

Sinteza i strukturna karakterizacija novih derivata benzotiazola s potencijalnim antitripanosomskim djelovanjem

Novak, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:230170>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Mateja Novak

**Sinteza i strukturna karakterizacija novih derivata benzotiazola s
potencijalnim antitripanosomskim djelovanjem**

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi povjerenstva:

1. Izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević
2. Prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić
3. Prof. dr. sc. Dragana Mutavdžić Pavlović

Zagreb, srpanj 2019.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Tatjani Gazivoda Kraljević na predloženoj temi, stručnom vodstvu, susretljivosti, te brojnim korisnim savjetima pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se mag. appl. chem. Ivani Sokol na susretljivosti te pruženoj pomoći pri eksperimentalnom i pisanom dijelu rada.

Zahvaljujem i svim djelatnicima i kolegama Zavoda za organsku kemiju na stručnim savjetima i na ugodnom radnom okruženju.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i kolegama na pruženoj podršci tijekom dosadašnjeg studiranja.

SAŽETAK

U ovom radu opisana je sinteza novih derivata benzotiazola te njihova strukturna karakterizacija ^1H i ^{13}C -NMR te UV/VIS spektroskopijom. 6-aminobenzotiazol (**2**) pripremljen je redukcijom 6-nitrobenzotiazola (**1**) s SnCl_2 te je preveden reakcijom diazotacije u 6-cijanobenzotiazol (**3**). Reakcijom 4-haloanilina s KSCN i Br_2 sintetizirani su 6-klor- (**4**) i 6-fluorbenzotiazol-2-amin (**5**) koji potom reakcijom s vodenom otopinom NaOH daju 2-amino-5-halotiofenole (**6** i **7**). 2-aminotiofenol (**8**) priređen je reakcijom 2-aminobenzotiazola s KOH u etilenglikolu. *O*-supstituirani derivati benzaldehida (**9-12**) sintetizirani su reakcijom 4-hidroksibenzaldehida s odgovarajućim haloalkilirajućim reagensima uz K_2CO_3 kao bazu. 4-*O*-propargilbenzaldehyd (**13**) je bakrom kataliziranom klik reakcijom s odgovarajućim azidima (TMSN_3 i *N*-azidoetilmorfolin) preveden u 1,2,3- triazolne derivate benzaldehida (**16** i **17**). Reakcijom 4-hidroksibenzaldehida s odgovarajućim tiofenolima (**6-8**) pripremljeni su 2-(4-hidroksifenil)benzotiazolni derivati **21-23** koji su zatim *O*-alkiliranjem prevedeni u 2-(4-alkoksifenil)benzotiazolne derivate (**24-32**), a propargiliranjem uz NaH kao bazu u *O*-propargilirane derivate benzotiazola (**33-35**). Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom terminalnih alkina **33-35** i etilmorfolinskog azida (**16**) kataliziranom bakrom i potpomognutom mikrovalnim zračenjem priređeni su 1,2,3-triazolni derivati benzotiazola **36-38**. Strukture svih novopripremljenih spojeva potvrđene su ^1H i ^{13}C -NMR spektroskopijom.

Ključne riječi: benzotiazol, 1,2,3- triazol, klik reakcija, Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

SUMMARY

This work presents the synthesis of novel benzothiazole derivatives and their structural characterization by ^1H and ^{13}C -NMR and UV/VIS spectroscopy. 6-aminobenzothiazole (**2**) was prepared by reduction reaction of 6-nitrobenzothiazole (**1**) with SnCl_2 and was converted by diazotisation reaction to 6-cyanobenzothiazole (**3**). The reaction of 4-haloaniline with KSCN and Br_2 gave 6-chloro- (**4**) and 6-fluorobenzothiazol-2-amine (**5**), which were then converted with an aqueous NaOH solution to 2-amino-5-halothiophenols (**6** and **7**). 2-Aminothiophenol (**8**) was obtained by reaction of 2-aminobenzothiazole with KOH in ethylene glycol. *O*-substituted benzaldehyde derivatives (**9-12**) were synthesized by reaction of 4-hydroxybenzaldehyde with the corresponding haloalkylating reagents with K_2CO_3 as base. 4-*O*-propargylbenzaldehyde (**13**) with corresponding azides (TMSN_3 and *N*-azidoethylmorpholine) in copper-catalyzed reaction were converted to 1,2,3-triazole benzaldehyde derivatives (**16** and **17**). Reaction of 4-hydroxybenzaldehyde with the corresponding thiophenols (**6-8**) gave 2-(4-hydroxyphenyl)benzothiazole derivatives **21-23** which were then by *O*-alkylation reaction gave 2-(4-alkoxyphenyl)benzothiazole derivatives (**24-32**), and by propargylation reaction with NaH as a base gave *O*-propargylated benzothiazole derivatives (**33-35**). 1,2,3-triazole derivatives of benzothiazole **36-38** were synthesized by copper catalysed Huysgen 1,3-dipolar cycloaddition reaction of terminal alkynes **33-35** and ethylmorpholine azide (**16**) under microwave irradiation. The structures of all newly prepared compounds were confirmed by ^1H and ^{13}C -NMR spectroscopy.

Key words: benzothiazole, 1,2,3-triazole, *click* reaction, Huysgenov 1,3-dipolar cycloaddition

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

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. Benzotiazol i njegovi derivati.....	4
2.1.1. Kemija benzotiazola	6
2.1.2. Sinteza benzotiazolnih derivata	7
2.1.3. Jacobsenova sinteza benzotiazola	8
2.1.4. Sinteza benzotiazola Lawesson-ovim reagensom.....	9
2.1.5. Sinteza benzotiazola uz brom kao katalizator.....	10
2.1.6. Sinteza benzotiazola uz pekarski kvasac kao katalizator	11
2.1.7. Biološko djelovanje derivata benzotiazola	12
2.2. Klik kemija	21
2.2.1. Mehanizam CuAAC	25
2.2.2. Triazol kao farmakofor	28
2.3. UV/VIS spektroskopija	31
2.4. <i>In silico</i> analiza.....	34
3. EKSPERIMENTALNI DIO	36
3.1. Opće napomene	37
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva.....	38
3.3. Priprava spojeva	41
4. REZULTATI I RASPRAVA	52
4.1. Sinteze spojeva	53
4.2. Strukturna karakterizacija ¹ H i ¹³ C sprektroskopijom	59
4.3. Analiza UV/VIS spektara.....	100

4.4. <i>In silico</i> analiza novopripravljenih spojeva.....	102
5. ZAKLJUČAK	107
6. LITERATURA	110
7. ŽIVOTOPIS	117

1. UVOD

Medicinska kemija je interdisciplinarna znanost koja zadire u kemijske discipline i bioznanosti, a počinje se razvijati 80-tih godina prošlog stoljeća. Danas se medicinska kemija bavi pronalaženjem, identifikacijom i djelovanjem biološki aktivnih tvari na molekularnoj razini. Razvojem računalne tehnologije razvijaju se i pojedini aspekti medicinske kemije. Način na koji se stvaraju molekule u laboratoriju gotovo se i nije promijenio, no za dizajniranje lijekova danas se koriste razni algoritmi i velike baze podataka što je veliki napredak.¹

Afrička tripanosomijaza poznatija još pod nazivom bolest spavanja, zanemarena je tropska bolest sa složenim kliničkim prikazom, dijagnozom i teškim liječenjem. Dostupni lijekovi za liječenje tripanosomijaze su stari, skupi, uzrokuju teške nuspojave a pojavio se i problem rezistencije na ove lijekove što zahtijeva hitnu potrebu za razvojem novih, jeftinih, učinkovitih i sigurnih lijekova za liječenje tripanosomijaze.²

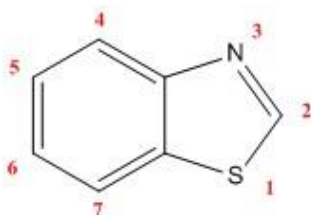
Benzotiazol i njegovi derivati su važni heterociklički spojevi koji pokazuju razna farmakološka svojstva, a njegovi analozi pružaju strukturnu raznolikost koja je izuzetno korisna u traženju novih terapijskih agenasa. Brojni spojevi bazirani na benzotiazolu koriste se kao klinički lijekovi u liječenju raznih bolesti s visokim terapijskim učinkom. Benzotiazol je pokazao razna biološka djelovanja poput antitumorskih, antibakterijskih, antifungalnih, protuupalnih, analgetskih, anti-HIV, antioksidativnih, antikonvulzivnih, antituberkulostatskih, antidijabetskih, antileishmanijskih, antihistaminskih, antimalarijskih i dr.³

Cilj ovog rada bio je sintetizirati nove derivate benzotiazola s potencijalnim biološkim djelovanjem uključujući i antitripanosomsku aktivnost.

2. OPĆI DIO

2.1. Benzotiazol i njegovi derivati

Benzotiazol je heterociklički aromatski spoj koji osim ugljikovih atoma, sadrži atom sumpora i atom dušika, a njegova molekulska formula je C_7H_5NS (Slika 1).

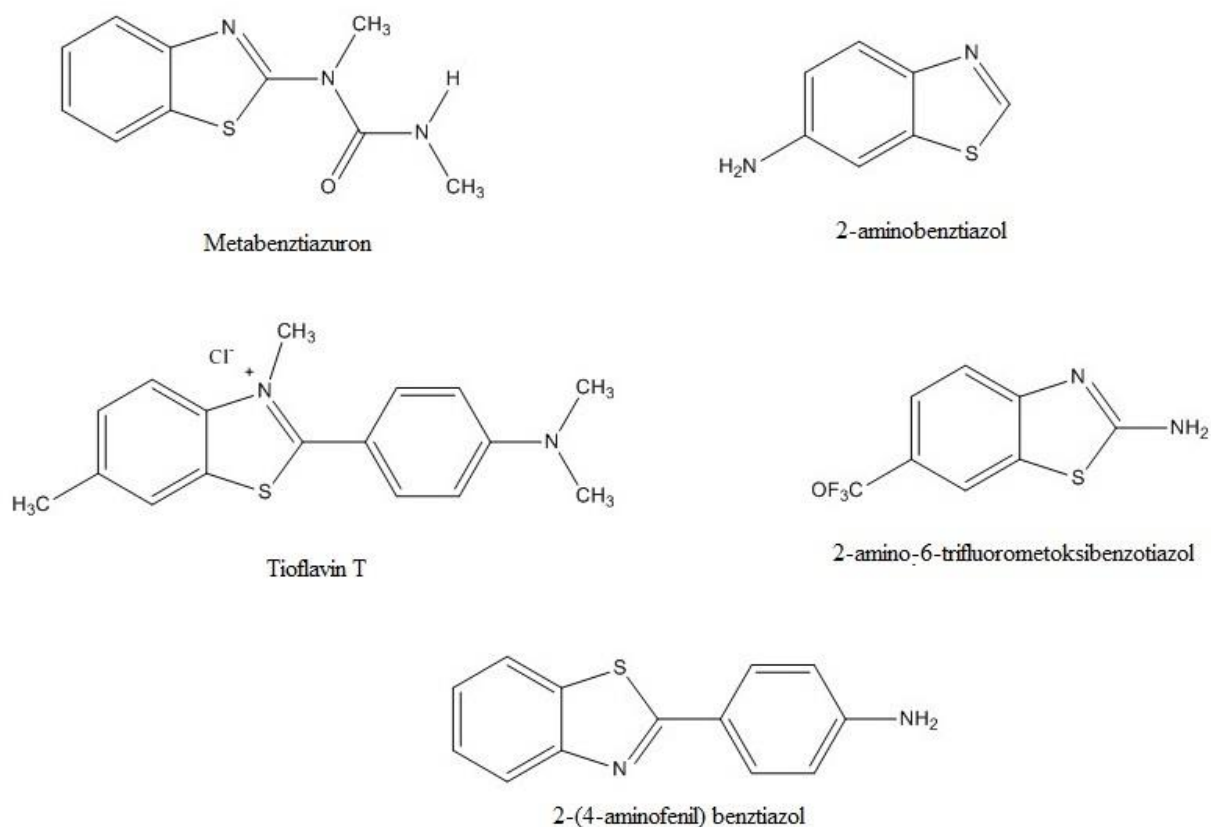


Slika 1. Struktura benzotiazola

Benzotiazol je topljiv u acetonu, etanolu, dietileteru i ugljikovom disulfidu, a slabo je topljiv u vodi.⁴

Derivate benzotiazola možemo pronaći u prirodnim spojevima koji posjeduju biološku aktivnost. Tako je primjerice benzotiazol dio strukture luciferina krijesnice te ima svojstvo bioluminiscencije. Također je poznato da su ovi derivati sastojci arome lišća čaja i brusnice. Derivati benzotiazola koriste se u raznim područjima kemijskih istraživanja, primjerice u polimernoj kemiji, industriji boja, farmaceutskoj industriji itd.

2-supstituirani benzotiazolni derivati čine veliku skupinu ksenobiotika koji se koriste u razne svrhe. Najjednostavniji spoj ove klase spojeva – benzotiazol je fungicid. Metabenzotiazuron se koristi kao herbicid za usjeve kukuruza. 2-aminobenzotiazoli se koriste u proizvodnji nekih disperznih azo bojila.³ Tioflavin T je fluorescentna boja koja se koristi za selektivno bojanje i identifikaciju amiloidnih vlakana.⁵ 2-amino-6-trifluormetoksibenzotiazol poznatiji kao rilutek koristi se u liječenju amiotrofne lateralne skleroze dok je za 2-(4-aminofenil) benzotiazol dokazano da ima antitumorska svojstva (Slika 2). 2-merkaptobenzotiazol koristi se kao katalizator pri proizvodnji gume.³ Benzotiazolni derivati također se primjenjuju kao inhibitori korozije u hlađenju vode te u antifrizu za automobile.⁶

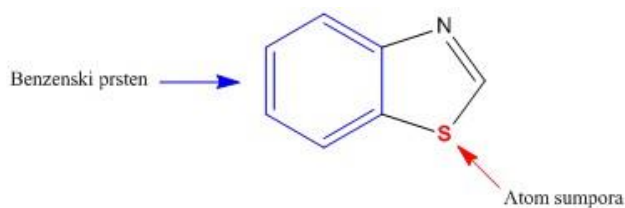


Slika 2. Strukture nekih derivata benzotiazola

Benzotiazolni derivati također pokazuju dobra optička svojstva zbog toga što sadrže donorsko-akceptorski sustav, odnosno sadrže elektron donorsku i elektron akceptorsku skupinu na suprotnim stranama π -elektronskog konjugiranog mosta. Zbog dobrih optičkih svojstava oni su ključne sastavnice za napredne tehnologije poput organskih svjetlećih dioda, fotovoltaznih ćelija i dr.⁷

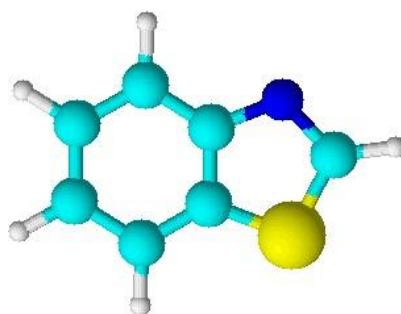
2.1.1. Kemija benzotiazola

Benzotiazol u svojoj strukturi sadrži benzenski prsten koji je bogat π -elektronima, koji čine područje visoke elektronske gustoće što rezultira visokom reaktivnošću.⁸ Atom sumpora koji je sastavni dio benzotiazola također je bogat elektronima i on pridonosi niskom ionizacijskom potencijalu i može inducirati smektičku fazu⁹ koja ima jače intermolekularne interakcije od nematičke faze¹⁰ (Slika 3). Općenito heterocikličke strukture koje sadrže N, O ili S imaju jaču polarnu indukciju, a njihova elektronegativnost često rezultira smanjenom simetrijom u molekulama.⁹



Slika 3. Struktura benzotiazola

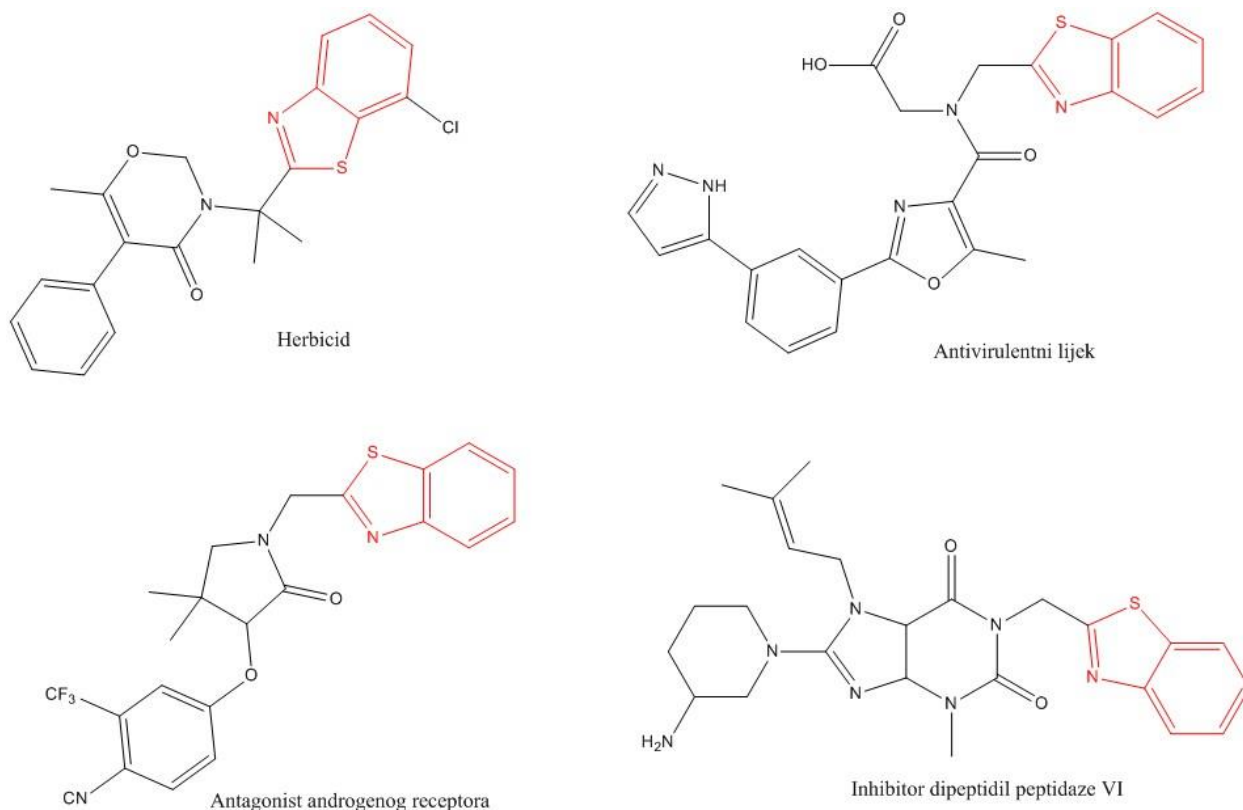
Benzotiazolni prsten u kojemu je benzen kondenziran s tiazolom je potpuno planaran (Slika 4).¹¹



Slika 4. Planarna struktura benzotiazola

C-2 supstituirani derivati benzotiazola zbog svojih bioloških svojstava privukli su veliki interes. Benzotiazol za koji je vezan amid između ostalog je sastavni dio biološki aktivnih spojeva

kao što su herbicidi, antivirulentni lijekovi, antagonisti androgenih receptora, inhibitori dipeptidil-peptidaze IV (Slika 5). Kako benzotiazol podliježe reakcijama alkiliranja razvijena je fotokatalitička dvokomponentna sinteza C-2 supstituiranog benzotiazola u kojoj se ne koristi otapalo pa je ova reakcija prihvatljiva i s ekološke strane.¹²



Slika 5. Farmaceutici koji u svojoj strukturi sadrže 2-supstituirani benzotiazol

2.1.2. Sinteza benzotiazolnih derivata

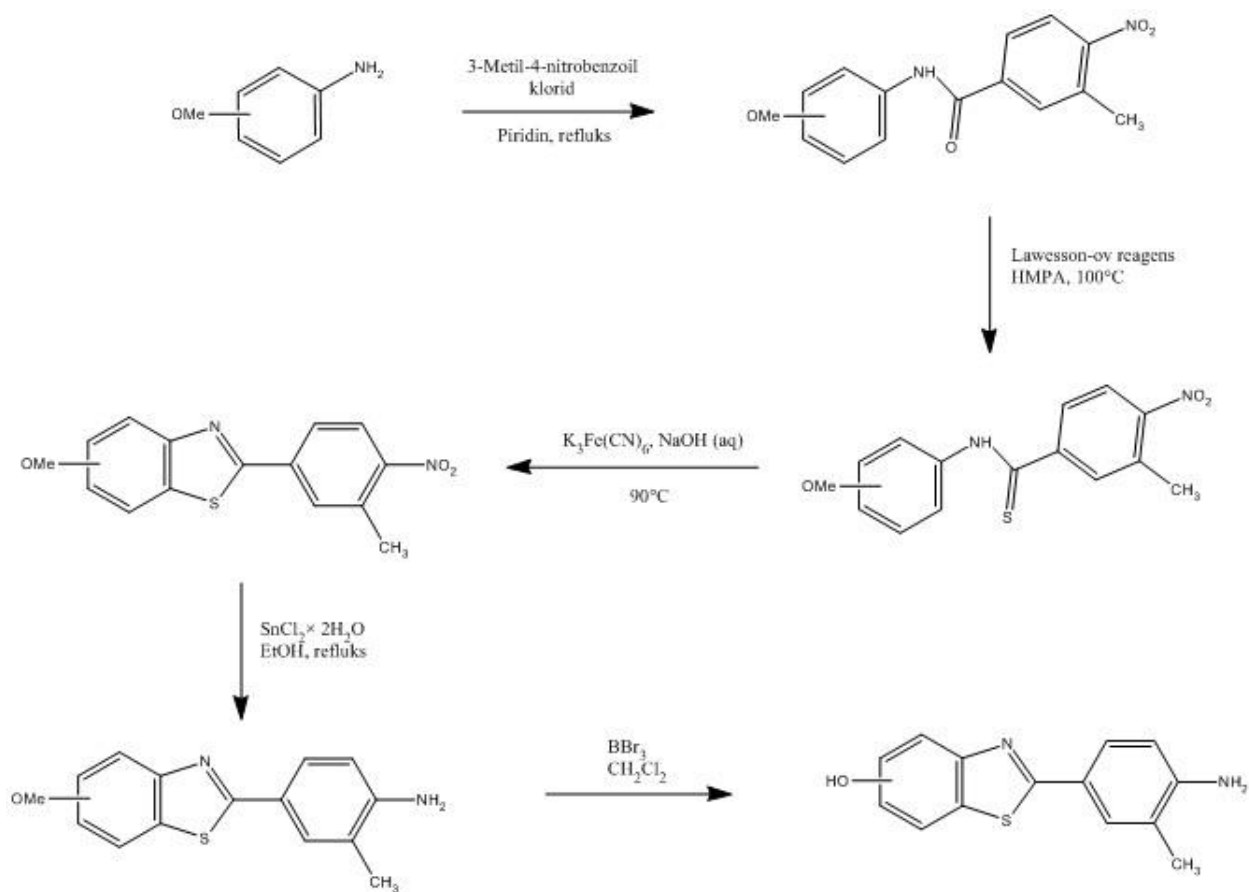
A.W. Hofmann prvi je, 1887. godine, sintetizirao 2-supstituirani benzotiazol. Zbog raznolike aktivnosti i jednostavne ciklizacije do danas je zabilježen velik broj sintetskih puteva i mehanizama nastajanja ovog spoja. Tradicionalne metode pripreve benzotiazola uključuju reakcije kondenzacije 2-aminotiofenola sa supstituiranim aldehidima, karboksilnim kiselinama, nitrilima, acilnim kloridima ili esterima. No kako ova metoda nailazi na poteškoće pri pripremi lako

oksidirajućih 2-aminotiofenola koji sadrže supstituente, češće se koristi jedna druga metoda poznata kao Jacobsenova ciklizacija tiobenzanilida.³

2.1.3. Jacobsenova sinteza benzotiazola

Jacobsen i Frankenbacher sintetizirali su 2-supstituirani benzotiazol zagrijavanjem azobenzena i ugljikovog disulfida u zataljenoj cijevi pri temperaturi od 2500°C tijekom 5 sati. Produkt se rastalio pri 1740°C te je bio identičan spoju koji je dobio Hofmann. Kasnije su sintetizirali 2-supstituirane benzotiazole koristeći kalijev fericijanid i natrijevu lužinu.¹³

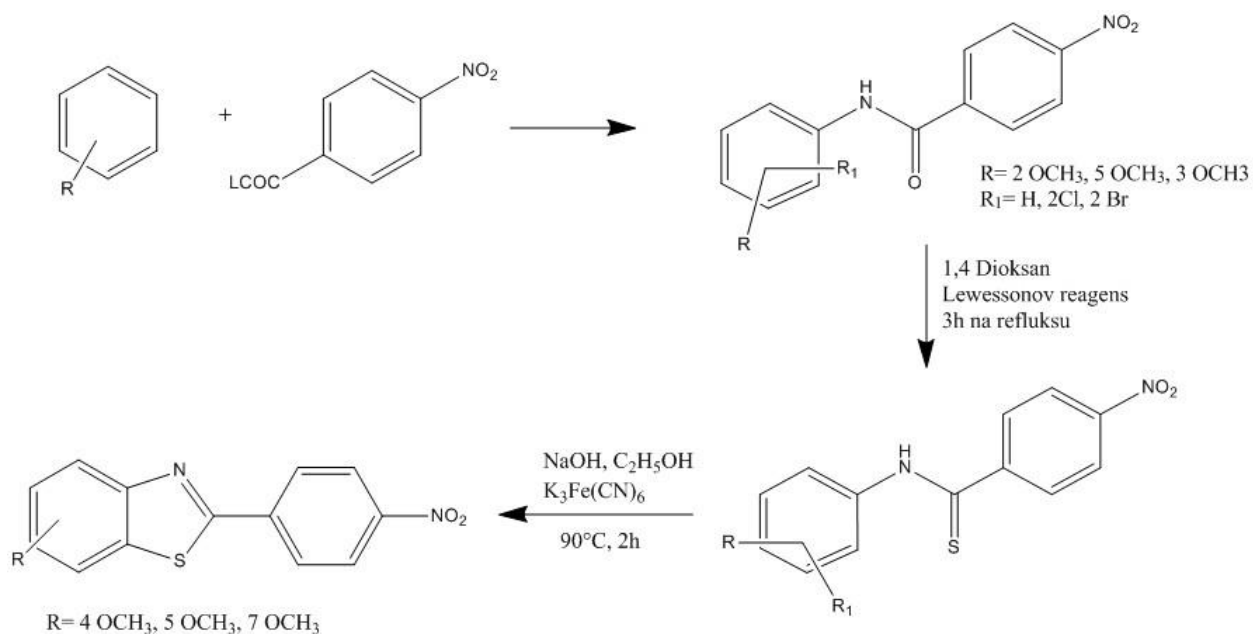
Sinteza 4-, 5-, 6- i 7-hidroksi derivata 2-(4-amino-3-metilfenil)benzotiazola prikazana je na Shemi 1. Reakcijom odgovarajućeg anisidina s 3-metil-4-nitrobenzoil-kloridom u piridinu nastaju različiti metoksi-supstituirani nitrobenzanilidi koji su prevedeni u odgovarajuće tiobenzanilide upotrebom Lawesson-ovog reagensa u heksametilfosforamid (HMPA). Zatim Jacobsenovom ciklizacijom, uz kalijev fericijanid u vodenoj otopini natrijevog hidroksida, nastaje metoksi-supstituiran nitrobenzotiazol. 2- i 4-metoksitiobenzanilidi daju samo jedan benzotiazolni produkt, dok je s 3-metoksitiobenzanilidom dobivena smjesa 5- i 7-supstituiranih nitrobenzotiazola koji su odvojeni kolonskom kromatografijom. Redukcija nitrobenzotiazola u odgovarajući arilamin provedena je pomoću kositrovog(II) klorida dihidrata u etanolu pri temperaturi refluksa. Konačno demetiliranje metoksiarilamina provedeno je sa suviškom borovog tribromida u diklormetanu kako bi se dobili željeni hidroksi derivati 2-(4-amino-3-metilfenil)benzotiazola. Demetiliranje se može provesti i s nitrofenolom no uz niže iskorištenje.¹⁴



Shema 1. Sinteza derivata benzthiazola Jacobsenovom ciklizacijom

2.1.4. Sinteza benzthiazola Lawesson-ovim reagensom

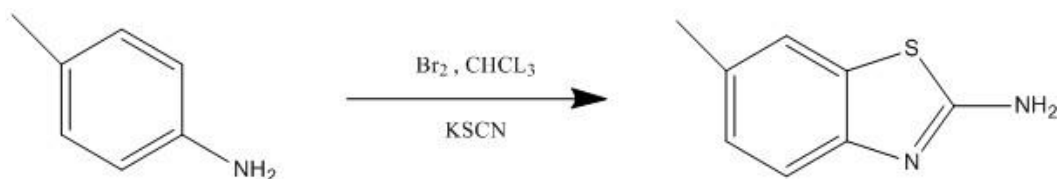
K. Serdons prvi je put zabilježio sintezu benzthiazola u kojoj o-anisidin prvo reagira s p-nitrobenzoil-kloridom pri čemu nastaje *N*-2'-metoksifenil-4-nitrobenzamid. Amid se zatim prevodi u tiobenzamid pomoću Lawesson-ovog reagensa (2,4-bis-(4-metoksifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid) koji sudjeluje u zamjeni karbonilnog kisikovog atoma kod ketona, amida i estera u atom sumpora. U prisustvu kalijevoj fericijanida on se ciklizira u 2-(4'-nitrofenil)benzthiazol (Shema 2).¹³



Shema 2. Sinteza derivata benzthiazola u kojoj se koristi Lawesson-ov reagens

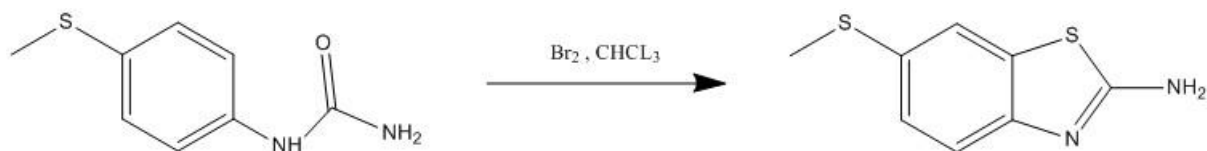
2.1.5. Sinteza benzthiazola uz brom kao katalizator

U posljednje vrijeme objavljeni su radovi u kojima se kao katalizator u sintezi benzthiazola koristi brom. Ciklizacija s bromom postignuta je oksidacijom anilina, supstituiranog anilina i ariltiouree u kiselini ili u kloroformu s alkalijskim tiocijanatom. 1990.-ih godina Hegerschoff je sintetizirao 2-aminobenzthiazol pri čemu je otkrio kako se tiourea može ciklizirati s tekućim bromom u kloroformu te kao produkt nastaje 2-aminobenzthiazol (Shema 3).



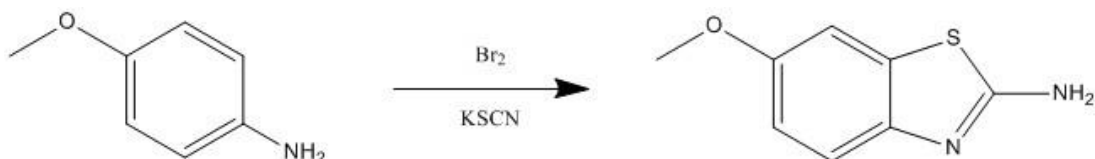
Shema 3. Sinteza derivata benzthiazola uz brom kao katalizator

Johanson i Hamillton sintetizirali su 2-amino-6-etilmerkaptobenzthiazol oksidacijom 4-metilmerkaptofeniltiouree koristeći brom kao katalizator (Shema 4).



Shema 4.Sinteza derivata benzthiazola uz brom kao katalizator

Stuckwisch je za ciklizaciju *p*-supstituiranog anilina u 2-amino-6-supstituirani benzthiazol koristio kalijev tiocijanat uz prisustvo broma kao katalizatora (Shema 5).



Shema 5.Sinteza derivata benzthiazola pomoću kalijevog tiocijanata uz prisustvo broma kao katalizatora

2.1.6. Sinteza benzthiazola uz pekarski kvasac kao katalizator

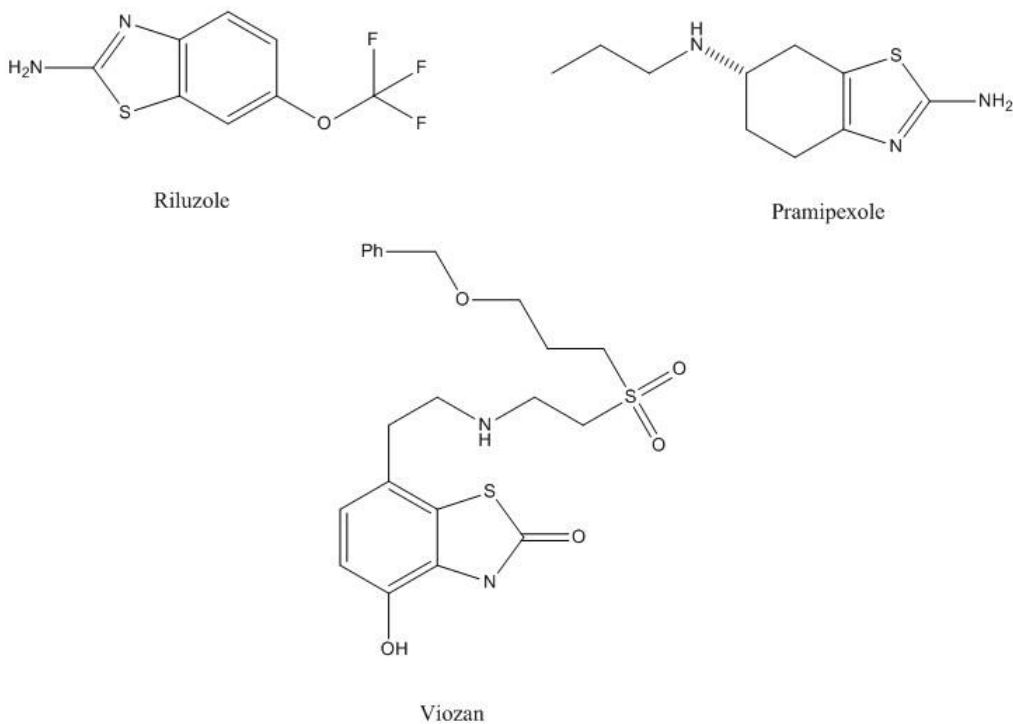
Umesh R. Pratap prilikom kondenzacije 2-aminotiofenola i aldehida u diklormetanu, kao katalizator je upotrijebio pekarski kvasac, a reakcijom nastaju 2-supstituirani benzthiazoli (Shema 6). 2-aminotiofenol i pekarski kvasac miješani su 24 h pri sobnoj temperaturi, kao otapalo korišten je diklormetan. Nakon završetka reakcije pekarski kvasac se odfiltrira, a dobiven filtrat ukoncentrira pri sniženom tlaku. Hlađenjem se odvoji kruti produkt koji se zatim prekrizalizira iz etanola kako bi se dobio čisti benzthiazol. Poznato je da je pekarski kvasac izvor izvanstaničnih enzima koji mogu ubrzati ciklokondenzaciju 2-aminotiofenola i aldehida stvaranjem inicijalnog nekovalentnog kompleksa enzima i 2-aminotiofenola ili enzim-aldehid kompleksa.¹³



Shema 6. Sinteza derivata benzthiazola uz pekarski kvasac kao katalizator

2.1.7. Biološko djelovanje derivata benzthiazola

Benzthiazoli prisutni u prirodnim spojevima na kopnu i u moru pokazuju razne korisne biološke aktivnosti. Benzthiazoli se koriste u liječenju raznih bolesti poput neurodegenerativnih poremećaja, lokalnih ishemijskog mozga, te se koriste i kao centralni mišićni relaksanti. Na slici 6 su prikazani lijekovi koji sadrže benzthiazol u svojoj strukturi, a dostupni su na tržištu.¹⁵ Riluzol, poznati još i kao rilutek, koristi se za liječenje amiotrofne lateralne skleroze, djeluje tako da mijenja aktivnost određenih prirodnih tvari u tijelu koje utječu na živce i mišiće.¹⁶ Viozan se koristi pri ublažavanju simptoma kronične opstruktivne plućne bolesti, dok se pramipexol koristi za liječenje simptoma Parkinsonove bolesti, poremećaja živčanog sustava koji uključuje poteškoće s kretanjem, kontrolom mišića i ravnotežom.¹⁷ Pramipexol se također koristi za liječenje sindroma nemirnih nogu, može se koristiti sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima, a njegovo djelovanje temelji se na tome da djeluje umjesto dopamina, prirodne tvari u mozgu koja je potrebna za kontrolu pokreta.¹⁸



Slika 6. Lijekovi koji su danas dostupni na tržištu a u svojoj strukturi sadrže benzotiazol

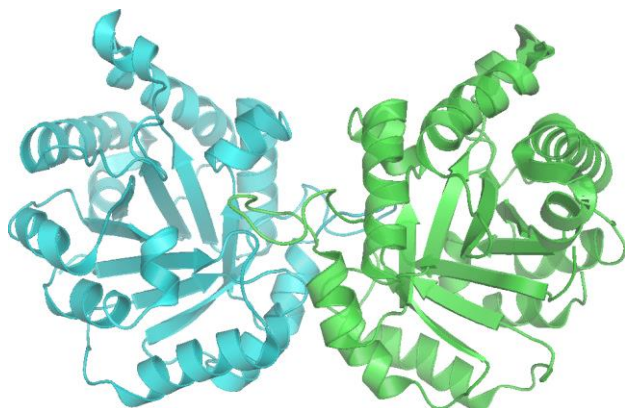
Zbog širokog spektra farmakoloških svojstava, benzotiazoli se mogu razvrstati u nekoliko skupina:

- 1) Benzotiazoli kao antituberkulostatska sredstva
- 2) Benzotiazoli kao antimikrobna sredstva
- 3) Benzotiazoli kao antimalarijski agensi
- 4) Benzotiazoli kao antikonvulzivna sredstva
- 5) Benzotiazoli kao antihelmintička sredstva
- 6) Benzotiazoli kao analgetici i protuupalna sredstva
- 7) Benzotiazoli kao antidijabetska sredstva
- 8) Benzotiazoli kao antitumorska sredstva¹⁵
- 9) Benzotiazoli kao antitripanosomska sredstva¹⁹

2.1.7.1. Antitripanosomsko djelovanje derivata benzotiazola

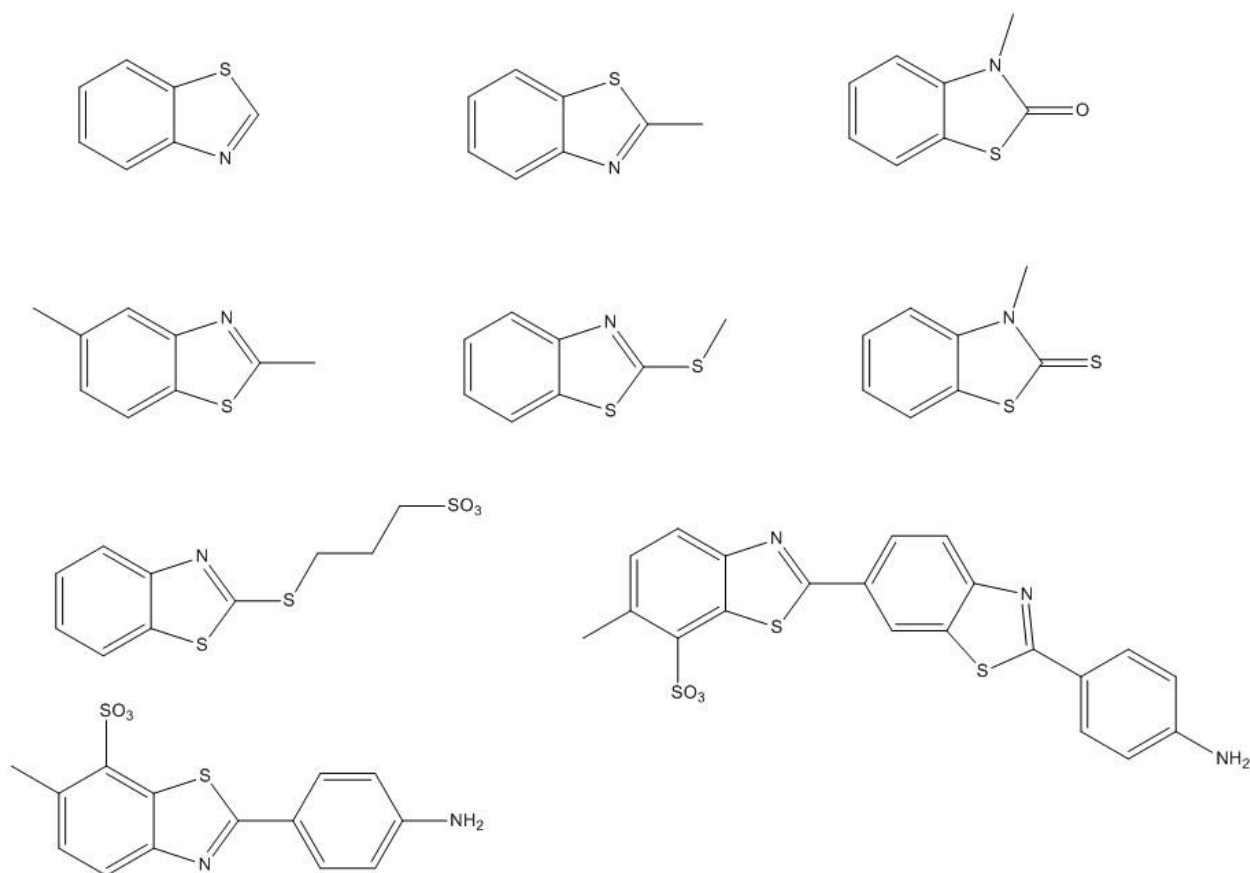
Chagasova bolest otkrivena je 1909. godine kao kronična infekcija uzrokovana protozomom *Trypanosoma cruzi*. Ova bolest pogađa 8 milijuna ljudi u Latinskoj Americi²⁰, a uglavnom zahvaća živčani sustav, probavni sustav i srce.²¹

