

# Sinteza i spektroskopska karakterizacija novih 2-amido supstituiranih benzimidazo[1,2-a]kinolina

---

Gulin, Marjana

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:345988>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**

**Marjana Gulin**

**ZAVRŠNI RAD**

**Zagreb, rujan, 2016.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**

**Marjana Gulin**

**Sinteza i spektroskopska karakterizacija novih 2-  
amido-supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina**

**ZAVRŠNI RAD**

**Voditelj rada:** izv. prof. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT

**Članovi ispitnog povjerenstva:**

1. izv. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT
2. dr. sc. Irena Sović, poslijedoktorandica FKIT-a
3. doc. dr. sc. Šime Ukić, FKIT

**Zagreb, rujan, 2016.**

## SAŽETAK

### Sinteza i spektroskopska karakterizacija novih 2-amido supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina

U ovom radu opisana je sinteza i spektroskopska karakterizacija novih 2-amido supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina. Novi spojevi priređeni su klasičnim reakcijama organske sinteze. Aciklički prekursor *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazol **3** pripremljen je iz 2-metilbenzimidazola i 4-cijanobenzaldehida. Fotokemijskom ciklizacijom etanolne otopine spoja **3** dobiven je 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **4**. Iz cijano supstituiranog derivata **4** u kiselj vodenoj otopini priređena je benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilna kiselina **5** koja u reakciji sa SOCl<sub>2</sub> daje glavni prekursor za sintezu amida, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorid **6**. 2-amido supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **7-9** dobiveni su reakcijom benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida **6** s odgovarajućim aminima. Strukture novopriređenih spojeva okarakterizirane su UV/Vis i fluorimetrijskom spektroskopijom, te su potvrđene <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom.

**Ključne riječi:** amidi, benzimidazoli, benzimidazo[1,2-*a*]kinolini, UV/Vis i fluorimetrijska spektroskopija, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopija

## SUMMARY

### Synthesis and spectroscopic characterization of novel 2-amido substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines

This work presents the synthesis and spectroscopic characterization of novel 2-amido substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines. Novel compounds were prepared by classical reactions of organic chemistry. Acyclic precursor *E*-2-[2-(*p*-cyanophenyl)etenyl]benzimidazol **3** was prepared from 2-methylbenzimidazole and 4-cyanobenzaldehyde. 2-cyano-benzimidazo[1,2-*a*]quinoline **4** was prepared by photochemical cyclization of ethanolic solution of compound **3**. Benzimidazo[1,2-*a*]quinoline-2-carboxylic acid **5** was prepared by acidic hydrolysis from compound **4**. In the reaction of carboxylic acid **5** with SOCl<sub>2</sub> the corresponding benzimidazo[1,2-*a*]quinoline-2-carbonylchloride **6** as a main precursor for the synthesis of targeted amides, was prepared. 2-amido substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines **7-9** are were obtained in the reaction with corresponding amines. All newly prepared compounds were characterized by UV/Vis and fluorimetric spectroscopic, while the structures were confirmed by means of <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spectroscopy.

**Key words:** amides, benzimidazoles, benzimidazo[1,2-*a*]quinolines, UV/Vis and fluorimetric spectroscopy, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spectroscopy

*Iznimno se zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Marijani Hranjec na odabranoj temi, pomoći, potpori i strpljenju koje mi je pruženo tijekom procesa pisanja i ispravljanja završnog rada.*

*Također, zahvaljujem se poslijedoktorandici dr. sc. Nataši Perin na razumijevanju, stručnoj susretljivosti i korisnim savjetima koji su mi pruženi tijekom izvođenja eksperimentalnog dijela.*

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Marijane Hranjec i neposrednim voditeljstvom dr. sc. Nataše Perin u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost br. 5596 *Synthesis and cytostatic evaluations of novel nitrogen heterocycles library*.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	3
2.1. Općenito o amidnoj vezi .....	4
2.2. Sinteza cikličkih derivata benzimidazola .....	7
2.3. Biološka aktivnost cikličkih derivata benzimidazola .....	15
<b>3. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	25
3.1. Cilj rada .....	26
3.2. Sinteza priređenih spojeva .....	27
3.2. Spektroskopska karakterizacija priređenih spojeva .....	33
<b>4. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	37
4.1. Opće napomene .....	38
4.2. Sinteza derivata benzimidazo[1,2- <i>a</i> ]kinolina-2-karboksamida .....	39
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	43
<b>6. LITERATURA</b> .....	45
<b>7. PRILOZI</b> .....	48
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	55



# **1. UVOD**

Amidna skupina je jedna od temeljnih kemijskih strukturnih jedinica koja dolazi u strukturama jednostavnih i kompleksnih te prirodnih i sintetičkih organskih spojeva. U ljudskom organizmu dolazi u strukturi proteina kao amidna veza koja povezuje aminokiseline a oni imaju važnu ulogu u biološkim procesima poput enzimske katalize, prijenosa i pohrane tvari hemoglobinom, imunosne zaštite antitijelima te izgradnji tkiva za što je zaslužan kolagen. Sinteza proteina podrazumijeva stvaranje peptidne veze između  $\alpha$ -aminokiselina ili peptida pri čemu se mora paziti na jedinstven i precizno određen slijed aminokiselina u proteinu što čini ovaj proces kompleksan, te ujedno nužan za ljudski organizam.<sup>1</sup> Amidi imaju važnu ulogu u medicinskoj kemiji, a utvrđeno je da 25% lijekova prisutnih na tržištu u svojoj strukturi posjeduje karboksamidnu grupu. Jedan od razloga navedene činjenice je stabilnost amida koji su neutralne molekule koje sadrže akceptorska i donorska svojstva. Procijenjeno je da je 16% svih reakcija uključenih u sintezu modernih farmaceutika upravo aciliranje amina kojim se priređuju amidi, što ju čini najčešće izvedenom kemijskom reakcijom na tom polju.<sup>2</sup> U svakodnevnom životu značajnu ulogu imaju i ostali prirodni ili sintetski polimeri povezani amidnom vezom, a služe za izradu materijala poput najlona, ljepila ili imaju ulogu u distribuciji lijekova te izradi supstanci za zacjeljivanje rana.<sup>3</sup>

## **2. OPĆI DIO**

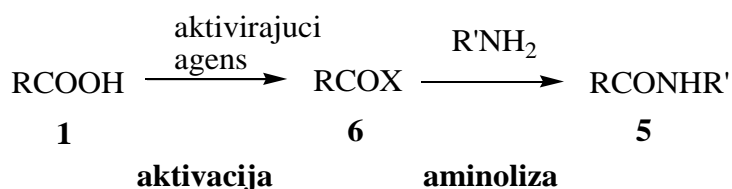
## 2.1. Općenito o amidnoj vezi

Sintezom proteina dolazi do povezivanja peptida u određeni slijed pri čemu se stvara amidna veza između dvije  $\alpha$ -aminokiseline ili peptida. Preciznije, amidna veza nastaje kondenzacijom karboksilne kiseline ili njezinih derivata i amina uz otpuštanje ekvivalenta vode. Kako bi prilikom sinteze proteina očuvali jedinstven slijed aminokiselina, aktivacija istih provodi se uz enzime kao katalizatore gdje se aminokiselina prevodi u amino ester što je prikazano na shemi 1.<sup>4</sup>



**Shema 1.** Stvaranje amidne veze

Reakcijom kiseline i amina stvaraju se kiselo-bazni uvjeti pri čemu se formira stabilna sol. Direktna kondenzacija soli se provodi uz žestoke uvjete, pri visokim temperaturama (160-180°C) što nepovoljno djeluje na druge funkcionalne skupine. Nadalje, potrebno je aktivirati karboksilnu kiselinu određenim katalizatorom ili reagensom pri čemu dolazi do zamjene hidroksilne skupine dobro odlazećom amino skupinom.<sup>5</sup>

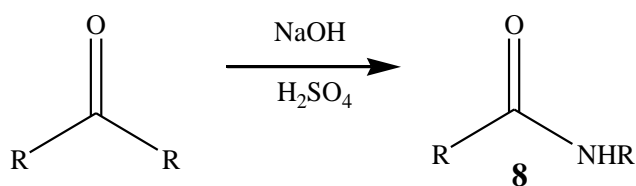


**Shema 2.** Aktivacija kiseline i aminoliza

### 2.1.1. Stvaranje amidne veze: metode i strategije

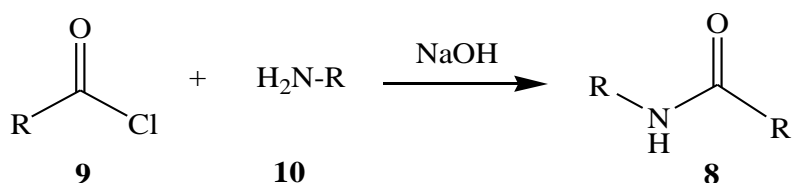
Najčešće laboratorijske sintetske metode za pripremu amida su Schmidtova reakcija, Schotten-Baumannova reakcija, Ugijeva reakcija te dobivanje amida iz acil-halogenida.

**Schmidtova reakcija** – kiselo katalizirana reakcija azida i elektrofilnih karbonilnih spojeva



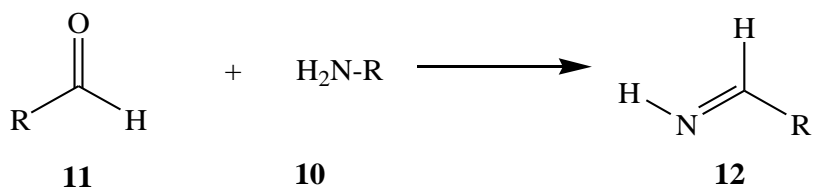
**Shema 3.** Schmidtova reakcija

**Schotten-Baumannova reakcija** - stvaranje ravnoteže za nastanak amida iz amina i acil klorida uz dodatak baze



**Shema 4.** Schotten-Baumannova reakcija

**Ugijeva reakcija** - kondenzacija aldehida, amina, karboksilne kiseline i izocijanata koja rezultira stvaranjem raznih  $\alpha$ -aminoacil amidnih derivata



**Shema 5.** Ugijeva reakcija

Aktivacija se prevodi prevođenjem karboksilnih kiselina u acil-halogenide, acil-azide, acil-imidazole, anhidride, estere i druge spojeve s dobro odlazećim skupinama.

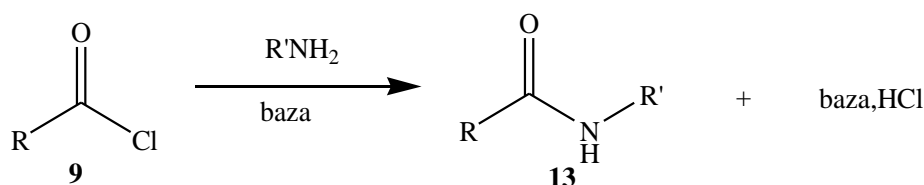
Postoje različiti načini kondenzacije reaktivnih karboksilnih derivata i amina:

- intermedijarni acilirajući agens se formira, nako čega podliježe aminolizi
- reaktivni acilirajući agens se formira iz kiseline u nekoliko odvojenih koraka, te reagira s aminom
- acilirajući agens se stvara iz kiseline u prisutnosti amina uz dodatak veznog ili aktivnog agensa

Reakcije stvaranja amidne veze često imaju nisko iskorištenje, dolazi do racemizacije, raspadanja produkata, otežanog pročišćavanja, a kako bi to spriječili koriste se blagi reagensi i metode s ciljem većeg iskorištenja i suzbijanja racemizacije susjednih kiralnih centara.

### 2.1.2. Priprava amida iz acil-klorida

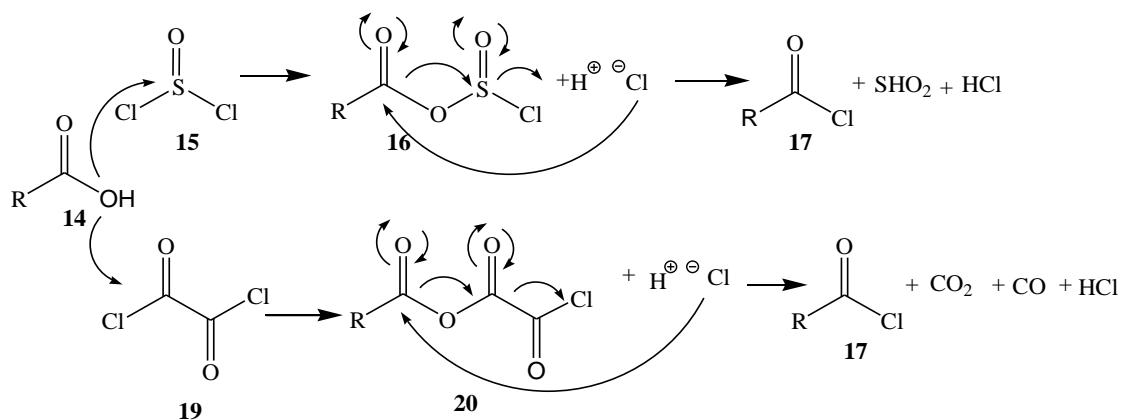
Acil-kloride koristimo kao reagense kojima možemo aktivirati karboksilnu kiselinu. Tionil-klorid ( $\text{SOCl}_2$ )<sup>6</sup>, oksalil-klorid ( $\text{COCl}_2$ )<sup>7</sup>, fosfor-triklorid ( $\text{PCl}_3$ )<sup>8</sup>, fosforoksi-klorid ( $\text{POCl}_3$ )<sup>9</sup> i fosfor-pentaklorid ( $\text{PCl}_5$ )<sup>10</sup> su najčešće korišteni spojevi za pretvorbu odgovarajućih kiselina u acil-kloride. Reakcije se često provode uz dodatak *N,N*-dimetilformamida (DMF) kao katalizatora. Jedan od glavnih nedostataka agensa za kloriranje je upravo stvaranje HCl kao nusprodukta. Neki spojevi, kao što je cijanurin-klorid su osjetljivi na kiselinske uvjete i zato daju acil-kloride u prisutnosti trietilamina. Zbog prisutnosti ove organske baze zadržavaju se bazični uvjeti tijekom reakcije.<sup>11</sup> Cijanurin-klorid je pogodan aktivirajući agens za stvaranje velikog broja amida. Neutralni uvjeti su također pogodni za blagu reakciju stvaranja acil-klorida iz karboksilnih kiselina. Primjerice, djelovanjem trifenilfosfina (TPP-a) i tetraklorugljika ( $\text{CCl}_4$ ) uz nisku temperaturu, iz karboksilne kiseline nastaje acil-klorid, iako se  $\text{CCl}_4$ , zbog njegovih toksičnih svojstava, može zamijeniti s heksakloracetonom. Za blagu i učinkovitu reakciju još se može koristiti trikloracetonitiril uz TPP.<sup>12</sup> Reakcijom acil-klorida i amina uz dodatak baze dobivamo amidnu vezu. (Shema 6)



**Shema 6.** Sinteza amina

Baza koju koristimo nam služi kako bi neutralizirali formirani HCl i spriječili konverziju amina u nereaktivnu sol. Reakcija se provodi u suhim, inertnim otapalima u prisutnosti terciarnog amina koji nije nukleofil, kao što je trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). Acil-kloridi su dovoljno otporni u takvim uvjetima tako da se mogu povezati s aminima uz djelovanje NaOH, što nam tumači Schotten-Baumannova kondenzacija.<sup>13</sup> Ove reakcije se mogu ubrzati djelovanjem piridina koji nekad služi kao otapalo ili *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP).

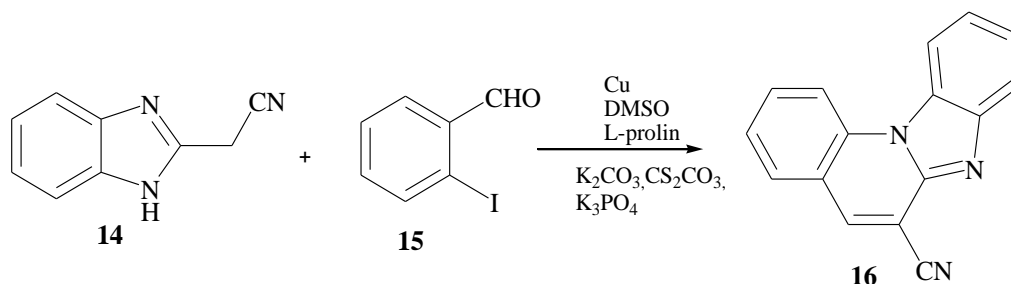
Cink se može koristiti kao katalizator za reakcije na sobnoj temperaturi, a primjenjuje se kod alkilnih i arilnih derivata, heterocikla, ugljikohidrata i aminokiselina gdje se dobivaju visoka iskorištenja.<sup>14</sup>



**Shema 7.** Mehanizam stvaranja acil klorida korištenjem tionil- i oksalil-klorida

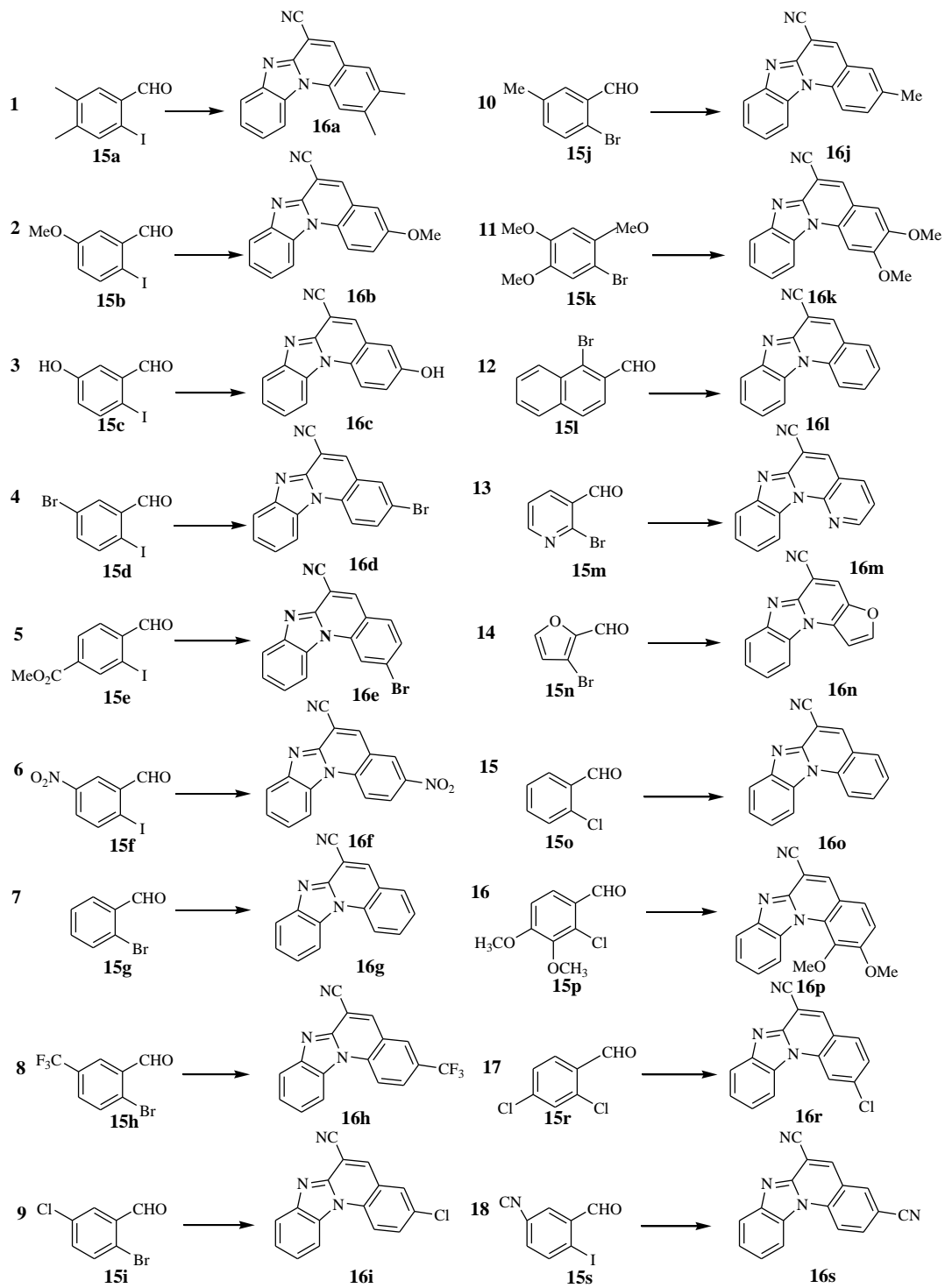
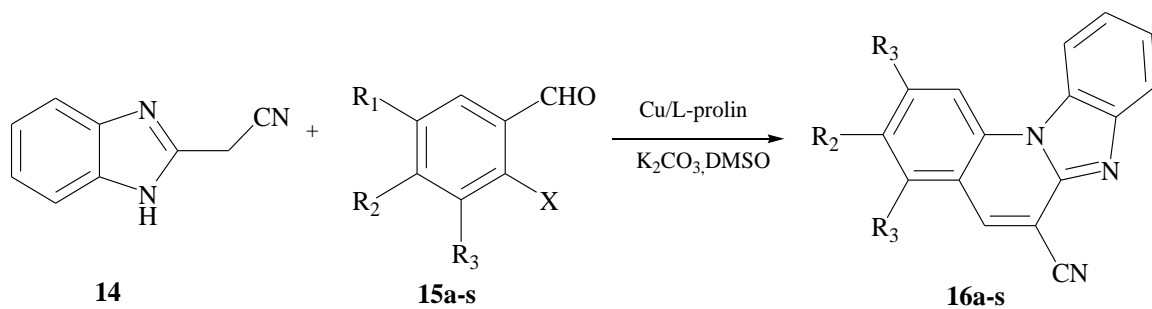
## 2.2. Sinteza cikličkih derivata benzimidazola

Supstituirani kinolini predstavljaju važnu klasu spojeva koji pokazuju širok spektar različitih bioloških aktivnosti i funkcija.<sup>15</sup> Tradicionalno korištene metode njihovog dobivanja poput ciklizacije koja je katalizirana kiselinom<sup>16</sup>, fotokemijske dehidrociklizacije<sup>17</sup> ili elektrofilne ciklizacije<sup>18</sup> idu uz niska iskorištenja, pa su zbog tog razloga razvijene neke druge metode. Reakcije katalizirane metalima kao što su Pt, Pd i Cu su se pokazale vrlo uspješnima pri sintezi kinolina u visokom iskorištenju. Na Shemi 8 je prikazana reakcija između 2-jodobenzaldehida **14** i 2-cijanometilbenzimidazola **15** u optimiranim uvjetima, pri čemu dobivamo benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **16** u iskorištenju od 92%.



