Sinteza novih 7-suptituiranih tiazola [4,5-d] pirimidinskih derivata

Žarković, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:814812

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

SINTEZA NOVIH 7-SUPSTITUIRANIH TIAZOLO [4,5-*d*] PIRIMIDINSKIH DERIVATA

DIPLOMSKI RAD

JELENA ŽARKOVIĆ

Matični broj: 74

Split, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET

STUDIJ: KEMIJA

SMJER: ORGANSKA KEMIJA I BIOKEMIJA

SINTEZA NOVIH 7-SUPSTITUIRANIH TIAZOLO [4,5-*d*] PIRIMIDINSKIH DERIVATA

DIPLOMSKI RAD

JELENA ŽARKOVIĆ

Matični broj: 74

Split, rujan 2018.

UNIVERSITY OF SPLIT

FACULTY OF CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

GRADUATE STUDY OF CHEMISTRY

ORIENTATION: ORGANIC CHEMISTRY AND BIOCHEMISTRY

SYNTHESIS OF NEW 7-SUBSTITUTED THIAZOLO [4,5-*d*] PYRIMIDINE DERIVATIVES

DIPLOMA THESIS

JELENA ŽARKOVIĆ

Index number: 74

Split, September 2018.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Splitu
Kemijsko tehnološki fakultet u Splitu
Diplomski studij Kemija, smjer Organska kemija i biokemija
Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Kemija
Tema rada je prihvaćena na 3. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta
Mentor: Izv. prof. dr. sc. Ivica Blažević
Pomoć pri izradi: Izv. prof. dr. sc. Ivica Blažević, Mag.chem. Azra Đulović

SINTEZA NOVIH 7-SUPSTITUIRANIH TIAZOLO [4,5-d] PIRIMIDINSKIH DERIVATA

Jelena Žarković, 74

Sažetak: Prirodni analozi tiazolo [4,5-*d*] pirimidina su purinske baze i njihovi derivati koji su prisutni u nukleinskim kiselinama, nekim vitaminima i koenzimima. Derivati tiazolo [4,5-*d*] pirimidina postaju sve važniji kako se širi i njihov spektar djelovanja u medicini. Opisane su neke osnovne strukture koje su pokazale terapeutsku aktivnost.

U ovom radu provedena je sinteza 11 novih derivata tiazolo [4,5-*d*] pirimidina u svrhu razvijanja novih biološki aktivnih spojeva. Reakciji sinteze konačnih novih derivata prethodilo je 5 reakcija. Najprije je provedena reakcija sinteze cijanoacetamida, uslijedila je reakcija aktivnih metilenskih nitrila sa sumporom i fenilizotiocijanatom, a zatim reakcije ciklokondenzacije prilikom kojih dolazi do zatvaranja drugog prstena i postiže se prepoznatljiva biciklička struktura. Reakcije ciklokondenzacije provedene su s dva različita aromatska aldehida (benzaldehid i 4-fluorbenzaldehid) te su dobiveni različiti produkti koji su korišteni za daljnje sinteze čime se sintetski put razdijelio na dva paralelna sintetska puta. Slijedile su reakcije kloriranja prilikom kojih se atom kisika zamjenjuje atomom klora na poziciji 7, reakcije s hidrazinom prilikom kojih se na poziciji 7 atom klora zamjenjuje hidrazinskom skupinom te konačno, reakcije aciliranja kod kojih dolazi do nukleofilne supstitucije na primarnom aminu hidrazinske skupine s reaktantima poput različitih acil-klorida/bromida ili anhidrida.

U svrhu praćenja sinteze korištena je tankoslojna kromatografija (TLC). Za analizu sintetiziranih spojeva u svrhu potvrde dobivene strukture korištene su različite tehnike i to: tehnika elementarne analize, masena spektrometrija, infracrvena spektroskopija te nuklearna magnetska rezonantna spektroskopija (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR).

Ključne riječi: Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini, sinteza, antikancerogena sredstva, antiparkinsonici

Rad sadrži: 103 stranice, 67 slika, 31 prilog, 27 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav povjerenstva za obranu:

1. Izv. prof. dr. sc. Ani Radonić - predsjednica
2. Doc. dr. sc. Franko Burčul - član
3. Izv. prof. dr. sc. Ivica Blažević – član-mentor

Datum obrane: 25. rujna 2018.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35.

BASIC DOCUMENTATION CARD

DIPLOMA THESIS

University of Split
Faculty of Chemistry and Technology Split
Graduate study of Chemistry
Scientific area: Natural Sciences
Scientific field: Chemistry
Thesis subject was approved by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 3
Mentor: Ivica Blažević, PhD, associate professor
Tehnical assistance: Ivica Blažević, PhD, associate professor, Azra Đulović, Mag. chem.

SYNTHESIS OF NEW 7-SUBSTITUTED THIAZOLO [4,5-*d*] PYRIMIDINE DERIVATIVES

Jelena Žarković, 74

Abstract: The natural analogues of thiazolo [4,5-*d*] pyrimidines are purine bases and their derivatives which are present in nucleic acids, some vitamins and coenzymes. Thiazolo [4,5-*d*] pyrimidine derivatives became increasingly important as their spectrum of activity in medicine expands. Some basic structures that demonstrated therapeutic activity have been described.
In this paper, the synthesis of 11 new thiazolo [4,5-*d*] pyrimidine derivatives was carried out in order to develop new biologically active compounds. The reaction of cyanoacetamide synthesis was carried out first followed by the reaction of active methylene nitriles with sulfur and phenyl isothiocyanate and then, using cyclocondensation reactions in which the second ring was closed, a recognizable bicyclic structure was achieved. The cyclocondensation reactions were carried out with two different aromatic aldehydes (benzaldehyde and 4-fluorobenzaldehyde) to produce two different products which were used for further synthesis and allowed the single synthetic pathway to be divided into two parallel synthetic pathways. Chlorination reactions followed in which the oxygen atom was replaced by a chlorine atom at position 7, a hydrazine reaction at which a chlorine atom is replaced by a hydrazine moiety and finally, by the acylation reaction in which nucleophilic substitution occurs on the primary amine of the hydrazine group with reactants such as different acyl chloride / bromide or anhydride.
Thin layer chromatography (TLC) was used to monitor the synthesis. Different techniques were used for the analysis of synthesized compounds for the purpose of confirming the structure obtained: elemental analysis technique, mass spectrometry, infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance spectroscopy (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR).

Keywords: Thiazolo [4,5-*d*] pyrimidines, synthesis, anticancer agents, antiparkinsonics

Thesis contains: 103 pages, 61 figures, 31 supplement, 27 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Ani Radonić, PhD, associate professor – chair person
2. Franko Burčul, PhD, assistant professor- member
3. Ivica Blažević, PhD, associate professor – supervisor

Defence date: 25. September 2018.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35.

Diplomski rad je izrađen na Odjelu za Tehnologiju lijekova Farmaceutskog fakulteta na Medicinskom Sveučilištu u Wroclawu u Poljskoj pod vodstvom doc. dr. sc Lilianne Becan i pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ivice Blaževića u razdoblju od veljače do svibnja 2018. godine.

Zahvaljujem se doc. dr. sc Lilianni Becan koja me prihvatila kao svoju studenticu i omogućila mi izvođenje eksperimentalnog dijela diplomskog rada na Odjelu za Tehnologiju lijekova Farmaceutskog fakulteta na Medicinskom Sveučilištu u Wroclawu.

Zahvaljujem se mentoru izv. prof. dr. sc. Ivici Blaževiću na strpljenju, uputama, savjetima i na svim odgovorenim pitanjima tijekom izrade ovog rada, a također i asistentici mag. chem. Azri Đulović na velikodušnoj pomoći.

Zahvaljujem se prijateljima, mojoj seki Nini i Ivanu na bodrenju i razumijevanju, a posebno se zahvaljujem svojim roditeljima na upornosti, podršci, odricanju i bezuvjetnoj ljubavi tijekom cijelog mog školovanja i života.

ZADATAK DIPLOMSKOG RADA

1. Zadatak ovog diplomskog rada je sintetizirati nove derivate tiazolo [4,5-*d*] pirimidina reakcijama aciliranja koji bi potencijalno mogli biti biološki aktivni.
2. Uspješno izvesti sve korake sinteze (sinteza cijanoacetamida, reakcija aktivnih metilenskih nitrila sa sumporom i fenilizotiocijanatom, reakcije ciklokondenzacije, reakcije kloriranja, reakcije s hidrazinom) sa što bolje pročišćenim produktima i što boljim iskorištenjem koji u konačnici dovode do reakcija aciliranja i krajnjih derivata tiazolo [4,5-*d*] pirimidina.
3. Sve sintetizirane spojeve potvrditi elementarnom analizom, infracrvenom spektroskopijom, ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR nuklearnom magnetskom rezonancom te masenom spektrometrijom.

SAŽETAK

Prirodni analozi tiazolo [4,5-d] pirimidina su purinske baze i njihovi derivati koji su prisutni u nukleinskim kiselinama, nekim vitaminima i koenzimima. Derivati tiazolo [4,5-d] pirimidina postaju sve važniji kako se širi i njihov spektar djelovanja u medicini. Opisane su neke osnovne strukture koje su pokazale terapeutsku aktivnost.

U ovom radu provedena je sinteza 11 novih derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina u svrhu razvijanja novih biološki aktivnih spojeva. Reakciji sinteze konačnih novih derivata prethodilo je 5 reakcija. Najprije je provedena reakcija sinteze cijanoacetamida, uslijedila je reakcija aktivnih metilenskih nitrila sa sumporom i fenilizotiocijanatom, a zatim reakcije ciklokondenzacije prilikom kojih dolazi do zatvaranja drugog prstena i postiže se prepoznatljiva biciklička struktura. Reakcije ciklokondenzacije provedene su s dva različita aromatska aldehida (benzaldehid i 4-fluorbenzaldehid) te su dobiveni različiti produkti koji su korišteni za daljnje sinteze čime se sintetski put razdijelio na dva paralelna sintetska puta. Slijedile su reakcije kloriranja prilikom kojih se atom kisika zamjenjuje atomom klora na poziciji 7, reakcije s hidrazinom prilikom kojih se na poziciji 7 atom klora zamjenjuje hidrazinskom skupinom te konačno, reakcije aciliranja kod kojih dolazi do nukleofilne supstitucije na primarnom aminu hidrazinske skupine s reaktantima poput različitih acil-klorida/bromida ili anhidrida.

U svrhu praćenja sinteze korištena je tankoslojna kromatografija (TLC). Za analizu sintetiziranih spojeva u svrhu potvrde dobivene strukture korištene su različite tehnike i to: tehnika elementarne analize, masena spektrometrija, infracrvena spektroskopija te nuklearna magnetska rezonantna spektroskopija (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR).

Ključne riječi: Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini, sinteza, antikancerogena sredstva, antiparkinsonici

SUMMARY

The natural analogues of thiazolo [4,5-d] pyrimidines are purine bases and their derivatives which are present in nucleic acids, some vitamins and coenzymes. Thiazolo [4,5-d] pyrimidine derivatives became increasingly important as their spectrum of activity in medicine expands. Some basic structures that demonstrated therapeutic activity have been described.

In this paper, the synthesis of 11 new thiazolo [4,5-d] pyrimidine derivatives was carried out in order to develop new biologically active compounds. The reaction of cyanoacetamide synthesis was carried out first followed by the reaction of active methylene nitriles with sulfur and phenyl isothiocyanate and then, using cyclocondensation reactions in which the second ring was closed, a recognizable bicyclic structure was achieved. The cyclocondensation reactions were carried out with two different aromatic aldehydes (benzaldehyde and 4-fluorobenzaldehyde) to produce two different products which were used for further synthesis and allowed the single synthetic pathway to be divided into two parallel synthetic pathways. Chlorination reactions followed in which the oxygen atom was replaced by a chlorine atom at position 7, a hydrazine reaction at which a chlorine atom is replaced by a hydrazine moiety and finally, by the acylation reaction in which nucleophilic substitution occurs on the primary amine of the hydrazine group with reactants such as different acyl chloride / bromide or anhydride.

Thin layer chromatography (TLC) was used to monitor the synthesis. Different techniques were used for the analysis of synthesized compounds for the purpose of confirming the structure obtained: elemental analysis technique, mass spectrometry, infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance spectroscopy (^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR).

Keywords: Thiazolo [4,5-*d*] pyrimidines, synthesis, anticancer agents, antiparkinsonics

SADRŽAJ

UVOD....1
1. OPĆI DIO....2
1.1. Struktura tiazolo [4,5-*d*] pirimidina....2
1.1. Prikaz raznolikih klasa tiazolo [4,5-*d*] pirimidina s različitim biološkim i farmakološkim efektima....3
1.1.1. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao modulatori imunosti i antiviralni agensi....4
1.1.2. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao antagonisti receptora za faktor oslobađanja kortikotropina....5
1.1.3. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao antiparkinsonici....6
1.1.4. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao antikancerogena sredstva....7
1.1.5. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidina kao antimikrobna i antifungalna sredstva....8
1.1.6. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao protuupalna i analgetska sredstva....9
1.2. Tehnike identifikacije....9
1.2.1. Elementarna analiza....9
1.2.2. Spektrometrija masa....10
1.2.3. Infracrvena spektroskopija....10
1.2.4. Nuklearna magnetska rezonanca....11
1.2.5. Tankoslojna kromatografija....11
2. EKSPERIMENTALNI DIO....13
2.1. Korištene metode....13
2.2. Korištene kemikalije....14
2.3. Sinteza derivata tiazolo [4,5-*d*] pirimidina....15
2.3.1. Sinteza 2-cijanoacetamida....16
2.3.2. Sinteza 4-amino-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-karboksiamida....17
2.3.3. Reakcije ciklokondenzacije....19
2.3.4. Reakcije kloriranja....23
2.3.5. Reakcije s hidrazinom....26
2.3.6. Reakcije aciliranja sa spojem 6a....30
2.3.7. Reakcije aciliranja sa spojem 6b....39
3. REZULTATI I RASPRAVA....45
3.1. Rezultati sinteze 2-cijanoacetamida....45
3.2. Rezultati sinteze 4-amino-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-karboksiamida....45
3.3. Reakcije ciklokondenzacije....47

3.3.1. Rezultati sinteze 3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-(6H)-ona 47
3.3.2. Rezultati sinteze 5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-(6H)-ona 50
3.4. Reakcije kloriranja 53
3.4.1. Rezultati sinteze 7-klor-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona 53
3.4.2. Rezultati sinteze 7-klor-5-(4-fluorfenil)-3-fenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona 55
3.5. Reakcije s hidrazinom 58
3.5.1. Rezultati sinteze 7-hidrazinil-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona 58
3.5.2. Rezultati sinteze 7-hidrazinil-5-(4-fluorfenil)-3-fenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona 60
3.6. REAKCIJE ACILIRANJA 62
3.6.1. Rezultati reakcija aciliranja sa spojem 6a kao reaktantom 62
3.6.2. Rezultati reakcija aciliranja sa spojem 6b kao reaktantom 75
4. ZAKLJUČAK 82
5. LITERATURA 83
6. PRILOZI 86

UVOD

Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini derivati su purinskih baza. Purinske baze imaju široku ulogu u funkciji živih organizama jer se pojavljuju u sastavu nukleinskih kiselina, nekih vitamina i koenzima te mokraćne kiseline, a pojavljuju se i u brojnim biološkim procesima. Biološki aktivna biciklička jezgra purinskih baza poslužila je kao uzor za sintezu biološki aktivnih spojeva. Jedina razlika između purinskog i tiazolo[4,5-*d*] pirimidinskog prstena je u jednom atomu sumpora koji je u tiazolnom prstenu zamijenio atom dušika.

Od sredine prošlog stoljeća pa sve do sada razvijale su se nove metode sinteze i otkrivale sve brojnije primjene i terapeutski učinci sintetiziranih derivata. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini razvijaju se kao imunomodulatori, antagonisti receptora za faktor oslobađanja kortikotropina (CRF), antiparkinsonici te kao antivirusna, antitumorska, antibakterijska, antifugalna, analgetska i antiupalna sredstva.

U ovom radu provedena je sinteza 11 novih derivata tiazolo [4,5-*d*] pirimidina koji su rezultat niza sintetskih reakcija poput ciklokondenzacije, reakcija kloriranja, reakcija s hidrazinom, reakcija aciliranja. Sinteze su opisane, priloženi su rezultati analiza koji su raspravljeni te je iznesen zaključak.

Ova skupina terapeutika ima dobru perspektivu u budućnosti jer su već dosad otkriveni brojni biološki aktivni derivati, a sve mogućnosti još nisu istražene. U novije vrijeme radi se na uvođenju elektronegativnih supstituenata, pogotovo fluora i klora, te aromatskih jezgri benzena za koje je primijećeno kako uvelike poboljšavaju biološku aktivnost derivata tiazolo [4,5-*d*] pirimidina. U svrhu budućeg proučavanja i usporedbe biološke aktivnosti sintetiziranih spojeva, u ovom su radu napravljena dva paralelna sintetska puta kod kojih je glavna struktura jednog sintetskog puta posjedovala fluorirani aromatski benzenski prsten, a glavna struktura drugog sintetskog puta posjedovala je nesupstituirani aromatski benzenski prsten.

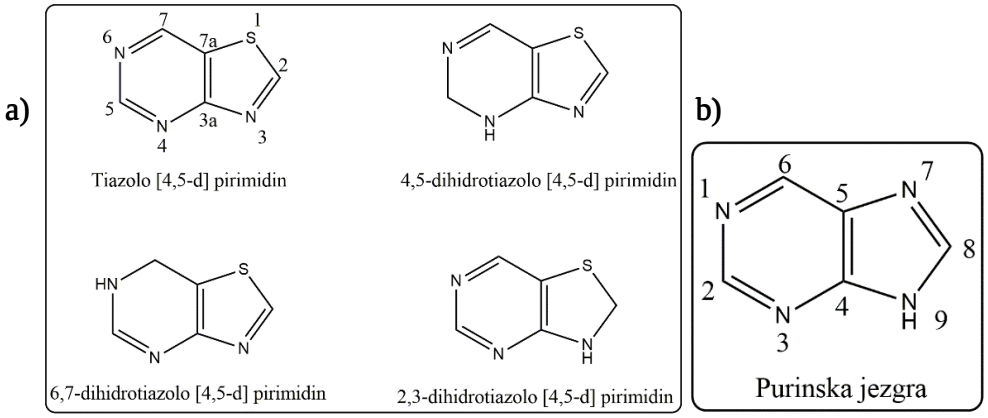
1. OPĆI DIO

1.1. Struktura tiazolo [4,5-*d*] pirimidina

Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini se mogu smatrati 7 tia-analozima prirodnih purinskih baza koje se pojavljuju u obliku adenina i gvanina. Purinske baze sastoje se od peteročlanog imidazolnog prstena vezanog na pirimidinski prsten. Imidazolni peteročlani planarni prsten postoji u dva ekvivalentna tautomerna oblika jer pozitivni naboj može biti lociran na bilo kojem od dva atoma dušika. Klasificiran je kao aromatski i spada u skupinu azola kao i tiazol.

Tiazoli su strukturno slični imidazolima, to su heterociklički organski spojevi koji sadrže dušik i sumpor. Imidazoli, tiazoli i oksazoli (dušik je zamijenjen kisikom) spadaju u grupu azola. Umjesto imidazolnog prstena, kod tiazolo [4,5-*d*] pirimidina za pirimidinski prsten vezan je tiazolni prsten tj., na poziciji 7 purinske jezgre došlo je do zamjene dušika sumporom. Aromatski prsten tiazola je planaran dok je pirimidinski prsten neznatno neplanaran. Tiazolni prsten najznačajniji je kao komponenta vitamina tiamina (B1). Gustoća elektrona na C-5 atomu u prstenu čini ga primarnim mjestom za elektrofilnu supstituciju, a atom C-2 čini mjestom za nukleofilnu supstituciju.
Pirimidinski aromatski prsten ima široku pojavnost u prirodi. Jedan je od tri diazina, sadrži dušikove atome na pozicijama 1 i 3.

Slika 1.1 prikazuje opću strukturu i sustav brojenja tiazolo [4,5-*d*] pirimidinskog kondenziranog prstena te njegove učestale reducirane analoge te sustav brojenja i opću strukturu purinske jezgre.



Slika 1.1. Opća struktura, sustav brojenja i učestali reducirani analozi tiazolo [4,5-d] pirimidina (a) i struktura purinske jezgre (b)

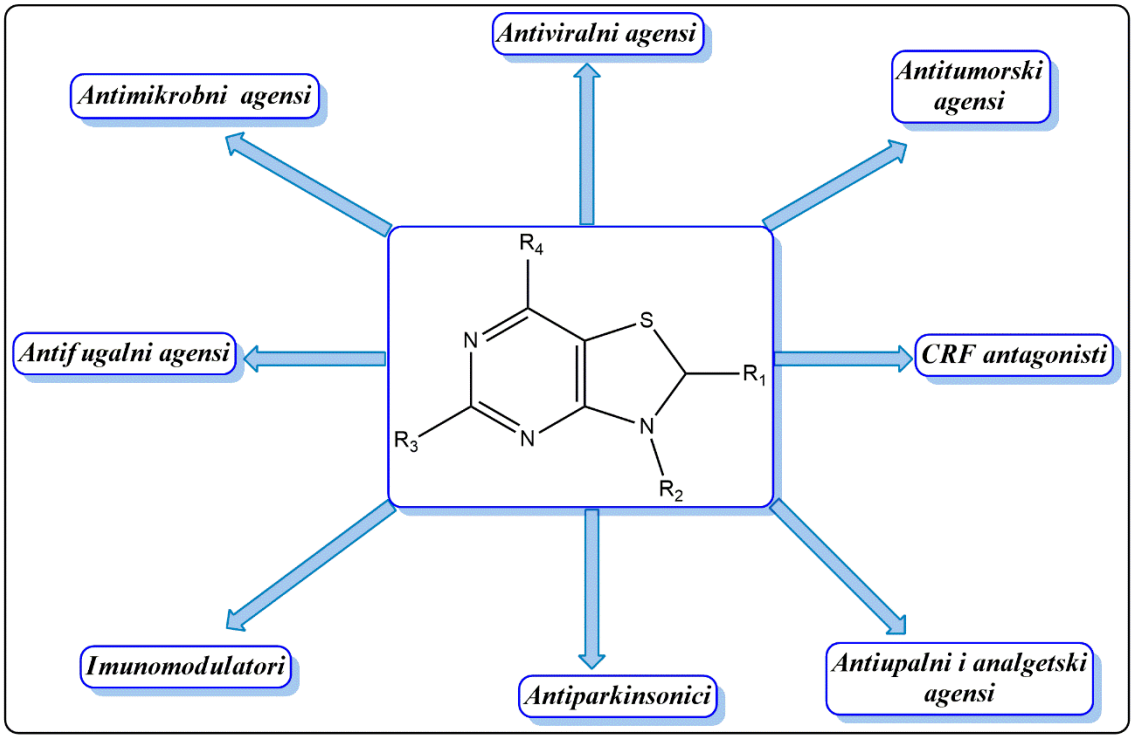
Derivati purina prirodno se pojavljuju u brojnim biološkim procesima, a njihov sustav prstenova prisutan je u nukleinskim kiselinama, nekim vitaminima i koenzimima, mokraćnoj kiselini itd. Jako su bitni i sintetički purini koji imaju ulogu brojnih lijekova. Intenzivno se istražuju njihova svojstva i efekti umetanja atoma sumpora na mjesto atoma dušika na poziciji 7 purinskog prstena čime nastaju tiazol [4,5-*d*] pirimidini što je tema brojnih istraživanja. Modificiranje purinskih baza kako bi dobili tia-analoge rezultiralo je brojnim biološki aktivnim molekulama [1].

1.1. Prikaz raznolikih klasa tiazolo [4,5-*d*] pirimidina s različitim biološkim i farmakološkim efektima

Spojevi koji se već aktivno koriste kao terapeutici, imaju pirimidinsku jezgru i posjeduju širok spektar bioloških aktivnosti su: 5-fluoruracil kao antikancerogeni agens, idoksuridin i trifluoridin kao antiviralni agensi, zidovudin i stavudin kao anti-HIV agensi, trimetoprim, sulfametazin, sulfadiazin kao antibakterijski agensi, minoksidil i prazosin kao antihipertenzitivni agensi, fenobarbiton kao sedativ i hipnotik te mnogi drugi [2].

Zbog strukturne sličnosti s adeninom i gvaninom te njihovim derivatima poput adenozina, gvanozina, cikličkog adenozin monofosfata (cAMP), cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP) i sličnih biomolekula, razvijeni su mnogi tiazolo [4,5-*d*] pirimidini koji su korišteni za dizajniranje novih lijekova. Mnogi od njih su pokazali širok raspon aktivnosti i primjene te je došlo do izvanrednog razvoja tiazolo [4,5-*d*] pirimidina unutar kratkog vremena.

Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini razvijaju se kao imunomodulatori, antagonisti receptora za faktor oslobađanja kortikotropina (CRF), antiparkinsonici te kao antivirusna, antitumorska, antibakterijska, antifugalna, analgetska i antiupalna sredstva što shematski prikazuje Slika 1.2 [3].

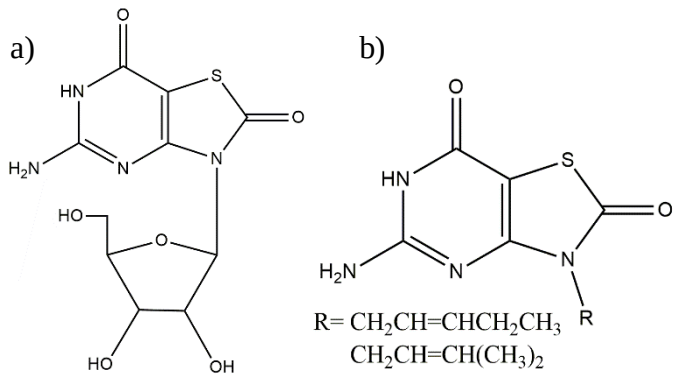


Slika 1.2. Shematski prikaz raznolike primjene tiazolo [4,5-d] pirimidina

Sinteza tiazolo [4,5-*d*] pirimidina opisana je u literaturi još ranih 60-ih godina. Prvu sintezu opisao je Cook [4],[5], drugu Childress [6], a na sintezi tiazolo [4,5-*d*] pirimidina radio je i Maggiolo [7]. Novu metodu sinteze tiazolo [4,5-*d*] pirimidina koja koristi sumpor, izotiocijanat i aktivne metilenske spojeve kao ishodne reaktante objavio je Gewald [8]. Ta je metoda korištena i u ovom diplomskog radu. Svestranost Gewaldove sinteze omogućila je višestruke primjene ove sinteze za pripremu nekoliko klasa tiazolo [4,5-*d*] pirimidina s različitim supstituentima i različitim farmakološkim učincima [3].

1.1.1. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao modulatori imunosti i antiviralni agensi

Sposobnost aktivacije proliferacije stanica slezene miša te sposobnost zaštite od smrtonosne infekcije virusom šume Semliki pokazali su neki spojevi novosintetizirane klase derivata prirodnih purinskih nukleozida s atomom sumpora koji zamjenjuje atom dušika na položaju 7 [9]. Slika 1.3 (a) prikazuje strukturu spoja koji je pokazao značajnu imunološku reaktivnost u svim testovima. U usporedbi sa standardima pokazao je četverostruko povećanje citotoksičnosti stanica prirodnih ubojica i 92 % zaštitu od virusa šume Semliki kod miševa. Također je pokazao izvrsnu aktivnost in vivo protiv različitih RNA i DNA virusa stimulirajući i staničnu i humoralnu imunost.

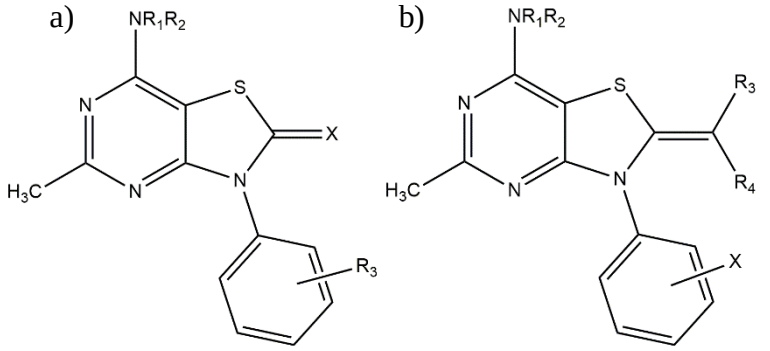


Slika 1.3. Prikaz struktura derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina koji imaju antiviralnu aktivnost

Sintetizirana je serija derivata alkenil tiazolo [4,5-*d*] pirimidina i ispitana njihova učinkovitost protiv humanog citomegalovirusa (HCMV) i herpes simplex virusa (HSV) tipa 1 i 2 [10]. Među sintetiziranim derivatima dva imaju izvrsnu aktivnost protiv HCMV, HSV tipa 1 i 2, a uz to su i manje otrovni od drugih testiranih derivata.

1.1.2. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao antagonisti receptora za faktor oslobađanja kortikotropina

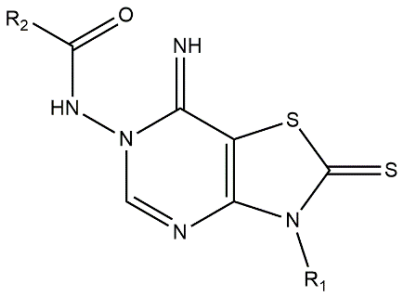
Temeljem odnosa strukture i aktivnosti predloženo je da se antagonist receptora za faktor oslobađanja kortikotropina (CRF) sastoji od bicikličkog heterocikličnog prstena koji podržava lipofilnu sekundarnu amino skupinu na jednoj strani i 2,4,6-trisupstituirani arilni prsten na suprotnoj strani, koji mora biti ortogonalan na heterocikličku jezgru [11]. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini su mogli podržati takvu strukturu pa su stoga brojni konstruirani kao antagonisti CRF receptora [12] što prikazuje Slika 1.4(a). Svi derivati pokazali su izvrsne afinitete vezanja na CRF receptor. Proučavanjem odnosa strukture i aktivnosti pokazalo se da spojevi koji nose ne-cikličke diamino supstituente u položaju 7 imaju veće afinitete vezanja u usporedbi s onima koje nose cikličke amino supstituente na istom položaju. Metilna skupina na poziciji 5 pokazala se neophodnom za pojačane afinitete vezanja. Dizajniran je i sintetiziran još jedan niz novih tiazolo [4,5-*d*] pirimidina [13] u kojem su 2-tiokso- ili 2-okso skupine prstena zamijenjene s grupama azidena čiju strukturu prikazuje Slika 1.4(b).



Slika 1.4. Prikaz struktura derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina velikog afiniteta za CFR receptor

1.1.3. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao antiparkinsonici

Nedavne studije antagonista adenozin A2A receptora pokazali su da mogu poboljšati stanje Parkinsonove bolesti. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini imaju strukturne sličnosti s purinskom jezgrom adenozina pa je sintetiziran niz novih tiazolo [4,5-*d*] pirimidinskih derivata uree i furonamida u cilju stvaranja antagonista adenozin A2A receptora. Opću strukturu sintetiziranih spojeva prikazuje Slika 1.5 [14]. Svi derivati uree pokazali su afinitet vezanja za A2A receptore te se pokazalo da su jači i selektivniji od odgovarajućih derivata furonamida što upućuje na to da je u proces vezanja uključena vodikova veza. Dizajnirano je i sintetizirano i nekoliko serija tiazolo [4,5-*d*] pirimidin-7-il urea i tiouree [15]. Derivati su procijenjeni kao izrazito aktivni.



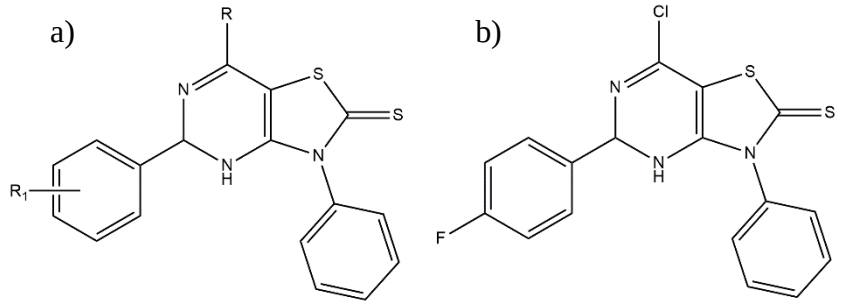
Slika 1.5. Prikaz strukture derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina s afinitetom za A2A receptor

Primijećeno je da su elektron-privlačeće grupe smanjivale aktivnost spoja dok su naglašenu aktivnost imali derivati s elektron-donorskim skupinama poput -OCH_3 skupina, pogotovo na poziciji 2 benzenskog prstena jer se može stvoriti dodatna vodikova veza.

1.1.4. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao antikancerogena sredstva

Godinama se radilo na proučavanju i uvođenju fluora u strukturi tiazolo [4,5-*d*] pirimidina u svrhu poboljšanja strukture i aktivnosti te razvitka novih lijekova. Smatralo se da bi uvođenje fluora rezultiralo povećanim terapeutskim učincima i boljim farmakološkim svojstvima. Kao druga najmanja zamjena, fluor najpreciznije oponaša vodik s obzirom na steričke zahtjeve na mjestima enzimskih receptora. Nadalje, prisutnost fluora često povećava topljivost lijeka u lipidima čime se pojačava njegova brzina apsorpcije *in vivo*. Visoka elektronegativnost fluora često mijenja elektronske učinke, a time i kemijsku reaktivnost i fizička svojstva spojeva. Fluor daje povećanu oksidacijsku i toplinsku stabilnost jer je C-F veza jača od C-H veze. Primjeri takvih spojeva su fluorpirimidini i purinski nukleotidi kao što su 5-fluoruracil i fludarabin. Zbog tih prednosti kemije fluora, sintetizirani su mnogi fluorirani derivati tiazolo [4,5-*d*] pirimidina od kojih neki imaju antikancerogenu aktivnost [16].

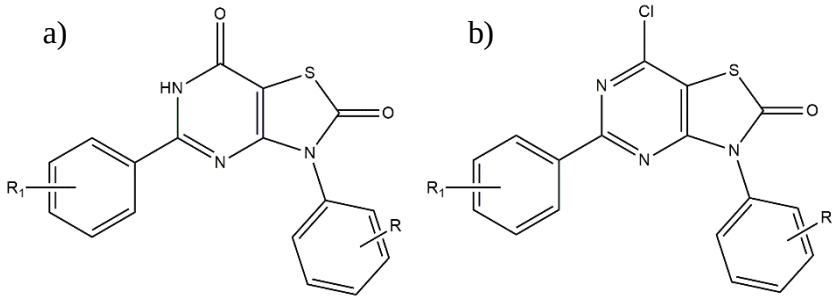
Dizajnirani su i sintetizirani novi derivati 3-feniltiazolo [4,5-*d*] pirimidin-2-on tioni čiju strukturu prikazuje Slika 1.6(a) [17]. Sintetizirani spojevi testirani su na 60 ljudskih tumorskih staničnih linija te su neki spojevi pokazali značajnu inhibiciju rasta pojedinačnih staničnih linija. Dva su spoja pokazala značajnu antitumorsku aktivnost protiv brojnih staničnih linija i dodatno su procijenjeni te je utvrđeno je da je spoj, koji kao supstituente ima klor i *p*-fluorfenilni prsten (Slika 1.6(b)), vrlo selektivan za stanice raka pluća i jajnika.



Slika 1.6. Prikaz opće strukture derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina s antitumorskim svojstvima (a) i strukture aktivnog spoja (b)

Zaključeno je da tiazolo [4,5-*d*] pirimidini s aromatskim prstenom ili elektronegativnim atomom na položaju 7 imaju pojačanu antitumorsku aktivnost. Zbog toga je provedena daljnja sinteza i test citotoksičnosti na novosintetiziranim tiazolo [4,5-*d*] pirimidinima s elektronegativnim atomom na položaju 7 (Cl, O) [18]. Izvrsno su aktivni bili spojevi koji su na poziciji 7 nosili atom klora čiju opću strukturu

prikazuje Slika 1.7(b) Najaktivniji spoj je dalje testiran na 60 staničnih linija te je utvrđeno da je selektivan za nemikrocelularni rak pluća (NSCLC) i rak bubrega.

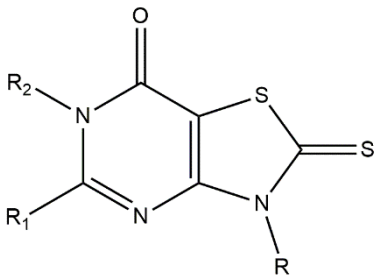


Slika 1.7. Prikaz opće strukture derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina s antitumorskom aktivnošću

1.1.5. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidina kao antimikrobna i antifungalna sredstva

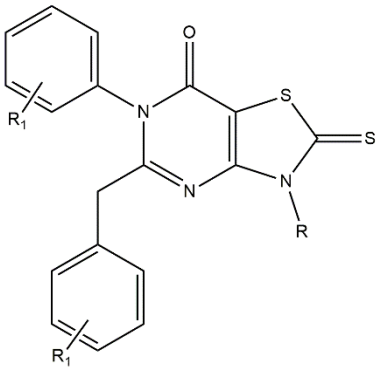
U potrazi za dobrim antimikrobnim i antifungalnim sredstvom sintetizirani su tiazolo [4,5-*d*] pirimidini koji nose različite skupine na poziciji 5 (merkapto, alkilmerkapto, klor, azido, amino) (Slika 1.8) [19]. Svi spojevi koji nose elektronegativni atom u položaju 5 pokazali su izvrsnu aktivnost.

Na temelju činjenice da neki antibiotici imaju cijanoetilnu skupinu, a neki antitumorski antibiotici cijano skupinu vezanu za purinsku jezgru, dizajnirani su i sintetizirani novi tiazolo [4,5-*d*] pirimidini koji imaju osnovnu strukturu kao i prethodni spojevi (Slika 1.8) no sadrže cijano skupinu [20]. Svi testirani spojevi pokazali su antimikrobnu aktivnost.



Slika 1.8. Prikaz opće strukture derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina s antimikrobnom i antifungalnom aktivnošću

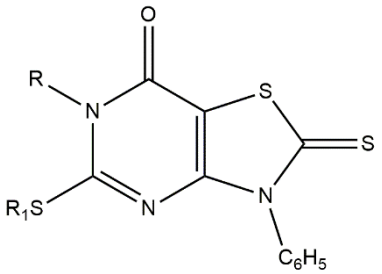
Sintetizirani su i procijenjeni na antifungalnu aktivnost 3,5,6-trisupstituirani tiazolo [4,5-*d*] pirimidini [21]. Većina testiranih spojeva pokazala je značajnu antifugalnu aktivnost (Slika 1.9).



Slika 1.9. Prikaz opće strukture derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina s antifungalnom aktivnošću

1.1.6. Tiazolo [4,5-*d*] pirimidini kao protuupalna i analgetska sredstva

U potrazi za dobrim protuupalnim i analgetskim sredstvom koji nemaju ulcerogenih učinaka sintetizirana je nova serija tiazolo [4,5-*d*] pirimidina [22]. Slika 1.10 prikazuje opću strukturu sintetiziranih derivata. Miševi su korišteni za ispitivanje analgetskih i protuupalnih svojstava spojeva, a štakori za procjenu toksičnih učinaka na želudac. Analgetska aktivnost nekih derivata je usporediva s acetilsalicilnom kiselinom. Svi su spojevi imali blagu protuupalnu aktivnost, a neki su bili jednako snažni kao standard (fenilbutazon). Nijedan od spojeva nije pokazao ulcerogene učinke.



Slika 1.10. Prikaz opće strukture derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina s protuupalnom i analgetskom aktivnošću

1.2. Tehnike identifikacije

1.2.1. Elementarna analiza

Elementarna analiza (EA) je proces u kojem se analizira uzorak nekog materijala kako bi dobili njegov elementarni ili izotopni sastav. EA može biti kvalitativna i kvantitativna. U organskoj kemiji elementarna analiza odnosi se na CHNX analizu - određivanje masenih frakcija ugljika, vodika, dušika i heteroatoma (X = halogena, sumpora) u uzorku. Dobivene informacije su važne za određivanje strukture nepoznatog spoja, kao i za utvrđivanje čistoće sintetiziranog spoja. Spektroskopske tehnike organske kemije sve više

zamjenjuju EA iako daje vrlo korisne komplementarne informacije. Još je uvijek najbrža i najpovoljnija metoda za određivanje čistoće uzorka. Analiza rezultata provodi se određivanjem odnosa elemenata unutar uzorka i izradom kemijske formule koja odgovara tim rezultatima. Prihvaćeno odstupanje elementarne analize od teorijskog izračuna iznosi 0,3 % [23].

1.2.2. Spektrometrija masa

Spektrometrija masa je analitička metoda kojom se mogu odrediti relativne molekulske mase uzorka, a preko njih i molekulska formula. Proces uključuje ionizaciju plinovitog uzorka te fragmentaciju i odjeljivanje dobivenih iona prema njihovim masama ili omjeru mase i naboja (m/z).

U uobičajenoj proceduri uzorak se ionizira u ionizacijskoj komori, nastali ioni se uklanjaju iz uzorka tako što se pri prolazu kroz magnetsko polje ubrzavaju i dobiju otklon razmjeran njihovoj brzini, naboju i masi te se odvode u prostor kvadrupolnog analizatora masa. Razlika u masi fragmenata omogućuje analizatoru sortiranje iona prema njihovom omjeru mase i naboja. Najintenzivnijem signalu (osnovni signal) pripisuje se vrijednost intenziteta 100. To je standard prema kojem se izražava intenzitet ostalih signala.