Derivati benzotiazola ispitani su kao potencijalni inhibitori trioza-fosfat-izomeraze (TIM) *Trypanosoma cruzi*. Trioza-fosfat-izomeraza (Slika 7) je enzim koji katalizira reverzibilnu međukonverziju trioza-fosfat izomera dihidroksiaceton-3-fosfata i D-gliceraldehid-3-fosfata, te ima ključnu ulogu u glikolizi i važna je u proizvodnji energije.¹⁹



Slika 7. Struktura trioza-fosfat-izomeraze ²²

Kako su studije pokazale da je prirodna TIM aktivna samo kao dimer cilj je dizajnirati lijekove koji će selektivno razoriti dimernu strukturu parazita u monomernu strukturu. Derivati benzotiazola (Slika 8) pokazali su u ispitivanjima značajnu inhibicijsku moć trioza-fosfat-izomeraze *Trypanosoma cruzi* te je potrebno napraviti daljnja ispitivanja i uključiti ove spojeve u studije kao potencijalne lijekove ove opasne bolesti.¹⁹

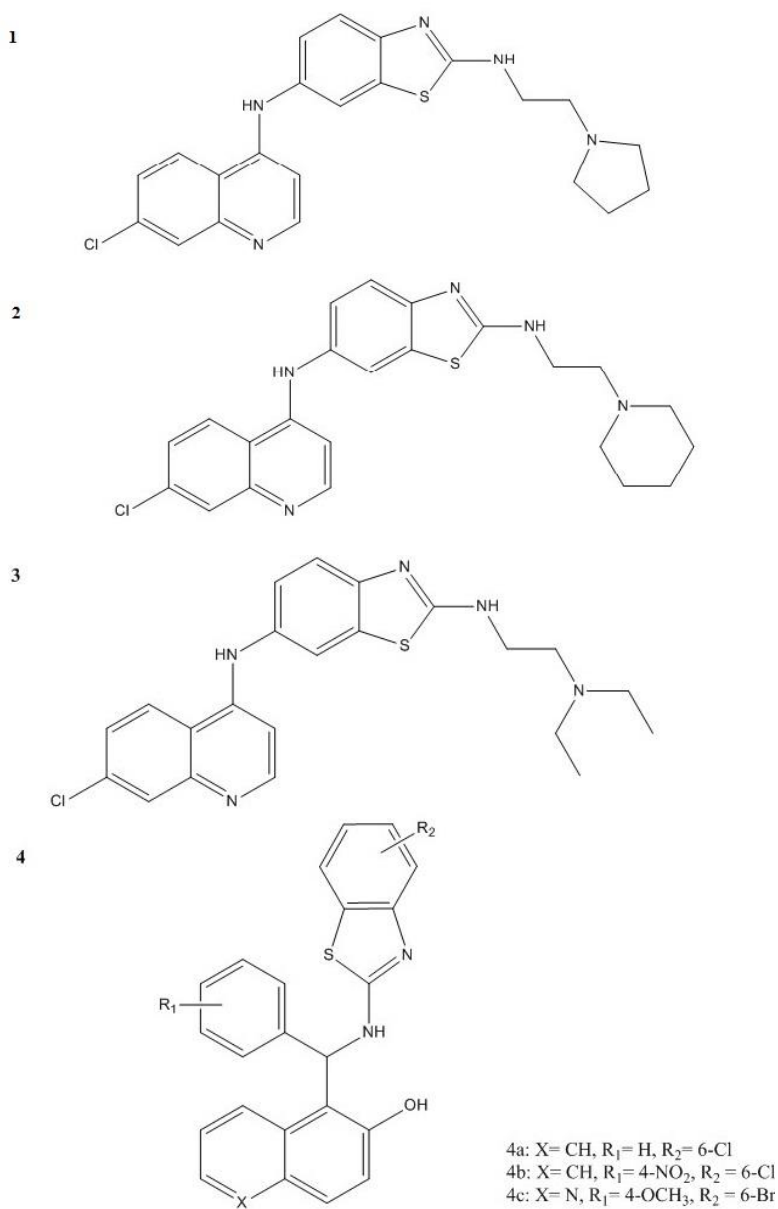


Slika 8. Derivati benzotiazola koji imaju sposobnost inhibicije trioza-fosfat-izomeraze *Trypanosoma cruzi*

2.1.7.2. Antimalarijsko djelovanje derivata benzotiazola

Malarija je parazitska bolest uzrokovana ugrizom zaraženog komarca¹⁵ i predstavlja jedan od najozbiljnijih globalnih zdravstvenih problema u tropskim i subtropskim zemljama. Od ove bolesti umire 1-3 milijuna ljudi godišnje. Bolest uzrokuju četiri vrste parazita od kojih je najopasniji *Plasmodium falciparum*. Najveći problem predstavlja to što paraziti razvijaju rezistenciju na komercijalne antimalarijske lijekove tako da i uzimanje lijekova prije ulaska u ove zemlje ne može osigurati sprječavanje pojave ove bolesti. Zbog velike potrebe za novim lijekovima²³ koji će prije svega biti učinkoviti ali i jeftini, kako bi bili dostupni široj populaciji, ispitan se niz analoga benzotiazola na antiplasmodijsku aktivnost. Derivati benzotiazola **1-3** (Slika

9) pokazali su sposobnost inhibicije rezistencije sojeva *Plasmodium faciparum*, dok su spojevi **4a-c** (Slika 9) pokazali najizraženiju aktivnost protiv komarca *Anopheles arabiensis*.¹⁵

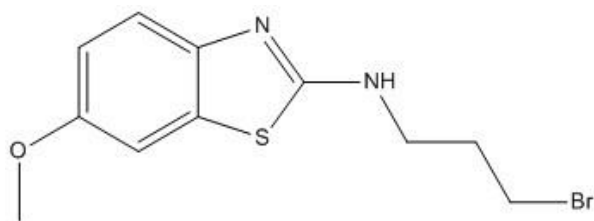


Slika 9. Derivati benzotiazola koji pokazuju značajnu antiplazmodijsku aktivnost

2.1.7.3. Antitumorsko djelovanje derivata benzotiazola

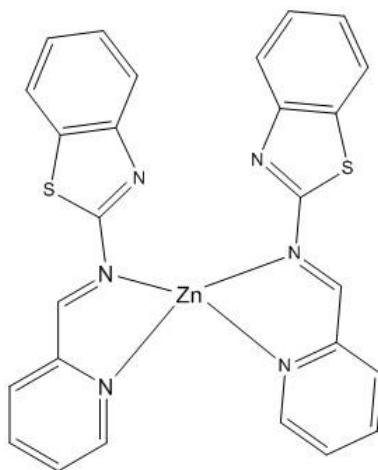
Rak (karcinom) je bolest od koje obolijevaju ljudi i životinje, a podrazumijeva razaranje strukture i narušavanje normalnog funkcioniranja njihova tkiva. Točan uzrok mnogih vrsta karcinoma još uvijek nije utvrđen, no poznato je da vanjski čimbenici poput kemijskih tvari i zračenja te genetski čimbenici mogu izazvati preobrazbu normalnih stanica u zloćudne novotvorine koje se nekontrolirano umnažaju i nenormalno funkcioniraju.²⁴ Od ove bolesti umire gotovo 7 milijuna ljudi godišnje i predstavlja izazov za znanstvenike diljem svijeta.²⁵ Pretpostavlja se da će do 2030. od raka umirati 12 milijuna ljudi godišnje, stoga je važno dizajnirati nove lijekove koji će biti selektivniji i manje toksični.²³

Ispitana je antitumorska aktivnost velikog broja derivata benzotiazola i mnogi od njih pokazali su značajno inhibitorno djelovanje. Novi derivati *N*-alkilbrombenzotiazola pokazali su izraženu citotoksičnu aktivnost, no međutim (3-brompropil)-(6-metoksibenzotiazol-2-il)amin pokazao se kao obećavajući antitumorski agens (Slika 10).¹⁵



Slika 10. Struktura (3-brompropil)-(6-metoksibenzotiazol-2-il)amina

Kompleks *N*-(piridin-2-il-metilen)benzo[d]tiazol-2-amina i Zn(II) pokazao je najbolju antitumorsku aktivnost protiv stanica raka dojke, jetre i debelog crijeva (Slika 11).¹⁵

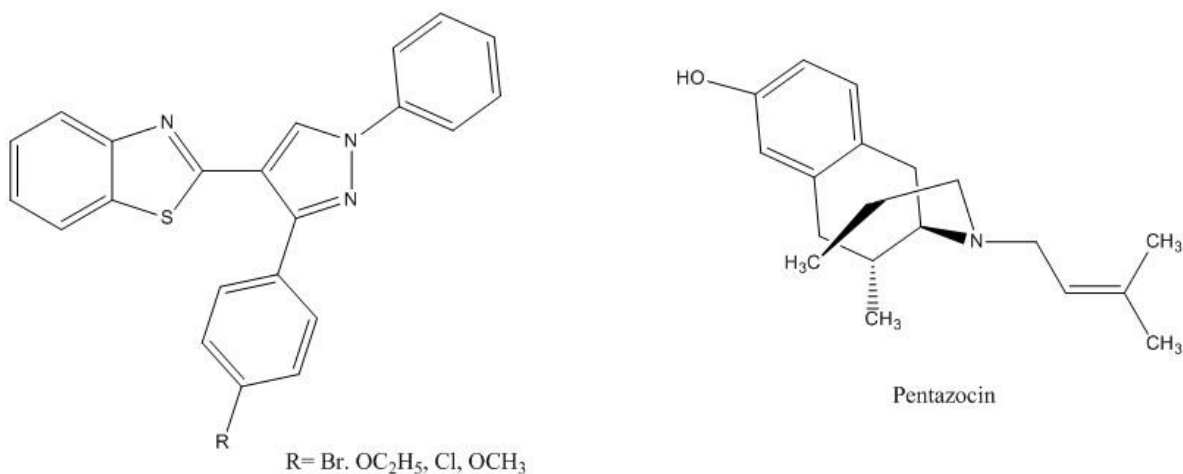


Slika 11. Struktura kompleksa *N*-(piridin-2-il-metilen)benzo[d]tiazol-2-amina i Zn(II)

2.1.7.4. Analgetsko i protuupalno djelovanje derivata benzotiazola

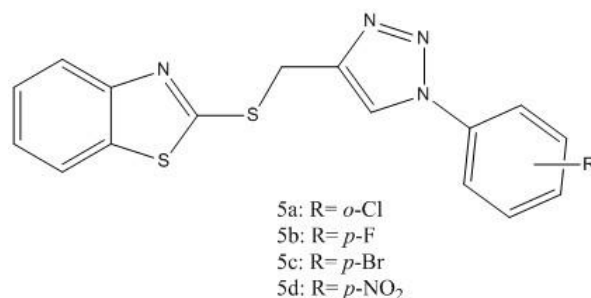
Nesteroidni protuupalni lijekovi djeluju kao neselektivni inhibitori enzima ciklooksigenaze (COX). Ciklooksigenaza djeluje kao katalizator nastajanja prostaglandina iz arahidonske kiseline.²⁶ Međutim, prostaglandin ima dvostruku funkciju u našem organizmu, on izaziva upalnu reakciju te sudjeluje u stvaranju zaštitne ovojnice u želucu koja štiti želudac od HCl-a. Dugotrajno korištenje nesteroidnih protuupalnih lijekova u liječenju upalnih procesa i bolova može dovesti do gastroenteroloških smetnji i toksičnosti na bubrege. Iz ovih razloga potrebno je razviti učinkovitije analgetike i protuupalne lijekove.

Derivati 2-amino-6-supstituiranog benzotiazola i 2-kloracetilamino-6-supstituirani benzotiazoli ispitani su na protuupalno djelovanje, te je većina spojeva pokazala značajnu protuupalnu aktivnost na *in vitro* modelima. Tako je primjerice utvrđeno da benzotiazoli koji u svojoj strukturi sadrže pirazolin imaju jače protuupalno djelovanje u usporedbi s lijekom pentazocinom koji se može naći na tržištu (Slika 12).¹⁵



Slika 12. Strukture 2-supstituiranih derivata benzotiazola i lijeka pentazocina

2-merkaptobenzotiazolni prsten na koji je vezan 1,2,3-triazol pokazao je snažnu selektivnu inhibiciju COX-2, dok spojevi **5a-d** (Slika 13) imaju izvrsno protuupalno djelovanje u usporedbi sa standardnim lijekovima. Uz sve to utvrđeno je da svi spojevi blago djeluju na gastroenterološki sustav te ne oštećuju želučanu ovojnicu.¹⁵

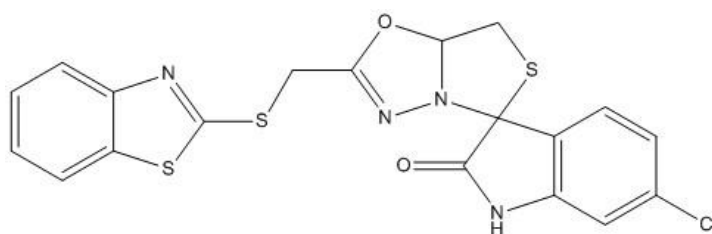


Slika 13. Derivati benzotiazola koji pokazuju dobro protuupalno djelovanje

2.1.7.5. Antimikrobno djelovanje derivata benzotiazola

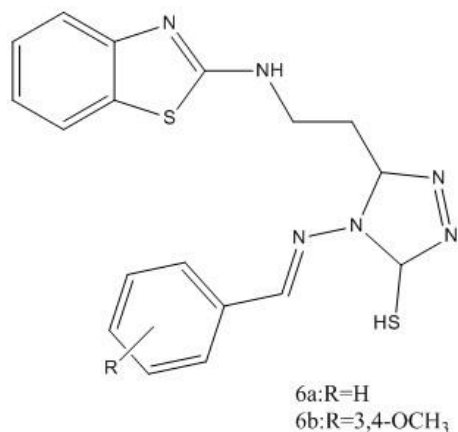
Mikroorganizmi su uzročnici raznih vrsta bolesti, od obične prehlade do težih bolesti poput tuberkuloze, sifilisa, AIDS-a itd. Zarazne bolesti uzrokovane bakterijama utječu na milijune ljudi i vodeći su uzročnici smrti diljem svijeta. Unatoč razvijenim lijekovima za bolesti uzrokovane bakterijama sve više se razvija rezistencija na postojeće antibiotike te je potrebno

dizajnirati nove učinkovite lijekove, a derivati benzotiazola su se pokazali kao jedna od najsvestranijih klasa spojeva u borbi protiv patogenih mikroorganizama. Tako je ispitano antibakterijsko djelovanje 2-(benzotiazol-2-iltio)-*N*-(2-oksodolin-3-iliden)acetohidrazida, 2-(benzotiazol-2-iltio)-*N*-(2,4-dioksospiro[indolin-3,2-tiazolidin]3-il)acetamida i 2-((benzotiazol-2-iltio)metil)spiro[indolin-3,5-tiazol-1,3,4-oksadiazol]-2-ona protiv bakterija *K. pneumoniae*, *S. aureus* i *E. coli* no najbolje je djelovanje pokazao 2'-((benzo[d]tiazol-2-iltio)metil)-6-klor-7',7a'-dihidrospiro[indolin-3,5'-tiazolo[4,3-b][1,3,4]oksadiazol]-2-on (Slika 14).²³



Slika 14. Struktura 2-((benzotiazol-2-iltio)metil)-6-klor-7',7a'-dihidrospiro[indolin-3,5'-tiazolo [4,3-b][1,3,4]oksadiazol]-2-ona

Ispitivanje odnosa strukture i djelovanja (SAR) je pokazalo da se kod 2-amino-supstituiranih derivata benzotiazola antibakterijsko djelovanje smanjuje ako je supstituent u *ortho* položaju odnosno djelovanje se povećava ako je supstituent u *para* položaju. Spoj prikazan na Slici 15 pokazao je najizraženije antibakterijsko i antifungalno djelovanje na *Candidu albicans* i *Aspergillus niger*.²⁷



Slika 15. 2-amino-supstituirani derivati benzotiazola s antibakterijskim djelovanjem

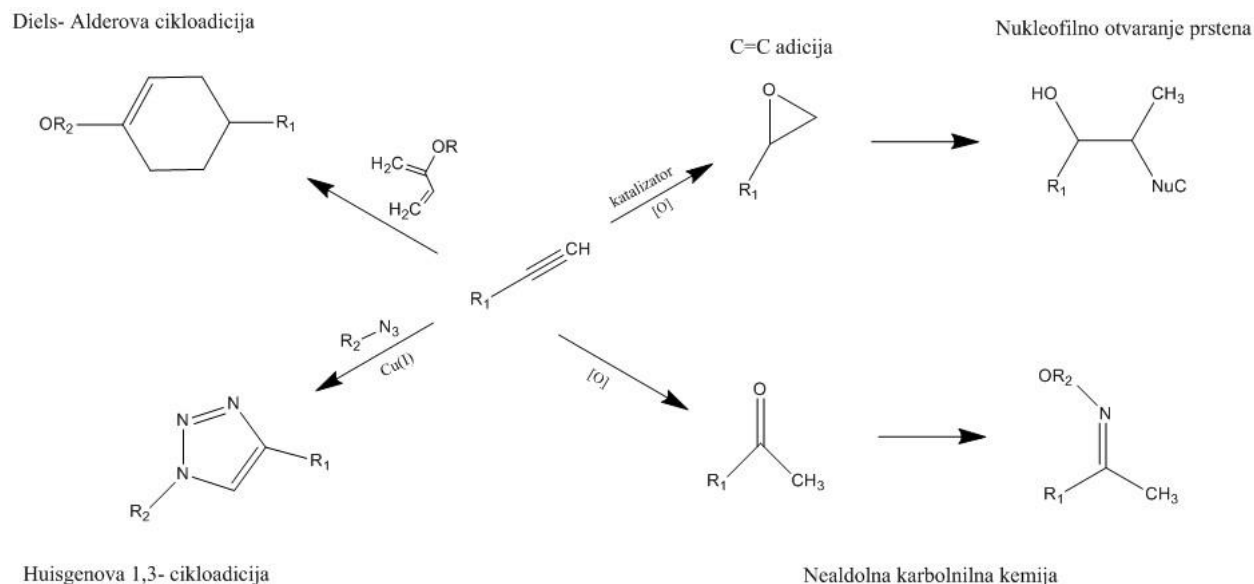
2.2. Klik kemija

2001. godine K.B. Sharpless sa svojim suradnicima opisuje koncept “click“ kemije. Riječ je o reakcijama s visokim stupnjem iskorištenja i širokom primjenom a ujedno stvaraju bezopasne stereospecifične produkte koji se lako izdvoje iz reakcijske smjese tj. nema izdvajanja kromatografskim postupcima. Reagensi i materijali za ove vrste reakcije su lako dostupni, otapala koja se koriste nisu toksična i lako se uklone, a reakcijski uvjeti su blagi. Također jedan od uvjeta je i visoka stabilnost produkata pri blagim reakcijskim uvjetima.²⁸

Ovisno o prirodi ili tipu reakcije klik kemija se može klasificirati (Shema 7):

1. **Reakcije cikloadicije** nezasićenih vrsta, posebice 1,3-dipolarne reakcije cikloadicije
2. **Nukleofilne reakcije supstitucije**, naročito reakcije otvaranja prstena heterocikličkih elektrofila kao što su epoksidi, aziridini i aziridin-oni
3. **Karbonilna kemija ne-aldolnog tipa**, kao što je stvaranje uree, tiouree, aromatskih heterocikla, hidrazona i amida

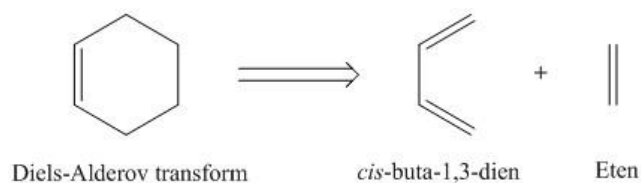
4. **Reakcije adicije na C-C višestruke veze**, posebice reakcije epoksidacije, dihidroksilacije, aziridacije i sulfonil halogenid adicije, ali i Michael-ova adicija Nu-H reaktanata²⁹



Shema 7. Reakcije koje ispunjavaju uvijete “klik“ kemije

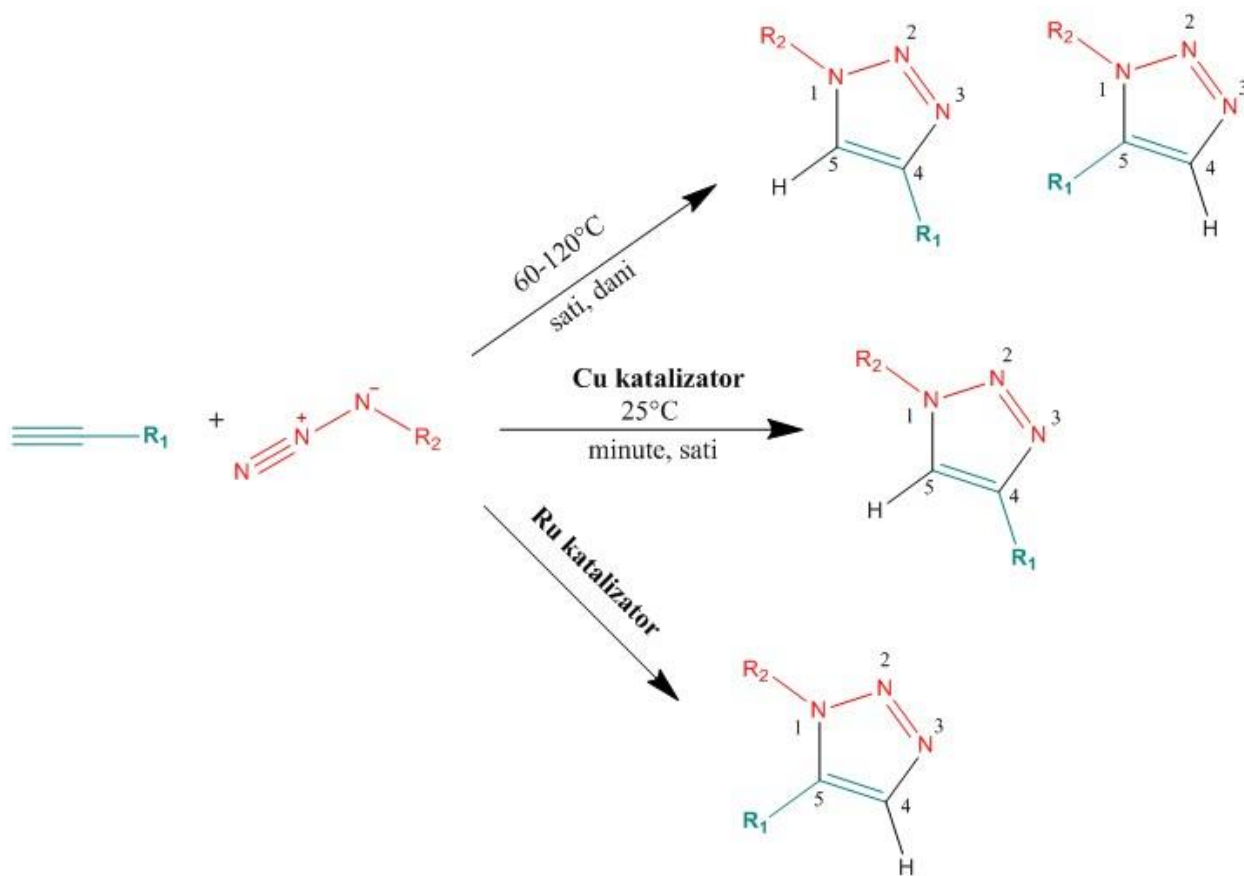
Sve ove uvjete ispunjava samo nekoliko vrsta reakcija. Riječ je o reakcijama otvaranja nukleofilnog aziridinskog ili epoksidnog prstena, nealdolne reakcije karbonilnog tipa poput stvaranja oksima, uree i hidrazona, adicije na dvostruku vezu između dva C-atoma od kojih valja napomenuti reakcije oksidativnog nastajanja epoksida i Michaelova adicija Nu-H reaktanata, te reakcije cikloadicije od kojih su najvažnije Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija i Diels-Alderova cikloadicija.³⁰

Diels-Alderova reakcija se najčešće koristi u početnom stupnju sinteze zbog stvaranja osnovne jezgre koja se zatim nadograđuje do željene molekule. Osnovna substruktura na koju se može primijeniti Diels-Alderova transformacija je Diels-Alderov retron, šesteročlani prsten s π -vezom. Razlaganjem Diels-Alderovog transforma dolazi do nastajanja prekursora za njegovu sintezu, *cis*-buta-1,3-diena i etena (Slika 16).³¹



Slika 16. Retrosintetska analiza Diels-Alderovog transformacija

“Zlatnu“ reakciju klik kemije predstavlja reakcija Huisgenove 1,3-cikloadicije. Radi se azid-alkin cikloadiciji u kojoj se bakar koristi kao katalizator, a mehanizam ove reakcije otkriven je 1960.-ih godina. Velika prednost ove reakcije je njena neosjetljivost na temperaturu i pH, a čisti produkti izoliraju se filtriranjem ili ekstrakcijom. Ova reakcija ima visoku pouzdanost a uz to je i primjenjiva gotovo posvuda i zbog toga se smatra najboljom reakcijom klik kemije.³² 1,2,3-triazolni prsten se može snažno povezati s dva supstrata zbog toga što nije u potpunosti niti oksidiran niti reduciran. Huisgenova 1,3-cikloadicija počinje se sve više koristiti od kada se bakar(I) koristi kao katalizator. Ova je vrsta reakcije poznatija kao bakrom katalizirana azid-alkin cikloadicija (CuAAC, eng. Copper Catalyzed Azide-Alkyine Cycloadition). Cu(I) katalizirana 1,3-cikloadicija mnogo je brža od nekatalizirane reakcije i odvija se pri sobnim temperaturama. Ovom reakcijom regioselektivno nastaje 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol, no ako se kao katalizator umjesto bakra koristi rutenij regioselektivno će nastati 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazol (Shema 8).

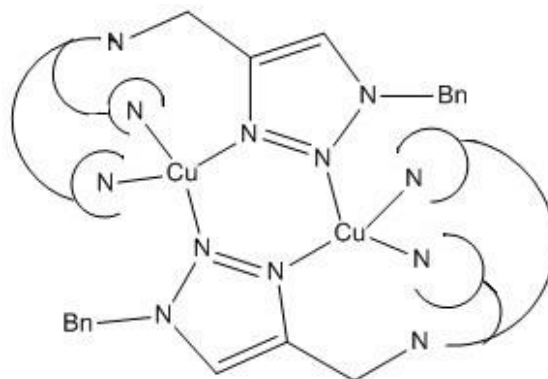


Shema 8. Dipolarna cikloadicija a) nekatalizirana, b) katalizirana bakrom, c) katalizirana rutenijem

Ako se koriste polarni supstrati nužno je reakcije provoditi u vodenom mediju ili u smjesi vode i alkohola (najčešće *tert*-butanol), no u tom slučaju dolazi do raspadanja Cu(I) soli. Pri tome se koriste Cu(II) soli poput $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, te u prisutnosti redukcijskog sredstva kao što su hidrazin ili natrijev askorbat, dolazi do *in situ* stvaranja Cu(I). Kako je Cu(I) nestabilan i lako oksidira u Cu(II) koji kao oksidacijsko sredstvo može uzrokovati nastanak neželjenih nusprodukata, ove reakcije se provode bez prisutnosti kisika kako bi se to spriječilo.³³

Također se u reakcijama CuAAC mogu koristiti i kompleksi Cu(I) s različitim ligandima koji štite Cu(I) od oksidacije te više nije nužno provoditi reakciju bez prisutnosti kisika. Ligandi koji mogu tvoriti heterocikličke kelate sa Cu(I) pokazuju povećanje brzine kemijske reakcije. U organskoj sintezi najčešće se kao ligand koristi TBTA (tris[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-

il)metil]amin). Ovaj tetradentatni ligand u potpunosti okružuje bakar i tako sprječava daljnje vezanje na katalizator (Slika 17).³⁴

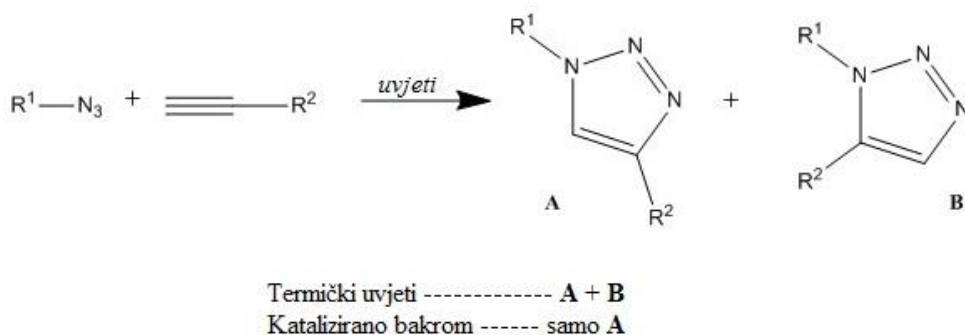


Slika 17. Struktura tris[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina

2.2.1. Mehanizam CuAAC

Tijekom proučavanja azidokumulena L'abbe je 1984. prvi proučavao cikloadiciju kataliziranu bakrom, no ovakve vrste reakcije bile su zanemarene sve do 2002. godine kada je Sharpless sa suradnicima objavio učinkovitost bakrovih (I) iona kao katalizatora za cikloadiciju azida i terminalnih alkina u svrhu dobivanja 1,2,3-triazola. Pri blagim uvjetima reakcije su bile potpuno regioselektivne te su kao produkti dobiveni samo 1,4- disupstituirani triazoli, za razliku od reakcija koji idu pri klasičnim termičkim uvjetima kada kao produkt nastaje smjesa regioizomera (Shema 9).²⁹ CuAAC klasičan je primjer klik reakcije zbog toga što je ova vrsta reakcije znatno brža od iste termički provedene reakcije, tj. ovoj vrsti reakcije pogoduje sobna temperatura. Reakcija se odvija u netoksičnim otapalima uključujući i vodu te nastali produkt 1,2,3-triazol ima visoku kemijsku stabilnost i inertan je na jake oksidirajuće i reducirajuće

uvijete čak i pri povišenim temperaturama.³⁵ Katalizirana 1,3-cikloadicija je čak 10^7 puta brža od nekatalizirane reakcije.²⁹



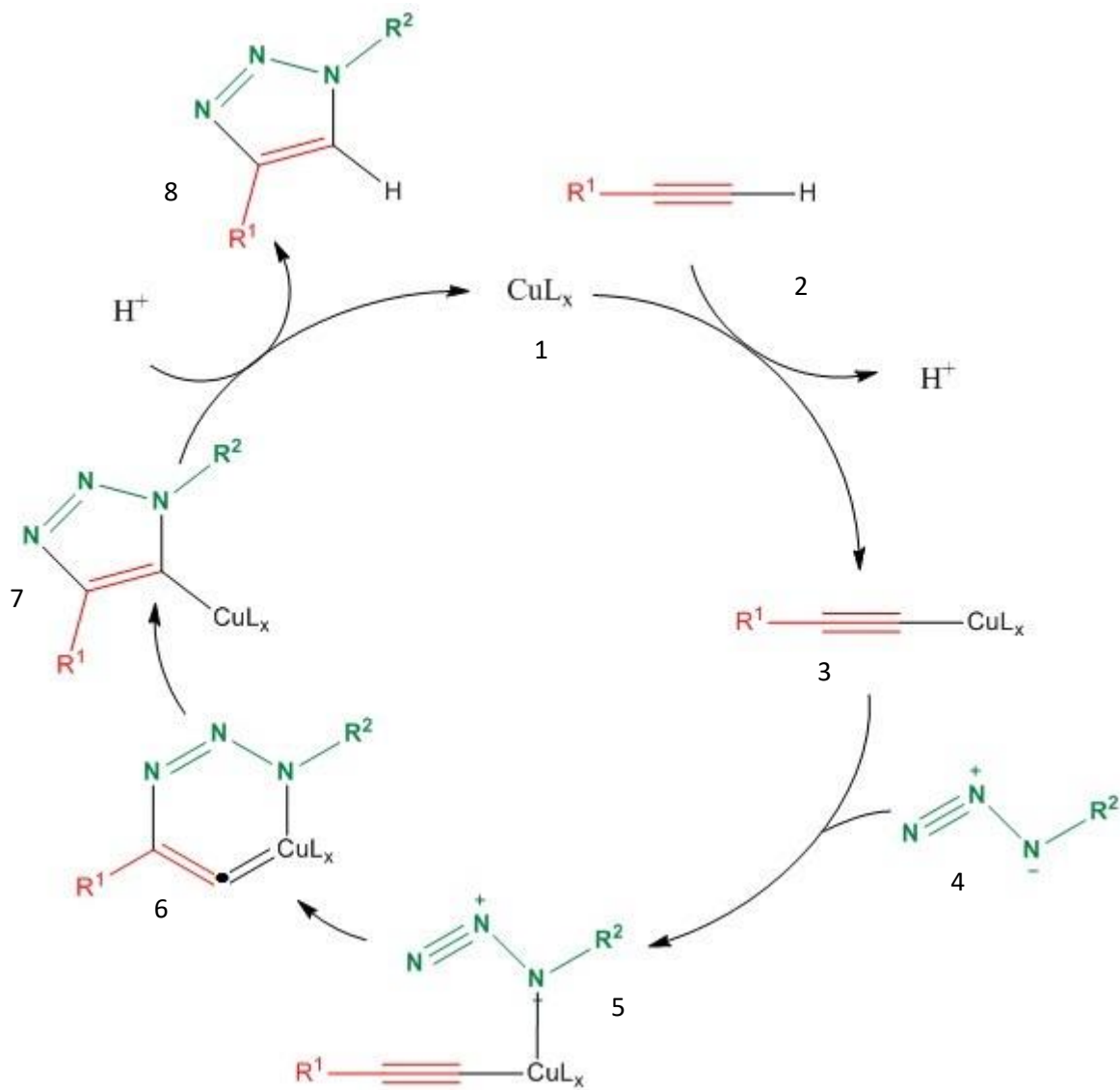
Shema 9. Sinteza 1,2,3-triazola

Bakar (I) u reakciju se može uvesti izravno ili se može pripremiti *in situ*. Katalizator se odabire ovisno o reakcijskim uvjetima. Tako primjerice u slučaju polarnih supstrata najčešće se koristi voda kao medij te CuSO_4 uz odgovarajuće reduksijsko sredstvo koje će *in situ* generirati Cu(I). Soli Cu(I) koriste se u slučaju neposredne primjene katalizatora Cu(I) i to najčešće CuI ili CuBr, ali mogu se koristiti i kompleksi Cu(I) primjerice $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN}_4)\text{PF}_6$, $(\text{EtO})_3\text{P}^*\text{CuI}$, $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$. Kompleksi se koriste za reakcije u organskim otapalima gdje je topljivost Cu(I) soli ograničena. Poznata je još primjena Cu(0) kao katalizatora i to u obliku bakrene žice ili bakrenog praha, te se još koriste i nanočestice bakra.

