

# Novi amidino supstituirani konjugati benzimidazola kao potencijalni antitumorski agensi

---

Mehić, Emina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:149:071480>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

**Emina Mehić**

**Novi amidino supstituirani konjugati benzimidazola kao  
potencijalni antitumorski agensi**

**DIPLOMSKI RAD**

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

**Članovi ispitnog povjerenstva:** prof. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT

dr. sc. Maja Cindrić, poslijedoktorandica FKIT

prof. dr. sc. Jasna Prlić Kardum, FKIT

Zagreb, srpanj 2018.

*Zahvljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Marijani Hranjec na pruženoj prilici za izradu ovog diplomskog rada te svim vještinama i znanjima koje sam stekla radeći ga. Također zahvaljujem joj se na svim savjetima, strpljenju i razumijevanju pruženom tijekom pisanja ovog rada.*

*Velika hvala poslijedoktorandici dr. sc. Maji Cindrić na stručnom vodstvu, objašnjenjima i ljubaznosti prilikom provedbe i pisanja eksperimentalnog dijela.*

*Zahvalila bih se svim kolegama i kolegicama koji su uvijek bili uz mene i bez kojih sve ove godine studiranja ne bi prošle tako lako i zabavno.*

*Hvala tati, mami, sestri i cijeloj obitelji koja je sve ovo vrijeme nesebično bila uz mene i pružala mi neizmjernu podršku. Hvala im jer bez njih sve ovo što sam danas postigla ne bi bilo moguće. Posebna zahvala tetki na velikoj pomoći pri pisanju diplomskog rada.*

*I na kraju posvetila bih ovaj rad svome dedi, koji je uvijek vjerovao u mene i bez kojeg danas ne bih bila ono što jesam.*

# SAŽETAK

## Novi amidino supstituirani konjugati benzimidazola kao potencijalni antitumorski agensi

U okviru ovog rada provedena je sinteza i spektroskopska karakterizacija novih amidino supstituiranih derivata benzimidazola **17-28**, 5-cijano-*N*-supstituiranih **38-41** i *N*-supstituiranih **55-58** 2-aminobenzimidazola te Schiffovih baza benzimidazola **42-47**. Ciljani spojevi pripremljeni su klasičnim reakcijama organske sinteze te mikrovalovima potpomognutom sintezom.

Amidino supstituirani 1,2-fenilendiamini **10-13** kao glavni prekursori za sintezu amidino supstituiranih derivata benzimidazola **17-28**, priređeni su iz 4-amino-3-nitrobenzoni-trila **4** Pinnerovom reakcijom u kiselom mediju. Ciljani spojevi **17-28** sintetizirani su kondenzacijom priređenih prekursora **10-13** s odgovarajućim aromatskim aldehidima **14-15** uz korištenje *p*-benzokinona kao oksidansa.

5-cijano-*N*-supstituirani derivati **38-41** te *N*-supstituirani derivati **55-58** benzimidazola priređeni su u nekoliko sintetskih koraka iz 4-klor-3-nitrobenzoni-trila **29**, odnosno 2-klor-nitrobenzena **48**. 4-klor-3-nitrobenzoni-tril **29** i 2-klor-nitrobenzen **48** podvrgnuti su nekatalitičkoj aminaciji potpomognutoj mikrovalnim zračenjem sa suviškom amina. Nakon redukcije nitro derivata, u reakciji s BrCN priređeni su odgovarajući 2-aminobenzimidazoli. Priređeni 5-cijano-*N*-supstituirani derivati benzimidazola **38-41** u reakciji s odgovarajućim aldehidima **14-15** daju Schiffove baze benzimidazola **42-47**.

Strukture svih priređenih produkata potvrđene su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom te masenom spektrometrijom. Tijek Pinnerovih reakcija kod pripreme amidino supstituiranih prekursora praćen je IR spektroskopijom.

**Ključne riječi:** benzimidazoli, amidini, Schiffove baze,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopija, masena spektrometrija

## SUMMARY

### Novel amidino substituted benzimidazole conjugates as potential antitumor agents

This work presents the synthesis and spectroscopic characterization of novel amidino substituted benzimidazoles **17-28**, 5-cyano-*N*-substituted **38-41** and *N*-substituted **55-58** 2-aminobenzimidazoles and benzimidazole derived Schiff's bases of **42-47**. Target compounds were prepared by conventional reactions of organic syntheses as well as by microwave assisted reactions.

Amidino substituted 1,2-phenylenediamines **10-13** as the main precursors for the synthesis of targeted amidino substituted benzimidazoles **17-28** were prepared starting from 4-amino-3-nitrobenzotrile **4** by Pinner reaction. Target compounds **17-28** were synthesized by condensation of the prepared precursors **10-13** with the corresponding aromatic aldehydes **14-15** using *p*-benzoquinone as an oxidant.

5-cyano-*N*-substituted derivatives **38-41** and *N*-substituted derivatives **55-58** of benzimidazole were prepared in several synthetic steps from 4-chloro-3-nitrobenzotrile **29** or 2-chloronitrobenzene **48**. 4-chloro-3-nitrobenzotrile **29** and 2-chloronitrobenzene **48** were exposed to non-catalytic amination microwave assisted reaction with an excessive amount of amine. After reduction of nitro derivatives, corresponding 2-aminobenzimidazoles were prepared in reaction with BrCN. Prepared 5-cyano-*N*-substituted benzimidazole derivatives **38-41** in reaction with corresponding aldehydes **14-15** gives the Schiff base of benzimidazole **42-47**.

The structures of all prepared products were confirmed by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy and mass spectrometry. The Pinner reaction in the preparation of amidino substituted precursors was monitored by IR spectroscopy.

**Key words:** benzimidazoles, amidines, Schiff's base,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, mass spectrometry

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1. Amidini</b> .....	<b>4</b>
2.1.1. Priprava amidina iz amida ili karboksilnih kiselina .....	4
2.1.2. Amidi iz nitrila .....	5
2.1.3. Ciklični amidini .....	7
2.1.4. Priprava ostalih amidina .....	8
<b>2.2. Benzimidazoli</b> .....	<b>9</b>
2.2.1. Sinteza derivata benzimidazola .....	11
2.2.2. Reakcije s karboksilnim kiselinama .....	12
2.2.3. Reakcije s aldehydima.....	13
2.2.4. Reakcije s anhidridima karboksilnih kiselina.....	16
2.2.5. Reakcije s esterima.....	16
2.2.6. Reakcije s amidima .....	17
2.2.7. Reakcije s ureom .....	18
2.2.8. Reakcije s kiselinskim kloridima .....	18
2.2.9. Reakcije s nitrilima.....	19
2.2.10. Reakcije s ketonima.....	20
2.2.11. Ostale metode sinteze .....	21
<b>2.3. Sinteza biološki aktivnih derivata benzimidazola</b> .....	<b>22</b>
<b>3. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1. Cilj rada</b> .....	<b>34</b>
<b>3.2. Sinteza priređenih spojeva</b> .....	<b>35</b>
<b>4. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>55</b>
<b>4.1. Opće napomene</b> .....	<b>56</b>
<b>4.2. Sinteza amidino supstituiranih 1,2-fenilendiamina</b> .....	<b>57</b>
4.2.1. Priprava 4-acetamidobenzonitrila 2.....	58
4.2.2. Priprava 4-acetamido-3-nitrobenzonitrila 3 .....	58
4.2.3. Priprava 4-amino-3-nitrobenzonitrila 4 .....	58
4.2.4. Opći postupak priprave amidino supstituiranih 2-nitroanilin hidroklorida 6-9.....	58
4.2.5. Opći postupak priprave amidino supstituiranih 1,2-fenilendiamina 10-13 .....	60
<b>4.3. Sinteza amidino supstituiranih benzimidazola</b> .....	<b>61</b>
4.3.1. Opći postupak priprave amidino supstituiranih benzimidazol hidroklorida 17-28 .....	62
<b>4.4. Sinteza Schiffovih baza</b> .....	<b>66</b>
4.4.1. Priprava 4-[(3-( <i>N,N</i> -dimetilamino)propil)amino]-3-nitrobenzonitrila 30 .....	67
4.4.2. Priprava 4-( <i>N</i> -izobutilamino)-3-nitrobenzonitrila 31 .....	67
4.4.3. Priprava 4-( <i>N</i> -metilamino)-3-nitrobenzonitrila 32 .....	67
4.4.4. Priprava 4-( <i>N</i> -fenilamino)-3-nitrobenzonitrila 33 .....	67
4.4.5. Opći postupak priprave amino derivata benzonitrila 34-37 .....	68
4.4.6. Opći postupak priprave 2-amino-5-cijano- <i>N</i> -supstituiranih derivata benzimidazola 38-41 69	

4.4.7. Opći postupak priprave Schiffovih baza 42-47 .....	70
<b>4.5. Sinteza <i>N</i>-supstituiranih derivata benzimidazola.....</b>	<b>73</b>
4.5.1. Priprava <i>N</i> -(3- <i>N,N</i> -dimetilaminopropil)-2-nitroanilina 49 .....	74
4.5.2. Priprava <i>N</i> -izobutil-2-nitroanilina 50 .....	74
4.5.3. Priprava <i>N</i> -(3- <i>N,N</i> -dimetilaminopropil)-1,2-fenilendiamina 51 .....	74
4.5.4. Priprava <i>N</i> -izobutil-1,2-fenilendiamina 52.....	75
4.5.5. Opći postupak priprave <i>N</i> -supstituiranih derivata benzimidazola 55-58 .....	75
<b>5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>77</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>80</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>86</b>
<b>8. PRILOZI.....</b>	<b>88</b>

## **1. UVOD**



Amidinska funkcionalna skupina strukturni je dio mnogih prirodnih produkata te se smatra da molekule koje sadrže amidinsku skupinu imaju odgovarajuću biološku aktivnost te stoga važnu ulogu u mnogim biološkim procesima te u razvoju novih potencijalnih lijekova. Amidinski supstituenti na kraju molekule značajno doprinose interakciji s biološkim makromolekulama te na taj način doprinose biološkoj stabilnosti kompleksa zbog mogućnosti stvaranja vodikovih veza i/ili elektrostatskih interakcija.<sup>1</sup> Uklapanjem amidinske funkcionalne skupine na kraj heteroaromatske strukture znatno se poboljšava biološka aktivnost priređenih derivata te njihova interakcija s negativno nabijenom molekulom kao što je DNA.<sup>2,3</sup>

Među svim poznatim dušikovim heterocikličkim spojevima, benzimidazol je jedna od najvažnijih strukturnih jedinica u medicinskoj kemiji te je dio strukture mnogih poznatih prirodnih, polusintetskih i sintetskih lijekova ili važnih bioloških makromolekula.<sup>4</sup> Zbog širokog spektra različitih bioloških aktivnosti te farmakološke, kemijske i industrijske primjene, istraživanja vezana uz derivate benzimidazola zauzimaju značajnu pažnju medicinskih kemičara.<sup>5,6</sup>

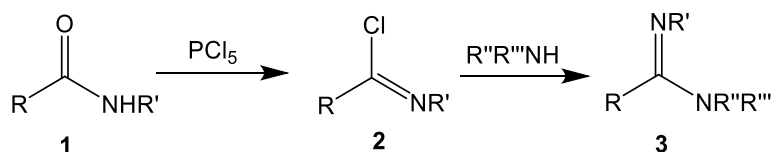
## **2. OPĆI DIO**

## 2.1. Amidini

Amidini spadaju u klasu okso kiselih derivata koji se najčešće dobivaju Pinnerovim reakcijama. Jače su baze od običnih amida, što se temelji na mogućnosti delokalizacije pozitivnog naboja na oba dušikova atoma. Supstituirani amidini su dobri intermedijeri u sintezi brojnih heterocikličkih spojeva pa su razvijene brojne sintetske metode za pripremu amidina.<sup>7</sup> Najčešće se za njihovu pripremu koriste metode iz amida, nitrila ili tioamida kao početnih reaktanata.

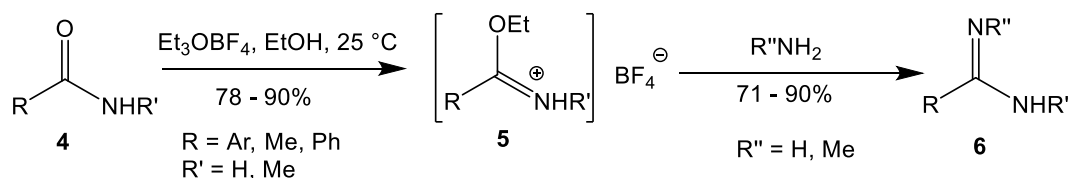
### 2.1.1. Priprava amidina iz amida ili karboksilnih kiselina

Sekundarni amidi **1** mogu se korištenjem fosforovog pentaklorida prevest u imidolne kloride **2**, koji reagiraju s primarnim ili sekundarnim aminom pri čime nastaje odgovarajući amidin **3** (Shema 1).<sup>8</sup> Ova metoda je općenito loša za pripremu nesupstituiranih amidina iz primarnih amida, ali se pokazala dobrom za pripremu di- i tri-supstituiranih amidina. Za sintezu imidolnog klorida mogu se koristiti i drugi reagensi poput fosforovog oksiklorida ili tionil-klorida, međutim njihovom upotrebom dobivaju se znatno manja iskorištenja.



**Shema 1.** Sinteza amidina iz sekundarnih amida

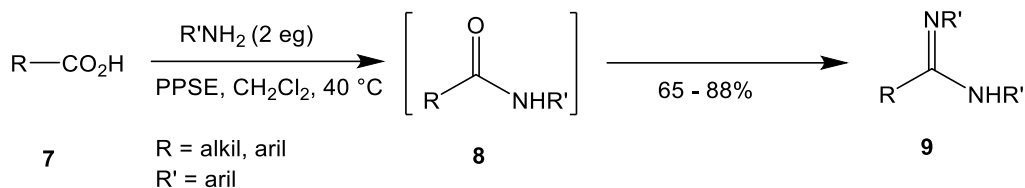
Weintraub je pokazao da sekundarni amidi **4** koji su *o*-alkilirani s trietiloksonijevim floubromatom na sobnoj temperaturi, daju imidni ester floubromat **5**. On se pomoću amina može prevesti u odgovarajući amidin **6** (Shema 2).<sup>9</sup>



**Shema 2.** Sinteza amidina iz sekundarnih *o*-alkiliranih amida

Kakimoto je proučavao izravnu sintezu amidina **9** iz karboksilnih kiselina **7** i amina, preko amida **8** kao intermedijera.

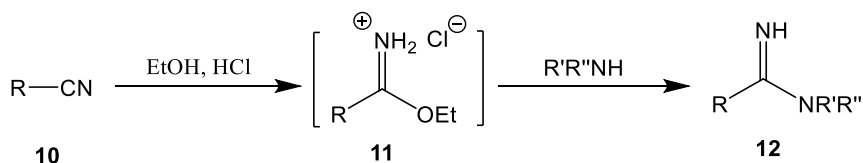
Koristio je trimetilsilil ester polifosforne kiseline (PPSE) koji je generiran *in situ* iz fosfornog pentoksida i heksametildisiloksana, kao sredstvo za kondenzaciju (Shema 3).<sup>10</sup>



**Shema 3.** Sinteza amidina iz karboksilnih kiselina

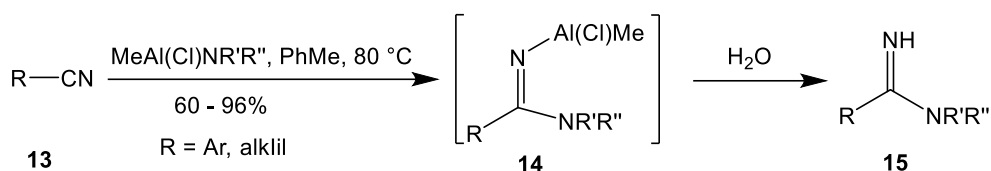
### 2.1.2. Amidini iz nitrila

Klasične Pinnerove reakcije koje je otkrio Klein Pinner krajem 19. stoljeća spadaju u najčešće korištene metode za transformaciju nitrila u amidine.<sup>11</sup> Nitrili **10** se uz prisutnost alkohola i klorovodika u bezvodnim uvjetima aktiviraju u intermedijer imidatnu sol estera **11**. Imidatna sol estera **11** reagira s aminom, *in situ* ili nakon izolacije, kako bi se generirao amidin **12** (Shema 4).<sup>12</sup> Pinnerov je protokol najviše korištena metoda za pripravu nesupstituiranih amidina.



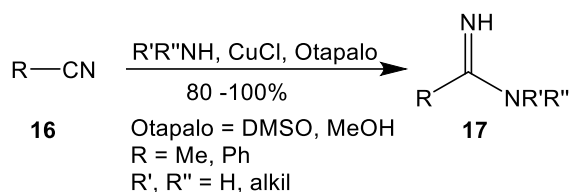
**Shema 4.** Sinteza amidina iz nitrila (Pinnerova reakcija)

Direktna sinteza amidina iz nitrila i amina može se postići samo ako je nitril supstituiran s elektron-akceptorskom skupinom.<sup>13</sup> Nereaktivni nitrili koriste se za pripravu amidina u prisutnosti Lewisovih kiselina kao što su  $\text{AlCl}_3$  ili  $\text{ZnCl}_2$  na povišenoj temperaturi od oko 150-200 °C.<sup>14</sup> Novija istraživanja pokazala su da je alkilkloraluminijev amid koristan reagens za konverziju nitrila u amidine pri srednjim temperaturama. Garigipati je otkrio da dodatak alkilkloraluminijevog amida, generiranog iz trimetil-aluminija i amonijevog klorida, u nitril **13** u vrućem toluenu, učinkovito daje željeni amidin **15**. Nakon hidrolize aluminijevog međuprodukta **14**, amidin **15** se dobiva u zadovoljavajućim iskorištenjima (Shema 5).<sup>15</sup>



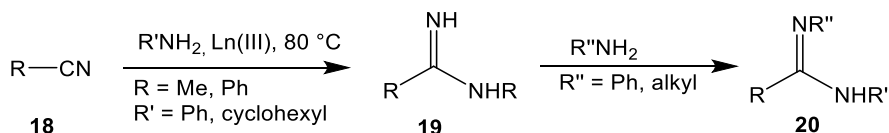
**Shema 5.** Sinteza amidina iz nitrila

Capdevielle je prikazao opću pripravu amidina iz nereaktivnih nitrila.<sup>16</sup> Stehiometrijska količina bakrovog(I) klorida i dodatak različitih amina osigurava dobru pretvorbu nitrila **16** u amidine **17** (Shema 6).



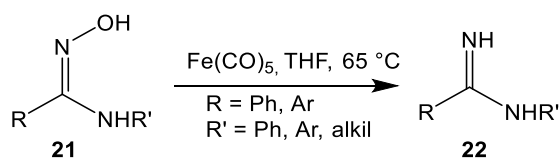
**Shema 6.** Sinteza amidina iz nereaktivnih nitrila

Forsberg je pokazao katalitičku primjenu Ln(III) iona, koji uz prisutnost primarnih amina mogu biti dodani nereaktivnim nitrilima **18** pri čemu nastaje mono-supstituirani amidin **19** kao intermedijer. Reakcijom mono-supstituiranog amidina **18** s primarnim aminom dobiva se di-supstituirani amidin **20** (Shema 7).<sup>17</sup>



**Shema 7.** Sinteza di- supstituiranih amidina iz nitrila

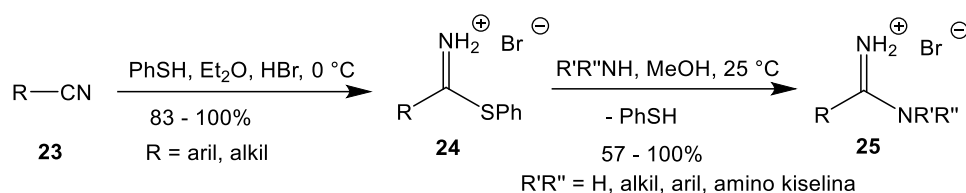
Dondoni je koristio željezov pentakarbonitril za konverziju amidoksima **21** u amidine **22** putem reduktivnog cijepanja N-O veze (Shema 8).<sup>18</sup>



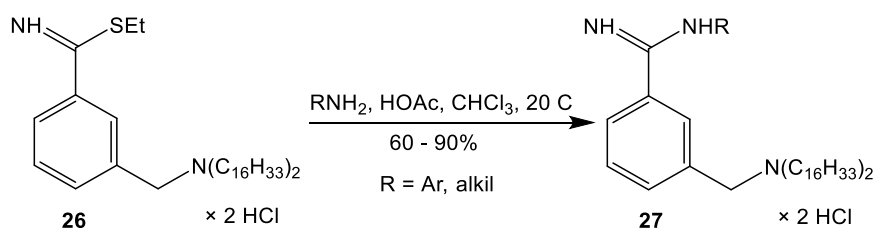
**Shema 8.** Sinteza amidina iz amidoksima

Ne tako davno, Mioskowski je u prisutnosti tiofenola i bromovodika priredio pentiltioimidin **23** iz nitrila **24** (Shema 9).<sup>19</sup>

Pentiltioimidin **23** se uz prisutnost različitih amina vrlo lako prevode u soli amidina **25**. Schnur je pokazao da dodatkom primarnih amina etiltioimidima **26** u kiselim uvjetima, nastaju amidini **27** (Shema 10).<sup>20</sup>



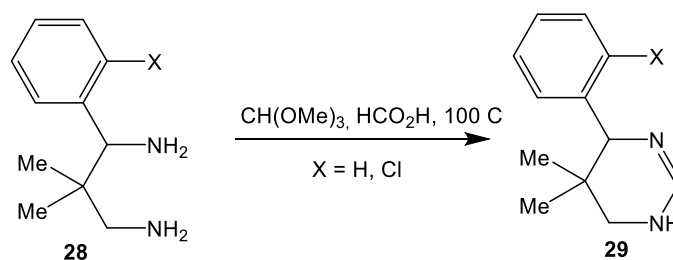
**Shema 9.** Dobivanje soli amidina iz nitrila



**Shema 10.** Sinteza amidina iz etiltioimidima u kiselim uvjetima

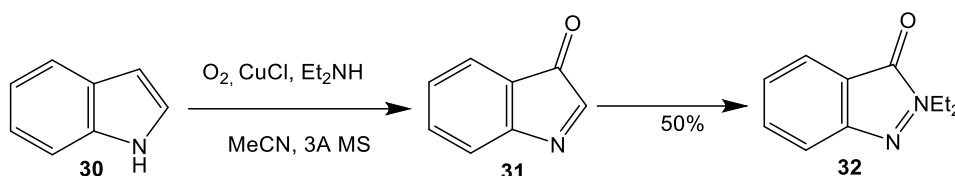
### 2.1.3. Ciklički amidini

Wynberg je pomoću trimetilortoformijata i mravlje kiseline iz diamina **29** priredio cikličke amidine **28** (Shema 11).<sup>21</sup>



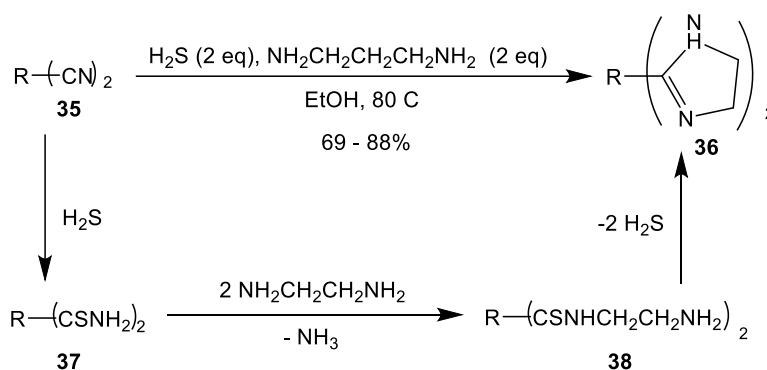
**Shema 11.** Sinteza cikličkih amidina iz diamina

Moguća je i sinteza 2-dialkilamino-3-okso-3*H*-indola **32** iz indola **30**. Oksidacija indola **30** katalizirana kisikom i bakrom daje 3-okso-3*H*-indol **31** kao intermedijer (Shema 12).<sup>22</sup>



**Shema 12.** Sinteza 2-dialkilamino 3-oxo-3*H*-indola iz indola

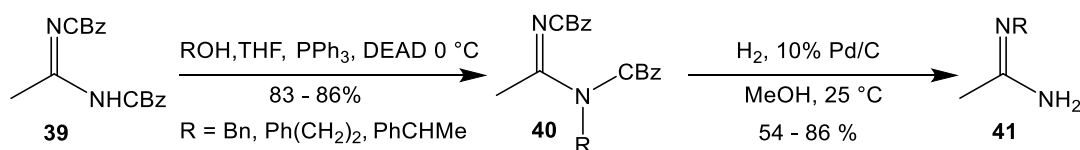
Spycala je razvio sintezu diarilnih cikličkih diamidina u jednom koraku.<sup>23</sup> Bis-nitril **35** reagira s etilendiaminom i suhim hidrogen-sulfidom pri čemu nastaje ciklički diamidin **36** (Shema 13). Adicijom hidrogen-sulfida na cijano grupu bis-nitrila **35** nastaju bis-tioamidi **37**. Nukleofilnom supstitucijom etilendiamina na bis-tioamid **37** i uklanjanjem amonijaka nastaje intermedijer **38**. Konačno, intermolekularnom ciklizacijom intermedijera **38** uz uklanjanje hidrogensulfida ponovno nastaje ciklički diamidin **36**.