Ionizacija pomoću elektrospreja (ESI) je tehnika korisna u proizvodnji iona iz makromolekula. ESI se razlikuje od ostalih procesa ionizacije budući da može proizvesti višestruko nabijene ione i time učinkovito proširiti raspon analizatora. Dolazi do vrlo malo fragmentacija što može biti korisno, međutim vrlo malo strukturnih informacija može se dobiti iz dobivenog jednostavnog masenog spektra [24].

1.2.3. Infracrvena spektroskopija

Infracrvena (IR) spektroskopija spada pod spektroskopske metode. Odvija se u infracrvenoj regiji elektromagnetskog zračenja gdje su valne duljine veće, a frekvencije manje nego u vidljivom području. Mjerenja se odvijaju spektrofotometrom, a uzorci mogu biti čvrsti, tekući i plinoviti.

Uzorak izložen infracrvenom zračenju apsorbira zračenje koje odgovara energiji pojedinih molekulskih vibracija. Apsorbirane frekvencije infracrvenog zračenja su karakteristične za strukturu molekule te je rezultirajući spektar specifičan za pojedini uzorak i predstavlja molekularnu apsorpciju i transmisiju.

IR spektroskopija pruža informaciju o funkcijskim skupinama, ali i o strukturi čitave molekule. U visokofrekventnom području ili području funkcijskih skupina (3200-1400 cm^{-1}) nalaze se apsorpcijski pikovi karakteristični za pojedine funkcijske skupine. U

srednjefrekventnom području ili području „otiska prsta“ (ispod 1600 cm^{-1}) nalaze se kompleksne apsorpcije koje nastaju zbog kombinacija interaktivnih vibracija i specifične su za svaki spoj. Niskofrekventno područje (700-900 cm^{-1}) je karakteristično za aromatske i heteroaromatske spojeve koji imaju jake apsorpcijske vrpce u ovom području [25].

1.2.4. Nuklearna magnetska rezonanca

Nuklearna magnetska rezonanca (NMR) spada pod spektroskopske metode. Tehnike ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR iznimno su bitne za organsku kemiju. Podaci o strukturi organskog spoja dobiju se ispitivanjem magnetskih svojstava pojedinih atoma unutar molekule. NMR se primjenjuje na jezgre atoma koje imaju magnetski moment te stvaraju vrlo maleno magnetsko polje. Otopljeni uzorak se stavlja u cjevčicu smještenu između polova snažnog magneta. Jezgre su tijekom analize pod utjecajem stalnog radiovalnog zračenja i vanjskog magnetnog polja čija se jakost mijenja prilikom snimanja spektra. Njihovim zajedničkim djelovanjem jezgre prelaze iz paralelnog u antiparalelno stanje. U trenutku kada energija radiozračenja koju primi jezgra postane jednaka razlici dva stanja spina jezgre postiže se uvjet za nuklearnu rezonanciju. Kada se jezgra zakrene iz jednog stanja spina u drugo došlo je do apsorpcije. Radiofrekvencijski prijemnik detektira apsorpciju, a potom i emisiju energije što je zabilježeno kao signal na NMR spektru [25].

1.2.5. Tankoslojna kromatografija

Osnovni princip kromatografskih metoda je razdvajanje sastojaka smjese koja je otopljena u odgovarajućem otapalu, što čini mobilnu fazu. Mobilna faza prelazi preko stacionarne faze te se komponente mobilne faze različitim jačinama vežu na stacionarnu fazu (ovisno o karakteristikama komponenata i stacionarne faze) pa zbog toga putuju kroz tanki sloj brže ili sporije što u konačnici rezultira odjeljivanjem sastojaka.

Stacionarna faza (sorbens) tankoslojne kromatografije (TLC) nalazi se u obliku tankog sloja nanesenog na ravnu podlogu od aluminija, stakla ili plastike. Vrsta sorbensa se odabire ovisno o karakteristikama tvari koje se odjeljuju, može biti polaran (aluminijev oksid, silika-gel, silikati) i nepolaran (aktivni ugljen). Važno je da se otapalo slabo veže za sorbens. Zato se u slučaju polarnog sorbensa odabire nepolarno otapalo i obrnuto.

Pločica na kojoj je točkasto (ili linijski) nanesen uzorak postavi se u zatvorenu posudu zasićenu parama mobilne faze koja se kroz pločicu diže kapilarnim silama. Dolazi do raspodjele komponenata između sorbensa i otapala pa komponente zbog toga putuju

različitim brzinama što rezultira odjeljivanjem sastojaka. Nakon odjeljivanja provodi se vizualizacija i detekcija odijeljenih sastojaka bojenjem reagensom, UV svjetlom, grijanjem itd. Razdvojeni spojevi mogu se identificirati pomoću vrijednosti za pokretljivost na tankom sloju (R_F) [26].

.

2. EKSPERIMENTALNI DIO

2.1. Korištene metode

Tijek reakcija i kontrola čistoće pripravljenih spojeva ispitivana je tankoslojnom kromatografijom na aluminijskim pločicama presvučenim silikagelom (60 F_{254}, Merck). Kao mobilna faza korištena je smjesa etil-acetata i heksana u omjeru 1:1, a vizualizacija je provedena uz pomoć UV svjetla pri valnoj duljini od 254 nm.

Točke tališta su određene pomoću elektrotermalnog kapilarnog uređaj za mjerenje točke tališta Barnstead Thermolyne Mel-temp 1001D.

Elementarna analiza ugljika, vodika i dušika izvršena je pomoću Carlo-Erba CHN NA-1500 Series 2 instrumenta za elementarnu analizu.

IR spektri su snimljeni s Thermo Scientific Nicolet iS50 FT-IR uređajem u spektralnom području od 4000-400 cm^{-1}, osjetljivosti 65 cm^{-1}.

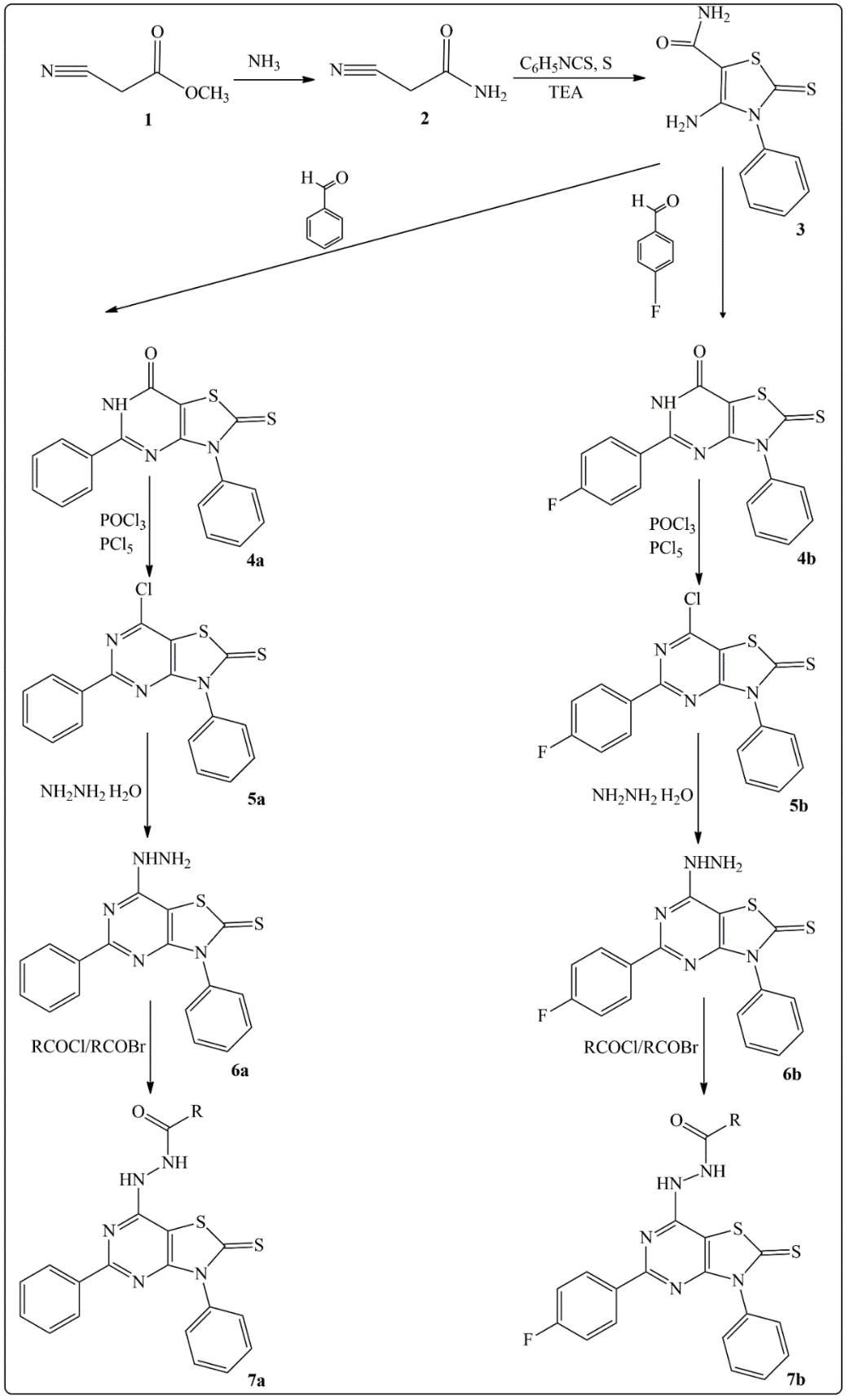
Spektri ^{1}H-NMR i ^{13}C-NMR snimljeni su pomoću Bruker Avance 300 UltraShield uređaja. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm (dijelovi na milijun) prema tetrametilsilanu (TMS, $(CH_3)_4Si$) kao unutrašnjem standardu (δ=0).

Podaci spektrometrije masa dobiveni su pomoću Bruker Daltonics compact QqTOF elektrosprej masenog spektrometra (ESI-MS). Podaci su snimani u području 80-1300 m/z.

2.2. Korištene kemikalije

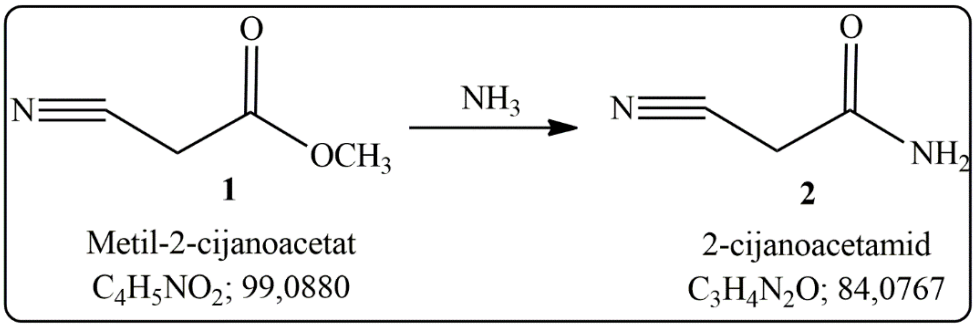
- Etanol
- Destilirana voda
- Octena kiselina, p.a., 99,8 %, Fluka-Honeywell Research Chemicals
- Propanol, p.a.,99,5 %, Chempur Company
- Butanol, p.a., 99,5 %, Chempur Company
- Dioksan, p.a., 99,8 %, Chempur Company
- Acetonitril, p.a., 99,8 %, Laborchemie Apolda
- Dimetilformamid (DMF), p.a., 99,8 %, Fluka-Honeywell Research Chemicals
- Toluen, p.a., 99,8 %, Chempur Company
- Trietilamin (TEA), 99 %, Alfa Aesar
- Metilcijanoacetat, 99 %, Alfa Aesar
- Amonijak, 25 % otopina, p.a., Chempur Company
- Fenilizotiocijanat, p.s. > 98 %, Merck Schuchardt
- Sumpor
- Benzaldehid, 99+ %, Alfa Aesar
- 4-fluorbenzaldehid, p.s. > 98 %, Sigma-Aldrich
- Fosforov pentaklorid, p.s. > 99%, Merck Schuchardt
- Fosforov (V) oksiklorid, 99 %, Sigma-Aldrich
- Hidrazin monohidrat, 98+ %, Alfa Aesar
- 2-brompropionil-bromid, p.s. > 98 %, Merck Schuchardt
- 4-fluorbenzoil-klorid, 98 %, Alfa Aesar
- 2-nitrobenzoil-klorid, p.s. 98 %, Merck Schuchardt
- Trifluorocteni anhidrid, > 98 %, TCI Chemicals
- Trimetilacetil-klorid, 98+ %, Alfa Aesar
- 2-klorbenzoil-klorid, 98 %, Lancaster Synthesis
- 4-klorbenzoil-klorid, 98 %, Alfa Aesar
- 2,6-difluorbenzoil-klorid, 98 %, Alfa Aesar
- 4-klorbutanoil-klorid, p.s. > 98 %, Merck Schuchardt

2.3. Sinteza derivata tiazolo [4,5-*d*] pirimidina



Slika 2.1. Shematski prikaz reakcija sinteze derivata tiazolo [4,5-d] pirimidina

2.3.1. Sinteza 2-cijanoacetamida



Slika 2.2. Prikaz reakcije sinteze spoja 2

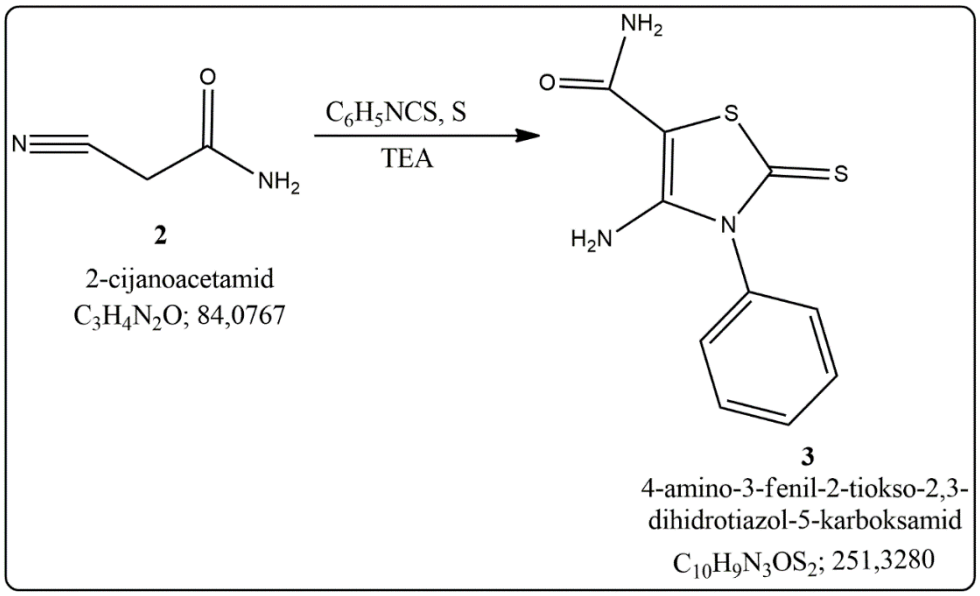
U tikvici sa širokim grlom volumena 1000 mL osušenoj u sušioniku pomiješano je 300 mL vodene otopine amonijaka (d = 0,88) i 350 g metilcijanoacetata (99 %) koji je dodan pomalo uz miješanje. Miješanjem se temperatura smjese povećavala. Nakon 30 minuta smjesa je postala prozirna. Ne prečvrsto zatvorena tikvica sa smjesom stavljena je u mješavinu soli i leda 1 sat, a potom u zamrzivač preko noći. Sljedeći dan kruti je produkt filtriran pod vakuumom i ispran s dvije porcije po 25 mL ledeno hladnog etanola. Kruti produkt 2-cijanoacetamid (spoj 2) sušen je na zraku. Prekristalizacijom u 95 % etanolu dobiven je pročišćeni spoj 2 (224,33 g, 75,56 %) bijele boje i temperature taljenja 115 ºC (Slika 2.3). Reakciju sinteze spoja 2 prikazuje Slika 2.2.

a) b) c)



Slika 2.3. Prikaz postupka sinteze 2-cijanoacetamida

2.3.2. Sinteza 4-amino-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-karboksiamida



Slika 2.4. Prikaz reakcije sinteze spoja 3

U suhoj dvogrloj tikvici s okruglim dnom volumena 250 mL pomiješano je 42 g prethodno sintetiziranog spoja 2, 16 g sumpora, 60 mL etanola i 60 mL trietilamina (TEA, 99 %) te su stavljeni kamenčići za vrenje. Tikvica je potom povezana s Allihnovim povratnim hladilom i zagrijavana preko električnog grijača. Kada su se krutine djelomično otopile, kroz bočno grlo dodano je 67 g fenil-izotiocijanata te je nastavljeno zagrijavanje uz povratno hladilo sljedećih sat vremena prilikom čega je došlo do stvaranja krutog produkta (3) žuto-smeđe boje. Produkt je ostavljen u tikvici preko noći. Sljedeći je dan produkt filtriran pod vakuumom, opran s etanolom i sušen na zraku u digestoru. Nepročišćeni produkt 4-amino-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-karboksiamid (spoj 3) i osušen imao masu 97,7 g (74,6 %). Spoj 3 prekristaliziran je u dvije porcije po 46,85 g i 250 mL octene kiseline u tikvici s ravnim dnom od 1000 mL vrućom filtracijom bez aktivnog ugljena. Nakon toga je ohlađen u ledenoj kupelji i filtriran pod vakuumom te osušen na zraku u digestoru. Unatoč prekristalizaciji spoj je još uvijek bio onečišćen, a interval točke taljenja je bio u rasponu 220 - 245 ºC pa je prekristalizacija ponovljena, ali ovog puta s aktivnim ugljenom nakon čega je spoj bio čišći i blijedožute boje, no došlo je do velikih gubitaka prilikom prekristalizacije (Slika 2.5). Ukupna masa spoja 3 nakon svih prekristalizacija je 45 g (36 %), a točka taljenja 248 – 250 ºC. Reakciju sinteze spoja 3 prikazuje Slika 2.4. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [8].

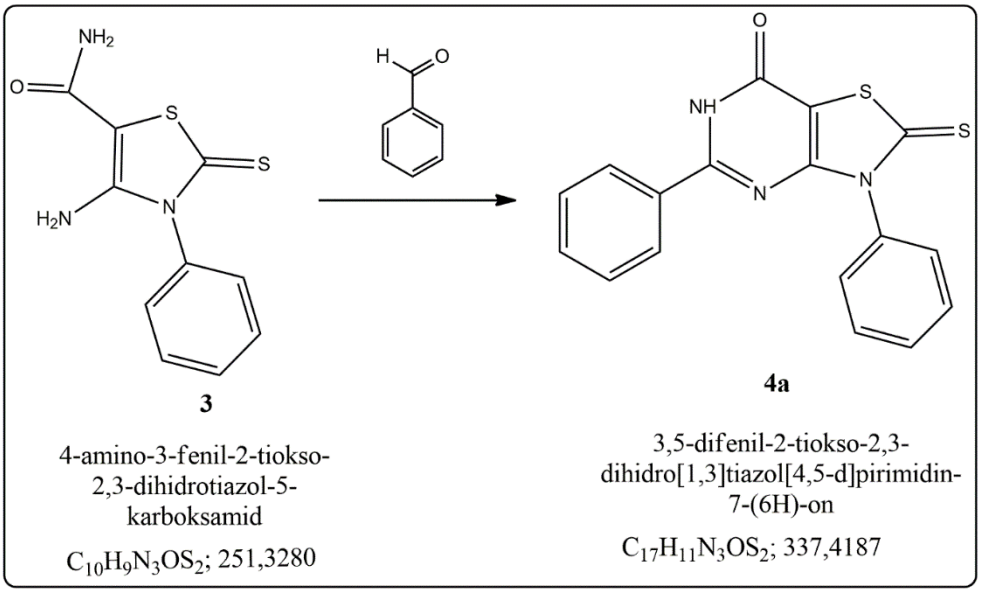
IR(KBr) cm^{-1}: 3430, 3326 (N-H, NH_2), 3242, 3173 (C-H, benzen), 1634 (C=O), 1609 (C=C), 1510, 1435, 1400 (C=C, benzen), 1294 (C-N, arom. amin), 1248 (C-S-C), 1166 (amin), 1071 (N-C=S), 732 (C-H savijanje, benzen)



Slika 2.5. Prikaz postupka sinteze spoja 3

2.3.3. Reakcije ciklokondenzacije

2.3.3.1. Sinteza 3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-d] pirimidin-7-(6H)-ona



Slika 2.6. Prikaz reakcije sinteze spoja 4a

U suhoj trogrloj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 5 g prethodno sintetiziranog spoja (3) i 14,20 g benzaldehida (99+ %) te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je preko srednjeg grla spojena na Dean-Starkovu aparaturu, a na aparaturu je spojeno povratno hladilo. Na bočnom grlu spojen je termometar. Tikvica je ubrzano zagrijavana do 160 ºC pomoću električnog grijača koji je ujedno i magnetno miješalo kako bi došlo do reakcije ciklokondenzacije. Temperatura nije smjela prijeći 170 ºC niti pasti ispod 150 ºC. Prilikom reakcije ciklokondenzacije, osim željenog produkta, dolazi do stvaranja nusprodukta – vode koja se izlučuje u bočnu cijev Dean-Starkove aparature i tako potiče veće iskorištenje reakcije. Osim uloge reaktanta, benzaldehid ima ulogu medija koji osigurava visoku temperaturu vrelišta. Reakcijska smjesa je zagrijavana 6 sati. Nastalo je 2 g (30 %) žutog taloga produkta 3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-d] pirimidin-7-(6H)-ona (4a) koji je filtriran preko Schott lijevka pod vakuumom, ispran malim porcijama etanola i osušen na zraku. Reakcija je ponovljena pod istim uvjetima s 10 g prethodno sintetiziranog spoja 3 i 43 g benzaldehida te je nastalo 4,12 g (30,5 %) spoja 4a. U bočnoj cijevi Dean-Starkove aparature izdvojeno je 0,23 mL (35 %) vode.

Ukupna masa iz obje reakcije (6,12 g) zajedno je prekristalizirana u propanolu. Spoj 4 jako se teško otapao u propanolu pa je zamijenjen s octenom kiselinom. Nakon

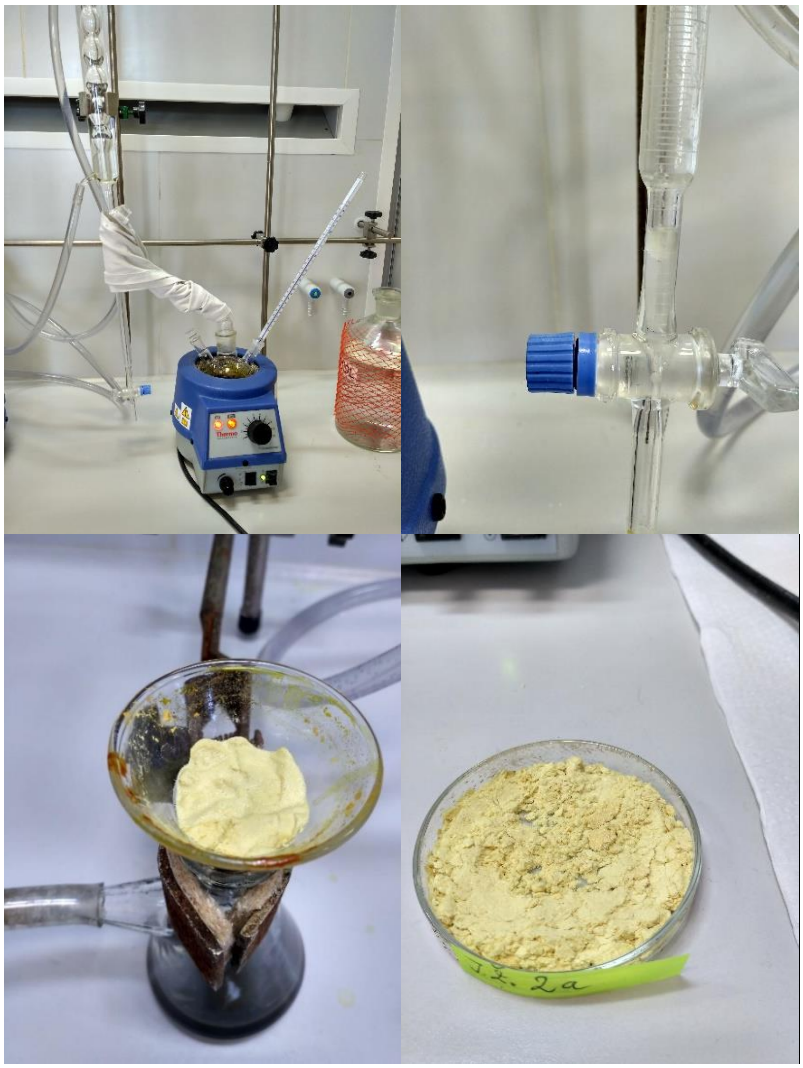
prekristalizacije, tikvice su ohlađene u ledenoj kupelji, iskristalizirani spoj 4a filtriran je pod vakuumom te osušen u digestoru (Slika 2.7). Ukupna masa pročišćenog spoja 4a je 4,36 g (21,66 %), a temperatura taljenja 318 – 324 ºC.

Treća količina spoja 4a dodatno je sintetizirana, spoj 4a imao je masu 4 g. Reakciju sinteze spoja 4a prikazuje Slika 2.6. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [17].

IR(KBr) cm^{-1}: 3057 (N-H, NH), 2953 (C-H, benzen), 1664 (C=O), 1600 (C=N), 1590 (C=C), 1534, 1494 (C=C, benzen), 1394 (C-N) 1232 (C-S-C), 1079 (N-C=S), 755 (C-H savijanje, benzen)

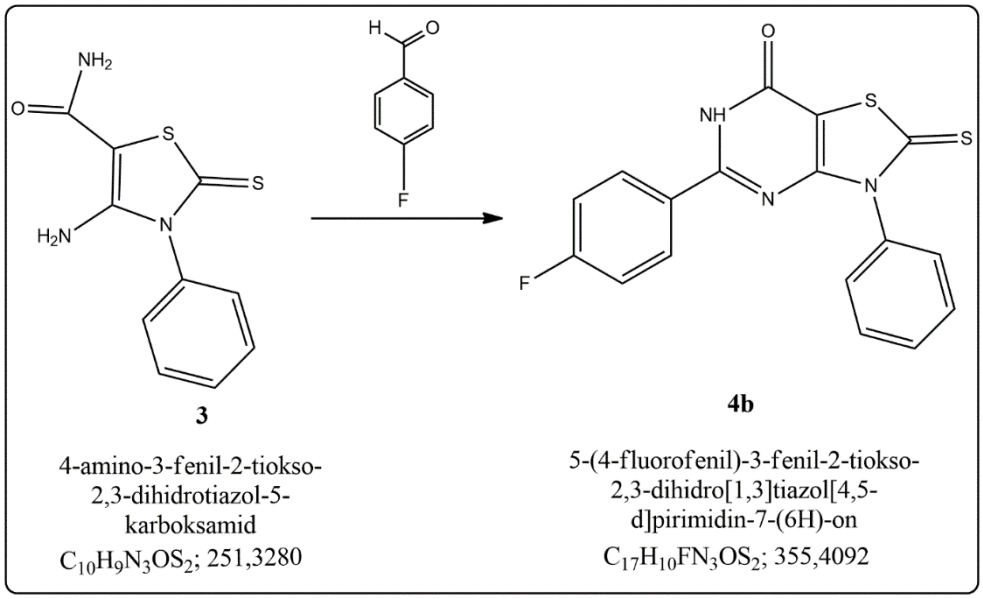
^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 13,333 (s, 1H, NH), 7,906 -7,460 (m, 10H, benzen)

^{13}C-NMR (DMSO) δ ppm: 189,605 (C-2), 157,308 (C-5), 156,963 (C-7), 155,929 (C-3a), 135,608 (C-1''), 132,292 (C-1'), 131,120 (C-4'), 129,524 (C-3'', C-5''), 129,256 (C-2'', C-6''), 128,745 (C-3', C-5'), 128,713 (C-4''), 127,882 (C-2', C-6') 105,126 (C-7a)



Slika 2.7. Prikaz postupka sinteze spoja 4a

2.3.3.2. Sinteza 5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-(6H)-ona



Slika 2.8. Prikaz reakcije sinteze spoja 4b

U suhoj trogrloj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 10 g prethodno sintetiziranog spoja 3 i 40 g 4-fluorbenzaldehida (98 %) te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je preko srednjeg grla spojena na Dean-Starkovu aparaturu, a na aparaturu je spojeno povratno hladilo. Na bočnom grlu spojen je termometar. Tikvica je ubrzano zagrijavana do 160 ºC pomoću električnog grijača koji je ujedno i magnetno miješalo kako bi došlo do reakcije ciklokondenzacije. Temperatura nije smjela prijeći 170 ºC niti pasti ispod 150 ºC. Prilikom reakcije ciklokondenzacije, osim željenog produkta, dolazi do stvaranja nusprodukta – vode koja se izlučuje u bočnu cijev Dean-Starkove aparature i tako potiče veće iskorištenje reakcije. Osim uloge reaktanta benzaldehid ima ulogu medija koji osigurava visoku temperaturu vrelišta. Reakcijska smjesa je zagrijavana 6 sati.

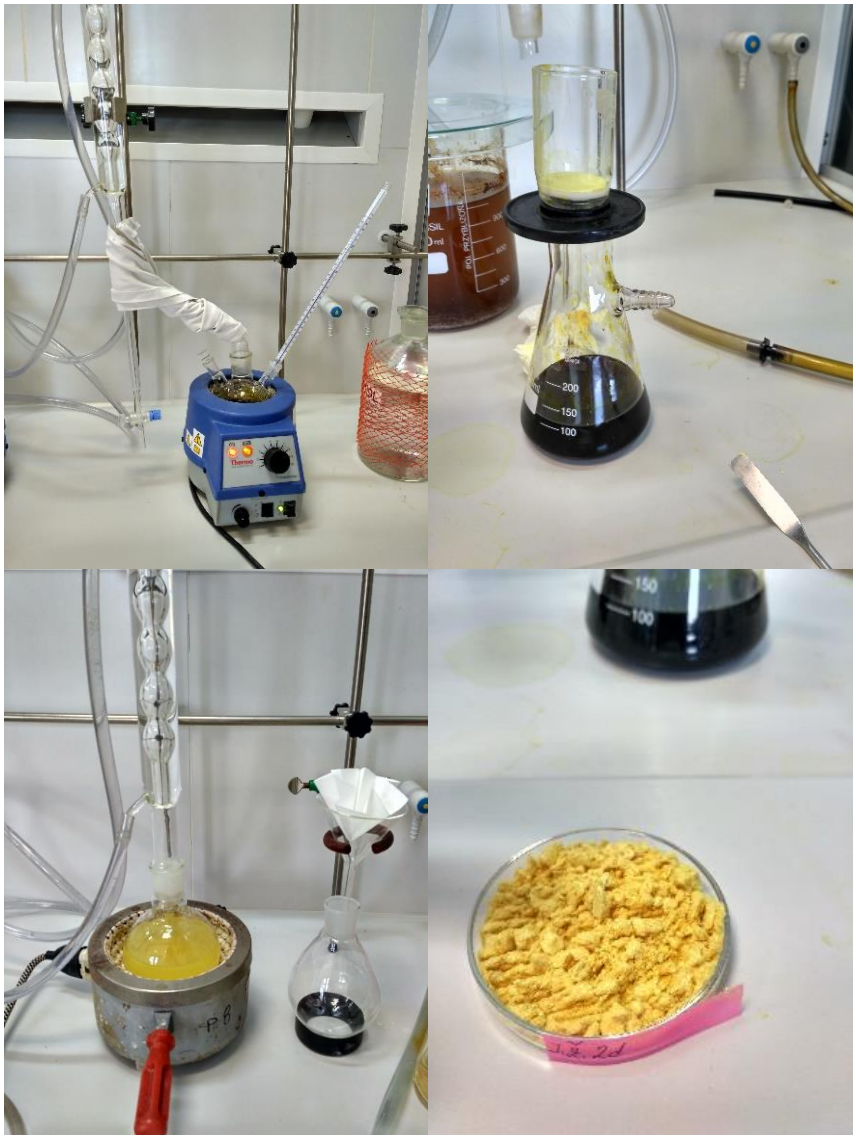
Nastalo je 4,63 g (32,6 %) žutog taloga 5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-(6H)-ona (4b) koji je filtriran preko Schott lijevka pod vakuumom, ispran malim porcijama etanola i osušen na zraku. U bočnoj cijevi Dean-Starkove aparature izdvojeno je 0,3 mL (42 %) vode. Spoj 4b prekristaliziran je u 400 mL octene kiseline, ohlađen u ledenoj kupelji te filtriran pod vakuumom i osušen na zraku. Masa pročišćenog spoja 4b iznosila je 2,93 g (20,61 %), a temperatura taljenja 347 – 351 ºC.

Reakcija je ponovljena pod istim uvjetima s 10 g prethodno sintetiziranog spoja 3 i 40 g 4-fluorbenzaldehida te je nastalo 5,70 g (40,1 %) spoja 4b (Slika 2.9). Spoj nije pročišćen zbog gubitaka. Reakciju sinteze spoja 4b prikazuje Slika 2.8. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [17].

IR(KBr) cm^{-1}: 3063 (N-H, NH), 2989 (C-H, benzen), 1695 (C=O), 1600 (C=N), 1573 (C=C), 1590, 1443 (C=C, benzen), 1365 (C-N), 1231 (C-S-C), 1310 i 1150 (C-F) 1025 (N-C=S), 749 (C-H savijanje, benzen)

^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 13,375 (s, 1H, NH), 7,978 -7,315 (m, 9H, benzen)

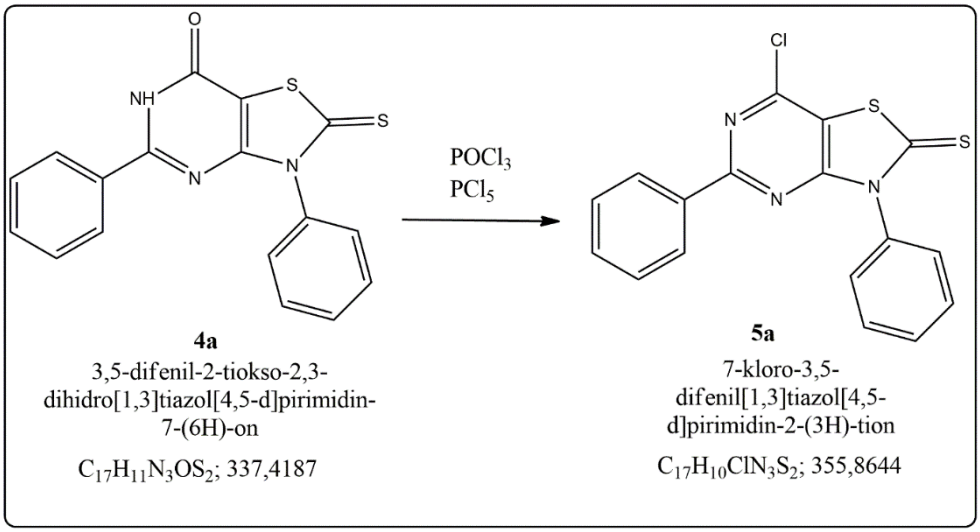
^{13}C-NMR (DMSO) δ ppm: 189,592 (C-2), 166,109 (C-4') 162,785 (C-5), 156,895 (C-7), 155,946 (C-3a), 135,575 (C-1''), 130,515 (C-3', C-5'), 129,539 (C-3'', C-5''), 129,270 (C-2'', C-6''), 128,687 (C-4''), 127,709 (C-1'), 115,755 (C-2', C-6') 104,965 (C-7a)



Slika 2.9. Prikaz postupka sinteze spoja 4b

2.3.4. Reakcije kloriranja

2.3.4.1. Sinteza 7-klor-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona



4a
3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-d]pirimidin-7-(6H)-on
$C_{17}H_{11}N_3OS_2$; 337,4187

5a
7-kloro-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-d]pirimidin-2-(3H)-tion
$C_{17}H_{10}ClN_3S_2$; 355,8644

Slika 2.10. Prikaz reakcije sinteze spoja 5a

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 2,686 g fosforovog pentaklorida i 25 mL fosforovog (V) oksiklorida te je stavljen magnetić. Tikvica je spojena na povratno hladilo te je zagrijavana električnim grijačem koji je ujedno i magnetno miješalo. Kada se fosforov pentaklorid otopio dodano je 4,36 g prethodno sintetiziranog spoja 4a te je zagrijavanje nastavljeno sljedeća 2 sata. Nakon 2 sata smjesa je izlivena u čašu s hladnom destiliranom vodom i smrvljenim ledom koja se nalazi u ledenoj kupelji. Dolazi do burne reakcije s vodom prilikom čega se oslobađa velika količina topline, nastaju klorovodična i fosforna kiselina. Smjesa je ubrzano miješana sve dok se temperatura nije spustila na sobnu temperaturu. Nakon hlađenja smjesa je filtrirana pod vakuumom, ispirana destiliranom vodom do neutralnog pH te osušena na zraku u digestoru. Novosintetizirani 7-klor-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tion (spoj 5a) prekristaliziran je u 200 mL octene kiseline, filtriran pod vakuumom i osušen te je imao masu 2,68 g (58,38 %), a točka taljena iznosila je 182 – 184 ºC.

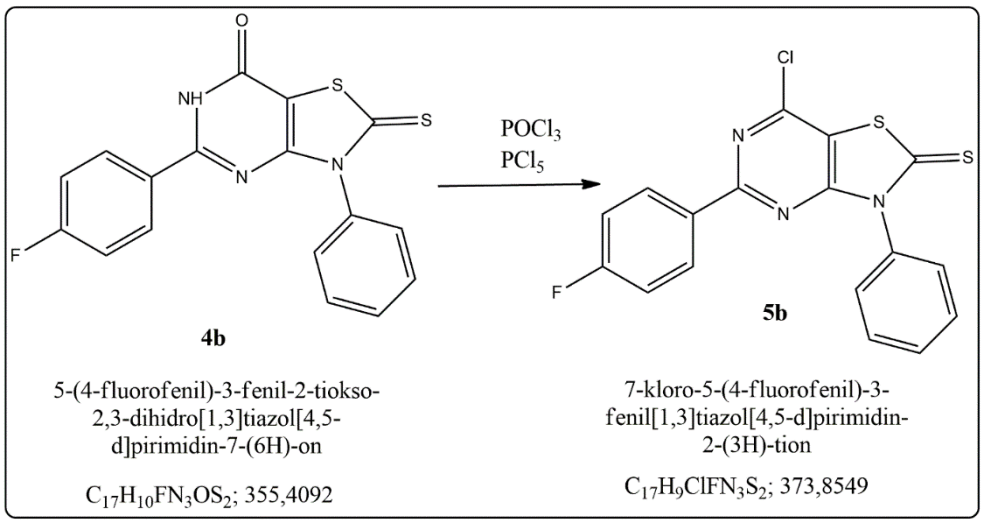
Reakcija je ponovljena pod istim uvjetima s 2,52 g fosforovog pentaklorida, 25 mL fosforovog (V) oksiklorida i 4,08 g prethodno sintetiziranog spoja 4a. Novosintetizirani spoj 5a prekristaliziran je u 100 mL octene kiseline, filtriran pod vakuumom i osušen te je imao masu 2,29 g (53,2 %), a točka taljena 183 – 185 ºC (Slika 2.11). Reakciju sinteze spoja 5a prikazuje Slika 2.10. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [17].

IR(KBr) cm^{-1}: 3058 (C-H, benzen), 1708 (C=N), 1527 (C=C), 1596, 1553, 1490, 1432 (C=C, benzen), 1381 (C-N) 1236, 1221 (C-S-C), 1034 (N-C=S), 755 (C-H savijanje, benzen), 691, 685 (C-Cl)



Slika 2.11. Prikaz postupka sinteze spoja 5a

2.3.4.2. Sinteza 7-klor-5-(4-fluorfenil)-3-fenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona



Slika 2.12. Prikaz reakcije sinteze spoja 5b

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 1,717 g fosforovog pentaklorida i 20 mL fosforovog (V) oksiklorida te je stavljen magnetić. Tikvica je spojena na povratno hladilo te je zagrijavana električnim grijačem koji je ujedno i magnetno miješalo. Kada se fosforov pentaklorid otopio dodano je 4,36 g prethodno sintetiziranog spoja 4b te je zagrijavanje nastavljeno sljedeća 2 sata. Nakon 2 sata smjesa je izlivena u čašu s hladnom destiliranom vodom i smrvljenim ledom koja se nalazi u ledenoj kupelji. Dolazi do burne reakcije s vodom prilikom čega se oslobađa velika količina topline, nastaju klorovodična i fosforna kiselina. Smjesa je ubrzano miješana sve dok se temperatura nije spustila na sobnu temperaturu. Nakon hlađenja smjesa je filtrirana pod vakuumom, ispirana destiliranom vodom do neutralnog pH te osušena na zraku u digestoru. Novosintetizirani spoj 7-klor-5-(4-fluorfenil)-3-fenil[1,3]tiazol [4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tion (5b) prekristaliziran je u 200 mL octene kiseline, filtriran pod vakuumom i osušen imao masu 1,91 g (62 %), a točka taljena 211 – 214 ºC (Slika 2.13).

