Inhibicija lipooksigenaze derivatima kumarina, rodanina i tiazolidindiona

Lončarić, Melita

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:984267

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

REPOZITORIJ PTFOS PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK dabar DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

dabar DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Melita Lončarić

INHIBICIJA LIPOOKSIGENAZE DERIVATIMA KUMARINA, RODANINA I TIAZOLIDINDIONA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Osijek, ožujak, 2022.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Poslijediplomski sveučilišni studij Prehrambena tehnologija i nutricionizam
Smjer: Prehrambena tehnologija

Zavod za primijenjenu kemiju i ekologiju
Katedra za fundamentalnu kemiju
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska
UDK: 577.15 : 544.431.7(043.3)
547.587.5 : 577.15(043.3)

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija
Znanstvena grana: Kemija hrane
Tema rada je prihvaćena na VI. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek održanoj 30.travnja 2020. godine.
Voditelj: izv. prof. dr. sc. *Maja Molnar*
Suvoditelj: izv. prof. dr. sc. *Valentina Pavić*

INHIBICIJA LIPOOKSIGENAZE DERIVATIMA KUMARINA, RODANINA I TIAZOLIDINDIONA

Melita Lončarić, 15/PTiN

Sažetak: Cilj ovog rada bio je razviti zelenu metodu za sintezu derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona primjenom niskotemperaturnih eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida te ispitati njihovu biološku aktivnost. Za svaku grupu spojeva odabrana je modelna reakcija koja je provedena u 20 različitih niskotemperaturnih eutektičkih otapala, te je na temelju najvišeg iskorištenja odabrano najpogodnije otapalo za daljnju sintezu. Za sintezu derivata kumarina najpogodnijim otapalom pokazao se kolin-klorid : urea, za sintezu derivata rodanina kolin-klorid : acetamid, a za sintezu taizolidindiona kolin-klorid : *N*-metilurea. Sinteza serije ciljanih derivata provedena je na temelju odabira odgovarajućeg otapala, konvencionalnom metodom uz miješanje, reakcijom potpomognutom mikrovalovima, te ultrazvukom. Nadalje, u radu je ispitana inhibicija aktivnosti enzima lipooksigenaze iz soje te inhibicija lipidne peroksidacije sintetiziranim spojevima. Spojevima je također određena antioksidacijska aktivnost ABTS i DPPH metodom. Aktivnost lipooksigenaze uspješno je inhibirana 7,1 – 96,9 % derivatima kumarina, 3,7 – 100,0 % derivatima rodanina i 7,3 – 76,3 % derivatima tiazolidindiona. Dobiveni rezultati upućuju da sintetizirani spojevi imaju potencijala za sprječavanje dioksigenacije kod višestruko nezasićenih masnih kiselina i nastajanja konjugiranih dienskih hidroperoksida u prehrambenim proizvodima.

Ključne riječi: niskotemperaturna eutektička otapala, lipooksigenaza, kumarini, rodanini, tiazolidindioni

Rad sadrži: 189 stranica
30 slika
26 tablica
1 prilog
258 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1.	izv. prof. dr. sc. *Dajana Gašo-Sokač*	predsjednik
2.	prof. dr. sc. *Ivica Strelec*	član
3.	izv. prof. dr. sc. *Tatjana Gazivoda Kraljević*	član
4.	doc. dr. sc. *Valentina Bušić*	zamjena člana

Datum obrane: 22. ožujka 2022.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Rektoratu sveučilišta u Osijeku, Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu te samo u elektroničkom obliku u Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici u Osijeku

BASIC DOCUMENTATION CARD

DOCTORAL THESIS

University Josip Juraj Strossmayer of Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Postgraduate University Study-Food Technology and Nutrition
Department of Applied Chemistry and Ecology
Subdepartment of Fundamental Chemistry
Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia
UDC: 577.15 : 544.431.7(043.3)
547.587.5 : 577.15(043.3)

Scientific area: Biotechnical sciences
Scientific field: Food technology

Thesis subject was approved by the Faculty Council of the Faculty of Food Technology at its session no. VI. held on April 30, 2020.
Mentor: *Maja Molnar*, PhD, Associate professor
Co-mentor: *Valentina Pavić*, PhD, Associate professor

LIPOXYGENASE INHIBITION BY COUMARIN, RHODANINE AND THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES

Melita Lončarić, 15/PTiN

Summary: The aim of this study was to develop a green method for the synthesis of coumarin, rhodanine and thiazolidinedione derivatives and to examine their biological activity. For each group of compounds, a model reaction was selected and performed in 20 different deep eutectic solvents in order to find the most suitable solvent for further synthesis based on the highest yield. The most suitable solvents for the synthesis of coumarin, rhodanine and thiazolidinedione derivatives were choline chloride : urea, choline chloride : acetamide and choline chloride : *N*-methylurea, respectively. After selecting the most suitable solvent, synthesis with stirring, microwave synthesis and ultrasound-assisted synthesis were performed. The synthesized compounds were tested for inhibition of lipid peroxidation as well as for inhibition of soybean lipoxygenase enzyme activity. The antioxidant activity of the compounds was also determined by the ABTS and DPPH method. Coumarin, rhodanine and thiazolidinedione derivatives successfully inhibited lipoxygenase activity with inhibition ranging 7.1 - 96.9%, 3.7 - 100.0% and 7.3 - 76.3%, respectively. According to the obtained results, it can be concluded that the synthesized compounds have the potential to prevent dioxygenation in polyunsaturated fatty acids and the formation of conjugated diene hydroperoxides in food products.

Key words: deep eutectic solvents, lipoxygenase, coumarin, rhodanine, thiazolidinedione

Thesis contains: 189 pages
30 figures
26 tables
1 supplement
258 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1.	*Dajana Gašo-Sokač*, PhD, Associate professor	chair person
2.	*Ivica Strelec*, PhD, Full professor	member
3.	*Tatjana Gazivoda Kraljević*, PhD, Associate professor	member
4.	*Valentina Bušić,* PhD, Assistant professor	stand-in

Defense date: March 22, 2022.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, University of Osijek; President's office, University Library in Zagreb and only in electronic version in University Library in Osijek

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Maji Molnar na ukazanom povjerenju, razumijevanju, podršci i ugodnoj suradnji tijekom izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svojoj komentorici izv. prof. dr. sc. Valentini Pavić na suradnji i podršci tijekom izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svojim kolegama Martini Jakovljević Kovač i Mariju Komaru na pomoći, kolegijalnosti i odličnoj radnoj atmosferi.

Zahvaljujem se svojim kolegicama (Blago meni) na moralnoj podršci i razumijevanju u najtežim trenutcima.

Zahvaljujem se obitelji, naročito svojim roditeljima koji su mi tijekom cijelog života bili podrška, kao i tijekom perioda izrade ovog doktorata. Hvala vam za razumijevanje, vrijeme i ljubav koju ste mi uvijek pružali.

Neizmjerno hvala mom suprugu Anti na ogromnom strpljenju i razumijevanju tijekom izrade ovog doktorata. Hvala na pruženoj pomoći i podršci u teškim trenutcima.

Ovaj rad sufinancirala je Hrvatska zaklada za znanost (projekt Zelene tehnologije u sintezi heterocikličkih spojeva, UIP-2017-05-6593)

Sadržaj

1. UVOD ... 1
2. TEORIJSKI DIO ... 4
   2.1. KUMARINI ... 5
   2.2. RODANINI ... 8
   2.3. TIAZOLIDINDIONI ... 11
   2.4. KNOEVENAGELOVA KONDENZACIJA ... 12
   2.5. NISKOTEMPERATURNA EUTEKTIČKA OTAPALA ... 14
   2.6. LIPIDNA PEROKSIDACIJA ... 19
   2.7. LIPOOKSIGENAZA ... 21
3. EKSPERIMENTALNI DIO ... 26
   3.1. ZADATAK ... 27
   3.2. MATERIJALI I METODE ... 27
      3.2.1. Priprava niskotemperaturnih eutektičkih otapala na bazi kolin- klorida ... 27
      3.2.2. Odabir najpogodnijeg medija za sintezu derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona ... 28
      3.2.3. Konvencionalna sinteza derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona uz miješanje ... 30
      3.2.4. Sinteza derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona potpomognuta mikrovalovima ... 31
      3.2.5. Sinteza derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona potpomognuta ultrazvukom ... 33
      3.2.6. Identifikacija i karakterizacija spojeva ... 34
      3.2.7. Određivanje antioksidacijske aktivnosti DPPH metodom ... 34
      3.2.8. Određivanje antioksidacijske aktivnosti ABTS metodom ... 35
      3.2.9. Određivanje inhibicije lipidne peroksidacije linolne kiseline ... 37
      3.2.10. Određivanje inhibicije aktivnosti lipooksigenaze ... 37
4. REZULTATI ... 39
   4.1. ODABIR NAJPOGODNIJEG OTAPALA ZA SINTEZU DERIVATA KUMARINA ... 40
   4.2. ODABIR NAJPOGODNIJEG OTAPALA ZA SINTEZU DERIVATA RODANINA ... 41
   4.3. ODABIR NAJPOGODNIJEG OTAPALA ZA SINTEZU DERIVATA TIAZOLIDINDIONA ... 42

4.4. SINTEZA DERIVATA KUMARINA ... 43
4.4.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje ... 43
4.4.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima ... 46
4.4.3. Sinteza potpomognuta ultrazvukom ... 47
4.5. SINTEZA DERIVATA RODANINA ... 48
4.5.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje ... 48
4.5.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima ... 53
4.5.3. Sinteza potpomognuta ultrazvukom ... 55
4.6. SINTEZA DERIVATA TIAZOLIDINDIONA ... 57
4.6.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje ... 57
4.6.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima ... 59
4.6.3. Sinteza potpomognuta ultrazvukom ... 60
4.7. IDENTIFIKACIJA I KARAKTERIZACIJA SINTETIZIRANIH SPOJEVA ... 61
4.7.1. Derivati kumarina ... 61
4.7.2. Derivati rodanina ... 80
4.7.3. Derivati tiazolidindiona ... 111
4.8. ANTIOKSIDACIJSKA AKTIVNOST ... 121
4.8.1. Derivati kumarina ... 121
4.8.2. Derivati rodanina ... 124
4.8.3. Derivati tiazolidindiona ... 130
4.9. ODREĐIVANJE INHIBICIJE LIPIDNE PEROKSIDACIJE LINOLNE KISELINE I INHIBICIJE AKTIVNOSTI LIPOOKSIGENAZE ... 132
4.9.1. Derivati kumarina ... 132
4.9.2. Derivati rodanina ... 135
4.9.3. Derivati tiazolidindiona ... 140
5. RASPRAVA ... 142
5.1. ODABIR NAJPOGODNIJEG OTAPALA ZA SINTEZU DERIVATA KUMARINA, RODANINA I TIAZOLIDINDIONA ... 143
5.2. SINTEZA DERIVATA KUMARINA ... 147
5.2.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje ... 147
5.2.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima i ultrazvukom ... 150

5.3. SINTEZA DERIVATA RODANINA 150
5.3.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje 150
5.3.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima i ultrazvukom 152
5.4. SINTEZA DERIVATA TIAZOLIDINDIONA 153
5.4.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje 153
5.4.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima i ultrazvukom 154
5.5. IDENTIFIKACIJA I KARAKTERIZACIJA SINTETIZIRANIH SPOJEVA 156
5.6. ANTIOKSIDACIJSKA AKTIVNOST 157
5.7. ODREĐIVANJE INHIBICIJE LIPIDNE PEROKSIDACIJE LINOLNE KISELINE I INHIBICIJE AKTIVNOSTI LIPOOKSIGENAZE 159
5.7.1. Derivati kumarina 159
5.7.2. Derivati rodanina 160
5.7.3. Derivati tiazolidindiona 162
6. ZAKLJUČCI 163
7. LITERATURA 168
8. PRILOZI 188

Popis oznaka, kratica i simbola

AAPH	2,2'-azobis(2-amidinopropan) dihidroklorid
ABTS	2,2′-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonska kiselina)
ChCl	kolin-klorid (*choline chloride*)
DES	niskotemperaturno eutektičko otapalo (eng. *Deep Eutectic Solvent*)
DMF	*N,N*-dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
DPPH	2,2′-difenil-1-pikrilhidrazil
EWG	elektron-akceptorska skupina (eng. *Electron Withdrawing Group*)
HAT	prijenos atoma vodika (eng. *Hydrogen Atom Transfer*)
HBA	akceptor vodikove veze (*hydrogen bond acceptor*)
HBD	donor vodikove veze (*hydrogen bond donor*)
LOX	lipooksigenaza
LP	lipidna peroksidacija
NDGA	nordihidrogvajaretična kiselina
PTFE	politetrafluoretilen
PTSA	*p*-toluensulfonska kiselina
PUFA	višestruko nezasićene masne kiseline (eng. *Polyunsaturated Fatty Acids*)
ROS	reaktivne kisikove jedinke (eng. *Reactive Oxygen Species*)
SET	prijenos elektrona (eng. *Single Electron Transfer*)
THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna kromatografija (eng. *Thin Layer Chromatography*)
TMGT	1,1,3,3-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametilgvanidin-trifluoroacetat

1. UVOD

Ubrzani napredak znanosti i tehnologije u drugoj polovici dvadesetog stoljeća doveo je do značajnog gospodarskog napretka kao i do povećanja životnog standarda u razvijenim dijelovima svijeta. Međutim, takav ekonomski razvoj doveo je do značajne ekološke degradacije, koja se očituje u sve izraženijim klimatskim promjenama, pojavi ozonskih rupa i nakupljanju organskih, štetnih tvari u svim dijelovima biosfere. Novonastala situacija zahtjeva rješenja koje bi dovela do uravnotežene upotrebe prirodnih resursa i očuvanja okoliša. Stoga, sve se više pažnje poklanja održivim i zelenim tehnologijama. Cilj je zaštititi ekosustav od štetnih kemikalija, te razviti nove spojeve i procese koji su manje opasni za zdravlje ljudi i okoliš. Pojam zelena ili održiva kemija povezan je sa stvaranjem kemijskih proizvoda i procesa koji smanjuju ili eliminiraju primjenu i nastanak štetnih tvari. Otapalo, reagens/katalizator i potrošnja energije smatraju se čimbenicima koji se trebaju uzeti u obzir pri razvoju „zelene“ kemijske metode (Ivanković i sur., 2017). Zelena kemija temelji se na 12 načela koji su navedeni na **Slici 1** (Anastas i Warner, 1998).



Slika 1 Dvanaest temeljnih načela zelene kemije (Preuzeto i prilagođeno prema Anastas i Warner, 1998)

Kod organske sinteze postoje različiti načini razvoja „zelene“ metode: smanjenje stvaranja nusproizvoda/otpada, smanjena uporaba opasnih kemikalija, korištenje sigurnijih otapala i (bio)katalizatora, korištenje obnovljivih sirovina i poboljšanje energetske učinkovitosti (Valavanidis i sur., 2009).

Današnji život nezamisliv je bez proizvoda prehrambene, farmaceutske, kozmetičke, petrokemijske i agrokemijske industrije. Mnogi proizvodi sadrže spojeve koji se mogu izolirati iz biljaka ili sintetizirati u laboratoriju. Proces izolacije je dugotrajan i skup, te se stoga sve više prednost daje kemijskoj sintezi. Brojni sintetizirani spojevi imaju različite biološke aktivnosti te su svoju primjenu našli kod proizvodnje mnogobrojnih proizvoda.

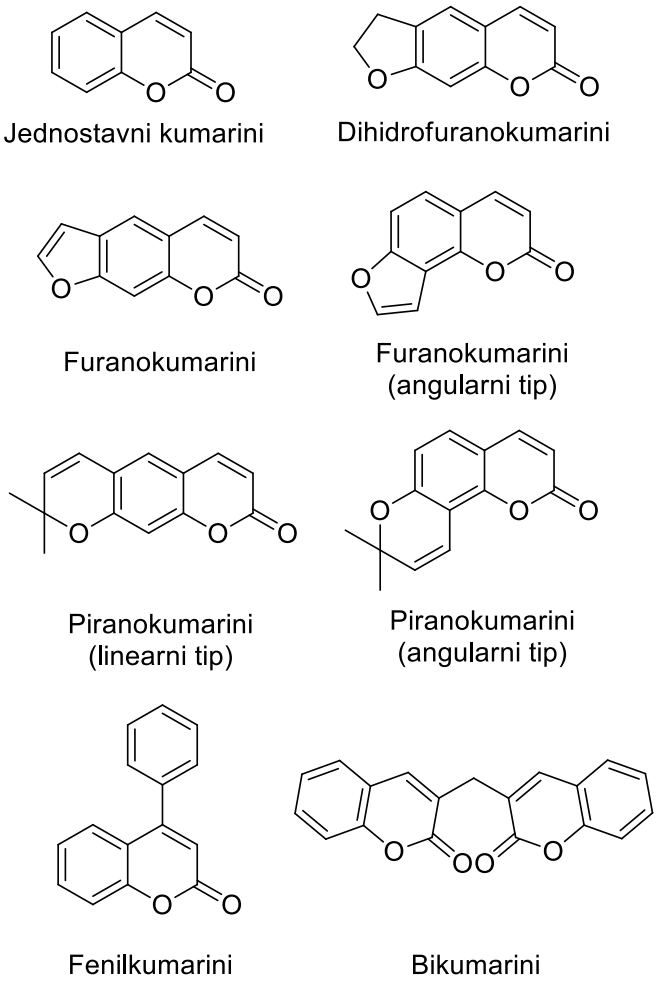
Mnoštvo je sintetiziranih spojeva koji su se pokazali kao dobri inhibitori enzima lipooksigenaze. Lipooksigenaza je široko rasprostranjena u svijetu sisavaca, ali se može naći i u biljkama i mikroorganizmima. Poznato je kako se lipooksigenaza koristi u pekarstvu za bijeljenje pigmenata brašna (Baysal i Demirdöven, 2006), međutim u biljkama odnosno povrću izaziva i nepoželjne efekte tako što dovodi do promjene boje i nastanka nepoželjnih mirisa (Chatterjee i Sharma, 2018).

U ovom radu sintetizirane su tri grupe spojeva (kumarini, rodanini i tiazolidindioni) „zelenim“ kemijskim metodama bez korištenja konvencionalnih organskih otapala i katalizatora. Sintetizirani spojevi ispitani su *in vitro* metodom na inhibiciju aktivnosti lipooksigenaze iz soje, inhibiciju lipidne peroksidacije te su ispitana njihova antioksidacijska svojstva.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. KUMARINI

Kumarini (2*H*-1-benzopiran-2-oni) kemijski pripadaju podgrupi laktona odnosno benzopiranskoj obitelji. Obuhvaćaju veliku klasu fenolnih derivata i sastoje se od kondenziranog benzenskog i *α*-pironskog prstena te imaju π-π konjugirani sustav bogat elektronima kao i dobra svojstva delokalizacije naboja (Kontogiorgis i sur., 2012; Nikhil i sur., 2012; Raunio i sur., 2020). Kumarin je također poznat i pod nazivom 1,2-benzopiron ili *o*-hidroksicimetna kiselina-8-lakton (Kontogiorgis i sur., 2012). Prirodni kumarini podijeljeni su u šest osnovnih skupina: jednostavni kumarini, furanokumarini, piranokumarini (linearni i angularni tip), dihidrofurano kumarini, fenilkumarini i bikumarini (**Slika 2**) (Venugopala i sur., 2013).



Slika 2 Šest osnovnih grupa kumarina u prirodi

Kumarin je prvi puta izoliran 1820-ih godina kao kisikov heterociklički spoj iz biljke *Dipteryx odorata*, a poznat je po mirisu pokošene trave ili vanilije (Kulkarni i sur., 2006; Kumar i sur., 2015; Prahadeesh i sur., 2018). Biosinteza kumarina odvija se u tkivima biljaka kao odgovor na abiotički

ili biotički stres, nedostatak nutrijenata i kemijske signale (biljni hormoni, metaboliti i ksenobiotici) (Bourgaud i sur., 2006). 1,2-Benzopironska jezgra kumarina, nastaje iz cimetne kiseline putem *ortho*-hidroksilacije cinamata, *trans*/*cis* izomerizacijom bočnog lanca i laktonizacijom (Kai i sur., 2008; Stringlis i sur., 2019).

U biljkama prevladavaju sljedeći jednostavni, hidroksilirani kumarini: umbeliferon, herniarin i skoparon (dva metoksilirana derivata umbeliferona), eskuletin, fraksetin, izofraksidin, izoskopoletin, dafnetin i njihovi odgovarajući glukozidi (Repčak i sur., 2001; Pastirova i sur., 2004). U manjim količina zastupljeni su ajapin, ostohol i puberulin (Scio i sur., 2003; Bourgaud i sur., 2006). Furanokumarini mogu biti linearni gdje je furanski prsten vezan na C(6) i C(7), te angularni tip gdje je supstitucija na C(7) i C(8) ugljikovom atomu. Linearni furanokumarini uglavnom su zastupljeni u porodicama kritosjemenjača: Apiaceae, Moraceae, Rutaceae i Leguminosae dok se angularni furanokumarini uglavnom nalaze u porodicama Apiaceae i Leguminosae. Najzastupljeniji linearni furanokumarini u navedenim biljnim porodicama su psoralen, ksantotoksin, bergapten i izopimpinelin, a angularni furanokumarini angelicin, shondin i pimpinelin (Bourgaud i sur., 2006). Piranokumarin ksantilentin može se pronaći u biljnim porodicama Rutaceae i Apiaceae (Anaya i sur., 2005; Bourgaud i sur., 2006).

U biljnom carstvu kumarini se javljaju i kod jednosupnih i kod dvosupnih biljnih vrsta, a u visokim koncentracijama nalaze se u sljedećim biljnim porodicama: Umbelliferae, Leguminosae, Oleaceae, Rutaceae, Moraceae, Compositae i Thymelaeaceae (Bourgaud i sur., 2006; Matos i sur., 2015). Kumarini su široko rasprostranjeni u prirodi i nalaze se u gotovo svim dijelovima biljaka (korijen, kora, list, cvijet, sjemenke i plodovi) kao sekundarni metaboliti. Seo i sur. (2013) te Bao i sur. (2016) izolirali su više od 20 kumarina ljekovitih svojstava iz korijena biljke *Angelica dahurica*. Iranshahi i sur. (2010) izolirali su tri kumarina iz korijena *Ferula flabelliloba* dok su Peng i sur. (2013) izolirali dva nova kumarina iz korijena biljke *Clausena excavata*. Šest kumarina koji su pokazali umjerenu antioksidacijsku aktivnost ekstrahirani su iz biljke *Ferulago suvelutina*. Mnogi kumarini su izolirani iz biljaka roda *Ferulago* i to uglavnom iz korijena (Naseri i sur., 2013). Također, različiti kumarini izolirani su iz cvjetova biljaka *Bombax ceiba* (Joshi i sur., 2013), *Peltophorum pterocarpum* (Sukumaran i sur., 2011) i *Trifolium repens* (Kicel i Wolbis, 2012). Joselin i sur. (2012) istraživali su prisutnost fitokemijskih komponenti u cvjetovima porodice Apocynaceae. Analizirane su četiri biljne vrste (*Allamanda cathartica*, *Allamanda violacea*, *Wrightia tinctoria* i *Nerium oleander*) i u svima su identificirani kumarini. Listovi biljaka također su dobar izvor kumarina, što se može potkrijepiti brojnim istraživanjima. Ekstrakcijom listova 11 različitih vrsta bambusa Wang i sur. (2013) su izdvojili i identificirali 12 derivata kumarina. Kumarini

s protuupalnim djelovanjem izolirani su iz listova *Zanthoxylum schinifolium* (Nguyen i sur., 2016) i *Zanthoxylum avicennae* (Cho i sur., 2012). Monoterpenski kumarini s citotoksičnim djelovanjem protiv *Leishmania major* izolirani su iz listova *Micromelum minutum* (Sakunpak i sur., 2013). Kumarini su još izolirani iz listova sljedećih biljnih vrsta: *Matricaria chamomilla L.* (Petrul'ová-Poracká i sur., 2013), *Murraya paniculata* (Aziz i sur., 2010), *Bambusa pervariabilis* (Sun i sur., 2010) i *Calophyllum inophyllum* (Li i sur., 2016). Razavi i sur. (2010) su izolirali furanokumarin imperatorin iz sjemenki biljke *Zosima absinthifolia*. Nekoliko seskviterpenskih kumarina izolirano je iz sjemenki biljke *Ferula sinkiangensis* (Li i sur., 2015a; Li i sur., 2015b). Kumarini ostohol, imperatorin i ksantoksin izolirani su iz sjemenki biljke *Cnidium monnieri L*. (Dien i sur., 2012). Kumarini su također ekstrahirani iz kore citrusa (Miyake i sur., 2011; Dhanavade i sur., 2011; Dugrand i sur., 2013).

Navedene biljke samo su mali dio biljnog svijeta koje su bogate kumarinima. Ekstrahirani kumarini pokazali su brojne biološke aktivnosti te se stoga sve više pristupa njihovoj sintezi, budući da je postupak izolacije skupocjen i dugotrajan (Sasidharan i sur., 2011). Kumarini se mogu sintetizirati na različite načine kao što su Perkinova reakcija, Knoevenagelova kondenzacija, Wittingova reakcija, Pechmanova kondenzacija, Baylis-Hillmanova reakcija, Claisenova pregradnja te Vilsmeier-Haackovo i Suzuki unakrsno vezanje (He i sur., 2014; Asif, 2015; Mustafa, 2021). Objavljena su brojna istraživanja koja se bave ljekovitim svojstvima kumarina (Prahadeesh i sur., 2018; Asif, 2015; Barot i sur., 2015; Naseri i sur., 2013; Bairagi i sur., 2012; Dighe i sur., 2010). Kumarini posjeduju antimikrobna svojstva kao što su antibakterijsko (Liu i sur., 2018; Abdou, 2017; Al-Mayedi i sur., 2017; Vekariya i sur., 2017; Sahoo i sur., 2015; Al-Ayed, 2011; Aslam i sur., 2010) i antifungalno (Wei i sur., 2018; Al-Mayedi i sur., 2017; Soni i Soman, 2014; Basanagouda i sur., 2010; Vyas i sur., 2009). Brojni derivati kumarina pokazali su značajno antioksidacijsko djelovanje (Pérez-Cruz i sur., 2018; Nagamallu i sur., 2016; Salemi i sur., 2016; Al-Amiery i sur., 2015; Matos i sur., 2015;). Neki kumarini pokazali su se kao dobri inhibitorni acetilkolinske esteraze (AchE) i primjenjuju se kod proizvodnje lijekova za liječenje Alzheimerove bolesti (Bagheri i sur., 2015; Razavi i sur., 2013; Anand i sur., 2012). Kumarini posjeduju i druge brojne biološke aktivnosti: protuupalne (Chen i sur., 2017; Pu i sur., 2014), anti-HIV (Bairagi i sur., 2012; Olmedo i sur., 2012), antikancerogene (Salem i sur., 2016; Emami i sur., 2015; Seo i sur., 2013), antituberkulozne (Keri i sur., 2015), antikoagulantske (Akoudad i sur., 2014), antivirusne (Hassan i sur., 2016) i antihiperglikemične (Wijayabandara i sur., 2015).

Budući da je dokazano kako su brojni kumarini učinkoviti farmakofori (Marshall i sur., 1994; Clark i sur., 2000; Pisklak i sur., 2003; Riviero i sur., 2010) sve se više sintetiziraju. Za sintezu derivata

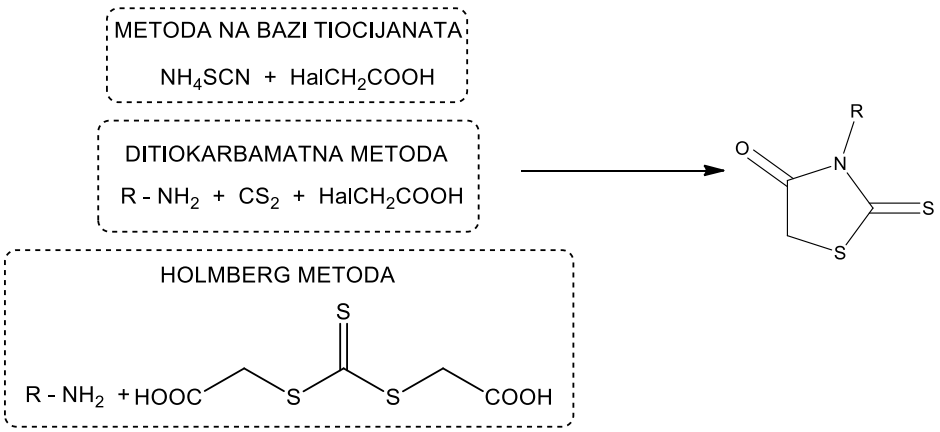
kumarina koriste se različite metode i tehnike (konvencionalno uz miješanje i grijanje, sinteza potpomognuta mikrovalovima i ultrazvukom, te „*solvent-free*“ metoda), različite polazne tvari kao i različiti uvjeti kemijske reakcije (Lončarić i sur., 2020; Molnar i sur., 2020).

Mnogi kumarini sintetizirani su u reakcijama supstituiranih benzaldehida i aktivnih metilenskih spojeva Knoevenagelovom kondenzacijom. Za sintezu derivata kumarina korištena su razna otapala (voda, metanol, etanol, toluen) kao i brojni katalizatori (piperidin, kalijev karbonat, nanočestice $MgFe_2O_4$, fenil-jodacetat, octena kiselina) (Ghomi i Akbarzadeh, 2018; Khan i sur., 2017; Silveira Pinto i Souza, 2017; Sairam i sur., 2015; Brahmachari i sur., 2015; Suljić i Pietruszka, 2014). Keshavarzipour i Tavakol (2016) uspješno su sintetizirali derivate kumarina u DES-u ChCl : $ZnCl_2$ (1:2) pri 80 °C s iskorištenjima od 61 – 96 %. Fiorito i sur. (2016) proveli su inovativnu sintezu kumarin-3-karboksilnih kiselina u kojoj su kao otapala koristili sokove voća i povrća, te otpadnu vodu iz mliječne industrije. Kumarini su također uspješno sintetizirani i Perkinovom reakcijom pri različitim uvjetima kemijske reakcije (Augustin i sur., 2012; Pu i sur., 2014). Objavljeni su i brojni radovi sinteze derivata kumarina Pechmannovom kondenzacijom između supstituiranih fenola i *β*-ketoestera. Većina reakcija provedena Pechmannovom kondenzacijom provedena je u “*solvent-free*” uvjetima primjenom različitih katalizatora (sumporna kiselina, 1,3,5-triklorizocijanurna kiselina, trietilamonijev hidrogensulfat, željezov (III) klorid) (Pakdel i sur., 2019; Mirosanloo i sur., 2018; Bouasla i sur., 2017; Karimi-Jabei i sur., 2017; Pornsatitworaku i sur., 2017; Hojati i Hadadnia, 2016; Moradi i sur., 2016; Prateeptongkum i sur., 2015; Prousis i sur., 2014; Rezaei i sur., 2014; Amoozadeh i sur., 2012; Mokhtary i sur., 2012).

2.2. RODANINI

2-Tioksotiazolidin-4-on, poznat i pod nazivom rodanin, je peteročlani, heterociklički, organski spoj koji posjeduje tiazolidinsku jezgru. Rodanin se primjenjuje u raznim reakcijama u organskoj kemiji zbog prisutnosti dva nukleofilna centra rodanina lokalizirana na sumporu i dušiku, metilenske skupine koja djeluje kao nukleofilni centar, dok je elektofilni centar na tiokarbonilnoj poziciji (Hajibabaei, 2014).

Tri najčešće metode sinteze rodaninske jezgre su sljedeće: (*i*) metoda na bazi tiocijanata (reakcija između tiocijanata i *α*-halogenkarboksilne kiseline), *(ii*) ditiokarbamatna metoda (reakcija ugljikovog (IV) sulfida, amonijaka ili amina i *α*-klorkarboksilne kiseline kroz stvaranje ditiokarbamata), (*iii*) „Holmberg metoda“ koja se temelji na reakciji između bis(karboksimetil)-tritiokarbonata (tiokarbonil-bis-tioglikolne kiseline) i primarnog amina (**Slika 3**) (Hajibabaei, 2014; Kaminskyy i sur., 2017).

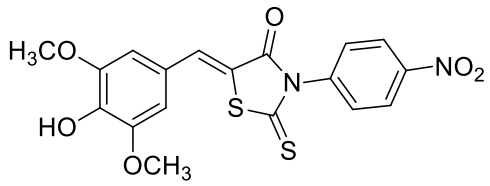


Slika 3 Najčešće primjenjivanje reakcije za dobivanje jezgre rodanina

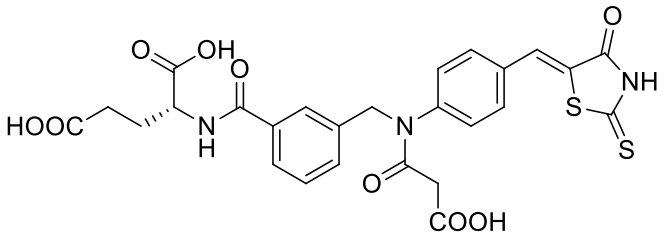
Rodanini i njegovi derivati veoma su važni spojevi za farmaceutsku industriju jer su pokazali mnoge biološke aktivnosti kao što au antibakterijsko, antifungalno, antivirusno, protuupalno, antitumorsko, antimalarijsko (Tomašić i Mašič, 2009). Na **Slici 4** prikazani su neki derivati rodanina s odgovarajućim biološkim aktivnostima.

Pokazali su se kao dobri inhibitori enzima poput beta-laktamaze, hepatitis C NS3 proteaze, aldolne reduktaze, L-alanin ligaze, proteinske manozil transferaze, ciklooksigenaze, 5-lipooksigenaze i tirozinaze (Shafii i sur., 2015). Shafii i sur. (2015) u svom su istraživanju dokazali da ispitani derivati rodanina umjereno do odlično inhibiraju lipooksigenazu. Afifi i sur. (2019) su u svom istraživanju sintetizirali derivate rodanina te ispitali inhibiciju lipooksigenaze i utvrdili kako većina u većoj ili manjoj mjeri inhibira enzim.

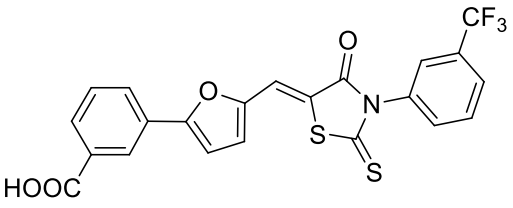
Rodanin se koristi kao prekursor u brojnim reakcijama kako bi se sintetizirali derivati rodanina s odgovarajućim biološkim svojstvima. Jedna od najčešćih reakcija za dobivanje derivata rodanina je Knoevenagelova kondenzacija koja podrazumijeva reakciju između rodanina i aldehida (Anderluh i Jukič., 2009; Radi i sur., 2010; Sadhu, 2013; Molnar i sur., 2018; Zhang i sur., 2020). Brojne reakcije dobivanja derivata rodanina provedene su Michaelovom adicijom između *α*,*β*-nezasićenih aldehida i rodanina (Hassanabadi i sur., 2012; Barakat i sur., 2014; Halimehjani i sur., 2015;), dok su Akhavan i sur. (2019) uspješno sintetizirali derivate rodanina koristeći „*solvent-free"* sintezu uz DES (ChCl : urea) kao katalizator. Kod većine sinteza rodanina korištena su organska otapala (piridin, metanol, etanol, octena kiselina, tetrahidrofuran, dimetilformamid) i konvencionalni katalizatori (amonijev acetat, natrijev acetat, natrijev etoksid, metansulfonil-klorid, natrijev hidroksid, kalijev hidroksid, kalijev karbonat, natrijev hidrogenkarbonat, trietilamin) (Ahn i sur., 2006; Chen i sur., 2010; Azizi i sur., 2015), što ukazuje na potencijalne štetne učinke na okoliš i zdravlje, a vrlo često se lakohlapljiva organska otapala koriste i pri naknadnoj obradi i pročišćavanju dobivenih derivata.



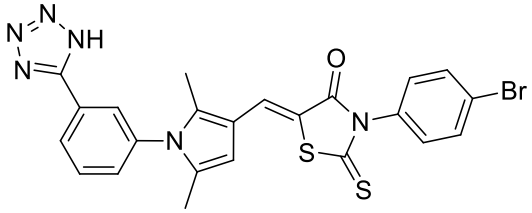
1 Inhibitor DNA helikaze



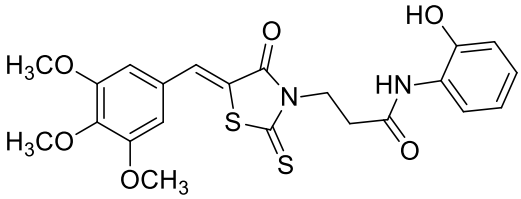
2 Inhibitor MurD ligaze



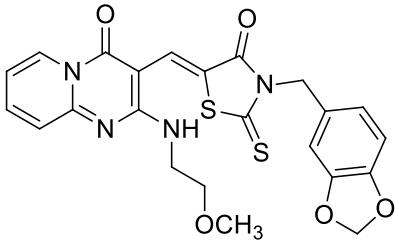
3 Inhibitor FtsZ



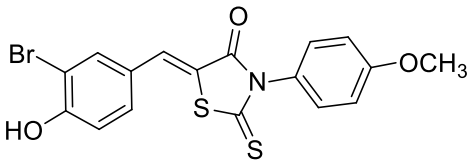
4 Inhibitor HIV-1 gp41



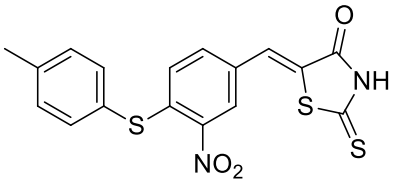
5 Inhibitor ATPaze DDX3



6 Inhibitor Eya2



7 Inhibitor 17-beta-HSD_3



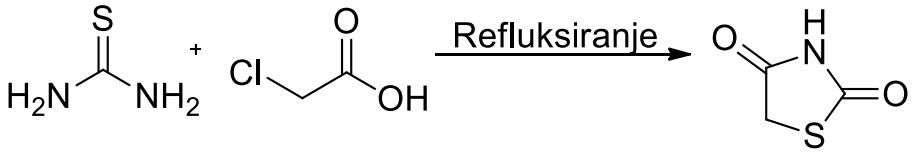
8 Inhibitor DNA polimeraze

Slika 4 Derivati rodanina s odgovarajućim biološkim aktivnostima (Preuzeto i prilagođeno prema Tomašić i Mašič, 2009)

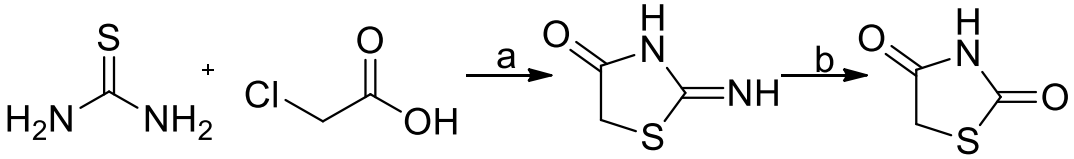
2.3. TIAZOLIDINDIONI

Tiazolidindion (tiazolidin-2,4-dion) je peteročlani, heterociklički spoj, strukturno vrlo sličan rodaninu, ali za razliku od rodanina koji sadrži 2-tiokso skupinu, tiazolidindion sadrži 2-okso skupinu u svojoj strukturi. Kemijski gledano na poziciji 2 i 4 nalazi se karbonilni dio, -NH skupina te metilenska skupina ($–CH_2$) tiazolnog prstena koja omogućava razne modifikacije molekule. Tiazolidin-2,4-dion važan je heterociklički spoj koji posjeduje niz farmakoloških aktivnosti kao što su antihiperglikemijska, antitumorska (Chadha i sur., 2015), antiartritična (da Rocha Junior i sur., 2013), protuupalna (Youssef i sur., 2010) i antimikrobna (Albrecht i sur., 2005). Derivati tiazolidindiona mogu inhibirati određene enzime kao što su aldoza reduktaza, fosfoinozitid-3-kinaza, Pim kinaza, ciklooksigenaza, D-glutamat ligaza i histon deacetilaza. Koristi se u proizvodnji lijekova za liječenje dijabetesa melitusa (tip 2). Pripada tzv. glitazonskim lijekovima kao što su rosiglitazon, pioglitazon, lobeglitazon, troglitazon (Chadha i sur., 2015). Tiazolidindion se koristi za inhibiranje korozije metala u kiselim otopinama, te u analitičkoj kemiji kao reagens osjetljiv na teške metale (Jain i sur., 2013).

Tiazolidinski prsten može se sintetizirati kako konvencionalnom tako i sintezom potpomognutom mikrovalovima. Konvencionalna metoda podrazumijeva refluksiranje (12 h) kloroctene kiseline s tioureom uz vodu kao otapalo (**Slika 5**) (Bozdag i sur., 1999). Sinteza potpomognuta mikrovalovima se odvija u dva koraka. Prvi korak je miješanje kloroctene kiseline i tiouree pri niskim temperaturama dok se ne dobije bijeli talog, odnosno 2-imino-tiazolidin-4-on koji se u drugom koraku podvrgava mikrovalovima (250 W, 5 min) kako bi se dobili bijeli kristali tiazolidin-2,4-diona (**Slika 6**) (Kumar i sur., 2006).

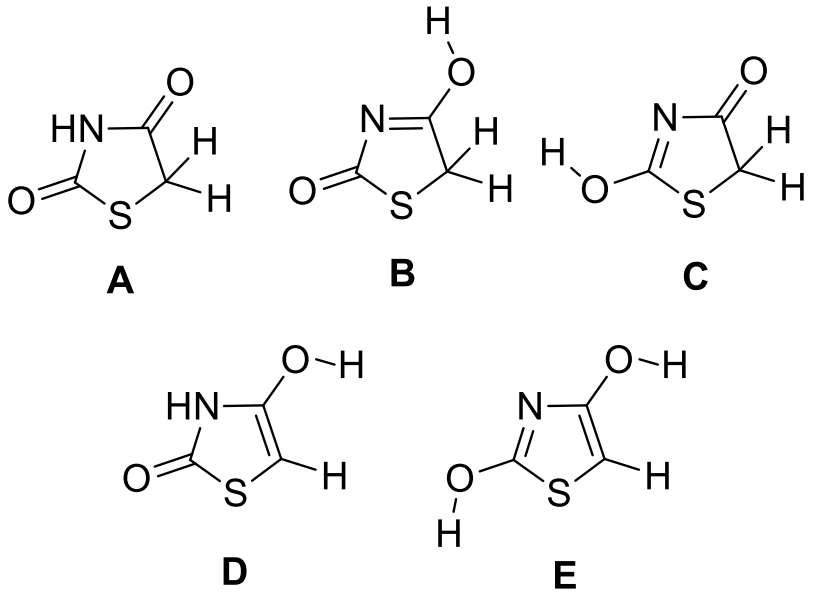


Slika 5 Konvencionalna metoda za sintezu tiazolidindiona



Slika 6 Sinteza tiazolidindiona potpomognuta mikrovalovima: (a) 0 – 5 °C, voda, miješanje; (b) MW-250 W, voda

Budući da tiazolidindion sadrži dvije karbonilne skupine, *α*-vodik podložan je tautomeriji, a različiti tautomeri prikazani su na **Slici 7**. Može doći do amid-imidol (B,C) tipa tautomerije, keto-enol tautomerije (D) ili mogu biti prisutne obje (E). Od svih spomenutih tautomera, tautomer A je najstabilniji (Enchev i sur., 2002; Jain i sur., 2013).

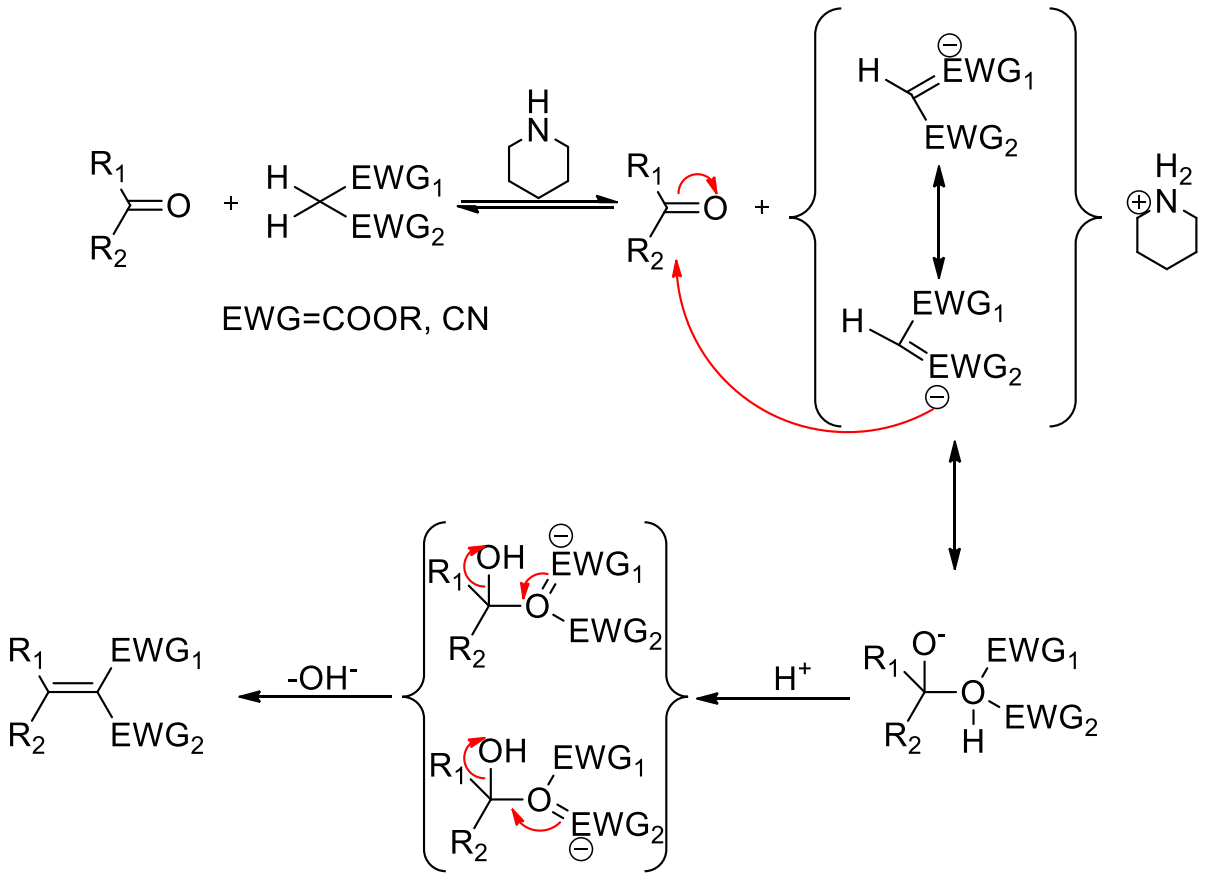


Slika 7 Različiti tautomeri tiazolidin-2,4-diona

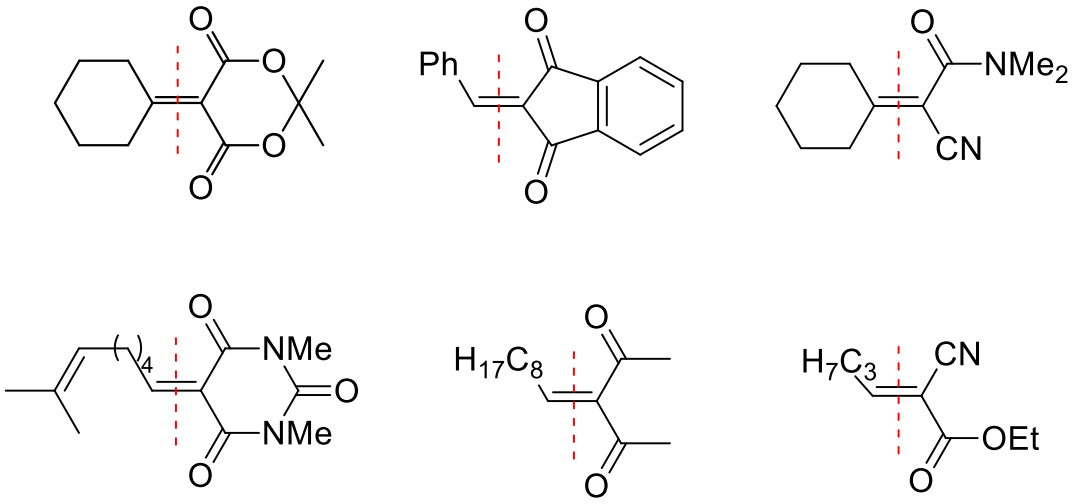
2.4. KNOEVENAGELOVA KONDENZACIJA

Knoevenagelova reakcija je kondenzacijska reakcija između aktivnog metilenskog spoja i karbonilnog spoja. Produkt Knoevenagelove reakcije je alken koji sadrži dvije grupe s geminalnim akceptorima. Knoevenagelova kondenzacija odvija se u blago bazičnim medijima (npr. u prisutnosti piperidina), neutralnom mediju (npr. katalizirano piperidinijevim acetatom) ili kiselom mediju (npr. u prisutnosti acetanhidrida, octene kiseline) (Bruckner, 2002; Jones, 2004, Ogiwara i sur., 2015; Deotale i Dhonde, 2020). Na **Slici 8** prikazan je mehanizam bazno katalizirane Knoevenagelove kondenzacije.

Knoevenagelova reakcija može se koristiti za sintezu širokog spektra kondenzacijskih produkata, a na **Slici 9** prikazani su neki od produkata kondenzacijske reakcije.



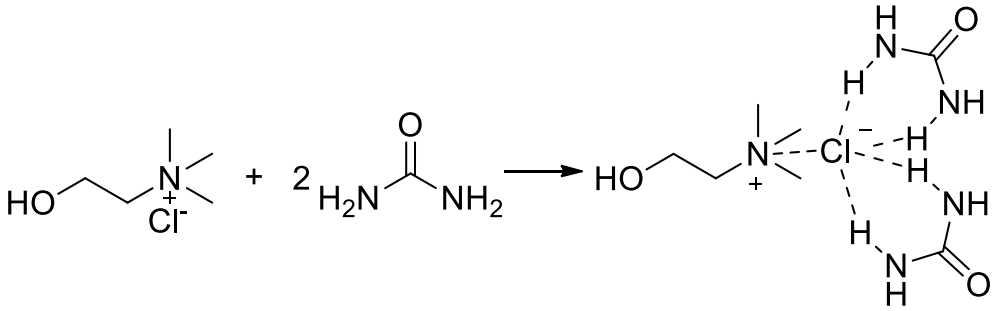
Slika 8 Mehanizam bazno katalizirane Knoevenagelove kondenzacije (Preuzeto i prilagođeno prema Bruckner, 2002)



Slika 9 Produkti Knoevenagelove reakcije kondenzacije (Preuzeto i prilagođeno prema Bruckner, 2002)

2.5. NISKOTEMPERATURNA EUTEKTIČKA OTAPALA

Niskotemperaturna eutektička otapala su smjesa dvaju ili više komponenata s naglim padom tališta u odnosu na komponente koje čine smjesu. Termin niskotemperaturna eutektička otapala prvi puta se spominje u radu Abbota i sur. (2003) koji zamjećuju nagli pad tališta u smjesi ChCl i uree (1 : 2). Sinteza DES-ova je vrlo jednostavna i provodi se miješanjem odgovarajućih komponenata u određenom omjeru koje zajedno tvore niskotemperaturno eutektičko otapalo (Kohli i sur., 2020). Kao primjer može se navesti smjesa ChCl-a i uree (1 : 2) koja ima talište na 12 °C, dok pojedinačne komponente imaju značajno više talište (talište za ChCl je 302 °C, talište za ureu je 133 °C) (Hansen i sur., 2020; Xu i sur., 2017). Sniženje temperature tališta pripisuje se delokalizaciji naboja uslijed stvaranja mreže vodikovih veza između komponenata otapala, a primjer stvaranja višestrukih vodikovih veza kod otapala ChCl : urea (1 : 2) prikazan je na **Slici 10** (Cvjetko Bubalo, 2016; Khandelwal i sur., 2016; Hansen i sur., 2020).



Slika 10 Prikaz stvaranja višestrukih vodikovih veza kod otapala ChCl : urea

Fizikalno-kemijska svojstva DES-a ovise o vrsti, broju i omjeru komponenata koje se koriste kao HBA-i i HBD-i i mogu se prilagoditi za različite primjene stoga se često nazivaju i dizajnerskim otapalima. U literaturi se spominje pet tipova niskotemperaturnih eutektičkih otapala koji su prikazani u **Tablici 1** (Kalhor i Ghandi, 2019; Smith i sur., 2019; Hansen i sur., 2020).

Tablica 1 Komponente za pripremu pet tipova niskotemperaturnih eutektičkih otapala

Tip I	Kvaterna amonijeva sol + klorid metala
Tip II	Kvaterna amonijeva sol + klorid metala (hidrat)
Tip III	Kvaterna amonijeva sol + HBD
Tip IV	Klorid metala (hidrat) + HBD
Tip V	Neionski HBA + HBD

Jedna od prednosti upotrebe DES-ova je njihova jednostavna priprema kod kojih se koriste jeftine, biorazgradive i obnovljive komponente. U DES-ovima se često koristi kolin-klorid kao HBA koji je netoksična kvaterna amonijeva sol te se može lako ekstrahirati iz biomase ili sintetizirati iz fosilnih rezervi (Zhang i sur., 2012).

