{kumarin}$, d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (Ph, m, 1H), 6,91 (Ph, dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,08 ($H5_{kumarin}$, $H7_{kumarin}$, m, 2H), 6,008 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 5,94 ($\underline{CH_2}$, s, 2H), 3,81 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, 151 DMSO-d_6): б 159.67 ($C2_{kumarin}$), 159.67 (Ph2'), 153.89 ($C6_{kumarin}$), 150.07 ($C4_{kumarin}$), 146.35 ($C8a_{kumarin}$), 142.24 ($C4_{triazol}$), 129.13 (Ph4), 126.59 (Ph2), 124.94 ($C5_{triazol}$), 120.68 (Ph3), 120.37 ($C8_{kumarin}$), 118.70 (Ph1), 117.68 ($C7_{kumarin}$), 113.79 ($C3_{kumarin}$), 115.58 (Ph3') 109.14 ($C5_{kumarin}$), 55.50 ($PhO\underline{CH_3}$), 49.17 ($\underline{CH_2}$).

4-((4-(2-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-6-hidroksikumarin (9d)

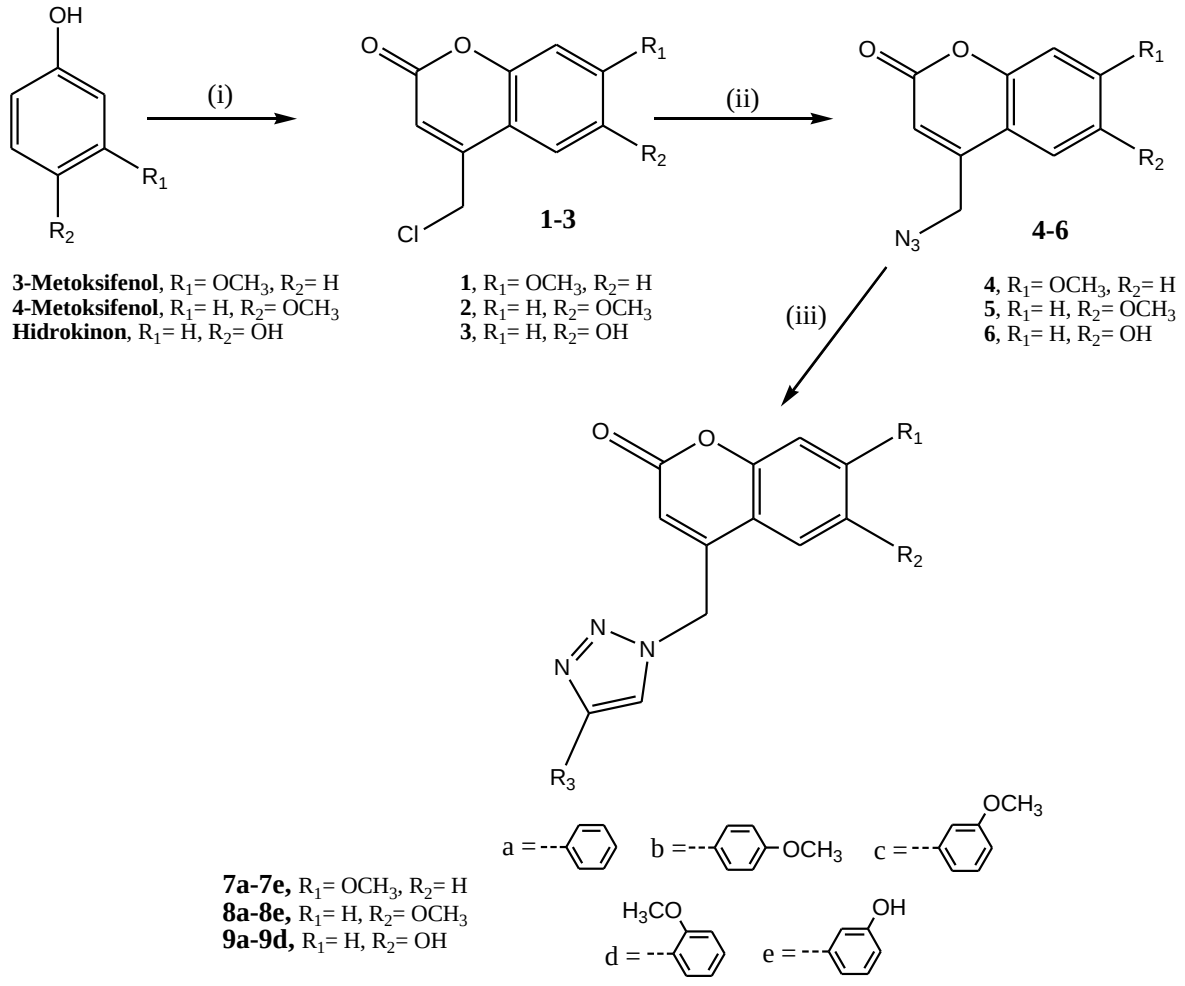
Prema gore navedenom postupku iz spoja **6** (60 mg, 0,28 mmol) i 2-metoksifenilacetilena (0,04 mL, 0,30 mmol), Cu(0) (14,3 mg), $CuSO_4$ (0,1 mL), DMF (0,5 mL) i *t*-BuOH:H_2O (3 mL) izoliran je svijetlo žuti prah, spoj **9d** (42,6 mg; 44,2 %; T_t = > 260 °C). **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6): б 9,89 (OH, s, 1H), 8,58 ($H5_{triazol}$, s, 1H), 8,18 (Ph, dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,37 (Ph, dd, J = 11,3, 4,4 Hz, 1H), 7,32 ($H8_{kumarin}$, d, J = 9,0 Hz,

1H), 7,19 ($H5_{kumarin}$, d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,15 (Ph, d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11($H7_{kumarin}$, dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7.06 (Ph, dd, J = 7,5, 0,7 Hz, 2H), 5,97 ($\underline{CH_2}$, s, 2H), 5,83 ($H3_{kumarin}$, s, 1H), 3,91 ($O\underline{CH_3}$, s, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, 151 DMSO-d_6): б 159,67 ($C2_{kumarin}$), 159,67 (Ph2'), 153,89 ($C6_{kumarin}$), 150,07 ($C4_{kumarin}$), 146,35 ($C8a_{kumarin}$), 142,24 ($C4_{triazol}$), 129,13 (Ph4), 126,59 (Ph2), 124,94 ($C5_{triazol}$), 120,68 (Ph3), 120,37 ($C8_{kumarin}$), 118,70 (Ph1), 117,68 ($C7_{kumarin}$), 113,79 ($C3_{kumarin}$), 115,58 (Ph3') 109,14 ($C5_{kumarin}$), 55,50 ($PhO\underline{CH_3}$), 49,17 ($\underline{CH_2}$).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 Sinteze spojeva

U ovom radu pripravljeni su potencijalni biološki aktivni 1,2,3-triazolni derivati kumarina (**7a** – **7e**, **8a** – **8e** i **9a** – **9d**). 4-Klormetilni kumarinski derivati s hidroksi i metoksi supstituentima u položaju 6 ili 7 kumarinskog prstena (**1** – **3**) priređeni su Pechmanovom ciklizacijom iz različitih fenolnih derivata (3-metoksifenol, 4-metoksifenol i hidrokinon) i keto estsera (etil-4-kloroacetoacetat) u kiselim uvjetima ($HClO_4$), koji su zatim nukleofilnom supstitucijom s natrijevim azidom prevedeni u azidne derivate (**4** – **6**), kao ključne prekursore. Hibridi kumarina i 1,2,3-triazola (**7a** – **7e**, **8a** – **8e** i **9a** – **9d**) pripravljeni su Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom između kumarinskih azida i terminalnih alkina, kataliziranom bakrom i potpomognutom mikrovalovima. '*Click*' reakcijom su preko triazolnog prstena uvedeni dodatni hidroksi ili metoksi supstituenti u *para*-, *meta*- ili *orto*- položaj fenilnog prstena, te nesupstituiranog fenila na kumarinsku okosnicu (shema 1).



3-Metoksifenol, R_1= OCH_3, R_2= H
4-Metoksifenol, R_1= H, R_2= OCH_3
Hidrokinon, R_1= H, R_2= OH

1, R_1= OCH_3, R_2= H
2, R_1= H, R_2= OCH_3
3, R_1= H, R_2= OH

4, R_1= OCH_3, R_2= H
5, R_1= H, R_2= OCH_3
6, R_1= H, R_2= OH

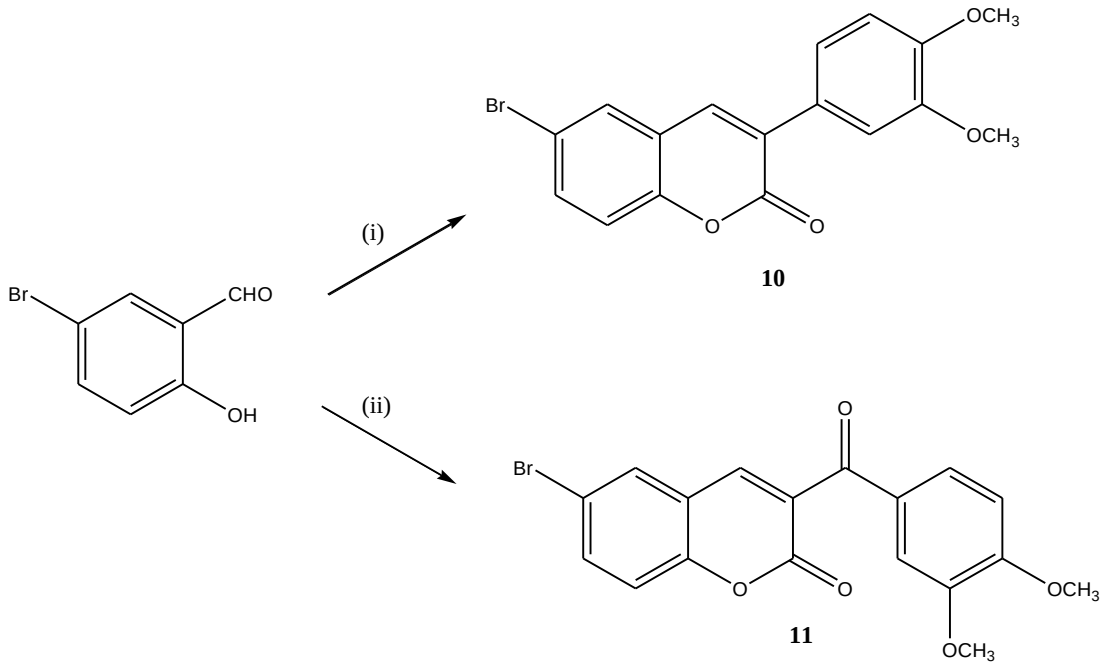
7a-7e, R_1= OCH_3, R_2= H
8a-8e, R_1= H, R_2= OCH_3
9a-9d, R_1= H, R_2= OH

Shema 1. Reagensi i uvjeti: (i) etil-4-kloroacetoacetat, $HClO_4$, st, 6-8 h, (ii) NaN_3, AcCN, refluks, 24 h, (iii) alkin, $CuSO_4$, Cu (0), DMF, *t*-BuOH:H_2O = 1:1, MW, 300 W, 80 °C, 1,5 h

Tablica 1. Prikaz iskorištenja sinteze i vrijednosti logaritma koeficijenta raspodjele (Log P) za sintetizirane 1,2,3-triazolne derivate kumarina

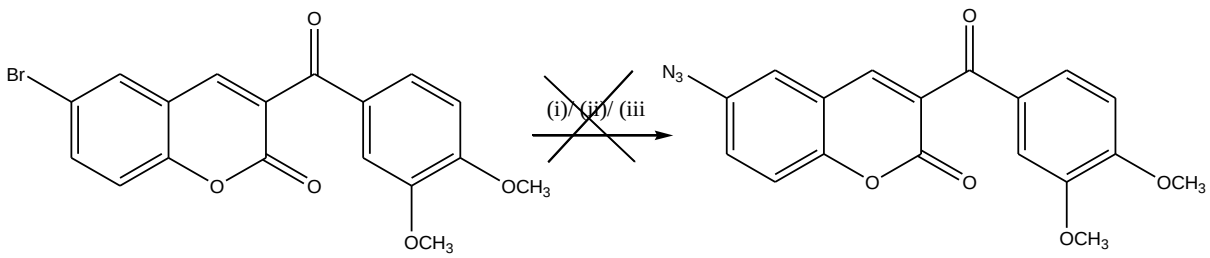
SPOJ	R_1	R_2	R_3	I / %	Log P
7a	OCH_3	H	Ph	60,7	3,16
7b	OCH_3	H	*p*-OMe-Ph	98,3	3,06
7c	OCH_3	H	*m*-OMe-Ph	96,0	3,06
7d	OCH_3	H	*o*-OMe-Ph	35,1	3,06
7e	OCH_3	H	*m*-OH-Ph	35,4	2,91
8a	H	OCH_3	Ph	80,9	3,16
8b	H	OCH_3	*p*-OMe-Ph	78,9	3,06
8c	H	OCH_3	*m*-OMe-Ph	77,1	3,06
8d	H	OCH_3	*o*-OMe-Ph	92,2	3,06
8e	H	OCH_3	*m*-OH-Ph	40,3	2,91
9a	H	OH	Ph	95,4	2,90
9b	H	OH	*p*-OMe-Ph	36,6	2,77
9c	H	OH	*m*-OMe-Ph	33,3	2,77
9d	H	OH	*o*-OMe-Ph	44,2	2,77

Knoevenagelovom kondezacijom salicilaldehida s odgovarajućim *β*-ketoesterom priređeni su metoksi-3-benzoilni kumarinski derivati sa bromom u položaju 6 (**10** i **11)**. 3,4-dimetoksifeniloctena kiselina se aktivira dodavanjem karbonil-diimidazola (CDI), te se uz prisutnost organske baze 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undecena dodaje 5-bromsalicilni aldehid kako bi nastao spoj **10**, dok je spoj **11** pripravljen u reakciji etil-3,4-dimetobenzil acetata s 5-bromsalicilnim aldehidom u prisutnosti piperidina kao katalizatora (shema 2).



Shema 2. Reagensi i uvjeti: (i) 3,4-dimetoksifeniloctena kiselina, CDI, DBU (ii) etil-3,4-dimetoksibenzoil acetat, piperidin, etanol

Iz pripravljenih bromiranih derivata (**10** i **11**) s natrijev azidom uz različita otapala, te *one-pot* '*click*' reakcijom nisu uspješno priređeni ciljani azidni analozi (shema 3).

