

SINTEZA, STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA I ANTIBAKTERIJSKA AKTIVNOST NOVIH BENZIAZOLNIH DERIVATA

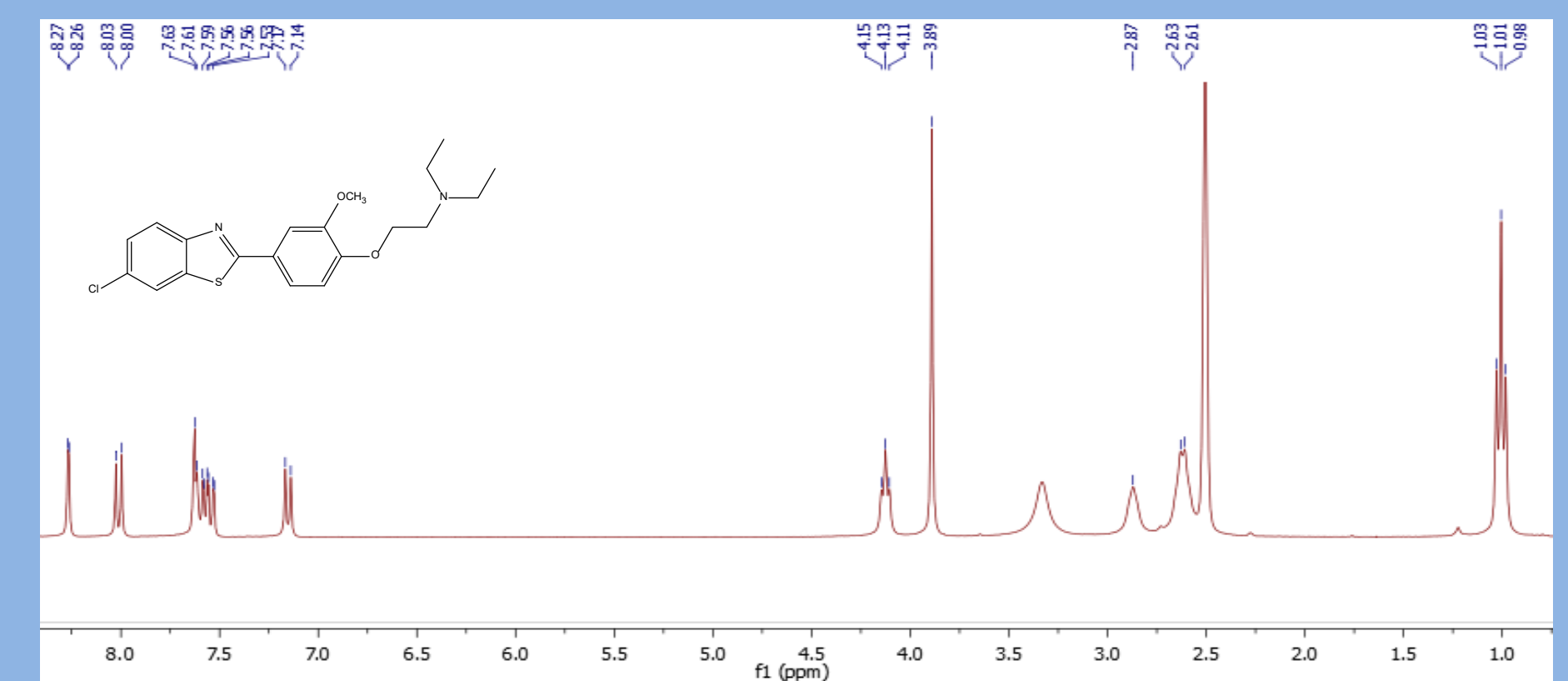
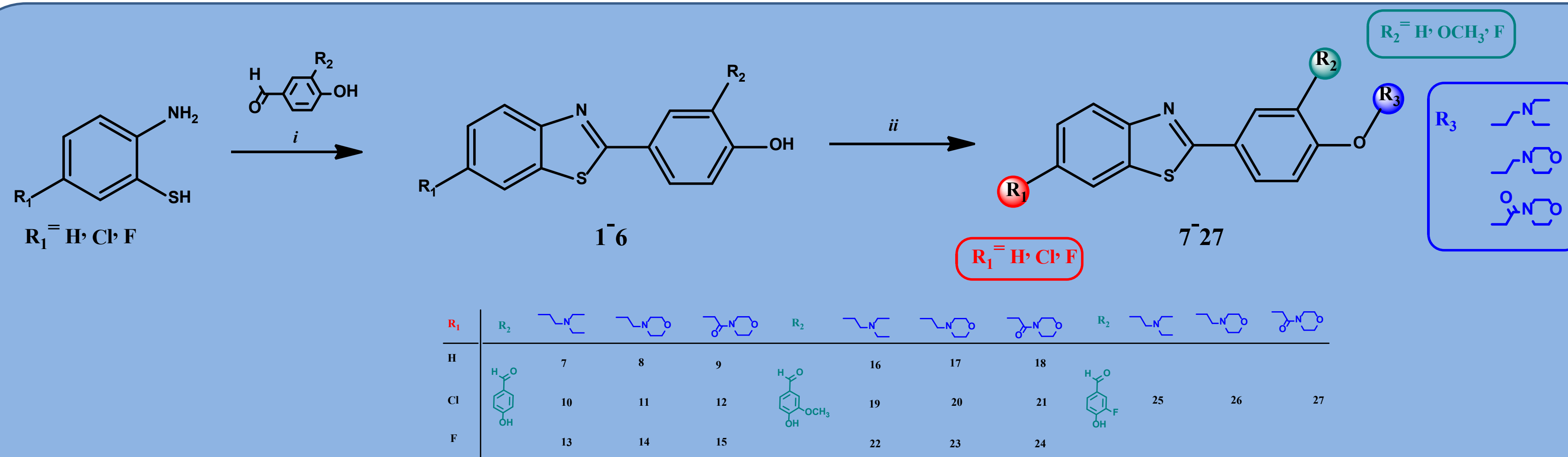
Ivana Sokol¹, Mateja Novak¹, Helena Prpić¹, Marijan Orlović², Domagoj Drenjančević², Silvana Raić-Malić¹,
Tatjana Gazivoda Kraljević¹

