

Univerzitet u Beogradu

Hemijski fakultet



Andrea M. Nikolić

Sinteza derivata 1*H*-tetrazol-5-amina i 1*H*-
pirazol-5-ola katalizovana kompleksnim
jedinjenjima paladijuma

doktorska disertacija

Beograd, 2022

University of Belgrade
Faculty of Chemistry



Andrea M. Nikolić

Synthesis of 1*H*-tetrazol-5-amine and 1*H*-
pyrazol-5-ol derivatives catalyzed by palladium
complexes

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

Mentor

Dr Igor M. Opsenica, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

Članovi komisije

Dr Dragana R. Milić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

Dr Maja A. Gruden-Pavlović, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

Dr Bojan Z. Vulović, docent
Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet

Dr Vladimir Ajdačić, naučni saradnik
Inovacioni centar Hemijskog fakulteta u Beogradu

Dr Jovana Francuz, vanredni profesor
Prirodno-matematički fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane: __. __. 2022. godine

Zahvalnica

Ova doktorska disertacija je urađena na Katedri za organsku hemiju Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta pod mentorstvom dr Igora Opsenice, vanrednog profesora. Ovom prilikom mu se najiskrenije zahvaljujem na ukazanom poverenju i izuzetno korisnim savetima tokom izrade i pisanja ovog rada. Zbog njegove posvećenosti danas sam bolja naučnica.

Posebno se zahvaljujem članovima komisije, dr Dragani Milić, redovnom profesoru Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta, dr Maji Gruden-Pavlović, redovnom profesoru Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta, dr Bojanu Vuloviću, docentu Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta, dr Jovani Francuz, vanrednom profesoru Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu i dr Vladimiru Ajdačiću, naučnom saradniku Inovacionog centra Hemijskog fakulteta što su prihvatili učešće u komisiji za pregled ove disertacije i svojim sugestijama učinili da ona postane bolja.

Naročito se zahvaljujem kolegama iz istraživačke grupe Pavlu Stojkoviću, Ljiljani Koračak, dr Milici Selaković, dr Životi Selakoviću, dr Vladimiru Ajdačiću, dr Ani Andrijević, dr Nataši Terzić-Jovanović, Branislavu Kokiću i Milošu Joviću na divnoj atmosferi i svim diskusijama koje smo vodili tokom godina. Nekadašnjim članovima grupe Aleksi Milosavljeviću, Filipu Živkoviću i Jeleni Stanić zahvaljujem se na lepom društvu i saradnji u laboratoriji a i van nje. Takođe, zahvaljujem se akademiku dr Bogdanu Šolaji i dr Dejanu Opsenici na znanju iz organske hemije koje sam zbog njih stekla.

Posebnu zahvalnost dugujem kolegama iz Centra za instrumentalnu analizu na urađenim brojnim spektralnim analizama. Naručito se zahvaljujem dr Bobanu Anđelkoviću na saradnji, trudu i eksperimentima dinamičke NMR-spektroskopije zbog kojih je ova disertacija dobila dodatan kvalitet.

Takođe, zahvaljujem se dr Maji Gruden-Pavlović, redovnom profesoru Hemijskog fakulteta i dr Matiji Zlataru, višem naučnom saradniku Centara za hemiju, Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Univerziteta u Beogradu na svim DFT proračunima koji su upotpunili i poboljšali ovu doktorsku disertaciju.

Divnoj Miri hvala za veliku pomoć i druženje tokom izvođenja studentskih eksperimentalnih vežbi.

Dragani, Predragu, Snežani i Dušici, kolegama iz generacije A1, zahvaljujem zato što su najbolje kolege koje neko može samo da poželi. Hvala im na društvu tokom mogih sati provedenih na fakultetu i van njega, ulepšali su mi studije i učinili ih nezaboravnim.

Svim prijateljima, članovima porodice i dragim ljudima hvala na podršci tokom svih ovih godina.

Roditeljima i bratu dugujem beskrajnu zahvalnost zbog strpljenja, podrške i ljubavi koju su mi pružili. Bez njih ne bih mogla sve ovo da postignem.

Sinteza derivata 1*H*-tetrazol-5-amina i 1*H*-pirazol-5-ola katalizovana kompleksnim jedinjenjima paladijuma

SAŽETAK

Formiranje C–N veze katalizovano kompleksnim jedinjenjima paladijuma predstavlja veoma značajnu reakciju u medicinskoj hemiji i farmaceutskoj industriji. Imajući u vidu značaj *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina u farmaceutskoj industriji, industriji eksploziva, medicinskoj hemiji i fotohemiji, kao jedan od ciljeva ove doktorske disertacije postavljen je razvoj nove metode za sintezu *N*-aril-1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina zasnovane na reakciji *N*-arilovanja 1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina katalizovanoj kompleksnim jedinjenjima paladijuma. Iako se tetrazol-5-amin može smatrati manje reaktivnim sistemom za ovu reakciju, pronađeni su optimalni reakcioni uslovi i sintetisana su 23 derivata *N*-aril-1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina. Ustanovljeno je da prilikom sinteze *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina, primenom prethodno optimizovanih reakcionih uslova, dolazi i do reakcije Dimroth-ovog premeštanja proizvoda *N*-arilovanja. Snižavanjem reakcione temperature sa 105 °C na 35 °C, sintetisano je novih 19 derivata *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina, pri čemu reakcija premeštanja nije opažena. Primenom eksperimentalnih i *in silico* metoda određeni su reakcioni parametri, uticaj strukture na ishod reakcije i mehanizam reakcije Dimroth-ovog premeštanja *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina. U nastavku istraživanja reakcija je primenjena u sintezi novih derivata *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina. U poslednjem segmentu ove disertacije razvijena je metoda za sintezu hibridnih molekula koji sadrže fragmente privilegovanih struktura, 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola i izohromena. Primenom sinteze u dva koraka u jednom sudu sintetisano je devet derivata kao i jedan analog hibridnih molekula sa sumporom. Analizom ¹³C NMR spektara hibridnih molekula uočena je pojava ¹³C–¹⁹F sprezanja kroz prostor.

Ključne reči: tetrazol-5-amin, heterociklična jedinjenja, paladijum, pirazol, hibridni molekuli, izohromen, *N*-arilovanje, C–H arilovanje, Dimroth-ovo premeštanje

Naučna oblast: Hemija

Uža naučna oblast: Organska hemija

Synthesis of 1*H*-tetrazol-5-amine and 1*H*-pyrazol-5-ol derivatives catalyzed by palladium complexes

ABSTRACT

Palladium catalyzed C–N bond formation is a very significant reaction in medicinal chemistry and pharmaceutical industry. Considering the importance of *N*,1-disubstituted-1*H*-tetrazol-5-amines in the industry of explosives and pharmaceuticals, medicinal chemistry and photochemistry, one of the goals set for this doctoral dissertation was the development of a new method for the synthesis of *N*-aryl-1-substituted-1*H*-tetrazol-5-amines based on the *N*-arylation reaction of 1-substituted-1*H*-tetrazol-5-amines catalyzed by palladium complexes. Even though the reactivity of tetrazol-5-amines in this reaction can be considered to be reduced, optimized reaction conditions were determined and 23 *N*-aryl-1-substituted-1*H*-tetrazol-5-amine derivatives were synthesized. During the synthesis of *N*,1-diaryl-1*H*-tetrazol-5-amines, under the previously optimized reaction conditions, Dimroth rearrangement of the *N*-arylation reaction products was observed. By lowering the reaction temperature from 105 °C to 35 °C, 19 *N*,1-diaryl-1*H*-tetrazol-5-amines were obtained while the rearrangement reaction did not occur. Reaction parameters, the relationship between the structure and the reaction outcome, as well as the mechanism of Dimroth rearrangement were determined with experimental and *in silico* methods. Additionally, the reaction was applied for the synthesis of new *N*,1-diaryl-1*H*-tetrazol-5-amine derivatives. A method for the synthesis of hybrid molecules containing two privileged fragments, 3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole and isochromene, was developed in the last segment of this dissertation. Nine hybrid derivatives and one sulfur analogue were obtained by applying a one-pot two-step method. Rare ^{13}C – ^{19}F through-space coupling was observed in all ^{13}C NMR spectra of the hybrid molecules.

Key words: tetrazol-5-amine, heterocyclic compounds, palladium, pyrazole, hybrid molecules, isochromene, *N*-arylation, C–H arylation, Dimroth rearrangement

Scientific field: Chemistry

Scientific subfield: Organic chemistry

Lista skraćénica

1,10-Phen	1,10-fenantrolin
A. niger	lat. <i>Aspergillus niger</i>
A. solani	lat. <i>Alternaria solani</i>
AcO	acetat
AcOH	sirćetna kiselina
AMPA	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina
ATR	eng. <i>attenuated total reflectance</i>
B. anthracis	lat. <i>Bacillus anthracis</i>
B. licheniformis	lat. <i>Bacillus licheniformis</i>
B. subtilis	lat. <i>Bacillus subtilis</i>
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonil
BrettPhos	2-(dicikloheksilfosfino)-3,6-dimetoksi-2',4',6'-triizopropil-1,1'-bifenil
C. albicans	lat. <i>Candida albicans</i>
COX-2	ciklooksigenaza 2
dba	dibenzilidenaceton
DFT	teorija funkcionala gustine
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen
DPP-IV	dipeptidilna peptidaza IV
E. coli	lat. <i>Escherichia coli</i>
E. faecalis	lat. <i>Enterococcus faecalis</i>
ekv.	ekvivalent
Et	etil
EtO	etoksi
EtOAc	etil-acetat
EtOH	etanol
FDA	eng. <i>Food and Drug Administration</i>
Glu	glutaminska kiselina
GLUT1	transporter glukoze 1
HESI	elektrosprej jonizacija na povišenoj temperaturi
Hex	<i>n</i> -heksan
HIV	virus humane imunodeficijencije
HMBC	eng. <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HPLC	tečna hromatografija visokih performansi
HPPD	dioksidgenaza 4-hidroksifenilpiruvata
HRMS	masena spektrometrija visoke rezolucije
Hsp90	eng. <i>heat shock protein 90</i>
HSQC	eng. <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
IBX	2-jodbenzoeva kiselina
IC	infracrvena spektroskopija
IC₅₀	koncentracija jedinjenja koja dovodi do inhibicije ispitivane biološke funkcije 50% u poređenju sa kontrolnim uzorkom
<i>i</i>-PrOH	<i>izo</i> -propanol
JohnPhos	(2-bifenilil)di- <i>tert</i> -butilfosfin
K. pneumonia	lat. <i>Klebsiella pneumoniae</i>
LXRβ	β X receptor humane jetre
M. incognita	lat. <i>Meloidogyne incognita</i>
M. luteus	lat. <i>Micrococcus luteus</i>

<i>M. tuberculosis</i>	lat. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Me	metil
MeO	metoksi
MeOH	metanol
Mes	mezitilen
MRSA	meticilin-rezistentni soj <i>Staphylococcus aureus</i>
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolijum-bromid
NMDA	<i>N</i> -metil-D-aspartat
NMR	nuklearno-magnetna rezonantna spektroskopija
NOESY	eng. <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<i>o</i>-diOMe	<i>orto</i> -dimetoksi
OLED	eng. <i>organic light-emitting diode</i>
<i>P. aeruginosae</i>	lat. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. vulgaris</i>	lat. <i>Proteus vulgaris</i>
Ph	fenil
PhMe	toluen
pyr	piridin
RDX	1,3,5-trinitroperhidro-1,3,5-triazin
<i>S. aureus</i>	lat. <i>Staphylococcus aureus</i>
s.t.	sobna temperatura
SPhos	2-dicikloheksilfosfino-2',6'-dimetoksibifenil
t.t.	tačka topljenja, temperatura topljenja
<i>t</i>-Bu	<i>terc</i> -butil
<i>t</i>-BuO	<i>terc</i> -butoksi
<i>t</i>-BuXPhos	2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil
TfOH	trifluormetansulfonska kiselina
TLC	tankoslojna hromatografija
TMS-	trimetilsilil
TNT	2,4,6-trinitrotoluen
TRPC3	eng. <i>transient receptor protein 3</i>
TRPV1	eng. <i>transient receptor potential vanilloid 1</i>
TsOH	<i>para</i> -toluensulfonska kiselina
ULj	ultraljubičasta svetlost
<i>V. inaequalis</i>	lat. <i>Venturia inaequalis</i>
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilksanten

Sadržaj

1. UVOD	1
2. OPŠTI DEO	3
2.1. Derivati 1H-tetrazol-5-amina	3
2.1.1. Značaj jedinjenja koja poseduju fragment 1H-tetrazol-5-amina u medicinskoj hemiji	3
2.1.2. Primena jedinjenja koja poseduju fragment 1H-tetrazol-5-amina za dobijanje materijala bogatih energijom (eng. energetic materials)	6
2.1.3. Ostale primene jedinjenja derivata 1H-tetrazol-5-amina	7
2.1.4. Metode u sintezi N,1-disupstituisanih-1H-tetrazol-5-amina	8
2.2. Derivati 3-(trifluormetil)-1H-pirazola	16
2.3. Derivati izohromena	23
3. NAŠI RADOVI	26
3.1. Sinteza N-aril-1-supstituisanih-1H-tetrazol-5-amina	26
3.1.1. Sinteza 1-supstituisanih-1H-tetrazol-5-amina	26
3.1.2. Primena reakcije N-arilovanja u sintezi N-aril-1-alkil-1H-tetrazol-5-amina katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma	29
3.1.3. Primena reakcije N-arilovanja u sintezi N,1-diaril-1H-tetrazol-5-amina katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma	33
3.1.4. Ispitivanje reakcije Dimroth-ovog premeštanja N,1-diaril-1H-tetrazol-5-amina	36
3.2. Sinteza hibridnih molekula spajanjem fragmenata 3-(trifluormetil)-1H-pirazola i izohromena	42
3.2.1. Sinteza 3-supstituisanih-1-aril-1H-pirazol-5-ola	42
3.2.2. Optimizacija metode za sintezu 3-fenil-1-(trifluorometil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazola	43
3.2.3. Sinteza serije 3-aril-1-supstituisanih-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazola	45
3.2.4. Sinteza 1-(trifluormetil)-3-fenil-3,5-dihidroizotiohromeno[3,4-c]pirazola	47
4. EKSPERIMENTALNI DEO	49
5. ZAKLJUČAK	81
6. LITERATURA	82
7. PRILOG	94
7.1. Energije izomera N,1-diaril-1H-tetrazol-5-amina izračunate primenom DFT metoda	94

7.2. <i>Određivanje strukture jedinjenja 131e</i>	95
7.3. <i>Ispitivanje uticaja jedinjenja 131a na rast 60 ćelijskih linija kancera</i>	103
Biografija	105

1. UVOD

Razumevanje uticaja strukture jedinjenja na aktivnost (SAR, eng. *structure-activity relationship*) predstavlja važan deo u otkriću novih biološki aktivnih molekula i lekova. Uticaj strukture jedinjenja na aktivnost određuje se kompjuterskim metodama i ispitivanjem aktivnosti velikih biblioteka jedinjenja. Za efikasno određivanje SAR, potrebno je razviti i metode sinteze jedinjenja koje će omogućiti dobijanje velikog broja željenih jedinjenja u kratkom vremenskom periodu, i u malom broju reakcionih koraka. Reakcije stvaranja C–C i C–heteroatom veze, katalizovane kompleksnim jedinjenjima prelaznih metala, našle su veliku primenu u sintezi biblioteka jedinjenja. Imajući u vidu da mnoga biološki aktivna jedinjenja u strukturi sadrže atome azota, razvitak metoda za formiranje C–N veze je od velikog značaja. Derivati tetrazola, heterocikličnog jedinjenja sa četiri atoma azota i jednim atomom ugljenika, zbog svojih osobina privlače sve više pažnje u medicinskoj hemiji i zbog toga razvoj novih metoda za njihovu sintezu predstavlja izazov koji treba ispitati.

Sinteza hibridnih molekula, jedinjenja koja u svojoj strukturi sadrže dve ili više farmakofora, predstavlja jedan od novih pristupa u dobijanju potentnih biološki aktivnih jedinjenja. Prednosti ovakvih molekula ogledaju se u poboljšanim fizičko-hemijskim osobinama kao i činjenici da je jedan molekul aktivan prema više meta u organizmu. Najveći broj hibridnih molekula sintetisan je spajanjem fragmenta prirodnog proizvoda i sintetičke farmakfore. Derivati 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazola našli su široku primenu u farmaceutskoj industriji kao i medicinskoj hemiji, hemiji koordinacionih jedinjenja i organometalnoj hemiji. Jezgro izohromena ulazi u sastav velikog broja biološki aktivnih prirodnih proizvoda. Spajanje ova dva fragmenta može dati potentne biološki aktivne molekule.

Kao ciljevi istraživanja ove doktorske disertacije određeni su: razvitak nove metode za sintezu *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina primenom reakcije *N*-arilovanja katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma, kao i sinteza hibridnih molekula koji sadrže podjedinice 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazola i izohromena. Ova doktorska disertacija sastoji se iz 4 dela:

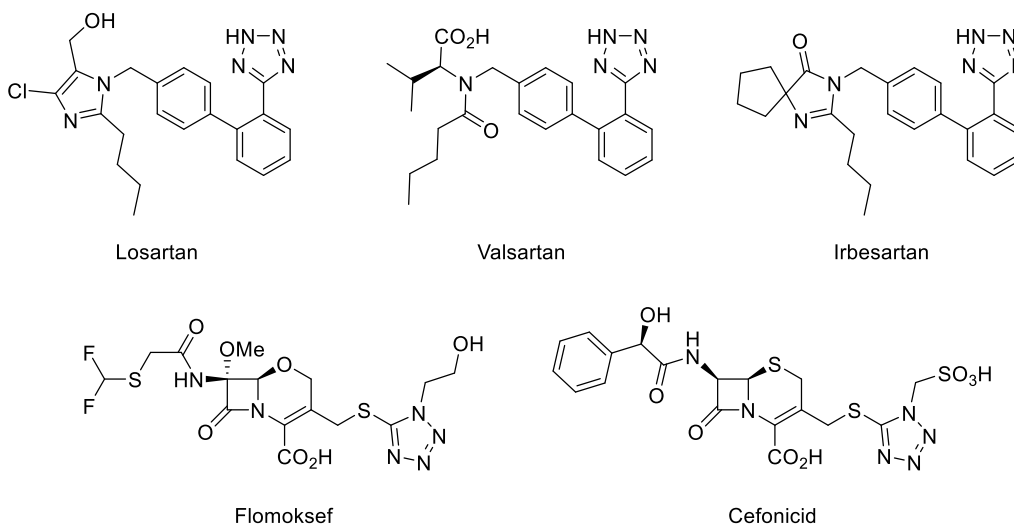
- **Opšteg dela** u kojem je dat pregled literature koja opisuje značaj jedinjenja koja sadrže fragment 1*H*-tetrazol-5-amina, kao i metode u sintezi *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina. U drugom delu Opšteg dela prikazan je značaj jedinjenja koja u svojoj strukturi imaju fragment 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazola, dok su u trećem delu prikazani prirodni proizvodi sa fragmentom izohromena u strukturi i njihov značaj u medicinskoj hemiji. Takođe, prikazani su sintetički derivati izohromena i njihov značaj u medicinskoj hemiji.
- U delu **Naši radovi** predstavljeni su rezultati istraživanja postignuti u izradi ove doktorske disertacije. U ovom delu opisan je pristup u sintezi 1-alkil- i 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amina, optimizacija reakcionih uslova za primenu reakcije formiranja C–N veze katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma u sintezi *N*-aril-1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina kao i uticaj strukture polaznih jedinjenja na ishod reakcije *N*-arilovanja. U nastavku, opisano je Dimroth-ovo premeštanje *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina i predložen je mehanizam reakcije. U poslednjem delu, predstavljen je pristup u sintezi hibridnih molekula koji sadrže fragmente 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazola i izohromena u dva koraka u jednom reakcionom sudu, a takođe, pokazana je sinteza analoga hibridnih molekula sa fragmentom izotiohromena.
- U **Eksperimentalnom delu** date su detaljne procedure za sintezu jedinjenja, kao i podaci o karakterizaciji (temperature topljenja, spektralni podaci iz IC, ¹H i ¹³C NMR spektara, kao i podaci dobijeni primenom masene spektrometrije visoke rezolucije) svih novih jedinjenja.
- **Zaključak** sadrži skraćene prikaze svih doprinosa ove doktorske disertacije.

2. OPŠTI DEO

2.1. Derivati 1*H*-tetrazol-5-amina

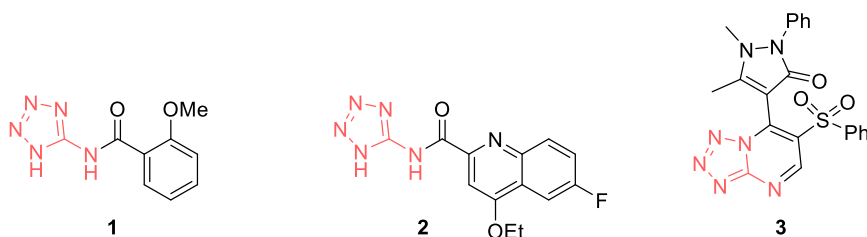
2.1.1. Značaj jedinjenja koja poseduju fragment 1*H*-tetrazol-5-amina u medicinskoj hemiji

Heterociklična jedinjenja koja sadrže atome azota predstavljaju jednu od najzastupljenijih grupa jedinjenja u farmaceutskoj i hemijskoj industriji.¹ Kao jedna podgrupa, jedinjenja koja sadrže prsten tetrazola privlače sve veću pažnju zbog svojih fizičko-hemijskih osobina. Na primer, 1-nesupstituisani 1*H*-tetrazoli predstavljaju bioizosteru karboksilne funkcionalne grupe.² Nekoliko jedinjenja koja sadrže jezgro tetrazola je odobreno za lečenje ljudi (Slika 1) – losartan, valsartan i irbesartan se koriste za snižavanje krvnog pritiska, dok su flomoksef i cefonicid antibiotici.³



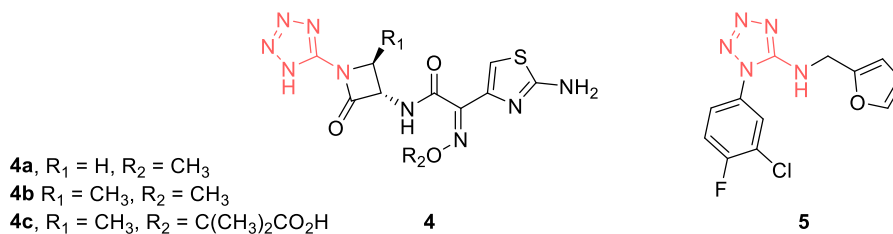
Slika 1. Odobreni lekovi koji sadrže prsten tetrazola

Derivati tetrazola, 1*H*-tetrazol-5-amini, takođe pokazuju raznovrsnu biološku aktivnost. Ford i saradnici utvrdili su da jedinjenja koja sadrže fragment *N*-(1*H*-tetrazol-5-il)benzamida sa supstituentom u *orto*-položaju, kao što je jedinjenje **1**, (Slika 2) pokazuju odličnu antialergijsku aktivnost i tako ublažavaju simptome anafilakse.⁴ Strukturno sličan derivat, jedinjenje **2** (Slika 2) pokazalo je umerenu antidijabetičku aktivnost na miševima. Kako je dijabetes jedna od najzastupljenijih bolesti današnjice, sa više od 537 miliona obolelih ljudi na svetskom nivou na osnovu popisa iz 2021. godine, ovo jedinjenje predstavlja dobru osnovu za razvitak aktivnijih derivata koji bi mogli da nađu primenu u terapiji velikog broja ljudi.⁵ Gomha i saradnici sintetisali su seriju kondenzovanih heterocikličnih jedinjenja koja inhibiraju enzim DPP-IV, koji ima važnu ulogu u lečenju dijabetesa tipa 2.^{5c} Među sintetisanim jedinjenjima, najveću aktivnost je ispoljio biciklični derivat **3** koji ima tetrazol-5-aminsku podjedinicu (Slika 2). Važnu ulogu prilikom vezivanja jedinjenja **3** u aktivnom mestu imaju vodonične veze u kojima učestvuju atomi azota heterocikličnog fragmenta i bočni nizovi glutaminskih kiselina enzima.



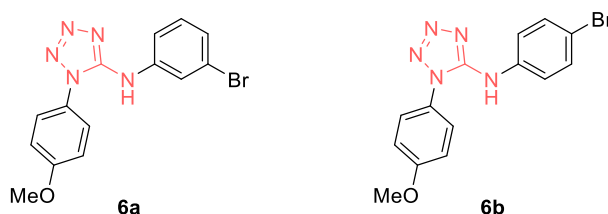
Slika 2. Derivati 1*H*-tetrazol-5-amina koji poseduju antialergijsku i antidijabetiku aktivnost

Prvi derivati tetrazol-5-amina koji poseduju antibakterijsku aktivnost razvijeni su u drugoj polovini XX veka (jedinjenja **4**, Slika 3). Ova jedinjenja pokazuju dobru do odličnu aktivnost na različite sojeve bakterija.⁶ Međutim, zbog nastanka rezistentnih sojeva mikroba, postoji stalna potreba za razvijanjem novih jedinjenja za lečenje infekcija. Daniel Szulczyk sa saradnicima je razvio novu generaciju aktivnih antimikrobnih agenasa, čija struktura se zasniva na supstituisanim 1*H*-tetrazol-5-aminima.⁷ Ova grupa naučnika sintetisala je biblioteku jedinjenja i utvrdila njihovu aktivnost prema Gram-pozitivnim i Gram-negativnim sojevima bakterija. Među sintetisanim derivatima, jedinjenje **5** (Slika 3) pokazalo se kao najaktivniji derivat, pri čemu je aktivnost jedinjenja na sojeve *E. faecalis*, *M. luteus*, *E. coli* i *P. vulgaris* veća i od leka ciprofloksacina.



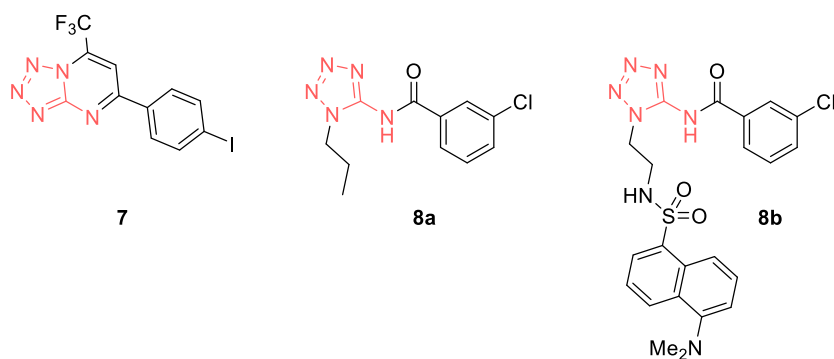
Slika 3. Tetrazol-5-amini sa antimikrobnom aktivnošću

Tuberkuloza je infektivna bolest koju izaziva bakterija *Mycobacterium tuberculosis* i od koje je u 2020. godini umrlo više od 1,5 miliona ljudi, što je nakon COVID-19 zaraze čini drugom infektivnom bolešću po smrtnosti. Lečenje tuberkuloze zasnovano je na dugoročnom korišćenju (približno 6 meseci) kombinovane terapije 4 leka (izoniazid, rifampicin, etambutol i pirazinamid) međutim sve je češća pojava sojeva ove bakterije koji su rezistentni na više lekova (eng. *multidrug-resistant TB*). Anna Bielenica i saradnici sintetisali su seriju *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina. Većina jedinjenja ispoljila je bolju aktivnost u poređenju sa odobrenim lekovima, pri čemu nisu pokazivali citotoksično dejstvo na zdrave ćelije.⁸ Jedinjenja **6a** i **6b** (Slika 4) pokazala su od osam do šesnaest puta veću aktivnost prema rezistentnom soju *Mycobacterium tuberculosis* u poređenju sa jedinjenjima koja se koriste u lečenju. Takođe, autori su pokazali da postoji sinergijski efekat između streptomicina i jedinjenja **6b** kao i da postoji aditivni efekat **6a** ili **6b** u paru sa izoniazidom, rifampicinom ili etambutolom.



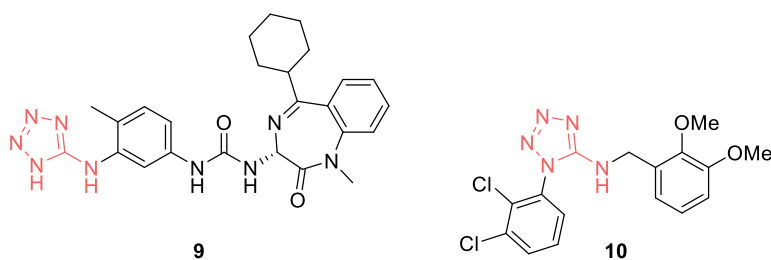
Slika 4. *N*,1-Diaril-1*H*-tetrazol-5-amini najaktivniji prema *Mycobacterium tuberculosis*

Još jedan derivat koji je pokazao odličnu antibakterijsku aktivnost je jedinjenje **7** (Slika 5). Ovaj derivat aktivan je prema Gram-pozitivnim i Gram-negativnim sojevima bakterija, a takođe je pokazao i bolju aktivnost prema meticilin-rezistentnom soju *Staphylococcus aureus* (MRSA) u poređenju sa vankomicinom i norfloksacinom.⁹ Jedinjenja **8a** (IC₅₀ 4,8 µg/mL) i **8b** (IC₅₀ 4,3 µg/mL) pokazala su dobro baktericidno dejstvo prema Gram-pozitivnom soju bakterije *B. anthracis* (Slika 5), izazivaču infektivnog oboljenja antraksa.¹⁰



Slika 5. Jedinjenja koja pokazuju antibakterijsku aktivnost

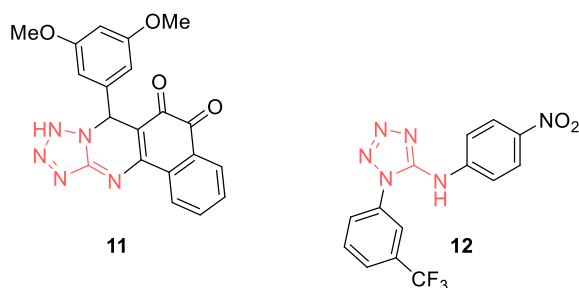
Holecistokini (CCK) predstavljaju grupu polipeptidnih hormona izolovanih iz gastrointestinalnog trakta i centralnog nervnog sistema koji imaju važnu ulogu u biološkim sistemima. CCK-B receptori rasprostranjeni su u centralnom nervnom sistemu i imaju važnu ulogu u modulaciji anksioznosti, napada panike i depresije. Jedinjenje **9** (Slika 6) pokazuje antagonistički efekat na CCK-B (IC₅₀ 0,074 nM) i odličnu CCK-A/CCK-B selektivnost.¹¹ P2X₇ receptori predstavljaju proteinske strukture koje se nalaze na površinama mnogih ćelija, ali najviše na ćelijama imunog sistema zbog čega ovi receptori imaju važnu ulogu u imunološkom odgovoru. Pokazano je da antagonisti P2X₇ receptora imaju pozitivno dejstvo na umanjenje inflamatornih reakcija organizma, posebno kod bolesti kao što su osteoartritis, reumatoidni artritis, psorijaza i druge hronične inflamatorne bolesti. Istraživačka grupa Perez-Medrano razvila je biblioteku jedinjenja sa fragmentom 1*H*-tetrazol-5-amina koja pokazuju odlično antagonističko dejstvo na P2X₇ receptor. Jedno takvo jedinjenje, **10**, prikazano je na Slici 6.¹²



Slika 6. Antagonist CCK-B receptora **9** i antagonist P2X₇ receptora **10**

Jedinjenja koja u svojoj strukturi sadrže fragment 1*H*-tetrazol-5-amina pokazala su i antitumorsku aktivnost. Jedinjenje **11** (Slika 7) pokazalo se kao najaktivniji derivat, iz serije kondenzovanih jedinjenja, na ćelije raka debelog creva (HCT116) i ćelije karcinoma jetre (HepG2) u MTT testu.¹³ Derivat *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina, jedinjenje **12** (Slika 7), pokazalo je *in vitro* antiproliferativnu aktivnost prema dve ćelijske linije humanog raka pluća (A549) i melanoma (HTB-140). IC₅₀ vrednosti, određene primenom MTT metode, za ove dve linije su 5,70 µM i 4,10 µM dok su vrednosti indeksa selektivnosti u poređenju sa normalnim humanim ćelijama (HaCaT)

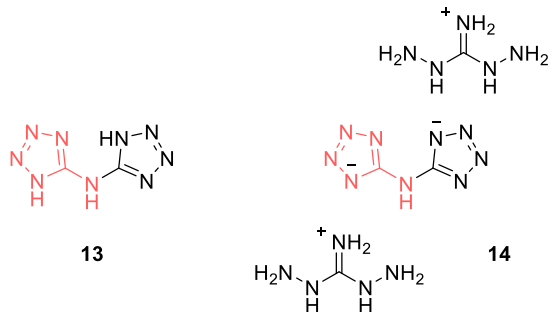
iznosile 2,22 i 3,09. Ove vrednosti indeksa selektivnosti više su u odnosu na odobrene lekove *cis*-platinu i doksorubicin.¹⁴



Slika 7. Derivati tetrazol-5-amina koji pokazuju antitumorsku aktivnost

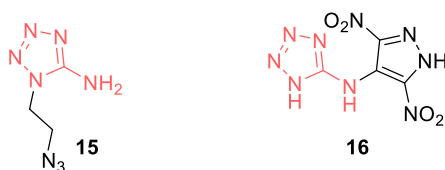
2.1.2. Primena jedinjenja koja poseduju fragment *1H*-tetrazol-5-amina za dobijanje materijala bogatih energijom (eng. *energetic materials*)

Tetrazoli su netoksična, termodinamički stabilna jedinjenja koja su slabo osetljiva na udar i trenje, ali su zbog visokog sadržaja atoma azota, privukla dosta pažnje u oblasti istraživanja eksploziva.¹⁵ Sam *1H*-tetrazol-5-amin nije eksplozivan, ali zato njegovi dimeri (jedinjenja **13** i **14**, Slika 8) i derivati pokazuju neke osobine materijala bogatih energijom. Jedinjenje **13** prevedeno je u **14** koja ima poboljšane fizičke osobine eksploziva. Kao posledica građenja velikog broja vodoničnih veza, jedinjenje **14** ima veliku gustinu i termičku stabilnost, dok je njegova brzina detonacije uporediva sa eksplozivima kao što su TNT i RDX.¹⁶



Slika 8. Dimeri *1H*-tetrazol-5-amina sa osobinama eksploziva

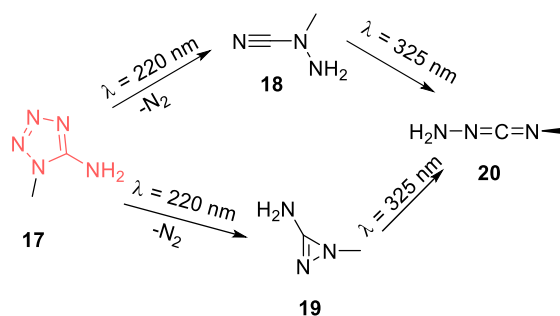
Jedinjenje **15** (Slika 9) sintetisano je iz *1H*-tetrazol-5-amina i utvrđeno je da poseduje odlične osobine propelanta, odnosno pogonskog eksploziva.¹⁷ Spajanjem fragmenta dinitropirazola sa aminotetrazolom dobijeno je jedinjenje **16** sa odličnim osobinama jer je postignuta ravnoteža između visokog sadržaja energije i otpornosti na zagrevanje.¹⁸



Slika 9. Derivati *1H*-tetrazol-5-amina sa osobinama eksploziva

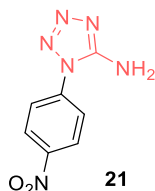
2.1.3. Ostale primene jedinjenja derivata 1H-tetrazol-5-amina

Tetrazoli su našli primenu i u fotohemiji, odnosno u *click* reakcijama iniciranim svetlošću. Ismael sa saradnicima je pokazao da se 1-supstituisani-1H-tetrazol-5-amini mogu koristiti kao prekursori reaktivnih intermedijera (Shema 1).¹⁹ Ozračivanjem jedinjenja **17** na matriksu dolazi do otvaranja prstena tetrazola i oslobađanja molekula azota. Ova reakcija može da se odvija na dva načina pri čemu nastaju cijanamid **18** i diazirin **19**. Izomerizacija jedinjenja **18** i **19** pod uticajem svetlosti dovodi do formiranja karbodiimida **20**. Nastanak svih intermedijera potvrđen je primenom spektroskopskih tehnika.



Shema 1. Fotoliza 1-metil-1H-tetrazol-5-amina^{19b}

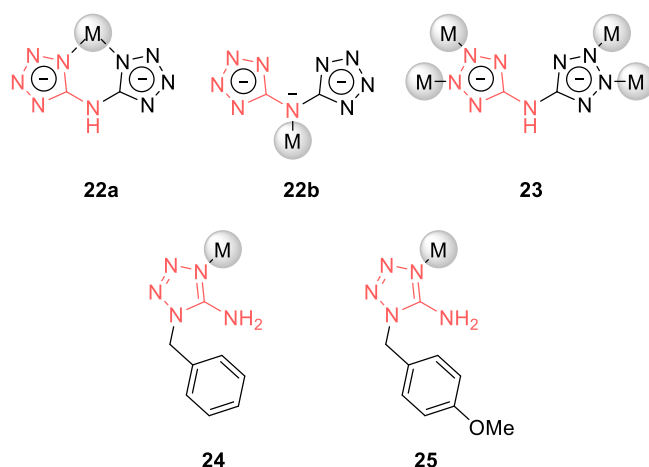
Jedinjenja koja poseduju fragment tetrazol-5-amina mogu da se primenjuju za sprečavanje korozije. Jedinjenje **21** (Slika 10) adsorbuje se na površini nerđajućeg čelika i sprečava koroziju u kiselim rastvorima. Računskim metodama pokazano je da se jedinjenje adsorbuje za metal preko atoma azota iz jezgra tetrazola.²⁰



Slika 10. 1-(4-Nitrofenil)-5-amino-1H-tetrazol kao inhibitor korozije

Imajući u vidu broj heteroatoma prisutnih kod derivata 1H-tetrazol-5-amina, ova jedinjenja detaljno su ispitana kao ligandi u koordinacionoj hemiji (Slika 11). Na slici 11 dati su ligandi sa strukturom 1H-tetrazol-5-amina i naznačeno je koji atom liganda gradi koordinativnu vezu sa metalom. Kompleksna jedinjenja sa ligandima **22a** i **22b** sintetisana su sa Zn(II) kao metalom.²¹ Zbog različitog načina koordinovanja liganda za metal, strukture ovih kompleksnih jedinjenja veoma se razlikuju. Dok je struktura kompleksnog jedinjenja sa ligandom **22a** slojevita, kompleksno jedinjenje sa **22b** predstavlja 3D otvorenu umreženu strukturu (eng. *open framework*). Sintetisana su i kompleksna jedinjenja **22a** sa jonima bakra.²² Ovi kompleksi imaju dobre osobine materijala bogatih energijom, jer je pokazano da su stabilni, relativno neosetljivi tako da se mogu koristiti kao aditivi u pirotehnici i kao propelanti. Ruminski i saradnici su pokazali da **22a** može da gradi koordinativnu vezu i sa jonima rutenijuma i osmijuma.²³ Wu i saradnici su sintetisali seriju kompleksnih jedinjenja **22a** sa Zn(II), Cu(II), Co(II), Ni(II) i Fe(III).²⁴ Kompleksno jedinjenje sa jonom nikla bilo je amorfno, dok su kompleksi sa ostalim upotrebljenim metalima imali kristalnu strukturu. Sva sintetisana jedinjenja pokazala su odličnu katalitičku aktivnost za termalno razlaganje amonijum-perhlorata. Jedinjenje **23** (Slika 11) gradi tetranuklearni kompleks sa jonima Ni(II).²⁵ Ovaj kompleks pokazao je paramagnetična svojstva i može poslužiti kao polazna tačka za razvoj

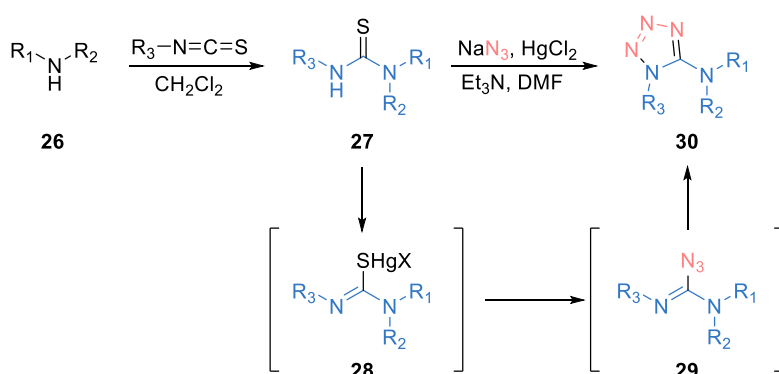
materijala sa magnetnim svojstvima. Jedinjenja **24** i **25** iskorišćena su u sintezi kompleksnih jedinjenja sa jonom srebra.²⁶ Sintetisani kompleksi imaju polinuklearnu strukturu i pokazali su antimikrobnu aktivnost i umereno citotoksično dejstvo na ćelije humanog fibroblasta pluća (MRC5).



Slika 11. Ligandi sa fragmentom 1*H*-tetrazol-5-amina sa označenim mestom koordinacije za metal

2.1.4. Metode u sintezi *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina

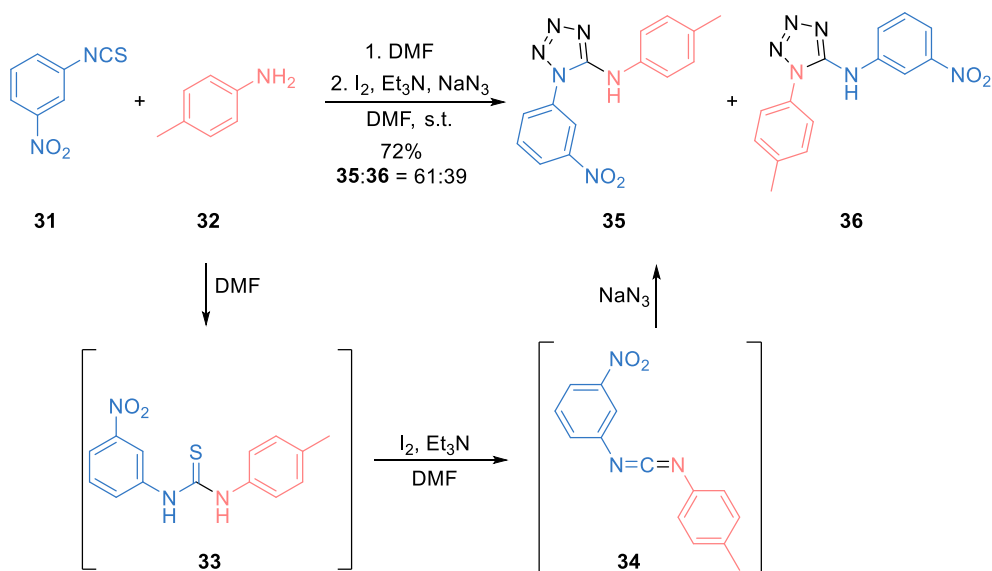
Sinteza *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina može se ostvariti na dva načina. Prvi način, koji je našao i veću primenu, predstavlja sintezu acikličnih prekursora koji potom podležu reakciji ciklizacije, pri čemu nastaje jezgro tetrazola. Derivat tiouree **27** iskorišćen je kao jedan od prekursora za sintezu disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina (Shema 2). Tiourea se može sintetisati reakcijom sekundarnih amina **26** i derivata izotiocijanata. Ciklizacija **27** sa natrijum-azidom daje *N*,1-disupstituisane-1*H*-tetrazol-5-amine **30** u dobrim i odličnim prinosima (42–99%).²⁷ Zatvaranje prstena tetrazola potpomognuto je prisustvom soli žive(II), koja aktivira tioureu i olakšava izmenu sulfida jonom azida, tako da se dobija guanil-azid **29** koji podleže reakciji elektrociklizacije.



Shema 2. Sinteza disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina iz derivata tiouree

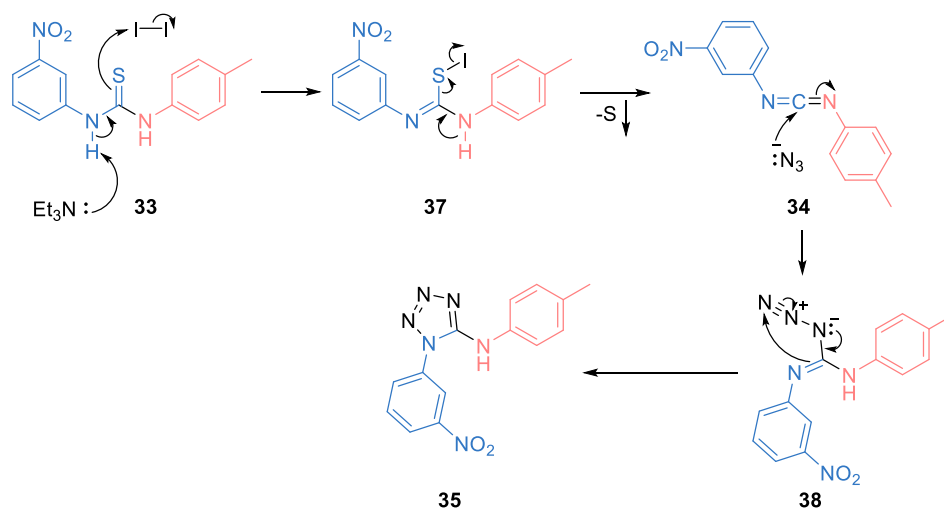
Soli žive(II) su toksične i samim tim njihova upotreba je neprihvatljiva u sintezi molekula koja su od značaja za farmaceutsku industriju. Da bi se prevazišli ovi nedostaci tokom godina razvijene su i metode u kojima se ne koriste toksični metali. Takođe, potreba za izolovanjem derivata tiouree je još jedan nedostatak metodologije koja se zasniva na upotrebi soli žive(II). Yella i saradnici su razvili metodu za sintezu *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina polazeći iz aromatičnih izotiocijanata **31** i aromatičnih amina **32**, pri čemu se intermedijerni derivat tiouree **33** formira *in situ* (Shema 3).²⁸ U

prisustvu joda dolazi do reakcije desulfurizacije tiouree i formiranja karbodiimida **34**. U reakciji sa NaN_3 formira se *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amin. Kada se kao polazni supstrati koriste različito supstituisani izotiocijanat i amin, dobija se smeša regioizomera **35** i **36**. U ovoj reakciji potrebna je ekvimolarna količina joda, što predstavlja još jedan nedostatak ove metode. Autori su kasnije razvili metodu, u kojoj se u reakciji desulfurizacije umesto joda koristi katalitička količina bakar(I)-jodida.²⁹



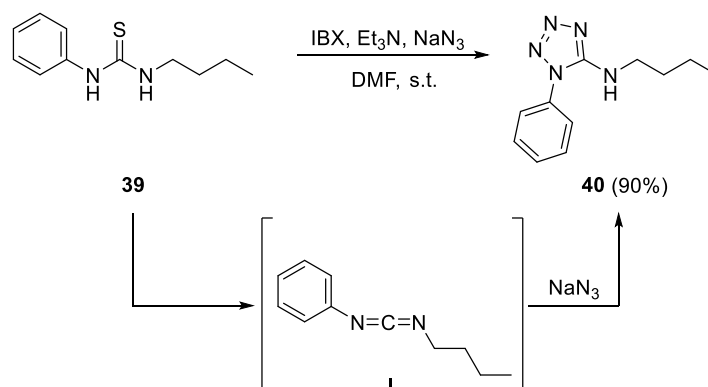
Shema 3. Sinteza *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina iz aril-izotiocijanata i *p*-toluidina

Autori su u radu predložili mehanizam transformacije (Shema 4) i ponudili objašnjenje za regiohemijski ishod reakcije. U prisustvu baze i molekula joda dolazi do formiranja intermedijera **37**. Deprotonovanjem drugog atoma azota, dolazi do odlaska sumpora u obliku elementarnog sumpora i nastanka karbodiimida **34**. Ključni korak koji određuje regiohemijski ishod reakcije je napad azida i protonovanje jednog atoma azota iz karbodiimida pri čemu se dobija guanil-azid **38**. Regioselektivnost reakcije protonovanja posledica je elektronskih efekata supstituenata na aromatičnom jezgru koji utiču na bazni karakter atoma azota. Guanil-azid **38** podleže reakciji elektrociklizacije kako bi se dobio tetrazol-5-amin **35**.