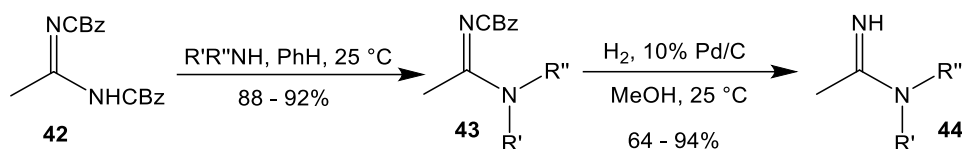
**Shema 13.** Mogući putevi sinteze cikličkih diamidina iz bis-nitrila

#### 2.1.4. Priprava ostalih amidina

Eustache je otkrio dvostruku ulogu *N,N'*-bis(benziloksikarbonil)acetamida **39** u sintezi amidina **41** i **44**.<sup>24</sup> Njihovom reakcijom s alkoholima pod Mitsunobu uvjetima dobivamo *N,N'*-bis(benziloksiakrbonil)amidine **40**, iz kojih nakon dehidrogenacije dobivamo amidine **41** (Shema 14). Slično, reakcijom *N,N'*-bis(benziloksikarbonil)acetamida **42** s aminima dobivamo amidine **43** nakon čije dehidrogenacije dobivamo konačne amidine **44** (Shema 15).

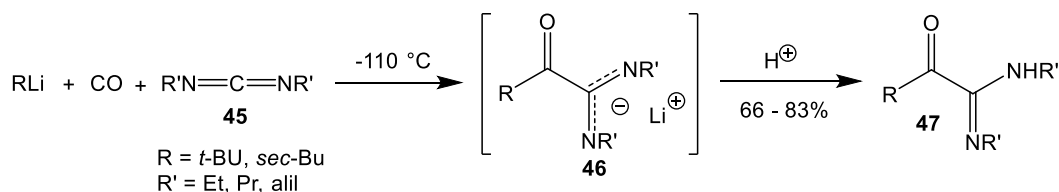


**Shema 14.** Sinteza amidina iz *N,N'*-bis(benziloksikarbonil)acetamida uz alkohole



**Shema 15.** Sinteza amidina iz *N,N'*-bis(benziloksikarbonil)acetamida uz amine

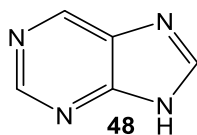
Seyferth je prikazao direktnu nukleofilnu acilaciju karbodiimidina **45** s alkil-litijem i ugljičnim monoksidom pri čemu nastaje intermedijer **46** (Shema 16).<sup>25</sup> Neutralizacijom intermedijera **46** s kiselinom dobiva se  $\alpha$ -okso amidin **47**.



**Shema16.** Direktna nukleofilna acilacija karbodiimidina

## 2.2. Benzimidazoli

Među heterocikličkim farmakoforima benzimidazolski prsten je jedan od najznačajnijih u medicinskoj i farmaceutskoj kemiji. Te substrukture nerijetko se nazivaju "privilegiranim" zbog svog učestalog ponavljanja u bioaktivnim spojevima. Iako postoji veliko zanimanje za benzimidazolske ligande i njihovu strukturalnu kemiju, u prvom planu je ipak njihova biološka aktivnost. Period ranih 50-ih godina 20. stoljeća važan je u pogledu otkrića biološkog značaja spojeva koje sadrže benzimidazolnu jezgru i s njima usko povezanih purina **48** (Slika 1).



**Slika 1.** Purin

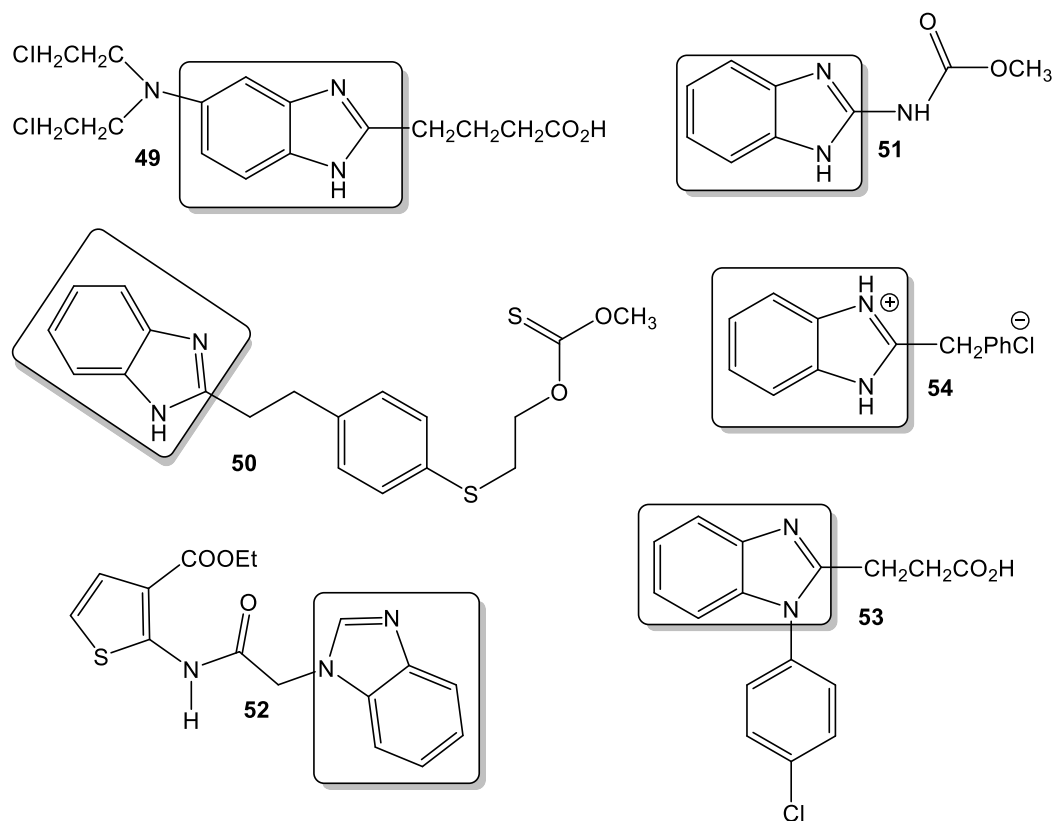
5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil)benzimidazol otkriven je 1948. kao dio strukture vitamina B12.<sup>26</sup> Zatim su priređeni farmaceutski, veterinarski i agrokemijski derivati benzimidazola poput tiabendazola, cimetidina, azomicina, metronidazola, misonidazola, klorotrimazola, antihistamina, astemizola i omeprazola.<sup>27</sup>



Lijekovi bazirani na strukturi benzimidazola imaju široki spektar različitih bioloških aktivnosti, što se dodatno optimizira mijenjanjem supstituenata na jezgri (Slika 2). Njihove biološke aktivnosti uključuju antitumorsko **49**<sup>28</sup>, antibakterijsko **50**<sup>29</sup>, antifungicidno **51**<sup>30</sup>, analgetsko **52**<sup>31 32</sup> i antivirusno **53**<sup>33</sup> djelovanje. Neki od njih imaju i kardiovaskularnu primjenu **54**<sup>34</sup> a za neke se procjenjuje da inhibiraju HIV-1 infekcije<sup>35</sup>.

**Tablica 1.** Neke od tvari koje sadrže benzimidazol i njihova uporaba

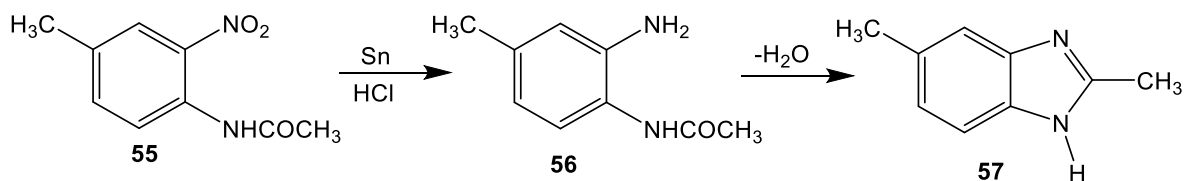
<b>DERIVAT BENZIMIDAZOLA</b>	<b>UPOTREBA</b>
<b>TIABENDAZOL</b>	Za liječenje životinja i biljnu proizvodnju
<b>CIMETIDIN</b>	Za liječenje peptičkih bolesti poput gastritisa i peptičkog ulkusa
<b>AZOMICIN</b>	Za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama i drugim mikroorganizmima
<b>METRONIDAZOL</b>	Za liječenje infekcija uzrokovanih anaerobnim bakterijama
<b>MISONIDAZOL</b>	Za liječenje tumorskih stanica zračenjem
<b>KLOROTRIMAZOL</b>	Za liječenje infekcija uzrokovanih kvasnicima, plijesnima i dermatofitima
<b>ANTIISTAMIN</b>	Za liječenje alergijskih bolesti
<b>ASTEMIZOL</b>	Za liječenje alergijskih bolesti
<b>OMEOPRAZOL</b>	Za liječenje peptičkih bolesti



**Slika 2.** Neki od lijekova koji u svojoj strukturi sadrže benzimidazolnu jezgru

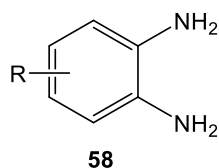
### 2.2.1. Sinteza derivata benzimidazola

Prvi benzimidazol, 2,5-dimetilbenzimidazol **57**, sintetizirao je Hoebrecker<sup>36</sup>, redukcijom i dehidratacijom 2-nitro-4-metilacetanilina **55** (Shema 17).



**Shema 17.** Sinteza prvog benzimidazola

Gotovo sve sinteze benzimidazola počinju obradom benzenskih derivata koji u *orto* položaju imaju dušične skupine (Slika 3). Postoje brojne metode sinteze benzimidazola. Većina tih metoda uključuje kondenzaciju orto-fenilendiamina i njegovih derivata pomoću karboksilnih kiselina ili aldehida.

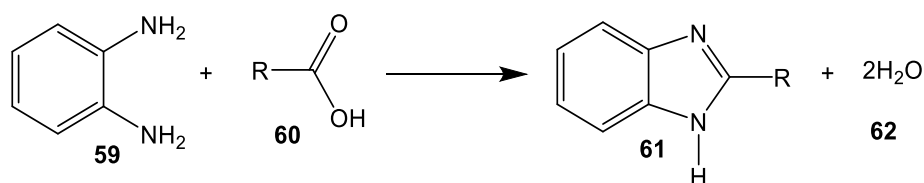


**Slika 3.** Benzenski derivati s amino skupinama u orto položaju

Velik broj kataliziranih sinteza benzimidazola su poznate kondenzacije *o*-fenilendiamina s *orto* esterima u prisutnosti različitih lewisovih kiselina kao katalizatora (ZrCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, ZrOCl<sub>2</sub>×9 H<sub>2</sub>O, HFCl<sub>4</sub>). U ovom radu dan je prikaz različitih sintetskih metoda benzimidazola s *o*-fenilendiaminom kao početnim reaktantom.<sup>37</sup>

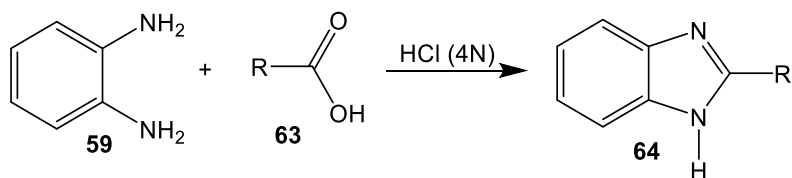
### 2.2.2. Reakcije s karboksilnim kiselinama

Literaturni pregled otkriva da *o*-fenilendiamini **59** spremno reagiraju s većinom karboksilnih kiselina **60** i daju 2-supstituirane benzimidazole **61**. Reakcije obično imaju dobra iskorištenja, a provode se na povišenoj temperaturi (Shema 18).<sup>38</sup>



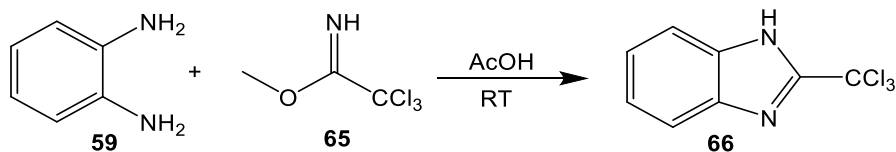
**Shema 18.** Općeniti prikaz dobivanja benzimidazola reakcijom fenilendiamina s karboksilnim kiselinama

Najraširenija metoda, poznatija pod imenom Phillipsova metoda<sup>39</sup>, uključuje kondenzaciju *o*-diaminobenzena **59** s karboksilnim kiselinama **63** ili njezinim derivatima. Reaktanti se zagijavaju skupa uz prisutnost klorovodične kiseline (Shema 19).



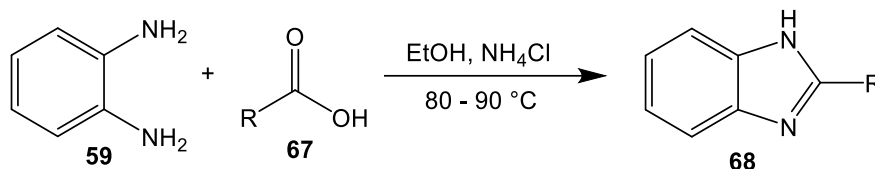
**Shema 19.** Kondenzacija *o*-diaminobenzena karboksilnim kiselinama

Hollan je sa suradnicima otkrio da se reakcijom odgovarajućeg imido-estera (trikloroacetilimidin **65**) s *o*-fenilendiaminom **59** ili njegovim solima na sobnoj temperaturi dobiva 2-triklorometilbenzimidazol **66** (Shema 20). On je bitan prekursor za dobivanje 2-karboksilnih derivata benzimidazola.<sup>40</sup>



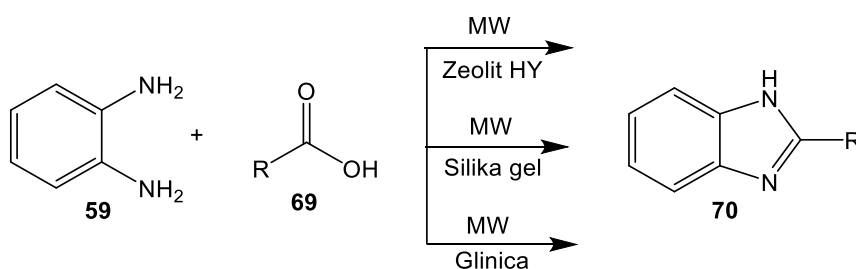
**Shema 20.** Reakcija trikloroacetilimidina i *o*-fenilendiamina

Rithe je objavio pripremu raznovrsnih 2-supstituiranih benzimidazolnih derivata **68** s relativno dobrim iskorištenjem. Reakcija kondenzacije *o*-fenilendiamina **59** s različitim aromatskim kiselinama **67** (0,01 mol) u prisutnosti amonijevog klorida kao katalizatora (0,01 mol) odvija se u jednom koraku pri temperaturi od 80-90 °C (Shema 21). Takve reakcije su dio zelene kemije, nisu štetne za okoliš i ekonomski su održive.<sup>41</sup>



**Shema 21.** Kondenzacija *o*-fenilendiamina s aromatskim kiselinama

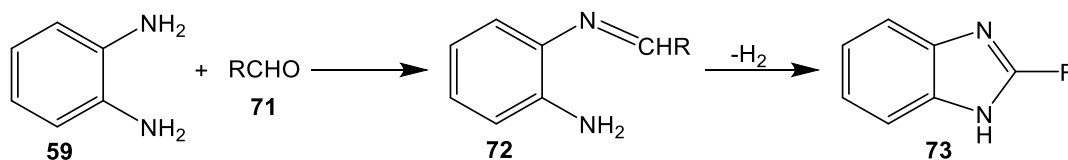
Saberi je proučavao sintezu 2-benzimidazola **70** korištenjem mikrovalnog zračenja te reakcijske uvjete bez otapala. Kao katalizatori se pri tome mogu koristiti glinica, silikagel i zeolit HY.<sup>42</sup>



**Shema 22.** Sinteza 2-benzimidazola korištenjem mikrovalnog zračenja i bez otapala

### 2.2.3. Reakcije s aldehydima

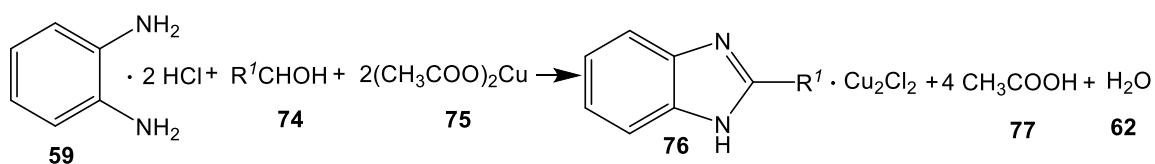
Pod određenim uvjetima aldehidi **71** mogu u reakciji s *o*-fenilendiaminima **59** dati 2-supstituirane benzimidazole **73** (Shema 23).



**Shema 23.** Reakcija aldehida i *o*-fenilendiamina

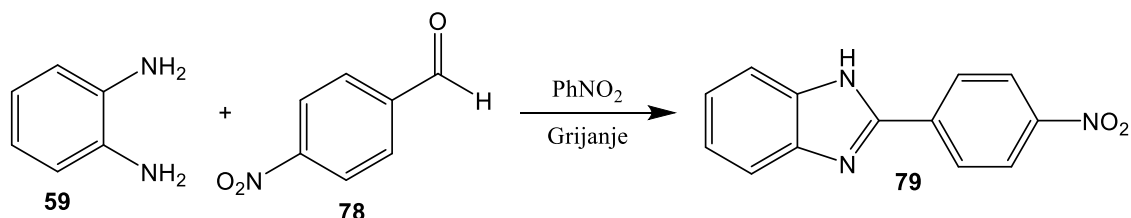
Nakon studiranja reakcije pripreme benzimidazola oksidacijom uočeno je da se reakcija najbolje odvija pod oksidirajućim uvjetima poput zraka ili povoljnije, korištenjem drugih oksidacijskih sredstava kao što je primjerice bakrov acetat.<sup>32</sup> Njegova metoda sastoji se od reakcije diamina **59** i aldehida **74** u vodi ili alkoholu uz prisutstvo bakrovog acetata **75** ili

slične bakrove soli. Bakrena sol benzimidazola **76** raspada se pomoću sumporovodika na čisti benzimidazol i bakrov sulfid. Slufid se lako odvaja filtracijom (Shema 24) te se dobivaju jako dobra iskorištenja 2-supstituiranih benzimidazola.



**Shema 24.** Priprava 2-supstituiranih benzimidazola pod oksidirajućim uvjetima

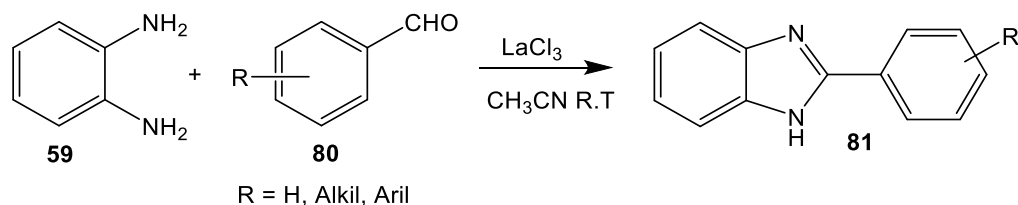
Mann et al. sa suradnicima koristio je mješavinu supstituiranih ili nesupstituiranih *o*-fenilendiamina **59** i odgovarajuće aldehide **78** u nitrobenzenu koje je zagrijao na 140 °C. Mješavinu je zatim ohladio, profiltrirao i dodao vodu nakon čega je dobio benzimidazole **79** (Shema 25).



**Shema 25.** Sinteza benzimidazola u nitrobenzenu na povišenoj temperaturi

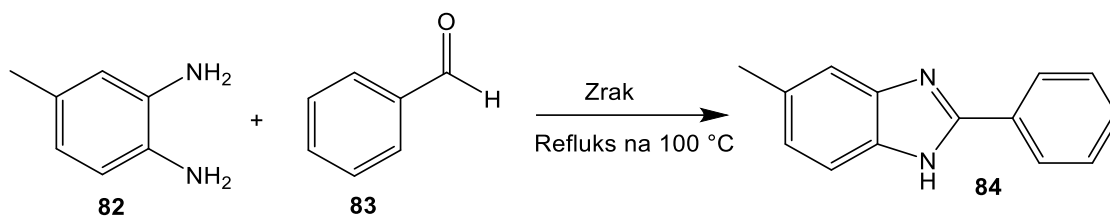
Vankateswarlu et al. sa suradnicima otkrio je sintezu derivata benzimidazola pomoću lantanovih klorida kao učinkovitog katalizatora. Reakciju *o*-fenilendiamina **59** i različitih aldehida **80**, kojom dobivamo 2-supstituirane derivate benzimidazola **81**, moguće je ostvariti uz prisutnost lantanovih klorida (10 mol%) u acetonitrilu na sobnoj temperaturi (Shema 26).

43



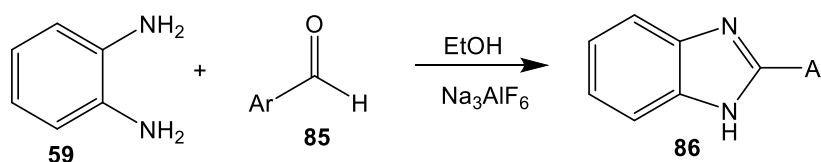
**Shema 26.** Sinteza derivata benzimidazola uz lantanove kloride kao katalizatore

Drugi način sinteze otkrio je Lin et al. sa suradnicima. Njegova reakcija uključuje direktnu sintezu benzimidazola **84** iz *o*-fenilendiamina **82** i aldehida **83** uz prisutnost zraka kao oksidansa (Shema 27).<sup>44</sup>



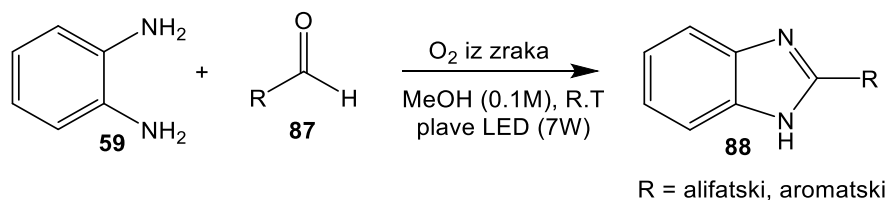
**Shema 27.** Direktna sinteza benzimidazola iz *o*-fenilendiamina i aldehida

Također, uz prisutnost natrijevog heksafluoroaluminata, kao učinkovitog katalizatora na temperaturi od 50 °C, moguće je prirediti različite benzimidazole **86** reakcijom *o*-fenilendiamina **59** i različitih aromatskih aldehida **85**. Reakcije obično imaju vrlo visoko iskorištenje (Shema 28).<sup>45</sup>



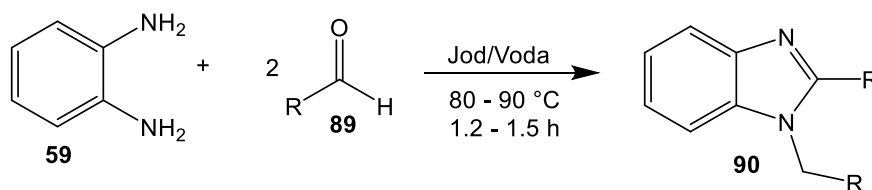
**Shema 28.** Sinteza benzimidazola uz pristunost natrijevog heksafluoroaluminata

Sehyun et al. sa suradnicima otkrio je reakciju *o*-fenilendiamina **59** i različitih alifatskih/aromatskih aldehida<sup>46</sup> **87** u metanolu pri sobnoj temperaturi. Reakciju je izložio molekularnom kisiku i zračenju vidljivog svjetla pomoću LED lampi (Shema 29).



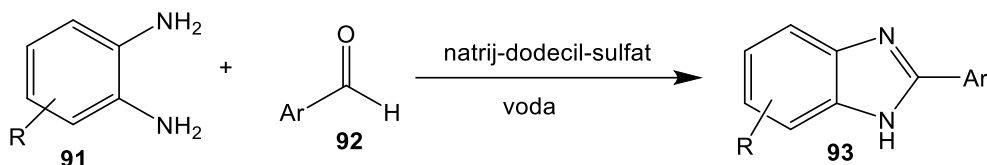
**Shema 29.** Sinteza benzimidazola uz kisik i LED lampe

Jodidom kataliziranu sintezu 2-aryl-1-arylmethyl-1*H*-benzimidazola **90** otkrio je Aniket sa suradnicima. Reakcija *o*-fenilendiamina **59** i aldehida **89** odvija se na temperaturi od 80-90 °C i daje novi pristup s umjerenim iskorištenjima čistog produkta u vodenom mediju (Shema 30).<sup>47</sup>



**Shema 30.** Jodidom katalizirana sinteza 2-aryl-1-arylmethyl-1*H*-benzimidazola

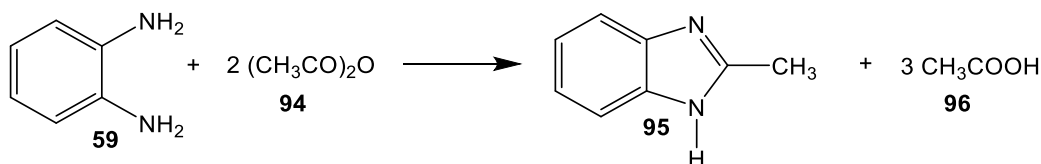
Pardeshi et al. sa suradnicima razvio je jednostavnu, efikasnu i selektivnu metodu<sup>48</sup> za sintezu 2-aril benzimidazola **92**. *O*-fenilendiamin **59** i aril aldehid **91** reagiraju u vodenom mediju uz prisutstvo natrij dodecil sulfata kao što je prikazano na Shemi 31.