¹ Zavod za Organsku kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, Marulićev trg 19

² Katedra za mikrobiologiju, parazitologiju i kliničko-laboratorijsku dijagnostiku, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Josipa Huttlera 4

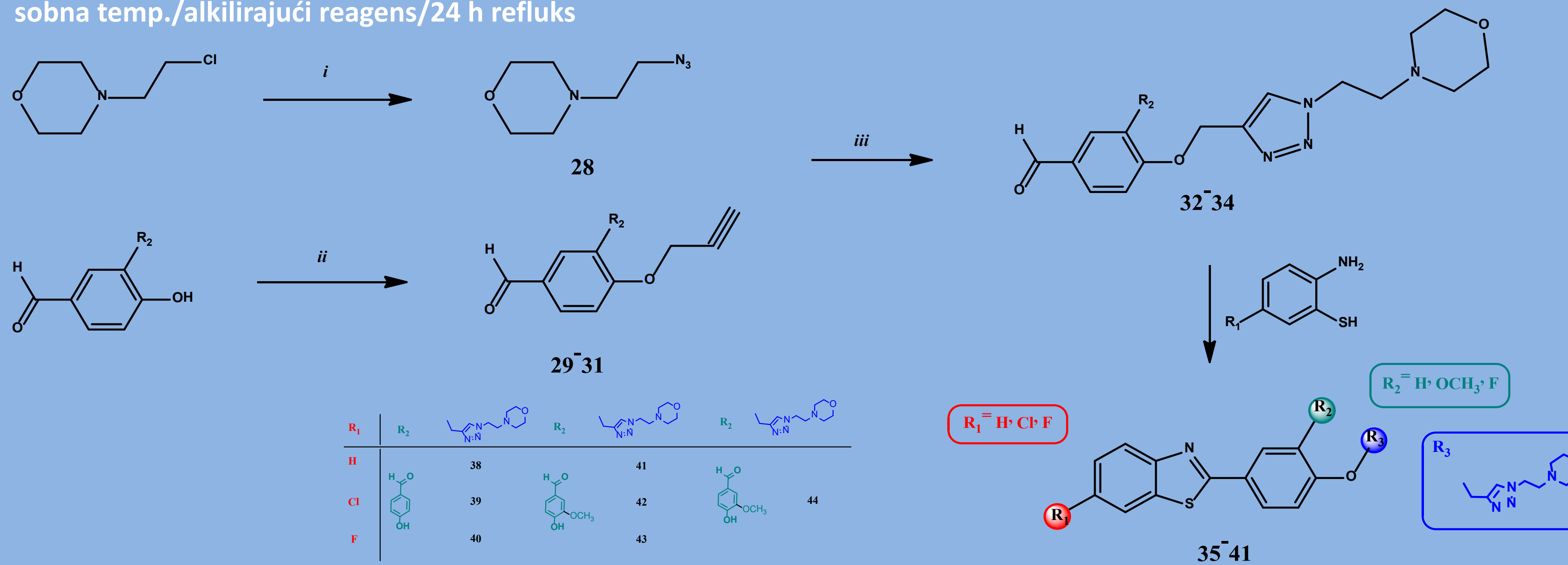
UVOD

Benziazol i njegovi derivati pripadaju važnoj skupini sintetskih spojeva u organskoj i medicinskoj kemiji zahvaljujući širokom spektru biološkog djelovanja poput antitumorskog, antimikrobnog i antituberkulostatskog.¹ 2-supstituirani derivati benziazola pokazali su izraženo djelovanje na tumorske stanične linije dojke, jajnika, debelog crijeva i bubrega porijeklom iz čovjeka u nanomolarnom području inhibitornih koncentracija.² Nadalje, 1,2,3-triazolni prsten ima važnu ulogu kao farmakofor i poveznica zbog rigidne strukture i *in vivo* stabilnosti, a lako se pripravlja Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom, poznatom i kao klik reakcija.³

