



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

Leon Rakić, Dominik Milanović-Litre
**KONVENCIONALNA I MEHANOKEMIJSKA SINTEZA NOVIH HIBRIDA
KUMARINA I 1,2,3-TRIAZOLA**

Zagreb, 2025.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Sveučilišta u Zagrebu Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije pod mentorstvom prof. dr. sc. Tatjane Gazivode Kraljević u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost HRZZ-IP-2022-10-9420 i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2024./2025.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

mCPBA – *meta*-klorperoksibenzojeva kiselina

NBS – *N*-bromsukcinimid

NCS – *N*-klorsukcinimid

DMF – dimetilformamid

TBHP – *tert*-butil-hidroperoksid

MMP-2 i MMP-9 – metaloproteinaza-2 i metaloproteinaza-9

COX-1 i COX-2 – ciklooksigenaza-1 i ciklooksigenaza-2

5-LOX – 5-lipooksigenaza

MTDL – (eng. *multitarget directed ligands*) višeciljano usmjereni ligandi

MDR – (eng. *multidrug resistance*) otpornost na više lijekova

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

RNA – ribonukleinska kiselina

HIV – (eng. *human immunodeficiency virus*) virus humane imunodeficijencije

HCV – (eng. *hepatitis C virus*) virus hepatitisa C

DCM – diklormetan

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

TLC – tankoslojna kromatografija

Sadržaj:

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. Kumarin	4
2.2. Strukturna svojstva i reaktivnost kumarina	5
2.3. Biološka aktivnost derivata kumarina	11
2.4. Klik kemija	17
2.5. 1,2,3-triazoli.....	20
2.5.1. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija	21
2.6. Zelena kemija	23
2.6.1. Mehanokemija.....	24
3. CILJ RADA.....	26
3.1. Cilj rada i hipoteze istraživanja	27
4. MATERIJALI I METODE	28
4.1. Opće napomene	29
4.2. Pregled sintetiziranih spojeva	30
4.3. Sinteza propargiliranih derivata kumarina (1 i 2), 1-azidobenzena (3a-3j) i hibrida kumarina i 1,2,3 triazola (4-23)	31
5. REZULTATI I RASPRAVA	51
5.1. Sinteze spojeva	52
5.1.1. Sinteza propargiliranih derivata kumarina (1 i 2).....	53
5.1.2. Sinteza različito supstituiranih 1-azidobenzena (3a-3j).....	54
5.1.3. Sinteza hibrida 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (4-13).....	55
5.1.4. Sinteza hibrida 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (14-23).....	57
5.2. Strukturna karakterizacija sintetiziranih spojeva spektroskopijom ¹ H- i ¹³ C-NMR.....	59
6. ZAKLJUČAK	71
7. LITERATURA	74
SAŽETAK	83
SUMMARY	84
8. ŽIVOTOPIS	85

1. UVOD

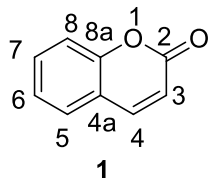
Medicinska kemija je interdisciplinarna znanost koja povezuje znanja iz područja kemije, farmacije, biokemije i medicine. Cilj istraživanja medicinske kemije su dizajn, sinteza i razvoj novih biološki aktivnih molekula. U kontekstu globalnih izazova, tumorske bolesti su unatoč napretku medicine i dalje teško izlječive što zajedno s pojavom novih oboljenja predstavlja potrebu za pronalaženjem novih lijekova. U razvoju novih biološki aktivnih spojeva primjenjuju se strategije koje se temelje na spojevima zastupljenima u prirodi, postojećim lijekovima, konceptu bioizosterije i molekulske hibridizacije. U medicinskoj kemiji se kao važan predstavnik heterocikličkih spojeva ističe kumarin zbog svog širokog spektra biološkog djelovanja poput antitumorskog, antibakterijskog i antivirusnog. Kumarinski prsten je prisutan u brojnim prirodnim derivatima koji pokazuju biološka svojstva. Zbog mogućnosti kemijske modifikacije heterocikličkog prstena, kumarin predstavlja jedan od osnovnih gradivnih blokova u razvoju novih biološki aktivnih spojeva i lijekova, a često se pomoću 1,2,3-triazola povezuje s drugim farmakoforima. Derivati kumarina pokazuju protuupalna, antioksidativna, antikoagulaturna, antidegenerativna, antifungalna, antitumorska i antimikrobna svojstva. Kumarin i njegovi derivati u dizajnu novih lijekova imaju sve veću ulogu uvažavajući u njihovoj sintezi načela zelene kemije. Zelena kemija usmjerena je na strategije koje u procesu sinteze smanjuju ili u potpunosti eliminiraju ekološki neprihvatljiva otapala, korištenje sigurnijih otapala, primjenu katalizatora, energetske učinkovitost, smanjenje otpada i broja sintetskih stupnjeva. Uz to, zelena kemija uključuje primjenu mehanokemijskih reakcija, reakcije potpomognute mikrovalovima i ultrazvukom, te sinteze potpomognute magnetskim poljem. Mehanokemija je zelena sintetska metoda kojom je primjenom mehaničke energije moguće provesti reakciju bez korištenja otapala. Kinetički i termodinamički uvjeti unutar mehanokemijskog sustava se razlikuju od onih u klasičnom pristupu sinteze s mogućnošću postizanja boljih iskorištenja kemijskih reakcija. Primjena mehanokemije u medicinskoj kemiji nazvana je „medicinskom mehanokemijom“ za koju se smatra kako će usmjeriti budućnost farmaceutske industrije prema novim i učinkovitijim lijekovima.

Stoga je cilj ovog rada bio molekulskom hibridizacijom pripremiti hibride kumarina i 1,2,3-triazola konvencionalnim i zelenim mehanokemijskim reakcijama te ih strukturno okarakterizirati, kako bi se dobili spojevi koji će pokazati poboljšanu antitumorsku i antibakterijsku aktivnost u odnosu na svoje farmakoforne sastavnice.

2. OPĆI DIO

2.1. Kumarin

Kumarin (**1**) pripada klasi heterocikličkih spojeva koji sadrže kisik, odnosno benzopiranonskim derivatima (Slika 1). Prema *Međunarodnoj uniji za čistu i primijenjenu kemiju*, sustavni naziv kumarina je 2*H*-kromen-2-on ili 2*H*-1-benzopiran-2-on. U svojoj strukturi sadrži benzensku jezgru na koju je kondenziran α -pironski prsten s karbonilnom skupinom na položaju 2, što kumarine razlikuje od kromona koji u položaju 4 sadrže karbonilnu skupinu.¹⁻⁴



Slika 1. Struktura kumarina s numeriranim atomima

Kumarini su spojevi izolirani iz različitih biljnih vrsta svih geografskih područja, a najčešće je riječ je o ljekovitim biljkama (npr. gospina trava, cimet), aromatičnim biljkama (npr. lavanda, ružmarin) te biljkama za prehranu (npr. peršin, celer). Osim u biljkama, kumarini su pronađeni kod nekih vrsta mikroorganizama (bakterije roda *Streptomyces* i endofitne gljive), poznati su po karakterističnom mirisu vanilije ili pokošenog sijena. U prirodi se kumarini nalaze u slobodnom aglikonskom obliku i u obliku glikozida vezanih za monosaharide.¹ Prvi put kumarin je izoliran 1820. godine iz sjemenki biljke tonkovca (*Dipteryx odorata*), a Perkinovom je sintezom dobiven u laboratoriju 1868. godine.² Nešto kasnije, krajem 19. stoljeća otkrivene su Knoevenagelova i Pechmannova sinteza kumarina. Također ga je moguće sintetizirati Wittigovom, Reformatskijevom i Kostanecki-Robinsonovom reakcijom.^{1, 4} Kumarin se komercijalno koristi u prehrambenoj industriji (danas ograničeno), parfemskoj i kozmetičkoj industriji, industriji boja, duhanskoj industriji, agrokemiji i medicinskoj kemiji.^{3, 5}

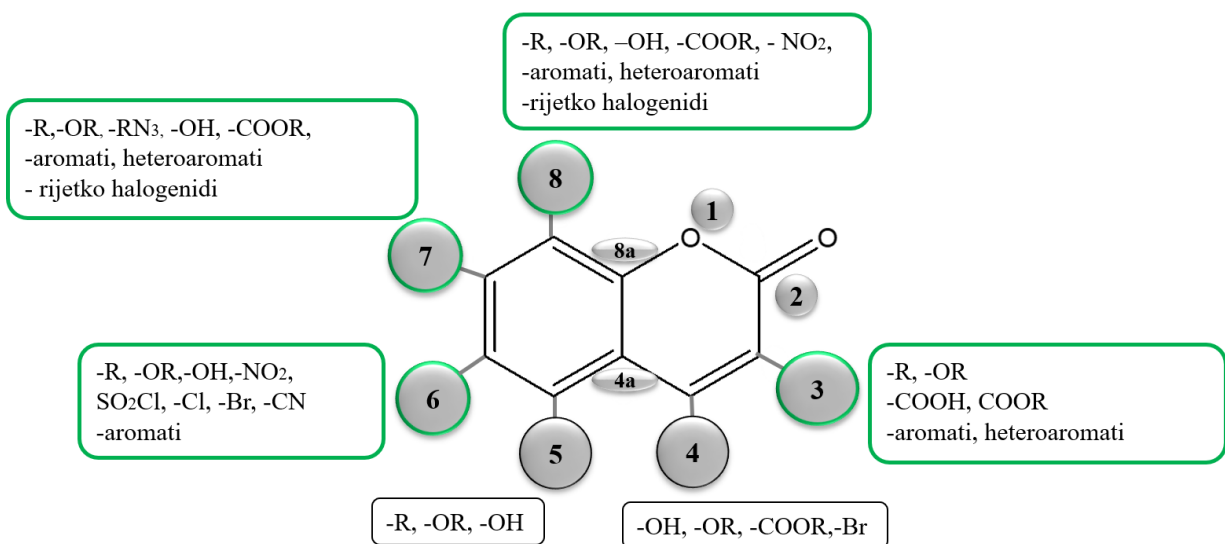
Najvažniju ulogu kumarin ima u medicinskoj kemiji gdje se njegova struktura zbog svoje jednostavnosti može modificirati na gotovo svim položajima u razvoju novih lijekova s širokim spektrom farmakološkog djelovanja. Tako kumarin već desetljećima privlači pozornost znanstvene zajednice zbog terapijskog djelovanja u liječenju kardiovaskularnih, onkoloških, infektoloških i neuroloških oboljenja. U organizmu kumarini djeluju kao hvatači slobodnih radikala uključujući i superoksidne radikale. Smanjenje oksidativnog stresa utječe na smanjenje kardiovaskularnih, neurodegenerativnih oboljenja te nastanak i širenje tumorskih stanica. Osim što hvataju slobodne

radikale, kumarini mogu pokrenuti apoptozu, inhibirati nekontroliranu angiogenezu i ometati proces metastaziranja tumorskih stanica. Protuupalno djelovanje ostvaruje se inhibicijom enzima ciklooksigenaza, a antibakterijsko inhibicijom bakterijske giraze deoksiribonukleinske kiseline (DNA) ključne za umnažanje bakterijskih stanica. Također derivati kumarina utječu na DNA i RNA viruse odnosno zaustavljaju umnažanje i ulazak virusa u stanicu domaćina. Nadalje, kumarinski derivati pokazuju anti-HIV i antifungalna svojstva. Jedan od načina na koji djeluju jest da ometaju ulogu vitamina K koji je važan koagulacijski faktor jer potiče sintezu proteina odgovornih za zgrušavanje krvi. S druge strane u živčanom sustavu sprječavaju gubitak acetil-kolina odgovornog za prijenos signala i time dolaze u središte interesa za liječenje degenerativnih bolesti poput Alzheimerove. Kumarin i njegovi derivati pokazuju zaštitnu ulogu jetre kao najveće žlijezde u tijelu odgovorne za niz funkcija. Zaštita površine stanica jetre smanjuje pojavu nekroze, upale i nakupljanja masnih naslaga. Neki derivati kumarina djeluju na enzime koji utječu na lipide, što znači da mogu smanjiti razinu triglicerida i kolesterola u krvi. Smanjenjem masnoća u krvnim žilama smanjuje se rizik od srčanog i moždanog udara. Posljednjih se godina ispituje utjecaj kumarina na kontrolu razine neurotransmitera odgovornih za depresiju i anksioznost. Iz literaturnog pregleda proizlazi da derivati kumarina pokazuju protuupalno, antioksidativno, antikoagulatивно, antidegenerativno, antifungalno, antitumorsko i antimikrobno djelovanje.^{3, 5-9}

2.2. Strukturna svojstva i reaktivnost kumarina

Kumarin je bijeli kristaliničan ili praškasti spoj karakterističnog mirisa svježeg pokošenog sijena. Kristalografskom analizom utvrđeno je kako kristalizira u rompskom kristalnom sustavu s duljinom kemijskih veza 1–1.4 Å. S obzirom na duljine veza karakteristične za sp^2 hibridizirane atome u oba prstena, kumarin je stabilna planarna molekula. U elektronskoj raspodjeli kumarinski prsten sadrži 10π elektrona aromatskog benzenskog prstena i konjugiranog laktona, zbog čega pokazuju izražena fluorescencijska svojstva. Različita otapala i supstituenti imaju snažan utjecaj na njegova fizikalno-kemijska svojstva jer uzrokuju promjene elektronskih prijelaza.^{1, 10} Dipolni moment kumarina od 4.5 D ukazuje na umjerenu polarnost molekule.¹¹ Ne postoji mogućnost stvaranja vodikovih veza zbog čega kumarin nije topljiv u vodi, već u organskim otapalima poput etera, kloroforma i piridina. Termodinamička svojstva kumarina poput niskog tališta od 71 °C i visokog vrelišta od 301 °C pogoduju kemijskim i tehnološkim zahtjevima tijekom obrade. Gustoća od 0.935 g cm^{-3} posljedica je male molekulske mase ($146.15 \text{ g mol}^{-1}$) i slabih Van der Waalsovih međumolekulskih sila. Apsorpcijski maksimum je na 275 nm.¹ Reaktivni položaji na molekuli

kumarina (Slika 2) mogu se podijeliti na jake (C-3, C-6, C-7 i C-8) i srednje jake položaje (C-4 i C-5). Položaji C-4 i C-5 nisu pogodni za izravno vezivanje supstituenata, no mogu se prirediti derivati supstituirani na tim položajima kondenzacijom kumarinskog prstena iz odgovarajućih reaktanata. Prisutnost supstituenata na kumarinskom prstenu mijenja njegovu reaktivnost, spektroskopska svojstva i biološku aktivnost.



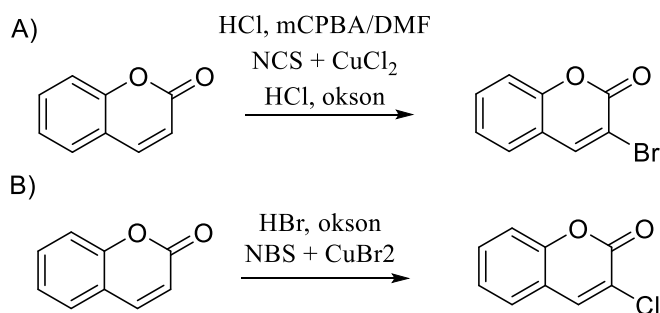
Slika 2. Reaktivni položaji kumarina

Reakcije kumarina mogu se podijeliti na:

- reakcije na benzenskom prstenu (reakcije elektrofilne aromatske supstitucije)
- reakcije na laktonskom prstenu (hidroliza, reakcija s Grignardovim reagensom, redukcija, Diels-Alderova cikloadicija, fotokemijska cikloadicija, reakcije unakrsnog povezivanja, sulfuriranje i protoniranje u kiselom mediju).

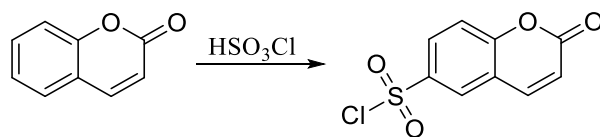
Halogeniranje kumarina zahtjevan je proces koji se provodi s visoko reaktivnim elektrofilnim reagensima pri čemu dolazi do halogeniranja na položaju C-3. Kloriranje kumarina (Shema 1A) provodi se korištenjem klorovodične kiseline i *meta*-klorperbenzojeve kiseline uz dimetilformamid kao otapalo. Drugi način kloriranja je korištenjem klorovodične kiseline s oksonom kao oksidacijskim sredstvom. Na analogan se način provodi bromiranje kumarina (Shema 1B) uz bromovodičnu kiselinu s oksonom. Također, bromiranje se provodi i reakcijom s *N*-

bromosukcinimidom i CuBr_2 .¹² Bromiranje na položajima C-3 i C-4 moguće je provesti reakcijom s bromom u ugljikovom disulfidu na 140 °C.¹³



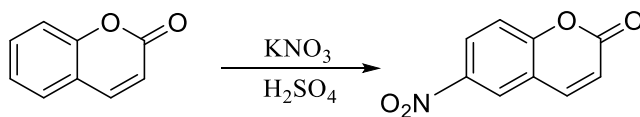
Shema 1. A) Kloriranje kumarina B) Bromiranje kumarina

Sulfoniranje kumarina (Shema 2) provodi se korištenjem klorsumporne kiseline dajući pri tome kumarin-6-sulfonil-klorid.¹⁴ Zamjenom sa sumpornom kiselinom i provođenjem reakcije na temperaturi od 160 °C tijekom dva sata nastaje kumarin-3,6-disulfonska kiselina.¹



Shema 2. Reakcija sulfoniranja kumarina

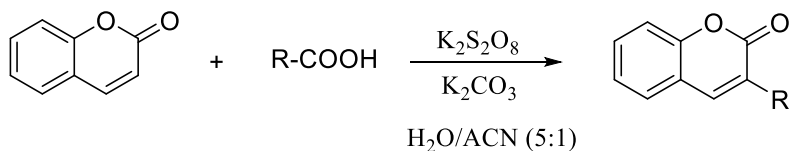
Nitriranje kumarina (Shema 3) moguće je provesti na sobnoj temperaturi pri čemu dolazi do uvođenja nitro skupine na položaj C-6 zbog stabilizacije intermedijarnog kompleksa pri čemu nastaje i manja količina 8-nitrokumarina. Zagrijavanjem reakcijske smjese na 100 °C dolazi do stvaranja disupstituiranog 3,6-dinitrokumarina. Nitriranje kumarina pospješuje se uvođenjem alkilnih skupina.¹⁵



Shema 3. Reakcija nitriranja kumarina

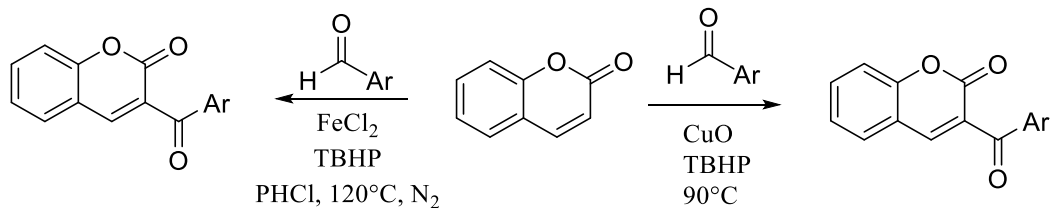
Friedel-Craftsovo alkiliranje kumarina (Shema 4) odvija se na položaju C-3 laktonskog prstena korištenjem acikličkih i cikličkih karboksilnih kiselina kao izvora alkila uz prisustvo baze

poput kalijeva karbonata ili kalijeva persulfata. Reakcija se odvija u vodenom mediju bez primjene metalnih katalizatora.¹⁶



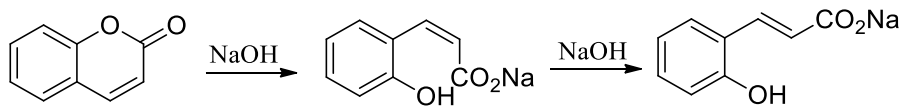
Shema 4. Fridel-Craftsovo alkiliranje kumarina

Fridel-Craftsovo aciliranje kumarina (Shema 5) također se odvija na položaju C-3 laktonskog prstena koristeći aldehid kao izvor acilne skupine uz prisustvo prijelaznih metala poput Fe(II) ili Cu(II) i *tert*-butil-hidroperoksida kao oksidacijskog sredstva.¹⁷



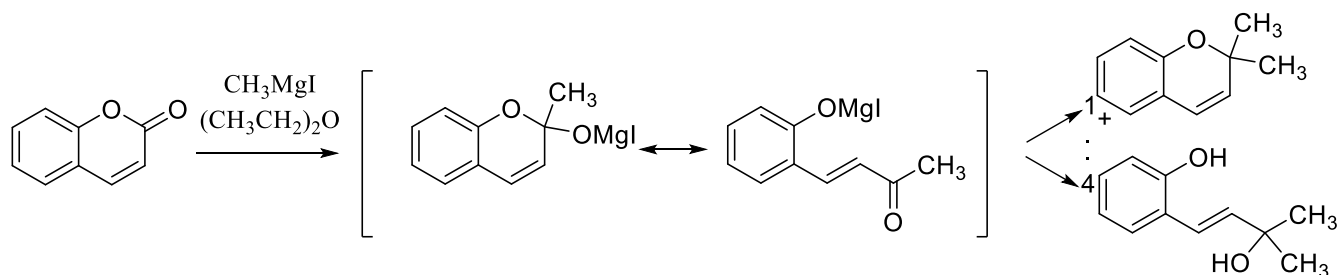
Shema 5. Fridel-Craftsovo aciliranje kumarina

Kumarin vrlo lako reagira s nukleofilima u bazičnim uvjetima što rezultira otvaranjem laktonskog prstena. U reakciji hidrolize dolazi do stvaranja soli kumarinske kiseline. Shema 6 prikazuje nastajanje žute otopine soli (*Z*)-*ortho*-hidroksicimetne kiseline, a dužim vremenom provođenja reakcije u bazičnom mediju dolazi do nastajanja (*E*)-izomera *ortho*-hidroksicimetne kiseline.¹³



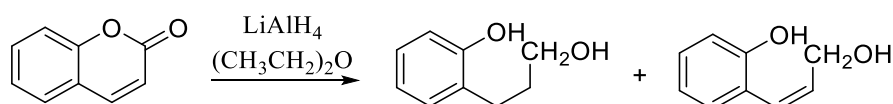
Shema 6. Hidroliza kumarina

Izokumarini i kumarini podliježu reakcijama s Grignardovim reagensima (Shema 7) dajući smjese produkata. Nukleofilna adicija odvija se na karbonilnom ugljiku (C-2) gdje može doći do otvaranja laktonskog prstena te nastaju produkti 1,2- i 1,4-adicije ovisno o vrsti otapala.¹³



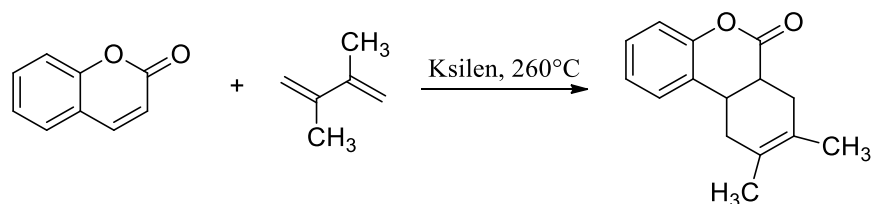
Shema 7. Reakcija kumarina s Grignardovim reagensom

Laktonski dio kumarina također podliježe reakciji redukcije karbonilne skupine ili dvostruke veze pri čemu dolazi do otvaranja laktonskog prstena. Korištenjem snažnijeg redukcijskog sredstva LiAlH_4 dobiva se smjesa produkata (Shema 8).¹³



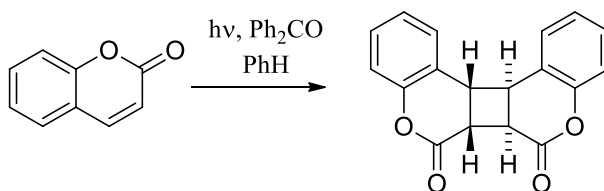
Shema 8. Otvaranje kumarinskog prstena redukcijom

Kumarini u Diels-Alderovim [4+2] cikloadicijskim reakcijama (Shema 9) imaju ulogu dienofila. Reakcija adicije za zatvaranje prstena zahtijeva temperaturu od 150°C i vrlo često visok tlak. Konjugirani dien reagira s dvostrukom vezom laktonskog prstena kumarina.¹³



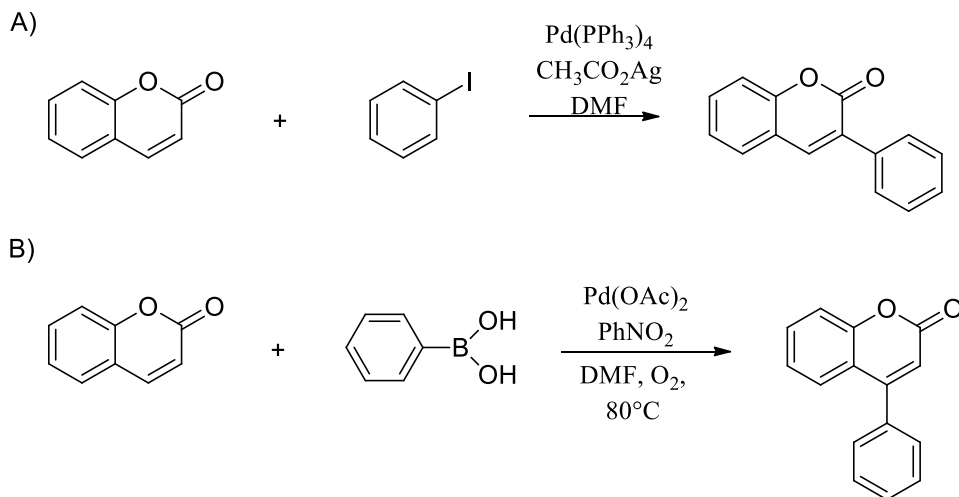
Shema 9. Diels-Alderova cikloadicija kumarina

U fotokemijskim reakcijama kumarini podliježu [2+2] cikloadicijama (Shema 10) koje dovode do stvaranja ciklobutanskih derivata pod utjecajem svjetlosti. Reakciju je moguće provoditi sa ili bez senzibilizatora koji apsorbira svjetlosnu energiju. Ukoliko se reakcija provodi bez senzibilizatora, kao što je benzofenon, nastaje „glava-glava“ dimer odnosno dvije molekule kumarina spojene su preko položaja C-3 i C-4. U prisustvu benzofenona s učinkovitijim prijenosom energije nastaje „glava-rep“ dimer gdje su molekule suprotno orijentirane. Nastali dimeri mogu biti *sin* i *anti*.¹³



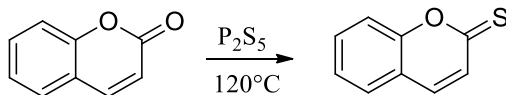
Shema 10. Fotokemijska cikloadicija kumarina

Heckovom reakcijom unakrsnog spajanja kumarin se uz prisutnost paladija kao katalizatora povezuje s alkenima ili arilnim halogenidima. Uvođenje arilne skupine odvija se regioselektivno na položaju C-3 (Shema 11A), a za uvođenje arilne skupine na položaj C-4 koristi se dvostruka Heckova reakcija s fenilbornom kiselinom (Shema 11B).¹⁸



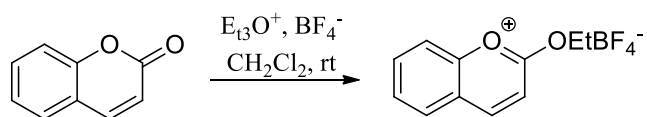
Shema 11. Reakcije unakrsnog spajanja kumarina: A) uvođenje arilne skupine u položaj C-3 i B) u položaj C-4

Sulfuriranje kumarina (Shema 12) provodi se uz fosforov pentasulfid pri 120 °C. Tijekom reakcije dolazi do zamjene kisikovog atoma karbonilne skupine sa sumporom pri čemu kao produkt nastaje tiokumarin.¹



Shema 12. Sulfuriranje kumarina

U kiselom mediju kumarini podliježu protoniranju karbonilne skupine dajući pri tome hidroksibenzopirilijevu sol (Shema 13).¹³



Shema 13. Protoniranje kumarina u kiselom mediju

Struktura i fizikalno-kemijska svojstva čine kumarin važnom gradivnom jedinicom. Navedene izdvojene reakcije stoga pronalaze široku primjenu u funkcionalizaciji molekule, odnosno sintezi biološki aktivnih derivata kumarina.