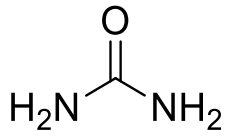
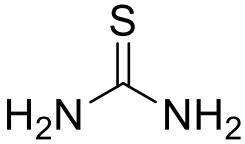
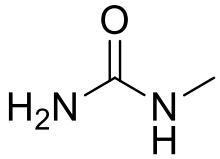
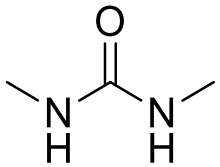
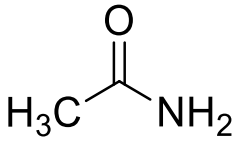
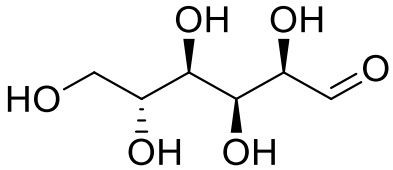
DES-ovi se smatraju zelenim otapalima prvenstvo zbog korištenja biorazgradivih komponenti (Yu i sur., 2008), biokompatibilni su (Weaver i sur., 2010), te nisu toksični (Ilgen i sur., 2009). Otapala imaju niski tlak para, komponente su jeftine, a otapala se mogu reciklirati (Paiva i sur., 2014).

Fizikalno-kemijska svojstva DES-ova, poput viskoznosti, gustoće, indeksa refrakcije, provodljivosti, površinske napetosti, kemijske inertnosti, veoma se razlikuju ovisno o vrsti komponenata i njihovom omjeru u eutektičkoj smjesi. Gustoća i viskoznost za neke DES-ove prikazane su u **Tablici 2**.

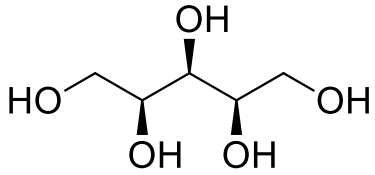
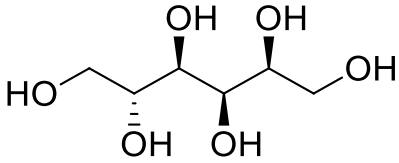
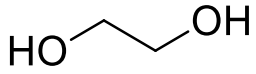
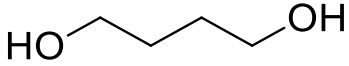
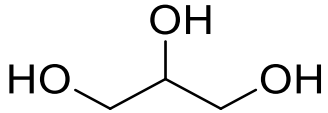
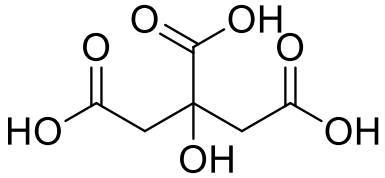
Većina DES-ova ima veću gustoću od vode. Usporede li se gustoće DES-ova međusobno, mogu se primijetiti velike razlike što se pripisuje različitoj molekularnoj organizaciji unutar DES-a (Abbott i sur., 2007). Većina DES-ova pokazuje relativno visoku viskoznost (>100 cP) na sobnoj temperaturi. Visoke viskoznosti DES-ova često se pripisuju mrežama vodikovih veza među komponentama, što dovodi do manje pokretljivosti slobodnih tvari unutar DES-a. Viskoznost DES-ova ovisi i o veličini iona, volumenu praznina u DES-u, te elektrostatskim ili van der Waalsovim interakcijama. Viskoznost također ovisi o komponentama i njihovom omjeru, temperaturi i udjelu vode (Abbott i sur., 2006). S obzirom na visoke vrijednosti viskoznosti, većina DES-ova pokazuje niske vrijednosti ionske provodljivosti (manje od 2 mS/cm) na sobnoj temperaturi. Provodljivost DES-ova značajno raste s porastom temperature. Promjena komponenata u eutektičkoj smjesi također utječe na vodljivost, te je zamijećeno kako vodljivost DES-a raste povećanjem udjela ChCl-a u smjesi (Abbott i sur., 2004; Abbott i sur., 2007). Površinska napetost ima sličan trend kao i viskoznost budući da ovisi o međumolekularnoj interakciji tijekom formiranja DES-a (Abbott i sur., 2011).

U posljednjih dvadesetak godina DES-ovi se intenzivno istražuju te su našli brojne primjene (Zhang i sur., 2012; Smith i sur., 2014). U organskoj sintezi DES-ovi zamjenjuju organska otapala i štetne konvencionalne katalizatore (Zhang i sur., 2012). Objavljena su i brojna istraživanja gdje DES-ovi zamjenjuju organska otapala u ekstrakciji raznih komponenti (Zainal-Abidin i sur., 2017). DES-ovi se koriste kao plastifikatori u proizvodnji biopolimernih materijala (Zdanowicz i sur., 2019), a našli su i primjenu u elektrokemiji te pripremi nanočestica (Zhang i sur., 2012).

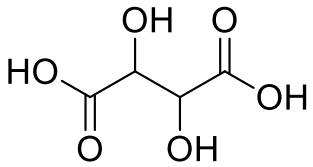
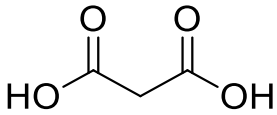
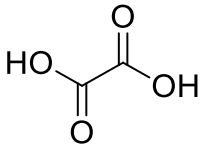
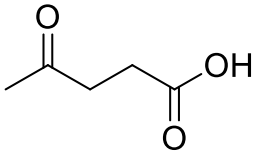
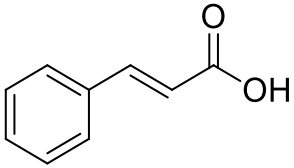
Tablica 2 Točka smrzavanja, gustoća i viskoznost DES-ova na bazi kolin-klorida u ulozi HBA

HBD		Omjer HBA:HBD	*T* [°C]	Gustoća [g/cm^3]	Viskoznost [cP]	Literatura
	Urea	1 : 2	12	1,25	750 (25 °C)	Alonso i sur., 2016; Zhang i sur., 2012
	Tiourea	1 : 2	69	-	-	Zhang i sur., 2012
	*N*-Metilurea	1 : 2	29	-	-	Zhang i sur., 2012
	1,3-Dimetilurea	1 : 2	70	-	-	Zhang i sur., 2012
	Acetamid	1 : 2	51	-	-	Zhang i sur., 2012
	Glukoza	1 : 2	14	1,21 (85 °C)	8045 (25 °C)	Alonso i sur., 2016;

Tablica 2 (*Nastavak*)

HBD		Omjer HBA:HBD	*T* [°C]	Gustoća [g/cm^3]	Viskoznost [cP]	Literatura
	Ksilitol	1 : 1	Tekućina na s.t.	-	-	Zhang i sur., 2012
	Sorbitol	1 : 1	Tekućina na s.t.	-	-	Zhang i sur., 2012
	Etan-1,2-diol	1 : 2	-66	1,12	37 (25 °C)	Liu i sur., 2015; Zhang i sur., 2012
	Butan-1,4-diol	1 : 3	-32	1,06	140 (20 °C)	Liu i sur., 2015
	Glicerol	1 : 2	-40	1,18	376 (20 °C)	Alonso i sur., 2016; Zhang i sur., 2012
	Limunska kiselina	1 : 2	69	1,33 (30 °C)	289 (75 °C)	Alonso i sur., 2016; Zhang i sur., 2012

Tablica 2 (*Nastavak*)

HBD		Omjer HBA:HBD	*T* [°C]	Gustoća [g/cm^3]	Viskoznost [cP]	Literatura
	Vinska kiselina	1 : 1	47	1,27 (30 °C)	66441 (30 °C)	Alonso i sur., 2016; Zhang i sur., 2012
	Malonska kiselina	1 : 1	10	1,25	1124 (25 °C)	Alonso i sur., 2016; Zhang i sur., 2012
	Oksalna kiselina	1 : 1	34	-	-	Zhang i sur., 2012
	Levulinska kiselina	1 : 2	Tekućina na s.t.	1,138	164 (30 °C)	Vigier i Jérôme, 2020; JérômeZhang i sur., 2012
	*trans*-Cimetna kiselina	1 : 1	93	-	-	Zhang i sur., 2012

2.6. LIPIDNA PEROKSIDACIJA

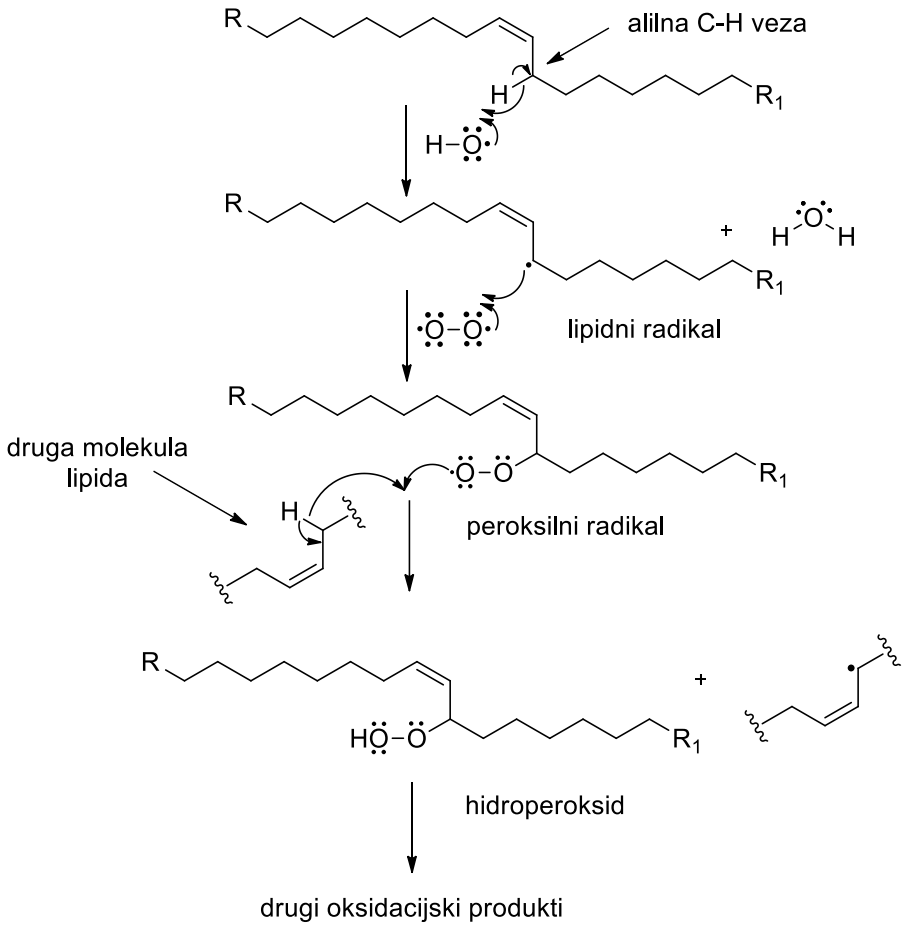
Živi organizmi proizvode reaktivne vrste kisika (ROS) kao rezultat normalnog staničnog metabolizma. U fiziološkim procesima sudjeluju kada su prisutne u niskim do umjerenim koncentracijama, no pri visokim koncentracijama dovode do štetnih, obrnutih učinaka na stanične komponente, poput lipida, proteina i DNA izazivajući oksidativni stres (Birben i sur., 2012). Reaktivne vrste kisika prikazane su u **Tablici 3** (Phaniendra i sur., 2015). Neke od navedenih reaktivnih vrsta kisika sadrže nesparene elektrone pa time pripadaju slobodnim radikalima. Slobodni radikali su atomi ili molekule koje sadrže jedan ili više nesparenih elektrona u valentnoj ljusci, a mogu biti pozitivni, negativni ili bez naboja (Li i sur., 2016). Zbog nesparenog elektrona ovakvi oblici su veoma reaktivni, a nastaju homolitičkim cijepanjem kovalentne veze.

Tablica 3 Reaktivne vrste kisika (ROS) (Phaniendra i sur., 2015)

Slobodni radikali	Superoksidni	$O_2^{\bullet -}$
	Hidroksilni	$OH^{\bullet}$
	Peroksilni	$ROO^{\bullet}$
	Alkoksilni	$RO^{\bullet}$
Neradikalni spojevi	Vodikov peroksid	H_2O_2
	Singletni kisik	$^1O_2$
	Ozon	O_3
	Organski peroksidi	ROOH
	Hipoklorasta kiselina	HOCl
	Hipobromasta kiselina	HOBr

Lipidna peroksidacija je složena lančana reakcija razgradnje višestruko nezasićenih masnih kiselina (PUFA) koja može biti potaknuta nekim od ROS-ova (Svingen i sur., 1978), a najčešće hidroksilnim radikalom. Hidroksilni radikal može snažno reagirati s organskim i anorganskim spojevima uključujući DNA, proteine, lipide i ugljikohidrate čime uzrokuje ozbiljna oštećenja stanice (Phaniendra i sur., 2015). Pri tome su masne kiseline koje sadrže jednu dvostruku vezu otpornije na djelovanje ROS-a nego polinezasićene masne kiseline. Sama lipidna peroksidacija odvija se u tri koraka, a to su inicijacija, propagacija i terminacija. U prvom koraku lipidne peroksidacije, inicijaciji, reaktivni oksidans oduzima atom vodika višestruko nezasićenoj masnoj kiselini pri čemu nastaje lipidni radikal. Ova reakcija odvija se na alilnom ugljiku. Radikali masne kiseline su nestabilne molekule koje nadalje u drugom koraku propagacije reagiraju s kisikom i

nastaje peroksilni radikal masnih kiselina. Kod terminacije peroksilni radikali prelaze u neradikalne spojeve (**Slika 11**) (Mimica-Dukić i sur., 2012).



Slika 11 Mehanizam lipidne peroksidacije kod molekula polinezasićenih masnih kiselina (Preuzeto i prilagođeno prema Sachdeva i sur., 2014 i Gorzynsk Smith, 2008)

Neradiklani spojevi koji mogu nastati kod posljednjeg koraka lipidne peroksidacije su ugljikovodici, alkoholi, aldehidi, ketoni i lipidni polimeri (Mimica-Dukić i sur., 2012). Malondialdehid nastaje tijekom peroksidacije te se nalazi u obliku enolatnog iona koji reagira s proteinima. Malondialdehid napada i gvanin iz DNA i može stvarati mutagena oštećenja. U organizmu malondialdehid se metabolizira do malonske kiseline koja može inhibirati mitohondrijske sukcinat dehidrogenaze (Tsikas, 2017; Štefan i sur., 2007). Jedan od produkata lipidne peroksidacije također je i 4-hidroksinonenal koji može inhibirati stanični rast, potaknuti razvoj ateroskleroze te ima sposobnost modifikacije lipoproteina (Leonarduzzi i sur., 2005). Izoprostani su toksična skupina spojeva koja može nastati tijekom peroksidacije, a nastaju oksidacijom fosfolipida. Biološki su aktivni i mogu dovesti do razvoja hepatorenalnog sindroma i toksičnog djelovanja kisika na pluća (Vacchiano i Tempel, 1994).

Lipidna peroksidacija u biološkim membranama dovodi do promjena vrijednosti membranskog potencijala, gubitka fluidnosti membrana, povećanja permeabilnosti membrana za H^+ i druge ione te krajnje rupture stanice i otpuštanja sadržaja stanice u okolinu (Štefan i sur., 2007). Oslobođene masne kiseline iz stanice predstavljaju prikladne supstrate za enzimsku i neenzimsku lipidnu peroksidaciju. Enzimska lipidna peroksidacija u biljkama uglavnom je katalizirana lipooksigenazama pri čemu nastaju različiti hidroperoksidni derivati. U biljkama nastali hidroperoksidi masnih kiselina mogu se dalje pretvarati u brojne spojeve pod zajedničkim nazivom oksilipini (Berger i sur., 2001).

Antioksidansi dovode do odgađanja ili inhibicije oksidacije supstrata. Membranski antioksidansi (integriraju se u membranske sustave) su *α*-tokoferol, *β*-karoten i koenzim Q. Svaki od ovih antioksidanasa ima drugačiji način djelovanja. *α*-Tokoferol reagira s radikalima prije nego oni reagiraju s nezasićenim masnim kiselinama. *α*-Tokoferol, također štiti lipoproteine u plazmi od oksidacije. Izvanstanični antioksidansi imaju zadaću zadržavanja željeza i bakra u nereaktivnim oblicima te sprječavaju međudjelovanje s vodikovim peroksidom i superoksidnim radikalom. Neki od izvanstaničnih antioksidanasa su sljedeći: laktoferin, albumin, urati, glukoza, ceruloplazmin, transferin, haptoglobin i drugi (Wang i Quinn, 2000; Taysi i sur., 2002; Štefan i sur., 2007).

2.7. LIPOOKSIGENAZA

Lipooksigenaze (EC 1.13.11.12., linoleat: kisik, oksidoreduktaze, LOX) su skupina enzima koja sadrži ne-hemsko željezo i katalizira reakciju dioksigenacije kod višestruko nezasićenih masnih kiselina koje sadrže 1-*cis*, 4-*cis*-pentadiensku strukturu, što na kraju rezultira stvaranjem konjugiranih dienskih hidroperoksida (Chohany i sur., 2011; Ivanov i sur., 2010). Linolna i linolenska kiselina su supstrati za LOX u biljkama, dok je arahidonska kiselina primarni supstrat za LOX u stanicama sisavaca. Nastali hidroperoksidi masnih kiselina u biljkama se prevode u hlapljive aldehide i jasmonate, kod gljivica se metaboliziraju do laktona i diola koji dalje sudjeluju u regulaciji proizvodnje mikotoksina i u razmnožavanju. Stanice sisavaca nastale produkte prevode u lipoksime i leukotrijene (medijatori upalnih procesa u stanici, pokretači procesa stanične signalizacije i stanične proliferacije). LOX-ovi se najčešće klasificiraju prema specifičnoj poziciji na kojoj dolazi do oksigenacije na nezasićenim masnim kiselinama (Shi i sur., 2020). Podjela LOX-a prikazana je u **Tablici 4**.

Tablica 4 Podjela LOX-a prema vrsti stanice u kojoj se nalaze (Shi i sur., 2020)

Vrsta stanice	Vrsta LOX-A
Biljna	9-LOX, 13-LOX
Životinjska	5-LOX, 8-LOX, 12-LOX, 13-LOX
Bakterije	9-LOX, 10-LOX, 13-LOX, 15-LOX, mini-LOX,
Gljivice	Mn-LOX, 15-LOX

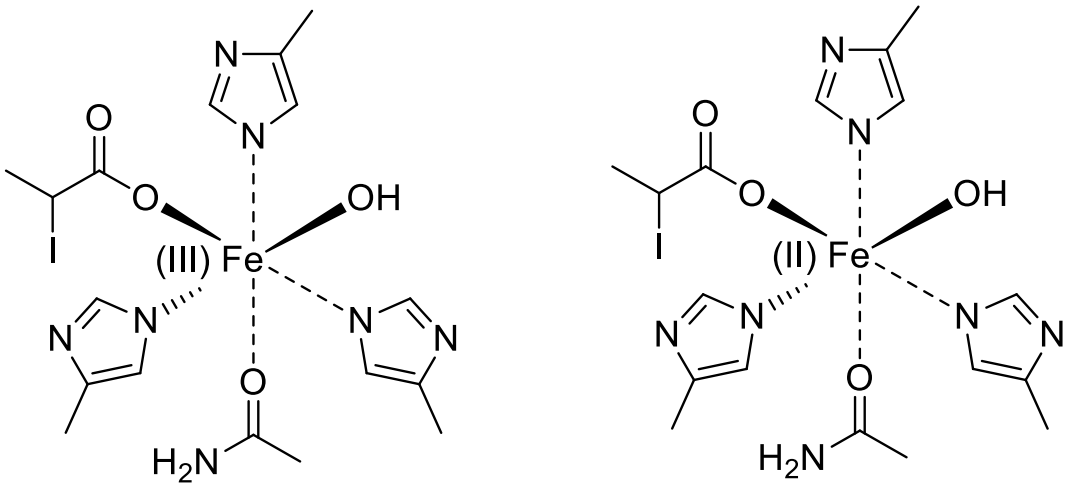
Lipooksigenaze su široko rasprostranjene prirodi u biljnom i životinjskom carstvu, ali isto tako se nalaze i u mikroorganizmima poput gljiva i cijanobakterija (Newcomer i sur., 2015). LOX je pronađen u mnogim biljnim organima i tkivima, a u većim količinama naročito ih ima u mahunarkama (mahune, grah, soja, kikiriki i grašak) i žitaricama (raž, zob, pšenica, kukuruz i ječam) (Lampi i sur., 2020; Baysal i sur., 2007). Svi biološki sustavi su osjetljivi na peroksidaciju lipida, stoga je LOX veoma važan enzim u biljkama zbog produkata koji nastaju u ciklusu lipooksigenaze kao što su jasmonati i alkoholi, te antimikrobni i antifungalni spojevi poput aldehida i divinil-etera (Ogorodnikova i sur., 2015; Seltmann i sur., 2010; Kermasha i sur., 2001). Svi ti produkti imaju važnu ulogu kod abiotskog i biotskog stresa te u interakciji biljaka s patogenima i kukcima (Padilla i sur., 2014). Međutim, u biljkama, odnosno povrću LOX može izazvati i nepoželjne efekte kao što su promjene boje, nastanka nepoželjnih mirisa te mijenjanje antioksidacijskih svojstava (Chatterjee i Sharma, 2018). U biljkama lipooksigenaza reagira sa linolnom ili linoleinskom kiselinom te nastaju hidroperoksidi. Nastali hidroperoksidi cijepaju se djelovanjem hidroperoksid-liaze (HPL) rezultirajući nastankom aldehida koji uzrokuju neugodne mirise (Hessler i sur., 2002).

LOX ima trodimenzionalnu strukturu koja se sastoji od dvije domene. 839 aminokiselinskih ostataka raspodijeljeno je u *N*-terminalnu domenu (146 aminokiselinskih ostataka) i *C*-terminalnu domenu (693 aminokiselinskih ostataka) (Chedea i Jisaka, 2011).

Biljni LOX je jednolančani monomerni enzim molekularne težine 90 – 110 kDa (Shi i sur., 2020). U biljkama LOX je vezan za membrane staničnih organela i slobodan u citoplazmi. U kloroplastima, vakuolama, lipidnim tijelima i mitohondrijima biljnih stanica nalazi se slobodni LOX, dok vezane enzime nalazimo na plazmatskoj membrani, tilakoidnim membranama kloroplasta i membrani lipidnih tijela (Braidot i sur., 2004). Suhe sjemenke graška imaju LOX molekulske mase 93 kDa (Szymanowska i sur., 2009), a molekularna masa LOX-a u grahu je oko 97 kDa (Aanangi i sur., 2016). Molekularna masa LOX-a iz soje je 94 – 97 kDa, a LOX iz soje sastoji se od oko 853 aminokiselinska ostatka. *N*-terminalni dio enzima sadrži oko 160 aminokiselinskih ostataka, koji

se sastoje od dvije *β*-nabrane ploče. *C*-terminalni dio sadrži 693 aminokiselinska ostatka, sastoji se od 23 *α*-heliksa, 2 antiparalelne *β*-ploče i aktivnog mjesta sa Fe^{3+} ionom (Shi i sur., 2020).

Katalitičko središte LOX enzima sadrži jedan ion željeza koji je oktaedarski koordiniran s pet aminokiselinskih ostataka (tri histidina, jedan asparagin i karboksi skupina karboksiterminalnog izoleucina) i ligandom koji je obično voda ili molekula hidroksida (Hayward i sur., 2017). Aktivno stanje LOX-a je oksidirani Fe^{3+}, dok je neaktivni oblik reducirani Fe^{2+} (**Slika 12**).

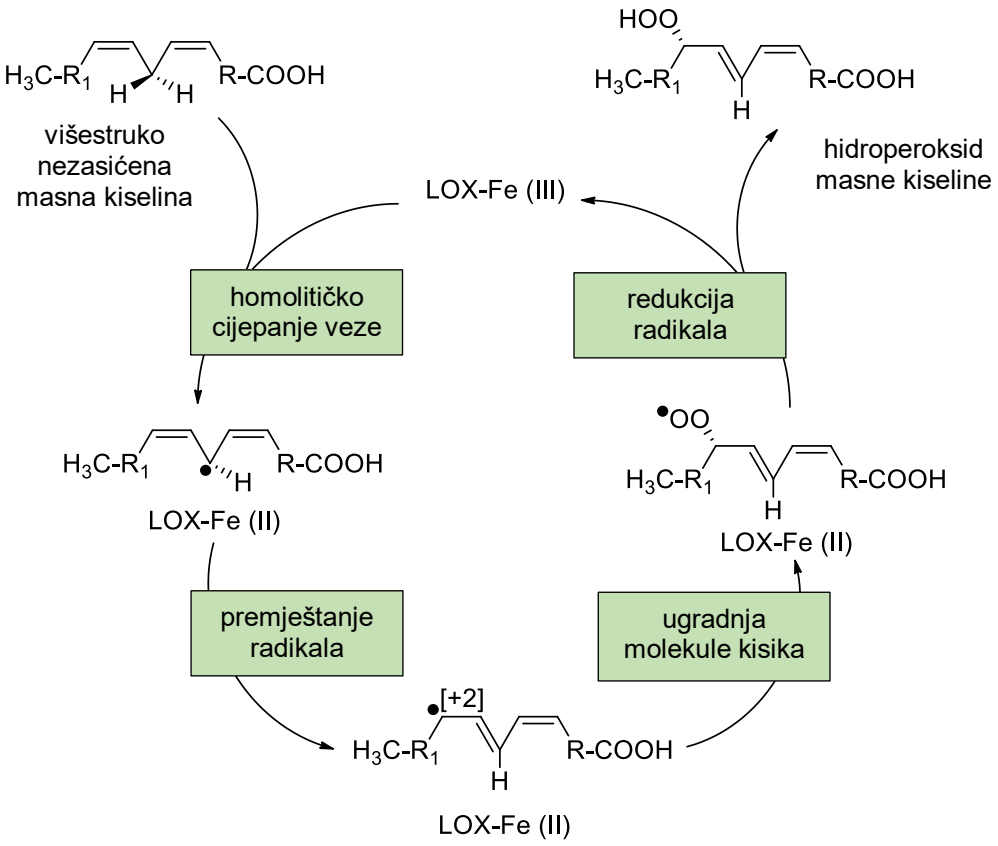


Slika 12 Aktivno i neaktivno stanje lipooksigenaze (Preuzeto i prilagođeno prema Shi i sur., 2020)

Početni korak kod reakcije LOX-a je uklanjanje atoma vodika iz metilenske jedinice između dvostrukih veza u supstratu odnosno masnoj kiselini. Nastali ugljikov radikal je stabiliziran delokalizacijom elektrona kroz dvostruke veze. Zatim se molekularni kisik veže na ugljikov atom na poziciji +2 ili -2 početnog radikala, te nastaju peroksi radikal i konjugirani *trans*, *cis*-dien kromofor. Dolazi do redukcije peroksilnog radikala prijenosom elektona sa željeza te započinje novi reakcijski ciklus. Dakle, reakcija završava protoniranjem peroksilnog radikala što dovodi do nastanka hidroperoksida masne kiseline (**Slika 13**). Početno uklanjanje vodika, a potom i dodavanje kisika odvija se na suprotnim stranama u odnosu na ravninu koju čini jedinica 1*Z*, 4*Z*-pentadiena. Kod reakcija LOX-a, osobito kod biljaka, nastale hidroperoksidne grupe su uglavnom u S-konfiguraciji, dok kod sisavaca i morskih beskralježnjaka nastaju produkti u R-konfiguraciji (Murphy, 2008; Ivanov i sur., 2010; Chedea i Jisaka, 2011).

LOX je prirodni biokatalizator koji se nalazi u velikim količinama u stanicama mahunarki. Koristi atmosferski kisik za reakciju s polinezasićenim masnim kiselinama i potencijalno stvara vrijedne produkte kao što su leukotrieni i lipoksimi. Na temelju toga LOX je našao primjenu u prehrambenoj industriji.

LOX ima veliki tržišni potencijal, a koristi se u pekarskoj industriji kao sredstvo za izbjeljivanje, te kako bi se poboljšala reologija tijesta i povećala tolerancija smjese na miješanje (Cumbee i sur., 1997; Borelli i sur., 1999). Miješanje sojinog brašna sa pšeničnim prakticira se za jačanje pšeničnog brašna. To je potencijalna zamjena za kalijev bromat i benzoil-peroksid koji se inače koriste za izbjeljivanje pigmenata u brašnu i jačanje brašna (Xu i sur., 2014; Hayward i sur., 2017). Osim LOX-a iz mahunarki, za proizvodnju kruha, koristi se i LOX iz bakterija za izbjeljivanje pigmenata u brašnu. Međutim, LOX iz bakterija ima nižu toplinsku stabilnost od biljnih LOX-ova. Pretpostavlja se da je razlog tomu nedostatak *N*-terminalne domene koja je bitna za visoku toplinsku stabilnost (Di Venere i sur., 2003). Učinak izbjeljivanja posredovan je složenom interakcijom LOX-a iz soje s nezasićenim masnim kiselinama pšeničnog brašna i karotenoida. Istraživanja su pokazala kako *β*-karoten inhibira razne reakcije slobodnih radikala. Karotenodi mogu zaštiti staničnu membranu od peroksidacije lipida reagirajući s LOX-om (Stahl i Sies, 2003). Pretpostavlja se da je poboljšanje reoloških svojstava tijesta povezano s kooksidacijom tiolnih skupina u proteinima pšenice. Dodatak sojinog brašna osigurava dodatan sadržaj proteina te povećava nutritivnu vrijednost gotovih proizvoda (Boussard i sur., 2012).



Slika 13 Prikaz reakcijskog mehanizma LOX-a (Preuzeto i prilagođeno prema Ivanov i sur., 2010)

LOX se koristi u industriji hrane i pića kao biokatalizator za proizvodnju aromatskih spojeva u velikim količinama po niskoj cijeni. Kombiniranim djelovanjem LOX-a, lipaze i hidroperoksid liaze na nezasićene masne kiseline nastaju kratkolančani aldehidi i ketoni kao spojevi arome. LOX se koristi u preradi čaja, točnije u procesu fermentacije crnog i oolong, gdje katalizira oksidaciju i razgradnju linoleinske i linolenske kiseline kako bi nastali specifični spojevi arome kao što su acetaldehidi, vinil alkoholi i vinil aldehidi (Gigot i sur., 2010). Proces proizvodnje aroma u pivu započinje nastankom laktona oksidacijom supstrata masne kiseline LOX-om, koja uvodi hidroksi skupinu iz vodikovog peroksida na poseban položaj (Romero-Guido i sur., 2011; Joo i Oh, 2012; El Hadi i sur., 2013). Ječam sadrži dva LOX-a (LOX-1 i LOX-2), od kojih je samo LOX-2 aktivan tijekom klijanja u procesu sladovanja (Yu i sur., 2014). Aktivnost ovog enzima odgovorna je za nastanak *γ*-nonalaktona koji doprinosi „slatkoj“ i „kokosovoj“ aromi, ali i za nastanak *trans*-2-nonenala koji doprinosi „kartonskoj“ aromi neugodnog okusa. Spoj *trans*-2-nonenal uglavnom se stvara razgradnjom masnih kiselina tijekom starenja piva u boci i negativno utječe na stabilnost okusa (Baert i sur., 2012; Holt i sur., 2019).

Sve veći dokazi sugeriraju da produkti nastali u procesima koji su katalizirani lipooksigenazom imaju utjecaj na razvoj i napredovanje raka kod ljudi. U usporedbi s normalnim tkivima, značajno povišene razine LOX metabolita pronađene su u stanicama raka pluća, prostate, dojke, debelog crijeva i kože, kao i u stanicama pacijenata s akutnim i kroničnim leukemijama. Sredstva koja blokiraju aktivnost kataliziranu LOX-om mogu biti učinkovita u prevenciji raka ometajući signalne događaje potrebne za rast tumora (Steele i sur., 1999;Kennedy i sur., 2018).

Općenito, inhibitori lipooksigenaze mogu se kovalentno vezati na željezo ili formirati molekularne komplekse koji blokiraju pristup željezu (Skrzypczak-Jankun i sur., 2007). Osjetljivost LOX-a na inhibitore ne ovise samo o izvoru LOX-a i njegovim izoenzimima, već i o oksidacijskom stanju željeza te kompeticiji između aktivnosti enzima peroksidaze i kooksidaze (Borbulevych i sur., 2004). Pokazalo se da kod LOX-a iz soje NDGA brzo reducira aktivni fero oblik enzima u njegov neaktivni oblik te uzrokuje prekid katalitičkog ciklusa (Chedea i Jisaka, 2011). Istraživanja su pokazala kako LOX-ovi mogu biti inhibirani različitim spojevima: epigalokatehin-galatom, epikatehin-galatom, epikatehinom i katehinom (Banerjee, 2006), genisteinom i danidzeinom (Vicaş i sur., 2011), rutinom, kvercetinom i raznim karotenoidima (Chedea i Jisaka, 2011).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ZADATAK

Cilj ovog istraživanja bio je sintetizirati derivate kumarina, rodanina i tiazolidindiona zelenim metodama bez upotrebe štetnih otapala i katalizatora koji se često koriste u organskim sintezama. Svi spojevi sintetizirani su u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima, a za svaku skupinu spojeva, postupkom optimizacije, odabran je najpogodniji medij za sintezu. Sinteza spojeva potpomognuta je mikrovalovima, ultrazvukom ili je provedena konvencionalno uz miješanje. Novosintetiziranim spojevima nakon pročišćavanja ispitana je biološka aktivnost te im je određena antioksidacijska aktivnost primjenom dviju metoda (DPPH i ABTS metoda), inhibicija lipidne peroksidacije linolne kiseline i inhibicija aktivnosti lipooksigenaze.

3.2. MATERIJALI I METODE

Sve potrebne kemikalije su nabavljene od komercijalnih dobavljača. Za sintezu derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona korišten je uređaj za mikrovalnu sintezu i ekstrakciju (Milestone flexiWAVE, Brøndby, Denmark) i ultrazvučna kupelj (BANDELIN GmbH & Co, DT 510 H, Berlin, Njemačka). Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su fluorescentne silika-gel pločice SIL G/UV_{254} (MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG, Njemačka). Točke tališta sintetiziranih spojeva određene su na uređaju Electrothermal IA 9100 (Cole-Parmer Ltd., Ujedinjeno Kraljevstvo). Spektrometrija masa provedena je na uređaju LC-MS/MS (API 2000, Applied Biosystems/MDS SCIEX, Foster City, CA, SAD). ^{1}H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na uređaju Avance II 400 (Bruker) na 293 K u DMSO-d6.

3.2.1. Priprava niskotemperaturnih eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida

Niskotemperaturna eutektička otapala (DES) pripravljena su miješanjem kolin-klorida, kao akceptora vodikove veze (HBA), i različitih donora vodikove veze (HBD). Komponente DES-ova i odgovarajući omjeri prikazani su u **Tablici 5**. Reakcijska smjesa dviju komponenti zagrijavana je na temperaturi od 80 °C do nastanka bistre kapljevine. DES-ovi pripravljeni na ovaj način korišteni su kao reakcijski medij za sintezu derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona.

Tablica 5 Komponente i omjeri komponenata korišteni za pripravu niskotemperaturnih eutektičkih otapala

HBA	HBD	Omjer HBA:HBD	Mase/volumeni dodavanih komponenata
ChCl	Urea	1 : 2	5,0 g : 4,3 g
	N-Metilurea	1 : 3	5,0 g : 7,4 g
	Tiourea	1 : 2	5,0 g : 5,4 g
	1,3-Dimetilurea	1 : 2	5,0 g : 6,3 g
	Acetamid	1 : 2	5,0 g : 4,2 g
	Glukoza	1 : 1	5,0 g : 6,5 g
	Fruktoza	1 : 1	5,0 g : 6,5 g
	Ksilitol	1 : 1	5,0 g : 5,5 g
	Sorbitol	1 : 1	5,0 g : 6,5 g
	Etan-1,2-diol	1 : 2	5,0 g : 4,0 mL
	Butan-1,4-diol	1 : 2	5,0 g : 6,4 mL
	Glicerol	1 : 2	5,0 g : 4,7 mL
	Jabučna kiselina	1 : 1	5,0 g : 4,8 g
	Limunska kiselina	1 : 2	3,0 g : 8,3 g
	Vinska kiselina	1 : 1	5,0 g : 5,4 g
	Malonska kiselina	1 : 1	5,0 g : 3,8 g
	Oksalna kiselina	1 : 1	5,0 g : 3,2 g
	Mliječna kiselina	1 : 2	5,0 g : 5,3 mL
	Levulinska kiselina	1 : 2	5,0 g : 7,3 mL
	trans-Cimetna kiselina	1 : 1	5,0 g : 5,3 g

3.2.2. Odabir najpogodnijeg medija za sintezu derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona

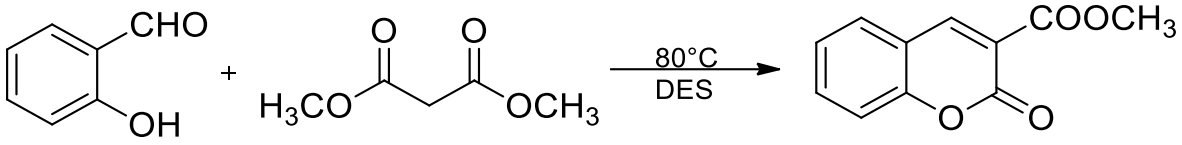
Kako bi se odabralo najpogodnije otapalo za sintezu derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona, provedena je modelna reakcija za svaku skupinu spojeva u 20 različitih DES-ova koja su prikazana u **Tablici 5**. U prethodno pripremljeno otapalo dodane su određene količine reaktanata, te je rakcijska smjesa zagrijavana na 80 °C uz miješanje. Sve reakcije praćene su tankoslojnom

koramtografijom (TLC). Po završetku svake reakcije, u reakcijsku smjesu je dodana voda, a istaloženi produkt odvojen filtracijom. U svrhu pročišćavanja produkata reakcije, po potrebi je provedena prekristalizacija iz pogodnog otapala.

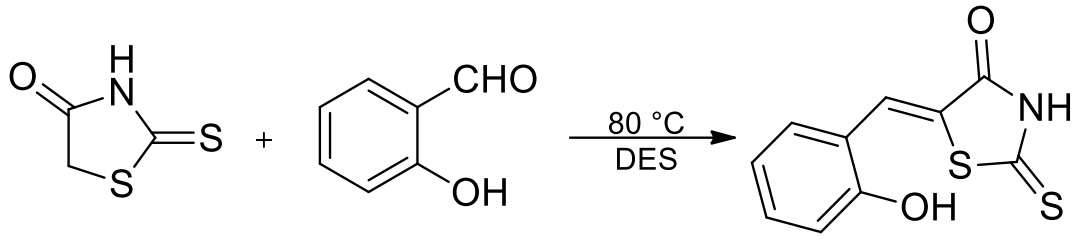
Za sintezu derivata kumarina odabrana je modelna reakcija salicilaldehida (10 mmol) i dimetil-malonata (10 mmol) (**Slika 14**).

Reakcija između salicilaldehida (3,7 mmol) i rodanina (3,7 mmol) (**Slika 15**) odabrana je za optimizaciju sinteze rodanina.

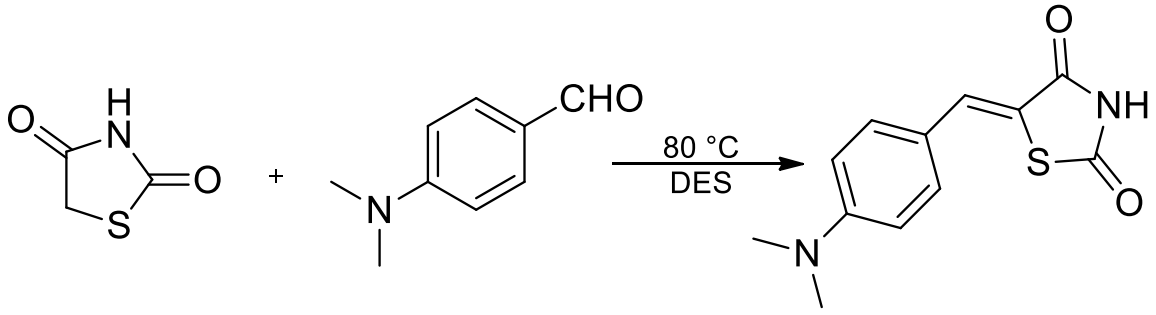
Najpogodnije otapalo za sintezu tiazolidindiona odabrano je na temelju reakcije između 4-dimetilaminobenzaldehida (2 mmol) i tiazolidindiona (2 mmol) (**Slika 16**).



Slika 14 Modelna reakcija sinteze derivata kumarina provedena konvencionalno uz miješanje u 20 DES-ova na bazi kolin-klorida



Slika 15 Modelna reakcija sinteze derivata rodanina provedena konvencionalno uz miješanje u 20 DES-ova na bazi kolin-klorida



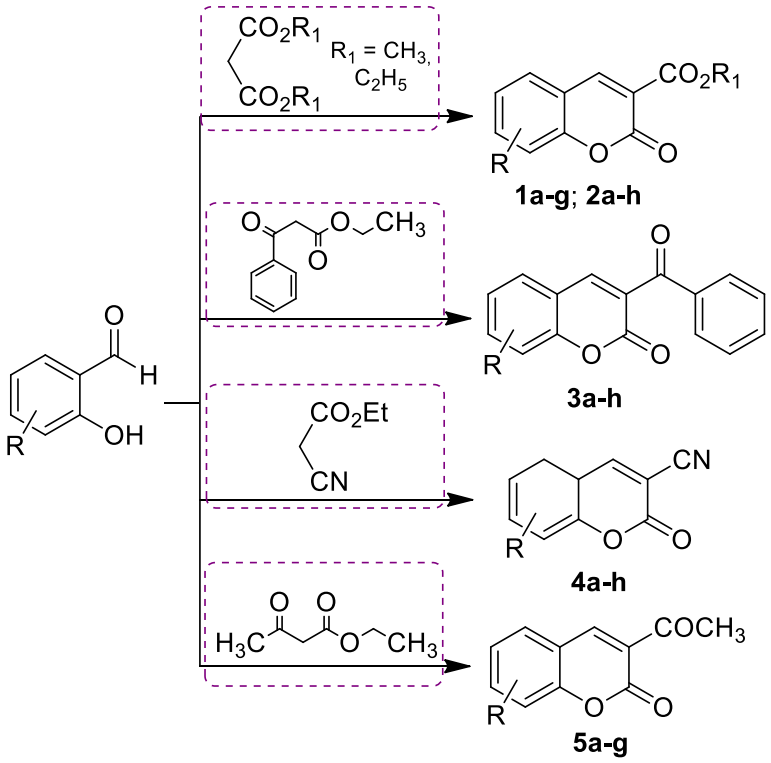
Slika 16 Modelna reakcija sinteze derivata tiazolidindiona provedena konvencionalno uz miješanje u 20 DES-ova na bazi kolin-klorida

Kako bi se napravila usporedba, modelne reakcije za sintezu derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona, provedene su i konvencionalno, prema prethodno objavljenoj metodi (Volmajer i

sur., 2005). Reakcije su provedene u etanolu uz dodatak piperidina kao katalizatora uz miješanje na soboj temperaturi.

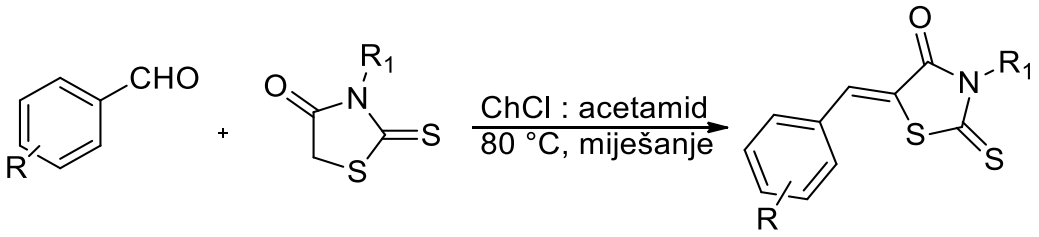
3.2.3. Konvencionalna sinteza derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona uz miješanje

Derivati kumarina (**1a-g**, **2a-h**, **3a-h**, **4a-h**, **5a-g**) sintetizirani su Knoevenagelovom reakcijom između različitih estera (dimetil-malonat, dietil-malonat, etil-acetoacetat, etil-cijanoacetat, etil-benzoilacetat) i supstituiranih salicilaldehida (**Slika 17**). Reaktanti su u reakcijsku smjesu dodavani u ekvimolarnom omjeru.



Slika 17 Derivati kumarina sintetizirani Knoevenagelovom reakcijom između različitih estera i supstituiranih salicilaldehida u otapalu ChCl : urea pri 80 °C uz miješanje

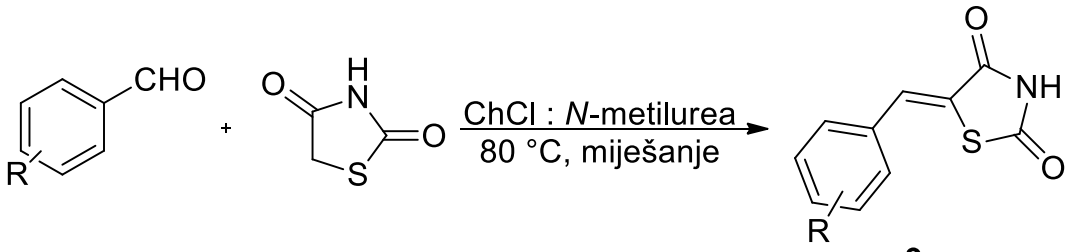
Knoevenagelovom kondenzacijom sintetizirani su derivati rodanina (**6a-y**, **7a-t**, **8a-q**) u reakciji između supstituiranih rodanina (3-alilrodanin 3-aminorodanin i 3-karboksimetil rodanin) i raznih supstituiranih benzaldehida (**Slika 18**). Reaktanti su dodavani u reakciju u ekvimolarnom omjeru.



6a-y, **7a-t**, **8a-q**

Slika 18 Knoevenagelova reakcija između supstituiranih rodanina i benzaldehida.

Derivati tiazolidindiona (**9a-s**) sintetizirani su u reakcijama ekvimolarnih količina tiazolidindiona i supstituiranih benzaldehida Knoevenagelovom kondenzacijom (**Slika 19**).



9a-s

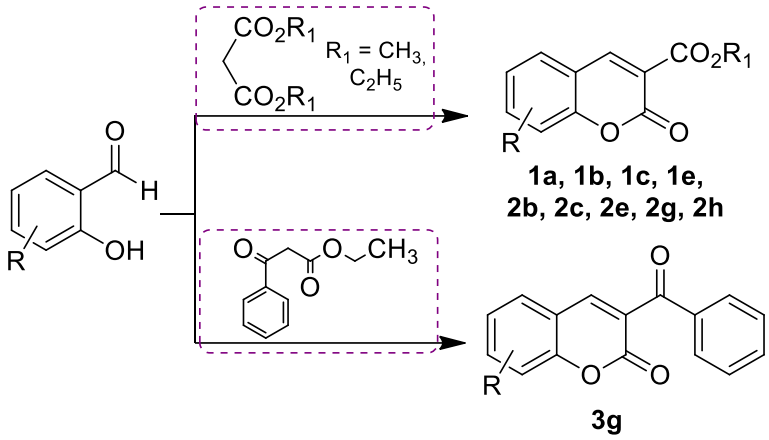
Slika 19 Sinteza derivata tiazolidindiona Knoevenagelovom kondenzacijom.

Sve reakcije su provedene dodavanjem određene količine reaktanata u prethodno pripremljeno otapalo. Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), a kao eluens korištena je smjesa otapala benzen : octena kiselina : aceton (8 : 1 : 1). Po završetku reakcije u reakcijsku smjesu je dodana voda, a nastali talog je odvojen vakuum filtracijom i osušen. Spojevi su po potrebi pročišćeni ispiranjem ili prekristalizacijom iz odgovarajućeg otapala (voda, metanol, etanol, octena kiselina, etil acetat) (Prilog).

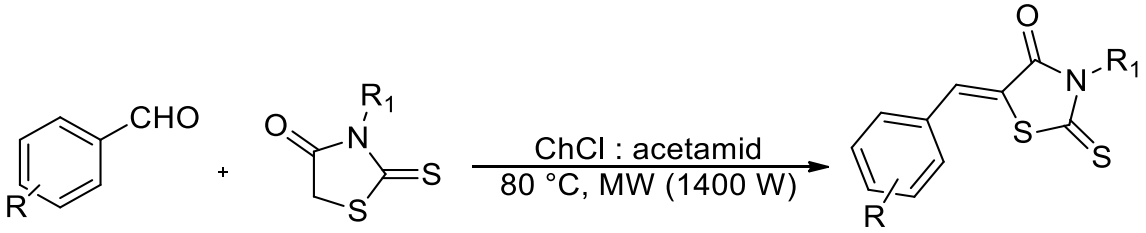
3.2.4. Sinteza derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona potpomognuta mikrovalovima

Sinteze derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona potpomognute mikrovalovima provedene su za odabrane derivate koji su konvencionalnom sintezom uz miješanje sintetizirani u dobrim iskorištenjima (**Slika 20**, **21** i **22**). Sinteze su provedene pri sljedećim uvjetima: 1400 W, 80 °C i miješanje podešeno na 70 %. Niskotemperaturna eutektička otapala, prethodno pripremljena po postupku opisanom u 3.2.1., dodana su zajedno s reaktantima u teflonske PTFE posude. Kumarini su sintetizirani dodavanjem supstituiranih salicilaldehida i određenih metilenski aktivnih spojeva. Derivati rodanina sintetizirani su u reakciji između supstituiranih rodanina i benzaldehida, dok su

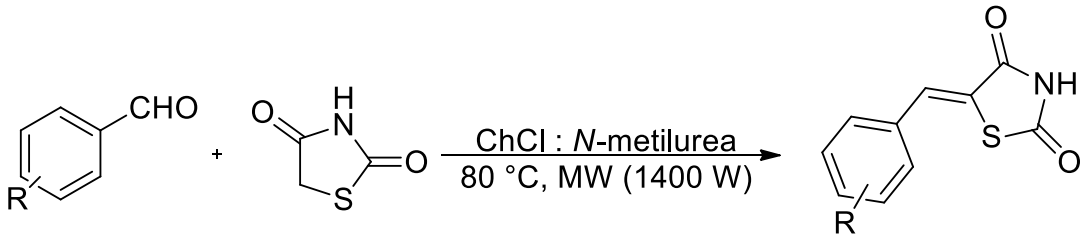
derivati tiazolidindiona sintetizirani u reakciji između tiazolidindiona i supstituiranih benzaldehida. Svi reaktanti dodavani su u omjeru 1 : 1. Reakcije su praćene TLC-om, a po završetku reakcije u reakcijske smjese dodana je voda, a produkt je odvojen filtriranjem. Spojevi su po potrebi pročišćeni ispiranjem ili prekristalizacijom s odgovarajućim otapalom (Prilog).



Slika 20 Sinteza derivata kumarina u otapalu ChCl : urea, potpomognuta mikrovalovima (1400 W) pri 80 °C



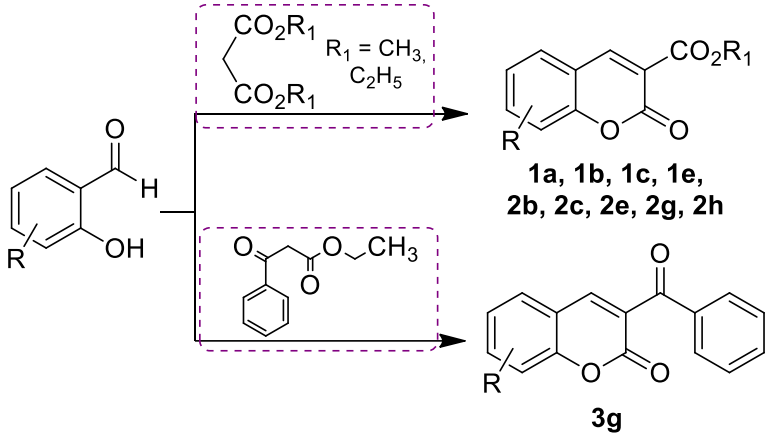
Slika 21 Sinteza derivata rodanina Knoevenagelovom kondenzacijom potpomognuta mikrovalovima



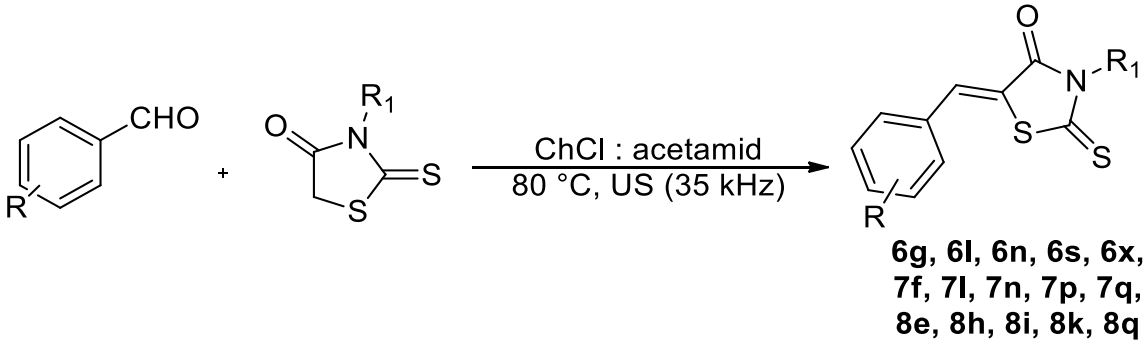
Slika 22 Sinteza derivata tiazolidindiona Knoevenagelovom kondenzacijom potpomognuta mikrovalovima

3.2.5. Sinteza derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona potpomognuta ultrazvukom

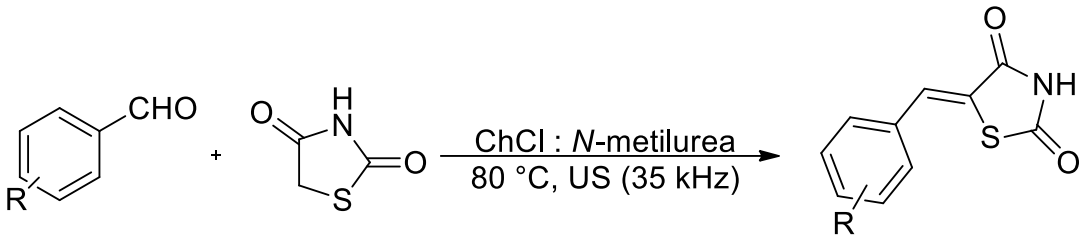
Sinteze derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona potpomognute ultrazvukom provedene su za odabrane derivate koji su konvencionalnom sintezom uz miješanje sintetizirani u dobrim iskorištenjima (**Slika 23**, **24** i **25**). Reakcije su provedene pri 80 °C uz frekvenciju od 35 kHz. Reaktanti u sintezi derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona dodavani su u ekvimolarnim omjerima. Reakcije su praćene TLC-om. Po završetku reakcije dodana je voda u reakcijske smjese, a produkt je izdvojen filtriranjem. Produkti su po potrebi pročišćeni prekristalizacijom ili ispiranjem s odgovarajućim otapalom (Prilog).