Općeniti uvjeti za reakciju CuAAC podrazumijevaju temperaturu 0-25 °C te 10 mol % bakrovog katalizatora, 5 mol % reduksijskog sredstva i 15 mol % baze, i to sve u odnosu na mjerodavni reaktant koji ovisno o reakciji može biti alkin ili azid.²⁹

Prva mehanistička istraživanja dovela su do pretpostavljenog mehanizma (Shema 10) CuAAC 1,3-dipolarne cikloadicije. U Cu(I) kataliziranim klik reakcijama isključivo sudjeluje terminalni alkin. On u prvom stupnju reakcije Cu^+ koordinira π -elektrone alkina što rezultira nastankom π -kompleksa bakra i alkina (3). Koordinacijom Cu^+ na trostruku vezu C-C se omogućuje deprotoniranje i nastanak bakrovog acetilida koji zatim koordinira azid i pritom nastaje intermedijar (5). Pregradnjom intermedijara nastaje šesteročlani prsten u čiju je strukturu uključen i bakar (6). U idućem koraku iz šesteročlanog nastaje peteročlani prsten (7). Bakar se

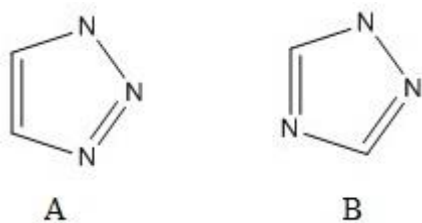
oslobađa protoniranjem triazolila pri čemu nastaje konačni produkt 1,4-supstituirani 1,2,3-triazol (8).²⁹



Shema 10. Pretpostavljeni mehanizam CuAAC reakcije

2.2.2. Triazol kao farmakofor

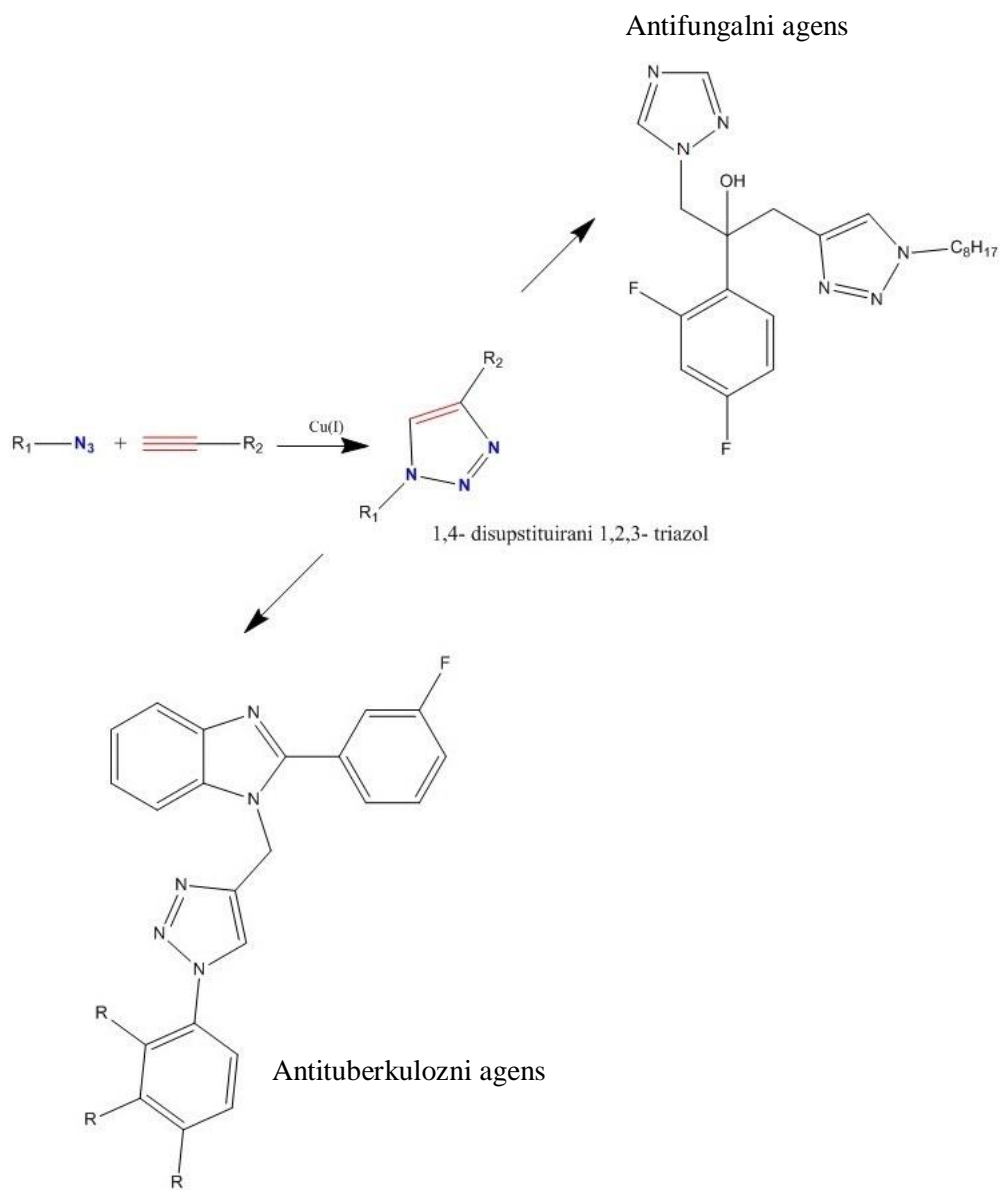
Triazol je poznat još i pod nazivom pirodiazol, pripada klasi organskih heterocikličkih spojeva koji se sastoje od petočlanog prstena koji u svojoj strukturi sadrži tri atoma dušika i dva atoma ugljika. Najjednostavniji predstavnik ove klase spojeva je sam triazol, no često se pojavljuje kao par izomera 1,2,3- triazol i 1,2,4- triazol (Slika 18).³⁶



Slika 18. Struktura 1,2,3- triazola (A) i 1,2,4- triazola (B)

Farmakofor bi se najjednostavnije mogao definirati kao dio molekule o kojem ovise njezina ljekovita svojstva. Sulfatni ioni koji imaju laksativno djelovanje i bromidni ioni koji imaju sedativni učinak smatraju se najjednostavnijim farmakoforima. U 19. stoljeću napravljena je prva generalizacija farmakofora kada je uočeno da se narkotičko djelovanje organskih otapala smanjuje povećanjem njihove topljivosti u vodi.³⁰

Posljednjih nekoliko desetljeća 1,2,3-triazol i njegovi derivati postali su iznimno zanimljivi znanstvenicima zbog svoje inertnosti na različite hidrolitičke, oksido/redukcijske uvjete i metaboličku razgradnju pokazujući uz to i veliku aromatsku stabilnost. Utvrđeno je da mnogi 1,2,3-triazoli zbog mogućnosti stvaranja vodikovih veza s ciljanim biomolekulama mogu stvarati spojeve koji imaju antimikrobna, analgetska, protuupalna, antikonvulzantna, antimalarijska, antifungalna, antituberkulostatska i antivirusna svojstva, dok su neki od njih pokazali i antitumorsku aktivnost (Shema 11).³⁷

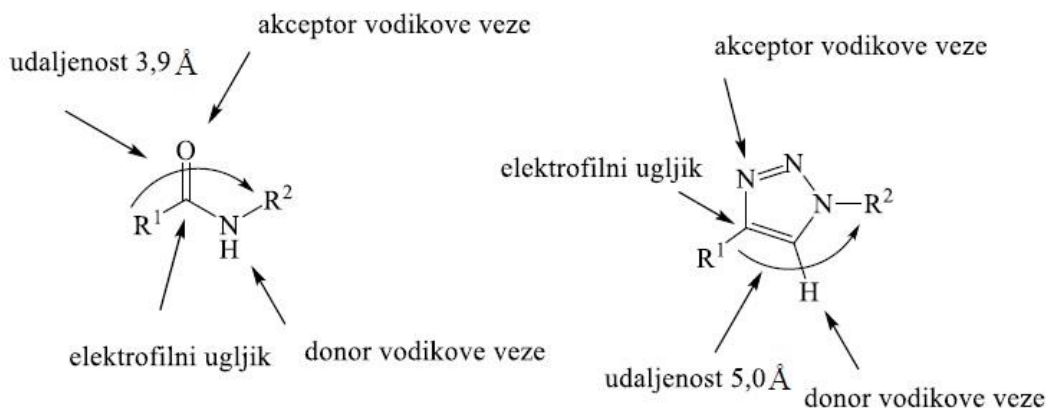


Shema 11. Sinteza 1,4-disupstuiranog 1,2,3-triazola i prikaz sturuktura derivata benzotiazola s antigungalnim i antituberkulostatskim djelovanjem

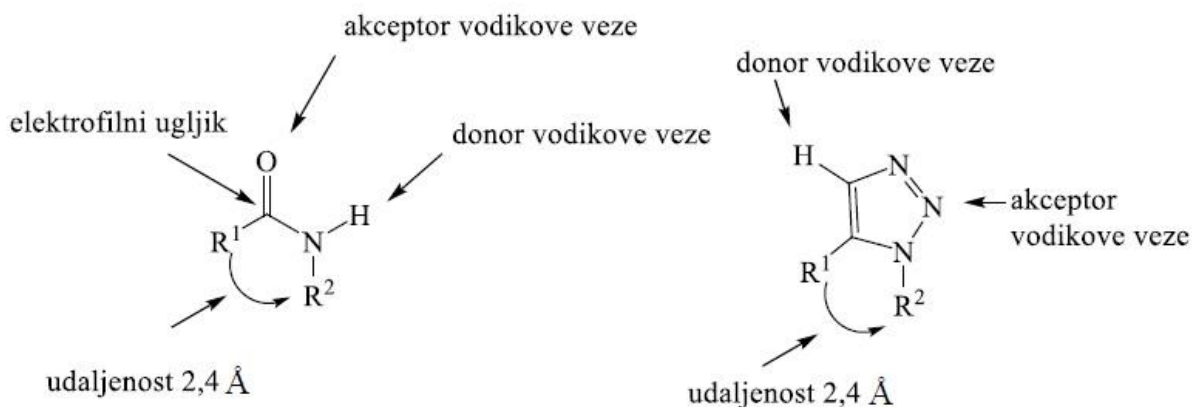
1,2,3-triazolni prsten pokazao je izrazitu stabilnost u uvjetima kisele i bazične hidrolize, kao i u oksidacijskim i redukcijским uvjetima, što se odražava visokom aromatskom stabilnošću i otpornošću na metaboličku razgradnju. Također aktivno sudjeluje u stvaranju vodikovih veza i dipol-dipol interakcijama zbog visokog dipolnog momenta koji iznosi oko 5 D. Sve to omogućuje triazolnoj skupini da strukturno slični amidnoj vezi. 1,4- disupstuirana triazolna

skupina pokazuje sličnost sa *Z*-amidnom vezom, a 1,5-disupstituirana triazolna skupina pokazuje sličnost sa *E*-amidnom vezom (Slika 19).³⁸

a)



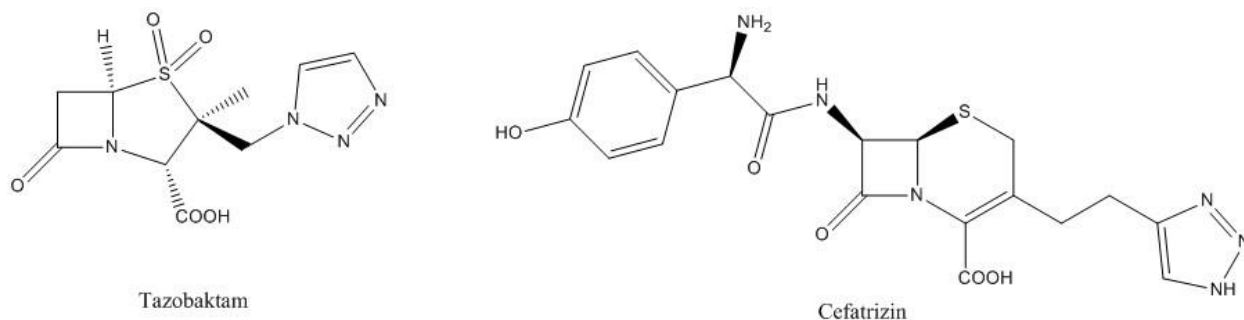
b)



Slika 19. Strukturna sličnost amida i 1,2,3- triazola: a) *Z*-amidna veza i 1,4- disupstituirani triazol; b) *E*-amidna veza i 1,5- disupstituirani triazol

Danas su na tržištu dostupni antitumorski lijekovi koji u svojoj strukturi sadrže 1,2,3-triazolni prsten, komercijalna imena ovih lijekova su tazobaktam i cefatrizin (Slika 20). 1,2,3-triazoli kod biološki aktivnih molekula djeluju kao disupstituirani bioizosteri, mogu biti

poveznica između dviju biološki aktivnih molekula ili se ugrađuju u policikličku okosnicu biološki aktivne molekule.³⁹



Slika 20. Lijekovi koji u svojoj strukturi sadrže 1,2,3-triazol

2.3. UV/VIS spektroskopija

Većina organskih molekula i funkcionalnih skupina je transparentna u područjima elektromagnetskog spektra koji nazivamo UV i VIS područjima a koja obuhvaćaju valne duljine između 190 i 800 nm.

Kada kontinuirano zračenje prolazi kroz prozirni materijal dio zračenja može se apsorbirati, u tom slučaju rezidualno zračenje, koje se prenosi na prizmu daje apsorpcijski spektar.⁴⁰ Apsorpcijski spektar pokazuje broj apsorpcijskih vrpci odgovornih za strukturne skupine u molekuli. Različite molekule apsorbiraju zračenje različitih valnih duljina. Kromofor je jedinica u molekuli koja je odgovorna za apsorpciju, najčešće C=C i C=O.⁴¹

Ultraljubičasto (200-400 nm) i vidljivo (400-800 nm) zračenje pojavljuju se kod kraćih valnih duljina i viših frekvencija. Molekula mora biti konjugirana da bi se UV/VIS spektar uopće mogao snimiti. Prijelaz atoma ili molekula iz osnovnog u pobuđeno stanje je rezultat apsorbirane energije.⁴⁰

Elektronska energija molekule se mijenja zbog apsorbirane energije u UV području, a rezultat je pobuđivanje elektrona iz veznih u protuvezne orbitale. Ako je iznos razlike energija između osnovnog i pobuđenog stanja (ΔE) mali, za pobuđivanje elektrona potrebne su niža frekvencija i dulje valne duljine. Kada molekula apsorbira elektromagnetsko zračenje, elektron prelazi iz HOMO orbitale (najviše popunjene orbitale) u LUMO (najnižu nepopunjenu orbitalu). Ukupna energija molekule jednaka je sumi njene elektronske, vibracijske i rotacijske energije (elektronska je najveća, a rotacijska najmanja).⁴²

Energija koja je povezana s elektromagnetskim zračenjem definirana je sljedećom jednadžbom:

$$E=h\nu \quad (1)$$

gdje je energija, E izražena u J, Planck-ova konstanta, h iznosi $6,62 \cdot 10^{-34}$ Js), a frekvencija, ν je izražena u s^{-1} . Kako se elektromagnetsko zračenje sastoji od električnog i magnetskog polja koji se gibaju kao val, jednadžba (1) može se izraziti i na sljedeći način:

$$\nu=c/\lambda \quad (2)$$

gdje brzina svjetlosti, c iznosi $3 \cdot 10^8$ m/s, a valna duljina, λ je izražena u m. Povezivanjem ovih dviju jednadžbi (1) i (2) dobije se sljedeći izraz:

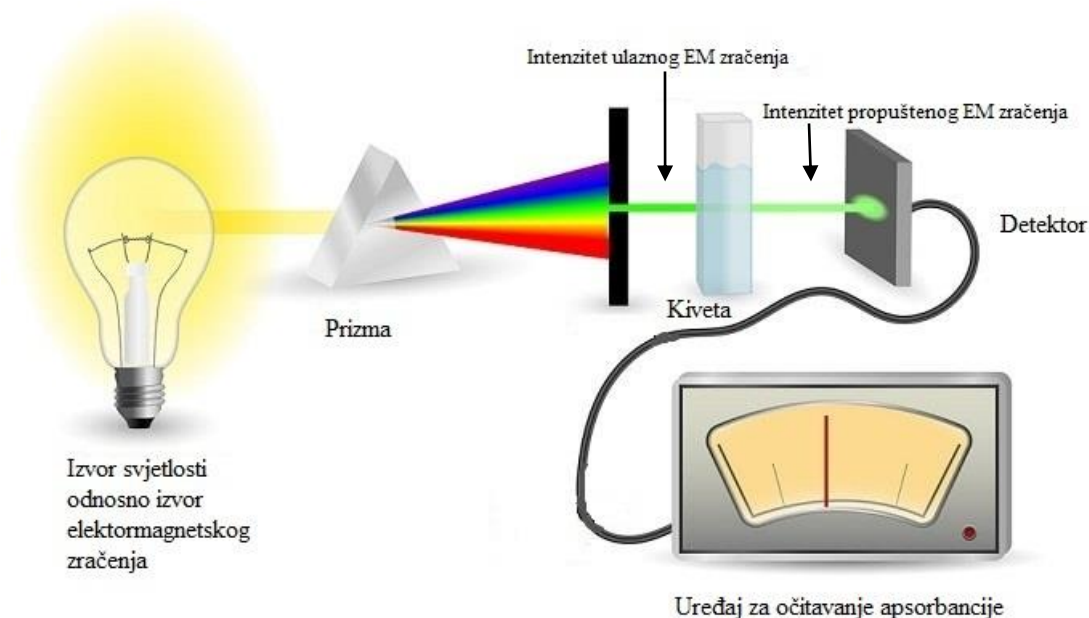
$$\Delta E= h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (3)$$

Iz izraza (3) može se vidjeti kako su energija i valna duljina obrnuto proporcionalne, to znači da će zračenje manje valne duljine imati veću energiju.⁴²

Analiza spektra elektromagnetskog zračenja provodi se spektrofotometrom koji se sastoji od izvora zračenja, monokromatora, detektora i uređaja za očitavanje (Slika 21). UV/Vis spektar nastaje bilježenjem intenziteta zračenja koje je uzorak apsorbirao, propustio ili reflektirao ovisno o valnoj duljini.⁴⁰

Izvor elektromagnetskog zračenja odašilje EM zračenje širokog spektra koje ulazi u monokromator (prizma). Monokromator propušta EM zračenje točno određene valne duljine

koje prolazi kroz uzorak u kiveti duljine puta (l). Uzorak apsorbira dio zračenja, a količina apsorbiranog zračenja je proporcionalna koncentraciji uzorka. Dio zračenja koji nije apsorbiran prolazi kroz uzorak (propušteno EM zračenje) i mjeri se na detektoru te najčešće izražava kao apsorbancija (A).⁴³



Slika 21. Dijelovi spektrofotometra ⁴⁴

Izložimo li otopinu elektromagnetskom zračenju određene valne duljine, tada molekule apsorbiraju dio tog zračenja, a dio zračenja prolazi kroz kivetu s otopinom, te bude detektiran (izmjeren) na detektoru. Količina zračenja kojeg molekule apsorbiraju ovisna je o debljini sloja molekula (duljina puta kroz kivetu), te o koncentraciji molekula u otopini. Što su molekule veće to je veća i količina apsorbiranog zračenja. Ovisnost količine apsorbiranog zračenja definirana je Lambert-Beerovim zakonom (4):

$$\log \frac{I_0}{I} = A = \epsilon cl \quad (4)$$

gdje je I_0 intenzitet ulaznog EM zračenja, I je intenzitet propuštenog EM zračenja, logaritam njihova omjera naziva se apsorbancija (A) i ona je jednaka umnošku molarnog apsorpcijskog koeficijenta, ϵ (L/mol cm), koncentracije uzorka, c (mol/L) i duljine puta kroz kivetu, l (cm).⁴³

2.4. *In silico* analiza

Tradicionalna predviđanja bioloških aktivnosti pojedinih kemijskih spojeva, koja uključuju QSAR i 3D molekularno modeliranje, su učinkovita ako se radi s malom broju vrsta aktivnosti te ako je riječ o istoj klasi spojeva.⁴⁵ QSAR je skraćena koja znači *quantitative structure- activity relationship* (kvantitativni odnos strukture i aktivnosti), dakle ovom metodom se neko strukturno svojstvo molekule dovodi u kvantitativnu vezu s njezinom biološkom aktivnošću. QSAR je statistička metoda koja se temelji na velikom broju podataka i kao takva ništa ne govori o mehanizmu djelovanja ljekovite tvari. Nedostatci ove metode su što ne može razlikovati farmakološka svojstva stereoizomera koja se mogu bitno razlikovati. Zbog toga je razvijena naprednija metoda koja u obzir uzima geometrijske deskriptore, tj. molekula se promatra kao objekt u sve tri dimenzije (QSAR 3D). Tehničku osnovu QSAR 3D čine metode molekularnog modeliranja, stoga ova metoda istražuje prostorne zahtjeve za biološke aktivnosti spojeva ne uzimajući nužno u obzir njihove druge karakteristike. No i ova metoda ima nedostatak, a to je da molekula mora biti vrlo precizno definirana što je vrlo teško postići.³⁰

Zbog toga se danas se sve više koristi *in silico* analiza koja podrazumijeva predviđanje biološke aktivnosti spojeva pomoću računalnih programa i algoritama koji koriste velike baze podataka o enzimima, drugim metama lijekova i biološki aktivnim tvarima.⁴⁶

Predviđanje spektra aktivnosti spojeva (PASS. eng. *Prediction of Activity Spectra for Substances*) je računalni sustav koji omogućuje istodobno predviđanje nekoliko stotina farmakoloških učinaka i biokemijskih mehanizama na temelju 2D strukture spoja, također se može koristiti za pronalaženje novih meta (mehanizama) za ligande i obrnuto, za otkrivanje novih liganda za neke biološke mete. Predviđanje se temelji na analizi odnosa struktura-aktivnost.⁴⁷

Točnost predviđanja PASS-a ovisi o nekoliko faktora:

1. Opisu kemijske strukture
2. Opisu biološke aktivnosti
3. Matematičkim metodama
4. Kvaliteti trening seta
5. Podacima o aktivnosti
6. Podacima o strukturi
7. Pogreškama u podacima

Trenutačna verzija PASS-a može predvidjeti 4366 učinaka farmakoloških supstanci i biokemijske mehanizme na temelju strukturne formule spoja, s prosječnom preciznošću od oko 95%.⁴⁵ Spektar bioloških djelovanja predviđen PASS-om prikazan je kao aktivnost s vjerojatnošću "da su aktivni" (P_a) i "da su neaktivni" (P_i). Najvjerojatnija predviđena aktivnost treba imati što veću vrijednost P_a i što manju vrijednost P_i .

Prednosti PASS metode su u tome što su kao ulazni podatak potrebne samo 2D strukture, mogu se koristiti za grupiranje spojeva prema njihovim biološkim svojstvima, a ne prema njihovoj strukturnoj sličnosti i predviđanja su vrlo brza, te analiza traje svega nekoliko minuta.⁴⁷

3.EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

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

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

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

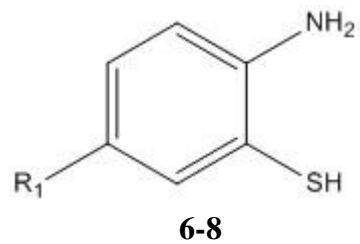
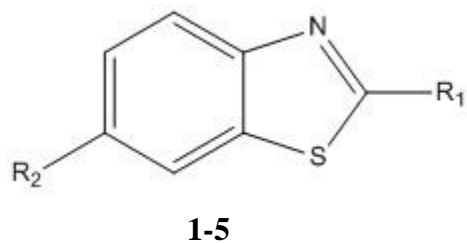
Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu *Fluka* (0.063-0.2 nm), a staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije te je kao eluens korištena smjesa otapala diklormetan: metanol i n-heksan:etil-acetat u odgovarajućem omjeru.

Spektri ^1H i ^{13}C -NMR su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 300, 400 i 600 MHz. Svi su uzorci otopljeni u $\text{DMSO-}d_6$ i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci (δ) u ^1H -NMR spektrima izraženi su u jedinicama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS, $\delta=0,0$ ppm), a konstante sprege (J) u Hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprege H-H.

Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start S mikrovalnoj pećnici u kvarcnim posudama.

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

3.2. Pregled sintetiziranih spojeva

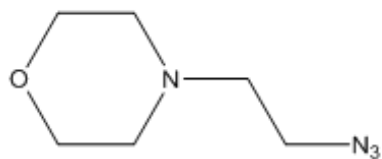


Spoj	1	2	3	4	5
R_1	H	H	H	NH_2	NH_2
R_2	NO_2	NH_2	CN	Cl	F

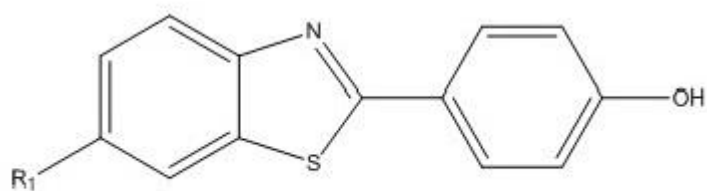
Spoj	8	6	7
R_1	H	Cl	F



	9	10	11	12	13	14	17
R							

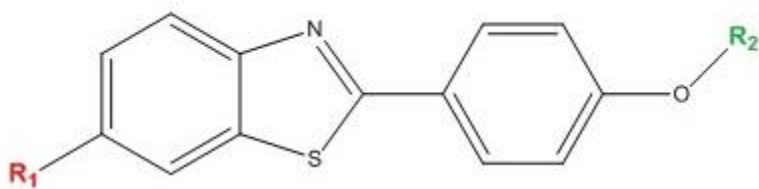


16



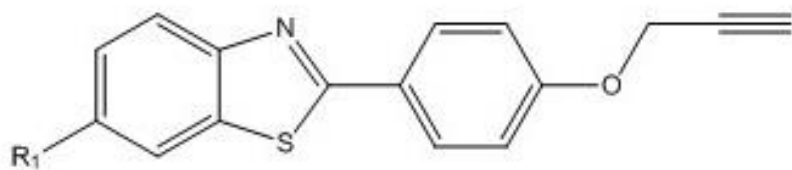
21-23

Spoj	21	22	23
R ₁	H	Cl	F



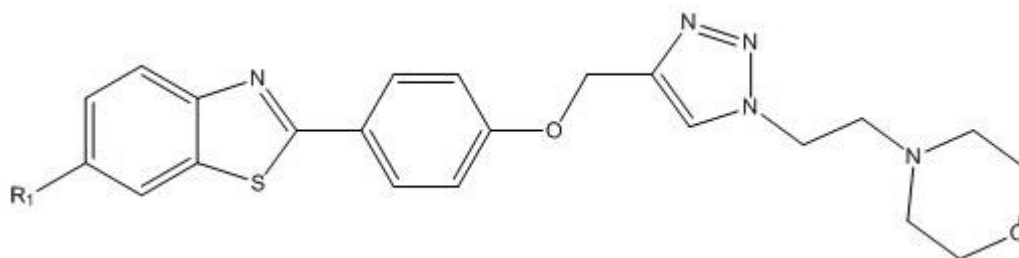
24-32

Spoj	R ₁	R ₂	Spoj	R ₁	R ₂	Spoj	R ₁	R ₂
24	H		27	Cl		30	F	
25	H		28	Cl		31	F	
26	H		29	Cl		32	F	



33-35

Spoj	33	34	35
R ₁	H	Cl	F



36-38

Spoj	36	37	38
R ₁	H	Cl	F

3.3 Priprava spojeva

3.3.1. 6-nitrobenzotiazol (1)

Benzotiazol (36 mL; 0,17 mol) je otopljen u koncentriranoj sumpornoj kiselini (90,0 mL) i zatim je otopina ohlađena na 0°C. Dušična kiselina (36,0 mL) dokapavana je brzinom tako da temperatura ne prijeđe 5°C, te nakon što je dodana sva količina reakcijska smjesa je miješana 15 min uz hlađenje, a zatim je miješanje nastavljeno još 3 h na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je odlicvena u 400 mL ledene vode te je zatim prekriztalizirana iz etanola. Dobivena je žuta krutina spoja **1**. (12 g; 39,2 %; T_f = 120-122°C)

3.3.2. 6-aminobenzotiazol (2)

6-nitrobenzotiazol (**1**) (8 g; 0,04 mol) dodan je u prethodno priređenu otopinu $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (40 g; 0,16 mol), metanol (80 mL) i sumpornu kiselinu (80 mL). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 15 min, nakon čega je uparena na pola volumena. U reakcijsku smjesu je zatim dodana voda te je smjesa zalužena s otopinom NaOH (w=25%) do pH 12. Sirova smjesa je ekstrahirana eterom, a organski sloj osušen iznad MgSO_4 . Filtriranjem i uparavanjem etera izoliran je sirovi kruti zelene spoj **2**. (5 g; 63,0 %; T_f = 90-92°C)

3.3.3. 6-cijanobenzotiazol (3)

6-aminobenzotiazol (**2**) (2 g; 0,04 mol) otopljen je u koncentriranoj klorovodičnoj kiselini (4 mL) i vodi (10 mL). Smjesa je ohlađena na 5°C i diazotirana s NaNO_2 (1 g; 0,04 mol) otopljenim u vodi (5 mL). Reakcijska smjesa miješana je 30 min pri temperaturi od 5°C. Zatim je u priređenu otopinu NaCN (5 g) i vode (17 mL) dodana prethodno priređena otopina $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (3,4 g) i vode (35 mL). Reakcijska smjesa je zagrijana na 40-50°C i u malim obrocima dodana prethodno priređena diazonijeva sol. Reakcijska smjesa je miješana 30 min na 50°C zatim je dodan NaCN otopljen u vodi (25 mL), Reakcijska smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi te ekstrahirana eterom, a eterski ekstrakt osušen iznad MgSO_4 . Dobivena je crveno-smeđa krutina spoja **3**. (151 mg; 2,1 %; 110-112°C)

3.3.4. 6-klorbenzotiazol-2-amin (4)

U ledenu octenu kiselinu (150 mL) dodani su kalijev tiocijanat (6,8 g; 0,06 mol) i 4-kloranilin (7,6 g; 0,06 mol). Potom je reakcijska smjesa ohlađena u ledenoj kupelji te je dokapavana smjesa broma (0,02 mol; 2,3 mL) i ledene octene kiseline (10 mL) pazeći da temperatura reakcijske smjese ne prijeđe 5°C. Kada je dodan sav brom reakcijska smjesa miješana je još 2 h na 0-10°C, a zatim je dodatno miješana 24 h na sobnoj temperaturi. Dobiveni talog je profiltriran i otopljen u vrućoj vodi (150 mL). Otopina je zatim ponovo profiltrirana, a filtrat je neutraliziran s koncentriranom otopinom amonijaka do pH 6. Otopina je profiltrirana a talog je sušen na zraku. Dobiven je žuti prah spoja **4**. (7,8 g; 70,3 %; 138-140°C)

3.3.5. 6-fluorbenzotiazol-2-amin (5)

U ledenu octenu kiselinu (100 mL) dodan je kalijev tiocijanat (32 g; 0,06 mol) i 4-fluoranilin (5,8 g; 0,06 mol). Potom je reakcijska smjesa ohlađena u ledenoj kupelji te je dokapavana smjesa broma (0,02 mol; 2,3 mL) i ledene octene kiseline (10 mL) pazeći da temperatura reakcijske smjese ne prijeđe 10°C. Kada je dodan sav brom reakcijska smjesa je miješana još 2 h na 0-10°C, te dodatno miješana 24 h na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu dodana je voda (24 mL) i smjesa je zagrijana na 85°C te je emulzija profiltrirana a dobiveni talog otopljen u octenoj kiselini (40 mL) i otopina zagrijana na 85°C. Otopina je zatim neutralizirana s koncentriranom otopinom amonijaka do pH 6, profiltrirana, a talog je sušen na zraku. Dobiven je žuti prah spoja **5**. (6,9 g; 78,7 %; 125-127°C)

3.3.6. 2-amino-5-klorotiofenol (6)

Spoj **4** (3g; 0,02 mol) je otopljen u 10 M otopini natrijevog hidroksida (70 mL). Reakcijska smjesa je miješana 2 sata pri temperaturi od 120°C u struji argona. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon provedene reakcije, reakcijska smjesa je ohlađena te je zakiseljena s octenom kiselinom do pH 6. Dobiveni talog je odfiltriran i ispran vrućom vodom, a zatim je sušen na vakuumu. Dobiven je žuti prah spoja **6**. (2,5 g; 98 %; > 270°C)

3.3.7. 2-amino-5-fluortiofenol (7)

Spoj **5** (3 g; 0,02 mol) je otopljen u 10 M otopini natrijevog hidroksida (70 mL). Reakcijska smjesa je miješana 2 sata pri temperaturi od 120°C u struji argona. Tijek reakcije je

praćen TLC-om. Nakon provedene reakcije, reakcijska smjesa je ohlađena te je zakiseljena s octenom kiselinom do pH 6. Dobiveni talog je odfiltriran i ispran vrućom vodom, a zatim je sušen na vakuumu. Dobiven je žuti prah spoja **7**. (936 mg; 36,7 %; > 270°C)

3.3.8. 2-aminotiofenol (8)

2-aminobenzotiazol (4,2 g; 0,03 mol) je otopljen u smjesi 10 M otopine kalijevog hidroksida (80 mL) i etilenglikola. Reakcijska smjesa je miješana 15 h na temperaturi refluksa u struji argona. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Nakon završetka reakcije, smjesa je ohlađena i neutralizirana s koncentriranom klorovodičnom kiselinom. Sirova smjesa ekstrahirana je etil-acetatom, a organski sloj osušen iznad natrijevog sulfata, odfiltriran i uparen. Dobiven je blijedo zeleni prah spoja **8**. (1 g; 28,8 %; > 270°C)

3.3.9. 4-(2-morfolinetoksi)benzaldehyd (9)

U otopinu 4-hidroksibenzenaldehyda (1 g; 0,008 mol) u acetonitrilu (25 mL) je dodan kalijev karbonat (1,4 g; 0,01 mol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan *N*-(2-kloretil)morfolinhidroklorid (1,5 g; 0,008 mol). Reakcijska smjesa je zatim miješana na temperaturi refluksa 24 h a tijekom reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1). Dobiveno je smeđe ulje spoja **9**. (5,5 g; 96,5 %)

3.3.10. 4-((2-dietilamino)etoksi)benzaldehyd (10)

U otopinu 4-hidroksibenzenaldehyda (250 mg; 0,002 mol) u acetonitrilu (15 mL) je dodan kalijev karbonat (829 mg; 0,006 mol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan 2-dietilaminoetilklorid hidroklorid (1,0 g; 0,006 mol). Reakcijska smjesa je zatim miješana na temperaturi refluksa 24 h a tijekom reakcije praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=50:1). Dobiveno je smeđi uljasti spoj **10**. (206 mg; 46,5%)

3.3.11. 4-(2-okso-2-feniletoksi)benzaldehyd (11)

U otopinu 4-hidroksibenzenaldehyda (500 mg; 0,004 mol) u acetonitrilu (25 mL) je dodan kalijev karbonat (678 mg; 0,005 mol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na sobnoj temperaturi,

a zatim je dodan 2-bromacetofenon (810 mg; 0,005 mol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 6h a zatim je još 24 h miješana na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=100:1). Dobiven je blijedo narančasti prah spoja **11**. (56 mg; 5,7%; 115-117°C)

3.3.12. 4-(2-morfolin-2-oksoetoksi)benzaldehyd (12)

U otopinu 4-hidroksibenlaldehyda (500 mg; 0,004 mol) u acetonitrilu (35 mL) je dodan kalijev karbonat (849 mg; 0,006 mol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan *N*-(kloracetil)morfolin (0,004 mol; 0,53 mL). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 6 h, nakon čega je dodatno mješana na sobnoj temperaturi 70 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=100:1). Dobiven je blijedo narančaste praškasti spoj **12**. (600 mg; 58,7%; 88-90°C)

3.3.13. 4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehyd (13)

U otopinu 4-hidroksibenlaldehyda (3 g; 0,02 mol) u suhom etanolu (13 mL) je dodan kalijev karbonat (4 g; 0,03 mol). Reakcijska smjesa je miješana 2 h na sobnoj temperaturi nakon čega je dodan propargil-bromid (0,03 mol; 2,8 mL; 80%). Reakcijska smjesa miješana je 4 h na temperaturi refluksa, a zatim je dodatno mješana 24 h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=100:1) pri čemu je dobiven bijeli praškasti spoj **13**. (3,8 g; 60,8 %; 92-94 °C)

3.3.14. 4-((1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehyd (14)

Spoj **13** je otpljen u smjesi dimetilformamida (DMF) i etanola (9:1) te su dodani trimetilsililazid(TMSN₃, 0,005 mol; 0,66 mL) i bakrov jodid (29,7 mg; 0,0002 mol). Reakcijska smjesa je zagrijana na 100°C i miješana 24 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu je dobiven bijeli uljasti spoj **14**. (172 mg; 23,3 %)

3.3.15. 4-(2-azidoetil)morfolin (16)

N-(2-kloretil)morfolinhidroklorid (3 g; 0,02 mol) otpljen je u vodi (16,2 mL) s natrijevim azidom (3,15 g; 0,02 mol). Reakcijska smjesa miješana je 16 h na 80 °C te je

ohlađena do sobne temperature i zalužena dodatkom NaOH (20%) do pH 10. Sirova smjesa je ekstrahirana eterom, a organski sloj osušen iznad MgSO₄. Filtrat je uparen na sobnoj temperaturi. Dobiveno je prozirni uljasti spoj **16**. (2,1 g; 66,6 %)

3.3.16. 4-((1-(2-morfolinetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehyd (17)

Spoj **13** (510 mg; 0,003 mol) je otopljen u metanolu (2 mL) sa spojem **16** (500 mg; 0,003 mol) Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 12 h, a zatim je dodatno miješana 24 h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1). Dobiven je bijeli praškasti spoj **17** (247 mg; 25,5 %; 112-114°C)

3.3.17. 4-(2-(4-((4-(6-klorbenzotiazol-2-il)fenoksi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)morfolin (18)

Spoj **6** (200 mg; 0,0013 mol) pomiješan je sa spojem **17** (484 mg; 0,0016 mol) i limunskom kiselinom (96 mg; 0,005 mol) u DMF-u (2 mL). Reakcijska smjesa miješana je 2 h na 150°C, a zatim je dodatno miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemuciljani spoj nije izoliran.

3.3.18. 2-(4-(6-klorbenzotiazol-2-il)fenoksi)-*N,N*-dietiletan-1-amin (19)

Spoj **6** (100 mg; 0,63 mmol) pomiješan je sa spojem **10** (166 mg; 0,75 mmol) i limunskom kiselinom (96 mg; 0,005 mol) u DMF-u (2 mL). Reakcijska smjesa miješana je 2 h na 150°C, a zatim je dodatno miješana na sobnoj temperaturi preko noći. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu ciljani spoj nije izoliran.

3.3.19. 4-(2-(4-(6-klorbenzotiazol-2-il)fenoksi)etil)morfolin (20)

Spoj **6** (150 mg; 0,94 mmol) pomiješan je spojem **9** (266 mg; 1,1 mmol) i limunskom kiselinom (96 mg; 0,005 mol) u DMF-u (2 mL). Reakcijska smjesa miješana je 2 h na 150°C te je dodatno miješana 72 h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu ciljani spoj nije izoliran.

3.3.20. 4-(benzotiazol-2-il)fenol (21)

U proklučalu otopinu 4-hidroksibenzaldehida (1 g, 0,005 mol) i piridina (10 mL) je dokapana otopina spoja **8** (1,1 g; 0,005 mol) u piridinu (10 mL). Reakcijska smjesa miješana je 24 h na temperaturi refluksa te potom izlivena na 2M klorovodičnu kiselinu (64,5 mL) i ohlađena preko noći. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Dobiveni kristalni produkt filtriran je i prekrystaliziran u ksilenu, te osušen na vakuumu. Izoliran je tamno zeleni praškasti spoj **21**. (1 g; 98 %; 235-237°C)

3.3.21. 4-(6-klorbenzotiazol-2-il)fenol (22)

U proklučalu otopinu 4-hidroksibenzaldehida (500 mg; 0,004 mol) u piridinu (5 mL) je dokapana otopina spoja **6** (653 mg; 0,004 mol) u piridinu (5 mL). Reakcijska smjesa miješana je 24 h na temperaturi refluksa te potom izlivena na 2M klorovodičnu kiselinu (53,8 mL) i ohlađena preko noći. Dobiveni kristalni produkt filtriran je i sušen na vakuumu. Dobiven je svijetlo smeđi praškasti spoj **22**. (282 mg; 26,2 %; 225-227°C)

3.3.22. 4-(6-fluorbenzotiazol-2-il)fenol (23)

U proklučalu otopinu 4-hidroksibenzaldehida (600 mg; 0,005 mol) u piridinu (6 mL) je dokapana otopina spoja **7** (702 mg; 0,005 mol) u piridinu (5 mL). Reakcijska smjesa miješana je 24 h na temperaturi refluksa te izlivena na 2M klorovodičnu kiselinu (64,5 mL) i ostavljena naohlađena preko noći. Dobiveni kristalni produkt filtriran je i sušen na vakuumu. Izoliran je žuto-zeleni praškasti spoj **23**. (124 mg; 10,3 %; 205-207°C)

3.3.23. 2-(4-(benzotiazol-2-il)fenoksi)-*N,N*-dietiletan-1-amin (24)

U otopinu spoja **21** (150 mg; 0,7 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (546 mg; 0,004 mol). Reakcijska smjesa je miješana 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan 2-dietilaminoetil-klorid (334 mg; 0,002 mol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 72 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Dobivena je smeđa masna krutina spoja **24**. (92 mg; 42,4 %)

3.3.24. 4-(2-(4-(benzotiazol-2-il)fenoksi)etil)morfolin (25)

U otopinu spoja **21** (150 mg; 0,7 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (218 mg; 0,002 mol). Reakcijska smjesa je miješana 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan *N*-(2-kloretil)morfolin hidroklorid (113 mg; 0,0007 mol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 72 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu je izoliran svijetlo narančasti praškasti spoj **25**. (112 mg; 49,9 %; 122-124°C)

3.3.25. 2-(4-(benzotiazol-2-il)fenoksi)-1-morfolinetan-1-on (26)

U otopinu spoja **21** (150 mg; 0,7 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (273 mg; 0,002 mol). Reakcijska smjesa je miješana 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan *N*-kloracetilmorfolin (0,09 mL; 0,7 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 48 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu je dobivena blijedo žuta krutina spoja **26**. (109 mg; 46,5 %; 145-147°C)

3.3.26. 2-(4-(6-klorbenzotiazol-2-il)fenoksi)-*N,N*-dietiletan-1-amin (27)

U otopinu spoja **22** (150 mg; 0,6 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (238 mg; 0,002 mol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan 2-dietilaminoetil-klorid (582 mg; 0,004 mol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 72 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1). Izoliran je narančastosmeđi praškasti spoj **27**. (77 mg; 35,6 %; 125-127°C)

3.3.27. 4-(2-(4-(6-klorbenzotiazol-2-il)fenoksi)etil)morfolin (28)

U otopinu spoja **22** (150 mg; 0,6 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (238 mg; 0,002 mol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan *N*-(2-kloretil)morfolin-hidroklorid (107 mg; 0,6 mmol). Reakcijska smjesa je zatim miješana na temperaturi refluksa 72 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=150:1). Dobiven je žuti praškasti spoj **28**. (121 mg; 55,9 %; 129-131°C)

3.3.28. 2-(4-(6-klorbenzotiazol-2-il)fenoksi)-1-morfolinetan-1-on (29)

U otopinu spoja **22** (150 mg; 0,6 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (119 mg; 0,9 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 1 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan *N*-kloracetilmorfolin (0,09 mL; 0,7 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi refluksa 72 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu je dobiven žuti praškasti spoj **29**. (110 mg; 49,6 %; 165-167°C)

3.3.29. 2-(4-(6-fluorbenzotiazol-2-il)fenoksi)-*N,N*-dietiletan-1-amin (30)

U otopinu spoja **23** (150 mg; 0,6 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (507 mg; 0,004 mol). Reakcijska smjesa je miješana 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan 2-dietilaminoetil-klorid (310 mg; 0,002 mol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 24 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu je izoliran svijetlo smeđi praškasti spoj **30**. (64 mg; 30,1 %; 126-128°C)

3.3.30. 4-(2-(4-(6-fluorbenzotiazol-2-il)fenoksi)etil)morfolin (31)

U otopinu spoja **23** (150 mg; 0,6 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (203 mg; 0,002 mol). Reakcijska smjesa je miješana 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan *N*-(2-kloretil)morfolin-hidroklorid (114 mg; 0,0006 mol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 24 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1). Dobiven je svijetlo smeđi prah spoja **31**. (73 mg; 33,3 %; 130-132°C)

3.3.31. 2-(4-(6-fluorbenzotiazol-2-il)fenoksi)-1-morfolinetan-1-on (32)

U otopinu spoja **23** (150 mg; 0,6 mmol) u acetonitrilu (5 mL) je dodan kalijev karbonat (253 mg; 0,002 mol). Reakcijska smjesa je miješana 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan *N*-kloracetilmorfolin (0,08 mL; 0,6 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na temperaturi refluksa 20 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kromatografijom na koloni (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu je izoliran svijetlo smeđi praškasti spoj **32**. (98 mg; 43,1 %; 193-195°C)

3.3.32. 2-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)benzotiazol (33)

U otopinu spoja **8** (300 mg; 0,001 mol) u suhom etanolu (5 mL) je dodan natrijev hidrid (190 mg; 0,008 mol). Reakcijska smjesa miješana je 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan propargil-bromid (0,15 mL; 0,002 mol; 80%). Reakcijska smjesa miješana je 6 h na temperaturi refluksa, a zatim je dodatno miješana 64h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je uparena, otopljena u CH₂Cl₂ te ekstrahirana s 2M NaOH, a organski sloj osušen iznad MgSO₄. Filtriranjem i uparavanjem izolirana je smeđa masna krutina spoja **33**. (46 mg; 13,3 %)

3.3.33. 6-klor-2-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)benzotiazol (34)

METODA A

U proključalu otopinu spoja **13** (300 mg; 0,002 mol) u piridinu (5 mL) je dokapana otopina spoja **6** (299 mg; 0,002 mol) u piridinu (5 mL). Reakcijska smjesa miješana je 24 h na temperaturi refluksa i zatim izlivena na 2M klorovodičnu kiselinu (32,3 mL) te ohlađena preko noći. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Dobiveni kristalni produkt filtriran je i sušen na vakuumu. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (n-heksan/EtOAc=5:1) pri čemu je dobiven blijedo žuti praškast spoj **34**. (18 mg; 3,2 %; 161-163°C)