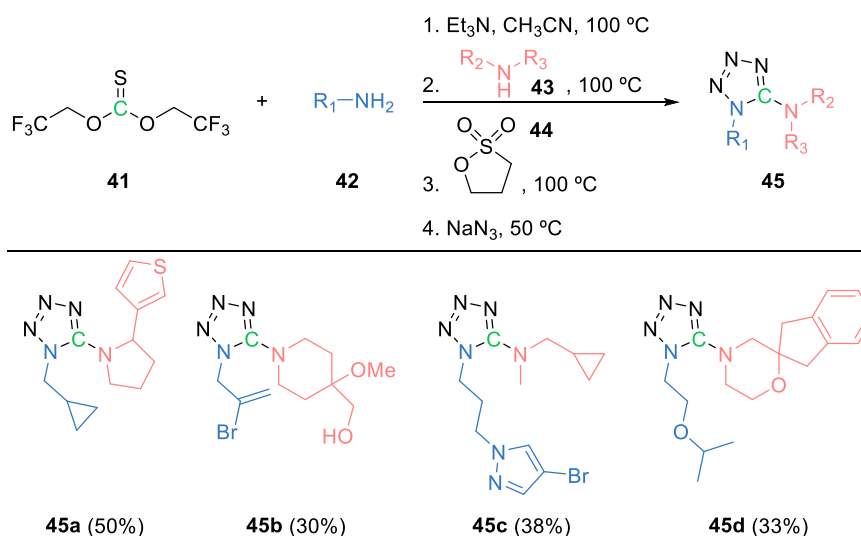
Shema 4. Mehanizam sinteze jedinjenja **35** iz tiouree, potpomognute molekulskim jodom

Sličan postupak razvili su Akamanchi i saradnici (Shema 5).³⁰ Polazeći iz nesimetrično supstituisanog derivata tiouree **39**, u prisustvu 2-jodbenzoeve kiseline i trietilamina dolazi do reakcije oksidativne desulfurizacije i nastanka karbodiimida **I**, analogno postupku sa jodom. Posle adicije azida na karbodiimid **I** i ciklizacije nastaje derivat **40**. Uočen je nastanak samo jednog regioizomera i ovakva selektivnost posledica je razlike u pK_b vrednosti dva atoma azota karbodiimida. Atom azota koji za sebe ima vezanu alkil-grupu uvek se nalazio u egzocikličnom položaju, N5.



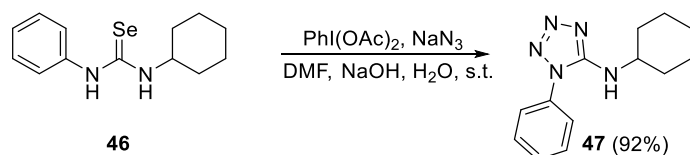
Shema 5. Dobijanje *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina upotrebom 2-jodbenzoeve kiseline

Savych i saradnici primenili su kombinatorni pristup za sintezu biblioteke od 559 *N*,1-dialkil-1*H*-tetrazol-5-amina (Shema 6).³¹ Reakcijom tiokarbonata **41** sa primarnim aminom **42**, a potom sekundarnim aminom **43**, dobija se derivat tiouree koji se u prisustvu 1,3-propan-sultona **44** i natrijum-azida transformiše u tetrazol-5-amin **45**. Primenom postupka sinteze u jednom sudu željeni proizvodi dobijeni su u umerenim prinosima iz komercijalno dostupnih polaznih jedinjenja. Ovakav pristup u sintezi veoma je važan u medicinskoj hemiji i farmaceutskoj industriji.



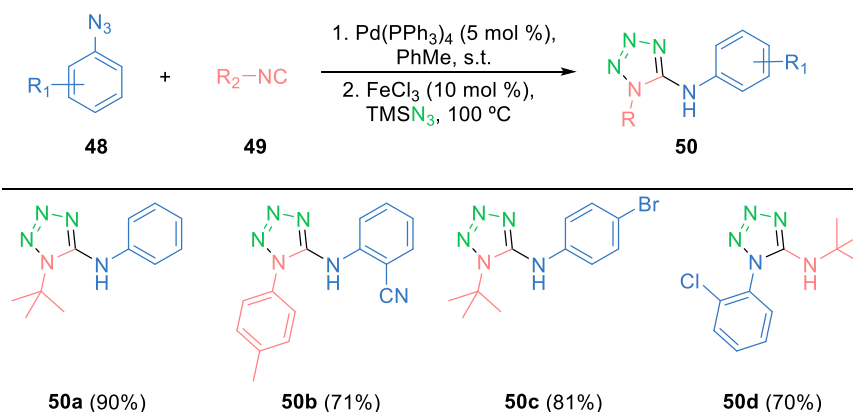
Shema 6. Sintaza *N*,1-dialkil-1*H*-tetrazol-5-amina u jednom sudu

Upotreba derivata selenouree, kao ekvivalentnog jedinjenja tiouree, takođe je moguća u sintezi *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina. Xie i saradnici su razvili postupak koji zadovoljava nekoliko principa zelene hemije.³² Polazeći iz supstituisanih derivata selenouree **46**, u prisustvu diacetoksijodbenzena, natrijum-azida i natrijum-hidroksida, supstituisani derivati tetrazol-5-amina **47** dobijeni su za kratko reakciono vreme (10–15 minuta) u odličnim prinosima (Shema 7).



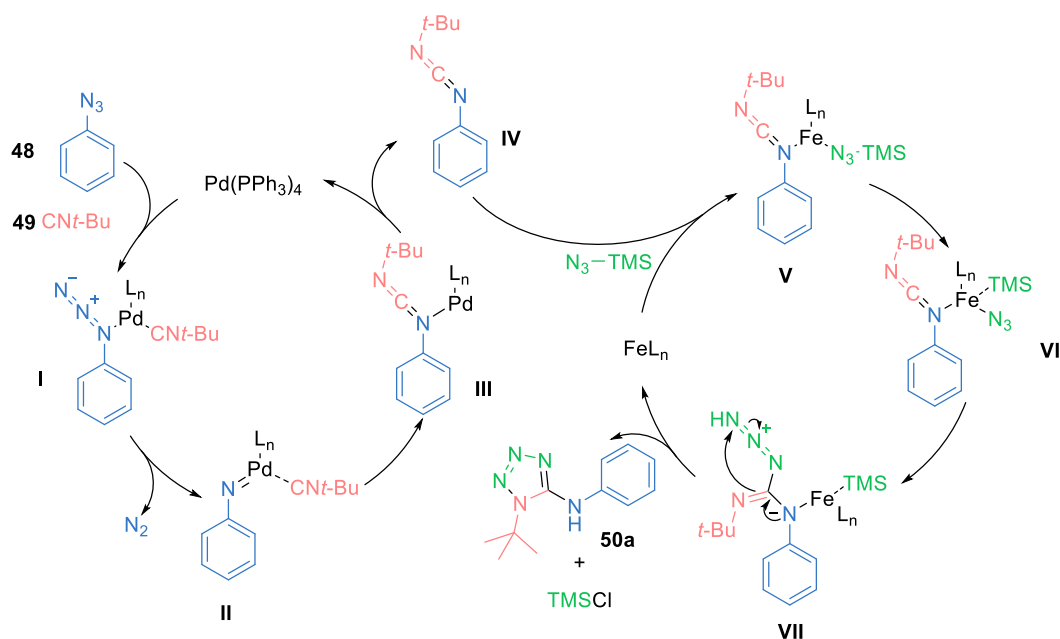
Shema 7. Sinteza derivata tetrazol-5-amina iz selenouree

Osim derivata tiouree, intermedijeri u sintezi *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina mogu biti i karbodiimidi, koji se najčešće formiraju *in situ*. Jedan od načina formiranja karbodiimida predstavlja reakciju između aromatičnih azida **48** i izonitrila **49** katalizovanu kompleksnim jedinjenjima paladijuma.³³ Formirani karbodiimid reaguje sa trimetilsilil-azidom, u reakciji katalizovanoj solima gvožđa(III), i dobija se tetrazol-5-amin **50** (Shema 8). Željeni proizvodi se dobijaju u dobrim i odličnim prinosima uz visok stepen regioselektivnosti. Jedinjenje **50d** predstavlja regioizomer željenog jedinjenja i autori nisu dali objašnjenje za ovakav, obrnuti, regiohemijski ishod reakcije.



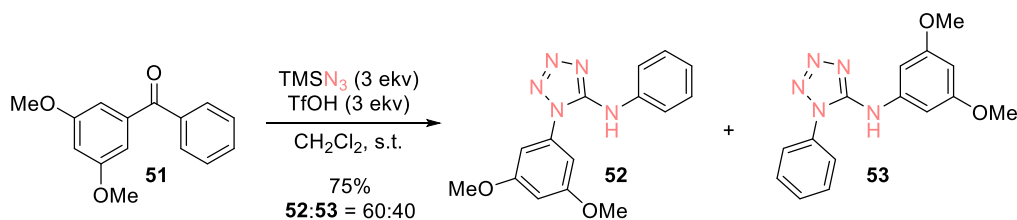
Shema 8. Sinteza supstituisanih tetrazol-5-amina iz aril-azida, izonitrila i TMSN₃

Mehanizam reakcije sinteze supstituisanih tetrazol-5-amina iz aril-azida, izonitrila i TMSN₃ obuhvata dva katalitička ciklusa (Shema 9). U prvom ciklusu, u kojem učestvuje paladijum, formira se karbodiimid **IV** koji se u sledećem ciklusu u prisustvu katalitičke količine gvožđa transformiše u tetrazol-5-amin **50a**. Prvi ciklus počinje koordinovanjem **48** i **49** za paladijum pri čemu nastaje intermedijer **I**, koji se prevodi u intermedijer **II** odlaskom molekula azota. Formiranjem C–N veze i reduktivnom eliminacijom paladijuma dobija se karbodiimid **IV** koji se koordinuje za Fe(III), zajedno sa TMSN₃. Nakon raskidanja Si–N veze iz TMSN₃ i adicije azida na karbodiimid formira se C–N veza i nastaje intermedijer **VII**. Ciklizacijom **VII** dobija se tetrazol **50a** pri čemu se regeneriše gvožđe koje ulazi u sledeći katalitički ciklus.



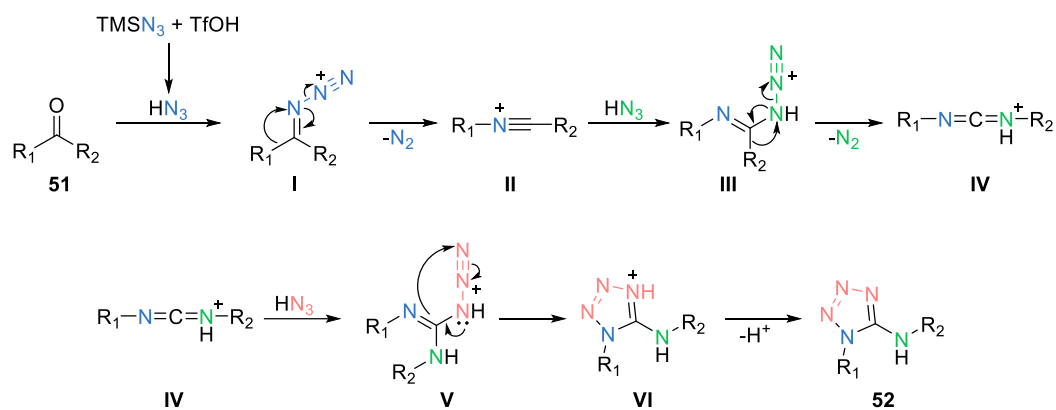
Shema 9. Mehanizam sinteze Pd/Fe katalizovane reakcije sinteze *N*,1-disupstuisanih-1*H*-tetrazol-5-amina

Nimnual i saradnici su razvili metodu za sintezu tetrazol-5-amina polazeći iz ketona.³⁴ U prisustvu trimetilsilil-azida i trifluormetansulfonske kiseline, na sobnoj temperaturi, odgovarajući ketoni transformišu se do *N*,1-disupstuisanih-1*H*-tetrazol-5-amina u dobrim do odličnim prinosima. Nedostatak opisane metode predstavlja dobijanje regioizomera. Kada se kao polazni molekuli koriste nesimetrični ketoni, kao što je jedinjenje **51**, dobija se smesa regioizomera **52** i **53**, što predstavlja nedostatak ove metode (Shema 10).



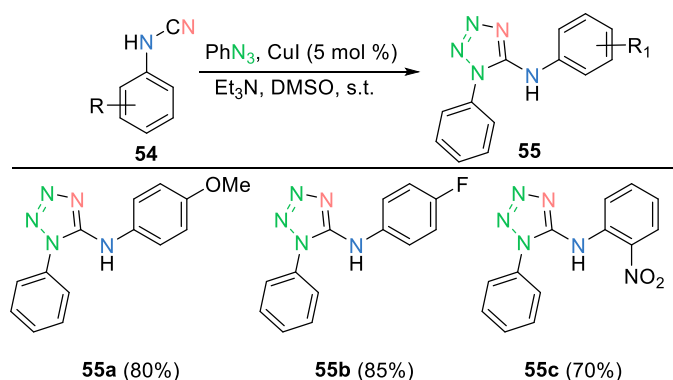
Shema 10. Sinteza *N*,1-disupstuisanih-1*H*-tetrazol-5-amina iz ketona

Nastanak jednog regioizomera u višku autori su objasnili mehanizmom reakcije koji su predložili za datu transformaciju (Shema 11). Reakcijom TMSN_3 i TfOH dobija se hidrazoiniska kiselina HN_3 koja sa ketonom **51** reaguje dajući intermedijer I. U sledećem koraku koji određuje regioselektivnost reakcije, dolazi do premeštanja R-grupe koja je bogatija elektronima i posle eliminacije molekula azota, dobija se intermedijer II. Intermedijer II zatim podleže napadu drugog ekvivalenta hidrazoiniske kiseline. Premeštanjem R_2 -grupe intermedijera III dobija se karbodimidijum-jon IV. Adicijom trećeg ekvivalenta HN_3 na IV nastaje intermedijer V koji podleže ciklizaciji i nakon deprotonovanja nastaje proizvod **52**.



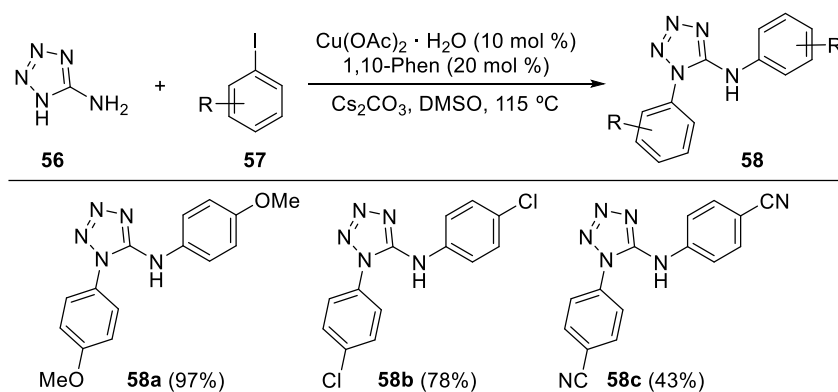
Shema 11. Mehanizam reakcije sinteze jedinjenja **52**

Reakcijom između *N*-fenilcijanamida i fenil-azida, u prisustvu katalitičkih količina bakar(I)-jodida, mogu se dobiti *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amini u dobrim prinosima (Shema 12). Reakcija se odvija pod relativno blagim reakcionim uslovima, a potpuna konverzija polaznog **54** je uočena nakon 3 sata. Polazni *N*-fenilcijanamidi **54** se mogu sintetisati reakcijom tiouree i aril-jodida koja je katalizovana solima bakra(II).³⁵



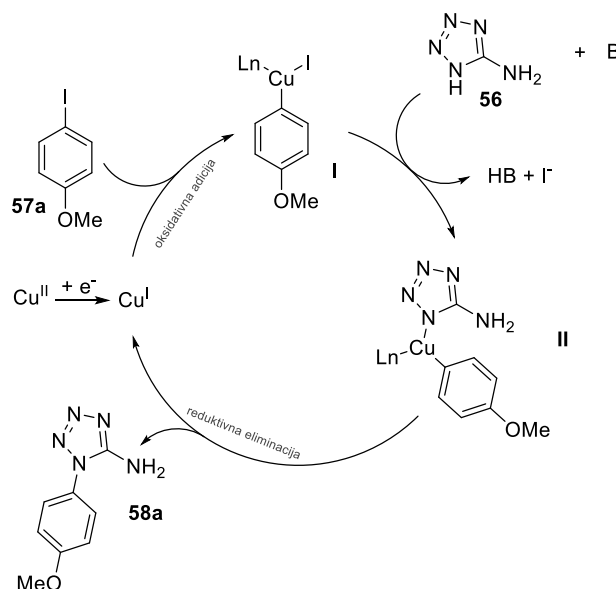
Shema 12. Sinteza *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina iz cijanamida

Drugi metodološki pristup u sintezi *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina predstavlja derivatizaciju tetrazol-5-amina i njegovih derivata. Ovakav pristup je manje istražen, međutim, on može biti od velikog značaja za sinteze biblioteka jedinjenja. Bollikolla i saradnici razvili su metod za sintezu simetričnih *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina primenom reakcije dvostrukog *N*-arilovanja tetrazol-5-amina **56** katalizovane bakrom (Shema 13).³⁶ U prisustvu dva ekvivalenta aril-jodida, bakar(II)-acetata monohidrata, 1,10-fenantrolina i cezijum-karbonata, dobijaju se proizvodi **58** u umerenim do dobrim prinosima.



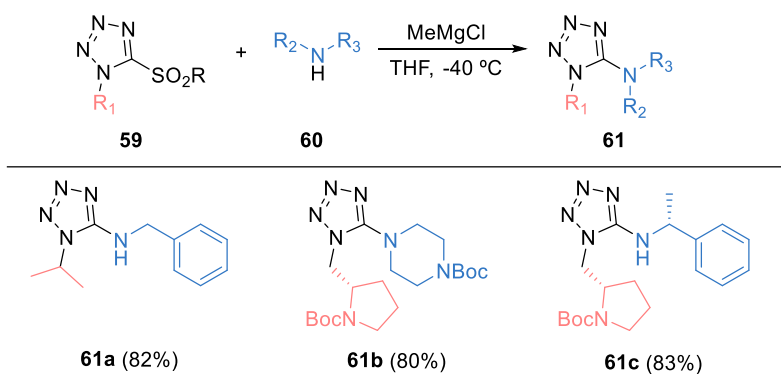
Shema 13. Sinteza *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina primenom reakcije dvostrukog *N*-arilovanja

Nakon redukcije bakar(II)-acetata do bakar(I)-vrste, dolazi do reakcije oksidativne adicije između kompleksa bakra i jodarena **57a** (Shema 14). Deprotonovanjem i koordinovanjem **56** za bakar dobija se intermedijer **II** koji podleže reduktivnoj eliminaciji bakra tako da se regenerše katalitička vrsta i nastaje proizvod **58a**. Nastali 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amin sa drugim ekvivalentom jodarena podleže reakciji *N*-arilovanja na egzocikličnom, N5-atomu azota.



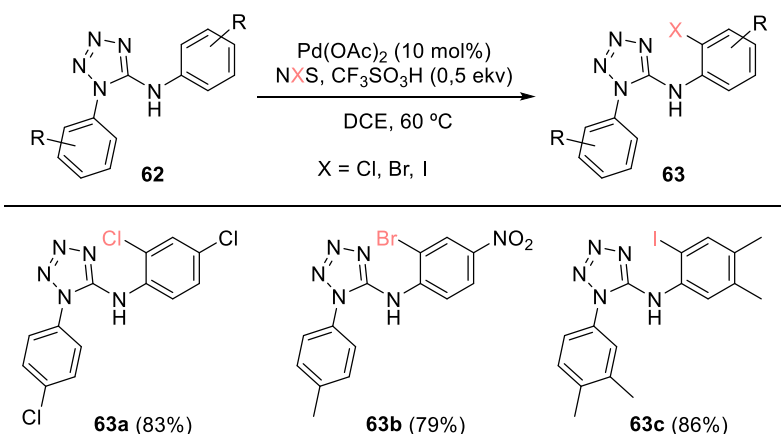
Shema 14. Mehanizam reakcije dvostrukog *N*-arilovanja katalizovane bakrom

Tymtsunik i saradnici su prijavili postupak za sintezu 1-alkil-5-((di)alkilamino)tetrazola **61** primenom reakcije nukleofilne aromatične supstitucije između 1-alkil-5-sulfoniltetrazola **59** i primarnih i sekundarnih amina **60** (Shema 15).³⁷ Željena jedinjenja dobijaju se u dobrim prinosima, nezavisno od supstituenata na jezgru tetrazola ili supstituenata vezanih za amin. Polazni tetrazoli **59** mogu se sintetisati oksidacijom odgovarajućih tetrazol-5-tiola ili primenom reakcije ciklizacije između alkil-azida i tozil-cijanida.



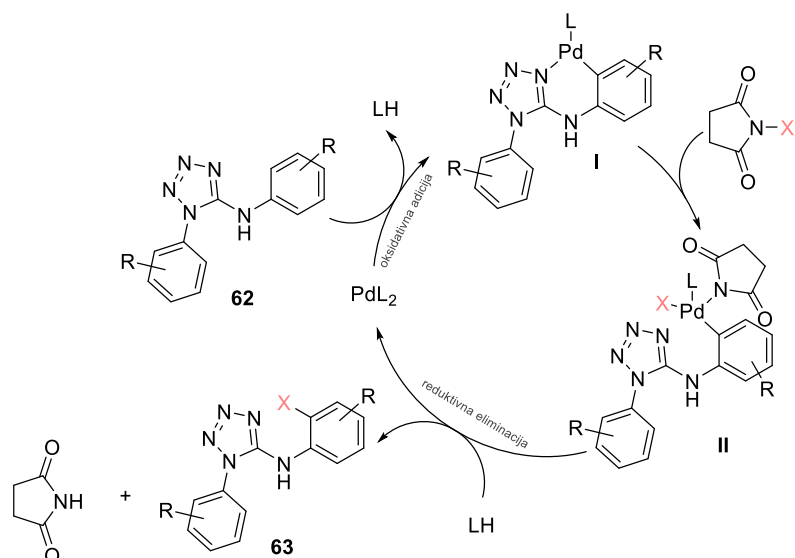
Shema 15. Sinteza 1-alkil-5-((di)alkilamino)tetrazola primenom reakcije nukleofilne aromatične supstitucije

Sadhu i saradnici razvili su metodologiju za derivatizaciju *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina u kojoj se jezgro tetrazola ponaša kao direkciona grupa za reakciju halogenovanja aromatičnog jezgra katalizovanu kompleksnim jedinjenjima paladijuma.³⁸ U prisustvu paladijum(II)-acetata kao katalizatora i TfOH kao aditiva, moguće je uvođenje atoma hlora, broma i joda na aromatično jezgro koje je vezano za egzocilični N5-atom. Kao izvor halogena koristi se *N*-halogensukcinimid (Shema 16). Željeni proizvodi **63** dobijaju se u dobrim prinosima, ali kod pojedinih supstrata dolazi do formiranja sporednog proizvoda dihalogenovanja.



Shema 16. Regioselektivno uvođenje atoma halogena na aromatično jezgro *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina

Mehanizam ove transformacije sličan je mehanizmima drugih reakcija stvaranja C–C i C–X veza katalizovanim kompleksnim jedinjenjima paladijuma (Shema 17). Jedinjenje **62** učestvuje u koraku oksidativne adicije i deprotonovanja sa katalitički-aktivnom vrstom paladijuma, pri čemu se dobija intermedijer **I**, gde je paladijum vezan za aromatično jezgro i za N4-atomom jezgra tetrazola. Reakcijom *N*-halogensukcinimida i intermedijera **I**, dobija se intermedijer **II**, koji se dalje transformiše u proizvod **63** pri čemu se regeneriše katalizator.

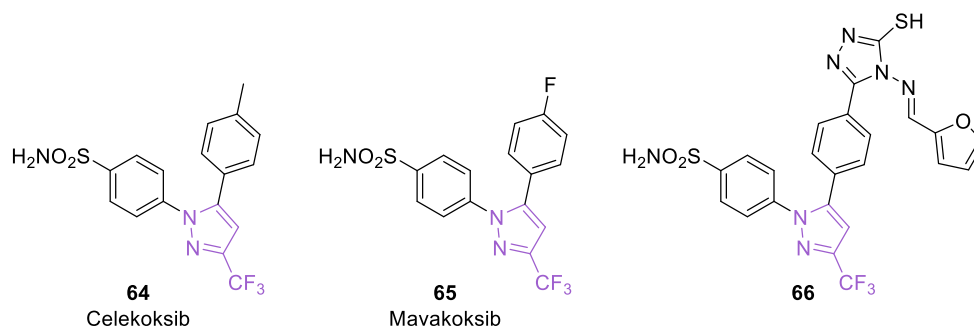


Shema 17. Mehanizam paladijumom katalizovanog uvođenja halogena na aromatično jezgro *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina

2.2. Derivati 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola

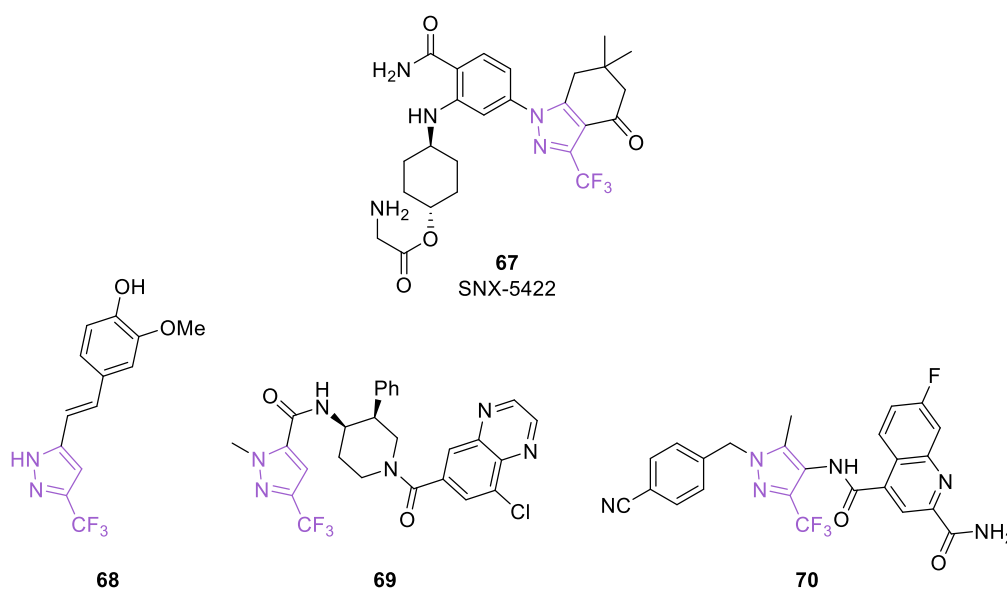
Pirazol i njegovi derivati predstavljaju važnu grupu jedinjenja koja je našla primenu u farmaceutskoj industriji, medicinskoj hemiji, agrohemiji, koordinacionoj i organometalnoj hemiji.³⁹ Veliki broj jedinjenja koja pokazuju biološku aktivnost u svojoj strukturi sadrže jedan ili više atoma fluora.⁴⁰ Kao objašnjenje za ovu pojavu može se uzeti činjenica da uvođenje atoma fluora u molekul može značajno da promeni fizičko-hemijske osobine datog molekula. Veza C–F jača je od C–H i od C–C veze, što utiče na reaktivnost i stabilnost fluorovanih molekula u biološkim uslovima. Takođe, prisustvo fluora u molekulu utiče značajno na lipofilnost molekula, a imajući u vidu da je atom fluora najelektronegativniji, njegovo prisustvo utiče i na kiselinsko-bazne osobine drugih funkcionalnih grupa u blizini (na primer pK_a vrednosti). Pokazano je da uvođenje atoma fluora može značajno uticati na poboljšanje fizičko-hemijskih (farmakokinetičkih i farmakodinamičkih) osobina biološki aktivnih jedinjenja.⁴¹ Derivati pirazola sa fluorom, privukli su posebnu pažnju u oblasti razvoja lekova i biološki aktivnih jedinjenja u poslednjih deset godina.⁴² U okviru ovog poglavlja biće predstavljeni najznačajniji derivati 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola i njihova primena.

Jedinjenja celekoksib (**64**) i mavakoksib (**65**) predstavljaju odobrene antiinflamatorne lekove i koriste se za ublažavanje bola (Slika 12).⁴³ Celekoksib je odobren za upotrebu kod ljudi, dok se mavakoksib koristi u veterinarskoj medicini. Ova dva jedinjenja inhibiraju aktivnost COX-2 enzima, koji katalizuje sintezu prostaglandina i tromboksana.⁴⁴ U Sjedinjenim Američkim Državama u 2019. godini izdato je više od 6,5 miliona recepata za celekoksib.⁴⁵ Mustafa i saradnici su prijavili sintezu i biološku aktivnost jedinjenja **66** (Slika 12).⁴⁶ Autori su u opisanom istraživanju spojili dve farmakofore, 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol i 1,2,4-triazol i dobili seriju jedinjenja koji pokazuju inhibitornu aktivnost prema COX-2 enzimu i enzimu karbonatne dehidrataze (katalizuje interkonverziju između ugljen-dioksida i vode).



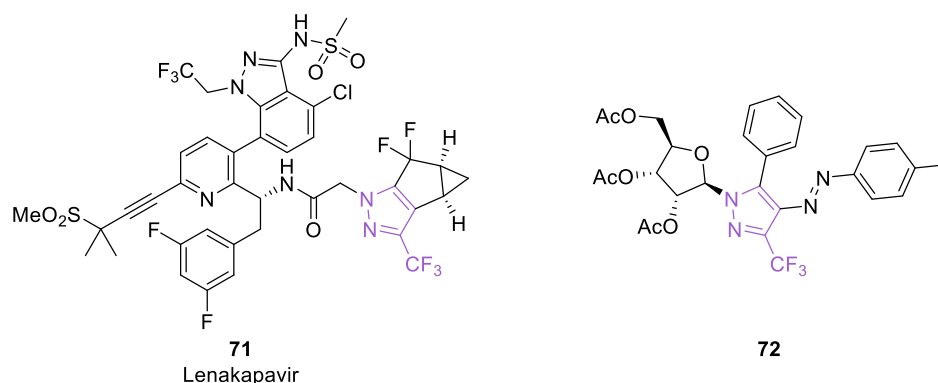
Slika 12. Jedinjenja koja pokazuju antiinflamatornu aktivnost

Jedinjenja koja u svojoj strukturi imaju fragment 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola pokazuju, takođe, antitumorsku aktivnost (Slika 13). Jedinjenje SNX-5422 (**67**) inhibira aktivnost Hsp90 proteina (eng. *heat shock protein 90*) koji ima važnu ulogu u formiranju sekundarne i tercijarne strukture drugih proteina.⁴⁷ Ovo jedinjenje je pokazalo značajnu antitumorsku aktivnost prema različitim ćelijskim linijama humanog raka, kao što su rak dojke, pluća, debelog creva, prostate i melanoma, na modelu ksenografa miša pri oralnoj primeni. Kompanija Esanex je razvila ovaj lek, međutim istraživanja su prekinuta u II fazi kliničkih ispitivanja.⁴⁸ Sintetisana su i mnoga druga jedinjenja koja pokazuju antitumorsku aktivnost. Jedinjenje **68** predstavlja derivat prirodnog proizvoda kurkumina. Ovo jedinjenje deluje kao inhibitor ekspresije gena *hTERT* i *c-Myc*. Ekspresija ovih gena je povećana u tumorskim ćelijama i njihova inhibicija dovodi do ćelijske smrti i smanjenja veličine tumora.⁴⁹ Kojima i saradnici su ispitivali antiproliferativnu aktivnost serije jedinjenja. Utvrđeno je da jedinjenja deluju kao inhibitori enzima serin-palmitoiltransferaze (SPT), koji ima važnu ulogu u biosintezi sfingolipida. Jedinjenje **69** pokazalo je dobru inhibitornu aktivnost prema ovom enzimu kao i dobru *in vivo* aktivnost prema ćelijama humanog adenokarcinoma pluća (HCC4006) i ćelijama humane akutne mijeloidne leukemije (PL-21).⁵⁰ Druga grupa autora ispitala je biblioteku jedinjenja koja sadrže prsten pirazola i hinolina i utvrđeno je da jedinjenje **70** vrši selektivnu inhibiciju GLUT1 transportera, proteina koji je zaslužan za ulazak glukoze u ćeliju i čiji broj je na ćelijama raka veoma povećan (Slika 13).⁵¹ Vrednost IC_{50} jedinjenja **70** za inhibiciju GLUT1 proteina je u nanomolarnim vrednostima, dok su IC_{50} vrednosti za ostale GLUT proteine više od sto puta veće. Ovo jedinjenje je pokazalo dobru *in vitro* metaboličku stabilnost i *in vivo* oralnu bioraspoloživost, što ga čini odličnim kandidatom za dalja ispitivanja.



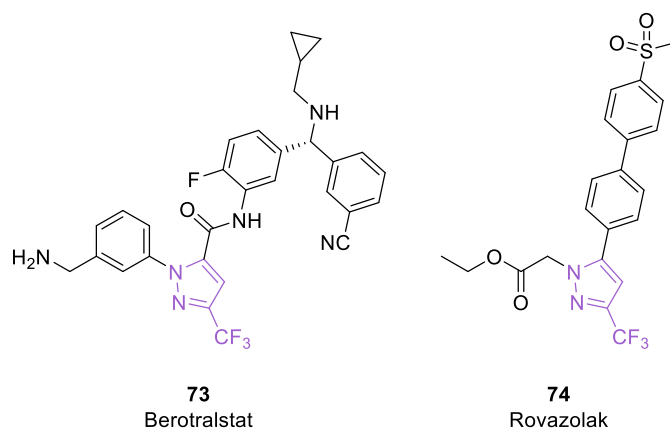
Slika 13. Jedinjenja koja pokazuju antitumorsku aktivnost

Jedinjenje **71**, poznato pod imenom lenakapavir, pokazuje antivirusnu aktivnost u pikomolarnim koncentracijama kod osoba zaraženih virusom HIV-1 (Slika 14). Ovo jedinjenje pripada grupi inhibitora kapsida HIV virusa. Lenakapavir se može primenjivati i u kombinaciji sa drugim lekovima. Pokazano je da se ovo jedinjenje može primenjivati oralno i parenteralno kod osoba koje su razvile rezistenciju na druge antiretrovirusne lekove i kod osoba koje prethodno nisu koristile druge lekove. Kada se ovo jedinjenje kombinuje sa drugim antiretrovirusnim lekovima, dolazi do značajnog smanjivanja funkcije i replikacije virusa. Ovo jedinjenje se trenutno nalazi u III fazi kliničkih ispitivanja kompanije Gilead.⁵² Jedinjenje **72** proizvod je spajanja dve privilegovane strukture (fragmenti molekula koji mogu da interaguju sa različitim enzimima i receptorima), fragmenta β -D-ribofuranoze i fragmenta 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola. Ovakav pristup, spajanje dve privilegovane strukture, pokazao se kao značajan jer hibridne strukture pokazuju dobru antivirusnu aktivnost i dobar indeks selektivnosti prema virusu influence, dok sami 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazoli nisu aktivni.⁵³



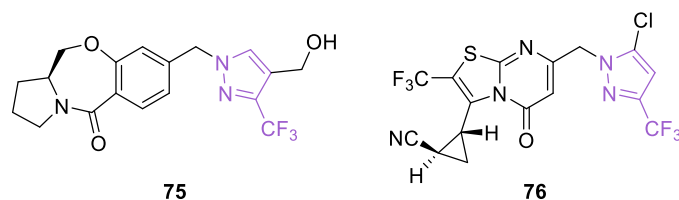
Slika 14. Jedinjenja koja pokazuju antivirusnu aktivnost

Berotrastat (Slika 15) je novi profilaktički lek, odobren 2020. godine od strane FDA, koji se koristi u lečenju napada izazvanih naslednim angioedemom. Ova bolest izaziva nepredvidivu pojavu otoka različitih delova tela, najčešće lica i disajnih puteva. Utvrđeno je da jedinjenje **73** smanjuje pojavu napada, na taj način što inhibira plazmalni kalikrein koji ima ulogu u pojavi otoka.⁵⁴ Veoma važnu ulogu u sintezi lipida epidermisa i održanju homeostaze kože ljudi imaju X-receptori jetre. Upravo zbog toga se jedinjenja koja predstavljaju modulatore ovih receptora testiraju u tretmanu kožnih promena i oboljenja. Jedinjenje **74**, rovozolak, (Slika 15) predstavlja selektivni agonist LXR β receptora i trenutno se nalazi u fazi 2b kliničkih istaživanja za lokalnu primenu u lečenju atopijskog dermatitisa.⁵⁵



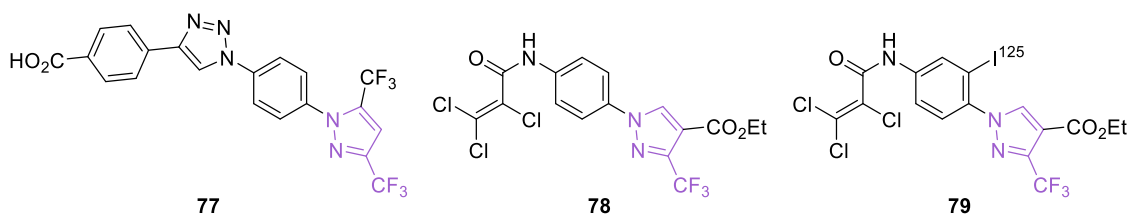
Slika 15. Jedinjenja koja modulišu aktivnost plazmalnog kalikreina (**73**) i X-receptora jetre (**74**)

Alosterni modulatori su jedinjenja koja se vezuju za alosterno mesto enzima i na taj način utiču na njegovu funkciju. Vezivanjem za alosterno mesto, pozitivni alosterni modulatori povećavaju aktivnost receptora i na taj način povećavaju afinitet receptora za agonist ili efikasnost agonista da aktivira receptor. Kako je poremećaj rada receptora za glutamat u centralnom nervnom sistemu povezan sa pojavom neurodegenerativnih bolesti, pronalazak pozitivnih alosternih modulatora ovih receptora je od velikog značaja za tretman Alchajmerove bolesti, Parkinsonove bolesti, šizofrenije kao i poremećaja pažnje sa hiperaktivnošću.⁵⁶ Dva jedinjenja (Slika 16) pokazala su se kao odlični modulatori dva receptora za glutamat centralnog nervnog sistema. Jedinjenje **75** predstavlja modulator AMPA receptora,⁵⁷ dok je jedinjenje **76** selektivni inhibitor GluN2A NMDA receptora.⁵⁸



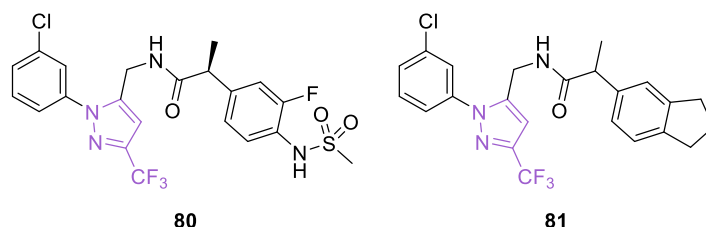
Slika 16. Pozitivni alosterni modulatori AMPA receptora (**75**) i NMDA receptora (**76**) za glutamat

Riva i saradnici ispitivali su uticaj spajanja fragmenata 1,2,3-triazola i pirazola na inhibitornu aktivnost jedinjenja prema proteinima koji omogućavaju nesmetan ulazak jona kalcijuma u ćeliju. Tokom ispitivanja serije jedinjenja, otkrili su da jedinjenje **77** (Slika 17) selektivno aktivira samo određene kanale za ulazak kalcijuma u ćeliju, čime se povećava njegova koncentracija u ćeliji. Ovo jedinjenje može poslužiti u ispitivanju membranskih proteina koji se ponašaju kao kanali za kalcijum.⁵⁹ Jedinjenje **78** takođe utiče na transport kalcijuma u organizmu, međutim ovo jedinjenje pokazuje inhibitornu aktivnost prema TRPC3 membranskom kanalu za kalcijum i može se upotrebiti za tretman hipertrofične kardiomiopatije.⁶⁰ Kako bi se detaljnije ispitala aktivnost TRPC3 kanala kao i selektivna inhibicija koju pokazuje jedinjenje **78**, sintetisano je jedinjenje **79** (Slika 17) koje sadrži radioaktivni atom I¹²⁵.⁶¹



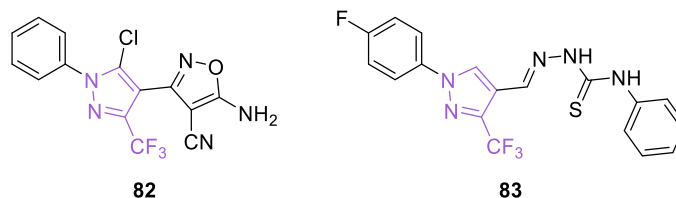
Slika 17. Jedinjenje koje aktivira (**77**) i jedinjenja koja inhibiraju kanale za kalcijum (**78**, **79**)

Jedinjenja **80** i **81** (Slika 18) razvijena su za tretman neuropatskog bola koji je posledica aktiviranja TRPV1 receptora. Jedinjenje **80** pokazalo je odličan antagonistički efekat prema standardnim aktivatorima ovog receptora, kao što su kapsaicin, niska pH vrednost i toplota.⁶² Ista istraživačka grupa razvila je jedinjenje **81** koje je pokazalo sličnu aktivnost kao jedinjenje **80**, a takođe je ispoljilo maksimalnu, odnosno potpunu inhibiciju bola u *in vivo* modelu pri primenjenim koncentracijama 1 mg/kg.⁶³



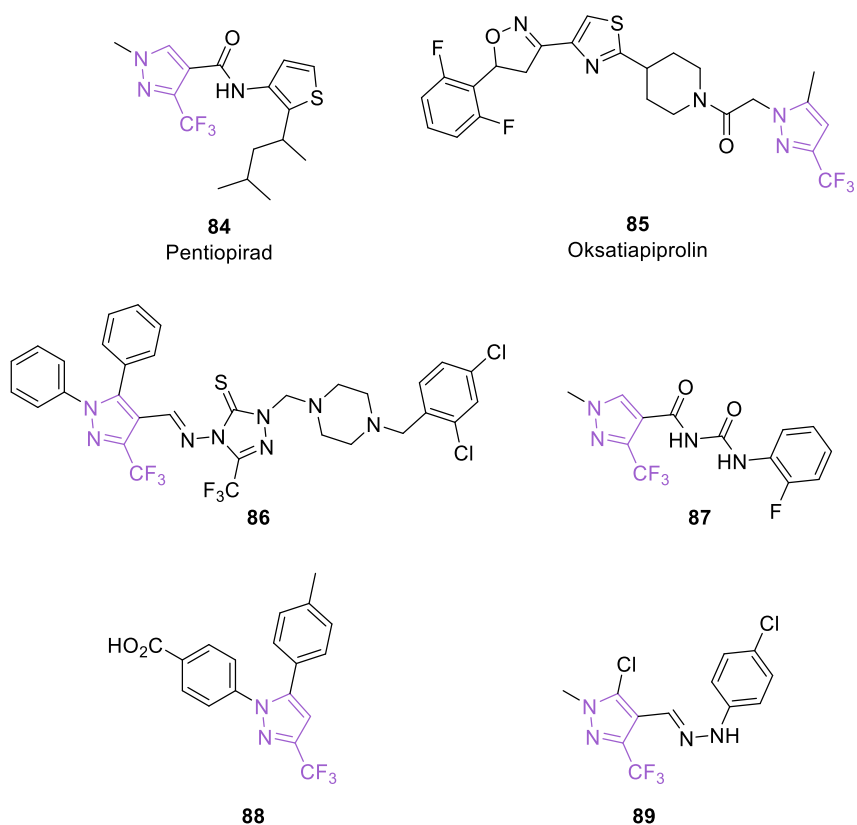
Slika 18. Jedinjenja koja pokazuju inhibitornu aktivnost prema TRPV1 receptoru

Jedinjenja koja u svojoj strukturi sadrže fragment 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola takođe pokazuju antimikrobnu aktivnost. Sangepu i saradnici su sintetisali seriju jedinjenja sa fragmentima pirazola i izoksazola i ispitali antibakterijsku aktivnost na različite sojeve Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija. Među sintetisanim jedinjenjima, derivat **82** (Slika 19) se izdvojilo kao umereno aktivan na nekoliko sojeva.⁶⁴ Ista grupa naučnika prijavila je sintezu i antimikrobnu aktivnost jedinjenja **83**.⁶⁵ Osim umerene antibakterijske aktivnosti na Gram-negativne sojeve (*K. pneumonia*, *P. aeruginosa* i *E. coli*) i veoma dobre aktivnosti na Gram-pozitivne sojeve (*S. aureus*, *B. subtilis* i *B. licheniformis*), ovo jedinjenje pokazuje dobru inhibitornu aktivnost prema sojevima gljivica *A. niger* i *C. albicans*.