Slika 23 Sinteza derivata kumarina Knoevenagelovom kondenzacijom potpomognuta ultrazvukom (35 kHz) pri 80 °C u otapalu ChCl : urea



Slika 24 Sinteza derivata rodanina Knoevenagelovom kondenzacijom, potpomognuta ultrazvukom



9b, 9h, 9i, 9j, 9k, 9m, 9n, 9o, 9q, 9s

Slika 25 Sinteza derivata tiazolidindiona Knoevenagelovom kondenzacijom potpomognuta ultrazvukom

3.2.6. Identifikacija i karakterizacija spojeva

Sintetizirani spojevi pročišćeni su prekristalizacijom u odgovarajućim otapalima do analitičke čistoće, okarakterizirana su im fizikalna svojstva, a njihova struktura je potvrđena spektroskopskim metodama i spektrometrijom masa.

Za identifikaciju i karakterizaciju spojeva korištene su sljedeće metode:

- **tankoslojna kromatografija** - TLC-om je praćen tijek svih reakcija u sustavu otapala benzen : aceton : octena kiselina (8 : 1 : 1) koji se pokazao najpogodnijim za spomenute sintetizirane spojeve. Za sve spojeve su izračunate R_f vrijednosti.
- **određivanje točke tališta** – točka tališta određena je za sve spojeve pročišćene do analitičke čistoće na uređaju za određivanje točke tališta.
- **spektrometrija masa** – spektrometrijom masa dobiveni su podaci o molekularnoj masi ispitivanog spoja. Svaki spoj za analizu otopljen je u metanolu u koncentraciji od 1 µg/mL.
- **^{1}H i ^{13}C NMR spektroskopija.**

3.2.7. Određivanje antioksidacijske aktivnosti DPPH metodom

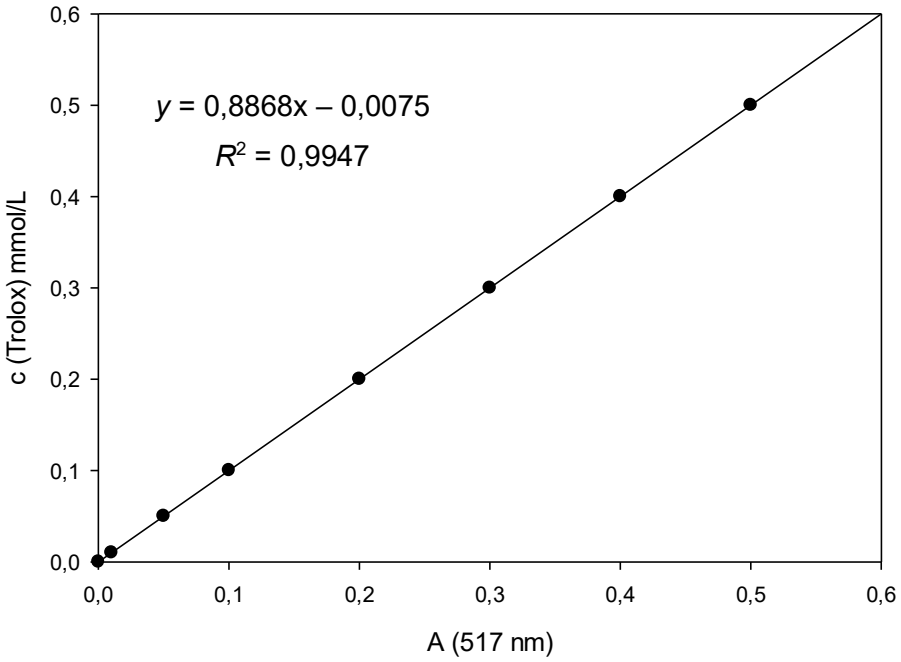
Antioksidacijska aktivnost spojeva (**1a-g**, **2a-h**, **3a-h**, **4a-h**, **5a-g**, **6a-y**, **7a-t**, **8a-q**, **9a-s**) određena je prema prethodno objavljenoj metodi s nekoliko modifikacija (Molnar i sur., 2018). Svi ispitivani spojevi otopljeni su u DMSO-u. 100 µL otopine spoja (1mM) i 900 µL otopine DPPH pomiješano je i inkubirano 30 minuta na tamnom mjestu pri sobnoj temperaturi. Nakon inkubacije izmjerena je apsorbancija pri 517 nm. Kao slijepa proba pripremljena je mješavina DMSO-a (100 µL) i DPPH otopine (900 µL). Ispitivanje je provedeno u tri paralelna mjerenja.

Sposobnost hvatanja slobodnih DPPH radikala određena je prema sljedećoj formuli (**1**):

$$\%\ hvatanja\ DPPH\ radikala = \frac{A_b + A_s - A_m}{A_b} \times 100 \qquad (\mathbf{1})$$

gdje su A_b – apsorbancija DMSO otopine DPPH radikala; A_s – apsorbancija 100 μM DMSO otopine čistog ispitivanog spoja; A_m – apsorbancija smjese testiranog spoja i otopine DPPH radikala.

Kalibracijska krivulja Troloxa pripravljena je prema navedenom protokolu s rasponom koncentracija 0,1 – 0,5 mmol/L. Za izračun antioksidacijske aktivnosti spojeva korištena je jednadžba iz kalibracijske krivulje Troloxa (y = 0,8868x – 0,0075; R^2 = 0,9947) (**Slika 26**) a rezultati su izraženi kao mmol ekvivalenta Troloxa po mmolu ispitivanog spoja ($mmol_{TE}/mmol_S$).



Slika 26 Kalibracijska krivulja Troloxa za izračun antioksidacijske aktivnosti ispitivanih spojeva DPPH metodom

3.2.8. Određivanje antioksidacijske aktivnosti ABTS metodom

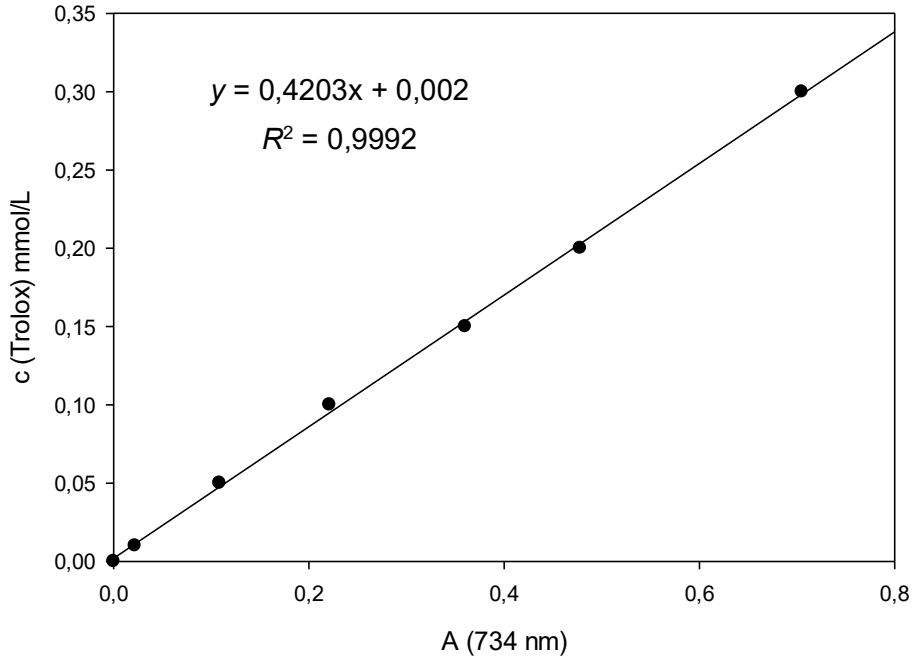
Ispitivanje antioksidacijske aktivnosti spojeva (**1a-g**, **2a-h**, **3a-h**, **4a-h**, **5a-g**, **6a-y**, **7a-t**, **8a-q**,**9a-s**) $ABTS^{\bullet+}$ metodom provedeno je prema prethodno objavljenoj proceduri s nekoliko modifikacija (Osman i sur., 2012). Za provedbu ispitivanja pripremljene su otopine ABTS radikala (7,4 mM) i kalijevog persulfata (2,6 mM) u vodi te su pomiješane u omjeru 1:1. Tako pripravljena smjesa ostavljena je na tamnom mjestu pri sobnoj temperaturi 16 h. Nakon toga, tako pripravljena otopina razrijeđena je s DMSO-om kako bi se postigla apsorbancija otopine 1,0 ± 0.02 pri 734 nm. Svi

sintetizirani spojevi otopljeni su u DMSO-u i pripremljeni u koncentraciji od 1 mM. 100 µL otopine spoja u DMSO-u i 900 µL ABTS-a pomiješano je i ostavljeno stajati 90 minuta na tamnom mjestu kako bi se odvijala reakcija. Nakon toga izmjerena je apsorbancija pri 734 nm. Ispitivanje je provedeno u tri paralele. Sposobnost hvatanja $ABTS^{\bullet+}$ radikala određena je prema sljedećoj formuli (**2**):

$$\%\ hvatanja\ ABTS^{\bullet+}\ radikala = \frac{A_b + A_s - A_m}{A_b} \times 100 \qquad (\mathbf{2})$$

gdje su A_b – apsorbancija otopine $ABTS^{\bullet+}$ radikala i kalijevog persulfata razrijeđena s DMSO-om; A_s – apsorbancija 100 µM DMSO otopine čistog ispitivanog spoja; A_m – apsorbancija smjese testiranog spoja i otopine $ABTS^{\bullet+}$ radikala.

Kalibracijska krivulja Troloxa pripravljena je prema navedenom protokolu s rasponom koncentracija Troloksa 0,01 – 0,3 mmol/L. Za izračun antioksidacijske aktivnosti spojeva korištena je jednadžba iz kalibracijske krivulje Troloxa (y = 0,4203x + 0,002; R^2 = 0,9992) (**Slika 27**) a rezultati su izraženi kao mmol ekvivalenta Troloxa po mmolu ispitivanog spoja ($mmol_{TE}/mmol_S$).



Slika 27 Kalibracijska krivulja Troloxa za izračun antioksidacijske aktivnosti ispitivanih spojeva ABTS metodom.

3.2.9. Određivanje inhibicije lipidne peroksidacije linolne kiseline

Lipidna peroksidacija određena je prema prethodno opisanoj proceduri (Roussaki i sur., 2010). Inhibicija lipidne peroksidacije linolne kiseline određena je u prisutnosti spojeva 1**a-g**, **2a-h**, **3a-h**, **4a-h**, **5a-g**, **6a-y**, **7a-t**, **8a-q**, **9a-s.** Oksidacija linolne kiseline u vodenoj disperziji rezultira stvaranjem konjugiranog hidroperoksidnog diena. AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropan) dihidroklorid) koristi se kao generator slobodnih radikala, a reakcija je praćena na 234 nm. U UV kivete prvo je dodano 930 µL 0,05 M fosfatnog pufera (pH = 7,4, prethodno inkubiran na 37 °C), potom 10 µL otopine natrijeve soli linolne kiseline (16 mM) i 10 µL ispitivanog spoja (10 mM, konačna koncentracija 100 µM) otopljenog u DMSO-u. Na kraju je dodano 50 µL AAPH otopine (40 mM). Lipidna peroksidacija određena je također u prisutnosti 10 µL čistog DMSO-a. Rezultati su uspoređeni s odgovarajućim standardom, Troloxom. Ispitivanje je ponovljeno u tri paralelna mjerenja.

Postotak inhibicije lipidne peroksidacije izračunat je prema sljedećoj jednadžbi (**3**):

$$\%\ inhibicije\ lipidne\ peroksidacije = \frac{A_K + A_{SP} - A_m}{A_b} \times 100 \qquad (\mathbf{3})$$

gdje su A_K – apsorbancija kontrole bez dodanog inhibitora uz prisutnost 10 µL čistog DMSO-a; A_{SP} – apsorbancija 100 µM DMSO otopine čistog ispitivanog spoja; A_m – apsorbancija smjese testiranog spoja i otopine pufera, otopine soli linolne kiseline i AAPH otopine.

3.2.10. Određivanje inhibicije aktivnosti lipooksigenaze

Aktivnost lipooksigenaze iz soje određena je u prisutnosti derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona (1**a-g**, **2a-h**, **3a-h**, **4a-h**, **5a-g**, **6a-y**, **7a-t**, **8a-q**, **9a-s**). Ispitivani spojevi pripremljeni su u koncentraciji od 10 mM u DMSO-u. U UV kivetu dodano je 840 µL boratnog pufera (0,2 M, pH = 9), 100 µL vodene otopine lipooksigenaze (1500 U/mL) i 10 µL ispitivanog spoja (konačna koncentracija 100 µM) te je smjesa predinkubirana 5 minuta na sobnoj temperaturi. Reakcija je započeta dodatkom 50 µL (2 mM) vodene otopine natrijeve soli linolne kiseline. Promjena apsorbancije praćena je 100 sekundi pri 234 nm. Jedinica aktivnosti lipooksigenaze definirana je kao promjena apsorbancije od 0,001 po minuti i mL enzima. Sve analize su provedene u tri paralele. Slijepe probe određene su bez prisutnosti inhibitora, a kontrolni uzorci u prisutnosti 10 µL DMSO-a.

Postotak inhibicije aktivnosti lipooksigenaze izračunat je prema sljedećoj jednadžbi (**4**):

$$\%\ inhibicije\ aktivnosti\ lipooksigenaze = \left[1 - \left[\frac{A_U - A_{SP}}{A_K - A_{SP}}\right] x100\right] \qquad (\mathbf{4})$$

gdje su A_U – apsorbancija uzorka, A_{SP} – apsorbancija slijepe probe bez prisutnosti inhibitora te A_K – apsorbancija kontrole bez dodanog inhibitora uz prisutnost 10 µL čistog DMSO-a.

Za spojeve koji su pokazali značajnu inhibiciju lipooksigenaze pri konačnoj koncentraciji 100 µM određena je IC_{50} vrijednost. Za određivanje IC_{50} vrijednosti pripremljeno je 5 različitih koncentracija (10, 25, 50, 75 i 100 µM). Izračun IC_{50} vrijednosti proveden je u programu GraphPad (GraphPad Prism verzija 8.4.2 (679), San Diego, CA, SAD) primjenom modela "dose–response curve" ([Inhibitor] vs. normalized response—Variable slope).

4. REZULTATI

4.1. ODABIR NAJPOGODNIJEG OTAPALA ZA SINTEZU DERIVATA KUMARINA

U **Tablici 6** prikazano je 20 DES-ova na bazi ChCl-a u kojima je provedena modelna reakcija salicilaldehida i dimetil-malonata, te su prikazana dobivena iskorištenja kao i vrijeme trajanja reakcija.

Tablica 6 Iskorištenja i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze kumarina u različitim niskotemperaturnim eutektičkim otapalima

HBA	HBD	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl	Urea	6	50,5
	N-Metilurea	7	45,1
	Tiourea	7	2,1
	1,3-Dimetilurea	9	42,2
	Acetamid	12	4,4
	Glukoza	10	*
	Fruktoza	10	*
	Ksilitol	10	*
	Sorbitol	10	*
	Etan-1,2-diol	10	*
	Butan-1,4-diol	10	*
	Glicerol	10	*
	Jabučna kiselina	10	*
	Limunska kiselina	10	*
	Vinska kiselina	10	*
	Malonska kiselina	10	*
	Oksalna kiselina	10	*
	Mliječna kiselina	10	*
	Levulinska kiselina	10	*
	trans-Cimetna kiselina	10	*
Konvencionalna sinteza**		4	84,0

*u reakcijskim smjesama nije detektiran produkt reakcije ni nakon 10h **sinteza provedena u etanolu s piperidinom uz miješanje na sobnoj temperaturi (Volmajer i sur., 2005)

4.2. ODABIR NAJPOGODNIJEG OTAPALA ZA SINTEZU DERIVATA RODANINA

U **Tablici 7** prikazana su iskorištenja i vrijeme trajanja modelne reakcije salicilaldehida i rodanina u 20 različitih DES-ova na bazi ChCl-a.

Tablica 7 Iskorištenja i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze rodanina u različitim niskotemperaturnim eutektičkim otapalima

HBA	HBD	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl	Urea	6	68,9
	N-Metilurea	18	56,1
	Tiourea	11	63,1
	1,3-Dimetilurea	5	80,9
	Acetamid	6	96,3
	Glukoza	20	8,9
	Fruktoza	20	32,2
	Ksilitol	22	24,5
	Sorbitol	20	10,6
	Etan-1,2-diol	7	40,5
	Butan-1,4-diol	7	54,8
	Glicerol	19	61,2
	Jabučna kiselina	19	67,3
	Limunska kiselina	21	72,9
	Vinska kiselina	9	66,4
	Malonska kiselina	6	91,1
	Oksalna kiselina	17	74,4
	Mliječna kiselina	23	69,6
	Levulinska kiselina	18	85,7
	trans-Cimetna kiselina	10	*
Konvencionalna sinteza**		7	82,6

*u reakcijskim smjesama nije detektiran produkt reakcije ni nakon 10 h **sinteza provedena u etanolu s piperidinom uz miješanje na sobnoj temperaturi (Volmajer i sur., 2005)

4.3. ODABIR NAJPOGODNIJEG OTAPALA ZA SINTEZU DERIVATA TIAZOLIDINDIONA

Modelna reakcija dimetilaminobenzaldehida i tiazolidindiona provedena je u 20 DES-ova na bazi ChCl-a koji su prikazani u **Tablici 8**.

Tablica 8 Iskorištenja i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze tiazolidindiona u različitim niskotemperaturnim eutektičkim otapalima

HBA	HBD	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl	Urea	2,5	22,8
	N-Metilurea	2	79,9
	Tiourea	6	6,4
	1,3-Dimetilurea	9	17,9
	Acetamid	8	14,1
	Glukoza	10	*
	Fruktoza	10	*
	Ksilitol	10	*
	Sorbitol	10	*
	Etan-1,2-diol	6	25,2
	Butan-1,4-diol	10	*
	Glicerol	10	*
	Jabučna kiselina	10	*
	Limunska kiselina	10	*
	Vinska kiselina	10	*
	Malonska kiselina	10	*
	Oksalna kiselina	8	3,8
	Mliječna kiselina	10	*
	Levulinska kiselina	10	*
	trans-Cimetna kiselina	10	*
Konvencionalna sinteza**		6	49,1

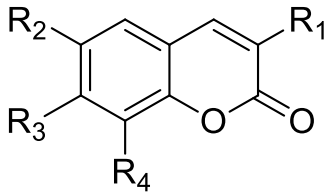
*u reakcijskim smjesama nije detektiran produkt reakcije ni nakon 10 h **sinteza provedena u etanolu s piperidinom uz miješanje na sobnoj temperaturi (Volmajer i sur., 2005)

4.4. SINTEZA DERIVATA KUMARINA

4.4.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje

Za sintezu derivata kumarina provedenu konvencionalno uz miješanje korišteno je otapalo ChCl : urea, a iskorištenja i trajanje reakcija prikazano je u **Tablici 9**.

Tablica 9 Konvencionalna sinteza derivata kumarina (**1a-g**, **2a-h**, **3a-g**, **4a-h**, **5a-g**) uz miješanje i zagrijavanje



Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Urea	1a	$COOCH_3$	H	H	H	6	50,6
	1b	$COOCH_3$	Br	H	H	7	85,2
	1c	$COOCH_3$	OH	H	H	7	55,2
	1d	$COOCH_3$	OCH_3	H	H	6	39,8
	1e	$COOCH_3$	H	OCH_3	H	5	56,8
	1f	$COOCH_3$	NO_2	H	H	7	42,3
	1g	$COOCH_3$	H	OH	H	2	76,8
	2a	$COOC_2H_5$	H	H	H	6	50,5
	2b	$COOC_2H_5$	Br	H	H	12	88,5
	2c	$COOC_2H_5$	OH	H	H	6	52,8

Tablica 9 *(Nastavak)*

Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Urea	2d	$COOC_2H_5$	H	OCH_3	H	5	50,9
	2e	$COOC_2H_5$	H	H	OC_2H_5	12	62,8
	2f	$COOC_2H_5$	NO_2	H	H	7	27,8
	2g	$COOC_2H_5$	Cl	H	H	8	57,3
	2h	$COOC_2H_5$	Br	H	Br	8	98,8
	3a	COC_6H_5	H	H	H	11	36,7
	3b	COC_6H_5	H	OCH_2Ph	H	11	49,9
	3c	COC_6H_5	OH	H	H	9	45,4
	3d	COC_6H_5	H	OCH_3	H	7	43,3
	3e	COC_6H_5	H	H	OC_2H_5	13	36,4
	3f	COC_6H_5	Cl	H	H	5	33,8
	3g	COC_6H_5	Br	H	Br	10	62,7
	4a	CN	H	H	H	7	13,9
	4b	CN	H	OCH_2Ph	H	2	39,2
	4c	CN	H	H	OH	7	34,3
	4d	CN	Br	H	H	14	40,1
	4e	CN	OH	H	H	8	20,4
	4f	CN	OCH_3	H	H	3	41,6
	4g	CN	H	OCH_3	H	2	37,3

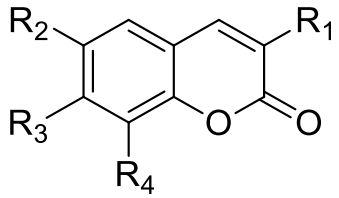
Tablica 9 *(Nastavak)*

Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Urea	4h	CN	H	H	OC_2H_5	7	6,3
	5a	$COCH_3$	H	H	OH	8	20,7
	5b	$COCH_3$	H	OH	H	9	76,2
	5c	$COCH_3$	OH	H	H	14	9,7
	5d	$COCH_3$	H	H	H	7	43,3
	5e	$COCH_3$	Br	H	H	12	93,2
	5f	$COCH_3$	H	H	OC_2H_5	12	94,6
	5g	$COCH_3$	$N(C_2H_5)_2$	H	H	10	67,0

4.4.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima

Sinteza derivata kumarina potpomognuta mikrovalovima provedena je u otapalu ChCl : urea, a iskorištenja reakcije kao i reakcijska vremena prikazana su u **Tablici 10**.

Tablica 10 Iskorištenje i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze derivata kumarina potpomognute mikrovalovima

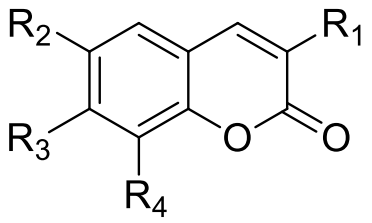


Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	Vrijeme trajanja reakcije [min]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Urea	1a	$COOCH_3$	H	H	H	45	25,7
	1b	$COOCH_3$	Br	H	H	15	5,8
	1c	$COOCH_3$	OH	H	H	30	5,8
	1e	$COOCH_3$	H	OCH_3	H	45	32,6
	2b	$COOC_2H_5$	Br	H	H	30	2,9
	2c	$COOC_2H_5$	OH	H	H	30	9,7
	2e	$COOC_2H_5$	H	H	OC_2H_5	45	21,7
	2g	$COOC_2H_5$	Cl	H	H	45	17,5
	2h	$COOC_2H_5$	Br	H	Br	45	49,6
	3g	COC_6H_5	Br	H	Br	45	36,6

4.4.3. Sinteza potpomognuta ultrazvukom

Iskorištenja i vrijeme trajanja reakcija kod sinteze derivata kumarina potpomognute ultrazvukomn prikazani su u **Tablici 11**.

Tablica 11 Iskorištenje i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze derivata kumarina potpomognute ultrazvukom



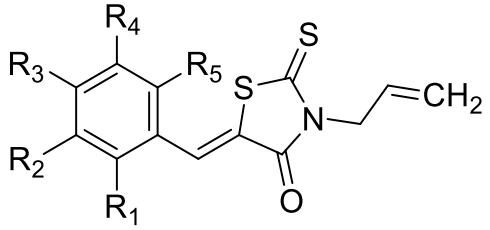
Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Urea	1a	$COOCH_3$	H	H	H	8,5	64,7
	1b	$COOCH_3$	Br	H	H	2,5	8,4
	1c	$COOCH_3$	OH	H	H	6	5,7
	1e	$COOCH_3$	H	OCH_3	H	7,5	39,9
	2b	$COOC_2H_5$	Br	H	H	6,5	3,9
	2c	$COOC_2H_5$	OH	H	H	6	5,5
	2e	$COOC_2H_5$	H	H	OC_2H_5	6	52,3
	2g	$COOC_2H_5$	Cl	H	H	6	46,6
	2h	$COOC_2H_5$	Br	H	Br	6	58,2
	3g	COC_6H_5	Br	H	Br	6	45,3

4.5. SINTEZA DERIVATA RODANINA

4.5.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje

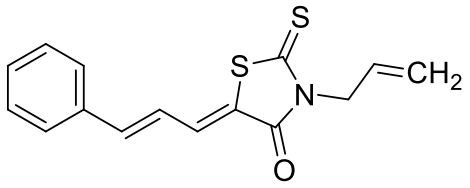
U **Tablici 12** prikazana su iskorištenja i vrijeme trajanja reakcije kod konvencionalne sinteze derivata rodanina uz miješanje u DES-u ChCl : acetamid.

Tablica 12 Konvencionalna sinteza derivata rodanina (**6a-y**, **7a-t**, **8a-q**) provedena uz miješanje i zagrijavanje

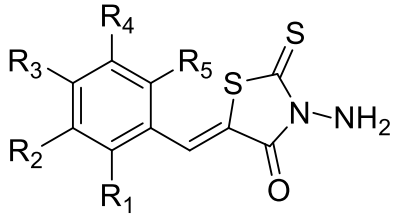


Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	6a	OH	H	H	H	H	1,5	93,1
	6b	OH	H	H	Br	H	1	94,0
	6c	H	OCH_3	H	OH	H	1	84,1
	6d	H	Cl	H	H	H	7,5	91,5
	6e	OH	OC_2H_5	H	H	H	7	92,5
	6f	H	OCH3	H	H	H	7	88,6
	6g	Cl	H	H	H	H	3,5	95,4
	6h	H	OH	OCH_3	H	H	3,5	88,3
	6i	OCH_3	H	H	OCH_3	H	2	79,1

Tablica 12 (*Nastavak*)

Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	6j	H	Br	H	H	H	9,5	84,9
	6k	OH	H	H	Cl	H	2	94,3
	6l	OH	Br	H	Br	H	2,5	97,7
	6m	OH	H	H	NO_2	H	9,5	13,9
	6n	H	H	OPh	H	H	9	99,1
	6o	OCH_3	H	H	H	H	4,5	92,7
	6p	H	OH	H	H	H	8,5	89,9
	6q	H	H	OH	H	H	6,5	46,2
	6r	H	H	OCH_3	H	H	2,5	93,9
	6s	H	NO_2	H	H	H	2	95,9
	6t	OH	H	OCH_2Ph	H	H	3,5	89,2
	6u	H	H	Br	H	H	4,5	92,2
	6v	H	F	H	H	H	4,5	84,9
	6w	OCH_3	H	OCH_3	H	H	6	91,5
	6x	H	H	H	H	H	6	95,3
	6y						9,5	87,5

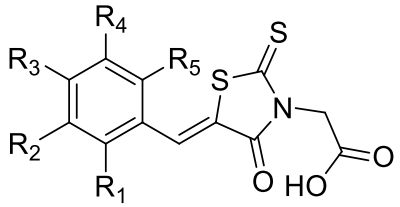
Tablica 12 (*Nastavak*)



Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	7a	H	OCH_3	OH	H	H	3	81,9
	7b	OH	OH	H	H	H	10	51,4
	7c	H	Cl	H	H	H	8,5	87,1
	7d	OH	OC_2H_5	H	H	H	8	67,5
	7e	H	OCH_3	H	H	H	2,5	97,7
	7f	Cl	H	H	H	H	2	99,4
	7g	H	OH	OCH_3	H	H	2,5	83,7
	7h	H	OH	OH	H	H	2,5	73,3
	7i	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	2,5	78,1
	7j	H	OH	H	OH	H	2,5	89,1
	7k	OCH_3	H	H	OCH_3	H	2	93,9
	7l	H	Br	H	H	H	7	99,8
	7m	H	H	OPh	H	H	5,5	78,2
	7n	OCH_3	H	H	H	H	2,5	99,3
	7o	H	H	OH	H	H	2,5	83,3

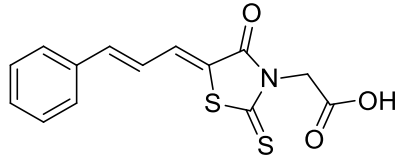
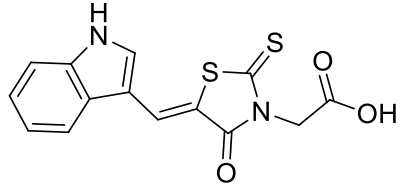
Tablica 12 (*Nastavak*)

Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	7p	H	H	NO_2	H	H	2	97,2
	7q	H	H	Br	H	H	1,5	94,0
	7r	H	F	H	H	H	1,5	82,3
	7s	OCH_3	H	OCH_3	H	H	1,5	83,7
	7t	H	H	H	H	H	1	73,3



Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	8a	OH	H	OH	H	H	7,5	61,5
	8b	H	OCH_3	OH	H	H	8	72,2
	8c	OH	H	H	OH	H	7,5	79,8
	8d	H	Cl	H	H	H	13,5	69,7
	8e	H	OH	OCH_3	H	H	7,5	93,5
	8f	H	OH	OH	H	H	8	65,9
	8g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	9,5	76,3

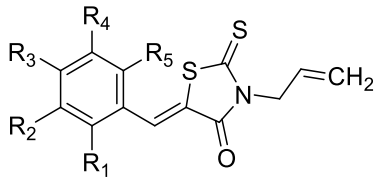
Tablica 12 (*Nastavak*)

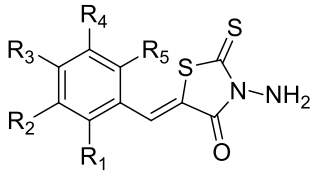
Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	8h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	6,5	96,9
	8i	H	Br	H	H	H	10,5	89,7
	8j	OCH_3	H	H	H	H	12,5	68,9
	8k	H	H	OH	H	H	13	84,2
	8l	H	H	OCH_3	H	H	12	66,4
	8m	H	H	Br	H	H	9	75,1
	8n	OCH_3	H	H	H	H	12	80,6
	8o	H	H	H	H	H	12,5	58,4
	8p						9	80,7
	8q						9,5	91,6

4.5.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima

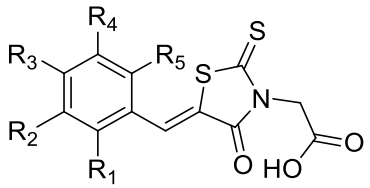
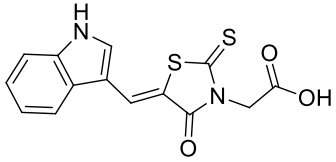
Iskorištenja i vrijeme trajanja reakcija sinteze derivata rodanina potpomognute mikrovalovima prikazni su u **Tablici 13**.

Tablica 13 Iskorištenje i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze derivata rodanina potpomognute mikrovalovima



Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [min]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	6g	Cl	H	H	H	H	15	79,3
	6l	OH	Br	H	Br	H	15	52,2
	6n	H	H	OPh	H	H	15	*
	6s	H	NO_2	H	H	H	15	83,5
	6x	H	H	H	H	H	15	87,8
								
	7f	Cl	H	H	H	H	15	78,5
	7l	H	Br	H	H	H	15	92,3
	7n	OCH_3	H	H	H	H	15	51,4
	7p	H	H	NO_2	H	H	15	81,2

Tablica 13 *(Nastavak)*

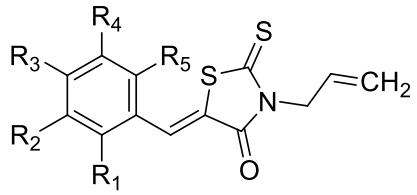
Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [min]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	7q	H	H	Br	H	H	15	78,7
								
	8e	H	OH	OCH_3	H	H	15	52,9
	8h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	15	67,5
	8i	H	Br	H	H	H	15	76,7
	8k	H	H	OH	H	H	15	53,5
	8q						15	39,4

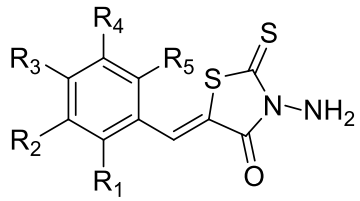
*u reakcijskim smjesama nije detektiran produkt reakcije

4.5.3. Sinteza potpomognuta ultrazvukom

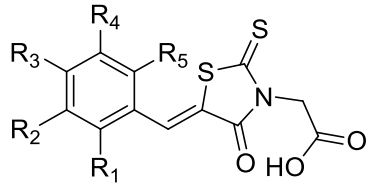
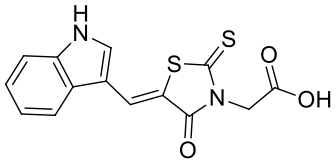
U **Tablici 14** prikazana su iskorištenja i vrijeme trajanja reakcija kod sinteze derivata rodanina potpomognute ultrazvukom.

Tablica 14 Iskorištenje i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze derivata rodanina potpomognute ultrazvukom



Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	6g	Cl	H	H	H	H	8	95,8
	6l	OH	Br	H	Br	H	6,5	95,9
	6n	H	H	OPh	H	H	5	86,3
	6s	H	NO_2	H	H	H	5,5	92,5
	6x	H	H	H	H	H	5	89,0
								
	7f	Cl	H	H	H	H	6	90,7
	7l	H	Br	H	H	H	4	95,7

Tablica 14 *(Nastavak)*

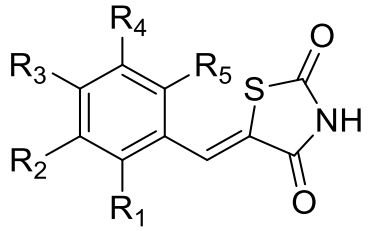
Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : Acetamid	7n	OCH_3	H	H	H	H	4,5	80,8
	7p	H	H	NO_2	H	H	6	87,2
	7q	H	H	Br	H	H	4	85,8
								
	8e	H	OH	OCH_3	H	H	8	77,9
	8h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	9	66,5
	8i	H	Br	H	H	H	10,5	68,9
	8k	H	H	OH	H	H	8,5	74,7
	8q						6	54,8

4.6. SINTEZA DERIVATA TIAZOLIDINDIONA

4.6.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje

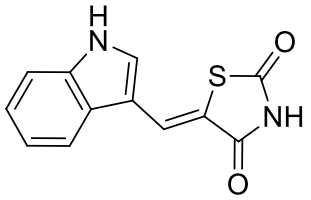
Derivati tiazolidindiona pripremljeni su sintezom provedenom konvencionalno uz miješanje u otapalu ChCl : *N*-metilurea, a iskorištenja i vrijeme trajanja reakcija prikazani su u **Tablici 15**.

Tablica 15 Sinteza derivata tiazolidindiona provedena konvencionalno uz miješanje i zagrijavanje



Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : *N*-metilurea	9a	OH	H	H	H	H	7,5	35,9
	9b	H	OCH_3	OH	H	H	9,5	68,3
	9c	OH	H	H	OH	H	13	21,5
	9d	H	OCH_3	H	H	H	10,5	37,8
	9e	H	OH	OCH_3	H	H	2,5	53,9
	9f	H	OH	OH	H	H	4,5	29,3
	9g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	10	57,8
	9h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	9,5	81,3
	9i	H	Br	H	H	H	10,5	69,9

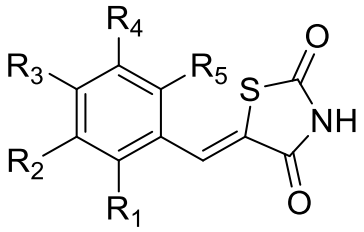
Tablica 15 (*Nastavak)*

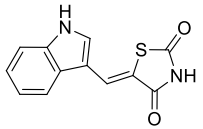
Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : *N*-metilurea	9j	OH	H	H	NO_2	H	4,5	62,8
	9k	OCH_3	H	H	H	H	6	71,0
	9l	H	OH	H	H	H	5,5	29,7
	9m	H	H	OH	H	H	7	60,8
	9n	H	H	NC_2H_6	H	H	5	90,9
	9o	OH	H	OCH_2Ph	H	H	5,5	88,9
	9p	H	F	H	H	H	13	31,4
	9q	OCH_3	H	OCH_3	H	H	12,5	88,0
	9r	H	H	H	H	H	14	32,7
	9s						12	89,9

4.6.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima

Iskorištenja i vrijeme trajanja reakcija, kod mikrovalne sinteze derivata tiazolidindiona, prikazani su u **Tablici 16**.

Tablica 16 Iskorištenje i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze derivata tiazolidindiona potpomognute mikrovalovima

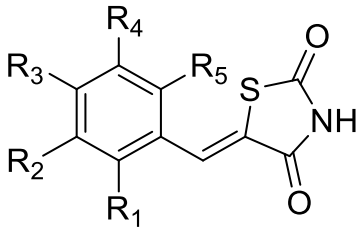


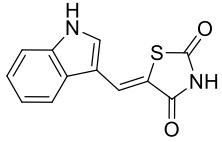
Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [min]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : *N*-metilurea	9b	H	OCH_3	OH	H	H	30	23,4
	9h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	30	70,4
	9i	H	Br	H	H	H	30	73,1
	9j	OH	H	H	NO_2	H	30	49,1
	9k	OCH_3	H	H	H	H	15	42,2
	9m	H	H	OH	H	H	15	30,7
	9n	H	H	NC_2H_6	H	H	15	34,1
	9o	OH	H	OCH_2PH	H	H	15	68,3
	9q	OCH_3	H	OCH_3	H	H	30	65,5
	9s						30	69,0

4.6.3. Sinteza potpomognuta ultrazvukom

Iskorištenja i vrijeme trajanja reakcija, kod sinteze derivata tiazolidindiona potpomognute ultrazvukom, prikazani su u **Tablici 17**.

Tablica 17 Iskorištenje i vrijeme trajanja reakcije kod sinteze derivata tiazolidindiona potpomognute ultrazvukom

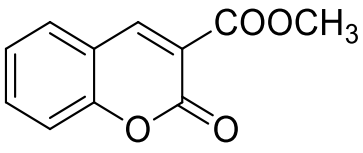


Otapalo (DES)	Oznaka spoja	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	Vrijeme trajanja reakcije [h]	Iskorištenje reakcije %
ChCl : *N*-metilurea	9b	H	OCH_3	OH	H	H	10	47,4
	9h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	10	75,5
	9i	H	Br	H	H	H	8	95,7
	9j	OH	H	H	NO_2	H	10	53,8
	9k	OCH_3	H	H	H	H	9	57,5
	9m	H	H	OH	H	H	9,5	58,9
	9n	H	H	NC_2H_6	H	H	10	69,9
	9o	OH	H	OCH_2PH	H	H	6	70,0
	9q	OCH_3	H	OCH_3	H	H	8,5	79,0
	9s						6,5	66,4

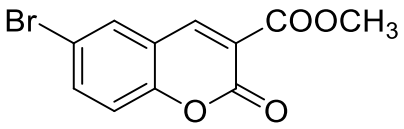
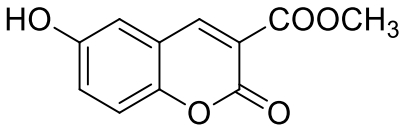
4.7. IDENTIFIKACIJA I KARAKTERIZACIJA SINTETIZIRANIH SPOJEVA

4.7.1. Derivati kumarina

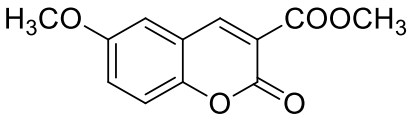
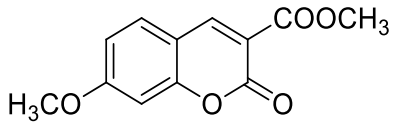
Tablica 18 Karakterizacija derivata kumarina **1a-g**, **2a-h**, **3a-h**, **4a-h** i **5a-g**

metil-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (1a)		
	Molekulska masa	204,18 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_8O_4$
	Temperatura tališta	102 – 105 °C (lit. 119 – 120 °C, Saeed i sur., 2012)
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,76
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	205,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H, arom.), 7,01 (d, *J* = 13,20 Hz, 2H, arom.), 3,90 (s, 3H, -OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 164,8; 163,4; 157,11; 156,2; 149,4; 131,6; 113,2; 111,4; 100,3; 56,2; 52,1.	

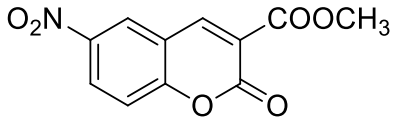
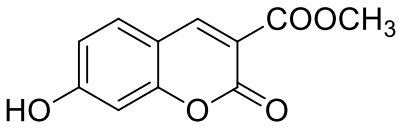
Tablica 18 (*Nastavak*)

metil-6-brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (1b)		
	Molekulska masa	283,07 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_7BrO_4$
	Temperatura tališta	180 – 185 °C (lit. 180 – 182 °C, Keshavarzipour i Tavakol, 2016)
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,74
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	283,20
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,73 (s, 1H, arom.), 8,17 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H, arom.), 7,87 (dd, *J* = 8,88, 2,45 Hz, 1H, arom.), 7,41 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H, arom.), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 163,3; 154,0; 148,1; 137,1; 132,6; 120,1; 119,1; 116,7; 53,0.	
metil-6-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (1c)		
	Molekulska masa	220,18 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_8O_5$
	Temperatura tališta	185 – 190 °C (lit. 195 – 196 °C, Bisht i sur., 2017)
	Boja kristala	Tamnocrvena
	R_f	0,29
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	221,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,94 (s, 1H, OH), 8,69 (s, 1H, coum.), 7,29 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H, arom.), 7,15 - 7,22 (m, 2H, arom.), 3,83 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 163,8; 156,7; 154,4; 149,2; 148,4; 123,1; 118,7; 117,8; 117,5; 114,4; 52,8.	

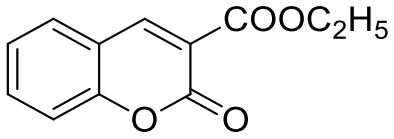
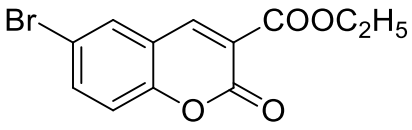
Tablica 18 (*Nastavak*)

metil-6-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (1d)		
	Molekulska masa	234,20 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{10}O_5$
	Temperatura tališta	155 -157 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,66
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	235,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H, coum.), 7,50 (s, 1H, arom.), 7,36 - 7,40 (m, 2H, arom.), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, CDCl3) δ 163,6; 156,2; 149,2; 122,9; 118,6; 118,0; 117,7; 112,4; 111,4; 56,2; 52,9.	
metil-7-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (1e)		
	Molekulska masa	234,20 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{10}O_5$
	Temperatura tališta	200 – 202 °C (lit. 201 – 203 °C, Shaabani i sur., 2009)
	Boja kristala	Tamnožuta
	R_f	0,64
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	235,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H, arom.), 7,01 (d, *J* = 13,20 Hz, 2H, arom.), 3,90 (s, 3H, -OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 164,8; 163,4; 157,11; 156,2; 149,4; 131,6; 113,2; 111,4; 100,3; 56,2; 52,1.	

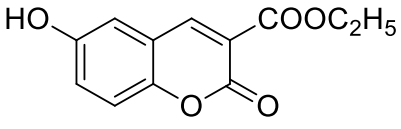
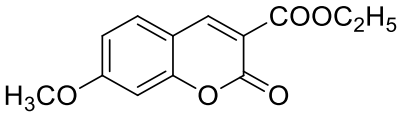
Tablica 18 (*Nastavak*)

metil-6-nitro-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (1f)		
	Molekulska masa	249,17 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_7NO_6$
	Temperatura tališta	210 – 213 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	247,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,91 (s, 1H, coum,), 8,89 (d, *J* = 2,70 Hz, 1H, arom.), 8,47 (dd, *J* = 9,12, 2,76 Hz, 1H, arom.), 7,62 (d, *J* = 9,15 Hz, 1H, arom.), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 163,1; 158,5; 155,4; 148,4; 144,1; 129,1; 126,6; 119,7; 118,6; 118,2; 53,2.	
metil-7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (1g)		
	Molekulska masa	220,18 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_8O_5$
	Temperatura tališta	>300 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,33
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	218,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,68 (s, 1H, OH), 7,74 (d, *J* = 17,28 Hz, 1H, arom.), 6,82 (dd, *J* = 17,16, 4,41 Hz, 1H, arom.), 6,70 (d, *J* = 4,20 Hz, 1H, arom.), 5,40 (s, 1H, arom.), 3,79 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ165,17; 164,01; 157,73; 156,91; 150,17; 132,62; 114,74; 111,78; 110,71; 102,29; 55,61.	

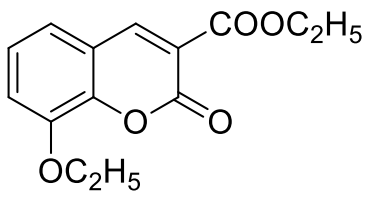
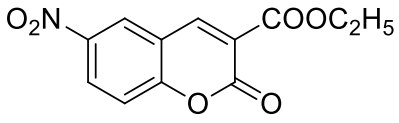
Tablica 18 (*Nastavak*)

etil-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (2a)		
	Molekulska masa	218,20 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{10}O_4$
	Temperatura tališta	92 – 94 °C (lit. 90 – 91 °C, Shaabani i sur., 2009)
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,67
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	219,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H, coum.), 7,92 (dd, *J* = 9,09, 1,40 Hz, 1H, arom.), 7,71 - 7,78 (m, 1H, arom.), 7,39 - 7,45 (m, 2H, arom.), 4,32 (q, *J* = 7,10 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,33 (t, *J* = 7,10 Hz 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-d_6) δ 162,6; 155,9; 154,5; 148,6; 134,4; 130,2; 124,8; 117,8; 116,1; 61,2; 14,0.	
etil-6-brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (2b)		
	Molekulska masa	297,1 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9BrO_4$
	Temperatura tališta	164 – 169 °C (lit. 164 – 166 °C, Srikrishna i sur., 2014; 171 °C, Santos-Contreras i sur., 2007; 175 – 177 °C, He i sur., 2015)
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,76
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	297,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H, coum.), 8,17 (s, 1H, arom.), 7,87 (dd, *J* = 8,58, 1,86 Hz, 1H, arom.), 7,40 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H, arom.), 4,30 (q, 2H, *J* = 7,06 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,31 (t, 3H, *J* = 7,05 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 162,3; 155,5; 153,5; 147,2; 136,6; 132,3; 119,6; 118,8; 118,4; 116,2; 61,4; 14,00.	

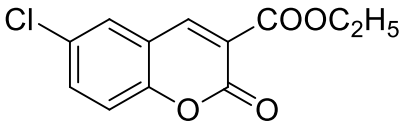
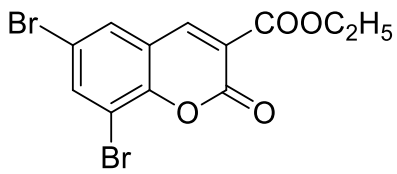
Tablica 18 (*Nastavak*)

etil-6-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (2c)		
	Molekulska masa	234,20 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{10}O_5$
	Temperatura tališta	170 – 173 °C (lit. 174 – 175 °C, Bisht i sur., 2017)
	Boja kristala	Crna
	R_f	0,36
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	232,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H, OH), 8,64 (s, 1H, arom.), 7,28 (d, 1H, *J* = 8,94 Hz, arom.), 7,20 (d, *J* = 2,88 Hz, 1H, arom.), 7,15 (dd, *J* = 8,88, 2,88 Hz, 1H, arom.), 4,28 (q, 2H, *J* = 7,12 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,30 (t, 3H, J = 7,11 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 162,7; 156,3; 153,9; 148,4; 147,9; 122,6; 118,2; 117,8; 117,0; 113,7; 61,1; 14,0.	
etil-7-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (2d)		
	Molekulska masa	248,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{12}O_5$
	Temperatura tališta	157 – 160 °C (lit. 125 – 126 °C, Shaabani i sur., 2009)
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,68
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	249,20
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 1H, coum.), 7,47 (d, 1H, *J* = 2,82 Hz, arom.), 7,37 (d, *J* = 9,06 1H, arom.), 7,32 (dd, *J* = 9,06, 2,94 Hz, 1H, arom.), 4,30 (q, 2H, *J* = 7,10 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 1,32 (t, 3H, *J* = 7,08 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 162,6; 155,7; 148,9; 122,2; 118,1; 117,2; 115,5; 111,9; 110,8; 61,2; 55,7; 14,00.	

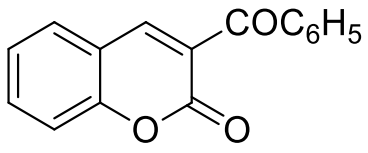
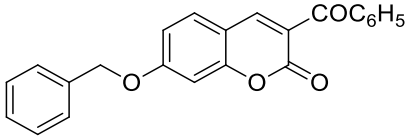
Tablica 18 (*Nastavak*)

etil-8-etoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (2e)		
	Molekulska masa	262,25 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{14}O_5$
	Temperatura tališta	98 – 100 °C
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,72
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	263,20
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H, coum.), 7,44 (dd, *J* = 7,74, 1,32 Hz, 1H, arom.), 7,40 (dd, *J* = 8,22, 1,29 Hz, 1H, arom.), 7,32 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H, arom.), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,12 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), 4,19 (q, 2H, *J* = 6,98 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,41 (t, *J* = 6,96 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1,32 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 162,5; 155,7; 148,9; 145,4; 143,9; 124,7; 121,1; 118,4; 117,7; 117,3; 64,5; 61,2; 14,5; 14,0.	
etil-6-nitro-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (2f)		
	Molekulska masa	263,20 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9NO_6$
	Temperatura tališta	198 - 203 °C (lit. 192 - 193 °C, He i sur., 2015)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,83
	LC/MS/MS *m/z* (M+ Na^+)	286,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 2H, arom.), 8,50 (dd, *J* = 9,18, 2,79 Hz, 1H, arom.), 7,65 (d, *J* = 9,12 Hz, 1H, arom.), 4,33 (q, *J* = 7,12 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,33 (t, *J* =7,08 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ162,0; 158,0; 147,6; 143,6; 128,5; 126,0; 119,5; 118,2; 117,7; 61,5; 14,0.	

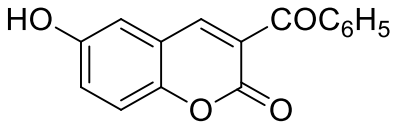
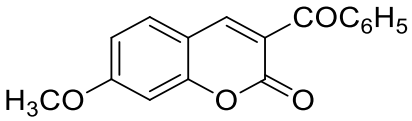
Tablica 18 (*Nastavak*)

etil-6-klor-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (2g)		
	Molekulska masa	252,65 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9ClO_4$
	Temperatura tališta	167 – 172 °C (lit. 174 – 175 °C, He i sur., 2015)
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,76
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	253,0
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H, arom.), 8,04 (d, 1H, *J* = 2,43 Hz, arom.), 7,76 (dd, *J* = 8,88, 2,49 Hz, 1H, arom.), 7,47 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H, arom.), 4,31 (q, 2H, *J* = 7,09 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,32 (t, 3H, *J* = 7,10 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-d_6) δ 162,8; 156,0; 153,6; 147,8; 134,3; 129,5; 128,9; 119,6; 118,7; 62,6; 14,5.	
etil-6,8-dibrom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (2h)		
	Molekulska masa	375,99 g /mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_8Br_2O_4$
	Temperatura tališta	170 – 173 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,83
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	377,00
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H, arom.), 8,20 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H, arom.), 8,17 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H, arom.), 4,32 (q, *J* = 7,12 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,32 (t, *J* = 7,11 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 161,9; 154,8; 150,4; 147,0; 138,4; 131,7; 120,7; 119,4; 116,2; 110,0; 61,5;13,9.	