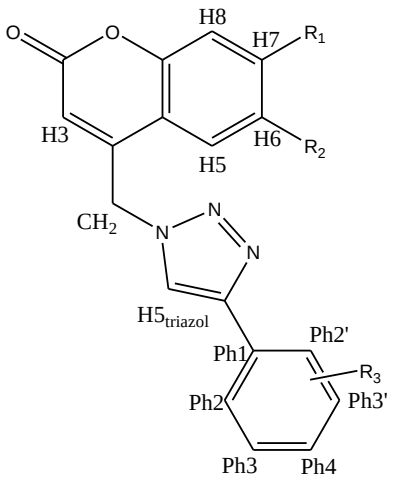


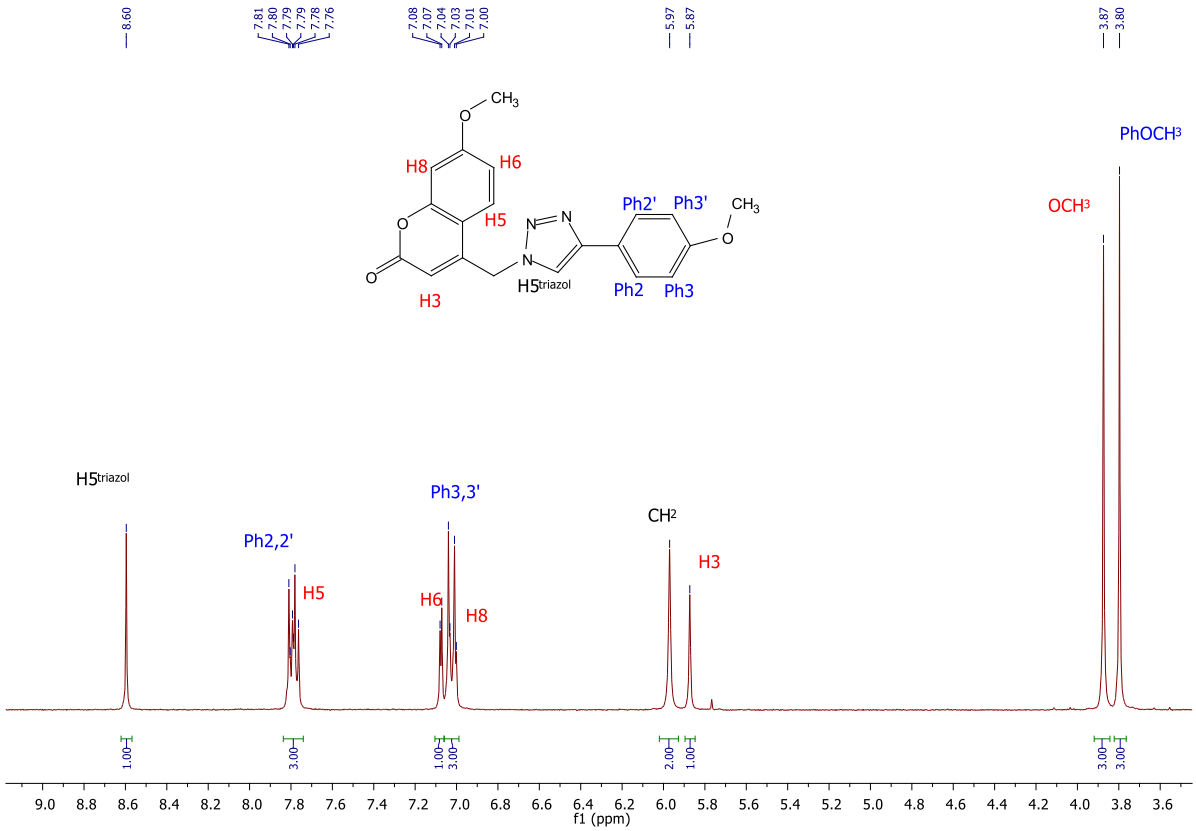
Shema 3. Reagensi i uvjeti: (i) NaN_3, CuI, refluks, (ii) NaN_3, DMF, refluks, (iii) CuI, natrijev askorbat, alkin, NaN_3

4.2. Analiza ^{1}H NMR

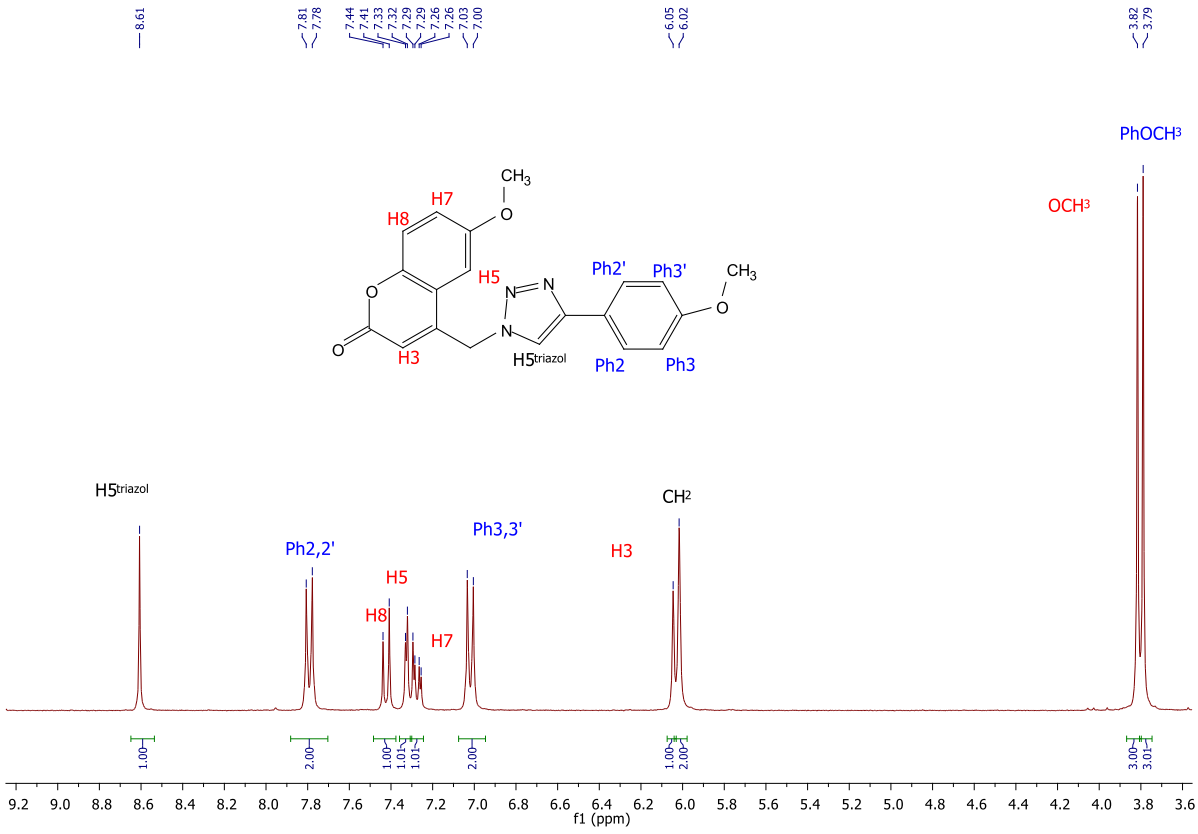
Strukture svih priređenih spojeva određene su na temelju kemijskih pomaka, veličine signala, veličine i multipliciteta rezonancija te sprega spin-spin između jezgara H-H. Osnovna karakteristika ^{1}H NMR spektara spojeva **1** – **6** sadrže karakteristične signale za protone kumarinskog prstena H3, H5, H8, te signala H6 za 7-supstituirane spojeve (**1**, **4** i **7a** – **7e**) i signal H7 za 6-supstituirane spojeve (**2**, **3**, **6**, **7**, **8a** – **8e** i **9a** – **9d**), te signale za metilensku premosnicu (~ 5 ppm). Prisutnost triazolnog prstena potvrđeno je karakterističnim signalom za proton $H5_{triazol}$ 1,2,3-triazolnog prstena u aromatskom području spektra (~ 8 ppm te odgovarajući fenilni protoni (Ph2, Ph3, Ph4, Ph3' i Ph2') u aromatskom području, koji su pomaknuti prema višim, odnosno nižim poljima ovisno o položaju supstituenta na benzenskom prstenu u 4-položaju triazolnog prstena.

Primjer asignacije kumarinskih spojeva:

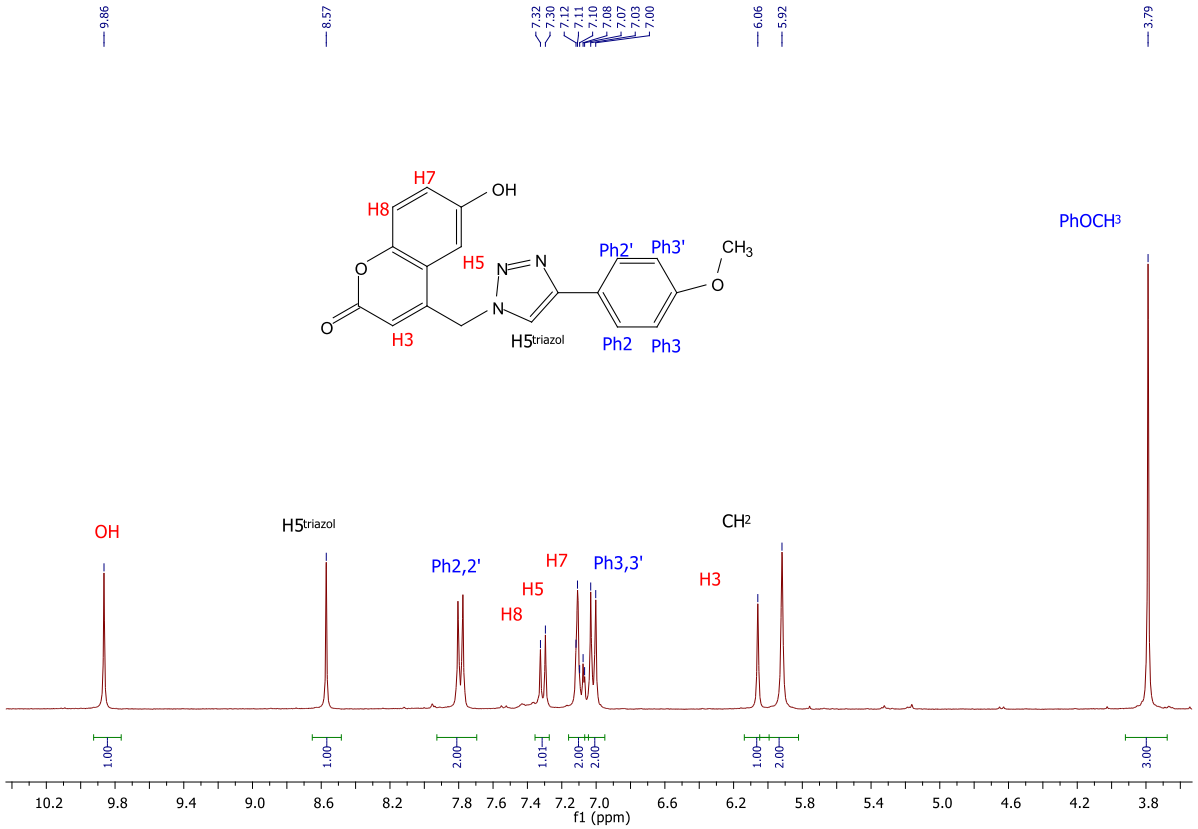




Slika 13. ^{1}H NMR spektar spoja **7b**



Slika 14. ^{1}H NMR spektar spoja **8b**



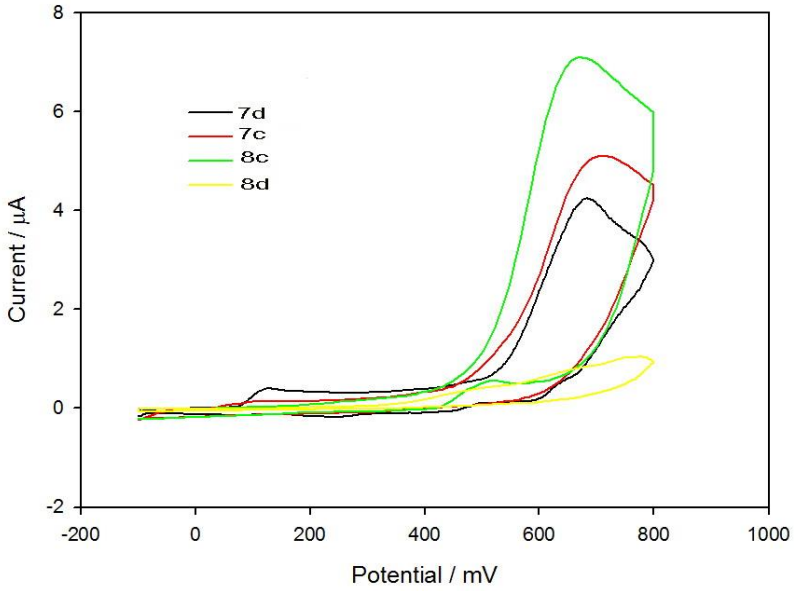
Slika 15. ^{1}H NMR spektar spoja **8c**

4.3. Ispitivanja antioksidativnih svojstava

Ispitana su antioksidativna svojstva spojeva **7c** – **7e**, **8c** – **8e**, **9c** i **9d** metodom cikličke voltametrije na ugljikovoj elektrodi. Iz dobivenih rezultata (tablica 2) najbolje antioksidativno djelovanje pokazuje spoj **8e** prema utrošenom naboju integriranjem anodnih dijelova dobivenih krivulja. Spojevi pokazuju pikove u višem području potencijala, dok spojevi **7d**, **7e** i **9d** također pokazuju pikove ili ramena u nižem i u višem području potencijala.

Tablica 2. Prikaz vrijednosti potencijala, struje i utrošenog naboja dobivenih cikličkom voltametrijom

Spoj	**E_I/mV$_{SCE}$**	**i_I/µA**	**E_{II}/mV$_{SCE}$**	**i_{II}/µA**	**Q_{800}/ µC**
7-hidroksikumarin	-	-	684	40.00	101.17
kumarin	359	0.82	710	3.89	11.19
7c	-	-	710	5.11	11.40
7d	118	0.38	684	4.25	9.92
7e	100	2.12	730	4.74	15.78
8c	-	-	674	7.10	16.17
8d	-	-	772	1.03	2.64
8e	-	-	680	17.28	47.74
9d	485	2.99	768	8.92	23.11
9c	-	-	676	2.38	5.63



Slika 16. Ciklički voltamogram spojeva **7d**, **7c**, **8c** i **8d**

5. ZAKLJUČAK

- U ovom radu uspješno je provedena sinteza novih potencijalno biološki aktivnih hibrida 1,2,3-triazola i kumarina (**7a – 7e, 8a – 8e, 9a – 9d**).

- Pechmanovom ciklizacijom priređeni su 4-klormetilni derivati kumarina (**1 – 3**), koji su zatim prevedeni u 4-azidometilne derivate (**4 – 6**).

- Regioselektivnom Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom između kumarinskih azida (**4 – 6**) i terminalnih alkina potpomognutom mikrovalovima, priređeni su ciljani 1,4-disupstituirani derivati 1,2,3-triazola i kumarina (**7a – 7e, 8a – 8e, 9a – 9d**).

- Novopripravljenim spojevima potvrđena je struktura primjenom spektroskopije ^{1}H i ^{13}C NMR.

- Ispitana su antioksidativna svojstva spojeva **7c** – **7e**, **8c** – **8e**, **9c** i **9d** metodom cikličke voltametrije. Spoj **8e** je pokazao najbolje antioksidativno djelovanje.