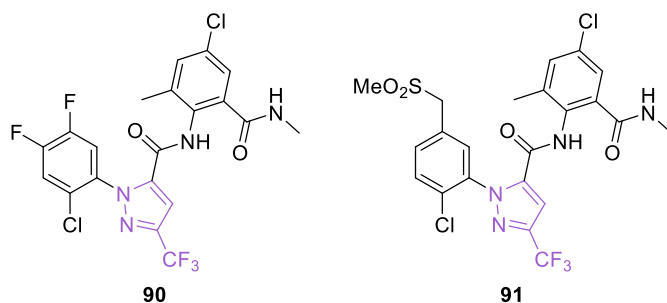
Slika 19. Jedinjenja koja pokazuju antibakterijsku aktivnost

Pentiopirad (**84**) i oksatiapiprolin (**85**) predstavljaju fungicide koji se koriste u agroindustriji (Slika 20). Pentiopirad je razvila kompanija Mitsui i ovo jedinjenje je u upotrebi od 2004. godine. Najbolju aktivnost pokazuje kod tretmana voća i povrća, posebno kod tretmana protiv sojeva fungi *A. solani*, *V. inaequalis*, *P. leucotricha* i *R. solani*.⁶⁶ Oksatiapiprolin je u upotrebi od 2012. godine i jedinjenje je u prodaju stavila kompanija Corteva Agriscience. Jedinjenje **85** spada u novu generaciju fungicida, inhibira oksisterol-vezujući protein, i zbog toga je veoma aktivan na oomicete *Plasmopara viticola* i *Phytophthora infestans*.⁶⁷ Wang i saradnici su razvili novu seriju derivata pirazola sa fungcidnom aktivnošću, od kojih se jedinjenje **86** pokazalo kao najaktivniji derivat. Jedinjenje **86** pokazalo je odličnu *in vitro* inhibitornu aktivnost, u testu rasta micelijuma, prema sojevima *Cercospora arachidicola* i *Rhizoctonia cerealis*.⁶⁸ Jedinjenje **87** (Slika 20), koje u strukturi ima fragment alkanoil-uree, pokazalo je odličnu *in vivo* fungicidnu aktivnost. Na modelu krastavca, ovo jedinjenje je pokazalo inhibiciju veću od 80% prema soju *B. cinerea* u poređenju sa kontrolnim uzorkom pri koncentraciji 10 mg/L.⁶⁹ Ma i saradnici su pokazali da lek celekoksib ispoljava slabu antifungalnu aktivnost, zbog čega su sintetisali seriju derivata celekoksiba u cilju dobijanja aktivnog antifungalnog agensa. Do sada nije prijavljena antifungalna aktivnost jedinjenja koja imaju strukturu celekoksiba. Jedinjenje **88** pokazalo je najbolju *in vitro* inhibitronu aktivnost prema različitim sojevima (procentat inhibicije 73–100 % pri koncentraciji 100 mg/mL). Autori su takođe pokazali da jedinjenje **88** pokazuje slabu inhibiciju COX-2 enzima, što upućuje na to da inhibicija ovog enzima nije povezana sa antifungalnom aktivnošću.⁷⁰ Jiao i saradnici su u svom istraživanju spojili dve strukture, fragmente pirazola i hidrazona, koje pojedinačno ispoljavaju umerenu antifungalnu aktivnost, i dobili seriju jedinjenja sa dobrom i odličnom aktivnošću. Jedinjenje **89** (Slika 20) pokazalo se kao najaktivniji fungicid u *in vitro* uslovima prema soju fitopatogenih fungi *R. solani*.⁷¹



Slika 20. Jedinjenja koja pokazuju antifungalnu aktivnost

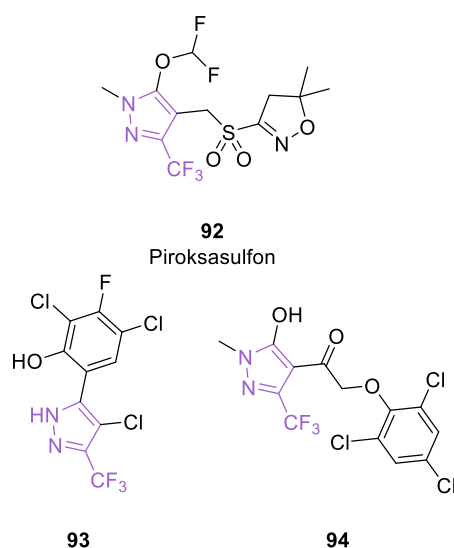
Jedinjenja koja sadrže fragment 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola pokazuju insekticidne osobine. Na osnovu analize strukture i aktivnosti jedinjenja (Slika 21), može se zaključiti da osim 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola, za aktivnost jedinjenja ključnu ulogu imaju i 2-hlorfenil supstituent na N1-atomu kao i prisustvo amidne funkcionalne grupe u položaju C5. Jedinjenja **90** i **91** su predstavnici grupe jedinjenja koja su pokazala odličnu *in vivo* aktivnost prema larvama različitih vrsta insekata, u nekim slučajevima bolju aktivnost u odnosu na odobrene insekticide. Ova jedinjenja deluju tako što moduliraju aktivnost rianodin receptora, što dovodi do poremećaja u koncentraciji jona kalcijuma u ćeliji.⁷²



Slika 21. Jedinjenja koja pokazuju insekticidnu aktivnost

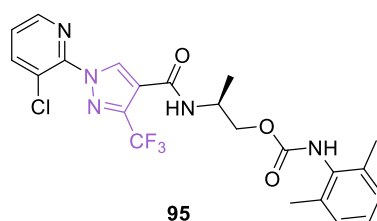
Piroksasulfon **92** (Slika 22) je herbicid koji se koristi u prevenciji razvitka korovskih biljaka kod pšenice, kukuruza i soje. Ovo jedinjenje sprečava razvoj i rast korovskih biljaka na taj način što inhibira biosintezu viših masnih kiselina. Pokazano je da se može koristiti kod korovskih biljaka koje su razvile rezistenciju na druge herbicide.⁷³ Jedinjenje **93** je razvijeno kao specifični inhibitor IspD enzima korovskih biljaka. Primenom *docking* studija potvrđeno je da ovo jedinjenje inhibira IspD enzim na taj način što se vezuje za alosterno mesto enzima. Osim što se može koristiti u

prevenciji rasta korova, jedinjenje **93** je pokazalo odličnu aktivnost protiv već izraslih biljaka.⁷⁴ Wang i saradnici su razvili jedinjenje **94** kao potentni herbicid. Ovo jedinjenje specifično inhibira HPPD enzim i na taj način inhibira dalji rast korovskih biljaka, dok su biljke poput kukuruza neosetljive prema ovom jedinjenju.⁷⁵



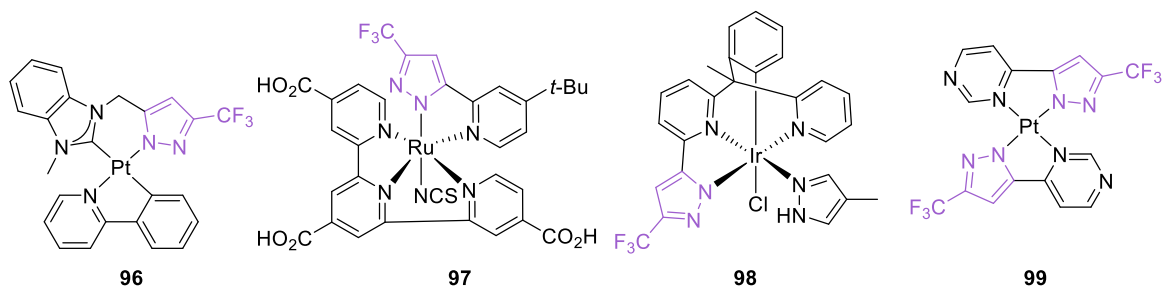
Slika 22. Jedinjenja koja pokazuju herbicidnu aktivnost

Liu i saradnici su prijavili seriju jedinjenja sa fragmentom 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola koja pokazuju nematocidnu aktivnost, odnosno inhibitornu aktivnost prema parazitskim crvima. Jedinjenje **95** (Slika 23) pokazalo se kao najaktivniji derivat, u *in vivo* uslovima, za inhibiciju biljne parazitske nematode *M. incognita*.⁷⁶



Slika 23. Jedinjenje koje pokazuje nematocidnu aktivnost

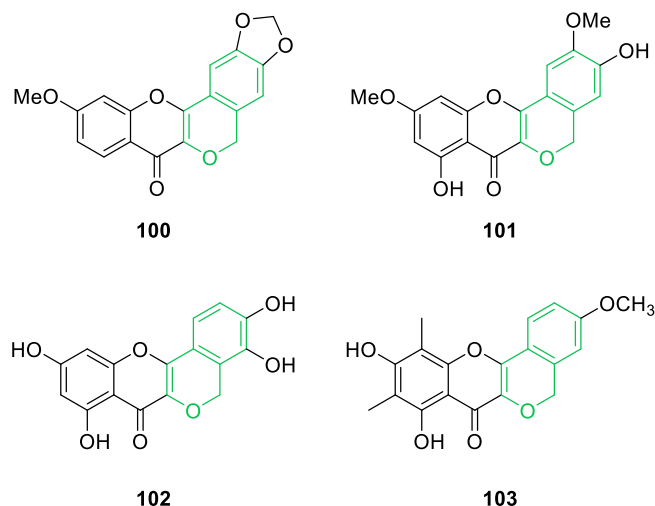
Osim primene u medicinskoj hemiji i farmaceutskoj industriji, jedinjenja koja u svojoj strukturi sadrže fragment 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola našla su primenu kao ligandi u koordinacionoj hemiji, organometalnoj hemiji i fotohemiji. Kao jedno objašnjenje za široku primenu ovih jedinjenja može se uzeti u obzir efekat atoma fluora na osobine drugih funkcionalnih grupa u molekulu. Visoka elektronegativnost fluora direktno utiče na sniženje pK_a vrednosti atoma vodonika vezanog za N1-atom. Zbog toga pirazol ostvaruje jaču vezu sa atomom metala, što za posledicu ima veću stabilnost kompleksa. Takođe, menjanjem liganada i supstituenata na ligandima, mogu se fino podesiti osobine kompleksa za različite primene.⁴² Kompleks platine, jedinjenje **96** (Slika 24) pokazuje luminiscentne osobine, zbog čega može naći primenu u optoelektronici.⁷⁷ Jedinjenja rutenijuma našla su veliku primenu kao boje u solarnim ćelijama. Ispitivanjem fotofizičkih i elektrohemijskih osobina, jedinjenje **97** se pokazalo kao dobar model za dalji razvitak jedinjenja za primenu u solarnim ćelijama.⁷⁸ Jedinjenja **98** i **99** emituju svetlost zelene boje, zbog čega mogu naći potencijalnu primenu u OLED uređajima.⁷⁹



Slika 24. Kompleksna jedinjenja sa fragmentom 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazola kao ligandom

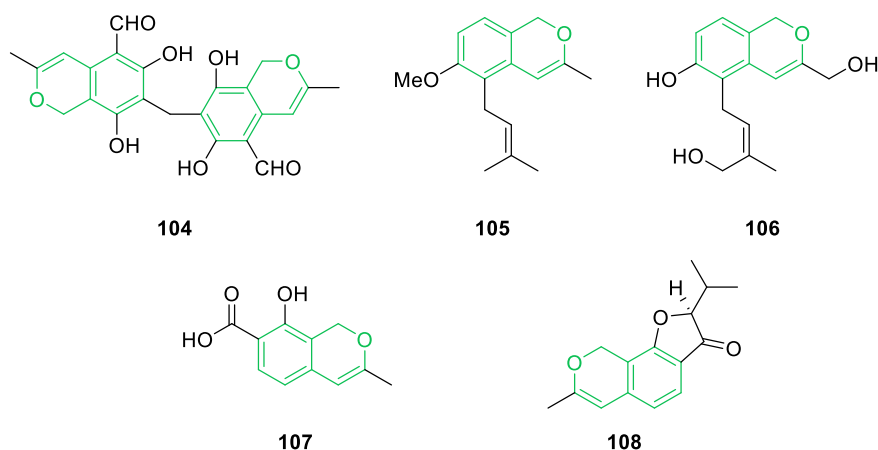
2.3. Derivati izohromena

Jezgro izohromena predstavlja strukturni motiv koji se može naći u različitim prirodnim proizvodima i biološki aktivnim jedinjenjima. Fragment izohromena deo je strukture homoflavonoida koji pokazuju biološku aktivnost prema različitim metama. Jedinjenje **100** (Slika 25) prvi put je izolovano 2006. godine iz biljke *Derris indica*. Ovo jedinjenje pokazalo je dobru *in vitro* aktivnost prema soju bakterija *M. tuberculosis*.⁸⁰ Jedinjenje **101** izolovano je iz kore stabla drveta *Acacia nilotica*. Ispitivanjem biološke aktivnosti, utvrđeno je da je jedinjenje **101** dobar inhibitor enzima DYRK1A, koji ima ulogu u regulaciji rasta ćelije.⁸¹ Jedinjenje **102** je prvi put izolovano iz biljke *Ophioglossum petiolatum*, koja se koristi kao agens za detoksikaciju na Tajvanu. Ovo jedinjenje pokazalo je umerenu inhibitornu *in vitro* aktivnost prema virusu hepatitisa B.⁸² Jedinjenje **103** (Slika 25), izolovano je iz kore stabla biljke *Bougainvillea spectabilis*.⁸³ U MTT testu citotoksičnosti, ovo jedinjenje je pokazalo dobru aktivnost prema ćelijama kancera pluća, grlića materice, dojki i jetre.



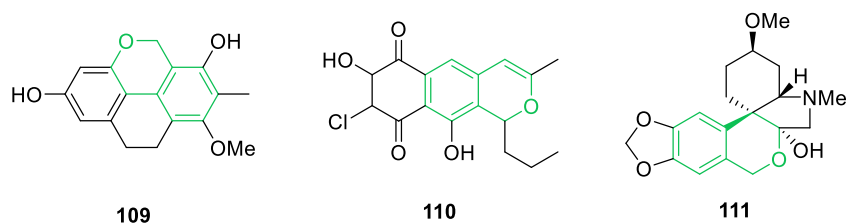
Slika 25. Homoflavonoidi izolovani iz biljaka

Prirodni proizvodi koji u svojoj strukturi imaju fragment izohromena izolovani su i iz različitih sojeva gljivica. Dimer **104** (Slika 26), izolovan iz vrste gljiva *Stachybotrys* PH30583, pokazuje umerenu inhibitornu aktivnost prema enzimu acetilholinesterazi.⁸⁴ Jedinjenje **105** izolovano je iz soja *Aspergillus versicolor*,⁸⁵ a jedinjenje **106** prvi put je izolovano iz *Aspergillus oryzae*.⁸⁶ Ova jedinjenja pokazala su umerenu citotoksičnu aktivnost na nekoliko ćelija humanog kancera. Jedinjenja **107** i **108** (Slika 26) prvi put su izolovana i okarakterisana 2014. godine iz soja gljivica *Penicillium* BCC18034.⁸⁷



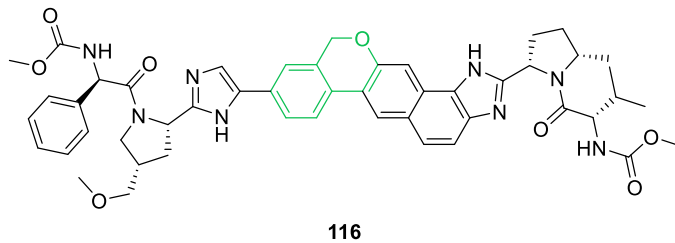
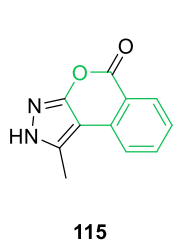
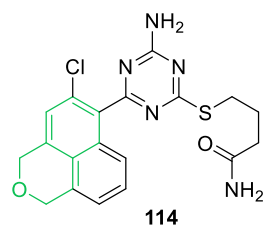
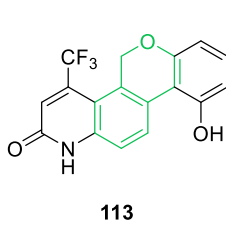
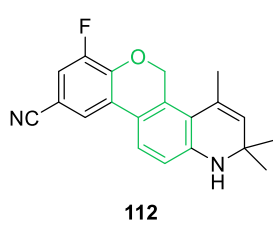
Slika 26. Jedinjenja sa fragmentom izohromena izolovana iz gljiva

Jedinjenje **109** (Slika 27) izolovano je iz različitih vrsta orhideja, kao što su *Coelogyne cristata*, *Pholidota protracta* i *Bulbophyllum emarginatum*.⁸⁸ Jedinjenje **110** pokazuje odličnu antibakterijsku aktivnost prema Gram-pozitivnim sojevima bakterija, uključujući i MRSA soj. Ovo jedinjenje izolovano je iz bakterije *Streptomyces* LL-A9227.⁸⁹ Derivat izohromena, jedinjenje **111**, izolovano je iz biljke *Pancratium canariense* koja se može naći na Kanarskim ostrvima.⁹⁰



Slika 27. Različiti prirodni proizvodi koji sadrže fragment izohromena

Osim jedinjenja koja se javljaju u prirodi, sintetisani su i derivati izohromena koji pokazuju biološku aktivnost (Slika 28). Jedinjenje **112** pokazalo je dobru aktivnost, u *in vivo* modelu, kao antagonist humanog receptora za progesteron, čija modulacija je veoma bitna u regulaciji plodnosti i tretmanu raka dojke.⁹¹ Jedinjenje **113** predstavlja veoma potentan i selektivan agonist humanog androgenog receptora i može imati primenu u anaboličkim tretmanima osteoporoze.⁹² Jedinjenje **114** pokazalo je dobru oralnu bioraspodivnost i *in vivo* antitumorsku aktivnost na ćelijskoj liniji humanog kancera želuca (NCI-N87) u modelu miša. Ovo jedinjenje deluje tako što inhibira enzim Hsp90, koji ima veliku aktivnost u ćelijama kancera, jer ima veoma važnu ulogu u održavanju homeostaze ćelija.⁹³ Myrianthopoulos i saradnici su razvili jedinjenje **115** koje pokazuje visoki afinitet vezivanja za bromodomene enzima, koji su nova meta u razvoju antitumorskih i antiinflamatornih terapeutika.⁹⁴ Jedinjenje **116**, inhibitor enzima NS5A, (Slika 28) je jedna od aktivnih komponenti odobrenog leka Epclusa[®] (Vosevi[®]) za tretman infekcije virusa hepatitisa C. Ovaj lek se primenjuje u obliku jedne tablete dnevno (eng. *single-tablet regimen*).⁹⁵



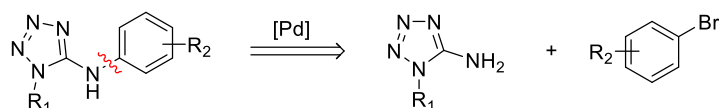
Slika 28. Sintetički derivati izohromena

3. NAŠI RADOVI

3.1. Sinteza *N*-aril-1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina

Kao što je opisano u Opštem delu, supstituisani 1*H*-tetrazol-5-amini su značajni u različitim oblastima hemije i hemijske industrije. Stoga su razvijeni različiti sintetički pristupi za njihovo dobijanje, koji se mogu podeliti u dve grupe. Prvi, češće primenjivan, pristup zasniva se na sintezi kompleksnih acikličnih prekursora, koji u poslednjem koraku podležu reakciji ciklizacije pri čemu se formira jezgro tetrazola.^{28-35, 96} Ovim pristupom nastaje smesa regioizomera, što smanjuje prinos željenog proizvoda. Takođe, nedostatak ove metode je upotreba toksičnih i nepristupačnih reagenasa koji su potrebni za sintezu acikličnih prekursora.³²⁻³⁴ Drugi pristup obuhvata derivatizaciju prethodno sintetisanih tetrazol-5-amina. Ovaj pristup je nov i malo istražen u sintezi *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina, međutim od velike je važnosti kada je potrebno sintetisati biblioteke jedinjenja, koje se koriste u medicinskoj hemiji i farmaceutskoj industriji.^{36, 97} Zbog svega navedenog, razvoj novih metoda za efikasnu sintezu *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina predstavlja sintetički izazov koji je potrebno detaljnije istražiti.

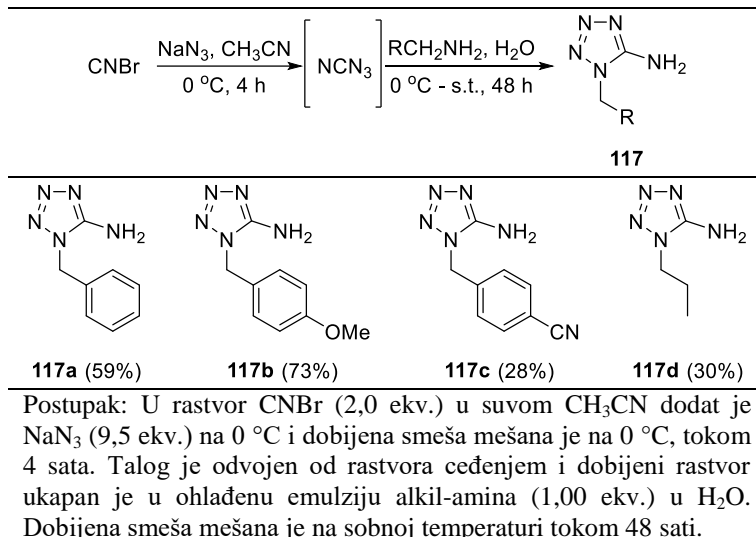
U sklopu ove doktorske disertacije razvijena je prva metoda za sintezu *N*-aril-1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina zasnovana na reakciji *N*-arilovanja 1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina katalizovanoj kompleksnim jedinjenjima paladijuma (Shema 18).



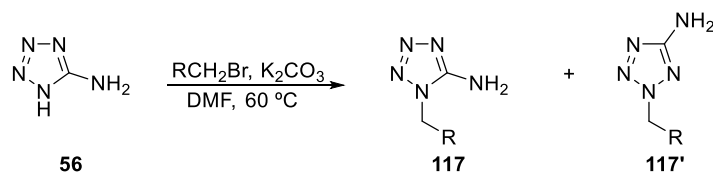
Shema 18. Retrosintetički pristup u sintezi *N*-aril-1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina

3.1.1. Sinteza 1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina

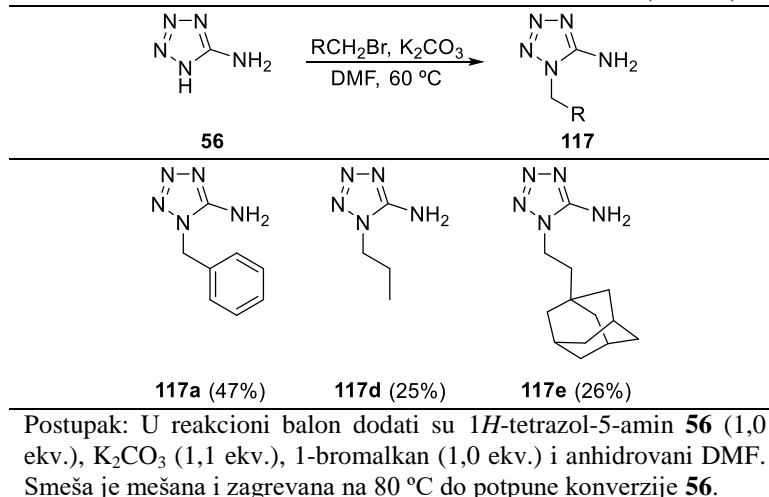
Polazni 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amini sintetisani su na dva načina. Prvi pristup zasniva se na reakciji [4+1]-cikloadicije cijanogen-azida, dobijenog *in situ* iz cijanogen-bromida i odgovarajućih alkil-amina (Tabela 1) u smeši rastvarača acetonitril/voda.^{25, 98} Jedinjenja **117a** i **117b** dobijena su u dobrim prinosima (59% i 73%), dok su prinosi za reakcije sinteze jedinjenja **117c** i **117d** bili niski (28% i 30%).

Tabela 1. Sinteza 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola 117a-117d

Imajući u vidu dugo reakciono vreme i nizak prinos proizvoda primenjen je drugi pristup u sintezi. 1-Alkil-1*H*-tetrazol-5-amini dobijeni su reakcijom alkilovanja tetrazol-5-amina **56** sa odgovarajućim bromalkanima (Shema 19) u prisustvu K₂CO₃ kao baze i DMF kao rastvarača.⁹⁹ Deprotonovanjem jedinjenja **56** dobija se ambidentatni anjon, u kome se N1- i N3-atomi tetrazol-5-amina ponašaju kao nukleofilni centri. Kao posledica postojanja više nukleofilnih atoma, kao sporedni proizvod, u reakciji nastaje izomerni 2-alkil-2*H*-tetrazol-5-amin **117'** koji se hromatografijom na stubu SiO₂ može odvojiti od željenog 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina **117**.

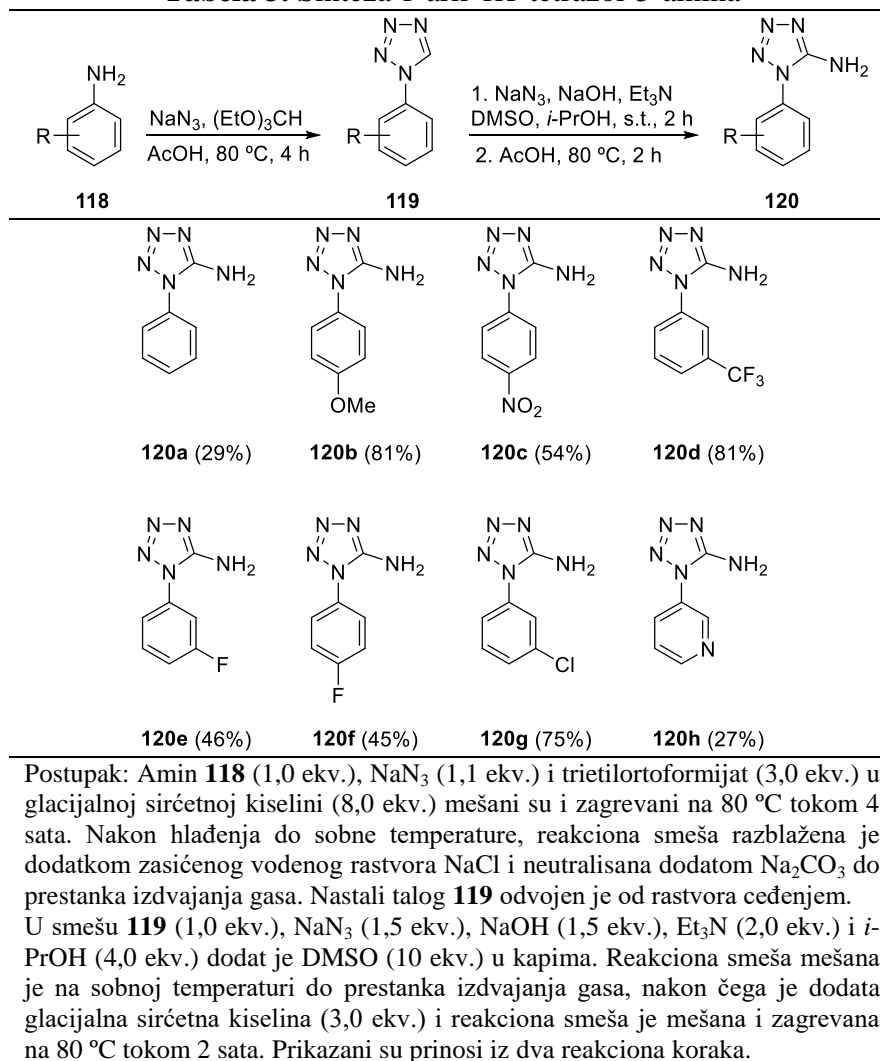
**Shema 19. Sinteza 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina reakcijom alkilovanja**

Primenom ove metodologije sintetisana su jedinjenja **117a**, **117d** i novo jedinjenje **117e** (Tabela 2). Iako je reakciono vreme značajno kraće u poređenju sa prvom metodologijom, prinosi reakcija za željena jedinjenja su bili umereni do loši (47%, 25% i 26%), zbog nastanka smeše proizvoda.

Tabela 2. Sinteza 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina **117a, **117d**, **117e****

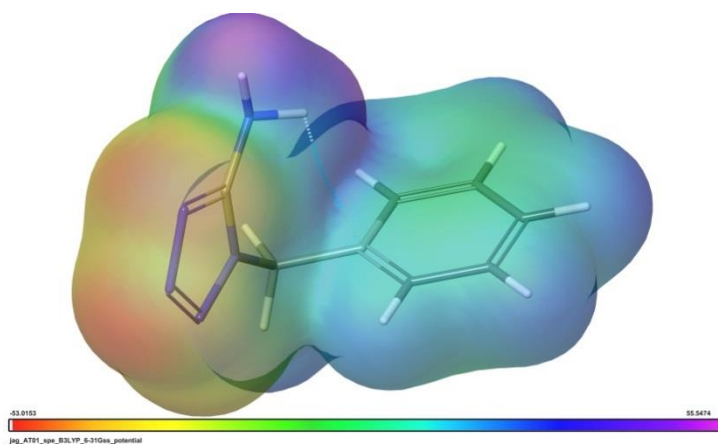
Za dobijanje željenih osam derivata 1-aryl-1*H*-tetrazol-5-amina **120** primenjena je metodologija iz dva reakciona koraka (Tabela 3). Polazni anilini **118** prevedeni su u odgovarajuće 1-aryl-tetrazole **119** u reakciji sa natrijum-azidom i trietil-ortoformijatom, zagrevanjem u glacijalnoj sirćetnoj kiselini. Dobijena intermedijerna jedinjenja **119** nisu dodatno prečišćavana već su prevedena u željene 1-aryl-1*H*-tetrazol-5-amine **120**. U reakciji dolazi do otvaranja jezgra tetrazola u baznim reakcionim uslovima i oslobađanja molekula azota nakon čega se zatvara jezgro tetrazol-5-amina sa natrijum-azidom.¹⁰⁰ Sintetisana su jedinjenja sa elektron-donorskim (-OMe), **120b**, i elektron-privlačnim grupama (-NO₂, -CF₃), **120c**, **120d**, jedinjenja sa atomima halogena kao supstituentima **120e–120g**, kao i 1*H*-tetrazol-5-amin **120h** sa heterocikličnim supstituentom vezanim za N1-atom. Pošto se proizvodi iz reakcione smeše izoluju taloženjem, niži prinosi nekih derivata se mogu objasniti otežanom kristalizacijom datih jedinjenja. Od sintetisanih osam derivata, četiri jedinjenja, **120d**, **120e**, **120f** i **120h**, su sada po prvi put prijavljena u literaturi.

Tabela 3. Sinteza 1-aril-1H-tetrazol-5-amina



3.1.2. Primena reakcije N-arilovanja u sintezi N-aril-1-alkil-1H-tetrazol-5-amina katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma

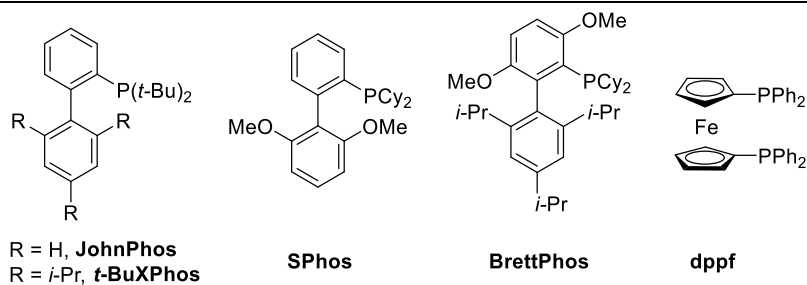
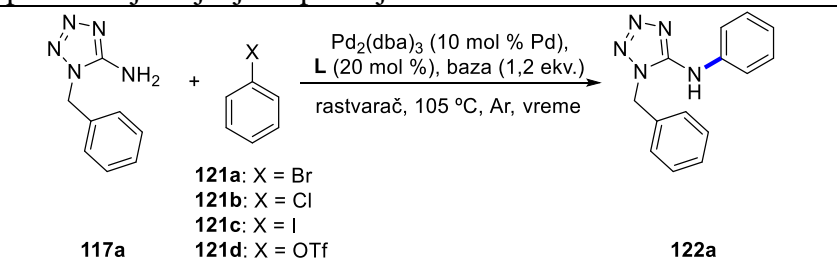
Formiranje C–N veze primenom reakcije između halogenarena i amina, katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma predstavlja jednu od najvažnijih transformacija u modernoj organskoj sintezi, kao i medicinskoj hemiji i hemijskoj industriji.¹⁰¹ Na osnovu podataka iz literature, može se uočiti da je primena reakcije N-arilovanja na primarnim heterocikličnim aromatičnim aminima otežana, usled smanjenog nukleofilnog karaktera atoma azota amino-grupe, kao i sposobnosti građenja koordinativne veze sa paladijumom.^{101b} Mapa elektrostatičkog potencijala 1-alkil-1H-tetrazol-5-amina ukazuje da je elektronska gustina najviše zastupljena u jezgru tetrazola (crvena regija), dok je amino-grupa u oblasti smanjene elektronske gustine (plava regija) (Slika 29).²⁶ Imajući u vidu značaj N-aril-1-supstituisanih-1H-tetrazol-5-amina, kao cilj istraživanja postavljeno je pronalaženje optimalnih reakcionih uslova koji bi i pored opisanih ograničenja, omogućili primenu reakcije N-arilovanja u sintezi ovih derivata.



Slika 29. Mapa elektrostatičkog potencijala 1-benzil-1*H*-tetrazol-5-amina **117a**²⁶

Kao model supstrati za optimizaciju reakcionih uslova odabrani su 1-benzil-1*H*-tetrazol-5-amin **117a** i brombenzen **121a**. Zagrevanjem **117a** (1,2 ekv.) i **121a** (1,0 ekv.) u prisustvu Pd₂(dba)₃ (10 mol % Pd), JohnPhos (20 mol %) i NaOt-Bu (1,2 ekv.) kao baze, u anhidrovanom toluenu na 105 °C u atmosferi argona, tokom 24 sata, dobijeno je željeno jedinjenje **122a** u niskom prinosu (8%, Tabela 4, Primer 1). Polazni amin **117a** potrebno je da bude prisutan u višku kako bi se sprečila reakcija između dva molekula bromarena. U reakciji sa ligandom SPhos, nije došlo do nastanka željenog proizvoda (Tabela 4, Primer 2). Upotrebom anhidrovanog 1,4-dioksana kao rastvarača u prisustvu Pd₂(dba)₃ i JohnPhos izolovan je proizvod **122a** u prinosu 34% (Tabela 4, Primer 3). Ovi rezultati ukazuju da toluen nije adekvatan rastvarač za odabrani sistem, najverovatnije zbog male rastvorljivosti polaznog jedinjenja **117a**, zbog čega je odlučeno da se optimizacija reakcionih uslova nastavi sa 1,4-dioksanom kao rastvaračem. Kada su upotrebljeni voluminozniji ligandi, BrettPhos i *t*-BuXPhos proizvod **122a** je izolovan u značajno većem prinosu, 82% i 91% (Tabela 4, Primeri 4 i 5). Sa druge strane, upotreba liganda sa ferocenom dovela je do nižeg prinosa željenog jedinjenja (Tabela 4, Primer 6). Promena reakcionog vremena sa 24 sata na 10 sati dovela je do nižeg prinosa reakcije (Tabela 4, Primer 7). Upotrebom slabijih baza, K₂CO₃ i Cs₂CO₃, željeno jedinjenje **122a** izolovano je u prinosima 90% i 79% (Tabela 4, Primeri 8 i 9). Iako korišćenje slabijih baza nije dalo iste rezultate kao upotreba NaOt-Bu, bitno je napomenuti da se ove baze mogu upotrebiti kada supstrati imaju funkcionalne grupe koje su osetljive na prisustvo jakih baza. Optimizovani reakcioni uslovi (Tabela 4, Primer 5) primenjeni su u reakciji **117a** sa različitim halogenarenima. Kada su upotrebljeni hlorbenzen **121b** i jodbenzen **121c**, željeni proizvod **122a** izolovan je u prinosima 51% i 68% (Tabela 4, Primeri 10 i 11), dok je upotreba fenil-triflata **121d** dovela do značajno nižeg prinosa (28%, Tabela 4, Primer 12).

Tabela 4. Optimizacija reakcionih uslova za reakciju N-arilovanja 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina katalizovanu kompleksnim jedinjenjima paladijuma



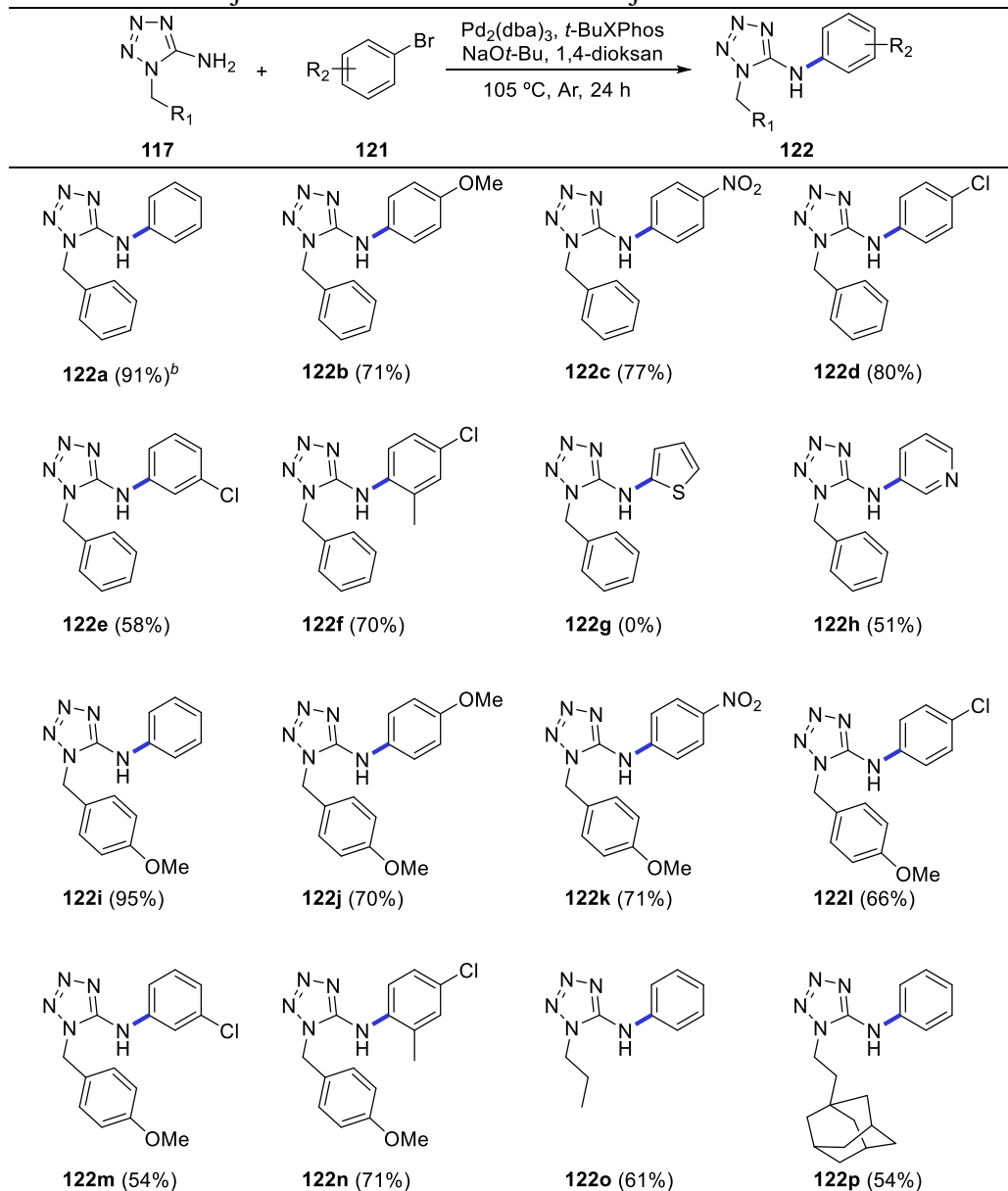
Primer	X	Ligand	Baza	Rastvarač	Vreme [sati]	Prinos [%] ^a
1	Br	JohnPhos	NaOt-Bu	PhMe	24	8
2	Br	SPhos	NaOt-Bu	PhMe	24	-
3	Br	JohnPhos	NaOt-Bu	1,4-dioksan	24	34
4	Br	BrettPhos	NaOt-Bu	1,4-dioksan	24	82
5	Br	t-BuXPhos	NaOt-Bu	1,4-dioksan	24	91
6	Br	dpf	NaOt-Bu	1,4-dioksan	24	18
7	Br	t-BuXPhos	NaOt-Bu	1,4-dioksan	10	40
8	Br	t-BuXPhos	K ₂ CO ₃	1,4-dioksan	24	90
9	Br	t-BuXPhos	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioksan	24	79
10	Cl	t-BuXPhos	NaOt-Bu	1,4-dioksan	24	51
11	I	t-BuXPhos	NaOt-Bu	1,4-dioksan	24	68
12	OTf	t-BuXPhos	NaOt-Bu	1,4-dioksan	24	28

^aPostupak: U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su Pd₂(dba)₃ (10 mol % Pd), ligand (20 mol %), baza (1,2 ekv.) i rastvarač. Reakciona smeša mešana je na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati halogenaren **121** (1,0 ekv.) i 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazol **117a** (1,2 ekv.). Reakciona kiveta napunjena je argonom, zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 105 °C.

U nastavku istraživanja, ispitan je uticaj strukture polaznih reaktanata **117** i **121** na ishod reakcije (Tabela 5 i Tabela 6). Upotreba bromarena koji sadrže elektron-donorske i elektron-privlačne grupe (-OMe, -NO₂), dala je željene proizvode **122b** i **122c** u dobrim prinosima 71% i 77%, (Tabela 5). Važno je istaći da je u slučaju dihalogenarena, koji sadrže atome broma i hlora, ostvarena potpuna selektivnost. Do reakcije je došlo samo na atomu ugljenika za koji je vezan brom, i željeni proizvodi **122d**, **122e** i **122f** dobijeni su u dobrim prinosima (Tabela 5). Na primeru **122f** može se uočiti da se reakcija odvija dobro i kod voluminoznih supstrata. Kao supstrati za reakciju ispitani su i heteroaromatični bromareni. Reakcija sa 2-bromtiofenom nije dala željeni proizvod **122g**, dok je reakcijom **117a** i 3-brompiridina željeni proizvod **122h** dobijen u prinosu 51%. Kada se u reakciji upotrebi *p*-metoksibenzil-supstituisani 1*H*-tetrazol-5-amin **117b** umesto benzil-derivata **117a**, prinosi odgovarajućih jedinjenja **122i–122n** veoma su slični prinosima za jedinjenja **122a–122f** (Tabela 5). Kao supstrati za reakciju mogu se upotrebiti i drugi 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amini. Proizvodi **122o** i **122p** izolovani su u umerenim prinosima. Reakcija između **117d** i **121a** dala je željeni proizvod **122o** u prinosu 61%, dok je upotrebom supstrata sa adamantanom **117e** proizvod

122p izolovan u prinosu 54%. Reakciju je moguće izvoditi i na većoj skali, od 1 mmol **121a**, željeni proizvod **122a** dobijen je u prinosu 91% (Tabela 5).

Tabela 5. Paladijumom katalizovano *N*-arilovanje 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina



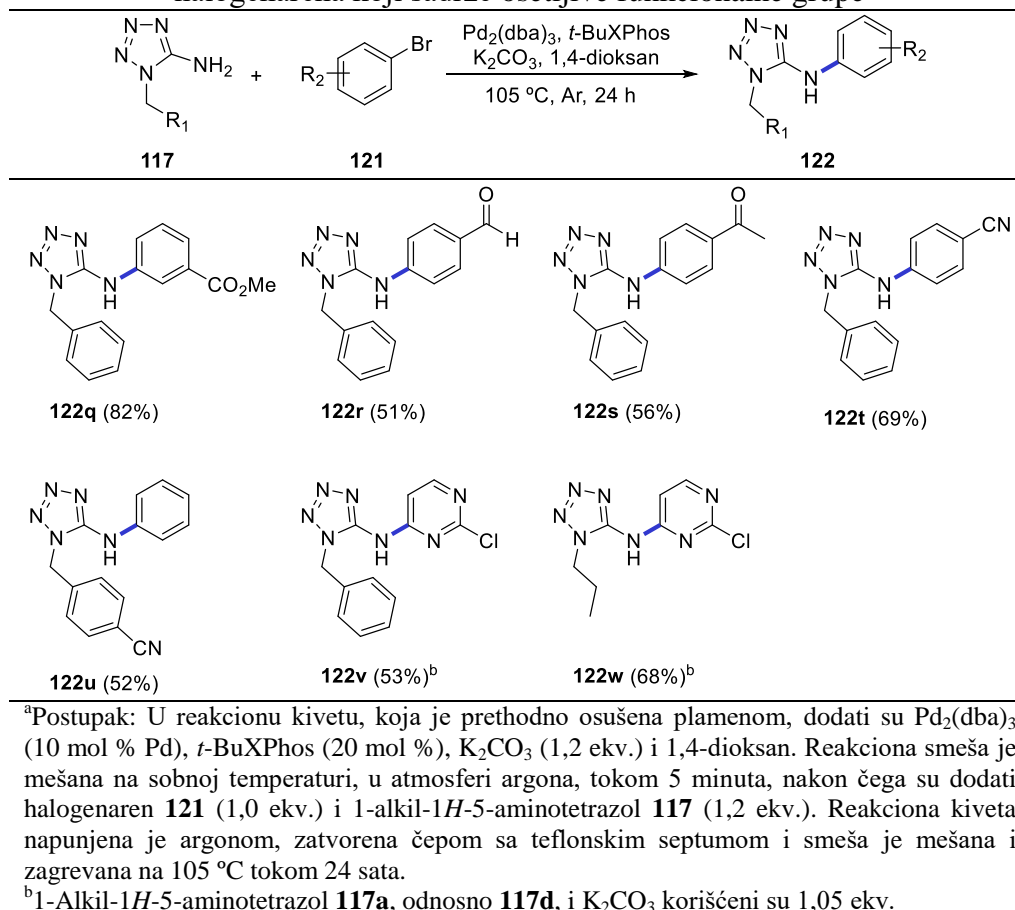
^aPostupak: U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su Pd₂(dba)₃ (10 mol % Pd), *t*-BuXPhos (20 mol %), NaOt-Bu (1,2 ekv.) i 1,4-dioksan. Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati halogenaren **121** (1,0 ekv.) i 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazol **117** (1,2 ekv.). Reakciona kiveta napunjena je argonom, zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 105 °C tokom 24 sata.

^bKorišćeno 1,2 mmol **117a** i 1,0 mmol **121a**.

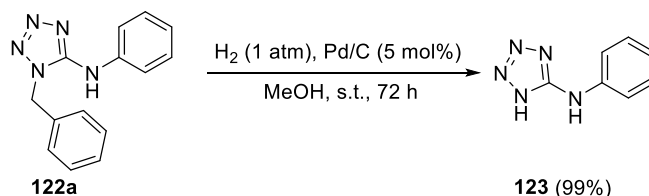
Reakcijom **117a** i metil-3-brombenzoata **121l** željeni proizvod **122q** dobijen je u niskom prinosu (22%). Nizak prinos jedinjenja **122q** posledica je reakcije NaOt-Bu i estarske funkcionalne grupe. Kada je reakcija izvedena u prisustvu K₂CO₃ jedinjenje **122q** dobijeno je u prinosu 82% (Tabela 6). Reakciju je, takođe, moguće izvoditi i sa bromarenima koji imaju karbonilnu funkcionalnu grupu u prisustvu K₂CO₃ kao baze. Takođe, izomeri **122t** i **122u**, koji poseduju nitrilnu funkcionalnu grupu, dobijeni su u dobrim prinosima (69% i 52%, Tabela 6). Umesto bromarena, kao supstrat za reakciju *N*-arilovanja upotrebljen je 2,4-dihlorpirimidin i proizvodi **122v** i **122w** sintetisani su u prinosima

53% i 68% (Tabela 6). Istovremeno, u ovim reakcijama ostvarena je visoka regiospecifičnost. Reakcija se selektivno odvijala u položaju C4, što je u saglasnosti sa podacima iz literature o reaktivnosti 2,4-dihlorpirimidina u reakcijama katalizovanim prelaznim metalima.¹⁰²

Tabela 6. Paladijumom katalizovano *N*-arilovanje 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola pomoću halogenarena koji sadrže osetljive funkcionalne grupe



U nastavku istraživanja, jedinjenje **122a** podvrgnuto je reakciji hidrogenolize (Shema 20). U prisustvu Pd/C kao katalizatora (5 mol% Pd), u atmosferi vodonika (1 atm), u metanolu kao rastvaraču, jedinjenje **122a** je transformisano u jedinjenje **123** u kvantitativnom prinosu.

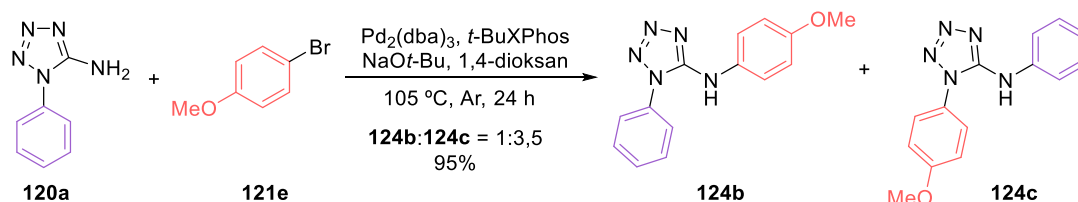


Shema 20. Hidrogenoliza 1-benzil-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amina **122a** do **123**

3.1.3. Primena reakcije *N*-arilovanja u sintezi *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma

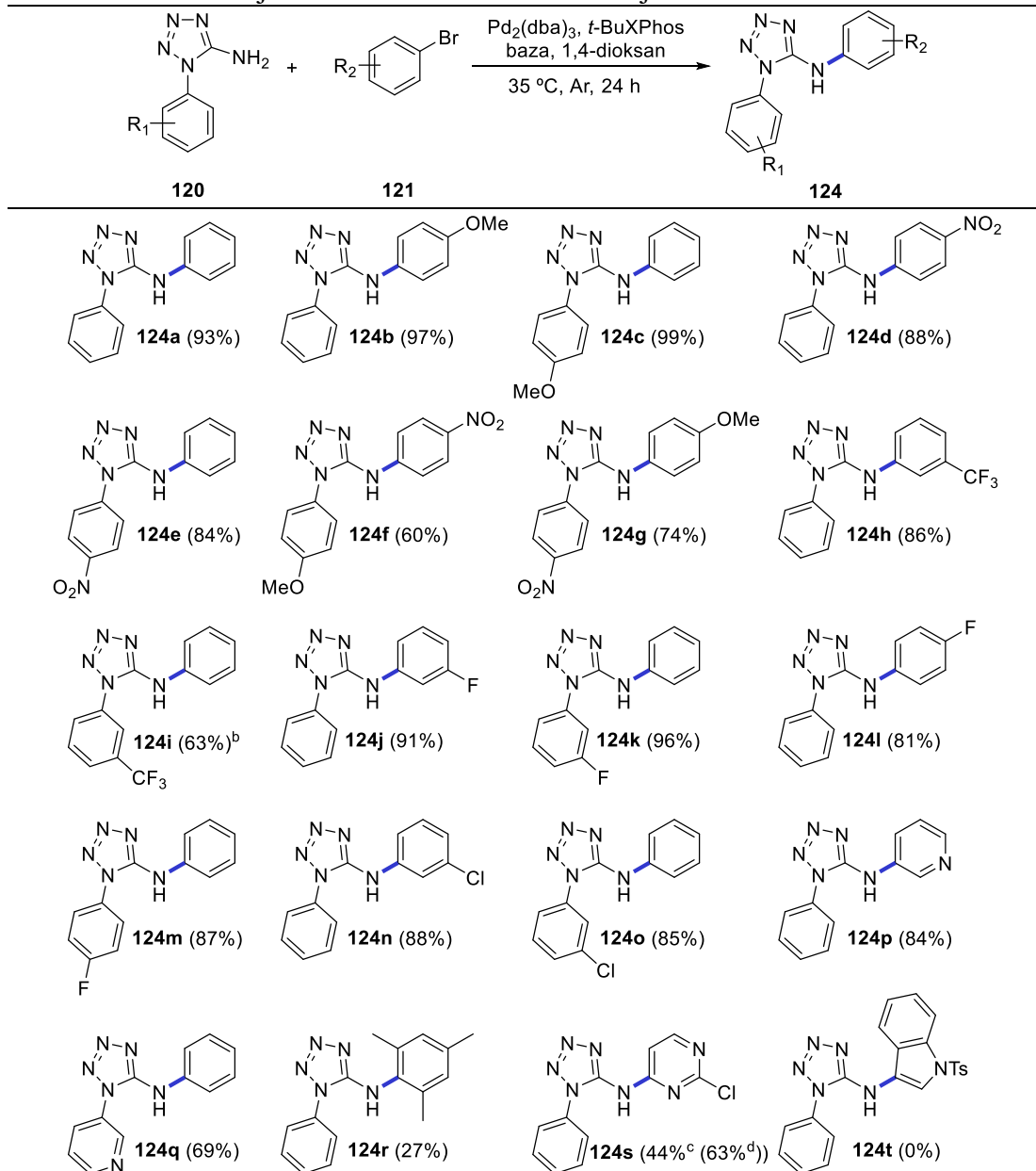
Kada su za sintezu *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina primenjeni isti reakcioni uslovi koji su upotrebljeni za sintezu *N*-aril-1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina, uočen je nastanak dva proizvoda. Analizom NMR spektra zaključeno je da su dva proizvoda izomeri i da pod datim reakcionim

uslovima dolazi do premeštanja željenog proizvoda **124b** u izomer **124c** (Shema 21).¹⁰³ Ovaj tip premeštanja naziva se Dimroth-ovo premeštanje i poznato je kod drugih heterocikličnih sistema,¹⁰⁴ ali do sada nije detaljno istraženo kod *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina.¹⁰⁵ Povećanje reakcione temperature sa 105 °C na 130 °C nije uticalo na ishod reakcije, odnosno, odnos dva izomera se nije promenio. Imajući u vidu da je usled reakcije premeštanja prinos željenog jedinjenja nizak, i da je kvantitativno odvajanje dva izomera primenom standardnih tehnika prečišćavanja onemogućeno, pronalaženje optimalnih reakcionih uslova pod kojima ne dolazi do reakcije Dimroth-ovog premeštanja postavljeno je kao važan cilj ovog istraživanja.