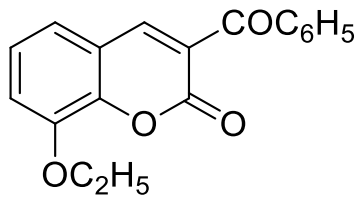
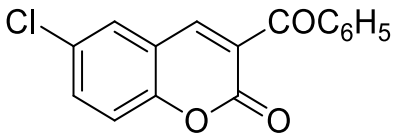
Tablica 18 (*Nastavak*)

3-benzoil-2*H*-kromen-2-on (3a)		
	Molekulska masa	250,24 g/mol
	Molekulska formula	$C_{16}H_{10}O_3$
	Temperatura tališta	100 – 103 °C
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,82
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	251,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H, arom.), 7,95 (d, *J* = 8,37 Hz, 2H, arom.), 7,86 (dd, *J* = 7,71, 1,2 Hz, 1H, arom.), 7,68 - 7,78 (m, 2H, arom.), 7,41 - 7,58 (m, 4H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-d_6) δ 192,2; 158,5; 154,6; 145,8; 136,5; 134,4; 134,1, 130,4; 130,3; 129,2; 126,8; 125,4; 118,7; 116,8.	
3-benzoil-7-(benziloksi)-2*H*-kromen-2-on (3b)		
	Molekulska masa	356,37 g/mol
	Molekulska formula	$C_{23}H_{16}O_4$
	Temperatura tališta	140 – 143 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,85
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	357,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H, coum.), 7,90 (dd, *J* = 7,92, 1,02 Hz, 2H, arom.), 7,81 (d, *J* = 8,70 Hz, 1H, arom.), 7,67 - 7,69 (m, 1H, arom.), 7,53 - 7,55 (m, 2H, arom.), 7,50 (d, *J* = 7,26 Hz, 2H, arom.), 7,41 - 7,44 (m, 2H, arom.), 7,36 - 7,38 (m, 1H, arom.), 7,19 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H, arom.), 7,11 (dd, *J* = 8,70, 2,40 Hz, 1H, arom.), 5,29 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 191,0; 163,0; 158,2; 156,3; 146,2; 136,5; 136,0; 133,5; 131,2; 129,4; 128,6; 128,5; 128,2; 127,9; 122,4; 113,7; 111,9; 101,5; 70,1.	

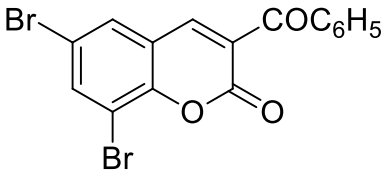
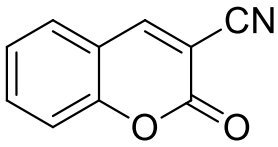
Tablica 18 (*Nastavak*)

3-benzoil-6-hidroksi-2*H*-kromen-2-on (3c)		
	Molekulska masa	266,24 g/mol
	Molekulska formula	$C_{16}H_{10}O_4$
	Temperatura tališta	227 – 230 °C (lit. 224 – 225 °C, Secci i sur., 2011)
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,52
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	266,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H, OH), 8,34 (s, 1H, coum.), 7,91 (dd, *J* = 8,10, 1,17 Hz, 2H, arom.), 7,68 - 7,71 (m, 1H, arom,), 7,53 - 7,56 (m, 2H, arom.), 7,34 (d, 1H, *J* = 9,06 Hz, arom.), 7,17 (s, 1H, arom.), 7,15 (d, *J* = 2,88 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 191,9; 158,2; 154,0; 145,1; 136,1; 133,9; 129,6; 128,7; 126,4; 121,6; 118,7; 117,2; 113,5.	
3-benzoil-7-metoksi-2*H*-kromen-2-on (3d)		
	Molekulska masa	280,27 g/mol
	Molekulska formula	$C_{17}H_{12}O_4$
	Temperatura tališta	140 – 143 °C
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,75
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	281,20
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H, coum.), 7,89 (d, *J* = 7,32 Hz, 2H, arom.), 7,80 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H, arom.), 7,68 (t, *J* = 7,29 Hz, 1H, arom.), 7,54 (t, *J* = 7,58 Hz, 2H, arom.), 7,10 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H, arom.), 7,03 (dd, *J* = 8,64, 2,24 Hz, 1H, arom.), 3,91 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-d_6) δ 192,3; 164,6; 158,7; 156,9; 146,7; 137,0; 133,9; 131,8; 130,1; 129,1; 122,7; 113,6; 112,3; 101,1; 56,5.	

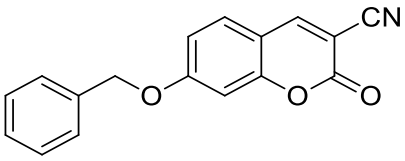
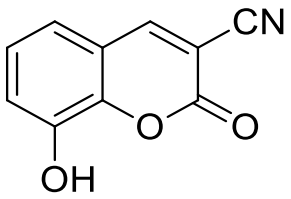
Tablica 18 (*Nastavak*)

3-benzoil-8-etoksi-2*H*-kromen-2-on (3e)		
	Molekulska masa	294,30 g/mol
	Molekulska formula	$C_{18}H_{14}O_4$
	Temperatura tališta	102-105 °C
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,79
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	294,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H, coum.), 7,92 - 7,95 (m, 2H, arom.), 7,67 – 7,72 (m, 1H, arom.), 7,54 (t, *J* = 7,62 Hz, 2H, arom.), 7,30 - 7,42 (m, 3H, arom.), 4,21 (q, *J* = 6,96 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,42 (t, *J* = 6,96 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-d_6) δ 192,2; 158,3; 146,1; 136,5; 134,4; 130,1; 130,0; 129,2; 126,9; 125,3; 121,2; 119,4; 117,0; 64,9; 15,1.	
3-benzoil-6-klor-2*H*-kromen-2-on (3f)		
	Molekulska masa	284,69 g/mol
	Molekulska formula	$C_{16}H_9ClO_3$
	Temperatura tališta	150 -155 °C
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,88
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	284,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (s, 1H, coum.), 7,98 (d, *J* = 2,52 Hz 1H, arom.), 7,95 (dd, *J* = 8,10, 1,02 Hz, 2H, arom.), 7,77 (dd, *J* = 8,94, 2,55 Hz, 1H, arom.), 7,70 – 7,72 (m, 1H, arom.), 7,54 – 7,57 (m, 3H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 191,3; 157,6; 152,8; 143,9; 135,8; 134,0; 132,9; 129,6; 128,7; 128,6; 127,4; 119,6.	

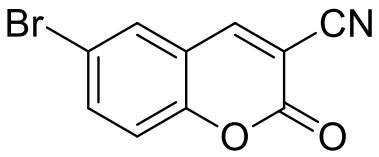
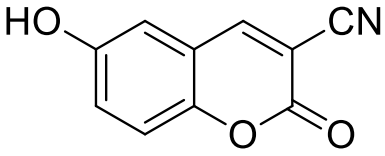
Tablica 18 (*Nastavak*)

3-benzoil-6,8-dibrom-2*H*-kromen-2-on (3g)		
	Molekulska masa	408,04 g/mol
	Molekulska formula	$C_{16}H_8Br_2O_3$
	Temperatura tališta	200 – 202 °C
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,88
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	406,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (s, 1H, coum.), 8,26 (d, *J* = 2,22 Hz, 1H, arom.), 8,12 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H, arom.), 7,98 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H, arom.), 7,72 (t, *J* = 7,41 Hz, 1H, arom.), 7,56 (t, *J* = 7,77 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 191,0; 157,0; 150,1; 143,6; 137,6; 135,7; 134,2; 131,2; 139,7; 128,8; 127,9; 121,2; 116,3; 110,3.	
2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (4a)		
	Molekulska masa	171,15 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_5NO_2$
	Temperatura tališta	181 – 182 °C (lit. 175 – 176 °C, He i sur., 2014; 183 – 185 °C, Valizadeh i sur., 2011; 184 – 186 °C, Keshavarzipour i Tavakol, 2016)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,42
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	172,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H, coum.), 7,77 - 7,83 (m, 2H, arom.), 7,44 – 7,52 (m, 2H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-d_6) δ 157,3; 154,5; 135,9; 130,5; 125,9; 117,9; 117,3; 115,1; 102,6.	

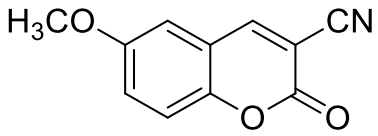
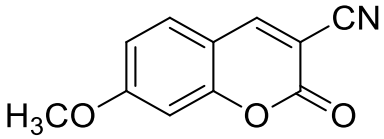
Tablica 18 (*Nastavak*)

7-(benziloksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (4b)		
	Molekulska masa	277,27 g/mol
	Molekulska formula	$C_{17}H_{11}NO_3$
	Temperatura tališta	174 – 176 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,88
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	278,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H, coum.), 7,73 (d, *J* = 8,70 Hz, 1H, arom.), 7,48 (d, *J* = 7,32 Hz, 2H, arom.), 7,41 (t, *J* = 7,41 Hz, 2H, arom.), 7,36 (t, *J* = 7,26 Hz, 1H, arom.), 7,19 (d, *J* = 1,98 Hz, 1H, arom.), 7,13 (dd, 1H, *J* = 8,70, 2,19 Hz, arom.), 5,28 (s, 2H, -CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 164,4; 157,3; 156,4; 153,1; 135,8; 131,3; 128,7; 128,2; 127,9; 114,9; 114,4; 111,4; 101,9; 97,6; 70,4.	
8-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (4c)		
	Molekulska masa	187,15 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_5NO_3$
	Temperatura tališta	228 – 230 °C (lit. 228 – 230 °C, Valizadeh i sur., 2011)
	Boja kristala	Tamnosmeđa
	R_f	0,69
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	185,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 (s, 1H, OH), 8,89 (s, 1H, arom.), 7,26 (t, *J* = 3,36, 2,58 Hz, 2H, arom.), 7,21 – 7,23 (m, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 156,8; 153,9; 144,8; 142,6; 125,4; 121,6; 119,8; 118,4; 114,7; 101,9.	

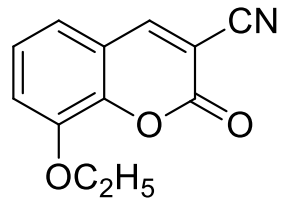
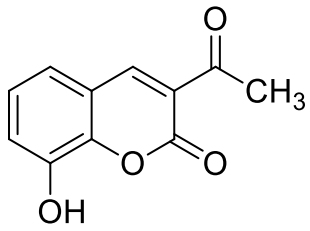
Tablica 18 (*Nastavak*)

6-brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (4d)		
	Molekulska masa	250,04 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_4BrNO_2$
	Temperatura tališta	200 – 201 °C (lit. 200 – 201 °C, Keshavarzipour i Tavakol, 2016; 201 – 202 °C, Valizadeh i sur., 2011)
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,84
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	251,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H, coum.), 8,04 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H, arom.), 7,94 (dd, *J* = 8,88, 2,46 Hz, 1H, arom.) 7,48 (d, *J* = 8,88 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, $CDCl_3$) δ 156,3; 153,1; 152,0; 137,5; 131,7; 119,0; 116,9; 114,3; 103,4.	
6-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (4e)		
	Molekulska masa	187,15 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_5NO_3$
	Temperatura tališta	237 – 238 °C (lit. 236 – 239 °C, Valizadeh i sur., 2011)
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,50
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	185,80
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H, OH) 8,87 (s, 1H, C-4), 7,36 (d, *J* = 8,97 Hz, 1H, arom.) 7,21 (dd, *J* = 8,97, 2,90 Hz, 1H, arom.) 7,12 (d, *J* = 2,91 Hz, 1H, arom).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, $CDCl_3$) δ 157,6; 154,9; 153,9; 147,9; 124,1; 118,3; 115,2; 113,8; 102,5.	

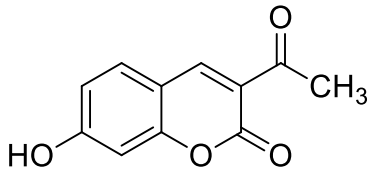
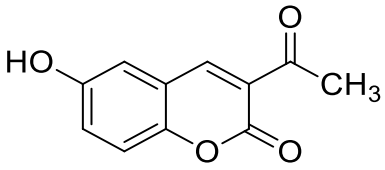
Tablica 18 (*Nastavak*)

6-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (4f)		
	Molekulska masa	201,17 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_7NO_3$
	Temperatura tališta	230 – 232 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,82
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	200,00
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,06 Hz, 1H, arom.) 7,39 (dd, *J* = 9,06, 3,06 Hz, 1H, arom.) 7,32 (d, *J* = 3,00 Hz, 1H, arom.), 3,82 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, $CDCl_3$) δ 157,0; 156,1; 153,1; 148,5; 123,2; 117,9; 114,6; 111,4; 102,4; 55,9.	
7-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (4g)		
	Molekulska masa	201,18 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_7NO_3$
	Temperatura tališta	221 – 223 °C (lit. 228 °C, Kumar i Makrandi, 2005; 224 – 226 °C, Valizadeh i sur., 2011)
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,74
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	200,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H, coum.), 7,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, arom.), 7,09 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H, arom.), 7,05 (dd, *J* = 8,76, 2,46 Hz, 1H, arom.), 3,90 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, $CDCl_3$) δ 165,4; 157,3; 153,2; 131,3; 114,9; 113,9; 111,3; 101,0; 97,4; 56,4.	

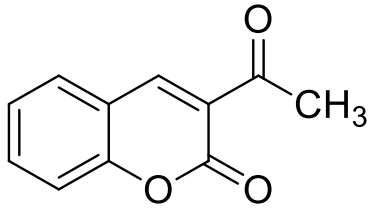
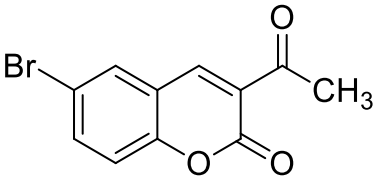
Tablica 18 (*Nastavak*)

8-etoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (4h)		
	Molekulska masa	215,20 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9NO_3$
	Temperatura tališta	185 -187 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,49
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	216,20
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H, coum.), 7,47 (dd, *J* = 7,56, 2,07 Hz, 1H, arom.), 7,32 – 7,40 (m, 2H, arom.), 4,21 (q, *J* = 6,97 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,41 (t, *J* = 6,96 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, $CDCl_3$) δ 154,2; 125,9; 131,3; 119,1; 114,9; 102,7; 65,3; 14,9.	
3-acetil-8-hidroksi-2*H*-kromen-2-on (5a)		
	Molekulska masa	204,17 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_8O_4$
	Temperatura tališta	257 – 259 °C (lit. 249 – 251 °C, Zerangnasrabad i sur., 2021; 253 °C, la Pietra i sur., 2012)
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,66
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	202,8
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-*d*6) δ 10,38 (s, 1H, OH), 8,58 (s, 1H, coum.), 7,35 (dd, *J* = 5,94, 3,18 Hz, 1H, arom.), 7,19 - 7,23 (m, 2H, arom.), 2,59 (s, 3H, CH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, $CDCl_3$) δ 195,2; 158,3; 147,4; 144,4; 143,2; 124,9; 124,3; 120,6; 119,0; 30,0.	

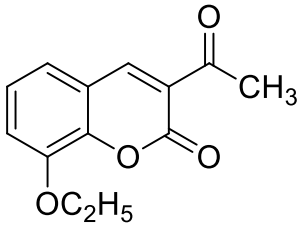
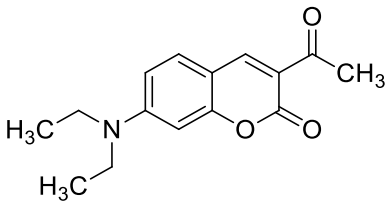
Tablica 18 (*Nastavak*)

3-acetil-7-hidroksi-2*H*-kromen-2-on (5b)		
	Molekulska masa	204,17 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_8O_4$
	Temperatura tališta	237 – 240 °C (lit. 226 – 228 °C, Zerangnasrabad i sur., 2021; 236 – 238 °C, Durgopal i sur., 2020)
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,55
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	202,80
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,58 (s, 1H, coum.), 7,78 (d, *J* = 8,58 Hz, 1H, arom.), 6,85 (dd, *J* = 8,64, 2,16 Hz, 1H, arom.), 6,74 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H, arom,), 2,55 (s, 3H, CH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, $CDCl_3$) δ 194,6; 164,2; 159,0; 157,2; 147,8; 132,6; 119,2; 114,2; 110,8; 101,7; 30,0.	
3-acetil-6-hidroksi-2*H*-kromen-2-on (5c)		
	Molekulska masa	204,18 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_8O_4$
	Temperatura tališta	235 – 238 °C (lit. 246 – 249 °C, Zerangnasrabad i sur., 2021)
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,55
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	202,80
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H, coum.), 7,30 (d, *J* = 8,94 Hz, 1H, arom.), 7,23 (d, *J* = 2,88 Hz, 1H, arom.), 7,17 (dd, *J* = 8,88, 2,91 Hz, 1H, arom.), 2,58 (s, 3H, CH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, $CDCl_3$) δ 195,3; 158,6; 154,0; 148,0; 146,9; 124,4; 122,7; 118,69; 117,0; 114,1; 30,0.	

Tablica 18 (*Nastavak*)

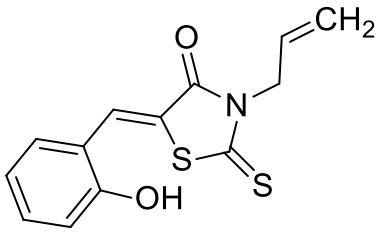
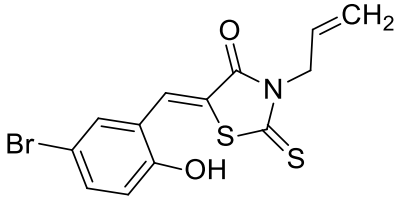
3-acetil-2*H*-kromen-2-on (5d)		
	Molekulska masa	188,17 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_8O_3$
	Temperatura tališta	121 – 122 °C (lit. 118 °C, Phadtare i Shankarling, 2012)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,79
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	188,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H, coum.), 7,94 (dd, *J* = 7,71, 1,58 Hz, 1H, arom.), 7,71 – 7,76 (m, 1H, arom.), 7,38 - 7,46 (m, 2H, arom.), 2,58 (s, 3H, CH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, $CDCl_3$) δ 147,4; 134,9; 131,2; 125,4; 116,6; 30,4.	
3-acetil-6-brom-2*H*-kromen-2-on (5e)		
	Molekulska masa	267,08 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_7BrO_3$
	Temperatura tališta	229 – 232 °C (lit. 231 – 233 °C, Liu i sur., 2008)
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,84
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	268,80
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,58 (s, 1H, coum.), 8,20 (d, *J* = 2,43 Hz, 1H, arom.), 7,87 (dd, *J* = 8,85, 2,43 Hz, 1H, arom.), 7,43 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H, arom.), 2,58 (s, 3H, CH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, $CDCl_3$) δ 195,4; 158,4; 154,1; 146,0; 137,0; 133,0; 118,9; 116,8; 30,34.	

Tablica 18 (*Nastavak*)

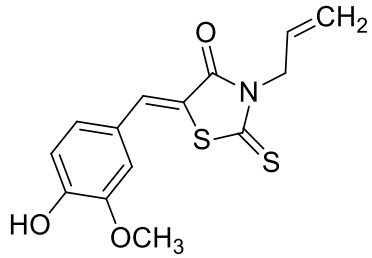
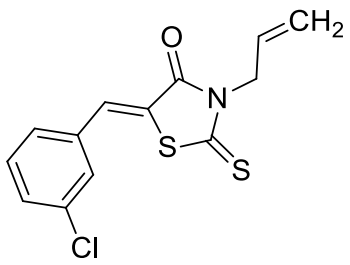
3-acetil-8-etoksi-2*H*-kromen-2-on (5f)		
	Molekulska masa	232,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{12}O_4$
	Temperatura tališta	139 – 141 °C
	Boja kristala	Svijetložuta
	R_f	0,79
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	233,00
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,61 (s, 1H, coum.), 7,46 (dd, *J* = 7,65, 1,50 Hz, 1H, arom.), 7,41 (dd, *J* = 8,19, 1,53 Hz, 1H, arom.), 7,31 (t, *J* = 7,65, 8,10 Hz, 1H, arom.) 4,19 (q, *J* = 6,97 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2,59 (s, 3H, CH_3), 1,42 (t, *J* = 6,96 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, $CDCl_3$) δ 195,6; 158,7; 147,8; 145,9; 144,5; 125,3; 122,1; 119,3; 117,8; 64,9; 30,5; 15,0.	
3-acetil-7-(dietilamino)-2*H*-kromen-2-on (5g)		
	Molekulska masa	259,30 g/mol
	Molekulska formula	$C_{15}H_{17}NO_3$
	Temperatura tališta	153 – 156 °C (lit. 152 – 153 °C, Bogdał, 1998)
	Boja kristala	Tamnožuta
	R_f	0,72
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	260,00
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H, coum.), 7,65 (d, *J* = 9,00 Hz, 1H, arom.), 6,79 (dd, *J* = 9,06, 2,46 Hz, 1H, arom.), 6,56 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H, arom.), 3,49 (q, *J* = 7,06 Hz, 4H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2,49 - 2,51 (m, 3H, CH_3), 1,14 (t, *J* = 7,05 Hz, 6H, CH_2CH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, $CDCl_3$) δ 194,2; 147,6; 132,4; 110,1; 107,5; 95,8; 44,4; 30,1; 12,3.	

4.7.2. Derivati rodanina

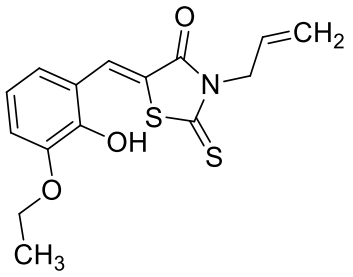
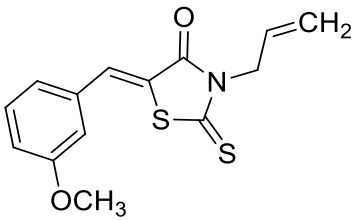
Tablica 19 Karakterizacija derivata rodanina **6a-y**, **7a-t** i **8a-q**

3-alil-5-(2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6a)		
	Molekulska masa	277,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{11}NO_2S_2$
	Temperatura tališta	180 – 182 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,72
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	276,13
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H, OH), 7,96 (s, 1H, CH), 7,35 (t, *J* = 7,60 Hz, 2H, arom.), 6,95 (t, *J* = 8,04, 7,68 Hz, 2H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, 1H, CH), 5,17 (dd, *J* = 10,32; 0,84 Hz, 1H, CH_2), 5,12 (dd, *J* = 17,28; 0,84 Hz, 1H, CH_2) 4,63 (d, *J* = 5,16 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,47; 166,69; 157,59; 133,1; 129,6; 128,6; 120,6; 117,7; 117,5; 116,28; 45,9.	
3-alil-5-(5-brom-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6b)		
	Molekulska masa	356,26 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}BrNO_2S_2$
	Temperatura tališta	203 – 204 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,71
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	355,98
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H, OH), 7,84 (s, 1H, CH), 7,49 (dd, *J* = 8,70; 2,19 Hz, 1H, arom.), 7,44 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H, arom.), 6,93 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H, arom.), 5,81 – 5,85 (m, 1H, CH), 5,18 (d, *J* = 10,08 Hz, 1H, CH_2), 5,12 (d, *J* = 17,22 Hz, 1H, CH_2), 4,63 (d, *J* = 5,04 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,19; 166,57; 156,46; 135,18; 131,66; 130,20; 127,48; 122,57; 122,12; 118,4; 117,8; 110,72; 46,03.	

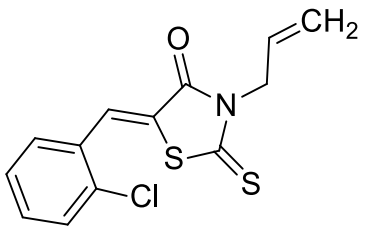
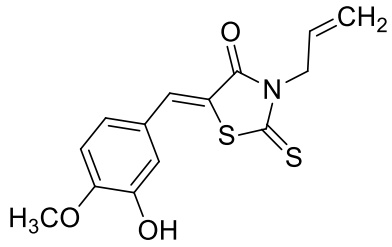
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6c)		
	Molekulska masa	307,39 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{13}NO_3S_2$
	Temperatura tališta	143 – 144 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,73
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	306,13
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H, OH), 7,76 (s, 1H, OH), 7,22 (d, *J* = 1,92 Hz, 1H, arom.), 7,15 (dd, *J* = 8,28; 1,92 Hz, 1H, arom.), 6,96 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H, arom.), 5,82 – 5,88 (m, 1H, CH), 5,18 (dd, *J* = 10,32; 1,17 Hz, 1H, CH_2), 5,12 (dd, *J* = 17,28; 1,14 Hz, 1H, CH_2) 4,65 (d, *J* = 5,16 Hz, 1H, CH_2), 3,85 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,80; 166,42; 135,07; 134,07; 131,30; 130,49; 130,13; 128,25; 124,15; 117, 84; 46,10.	
3-alil-5-(3-klorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6d)		
	Molekulska masa	295,81 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}ClNOS_2$
	Temperatura tališta	106 -109 °C
	Boja kristala	Tamnosmeđa
	R_f	0,90
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	293,15
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H, CH), 7,75 (s, 1H, arom.), 7,59 (s, 3H, arom.), 5,82 – 5,88 (m, 1H, CH), 5,20 (dd, *J* = 10,38; 1,02 Hz, 1H, CH_2), 5,15 (dd, *J* = 17,16; 1,11 HZ, 1H, CH_2) 4,65 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,80; 166,42; 135,07; 134,07; 131,30; 130,49; 130,13; 128,25; 124,15; 117, 84; 46,10.	

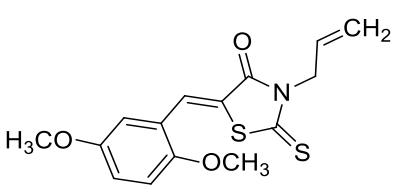
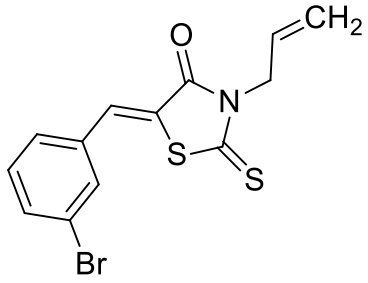
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6e)		
	Molekulska masa	321,41 g/mol
	Molekulska formula	$C_{15}H_{15}NO_3S_2$
	Temperatura tališta	172 – 174 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,82
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	320,18
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H, OH), 8,03 (s, 1H, CH), 7,11 (d, J = 7,26 Hz, 1H, arom.), 6,90 – 6,96 (m, 2H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, 1H, CH), 5,18 (d, J = 10,26 Hz, 1H, CH_2), 5,13 (d, J = 17,82 Hz, 1H, CH_2), 4,64 (d, J = 5,10 Hz, 2H, CH_2), 4,10 (q, J = 6,92 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,37 (t, J = 6,92 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,48; 166,72; 147,27; 147,18; 130,27; 128,77; 120,95; 120,54; 120,21; 119,90; 117,96; 115,69; 64,35; 45,97; 14,49.	
3-alil-5-(3-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6f)		
	Molekulska masa	291,39 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{13}NO_2S_2$
	Temperatura tališta	82 – 85 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,90
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	292,08
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H, CH), 7,48 (t, J = 8,16 Hz, 1H, arom.), 7,21 (t, J =2,28 Hz, 2H, arom.), 7,10 (dd, J = 8,10; 1,65 Hz, 1H, arom.), 5,82 – 5,88 (m, 1H, CH), 5,19 (d, J = 10,32 Hz, 1H, CH_2), 5,14 (d, J = 17,16 Hz, 1H, CH_2), 4,65 (d, J = 4,98 Hz, 2H, CH_2), 3,82 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,05; 166,50; 159,71; 134,28; 133,08; 130,62; 130,19; 122,46; 117,79; 117,01; 115,76; 55,32; 46,04.	

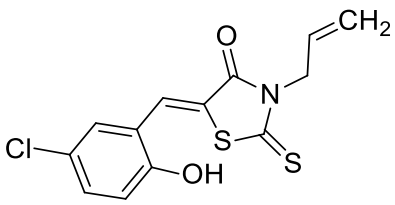
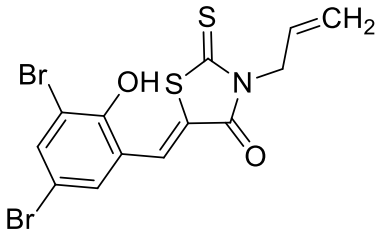
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(2-klorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6g)		
	Molekulska masa	295,81 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}ClNOS_2$
	Temperatura tališta	95 – 98 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,91
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	293,46
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92 (s, 1H, CH), 7,56 - 7,68 (m, 1H, arom.), 7,60 – 7,61 (m, 1H, arom.), 7,53 – 7,57 (m, 2H, arom.), 5,82 – 5,88 (m, 1H, CH), 5,20 (dd, *J* = 10,38; 1,20 Hz, 1H, CH_2), 5,17 (dd, *J* = 17,40; 1,23 Hz. 1H, CH_2), 4,65 (d, *J* = 5,28 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,01; 166,31; 134,77; 132,35; 130,49; 130,02; 129,48; 128,34; 127,54; 125,98; 117,98; 50,68; 46,16.	
3-alil-5-(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6h)		
	Molekulska masa	307,39 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{13}NO_3S_2$
	Temperatura tališta	113 – 115 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,73
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	306,82
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H, OH), 7,68 (s, 1H, CH), 7,16 (dd, *J* = 8,46; 2,10 Hz, 1H, arom.), 7,10 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H, arom.), 7,06 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, 1H, CH), 5,18 (dd, *J* =10,38; 1,23 Hz, 1H, CH_2), 5,12 (dd, *J* = 17,22; 1,32 Hz, 1H, CH_2) 4,63 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,93; 166,58; 150,48; 147,13; 133,82; 130,27; 125,65; 124,77; 118,61; 117,72; 116,12; 112,54; 55,71; 45,93.	

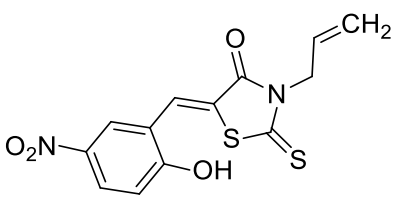
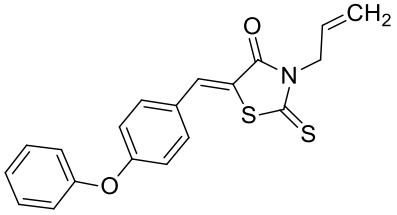
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(2,5-dimetoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6i)		
	Molekulska masa	321,41 g/mol
	Molekulska formula	$C_{15}H_{15}NO_3S_2$
	Temperatura tališta	93 – 96 °C
	Boja kristala	Crvena
	R_f	0,89
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	322,14
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H, CH), 7,11 (s, 2H, arom.), 6,93 (s, 1H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, 1H, CH), 5,19 (d, J = 10,38 Hz, 1H, CH_2), 5,13 (dd, J = 17,28; 0,66 Hz, 1H, CH_2), 4,63 (d, J = 5,16 Hz, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,98; 166,59; 153,20; 152,53; 130,21; 118,92; 117,76; 114,25; 113,24; 56,06; 55,58; 46,00.	
3-alil-5-(3-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6j)		
	Molekulska masa	340,26 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}BrNOS_2$
	Temperatura tališta	107 – 110 °C
	Boja kristala	Tamnosmeđa
	R_f	0,90
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	339,03
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (t, J = 1,77 Hz, 1H, arom.), 7,82 (s, 1H, CH), 7,73 (dd, J = 1,86; 0,87 Hz, 1H, arom.), 7,71 (dd, J = 1,86; 0,81 Hz, 1H, arom.) 7,62 (dd, J = 7,02; 0,78 Hz, 1H, arom.), 7,52 (t, J = 7,89 Hz, 1H, arom.), 5,81 – 5,88 (m, 1H, CH), 5,14 – 5,22 (m, 2H, CH_2), 4,64 – 4,66 (m, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,79; 166,40; 135,32; 133,37; 131,51; 130,13; 129,80; 128,58; 124,09; 122,56; 118,21; 117,86; 46,10.	

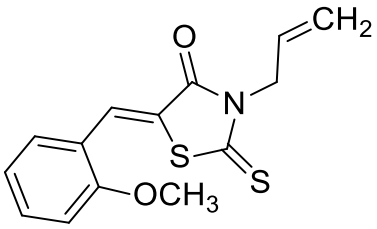
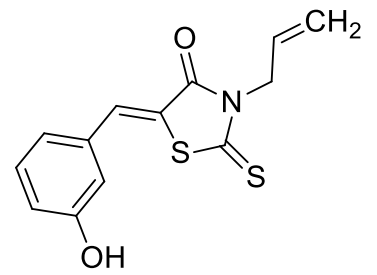
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(5-klor-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6k)		
	Molekulska masa	311,81 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}ClNO_2S_2$
	Temperatura tališta	209 – 210 °C
	Boja kristala	Tamnožuta
	R_f	0,74
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	310,04
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H, OH), 7,84 (s, 1H, CH), 7,37 (dd, *J* = 8,70; 2,37 Hz, 1H, arom.), 7,30 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H, arom.), 6,97 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H, arom.), 5,79 – 5,85 (m, 1H, CH), 5,17 (d, *J* = 10,38 Hz, 1H, CH_2), 5,12 (d, *J* = 17,22 Hz, 1H, CH_2), 4,62 (d, *J* = 5,10 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,16; 166,58; 156,09; 132,36; 130,19; 128,71; 127,54; 123,31; 122,54; 121,49; 117,96; 117,82; 46,02.	
3-alil-5-(3,5-dibrom-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6l)		
	Molekulska masa	435,15 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_9Br_2NO_2S_2$
	Temperatura tališta	215 – 218 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,92
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	433,93
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (s, 1H, OH), 7,91 (d, *J* = 4,25 Hz, 1H, arom.), 7,87 (s, 1H, CH), 7,47 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H, arom.), 5,78 – 5,91 (m, 1H, CH), 5,17 (dtd, *J* = 1,23; 10,47; 8,40 Hz, 2H, CH_2), 4,65 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(75 MHz, DMSO-d_6) δ 193,48; 166,80; 153,22; 137,35; 131,25; 130,61; 127,69; 125,50; 118,39; 114,36; 112,28; 46,68.	

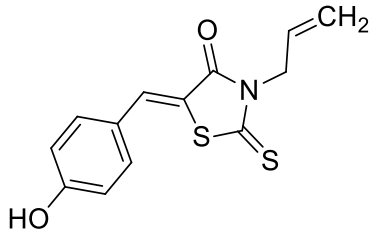
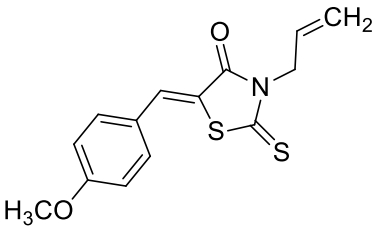
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6m)		
	Molekulska masa	322,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}N_2O_4S_2$
	Temperatura tališta	199 – 201 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,67
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	321,07
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (dd, *J* = 8,10; 2,76; 1,98 Hz, 2H, arom.), 7,86 (s, 1H, CH), 7,08 (dd, *J* = 7,38; 2,31 Hz, 1H, arom.), 5,81 – 5,88 (m, 1H, CH), 5,19 (dd, *J* = 10,38; 1,14; 1,20 Hz, 1H, CH_2), 5,15 (dd, *J* = 17,16; 1,14; 1,20 Hz, 1H, CH_2), 4,64 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz) δ 192,94; 166,51; 139,35; 130,15; 128,00; 126,74; 125,76; 123,62; 120,31; 117,85; 116,92; 46,08.	
3-alil-5-(4-fenoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6n)		
	Molekulska masa	353,46 g/mol
	Molekulska formula	$C_{19}H_{15}NO_2S_2$
	Temperatura tališta	91 – 95 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,93
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	354,15
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H, CH), 7,56 (t, *J* = 7,98 Hz, 1H, arom.), 7,45 (t, *J* = 7,80; 8,10 Hz, 2H, arom.), 7,40 (d, *J* = 7,80 Hz, 1H. arom.), 7,22 (dd, *J* = 12,24; 4,80; 7,38 Hz, 2H, arom.), 7,16 (dd, *J* = 8,16; 2,10 Hz, 1H, arom.), 7,09 (d, *J* = 7,80 Hz, 2H, arom.), 5,80 – 5,85 (m, 1H, CH), 5,18 (dd, *J* = 10,32; 0,84 Hz, 1H, CH_2), 5,13 (dd, *J* = 17,28; 0,93 Hz, 1H, CH_2), 4,63 (d, *J* = 5,16 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,87; 166,42; 157,60; 134,81; 132,32; 131,19; 130,23; 125,21; 124,17; 123,28; 120,65; 119,55; 119,27; 117,78; 46,04.	

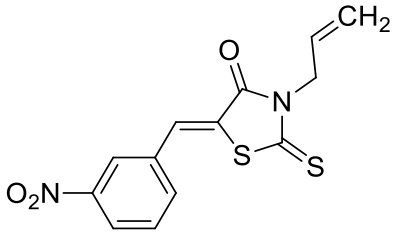
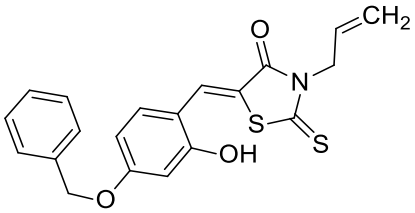
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(2-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6o)		
	Molekulska masa	291,39 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{13}NO_2S_2$
	Temperatura tališta	102 – 104 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,90
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	292,14
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (s, 1H, OH), 7,52 (t, *J* = 7,77 Hz, 1H, arom.), 7,44 (d, *J* = 7,20 Hz, 1H, arom.), 7,17 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H, arom.), 7,12 (t, *J* = 7,50 Hz, 1H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, H, CH), 5,19 (dd, *J* = 10,32; 0,90 Hz, 1H, CH_2), 5,13 (dd, *J* = 17,22; 0,99 Hz, 1H, CH_2), 4,64 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2), 3,91 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,54; 166,65; 158,13; 133,28; 130,23; 130,09; 128,36; 122,17; 121,24; 117,77; 112,02; 55,76; 46,00.	
3-alil-5-(3-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6p)		
	Molekulska masa	277,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{11}NO_2S_2$
	Temperatura tališta	142 – 145 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,73
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	276,13
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H, OH), 7,73 (s, 1H, CH), 7,35 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H, arom.), 7,09 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H, arom.), 7,02 (s, 1H, arom.), 6,92 (dd, *J* = 8,04; 1,89 Hz, 1H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, 1H, CH), 5,19 (dd, *J* = 10,32; 0,93 Hz, Hz, 1H, CH_2), 5,14 (dd, *J* = 17,22; 0,99 Hz, 1H, CH_2), 4,64 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,15; 166,53; 157,98; 134,07; 133,32; 130,56; 130,19; 122,08; 118,37; 117,80; 116,28; 46,00.	

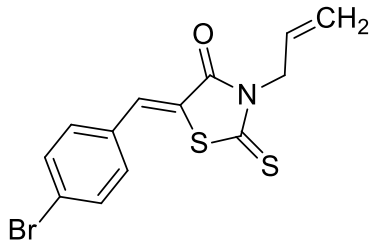
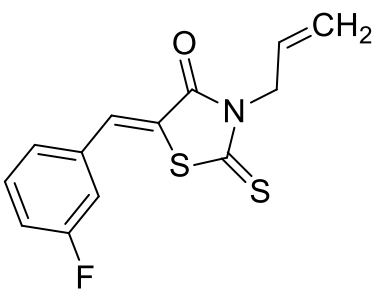
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(4-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6q)		
	Molekulska masa	277,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{11}NO_2S_2$
	Temperatura tališta	275 – 277 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,86
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	276,07
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H, OH), 7,74 (s, 1H, CH), 7,52 (d, *J* = 8,64 Hz, 2H, arom.), 6,95 (d, *J* = 8,64 Hz, 2H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, 1H, CH), 5,18 (dd, *J* = 10,44; 1,20 Hz, 1H, CH_2), 5,12 (dd, *J* = 17,22; 1,20 Hz, 1H, CH_2), 4,64 (d, *J* = 5,16 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,37; 167,15; 161,14; 134,42; 133,84; 130,78; 124,47; 118,19; 118,06; 117,09; 46,42.	
3-alil-5-(4-metoksibenzilidene)-2-tioksotiazolidin-4-on (6r)		
	Molekulska masa	291,39 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{13}NO_2S_2$
	Temperatura tališta	109 – 111 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,90
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	292,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H, CH), 7,62 (d, *J* = 8,76 Hz, 2H, arom.), 7,12 (d, *J* = 8,76 Hz, 2H, arom.), 5,81 – 5,88 (m, 1H, CH), 5,18 (dd, *J* = 10,32; 1,08 Hz, 1H, CH_2), 5,13 (dd, *J* = 17,22; 1,20 Hz, 1H, CH_2), 4,64 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,97; 166,62; 161,55; 133,37; 132,95; 130,25; 125,48; 118,90; 117,72; 115,14; 55,57; 45,96.	

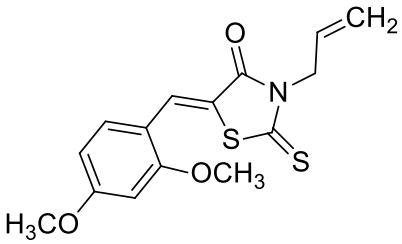
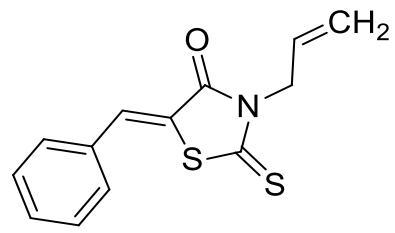
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(3-nitrobenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6s)		
	Molekulska masa	306,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	161 – 163 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,92
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	307,07
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (s, 1H, arom.), 8,33 (s, 1H, arom.), 7,92 (d, *J* = 3,18 Hz, 2H, arom.), 7,88 (s, 1H, CH), 5,80 – 5,92 (m, 1H, CH), 5,22 (dd, *J* = 6,63; 1,22 Hz, 1H, CH_2), 5,17 (dd, *J* = 13,44; 1,20 Hz. 1H, CH_2), 4,66 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,14; 166,87; 148,11; 139,52; 131,97; 130,52; 127,18; 124,84; 46,67.	
3-alil-5-(4-(benziloksi)-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6t)		
	Molekulska masa	383,48 g/mol
	Molekulska formula	$C_{20}H_{17}NO_3S_2$
	Temperatura tališta	182 -186 °C
	Boja kristala	Tamnocrvena
	R_f	0,77
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	382,13
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H, OH), 7,96 (s, 1H, CH), 7,45 (d, *J* = 7,20 Hz, 2H, arom.), 7,41 (t, *J* = 7,32; 7,62 Hz, 2H, arom.), 7,35 (t, *J* = 7,20 Hz, 1H, arom.), 7,31 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H, arom.), 6,69 (dd, *J* = 8,76; 2,37 Hz, 1H, arom.), 6,58 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, 1H, CH), 5,18 (dd, *J* = 10,20; 1,02; 1,20 Hz, 1H, CH_2), 5,13 (s, 2H, CH_2), 5,11 (dd, *J* = 17,22; 1,08 Hz, 1H, CH_2), 4,63 (d, *J* = 5,16 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,20; 166,82; 162,57; 159,59; 136,34; 131,35; 130,35; 129,02; 128,47; 128,01; 127,73; 117,66; 117,06; 113,44; 107,84; 101,97; 69,46; 45,90.	

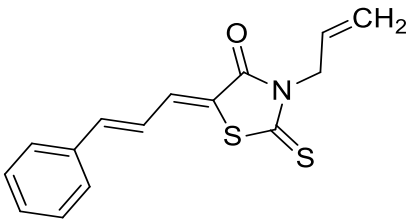
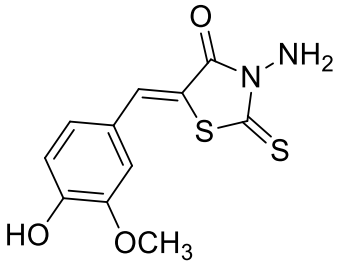
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(4-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6u)		
	Molekulska masa	340,26 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}BrNOS_2$
	Temperatura tališta	140 – 141 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,93
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	339,24
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H, CH), 7,75 (d, *J* = 8,46 Hz, 2H, arom.), 7,59 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H, arom.), 5,81 – 5,87 (m, 1H, CH), 5,19 (d, *J* = 10,26 Hz, 1H, CH_2), 5,15 (dd, *J* = 17,22; 0,45 Hz, 1H, CH_2), 4,64 (d, *J* = 5,16 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,79; 166,51; 132,48; 132,36; 131,75; 130,14; 124,66; 123,14; 117, 83; 46,07.	
3-alil-5-(3-fluorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6v)		
	Molekulska masa	279,35 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{10}FNOS_2$
	Temperatura tališta	114 – 117 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,91
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	280,28
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H, CH), 7,35 -7,65 (m, 4H, arom.), 5,79 – 5,91 (m, 1H, CH), 5,17 (ddd, *J* = 1,17; 10,62; 17,31 Hz, 2H, CH_2), 4,65 (d, *J* = 5,19 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,36; 166,96; 164,41; 161,16; 135,58; 132,00; 126,58; 118,34; 117,95; 117,65; 55,29; 46,58.	

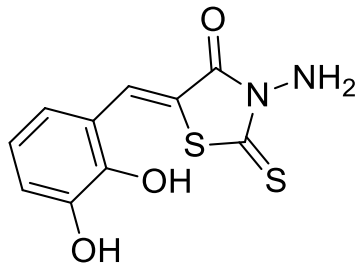
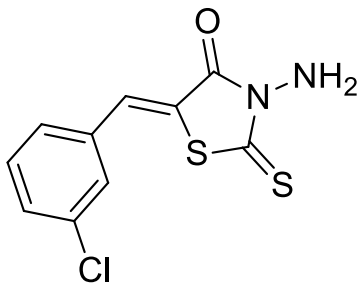
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(2,4-dimetoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6w)		
	Molekulska masa	321,41 g/mol
	Molekulska formula	$C_{15}H_{15}NO_3S_2$
	Temperatura tališta	126 – 130 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,90
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	322,11
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H, CH), 7,39 (d, *J* = 8,64 1H, arom.), 6,71 (dd, *J* = 8,70; 2,37 Hz, 1H, arom.), 6,69 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H, arom.), 5,80 – 5,87 (m, 1H, CH), 517 (dd, *J* = 10,32; 1,32 Hz, 1H, CH_2), 5,11 (dd, *J* = 17,16; 1,35 Hz, 1H, CH_2), 4,63 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,31; 166,76; 160,09; 131,98; 130,31; 128,68; 118,36; 117,68; 114,31; 107,05, 96,62; 55,92; 55,76; 45,92.	
3-alil-5-benziliden-2-tioksotiazolidin-4-on (6x)		
	Molekulska masa	261,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{11}NOS_2$
	Temperatura tališta	139 -143 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,91
	LC/MS/MS *m/z* ($M+Na^+$)	284,40
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H, CH), 7,65 (d, *J* = 7,26 Hz, 2H, arom.), 7,51 – 7,58 (m, 3H, arom.), 5,81 – 5,88 (m, 1H, CH), 5,19 (dd, *J* = 10,38; 1,23 Hz, 1H, CH_2), 5,15 (dd, *J* = 17,22; 1,29 Hz, 1H, CH_2), 4,65 (d, *J* = 5,28 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,10; 166,55; 133,11; 130,98; 130,64; 129,48; 122,30; 117,81; 46,03.	

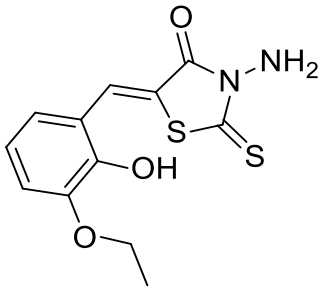
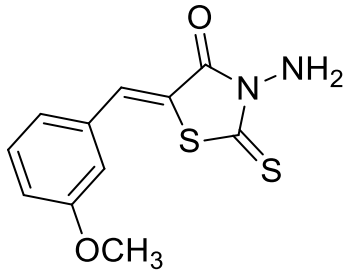
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-alil-5-(3-fenilaliliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (6y)		
	Molekulska masa	287,40 g/mol
	Molekulska formula	$C_{15}H_{13}NOS_2$
	Temperatura tališta	167 -172 °C
	Boja kristala	Tamnocrvena
	R_f	0,91
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	288,05 (teor.)
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) 7,71 (d, *J* = 6,84 Hz, 2H, CH), 7,56 (d, *J* = 11,52 Hz, 1H, CH), 7,37 – 7,45 (m, 4H, arom.), 7,12 (q, *J* = 11,52; 3,54; 11,64 Hz, 1H, arom.), 5,80 – 5,86 (m, 1H, CH), 5,18 (dd, *J* = 10,32; 1,02 Hz, 1H, CH_2), 5,12 (dd, *J* = 17,22; 1,02 Hz, 1H, CH_2), 4,62 (d, *J* = 5,22 Hz, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,69; 165,92; 145,44; 135,49; 133,58; 130,30; 130,12; 129,03; 128,13; 123,61; 117,72; 45,92.	
3-amino-5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7a)		
	Molekulska masa	282,34 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_{10}N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	182 – 185 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,67
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	281,06
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H, OH), 7,78 (s, 1H, CH), 7,22 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H, arom.), 7,15 (dd, *J* = 8,31; 2,03 Hz, 1H, arom.), 6,96 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H, arom.), 5,94 (s, 2H, NH_2), 3,85 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,51; 164,23; 150,80; 148,62; 135,10; 125,92; 124,93; 116,89; 115,15; 56,13.	

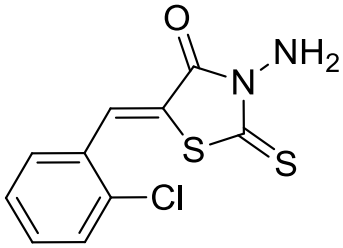
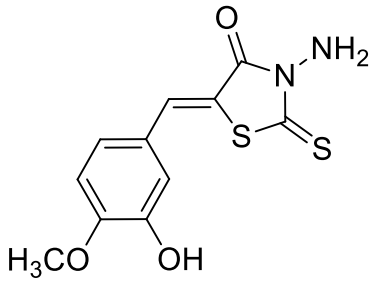
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(2,3-dihidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7b)		
	Molekulska masa	268,31 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_8N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	296 – 299 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,61
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	268,00 (teor.)
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H, OH), 8,07 (s, 1H, CH), 7,05 – 7,17 (m, 3H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 158,90; 145,01; 141,07; 138,09; 125,35; 125,54; 120,64; 118,46; 118,37.	
3-amino-5-(3-klorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7c)		
	Molekulska masa	270,76 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7ClN_2OS_2$
	Temperatura tališta	177 °C
	Boja kristala	Žuto-smeđa
	R_f	0,84; 0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	269,30
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H, CH), 7,74 (s, 1H, arom.), 7,58 (s, 3H, arom.), 5,95 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,51; 166,55; 135,04; 134,06; 131,50; 131,28; 130,50; 130,46; 128,32; 122,08.	

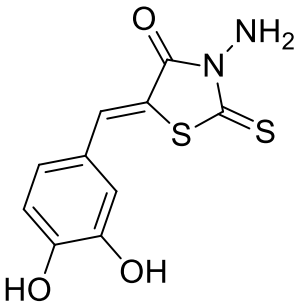
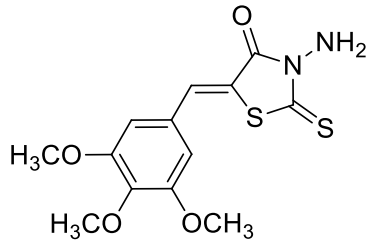
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7d)		
	Molekulska masa	296,37 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{12}N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	229 – 233 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,81
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	296,03 (teor.)
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 (s, 1H, CH), 7,27 (t, *J* = 3,78; 4,44 Hz, 3H, arom.), 4,17 (q, *J* = 6,99 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1,40 (t, *J* = 6,96 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	-	
3-amino-5-(3-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7e)		
	Molekulska masa	266,34 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_{10}N_2O_2S_2$
	Temperatura tališta	180 – 184 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	267,13
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1H, CH), 7,47 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H, arom.), 7,21 (d, *J* = 1,92 Hz, 2H, arom.), 7,10 (dd, *J* = 8,04; 1,80 Hz, 1H, arom.), 5,94 (s, 2H, NH_2), 3,82 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,65; 163,63; 132,23; 133,28; 130,60; 122,54; 120,58; 117,02; 115,81.	

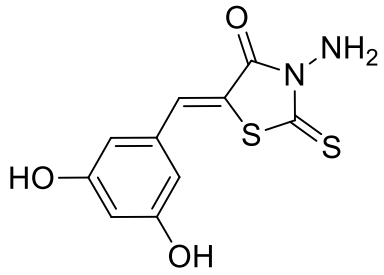
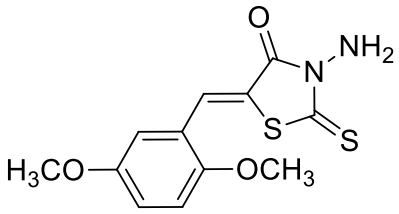
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(2-klorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7f)		
	Molekulska masa	270,76 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7ClN_2OS_2$
	Temperatura tališta	160 – 162 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,81
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	271,04
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (s, 1H, CH), 7,66 – 7,67 (m, 1H, arom.), 7,59 – 7,60 (m, 1H, arom.), 7,53 – 7,55 (m, 2H, arom.), 5,93 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,90; 163,44; 134,75; 132,33; 130,49, 129,56; 128,30; 127,81; 123,90.	
3-amino-5-(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7g)		
	Molekulska masa	282,34 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_{10}N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	192 – 197 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,65
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	281,12
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H, OH), 7,71 (s, 1H, CH), 7,17 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H, arom.), 7,09 (t, *J* = 8,34; 9,24 Hz, 2H, arom.), 5,29 (s, 2H, NH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,20; 163,59; 150,76; 147,12; 134,03; 125,68; 124,84; 116,56; 116,17; 112,54, 55,72.	