Reakcija je ponovljena pod istim uvjetima s 3,34 g fosforovog pentaklorida, 35 mL fosforovog (V) oksiklorida i 5,70 g prethodno sintetiziranog spoja 4b. Novosintetizirani spoj 5b prekristaliziran je u 100 mL octene kiseline, filtriran pod vakuumom i osušen imao masu 3,55 g (59,2 %). Reakciju sinteze spoja 5b prikazuje Slika 2.12. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [17].

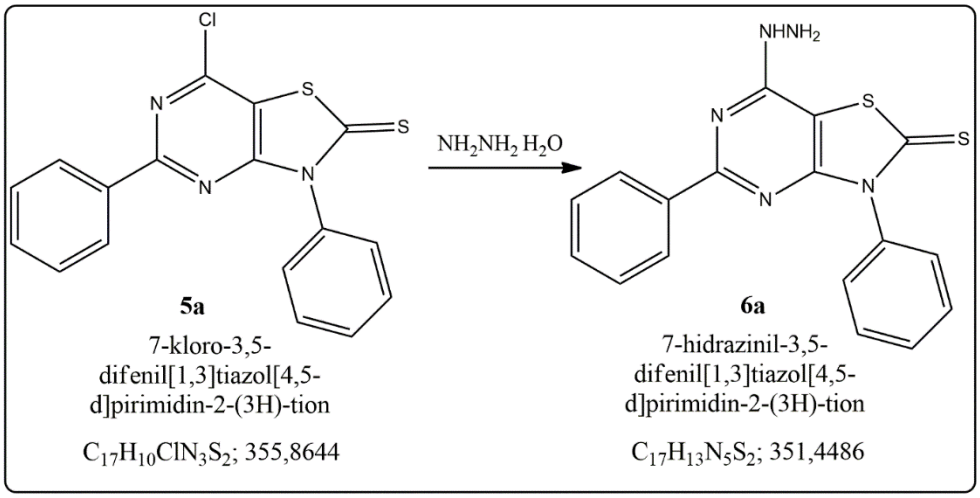
IR(KBr) cm^{-1}: 3062 (C-H, fenil), 1711 (C=N), 1528 (C=C), 1596, 1509, 1435 (C=C, fenil), 1380 (C-N) 1239, 1221 (C-S-C), 1320, 1146 (C-F) 1033 (N-C=S), 735 (C-H savijanje, fenil), 852, 712 (C-Cl).



Slika 2.13. Prikaz postupka sinteze spoja 5b

2.3.5. Reakcije s hidrazinom

2.3.5.1. Sinteza 7-hidrazinil-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona



5a

7-kloro-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-d]pirimidin-2-(3H)-tion

$C_{17}H_{10}ClN_3S_2$; 355,8644

6a

7-hidrazinil-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-d]pirimidin-2-(3H)-tion

$C_{17}H_{13}N_5S_2$; 351,4486

Slika 2.14. Prikaz reakcije sinteze spoja 6a

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL otopljeno je 4,72 g prethodno sintetiziranog spoja 5a u 40 mL butanola nakon čega je dodano 1,38 g hidrazin monohidrata i magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana 3 sata.

Nastali spoj 7-hidrazinil-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tion (6a) filtriran je i osušen na zraku, nakon toga je prekristaliziran u etanolu te je masa spoja iznosila 2,65 g (56,86 %), a točka taljenja iznosila je 231 – 238 ºC.

Reakcija je ponovljena pod istim uvjetima s 0,73 g prethodno sintetiziranog spoja 5a otopljenog u 10 mL butanola nakon čega je dodano 0,2054 g hidrazin monohidrata. Nastali spoj 6a filtriran je i osušen na zraku, nakon toga je prekristaliziran u propanolu i osušen te je imao masu 0,31 g (43,03 %), (Slika 2.15). Reakciju sinteze spoja 6a prikazuje Slika 2.14. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [17].

IR(KBr) cm^{-1}: 3251, (C-N, NH_2), 3060 (C-N, NH), 3100 (C-H, benzen), 1637 (C=N), 1550 (C=C), 1594, 1493 (C=C, benzen), 1390 (C-N) 1247 (C-S-C), 1080 (N-N, hidrazin), 1029 (N-C=S), 757 (C-H savijanje, benzen)

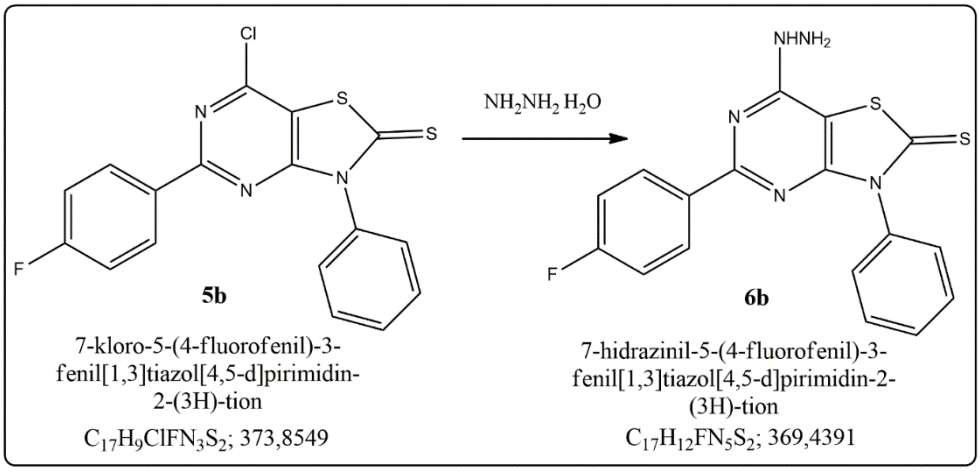
^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 9,027 (**s**, 1H, NH), 8,075 (**s**, 2H, NH_2), 7,6-7,35 (m, 10H, benzen)

Masa uzorka dobivena snimanjem MS-a (Da, izopropanol) u negativnom načinu: teorijski 350,053959 (100 %); eksperimentalno 350,0345 (100 %)



Slika 2.15. Prikaz postupka sinteze spoja 6a

2.3.5.2. Sinteza 7-hidrazinil-5-(4-fluorfenil)-3-fenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona



Slika 2.16. Prikaz reakcije sinteze spoja 6b

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL otopljeno je 1,02 g prethodno sintetiziranog spoja 5b u 15 mL butanola nakon čega je dodano 0,2732 g hidrazin monohidrata i magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana 3 sata. Nastali spoj 7-hidrazinil-5-(4-fluorfenil)-3-fenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tion (6b) filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku, nakon toga je prekristaliziran u propanolu te ponovo isfiltriran pod vakuumom i osušen na zraku. Ukupna masa spoja 6b iznosila je 0,60 g (59,5 %). Temperatura taljenja prekristaliziranog spoja iznosila je 254 – 265 ºC.

Reakcija je ponovljena s 0,89 g prethodno sintetiziranog spoja 5b u 15 mL butanola nakon čega je dodano 0,2381 g hidrazin monohidrata i magnetić za miješanje. Ukupna i osušena masa sintetiziranog spoja 6b iznosila je 0,57 g (64,8 %). Temperatura taljenja prekristaliziranog spoja iznosila je 245 – 265 ºC.

Reakcija je ponovljena s 3,55 g prethodno sintetiziranog spoja 5b u 20 mL butanola nakon čega je dodano 0,951 g hidrazin monohidrata i magnetić za miješanje. Ukupna masa sintetiziranog spoja 6b iznosila 2,21 g (63 %). Temperatura taljenja prekristaliziranog spoja iznosila je 221 – 250 ºC (Slika 2.17). Reakciju sinteze spoja 6b prikazuje Slika 2.16. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [17].

IR(KBr) cm^{-1}: 3250 (C-N, NH_2), 3062 (C-N, NH), 3100 (C-H, benzen), 1637 (C=N), 1551 (C=C), 1599, 1495 (C=C, benzen), 1393 (C-N) 1244, 1227 (C-S-C), 1277, 1150 (C-F) 1079 (N-C=S), 742 (C-H savijanje, benzen)

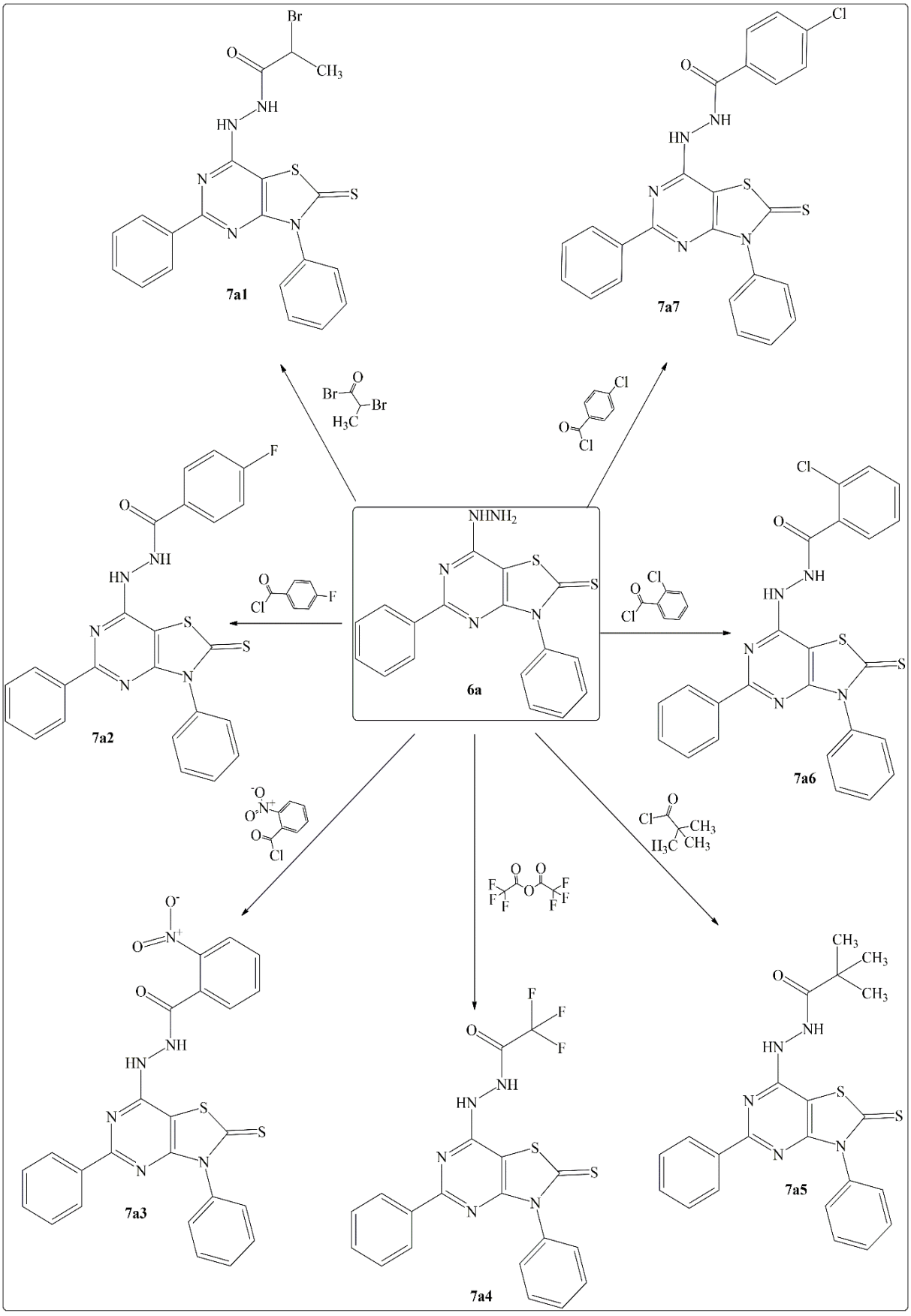
^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 9,027 (s, 1H, NH), 8,069 (s, 2H, NH_2), 7,553-7,4 (m, 12-13H, benzen)

MS (Da, izopropanol), u negativnom načinu: teorijski 368,044537 (100 %); eksperimentalno 368,0268 (100 %)



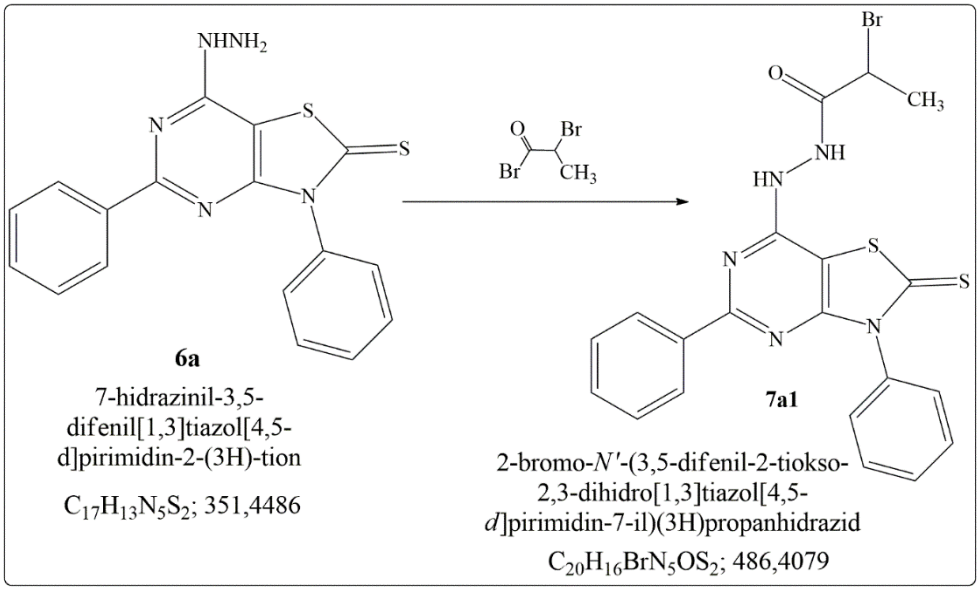
Slika 2.17. Prikaz postupka sinteze spoja 6b

2.3.6. Reakcije aciliranja sa spojem 6a



Slika 2.18. Shematski prikaz reakcija aciliranja sa spojem 6a

2.3.6.1. Sinteza 2-brom-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)propanhidrazida

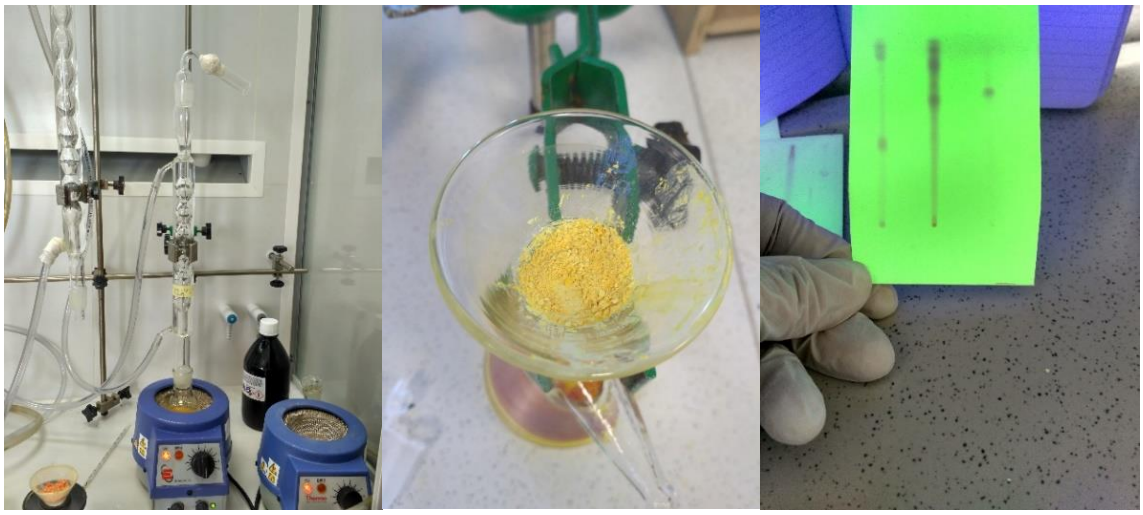


Slika 2.19. Prikaz reakcije sinteze spoja 7a1

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,53 g prethodno sintetiziranog spoja 6a i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo na koje je povezana klor-kalcijeva cijev i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana dok se spoj 6a nije otopio, tada je dodano 0,326 g (0,161 mL) 2-brompropionil-bromida i nastavljeno miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Nakon tog vremena napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj pa je reakcija prekinuta i smjesa je filtrirana pod vakuumom i osušena na zraku u digestoru (Slika 2.20). Novosintetizirani spoj 2-brom-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)propanhidrazid (7a1) nije prekristaliziran zbog male mase spoja 0,22 g (30 %). Temperatura taljenja je 233 – 240 ºC. Reakciju sinteze spoja 7a1 prikazuje Slika 2.19. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

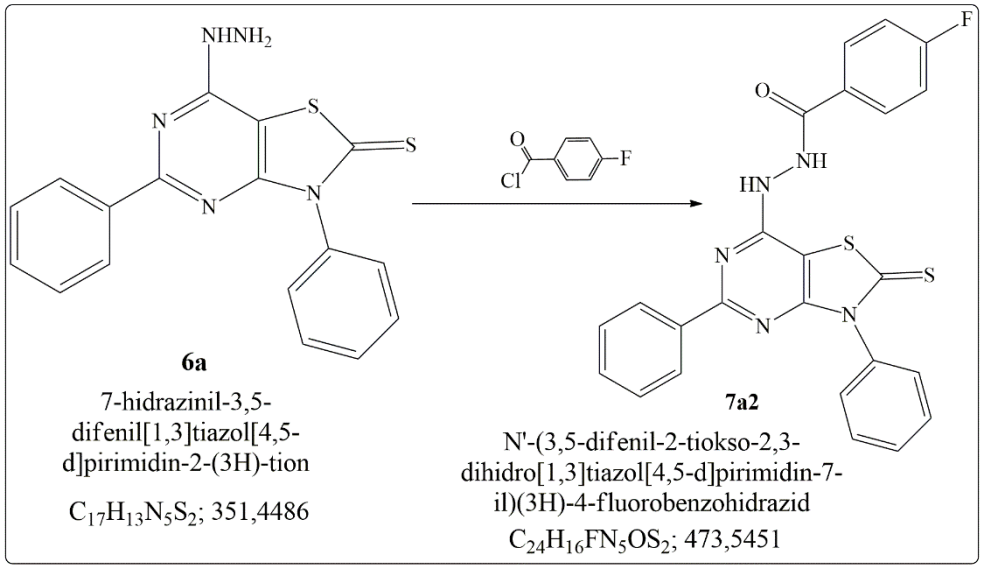
IR(KBr) cm^{-1}: 3155 (H-N, NH), 3011 (C-H, benzen), 2846 (C-H, CH_3), 1712 (C=O), 1590 (C=N), 1561 (C=C), 1493, 1439 (C=C, benzen), 1360 (C-N) 1265 (C-S-C), 1089 (N-C=S), 1010 (N-N, hidrazin), 742 (C-H savijanje, benzen)

^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 10,749 (s, 1H, NH), 9,856 (s, 1H, NH), 8,114-7,407 (m, 10H, benzen), 4,719-4,697 (q, 1H, CH), 1,797-1,774 (d, 3H, CH_3)



Slika 2.20. Prikaz postupka sinteze spoja 7a1

2.3.6.2. Sinteza *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)-4-fluorbenzohidrazida

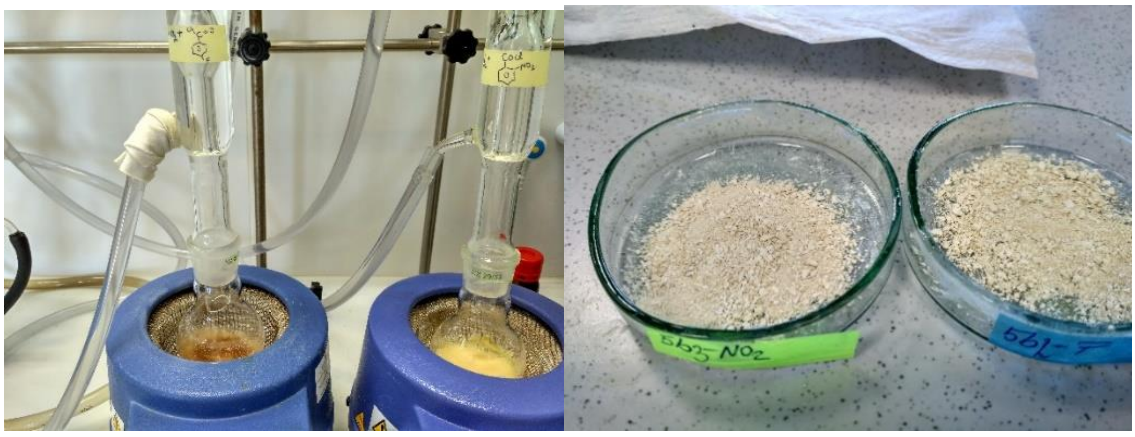


Slika 2.21. Prikaz reakcije sinteze spoja 7a2

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,825 g prethodno sintetiziranog spoja 6a i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo na koje je povezana klor-kalcijeva cijev i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana dok se spoj 6a nije otopio, tada je dodano 0,37214 g (0,278 mL) 4-fluorbenzoil-klorida i nastavljeno je miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Nakon tog vremena napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj, ali i neki drugi spojevi pa je reakcija nastavljena i zagrijavana još 2 sata. Nakon toga sadržaj tikvice filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku u digestoru (Slika 2.22). Masa novosintetiziranog spoja *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-

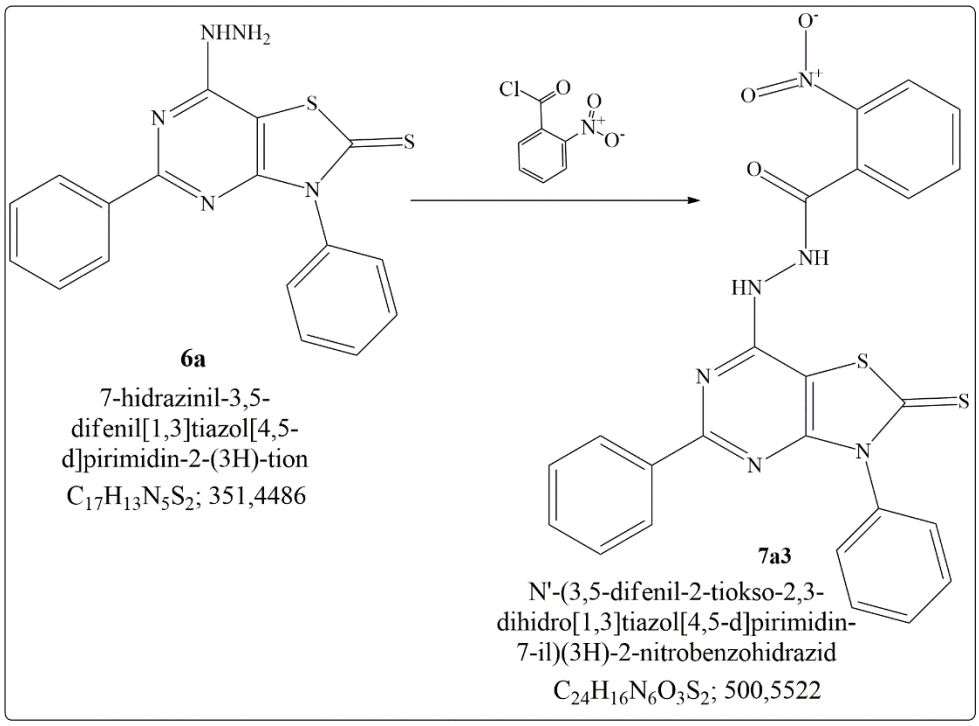
2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)-4-fluorbenzohidrazid (7a2) iznosila je 0,43 g prije prekristalizacije, a nakon prekristalizacije u etanolu 0,12 g (10,8 %). Temperatura taljenja je 280 – 287 ºC. Reakciju sinteze spoja 7a2 prikazuje Slika 2.21. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 11,019 (s, 1H, NH), 9,867 (s, 1H, NH), 8,091-7,402 (m, 14H, benzen).



Slika 2.22. Prikaz postupka sinteze spojeva 7a2 i 7a3

2.3.6.3. Sinteza *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)-2-nitrobenzohidrazida



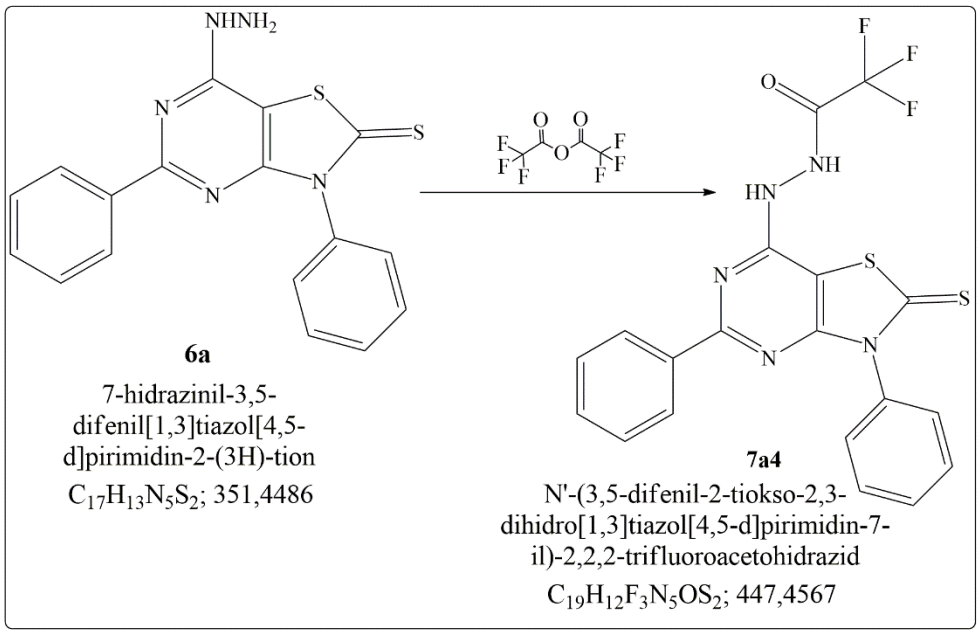
Slika 2.23. Prikaz reakcije sinteze spoja 7a3

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,825 g prethodno sintetiziranog spoja 6a i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo na koje je povezana klor-kalcijeva cijev i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana dok se spoj 6a nije otopio, tada je dodano 0,4356 g (0,312 mL) 2-nitrobenzoil-klorida i nastavljeno miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Nakon tog vremena napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj, ali i neki drugi spojevi pa je reakcija nastavljena i zagrijavana još 2 sata. Nakon toga sadržaj tikvice filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku u digestoru (Slika 2.22). Masa novosintetiziranog spoja *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)-2-nitrobenzohidrazida (7a3) iznosila je 0,62 g prije prekristalizacije, a nakon prekristalizacije u butanolu 0,36 g (30,73 %). Temperatura taljenja je 300 – 305 ºC. Reakciju sinteze spoja 7a3 prikazuje Slika 2.23. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

IR(KBr) cm^{-1}: 3189, 3070 (H-N, NH), 3001 (C-H, benzen), 1669 (C=O), 1574 (C=N), 1524 (N-O), 1495 (C=C), 1444, 1394 (C=C, benzen), 1349 (C-N) 1283, 1258 (C-S-C), 1070 (N-C=S), 1026 (N-N, hidrazin), 746 (C-H savijanje, benzen)

^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 11,043 (s, 1H, NH), 10,109 (s, 1H, NH), 8,170-7,432 (m, 14H, benzen)

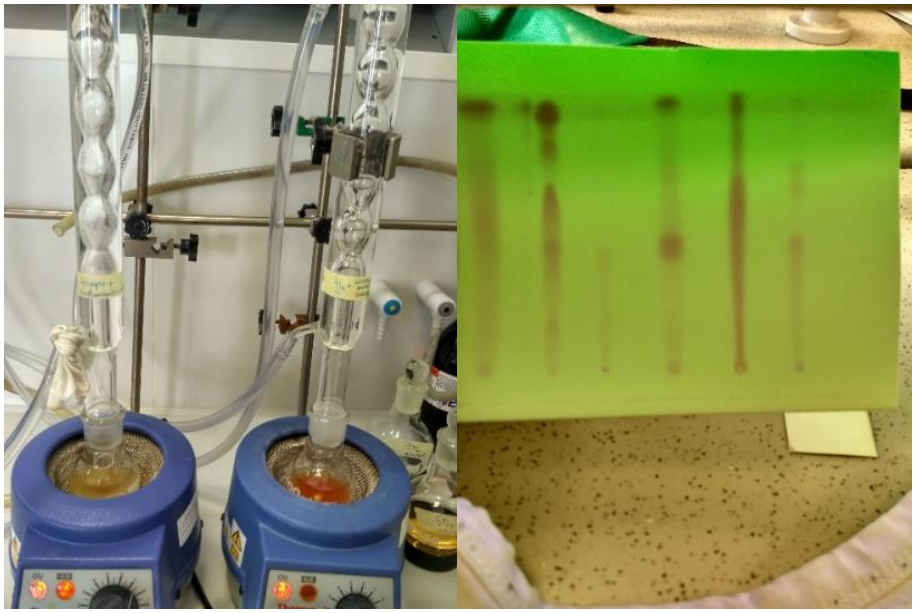
2.3.6.4. Sinteza *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)-2,2,2-trifluoracetohidrazida



Slika 2.24. Prikaz reakcije sinteze spoja 7a4

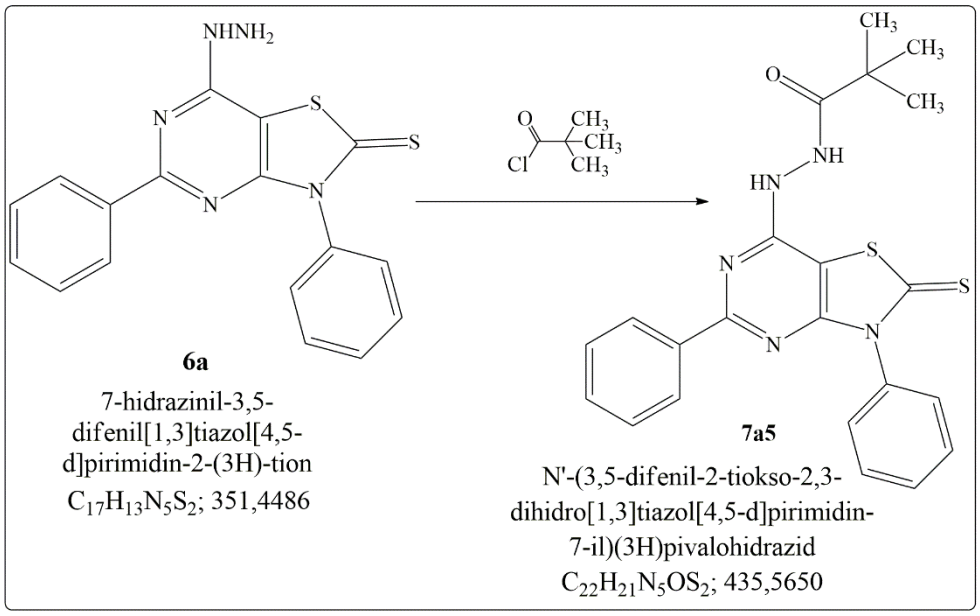
U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,7 g prethodno sintetiziranog spoja 6a i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo na koje je povezana klor-kalcijeva cijev i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana dok se spoj 6a nije otopio, tada je dodano 0,4201 g (0,28 mL) trifluorctenog anhidrida i nastavljeno miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Nakon tog vremena napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj, pa je reakcija prekinuta i smjesa je filtrirana pod vakuumom i osušena na zraku u digestoru (Slika 2.25). Masa novosintetiziranog spoja *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)-2,2,2-trifluoracetohidrazida (7a4) iznosila je 0,22 g prije prekristalizacije, a nakon prekristalizacije u dioksanu 0,14 g (15,64 %). Temperatura taljenja je 352 – 357 ºC. Reakciju sinteze spoja 7a4 prikazuje Slika 2.24. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

IR(KBr) cm^{-1}: 3059 (H-N, NH), 2955 (C-H, benzen), 1667 (C=O), 1591 (C=N), 1536 (C=C), 1493, 1473 (C=C, benzen), 1311 (C-N), 1250 (C-S-C), 1075 (N-C=S), 1410, 1113 (C-F), 1028 (N-N, hidrazin), 746 (C-H savijanje, benzen)



Slika 2.25. Prikaz postupka sinteze spoja 7a4

2.3.6.5. Sinteza *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)pivalohidrazida



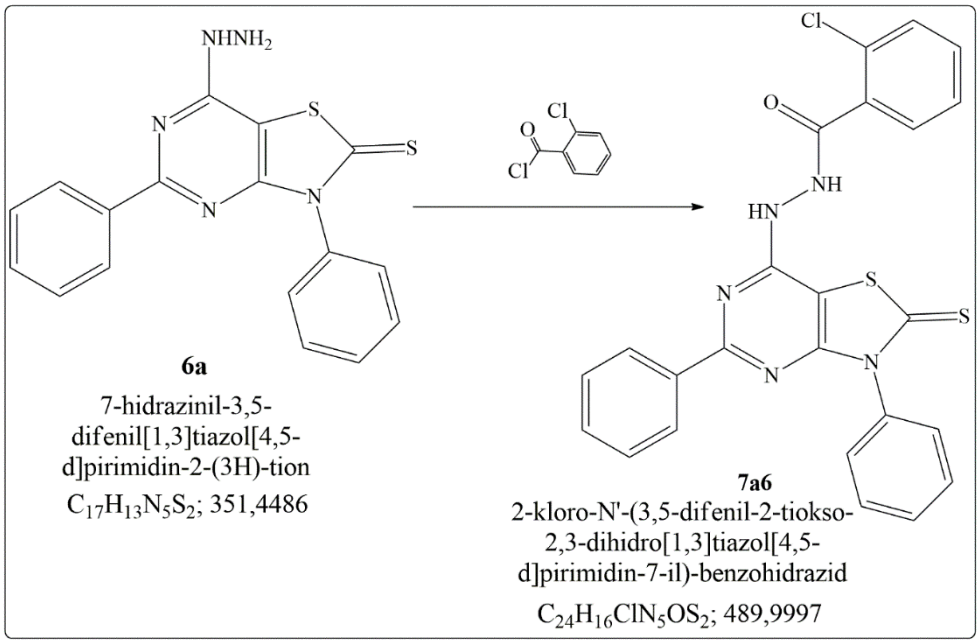
Slika 2.26. Prikaz reakcije sinteze spoja 7a5

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,82 g prethodno sintetiziranog spoja 6a i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Nakon otapanja spoja 6a dodano je 0,281 g (0,2856 mL) trimetilacetil-klorida i nastavljeno miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Novosintetizirani spoj *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)pivalohidrazid (7a5) filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku u digestoru te prekristaliziran u propanolu. Reakciju sinteze spoja 7a5 prikazuje Slika 2.26. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

IR(KBr) cm^{-1}: 3188, 3069 (H-N, NH), 3003 (C-H, benzen), 2965 (C-H, CH_3), 1702 (C=O), 1649 (C=N), 1596 (C=C), 1525, 1495, 1443 (C=C, fenil), 1362 (C-N) 1296, 1277 (C-S-C), 1096 (N-C=S), 1026 (N-N, hidrazin), 790 (C-H savijanje, benzen)

^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 10,028 (s, 1H, NH), 9,547 (s, 1H, NH), 8,105-7,436 (m, 10H, benzen), 1,249 (s, 9H, CH_3)

2.3.6.6. Sinteza 2-klor-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)-benzohidrazida

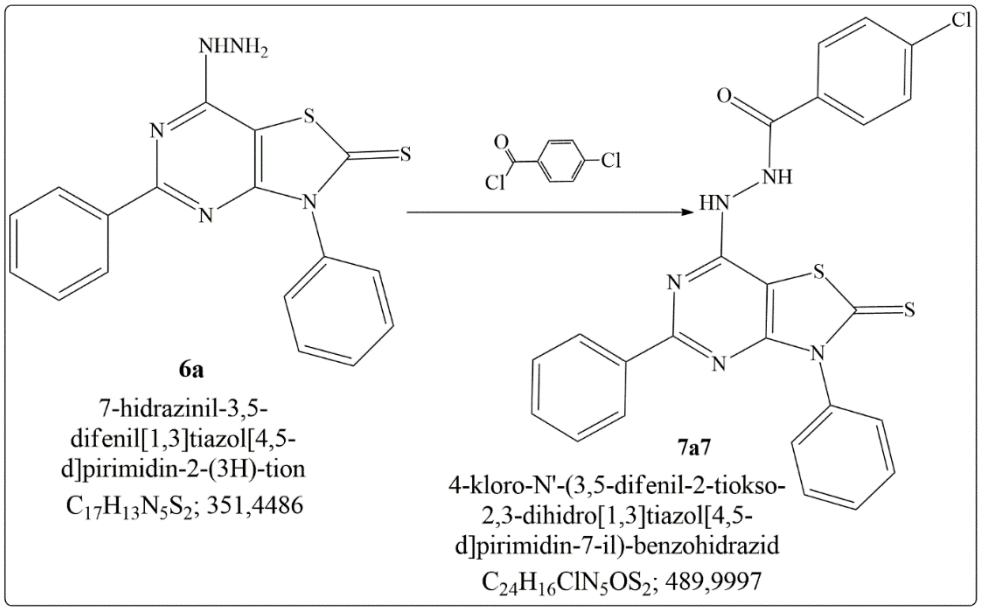


Slika 2.27. Prikaz reakcije sinteze spoja 7a6

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,82 g prethodno sintetiziranog spoja 6a i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Nakon otapanja spoja 6a dodano je 0,408 g (0,295 mL) 2-klorbenzoil-klorida i nastavljeno miješanje uz zagrijavanje 6 sati. Novosintetizirani spoj 2-klor-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)-benzohidrazid (7a6) filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku u digestoru te prekristaliziran u propanolu. Reakciju sinteze spoja 7a6 prikazuje Slika 2.27. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

IR(KBr) cm^{-1}: 3268 (H-N, NH), 3064 (C-H, benzen), 1679 (C=O), 1562 (C=N), 1534 (C=C), 1485, 1432, 1396 (C=C, benzen), 1355 (C-N) 1265, 1235 (C-S-C), 1059 (N-C=S), 1027 (N-N, hidrazin), 786 (C-Cl), 746 (C-H savijanje, benzen)

2.3.6.7. Sinteza 2-klor-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)-benzohidrazida

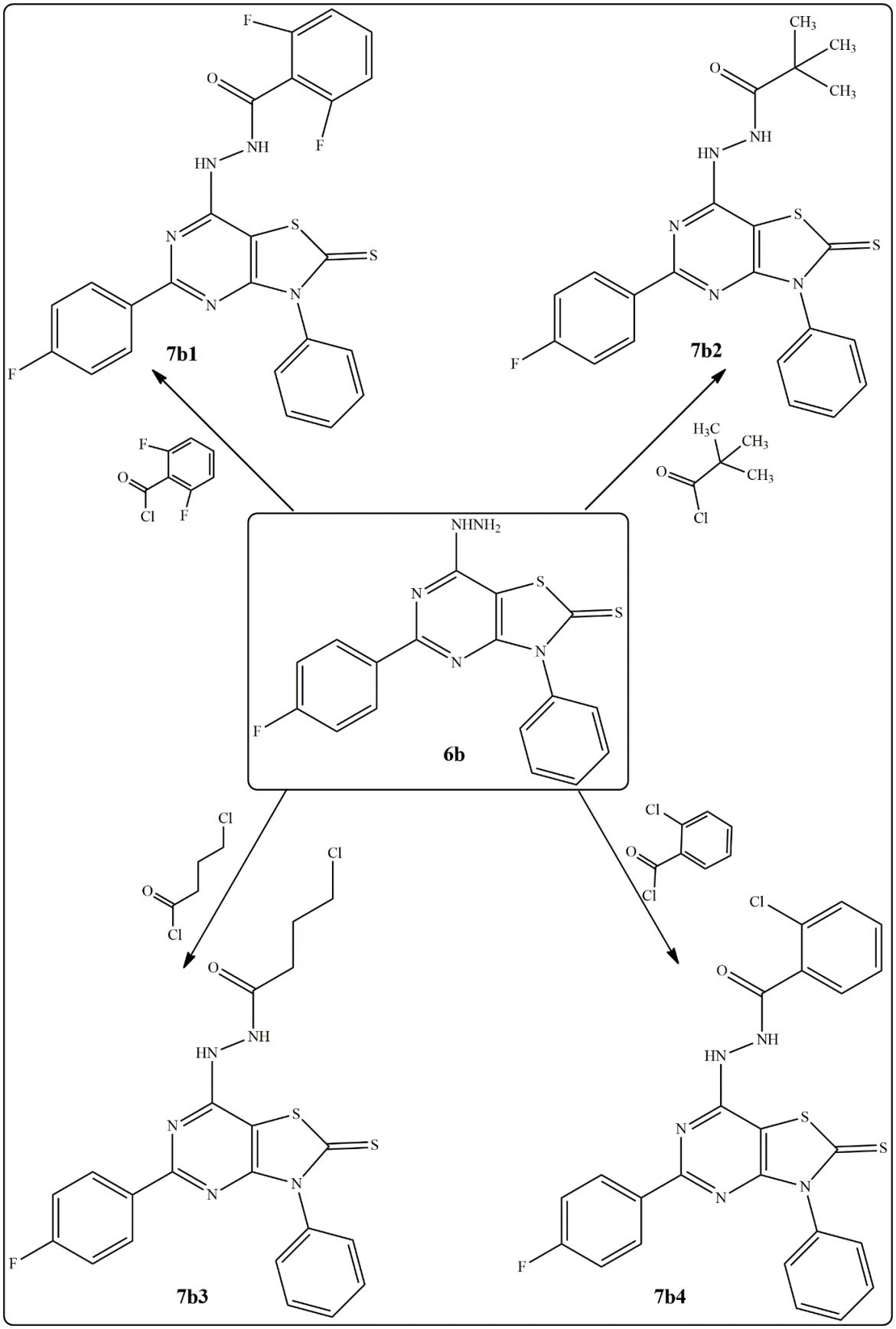


Slika 2.28. Prikaz reakcije sinteze spoja 7a7

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,82 g prethodno sintetiziranog spoja 6a i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Nakon otapanja spoja 6a dodano je 0,408 g (0,295 mL) 4-klorbenzoil-klorida i nastavljeno miješanje uz zagrijavanje 6 sati. Novosintetizirani spoj 2-klor-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)-benzohidrazid (7a7) filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku u digestoru te prekristaliziran u propanolu. Reakciju sinteze spoja 7a7 prikazuje Slika 2.28. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