Shema 21. N-arilovanje 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amina i Dimroth-ovo premeštanje *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina (prilagođeno iz ref. 103)

Imajući u vidu da se reakcija Dimroth-ovog premeštanja najčešće odvija na povišenim temperaturama, ispitan je uticaj snižavanja temperature na ishod reakcije N-arilovanja. Reakcijom **120a** i **121e** u prisustvu $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/t\text{-BuXPhos}$ katalitičkog sistema na temperaturi 35 °C dobijen je proizvod **124b** u odličnom prinosu 97% (Tabela 7), a odgovarajući izomer **124c** nije detektovan. Istovremeno, količine polaznog 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amina i baze su smanjene, tako da je umesto prvobitnih 1,20 ekvivalenta, upotrebljeno 1,05 ekvivalenta. Primenom ove nove optimizovane metode paladijumom katalizovanog N-arilovanja na 35 °C, sintetisano je ukupno 19 derivata *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina polazeći iz odgovarajućih 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amina i odgovarajućih halogenarena (Tabela 7). Jedinjenje **124c** dobijeno je reakcijom tetrazol-5-amina **120b** i brombenzena **121a** u odličnom prinosu 99%. Sintetisani su i derivati, koji na jednom od aromatičnih prstenova imaju elektron-odvlačeće grupe ($-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$), **124d**, **124e**, **124h** i **124i**, u dobrim prinosima od 63% do 88%. Dobijeni su i derivati **124f** i **124g** koji imaju supstituente na oba benzenova jezgra. Bromareni i 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amini koji imaju dodatni atom halogena na aromatičnom jezgru uspešno su primenjeni u reakciji N-arilovanja, uz odličnu selektivnost prema atomu broma (**124j–124o**, Tabela 7). Četiri jedinjenja koja poseduju atom fluora u *meta*- ili *para*-položaju u odnosu na atom azota, **124j–124m**, sintetisana su u odličnim prinosima, dok su jedinjenja **124n** i **124o**, koja sadrže atom hlora, izolovana u prinosima 88% i 85%. Reakciji N-arilovanja podleže i bromaren koji je sterno zahtevan, 2-brom-1,3,5-trimetilbenzen **121t**, pri čemu je proizvod **124r** dobijen u prinosu 27% (Tabela 7). U reakciji se mogu upotrebiti i bromsupstituisana heterociklična aromatična jedinjenja. Kada su 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amin **120a** i 3-brompiridin **121k** podvrgnuti uslovima paladijumom katalizovanog N-arilovanja, željeno jedinjenje **124p** izolovano je u prinosu 84%, dok je izomerno jedinjenje **124q** sintetisano u prinosu 69%, reakcijom **120h** i **121a**. Kao i u slučaju 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina, 2,4-dihlorpirimidin **121p** može se koristiti i kao reakcioni partner za 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amine. Kada su **120a** i **121p** zagrevani na 35 °C u prisustvu $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, *t*-BuXPhos kao liganda, i K_2CO_3 kao baze, jedinjenje **124s** dobijeno je u prinosu 44%. Zamenom liganda, i korišćenjem bidentatnog liganda XantPhos, prinos reakcije je povećan i željeni **124s** izolovan je u prinosu 63% (Tabela 7). Kada je u reakciji upotrebljen 3-brom-1-tozil-1*H*-indol, željeno jedinjenje **124t** nije dobijeno. *N*,1-Diaril-1*H*-tetrazol-5-amine moguće je sintetisati i na skalama od 1 mmol polaznog supstrata, što je pokazano na primeru **124i**. Reakcije formiranja C–N veze katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma najčešće se odvijaju zagrevanjem reakcione smeše u temperaturnom intervalu od 80 °C–120 °C.¹⁰¹ Važno je napomenuti da je ovim istraživanjem pokazano da se reakcije N-arilovanja katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma mogu odvijati i pod blažim reakcionim uslovima, na temperaturi 35 °C.

Tabela 7. Paladijumom katalizovano *N*-arilovanje 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola

^aPostupak: U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su Pd₂(dba)₃ (10 mol % Pd), *t*-BuXPhos (20 mol %), NaOt-Bu (1,05 ekv.) i 1,4-dioksan. Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati halogenaren **121** (1,00 ekv.) i 1-aril-1*H*-5-aminotetrazol **120** (1,05 ekv.). Reakciona kiveta napunjena je argonom, zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 35 °C tokom 24 sata.

^bKorišćeno 1,17 mmol **120d** i 1,10 mmol **121a**.

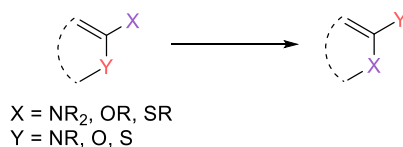
^cUmesto NaOt-Bu korišćen K₂CO₃ (1,05 ekv.).

^dUmesto *t*-BuXPhos korišćen XantPhos (20 mol %), umesto NaOt-Bu korišćen K₂CO₃ (1,05 ekv.).

Veoma je bitno napomenuti da su sva sintetisana jedinjenja iz Tabele 7 izolovana kao jedini izomeri i da proizvodi premeštanja nisu detektovani što ukazuje da pod datim reakcionim uslovima ne dolazi do Dimroth-ovog premeštanja. Takođe, može se uočiti da je reakcija tolerantna na prisustvo niza funkcionalnih grupa, kao i da se odvija u dobrom ili odličnom prinosu.

3.1.4. Ispitivanje reakcije Dimroth-ovog premeštanja *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina

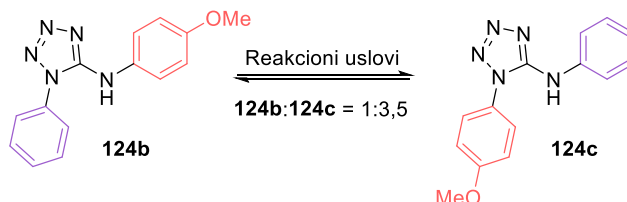
Reakcija Dimroth-ovog premeštanja predstavlja zamenu mesta endocikličnog i egzocikličnog heteroatoma koji su vezani za isti ugljenikov atom heterocikličnog jezgra (Shema 22). Reakciju je prvi put uočio nemački naučnik Otto Dimroth 1909. godine kod derivata 5-amino-1,2,3-1*H*-triazola.^{104a} U literaturi se mogu naći brojni primeri primene reakcije Dimroth-ovog premeštanja za sintezu i modifikaciju heterocikličnih jedinjenja.¹⁰⁴ Dimroth-ovo premeštanje uočeno je i kod molekula koji imaju važnu ulogu u biološkim sistemima. Derivati adenoзина u baznim vodenim rastvorima podležu reakciji Dimroth-ovog premeštanja.^{104d} Dimroth-ovo premeštanje 1*H*-tetrazol-5-amina prvi put je uočeno 1953. godine prilikom zagrevanja monosupstituisanih tetrazol-5-amina i 5-alkil-1-aryl-1*H*-tetrazol-5-amina.¹⁰⁵ Od tada, ova transformacija se pokazala kao izuzetno korisna u sintezi aminotetrazola. Primenom ove reakcije po prvi put uspešno su sintetisani tetrazoli koje nije bilo moguće dobiti primenom standardnih metoda.¹⁰⁶ Međutim, Dimroth-ovo premeštanje tetrazol-5-amina i dalje se u najvećoj meri javlja kao neočekivana¹⁰⁷ ili neželjena¹⁰⁸ transformacija, umesto kao planirani korak u sintezi.¹⁰⁹



Shema 22. Opšta shema Dimroth-ovog premeštanja

Radi boljeg razumevanja reakcije Dimroth-ovog premeštanja *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina, ispitani su reakcioni uslovi i uticaj strukture supstrata na ishod reakcije. Takođe, predložen je mehanizam reakcije na osnovu rezultata dobijenih primenom eksperimentalnih i *in silico* metoda.

U cilju određivanja eksperimentalnih uslova koji su neophodni da bi došlo do Dimroth-ovog premeštanja, jedinjenje **124b** je zagrevano na 105 °C tokom 24 sata u 1,4-dioksanu, bez prisustva katalizatora na bazi paladijuma, liganda i baze (Shema 23). Analizom ¹H NMR spektra reakcione smeše utvrđeno je da je odnos izomera isti kao i u eksperimentu u kojem je prvi put uočena reakcija premeštanja (**124b**:**124c** = 1:3,5; Shema 21). Ispitan je i uticaj rastvarača na ishod reakcije, zagrevanje **124b** je izvođeno u deuterisanim rastvaračima, CD₃OD, CDCl₃, C₆D₆ i DMSO-*d*₆, u zatvorenim reakcionim kivetama, na 105 °C tokom 24 sata. Analizom NMR spektara sirovih reakcionih smeša, utvrđeno je da je odnos jedinjenja **124b** i **124c** isti kao i u prethodnim eksperimentima, što ukazuje da rastvarač nema značajnu ulogu u reakciji premeštanja.



Shema 23. Dimroth-ovo premeštanje *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina **124b**

U nastavku ispitan je uticaj strukture *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina na ishod reakcije Dimroth-ovog premeštanja. Jedinjenja sintetisana i opisana u tabeli 7 zagrevana su u 1,4-dioksanu ili DMSO-*d*₆ na 105 °C tokom 24 sata i odnosi dva izomera određeni su analizom ¹H NMR spektara sirovih reakcionih smeša (Tabela 8). Odnosi izomera određeni su i dodatno, primenom DFT metoda, na

osnovu Gibbs-ove slobodne energije jedinjenja ($T=378,15\text{ K}$).^a Rezultati dobijeni eksperimentalnim tehnikama u saglasnosti su sa rezultatima *in silico* metoda. Na osnovu dobijenih podataka, zaključeno je da elektronski efekti supstituenata na aromatičnim jezgrima značajno utiču na odnos dva izomera u reakcionoj smesi. Jedinjenja koja poseduju elektron-donorske grupe na benzenovom prstenu vezanom za endociklični N1-atom, a elektron-privlačne grupe na benzenovom prstenu vezanom za egzociklični N5-atom, uvek su bila prisutna u većoj količini. Takođe, uočen je i aditivni efekat supstituenata na ishod reakcije (primeri 1 i 6, 15 i 18, Tabela 8). Tri metil-grupe na aromatičom jezgru (primer 17, Tabela 8) imaju značajan efekat na ishod reakcije – zagrevanjem jedinjenja **124r** dolazi do skoro potpune konverzije ovog izomera u drugi. Odnos dva izomera u reakcionoj smesi zavisi i od položaja supstituenata na jezgru (primeri 10 i 12, Tabela 8).

Tabela 8. Dimroth-ovo premeštanje *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina **124**

Primer	R ₁	R ₂	Odnos A:B ^{a,b}	Odnos A:B ^c
1	H	4-OMe	22:78	124b:124c = 23:77
2	4-OMe	H	78:22	
3	H	4-NO ₂	100:0	124d:124e = 96:4
4	4-NO ₂	H	0:100	
5	4-OMe	4-NO ₂	100:0	124f:124g = 99:1
6	4-NO ₂	4-OMe	0:100	
7	H	3-CF ₃	89:11	124h:124i = 62:38
8	3-CF ₃	H	12:88	
9	H	3-F	79:21	124j:124k = 67:33
10	3-F	H	25:75	
11	H	4-F	50:50	124l:124m = 46:54
12	4-F	H	50:50	
13	H	3-Cl	81:19	124n:124o = 74:26
14	3-Cl	H	19:81	
15	H	3-Pyr	78:22	124p:124q = 62:38
16	3-Pyr	H	22:78	
17	H	Mes	4:96	A:B = 0:100
18	H		100:0	A:B = 100:0

^aPostupak: U reakcionu kivetu dodati su **124** (10 mg) i 1,4-dioksan ili DMSO-*d*₆ (0,5 mL) Reakciona kiveta zatvorena je čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 105 °C tokom 24 sata.

^bOdnos izomera određen analizom ¹H NMR spektara.

^cOdnos izomera određen na osnovu Gibbs-ove slobodne energije jedinjenja ($T=378,15\text{ K}$), izračunato na BLYP-D4/TZP-COSMO(dioksan) nivou teorije.

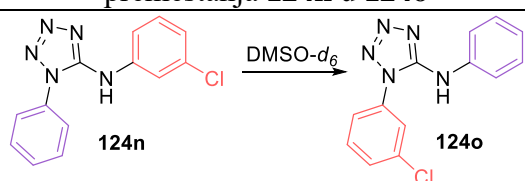
Važno je istaći da odnos dva izomera ne zavisi od strukture polaznog jedinjenja, budući da se zagrevanjem bilo kog od izomera dobija smeša istog sastava. Ova činjenica pokazuje da je reakcija termodinamički kontrolisana i da je odnos izomera u reakcionoj smesi u skladu sa njihovom termodinamičkom stabilnošću. Ova pretpostavka je potvrđena *in silico* metodama (Tabela 8).

^a Urađeno u saradnji sa kolegama sa Katedre za neorgansku hemiju Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta i Centra za hemiju Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju.

Jedinjenje **124c** ima nižu Gibbs-ovu slobodnu energiju i samim tim je termodinamički stabilnije od izomernog jedinjenja **124b**.

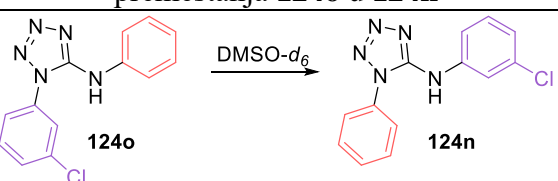
Temperatura na kojoj dolazi do Dimroth-ovog premeštanja jedinjenja **124n** i **124o** određena je dinamičkom NMR-spektroskopijom.^b Pojedinačni rastvori jedinjenja **124n** i **124o** u DMSO-*d*₆ postepeno su zagrevani u NMR spektrometru (~ 1 °C/min), uz istovremeno snimanje ¹H NMR spektara (Tabele 9 i 10). U slučaju jedinjenja **124n** reakcija premeštanja počinje na temperaturi 99 °C (Tabela 9, Slika 30a), a u slučaju jedinjenja **124o**, do premeštanja i formiranja **124n** dolazi na temperaturi 80 °C (Tabela 10, Slika 30b). Ovi rezultati ukazuju da dva izomera imaju različite energije aktivacije reakcije. Zagrevanjem dolazi do premeštanja jednog izomera u drugi, pri čemu su dva izomera u međusobnoj ravnoteži, dok termodinamička stabilnost jedinjenja određuje položaj te ravnoteže i odnos dva izomera.

Tabela 9. NMR eksperiment određivanja temperature inicijacije Dimroth-ovog premeštanja **124n** u **124o**



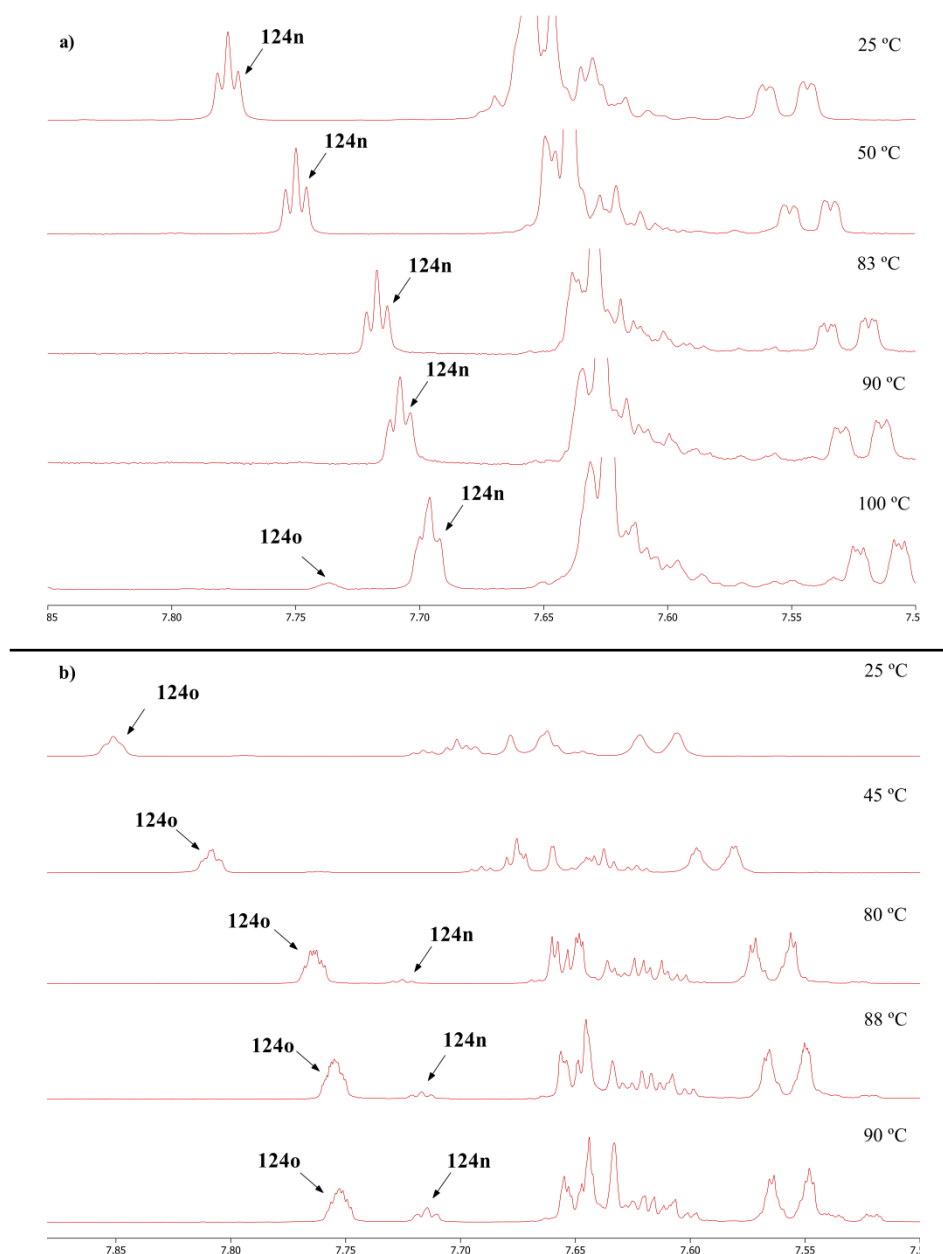
Vreme (minuti)	Temperatura (°C)	Prinos (%) 124o
0	25	0
7	30	0
11	35	0
17	40	0
21	45	0
26	50	0
31	55	0
37	60	0
42	65	0
48	70	0
50	73	0
56	80	0
61	87	0
66	93	0
72	94	0
73	99	<5
74	99	5
75	100	6
80	100	7

Tabela 10. NMR eksperiment određivanja temperature inicijacije Dimroth-ovog premeštanja **124o** u **124n**



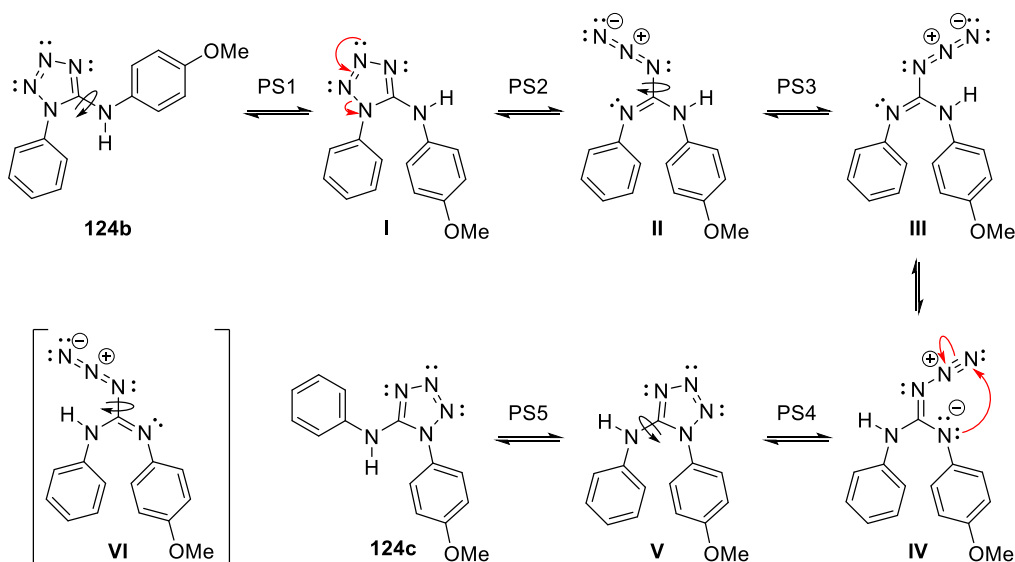
Vreme (minuti)	Temperatura (°C)	Prinos (%) 124n
0	25	0
6	29	0
11	34	0
16	40	0
21	45	0
26	50	0
31	56	0
36	60	0
41	65	0
46	70	0
51	75	0
56	80	<5
61	85	5
71	86	9
72	90	10
73	90	11
75	90	12
79	90	15
86	90	20
92	90	23

^b Urađeno u saradnji sa kolegama iz laboratorije za instrumentalnu analizu pri Katedri za organsku hemiju Univerziteta u Beogradu – Hemijskog fakulteta.

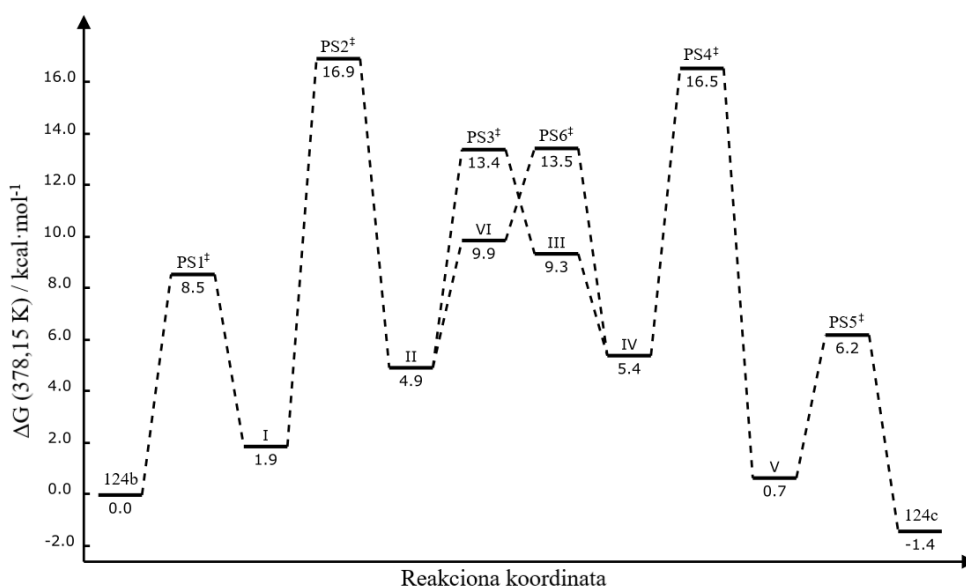


Slika 30. Određivanje temperature na kojoj dolazi do Dimroth-ovog premeštanja jedinjenja **124n** (a) i **124o** (b) primenom dinamičke NMR-spektroskopije

Na osnovu eksperimentalnih rezultata, proračuna dobijenih primenom teorije funkcionala gustine (DFT) i podataka dobijenih NMR spektroskopijom, po prvi put predložen je mehanizam Dimroth-ovog premeštanja *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina (Shema 24 i Slika 31). Zbog jednostavnosti i jasnijeg prikaza mehanizma, rotacije duž C5–N veze u Shemi 24 prikazane su kao prvi i poslednji korak, ali do ovih promena može doći u bilo kojoj fazi transformacije. Raskidanjem N1–N2 veze u jezgru tetrazola, dobija se guanil-azid **II** koji se transformiše u guanil-azid **IV**, rotacijom veze i transferom protona preko intermedijera **III**. Ciklizacija guanilazida **II** u **I**, odnosno guanilazida **IV** u **V**, termodinamički je favorizovana (Slika 31). Na osnovu grafika iz Slike 31 može se zapaziti i da su relativne energije intermedijera **II** i **IV** različite i da je energija aktivacije za ciklizaciju **IV** u **124c** niža. Ovo se može objasniti činjenicom da elektron-donorska OMe-grupa dodatno destabilizuje intermedijer **IV**. Iz svega izloženog može se zaključiti da je reakcija termodinamički kontrolisana i da je otvaranje prstena tetrazola korak koji određuje brzinu reakcije.



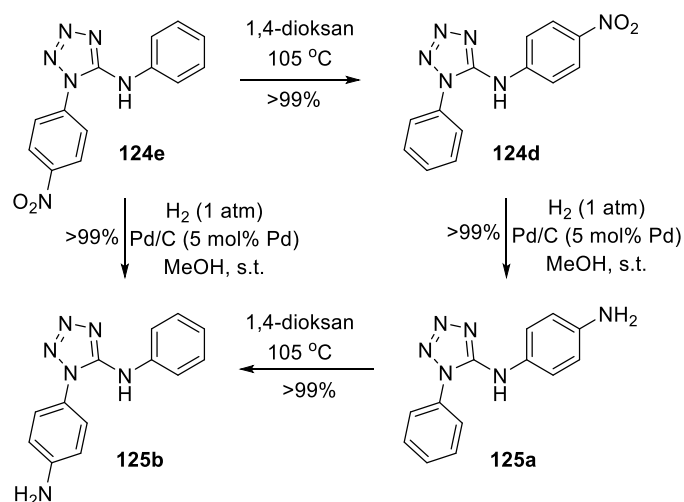
Shema 24. Predloženi mehanizam Dimroth-ovog premeštanja *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina



Slika 31. Reakcioni profil Dimroth-ovog premeštanja **124b** i **124c** dobijen primenom *in silico* metoda. Gibbs-ove slobodne energije (u odnosu na **124b**, u kcal/mol) na 378,15 K dobijene su primenom BLYP-D4/def2-TRVP(-f)-SMD(dioksan) nivoa teorije

Iz svega prikazanog do sada, može se zaključiti da se Dimroth-ovo premeštanje može kontrolisati i koristiti u sintezi, primenom odgovarajućih reakcionih uslova i odabirom pogodnih supstrata. Kao dokaz ovog koncepta sintetisana su jedinjenja **125a** i **125b** (Shema 25). Jedinjenje **124e**, prevedeno je u **124d** pod uslovima reakcije Dimroth-ovog premeštanja u kvantitativnom prinosu. Reakcijom jedinjenja **124d** i vodonika (1 atm) u prisustvu Pd/C (5 mol % Pd) kao katalizatora, izolovan je proizvod **125a** u kvantitativnom prinosu. Zagrevanjem **125a** u 1,4-dioksanu na 105 °C tokom 24 sata dobijen je **125b** u kvantitativnom prinosu kao proizvod reakcije Dimroth-ovog premeštanja (Shema 25). Ovaj rezultat je u slaganju sa rezultatima dobijenim primenom *in silico* metoda, gde je odnos izomera na osnovu vrednosti Gibbs-ovih slobodnih energija **125a**:**125b** = 4:96 (odnos dobijen primenom BLYP-D4/def2-TZVP(-f)-SMD(dioksan) nivoa teorije na T=378,15 K). Ovaj rezultat je u skladu sa prethodno izvedenim zaključkom o uticaju strukture na odnos izomera u reakciji Dimroth-ovog premeštanja. Amino-grupa je elektron-donorska grupa i rezonantnim efektom povećava elektronsku gustinu u aromatičnom jezgru za koje je vezana. Kao posledica

elektronskog efekta amino-grupe, zagrevanjem jedinjenja **125a** dolazi do pomeranja ravnoteže ka izomeru **125b**, koji za endociklični N1-atom *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina ima vezano aromatično jezgro bogatije elektronima. Struktura **125b** dodatno je potvrđena redukcijom NO₂-grupe jedinjenja **124e** vodonikom (1 atm) u prisustvu katalizatora Pd/C (5 mol %). Jedinjenja **125a** i **125b** ne mogu se efikasno sintetisati primenom paladijumom katalizovane reakcije *N*-arilovanja 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-amina **120a** ili 1-(4-aminofenil)-1*H*-tetrazol-5-amina, zbog postojanja kompetitivnog efekta između amino-grupe vezane za jezgra tetrazola i amino-grupe vezane za benzenov prsten. Dodatno, ovi rezultati ukazuju na mogućnost derivatizacije sintetisanih jedinjenja **124**, a dobijena NH₂-grupa takođe predstavlja potencijalno mesto derivatizacije molekula.

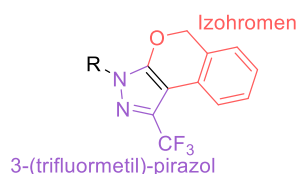


Shema 25. Primena reakcija *N*-arilovanja i Dimroth-ovog premeštanja u sintezi jedinjenja **125a** i **125b**

Imajući u vidu da reakcija formiranja C–N veze katalizovana kompleksnim jedinjenjima paladijuma ima široku primenu u različitim oblastima hemije, primena na novim aromatičnim i heteroaromatičnim sistemima je od velikog značaja. Iako su se, zbog elektronskih efekata, 1-supstituisani-1*H*-tetrazol-5-amini smatrali manje reaktivnim jedinjenjima, u ovoj doktorskoj disertaciji razvijeni su optimalni uslovi za sintezu biblioteke *N*-aril-1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina. Željena jedinjenja sa različitim funkcionalnim grupama dobijena su u dobrim i odličnim prinosima. Takođe, iako se reakcija Dimroth-ovog premeštanja javila kao neželjena transformacija, u nastavku istraživanja uspešno su određeni reakcioni uslovi i racionalizovani strukturni parametri koji moraju biti ispunjeni da bi do ovog premeštanja došlo. Na osnovu izvedenih zaključaka, pokazano je da se reakcija Dimroth-ovog premeštanja može kontrolisati i primeniti u sintezi novih derivata *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina.

3.2. Sinteza hibridnih molekula spajanjem fragmenata 3-(trifluormetil)-1H-pirazola i izohromena

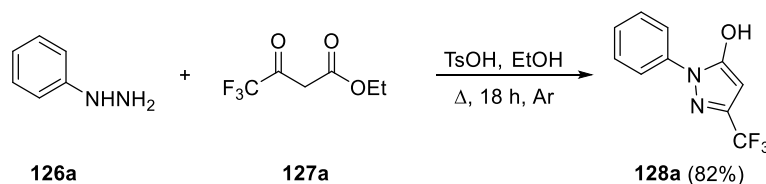
Važan segment ove doktorske disertacije predstavlja sinteza hibridnih molekula sastavljenih od podjedinica 3-(trifluormetil)-pirazola i izohromena. U poslednjih deset godina, sve veću pažnju u medicinskoj hemiji privlače jedinjenja koja se sastoje od više farmakofora. Pokazano je da se spajanjem dva privilegovana fragmenta dobijaju hibridne strukture koje mogu da imaju bolje fizičko-hemijske osobine i bolju biološku aktivnost u odnosu na dva odvojena fragmenta. Spajanjem dva ili više strukturnih motiva može se postići sinergizam jedinjenja, a takođe i smanjiti broj lekova koje pacijent mora da unese.¹¹⁰ Imajući u vidu da su i 3-(trifluormetil)-pirazoli i izohromeni privilegovane strukture koje ulaze u sastavni deo prirodnih proizvoda i biološki aktivnih jedinjenja, cilj ovog dela disertacije bilo je spajanje ova dva motiva, derivatizacijom 3-supstituisanih-1H-pirazol-5-ola (Slika 32).



Slika 32. Spajanje dve privilegovane strukture u jedan hibridni molekul

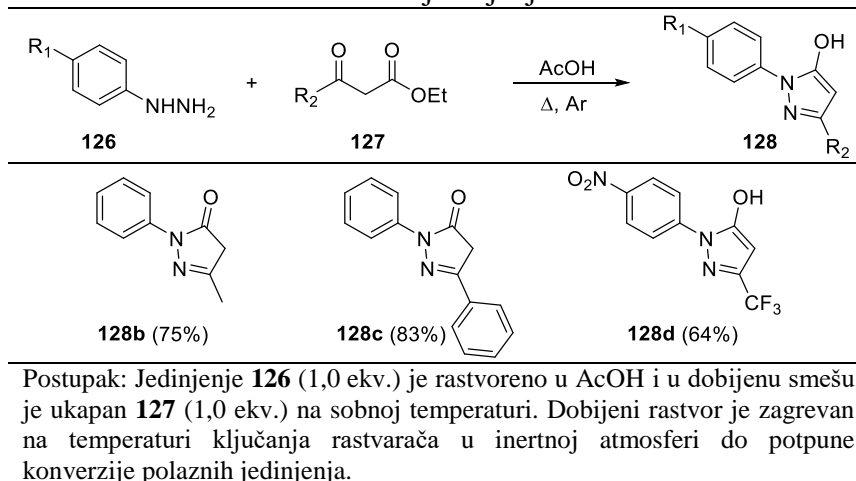
3.2.1. Sinteza 3-supstituisanih-1-aril-1H-pirazol-5-ola

3-Supstituisani-pirazol-5-oli **128** sintetisani su u reakciji kondenzacije između odgovarajućih fenilhidrazina **126** i β -ketoestara **127**. Jedinjenje **128a** dobijeno je zagrevanjem **126a** i **127a** u etanolu, u prisustvu katalitičkih količina TsOH u prinosu 82% (Shema 26).¹¹¹

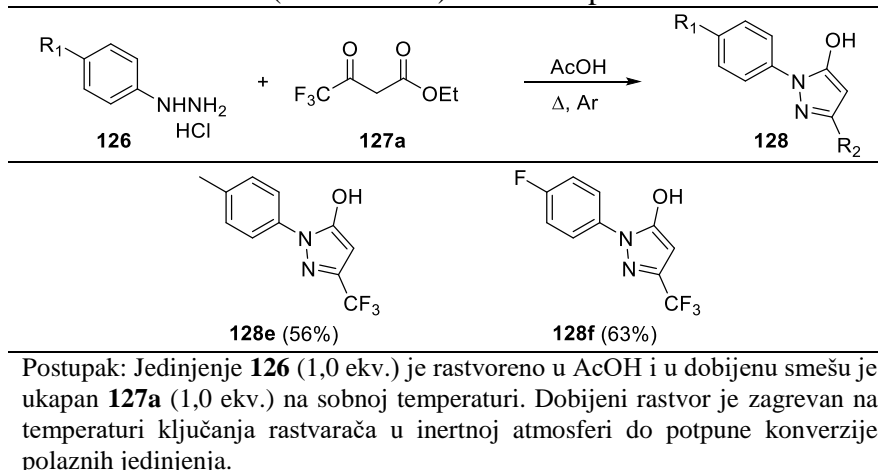


Shema 26. Sinteza 1-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-ola **128a**

Jedinjenja **128** mogu se dobiti i kada se fenil-hidrazin **126** i β -ketoestar **127** zagrevaju u ključaloj glacijalnoj sirćetnoj kiselini (Tabela 11). Primenom ovog postupka sintetisani su pirazoloni **128b** i **128c** i pirazol-5-ol **128d** u dobrim prinosima.¹¹²

Tabela 11. Sinteza jedinjenja 128b–128d

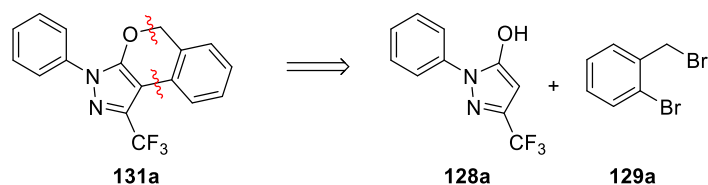
Kao polazni reagensi u sintezi jedinjenja **128** mogu se upotrebiti i hidrohloridne soli odgovarajućih fenil-hidrazina (Tabela 12). Na ovaj način dobijeni su 3-(trifluorometil)-pirazol-5-oli **128e** i **128f**, koji imaju supstituent na aromatičnom jezgru koje potiče iz fenil-hidrazina.¹¹³ Strukture i tautomerne forme svih jedinjenja **128** određene su analizom ¹H i ¹³C NMR spektara i poređenjem sa podacima iz literature.

Tabela 12. Sinteza 3-(trifluorometil)-1-aril-1H-pirazol-5-ola 128e i 128f

3.2.2. Optimizacija metode za sintezu 3-fenil-1-(trifluorometil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazola

Metodološki pristup u sintezi 3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazola, hibridnih molekula koji sadrže međusobno povezane podjedinice pirazola i izohromena, zasnivao se na sekvenci dve reakcije: alkilovanje hidroksilne-grupe pirazol-5-ola, koje je praćeno reakcijom intramolekulskog C–H arilovanja uz primenu katalizatora na bazi paladijuma. Ovim pristupom, sekvencom dve reakcije, formirane su dve veze, C–O i C–C (Shema 27).

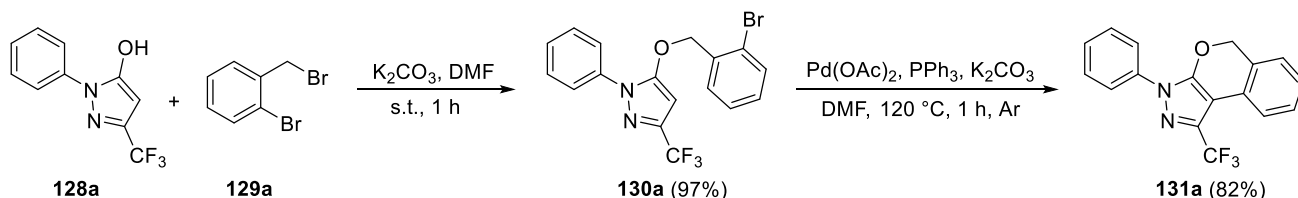
Reakcija direktnog C–H arilovanja već je prijavljena u literaturi i poznato je da je za pirazol trend reaktivnosti u ovoj reakciji C5 > C4 >> C3.¹¹⁴ Međutim, najveći broj primera predstavlja reakciju intermolekulske C–H aktivacije, dok postoji samo par primera za intramolekulsku C–H aktivaciju u položaju C4¹¹⁵ i C5.¹¹⁶



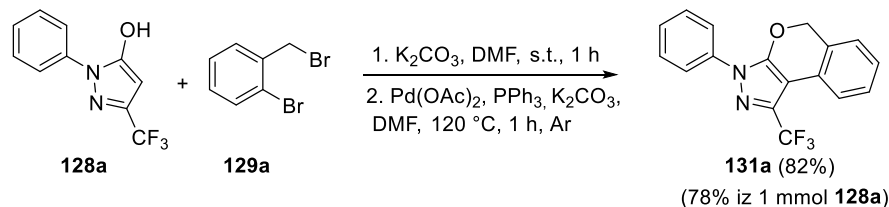
Shema 27. Retrosintetički put za sintezu **131a**

Reakcijom hidroksilne-grupe jedinjenja **128a** sa odgovarajućim benzil-bromidom **129a** u prisustvu K_2CO_3 kao baze i DMF kao rastvarača na sobnoj temperaturi sintetisan je **130a** u skoro kvantitativnom prinosu (Shema 28a). Sintaza tricikličnog fragmenta jedinjenja **131a** ostvarena je primenom reakcije C–H arilovanja. Jedinjenje **130a** zagrevano je u prisustvu K_2CO_3 kao baze i prethodno formiranog kompleksa $[Pd(PPh_3)_4]$ kao katalizatora u DMF na $120\text{ }^\circ\text{C}$ u inertnoj atmosferi tokom jednog sata. Željeni 3-fenil-1-(trifluorometil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazol **131a** izolovan je u prinosu 82% (Shema 28a). U cilju unapređenja postupka za sintezu, ispitana je mogućnost sinteze **131a** primenom sekvence reakcija u jednom sudu (Shema 28b). Jedinjenja **128a** i **129a** mešana su na sobnoj temperaturi u prisustvu K_2CO_3 i DMF tokom jednog sata, nakon čega su u reakcionu smesu dodati prethodno pripremljen rastvor $[Pd(PPh_3)_4]$ u DMF i K_2CO_3 i reakciona smeša je zagrevana na $120\text{ }^\circ\text{C}$ u atmosferi argona tokom jednog sata. Proizvod **131a** izolovan je u dobrom prinosu (82%, Shema 28b). Pokušana je i tandemna sinteza jedinjenja **131a** (Shema 28c). Polazni supstrati **128a**, **129a**, K_2CO_3 i prethodno pripremljeni $[Pd(PPh_3)_4]$ istovremeno su mešani u DMF na sobnoj temperaturi u inertnoj atmosferi do potpune konverzije **128a**, nakon čega je reakcija zagrevana na $120\text{ }^\circ\text{C}$ do potpune konverzije nastalog intermedijera **130a**. Jedinjenje **131a** dobijeno je u prinosu 80%. Imajući u vidu da je, primenom postupka sinteze u jednom sudu u dva koraka, bilo potrebno kraće vreme za sintezu **131a**, za dalje istraživanje sinteze hibridnih molekula odabrana je metodologija opisana u shemi 28b. Jedinjenje **131a** sintetisano je i na većoj skali, polazeći iz 1 mmol **128a**, a željeni proizvod izolovan je u prinosu 78% (Shema 28b).

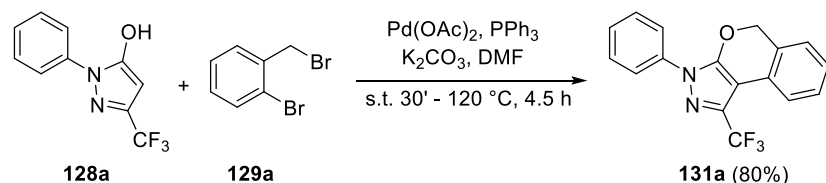
a) Postupak u 2 koraka



b) Postupak u jednom sudu u 2 koraka



c) Postupak u jednom sudu

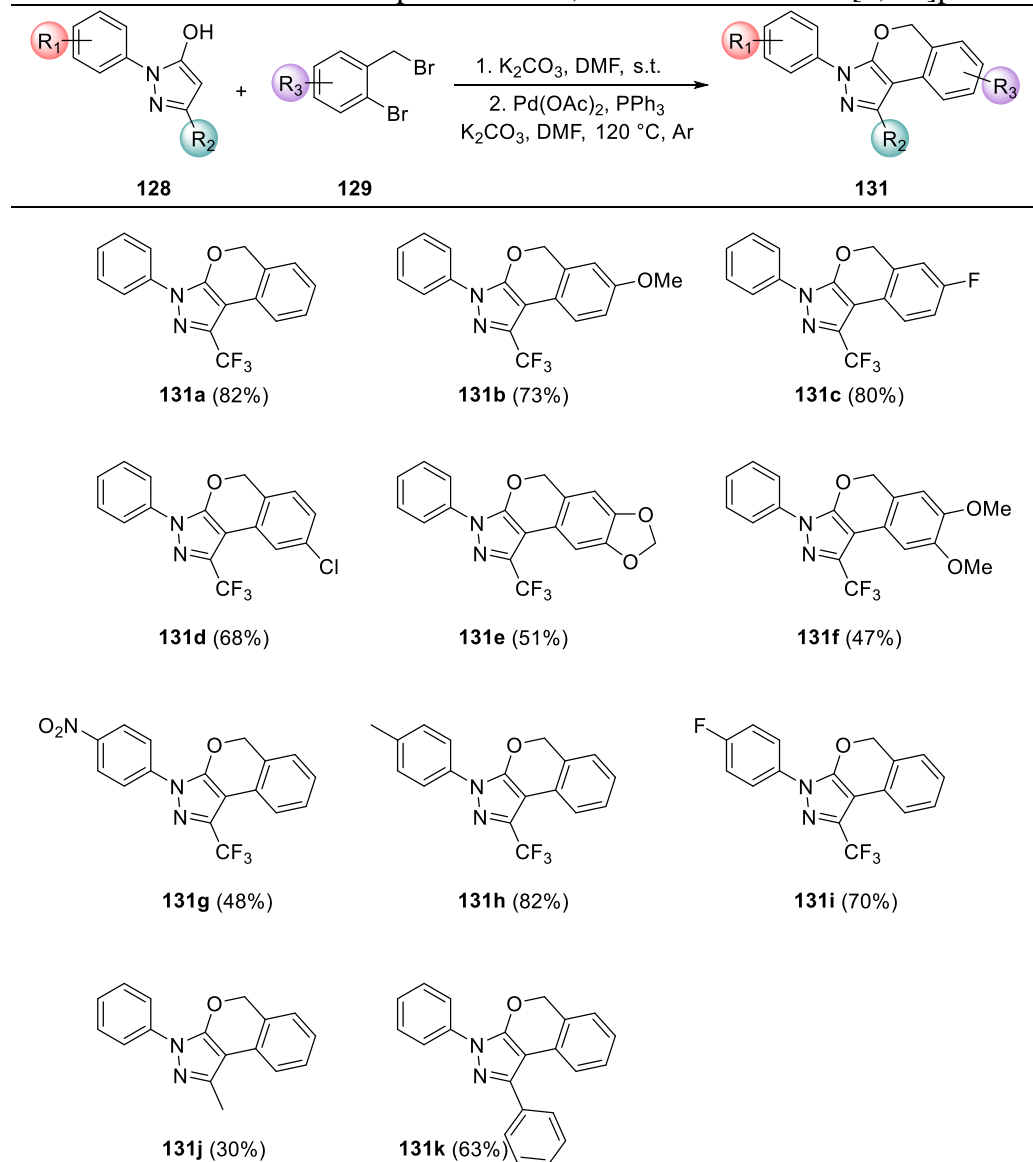


Shema 28. Metode u sintezi 3-fenil-1-(trifluorometil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazola **131a**

3.2.3. Sinteza serije 3-aryl-1-supstituisanih-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazola

Primenom postupka sinteze dihidroizohromeno[3,4-c]pirazola u jednom sudu u dva reakciona koraka, sintetisano je dodatnih deset jedinjenja (Tabela 13) sa elektron-donorskim supstituentima (-OMe, dioksolan, *o*-diOMe, -Me), sa elektron-akceptorskim supstituentima (-NO₂), sa atomima halogena (-F, -Cl) kao i dva jedinjenja koja u položaju C3 pirazola imaju CF₃-, Me- ili Ph-grupu. Jedinjenja **131b**, **131c** i **131d**, koja sadrže jedan supstituent na podjedinici koja potiče iz *o*-brombenzil-bromida (-OMe, -F, -Cl), dobijena su u dobrim prinosima 68–80%, uključujući i jedinjenje **131d** koje sadrži atom hlora na benzenovom jezgru, što upućuje da postoji dobra selektivnost između dva atoma halogena koja se nalaze na istom aromatičnom jezgru.

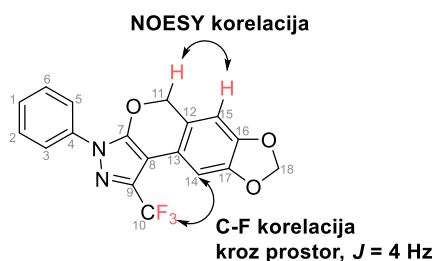
Tabela 13. Sinteza 3-aryl-1-supstituisanih-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazola



Postupak: U reakcionu balon, koji je prethodno osušen plamenom, dodati su redom **128** (1,00 ekv.), K₂CO₃ (2,00 ekv.) i suvi DMF. Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 5 minuta, nakon čega je dodat **129** (1,05 ekv.). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona tokom 1 sata. U reakcionu smešu je dodat prethodno pripremljen [Pd(PPh₃)₄] (10 mol % Pd) u suvom DMF i K₂CO₃ (2,00 ekv.). Reakciona smeša je mešana i zagrevana na 120 °C do potpune konverzije intermedijernog benzil-etra **130** (1–24 h, praćeno putem TLC).

