



FKIT MCMXIX

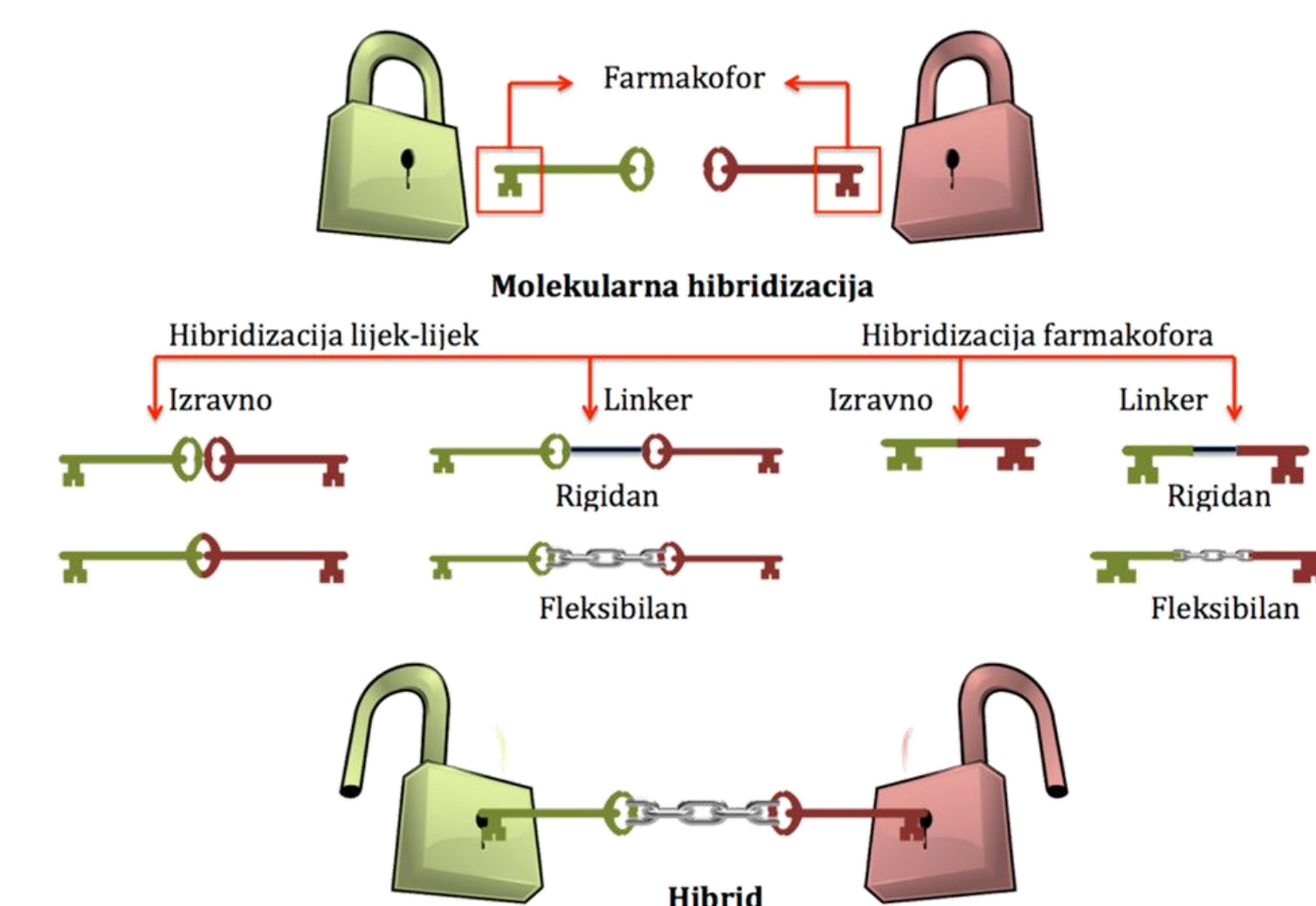
# Sinteza novih hibrida kumarina i 1,2,3-triazola kao potencijalna antioksidativna sredstva

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

Zavod za organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Marulićev trg 20, 10000 Zagreb