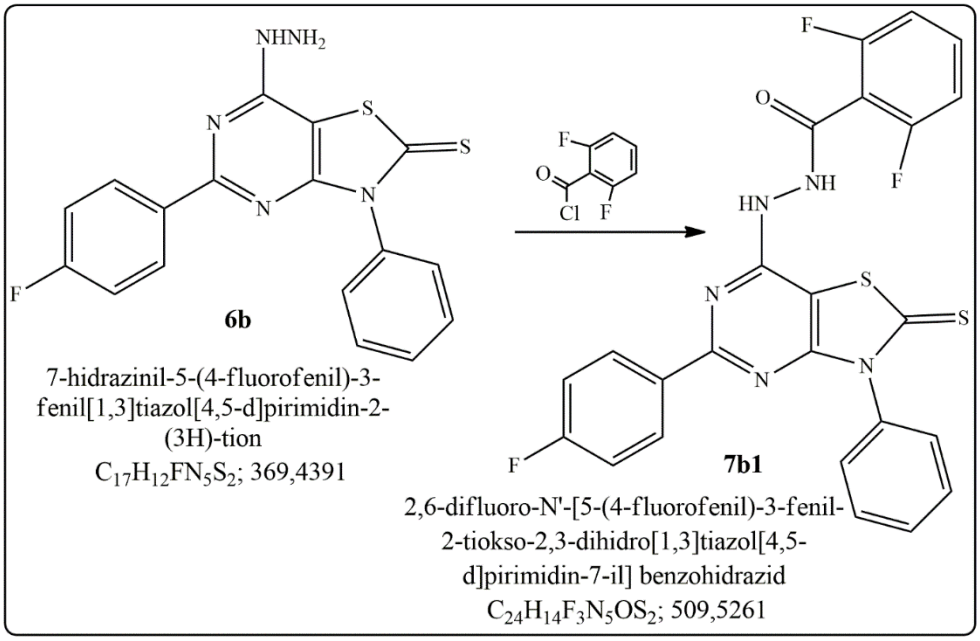
IR(KBr) cm^{-1}: 3166 (H-N, NH), 3010 (C-H, benzen), 1701 (C=O), 1588 (C=N), 1560 (C=C), 1494, 1458(C=C, benzen), 1395 (C-N) 1264 (C-S-C), 1089 (N-C=S), 1011 (N-N, hidrazin), 741 (C-H savijanje, benzen), 652 (C-Cl)

2.3.7. Reakcije aciliranja sa spojem 6b



Slika 2.29. Shematski prikaz reakcija aciliranja sa spojem 6b

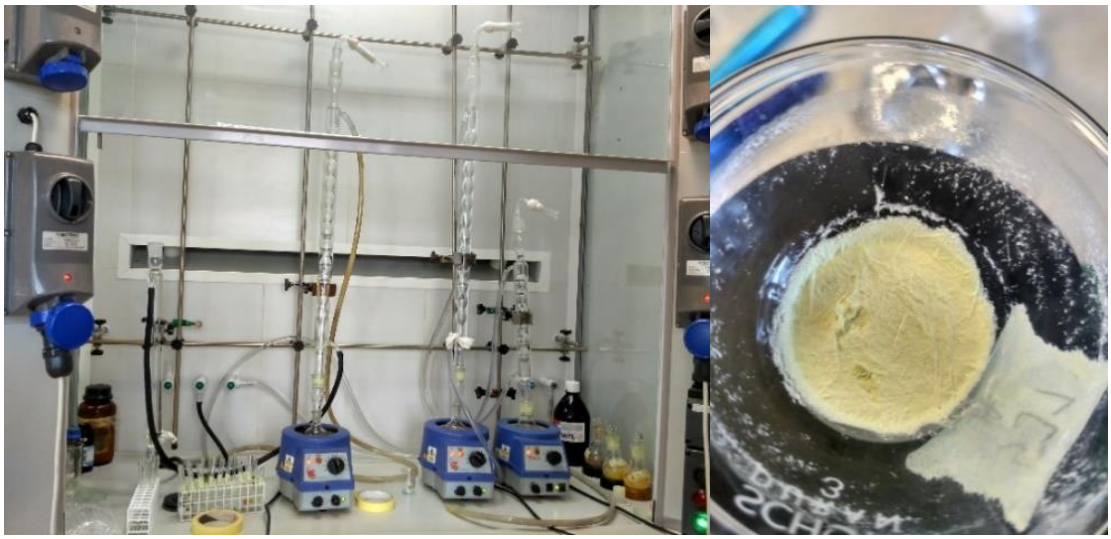
2.3.7.1. Sinteza 2,6-difluor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] benzohidrazida



Slika 2.30. Prikaz reakcije sinteze spoja 7b1

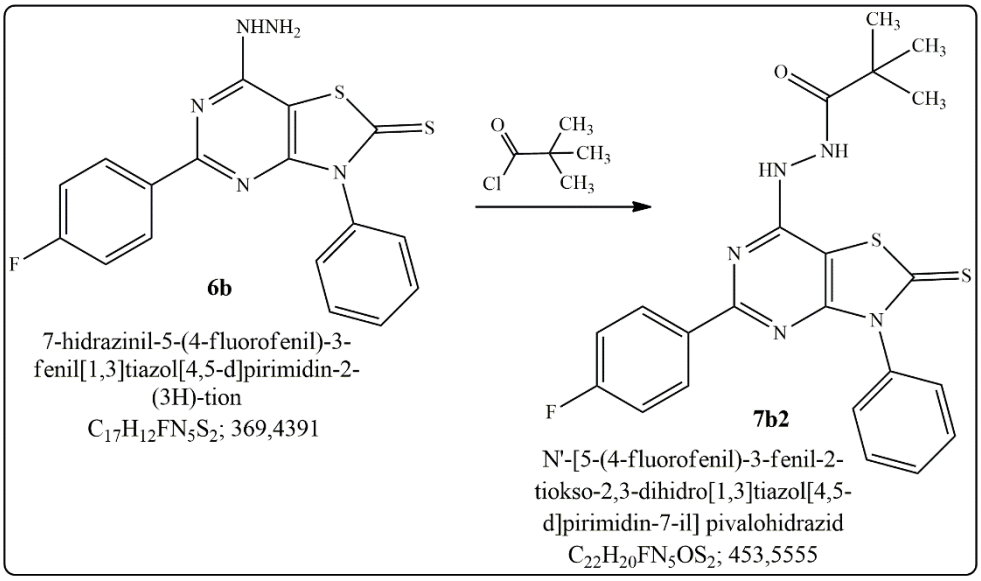
U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,8 g prethodno sintetiziranog spoja 6b i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo na koje je povezana klor-kalcijeva cijev i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana dok se spoj 6b nije otopio, tada je dodano 0,383 g (0,272 mL) 2,6-difluorbenzoil-klorida i nastavljeno miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Nakon tog vremena napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj, ali i neki drugi spojevi pa je reakcija nastavljena i zagrijavana još 2 sata. Novosintetizirani spoj 2,6-difluor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] benzohidrazid (7b1) filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku u digestoru (Slika 2.31). Nakon prekristalizacije u butanolu spoj 7b1 je osušen i imao je masu 0,14 g (12,66 %), a temperatura taljenja 283 - 290 ºC. Reakciju sinteze spoja 7b1 prikazuje Slika 2.30. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

IR(KBr) cm^{-1}: 3189, 3070 (H-N, NH), 3032 (C-H, benzen), 1701 (C=O), 1630 (C=N), 1596 (C=C), 1493, 1456 (C=C, benzen), 1362 (C-N) 1278, 1233 (C-S-C), 1096 (N-C=S), 1060 (N-N, hidrazin), 1002 (C-F), 753 (C-H savijanje, benzen)



Slika 2.31. Prikaz postupka sinteze spoja 7b1, 7b2 i 7b3

2.3.7.2. Sinteza *N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] pivalohidrazida



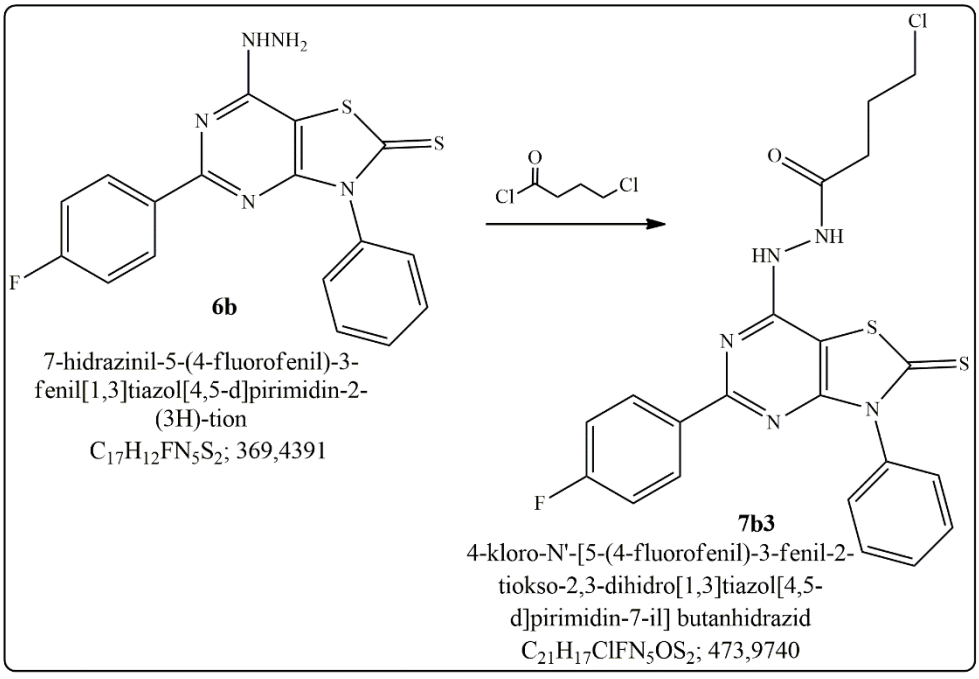
Slika 2.32. Prikaz reakcije sinteze spoja 7b2

U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,91 g prethodno sintetiziranog spoja 6b i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo na koje je povezana klor-kalcijeva cijev i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana dok se spoj 6b nije otopio, tada je dodano 0,30145 g (0,3061 mL) trimetilacetil-klorida i nastavljeno miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Nakon tog vremena napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako je potrebno nastaviti reakciju uz zagrijavanje još 2 sata. Novosintetiziran spoj *N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol

[4,5-*d*]pirimidin-7-il] pivalohidrazid (7b2) filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku u digestoru (Slika 2.31). Nakon prekristalizacije u propanolu spoj 7b2 je osušen i imao je masu 0,05 g (4,41 %), a temperatura taljenja 192 – 205 ºC. Reakciju sinteze spoja 7b2 prikazuje Slika 2.32. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

IR(KBr) cm^{-1}: 3246, 3140 (H-N, NH), 3010 (C-H, benzen), 2940, 2889 (C-H, CH_3), 1638 (C=O), 1602 (C=N), 1579 (C=C), 1493 (C=C, benzen), 1418 (C-N) 1243 (C-S-C), 1089 (N-C=S), 1060 (N-N, hidrazin), 967 (C-F), 753 (C-H savijanje, benzen)

2.3.7.3. Sinteza 4-klor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] butanhidrazida



Slika 2.33. Prikaz reakcije sinteze spoja 7b3

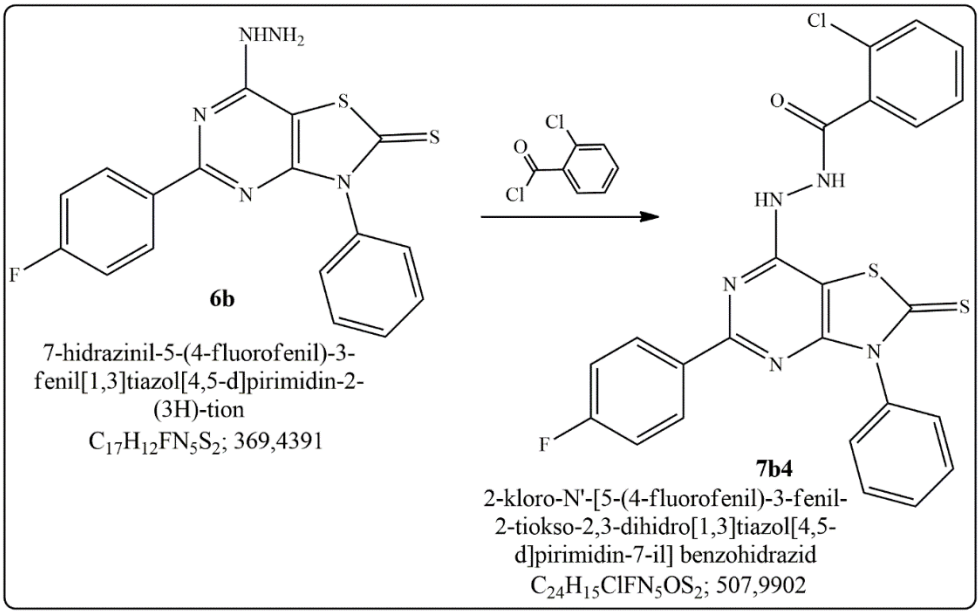
U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,82 g prethodno sintetiziranog spoja 6b i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo na koje je povezana klor-kalcijeva cijev i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana dok se spoj 6b nije otopio, tada je dodano 0,3244 g (0,2571 mL) 4-klorbutanoil-klorida i nastavljeno miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Nakon tog vremena napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako je potrebno nastaviti reakciju uz zagrijavanje još 2 sata. Novosintetizirani spoj 4-klor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3] tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] butanhidrazida (7b3) filtriran je pod vakuumom i osušen na zraku u digestoru (Slika 2.31). Nakon prekristalizacije u propanolu spoj 7b3 je osušen i

imao je masu 0,16 g (14,25 %), a temperatura taljenja 235 – 245 ºC. Reakciju sinteze spoja 7b3 prikazuje Slika 2.33. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

IR(KBr) cm^{-1}: 3246, 3141 (H-N, NH), 3095 (C-H, benzen), 2941 (asim), 2891 (sim) (C-H, CH_2), 1668 (C=O), 1602 (C=N), 1562 (C=C), 1493, 1418 (C=C, benzen), 1396 (C-N), 1243, 1213 (C-S-C), 1089 (N-C=S), 1013 (N-N, hidrazin), 1148, 967 (C-F), 780 (C-H savijanje, benzen)

^{1}H-NMR (DMSO) δ ppm: 10,278 (s, 1H, NH), 9,601 (s, 1H, NH), 8,145-7,219 (m, 11H, benzen), 3,741-3,288 (t, 2H, CH_2), 2,494-2,447 (t, 2H, CH_2), 2,079-2,034 (m, 2H, CH_2)

2.3.7.4. Sinteza 2-klor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] benzohidrazida



Slika 2.34. Prikaz reakcije sinteze spoja 7b4

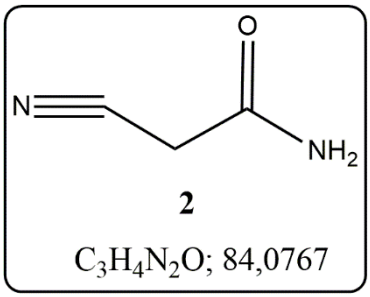
U suhoj tikvici s okruglim dnom volumena 100 mL pomiješano je 0,66 g prethodno sintetiziranog spoja 6b i 20 mL dioksana te je dodan magnetić za miješanje. Tikvica je spojena na povratno hladilo na koje je povezana klor-kalcijeva cijev i zagrijavana na električnom grijaču koji je ujedno i magnetno miješalo. Tikvica je zagrijavana dok se spoj 6b nije otopio, tada je dodano 0,3316 g (0,24 mL) 2-klorbenzoil-klorida i nastavljeno miješanje bez zagrijavanja 6 sati. Nakon tog vremena napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako je potrebno nastaviti reakciju uz zagrijavanje još 2 sata. Novosintetizirani spoj 2-klor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] benzohidrazida (7b4) filtriran je pod vakuumom

i osušen na zraku u digestoru. Nakon prekristalizacije u propanolu spoj 7b4 je osušen i imao je masu 0,06 g (6,23 %), temperatura taljenja 336 – 345 ºC. Reakciju sinteze spoja 7b4 prikazuje Slika 2.34. Sinteza je provedena prema proceduri iz literature, članak [27].

IR(KBr) cm^{-1}: 3382 (H-N, NH), 3056 (C-H, benzen), 1700 (C=O), 1597 (C=N), 1554 (C=C), 1522, 1445 (C=C, benzen), 1366 (C-N) 1211, 1200 (C-S-C), 1100 (N-C=S), 981 (N-N, hidrazin), 1154 (C-F), 775 (C-Cl) 750 (C-H savijanje, benzen)

3. REZULTATI I RASPRAVA

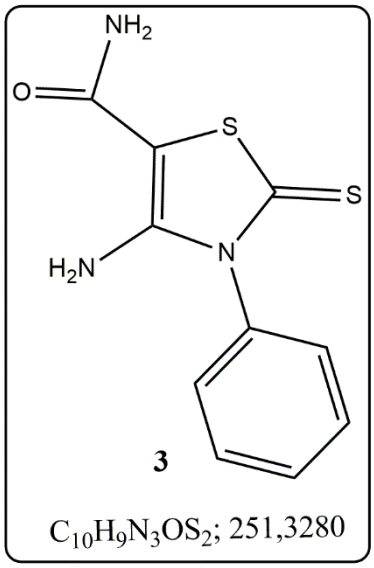
3.1. Rezultati sinteze 2-cijanoacetamida



Slika 3.1. Spoj 2

Za sintezu spoja 2 korišteni su polazni reaktanti metil-2-cijanoacetat i otopina amonijaka. Nakon sinteze i prekristalizacije masa dobivenog spoja iznosi 224,33 g, a iskorištenje je visoko i iznosi 75,56 %. Produkt je bijele boje, a temperatura taljenja je 114 – 115 ºC što odgovara visokom stupnju čistoće.

3.2. Rezultati sinteze 4-amino-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-karboksiamida



Slika 3.2. Struktura spoja 3

Za sintezu spoja 3 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 2 te sumpor, fenilizotiocijanat, etanol i trietilamin [8]. Nakon sinteze i prekristalizacije masa spoja 3 iznosila je 45 g, a iskorištenje 36 % zbog višestrukih prekristalizacija, no zato je spoj bio dobre čistoće s talištem 248 – 250 ºC koje se razlikuje u samo 2 ºC.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 3 molekulske formule $C_{10}H_9N_3OS_2$ iznosi C (47,79 %), H (3,61 %), N (16,72 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (46,5 %), H (2,8 %), N (15,4 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata, neizreagiranih reaktanata, a moguće i drugačijeg smjera reakcije od predviđenog.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 3 u kojem se u području preko 3000 cm^{-1} uočavaju karakteristični pikovi primarnog amina na 3430 cm^{-1} i 3326 cm^{-1}. U tom su području također vidljivi maksimumi 3242 cm^{-1}, 3173 cm^{-1} koji ukazuju na prisutnost C-H veza u aromatskom benzenskom prstenu. Pik koji je vidljiv na 1634 cm^{-1} odgovara C=O skupini amida. U ovom slučaju pik je pomaknut prema nižim vrijednostima frekvencije zbog konjugacije u odnosu na standardnu vrijednost pika karbonilne skupine amida. Maksimum na 1609 cm^{-1} odgovara rastezanju C=C veze u tiazolnom prstenu. Niz pikova koji se pojavljuju na 1510 cm^{-1}, 1435 cm^{-1}, 1400 cm^{-1} odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Vidljivi su pikovi u području koje odgovara rastezanju C-N veze amina (1166 cm^{-1}) i aromatskog amina (1294 cm^{-1}). također su vidljivi i pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1248 cm^{-1} i N-C=S na 1071 cm^{-1}. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 3.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 3 pokazuje prvi singlet na δ_H 8.56 ppm koji pripada vodicima primarnog amina vezanog na tiazolni prsten. Drugi singlet nalazi se na δ_H 7,68 ppm i pripada vodicima amidne skupine. Za multiplet na kemijskom pomaku δ_H 7,20-6,25 ppm odgovorno je 5 vodika aromatskog prstena.

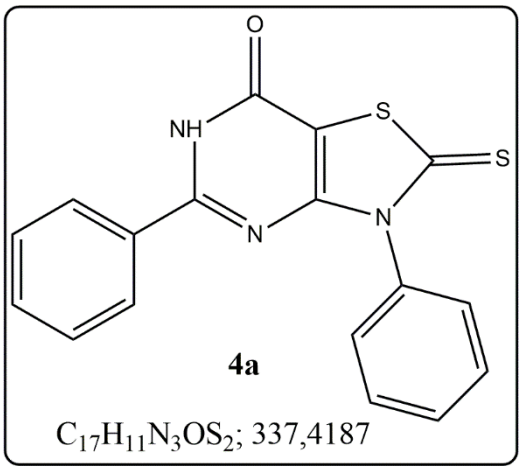
Slika 6.1 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 3. Spektar odstupa od teorijske simulacije istog spoja. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 7,332-7,6 ppm i njegova integrirana površina koja je jednaka broju od tri atoma vodika vjerojatno pripada aromatskom prstenu benzena. Singlet na δ_H 7,074 ppm i njegova integrirana površina koja odgovara broju od dva vodika vjerojatno pripadaju primarnom aminu vezanom na tiazolni prsten. Singlet na δ_H 6,717 ppm i njegova integrirana površina koja odgovara broju od dva vodika vjerojatno pripadaju vodicima amidne skupine. Na kemijskom pomaku 3,321 ppm i 2,490 ppm nalaze se pikovi koji vjerojatno pripadaju vodicima vode i octene kiseline koja je korištena kao otapalo. Razlike između teorijskog i eksperimentalnog spektra vjerojatno su posljedica nečistoća ili nusprodukata, a razlika u pomaku vodika

primarnih amina može biti zbog vodikovih veza. Može se reći i da je reakcija možda krenula drugačijim smjerom od predviđenog.

3.3. Reakcije ciklokondenzacije

Prethodno sintetiziranom spoju 3 dodani su različiti aromatski aldehidi koji su ujedno i reaktanti i medij u kojem se reakcija odvija jer omogućuju postizanje visoke temperature (do 170 ºC) koja uvjetuje zatvaranje prstena tj. ciklokondenzaciju [17]. Reakcije se odvijaju 6 sati te je korištena Dean-Starkova aparatura koja odvodnjom nusprodukta (voda) u bočnu cijev potiče veće iskorištenje reakcije.

3.3.1. Rezultati sinteze 3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-(6H)-ona



Slika 3.3. Struktura spoja 4a

Za sintezu spoja 4a korišteni su prethodno sintetiziran spoj 3 i benzaldehid. Reakcija je provedena dva puta. Nakon sinteze spoja 4a iskorištenje prve reakcije iznosilo je 30 %, a iskorištenje druge reakcije 30,5 %. Ukupna masa 4a iz obje reakcije prekristalizirana je te je dobiveno 4,36 g spoja s malim iskorištenjem 21,66 %. Temperatura taljenja spoja 4a iznosila 318 – 324 ºC.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 4a molekulske formule $C_{17}H_{11}N_3OS_2$ iznosi C (60,51 %), H (3,29 %), N (12,45 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (61,1 %), H (2,6 %), N (12,0 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 4a u kojem se u području preko 3000 cm^{-1} uočava karakteristični pik sekundarnog amina na 3057 cm^{-1}, također je

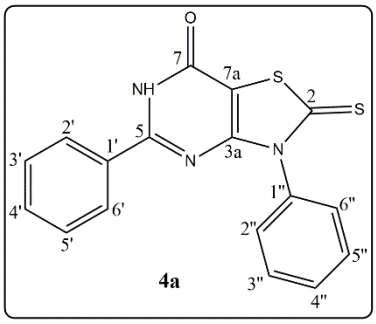
vidljiv maksimum na 2953 cm^{-1} koji unatoč vrijednosti manjoj od 3000 cm^{-1} vjerojatno ukazuje na prisutnost C-H veza u aromatskom prstenu benzena. Pik koji je vidljiv na 1664 cm^{-1} odgovara C=O skupini. U ovom slučaju pik je pomaknut prema nižim vrijednostima frekvencije u odnosu na standardnu vrijednost pika karbonilne skupine amida na 1680 cm^{-1} zbog konjugacije skoro cijelog prstena. Maksimum na 1600 cm^{-1} odgovara rastezanju C=N veze u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1591 cm^{-1} odgovara rastezanju C=C veze u tiazolnom prstenu. Pikovi koji se pojavljuju na 1494 cm^{-1}, 1394 cm^{-1} odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1394 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1232 cm^{-1} i N-C=S na 1079 cm-1. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 4a (Slika 3.3). U odnosu na prethodni spoj 3 možemo uočiti izostanak karakterističnog pika primarnog amina koji je zamijenjen pikom sekundarnog amina te pojavu C=N veze koja nije bila prisutna u prethodnom spoju.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 4a pokazuje singlet sekundarnog amina u sklopu tiazolnog prstena čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 7,83-6,25 ppm pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 10.

Slika 6.2 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 4a. Singlet s kemijskim pomakom δ_H 13.333 ppm i njegova integrirana površina koja odgovara jednom vodiku vjerojatno pripada sekundarnom aminu unutar tiazolnog prstena. Kemijski pomak ukazuje na veliko odsjenjenje koje je vjerojatno posljedica utjecaja elektronegativnog atoma dušika, blizine karbonilne skupine, a i vodikovih veza. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 7,906-7,460 ppm i njegova integrirana površina koja odgovara broju od 10 atoma vodika vjerojatno pripadaju aromatskim prstenovima benzena. Odsjenjenost benzenskog prstena uzrokuje dijamagnetska anizotropija. Na kemijskom pomaku 3,341 ppm i 2,505 ppm nalaze se pikovi koji vjerojatno pripadaju vodicima vode i octene kiseline koja je korištena kao otapalo.

Spektar se podudara s teorijskom simulacijom ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja uz manje razlike u kemijskim pomacima. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 4a sa spektrom prethodnog spoja 3 možemo primijetiti izostanak dva singleta čija je površina odgovarala 4H atomima iz dvije skupine primarnih amina prethodnog spoja 3 te se sada pojavljuje jedan singlet koji odgovara jednom H atomu iz skupine sekundarnog amina. U spektrima

oba spoja pojavljuju se multipleti aromatskih benzenskih prstenova, no kod spoja 4a primjećuje se povećanje broja aromatskih vodika što upućuje na pojavu dodatnog benzenskog prstena. Zbog tih razlika može se reći da se pretpostavljena reakcija zaista odvila i da je išla u očekivanom smjeru.



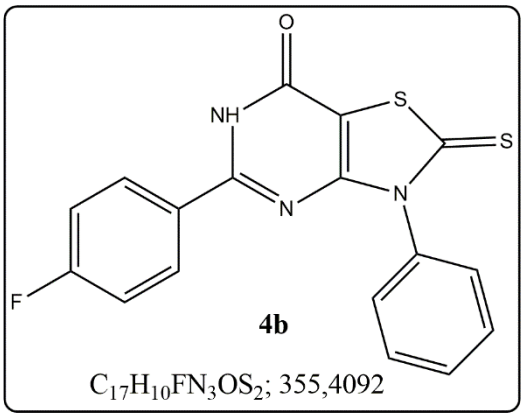
Slika 3.4. Sustav brojenja spoja 4a

Teorijska simulacija ^{13}C-NMR spektra spoja 4a prikazuje najodsjenjeniji atom ugljika C-2 na kemijskom pomaku 189,8 ppm. Slika 3.4 prikazuje sustav brojenja strukture 4a. C-5 atom nalazi se na kemijskom pomaku 161,2 ppm. Na 155,0 ppm nalazi se atom C-7, a na kemijskom pomaku od 153,6 ppm odgovara atomu C-3a. U rasponu od 135,5 ppm do 128,2 ppm nalazi se 8 pikova koji odgovaraju 8 različitih vrsta ugljika aromatskih benzenskih prstenova. Na 102,9 ppm nalazi se najmanje odsjenjeni atom ugljika C-7a.

Slika 6.3 prikazuje eksperimentalni ^{13}C-NMR spektar spoja 4a. Spektar prikazuje 13 signala koji pripadaju 13 različitih vrsta ugljika. Na 189,605 ppm vjerojatno se nalazi najodsjenjeniji atom ugljika C-2 koji je takav jer je vezan jednostrukom vezom na elektronegativni atom dušika, dvostrukom vezom s atomom sumpora te jednostrukom vezom s drugim atomom sumpora. C-5 atom vjerojatno se nalazi na kemijskom pomaku 157,308 ppm te njegovoj odsjenjenosti doprinose dvije veze s elektronegativnim dušikom od koji je jedna dvostruka te treća veza s aromatskim benzenskim prstenom. Na 156,963 ppm vjerojatno se nalazi atom C-7 koji je dvostrukom vezom povezan s elektronegativnim atomom kisika koji uzrokuje njegovu odsjenjenost. Kemijski pomak od 155,929 ppm vjerojatno odgovara atomu C-3a koji je vezan dvjema jednostrukim vezama s dva elektronegativna atoma dušika. U rasponu od 135,608 ppm do 127,882 ppm nalazi se 8 pikova za koje se može reći da odgovaraju 8 različitih vrsta ugljika aromatskih benzenskih prstenova. Na 105,126 ppm vjerojatno se nalazi najmanje odsjenjeni atom ugljika C-7a. Spektar se podudara s teorijskom simulacijom ^{13}C -NMR spektra ovoga

spoja uz manje razlike u kemijskim pomacima te se može reći da se reakcija odvila očekivanim smjerom.

3.3.2. Rezultati sinteze 5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-(6H)-ona



Slika 3.5. Struktura spoja 4b

Za sintezu spoja 4b korišteni su prethodno sintetiziran spoj 3 i 4-fluorbenzaldehid. Reakcija je provedena dva puta. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 2,93 g spoja 4b te je iskorištenje prve reakcije iznosilo je 20,61 %, a iskorištenje druge reakcije u kojoj je sintetizirano 5,70 g spoja 4b, koji zbog gubitaka nije prekristaliziran, iznosilo je 40,1 %. Temperatura taljenja spoja 4b iznosi 347 – 351 ºC.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 4b molekulske formule $C_{17}H_{10}FN_3OS_2$ iznosi C (57,45 %), H (2,84 %), N (11,82 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (58,3 %), H (2,3 %), N (11,4 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

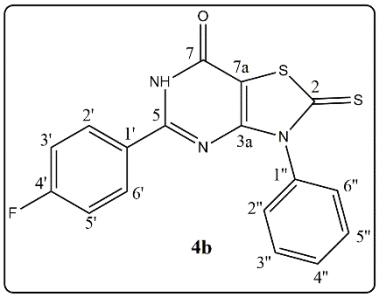
Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 4b. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se karakteristični pik sekundarnog amina na 3063 cm^{-1}, a na 2989 cm^{-1} nalazi se pik koji unatoč vrijednosti manjoj od 3000 cm^{-1} vjerojatno pripada C-H vezama benzenskog prstena. Pik koji je vidljiv na 1695 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1600 cm^{-1} odgovara rastezanju C=N veze u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1573 cm^{-1} odgovara rastezanju C=C veze u tiazolnom prstenu. Pikovi koji se pojavljuju na 1590 cm^{-1} i 1443 cm^{-1} odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1365 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1231 cm^{-1} i N-C=S na 1025 cm-1. Na 1310 cm^{-1} i 1150 cm^{-1} uočavamo C-F pik. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji

odgovaraju strukturi spoja 4b (Slika 3.5). U odnosu na prethodni spoj 3 možemo uočiti izostanak karakterističnog pika primarnog amina koji je zamijenjen pikom sekundarnog amina te pojavu C=N veze koja nije bila prisutna u prethodnom spoju, također primjećujemo i pojavu C-F veze.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 4b pokazuje singlet sekundarnog amina u sklopu tiazolnog prstena čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,09-6,25 ppm pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 9.

Slika 6.4 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 4b. Singlet s kemijskim pomakom δ_H 13,375 ppm i njegova integrirana površina koja odgovara jednom vodiku vjerojatno pripada sekundarnom aminu unutar tiazolnog prstena. Kemijski pomak ukazuje na veliko odsjenjenje koje je vjerojatno posljedica utjecaja elektronegativnog atoma dušika, blizine karbonilne skupine, a i vodikovih veza. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 7,906-7,460 ppm i njegova integrirana površina koja odgovara broju od 9 atoma vodika vjerojatno pripadaju aromatskim prstenovima benzena. Odsjenjenost benzenskog prstena uzrokuje dijamagnetska anizotropija. Na kemijskom pomaku 3,376 ppm i 2,505 ppm nalaze se pikovi koji vjerojatno pripadaju vodicima vode i octene kiseline koja je korištena kao otapalo.

Spektar se podudara s teorijskom simulacijom ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja uz manje razlike u kemijskim pomacima. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 4b sa spektrom prethodnog spoja 3 možemo primijetiti izostanak dva singleta čija je površina odgovarala 4H atomima iz dvije skupine primarnih amina prethodnog spoja 3 te se sada pojavljuje jedan singlet koji odgovara jednom H atomu iz skupine sekundarnog amina. U spektrima oba spoja pojavljuju se multipleti aromatskih benzenskih prstenova, no kod spoja 4b primjećuje se povećanje broja aromatskih vodika što upućuje na pojavu dodatnog benzenskog prstena. Štoviše, broj vodika benzenskog prstena je 9 što ukazuje na supstituirani benzenski prsten što se podudara s teorijskim spojem 4a koji posjeduje *p*-supstituiran benzenski prsten atomom fluora. Zbog svega navedenog može se reći da se pretpostavljena reakcija zaista odvila i da je išla u očekivanom smjeru.



Slika 3.6. Sustav brojenja spoja 4b

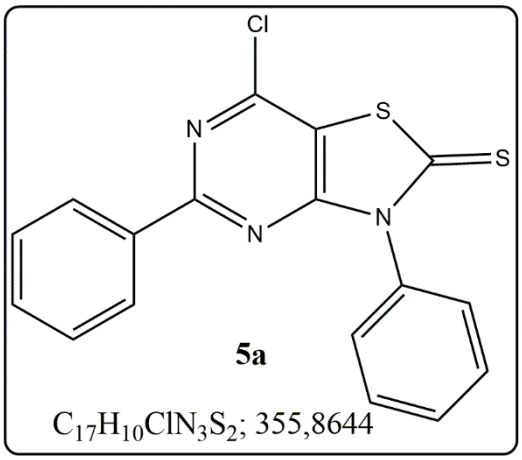
Teorijska simulacija ^{13}C-NMR spektra spoja 4b prikazuje najodsjenjeniji atom ugljika C-2 na kemijskom pomaku 189,8 ppm. Slika 3.6 prikazuje sustav brojenja strukture 4b. C-4' atom nalazi se na kemijskom pomaku 164,3 ppm, a C-5 atom na kemijskom pomaku 161,2 ppm. Na 155,0 ppm nalazi se atom C-7, a kemijski pomak od 153,6 ppm odgovara atomu C-3a. U rasponu od 135,5 ppm do 115,5 ppm nalazi se 7 pikova koji odgovaraju 7 različitih vrsta ugljika aromatskih benzenskih prstenova. Na 102,9 ppm nalazi se najmanje odsjenjeni atom ugljika C-7a.

Slika 6.5 prikazuje eksperimentalni ^{13}C-NMR spektar spoja 4b. Spektar prikazuje 16 signala koji pripadaju 13 različitih vrsta ugljika. Na 189,592 ppm vjerojatno se nalazi najodsjenjeniji atom ugljika C-2 koji je takav jer je vezan jednostrukom vezom na atom dušika, dvostrukom vezom na atom sumpora te jednostrukom vezom na drugi atom sumpora. C-4' atom aromatskog benzenskog prstena vjerojatno se nalazi na kemijskom pomaku 166,109 ppm zbog direktne veze s elektronegativnim fluorom. C-5 atom vjerojatno se nalazi na kemijskom pomaku 162,785 ppm te njegovoj odsjenjenosti doprinose dvije veze s elektronegativnim dušikom od koji je jedna dvostruka te veza s fenilnim prstenom. Na 156,895 ppm vjerojatno se nalazi atom C-7 koji je dvostrukom vezom povezan s elektronegativnim atomom kisika koji uzrokuje njegovu odsjenjenost. Kemijski pomak od 155,946 ppm vjerojatno odgovara atomu C-3a koji je vezan dvjema jednostrukim vezama s dva elektronegativna atoma dušika. U rasponu od 135,575 ppm do 115,755 ppm vjerojatno se nalazi 7 pikova koji odgovaraju 7 različitih vrsta ugljika aromatskih benzenskih prstenova. Kemijski pomak 105,126 ppm vjerojatno odgovara najmanje odsjenjenom atomu ugljika C-7a. Osim navedenih signala u spektru se pojavljuju i tri dodatna signala na kemijskom pomaku 156,365 ppm, 130,638 ppm i 116,050 ppm koji mogu biti posljedica nečistoća, nepotpuno izreagiranih reaktanata ili nusprodukata. Spektar se podudara s teorijskom simulacijom ^{13}C -NMR spektra ovoga spoja uz iznimku navedena tri signala te manjih razlika u kemijskim pomacima.

3.4. Reakcije kloriranja

Prethodno sintetizirani spojevi 4a/b zagrijavani su 2 sata uz dodatak fosforovog pentaklorida i fosforovog (V) oksiklorida prilikom čega dolazi do zamjene karbonilnog kisika atomom klora na poziciji 7 [17].

3.4.1. Rezultati sinteze 7-klor-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona



Slika 3.7. Struktura spoja 5a

Za sintezu spoja 5a korišteni su prethodno sintetiziran spoj 4a, fosforov pentaklorid i fosforovog (V) oksiklorid. Reakcija je provedena dva puta. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 2,68 g spoja 5a te je iskorištenje prve reakcije iznosilo je 58,38 %, a iskorištenje druge reakcije u kojoj je sintetizirano 2,29 g spoja 5a iznosilo je 53,2 %. Temperatura taljenja spoja 5a iznosi 182 – 185 ºC.

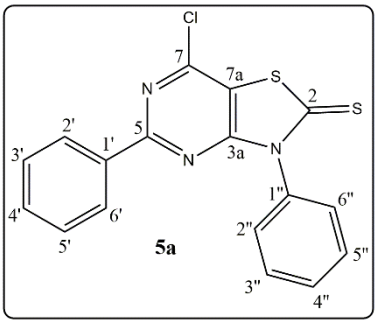
Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 5a molekulske formule $C_{17}H_{10}ClN_3S_2$ iznosi C (57,38 %), H (2,83 %), N (11,81 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (60,0 %), H (1,0 %), N (11,80 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 5a. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3057 cm^{-1}. Maksimum na 1708 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1527 cm^{-1} odgovara rastezanju C=C veze u tiazolnom prstenu. Pikovi koji se pojavljuju na 1596 cm^{-1}, 1553 $cm^{-}1$, 1490 cm^{-1}, 1432 cm^{-1} odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1381 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1236 cm^{-1},

1221 cm^{-1} i N-C=S na 1034 cm-1. Na 691 cm^{-1} i 685 cm^{-1} uočava se pik koji odgovara C-Cl vezi. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 5a (Slika 3.7). U odnosu na prethodni spoj 4a možemo uočiti izostanak karakterističnog pika sekundarnog amina koji je zamijenjen tercijarnim aminom te pojavu C-Cl veze koja nije bila prisutna u prethodnom spoju.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 5a pokazuje multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,28-6,29 ppm i pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 10.

Slika 6.6 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 5a. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 8,132-7,476 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 5 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju aromatskom prstenu benzena. Spektar se u ovom slučaju ne podudara s teorijskom simulacijom ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Došlo je do manjka aromatskih vodika (umjesto 10H površina multipleta odgovara 5H), a i kemijski pomak se razlikuje. Čini se kao da multiplet odgovara samo jednom benzenskom prstenu umjesto dva. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 5a sa spektrom prethodnog spoja 4a možemo primijetiti izostanak singleta čija je integrirana površina ispod pika odgovara jednom vodiku iz skupine NH unutar tiazolnog prstena. Sekundarni amin je reakcijom kloriranja pretvoren u tercijarni amin koji nema vodik pa u spektru nema signala. Prema tome, može se zaključiti da je reakcija kloriranja izvršena, no možda nije dobiven predviđeni spoj. Reakcija se možda odvila nekim drugim smjerom, a možda je zbog prekomjerne količine reaktanta u suvišku reakcija otišla korak dalje od očekivane.