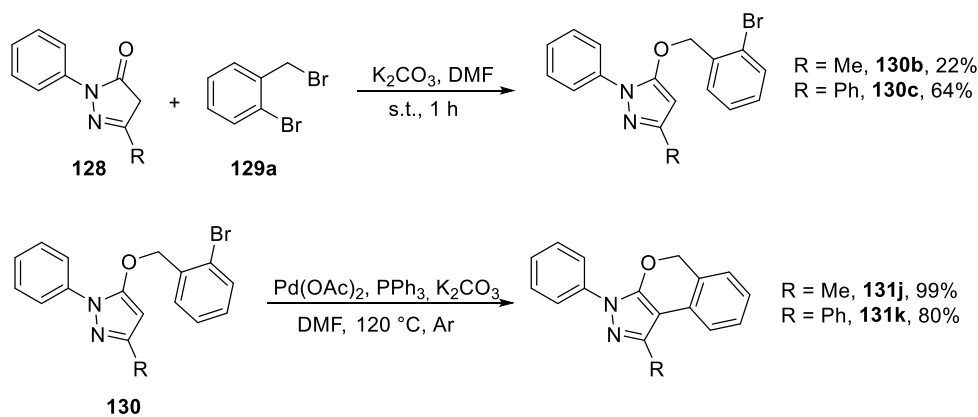
Uspešno su sintetisana i jedinjenja koja sadrže grupe koje ulaze u sastavni deo prirodnih proizvoda, jedinjenje koje sadrži prsten dioksolana **131e** izolovano je u prinosu 51% dok je supstrat sa *o*-dimetoksi-fragmentom **131f** dobijen u prinosu 47% (Tabela 13). Niži prinosi reakcija sinteza ovih jedinjenja mogu se objasniti nastankom sporednih proizvoda, koji verovatno predstavljaju proizvode oksidacije elektron-bogatog benzenovog jezgra. Ispitana je i sinteza jedinjenja koja imaju supstituent na fenil-jezgru koje je vezano za N1-atom. Jedinjenje koje poseduje nitro-grupu **131g** dobijeno je u prinosu 48% dok su jedinjenje sa metil-grupom **131h** i jedinjenje sa atomom fluora **131i**, izolovani u dobrim prinosima (82% i 70%).

Detaljnou analizom ^{13}C NMR spektra jedinjenja **131a**–**131f** uočeno je da atom ugljenika C14 (Slika 33) ne daje singlet, već kvartet ($J \approx 4$ Hz). Ovakva pojava može se objasniti na dva načina, da se kvartet pojavljuje kao posledica daljinskog ^{13}C – ^{19}F spreznjanja kroz pet veza ili da dolazi do ^{13}C – ^{19}F spin-spin spreznjanja kroz prostor.¹¹⁷ Imajući u vidu da je spreznjanje kroz pet veza veoma retko, zaključeno je da je oblik signala najverovatnije posledica ^{13}C – ^{19}F spin-spin spreznjanja kroz prostor (Slika 33, Prilog 7.2). Kao dodatna potvrda ove tvrdnje može se uzeti i činjenica da se u ^{13}C spektru jedinjenja **130a** (gde su CF_3 -grupa i C14-atom udaljeniji zbog veće slobode za rotaciju oko veza), signal C14-atoma pojavljuje u obliku singleta.



Slika 33. ^{13}C – ^{19}F korelacija kroz prostor ($J = 4$ Hz) i NOESY korelacija jedinjenja **131e**

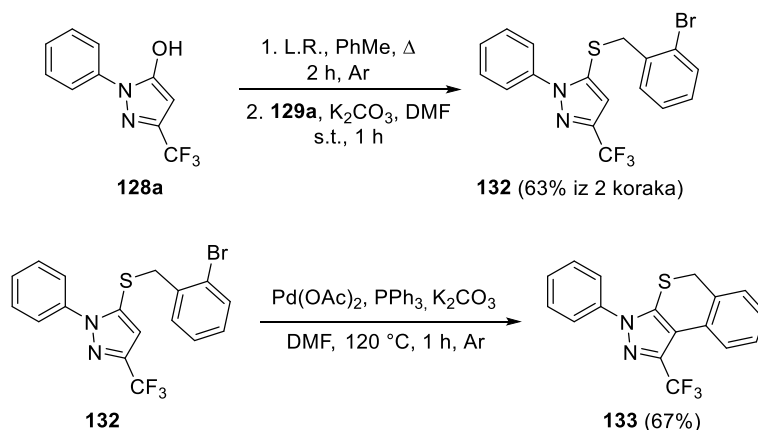
Osim CF_3 -supstituisanih pirazola, primenom metodologije sinteze u jednom sudu u dva koraka, sintetisana su i jedinjenja koja imaju metil- i fenil-grupu u položaju C3 pirazola (Tabela 13). Proizvodi **131j** i **131k** dobijeni su u prinosima 30% i 63%. Kako su ovi prinosi značajno niži od prinosa analognog jedinjenja **131a**, u nastavku istraživanja, ispitan je uzrok ovakvog ishoda reakcija. Da bi se utvrdilo koji korak u sintezi je ograničavajući, sintetisani su odgovarajući benzil-etri **130b** i **130c** (Shema 29) primenom reakcije alkilovanja polaznih pirazolona **128b** i **128c**. Proizvodi **130b** i **130c** izolovani su u prinosima 22% i 64%, a pored željenih proizvoda uočeno je i nastajanje proizvoda polialkilovanja (O,C-dialkilovanja i C,C-dialkilovanja).¹¹⁸ Jedinjenja **130b** i **130c** prevedena su u triciklične proizvode **131j** i **131k** u odličnim prinosima (99% i 80%) primenom reakcije C–H arilovanja katalizovane kompleksnim jedinjenjem paladijuma (Shema 29). Na osnovu dobijenih rezultata zaključeno je da je niži prinos **131j** i **131k**, dobijenih reakcijom u dva koraka u jednom sudu, posledica nastajanja sporednih proizvoda alkilovanja. Deprotonovanjem pirazolona nastaje enoladni anjon gde se C4-, N2- i O-atom mogu ponašati kao nukleofili.¹¹⁹ Kao posledica ambidentatne prirode nukleofila, u aprotičnim uslovima nastaju različiti regioizomeri kao proizvodi alkilovanja, što smanjuje efikasnost ovog koraka.¹²⁰ Iz prikazanih rezultata, može se zaključiti da priroda supstituenta u C3 položaju pirazola ima presudnu ulogu na raspodelu proizvoda alkilovanja.



Shema 29. Sinteza 1-metil i 1-fenil 3-aril-1-supstituisanih-3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazola u dva koraka

3.2.4. Sinteza 1-(trifluormetil)-3-fenil-3,5-dihidroizotiohromeno[3,4-*c*]pirazola

Opisana metodologija za sintezu 3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazola proširena je i na odgovarajuće analoge sa sumporom (Shema 30). Polazeći iz 3-trifluormetil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ola **128a** dobijen je tioetar **132** u dva koraka u jednom sudu. Jedinjenje **128a** zagrevano je u toluenu u prisustvu Lawesson-ovog reagensa u inertnoj atmosferi tokom dva sata. Nakon hlađenja do sobne temperature i filtriranja reakcione smeše, isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Ostatku u balonu su dodati DMF, K_2CO_3 i **129a** i dobijena smeša mešana je na sobnoj temperaturi tokom jednog sata. Jedinjenje **132** izolovano je *dry-flash* hromatografijom u prinosu 63%. Ciklični derivat **133** dobijen je u reakciji intramolekulskog C–H arilovanja katalizovanog kompleksnim jedinjenjem paladijuma. Jedinjenje **132** je zagrevano u DMF na 120 °C u prisustvu Pd(OAc)_2 i PPh_3 i K_2CO_3 tokom 1 sata, i nakon hromatografije na stubu SiO_2 (*dry-flash* hromatografije), jedinjenje **133** dobijeno je u prinosu 67%. Važno je napomenuti da u reakciji C–H arilovanja nije dodat prethodno pripremljen $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, već su Pd(OAc)_2 i PPh_3 dodati direktno u rastvor **132** u DMF.



Shema 30. Sinteza 1-(trifluormetil)-3-fenil-3,5-dihidroizotiohromeno[3,4-*c*]pirazola

U drugom delu ove doktorske disertacije sintetisana je serija hibridnih molekula spajanjem dva fragmenta, 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola i izohromena, koja su našla primenu u medicinskoj hemiji i farmaceutskoj industriji. Željeni hibridni molekuli dobijeni su primenom sinteze u dva koraka u jednom sudu, što skraćuje vreme potrebno za sintezu jedinjenja i smanjuje upotrebu hemikalija, posebno rastvarača, što je u skladu sa principima zelene hemije. Takođe, ovaj metodološki pristup

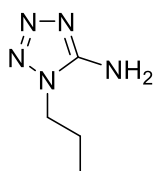
primenjen je i u sintezi analognih jedinjenja sa sumporom. Kako je cilj sinteze hibridnih molekula dobijanje potentnih biološki aktivnih jedinjenja sa poboljšanim osobinama, jedinjenje **131a** je testirano u Nacionalnom institutu za rak (eng. *National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA*) na 60 ćelijskih linija humanih kancera. Preliminarni rezultati pokazuju da odabrano jedinjenje pokazuje citotoksičnu aktivnost prema humanim limfoblastima leukemije (Prilog 7.3).

4. EKSPERIMENTALNI DEO

Tačke topljenja određivane su na aparatu Boetius PMHK i nisu korigovane. IC spektri su snimani na Thermo-Scientific Nicolet 6700 FT-IR "diamond crystal" spektrofotometru. Položaji apsorpcionih traka izraženi su u cm^{-1} . ^1H NMR i ^{13}C NMR spektri snimani su na Varian spektrometru (na 400 i 100 MHz) i Bruker Ultrashield AVANCE III spektrometru (na 500 i 125 MHz) u navedenom rastvaraču. Hemijska pomeranja izražena su u ppm, konstante kuplovanja (J) u Hz, a multiplicitet signala je označen kao s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), sext (sextet), dd (dublet dubleta), dq (dublet kvarteta) i m (multiplet). HRMS-HESI spektri snimani su na LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) masenom spektrometru. Uzorci su rastvoreni u čistom CH_3CN (HPLC čistoće) i direktno injektovani u instrument. Jonizacija je vršena u pozitivnom modu na zagrejanj sonda za eletrosprej jonizaciju. Korišćeni su sledeći HESI paramtri: napon spreja 4.7 kV, temperatura isparivača 60 °C, protok gasa za sušenje i pomoćnog gasa 24 i 10 (*arbitrary units*), respektivno, napon kapilare 49 V, temperatura kapilare 275 °C, napon sočiva na cevi 80 V, rezolucija (za m/z 400): 30,000. Za tankoslojnu hromatografiju korišćene su ploče SiO_2 i RP-18 (Merck). Za flash hromatografiju korišćen je Biotage SP1 sistem sa ULj detektorom. Za *dry-flash* hromatografiju korišćen je SiO_2 (0,018–0,032 mm) i RP-18 (0,018–0,040 mm). Svi DFT proračuni urađeni su u Orca program paketu (verzija 4.1.2). Def2-TZVP(-f) basis set je korišćen za sve atome. Model solvatacije SMD (sa dioksanom kao rastvaračem) je korišćen za sve proračune. Geometrija je optimizovana korišćenjem BLYP-D4 funkcionala. Numeričke harmonijske frekvencije su izračunate na istom nivou teorije kako bi se utvrdila priroda stacionarnih tački (minimum ili prelazno stanje). Vibraciona analiza u kvazi harmonijskoj aproksimaciji, po Truhlar-u (*cut-off* 100 cm^{-1}) korišćena je za određivanje entalpijskih i entropijskih korekcija za izračunavanje Gibbs-ove slobodne energije. Elektronske energije su izračunate B3LYP-D4 funkcionalom na BLYP-D4/def2-TZVP(-f) geometrijama.

Jedinjenja 1-benzil-1*H*-tetrazol-5-amin (**117a**),^{26, 99} 1-(4-metoksibenzil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**117b**),²⁶ 4-((5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)benzonitril (**117c**),⁹⁸ 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**120a**),¹⁰⁰ 1-(4-nitrofenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**120c**),¹⁰⁰ 3-brom-1-tozil-1*H*-indol (**121u**),¹²¹ 5-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-on (**128b**),^{112a} 2,5-difenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-on (**128c**),^{112a} 1-(4-nitrofenil)-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5-ol (**128d**),^{112b} 1-(*p*-tolil)-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5-ol (**128e**),¹¹³ 1-(4-fluorfenil)-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5-ol (**128f**)¹¹³ sintetisana su prema prethodno prijavljenim procedurama.

1-Propil-1*H*-tetrazol-5-amin (**117d**)¹²²



U reakcionu balon, koji je prethodno osušen plamenom, rastvoren je CNBr (309 mg, 2,92 mmol, 2,00 ekv.) u suvom CH_3CN (4,9 mL) i rastvor je ohlađen na 0 °C u ledenom kupatilu. U rastvor je dodan NaN_3 (906 mg, 13,9 mmol, 9,50 ekv.) i dobijena smeša je mešana na 0 °C, u ledenom kupatilu, tokom 4 sata. Talog je odvojen od rastvora ceđenjem na *Hirsch*-ovom levku, i dobijeni rastvor je ukapan u ohlađenu emulziju propan-1-amina (120 μL , 1,46 mmol, 1,00 ekv.) u H_2O (1,5 mL). Dobijena smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 48 sata. Isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom, u ostatak u balonu je dodata H_2O (5 mL) i talog je odvojen od rastvora ceđenjem na *Hirsch*-ovom levku. Ispiranjem taloga sa H_2O (10 mL) i CH_3CN (5 mL) i sušenjem pod sniženim pritiskom, dobijeno je jedinjenje **117d** (56 mg, 30%).

U balon opremljen povratnim kondenzatorom dodati su redom 1*H*-tetrazol-5-amin **56** (200 mg, 2,35 mmol, 1,00 ekv.), suvi DMF (4 mL), K_2CO_3 (357 mg, 2,59 mmol, 1,10 ekv.) i 1-bromopropan (214 μL , 2,35 mmol, 1,00 ekv.). Dobijena smeša je mešana i zagrevana na 80 °C u uljanom kupatilu

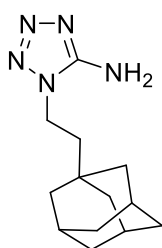
tokom 5 sati. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (20 mL) i isprana redom vodom (20 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (20 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom (SiO₂: Hex/EtOAc = 1/1) i dobijeno je jedinjenje **117d** (75 mg, 25%). Bezbojan prah.

IC (ATR): $\nu = 3334, 3157, 2965, 2936, 1654, 1592, 1489, 1469, 301, 1126, 1073, 748, 718 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 6,64 \text{ (s, 1H)}, 4,03 \text{ (t, } J = 7,0 \text{ Hz, 1H)}, 1,71 \text{ (sext, } J = 7,0 \text{ Hz, 1H)}, 0,84 \text{ (t, } J = 7,0 \text{ Hz, 2H)}$ ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 155,4; 45,8; 21,8; 10,7$ ppm.

1-(2-((3*r*,5*r*,7*r*)-Adamantan-1-il)etil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**117e**)



U balon opremljen povratnim kondenzatorom dodati su redom 1*H*-tetrazol-5-amin **56** (176 mg, 2,07 mmol, 1,00 ekv.), suvi DMF (6 mL), K₂CO₃ (315 mg, 2,28 mmol, 1,10 ekv.) i (3*r*,5*r*,7*r*)-1-(2-brometil)adamantan (503 mg, 2,07 mmol, 1,00 ekv.). Dobijena smeša je mešana i zagrevana na 80 °C u uljanom kupatilu tokom 24 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (50 mL) i isprana redom vodom (50 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (50 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog MgSO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom (SiO₂: Hex/EtOAc = 1/1) i dobijeno je jedinjenje **117e** (133 mg, 26%). Bezbojan prah.

t.t. 184–189 °C

IC (ATR): $\nu = 3353, 3146, 2900, 2847, 1644, 1587, 1549, 1449, 1095 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 6,64 \text{ (s, 2H)}, 4,09\text{--}4,02 \text{ (m, 2H)}, 1,92 \text{ (s, 3H)}, 1,70\text{--}1,56 \text{ (m, 6H)}, 1,52\text{--}1,47 \text{ (m, 8H)}$ ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 155,2; 42,1; 41,4; 40,0; 36,5; 31,4; 27,9$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₃H₂₂N₅⁺ [M + H]⁺: 248,18697; detektovano: 248,18661.

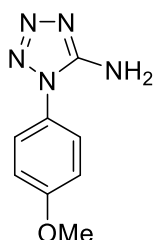
Opšta procedura A

U balon opremljen povratnim kondenzatorom dodati su amin **118** (1,0 ekv.), NaN₃ (1,1 ekv.), trietilortoformijat (3,0 ekv.) i glacijalna sirćetna kiselina (8,0 ekv.). Dobijena smeša je mešana i zagrevana na 80 °C u uljanom kupatilu tokom 4 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom zasićenog vodenog rastvora NaCl (20 mL/mmol **118**) nakon čega je dodat čvrsti Na₂CO₃ do prestanka izdvajanja gasa. Nastali talog odvojen je od rastvora ceđenjem na Büchner-ovom levku, ispran je vodom i osušen pod sniženim pritiskom. Dobijen 1-aril-1*H*-tetrazol **119** korišćen je u sledećoj fazi bez dodatnog prečišćavanja.

U balon opremljen povratnim kondenzatorom dodati su redom 1-aril-1*H*-tetrazol **119** (1,0 ekv.), NaN₃ (1,5 ekv.), NaOH (1,5 ekv.), Et₃N (2,0 ekv.) i *i*-PrOH (4,0 ekv.) nakon čega je dodat DMSO (10 ekv.) u kapima. Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi do prestanka izdvajanja gasa (~ 2 sata), nakon čega je dodata glacijalna sirćetna kiselina (3,0 ekv.) i reakciona smeša je mešana i

zagrevana na 80 °C u uljanom kupatilu tokom 2 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom zasićenog vodenog rastvora NaCl (13 mL/mmol **119**). Ceđenjem nastalog taloga od rastvora na Büchner-ovom levku, ispiranjem vodom i sušenjem pod sniženim pritiskom dobijen je čist 1-aril-1*H*-tetrazol-5-amin **120**.

1-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**120b**)¹²³



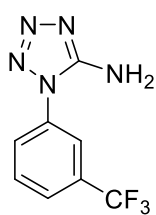
Primenom opšte procedure **A**, polazeći iz 4-metoksianilina **118b** (500 mg, 4,06 mmol), dobijeno je jedinjenje **120b** (626 mg, 81%). Prah svetloroze boje.

IC (ATR): $\nu = 3303, 3120, 2982, 2939, 1660, 1592, 1576, 1519, 1444, 1296, 1251, 1184, 1173, 1089, 1023, 842 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,46$ (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), $7,13$ (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), $6,74$ (s, 2H), $3,83$ (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 159,8; 155,1; 126,1; 126,1; 114,9; 55,6$ ppm.

1-(3-(Trifluormetil)fenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**120d**)



Primenom opšte procedure **A**, polazeći iz 3-(trifluormetil)anilina **118d** (772 μ L, 6,20 mmol), dobijeno je jedinjenje **120d** (865 mg, 81%). Prah svetložute boje.

t.t. 129–130 °C

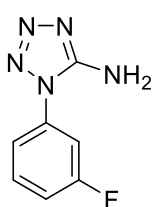
IC (ATR): $\nu = 3317, 3142, 1658, 1582, 1505, 1477, 1347, 1322, 1308, 1277, 164, 1144, 1086, 1056, 903, 806, 702 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,97\text{--}7,81$ (m, 4H), $7,05$ (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 155,1; 134,1; 131,2; 130,5$ (q, $J = 33$ Hz); $128,4; 126,1$ (q, $J = 4$ Hz); $123,6$ (q, $J = 272$ Hz); $121,2$ (q, $J = 4$ Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₈H₇F₃N₅⁺ [M + H]⁺: 230,0648; detektovano: 230,0654.

1-(3-Fluorfenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**120e**)



Primenom opšte procedure **A**, polazeći iz 3-fluoranilina **118e** (498 mg, 4,48 mmol), dobijeno je jedinjenje **120e** (369 mg, 46%). Prah svetložute boje.

t.t. 146–147 °C

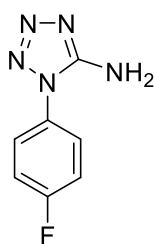
IC (ATR): $\nu = 3313, 3125, 1660, 1607, 1577, 1502, 1471, 1312, 1200, 1140, 1093, 875, 792, 677 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 7,69\text{--}7,59$ (m, 1H), $7,48\text{--}7,37$ (m, 2H), $7,36\text{--}7,28$ (m, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 164,4$ (d, $J = 247$ Hz); $156,4; 136,2$ (d, $J = 10$ Hz); $132,8$ (d, $J = 9$ Hz); $121,0$ (d, $J = 4$ Hz); $117,6$ (d, $J = 22$ Hz); $112,7$ (d, $J = 25$ Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₇H₇FN₅⁺ [M + H]⁺: 180,0680; detektovano: 180,0687.

1-(4-Fluorfenil)-1H-tetrazol-5-amin (120f)



Primenom opšte procedure **A**, polazeći iz 4-fluoranilina **118f** (448 mg, 4,03 mmol), dobijeno je jedinjenje **120f** (328 mg, 45%). Prah svetložute boje.

t.t. 160–162 °C

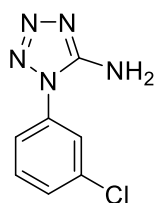
IC (ATR): $\nu = 3303, 3133, 2989, 1662, 1579, 1516, 1321, 1220, 1143, 1092, 843, 621 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 7,65\text{--}7,55$ (m, 2H), $7,39\text{--}7,31$ (m, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 164,4$ (d, $J = 248$ Hz); 156,6; 131,0 (d, $J = 3$ Hz); 128,0 (d, $J = 9$ Hz); 117,9 (d, $J = 24$ Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₇H₇FN₅⁺ [M + H]⁺: 180,0680; detektovano: 180,0687.

1-(3-Hlorfenil)-1H-tetrazol-5-amin (120g)²⁸



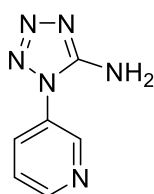
Primenom opšte procedure **A**, polazeći iz 3-hloranilina **118g** (500 μ L, 4,73 mmol), dobijeno je jedinjenje **120g** (636 mg, 75%). Prah svetložute boje.

IC (ATR): $\nu = 3346, 3136, 1650, 1591, 1487, 1458, 1421, 1314, 1140, 1100, 1079, 1050, 866, 791, 755, 681 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,71\text{--}7,68$ (m, 1H), $7,64\text{--}7,60$ (m, 2H), $7,58\text{--}7,54$ (m, 1H), 7,01 (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 155,0; 134,6; 134,0; 131,5; 129,3; 124,2; 123,0$ ppm.

1-(Piridin-3-il)-1H-tetrazol-5-amin (120h)



Primenom opšte procedure **A**, polazeći iz 3-aminopiridina **118h** (500 mg, 5,31 mmol), dobijeno je jedinjenje **120h** (230 mg, 27%). Prah svetloroze boje.

t.t. 145–146 °C

IC (ATR): $\nu = 3108, 1672, 1584, 1491, 14, 1435, 1124, 1079, 806, 720 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,85\text{--}8,77$ (m, 1H), $8,77\text{--}8,71$ (m, 1H), $8,08\text{--}8,02$ (m, 1H), $7,69\text{--}7,62$ (m, 1H), 7,05 (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 155,3; 150,3; 145,2; 132,4; 130,4; 124,6$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₆H₇N₆⁺ [M + H]⁺: 163,0727; detektovano: 163,0728.

Opšta procedura B

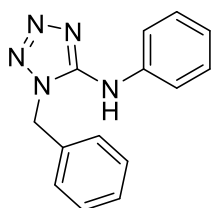
U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su Pd₂(dba)₃ (10 mol % Pd), *t*-BuXPhos (20 mol %), NaO*t*-Bu (1,2 ekv.) i 1,4-dioksan (3,3 mL/mmol **117**). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati halogenaren **121** (1,0 ekv.) i 1-alkil-1H-5-aminotetrazol **117** (1,2 ekv.). Reakciona kiveta je

napunjena argonom, zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 105 °C u uljanom kupatilu tokom 24 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (30 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog MgSO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom na stubu SiO₂.

Opšta procedura C

U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su Pd₂(dba)₃ (10 mol % Pd), *t*-BuXPhos (20 mol %), K₂CO₃ (1,2 ekv.) i 1,4-dioksan (10,7 mL/mmol **117**). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati halogenaren **121** (1,0 ekv.) i 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazol **117** (1,2 ekv.). Reakciona kiveta je napunjena argonom, zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 105 °C u uljanom kupatilu tokom 24 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (30 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog MgSO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom na stubu SiO₂.

1-Benzil-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**122a**)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117a** (210 mg, 1,20 mmol) i bromarena **121a** (105 μL, 1,00 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122a** (228 mg, 91%). Prah svetložute boje.

t.t. 165–168 °C

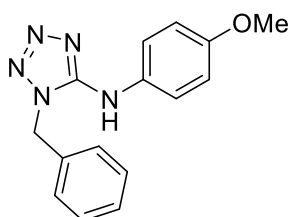
IC (ATR): $\nu = 3729, 3276, 3209, 3129, 3107, 3061, 2925, 2854, 1615, 1577, 1540, 1498, 1457, 1332, 1104, 748, 716, 692 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,47$ (s, 1H), 7,67–7,62 (m, 2H), 7,40–7,31 (m, 5H), 7,27–7,23 (m, 2H), 7,03–6,98 (m, 1H), 5,65 (s, 2H).

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 152,5; 139,8; 135,2; 129,0; 128,9; 128,1; 127,4; 122,0; 117,6; 48,2 \text{ ppm}$.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₄H₁₄N₅⁺ [M+ H]⁺: 252,12437; detektovano: 252,12377.

1-Benzil-*N*-(4-metoksifenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**122b**)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121e** (47 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122b** (50 mg, 71%). Prah svetlonarandžaste boje.

t.t. 137–139 °C

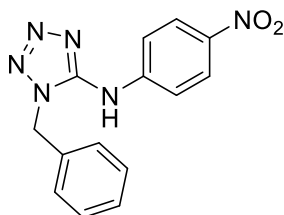
IC (ATR): $\nu = 3317, 3032, 2929, 1634, 1607, 1562, 1512, 1458, 1243, 1033 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,27$ (s, 1H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,41–7,35 (m, 2H), 7,34–7,31 (m, 1H), 7,28–7,23 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,73 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 154,6; 152,8; 135,2; 133,0; 128,8; 128,0; 127,4; 119,5; 114,2; 55,2; 48,0$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 282,13494; detektovano: 282,13465.

1-Benzil-*N*-(4-nitrofenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**122c**)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121f** (50 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **122c** (57 mg, 77%). Prah svetlonarandžaste boje.

t.t. 245–246 °C

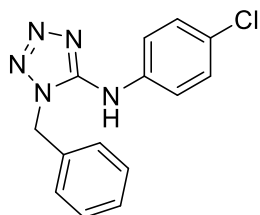
IC (ATR): $\nu = 3277, 3231, 3191, 3112, 3078, 2924, 1625, 1585, 1544, 1515, 1497, 1455, 1335, 1261, 1110, 856, 715 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,31$ (s, 1H), 8,30–8,23 (m, 2H), 7,91–7,86 (m, 2H), 7,41–7,36 (m, 2H), 7,35–7,31 (m, 1H), 7,29–7,24 (m, 2H), 5,70 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 151,7; 146,0; 141,1; 134,8; 128,9; 128,2; 127,5; 125,4; 117,0; 48,7$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 297,10945; detektovano: 297,10881.

1-Benzil-*N*-(4-hlorofenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**122d**)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117a** (50 mg, 0,28 mmol) i bromarena **121g** (46 mg, 0,24 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122d** (55 mg, 80%). Prah tamnožute boje.

t.t. 202–204 °C

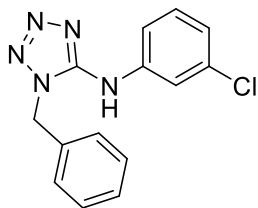
IC (ATR): $\nu = 3268, 3200, 3121, 3062, 1615, 1571, 1540, 1492, 1331, 829 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,72$ (s, 1H), 7,72–7,68 (m, 2H), 7,42–7,35 (m, 4H), 7,34–7,30 (m, 1H), 7,27–7,24 (m, 2H), 5,66 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 152,3; 138,8; 135,1; 128,9; 128,1; 127,4; 125,6; 119,2; 48,3$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_5^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 286,08540; detektovano: 286,08469.

1-Benzil-*N*-(3-hlorfenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (122e)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121h** (29 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122e** (42 mg, 58%). Prah žute boje.

t.t. 173–176 °C

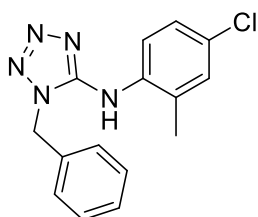
IC (ATR): ν = 3256, 3189, 3105, 3059, 1618, 1571, 1541, 1477, 1455, 1389, 1329, 1112, 785, 723 cm^{-1} .

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,73 (s, 1H), 7,85–7,83 (m, 1H), 7,58–7,54 (m, 1H), 7,40–7,35 (m, 3H), 7,34–7,31 (m, 1H), 7,27–7,24 (m, 2H), 7,08–7,04 (m, 1H), 5,64 (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152,1; 141,2; 135,0; 133,4; 130,7; 128,9; 128,1; 127,4; 121,6; 116,9; 116,1; 48,3 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₄H₁₃ClN₅⁺ [M + H]⁺: 286,08540; detektovano: 286,08541.

1-Benzil-*N*-(4-hlor-2-metilfenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (122f)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121i** (33 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 85/15), dobijeno je jedinjenje **122f** (53 mg, 70%). Viskozno ulje narandžaste boje.

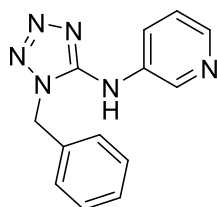
IC (ATR): ν = 3269, 3031, 2926, 1611, 1492, 1452, 1095, 700 cm^{-1} .

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,67 (s, 1H), 7,47–7,44 (m, 1H), 7,41–7,36 (m, 2H), 7,35–7,32 (m, 1H), 7,31–7,30 (m, 1H), 7,27–7,23 (m, 3H), 5,60 (s, 2H), 2,08 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 153,6; 136,7; 134,9; 133,5; 130,2; 128,8; 128,5; 128,2; 127,6; 126,3; 124,7; 48,5; 17,4 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₅H₁₅ClN₅⁺ [M + H]⁺: 300,10105; detektovano: 300,10036.

N-(1-benzil-1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-amin (122h)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121k** (24 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 3/7), dobijeno je jedinjenje **122h** (32 mg, 51%). Prah roze boje.

t.t. 156–158 °C

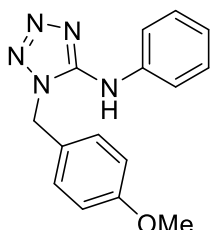
IC (ATR): ν = 3271, 3198, 3061, 2924, 1620, 1574, 1538 cm^{-1} .

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,76 (s, 1H), 8,83–8,79 (m, 1H), 8,26–8,21 (m, 1H), 8,16–8,11 (m, 1H), 7,41–7,37 (m, 3H), 7,35–7,31 (m, 1H), 7,29–7,25 (m, 2H), 5,66 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 152,3; 143,0; 139,6; 136,6; 135,0; 128,9; 128,1; 127,5; 124,4; 123,8; 48,4 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_6^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 253,11962; detektovano: 253,11951.

1-(4-Metoksibenzil)-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (122i)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117b** (62 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121a** (26 μL , 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122i** (67 mg, 95%). Prah svetlonarandžaste boje.

t.t. 152–155 $^\circ\text{C}$

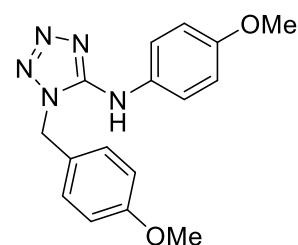
IC (ATR): ν = 3268, 3210, 3112, 3063, 2932, 1615, 1578, 1542, 1438, 1246, 1180, 735 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,43 (s, 1H), 7,66–7,62 (m, 2H), 7,36–7,32 (m, 2H), 7,26–7,23 (m, 2H), 7,02–6,98 (m, 1H), 6,95–6,91 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,72 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 159,1; 152,2; 139,8; 129,2; 129,0; 127,0; 122,0; 117,6; 114,2; 55,2; 47,8 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 282,13494; detektovano: 282,13544.

1-(4-Metoksibenzil)-*N*-(4-metoksifenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (122j)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117b** (62 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121e** (47 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **122j** (54 mg, 70%). Prah svetložute boje.

t.t. 123–125 $^\circ\text{C}$

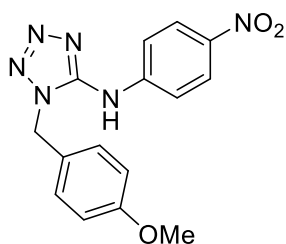
IC (ATR): ν = 3286, 2956, 2930, 1612, 1582, 1535, 1513, 1462, 1249, 1179, 1034 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 9,23 (s, 1H), 7,57–7,52 (m, 2H), 7,27–7,22 (m, 2H), 6,96–6,91 (m, 4H), 5,51 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 159,1; 154,6; 152,6; 133,0; 129,1; 127,1; 119,5; 114,2; 55,2; 55,1; 47,6 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{16}\text{N}_{18}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 312,14550; detektovano: 312,14465.

1-(4-Metoksibenzil)-N-(4-nitrofenil)-1H-tetrazol-5-amin (122k)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117b** (62 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121f** (50 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **122k** (58 mg, 71%). Prah žute boje.

t.t. 171–173 °C

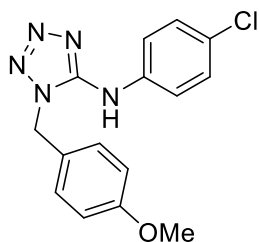
IC (ATR): $\nu = 3264, 3102, 3072, 2960, 1620, 1583, 1542, 1517, 1339, 1262, 1111, 821 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,28$ (s, 1H), 8,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,72 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 159,2; 151,4; 146,0; 141,1; 129,2; 126,6; 125,4; 117,0; 114,3; 55,1; 48,3$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₁₅H₁₄N₆O₃Na⁺ [M + Na]⁺: 349,10196; detektovano: 349,10096.

N-(4-hlorfenil)-1-(4-metoksibenzil)-1H-tetrazol-5-amin (122l)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117b** (62 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121g** (48 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122l** (52 mg, 66%). Prah narandžaste boje.

t.t. 198–200 °C

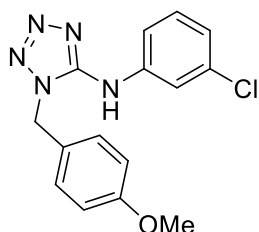
IC (ATR): $\nu = 3265, 3198, 3119, 3060, 1614, 1570, 1514, 1490, 1458, 1263, 1252, 821 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,61$ (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,72 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 159,1; 152,0; 138,8; 129,2; 128,9; 126,9; 125,5; 119,2; 114,2; 55,1; 47,9$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₁₅H₁₄ClN₅ONa⁺ [M + Na]⁺: 338,07791; detektovano: 338,07687.

N-(3-hlorfenil)-1-(4-metoksibenzil)-1H-tetrazol-5-amin (122m)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117b** (62 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121h** (29 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122m** (43 mg, 54%). Prah žute boje.

t.t. 173–174 °C

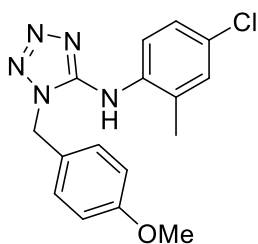
IC (ATR): $\nu = 3266, 3195, 3116, 3063, 2997, 2927, 1617, 1568, 1540, 1514, 1459, 1310, 1261, 780 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,69 (s, 1H), 7,85–7,81 (m, 1H), 7,58–7,55 (m, 1H), 7,40–7,35 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08–7,04 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,72 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159,1; 151,8; 141,3; 133,4; 130,7; 129,2; 126,8; 121,5; 116,9; 116,0; 114,2; 55,1; 47,9 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₅H₁₄ClN₅ONa⁺ [M + Na]⁺: 338,07791; detektovano: 338,07730.

N-(4-hlor-2-metilfenil)-1-(4-metoksibenzil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**122n**)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117b** (62 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121i** (33 μL, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **122n** (58 mg, 71%). Viskozno ulje žute boje.

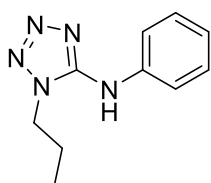
IC (ATR): ν = 3237, 2962, 1612, 1590, 1516, 1488, 1253, 1162, 819 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,62 (s, 1H), 7,47–7,43 (m, 1H), 7,33–7,29 (m, 1H), 7,27–7,21 (m, 3H), 6,96–6,91 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159,2; 153,3; 136,8; 133,4; 130,2; 129,3; 128,4; 126,7; 126,3; 124,6; 114,2; 55,1; 48,0; 17,5 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₆H₁₇ClN₅O⁺ [M + H]⁺: 330,11161; detektovano: 330,11145.

N-fenil-1-propil-1*H*-tetrazol-5-amin (**122o**)¹²⁴

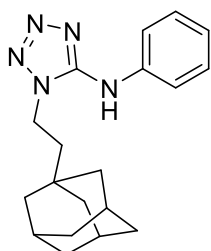


Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117d** (38 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121a** (26 μL, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **122o** (31 mg, 61%). Prah žute boje.

IC (ATR): ν = 3288, 3208, 3124, 3055, 2963, 2927, 2874, 1611, 1574, 1532, 1501, 1457, 744, 686 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,22 (s, 1H), 7,67–7,62 (m, 2H), 7,37–7,32 (m, 2H), 7,02–6,98 (m, 1H), 4,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,81 (sext, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

1-(2-((3*r*,5*r*,7*r*)-Adamantan-1-il)etil)-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**122p**)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1*H*-5-aminotetrazola **117e** (60 mg, 0,24 mmol) i bromarena **121a** (49 mg, 0,20 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **122p** (35 mg, 54%). Bezbojan prah.

t.t. 163–164 °C

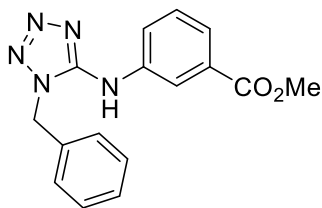
IC (ATR): $\nu = 3335, 3052, 2900, 2845, 1618, 1577, 1532, 1505, 1455, 749 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,45$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,21–4,13 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,75–1,58 (m, 8H), 1,52–1,49 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 152,4; 139,0; 129,5; 123,6; 118,6; 42,4; 42,1; 41,9; 36,9; 32,0; 28,5$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 324,21827; detektovano: 324,21786.

Metil-3-((1-benzil-1H-tetrazol-5-il)amino)benzoat (122q)



Primenom opšte procedure **B**, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121l** (54 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122q** (17 mg, 22%).

Primenom opšte procedure **C**, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121l** (54 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122q** (63 mg, 82%). Prah svetložute boje.

t.t. 142–144 °C

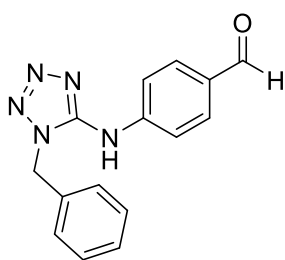
IC (ATR): $\nu = 3297, 3062, 2959, 2927, 2869, 1723, 1617, 1581, 1537, 1461, 1298, 1234, 1112, 756 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 9,78$ (s, 1H), 8,32–8,28 (m, 1H), 8,02–7,97 (m, 1H), 7,62–7,58 (m, 1H), 7,53–7,48 (m, 1H), 7,40–7,36 (m, 2H), 7,34–7,30 (m, 1H), 7,28–7,25 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 166,1; 152,2; 140,2; 135,1; 130,4; 129,6; 128,9; 128,1; 127,4; 122,5; 121,9; 118,0; 52,2; 48,3$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 310,12985; detektovano: 310,13040.

4-((1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)amino)benzalhid (122r)



Primenom opšte procedure **C**, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121m** (46 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **122r** (36 mg, 51%). Prah žute boje.

t.t. 192–194 °C

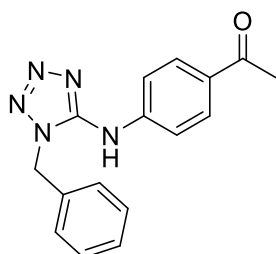
IC (ATR): $\nu = 3274, 3120, 3063, 2923, 2726, 1698, 1604, 1565, 1539, 1334, 1169, 834 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,08$ (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,40–7,36 (m, 2H), 7,34–7,30 (m, 1H), 7,28–7,24 (m, 2H), 5,69 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 191,4; 151,9; 145,4; 134,9; 131,3; 130,2; 128,9; 128,2; 127,5; 117,1; 48,6$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 280,11929; detektovano: 280,11891.

1-(4-((1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)amino)fenil)etan-1-on (122s)



Primenom opšte procedure **C**, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121n** (50 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **122s** (41 mg, 56%). Prah svetložute boje.

t.t. 222–223 °C

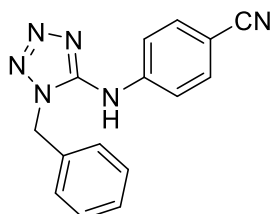
IC (ATR): $\nu = 3278, 3194, 3119, 3061, 1678, 1603, 1563, 1538, 1455, 1270, 841$ cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,95$ (s, 1H), 7,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,40–7,36 (m, 2H), 7,34–7,30 (m, 1H), 7,28–7,25 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 2,53 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 196,3; 152,0; 144,1; 135,0; 130,5; 129,9; 128,9; 128,2; 127,4; 116,7; 48,5; 26,4$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 294,13494; detektovano: 294,13406.

4-((1-Benzil-1H-tetrazol-5-il)amino)benzonitril (122t)



Primenom opšte procedure **C**, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117a** (53 mg, 0,30 mmol) i bromarena **121o** (46 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **122t** (48 mg, 69%). Prah svetložute boje.

t.t. 220–222 °C

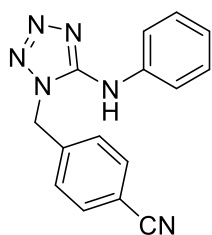
IC (ATR): $\nu = 3270, 3192, 3108, 3065, 2956, 2923, 2227, 1611, 1566, 1509, 1334, 844$ cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,08$ (s, 1H), 7,85–7,78 (m, 4H), 7,39–7,36 (m, 2H), 7,34–7,30 (m, 1H), 7,27–7,24 (m, 2H), 5,68 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 151,8; 144,0; 134,9; 133,6; 128,9; 128,2; 127,5; 119,3; 117,5; 103,4; 48,6$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_6^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 277,11962; detektovano: 277,11924.

4-((5-(Fenilamino)-1H-tetrazol-1-il)metil)benzonitril (122u)



Primenom opšte procedure C, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117c** (36 mg, 0,18 mmol) i bromarena **121a** (16 μ L, 0,15 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **122u** (21 mg, 52%). Prah svetložute boje.

t.t. 212–215 °C

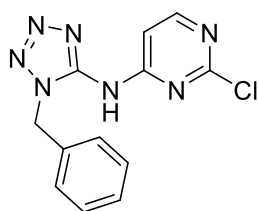
IC (ATR): $\nu = 3266, 3208, 3107, 3067, 2928, 2234, 1616, 1577, 1540, 1499, 756 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,49$ (s, 1H), 7,89–7,84 (m, 2H), 7,66–7,61 (m, 2H), 7,43–7,39 (m, 2H), 7,37–7,33 (m, 2H), 7,04–6,99 (m, 1H), 5,76 (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 152,6; 140,7; 139,6; 132,8; 129,0; 128,2; 122,1; 118,5; 117,7; 110,9; 47,8$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₅H₁₃N₆⁺ [M + H]⁺: 277,11962; detektovano: 277,11983.

N-(1-benzil-1H-tetrazol-5-il)-2-hlorpirimidin-4-amin (122v)



Primenom opšte procedure C, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117a** (50 mg, 0,28 mmol, 1,05 ekv.) i hlorarena **121p** (40 mg, 0,27 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122v** (41 mg, 53%). Prah svetložute boje.

t.t. 42–45 °C

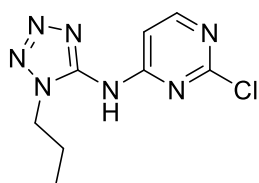
IC (ATR): $\nu = 3064, 2926, 1645, 1606, 1552, 1506, 1463, 1404, 1366, 746 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,65$ (s, 1H), 8,46–8,38 (m, 1H), 7,82–7,74 (m, 1H), 7,38–7,34 (m, 3H), 7,22–7,17 (m, 2H), 5,66 (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 160,4; 160,3; 159,6; 150,1; 132,1; 129,6; 129,5; 127,7; 106,6; 51,2$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₂H₁₁ClN₇⁺ [M + H]⁺: 288,07590; detektovano: 288,07587.

2-Hlor-N-(1-propil-1H-tetrazol-5-il)pirimidin-4-amin (122w)



Primenom opšte procedure C, polazeći iz 1-alkil-1H-5-aminotetrazola **117d** (50 mg, 0,39 mmol, 1,05 ekv.) i hlorarena **121p** (56 mg, 0,37 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **122w** (61 mg, 68%). Prah svetložute boje.

t.t. 139–141 °C

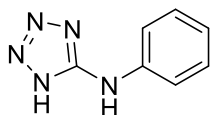
IC (ATR): $\nu = 3242, 3079, 2966, 2928, 1584, 1554, 1461, 1393, 1351, 1202 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9,41$ (s, 1H), 8,53–8,42 (m, 1H), 7,84–7,73 (m, 1H), 4,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,04 (sext, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160,3; 160,2; 150,0; 106,7; 49,4; 22,4; 11,1$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_7^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 240,07590; detektovano: 240,07547.

N-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**123**)¹²⁵



U reakcionu balon, koji je prethodno osušen plamenom, dodati su redom **122a** (23 mg, 0,092 mmol, 1,0 ekv.), deoksigenisani suvi MeOH (1 mL) i Pd/C (5 mg, 0,005 mmol, 5 mol % Pd). Balon je zatvoren gumenim septumom i reakciona smeša je povezana sa gumenim balonom koji sadrži vodonik. Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 72 sata nakon čega je proceđena kroz sloj Celita® i Celit je ispran sa EtOAc (25 mL). Uklanjanjem isparljivih komponenti pod sniženim pritiskom dobijen je čist proizvod **123** (15 mg, 99%). Bezbojan prah.

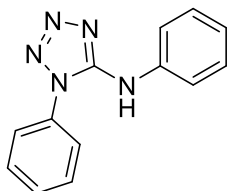
IC (ATR): $\nu = 3271, 3135, 3075, 1629, 1583, 1545, 1498, 1245, 1065, 742$ cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9,76$ (s, 1H), 7,58–7,42 (m, 2H), 7,38–7,23 (m, 2H), 7,03–6,84 (m, 1H) ppm.

Opšta procedura D

U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mol % Pd), *t*-BuXPhos (20 mol %), NaOt-Bu (1,05 ekv.) i 1,4-dioksan (4 mL/mmol **120**). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati halogenaren **121** (1,0 ekv.) i 1-aryl-1*H*-5-aminotetrazol **120** (1,05 ekv.). Reakciona kiveta je napunjena argonom, zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 35 °C u uljanom kupatilu tokom 24 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (30 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na_2SO_4 i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom na stubu SiO_2 .

N,1-difenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**124a**)³⁰

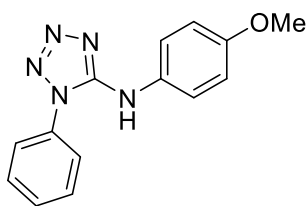


Primenom opšte procedure D, polazeći iz 1-aryl-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (42 mg, 0,26 mmol) i bromarena **121a** (26 μL , 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 9/1), dobijeno je jedinjenje **124a** (55 mg, 93%). Prah svetložute boje.

IC (ATR): $\nu = 3239, 3195, 3076, 3043, 3000, 1606, 1572, 1532, 1498, 1454, 748, 692$ cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,68$ –7,60 (m, 3H), 7,58–7,50 (m, 4H), 7,38–7,34 (m, 2H), 7,10–7,05 (m, 1H), 6,34 (s, 1H) ppm.

N-(4-metoksifenil)-1-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**124b**)³⁴



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aryl-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (43 mg, 0,27 mmol) i bromarena **121e** (32 μ L, 0,26 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **124b** (66 mg, 97%). Prah svetložute boje.

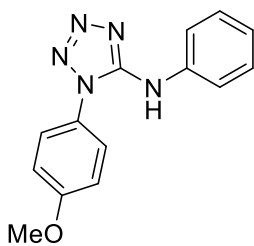
t.t. 132–133 °C

IC (ATR): ν = 3239, 3197, 3004, 1609, 1572, 1508, 1491, 1456, 1268, 1233, 1177, 1030, 811, 771 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,65–7,56 (m, 3H), 7,54–7,49 (m, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,79 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156,3; 152,3; 133,0; 131,3; 130,6; 130,5; 124,8; 120,7; 114,6; 55,7 ppm.