**Shema 31.** Sinteza 2-arilnih derivata benzimidazola

#### 2.2.4. Reakcije s anhidridima karboksilnih kiselina

Literaturni podaci pokazuju da reakcije kiselinskih anhidrida i *o*-fenilendiamina dovode do nastanka benzimidazola ili *N,N'*-fenilendiamina, ovisno o reakcijskim uvjetima. Ranije se smatralo da *o*-fenilendiamini daju benzimidazole u reakciji s kiselinama i diacilne derivate s anhidridima kiselina, međutim, to se pokazalo netočnim. Reakcijsko vrijeme se pokazalo kao odlučujući faktor. Ako je zagrijavanje na temperaturi refluksa trajalo dovoljno dugo, moglo se dobiti dobro iskorištenje benzimidazola. *o*-fenilendiamin **59** se može u potpunosti prevesti u 2-metilbenzimidazol **95**, ukoliko se zagrijava nekoliko sati pod refluksom s anhidridom octene kiseline **94**. (Shema 32).<sup>32</sup>



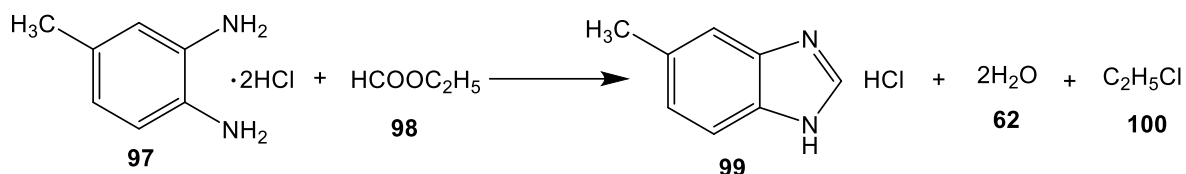
**Shema 32.** Sinteza 2-metilbenzimidazola iz *o*-fenilendiamina i anhidrida octene kiseline

Reakcija se može provesti korištenjem samog anhidrida octene kiseline ili dodatkom natrijevog acetata, mineralnih kiselina ili octene kiseline. Odlični rezultati su postignuti modifikacijom Phillipsove metode, odnosno dodatkom razrijeđenih mineralnih kiselina (obično 4N klorovodične kiseline) u reakcijsku smjesu.

#### 2.2.5. Reakcije s esterima

Također se reakcijom *o*-fenilendiamina i estera mogu prirediti benzimidazoli. Te reakcije prvi je istražio Von Neimentowski.

Ekvimolarne količine 3,4-diaminotoluen dihidroklorida **97** i etilnog formijata **98** zagrijavaju se na 225 °C u zatvorenoj cijevi kroz 3 sata te daju 5(6)-metilbenzimidazol-hidroklorid **99** u iskorištenju od 84% (Shema 33).<sup>32</sup>



**Shema 33.** Sinteza benzimidazola iz estera i *o*-fenilendiamina

Formiranjem etilnog klorida **100** produkt se dalje ne alkilira. Pod istim uvjetima etilni acetat daje slabo iskorištenje 2,5 (ili 2,6)-dimetilbenzimidazola. Slabe konverzije benzimidazola bi se vjerojatno dobile korištenjem estera dobivenih iz kiselina s većom molekulskom masom. Ukoliko se omogući stajanje smjese *o*-fenilendiamina i etilnog acetata neko vrijeme, dobivaju se 2-metilbenzimidazoli u boljem iskorištenju.

### 2.2.6. Reakcije s amidima

Nekoliko amida uspješno se koristilo u procesu sinteze benzimidazola, a prikazani su u tablici 2. Ekvimolarne količine *o*-fenilendiamina-dihidroklorida i benzamida zagrijane na 240 - 250 °C daju gotovo kvantitativni prinos 2-fenilbenzimidazola.

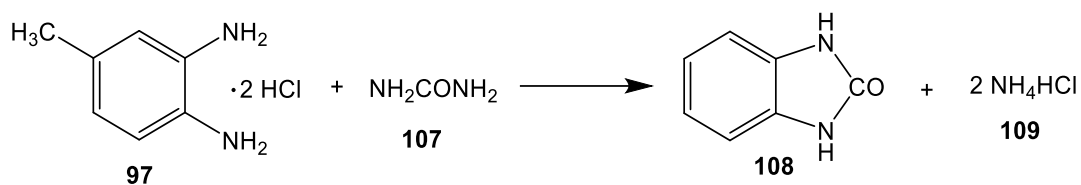
**Tablica 2.** Benzimidazoli iz amida

Diamin	Amid	Produkt
	<chem>HCONH2</chem> <b>101</b>	
	<chem>CH3CONH2</chem> <b>103</b>	
	<chem>C6H5CONH2</chem> <b>105</b>	



### 2.2.7. Reakcije s ureom

Rathid je otkrio da se zagrijavanjem *o*-fenilendiamina-dihidroklorida **97** i uree **101** na 130 °C dobiva 2(3*H*)-benzimidazon **102** (Shema 34).

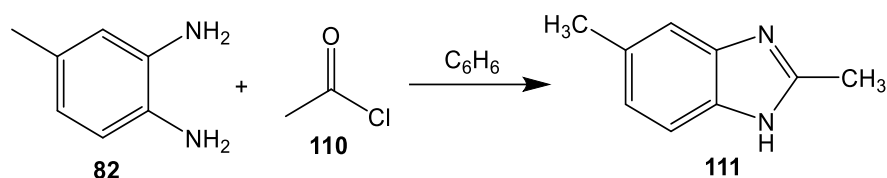


Shema 34. Reakcija *o*-fenilendiamin dihidroklorida i uree

Ova općenita metoda također se koristi za pripravu supstituiranih benzimidazola.<sup>32</sup> *o*-fenilendiamin i urea se griju na temperaturi refluksa u otopini amilnog alkohola sve dok ne prestane stvaranje amonijaka.

### 2.2.8. Reakcije s kiselinskim kloridima

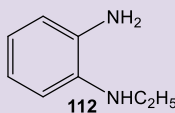
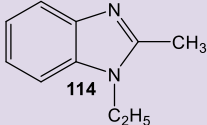
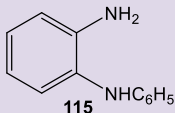
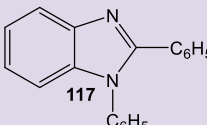
Reakcije kiselinskih klorida i *o*-fenilendiamina dovode do nastanka benzimidazola ili monoaciliranih *o*-fenilendiamina, ovisno o reakcijskim uvjetima. Acetilni klorid **110** zajedno s 3,4-diaminotoluenom **82** u otopini benzena daje 2,5 (ili 2,6)-dimetilbenzimidazol **111**, ukoliko se reakcija provodi bez hlađenja ili diacetil-*o*-fenilendiamin, ukoliko se reakcija hladi (Shema 35).



Shema 35. Sinteza benzimidazola reakcijom kiselih klorida i *o*-fenilendiamina

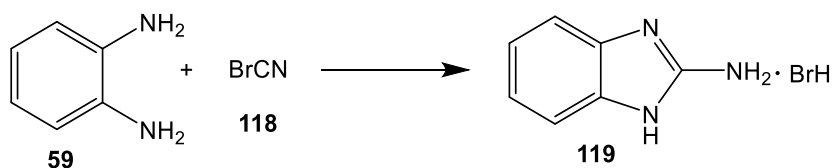
Kako bi se reakcijom *o*-fenilendiamina i kiselinskih klorida priredili benzimidazoli, potrebno ih je provoditi s arilnim kloridima. Reakcijska smjesa zagrijava se pod refluksom na temperaturi od oko 200-220 °C ili u parnoj kupelji uz prisutnost piridina ili neke slične baze. Benzimidazoli koji nemaju supstituente na poziciji 1 mogu spriječiti aciliranje s kiselinskim kloridima, pa se u reakcijama najčešće koriste *N*-supstituirani *o*-fenilendiamini. U tablici 3 prikazani su spojevi koji se mogu sintetizirati reakcijom kiselinskih klorida i *N*-supstituiranih *o*-fenilendiamina.

**Tablica 3.** Benzimidazoli dobiveni iz kiselih klorida i *N*-supstituiranih-*o*-fenilendiamina

Diamin	Kiseli klorid	Produkt
	$\text{CH}_3\text{COCl}$ 113	
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ 116	

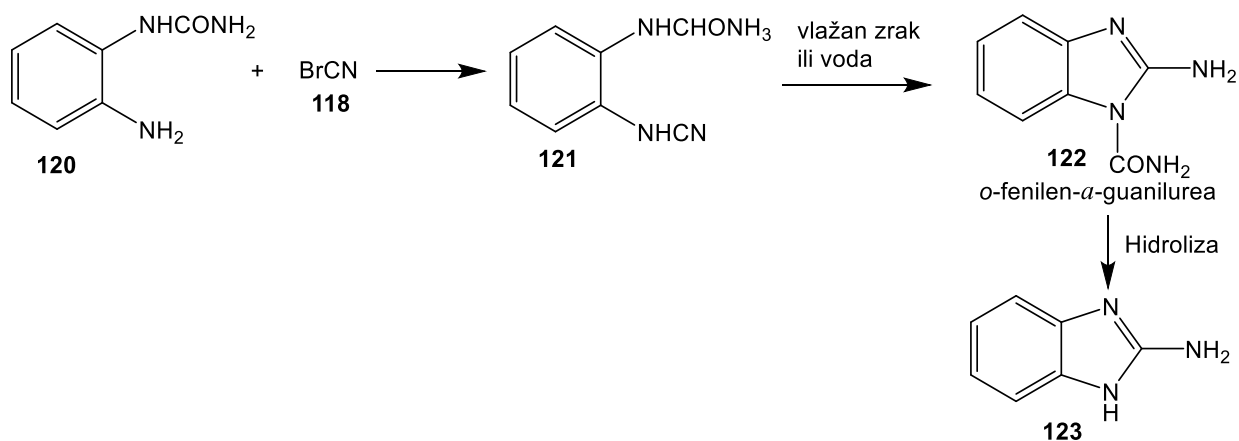
### 2.2.9. Reakcije s nitrilima

Miješanjem ekvimolarnih količina cijanogen-bromida **118** i *o*-fenilendiamina **59** u vodenoj suspenziji dobiva se 2-aminobenzimidazol **119** u dobrom iskorištenju (Shema 36).



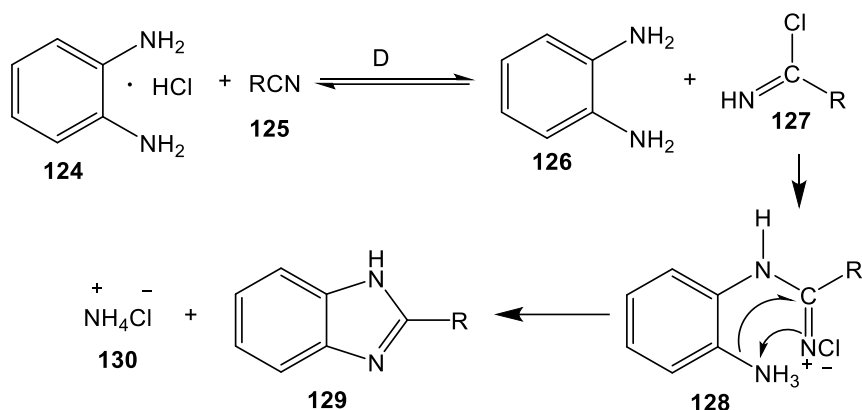
**Shema 36.** Sinteza 2-aminobenzimidazola reakcijom cijanogen-bromid i *o*-fenilendiamina

Pellizzari je priredio derivate benzimidazola tretirajući *o*-aminofenilureu **120** s cijanogen-bromidom **118** (Shema 37). *o*-fenilen- $\alpha$ -guanilurea **122** je nestabilna i ima tendenciju hidrolize u 2-aminobenzimidazol **123**.



**Shema 37.** Dobivanje benzimidazola iz *o*-aminofenilureu

Zagrijavanjem monohidroklorida i *o*-fenilendiamina s alifatskim ili aromatskim nitrilima **125** na 200 °C dobivaju se 2-supstituirani benzimidazoli **129**. Sam *o*-fenilendiamin **126** ne reagira s benzonitrilom na 200 °C, što ukazuje na to da formiranje benzimidazola ovisi o prisutnosti kiseline. Stvaranje smjese imino-klorida **127** i *o*-fenilendiamina **126** je korak koji određuje brzinu same reakcije. Kombinacija tih dvaju reaktanata može dovesti do stvaranja hidroklorida ili *o*-aminofenil supstituiranih amidina **128**. Oni gubitkom amonijevog klorida **130** daju 2-supstituirane benzimidazole **129** (Shema 38).



**Shema 38.** Sinteza 2-supstituiranih benzimidazola reakcijom nitrila i *o*-fenilendiamina

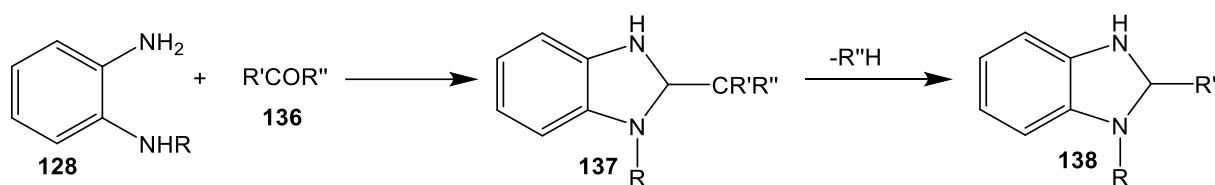
Nitrili koji se koriste u sintezi benzimidazola prikazani su u tablici 4.

**Tablica 4.** Benzimidazoli iz nitrila

Diamin	Nitril	Produkt
<i>o</i> -fenilendiamin	HCN	<b>132</b> Benzimidazol
<i>o</i> -fenilendiamin	CH <sub>3</sub> CN	<b>133</b> 2-metilbenzimidazol
<i>o</i> -fenilendiamin	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CN	<b>134</b> 2-etilbenzimidazol
<i>o</i> -fenilendiamin	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CN	<b>135</b> 2-fenilbenzimidazol

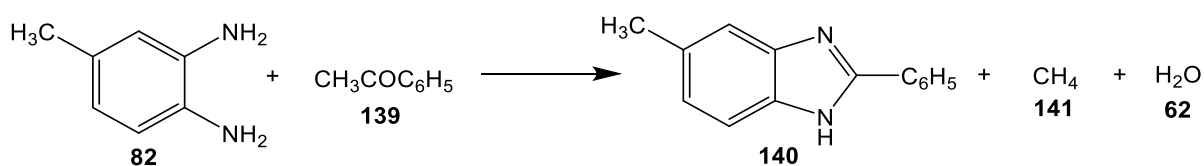
### 2.2.10. Reakcije s ketonima

Elderfield i Kreysa su istražili velik broj reakcija ketona **136** i *o*-fenilendiamina **128**. Općenita reakcija prikazana je shemom 39. U nekoliko slučajeva produkt R"H je izoliran i identificiran.



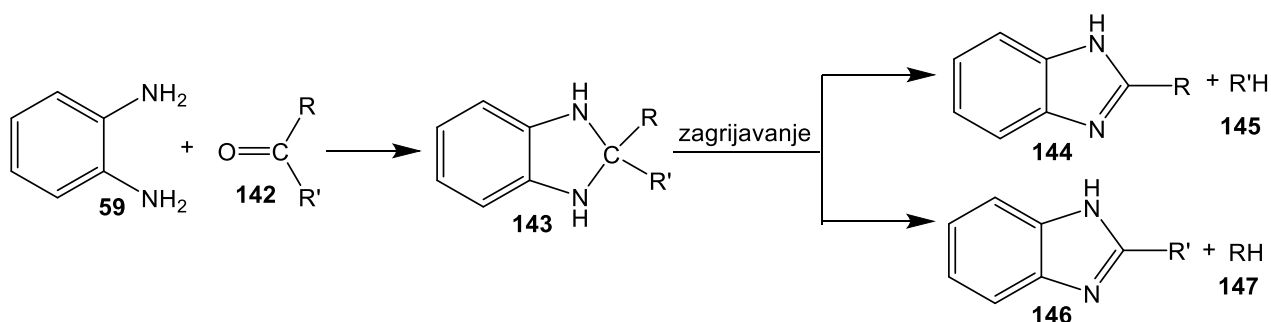
**Shema 39.** Općeniti prikaz reakcije između ketona i *o*-fenilendiamina

Ladenburg i Rugheimer su zagrijavanjem 3,4-diaminotoluena **82** s acetofenomom **139** na 180 °C dobili 2-fenil-5 (ili 6)-metilbenzimidazol **140**. Ovdje je ponovno metilna grupa **141** ta koja se preferirano uklanja (Shema 40).



**Shema 40.** Sinteza 2-fenil-5(6)-metilbenzimidazola

*o*-fenilendiamini **59** reagiraju s ketonima **142** stvarajući 2-disupstituirane benzimidazole **143**, koji se pod utjecajem temperature raspadaju na 2-supstituirane benzimidazole **144**, **146** i ugljikovodik **145**, **147**. Nesimetrično supstituirani benzimidazoli mogu se raspasti na dva različita benzimidazola, ovisno o tome koji se od supstituenata preferirano uklanja (Shema 41).

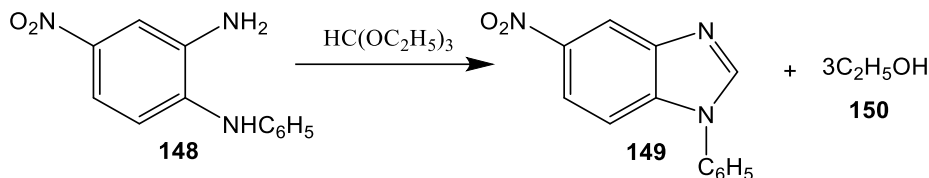


**Shema 41.** Reakcija *o*-fenilendiamina s ketonima

### 2.2.11. Ostale metode sinteze

Grassi-Cristaldi i Lambarbi proučavali su sintezu benzimidazola iz *o*-fenilendiamina kojeg su zagrijavali zajedno s kloroformom i kalijevim hidroksidom otopljenim u etanolu. Walther i Kessler su prvi koristili etilni *o*-formijat za sintezu benzimidazola. Shema 42 prikazuje

nastanak 1-fenil-5-nitrobenzimidazola **149** reakcijom etilnog *o*-formijata i 4-nitro-2-aminodifenilamina **148**.



**Shema 42.** Sinteza benzimidazola iz etil ortoformijata

Istraživajući reakcije s etilnim *o*-formijatom, Mamalis, Petrow i Strugen su zaključili da se *o*-fenilendiamini ili *N*-alkilirani *o*-fenilendiamini mogu prevesi u benzimidazole. Potrebno je koristiti suvišak etilnog *o*-formijata i povišenu temperaturu ili otapalo poput etanola ili etilacetata.

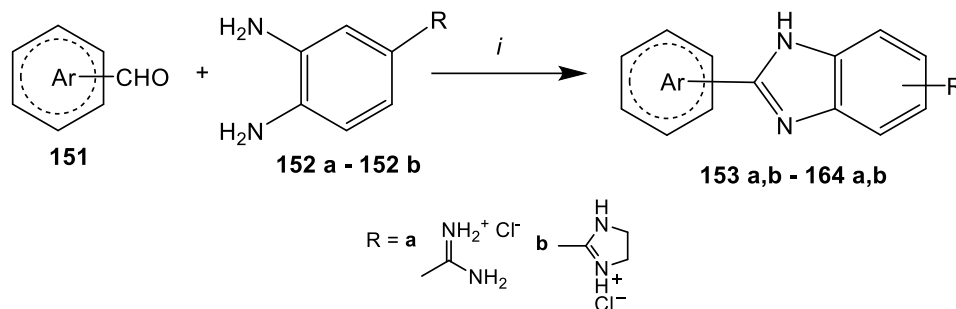
### 2.3. Sinteza biološki aktivnih derivata benzimidazola

Grupa znanstvenika opisala je sintezu 2,5(6)-disupstituiranih derivata benzimidazola te njihovu antibakterijsku aktivnost. Bakterijski organizmi koji uzrokuju zarazne bolesti predstavljaju sve veći problem javnog zdravstva, bez obzira na trenutnu dostupnost brojnih antimikrobnih agensa. Tijekom posljednjih desetljeća učestalost infekcija izazvanih patogenim bakterijama je porasla, a neke od vrsta podlegle su dramatičnim promjenama u svojoj genetskoj strukturi. To je slučaj s gram-negativnim kokima pod imenom *Moraxella catarrhalis*.<sup>49</sup> Utvrđeno je da *Moraxella catarrhalis* nije samo komensalna bakterija već i ozbiljan patogen ljudske sluzince. Povezana je s infekcijama otitisa kod novorođenčadi (OM), a zajedno s *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* uzročnik je infekcija donjeg dišnog sustava kod odraslih osoba s kroničnim plućnim bolestima.<sup>50</sup>

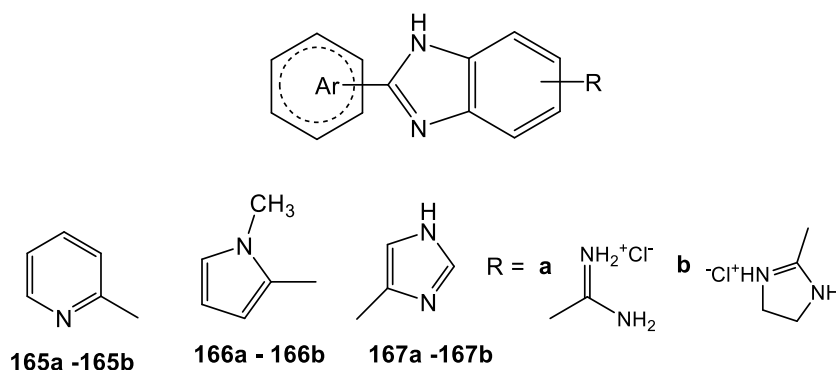
Benzimidazoli su pokazali različite biološke učinke, kao što su antihelminski<sup>51</sup>, antivirusni<sup>52</sup>,<sup>53</sup>, antitumorski<sup>54</sup>, protuupalni<sup>55</sup> ili antioksidativni<sup>56</sup>. Upravo zbog toga, benzimidazolna je jezgra važan farmakofor pri razvoju novih antimikrobnih agensa koji služe za inhibiranje sinteze nukleinskih kiselina i proteina mikroba te sprječavanje rasta različitih mikroorganizama.<sup>57,58,59</sup>

Prema Shemi 43 sintetizirani su amidino supstituirani benzimidazoli. Sinteza 3,4-benzamidina **152a-152b** izvedena je prema prethodno objavljenom sintetskom postupku<sup>60</sup> u kiselom

mediju, Pinnerovom reakcijom iz odgovarajućih cijano supstituiranih prekursora. Benzimidazoli prikazani na Shemi 43 sintetizirani su kondenzacijom aromatskih aldehida s 3,4-diaminobenzamidinima **152a-152b** uz korištenje *p*-benzokinona kao oksidacijskog sredstva, a na isti način priređeni su i amidino supstituirani benzimidazoli **165a,b-167a,b**.



**Shema 43.** Sinteza amidino supstituiranih benzimidazola, reagensi i uvjeti: (i) 1,4-benzokinolin,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}_{\text{aps}}$ , refluks

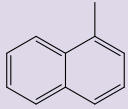
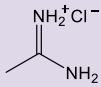
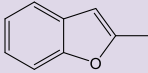

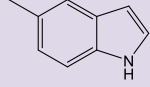

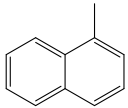
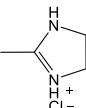
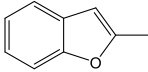
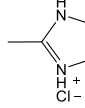
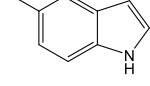
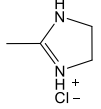
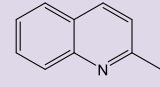

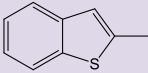

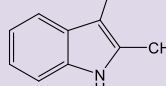

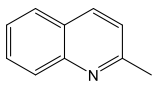
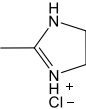
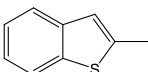
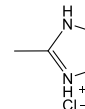
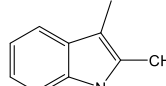
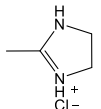
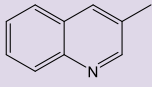

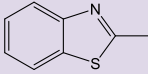

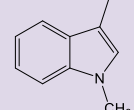

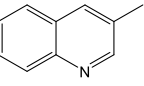
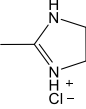
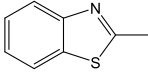
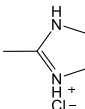
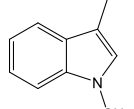
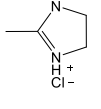
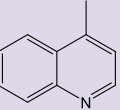

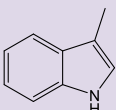

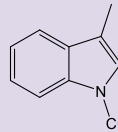

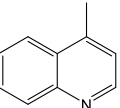
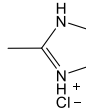
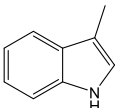
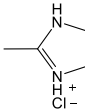
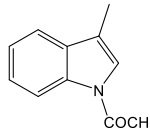
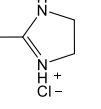


**Slika 4.** Neki od sintetiziranih amidino supstituiranih benzimidazola

Biološki potencijal sintetiziranih spojeva procenjen je korištenjem računskog programa PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*), široko primjenjivane metode u predviđanju farmakoterapeutskih i bioloških učinaka lijekova slične strukture.<sup>61,62</sup> Procjena se temelji na SAR (*structure-activity relationship*) analizi poznatih spojeva s eksperimentalno određenim biološkim učincima.