**Shema 8.** Dobivanje benzimidazo[1,2-*a*]kinolina

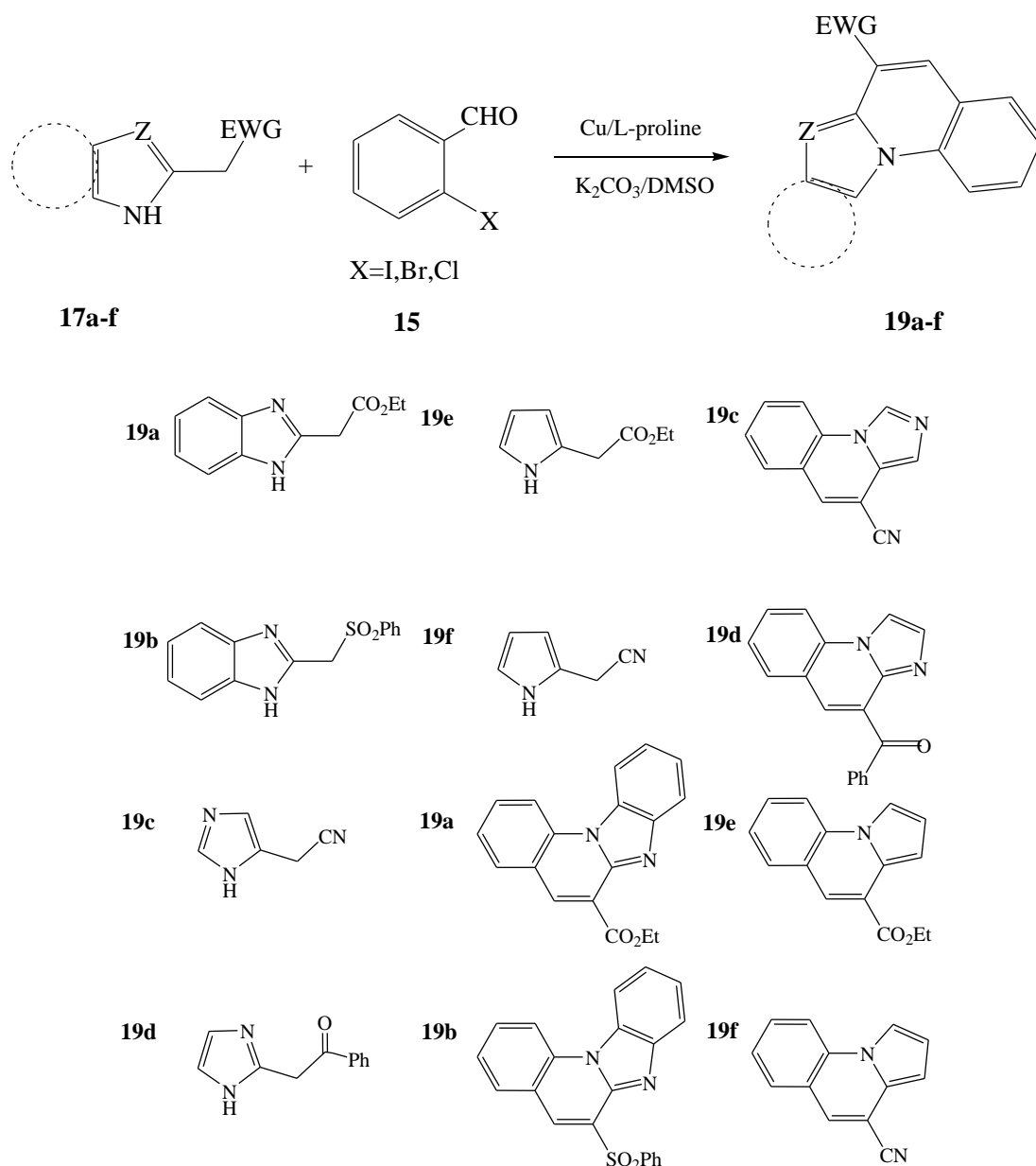
Daljnim istraživanjima optimirani su novi načini dobivanja derivata spoja **16** uz optimizirane reakcijske uvjete, kondezacijom 2-cijanometilbenzimidazola **14** i *o*-halogeniranih arilnih aldehida **15** pri čemu su ostvarena visoka iskorištenja. (Shema 9)



Shema 9.



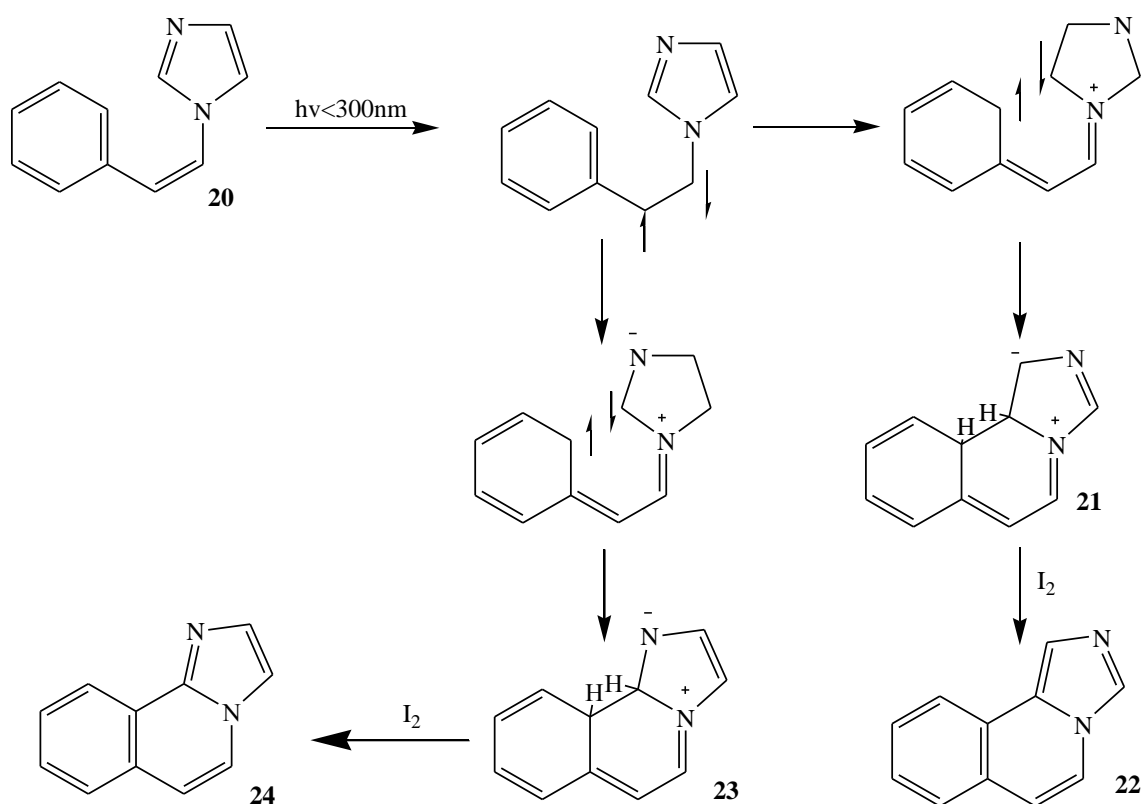
Na Shemi 10 prikazani su produkti dobiveni ciklokondenzacijom raznih heterocikličkih supstrata **17a-f** i aromatskih benzaldehida **15**. Većina benzimidazola **19a-19f** ili imidazola **17** koji su supstituirani elektron-odvlačećim skupinama kao što su CO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Ph, -CN ili -COAr reagirali su s 2-halogeno supstituiranim arilnim aldehydima **15a**, **15h**, **15m** dajući odgovarajuće konačne produkte u visokim iskorištenjima. Druge heterocikličke jezgre poput supstituiranih pirola pokazale su se manje aktivnim u navedenoj reakciji te su produkti nastali u niskim iskorištenjima. Mogući razlog tome leži u činjenici da CH<sub>2</sub> grupe kod takvih spojeva imaju manju nukleofilnu aktivnost nego kod supstituiranih benzimidazola i imidazola.



Shema 10.

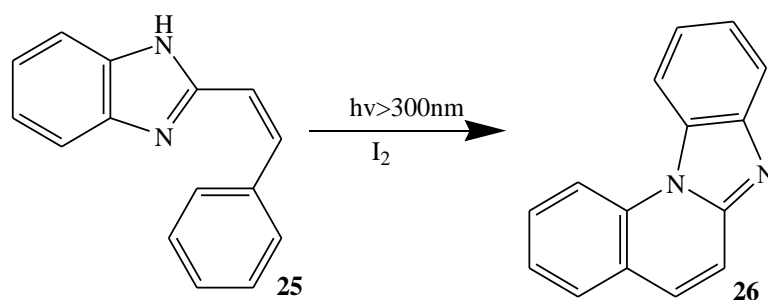
Sinteza imidazo[2,1-*a*]izokinolina, benzimidazo[2,1-*a*]izokinolina i njihovih derivata može se provesti fotoizomerizacijom *trans*-1-stirilimidazola, *trans*-1-stirilbenzimidazola i njihovih derivata, gdje se kao međuprodukti izoliraju *cis*-izomeri koji podliježu stereospecifičnoj fotodehidrociklizaciji koja uključuje 2-položaj imidazolnog ili benzimidazolnog prstena.

Jedan mogućih puteva fotociklizacije 1-stirilimidazola prikazan je na Shemi 11. *Cis*-1-stirilimidazol **20** podliježe polarizaciji imidazolnog prstena s ciljem formiranja dihidrointermedijara **21** i **23**. Selektivnost fotociklizacije ovisi o relativnoj stabilnosti ili lakoći formiranja dihidrointermedijara. Smatra se da su ovi intermedijari stabilizirani elektronodvlačećim supstituentima na 4-položaju imidazolnog prstena.



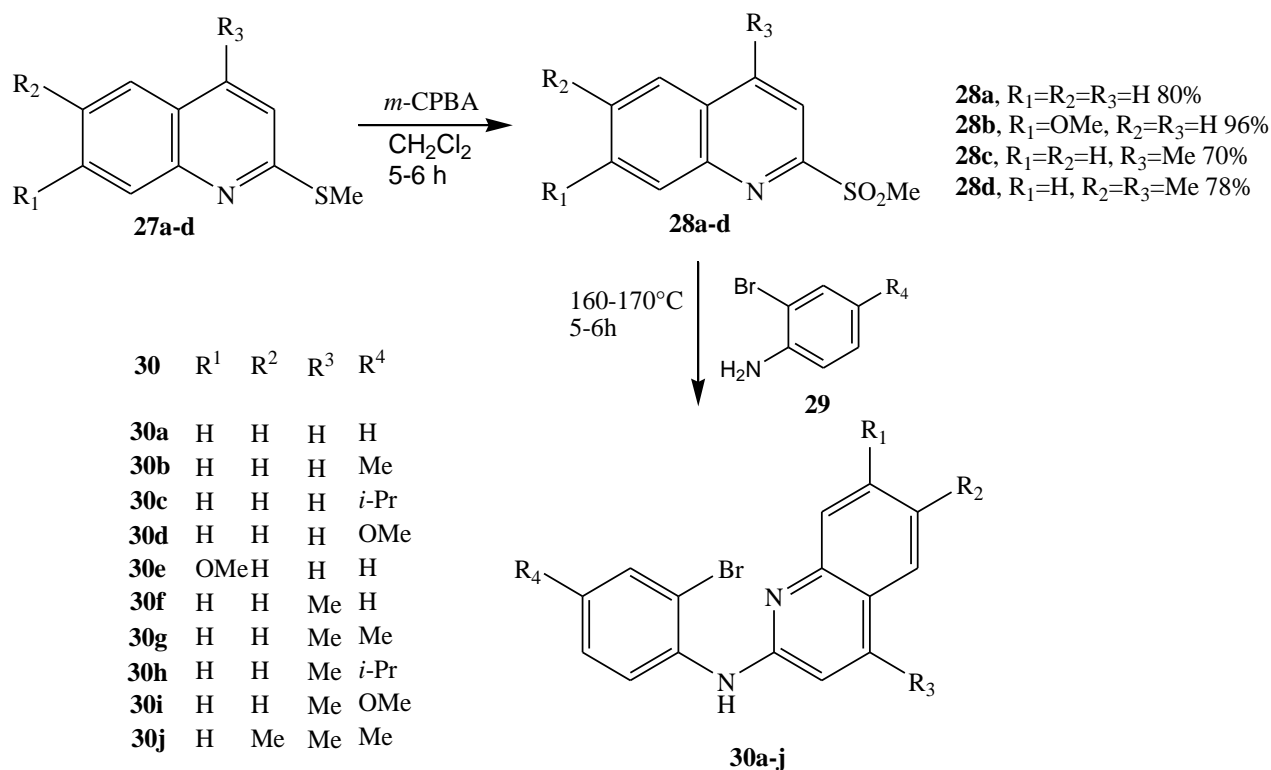
Shema 11.

Po prvi put je ovom metodom priređen i benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **26** prema Shemi 12, reakcijom fotokemijske dehidrociklizacije *trans*-2-stiril benzimidazola **25**. Ovo je bio vrlo jednostavan i efikasan sintetski put za pripravu cikličkih molekula formiranjem C-N veze između *o*-C atoma fenilne i N atoma benzimidazolske jezgre.<sup>19</sup>



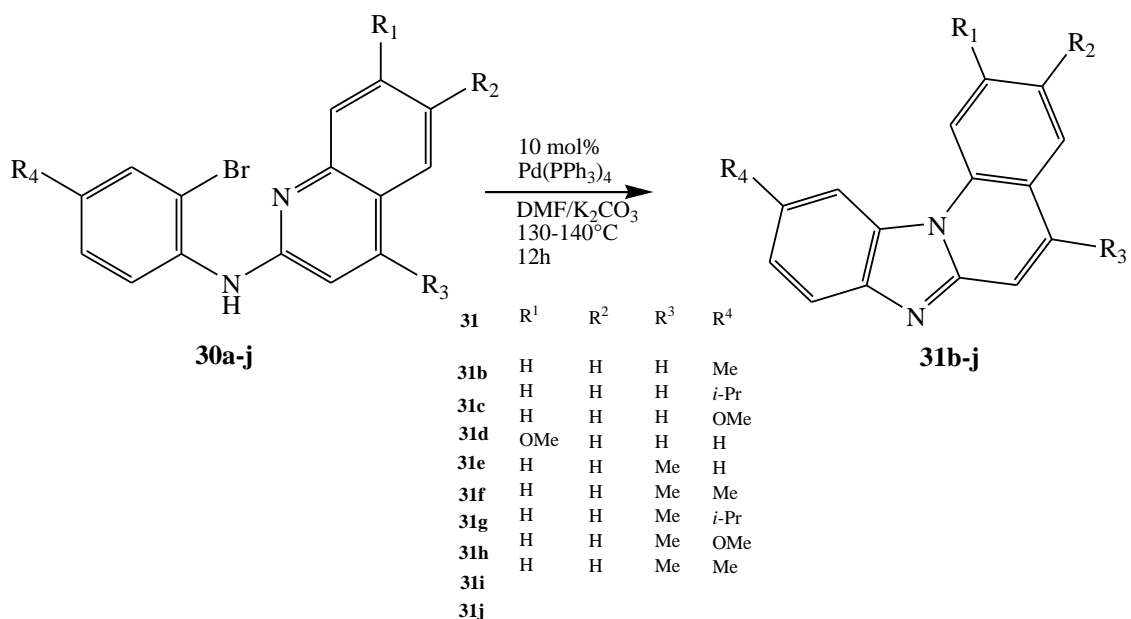
Shema 12.

Loones i suradnici razvili su novu i uspješnu metodu sinteze benzimidazo[1,2-*a*]kinolina putem intramolekularnog Buchwald-Harwingovog arilnog aminiranja 2-(2'-bromanilin)-kinolina, kataliziranog platinom.<sup>20</sup> Na shemi 13 prikazana je ciklizacija prekursora 2-(2-bromanilin)kinolina **30a-j** u željeni produkt. Oksidacija 2-(metiltio)kinolina **27a-d** s *m*-CPBA daje 2-(metilsulfonil)kinolin **28a-d** (70-96%) koji podliježe supstituciji metilsulfonilne skupine s raznim 2-bromanilinima **29** pri čemu nastaju ciljani derivati 2-(2-bromanilin)kinolina **30a-j** u vrlo visokim iskorištenjima.



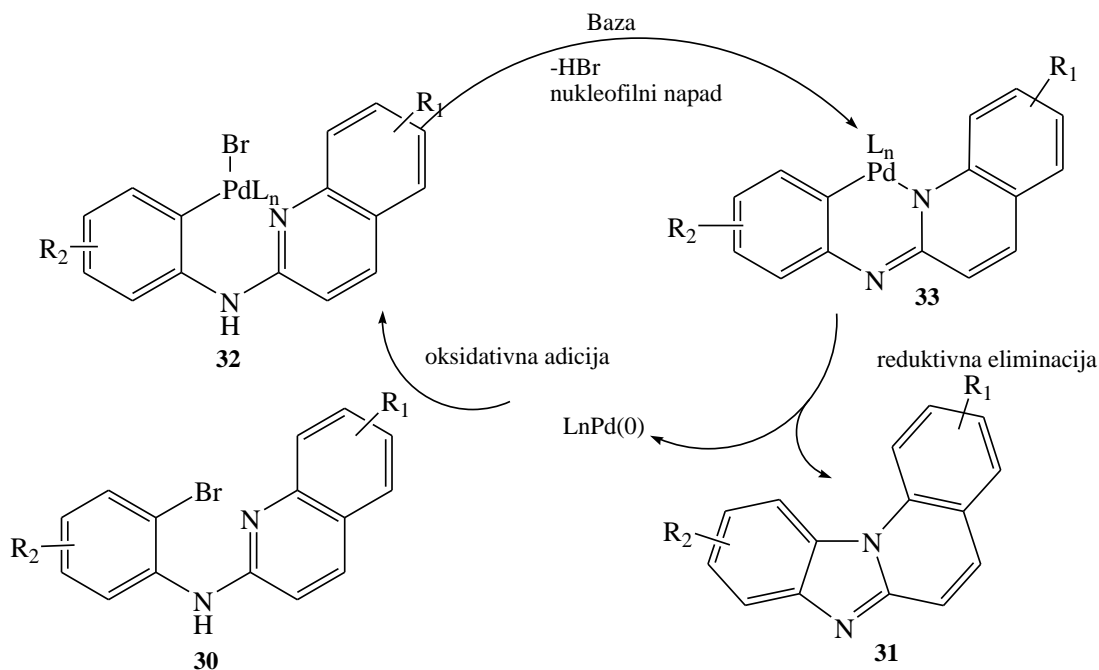
Shema 13.

Daljnjom reakcijom kinolina **30a-j** koji su supstituirani metilnom, izopropilnom i metoksi skupinom na različitim položajima kinolinskog prstena uz Pd-katalizator pri određenoj temperaturi dobivaju se benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **31b-j** u vrlo visokim iskorištenjima 70-93% (Shema 14).



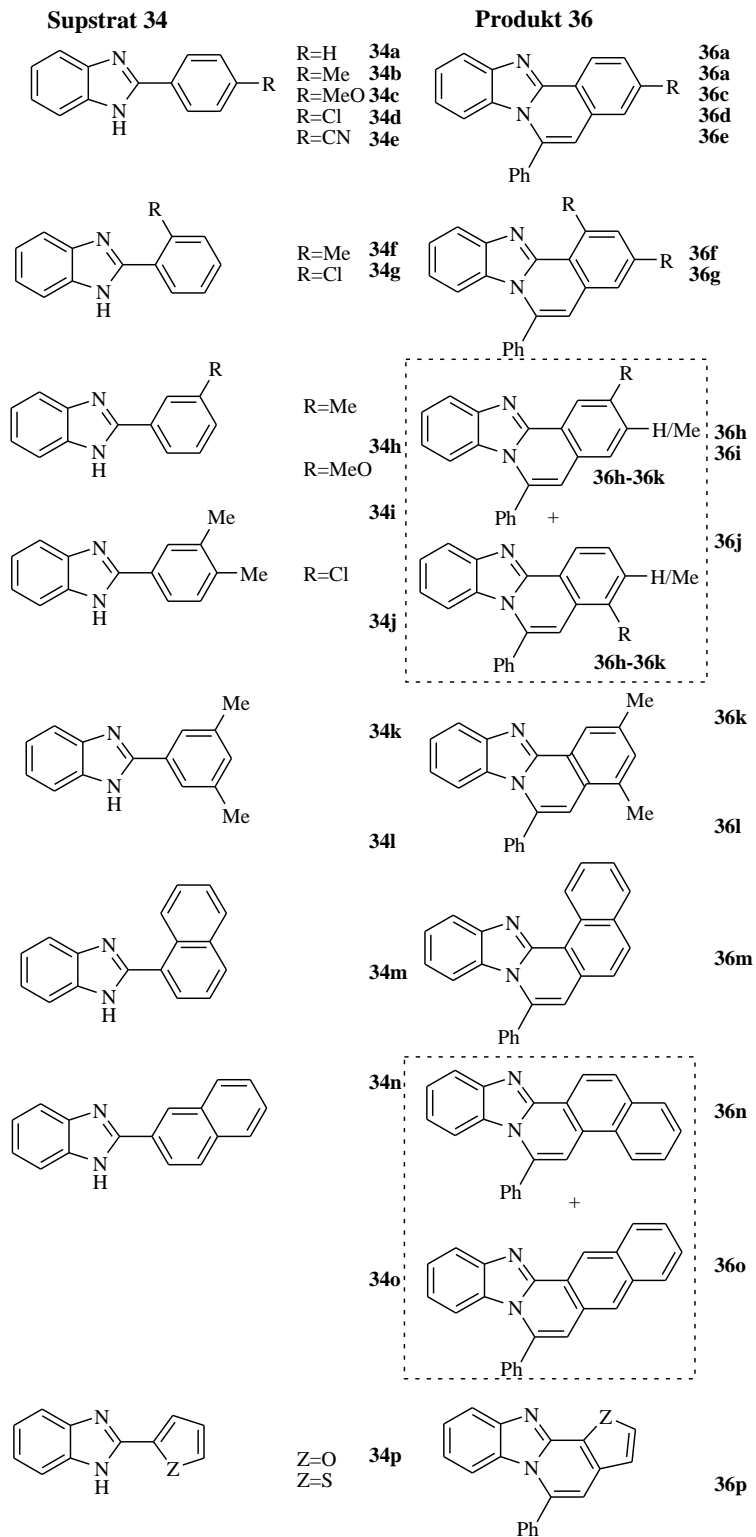
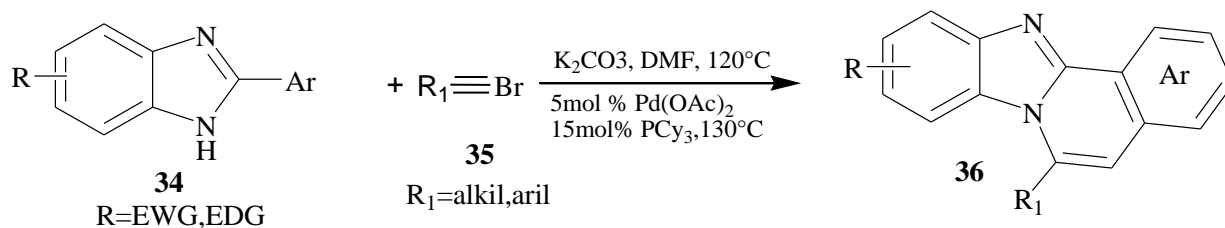
**Shema 14.** Sintaza benzimidazo[1,2-*a*]kinolina

Na Shemi 15 prikazan je mehanizam reakcije. Oksidativnom adicijom paladija nastaje intermedijar **32** koji podliježe bazičnom nukleofilnom napadu uz eliminaciju HBr dajući ciklički intermedijar s Pd nakon čega se reduktivnom eliminacijom C-N veze dobivaju željeni benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **31a-j**.<sup>21</sup>



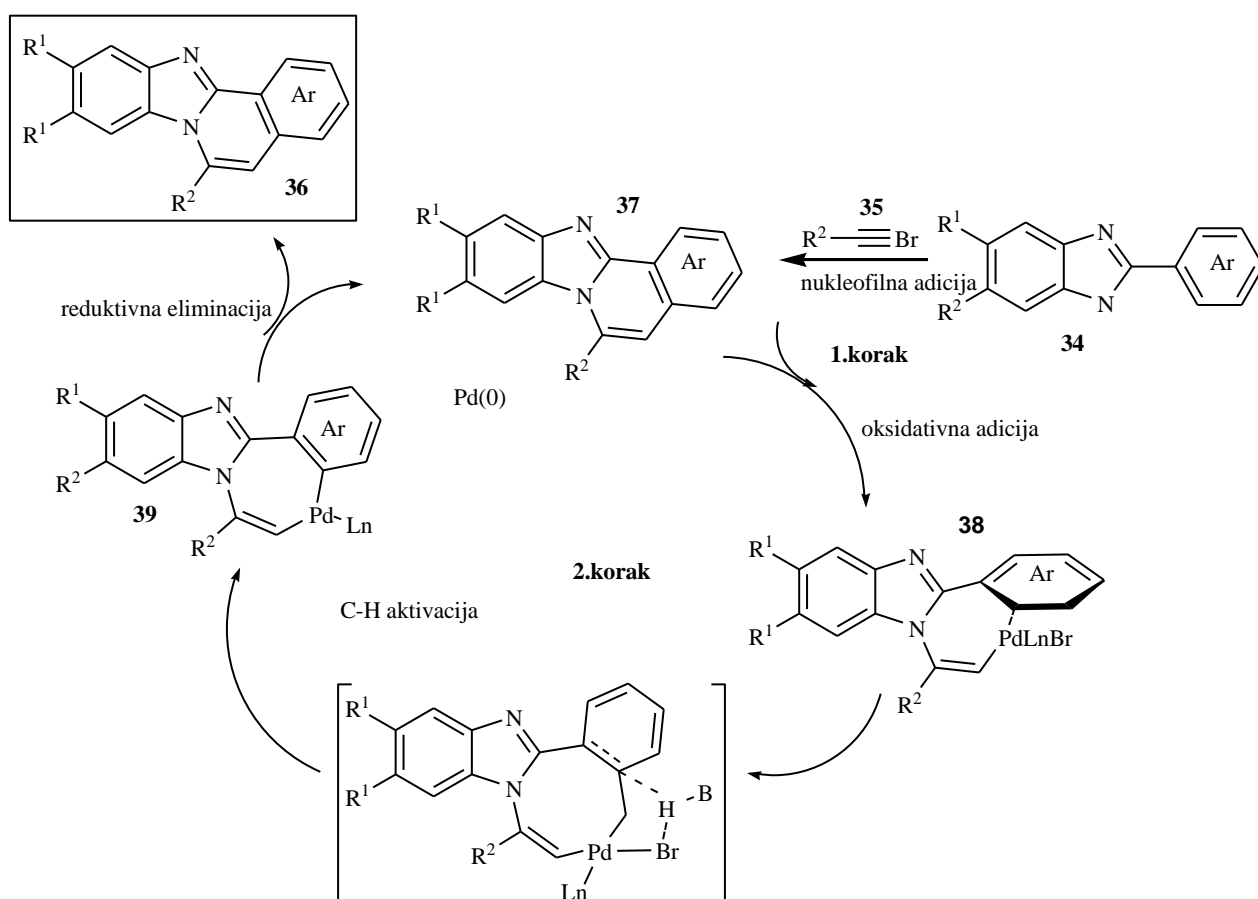
**Shema 15.**

Sinteza benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]izokinolina provedena je reakcijom nukleofilne adicije 2-aril benzimidazola **34** na alkinil-bromid uz intermolekularno C-H viniliranje katalizirano paladijem uz navedene reakcijske uvjete prema Shemi 16.