1-(4-Metoksifenil)-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**124c**)³⁴



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aryl-1*H*-5-aminotetrazola **120b** (50 mg, 0,26 mmol) i bromarena **121a** (26 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **124c** (66 mg, 99%). Prah svetložute boje.

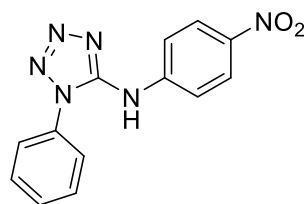
t.t. 166–169 °C

IC (ATR): ν = 1612, 1574, 1497, 1250, 1104, 838, 747 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,50–7,45 (m, 2H), 7,41–7,37 (m, 2H), 7,32–7,26 (m, 2H), 7,07–7,00 (m, 3H), 3,85 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): δ = 161,1; 152,2; 138,3; 129,3; 126,9; 125,2; 123,3; 118,2; 115,5; 55,8 ppm.

N-(4-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**124d**)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aryl-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (64 mg, 0,40 mmol) i bromarena **121f** (77 mg, 0,38 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124d** (94 mg, 88%). Prah žute boje.

t.t. 185–186 °C

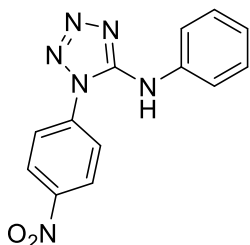
IC (ATR): ν = 3266, 3098, 1623, 1582, 1534, 1493, 1333, 1255, 1109, 851 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10,18 (s, 1H), 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,74–7,64 (m, 5H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 151,5; 146,3; 141,1; 132,8; 130,4; 130,0; 125,8; 125,2; 117,5 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{13}H_{11}N_6O_2^+$ $[M + H]^+$: 283,09380; detektovano: 283,09433.

1-(4-Nitrofenil)-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (**124e**)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aryl-1*H*-5-aminotetrazola **120c** (103 mg, 0,500 mmol) i bromarena **121a** (50 μ L, 0,48 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124e** (113 mg, 84%). Prah crvene boje.

t.t. 177–178 °C

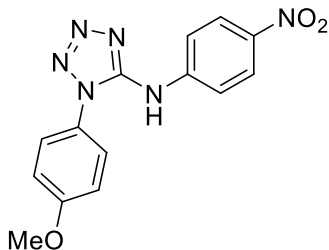
IC (ATR): $\nu = 3233, 3192, 3115, 1599, 1588, 1521, 1497, 1455, 1340, 1313, 1241, 1104, 855, 752 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 9,54$ (s, 1H), 8,49 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,63–7,58 (m, 2H), 7,37–7,32 (m, 2H), 7,06–7,01 (m, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 152,4; 147,8; 139,6; 138,2; 128,9; 126,6; 125,2; 122,4; 118,4$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{13}H_{11}N_6O_2^+$ $[M + H]^+$: 283,09380; detektovano: 283,09448.

1-(4-Metoksifenil)-*N*-(4-nitrofenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (**124f**)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aryl-1*H*-5-aminotetrazola **120b** (50 mg, 0,26 mmol) i bromarena **121f** (50 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **124f** (47 mg, 60%). Prah žute boje.

t.t. 237 °C

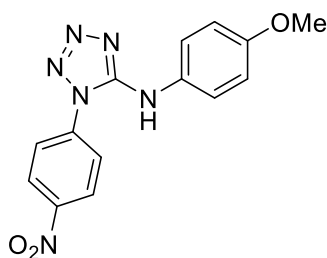
IC (ATR): $\nu = 3071, 2935, 1620, 1584, 1535, 1512, 1334, 1258, 1108, 749 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,06$ (s, 1H), 8,24 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 160,6; 151,8; 146,4; 141,0; 127,7; 125,3; 125,2; 117,4; 115,0; 55,7$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{14}H_{13}N_6O_3^+$ $[M + H]^+$: 313,10436; detektovano: 313,10514.

N-(4-metoksifenil)-1-(4-nitrofenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (124g)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120c** (54 mg, 0,26 mmol) i bromarena **121e** (31 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 7/3), dobijeno je jedinjenje **124g** (58 mg, 74%). Prah narandžaste boje.

t.t. 98–99 °C

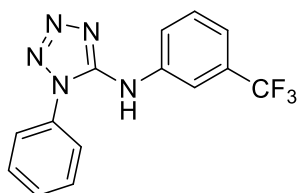
IC (ATR): ν = 3278, 3086, 2959, 2927, 2856, 1727, 1616, 1577, 1511, 1463, 1340, 1295, 1257, 1113, 1077, 1032, 854, 746 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,34 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155,0; 152,8; 147,6; 138,3; 132,6; 126,5; 125,2; 120,6; 114,1; 55,2 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₄H₁₃N₆O₃⁺ [M + H]⁺: 313,10436; detektovano: 313,10570.

1-Fenil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (124h)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (100 mg, 0,620 mmol), i bromarena **121q** (82 μ L, 0,59 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 9/1), dobijeno je jedinjenje **124h** (155 mg, 86%). Prah svetložute boje.

t.t. 103–106 °C

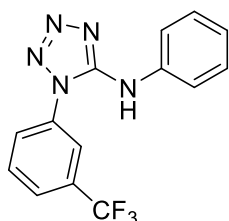
IC (ATR): ν = 3254, 3101, 3058, 1620, 1591, 1533, 486, 1463, 1339, 1320, 1292, 1150, 1112, 1094, 1068, 805, 766, 697 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,68 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96–7,92 (m, 1H), 7,73–7,61 (m, 5H), 7,59–7,54 (m, 1H), 7,36–7,32 (m, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152,0; 140,7; 132,9; 130,3; 130,1; 130,0; 129,6 (q, *J* = 31 Hz); 125,8; 124,2 (q, *J* = 270 Hz); 121,8 (q, *J* = 1 Hz); 118,3 (q, *J* = 4 Hz); 114,4 (q, *J* = 4 Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₄H₁₁F₃N₅⁺ [M + H]⁺: 306,09611; detektovano: 306,09761.

N-fenil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-tetrazol-5-amin (124i)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120d** (250 mg, 1,17 mmol) i bromarena **121a** (115 μ L, 1,10 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 9/1), dobijeno je jedinjenje **124i** (211 mg, 63%). Prah narandžaste boje.

t.t. 79–81 °C

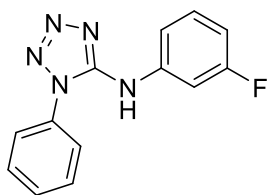
IC (ATR): $\nu = 3192, 3081, 3038, 2997, 1613, 1572, 1532, 1495, 1470, 1451, 1334, 1313, 1250, 1161, 1135, 1098, 1073, 85, 749, 699 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,45$ (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04–7,98 (m, 2H), 7,92–7,87 (m, 1H), 7,63–7,58 (m, 2H), 7,36–7,30 (m, 2H), 7,04–6,99 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 152,5; 139,7; 133,8; 131,3; 130,5$ (q, $J = 32$ Hz); 130,1; 128,9; 126,9 (q, $J = 4$ Hz); 123,6 (q, $J = 217$ Hz); 123,1 (q, $J = 4$ Hz); 122,3; 118,4 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 306,09611; detektovano: 306,09741.

***N*-(3-fluorfenil)-1-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (124j)**



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (90 mg, 0,56 mmol) i bromarena **121r** (58 μL , 0,52 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124j** (121 mg, 91%). Bezbojan prah.

t.t. 152–154 $^{\circ}\text{C}$

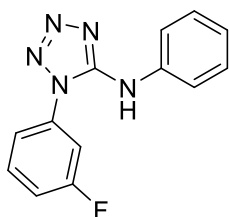
IC (ATR): $\nu = 3169, 3075, 2999, 2922, 1610, 1573, 1530, 1492, 1453, 1402, 1326, 1269, 1248, 1171, 1148, 1121, 1092, 1073, 1046, 1021, 992, 963, 924, 864, 824, 768, 727, 686, 631, 535 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,59$ (s, 1H), 7,76–7,61 (m, 5H), 7,61–7,52 (m, 1H), 7,48–7,40 (m, 1H), 7,39–7,30 (m, 1H), 6,89–6,77 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 162,4$ (d, $J = 240$ Hz); 152,0; 141,7 (d, $J = 11$ Hz); 132,9; 130,4 (d, $J = 10$ Hz); 130,2; 130,0; 125,7; 114,1 (d, $J = 2$ Hz); 108,4 (d, $J = 21$ Hz); 105,0 (d, $J = 27$ Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_5^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 256,09930; detektovano: 256,09932.

1-(3-Fluorfenil)-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (124k)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120e** (100 mg, 0,560 mmol) i bromarena **121a** (55 μL , 0,53 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124k** (130 mg, 96%). Bezbojan prah.

t.t. 109–110 $^{\circ}\text{C}$

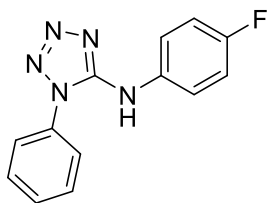
IC (ATR): $\nu = 3429, 3201, 3085, 3044, 2993, 2925, 1604, 1571, 1534, 1494, 1466, 1451, 1401, 1321, 1268, 1243, 1198, 1153, 1084, 1034, 1006, 984, 890, 865, 795, 747, 688, 523 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,38$ (s, 1H), 7,74–7,60 (m, 4H), 7,57–7,47 (m, 2H), 7,37–7,29 (m, 2H), 7,05–6,99 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 162,2$ (d, $J = 244$ Hz); 152,4; 139,7; 134,2 (d, $J = 11$ Hz); 131,7 (d, $J = 9$ Hz); 128,8; 122,2; 122,1 (d, $J = 4$ Hz); 118,4; 117,1 (d, $J = 21$ Hz); 113,5 (d, $J = 25$ Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{13}H_{11}FN_5^+$ $[M + H]^+$: 256,09930; detektovano: 256,09956.

***N*-(4-fluorfenil)-1-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (124l)**



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (100 mg, 0,559 mmol) i bromarena **121s** (55 μ L, 0,53 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124l** (110 mg, 81%). Bezbojan prah.

t.t. 165–167 °C

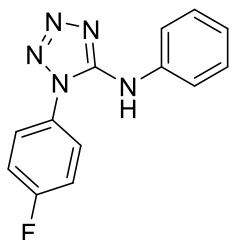
IC (ATR): ν = 3244, 3213, 3178, 3126, 3069, 3038, 3001, 2961, 2912, 2826, 2773, 1620, 1575, 1502, 1456, 1439, 1393, 1325, 1211, 1158, 1125, 1094, 1070, 1045, 1019, 992, 847, 814, 790, 770, 729, 692, 643, 621, 585, 506 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,35 (s, 1H), 7,84–7,44 (m, 7H), 7,24–7,10 (m, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157,5 (d, J = 237 Hz); 152,4; 136,2 (d, J = 2 Hz); 133,0; 130,1; 129,9; 125,6; 120,2 (d, J = 8 Hz); 115,3 (d, J = 23 Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{13}H_{11}FN_5^+$ $[M + H]^+$: 256,09930; detektovano: 256,09934.

1-(4-Fluorfenil)-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (124m)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120f** (100 mg, 0,559 mmol) i bromarena **121a** (55 μ L, 0,53 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124m** (118 mg, 87%). Bezbojan prah.

t.t. 145–147 °C

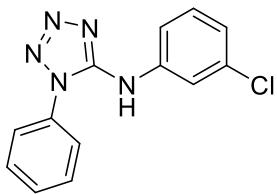
IC (ATR): ν = 3260, 3207, 3125, 3095, 3060, 3010, 2940, 2866, 1620, 1575, 1539, 1508, 1462, 1422, 1322, 1228, 1184, 1157, 1127, 1094, 1039, 1014, 994, 889, 841, 807, 751, 693, 632, 597, 536, 501 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,29 (s, 1H), 7,80–7,70 (m, 2H), 7,66–7,58 (m, 2H), 7,55–7,47 (m, 2H), 7,36–7,28 (m, 2H), 7,03–6,97 (m, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 162,7 (d, J = 246 Hz); 152,5; 139,8; 129,4 (d, J = 3 Hz); 128,8; 128,6 (d, J = 9 Hz); 122,1; 118,2; 116,9 (d, J = 23 Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{13}H_{11}FN_5^+$ $[M + H]^+$: 256,09930; detektovano: 256,09937.

***N*-(3-hlorfenil)-1-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (124n)**



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (42 mg, 0,26 mmol) i bromarena **121h** (29 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124n** (60 mg, 88%). Prah žute boje.

t.t. 114–117 °C

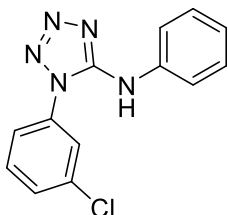
IC (ATR): ν = 3233, 3160, 3072, 3033, 2974, 1612, 1595, 1566, 1527, 1496, 1479, 1455, 1091, 1072, 1020, 909, 872, 772, 766, 687 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,56 (s, 1H), 7,83–7,78 (m, 1H), 7,71–7,61 (m, 5H), 7,60–7,55 (m, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,08–7,03 (m, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 151,9; 141,4; 133,2; 132,9; 130,5; 130,2; 130,0; 125,7, 121,6; 117,6; 116,6 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₃H₁₁ClN₅⁺ [M + H]⁺: 272,06975; detektovano: 272,07062.

1-(3-Hlorfenil)-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (124o)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120g** (51 mg, 0,26 mmol) i bromarena **121a** (26 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124o** (58 mg, 85%). Prah žute boje.

t.t. 96–98 °C

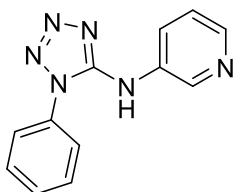
IC (ATR): ν = 3192, 3114, 3078, 3035, 2992, 2919, 1615, 1572, 1531, 1499, 1482, 1436, 1253, 1100, 1086, 787, 768, 749, 693 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,39 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75–7,65 (m, 3H), 7,65–7,59 (m, 2H), 7,37–7,29 (m, 2H), 7,05–6,99 (m, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152,4; 139,7; 134,2; 134,0; 131,5; 130,2; 128,8; 126,0; 124,8; 122,2; 118,4 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₃H₁₁ClN₅⁺ [M + H]⁺: 272,06975; detektovano: 272,07089.

***N*-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)piridin-3-amin (124p)**



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (42 mg, 0,26 mmol) i bromarena **121k** (24 μ L, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **124p** (50 mg, 84%). Prah svetložute boje.

t.t. 125–126 °C

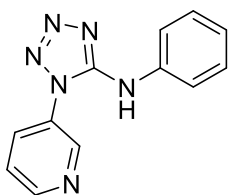
IC (ATR): ν = 3258, 3051, 2962, 1611, 1570, 1532, 1499, 1486 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,58 (s, 1H), 8,82–8,78 (m, 1H), 8,25–8,20 (m, 1H), 8,13–8,08 (m, 1H), 7,73–7,63 (m, 5H), 7,40–7,35 (m, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152,1; 143,1; 140,4; 136,7; 132,9; 130,2; 130,0; 125,6; 125,1; 123,5 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₂H₁₁N₆⁺ [M + H]⁺: 239,10397; detektovano: 239,10437.

***N*-fenil-1-(piridin-3-il)-1*H*-tetrazol-5-amin (124q)**



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120h** (43 mg, 0,26 mmol) i bromarena **121a** (26 μL, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 6/4), dobijeno je jedinjenje **124q** (41 mg, 69%). Prah svetložute boje.

t.t. 115–117 °C

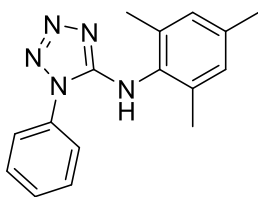
IC (ATR): ν = 3263, 3205, 3121, 3090, 3044, 2924, 2853, 1611, 1571, 1533, 1501, 1434, 756, 696 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9,48 (s, 1H), 8,94–8,88 (m, 1H), 8,86–8,79 (m, 1H), 8,20–8,14 (m, 1H), 7,74–7,69 (m, 1H), 7,66–7,59 (m, 2H), 7,37–7,30 (m, 2H), 7,05–6,99 (m, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152,7; 151,0; 146,7; 139,6; 134,0; 130,2; 128,8; 124,7; 122,2; 118,3 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₂H₁₁N₆⁺ [M + H]⁺: 239,10397; detektovano: 239,10498.

***N*-mezitil-1-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (124r)**



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1*H*-5-aminotetrazola **120a** (41 mg, 0,25 mmol) i bromarena **121t** (37 μL, 0,24 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124r** (18 mg, 27%). Prah svetložute boje.

t.t. 90–97 °C

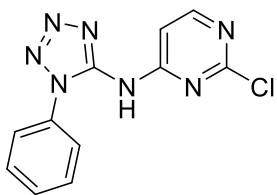
IC (ATR): ν = 3172, 3059, 2961, 2918, 2858, 1599, 1564, 1506, 1458, 1125, 1065, 760, 694 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,62–7,49 (m, 5H), 6,88 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 6H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153,7; 137,6; 135,2; 133,3; 131,9; 130,4; 130,2; 129,5; 124,4; 21,0; 18,4 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₆H₁₈N₅⁺ [M + H]⁺: 280,15567; detektovano: 280,15670.

2-Hlor-N-(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)pirimidin-4-amin (124s)



Primenom opšte procedure **D**, polazeći iz 1-aril-1H-5-aminotetrazola **120a** (42 mg, 0,26 mmol) i hlorarena **121p** (37 mg, 0,25 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2), dobijeno je jedinjenje **124s** (30 mg, 44%).

U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol, 10 mol % Pd), XantPhos (29 mg, 0,050 mmol, 20 mol %), K₂CO₃ (36 mg, 0,26 mmol, 1,05 ekv.) i 1,4-dioksan (3,2 mL). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati 2,4-dihlorpirimidin **121p** (37 mg, 0,25 mmol, 1,0 ekv.) i 1-aril-1H-5-aminotetrazol **120a** (42 mg, 0,26 mmol, 1,05 ekv.). Reakciona kiveta je napunjena argonom, zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 35 °C u uljanom kupatilu tokom 24 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (30 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2) i dobijeno je jedinjenje **124s** (43 mg, 63%). Bezbojan prah.

t.t. 140–141 °C

IC (ATR): $\nu = 3228, 3134, 3045, 2980, 2917, 1613, 1589, 1523, 1506, 1486, 1456, 1413, 1356, 1333, 1212, 988, 830, 769, 699, 682, 546 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,56$ (d, $J = 5,8$ Hz), $8,31$ (d, $J = 5,8$ Hz), $7,71$ – $7,64$ (m, 3H), $7,56$ – $7,49$ (m, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 161,0; 158,8; 149,6; 149,6; 131,8; 131,6; 131,0; 125,3; 106,8$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₁₁H₉ClN₇⁺ [M + H]⁺: 274,06025; detektovano: 274,06160.

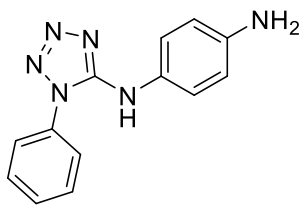
Opšta procedura E

U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su jedinjenje **124** (10 mg) i 1,4-dioksan (0,5 mL). Reakciona kiveta je zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 105 °C u uljanom kupatilu tokom 24 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Odnos izomera određen je analizom ¹H NMR spektara.

Određivanje odnosa izomera iz ¹H NMR spektrata snimanih u DMSO-d₆:

U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su jedinjenje **124** (10 mg) i DMSO-d₆ (0,5 mL). Reakciona kiveta je zatvorena čepom sa teflonskim septumom i smeša je mešana i zagrevana na 105 °C u uljanom kupatilu tokom 24 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature odnos izomera određen je analizom ¹H NMR spektara.

N¹-(1-fenil-1*H*-tetrazol-5-il)benzen-1,4-diamin (125a)



U reakcionu balon, koji je prethodno osušen plamenom, dodati su redom **124d** (15 mg, 0,053 mmol, 1,0 ekv.), deoksigenisani suvi MeOH (1 mL) i Pd/C (3 mg, 0,003 mmol, 5 mol % Pd). Balon je zatvoren gumenim septumom i reakciona smeša je povezana sa gumenim balonom koji sadrži vodonik. Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 2 sata nakon čega je proceđena. Uklanjanjem isparljivih komponenti pod sniženim pritiskom dobijen je čist proizvod **125a**. (13 mg, >99%). Prah narandžaste boje.

t.t. 93–94 °C

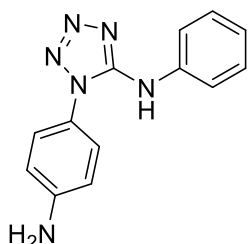
IC (ATR): $\nu = 3344, 1609, 1575, 1517, 1497, 1458, 763 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 7,65\text{--}7,58$ (m, 5H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 155,1; 145,4; 134,7; 131,4; 131,2; 131,1; 126,3; 123,5; 117,0$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₁₃H₁₃N₆⁺ [M + H]⁺: 253,11962; detektovano: 253,12084.

1-(4-Aminofenil)-*N*-fenil-1*H*-tetrazol-5-amin (125b)



Primenom procedure opisane za sintezu jedinjenja **125a**, polazeći iz jedinjenja **124e** (12 mg, 0,041 mmol), dobijeno je jedinjenje **125b** (10 mg, >99%). Prah žute boje.

t.t. 138–140 °C

IC (ATR): $\nu = 3640, 3476, 3063, 3254, 3236, 1610, 1576, 1528, 1501, 1319, 836 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): $\delta = 7,54\text{--}7,50$ (m, 2H), 7,32–7,27 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,05–7,00 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H) ppm.

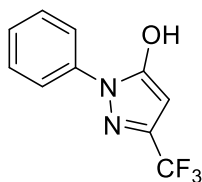
¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CD₃OD): $\delta = 154,4; 151,8; 140,9; 130,0; 127,9; 123,9; 123,0; 120,0; 116,1$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₁₃H₁₃N₆⁺ [M + H]⁺: 253,11962; detektovano: 253,12065.

Sinteza 125b primenom reakcije Dimroth-ovog premeštaja jedinjenja 125a

Primenom opšte procedure **E**, polazeći iz jedinjenja **125a** (13 mg, 0,053 mmol), dobijeno je jedinjenje **125b**. Analiza ¹H NMR spektra pokazala je da se jedinjenje **125a** u potpunosti transformiše u jedinjenje **125b**.

1-Fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-ol (**128a**)¹¹¹



U reakcionu balon, opremljen povratnim kondenzatorom, dodati su redom fenilhidrazin **126a** (1,00 mL, 10,2 mmol, 1,00 ekv.), etil-4,4,4-trifluor-3-oksobutanoat **127a** (1,50 mL, 10,2 mmol, 1,00 ekv.), *para*-toluensulfonska kiselina monohidrat (413 mg, 2,17 mmol, 0,210 ekv.) i apsolutni EtOH (10,0 mL). Reakciona smeša je mešana i zagrevana na 80 °C u uljanom kupatilu, u atmosferi argona, tokom 15 sati. Nakon hlađenja do sobne temperature, isparljive komponente reakcione smeše uklonjene su pod sniženim pritiskom. U ostatak u balonu dodati su EtOAc (30 mL) i H₂O (30 mL), organski rastvor je odvojen a vodeni rastvor je ekstrahovan sa EtOAc (2 × 30 mL). Spojeni organski rastvori isprani su zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom (SiO₂: Hex/EtOAc = 8/2) i dobijeno je jedinjenje **128a** (1,89 g, 82%). Bezbojni prah.

IC (ATR): $\nu = 3080, 2913, 2813, 2727, 2631, 2516, 1601, 1570, 1508, 1491, 1409, 1261, 1231, 1156, 1121, 984, 760, 690 \text{ cm}^{-1}$.

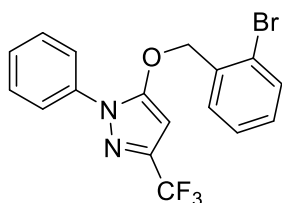
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 12,46$ (s, 1H), 7,74–7,68 (m, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,41–7,35 (m, 1H), 5,94 (s, 1H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 153,7; 140,4$ (q, $J = 37$ Hz); 137,7; 129,1; 127,3; 122,3; 121,4 (q, $J = 267$ Hz); 85,6 ppm.

Opšta procedura F

U balon dodati su redom pirazolon **128** (1,00 ekv.), K₂CO₃ (2,00 ekv.) i suvi DMF (5,8 mL/mmol **128**). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 5 minuta, nakon čega je dodat benzil-bromid **129** (1,05 ekv.). Dobijena smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 1 sata. Reakciona smeša je razblažena dodatkom H₂O (10 mL) i EtOAc (10 mL), ekstrahovna sa EtOAc (3 × 15 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom na stubu SiO₂.

5-((2-Brombenzil)oksi)-1-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol (**130a**)



Primenom opšte procedure **F**, polazeći iz pirazolona **128a** (60 mg, 0,26 mmol) i benzil-bromida **129a** (69 mg, 0,28 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **130a** (101 mg, 97%). Prah svetložute boje.

t.t. 67–69 °C

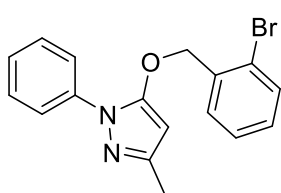
IC (ATR): $\nu = 1596, 1564, 1510, 1488, 1455, 1407, 1377, 1248, 1149, 1110, 967, 752 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,76$ –7,69 (m, 2H), 7,64–7,59 (m, 1H), 7,48–7,39 (m, 3H), 7,38–7,31 (m, 2H), 7,26–7,22 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,26 (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 154,3; 142,1$ (q, $J = 39$ Hz); 137,8; 134,2; 133,2; 130,4; 129,3; 129,2; 127,9; 127,8; 123,1, 122,9; 121,1 (q, $J = 268$ Hz); 85,6; 73,9 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{17}H_{13}BrF_3N_2O^+$ $[M + H]^+$: 397,01579; detektovano: 397,01555.

5-((2-Brombenzil)oksi)-3-metil-1-fenil-1H-pirazol (130b)



Primenom opšte procedure **F**, polazeći iz pirazolona **128b** (150 mg, 0,860 mmol) i benzil-bromida **129a** (226 mg, 0,904 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: PhMe/Hex = 8/2), dobijeno je jedinjenje **130b** (65 mg, 22%). Prah svetložute boje.

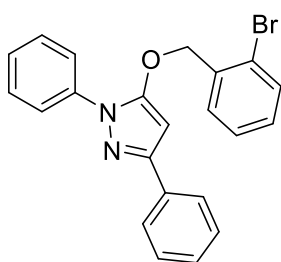
IC (ATR): $\nu = 2956, 2924, 2868, 1595, 1560, 1511, 1458, 1395, 1050, 754$ cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,77\text{--}7,69$ (m, 2H), $7,62\text{--}7,56$ (m, 1H), $7,47\text{--}7,43$ (m, 1H), $7,43\text{--}7,38$ (m, 2H), $7,35\text{--}7,30$ (m, 1H), $7,27\text{--}7,18$ (m, 2H), $5,58$ (s, 1H), $5,20$ (s, 2H), $2,28$ (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 154,3; 149,0; 138,8; 135,0; 133,0; 129,9; 129,0; 129,0; 127,8; 126,1; 122,6; 122,2; 87,2; 73,2; 14,7$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{17}H_{13}BrF_3N_2O^+$ $[M + H]^+$: 397,01579; detektovano: 397,01555.

5-((2-Brombenzil)oksi)-1,3-difenil-1H-pirazol (130c)



Primenom opšte procedure **F**, polazeći iz pirazolona **128c** (50 mg, 0,21 mmol) i benzil-bromida **129a** (80 mg, 0,32 mmol, 1,5 ekv.), nakon *dry-flash* hromatografije (RP-SiO₂: MeOH/H₂O = 9/1), dobijeno je jedinjenje **130c** (55 mg (64%) **130c**). Prah svetložute boje.

t.t. 88–90 °C

IC (ATR): $\nu = 3058, 2920, 1713, 1595, 1556, 1505, 1479, 1453, 1385, 1265, 1153, 1072, 1025, 950, 757, 693$ cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,90\text{--}7,81$ (m, 4H), $7,64\text{--}7,57$ (m, 1H), $7,51\text{--}7,19$ (m, 10H), $6,10$ (s, 1H), $5,30$ (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 154,8; 150,8; 138,9; 134,9; 133,5; 133,0; 130,0; 129,1; 129,0; 128,7; 128,2; 127,9; 126,5; 125,7; 122,6; 122,5, 84,8; 73,4$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{22}H_{18}BrN_2O^+$ $[M + H]^+$: 405,05970; detektovano: 405,05919.

Opšta procedura G

U reakcionom balonu, koji je prethodno osušen plamenom, opremljen povratnim kondenzatorom, dodati su redom Pd(OAc)₂ (10 mol % Pd), PPh₃ (35 mol %) i suvi DMF (0,5 mL). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati benzil-etar **130** (1 ekv.), K₂CO₃ (3 ekv.) i suvi DMF (5,8 mL/mmol **130**). Reakciona smeša je mešana i zagrevana na 120 °C u uljanom kupatilu, u atmosferi argona, tokom 1 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (30 mL) i isprana redom

vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom na stubu SiO₂.

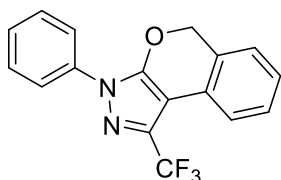
Opšta procedura H

U reakcionu balon, koji je prethodno osušen plamenom, opremljen povratnim kondenzatorom, dodati su redom pirazolon **128** (1,00 ekv.), K₂CO₃ (2,00 ekv.) i suvi DMF (5,8 mL/mmol **128**). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 5 minuta, nakon čega je dodat bromid **129** (1,05 ekv.). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona tokom 1 sata. U reakcionu smešu je dodat prethodno pripremljen [Pd(PPh₃)₄] (10 mol % Pd) u suvom DMF (0,5 mL) i K₂CO₃ (2,00 ekv.). Reakciona smeša je mešana i zagrevana na 120 °C u uljanom kupatilu do potpune konverzije intermedijernog benzil-etra **130** (praćeno putem TLC, od 1–24 sata). Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (30 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom na stubu SiO₂.

Priprema [Pd(PPh₃)₄]

U reakcionu kivetu, koja je prethodno osušena plamenom, dodati su Pd(OAc)₂ (10 mol % Pd), PPh₃ (35 mol %) i suvi DMF (0,5 mL). Smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta.

3-Fenil-1-(trifluormetil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazol (**131a**)



Primenom opšte procedure **G**, polazeći iz benzil-etra **130a** (80 mg, 0,20 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131a** (52 mg, 82%).

Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128a** (80 mg, 0,35 mmol) i benzil-bromida **129a** (92 mg, 0,37 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131a** (91 mg, 82%).

Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128a** (230 mg, 1,01 mmol) i benzil-bromida **129a** (264 mg, 1,06 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 98/2), dobijeno je jedinjenje **131a** (250 mg, 78%).

U reakcionu balon, koji je prethodno osušen plamenom, opremljen povratnim kondenzatorom, dodati su redom pirazolon **128a** (60 mg, 0,26 mmol, 1,00 ekv.), K₂CO₃ (4,00 ekv.) i suvi DMF (1,5 mL). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 5 minuta, nakon čega su dodati benzil-bromid **129a** (1,05 ekv.) i prethodno pripremljen [Pd(PPh₃)₄] (10 mol % Pd) u suvom DMF (0,5 mL). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi, u atmosferi argona, tokom 30 minuta. Reakciona smeša je zatim mešana i zagrevana na 120 °C u uljanom kupatilu tokom 4,5 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (30 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5) i dobijeno je jedinjenje **131a** (67 mg, 80%). Prah žute boje.

t.t. 79–81 °C

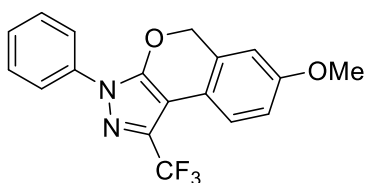
IC (ATR): $\nu = 2922, 2852, 1599, 1571, 1543, 1513, 1478, 1448, 1406, 1284, 1176, 1120, 1074, 982, 762 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,82\text{--}7,73$ (m, 2H), $7,61\text{--}7,55$ (m, 1H), $7,50\text{--}7,44$ (m, 2H), $7,39\text{--}7,33$ (m, 2H), $7,27\text{--}7,20$ (m, 1H), $7,18\text{--}7,13$ (m, 1H), $5,43$ (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 151,9; 137,4; 136,7$ (q, $J = 39$ Hz); $129,5; 129,3; 127,7; 126,9; 126,7; 126,6; 124,9; 122,8$ (q, $J = 3$ Hz); $121,7; 121,7$ (q, $J = 268$ Hz); $100,4; 73,4$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 317,08962; detektovano: 317,08926.

7-Metoksi-3-fenil-1-(trifluorometil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazol (131b)



Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128a** (50 mg, 0,22 mmol) i benzil-bromida **129b** (64 mg, 0,23 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131b** (55 mg, 73%). Prah žute boje.

t.t. 129–131 °C

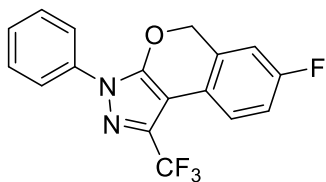
IC (ATR): $\nu = 2944, 2843, 1589, 1543, 1513, 1481, 1458, 1424, 1402, 1368, 1331, 1291, 1250, 1178, 1135, 1112, 1043, 981, 910, 874, 810, 757, 692 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,81\text{--}7,74$ (m, 2H), $7,51$ (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), $7,50\text{--}7,44$ (m, 2H), $7,37\text{--}7,32$ (m, 1H), $6,90$ (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), $6,73$ (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), $5,40$ (s, 2H), $3,82$ (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158,7; 151,0; 137,5; 136,1$ (q, $J = 38$ Hz); $129,3; 128,3; 127,6; 124,1$ (q, $J = 4$ Hz); $121,8$ (q, $J = 268$ Hz); $121,6; 119,3; 114,0; 111,4; 100,3; 73,3; 55,6$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 347,10019; detektovano: 347,09967.

7-Fluor-3-fenil-1-(trifluorometil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazol (131c)



Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128a** (50 mg, 0,22 mmol) i benzil-bromida **129c** (62 mg, 0,23 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 98/2), dobijeno je jedinjenje **131c** (58 mg, 80%). Bezbojan prah.

t.t. 116–118 °C

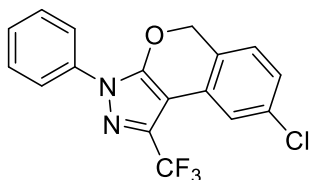
IC (ATR): $\nu = 1598, 1572, 1540, 1515, 1482, 1409, 1327, 1285, 1246, 1189, 1166, 1134, 1048, 987, 869, 760 \text{ cm}^{-1}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,81\text{--}7,72$ (m, 2H), $7,57\text{--}7,52$ (m, 1H), $7,51\text{--}7,43$ (m, 2H), $7,39\text{--}7,33$ (m, 1H), $7,11\text{--}7,04$ (m, 1H), $6,94\text{--}6,88$ (m, 1H), $5,41$ (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 161,5$ (d, $J = 246$ Hz); $151,4; 137,3; 136,4$ (q, $J = 39$ Hz); $129,4; 128,7$ (d, $J = 7$ Hz); $127,8; 124,5$ (dq, $J = 8, 4$ Hz); $122,9; 121,7; 121,6$ (q, $J = 268$ Hz); $116,2$ (d, $J = 21$ Hz); $112,5$ (d, $J = 24$ Hz); $99,8; 72,8$ (d, $J = 2$ Hz) ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{17}H_{11}F_4N_2O^+$ $[M + H]^+$: 335,08020; detektovano: 335,08005.

8-Hlor-3-fenil-1-(trifluormetil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazol (131d)



Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128a** (50 mg, 0,22 mmol) i benzil-bromida **129d** (65 mg, 0,23 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131d** (52 mg, 68%). Bezbojan prah.

t.t. 122–123 °C

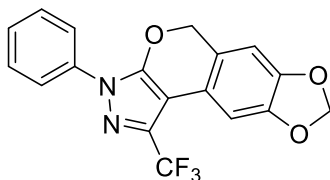
IC (ATR): $\nu = 2924, 2854, 1603, 1578, 1539, 1514, 1486, 1464, 1419, 1313, 1188, 1169, 1134, 1001, 761\text{ cm}^{-1}$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,80\text{--}7,73$ (m, 1H), 7,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,51–7,45 (m, 1H), 7,39–7,34 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 152,0; 137,3; 136,7$ (q, $J = 38$ Hz); 135,5; 129,4; 128,4; 127,9; 126,7; 126,2; 124,7; 122,9 (q, $J = 4$ Hz); 121,7; 121,4 (q, $J = 268$ Hz); 99,6; 72,9 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{17}H_{11}ClF_3N_2O^+$ $[M + H]^+$: 351,05065; detektovano: 351,05052.

3-Fenil-1-(trifluormetil)-3,5-dihidro-[1,3]dioksolo[4',5':6,7]izohromeno[3,4-*c*]pirazol (131e)



Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128a** (50 mg, 0,22 mmol) i benzil-bromida **129e** (68 mg, 0,23 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO_2 : Hex/EtOAc = 98/2), dobijeno je jedinjenje **131e** (40 mg, 51%). Prah žute boje.

t.t. 158–162 °C

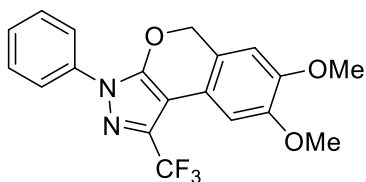
IC (ATR): $\nu = 2899, 1599, 1538, 1509, 1483, 1441, 1404, 1363, 1296, 1240, 1183, 1139, 1114, 1041, 986, 938, 754\text{ cm}^{-1}$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,80\text{--}7,74$ (m, 2H), 7,50–7,44 (m, 2H), 7,37–7,32 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,32 (s, 2H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 151,3; 148,6; 146,4; 137,4; 136,1$ (q, $J = 38$ Hz); 129,3; 127,7; 121,7 (q, $J = 268$ Hz); 121,6; 121,0; 120,0; 106,0; 104,2 (q, $J = 4$ Hz); 101,5; 100,7 (q, $J = 1,5$ Hz); 73,4 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{18}H_{12}F_3N_2O_3^+$ $[M + H]^+$: 361,07945; detektovano: 361,07864.

7,8-Dimetoksi-3-fenil-1-(trifluormetil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazol (131f)



Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128a** (50 mg, 0,22 mmol) i benzil-bromida **129f** (71 mg, 0,23 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 92/8), dobijeno je jedinjenje **131f** (40 mg, 47%). Prah žute boje.

t.t. 124–126 °C

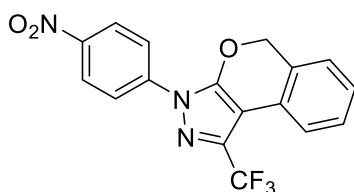
IC (ATR): $\nu = 3001, 2936, 2853, 1600, 1541, 1501, 1459, 1411, 1344, 1254, 1219, 1186, 1123, 1073, 1050, 1029, 761 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,81\text{--}7,75$ (m, 2H), $7,51\text{--}7,45$ (m, 2H), $7,38\text{--}7,32$ (m, 1H), $7,15$ (s, 1H), $6,70$ (s, 1H), $5,40$ (s, 2H), $3,94$ (s, 3H), $3,90$ (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 151,3; 149,7; 147,9; 137,4; 136,0$ (q, $J = 39$ Hz); $129,3; 127,7; 121,8$ (q, $J = 268$ Hz); $121,7; 119,8; 118,7; 108,6; 106,6$ (q, $J = 4$ Hz); $100,5; 73,2; 56,3; 56,1$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₁₉H₁₅F₃N₂O₃⁺ [M]⁺: 376,10293; detektovano: 376,10272.

3-(4-Nitrofenil)-1-(trifluormetil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazol (131g)



Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128d** (60 mg, 0,22 mmol) i benzil-bromida **129a** (58 mg, 0,23 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 98/2), dobijeno je jedinjenje **131g** (38 mg, 48%). Prah žute boje.

t.t. 175–179 °C

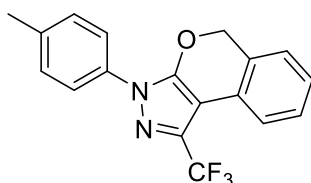
IC (ATR): $\nu = 1600, 1567, 1520, 1486, 1344, 1285, 1174, 1135, 856, 855, 768 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,35$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), $8,09$ (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), $7,60\text{--}7,56$ (m, 1H), $7,43\text{--}7,37$ (m, 1H), $7,30\text{--}7,25$ (m, 1H), $7,22\text{--}7,18$ (m, 1H), $5,54$ (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 152,5; 146,1; 142,3; 138,2$ (q, $J = 39$ Hz); $129,7; 127,4; 126,2; 125,9; 125,1; 125,0; 123,0$ (q, $J = 3$ Hz); $121,3$ (q, $J = 268$ Hz); $120,9; 101,2; 73,8$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₁₇H₁₁F₃N₃O₃⁺ [M + H]⁺: 362,07470; detektovano: 362,07602.

3-(*p*-Tolil)-1-(trifluormetil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazol (131h)



Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128e** (80 mg, 0,33 mmol) i benzil-bromida **129a** (87 mg, 0,35 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131h** (89 mg, 82%). Prah žute boje.

t.t. 91–94 °C

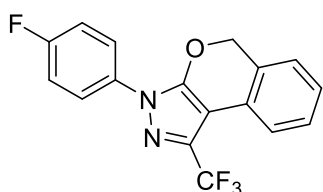
IC (ATR): $\nu = 3042, 2925, 2860, 1613, 1592, 1564, 1536, 1493, 1473, 1450, 1423, 1405, 1332, 1285, 1185, 1134, 1042, 985, 820, 766 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,65–7,61 (m, 2H), 7,60–7,56 (m, 1H), 7,38–7,34 (m, 1H), 7,29–7,25 (m, 2H), 7,24–7,19 (m, 1H), 7,17–7,13 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 151,7; 137,7; 136,4 (q, *J* = 39 Hz); 135,0; 129,9; 129,5; 126,8; 126,8; 126,6; 124,9, 122,8 (q, *J* = 3 Hz); 121,7 (q, *J* = 268 Hz); 121,7; 100,2; 73,3; 21,2 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₈H₁₄F₃N₂O⁺ [M + H]⁺: 331,10527; detektovano: 331,10474.

3-(4-Fluorfenil)-1-(trifluormetil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazol (131i)



Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128f** (54 mg, 0,32 mmol) i benzil-bromida **129a** (58 mg, 0,23 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131i** (51 mg, 70%). Prah žute boje.

t.t. 112–114 °C

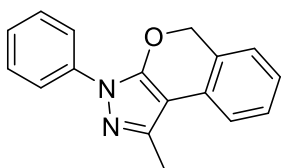
IC (ATR): ν = 3069, 2916, 2855, 1614, 1586, 1565, 1538, 1521, 1493, 1473, 1331, 1234, 1175, 1133, 1038, 984, 839, 766 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,78–7,72 (m, 2H), 7,60–7,56 (m, 1H), 7,39–7,35 (m, 1H), 7,26–7,21 (m, 1H), 7,19–7,14 (m, 3H), 5,44 (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 161,7 (d, *J* = 246 Hz); 151,7; 136,7 (q, *J* = 39 Hz); 133,5 (d, *J* = 3 Hz); 129,5; 127,0; 126,6; 126,5; 124,9; 123,5 (d, *J* = 9 Hz); 122,9 (q, *J* = 4 Hz); 121,6 (q, *J* = 268 Hz); 116,2 (d, *J* = 22 Hz); 100,4; 73,4 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₇H₁₁F₄N₂O⁺ [M + H]⁺: 335,08020; detektovano: 335,07968.

1-Metil-3-fenil-3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazol (131j)



Primenom opšte procedure **G**, polazeći iz benzil-etra **130b** (46 mg, 0,13 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131j** (35 mg, 99%).

Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128b** (50 mg, 0,21 mmol) i benzil-bromida **129a** (108 mg, 0,435 mmol, 1,50 ekv.), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131j** (23 mg, 30%). Ulje žute boje.

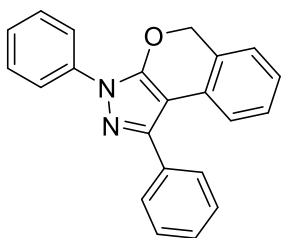
IC (ATR): ν = 3066, 2923, 2853, 1599, 1564, 1531, 1488, 1446, 1404, 760, 692 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,79–7,72 (m, 2H), 7,46–7,40 (m, 3H), 7,35–7,30 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 1H), 7,16–7,11 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 2,56 (s, 3H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 151,4; 145,1; 138,3; 129,8; 129,2; 129,0; 126,3; 126,1; 125,2; 124,9; 120,7; 120,5; 100,6; 73,2; 15,1 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) *m/z*: izračunato za C₁₇H₁₅N₂O⁺ [M + H]⁺: 263,11789; detektovano: 263,11743.

1,3-Difenil-3,5-dihidroizohromeno[3,4-c]pirazol (131k)



Primenom opšte procedure **G**, polazeći iz benzil-etra **130c** (28 mg, 0,070 mmol), nakon *dry-flash* hromatografije (SiO₂: Hex/EtOAc = 95/5), dobijeno je jedinjenje **131k** (38 mg, 80%).

Primenom opšte procedure **H**, polazeći iz pirazolona **128c** (50 mg, 0,21 mmol) i benzil-bromida **129a** (80 mg, 0,32 mmol, 1,5 ekv.), nakon *dry-flash* hromatografije (RP-SiO₂: MeOH/H₂O = 9/1), dobijeno je jedinjenje **131k** (43 mg, 63%). Prah žute boje.

t.t. 162–165 °C

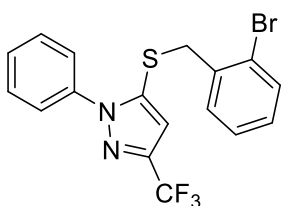
IC (ATR): $\nu = 3059, 2920, 2853, 1728, 1597, 1550, 1528, 1496, 1448, 1394, 1350, 1266, 1070, 968, 762, 700 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,88\text{--}7,80$ (m, 4H), $7,51\text{--}7,42$ (m, 5H), $7,35\text{--}7,32$ (m, 1H), $7,30\text{--}7,25$ (m, 1H), $7,20\text{--}7,11$ (m, 3H), $5,41$ (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 152,2; 148,4; 138,2; 133,9; 129,5; 129,2; 128,8; 128,7; 128,7; 128,6; 126,5; 126,4; 125,5; 125,1; 121,1; 121,0; 100,1; 73,3$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₂₂H₁₇N₂O⁺ [M + H]⁺: 325,13354; detektovano: 325,132973.

5-((2-Brombenzil)tio)-1-fenil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol (132)



U reakcionu balon, koji je prethodno osušen plamenom, opremljen povratnim kondenzatorom, dodati su redom pirazolona **128a** (96 mg, 0,42 mmol, 1,00 ekv.), suvi deoksigenisani PhMe (4,0 mL) i Lawesson-ov reagens (255 mg, 0,630 mmol, 1,50 ekv.). Reakciona smeša je mešana i zagrevana na 110 °C u uljanom kupatilu, u atmosferi argona, tokom 2 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, smeša je filtrirana i rastvor je

koncentrovan pod sniženim pritiskom. Ostatak u balonu rastvoren je u suvom DMF (2,4 mL) i dodat je K₂CO₃ (116 mg, 0,840 mmol, 2,00 ekv.). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 5 minuta, nakon čega je dodat benzil-bromid **129a** (110 mg, 0,441 mmol, 1,05 ekv.). Reakciona smeša je mešana na sobnoj temperaturi tokom 1 sata. Reakciona smeša je razblažena dodatkom H₂O (10 ml) i EtOAc (10 mL), ekstrahovana sa EtOAc (3 × 15 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na₂SO₄ i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom (RP-SiO₂: MeOH/H₂O = 9/1) i dobijeno je jedinjenje **132** (109 mg, 63%). Ulje žute boje.

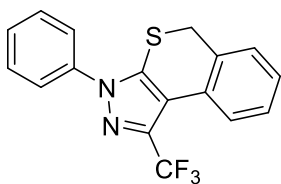
IC (ATR): $\nu = 2926, 2854, 1596, 1496, 1462, 1398, 1367, 1235, 1173, 1134, 970, 764, 695 \text{ cm}^{-1}$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,49\text{--}7,45$ (m, 1H), $7,45\text{--}7,38$ (m, 5H), $7,18\text{--}7,13$ (m, 1H), $7,12\text{--}7,07$ (m, 1H), $6,98\text{--}6,94$ (m, 1H), $6,62$ (s, 1H), $3,96$ (s, 2H) ppm.

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 143,2$ (q, $J = 39$ Hz); $138,6; 136,2; 135,4; 133,3; 130,8; 129,6; 129,0; 129,0; 127,7; 125,7; 124,7; 121,1$ (q, $J = 268$ Hz); $111,2$ (q, $J = 2$ Hz); $41,2$ ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za C₁₇H₁₃BrN₂F₃S⁺ [M + H]⁺: 412,99293; detektovano: 412,99263.