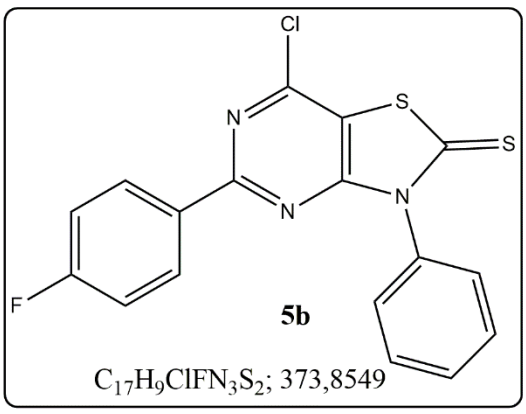
Slika 3.8. Sustav brojenja spoja 5a

Teorijska simulacija ^{13}C-NMR spektra spoja 5a prikazuje najodsjenjeniji atom ugljika C-2 na kemijskom pomaku 189,7 ppm. Slika 3.8 prikazuje sustav brojenja strukture 5a. C-5 atom nalazi se na kemijskom pomaku 161,7 ppm. Na 158,0 ppm nalazi se atom C-3a, a kemijski pomak od 151.1 ppm odgovara atomu C-7. U rasponu od 136,0 ppm do 127,5

ppm nalazi se 8 pikova koji odgovaraju 8 različitih vrsta ugljika aromatskih benzenskih prstenova. Na 130,5 ppm nalazi se atom ugljika C-7a.

Slika 6.7 prikazuje eksperimentalni ^{13}C-NMR spektar spoja 5a. Spektar prikazuje 21 signal koji pripadaju 13 različitih vrsta ugljika. Na 190,206 ppm vjerojatno se nalazi najodsjenjeniji atom ugljika C-2 koji je takav jer je vezan jednostrukom vezom na atom dušika, dvostrukom vezom na jedan atom sumpora te jednostrukom vezom na drugi atom sumpora. C-5 atom vjerojatno se nalazi na kemijskom pomaku 162,012 ppm te njegovoj odsjenjenosti doprinose dvije veze s elektronegativnim dušikom od kojih je jedna dvostruka te treća veza s benzenskim prstenom. Kemijski pomak od 161,007 ppm vjerojatno odgovara atomu C-3a koji je vezan dvjema jednostrukim vezama s dva elektronegativna atoma dušika. Na 150,716 ppm vjerojatno se nalazi atom C-7 koji je povezan s elektronegativnim atomom klora koji uzrokuje njegovu odsjenjenost. Na 129,908 ppm vjerojatno se nalazi atom C-7a koji je u prethodnom spoju bio najmanje odsjenjen atom ugljika, no zbog blizine elektronegativnog klora to se promijenilo. U rasponu od 135,146 ppm do 127,650 ppm nalazi se 8 pikova koji odgovaraju 8 različitih vrsta ugljika aromatskih benzenskih prstenova. Na 105,126 ppm nalazi se najmanje odsjenjeni atom ugljika C-7a. Osim navedenih signala u spektru se pojavljuje i 8 dodatnih signala na kemijskom pomaku 166,915 ppm, 133,187 ppm, 131,921 ppm, 129,508 ppm, 129,439 ppm, 127,823 ppm, 127,754 ppm, 113,388 ppm koji mogu biti posljedica nečistoća, nepotpuno izreagiranih reaktanata ili nusprodukata. Kada bi zanemarili navedene signale kao nečistoće ili kao ostatak ishodnog reaktanta, spektar bi se podudarao s teorijskom simulacijom ^{13}C -NMR spektra ovoga spoja.

3.4.2. Rezultati sinteze 7-klor-5-(4-fluorfenil)-3-fenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona



5b

$C_{17}H_9ClFN_3S_2$; 373,8549

Slika 3.9. Struktura spoja 5b

Za sintezu spoja 5b korišteni su prethodno sintetiziran spoj 4b, fosforov pentaklorid i fosforovog (V) oksiklorid. Reakcija je provedena dva puta. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 1,91 g spoja 5b te je iskorištenje prve reakcije iznosilo je 62 %, a iskorištenje druge reakcije u kojoj je sintetizirano 3,55 g spoja 5b iznosilo je 59,2 %. Temperatura taljenja spoja 5b iznosi 211 – 214 ºC.

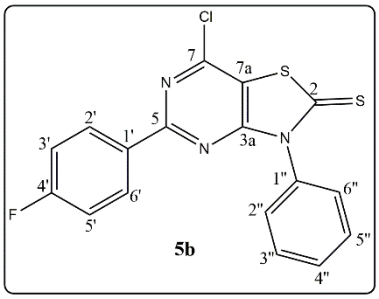
Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 5a molekulske formule $C_{17}H_9ClN_3S_2$ iznosi C (54,62 %), H (2,43 %), N (11,24 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (54,7 %), H (1,9 %), N (10,7 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 5b. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3062 cm^{-1}. Maksimum na 1711 cm^{-1} odgovara rastezanju dvije C=N veze u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1528 cm^{-1} rastezanju C=C veze u tiazolnom prstenu. Pikovi koji se pojavljuju na 1596 cm^{-1}, 1509 cm-1 i 1435 cm^{-1} odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1380 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Na 1320 cm^{-1} i 1146 cm^{-1} nalaze se pikovi koji odgovaraju C-F vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1239 cm^{-1} i 1221 cm^{-1} te N-C=S na 1033 cm-1. Na 852 cm^{-1} i 712 cm^{-1} uočava se pik koji odgovara C-Cl vezi. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 5b (Slika 3.9). U odnosu na prethodni spoj 4b možemo uočiti izostanak karakterističnog pika sekundarnog amina koji je zamijenjen tercijarnim aminom te pojavu C-Cl veze koja nije bila prisutna u prethodnom spoju.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 5a pokazuje multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 7,77-6,29 ppm i pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 9 zbog supstituenta na jednom od benzenskih aromatskih prstenova.

Slika 6.8 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 5b. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 8,142-7,288 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 4 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju benzenskim prstenovima. Spektar se u ovom slučaju ne podudara s teorijskom simulacijom ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Došlo je do manjka aromatskih vodika (umjesto 9H površina multipleta odgovara 4H), a i kemijski

pomak se razlikuje. Čini se kao da multiplet odgovara samo jednom benzenskom prstenu umjesto dva. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 5b sa spektrom prethodnog spoja 4b možemo primijetiti izostanak singleta čija je integrirana površina ispod pika odgovarala jednom vodiku iz skupine NH unutar tiazolnog prstena. Sekundarni amin je reakcijom kloriranja pretvoren u tercijarni amin koji nema vodik pa u spektru nema signala. Prema tome, može se zaključiti da je reakcija kloriranja izvršena, no možda nije dobiven predviđeni spoj. Reakcija se možda odvila nekim drugim smjerom, a možda je zbog prekomjerne količine reaktanta u suvišku reakcija otišla korak dalje od očekivane.



Slika 3.10. Sustav brojenja spoja 5b

Teorijska simulacija ^{13}C-NMR spektra spoja 5a prikazuje najodsjenjeniji atom ugljika C-2 na kemijskom pomaku 189,7 ppm. Slika 3.10 prikazuje sustav brojenja strukture 5b. C-4' atom nalazi se na kemijskom pomaku 162,9 ppm, a C-5 atom nalazi se na kemijskom pomaku 161,7 ppm. Na 158,0 ppm nalazi se atom C-3a, a kemijski pomak od 151,1 ppm odgovara atomu C-7. U rasponu od 136,0 ppm do 116,0 ppm nalazi se 8 pikova koji odgovaraju 8 različitih vrsta ugljika aromatskih benzenskih prstenova. Na 130,5 ppm nalazi se atom ugljika C-7a.

Slika 6.9 prikazuje eksperimentalni ^{13}C-NMR spektar spoja 5b. Spektar prikazuje preko 20 signala koje pripadaju 13 različitih vrsta ugljika. Na 190,170 ppm vjerojatno se nalazi najodsjenjeniji atom ugljika C-2 koji je takav jer je vezan jednostrukom vezom na atom dušika, dvostrukom vezom na jedan atom sumpora te jednostrukom vezom na drugi atom sumpora. C-4' atom fenilnog prstena vjerojatno se nalazi na kemijskom pomaku 161,256 ppm zbog direktne veze s elektronegativnim fluorom. C-5 atom vjerojatno se nalazi na kemijskom pomaku 160,990 ppm te njegovoj odsjenjenosti doprinose dvije dvostruke veze s elektronegativnim dušikom te veza s aromatskim benzenskim prstenom. Kemijski pomak od 157,661 ppm vjerojatno odgovara atomu C-3a koji je vezan dvjema jednostrukim vezama s dva elektronegativna atoma dušika. Na 150,702 ppm vjerojatno se nalazi atom C-7 koji je vezan s elektronegativnim atomom klora koji uzrokuje njegovu

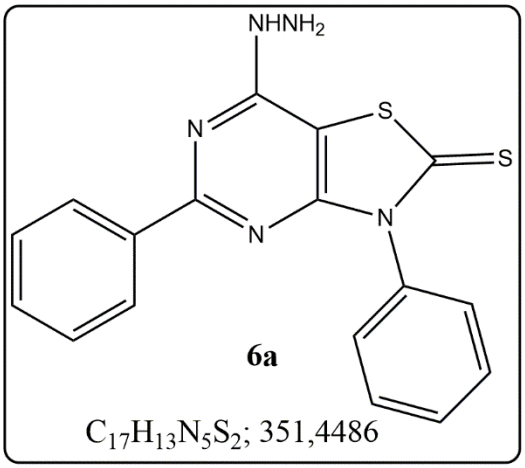
odsjenjenost. Na 130,337 ppm vjerojatno se nalazi atom ugljika C-7a. U rasponu od 135,103 ppm do 116,098 ppm nalazi se mnoštvo signala od kojih bi 7 pikova trebalo odgovarati 7 različitih vrsta ugljika benzenskih prstenova. Osim navedenih signala u spektru se pojavljuje i mnoštvo dodatnih signala na različitim kemijskim pomacima koji mogu biti posljedica nečistoća, nepotpuno izreagiranih reaktanata ili nusprodukata.

3.5. Reakcije s hidrazinom

Prethodno sintetizirani spojevi 5a/b otopljeni su u butanolu i zagrijavani 3 sata uz dodatak hidrazin monohidrata prilikom čega dolazi do zamjene atoma klora na poziciji 7 s hidrazinskom skupinom [17].

3.5.1. Rezultati sinteze 7-hidrazinil-3,5-difenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona

Za sintezu spoja 6a korišteni su prethodno sintetiziran spoj 5a otopljen u butanolu i hidrazin monohidrat. Reakcija je provedena dva puta. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 2,65 g spoja 6a te je iskorištenje prve reakcije iznosilo je 56,86 %, a iskorištenje druge reakcije u kojoj je sintetizirano 0,31 g spoja 6a iznosilo je 43,03 %. Temperatura taljenja spoja 6a iznosi 205 – 235 ºC.



Slika 3.11. Struktura spoja 6a

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 6a molekulske formule $C_{17}H_{13}N_5S_2$ iznosi C (58,10 %), H (3,73 %), N (19,93 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (51,2 %), H (3,6 %), N (21,9 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 6a. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog

prstena na 3100 cm^{-1}. u tom području možemo primijetiti i pikove na 3251 cm^{-1} i 3060 cm^{-1} koji odgovaraju primarnom i sekundarnom aminu tj. hidrazinu. Maksimum na 1637 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1550-cm^{-1} odgovara rastezanju C=C veze u tiazolnom prstenu. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1594 cm^{-1}, 1493 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1390 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1247 cm^{-1} i N-C=S na 1029 cm^{-1}. Na 1080 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 6a (Slika 3.11). U odnosu na prethodni spoj 5a možemo uočiti izostanak pika C-Cl veze te pojavu N-N veze hidrazina kojim je zamijenjen klor na poziciji 7.

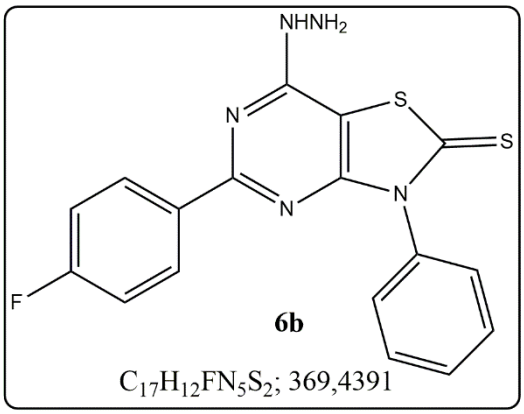
Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 6a pokazuje singlet sekundarnog i primarnog amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,28-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 10.

Slika 6.10 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 6a. Na kemijskom pomaku 9,027 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom najodsjenjenijem atomu vodika koji vjerojatno pripada sekundarnom aminu hidrazinske skupine. Nakon njega slijedi singlet na kemijskom pomaku 8,075 ppm čija integrirana površina odgovara broju od dva atoma vodika koji vjerojatno pripadaju primarnom aminu hidrazinske skupine. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 7,6-7,35 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 10 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju aromatskim benzenskim prstenovima. Na kemijskom pomaku 3,337 ppm i 2,495 ppm nalaze se pikovi koji vjerojatno pripadaju vodicima vode i octene kiseline koja je korištena kao otapalo, no na 4,588 ppm nalazi se vjerojatno nekakva nečistoća. Spektar odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 6a sa spektrom prethodnog spoja 5a možemo primijetiti pojavu dva singleta koji odgovaraju hidrazinskoj skupini na poziciji 7 zbog čega se može reći da se pretpostavljena reakcija zaista odvila u očekivanom smjeru.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.11). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 354,0669 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 350,1271 (79,4 %) i

352,0772 (64 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 352,0685, takav signal je vidljiv kao fragment, ne kao osnovni pik. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 350,0345 koji otprilike odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 350,0539 zbog čega se može reći da je dobiven pretpostavljeni spoj te se reakcija odvila u očekivanom smjeru.

3.5.2. Rezultati sinteze 7-hidrazinil-5-(4-fluorfenil)-3-fenil[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-2-(3H)-tiona



6b

$C_{17}H_{12}FN_5S_2$; 369,4391

Slika 3.12. Struktura spoja 6b

Za sintezu spoja 6b korišteni su prethodno sintetiziran spoj 5b otopljen u butanolu i hidrazin monohidrat. Reakcija je provedena tri puta. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 0,60 g spoja 6b te je iskorištenje prve reakcije iznosilo je 59,5 %, iskorištenje druge reakcije u kojoj je sintetizirano 0,57 g spoja 6b iznosilo je 64,8 %, a u trećoj reakciji dobiveno je 2,21 g spoja 6b te je iskorištenje iznosilo 63 %. Temperatura taljenja spoja 6a iznosi 254 – 265 ºC.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 6b molekulske formule $C_{17}H_{12}FN_5S_2$ iznosi C (55,27 %), H (3,27 %), N (18,96 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (50,0 %), H (3,7 %), N (21,0 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 6b. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3100 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pikove na 3250 cm^{-1} i 3062 cm^{-1} koji odgovaraju primarnom i sekundarnom aminu tj. hidrazinu. Maksimum na 1637 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1551 cm^{-1} odgovara rastezanju C=C veze u tiazolnom prstenu. Pikovi koji se pojavljuju

u području 1600-1400 cm^{-1} (1599 cm^{-1}, 1495 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1393 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1244 cm^{-1} i 1227 cm^{-1} te N-C=S na 1079 cm-1. Na 1277 cm^{-1} i 1150 cm^{-1} nalaze se pikovi koji odgovaraju C-F vezi. Na 1028 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 6b (Slika 3.12). U odnosu na prethodni spoj 5b možemo uočiti izostanak pika C-Cl veze te pojavu N-N veze hidrazina kojim je zamijenjen klor na poziciji 7.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 6b pokazuje singlet sekundarnog i primarnog amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 7,77-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 9.

Slika 6.12 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 6b. Na kemijskom pomaku 9,027 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom najodsjenjenijem atomu vodika koji vjerojatno pripada sekundarnom aminu hidrazinske skupine. Nakon njega slijedi singlet na kemijskom pomaku 8,069 ppm čija integrirana površina odgovara broju od dva atoma vodika koji vjerojatno pripadaju primarnom aminu hidrazinske skupine. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 7,553-7,4 ppm i njegova integrirana površina koja odgovara broju od otprilike 12-13 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju aromatskim benzenskim prstenovima. Na kemijskom pomaku 3,318 ppm i 2,497 ppm nalaze se pikovi koji vjerojatno pripadaju vodicima vode i octene kiseline koja je korištena kao otapalo, no na 4,884 ppm nalazi se vjerojatno nekakva nečistoća. Spektar većinom odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja no vidljiv je višak aromatskih vodika što može ukazivati na nekakve nečistoće, zaostatke reaktanta, nusprodukte, a možda je zbog velikog suviška reaktanta reakcija otišla korak dalje. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 6b sa spektrom prethodnog spoja 5b možemo primijetiti pojavu dva singleta koji odgovaraju hidrazinu na poziciji 7 što potvrđuje provedenu reakciju, no možda je reakcija otišla korak dalje.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.13). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 354,0972 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 368,1243 (36,36 %), 355,0593 (23,08 %), 370,0746 (5,6 %). U ovom slučaju osnovni pik ne odgovara

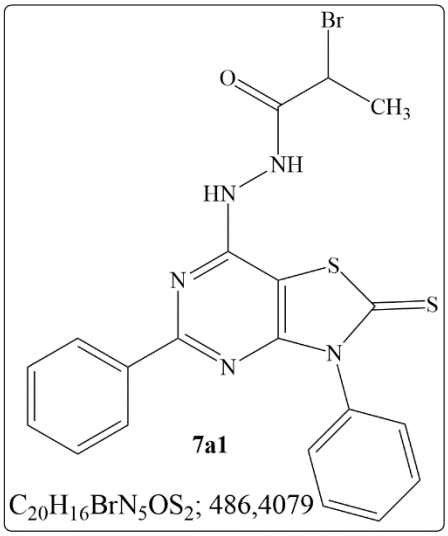
teorijskom osnovnom piku (m/z = 370,0509), takav signal je vidljiv kao fragment malog intenziteta, ne kao osnovni pik. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 368,0268 (100 %) koji otprilike odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 368,0445 zbog čega se može reći da je dobiven pretpostavljeni spoj te se reakcija odvila u očekivanom smjeru.

3.6. REAKCIJE ACILIRANJA

Prethodno sintetizirani spojevi 6a/b otopljeni su u dioksanu i miješani s ili bez zagrijavanja 6 sati uz dodatak različitih acil-klorida, acil-bromida ili anhidrida prilikom čega dolazi do reakcije s primarnim aminom hidrazinske skupine na poziciji 7 te nastaju različiti hidrazidi [27].

3.6.1. Rezultati reakcija aciliranja sa spojem 6a kao reaktantom

3.6.1.1. Rezultati sinteze 2-brom-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)propanhidrazida



Slika 3.13. Struktura spoja 7a1

Za sintezu spoja 7a1 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6a otopljen u dioksanu i 2-brompropionil-bromid. Nakon sinteze dobiveno je 0,22 g spoja 7a1 te je iskorištenje reakcije iznosilo je 30 %. Spoj nije prekristaliziran zbog slabog iskorištenja.Temperatura taljenja spoja 6a iznosi 233 – 240 ºC.

Tijekom reakcije napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 7a1 molekulske formule $C_{20}H_{16}BrN_5OS_2$ iznosi C (49,39 %), H (3,32 %), N (14,40 %). Rezultati elementarne

analize odstupaju od teorijskih te iznose C (41,2 %), H (2,9 %), N (13,0 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7a1. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3011 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pik na 3155 cm^{-1} koji odgovara sekundarnom aminu tj. hidrazinu. Pik na 2846 cm-1 odgovara rastezanju C-H veze metilne skupine. Pik koji je vidljiv na 1712 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1590 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1561 cm^{-1} odgovara rastezanju C=C veze u tiazolnom prstenu. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1493 cm^{-1}, 1439 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1360 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1265 cm^{-1} i N-C=S na 1089 cm^{-1}. Na 1010 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Na 684 cm^{-1} dolazi do rastezanja C-Br veze. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7a1 (Slika 3.13). U odnosu na prethodni spoj 6a možemo uočiti pojavu C=O i C-Br veze te C-H veze metilne skupine kao posljedica reakcije aciliranja.

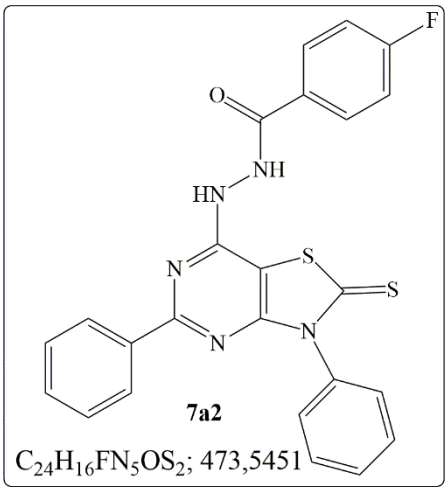
Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7a1 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,28-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 10. Kvartet na kemijskom pomaku 4,55 ppm odgovara jednom vodiku iz CH skupine. Tri vodika metilne skupine nalaze se na kemijskom pomaku 1,97 ppm i stvaraju dublet.

Slika 6.14 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7a1. Na kemijskom pomaku 10,749 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom vodiku koji vjerojatno pripada najodsjenjenijem vodiku sekundarnog amina koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Nakon njega slijedi singlet na kemijskom pomaku 9,856 ppm čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika i vjerojatno pripada sekundarnom aminu vezanom na prethodno navedeni sekundarni amin. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 8,114-7,407 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 10 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju aromatskim prstenovima benzena. Kvartet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika nalazi se na kemijskom pomaku 4,719-4,697 ppm i vjerojatno odgovara CH skupini vezanoj na hidrazinsku

skupinu. Najzasjenjeniji vodici čine dublet čija integrirana površina odgovara broju od tri atoma vodika i nalaze se na kemijskom pomaku 1,797-1,774 ppm te vjerojatno pripadaju metilnoj skupini. Na kemijskom pomaku 3,550 ppm i 2,490 ppm nalaze se pikovi koji vjerojatno pripadaju vodicima vode i octene kiseline koja je korištena kao otapalo, no na 5,558 ppm nalazi se vjerojatno nekakva nečistoća. Spektar većinom odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 7a1 sa spektrom prethodnog spoja 6a možemo primijetiti pojavu kvarteta i dubleta zbog čega se može reći da se pretpostavljena reakcija zaista odvila u očekivanom smjeru.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.15). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 422,1336 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 472,0300 (96,7%), 470,0319 (95 %), 488,0063 (4 %), 486,0082 (3 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 486,0052. Takav pik je pronađen , ali u jako malom intenzitetu. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 549,9047 koji ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 483,9906 te ostali fragmenti na 565,8809 (46,6 %), 469,9825 (44,8 %), 483,9991 (2 %). Zadnji fragment otprilike odgovara teorijskom osnovnom piku no nađen je u jako malom intenzitetu. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.1.2. Rezultati *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)-4-fluorbenzohidrazida



Slika 3.14. Struktura spoja 7a2

Za sintezu spoja 7a2 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6a otopljen u dioksanu i 4-fluorbenzoil-klorid. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 0,12 g spoja 7a2 te je

iskorištenje reakcije iznosilo je 10,8 %. Temperatura taljenja spoja 7a2 iznosi 280 – 287 ºC.

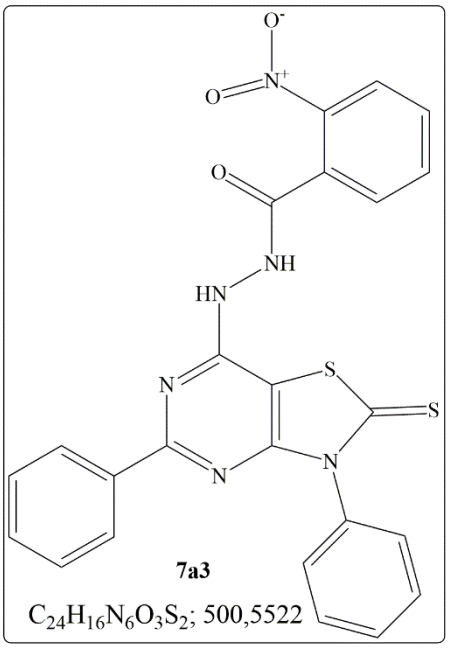
Tijekom reakcije napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7a2 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,28-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima tri benzenska prstena kojih ukupno ima 14.

Slika 6.16 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7a2. Na kemijskom pomaku 11.019 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika koji vjerojatno pripada vodiku sekundarnog amina koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Nakon njega slijedi singlet na kemijskom pomaku 9,867 ppm čija integrirana površina također odgovara jednom atomu vodika koji vjerojatno pripada sekundarnom aminu. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 8,091-7,402 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 14 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju aromatskim benzenskim prstenovima od kojih jedan ima supstituent. Spektar većinom odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 7a2 sa spektrom prethodnog spoja 6a možemo primijetiti povećanje broja aromatskih vodika zbog čega se može reći da se pretpostavljena reakcija zaista odvila u očekivanom smjeru.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u negativnom načinu (Slika 6.17). U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 456,0622 koji ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 472,0707. Fragment m/z = 472,0378 (1,45 %) otprilike odgovara teorijskom osnovnom piku, no nađen je u jako malom intenzitetu. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.1.3. Rezultati sinteze *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)-2-nitrobenzohidrazida



Slika 3.15. Struktura spoja 7a3

Za sintezu spoja 7a3 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6a otopljen u dioksanu i 2-nitrobenzoil-klorid. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 0,36 g spoja 7a3 te je iskorištenje reakcije iznosilo 30,73 %. Temperatura taljenja spoja 7a3 iznosi 300 – 305 ºC.

Tijekom reakcije napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 7a3 molekulske formule $C_{24}H_{16}N_6O_3S_2$ iznosi C (57,59 %), H (3,22 %), N (16,79 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (57,4 %), H (3,6 %), N (16,0 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7a3. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza benzenskih prstena na 3001 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pikove na 3189 cm^{-1} i 3070 cm^{-1} koji odgovaraju sekundarnim aminima tj. hidrazinu. Pik koji je vidljiv na 1669 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1574 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1524 cm^{-1} rastezanju N-O veze nitro skupine. Na 1495 cm^{-1} pojavljuje se pik koji odgovara C=C vezi unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1444 cm^{-1}, 1394 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u

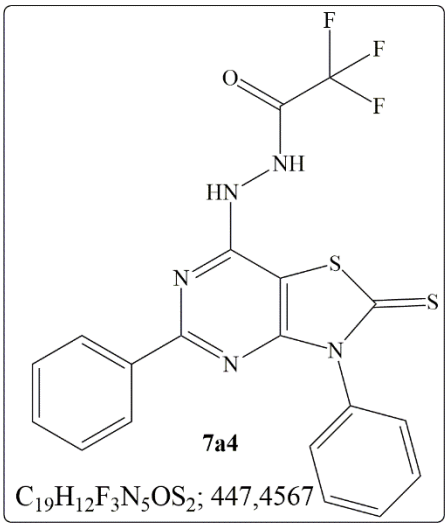
aromatskom benzenskom prstenu. Na 1349 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1283 cm^{-1} i 1258 cm^{-1} te N-C=S na 1070 cm-1. Na 1026 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7a3 (Slika 3.15). U odnosu na prethodni spoj 6a možemo uočiti pojavu C=O i N-O veze koje su posljedica reakcije aciliranja.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7a3 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,44-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima tri benzenska prstena kojih ukupno ima 14.

Slika 6.18 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7a3. Na kemijskom pomaku 11,043 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika koji vjerojatno pripada sekundarnom aminu koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Nakon njega slijedi singlet na kemijskom pomaku 10,109 ppm čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika i vjerojatno pripada drugom sekundarnom aminu. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 8,170-7,432 ppm i njegova integrirana površina odgovaraju broju od 14 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju aromatskim benzenskim prstenovima od kojih je jedan supstituiran. Spektar većinom odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 7a3 sa spektrom prethodnog spoja 6a možemo primijetiti povećanje broja aromatskih vodika zbog čega se može reći da se pretpostavljena reakcija zaista odvila u očekivanom smjeru.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.19). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 485,1048 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 969,2052 (47 %), 501,0817 (2 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 501,0798. Takav pik je pronađen , ali u jako malom intenzitetu. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 483,0526 koji ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 499,0652 te ostali fragmenti na 484,0763 (30 %), 499,0283 (19 %). Zadnji fragment otprilike odgovara teorijskom osnovnom piku no nađen je u jako malom intenzitetu. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.1.4. Rezultati sinteze *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)-2,2,2-trifluoracetohidrazida



Slika 3.16. Struktura spoja 7a4

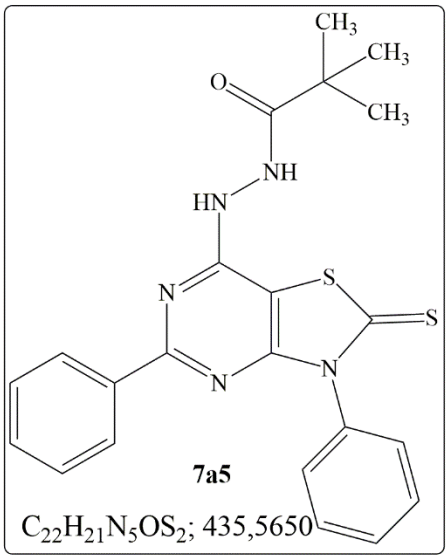
Za sintezu spoja 7a4 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6a otopljen u dioksanu i trifluorocteni anhidrid. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 0,14 g spoja 7a4 te je iskorištenje reakcije iznosilo je 15,64 %. Temperatura taljenja spoja 7a4 iznosi 352 – 357 ºC.

Tijekom reakcije napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7a4. U području preko 3000 cm^{-1} možemo primijetiti pikove na 3059 cm^{-1} koji odgovaraju sekundarnim aminima hidrazina, uočava se i pik na 2995 cm^{-1} koji unatoč vrijednosti manjoj od 3000 cm^{-1} vjerojatno pripada C-H vezama benzenskog prstena. Pik koji je vidljiv na 1667 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1591 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu. Na 1536 cm^{-1} pojavljuje se pik koji odgovara C=C vezi unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1493 cm^{-1}, 1473 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1311 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1250 cm^{-1} te N-C=S na 1075 cm-1. Na 1410 cm^{-1} i 1113 cm^{-1} primjećuju se pikovi koji odgovaraju C-F vezama. Na 1028 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7a4 (Slika 3.16). U odnosu na prethodni spoj 6a možemo uočiti pojavu C=O i C-F veze koje su posljedica reakcije aciliranja.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.20). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 681,4311 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 650,2356 (97 %), 604,4153 (25 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 448,0508. Takav pik nije pronađen. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 430,0289 koji ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 446,0362 te ostali fragmenti na 456,0612 (15 %), 446,0059 (7,5 %). Zadnji fragment otprilike odgovara teorijskom osnovnom piku no nađen je u jako malom intenzitetu. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.1.5. Rezultati sinteze *N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)(3*H*)pivalohidrazida



Slika 3.17. Struktura spoja 7a5

Za sintezu spoja 7a5 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6a otopljen u dioksanu i trimetilacetil-klorid.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 7a5 molekulske formule $C_{22}H_{21}N_5OS_2$ iznosi C (60,66 %), H (4,86 %), N (16,08 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (57,6 %), H (4,8 %), N (14,3 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7a5. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza benzenskog prstena na 3003 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pikove na 3188 cm^{-1} i 3069 cm^{-1} koji

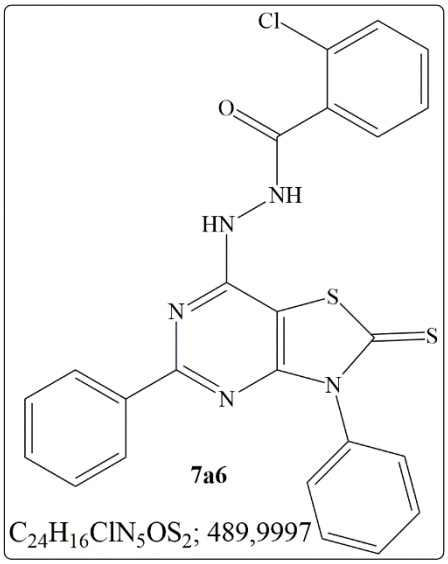
odgovaraju sekundarnim aminima tj. hidrazinu. Ispod 3000 cm^{-1} vidljiv je pik na 2965 cm^{-1} koji odgovara C-H rastezanju metilnih skupina. Pik koji je vidljiv na 1702 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1649 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1596 cm^{-1} odgovara C=C vezi unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1525 cm-1, 1495 cm^{-1}, 1443 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1362 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1296 cm^{-1} i 1277 cm^{-1} te N-C=S na 1096 cm-^{1}. Na 1026 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7a5 (Slika 3.17). U odnosu na prethodni spoj 6a možemo uočiti pojavu C=O veze i C-H veza metilnih skupina koje su posljedica reakcije aciliranja.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7a5 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,28-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 10.

Slika 6.21 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7a5. Na kemijskom pomaku 10,028 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika koji vjerojatno pripada sekundarnom aminu koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Nakon njega slijedi singlet na kemijskom pomaku 9,547 ppm čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika i vjerojatno pripada drugom sekundarnom aminu. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 8,105-7,436 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 10 atoma vodika koji se nalaze na benzenskim aromatskim prstenovima. Najzasjenjeniji je singlet na kemijskom pomaku 1,249 ppm čija integrirana površina odgovara broju od 9 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju trima metilnim skupinama. Na kemijskom pomaku 3,551 ppm i 2,490 ppm nalaze se pikovi koji vjerojatno pripadaju vodicima vode i octene kiseline koja je korištena kao otapalo, no na 4,866 ppm nalazi se vjerojatno nekakva nečistoća. Spektar odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 7a5 sa spektrom prethodnog spoja 6a možemo primijetiti singlet vodika metilnih skupina zbog čega se može reći da se pretpostavljena reakcija zaista odvila u očekivanom smjeru.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.22). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 420,1566 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 839,3051 (73 %), 518,2418 (10 %), 750,4193 (10 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 436,1260 no takav pik nije pronađen. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 197,8025 koji ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 434,1114 te ostali fragmenti na 180,0236 (75 %), 158,2378 (45 %), 434,1063 (< 1 %). Zadnji fragment otprilike odgovara teorijskom osnovnom piku no nađen je u jako malom intenzitetu. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.1.6. Rezultati sinteze 2-klor-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)benzohidrazida



Slika 3.18. Struktura spoja 7a6

Za sintezu spoja 7a6 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6a otopljen u dioksanu i 2-klorbenzoil-klorid.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 7a6 molekulske formule $C_{24}H_{16}ClN_5OS_2$ iznosi C (58,83 %), H (3,29 %), N (14,29 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (59,7 %), H (2,8 %), N (10,2 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7a6. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3064 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pik na 3268 cm^{-1} koji

odgovara sekundarnim aminima tj. hidrazinu. Pik koji je vidljiv na 1679 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1562 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a maksimum na 1534 cm^{-1} rastezanju C=C veze unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1485 cm^{-1},1432 cm^{-1}, 1396 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1355 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1265 cm^{-1} i 1235 cm^{-1} te N-C=S na 1059 cm^{-1}. Na 1027 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine, a pik na 786 cm^{-1} odgovara C-Cl vezi. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7a6 (Slika 3.18). U odnosu na prethodni spoj 6a možemo uočiti pojavu C=O i C-Cl veze koje su posljedica reakcije aciliranja.

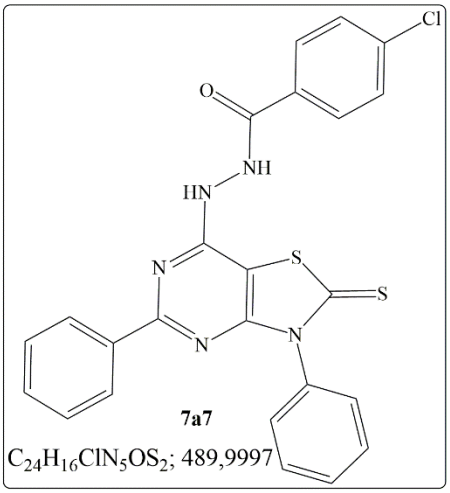
Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7a6 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,28-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima tri benzenska prstena kojih ukupno ima 14.

Slika 6.23 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7a6. Na kemijskom pomaku 11,882 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika koji vjerojatno pripada sekundarnom aminu koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Nakon njega slijedi singlet na kemijskom pomaku 11,803 ppm čija je integrirana površina 0,1 pa možemo reći da zapravo singlet koji bi trebao pripadati drugom sekundarnom aminu ne postoji ili postoji u jako maloj količini. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 7,764-7,333 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 23 atoma vodika koji se nalaze na aromatskim benzenskim prstenovima. Spektar ne odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Može se pretpostaviti da je izostanak singleta drugog sekundarnog amina i povećanje aromatskih vodika posljedica drugačijeg smjera reakcije od predviđenog ili je možda reakcija otišla korak dalje zbog velikog suviška reaktanta. Na drugi sekundarni amin možda se adirao dodatni benzenski prsten pa je zbog toga došlo do povećanja aromatskih vodika, a iz istog razloga u spektru ne vidimo singlet sekundarnog amina jer je on u tom slučaju postao tercijarni amin i ne posjeduje vodik.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.24). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 628,0471 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 612,0365 (30 %),

650,4165(15 %), 490,0594 (1 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 490,0557. Takav pik je pronađen , ali u jako malom intenzitetu. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 626,0197 koji ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 488,0412 te ostali fragmenti na 628,0268 (75 %), 336,0206 (17 %), 488,0334 (7 %). Zadnji fragment otprilike odgovara teorijskom osnovnom piku no nađen je u jako malom intenzitetu. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.1.7. Rezultati sinteze 2-klor-*N*'-(3,5-difenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il)benzohidrazida



Slika 3.19. Struktura spoja 7a7

Za sintezu spoja 7a7 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6a otopljen u dioksanu i 4-klorbenzoil-klorid.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 7a7 molekulske formule $C_{24}H_{16}ClN_5OS_2$ iznosi C (58,83 %), H (3,29 %), N (14,29 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (54,2 %), H (2,3 %), N (8,6 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7a7. U području preko 3000 cm-1 uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3010 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pik na 3166 cm^{-1} koji odgovara sekundarnim aminima tj. hidrazinu. Pik koji je vidljiv na 1701 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1588 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a na 1560 cm^{-1} pojavljuje se pik koji odgovara C=C vezi unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1494 cm^{-1}, 1458 cm^{-1}) odgovaraju

C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1395 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1264 cm^{-1} te N-C=S na 1089 cm^{-1}. Na 1011 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine, a na 652 cm^{-1} pojavljuje se rastezanje C-Cl veze. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7a7 (Slika 3.19). U odnosu na prethodni spoj 6a možemo uočiti pojavu C=O i C-Cl veze koje su posljedica reakcije aciliranja.

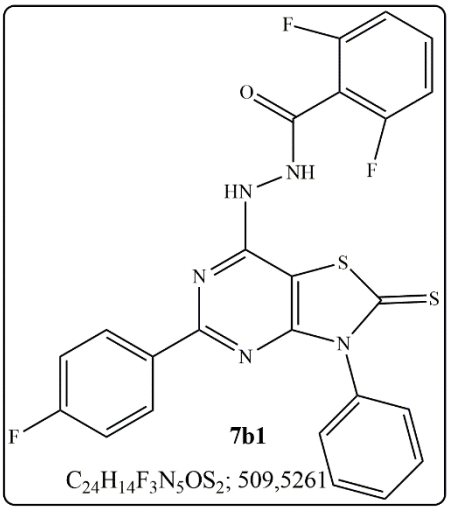
Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7a7 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 8,28-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima tri benzenska prstena kojih ukupno ima 14.

Slika 6.25 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7a7. Na kemijskom pomaku 10,630 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika koji vjerojatno pripada sekundarnom aminu koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 7,947-7,589 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 4 atoma vodika koji se nalaze na aromatskim benzenskim prstenovima. Spektar ne odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Može se pretpostaviti da je izostanak singleta drugog sekundarnog amina i smanjenje aromatskih vodika posljedica drugačijeg smjera reakcije od predviđenog ili je možda reakcija otišla korak dalje zbog velikog suviška reaktanta pa je došlo do raspada molekule jer prema broju aromatskih vodika može se zaključiti da spoj sadrži samo jedan benzenski prsten i to supstituirani.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.26). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 309,0223 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 474,0831 (91%), 138,9973 (73 %), 490,0596 (1 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 490,0557. Takav pik je pronađen , ali u jako malom intenzitetu. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 307,0089 koji ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 488,0412 te ostali fragmenti na 472,0705 (10 %), 488,0480 (1 %). Zadnji fragment otprilike odgovara teorijskom osnovnom piku no nađen je u jako malom intenzitetu. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.2. Rezultati reakcija aciliranja sa spojem 6b kao reaktantom

3.6.2.1. Rezultati sinteze 2,6-difluor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] benzohidrazida



Slika 3.20. Struktura spoja 7b1

Za sintezu spoja 7b1 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6b otopljen u dioksanu i 2,6-difluorbenzoil-klorid. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 0,14 g spoja 7b1 te je iskorištenje reakcije iznosilo 12,66 %. Temperatura taljenja spoja 7b1 iznosi 283 – 290 ºC.