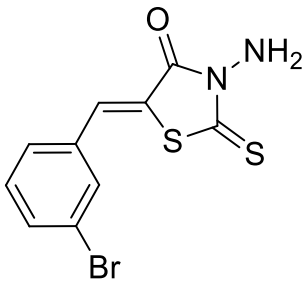
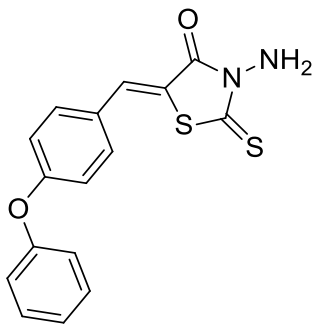
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(3,4-dihidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7h)		
	Molekulska masa	268,31 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_8N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	257 – 258 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,51
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	267,07
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H, OH), 8,56 (s, 1H, OH), 7,66 (s, 1H, CH), 7,04 (d, *J* = 6,84 Hz, 2H, arom.), 6,88 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H, arom.), 5,88 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,04; 163,73; 149,58; 146,09; 134,52; 129,38; 124,40; 116,79; 116,49; 115,24.	
3-amino-2-tiokso-5-(3,4,5-trimetoksibenzilidene)tiazolidin-4-on (7i)		
	Molekulska masa	326,39 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{14}N_2O_4S_2$
	Temperatura tališta	165 – 169 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,76
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	327,09
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H, CH), 6,95 (s, 2H, arom.), 5,95 (s, 2H, NH_2), 3,85 (s, 6H, CH_3, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,32; 163,22; 153,27; 140,03; 133,68; 128,38; 118,99; 108,04; 60,22; 56,04.	

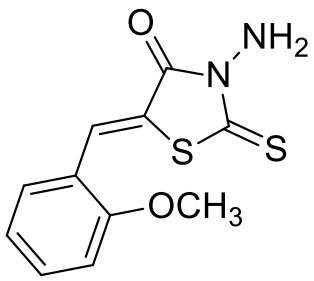
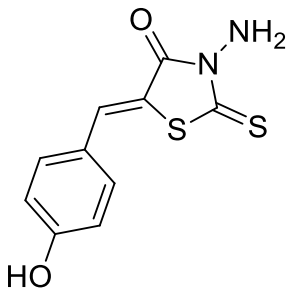
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(3,5-dihidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7j)		
	Molekulska masa	268,31 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_8N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	253 – 257 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,43
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	267,07
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 2H, OH), 7,63 (s, 1H, CH), 6,51 (s, 2H, arom.), 6,36 (s, 1H, arom.), 5,92 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,82; 163,62; 159,06; 134,41; 133,92; 119,83; 108,60; 105,52.	
3-amino-5-(2,5-dimetoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7k)		
	Molekulska masa	296,37 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{12}N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	156 – 158 °C
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,79; 0,74
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	297,13
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1H, CH), 7,11 (s, 2H, arom.), 6,94 (s, 1H, arom.), 5,93 (s, 2H, NH_2), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,96; 163,74; 153,21; 152,53; 128,57; 121,69; 120,49; 118,97; 114,37; 113,26; 56,07; 55,60.	

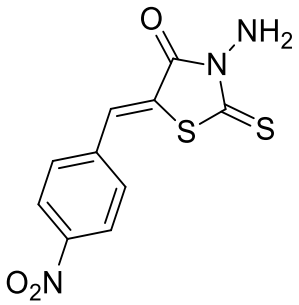
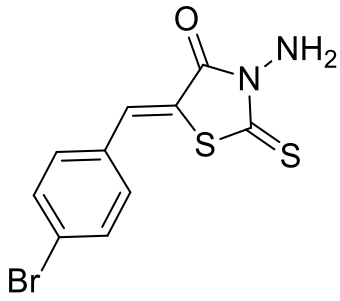
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(3-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7l)		
	Molekulska masa	315,21 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7BrN_2OS_2$
	Temperatura tališta	195 - 199 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	313,02
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H, CH), 7,84 (s, 1H, arom.), 7,71 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H, arom.), 7,62 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H, arom.), 7,52 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H, arom.), 5,94 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,50; 163,54; 135,30; 133,40; 133,50; 131,48; 131,45; 128,66; 122,55; 122,04.	
3-amino-5-(4-fenoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7m)		
	Molekulska masa	328,41 g/mol
	Molekulska formula	$C_{16}H_{12}N_2O_2S_2$
	Temperatura tališta	111 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,86; 0,80
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	327,01
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1H, CH), 7,55 (t, *J* = 7,92 Hz, 1H, arom.), 7,44 (t, *J* = 7,86 Hz, 2H, arom.), 7,39 (d, *J* = 7,68 Hz, 1H, arom.), 7,21 (t, *J* = 9,78; 7,32 Hz, 2H, arom.), 7,14 (dd, *J* = 8,22; 1,53 Hz, 1H, arom.), 7,08 (d, *J* = 7,86 Hz, 2H, arom.), 5,91 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,49; 163,55; 157,60; 155,74; 134,77; 132,53; 131,19; 130,22; 125,27; 124,17; 121,20; 120,65; 119,58; 119,22.	

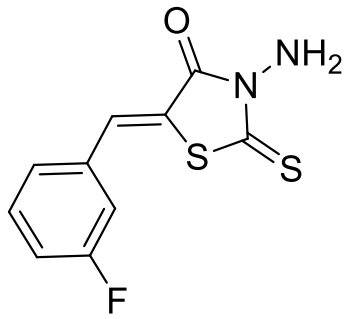
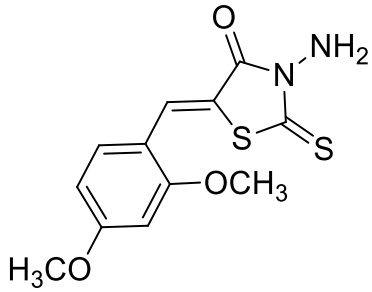
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(2-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7n)		
	Molekulska masa	266,34 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_{10}N_2O_2S_2$
	Temperatura tališta	181 – 184 °C
	Boja kristala	Žuto-smeđa
	R_f	0,83; 0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M+)	267,02
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (s, 1H, CH), 7,53 (t, *J* = 7,80 Hz, 1H, arom.), 7,47 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H, arom.), 7,18 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H, arom.), 7,12 (t, *J* = 7,47 Hz, 1H, arom.), 5,93 (s, 2H, NH_2), 3,92 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 188,13; 163,81; 158,13; 133,31; 130,22; 128,55; 121,25; 120,13; 112,06; 55,78.	
3-amino-5-(4-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7o)		
	Molekulska masa	252,31 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_8N_2O_2S_2$
	Temperatura tališta	262 – 264 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,66; 0,54
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	250,56
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H, OH), 7,77 (s, 1H, CH), 7,54 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H, arom.), 6,95 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H, arom.), 5,93 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,09; 163,77; 160,65; 134,13; 133,42; 124,03; 116,59; 115,54.	

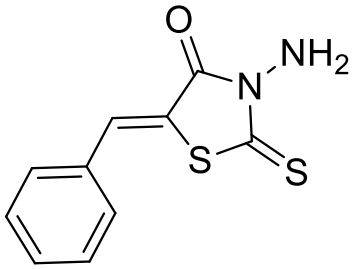
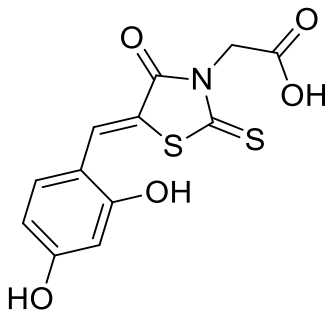
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(4-nitrobenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7p)		
	Molekulska masa	281,31 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7N_3O_3S_2$
	Temperatura tališta	234 – 238 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,84; 0,74
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	280,95
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (d, *J* = 8,64 Hz, 2H, arom.), 7,92 (s, 1H, CH), 7,88 (d, *J* = 8,64 Hz, 2H, arom.), 5,94 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,48; 163,53; 147,61; 139,02; 131,51; 130,25; 124,64; 124,33.	
3-amino-5-(4-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7q)		
	Molekulska masa	315,21 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7BrN_2OS_2$
	Temperatura tališta	227 – 229 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,85; 0,79
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	312,96
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H, CH), 7,76 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H, arom.), 7,60 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H, arom.), 5,95 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,95; 164,15; 132,98; 132,91; 132,46; 125,13; 121,58.	

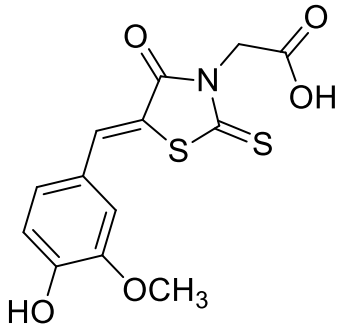
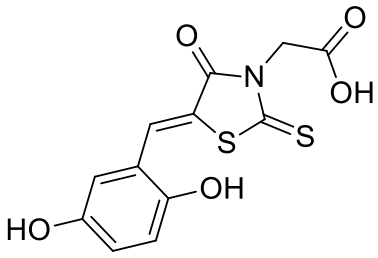
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-(3-fluorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7r)		
	Molekulska masa	254,30 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7FN_2OS_2$
	Temperatura tališta	169 – 171 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,85; 0,76
	LC/MS/MS *m/z* (M- +MeOH)	285,99
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (s, 1H, CH), 7,59 (q, *J* = 7,83; 6,36 Hz, 1H, arom.), 7,50 (d, *J* = 9,96 Hz, 1H, arom.), 7,45 (d, *J* = 7,74 Hz, 1H, arom.), 7,36 (ddd, *J* = 2,16; 8,52; 8,28 Hz, 1H, arom.), 5,93 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,58; 131,71; 131,52; 126,13; 126,11; 117; 78; 117,64; 117,42; 117,27.	
3-amino-5-(2,4-dimetoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (7s)		
	Molekulska masa	282,34 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{12}N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	194 – 196 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,80
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	281,20
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H, CH), 7,38 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H, arom.), 6,69 (t, *J* = 8,58; 10,98 Hz, 2H, arom.), 5,90 (s, 2H, NH_2), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,51; 163,94; 163,87; 160,09; 132,10; 128,86; 116,28; 114,32; 107,06; 98,61; 55,92; 55,76.	

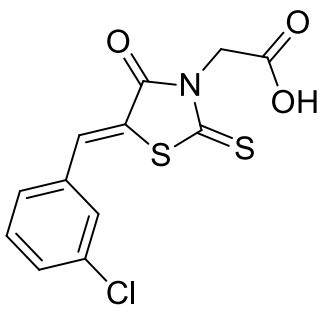
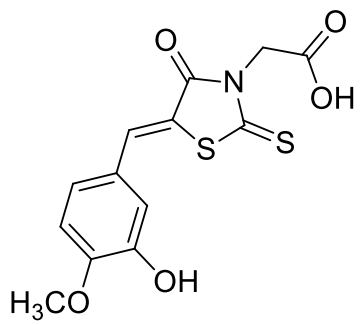
Tablica 19 (*Nastavak*)

3-amino-5-benziliden-2-tioksotiazolidin-4-on (7t)		
	Molekulska masa	268,31 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_8N_2OS_2$
	Temperatura tališta	199 – 201 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,84; 0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	267,15
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H, CH), 7,64 (d, *J* = 7,38 Hz, 2H, arom.), 7,51 – 7,56 (m, 3H, arom.), 5,93 (s, 2H, NH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 187,71; 163,68; 133,31; 132,94; 130,99; 130,70; 129,48; 120,26.	
2-(5-(2,4-dihidroksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8a)		
	Molekulska masa	311,33 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9NO_5S_2$
	Temperatura tališta	237 – 239 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,24
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	310,16
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,92 (s, 1H, OH), 10,49 (s, 1H, OH), 7,94 (s, 1H, CH), 7,20 (d, *J* = 9,24 Hz, 1H, arom.), 6,43 (q, *J* = 2,16; 3,42 Hz, 2H, arom.), 4,51 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,37; 167,25; 166,91; 162,92; 160,36; 131,42; 129,64; 115,19; 111,88; 108,88; 102,58; 46,13.	

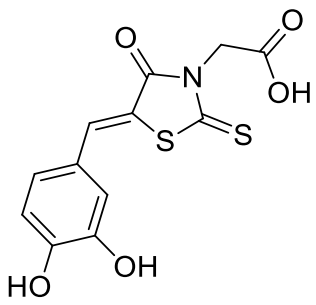
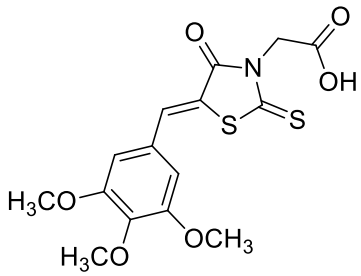
Tablica 19 (*Nastavak*)

2-(5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8b)		
	Molekulska masa	325,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{11}NO_5S_2$
	Temperatura tališta	253 – 258 °C (lit. 233 °C, Abusetta i sur., 2020)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,60
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	324,22
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H, CH), 7,21 (d, *J* = 1,38 Hz, 1H, arom.), 7,14 (dd, *J* = 8,22; 1,59 Hz, 1H, arom.), 6,97 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H, arom.), 4,57 (s, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,99; 166,99; 166,62; 150,53; 148,16; 134,22; 125,34; 124,26; 117,69; 116,42; 114,58; 55,62; 46,26.	
2-(5-(2,5-dihidroksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8c)		
	Molekulska masa	311,33 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9NO_5S_2$
	Temperatura tališta	222 – 224 °C
	Boja kristala	Crvena
	R_f	0,40
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	311,17
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H, OH), 9,27 (s, 1H, OH), 7,95 (s, 1H, CH), 6,84 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H, arom.), 6,80 (dd, *J* = 8,70; 2,52 Hz, 1H, arom.), 6,77 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H, arom.), 4,54 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,46; 167,06; 166,77; 151,26; 150,20; 128,69; 120,96; 119,95; 119,79; 117,35; 113,63; 46,44.	

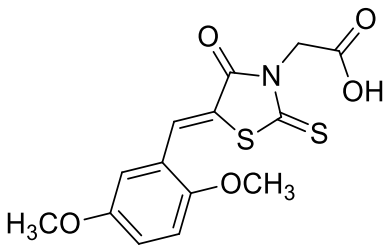
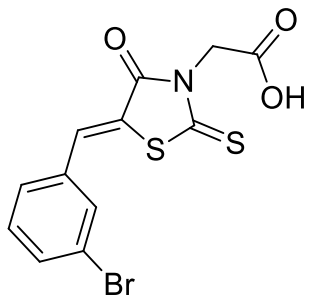
Tablica 19 (*Nastavak*)

2-(5-(3-klorbenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8d)		
	Molekulska masa	313,78 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_8ClNO_3S_2$
	Temperatura tališta	180 – 183 °C
	Boja kristala	Tamnosmeđa
	R_f	0,77
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	312,18
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H, CH), 7,75 (s, 1H, arom.), 7,59 (s, 3H, arom.), 4,61 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,85; 166,96; 166,33; 135,02; 134,06; 131,53; 131,27; 130,53; 128,26; 123,98; 46,13.	
2-(5-(3-hidroksi-4-metoksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8e)		
	Molekulska masa	325,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{11}NO_5S_2$
	Temperatura tališta	200 – 205 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,59
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	324,09
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,82 (s, 1H, OH), 7,70 (s, 1H, CH), 7,16 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H, arom.), 7,09 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H, arom.), 4,56 (s, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,11; 166,63; 150,76; 147,27; 133,79; 125,67; 124,42; 118,66; 116,35; 112,57; 46,36.	

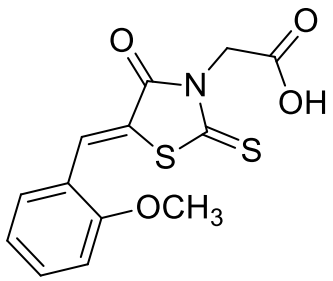
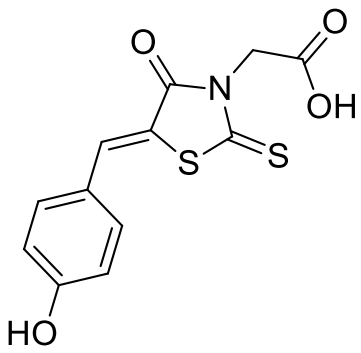
Tablica 19 (*Nastavak*)

2-(5-(3,4-dihidroksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8f)		
	Molekulska masa	311,33 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9NO_5S_2$
	Temperatura tališta	255 – 260 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,4
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	310,10
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (s, 1H, CH), 7,04 (t, *J* = 4,32; 8,82 Hz, 2H, arom.), 6,91 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H, arom.), 4,57 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,08; 167,34; 166,67; 149,92; 146,28; 134,36; 125,07; 124,21; 117,04; 116,58; 46,30.	
2-(4-okso-2-tiokso-5-(3,4,5-trimetoksibenziliden) tiazolidin-3-il) octena kiselina (8g)		
	Molekulska masa	369,41 g/mol
	Molekulska formula	$C_{15}H_{15}NO_6S_2$
	Temperatura tališta	139 – 142 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,71
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	368,14
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84 (s, 1H, CH), 6,95 (s, 2H, arom.), 4,74 (s, 2H, CH_2), 3,86 (s, 6H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 194,04; 167,23; 166,26; 153,29; 140,16; 134,28; 128,24; 120,63; 108,26; 60,23; 56,07; 44,99.	

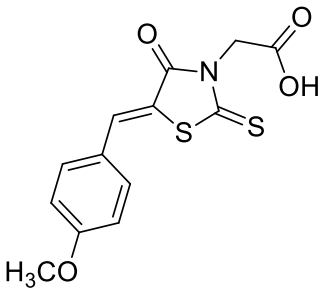
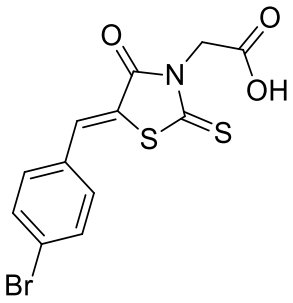
Tablica 19 (*Nastavak*)

2-(5-(2,5-dimetoksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8h)		
	Molekulska masa	339,39 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{13}NO_5S_2$
	Temperatura tališta	170 – 172 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,73
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	338,14
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H, CH), 7,12 (s, 2H, arom.), 6,96 (s, 1H, arom.), 4,64 (s, 2H, CH2), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,58; 167,15; 166,50; 153,52; 152,21; 128,83; 122,46; 121,65; 119,05; 114,34; 113,26; 56,06; 55,58; 45,71.	
2-(5-(3-brombenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8i)		
	Molekulska masa	358,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_8BrNO_3S_2$
	Temperatura tališta	176 – 180 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,79
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	357,93
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H, CH), 7,84 (s, 1H, arom.), 7,72 (d, J = 7,80 Hz, 1H, arom.), 7,63 (d, J = 7,68 Hz, 1H, arom.), 7,53 (t, J = 7,83 Hz, 1H, arom.), 4,60 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,84; 166,89; 166,32; 135,29; 133,42; 133,38; 131,458; 131,40; 128,56; 123,91; 122,56; 46,21.	

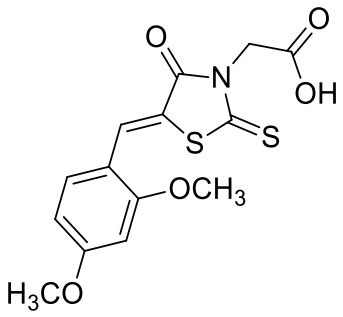
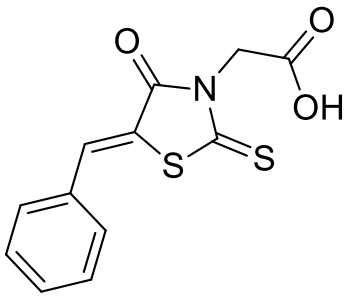
Tablica 19 (*Nastavak*)

2-(5-(2-metoksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8j)		
	Molekulska masa	309,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{11}NO_4S_2$
	Temperatura tališta	208 – 211 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	308,21
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (s, 1H, CH), 7,54 (t, *J* = 7,35 Hz, 1H, arom.), 7,48 (d, *J* = 7,50 Hz, 1H, arom.), 7,18 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H, arom.), 7,13 (t, *J* = 7,50 Hz, 1H, arom.), 4,72 (s, 2H, CH_2), 3,92 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,76; 167,46; 166,27; 158,15; 133,50; 130,33; 129,23; 121,85; 121,27; 112,06; 55,77; 45,06.	
2-(5-(4-hidroksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8k)		
	Molekulska masa	295,33 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9NO_4S_2$
	Temperatura tališta	>300 °C (lit. >300°C, Krátky i sur., 2017; >300°C, Zhou i sur., 2006)
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,60
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	294,22
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (s, 1H, CH), 7,51 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H, arom.), 6,95 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H, arom.), 4,55 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,06; 167,13; 166,71;161,06; 133,89; 133,28; 123,73; 117,44; 116,68; 46,41.	

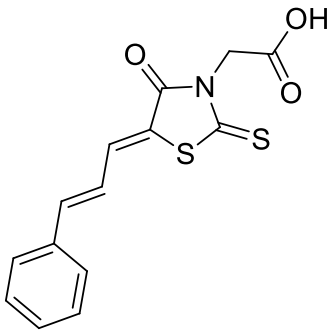
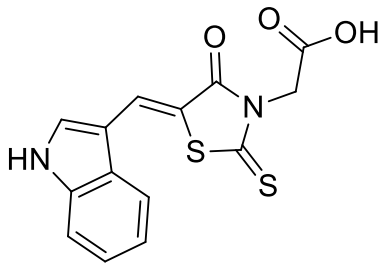
Tablica 19 (*Nastavak*)

2-(5-(4-metoksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8l)		
	Molekulska masa	309,36 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{11}NO_4S_2$
	Temperatura tališta	242 – 244 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	308,90
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85 (s, 1H, CH), 7,65 (d, *J* = 8,76 Hz, 2H, arom.), 7,14 (d, *J* = 8,82 Hz, 2H, arom.), 4,73 (s, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,06;167,29; 166,39; 161,73; 134,12; 133,08; 124,34; 118,43; 115,19; 55,59; 44,95.	
2-(5-(4-brombenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8m)		
	Molekulska masa	358,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_8BrNO_3S_2$
	Temperatura tališta	228 – 231 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,79
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	356,99
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,86 (s, 1H, CH), 7,77 (d, *J* = 8,34 Hz, 2H, arom.), 7,62 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H, arom.), 4,70 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,92; 166,32; 132,51; 132,42; 132,03; 124,80; 122,76; 45,38.	

Tablica 19 (*Nastavak*)

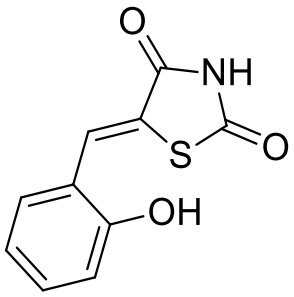
2-(5-(2,4-dimetoksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8n)		
	Molekulska masa	339,39 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{13}NO_5S_2$
	Temperatura tališta	224 – 225 °C
	Boja kristala	Crvena
	R_f	0,71
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	338,09
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H, CH), 7,42 (d, J = 8,58 Hz, 1H, arom.), 6,72 (t, J = 8,52; 11,04 Hz, 2H, arom.), 4,68 (s, 2H, CH_2), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,55;167,30; 166,63; 164,05; 160,13; 132,18, 129,26; 118,12; 114,22; 107,10; 98,55; 55,93; 55,77; 45,25.	
2-(5-benziliden-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8o)		
	Molekulska masa	279,33 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_9NO_3S_2$
	Temperatura tališta	217 – 219 °C (lit. 202 – 205 °C, Zhou i sur., 2006)
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,72
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	278,02
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (s, 1H, CH), 7,68 (d, J = 7,32 Hz, 2H, arom.), 7,54 – 7,59 (m, 3H, arom.), 4,73 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 193,25; 167,22; 166,34; 133,85; 132,80; 131,17; 130,72; 129,52; 121,88; 45,15.	

Tablica 19 (*Nastavak*)

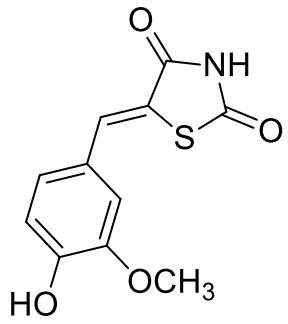
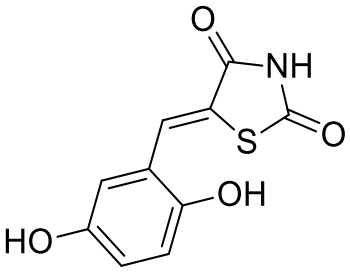
2-(4-okso-5-(3-fenilaliliden)-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8p)		
	Molekulska masa	305,37 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{11}NO_3S_2$
	Temperatura tališta	189 – 194 °C
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,73
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	304,11
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, *J* = 7,08 Hz, 2H, CH), 7,61 (d, *J* = 11,46 Hz, 1H, CH), 7,41 – 7,46 (m, 5H, arom.), 4,65 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 195,08; 169,46; 167,95; 148,04; 137,66; 136,34; 131,17; 130,40; 125,77; 47,43.	
2-(5-((1*H*-indol-3-il)metilen)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (8q)		
	Molekulska masa	318,37 g/mol
	Molekulska formula	$C_{14}H_{10}N_2O_3S_2$
	Temperatura tališta	213 – 217 °C
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,55
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	317,03
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H, NH), 8,09 (s, 1H, CH), 7,96 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H, arom.), 7,89 (s, 1H,arom.), 7,52 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H, arom.), 7,27 (t, *J* = 7,05 Hz, 1H, arom.), 7,22 (t, *J* = 7,77 Hz, 1H, arom.), 4,59 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 192,20; 167,24; 166,31; 136,43; 130,59; 126,75; 126,18; 123,26; 121,46; 118,49; 114,43; 112,58; 111,03; 46,31.	

4.7.3. Derivati tiazolidindiona

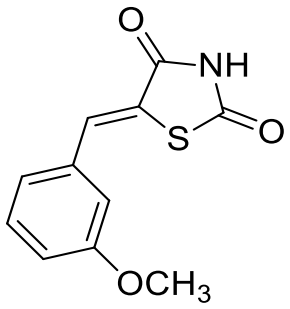
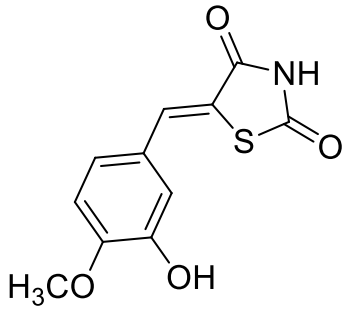
Tablica 20 Karakterizacija derivata tiazolidindiona **9a-s**

5-(2-hidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9a)		
	Molekulska masa	221,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7NO_3S$
	Temperatura tališta	269 – 272 °C (lit. 276 - 277 °C, Durai Ananda Kumar i sur., 2015; 254 – 256 °C, Ha i sur., 2012)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,64
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	220,01
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (s, 1H, NH), 10,48 (s, 1H, OH), 8,00 (s, 1H, CH), 7,30 (q, *J* = 7,92; 9,84; 7,26 Hz, 2H, arom.), 6,93 (q, *J* = 8,40; 9,48; 7,50 Hz, 2H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,15; 167,50; 157,24; 132,20; 128,20; 126,27; 121,87; 119,64; 116,08.	

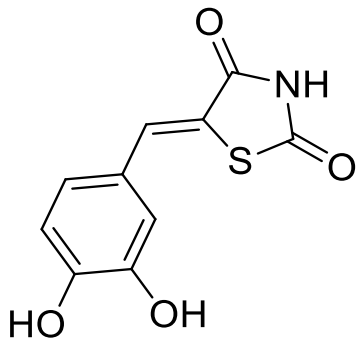
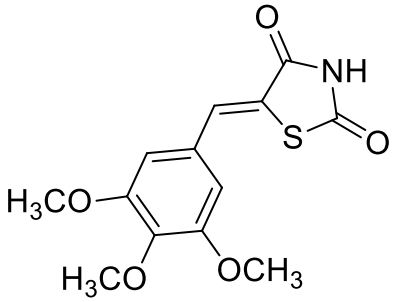
Tablica 20 (*Nastavak*)

5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9b)		
	Molekulska masa	251,26 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_9NO_4S$
	Temperatura tališta	199 – 201 °C (lit. 194 – 195 °C, Durai Ananda Kumar i sur., 2015; 109 – 110 °C, Xiong i sur., 2011)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,63
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	250,06
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H, NH), 9,94 (s, 1H, OH), 7,71 (s, 1H, CH), 7,17 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H, arom.), 7,07 (dd, *J* = 8,34; 1,89 Hz, 1H, arom.), 6,93 (d, *J* = 8,25 Hz, 1H, arom.), 3,82 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 172,47; 168,52; 167,94; 149,89; 148,43, 130,06; 124,85; 124,59; 119,68; 116,71; 114,60.	
5-(2,5-dihidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9c)		
	Molekulska masa	237,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7NO_4S$
	Temperatura tališta	194 – 198 °C
	Boja kristala	Tamnosmeđa
	R_f	0,58
	LC/MS/MS *m/z* (M-+Na)	258,82
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H, OH), 7,61 (s, 1H, CH), 7,23 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H, arom.), 6,98 (s, 1H, arom.), 6,91 – 6,93 (dd, *J* = 8,22; 1,68; 2,40 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 153,98; 144,08; 132,23; 128,61; 120,04; 117,85; 116,75; 110,91.	

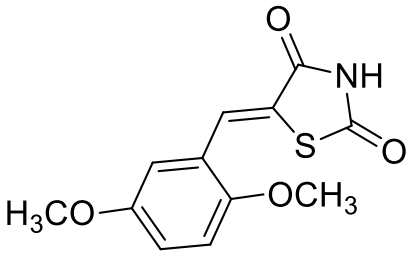
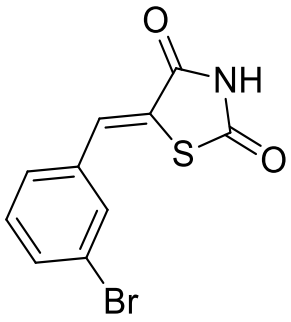
Tablica 20 (*Nastavak*)

5-(3-metoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9d)		
	Molekulska masa	235,26 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_9NO_3S$
	Temperatura tališta	194 – 197 °C
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,74
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	233,99
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,62 (s, 1H, NH), 7,76 (s, 1H, CH), 7,45 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H, arom.), 7,15 (d, *J* = 6,45 Hz, 2H, arom.), 7,06 (dd, *J* = 8,34; 1,89; 0,30 Hz, 1H, arom.), 3,80 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,28; 167,70; 160,08; 134,85; 132,21; 130,86; 122,36; 116,74; 115,76; 55,73.	
5-(3-hidroksi-4-metoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9e)		
	Molekulska masa	251,26 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_9NO_4S$
	Temperatura tališta	254 – 257 °C (lit. 254 – 257 °C, Ha i sur., 2012)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,58
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	250,00
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,46 (s, 1H, NH), 9,47 (s, 1H, OH), 7,62 (s, 1H, CH), 7,06 (d, *J* = 2,16 Hz, 2H, arom.), 7,00 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H, arom.), 3,81 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,03; 167,40; 149,99; 146,89; 132,24; 125,63; 123,45; 119,96; 115,84; 112,37; 55,63.	

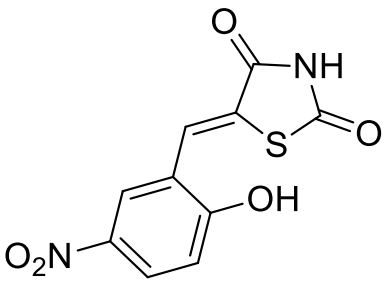
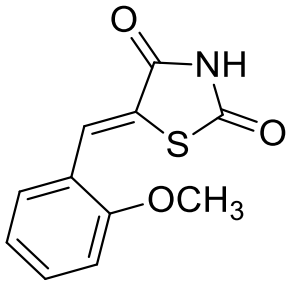
Tablica 20 (*Nastavak*)

5-(3,4-dihidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9f)		
	Molekulska masa	237,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7NO_4S$
	Temperatura tališta	270 - 271 °C (lit. 267 °C, Shelke i sur., 2011)
	Boja kristala	Smeđa
	R_f	0,35
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	236,01
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H, NH), 9,82 (s, 1H, OH), 9,44 (s, 1H, OH), 7,60 (s, 1H, CH), 6,99 (d, *J* = 1,98 Hz, 1H, arom.), 6,96 (q, *J* = 8,28; 1,95 Hz, 1H, arom.), 6,87 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,15; 166,53; 148,57, 145,82; 132,63; 124,28; 123,89; 118,72; 116,37; 116,22.	
5-(3,4,5-trimetoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9g)		
	Molekulska masa	295,31 g/mol
	Molekulska formula	$C_{13}H_{13}NO_5S$
	Temperatura tališta	172 – 174 °C (lit. 179 – 181 °C, Ha i sur., 2012)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,71
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	294,11
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1H, NH), 7,72 (s, 1H, CH), 6,88 (s, 2H, arom.), 3,80 (s, 6H, OCH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 167,81; 167,20, 155,15; 139,35; 132,05; 128,49; 122,41; 107,48; 60,16; 55,96.	

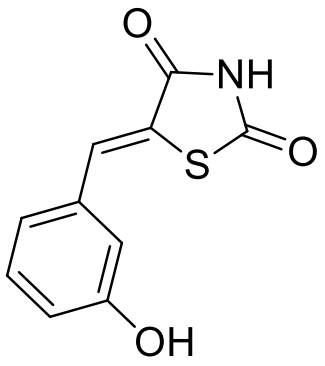
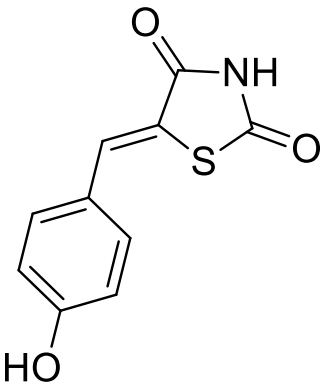
Tablica 20 (*Nastavak*)

5-(2,5-dimetoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9h)		
	Molekulska masa	265,29 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{11}NO_4S$
	Temperatura tališta	220 – 223 °C (lit. 210 – 212 °C, Durai Ananda Kumar i sur., 2015)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,74
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	263,99
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H, NH), 7,90 (s, 1H, CH), 7,07 (t, *J* = 2,64 Hz, 2H, arom.), 6,89 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H, arom.), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,74 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 167,91; 167,28; 153,01; 152,36; 126,35; 123,79; 121,90; 117,57, 113,22; 113,00; 56,06: 55,47.	
5-(3-brombenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9i)		
	Molekulska masa	284,13 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_6BrNO_2S$
	Temperatura tališta	210 – 212 °C
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,76
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	284,03
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1H, NH), 7,82 (t, *J* = 1,56 Hz, 1H, arom.), 7,78 (s, 1H, CH), 7,66 – 7,70 (m, 1H, arom.), 7,59 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H, arom.), 7,50 (t, *J* = 7,82 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,05; 167,68; 135,98; 133,31; 133,23; 131,79; 130,46; 128,55; 125,92; 122,90.	

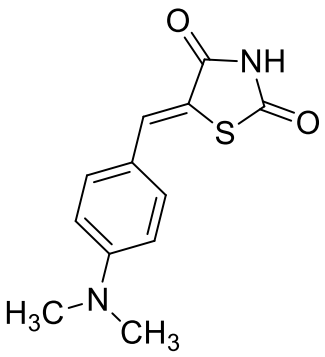
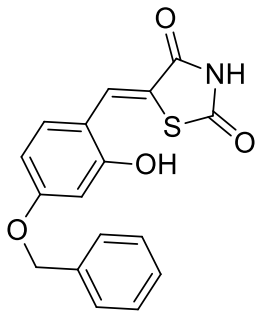
Tablica 20 (*Nastavak*)

5-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9j)		
	Molekulska masa	266,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_6N_2O_5S$
	Temperatura tališta	226 – 228 °C
	Boja kristala	Crvena
	R_f	0,49
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	265,04
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (s, 1H, OH), 8,17 (d, *J* = 2,82 Hz, 1H, arom.), 8,04 (dd, *J* = 9,24; 2,82 Hz, 1H, arom.), 7,85 (s, 1H, arom.), 6,80 (d, *J* = 9,18 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 169,06; 127,19; 125,27; 125,07; 121,01; 117,88.	
5-(2-metoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9k)		
	Molekulska masa	235,26 g/mol
	Molekulska formula	$C_{11}H_9NO_3S$
	Temperatura tališta	240 – 241 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,82
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	233,84
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H, NH), 7,95 (s, 1H, CH), 7,45 – 7,48 (m, 1H, arom.), 7,39 – 7,40 (dd, *J* = 7,74; 1,38 Hz, 1H, arom.), 7,14 (d, *J* = 8,22 Hz, 1H, arom.), 7,08 (t, *J* = 7,53 Hz, 1H, arom.), 3,87 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,09; 167,41; 132,36; 128,52; 126,42; 123,43; 121,41, 120,90; 111,82; 55,73.	

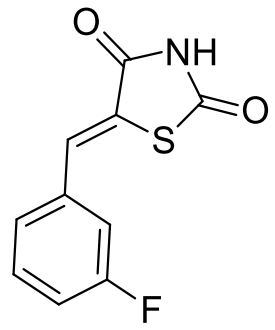
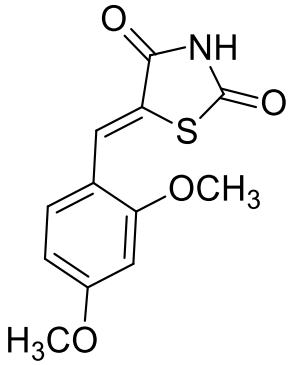
Tablica 20 (*Nastavak*)

5-(3-hidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9l)		
	Molekulska masa	221,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7NO_3S$
	Temperatura tališta	262 – 264 °C (lit. 246 – 248 °C, Durai Ananda Kumar i sur., 2015)
	Boja kristala	Svijetlosmeđa
	R_f	0,64
	LC/MS/MS *m/z* (M-+MeOH)	252,12
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (s, 1H, NH), 9,82 (s, 1H, OH), 7,67 (s, 1H, CH), 7,31 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H, arom.), 7,01 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H, arom.), 6,96 (s, 1H, arom.), 6,86 (dd, *J* = 8,07; 1,76 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,42; 167,80; 158,32; 134,65; 132,45, 130,83; 123,75; 121,78; 118,19; 116,37.	
5-(4-hidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9m)		
	Molekulska masa	221,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7NO_3S$
	Temperatura tališta	296 – 297 °C (lit. 280 – 281 °C, Durai Ananda Kumar i sur., 2015; 299 °C, Ha i sur., 2012; 322 °C, Metwally i sur., 2011; 311 – 313 °C, Yang i Yang, 2011)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,62
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	220,11
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H, NH), 10,30 (s, 1H, OH), 7,69 (s, 1H, CH), 7,45 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H, arom.), 6,91 (d, *J* = 8,64 Hz, 2H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,05; 167,52; 159,84; 132,35; 132,24; 123,90; 118,97; 116,28.	

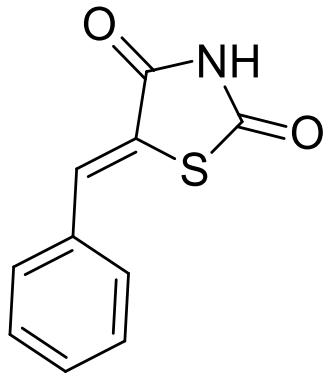
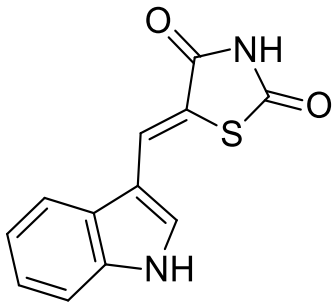
Tablica 20 (*Nastavak*)

5-(4-(dimetilamino)benziliden) tiazolidin-2,4-dion (9n)		
	Molekulska masa	248,30 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$
	Temperatura tališta	286 – 289 °C (lit. 274 – 276 °C, Durai Ananda Kumar i sur., 2015; 282 – 283 °C, Shelke i sur., 2010)
	Boja kristala	Narančasta
	R_f	0,77
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	247,02
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H, NH), 7,66 (s, 1H, CH), 7,43 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H, arom.), 6,82 (d, *J* = 9,00 Hz, 2H, arom.), 3,01 (s, 6H, CH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,15; 167,57; 151,39; 132,84; 132,08; 127,75; 119,79; 115,69; 111,99.	
5-(4-(benziloksi)-2-hidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9o)		
	Molekulska masa	327,35 g/mol
	Molekulska formula	$C_{17}H_{13}NO_4S$
	Temperatura tališta	184 – 188 °C
	Boja kristala	Tamnožuta
	R_f	0,63
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	326,20
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H, NH), 10,54 (s, 1H, OH), 7,91 (s, 1H, CH), 7,44 (d, *J* = 8,46 Hz, 2H, arom), 7,40 (t, *J* = 7,47 Hz, 2H, arom.), 7,33 – 7,36 (m, 1H, arom.), 7,28 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H, arom.), 6,65 (dd, *J* = 8,76; 2,46 Hz, 1H, arom.), 6,57 (d, *J* = 2,52 Hz, 1H, arom.), 5,11 (s, 2H, CH_2).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 161,08; 158,70; 136,57; 129,40; 128,44; 127,92; 127,69; 113,99; 106,85; 102,01; 69,28; 55,11; 53,13.	

Tablica 20 (*Nastavak*)

5-(3-fluorbenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9p)		
	Molekulska masa	223,22 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_6FNO_2S$
	Temperatura tališta	169 – 171 °C (lit. 167 – 168 °C, Sun i sur., 2016)
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,78
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	222,31
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H, NH), 7,78 (s, 1H, CH), 7,58 (q, *J* = 7,98; 6,18 Hz, 1H, arom.), 7,44 (dd, *J* = 9,96; 1,98 Hz, 1H, arom.), 7,42 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H, arom.), 7,32 (ddd, *J* = 2,16; 8,46; 8,70 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 167,54; 167,11; 163,03; 161,41; 135,35; 131,29; 130,31; 125,50; 119,97; 116,58.	
5-(2,4-dimetoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (9q)		
	Molekulska masa	265,29 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_{11}NO_4S$
	Temperatura tališta	251 – 253 °C (lit. 254 – 255 °C, Ha i sur., 2012)
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,77
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	264,16
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H, NH), 7,90 (s, 1H, CH), 7,33 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H, arom.), 6,69 (dd, *J* = 11,61; 2,40 Hz, 2H, arom.), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,04; 163,52; 160,28; 130,52; 126,92; 120,34; 114,73; 106,74; 99,09; 56,38; 56,09.	

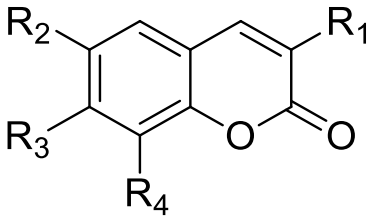
Tablica 20 (*Nastavak*)

5-benziliden tiazolidin-2,4-dion (9r)		
	Molekulska masa	205,23 g/mol
	Molekulska formula	$C_{10}H_7NO_2S$
	Temperatura tališta	251 – 254 °C (lit. 240 °C, Metwally i sur., 2011; 245 – 247 °C.Ynag i Yang, 2011)
	Boja kristala	Bijela
	R_f	0,79
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	204,22
^{1}H NMR (δ/ppm)	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,62 (s, 1H, NH), 7,80 (s, 1H, CH), 7,46 – 7,65 (m, 6H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 168,33; 167,77; 133,49; 132,24; 130,87; 130,46; 129,77; 124,01.	
5-((1*H*-indol-3-il)metilen) tiazolidin-2,4-dion (9s)		
	Molekulska masa	244,27 g/mol
	Molekulska formula	$C_{12}H_8N_2O_2S$
	Temperatura tališta	> 300 °C
	Boja kristala	Žuta
	R_f	0,66
	LC/MS/MS *m/z* (M-)	243,05
^{1}H NMR (δ/ppm)	(600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,31 (s, 1H, NH), 12,12 (s, 1H, NH), 7,88 (d, *J* = 7,86 Hz, 1H, arom.), 7,73 (d, *J* = 2,76 Hz, 1H, arom.), 7,51 (d, *J* = 8,04 Hz, 1H, arom.), 7,25 (t, *J* = 7,44 Hz, 1H, arom.), 7,19 (t, *J* = 7,38 Hz, 1H, arom.).	
^{13}C NMR (δ/ppm)	(150 MHz, DMSO-d_6) δ 167,23; 136,16; 128,58; 126,75; 124,41; 123,02; 121,00; 118,29; 116,20; 112,36; 110,39.	

4.8. ANTIOKSIDACIJSKA AKTIVNOST

4.8.1. Derivati kumarina

Tablica 21 Rezultati antioksidacijske aktivnosti derivata kumarina određene ABTS i DPPH metodom (pri koncentraciji od 100 μM) izražene kao % inhibicije; rezultati izraženi kao $mmol_{TE}/mmol_S$ izračunati su preko baždarne krivulje Troloksa



Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	ABTS [% inhibicije]	ABTS [$mmol_{TE}/mmol_S$]	DPPH [% inhibicije]	DPPH [$mmol_{TE}/mmol_S$]
1a	$COOCH_3$	H	H	H	8,3	0,021	6,3	0,050
1b	$COOCH_3$	Br	H	H	11,3	0,029	8,9	0,074
1c	$COOCH_3$	OH	H	H	79,1	0,218	11,1	0,095
1d	$COOCH_3$	OCH_3	H	H	19,9	0,053	8,7	0,072
1e	$COOCH_3$	H	OCH_3	H	54,4	0,149	10,0	0,085
1f	$COOCH_3$	NO_2	H	H	15,5	0,041	6,8	0,055
1g	COOCH3	H	OH	H	99,5	0,456	13,1	0,113
2a	$COOC_2H_5$	H	H	H	11,3	0,029	7,0	0,057
2b	$COOC_2H_5$	Br	H	H	22,7	0,061	9,1	0,076

Tablica 21 (*Nastavak*)

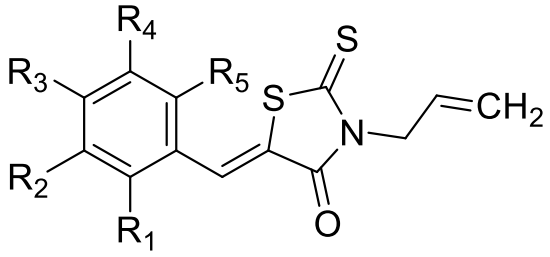
Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]
2c	$COOC_2H_5$	OH	H	H	80,6	0,222	29,1	0,262
2d	$COOC_2H_5$	H	OCH_3	H	70,3	0,193	9,1	0,076
2e	$COOC_2H_5$	H	H	OC_2H_5	36,2	0,099	7,6	0,062
2f	$COOC_2H_5$	NO_2	H	H	24,9	0,067	8,3	0,069
2g	$COOC_2H_5$	Cl	H	H	16,1	0,043	7,6	0,062
2h	$COOC_2H_5$	Br	H	Br	14,7	0,039	9,3	0,078
3a	COC_6H_5	H	H	H	19,6	0,052	7,4	0,060
3b	COC_6H_5	H	OCH_2Ph	H	56,3	0,154	9,4	0,079
3c	COC_6H_5	OH	H	H	100,0	0,905	42,2	0,384
3d	COC_6H_5	H	OCH_3	H	13,0	0,034	8,8	0,073
3e	COC_6H_5	H	H	OC_2H_5	14,2	0,038	7,3	0,060
3f	COC_6H_5	Cl	H	H	13,0	0,034	8,8	0,073
3g	COC_6H_5	Br	H	Br	14,2	0,038	8,7	0,072
4a	CN	H	H	H	31,6	0,115	12,2	0,105
4b	CN	H	OCH_2Ph	H	9,4	0,024	6,4	0,051
4c	CN	H	H	OH	100,0	1,523	15,3	0,134
4d	CN	Br	H	H	62,0	0,227	28,4	0,256

Tablica 21 (*Nastavak*)

Spoj	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]
4e	CN	OH	H	H	100,0	2,081	11,1	0,095
4f	CN	OCH_3	H	H	26,0	0,094	8,5	0,070
4g	CN	H	OCH_3	H	13,7	0,049	8,9	0,075
4h	CN	H	H	OC_2H_5	60,1	0,220	17,9	0,158
5a	$COCH_3$	H	H	OH	100,0	1,920	14,9	0,130
5b	$COCH_3$	H	OH	H	73,9	0,266	9,8	0,083
5c	$COCH_3$	OH	H	H	99,0	1,671	13,1	0,113
5d	$COCH_3$	H	H	H	45,9	0,167	9,4	0,079
5e	$COCH_3$	Br	H	H	30,9	0,110	10,5	0,089
5f	$COCH_3$	H	H	OC_2H_5	34,7	0,124	11,2	0,095
5g	$COCH_3$	$N(C_2H_5)_2$	H	H	22,9	0,062	10,6	0,090

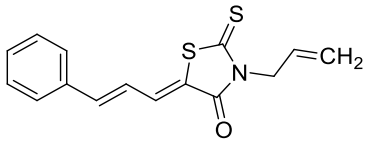
4.8.2. Derivati rodanina

Tablica 22 Rezultati antioksidacijske aktivnosti derivata rodanina određene ABTS i DPPH metodom (pri koncentraciji od 100 μM) izražene kao % inhibicije; rezultati izraženi kao $mmol_{TE}/mmol_S$ izračunati su preko baždarne krivulje Troloksa

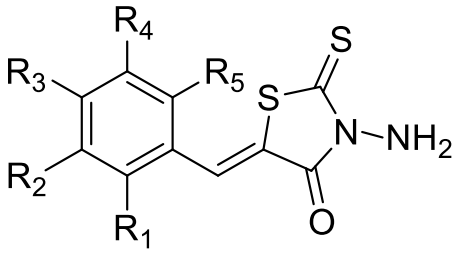


Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}/mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}/mmol_S$]
6a	OH	H	H	H	H	98,2	1,485	12,8	0,101
6b	OH	H	H	Br	H	82,5	0,316	16,8	0,136
6c	H	OCH_3	H	OH	H	100,0	1,139	40,8	0,343
6d	H	Cl	H	H	H	25,5	0,091	11,2	0,088
6e	OH	OC_2H_5	H	H	H	98,3	0,897	57,6	0,487
6f	H	OCH3	H	H	H	19,7	0,075	10,2	0,079
6g	Cl	H	H	H	H	14,9	0,056	5,7	0,040
6h	H	OH	OCH_3	H	H	99,7	1,519	14,0	0,112
6i	OCH_3	H	H	OCH_3	H	17,5	0,067	11,6	0,092
6j	H	Br	H	H	H	28,3	0,109	15,7	0,127

Tablica 22 (*Nastavak*)

Spoj	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**R_5**	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]
6k	OH	H	H	Cl	H	81,5	0,313	14,9	0,119
6l	OH	Br	H	Br	H	83,9	0,303	26,5	0,238
6m	OH	H	H	NO_2	H	41,3	0,160	44,2	0,371
6n	H	H	OPh	H	H	15,2	0,057	7,0	0,052
6o	OCH_3	H	H	H	H	10,9	0,038	7,3	0,054
6p	H	OH	H	H	H	99,0	0,804	9,9	0,076
6q	H	H	OH	H	H	99,5	2,460	27,5	0,246
6r	H	H	OCH_3	H	H	12,5	0,046	6,5	0,047
6s	H	NO_2	H	H	H	30,2	0,108	6,01	0,047
6t	OH	H	OCH_2Ph	H	H	99,8	1,197	18,4	0,150
6u	H	H	Br	H	H	14,3	0,050	8,8	0,068
6v	H	F	H	H	H	62,3	0,243	11,2	0,088
6w	OCH_3	H	OCH_3	H	H	12,6	0,044	7,4	0,055
6x	H	H	H	H	H	14,9	0,056	6,9	0,051
6y						39,6	0,153	18,9	0,154

Tablica 22 (*Nastavak*)

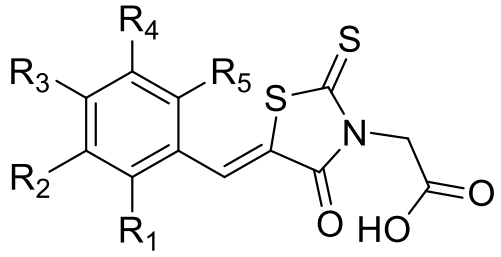


Spoj	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**R_5**	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]
7a	H	OCH_3	OH	H	H	100,0	2,153	34,8	0,553
7b	OH	OH	H	H	H	99,6	2,125	16,3	0,712
7c	H	Cl	H	H	H	49,4	0,183	15,2	0,123
7d	OH	OC_2H_5	H	H	H	31,5	0,109	5,9	0,800
7e	H	OCH_3	H	H	H	27,1	0,100	12,1	0,095
7f	Cl	H	H	H	H	26,1	0,096	14,7	0,118
7g	H	OH	OCH_3	H	H	99,6	1,528	16,2	0,131
7h	H	OH	OH	H	H	98,3	4,742	98,0	3,008
7i	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	36,4	0,144	14,7	0,118
7j	H	OH	H	OH	H	100,0	2,420	13,9	0,111
7k	OCH_3	H	H	OCH_3	H	36,0	0,143	15,8	0,127
7l	H	Br	H	H	H	38,7	0,153	10,7	0,084

Tablica 22 (*Nastavak*)

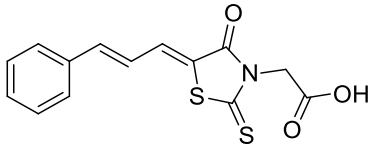
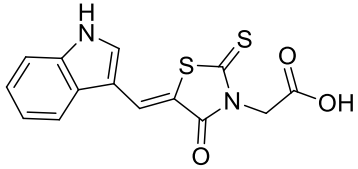
Spoj	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**R_5**	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]
7m	H	H	OPh	H	H	57,5	0,229	18,9	0,155
7n	OCH_3	H	H	H	H	39,5	0,157	13,5	0,108
7o	H	H	OH	H	H	99,2	1,532	22,1	0,182
7p	H	H	NO_2	H	H	34,1	0,124	13,1	0,104
7q	H	H	Br	H	H	26,6	0,096	12,1	0,096
7r	H	F	H	H	H	53,9	0,197	19,7	0,161
7s	OCH_3	H	OCH_3	H	H	27,2	0,099	11,3	0,089
7t	H	H	H	H	H	24,9	0,090	10,1	0,078