METODA B

Reakcijska smjesa spoja **13** (150 mg; 0,001 mol), spoja **6** (150 mg; 0,001 mol) i piridina (10 mL) zagrijavana je u mikrovalnom reaktoru pri 90°C i 700W tijekom 2 h te potom dodatnih 1h pri 90°C i 900W. Zatim je reakcijska smjesa miješana na sobnoj temperaturi 72 h. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (n-heksan/EtOAc=5:1). Dobiven je blijedo žuti praškasti spoj **34**. (10 mg; 1,7 %; 161-163°C)

METODA C

U otopinu spoja **22** (200 mg; 0,8 mmol) u suhom etanolu (3 mL) je dodan natrijev hidrid (24 mg, 0,001 mol). Reakcijska smjesa miješana je 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan propargil-bromid (0,09 mL; 0,9 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 24 h na temperaturi refluksa. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kromatografijom na

koloni (CH₂Cl₂/MeOH=150:1) pri čemu je dobiven blijedo žuti praškasti spoj **34**. (80 mg, 14,3 %; 161-163°C)

3.3.34. 6-fluor-2-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)benziazol (35)

U otopinu spoja **23** (300 mg; 0,001 mol) u suhom etanolu (5 mL) je dodan natrijev hidrid (175 mg; 0,007 mol). Reakcijska smjesa miješana je 2 h na sobnoj temperaturi, a zatim je dodan propargil-bromid (0,14 mL; 0,002 mol; 80%). Reakcijska smjesa miješana je 6 h na temperaturi refluksa, a zatim je dodatno miješana 64h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je uparena, otopljena u CH₂Cl₂ te ekstrahirana s 2M NaOH, a organski sloj osušen iznad MgSO₄. Filtriranjem i uparavanjem izoliran je smeđi uljasti spoj **35**. (130 mg; 38,2 %)

3.3.35. 4-(2-(4-((4-(benziazol-2-il)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)morfolin (36)

Reakcijska smjesa benzil-klorida (0,02mL; 0, 2 mmol), spoja **16** (22 mg; 0, 1 mmol) i trietilamina (0,03 mL; 0, 2 mmol) i smjese *tert*-butanola i vode (1:1) miješana je na sobnoj temperaturi 30 min a zatim su dodani spoj **33** (41 mg; 0, 2 mmol) i bakrov(II) sulfat pentahidrat (2 mg; 0, 02 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 96 h na sobnoj temperaturi, a tijekom reakcije je praćen TLC-om. Reakcijska smjesa je zagrijavana u mikrovalnom reaktoru pri 60°C i 1000W tijekom 25 h. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu je dobivena smeđa krutina spoja **36**. (10 mg; 1,5%)

3.3.36.4-(2-(4-((4-(6-klorbenziazol-2-il)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)morfolin (37)

Reakcijska smjesa benzil-klorida (0,8 mL; 0,007 mol), spoja **16** (365 mg; 0,006 mol), trietilamina (1,1 mL; 0,008 mol) i *tert*-butanola i vode (1:1) miješana je na sobnoj temperaturi 30 min te su potom dodani spoj **34** (50 mg; 0,0003 mol) i bakrov(II) sulfat pentahidrat (2 mg; 0, 02 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 96 h na sobnoj temperaturi, a tijekom reakcije je praćen TLC-om. Zatim je reakcijska smjesa zagrijavana u mikrovalnom reaktoru pri 80°C i 800W tijekom 5 h te dodatno 9h pri 60°C i 1000W. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom

kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1) pri čemu je dobiven bijeli praškasti spoj **37**. (5,2 mg; 3,3%)

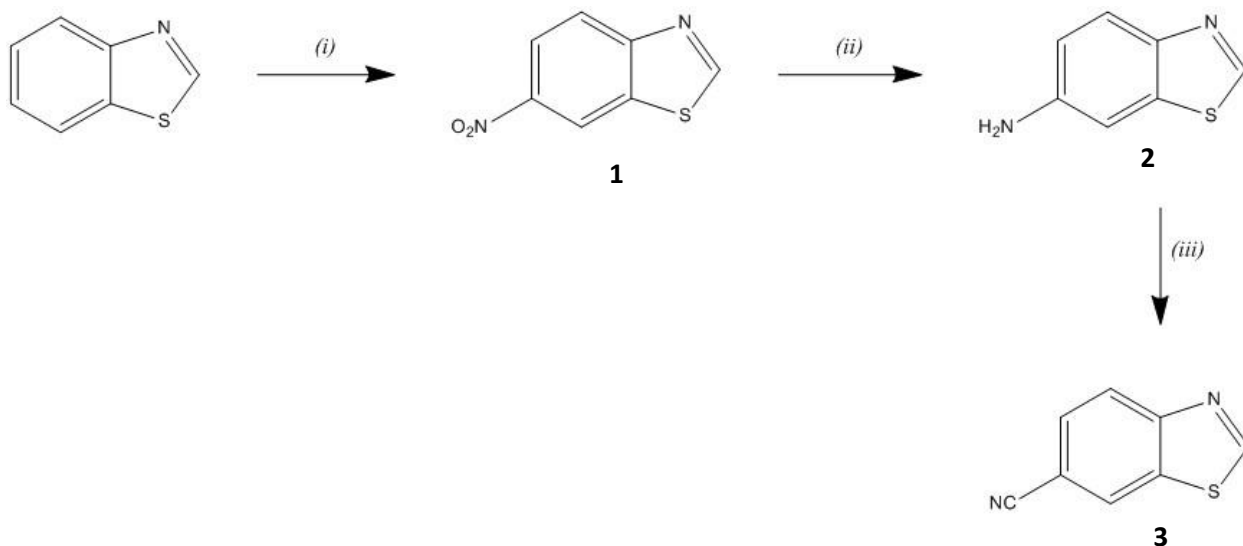
3.3.37.4-(2-(4-((4-(6-fluorbenzotiazol-2-il)fenoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)morfolin (38)

Reakcijska smjesa benzil-klorida (0,05 mL, 0,5 mmol), spoja **16** (60 mg; 0,4 mmol), trietilamina (0,07 mL; 0,5 mmol) i *tert*-butanola i vode (1:1) miješana je na sobnoj temperaturi 30 min a zatim su dodani spoj **35** (120 mg; 0,4 mmol) i bakrov(II) sulfat pentahidrat (2 mg; 0,02 mmol). Reakcijska smjesa je zatim miješana 4 dana na sobnoj temperaturi, a tijekom reakcije je praćen TLC-om. Sirova smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/ MeOH=100:1). Izoliran je smeđi praškasti spoj **38**. (5,7 mg; 3,0 %; Tt=...)

4. REZULTATI I RASPRAVA

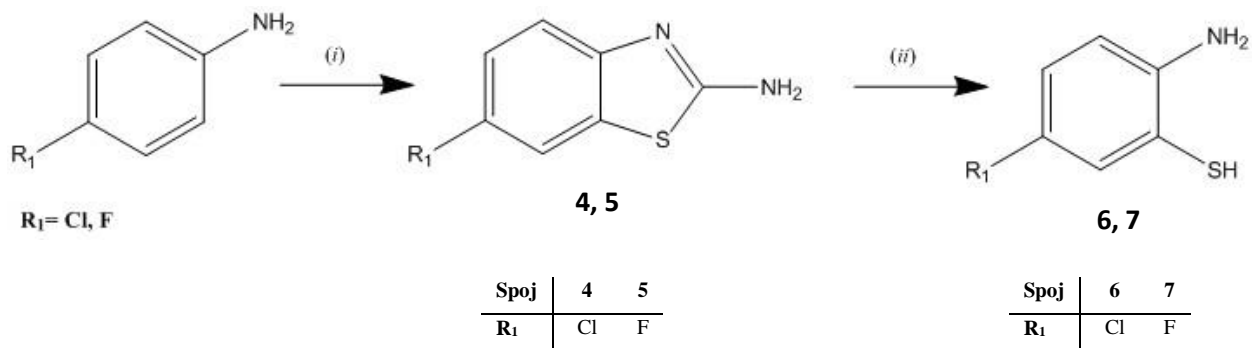
4.1. Sinteze spojeva

Reakcijom nitriranja benzotiazola u smjesi koncentrirane sumporne i dušične kiseline pripravljen je 6-nitrobenzotiazol (**1**) koji je potom redukcijom uz $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ u smjesi metanola i klorovodične kiseline preveden u 6-aminobenzotiazol (**2**). Reakcijom spoja **2** s HCl i NaNO_2 priređena je diazonijeva sol koja je zatim reakcijom s NaCN u vodi prevedena u 6-cijanobenzotiazol (**3**) (Shema 1).



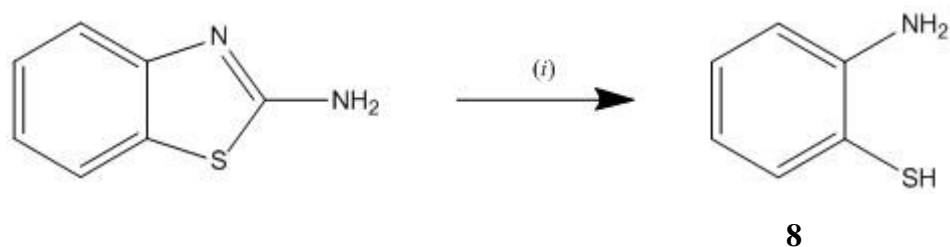
Shema 1. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3/3\text{h}$ sobna temp.; (ii) $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}/15\text{min}$ refluks; (iii) $\text{HCl}/\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{NaCN}/\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}/$ miješanje preko noći sobna temp.

Reakcijom 4-haloanilina s KSCN i Br_2 u ledenoj octenoj kiselinu pripravljeni su ciklizacijom 6-klor- (**4**) i 6-fluorbenzotiazol-2-amin (**5**) koji u reakciji s vodenom otopinom NaOH uz otvaranje benzotiazolnog prstena daju 2-amino-5-halotiofenole (**6** i **7**) (Shema 2).



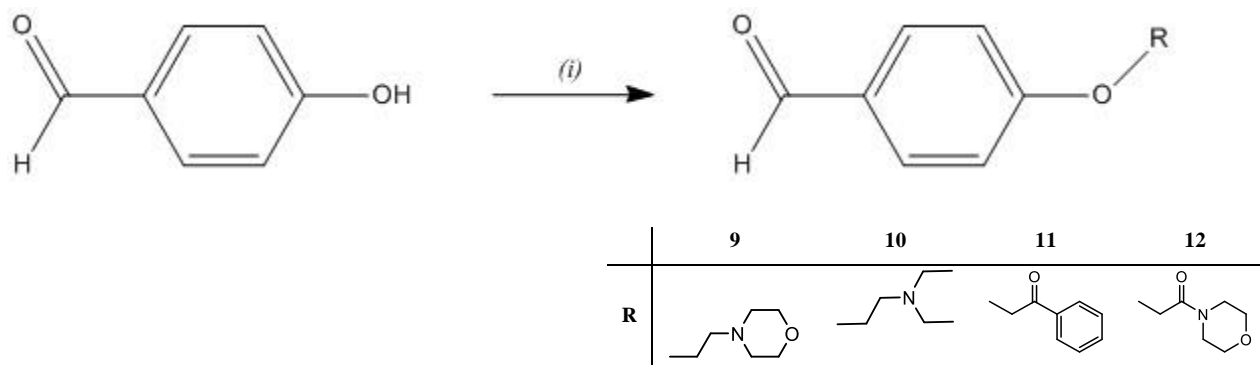
Shema 2. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) KSCN/octena kiselina/ Br_2 /miješanje preko noći sobna temp.; (ii) NaOH(aq)/octena kiselina/2h 120°C

Reakcijom 2-aminobenzotiazola s KOH u etilenglikolu pripremljen je uz otvaranje benzotiazolnog prstena 2-aminotiofenol (**8**) (Shema 3).



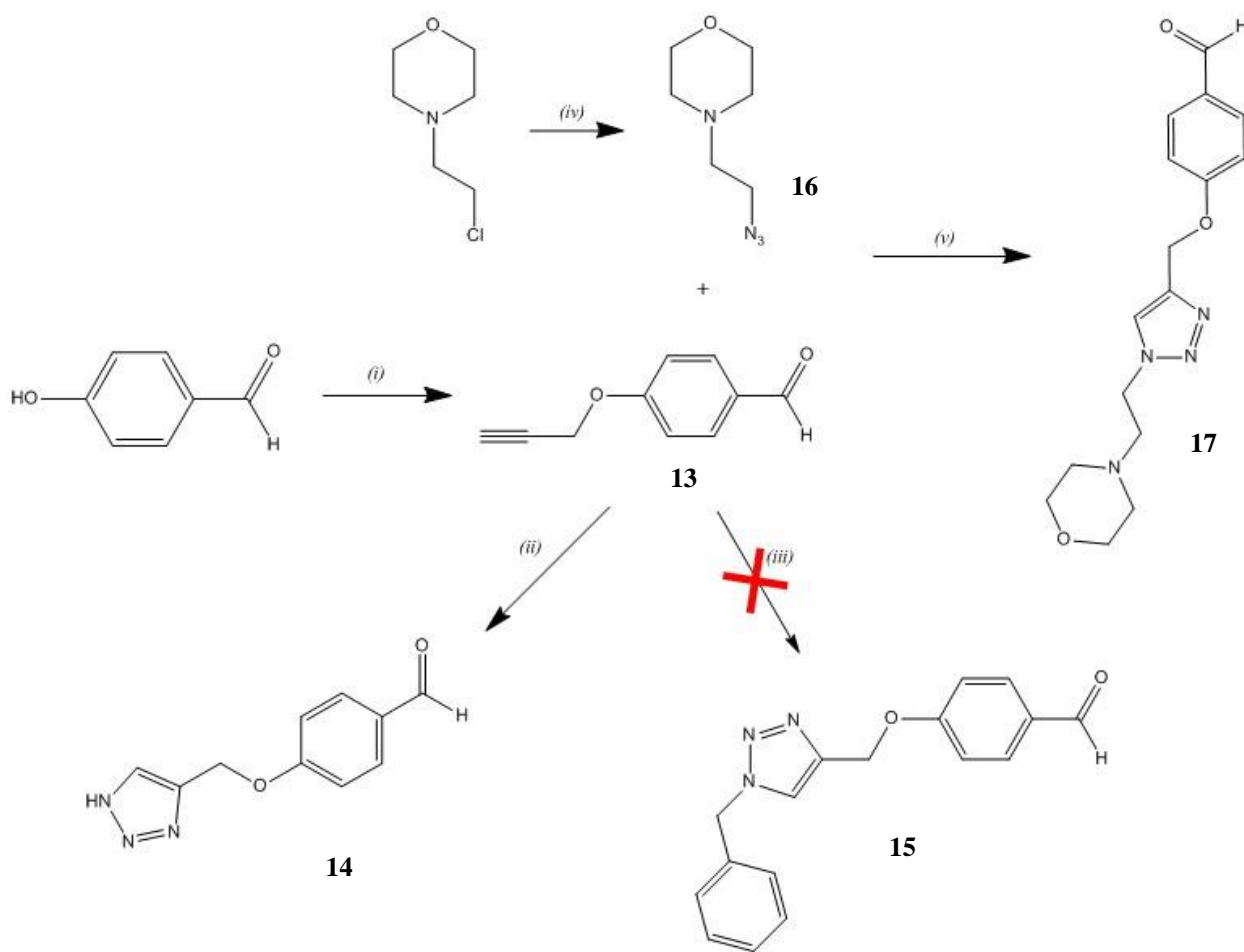
Shema 3. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) KOH/etilenglikol/Ar/15h 125°C

Reakcijom *O*-alkiliranja 4-hidroksibenzaldehida s odgovarajućim haloalkilirajućim reagensima u acetonitrilu uz K_2CO_3 kao bazu sintetizirani su *O*-supstituirani derivati benzaldehida (**9-12**) (Shema 4).



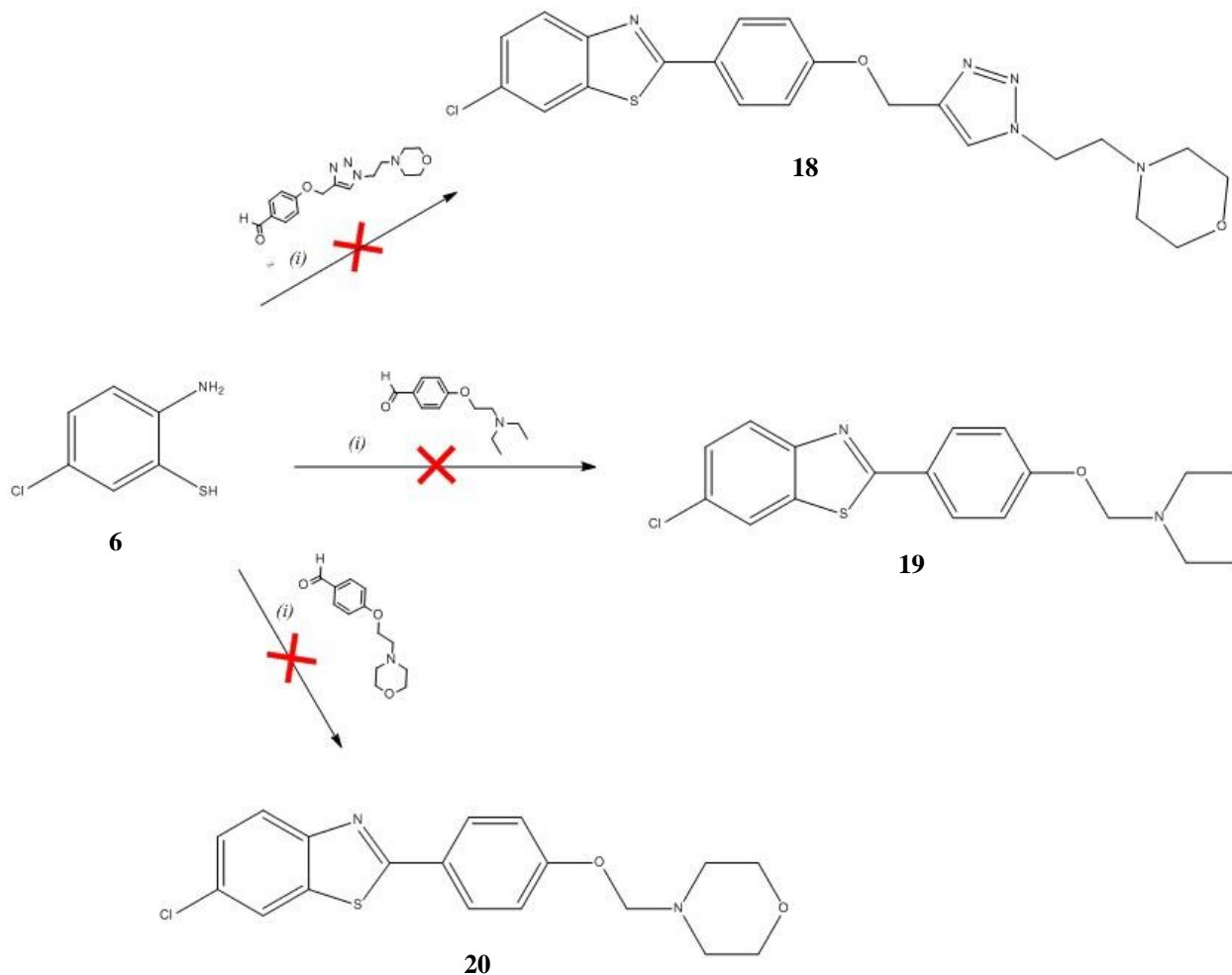
Shema 4. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) K_2CO_3 /acetonitril/miješanje 1h sobna temp./odgovarajući alkilirajući agens/ 24h refluks

Reakcijom *O*-alkiliranja 4-hidroksibenzaldehida s propargil-bromidom u suhom etanolu uz K_2CO_3 kao bazu sintetiziran je 4-*O*-propargil benzaldehid (**13**) koji je zatim one pot klik reakcijom s trimetilsilil azidom ($TMSN_3$) preveden u 1,2,3-triazolni derivat benzaldehida (**14**). Pri istim reakcijskim uvjetima nije izoliran 1-benzil-1,2,3-triazolni derivat benzaldehida (**15**). Reakcijom *N*-kloretilmorfolina s natrijevim azidom pripravljen je *N*-azidoetilmorfolin (**16**) koji je potom 1,3-dipolarnom ciloadicijom s 4-*O*-propargilbenzaldehydom (**13**) preveden u ciljani 1-etilmorfolin-1,2,3- triazolni derivat benzaldehida (**17**) (Shema 5).



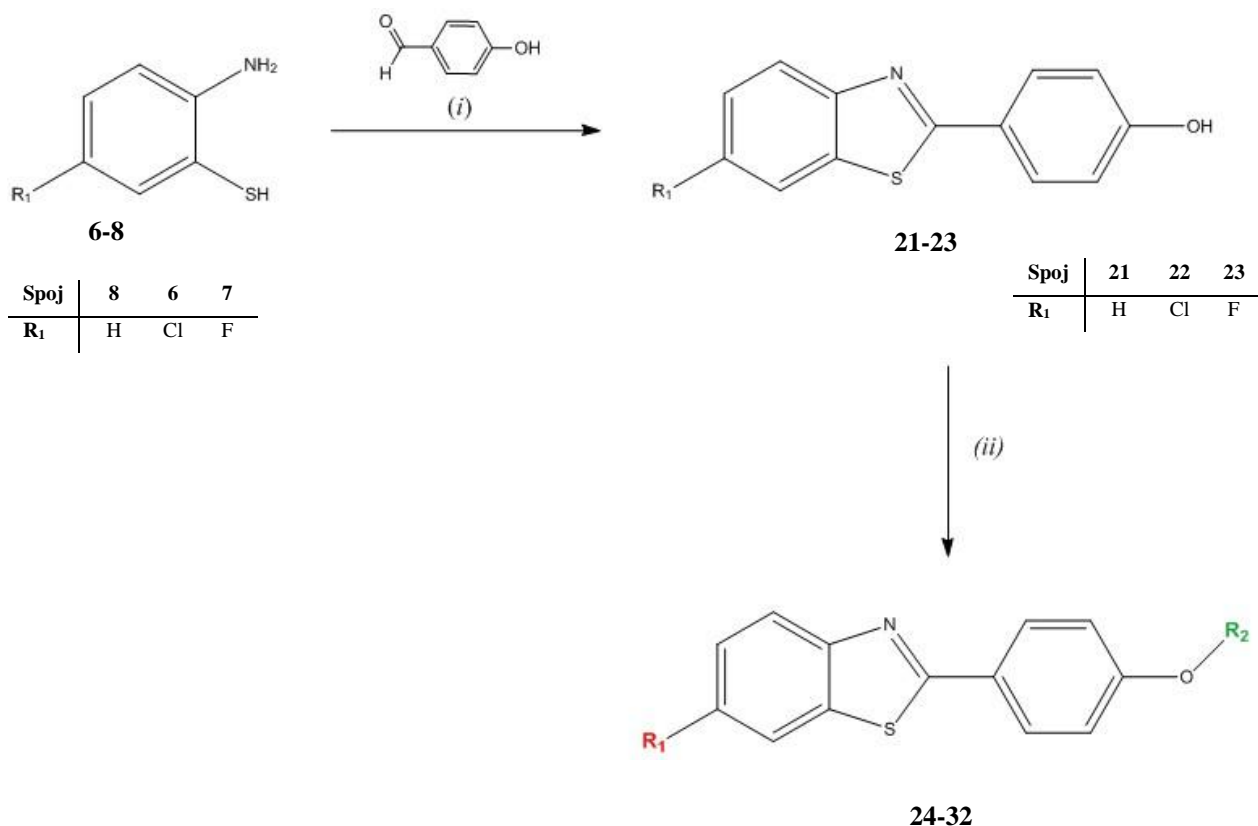
Shema 5. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) K_2CO_3 /etanol/miješanje 2h sobna temp./ propargil-bromid/4h refluks/miješanje preko noći sobna temp.; (ii) DMF:EtOH=9:1/ $TMSN_3$ /CuI/100°C miješanje 24 h; (iii) NaN_3 / Et_3N / H_2O :*tert*-BuOH=1:1/ $CuSO_4$ /24h sobna temp.; (iv) NaN_3 / H_2O /miješanje 16h na 80°C; (v) MeOH/ $CuOAc$ / 6h refluks/ miješanje preko noći sobna temp.

Reakcijom 2-amino-5-klorbenzentiola (**6**) i odgovarajućih *O*-alkiliranih benzaldehida nisu dobiveni željeni spojevi **18-20** (Shema 6).



Shema 6. Reagensi i reakcijski uvjeti:(i) limunska kiselina/DMF/120 min, 150°C/miješanje sobna temp. preko noći

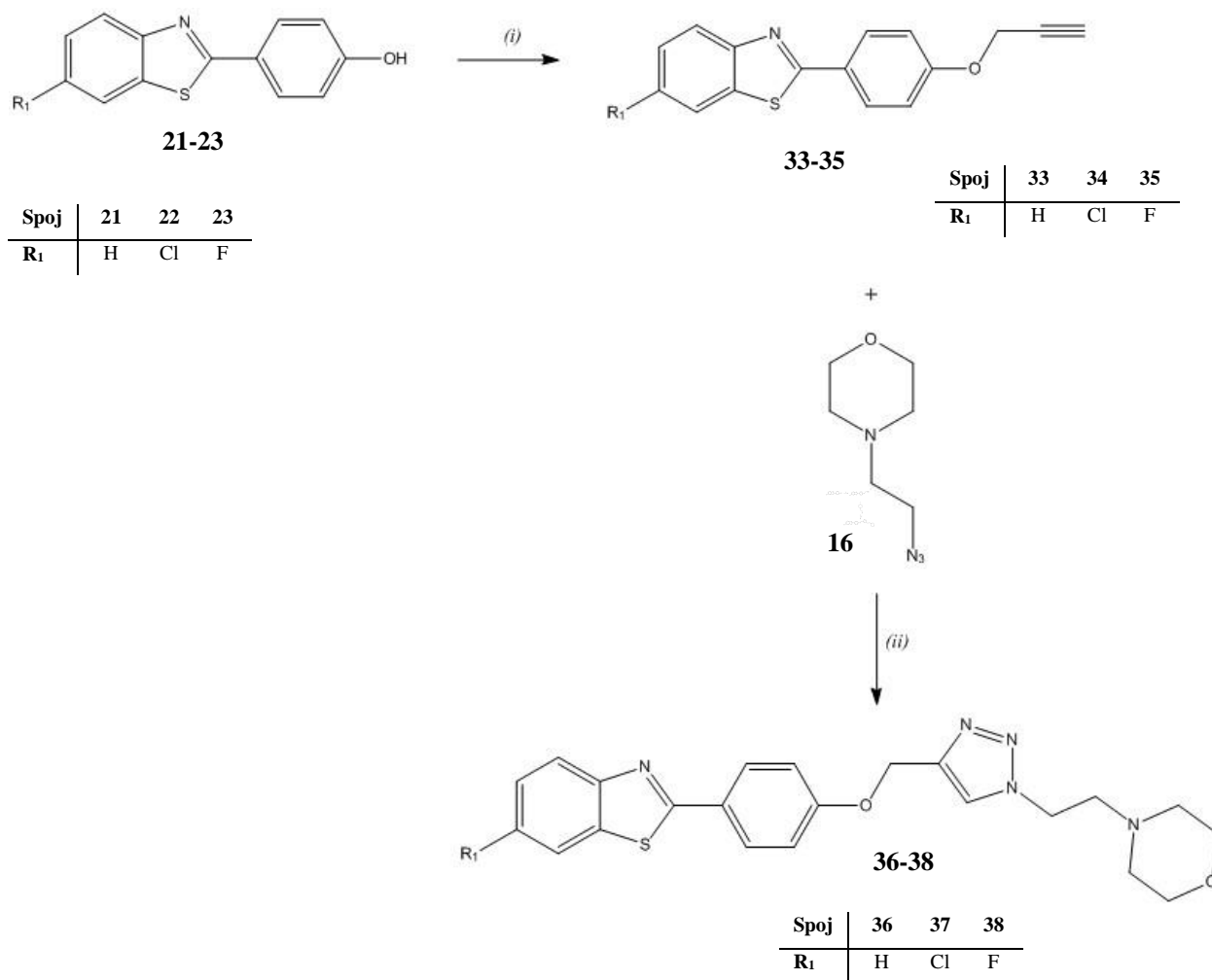
Reakcijom 4-hidroksibenzaldehida s odgovarajućim tiofenolima (**6-8**) u piridinu sintetizirani su 2-(4-hidroksifenil)benziazol (**21**) te 6-klor- i 6-fluor-2-(4-hidroksifenil)benziazol (**22** i **23**) koji su zatim reakcijom *O*-alkiliranja s odgovarajućim reagensima u acetonitrilu uz K_2CO_3 kao bazu prevedeni u 2-(4-alkoksifenil) derivate benziazola (**24-32**) (Shema 7).



Spoj	R ₁	R ₂	Spoj	R ₁	R ₂	Spoj	R ₁	R ₂
24	H		27	Cl		30	F	
25	H		28	Cl		31	F	
26	H		29	Cl		32	F	

Shema 7. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) piridin/20h refluks/HCl/hlađenje preko noći; (ii) K₂CO₃/acetonitril/ miješanje 2h sobna temp./alkilirajući reagens/24 h refluks

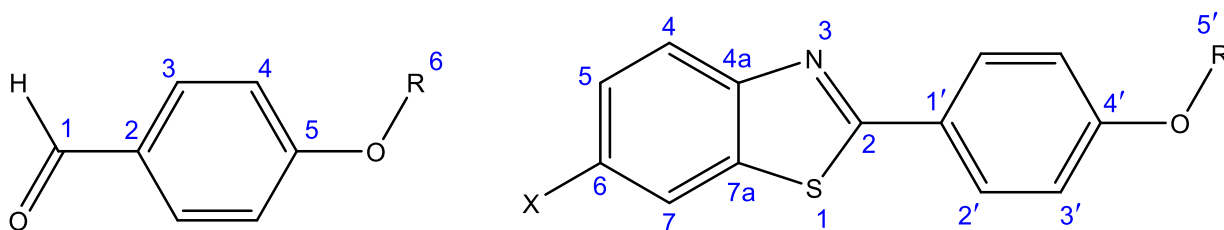
Propargiliranjem priređenih 2-(4-hidroksifenil) derivata benzotiazola (**21-23**) s propargilbromidom uz natrijev hidrid kao bazu sintetizirani su *O*-propargilirani derivati benzotiazola (**33-35**). Bakrom kataliziranom klik reakcijom potpomognutom mikrovalnim zračenjem sintetiziranih terminalnih alkina (**33-35**) s etilmorfolinskim azidom (**16**) priređeni su Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom odgovarajući 1,2,3- triazolni derivati benzotiazola (**36-38**) (Shema 8).



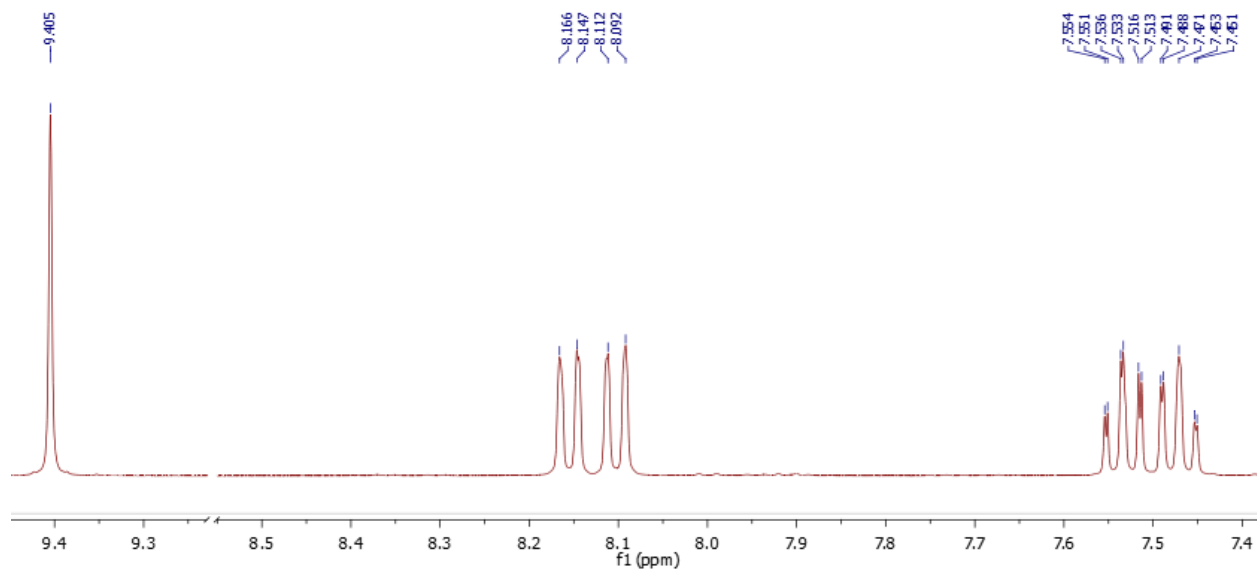
Shema 8. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) NaH/EtOH/miješanje 2h sobna temp./propargilbromid/24 h refluks; (ii) NaN₃/Et₃N/H₂O: *tert*-BuOH=1:1/CuSO₄/ 3 dana sobna temperatura/ 9h/ 60°C/ MW

4.2. Strukturna karakterizacija ^1H i ^{13}C -NMR spektroskopijom

Asigniranje ^1H -NMR spektara svih sintetiziranih spojeva provedeno je na osnovu kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega.

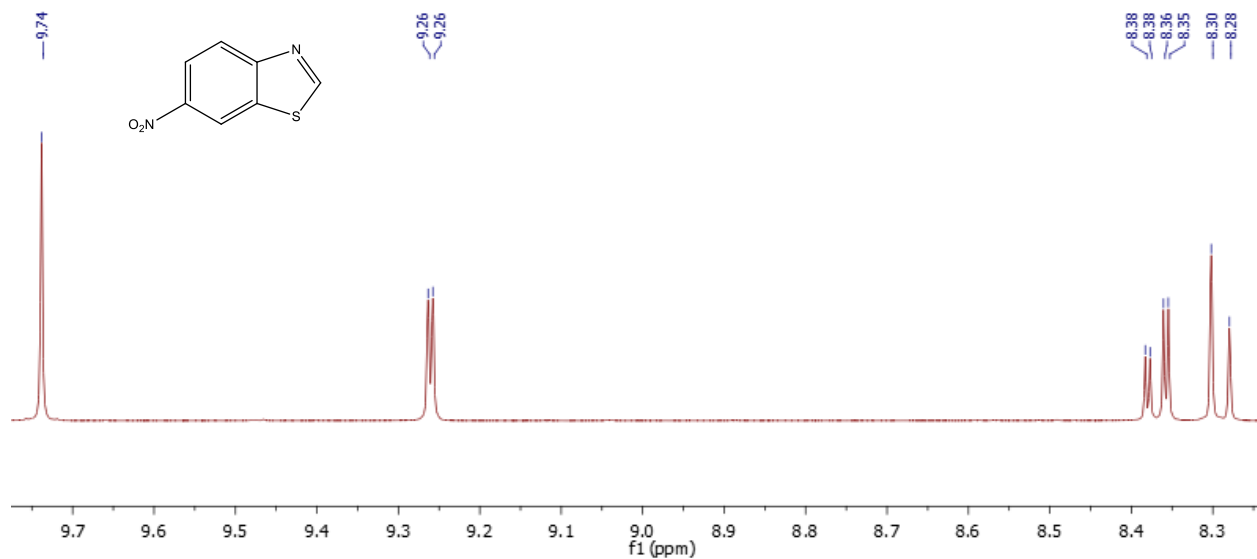


U ^1H -NMR spektru početnog benzotiazola (slika 1) prisutni su sljedeći signali: singlet inteziteta 1H na 9,40 ppm za proton H-2 (s, 1H, H-2), dublet inteziteta 1H na 8,16 ppm za proton H-4, (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4) dublet inteziteta 1H na 8,10 ppm za proton H-7 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H-7), triplet dubleta inteziteta 1H na 7,53 ppm za proton H-5 (td, $J = 7,9, 4$ Hz, 1H, H-5), triplet dubleta inteziteta 1H na 7,47 ppm za proton H-6 (td, $J=7,9, 4$ Hz, 1H, H-6). U ^1H -NMR spektrima spojeva **1**, **2** i **3** (Slike 2, 3 i 4) može se uočiti izostanak signala za proton na položaju H-6 čime je potvrđeno uvođenje nitro skupine u položaj 6, te potom njeno prevođenje u amino i cijano skupinu..



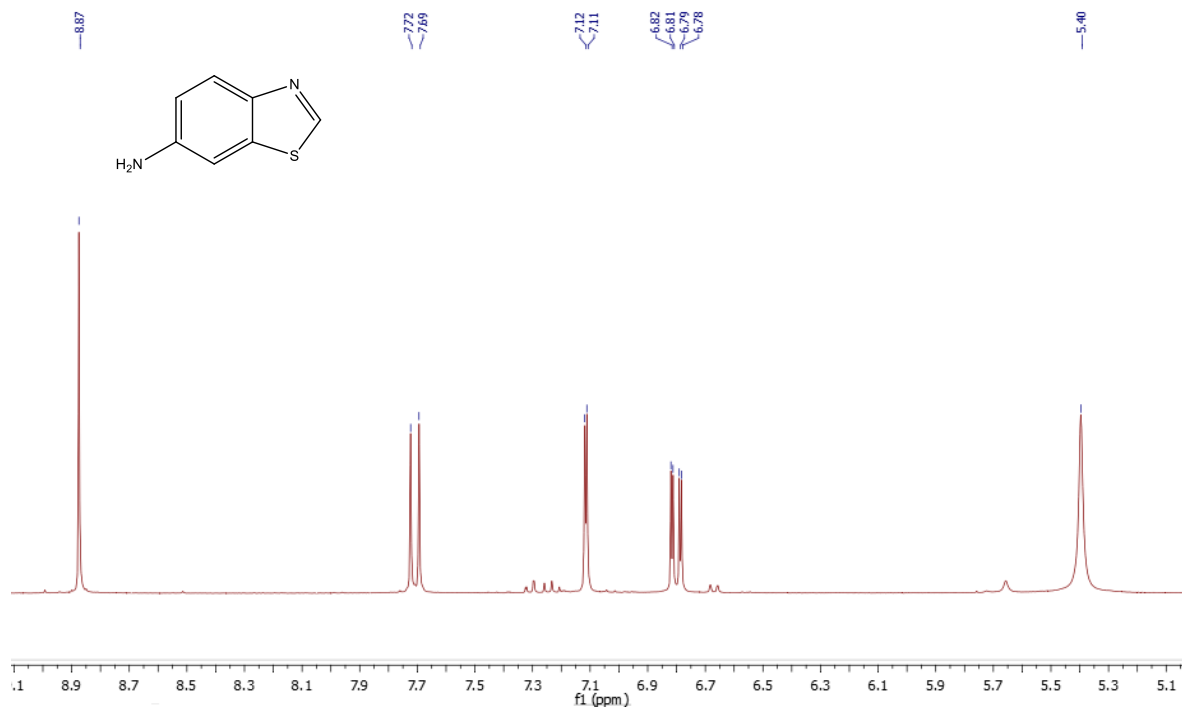
Slika 1. ^1H -NMR spektar benzotiazola

U ^1H NMR spektru spoja **1** (slika 2) prisutni su sljedeći signali: δ/ppm 9,74 (s, 1H, H-2), 9,26 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H-7), 8,37 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H, H-5), 8,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-4).



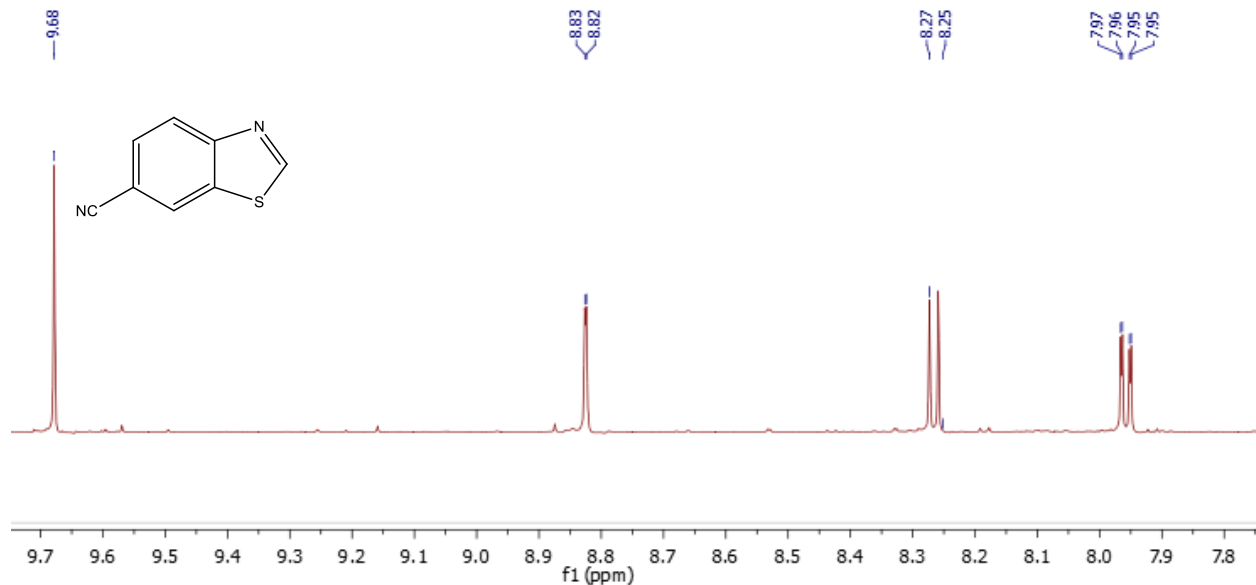
Slika 2. ^1H -NMR spektar spoja **1**

Usporedbom $^1\text{H-NMR}$ spektara spoja **1** (slika 2) i **2** (slika 3), pored signala benzotiazolnog prstena, može se uočiti i signal za protone amino skupine: singlet inteziteta 2H na 5,32 ppm za H-6, čime je potvrđena redukcija nitro u amino skupinu.