**Shema 16.** Sinteza benzo[4,5]imidazo[2,1-a]izokinolina

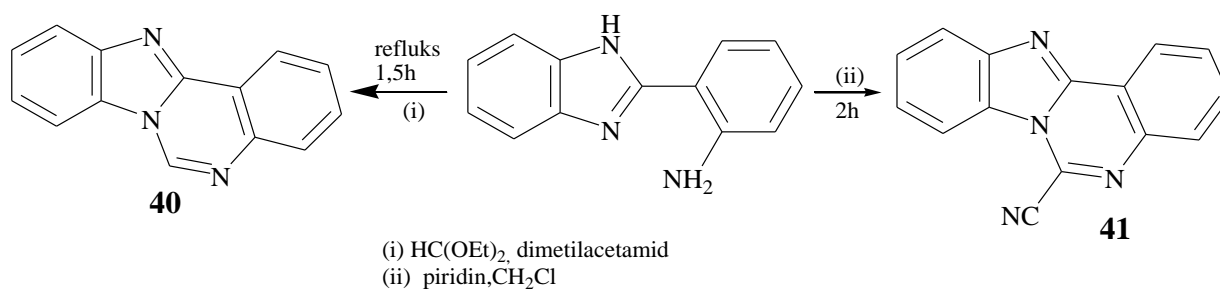
Primjenjujući različite uvjete utvrđeno je da se veća iskorištenja ciklizacije dobivaju pri dužem trajanju reakcije, te korištenjem PdO(Ac)<sub>2</sub>/Pcy<sub>3</sub> kao katalizatora. Priroda halogenih elemenata vezanih za alkinilnu skupinu je također bitna za ishod cjelokupne reakcije. Različiti supstituenti poput -Me, -OMe, -Cl ili -CN skupine na 2-arilbenzimidazolnoj jezgri uzrokuju povećanje iskorištenja reakcija. Mali alkilni supstituenti poput metilne grupe u *meta*-položajima omogućavaju provođenje glavne reakcije i viniliranja koje se odvija na najpogodnijem položaju kako bi nastali regioizomeri. S druge strane, veći supstituenti poput metoksi skupine daju samo jedan produkt ciklizacije. Cijeli mehanizam je prikazan na shemi 17. Nukleofilna adicija benzimidazola **34** na 1-brom-1-alkin **35** ukazuje na regio i stereoselektivnost dajući (*Z*)-alkenil-bromid **37**. Oksidativna adicija vinil-bromida **37** na paladij uz formiranje aromatičnog prstena odvija se posredstvom tranzicijskog stanja. Prsten s paladijem **38**, točnije njegova C-C veza podliježe redukcijskoj eliminaciji kako bi se dobio željeni benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]izokinolin **36** i regenerirali odgovarajući katalizatori.



**Shema 17.** Mehanizam nukleofilne adicije/ paladijem katalizirane C-H vinilacije

### 2.3. Biološka aktivnost cikličkih derivata benzimidazola

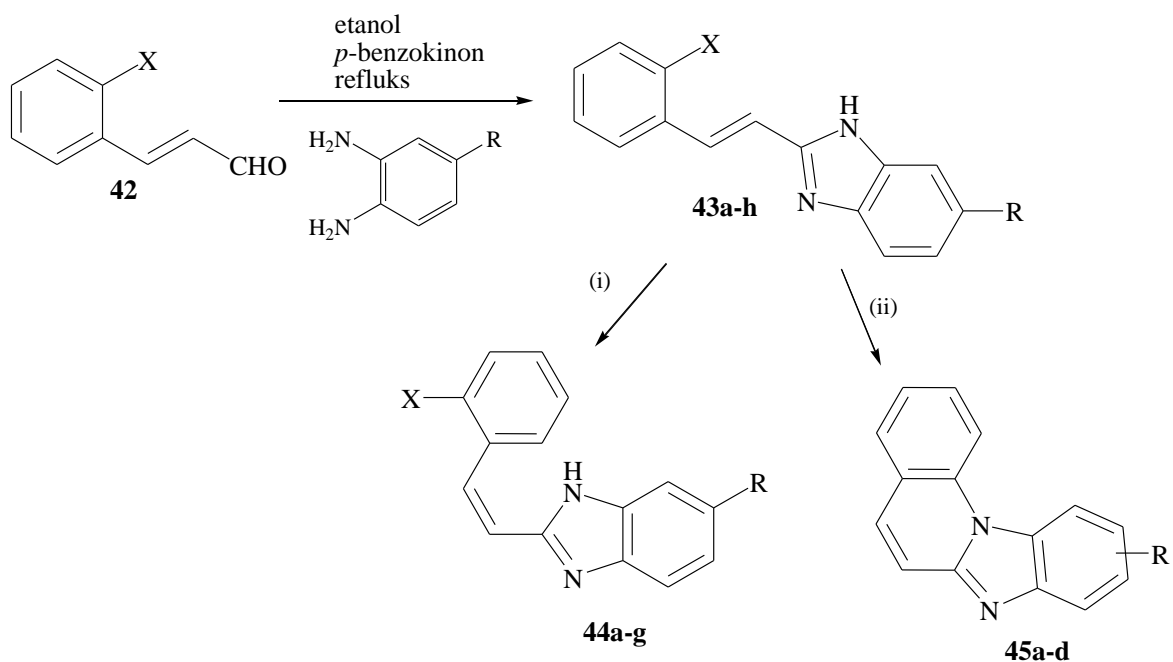
U posljednjih dvadesetak godina u području medicinske kemije postoji veliki interes za sintezu derivata benzimidazola prvenstveno zahvaljujući njihovom potencijalnom farmakološkom i biološkom djelovanju kojeg pokazuju, a od čega posebno valja istaknuti antitumorsku aktivnost. Benzimidazo[1,2-*c*]kinazolin **41** je priređen kondezacijom 2-(2-aminofenil) benzimidazola s 4,5-diklor-1,2,3-ditiazol-kloridom (Appel-ova sol) u iskorištenju od 50% (Shema 18).



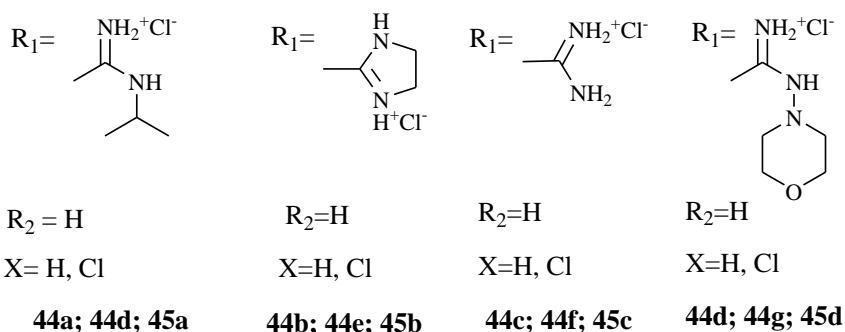
Shema 18.

Kako bi se proučavao utjecaj cijano skupine na biološku aktivnost prstena, priređen je benzimidazo[1,2-*c*]kinazolin **41** se dobije ciklokondezacijom 2-(2-aminofenil) benzimidazola u piridinu te je spoj **41** pokazao izraženiju antitumorsku aktivnost od spoja **40**. Antiproliferativna aktivnost ovih spojeva je ispitivana na mišjim L1210 stanicama leukemije, pri čemu su rezultati pokazali da spoj **41** značajno inhibira rast L1210 stanica u staničnom ciklusu. Uvodeći *N,N*-(dimetil)aminoetilni lanac na indolokinolinski sustav, antitumorska aktivnost je izraženija (submikromolarna koncentracija) na određene stanične linije.<sup>22</sup>

M. Hranjec i autori objavili su sintezu cijano- i amidino-supstituiranih derivata stiril-2-benzimidazola i benzimidzo[1,2-*a*]kinolina koji su priređeni kondezacijskim reakcijama, fotokemijskim dehidrociklizacijama i dehidrohalogenacijskim reakcijama. Na Shemi 19. prikazana je sinteza amidino supstituiranih derivata *E*- i *Z*-stiril-2-benzimidazol **44a-g** i benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **45a-d** priređenih kondezacijom *o*-supstituiranih 3-fenil-propenala **42** s odgovarajućim 4-*N*-amidino-supstituiranim 1,2-fenilendiaminima, ranije priređenim iz cijano prekursora Pinnerovom reakcijom, u iskorištenju od 49-74%. Novi *N*-amidino-supstituirani *Z*-2-stiril-1*H*-benzimidazoli **44a-g** priređeni su fotokemijskom izomerizacijom etanolne otopine *N*-amidino-supstituiranih *E*-2-stiril-1*H*-benzimidazola **43a-h**, a tijekom reakcije je praćen UV/Vis spektroskopijom.



(i)- u etanolu ( $c=1,3 \cdot 10^{-2}M$ ) osvjetljavanje lampom od 400W  
 (ii)- u etanolu ( $c=1,3 \cdot 10^{-3}M$ ) osvjetljavanje lampom od 400W uz dodatak joda



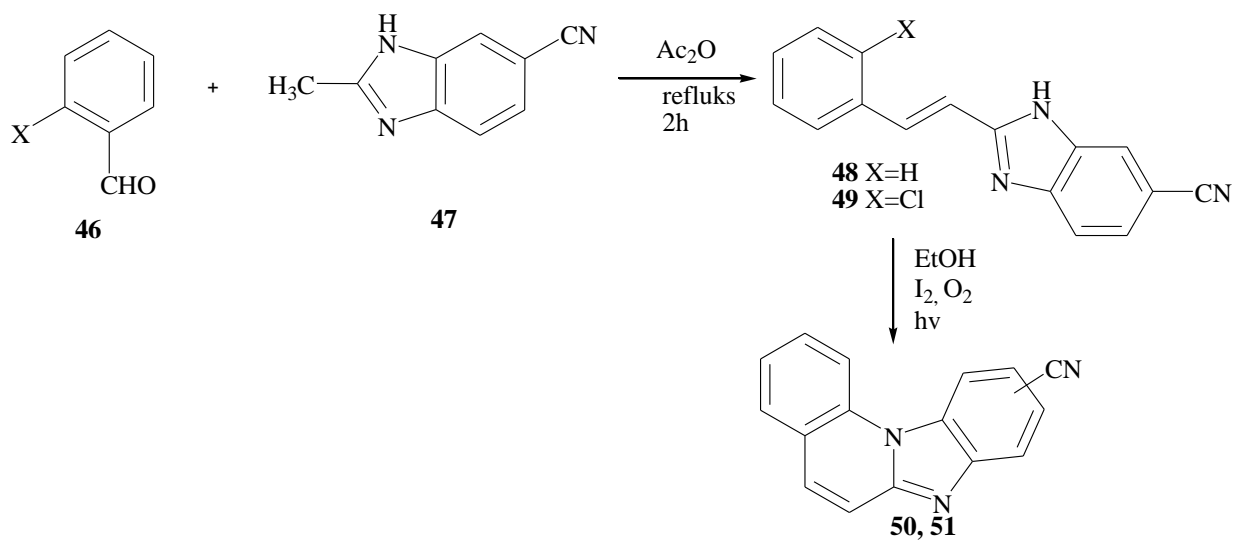
**Shema 19.** Sinteza amidino supstituiranih derivata *E*- i *Z*-stiril-2-benzimidazol **44a-g** i benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **45a-d**

*N*-amidino-supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **45a-d** i cijano-supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **50**, **51** i **55** priređeni su fotokemijskom dehidrociklizacijom iz odgovarajućih acikličkih prekursora, dok se spojevi **45a-d** mogu prirediti i fotokemijskim dehidrohalogeniranjem (Sheme 20 i 21). Nadalje, 2-amidino supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini su priređeni Pinnerovom reakcijom u kiselom mediju, u dva stupnja iz odgovarajućih cijano prekursora.

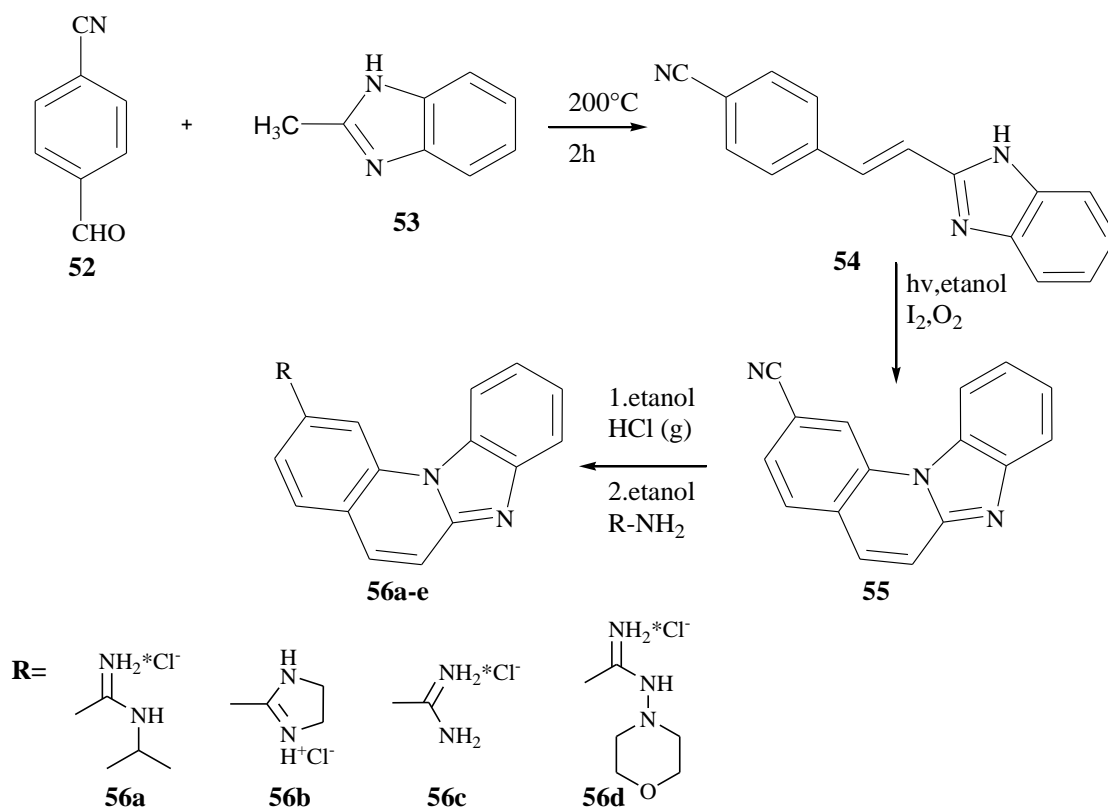
Priređenim spojevima ispitana je antiproliferativna aktivnost na sedam ljudskih staničnih linija, od kojih je šest različitih tumorskih stanica, uključujući HeLa (vratni karcinom), MCF-7 (rak dojke), SW620 (crijevni karcinom), MiaPaCa-2 (karcinom gušterače), Hep-2 (karcinom grla), H460 (karcinom pluća) i jedna stanična linija su normalni diploidni fibroblast WI 38.



Svi ispitivani spojevi su pokazali izraženu antiproliferativnu aktivnost. Ispitivanjem interakcije cikličkih i acikličkih derivata s ct-DNA potvrđeno je da ciklički derivati znatnije stabiliziraju dvostruku uzvojnica ct-DNA.



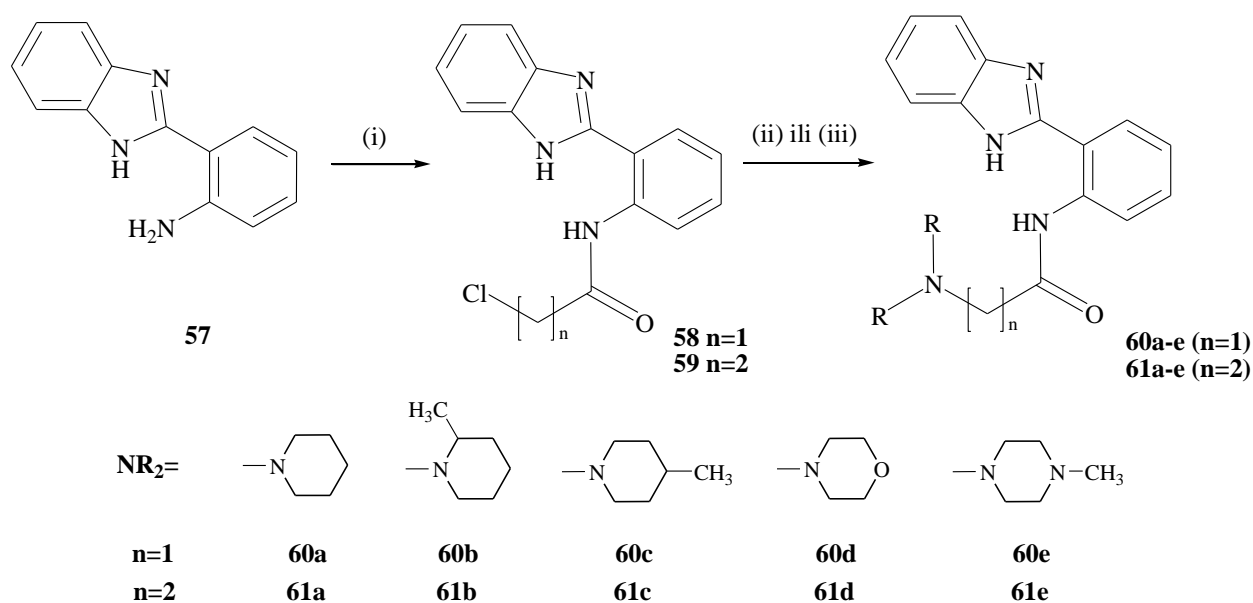
**Shema 20.** Sinteza cijano-supstituiranih derivata *E*-stiril-2-benzimidazola **48,49** i benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **50, 51**



**Shema 21.** Cijano i amidino-supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **55** i **56a-e**

Aciklički derivati puno slabije stabiliziraju dvostruku uzvojnica ct-DNA.<sup>23</sup> Aciklički spojevi su najveću selektivnu aktivnost pokazali prema staničnim linijama HeLa i MCF-7, dok su ciklički derivati pokazali jednaku aktivnost prema svim ispitivanim staničnim linijama, s niskom inhibitornom mikomolarnom IC<sub>50</sub> koncentracijom. Spomenuti derivati pokazali su još jedan mehanizam biološkog djelovanja, a to je katalitička inhibicija enzima topoizomeraze 2. Ovaj enzim je posebno aktivan tijekom G2 i M faze staničnog ciklusa te se istraživanjima došlo do zaključka da ciklički derivati, posebno u stanicama SW620, zaustavljaju mitotički proces što može biti posljedica inhibicije topoizomeraze 2 ili interkaliranja u dvostruku uzvojnica DNA molekule. Ispitivani aciklički analog pokazuje niži citotoksični efekt, vrlo vjerojatno zbog različitog načina vezivanja na ct-DNA.<sup>24</sup>

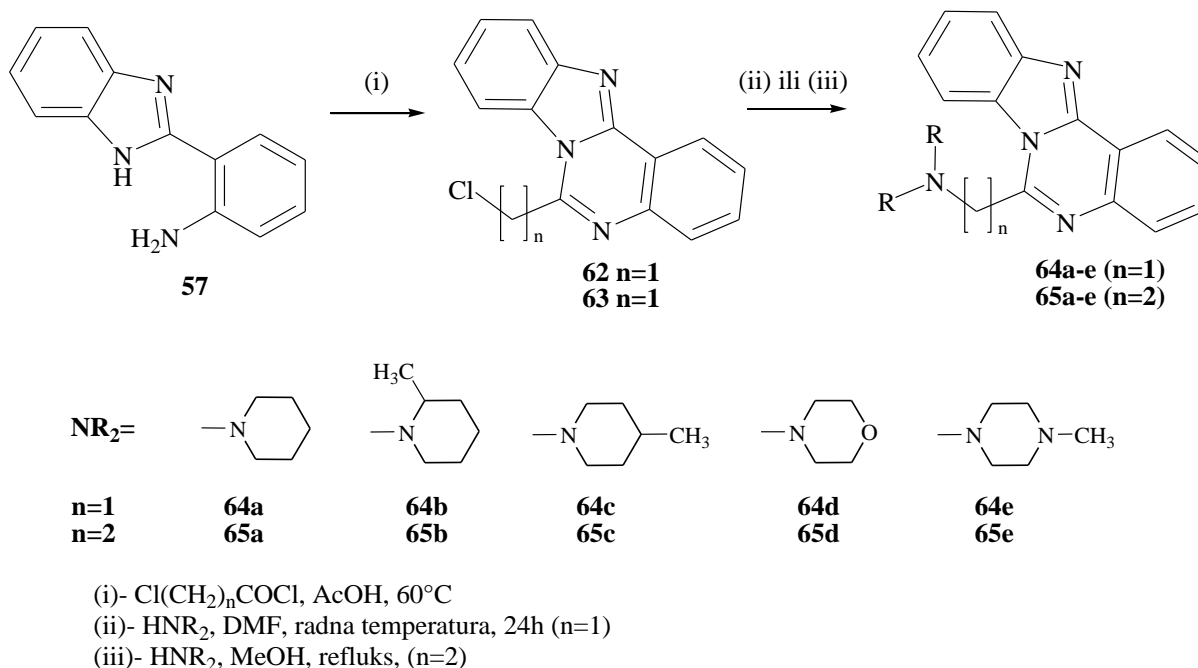
Skupina autora sintetizirala je nove derivate benzimidazo[1,2-c]kinolina supstituirane amidnim **60-61** ili aaminskim supstuentima **64-65** kao potencijalne stimulatore interferona i antivirusne agense.<sup>25</sup> Početni 2-(2-aminofenil)benzoimidazol **57** reagira s odgovarajućim kloracil-kloridom u hladnoj octenoj kiselini uz prisutnosti soli spomenute kiseline te nastaju derivati **58-59**. Produkti **58** i **59** potom reagiraju sa sekundarnim aminima dajući dialkil-amino-alkilne derivate **60a-e** i **61a-e** (Shema 22).