Tablica 22 (*Nastavak*)



Spoj	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**R_5**	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]
8a	OH	H	OH	H	H	99,1	3,280	12,4	0,098
8b	H	OCH_3	OH	H	H	100,0	1,326	NA	NA
8c	OH	H	H	OH	H	98,4	2,719	8,1	0,061
8d	H	Cl	H	H	H	6,6	0,024	7,1	0,052
8e	H	OH	OCH_3	H	H	98,1	2,237	7,1	0,052
8f	H	OH	OH	H	H	98,3	2,290	41,1	0,345
8g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	12,7*	0,004	11,3	0,089
8h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	NA	NA	5,8	0,042
8i	H	Br	H	H	H	7,1	0,025	5,9	0,043
8j	OCH_3	H	H	H	H	7,1*	0,002	6,2	0,049
8k	H	H	OH	H	H	98,8	1,847	6,3	0,046
8l	H	H	OCH_3	H	H	51,2*	0,017	12,1	0,095

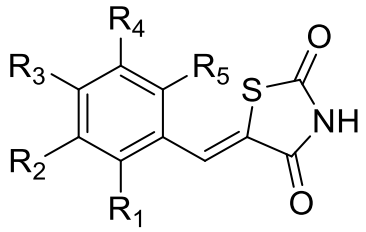
Tablica 22 (*Nastavak*)

Spoj	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**R_5**	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]
8m	H	H	Br	H	H	10,1	0,369	9,5	0,073
8n	OCH_3	H	H	H	H	31,3*	0,010	7,2	0,053
8o	H	H	H	H	H	22,0*	0,008	6,9	0,055
8p						56,8	0,216	17,8	0,145
8q						98,8	2,020	4,7	0,035

NA-nema aktivnost; *aktivnost pri 1mM

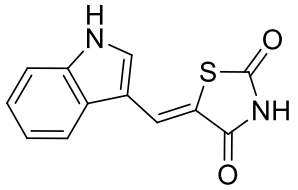
4.8.3. Derivati tiazolidindiona

Tablica 23 Rezultati antioksidacijske aktivnosti derivata tiazolidindiona određene ABTS i DPPH metodom (pri koncentraciji od 100 μM) izražene kao % inhibicije; rezultati izraženi kao $mmol_{TE}/mmol_S$ izračunati su preko baždarne krivulje Troloksa



Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}/mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}/mmol_S$]
9a	OH	H	H	H	H	97,5	1,404	3,5	0,021
9b	H	OCH_3	OH	H	H	99,7	1,996	27,9	0,250
9c	OH	H	H	OH	H	97,6	1,777	16,5	0,132
9d	H	OCH_3	H	H	H	NA	NA	6,2	0,044
9e	H	OH	OCH_3	H	H	98,9	1,981	3,1	0,018
9f	H	OH	OH	H	H	100,0	1,141	57,6	0,482
9g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	NA	NA	3,3	0,019
9h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	NA	NA	4,2	0,027
9i	H	Br	H	H	H	NA	NA	3,1	0,018

Tablica 23 (*Nastavak*)

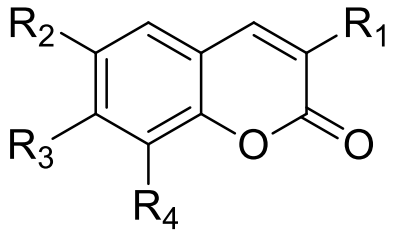
Spoj	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_4**	**R_5**	**ABTS** [% inhibicije]	**ABTS** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]	**DPPH** [% inhibicije]	**DPPH** [$mmol_{TE}$/ $mmol_S$]
9j	OH	H	H	NO_2	H	49,3	0,178	9,6	0,073
9k	OCH_3	H	H	H	H	NA	NA	3,8	0,024
9l	H	OH	H	H	H	84,7	0,307	10,7	0,083
9m	H	H	OH	H	H	94,8	2,471	3,8	0,024
9n	H	H	NC_2H_6	H	H	74,7	0,280	7,6	0,057
9o	OH	H	OCH_2Ph	H	H	100,0	1,408	NA	NA
9p	H	F	H	H	H	NA	NA	9,4	0,083
9q	OCH_3	H	OCH_3	H	H	6,6	0,020	4,7	0,031
9r	H	H	H	H	H	NA	NA	3,6	0,022
9s						84,2	0,316	2,7	0,015

*NA-nema aktivnost

4.9. ODREĐIVANJE INHIBICIJE LIPIDNE PEROKSIDACIJE LINOLNE KISELINE I INHIBICIJE AKTIVNOSTI LIPOOKSIGENAZE

4.9.1. Derivati kumarina

Tablica 24 Inhibicija lipidne peroksidacije i aktivnosti enzima lipooksigenaze iz soje derivatima kumarina (pri koncentraciji od 100 μM) s rezultatima izraženima kao % inhibicije; IC_{50} vrijednosti (μM) određene za inhibiciju aktivnosti lipooksigenaze



Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
1a	$COOCH_3$	H	H	H	16,6	7,1	-
1b	$COOCH_3$	Br	H	H	86,6	85,1	61,00
1c	$COOCH_3$	OH	H	H	62,8	25,4	-
1d	$COOCH_3$	OCH_3	H	H	75,3	76,0	52,54
1e	$COOCH_3$	H	OCH_3	H	61,9	25,2	-
1f	$COOCH_3$	NO_2	H	H	29,7	40,5	-
1g	COOCH3	H	OH	H	44,7	37,4	-
2a	$COOC_2H_5$	H	H	H	7,0	14,3	-
2b	$COOC_2H_5$	Br	H	H	76,7	55,2	97,48
2c	$COOC_2H_5$	OH	H	H	47,1	83,4	17,40
2d	$COOC_2H_5$	H	OCH_3	H	91,0	36,5	-

Tablica 24 (*Nastavak*)

Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
2e	$COOC_2H_5$	H	H	OC_2H_5	19,1	21,9	-
2f	$COOC_2H_5$	NO_2	H	H	29,1	46,6	-
2g	$COOC_2H_5$	Cl	H	H	64,4	47,6	-
2h	$COOC_2H_5$	Br	H	Br	31,1	56,1	84,35
3a	COC_6H_5	H	H	H	42,1	22,5	-
3b	COC_6H_5	H	OCH_2Ph	H	86,1	96,6	26,82
3c	COC_6H_5	OH	H	H	66,5	55,4	88,55
3d	COC_6H_5	H	OCH_3	H	69,2	T	-
3e	COC_6H_5	H	H	OC_2H_5	66,3	26,1	-
3f	COC_6H_5	Cl	H	H	58,1	37,0	-
3g	COC_6H_5	Br	H	Br	73,0	T	-
4a	CN	H	H	H	NA	14,8	-
4b	CN	H	OCH_2Ph	H	57,9	33,9	-
4c	CN	H	H	OH	12,9	39,5	-
4d	CN	Br	H	H	81,0	84,8	64,77
4e	CN	OH	H	H	66,8	29,3	-
4f	CN	OCH_3	H	H	57,5	34,8	-
4g	CN	H	OCH_3	H	84,4	37,8	-
4h	CN	H	H	OC_2H_5	16,9	52,9	96,42
5a	$COCH_3$	H	H	OH	38,0	29,3	-
5b	$COCH_3$	H	OH	H	29,8	45,1	-
5c	$COCH_3$	OH	H	H	69,2	48,5	-

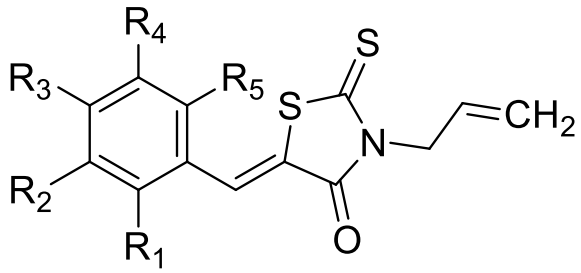
Tablica 24 (*Nastavak*)

Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
5d	$COCH_3$	H	H	H	23,0	18,5	-
5e	$COCH_3$	Br	H	H	70,6	11,3	-
5f	$COCH_3$	H	H	OC_2H_5	36,1	18,0	-
5g	$COCH_3$	$N(C_2H_5)_2$	H	H	41,6	16,8	-
		Troloks			61,8	-	-
		NDGA			-	81,9	-

LP inh. % - postotak inhibicije lipidne peroksidacije; LOX inh. % - postotak inhibicije aktivnosti lipooksigenaze; NA-nema aktivnost; T-spoj se taloži

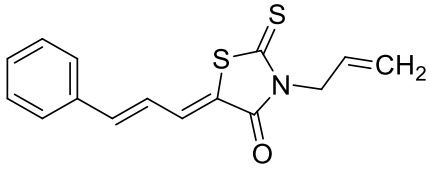
4.9.2. Derivati rodanina

Tablica 25 Inhibicija lipidne peroksidacije i aktivnosti enzima lipooksigenaze iz soje derivatima rodanina (pri koncentraciji od 100 μM) s rezultatima izraženima kao % inhibicije; IC_{50} vrijednosti (μM) određene za inhibiciju aktivnosti lipooksigenaze

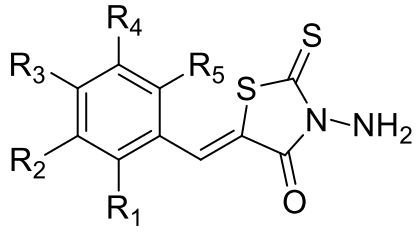


Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
6a	OH	H	H	H	H	NA	21,5	-
6b	OH	H	H	Br	H	30,5	23,9	-
6c	H	OCH_3	H	OH	H	21,2	3,7	-
6d	H	Cl	H	H	H	73,3	45,5	-
6e	OH	OC_2H_5	H	H	H	51,2	T	-
6f	H	OCH3	H	H	H	60,8	96,3	12,41
6g	Cl	H	H	H	H	40,4	96,4	16,94
6h	H	OH	OCH_3	H	H	36,8	42,0	-
6i	OCH_3	H	H	OCH_3	H	59,7	91,5	4,61
6j	H	Br	H	H	H	93,2	69,7	41,49
6k	OH	H	H	Cl	H	53,1	24,1	-

Tablica 25 (*Nastavak*)

Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
6l	OH	Br	H	Br	H	63,2	45,48	-
6m	OH	H	H	NO_2	H	31,2	44,3	-
6n	H	H	OPh	H	H	97,7	95,7	7,50
6o	OCH_3	H	H	H	H	57,8	92,4	23,18
6p	H	OH	H	H	H	36,3	58,4	-
6q	H	H	OH	H	H	42,3	48,7	114,10
6r	H	H	OCH_3	H	H	36,9	98,2	31,02
6s	H	NO_2	H	H	H	10,4	67,0	81,73
6t	OH	H	OCH_2Ph	H	H	94,5	39,9	-
6u	H	H	Br	H	H	66,3	100,0	17,18
6v	H	F	H	H	H	45,3	99,0	2,25
6w	OCH_3	H	OCH_3	H	H	62,9	83,4	13,51
6x	H	H	H	H	H	45,6	85,8	37,66
6y						79,6	59,1	53,12

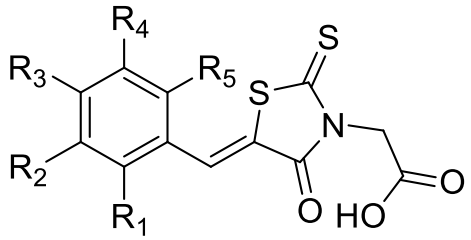
Tablica 25 (*Nastavak*)



Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
7a	H	OCH_3	OH	H	H	41,9	10,5	-
7b	OH	OH	H	H	H	27,8	54,9	97,40
7c	H	Cl	H	H	H	16,4	12,9	-
7d	OH	OC_2H_5	H	H	H	70,5	13,2	-
7e	H	OCH_3	H	H	H	49,7	10,5	-
7f	Cl	H	H	H	H	98,9	T	-
7g	H	OH	OCH_3	H	H	36,3	7,8	-
7h	H	OH	OH	H	H	22,7	58,5	92,24
7i	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	64,9	15,6	-
7j	H	OH	H	OH	H	53,5	18,8	-
7k	OCH_3	H	H	OCH_3	H	T	T	-
7l	H	Br	H	H	H	52,3	22,0	-
7m	H	H	OPh	H	H	94,1	37,7	-

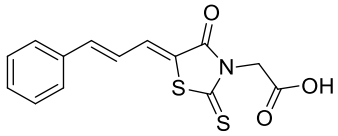
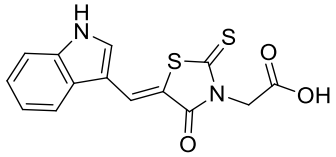
Tablica 25 (*Nastavak*)

Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
7n	OCH_3	H	H	H	H	T	31,0	-
7o	H	H	OH	H	H	15,4	11,8	-
7p	H	H	NO_2	H	H	9,3	54,3	81,73
7q	H	H	Br	H	H	T	T	-
7r	H	F	H	H	H	26,1	13,5	-
7s	OCH_3	H	OCH_3	H	H	T	11,0	-
7t	H	H	H	H	H	10,3	11,5	-



Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
8a	OH	H	OH	H	H	28,3	8,6	-
8b	H	OCH_3	OH	H	H	18,1	7,9	-
8c	OH	H	H	OH	H	16,7	20,9	-
8d	H	Cl	H	H	H	15,3	3,7	-
8e	H	OH	OCH_3	H	H	18,2	6,5	-

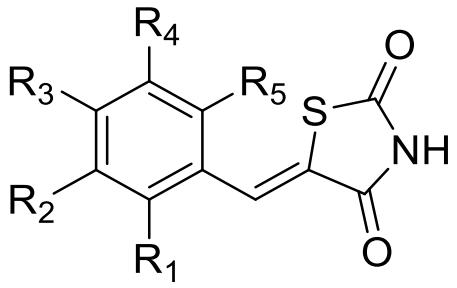
Tablica 25 (*Nastavak*)

Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
8f	H	OH	OH	H	H	21,3	11,7	-
8g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	57,3	22,3	-
8h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	48,5	19,4	-
8i	H	Br	H	H	H	29,5	14,4	-
8j	OCH_3	H	H	H	H	29,9	4,6	-
8k	H	H	OH	H	H	12,6	13,9	-
8l	H	H	OCH_3	H	H	42,5	13,4	-
8m	H	H	Br	H	H	23,0	17,2	-
8n	OCH_3	H	H	H	H	35,9	7,3	-
8o	H	H	H	H	H	30,1	11,2	-
8p						33,2	17,5	-
8q						7,6	5,2	-
Troloks						60,2	-	-
NDGA						-	83,1	-

LP inh. % - postotak inhibicije lipidne peroksidacije; LOX inh. % - postotak inhibicije aktivnosti lipooksigenaze; NA-nema aktivnost; T-spoj se taloži

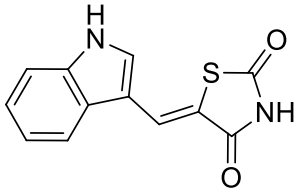
4.9.3. Derivati tiazolidindiona

Tablica 26 Inhibicija lipidne peroksidacije i aktivnosti enzima lipooksigenaze iz soje derivatima tiazolidindiona (pri koncentraciji od 100 μM) s rezultatima izraženima kao % inhibicije; IC_{50} vrijednosti (μM) određene za inhibiciju aktivnosti lipooksigenaze



Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
9a	OH	H	H	H	H	55,2	13,8	-
9b	H	OCH_3	OH	H	H	36,5	8,5	-
9c	OH	H	H	OH	H	61,6	76,3	35,29
9d	H	OCH_3	H	H	H	84,2	27,2	-
9e	H	OH	OCH_3	H	H	65,1	14,5	-
9f	H	OH	OH	H	H	50,4	13,4	-
9g	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	46,3	7,3	-
9h	OCH_3	H	H	OCH_3	H	62,4	17,6	-
9i	H	Br	H	H	H	49,2	7,7	-
9j	OH	H	H	NO_2	H	76,9	18,3	-

Tablica 26 (*Nastavak*)

Spoj	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	LP inh. %	LOX inh. %	LOX inh. IC_{50}
9k	OCH_3	H	H	H	H	55,9	30,31	-
9l	H	OH	H	H	H	68,2	20,2	-
9m	H	H	OH	H	H	69,5	12,7	-
9n	H	H	NC_2H_6	H	H	23,0	12,5	-
9o	OH	H	OCH_2PH	H	H	50,0	34,7	-
9p	H	F	H	H	H	46,0	12,9	-
9q	OCH_3	H	OCH_3	H	H	59,9	19,2	-
9r	H	H	H	H	H	56,7	18,8	-
9s						82,9	71,1	74,57
Troloks						62,3	-	-
NDGA						-	80,8	-

LP inh. % - postotak inhibicije lipidne peroksidacije; LOX inh. % - postotak inhibicije aktivnosti lipooksigenaze;

5. RASPRAVA

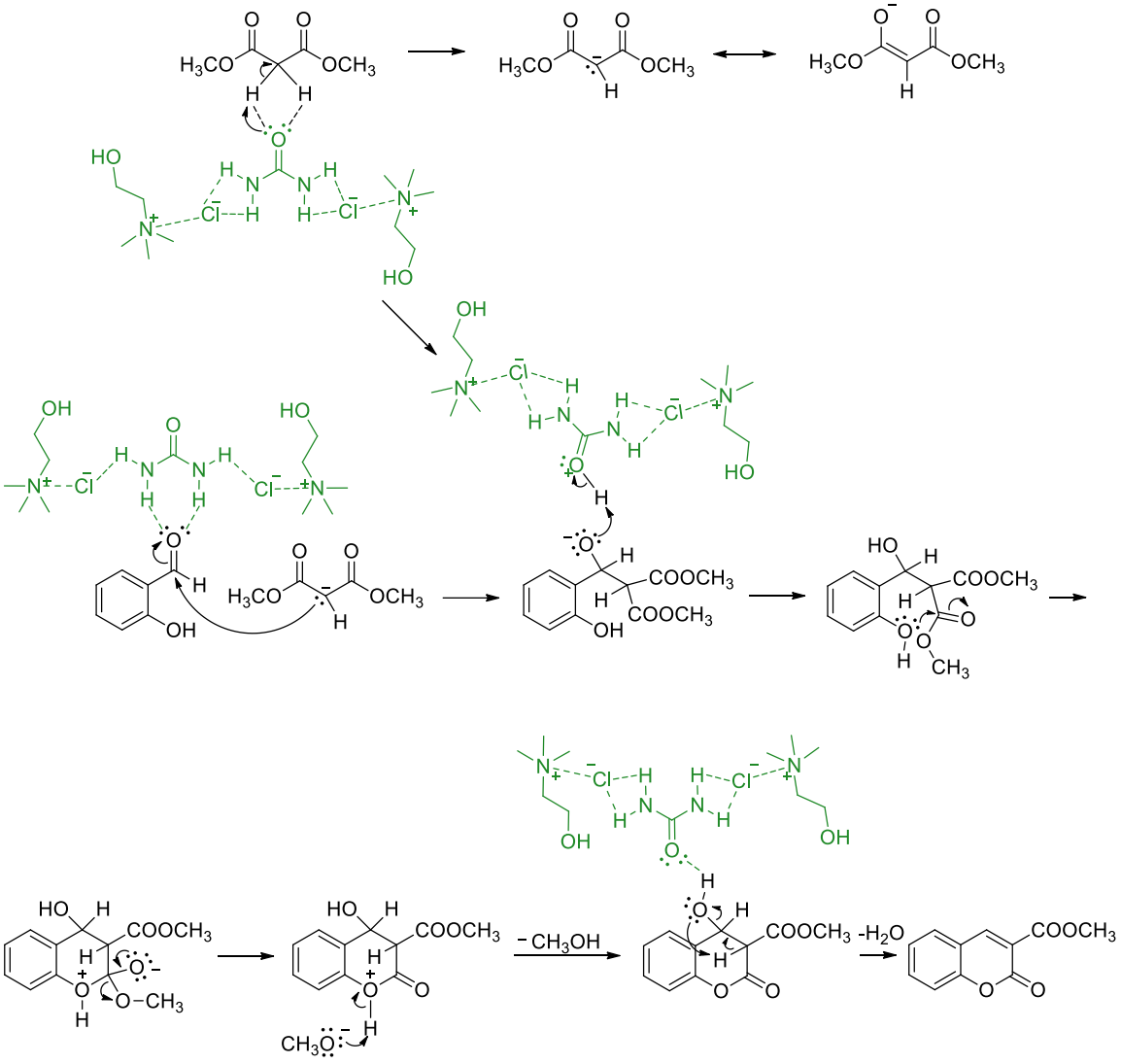
5.1. ODABIR NAJPOGODNIJEG OTAPALA ZA SINTEZU DERIVATA KUMARINA, RODANINA I TIAZOLIDINDIONA

U ovoj doktorskoj disertaciji provedeno je istraživanje u svrhu odabira najboljeg niskotemperaturnog eutektičkog otapala za Knoevenagelovu sintezu derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona koja se odvijala konvencionalno uz miješanje. Tijekom odabira najpogodnijeg otapala za sintezu pojedinih skupina spojeva provedena je odabrana modelna reakcija u 20 niskotemperaturnih eutektičkih otapala na bazi kolin-klorida koja su navedena u **Tablici 5**. U niskotemperaturnim eutektičkim otapalima provedene su sinteze različitih organskih spojeva i objavljena su istraživanja u kojima se modelna reakcija odvijala u više različitih DES-ova kako bi se odabralo najbolje na temelju najvišeg dobivenog iskorištenja, te eventualno i drugih različitih parametara. Azizi i sur. (2013) proveli su sintezu derivata benzopirana i pirana u DES-ovima na bazi ChCl s različitim donorima vodikove veze (urea, glicerol, lantan (III) klorid, vinska, malonska i limunska kiselina). Kao najbolje otapalo pokazalo se ChCl : urea. Također su proveli sintezu u otapalu ChCl : urea na 25, 40, 60 i 80 °C, te su najviše iskorištenje od 95 % ostvarili na temperaturi od 80 °C. Spojevi spirooksindola također su uspješno sintetizirani u različitim DES-ovima (ChCl : urea, ChCl : $LaCl_3 \cdot 6H_2O$, ChCl : glicerol, ChCl : malonska kiselina, ChCl : PTSA) s iskorištenjima od 20 do 95 % s najvišim iskorištenjem u otapalu ChCl : urea (Azizi i sur., 2014). Shaabani i sur. (2017) sintetizirali su 2-amino-5-metiltiofen-3-karbonitril u različitim DES-ovima s iskorištenjima 10 – 86 %. Kao najbolje otapalo pokazalo se ChCl : urea (1 : 2).

U ovom istraživanju za pripremu DES-ova i provedbu reakcije odabrana je temperatura od 80 °C, budući da neka od navedenih 20 otapala nisu tekuća pri sobnoj temperaturi te imaju vrlo visoku viskoznost (ChCl : glukoza, ChCl : fruktoza, ChCl : vinska kiselina, ChCl : malonska kiselina). Tijek reakcija praćen je na TLC-u, a reakcije su zaustavljene nakon izostanka točaka reaktanata. Reakcije kod kojih tijekom 10 h nije došlo do nastanka produkta prekinute su nakon 10 h.

Za sintezu derivata kumarina provedena je modelna reakcija između salicilaldehida i dimetil-malonata. Produkt navedene reakcije (metil 2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat) detektiran je u 5 (ChCl : urea, ChCl : tiourea, ChCl : *N*-metilurea, ChCl : 1,3-dimetilurea i ChCl : acetamid) od 20 navedenih otapala (**Tablica 6**). Može se zaključiti kako su se reakcije odvijale u DES-ovima gdje su donori vodikove veze bili amidi ili tiourea koja je kao tioamid srodna amidima. Upravo u DES-u s tiourem dobiveno je najniže iskorištenje od 2,1 % dok je najviše iskorištenje dobiveno u otapalu ChCl : urea od 50,5 %. Najdulje vrijeme reakcije od 12 h zabilježeno je kod otapala s acetamidom, dok je najkraće od 6 h kod otapala s ureom. Sva iskorištenja i vrijeme trajanja reakcija navedena su u **Tablici 6**. Budući da je ChCl : urea otapalo bilo s najvećim prinosom

produkta kao i s najkraćim reakcijskim vremenom, odabrano je kao najbolje otapalo za daljnju sintezu derivata kumarina. Predloženi mehanizam modelne reakcije s DES-om ChCl : urea prikazan je na **Slici 28**. U prvom koraku, DES ChCl : urea odcjepljuje proton s *α*-ugljika na *β*-ketoesteru te nastaje protonirana urea eutektika kao i enolatni anion. Enolatni anion kao nukleofil adira se na elektron deficijentni ugljik aldehida. U sljedećem koraku dolazi do zatvaranja prestena i izlaska metanola. Posljednji korak reakcije uključuje dehidratiranje međuprodukta čime nastaje derivat kumarina.

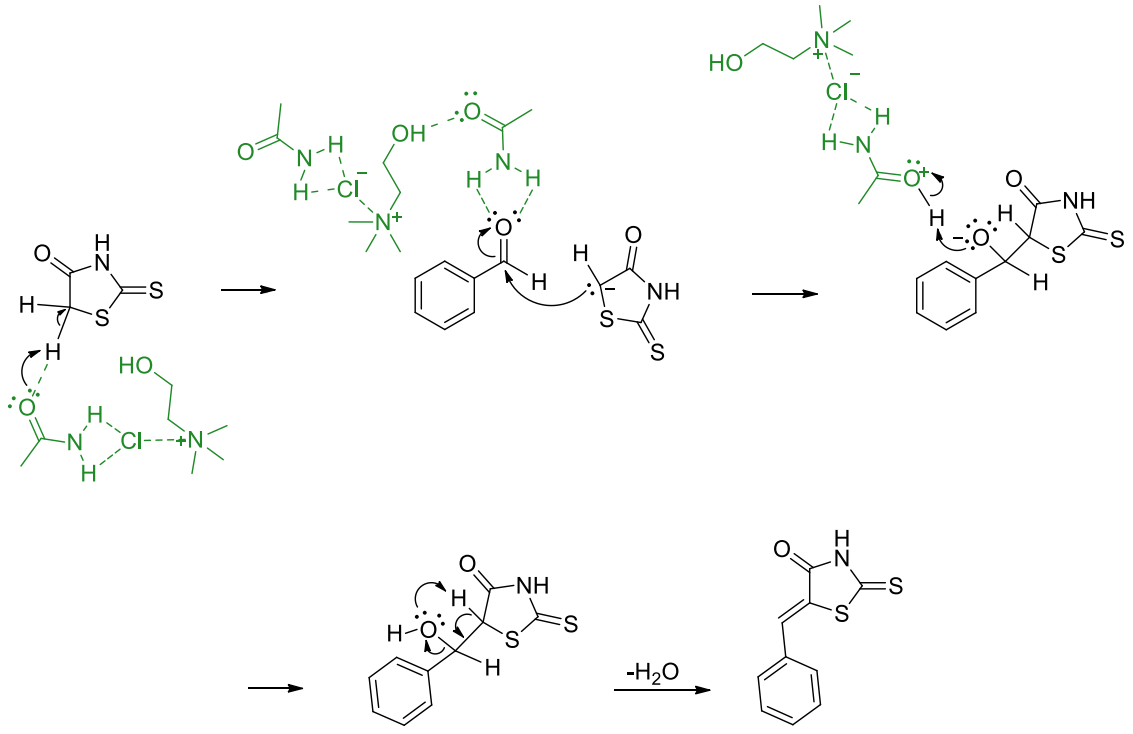


Slika 28 Predloženi mehanizam za modelnu reakciju između salicilaldehida i dimetilmalonata u DES-u ChCl : urea

Reakcija između salicilaldehida i 2-tioksotiazolidin-4-ona provedena je u 20 različitih DES-ova prikazanih u **Tablici 7**, a sve u svrhu odabira najpogodnijeg otapala za sintezu derivata rodanina.

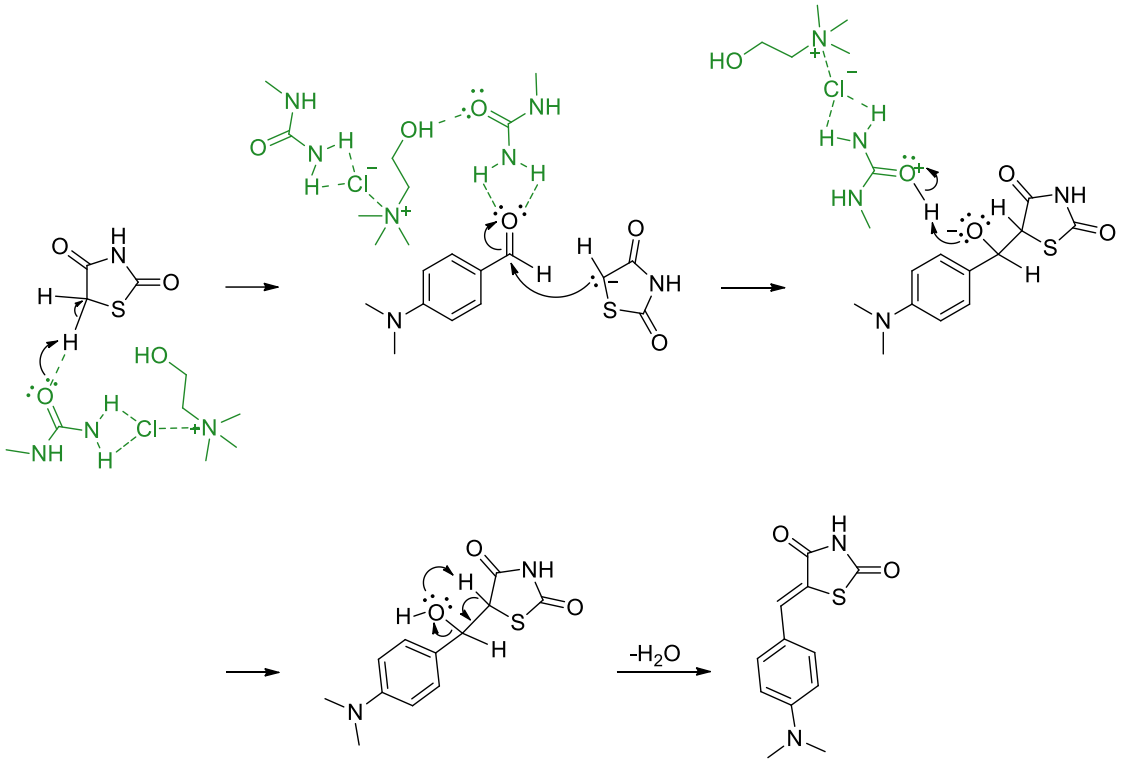
Predloženi mehanizam modelne reakcije s DES-om ChCl : acetamid prikazan je na **Slici 29**. U prvom koraku reakcije dolazi do deprotoniranja rodanina i nastaje protonirani acetamid u DES-u. Deprotonirani rodanin adira se na karbonilni ugljik aldehida. U sljedećem koraki kisik uzima proton od eutektika te dolazi do dehidratiranja i nastajanja drivata rodanina.

Produkt, 5-(2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on, dobiven je u 19 od 20 otapala (**Tablica 7**). Otapalo ChCl : *trans*-cimetna kiselina je jedino otapalo u kojem nije dobiven gore navedeni produkt. Iskorištenja reakcije bila su u rasponu od 8,9 do 96,3 %. Najviše iskorištenje dobiveno je u otapalu ChCl : acetamid (96,3 %) dok je najniže iskorištenje od 8,9 % zabilježeno u slučaju otapala ChCl : glukoza. Vrijeme trajanja reakcija bilo je od 6 h do 23 h ovisno o otapalu u kojem se odvijala sinteza. U otapalu ChCl : mliječna kiselina dobiveno je osrednje iskorištenje reakcije od 69,6 %, a vrijeme reakcije u ovom otapalu bilo je 23 h. Najkraće vrijeme reakcije od 6 h postignuto je u sljedećim otapalima: ChCl : urea (68,9 %), ChCl : acetamid (96,3 %) i ChCl : malonska kiselina (91,1 %). Kao najbolji DES za daljnju sintezu derivata rodanina odabrano je otapalo ChCl : acetamid u kojem je postignuto najveće iskorištenje uz najkraće vrijeme reakcije. Sva iskorištenja modelne reakcije s pripadajućim reakcijskim vremenom prikazana su u **Tablici 7**.



Slika 29 Predloženi mehanizam za modelnu reakciju između salicilaldehida i rodanina u DES-u ChCl : acetamid

Za sintezu derivata tiazolidindiona također je odabrana modelna reakcija koja je provedena u 20 DES-ova navedenih u **Tablici 8**. Kao modelna reakcija u navedenu svrhu odabrana je reakcija 4-dimetilaminobenzaldehida i tiazolidindiona. Predloženi mehanizam modelne reakcije s DES-om ChCl : *N*-metilurea prikazan je na **Slici 30**. U prvom koraku reakcije dolazi do deprotoniranja tiazolidindiona i nastaje protonirana *N*-metilurea u DES-u. Deprotonirani tiazolidindion adira se na karbonilni ugljik aldehida. Potom kisik uzima proton od eutektika i dolazi do dehidratiranja i nastajanja derivata tiazolidindiona.



Slika 26 Predloženi mehanizam za modelnu reakciju između 4-dimetilaminobenzaldehida i tiazolidindiona u DES-u ChCl : *N*-metilurea

Produkt navedene reakcije (5-(4-(dimetilamin)benziliden)tiazolidin-2,4-dion) dobiven je u 7 DES-ova kod koji su donori vodikove veze bili amidi (urea, *N*-metilurea, 1,3-dimetilurea, acetamid), tioamid (tiourea), alkohol (etan-1,2-diol) i kiselina (oksalna kiselina) (**Tablica 8**). Najniže iskorištenje reakcije od 3,8 % dobiveno je u otapalu ChCl : oksalna kiselina. Najviše iskorištenje od 79,9 % dobiveno je u ChCl : *N*-metilurei dok su ostala iskorištenja značajno niža i kretala su se u rasponu 3,8 – 25,2 %. Vrijeme trajanja reakcije bilo je u rasponu od 2 h do 9 h. Najdulje trajanje od 9 h pokazala je reakcija koja se odvijala u reakcijskom mediju ChCl : 1,3-dimetilurea. Kao najpogodnije otapalo za daljnju sintezu derivata tiazolidindiona odabran je DES ChCl : *N*-metilurea, u kojem se, uz najviše iskorištenje, reakcija odvijala u najkraćem vremenu od 2 h.

Trajanje kemijske reakcije kao i sva iskorištenja dobivena u navedenim DES-ovima prikazana su u **Tablici 8**.

Sve gore provedene reakcije su rezultirale odabirom najpovoljnijeg otapala za svaku pojedinu vrstu derivata. Knoevenagelovoj kondenzaciji u sintezi navedenih spojeva pogoduje niskotemperaturno eutektičko otapalo s amidima kao donorom vodikovih veza. Kao što je i bilo za očekivati, nisu se sva otapala pokazala pogodnima za ovu vrstu sinteza, uzevši u obzir da se jako razlikuju po svojim fizikalno-kemijskim svojstvima koja uvelike ovise o tipu komponente koja je imala ulogu donora vodikove veze.

Modelne reakcije provedene su i prema prethodno objavljenoj metodi (Volmajer i sur., 2005) kako bi se napravila usporedba. Reakcije su se odvijale u etanolu s dodatkom piperidina kao katalizatora uz miješanje na sobnoj temperaturi. Iskorištenje kumarina bilo je znatno više, dok su iskorištenja rodanina i tiazolidindiona bila niža navedenom metodom u usporedbi s metodom gdje su korištena niskotemperaturna eutektička otapala (**Tablica 6**, **7** i **8**).

5.2. SINTEZA DERIVATA KUMARINA

5.2.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje

Niz derivata kumarina sintetiziran je Knoevenegelovom kondenzacijom u DES-u (**Tablica 9**). Sinteze su se odvijale konvencionalno uz miješanje pri temperaturi od 80 °C u DES-u ChCl : urea koji je imao ulogu otapala i katalizatora. Kumarini su sintetizirani u reakcijama između supstituiranih salicilaldehida i aktivnih metilenskih spojeva kao što su dimetil-malonat (**1a-1g**), dietil-malonat (**2a-2h**), etil-bezoilacetat (**3a-3g**), etil-cijanoacetat (**4a-4h**) i etil-acetoacetat (**5a-5g**). Derivati kumarina dobiveni su u iskorištenjima od 6,3 do 98,8 %. Kumarin **2h** (etil-6,8-dibrom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat) s najvećim iskorištenjem od 98,8 % dobiven je u reakciji između 3,5-dibrom salicilaldehida i dietil-malonata. Spoj **4h** (8-etoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril) dobiven je u najnižem iskorištenju od 6,3 %. Pet derivata kumarina sintetizirano je s visokim iskorištenjima preko 80 %, a to su spojevi metil-6-brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat **1b** (85,2 %), etil-6-brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat **2b** (88,5 %), etil-6,8-dibrom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat **2h** (98,8 %), 3-acetil-6-brom-2*H*-kromen-2-on **5e** (93,2 %) i 3-acetil-8-etoksi-2*H*-kromen-2-on **5f** (94,6 %). Navedeni spojevi imaju 6-supstituirani brom, osim spoja **5f** koji ima supstituiranu etoksi ($-OC_2H_5$) skupinu na poziciji 8 kumarinske jezgre.

Mnogi autori su objavili sintezu derivata kumarina različitim metodama, najčešće konvencionalnim. Keshavarzipour i Tavakol (2016) sintetizirali su spoj **1b** (metil-6-brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat) s iskorištenjem od 76 % u DES-u ChCl : $ZnCl_2$ bez dodatka katalizatora

pri temperaturi 80 °C, a reakcija je trajala 20 h. Produkti su pročišćeni prekristalizacijom u etanolu. U ovom istraživanju spoj **1b** sintetiziran je u iskorištenju od 85,2 %, a reakcija je trajala 7 h. Metil-6-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (**1c**) sintetiziran je u različitim otapalima (THF, etil laktat, toluen, kloroform, acetonitril) pri sobnoj temperaturi pri čemu su dobivena iskorištenja kumarina 22 – 35 % (Bisht i sur., 2017). U ovom istraživanju spoj **1c** sintetiziran je u iskorištenju od 55,2 %. Spojevi **1e** (metil-7-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat), **2a** (etil-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat) i **2d** (etil-7-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat) sintetizirani su u ionskom otapalu TMGT uz miješanje i zagrijavanje na 120 °C, te su pročišćeni prekristalizacijom u smjesi otapala etil-acetat : heksan (2 : 3) (Shaabani i sur., 2009). U istraživanju Shaabania i sur. (2009) spoj **1e** je dobiven u iskorištenju od 74%, spoj **2a** u iskorištenju od 74 % i spoj **2d** s iskorištenjem od 72 %, dok su u ovom istraživanju iskorištenja bila sljedeća: 56,8 % (**1e**), 50,5 % (**2a**) i 50,9 % (**2d**). Volmajer i sur. (2005) sintetizirali su spoj **2b** s niskim iskorištenjem od 44 % koristeći etanol kao otapalo te piperidin kao katalizator. Sinteza je provedena uz miješanje na sobnoj temperaturi. Etil-6-brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (**2b**) također je sintetiziran na sobnoj temperaturi u reakciji gdje je trietanolamin korišten kao otapalo, a L-prolin kako katalizator. Reakcija je trajala 60 minuta, a spoj je dobiven u visokom iskorištenju od 90 % (Srikrishna i sur., 2014). Spoj **2b** dobiven je u iskorištenju od 90 % u reakciji kataliziranoj s $FeCl_3$ u etanolu pri 70 °C i pročišćen kolonskom kromatografijom u sustavu otapala etil-acetat : petroleter (1 : 6) (He i sur., 2015). Spoj **2b** dobiven je u vrlo visokom iskorištenju od 97 % u istraživanju koje se objavili Dinparast i sur. (2019). Reakcija se odvijala na sobnoj temperaturi u ionskoj tekućini 1-heksil-3-metilimidazolij bromid ([HMIM]Br) uz piperidin kao katalizator. U ovom istraživanju spoj **2b** sintetiziran je u iskorištenju od 88,5 %, a vrijeme trajanja reakcije bilo je 12 h. U reakciji kataliziranoj s $FeCl_3$ u etanolu pri 80 °C sintetizirani su spojevi **2f** (etil-6-nitro-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat) i **2g** (etil-6-klor-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat) s iskorištenjima od 80 % i 89 % (He i sur., 2014), dok su u ovom istraživanju spojevi sintetizirani s manjim iskorištenjima od 27,8 % (**2f**) i 57,3 % (**2g**). Spojevi objavljeni u istraživanju He i suradnika (2014) pročišćeni su kolonskom kromatografijom u sustavu otapala etil-acetat : petroleter. Secci i sur. (2011) sintetizirali su 3-benzoil-6-hidroksi-2*H*-kromen-2-on (**3c**) u etanolu s piperidinom kao katalizatorom s iskorištenjem od 91 %, a spoj je pročišćen kolonskom kromatografijom eluiranjem sa smjesom otapala etil-acetat : heksan. U ovom istraživanju ostvareno je dvostruko manje iskorištenje spoja **3c** i iznosi 45,4 %.

Najmanja iskorištenja postignuta su u reakcijama s etil cijanoacetatom, te su spojevi **4a-4h** dobiveni u iskorištenjima 6,3 – 41,6 % (**Tablica 9**). Kumarin **4a** (2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril) sintetiziran je konvencionalnom metodom kataliziran s $FeCl_3$ u etanolu i dobiven u iskorištenju od

72 % (He i sur., 2014), kao i zelenom metodom u DES-u ChCl : $ZnCl_2$ bez dodatka katalizatora s iskorištenjem 92 % (Keshavarzipour i Tavakol., 2016). U ovom istraživanju iskorištenje spoja **4a** bilo je samo 13,9 %. 6-Brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (**4d**) je sintetiziran u ovom istraživanju u DES-u ChCl : urea s iskorištenjem od 40,1 %, dok Keshavarzipour i Tavakol (2016) objavili sintezu ovog spoja u DES-u ChCl : $ZnCl_2$ s iskorištenjem od 76 %. Spoj **4g** (7-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril) sintetiziran je u benzenu uz dodatak K_2CO_3 s iskorištenjem od 80 % (Kumar i Makrandi, 2005), dok je u ovom istraživanju iskorištenje spoja **4g** bilo 37,3 %. Cijanokumarini **4a** (83 %), **4c** (80 %), **4d** (88 %), **4e** (80 %) i **4g** (83 %) sintetizirani su u ionskoj kapljevini 1-(n-butil)-3-metilimidazolijevom tetrafluoroboratu uz prisutnost $ZrCl_4$ kao katalizatora, te pročišćeni prekristalizacijom u etanolu ili vodi (Valizadeh i sur., 2011). U ovom istraživanju spojevi su sintetizirani u sljedećim iskorištenjima: **4a** (13,9 %), **4c** (34,3 %), **4d** (40,1 %), **4e** (20,4 %) i **4g** (37,3 %)

Iskorištenja reakcija kod 3-acetilkumarina (**5a-5g**) bila su u rasponu od 9,7% do 94,6 % (**Tablica 9**). Zerangnasrabad i sur. (2021) objavili su sintezu 3-acetil-8-hidroksi-2*H*-kromen-2-ona (**5a,** 50 %), 3-acetil-7-hidroksi-2*H*-kromen-2-ona (**5b,** 65 %) i 3-acetil-6-hidroksi-2*H*-kromen-2-ona (**5c,** 65 %) u etil-acetoacetatu s dodatkom piperidina i octene kiseline, a spojevi su pročišćeni prekristalizacijom u etanolu. U ovom istraživanju spojevi **5a**, **5b** i **5c** dobiveni su u iskorištenjima kako slijedi: 20,7 %, 76,2 % i 9,7 %. Kumarin **5d** (3-acetil-2*H*-kromen-2-on) uspješno je sintetiziran zelenom metodom u vodenoj otopini ChCl-a s iskorištenjem od 90 % (Phadtare i Shankarling, 2012), a u ovom istraživanju spoj **5d** imao je iskorištenje 43,3 %. 3-acetil-6-brom-2*H*-kromen-2-on (**5e**) sintetiziran je Knoevenagelovom kondenzacijom u visokom iskorištenju od 95 % s vremenom reakcije od 4 h u ionskoj kapljevini s L-prolinom kao katalizatorom (Liu i sur., 2008). Sintezom kumarina **5e** u ovom istraživanju također je postignuto visoko iskorištenje od 93,2 %. *Solvent-free* sinteza kumarina **5f** provedena je pri sobnoj temperaturi uz dodatak katalizatora piperidina te je dobiveno iskorištenje od 86 %. Nakon sinteze spoj je pročišćen prekristalizacijom u etanolu (Basavarajappa i sur., 2019). U ovom istraživanju 3-acetil-8-etoksi-2*H*-kromen-2-on (**5f**) imao je iskorištenje od 94,6 %.

Vrijeme trajanja reakcija kod sinteze kumarina bilo je u rasponu od 2 h do 14 h. Najkraće reakcijsko vrijeme od dva sata imaju spojevi **1g** (metil-7-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat), **4b** (7-(benziloksi)-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril) i **4g** (7-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril). Kod sinteze spojeva **4d** (6-brom-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril) i **5c** (3-acetil-6-hidroksi-2*H*-kromen-2-on) zabilježeno je najdulje vrijeme reakcije od 14 h. Iskorištenja kao

i trajanje reakcija svih derivata kumarina sintetiziranih Knoevenagelovom kondenzacijom konvencionalno uz miješanje pri 80 °C navedena su u **Tablici 9**.

5.2.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima i ultrazvukom

Sinteza derivata kumarina potpomognuta mikrovalovima provedena je u DES-u ChCl : urea, a iskorištenja reakcija kao i reakcijsko vrijeme za pojedinu reakciju prikazani su u **Tablici 10**. Provedeno je 10 reakcija, a iskorištenja su bila u rasponu 2,9 – 49,6 %. Vrijeme trajanja reakcija bilo je u rasponu od 15 do 45 min. Najviše iskorištenje dobiveno je kod spoja **2p**, dok je najniže iskorištenje zabilježeno kod spoja **2g**. Usporedimo li iskorištenja kod mikrovalne sinteze i sinteze provedene uz miješanje, možemo zaključiti da su iskorištenja znatno niža kod mikrovalne sinteze. Prethodno su objavljena istraživanja u kojima je sinteza kumarina potpomognuta mikrovalovima. Kumarini su sintetizirani u različitim organskim otapalima s iskorištenjima od 55 % do 94 %, s reakcijskim vremenom 1 – 10 min (Bogdal, 1998). Shaabani i sur. (2009) provodili su sintezu kumarina potpomognutu mikrovalovima u ionskim kapljevinama sa iskorištenjem 70 – 73 %, a reakcije su se odvijale vrlo kratko (1 – 4 min). Dobiveni produkti pročišćeni su prekristalizacijom u smjesi otapala etil-acetat : heksan (2 : 3).

Kod sinteze derivata kumarina potpomognute ultrazvukom sintetizirani su spojevi s iskorištenjima od 3,9 % do 64,7 %. Kao otapalo u navedenoj sintezi korišten je DES ChCl : urea. Sinteze su se odvijale u vremenskom intervalu 2,5 – 8,5 h. Spoj metil-2-okso-2H-kromen-3-karboksilat (**1a**) dobiven je u najvećem iskorištenju, dok je spoj etil-6-brom-2-okso-2H-kromen-3-karboksilat (**2b**) dobiven s najmanjim iskorištenjem. Najkraće reakcijsko vrijeme od 2,5 h imao je spoj **1b**, međutim spoj je dobiven u niskom iskorištenju od 8,4 %. Tijek reakcije praćen je TLC-om, te je reakcija prekinuta po izostanku točaka koje pripadaju reaktantima. Uz točku produkta, na TLC-u su bile vidljive još dvije točke, a nakon pročišćavanja produkt je dobiven u vrlo niskom iskorištenju. Iskorištenja spojeva dobivenih u sintezi potpomognutoj ultrazvukom veća su od iskorištenja reakcije provedenih mikrovalnom sintezom, uz iznimku spoja **2c**. Spoj **1a** imao je iskorištenje 64,7 % kod sinteze potpomognute ultrazvukom, dok je niže iskorištenje od 50,6 % dobiveno kod konvencionalne sinteze uz miješanje. Ostali spojevi imali su niža iskorištenja kod ultrazvučne sinteze u usporedbi s sintezom provedenom uz miješanje. U **Tablici 11** prikazana su iskorištenja i vrijeme trajanja reakcija kod sinteze potpomognute ultrazvukom.

5.3. SINTEZA DERIVATA RODANINA

5.3.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje

Još uvijek je nedovoljno objavljenih radova koji se bave sintezom rodanina pripremljenih u okviru ovog istraživanja. Međutim, brojna se istraživanja bave sintezom različitih derivata 2-tioksotiazolidin-4-ona. Derivati 5-benzilidenrodanin-3-acetamida sintetizirani su u diklormetanu uz

miješanje te su produkti dobiveni u iskorištenju 39 – 84 %, nakon čega su pročišćeni prekristalizacijom u etanolu (Bacha i sur., 2021). Abusetta i sur. (2020) objavili su sintezu derivata rodanina (reakcija između supstituiranih aldehida i 3-karboksimetil rodanina) potpomognutu mikrovalovima pri čemu su dobili visoka iskorištenja produkata 81 – 94 %, a produkti su pročišćeni prekristalizacijom u acetonu. Akhavan i sur. (2019) razvili su zelenu *solvent-free* metodu za sintezu derivata rodanina u kojoj se DES ChCl : urea koristio u ulozi katalizatora. Navedenom metodom uspješno su sintetizirali rodanini u iskorištenjima 87 - 97 %, te pročišćeni prekristalizacijom u etanolu. Konvencionalnom metodom sintetizirani su 5-supstituirani benziliden-2-tioksotiazolidin-4-oni u octenoj kiselini s natrijevim acetatom, te su spojevi dobiveni u vrlo visokim iskorištenjima (90 – 94 %). Produkti nastali u reakciji pročišćeni su prekristalizacijom u etanolu (Shelke i sur., 2019). Krátký i suradnici (2017) su objavili sintezu derivata rodanina konvencionalnom metodom u octenoj kiselini s dodatkom natrijevog acetata, a iskorištenja reakcija su bila u rasponu od 78% do 97 %. Dobiveni produkti, po potrebi, su pročišćeni prekristalizacijom u octenoj kiselini.

Za sintezu spojeva u ovom istraživanju razvijena je zelena metoda u DES-ovima koji su imali ulogu otapala i katalizatora. Derivati rodanina sintetizirani su Knoevenagelovom kondenzacijom konvencionalno uz miješanje pri temperaturi od 80 °C u DES-u ChCl : acetamid (**Tablica 12**). Sintetizirane su tri serije rodanina u reakcijama između supstituiranih benzaldehida i supstituiranih rodanina (3-alilrodanin (**6a-y**), 3-aminorodanin (**7a-t**) i 3-karboksimetil rodanin (**8a-q**)).

Supstituirani 3-alil-5-benziliden-2-tioksotiazolidin-4-oni (**6a-y**) sintetizirani su u vrlo visokim iskorištenjima 84,1 – 99,1 % s iznimkom sljedećih spojeva: 3-alil-5-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on **6m** (13,9 %), 3-alil-5-(4-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on **6q** (46,2 %) i 3-alil-5-(2,5-dimetoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on **6i** (79,1 %) koji su imali nisko do srednje visoko iskorištenje (**Tablica 12**). Iznimno visoka iskorištenja, preko 95 %, imali su sljedeći spojevi: 3-alil-5-(4-fenoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on **6n** (99,1 %), 3-alil-5-(3,5-dibrom-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on **6l** (97,7 %), 3-alil-5-(3-nitrobenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on **6s** (95,9 %), 3-alil-5-(2-klorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on **6g** (95,4 %) i 3-alil-5-benziliden-2-tioksotiazolidin-4-on **6x** (95,3 %).

Reakcijska vremena kod sinteze spojeva **6a-y** su u rasponu od 1 h do 9,5 h (**Tablica 12**). Spojevi **6b** (3-alil-5-(5-brom-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on) i **6c** (3-alil-5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on) su imali najkraće reakcijsko vrijeme od 1h, dok su reakcijska vremena od 9,5 h zabilježena za spojeve **6j** (3-alil-5-(3-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on) i **6y** (3-alil-5-(3-fenilaliliden)-2-tioksotiazolidin-4-on).

Supstituirani 3-amino-5-benziliden-2-tioksotiazolidin-4-oni (**7a-t**) sintetizirani su u iskorištenjima od 51,4 % do 99,8 % (**Tablica 12**). Rodanin s najvišim iskorištenjem od 99,8 % je spoj **7l** (3-amino-5-(3-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on) dok je **7b** (3-amino-5-(2,3-dihidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on) sintetiziran s najnižim iskorištenjem od 51,4 %.

Reakcijska vremena rodanina **7a-t** bila su u rasponu 1 – 10 h. Spoj s najkraćim reakcijskim vremenom (1 h) je 3-amino-5-benziliden-2-tioksotiazolidin-4-on (**7t**). Kod većine supstituiranih 3-amino-5-benziliden-2-tioksotiazolidin-4-ona reakcijsko vrijeme bilo je u vremenskom intervalu do 3h. Spojevi čije je reakcijsko vrijeme bilo duže od 5 h su sljedeći rodanini: **7b** (3-amino-5-(2,3-dihidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on), **7c** (3-amino-5-(3-klorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on), **7d** (3-amino-5-(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on), **7l** (3-amino-5-(3-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on) i **7m** (3-amino-5-(4-fenoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on). Vrijeme trajanja reakcija rodanina **7a-t** kao i njihova iskorištenja prikazani su u **Tablici 12**.