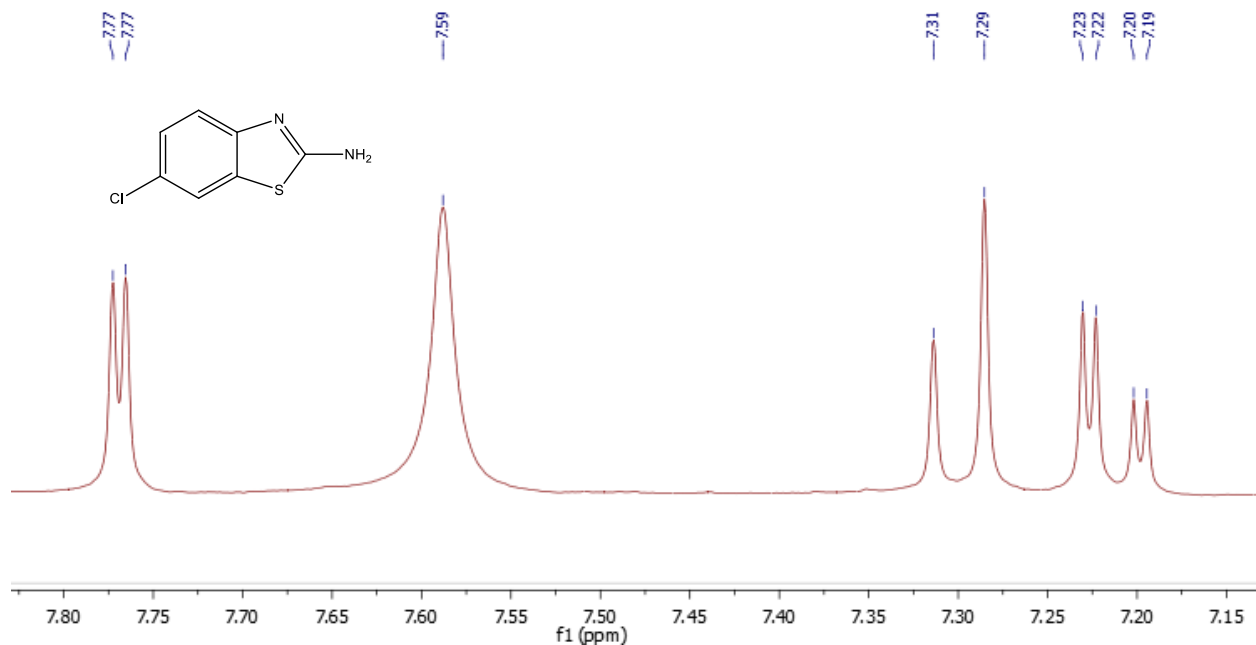
Slika 3. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **2**

U $^1\text{H-NMR}$ spektru spoja **3** (slika 4) prisutni su signali za protone benzotiazolnog prstena (δ 9,68 (s, 1H), 8,82 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), no u usporedbi sa spektrom spoja **2** (slika 3) izostaje signal za protone amino skupine čime je potvrđeno prevođenje amino u cijano skupinu.



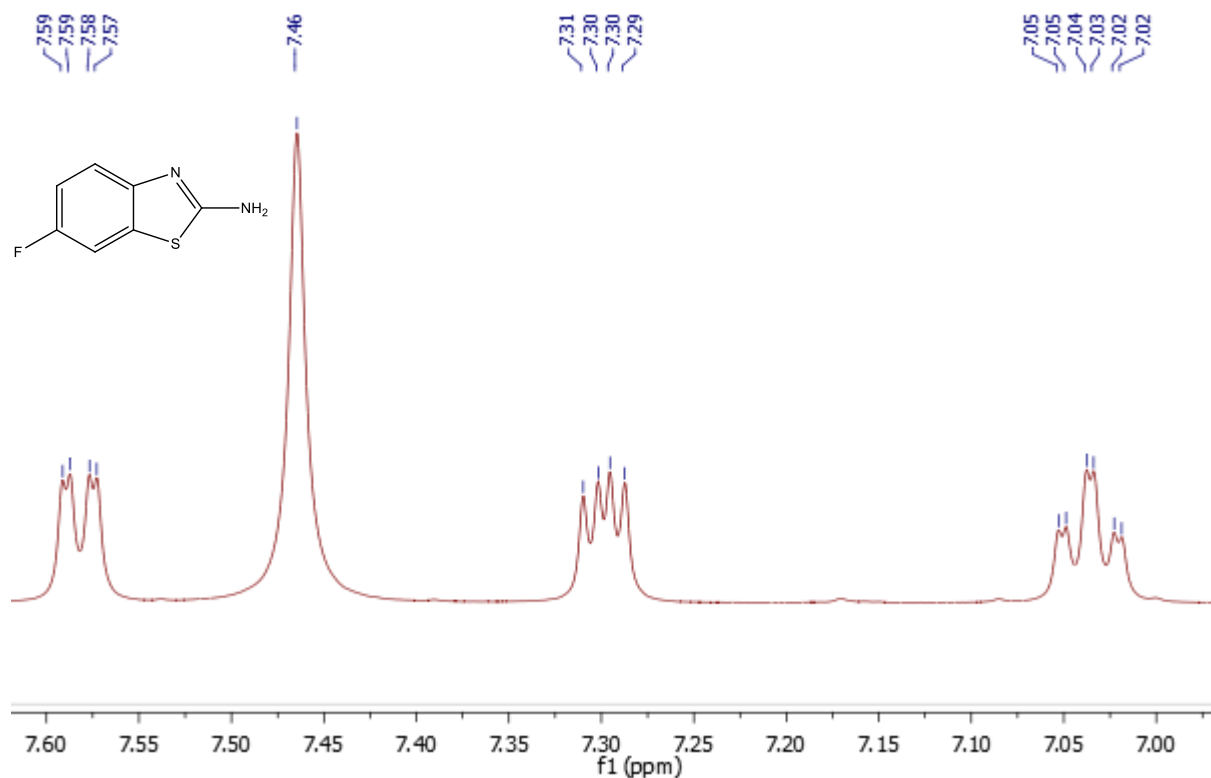
Slika 4. ^1H NMR spektar spoja **3**

U ^1H -NMR spektrima spojeva **4** i **5** (Slike 5 i 6) prisutni su pored signala benzotiazolnog prstena i signali inteziteta 2H za protone amino skupine na položaju 2 u aromatskom dijelu spektra na 7,59 ppm, odnosno na 7,46 ppm čime je potvrđena ciklizacija početnog 4-supstituiranog anilina. ^1H -NMR spektar spoja **4** (slika 5) sadrži sljedeće signale: δ 7,77 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H).



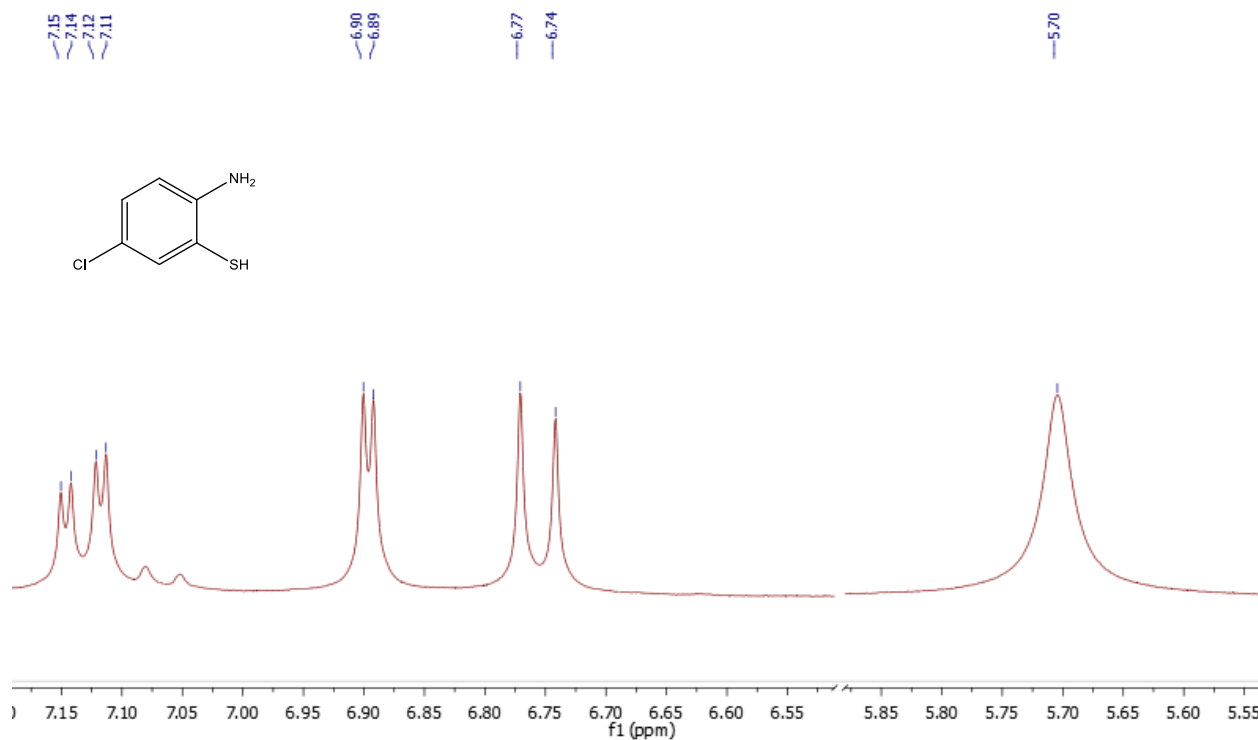
Slika 5. ¹H NMR spektar spoja 4

U ¹H NMR spektru 6-fluorobenzo[*d*]tiazol-2-amina (5) (slika 6), prisutni su sljedeći signali: dublet dubleta inteziteta 1H na 7,58 ppm za H-6 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H, H-6), singlet inteziteta 2H na 7,46 ppm za H-2 (s, 2H, H-2), dublet dubleta inteziteta 1H na 7,30 ppm za H-4 (dd, $J = 8,7, 4,8$ Hz, 1H, H-4) i triplet dubleta inteziteata 1H na 7,04 ppm za H-5 (td, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H, H-5).

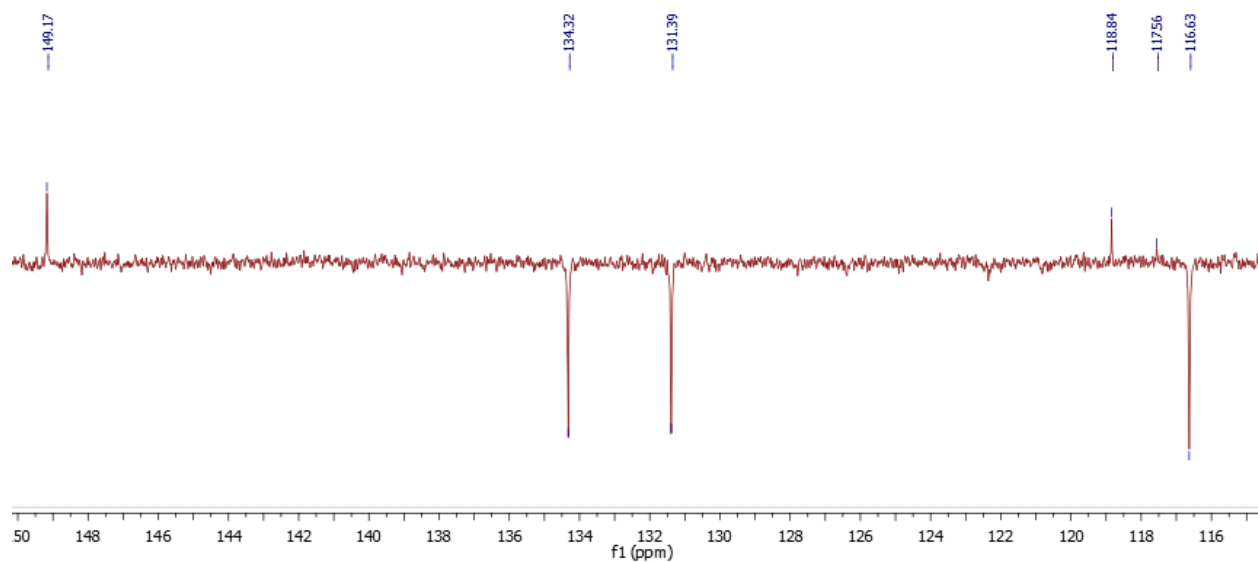


Slika 6. ^1H NMR spektar spoja **5**

Iz ^1H i ^{13}C -NMR spektara spoja **6** (Slike 7 i 8) i **7** (slike 9 i 10) razvidan je izostanak signala u aromatskom dijelu spectra za protone amino skupine u položaju H-2 u usporedbi sa spektrima spojeva **4** i **5**, uz istovremeno prisustvo signala intenziteta 2H u alifatskom dijelu spectra za NH_2 , čime je potvrđeno otvaranje benzotiazolnog prstena. Usporedbom ^1H -NMR spektara spojeva **4** i **5** sa spektrima spojeva **6** i **7** može se uočiti da su svi signali protona tiofenola pomaknuti u viša polja a najveća razlika u kemijskim pomacima uočena je upravo za protone amino skupine. U ^1H -NMR spektru spoja **6** prisutni su sljedeći signali: δ 7,13 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H, H-5), 6,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H-7), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-5), 5,70 (s, 2H, H-4a). ^{13}C -NMR spektar spoja **6** (Slika 8) pokazuje u aromatskom dijelu spectra tri signala za kvaterne ugljikove atome benzenskog prstena C-4a, C-6 i C-7a na 149,17 ppm, 118,84 ppm i 117,56 ppm i tri signala za CH ugljike na 134,3 ppm za C-7, 131,39 ppm za C-5 te na 116,63 ppm za C-4.



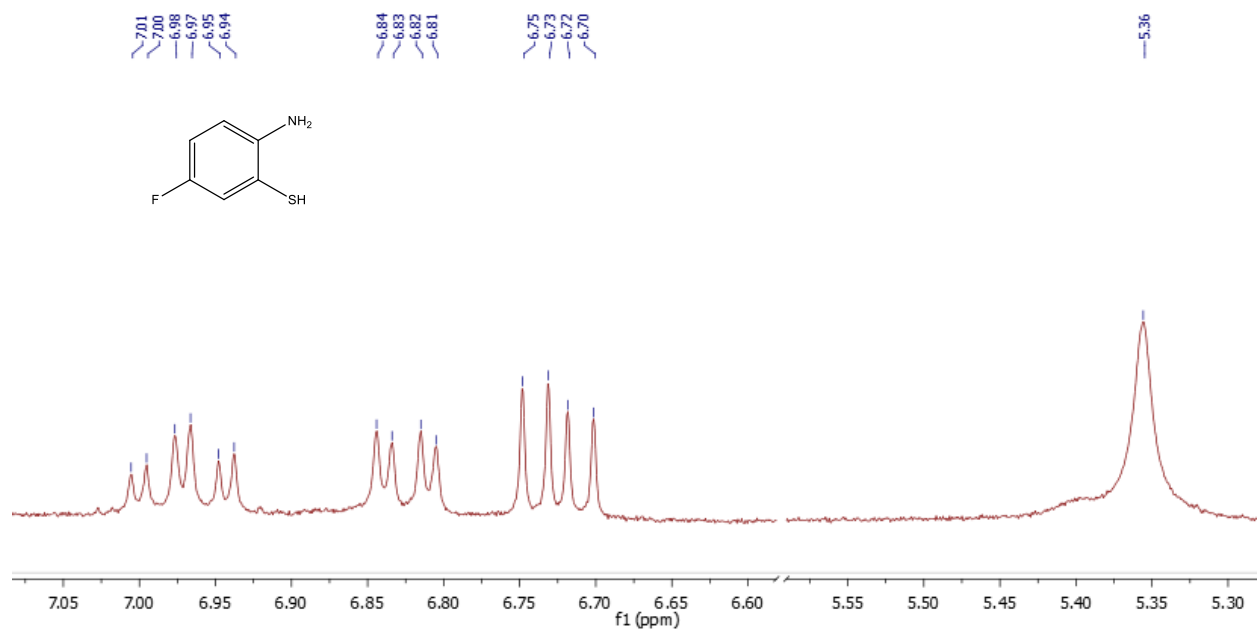
Slika 7. ¹H-NMR spektar spoja 6



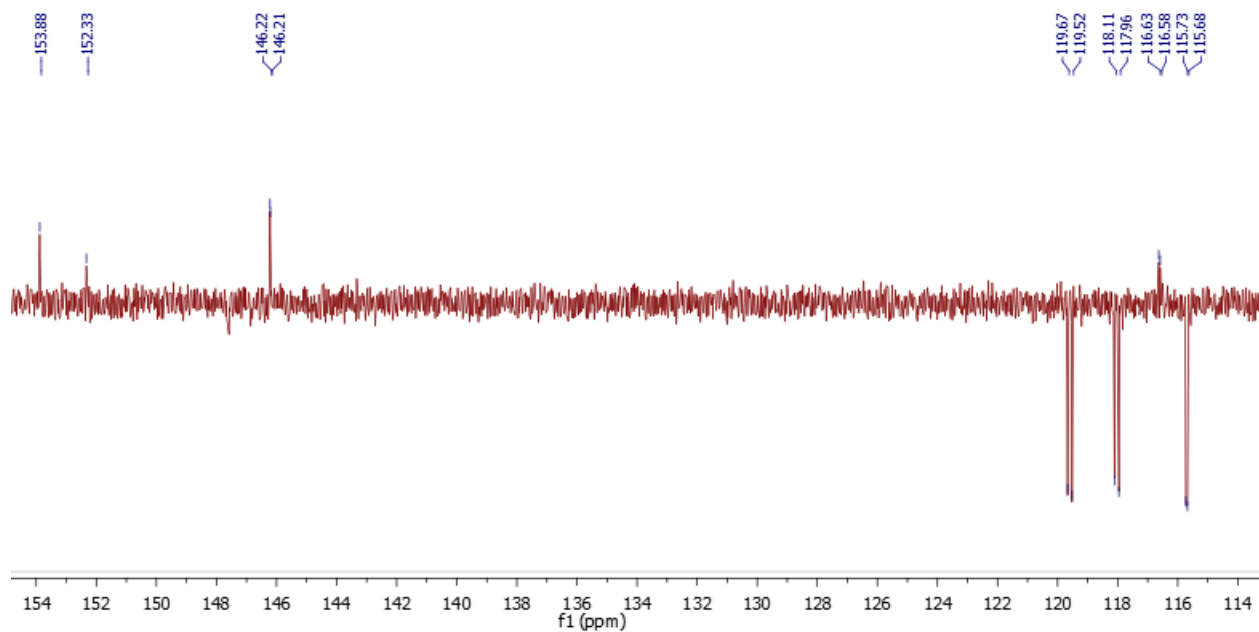
Slika 8. ¹³C-NMR spektar spoja 6

¹H-NMR spektar spoja 7 (slika 9) sadrži sljedeće signale: δ 6,97 (td, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 8,7, 3,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,9, 5,1$ Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), U ¹³C-NMR spektru (slika

10) prisutni su signali: dublet na 153,59 ppm za kvaterni ugljikov atom C-6 ($J = 233,3$ Hz), dublet na 146,21 ppm za C-4a ($J = 1,5$ Hz), dublet na 119,59 za C-4 ($J = 22,2$ Hz), dublet na 118,03 ppm za C-7 ($J = 22,3$ Hz), dublet na 116,61 ppm za C-7a ($J = 7,2$ Hz) te dublet 115,70 ppm za C-5 ($J = 7,4$ Hz).

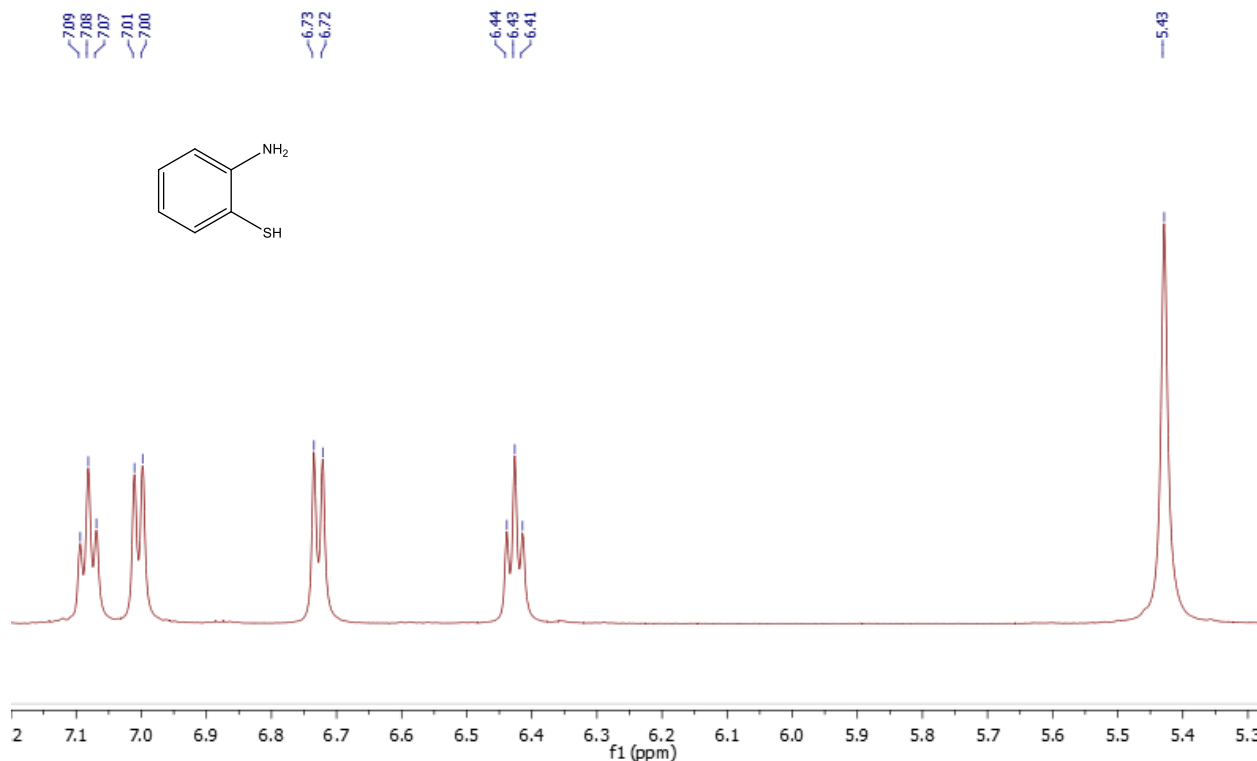


Slika 9. ¹H-NMR spektar spoja 7



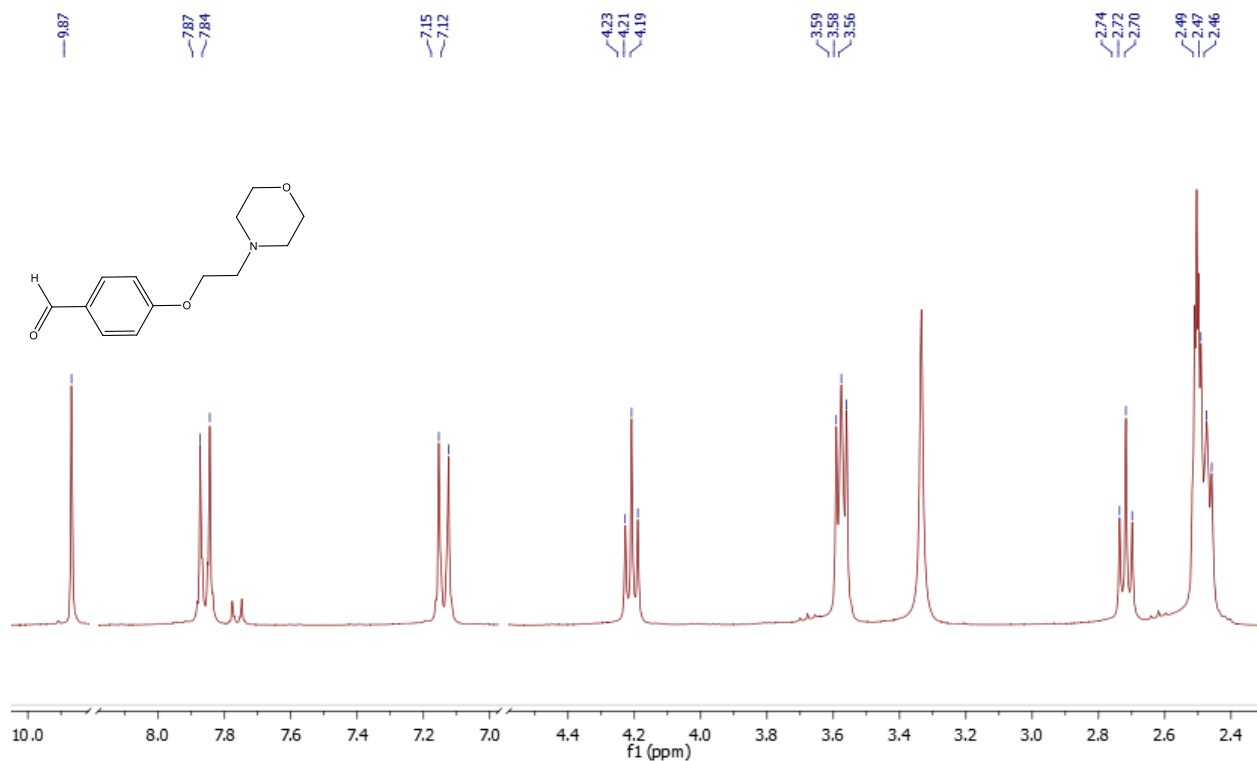
Slika 10. ^{13}C -NMR spektar spoja **7**

^1H -NMR spektar 2-aminotiofenola (**8**) (slika 11) sadrži signale: δ 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H).



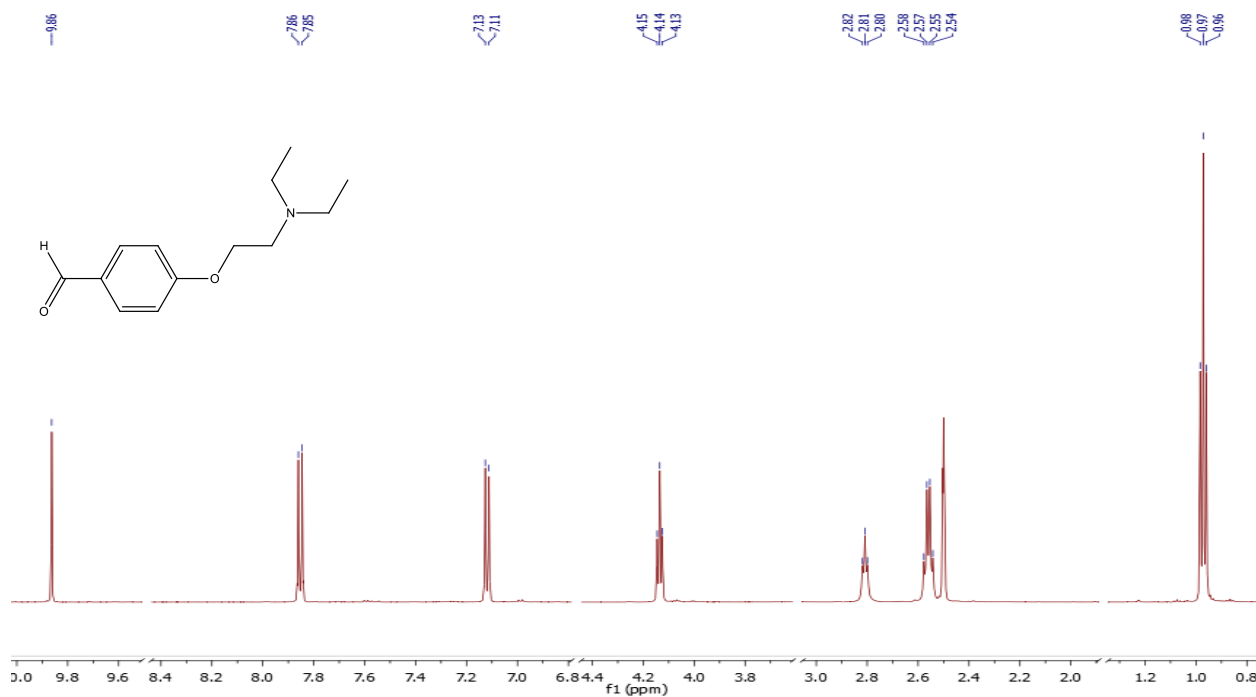
Slika 11. ^1H NMR spektar spoja **8**

Reakcijom *O*-alikiranja 4-hidroksibenzaldehida s odgovarajućim reagensima sintetizirani su derivati benzaldehida **9-12**, što je i potvrđenoprisustvom dodatnih signala u ^1H -NMR spektrima. Tako primjerice ^1H -NMR spektar spoja **9** (Slika 12) osim signala za protone benzaldehida u aromatskom dijelu spectra sadrži i dodatne signale u alifatskom dijelu spektra: singlet intenziteta 1H na 9,83 ppm za aldehidni proton na 9,87 (s, 1H), dublet intzитета 2H na 7,86 ppm za H-3 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H, H-3), dublet intzитета 2H na 7,14 ppm za H-4 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-4), triplet inteziteta 2H na 4,21 ppm za H-6 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-6), triplet inteziteta 4H na 3,58 za H-9 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-9), triplet inteziteta 2H na 2,72 ppm za H-7 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-7), triplet inteziteta 4H na 2,51 – 2,49 za H-8 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-8).



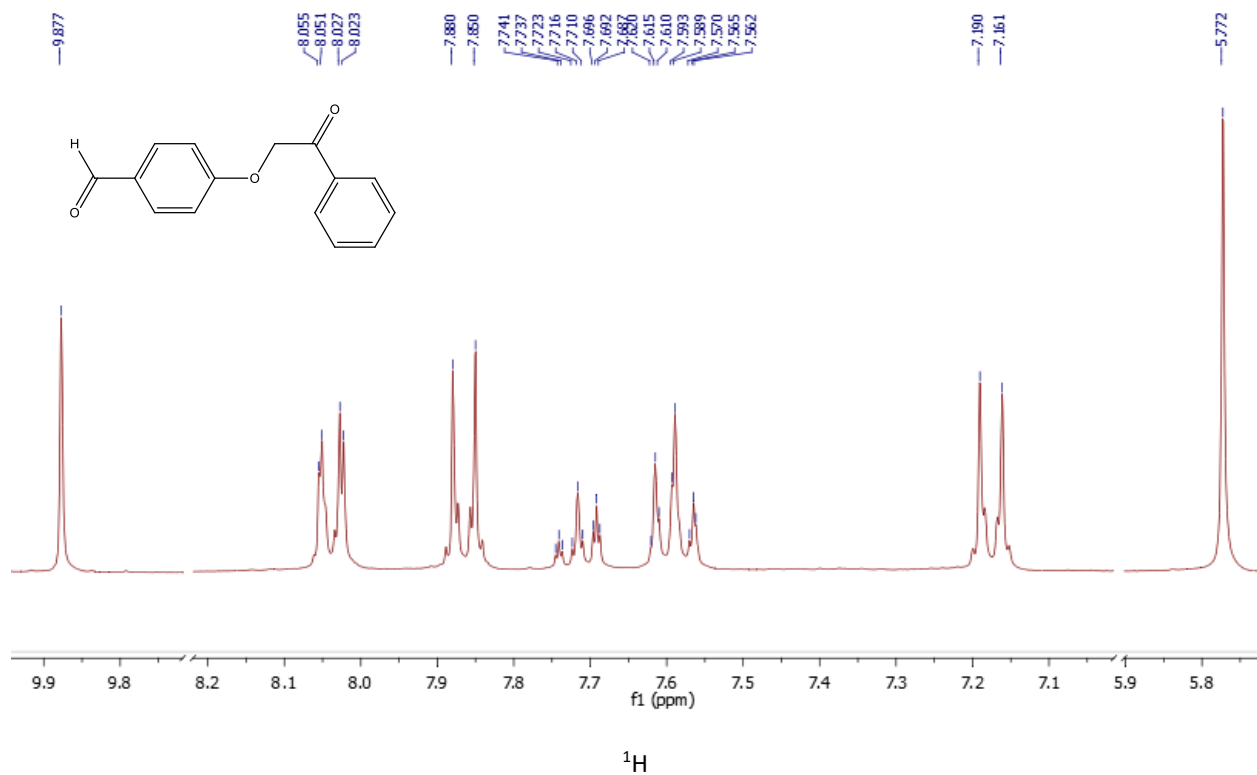
Slika 12. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **9**

$^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **10** (slika 13) pored signala u aromatskom dijelu spektra koji su prisutni i u spektrima spojeva **9**, **11** i **12** sadrži i triplet ($J = 7,1$ Hz) intenziteta 6H za kemijski ekvivalentne metilne protone H-9 na 0,95 ppm, kvartet ($J = 7,0$ Hz) intenziteta 4H za metilenske protone H-8 na 2,54 ppm te triplete etilnih protona inteziteta 2H na 2,79 ppm za H-7 odnosno na 4,11 ppm za H-6.

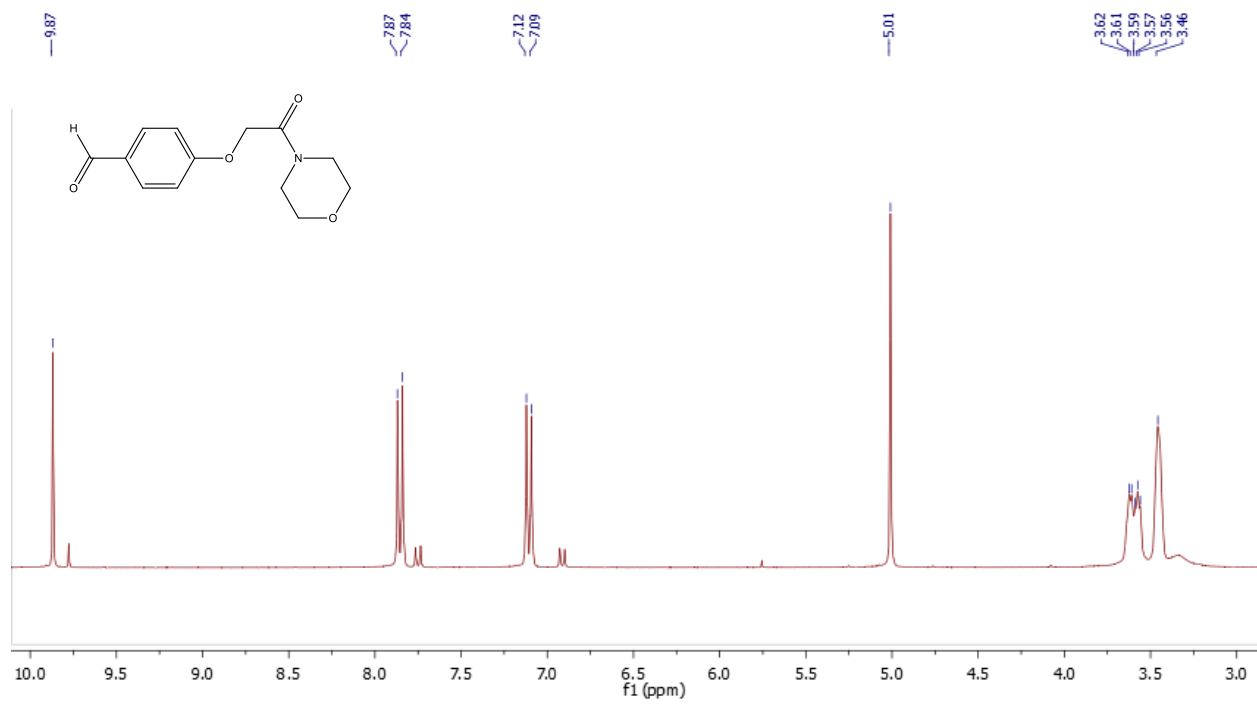


Slika 13. ^1H NMR spektar spoja **10**

U ^1H -NMR spektru spoja **11** (slika 14) nalaze se sljedeći signali: δ 9,87 (s, 1H), (dd, $J = 8,4, 1,3$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,72 (tt, $J = 8,7, 1,2$, 1H), 7,59 (tt, $J = 8,1, 1,5$, 2H), 7,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,77 (s, 2H), dok su u ^1H -NMR spektru spoja **12** (slika 15) prisutni signali: δ 9,87 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,65 – 3,42 (m, 8H).

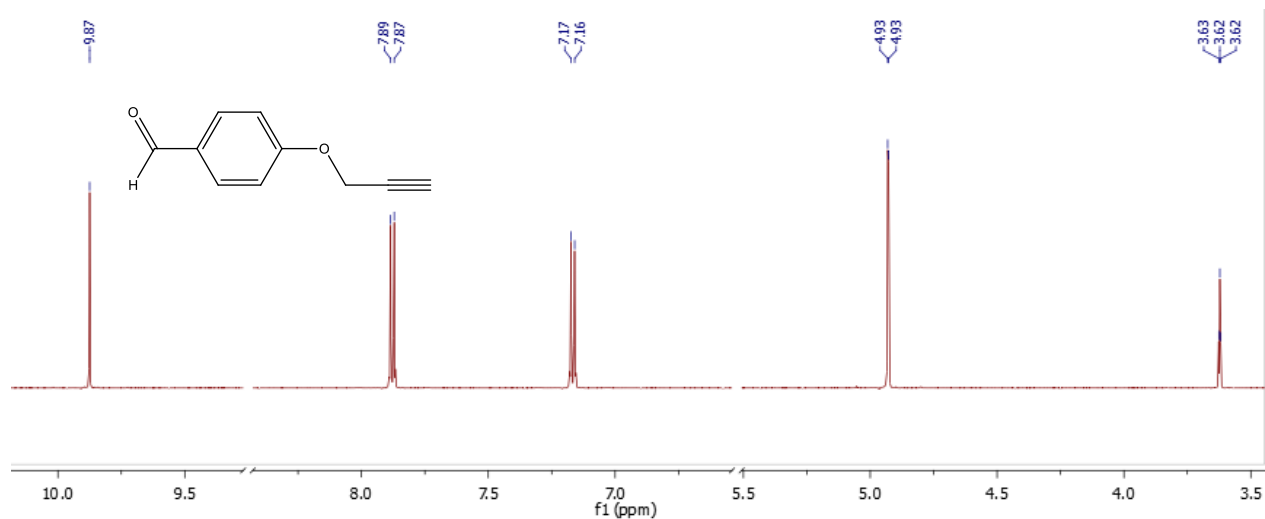


Slika 14. ^1H -NMR spektar spoja **11**



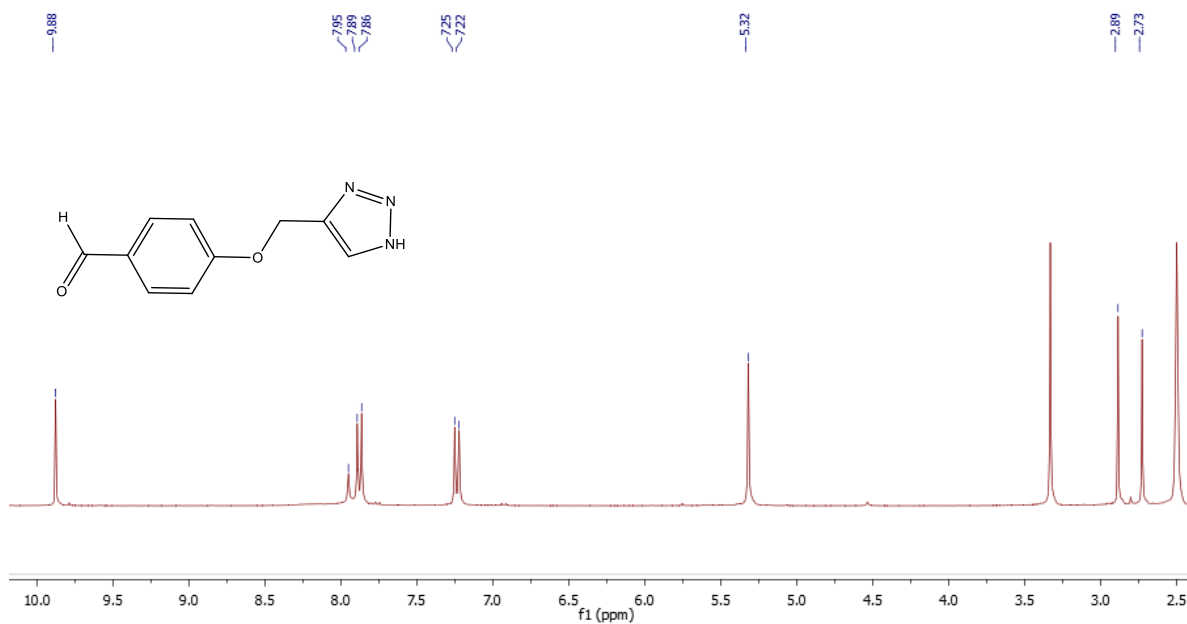
Slika 15. ^1H -NMR spektar spoja **12**

Reakcijom *O*-alkiliranja 4-hidroksibenzaldehida je priređen 4-*O*-propargilbenzaldehyd (**13**) budući da u njegovom ¹H-NMR spektru (Slika 16) pored navedenih signala za protone benzenskog prstena u aromatskom dijelu spektra (δ 9,87 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H)) prisutni i signali za propargilni supstituent: dublet intenziteta 2H na 4,93 ppm za metilenske protone (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), i triplet intenziteta 1H na 3,62 ppm za metinski proton (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).