(i)-Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COCl, AcOH, AcONa, radna temperatura  
(ii)-HNR<sub>2</sub>, DMF, radna temperatura, 24h (n=1)  
(iii)-HNR<sub>2</sub>, EtOH, refluks, 2h, (n=2)

Shema 22.

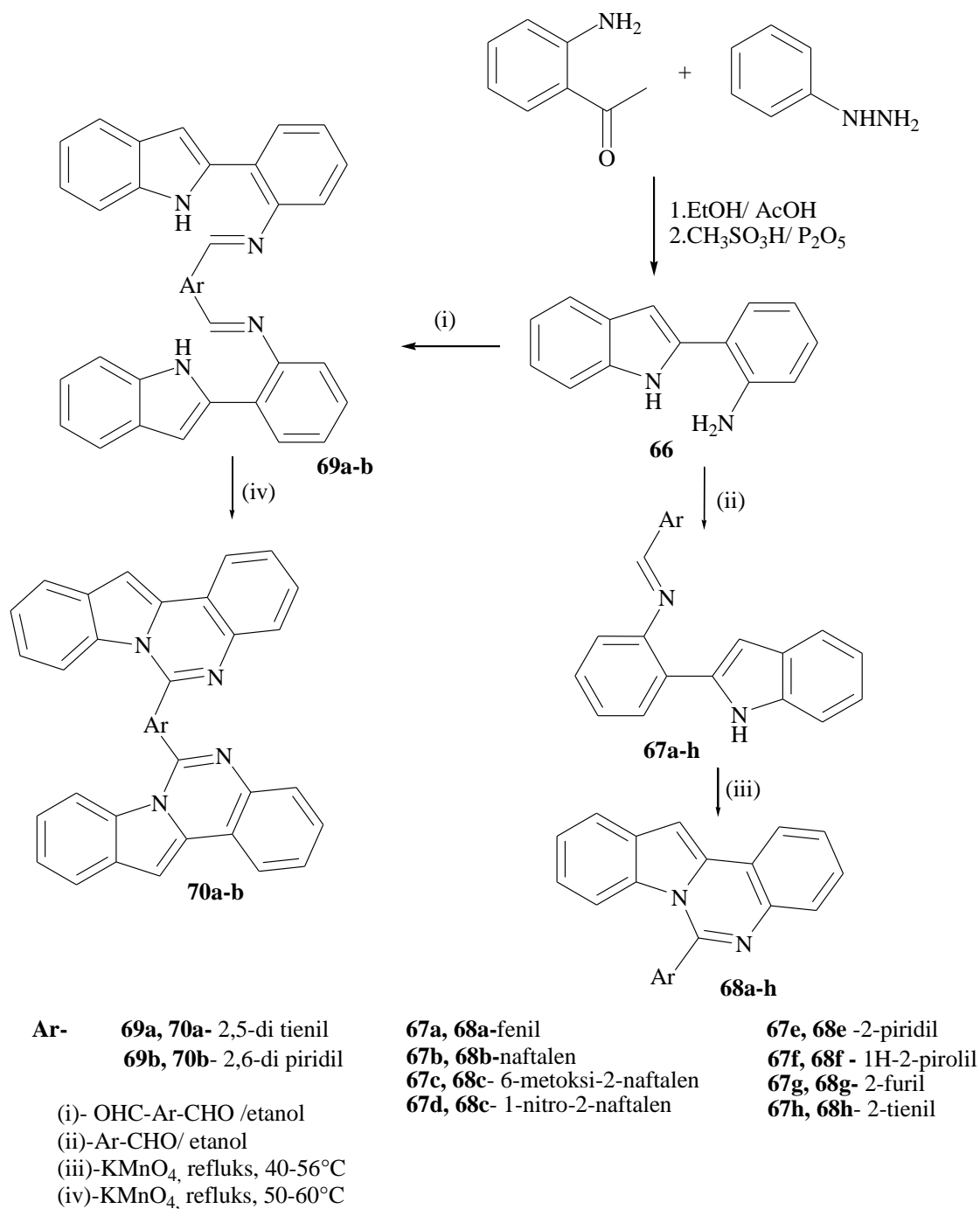
6-klor-alkilbenzimidazo[1,2-*c*]kinolini **62** i **63** su dobiveni alkiliranjem spoja **57** s kloracil-kloridom u hladnoj očetnoj kiselini na 60°C prema Shemi 23. Dialkil-amino-etilbenzimidazo[1,2-*c*]kinolin **65** je priređen u visokom iskorištenju na temperaturi refluksa u reakciji s odgovarajućim aminom.



### Shema 23.

Kako bi utvrdili moguću razliku u afinitetu 2-fenilbenzimidazola i benzimidazo-kinolina prema DNA molekuli, autori su ispitivali interakciju s DNA korištenjem eksperimenta istiskivanja etidijevog bromida te su određivali i  $\lg K_a$  vrijednosti. Zaključili su da spojevi koji sadrže tetracikličku benzimidazo[1,2-*c*]kinolinsku jezgru **64a-e** i **65a-e** za jedan red veličine bolji od acikličkih fenilbenzimidazolnih derivata **60a-e** i **61a-e**. Nadalje, u slučaju planarne konformacije **60a-e** i **61a-e**, ovi spojevi imaju više 'teških atoma' (C, N, O) koji su smješteni koplanarno u benzimidazolnom prstenu nego tetraciklički derivati **64a-e** i **65a-e**.

R. Rohini i koautori objavili su pogodnu strategiju za sintezu mono- i bis-indolo[1,2-*c*]kinazolina iz 2-(2-aminofenil)indola i različitih arilnih aldehida te je priređenim derivatima ispitana antibakterijska i antifungalna aktivnost.<sup>26</sup> Početni spoj 2-(2-aminofenil)indol **66** je priređen Fischerovom sintezom iz fenilhidrazin-hidroklorida i 2-aminoacetofenona uz korištenje metansulfonske kiseline i fosforovog pentoksida.<sup>27</sup> Kondenzacijom 2-(2-aminofenil)indola s aromatskim indolima ( $\text{Ar-CHO/CHO-Ar-CHO}$ ) priređeni su mono- **68a-h** i bis-indolo[1,2-*c*]kinazolini **70a-b** u dobrim iskorištenjima. (Shema 24)



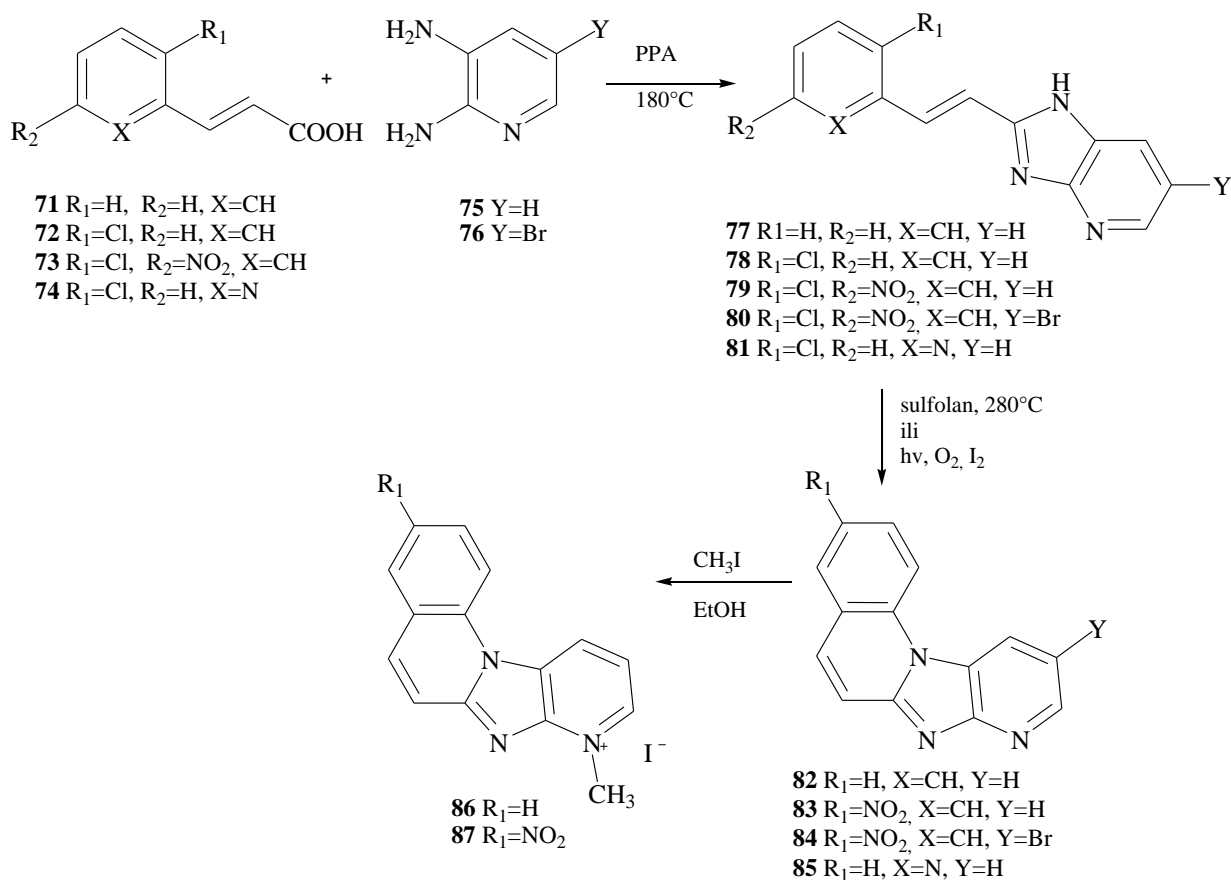
#### Shema 24. Sinteza 6-arilindolo[1,2-*c*]kinazolina **68a-h**

Indol je važni heterociklički sustav čiji derivati pokazuju različita farmakološka svojstva. Građevna je jedinica mnogih prirodnih i sintetskih produkata koji pokazuju različite biološke aktivnosti, od kojih treba istaknuti protuupalnu<sup>28</sup>, antitumorsku<sup>29</sup>, antibakterijsku<sup>30</sup> i antimalarijsku<sup>31</sup> aktivnost.

Svim sintetiziranim derivatima je ispitana *in vitro* antibakterijska aktivnost protiv *S. aureus*, *B. subtilis*, *S. pyogenes*, *S. typhimurium*, *E. coli*, *K. pneumonia* bakterija i *A. niger*, *C. albicans*, *T. viridae* gljivica<sup>32</sup>, pri čemu su Ampicilin i Ketokonazol su korišteni kao

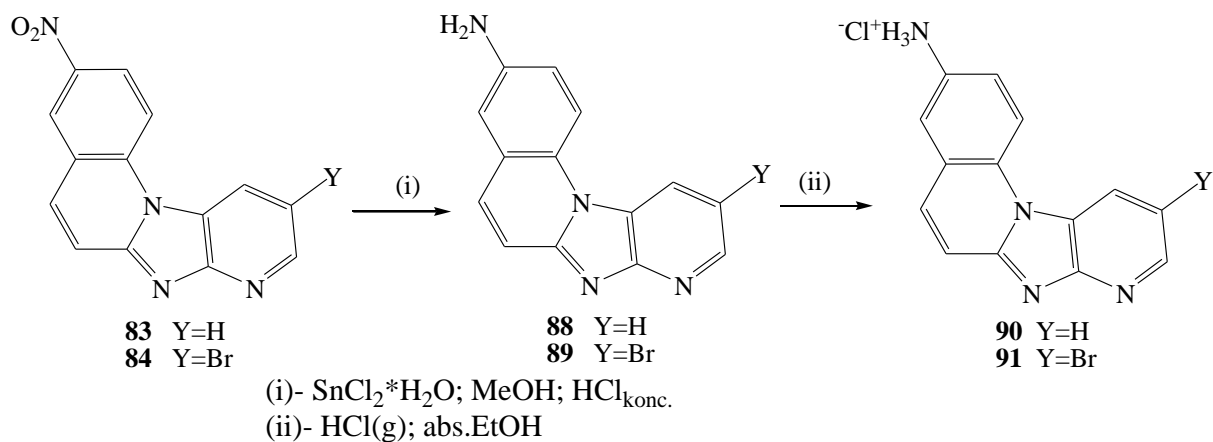
standardni lijekovi. Ovim ispitivanjima utvrđeno je da spojevi **68a-h** i **70a-b** pokazuju izraženu aktivnost protiv svih ispitivanih vrsta bakterija i gljivica, a posebno značajnu aktivnost su pokazali bis-indolo[1,2-*c*]kinolini **70a-b**. Nadalje, provedena su ispitivanja određivanja minimuma inhibitorske koncentracije spojeva (MIC) protiv svih bakterijskih i gljivičnih vrsta razrjeđivanjem otopina. Spojevi **68a-h** su pokazali najveću inhibitorsku aktivnost, gdje MIC vrijednost iznosi 2,5-15  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Osim toga, bis-indolo[1,2-*c*]kinazolini **70a-b** pokazao je veću inhibitorsku vrijednost (MIC 2,5-5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) od Ampicilina i Ketokonazola koji su uzeti kao standard.

M. Hranjec i autori su objavili sintezu novih derivata imidazo[4,5-*b*]piridina i triaza-benzo[*c*]fluorena koji su pokazali izraženi citotoksični efekt na sedam ispitivanih, humanih tumorskih staničnih linija. Počevši od *E*-3-fenil-supstituirane akrilne kiseline, kondenzacijom 2,3-diaminopiridina **75-76** u polifosfornoj kiselini (PPA), priređeni su *E*-2-stiril-imidazo[4,5-*b*]piridini **77-81**. Njihovi ciklički derivati triaza-benzo[*c*]fluoreni **82-85** su priređeni kao smjesa dva regioizomera termalnom ciklizacijom u sulfolanu pri 280°C, dok su *N*-metilirani derivati **86-87** dobiveni iz derivata u reakciji s metil-jodidom (Shema 25).



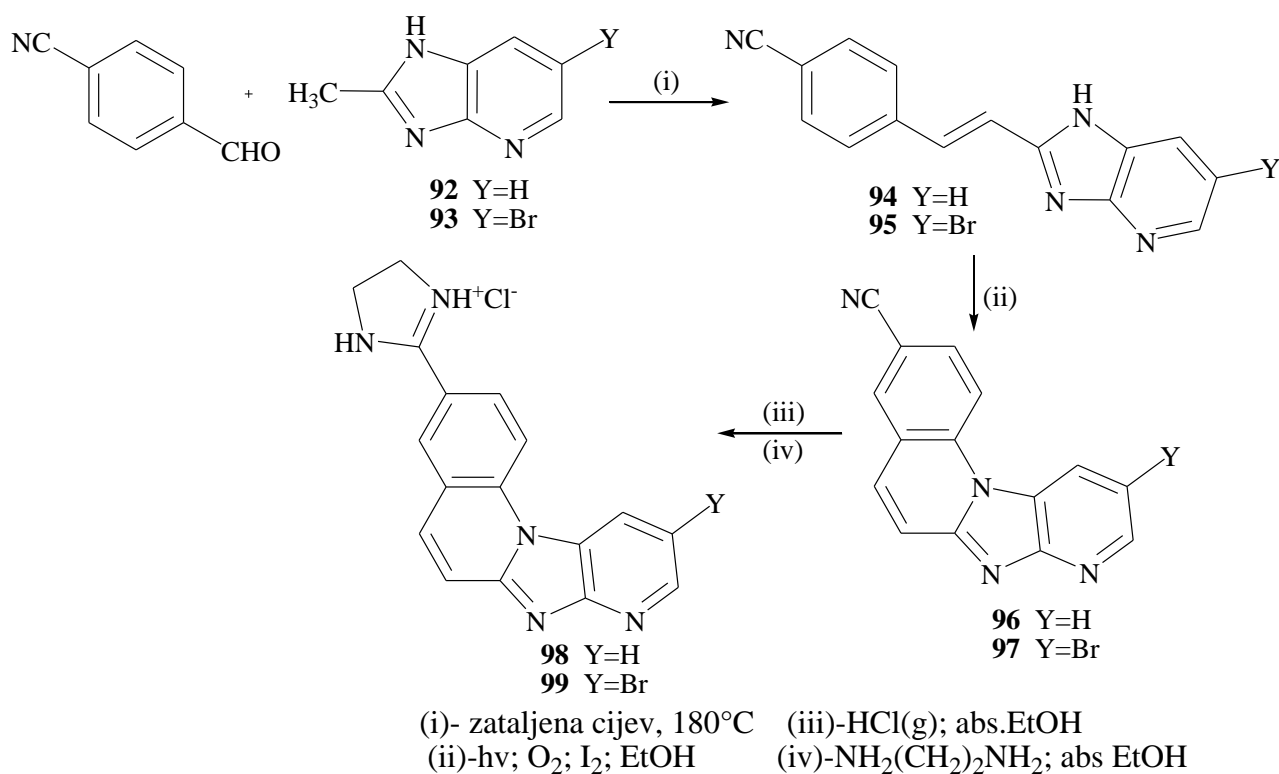
Shema 25.

Na Shemi 26 prikazana je sinteza amino-supstituiranih triaza-benzo[*c*]derivata **88-89**, priređenih redukcijom nitro-supstituiranih prekursora **86-87** s  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , dok su hidrokloridne soli amino derivata **90-91** dobivene protoniranjem s  $\text{HCl}_{(\text{g})}$  u etanolnoj otopini.



**Shema 26.**

Kondezacijom 2-metil-imidazo[4,5-*b*]piridina **92-93** i *p*-cijanobenzaldehida u zatvorenoj cijevi na  $180^\circ\text{C}$  priređeni su *E*-2-stirilni derivati imidazo[4,5-*b*]piridini **94-95** u visokom iskorištenju. Fotokemijskom ciklizacijom dobivenih acikličkih derivata **94-95**, priređeni su cijano-supstituirani triaza-benzo[*c*]fluoreni **96-97**, iz kojih su Pinnerovom reakcijom priređeni 2-imidazolil-supstituirani triaza-benzo[*c*]fluoreni **98-99** kao hidrokloridne soli. (Shema 27)

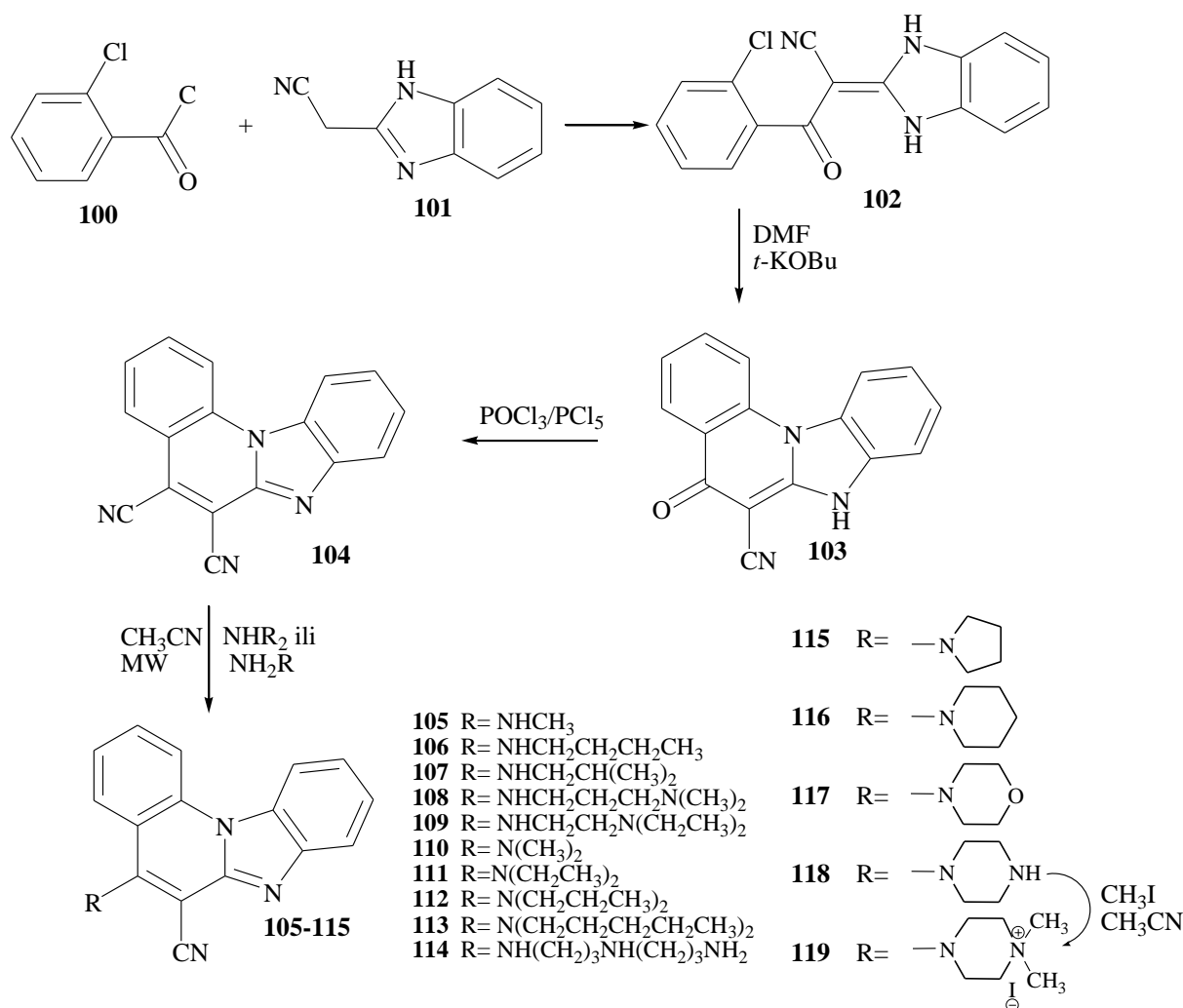


**Shema 27.**

Sve strukture novih derivata *E*-2-stirilimidazo[4,5-*b*]piridina **77-81** i **94-95** i derivata triaza-benzo[*c*]fluorena **82-85** i **96-97** su potvrđene NMR spektroskopijom.

Svi ispitani derivati pokazali su izraženu antiproliferativnu aktivnost na sve testirane stanične linije humanih karcinoma. Ispitivanje je provedeno *in vitro* na sedam humanih tumorskih staničnih linija uključujući HeLa (crijevni karcinom), SW620 (kolorektalni, metastatični karcinom), MiaPaCa-2 (karcinom gušterače), MCF-7 (prsni, epitelni, metastatični adenokarcinom), Hep-2 (epidermalni karcinom), SK-BR-3 (prsni adenokarcinom, metastatični), te na normalne ljudske diploidne fibroblaste (WI38). Njihov citostatski efekt je uspoređivan s dva kemoterapeutika, cisplatinom i 5-fluoruracilom (5-FU), pri čemu su najizraženiju aktivnost pokazali derivati **98** i **99** s 2-imidazolilnom skupinom, dok su **88** i **90** pokazali najnižu toksičnost prema normalnim, ljudskim fibroblastima. Ispitivanja su pokazala indukciju apoptoze u SW620 i MiaPaCa-2 staničnim linijama nakon tretiranja spojem **98** pri višoj koncentraciji, dok je pri nižoj koncentraciji povećavao zaustavljanje S-faze. Indukcija apoptoze je povezana direktno s mogućnošću interkaliranja u ds-DNA, što je potvrđeno spektroskopskim ispitivanjem interakcije s ct-DNA nakon čega je utvrđeno interkaliranje ispitivanih, cikličkih *N*-metil- i 2-imidazolilni-supstituiranih spojeva, u ds-DNA. Spoj **88** se veže na DNA neinterkalativnim načinom, što vjerovatno uzrokuje nižu citotoksičnost prema SK-BR-3 stanicama i kontroliranim normalnim fibroblastima. Postoji velika vjerojatnost da molekule spomenutog spoja formiraju aglomerate unutar manjeg utora DNA i/ili reagiraju s drugim biološki aktivnim molekulama uključenim u sintezu DNA.