Prema PASS analizi sintetizirani spojevi mogli bi biti potencijalni inhibitori omptina ( $\text{Pa} > 0,5$ ), koji predstavljaju jedinstvenu skupinu vanjskih membranskih (OM) proteina prisutnih su u nizu gram-negativnih bakterija. Zbog izravne uključenosti u patogenezi, omptini su glavni kandidati za terapeutsko ciljanje.<sup>63</sup>

**Tablica 5.** Prikaz korištenih reagensa

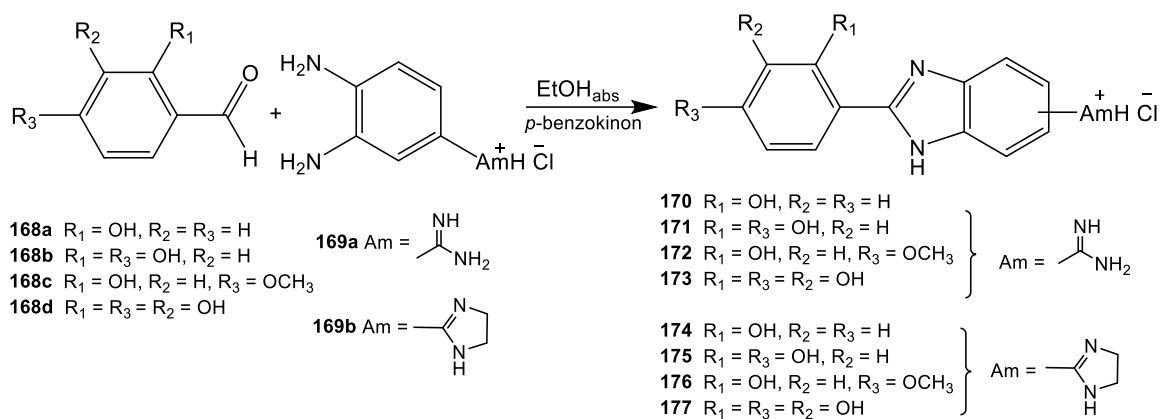
	Ar	R	BROJ	Ar	R	BROJ	Ar	R
153a			157a			161a		
153b			157b			161b		
154a			158a			162a		
154b			158b			162b		
155a			159a			163a		
155b			159b			163b		
156a			160a			164a		
156b			160b			164b		

Antibakterijsko djelovanje 2,5(6)-disupstituiranih derivata benzimidazola **153a,b** - **167a,b** (prikazanih u tablici 5) testirano je *in vitro* protiv gram-negativnih bakterija *Escherichia coli* (TolC-) i *Moraxella catarrhalis* (ATCC 23246) te gram-pozitivnih bakterija *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) i *Enterococcus faecalis* (ATCC29212). Svi testirani spojevi osim spojeva **167a** i **167b** inhibirali su rast soja *Moraxella catarrhalis*.

Antibakterijska aktivnost pokazala je da varijacija vezanog heterocikla na položaju 2 benzimidazola ima značajan utjecaj na selektivnost i aktivnost protiv različitih bakterijskih vrsta. Zamjena pirola s indolom uzrokuje 2-8 puta povećanje antibakterijskog djelovanja protiv soja *Moraxella catarrhalis*. Uočeno je da tom strukturnom modifikacijom raste aktivnost prema gram -pozitivnim bakterijama, naročito protiv soja *Staphylococcus aureus*. Također, uočeno je da je lipofilni karakter spojeva važan parametar za promatranu aktivnost ispitivanih derivata benzoimidazola jer se vanjska membrana bakterije *Moraxella catarrhalis* sastoji od lipopolisaharidnih molekula (LPS). One tvore hidrofilnu okolinu, koja pruža zaštitu od hidrofobnih molekula.<sup>64</sup>

Pažnja medicinskih kemičara danas je sve više usmjerena na razvoj novih antioksidativnih agensa, osobito nakon što je dokazano da su oksidacijska oštećenja biomakromolekula povezana s raznim patogenim bolestima.<sup>65 66</sup> ROS (eng. *Reactive Oxygen Species*), odnosno reaktivna vrsta kisika, uzrokuje oštećenje staničnih biomakromolekula poput proteina, lipida ili DNA / RNA što ima važnu ulogu u stvaranju raka, starenja ili reumatoidnog artritisa.<sup>67 68</sup> Glavna lančana reakcija uzrokovana reaktivnom vrstom kisika je lipidna peroksidacija koja može stvarati mutagene produkte s kancerogenim svojstvima.<sup>69</sup> U ROS spadaju superoksidni radikali ( $O_2\bullet$ ), hidroksilni radikali ( $\bullet OH$ ), peroksilni radikali ( $R\cdot O_2$ ), alkoksidni radikali ( $RO\bullet$ ), hipokloritna kiselina ( $HClO$ ), ozon ( $O_3$ ), singletni kiski ( $\Delta_g O_2$ ) i vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ). Također, može se u tijelu generirati zbog ozračivanja rendenskim zakama, ultraljubičastim svjetlom, reakcijama transporta elektrona kataliziranim mitohondrijima ili tijekom upalnog procesa. Njegovom nekontroliranom proizvodnjom može biti narušena normalna prooksidativna-antioksidacijska ravnoteža u stanici i koja stvara oksidativni stres. Amidino i 2-imidazolinil supstituirani derivati benzimidazola **170-177** priređeni su eksperimentalnim postupkom prikazanim na Shemi 44. Derivati 2-fenilbenzimidazola s amidino supstituentima **170-177** priređeni su u obliku hidrokloridnih soli reakcijom ciklokondenzacije prethodno sintetiziranih 4-amidino/4-(2-imidazolinil)-1,2-fenilendiamina hidroklorida **169a** i **169b**<sup>70</sup> i odgovarajućih benzaldehida **168a-168d** uz korištenje *p*-benzokinona kao oksidirajućeg sredstva.





**Shema 44.** Sinteza amidino i 2-imidazolinil supstituiranih derivata benzimidazola

**Tablica 6.** IC<sub>50</sub> vrijednosti 2-arilbenzimidazola za spektrofotometrijske metode s DPPH i ABST radikalima

BROJ	R1	R2	R3	X	Am	DPPH	ABTS
170	OH	H	H	NH	nesupstituirani	-	-
171	OH	H	OH	NH	nesupstituirani	>100	10,74±0,5 <sup>(b)</sup>
172	OH	H	OCH <sub>3</sub>	NH	nesupstituirani	>100	53,59±11,4 <sup>(b)</sup>
173	OH	OH	OH	NH	nesupstituirani	23,57±2,7 <sup>(a)</sup>	6,84±2,4 <sup>(b)</sup>
174	OH	H	H	NH	2-imidazolinil	>100	>100
175	OH	H	OH	NH	2-imidazolinil	-	6,21±0,4 <sup>(b)</sup>
176	OH	H	OCH <sub>3</sub>	NH	2-imidazolinil	>100	35,68±1,3 <sup>(b)</sup>
177	OH	OH	OH	NH	2-imidazolinil	92,92±7,4 <sup>(b)</sup>	32,04±3,7 <sup>(a)</sup>
BTH	OH	OH	OH		H	25±4,2 <sup>(a)</sup>	28,0±2,3 <sup>(a)</sup>

\* Vrijednosti su prikazane kao standardne devijacije

<sup>a,b</sup> Vrijednosti s različitim superscriptima u istom stupcu značajno su različite ( $P < 0.05$ ) t-test (Spojevi i kontrola BTH)

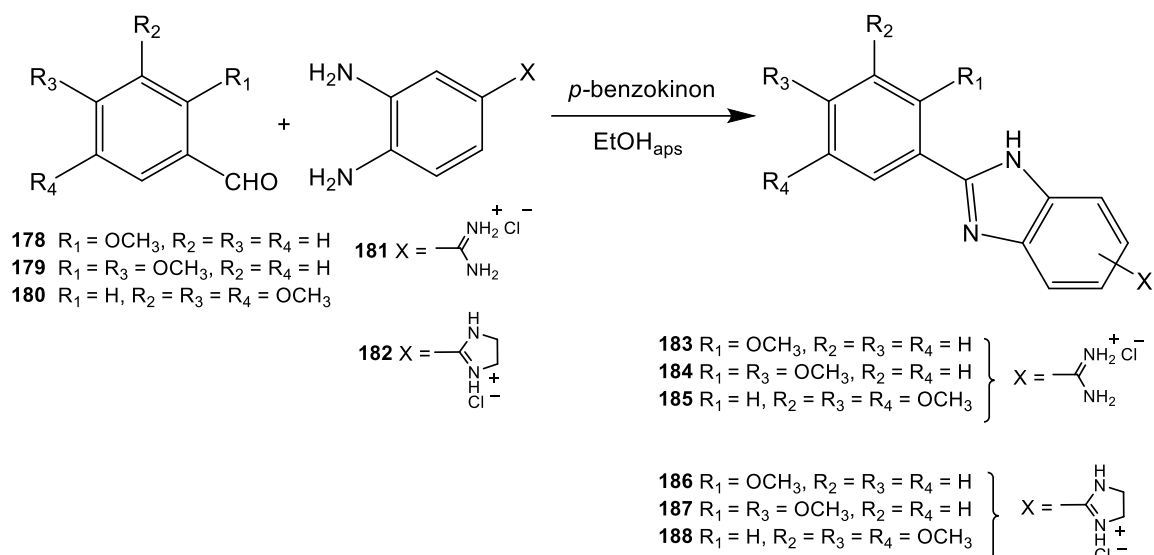
Antioksidativna aktivnost različitih derivata benzimidazola određena je spektrofotometrijskom metodom korištenjem stabilnih radikala 1,1-difenil-pikrilhidrazila (DDPH) i 2,2-azinobis-(3-etilbenziazolin-6-sulfonata) (ABTS).

DPPH metoda se temelji na redukciji alkoholne otopine DDPH u prisutnosti antioksidansa koji donosi vodik. Rezultati su izraženi kao vrijednosti  $IC_{50}$  osim **170** i **175** koji nisu pokazivali aktivnost u ispitivanim uvjetima. Najaktivniji derivat **173** pokazuje  $IC_{50}$  ( $23.6 \pm 2.7 \mu\text{M}$ ) slično kontrolnom spoju 2,6-bis-(1,1-dimetiletil)-4-metil-fenol (BTH) ( $25.0 \pm 4.2 \mu\text{M}$ ) ( $P > 0.05$ ). Spoj **177** pokazuje dobru radikalsku aktivnost uklanjanja za razliku od spojeva **171**, **172**, **174**, **176** koji pokazuju nisko antioksidacijsko djelovanje u rasponu od 5 do 1 mM. Iz toga možemo zaključiti da povećanjem broja hidroksi skupina vezanih za fenilni prsten raste antioksidacijski potencijal. Također, derivat s nesupstituiranom amidinskom skupinom **173** aktivniji je od 2-imidazolinilnog derivata **177**.

Ispitivanje s ABTS radikalima provođeno je pri pH 4.<sup>71</sup> Mjera antioksidacijskog kapaciteta je zapravo sposobnost čistih spojeva da smanje boju koja izravno reagira s  $ABTS^{+}$  radikalom. Ti radikali su stabilniji od DDPH radikala i mogu se koristiti za procjenu hidrofilnih i lipofilnih spojeva.<sup>72</sup> ABTS testom dobiva se veći broj aktivnih spojeva u suporedbi s DDPH testom. Spoj **177** kod ovog ispitivanja pokazuje najslabiju aktivnost, dok spojevi **171**, **173**, **175** imaju veći antioksidacijski potencijal od BTH u rasponu od 6,2 do 13,3  $\mu\text{M}$  ( $P > 0.05$ ). Zamjenom jedne hidroksi skupine metilnom skupinom u derivatima **172** i **176** dolazi do smanjenja antioksidacijskog potencijala.

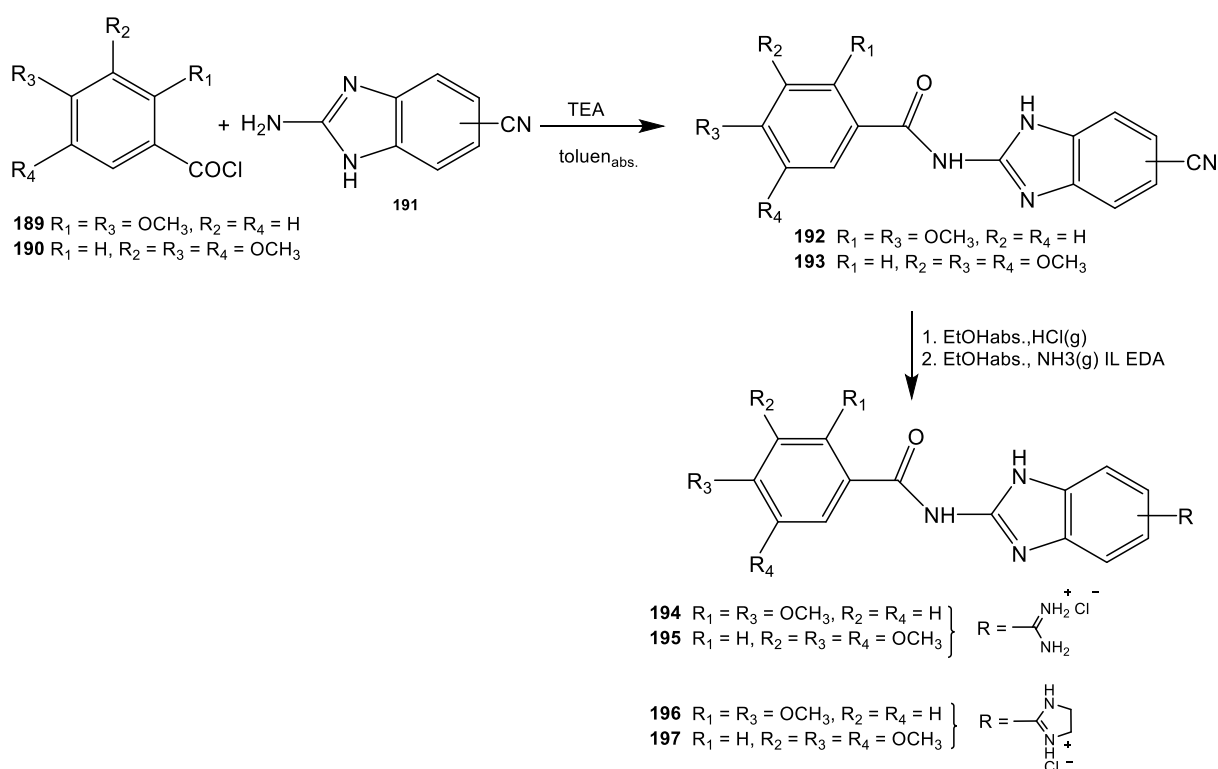
Redukcijska moć ispitivanih spojeva određena je FRAP metodom koja se temelji na sposobnosti spojeva da smanje koncentraciju kompleksa željezovog tripiridil triazina (TPTZ) u željezni oblik  $Fe^{2+}$ , što rezultira intenzivnim plavim obojenjem. Napredak reakcije prati se promjenom apsorbancije na 593 nm, a veći porast apsorpcije označava veći potencijal smanjenja ispitivanih spojeva. Samo derivati **173** i **177** pokazuju značajnu sposobnost smanjenja TPTZ-a, što opet ukazuje na važnost broja hidroksi skupina.

Maja Cindrić zajedno sa suradnicima sintetizirala je amidino supstituirane benzimidazole s potencijalnim antioksidativnim i antiproliferativnim svojstvima.<sup>73</sup> Derivati benzimidzola **183-188** pripremljeni su eksperimentalnim postupkom prikazanim na Shemi 45. Odnosno, kondenzacijom odgovarajućih benzaldehida **178-180** s 4-amino/4-(2-imidazolinil)-1,2-fenilendiaminima hidrokloridima **181-182** u apsolutnom etanolu uz *p*-benzokinon kao oksidirajuće sredstvo.<sup>74 75</sup>



**Shema 45.** Sinteza metoksi supstituiranih benzimidazola

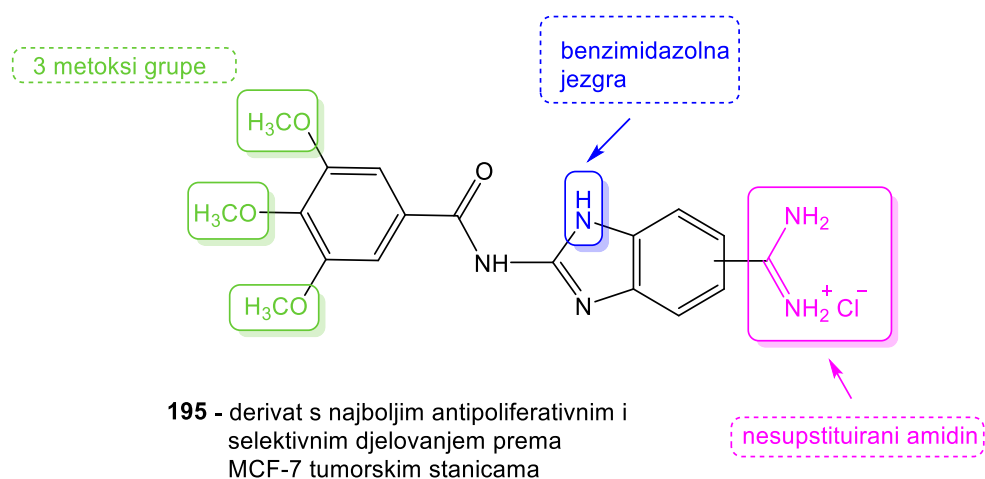
Kondenzacijom benzilnih klorida **189-190** i 2-aminobenzimidazola **191** u apsolutnom toluenu i korištenjem trietilamina, priređeni su 2-benzimidazolil supstituirani amidini **192-193**.<sup>76,77</sup> Cijano supstituirani benzamidi **192-193** Pinnerovom reakcijom prevedeni su u amidino **194-195** i 2-imidazolinil **196-197** supstituirane benzamide kao to opisuje shema 46.<sup>78</sup>



**Shema 46.** Sinteza amidino i 2-imidazolinil supstituiranih benzamida

Na temelju dobivenih eksperimentalnih rezultata ispitivanja antioksidativne aktivnosti može se zaključiti da 2-supstituirani benzimidazoli **183-188** pokazuju antioksidativnu aktivnost prema DPPH metodi, za razliku od benzamida **194-197** koji pokazuju nisku ili nikakvu aktivnost. Umetanjem amidne veze između dva aromatska prstena, metoksi supstituiranog fenila i benzimidazola inhibira se DPPH aktivnost. Različit broj metoksi skupina na fenilnom prstenu utječe na različiti antioksidativni potencijal pa tako najizraženiju aktivnost pokazuje spoj **188** koji ima tri metoksi skupine vezane na položajima 3, 4 i 5 fenilnog prstena. Također, različite amidinske skupine na benzimidazolnom dijelu molekule doprinose različitom antioksidacijskom djelovanju spojeva. Benzimidazoli s 2-imidazolinilnom amidinskom skupinom pokazuju najbolji antioksidativni potencijal. Prema vrijednostima dobivenim FRAP metodom, derivati benzimidazola s dvije ili tri metoksi skupine pokazali su se kao najbolji antioksidativni agensi.

Antiproliferativna aktivnost *in vitro* derivata benzimidazola ispitivana je na HTC 116, H460 i MCF-7 tumorskim staničnim linijama. Najznačajnije antiproliferativno djelovanje sa selektivnošću prema MCF-7 staničnoj liniji pokazao je trimetoksi supstituirani 2-benzimidazolilni amid **195** koji je supstituiran amidino skupinom (Slika 5.). 2-imidazolinilni analozi **196-197** nisu pokazali aktivnost protiv svih ispitanih staničnih linija. Također, amidino supstituirani derivati **183-185** ne pokazuju aktivnost, dok njihovi 2-imidazolinilni supstituirani monometoksi i dimetoksi analozi **186** i **187** pokazuju umjerenu antiproliferativnu aktivnost bez ikakve izražene selektivnosti među testiranim stanicama.



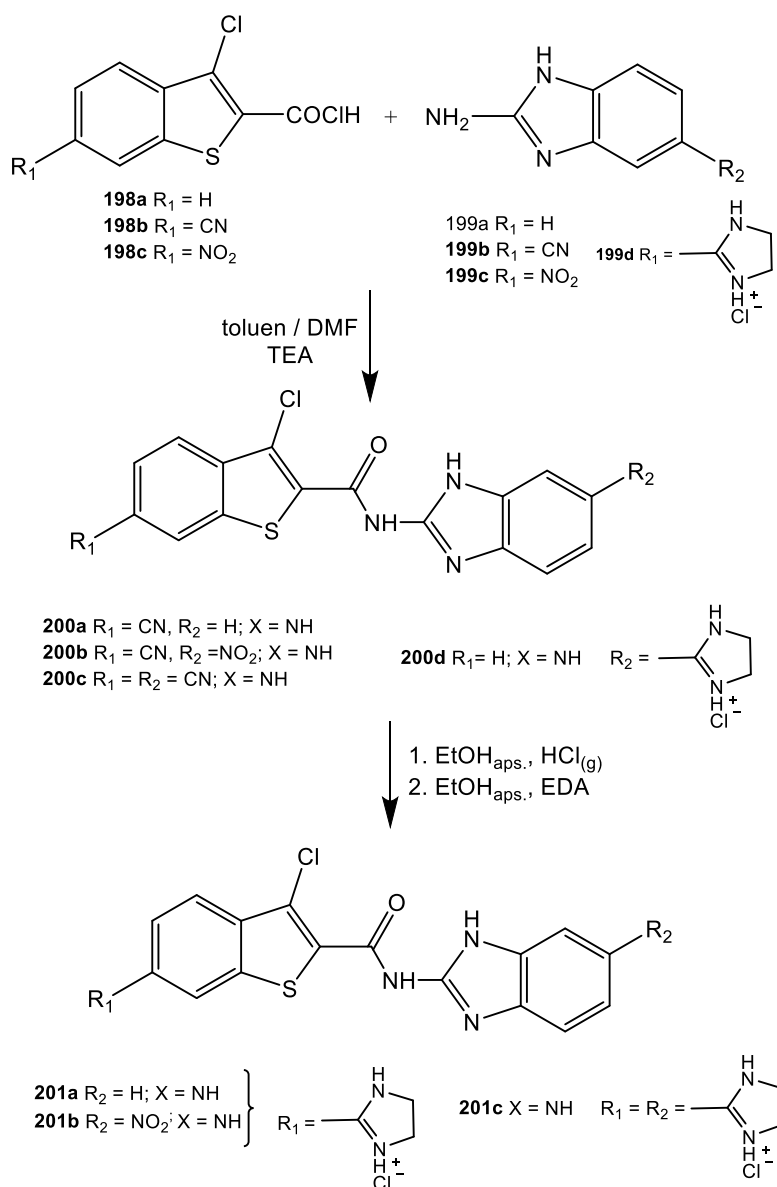
**Slika 5.** Prikaz najaktivnijeg derivata benzimidazola

Poznato je da je lipofilnost preduvjet za prodiranje kroz staničnu membranu spojeva, pa je tako vrijednost logP kao koeficijenta razdiobe oktanol/voda korištena za određivanje lipofilnosti.

Povećanjem broja metoksi skupina u strukturi spojeva, vrijednosti clogP se smanjuju. Derivati koji nose amidino skupinu pokazuju niže vrijednosti clogP u usporedbi s analogno supstituiranim 2-imidazolinilnim derivatima, iz čega se može zaključiti da su 2-imidazolinilni supstituirani derivati lipofilniji.

Iz prikazanih rezultata i istraživanja vidljivo je da su spojevi koji pokazuju najveću antioksidacijsku aktivnost manje citotoksični i ne inhibiraju poliferaciju stanica raka. Naime, ROS je uključen u promociju i progresiju stanica raka pa zbog toga niske koncentracije slobodnih radikala nastale prekomjernim korištenjem antioksidansa mogu uzrokovati proliferaciju štetnih stanica u neoplastičnom stanju, potičući tako razvoj raka umjesto da ga sprječavaju. Stanice raka imaju veću razinu oksidativnog stresa u usporedbi s normalnim stanicama zbog razlike u metaboličkoj aktivnosti i povećanoj razini antioksidacijskih enzima<sup>79</sup>, što upućuje na to da je ravnotežna razina unutarstaničnog ROS-a preduvjet za širenje tumorskih stanica. Zbog toga su tumorske stanice osjetljive na spojeve koji stvaraju određene količine ROS-a.<sup>80 81</sup> Sve to dovodi do ROS inducirane apoptoze ili stanične smrti.

Maja Cindrić i suradnici sintetizirali su 2-imidazolinil supstituirane benzo[*b*]tieno-2-karboksamide kao potencijalne antiproliferativne agense sa selektivnim svojstvima vezanja na DNA.<sup>82</sup> 2-imidazolinilni supstituirani benzo[*b*]tieno-2-karboksamidi bezimidazola **200d** i **201a-201c** sintetizirani su primjenom konvencionalnih metoda za sintezu sličnih kondenziranih heteroatomskih derivata kako je prikazano na shemi 47. 3-klorbenzo[*b*]tiofen-2-karbonili **198a-198c** kondenzirani su sa supstituiranim 2-aminobenzimidazolima **199a-199d** u prisutnosti trietilamina u apsolutnom DMF-u. Tom reakcijom priređeni su odgovarajući 2-benzimidazolili supstituirani 3-klorbenzo[*b*]tiofen-2-karboksamidi **200a-200d**.<sup>83,84</sup> 1,3-klorbenzo[*b*]tiofen-2-karboksamidi supstituirani cijano grupom **200a-200c** podvrgnuti su Pinnerovoj reakciji kako bi se priredili odgovarajući 2-imidazolinilni supstituirani derivati **201a-201c**. Monosupstituirani karboksid koji je supstituiran 2-imidazolinilnom skupinom **200d** pripremljen je kondenzacijom 3-klorbenzo[*b*]tiofen-2-karbonil klorida **198a** s 2-amino-5(6)-(2-imidazolinil)benzimidazolom **199d**.