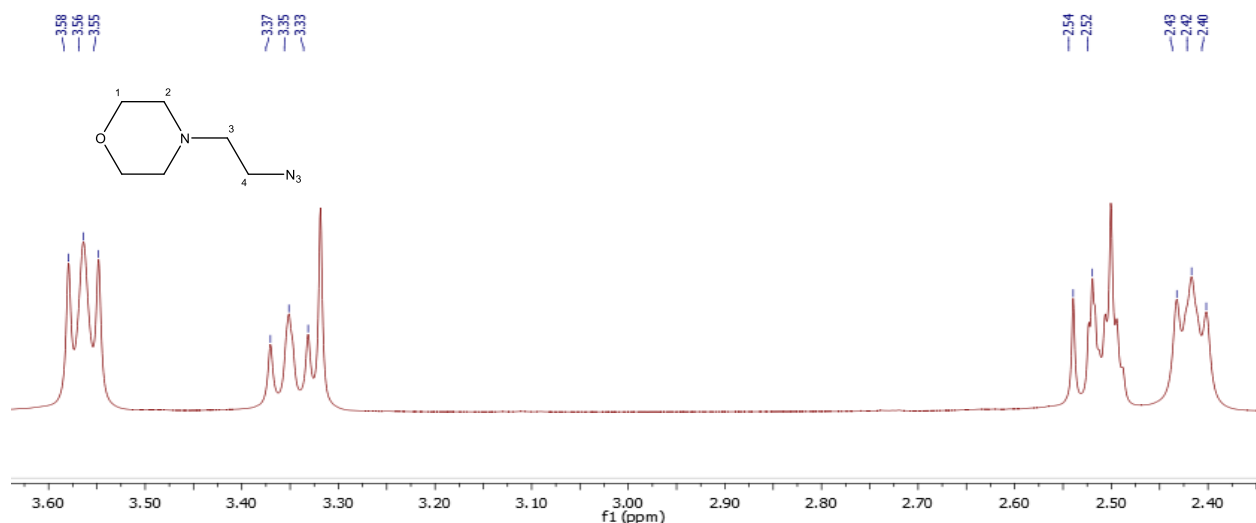
Slika 16. ¹H-NMR spektar spoja **13**

Klik reakcijom spoja **13** s NaN₃ pripremljen je 1,2,3-triazolni derivat benzaldehida (**14**) što je razvidno iz ¹H-NMR spektra (Slika 17) koji pored signala za protone aromatskog prstena (δ 9,88 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H)) sadrži i dodatan signal za proton triazolnog prstena: singlet inteziteta 1H na 7,95 ppm.



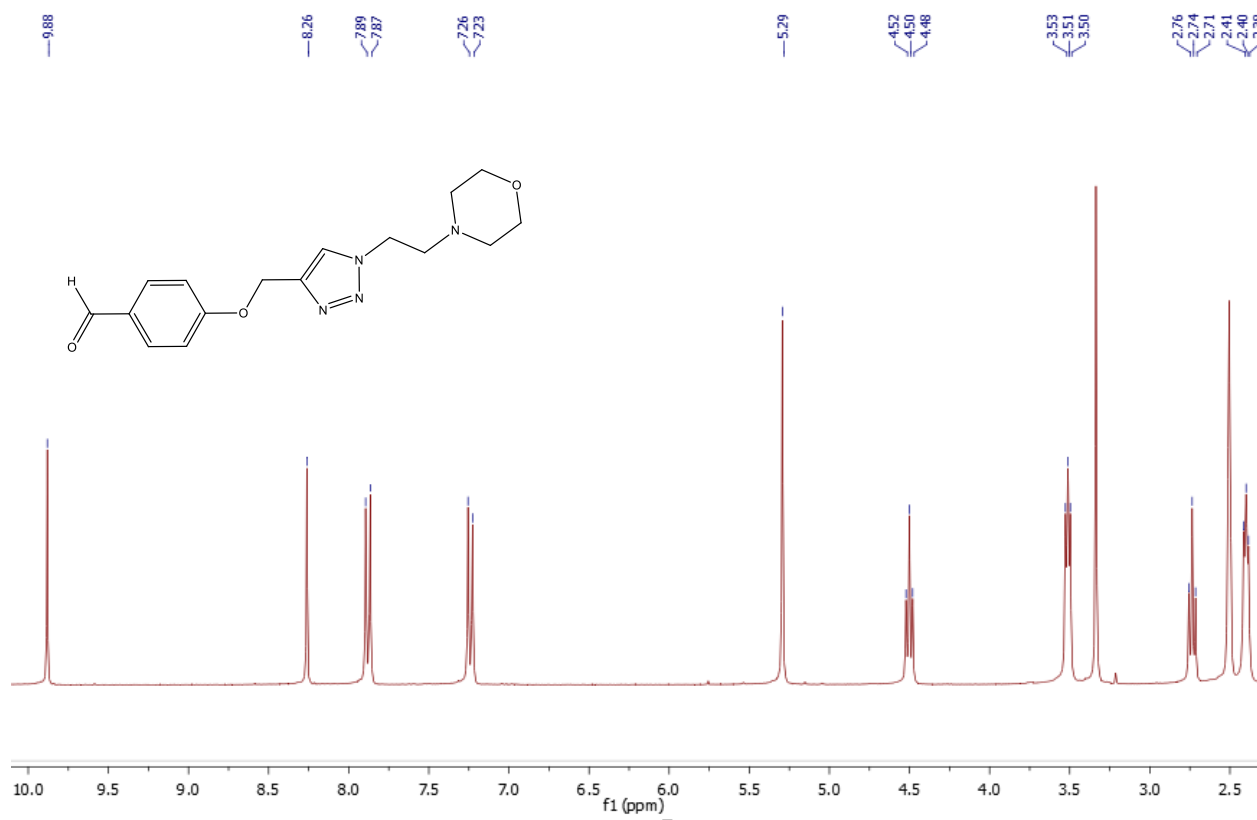
Slika 17. ¹H-NMR spektar spoja **14**

Reakcijom 4-(2-kloretil)morfolina s NaN₃ pripremljen je *N*-azidoetilmorfolin (**16**) koji u ¹H-NMR spektru (slika 18) sadrži sljedeće signale: triplet inteziteta 4H na 3,56 ppm za H-1 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-1), triplet inteziteta 2H na 3,35 ppm za H-3 (t, $J = 6$ Hz, 2H, H-3), triplet inteziteta 2H na 2,52 ppm za H-4 preklopljen signalom otapala (d, $J = 6$ Hz, 2H, H-4) i triplet inteziteta 4H na 2,42 ppm za H-2 (t, $J = 4,5$, 4H, H-2).



Slika 18. ¹H-NMR spektar spoja **16**

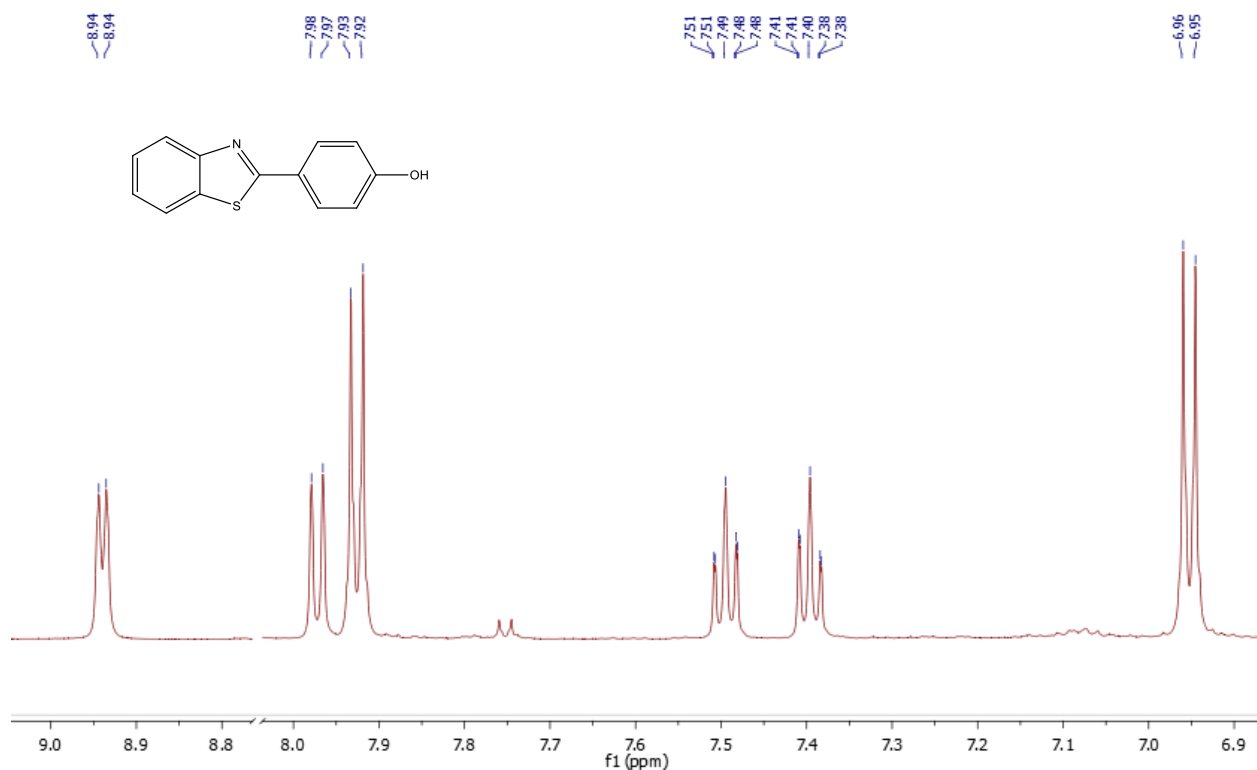
Struktura hibrida benzaldehida i morfolina premoštena 1,2,3-triazolom potvrđena je prisustvom dodatnog signala za proton triazolnog prstena na 8,26 ppm u $^1\text{H-NMR}$ spektru spoja **17** (Slika 19) : δ 9,88 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,50 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,53 – 3,49 (m, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,73 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,40 (t, $J = 4,5$ Hz 4H).



Slika 19. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **17**

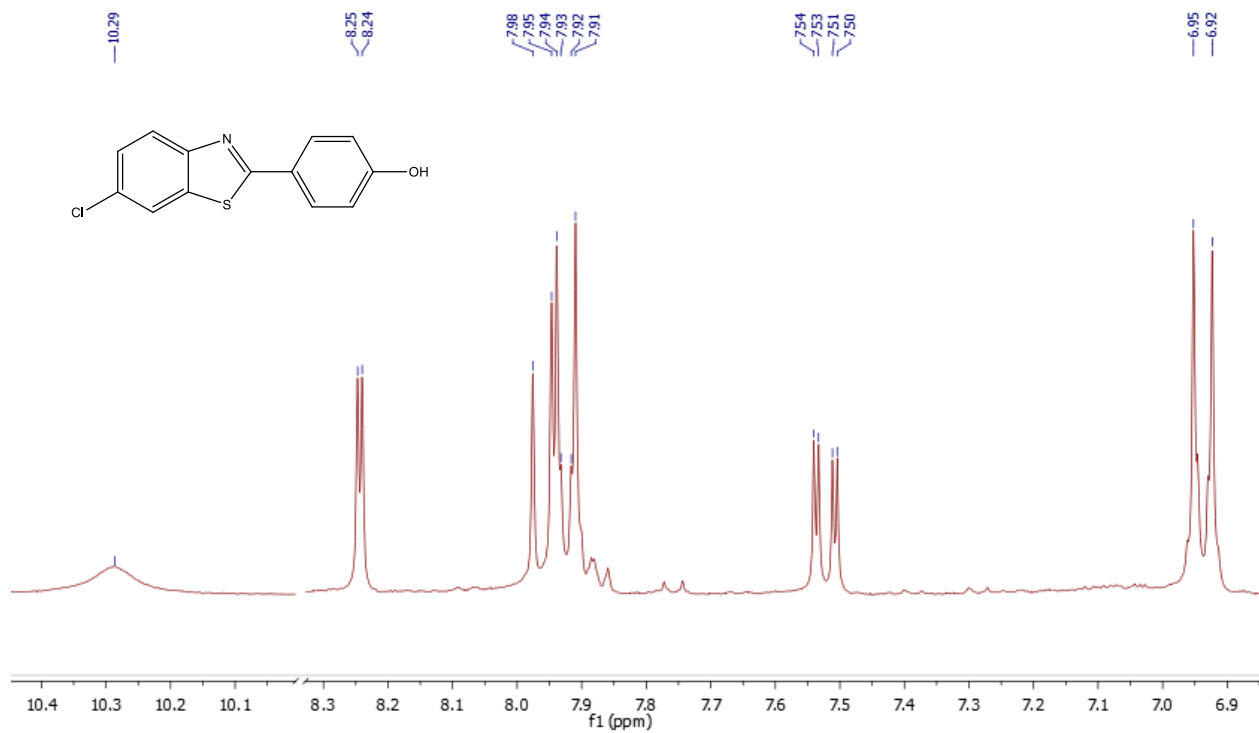
Reakcijama 4-hidroksibenzaldehida s odgovarajućim tiofenolima (**6-8**) u piridinu sintetizirani su 2-(4-hidroksifenil) derivati benzotiazola **21-23**, čija je struktura potvrđena $^1\text{H-NMR}$ spektroskopijom na temelju odgovarajućih signala u aromatskom dijelu spectra. Na slici 20

prikazan je $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **21** koji sadrži signale: dublet inteziteta 1H na 8,94 ppm za H-7 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), dublet inteziteta 1H na 7,97 ppm za H-4 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), dublet inteziteta 2H na 7,93 ppm za H-2' (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), multiplet inteziteta 1H na 7,51-7,47 ppm za H-6 (m, 1H), multiplet inteziteta 1H na 7,41-7,38 ppm za H-5 (m, 1H) i dublet inteziteta 2H na 6,95 ppm za H-3' (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).



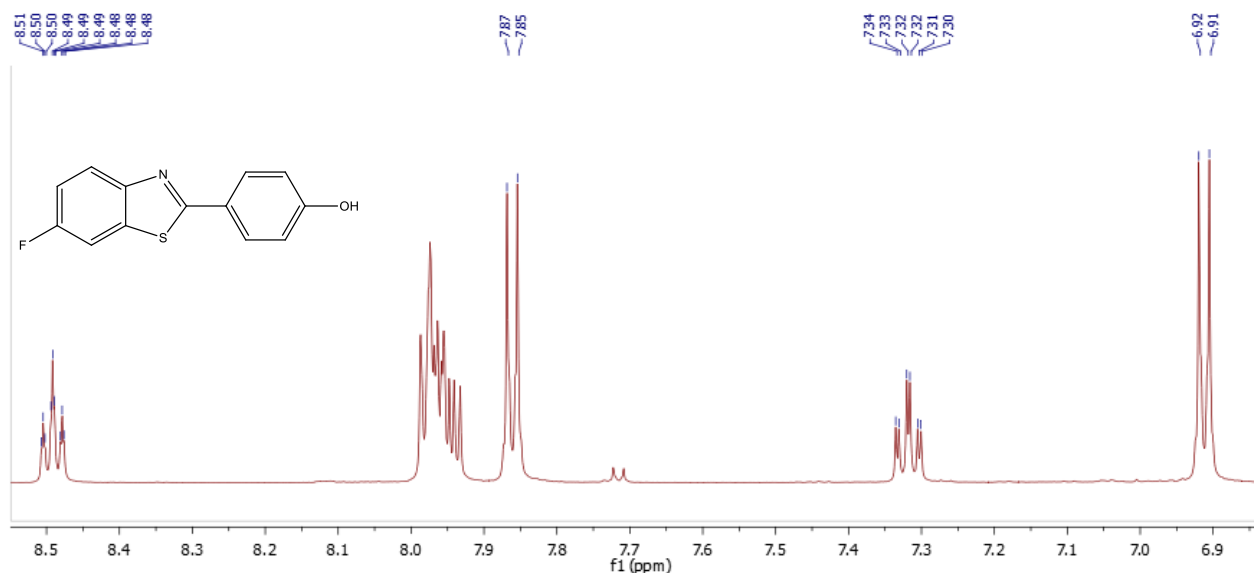
Slika 20. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **21**

U $^1\text{H-NMR}$ spektru spoja **22** (Slika 21) prisutni su sljedeći signali: singlet inteziteta 1H na 10,29 ppm za H-5'(s, 1H), dublet inteziteta 1H na 8,24 ppm za H-7 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), dublet inteziteta 1H na 7,97 ppm za H-4 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), dublet inteziteta 2H na 7,93 ppm za H-2' (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), dublet dubleta inteziteta 1H na 7,53 ppm za H-5 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H) i dublet inteziteta 2H na 6,94 ppm za H-3' (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).



Slika 21. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **22**

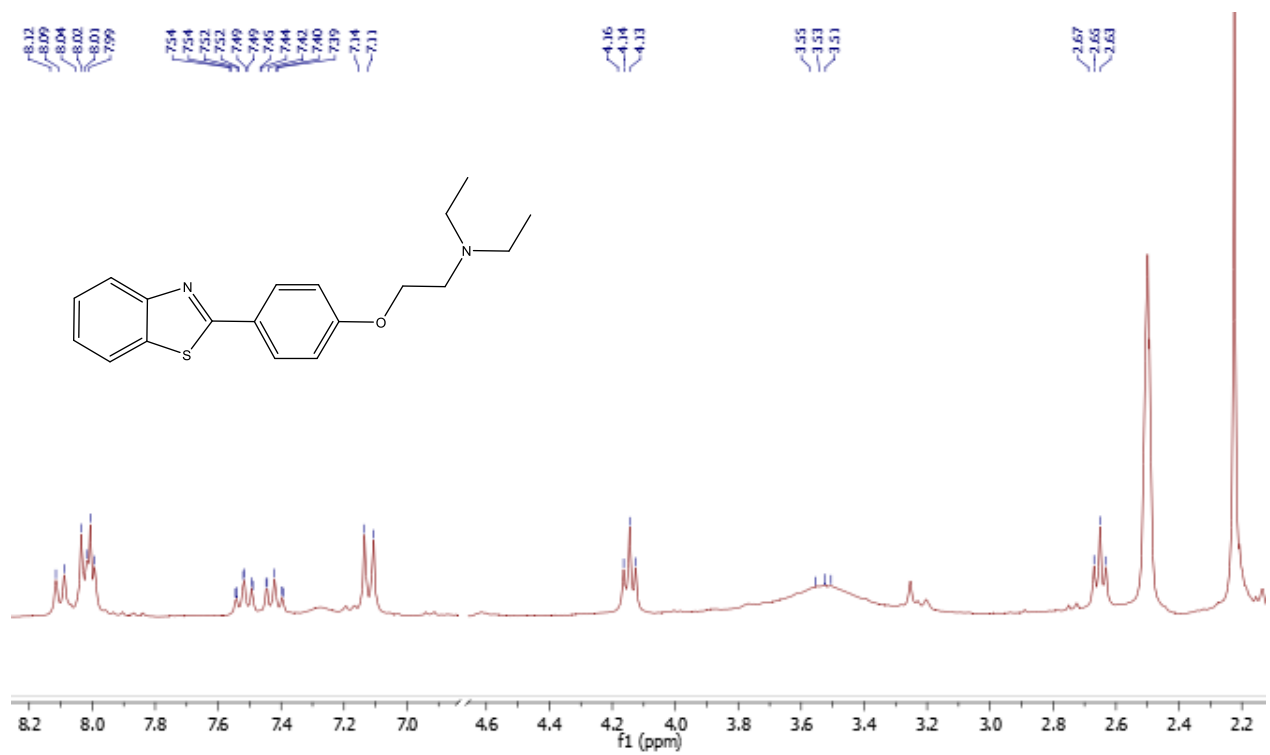
$^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **23** (Slika 22) sadrži sljedeće signale: triplet tripleta na 8,49 ppm za H-7 (tt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H, H-7), multiplet inteziteta 1H prekriven piridinom na 7,99 – 7,93 za H-4, dublet inteziteta 2H na 7,86 ppm za H-2' (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-2'), triplet dubleta inteziteta 1H na 7,32 ppm za H-5 (td, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H, H-5) i dublet inteziteta 2H na 6,91 ppm za H-3' (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3').



Slika 22. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **23**

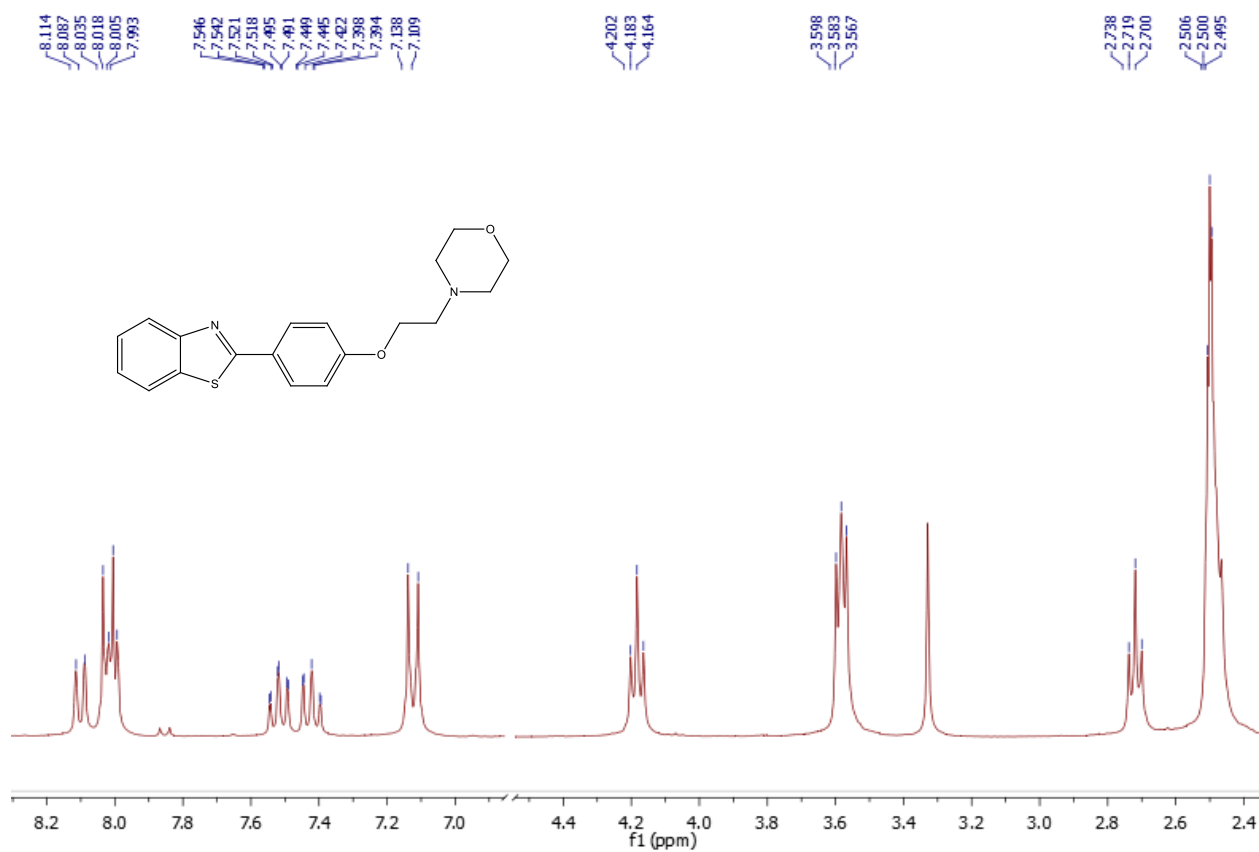
U $^1\text{H-NMR}$ spektrima spojeva **24-32** prisutni su u usporedbi sa spektrima početnih 2-(4-hidroksifenil)benzotiazola (**21-23**) (slike 20-22) dodatni signali u alifatskom ili aromatskom dijelu spektra koji odgovaraju supstituciji *p*-hidroksilne skupine benzenskog prstena s odgovarajućim supstituentima.

Tako se u $^1\text{H-NMR}$ spektru ciljanog spoja **24** (Slika 23) pored signala aromatskih protona 2-arilbenzotiazola (δ 8,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, $J = 7,9, 5,1$ Hz, 4H), 7,52 (td, $J = 7,5, 1\text{m}2, 1\text{H}$), 7,42 (td, $J = 7,5, 1,2, 1\text{H}$), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)) vide i signali za alifatske protone: triplet intenziteta 2H na 4,14 ppm za H-5' (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), triplet intenziteta 4H na 3,53 ppm za metilenske protone H-7 (t, 4H, H-7), triplet intenziteta 2H na 2,65 ppm za H-6 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-6) i singlet intenziteta 6H za metilne protone na 2,22 ppm.



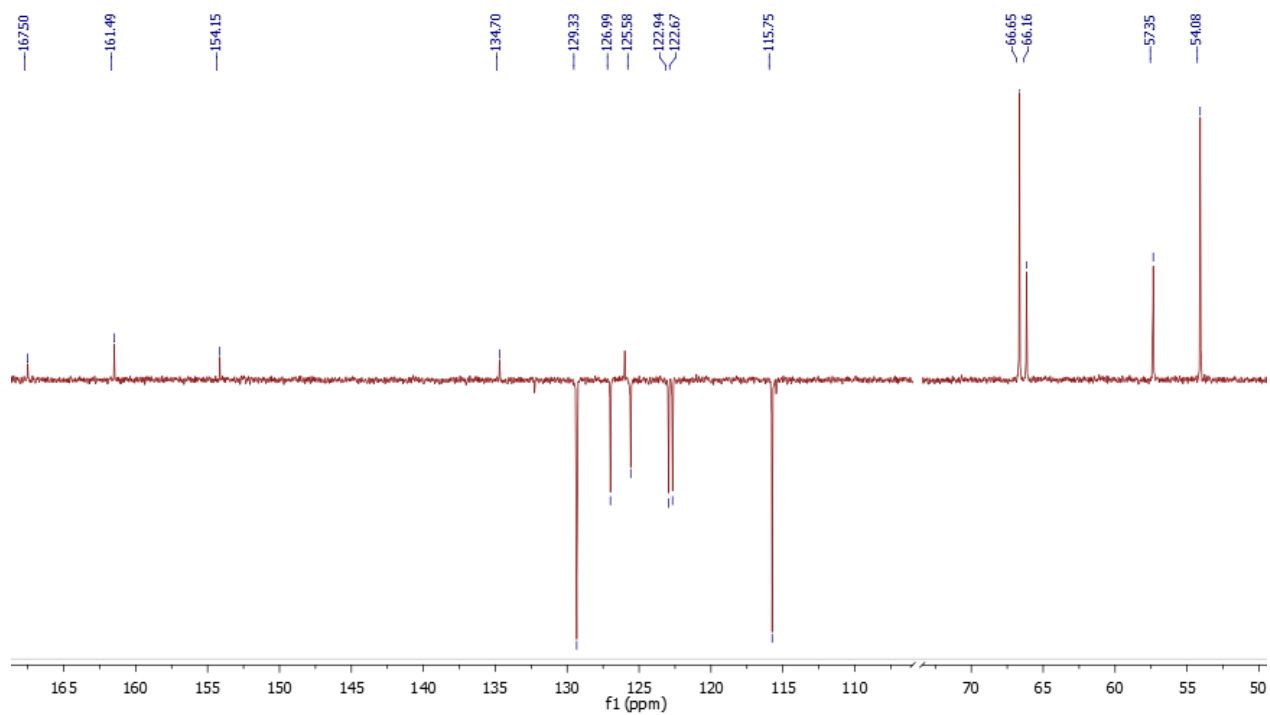
Slika 23. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **24**

U ^1H NMR spektru spoja **25** (Slika 24) pored signala za protone benzotiazolnog prstena (δ 8,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,05 – 7,98 (m, $J = 8,1, 4,3$ Hz, 3H), 7,52 (td, $J = 7,5, 3$ Hz, 1H), 7,42 (td, $J = 7,5, 3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H)) prisutni su i dodatni signali u alifatskom dijelu spektra čime je potvrđeno uvođenje supstituenta u *para* položaj benzenskog prstena: triplet inteziteta 2H na 4,18 ppm za H-5' (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), triplet inteziteta 4H na 3,58 za H-7' (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), triplet inteziteta 2H na 2,72 ppm za H-6' (t, $J = 5,7$ Hz, 2H) i triplet inteziteta 4H na 2,50 ppm za H-8' (t, $J = 4,5$ Hz, 4H)



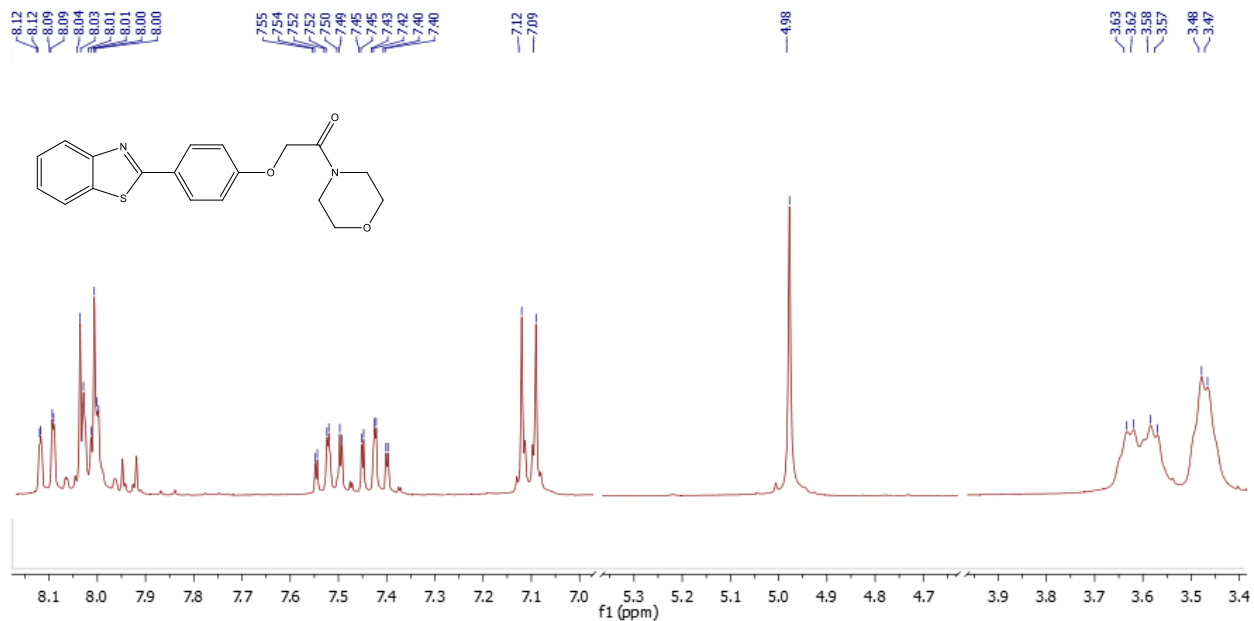
Slika 24. ^1H -NMR spektar spoja **25**

^{13}C -NMR spektar spoja **25** (slika 25) pokazuje sljedeće signale: δ 167,50; 161,49; 154,15; 134,70; 129,33; 126,99; 125,58; 122,94; 122,67; 115,75; 66,65; 66,16; 57,35 i 54,08.



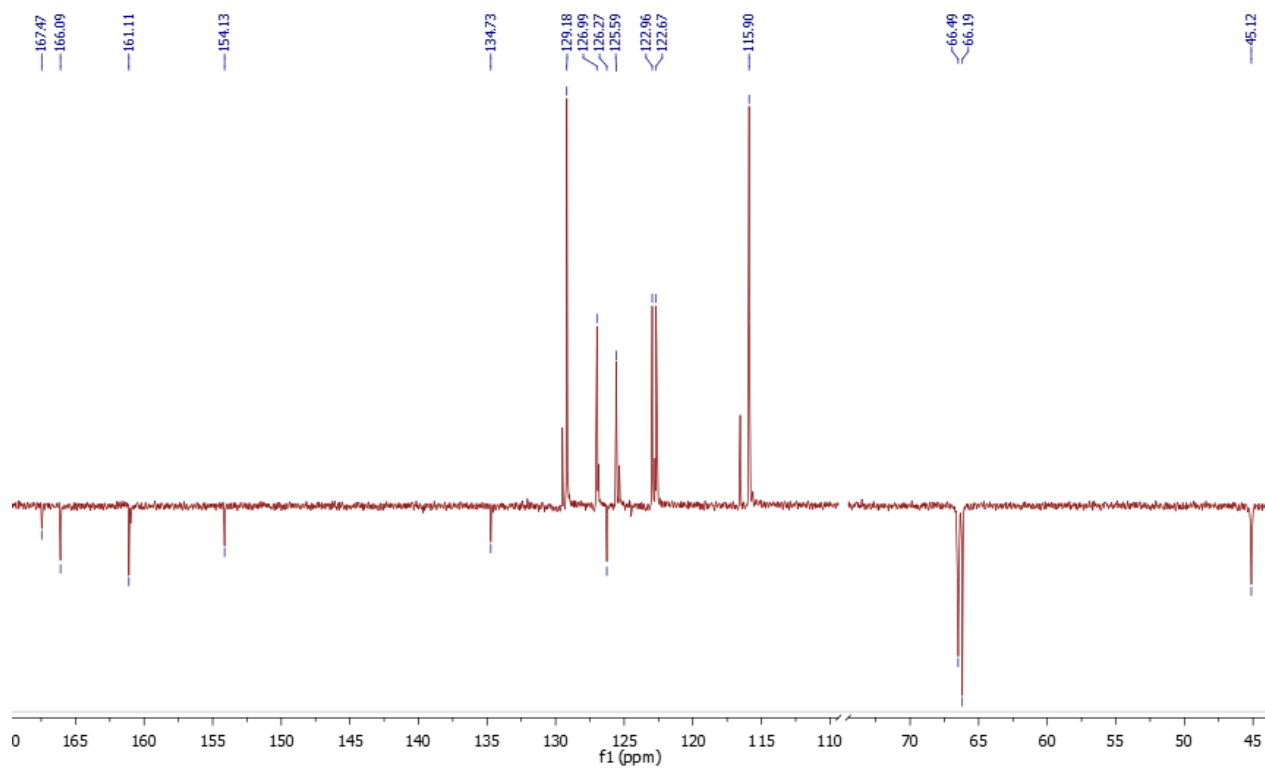
Slika 25. ^{13}C -NMR spektar spoja **25**

U ^1H -NMR spektru spoja **26** (Slika 26) su prisutni sljedeći signali: δ 8,11 (dd, $J = 7,9, 0,7$ Hz, 1H, H-7), 8,05 – 7,98 (m, 3H, H-4, H-3'), 7,52 (td, $J = 9,0, 3,0$, 1H, H-6), 7,42 (td, $J = 9,0, 3,0$, 1H, H-5), 7,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-2'), 4,98 (s, 2H, H-5') i 3,66-3,43 (m, $J = 14,8, 4,3$ Hz, 8H, H-6', H-7').



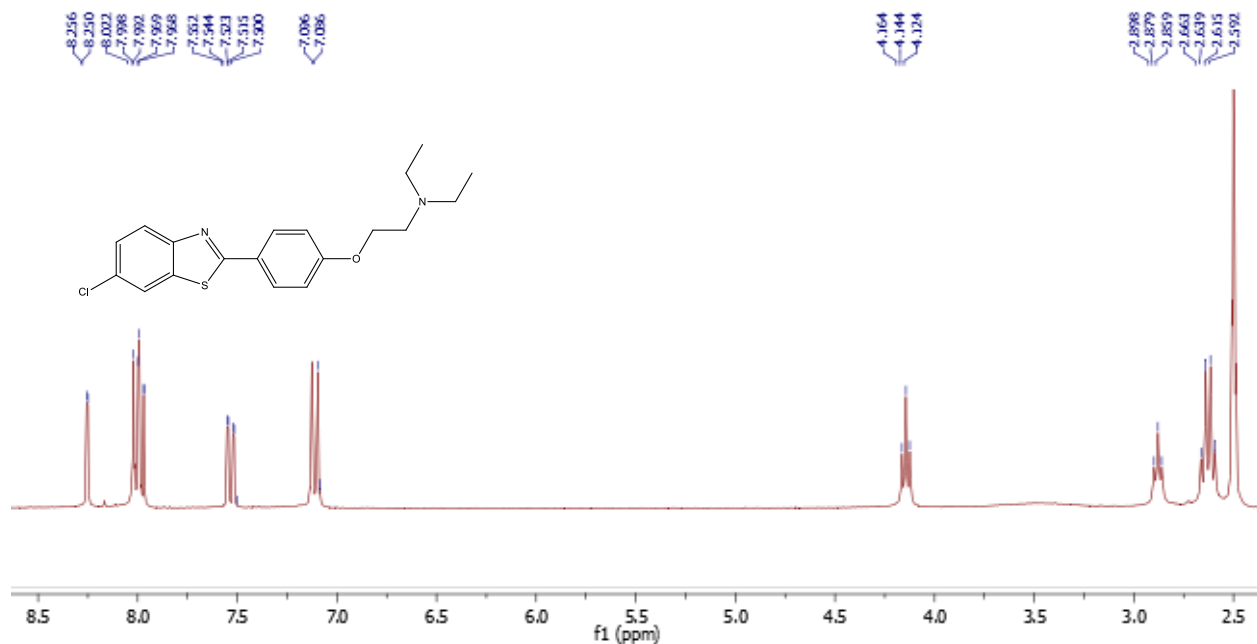
Slika 26. ¹H-NMR spektar spoja **26**

¹³C-NMR spektar spoja **26** (slika 27) pokazuje signale: δ 167,47 (C-2), 166,09 (C-6'), 161,11 (C-4'), 154,13 (C-4a), 134,73 (C-1'), 129,18 (C-7), 126,99 (C-2'), 126,27 (C-5), 125,59 (C-6), 122,96 (C-7), 122,67 (C-4), 115,90 (C-3'), 66,49 (C-8'), 66,19 (C-5') i 45,12 (C-7').



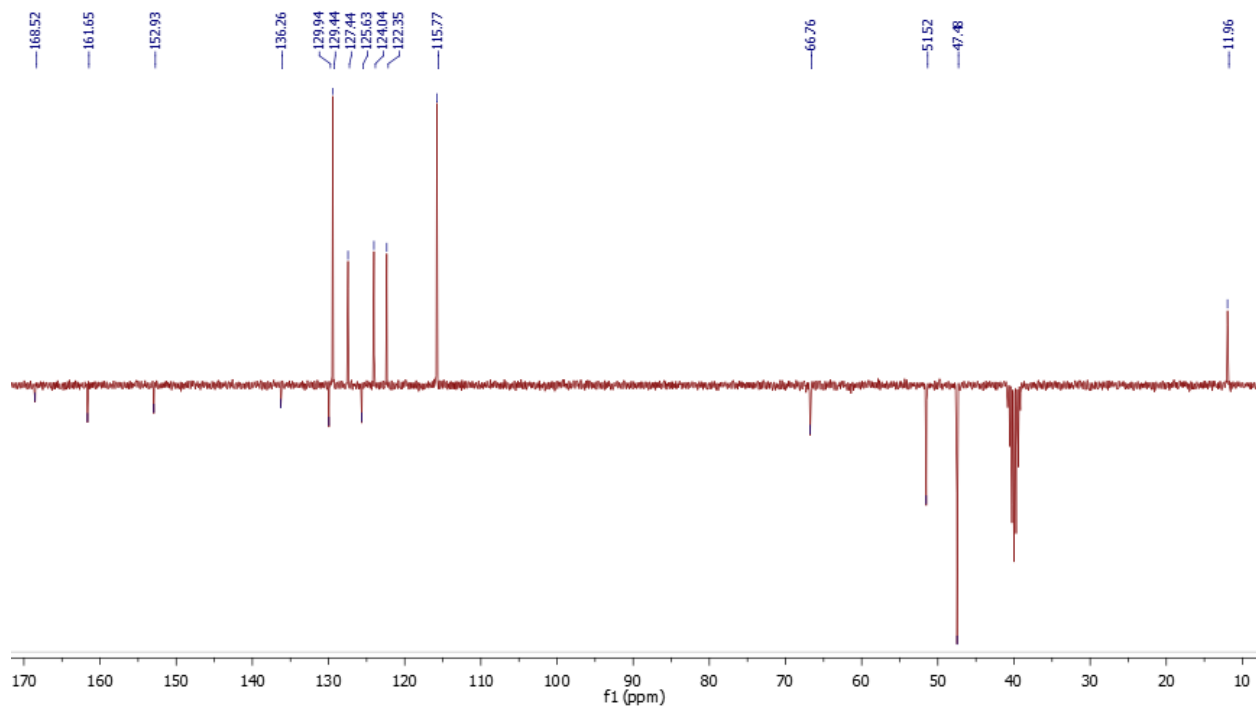
Slika 27. ^{13}C -NMR spektar spoja **26**

U ^1H -NMR spektru spoja **27** (Slika 28) pored signala u aromatskom dijelu spektra: δ 8,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H-7), 8,03-7,96 (m, 3H, H-4, H-2'), 7,53 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H, H-5), 7,09 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H, H-3'), prisutni su i signali u alifatskom području čime je potvrđeno uvođenje arilnog supstituenta u *para* položaj: δ 4,14 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, H-5'), 2,88 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, H-6'), 2,63 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H, H-7), 1,01 (dd, $J = 9,0, 5,3$ Hz, 6H, H-8).