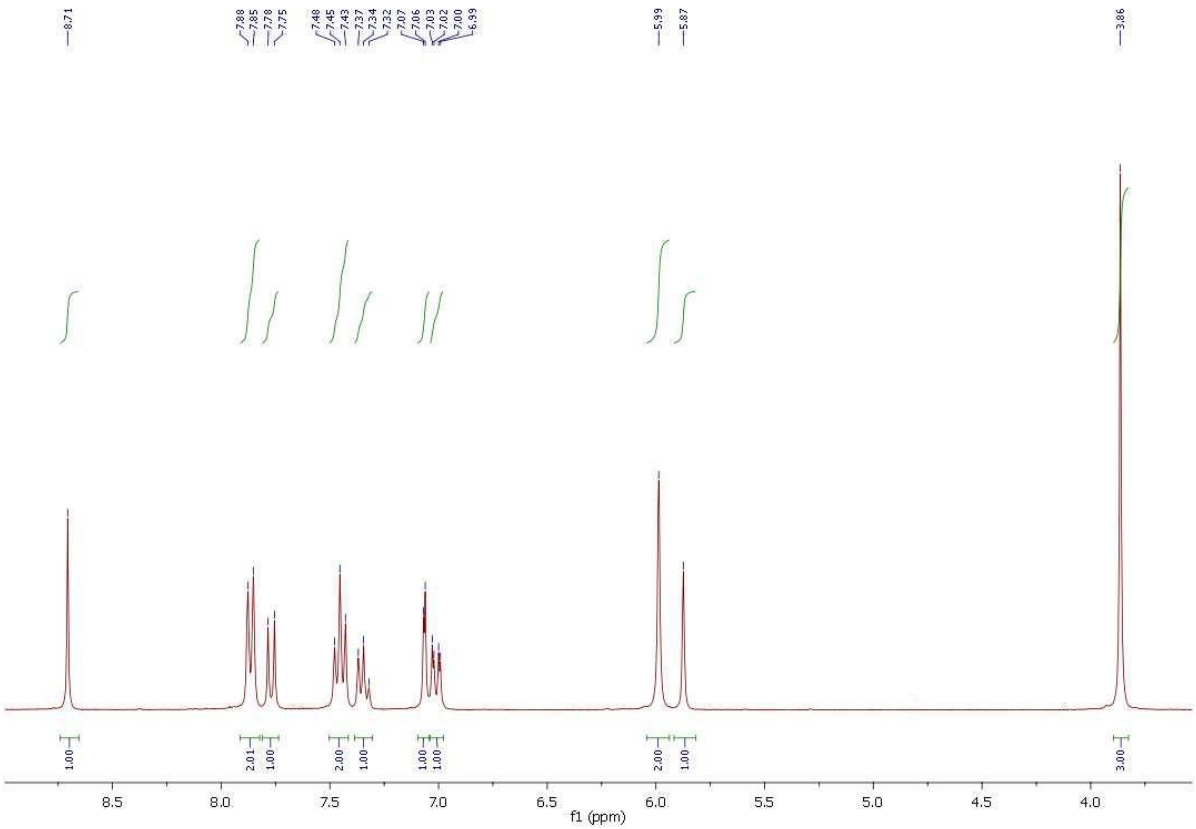
- Antiproliferativna ispitivanja djelovanja na zloćudne stanice tumora su u tijeku.

6. LITERATURA

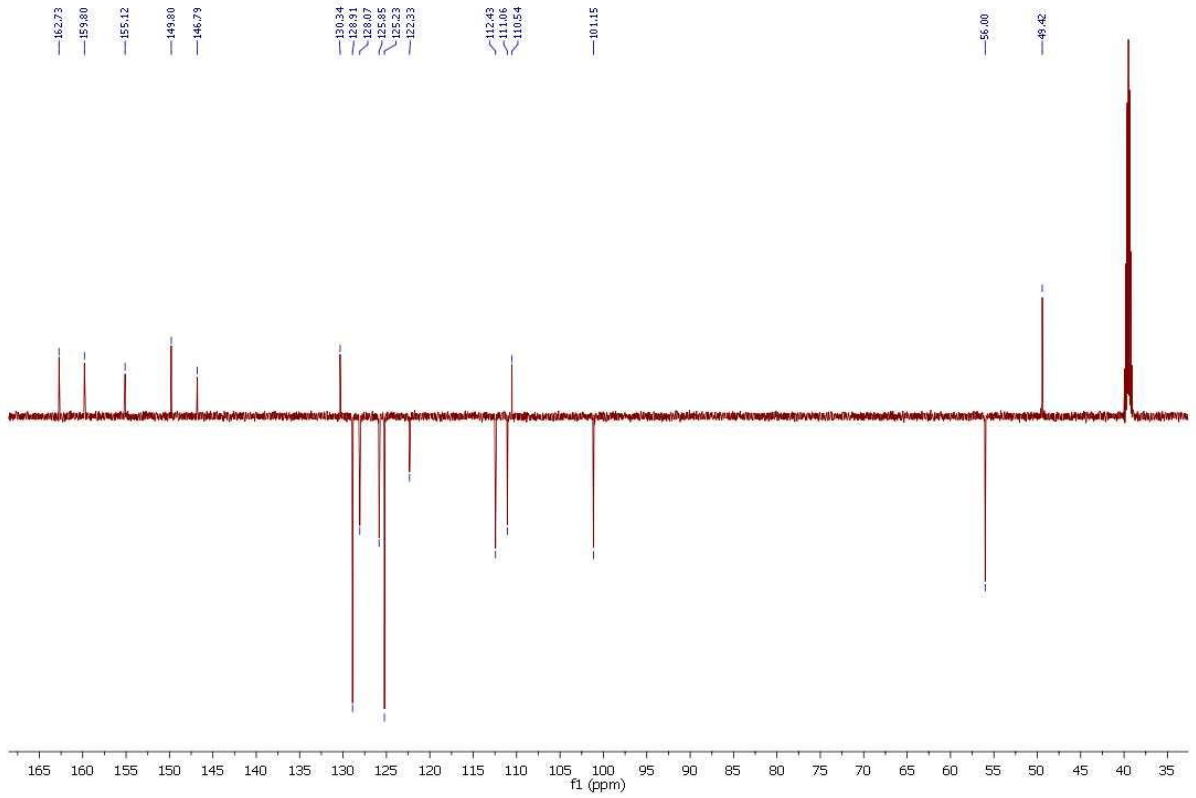
1. K. Nepali, S. Sharma, M. Sharma, P. M. S. Bedi, K. L. Dhar, *Europ. J. Med. Chem.*, **77** (2014) 422 – 487.
2. S. Ćavar, F. Kovač, M. Maksimović, *Food Chem.*, **117** (2009) 135 – 142.
3. S. Haider, M. Sarwar Alam, H. Hamid, *Inflammation & Cell Signaling* **1** (2014), 10 – 14800.
4. C. H. Zhou, Y. Wang, *Curr. Med. Chem.*,**19** (2012) 239 – 280.
5. B. Meunier, *Acc Chem Res*. **41** (2008) 69 – 77.
6. 6 . M. Decker, *Curr. Med. Chem.*, **18** (2011) 1464 – 1475.
7. X. W. Ye, Y. C. Zheng, Y. C. Duan, M. M. Wang,B. Yu, J. L. Ren, J. L. Ma, E. Zhang, H. M. Liu, *Med. Chem. Commun.*, **6** (2014) 650 – 654.
8. M. Molnar, M. Čačić, *Croat. J. Food Sci. Technol*. **3** *(2011)* 55 – 64.
9. S. Saker, L. Nahar, *Chemistry of Pharmacy Students General, Organic and Natural Product Chemistry,* John Wiley and Sons, (2007.), 363 – 366.
10. K. C. Fylaktakidou, D. J. Hadjipavlou-Litina, K. E. Litinas, D. N. Nicolaides, *Curr. Pharm. Des*. **10** (2004) 3813 – 3833.
11. M. E. Riveiro, A. Moglioni, R. Vazquez, N. Gomez, G. Facorro, L. Piehl, E. R. de Celis, C. Shayo, C. Davio, *Bioorg. Med. Chem*. **16** (2008) 2665 – 2675.
12. D. A Ostrov, J. A. Hernandez Prada, P. E. Corsino, K. A. Finton, N. Le, T.*C.* Rowe, *Antimicrob. Agents Chemother*. **51** (2007) 3688 – 3698.
13. Y. Shikishima, Y. Takaishi, , G. Honda, M. Ito, Y. Takfda, O. K. Kodzhimatov, O. Ashurmetov, K. H. Lee, *Chem. Pharm. Bull.* **49** (2001) 877 – 880.
14. S. Sandhu, Y. Bansal, O. Silakari, G. Bansal, *Bioorg. Med. Chem.* **22** (2014) 3806 – 3814.
15. Y. Wang, M. Zhao,Y. Ou, B. Zeng, X. Lou, M. Wang, C. Zhao, *J. chromatogr. b,* **1020** (2016) 120 – 128.
16. S. Jamuna, K. Karthika, S. Paulsamy, K. Thenmozhi, S. Kathiravan, R. Venkatesh, *Industrial Crops and Products*, **70** (2015) 221 – 230.
17. A. A. H. Kadhum, A. A. Al-Amiery, A. Y. Musa, A. B. Mohamad, *Int J Mol Sci.* **12** (2011) 5747 – 5761.
18. K. N. Venugopala, V. Rashmi, B. Odhav, *Hindawi Publishing Corporation Bio Med Research International*, (2013), 1 – 14.

19. S. Saker, L. Nahar, *Chemistry of Pharmacy Students General, Organic and Natural Product Chemistry*, (2007), 363 – 366.
20. M. V. Potapovich, D. I. Metelitza, O. I. Shadyro, *Prikl Biokhim Mikrobiol.,* **43** (2012), 282 – 288.
21. P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. v. d. Eycken, *Org. lett.*, **23** (2004), 4223 – 4225.
22. A. H. Kategaonkar, P. V. Shinde, S. K. Pasale, B.B. Shingate, M. S. Shingare, *Eur. J. Med. Chem*., **45** (2010), 3142 – 3146.
23. S. Raić-Malić, A. Meščić, *Curr. Me.l Chem.*, **22** (2015), 1462 – 1499.
24. W. Zhang, Z. Li, M. Zhou, F. Wu, X. Hou, H. Luo, H. Liu, X. Han, G. Yan, Z. Ding, R. Li, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**, (2014), 799 – 807.
25. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem*, **40** (2006) 51 – 68.
26. J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc*., **36** (2007), 1249 – 1262.
27. L. Krstulović, D. Saftić, J. Matić, M. Bajić, B. Žinić, *Kem. Ind.*, **64** (2015), 499 − 512.
28. H. C. Kolb, K. B. Sharpless, **8** (2003), 1128 – 1137.
29. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew Chem Int Ed Engl.*, **40** (2001), 2004 – 2021.
30. R. Duncan, *Nat. Rew. Drug Discov*. **2** (2003), 247 – 306.
31. G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Medic. Res. Rew*. **28** (2008), 278 – 298.
32. S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore, *Chem. Asian J.*, **6** (2011), 2696 – 2718.
33. R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2** (1963) 566 – 568.
34. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.,* **1** (2006) 51 – 68.
35. I. Zrinski, M. Eckert-Maksić, *Kem. Ind.* **54** (2005) 469 – 476.
36. S. Caddick, R. Fitzmaurice, *Tetrahedron Lett*., **65** (2009) 4223 – 4225.

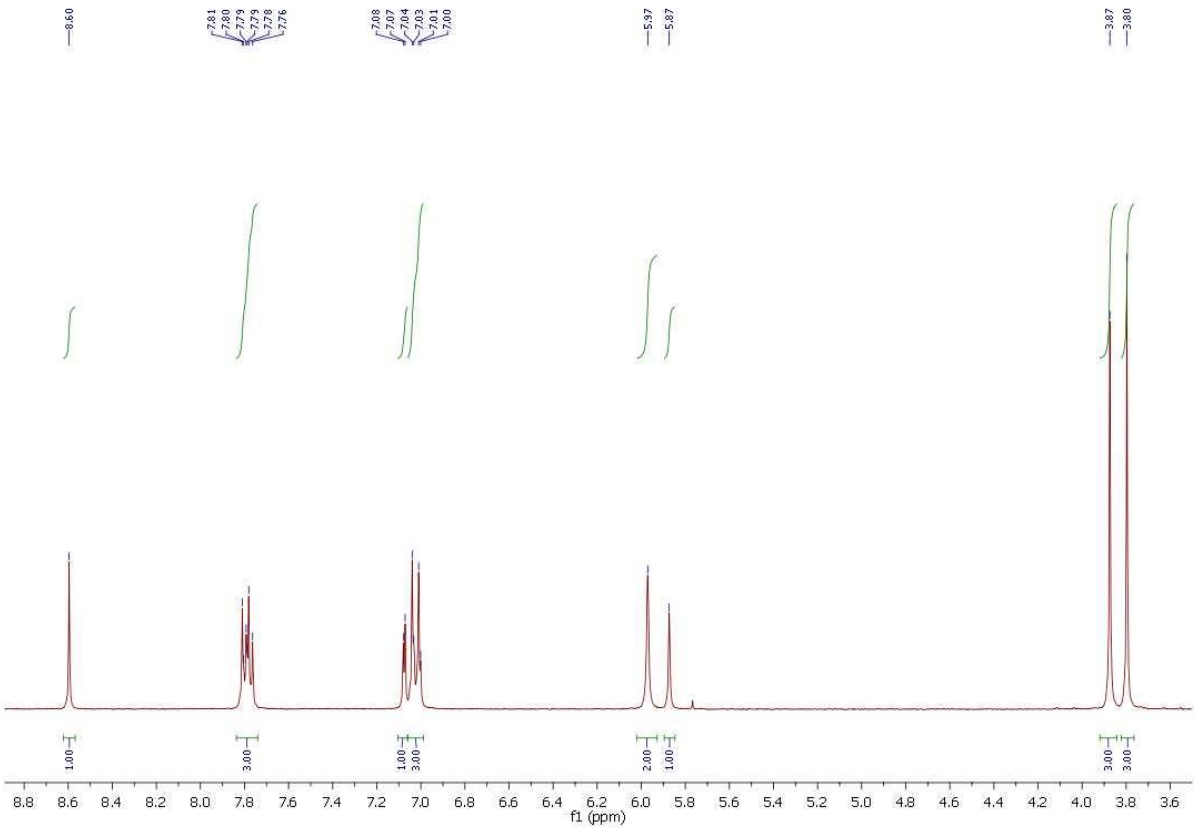
7. PRILOZI



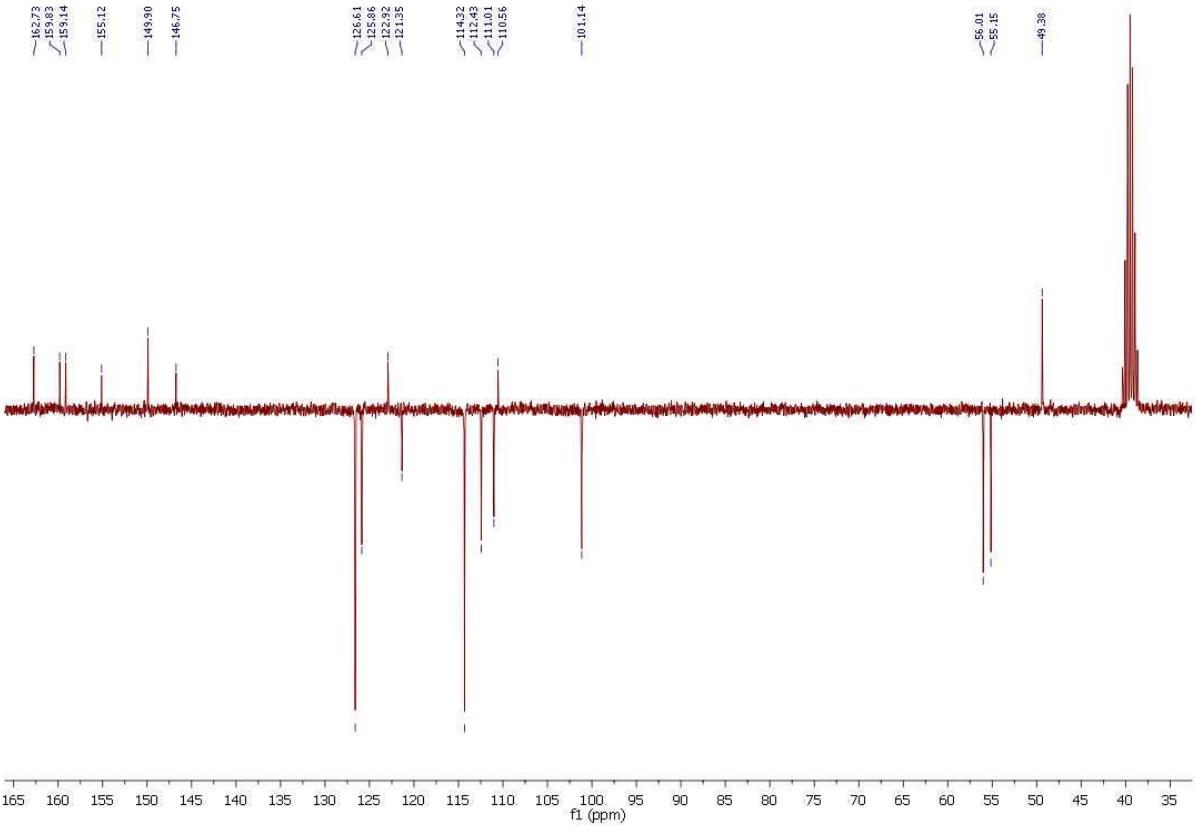
Slika 17. ^{1}H NMR spektar spoja **7a**