3-Fenil-1-(trifluormetil)-3,5-dihidroizotiohromeno[3,4-c]pirazol (133)



U reakcioni balon, koji je prethodno osušen plamenom, opremljen povratnim kondenzatorom, dodati su redom jedinjenje **132** (42 mg, 0,10 mmol, 1,0 ekv.), K_2CO_3 (41 mg, 0,30 mmol, 3,0 ekv.) i suvi DMF (1,0 mL). U dobijenu smešu dodati su $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0,02 mmol, 20 mol % Pd), PPh_3 (21 mg, 0,080 mmol, 80 mol %) i suvi DMF (0,5 mL). Reakciona smeša je mešana i zagrevana na 120 °C u uljanom kupatilu, u atmosferi argona, tokom 1 sata. Nakon hlađenja do sobne temperature, reakciona smeša je razblažena dodatkom EtOAc (30 mL) i isprana redom vodom (30 mL) i zasićenim vodenim rastvorom NaCl (30 mL). Organski rastvor je osušen iznad anhidrovanog Na_2SO_4 i isparljive komponente su uklonjene pod sniženim pritiskom. Sirovi proizvod prečišćen je *dry-flash* hromatografijom (SiO_2 : Hex/EtOAc = 98/2) i dobijeno je jedinjenje **133** (23 mg, 67%). Prah svetložute boje.

t.t. 105 °C

IC (ATR): $\nu = 2925, 2854, 1598, 1495, 1466, 1400, 1380, 1306, 1201, 1164, 1128, 986, 765, 732, 696 \text{ cm}^{-1}$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,75\text{--}7,69$ (m, 1H), $7,60\text{--}7,50$ (m, 4H), $7,47\text{--}7,38$ (m, 2H), $7,35\text{--}7,29$ (m, 2H), 3,98 (s, 2H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 139,4$ (q, $J = 38$ Hz); 138,5; 137,3; 129,6; 129,4; 128,7; 128,7; 128,6; 127,8; 127,5; 126,0 (q, $J = 4$ Hz); 123,7; 121,9 (q, $J = 269$ Hz); 117,9; 34,9 ppm.

HRMS (HESI/Orbitrap) m/z : izračunato za $C_{17}H_{12}N_2F_3S^+$ $[M + H]^+$: 333,06678; detektovano: 333,06619.

5. ZAKLJUČAK

Imajući u vidu veliki značaj formiranja C–N veze u različitim oblastima hemije, kao i široku primenu *N*,1-disupstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina, u ovoj doktorskoj disertaciji razvijena je metoda za sintezu *N*-aril-1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina zasnovana na reakciji *N*-arilovanja katalizovanoj kompleksnim jedinjenjima paladijuma. Pokazano je da je za tetrazol-5-amine, koji se zbog svojih osobina mogu smatrati slabije reaktivnim u paladijumom katalizovanoj reakciji *N*-arilovanja, moguć pronalazak optimalnih reakcionih uslova. Polazeći iz 1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina i bromarena, primenom optimalnih reakcionih uslova, sintetisana su 23 derivata *N*-aril-1-alkil-1*H*-tetrazol-5-amina u dobrom i odličnim prinosima. U reakcijama u kojima su korišćeni supstrati koji poseduju funkcionalne grupe koje su reaktivne u prisustvu jakih baza, pokazano je da je moguće dobiti željene derivate upotrebom slabije baze. Dobijanje *N*-aril-1*H*-tetrazol-5-amina ostvareno je uklanjanjem benzil-grupe sa N1-atoma *N*-aril-1-benzil-1*H*-tetrazol-5-amina primenom reakcije hidrogenolize.

Primenom optimizovanih reakcionih uslova u sintezi *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina uočen je nastanak proizvoda Dimroth-ovog premeštanja zbog čega je dalje istraživanje fokusirano na pronalazak reakcionih uslova za selektivno dobijanje *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina i ispitivanje faktora koji dovode do reakcije Dimroth-ovog premeštanja. Kada je reakciona temperatura snižena na 35 °C, dobijeno je 19 željenih *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina dok proizvodi Dimroth-ovog premeštanja nisu detektovani. Na ovaj način pokazano je da je moguće izvođenje reakcije *N*-arilovanja katalizovane kompleksnim jedinjenjima paladijuma pri blažim reakcionim uslovima. Takođe, veliki doprinos ove doktorske disertacije predstavlja sinteza biblioteke jedinjenja *N*-aril-1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina. Jedinjenja sa različitim funkcionalnim grupama dobijena su u dobrim i odličnim prinosima.

U nastavku istraživanja, utvrđeno je da do reakcije Dimroth-ovog premeštanja *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina dolazi na povišenoj temperaturi. Ispitan je uticaj strukture *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina na ishod reakcije Dimroth-ovog premeštanja i zaključeno je da elektronski efekti supstituenata na aromatičnim jezgrima imaju presudnu ulogu na odnos izomera *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina. Takođe, uočeno je da odnos dva izomera, nakon zagrevanja, ne zavisi od strukture polaznog jedinjenja zbog čega se može zaključiti da je reakcija kontrolisana termodinamičkom stabilnošću dva izomera. Primenom *in silico* metoda, potvrđena je ova pretpostavka. Pokazano je da jedinjenja koja su nakon reakcije bila u višku, imaju nižu vrednost Gibbs-ove slobodne energije. Odnos Gibbs-ovih slobodnih energija izomera poklapa se sa odnosom izomera u reakcionoj smeši nakon zagrevanja jednog izomera. Takođe, predložen je prvi mehanizam Dimroth-ovog premeštanja *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina. Korak koji određuje brzinu reakcije je korak otvaranja prstena tetrazola. Reakcija Dimroth-ovog premeštanja je primenjena u sintezi dva nova derivata *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina koja se ne mogu dobiti reakcijom *N*-arilovanja 1-supstituisanih-1*H*-tetrazol-5-amina.

U poslednjem segmentu ove doktorske disertacije prikazana je sinteza hibridnih molekula koji sadrže fragmente 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola i izohromena. Devet željenih hibridnih molekula sintetisano je derivatizacijom supstituisanih 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola primenom metodologije u dva koraka u jednom sudu. Prvi korak predstavlja reakcija regioselektivnog alkilovanja, koja je praćena reakcijom C–H arilovanja katalizovanom kompleksnim jedinjenjem paladijuma. Primenom opisane metodologije sintetisan je i jedan analog 3-aril-1-(trifluormetil)-3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazola sa sumporom. Opisana metodologija zadovoljava nekoliko principa zelene hemije. Preliminarni rezultati antiproliferativne aktivnosti pokazuju da bi ova jedinjenja mogla da budu dobra osnova za razvoj novih biološki aktivnih jedinjenja.

6. LITERATURA

1. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
2. Myznikov, L. V.; Hrabalek, A.; Koldobskii, G. I. Drugs in the tetrazole series. (Review). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1–9.
3. (a) MacFadyen, R. J.; Tree, M.; Lever, A. F.; Reid, J. L. Effects of the angiotensin II receptor antagonist Losartan (DuP 753/MK 954) on arterial blood pressure, heart rate, plasma concentrations of angiotensin II and renin and the pressor response to infused angiotensin II in the salt-deplete dog. *Clin. Sci.* **1992**, *83*, 549–556. (b) Karaman, M.; Balta, S.; Ay, S. A.; Cakar, M.; Naharci, I.; Demirkol, S.; Celik, T.; Arslan, Z.; Kurt, O.; Kocak, N.; Sarlak, H.; Dermirbas, S.; Bulucu, F.; Bozoglu, E. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* **2013**, *35*, 516–522. (c) Bauer, M.; Harris, R. K.; Rao, R. C.; Apperley, D. C.; Rodger, C. A. NMR study of desmotropy in Irbesartan, a tetrazole-containing pharmaceutical compound. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998** 475–482. (d) Lee, C. H.; Liu, J. W.; Li, C. C.; Tang, Y. F.; Su, L. H. Spread of ISCR1 elements containing blaDHA-1 and multiple antimicrobial resistance genes leading to increase of flomoxef resistance in extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4058–4063. (e) Pochini, L.; Galluccio, M.; Scumaci, D.; Giangregorio, N.; Tonazzi, A.; Palmieri, F.; Indiveri, C. Interaction of β -lactam antibiotics with the mitochondrial carnitine/acylcarnitine transporter. *Chem. Bio. Interact.* **2008**, *173*, 187–194.
4. E. Ford, R.; Knowles, P.; Lunt, E.; Marshall, S. M.; Penrose, A. J.; Ramsden, C. A.; Summers, A. J. H.; Walker, J. L.; Wright, D. E. Synthesis and quantitative structure-activity relationships of antiallergic 2-hydroxy-*N*-1*H*-tetrazol-5-ylbenzamides and *N*-(2-hydroxyphenyl)-1*H*-tetrazole-5-carboxamides. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 538–549.
5. (a) Edmont, D.; Rocher, R.; Plisson, C.; Chenault, J. Synthesis and evaluation of quinoline carboxyguanidines as antidiabetic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1831–1834. (b) www.diabetesatlas.org, Podatak preuzet 17. februara 2022. godine. (c) Gomha, S. M.; Eldebss, T. M. A.; Badrey, M. G.; Abdulla, M. M.; Mayhoub, A. S. Novel 4-heteroaryl-antipyrines as DPP-IV inhibitors. *Chem Biol Drug Des* **2015**, *86*, 1292–1303.
6. Andrus, A.; Partridge, B.; Heck, J. V.; Christensen, B. G. The synthesis of *N*-(tetrazol-5-yl)azetid-2-ones. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 911–914.
7. Szulczyk, D.; Dobrowolski, M. A.; Roszkowski, P.; Bielenica, A.; Stefańska, J.; Koliński, M.; Kmieciak, S.; Józwiak, M.; Wrzosek, M.; Olejarz, W.; Struga, M. Design and synthesis of novel 1*H*-tetrazol-5-amine based potent antimicrobial agents: DNA topoisomerase IV and gyrase affinity evaluation supported by molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 631–640.
8. (a) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, Podatak preuzet 20. februara 2022. godine. (b) Tiberi, S.; Muñoz-Torrico, M.; Duarte, R.; Dalcolmo, M.; D'Ambrosio, L.; Migliori, G.-B. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonol.* **2018**, *24*, 86–98. (c) Szulczyk, D.; Bielenica, A.; Głogowska, A.; Augustynowicz-Kopeć, E.; Dobrowolski, M.; Roszkowski, P.; Stępień, K.; Chrzanowska, A.; Struga, M. Development of (4-methoxyphenyl)-1*H*-tetrazol-5-amine regioisomers as a new class of selective antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 111882.

9. (a) Wang, S.-Q.; Wang, Y.-F.; Xu, Z. Tetrazole hybrids and their antifungal activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *170*, 225–234. (b) Gao, F.; Xiao, J.; Huang, G. Current scenario of tetrazole hybrids for antibacterial activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *184*, 111744.
10. Popova, E. A.; Trifonov, R. E.; Ostrovskii, V. A. Tetrazoles for biomedicine. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 644–676.
11. Castro, J. L.; Ball, R. G.; Broughton, H. B.; Russell, M. G. N.; Rathbone, D.; Watt, A. P.; Baker, R.; Chapman, K. L.; Fletcher, A. E.; Patel, S.; Smith, A. J.; Marshall, G. R.; Ryecroft, W.; Matassa, V. G. Controlled modification of acidity in cholecystokinin B receptor antagonists: N-(1,4 benzodiazepin-3-yl)-N'-[3-(tetrazol-5-ylamino)phenyl]ureas. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 842–849.
12. (a) Sluyter, R. The P2X₇ receptor. *Protein Rev.* **2017**, 17–53. (b) Jacobson, K. A.; Jarvis, M. F.; Williams, M. Purine and pyrimidine (P2) receptors as drug targets. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4057–4093. (c) Perez-Medrano, A.; Donnelly-Roberts, D. L.; Florjancic, A. S.; Nelson, D. W.; Li, T.; Namovic, M. T.; Peddi, S.; Faltynek, C. R.; Jarvis, M. F.; Carroll, W. A. Synthesis and *in vitro* activity of N-benzyl-1-(2,3-dichlorophenyl)-1H-tetrazol-5-amine P2X₇ antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3297–3300.
13. Wu, L. Synthesis and biological evaluation of novel 1,2-naphthoquinones possessing tetrazolo[1,5-a]-pyrimidine scaffolds as potent antitumor agents. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24960–24965.
14. Bielenica, A.; Szulczyk, D.; Olejarz, W.; Madeddu, S.; Giliberti, G.; Materek, I. B.; Koziol, A. E.; Struga, M. 1H-Tetrazol-5-amine and 1,3-thiazolidin-4-one derivatives containing 3-(trifluoromethyl)phenyl scaffold: Synthesis, cytotoxic and anti-HIV studies. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *94*, 804–812.
15. Ostrovskii, V. A.; Popova, E. A.; Trifonov, R. E. Chapter One - Developments in Tetrazole Chemistry (2009–16). *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, *123*, 1–62.
16. (a) Zhou, L.; Shinde, N.; Hu, A.; Cook, C.; Murugesu, M.; Song, Y. Structural tuning of energetic material Bis(1H-tetrazol-5-yl)amine monohydrate under pressures probed by vibrational spectroscopy and X-ray diffraction. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 26504–26512. (b) Guo, Y.; Gao, H.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. Energetic nitrogen rich salts of N,N-bis[1(2)H-tetrazol-5-yl]amine. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2884–2888.
17. Stierstorfer, J.; Tarantik, K. R.; Klapötke, T. M. New Energetic Materials: Functionalized 1-ethyl-5-aminotetrazoles and 1-ethyl-5-nitriminotetrazoles. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5775–5792.
18. Zhang, M.; Gao, H.; Li, C.; Fu, W.; Tang, L.; Zhou, Z. Towards improved explosives with a high performance: N-(3,5-dinitro-1H-pyrazol-4-yl)-1H-tetrazol-5-amine and its salts. *J. Mater. Chem. A* **2017**, *5*, 1769–1777.
19. (a) Fairbanks, B. D., Macdougall, L. J.; Mavila, S.; Sinha, J.; Kirkpatrick, B. E.; Anseth, K. S.; Bowman, C. N. Photoclick Chemistry: A Bright Idea. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6915–6990. (b) Ismael, A.; Fausto, R.; Cristiano, M. L. S. Photochemistry of 1- and 2-methyl-5-aminotetrazoles: Structural effects on reaction pathways. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11656–11663.
20. Ehsani, A.; Mahjani, M. G.; Moshrefi, R.; Mostaanzadeh, H.; Shayeh, J. S. Electrochemical and DFT study on the inhibition of 316L stainless steel corrosion in acidic medium by 1-(4-nitrophenyl)-5-amino-1H-tetrazole. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 20031–20037.
21. Jiang, T.; Zhang, X.-M. Temperature Tuned Synthesis of Zinc N,N-bis-(1(2)H-tetrazol-5-yl)-amine Complexes: From Zn₃O cluster-based 3-connected 6³-hcb and (3,6)-connected (4³)₂(4⁶)-kgd layers to Zn₅(OH)₄ chain-based 3D open framework. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 3077–3083.

22. Friedrich, M.; Gálvez-Ruiz, J. C.; Klapötke, T. M.; Mayer, P.; Weber, B.; Weigand, J. J. BTA Copper Complexes. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8044–8052.
23. Ruminski, R. R.; Malkan, R. M.; Gonzalez, G. M.; Powell, B. L.; Hiskey M. A. Synthesis and characterization of bis bipyridyl ruthenium(II) and osmium(II) complexes with 5,5'-bis-tetrazolate and *N,N*-bis(tetrazol-5-yl)-amine. *Inorg. Chim. Acta* **2016**, *451*, 135–142.
24. Wu, B.; Lai, Y.; Qi, X.; Du, H.; Pei, C. Facile synthesis and accelerated combustion effect of micro-/nanostructured amorphous and crystalline metal coordination compounds based on *N,N*-bis[1*H*-tetrazol-5-yl]amine. *ACS Appl. Energy Mater.* **2019**, *2*, 8319–8327.
25. Lach, J.; Mosalkova, A. P.; Voitekhovich, S. V.; Gaponik, P. N.; Kersting, B. Tetranuclear complexes composed of dinickel(II) macrocyclic fragments bridged by 5,5'-(1,3-phenylene)bis-1*H*-tetrazolato and *N,N*-bis(tetrazol-5-ato)amine coligands: Synthesis, structures and magnetic properties. *Polyhedron* **2013**, *49*, 183–189.
26. Andrejević, T. P.; Nikolić, A. M.; Glišić, B. Đ.; Wadepohl, H.; Vojnovic, S.; Zlatović, M.; Petković, M.; Nikodinovic-Runic, J.; Opsenica, I. M.; Djuran, M. I. *Polyhedron* **2018**, *154*, 325–333.
27. Batey, R. A.; Powell, D. A. A general synthetic method for the formation of substituted 5-aminotetrazoles from thioureas: a strategy for diversity amplification. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3237–3240.
28. Yella, R.; Khatun, N.; Rout, S. K.; Patel, B. K. Tandem regioselective synthesis of tetrazoles and related heterocycles using iodine. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3235–3245.
29. Guin, S.; Rout, S. K.; Gogoi, A.; Nandi, S.; Ghara, K. K.; Patel, B. K. Desulfurization strategy in the construction of azoles possessing additional nitrogen, oxygen or sulfur using a copper(I) catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2757–2770.
30. Chaudhari, P. S.; Pathare, S. P.; Akamanchi, K. G. *o*-Iodoxybenzoic acid mediated oxidative desulfurization initiated domino reactions for synthesis of azoles. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3716–3723.
31. Savych, O.; Kuchkovska, Y. O.; Bogolyubsky, A. V.; Konovets, A. I.; Gubina, K. E.; Pipko, S. E.; Zhemera, A. V.; Grishchenko, A. V.; Khomenko, D. N.; Brovarets, V. S.; Doroschuk, R.; Moroz, Y. S.; Grygorenko, O. O. One-pot parallel synthesis of 5-(dialkylamino)tetrazoles. *ACS Comb. Sci.* **2019**, *21*, 635–642.
32. Xie, Y.; Guo, D.; Jiang, X.; Pan, H.; Wang, W.; Jin, T.; Mi, Z. An efficient method for the synthesis of substituted 5-aminotetrazoles from selenoureas using $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2533–2536.
33. Pathare, R. S.; Ansari, A. J.; Verma, S.; Maurya, A.; Maurya, A. K.; Agnihotri, V. K.; Sharon, A.; Pardasani, R. T.; Sawant, D. M. Sequential Pd(0)/Fe(III) catalyzed azide–isocyanide coupling/cyclization reaction: one-pot synthesis of aminotetrazoles. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9530–9537.
34. Nimmual, P.; Tummatorn, J.; Boekfa, B.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S.; Piyachat, P.; Punjajom, K. Construction of 5-aminotetrazoles via in situ generation of carbodiimidium ions from ketones promoted by $\text{TMSN}_3/\text{TfOH}$. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5603–5613.
35. Boddapati, S. N. M.; Polam, N.; Mutchu, B. R.; Bollikolla, H. B. The synthesis of arylcyanamides: a copper-catalyzed consecutive desulfurization and C–N cross-coupling strategy. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 918–922.

36. Boddapati, S.N. M.; Kola, A. E.; Kesana, S. B.; Bollikolla, H. B. Temperature dependent regioselective synthesis of aryl tetrazole amines using copper source. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *866*, 177–183.
37. Tymtsunik, A. V.; Bilenko, V. A.; Kokhan, S. O.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. 1-Alkyl-5-((di)alkylamino) tetrazoles: Building blocks for peptide surrogates. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1174–1180.
38. Sadhu, P.; Alla, S. K.; Punniyamurthy, T. Pd(II)-Catalyzed aminotetrazole directed ortho-selective halogenation of arenes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6104–6111.
39. (a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. From 2000 to mid-2010: A fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984–7034. (b) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. Modern heterocyclic chemistry, Vol. 2, Part 1. Pyrazoles. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, **2011**. (c) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
40. (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. Fluorine in pharmaceuticals: Looking beyond intuition. *Science* **2007**, *317*, 1881–1886. (b) Hagmann, W. K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369. (c) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. (d) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of fluorine in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. (e) Meanwell, N. A. Fluorine and fluorinated motifs in the design and application of bioisosteres for drug design. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880.
41. (a) Jamieson, C.; Moir, E. M.; Rankovic, Z.; Wishart, G. Medicinal chemistry of hERG optimizations: Highlights and hang-ups. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5029–5046. (b) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. Predicting and tuning physicochemical properties in lead optimization: Amine basicities. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115. (c) Jeffries, B.; Wang, Z.; Felstead, H. R.; Le Questel, J.-Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Graton, J.; Linclau, B. Systematic investigation of lipophilicity modulation by aliphatic fluorination motifs. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1002–1031.
42. Mykhailiuk, P. K. Fluorinated pyrazoles: From synthesis to applications. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1670–1715.
43. (a) Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman, Review: biologically active pyrazole derivatives. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16–41. (b) Cox, S. R.; Lesman, S. P.; Boucher, J. F.; Krautmann, M. J.; Hummel, B. D.; Savides, M.; Marsh, S.; Fielder, A.; Stegemann, M. R. The pharmacokinetics of mavacoxib, a long-acting COX-2 inhibitor, in young adult laboratory dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2010**, *33*, 461–470.
44. Fitzpatrick, F. A. Cyclooxygenase enzymes: regulation and function. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 577–588.
45. <https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Celecoxib> , Podatak preuzet 27. februara 2022. godine.
46. Mustafa, G.; Angeli, A.; Zia-ur-Rehman, M.; Akbar, N.; Ishtiaq, S.; Supuran, C. T. An efficient method for the synthesis of novel derivatives 4-{5-[4-(4-amino5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl}-benzenesulfonamide and their anti-inflammatory potential. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, 103110.

47. (a) Infante, J. R.; Weiss, G. J.; Jones, S.; Tibes, R.; Bauer, T. M.; Bendell, J. C.; Hinson Jr., J. M.; Von Hoff, D. D.; Burris III, H. A.; Orlemans, E. O.; Ramanathan, R. K. Phase I dose-escalation studies of SNX-5422, an orally bioavailable heat shock protein 90 inhibitor, in patients with refractory solid tumours. *Eur. J. Cancer* **2014**, *50*, 2897–2904. (b) Jackson, S. E. Hsp90: structure and function. *Top Curr Chem.* **2013**, *328*, 155–240.
48. Gutierrez, M.; Guo, R.; Giaccone, G.; Liu, S. V.; Hao, Z.; Hilton, C.; Hinson Jr., J. M.; Kris, M. G.; Orlemans, E. O.; Drilon A. Phase 1 multicenter study of the HSP90 inhibitor SNX-5422 plus carboplatin and paclitaxel in patients with lung cancers. *Lung Cancer* **2021**, *162*, 23–28.
49. Martí-Centelles, R.; Falomir, E.; Carda, M.; Nieto, C. I.; Cornago, M. P.; Claramunt, R. M. Effects of curcuminoid pyrazoles on cancer cells and on the expression of telomerase related genes. *Arch. Pharm.* **2016**, *349*, 532–538.
50. Kojima, T.; Asano, Y.; Kurasawa, O.; Hirata, Y.; Iwamura, N.; Wong, T-T.; Saito, B.; Tanaka, Y.; Arai, R.; Yonemori, K.; Miyamoto, Y.; Sagiya, Y.; Yaguchi, M.; Shibata, S.; Mizutani, A.; Sano, O.; Adachi, R.; Satomi, Y.; Hirayama, M.; Aoyama, K.; Hiura, Y.; Kiba, A.; Kitamura, S.; Imamura, S. Discovery of novel serine palmitoyltransferase inhibitors as cancer therapeutic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2452–2465.
51. Siebeneicher, H.; Cleve, A.; Rehwinkel, H.; Neuhaus, R.; Heisler, I.; Müller, T.; Bauser, M.; Buchmann, B. Identification and optimization of the first highly selective GLUT1 inhibitor BAY-876. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 2261–2271.
52. (a) Carnes, S. K.; Sheehan, J. H.; Aiken, C. Inhibitors of the HIV-1 capsid, a target of opportunity. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2018**, *13*, 359–365. (b) Dvory-Sobol, H.; Shaik, N.; Callebaut, C.; Rhee, M. S. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr. Opin. HIV AIDS* **2022**, *17*, 15–21.
53. Ivanova, A. E.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Orshanskaya, Y. R.; Zarubaev, V. V. β -D-Ribofuranosyl substituted polyfluoroalkylpyrazoles and their activity against the influenza virus. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 52–54.
54. (a) Kotian, P. L.; Wu, M.; Vadlakonda, S.; Chintareddy, V.; Lu, P.; Juarez, L.; Kellogg-Yelder, D.; Chen, X.; Muppa, S.; Chambers-Wilson, R.; Parker, C. D.; Williams, J.; Polach, K. J.; Zhang, W.; Raman, K.; Babu, Y. S. Berotralstat (BCX7353): Structure-guided design of a potent, selective, and oral plasma kallikrein inhibitor to prevent attacks of hereditary angioedema (HAE). *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 12453–12468. (b) Manning, M. E.; Kashkin, J. M. Berotralstat (BCX7353) is a novel oral prophylactic treatment for hereditary angioedema: Review of phase II and III studies. *Allergy Asthma Proc.* **2021**, *42*, 274–282.
55. (a) Steffensen, K. R.; Jakobsson T.; Gustafsson, J-A. Targeting liver X receptors in inflammation. *Expert Opin. Ther. Targets* **2013**, *17*, 977–990. (b) Schmuth, M.; Moosbrugger-Martinz, V.; Blunder, S.; Dubrac, S. Role of PPAR, LXR, and PXR in epidermal homeostasis and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Biol. Lipids* **2014**, *1841*, 463–473. (c) Mohan R. Ralexar Therapeutics, I. (2013). Liver x receptor (lrx) modulators for the treatment of dermal diseases, disorders and conditions. Broj patenta: WO2013130892. (d) Buñay, J.; Fouache, A.; Trousson, A.; de Joussineau, C.; Bouchareb, E.; Zhekun, Z.; Kocer, A.; Morel, L.; Baron, S.; Lobaccaro, J. M A. Screening for liver X receptor modulators: Where are we and for what use? *Br. J. Pharmacol.* **2021**, *178*, 3277–3293.
56. Brogi, S.; Campiani, G.; Brindisi, M.; Butini, S. Allosteric modulation of ionotropic glutamate receptors: An outlook on new therapeutic approaches to treat central nervous system disorders. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 228–236.

57. Caldwell, N.; Harms, J. E.; Partin, K. M.; Jamieson, C. Rational design of a novel AMPA receptor modulator through a hybridization approach. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 392–396.
58. Volgraf, M.; Sellers, B. D.; Jiang, Y.; Wu, G.; Ly, C. Q.; Villemure, E.; Pastor, R. M.; Yuen, P-W.; Lu, A.; Luo, X.; Liu, M.; Zhang, S.; Sun, L.; Fu, Y.; Lupardus, P. J.; Wallweber, H. J. A.; Liederer, B. M.; Deshmukh, G.; Plise, E.; Tay, S.; Reynen, P.; Herrington, J.; Gustafson, A.; Liu, Y.; Dirksen, A.; Dietz, M. G. A.; Liu, Y.; Wang, T-M.; Hanson, J. E.; Hackos, D.; Scarce-Levie, K.; Schwarz, J. B. Discovery of GluN2A-selective NMDA receptor positive allosteric modulators (PAMs): Tuning deactivation kinetics via structure-based design. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 2760–2779.
59. Riva, B.; Griglio, A.; Serafini, M.; Cordero-Sanchez, C.; Aprile, S.; Di Paola, R.; Gugliandolo, E.; Alansary, D.; Biocotino, I.; Lim, D.; Grosa, G.; Galli, U.; Niemeyer, B.; Sorba, G.; Canonico, P. L.; Cuzzocrea, S.; Genazzani, A. A.; Pirali, T. Pyrtriazoles, a novel class of store-operated calcium entry modulators: Discovery, biological profiling, and in vivo proof-of-concept efficacy in acute pancreatitis. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 9756–9783.
60. Kiyonaka, S.; Kato, K.; Nishida, M.; Mio, K.; Numaga, T.; Sawaguchi, Y.; Yoshida, T.; Wakamori, M.; Mori, E.; Numata, T.; Ishii, M.; Takemoto, H.; Ojida, A.; Watanabe, K.; Uemura, A.; Kurose, H.; Morii, T.; Kobayashi, T.; Sato, Y.; Sato, C.; Hamachi I.; Mori, Y. Selective and direct inhibition of TRPC3 channels underlies biological activities of a pyrazole compound. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, *106*, 5400–5405.
61. Hagimori, M.; Murakami, T.; Shimizu, K.; Nishida, M.; Ohshima T.; Mukai, T. Synthesis of radioiodinated probes to evaluate the biodistribution of a potent TRPC3 inhibitor. *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7*, 1003–1006.
62. Lee, S.; Kim, C.; Ann, J.; Thorat, S. A.; Kim, E.; Park, J.; Choi, S.; Blumberg, P. M.; Frank-Foltyn, R.; Bahrenberg, G.; Stockhausen, H.; Christoph, T.; Lee, J. Pyrazole C-region analogues of 2-(3-fluoro-4-methylsulfonylamino-phenyl)propanamides as potent TRPV1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4383–4388.
63. Ahn, S.; Kim, Y. S.; Kim, M. S.; Ann, J.; Ha, H.; Yoo, Y. D.; Kim, Y. H.; Blumberg, P. M.; Frank-Foltyn, R.; Bahrenberg, G.; Stockhausen, H.; Christoph, T.; Lee, J. Discovery of indane propanamides as potent and selective TRPV1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 126838.
64. Sangepu, B.; Gandu, B.; Anupuju, G.; Jetti, V. Synthesis of isoxazole, 1, 2, 4-oxadiazole and (1H-pyrazol-4-yl)-methanone oxime derivatives from N-hydroxy-1H-pyrazole-4-carbimidoyl chloride and their biological activity. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 754–761.
65. Sangepu, B.; Zhi-Bin, L.; Gandu, B.; Jetti, V. R.; Imran, K.; Yin, X.; Bin, L.; Jimin, X. F(1H-pyrazol-4-yl)methylene-hydrazide derivatives: Synthesis and antimicrobial activity. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 751–760.
66. Lamberth, C.; Dinges, J. Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, **2012**.
67. Mboup, M. K.; Sweigard, J. W.; Carroll, A.; Jaworska, G.; Genet, J-L. Genetic mechanism, baseline sensitivity and risk of resistance to oxathiapiprolin in oomycetes. *Pest Manage. Sci.* **2022**, *78*, 905–913.
68. Wang, B-L.; Zhang, L-Y.; Zhan, Y-Z.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Wang, L-Z.; Li, Z-M. Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *184*, 36–44.

69. Wang, H.; Zhai, Z-W.; Shi, Y-X.; Tan, C-X.; Weng, J-Q.; Han, L.; Li, B-J.; Liu, X-H. Novel trifluoromethylpyrazole acyl urea derivatives: Synthesis, crystal structure, fungicidal activity and docking study. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1171*, 631–638.
70. Ma, Y.; Yang, L.; Liu, X.; Yang, J.; Sun, X. Development of celecoxib-derived antifungals for crop protection. *Bioorg. Chem.* **2020**, *97*, 103670.
71. Jiao, J.; Wang, A.; Chen, M.; Wang, M-Q.; Yang, C.-L. Novel 5-chloro-pyrazole derivatives containing a phenylhydrazone moiety as potent antifungal agents: Synthesis, crystal structure, biological evaluation and 3D-QSAR study. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 6350–6360.
72. (a) Liu, J.; Li, Y.; Zhang, X.; Hua, X-W.; Wu, C.; Wei, W.; Wan, Y.; Cheng, D.; Xiong, L.; Yang, N.; Song, H.; Li, Z-M. Novel anthranilic diamides scaffolds containing *N*-substituted phenylpyrazole as potential ryanodine receptor activators. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 3697–3704. (b) Liu, J-B.; Li, F-Y.; Dong, J-Y.; Li, Y-X.; Zhang, X-L.; Wang, Y-H.; Xiong, L-X.; Li, Z-M. Anthranilic diamides derivatives as potential ryanodine receptor modulators: Synthesis, biological evaluation and structure activity relationship. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3541–3550. (c) Li, F-Y.; Wang, Y-H.; Liua, J-B.; Li, Y-X.; Li, Z-M. Synthesis, insecticidal evaluation and mode of action of novel anthranilic diamide derivatives containing sulfur moiety as potential ryanodine receptor activators. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 769–776. (d) Wang, B.; Wang, H.; Liu, H.; Xiong, L.; Yang, N.; Zhang, Y.; Li, Z. Synthesis and structure-insecticidal activity relationship of novel phenylpyrazole carboxylic acid derivatives containing fluorine moiety. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 739–745.
73. (a) Tanetani, Y.; Kaku K.; Kawai K.; Fujioka T.; Shimizu, T. Action mechanism of a novel herbicide, pyroxasulfone. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2009**, *95*, 47–55. (b) Nakatani, M.; Yamaji, Y.; Honda, H.; Uchida, Y. Development of the novel pre-emergence herbicide pyroxasulfone. *J. Pestic. Sci. (Tokyo, Jpn.)* **2016**, *41*, 107–112.
74. Wang, J.; Zhou, Y.; Wang, X.; Duan, L.; Duan, J.; Li, W.; Zhang, A. Synthesis and evaluation of halogenated 5-(2-hydroxyphenyl)pyrazoles as pseudilin analogues targeting the enzyme IspD in the methylerythritol phosphate pathway. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 3071–3078.
75. Wang, M-M.; Huang, H.; Shu, L.; Liu, J-M.; Zhang, J-Q.; Yan, Y-L.; Zhang, D-Y. Synthesis and herbicidal activities of aryloxyacetic acid derivatives as HPPD inhibitors. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 233–247.
76. Liu, X-H.; Zhao, W.; Shen, Z-H.; Xing, J-H.; Yuan, J.; Yang, G.; Xu, T-M.; Peng, W-L. Synthesis, nematocidal activity and docking study of novel chiral 1-(3-chloropyridin-2-yl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3626–3628.
77. Naziruddin, A. R.; Galstyan, A.; Iordache, A.; Daniliuc, C. G.; Strassert, C. A.; De Cola, L. Bidentate NHC⁺pyrozoate ligands in luminescent platinum(II) complexes. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 8467–8477.
78. Chang, T-K.; Li, H.; Chen, K-T.; Tsai, Y-C.; Chi, Y.; Hsiao T-Y.; Kai, J-J. Substituent effect of Ru(II)-based sensitizers bearing a terpyridine anchor and a pyridyl azolate ancillary for dye sensitized solar cells. *J. Mater. Chem. A* **2015**, *3*, 18422–18431.
79. (a) Yuan, Y.; Gnanasekaran, P.; Chen, Y-W.; Lee, G-H.; Ni, S-F.; Lee, C-S.; Chi, Y. Iridium(III) complexes bearing a formal tetradentate coordination chelate: Structural properties and phosphorescence fine-tuned by ancillaries. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 523–532. (b) Ganesan, P.; Hung, W-Y.; Tso, J-Y.; Ko, C-L.; Wang, T-H.; Chen, P-T.; Hsu, H-F.; Liu, S-H.; Lee, G-H.; Chou, P-T.;

- Jen, A. K-Y.; Chi, Y. Functional pyrimidinyl pyrazolate Pt(II) complexes: role of nitrogen atom in tuning the solid-state stacking and photophysics. *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1900923.
80. Koysomboon, S.; van Altena, I.; Kato, S.; Chantrapromma, K. Antimycobacterial flavonoids from *Derris indica*. *Phytochemistry* **2006**, *67*, 1034–1040.
81. Ahmadu, A.; Abdulkarim, A.; Grougnet, R.; Myrianthopoulos, V.; Tillequin, F.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A-L. Two new peltogynoids from *Acacia nilotica* Delile with kinase inhibitory activity. *Planta Med.* **2010**, *76*, 458–460.
82. Lin, Y-L.; Shen, C-C.; Huang, Y-J.; Chang, Y-Y. Homoflavonoids from *Ophioglossum petiolatum*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 381–384.
83. Do, L. T. M.; Aree, T.; Siripong, P.; Pham, T. N. K.; Nguyen, P. K. P.; Tip-Pyang, S. Bougainvinones A–H, peltogynoids from the stem bark of purple *Bougainvillea spectabilis* and their cytotoxic activity. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 939–945.
84. Li, W.; Yang, Y-B.; Yang, X-Q.; Xie, H-D.; Shao, Z-H.; Zhou, H.; Miao, C-P.; Zhao, L-X., Ding, Z-T. Novel isochroman dimers from *Stachybotrys* sp. PH30583: Fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities. *Planta Med.* **2017**, *83*, 654–660.
85. Zhou, M.; Lou, J.; Li, Y-K.; Wang, Y-D.; Zhou, K.; Ji, B-K.; Dong, W.; Gao, X-M.; Du, G.; Hu, Q-F. Versicolols A and B, two new prenylated isocoumarins from endophytic fungus *Aspergillus versicolor* and their cytotoxic activity. *Arch. Pharmacol. Res.* **2017**, *40*, 32–36.
86. Zhou, M.; Zhou, K.; He, P.; Wang, K-M.; Zhu, R-Z.; Wang, Y-D.; Dong, W.; Li, G-P.; Yang, H-Y.; Ye, Y-Q.; Du, G.; Li, X-M.; Hu, Q-F. Antiviral and cytotoxic isocoumarin derivatives from an endophytic fungus *Aspergillus oryzae*. *Planta Med.* **2016**, *82*, 414–417.
87. Bunbamrung, N.; Intaradom, C.; Boonyuen, N.; Rachtawee, P.; Laksanacharoen, P.; Pittayakhajonwut, P. Penicisochromans from the endophytic fungus *Penicillium* sp. BCC18034. *Phytochem. Lett.* **2014**, *10*, 13–18.
88. Zhao, N-D.; Yang, G-Y.; Zhang, Y.; Chen, L-J.; Chen, Y-G. Stilbenoids from *Bulbophyllum emarginatum* (Orchidaceae). *Biochem. Syst. Ecol.* **2015**, *58*, 285–287.
89. (a) He, H.; Yang, H. Y.; Luckman, S. W.; Roll, D. M.; Carter, G. T. Chloroquinocin, a Novel Chlorinated Naphthoquinone Antibiotic from *Streptomyces* sp., LL-A9227. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 1072–1075. (b) Shimbashi, A.; Nishiyama, S. Synthesis of chloroquinocin, a pyranonaphthoquinone antibiotic against Gram-positive bacteria. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1545–1548.
90. Cedrón, J. C.; Oberti, J. C.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, Á. G.; Del Arco-Aguilar, M.; López, M. *Pancreatum canariense* as an important source of Amaryllidaceae alkaloids. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 112–116.
91. Zhi, L.; Ringgenberg, J. D.; Edwards, J. P.; Tegley, C. M.; West, S. J.; Pio, B.; Motamedi, M.; Jones, T. K.; Marschke, K. B.; Mais, D. E.; Schrader, W. T. Development of progesterone receptor antagonists from 1,2-dihydrochromeno[3,4-*f*]quinoline agonist pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2075–2078.
92. Zhao, S.; Shen, Y.; van Oeveren, A.; Marschke, K. B.; Zhi, L. Discovery of a novel series of nonsteroidal androgen receptor modulators: 5- or 6-oxachrysen-2-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3431–3435.

93. Suda, A.; Kawasaki, K-i.; Komiyama, S.; Isshiki, Y.; Yoon, D-O.; Kim, S-J.; Na, Y-J.; Hasegawa, K.; Fukami, T. A.; Sato, S.; Miura, T.; Ono, N.; Yamazaki, T.; Saitoh, R.; Shimma, N.; Shiratori, Y.; Tsukuda, T. Design and synthesis of 2-amino-6-(1*H*,3*H*-benzo[*de*]isochromen-6-yl)-1,3,5-triazines as novel Hsp90 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 892–905.
94. Myrianthopoulos, V.; Gaboriaud-Kolar, N.; Tallant, C.; Hall, M-L.; Grigoriou, S.; Brownlee, P. M.; Fedorov, O.; Rogers, C.; Heidenreich, D.; Wanior, M.; Drosos, N.; Mexia, N.; Savitsky, P.; Bagratuni, T.; Kastritis, E.; Terpos, E.; Filippakopoulos, P.; Müller, S.; Skaltsounis, A-L.; Downs, J. A.; Knapp, S.; Mikros, E. Discovery and optimization of a selective ligand for the switch/ sucrose nonfermenting-related bromodomains of polybromo protein-1 by the use of virtual screening and hydration analysis. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8787–8803.
95. Link, J. O.; Taylor, J. G.; Trejo-Martin, A.; Kato, D.; Katana, A. A.; Krygowski, E. S.; Yang, Z-Y.; Zipfel, S.; Cottell, J. J.; Bacon, E. M.; Tran, C. V.; Yang, C. Y.; Wang, Y.; Wang, K. W.; Zhao, G.; Cheng, G.; Tian, Y.; Gong, R.; Lee, Y-J.; Yu, M.; Gorman, E.; Mogalian, E.; Perry, J. K. Discovery of velpatasvir (GS-5816): A potent pan-genotypic HCV NS5A inhibitor in the single-tablet regimens Vosevi[®] and Epclusa[®]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 2415–2427.
96. Katritzky, A. R.; Rogovoy, B. V.; Kovalenko, K. V. A general route to 5-aminotetrazoles. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4941–4943.
97. (a) Peet, N. P. Reactions of 2-isocyanatobenzoyl chloride and 2-carbomethoxyphenyl isocyanate with 5-aminotetrazole. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 223–225. (b) Sun, J.; Tan, Q.; Yang, W.; Liu, B.; Xu, B. Copper-catalyzed aerobic oxidative annulation and carbon-carbon bond cleavage of arylacetamides: domino synthesis of fused quinazolinones. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 388–394.
98. Nikolić, A. Sinteza derivata 1-benzil-1*H*-tetrazola. Završni master rad, Univerzitet u Beogradu – Hemijski Fakultet, **2018**.
99. Quéléver, G.; Burlet, S.; Garino, C.; Pietrancosta, N.; Laras, Y.; Kraus, J-L. Simple coupling reaction between amino acids and weakly nucleophilic heteroaromatic amines. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 695–698.
100. Vorobiov, A.; Gaponik, P.; Petrov, P.; Ivashkevich, O. One-pot syntheses of 5-amino-1-aryltetrazole derivatives. *Synthesis* **2006**, 1307–1312.
101. (a) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Biaryl phosphane ligands in palladium-catalyzed amination. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338–6361. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27–50. (c) Bariwal, J.; Van der Eycken, E. C–N bond forming cross-coupling reactions: an overview, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283–9303. (d) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of palladium catalyzed C–N cross-coupling reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649. (e) Heravi, M. M.; Kheilkordi, Z.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Malmir, M. Buchwald-Hartwig reaction: An overview. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 17–104.
102. (a) Anderson, S. C.; Handy S. T. One-pot double Suzuki couplings of dichloropyrimidines. *Synthesis* **2010**, *16*, 2721–2724. (b) Rossi, R.; Bellina, F.; Lessi, M. Selective palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura reactions of polyhalogenated heteroarenes. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1181–1255. (c) Almond-Thynne, J.; Blakemore, D. C.; Pryde, D. C.; Spivey, A. C. Site-selective Suzuki–Miyaura coupling of heteroaryl halides – understanding the trends for pharmaceutically important classes. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 40–62.
103. Stanić, J. Dimroth-ovo premeštanje *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina. Završni rad, Univerzitet u Beogradu – Hemijski Fakultet, **2020**.

104. (a) Dimroth, O. Ueber intramolekulare Umlagerungen. Umlagerungen in der Reihe des 1, 2, 3-Triazols. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 364, 183–226. (b) L'abbé, G. Molecular rearrangements of five-membered ring heteromonocycles. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 627–638. (c) El Ashry, E. S. H.; El Kilany, Y.; Rashed, N.; Assafir H. Dimroth Rearrangement: Translocation of heteroatoms in heterocyclic rings and its role in ring transformations of heterocycles. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, 75, 79–165. (d) El Ashry, E. S. H.; Nadeem, S.; Shah, M. R.; El Kilany, Y. Recent advances in the Dimroth rearrangement: A valuable tool for the synthesis of heterocycles. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2010**, 101, 161–228. (e) Krajczyk, A.; Boryski, J. Dimroth Rearrangement-Old but not outdated. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 2515–2529. (f) Ferreira, V. F.; de B. da Silva, T.; Pauli, F. P.; Ferreira, P. G.; da S. M. Forezi, L.; de S. Lima, C. G.; de C. da Silva, F. Dimroth's rearrangement as a synthetic strategy towards new heterocyclic compounds. *Curr. Org. Chem.* **2020**, 24, 1999–2018.
105. (a) Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lieber, E. Preparation and isomerization of 5-alkylaminotetrazoles. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 779–791. (b) Garbrecht, W. L.; Herbst, R. M. The synthesis of certain 5-aminotetrazole derivatives. IV. The rearrangement of certain monosubstituted 5-aminotetrazole derivatives. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1269–1282.
106. (a) Henry, R. A.; Finnegan, W. G.; Lieber, E. Thermal isomerization of substituted 5-aminotetrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 88–93. (b) Henry, R. A.; Finnegan, W. G.; Lieber, E. Kinetics of the isomerization of substituted 5-aminotetrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2264–2270. (c) Nguyen, M. T.; Leroy, G.; Sana, M.; Elguero, J. Note sur le mecanisme réactionnel de la transposition de Dimroth. Une étude ab initio. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 943–944. (d) Hegarty, A. F.; Tynan, N. M.; Fergus, S. Rate-determining nitrogen inversion in the isomerisation of isoimides to imides and azides to tetrazoles: direct observation of intermediates stabilized by trifluoroethyl groups. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1328–1334.
107. (a) Brigas, A. F.; Clegg, W.; Dillon, C. J.; Fonseca, C. F. C.; Johnstone, R. A. W. Metal-assisted reactions. Part 29. Structure and hydrogenolysis of C–N bonds in derivatives of aromatic amines. Bond length and electronegativity changes from X-ray crystallographic data. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1315–1324. (b) Kolos, N. N.; Paponov, B. V.; Orlov, V. D.; Lvovskaya, M. I.; Doroshenko, A. O.; Shishkin, O. V. Derivatives of Δ^2 -pyrazolineproducts of 1,5-diaminotetrazole interaction with chalcone: Molecular structure and spectral properties. *J. Mol. Struct.* **2006**, 785, 114–122. (c) Li, Q.; Yu, M.-H.; Xu, J.; Li, A.-L.; Hu, T.-L.; Bu, X.-H. Two new metal-organic frameworks based on tetrazole-heterocyclic ligands accompanied by in-situ ligand formation. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 3223–3228.
108. Van Poecke, S.; Negri, A.; Janssens, J.; Solaroli, N.; Karlsson, A.; Gago, F.; Balzarini, J.; Van Calenbergh, S. Synthesis, modeling and evaluation of 3'-(1-aryl-1H-tetrazol-5-ylamino)-substituted 3'-deoxythymidine derivatives as potent and selective human mitochondrial thymidine kinase inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 892–901.
109. (a) L'abbé, G.; Vandendriessche, A.; Van Essche, G.; Toppet, S. Dimroth rearrangement of 5-hydrazino-1,2,3-triazoles and 5-hydrazinotetrazoles. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 543–544. (b) Moderhack, D.; Goos, K.-H.; Preu, L. Dimroth-umlagerung von iminen des 1,5-diaminotetrazols. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1575–1578. (c) Vasil'kova, N. O.; Filimonova, V. N.; Kriven'ko, V. P. One-pot synthesis of isomeric 2-hydroxyphenyl-substituted cycloalkatetrazolopyrimidines. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 639–641.
110. (a) Shaveta, Mishra, S.; Singh, P. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 124, 500–536. (b) Borsari, C.; Trader, D. J.; Tait, A.; Costi, M. P. Designing Chimeric Molecules for Drug Discovery by Leveraging Chemical Biology. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 1908–1928.