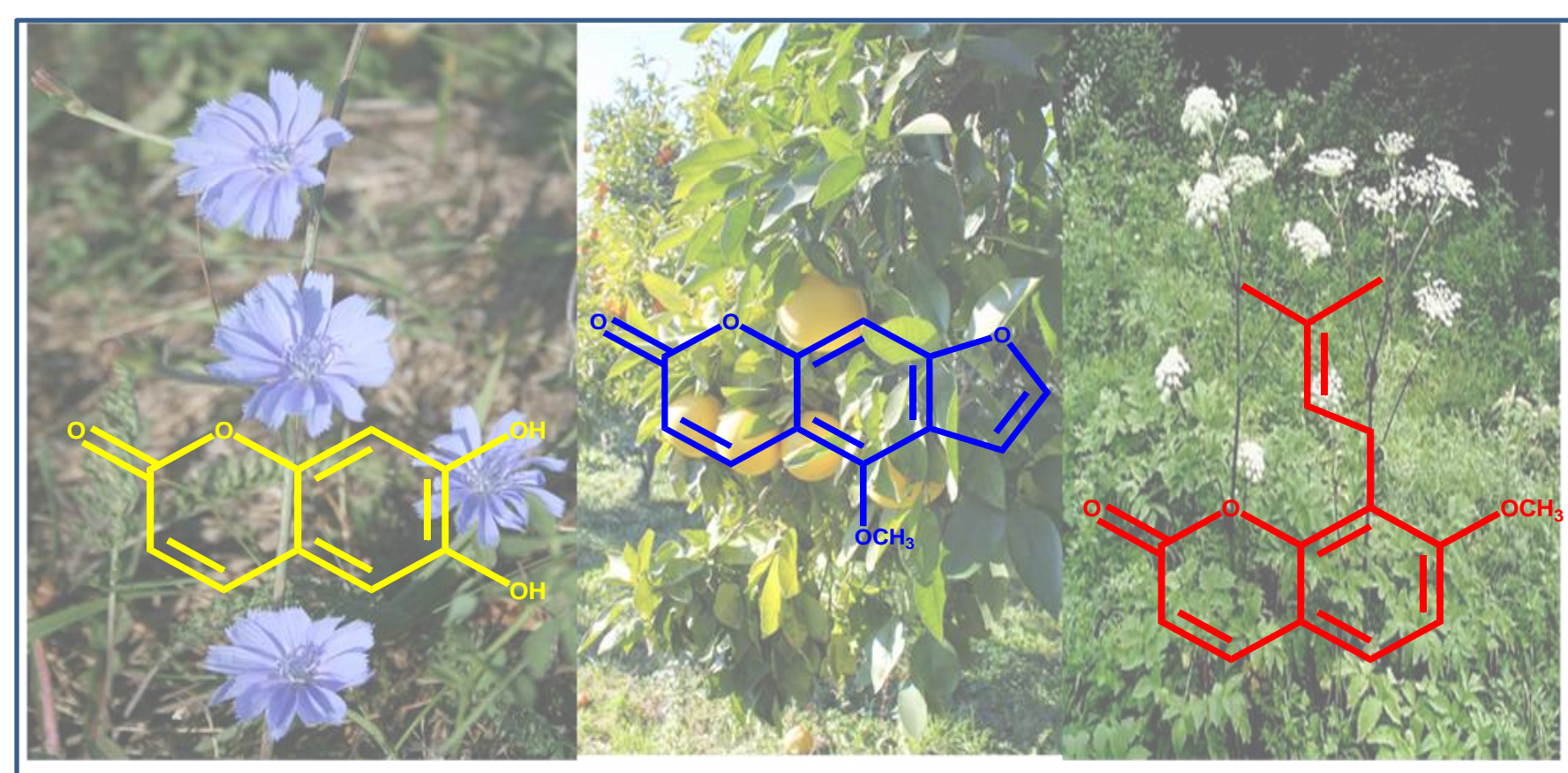
## UVOD

U racionalnom dizajniranju novih biološki aktivnih spojeva primjenjuje se molekularna hibridizacija koja se temelji na povezivanju dvaju ili više biološki aktivnih heterocikličkih sustava u novu strukturu (kemijski entitet) s poboljšanim djelovanjem u odnosu na početne molekule. Novonastali hibridi zbog novih svojstava tako postaju spojevi slični lijekovima (eng. *drug-like*). 1,2,3-triazolni prsten zastupljen je u brojnim biološki aktivnim heterocikličkim spojevima u kojima može imati ulogu bioizostera, farmakofora ili poveznice između dva farmakofora.