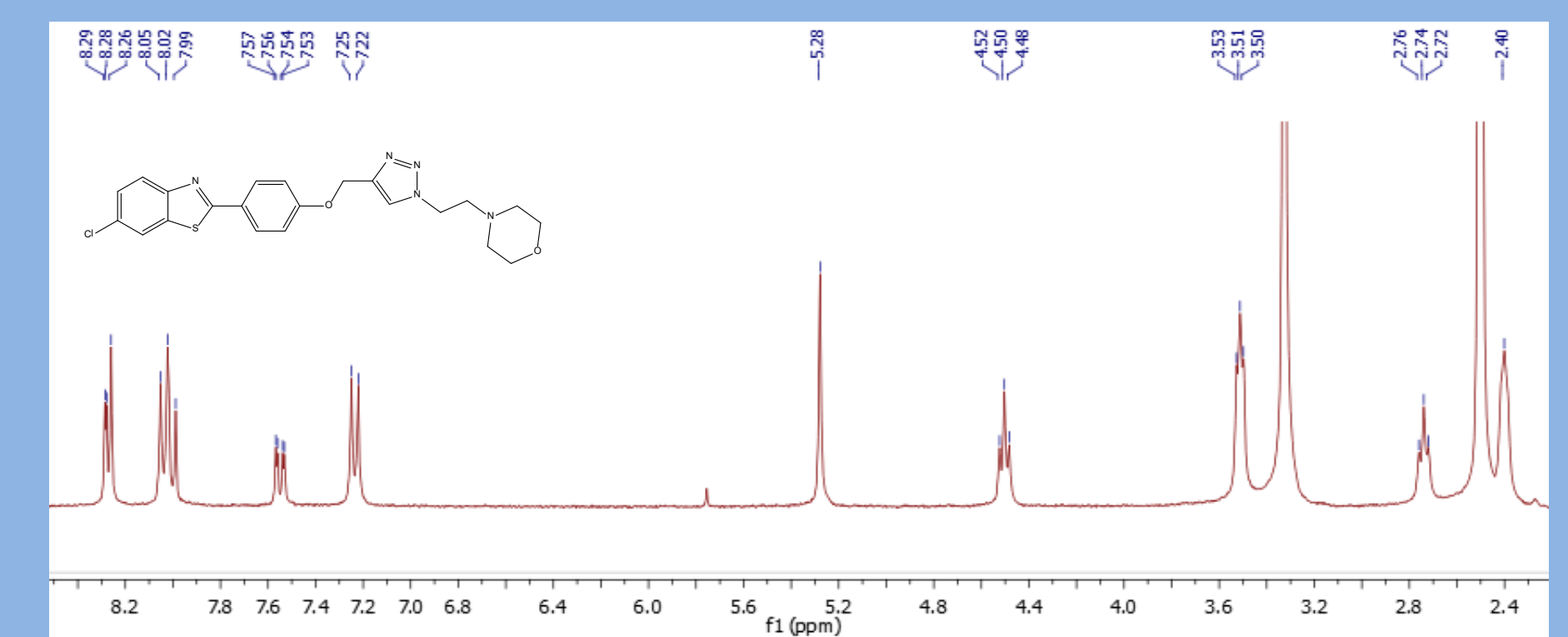


Slika 1. ¹H NMR spektar spoja 19

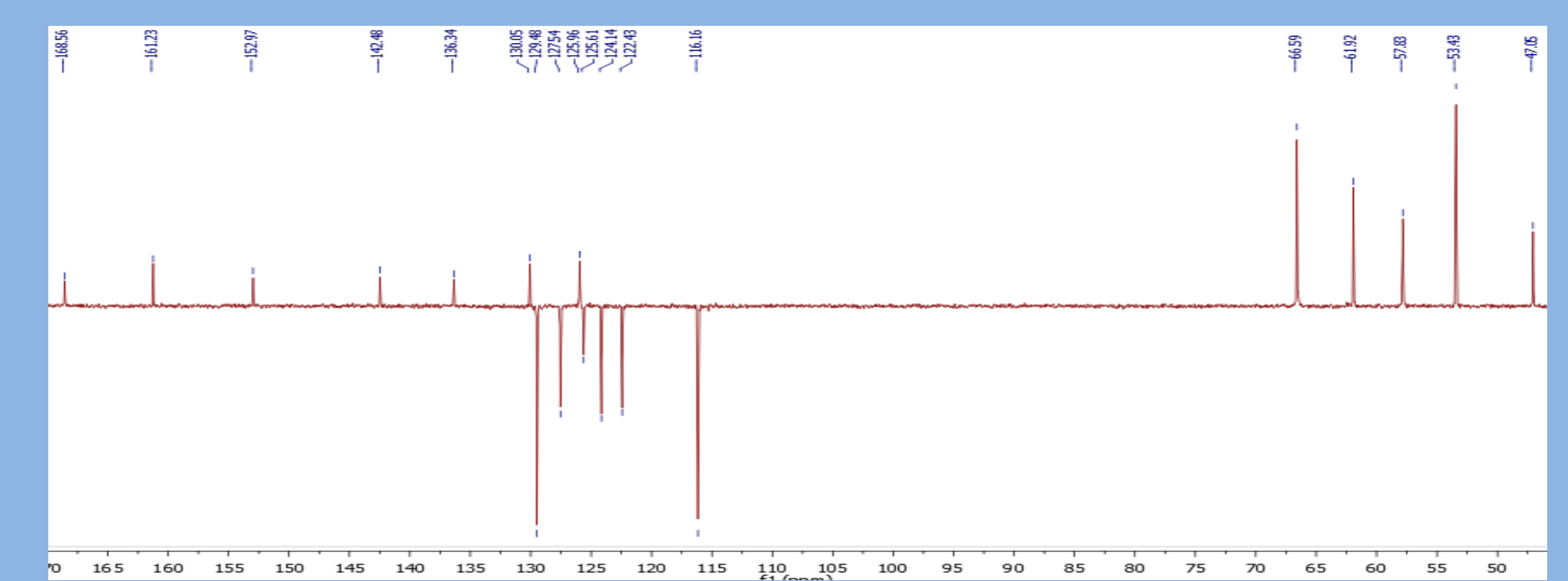
SHEMA 1. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) piridin/20h refluks/HCl/hlađenje preko noći; (ii) K₂CO₃/acetonitril/ miješanje 2h sobna temp./alkilirajući reagens/24 h refluks



SHEMA 2. Reagensi i reakcijski uvjeti: (i) NaN₃/H₂O/ miješanje 16h na 80°C; (ii) K₂CO₃/etanol/miješanje 2h sobna temp./ propargil-bromid/4h refluks/miješanje preko noći sobna temp. ; (iii) NaN₃/Et₃N/H₂O:tert-BuOH=1:1/CuSO₄/ 3 dana sobna temperatura/ 9h/ 60°C/ MW