2.3. Biološka aktivnost derivata kumarina

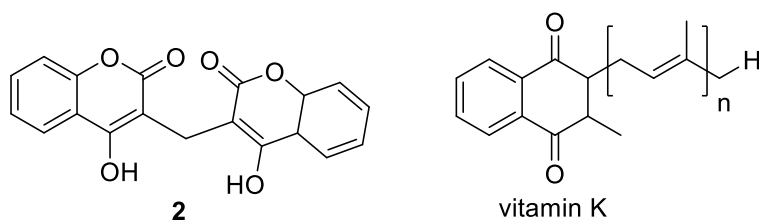
Poznato je više od 1000 prirodnih derivata kumarina izoliranih iz 800 vrsta biljaka i mikroorganizama.¹ Prema kemijskoj strukturi dijele se na:

- 1) jednostavne kumarine (nesupstituirani, monosupstituirani, disupstituirani):
 - a) izokumarini: izomeri kumarina nastali zamjenom položaja karbonilne skupine i kisika na laktonskom prstenu
 - b) glikozidni kumarini: kumarini povezani sa saharidima *O*-glikozidnom vezom (npr. eskulin, dafnin, skimin)
 - c) piron-supstituirani kumarini: kumarini čiji se supstituenti nalaze na pironskom prstenu (npr. varfarin)
 - d) benzen-supstituirani kumarini: kumarini čiji se supstituenti nalaze na benzenskom prstenu (npr. umbeliferon, ostol)
 - e) složeni kumarini: višesupstituirani kumarini čiji se supstituenti nalaze i na benzenskom i laktonskom prstenu (npr. novobicin, alternariol)
- 2) furokumarini: linerani i ciklički kumarini koji u svojoj strukturi imaju kondenzirani furanski prsten (npr. psoralen, marmelosin)
- 3) dihidrofurokumarini: kumarini koji u svojoj strukturi imaju kondenzirani dihidrofuranski prsten (npr. marmesin, felamid)
- 4) piranokumarini: kumarini nastali kondenzacijom s piranskim prstenom (npr. ksantiletin, seselin)

- 5) fenilkumarini: kumarini koji na pironskom prstenu imaju vezan fenil (npr. izodispar B)
- 6) bikumarini: dva povezana kumarinska prstena (npr. dikumarol)¹⁹

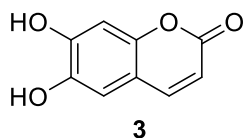
Poznate su brojne prednosti kumarina i njegovih derivata u biološkoj primjeni poput raznolike i snažne biološke aktivnosti, male vjerojatnosti nuspojava i mogućnost optimiranja terapije uz već ranije spomenute biološki važne učinke na ljudski organizam.

Antikoagulativno djelovanje među prvim derivatima kumarina pokazao je dikumarol (2) (Slika 3) te je poslužio kao osnova u razvoju antikoagulativnih lijekova. Osim dikumarola u terapiji se koristi varfarin. Oba spoja su derivati 4-hidroksikumarina i inhibiraju enzim koji je odgovoran za biosintezu faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K. Strukturno zbog svoje keto-enolne tautomerije, derivati 4-hidroksikumarina nalikuju vitaminu K i mogu kompetitivno inhibirati enzim.²⁰



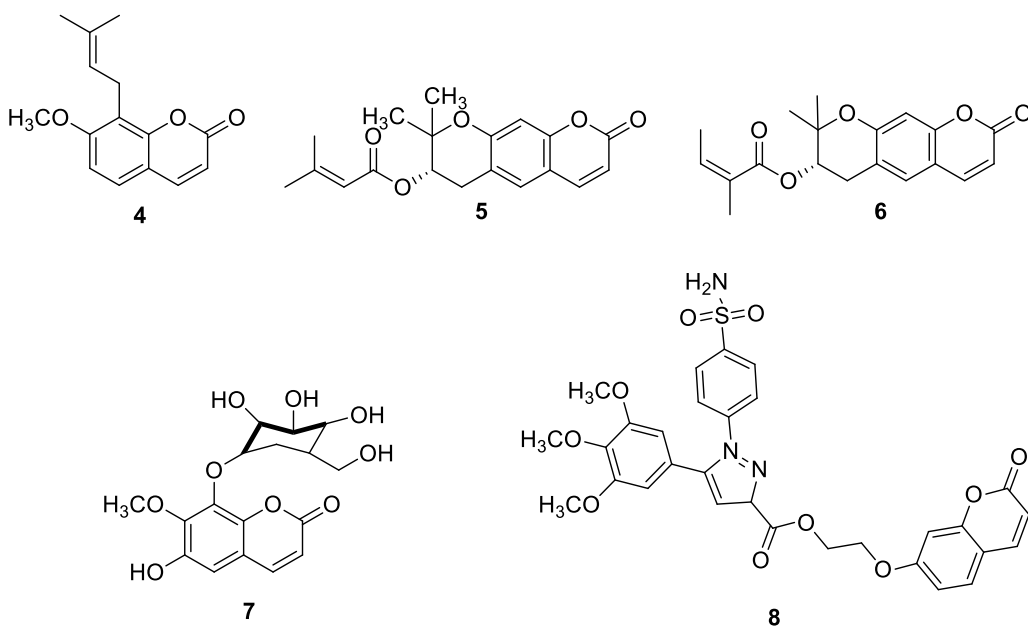
Slika 3. Struktura dikumarola (2) i vitamina K

Antioksidativno djelovanje kumarinskih derivata očituje se u prekidu oksidativnog stresa u organizmu. Oksidativni stres nastaje kada organizam ne može neutralizirati višak reaktivnih kisikovih spojeva ili slobodnih radikala. Slobodni radikali poput superoksidnih aniona, hidroksidnih radikala, dušikovog oksida i singletnog kisika nastaju u organizmu pod utjecajem vanjskih čimbenika, narušavaju membranske strukture, aktiviraju upalne putove, oštećuju proteine i DNA lanac. Neutralizacija slobodnih radikala kao glavni mehanizam sprječavanja oksidativnog stresa ispitana je s različito supstituiranim kumarinskim derivatama supstituiranim hidroksilnim, metoksi ili amino skupinama te halogenim elementima. Kumarinski derivati s hidroksilnim skupinama pokazali su najbolje antioksidativno djelovanje s naglaskom na 6,7-dihidroksikumarin ili eskuletin (3) (Slika 4).^{21, 22}



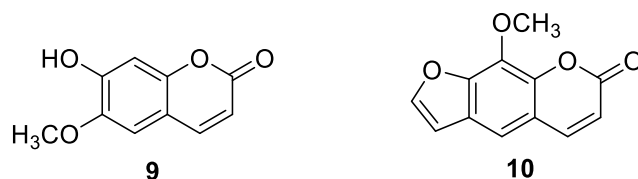
Slika 4. Struktura eskuletina (**3**)

Antitumorsko djelovanje kumarinskih derivata ovisi o strukturnoj modifikaciji kumarinske jezgre. Pojedini derivati kumarina imaju ulogu u prevenciji nastanka tumora, dok drugi mogu doprinijeti njegovom liječenju. Tumor karakterizira nekontrolirana dioba skupine stanica sa sposobnošću prodiranja u zdrava tkiva. Derivati kumarina mogu inhibirati enzime povezane s DNA, zaustaviti stanični ciklus ili smanjiti rezistentnost na druge lijekove. Biološke mete mogu biti topoizomeraze, ciklooksigenaze, karboanhidraze, kinaze i signalni putevi. Ostol (**4**) (Slika 5) je derivat kumarina koji učinkovito inhibira djelovanje enzima metaloproteinaza (MMP-2 i MMP-9) odgovornih za metastaziranje tumorskih stanica. Grandivitin (**5**) i agasilin (**6**) inhibiraju rast tumorskih stanica pluća i potiču njihovu apoptozu. Fraksin (**7**) smanjuje oksidativno oštećenje krvnih žila i mogućnost nastanka tumora u krvožilnom sustavu. Pronađeno je da pirazolni derivati kumarina (**8**) inhibiraju ciklooksigenazu-2 (COX-2) i 5-lipookisgenaze (5-LOX) uz nešto slabiju aktivnost na ciklooksigenazu-1 (COX-1) čime dolazi do odumiranja tumorskih stanica pluća.^{19, 23}



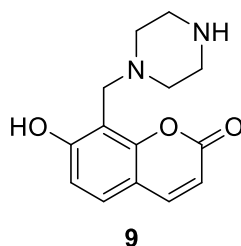
Slika 5. Strukture ostola (**4**), grandivitina (**5**), agasilina (**6**), fraksina (**7**) i pirazolnog derivata kumarina (**8**)

Antidegenerativno djelovanje kumarina i njegovih derivata usporava, zaustavlja i sprječava propadanje živčanih stanica koje se događa pri neurodegenerativnim oboljenjima. Degeneracija živčanih stanica, osim odumiranja, podrazumijeva slab sinaptički prijelaz, nakupljanje toksina i oštećenja mitohondrija. Dvije najčešće neuredegenerativne bolesti su Alzheimerova bolest (demencija) i Parkinsonova bolest (usporenost pokreta). Lijekovi temeljeni na derivatima kumarina pripadaju aktivnim tvarima koje ciljaju više meta (eng. *Multi target directed ligands*, MTDL), poput acetilkolinesteraze, butirilkolinesteraze, monoamin-oksidade, karboanhidraze, ciklooksigenaze i mnoge druge. Djelovanjem kumarina i njegovih derivata na ciljane molekule dolazi do neutralizacije slobodnih radikala, boljeg rada mitohondrija, smanjenja upalnih procesa i inhibicije enzima. Za liječenje Alzheimerove bolesti koriste se eskuletin (**9**) (Slika 4) i skopoletin (**9**) (Slika 6), dok se za liječenje Parkinsonove bolesti koriste skopoletin (**9**) i metoksalen (**10**). Strukturne značajke derivata kumarina s antidegenerativnim djelovanjem očituju se u supstituciji položaja C-6, C-7 i C-8 hidroksi i metoksi skupinama, položaja C-3 aaminskim supstituentima te prisutnosti aromata i heteroaromata u položajima C-3 i C-4.^{19, 24}



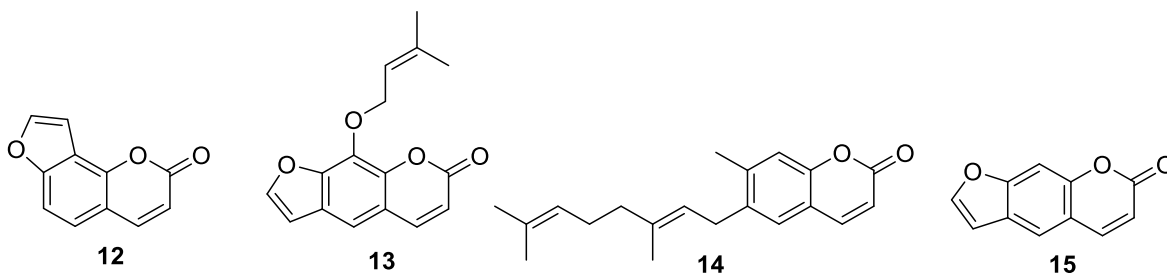
Slika 6. Strukture skopoletina (**9**) i metoksalena (**10**)

Protuupalno djelovanje uključuje niz procesa kojima tijelo reagira na mehanička i kemijska oštećenja tkiva. Tijekom upalnih procesa aktiviraju se enzimi COX-1, COX-2, 5-LOX te citokini. Kao posljedica njihovog djelovanja javlja se bol, stoga su oni ciljane molekule za protuupalno djelovanje. Derivati kumarina inhibiraju ciklooksigenaze i 5-lipooksigenaze tako što se kompetitivno vežu i sprječavaju sintezu prostaglandina. Također inhibiraju citokine i smanjuju proizvodnju dušikovog oksida. Tako su na primjer kumarinski derivati različito supstituirani na položajima C-7 i C-8, poput morfolinskog derivata (**11**) (Slika 7), inhibirali 5-lipooksigenazu i pokazali protuupalno djelovanje.²⁵



Slika 7. Struktura morfolinskog derivata kumarina (**11**) s protuupalnim djelovanjem

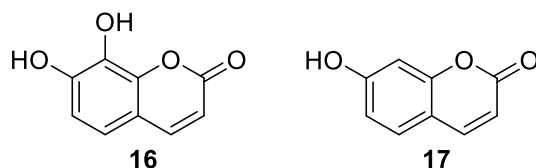
Antifungalno djelovanje derivata kumarina usmjereno je na bolesti uzrokovane gljivičnim mikroorganizmima, a jedan od primjera je ostol (**4**) (Slika 5) koji pokazuje široki raspon fungicidnih svojstva te utječe na rast i razvoj patogenih gljivičnih mikroorganizama. Učinkovito djeluje na vrste poput uzročnika plijesni *Botrytis cinerea*, uzročnika truleži *Fusarium graminearum*, patogena žitarica *Phytophthora capsici* i gljivica na korijenju *Rhizoctonia solani*. Osim ostola tu se ističu angelicin (**12**), imperatorin (**13**), ostrutin (**14**) i psoralen (**15**) (Slika 8). Imperatorin, poput ostola, inhibira rast, dok ostrutin uzrokuje apoptozu. Psoralen oštećuje DNA gljivičnog mikroorganizma nakon aktivacije svjetlom. Angelicin u odnosu na psoralen ima kondenziran furanski prsten na položajima C-7 i C-8. Mehanizam njegovog djelovanja ne utječe na DNA gljivičnog mikroorganizma, već na metaboličke putove. S farmakološke strane je to povoljnija opcija jer se izbjegava toksičnost na ljudske stanice te se angelicin zbog toga smatra vodećom strukturom za sintezu sintetskih kumarinskih derivata s antifungalnim djelovanjem.^{19, 26}



Slika 8. Strukture angelecina (**12**), imperatorina (**13**), ostrutina (**14**) i psoralena (**15**)

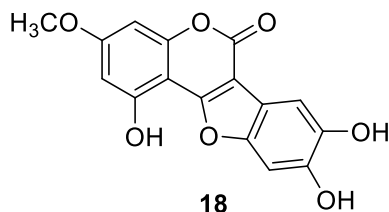
Antibakterijsko djelovanje derivata kumarina od velike je važnosti jer danas sve više bakterija pokazuje rezistentnost na postojeće antibiotike. Derivati kumarina djeluju na širok spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Stoga se nastoje pronaći derivati koji djeluju na bakterije otporne na više različitih skupina antibiotika (eng. *Multidrug resistant bacteria*, MDR). Kako je već prije spomenuto, derivati kumarina utječu na rast stanične stijenke bakterije i inhibiciju

DNA giraze te imaju sinergijski učinak s ostalim aktivnim tvarima. Hidroksikumarini supstituirani na položajima C-6, C-7 i C-8 kao što su eskuletin (**3**) (Slika 4), dafnetin (**16**) i umbeliferon (**17**) (Slika 9) su prirodni derivati s antibakterijskim svojstvima. Posebna pažnja usmjerena je na kumarinske derivate s 1,2,3-triazolnim prstenom koji je farmakofor i spojnica za povezivanje s drugim farmakoforima, a može biti vezan za položaje C-3, C-4 i C-7. Duljina poveznice između 1,2,3-triazola i kumarina ima veliki utjecaj na antibakterijsko djelovanje.²⁷⁻³⁰



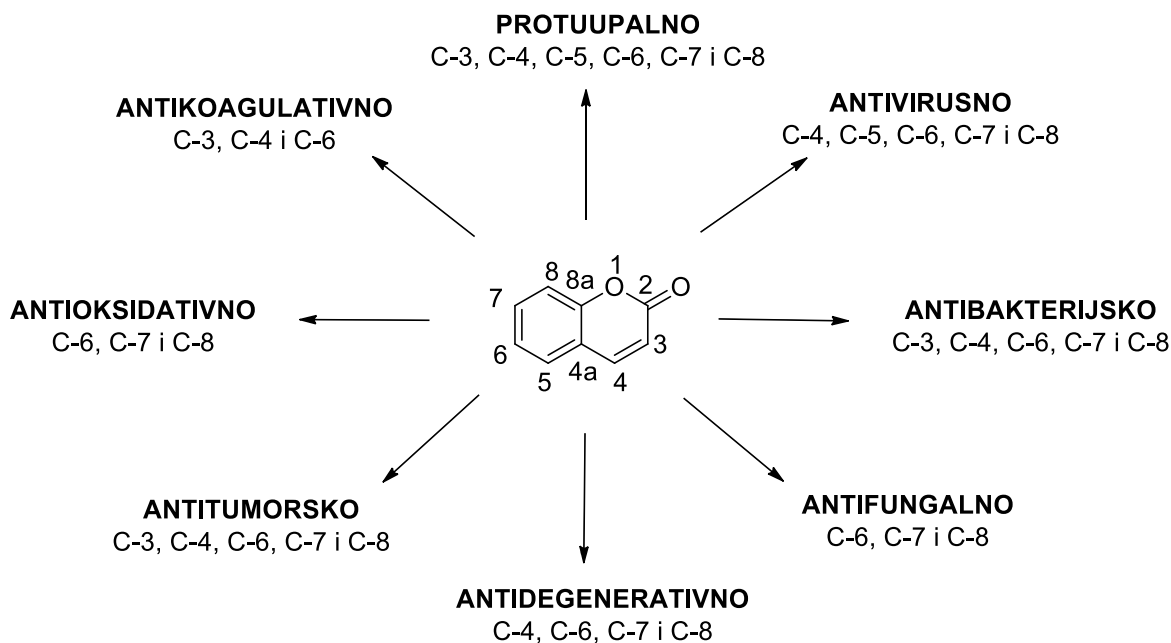
Slika 9. Strukture dafnetina (**16**) i umbeliferona (**17**)

Antivirusno djelovanje derivata kumarina temelji se na njihovom utjecaju na životni ciklus virusa. Tako kumarinski derivati mogu inhibirati enzime neophodne za nastanak novih virusa i spriječiti vezanje za stanicu domaćina. Ciljane molekule su polimeraze i drugi enzimi. Derivati kumarina s djelovanjem na virus HIV-a (eng. *human immunodeficiency virus*) mogu se podijeliti u tri skupine (jednostavni kumarini, piranokumarini, furokumarini) koje djeluju na ciljanu molekulu u replikacijskom ciklusu virusa. Tako neki derivati djeluju na enzim reverznu transkriptazu, ometaju ugradnju virusa u DNA, sprječavaju aktivaciju virusnih proteina i jednostavno blokiraju prijenos u zdrave stanice. Derivat koji inhibira enzim integrazu čime je onemogućena integracija virusa u novu stanicu domaćina je vedelolakton (**18**) (Slika 10).²⁵ Otkriveno je kako brom ili metoksi skupina na položaju C-6 i C-8 kumarina pojačavaju antivirusno djelovanje na HCV (eng. *hepatitis C virus*). Prisutnost heteroaromatskih supstituenata poput imidazopiridina, purina, bezoksazola na kumarinskom prstenu u položaju C-3 poboljšava antivirusno djelovanje.^{31, 32}



Slika 10. Struktura vedelolaktona (**18**)

Biološko djelovanje derivata kumarina ovisi o položaju supstitucije i vrsti supstituenata vezanih za benzenski ili laktonski prsten (Slika 11).^{8, 20-30} Nedostatci derivata kumarina u terapijskoj primjeni jesu hepatotoksičnost (mogućnost oštećenja jetre uzrokovanim doziranjem) i rizik od unutarnjeg krvarenja (interakcija acenokumarola i klopidoigrela).²⁰



Slika 11. Biološka aktivnost derivata kumarina ovisna o položaju supstitucije kumarinskog prstena

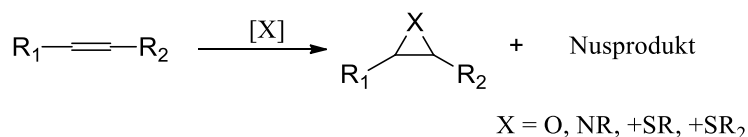
2.4. Klik kemija

Klik kemija podrazumijeva brze, čiste i selektivne reakcije kojima nastaju nove molekule, a koje trebaju biti modularne, stereospecifične, širokog spektra primjene uz dobivanje čistih produkata u visokim iskorištenjima bez potrebe za daljnjim pročišćavanjem. Klik reakcije uključuju jednostavne reakcijske uvjete, lako dostupne početne materijale i reagense, jednostavnu izolaciju produkta te korištenje otapala koja se lako uklanjaju i koja su sigurna za okoliš. Pročišćavanje uključuje nekromatografske metode, poput kristalizacije ili destilacije, a produkt mora biti stabilan u fiziološkim uvjetima.³³

Svojstva klik reakcija su:

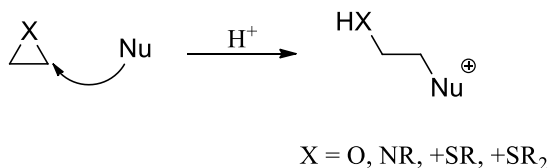
- Velik broj komponenti izveden je iz alkena i alkina. Višestruke ugljik-ugljik veze izvor su energije za ugradnju u strukture nastale klik spajanjem.
- Većina klik reakcija uključuje stvaranje veza ugljik-heteroatom (uglavnom N, O i S)
- Klik reakcije su egzotermne zbog visoko energetskih reaktanata ili stabilnih produkata.
- Klik reakcije su obično procesi fuzije (bez nusprodukata) ili procesi kondenzacije (pri čemu nastaje voda kao nusprodukt).
- Velik broj klik reakcija često je ubrzan prisutnošću vode.³⁴

Reakcije klik kemije dijele se u 4 skupine: cikloadicije, reakcije nukleofilne supstitucije, reakcije karbonilne kondenzacije i adicije. Skupini reakcija adicije na višestruku ugljik-ugljik vezu (Shema 14) pripadaju reakcije epoksidacije, dihidroksilacije, adicije sulfonil-halida, adicije nitrozil-halida i određene Michaelove adicije.³⁵



Shema 14. Reakcija nastajanja tročlanih heterocikličkih prstenova

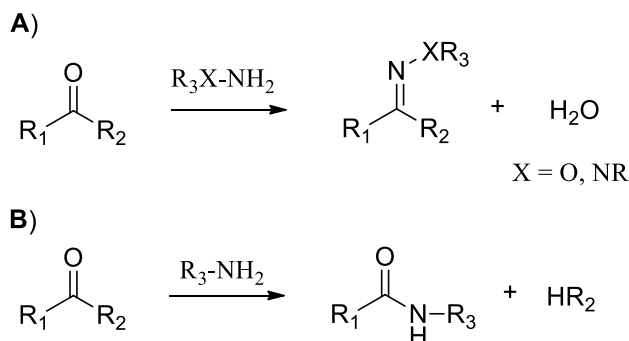
Reakcije nukleofilne supstitucije (Shema 15) odnose se na otvaranje heterocikličkih prstenova djelovanjem nukleofila. Riječ je o reakcijama otvaranja aziridina, epoksida, cikličkih sulfata, aziridinijevih iona i episulfonijevih iona.



Shema 15. Reakcija nukleofilnog otvaranja prstena

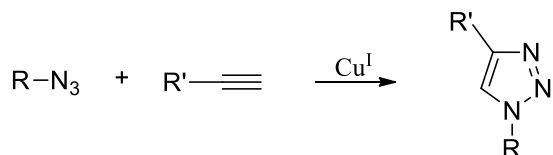
U reakcijama karbonilne kondenzacije (Shema 16) dolazi do nastajanja uree, tiouree, hidrazona, oksima, etera, amida i aromatskih heterocikala. Ovoj skupini reakcija ne pripadaju one

aldolnog tipa. Naime, karbonilne reakcije aldolnog tipa općenito imaju nisku vrijednost termodinamičke pokretačke sile što dovodi do duljeg vremena reakcije i stvaranja nusprodukata te se stoga ne mogu smatrati klik reakcijama.