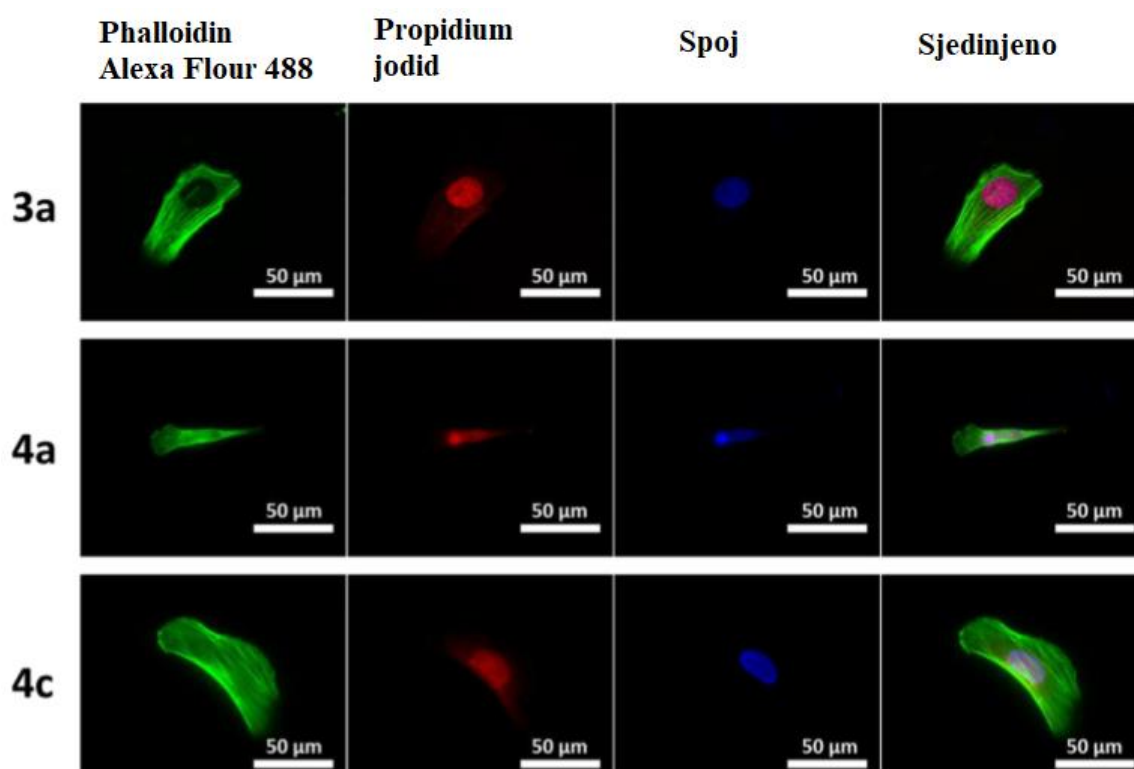


**Shema 47.** Sinteza 2-imidazolinil supstituiranih benzo[*b*]tieno-2-karboksamida benimidazola-

Antiproliferativna aktivnost derivata 2-imidazolinil supstituiranih benzo[*b*]tieno-2-karboksamida ispitivana je na 4 humane tumorske stanične linije *in vitro*; HeLa (karcinom cerviksa), SW620 (kolorektalni adenokarcinom, metastazni), HepG2 (hepatocelularni karcinom) i CFPAC-a (duktalni adenokarcinom gušterače) kao i na normalne stanične fibroblaste pluća (WI-38). Svi ispitani spojevi pokazali su umjerenu aktivnost pri mikromolarnim koncentracijama osim 2-imidazolinilnog supstituiranog derivata **201c** koji nije pokazao antiproliferativni učinak na korištene tumorske stanice. Promjena položaja 2-imidazolinilnog supstituenta na heteroatomskom prstenu uzrokovala je različite citotoksične aktivnosti.

2-imidazolinilni supstituirani derivat **201b** pokazao je najizraženiju aktivnost prema HepG2 stanicama, dok je derivat **201a** pokazao vrlo izraženu citotoksičnu aktivnost prema normalnim fibroblastima (WI-38). Derivat benzimidazola **200d** koji je supstituiran 2-imidazolinilnom skupinom na benzimidazolnoj jezgri pokazao je selektivnu aktivnost prema HepG2 i HeLa tumorskim staničnim linijama. Dodatni nitro susptituent uveden na benzimidazolnu jezgru derivata **201b** u usporedbi s derivatom **201a** neznatno smanjuje aktivnost prema SW620 i CFPAC-1 stanicama.

Zbog snažne fluorescence u odnosu na ostale spojeve, mono-supstituiranim 2-imidazolinilnim derivatima **200d** i **201a** te njihovom di-supstituiranom 2-imidazolinilnom derivatu **201c** provedena je analiza unutarstanične lokalizacije. Istraživanja su potvrdila snažno vezanje u mali utor DNA derivata **201a** i **201c**, dok derivat **200d** pokazuje slabo svojstvo vezanja. Fluorescentne mikroskopske slike snimljene pomoću DMi8 mikroskopa pokazuju sublokalizaciju sva tri derivata u jezgri, kao što je prikazano njihovom intrinzičnom fluorescence u plavom kanalu (slika 6).



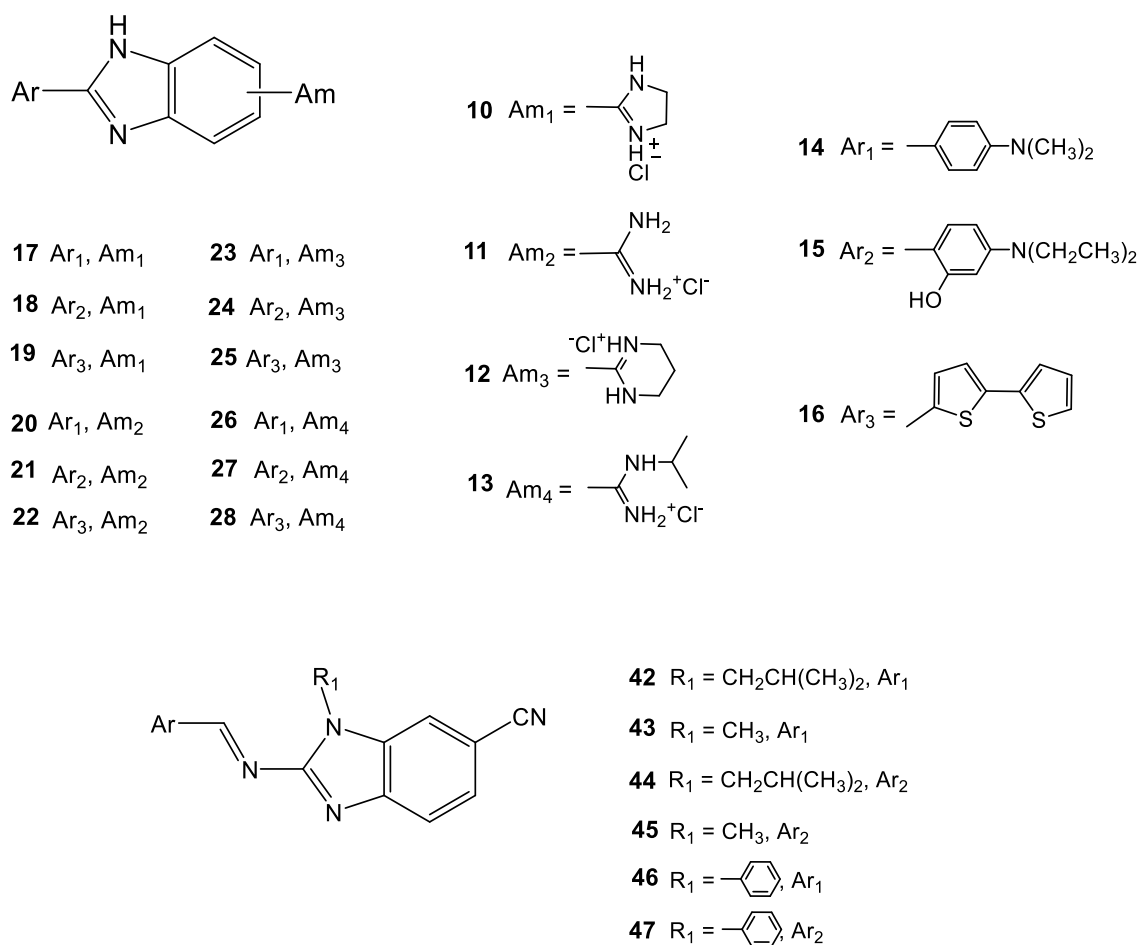
**Slika 6.** Lokalizacija unutar jezgre dokazana fluorescentnom mikroskopijom

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



### 3.1. Cilj rada

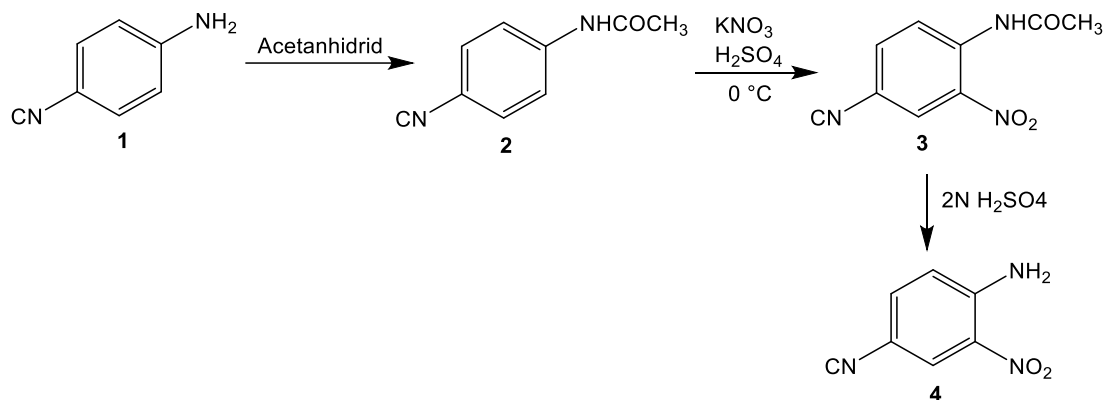
Cilj ovog rada bio je prirediti potencijalno biološki aktivne amidino supstituirane derivate benzimidazola **17-28** te Schiffove baze benzimidazola **42-47** čije su strukture prikazne na Slici 7. Ciljani spojevi priređeni su reakcijom kondenzacije odgovarajućih aldehida **14-16** i 4-amidino supstituiranih 1,2-fenilendiamina ili supstituiranih 2-aminobenzimidazola. Strukture novopriređenih spojeva potvrđene su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom te masenom spektrometrijom.



Slika 7. Strukture ciljanih spojeva

### 3.2. Sinteza priređenih spojeva

Za pripravu ciljanih amidino supstituiranih derivata benzimidazola bilo je potrebno najprije sintezom u nekoliko koraka iz 4-aminobenzonitrila **1** kao početnog reaktanta, prirediti sljedeće prekursore prema Shemi 48: 4-(2-imidazolnil)-1,2-fenilendiamin hidroklorid **10**, 4-amidino-1,2-fenilendiamin hidroklorid **11**, 4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinil)-1,2-fenilendiamin hidroklorid **12** te 4-(*N*-izopropilamidino)-1,2-fenilendiamin hidroklorid **13**.

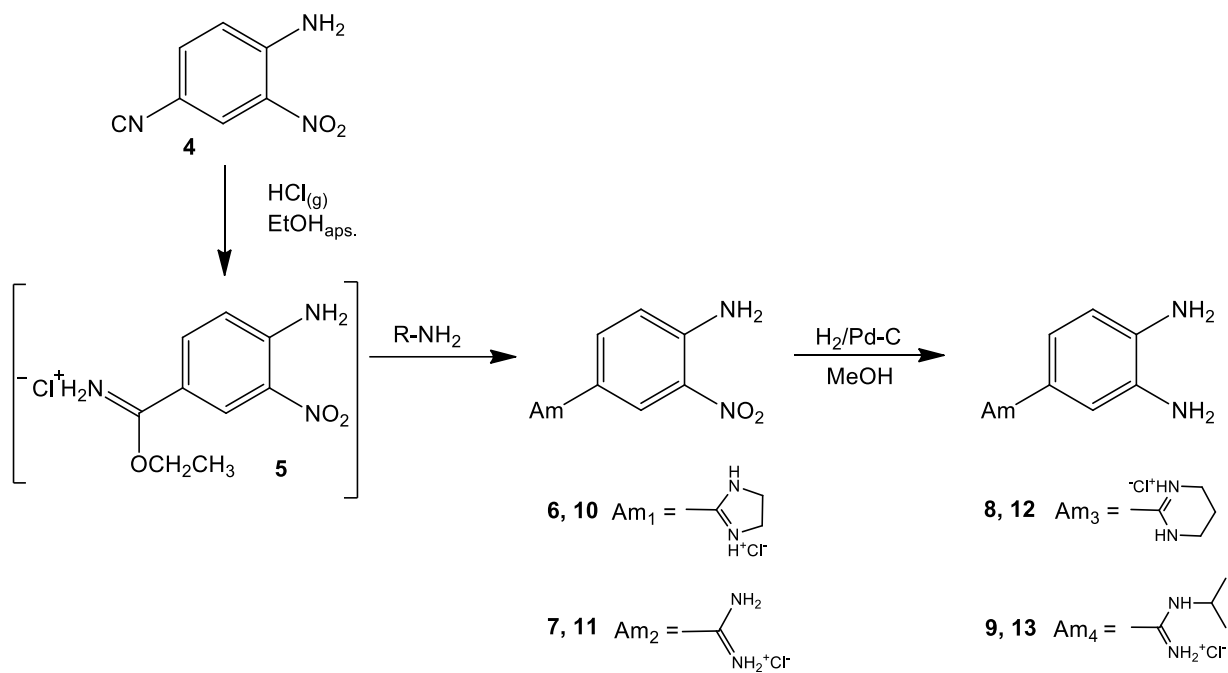


Shema 48.

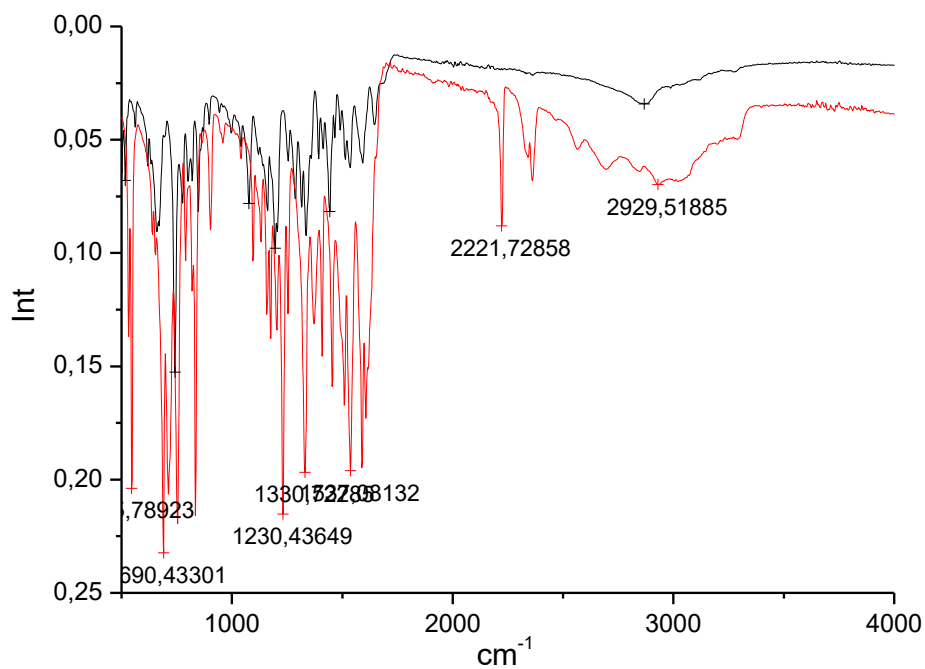
Acetiliranjem spoja **1** nastaje 4-acetamidobenzonitril **2** (80,3%), a njegovim nitriranjem uvodi se nitro skupina u *ortho* položaj čime je priređen 4-acetamido-3-nitrobenzonitril **3**. Zaštitna acetilna skupina uklanja se kiselo-kataliziranom hidrolizom pri čemu nastaje 4-amino-3-nitrobenzonitril **4**, kao glavni intermedijer za daljnju pripravu amidino supstituiranih prekursora Pinnerovom reakcijom.

Pinnerova reakcija provodi se u dva stupnja. Prvi stupanj obuhvaća uvođenje plinovitog HCl-a u etanolnu suspenziju 4-amino-3-nitrobenzonitrila **4** do zasićenja reakcijske smjese (Shema 49). Nakon toga suspenzija se miješa na sobnoj temperaturi do nestanka CN vrpce na  $\sim 2200\text{ cm}^{-1}$  u IR spektru. Na Slici 8. prikazani su IR spektri spoja **4** (crveno) i međuprodukta **5** (crno). U crvenom spektru može se uočiti vrpca na  $\sim 2200\text{ cm}^{-1}$  koja odgovara CN skupini. Ta vrpca u spektru međuprodukta izostaje što znači da je reakcija došla do kraja.

U drugom stupnju dobivenom iminoesteru u apsolutnom etanolu dodaje se odgovarajući amin u suvišku te nastaju nitro supstituirani derivati **6** (57,5%), **7** (86%), **8** (45,7%) i **9** (79,1%). Otopina amidina u metanolu katalitički se hidrogenira potrebnom količinom vodika uz 10% Pd/C pri čemu nastaju željeni prekursori **10** (97,%), **11** (81,6%), **12** (78,9%) i **13** (82,8%).

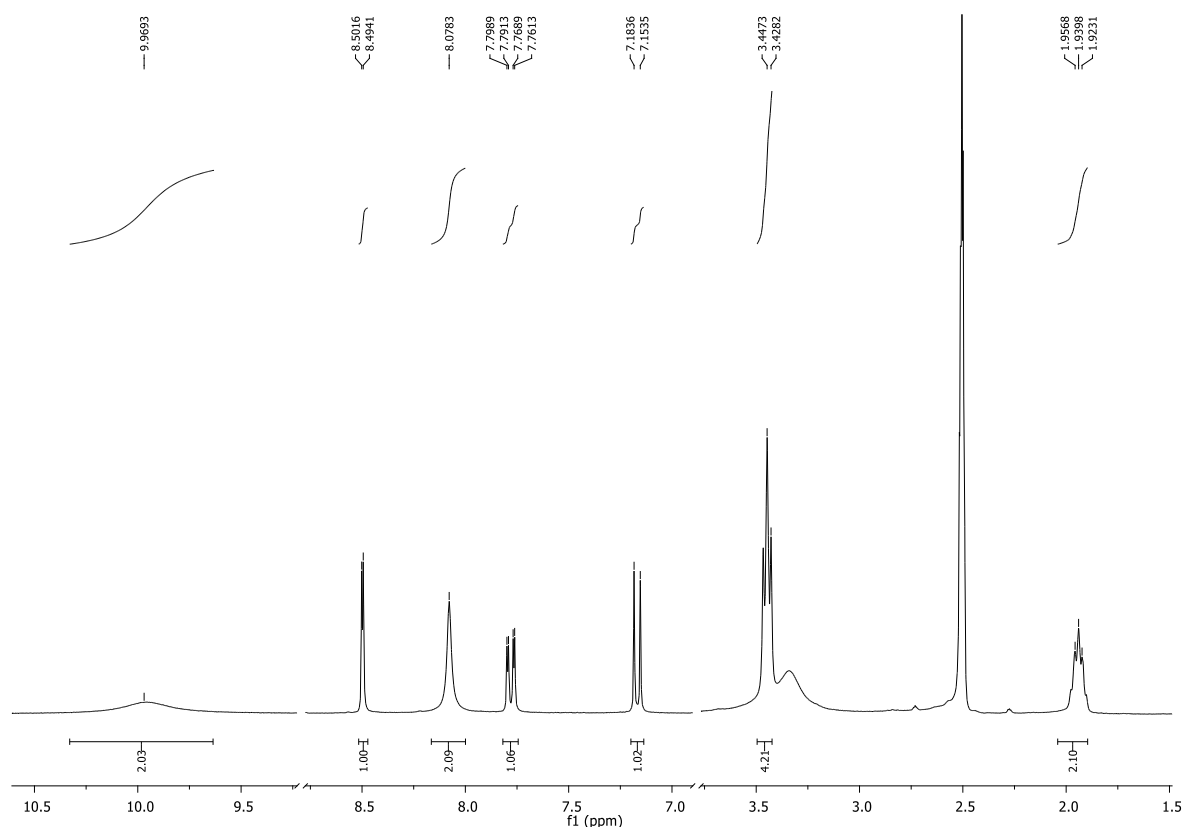


**Shema 49.**



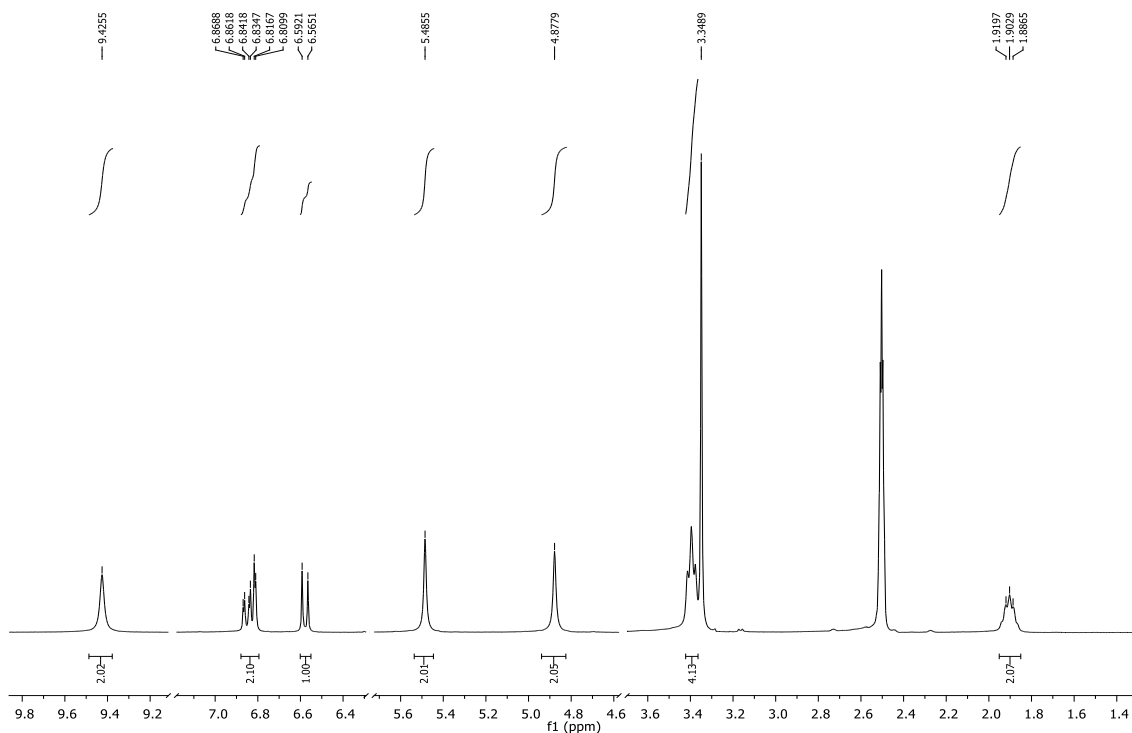
**Slika 8.** IR spektar spoja **4** (crveno) i međuprodukta **5** (crno)

Strukture svih priređenih spojeva **6-13** potvrđene su korištenjem  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopije. Na Slici 9. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **8** u kojem se može uočiti široki singlet na 9,97 ppm koji odgovara dušikovim protonima amidinske skupine. Tri aromatska protona nalaze se na 8,50, 7,78 i 7,17 ppm, dok singlet na 8,08 ppm odgovara protonima amino skupine. U alifatskom dijelu spektra može se uočiti triplet na 3,43 ppm koji odgovara ekvivalentnim metilenskim protonima te multiplet na 2,02-1,86 ppm koji odgovara protonima preostale metilenske skupine.



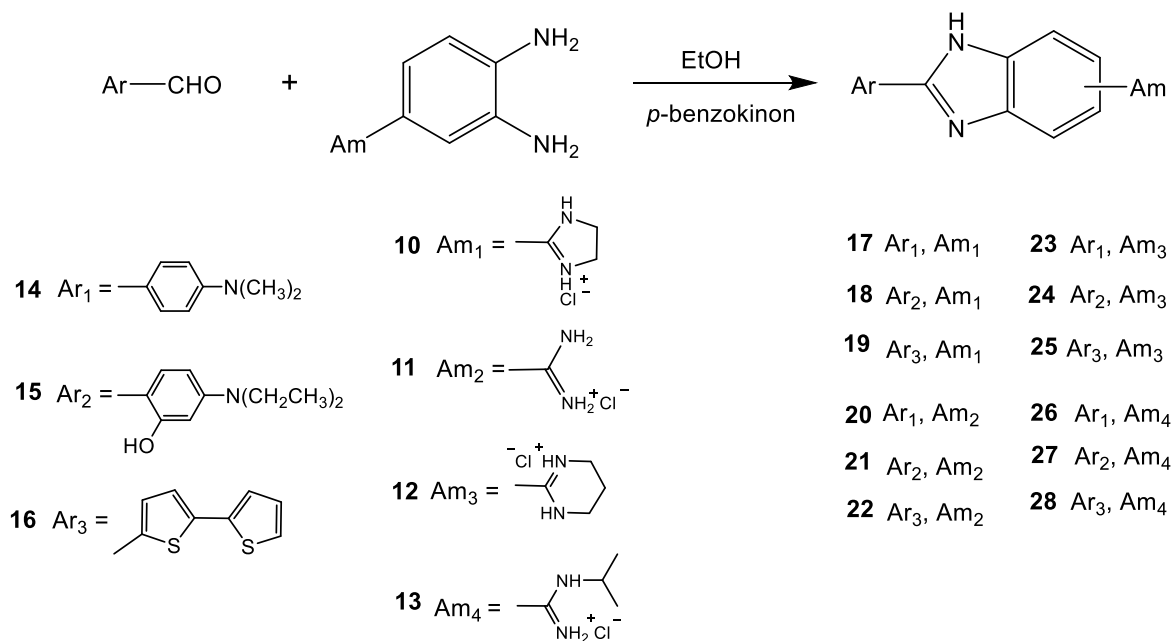
**Slika 9.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **8**

Slika 10. prikazuje spektar spoja **12** kod kojeg osim pojavu dodatnog signala amino skupine, možemo uočiti pomicanje svih vrijednosti kemijskih pomaka u više magnetsko polje, odnosno područje nižih frekvencija. Razlog tome je upravo još jedna dodatna  $\text{NH}_2$  skupina koja kao elektron-donorska skupina povećava zasjenjenost protona.