Slika 2. ¹H NMR spektar spoja 36



Slika 3. ¹³C NMR spektar spoja 36

ANTIBAKTERIJSKO DJELOVANJE

O-ALKILIRANI DERIVATI BENZIAZOLA

| SPOJ | SOJ | GRAM POZITIVNE VRSTE | | | | | | GRAM NEGATIVNE VRSTE | | | | | |
|------|-----|----------------------|----------------------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| | | MIC (µg/ml) | Staphylococcus aureus ATCC 25923 | Meticilin rezistentan S. aureus MRSA 11710 | Enterococcus faecalis ATCC | Meticilin rezistentan S. aureus MRSA 13276 | Enterococcus faecium VRE MKB 3019 | Escherichia coli ATCC 25922 | Klebsiella pneumoniae ATCC 700603 | Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 | Acinetobacter baumannii ATCC 19606 | Escherichia coli ESBL 26001 | Klebsiella pneumoniae ESBL 9350 urin |
| 16 | | >128 | 128 | >128 | 128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 17 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 18 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 19 | | 16 | 8 | 16 | 8 | 8 | >128 | >128 | >128 | 32 | 16 | >128 | 32 |
| 20 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 21 | | >128 | >128 | >128 | 32 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 22 | | 32 | 16 | 32 | 16 | 32 | >128 | >128 | >128 | 128 | 128, 64 | >128 | 128 |
| 23 | | >128 | 32 | >128 | 32 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 24 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 35 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 36 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 37 | | 8 | 2 | 16 | 2 | 2 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |

1,2,3-TRIAZOLNI DERIVATI BENZIAZOLA

| SPOJ | SOJ | GRAM POZITIVNE VRSTE | | | | | | GRAM NEGATIVNE VRSTE | | | | | |
|------|-----|----------------------|----------------------------------|--|----------------------------|--|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| | | MIC (µg/ml) | Staphylococcus aureus ATCC 25923 | Meticilin rezistentan S. aureus MRSA 11710 | Enterococcus faecalis ATCC | Meticilin rezistentan S. aureus MRSA 13276 | Enterococcus faecium VRE MKB 3019 | Escherichia coli ATCC 25922 | Klebsiella pneumoniae ATCC 700603 | Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853 | Acinetobacter baumannii ATCC 19606 | Escherichia coli ESBL 26001 | Klebsiella pneumoniae ESBL 9350 urin |
| 38 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 39 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 41 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 42 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 43 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |
| 44 | | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 | >128 |

LITERATURA:

- [1] R. S. Keri, M. R. Patil, S. A. Patil, S. Budagumpi, Eur. J. Med. Chem. 89 (2015) 207.
[2] T. D. Bradshaw, S. Wrigley, D. F. Shi, R. J. Schultz, K. D. Paull, M. F.G. Stevens, Br. J. Cancer, 77(1998) 745
[3] S. Raić-Malić, A. Meščić, Current Medicinal Chemistry, 22 (2015) 1462

ZAKLJUČCI

S ciljem ispitivanja antimikrobne aktivnosti sintetizirani su novi derivati 6-halobenziazola supstituirani u položaju 2 arilnim supstituentima. Reakcijom 4-hidroksibenzaldehyda s različito supstituiranim tiofenolima dobiveni su odgovarajući 6-halo-2-(4-hidroksifenil)benziazoli koji su nadalje reakcijom O-alkiliranja prevedeni u 2-(4-alkoksifenil)benziazolne derivate (7-27) i reakcijom propargiliranja uz NaH ili K₂CO₃ kao bazu u O-propargilirane derivate benziazola. Ciljani 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni derivati benziazola sintetizirani su bakrom kataliziranom klik reakcijom odgovarajućih terminalnih alkena i azida mikrovalovima potpomognutim reakcijama. 6-halobenziazolni derivati (35-41) s p-N,N-dietilaminfenilnim supstituentom u položaju 2 su pokazali najizraženiju aktivnost protiv svih gram-pozitivnih bakterijskih sojeva rezistentnih na antibiotike.