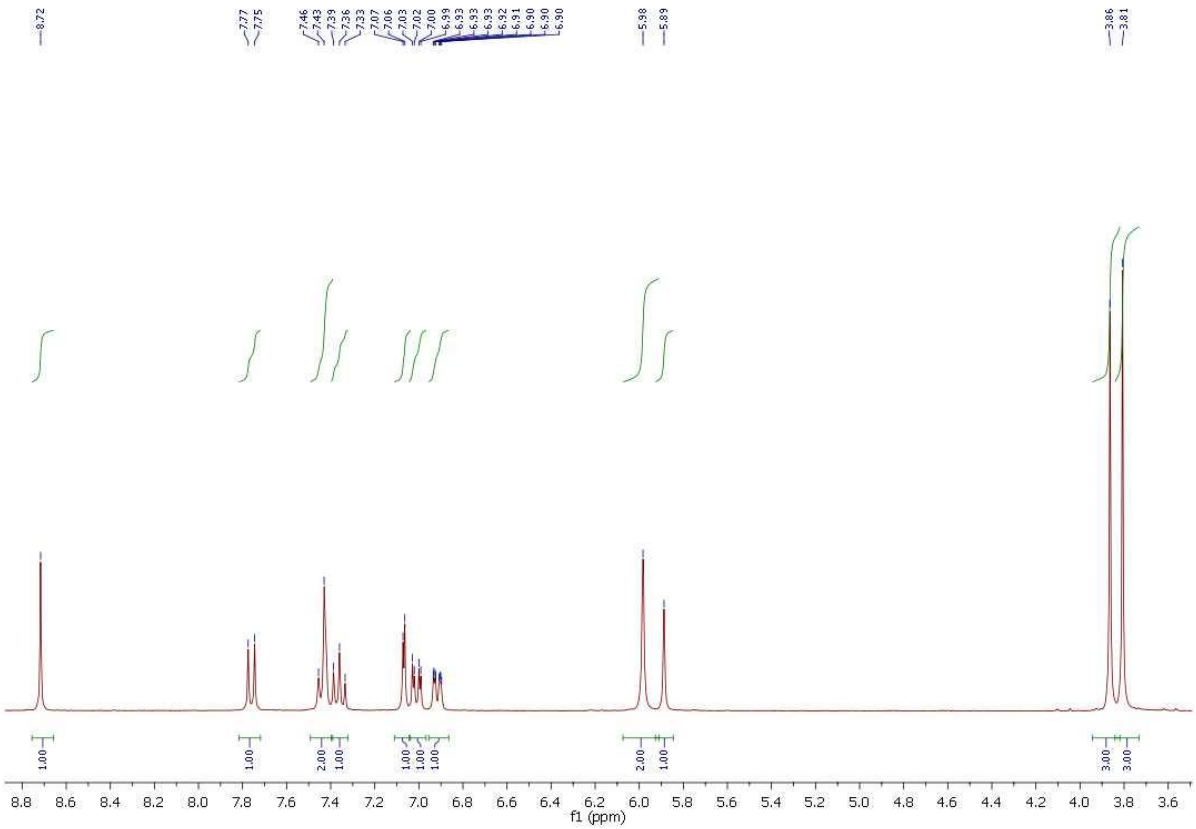
Slika 18.^{13}C NMR spektar spoja **7a**



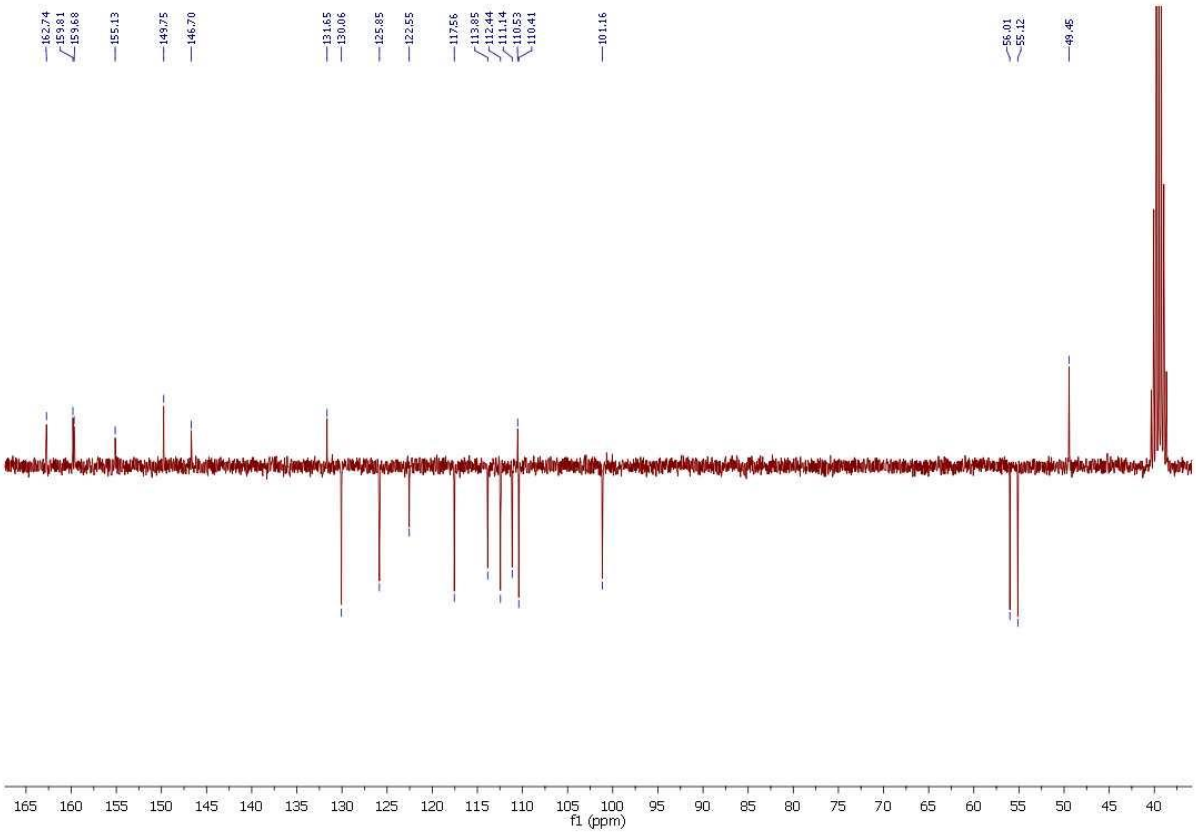
Slika 19. ^{1}H NMR spektar spoja **7b**



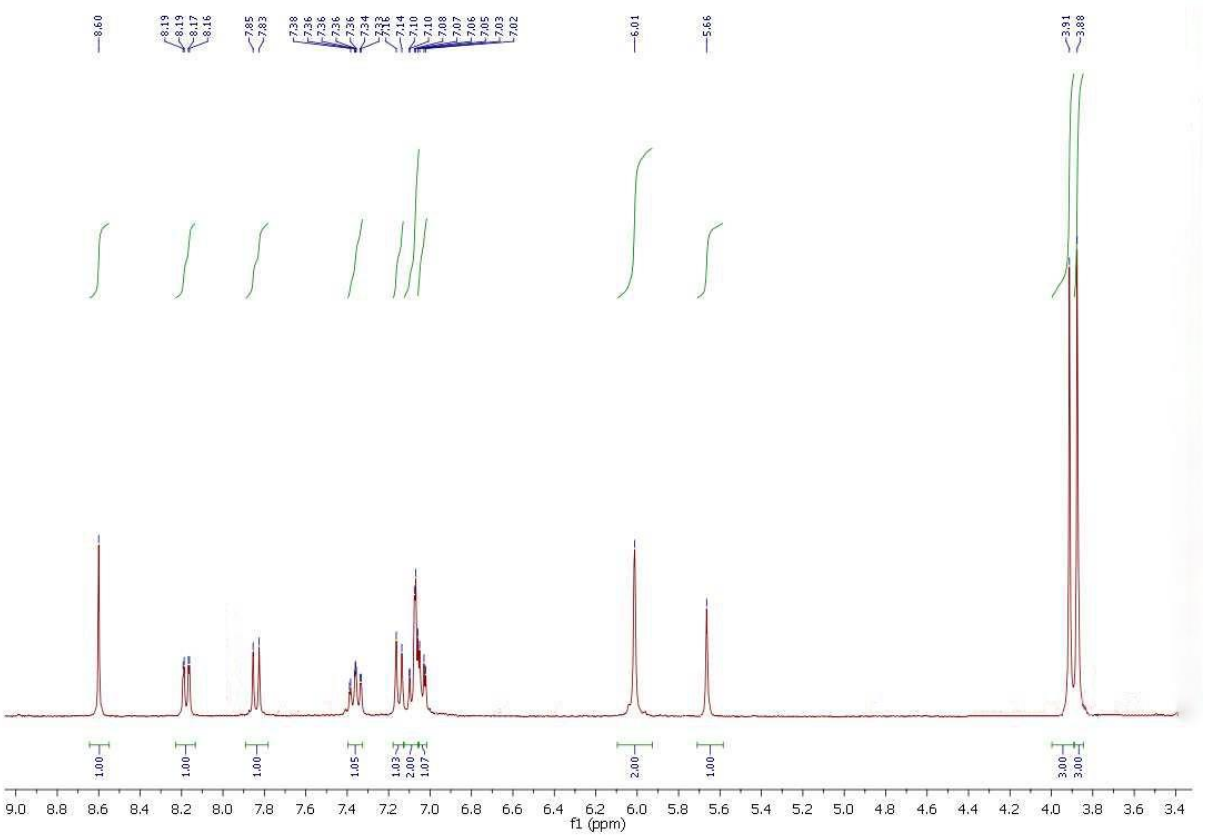
Slika 20. ^{13}C NMR spektar spoja **7b**



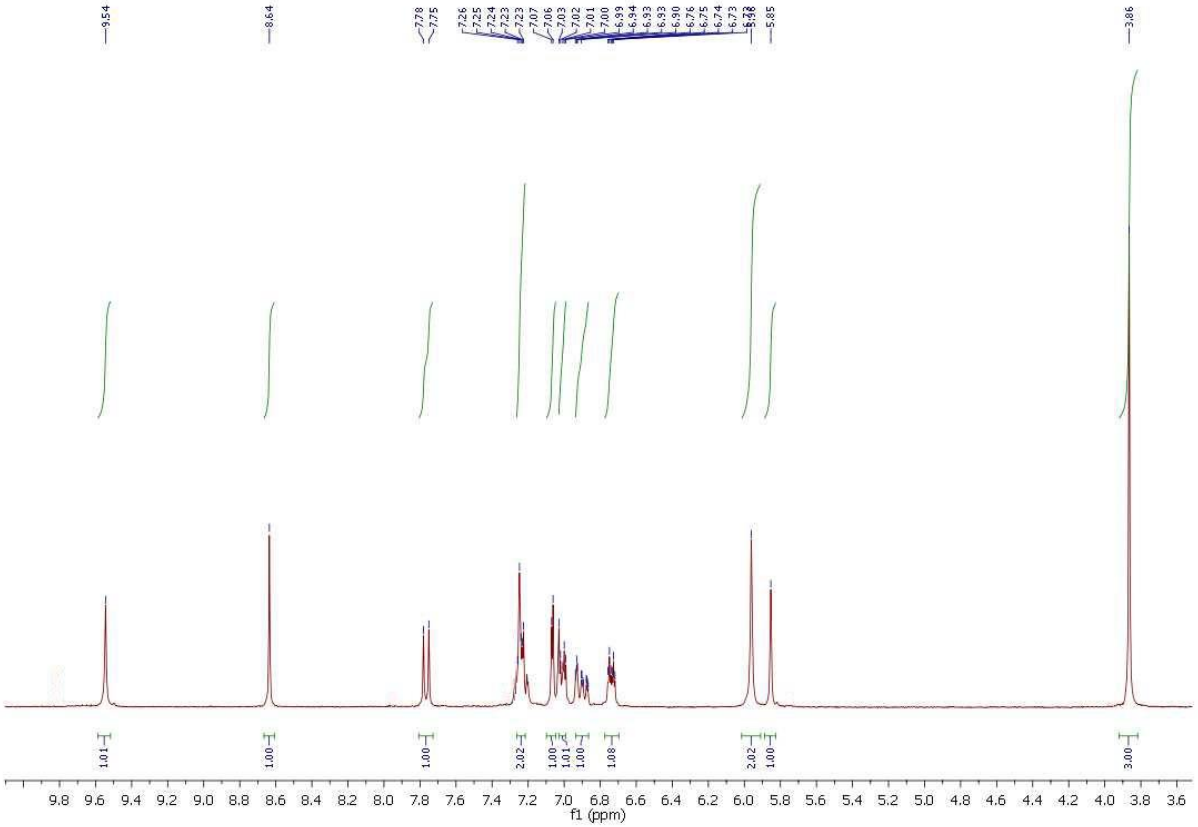
Slika 21. ^{1}H NMR spektar spoja **7c**