Shema 16. Reakcije nastajanja hidrazona/oksima (**A**) i amida/tiouree (**B**)

Reakcije cikloadicije prvenstveno se odnose na 1,3-dipolarnu cikloadiciju, ali također uključuju hetero-Diels-Alderovu cikloadiciju.³⁵

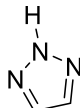


Shema 17. Reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije azida i terminalnog alkina

Klik kemija je u kratkom vremenskom periodu unaprijedila znanstvena istraživanja i ubrzala sinteze spojeva. Unatoč tome što sve klik reakcije odlikuju karakteristike poput jednostavnosti izvedbe, visokih iskorištenja, kratkog vremena provođenja reakcija, regiospecifičnosti te lake izolacije, bakrom katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija azida i terminalnog alkina doživjela je jedan od najvećih uspjeha u tom području. Svoju primjenu pronalazi u brojnim područjima znanosti poput istraživanja materijala, kemije polimera i farmaceutske znanosti. Učinkovito se pokazala i u sintezi novih polimernih sustava za dostavu, sintezu dendrimera, umrežavanje micela te modificiranje površina različitih nanočestičnih sustava za dostavu lijekova.³⁵

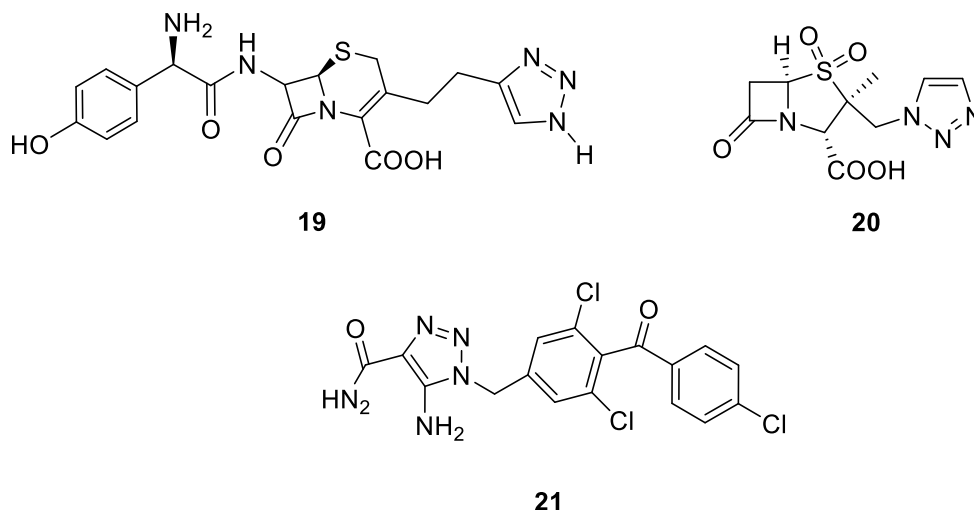
2.5. 1,2,3-triazoli

1,2,3-triazol (Slika 12) je nezasićeni, aromatski, peteročlani, heterociklički spoj s dušikovim atomima te 6π elektronskim prstenastim sustavom koji se sastoji od tri dušikova i dva ugljikova atoma s dvije dvostruke veze. Od tri dušikova atoma, jedan je pirolnog tipa, a druga dva su piridinskog tipa. Atomi 1,2,3-triazola su sp^2 hibridizirani dok su slobodni 6π elektroni delokalizirani oko prstena što ga čini aromatičnim.³⁶



Slika 12. Struktura 1,2,3-triazola

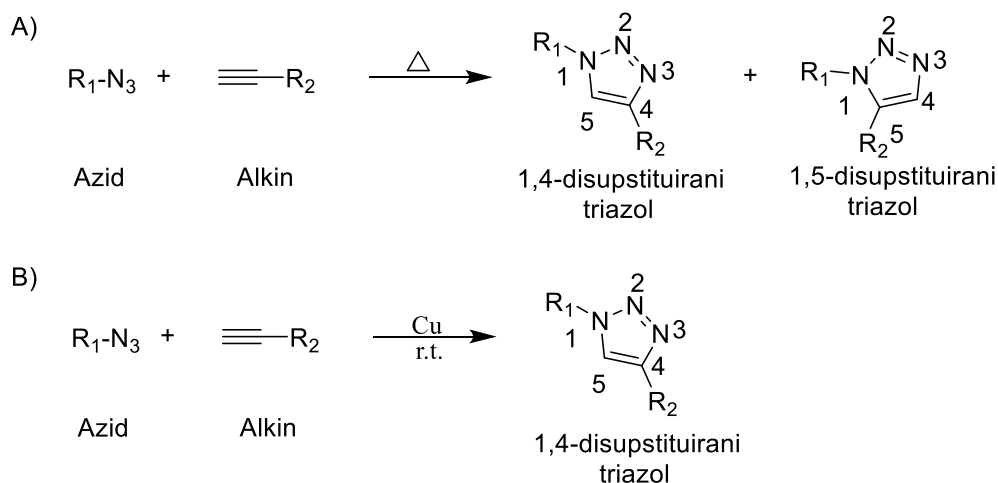
1,2,3-triazolni prsten zastupljen je u brojnim spojevima koji pokazuju raznoliku biološku aktivnost poput antimikrobne, antivirusne, antitumorske i antifungalne. Štoviše, strukturne značajke 1,2,3-triazola omogućuju mu oponašanje različitih funkcionalnih skupina što opravdava njegovu široku upotrebu kao bioizostera za sintezu novih aktivnih molekula.³⁷ Potencijalni farmaceutici koji u svojoj strukturi sadrže 1,2,3-triazolni prsten uključuju antibiotik cefatrizin (**19**), β -laktamski antibiotik tazobaktam (**20**) i antitumorski lijek karboksiamidotriazol (**21**) (Slika 13).³⁸



Slika 13. Strukture cefatrizina (**19**), tazobaktama (**20**) i karboksiamidotriazola (**21**)

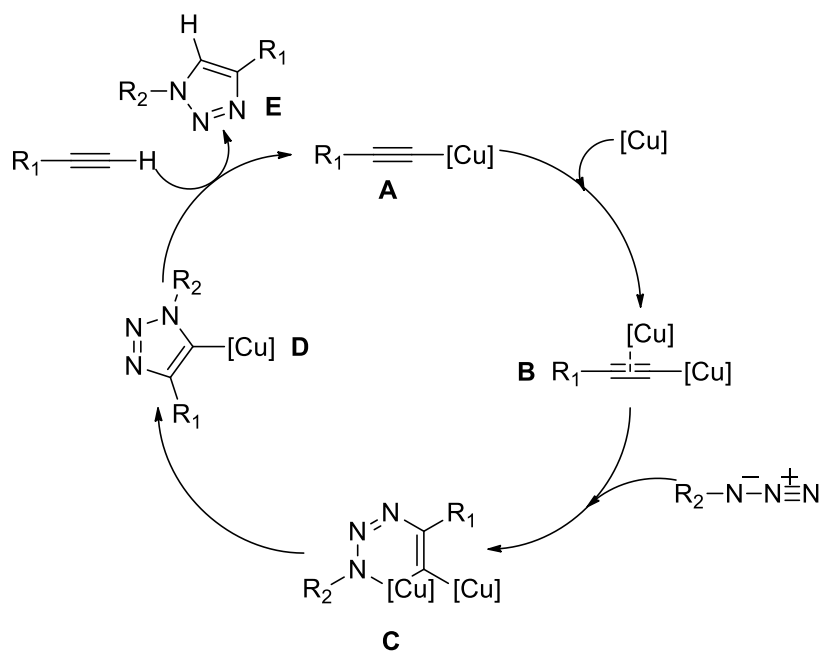
2.5.1. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija azida i alkina katalizirana bakrom klasična je metoda za sintezu 1,4-disupstituiranog 1,2,3-triazolnog prstena s visokim iskorištenjem i regioselektivnošću. Uspješno se primjenjuje u sintezi različitih biološki aktivnih spojeva u medicinskoj kemiji,⁴⁰ biomedicinskom obilježavanju i istraživanju lijekova.⁴¹ 1,2,3-triazolni prsten je poželjan farmakofor u medicinskoj kemiji⁴² i jednostavno se može pripremiti klik reakcijom pri blagim reakcijskim uvjetima uz visoka iskorištenja i laku obradu produkata te kemospecifičnost. Stoga je klik reakcija popularan izbor i sinonim za uvođenje 1,2,3-triazoolnog prstena kao farmakofora ili kao poveznice za spajanje različitih vrsta organskih gradivnih blokova.⁴³ U odsutnosti katalizatora, Huisgenova 1,3-cikloadicijska reakcija odvija se sporo, zahtijeva visoke temperature i nije regioselektivna te nastaje smjesa 1,4- i 1,5-regioizomera u omjeru 1:1 što je čini neprikladnom za razvoj selektivnih farmaceutika.⁴⁴ Istraživanja su pokazala kako je moguće modificirati ovu reakciju provodeći je pri sobnoj temperaturi uz bakar kao katalizator u reakcijskom mediju. Uočeno je kako upotreba Cu(I) katalizatora vodi do selektivne sinteze 1,4-regioizomera i značajnog povećanja brzine reakcije čime se eliminira potreba za visokom temperaturom.⁴⁵ Uobičajeni katalitički sustav uključuje upotrebu bakrovog(II) sulfata pentahidrata i redukcijskog sredstva poput natrijevog askorbata ili elementarnog bakra.⁴⁶ Glavna prednost korištenja ovog katalitičkog sustava pripisuje se njegovoj niskoj cijeni, toleranciji prema vodenom mediju i kraćem vremenu reakcije. Natrijev askorbat najčešće se koristi kao redukcijsko sredstvo u kombinaciji s različitim solima bakra(II). Redukcijsko sredstvo reducira bakar(II) u bakar(I) i pomaže u održavanju visokih razina katalitičkih vrsta u reakcijskom mediju.^{47, 48}



Shema 18. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija: A) nekatalizirana i B) Cu-katalizirana

Mehanizam 1,3-dipolarne cikloadicije terminalnih alkina i azida započinje redukcijom Cu^{2+} soli do aktivnih vrsta Cu^+ koje ulaze u katalitički ciklus. Redukcija se provodi dodatkom redukcijskog sredstva poput natrijevog askorbata.⁴⁹ Katalitički ciklus (Shema 19) započinje nastajanjem Cu-alkin π -kompleksa (**A**), nakon čega slijedi deprotoniranje alkinog protona što dovodi do stvaranja bakrova acetilida (**B**). Koordinacija bakrom povećava kiselost protona acetilida što omogućuje lakše deprotoniranje u vodenom mediju. Potom dolazi do koordinacije bakrova acetilida s azidom pri čemu nastaje intermedijer. Nadalje, slijedi aktiviranje azida bakrovim ionima što dovodi do napada ugljika na terminalni dušikov atom i posljedično do stvaranja metalocikličkog intermedijera (**C**). U metalocikličkom intermedijeru dolazi do interakcije slobodnog elektronskog para dušikovog atoma azida i dvostruke veze između atoma ugljika i bakra. Njihova interakcija uzrokuje kontrakcije metalocikličkog prstena prilikom čega nastaje triazolid supstituiran bakrom (**D**). Daljnjim protoniranjem triazolida nastaje 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol (**E**).^{50, 51}



Shema 19. Mehanizam bakrom(I) katalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije alkina i azida

2.6. Zelena kemija

Zelena kemija uključuje dizajn kemijskih proizvoda i procesa s ciljem smanjenja ili uklanjanja i stvaranja opasnih tvari.⁵² Principi zelene kemije temelje se na pažljivom planiranju dizajna kemijske sinteze s ciljem smanjenja štetnih posljedica te postizanja održivosti.⁵³

12 osnovnih načela zelene kemije su:

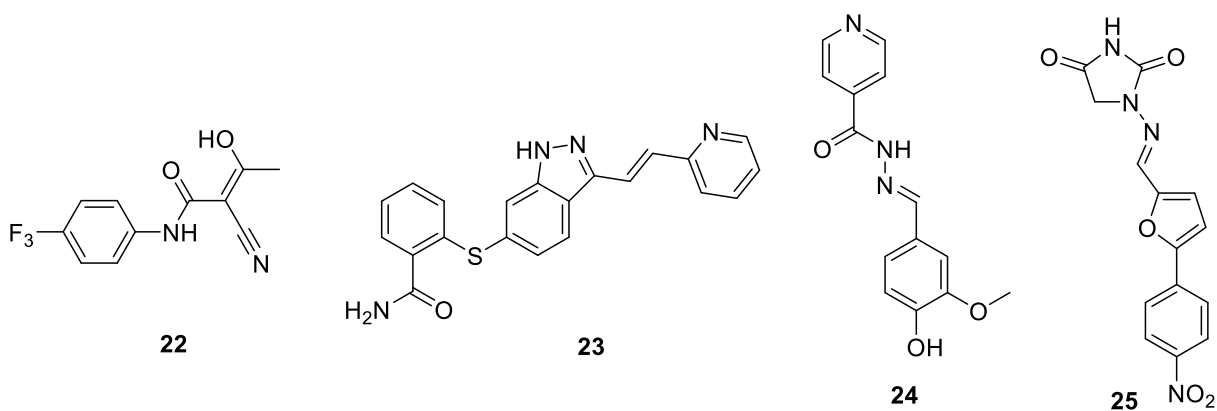
- 1) Kemijske sinteze trebale bi biti osmišljene na način da spriječe stvaranje nusprodukata i otpadnih materijala.
- 2) Dizajn kemijskih proizvoda trebao bi smanjiti njihovu moguću štetnost za žive organizme i okoliš.
- 3) Sintetski procesi trebali bi biti osmišljeni tako da se smanji upotreba opasnih tvari tijekom kemijske proizvodnje.
- 4) U reakcijama je potrebno koristiti sigurnija otapala i sredstva za odvajanje.
- 5) Kemijske sinteze treba provoditi na sobnoj temperaturi i tlaku kako bi se smanjila energetska potrošnja.
- 6) Izvorni materijali ili sirovine koje se koriste u kemijskim procesima trebali bi biti obnovljivi, a ne iscrpljivati ograničene resurse poput fosilnih goriva.
- 7) Produkti kemijskih sinteza trebaju biti dizajnirani na način da se u konačnici razgrađuju na neškodljive produkte i ne zadržavaju u okolišu.
- 8) Uvjeti u kojima se sintetiziraju spojevi trebaju biti sigurni kako bi se smanjio rizik za ljudsko zdravlje i okolinu.
- 9) Potrebno je uključivanje analitičkih mjerenja u svaki korak kemijskog procesa što omogućuje pravovremeno otkrivanje i kontrolu onečišćujućih tvari i opasnosti.
- 10) Korištenje katalizatora je poželjno jer zahtijeva manje količine kemikalija, stvara manje otpada i učinkovitije je od ekvimolarnih sustava reagensa.
- 11) Kemijsku sintezu je potrebno provesti na način da nema rasipanja resursa odnosno neučinkovitog korištenja atoma.
- 12) Reakcije bi trebale biti osmišljene na način da se broj sintetskih stupnjeva svede na minimum.⁵⁴

Budući da se sinteza spojeva provodi kemijskim reakcijama, zelena kemija naglašava razvoj novih kemijskih reakcija i metoda koje potencijalno mogu povećati učinkovitost resursa i energije, selektivnost proizvoda, jednostavnost rada te sigurnost za ljudsko zdravlje i okoliš.⁵⁵ Neke od metoda koje ne zahtijevaju štetna otapala, izbjegavaju onečišćenje te ubrzavaju procese sinteze su mehanokemijska sinteza, reakcije potpomognute mikrovalovima i ultrazvukom, hidrotermalne reakcije, sinteze potpomognute magnetskim poljem te reakcije u ionskim kapljevima i niskotemperaturnim eutektičkim otapalima.⁵⁵⁻⁵⁹

2.6.1. Mehanokemija

Mehanokemijska sinteza podrazumijeva reakcije, obično krutih tvari, koje su izazvane djelovanjem mehaničke energije, poput mljevenja u kugličnim mlinovima. Ovakva je metoda sinteze spojeva u središtu interesa zbog brzih i kvantitativnih reakcija između krutih tvari, bez dodanog otapala ili samo s minimalnom količinom.⁶⁰ Unatoč tome što je u prošlosti smatrana sporednim pristupom u kemijskoj sintezi u odnosu na metode u otopinama, mehanokemija se u novije vrijeme primjenjuje sve više zbog učinkovitosti te s ekološkog aspekta. Također, trenutna ovisnost o otapalima je neodrživa obzirom na rasipnost u pogledu materijala, ekološke problematičnosti i energetske zahtjeva u smislu proizvodnje otapala te njihova pročišćavanja i recikliranja.⁶¹

Za razliku od konvencionalnih metoda sinteze, mehanokemija pruža mogućnosti kao što su upotreba male količine otapala⁶², kratko vrijeme provođenja reakcije⁶³, visoka učinkovitost⁶⁴ i povećana reaktivnost⁶⁵ što otvara novi put prema sintezi brojnih spojeva koji se ne mogu sintetizirati drugim sintetskim tehnikama.⁶⁶ Danas se primjena mehanokemije u medicinskoj kemiji često naziva „medicinska mehanokemija“, a usmjerena je na pripravu aktivnih farmaceutskih sastojaka (eng. *Active Pharmaceutical Ingredients*).⁶⁷ Zahvaljujući tome, uspješno je proveden niz mehanokemijskih sinteza aktivnih farmaceutskih sastojaka poput terifluonomida (**22**) koji se koristi za terapiju multiple skleroze⁶⁸, aksitiniba (**23**) za liječenje tumora bubrežnih stanica⁶⁹, fivazida (**24**) za liječenje tuberkuloze⁷⁰, te dantrolena (**25**) koji djeluje kao mišićni relaksant (Slika 14).⁷¹



Slika 14. Strukture mehanokemijski dobivenih farmaceutski aktivnih sastojaka terifluonomida (22), aksitiniba (23), ftivazida (24), dantrolena (25)

Mljevenje uz pomoć tekućine (eng. *Liquid-assisted grinding*) također poznato kao mljevenje kapljicama otapala proširenje je mehanokemijske tehnike bez otapala u kojima se iznimno male količine tekućine koriste za poboljšanje ili kontrolu reaktivnosti.⁷² Takav pristup primjenjuje se za sintezu brojnih klasa spojeva poput peptida, hidantoina, amina, derivata indola itd.⁷³

3. CILJ RADA

3.1. Cilj rada i hipoteze istraživanja

Cilj rada:

Sinteza hibrida kumarina i 1,2,3-triazola konvencionalnim i mehanokemijskim reakcijama te njihova strukturna karakterizacija, kako bi se dobili spojevi koji će pokazati poboljšanu antitumorsku i antibakterijsku aktivnost u odnosu na svoje farmakoforne sastavnice.

Hipoteze istraživanja:

1. Primjenom koncepta molekulske hibridizacije mogu se sintetizirati hibridi kumarina i 1,2,3-triazolnog prstena održivom mehanokemijskom sintezom.
2. Zelenom mehanokemijskom sintezom mogu se pripremiti hibridi kumarina i triazola upotrebom manje količine otapala, u kraćem reakcijskom vremenu i u većem iskorištenju nego konvencionalnom sintezom.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Opće napomene

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

Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), koja je provođena na pločama 60F-254 presvučenim slojem silikagela Merck u odgovarajućem sustavu otapala.

Za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV-svjetlost valne duljine 254 nm.

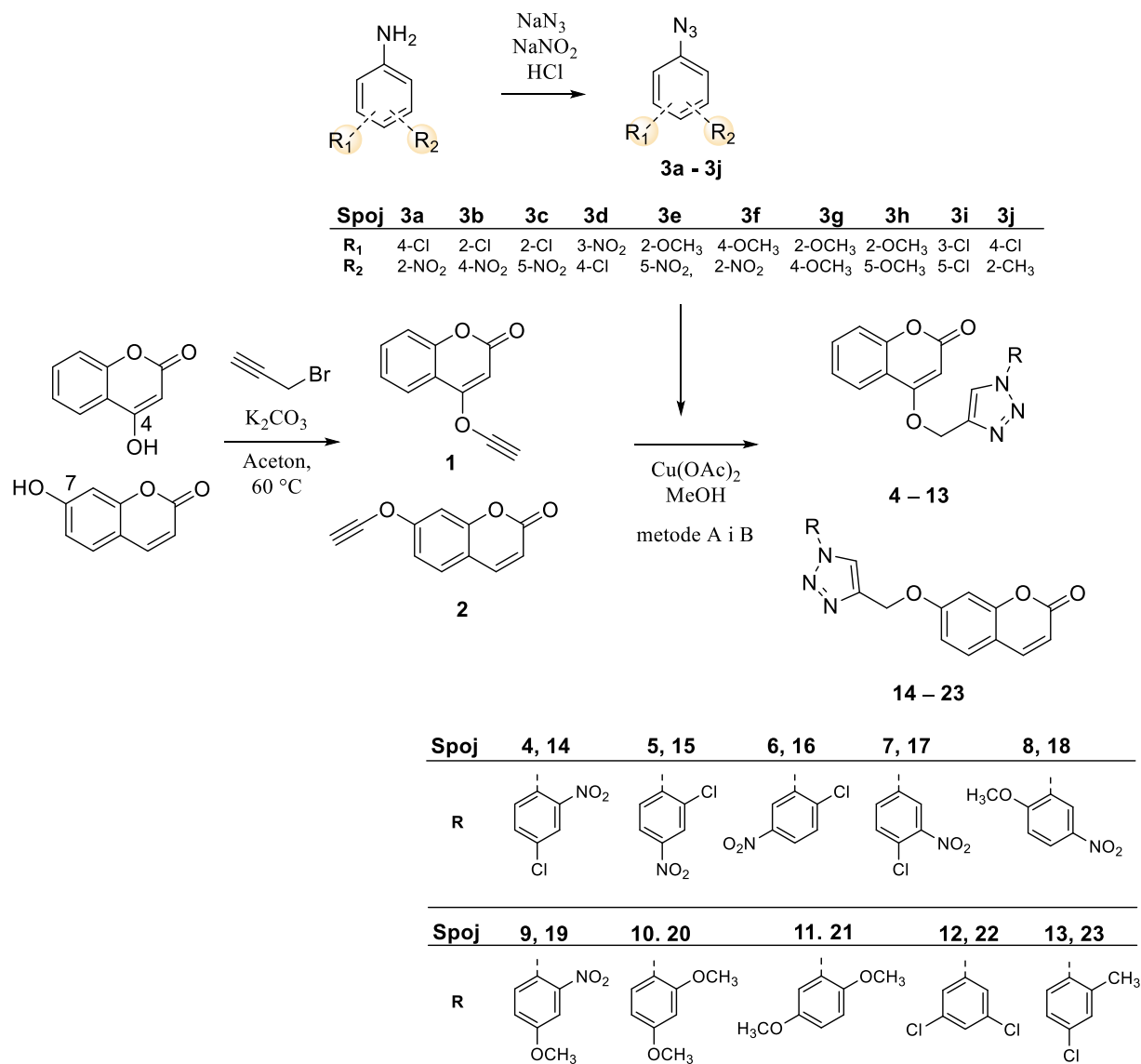
Točke tališta određene su na instrumentu BioCote SMP10 i nisu korigirane.

Flash kromatografija je provedena na uređaju PuriFlash XS520Plus.

Spektri ^1H - i ^{13}C -NMR su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 300, 400 i 600 MHz. Svi su uzorci otopljeni u $\text{DMSO-}d_6$ i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci (δ) u ^1H -NMR spektrima izraženi su u jedinicama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS, $\delta=0.0$ ppm), a konstante sprega (J) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprega H-H.

4.2. Pregled sintetiziranih spojeva

Hibridi kumarina i 1,2,3-triazola (**4–23**) sintetizirani su bakrom kataliziranom klik reakcijom priređenih 4-*O*-propargilkumarina (**1**) i 7-*O*-propargilkumarina (**2**) i odgovarajućih 1-azidobenzena (**3a–3j**) konvencionalno (metoda A) i mehanokemijski (metoda B) (Shema 1).



Shema 1. Sinteza propargiliranih derivata kumarina (**1 i 2**), 1-azidobenzena (**3a–3j**) i hibrida kumarina i 1,2,3-triazola (**4–23**)

4.3. Sinteza propargiliranih derivata kumarina (1 i 2), 1-azidobenzena (3a-3j) i hibrida kumarina i 1,2,3-triazola (4-23)

4.3.1. Sinteza 4-*O*-propargilkumarina (1)

4-hidroksikumarin (4.0 g, 24.8 mmol) otopljen je u acetonu (30 mL) te su zatim dodani kalijev karbonat (10.2 g, 74.4 mmol) i propargil-bromid (3.8 mL, 49.6 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 4 h na 60 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC). Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je odfiltrirana kroz naborani filter papir te uparena pri sniženom tlaku. Sirovi produkt otopljen je u diklormetanu (DCM) (15 mL) te ekstrahiran vodom (2 x 8 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (3 x 8 mL). Organski je sloj sušen iznad MgSO₄ te odfiltriran kroz naboran filter papir i uparen pri sniženom tlaku. Sirovi produkt pročišćen je flash kolonskom kromatografijom (DCM = 100 %) pri čemu je izoliran bijeli praškasti spoj **1** (0.25 g, 5.1 %). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.79 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.67 (ddd, *J* = 8.6, 7.4, 1.6 Hz, 1H, H-7), 7.43–7.41 (m, 1H, H-8), 7.40–7.36 (m, 1H, H-6), 5.96 (s, 1H, H-3), 5.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-1'), 3.83 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.62 (C-4), 161.29 (C-2), 152.73 (C-8a), 132.91 (C-7), 124.35 (C-6), 122.72 (C-5), 116.51 (C-8), 114.88 (C-4a), 91.65 (C-3), 80.15 (C-2'), 77.13 (C-3') 57.36 (C-1').

4.3.2. Sinteza 7-*O*-propargilkumarina (2)

7-hidroksikumarin (4.0 g, 24.8 mmol) otopljen je u acetonu (30 mL) te su zatim dodani kalijev karbonat (10.2 g, 74.4 mmol) i propargil-bromid (3.8 mL, 49.6 mmol). Reakcijska smjesa miješana je 4 h na 60 °C. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je odfiltrirana kroz naborani filter papir te uparena pri sniženom tlaku. Sirovi produkt otopljen je u DCM-u (15 mL) te ekstrahiran vodom (2 x 8 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (3 x 8 mL). Organski je sloj sušen iznad MgSO₄ te odfiltriran kroz naboran filter papir i uparen pri sniženom tlaku. Sirovi produkt pročišćen je flash kolonskom kromatografijom (DCM = 100 %) pri čemu je izoliran je bijeli praškasti spoj **2** (1.74 g, 35.1 %). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-4), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-5), 7.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-8), 6.99 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-3), 4.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, H-1'), 3.66 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.19 (C-2), 160.18 (C-7), 155.12 (C-8a), 144.21 (C-4), 129.50 (C-5), 112.96 (C-3), 112.88 (C-4a), 112.86 (C-6), 101.76 (C-8), 78.92 (C-2'), 78.92 (C-3'), 56.09 (C-1').

4.3.3. Općeniti postupak sinteze različito supstituiranih 1-azidobenzena (3a–3j).

Različito supstituirani anilin (1 ekv.) otopljen je u smjesi koncentrirane klorovodične kiseline i destilirane vode. Reakcijska smjesa ohlađena je na temperaturu od 0 °C te je dokapana otopina natrijeva nitrita (0.6 mol dm⁻³, 1.5 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 30 min te je zatim dokapana otopina natrijeva azida (0.8 mol dm⁻³, 4 ekv.). Reakcija smjesa je miješana 3 h na 0 °C. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije, smjesa je neutralizirana zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata te je ekstrahirana kloroformom (2 x 15 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida (2 x 10 mL). Organski sloj je sušen iznad MgSO₄ te odfiltriran kroz naboran filter papir i uparen pri sniženom tlaku.

4.3.3.1. 1-azido-4-klor-2-nitrobenzen (3a)

Spoj **3a** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 4-klor-2-nitroanilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 mol dm⁻³) i destilirane vode (23.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je žuti praškasti produkt **3a** (1707.3 mg, 74.2 %). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H-5), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-6), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 140.80 (C-2), 133.90 (C-5), 132.80 (C-4), 128.71 (C-1), 124.99 (C-6), 123.65 (C-3).

4.3.3.2. 1-azido-2-klor-4-nitrobenzen (3b)

Spoj **3b** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 2-klor-4-nitroanilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 mol dm⁻³) i destilirane vode (23.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je žuti praškasti produkt **3b** (1913.0 mg, 83.1 %). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-3), 8.24 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H-5), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-6), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 144.00 (C-4), 143.97 (C-2), 125.61 (C-6), 123.73 (C-3), 123.52 (C-1), 121.31 (C-5).

4.3.3.3. 1-azido-2-klor-5-nitrobenzen (3c)

Spoj **3c** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 2-klor-5-nitroanilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 mol dm⁻³) i destilirane vode (23.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je žuti praškasti produkt **3c** (1830.3 mg, 91.5 %). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-6), 8.01 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, H-4), 7.81 (d,

$J = 8.8$ Hz, 1H, H-3), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 146.81 (C-5), 138.43 (C-2), 131.40 (C-3), 130.14 (C-1), 120.48 (C-4), 115.73 (C-6).

4.3.3.4. 1-azido-4-klor-3-nitrobenzen (3d)

Spoj **3d** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 4-klor-3-nitroanilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 mol dm^{-3}) i destilirane vode (23.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je smeđi praškasti produkt **3d** (1754.4 mg, 87.7 %). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-2), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-6), 7.47 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-5), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 148.31 (C-3), 140.28 (C-1), 132.60 (C-6), 124.45 (C-5), 120.13 (C-4), 116.26 (C-2).

4.3.3.5. 1-azido-2-metoksi-5-nitrobenzen (3e)

Spoj **3e** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 2-metoksi-5-nitroanilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 mol dm^{-3}) i destilirane vode (23.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je žuti praškasti produkt **3e** (1878.8 mg, 81.4 %). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H, H-4), 7.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-6), 7.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.98 (s, 3H, OCH₃), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 157.14 (C-2), 140.78 (C-5), 128.24 (C-1), 122.09 (C-6), 115.86 (C-4), 112.49 (C-3), 57.02 (OCH₃).