111. Wan, W.; Wang, H.; Lin, H.; Wang, J.; Jiang, Y.; Jiang, H.; Zhu, S.; Wang, Z.; Hao, J. Synthesis, electrochemical, photophysical, and electroluminescent properties of organic dyes containing pyrazolo[3, 4-*b*]quinoline chromophore. *Dyes Pigm.* **2015**, *121*, 138–146.
112. (a) Li, X.; Chen, F.-Y.; Kang, J.-W.; Zhou, J.; Peng, C.; Huang, W.; Zhou, M.-K.; He, G.; Han, B. Stereoselective assembly of multifunctional spirocyclohexene pyrazolones that induce autophagy-dependent apoptosis in colorectal cancer cells. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9138–9150. (b) Sheng, X.; Hua, K.; Yang, C.; Wang, X.; Ji, H.; Xu, J.; Huang, Z.; Zhang, Y. Novel hybrids of 3-n-butylphthalide and edaravone: Design, synthesis and evaluations as potential anti-ischemic stroke agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3535–3540.
113. Chen, Z.-P.; Chen, M.-W.; Shi, L.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. Pd-catalyzed asymmetric hydrogenation of fluorinated aromatic pyrazol-5-ols via capture of active tautomers. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3415–3419.
114. Koyioni, M.; Koutentis, P. A. Chapter Two - Metal-catalyzed direct arylation of 1,2-azoles. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *129*, 89–154.
115. (a) Kumar, S.; Ila, H.; Junjappa, H. Efficient routes to pyrazolo[3,4-*b*]indoles and pyrazolo[1,5-*a*]benzimidazoles via palladium- and copper-catalyzed intramolecular C–C and C–N Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7046–7051. (b) Sidhom, A.; Soulé, J.-F.; Doucet, H.; Allouche, F. Reactivity of 5-aminopyrazoles bearing a cyclopropyl group at C3-position in palladium-catalyzed direct C4-arylation. *Catal. Commun.* **2018**, *115*, 55–58.
116. (a) Vernier, W. F.; Gomez, L.; Regioselective palladium-catalyzed C–H arylation of 4-alkoxy and 4-thioalkyl pyrazoles. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4587–4590. (b) Garrison, A. T.; Childress, E. S.; Davis, D. C.; Lindsley, C. W. Preparation of 1,5-dihydropyrazolo[3',4':5,6]pyrano[3,4-*b*]pyridines via a microwave-assisted, palladium-catalyzed regioselective C–H heteroarylation of electron-rich pyrazoles. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5855–5862.
117. Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Regioselective synthesis and through-space ¹³C–¹⁹F spin–spin coupling NMR of new tetracyclic 3-(trifluoromethyl)-spiro(chromen[4,3-*c*]pyrazole-4,1'-cycloalkanes), *J. Fluorine Chem.* **2014**, *166*, 44–51.
118. Živković, F. Razvoj metodologije za sintezu derivata 3,5-dihidroizohromeno[3,4-*c*]pirazola. Završni rad, Univerzitet u Beogradu – Hemijski Fakultet, **2019**.
119. Fleming, I. *Molecular Orbitals And Organic Chemical Reactions*. Hoboken, N.J.: Wiley, **2010**, pp. 160.
120. Guillou, S.; Bonhomme, F. J.; Janin, Y. L. An improved preparation of 3-alkoxypyrazoles. *Synthesis* **2008**, 3504–3508.
121. Yao, C.-H.; Song, J.-S.; Chen, C.-T.; Yeh, T.-K.; Hsieh, T.-C.; Wu, S.-H.; Huang, C.-Y.; Huang, Y.-L.; Wang, M.-H.; Liu, Y.-W.; Tsai, C.-H.; Kumar, C. R.; Lee, J.-C. Synthesis and biological evaluation of novel C-indolyxylosides as sodium-dependent glucose Co-transporter 2 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 32–38.
122. Vieira, E.; Huwyler, J.; Jolidon, S.; Knoflach, F.; Mutel, V.; Wichmann, J. 9H-Xanthene-9-carboxylic acid [1,2,4]oxadiazol-3-yl- and (2H-tetrazol-5-yl)-amides as potent, orally available mGlu1 receptor enhancers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4628–4631.
123. Skoch, K.; Cisarova, I.; Stepnicka, P. Selective gold-catalyzed synthesis of canamides and 1-substituted 1H-tetrazol-5-amines from isocyanides. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 13788–13791.

124. Goljer, I.; Svetlik, J.; Hrusovsky, I. ^{13}C NMR of substituted tetrazoles. *Monatsh. Chem.* **1983**, *114*, 65–70.

125. Bhagat, S. B.; Telvekar, V. N. L-Proline: An efficient organocatalyst for the synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles via [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide. *Synlett* **2018**, *29*, 874–879.

7. PRILOG

7.1. Energije izomera *N*,1-diaril-1*H*-tetrazol-5-amina izračunate primenom DFT metoda

Tabela P1. Razlike u energijama izomera izračunate primenom DFT metoda za reakciju Dimroth-ovog premeštanja

primer	R ₁	R ₂	BLYP-D4/def2-TZVP(-f) SMD (dioksan)			B3LYP-D4/ def2-TZVP(-f) SMD (dioksan)//BLYP-D4/ def2-TZVP(-f) SMD (dioksan)		
			ΔE^a	$\Delta_r G^{298.15b}$ (odnos A:B) ^d	$\Delta_r G^{378.15c}$ (odnos A:B) ^d	ΔE^a	$\Delta_r G^{298.15b}$ (odnos A:B) ^d	$\Delta_r G^{378.15c}$ (odnos A:B) ^d
1	H	4-OMe	-1,48	-1,42 (8:92)	-1,42 (13:87)	-1,51	-1,46 (8:92)	-1,46 (13:87)
2	H	4-NO ₂	3,49	3,49 (100:0)	3,50 (99:1)	3,60	3,59 (100:0)	3,61 (99:1)
3	4-OMe	4-NO ₂	4,97	4,86 (100:0)	4,87 (100:0)	5,13	5,03 (100:0)	5,03 (100:0)
4	H	3-CF ₃	1,21	1,46 (92:8)	1,50 (88:12)	1,25	1,50 (93:7)	1,53 (88:12)
5	H	3-F	0,80	1,00 (84:16)	1,04 (80:20)	1,07	1,27 (90:10)	1,30 (85:15)
6	H	4-F	-0,12	0,02 (51:49)	0,04 (51:49)	-0,12	0,01 (50:50)	0,03 (51:49)
7	H	3-Cl	0,98	1,28 (90:10)	1,33 (85:15)	1,17	1,47 (92:8)	1,51 (88:12)
8	H	3-Pyr	1,64	1,69 (95:5)	1,69 (90:10)	1,63	1,68 (94:6)	1,68 (90:10)
9	H	Mes	-3,87	-4,10 (0:100)	-4,18 (0:100)	-3,97	-4,20 (0:100)	-4,28 (0:100)
10	H		0,67	0,81 (80:20)	0,87 (76:24)	1,45	1,59 (94:6)	1,65 (90:10)
11	H	4-NH ₂	-2,58	-2,47 (2:98)	-2,44 (4:96)	-2,66	-2,56 (1:99)	-2,53 (3:97)

^aRazlike elektronskih energija (kcal/mol) između dva izomera.

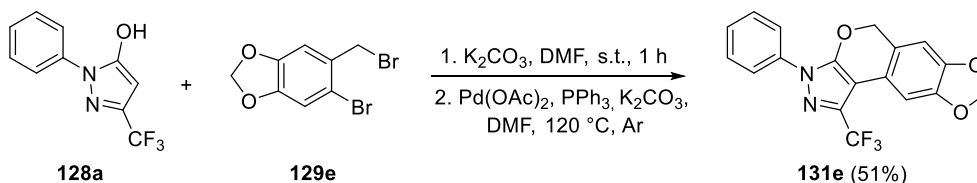
^bRazlike Gibbs-ovih slobodnih energija izomera (kcal/mol, T=298,15 K).

^cRazlike Gibbs-ovih slobodnih energija izomera (kcal/mol, T=378,15 K).

^dOdnos izomera prikazan je u zagradi.

7.2. Određivanje strukture jedinjenja 131e

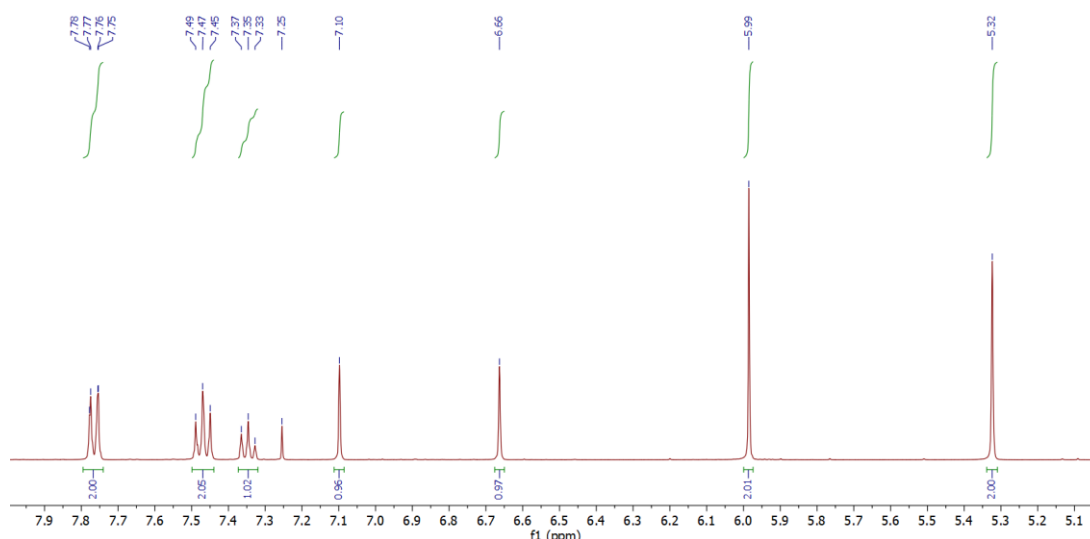
Jedinjenje **131e** sintetisano je primenom sekvence dve reakcije, alkilovanja hidroksilne-grupe koje je praćeno reakcijom intramolekulskog C–H arilovanja, u jednom sudu, polazeći iz odgovarajućeg derivata 3-(trifluormetil)-1*H*-pirazola **128a** i 2-(brommetil)-brombenzena **129e** (Shema P1). Struktura jedinjenja **131e** potvrđena je analizom 1D i 2D NMR spektara.



Shema P1. Sinteza jedinjenja 3-fenil-1-(trifluormetil)-3,5-dihidro-[1,3]dioksolo[4',5':6,7]izohromeno[3,4-*c*]pirazola **131e**

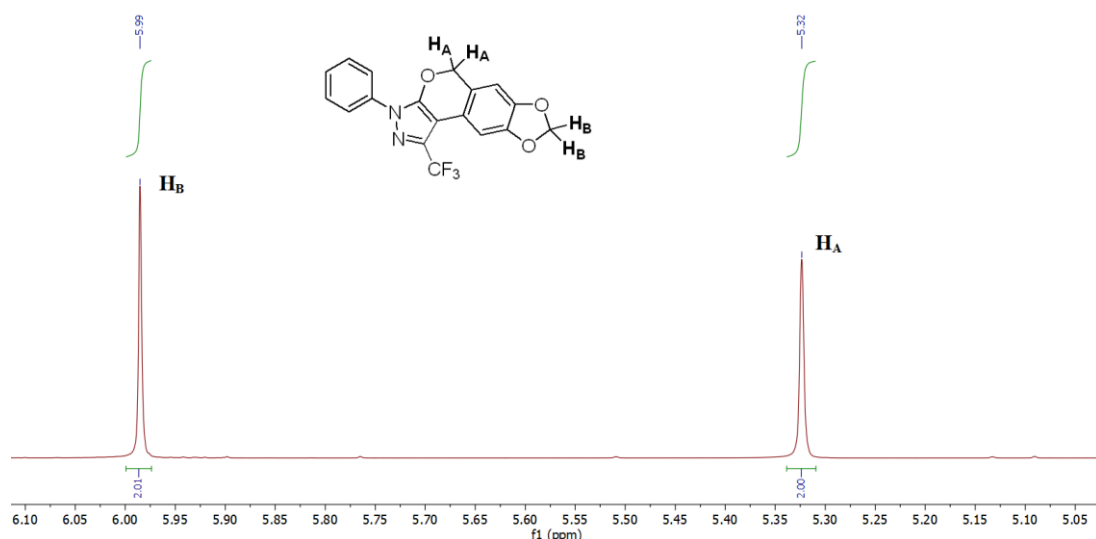
7.1.1. Analiza ¹H i NOESY spektara

¹H NMR spektar rastvora jedinjenja **131e** u CDCl₃ prikazan je na slici P1. Signali svih jezgara atoma vodonika nalaze se između 5,30 i 7,80 ppm.



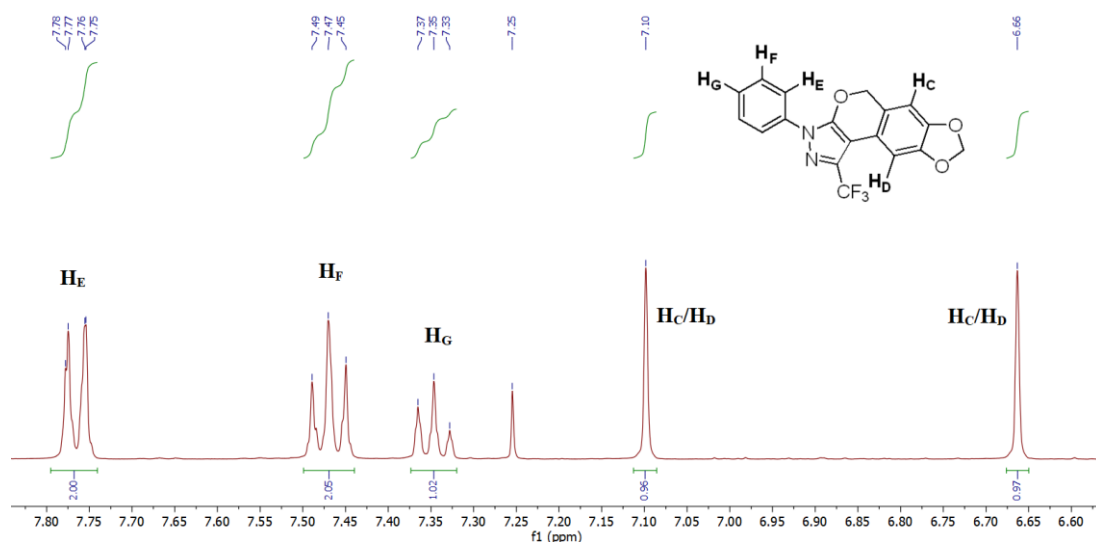
Slika P1. ¹H NMR spektar jedinjenja **131e**

Na datom spektru mogu se uočiti dva signala u obliku singleta koji imaju integral dva, na hemijskom pomeranju 5,32 i 5,99 ppm (Slika P2). Ova dva signala potiču od atoma vodonika koji su vezani za dva *sp*³-hibridizovana atoma ugljenika. Ovi protoni u neposrednoj blizini nemaju atome vodonika sa kojima bi se sprežali, zbog čega su signali ovih atoma u obliku singleta. Atomi vodonika **H_A** (Slika P2) vezani su za atom ugljenika koji je vezan za aromatično jezgro i atom kiseonika dok su atomi vodonika **H_B** vezani za atom ugljenika koji je vezan za dva atoma kiseonika. Imajući u vidu elektronske efekte može se zaključiti da signal na 5,32 ppm potiče od **H_A** protona, dok se signal **H_B** protona nalazi na 5,99 ppm.



Slika P2. Asignacija alifatičnih atoma vodonika

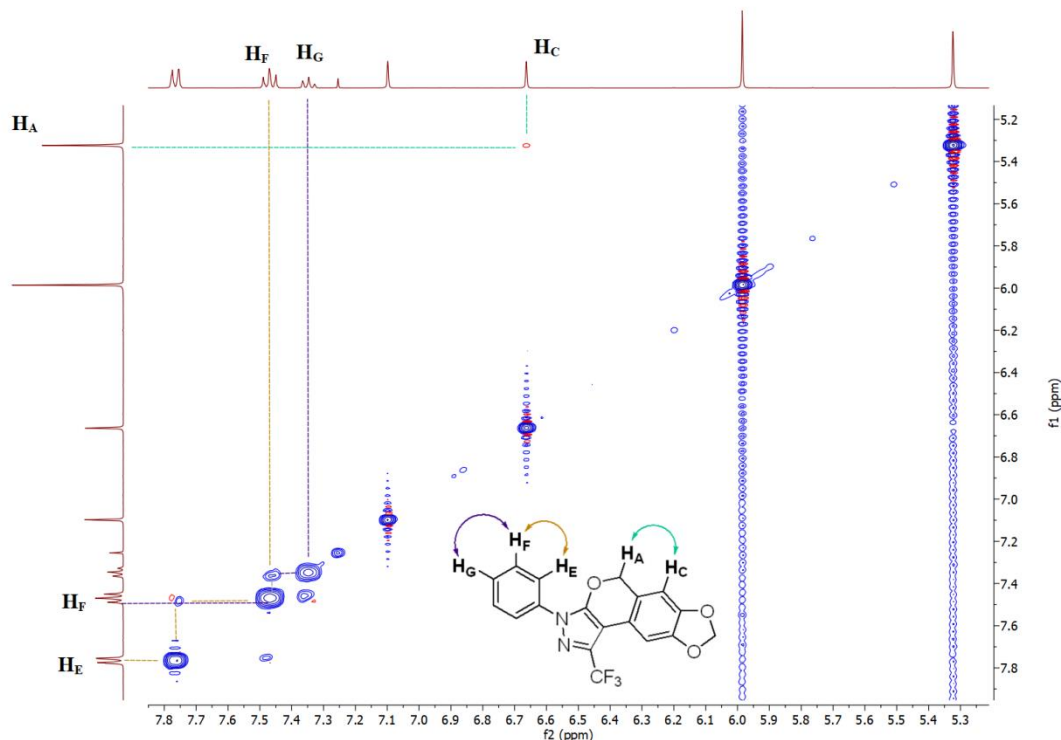
Signali aromatičnih atoma vodonika jedinjenja **131e** nalaze se u opsegu između 6,60 ppm i 7,80 ppm (Slika P3). Atomi vodonika **H_C** i **H_D**, koji su vezani za elektron-bogato jezgro benzena koje ima prsten dioksolana kao supstituent, nalaze se na nižem hemijskom pomeranju u ¹H NMR spektru. Ovi signali su u obliku singleta i nalaze se na 6,66 ppm i 7,10 ppm, međutim nije moguća njihova nedvosmislena asignacija na osnovu ¹H NMR spektra. Atome vodonika koji se nalaze na monosupstituisanom jezgru benzena moguće je asignirati na osnovu oblika signala i integrala (Slika P3). Signal između 7,37–7,32 ppm koji ima integral jedan može se identifikovati kao vodonik **H_G**, dok se signali sa integralom dva, između 7,50–7,44 ppm i 7,80–7,74 ppm mogu asignirati kao **H_F** i **H_E** protoni.



Slika P3. Asignacija aromatičnih atoma vodonika

Analizom NOESY (eng. *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*) spektra jedinjenja **131e** uočena je korelacija između atoma vodonika **H_A** čiji signal u ¹H NMR spektru se nalazi na pomeranju 5,32 ppm, sa atomom vodonika koji u ¹H NMR spektru ima signal na 6,66 ppm. Na osnovu strukture jedinjenja **131e**, jedini proton koji može da se spreže sa vodonikom **H_A** je atom **H_C** (Slika P4). Takođe, iz ove korelacije možemo zaključiti da je signal atoma **H_D** na hemijskom pomeranju 7,10 ppm (Slika P3). Osim pomenute korelacije, u NOESY spektru se vidi i **H_E**–**H_F** korelacija, kao i

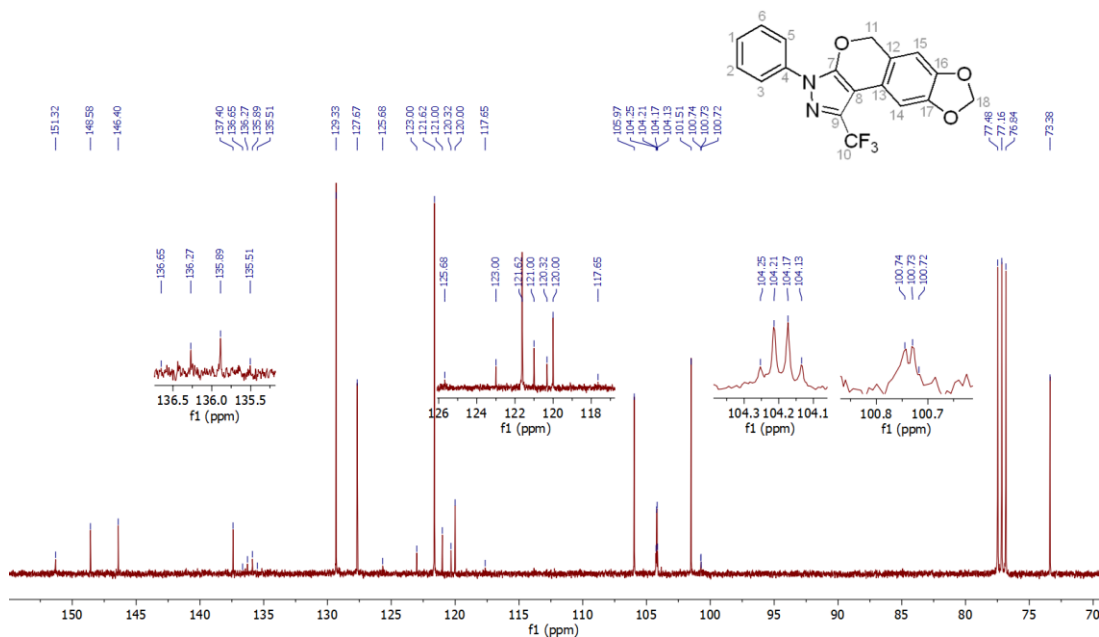
sprezanje između H_F i H_G protona, što daje dodatnu potvrdu za asignaciju protona sa monosupstituisanog benzenovog jezgra.



Slika P4. NOESY spektar jedinjenja **131e**

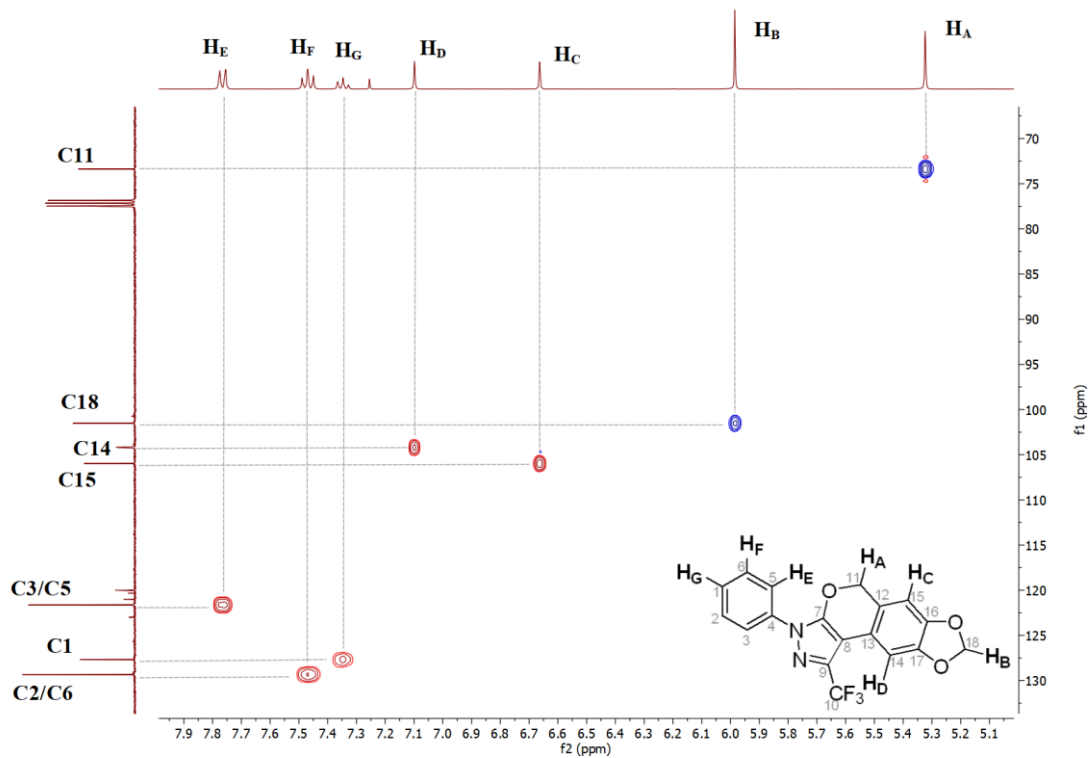
7.1.2. Analiza ^{13}C i 1H - ^{13}C 2D spektara

U ^{13}C NMR spektru signali atoma ugljenika jedinjenja **131e** nalaze se između 73 ppm i 152 ppm (Slika P5). U datom spektru jedinjenja **131e** mogu se uočiti četiri signala u obliku kvarteta i na osnovu tabelarih podataka za ^{13}C - ^{19}F konstante spreznjanja može se zaključiti da signal na 136,1 (q, $J = 38$ Hz) ppm potiče od atoma ugljenika **C9** dok signal na 121,7 (q, $J = 268$ Hz) ppm potiče od **C10** atoma. Ostale signale nije moguće asignirati samo na osnovu ^{13}C NMR spektra.



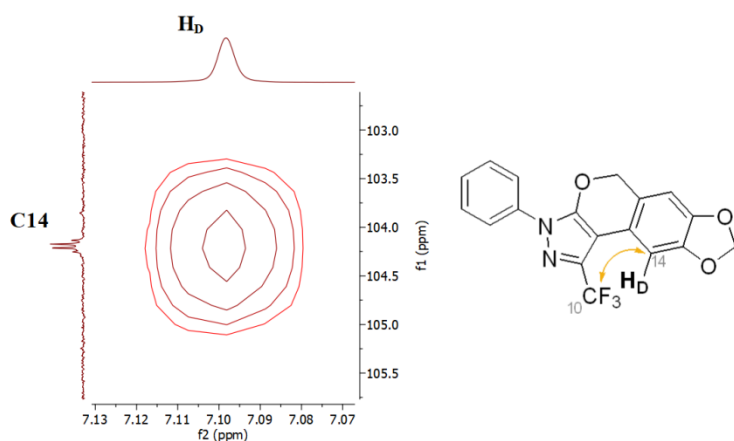
Slika P5. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **131e**

Analizom HSQC (eng. *Heteronuclear Single Quantum Coherence*) spektra jedinjenja **131e** povezani su atomi vodonika sa atomima ugljenika za koje oni su vezani (Slika P6) i na taj način su asignirani svi signali atoma ugljenika koji nisu kvaternerni. Signali alifatičnih ugljenikovih atoma, **C11** i **C18**, nalaze se na visokom hemijskom pomeranju, 73,4 i 101,5 ppm, zbog prisustva elektronegativnih atoma u blizini. Signali atoma ugljenika sa monosupstituisanog benzenovog jezgra nalaze se na višem hemijskom pomeranju u poređenju sa signalima C-atoma sa benzenovog jezgra koje ima prsten dioksolana kao supstituent. Atomi ugljenika **C1**, **C2** i **C3** imaju signale na 127,7, 129,3 i 121,6 ppm (Slika P6). Atom ugljenika **C15**, za koji je vezan proton **H_C** daje signal u ¹³C NMR spektru na hemijskom pomeranju 106,0 ppm. Hemijsko pomeranje ovog ugljenikovog atoma je na nižoj vrednosti zbog prisustva elektron-donorke grupe dioksolana.



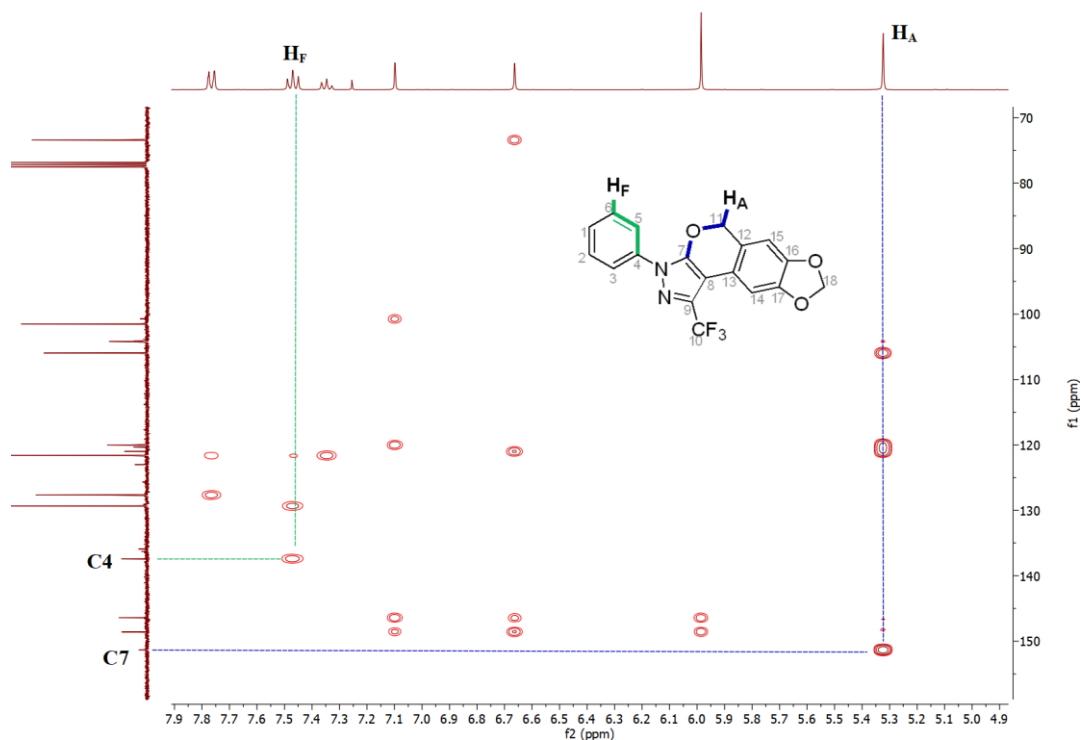
Slika P6. HSQC spektar jedinjenja **131e**

Detaljnijom analizom HSQC spektra jedinjenja **131e** uočeno je da signal **C14** atoma ugljenika nije u obliku singleta (kako bi se očekivalo), već je u obliku kvarteta sa konstantom kuplovanja $J = 4$ Hz na hemijskom pomeranju 104,2 ppm. Ovakav oblik signala posledica je ¹³C–¹⁹F sprezanja kroz prostor.



Slika P7. HSQC korelacija C14–H_D i ¹³C–¹⁹F korelacija kroz prostor

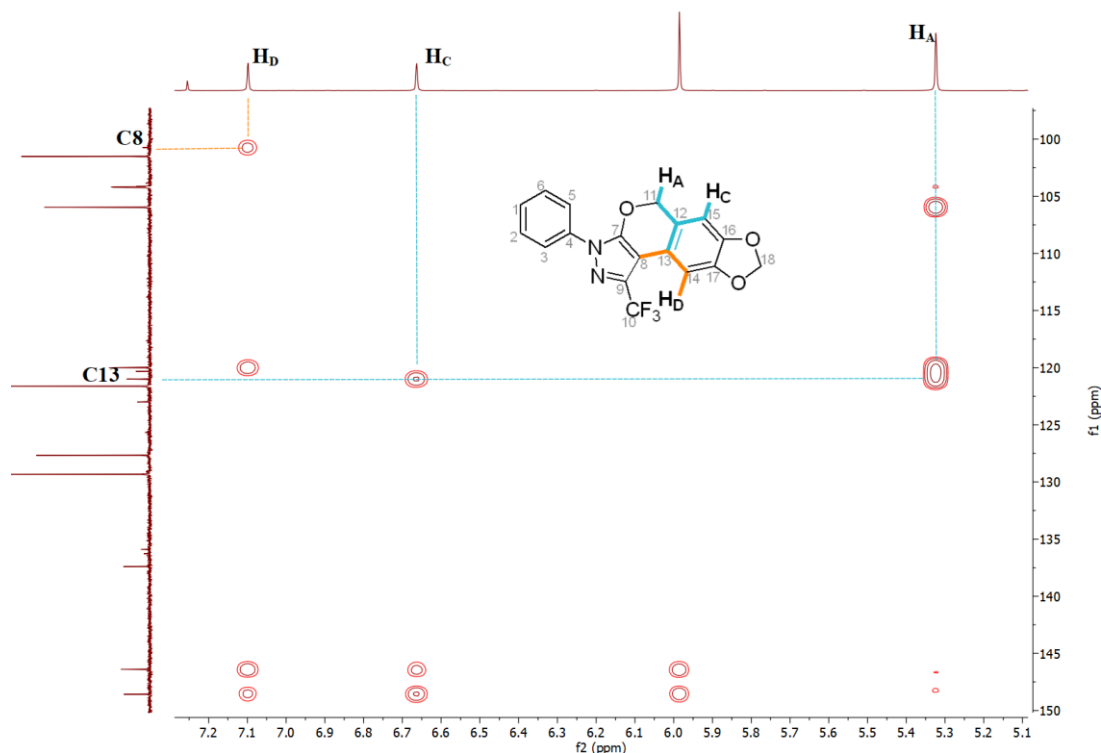
Već je pomenuto da su dva kvaternerna atoma ugljenika, C9 i C10, asignirani na osnovu konstanti sprežanja sa atomima fluora. Ostali kvaternerni ugljenikovi atomi asignirani su analizom ¹H–¹³C HMBC (eng. *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) spektra. Signal atoma ugljenika C4 nalazi se na 137,4 ppm, što je određeno na osnovu korelacije kroz tri veze sa H_F atomom (Slika P8). Na osnovu korelacije kroz tri veze sa atomom H_A, određeno je da atom ugljenika C7 ima signal na 151,3 ppm. Ova dva atoma ugljenika pokazuju samo po jednu korelaciju u HMBC spektru, tako da se oni mogu nedvosmisleno asignirati. Takođe, signali ovih atoma ugljenika nalaze se na višem hemijskom pomeranju, što je posledica prisustva elektronegativnih atoma koji su vezani direktno za ove atome ugljenika.



Slika P8. ¹H–¹³C HMBC spektar jedinjenja 131e

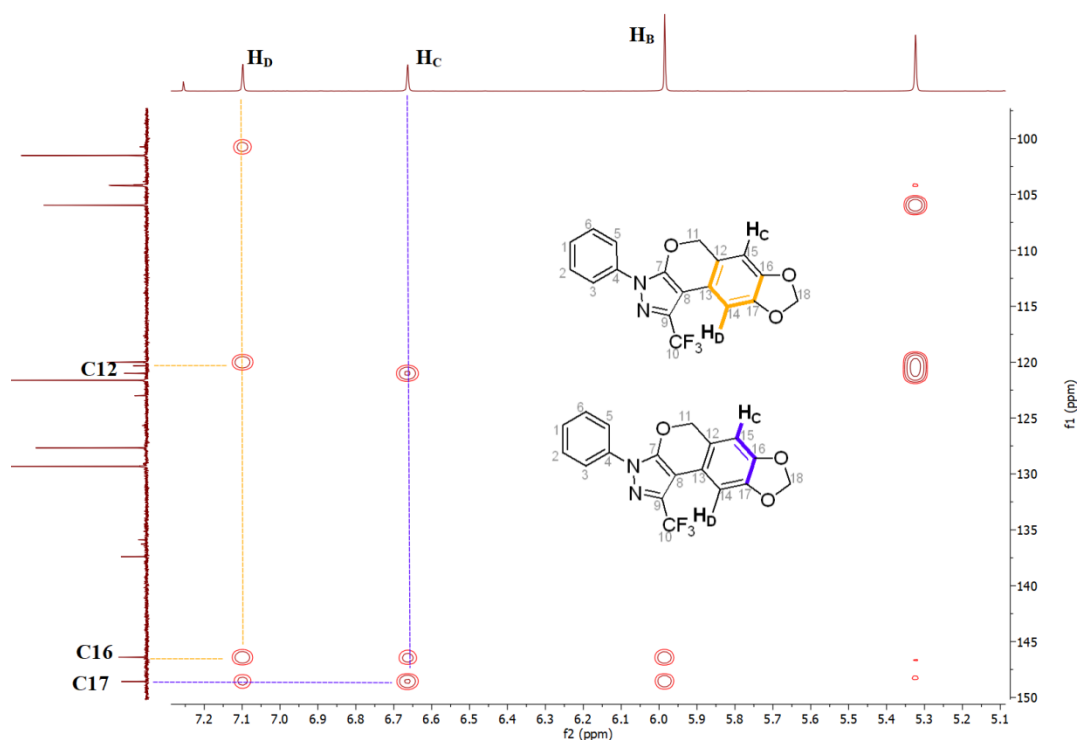
Atom ugljenika C8 asigniran je na osnovu korelacije kroz tri veze sa H_D protonom (Slika P9). Signal ovog ugljenikovog atoma u ¹³C NMR spektru nalazi se na hemijskom pomeranju 100,7 ppm i u obliku je kvarteta sa konstantom kuplovanja $J = 1,5$ Hz. Atomi vodonika H_A i H_C sprežu se sa

atomom ugljenika čiji signal je na hemijskom pomeranju 121,0 ppm. Imajući u vidu da je sprezanje kroz tri veze jače od sprezanja kroz dve veze, ovaj signal može se identifikovati kao **C13** atom ugljenika.



Slika P9. Asignacija **C8** i **C13** atoma na osnovu ¹H-¹³C HMBC spektara

Signal atoma ugljenika **C12** identifikovan je na osnovu korelacije kroz tri veze sa atomom vodonika **H_D**. Hemijsko pomeranje ovog atoma ugljenika je 120,0 ppm (Slika P10). Za asignaciju kvaternernih atoma ugljenika ostali su **C16** i **C17** atomi. Preostala dva signala u ¹³C NMR spektru, na 148,6 i 146,4 ppm, pokazuju korelaciju sa atomima vodonika **H_B**, **H_C** i **H_D**. Kako je korelacija signala na 148,6 ppm jača sa protonom **H_C**, može se zaključiti da je ovo korelacija kroz tri veze i da ovaj signal pripada atomu ugljenika **C17**, dok je signal atoma ugljenika **C16** na hemijskom pomeranju 146,4 ppm (ovaj signal daje jaču korelaciju sa protonom **H_D**, što je u slaganju sa korelacijom kroz tri veze).

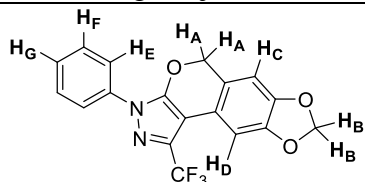


Slika P10. Asignacija C12, C16 i C17 atoma na osnovu ^1H - ^{13}C HMBC spektra

7.1.2. Asignacija atoma vodonika i ugljenika jedinjenja **131e**

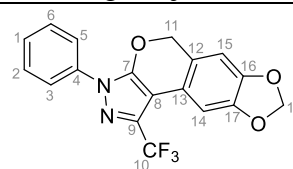
Na osnovu svih analiziranih spektara, asignirani su svi atomi vodonika (Tabela P2) i atomi ugljenika (Tabela P3) jedinjenja **131e**.

Tabela P2. Asignacija atoma vodonika



Atom	Signal [ppm]
H_A	5,32 (s, 2H)
H_B	5,99 (s, 2H)
H_C	6,66 (s, 1H)
H_D	7,10 (s, 1H)
H_E	7,80–7,74 (m, 2H)
H_F	7,50–7,44 (m, 2H)
H_G	7,37–7,32 (m, 1H)

Tabela P3. Asignacija atoma ugljenika



Atom	Signal [ppm]
C1	127,7
C2/C6	129,3
C3/C5	121,6
C4	137,4
C7	151,3
C8	100,7 (q, $J = 1,5$ Hz)
C9	136,1 (q, $J = 38$ Hz)
C10	121,7 (q, $J = 268$ Hz)
C11	73,4
C12	120,0
C13	121,0
C14	104,2 (q, $J = 4$ Hz)
C15	106,0
C16	146,4
C17	148,6
C18	101,5

Developmental Therapeutics Program

NSC: D-826221 / 1

Conc: 1.00E-5 Molar

Test Date: Oct 19, 2020

One Dose Mean Graph

Experiment ID: 2010OS56

131a

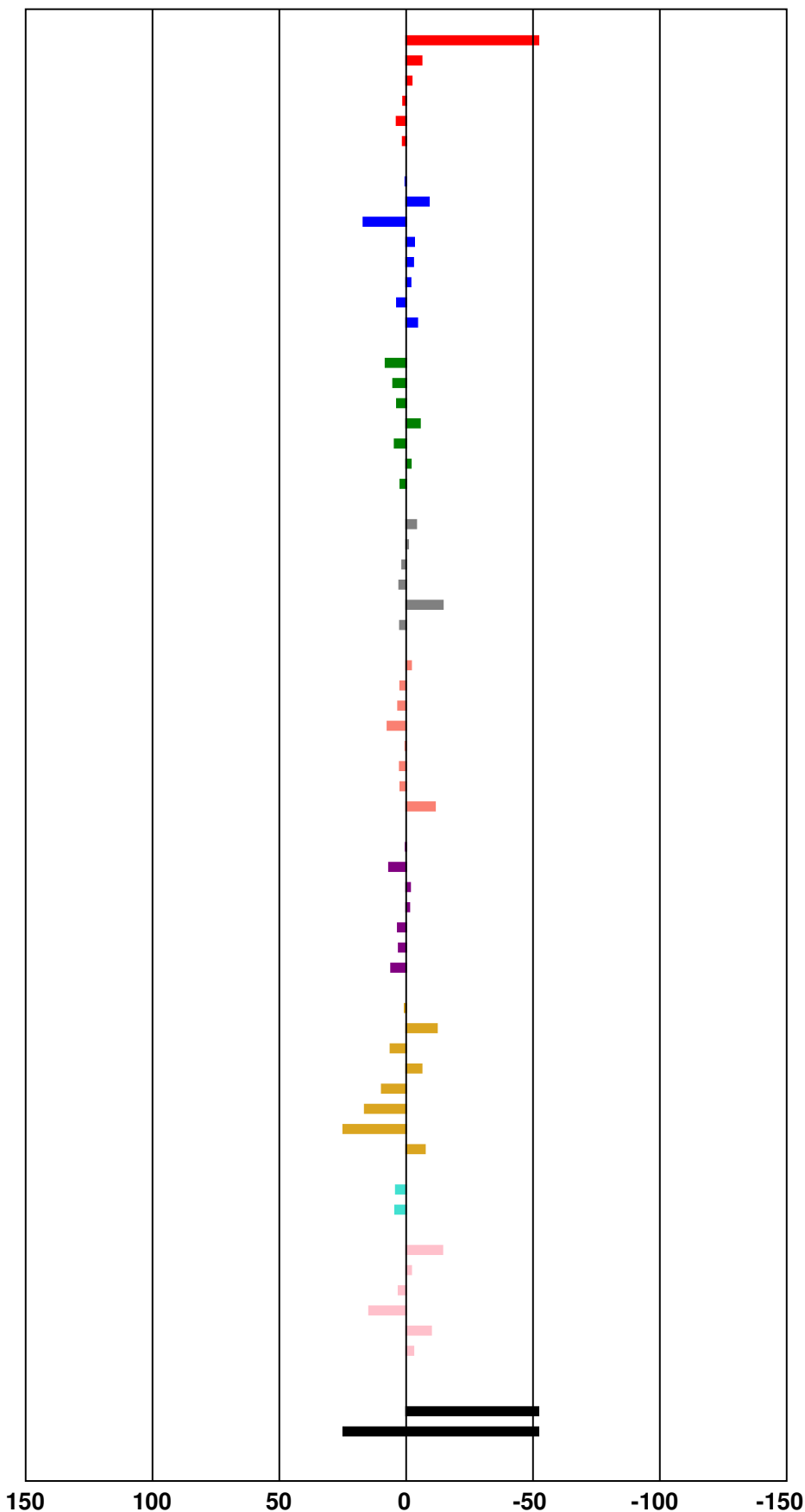
Report Date: Nov 12, 2020

Panel/Cell Line

Growth Percent

Mean Growth Percent - Growth Percent

Leukemia	
CCRF-CEM	46.15
HL-60(TB)	92.21
K-562	96.12
MOLT-4	99.51
RPMI-8226	102.07
SR	99.66
Non-Small Cell Lung Cancer	
A549/ATCC	98.61
EKVX	89.33
HOP-62	115.14
NCI-H226	95.14
NCI-H23	95.52
NCI-H322M	96.56
NCI-H460	101.94
NCI-H522	93.92
Colon Cancer	
COLO 205	106.42
HCC-2998	103.43
HCT-116	101.94
HCT-15	92.86
HT29	102.84
KM12	96.46
SW-620	100.59
CNS Cancer	
SF-268	94.33
SF-295	97.50
SF-539	99.88
SNB-19	101.04
SNB-75	83.84
U251	100.75
Melanoma	
LOX IMVI	96.35
M14	100.65
MDA-MB-435	101.49
SK-MEL-2	105.66
SK-MEL-28	98.60
SK-MEL-5	100.82
UACC-257	100.60
UACC-62	86.93
Ovarian Cancer	
IGROV1	98.42
OVCAR-3	105.06
OVCAR-4	96.74
OVCAR-5	97.05
OVCAR-8	101.60
NCI/ADR-RES	101.23
SK-OV-3	104.24
Renal Cancer	
786-0	98.89
A498	86.17
ACHN	104.48
CAKI-1	92.20
RXF 393	107.91
SN12C	114.61
TK-10	123.09
UO-31	90.91
Prostate Cancer	
PC-3	102.37
DU-145	102.64
Breast Cancer	
MCF7	84.02
MDA-MB-231/ATCC	96.32
HS 578T	101.29
BT-549	112.91
T-47D	88.47
MDA-MB-468	95.44
Mean	98.29
Delta	52.14
Range	76.94



Biografija

Andrea M. Nikolić je rođena 23. 11. 1994. godine u Beogradu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju prirodno-matematičkog smera. Univerzitet u Beogradu – Hemijski fakultet, studijski program Hemija, upisala je školske 2013/14. godine. Diplomirala je 2017. godine sa prosečnom ocenom 9,60 i ocenom 10 na završnom radu. U okviru letnje prakse tokom osnovnih akademskih studija, u periodu jul-septembar 2016. godine, boravila je na Katalonskom institutu za hemijsko istraživanje u Španiji. Nosilac je specijalnog priznanja Srpskog hemijskog društva za najbolje studente u 2018. godini. Master akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Hemijskom fakultetu, studijski program Hemija, upisala je školske 2017/18. godine, a završila je 2018. godine sa prosečnom ocenom 10 i ocenom 10 na završnom radu. Doktorske akademske studije na Univerzitetu u Beogradu – Hemijskom fakultetu, studijski program Hemija, upisala je školske 2018/19. godine.

U periodu između 2018. i 2019. godine bila je zaposlena na Univerzitetu u Beogradu – Hemijskom fakultetu u zvanju saradnika u nastavi za užu naučnu oblast organska hemija. Od septembra 2019. godine zaposlena je na Univerzitetu u Beogradu – Hemijskom fakultetu u zvanju asistenta za užu naučnu oblast organska hemija.

Od 2019. godine bila je angažovana na domaćem fundamentalnom projektu koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije "Sinteza aminohinolina i njihovih derivata kao antimalarika i inhibitora botulinum neurotoksina A" (br. 172008). Takođe, od 2019. godine angažovana je na strateškom projektu Srpske akademije nauka i umetnosti - "Sinteza i primena hemoterapeutika na bazi prirodnih proizvoda i kompleksa metala" (br. 01-2019- F65).

Član je Srpskog hemijskog društva i Kluba mladih hemičara Srbije.

Objavljeni radovi koji čine deo disertacije

Andrea Nikolić je koautor osam naučnih radova (jedan rad objavljen u međunarodnom časopisu izuzetnih vrednosti (M21a), dva rada objavljena u vrhunskim međunarodnim časopisima (M21), pet radova objavljenih u istaknutim međunarodnim časopisima (M22)) i devet saopštenja na skupovima međunarodnog i nacionalnog značaja od toga deo ove teze čine:

M21 – Radovi objavljeni u vrhunskim međunarodnim časopisima

1. **Nikolić, A. M.**; Stanić, J.; Zlatar, M.; Gruden, M.; Anđelković, B.; Selaković, Ž.; Ajdačić, V.; Opsenica, I. M. Controlling Pd-Catalyzed N-Arylation and Dimroth Rearrangement in the Synthesis of *N*,1-Diaryl-1*H*-tetrazol-5-amines. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 4794–4803.

<https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00282>

2. **Nikolić, A. M.**; Živković, F.; Selaković, Ž.; Wipf, P.; Opsenica, I. M. One-Pot Two-Step Synthesis of Isochromene-Fused CF₃-Substituted Pyrazoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5616–5619. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000942>

M22 – Radovi objavljeni u istaknutim međunarodnim časopisima

1. **Nikolić, A. M.**; Ajdačić, V.; Opsenica, I. M. Palladium-catalyzed N-Arylation of 1-substituted-1*H* tetrazol-5-amines, *J. Organomet. Chem.* **2019**, 880, 134–142.

<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.11.007>

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Андреа Николић

Број индекса ДХ10/2018

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Синтеза деривата 1*H*-тетразол-5-аминa и 1*H*-пиразол-5-ола катализована комплексним једињењима паладијума

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 18. 05. 2022.

Андреа Николић

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије
докторског рада**

Име и презиме аутора Андреа Николић

Број индекса ДХ10/2018

Студијски програм Хемија

Наслов рада Синтеза деривата 1H-тетразол-5-амина и 1H-пиразол-5-ола
катализована комплексним једињењима паладијума

Ментор др Игор Опсеница, ванредни професор Универзитета у Београду –
Хемијског факултета

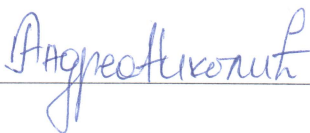
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 18. 05. 2022.



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Синтеза деривата 1*H*-тетразол-5-амина и 1*H*-пиразол-5-ола катализована комплексним једињењима паладијума

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

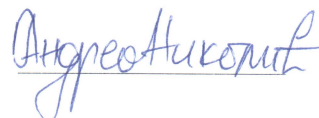
Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 18. 05. 2022.



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.