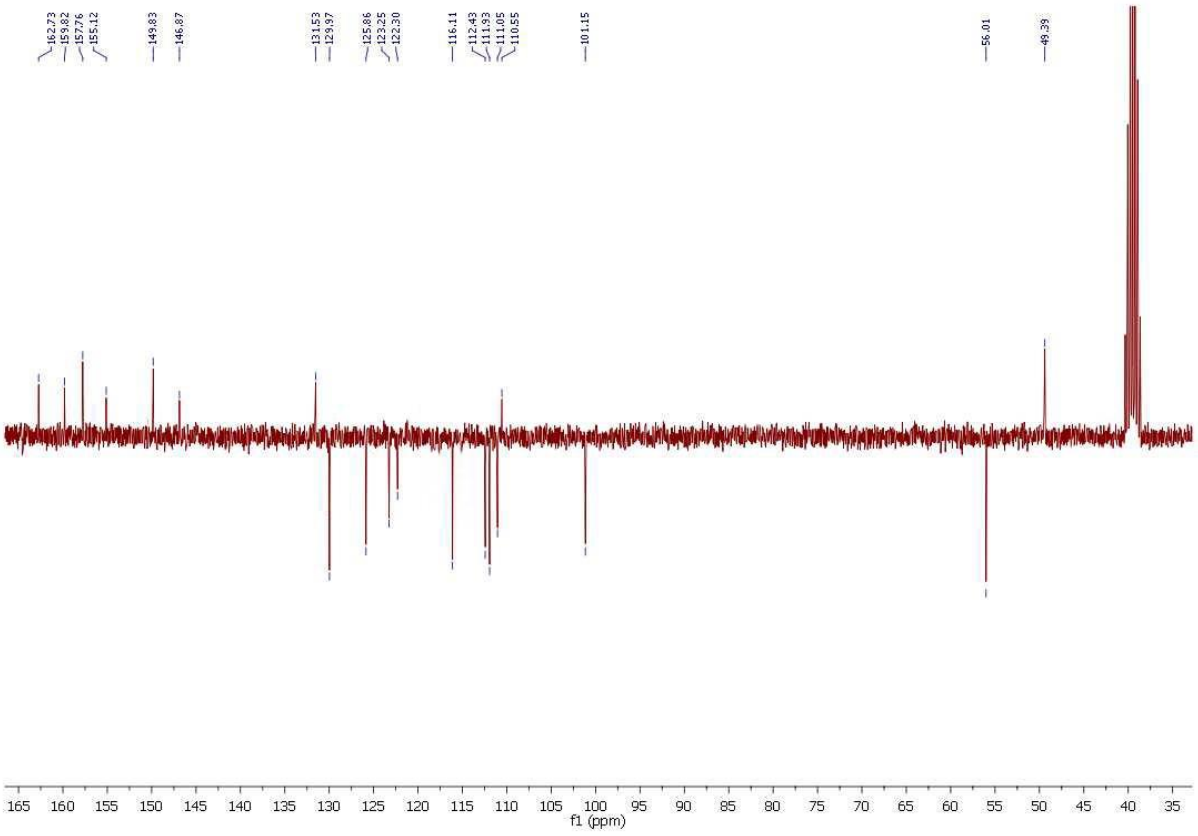
Slika 22. ^{13}C NMR spektar spoja **7c**



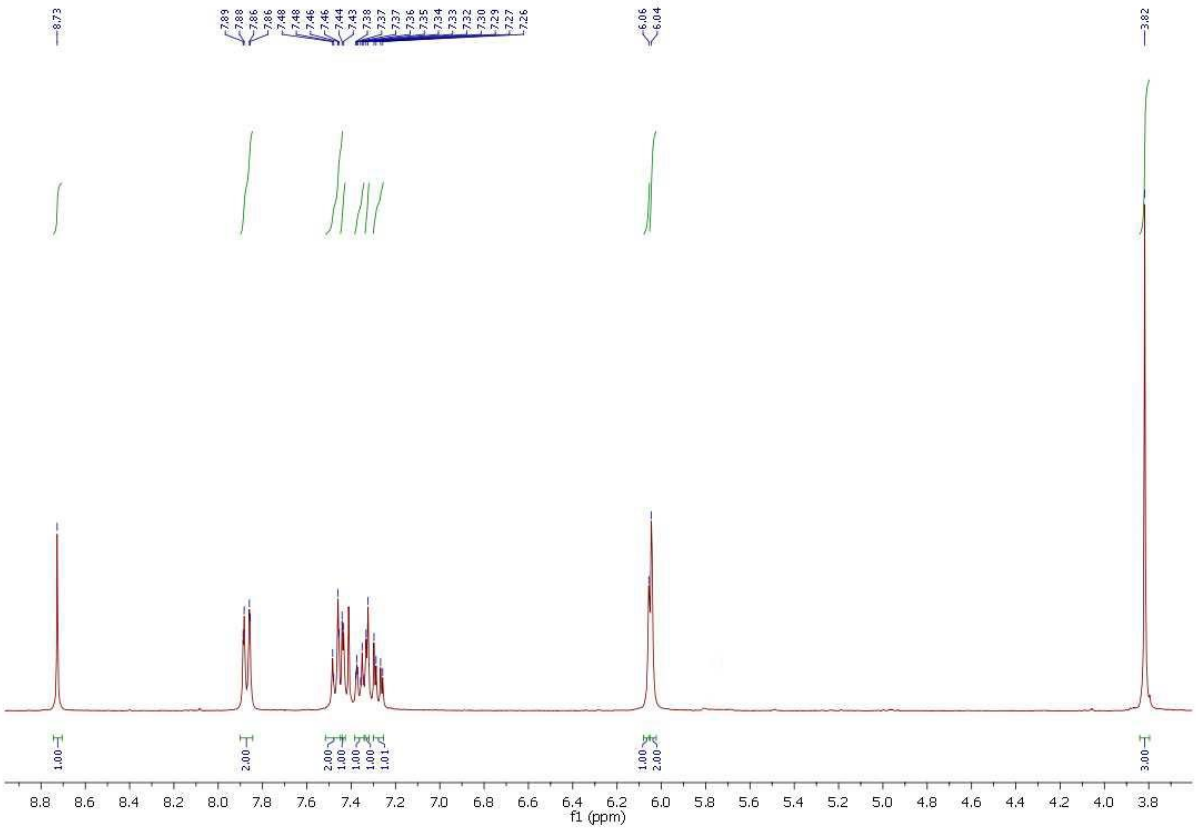
Slika 23. ^{1}H NMR spektar spoja **7d**



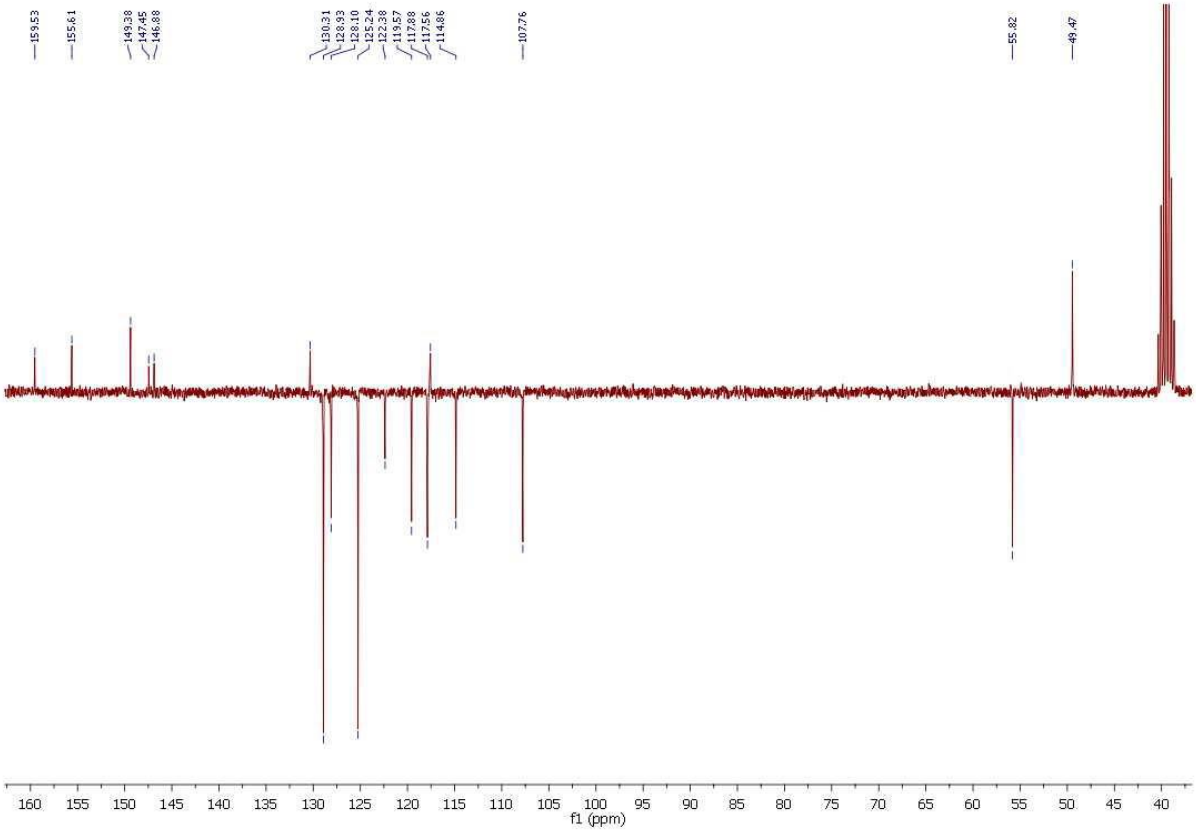
Slika 24. ^{1}H NMR spektar spoja **7e**



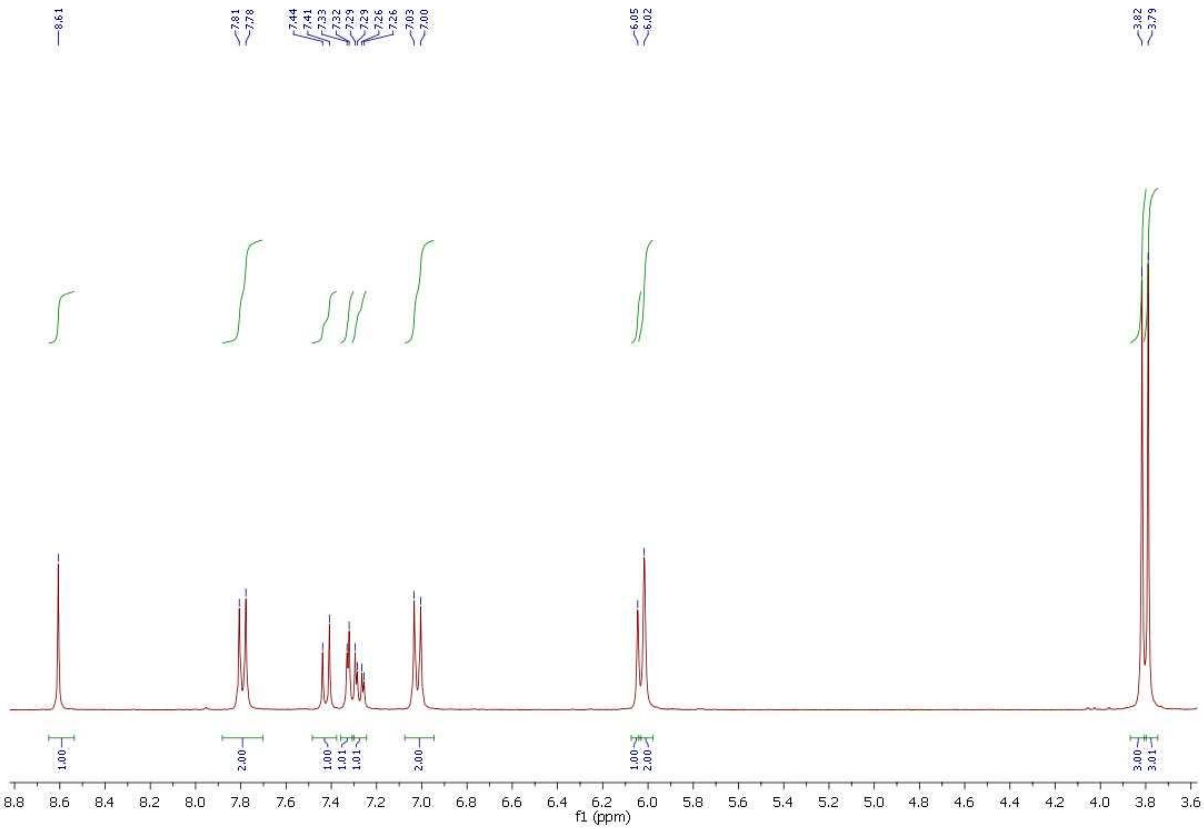
Slika 25. ^{13}C NMR spektar spoja **7e**



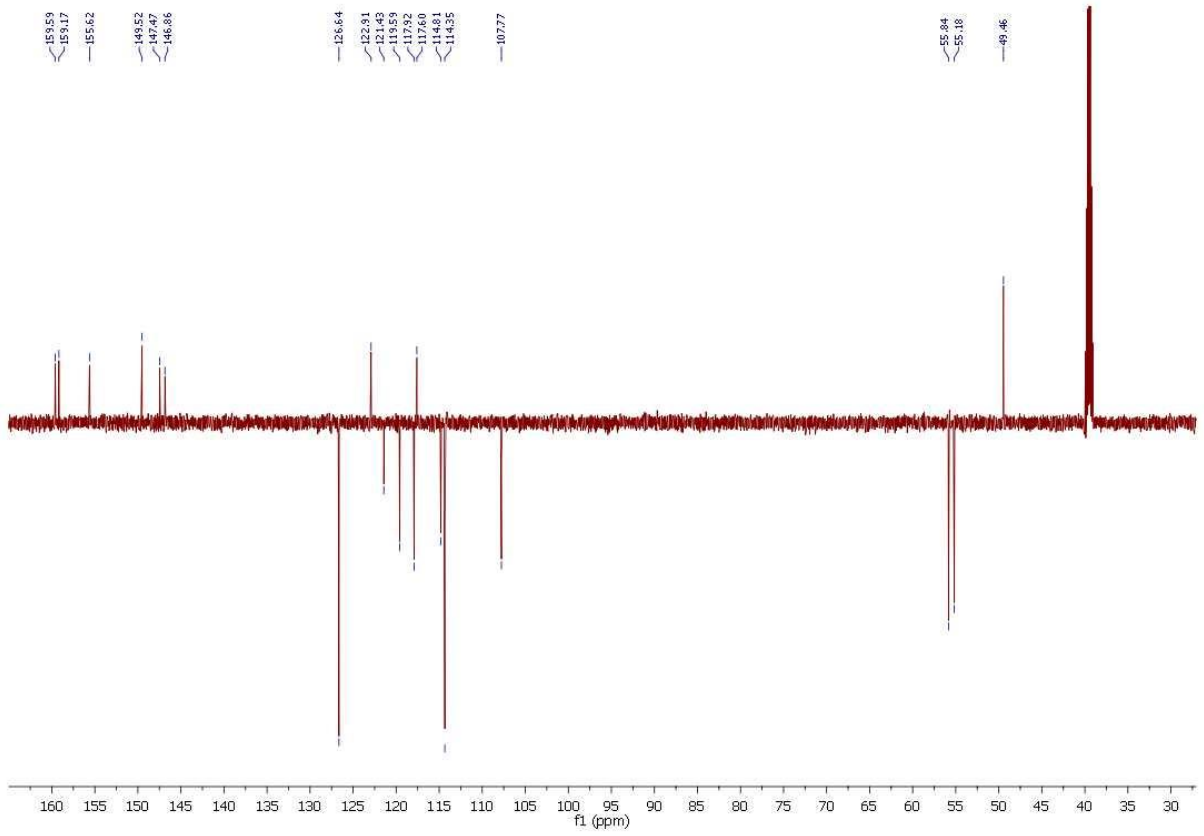
Slika 26. ^{1}H NMR spektar spoja **8a**