4.3.3.6. 1-azido-4-metoksi-2-nitrobenzen (3f)

Spoj **3f** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 4-metoksi-2-nitroanilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 mol dm^{-3}) i destilirane vode (23.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je žuti praškasti produkt **3f** (1808.7 mg, 78.3 %). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-3), 7.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6), 7.34 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5), 3.83 (s, 3H, OCH₃-4), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 156.18 (C-4), 141.04 (C-2), 125.68 (C-1), 122.89 (C-5), 120.87 (C-5), 109.78 (C-3), 56.20 (OCH₃).

4.3.3.7. 1-azido-2,4-dimetoksibenzen (3g)

Spoj **3g** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 2,4-dimetoksianilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 mol dm^{-3}) i destilirane vode (15.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je ljubičasti uljasti produkt **3g** (1610.0 mg, 71.1 %). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-6), 6.66 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-3), 6.52

(dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 3.82 (s, 3H, OCH₃-3), 3.75 (s, 3H, OCH₃-4), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.91 (C-4), 152.91 (C-2), 121.22 (C-6), 119.55 (C-1), 105.44 (C-5), 100.16 (C-3), 56.03 (OCH₃-2/4), 55.47 (OCH₃-2/4).

4.3.3.8. 1-azido-2,5-dimetoksibenzen (3h)

Spoj **3h** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 2,5-dimetoksianilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 moldm⁻³) i destilirane vode (15.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je ljubičasti uljasti produkt **3h** (1820.0 mg, 80.7 %). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-3), 6.72 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 6.59 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-6), 3.77 (s, 3H, OCH₃-2/5), 3.70 (s, 3H, OCH₃-2/5), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153.70 (C-5), 146.29 (C-2), 127.88 (C-1), 114.07 (C-3/4/6), 110.73 (C-3/4/6), 106.82 (C-3/4/6), 56.63 (OCH₃-2/5), 55.52 (OCH₃-2/5).

4.3.3.9. 1-azido-3,5-diklorbenzen (3i)

Spoj **3i** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 3,5-dikloranilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 moldm⁻³) i destilirane vode (15.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je žuti uljasti produkt **3i** (1772.8 mg, 88.6 %). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-2,2'), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 142.67 (C-1), 134.98 (C-3,3'), 124.57 (C-2,2'), 118.30 (C-4).

4.3.3.10. 1-azido-4-klor-2-metilbenzen (3j)

Spoj **3j** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.3. iz 4-klor-2-metilanilina (2.0 g, 11.6 mmol), koncentrirane klorovodične kiseline (11.5 mL, 15.9 moldm⁻³) i destilirane vode (15.0 mL). Nakon uparavanja izoliran je crni uljasti produkt **3j** (1952.8 mg, 97.7 %). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.32 (dd, $J = 1.8, 1.0$ Hz, 1H, H-5), 7.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 7.26 – 7.24 (m, 1H, H-6), 2.14 (s, 3H, CH₃), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO) δ 136.85 (C-2), 131.07 (C-4), 130.56 (C-5), 128.59 (C-1), 127.09 (C-3/C-5), 120.06 (C-3/C-5), 16.66 (CH₃).

4.3.4. Općeniti postupak konvencionalne sinteze hibrida 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (4–13)

4-*O*-propargilkumarin (**1**) (1 ekv.) otopljen je u metanolu (5 mL) te je dodana katalitička količina bakrova(II) acetata (0.05 ekv.) i različito supstituiran 1-azidobenzen (**3a–3j**) (2.5 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 24 h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po

završetku reakcije, reakcijska smjesa je profiltrirana pomoću Büchnerovog lijevka te je talog ispran s metanolom (2 x 20 mL) i destiliranom vodom (2 x 5 mL).

4.3.4.1. 4-((1-(4-klor-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (4)

Spoj **4** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3a** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je crno-sivi praškasti spoj **4** (153.6 mg, 77.1 %, $T_f = 183\text{--}185\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H, H-3'), 8.44 (s, 1H, H-6'), 8.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-9'), 8.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8'), 7.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-5), 7.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-8), 7.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-3), 5.56 (s, 2H, H-1'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.73 (C-4), 161.98 (C-2), 153.25 (C-8a), 144.86 (C-5'), 142.54 (C-2'), 135.74 (C-7'), 134.67 (C-8'), 133.35 (C-7), 129.64 (C-3'), 128.24 (C-4'), 127.07 (C-9'), 126.05 (C-6'), 124.72 (C-6), 123.39 (C-5), 116.97 (C-8), 115.49 (C-4a), 92.01 (C-3), 63.03 (C-1').

4.3.4.2. 4-((1-(2-klor-4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (5)

Spoj **5** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3b** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je narančasto-smeđi praškasti spoj **5** (139.9 mg, 70.2 %, $T_f = 185\text{--}187\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H, H-3'), 8.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6'), 8.42 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H, H-7'), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-9'), 7.81 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H-5), 7.69–7.65 (m, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.37 – 7.34 (m, 1H, H-6), 6.24 (s, 1H, H-3), 5.58 (s, 2H, H-1'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.27 (C-4), 161.51 (C-2), 152.76 (C-8a), 148.38 (C-7'), 141.65 (C-2'), 138.99 (C-5'), 132.86 (C-7), 129.39 (C-4'), 129.33 (C-3'), 127.45 (C-9'), 125.88 (C-8'), 124.24 (C-6), 123.60 (C-6'), 122.93 (C-5), 116.47 (C-8), 115.01 (C-4a), 91.52 (C-3), 62.48 (C-1').

4.3.4.3. 4-((1-(2-klor-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (6)

Spoj **6** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3c** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj **6** (135.2 mg, 67.9 %, $T_f = 198\text{--}200\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (s, 1H, H-3'), 8.65 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-9'), 8.48 (dd, $J = 8.9,$

2.7 Hz, 1H, H-7'), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-6'), 7.81 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-5), 7.67 (ddd, $J = 8.6, 7.4, 1.6$ Hz, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.37–7.34 (m, 1H, H-6), 6.24 (s, 1H, H-3), 5.57 (s, 2H, H-1'), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.28 (C-4), 161.52 (C-2), 152.77 (C-8a), 146.68 (C-2'), 141.50 (C-5'), 135.73 (C-8'), 134.89 (C-4'), 132.86 (C-7), 131.98 (C-6'), 127.63 (C-7'), 126.22 (C-3'), 124.23 (C-6), 123.54 (C-5), 122.93 (C-9'), 116.48 (C-8), 115.03 (C-4a), 91.53 (C-3), 62.53 (C-1').

4.3.4.4. 4-((1-(4-klor-3-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (7)

Spoj 7 sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja 1 (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida 3d (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je narančasto-smeđi praškasti spoj 7 (156.8 mg, 78.7 %, $T_f = 204\text{--}206$ °C). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (s, 1H, H-3'), 8.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-5'), 8.34 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-9'), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-8'), 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, H-5), 7.69–7.65 (m, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.38–7.34 (m, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-3), 5.56 (s, 2H, H-1'), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.24 (C-4), 161.48 (C-2), 152.77 (C-8a), 148.05 (C-6'), 142.81 (C-2'), 135.66 (C-7'), 133.16 (C-9'), 132.88 (C-7), 124.95 (C-3'), 124.69 (C-4'), 124.23 (C-6), 123.77 (C-8'), 122.97 (C-5), 117.26 (C-5'), 116.47 (C-8), 115.00 (C-4a), 91.55 (C-3), 62.68 (C-1').

4.3.4.5. 4-((1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (8)

Spoj 8 sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja 1 (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida 3e (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj 8 (150.3 mg 76.3 %, $T_f = 231\text{--}233$ °C). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H, H-3'), 8.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-9'), 8.47 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H, H-8'), 7.79 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, H-5), 7.68–7.65 (m, 1H, H-7), 7.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-7'), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 6.24 (s, 1H, H-3), 5.54 (s, 2H, H-1'), 4.03 (s, 3H, OCH₃), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.31 (C-4), 161.54 (C-2), 156.77 (C-5'), 152.77 (C-8a), 141.24 (C-2'), 140.46 (C-8'), 132.86 (C-7), 127.51 (C-3'), 126.54 (C-7'), 125.35 (C-4'), 124.25 (C-6), 122.93 (C-5), 121.27 (C-6'), 116.48 (C-8), 115.05 (C-4a), 113.70 (C-9'), 91.47 (C-3), 62.54 (C-1'), 57.48 (OCH₃).

4.3.4.6. 4-((1-(4-metoksi-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (9)

Spoj **9** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3f** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je smeđi praškasti spoj **9** (151.4 mg, 76.8 %, $T_f = 185\text{--}187\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.90 (s, 1H, H-3'), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-9'), 7.81 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H-5), 7.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.69–7.65 (m, 1H, H-6), 7.51 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-8), 7.38–7.34 (m, 1H, H-8'), 6.21 (s, 1H, H-3), 5.53 (s, 2H, H-1'), 3.95 (s, 3H, OCH_3), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.30 (C-4), 161.53 (C-2), 160.41 (C-7'), 152.78 (C-8a), 145.05 (C-5'), 141.70 (C-2'), 132.87 (C-7), 129.13 (C-3'), 126.82 (C-9'), 124.24 (C-6), 122.93 (C-5), 121.83 (C-4'), 119.52 (C-8'), 116.49 (C-8), 115.03 (C-4a), 110.66 (C-6'), 91.50 (C-3), 62.65 (C-1'), 56.64 (OCH_3).

4.3.4.7. 4-((1-(2,4-dimetoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (**10**)

Spoj **10** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3g** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je crni praškasti spoj **10** (74.3 mg, 39.2 %, $T_f = 187\text{--}189\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.65 (s, 1H, H-3'), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 7.66 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-7), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-9'), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 6.84 (s, 1H, H-6'), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8'), 6.22 (s, 1H, H-3), 5.49 (s, 2H, H-1'), 3.86 (s, 3H, OCH_3 -5'/7'), 3.84 (s, 3H, OCH_3 -5'/7'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.38 (C-4), 161.56 (C-2), 161.28 (C-7'), 153.10 (C-8a), 152.77 (C-5'), 140.65 (C-2'), 132.82 (C-7), 127.38 (C-9'/3'), 126.93 (C-9'/3'), 124.24 (C-6), 122.96 (C-5), 118.95 (C-4'), 116.46 (C-8), 115.07 (C-4a), 105.35 (C-8'), 99.55 (C-6'), 91.40 (C-3), 62.73 (C-1'), 56.19 (OCH_3 -5'/7'), 55.73 (OCH_3 -5'/7').

4.3.4.8. 4-((1-(2,5-dimetoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (**11**)

Spoj **11** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3h** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je sivi praškasti spoj **11** (91.8 mg, 48.4 %, $T_f = 198\text{--}200\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.76 (s, 1H, H-3'), 7.78 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, H-5), 7.68 – 7.65 (m, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.29 (s, 1H, H-9'), 7.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.13 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H, H-7'), 6.23 (s, 1H, H-3), 5.51 (s, 2H, H-1'), 3.81 (s, 3H, OCH_3 -5'/8'), 3.78 (s, 3H, OCH_3 -5'/8'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.34 (C-4), 161.54 (C-2), 153.12 (C-8a), 152.76 (C-8'), 145.51 (C-5'), 140.84 (C-2'), 132.83 (C-7), 127.31

(C-3'), 125.73 (C-4'), 124.24 (C-6), 122.93 (C-5), 116.46 (C-8), 115.97 (C-6'/7'), 115.06 (C-4a), 114.26 (C-6'/7'), 111.13 (C-9'), 91.42 (C-3), 62.62 (C-1'), 56.54 (OCH₃-5'/8'), 55.81 (OCH₃-5'/8').

4.3.4.9. 4-((1-(2,5-diklorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (12)

Spoj **12** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3i** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj **12** (123.1 mg, 63.5 %, $T_f = 192\text{--}194\text{ }^\circ\text{C}$). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H, H-3'), 8.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H-5',5''), 7.84 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H-5), 7.79 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-7'), 7.68–7.65 (m, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.37–7.34 (m, 1H, H-6), 6.19 (s, 1H, H-3), 5.54 (s, 2H, H-1'), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.25 (C-4), 161.49 (C-2), 152.76 (C-8a), 142.66 (C-2'), 138.08 (C-6'), 135.24 (C-6',6''), 132.87 (C-7), 128.25 (C-7'), 124.22 (C-6), 123.62 (C-5), 123.00 (C-4'), 118.95 (C-5',5''), 116.46 (C-8), 115.00 (C-4a), 91.54 (C-3), 62.76 (C-1').

4.3.4.10. 4-((1-(4-klor-2-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (13)

Spoj **13** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.4. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3j** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je narančasti praškasti spoj **13** (90.9 mg, 46.9 %, $T_f = 159\text{--}161\text{ }^\circ\text{C}$). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 1H, H-3'), 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 7.64 (s, 1H, H-6'), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-9'), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8'), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 6.22 (s, 1H, H-3), 5.53 (s, 2H, H-1'), 2.18 (s, 3H, OCH₃), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.33 (C-4), 161.52 (C-2), 152.76 (C-8a), 141.38 (C-2'), 135.61 (C-7'), 134.95 (C-5'), 134.26 (C-4'), 132.84 (C-7), 131.01 (C-9'), 127.85 (C-3'/6'), 126.95 (C-3'/6'), 126.82 (C-8'), 124.22 (C-6), 123.00 (C-5), 116.45 (C-8), 115.03 (C-4a), 91.45 (C-3), 62.75 (C-1'), 17.28 (OCH₃).

4.3.5. Općeniti postupak mehanokemijske sinteze hibrida 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (4–13)

4-*O*-propargilkumarin (**1**) (1 ekv.) i 1-azidobenzen (**3a–3j**) (2.5 ekv.) pomiješani su uz dodatak katalitičke količine metanola (25–250 μL) i bakrova(II) acetata (0.05 ekv.) u teflonskoj posudici te su dodane 2 inoks kuglice. Reakcija je mljevena u kugličnom mlinu 6–12 h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije smjesi je dodan metanol te je

reakcijska smjesa profiltrirana pomoću Büchnerovog lijevka, a talog ispran s metanolom (2 x 5 mL) i destiliranom vodom (2 x 5 mL).

4.3.5.1. 4-((1-(4-klor-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (4)

Spoj **4** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3a** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (25 µL) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8 h. Nakon filtriranja izoliran je crno-sivi praškasti spoj **4** (13.9 mg, 7.0 %, $T_f = 183\text{--}185\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H, H-3'), 8.44 (s, 1H, H-6'), 8.10 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-9'), 8.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8'), 7.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-5), 7.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-8), 7.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-6), 6.21 (s, 1H, H-3), 5.56 (s, 2H, H-1'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.73 (C-4), 161.98 (C-2), 153.25 (C-8a), 144.86 (C-5'), 142.54 (C-2'), 135.74 (C-7'), 134.67 (C-8'), 133.35 (C-7), 129.64 (C-3'), 128.24 (C-4'), 127.07 (C-9'), 126.05 (C-6'), 124.72 (C-6), 123.39 (C-5), 116.97 (C-8), 115.49 (C-4a), 92.01 (C-3), 63.03 (C-1').

4.3.5.2. 4-((1-(2-klor-4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (5)

Spoj **5** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3b** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (250 µL) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8 h. Nakon filtriranja izoliran je rozi praškasti spoj **5** (75.8 mg, 38.0 %, $T_f = 185\text{--}187\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H, H-3'), 8.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-6'), 8.42 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H, H-7'), 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-9'), 7.81 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H-5), 7.69–7.65 (m, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.37–7.34 (m, 1H, H-6), 6.24 (s, 1H, H-3), 5.58 (s, 2H, H-1'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 164.27 (C-4), 161.51 (C-2), 152.76 (C-8a), 148.38 (C-7'), 141.65 (C-2'), 138.99 (C-5'), 132.86 (C-7), 129.39 (C-4'), 129.33 (C-3'), 127.45 (C-9'), 125.88 (C-8'), 124.24 (C-6), 123.60 (C-6'), 122.93 (C-5), 116.47 (C-8), 115.01 (C-4a), 91.52 (C-3), 62.48 (C-1').

4.3.5.3. 4-((1-(2-klor-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (6)

Sinteza spoja **6** provedena je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3c** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (250 µL) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon 8 h mljevena reakcijske smjese, nije nastao željeni produkt **6**.

4.3.5.4. 4-((1-(4-klor-3-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (7)

Sinteza spoja **7** provedena je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3d** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (250 μ L) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon 8 h mljevena reakcijske smjese, nije nastao željeni produkt **7**.

4.3.5.5. 4-((1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (8)

Spoj **8** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3e** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (25 μ L) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8 h. Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj **8** (155.3 mg, 78.8 %, $T_f = 231\text{--}233\text{ }^{\circ}\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.90 (s, 1H, H-3'), 8.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-9'), 8.47 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H, H-8'), 7.79 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, H-5), 7.68-7.65 (m, 1H, H-7), 7.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-7'), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 6.24 (s, 1H, H-3), 5.54 (s, 2H, H-1'), 4.03 (s, 3H, OCH_3), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.31 (C-4), 161.54 (C-2), 156.77 (C-5'), 152.77 (C-8a), 141.24 (C-2'), 140.46 (C-8'), 132.86 (C-7), 127.51 (C-3'), 126.54 (C-7'), 125.35 (C-4'), 124.25 (C-6), 122.93 (C-5), 121.27 (C-6'), 116.48 (C-8), 115.05 (C-4a), 113.70 (C-9'), 91.47 (C-3), 62.54 (C-1'), 57.48 (OCH_3).

4.3.5.6. 4-((1-(4-metoksi-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (9)

Spoj **9** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3f** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (25 μ L) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8 h. Nakon filtriranja izoliran je smeđi praškasti spoj **9** (20.5 mg, 10.4 %, $T_f = 185\text{--}187\text{ }^{\circ}\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.90 (s, 1H, H-3'), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-9'), 7.81 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H-5), 7.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.69-7.65 (m, 1H, H-6), 7.51 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H, H-7), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-8), 7.38–7.34 (m, 1H, H-8'), 6.21 (s, 1H, H-3), 5.53 (s, 2H, H-1'), 3.95 (s, 3H, OCH_3), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.30 (C-4), 161.53 (C-2), 160.41 (C-7'), 152.78 (C-8a), 145.05 (C-5'), 141.70 (C-2'), 132.87 (C-7), 129.13 (C-3'), 126.82 (C-9'), 124.24 (C-6), 122.93 (C-5), 121.83 (C-4'), 119.52 (C-8'), 116.49 (C-8), 115.03 (C-4a), 110.66 (C-6'), 91.50 (C-3), 62.65 (C-1'), 56.64 (OCH_3).

4.3.5.7. 4-((1-(2,4-dimetoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (10)

Spoj **10** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3g** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (25 μ L) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 4 h. Nakon filtriranja izoliran je crni praškasti spoj **10** (184.1 mg, 97.1 %, T_f = 187–189 °C). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.65 (s, 1H, H-3'), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-7), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-9'), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H-6), 6.84 (s, 1H, H-6'), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-8'), 6.22 (s, 1H, H-3), 5.49 (s, 2H, H-1'), 3.86 (s, 3H, OCH_3 -5'/7'), 3.84 (s, 3H, OCH_3 -5'/7'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.38 (C-4), 161.56 (C-2), 161.28 (C-7'), 153.10 (C-8a), 152.77 (C-5'), 140.65 (C-2'), 132.82 (C-7), 127.38 (C-9'/3'), 126.93 (C-9'/3'), 124.24 (C-6), 122.96 (C-5), 118.95 (C-4'), 116.46 (C-8), 115.07 (C-4a), 105.35 (C-8'), 99.55 (C-6'), 91.40 (C-3), 62.73 (C-1'), 56.19 (OCH_3 -5'/7'), 55.73 (OCH_3 -5'/7').

4.3.5.8. 4-((1-(2,5-dimetoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2H-kromen-2-on (**11**)

Spoj **11** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3h** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (25 μ L) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 12 h. Nakon filtriranja izoliran je sivi praškasti spoj **11** (87.6 mg, 46.2 %, T_f = 198–200 °C). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.76 (s, 1H, H-3'), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.68–7.65 (m, 1H, H-7), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.29 (s, 1H, H-9'), 7.28 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H-6'), 7.13 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H, H-7'), 6.23 (s, 1H, H-3), 5.51 (s, 2H, H-1'), 3.81 (s, 3H, OCH_3 -5'/8'), 3.78 (s, 3H, OCH_3 -5'/8'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.34 (C-4), 161.54 (C-2), 153.12 (C-8a), 152.76 (C-8'), 145.51 (C-5'), 140.84 (C-2'), 132.83 (C-7), 127.31 (C-3'), 125.73 (C-4'), 124.24 (C-6), 122.93 (C-5), 116.46 (C-8), 115.97 (C-6'/7'), 115.06 (C-4a), 114.26 (C-6'/7'), 111.13 (C-9'), 91.42 (C-3), 62.62 (C-1'), 56.54 (OCH_3 -5'/8'), 55.81 (OCH_3 -5'/8').

4.3.5.9. 4-((1-(2,5-diklorfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2H-kromen-2-on (**12**)

Spoj **12** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3i** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (25 μ L) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8 h. Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj **12** (81.2 mg, 41.9 %, T_f = 192–194 °C). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.20 (s, 1H, H-3'), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H-5',5''), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H-7'), 7.68–7.65 (m, 1H, H-7), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.37–7.34 (m, 1H, H-6), 6.19 (s, 1H, H-3),

5.54 (s, 2H, H-1'), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.25 (C-4), 161.49 (C-2), 152.76 (C-8a), 142.66 (C-2'), 138.08 (C-6'), 135.24 (C-6',6''), 132.87 (C-7), 128.25 (C-7'), 124.22 (C-6), 123.62 (C-5), 123.00 (C-4'), 118.95 (C-5',5''), 116.46 (C-8), 115.00 (C-4a), 91.54 (C-3), 62.76 (C-1').

4.3.5.10. 4-((1-(4-klor-2-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (13)

Spoj **13** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.5. iz spoja **1** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3j** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu metanola (25 µL) i bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8 h. Nakon filtriranja izoliran je narančasti praškasti spoj **13** (50.0 mg, 27.2 %, T_f = 159–161 °C). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 1H, H-3'), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-7), 7.64 (s, 1H, H-6'), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-9'), 7.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-8'), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-6), 6.22 (s, 1H, H-3), 5.53 (s, 2H, H-1'), 2.18 (s, 3H, OCH₃), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.33 (C-4), 161.52 (C-2), 152.76 (C-8a), 141.38 (C-2'), 135.61 (C-7'), 134.95 (C-5'), 134.26 (C-4'), 132.84 (C-7), 131.01 (C-9'), 127.85 (C-3'/6'), 126.95 (C-3'/6'), 126.82 (C-8'), 124.22 (C-6), 123.00 (C-5), 116.45 (C-8), 115.03 (C-4a), 91.45 (C-3), 62.75 (C-1'), 17.28 (OCH₃).

4.3.6. Općeniti postupak konvencionalne sinteze hibrida 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (14-23)

7-*O*-propargilkumarin (**2**) (1 ekv.) otopljen je u metanolu (5 mL) te je dodana katalitička količina bakrova(II) acetata (0.05 ekv.) i 1-azidobenzen (**3a–3j**) (2.5 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 24 h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije, reakcijska smjesa je profiltrirana pomoću Büchnerovog lijevka te je talog ispran s metanolom (2 x 5 mL) i destiliranom vodom (2 x 5 mL).

4.3.6.1. 7-((1-(4-klor-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (14)

Spoj **14** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3a** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je crni praškasti spoj **14** (189.2 mg, 95,0 %, T_f = 198–200 °C). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.89 (s, 1H, H-3'), 8.42 (s, 1H, H-6'), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-9'), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-6), 7.21 (s, 1H, H-8), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-8'), 6.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 5.38 (s, 2H, H-1'), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160.99 (C-2), 160.24 (C-7), 155.31 (C-8a), 144.38 (C-5'), 144.29 (C-4), 142.89 (C-2'), 135.18 (C-7'), 134.17 (C-8'), 129.57 (C-5), 129.09 (C-3'), 127.78 (C-

4'), 126.39 (C-9'), 125.54 (C-6'), 112.91 (C-3), 112.79 (C-6), 112.73 (C-4a), 101.63 (C-8), 61.36 (C-1').

4.3.6.2. 7-((1-(2-klor-4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (15)

Spoj **15** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3b** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je ružičasti praškasti spoj **15** (139.5 mg, 70.0 %, $T_f = 186\text{--}188\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H, H-3'), 8.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-8'), 8.41 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, H-6'), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-5'), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 6.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.41 (s, 2H, H-1'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 160.99 (C-2), 160.24 (C-7), 155.30 (C-8a), 148.33 (C-7'), 144.28 (C-4), 142.51 (C-2'), 139.04 (C-5'), 129.56 (C-5), 129.30 (C-4'), 129.29 (C-3'), 127.21 (C-9'), 125.88 (C-6'), 123.60 (C-8), 112.94 (C-3), 112.79 (C-6), 112.71 (C-4a), 101.64 (C-8), 61.31 (C-1').

4.3.6.3. 7-((1-(2-klor-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (16)

Spoj **16** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3c** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj **16** (152.3 mg, 76.4 %, $T_f = 180\text{--}182\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H, H-3'), 8.62 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H-9'), 8.46 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.7$ Hz, H-7'), 8.10 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-6'), 8.01 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-4), 7.67 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-5), 7.23 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-8), 7.07 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz, H-6), 6.32 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.41 (s, 2H, H-1'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6) δ 160.97 (C-2), 160.17 (C-7), 155.25 (C-8a), 146.63 (C-2), 144.22 (C-4), 142.33 (C-2'), 135.54 (C-5'), 134.86 (C-8'), 131.92 (C-6'), 129.50 (C-5), 127.29 (C-3'/7'), 126.07 (C-3'/7'), 123.37 (C-9'), 112.89 (C-3), 112.72 (C-6), 112.65 (C-4a), 101.60 (C-8), 61.32 (C-1').

4.3.6.4. 7-((1-(4-klor-3-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (17)

Spoj **17** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3d** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj **17** (106.3 mg, 53.3 %, $T_f = 183\text{--}185\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1H, H-3'), 8.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-5'), 8.30 (dd,

$J=8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-8'), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-9'), 8.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 7.05 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.39 (s, 2H, H-1'), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 160.92 (C-2), 160.21 (C-7), 155.28 (C-8a), 148.02 (C-6'), 144.25 (C-4), 143.69 (C-2'), 135.67 (C-7'), 133.14 (C-9'), 129.57 (C-8'), 124.85 (C-5/3'/5'), 124.61 (C-4'), 124.44 (C-5/3'/5'), 123.59 (C-5/3'/5'), 112.88 (C-3), 112.80 (C-6), 112.74 (C-4a), 101.62 (C-8), 61.49 (C-1').

4.3.6.5. 7-((1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (18)

Spoj **18** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3e** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je svijetlo žuti praškasti spoj **18** (166.2 mg, 84.3 %, $T_f = 215\text{--}217$ °C). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H, H-3'), 8.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-9'), 8.45 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H, H-7'), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.57 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.38 (s, 2H, H-1'), 4.02 (s, 3H, OCH₃), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 161.04 (C-2), 160.26 (C-7), 156.68 (C-5'), 155.32 (C-8a), 144.30 (C-4), 142.18 (C-2'), 140.47 (C-8'), 129.55 (C-5), 127.16 (C-3'/7'), 126.44 (C-3'/7'), 125.39 (C-4'), 121.15 (C-6'), 113.69 (C-9'), 112.96 (C-3), 112.75 (C-6), 112.67 (C-4a'), 101.60 (C-8), 61.38 (C-1'), 57.45 (OCH₃).