Skupina autora sintetizirala je nove 5-aminobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitrile **105-115**, ispitala njihovu antiproliferativnu aktivnost *in vitro* te spektroskopski okarakterizirala vezanje najaktivnijih derivata na ct-DNA.<sup>33</sup> Na Shemi 28 prikazana je sinteza tih spojeva, pri čemu je aciklički prekursor **102** priređen u reakciji aldolne kondenzacije 2-klorbenzoilklorida **100** s 2-cijanometilbenzimidazolom **101** u apsolutnom etanolu, koristeći piperidin kao bazu, u iskorištenju od 44%. Termičkom ciklizacijom u DMF-u koristeći *t*-KOBu kao bazu dobiven je ciklički keto derivat **103**. Glavni prekursor za sintezu ranije spomenutih spojeva, klor-supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolin **104** je priređen u reakciji keto-supstituiranog derivata **103** s POCl<sub>3</sub> i PCl<sub>5</sub>. Reakcije aminacije su provedene sintezom potpomognutom mikrovalovima, koristeći snagu od 800W, temperaturu 170°C i tlak 40 bara u acetonitrilu. Svi spojevi su dobiveni u niskim do umjerenim iskorištenjima (30-74%). Strukture svih pripremljenih derivata su potvrđene <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom i masenom spektrometrijom.



**Shema 28.**

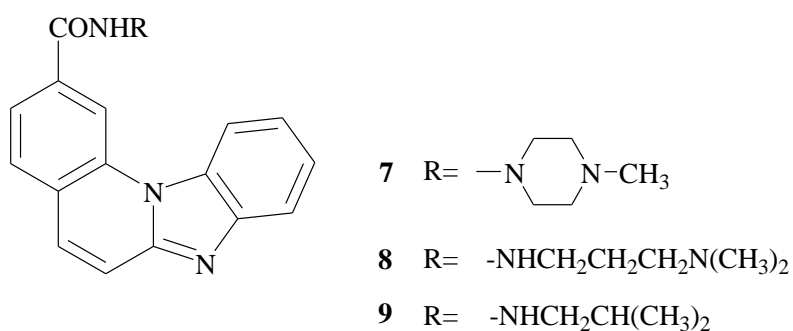
Većina priređenih spojeva je pokazala izraženi i umjereni antiproliferativni efekt na testirane stanične linije humanih karcinoma. Autori su proučavali utjecaj vrste i dužine aminskog lanca na biološku aktivnost. Spojevi **108** i **118** su pokazali najzračajniju aktivnost prema svim trima testiranima staničnim linijama, dok je najslabiju pokazao *N,N*-dimetilpiperazinil-supstituirani derivat **119**. Razlog slabijoj aktivnosti spomenutog spoja mogu biti steričke smetnje uzrokovane dvjema metilnim skupinama koje smanjuju interakciju N heteroatoma s potencijalnom biološkom metom. S druge strane, izražena aktivnost piperazinil-supstituiranog derivata **118** se može objasniti prisutnošću još jednog N heteroatoma, koji može dodatno sudjelovati u interakciju s biološkom metom. Osim izražene biološke aktivnosti, spojevi **108** i **118** pokazuju izraženi afinitet vezanja na ct-DNA kao interkalatori. Spoj **108** je jedini koji ulazi u staničnu liniju i lokalizira se u staničnoj jezgri, dok je derivat **118** lokaliziran u citoplazmi, ukazujući na činjenicu da DNA nije njegova biološka meta.



### **3. REZULTATI I RASPRAVA**

### 3.1. Cilj rada

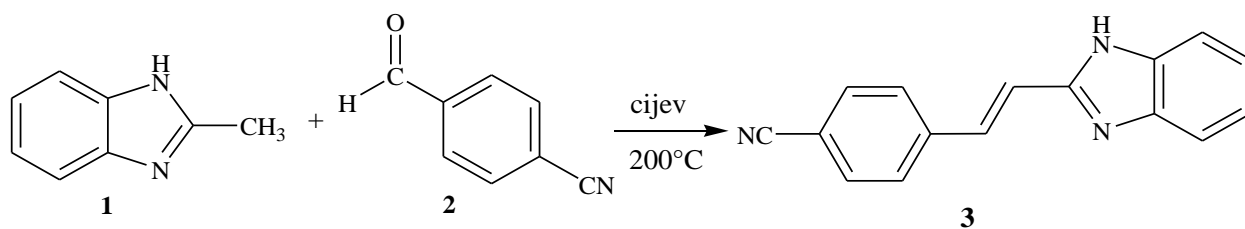
U ovom radu sintetizirani su potencijalno biološki aktivni derivati 2-amido supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina **7-9** prikazani na Slici 1. Priređeni spojevi su spektroskopski okarakterizirani  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR, UV/Vis i fluorimetrijskom spektroskopijom. Ciljani derivati priređeni su reakcijom glavnog prekursora, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida, s odgovarajućim aminima.



**Slika 1.** Priređeni supstituirani derivati benzimidazo[1,2-*a*]kinolina

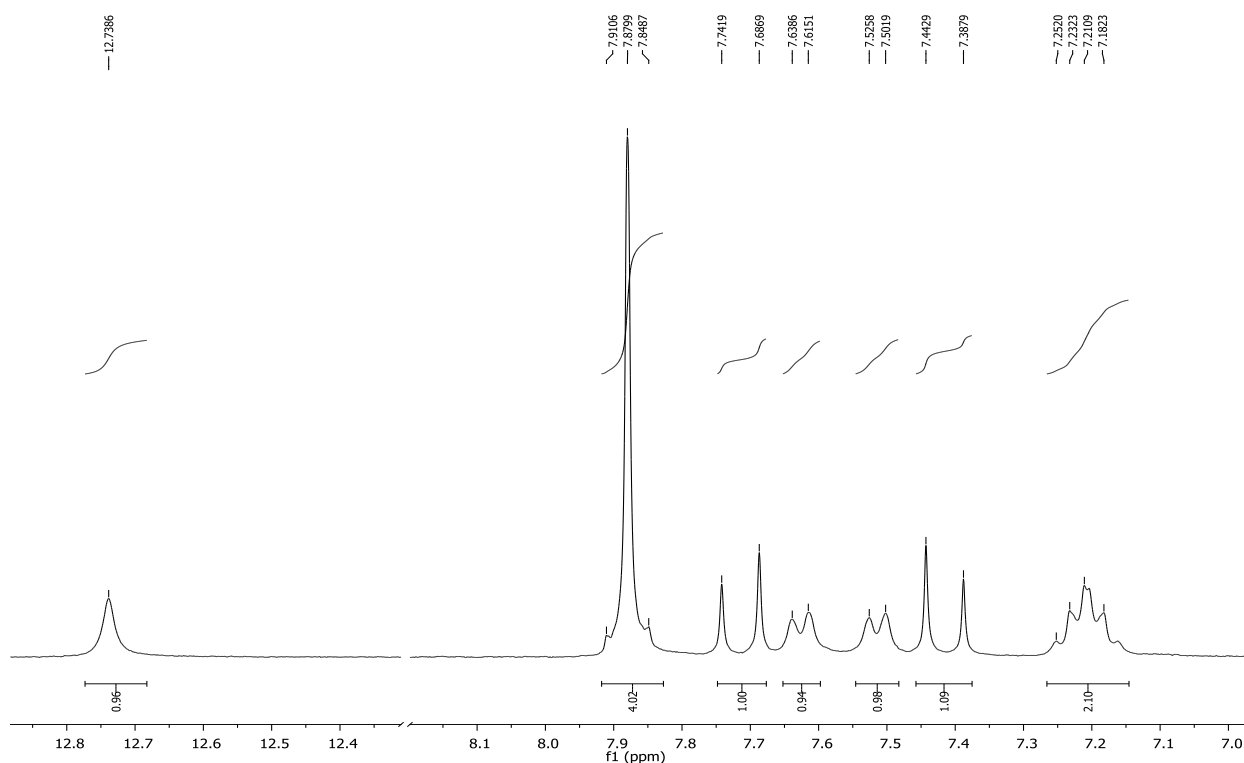
## 3.2. Sinteza priređenih spojeva

Za sintezu 2-amido supstituiranih cikličkih derivata benzimidazola prvi je korak u lineranoj sintezi priprava *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazola **3** reakcijom kondenzacije 2-metilbenzimidazola **1** i 4-cijanobenzaldehida **2** u zataljenoj staklenoj cijevi pri visokoj temperaturi. Produkt je dobiven u iskorištenju od 47,4%.<sup>17</sup>



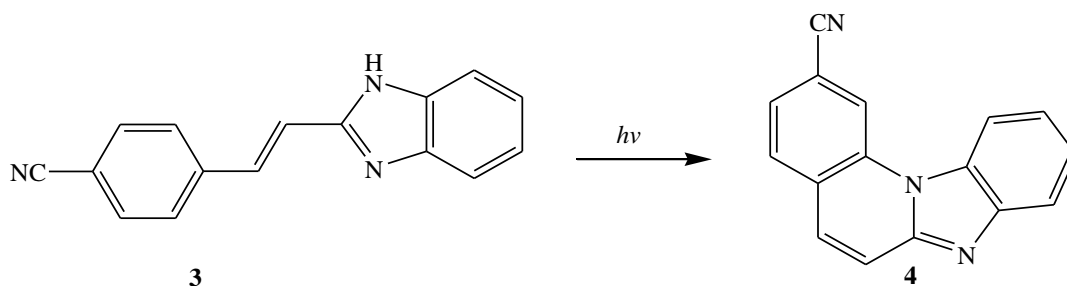
Shema 29.

Struktura priređenog spoja potvrđena je <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom. Slika 2 prikazuje <sup>1</sup>H NMR spektar benzimidazola **3** iz kojeg se može uočiti odgovarajući broj signala aromatskih vodika u području 7,90-7,17 ppm. Na 12,74 ppm se nalazi singlet protona NH skupine benzimidazolne jezgre. Na 7,71 i 7,42 ppm nalaze se dubleti etenskih protona čija nam konstanta sprege u vrijednosti od 16,50 Hz ukazuje da se radi o *trans* izomeru.



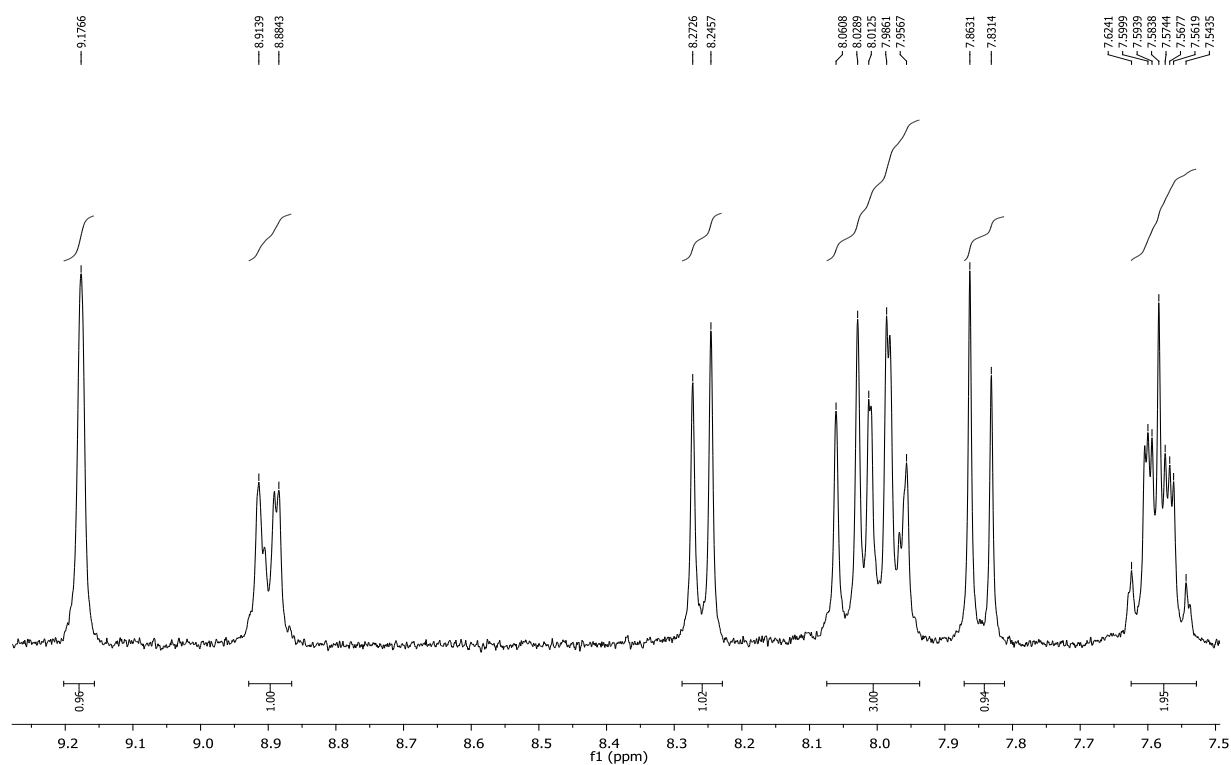
Slika 2. <sup>1</sup>H NMR spektar *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazola **3**

Osvjetljavanjem prethodno pripravljenog *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazola **3** visokotlačnom živinom lampom snage 400 W u trajanju od 17 h, nastaje ciklički derivat 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **4** u iskorištenju od 26,7%.<sup>17</sup>



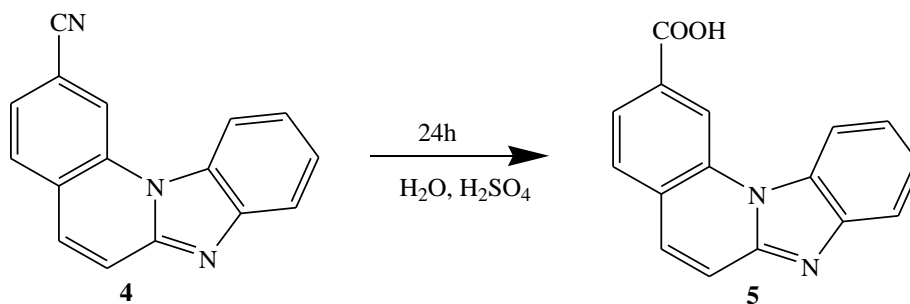
Shema 30.

Struktura cikličkog derivata **4** potvrđena je <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom, a na Slici 3 prikazan je <sup>1</sup>H NMR spektar. U ovom spektru možemo uočiti određeni broj signala aromatskih protona u području od 9,13 do 7,53 ppm te nestanak protona NH skupine benzimidazolne jezgre.



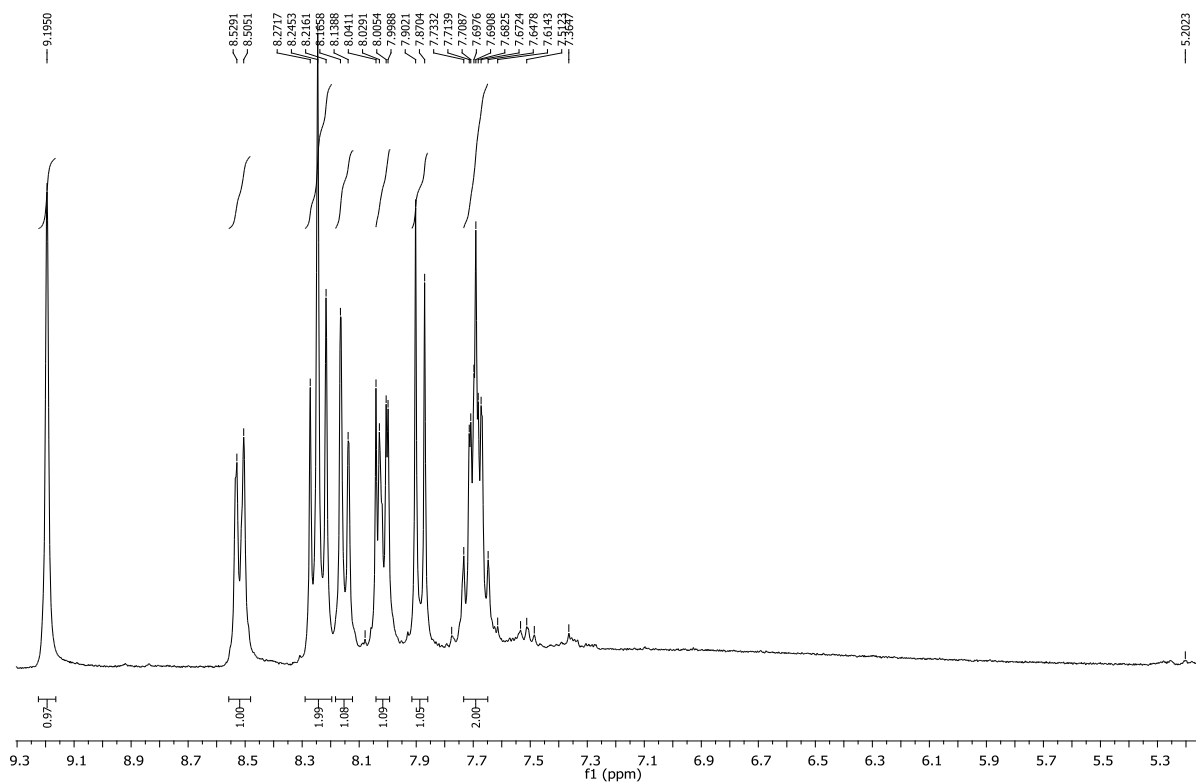
Slika 3. <sup>1</sup>H NMR spektar 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **4**

Nadalje, reakcijom 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **4** s vodenom otopinom sumporne kiseline priređena je benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilna kiselina **5** u iskorištenju od 77,3%.



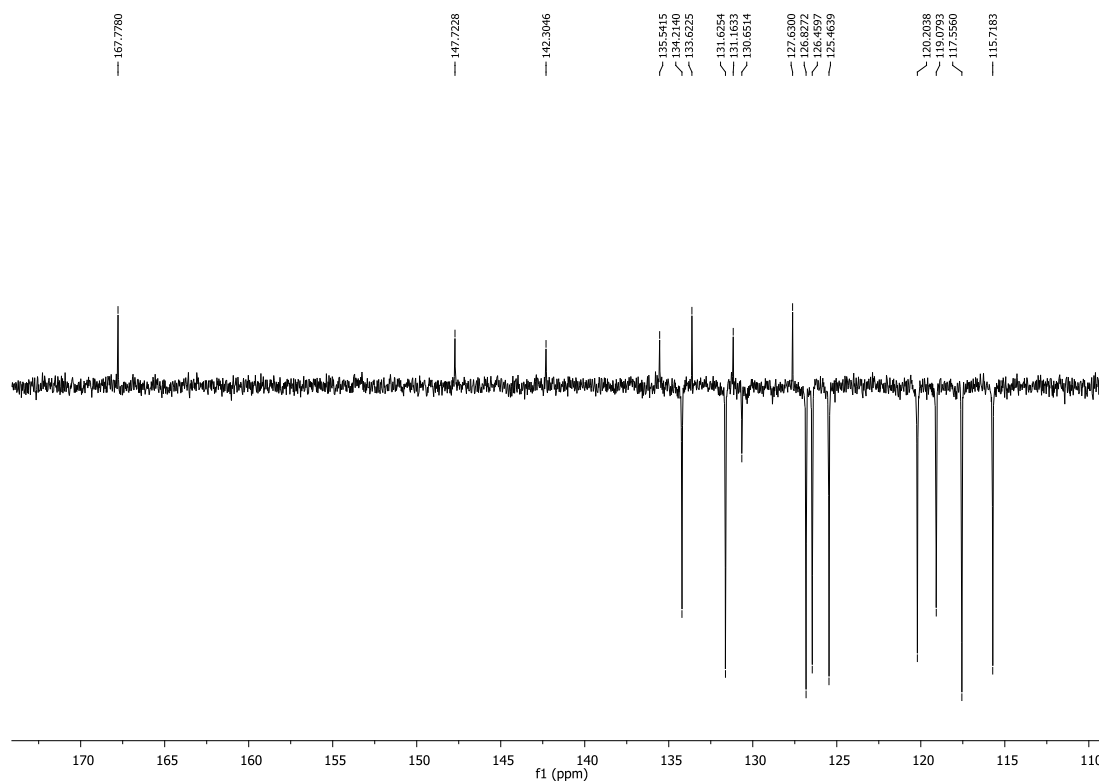
**Shema 31.**

Na Slici 4 prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilne kiseline **5** iz kojeg su vidljivi signali aromatskih protona u području od 9,20 do 7,65 ppm.



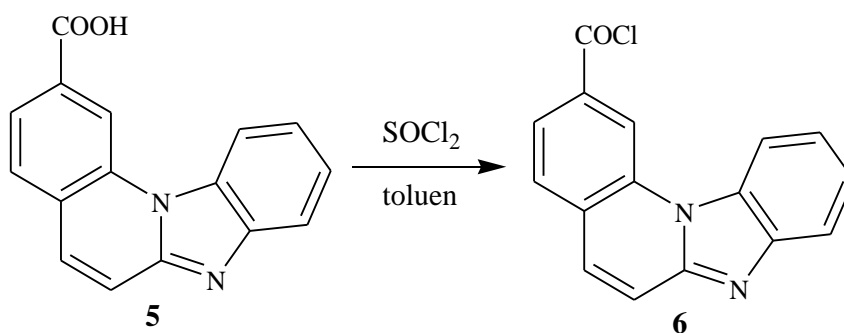
**Slika 4.**  $^1\text{H}$  NMR spektar benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilne kiseline **5**

Na Slici 5 prikazan je  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **5** u kojem su vidljivi odgovarajući signali kvaternih i aromatskih ugljikovih atoma CH skupina.



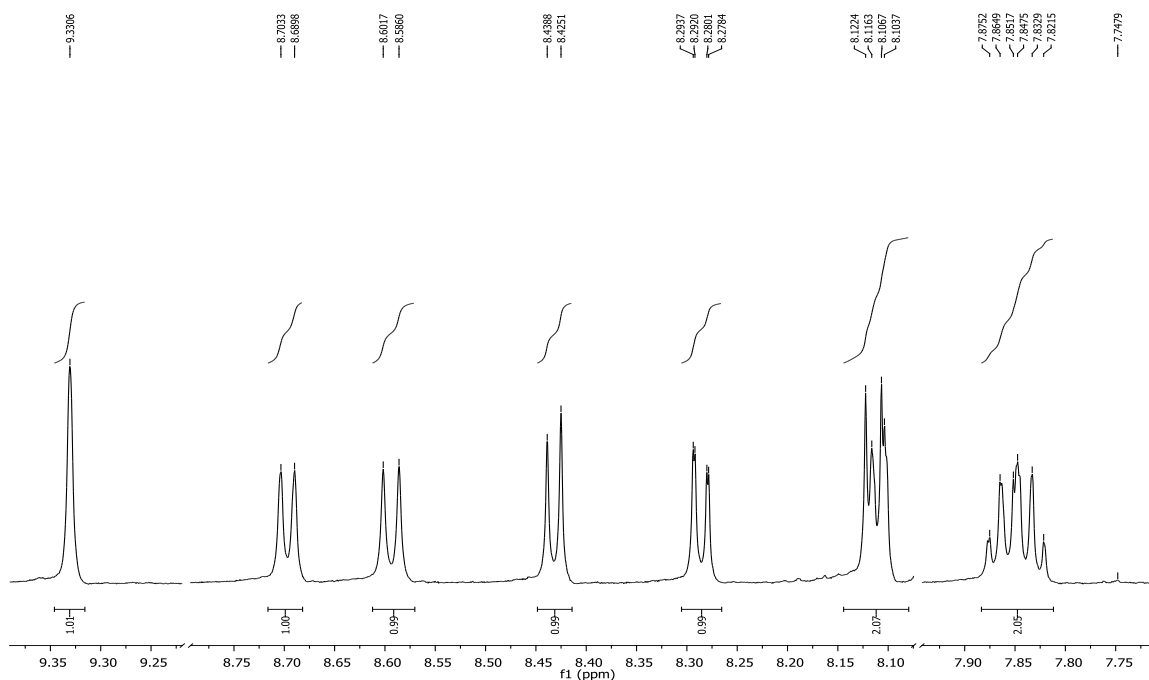
**Slika 5.**  $^{13}\text{C}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilne kiseline **5**

Sljedeći korak u sintezi bila je priprava glavnog prekursora, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida **6**.