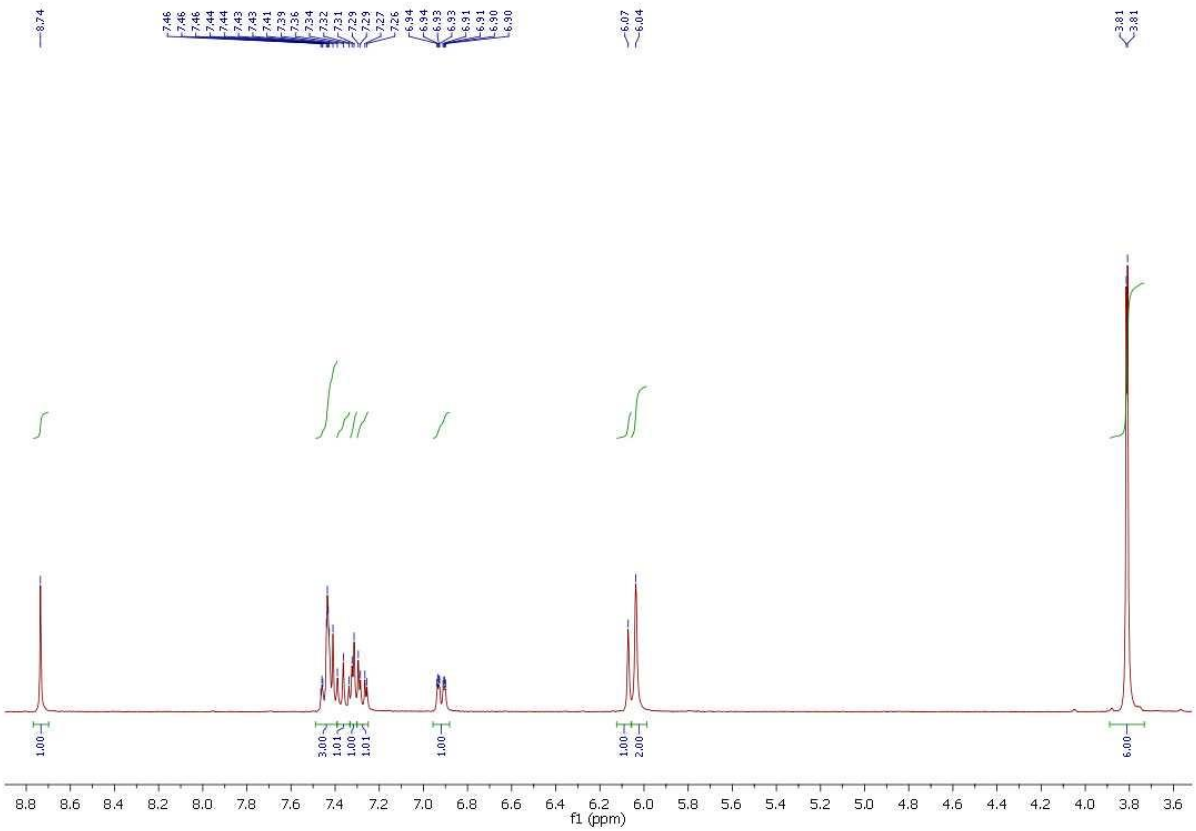
Slika 27. ^{13}C NMR spektar spoja **8a**



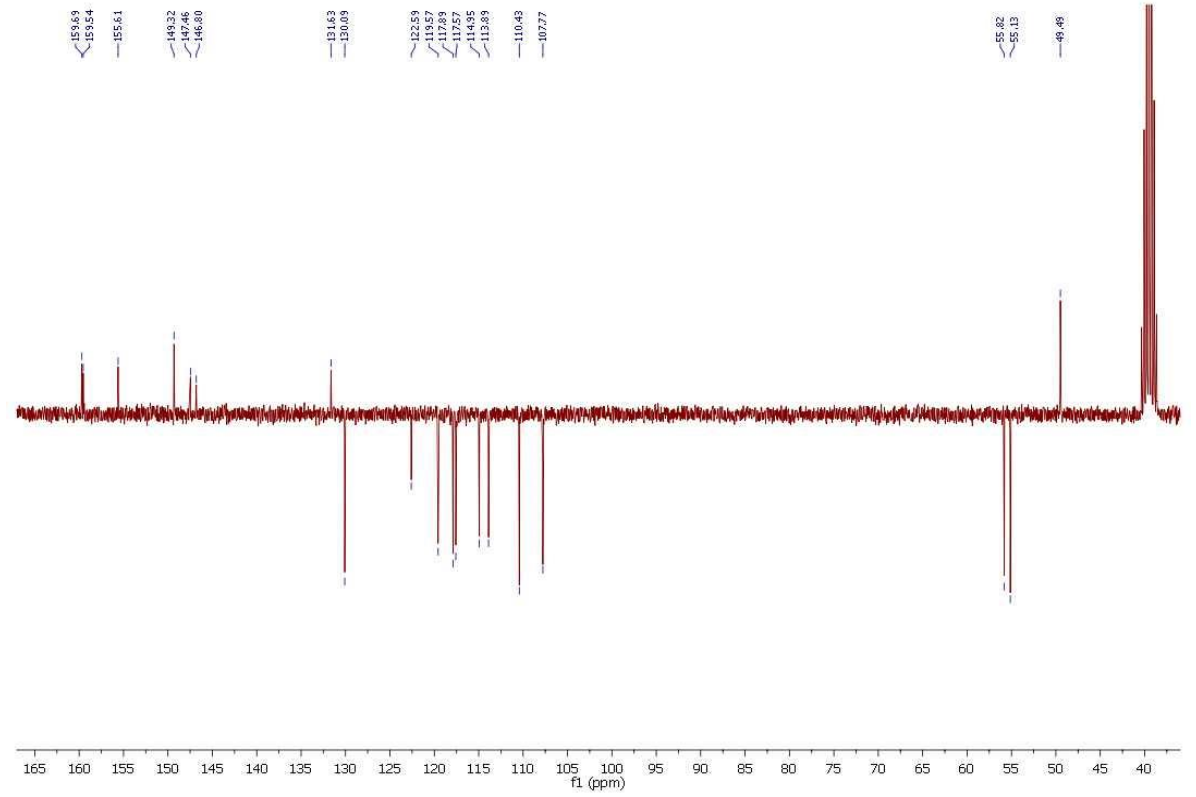
Slika 28. ^{1}H NMR spektar spoja **8b**



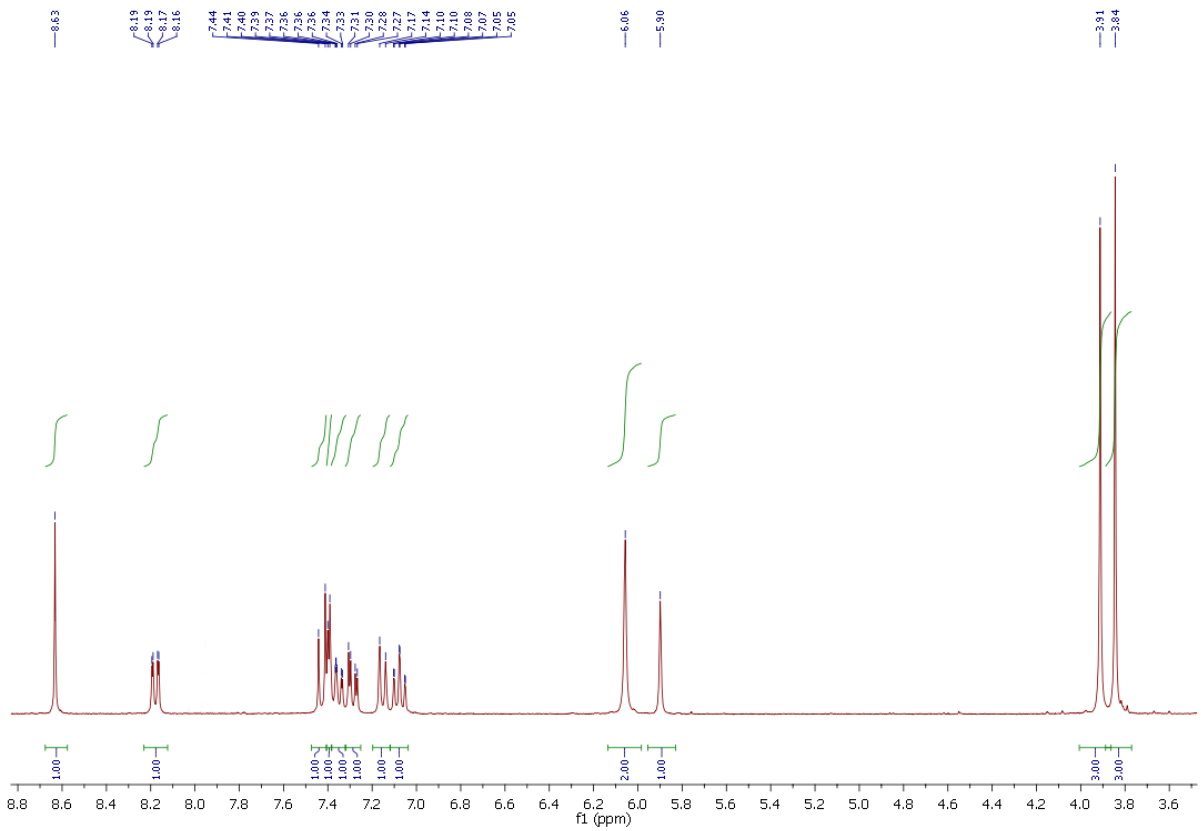
Slika 29. ^{13}C NMR spektar spoja **8b**



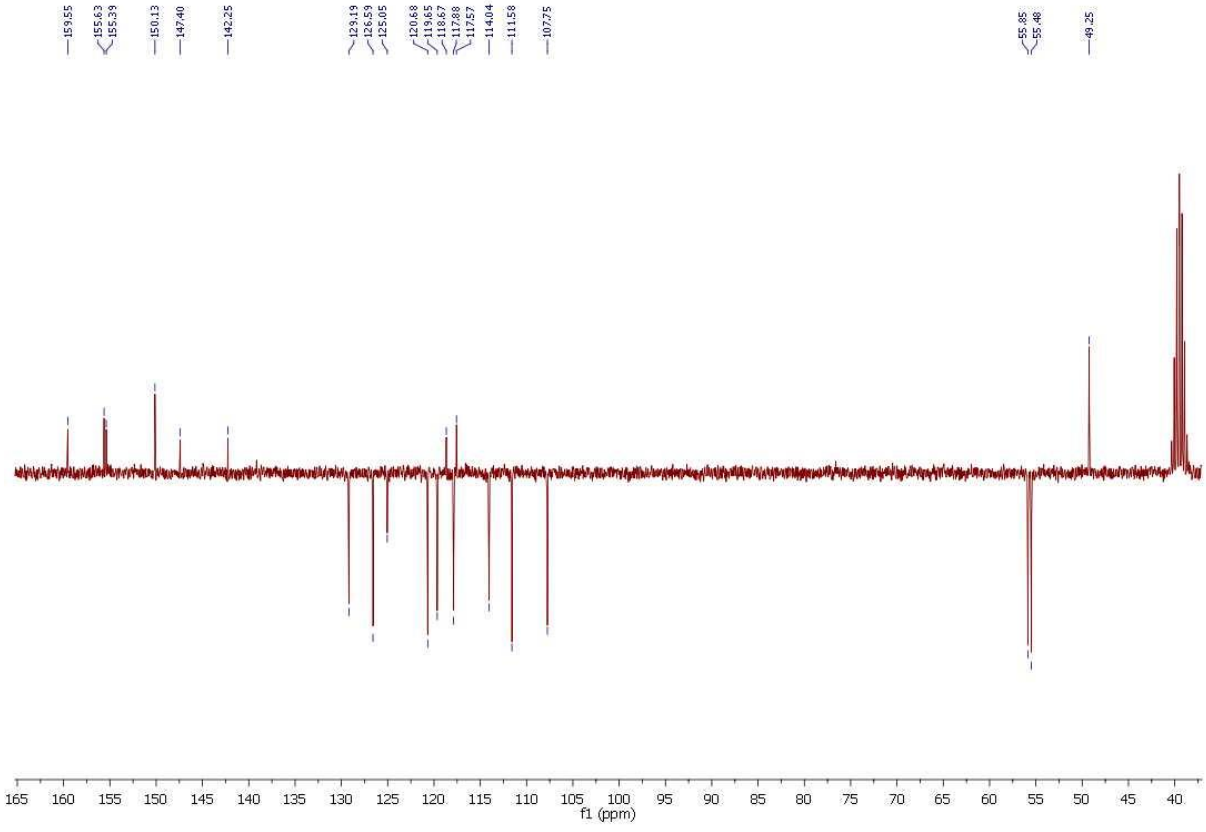
Slika 30. ^{1}H NMR spektar spoja **8c**



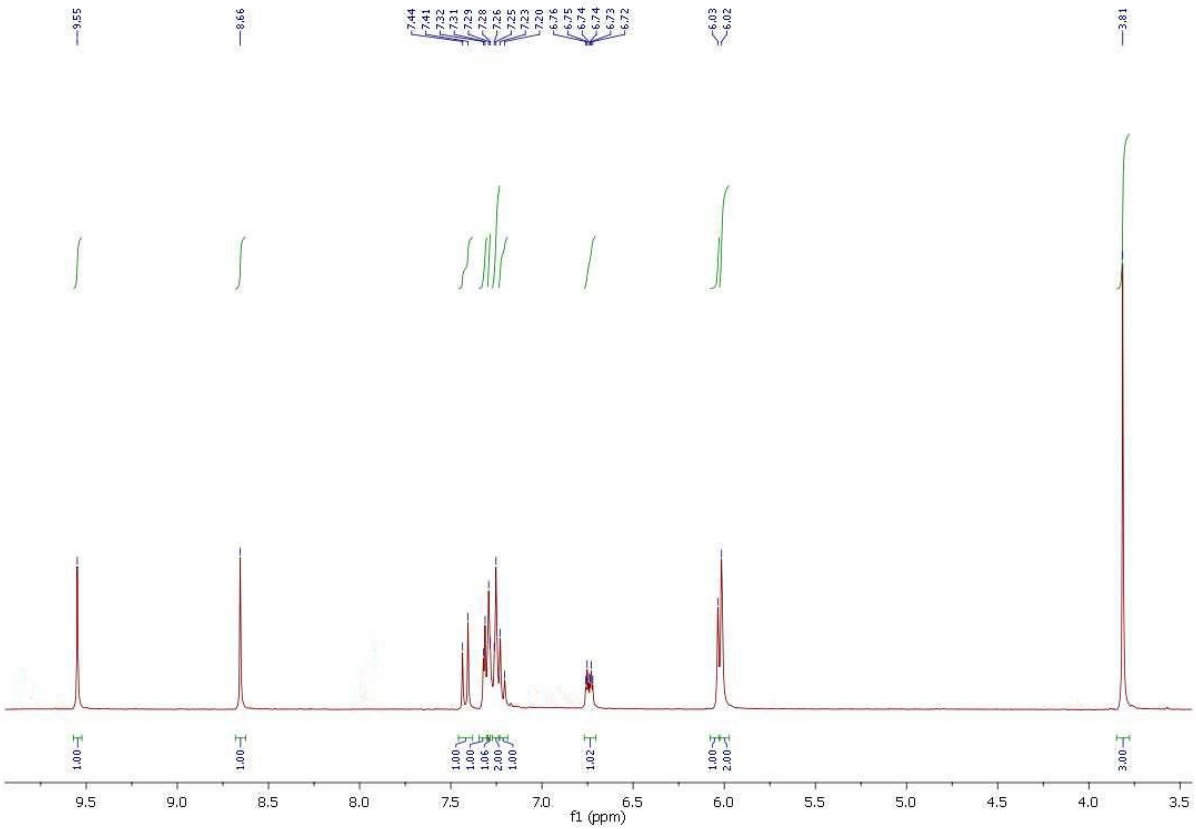
Slika 31. ^{13}C NMR spektar spoja **8c**