Slika 10.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **12**

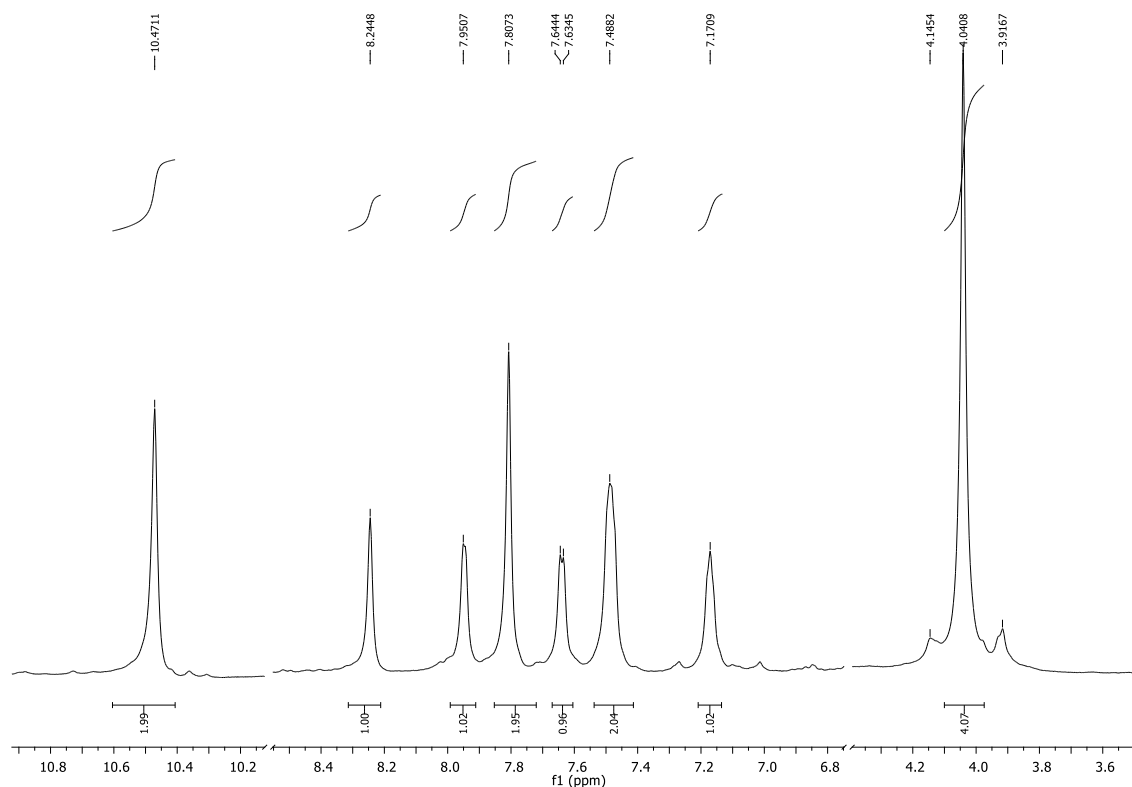
Kondenzacijom odgovarajućih aldehida **14-16** i dobivenih prekursora **10-13** u apsolutnom etanolu uz *p*-benzokinon kao oksidans (Shema 50) dobiveni su ciljani amidino supstituirani derivati benzimidazola u sljedećim iskorištenjima: **17** (84,6%), **19** (26,6%), **20** (37,4%), **21** (67,0%), **22** (55,9%), **23** (82,1%), **24** (65,6%), **25** (51,5%), **26** (66,3%), **27** (3,8%), **28** (62,3%).



Shema 50.

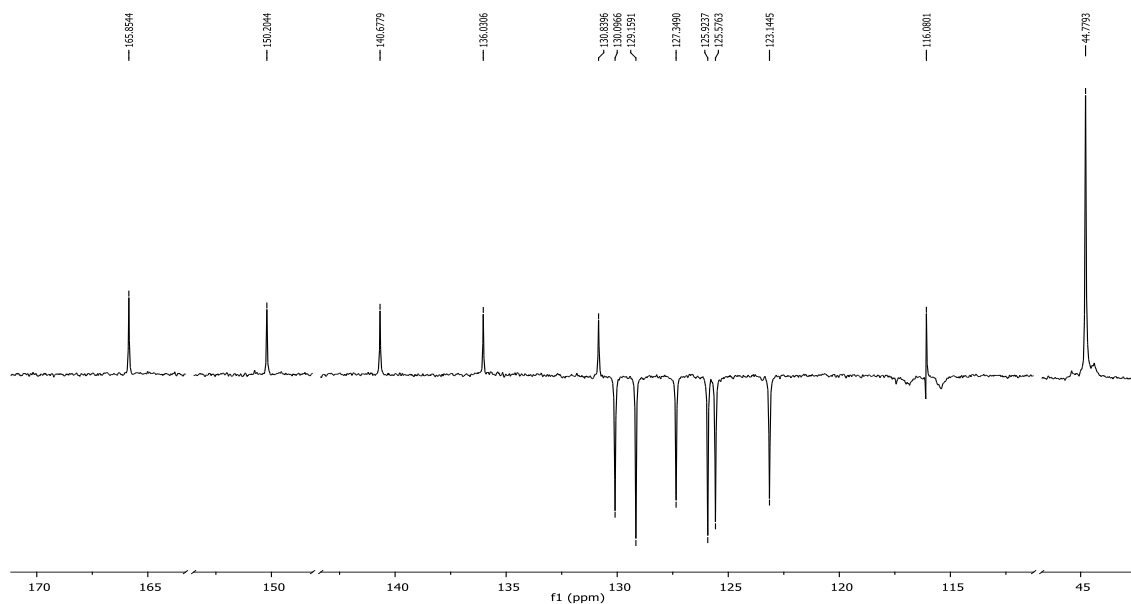
Najveće iskorištenje dobiveno je kod pripreve 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-(2-imidazolil)benzimidazol hidroklorida **17**, a najmanje kod pripreve 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-(2-imidazolil)benzimidazol hidroklorida **27**. 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-(2-imidazolil)benzimidazol hidroklorid **18** nije bilo moguće u izolirati u obliku čistog produkta.

Strukture svih priređenih derivata benzimidazola **17**, **19-28** potvrđene su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **19** prikazan na Slici 11. pokazuje odgovarajući broj signala u aromatskom području od 8,24-7,17 ppm koji pripadaju aromatskim protonima, signal na 10,47 ppm koji pripada dušikovim protonima amidinske skupine te singlet na 4,04 ppm koji pripada ekvivalentnim metilenskim protonima.



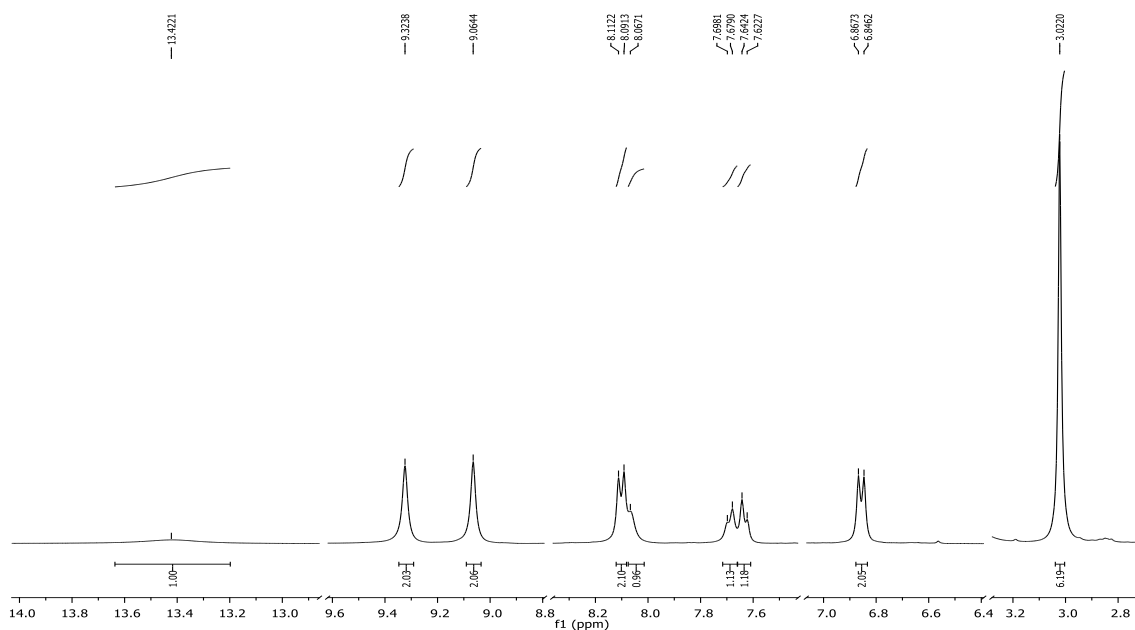
**Slika 11.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **19**

U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru spoja **19** prikazanog na Slici 12., može se uočiti odgovarajući broj signala kvaternih, tercijarnih i sekundarnih C atoma.



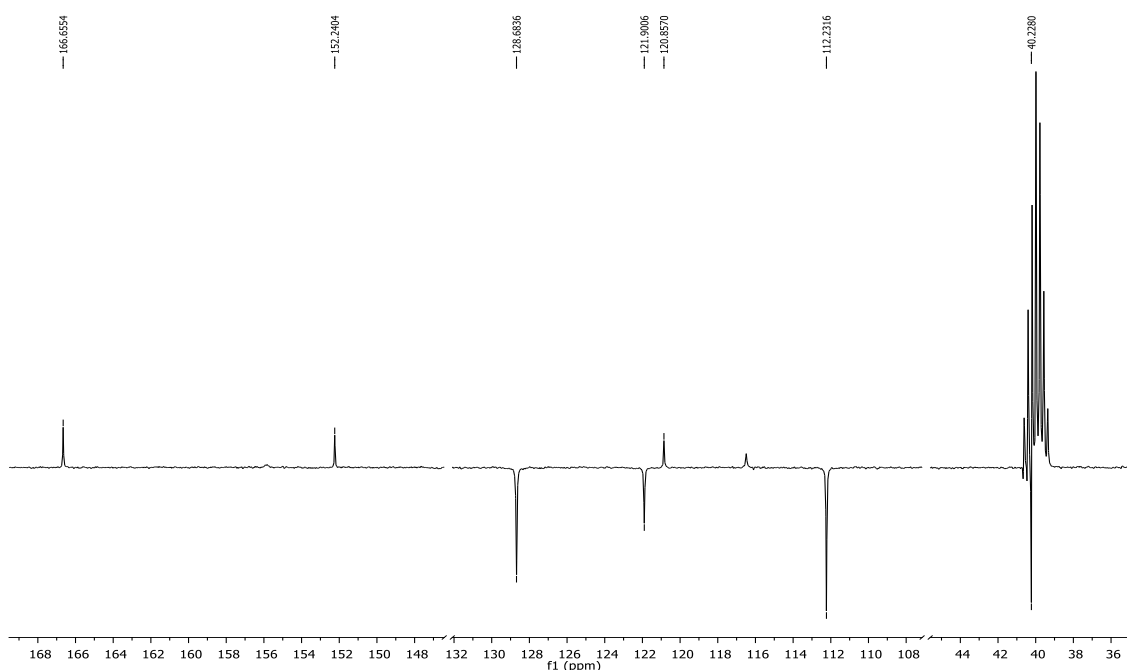
**Slika 12.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **19**

Slike 13. i 14. prikazuju  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektre spoja **20**. Široki singlet na 13,43 ppm karakterističan je za proton NH skupine benzimidazola. Singleti na 9,32 i 9,06 ppm odgovaraju dušikovim protonima dviju amidinskih skupina. U aromatskom dijelu spektra u području od 8,10–6,86 ppm prisutan je odgovarajući broj signala karakterističan za aromatske protone kao i singlet u alifatskom dijelu spektra koji odgovara ekvivalentnim protonima dviju metilnih skupina.



**Slika 13.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **20**

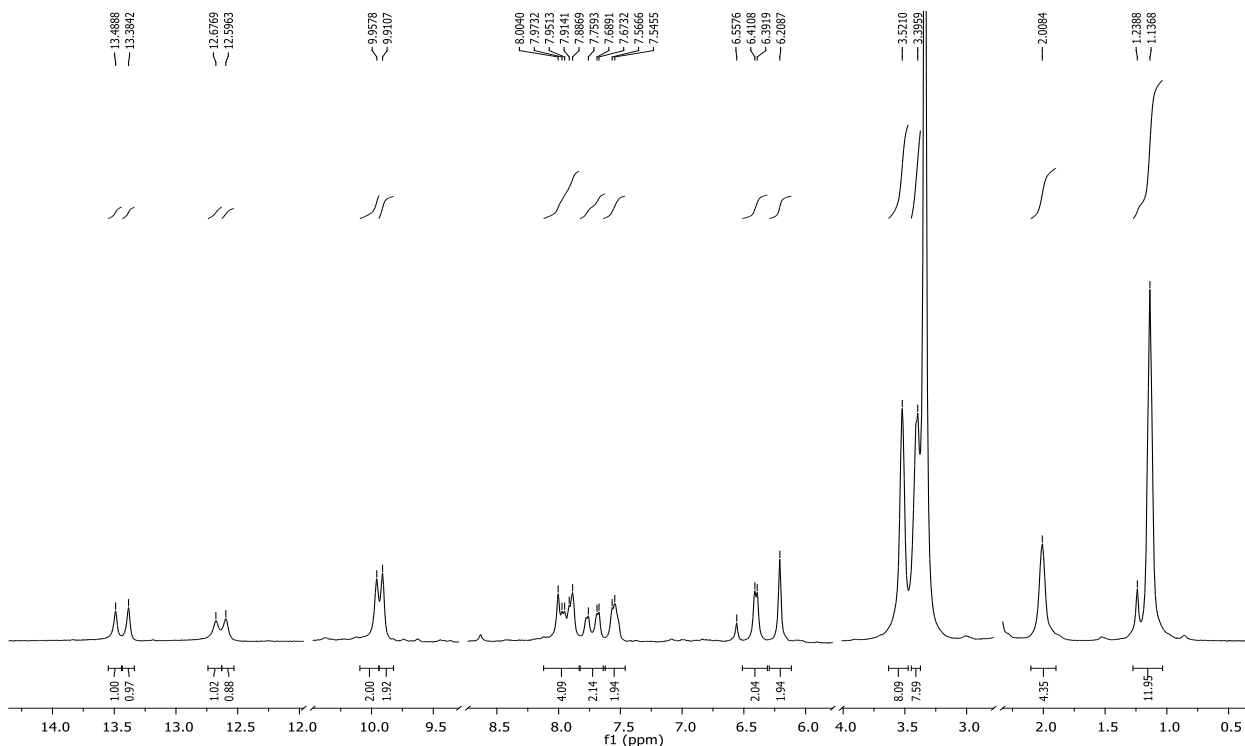
U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru spoja **20** prikazanom na Slici 13. vidi se odgovarajući broj signala kvaternih, tercijskih i primarnih C atoma.



**Slika 14.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **20**

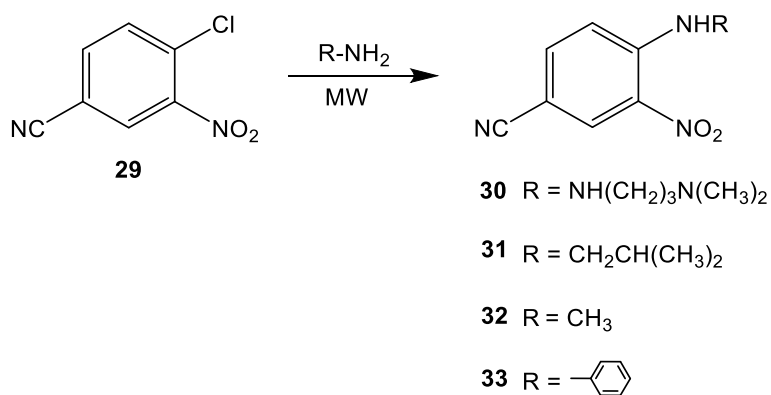
U  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **24** prikazanom na Slici 15., može se uočiti dvostruki broj signala svih protona. Razlog tome je postojanje dva tautomera. U molekulama benzimidazola karakteristična je tautomerija tj. premještanje vodika s jednog dušikovog atoma na drugi pa se često javljaju tautomerni oblici kao što je slučaj s 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-(1,4,5,6-terahidropirimidinil)benzimidazol hidrokloridom **24**. Signali na 13,49 i 13,38 ppm pripadaju protonima NH skupine benzimidazola, signali na 12,68 i 12,60 ppm pripadaju protonima OH skupina dok signali na 9,96 i 9,91 ppm pripadaju dušikovim protonima amidinske skupine. U području od 8,06-6,21 ppm može se uočiti odgovarajući broj signala koji pripadaju aromatskim protonima, a u alifatskom dijelu spektra od 3,52-1,14 ppm uočava se odgovarajući broj signala koji pripadaju  $\text{CH}_2$  i  $\text{CH}_3$  skupinama.





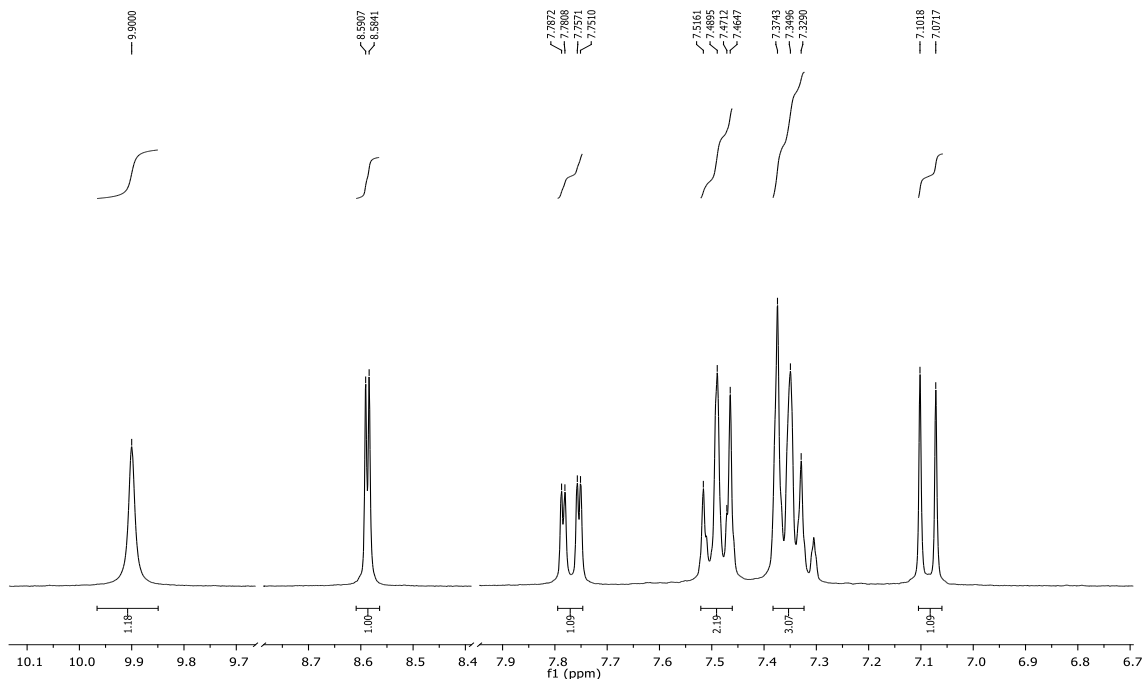
Slika 15.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **24**

Za sintezu odgovarajućih Schiffovih baza benzimidazola, prvotno je bilo potrebno prirediti odgovarajuće 2-aminobenzimidazole. Sinteza 5-cijano-*N*-supstituiranih derivata 2-aminobenzimidazola **38-41** odvija se u nekoliko koraka. Prvi korak je reakcija nukleofilne aromatske supstitucije 4-klor-3-nitrobenzonitrila **29** s odgovarajućim primarnim aminima pri čemu nastaju nitro derivati benzonitrila **30-33** (Shema 51). Reakcije su potpomognute mikrovalnim zračenjem, provedene u acetonitrilu uz suviška amina, a svi amino derivati priređeni su u vrlo visokim iskorištenjima: **30** (90,6%), **31** (93,1%), **32** (70,9%) i **33** (81,9%).



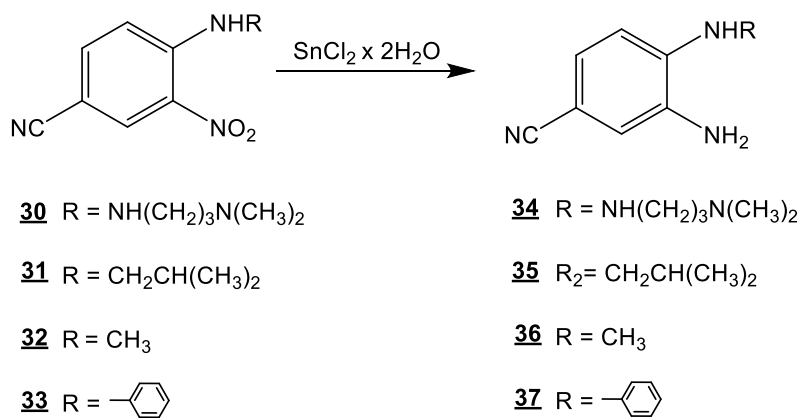
Shema 51.

Na Slici 16. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **33**. U spektru se može uočiti singlet na 9,90 ppm koji odgovara dušikovom protonu *N*-supstituirane amino skupine te odgovarajući broj signala u aromatskom dijelu spektra u području od 8,59-7,09 ppm koji pripadaju aromatskim protonima.



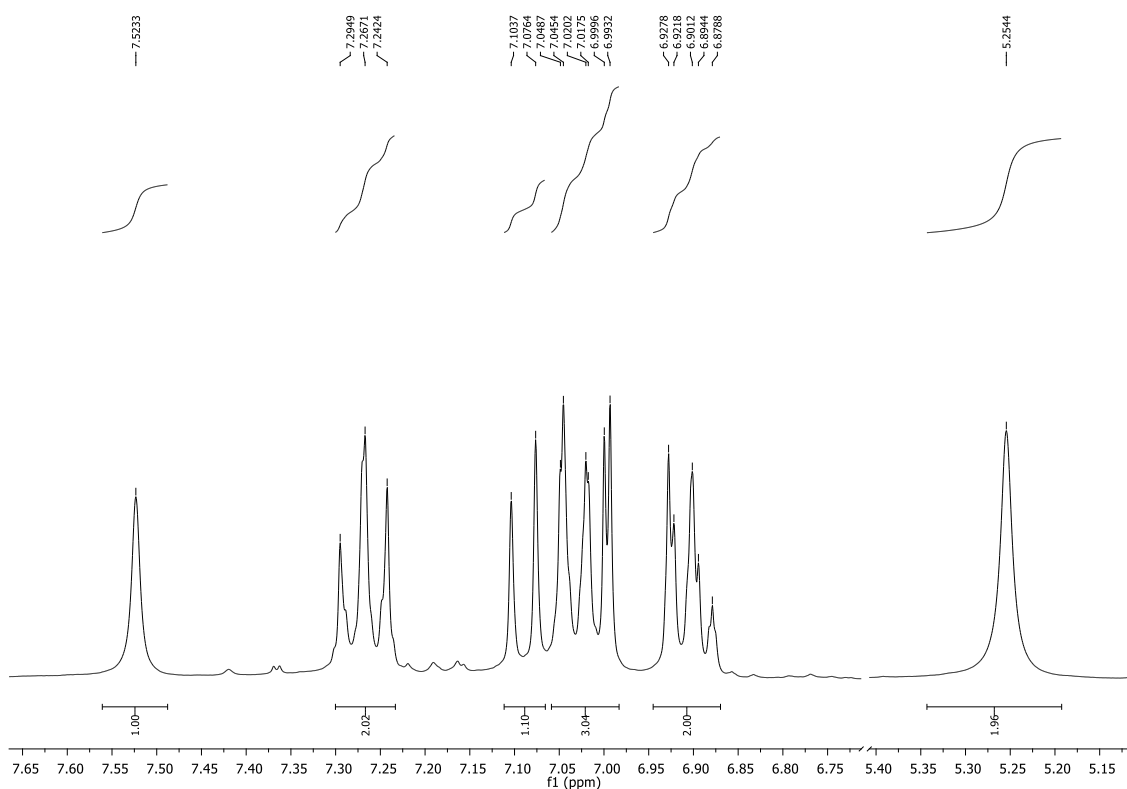
Slika 16.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **33**

Amino derivati benzonitrila **34-37** priređeni su redukcijom s kositar (II)-klorid dihidratom u metanolu i kiselom mediju iz odgovarajućih nitro derivata benzonitrila **30-33** kako je prikazano na Shemi 52. Svi amino deivati dobiveni su u vrlo dobrim iskorištenjima: **34** (47,1%), **35** (78,1%), **36** (58,8%), **37** (51,4%).



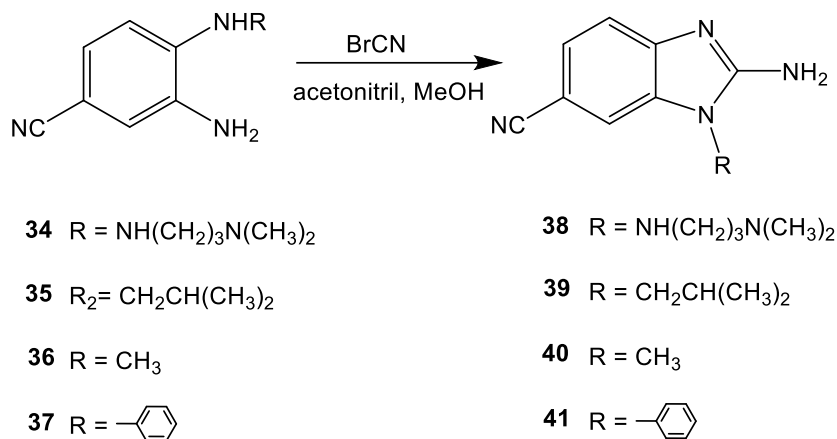
Shema 52.