Rodanini **8a-q** sintetizirani su u reakciji 3-karboksimetil rodanina i supstituiranih benzaldehida, a iskorištenja ovih spojeva bila su u rasponu 61,5 % do 96,9 % (**Tablica 12**). Najniže iskorištenje zabilježeno je kod spoja **8a** (2-(5-(2,4-dihidroksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina) dok je najviše iskorištenje imao spoj **8h** (2-(5-(2,5-dimetoksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina). Spoj **8k** (2-(5-(4-hidroksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina) sintetiziran je u octenoj kiselini s dodatkom natrijevog acetata u iskorištenju od 82 % (Krátký i sur., 2017). U ovom istraživanju za spoj **8k** zabilježeno je iskorištenje od 84,2 %.

Spoj **8h** uz najviše iskorištenje također je imao i najkraće reakcijsko vrijeme od 6,5 h. Kod sinteze rodanina **8a-q** reakcije su trajale duže od 7 h, a najduže vrijeme reakcije bilo je 13,5 h koje je zabilježeno kod spoja **8d** (2-(5-(3-klorbenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina). U **Tablici 12** prikazana su reakcijska vremena i iskorištenja za pojedine spojeve rodanina.

5.3.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima i ultrazvukom

Derivati rodanina sintetizirani su u DES-u ChCl : acetamid, u mikrovalnom reaktoru. Provedeno je 15 reakcija, a iskorištenja i reakcijsko vrijeme za pojedine rodanine prikazani su u **Tablici 13**. Iskorištenja reakcija provedenih u mikrovalnom reaktoru bile su u rasponu 39,4 – 92,3 %, a vrijeme trajanja reakcija bilo je 15 min. Spoj s najvećim iskorištenjem bio je amino rodanin **7l**, a karboksimetilrodanin **8q** imao je najniže iskorištenje. Alilrodanin **6n** nije nastao u reakciji u mikrovalnom reaktoru, dok je u sintezi provedenoj uz miješanje iskorištenje reakcije za spomenuti spoj bilo 99,1 %. Svi spojevi pripremljeni u sintezi potpomognutoj mikrovalovima imali su niža

iskorištenja i kraće reakcijsko vrijeme od spojeva sintetiziranih konvencionalno uz miješanje. Spoj **8b** pripremljen je u iskorištenju od 92 % u sintezi potpomognutoj mikrovalovima u diklormetanu uz dodatak piperidina na 100 °C u vremenu od 2 – 3 min. Sintetizirani spojevi pročišćeni su prekristalizacijom u acetonu (Abusetta i sur., 2020). U ovom istraživanju spoj **8b** nije pripravljan u mikrovalnoj, ali je dobiven u iskorištenju od 72,2 % kod sinteze provedene uz miješanje.

Provedeno je 15 reakcija sinteze derivata rodanina potpomognute ultrazvukom, a dobivena iskorištenja bila su 54,8 – 95,9 % (**Tablica 14**). Sinteze derivata rodanina na ultrazvuku odvijale su se u vremenskom periodu 4 – 10,5 h. Spoj s najvišim iskorištenjem bio je 3-alil-5-(3,5-dibrom-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6l**), a spoj 2-(5-((1*H*-indol-3-il)metilen)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (**8q**) imao je najniže iskorištenje. Reakcijsko vrijeme kod sinteza bilo je u rasponu od 4 do 10,5 h. Najkraće reakcijsko vrijeme od 4 h imao je spoj 3-amino-5-(3-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**7l**) koji je dobiven s izvrsnim iskorištenjem od 95,7 %. Najduže reakcijsko vrijeme imao je spoj **8i** koji je dobiven u iskorištenju od 68,9 %. Najveća iskorištenja rodanina dobivena su kod sinteza provedenih uz miješanje, nešto niža kod ultrazvučne sinteze, a najniža kod sinteze potpomognute mikrovalovima.

5.4. SINTEZA DERIVATA TIAZOLIDINDIONA

5.4.1. Konvencionalna sinteza uz miješanje

Sinteza derivata tiazolidin-2,4-diona provedena je Knoevenagelovom kondenzacijom u DES-u ChCl : *N*-metilurea pri 80 °C (**Tablica 15**). Kod sinteze derivata **9a-s** nije dodavan katalizator, jer je DES imao ulogu kako otapala tako i katalizatora. Reakcije su provedene između supstituiranih benzaldehida i tiazolidin-2,4-diona.

Iskorištenja kod ove serije spojeva bila su u rasponu od 21,5 % do 90,9 %. Najniže iskorištenje reakcije dobiveno je kod spoja **9c** (5-(2,5-dihidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion), dok je najviše iskorištenje zabilježeno kod spoja **9n** (5-(4-(dimetilamino)benziliden) tiazolidin-2,4-dion).

Neki od sintetiziranih spojeva već su ranije sintetizirani i objavljeni od raznih autora. Spoj **9g** sintetiziran je refluksiranjem u polietilen glikolu (3 h) s iskorištenjem od 78 %. Nakon sinteze spoj je pročišćen prekristalizacijom u etanolu (Mahalle i sur., 2008). U ovom istraživanju spoj **9g** sintetiziran je u iskorištenju od 57,8 %. Spojevi **9m** (5-(4-hidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion) i **9r** (5-benziliden tiazolidin-2,4-dion) sintetizirani su mehanosintezom uz dodatak amonijevog acetata te su oba spoja dobivena u iskorištenju od 96 % (Metwally i sur., 2011). Spojevi su pročišćeni prekristalizacijom u octenoj kiselini ili etanolu. U trenutnom istraživanju za spojeve **9m** i **9r** dobivena su iskorištenja od 60,8 % i 32,7 %. Ha i suradnici (2012) su sintetizirali spojeve **9a**,

9e, **9g**, **9m** i **9q** konvencionalnom metodom, odnosno refluksiranjem u etanolu uz dodatak piperidina sa iskorištenjima kako slijedi 37 %, 53 %, 38 %, 67 %, 39 % i 96 %. U ovom istraživanju za tiazolidindione **9a**, **9e**, **9g**, **9m** i **9q** zabilježena su sljedeća iskorištenja: 35,9 %, 53,9%, 57,8%, 60,8 % i 88,0 %. Khazaei i suradnici (2014) razvili su metodu u kojoj je sinteza tiazolidindiona katalizirana ionskom kapljevinom tetrabutilamonijevim hidroksidom u otapalu EtOH : H_2O (1 : 1). Sinteza se odvijala uz miješanje pri 50 °C, a sintetizirani spojevi isprani su etanolom kako bi se dobili čisti produkti. U svom istraživanju između ostalih spojeva, objavili su i sintezu derivata **9m**, **9n** i **9r** s iskorištenjima od 92 %, 90 % i 90 %. U ovom istraživanju spojevi **9m**, **9n** i **9r** sintetizirani su u iskorištenjima od 60,8 %, 90,9 % i 32,7 %. Derivati **9a** i **9r** sintetizirani su u reakciji koja se odvijala na sobnoj temperaturi u etanolu, a katalizirana je pekarskim kvascem. Nakon sinteze spojevi su pročišćeni prekristalizacijom u smjesi otapala etanol : DMF (Pratap i sur., 2011). U trenutnom istraživanju spojevi **9a** (35,9 %) i **9r** (32,7 %) sintetizirani su u nešto nižim iskorištenjima nego što su iskorištenja za spojeve **9a** (35,9 %) i **9r** (35,9 %) objavljena u istraživanju Pratapa i suradnika (2011). Durai Ananda Kumar i suradnici (2014) proveli su slično istraživanje u kojem je Knoevenagelova kondenzacija derivata tiazolidindiona katalizirana tetrabutilamonijevim bromidom i kalijevim karbonatom. Nakon sinteze spojevi su isprani smjesom otapala toluen : etanol kako bi se dobili čisti produkti. Sintetizirana je serija derivata tiazolidindiona, a među njima su spojevi **9a**, **9h**, **9l**, **9m**, **9n** i **9r** koji su dobiveni u visokim iskorištenjima 89 – 95 %. U ovom istraživanju spoj **9s** (5-((1*H*-indol-3-il)metilen) tiazolidin-2,4-dion) sintetiziran je u iskorištenju od 89,9 %, a slično je iskorištenje, od 92 %, dobiveno i u sintezi kataliziranoj L-prolinom u toluenu gdje su spojevi nakon sinteze pročišćeni prekristalizacijom u etil-acetatu (Riyaz i sur., 2011). Shelke i sur. (2010) objavili su sintezu derivata tiazolidindiona u vodi pri temperaturi od 90 °C uz $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ kao katalizator, a nakon sinteze spojevi su pročišćeni prekristalizacijom u etanolu. Među pripremljenim derivatima tiazolidindiona, sintetizirani su i sljedeći spojevi **9a**, **9f**, **9m**, **9n** i **9r** s visokim iskorištenjima u rasponu od 85 % do 95 %.

Reakcijska vremena kod sinteze derivata tiazolidindiona bila su u rasponu od 2,5 h do 13 h. Najkraće reakcijsko vrijeme sinteze bilo je za spoj **9e** (5-(3-hidroksi-4-metoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion), dok je 13 h trajala sinteza spojeva **9c** (5-(2,5-dihidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion) i **9p** (5-(3-fluorbenziliden) tiazolidin-2,4-dion). Vrijeme trajanja kemijskih reakcija i iskorištenja kod sinteze derivata tiazolidin-2,4-diona prikazana su u **Tablici 15**.

5.4.2. Sinteza potpomognuta mikrovalovima i ultrazvukom

Sinteza derivata tiazolidindiona u mikrovalnom reaktoru provedena je u DES-u ChCl : *N*-metilurea, a reakcijsko vrijeme za pojedine derivate i iskorištenja reakcija prikazani su u **Tablici 16**. Spojevi

su sintetizirani u iskorištenjima od 23,4 % do 73,1 %, a reakcijsko vrijeme bilo je u rasponu 15 – 30 min. Najniže iskorištenje imao je spoj **9b**, dok je u najvišem iskorištenju dobiven spoj **9i**. Reakcijsko vrijeme za oba spoja bilo je 30 minuta. Spoj **9m** sintetiziran je u mikrovalnoj pećnici za kućnu upotrebu (BPL-SANYO) u octenoj kiselini u iskorištenju od 90 %. Dobiveni produkti pročišćeni su prekristalizacijom u smjesi otapala etil-acetat : heksan (9 : 1) (Kumar i sur., 2006). U ovom istraživanju spoj **9m** dobiven je sintezom potpomognutom mikrovalovima u DES-u s iskorištenjem od 30,7 %. Iskorištenja reakcija provedenih u mikrovalnom reaktoru niža su od iskorištenja dobivenih kod sinteze provedene uz miješanje, s iznimkom spoja **9i** koji je dobiven u iskorištenju od 69,9 % kod sinteze uz miješanje te 73,1 % kod sinteze potpomognute mikrovalovima.

Derivati tiazolidindiona sintetizirani su u DES-u ChCl : *N*-metilurea ultrazvučnom sintezom u iskorištenjima 47,4 – 95,7 % (**Tablica 17**). Najviše iskorištenje imao je spoj 5-(3-brombenziliden)tiazolidin-2,4-dion (**9i**), a najniže spoj 5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (**9b**). Trajanje reakcija bilo je u vremenskom intervalu 6 – 10 h. Najduže reakcijsko vrijeme od 10 h imali su spojevi **9b**, **9h**, **9j** i **9n**. Najkraće reakcijsko vrijeme imao je spoj 5-(4-(benziloksi)-2-hidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (**9o**) koji je dobiven u iskorištenju od 70,0 %. Najviša iskorištenja dobivena su kod sinteze provedene uz miješanje, uz iznimku spoja **9i** koji najviše iskorištenje od 95,7 % ima kod ultrazvučne sinteze. Najniža iskorištenja dobivena su kod derivata dobivenih mikrovalnom sintezom.

Sinteza derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona provedena je na tri načina: konvencionalna sinteza uz miješanje, sinteza potpomognuta mikrovalovima i sinteza potpomognuta ultrazvukom. Tri različita načina provedbe sinteze dovele su i do različitih iskorištenja konačnih produkata. Sinteze su provedene pri 80 °C, Knoevenagelovom kondenzacijom kod koje dolazi do oslobađanja vode tijekom reakcije. Najviša iskorištenja dobivena su kod sinteze provedene uz miješanje, koja se odvijala uz konstantno i ravnomjerno miješanje u otvorenom sustavu. Najniža iskorištenja produkata dobivena su kod sinteze potpomognute mikrovalovima. Iako se tijekom mikrovalne sinteze reakcijska smjesa konstantno miješala, reakcija se odvijala u zatvorenom sustavu pod povišenim tlakom, te je voda oslobođena tijekom reakcije zaostajala u reakcijskoj smjesi, što bi moglo utjecati na ravnotežu same reakcije. Nastale molekule vode tijekom reakcije dovode do pomicanja kemijske ravnoteže prema strani reaktanata (Li i Chen, 2005; Murase i sur., 2012). Kod sinteze potpomognute ultrazvukom iskorištenja su bila nešto manja u usporedbi sa sintezom provedenom uz miješanje. Ultrazvučna sinteza spomenutih spojeva odvijala se u otvorenom sustavu, međutim bez konstantnog miješanja. Pretpostavka je da su ovdje iskorištenja

nešto manje zbog viskoznosti DES-ova i težeg nastajanja mjehurića u takvom mediju (Saleh i sur., 2011; Patil i sur., 2021). Uslijed smanjenog nastajanja mjehurića, kavitacija i intezitet miješanja reakcijske smjese se također samnjuje što dovodi do smanjenog kontakta između reaktanata, te posredno do nižeg iskorištenja.

5.5. IDENTIFIKACIJA I KARAKTERIZACIJA SINTETIZIRANIH SPOJEVA

Tijekom sinteze tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom. TLC je bio prvi pokazatelj nastanka i čistoće spoja. Za svaki sintetizirani spoj određena je R_f vrijednost. Spojevi su po potrebi pročišćeni te osušeni, nakon čega su čistim spojevima određene točke tališta. Za poznate spojeve točke tališta uspoređene su sa literaturnim vrijednostima. R_f vrijednosti i točke tališta za derivate kumarina, rodanina i tiazolidindiona prikazani su u **Tablicama 18**, **19** i **20**.

Sljedeća metoda identifikacije bila je spektrometrija masa. Spektri masa derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona pokazali su molekularne ione za sintetizirane spojeve u pozitivnom ili negativnom modu. Za sve spojeve također su snimljeni ^{1}H i ^{13}C NMR spektri kako bi se potvrdila struktura spojeva (**Tablice 18**, **19** i **20**).

^{1}H NMR spektar supstituiranih metil-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilata (**1a-g**) karakterizira singlet sa signalom na 3,83 – 3,90 ppm za metoksi skupinu. Supstituirani etil-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilati (**2a-h**) imaju karakteristične signale za -CH_2 (kvadriplet, signal na 4,18 – 4,35 ppm) i -CH_3 (signal na 1,29 – 1,35 ppm) skupine. Karakteristična skupina za supstituirane 3-acetil-2*H*-kromen-2-one (**5a-g**) bila je metilna skupina sa signalom na 2,51 – 2,68 ppm (singlet). Na spektrima su vidljivi signali na 6,56 – 8,92 ppm i pripadaju protonima na C5, C6, C7 i C8 kumarina, odnosno aromatskom prstenu kumarina. Hidroksilna skupina na aromatskom prstenu kumarina karakterizirana je singletom sa signalom na 9,90 – 10,55 ppm.

^{1}H NMR spektar supstituiranih alilrodanina (**6a-y**) karakteriziraju dvije –CH_2 skupine sa signalima na 5,09 – 5,27 ppm (kvadriplet) i 4,61 – 4,68 ppm (dublet). Supstituirani aminorodanini (**7a-t**) imaju karakterističan signal za -NH_2 skupinu sa signalom na 5,29 – 5,95 ppm (singlet). Karboksimetil rodanini (**8a-q**) pokazuju karakterističan signal za –CH_2 skupinu sa signalom na 4,51 – 4,74 ppm (singlet). Svi rodanini imaju karakterističan signal za –OH skupine sa signalom na 9,58 – 11,10 ppm. Signali za hidroksilnu i amino skupinu ponekad nisu vidljivi kod ^{1}H NMR spektra jer se izmjenjuju s otapalom, odnosno vrlo brzo se mijenjaju. Singlet sa signalom na 3,75 – 3,92 ppm karakterističan je za metoksi skupinu vezanu na aromatskom prstenu.

Derivati tiazolidindiona (**9a-s**) imaju specifičan signal za –NH skupinu na 11,98 – 12,69 ppm. Hidroksilna skupina na benzenskom prstenu ima karakterističan signal na 9,47 – 10,54 ppm

(singlet). Metoksi skupina na aromatskom prstenu ima karakterističan signal na 3,70 – 3,87 ppm (singlet).

Nadalje, na svim NMR spektrima uočeni su signali karakteristični za aromatski prsten, te pojedine supstituente na samom prstenu.

Pročišćeni spojevi s potvrđenom strukturom dalje su podvrgnuti ispitivanju na antioksidacijsku aktivnost (DPPH i ABTS), inhibiciju lipidne peroksidacije te inhibiciju aktivnosti LOX-a iz soje.

5.6. ANTIOKSIDACIJSKA AKTIVNOST

Derivatima kumarina, rodanina i tiazolidindiona određena je antioksidacijska aktivnost ABTS i DPPH metodom pri koncentraciji spoja u smjesi od 100 μM, te su rezultati prikazani kao postotak inhibicije i kao $mmol_{TE}/mmol_S$ na temelju baždarne krivulje sa standardom Troloxom.

Antioksidanse dijelimo u dvije skupine ovisno o načinu djelovanja dolazi li do prijenosa elektrona (SET) ili do prijenosa atoma vodika (HAT). ABTS metoda bazira se na HAT mehanizmu gdje dolazi do vezanja antioksidansa na slobodne radikale doniranjem vodikovog atoma. Kod DPPH metode reakcije se temelji na SET ili HAT principu (Shalaby i Shanab, 2013; Liang i Kitts, 2014; Li i sur., 2018). Stoga su u rezultatima vidljive značajne razlike kod inhibicije ABTS i DPPH radikala ovisno o supstituentima na sintetiziranim spojevima.

Derivati kumarina inhibirali su ABTS u rasponu 8,3 – 100,0 % pri koncentraciji od 100 μM (**Tablica 21**). Spojevi **3c**, **3h**, **4c**, **4e** i **5a** inhibirali su ABTS 100 % pri navedenoj koncentraciji. Spojevi **1g** i **5c** imali su neznatno niže inhibicije od 99,5 i 99,0 %. Svi navedeni spojevi imali su supstituiranu hidroksilnu skupinu na aromatskom prstenu na pozicijama C6, C7 ili C8. Spojevi **1c**, **2c** i **5b,** koji također imaju hidroksilnu skupinu na benzenskom prstenu, imali su dobre vrijednosti inhibicije od 79,1, 80,6 i 73,9 %. Vrijednosti izražene prema ekvivalentu Troloxa bile su u rasponu 0,021 – 2,081 $mmol_{TE}/mmol_S$. Najveću vrijednost imao je spoj 6-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (**4e**). Inhibicija DPPH radikala derivatima kumarina bila je znatno niža (6,3 – 42,2 %) u usporedbi s inhibicijom ABTS-a. Istraživanja su pokazala da rezultati antioksidacijske aktivnosti određene pomoću ove dvije metode ne moraju korelirati. Naime, autori istraživanja usporedbe ove dvije metode navode da je ABTS metoda u njihovom istraživanju prigodna za određivanje i hidrofilnih i lipofilnih tvari, dok je DPPH metoda prigodnija za hidrofobne sustave (Floegel i sur., 2011). Nadalje, vrlo važnu ulogu u ovom istraživanju igraju i otapala koja se primjenjuju za otapanje spojeva koji se ispituju, kao i mehanizmi po kojima se odvijaju reakcije antioksidacijske aktivnosti. Najvišu inhibiciju imao je spoj 3-benzoil-6-hidroksi-2*H*-kromen-2-on (**3c**). Vrijednosti

izražene prema baždarnoj krivulji bile su u rasponu 0,050 – 0,384 $mmol_{TE}/mmol_S$, a najveću vrijednost imao je spoj **3c**.

Alilrodanini inhibirali su ABTS 10,8 – 100 % pri koncentraciji od 100 μM (**Tablica 22**). Spoj **6c** imao je inhibiciju od 100 %, dok su spojevi **6a**, **6e**, **6h**, **6p**, **6q** i **6t** imali neznatno niže inhibicije od 98,2, 98,3, 99,7, 99,0, 99,5 i 98,8 %. Spojevi **6a**, **6p** i **6q** imaju supstituiranu samo hidroksilnu skupinu na benzenskom prstenu, dok su spojevi **6c**, **6e**, **6h** i **6t** disupstituirani te uz OH skupinu imaju još jedan supstituent na aromatskom prstenu. Vrijednosti izračunate prema baždarnoj krivulji za ABTS bile su u rasponu od 0,038 – 2,460 $mmol_{TE}/mmol_S$. Najveću vrijednost imao je spoj 3-alil-5-(4-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6q**). Inhibicija DPPH radikala alilrodaninima bila je u rasponu od 5,7 do 57,6 %. Najvišu inhibiciju imao je spoj alil-5-(3-etoksi-2-hidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6e**), dok je najnižu inhibiciju imao spoj alil-5-(2-klorbenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6g**). Vrijednosti inhibicije izražene prema ekvivalentu Troloxa bile su u rasponu 0,040 – 0,487 $mmol_{TE}/mmol_S$.

Aminorodanini pokazali su inhibiciju ABTS-a u rasponu od 24,9 – 100,0 % (**Tablica 22**). Spojevi **7a** i **7j** imali su inhibiciju od 100,0 %, a spojevi **7b**, **7g**, **7h** i **7o** imali su nešto niže inhibicije kako slijedi 99,6, 99,6, 98,3 i 99,2 %. Svi spojevi s visokim aktivnostima imali su barem jednu hidroksilnu skupinu na aromatskom prstenu. Rezultati bile su u rasponu 0,090 – 4,742 $mmol_{TE}/mmol_S$, a spoj 3-amino-5-(3,4-dihidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**7h**) imao je najvišu vrijednost. Aminorodanini inhibirali su DPPH radikal u rasponu od 5,9 – 98,0 %. Spoj **7h** imao je najvišu inhibiciju, dok su ostali spojevi slabo inhibirali DPPH radikal. Vrijednost inhibicije izražene prema ekvivalentu Troloxa za spoj **7h** bila je 3,008 $mmol_{TE}/mmol_S$.

Karboksimetil rodanini inhibirali su ABTS u rasponu od 6,6 – 100,0 % pri koncentraciji od 100 μM (**Tablica 22**). Visoke inhibicije ABTS-a pokazali su spojevi **8a**, **8b**, **8c**, **8e**, **8f**, **8k** i **8q** s inhibicijom od 99,1, 100,0, 98,4, 98,1, 98,3, 98,8 i 98,8 %. Najvišu vrijednost inhibicije, izraženu prema ekvivalentu Troloxa, od 3,280 $mmol_{TE}/mmol_S$ imao je spoj **8a**. Spojevi **8g**, **8j**, **8l**, **8n** i **8o** nisu pokazali aktivnost pri koncentraciji od 100 μM, stoga su ispitani pri koncentraciji od 1 mM, ali su inhibicije ABTS-a i dalje bile niske. Spoj **8h** nije pokazao aktivnost niti pri koncentraciji od 1 mM. Inhibicija DPPH radikala karboksimetil rodaninima bila je u rasponu 4,7 – 41,1 %. Najvišu inhibiciju pokazao je spoj 2-(5-(3,4-dihidroksibenziliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (**8f**). Spoj **8b** inhibirao je ABTS 100,0 %, dok kod inhibicije DPPH radikala nije pokazao aktivnost. Najviša vrijednost inhibicije izražena prema ekvivalentu Troloxa bila je 0,345 $mmol_{TE}/mmol_S$ za spoj **8f**.

Derivati tiazolidindiona inhibirali su ABTS u rasponu 6,6 – 100,0 % pri koncentraciji od 100 μM (**Tablica 23**). Visoke vrijednosti inhibicije (>94 %) ABTS-a pokazali su sljedeći spojevi: **9a**, **9b**, **9c**, **9e**, **9f**, **9m** i **9o**, koji su na fenilnom prstenu imali supstituiranu hidroksilnu skupinu Spojevi **9d**, **9g**, **9h**, **9i**, **9k**, **9p** i **9r** nisu pokazali aktivnost pri navedenoj koncentraciji, a na benzenskom prstenu imali su supstituiranu jednu ili više metoksi skupina ili halogeni element. Najvišu vrijednost inhibicije od 1,996 $mmol_{TE}/mmol_{S,}$ izraženu preko ekvivalenta Troloxa, imao je spoj **9b**. Vrijednosti inhibicije DPPH radikala bile su 2,7 – 57,6 %. Najvišu inhibiciju imao je spoj 5-(3,4-dihidroksibenziliden)tiazolidin-2,4-dion (**9f**), dok je najnižu aktivnost pokazao spoj 5-((1*H*-indol-3-il)metilen) tiazolidin-2,4-dion (**9s**). Spoj **9o** nije pokazao aktivnost. Najveću vrijednost inhibicije od 0,482 $mmol_{TE}/mmol_{S}$ izraženu prema ekvivalentu Troloxa imao je spoj **9f**.

Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da spojevi sa supstituiranom hidroksilnom skupinom dobro inhibiraju ABTS radikal, budući sa se inhibicija postiže doniranjem vodikovog atoma. Budući da su inhibicije DPPH radikala znatno niže, pretpostavka je da reagiraju s antioksidansima na principu SET mehanizma, a testirani spojevi nisu dobri donori elektrona.

5.7. ODREĐIVANJE INHIBICIJE LIPIDNE PEROKSIDACIJE LINOLNE KISELINE I INHIBICIJE AKTIVNOSTI LIPOOKSIGENAZE

5.7.1. Derivati kumarina

Sintetizirani derivati kumarina ispitani su na inhibiciju enzima lipooksigenaze iz soje pri koncentraciji od 100 μM, a rezultati su prikazani u **Tablici 24**. Inhibiciju lipooksigenaze nije bilo moguće odrediti kod spojeva **3d** i **3g** zbog zamućenja reakcijske smjese, do čega je došlo zbog slabe topljivosti spomenutih spojeva.

Sintetizirani supstituirani kumarini pokazali su inhibiciju aktivnosti LOX-a iz soje u rasponu od 7,1 % do 96,6 %. U grupi spojeva **1a-g** najviša inhibicija LOX-a od 85,1 % zabilježena je kod spoja metil-6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilata (**1b**). Etil-6,8-dibromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (**2h**) pokazao je najvišu inhibiciju LOX-a od 56,1 % u seriji spojeva **2a-h**, dok je spoj etil-6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksilat (**2b**) pokazao neznatno nižu inhibiciju od 55,2 %. U grupi spojeva **4a-h** najvišu aktivnost od 84,8 % pokazao je spoj 6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-karbonitril (**4d**). Iz navedenih rezultata može se zaključiti kako supstituirani brom na kumarinskoj jezgri doprinosi inhibiciji enzima LOX-a iz soje. Spoj **5e** također ima supstituiran brom na kumarinskoj jezgri, međutim nije pokazao značajnu inhibiciju LOX-a, štoviše pokazao je najnižu inhibiciju aktivnosti LOX u seriji spojeva **5a-g**. Pretpostavka je da acetil grupa na poziciji 3 kumarinske jezgre doprinosi smanjenoj inhibiciji aktivnosti LOX-a, jer su spojevi grupe **5a-g** imali

najniže vrijednosti inhibicije aktivnosti LOX-a u rasponu 11,3 – 48,5 % u usporedbi sa spojevima preostale četiri grupe spojeva. Najvišu aktivnost (96,9 %) od svih derivata kumarina imao je spoj 3-benzoil-7-(benziloksi)-2*H*-kromen-2-on (**3b**). Spojevi koji nemaju supstituente na pozicijama 6, 7 i 8 na kumarinskoj jezgri (**1a**, **2a**, **3a**, **4a** i **5d**) pokazuju nisku inhibiciju aktivnosti LOX-a. Devet ispitivanih spojeva, s inhibicijom aktivnosti LOX-a iznad 50 %, ima supstituent na poziciji 6 kumarinske jezgre (**1b**, **1c**, **1d**, **2b**, **2c**, **2h**, **3c**, **4d**) s iznimkom spoja **3b** koji ima supstituent na poziciji 7. Najnižu IC_{50} vrijednost (17,40 μM) pokazao je spoj **2c**, dok je najviša IC_{50} vrijednost (97,48 μM) zabilježena kod spoja **2b**. Rezultati inhibicije aktivnosti LOX-a derivatima kumarina uspoređeni su s standardom NDGA čija je inhibicija iznosila 81,9 %.

Prethodno su objavljena istraživanja koja se bave inhibicijom aktivnosti LOX-a iz soje derivatima kumarina (Shen i sur., 2017; Rahmani-Nezhad i sur., 2015). Roussaki i sur. (2010) ispitali su 12 derivata 3-aril kumarina, te je samo polovica spojeva pokazala sposobnost inhibicije aktivnosti LOX-a. Inhibicija aktivnosti LOX-a bila je u rasponu 6 – 86 %, a najveću inhibiciju pokazao je spoj sa supstituiranim bromom na poziciji 6 kumarinske jezgre. Slaba inhibicija LOX-a (16,1 – 22,6 %) postignuta je derivatima kumarina koji su objavljeni u istraživanju Kontogiorgis i Hadjipavlou-Litina (2003). Melgraki i sur. (2009) ispitivali su kumarin-3-aminoamide na inhibiciju aktivnosti LOX-a. Ispitivani spojevi pokazali su niske inhibicije u rasponu od 8 % do 10 %.

Inhibicija lipidne peroksidacije ispitana je na svim sintetiziranim derivatima kumarina (**1a-g**, **2a-h**, **3a-h**, **4a-h**, **5a-g**) čiji su rezultati prikazani u **Tablici 24**. Derivati kumarina pokazali su inhibiciju lipidne peroksidacije u rasponu 7,0 – 91,0 %. Grupe sintetiziranih kumarina **1a-g**, **2a-h**, **3a-h**, **4a-h**, **5a-g** imale su inhibicije u rasponima kako slijedi: 16,6 – 86,6 %, 7,0 – 91,0 %, 42,1 – 86,1 %, 12,9 – 81,0 % i 23,0 – 69,0 %. Spojevi s visokom inhibicijom lipidne peroksidacije u rasponu 69,2 – 91,0 % (**1b**, **1d**, **2b**, **2d**, **3b**, **3d**, **3g**, **4d**, **4g** i **5e**) imali su supstituente na poziciji 6 ili 7 na kumarinskoj jezgri. Sve komponente sa supstituiranim bromom na poziciji 6 kumarinske jezgre (**1b**, **2b**, **3g**, **4d** i **5e**) imaju visoke vrijednosti inhibicije lipidne peroksidacije, s iznimkom spoja **2h** (31,1 %). Četiri komponente s metoksi skupinom na poziciji 6 ili 7 kumarinske jezgre (**1d**, **2d**, **3d** i **4g**) pokazali su visoke inhibicije lipidne peroksidacije iznad 69 %. Spojevi 3-benzoil-6-hidroksi-2*H*-kromen-2-on (**3c**), 6-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbonitril (**4e**) i 3-acetil-6-hidroksi-2-okso-2*H*-kromen-2-on (**5c**) imaju hidroksilnu grupu na poziciji 6 na kumarinskoj jezgri, te pokazuju slične vrijednosti inhibicije lipidne peroksidacije kako slijedi: 66,5 %, 66,8 % i 69,2 %. Spoj 2-okso-2*H*-kromen-3-karbinitril (**4a**) nije pokazao aktivnost. Svi rezultati su uspoređeni s prikladnim standardom, Troloxom, koji je pokazao inhibiciju lipidne peroksidacije od 61,8 %.

5.7.2. Derivati rodanina

Inhibicija aktivnosti LOX-a iz soje je ispitana na derivatima rodanina pri koncentraciji od 100 μM, a rezultati inhibicije LOX-a prikazani su u **Tablici 25**. Sintetizirane su tri serije derivata rodanina, a to su alilrodanini (**6a-y**), aminorodanini (**7a-t**) i karboksimetilrodanini (**8a-q**).

Alilrodanini pokazali su inhibiciju aktivnosti LOX-a u rasponu 3,7 – 100 % pri koncentraciji od 100 μM u reakcijskoj smjesi. Najnižu inhibiciju pokazao je spoj 3-alil-5-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6c)**. Najviša inhibicija od 100 % zabilježena je kod spoja **6u**, dok je spoj **6v** imao neznatno manju inhibiciju od 99 %. Oba spoja sadrže halogene supstituente na aromatskom prstenu, **6u** ima 4-Br dok **6v** ima supstituiran 3-F. Kod spoja **6g**, koji ima supstituirani 2-Cl na benzenskom prstenu, također je zabilježena visoka inhibicija LOX-a od 96,4 %. Spojevi sa supstituiranom jednom ili dvije metoksi skupine (**6f**, **6i**, **6o**, **6r**, **6w**) pokazuju visoke inhibicije aktivnosti LOX-a, iznad 83 %. Visoka inhibicija aktivnosti LOX-a od 95,7 % također je postignuta spojem 3-alil-5-(4-fenoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6n**). Kod spoja **6e** nije bilo moguće ispitati inhibiciju aktivnosti LOX-a zbog taloženja spoja i mutnoće reakcijske smjese. Za sve spojeve s inhibicijom većom od 50 %, određena je i IC_{50} vrijednost. Najnižu IC_{50} vrijednost imao je spoj **6v** (IC_{50} = 2,25 μM), dok je najviša zabilježena kod spoja **6q** (IC_{50} = 114,10 μM).

Alilrodanini pokazali su inhibiciju lipidne peroksidacije 10,4 – 97,7 %, a rezultati za sve spojeve pojedinačno prikazani su u **Tablici 25**. Najvišu inhibiciju lipidne peroksidacije ima spoj 3-alil-5-(4-fenoksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6n**), dok je najniža inhibicija zabilježena kod spoja 3-alil-5-(3-nitrobenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6s**). Kod spojeva **6j** i **6t**, također su zabilježene visoke inhibicije lipidne peroksidacije od 93,2 % i 94,5 %. Spoj **6a** nije pokazao inhibiciju pri koncentraciji 100 μM.

Inhibiciju aktivnosti LOX-a u rasponu 7,8 – 58,5 % pokazali su aminorodanini pri koncentraciji od 100 μM. Rezultati za sve spojeve pojedinačno prikazani su u **Tablici 25**. Najvišu inhibiciju aktivnosti LOX-a imao je spoj 3-amino-5-(3,4-dihidroksibenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**7h**), a IC_{50} vrijednost ovog spoja bila je 92,24 μM. Uz navedeni spoj **7h**, još samo dva spoja pokazala su inhibiciju višu od 50 %, a to su spojevi **7b** (IC_{50} = 97,40 μM) i **7p** (IC_{50} = 81,73 μM). Spojevi **7b** i **7h** imaju dvije hidroksilne skupine na aromatskom prstenu, dok spoj **7p** na benzenskom prstenu ima supstituiran 4-NO_2. Kod spojeva **7f**, **7k** i **7q** nije bilo moguće odrediti inhibiciju aktivnosti LOX zbog nastajanja suspenzije, odnosno taloženja spojeva u reakcijskoj smjesi.

Vrijednosti inhibicije lipidne peroksidacije aminorodaninima prikazane su u **Tablici 25**. Svi spojevi ispitani su na inhibiciju lipidne peroksidacije pri koncentraciji od 100 μM. Navedeni spojevi inhibirali su lipidnu peroksidaciju u rasponu od 9,3 % do 98,9 %. Najvišu inhibiciju imao je spoj **7f** koji na aromatskom prstenu ima halogeni supstituent 2-Cl. Spoj **7m** pokazao je visoku inhibiciju lipidne

peroksidacije od 94,1 %. Kod spojeva **7k**, **7n**, **7q** i **7s** nije određena inhibicija zbog zamućenosti reakcijske smjese i taloženja ispitivanih spojeva.

Karboksimetilrodanini pokazali su slabu inhibiciju aktivnosti LOX-a u rasponu 3,7 – 22,3 % (**Tablica 25**). Spoj s najvišom inhibicijom je spoj 2-(4-okso-2-tiokso-5-(3,4,5-trimetoksibenziliden)tiazolidin-3-il) octena kiselina (**8g**), dok je najnižu inhibiciju imao spoj 2-(5-(3-klorbenzliden)-4-okso-2-tioksotiazolidin-3-il) octena kiselina (**8d**) s halogenim supstituentom 3-Cl na aromatskom prstenu.

Inhibicija lipidne peroksidacije karboksimetilrodaninima bila je u rasponu od 7,6 – 57,3 %. Rezultati inhibicije za pojedine karboksimetilrodanine prikazani su u **Tablici 25**. Spoj **8q** ima najnižu inhibiciju lipidne peroksidacije. Četiri spoja s najvišom inhibicijom lipidne peroksidacije (**8g**, **8h**, **8l**, **8n**) na benzenskom prstenu imaju jednu ili više supstituiranih metoksi skupina.

Svi rezultati inhibicije LOX uspoređeni su sa standardom NDGA čija je inhibicija aktivnosti LOX iznosila 83,1 %, dok su rezultati inhibicije lipidne peroksidacije uspoređene s standardom Troloxom čija je inhibicija bila 60,2 %.

5.7.3. Derivati tiazolidindiona

Inhibicija lipidne peroksidacije kao i aktivnosti LOX-a iz soje ispitana je na derivatima tiazolidindiona (**9a-s**) pri koncentraciji od 100 μM u reakcijskoj smjesi. Svi rezultati inhibicije prikazani su u **Tablici 26**.

Derivati tiazolidindiona inhibirali su aktivnost LOX-a u rasponu 7,3 – 76,3 %. Od 19 ispitanih spojeva samo dva su inhibirala aktivnost LOX-a iznad 50 %. Dva spoja s najvišom aktivnošću su 5-(2,5-dihidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (**9c**) i 5-((1*H*-indol-3-il)metilen) tiazolidin-2,4-dion (**9s**). Određene IC_{50} vrijednosti za spojeve **9c** i **9s** iznosile su 35,29 μM i 74,57 μM. Spoj 5-(3,4,5-trimetoksibenziliden)tiazolidin-2,4-dion (**9g)**, koji ima tri metoksi skupine supstituirane na aromatskom prstenu, imao je najnižu inhibiciju enzima.

Derivati tiazolidindiona inhibirali su lipidnu peroksidaciju u rasponu od 23,0 – 84,2 %. Najviša inhibicija postignuta je kod spoja 5-(3-metoksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (**9d**), dok je najniža inhibicija postignuta spojem 5-(4-hidroksibenziliden) tiazolidin-2,4-dion (**9m**). Visoku inhibiciju lipidne peroksidacije od 82,9 % pokazao je i spoj 5-((1*H*-indol-3-il)metilen) tiazolidin-2,4-dion (**9s**). Spojevi s halogeniranim supstituentima 3-Br (**9i**) i 3-F (**9p**) imaju slične vrijednosti inhibicije lipidne peroksidacije od 49,2 % i 46,0 %.

Svi rezultati su uspoređeni s prikladnim standardima. Rezultati inhibicije aktivnosti LOX-a uspoređene su sa standardom NDGA čija je inhibicija bila 80,8 %. Rezultati inhibicije lipidne peroksidacije uspoređeni su sa Troloxom čija je inhibicija iznosila 62,3 %.

6.ZAKLJUČCI

- ✓ Derivati kumarina, rodanina i tiazolidindiona uspješno su sintetizirani zelenom metodom u niskotemperaturnim eutektičkim otapalima bez dodavanja konvencionalnih katalizatora i korištenja organskih otapala.
- ✓ Modelna reakcija za sintezu derivata kumarina (reakcija salicilaldehida i dimetilmalonata) dala je naviše iskorištenje od 50,5 % u niskotemperaturnom eutektičkom otapalu ChCl : urea, konvencionalnom metodom uz miješanje pri 80 °C.
- ✓ Najviše iskorištenje reakcije između rodanina i salicilaldehida od 96,3 % dobiveno je u niskotemperaturnom eutektičkom otapalu ChCl : acetamid konvencionalnom metodom uz miješanje pri 80 °C.
- ✓ Za sintezu derivata tiazolidindiona kao najpogodnije otapalo odabrano je niskotemperaturno eutektičko otapalo ChCl : *N*-metilurea u kojem je dobiveno iskorištenje modelne reakcije (reakcija tiazolidindiona i 4-dimetilaminobenzaldehida) od 79,9 % konvencionalnom metodom uz miješanje pri 80 °C.
- ✓ Za sve tri grupe spomenutih spojeva kao najbolje otapalo pokazao se niskotemperaturno eutektičko otapalo sa amidima kao donorima vodikove veze.
- ✓ Sinteza derivata kumarina, rodanina i tiazolidindiona uspješno je provedena konvencionalno uz miješanje, te potpomognuta ultrazvukom i mikrovalovima.
- ✓ Konvencionalnom sintezom derivata kumarina uz miješanje dobivena su iskorištenja 6,3 – 94,6 %, a spoj dobiven u najvećem iskorištenju bio je (**5f**).
- ✓ Sinteza derivata kumarina provedena je u mikrovalnom reaktoru, a najviše iskorištenje od 49,6 % kod mikrovalne sinteze imao je spoj **2h.** Iskorištenja su bila značajno manja nego kod sinteze uz miješanje.
- ✓ Kod sinteze potpomognute ultrazvukom najviše iskorištenje od 64,7 % imao je kumarin **1a**.
- ✓ Kod sinteze derivata kumarina kao najuspješnija metoda pokazala se konvencionalna sinteza uz miješanje, potom sinteza potpomognuta ultrazvukom dok su najmanja iskorištenja dobivena kod mikrovalne sinteze.
- ✓ Kod sinteze derivata rodanina provedene konvencionalno uz miješanje dobivena su iskorištenja 13,9 – 99,8 %, a spoj s najvišim iskorištenjem je **7l**.
- ✓ Kod mikrovalne sinteze derivati rodanina dobiveni su u iskorištenju od 51,4 – 92,3 %, a spoj **7l** imao je najviše iskorištenje kao i kod sinteze provedene uz miješanje.

- ✓ Kod sinteze rodanina potpomognute ultrazvukom dobivena su iskorištenja u rasponu od 54,8 % do 95,9 %, a spoj **6l** imao je najviše iskorištenje, dok je spoj **7l** imao neznatno niže iskorištenje od 95,7 %.
- ✓ Kod sinteze derivata rodanina najviša iskorištenja postignuta su kod konvencionalne sinteze uz miješanje. Nešto niža iskorištenja dobivena su kod sinteze potpomognute ultrazvukom. U usporedbi sa konvencionalnom sintezom uz miješanje znatno niža iskorištenja dobivena su kod sinteze potpomognute mikrovalovima.
- ✓ Kod sinteze derivata tiazolidindiona provedene konvencionalno uz miješanje dobivena su iskorištenja 21,5 – 90,9 %. Najviše iskorištenje imao je spoj **9n**.
- ✓ Spoj **9i** imao je najviše iskorištenje kod mikrovalne sinteze derivata tiazolidindiona, a raspon iskorištenja bio je 23,4 – 73,1 %
- ✓ Kod ultrazvučne sinteze derivata tiazolidindiona raspon iskorištenja bio je 47,4 – 95,7 %, a spoj **9i** dobiven u u najvišem iskorištenju.
- ✓ Kod sinteze derivata tiazolidindiona najviša iskorištenja dobivena su kod konvencionalne sinteze uz miješanje, nešto niža kod sinteze potpomognute ultrazvukom, a najniža iskorištenja postignuta su kod sinteze potpomognute mikrovalovima.
- ✓ Sintetizirani spojevi pokazali su dobru do odličnu inhibiciju aktivnosti lipooksigenaze, lipidne peroksidacije i inhibiciju ABTS radikala, dok su najnižu aktivnost pokazali kod inhibicije DPPH radikala.
- ✓ Derivati kumarina inhibirali su ABTS 8,3 – 100,0 %, a DPPH radikal u rasponu od 6,3 – 42,2 %. Najvišu inhibiciju ABTS-a od 100,0 % pokazali su spojevi **3c**, **3h**, **4c**, **4e** i **5a**. Najvišu inhibiciju DPPH-a od 42,2 % imao je spoj **3c**.
- ✓ Alilrodanini pokazali su inhibiciju ABTS-a u rasponu od 24,9 – 100,0 %, a inhibiciju DPPH 5,7 – 57,6 %. Visoku inhibiciju ABTS-a imali su spojevi **6a**, **6c**, **6e**, **6h**, **6p**, **6q** i **6t**. Spoj **6e** pokazao je najvišu inhibiciju od 57,6 % DPPH-a radikala.
- ✓ Inhibicija ABTS-a aminorodaninima bila je u rasponu od 24,9 do 100,0 %, a DPPH radikala od 5,9 do 98,0 %. Inhibiciju ABTS-a od 100 % imali su spojevi **7a** i **7j**, dok je najvišu inhibiciju DPPH od 98,0 % imao spoj **7h**.

- ✓ Karboksimetil rodanini inhibirali su ABTS 6,6 – 100,0 %, a DPPH 4,7 – 41,1 %. Visoku inhibiciju ABTS-a imali su sljedeći spojevi: **8a**, **8b**, **8c**, **8e**, **8f**, **8k** i **8q**. Spoj 8a nije pokazao aktivnost kod inhibicije ABTS-a. Najvišu inhibiciju DPPH radikala imao je karboksimetil rodanin **8f**.
- ✓ Derivati tiazolidindiona inhibirali su ABTS u rasponu od 6,6 do 100 %, dok su DPPH radikal inhibirali 2,7 – 57,6 %. Visoke inhibicije ABTS-a pokazali su spojevi **9a**, **9b**, **9c**, **9e**, **9f**, **9m** i **9o**, dok spojevi **9d**, **9g**, **9h**, **9i**, **9k**, **9p** i **9r** nisu pokazali aktivnost. Najvišu inhibiciju DPPH radikala od 57,6 % imao je spoj **9f**.
- ✓ Derivati kumarina imali su inhibiciju lipidne peroksidacije u rasponu od 7,0 – 91,0 %. Spoj **2d** imao je najvišu inhibiciju. Inhibicija LOX-a bila je 7,1 – 96,6 %. Najvišu inhibiciju enzima pokazao je spoj **3b**. Najnižu IC_{50} vrijednost od 17,40 μM imao je spoj **2c**.
- ✓ Alilrodanini pokazali su inhibiciju lipidne peroksidacije 10,4 – 97,7 %, a spoj **6n** pokazao je najvišu inhibiciju. Inhibicija LOX-a bila je u rasponu od 3,7 – 100,0 %. Stopostotnu inhibiciju enzima imao je spoj 3-alil-5-(4-brombenziliden)-2-tioksotiazolidin-4-on (**6u**). Najnižu IC_{50} vrijednost od 4,61 μM imao je spoj **6i**.
- ✓ Aminorodanini inhibirali su lipidnu peroksidaciju u rasponu 9,3 – 98,7 %, a najvišu inhibiciju pokazao je spoj **7f**. Inhibicija LOX-a bila je u rasponu 7,8 – 58,5 %. Najvišu inhibiciju imao je spoj **7h**, a najniža IC_{50} vrijednost 81,73 μM određena je za spoj **7p**.
- ✓ Inhibicija lipidne peroksidacije u rasponu od 7,6 – 57,3 % određena je za spojeve karboksimetil rodanina. Najvišu inhibiciju lipidne peroksidacije imao je spoj **8g**. Inhibicija LOX-a bila je u rasponu od 3,7 – 22,3 %, a najvišu inhibiciju imao je spoj **8g**.
- ✓ Derivati tiazolidindiona pokazali su inhibiciju lipidne peroksidacije u rasponu od 23,0 – 84,2 %. Spoj **9d** imao je najvišu inhibiciju lipidne peroksidacije. Inhibicija LOX-a bila je u rasponu od 7,3 – 76,3 %. Najvišu inhibiciju imao je spoj **9c**, kao i najnižu IC_{50} vrijednost od 35,29 μM.
- ✓ Spoj **3b** pokazao se kao kumarin s najboljim aktivnostima, s inhibicijom lipooksigenaze od 96,6 %, inhibicijom lipidne peroksidacije od 86,1 % te inhibicijom ABTS radikala od 56,31 %.
- ✓ Spoj **6n** pokazao se kao rodanin s najvišim aktivnostima, s inhibicijom aktivnosti lipooksigenaze od 95,7 % i inhibicijom lipidne peroksidacije od 97,7 %.

- ✓ Spoj **9c** pokazao je inhbiciju aktivnosti lipooksigenaze od 76,3 %, inhibiciju lipidne peroksidacije od 61,6 % i inhibiciju ABTS radikala od 97,62 % te se istaknuo kao spoj s najboljim aktivnostima među derivatima tiazolidindiona.
- ✓ Hidroksilna skupina pridonosi povećanoj antioksidacijskoj aktivnosti, dok halogene, metoksi, fenoksi i benziloksi skupine pridonose povećanoj inhibiciji aktivnosti lipooksigenaze i lipidne peroksidacija. Kod većine spojeva, vrijednosti antioksidacijske aktivnosti su obrnuto proporcionalne s vrijednostima inhibicije anktivnosti lipooksigenaze i lipidne peroksidacije. Stoga je vrlo teško sintetizirati spoj koji bi imao izvrsnu inhibiciju kod svih navedenih aktivnosti .
- ✓ S obzirom na aktivnosti koje su pokazali, navedeni spojevi (**3b**, **6n**, **9c**), izvrsni su kandidati za daljnje modifikacije i istraživanje.
- ✓ Spojevi koji su pokazali dobru antioksidacijsku aktivnost potencijalni su antioksidansi koji se mogu koristiti kod prerade hrane kod koje uslijed procesiranja dolazi do oksidacijskih reakcija zbog prisutnosti kisika. Dodatkom antioksidanasa kod takvih namirnica dolazi do inhibicije oksidacijskih reakcija i stabiliziranja slobodnih radikala.
- ✓ Svi spojevi koji su pokazali izvrsne inhibicije aktivnosti lipooksigenaze potencijalni su kandidati za primjenu u prehrambenoj industriji u procesima kod kojih dolazi do dioksigenacije kod višestruko nezasićenih masnih kiselina. Mogu se koristiti kao inhibitori koji bi spriječili nastanak konjugiranih dienskih hidroperoksida u prehrambenim proizvodima i time spriječili promjenu boje i stvaranje neugodnih mirisa u namirnicama.

7. LITERATURA

Aanangi R, Kotapati KV, Palaka BK, Kedam T, Kanika ND, Ampasala DR: Purification and characterization of lipoxygenase from mung bean (Vigna radiata L.) germinating seedlings. *3 Biotech* 6(1): 113, 2016.

Abbott AP, Boothby D, Capper G, Davies DL, Rasheed RK: Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: versatile alternatives to ionic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 126(29): 9142-9147, 2004.

Abbott AP, Capper G, Davies DL, Rasheed RK, Tambyrajah V: Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chemical Communications* 1: 70-71, 2003.

Abbott AP, Capper G, Gray,S: Design of improved deep eutectic solvents using hole theory. *Chemphyschem: a European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry* 7(4): 803-806, 2006.

Abbott AP, Harris RC, Ryder KS, D'Agostino C, Gladden LF, Mantle MD: Glycerol eutectics as sustainable solvent systems. *Green Chemistry*, *13*(1), 82-90, 2011.

Abbott AP, Harris RC, Ryder KS: Application of hole theory to define ionic liquids by their transport properties. *The Journal of Physical Chemistry B* 111(18): 4910-4913, 2007.

Abdou MM: 3-Acetyl-4-hydroxycoumarin: Synthesis, reactions and applications. *Arabian Journal of Chemistry* 10: S3664-S3675, 2017.

Abusetta A, Alumairi J, Alkaabi MY, Al Ajeil R, Shkaidim AA, Akram D, AlNeyadi SS: Design, Synthesis, in Vitro Antibacterial Activity, and Docking Studies of New Rhodanine Derivatives. *Open Journal of Medicinal Chemistry* 10(1): 15-34, 2020.

Afifi OS, Shaaban OG, El Razik HAA, El SEDAS, Ashour FA, El-Tombary AA, Abu-Serie MM: Synthesis and biological evaluation of purine-pyrazole hybrids incorporating thiazole, thiazolidinone or rhodanine moiety as 15-LOX inhibitors endowed with anticancer and antioxidant potential. *Bioorganic Chemistry* 87: 821-837, 2019.

Ahn JH, Kim SJ, Park WS, Cho SY, Du Ha J, Kim SS., Kang SK, Jeong DG, Jung SK, Lee SH, Kim HM, Park SK, Lee KH, Lee CW, Ryu SE, Choi JK: Synthesis and biological evaluation of rhodanine derivatives as PRL-3 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16(11): 2996-2999, 2006.

Akhavan M, Foroughifar N, Pasdar H, Bekhradnia A: Green Synthesis, Biological Activity Evaluation, and Molecular Docking Studies of Aryl Alkylidene 2, 4-thiazolidinedione and Rhodanine Derivatives as Antimicrobial Agents. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 22(10): 716-727, 2019.

Akhavan M, Foroughifar N, Pasdar H, Bekhradnia, A: Green Synthesis, Biological Activity Evaluation, and Molecular Docking Studies of Aryl Alkylidene 2, 4-thiazolidinedione and Rhodanine Derivatives as Antimicrobial Agents. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* 22(10): 716-727, 2019.

Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Vernooij MW: Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke* 45(11): 3436-3439, 2014.

Al-Amiery AA, Al-Majedy YK, Kadhum AAH, Mohamad AB: Novel macromolecules derived from coumarin: synthesis and antioxidant activity. *Scientific Reports* 5(1): 1-7, 2015.