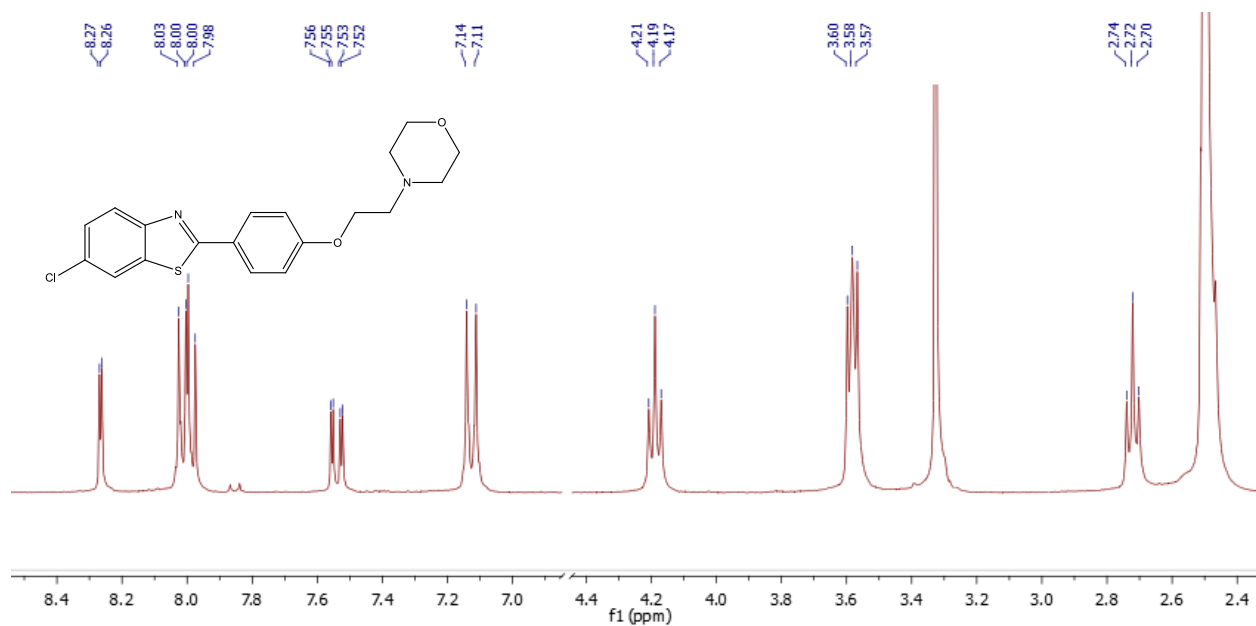
Slika 28. ¹H-NMR spektar spoja **27**

¹³C-NMR spektar spoja **27** (Slika 28) sadrži signale: δ 168,52 (C-2), 161,65 (C-4'), 152,93 (C-4a), 136,26 (C-7a), 129,94 (C-1'), 129,44 (C-2'), 127,44 (C-5), 125,63 (C-6), 124,04 (C-4), 122,35 (C-7), 115,77 (C-3'), 66,76 (C-5'), 51,52 (C-6'), 47,48 (C-7') i 11,96 (C-8').



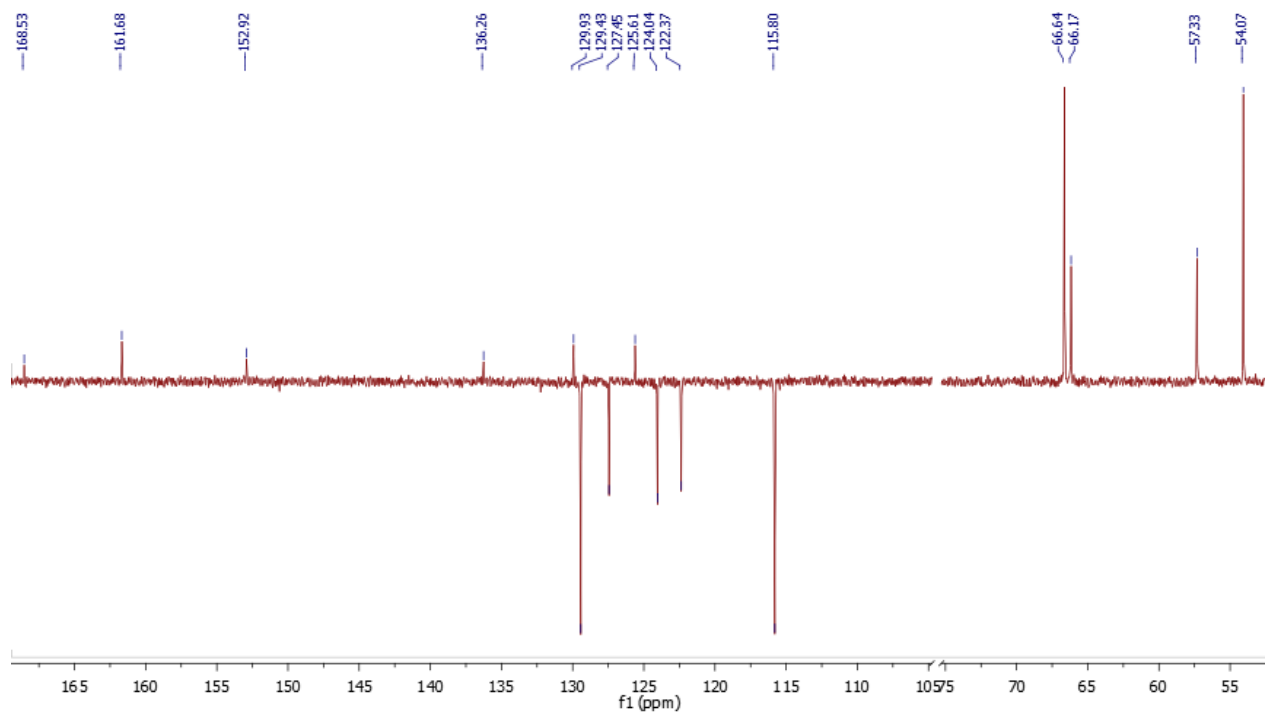
Slika 29. ^{13}C -NMR spektar spoja **27**

Usporedbom ^1H -NMR spektra spoja **28** (slika 30) sa spektrom spoja **25** (Slika 24) može se uočiti da u spektru spoja **28** izostaje signal za proton H-6 zbog supstitucije atoma ugljika C-6 klorom. Tako su u ^1H -NMR spektru spoja **28** prisutni signali: δ 8,27 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,00 (m, $J = 8,7$, 6,5 Hz, 3H), 7,54 (dd, $J = 8,7$, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,19 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,58 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H) i 2,47 (t, 4H, preklopljen s DMSO).



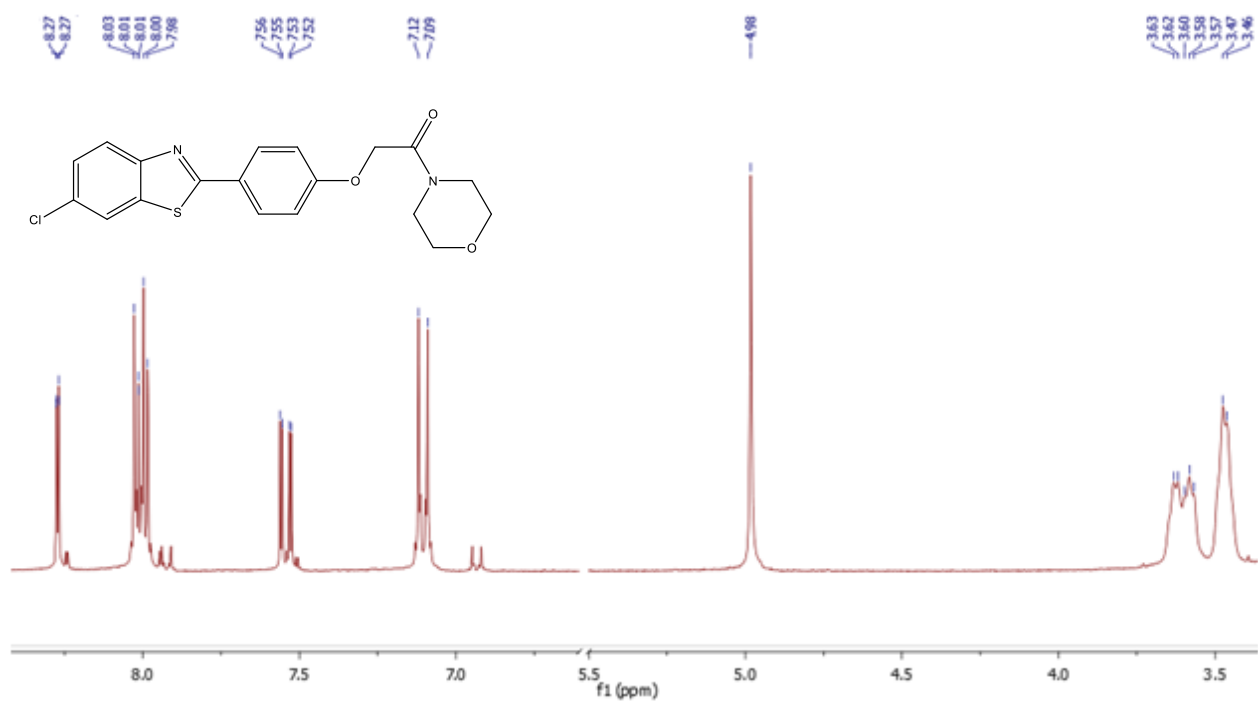
Slika 30. ¹H-NMR spektar spoja **28**

¹³C-NMR spektar spoja **28** (Slika 31) sadrži signale: δ 168,53 (C-2), 161,68 (C-4), 152,92 (C-4a), 136,26 (C-7a), 129,93 (C-1), 129,43 (C-2), 127,45 (C-5), 125,61 (C-6), 124,04 (C-4), 122,37 (C-7), 115,80 (C-3), 66,64 (C-8), 66,17 (C-5), 57,33 (C-6) i 54,07 (C-7).



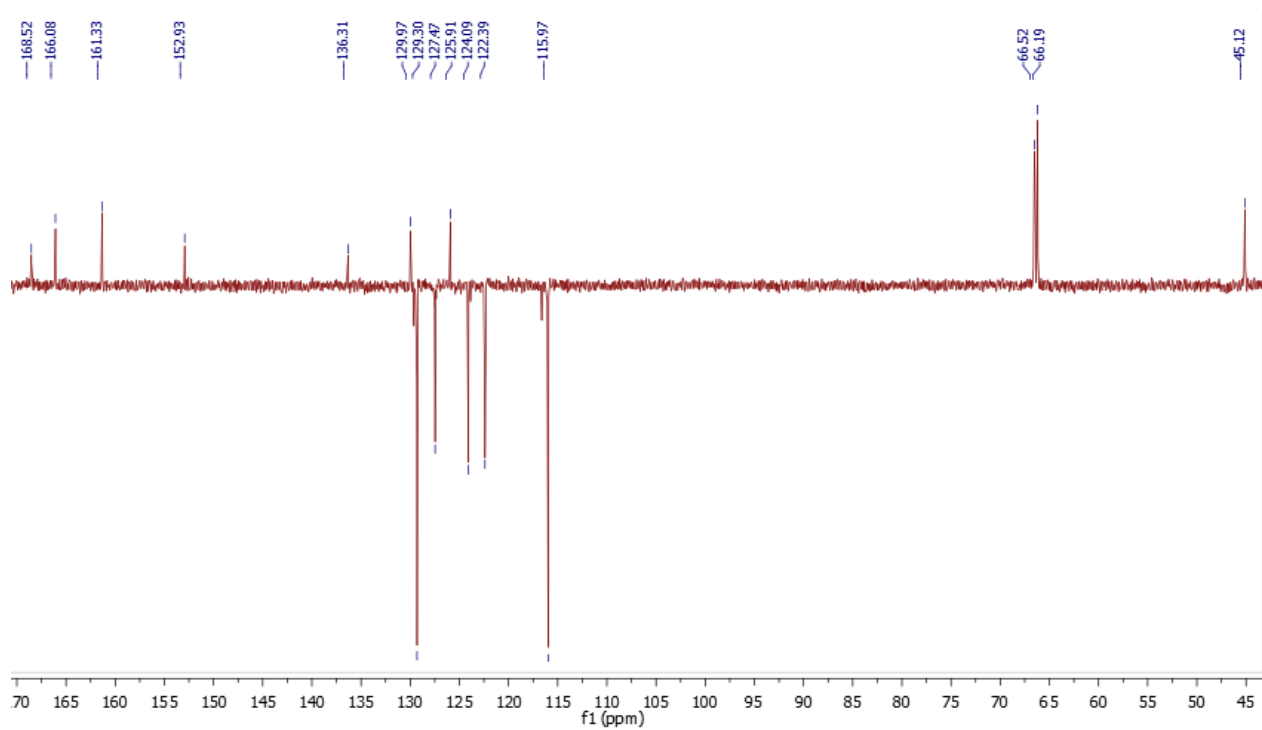
Slika 31. ^{13}C -NMR spektar spoja **28**

^1H -NMR spektar spoja **29** (Slika 32) pokazuje sljedeće signale: δ 8,27 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, H-7), 8,04-7,98 (m, 3H, H-4, H-2'), 7,54 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H, H-5), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3), 4,98 (s, 2H, H-5') i 3,65-3,42 (m, 8H, H-7, H-8).



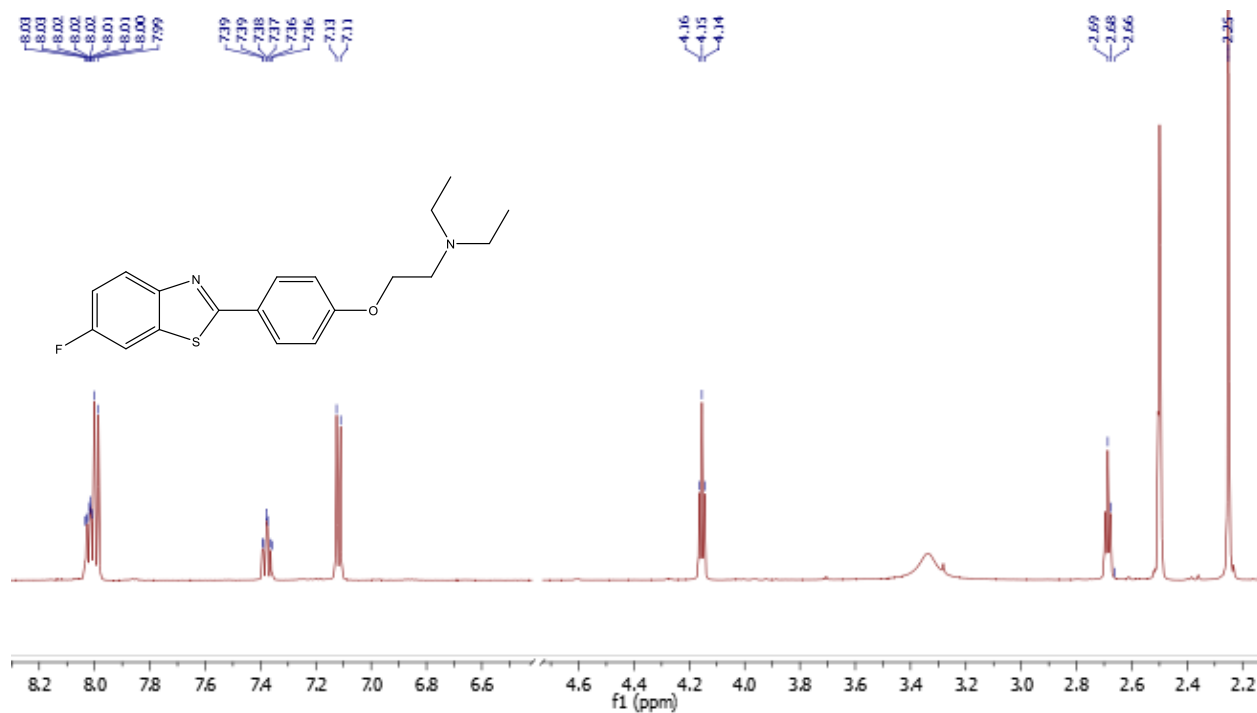
Slika 32. ¹H-NMR spektar spoja **29**

U ¹³C-NMR spektru spoja **29** (Slika 33) prisutni su signali: δ 168,52 (C-2), 166,08 (C-6'), 161,33 (C-4), 152,93 (C-4a), 136,31 (C-7a), 129,97 (C-1), 129,30 (C-2), 127,47 (C-5), 125,91 (C-6), 124,09 (C-4), 122,39 (C-7), 115,97 (C-3), 66,52 (C-8), 66,19 (C-5) i 45,12 (C-7).



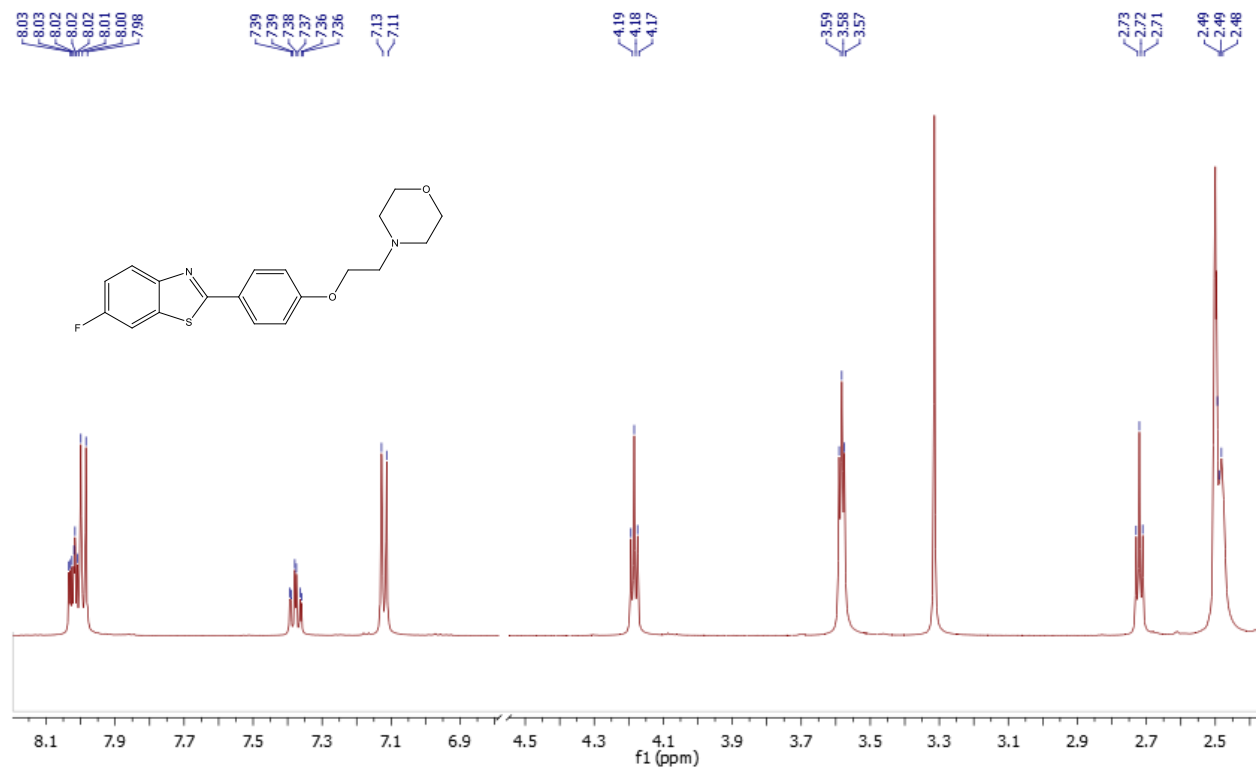
Slika 33. ^{13}C -NMR spektar spoja **29**

Budući da su u ^1H -NMR spektru spoja **30** (Slika 34) u usporedbi sa spektrom početnog spoja **23** prisutni dodatni signali za alifatske protone: triplet inteziteta 2H na 4,35 ppm za H-5 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H) i triplet inteziteta 2H na 2,68 ppm za H-6 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H) potvrđeno je uvođenje *N,N*-dietiletanaminskog supstituenta.



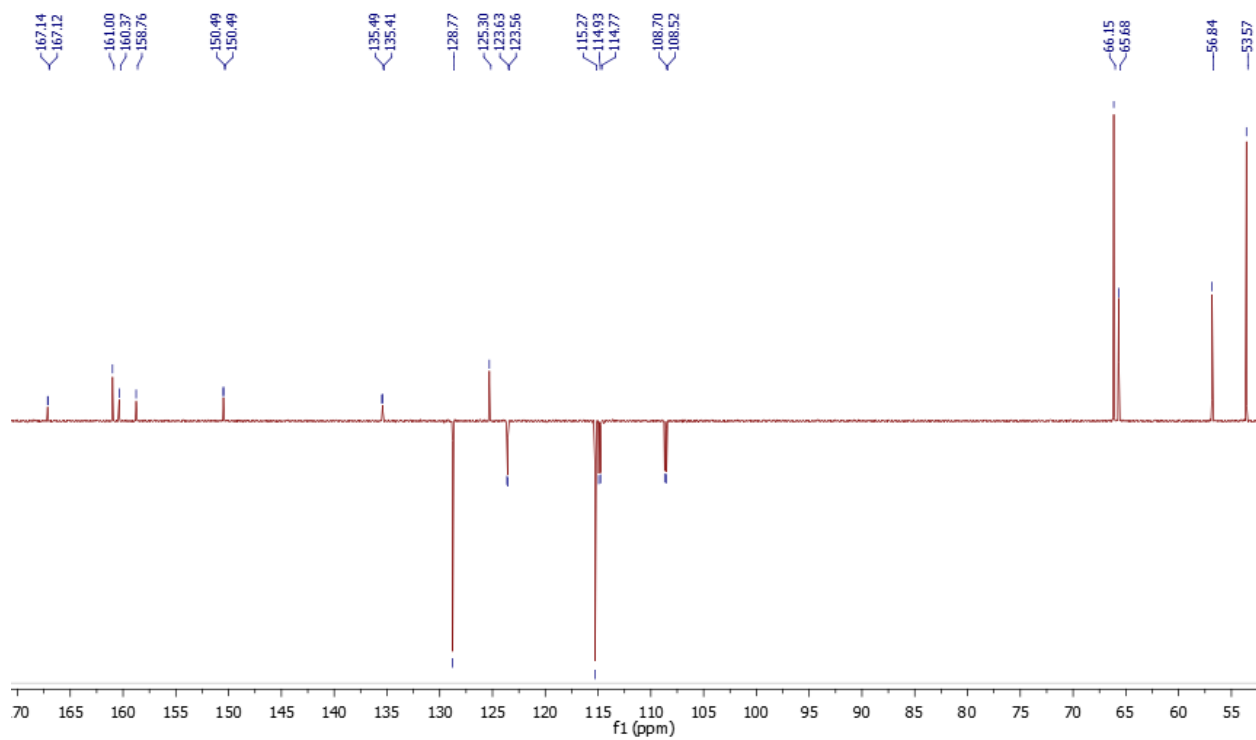
Slika 34. ¹H-NMR spektar spoja **30**

¹H-NMR spektar spoja **31** (Slika 35) sadrži signale: δ 8,04-8,01 (m, 2H, H-5, H-4), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-2), 7,38 (td, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H, H-7), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3), 4,18 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-5), 3,58 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-8), 2,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, H-6) i 2,49 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-7).



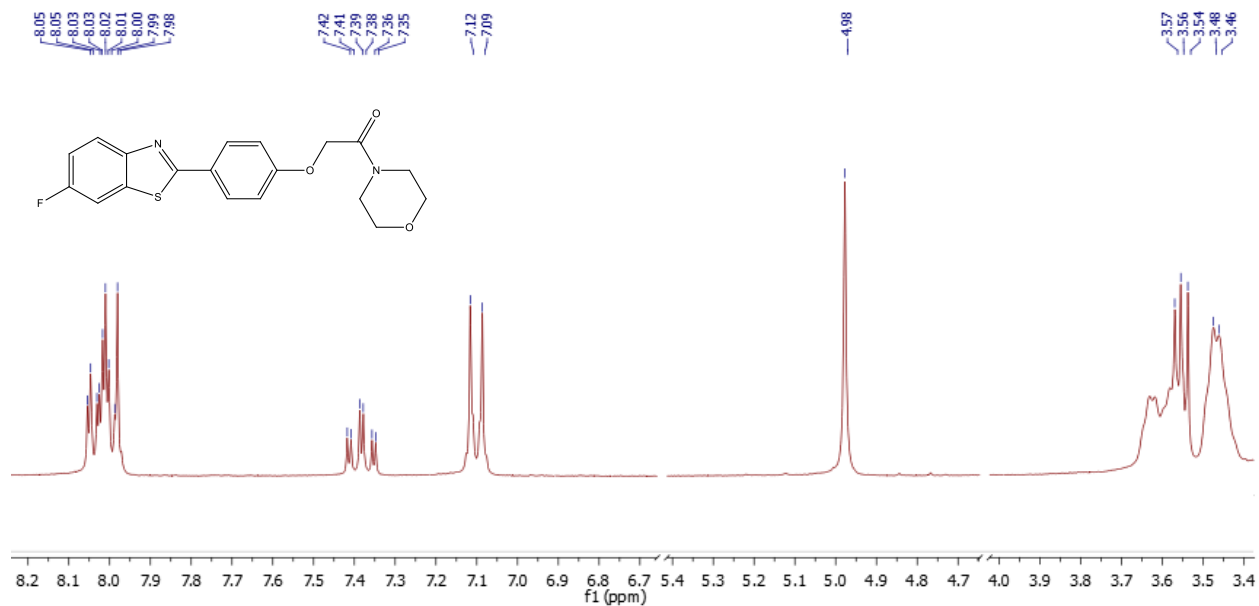
Slika 35. ^1H -NMR spektar spoja **31**

^{13}C -NMR spektar spoja **31** (Slika 36) sadrži signale: δ 167,13 (d, $J = 3,3$ Hz, C-4a), 161,00 (C-4), 159,56 (d, $J = 242,5$ Hz, C-6), 150,49 (d, $J = 0,8$ Hz, C-2), 135,45 (d, $J = 11,9$ Hz, C-7a), 128,77 (C-2), 125,30 (C-1), 123,60 (d, $J = 9,5$ Hz, C-4), 115,27 (C-3), 114,85 (d, $J = 24,7$ Hz, C-5), 108,61 (d, $J = 27,3$ Hz, C-7), 66,15 (C-8), 65,68 (C-5), 56,84 (C-6) i 53,57 (C-7).



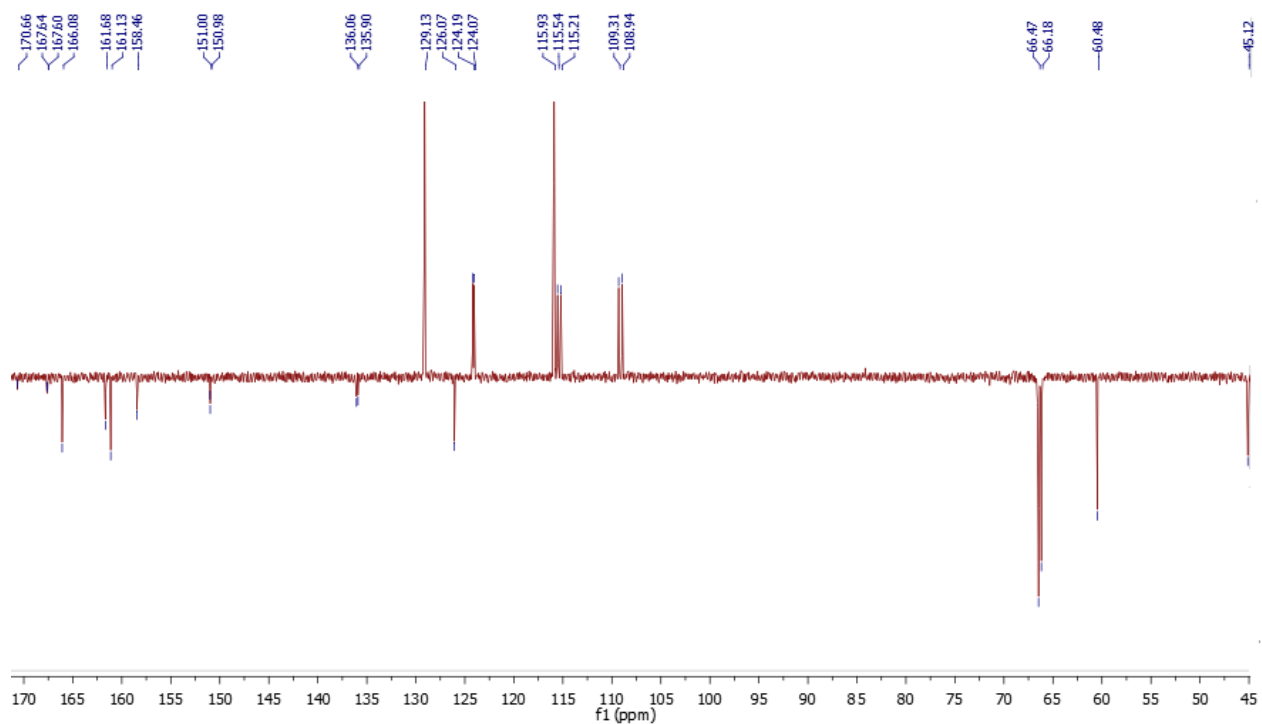
Slika 36. ^{13}C -NMR spektar spoja **31**

U ^1H -NMR spektru spoja **32** (Slika 37) prisutni su signali: multiplet inteziteta 4H na 8,06-7,97 ppm za H-4, H-5 i H-2' (m, 4H, H-4, H-5, H-2), triplet dubleta inteziteta 1H na 7,38 ppm za H-7 (td, $J = 9,1, 2,7$ Hz, 1H, H-7), dublet inteziteta 2H na 7,10 ppm za H-3' (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-3), singlet inteziteta 2H na 4,98 ppm za H-5 (s, 2H, H-5) i multiplet inteziteta 8H na 3,57-3,41 za H-7 i H-8' (m, 8H).



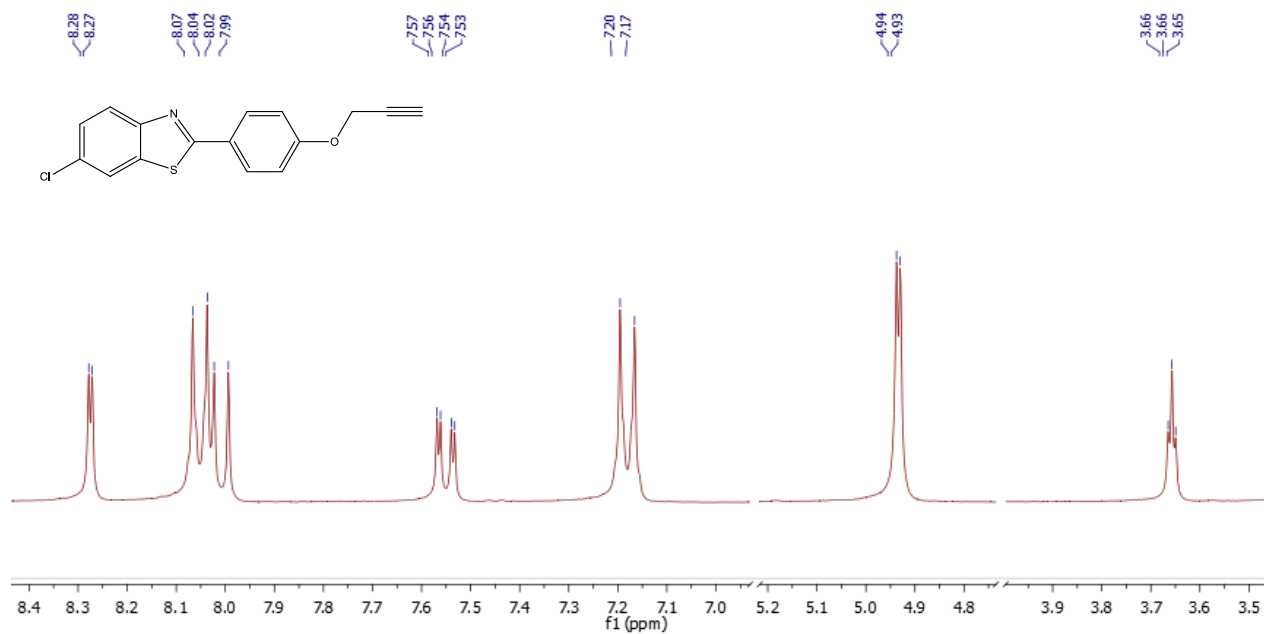
Slika 37. ¹H-NMR spektar spoja **32**

¹³C-NMR spektar spoja **32** (Slika 38) sadrži sljedeće signale: δ 170,65 (C-6'), 167,62 (C-2), 166,08 (C-4'), 161,13 (C-1'), 160,07 (d, $J = 241,1$ Hz, C-6), 150,98 (d, $J = 1,2$ Hz, C-4a), 135,96 (d, $J = 12$ Hz, C-7a), 129,13 (C-2'), 124,13 (d, $J = 9,6$ Hz, C-4), 115,93 (C-3'), 115,37 (d, $J = 24,8$ Hz, C-5), 109,12 (d, $J = 27,3$ Hz C-7), 66,47 (C-6'), 60,48 (C-5') i 45,12 (C-7').



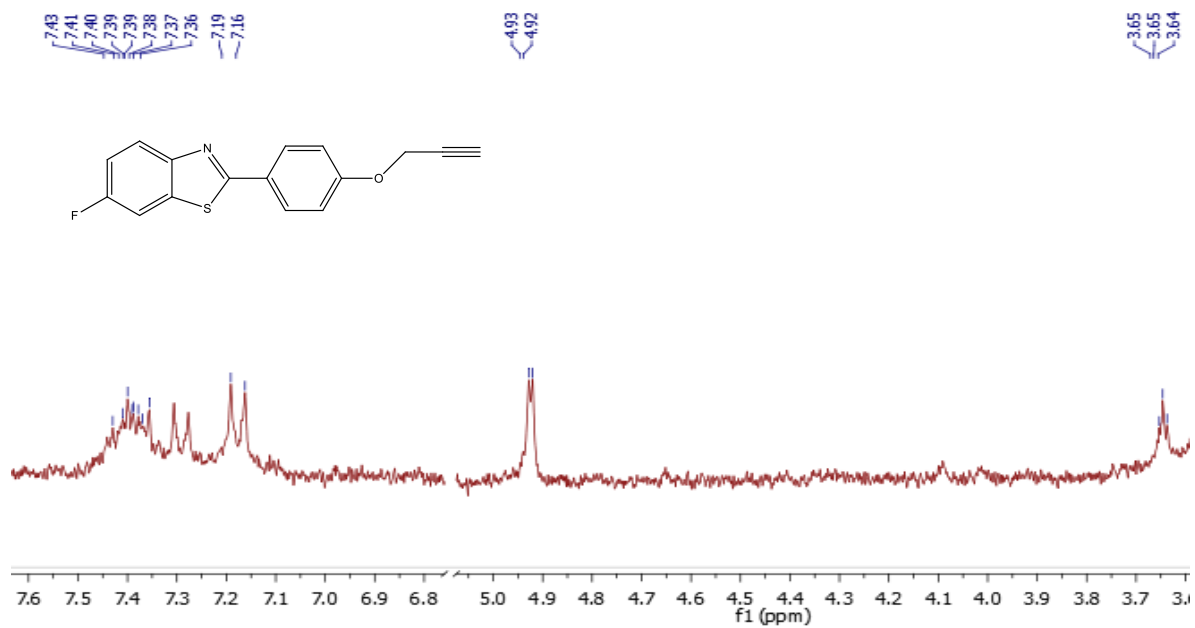
Slika 38. ^{13}C -NMR spektar spoja **32**

Usporedbom ^1H -NMR spektara spojeva **22** i **23** (Slike 21 i 22) sa spektrima spojeva **34** i **35** (Slike 39 i 40) vidljivo je da su reakcijom *O*-alkiliranja nastali propargilirani derivati benzotiazola (**34** i **35**) jer u njihovim spektrima izostaje signal za hidroksilni proton, a pored signala za protone benzotiazolnog prstena u aromatskom dijelu spektra prisutni su i signali za propargilni supstituent. U ^1H -NMR spektru spoja **34** (Slika 39) prisutni su sljedeći signali: δ 8,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H-7), 8,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-2'), 8,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-4), 7,54 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H, H-5), 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3'), 4,92 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H, H-5') i 3,65 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H, H-7').



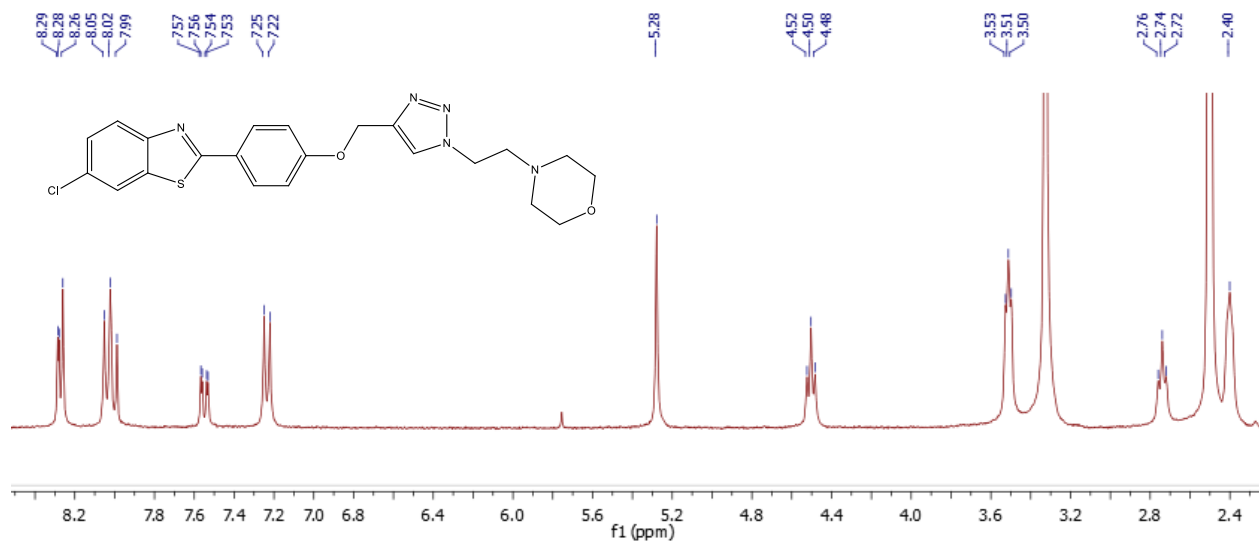
Slika 39. ¹H-NMR spektar spoja **34**

¹H-NMR spektar spoja **35** (Slika 40) pokazuje sljedeće signale: δ 7,43-7,35 (m, 3H, H-4, H-5, H-7), 7,29 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-2'), 7,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H-3'), 4,92 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H, H-5'), 3,65 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-7').