Slika 17. prikazuje  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **37** na kojem se ponovno može uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona u području od 7,52-6,87 ppm., Signali aromatskih protona amino derivata benzonitrila **37** pomaknuti su u više magnetsko polje, prema nižim frekvencijama, odnosno prema zasjenjenom području u odnosu na spektar nitro derivata benzonitrila **33**. Razlog tog pomaka je prevođenje nitro skupine u amino supinu koja je elektron-donor. Također, singlet na 7,52 ppm odgovara dušikovom protonu N-supstituirane amino skupine, a singlet na 5,25 ppm odgovara protonima amino skupine.



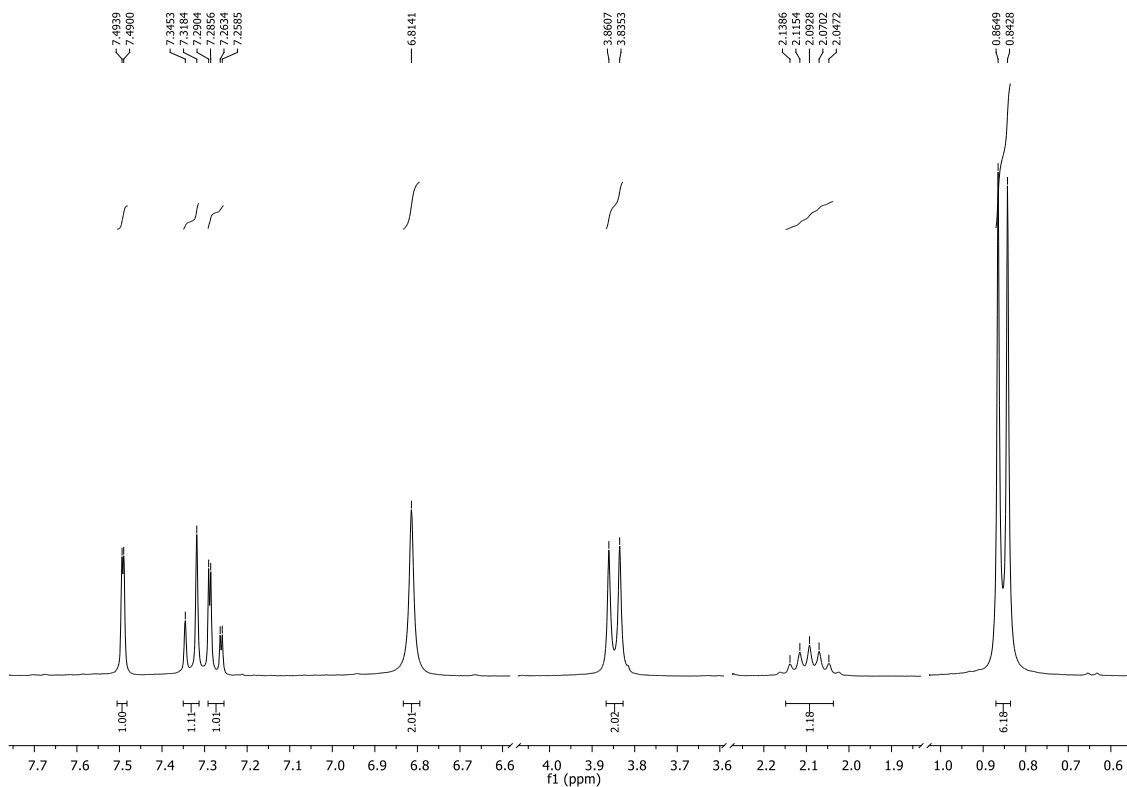
**Slika 17.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **37**

Nakon redukcije slijedi reakcija zatvaranja benzimidazolskog prstena koja je prikazana na Shemi 53. Odgovarajući amino derivat benzonitrila **34-37** otopi se u smjesi metanola i vode te mu se doda prethodno pripremljena otopina  $\text{BrCN}$  u acetonitrilu. Spoj 2-amino-5-cijano-*N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil]benzimidazol **38** nije uspješno izoliran dok su ostali spojevi dobiveni u sljedećim iskorištenjima : **39** (50,0%), **40** (43,0%) i **41** (46,2%).



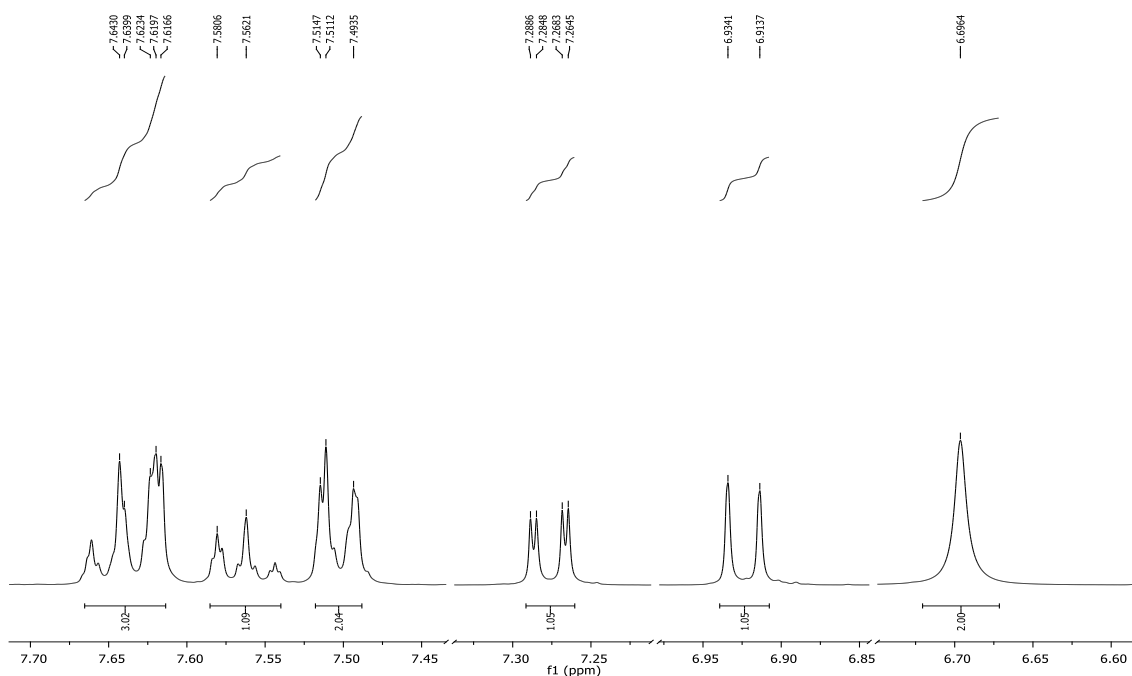
**Shema 53.**

Strukture svih dobivenih 5-cijano-*N*-supstituiranih derivata 2-aminobenzimidazola potvrđene su <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom. Na Slici 18. prikazan je <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **39**. U području 7,49-7,27 ppm vide se tri signala koja pripadaju aromatskim protonima, singlet na 6,81 ppm koji pripada protonima amino skupine, a signali u alifatskom dijelu spektra u području od 3,85-0,85 ppm pripadaju redom protonima CH<sub>2</sub>, CH i CH<sub>3</sub> skupina.

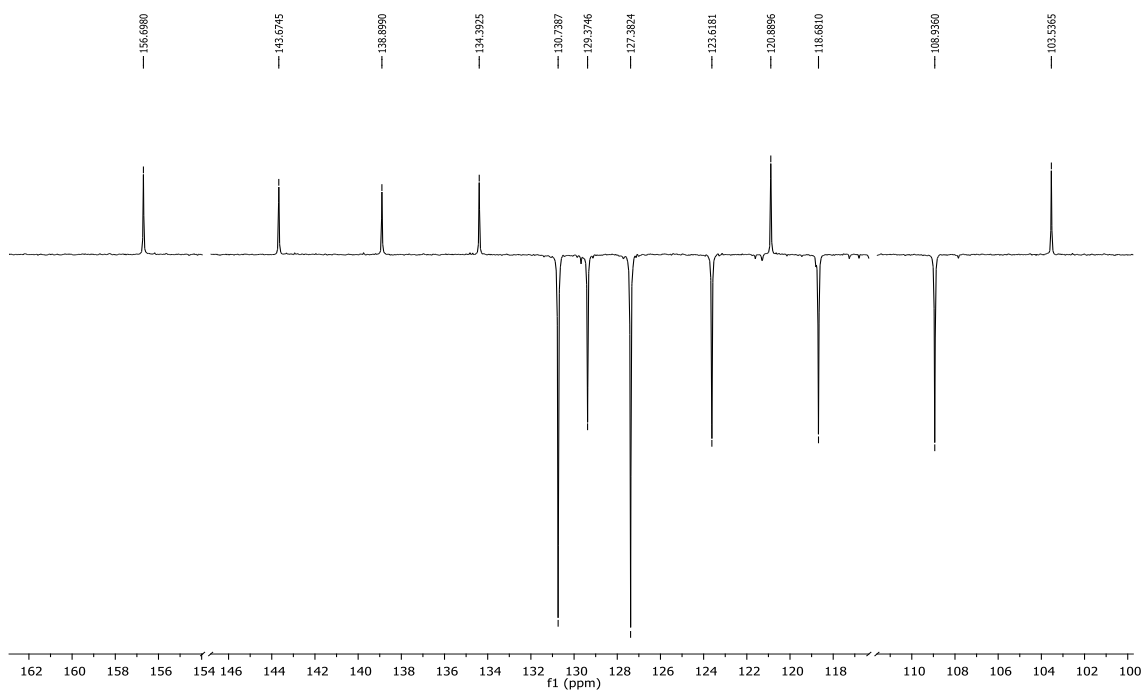


**Slika 18.** <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **39**

Na Slikama 19. i 20. prikazani su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri spoja **41**. U prvom spektru jasno se vidi odgovarajući broj signala u aromatskom području od 7,67-6,92 ppm koji pripadaju aromatskim protonima te jedan singlet na 6,70 ppm koji odgovara protonima amino skupine. U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru može se uočiti odgovarajući broj signala kvaternih i tercijskih C atoma.

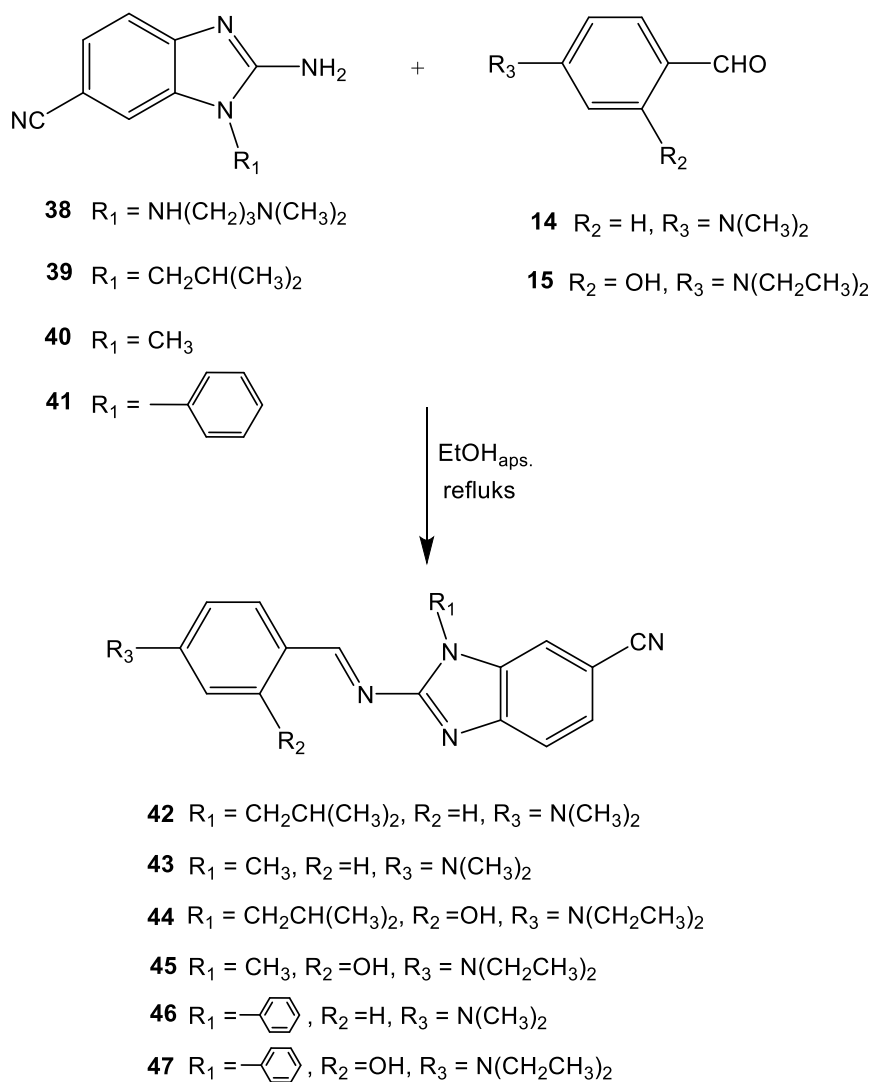


**Slika 19.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **41**



**Slika 20.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **41**

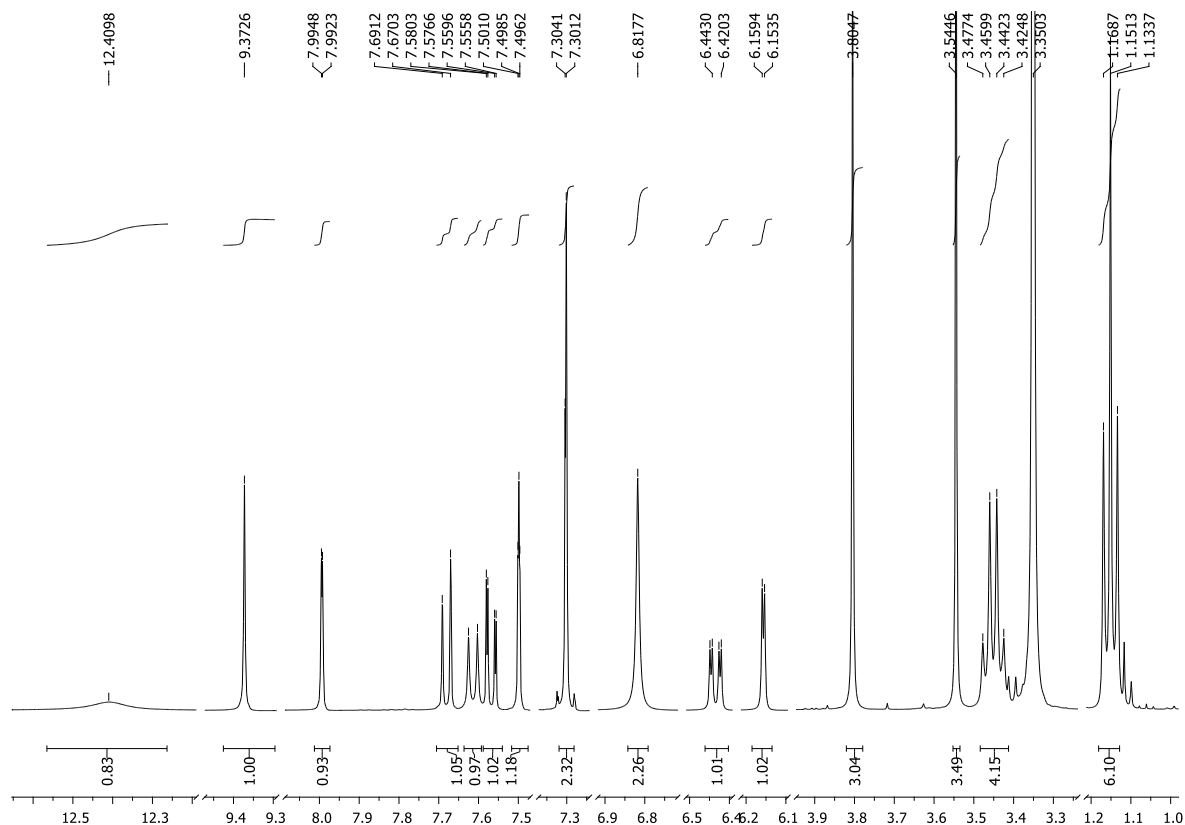
U zadnjem koraku pripreve Schiffovih baza **42-47** etanolna otopina odgovarajućeg aldehida **14** ili **15** i prethodno pripremljenih benzimidazola **38-41** miješa se na temperaturi refluksa (Shema 54). Strukture dobivenih spojeva potvrđene su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom te masenom spektrometrijom. Spojevi **44-46** nisu izolirani već su dobivene smjese koje su uz željene produkte sadržavale i početni reaktant. Ostali spojevi dobiveni su u sljedećim iskorištenjima : **42** (21,9%), **43** (26,7%), **47** (66,0%).



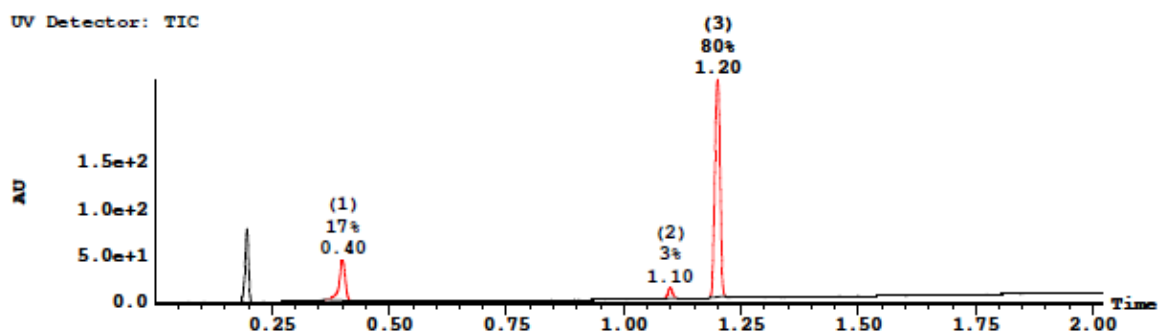
**Shema 54.**

Na Slici 21. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar dobivene smjese koja sadrži spoj **45** i početni reaktant **40**. Široki singlet na 12,41 ppm pripada protonu OH skupine, dok se u području od 9,37-6,16 ppm nalaze aromatski protoni koji odgovara broju aromatskih protona ciljanog spoja i početnog reaktanta.

Singlet na 6,82 ppm pripada protonima amino skupine početnog reaktanta, a u alfiatskom dijelu spektra od 3,80-1,15 ppm nalaze se alifatski protoni koji odgovara broju protona ciljanog spoja i reaktanta. Slike 22. i 23. prikazuju kromatogram i MS spektar spoja **45** i početnog reaktanta **40**.

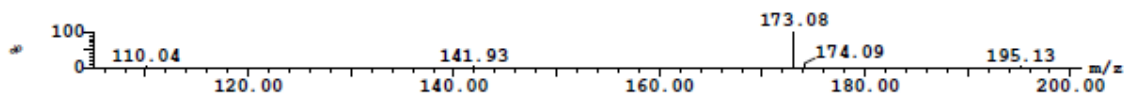


Slika 21.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **45** i početnog reaktanta **40**.

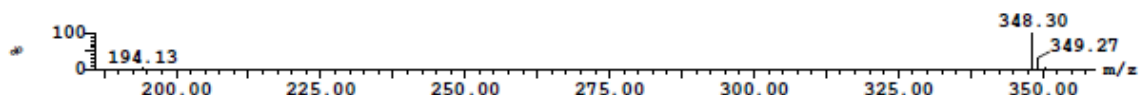


Slika 22. Maseni kromatogram smjese produkta **45** i početnog reaktanta **40**.

Peak ID Compound Time Mass Found  
 1  
 0.42  
 SAMPLE: 1:2 Combine (44:56-(26:31+69:74))

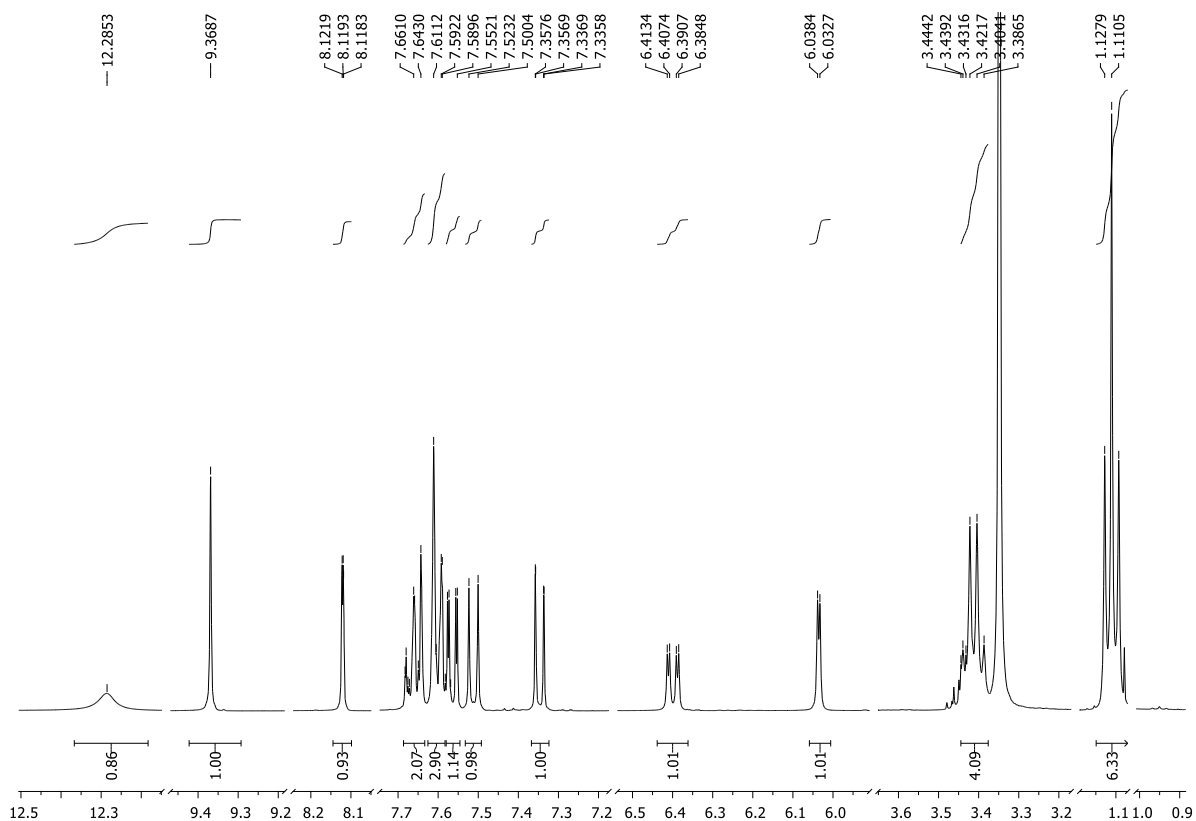


Peak ID Compound Time Mass Found  
 3  
 1.22  
 SAMPLE: 1:2 Combine (139:151-(121:126+164:169))



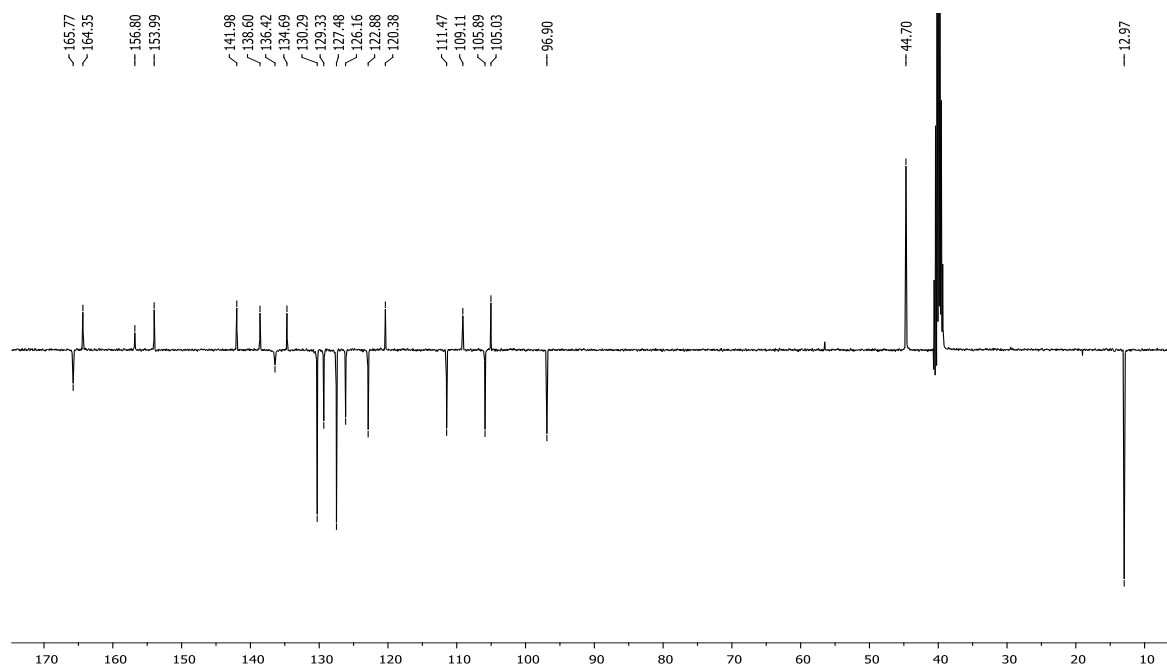
**Slika 23.** Maseni spektar početnog reaktanta **40** i smjese produkta **45**.