*Cichorium intibus*

*Angelica archangelica*



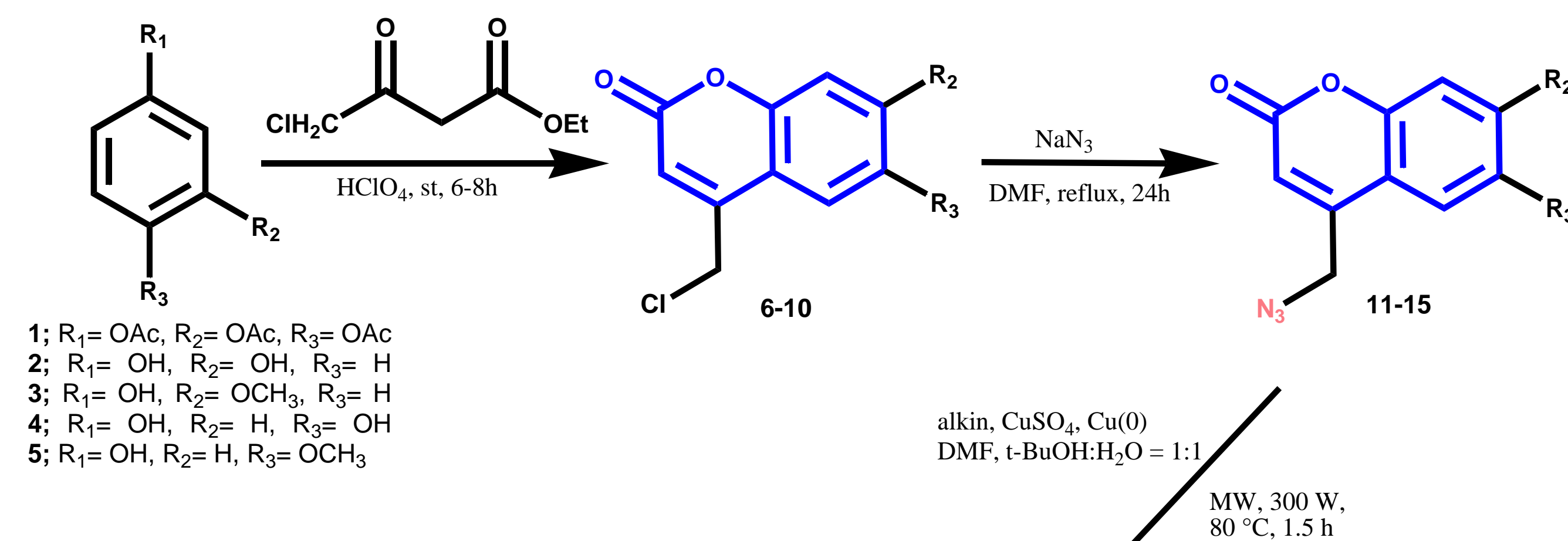
*Citrus paradisi*

## KUMARINI

Kumarini su heterociklički aromatski spojevi koji se sastoje od fuzioniranog benzenskog i 2-pironskog prstena, rasprostranjeni su u prirodi. Kumarin i njegovi derivati pokazuju značajnu biološku aktivnost, poput antibakterijskog, antifungalnog, anti-inflamatornog, anti-HIV i antitumorskog djelovanja. Oksidacija staničnih konstituenata slobodnim radikalima prepoznata je kao mogući uzročnik različitih bolesti poput karcinoma i srčanih oboljenja. Antioksidativna sredstva mogu uklanjati slobodne radikale i na taj način sprječavati mehanizam koji dovodi do degenerativnih bolesti. Mnogi prirodni spojevi (kumarini, askorbinska kiselina, tokoferol i flavonoidi) pokazuju antioksidativnu aktivnost.