4.3.6.6. 7-((1-(4-metoksi-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (19)

Spoj **19** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3f** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je sivi praškasti spoj **19** (124.7 mg, 63.3 %, $T_f = 180\text{--}182$ °C). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H, H-3'), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-9'), 7.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.50 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H, H-8'), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 6.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.36 (s, 2H, H-1'), 3.94 (s, 3H, OCH₃), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 161.05 (C-7'), 160.35 (C-2), 160.25 (C-7), 155.31 (C-8a), 145.04 (C-5'), 144.29 (C-4), 142.53 (C-2'), 129.55 (C-5), 129.05 (C-3'), 126.60 (C-9'), 121.85 (C-4'), 119.49 (C-8), 112.90 (C-3), 112.76 (C-6'), 112.69 (C-4a), 110.62 (C-6), 101.61 (C-8), 61.45 (C-1'), 56.61 (OCH₃)

4.3.6.7. 7-((1-(2,4-dimetoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (20)

Spoj **20** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3g** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je sivi praškasti spoj **20** (86.2 mg, 45.5 %, $T_f = 174\text{--}176\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.54 (s, 1H, H-3'), 8.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-9'), 7.21 (s, 1H, H-8'), 7.06 (d, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H, H-6), 6.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-6'), 6.69 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.33 (s, 2H, H-1'), 3.85 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-}5'/8'$), 3.83 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-}5'/8'$), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.23 (C-7'), 161.13 (C-2), 160.27 (C-7), 155.32 (C-8a), 153.08 (C-5'), 144.31 (C-4), 141.57 (C-2'), 129.53 (C-5), 127.10 (C-3'/9'), 126.91 (C-3'/9'), 118.99 (C-4'), 112.94 (C-3), 112.70 (C-6), 112.61 (C-4a), 105.32 (C-8'), 101.58 (C-8), 99.54 (C-6'), 61.53 (C-1'), 56.16 ($\text{OCH}_3\text{-}5'/8'$), 55.71 ($\text{OCH}_3\text{-}5'/8'$).

4.3.6.8. 7-((1-(2,5-dimetoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (21)

Spoj **21** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3h** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je crno-sivi praškasti spoj **21** (86.9 mg, 45.8 %, $T_f = 169\text{--}171\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.66 (s, 1H, H-3'), 8.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.25 (s, 1H, H-9'), 7.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 7.11 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H, H-7'), 7.06 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.35 (s, 2H, H-1'), 3.80 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-}5'/8'$), 3.77 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-}5'/8'$), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.09 (C-2), 160.26 (C-7), 155.32 (C-8a), 153.12 (C-8'), 145.47 (C-5'), 144.30 (C-4), 141.77 (C-2'), 129.53 (C-5), 126.99 (C-3'), 125.78 (C-4'), 115.88 (C-6'/7'), 114.23 (C-6'/7'), 112.95 (C-3), 112.71 (C-6), 112.62 (C-4a), 111.10 (C-9'), 101.58 (C-8), 61.44 (C-1'), 56.51 ($\text{OCH}_3\text{-}9'$), 55.79 ($\text{OCH}_3\text{-}6'$).

4.3.6.9. 7-((1-(3,5-diklorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (22)

Spoj **22** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3i** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je svijetlo žuti praškasti spoj **22** (116.2 mg, 59.9 %, $T_f = 196\text{--}198\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.12 (s, 1H, H-3'), 8.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H-5',5''),

8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.78 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-7'), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 7.05 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 6.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.38 (s, 2H, H-1'), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 160.94 (C-2), 160.22 (C-7), 155.28 (C-8a), 144.26 (C-4), 143.50 (C-2'), 138.10 (C-6',6''), 135.23 (C-4'), 129.57 (C-5), 128.18 (C-3'/5',5''/7'), 123.52 (C-3'/5',5''/7'), 118.89 (C-3'/5',5''/7'), 112.89 (C-3), 112.80 (C-6), 112.74 (C-4a), 101.63 (C-8), 61.53 (C-1').

4.3.6.10. 7-((1-(4-klor-2-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (23)

Spoj **23** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.6. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3j** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Nakon filtriranja izoliran je svijetlo žuti praškasti spoj **23** (107.7 mg, 55.5 %, $T_f = 155\text{--}157$ °C). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H, H-3'), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.62 (s, 1H, H-6'), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-9'), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-8'), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.36 (s, 1H, H-1'), 2.15 (s, 3H, CH₃), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 161.07 (C-2), 160.25 (C-7), 155.31 (C-8a), 144.29 (C-4), 142.22 (C-2'), 135.56 (C-5'), 134.99 (C-7'), 134.20 (C-4'), 130.99 (C-9'), 129.55 (C-5), 127.81 (C-3'/6'/8'), 126.95 (C-3'/6'/8''), 126.64 (C-3'/6'/8'), 112.93 (C-3), 112.75 (C-6), 112.68 (C-4a), 101.63 (C-8), 61.55 (C-1'), 17.26 (CH₃).

4.3.7. Općeniti postupak mehanokemijske sinteze hibrida 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (14-23)

7-*O*-propargilkumarin (**2**) (1 ekv.) i 1-azidobenzen (**3a–3j**) (2.5 ekv.) pomiješani su uz dodatak katalitičke količine metanola (25–250 μL) i bakrova(II) acetata (0.05 ekv) u teflonskoj mehanokemijskoj posudici te su dodane 2 inoks kuglice. Reakcija je mljevena u kugličnom mlinu 6–12 h na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Po završetku reakcije, reakcijskoj smjesi je dodan metanol te je profiltrirana pomoću Büchnerovog lijevka, a talog je ispran s metanolom (2 x 5 mL) i destiliranom vodom (2 x 5 mL).

4.3.7.1. 7-((1-(4-klor-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (14)

Spoj **14** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3a** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8 h. Nakon filtriranja izoliran je crno-sivi praškasti spoj **14** (131.6 mg, 66.0 %, $T_f = 198\text{--}200$ °C). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 1H, H-3'), 8.42 (s, 1H,

H-6'), 8.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9'), 8.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-4), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6), 7.21 (s, 1H, H-8), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8'), 6.32 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 5.38 (s, 2H, H-1'), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 160.99 (C-2), 160.24 (C-7), 155.31 (C-8a), 144.38 (C-5'), 144.29 (C-4), 142.89 (C-2'), 135.18 (C-7'), 134.17 (C-8'), 129.57 (C-5), 129.09 (C-3'), 127.78 (C-4'), 126.39 (C-9'), 125.54 (C-6'), 112.91 (C-3), 112.79 (C-6), 112.73 (C-4a), 101.63 (C-8), 61.36 (C-1').

4.3.7.2. 7-((1-(2-klor-4-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (15)

Spoj **15** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3b** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 4 h. Nakon filtriranja izoliran je roza praškasti spoj **15** (167.3 mg, 83.9 %, $T_f = 186\text{--}188$ °C). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H, H-3'), 8.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-8'), 8.41 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, H-6'), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-5'), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 6.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.41 (s, 2H, H-1'), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 160.99 (C-2), 160.24 (C-7), 155.30 (C-8a), 148.33 (C-7'), 144.28 (C-4), 142.51 (C-2'), 139.04 (C-5'), 129.56 (C-5), 129.30 (C-4'), 129.29 (C-3'), 127.21 (C-9'), 125.88 (C-6'), 123.60 (C-8), 112.94 (C-3), 112.79 (C-6), 112.71 (C-4a), 101.64 (C-8), 61.31 (C-1').

4.3.7.3. 7-((1-(2-klor-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (16)

Spoj **16** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3c** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 2.5 h. Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj **16** (52.2 mg, 26.2 %, $T_f = 180\text{--}182$ °C). ^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H, H-3'), 8.62 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz, H-9'), 8.46 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.7$ Hz, H-7'), 8.10 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-6'), 8.01 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-4), 7.67 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-5), 7.23 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz, H-8), 7.07 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz, H-6), 6.32 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 5.41 (s, 2H, H-1'), ^{13}C -NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 160.97 (C-2), 160.17 (C-7), 155.25 (C-8a), 146.63 (C-2), 144.22 (C-4), 142.33 (C-2'), 135.54 (C-5'), 134.86 (C-8'), 131.92 (C-6'), 129.50 (C-5), 127.29 (C-3'/7'), 126.07 (C-3'/7'), 123.37 (C-9'), 112.89 (C-3), 112.72 (C-6), 112.65 (C-4a), 101.60 (C-8), 61.32 (C-1').

4.3.7.4. 7-((1-(4-klor-3-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (17)

Spoj **17** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3d** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8,5 h. Nakon filtriranja izoliran je žuti praškasti spoj **17** (168.8 mg, 84.7 %, $T_f = 183\text{--}185\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.15 (s, 1H, H-3'), 8.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-5'), 8.30 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-8'), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-9'), 8.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 7.05 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.39 (s, 2H, H-1'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160.92 (C-2), 160.21 (C-7), 155.28 (C-8a), 148.02 (C-6'), 144.25 (C-4), 143.69 (C-2'), 135.67 (C-7'), 133.14 (C-9'), 129.57 (C-8'), 124.85 (C-5/3'/5'), 124.61 (C-4'), 124.44 (C-5/3'/5'), 123.59 (C-5/3'/5'), 112.88 (C-3), 112.80 (C-6), 112.74 (C-4a), 101.62 (C-8), 61.49 (C-1').

4.3.7.5. 7-((1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (18)

Spoj **18** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3e** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 3 h. Nakon filtriranja izoliran je svijetlo žuti praškasti spoj **18** (177.6 mg, 90.1 %, $T_f = 215\text{--}217\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.80 (s, 1H, H-3'), 8.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-9'), 8.45 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H, H-7'), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.57 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.38 (s, 2H, H-1'), 4.02 (s, 3H, OCH_3), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.04 (C-2), 160.26 (C-7), 156.68 (C-5'), 155.32 (C-8a), 144.30 (C-4), 142.18 (C-2'), 140.47 (C-8'), 129.55 (C-5), 127.16 (C-3'/7'), 126.44 (C-3'/7'), 125.39 (C-4'), 121.15 (C-6'), 113.69 (C-9'), 112.96 (C-3), 112.75 (C-6), 112.67 (C-4a'), 101.60 (C-8), 61.38 (C-1'), 57.45 (OCH_3).

4.3.7.6. 7-((1-(4-metoksi-2-nitrofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (19)

Spoj **19** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3f** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 8 h. Nakon filtriranja izoliran je sivi praškasti spoj **19** (24.6 mg, 12.5 %, $T_f = 180\text{--}182\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.80 (s, 1H, H-3'), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-9'), 7.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.50 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H, H-8'), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H,

H-6), 6.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.36 (s, 2H, H-1'), 3.94 (s, 3H, OCH₃), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.05 (C-7'), 160.35 (C-2), 160.25 (C-7), 155.31 (C-8a), 145.04 (C-5'), 144.29 (C-4), 142.53 (C-2'), 129.55 (C-5), 129.05 (C-3'), 126.60 (C-9'), 121.85 (C-4'), 119.49 (C-8), 112.90 (C-3), 112.76 (C-6'), 112.69 (C-4a), 110.62 (C-6), 101.61 (C-8), 61.45 (C-1'), 56.61 (OCH₃)

4.3.7.7. 7-((1-(2,4-dimetoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (20)

Spoj **20** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3g** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 3.5 h. Nakon filtriranja izoliran je sivi praškasti spoj **20** (62.9 mg, 33.2 %, $T_f = 174\text{--}176$ °C). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 1H, H-3'), 8.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-9'), 7.21 (s, 1H, H-8'), 7.06 (d, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H, H-6), 6.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-6'), 6.69 (dd, $J = 8.6$, 2.0 Hz, 1H, H-8), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.33 (s, 2H, H-1'), 3.85 (s, 3H, OCH₃-5'/8'), 3.83 (s, 3H, OCH₃-5'/8'), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.23 (C-7'), 161.13 (C-2), 160.27 (C-7), 155.32 (C-8a), 153.08 (C-5'), 144.31 (C-4), 141.57 (C-2'), 129.53 (C-5), 127.10 (C-3'/9'), 126.91 (C-3'/9'), 118.99 (C-4'), 112.94 (C-3), 112.70 (C-6), 112.61 (C-4a), 105.32 (C-8'), 101.58 (C-8), 99.54 (C-6'), 61.53 (C-1'), 56.16 (OCH₃-5'/8'), 55.71 (OCH₃-5'/8').

4.3.7.8. 7-((1-(2,5-dimetoksifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (21)

Spoj **21** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3h** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 3.5 h. Nakon filtriranja izoliran je crno-sivi praškasti spoj **21** (162.5 mg, 85.7 %, $T_f = 169\text{--}171$ °C). ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.66 (s, 1H, H-3'), 8.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.25 (s, 1H, H-9'), 7.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 7.11 (dd, $J = 9.1$, 3.1 Hz, 1H, H-7'), 7.06 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H, H-6), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.35 (s, 2H, H-1'), 3.80 (s, 3H, OCH₃-5'/8'), 3.77 (s, 3H, OCH₃-5'/8'), ¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.09 (C-2), 160.26 (C-7), 155.32 (C-8a), 153.12 (C-8'), 145.47 (C-5'), 144.30 (C-4), 141.77 (C-2'), 129.53 (C-5), 126.99 (C-3'), 125.78 (C-4'), 115.88 (C-6'/7'), 114.23 (C-6'/7'), 112.95 (C-3), 112.71 (C-6), 112.62 (C-4a), 111.10 (C-9'), 101.58 (C-8), 61.44 (C-1'), 56.51 (OCH₃-9'), 55.79 (OCH₃-6').

4.3.7.9. 7-((1-(3,5-diklorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (**22**)

Spoj **22** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3i** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 2 h. Nakon filtriranja izoliran je sivi praškasti spoj **22** (138.7 mg, 71.5 %, $T_f = 196\text{--}198\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.12 (s, 1H, H-3'), 8.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H-5',5''), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.78 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-7'), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-8), 7.05 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 6.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.38 (s, 2H, H-1'), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160.94 (C-2), 160.22 (C-7), 155.28 (C-8a), 144.26 (C-4), 143.50 (C-2'), 138.10 (C-6',6''), 135.23 (C-4'), 129.57 (C-5), 128.18 (C-3'/5',5''/7'), 123.52 (C-3'/5',5''/7'), 118.89 (C-3'/5',5''/7'), 112.89 (C-3), 112.80 (C-6), 112.74 (C-4a), 101.63 (C-8), 61.53 (C-1').

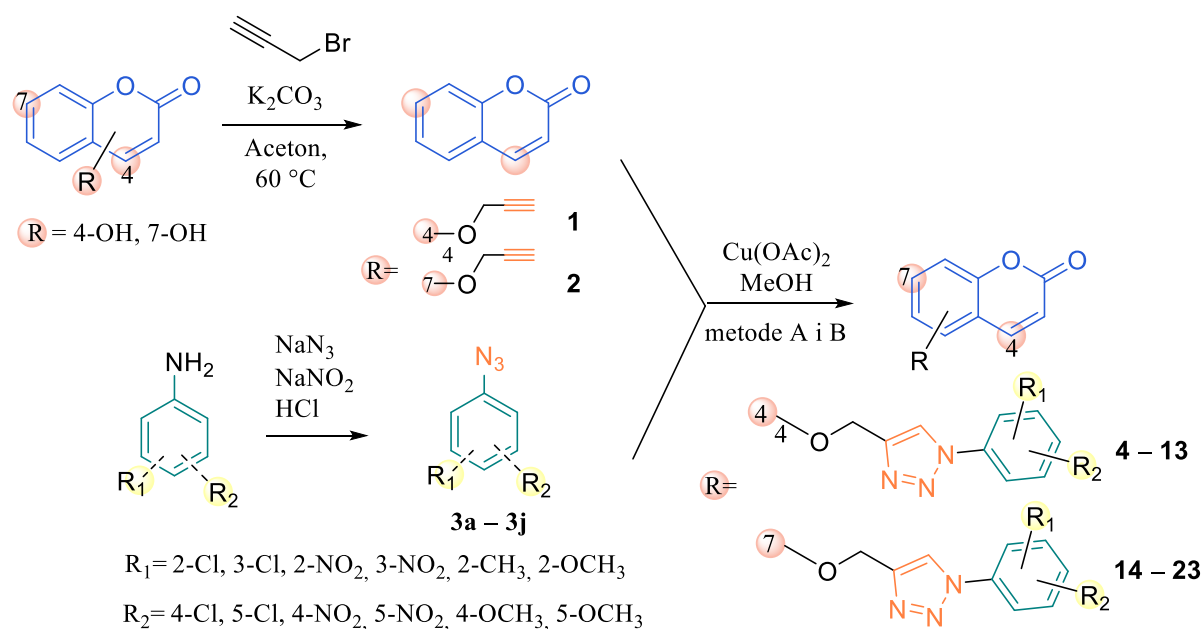
4.3.7.10. 7-((1-(4-klor-2-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-2*H*-kromen-2-on (**23**)

Spoj **23** sintetiziran je sukladno općenitom postupku sinteze 4.3.7. iz spoja **2** (100.0 mg, 0.50 mmol) i azida **3j** (148.7 mg, 0.7 mmol) uz katalitičku količinu bakrova(II) acetata (4.5 mg, 0.02 mmol). Reakcija je mljevena 5 h. Nakon filtriranja izoliran je sivi praškasti spoj **23** (89.4 mg, 46.1 %, $T_f = 155\text{--}157\text{ }^\circ\text{C}$). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.70 (s, 1H, H-3'), 8.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.62 (s, 1H, H-6'), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-9'), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-8'), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-8), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 5.36 (s, 1H, H-1'), 2.15 (s, 3H, CH_3), $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.07 (C-2), 160.25 (C-7), 155.31 (C-8a), 144.29 (C-4), 142.22 (C-2'), 135.56 (C-5'), 134.99 (C-7'), 134.20 (C-4'), 130.99 (C-9'), 129.55 (C-5), 127.81 (C-3'/6'/8'), 126.95 (C-3'/6'/8''), 126.64 (C-3'/6'/8' 112.93 (C-3), 112.75 (C-6), 112.68 (C-4a), 101.63 (C-8), 61.55 (C-1'), 17.26 (CH_3).

5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Sintezе spojeva

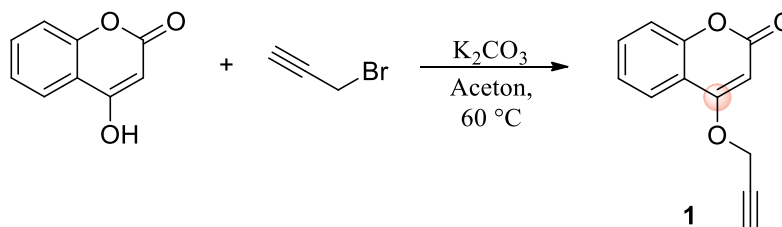
U sintezi derivata kumarina, uz konvencionalne reakcije kondenzacije 2-hidroksibenzaldehida i acetanhidrida (Perkinova reakcija), supstituiranih fenola i β -ketoestera (Pechmannova reakcija) ili aromatskih aldehida ili ketona s aktiviranim metilenskim spojevima u prisutnosti aminokatalizatora (Knoevenagelova reakcija), istraživane su i različite organometalima katalizirane reakcije, reakcije unakrsnog spajanja i višekomponentne reakcije. Njihov glavni nedostatak su snažni reakcijski uvjeti i skupi katalizatori, pa se ovi izazovi u sintezi derivata kumarina mogu prevladati primjenom održivih i zelenih sintetskih metoda pri blažim reakcijskim uvjetima, upotrebom benignih otapala poput vode i energetski učinkovitih metoda (mikrovalne, ultrazvučne i mehanokemijske reakcije).^{74, 75} Stoga su u ovom radu istražene mogućnosti primjene mehanokemije u sintezi novih hibrida kumarina i 1,2,3-triazola, kao alternativa konvencionalnim sintezama, što predstavlja iskorak prema čistijoj i ekološki prihvatljivoj klik reakciji. Kako bi se dobio uvid u učinkovitost zelene sinteze hibrida kumarina i 1,2,3-triazola, uz konvencionalnu sintezu hibrida (metoda A) provedene su i mehanokemijske reakcije (metoda B). Hibridi kumarina i 1,2,3-triazola (**4–23**) sintetizirani su dvostupanjskom sintezom koja u prvom stupnju uključuje pripravu 4-*O*-propargil- (**1**) i 7-*O*-propargilkumarina (**2**) te u drugom stupnju njihovu bakrom kataliziranu klik reakciju s prethodno pripremljenim azidima (**3a–3j**) konvencionalno (metoda A) i mehanokemijski (metoda B) (Shema 2).



Shema 2. Sintezа hibrida kumarina i 1,2,3-triazola (**4–23**)

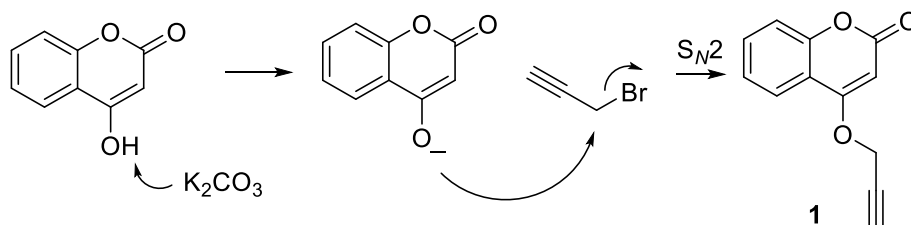
5.1.1. Sinteza *O*-propargiliranih kumarina (1 i 2)

Reakcijom propargiliranja 4-hidroksikumarina s propargil-bromidom uz prisutnost baze kalijeva karbonata (K_2CO_3) u acetonu priređen je 4-*O*-propargilkumarin (**1**) (Shema 3).



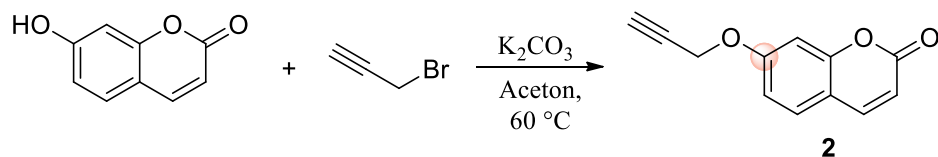
Shema 3. Sinteza 4-*O*-propargilkumarina (**1**)

Mehanizam reakcije uključuje deprotoniranje hidroksilne skupine 4-hidroksikumarina bazom, čime kisik postaje negativno nabijen te jači alkoksidni nukleofil. Istovremeno, atom broma u molekuli propargil-bromida je elektronegativniji u odnosu na susjedni ugljikov atom što dovodi do polarizacije veze ugljik-brom. Pri tome atom broma poprima parcijalno negativan naboj, a ugljik je zbog parcijalno pozitivnog naboja elektrofilan. Stoga, alkoksidni ion mehanizmom bimolekulske nukleofilne supstitucije (S_N2) napada ugljikov atom propargil-bromida čime nastaje 4-*O*-propargilkumarin (**1**) (Shema 4).



Shema 4. Mehanizam reakcije *O*-propargiliranja 4-hidroksikumarina

Sinteza 7-*O*-propargilkumarina (**2**) provedena je reakcijom 7-hidroksikumarina i propargil-bromida (Shema 5) istim mehanizmom kao sinteza 4-*O*-propargilkumarina (**1**) (Shema 4).

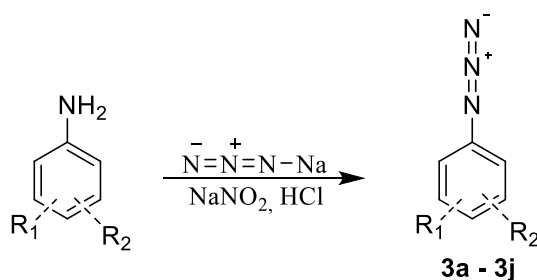


Shema 5. Sinteza 7-*O*-propargilkumarina (**2**)

7-*O*-propargilkumarin (**2**) dobiven je u većem iskorištenju (35.1 %) u usporedbi s 4-*O*-propargilkumarinom (**1**) koji je dobiven u iskorištenju od svega 5.1 %.

5.1.2. Sinteza različito supstituiranih 1-azidobenzena (**3a–3j**)

Odgovarajući 1-azidobenzeni (**3a–3j**) potrebni za klik reakciju s *O*-propargiliranim kumarinima (**1** i **2**) pripremljeni su reakcijom različito supstituiranih anilina u otopini natrijeva nitrita (NaNO₂) s natrijevim azidom (NaN₃) u prisutnosti vodene otopine klorovodične kiseline u visokim iskorištenjima 71.1–97.7 % (Shema 6).

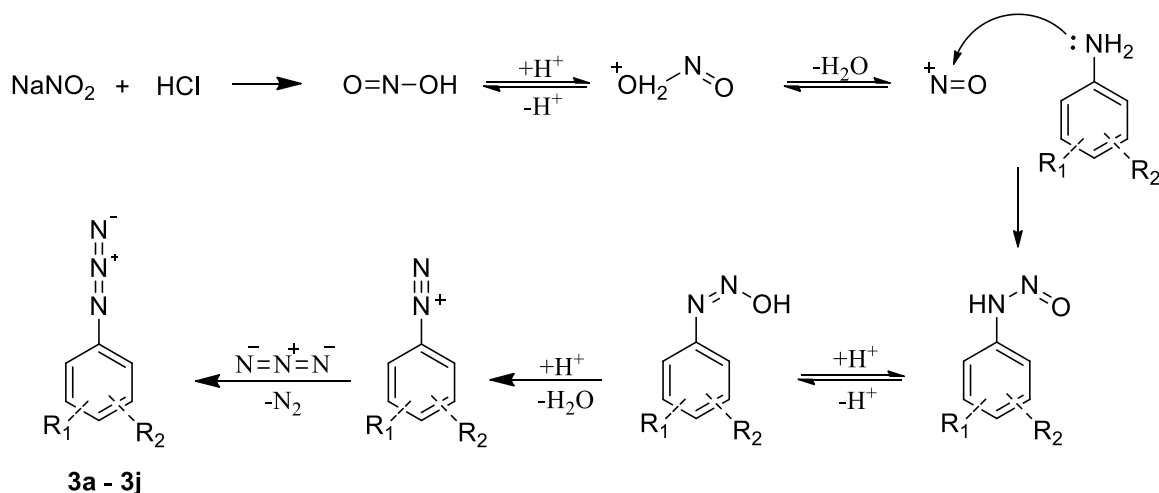


	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j
R₁	2-NO ₂	2-Cl	2-Cl	3-NO ₂	2-OCH ₃	2-NO ₂	2-OCH ₃	2-OCH ₃	3-Cl	2-CH ₃
R₂	4-Cl	4-NO ₂	5-NO ₂	4-Cl	5-NO ₂	4-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	5-Cl	4-Cl
η/%	74.2	83.1	91.5	87.7	81.4	78.3	71.1	80.7	88.6	97.7

Shema 6. Sinteza različito supstituiranih 1-azidobenzena (**3a–j**)

Mehanizam reakcije natrijeva nitrita s klorovodičnom kiselinom uključuje nastajanje diazonijeve soli čija delokalizacija pozitivnog naboja između dvaju dušikovih atoma i aromatskog prstena povećava njenu stabilnost u kiselom mediju. Zbog slabog elektrofilnog karaktera, diazonijeve soli podložne su reakcijama s nukleofilima, stoga u reakciji različito supstituiranih

anilina s natrijevim azidom kao nukleofilom, azid napada diazonijevu sol što dovodi do S_N2 reakcije čiji su konačni produkti različito supstituirani 1-azidobenzeni (**3a–3j**) (Shema 7).