Tijekom reakcije napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 7b1 molekulske formule $C_{24}H_{14}F_3N_5OS_2$ iznosi C (56,57 %), H (2,77 %), N (13,74 %). Rezultati elementarne analize odstupaju od teorijskih te iznose C (53,6 %), H (2,1 %), N (8,6 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7b1. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3032 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pikove na 3189 cm^{-1} i 3070 cm^{-1} koji odgovaraju sekundarnim aminima tj. hidrazinu. Pik koji je vidljiv na 1701 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1630 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a na 1596 cm^{-1} pojavljuje se pik koji odgovara C=C vezi unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1493 cm^{-1}, 1456 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1362 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C

na 1276 cm^{-1} i 1233 cm^{-1} te N-C=S na 1060 cm^{-1}. Na 1036 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Pik na 1002 cm^{-1} odgovara C-F vezi. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7b1 (Slika 3.20). U odnosu na prethodni spoj 6b možemo uočiti pojavu C=O veze koja je posljedica reakcije aciliranja.

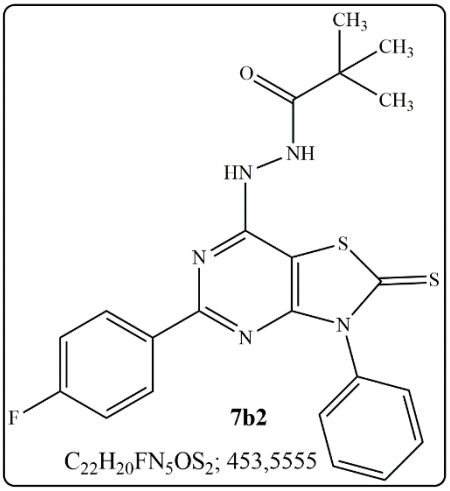
Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7b1 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 7,77-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima tri benzenska prstena kojih ukupno ima 12.

Slika 6.27 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7b1. Na kemijskom pomaku 10,919 ppm nalazi se singlet čija integrirana površina odgovara broju od 8-9 vodikovih atoma. Taj je singlet vjerojatno posljedica nekakve nečistoće, nusprodukata ili raspadanja molekule. Na kemijskom pomaku 10,840 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika i vjerojatno pripada sekundarnom aminu koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Nakon njega slijedi singlet sekundarnog amina na kemijskom pomaku 10,331 ppm čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika i vjerojatno pripada drugom sekundarnom aminu. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 7,629-7,052 ppm te njegova integrirana površina odgovaraju broju od 33 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju aromatskim benzenskim prstenovima. Spektar ne odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Primjećujemo 8-9 nepoznatih vodika na velikom kemijskom pomaku i povećanje aromatskih vodika s očekivanih 12 na 33. Radi se vjerojatno o velikim nečistoćama. Možda je reakcija nastavila nekoliko koraka dalje pa se reaktant adirao na još neka mjesta osim na očekivano, a ujedno je u spektru vidljiv i neizreagirani reaktant.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom i negativnom načinu (Slika 6.28). U pozitivnom načinu vidljiv je molekulski pik na m/z = 313,0624 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 345,1001 (40 %), 488,0622 (25 %), 510,0696 (<1 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 510,0664. Takav pik je pronađen , ali jako malog intenziteta. U negativnom načinu vidljiv je osnovni pik na m/z = 151,0302 koji ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 508,0519 te ostali fragmenti na 311,0501 (77 %), 492,0829 (<1 %), 508,0606 (<1 %). Zadnji fragment otprilike odgovara teorijskom osnovnom piku no

nađen je u jako malom intenzitetu. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.2.2. Rezultati sinteze *N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] pivalohidrazida



Slika 3.21. Struktura spoja 7b2

Za sintezu spoja 7b2 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6b otopljen u dioksanu i trimetilacetil-klorid. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 0,05 g spoja 7b2 te je iskorištenje reakcije iznosilo je 4,41 %. Temperatura taljenja spoja 7b2 iznosi 192 – 205 ºC.

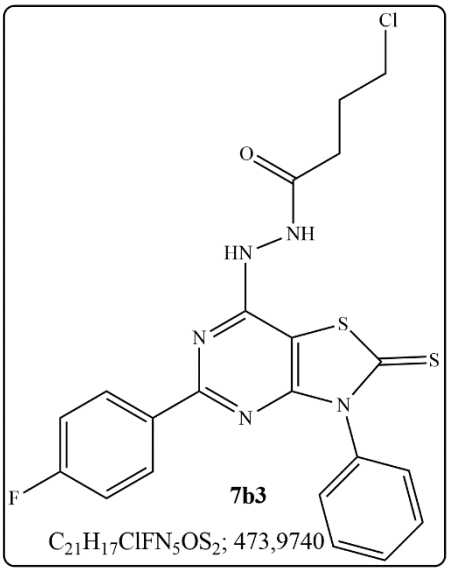
Tijekom reakcije napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7b2. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3010 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pikove na 3246 cm^{-1} i 3140 cm^{-1} koji odgovaraju sekundarnim aminima tj. hidrazinu. Ispod 3000 cm^{-1} vidljivi su pikovi simetričnog i asimetričnog rastezanja CH_3 skupina na 2940 cm-1 i 2889 cm^{-1}. Pik koji je vidljiv na 1638 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1602 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a na 1579 cm^{-1} pojavljuje se pik koji odgovara C=C vezi unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1493 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1418 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1243 cm^{-1} te N-C=S na 1089 cm-^{1}. Pik na 967 cm^{-1} odgovara C-F vezi. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma

koji odgovaraju strukturi spoja 7b2 (Slika 3.21). U odnosu na prethodni spoj 6b možemo uočiti pojavu C=O veze te metilnih skupina što je posljedica reakcije aciliranja.

Masenom spektrometrijom dobiven je spektar masa u pozitivnom načinu (Slika 6.29) gdje je vidljiv molekulski pik na m/z = 471,1058 (100 %) koji je ujedno i osnovni pik dok se ostali fragmenti nalaze na 438,1382 (86,4 %), 437,0635 (75 %), 454,1174 (13,6 %). Teorijskim izračunom osnovni pik je trebao biti na m/z = 454,1166. Takav pik je pronađen , ali jako malog intenziteta. U negativnom načinu osnovni pik ne odgovara teorijski izračunatom osnovnom piku m/z = 452,1020. Spoj je vjerojatno nedovoljno pročišćen te u spektru osim ciljane molekule vidimo i brojne nusproizvode, nečistoće i slično.

3.6.2.3. Rezultati sinteze 4-klor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] butanhidrazida



Slika 3.22. Struktura spoja 7b3

Za sintezu spoja 7b3 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6b otopljen u dioksanu i 4-klorbutanoil-klorida. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 0,16 g spoja 7b3 te je iskorištenje reakcije iznosilo je 14,25 %. Temperatura taljenja spoja 7b3 iznosi 235 – 245 ºC.

Tijekom reakcije napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj.

Teorijski izračun postotnog udjela C, H i N atoma za spoj 7b3 molekulske formule $C_{21}H_{17}ClFN_5OS_2$ iznosi C (54,15 %), H (3,92 %), N (14,35 %). Rezultati elementarne

analize odstupaju od teorijskih te iznose C (55,8 %), H (2,3 %), N (13,9 %). Odstupanja su vjerojatno posljedica nečistoća, nusprodukata ili neizreagiranih reaktanata.

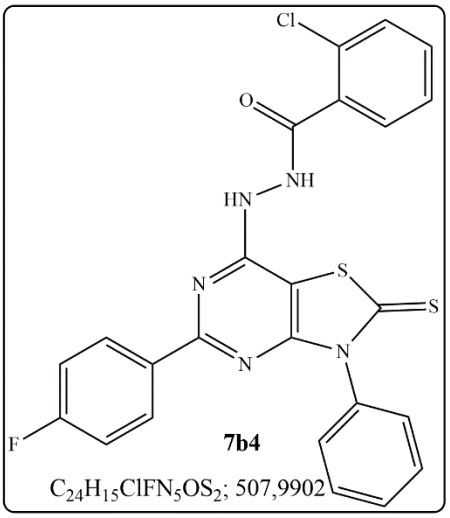
Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7b3. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog prstena na 3095 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pikove na 3246 cm^{-1} i 3141 cm^{-1} koji odgovaraju sekundarnim aminima tj. hidrazinu. Pikovi vidljivi ispod 3000 cm^{-1} odgovaraju asimetričnom i simetričnom rastezanju C-H veza CH_2 skupina. Pik koji je vidljiv na 1668 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1602 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a na 1562 cm^{-1} pojavljuje se pik koji odgovara C=C vezi unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1493 cm^{-1}, 1418 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1396 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1243 cm^{-1} i 1213 cm^{-1} te N-C=S na 1089 cm^{-1}. Na 1013 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Pikovi na 1148 cm^{-1} i 967 cm^{-1} odgovaraju C-F vezi, a pik na 687 cm^{-1} odgovara C-Cl vezi. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7b3 (Slika 3.22). U odnosu na prethodni spoj 6b možemo uočiti pojavu C=O veze, C-Cl veze te metilenske skupine koje su posljedica reakcije aciliranja.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7b3 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 7,77-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima dva benzenska prstena kojih ukupno ima 9. Na kemijskom pomaku 3,68 ppm nalazi se triplet metilenske skupine vezane na atom klora pa su zbog toga vodici odsjenjeniji od tripleta vodika metilenske skupine koja se nalazi na kemijskom pomaku 2,34 ppm i vezana je na karbonilni ugljik. Najmanje je odsjenjen multiplet metilenske skupine na kemijskom pomaku 1,85 ppm koja se nalazi između dvije već navedene metilenske skupine.

Slika 6.30 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7b3. Na kemijskom pomaku 10,278 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika i vjerojatno pripada sekundarnom aminu koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Nakon njega slijedi singlet sekundarnog amina na kemijskom pomaku 9,601 ppm čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika i vjerojatno pripada drugom sekundarnom aminu. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 8,145-7,219 ppm te

njegova integrirana površina odgovaraju broju od 11 atoma vodika koji vjerojatno pripadaju aromatskim benzenskim prstenovima. Na kemijskom pomaku 3,741-3,288 ppm nalazi se triplet čija integrirana površina odgovara broju od dva vodika koji vjerojatno pripadaju metilenskoj skupini vezanoj na atom klora. Na kemijskom pomaku 2,494-2,447 ppm nalazi se triplet čija integrirana površina odgovara broju od dva vodika koji vjerojatno pripadaju metilenskoj grupi vezanoj na karbonilni ugljik. Na kemijskom pomaku 2,079-2,034 ppm nalazi se multiplet čija integrirana površina odgovara broju od dva atoma vodika koji vjerojatno pripadaju metilenskoj grupi koja se nalazi između dvije prethodno navedene metilenske grupe. Osim malog odstupanja u broju aromatskih vodika što je vjerojatno posljedica nečistoća, spektar odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja. Uspoređujući ^{1}H-NMR spektar spoja 7b3 sa spektrom prethodnog spoja 6b možemo primijetiti pojavu dva tripleta i jednog kvinteta metilenskih grupa iz čega se može zaključiti da se pretpostavljena reakcija zaista odvila u očekivanom smjeru.

3.6.2.4. Rezultati sinteze 2-klor-*N'*-[5-(4-fluorfenil)-3-fenil-2-tiokso-2,3-dihidro[1,3]tiazol[4,5-*d*]pirimidin-7-il] benzohidrazida



Slika 3.23. Struktura spoja 7b4

Za sintezu spoja 7b4 korišteni su prethodno sintetiziran spoj 6b otopljen u dioksanu i 2-klorbenzoil-klorid. Nakon sinteze i prekristalizacije dobiveno je 0,06 g spoja 7b4 te je iskorištenje reakcije iznosilo je 6,23 %.Temperatura taljenja spoja 7b4 iznosi 336 – 345 ºC.

Tijekom reakcije napravljen je TLC kojim je ustanovljeno kako postoji novi spoj.

Infracrvenom spektroskopijom dobiven je spektar spoja 7b4. U području preko 3000 cm^{-1} uočava se pik koji ukazuje na prisutnost C-H veza aromatskog benzenskog

prstena na 3056 cm^{-1}. U tom području možemo primijetiti i pik na 3382 cm^{-1} koji odgovara sekundarnim aminima tj. hidrazinu. Pik koji je vidljiv na 1700 cm^{-1} odgovara C=O skupini. Maksimum na 1597 cm^{-1} odgovara rastezanju dviju C=N veza u tiazolnom prstenu, a na 1554 cm^{-1} pojavljuje se pik koji odgovara C=C vezi unutar tiazolnog prstena. Pikovi koji se pojavljuju u području 1600-1400 cm^{-1} (1522 cm^{-1}, 1445 cm^{-1}) odgovaraju C=C vezama u aromatskom benzenskom prstenu. Na 1366 cm^{-1} vidljiv je pik koji odgovara C-N vezi. Vidljivi su pikovi koji odgovaraju grupama C-S-C na 1211 cm^{-1} i 1200 cm^{-1} te N-C=S na 1100 cm^{-1}. Na 981 cm^{-1} pojavljuje se N-N rastezanje hidrazinske skupine. Pik na 1154 cm^{-1} odgovara C-F vezi, a pik na 775 cm^{-1} odgovara C-Cl vezi. Infracrveni spektar ukazuje na prisutnost karakterističnih maksimuma koji odgovaraju strukturi spoja 7b4 (Slika 3.23). U odnosu na prethodni spoj 6b možemo uočiti pojavu C=O veze, C-Cl veze koje su posljedica reakcije aciliranja.

Teorijska simulacija ^{1}H-NMR spektra spoja 7b4 pokazuje dva singleta sekundarnih amina u sklopu hidrazinske skupine čiji kemijski pomak nije točno određen tj. varira vjerojatno zbog vodikovih veza, a multiplet koji se proteže na kemijskom pomaku δ_H 7,77-6,29 ppm pripada aromatskim vodicima tri benzenska prstena kojih ukupno ima 13.

Slika 6.31 prikazuje eksperimentalni ^{1}H-NMR spektar spoja 7b4. Na kemijskom pomaku 10,553 ppm primjećuje se singlet čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika koji vjerojatno pripada sekundarnom aminu koji je vezan za ugljik karbonilne skupine. Nakon njega slijedi čudan multiplet na kemijskom pomaku 9,137 ppm čija integrirana površina odgovara jednom atomu vodika koji vjerojatno pripada drugom sekundarnom aminu, ali uz brojne nečistoće. Multiplet s kemijskim pomakom δ_H 8,430-7,339 ppm čija integrirana površina odgovara 38 vodikovih atoma koji vjerojatno pripadaju aromatskim benzenskim prstenovima. Spektar ne odgovara teorijskoj simulaciji ^{1}H-NMR spektra ovoga spoja zbog velikog broja aromatskih vodika u odnosu na očekivani te zbog čudnog multipleta sekundarnog amina umjesto singleta. Vjerojatno je došlo do onečišćenja, možda se vide ostaci neizreagiranog reaktanta, a možda je reakcija krenula nekim drugim smjerom od očekivanog uz dodatne nečistoće.

4. ZAKLJUČAK

- Sintetizirani su novi derivati tiazolo [4,5-*d*] pirimidina reakcijama aciliranja koji bi potencijalno mogli biti biološki aktivni.
- Infracrvena spektroskopija i ^{1}H-NMR nuklearna magnetska rezonanca potvrdile su strukturu nekih produkata reakcija aciliranja iz čega se može zaključiti da su se pretpostavljene reakcije zaista odvile u očekivanom smjeru i da su pretpostavljeni spojevi sintetizirani.
- Struktura nekih produkata reakcija aciliranja nije potvrđena ^{1}H-NMR spektrom što može biti posljedica drugačijeg smjera reakcije od predviđenog ili je možda reakcija otišla korak dalje zbog velikog suviška reaktanta. Na rezultate su vjerojatno utjecale i postojeće nečistoće, a možda i neočekivani nusprodukti.
- Uspješno su izvedeni svi koraci sinteze koji su prethodili reakcijama aciliranja (sinteza cijanoacetamida, reakcija aktivnih metilenskih nitrila sa sumporom i fenil-izotiocijanatom, reakcije ciklokondenzacije, reakcije kloriranja, reakcije s hidrazinom).
- Iskorištenja svih reakcija (osim sinteze cijano-acetamida) su relativno mala, a rezultati elementarne analize i masene spektrometrije svih derivata pokazali su odstupanja od teorijskih vrijednosti iz čega se može zaključiti da spojevi nisu čisti već da postoje nečistoće, nusproizvodi, neizreagirani reaktanti u smjesi s očekivanim spojem.
- U budućnosti bi trebalo težiti prikladnijim uvjetima reakcije u svrhu poboljšanja iskorištenja te boljem pročišćenju sintetiziranih spojeva, tj. osim korištene prekristalizacije koristiti dodatne tehnike, kao što je preparativna kromatografija.

5. LITERATURA

[1] M. Bakavoli, M. Nikpour, M. Rahimizadeh, New access to thiazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives, J. Heterocyclic Chem., 2006., Vol. 43, pp. 1327-1329.

[2] S.M. Awad, Y.M. Zohny, Synthesis, characterization and study of antimicrobial and antifungal activities of some novel pyrimidine derivatives, Pharmacophore, 2015., Vol. 6, pp. 255-266.

[3] B. Kuppast, H. Fahmy, Thiazolo[4,5-d]pyrimidines as a privileged scaffold in drug discovery, European Journal of Medicinal Chemistry, 2016., doi: 10.1016/j.ejmech.2016.02.031.

[4] A.H. Cook, I. Heilbron, S.F. Macdonald, A.P. Mahadevan, Studies in the azole series. Part XII.Some thiazolopyrimidines, Journal of the Chemical Society, 1949., Vol. 226, pp. 1064.

[5] A.H. Cook, E. Smith, Studies in the azole series. Part XX. Some novel syntheses of purines and thiazolopyrimidines, Journal of the Chemical Society, 1949., Vol. 493, pp. 2329.

[6] S.J. Childress, R.L. Mckee, Thiazolopyrimidines, Journal of the American Chemical Society, 1951.,Vol. 73, pp. 3862-3864.

[7] A. Maggiolo, G.H. Hitchings, Studies on Condensed Pyrimidine Systems. VI. Some 2-Aminothiazolo [4,5-d]-pyrimidines1,2, Journal of the American Chemical Society, 1951., Vol. 73, pp. 4226-4228.

[8] K. Gewald, Heterocycles from CH-acidic nitriles. VI. Reaction of methylene-active nitriles with mustard oils and sulfur, J. Prakt. Chem. (Leipzig), 1966., Vol. 32, pp. 26-30.

[9] K. Nagahara, J.D. Anderson, G.D. Kini, N.K. Dalley, S.B. Larson, D.F. Smee, A. Jin, B.S. Sharma, W.B. Jolley, Thiazolo[4,5-d]pyrimidine nucleosides. The synthesis of certain 3-.beta Dribofuranosyl thiazolo[4,5-d]pyrimidines as potential immunotherapeutic agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1990., Vol. 33, pp. 407-415.

[10] A.F. Lewis, J.C. Drach, S.M. Fennewald, J.H. Huffman, R.G. Ptak, J.P. Sommadossi, G.R. Revankar, R.F. Rando, Inhibition of human cytomegalovirus in culture by alkenyl guanine analogs of the thiazolo[4,5-d]pyrimidine ring system, Antimicrob Agents Chemother, 1994., Vol. 38, pp. 2889-2895.

[11] Y.L. Chen, R.S. Obach, J. Braselton, M.L. Corman, J. Forman, J. Freeman, R.J. Gallaschun, R. Mansbach, A.W. Schmidt, J.S. Sprouse, F.D. Tingley Iii, E. Winston, D.W. Schulz, 2-aryloxy-4-alkylaminopyridines: discovery of novel corticotropin-releasing factor 1 antagonists, J Med Chem, 2008., Vol. 51, pp. 1385-1392.

[12] J.P. Beck, M.A. Curry, R.J. Chorvat, L.W. Fitzgerald, P.J. Gilligan, R. Zaczek, G.L. Trainor, Thiazolo[4,5-d]pyrimidine thiones and -ones as corticotropin-releasing hormone (CRH-R1) receptor antagonists, Bioorganic & medicinal chemistry letters, 1999., Vol. 9, pp. 1185-1188.

[13] B. Kuppast, K. Spyridaki, C. Lynch, Y.S. Hu, G. Liapakis, G.E. Davies, H. Fahmy, Synthesis of New Thiazolo[4,5-d]pyrimidines as Corticotropin Releasing Factor Modulators, Medicinal chemistry, 2015., Vol. 11, pp. 50-59.

[14] P.M. Luthra, C.B. Mishra, P.K. Jha, S.K. Barodia, Synthesis of novel 7-imino-2-thioxo-3,7-dihydro- 2H thiazolo [4,5-d] pyrimidine derivatives as adenosine A2A receptor antagonists, Bioorganic & medicinal chemistry letters, 2010., Vol. 20, pp. 1214-1218.

[15] F. Azam, I.A. Alkskas, M.A. Ahmed, Synthesis of some urea and thiourea derivatives of 3-phenyl/ethyl-2 thioxo-2,3-dihydrothiazolo[4,5-d]pyrimidine and their antagonistic effects on haloperidolinduced catalepsy and oxidative stress in mice, Eur J Med Chem, 2009., Vol. 44, pp. 3889-3897.

[16] H.T. Fahmy, S.A. Rostom, M.N. Saudi, J.K. Zjawiony, D.J. Robins, Synthesis and in vitro evaluation of the anticancer activity of novel fluorinated thiazolo[4,5-d]pyrimidines, Archiv der Pharmazie, 2003., Vol. 336, pp. 216-225.

[17] L. Becan, E. Wagner, Synthesis and antitumor screening of novel 3-phenylthiazolo [4,5-d]pyrimidin- 2-thione derivatives, Arzneimittel-Forschung, 2008., Vol. 58, pp. 521-528.

[18] L. Becan, E. Wagner, Synthesis and anticancer evaluation of novel 3,5-diaryl-thiazolo[4,5-d]pyrimidin-2 one derivatives, Medicinal chemistry research: an international journal for rapid communications on design and mechanisms of action of biologically active agents, 2013., Vol. 22, pp. 2376-2384.

[19] E. Badawey, S.M. Rida, A.A. Hazza, H.T.Y. Fahmy, Y.M. Gohar, Potential anti-microbials. I.Synthesis and structure-activity studies of some new thiazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 1993., Vol. 28, pp 91-96.

[20] S.M. Rida, N.S. Habib, E.A. Badawey, H.T. Fahmy, H.A. Ghozlan, Synthesis of novel thiazolo[4,5-d]pyrimidine derivatives for antimicrobial, anti-HIV and anticancer investigation, Die Pharmazie, 1996., Vol. 51, pp. 927-931.

[21] M. Chhabria, I. Rathod, K. Vala, P. Patel, Identification of important structural features of thiazolo[4,5-d]pyrimidines required for potent antifungal activity, Medicinal Chemistry Research, 2011., Vol. 20, pp. 1450-1454.

[22] A. Balkan, Z. Goren, H. Urgun, U. Calis, A.N. Cakar, P. Atilla, T. Uzbay, Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory activities of some thiazolo[4,5-d] pyrimidines, Arzneimittel-Forschung, 2002., Vol. 52, pp. 462-467.

[23] Wikipedia: „Elemental analysis“, s Interneta, https://en.wikipedia.org/wiki/Elemental_analysis, 12. kolovoza 2018.

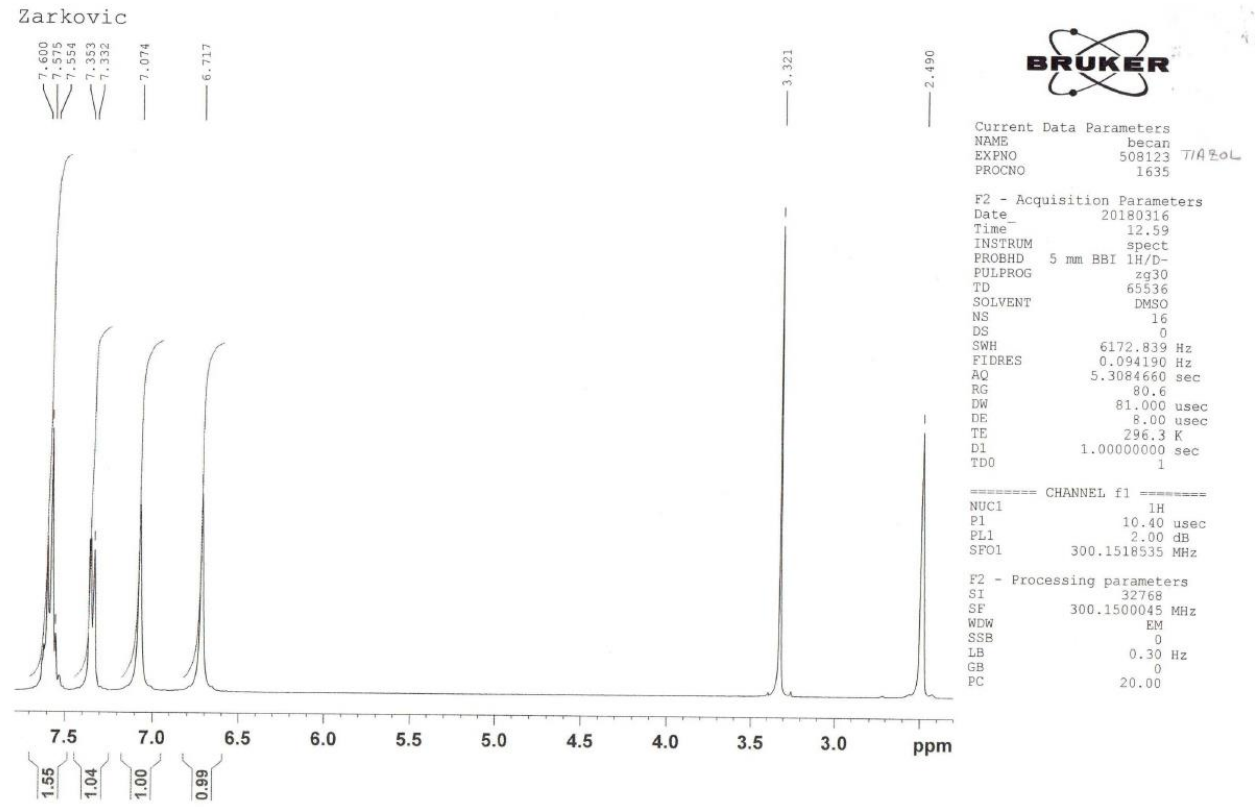
[24] Wikipedia: „Mass spectrometry“, s Interneta, https://en.wikipedia.org/wiki/Mass_spectrometry, 12. kolovoza 2018.

[25] S. H. Pine, Organska kemija, Profesor California State University, Los Angeles, 1994.

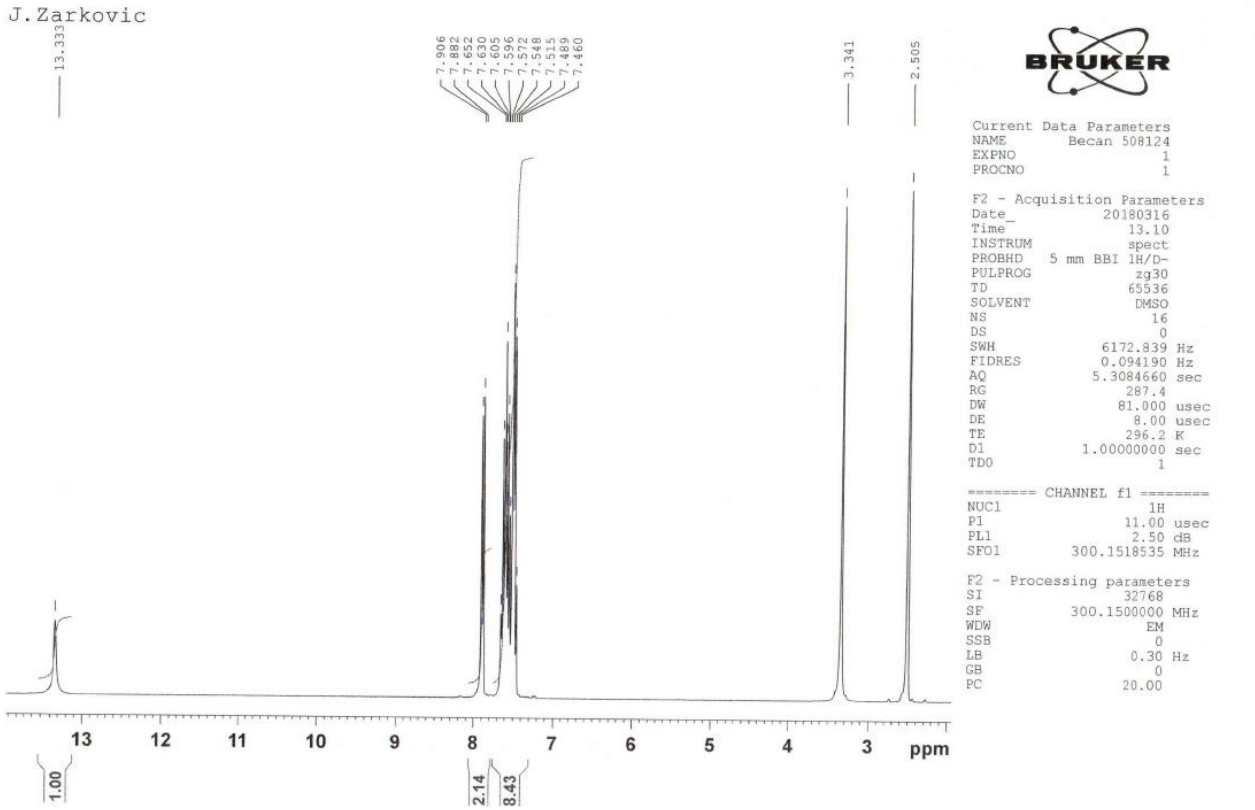
[26] I. Jerković, A. Radonić, Praktikum iz organske kemije, Kemijsko-tehnološki fakultet – Split, 2007

[27] W. P. Heilman, R. D. Heilman, J. A. Scozzie, R. J. Wayner, J. M. Gullo, Z. S. Ariyan, Synthesis and antihypertensive activity of novel 3-hydrazino-5-phenyl-1,2,4-triazines, Journal of Medicinal Chemistry, 1979., Vol. 22. pp. 671-677