## SINTEZA

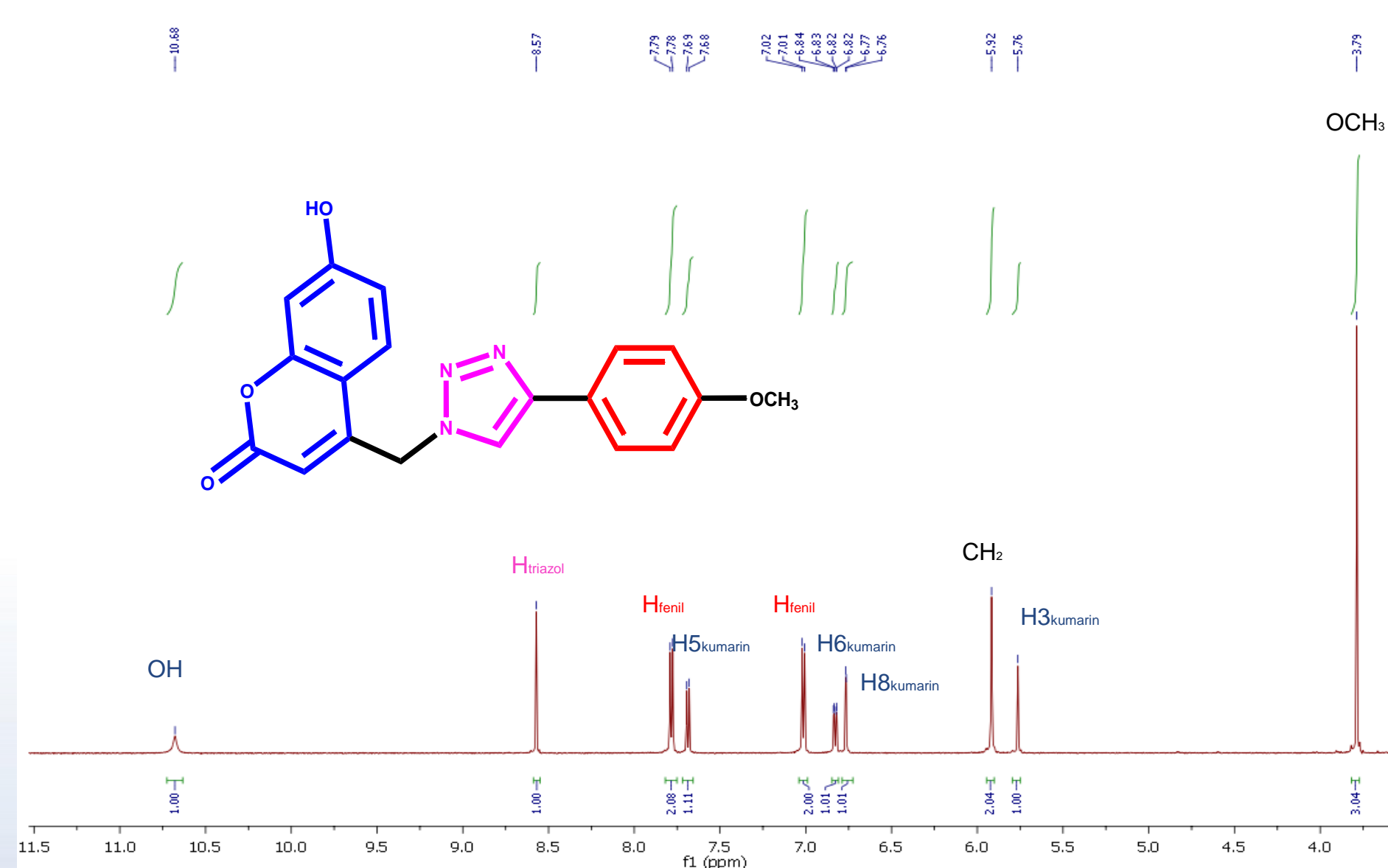
4-klorometilni derivati kumarina pripremljeni su Pechmanovom kondenzacijom iz etil-4-kloroacetoacetata i odgovarajućih aromata te su dalje uz  $\text{NaN}_3$  prevedeni u azidne derivate koji su dalje poslužili kao prekursori za sintezu 1,2,3-triazolnih derivata. 1,2,3-triazolni derivati kumarina pripremljeni su *click* reakcijom potpomognutom mikrovalovima uz različite terminalne alkinne i  $\text{Cu(I)}$  kao katalizator. Izolirani su triazolni derivati kumarina s 2-, 3-, i 4-metoksifenilnim te 3-hidroksifenilnim supstituentima.



## ZAKLJUČAK

1,3-dipolarnom cikloadicijom kumarinskog azida i odgovarajućih alkina sintetizirani su novi konjugati kumarina i 1,2,3-triazola supstituiranih u položaju 4 metoksifenilnim i hidroksifenilnim supstituentima.

Novopripremljenim spojevima potvrđena je struktura primijenom spektroskopije  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR. Antioksidativna i antiproliferativna ispitivanja na zloćudne stanice tumora su u tijeku.



## LITERATURA

- [1] S. Raić-Malić, A. Mešćić, *Curr. Med. Chem.* 22 (2015), 1462–1499.
- [2] S. Maračić, T. Gazivoda Kraljević, H. Čipčić Paljetak, M. Perić, M. Matijašić, D. Verbanac, M. Cetina, S. Raić-Malić, *Bioorg. Med. Chem.* 23 (2015) 7448–7463.
- [3] F. Perez-Cruz, S. Vasquez-Rodriguez, M. Jao Matos, A. Herrera-Morales, F. A. Villamena, A. Das, C. Olea-Azar, L. Santan, E. Uriarte, *J. Med. Chem.* 56 (2013) 6136–6145.

## ZAHVALA

Za financijsku potporu u istraživanjima zahvaljujemo se Hrvatskoj zakladi za znanost (projekt # 5596).