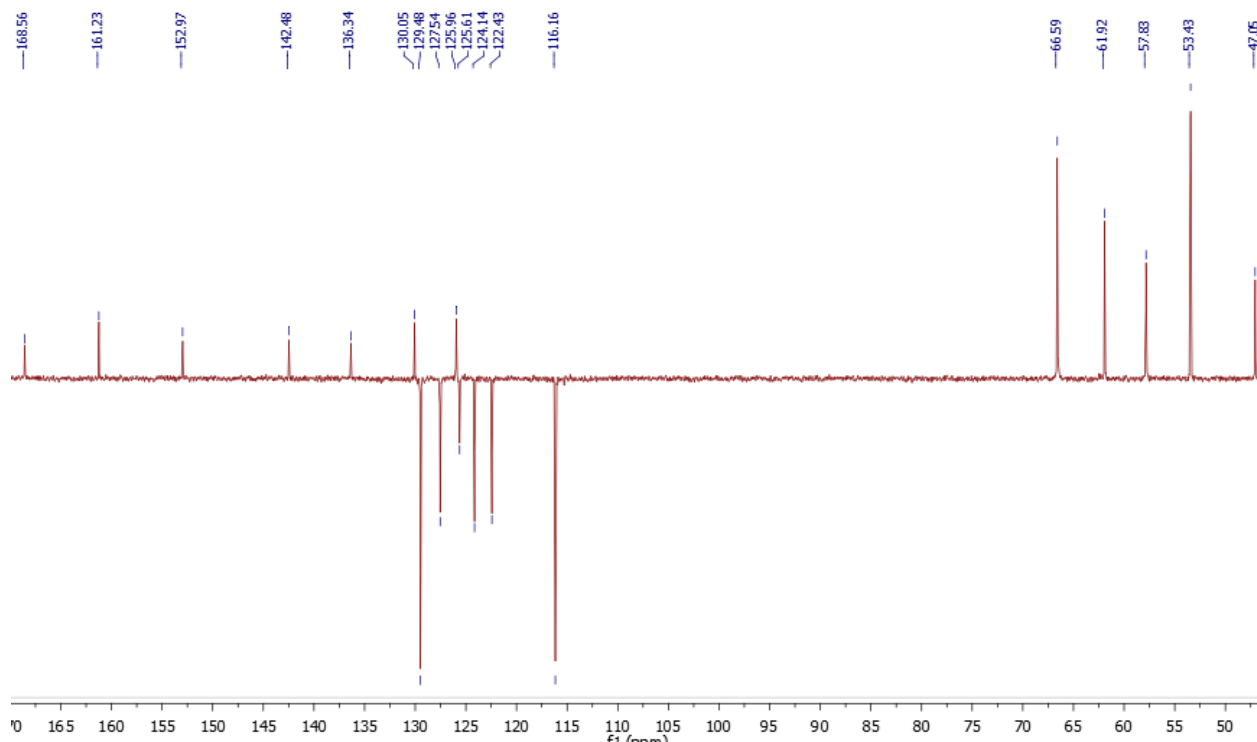
Slika 40. ¹H-NMR spektar spoja **35**

Uvođenje 1,2,3-triazolnog prstena u položaj C-6 benzotiazolnog prstena reakcijom propargiliranih derivata s 4-(2-azidoetil)morfolinom razvidno je iz prisustva dodatnog signala (C-7') za proton triazolnog prstena u ¹H-NMR spektrima, čime je potvrđeno da su sintetizirani triazolni derivati benzotiazola **37** i **38**. Tako ¹H NMR spektar spoja **37** (Slika 41) pokazuje sljedeće signale: dublet inteziteta 1H na 8,28 ppm za H-7 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-7), singlet inteziteta 1H na 8,26 ppm (s, 1H, H-10'), multiplet inteziteta 3H na 8,07-7,98 ppm za H-2' i H-4 (m, 3H, H-2', H-4), dublet dubleta inteziteta 1H na 7,55 ppm za H-5 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), dublet inteziteta 2H na 7,23 ppm za H-3' (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3'), singlet inteziteta 1H na 5,28 ppm za H-5' (s, 2H, H-5'), triplet inteziteta 2H na 4,50 ppm za H-11' (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H-11'), triplet inteziteta 4H na 3,51 ppm za H-14' (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-14'), triplet inteziteta 2H na 2,74 ppm za H-12' (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, H-12'), triplet inteziteta 4H na 2,40 ppm za H-13' (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-13').



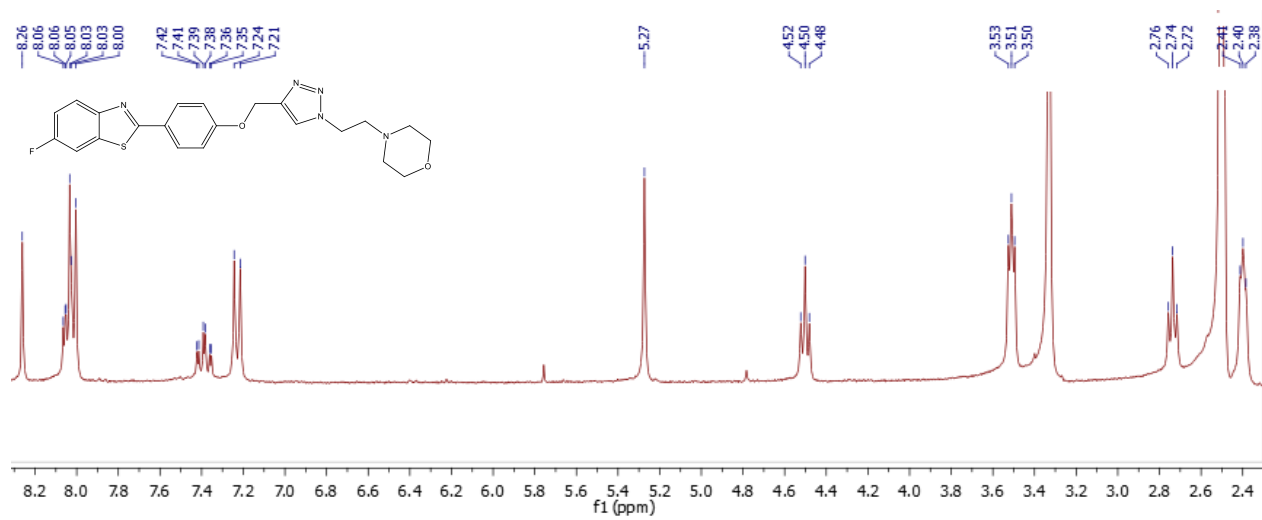
Slika 42. ¹H-NMR spektar spoja **37**

¹³C-NMR spektar spoja 37 (Slika 43) sadrži sljedeće signale: δ 168,56 (C-2), 161,23 (C-4), 152,97 (C-4a), 142,48 (C-6'), 136,34 (C-7a), 130,05 (C-1'), 129,48 (C-6), 125,96 (C-10), 125,61 (C-2'), 124,14 (C-5), 122,43 (C-4), 116,16 (C-7), 66,59 (C-14'), 61,92 (C-5'), 57,83 (C-12'), 53,43 (H-13') i 47,05 (C-11').



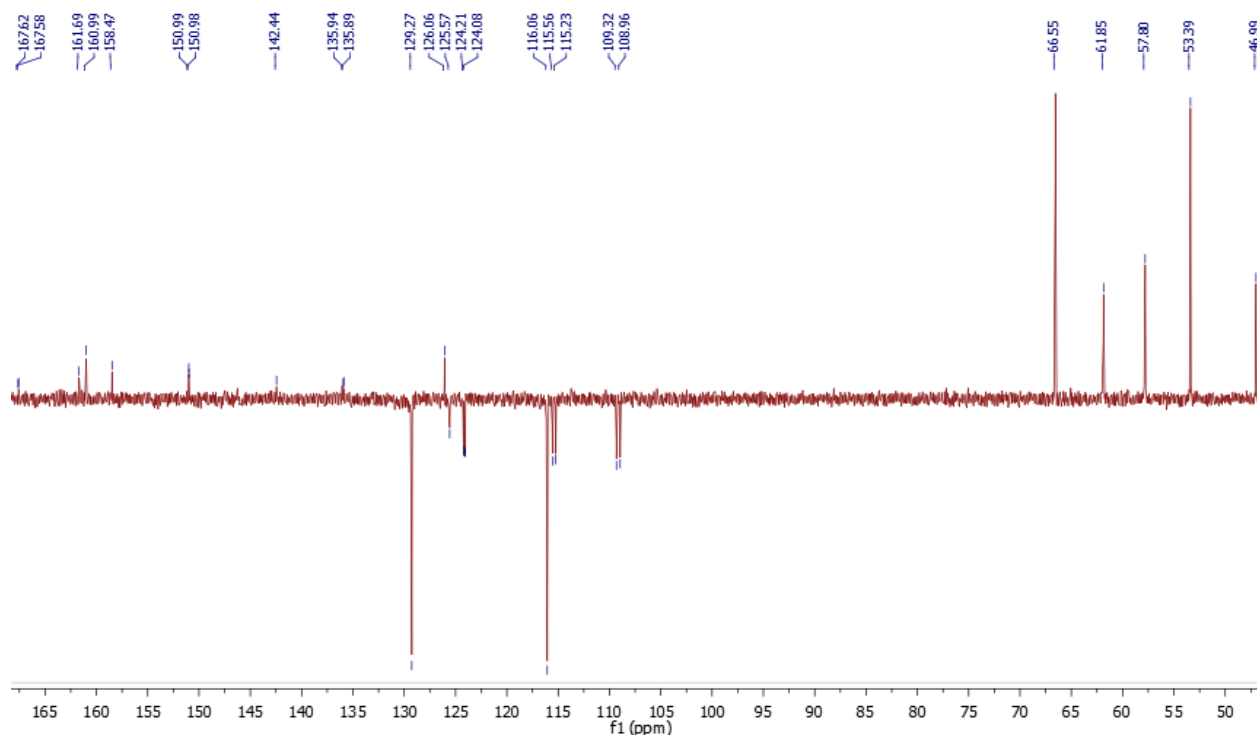
Slika 43. ^{13}C -NMR spektar spoja **37**

U ^1H NMR spektru spoja **38** (Slika 44) prisutni su sljedeći signali: δ 8,26 (s, 1H, H-10'), 8,07-7,99 (m, 4H, H-4, H-5, H-2'), 7,39 (m, 1H, H-7), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-3'), 5,27 (s, 2H, H-5'), 4,50 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H-11'), 3,51 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-14'), 2,74 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, H-12') i 2,40 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H, H-13').



Slika 44. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **38**

$^{13}\text{C-NMR}$ spektar spoja **38** (Slika 45) sadrži signale: δ 167,60 (d, $J = 3,3$ Hz, C-2), 160,99 (C-4'), 160,08 (d, $J = 241,5$, C-6), 150,98 (d, $J = 1,1$ Hz, C-4a), 142,44 (C-6'), 135,92 (d, $J = 3,7$ Hz, C-7a), 129,27 (C-2'), 126,06 (C-1'), 125,60 (C-10'), 124,14 (d, $J = 9,4$ Hz, C-4), 116,06 (C-3'), 115,39 (d, $J = 24,8$ Hz, C-5), 109,14 (d, $J = 27,3$ Hz, C-7), 66,55 (C-14'), 61,85 (C-5'), 57,80 (C-11'), 53,39 (C-13') i 46,99 (C-12').

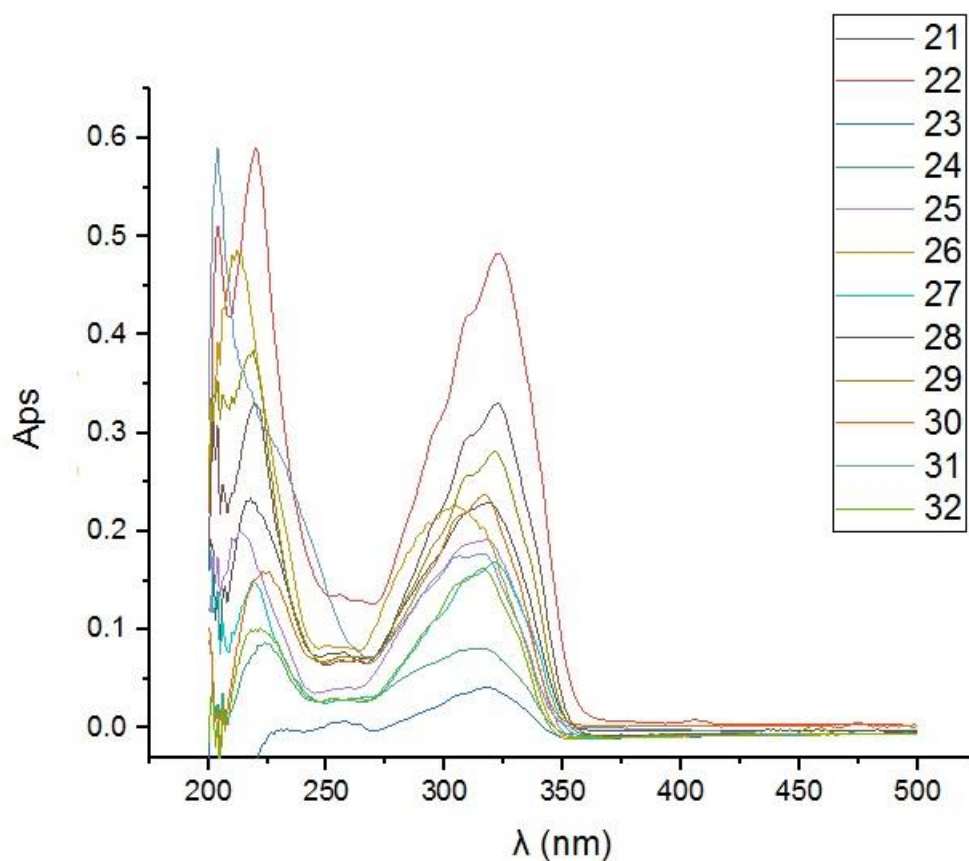


Slika 45. ^{13}C -NMR spektar spoja **38**

4.3. Analiza UV/VIS spektara

Novopripravljeni benzotiazolni derivati okarakterizirani su UV/VIS spektrofotometrijom te su im određeni maksimumi apsorbancije, valne duljine (λ) i molarni ekstinkcijski koeficijenti (ϵ) (Tablica 1). UV/VIS spektri svih ispitivanih spojeva (Slika 46) snimljeni su pri koncentraciji $2,0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ u metanolu.

Benzotiazolni derivati **21** i **22** supstituirani *p*-hidroksifenilom u položaju 2, pokazuju dva apsorpcijska maksimuma u području valnih duljina od 217 do 323 nm. Spoj **22**, supstituiran u položaju 6 atomom klora pokazuje hiperkromni efekt, što se može objasniti prisutnošću dva aoksokroma (Cl, OH), dok njegov strukturni analog **23** supstituiran fluorom pokazuje hipokromni efekt. Ciljani benzotiazolni derivati **27-32** pokazuju po dva apsorpcijska maksimuma u području valnih duljina od 204 do 324 nm. Spojevi **24** i **26**, koji nisu supstituirani u položaju 6, pokazuju hipokromni odnosno hipsokromni efekt.



Slika 1. UV/VIS spektri derivata benzotiazola

Tablica 1. UV/VIS podatci za spojeve **21-32**

Spoj	λ (nm)	Abs	ϵ (M⁻¹ cm⁻¹)
21	217	0,2334	6745,66474
	318	0,22903	6619,364162
22	220	0,5903	13988,15166
	323	0,48299	11445,26066
23	318	0,04111	622,8787879
24	224	0,08676	1894,323144
	313	0,08043	1756,113537
25	213	0,19954	6196,89441
	318	0,19124	5939,130435
26	212	0,48669	15699,67742
	304	0,22798	7354,193548
27	219	0,1498	3343,75
	321	0,16796	3749,107143
28	220	0,33082	10882,23684
	324	0,32541	10704,27632
29	219	0,38494	13554,22535
	321	0,28075	9885,56338
30	223	0,15897	4227,925532
	317	0,23754	6317,553191
31	204	0,59113	19317,97386
	315	0,17734	5795,424837
32	222	0,10156	2901,714286
	317	0,16214	4632,571429

4.4. *In silico* analiza novopripremljenih spojeva

Vjerojatne biološke mete i farmakološka djelovanja (Tablice 2-5) pretpostavljene su web-servisom PASS (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php> [05.06.2019.]) koji se temelji na identifikaciji substrukturnih značajki tipičnih za molekule koje pokazuju biološku aktivnost. Spektar bioloških djelovanja pripremljenih spojeva predviđen PASS-om prikazan je kao aktivnost s vjerojatnošću „da su aktivni“ (P_a) i „da su neaktivni“ (P_i). Najvjerojatnija predviđena aktivnost treba imati što veću vrijednost P_a i što manju vrijednost P_i .

2-(4-(benzotiazol-2-il)fenoksi)-*N,N*-dietiletan-1-amin (**24**) pokazao je najveću vjerojatnost aktivnosti na neku biološku metu, ali i najveću vjerojatnost farmakološke aktivnosti (Tablica 2). Pokazao je vjerojatnost aktivnosti na biološku metu kao CYP2C12 supstrat s vrijednostima $P_a=0,866$ i $P_i=0,020$, dok se pokazao farmakološki aktivan kao antiseboreično sredstvo s vrijednostima $P_a=0,833$ i $P_i=0,013$).

Od sintetiziranih triazolnih derivata benzotiazola najveću vjerojatnost farmakološke aktivnosti pokazao je spoj **36** kao agens za liječenje neurodegenerativnih bolesti ($P_a=0,608$; $P_i=0,015$), a najveću aktivnost na neku biološku metu pokazao je spoj **37** kao pojačivač HMGCS2 ekspresije sa vrijednostima $P_a=0,522$ i $P_i=0,026$ (Tablica 5).

Tablica 2. Najvjerojatnije biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzotiazola
24-26

Aktivnost spoja 24	Pa_24	Pi_24	Aktivnost spoja 25	Pa_25	Pi_25	Aktivnost spoja 26	Pa_26	Pi_26
Farmakološko djelovanje			Farmakološko djelovanje			Farmakološko djelovanje		
Antiseboroično	0,833	0,013	Vazoprotektor	0,785	0,005	Antiishemik, cerebralni	0,611	0,050
Spazmolitsko, kao Papaverin	0,769	0,004	Antisekretorno	0,702	0,010	Spazmolitsko, kao Papaverin	0,526	0,010
Antisekretorno	0,795	0,004	Spazmolitsko, kao Papaverin	0,591	0,007	Vazoprotektor	0,509	0,037
Spazmolitsko, mokraćni sustav	0,718	0,009	Vazodilatator, koronarni	0,587	0,016	Vazodilatator, koronarni	0,440	0,040
Vazodilatator, koronarni	0,675	0,009	Antineurotsko	0,626	0,063	Antineoplastik	0,418	0,020
Spazmolitsko	0,554	0,019	Liječenje fobija	0,631	0,108	Antisekretorno	0,411	0,054
Antikonvulzivno	0,534	0,029	Antiishemik, cerebralni	0,562	0,075	Antidijabetičko	0,400	0,044
Liječenje akutnih neuroloških poremećaja	0,539	0,061	Antiosteoporotsko	0,479	0,016	Liječenje multiple skleroze	0,383	0,028
Citoprotektivno	0,511	0,060	Liječenje bolesti kostiju	0,439	0,021	Antikonvulzivno	0,414	0,059
Neplodnost kod žena	0,458	0,010	Liječenje akutnih neuroloških poremećaja	0,465	0,102	Liječenje neurodegenerativnih bolesti	0,410	0,064
Biološke mete			Biološke mete			Biološke mete		
CYP2C12 supstrat	0,866	0,020	Agonist receptora anafilatokina	0,719	0,021	Inhibitor faktora transkripcije STAT	0,812	0,003
Inhibitor superoksid dismutaze	0,839	0,005	Inhibitor glikozilfosfatidilinozitol-fosfolipaze D	0,668	0,044	Inhibitor faktora transkripcije STAT3	0,786	0,003
Inhibitor glikozilfosfatidilinozitol fosfolipaze D	0,819	0,010	Inhibitor faktora transkripcije STAT	0,604	0,006	Antagonist receptora anafilatoksina	0,684	0,026
Inhibitor aldehid oksidaze	0,809	0,009	Inhibitor inzulina	0,608	0,023	Inhibitor faktora transkripcije	0,570	0,007
Inhibitor glukonat-2-dehidrogenaze (acceptor)	0,808	0,014	Inhibitor faktora transkripcije STAT3	0,569	0,010	Inhibitor inzulina	0,574	0,030
Regulator metabolizma nukleotida	0,738	0,009	Inhibitor aldehid-oksizidaze	0,510	0,048	Inhibitor glikozilfosfatidilinozitol-fosfolipaze D	0,557	0,079
Inhibitor taurin dehidrogenaze	0,702	0,031	Stimulant oslobađanja histamina	0,485	0,036	Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,486	0,032
Inhibitor kolin-fosfatidiltransferaze	0,641	0,008	Regulator metabolizma nukleotida	0,461	0,042	Inhibitor gastrina	0,510	0,062
Flavin koji sadrži monooksigenazu	0,620	0,005	Inhibitor gastrina	0,491	0,073	Antagonist oreksin receptora 1	0,433	0,005
Inhibitor lakaze	0,621	0,011	Agonist interleukina	0,421	0,005	Inhibitor fokalne adhezijske kinaze 2	0,431	0,020

Tablica 3. Najvjerojatnije biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzotiazola koji u položaju 6 sadrže atom klora (27-29)

Aktivnost spoja 27	Pa_27	Pi_27	Aktivnost spoja 28	Pa_28	Pi_28	Aktivnost spoja 29	Pa_29	Pi_29
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Antiseboroično	0,819	0,016	Vazoprotektor	0,747	0,008	Liječenje fobija	0,640	0,104
Antisekretorno	0,768	0,005	Liječenje fobija	0,763	0,048	Antiishemik, cerebralni	0,583	0,064
Spazmolitsko, kao Papaverin	0,654	0,005	Antisekretorno	0,656	0,013	Antikonvulzivno	0,477	0,041
Spazmolitsko, mokraćni sustav	0,637	0,018	Antineurotično	0,637	0,059	Vazoprotektor	0,464	0,051
Vazodilatator, koronarni	0,616	0,013	Vazodilatator, koronarni	0,510	0,024	Antidijabetsko	0,420	0,038
Antikonvulzivno	0,595	0,020	Antiishemik, cerebralni	0,525	0,092	Spazmolitsko, kao Papaverin	0,402	0,025
Spazmolitsko	0,507	0,027	Spazmolitsko, kao Papaverin	0,448	0,017	Antineoplastik	0,399	0,024
Liječenje akutnih neuroloških poremećaja	0,501	0,082	Antikonvulzivno	0,451	0,047	Liječenje akutnih neuroloških poremećaja	0,455	0,108
Antivertigo	0,424	0,009	Antiosteoporotsko	0,402	0,023	Vazodilatator, koronarni	0,387	0,062
Kardiotonično	0,427	0,030	Liječenje bolesti kostiju	0,363	0,031	Liječenje multiple skleroze	0,340	0,039
<i>Biološke mete</i>			<i>Biološke mete</i>			<i>Biološke mete</i>		
Inhibitor glikozilfosfatidilinozitol fosfolipaze D	0,831	0,008	Inhibitor glikozilfosfatidilinozitol fosfolipaze D	0,690	0,038	Inhibitor faktora transkripcije STAT	0,746	0,004
Inhibitor glukonat-2-dehidrogenaze (acceptor)	0,817	0,013	Agonist receptora anafilatokina	0,665	0,029	Inhibitor faktora transkripcije STAT3	0,728	0,004
Inhibitor aldehidne oksidaze	0,751	0,013	Inhibitor faktora transkripcije STAT	0,545	0,013	Agonist receptora anafilatokina	0,628	0,035
Inhibitor taurin dehidrogenaze	0,704	0,030	Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,524	0,026	Inhibitor glikozilfosfatidilinozitol fosfolipaze D	0,584	0,070
Inhibitor superoksid dismutaze	0,682	0,014	Inhibitor faktora transkripcije STAT3	0,510	0,016	Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,510	0,016
Regulator metabolizma nukleotida	0,653	0,014	Inhibitor inzulina	0,480	0,057	Inhibitor faktora transkripcije	0,428	0,020
CYP2C8 inhibitor	0,618	0,016	Stimulant oslobađanja histamina	0,444	0,057	Antagonist oreksin receptora 1	0,397	0,005
CYP2C12 supstrat	0,644	0,067	Agonist interleukina	0,375	0,004	Inhibitor inzulina	0,443	0,070
Inhibitor kolin-fosfatidiltransferaze	0,570	0,015	CYP2C19 inhibitor	0,371	0,028	Inhibitor fokalne adhezijske kinaze 2	0,366	0,040
Neuropeptid Y2 agonist	0,562	0,008	Inhibitor aldehidne oksidaze	0,401	0,066	Stimulans unosa 5-hidroksitriptamina	0,409	0,104

Tablica 4. Najvjerojatnije biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzotiazola koji u položaju 6 sadrže atom fluora (30-32)

Aktivnost spoja 30	Pa_30	Pi_30	Aktivnost spoja 31	Pa_31	Pi_31	Aktivnost spoja 32	Pa_32	Pi_32
Farmakološko djelovanje			Farmakološko djelovanje			Farmakološko djelovanje		
Spazmolitsko, mokraćni sustav	0,622	0,021	Vazoprotektor	0,808	0,005	Vazoprotektor	0,543	0,029
Antisekretorno	0,558	0,022	Antineurotsko	0,755	0,026	Antiishemijsko, cerebralno	0,572	0,070
Vazodilatator, koronarni	0,479	0,029	Antiishemijsko, cerebralno	0,508	0,101	Antineurotsko	0,501	0,110
Vazoprotektor	0,487	0,044	Antiosteoporotsko	0,402	0,023	Antidijabetско	0,409	0,041
Kardiotonično	0,456	0,025	Antisekretorno	0,403	0,057	Analgetsko, ne opioidno	0,415	0,048
Antiseboroično	0,493	0,074	Vazodilatator, koronarno	0,399	0,057	Antineoplastik	0,384	0,028
Neploidnost kod žena	0,423	0,014	Liječenje bolesti kostiju	0,362	0,031	Analgetsko	0,409	0,068
Spazmolitsko, kao Papaverin	0,419	0,022	Liječenje ateroskleroze	0,360	0,050	Antiartritičko	0,390	0,083
Antiaritmičko	0,392	0,016	Antidijabetско	0,359	0,056	Liječenje Alzheimerove bolesti	0,339	0,048
Antikonvulzivno	0,412	0,059	Liječenje poremećaja raspoloženja	0,325	0,052	Liječenje multiple skleroze	0,332	0,042
Biološke mete			Biološke mete			Biološke mete		
Inhibitor glukonat-2-dehidrogenaze (acceptor)	0,742	0,035	Inhibitor faktora transkripcije STAT	0,541	0,013	Inhibitor faktora transkripcije STAT	0,742	0,004
Regulator metabolizma nukleotida	0,627	0,017	Antagonist receptora anafilatoksina	0,513	0,060	Inhibitor faktora transkripcije STAT3	0,652	0,005
CYP2C12 supstrat	0,644	0,067	Antagonist faktora tumorske nekroze	0,422	0,006	Antagonist oreksin receptora 1	0,412	0,005
Inhibitor superoksid dismutaze	0,576	0,026	Antagonist proteina toplinskog šoka 27	0,448	0,034	Antagonist receptora anafilatoksina	0,473	0,073
Inhibitor glikozilfosfatidilnozitol fosfolipaze D	0,607	0,062	Agonist interleukina	0,400	0,005	Inhibitor faktora transkripcije	0,420	0,021
FMO1 supstrat	0,549	0,012	Antagonist faktora alfa tumorske nekroze	0,398	0,005	Blokator kalcijevog kanala N-tipa	0,388	0,008
CYP2C8 inhibitor	0,547	0,041	Inhibitor faktora transkripcije STAT3	0,403	0,032	Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,413	0,049
Inhibitor faktora transkripcije STAT	0,489	0,023	Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,417	0,048	Antagonist faktora tumorske nekroze	0,318	0,008
Receptoragonist aril ugljikovodika	0,455	0,007	Agonist receptora arilnih ugljikovodika	0,341	0,014	Agonist interleukina	0,336	0,011
Inhibitor faktora transkripcije STAT3	0,448	0,025	Antagonist oreksin receptora 1	0,323	0,012	Inhibitor citidin deaminaze	0,323	0,007

Tablica 5. Najvjerojatnije biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzotiazola koji u svojoj strukturi sadrže triazolni prsten (36-38)

Aktivnost spoja 36	Pa_36	Pi_36	Aktivnost spoja 37	Pa_37	Pi_37	Aktivnost spoja 38	Pa_38	Pi_38
Farmakološko djelovanje			Farmakološko djelovanje			Farmakološko djelovanje		
Liječenje neurodegenerativnih bolesti	0,608	0,015	Liječenje ateroskleroze	0,579	0,010	Liječenje ateroskleroze	0,585	0,010
Liječenje ateroskleroze	0,602	0,009	Liječenje neurodegenerativnih bolesti	0,551	0,022	Liječenje neurodegenerativnih bolesti	0,559	0,021
Neplodnost kod žena	0,493	0,007	Protuupalno	0,507	0,055	Neplodnost kod žena	0,464	0,009
Protuupalno	0,509	0,054	Neplodnost kod žena	0,454	0,010	Protuupalno	0,467	0,067
Antialergijsko	0,486	0,031	Antialergijsko	0,473	0,034	Liječenje Alzheimerove bolesti	0,413	0,026
Liječenje Alzheimerove bolesti	0,440	0,020	Liječenje Alzheimerove bolesti	0,395	0,030	Antialergijsko	0,417	0,048
Antituberkulozno	0,400	0,031	Antituberkulozno	0,326	0,058	Antidepresivno	0,326	0,059
Antimikobakterijsko	0,320	0,069	Antikonvulzivno	0,323	0,106	Liječenje poremećaja raspoloženja	0,315	0,053
Antidepresivno	0,306	0,066				Antineurotično	0,370	0,184
Biološke mete			Biološke mete			Biološke mete		
Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,499	0,030	Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,522	0,026	Pojačivač HMGCS2 ekspresije	0,438	0,042
Inhibitor sinteze leukotriena	0,400	0,005	Inhibitor sinteze leukotriena	0,379	0,007	Inhibitor sinteze leukotriena	0,392	0,006
Agonist GABA receptora	0,356	0,009	Agonist GABA receptora	0,385	0,015	Agonist GABA A receptora	0,385	0,006
Inhibitor transglutaminaze 2	0,336	0,003	Inhibitor transglutaminaze 2	0,313	0,003	Agonist GABA receptora	0,387	0,015
Agonist GABA A receptora	0,337	0,009	Agonist interleukina 2	0,370	0,072	Inhibitor transglutaminaze 2	0,333	0,003
Inhibitor faktora transkripcije STAT	0,378	0,051	Stimulans glikogen-sintaze	0,315	0,063	Agonist interleukina 2	0,384	0,063
Interleukin 2 agonist	0,377	0,067	Antagonist receptora anafilatoksina	0,347	0,145	Agonist interleukina	0,305	0,016
Interleukin agonist	0,320	0,014				Stimulant glikogen sintaze	0,315	0,062
Inhibitor faktora transkripcije STAT 3	0,329	0,053				Antagonist proteina toplinskog šoka 27	0,327	0,165

5. ZAKLJUČAK

- Reakcijom nitriranja benzotiazola u smjesi koncentrirane sumporne i dušične kiseline pripremljen je 6-nitrobenzotiazol (**1**) koji je redukcijom s SnCl_2 preveden u 6-aminobenzotiazol (**2**).
- Reakcijom diazotacije 6-aminobenzotiazola (**2**) s NaNO_2 i NaCN priređen je 6-cijanobenzotiazol (**3**).
- 6-klor- (**4**) i 6-fluorbenzotiazol-2-amin (**5**) sintetizirani su reakcijom 4-haloanilina s KSCN i Br_2 koji su reakciji s vodenom otopinom NaOH uz otvaranje benzotiazolnog prstena prevedeni u 2-amino-5-halotiofenole (**6 i 7**).
- Reakcijom 2-aminobenzotiazola s KOH u etilenglikolu pripremljen je uz otvaranje benzotiazolnog prstena 2-aminotiofenol (**8**).
- *O*-supstituirani derivati benzaldehida (**9-12**) sintetizirani su reakcijom 4-hidroksibenzaldehida s odgovarajućim haloalkilirajućim reagensima uz K_2CO_3 kao bazu.
- Reakcijom 4-hidroksibenzaldehida s propargil-bromidom uz K_2CO_3 kao bazu priređen je 4-*O*-propargilbenzaldehyd (**13**) koji je klik reakcijom s trimetilsilil azidom (TMSN_3) preveden u 1,2,3-triazolni derivat benzaldehida (**14**), dok pri istim reakcijskim uvjetima nije izoliran 1-benzil-1,2,3-triazolni derivat benzaldehida (**15**).
- *N*-azidoetilmorfolin (**16**) pripremljen je reakcijom *N*-kloretilmorfolina s natrijevim azidom te potom 1,3-dipolarnom cikloadicijom s 4-*O*-propargilbenzaldehydom (**13**) preveden u 1,2,3-triazolni derivat benzaldehida (**17**).
- Reakcijom 2-amino-5-klorotiofenola (**6**) i odgovarajućih *O*-alkiliranih benzaldehida nisu dobiveni ciljani spojevi **18-20**.
- 2-(4-hidroksifenil)benzotiazolni derivati **21-23** sintetizirani su reakcijom 4-hidroksibenzaldehida s odgovarajućim tiofenolima (**6-8**) koji su zatim *O*-alkiliranjem prevedeni u 2-(4-alkoksifenil) derivate benzotiazola (**24-32**).
- Propargiliranjem 2-(4-hidroksifenil)benzotiazolnih derivata (**21-23**) s propargil-bromidom uz natrijev hidrid kao bazu sintetizirani su *O*-propargilirani derivati benzotiazola (**33-35**).

- Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom kataliziranom bakrom i potpomognutom mikrovalnim zračenjem terminalnih alkina **33-35** i etilmorfolinskog azida (**16**) priređeni su 1,2,3- triazolni derivati benzotiazola **36-38**.
- Strukturna analiza pripremljenih spojeva provedena je ¹H-NMR, ¹³C-NMR te UV/Vis spektroskopijom.
- *In silico* PASS analiza pokazala je da 2-(4-(benzotiazol-2-il)fenoksi)-*N,N*-dietiletan-1-amin (**24**) ima najveću vjerojatnost aktivnosti na biološku metu kao CYP2C12 supstrat (Pa= 0,866 i Pi= 0,020), i farmakološku aktivnost kao antiseboreično sredstvo (Pa= 0,833 i Pi= 0,013). Od triazolnih derivata benzotiazola najveću vjerojatnost farmakološke aktivnosti pokazao je spoj **36** kao agens za liječenje neurodegenerativnih bolesti (Pa= 0,608; Pi= 0,015), a najveću aktivnost na neku biološku metu pokazao je spoj **37** kao pojačivač HMGCS2 ekspresije (Pa= 0,522 i Pi= 0,026).

6. LITERATURA

1. Campbell, I.B., Macdonald, S.J.F., Procopiou, P.A., Medicinal chemistry in drug discovery in big pharma: past, present and future, *Drug Discovery Today*, **23** (2018) 219.
2. Abiodun, O.O., Gbotosho, G.O., Ajaiyeoba, E.O., Brun, R., Oduola, A.M., Antitrypanosomal activity of some medicinal plants from Nigerian ethnomedicine, *Parasitol Res*, **110** (2012) 521.
3. Kumar, K.A., Renuka, N., Pavithra, G., Kumar, G.V., Comprehensive review on coumarins: Molecules of potential chemical and pharmacological interest, *J. Chem. Pharm. Res.*, **7**(2015) 67.
4. Keri, R.S., Patil, M.R., Patil, A., Budagumpi, S., A comprehensive review in current developments of benzothiazole based molecules in medicinal chemistry, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **89** (2015) 207.
5. Biancalana, M., Koidec, S., Molecular mechanism of Thioflavin-T binding to amyloid fibrils, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, **1804** (2010) 1405.
6. Wever, H. D., Varachtert, H., Biodegradation and toxicity of benzothiazoles, *Pergamon*, **31** (1997) 2673.
7. Zajac, M., Hrobarik, P., Magdolen, P., Foltmova, P., Zahradnik, P., Donor–p-acceptor benzothiazole-derived dyes with an extended heteroaryl-containing conjugated system: synthesis, DFT study and antimicrobial activity, *Tetrahedron*, **64** (2008) 10605.
8. Pine, S.H., *Organska kemija, Školska knjiga*, 1994., Zagreb.

9. Thaker, B.T., Patel, B.S., Dhimmar, Y.T., Chothani, N.J., Solanki, D.B., Patel, N., Patel, K.B., Makawana, U., Mesomorphic studies of novel azomesogens having a benzothiazole core: Synthesis and characterization, *Liquid Crystals*, **40** (2013) 273.
10. Koh, T.M., Ha, S.T., Lee, T.L., Lee, S.L., Yeap, G.Y., Lin, H.C., Subramaniam R.T., Synthesis and mesomorphic evaluation of new calamitic liquid crystals containing benzothiazole core, *Chinese Chemical Letters*, **22** (2011) 619.
11. Maliyappa, M.R., Keshavayya, J., Mallikarjuna, N.M., Murali Krishna, P., Shivakumara, N., Sandeep, T., Sailaja, K., Nazrulla, M.A., Synthesis, characterization, pharmacological and computational studies of 4, 5, 6, 7- tetrahydro-1, 3-benzothiazole incorporated azo dyes, *Journal of Molecular Structure*, **1179** (2019) 630.
12. Weng, J.Q., Xu, W.X., Dai, X.Q., Zhang, J.H., Liu, X.H., Alkylation reactions of benzothiazoles with *N,N*-dimethylamides catalyzed by the two-component system under visible light, *Tetrahedron Letters*, **60** (2019) 390.
13. Gupta, A., Rawat, S., Synthesis and Cyclization of Benzothiazole: Review, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, **3** (2010) 13.
14. Bradshaw, T.D., Westwell, A.D., The development of the antitumour bentothiazole prodrug, phortress, as a clinical candidate, *Current Medicinal Chemistry*, **11** (2004) 1009.
15. Gill, R.K., Rawal, R.K., Baeiwal, J., Recent Advances in the Chemistry and Biology of Benzothiazoles, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 348 (2015) 155.
16. Doble, A., The pharmacology and mechanism of action of riluzole, *Neurology*, **47** (1996) 233.

17. Hiller, F., Alderfer, V., Goldman, M., Long-term use of Viozan (sildenafil HCl) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: result of a 1-year study, *Respir. Med.*, **97** (2003) 45.
18. Poewe, W.H., Rascol, O., Quinn, N., Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial, *Lancet Neurology*, **6** (2007) 513.
19. Espinoza-Fonseca, L.M., Trujillo-Ferrara, J.G., Exploring the possible binding sites at the interface of triosephosphate isomerase dimer as a potential target for anti-tripanosomal drug design, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14** (2004) 3151.
20. Rassi Jr., A., Rassi, A., Marin-Neto, J.A., Chagas disease, *Lancet*, **375** (2010) 1388.
21. Matsuda, N.M., Miller, S.M., Evora, P.R.B., The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease, *Clinics*, **64** (2009) 1219.
22. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Triose_phosphate_isomerase_2YPI_wpmp.png
23. Sharma, P.C., Sinhmar, A., Sharma, A., Rajak, H., Pathak, D.P., Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight view, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **28** (2013) 240.
24. Mintas, M., Medicinska kemija protutumorskih lijekova, Medicinska naklada, 2013., Zagreb.
25. Ali, R., Siddiqui, N., Biological aspects of emerging benzothiazoles: A short review, *Journal of Chemistry*, **1** (2013) 1.

26. Venkatesh, P., Pandeya, S.N., Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of some 2-amino benzthiazole derivates, *Chem.Tech.*, **1** (2009) 1354.
27. Soni, B., Ranawat, M.S., Sharma, R., Bhandari, A., Sharma, S., Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivates as potential antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45** (2010) 2938.
28. Such, G. K., Johnston, A. P. R., Liang, K., Caruso, F., Synthesis and functionalization of nanoengineered materials using click chemistry, *Progress in Polymer Science*, **37** (2012) 985.
29. Sapkale et al., *Int J Pharm Pharm Sci*, 2014, **6**, 99.
30. D. Saftić et al., 1,3-Dipolarna cikloadicija (I. dio): Dobivanje 1,2,3-triazolnih derivata u nukleozidnoj kemiji, *Kem. Ind.*, 2015, **64**, 481.
31. Mintas, M., Raić-Malić, S., Raos, N., Načela dizajniranja lijekova, Hinus, 2000., Zagreb.
32. Agalave, S.G., Maujan, S.R., Pore, V.S., Click Chemistry: 1,2,3-triazole as pharmacophore, *Chem. Asian J.*, **6** (2011) 2696.
33. Meldal, M., Tornøe, C. W., Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition, *Chem. Rev.* **108** (2008) 2952.
34. Silvia Díez-González, Well-defined copper (I) complexes for Click azide-alkynecycloaddition reactions: one Click beyond, *Catal. Sci. Technol.*, **1** (2011) 166.
35. Hein, J. E., Fokin, V. V., Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides, *Chem. Soc. Rev.*, **39** (2010) 1302.

36. Kharb, R., Sharma, C.P., Yar, M.S., Pharmacological significance of triazole scaffold, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **26** (2011) 1.
37. Holla, B.S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M.S., Poojary, B., Akberali, P.M., Kumari, N.S., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40** (2005) 1173.
38. Lauria, A., Delisi, R., Mingoia, F., Terenzi, A., Martorana, A., Barone, G., Almerico, A.M., 1,2,3- Triazole in heterocyclic compounds, endowed with biological activity, through 1,3- dipolar cycloadditions, *European Journal of Organic Chemistry*, (2014) 3289.
39. Khan, I.A., Ahmad, M., Aslam, S., Saif, M.J., Zahoor, A.F., Ali Raza Naqvi, S., Mansha, A., Recent advances in the synthesis of triazole derivatives, *Afinidad*, **72**(2015) 569.
40. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., Vyvyan, J. A., Introduction to Spectroscopy, Thomson Learning, 2001., Washington, str. 353.
41. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, Georg Thieme Verlag, 2007.
42. Owen, T., Fundamentals of modern UV-visible Spectroscopy, *Agilent Technologies*, (2000)13.
43. Karge, H. G., Weitkamp, J. , Molecular sieves, Science and Technology, Springer, 1999., str.340.
44. <https://www.studyread.com/spectroscopy-principle-applications>

45. Lagunin, A., Filimonov, D., Poroikov, V., *Current Pharmaceutical Design*, **16** (2010) 1703.
46. H. R. Noori, R. Spanagel, *In Silico Pharmacology*, **1** (2013) 1.
47. Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., Poroikov, A., PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances, *Bioinformatics Applications Note*, **6** (2000) 747.

7.ŽIVOTOPIS