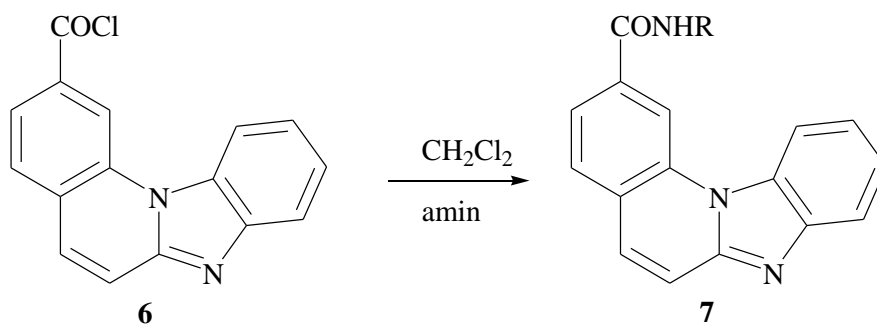
**Shema 32.**

Benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilna kiselina **5** u reakciji sa  $\text{SOCl}_2$  i suhim toluenom, daje odgovarajući karbonil-klorid u iskorištenju od 88,1 %. Na Slici 6 je prikazan  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **6** gdje su prikazani signali aromatskih protona u području od 9,33 do 7,83 ppm.



**Slika 6.**  $^1\text{H}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonilklorida **6**

Reakcijom benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida **6** i odgovarajućih amina u suhom  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , priređeni su željenih 2-amido supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **7-9** u iskorištenjima od 32,5, 29,2 i 18,6%.

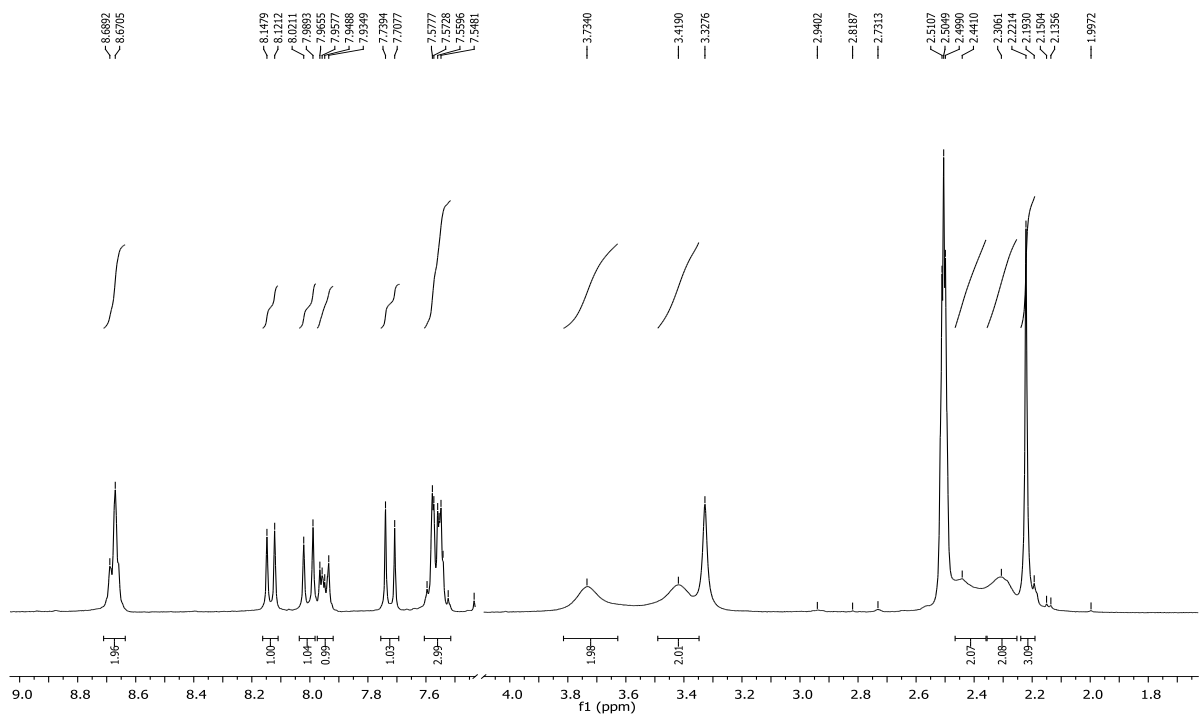


- 7** R=
- 8** R=  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
- 9** R=  $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

**Shema 33.**

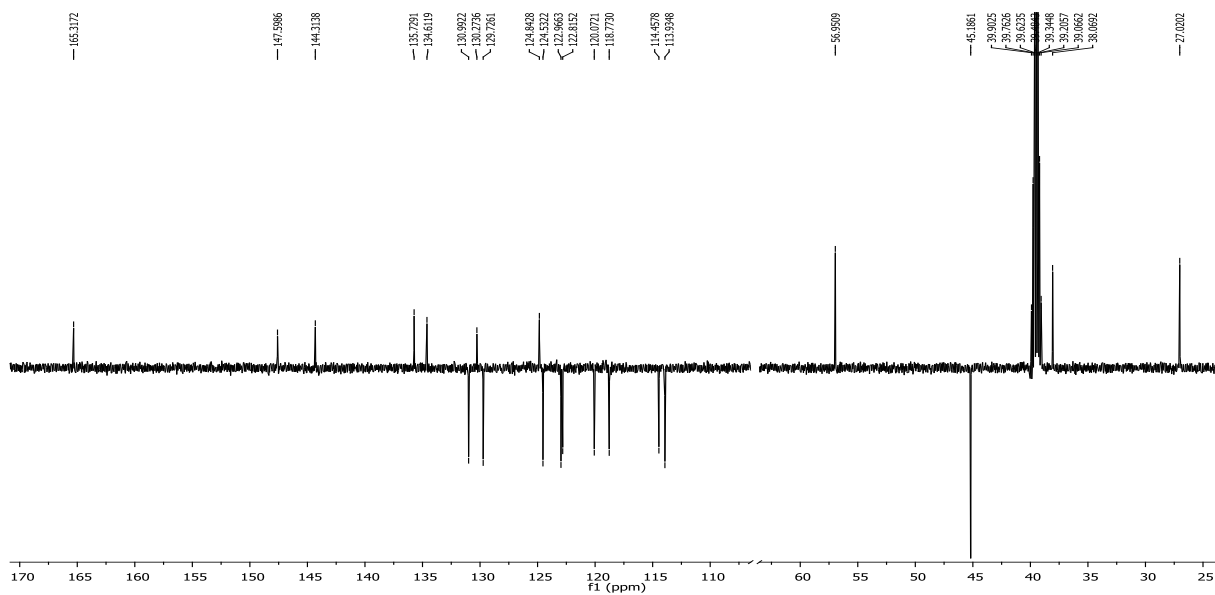
Struktura svih dobivenih amidnih derivata **7-9** je potvrđena  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom. Na Slici 7 je prikazan  $^1\text{H}$  NMR spektar derivata **7** u kojem se mogu uočiti signali aromatskih protona i signali protona piperazinskog prstena. U području od 8,68 do 7,53 ppm se nalaze

signali aromatskih protona, a u području 3,73-2,31 ppm vidljivi signali protona piperazinske jezgre. Signal za protone metilne skupine na piperazinskoj jezgri nalazi se na 2,22 ppm.



**Slika 7.**  $^1\text{H}$  NMR spektar amidnog derivata **7**

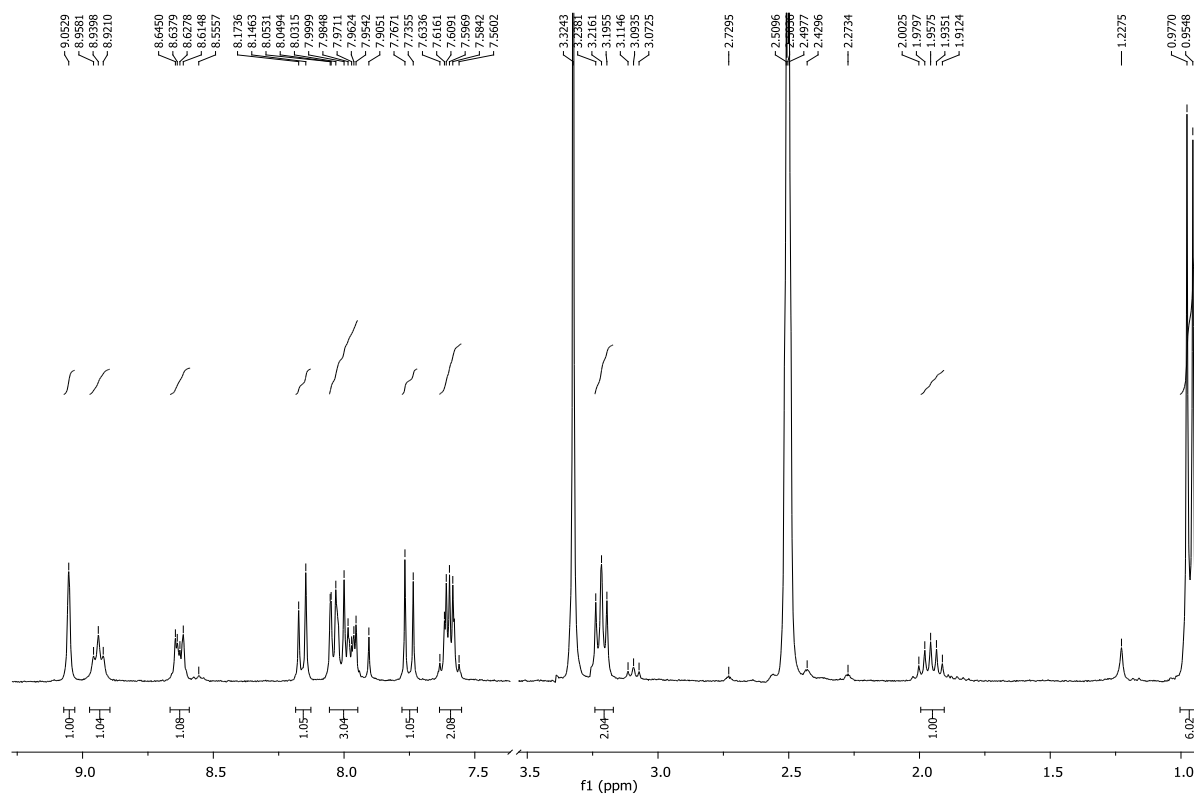
Na Slici 8 prikazan je  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **8** u kojem se može uočiti odgovarajući broj signala aromatskih ugljikovih atoma i ugljikovih atoma *N,N*-dimetilaminopropilaminskog supstituenta.



**Slika 8.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-(*N,N*-dimetilaminopropil-1-amino)karboksamida **8**



Na Slici 9 prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **9** gdje se u području 3,22-0,97 ppm mogu uočiti signali protona izobutilaminskog lanca, dok se u području od 9,05 do 7,57 ppm vidljivi signali aromatskih protona.

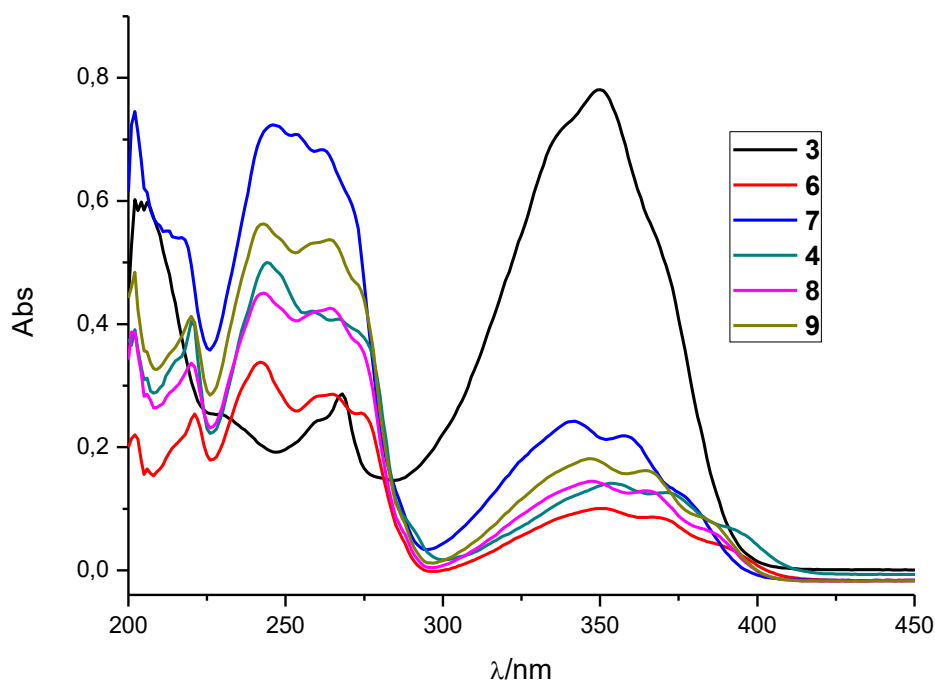


Slika 9.  $^1\text{H}$  NMR spektar benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-izobutilaminokarboksamida **9**

## 3.2. Spektroskopska karakterizacija priređenih spojeva

### 3.2.1. UV/Vis spektroskopija

Svi priređeni derivati benzimidazo[1,2-*a*]kinolina okarakterizirani su korištenjem UV/Vis spektroskopije pri istoj koncentraciji spojeva  $2 \times 10^{-5}$  mol $\text{dm}^{-3}$  u etanolu, te pokazuju zanimljive spektroskopske karakteristike. Na Slici 22. prikazani su usporedni apsorpcijski spektri spojeva **3**, **4**, **6**, **7**, **8** i **9** čije su matične otopine priređene u etanolu.



**Slika 10.** Kvantitativni UV/Vis spektar spojeva **3**, **4**, **6**, **7**, **8** i **9**

Iz UV/Vis spektara spojeva može se uočiti da najizraženiji hiperkromni pomak inteziteta apsorbcije pokazuje početni spoj **3** s maksimumom apsorbcije na 350 nm u odnosu na ostale ispitivane spojeve. Ciklički spoj **7** pokazuje najizraženiji intenzitet apsorbcije u odnosu na cikličke derivate **8** i **9** s maksimumima apsorbcije na 342, 359 i 377 nm. Derivati **8** i **9** pokazuju blagi batokromni pomak maksimuma apsorbcije u odnosu na derivat **7**. Cijano supstituirani ciklički spoj **4** u odnosu na amido supstituirane derivate 7-9 pokazuje blagi batokromni pomak maksimuma apsorbcije. Spoj **6** pokazuje najmanji intenzitet apsorbcije u usporedbi sa svim ispitivanim spojevima, tj, najveći hipokromni pomak maksimuma apsorbcije. U Tablici 1. prikazani su molarni ekstinkcijski koeficijenti  $\epsilon$  za pripadajuće maksimume apsorbcije.

**Tablica 1.** Valne duljine maksimuma apsorbancije i pripadajući ekstincijski koeficijenti

<b>Spoj</b>	$\lambda_{\max}$ /nm	$\epsilon$ / $\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$
<b>3</b>	350	38984
	267	14105
<b>4</b>	222	19211
	245	24825
	354	7200
	374	6200
	393	3350
<b>6</b>	221	12369
	242	16586
	266	13947
	358	5014
<b>7</b>	248	36064
	342	12030
	359	10900
	377	6200
<b>8</b>	220	16628
	243	22204
	264	20966
	347	7200
	367	6550
	384	3250
<b>9</b>	221	20273
	243	27984
	266	26760
	348	9037
	366	8250
	384	4150

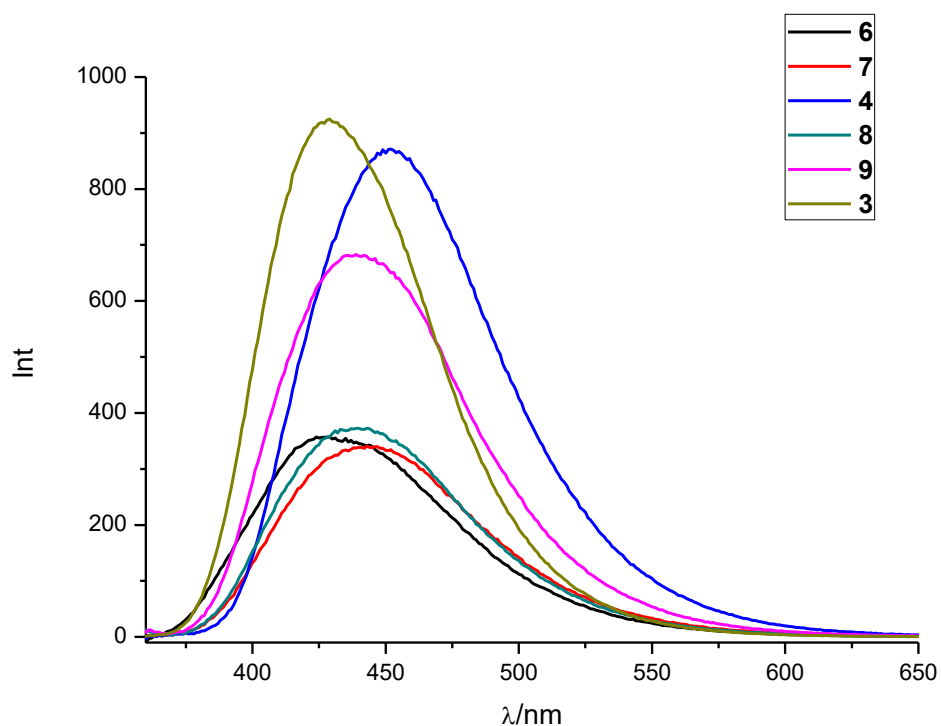
### 3.2.2. Fluorimetrijska spektroskopija

Fluorimetrijska spektroskopska ispitivanja, moguće je zbog visoke osjetljivosti metode provesti kod manjih koncentracija. Mjerenja su provedena pri koncentraciji spojeva  $5 \times 10^{-8} \text{ mol dm}^{-3}$ . Otopine priređenih spojeva pobuđene su svjetlošću valne duljine ekscitacije koja odgovara valnoj duljini maksimuma apsorbancije. U Tablici 2. dani su podaci o valnoj duljini emisije i intenziteti fluorescencije spojeva **3, 4, 6, 7, 8 i 9**.

**Tablica 2.** Intenzitet fluorescencije kod maksimuma emisije

Spoj	$\lambda_{emis}/nm$	$I/(a.u.)$
<b>3</b>	428	922
<b>4</b>	453	870
<b>6</b>	428	359
<b>7</b>	444	337
<b>8</b>	440	373
<b>9</b>	439	680

Na Slici 11. prikazani su emisijski spektri spojeva **3**, **4**, **6**, **7**, **8** i **9** te se može zaključiti da svi ispitivani spojevi pokazuju intenzitet fluorescencije pri danim uvjetima.



**Slika 11.** Fluorimetrijski emisijski spektri spojeva **3**, **4**, **6**, **7**, **8** i **9**

Spojevi **3** i **6** pokazuju hipsokromni pomak maksimuma emisije na 428 nm u odnosu na sve ostale ispitivane spojeve. Također, spojevi **3** i **4** pokazuju najveći hiperkromni pomak intenziteta emisije dok spoj **9** pokazuje nešto slabiji intenzitet fluorescencije pri danim uvjetima. Najniži intenzitet fluorescencije pokazuju ciklički deivati **6**, **7** i **8**.

## **4. EKSPERIMENTALNI DIO**

## 4.1. Opće napomene

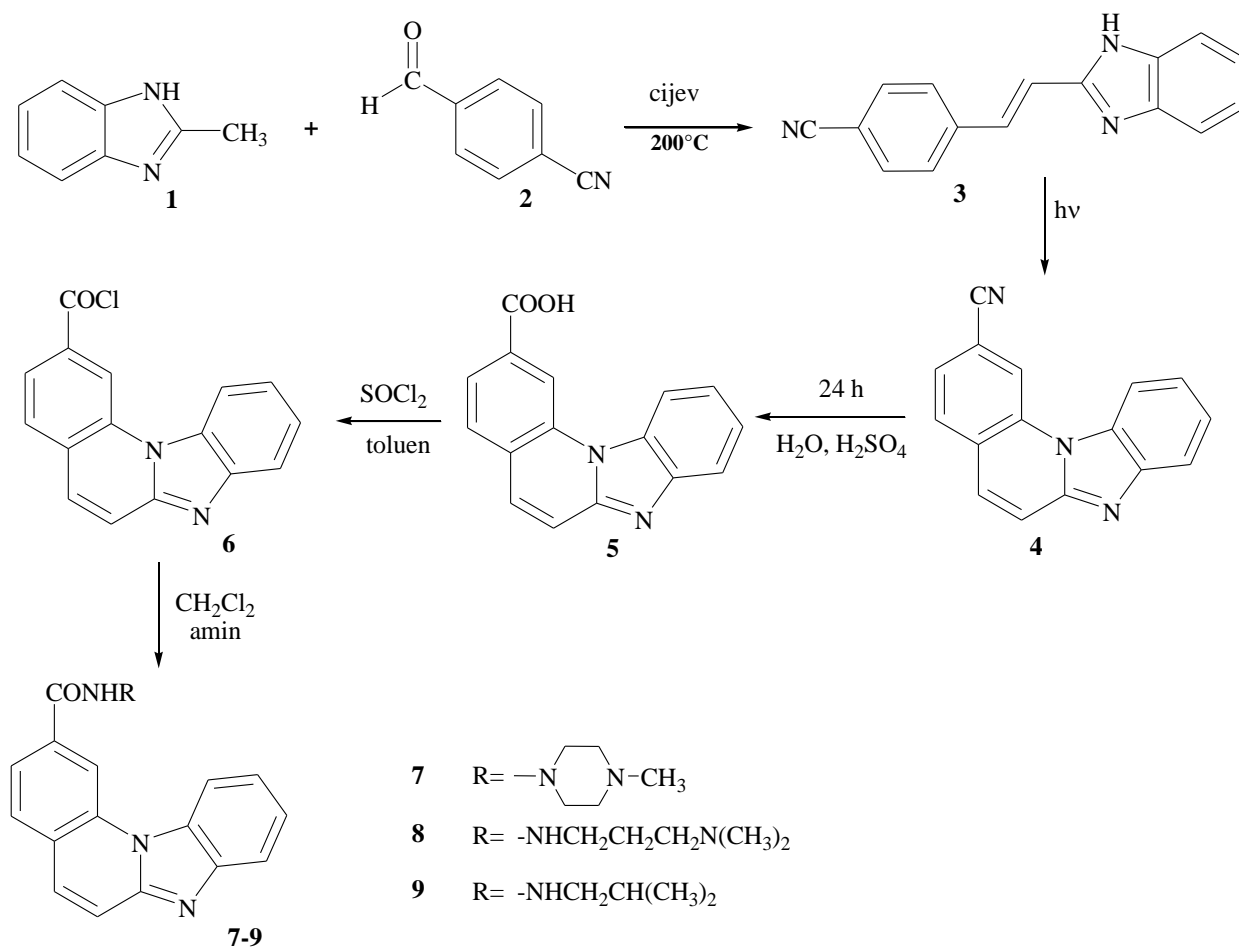
Tališta priređenih spojeva određena su na Kofler Mikroheiztisch aparatu i nisu korigirana.