Al-Ayed AS: Synthesis, spectroscopy and electrochemistry of new 3-(5-aryl-4, 5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-2H-chromene-2-one 4, 5 as a novel class of potential antibacterial and antioxidant derivatives. *International Journal of Organic Chemistry* 1(03): 87, 2011.

Albrecht U, Gördes D, Schmidt E, Thurow K, Lalk M, Langer P: Synthesis and structure–activity relationships of 2-alkylidenethiazolidine-4, 5-diones as antibiotic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13(14): 4402-4407, 2005.

Al-Majedy YK, Kadhum AAH, Al-Amiery AA, Mohamad AB: Coumarins: the antimicrobial agents. *Systematic Reviews in Pharmacy* 8(1): 62, 2017.

Alonso DA, Baeza A, Chinchilla R, Guillena G, Pastor IM, Ramón DJ: Deep eutectic solvents: the organic reaction medium of the century. *European Journal of Organic Chemistry* 4: 612-632, 2016.

Amoozadeh A, Ahmadzadeh M, Kolvari E: Easy access to coumarin derivatives using alumina sulfuric acid as an efficient and reusable catalyst under solvent-free conditions. *Journal of Chemistry* 2013: 1-6, 2013.

Anand P, Singh B, Singh N: A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 20(3): 1175-1180, 2012.

Anastas PT, Warner JC: Principles of Green Chemistry. U *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press, New York, SAD, 30, 1998.

Anaya AL, Macías-Rubalcava M, Cruz-Ortega R, García-Santana C, Sánchez-Monterrubio PN, Hernández-Bautista BE, Mata R: Allelochemicals from Stauranthus perforatus, a Rutaceous tree of the Yucatan Peninsula, Mexico. *Phytochemistry* 66(4): 487-494, 2005.

Anderluh M, Jukič M: Three-component one-pot synthetic route to 2-amino-5-alkylidene-thiazol-4-ones. *Tetrahedron* 65(1): 344-350, 2009.

Asif M: Pharmacologically potentials of different substituted coumarin derivatives. *Chemistry International* 1(1): 1-11, 2015.

Aslam K, Khosa MK, Jahan N, Nosheen S: Short communication: Synthesis and applications of Coumarin. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Science* 23(4): 449-454, 2010.

Augustine JK, Bombrun A, Ramappa B, Boodappa C: An efficient one-pot synthesis of coumarins mediated by propylphosphonic anhydride (T3P) via the Perkin condensation. *Tetrahedron Letters* 53(33): 4422-4425, 2012.

Aziz SSSA, Sukari MA, Rahmani M, Kitajima M, Aimi N, Ahpandi NJ: Coumarins from Murraya paniculata (Rutaceae). *The Malaysian Journal of Analytical Sciences 14*: 1-5, 2010.

Azizi N, Dezfooli S, Hashemi MM: Greener synthesis of spirooxindole in deep eutectic solvent. *Journal of Molecular Liquids* 194: 62-67, 2014.

Azizi N, Dezfooli S, Khajeh M, Hashemi MM: Efficient deep eutectic solvents catalyzed synthesis of pyran and benzopyran derivatives. *Journal of Molecular Liquids 186*: 76-80, 2013.

Azizi N, Hasani M, Khajeh M, Edrisi M: A straightforward and sustainable one-pot, four-component synthesis of rhodanine derivatives. *Tetrahedron Letters* 56(10): 1189-1192, 2015.

Bacha MM, Nadeem H, Zaib S, Sarwar S, Imran A, Rahman SU, Iqbal J: Rhodanine-3-acetamide derivatives as aldose and aldehyde reductase inhibitors to treat diabetic complications: synthesis, biological evaluation, molecular docking and simulation studies. *BMC Chemistry*, 15(1): 1-15, 2021.

Baert JJ, De Clippeleer J, Hughes PS, De Cooman L, Aerts G: On the origin of free and bound staling aldehydes in beer. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60(46): 11449-11472, 2012.

Bagheri SM, Khoobi M, Nadri H, Moradi A, Emami S, Jalili-Baleh L, Shafiee A: Synthesis and anticholinergic activity of 4-hydroxycoumarin derivatives containing substituted benzyl-1, 2, 3-triazole moiety. *Chemical Biology & Drug Design* 86(5): 1215-1220, 2015.

Bai Y, Li D, Zhou T, Qin N, Li Z, Yu Z, Hua H: Coumarins from the roots of Angelica dahurica with antioxidant and antiproliferative activities. *Journal of Functional Foods* 20: 453-462, 2016.

Bairagi SH, Salaskar PP, Loke, SD, Surve NN, Tandel DV, Dusara, MD: Medicinal significance of coumarins: A review. *International Journal of Pharmaceutical Research* 4: 16-19, 2012.

Banerjee S: Inhibition of mackerel (Scomber scombrus) muscle lipoxygenase by green tea polyphenols. *Food research international* 39(4): 486-491, 2006.

Bao W, Wang Z, Li Y: Coumarin synthesis *via* Knoevenagel condensation in moisture stable room temperature ionic liquids. *Journal of Chemical Research* 2003(5): 294-295, 2003.

Barakat A, Al-Majid AM, Al-Najjar HJ, Mabkhot YN, Ghabbour HA, Fun HK: An efficient and green procedure for synthesis of rhodanine derivatives by aldol-thia-Michael protocol using aqueous diethylamine medium. *RSC Advances* 4(10): 4909-4916, 2014.

Barot KP, Jain SV, Kremer L, Singh S, Ghate MD: Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives. *Medicinal Chemistry Research* 24(7): 2771-2798, 2015.

Basanagouda M, Shivashankar K, Kulkarni MV, Rasal VP, Patel H, Mutha SS, Mohite AA: Synthesis and antimicrobial studies on novel sulfonamides containing 4-azidomethyl coumarin. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45(3): 1151-1157, 2010.

Basavarajappa KV, Nayaka YA, Yathisha RO, Manjunatha P: Synthesis, characterization, optical, electrochemical and current-voltage characteristics of coumarin dyes. *Journal of Fluorescence* 29(5): 1201-1211, 2019.

Baysal T, Demirdöven A: Lipoxygenase in fruits and vegetables: A review. *Enzyme and Microbial Technology* 40(4): 491-496, 2007.

Berger S, Weichert H, Porzel A, Wasternack C, Kühn H, Feussner I: Enzymatic and non-enzymatic lipid peroxidation in leaf development. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1533(3): 266-276, 2001.

Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O: Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal* 5(1): 9-19, 2012.

Bisht S: Peddinti, R.K. Domino reactions of alkenyl p-benzoquinones: Access to aryl sulfide derivatives of coumarins. *Tetrahedron* 73(18): 2591-2601, 2017.

Bogdał D: Coumarins: Fast synthesis by Knoevenagel condensation under microwave irradiation. *Journal of Chemical Research* S(8): 468-469, 1998.

Borbulevych OY, Jankun J, Selman S, Skrzypezak-Jankun E: Lypoxygenase interactions with natural flavonoid, quercetin, reveal a complex with protocatechuic acid in its X-Ray structure at 2.1 Å resolution. *Proteins, Structure, Function and Bioinformatics* 54: 13-19, 2004.

Borrelli GM, Troccoli A, Di Fonzo N, Fares C: Durum wheat lipoxygenase activity and other quality parameters that affect pasta color. *Cereal Chemistry* 76(3): 335-340, 1999.

Bouasla S, Amaro-Gahete J, Esquivel D, López MI, Jiménez-Sanchidrián C, Teguiche M, Romero-Salguero FJ: Coumarin derivatives solvent-free synthesis under microwave irradiation over heterogeneous solid catalysts. *Molecules* 22(12): 2072, 2017.

Bourgaud F, Hehn A, Larbat R, Doerper S, Gontier E, Kellner S, Matern U. Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes. *Phytochemistry Reviews* 5(2): 293-308, 2006.

Boussard A, Cordella CBY, Rakotozafy L, Moulin G, Buche F, Potus J, Nicolas J: Use of chemometric tools to estimate the effects of the addition of yeast, glucose-oxidase, soybean or horse bean flours to wheat flour on biochemical bread dough characteristics. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 113: 68-77, 2012.

Bozdag O, Kilcigil GA, Tuncbilek M, Ertan R: Studies on the synthesis of some substituted flavonyl thiazolidinedione derivatives-I. *Turkish Journal of Chemistry* 23(2): 163-170, 1999.

Brahmachari G: Room temperature one-pot green synthesis of coumarin-3-carboxylic acids in water: a practical method for the large-scale synthesis. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 3(9): 2350-2358, 2015.

Braidot E, Petrussa E, Micolini S, Tubaro F, Vianello A, Macrì F: Biochemical and immunochemical evidences for the presence of lipoxygenase in plant mitochondria. *Journal of Experimental Botany* 55(403): 1655-1662, 2004.

Bruckner, R: Chemistry of the Alkaline Earth Metal Enolates. U *Advanced organic chemistry: reaction mechanisms*. Elsevier, Amsterdam, Nizozemska, 418-419, 2002.

Bubalo MC, Panić M, Radošević K, Redovniković IR: Methods for deep eutectics solvents preparation. *Croatian Journal of Food Technology, Biotechnology and Nutrition* 11(3/4): 164-168, 2016.

Chadha N, Bahia MS, Kaur M, Silakari O: Thiazolidine-2, 4-dione derivatives: programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23(13): 2953-2974, 2015.

Chatterjee B, Sharma, A: Fruit enzymes and their application: a review. *International Journal of Clinical and Biomedical Research (IJCBR)* 4(2): 84-88, 2018.

Chedea VS, Jisaka M: Inhibition of soybean lipoxygenases–Structural and activity models for the lipoxygenase isoenzymes family. U *Recent trends for enhancing the diversity and quality of soybean products*. IntechOpen, London, Ujedinjeno Kraljevstvo, 109-130, 2011.

Chen LZ, Sun WW, Bo L, Wang JQ, Xiu C, Tang WJ, Liu XH: New arylpyrazoline-coumarins: Synthesis and anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 138: 170-181, 2017.

Chen ZH, Zheng CJ, Sun LP, Piao HR: Synthesis of new chalcone derivatives containing a rhodanine-3-acetic acid moiety with potential anti-bacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45(12): 5739-5743, 2010.

Cho JY, Hwang TL, Chang TH, Lim YP, Sung PJ, Lee TH, Chen JJ: New coumarins and anti-inflammatory constituents from *Zanthoxylum avicennae*. *Food Chemistry* 135(1): 17-23, 2012.

Chohany LE, Bishop KA, Camic H, Sup SJ, Findeis PM, Clapp CH: Cationic substrates of soybean lipoxygenase-1. *Bioorganic Chemistry* 39(2), 94-100, 2011.

Clark SL, Porter TF, West FG: Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstetrics & Gynecology*, 95(6): 938-940, 2000.

Cumbee B, Hildebrand DF, Addo K: Soybean flour lipoxygenase isozymes effects on wheat flour dough rheological and breadmaking properties. *Journal of Food Science* 62(2): 281-283, 1997.

da Rocha Junior LF, Rêgo MJ, Cavalcanti MB, Pereira MC: Synthesis of a novel thiazolidinedione and evaluation of its modulatory effect on IFN-γ, IL-6, IL-17A, and IL-22 production in PBMCs from rheumatoid arthritis patients. *BioMed Research International* 2013: 926060, 2013.

da Silveira Pinto LS, de Souza MV: Sonochemistry as a general procedure for the synthesis of coumarins, including multigram synthesis. *Synthesis* 49(12): 2677-2682, 2017.

Deotale VD, Dhonde MG: Acid catalyzed Knoevenagel condensation of thiobarbituric acid and aldehyde at room temperature. *Synthetic Communications* 50(11): 1672-1678, 2020.

Dhanavade MJ, Jalkute CB, Ghosh JS, Sonawane KD: Study antimicrobial activity of lemon (Citrus lemon L.) peel extract. *British Journal of Pharmacology and Toxicology 2*(3): 119-122, 2011.

Di Venere A, Salucci ML, Van Zadelhoff G, Veldink G, Mei G, Rosato N, Maccarrone M: Structure-to-function relationship of mini-lipoxygenase, a 60-kDa fragment of soybean lipoxygenase-1 with lower stability but higher enzymatic activity. *Journal of Biological Chemistry* 278(20): 18281-18288, 2003.

Dien PH, Nhan NT, Le Thuy HT, Quang DN: Main constituents from the seeds of Vietnamese Cnidium monnieri and cytotoxic activity. *Natural Product Research* 26(22): 2107-2111, 2012.

Dighe NS, Pattan SR, Dengale SS, Musmade DS, Shelar M, Tambe V, Hole MB: Synthetic and pharmacological profiles of coumarins: A review. *Scholard Research Library* 2: 65-71, 2010.

Dinparast L, Hemmati S, Zengin G, Alizadeh AA, Bahadori MB, Kafil HS, Dastmalchi S: Rapid, efficient, and green synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation and investigating their biological effects. *ChemistrySelect* 4(31): 9211-9215, 2019.

Dugrand A, Olry A, Duval T, Hehn A, Froelicher Y, Bourgaud F: Coumarin and furanocoumarin quantitation in citrus peel via ultraperformance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (UPLC-MS). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61(45): 10677-10684, 2013.

Durai Ananda Kumar T, Swathi N, Navatha J, Subrahmanyam CVS, Satyanarayana K: Tetrabutylammonium bromide and K2CO3: an eco-benign catalyst for the synthesis of 5-arylidene-1, 3-thiazolidine-2, 4-diones via Knoevenagel condensation. *Journal of Sulfur Chemistry* 36(1): 105-115, 2015.

Durgapal SD, Soni R, Soman SS, Prajapati AK: Synthesis and mesomorphic properties of coumarin derivatives with chalcone and imine linkages. *Journal of Molecular Liquids*, 297: 111920, 2020.

El Hadi MA, Zhang FJ, Wu FF, Zhou CH, Tao J: Advances in fruit aroma volatile research. *Molecules* 18: 8200-8229, 2013.

Emami S, Dadashpour S: Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry* 102: 611-630, 2015.

Enchev V, Chorbadjiev S, Jordanov B: Comparative study of the structure of rhodanine, isorhodanine, thiazolidine-2, 4-dione, and thiorhodanine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 38(9): 1110-1120, 2002.

Fiorito S, Taddeo VA, Genovese S, Epifano F: A green chemical synthesis of coumarin-3-carboxylic and cinnamic acids using crop-derived products and waste waters as solvents. *Tetrahedron Letters* 57(43): 4795-4798, 2016.

Floegel A, Kim DO, Chung SJ, Koo SI, Chun OK: Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *Journal of Food Composition and Analysis* 24(7): 1043-1048, 2011.

Ghomi JS, Akbarzadeh Z: Ultrasonic accelerated Knoevenagel condensation by magnetically recoverable $MgFe_2O_4$ nanocatalyst: A rapid and green synthesis of coumarins under solvent-free conditions. *Ultrasonics Sonochemistry* 40: 78-83, 2018.

Gigot C, Ongena M, Fauconnier M, Wathelet J, Jardin PD, Thonart P: The lipoxygenase metabolic pathway in plants:Potential for industrial production of natural green leaf volatiles. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement* 14(3): 451–460, 2010.

Gorzynsk Smith, J: Radical Reactions. U *Organic Chemistry*. McGraw-Hill Companies, New York, SAD, 538-570, 2008.

Ha YM, Park YJ, Kim JA, Park D, Park JY, Lee HJ, Chung HY: Design and synthesis of 5-(substituted benzylidene) thiazolidine-2, 4-dione derivatives as novel tyrosinase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 49: 245-252, 2012.

Hajibabaei K: 2-Thioxothiazolidin-4-one (Rhodanine). *Synlett* 25(14): 2083-2084, 2014.

Halimehjani AZ, Hosseinkhany S: One-pot three-component route for the synthesis of rhodanine derivatives in water. *Synthesis* 47(20): 3147-3152, 2015.

Hansen BB, Spittle S, Chen B, Poe D, Zhang Y, Klein JM, Horton A, Adhikari L, Zelovich T, Doherty BW, Gurkan B, Maginn EJ, Ragauskas A, Dadmun M, Zawodzinski TA, Baker GA, Tuckerman ME, Savinell RF, Sangoro JR (2020) Deep Eutectic Solvents: A Review of Fundamentals and Applications. *Chemical Reviews* 121(3): 1232-1285, 2020.

Hassan MZ, Osman H, Ali MA, Ahsan MJ: Therapeutic potential of coumarins as antiviral agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 123: 236-255, 2016.

Hassanabadi A, Mosslemin MH, Salari S, Landi MM: Synthesis of Dialkyl 2-(Dialkoxyphosphoryl)-3-(4-oxo-4, 5-dihydro-thiazole-2-yl Sulfanyl) Succinates. *Synthetic Communications* 42(15): 2309-2317, 2012.

Hayward S, Cilliers T, Swart P: Lipoxygenases: from isolation to application. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 16(1): 199-211, 2017.

He X, Shang Y, Zhou Y, Yu Z, Han G, Jin W, Chen J: Synthesis of coumarin-3-carboxylic esters *via* FeCl3-catalyzed multicomponent reaction of salicylaldehydes, Meldrum's acid and alcohols. *Tetrahedron* 71(5): 863-868, 2015.

He X, Yan Z, Hu X, Zuo Y, Jiang C, Jin L, Shang Y: FeCl3-Catalyzed Cascade Reaction: An Efficient Approach to Functionalized Coumarin Derivatives. *Synthetic Communications* 44(10): 1507-1514, 2014.

Hessler TG, Thomson MJ, Benscher D, Nachit MM, Sorrells ME: Association of a lipoxygenase locus, Lpx-B1, with variation in lipoxygenase activity in durum wheat seeds. *Crop Science* 42(5): 1695-1700, 2002.

Hojati H, Hadadnia Z: A new and highly efficient approach to the synthesis of coumarin and its derivatives. *Jordan Journal of Chemistry (JJC)* 11(1): 1-7, 2016.

Holt S, Miks MH, de Carvalho BT, Foulquié-Moreno MR, Thevelein JM: The molecular biology of fruity and floral aromas in beer and other alcoholic beverages. *FEMS Microbiology Reviews* 43(3): 193-222, 2019.

Ilgen F, Ott D, Kralisch D, Reil C, Palmberger A, König B: Conversion of carbohydrates into 5-hydroxymethylfurfural in highly concentrated low melting mixtures. *Green Chemistry*, 11(12): 1948-1954, 2009.

Iranshahi M, Kalategi F, Sahebkar A, Sardashti A, Schneider, B: New sesquiterpene coumarins from the roots of Ferula flabelliloba. *Pharmaceutical Biology* 48(2): 217-220, 2010.

Ivanković A, Dronjić A, Bevanda AM, Talić S: Review of 12 principles of green chemistry in practice. *International Journal of Sustainable and Green Energy* 6(3): 39-48, 2017.

Ivanov I, Heydeck D, Hofheinz K, Roffeis J, O'Donnell VB, Kuhn H, Walther M: Molecular enzymology of lipoxygenases. *Archives of Biochemistry and Biophysics*: 503(2), 161-174, 2010.

Jain VS, Vora DK, Ramaa CS: Thiazolidine-2, 4-diones: progress towards multifarious applications. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21(7): 1599-1620, 2013.

Jones G: The K noevenagel Condensation. *Organic Reactions 15*: 204-599, 2004.

Joo YC, Oh DK: Lipoxygenases: potential starting biocatalysts for the synthesis of signaling compounds. *Biotechnology Advances 30*(6): 1524-1532, 2012.

Joselin J, Brintha TSS, Florence AR, Jeeva S: Screening of select ornamental flowers of the family Apocynaceae for phytochemical constituents. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease 2*: S260-S264, 2012.

Joshi KR, Devkota HP, Yahara S: Chemical analysis of flowers of Bombax ceiba from Nepal. *Natural Product Communications* 8(5): 583-584, 2013.

Kai K, Mizutani M, Kawamura N, Yamamoto R, Tamai M, Yamaguchi H, Shimizu BI: Scopoletin is biosynthesized via ortho-hydroxylation of feruloyl CoA by a 2-oxoglutarate-dependent dioxygenase in Arabidopsis thaliana. *The Plant Journal* 55(6): 989-999, 2008.

Kalhor P, Ghandi K: Deep Eutectic Solvents for Pretreatment, Extraction, and Catalysis of Biomass and Food Waste. *Molecules* 24(22): 4012, 2019.

Kaminskyy D, Kryshchyshyn A, Lesyk R: Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery* 12(12): 1233-1252, 2017.

Karimi-Jaberi Z, Masoudi B, Rahmani A, Alborzi K: Triethylammonium hydrogen sulfate [Et3NH][HSO4] as an efficient ionic liquid catalyst for the synthesis of coumarin derivatives. *Polycyclic Aromatic Compounds* 37: 99-107, 2017.

Kennedy BM, Harris RE: Cyclooxygenase and lipoxygenase gene expression in the inflammogenesis of breast cancer. *Inflammopharmacology* 26(4): 909-923, 2018.

Keri RS, Sasidhar BS, Nagaraja BM, Santos MA: Recent progress in the drug development of coumarin derivatives as potent antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 100: 257-269, 2015.

Kermasha S, Dioum N, Bisakowski B: Biocatalysis of lipoxygenase in selected organic solvent media. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 11(4-6): 909-919, 2001.

Keshavarzipour F, Tavakol H: The synthesis of coumarin derivatives using choline chloride/zinc chloride as a deep eutectic solvent. *Journal of the Iranian Chemical Society* 13(1): 149-153, 2016.

Khan D, Mukhtar S, Alsharif MA, Alahmdi MI, Ahmed N: PhI (OAc) 2 mediated an efficient Knoevenagel reaction and their synthetic application for coumarin derivatives. *Tetrahedron Letters* 58(32): 3183-3187, 2017.

Khandelwal S, Tailor YK, Kumar M: Deep eutectic solvents (DESs) as eco-friendly and sustainable solvent/catalyst systems in organic transformations. *Journal of Molecular Liquids* 215: 345-386, 2016.

Khazaei A, Veisi H, Safaei M, Ahmadian H: Green synthesis of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinedione, 5-benzylidene rhodanine and dihydrothiophene derivatives catalyzed by hydrated ionic liquid tetrabutylammonium hydroxide in aqueous medium. *Journal of Sulfur Chemistry* 35(3): 270-278, 2014.

Kicel A, Wolbis M. Coumarins from the flowers of Trifolium repens. *Chemistry of Natural Compounds*, 48(1): 130-132, 2012.

Kohli K, Katuwal S, Biswas A, Sharma BK: Effective Delignification of Lignocellulosic Biomass by Microwave Assisted Deep Eutectic Solvents. *Bioresource Technology* 303: 122897*,* 2020.

Kontogiorgis C, Detsi A, Hadjipavlou-Litina, D: Coumarin-based drugs: a patent review (2008–present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 22(4): 437-454, 2012.

Kontogiorgis C, Hadjipavlou-Litina D: Biological evaluation of several coumarin derivatives designed as possible anti-inflammatory/antioxidant agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 18(1): 63-69, 2003.

Krátký M, Vinšová J, Stolaříková J: Antimicrobial activity of rhodanine-3-acetic acid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 25(6): 1839-1845, 2017.

Kulkarni MV, Kulkarni GM, Lin CH, Sun CM: Recent advances in coumarins and 1-azacoumarins as versatile biodynamic agents. *Current Medicinal Chemistry* 13(23): 2795-2818, 2006.

Kumar BP, Nanjan MJ, Suresh B, Karvekar MD, Adhikary L: Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2, 4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase parallel syntheses of 5-benzylidene-thiazolidine-2, 4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 43(4): 897-903, 2006.

Kumar BP, Nanjan MJ, Suresh B, Karvekar MD, Adhikary L: Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2, 4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase parallel syntheses of 5-benzylidene-thiazolidine-2, 4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 43(4): 897-903, 2006.

Kumar KA, Renuka N, Pavithra G, Kumar GV: Comprehensive review on coumarins: Molecules of potential chemical and pharmacological interest. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 7(9): 67-81, 2015.

Kumar S, Makrandi JK: Synthesis of 3-cyano and 3-cyano-4-methyl-coumarins using phase transfer catalysis. *Indian Journal of Chemistry* 44: 1307-1308, 2005.

la Pietra V, Marinelli L, Cosconati S, di Leva FS, Nuti E, Santamaria S, Pugliesi I, Morelli M, Casalini F, Rossello A, la Motta C, Taliani S, Visse R, Nagase H, da Settimo F, Novellino

E: Identification of novel molecular scaffolds for the design of MMP-13 inhibitors: A first round of Lead optimization. *European Journal of Medicinal Chemistry* 47(1): 143–152, 2012.

Lampi AM, Yang Z, Mustonen O, Piironen V: Potential of faba bean lipase and lipoxygenase to promote formation of volatile lipid oxidation products in food models. *Food Chemistry* 311, 125982, 2020.

Leonarduzzi G, Chiarpotto E, Biasi F, Poli G: 4-Hydroxynonenal and cholesterol oxidation products in atherosclerosis. *Molecular Nutrition & Food Research* 49(11): 1044-1049, 2005.

Li CJ, Chen L: Organic chemistry in water. *Chemical Society Reviews* 35(1): 68-82, 2006.

Li G, Li X, Cao L, Zhang L, Shen L, Zhu J, Si J: Sesquiterpene coumarins from seeds *of Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia* 103: 222-226, 2015a.

Li G, Wang J, Li X, Cao L, Lv N, Chen G, Si J: Two new sesquiterpene coumarins from the seeds of Ferula sinkiangensis. *Phytochemistry Letters* 13: 123-126, 2015b.

Li R, Jia Z, Trush MA: Defining ROS in biology and medicine. *Reactive Oxygen Species (Apex, NC)* 1(1): 9, 2016.

Li X, Chen B, Xie H, He Y, Zhong D, Chen D: Antioxidant structure–activity relationship analysis of five dihydrochalcones. *Molecules* 23(5): 1162, 2018.

Li ZL, Li Y, Qin NB, Li DH, Liu ZG, Liu Q, Hua HM: Four new coumarins from the leaves of Calophyllum inophyllum. *Phytochemistry Letters* 16: 203-206, 2016.

Liang N, Kitts DD: (2014). Antioxidant property of coffee components: assessment of methods that define mechanisms of action. *Molecules* 19(11): 19180-19208, 2014.

Liu H, Ren ZL, Wang W, Gong JX, Chu MJ, Ma QW, Lv XH: Novel coumarin-pyrazole carboxamide derivatives as potential topoisomerase II inhibitors: Design, synthesis and antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 157: 81-87, 2018.

Liu P, Hao JW, Mo LP, Zhang ZH: Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions. *RSC Advances* 5(60): 48675-48704, 2015.

Liu XH, Fan JC, Liu Y, Shang ZC: L-Proline as an efficient and reusable promoter for the synthesis of coumarins in ionic liquid *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B* 9(12): 990-995, 2008.

Lončarić M, Gašo-Sokač D, Jokić S, Molnar M: Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives from different starting materials. *Biomolecules* 10(1): 151, 2020.

Mahalle SR, Netankar PD, Bondge SP, Mane RA: An efficient method for Knoevenagel condensation: a facile synthesis of 5-arylidenyl 2, 4-thiazolidinedione. *Green Chemistry Letters and Reviews* 1(2): 103-106, 2008.

Marshall ME, Kervin K, Benefield C, Umerani A, Albainy-Jenei S, Zhao Q, Khazaeli MB: Growth-inhibitory effects of coumarin (1, 2-benzopyrone) and 7-hydroxycoumarin on human malignant cell lines in vitro. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 120(1): S3-S10, 1994.

Matos MJ, Mura F, Vazquez-Rodriguez S, Borges F, Santana L, Uriarte E, Olea-Azar C: Study of coumarin-resveratrol hybrids as potent antioxidant compounds. *Molecules* 20(2): 3290-3308, 2015.

Matos MJ, Santana L, Uriarte E, Abreu OA, Molina E, Yordi EG: Coumarins—an important class of phytochemicals. *Phytochemicals-Isolation, Characterisation and Role in Human Health* 25: 533-538, 2015.

Melagraki G, Afantitis A, Igglessi-Markopoulou O, Detsi A, Koufaki M, Kontogiorgis C, Hadjipavlou-Litina DJ: Synthesis and evaluation of the antioxidant and anti-inflammatory activity of novel coumarin-3-aminoamides and their alpha-lipoic acid adducts. *European journal of Medicinal Chemistry* 44(7): 3020-3026, 2009.

Metwally NH, Rateb NM, Zohdi HF: A simple and green procedure for the synthesis of 5-arylidene-4-thiazolidinones by grinding. *Green Chemistry Letters and Reviews* 4(3): 225-228, 2011.

Mimica-Dukić N, Simin N, Svirčev E, Orčić D, Beara I, Lesjak M, Božin B: The effect of plant secondary metabolites on lipid peroxidation and eicosanoid pathway. U *Lipid peroxidation.* IntechOpen, London, Ujedinjeno Kraljevstvo, 193-210, 2012.

Mirosanloo A, Zareyee D, Khalilzadeh MA: Recyclable cellulose nanocrystal supported Palladium nanoparticles as an efficient heterogeneous catalyst for the solvent-free synthesis of coumarin derivatives via von Pechmann condensation. *Applied Organometallic Chemistry* 32(12): e4546, 2018.

Miyake Y, Hiramitsu M: Isolation and extraction of antimicrobial substances against oral bacteria from lemon peel. *Journal of Food Science and Technology* 48(5): 635-639, 2011.

Mokhtary M, Najafizadeh F: Polyvinylpolypyrrolidone-bound boron trifluoride (PVPP-BF3); a mild and efficient catalyst for synthesis of 4-metyl coumarins via the Pechmann reaction. *Comptes Rendus Chimie* 15(6): 530-532, 2012.

Molnar M, Brahmbhatt H, Rastija V, Pavić V, Komar M, Karnaš M, Babić, J: Environmentally friendly approach to Knoevenagel condensation of rhodanine in choline chloride: Urea deep eutectic solvent and QSAR studies on their antioxidant activity. *Molecules* 23(8): 1897, 2018.

Molnar M, Lončarić M, Kovač, M: Green chemistry approaches to the synthesis of coumarin derivatives. *Current Organic Chemistry* 24(1): 4-43, 2020.

Moradi L, Rabiei K, Belali F: Meglumine sulfate catalyzed solvent-free one-pot synthesis of coumarins under microwave and thermal conditions. *Synthetic Communications* 46(15): 1283-1291, 2016.

Murase T, Nishijima Y, Fujita M: Cage-catalyzed Knoevenagel condensation under neutral conditions in water. *Journal of the American Chemical Society* 134(1): 162-164, 2012.

Murphy P: Soybean proteins. In *Soybeans: Chemistry, production, processing, and utilization,* 229–267, AOCS Press, Urbana, Illinois, SAD, 2008.

Mustafa YF: Classical Approaches and Their Creative Advances in the Synthesis of Coumarins: A Brief Review. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences* 4(2021): 612-625, 2021.

Nagamallu R, Srinivasan B, Ningappa MB, Kariyappa AK: Synthesis of novel coumarin appended bis (formylpyrazole) derivatives: Studies on their antimicrobial and antioxidant activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 26(2): 690-694, 2016.

Naseri M, Monsef-Esfehani HR, Saeidnia S, Dastan D, Gohari AR: Antioxidative coumarins from the roots of Ferulago subvelutina. *Asian Journal of Chemistry* 25(4): 1875-1878, 2013.

Newcomer ME, Brash AR: The structural basis for specificity in lipoxygenase catalysis. *Protein Science* 24(3): 298-309, 2015.

Nguyen PH, Zhao BT, Kim O, Lee JH, Choi JS, Min BS, Woo MH: Anti-inflammatory terpenylated coumarins from the leaves of *Zanthoxylum schinifolium* with α-glucosidase inhibitory activity. *Journal of Natural Medicines* 70(2): 276-281, 2016.

Nikhil B, Shikha B, Anil P, Prakash NB: Diverse pharmacological activities of 3-substituted coumarins: a review. *International Research Journal of Pharmacy* 3: 24-29, 2012.

Ogiwara Y, Takahashi K, Kitazawa T, Sakai N: Indium (III)-catalyzed knoevenagel condensation of aldehydes and activated methylenes using acetic anhydride as a promoter. *The Journal of Organic Chemistry* 80(6): 3101-3110, 2015.

Ogorodnikova AV, Mukhitova FK, Grechkin AN: Oxylipins in the spikemoss Selaginella martensii: Detection of divinyl ethers, 12-oxophytodienoic acid and related cyclopentenones. *Phytochemistry*, 118: 42-50, 2015.

Olmedo D, Sancho R, Bedoya LM, López-Pérez JL, Del Olmo E, Muñoz E, San Feliciano A: 3-Phenylcoumarins as inhibitors of HIV-1 replication. *Molecules* 17(8): 9245-9257, 2012.

Osman H, Arshad A, Lam CK, Bagley MC: Microwave-assisted synthesis and antioxidant properties of hydrazinyl thiazolyl coumarin derivatives. *Chemistry Central Journal* 6(1): 1-10, 2012.

Padilla MN, Hernández ML, Sanz C, Martínez-Rivas JM: Stress-dependent regulation of 13-lipoxygenases and 13-hydroperoxide lyase in olive fruit mesocarp. *Phytochemistry* 102, 80-88, 2014.

Paiva A, Craveiro R, Aroso I, Martins M, Reis RL, Duarte ARC: Natural deep eutectic solvents–solvents for the 21st century. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering 2*(5): 1063-1071, 2014.

Pakdel S, Akhlaghinia B, Mohammadinezhad A: Fe3O4@ Boehmite-NH 2-Co II NPs: An Environment Friendly Nanocatalyst for Solvent Free Synthesis of Coumarin Derivatives Through Pechmann Condensation Reaction. *Chemistry Africa* 2(3): 367-376, 2019.

Pastírová A, Repčák M, Eliašová A: Salicylic acid induces changes of coumarin metabolites in Matricaria chamomilla L. *Plant Science* 167(4): 819-824, 2004.

Patil SS, Pathak A, Rathod VK: Optimization and kinetic study of ultrasound assisted deep eutectic solvent based extraction: A greener route for extraction of curcuminoids from Curcuma longa. *Ultrasonics Sonochemistry* 70: 105267, 2021.

Peng WW, Zheng YQ, Chen YS, Zhao SM, Ji CJ, Tan NH: Coumarins from roots of *Clausena excavata*. *Journal of Asian Natural Products Research* 15(3): 215-220, 2013.

Pérez-Cruz K, Moncada-Basualto M, Morales-Valenzuela J, Barriga-González G, Navarrete-Encina P, Núñez-Vergara L, Olea-Azar C: Synthesis and antioxidant study of new polyphenolic hybrid-coumarins. *Arabian Journal of Chemistry* 11(4): 525-537, 2018.

Petruľová-Poracká V, Repčák M, Vilková M, Imrich J: Coumarins of *Matricaria chamomilla L.*: aglycones and glycosides. *Food Chemistry* 141(1): 54-59, 2013.

Phadtare SB, Shankarling GS: Greener coumarin synthesis by Knoevenagel condensation using biodegradable choline chloride. *Environmental Chemistry Letters* 10(4): 363-368, 2012.

Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L: Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 30(1): 11-26, 2015.

Pisklak M, Maciejewska D, Herold F, Wawer I: Solid state structure of coumarin anticoagulants: warfarin and sintrom. 13C CPMAS NMR and GIAO DFT calculations. *Journal of Molecular Structure* 649(1-2): 169-176, 2003.

Pornsatitworakul S, Boekfa B, Maihom T, Treesukol P, Namuangruk S, Jarussophon S, Limtrakul J: The coumarin synthesis: A combined experimental and theoretical study. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* 148(7): 1245-1250, 2017.

Prahadeesh N, Sithambaresan M, Mathiventhan U: A study on hydrogen peroxide scavenging activity and ferric reducing ability of simple coumarins. *Emerging Science Journal 2*(6): 417-427, 2018.

Pratap UR, Jawale DV, Waghmare RA, Lingampalle DL, Mane RA: Synthesis of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinediones by Knoevenagel condensation catalyzed by baker's yeast. *New Journal of Chemistry* 35(1): 49-51, 2011.

Prateeptongkum S, Duangdee N, Thongyoo P: Facile iron (III) Chloride Hexahydrate Catalyzed Synthesis of Coumarins. Michigan Publishing, University of Michigan Library: Ann Arbor, MI, SAD, 248-258, 2015.

Prousis KC, Avlonitis N, Heropoulos GA, Calogeropoulou T: FeCl3-catalysed ultrasonic-assisted, solvent-free synthesis of 4-substituted coumarins. A useful complement to the Pechmann reaction. *Ultrasonics Sonochemistry* 21(3): 937-942, 2014.

Pu W, Lin Y, Zhang J, Wang F, Wang C, Zhang G: 3-Arylcoumarins: synthesis and potent anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24(23): 5432-5434, 2014.

Rahmani-Nezhad S, Khosravani L, Saeedi M, Divsalar K, Firoozpour L, Pourshojaei Y, Foroumadi A: Synthesis and evaluation of coumarin–resveratrol hybrids as 15-lipoxygenaze inhibitors. *Synthetic Communications* 45(6): 741-749, 2015.

Raunio H, Pentikäinen O, Juvonen RO: Coumarin-based profluorescent and fluorescent substrates for determining xenobiotic-metabolizing enzyme activities in vitro. *International Journal of Molecular Sciences* 21(13): 4708, 2020.

Razavi SF, Khoobi M, Nadri H, Sakhteman A, Moradi A, Emami S, Shafiee A: Synthesis and evaluation of 4-substituted coumarins as novel acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 64: 252-259, 2013.

Razavi SM, Imanzadeh G, Davari M: Coumarins from *Zosima absinthifolia* seeds, with allelopatic effects. *EurAsian Journal of BioSciences* 4(1): 17-22, 2010.

Repčák M, Imrich J, Franeková M: Umbelliferone, a stress metabolite of Chamomilla recutita (L.) Rauschert. *Journal of Plant Physiology* 158(8): 1085-1087, 2001.

Rezaei R, Farjam MH, Farasat M: Coumarin synthesis via Pechmann condensation utilizing starch sulfuric acid as a green and efficient catalyst under solvent-free conditions. *Organic Chemistry: An Indian Journal* 10: 73-78, 2014.

Riveiro ME, De Kimpe N, Moglioni A, Vazquez R, Monczor F, Shayo C, Davio C: Coumarins: old compounds with novel promising therapeutic perspectives. *Current Medicinal Chemistry* 17(13): 1325-1338, 2010.

Riyaz S, Naidu A, Dubey PK: L-proline-catalyzed synthesis of novel 5-(1H-Indol-3-yl-methylene)-thiazolidine-2, 4-dione derivatives as potential antihyperglycemic agents. *Synthetic Communications* 41(18): 2756-2762, 2011.

Romero-Guido C, Belo I, Ta TMN, Cao-Hoang L, Alchihab M, Gomes N, Waché Y: Biochemistry of lactone formation in yeast and fungi and its utilisation for the production of flavour and fragrance compounds. *Applied Microbiology and Biotechnology* 89(3): 535-547, 2011.

Roussaki M, Kontogiorgis CA, Hadjipavlou-Litina D, Hamilakis S, Detsi A: A novel synthesis of 3-aryl coumarins and evaluation of their antioxidant and lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20(13): 3889-3892, 2010.

Sachdeva M, Karan M, Singh T, Dhingra S: Oxidants and antioxidants in complementary and alternative medicine: A review. *Spatula DD* 4(1): 1-16, 2014.

Saeed A, Ibrar A, Arshad M, Bolte M: Methyl 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 68(10): o3024-o3024, 2012.

Sahoo J, Mekap SK, Kumar PS: Synthesis, spectral characterization of some new 3-heteroaryl azo 4-hydroxy coumarin derivatives and their antimicrobial evaluation. *Journal of Taibah University for Science* 9(2): 187-195, 2015.

Sairam M, Saidachary G, Raju BC: Condensation of salicylaldehydes with ethyl 4, 4, 4-trichloro-3-oxobutanoate: A facile approach for the synthesis of substituted 2H-chromene-3-carboxylates. *Tetrahedron Letters* 56(11): 1338-1343, 2015.

Sakunpak A, Matsunami K, Otsuka H, Panichayupakaranant P: Isolation of new monoterpene coumarins from *Micromelum minutum* leaves and their cytotoxic activity against *Leishmania major* and cancer cells. *Food Chemistry* 139(1-4): 458-463, 2013.

Saleh B, Ezz El-Deen A, Ahmed SM: Effect of liquid viscosity on cavitation damage based on analysis of erosion particles. *Journal of Engineering Sciences* 39(2): 327-336, 2011.

Salem MA, Marzouk MI, El-Kazak, AM: Synthesis and characterization of some new coumarins with in vitro antitumor and antioxidant activity and high protective effects against DNA damage. *Molecules* 21(2): 249, 2016.

Sandhu JS: Ultrasound-assisted synthesis of 2, 4-thiazolidinedione and rhodanine derivatives catalyzed by task-specific ionic liquid:[TMG][Lac]. *Organic and Medicinal Chemistry Letters* 3(1): 1-6, 2013.

Santos-Contreras RJ, Martínez-Martínez FJ, García-Báez EV, Padilla-Martínez II, Peraza AL, Höpfl H: Carbonyl–carbonyl, carbonyl–π and carbonyl–halogen dipolar interactions as the directing motifs of the supramolecular structure of ethyl 6-chloro-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate and ethyl 6-bromo-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* 63(4): o239-o242, 2007.

Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram KM, Latha LY: Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 8(1): 1 – 10, 2011.

Scio E, Ribeiro A, Alves TM, Romanha AJ, de Souza Filho JD, Cordell GA, Zani CL: Diterpenes from Alomia myriadenia (*Asteraceae*) with cytotoxic and trypanocidal activity. *Phytochemistry* 64(6): 1125-1131, 2003.

Secci D, Carradori S, Bolasco A, Chimenti P, Yáñez M, Ortuso F, Alcaro S: Synthesis and selective human monoamine oxidase inhibition of 3-carbonyl, 3-acyl, and 3 carboxyhydrazido coumarin derivatives. *European Journal* of *Medicinal Chemistry* 46(10): 4846-4852, 2011.

Seltmann MA, Stingl NE, Lautenschlaeger JK, Krischke M, Mueller MJ, Berger S: Differential impact of lipoxygenase 2 and jasmonates on natural and stress-induced senescence in Arabidopsis. *Plant physiology* 152(4): 1940-1950, 2010.

Seo WD, Kim JY, Ryu HW, Kim JH, Han SI, Ra JE, Lee, JH: Identification and characterisation of coumarins from the roots of Angelica dahurica and their inhibitory effects against cholinesterase. *Journal of Functional Foods* 5(3): 1421-1431, 2013.

Shaabani A, Ghadari R, Rahmati A: Rezayan, AH: Coumarin synthesis *via* Knoevenagel condensation reaction in 1, 1, 3, 3-N, N, N′, N- tetramethylguanidinium trifluoroacetate ionic liquid. *Journal of the Iranian Chemical Society* 6(4): 710-714, 2009.

Shaabani A, Hooshmand SE, Afaridoun H: A green chemical approach: a straightforward one-pot synthesis of 2-aminothiophene derivatives via Gewald reaction in deep eutectic solvents. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* 148(4): 711-716, 2017.

Shafii N, Khoobi M, Amini M, Sakhteman A, Nadri H, Moradi A, Emami S, Moghadam ES, Foroumadi A, Shafiee, A. Synthesis and biological evaluation of 5-benzylidenerhodanine-3-acetic acid derivatives as AChE and 15-LOX inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 30(3): 389-395, 2015.

Shalaby EA, Shanab SM: Antioxidant compounds, assays of determination and mode of action. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 7(10): 528-539, 2013.

Shelke KF, Sapkal SB, Kakade GK, Sadaphal SA, Shingate BB, Shingare MS: Alum catalyzed simple and efficient synthesis of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinedione in aqueous media. *Green Chemistry Letters and Reviews* 3(1): 17-21, 2010.

Shelke RN, Pansare DN, Pawar CD, Khade MC, Jadhav VN, Deshmukh SU, Thopate SR: Synthesis of 2-((5-benzylidene-4-oxo-4, 5-dihydrothiazol-2-yl)-substituted amino acids as anticancer and antimicrobial agents. *European Chemical Bulletin* 8(2): 63-70, 2019.

Shen FQ, Wang ZC, Wu SY, Ren SZ, Man RJ, Wang BZ, Zhu HL: Synthesis of novel hybrids of pyrazole and coumarin as dual inhibitors of COX-2 and 5-LOX. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 27(16):3653-3660, 2017.

Shi Y, Mandal R, Singh A, Pratap Singh A: Legume lipoxygenase: Strategies for application in food industry. *Legume Science 2*(3): e44, 2020.

Skrzypczak-Jankun E, Chorostowska-Wynimko J, Selman SH, Jankun J: Lipoxygenases – A challenging problem in enzyme inhibition and drug development. *Current Enzyme Inhibition* 3: 119-132, 2007.

Smith EL, Abbott AP, Ryder KS: Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. *Chemical Reviews* 114(21): 11060-11082, 2014.

Smith PJ, Arroyo CB, Lopez Hernandez F, Goeltz JC: Ternary deep eutectic solvent behavior of water and urea–choline chloride mixtures. *The Journal of Physical Chemistry B* 123(25): 5302-5306, 2019.

Soni JN, Soman SS: Reactions of coumarin-3-carboxylate, its crystallographic study and antimicrobial activity. *Pharmaceutical Chemistry* 6: 396-403, 2014.

Srikrishna D, Tasqeeruddin S, Kumar Dubey P: Synthesis of 3-substituted Coumarins: An Efficient Green Approach Using L-proline as Catalyst in Triethanolamine Medium. *Letters in Organic Chemistry* 11(8): 556-563, 2014.

Stahl W, Sies, H: Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine* 24(6): 345-351, 2003.

Steele VE, Holmes CA, Hawk ET, Kopelovich L, Lubet RA, Crowell JA, Kelloff GJ: Lipoxygenase inhibitors as potential cancer chemopreventives. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 8(5): 467-483, 1999.

Stringlis IA, De Jonge R, Pieterse CM: The age of coumarins in plant–microbe interactions. *Plant and Cell Physiology 60*(7): 1405-1419, 2019.

Sukumaran S, Kiruba S, Mahesh M, Nisha SR, Miller PZ, Ben CP, Jeeva, S: Phytochemical constituents and antibacterial efficacy of the flowers of Peltophorum pterocarpum (DC.) Baker ex Heyne. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 4(9): 735-738, 2011.

Suljić S, Pietruszka J: Synthesis of 3-Arylated 3, 4-Dihydrocoumarins: Combining Continuous Flow Hydrogenation with Laccase-Catalysed Oxidation. *Advanced Synthesis & Catalysis* 356(5): 1007-1020, 2014.

Sun HS, Wang JQ, Gu DW, Guo C, Shen LJ: Synthesis of Novel 2-amino-6-oxo-3-(piperidinylamidino)-4-aryl-6, 7-dihydro-pyrano [2, 3-d]-5, 7-thiazol Derivatives by Domino Reaction under Microwave Irradiation. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry* 11(4): 1-8, 2016.

Sun J, Yue YD, Tang F, Guo XF: Coumarins from the leaves of Bambusa pervariabilis McClure. *Journal of Asian Natural Products Research* 12(3): 248-251, 2010.

Svingen BA, O'Neal FO, Aust SD: The role of superoxide and singlet oxygen in lipid peroxidation. *Photochemistry and Photobiology* 28(4-5): 803-809, 1978.

Szymanowska U, Jakubczyk A, Baraniak B, Kur A: Characterisation of lipoxygenase from pea seeds (Pisum sativum var. Telephone L.). *Food Chemistry* 116(4): 906-910, 2009.

Štefan L, Tepšić T, Zavidić T, Urukalo M, Tota D, Domitrović R: Lipidna peroksidacija-uzroci i posljedice. *Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis* 43(2): 84-93, 2007.

Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E: Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 21(5): 200-204, 2002.

Tomašić T, Peterlin Mašič, L: Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation. *Expert Opinion on Drug Discovery* 7(7): 549-560, 2012.

Tsikas D: Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry* 524: 13-30, 2017.

Vacchiano CA, Tempel GE: Role of nonenzymatically generated prostanoid, 8-iso-PGF2 alpha, in pulmonary oxygen toxicity. *Journal of Applied Physiology* 77(6): 2912-2917, 1994.

Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis K: Laboratory experiments of organic synthesis and decomposition of hazardous environmental chemicals following green chemistry principles. In *International Conference "Green Chemistry and Sustainable development", Thessaloniki* 9: 25-26, 2009.

Valizadeh H, Mahmoodian M, Gholipour H: ZrCl4/[bmim] BF4-catalyzed condensation of salicylaldehydes and malononitrile: Single-step synthesis of 3-cyanocoumarin derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 48(4): 799-802, 2011.

Vekariya RH, Patel KD, Rajani DP, Rajani SD, Patel HD: A one pot, three component synthesis of coumarin hybrid thiosemicarbazone derivatives and their antimicrobial evolution. *Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences* 23: 10-19, 2017.

Venugopala KN, Rashmi V, Odhav B: Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *BioMed Research International* 2013: 1-14, 2013.

VICAŞ SI, Chedea VS, Socaciu C: Inhibitory effects of isoflavones on soybean lipoxygenase-1 activity. *Journal of Food Biochemistry* 35(2): 613-627, 2011.

Vigier KO, Jérôme F: Synthesis and Properties. U *Deep Eutectic Solvents: Synthesis, Properties, and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, Njemačka, 1-24, 2020.

Volmajer J, Toplak R, Leban I, Le Marechal AM: Synthesis of new iminocoumarins and their transformations into *N*-chloro and hydrazono compounds. *Tetrahedron* 61(29): 7012-7021, 2005.

Vyas KB, Nimavat KS, Jani GR, Hathi MV: Synthesis and antimicrobial activity of coumarin derivatives metal complexes: an in vitro evaluation. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*, 1(2): 183-192, 2009.

Wang S, Tang F, Yue Y, Yao X, Wei Q, Yu J: Simultaneous determination of 12 coumarins in bamboo leaves by HPLC. *Journal of AOAC International* 96(5): 942-946, 2013.

Wang X, Quinn PJ: The location and function of vitamin E in membranes. *Molecular Membrane Biology* 17(3): 143-156, 2000.

Weaver KD, Kim HJ, Sun J, MacFarlane DR, Elliott GD: Cyto-toxicity and biocompatibility of a family of choline phosphate ionic liquids designed for pharmaceutical applications. *Green Chemistry* 12(3): 507-513, 2010.

Wei Y, Li SQ, Hao SH: New angular oxazole-fused coumarin derivatives: Synthesis and biological activities. *Natural Product Research* 32(15): 1824-1831, 2018.

Wijayabandara MDJ, Choudhary MI, Adhikari A: Characterization of an anti-hyperglycemic coumarin from the fruits of Averrhoa. *Proceedings of Annual Scientific Sessions of Faculty of Medical Sciences* 2, 2015.

Xiong LY, Wang TF, Zheng LP, Zhang C, Wang FC: 5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)-1, 3-thiazolidine-2, 4-dione monohydrate. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* 67(1): o16-o16, 2011.

Xu P, Zheng GW, Zong MH, Li N, Lou WY: Recent progress on deep eutectic solvents in biocatalysis. *Bioresources and Bioprocessing* 4(1): 34, 2017.

Xu Z, Liu S, Lu X, Rao S, Kang Z, Li J, Chen J: Thermal inactivation of a recombinant lipoxygenase from Pseudomonas aeruginosa BBE in the absence and presence of additives. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 94(9): 1753-1757, 2014.

Yang BY, Yang DH: Solvent-free synthesis of 5-benzylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones and thiazolidine-2, 4-diones catalysed by glycine under microwave irradiation. *Journal of Chemical Research* 35(4): 238-239, 2011.

Youssef AM, White MS, Villanueva EB, El-Ashmawy IM, Klegeris A: Synthesis and biological evaluation of novel pyrazolyl-2, 4-thiazolidinediones as anti-inflammatory and neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18(5): 2019-2028, 2010.

Yu Y, Lu X, Zhou Q, Dong K, Yao H, Zhang S: Biodegradable naphthenic acid ionic liquids: synthesis, characterization, and quantitative structure–biodegradation relationship. *Chemistry–A European Journal* 14(35): 11174-11182, 2008.

Zainal-Abidin MH, Hayyan M, Hayyan A, Jayakumar NS: New horizons in the extraction of bioactive compounds using deep eutectic solvents: A review. *Analytica Chimica Acta 979*: 1-23, 2017.

Zdanowicz M, Jędrzejewski R, Pilawka R: Deep eutectic solvents as simultaneous plasticizing and crosslinking agents for starch. *International Journal of Biological Macromolecules* 129: 1040-1046, 2019.

Zerangnasrabad S, Jabbari A, Khavari Moghadam E, Sadeghian H, Seyedi SM: Design, synthesis, and structure–activity relationship study of O-prenylated 3-acetylcoumarins as potent inhibitors of soybean 15-lipoxygenase. *Drug Development Research* 82: 826–834, 2021.

Zhang Q, Vigier KDO, Royer S, Jerome F: Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications. *Chemical Society Reviews* 41(21): 7108-7146, 2012.

Zhang Z, Nie X, Wang F, Chen G, Huang WQ, Xia L, You YZ: Rhodanine-based Knoevenagel reaction and ring-opening polymerization for efficiently constructing multicyclic polymers. *Nature Communications* 11(1): 1-10, 2020.

Zhou JF, Song YZ, Zhu FX, Zhu YL: Facile Synthesis of 5-Benzylidene Rhodamine Derivatives under Microwave Irradiation. *Synthetic Communications* 36(22): 3297-3303, 2006.

8. PRILOZI

Prilog 1 sadrži spektre masa i NMR spektre (^{1}H i ^{13}C) sintetiziranih kumarina, rodanina i tiazolidindiona, kao i detaljnu karakterizaciju te način pročišćavanja navedenih spojeva. **Prilog 1** priložen je u zasebnom PDF dokumentu (468 stranica).