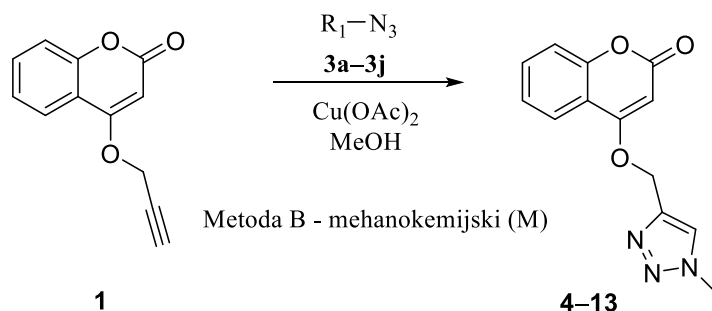
Shema 7. Mehanizam nastajanja 1-azidobenzena (**3a–3j**)

Među pripravljenim različito supstituiranim 1-azidobenzenima, spoj **3j** supstituiran atomom klora na položaju 4 i metilnom skupinom na položaju 2 benzenskog prstena, sintetiziran je u najvećem iskorištenju (97.7 %). U najmanjem iskorištenju dobiven je spoj **3g** (71.1 %) supstituiran dvjema metoksi skupinama na položajima 2 i 4.

5.1.3. Sinteza hibrida 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (**4–13**)

Hibridi kumarina i 1,2,3-triazola (**4–13**) premošteni u položaju 4 kumarinskog prstena metoksilnom spojnicom sintetizirani su klik reakcijom kataliziranom bakrom između različito supstituiranih 1-azidobenzena (**3a–j**) i 4-*O*-propargilkumarina (**1**) konvencionalno (metoda A) i mehanokemijski (metoda B) (Shema 8). U reakciji je kao otapalo korišten metanol čija je uloga ujedno prevođenje katalitički neaktivnog Cu(II) oblika u katalitički aktivan oblik Cu(I) koji smanjuje energiju aktivacije u reakciji Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije (CuAAC), što omogućava provođenje reakcije na sobnoj temperaturi. Sve konvencionalne sinteze spojeva **4–13** su uspješno provedene u zadovoljavajućim iskorištenjima (39.2–78.7 %). Među njima je u najvećem iskorištenju sintetiziran spoj **7** (78.7 %) čiji je benzenski prsten vezan za 1,2,3-triazolni prsten supstituiran atomom klora u položaju 4 te nitro skupinom u položaju 3. U najmanjem iskorištenju pripravljen je spoj **10** (39.2 %) čiji je benzenski prsten vezan za 1,2,3-triazolni prsten

supstituiran dvjema metoksi skupinama u položajima 2 i 4 fenilnog supstituenta. Mehanokemijske sinteze uglavnom su polučile niža iskorištenja (7–78.8 %), osim za derivat **10** kojem je benzenski prsten supstituiran dvjema metoksi skupinama koji je pripravljen u najvećem iskorištenju (97.1 %).



Spoj	4	5	6	7	8
R					
η (K)/%	77.1	70.2	67.9	78.7	76.3
η (M)/%	7.0	38.0	0.0	0.0	78.8

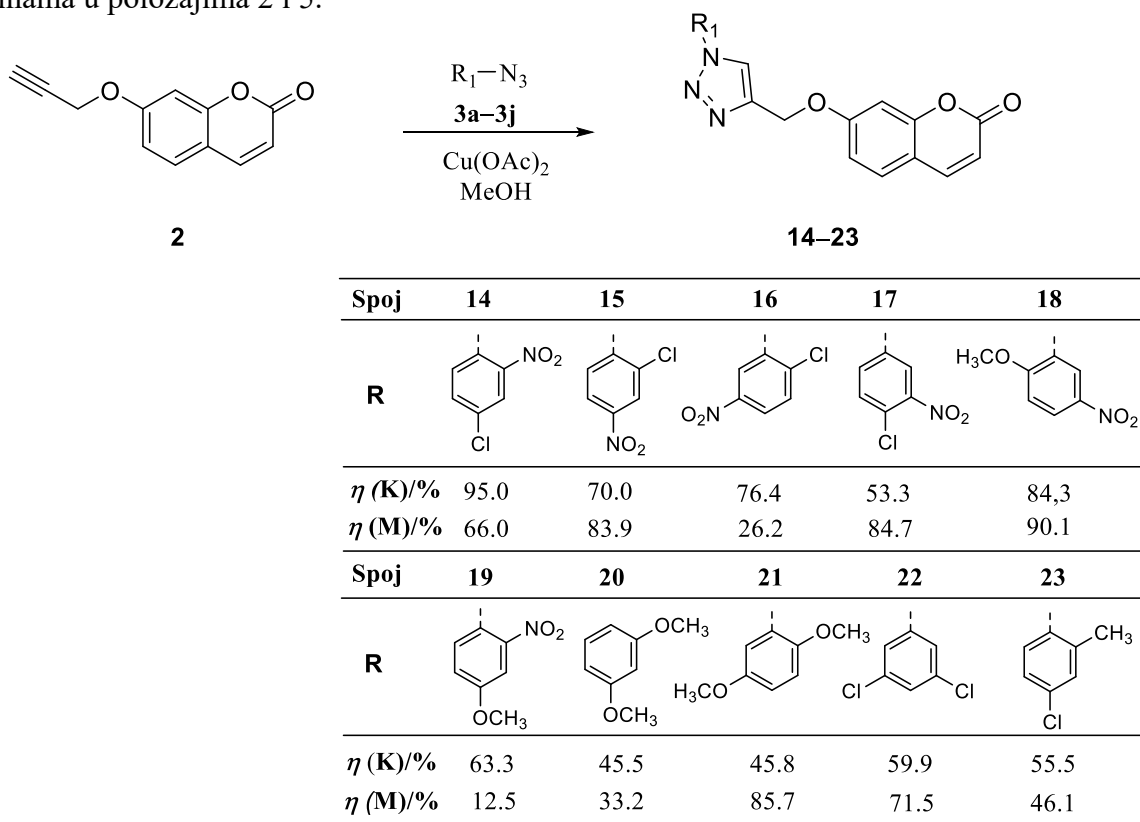
Spoj	9	10	11	12	13
R					
η (K)/%	76.8	39.2	48.4	63.5	46.9
η (M)/%	10.4	97.1	46.2	41.9	27.2

Shema 8. Sinteza hibrida 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (**4–13**) konvencionalno (K) i mehanokemijski (M)

U najmanjem iskorištenju izoliran je spoj **4** (7 %) čiji je benzenski prsten vezan za 1,2,3-triazolni prsten supstituiran atomom klora u položaju 4 te nitro skupinom u položaju 2, dok spojevi **6** i **7** čiji je benzenski prsten vezan na 1,2,3-triazolnom prstenu supstituiran atomom klora i nitro skupinom nisu izolirani. Budući da spojevi **4–7** čiji fenilni supstituent sadrži klor i nitro skupinu mehanokemijski nisu sintetizirani ili su pripravljeni u niskim iskorištenjima razvidno je kako takva vrsta supstitucije ne pogoduje ovoj vrsti mehanokemijske reakcije. Iz usporedbe iskorištenja konvencionalne i mehanokemijske sinteze spojeva **4–13** proizlazi je da su unatoč najvećem iskorištenju spoja **10** dobivenog mehanokemijski, konvencionalne sinteze uspješnije.

5.1.4. Sinteza hibrida 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (14–23)

7-supstituirani derivati kumarina i 1,2,3-triazola (**14–23**) sintetizirani su analogno sintezi derivata 4-supstituiranog kumarina i 1,2,3-triazola (**4–13**) bakrom kataliziranom klik reakcijom različito supstituiranih azidobenzena (**3a–j**) i 7-*O*-propargilkumarina (**2**) konvencionalno (metoda A) i mehanokemijski (metoda B) (Shema 9). Konvencionalnim sintezama uspješno su priređeni spojevi **14–23** u zadovoljavajućim iskorištenjima (45.5–84.3 %), pri čemu je u najvećem iskorištenju priređen spoj **14** (95.0 %) čiji je benzenski prsten vezan na 1,2,3-triazolni prsten supstituiran atomom klora u položaju 4 i nitro skupinom u položaju 2. Iz dobivenih iskorištenja razvidno je da su spojevi **14–19** supstituirani na benzenskom prstenu nitro skupinom pripremljeni u većim iskorištenjima (63.3–95 %) u usporedbi sa spojevima **20–23** (45.5–59.9 %) koji su disupstituirani metoksi skupinama ili klorom, pri čemu je u najmanjem iskorištenju sintetiziran spoj **20** (45.5 %) čiji je benzenski prsten vezan na 1,2,3-triazolni prsten supstituiran dvjema metoksi skupinama u položajima 2 i 5.



Shema 9. Sinteza hibrida 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (**14–23**) konvencionalno (K) i mehanokemijski (M)

Mehanokemijskim reakcijama uglavnom su dobivena zadovoljavajuća iskorištenja usporediva ili bolja od onih dobivenih konvencionalnom sintezom. U najvećem je iskorištenju izoliran spoj **18** (90.1 %) čiji je benzenski prsten vezan na 1,2,3-triazolni prsten supstituiran metoksi skupinom u položaju 2 i nitro skupinom u položaju 5, dok je u najmanjem iskorištenju izoliran spoj **19** čiji je benzenski prsten supstituiran metoksi skupinom u položaju 4 i nitro skupinom u položaju 2.

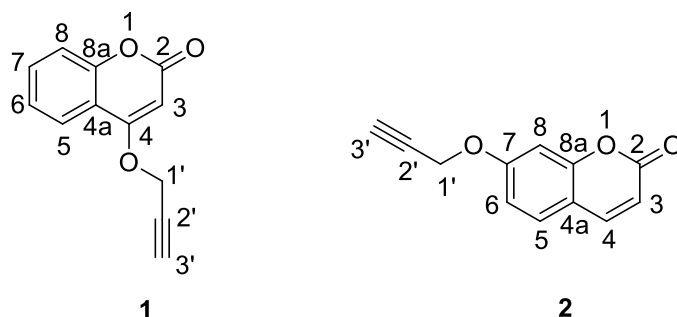
Usporedbom iskorištenja mehanokemijskih sinteza 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (**4–13**) i 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (**14–23**) razvidno je da su mehanokemijske sinteze uspješnije za pripravu 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (**14–23**).

Za razliku od spojeva **4–13**, kod kojih je konvencionalna sinteza bila uspješnija, spojevi **14–23** su jednako uspješno dobiveni mehanokemijski i konvencionalno. Iz navedenog se može zaključiti kako supstitucija kumarinskog prstena propargilom u položaju 7 više pogoduje mehanokemijskim reakcijama u odnosu na supstituciju u položaju 4. Na temelju iskorištenja izoliranih spojeva razvidno je kako su i konvencionalne i mehanokemijske reakcije obaju propargiliranih kumarina najuspješnije s 1-azidobenzenom **3e** koji je u položaju 2 supstituiran metoksi skupinom te na položaju 5 nitro skupinom. Navedeno upućuje kako je supstitucija u tim položajima najpovoljnija za oba pristupa sintezi.

Važno je naglasiti kako su spojevi sintetizirani mehanokemijski pripremljeni u kraćem vremenu u usporedbi s konvencionalnom sintezom te uz značajno smanjenje količine otapala. Stoga, iako su spojevi **4–13** pripremljeni konvencionalno u manjim iskorištenjima, a spojevi **14–23** podjednako uspješno konvencionalno i mehanokemijski, iz dobivenih se rezultata može zaključiti kako se mehanokemijska klik reakcija uz korištenje manjih količina otapala, energije te vremena može uspješno primijeniti u sintezi sličnih klasa spojeva.

5.2. Strukturna karakterizacija sintetiziranih spojeva spektroskopijom ^1H - i ^{13}C -NMR

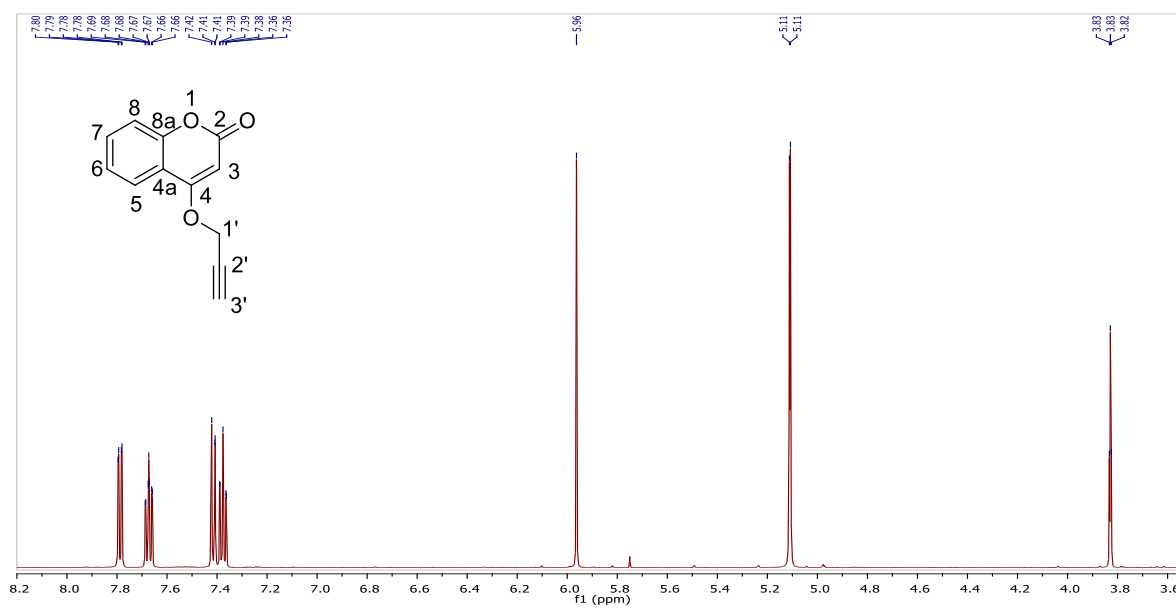
Strukturna karakterizacija sintetiziranih spojeva provedena je spektroskopijom ^1H - i ^{13}C -NMR. Asigniranje ^1H -NMR spektara provedeno je na temelju kemijskih pomaka (δ/ppm), intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega (J/Hz), dok je asigniranje ^{13}C -NMR spektara provedeno na temelju kemijskih pomaka (δ/ppm) u skladu s numeriranim atomima prikazanima na slici 1.



Slika 1. Strukture 4-*O*-propargilkumarina (**1**) i 7-*O*-propargilkumarina (**2**) s numeriranim atomima

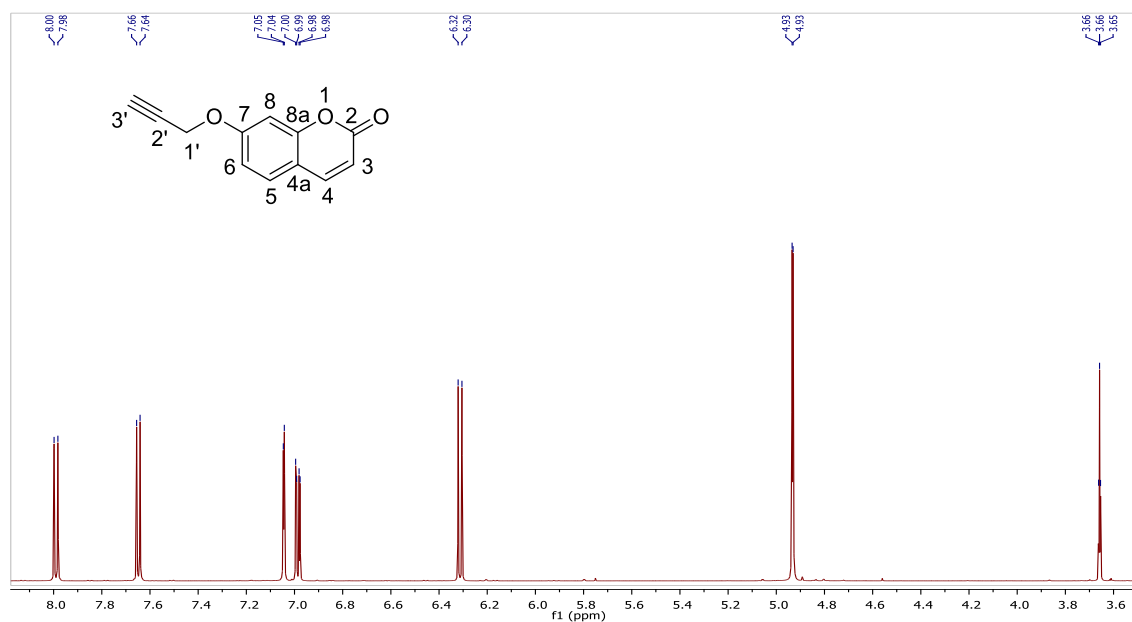
U ^1H -NMR spektrima 4-*O*-propargilkumarina (**1**) i 7-*O*-propargilkumarina (**2**) prisutno je pet signala u aromatskom dijelu spektra te dva signala u alifatskom dijelu, dok je u ^{13}C -NMR spektrima u aromatskom području prisutno pet signala za neparne ugljikove atome i četiri signala za kvaterne ugljike te u alifatskom dijelu spektra tri signala za ugljike propargilnog supstituenta. Uvođenje propargilnog supstituenta potvrđeno je u ^1H -NMR spektrima izostankom signala za kisikov proton OH skupine uz istovremeno prisustvo signala propargilnih protona u alifatskom području, dubleta intenziteta 2H za metilenske protone ~ 4.9 ppm te tripleta ~ 3.6 ppm intenziteta 1H za metinski proton. U ^{13}C -NMR spektrima uvođenje propargilnog supstituenta potvrđeno je, uz prisustvo devet signala u aromatskom dijelu spektra i dodatnim trima signalima u alifatskom području na ~ 80 , 77 i 57 ppm

Tako ^1H -NMR spektar spoja **1** (Slika 2) pokazuje uz četiri signala u aromatskom području za protone H-5–H-8 (7.36–7.79 ppm), singlet intenziteta 1H na 5.96 ppm za proton H-3, te u alifatskom dijelu spektra signale odsjenjene u niža polja na 3.83 ppm triplet intenziteta 1H za H-1' i dublet intenziteta 2H na 5.11 ppm za H-3'.



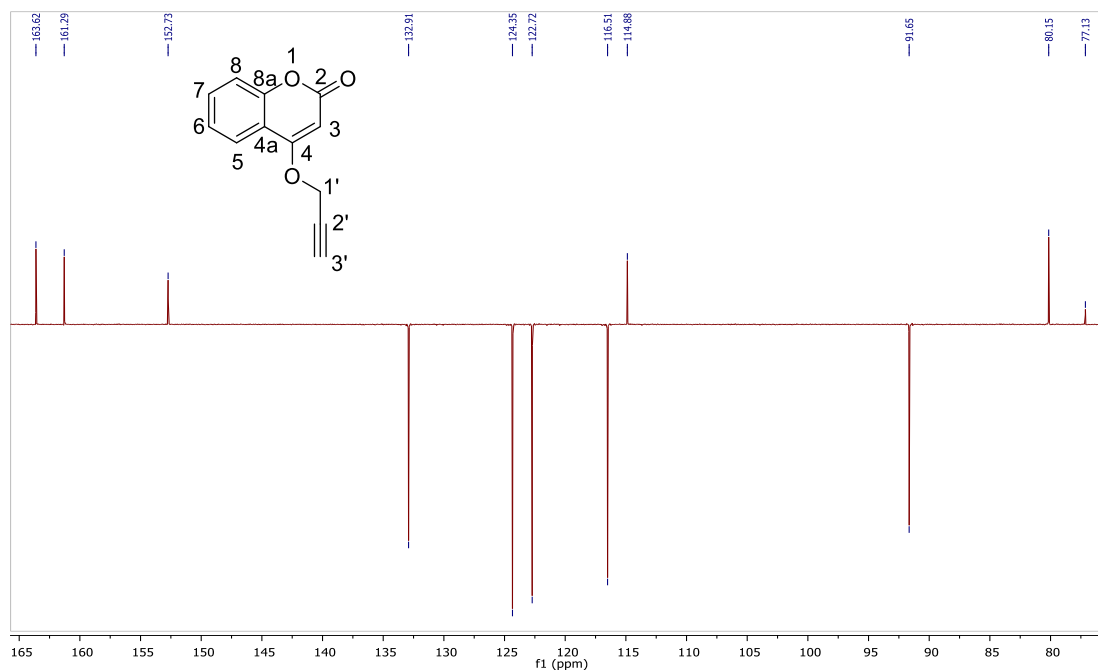
Slika 2. ^1H -NMR spektar spoja 1

^1H -NMR spoja 2 (Slika 3) sadrži u aromatskom području (6.30–8.00 ppm) uz četiri dubleta za protone H-3–H-6 i jedan singlet za proton H-8 svaki intenziteta 1H kumarinskog prstena i sadrži dodatna dva signala u alifatskom dijelu spektra za protone propargilne skupine, triplet intenziteta 1H na 3.66 ppm za H-1' i dublet intenziteta 2H na 4.93 ppm za H-3'.



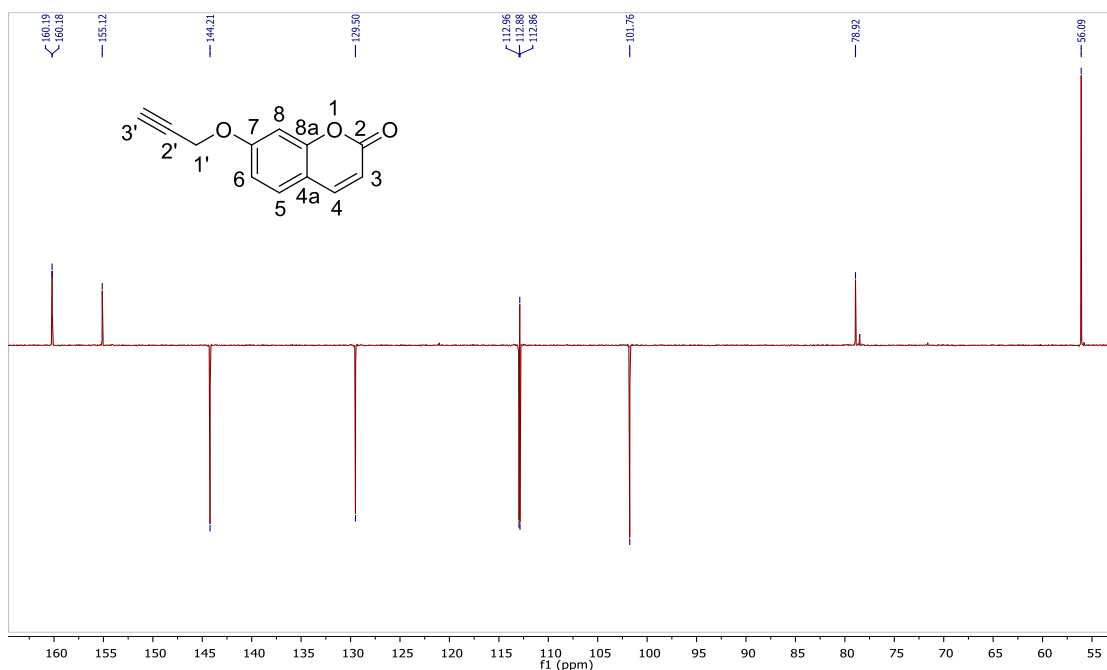
Slika 3. ^1H -NMR spektar spoja 2

U aromatskom dijelu ^{13}C -NMR spektra spoja **1** (Slika 4) prisutna su 3 signala kvaternih ugljikovih atoma pri kemijskim pomacima 163.62 ppm za C-4, 161.29 ppm za C-2, 152.73 ppm za C-8a i 114.88 ppm za C-4a, četiri signala CH ugljika C-4–C-6 i C-8 (116.51–132.91 ppm) te na 91.65 ppm za ugljik C-3. U alifatskom području vidljiva su tri signala ugljika propargilne skupine na 77.13 ppm za C-3', 80.15 ppm za C-2' i 57.36 ppm za C-1'.



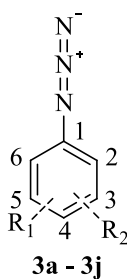
Slika 4. ^{13}C -NMR spektar spoja **1**

U usporedbi s ^{13}C -NMR spektrom spoja **1**, spektar spoja **2** (Slika 5) pokazuje isti broj signala, no može se uočiti razlika u kemijskim pomacima zbog supstitucije kumarinskog prstena u položaju 7. Tako je na primjer signal za ugljik C-8 odsjenjen prema višim poljima na 101.76 ppm u usporedbi sa signalom C-8 koji je kod spoja **1** na 116.51 ppm, signal C-3 je odsjenjen prema nižim poljima na 112.88 ppm u usporedbi sa signalom C-3 koji je kod spoja **1** na 91.65 ppm.



Slika 5. ^{13}C -NMR spektar spoja **2**

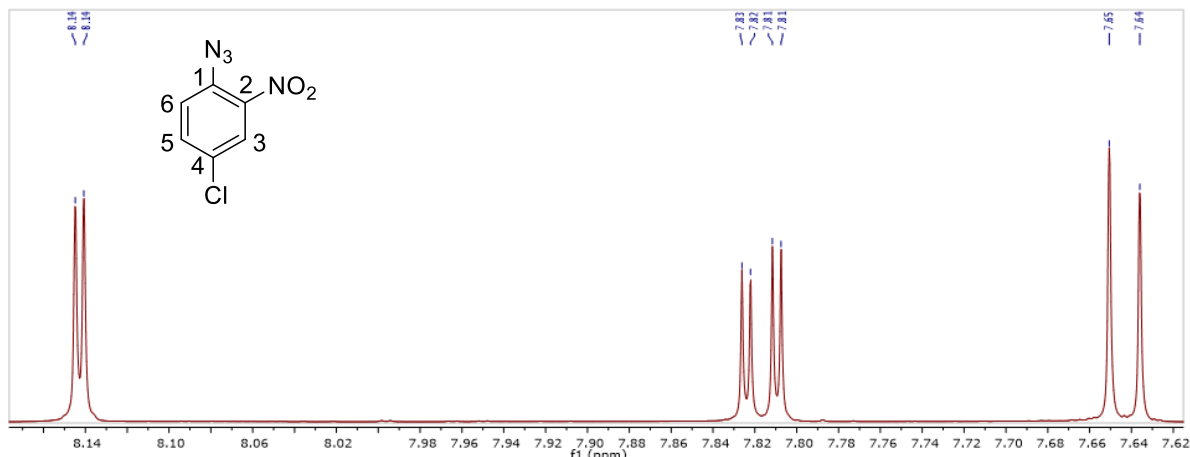
Strukture različito supstituiranih 1-azidobenzena (**3a–j**) (Slika 6) potvrđene su prisustvom odgovarajućeg broja signala u aromatskom dijelu ^1H -NMR spektra te izostankom signala za protone NH_2 skupine u usporedbi s anilinom.