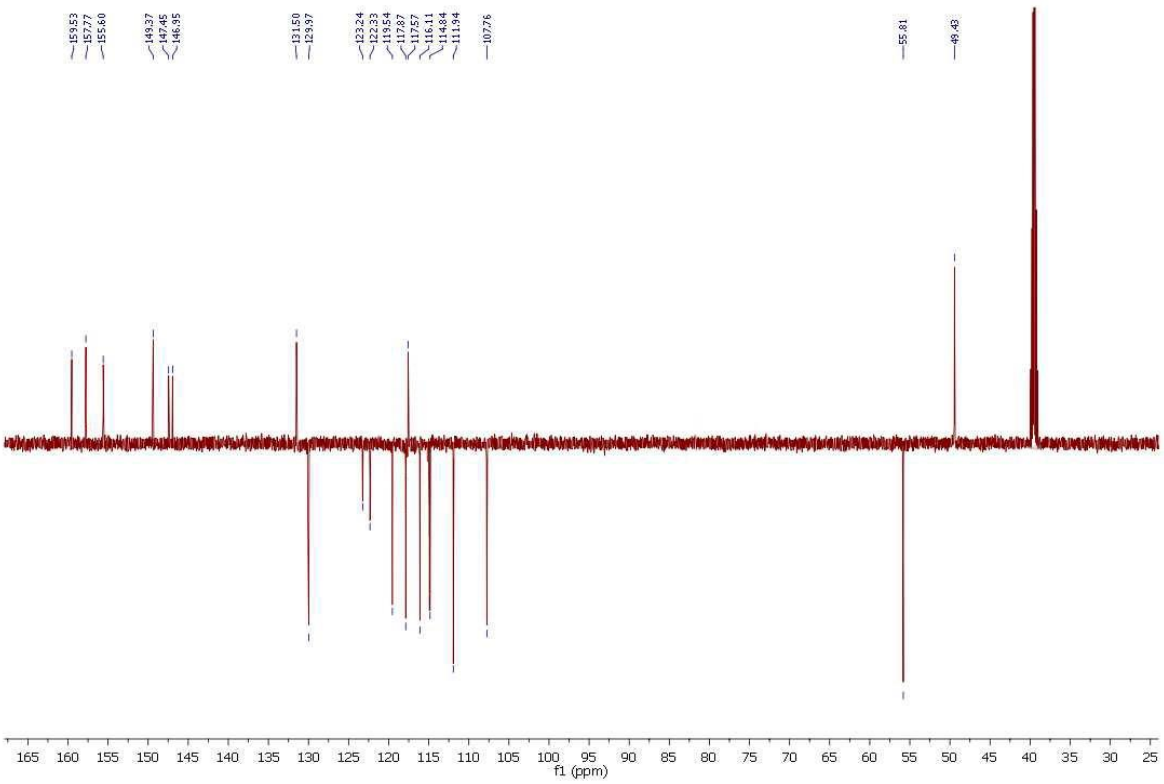
Slika 32. ^{1}H NMR spektar spoja **8d**



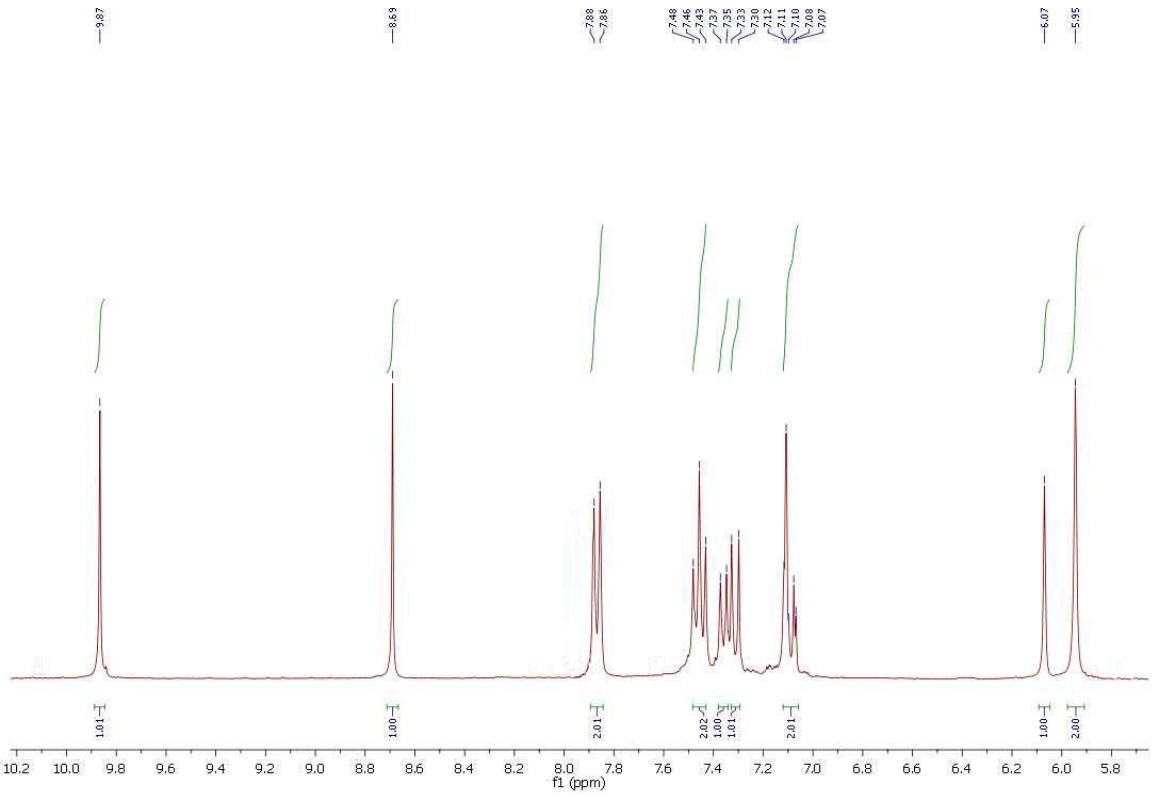
Slika 33. 13C NMR spektar spoja **8d**



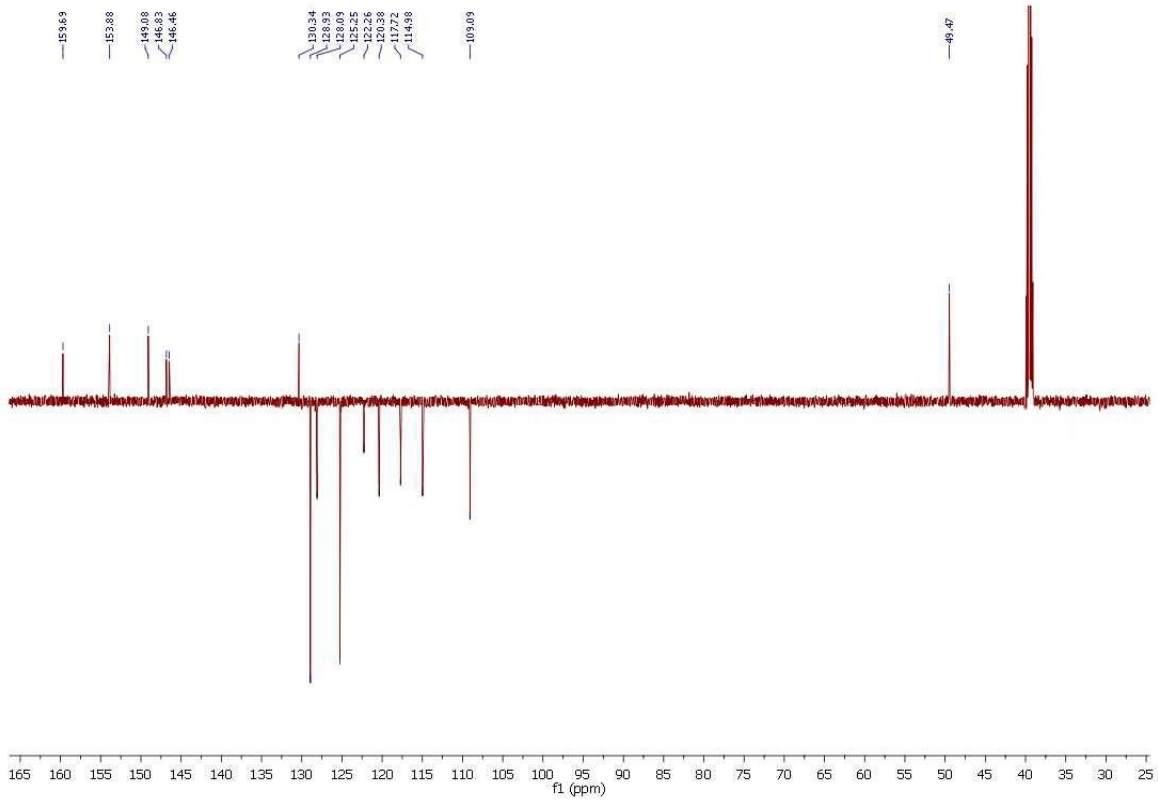
Slika 34. ^{1}H NMR spektar spoja **8e**



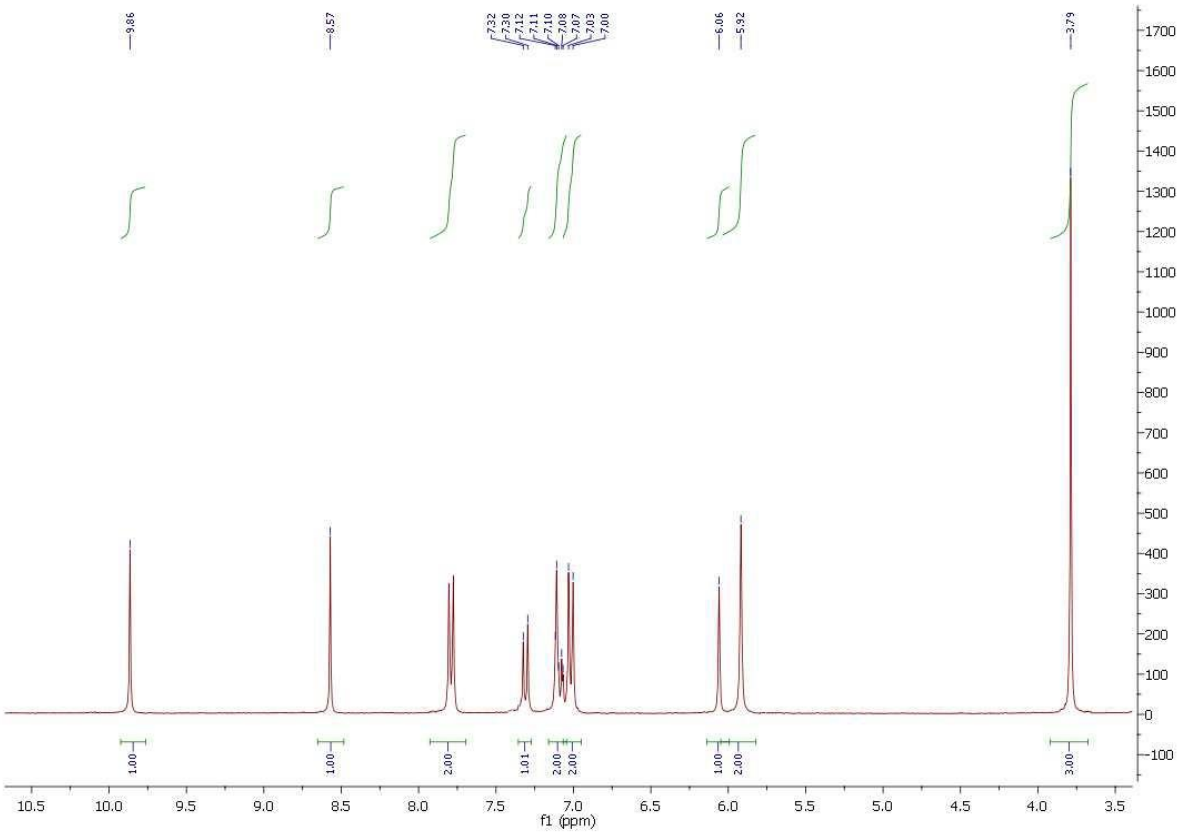
Slika 35. ^{13}C NMR spektar spoja **8e**



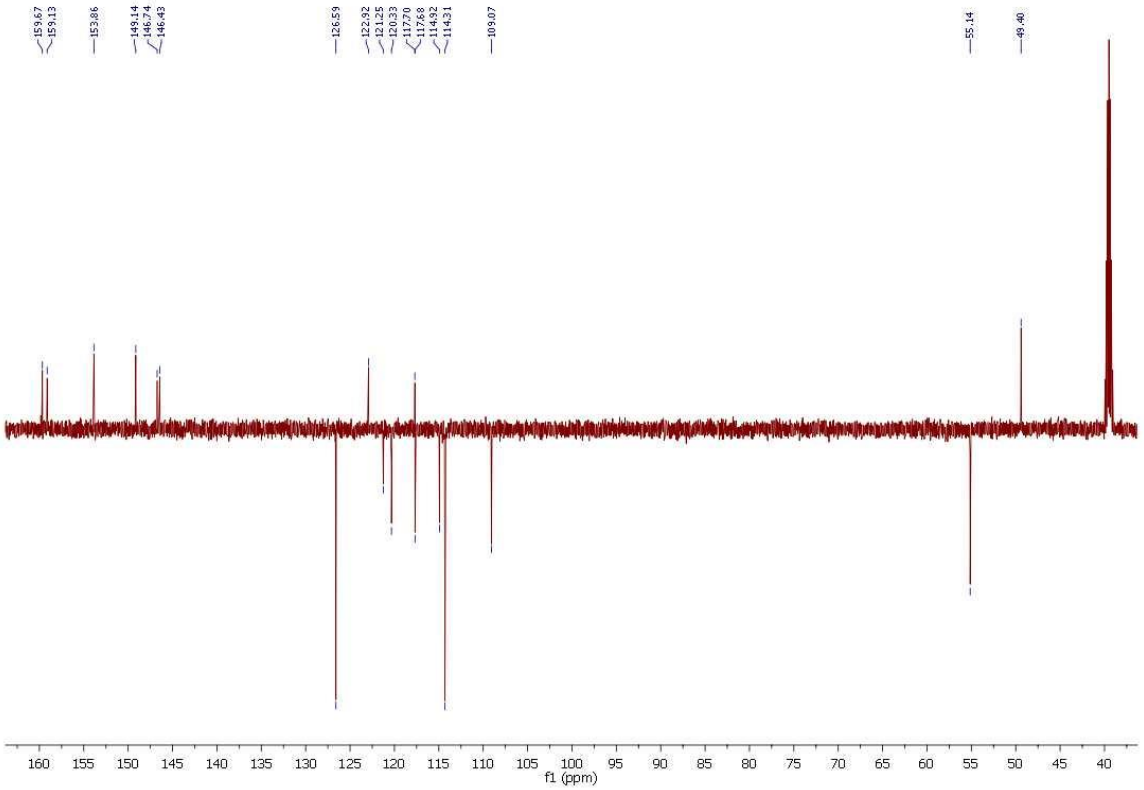
Slika 36. ^{1}H NMR spektar spoja **9a**