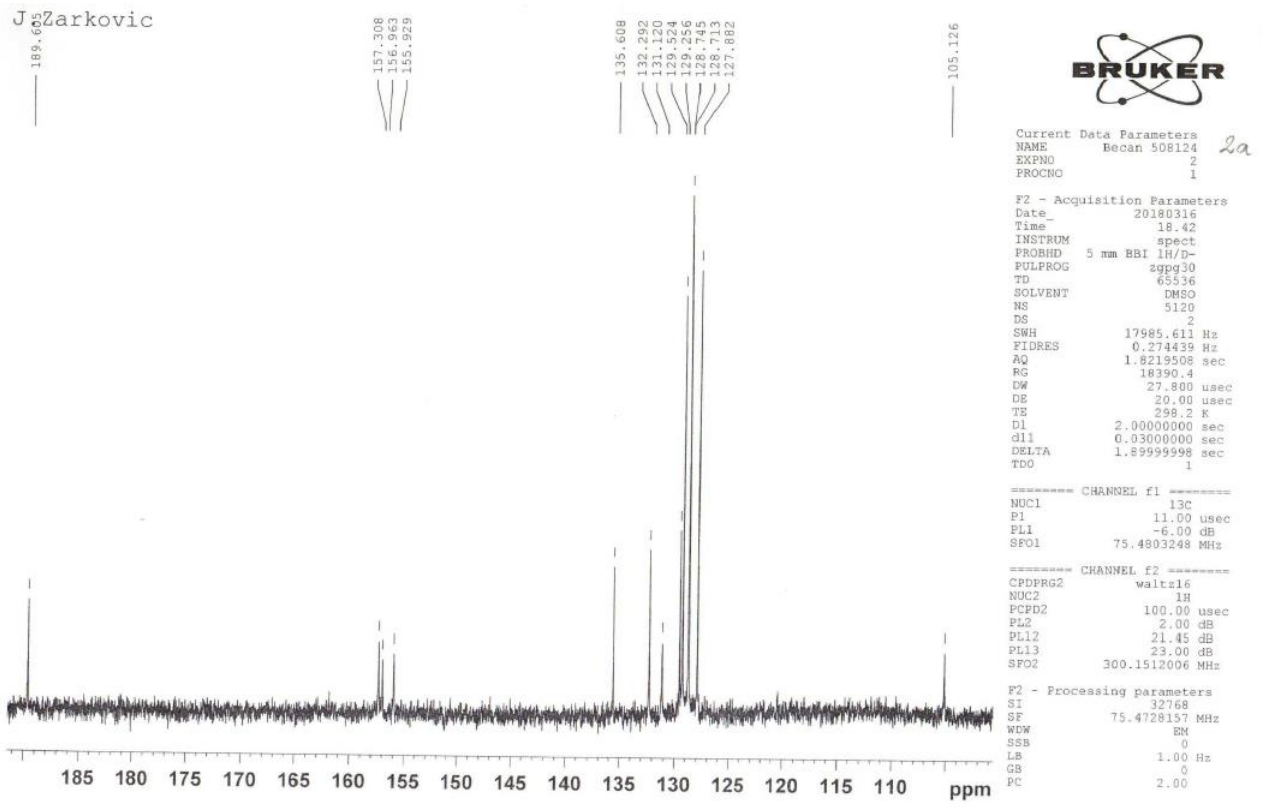
6. PRILOZI



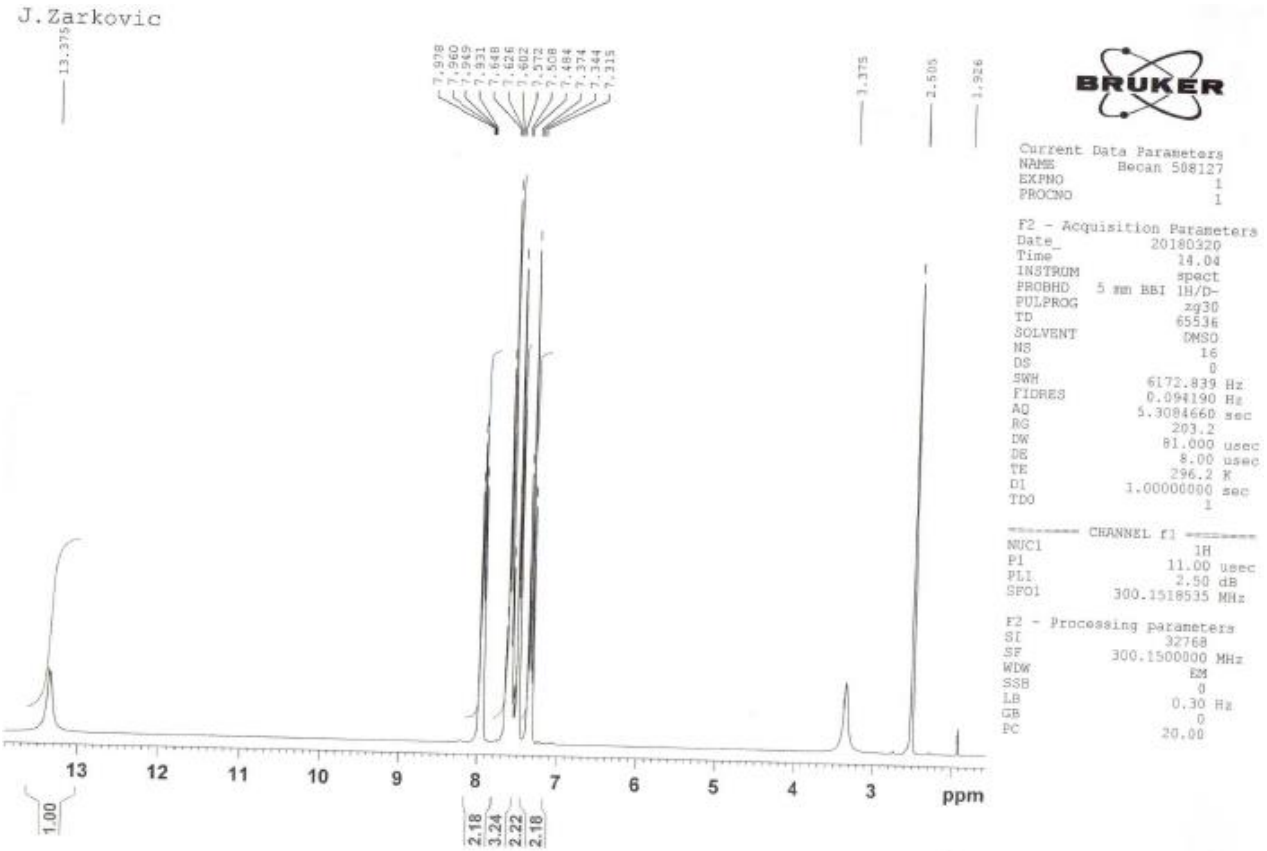
Slika 6.1. [1]H-NMR spektar spoja 3



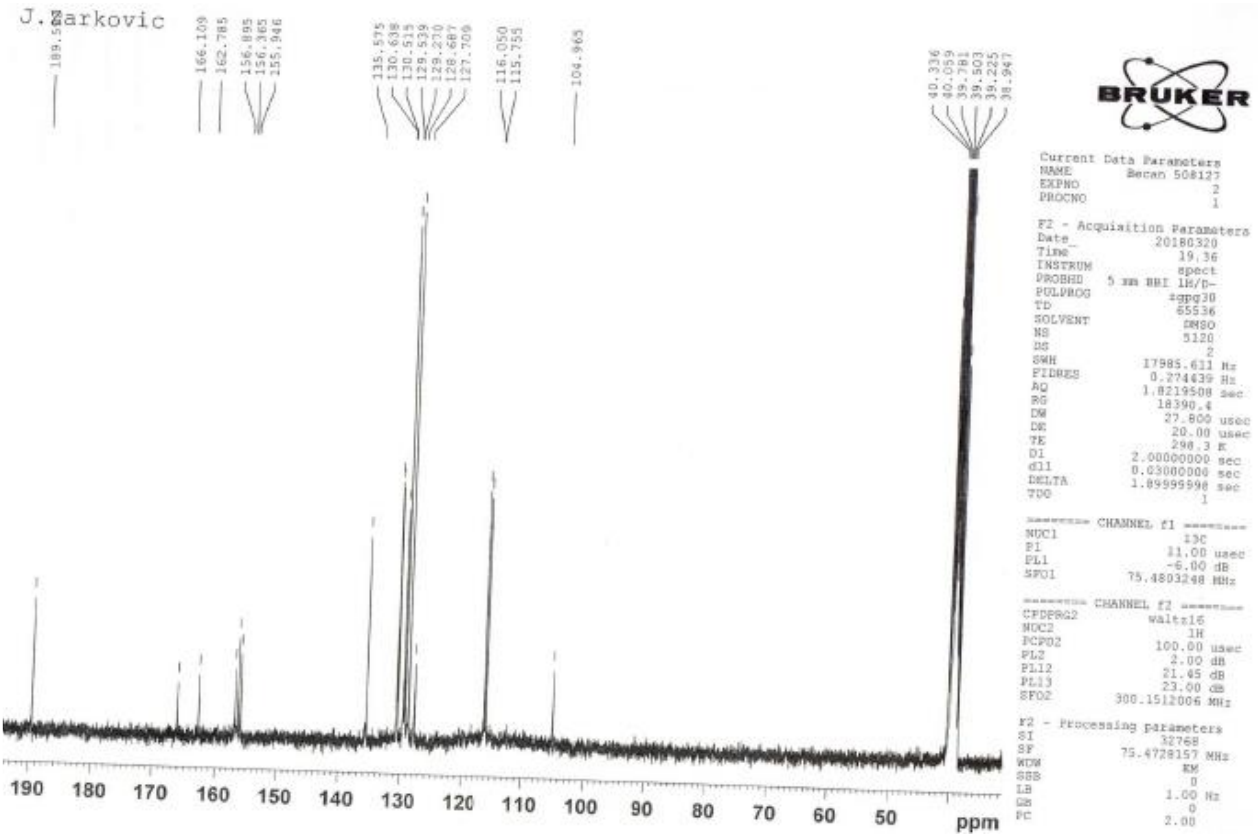
Slika 6.2. [1]H-NMR spektar spoja 4a



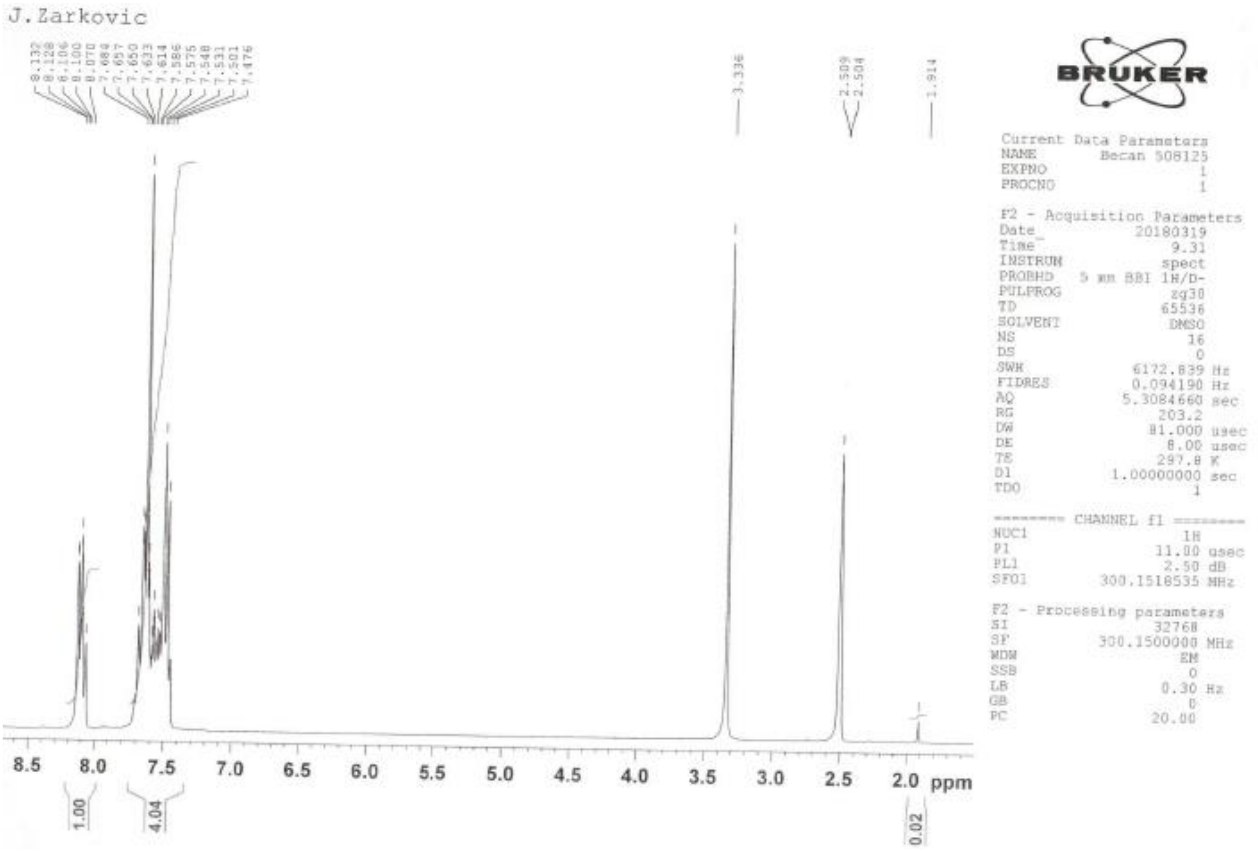
Slika 6.3. [13]C-NMR spektar spoja 4a



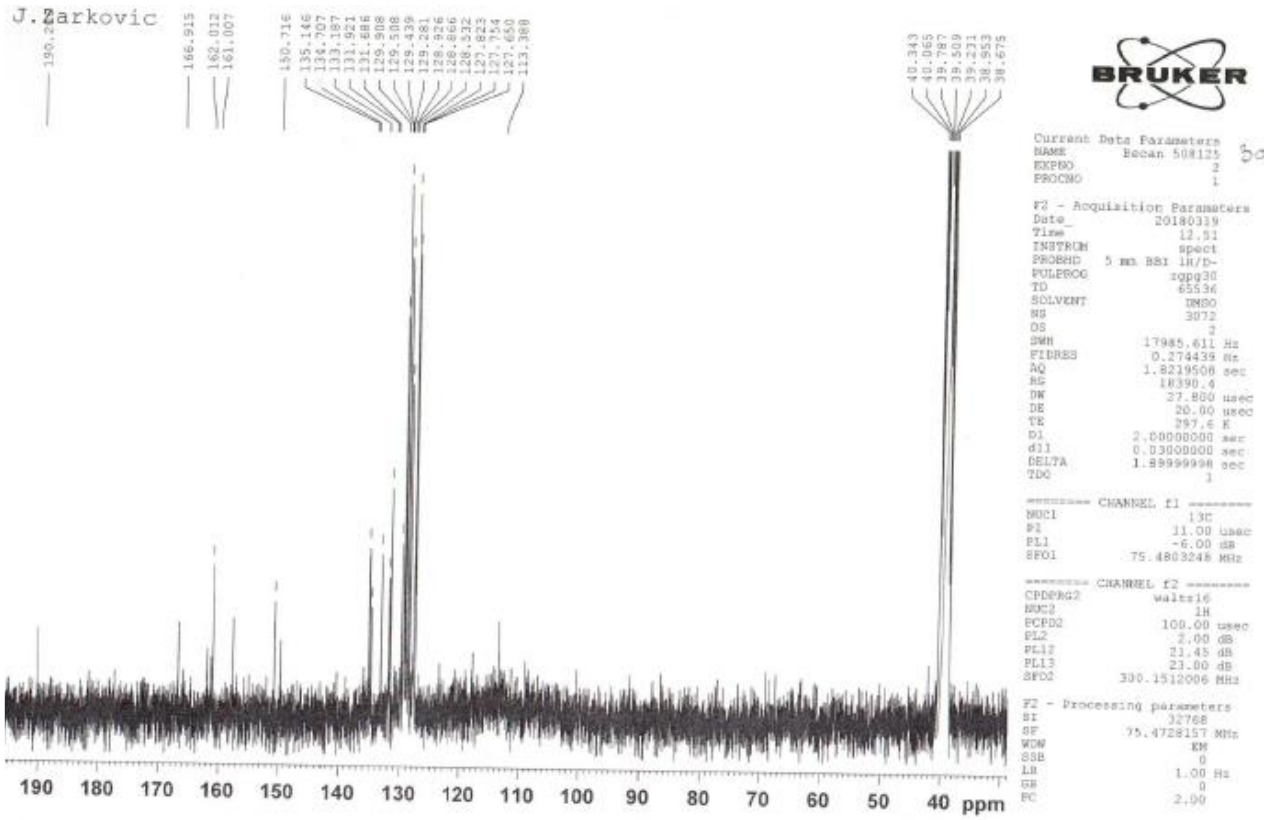
Slika 6.4. [1]H-NMR spektar spoja 4b



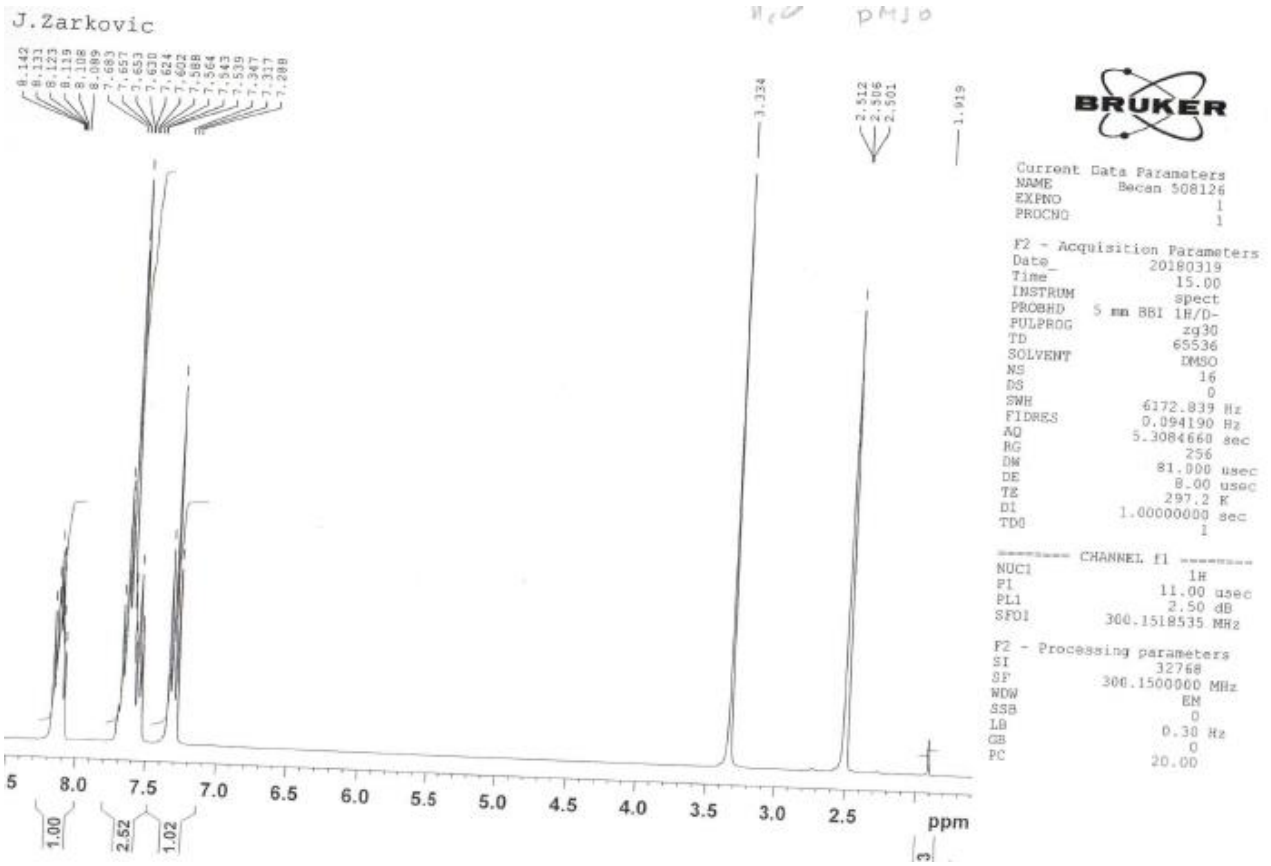
Slika 6.5. [13]C-NMR spektar spoja 4b



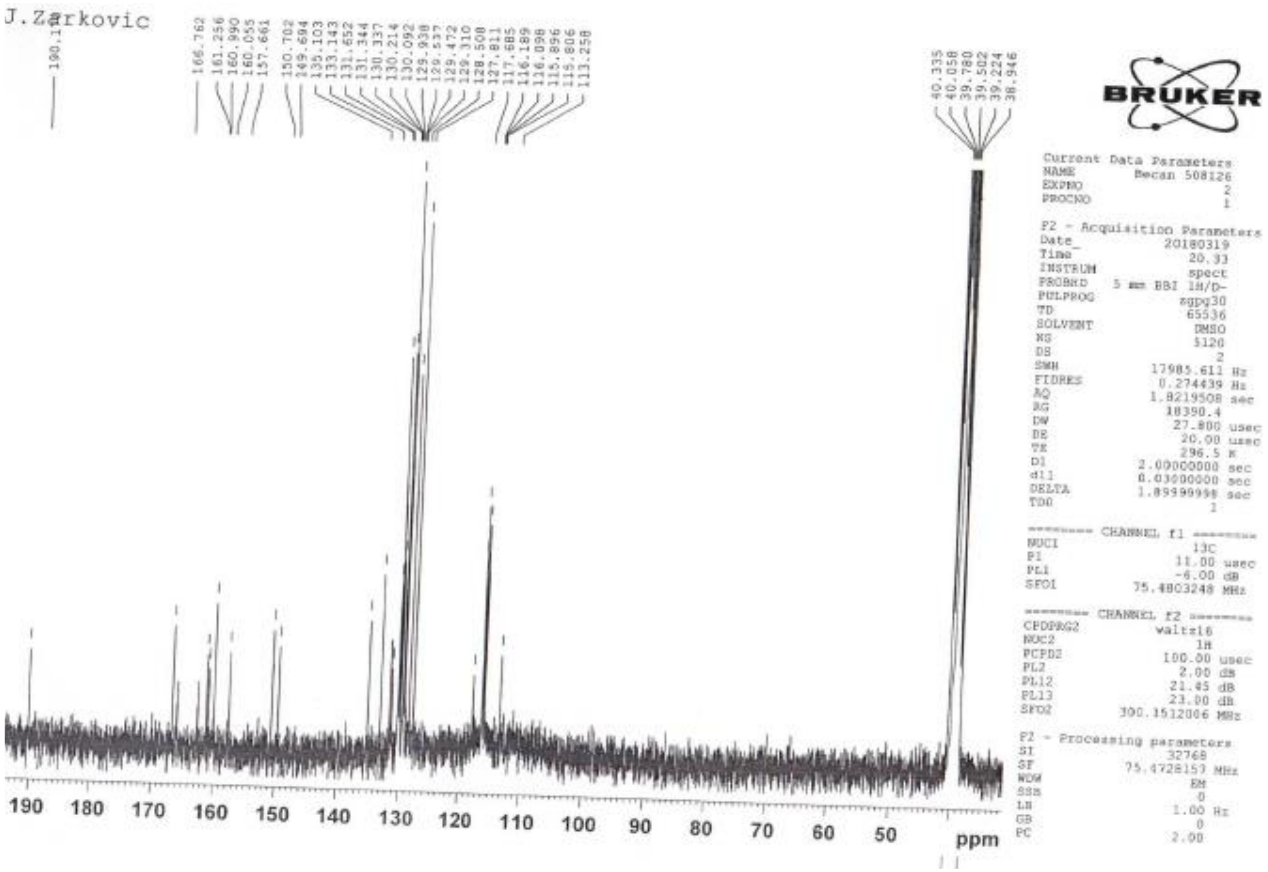
Slika 6.6. [1]H-NMR spektar spoja 5a



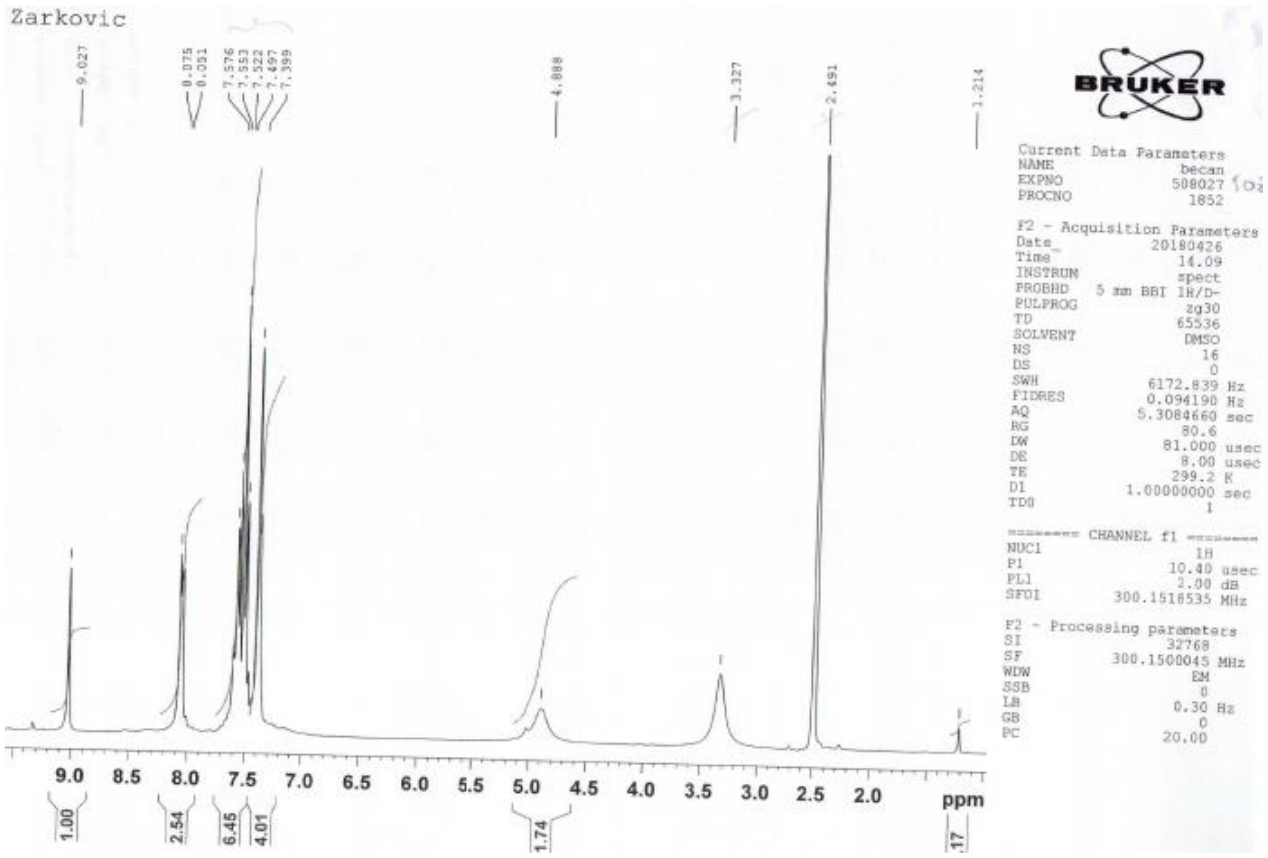
Slika 6.7. ^{13}C-NMR spektar spoja 5a



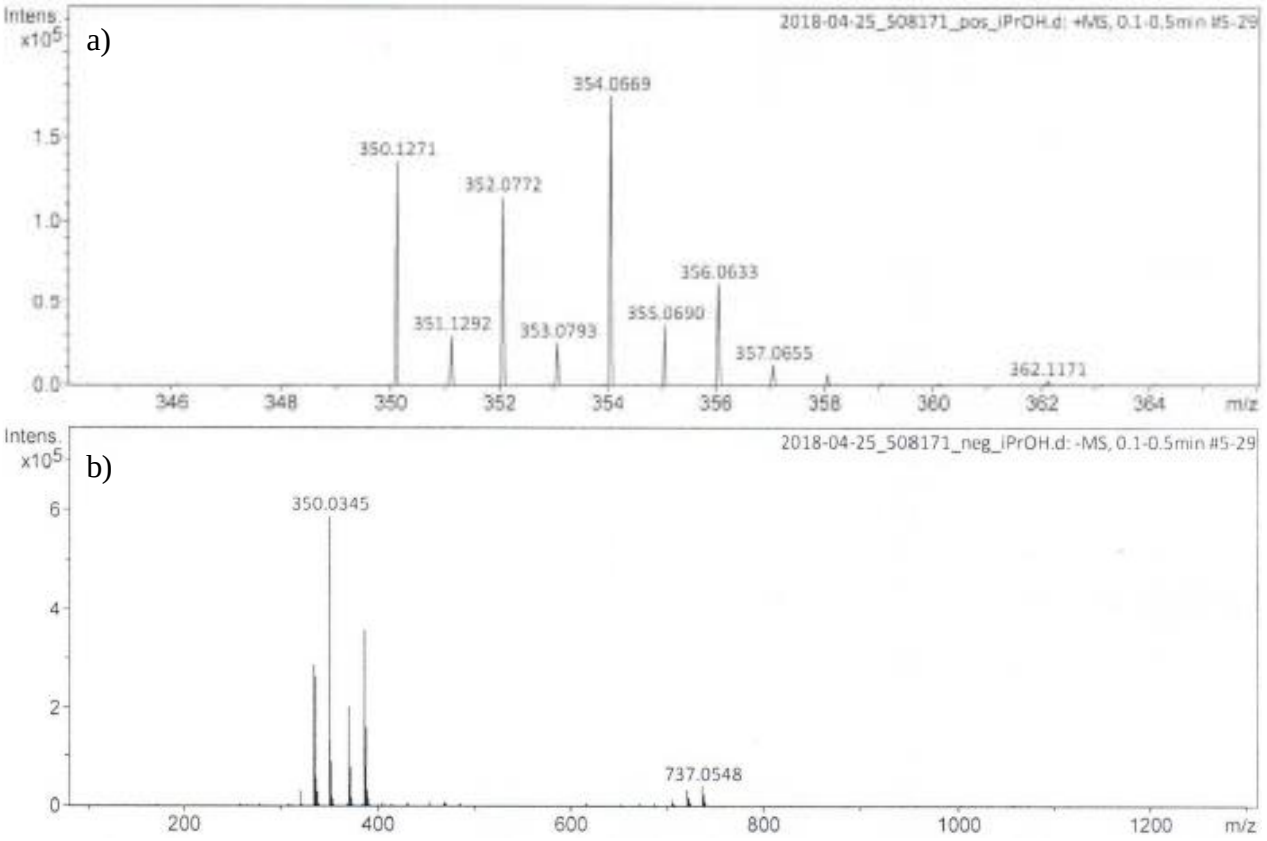
Slika 6.8. ^{1}H-NMR spektar spoja 5b



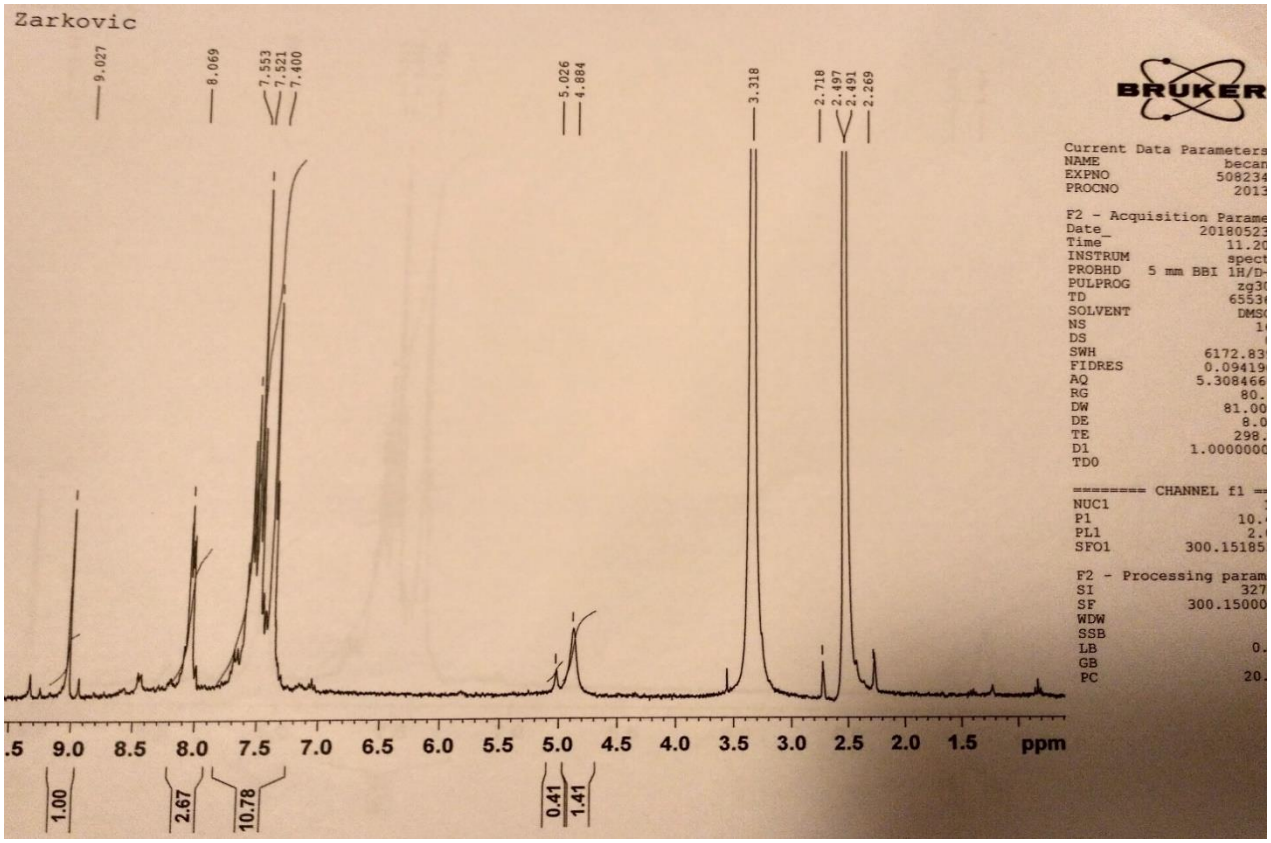
Slika 6.9. ^{13}C-NMR spektar spoja 5b



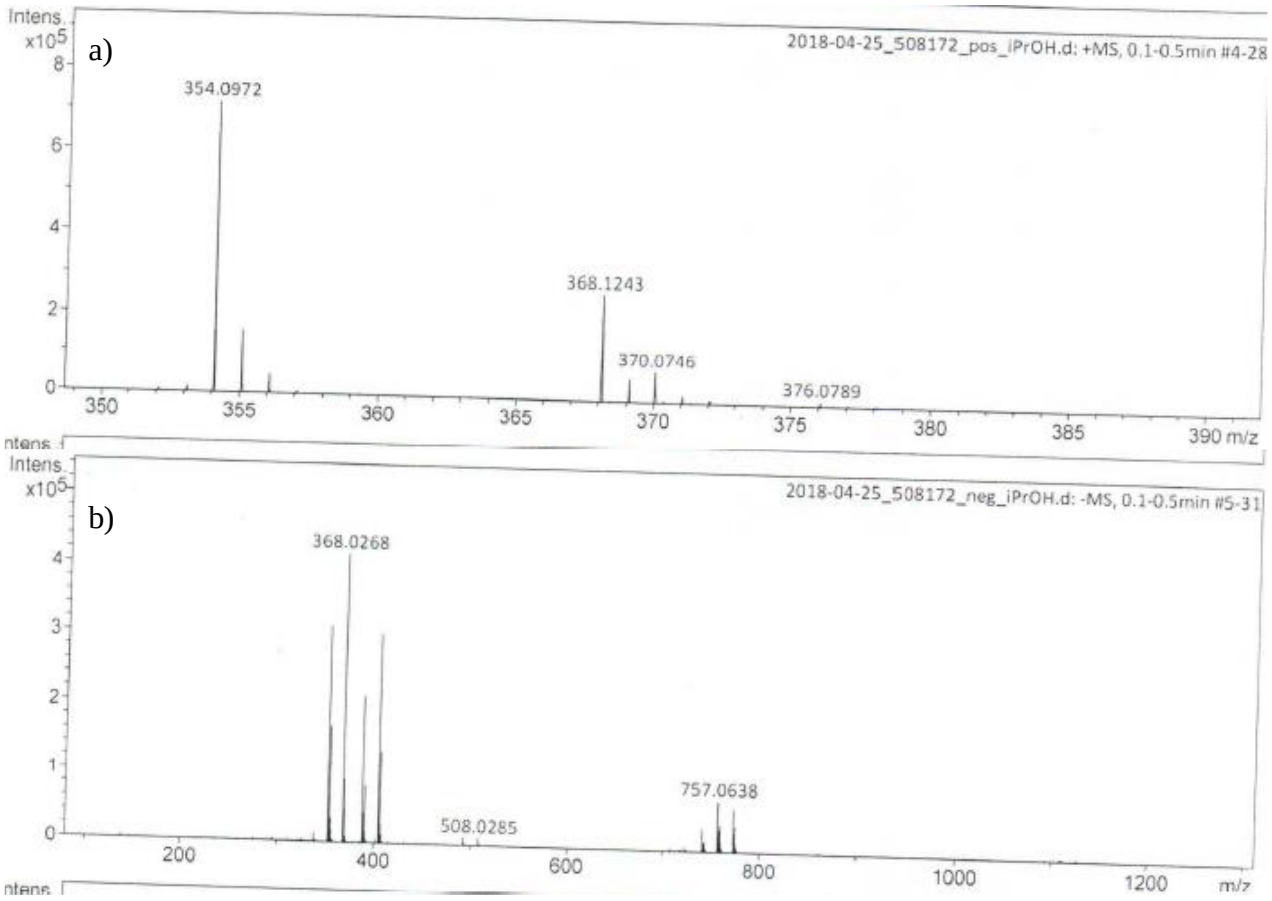
Slika 6.10. ^{1}H-NMR spektar spoja 6a



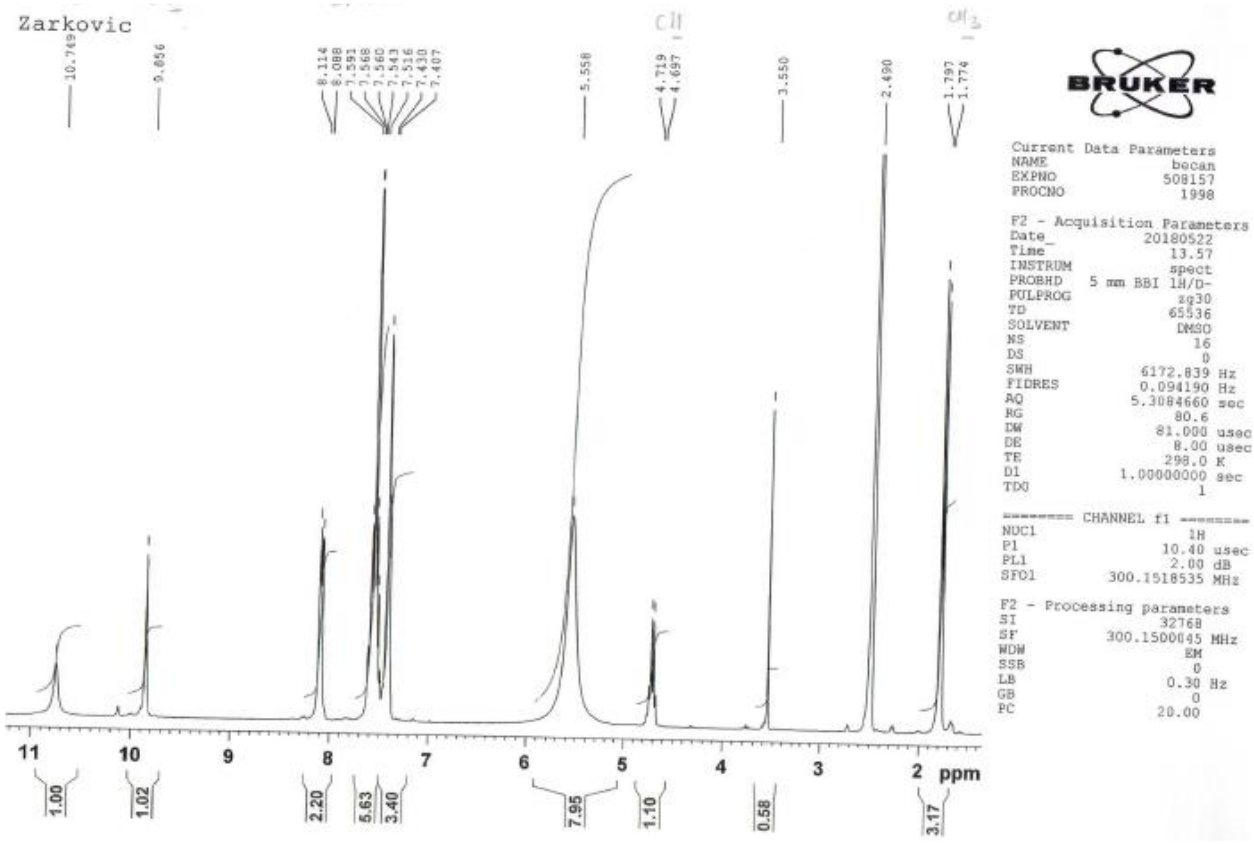
Slika 6.11. MS spektar spoja 6a u pozitivnom (a) i negativnom (b) načinu



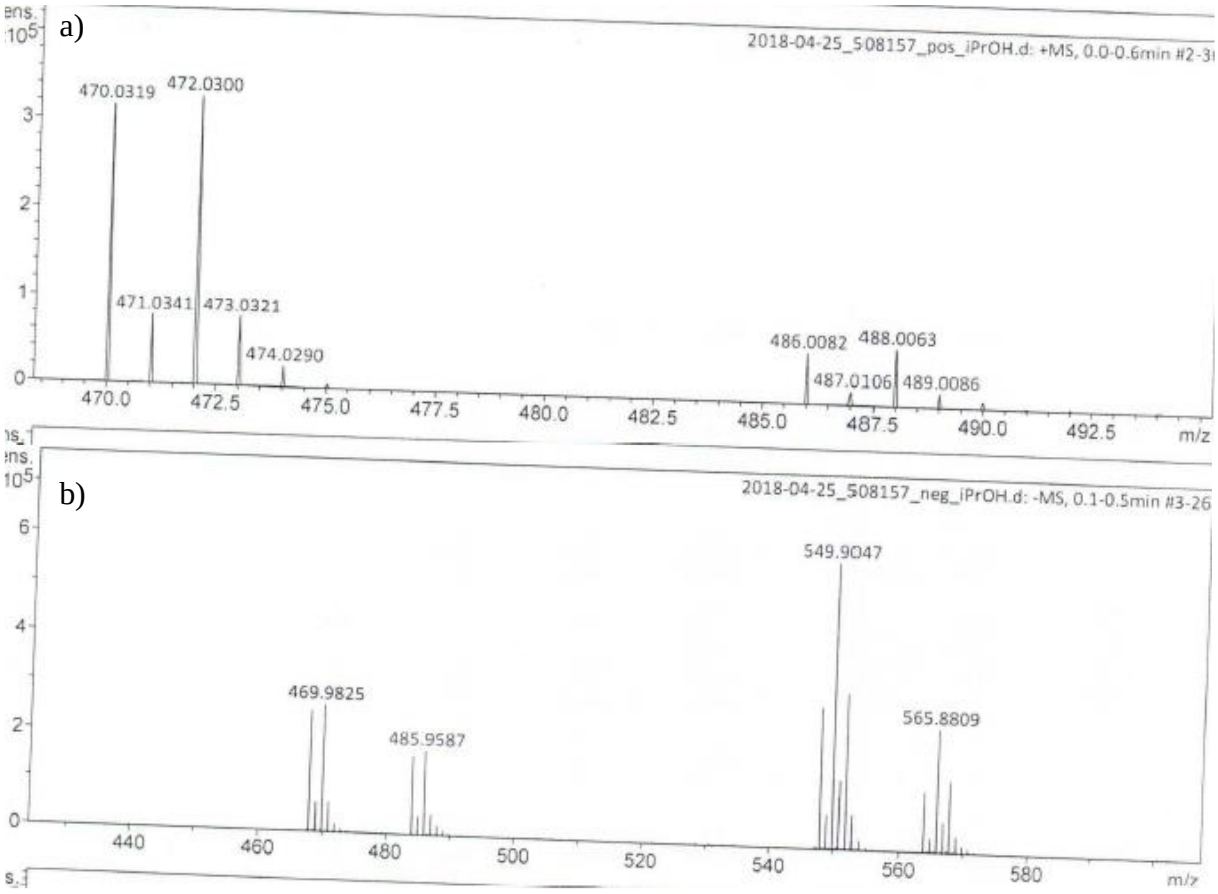
Slika 6.12. ^{1}H-NMR spektar spoja 6b



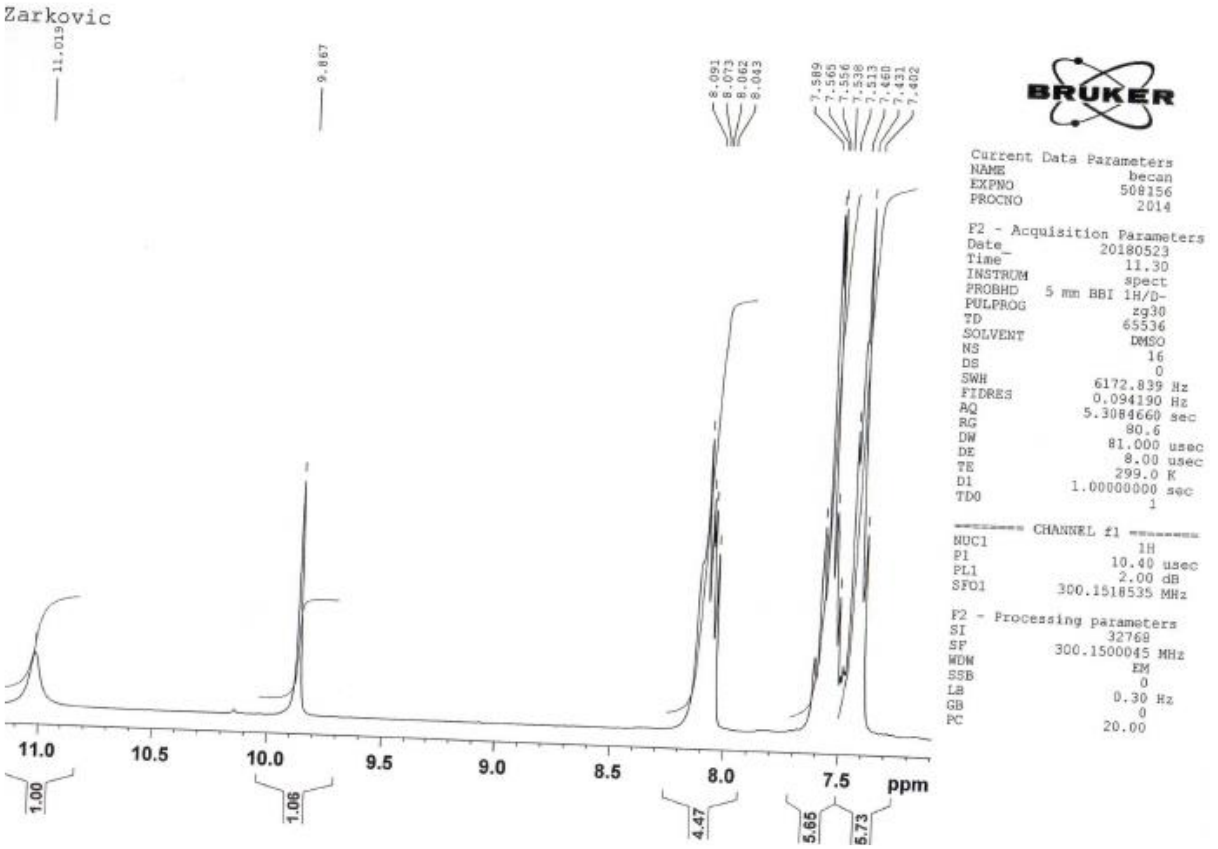
Slika 6.13. MS spektar spoja 6b u pozitivnom (a) i negativnom (b) načinu



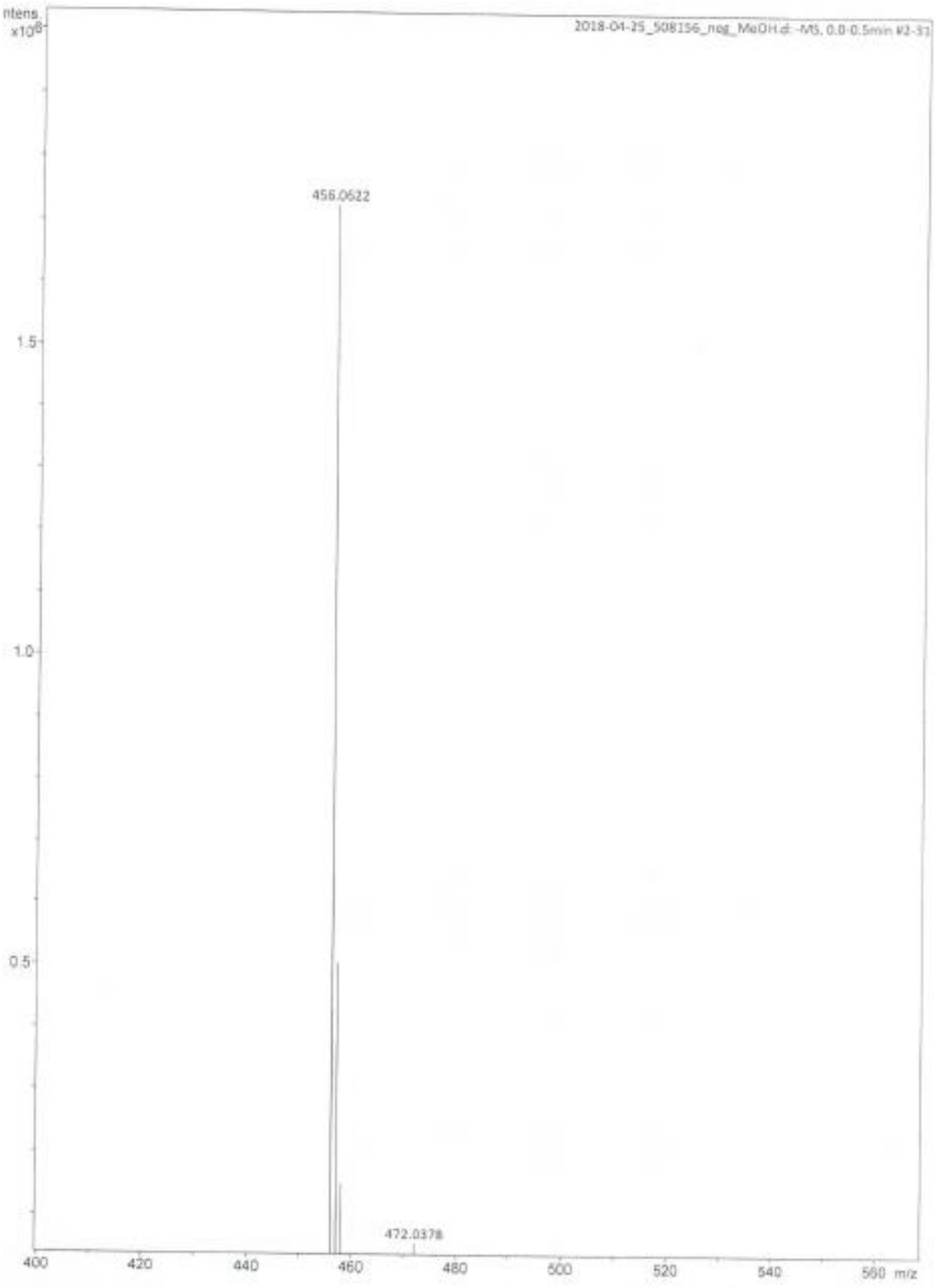
Slika 6.14. ^{1}H-NMR spektar spoja 7a1



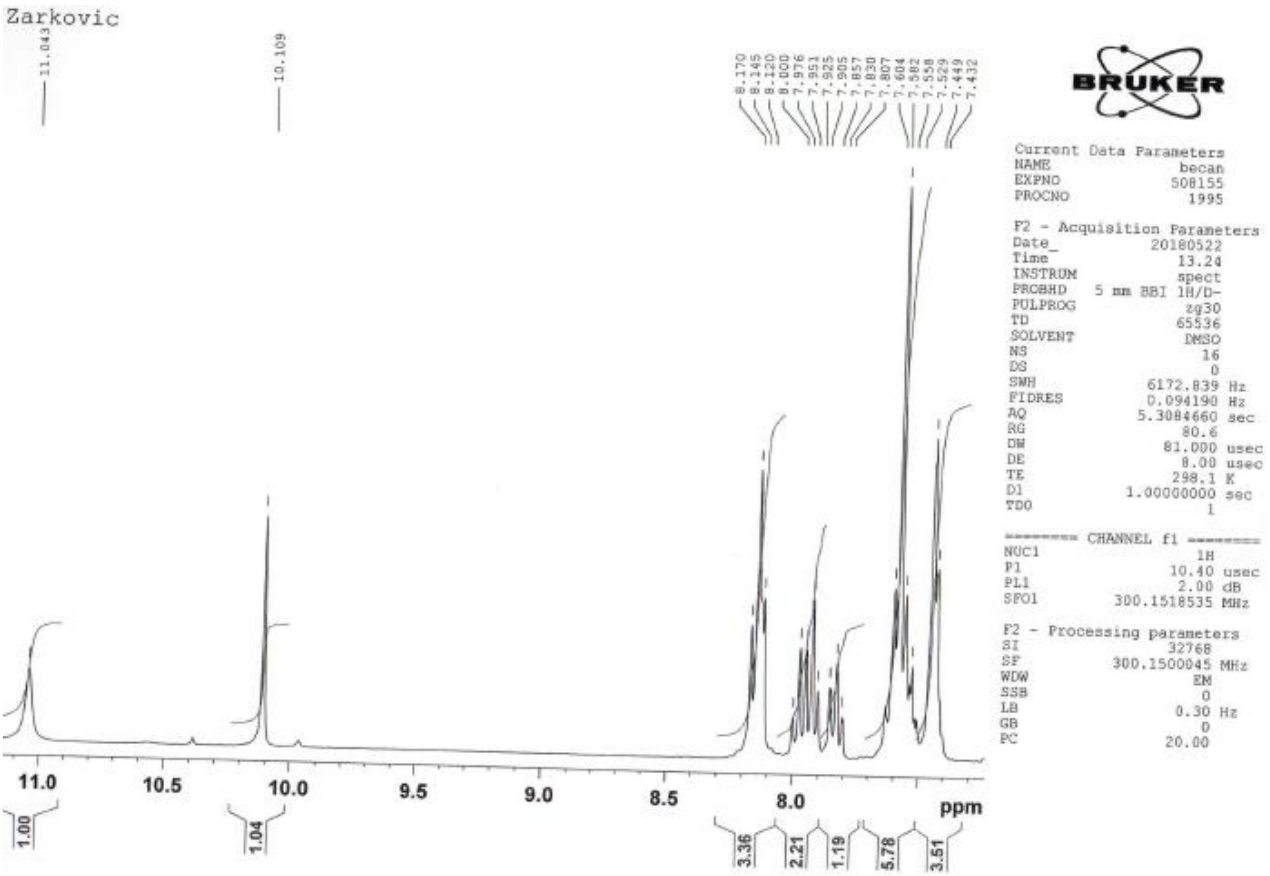
Slika 6.15. MS spektar spoja 7a1 u pozitivnom (a) i negativnom (b) načinu