	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j
R₁	2-NO ₂	2-Cl	2-Cl	3-NO ₂	2-OCH ₃	2-NO ₂	2-OCH ₃	2-OCH ₃	3-Cl	2-CH ₃
R₂	4-Cl	4-NO ₂	5-NO ₂	4-Cl	5-NO ₂	4-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	5-Cl	4-Cl

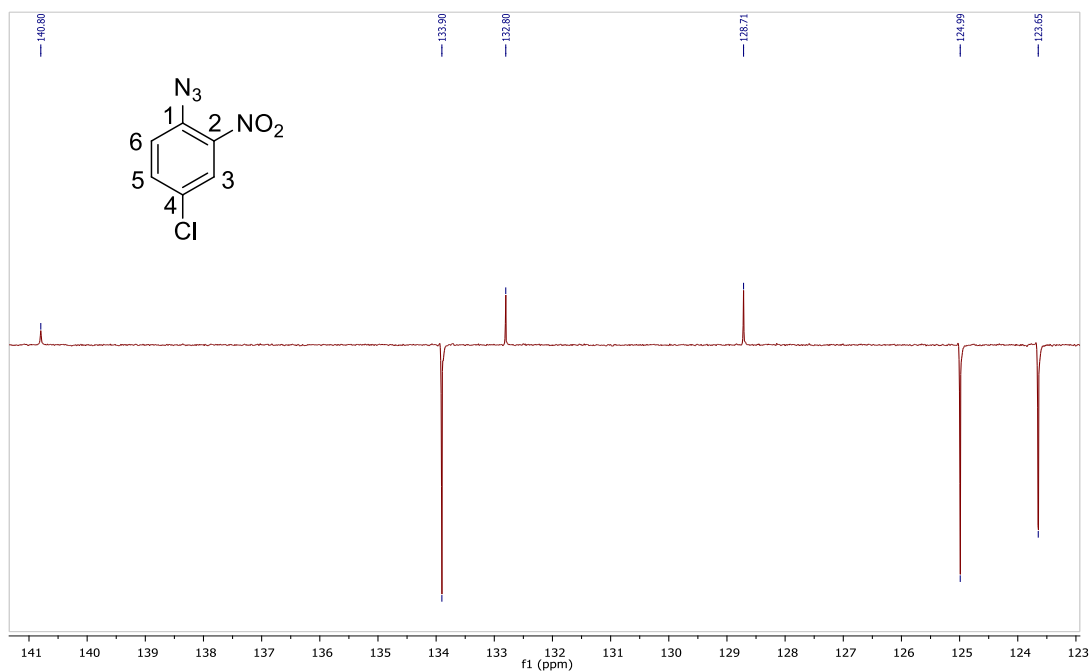
Slika 6. Strukture 1-azidobenzena (**3a–j**) s numeriranim atomima

Tako primjerice ^1H -NMR spektar spoja **3a** (Slika 7) pokazuje tri signala u aromatskom dijelu spektra: dublet intenziteta 1H na 8.14 ppm protona H-3, dublet dubleta intenziteta 1H na 7.82 ppm protona H-5 i dublet intenziteta 1H na 7.64 ppm protona H-6.



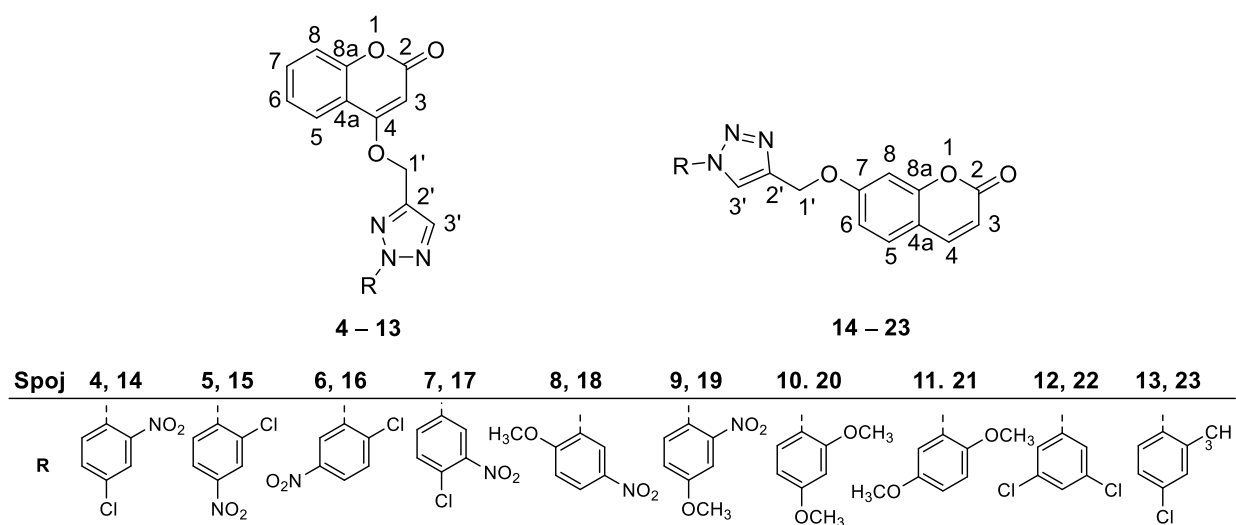
Slika 7. ^1H -NMR spektar spoja **3a**

U ^{13}C -NMR spektru spoja **3a** (Slika 8) prisutno je šest signala: 140.80 ppm za C-2, 133.90 ppm za C-5, 132.80 ppm za C-4, 128.71 ppm za C-1, 124.99 ppm za C-6 i 123.65 ppm za C-3. Signal za ugljik supstituiran elektron odvlačećom nitro skupinom pokazuje najveći kemijski pomak te je odsjenjen u niža polja.



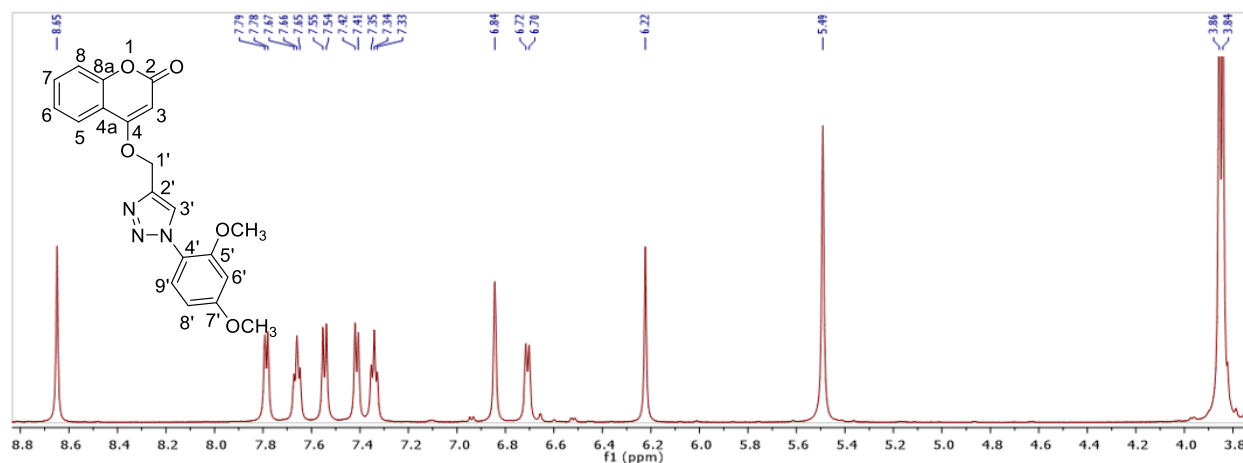
Slika 8. ^{13}C -NMR spektar spoja **3a**

Strukture derivata 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (**4–13**) i 7-(1,2,3-triazoli)kumarina (**14–23**) i potvrđene su prisustvom odgovarajućeg broja signala u aromatskom dijelu ^1H -NMR spektra za kumarinski prsten te dodatnim signalima za proton 1,2,3-triazolnog prstena te protone različito supstituiranog fenila vezanog za 1,2,3-triazolni prsten u skladu s numeriranim atomima prikazanim na slici 9.



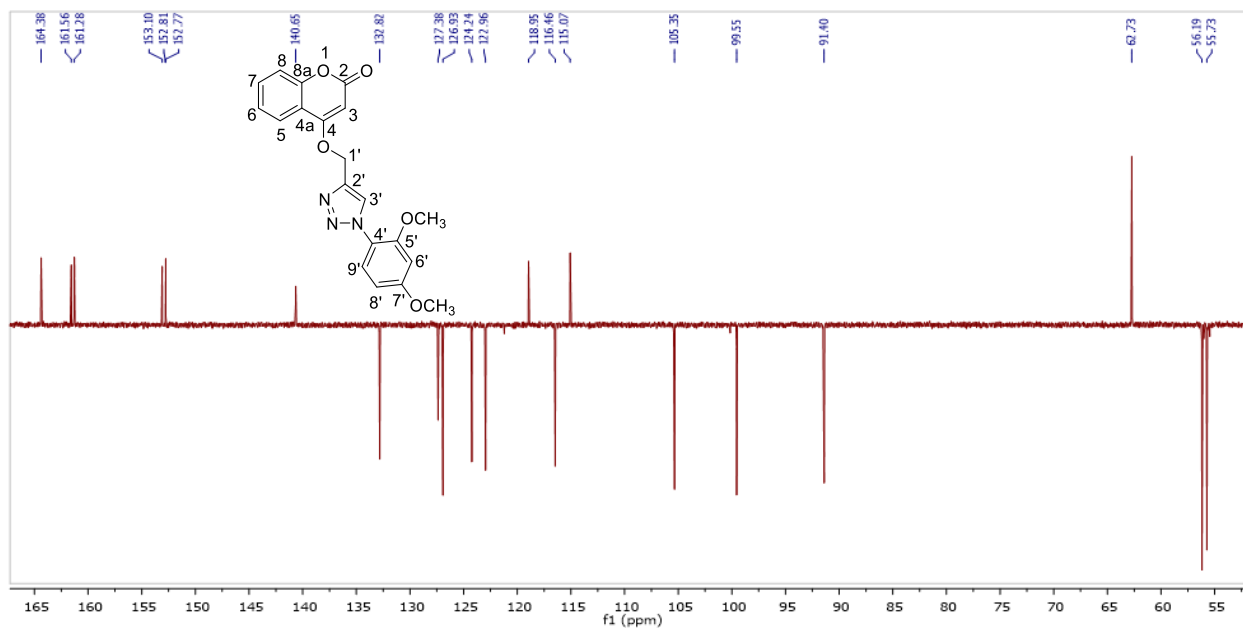
Slika 9. Strukture hibrida kumarina i 1,2,3-triazola (**4–23**) s numeriranim atomima

Tako su primjerice u aromatskom području ^1H -NMR spektra spoja **10** (Slika 10) prisutna pored 5 signala intenziteta 1H za protone 4-supstituiranog kumarinskog prstena (6.22–7.79 ppm) dodatna tri signala intenziteta 1H (6.71–7.55 ppm) za protone benzenskog prstena vezanog za 1,2,3-triazolni prsten te singlet intenziteta 1H pri kemijskom pomaku 8.56 ppm karakterističan za proton H-3' 1,2,3-triazolnog prstena. U alifatskom dijelu spektra prisutan je singlet za metilenske protone H-1' intenziteta 2H pri kemijskom pomaku 5.49 ppm te signali intenziteta 3H pri kemijskim pomacima 3.86 i 3.84 karakteristični za protone metoksi skupine.



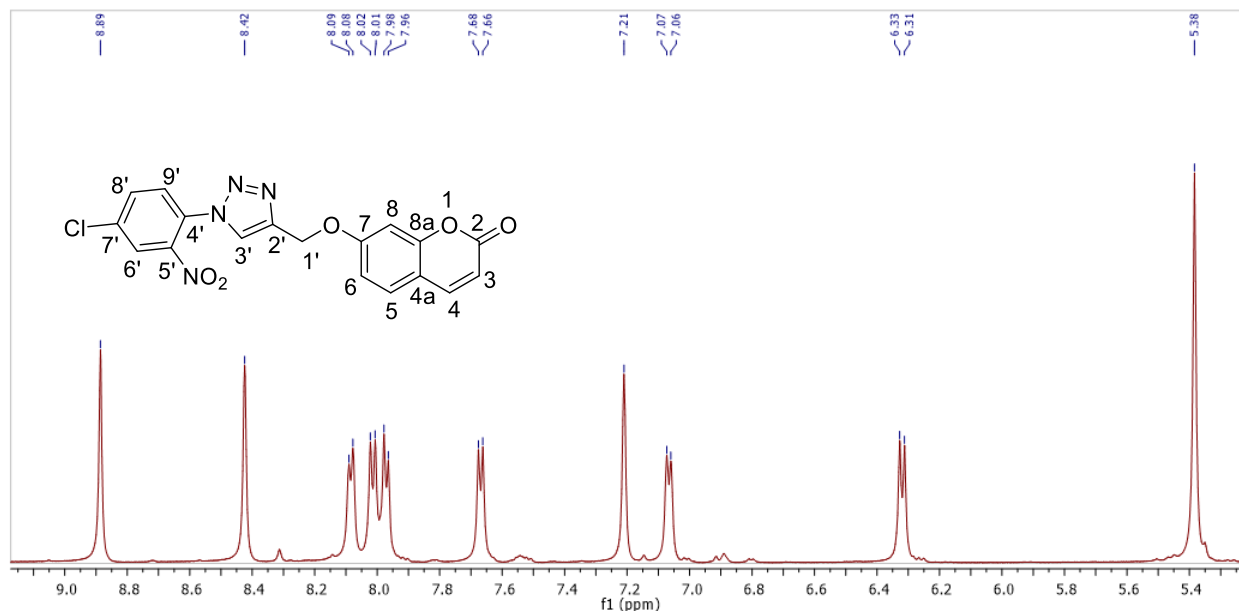
Slika 10. ^1H -NMR spektar spoja **10**

U ^{13}C -NMR spektru spoja **10** (Slika 11) prisutno je 20 signala, od čega su u aromatskom dijelu spektra prisutni signali kvaternih ugljikovih atoma pri kemijskim pomacima 164.38 ppm (C-4), 161.56 ppm (C-2), 161.28 ppm (C-7'), 153.10 ppm (C-8a), 152.77 ppm (C-5'), 140.65 ppm (C-2'), 118.95 ppm (C-4') i signali neparnih ugljikovih atoma na: 132.82 ppm (C-7), 127.38 ppm (C-9'/3'), 126.93 ppm (C-9'/3'), 124.24 ppm (C-6), 122.96 ppm (C-5), 116.46 ppm (C-8), 115.07 ppm (C-4a), 105.35 ppm (C-8'), 99.55 ppm (C-6') i 91.40 ppm (C-3), dok se u alifatskom dijelu spektra nalazi signal za metilenski ugljik na 62.73 ppm (C-1') te dva signala ugljika metoksi skupina na 56.19 ppm (OCH_3 -5'/7') i 55.73 ppm (OCH_3 -5'/7').



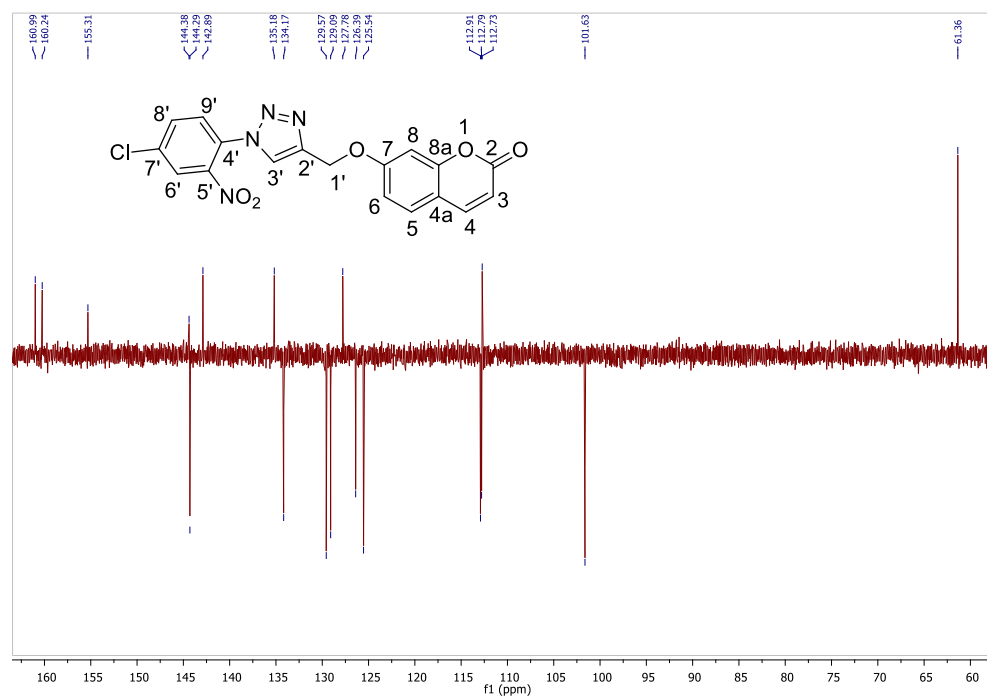
Slika 11. ^{13}C -NMR spektar spoja **10**

U ^1H -NMR spektru spoja **14** (Slika 12) prisutno je 10 signala od čega je pet u aromatskom području intenziteta 1H za protone 7-supstituiranog kumarinskog prstena (6.32–8.01 ppm) te tri dodatna signala intenziteta 1H (7.07 –8.42 ppm) za protone benzenskog prstena vezanog za 1,2,3-triazolni prsten kao i singlet intenziteta 1H pri kemijskom pomaku 8.89 ppm za proton H-3' 1,2,3-triazolnog prstena. U alifatskom dijelu spektra prisutan je singlet za metilenske protone H-1' intenziteta 2H pri kemijskom pomaku 5.38 ppm.



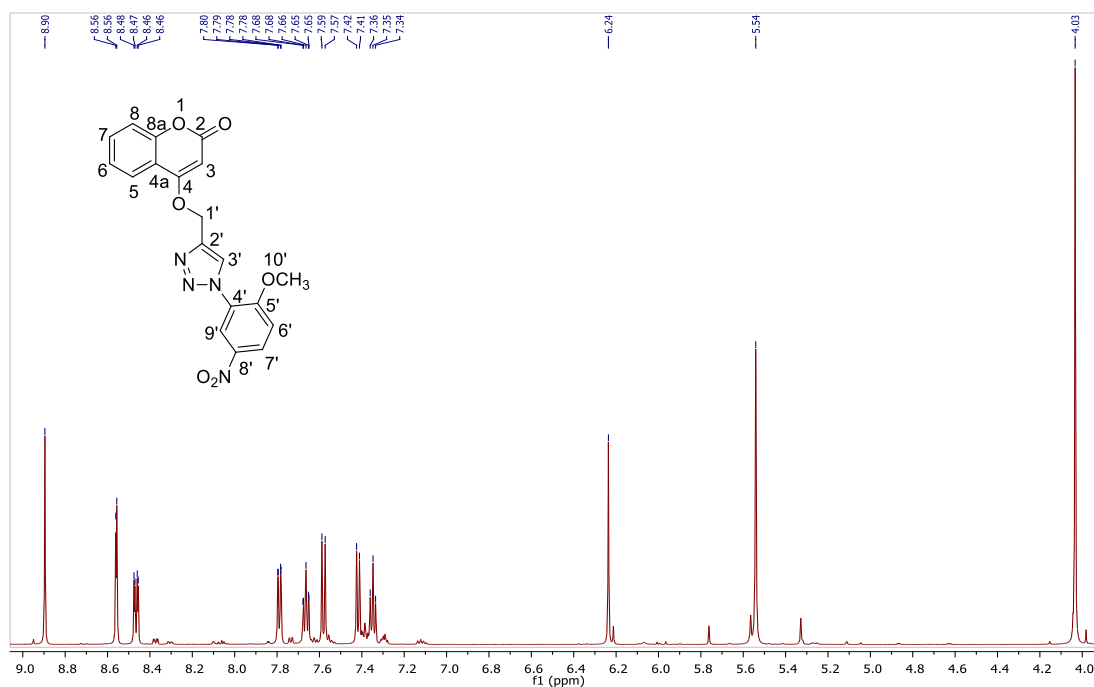
Slika 12. ^1H -NMR spektar spoja **14**

U ^{13}C -NMR spektru spoja **14** (Slika 13) prisutno je 18 signala, od čega su u aromatskom dijelu spektra prisutni signali kvaternih ugljikovih atoma pri kemijskim pomacima 160.99 ppm (C-2), 160.24 ppm (C-7), 155.31 ppm (C-8a), 144.38 ppm (C-5'), 142.89 ppm (C-2'), 135.18 ppm (C-7'), 127.78 ppm (C-4'), 112.73 ppm (C-4a) i signali neparnih ugljikovih atoma na: 144.29 ppm (C-4), 134.17 ppm (C-8'), 129.57 ppm (C-5), 129.09 ppm (C-3'), 126.39 ppm (C-9'), 125.54 ppm (C-6'), 112.91 ppm (C-3), 112.79 ppm (C-6), 101.63 ppm (C-8), dok se u alifatskom dijelu spektra nalazi signal za metilenski ugljik na 61.36 ppm (C-1').



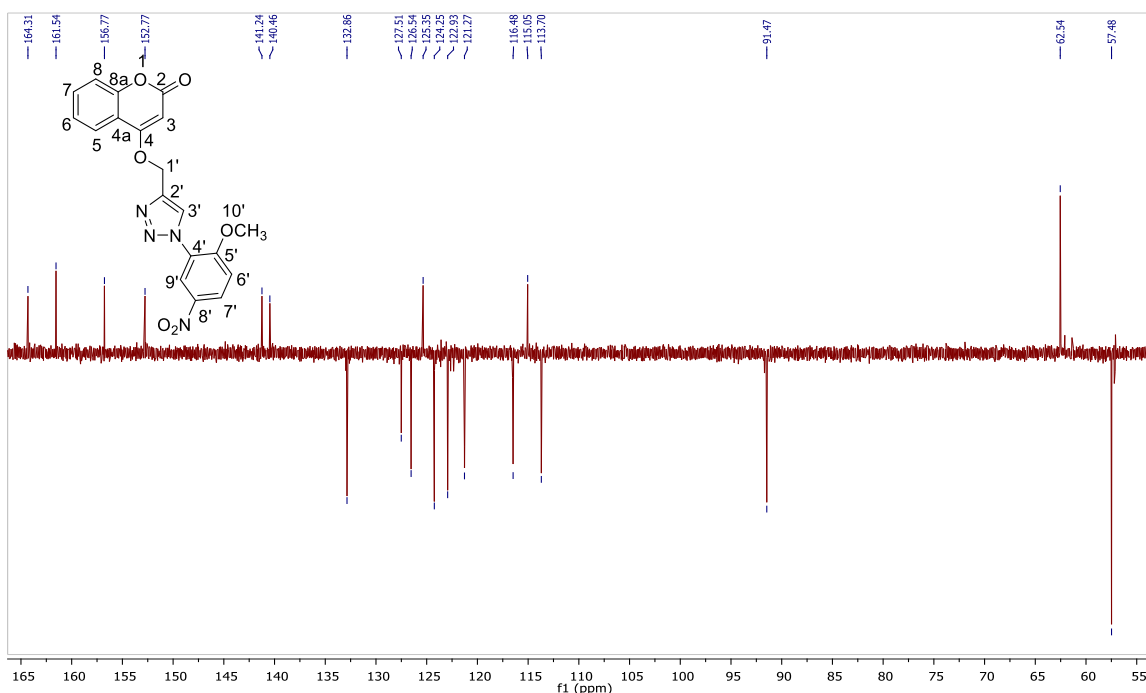
Slika 13. ^{13}C -NMR spektar spoja **14**

U ^1H -NMR spektru spoja **8** (Slika 14) prisutno je 11 signala od čega je u aromatskom području pet signala intenziteta 1H za protone 4-supstituiranog kumarinskog prstena (6.24–7.79 ppm), tri signala intenziteta 1H (7.58–8.56 ppm) za protone benzenskog prstena vezanog za 1,2,3-triazolni prsten te singlet intenziteta 1H pri kemijskom pomaku 8.90 ppm za proton H-3' 1,2,3-triazolnog prstena. U alifatskom dijelu spektra prisutan je singlet za metilenske protone H-1' intenziteta 2H pri kemijskom pomaku 5.54 ppm te signali protona metoksi skupine intenziteta 3H pri kemijskom pomaku 4.03 ppm.



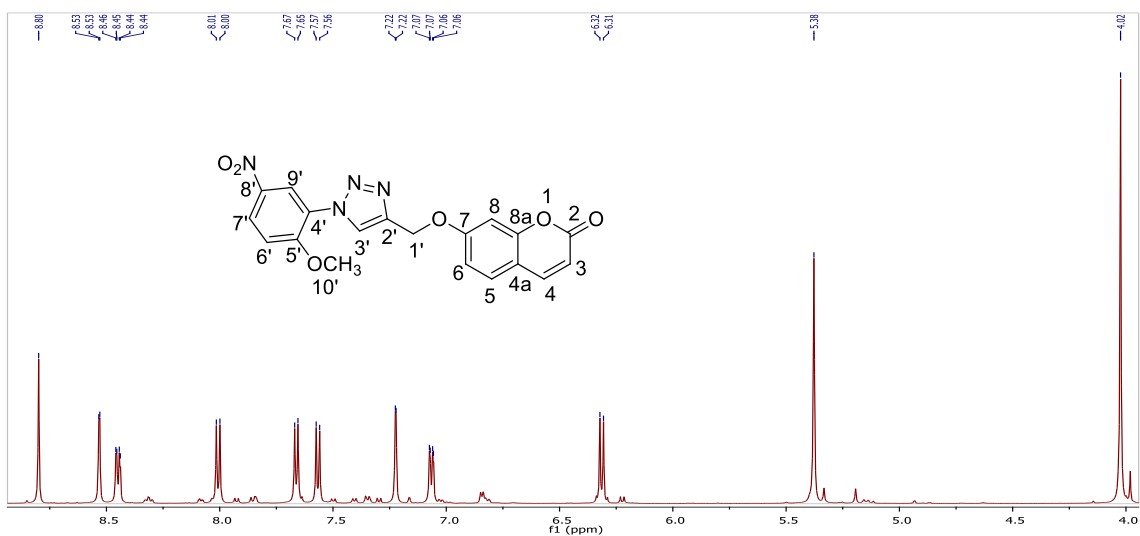
Slika 14. ^1H -NMR spektar spoja **8**

U ^{13}C -NMR spektru spoja **8** (Slika 15) prisutno je 19 signala, od čega su u aromatskom dijelu spektra prisutni signali kvaternih ugljikovih atoma pri kemijskim pomacima 164.31 ppm (C-4), 161.54 ppm (C-2), 156.77 ppm (C-5'), 152.77 ppm (C-8a), 141.24 ppm (C-2'), 140.46 ppm (C-8'), 125.35 ppm (C-4'), 115.05 ppm (C-4a) i signali neparnih ugljikovih atoma na: 132.86 ppm (C-7), 127.51 ppm (C-3'), 126.54 ppm (C-7'), 124.25 ppm (C-6), 122.93 ppm (C-5), 121.27 ppm (C-6'), 116.48 ppm (C-8), 113.70 ppm (C-9'), 91.47 ppm (C-3), dok se u alifatskom dijelu spektra nalazi signal za metilenski ugljik na 62.54 ppm (C-1') te signal za ugljik metoksi skupine (OCH_3) na 57.48 ppm.