$^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Bruker AV600 i Bruker AV300 na 300 i 600 MHz odnosno 75 i 150 MHz. Svi NMR spektri snimani su u  $\text{DMSO-}d_6$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao interni standard. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u ppm vrijednostima, a konstante sprege ( $J$ ) u Hz.

UV/Vis spektri snimljeni su na spektrofotometru Varian Cary 50. Korištene su kvarcne kivete promjera 1 cm te volumena  $3\text{ cm}^3$ . Kao otapalo korišten je etanol.

Svi spojevi su rutinski provjeravani tankoslojnom kromatografijom (TLC) koristeći ploče presvučene silikagelom Merck 60F-254 te detektirani pod UV svjetlom (254 nm). Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom 0,063-0,2 nm (Kemika, Merck).

## 4.2. Sinteza derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina-2-karboksamida



Shema 34.

### Priprava *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazola **3**

Smjesa 5,00 g (37,80 mmol) 2-metilbenzimidazola **1** i 4,96 g (37,80 mmol) 4-cijanobenzaldehida **2** stavi se u cijev, zatali i zagrijava 2 h na 200 °C. Nakon hlađenja, kruti se produkt prekristalizira iz metanola (180 ml). Dobiven je žuti praškasti produkt u iskorištenju od 47,4% (4,390 g). T.t. 220–221 °C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 12,74$  (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{benz.}}$ ), 7,90–7,86 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,71 (d, 1H,  $J = 16,50$  Hz,  $\text{H}_{\text{etenil}}$ ), 7,63 (d, 1H,  $J = 7,05$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,51 (d, 1H,  $J = 7,17$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,42 (d, 1H,  $J = 16,50$  Hz,  $\text{H}_{\text{etenil}}$ ), 7,25–7,17 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ).

#### Priprava 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina 4

0,40 g (1,63 mmol) *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazola **3** otopi se u 400 ml etanola, uz zagrijavanje, te se doda par kristalića joda. Otopina se osvjetljava visokotlačnom živinom lampom snage 400 W 17 h. Reakcijska smjesa se upari na mali volumen, a dobiveni talog profiltrira. Dobiven je žuti praškasti produkt u iskorištenju 26,7% (0,200 g). T.t. 227-250°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 9,13$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,86 (d, 1H,  $J = 8,88$ ,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,27 (d, 1H,  $J = 8,13$ ,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,01–7,94 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,82 (d, 1H,  $J = 9,51$ ,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,60–7,53 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ).

#### Priprava benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilne kiseline 5

0,24 g (1,63 mmol) 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **4** se pomiješa sa smjesom 1,52 ml vode i 1,17 ml sumporne kiseline, nakon čega se reakcijska smjesa refluksira 24 h. Ohlađena reakcijska smjesa se prebaci na led, a nastali talog profiltrira i ispere s vodom. Dobiven je blijedo žuti praškasti produkt u iskorištenju od 77,3% (0,200 g). T.t. > 300 °C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 9,20$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,52 (d, 1H,  $J = 7,14$  Hz,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ), 8,27–8,22 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,15 (d, 1H,  $J = 8,10$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,04–8,00 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,89 (d, 1H,  $J = 9,51$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,73–7,65 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 167,78$ , 147,72, 142,31, 135,54, 134,22, 133,63, 131,63, 131,17, 127,63, 126,83, 126,46, 125,47, 120,21, 119,08, 117,56, 115,72.

#### Priprava benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida 6

U okruglu tikvicu stavi se 0,20 g benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilne kiseline **5**, 550  $\mu\text{l}$   $\text{SOCl}_2$  i 10 ml suhog toluena. Reakcijska smjesa se miješa na temperaturi vrenja 19 h, nakon čega se otopina upari do suha te nekoliko puta ispere s toluenom. Dobiveno je 0,190 g (88,1%) svijetlo smeđeg praškastog produkta. T.t. > 300 °C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 600 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 9,33$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,70 (d, 1H,  $J = 8,16$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,60 (d, 1H,  $J = 9,42$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,43 (d, 1H,  $J = 8,22$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,28 (dd, 1H,  $J_1 = 1,02$  Hz,  $J_2 = 8,16$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,12–8,10 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,86 (t, 1H,  $J = 7,05$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),



7,83 (t, 1H,  $J = 7,80$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 166,28, 144,65, 136,40, 133,61, 133,31, 130,97, 129,40, 129,02, 128,15, 127,22, 126,59, 126,17, 117,10, 116,47, 115,47, 114,78$ .

### **Priprava (benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-il)(4-*N*-metilpiperazin-1-il)metanona 7**

U okruglu tikvicu se stavi 0,10 g (0,36 mmol) benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida **6**, 13 ml suhog  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i 120  $\mu\text{l}$  (1,07 mmol) *N*-metilpiperazina. Reakcijska smjesa se miješa 24 h na sobnoj temperaturi, nakon čega se ispire s 5 ml 20%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i 6 ml vode. Organski sloj se suši iznad bezvodnog  $\text{MgSO}_4$ , te upari do suha. Dobiven je svijetlo smeđi praškasti produkt u iskorištenju od 32,5% (0,040 g). T.t. 220-240 °C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 8,68\text{--}8,66$  (m, 2H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,13 (d, 1H,  $J = 8,01$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,00 (d, 1H,  $J = 9,48$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,96-7,94 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,72 (d, 1H,  $J = 9,48$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,59-7,53 (m, 3H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 3,73 (šs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,42 (šs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,43 (šs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,31 (šs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 168,39, 148,10, 144,77, 138,03, 135,12, 131,62, 130,74, 130,44, 124,98, 123,97, 123,46, 123,24, 120,46, 118,78, 115,17, 114,07, 55,05, 54,68, 47,59, 46,09, 42,07$ .

### **Priprava benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-(*N,N*-dimetilaminopropil-1-amino)karboksamida 8**

U okruglu tikvicu se stavi 0,10 g (0,36 mmol) benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida **6**, 13 ml suhog  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i 134  $\mu\text{l}$  (1,07 mmol) *N,N*-dimetilaminopropilamina. Reakcijska smjesa se miješa 24 h na sobnoj temperaturi, nakon čega se ispire s 5 ml 20%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  i 6 ml vode. Organski sloj se suši iznad bezvodnog  $\text{MgSO}_4$ , te upari do suha. Dobiven je blijedo žuti praškasti produkt u iskorištenju od 29,2% (0,036 g). T.t. 184-198 °C.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 9,03$  (s, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,97 (t, 1H,  $J = 5,07$  Hz,  $\text{NH}_{\text{amid}}$ ), 8,64 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,16 (d, 1H,  $J = 8,13$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,02-7,95 (m, 3H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,75 (d, 1H,  $J = 9,48$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,62-7,57 (m, 2H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 3,41 (q, 2H,  $J = 6,52$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,33 (t, 2H,  $J = 7,00$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,17 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 75 MHz):  $\delta/\text{ppm} = 165,32, 147,60, 144,31, 135,73, 134,61, 130,99, 130,28, 129,73, 124,87, 124,53, 122,9, 122,82, 120,07, 118,77, 114,46, 113,94, 56,95, 45,19$  (2C), 38,07, 27,02.

### Priprava benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-izobutilaminokarboksamida **9**

U okruglu tikivicu se stavi 0,10 g (0,36 mmol) benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida **6**, 13 ml suhog CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i 106 μl (1,07 mmol) izobutilamina. Reakcijska smjesa se miješa 24 h na sobnoj temperaturi, nakon čega se ispiri s 5 ml 20% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i 6 ml vode. Organski sloj se suši iznad bezvodnog MgSO<sub>4</sub>, te upari do suha. Dobiven je bijeli praškasti produkt u iskorištenju od 18,6% (0,021 g). T.t. 226-241 °C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ/ppm = 9,05 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,94 (t, 1H, *J* = 5,55 Hz, NH<sub>amid</sub>), 8,64–8,62 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,16 (d, 1H, *J* = 8,19 Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,04–7,96 (m, 3H, H<sub>arom.</sub>), 7,75 (d, 1H, *J* = 9,51 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,62–7,57 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>), 3,22 (t, 2H, *J* = 6,39 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,99–1,92 (m, 1H, CH), 0,97 (d, 6H, *J* = 6,66 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz): δ/ppm = 165,99, 144,83, 136,32, 135,11, 131,50, 130,78, 130,20, 125,34, 125,03, 123,45, 123,40, 120,59, 119,29, 114,95, 114,52, 47,52, 28,65, 20,77 (2C).

## **5. ZAKLJUČAK**

- U ovom radu priređeni su sljedeći spojevi: *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazol **3**, 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **4**, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilna kiselina **5**, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorid **6**, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-(4-*N*-metilpiperazinil)karboksamid **7**, benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-(*N,N*-dimetilaminopropil-1-amino)karboksamid **8** i benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-izobutilaminokarboksamid **9**.
- *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazol **3** priređen je reakcijom 2-metilbenzimidazola i 4-cijanobenzaldehida u zataljenoj cijevi na visokoj temperaturi.
- 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **4** priređen je fotokemijskom ciklizacijom, osvjetljavanjem otopine *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazola **3** u etanolu, živinom lampom snage 400W.
- Benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilna kiselina **5** priređena je kiselom hidrolizom 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolina **4**.
- Benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorid **6** pripremljen je reakcijom benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilne kiseline **5** sa SOCl<sub>2</sub> u suhom toluenu.
- 2-amido supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini **7-9** priređeni su reakcijom benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karbonil-klorida **6** s odgovarajućim aminima.
- Struktura novopriređenih spojeva potvrđena je <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom.
- Priređeni spojevi dodatno su okarakterizirani i korištenjem UV/Vis i fluorimetrijske spektroskopije.

## **6. LITERATURA**

1. A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan, J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.* **1** (1999) 55-68.
2. S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **54** (2011) 3451-3479.
3. T. J. Deaming, *Prog. Polym. Sci.* **32** (2007) 858-875.
4. R. V. Ulijn, B. D. Moore, A. E. M. Jansen, P. J. Halling, *J. Chem. Soc.* **2** (2002) 1024-1028.
5. B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *Synth. Commun.* **23** (1993) 2761-2770.
6. J. Pizey, S. Wiley, *Synthetic Reagents* **1** (1974) 321-357.
7. R. Adams, L. H. Ulrich, *J. Am. Chem. Soc.* **42** (1920) 599-611.
8. A. J. Pearson, W. Rough, R. Eds, *Wiley Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups* (1999) 333.
9. J. Klosa, *J. Prakt. Chem (Leipzig)* **19** (1962) 45-55.
10. M. F. Antell, S. Patai, *Interscience: Loudan* (1972) 40-44.
11. K. Veukatarman, D. R. Wagle, *Tetrahedron Lett.* **32** (1979) 3037-3040.
12. J. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 3440.
13. E. Bouron, G. Goussard, C. Marchard, M. Bonin, X. Pannecoucke, J. C. Quinon, H. P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 7227-7230.
14. H. M. Meshram, G. S. Reddy, M. M. Reddy, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 4103-4106.
15. P. Chauhan, S. Srivastava, *Curr. Med. Chem.* **8** (2001) 1535.
16. T. Benincori, F. Sannicolo, *J. Heterocycl. Chem.* **25** (1988) 1029.
17. M. Hranjec, M. Kralj, I. Piantanida, M. Sedić, L. Šuman, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 5696.
18. A. Li, T. M. Gilbert, D. A. Klumpp, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 3654.
19. G. Cooper, W. J. Irwin, *Department of Pharmacy, University of Aston in Birmingham, Gosta Green, Birmingham B4 7ET*
20. K. T. J Loones, B. U. W. Maes, R. A. Dommissie, G. L. F. Lemiere, *Chem Commun.* (2004) 2466.
21. T. Iwaki, A. Yashuhara, T. Sakamoto; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** (1999) 1505.
22. C. Lamazzi, S. Leonce, B. Pfeiffer, P. Renard, G. Guillaument, C. W. Rees, T. Besson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10** (2000) 2183-2185.
23. M. Eriksson, N. B. Norde, *Methods Enzymol.* **68-70** (2001) 340.
24. M. Hranjec, M. Kralj, I. Piantanida, M. Sedić, L. Šuman, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 5696-5711.
25. E. A. Lyakhova, Y. A. Gusyeva, J. V. Nekhoroshkova, L. M. Shafran, S. A. Lyakhov, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 3305-3312.

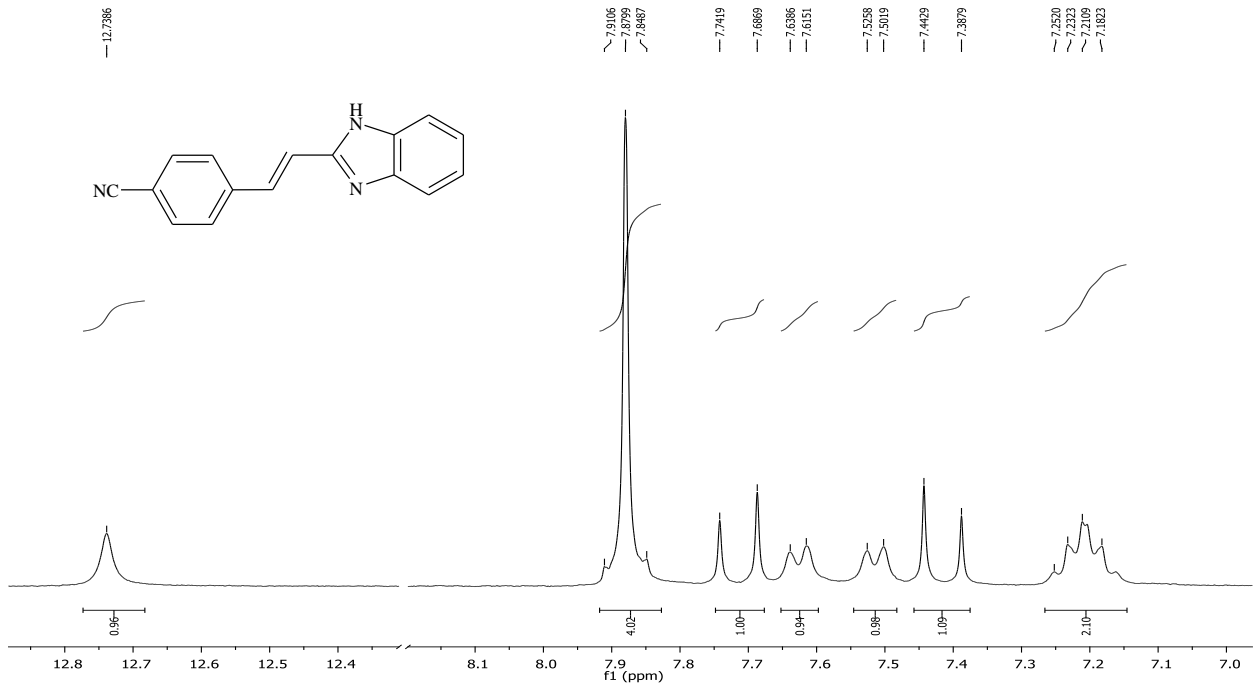
26. R. Rohini, P. Muralidhar Reddy, K. Shanker, A.Hu, V.Ravinder, *J. Braz. Chem. Soc.* **5** (2010) 897-904
27. A.D. Billimoria, M.P. Cava, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 6777.
28. S. K. Bhati, A. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* **43** (2008) 2323.
29. M. Prudhomme, *Eur. J. Med. Chem.* **38** (2003) 123.
30. E. Wincent, H. Shirani, J. Bergman, U. Rannug, T. Janosik, *Bioorg. Med. Chem.* **17** (2009) 1648.
31. S.V. Miert, S. Hostyn, B. U. M. Maes, K. Cimanga, R. Brun, M. Kaiser, P. Matyus, R. Dommissie, G. Lemiere, A. Vlietinck, L. Pieters, *J. Nat. Prod.* **68** (2005) 674.
32. P. M . Reddy, Y. P . Ho, K. Shanker, R. Rohini, V. Ravinder, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 2621.
33. N. Perin, R. Nhili, K. Ester, W. Laine, G. Karminski-Zamola ,M. Kralj , M. H. David-Cordonnier , M. Hranjec, *Eur. J. Med. Chem.* **80** (2014) 218-227

## **7. PRILOZI**



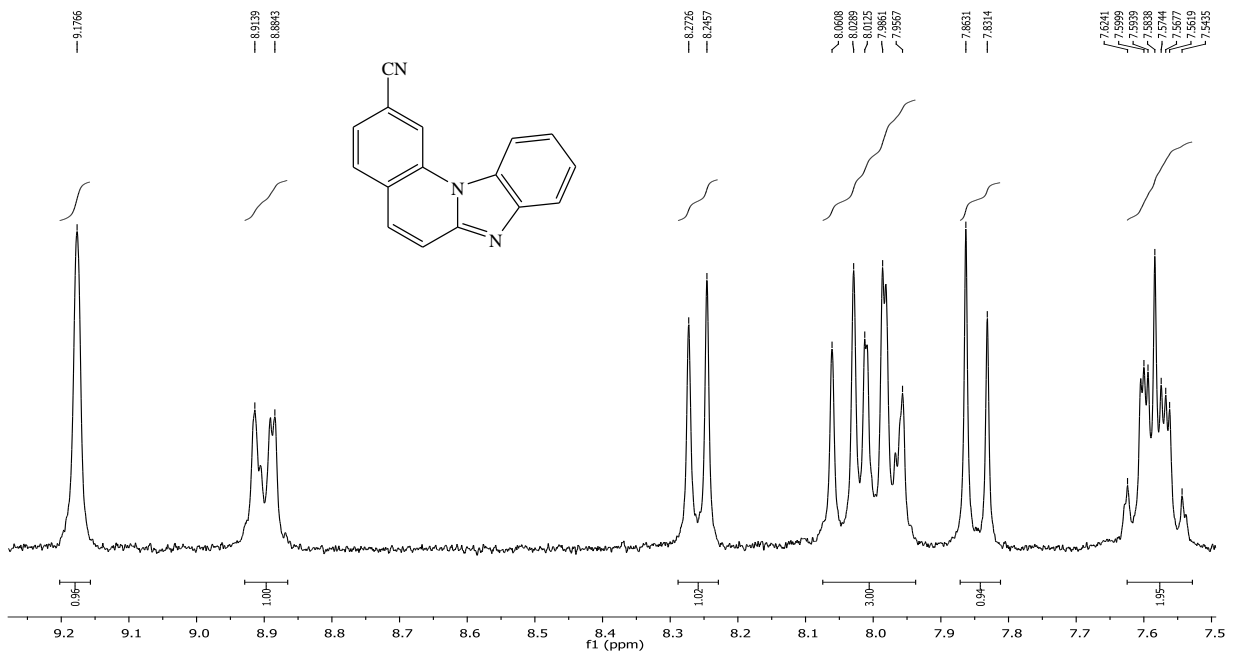
**Prilog 1.**

**<sup>1</sup>H NMR spektar *E*-2-[2-(*p*-cijanofenil)etenil]benzimidazola **3****



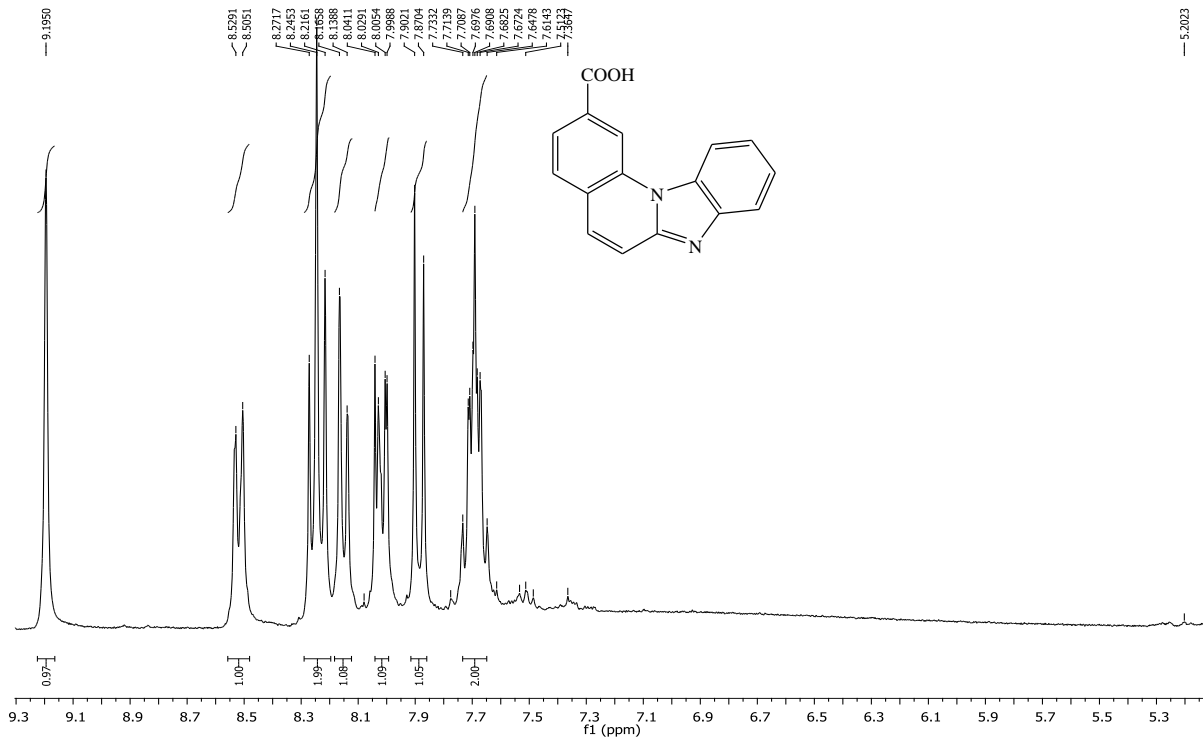
**Prilog 2.**

**<sup>1</sup>H NMR spektar 2-cijanobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin **4****



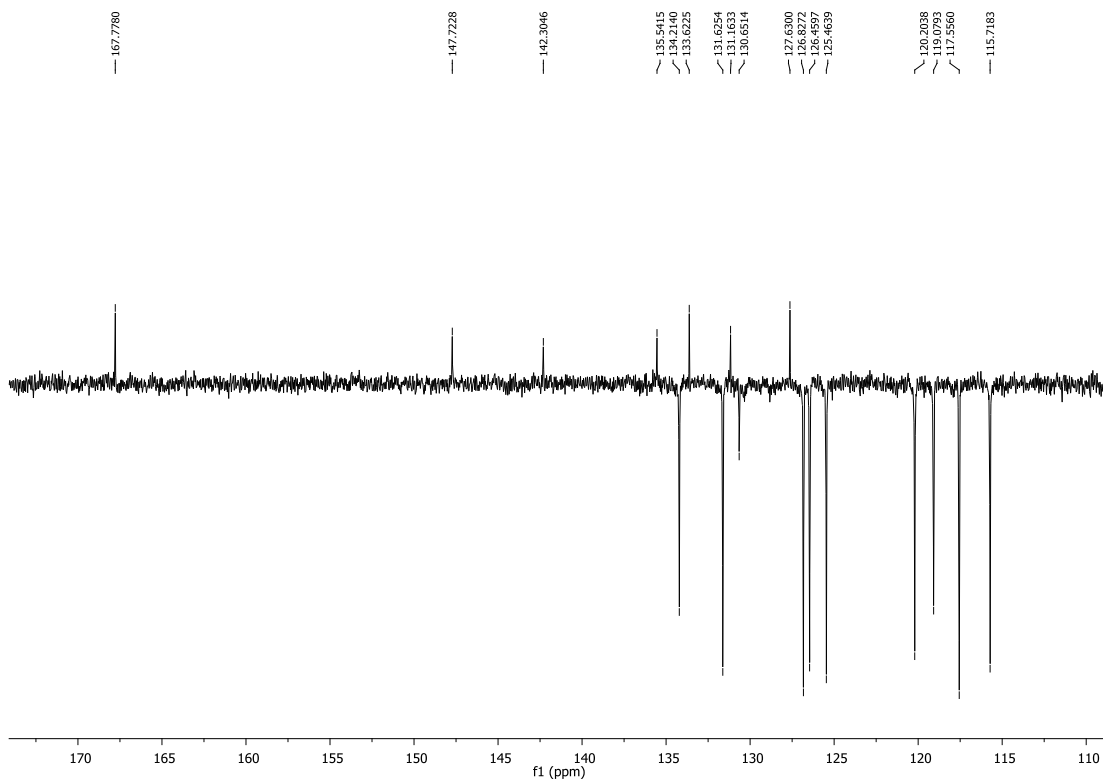
Prilog 3.