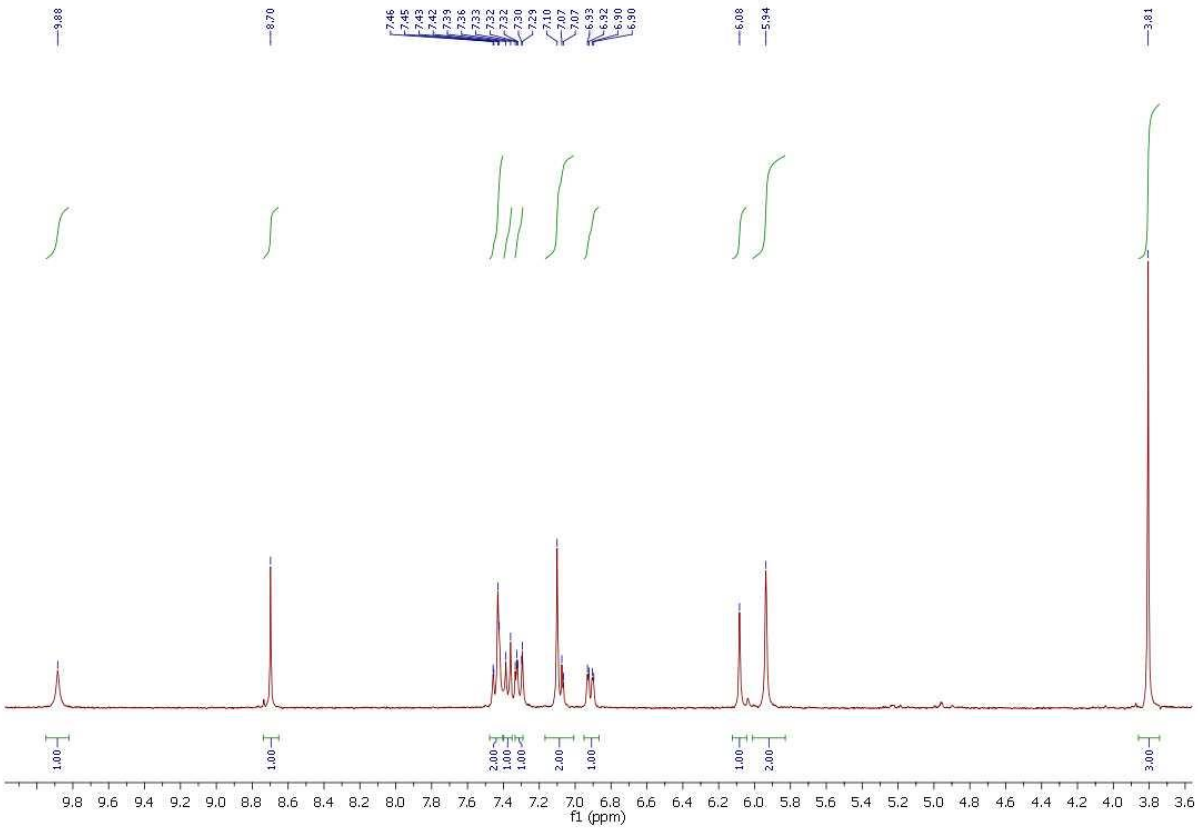
Slika 37. ^{13}C NMR spektar spoja **9a**



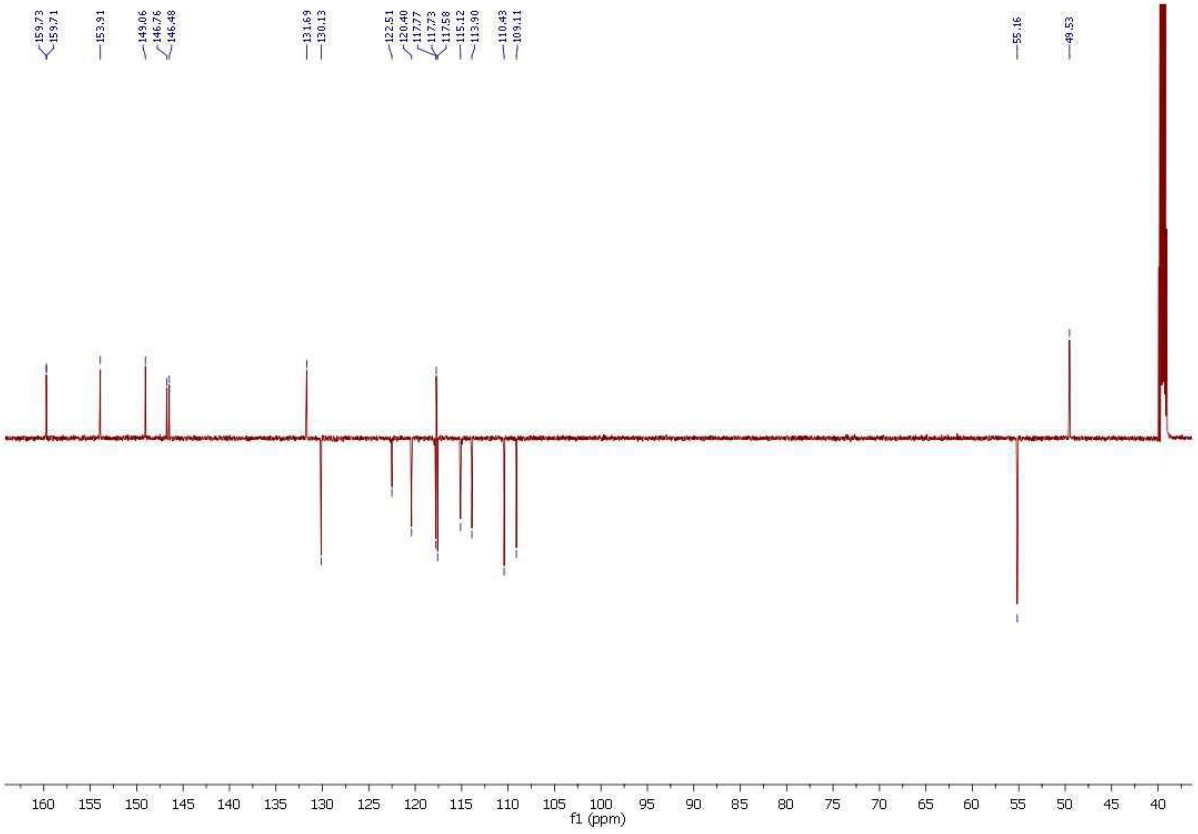
Slika 38.[1]H NMR spektar spoja **9b**



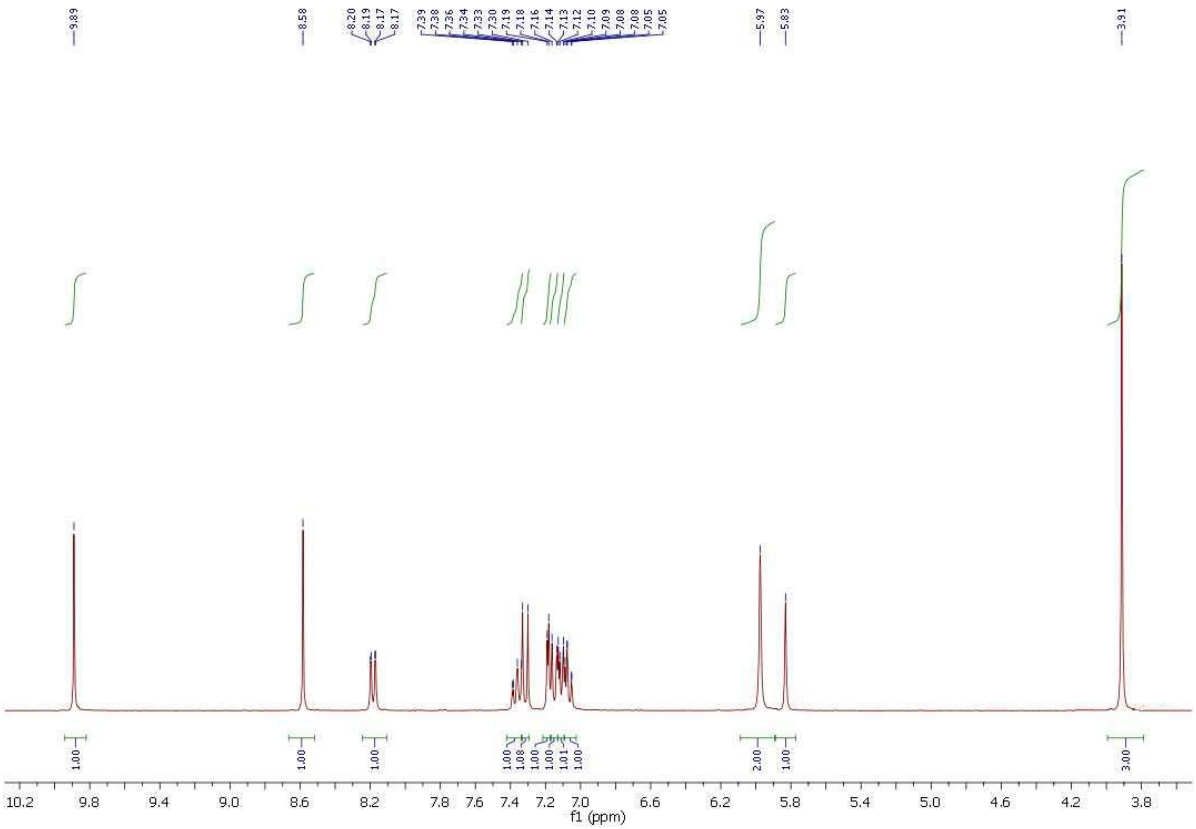
Slika 39. [13]C NMR spektar spoja **9b**



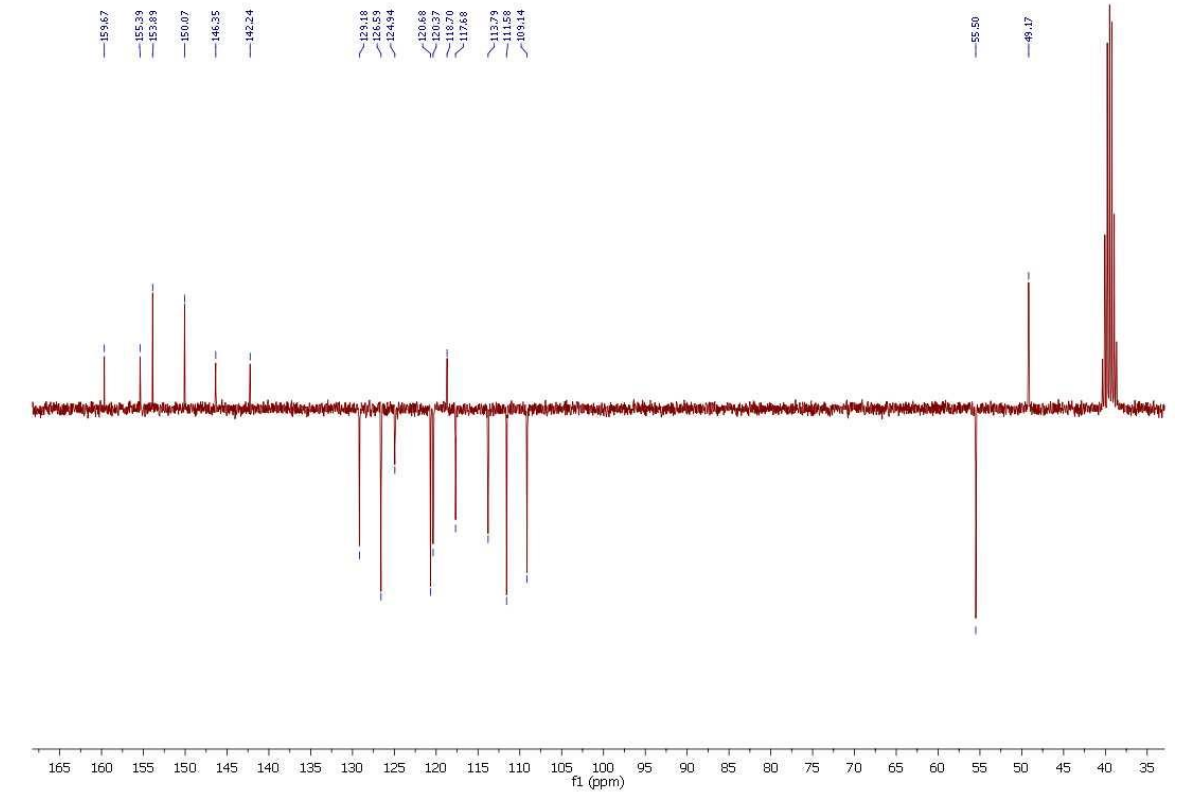
Slika 40. ^{1}H NMR spektar spoja **9c**



Slika 41. ^{13}C NMR spektar spoja **9c**



Slika 42. ^{1}H NMR spektar spoja **9d**



Slika 43. ^{13}C NMR spektar spoja **9d**

8. ŽIVOTOPIS

Ivona Krošl rođena je 6.7.1993. u Kopru. Osnovnu školu, a potom i opću gimnaziju završava u Požegi. Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije upisuje 2012. godine. Dobitnica je, zajedno s kolegicom N. Stipaničev, prve nagrade za postersko priopćenje na XI. Susretu mladih kemijskih inženjera, pod vodstvom prof. dr. sc. Silvane Raić-Malić, te dobitnica Rektorove nagrade, zajedno s kolegicama I. Peran i G. Radić, pod vodstvom doc. dr. sc. Marijane Kraljić Roković. Stručnu praksu odradila je u Olivalu. Ima položen A1 stupanj njemačkog jezika.

Priopćenja:

Nikolina Stipaničev, Ivona Krošl, Andrea Bistrović, Silvana Raić-Malić,

SINTEZA NOVIH HIBRIDA KUMARINA I 1,2,3-TRIAZOLA KAO POTENCIJALNA ANTIOKSIDATIVNA SREDSTVA // XI. Susret mladih kemijskih inženjera, 2016. (poster)