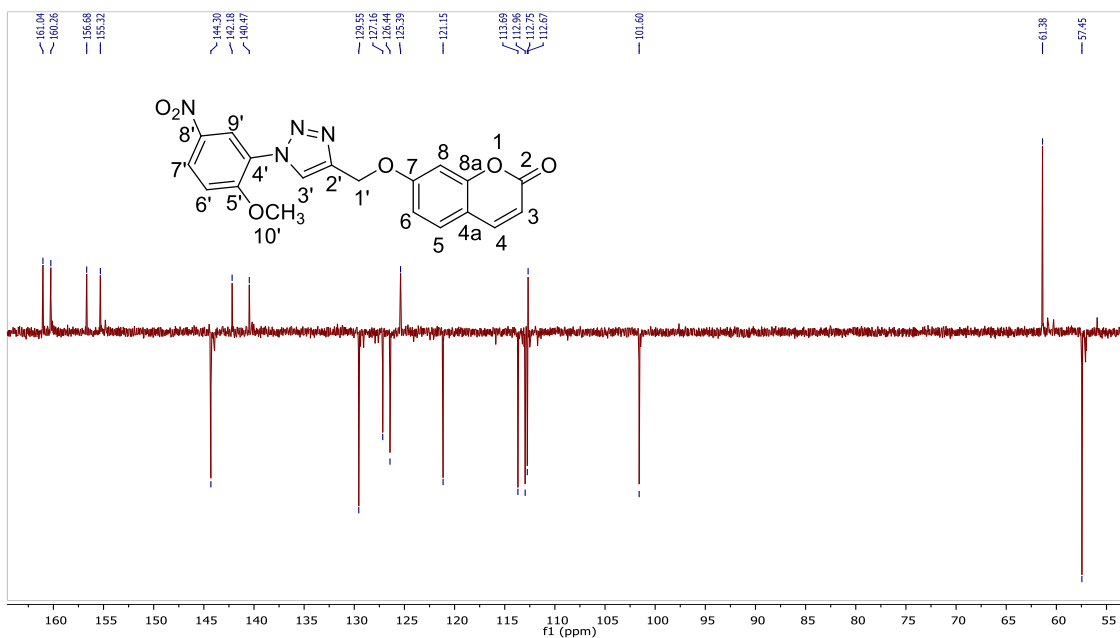
Slika 15. ^{13}C -NMR spektar spoja **8**

U ^1H -NMR spektru spoja **18** (Slika 16) također je prisutno 11 signala kao i u spektru spoja **8**, no može se uočiti razlika u kemijskim pomacima zbog različite supstitucije kumarinskog prstena te prisustvu signala intenziteta 1H na 8.01 ppm za proton H-4. Uz to, u aromatskom području prisutna su 4 signala intenziteta 1H (6.31–7.66 ppm) za protone 7-supstituiranog kumarinskog prstena te 3 signala intenziteta 1H (7.57–8.53 ppm) za protone benzenskog prstena vezanog za 1,2,3-triazolni prsten. U spektru je također prisutan signal za proton H-3' 1,2,3-triazolnog prstena intenziteta 1H pri kemijskom pomaku 8.80 ppm, što je uz dodatne signale za aromatske protone potvrda uvođenja 1,2,3-triazolnog prstena. Singlet za metilenske protone H-1' intenziteta 2H, u usporedbi sa signalom kod spoja **8**, odsjenjen je prema višim poljima i nalazi se na nižoj vrijednosti kemijskog pomaka od 5.38 ppm u prikazanom spektru spoja **18**. Signali protona metoksi skupine intenziteta 3H nalaze se na približno jednakom kemijskom pomaku od 4.02 ppm.



Slika 16. ^1H -NMR spektar spoja **18**

U ^{13}C -NMR spektru spoja **18** (Slika 17) također je prisutno 19 signala kao i kod spoja **8**. Zbog supstitucije na položaju 7 kumarinskog prstena, ugljik C-7 manje je zasjenjen (160.26 ppm) u odnosu na ugljik C-4 (144.30 ppm), a u alifatskom dijelu spektra nalazi se signal za metilenski ugljik (C-1') na 61.38 te signal za ugljik metoksi skupine (OCH_3) na 57.45 ppm.



Slika 17. ^{13}C -NMR spektar spoja **18**

6. ZAKLJUČAK

- 4-*O*-propargilkumarin (**1**) i 7-*O*-propargilkumarin (**2**) sintetizirani su reakcijom propargiliranja 4-hidroksikumarina i 7-hidroksikumarina s propargil-bromidom u prisutnosti baze.
- Različito supstituirani 1-azidobenzeni (**3a–j**) sintetizirani su u visokim iskorištenjima reakcijom odgovarajuće supstituiranih anilina s natrijevim azidom u vodenoj otopini natrijeva nitrita uz prisustvo kiseline, pri čemu je u najvećem iskorištenju priređen spoj **3j** (97.7 %) supstituiran na položaju 4 benzena atomom klora i metilnom skupinom na položaju 2.
- Primjenom koncepta molekulske hibridizacije Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom kataliziranom bakrom(I) odgovarajućih 1-azidobenzena (**3a–j**) i 4-*O*-propargilkumarina (**1**) ili 7-*O*-propargilkumarina (**2**) pripremljeni su konvencionalnom sintezom i mehanokemijski 1,2,3-triazolni derivati kumarina supstituirani u položaju 4 (**4–13**) ili 7 (**14–23**), čime je potvrđena hipoteza istraživanja
- Mehanokemijska sinteza pokazala se učinkovitijom u sintezi derivata 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (**14–23**) u usporedbi s derivatima 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (**4–13**).
- Iako su konvencionalnom sintezom u nekim slučajevima dobiveni hibridi 4-supstituiranih kumarina i triazola u većem iskorištenju, dok su mehanokemijski derivati 7-(1,2,3-triazolil)kumarina pripremljeni uglavnom u boljim iskorištenjima nego konvencionalno, zelena mehanokemijska klik reakcija pokazala se uspješnom te se može primijeniti u sintezi sličnih klasa spojeva zbog smanjene potrošnje otapala i kraćeg vremena provođenja reakcija.
- Strukture svih sintetiziranih spojeva potvrđene su spektroskopijom ^1H - i ^{13}C -NMR.

Zahvaljujemo mentorici prof. dr. sc. Tatjani Gazivodi Kraljević na predloženoj temi, mentorstvu, pomoći i ukazanoj prilici za izradu ovog rada.

Hvala svim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na ugodnoj radnoj atmosferi i pomoći, a posebno hvala asistentici Petri Kovačec, mag. appl. chem. na pomoći u laboratoriju, na strpljenju, konstruktivnim savjetima i doprinosu u izradi ovog rada.

7. LITERATURA

1. Jigar, L. P., The Introduction of Coumarin-First Edition, *Bluerose Publishers* **1** (2019) 1-63.
2. Surana, K. R., Mahajan, S. K., Shital, J. P., Coumarin: A valid scaffold in medicinal chemistry, *Journal of Advanced Scientific Research* **12** (2021) 21-34.
3. Matos, M. J., Santana, L., Uriarte, E., Abreu, O. A., Molina, E., Yordi, E. G., Coumarins - An Important Class of Phytochemicals. In *Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health*, *InTech* **1** (2015) 113-129.
4. Emamia, S., Dadashpourb, S., Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry, *European Journal of Medicinal Chemistry* **102** (2015) 611-630.
5. Pereira, T. M., Franco, D. P., Vitorio, F., Kümmerle, A. E., Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years, *Current Topics in Medicinal Chemistry* **18** (2018) 124-148.
6. Borges, F., Roleira, F., Milhazes, N., Santana, L., Uriarte, E., Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity, *Curr Med Chem* **12** (2005) 887-916.
7. Fylaktakidou, K. C., Hadjipavlou-Litina, D. J., Litinas, K. E., Nicolaides, D. N., Natural and synthetic coumarin derivatives with anti-inflammatory/ antioxidant activities, *Curr Pharm Des* **10** (2004) 3813-3883.
8. Flores-Morale, V., Villasana-Ruíz, A. P., Garza-Veloz, I., González-Delgado, S., Martínez-Fierro, M. L., Therapeutic Effects of Coumarins with Different Substitution Patterns, *Molecules* **28** (2023) 2-31.
9. Sharifi-Rad, J., Cruz-Martins, N., López-Jornet, P., Pons-Fuster López, E., Harun, N., Jeskalijeva, B., Beyatli, A., Sytar, O., Saheen, S., Saropov, F., Natural Coumarins: Exploring the Pharmacological Complexity and Underlying Molecular Mechanisms, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **1** (2021) 2-14.
10. Nguyen, H. V. L., Grabow, J. U., The Scent of Maibowle – π Electron Localization in Coumarin from Its Microwave-Determined Structure, *ChemPhysChem* **21** (2020) 1-2.

11. Orlov, Y. E., Polarography of Coumarins (Chromen-2-ones), *Russian Chemical Reviews* **46** (1997) 671-671.
12. Su, J., Zhang, Y., Chen, M., Li, W., Qin, X., Xie, Y., Qin, L., Huang, S., Zhang, M., A Copper Halide Promoted Regioselective Halogenation of Coumarins Using *N*-Halosuccinimide as Halide Source, *Synlett* **30** (2019) 630-634.
13. Joule J. A., Mills K., Heterocyclic Chemistry-Fifth Edition, *Blackwell Publishing* **1** (2010) 232-233.
14. Aminarshad, F., Heidari, S., Mostajeran, N., Design, solvent-free synthesis and antibacterial activity evaluation of new coumarin sulfonamides, *Journal of the Iranian Chemical Society* **19** (2022) 547–562.
15. Eddahmi, M., Spada, G. L., Domingo, L. R., Vergoten, G., Bailly, C., Catto M. and Bouissane L., Synthesis, Molecular Electron Density Theory Study, Molecular Docking, and Pharmacological Evaluation of New Coumarin–Sulfonamide–Nitroindazolyl–Triazole Hybrids as Monoamine Oxidase Inhibitors, *International Journal of Molecular Sciences* **25** (2024) 2-3.
16. Jafarpour, F., Darvishmolla, M., Azaddoosta, N., Mohaghegh, F., Direct C-3 alkylation of coumarins via decarboxylative coupling with carboxylic acids, *New Journal of Chemistry* **43** (2019) 9328-9332.
17. Adib, M., Rajai-Daryasarei, S., Pashazadeh, R., Tajik, M., Mirzaei, P., Regioselective transition metal-free acylation of coumarins via crossdehydrogenative coupling reaction of coumarins and aldehydes, *Tetrahedron Letters* **57** (2016) 3701-3705.
18. Kanchana, U. S., Diana, E. J., Mathew, T. V., Anilkumar, G., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of coumarin derivatives: An overview, *Applied Organometallic Chemistry* **34** (2020) 5-8.
19. Elmusa, S., Elmusa, M., Elmusa, B., Kasimoğullar, R., Coumarins: Chemical Synthesis, Properties and Applications, *Düzce University Journal of Science & Technology* **13** (2025) 131-170.
20. Sharifi-Rad, J., Cruz-Martins, N., López-Jornet, P., Pons-Fuster Lopez, E., Harun, N., Yeskaliyeva, B., Beyatli, A., Sytar, O., Shaheen, S., Sharopov, F., Taheri, Y., Docea, A. O., Calina,

D., Cho, W. C., Natural Coumarins: Exploring the Pharmacological Complexity and Underlying Molecular Mechanisms, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **1** (2021) 2-13.

21. Vianna, D. R., Guilherme, B., Meirelles, G., Silva, B. V., Da Rocha, A., Lanznaster, M., Monserrat, J. M., Garcia S. C., Von Poser, G., Eifler-Lima, V. L., Evaluation of the antioxidant capacity of synthesized coumarins, *International Journal of Molecular Sciences* **13** (2012) 7260-7270.

22. Pham-Huy, L. A., He, H., Pham-Huy, C., Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health, *International Journal of Biomedical Science* **4** (2008) 89–96.

23. Fa-Qian. S., Zhong-Chang, W., Song-Yu, W., Shen-Zhen, R., Ruo-Jun, M., Bao-Zhong, W., Hai-Liang, Z., Synthesis of novel hybrids of pyrazole and coumarin as dual inhibitors of COX-2 and 5-LOX, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **27** (2017) 3653-3660.

24. Anand, P., Singh, B., Singh, N., A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **20** (2012) 1175-1180.

25. Kontogiorgis, C. A., Hadjipavlou-Litina, D. J., Synthesis and Antiinflammatory Activity of Coumarin Derivatives, *Journal of Medicinal Chemistry* **48** (2005) 6400-6408.

26. Sardari, S., Mori, Y., Horita, K., Micetich, R. G., Nishibe, S., Daneshtalab, M., Synthesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **7** (1999) 1933-1940.

27. Sahoo, C. R., Sahoo, J., Mahapatra, M., Lenka, D., Sahu, P. K., Dehury, B., Padhy, R. N., Paidasetty, S. K., Coumarin derivatives as promising antibacterial agent(s), *Arabian Journal of Chemistry* **14** (2021) 2-53.

28. Patil, S. A., Nesaragi, A. R., Rodríguez-Berrios, R. P., Hampton, S. M., Bugarin, A., Patil, S. A., Coumarin Triazoles as Potential Antimicrobial Agents, *Antibiotics* **12** (2023) 2-29.

29. Yang, L., Ding, W., Xu, Y., Wu, D., Li, S., Chen J., Guo B., New Insights into the Antibacterial Activity of Hydroxycoumarins against *Ralstonia solanacearum*, *Molecules* **21** (2016) 1-13.

30. Feng, D., Zhang, A., Yang, Y., Yang, P., Coumarin-containing hybrids and their antibacterial activities, *Archiv der Pharmazie* **353** (2020) 2-12.

31. Sharapov, A. D., Fatykhov, R.F., Khalymbadzha, I. A., Zyryanov, G. V., Chupakhin, O. N., Tsurkan, M. V., Plant Coumarins with Anti-HIV Activity: Isolation and Mechanisms of Action, *International Journal of Molecular Sciences* **24** (2023) 2839–2839.
32. Li, Z., Kong, D., Liu, Y., Li, M., Pharmacological perspectives and molecular mechanisms of coumarin derivatives against virus disease, *Genes & Diseases* **9** (2022) 80-94.
33. Kolb, H. C., Finn, M. G., & Sharpless, K. B., Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angewandte Chemie International Edition* **40** (2001) 2004-2021.
34. Finn, M. G., Fokin, V. V., Click chemistry: function follows form, *Chemical Society Reviews* **39** (2010) 1231-1232.
35. Hein, C. D., Liu, X. M., Wang, D., Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences, *Pharmaceutical Research* **25** (2008) 2216-2230.
36. Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M., Pratap, R., Five-Membered Heterocycles. The Chemistry of Heterocycles; *Elsevier* (2019) 149-478.
37. Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., Passarella, D., The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry, *Drug Discovery Today* **22** (2017) 1572-1581.
38. Soltis, M. J., Yeh, H. J., Cole, K. A., Whittaker, N., Wersto, R. P., Kohn, E. C., Soltis, M. J., Yeh, H. J., Cole, K. A., Whittaker, N., Wersto, R. P., & Kohn, E. C. (1996). Identification and characterization of human metabolites of CAI [5-amino-1-(4'-chlorobenzoyl)-3, 5-dichlorobenzyl)-1, 2, 3-triazole-4-carboxamide, *Drug Metab. Dispos.* **24** (1996) 799-806.
39. Agalave, S. G., Maujan, S. R., & Pore, V. S., Click chemistry: 1, 2, 3-triazoles as pharmacophores, *Chemistry–An Asian Journal* **6** (2011) 2696-2718.
40. Gandhi, P. S., Gaikwad, P. L., Jagdale, D. M., Kadam, V. J., Growing advances and applications of click reactions, *Am J PharmTech Res* **2** (2012) 83-103.
41. Jiang, X., Hao, X., Jing, L., Wu, G., Kang, D., Liu, X., Zhan, P., Recent applications of click chemistry in drug discovery, *Expert opinion on drug discovery* **14** (2019) 779-789.

42. Rani, A., Singh, G., Singh, A., Maqbool, U., Kaur, G., & Singh, J., CuAAC-ensembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery, *RSC advances* **10** (2020) 5610-5635.
43. Hong, T., Liu, W., Li, M., Chen, C., Click chemistry at the microscale, *Analyst* **144** (2019) 1492-1512.
44. Huisgen, R., 1, 3-dipolar cycloadditions. Past and future, *Angewandte Chemie International Edition in English* **2** (1963) 565-598.
45. Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angewandte Chemie International Edition* **41** (2002) 2596-2599.
46. Spiteri, C., Moses, J. E., Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition: regioselective synthesis of 1, 4, 5-trisubstituted 1, 2, 3-triazoles, *Angewandte Chemie International Edition* **49** (2010) 31-33.
47. Zhong, W., Sun, B., Lu, C., Yu, H., Wang, C., He, L., ... & Yang, C., problems and solutions in click chemistry applied to drug probes, *Scientific reports* **6** (2016) 35579-35579.
48. Kaur, J., Saxena, M., Rishi, N., An overview of recent advances in biomedical applications of click chemistry, *Bioconjugate chemistry* **32** (2021) 1455-1471.
49. Brotherton, W. S., Michaels, H. A., Simmons, J. T., Clark, R. J., Dalal, N. S., Zhu, L., Apparent copper (II)-accelerated azide–alkyne cycloaddition, *Organic Letters* **11** (2009) 4954-4957.
50. Bock, V. D., Hiemstra, H., Van Maarseveen, J. H., CuI-catalyzed alkyne–azide “click” cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective, *European Journal of Organic Chemistry* **2006** (2006) 51-68.
51. Zhu, L., Brassard, C. J., Zhang, X., Guha, P. M., Clark, R. J., On the Mechanism of Copper (I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition, *The Chemical Record* **16** (2016) 1501-1517.
52. Anastas, P. T., Warner, J. C., Warner, Green chemistry: theory and practice, *Oxford university press* (2000) 11-20

53. Sharmila, M., NBS, G. D., Sharmila, N., PBSN, S. T., An Overview of Green Chemistry, *Journal of Pharma Insights and Research* **2** (2024) 001-007.
54. Li, C. J., Trost, B. M., Green chemistry for chemical synthesis, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **105** (2008) 13197-13202.
55. Do, J. L., Friščić, T., Mechanochemistry: a force of synthesis, *ACS central science* **3** (2017) 13-19.
56. Dąbrowska, S., Chudoba, T., Wojnarowicz, J., Łojkowski, W., Current trends in the development of microwave reactors for the synthesis of nanomaterials in laboratories and industries: a review, *Crystals* **8** (2018) 379-379.
57. Darr, J. A., Zhang, J., Makwana, N., Weng, X., Continuous hydrothermal synthesis of inorganic nanoparticles: applications and future directions, *Chemical reviews* **117** (2017) 11125-11238.
58. Babu, S. G., Neppolian, B., Ashokkumar, M., Ultrasound-assisted synthesis of nanoparticles for energy and environmental applications, *In Handbook of ultrasonics and sonochemistry, Springer* (2016) 423-456
59. Krajewski, M., "Magnetic-field-induced synthesis of magnetic wire-like micro-and nanostructures, *Nanoscale* **9** (2017) 16511-16545.
60. James, S. L., Adams, C. J., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Friščić, T., Waddell, D. C., Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis, *Chemical Society Reviews* **41** (2012) 413-447.
61. Kaupp, G., Solid-state molecular syntheses: complete reactions without auxiliaries based on the new solid-state mechanism, *CrystEngComm* **5** (2003) 117-133.
62. Štrukil, V., Igrc, M. D., Fábíán, L., Eckert-Maksić, M., Childs, S. L., Reid, D. G., Friščić, T., A model for a solvent-free synthetic organic research laboratory: click-mechanosynthesis and structural characterization of thioureas without bulk solvents, *Green chemistry* **14** (2012) 2462-2473.

63. Wang, Y., Wang, H., Jiang, Y., Zhang, C., Shao, J., Xu, D., Fast, solvent-free and highly enantioselective fluorination of β -keto esters catalyzed by chiral copper complexes in a ball mill, *Green Chemistry* **19** (2017) 1674-1677.
64. Turberg, M., Ardila-Fierro, K. J., Bolm, C., Hernández, J. G., Altering Copper-Catalyzed A3 Couplings by Mechanochemistry: One-Pot Synthesis of 1, 4-Diamino-2-butyne from Aldehydes, Amines, and Calcium Carbide, *Angewandte Chemie International Edition* **57** (2018) 10718-10722.
65. Carsten, B., Altering product selectivity by mechanochemistry, *The Journal of organic chemistry* **82** (2017) 4007-4019.
66. Wixtrom, A., Buhler, J., Abdel-Fattah, T., Mechanochemical synthesis of two polymorphs of the tetrathiafulvalene-chloranil charge transfer salt: an experiment for organic chemistry, *Journal of Chemical Education* **91** (2014) 1232-1235.
67. Tan, D., Loots, L., Frišić, T., Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs), *Chemical Communications* **52** (2016) 7760-7781.
68. Métro, T. X., Bonnamour, J., Reidon, T., Sarpoulet, J., Martinez, J., Lamaty, F., Mechanochemical synthesis of amides in the total absence of organic solvent from reaction to product recovery, *Chemical communications* **48** (2012) 11781-11783.
69. Yu, J., Hong, Z., Yang, X., Jiang, Y., Jiang, Z., Su, W., Bromide-assisted chemoselective Heck reaction of 3-bromoindazoles under high-speed ball-milling conditions: synthesis of axitinib, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **14** (2018) 786-795.
70. Oliveira, P. F., Baron, M., Chamayou, A., André-Barrès, C., Guidetti, B., Baltas, M., Solvent-free mechanochemical route for green synthesis of pharmaceutically attractive phenol-hydrazones, *RSC Advances* **4** (2014) 56736-56742.
71. Colacino, E., Porcheddu, A., Halasz, I., Charnay, C., Delogu, F., Guerra, R., Fullenwarth, J., Mechanochemistry for “no solvent, no base” preparation of hydantoin-based active pharmaceutical ingredients: nitrofurantoin and dantrolene, *Green chemistry* **20** (2018) 2973-2977.

72. Friščić, T., Childs, S. L., Rizvi, S. A., Jones, W., The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome, *CrystEngComm* **11** (2009) 418-426.
73. Ying, P., Yu, J., & Su, W., Liquid-assisted grinding mechanochemistry in the synthesis of pharmaceuticals, *Advanced Synthesis & Catalysis* **363** (2021) 1246-1271.
74. M. M. Heravi, S. Khaghaninejad, M. Mostofi, Pechmann reaction in the synthesis of coumarin derivatives. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **112** (2014) 1-50.
75. R. H. Vekariya, H. D. Patel, Vekariya, R. H., & Patel, H. D. (2014). Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: *Synthetic Communications*, 2014 **44** (2014) 2756-2788.

SAŽETAK

Leon Rakić, Dominik Milanović-Litre

Konvencionalna i mehanokemijska sinteza novih hibrida kumarina i 1,2,3-triazola

Kumarin se u medicinskoj kemiji ističe kao važan predstavnik heterocikličkih spojeva budući da njegovi derivati pokazuju širok spektar biološkog djelovanja poput antioksidativnog, antikoagulativnog, protuupalnog, antitumorskog, antidegenerativnog, antifugalnog, antibakterijskog i antivirusnog. Zbog mogućnosti kemijske modifikacije kumarinski prsten predstavlja jedan od osnovnih gradivnih blokova u razvoju novih biološki aktivnih spojeva i lijekova, a često se pomoću 1,2,3-triazola povezuje s drugim farmakoforima. Kumarin i njegovi derivati u dizajnu novih biološki aktivnih spojeva imaju sve veću ulogu uvažavajući u njihovoj sintezi načela zelene kemije. Stoga su u ovom radu istražene mogućnosti primjene mehanokemije u sintezi novih hibrida kumarina i 1,2,3-triazola, kao alternativa konvencionalnim sintezama, što predstavlja iskorak prema čistijoj i ekološki prihvatljivoj klik reakciji. Hibridi kumarina i 1,2,3-triazola (**4–23**) sintetizirani su dvostupanjskom sintezom. U prvom stupnju reakcijom propargiliranja uz K_2CO_3 kao bazu pripremljeni su 4-*O*-propargilkumarin (**1**) i 7-*O*-propargilkumarin (**2**) koji su u drugom stupnju bakrom kataliziranom klik reakcijom s prethodno pripremljenim azidima (**3a–3j**) konvencionalno i mehanokemijski prevedeni u hibride kumarina i 1,2,3-triazola (**4–23**). Mehanokemijska klik reakcija se pokazala učinkovitijom od konvencionalne u sintezi derivata 7-(1,2,3-triazolil)kumarina (**14–23**) u usporedbi s derivatima 4-(1,2,3-triazolil)kumarina (**4–13**), te se može primijeniti u sintezi sličnih klasa spojeva i smatrati zelenom metodom zbog smanjene potrošnje otapala i kraćeg vremena provođenja reakcija. Strukturna karakterizacija svih sintetiziranih spojeva provedena je spektroskopijom 1H - i ^{13}C -NMR.

Ključne riječi: kumarin, 1,2,3-triazoli, 1,3-dipolarna cikloadicija, mehanokemijska sinteza, medicinska kemija, zelena kemija

SUMMARY

Leon Rakić, Dominik Milanović-Litre

Conventional and mechanochemical synthesis of new hybrids of coumarin and 1,2,3-triazole

In medicinal chemistry, coumarin stands out as an important representative of heterocyclic compounds since its derivatives show a wide range of biological effects such as antioxidant, anticoagulant, anti-inflammatory, antitumor, antidegenerative, antifungal, antibacterial and antiviral. Due to the possibility of chemical modification, the coumarin ring is one of the basic building blocks in the development of new biologically active compounds and drugs, and it is often connected to other pharmacophores by 1,2,3-triazole ring. Coumarin and its derivatives play an increasing role in the design of new biologically active compounds, respecting the principles of green chemistry in their synthesis. Therefore, in this paper, the possibilities of applying mechanochemistry in the synthesis of new hybrids of coumarin and 1,2,3-triazole were investigated, as an alternative to conventional syntheses, which represents a step towards a cleaner and environmentally friendly click reaction. Hybrids of coumarin and 1,2,3-triazole (**4–23**) were synthesized by two-step synthesis. Firstly, 4-*O*-propargylcoumarin (**1**) and 7-*O*-propargylcoumarin (**2**) were prepared by propargylation reaction using K₂CO₃ as a base, which were additionally conventionally and mechanochemically converted into hybrids of coumarin and 1,2,3-triazole (**4–23**) by copper-catalyzed click reaction with previously prepared azides (**3a–3j**). The mechanochemical click reaction proved to be more effective than the conventional one in the synthesis of 7-(1,2,3-triazolyl)coumarin derivatives (**14–23**) compared to 4-(1,2,3-triazolyl)coumarin derivatives (**4–13**), and can be applied in the synthesis of similar classes of compounds and considered a green method due to reduced solvent consumption and shorter reaction time. Structural characterization of all synthesized compounds was performed by ¹H- and ¹³C-NMR spectroscopy.

Keywords: coumarin, 1,2,3-triazoles, 1,3-dipolar cycloaddition, mechanochemical synthesis, medicinal chemistry, green chemistry

8. ŽIVOTOPIS

Leon Rakić

Leon Rakić rođen je 30. rujna 2002. godine u Požegi. Pohađao je osnovnu školu Antuna Kanižlića u Požegi nakon koje upisuje opći smjer u Gimnaziji Požega. Maturirao je 2021. godine te iste godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, studij Primijenjena kemija. Stručnu praksu tijekom studija odradio je na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar u Zagrebu na Zavodu za zdravstvenu ekologiju. Završni rad na temu *Masena spektrometrija omjera izotopa u okolišnoj forenzici* obranio je 2024. godine te stekao akademski naziv sveučilišni prvostupnik primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Iste godine upisuje diplomski studij Primijenjene kemije, modul primijenjena organska kemija.

Dominik Milanović-Litre

Dominik Milanović-Litre rođen je 15. svibnja 2001. godine u Splitu. Pohađao je osnovnu školu Retkovec u Zagrebu nakon koje upisuje Klasičnu gimnaziju u Zagrebu. Maturirao je 2020. godine te 2021. godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, studij Primijenjena kemija. Stručnu praksu tijekom studija odradio je na Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu na Zavodu za toksikologiju. Završni rad na temu *Sinteza i biološka aktivnost N-supstituiranih benzoksazola* obranio je 2024. godine te stekao akademski naziv sveučilišni prvostupnik primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije. Iste godine upisuje diplomski studij Primijenjene kemije, modul primijenjena organska kemija.