a)  $^1\text{H}$  NMR spektar benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilne kiseline **5**



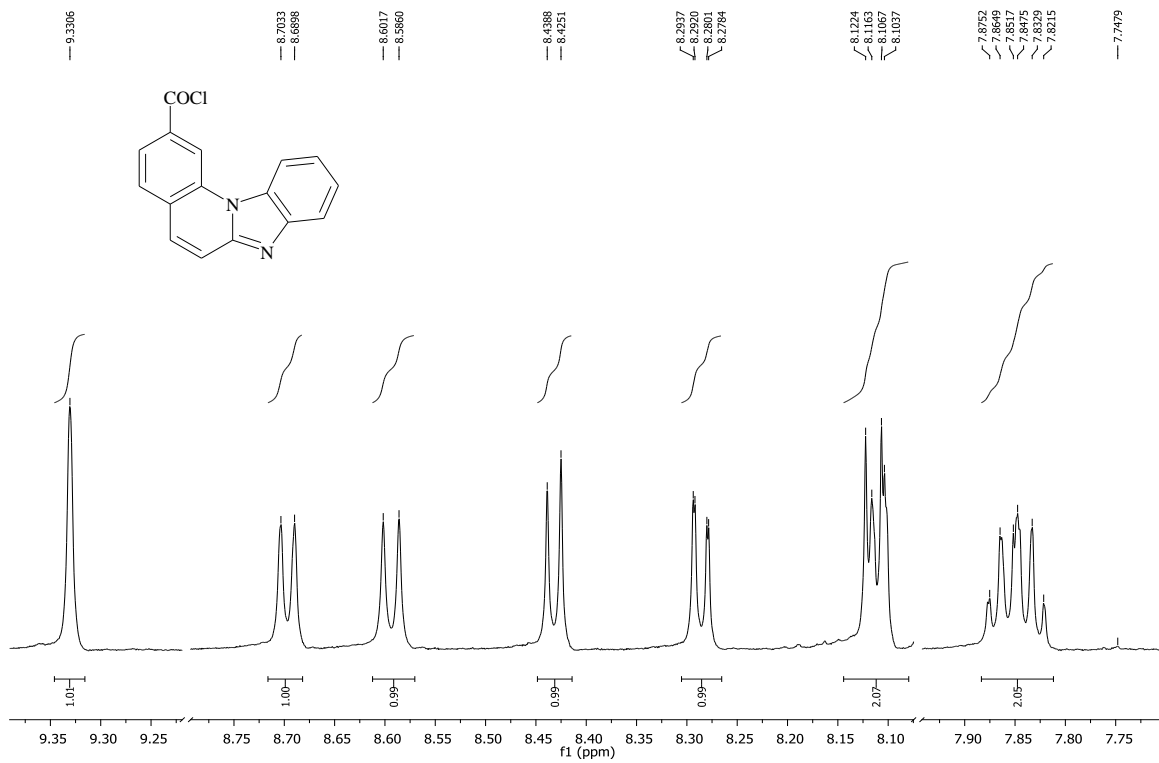
— 5.2023

b)  $^{13}\text{C}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboksilne kiseline **5**

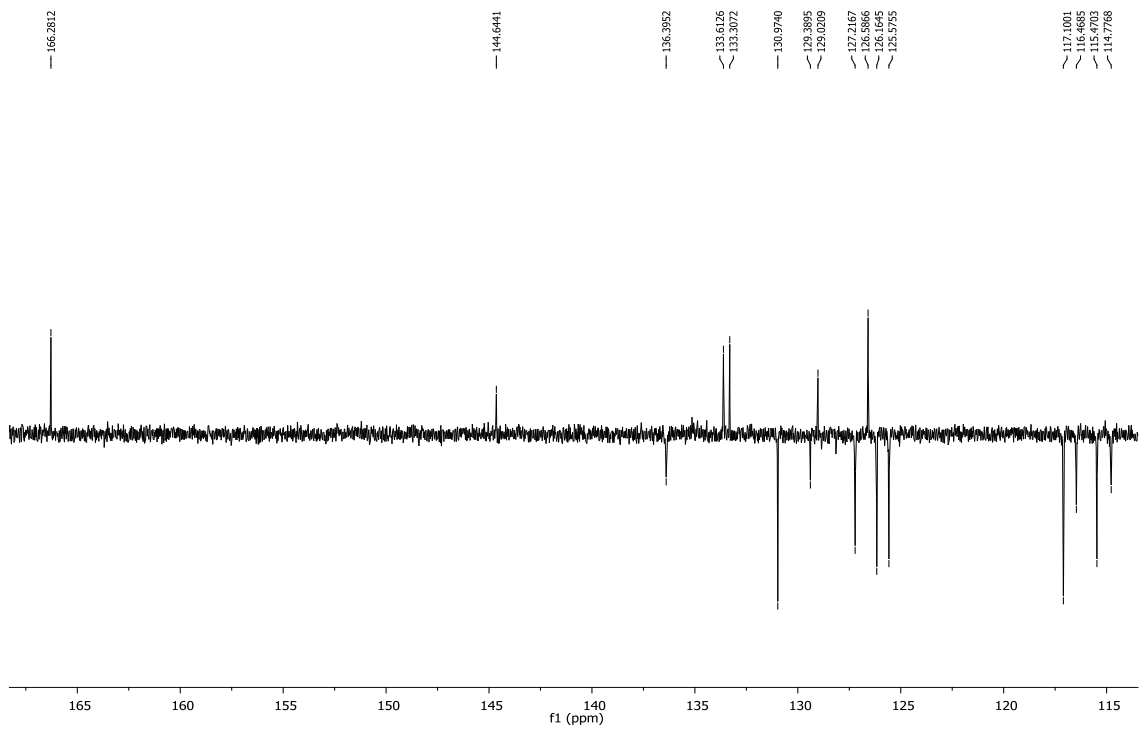


**Prilog 4.**

**a)  $^1\text{H}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboniklorida **6****

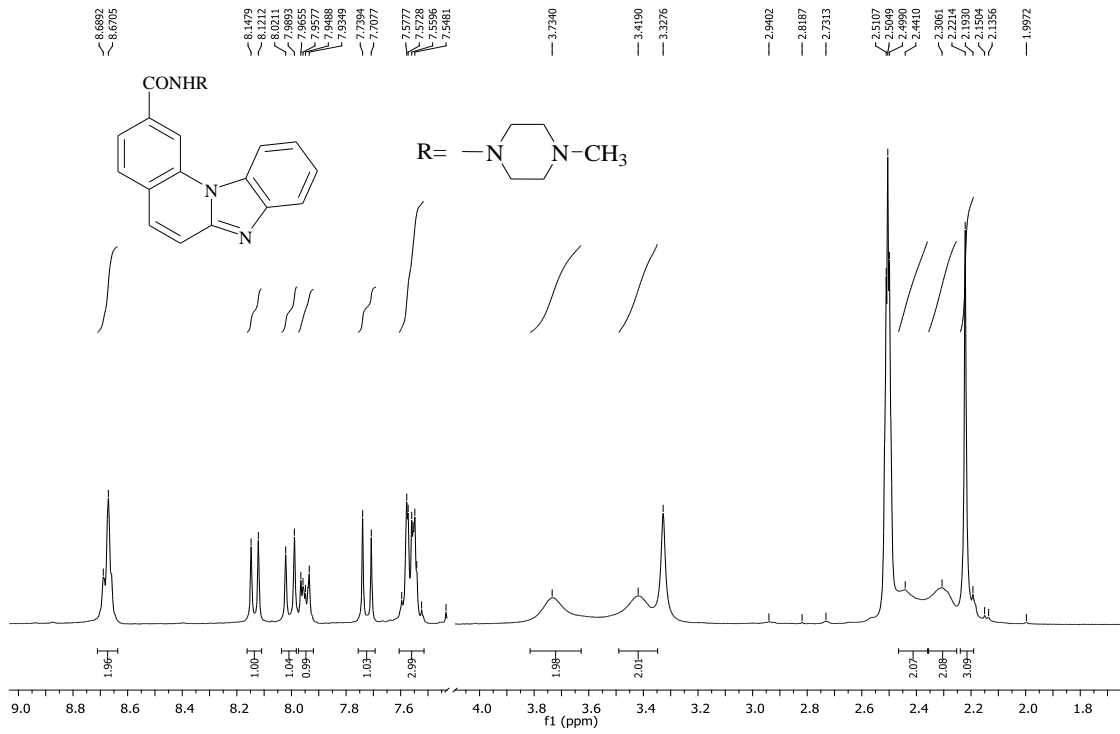


**b)  $^{13}\text{C}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-karboniklorida **6****

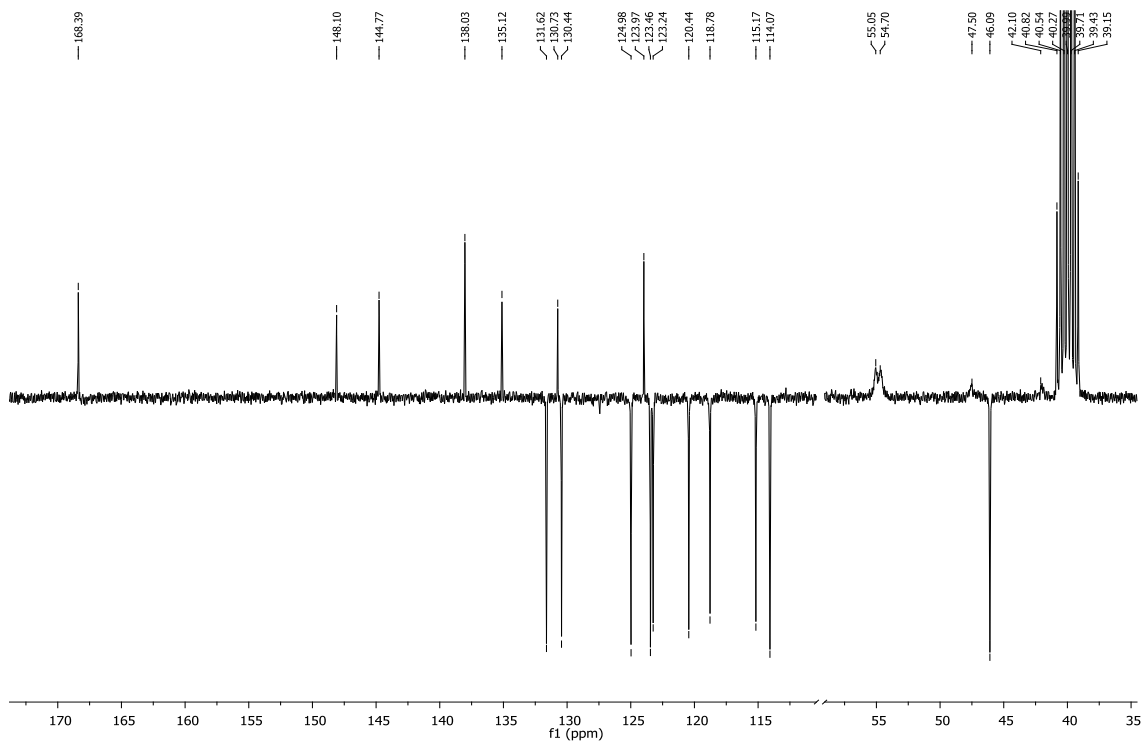


**Prilog 5.**

**a)  $^1\text{H}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-(4-*N*-metilpiperazinil)-karboksamid **7****

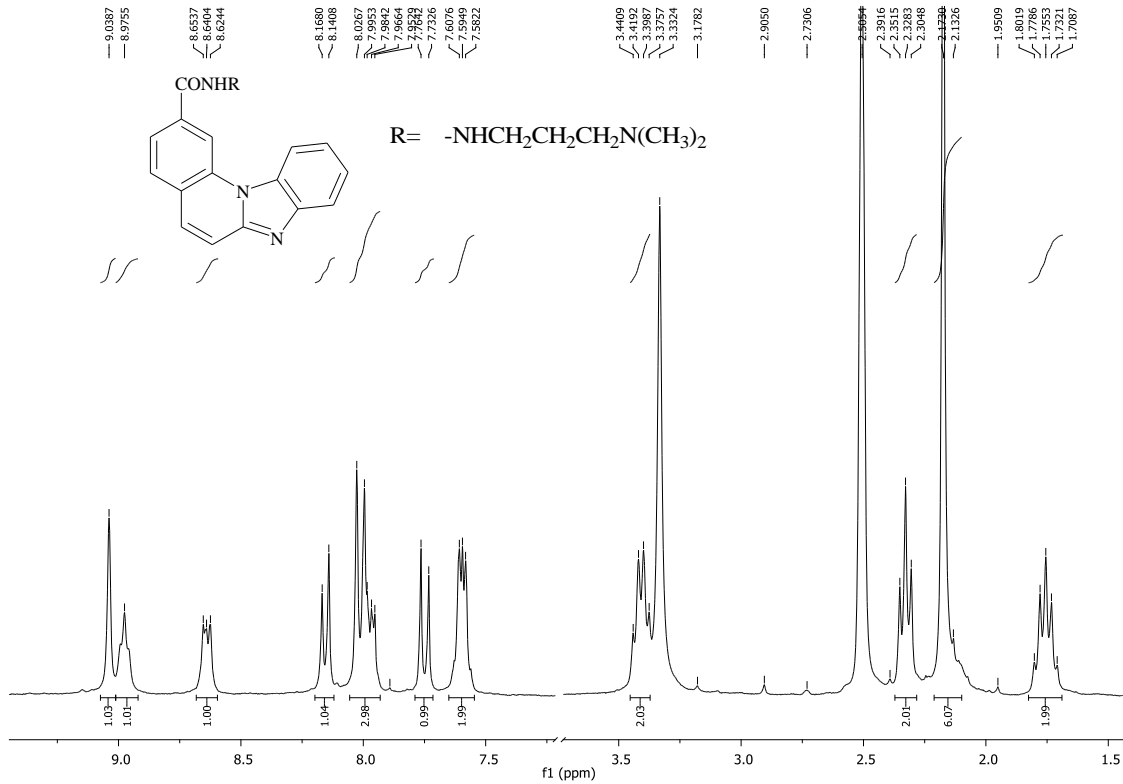


**b)  $^{13}\text{C}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-(4-*N*-metilpiperazinil)-karboksamid **7****

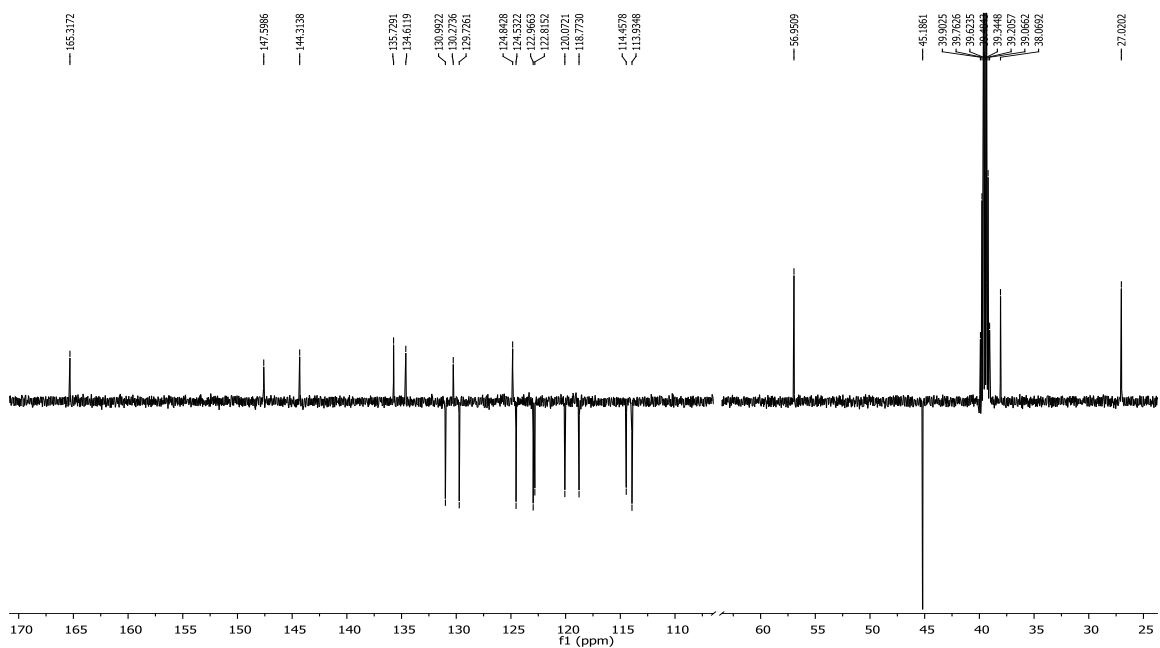


**Prilog 6.**

- a)  $^1\text{H}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-(*N,N*-dimetilaminopropil-1-amino)karboksamid **8**

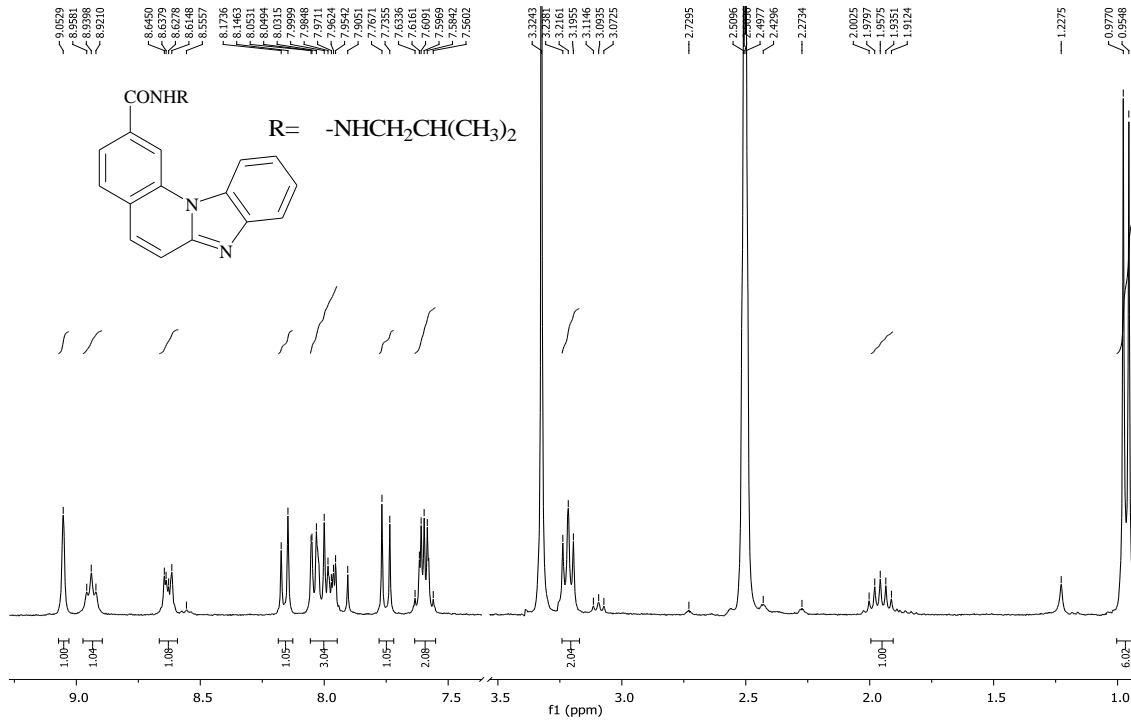


- b)  $^{13}\text{C}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-(*N,N*-dimetilaminopropil-1-amino)karboksamid **8**

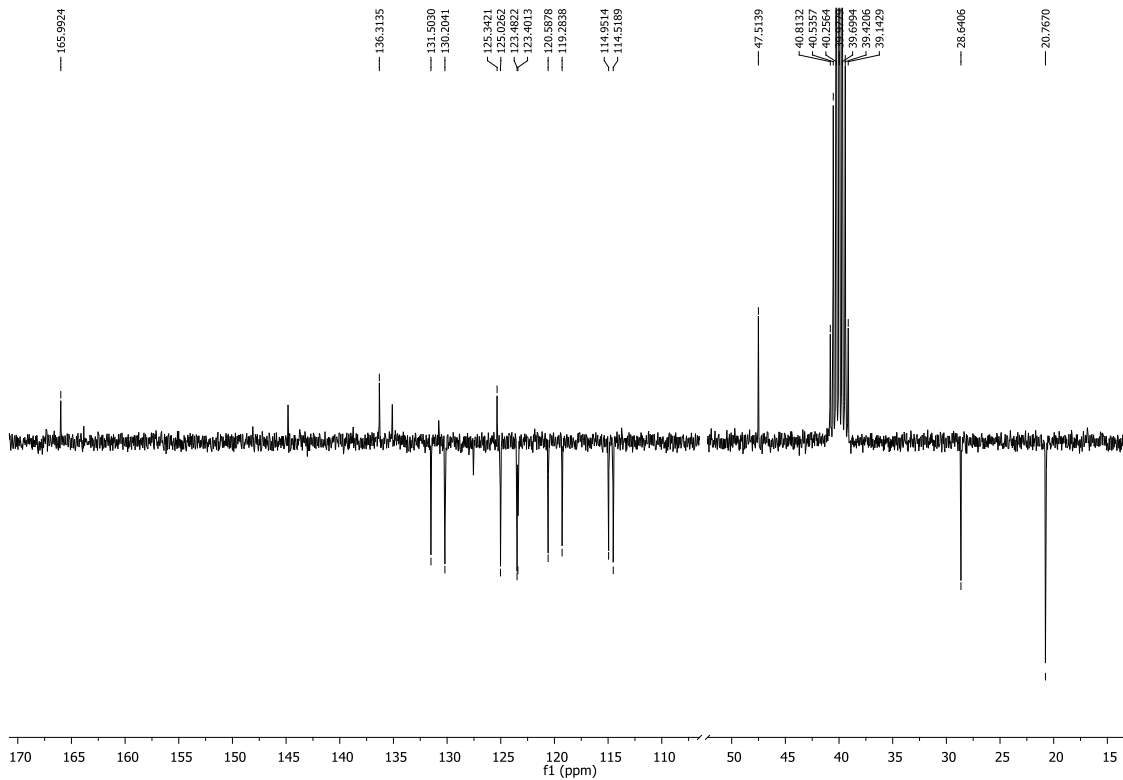


Prilog 7.

a)  $^1\text{H}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-izobutilamino-karboksamid **9**



b)  $^{13}\text{C}$  NMR benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-2-izobutilamino-karboksamid **9**



## **8. ŽIVOTOPIS**

**Marjana Gulin** rođena je 15.02.1995. godine u Šibeniku. Osnovnu školu Vidici završila je 2009. godine, nakon čega je upisala Opću gimnaziju Antuna Vrančića u Šibeniku. Maturirala je 2013. godine, te potom upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Primijenjena kemija. Tijekom dosadašnjeg obrazovanja osposobljena je za rad na računalu, aktivno se služi engleskim i talijanskim jezikom u govoru i pismu. Obavila je stručnu praksu na Institutu Ruđer Bošković.