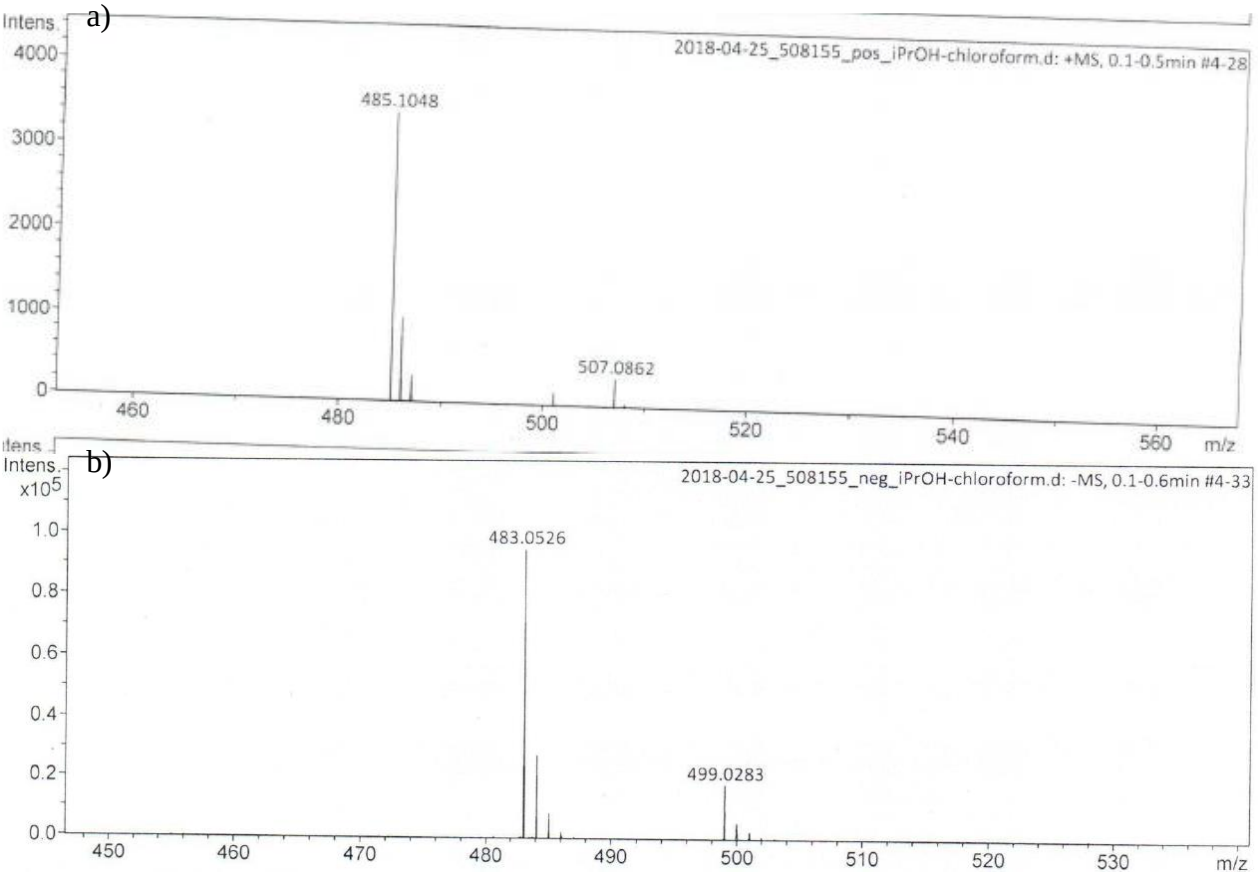
Slika 6.16. ^{1}H-NMR spektar spoja 7a2



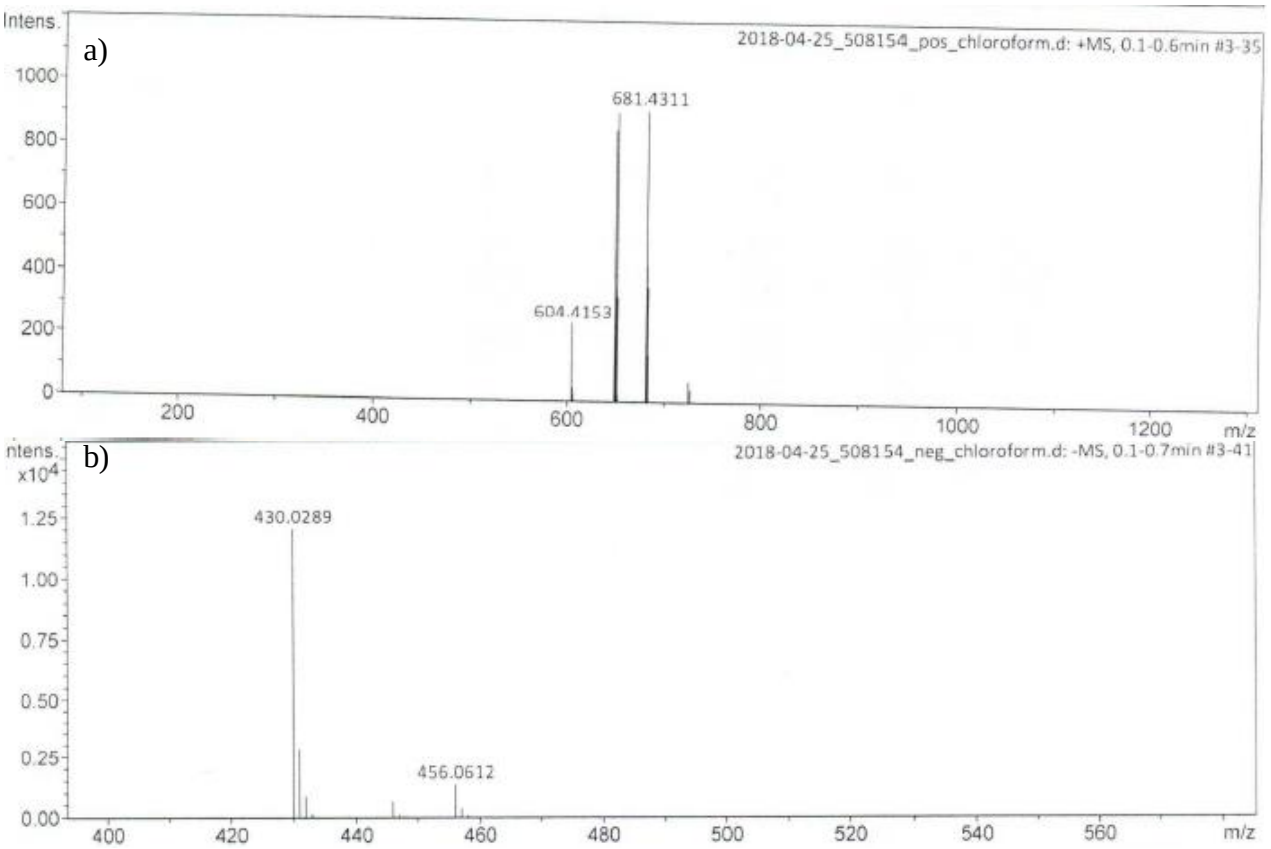
Slika 6.17. MS spektar spoja 7a2 u negativnom načinu



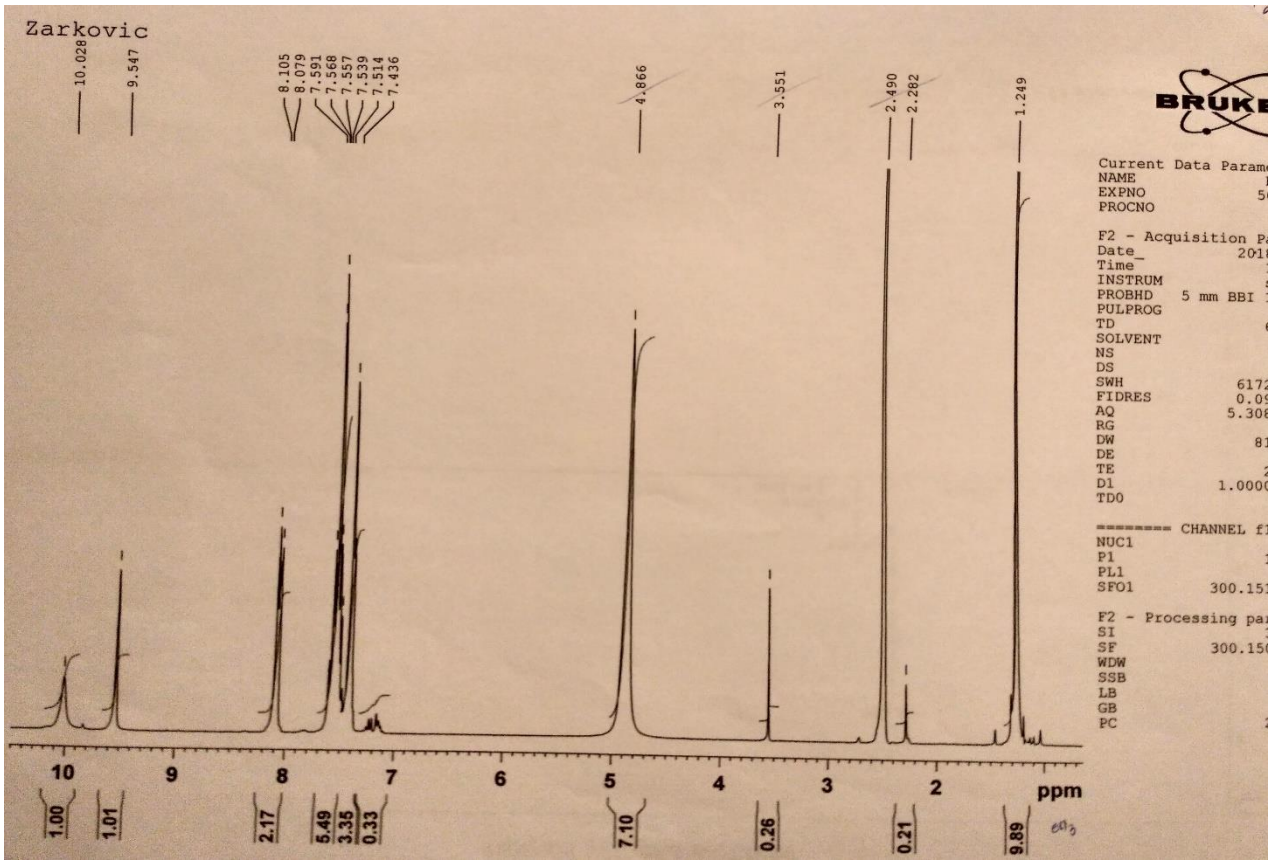
Slika 6.18. ^{1}H-NMR spektar spoja 7a3



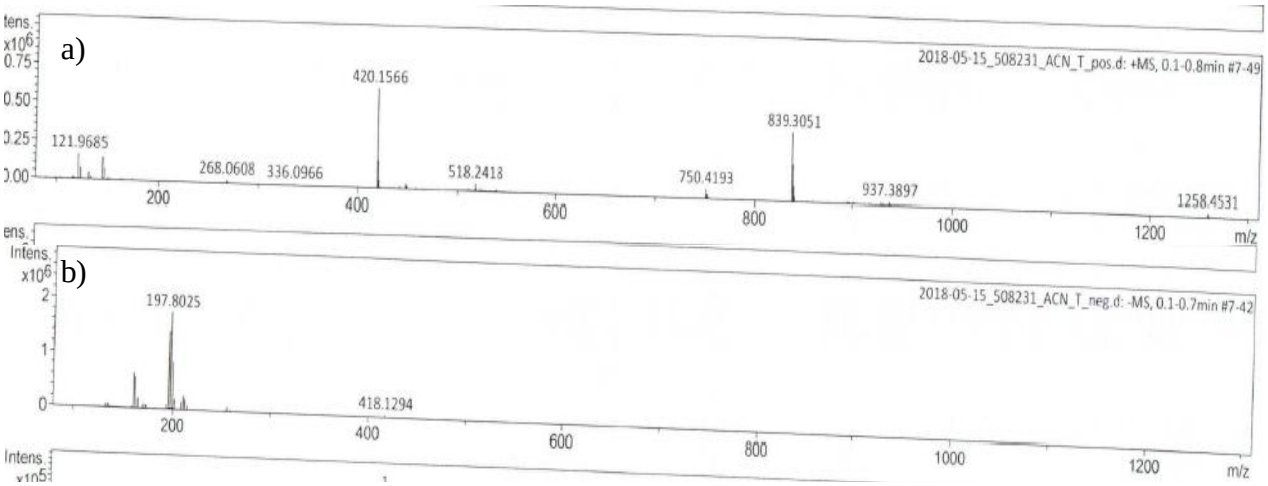
Slika 6.19. MS spektar spoja 7a3 u pozitivnom (a) i negativnom (b) načinu



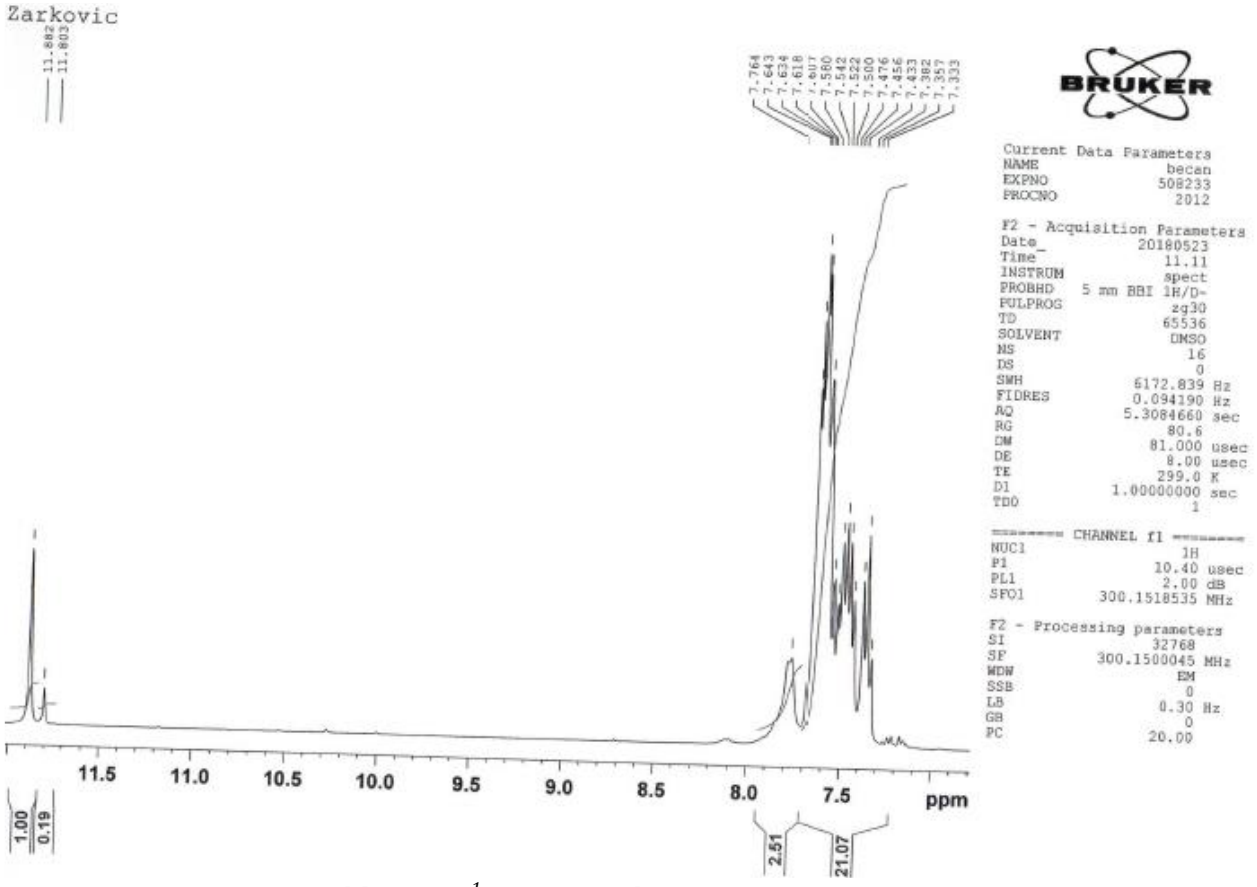
Slika 6.20. MS spektar spoja 7a4 u pozitivnom (a) i negativnom (b) načinu



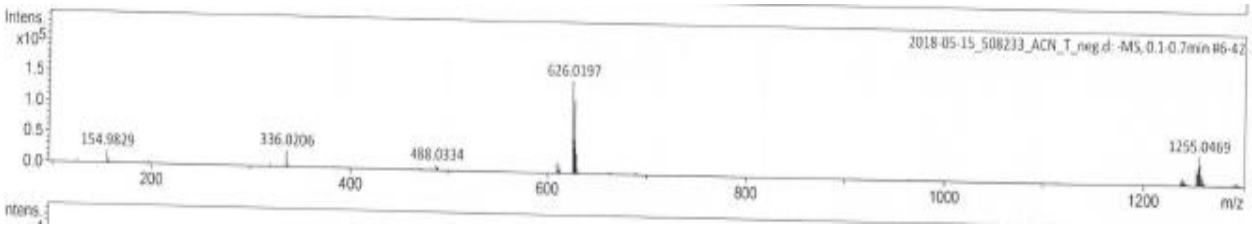
Slika 6.21. ^{1}H-NMR spektar spoja 7a5



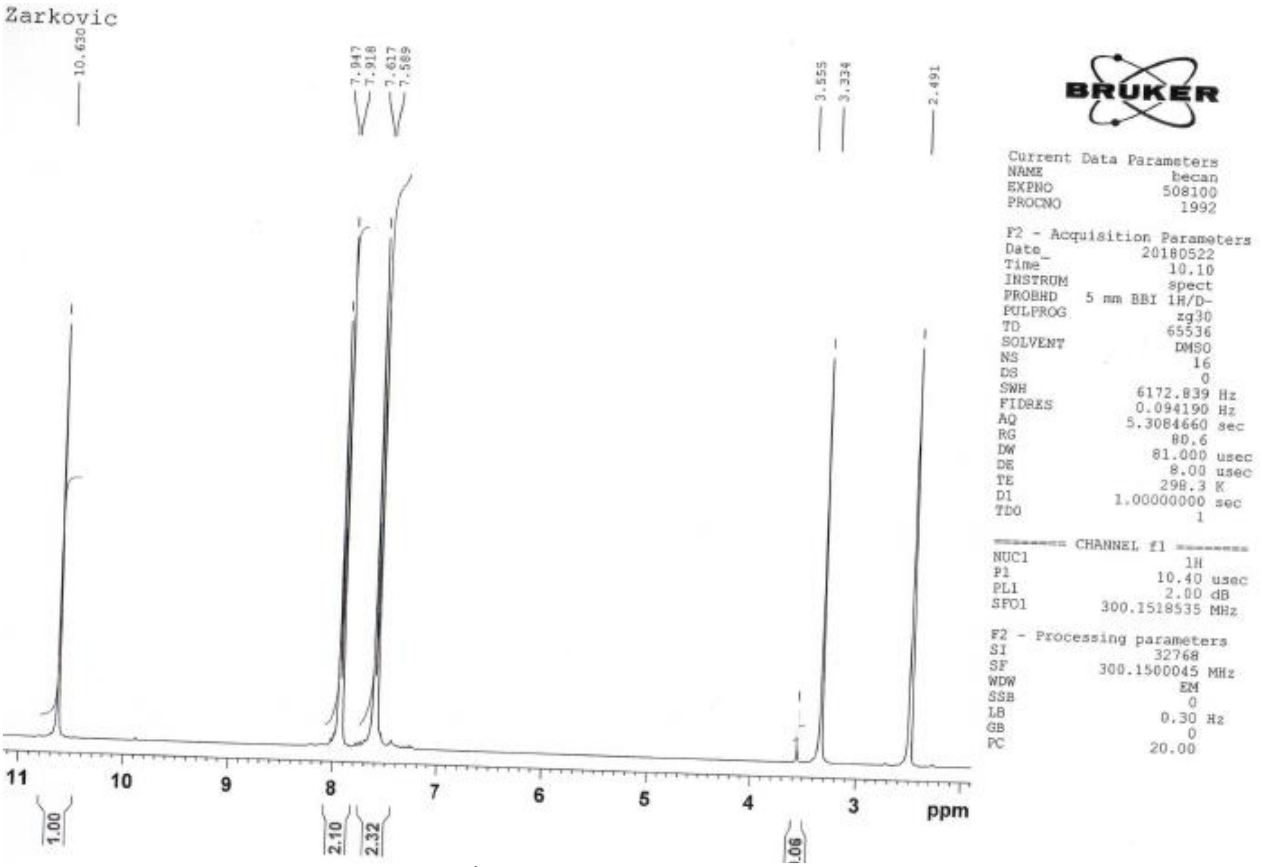
Slika 6.22. MS spektar spoja 7a5 u pozitivnom (a) i negativnom (b) načinu



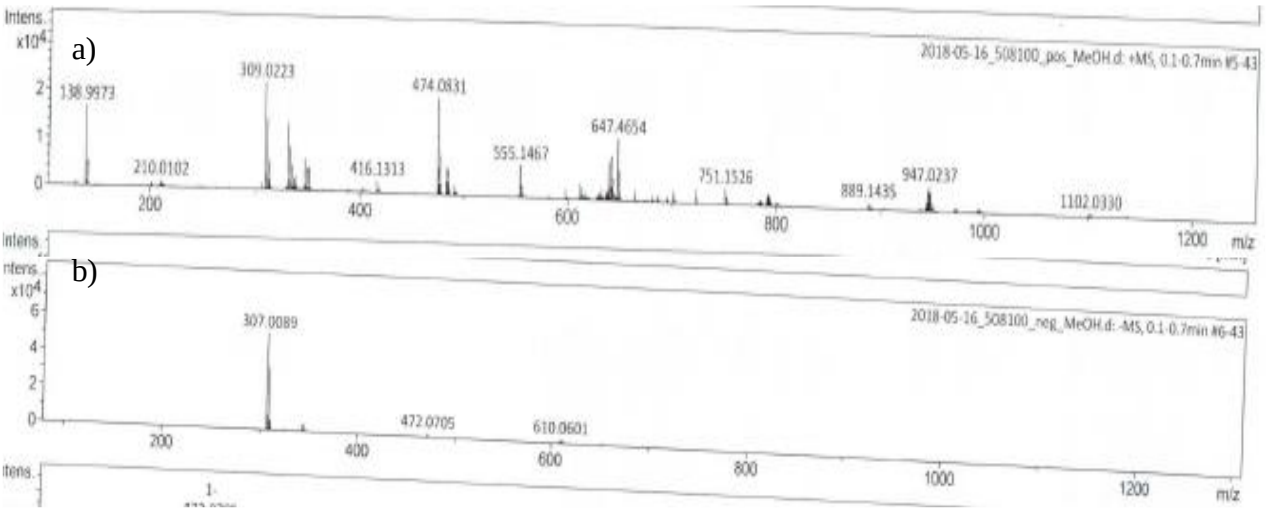
Slika 6.23. ^{1}H-NMR spektar spoja 7a6



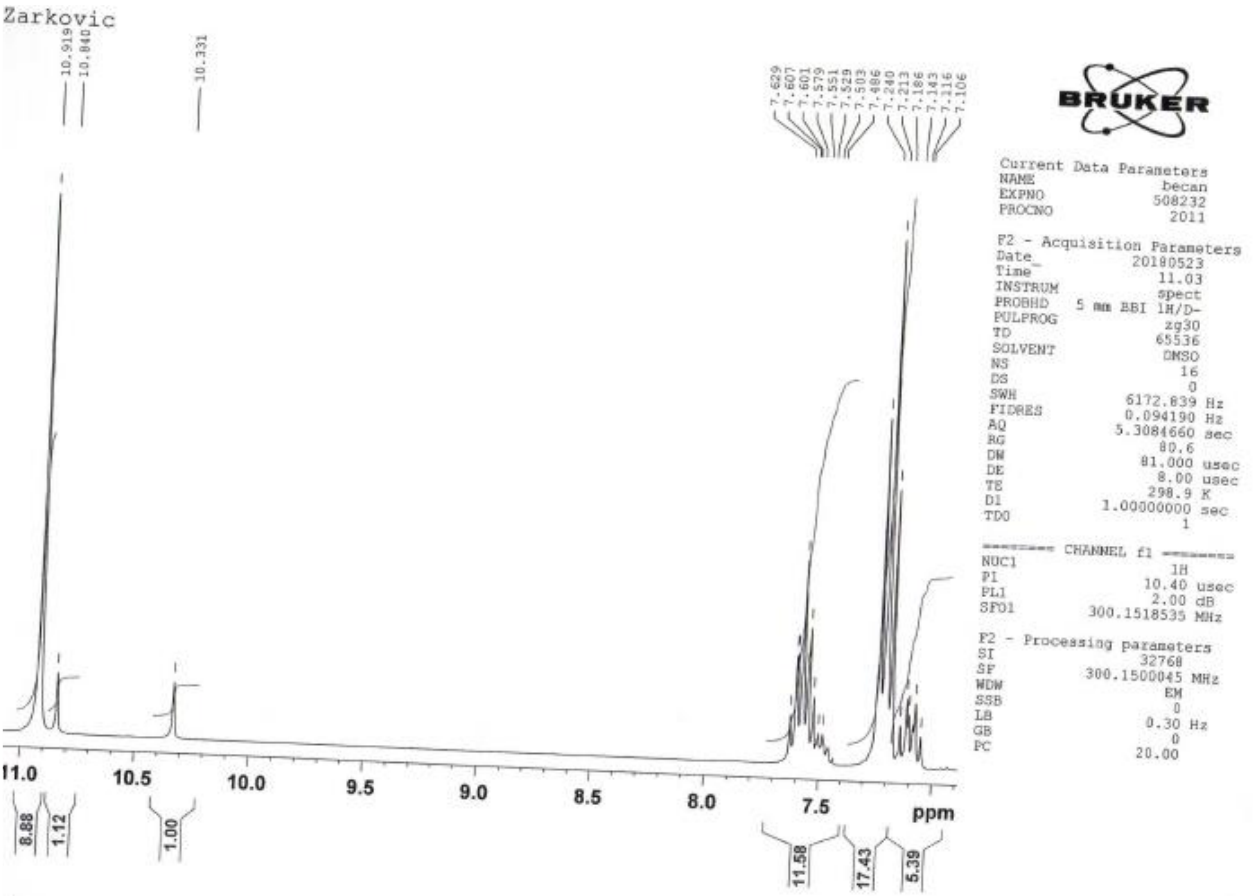
Slika 6.24. MS spektar spoja 7a6 u negativnom načinu



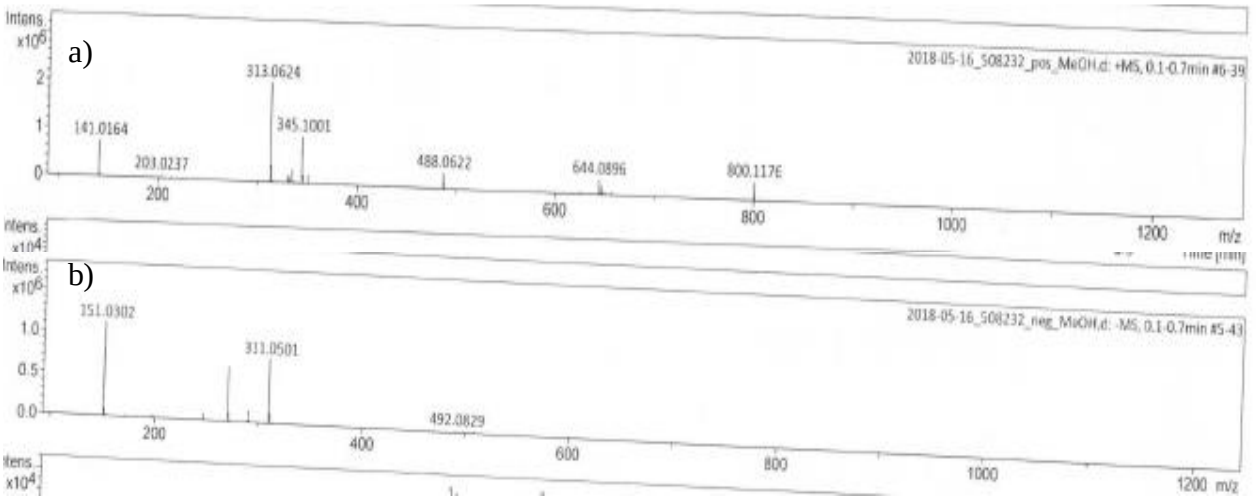
Slika 6.25. ^{1}H-NMR spektar spoja 7a7



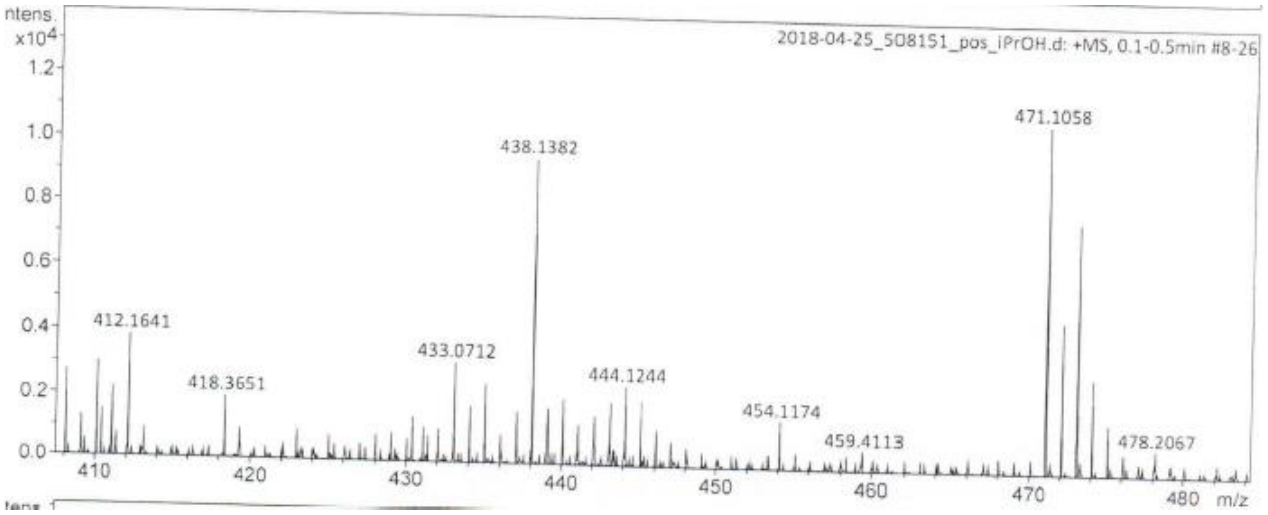
Slika 6.26. MS spektar spoja 7a7 u pozitivnom (a) i negativnom (b) načinu



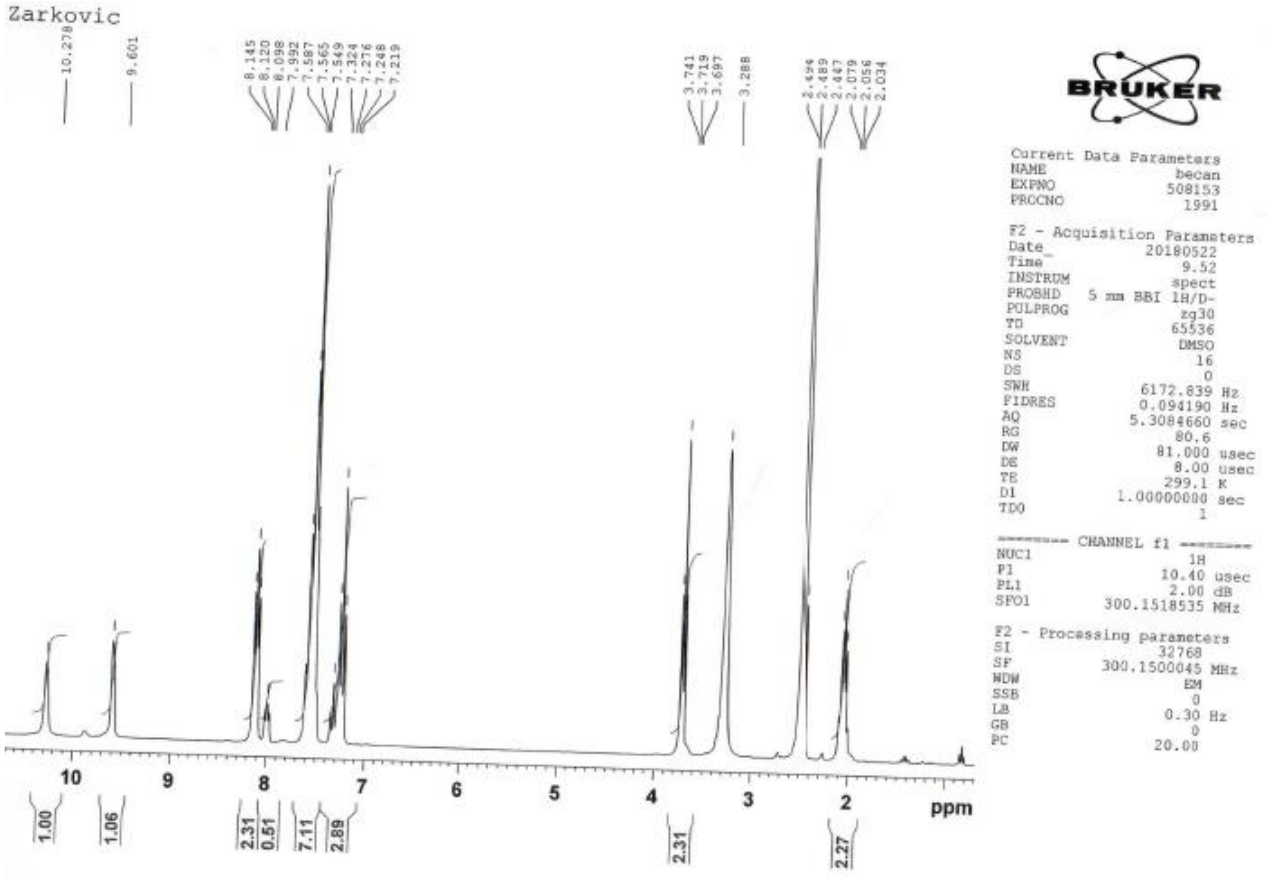
Slika 6.27. [1]H-NMR spektar spoja 7b1



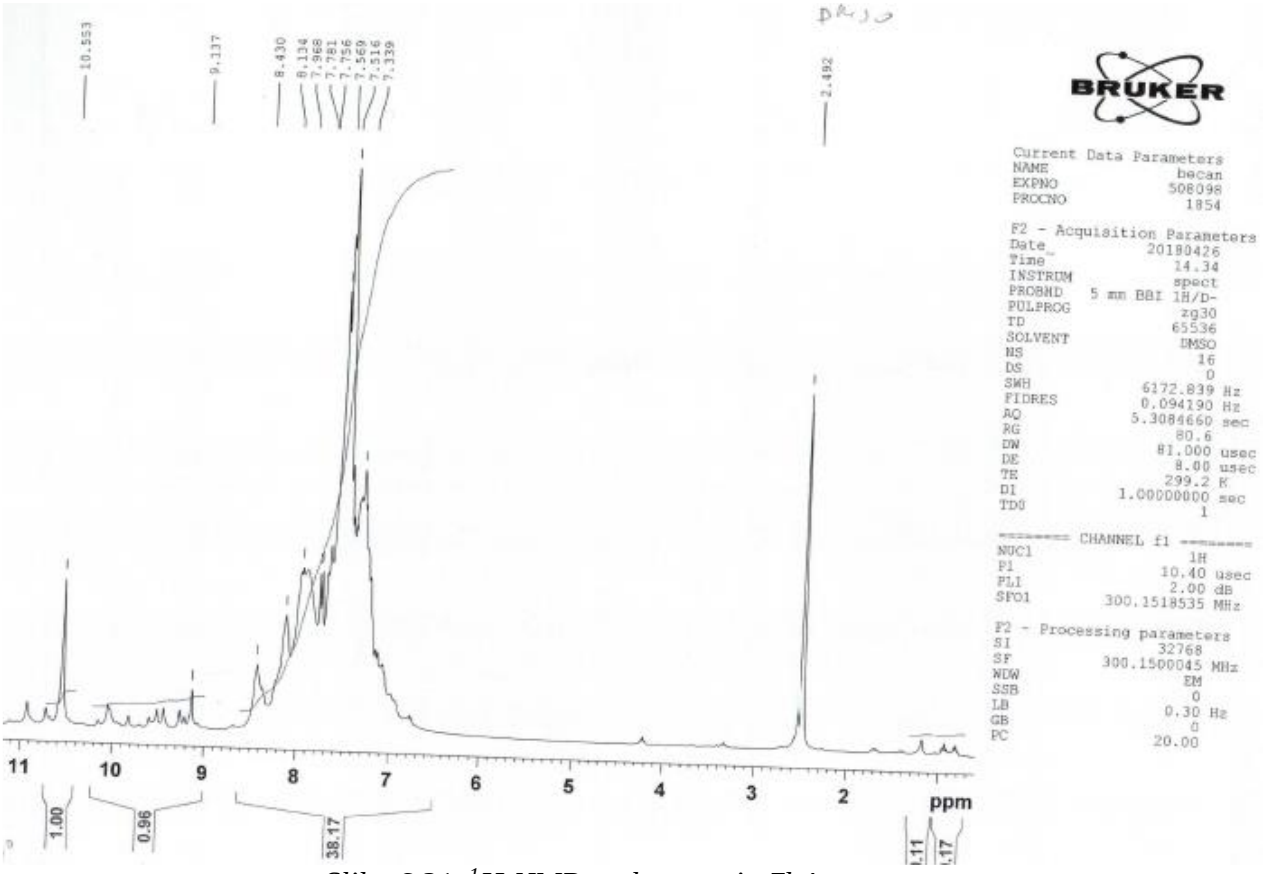
Slika 6.28. MS spektar spoja 7b1 u pozitivnom (a) i negativnom (b) načinu



Slika 6.29. MS spektar spoja 7b2 u pozitivnom načinu



Slika 6.30. ^{1}H-NMR spektar spoja 7b3



Slika 6.31. ^{1}H-NMR spektar spoja 7b4