Slike 24. i 25. prikazuju  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektre spoja **47**. Široki singlet na 12,28 ppm pripada protonu OH skupine, signali u području od 9,37-6,04 pripadaju aromatskim protonima, a dva signala na 3,44 i 1,11 ppm pripadaju protonima  $\text{CH}_2$  i  $\text{CH}_3$  skupine. U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru vidi se odgovarajući broj kvaternih, tercijskih, sekundarnih i primarnih C atoma.



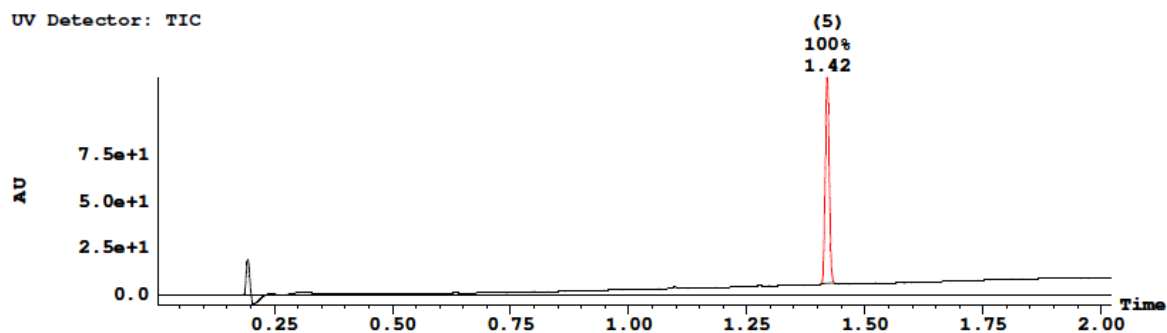
**Slika 24.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **47**.



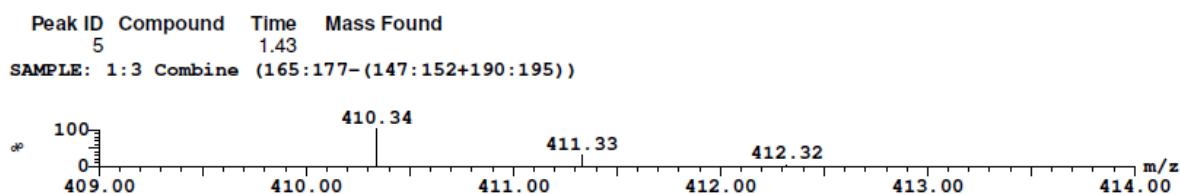


Slika 25.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 47.

Slike 26. i 27. prikazuju kromatogram i MS spektar spoja 47 u kojemu se može uočiti odgovarajući molekulski pik od 410,34 m/z čime je također potvrđena struktura spoja 47.

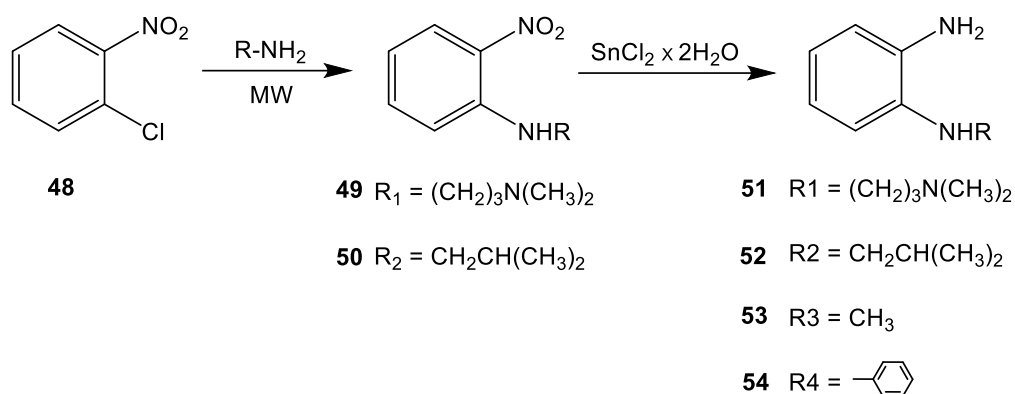


Slika 26. Maseni kromatogram spoja 47.



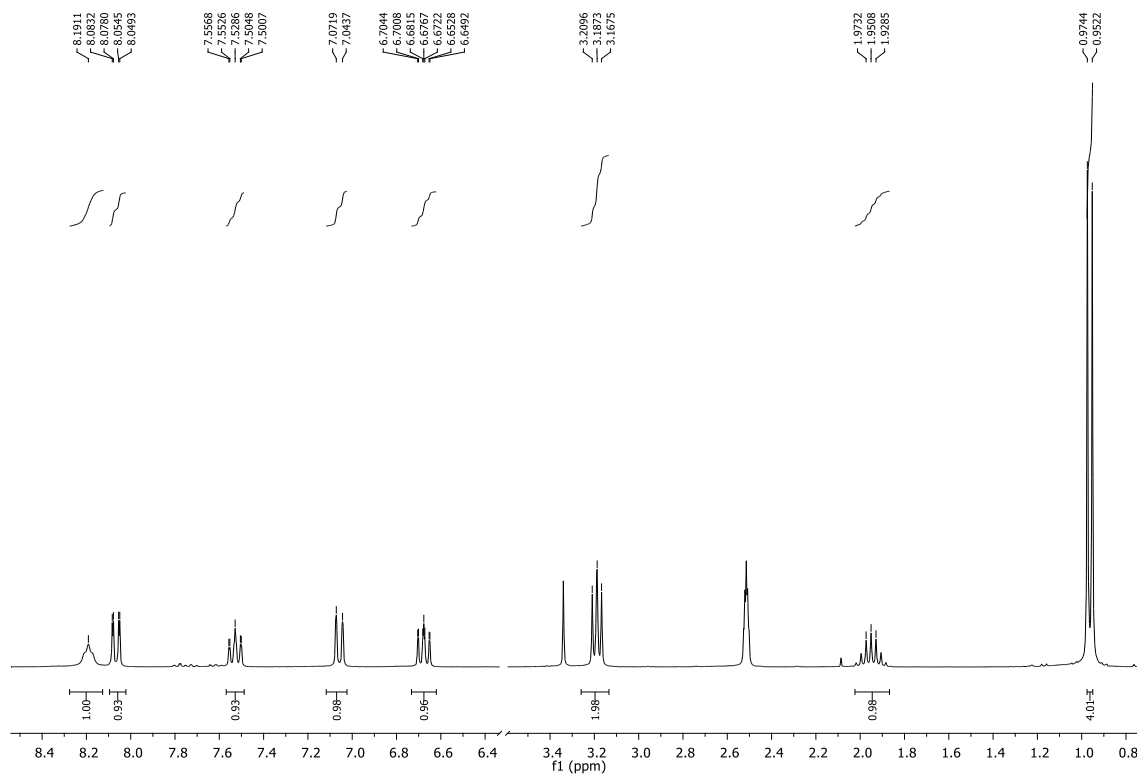
Slika 27. Maseni spektar spoja 47.

Za sintezu *N*-supstituiranih derivata benzimidazola **55-58** potrebno je prvo provesti reakciju 2-klor-nitrobenzena **48** s odgovarajućim primarnim aminima (Shema 55.). Reakcija je potpomognuta mikrovalnim zračenjem i provedena u acetonitrilu te su dobiveni *N*-(*N,N*-dimetilaminopropil)-2-nitroanilina **49** (92,0%) i *N*-izobutil-2-nitroanilina **50** (97,3%). Sljedeći korak uključuje redukciju derivata nitroanilina **49** i **50** korištenjem kositar(II)-klorida dihidrata kako bi se dobili *N*-(*N,N*-dimetilaminopropil)-1,2-fenilendiamin **51** (71,0%) i *N*-izobutil-1,2-fenilendiamin **52** (57,7%).



**Shema 55.**

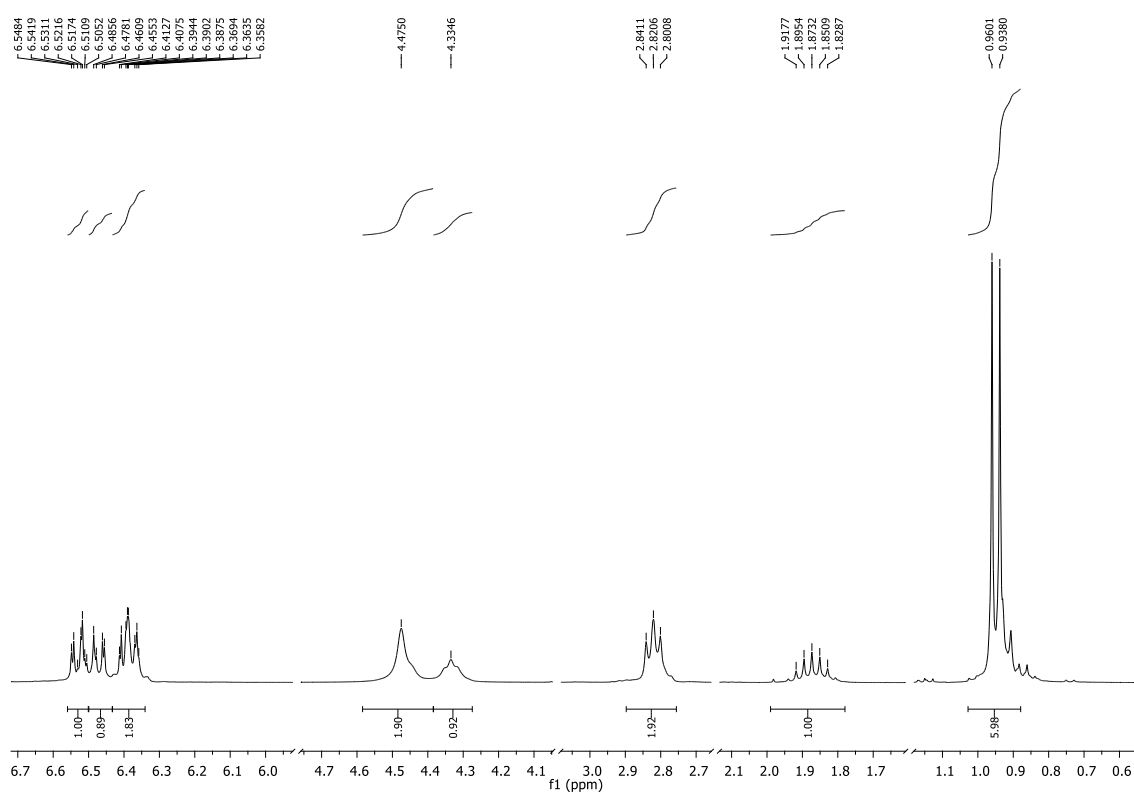
Na Slici 28. prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **50**.



**Slika 28.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **50**

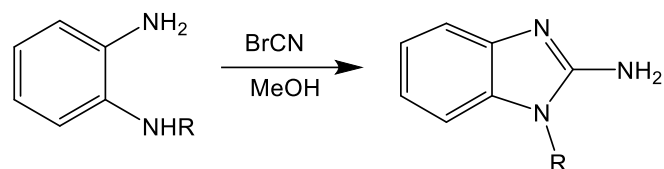
Signal na 8,19 ppm pripada protonu NH amino skupine, signali u području od 8,07-6,65 ppm pripadaju aromatskim protonima, a signali u alifatskom području od 3,19-0,96 ppm pripadaju protonima redom CH<sub>2</sub>, CH i CH<sub>3</sub> skupina.

Slika 29. prikazuje <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **52**. Nakon redukcije spoja **50** nitro skupina u *ortho* položaju prelazi u amino skupinu zbog čega su u spektru spoja **52** i aromatski (6,55-6,36 ppm) i alifatski (2,82-0,94 ppm) protoni pomaknuti u više magnetsko polje, odnosno područje nižih frekvencija. Također, pojavljuje se i singlet na 4,48 ppm koji odgovara dušikovim protonima amino skupine, a signal na 4,33 ppm odgovara protonu *N*-supstituirane amino skupine.



Slika 29. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **52**

Zadnji korak u sintezi *N*-supstituiranih derivata benzimidazola **55-58** je reakcija kondenzacije kojom se zatvara benzimidazolski prsten. Odgovarajući derivat 1,2-fenilendiamina **51-54** otopi se u smjesi metanola i vode te mu se doda prethodno pripremljena otopina BrCN, u acetonitrilu. Spojevi su priređeni u sljedećim iskorištenjima: **57** (63,7%), **58** (34,0%). 2-amino--*N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil]benzimidazol **55** i 2-amino-*N*-izobutilbenzimidazol **56** nisu uspješno priređeni.



51 R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

55 R1 = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

52 R2 = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

56 R2 = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

53 R3 = CH<sub>3</sub>

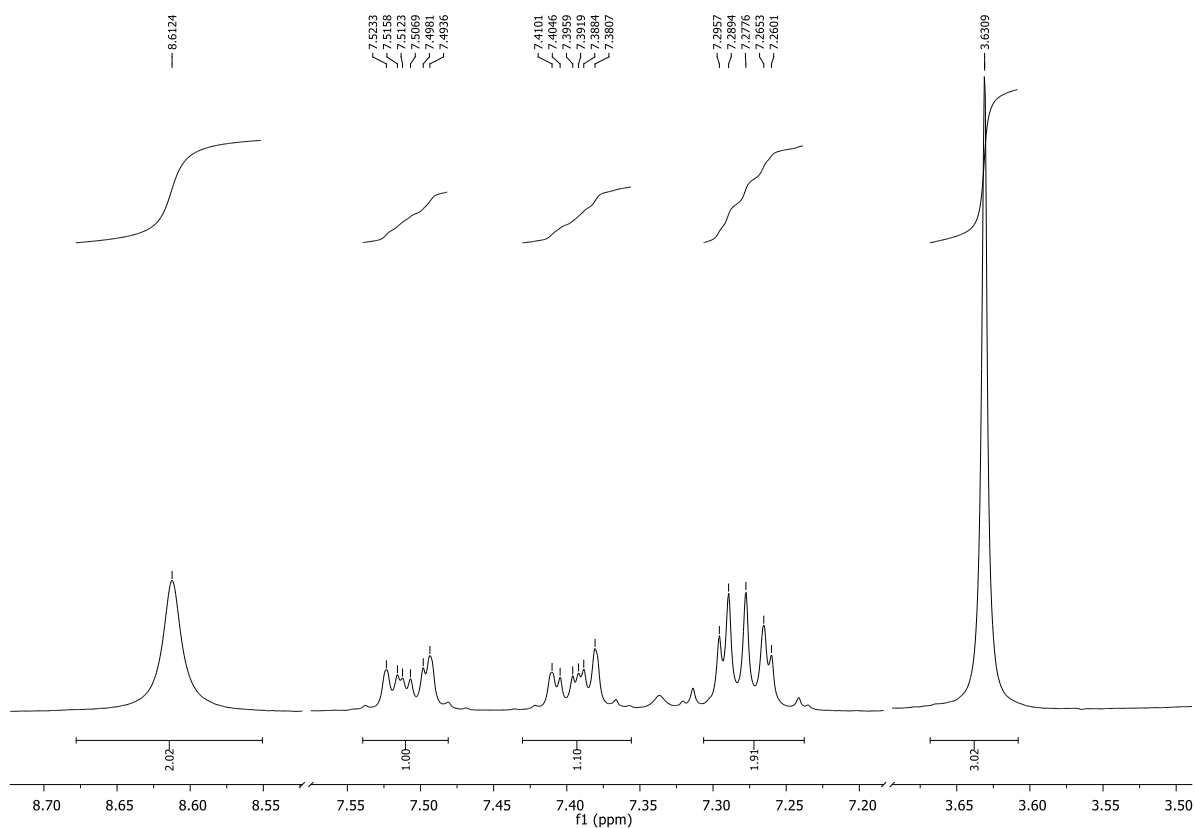
57 R3 = CH<sub>3</sub>

54 R4 =

58 R4 =

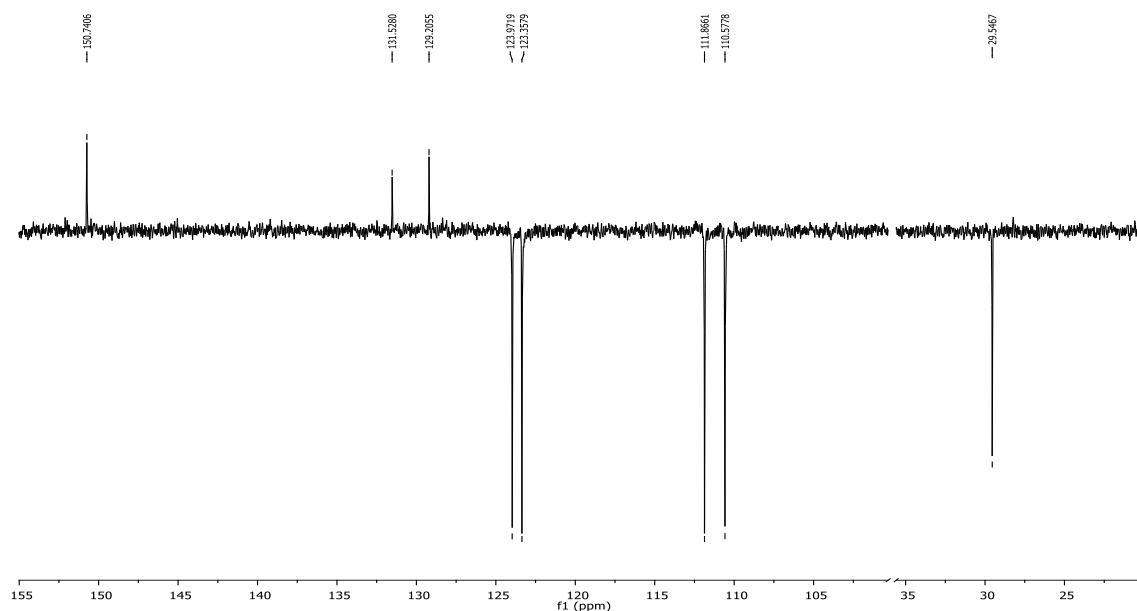
### Shema 56.

Strukture dobivenih *N*-supstituiranih derivata benzimidazola **57** i **58** potvrđene su korištenjem <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopije i masene spektrometrije. Slike 30. i 31. prikazuju <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektre spoja **57**. U <sup>1</sup>H NMR spektru jasno se vidi singlet na 8,64 ppm koji pripada protonima amino skupine, multiplieti aromatskih protona u području 7,53-7,5 ppm, te singlet na 3,63 ppm koji pripada protonima CH<sub>3</sub> skupine.

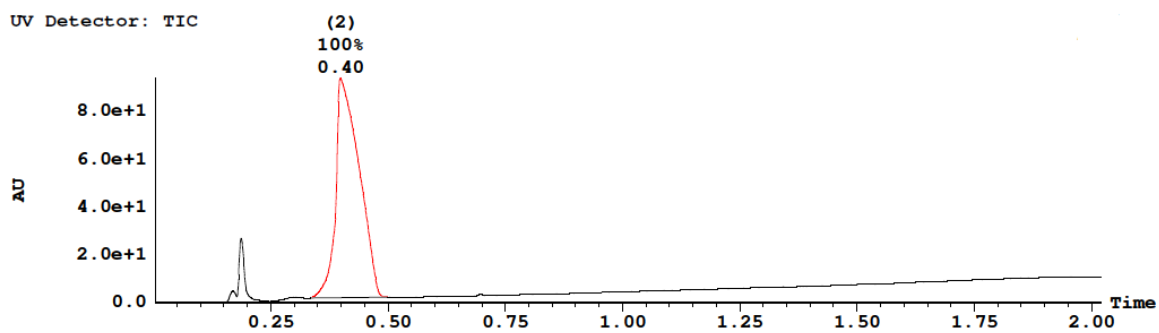


Slika 30. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja **57**

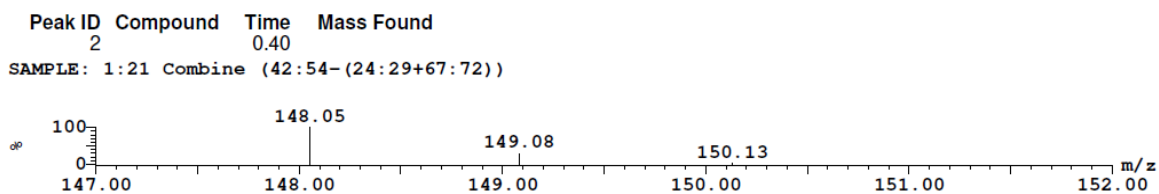
Također, u  $^{13}\text{C}$  NMR spektru prikazanom na Slici 30. vidi se odgovarajući broj signala kvaternih, tercijarnih i primarnih C atoma. Na Slikama 32. i 33. prikazani su kromatogram i MS spektar spoja **57** u kojemu se može uočiti odgovarajući molekulski pik od 148,05 m/z čime je također potvrđena struktura spoja **57**.



Slika 31.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **57**



Slika 32. Maseni kromatogram spoja **57**.



Slika 33. Maseni spektar spoja **57**.

## **4. EKSPERIMENTALNI DIO**

## 4.1. Opće napomene

Reakcije su provedene uobičajenim sintetskim metodama. Svi spojevi su rutinski provjeravani tankoslojnom kromatografijom (TLC) koristeći ploče prevučene silikagelom te detektirani pod UV svjetlom (254 i 356 nm).

Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start Synth mikrovalnom reaktoru (slika 34) kvarcnim posudama (40 bar).

Tališta priređenih spojeva određena su na SMP10 Bibby aparatu i nisu korigirana.

IR spektri snimani su na Perkin-Elmer model 2000, a uzorci su pripremani u obliku KBr pastila.

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom 0,063-0,2 nm (Kemika, Merck).

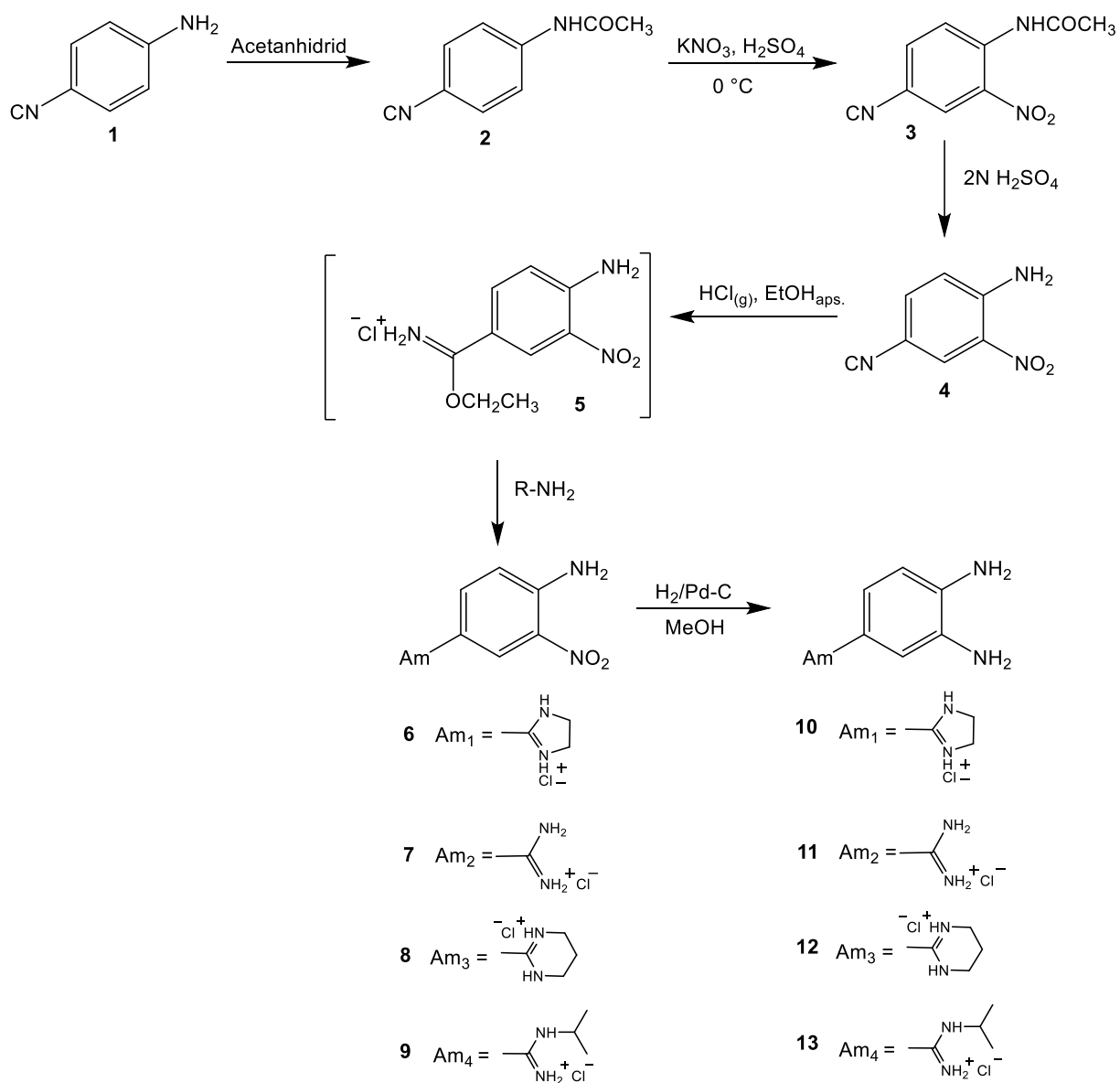
$^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri snimani su na spektrometru Bruker Avance III HD 400 MHz/54 mm Ascend. Svi NMR spektri snimani su u  $\text{DMSO-}d_6$  kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao interni standard. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u ppm vrijednostima, a konstante sprege ( $J$ ) u Hz.

Maseni spektri snimani su na Waters Acquity UltraPerformans LC uređaju.



**Slika 34.** Mikrovalni reaktor

## 4.2. Sinteza amidino supstituiranih 1,2-fenilendiamina 10-13



Shema 57.



#### **4.2.1. Priprava 4-acetamidobenzonitrila 2**

5,00 g (0,042 mol) 4-aminobenzonitrila **1** dodaje se polako (kroz 1 sat) u 40 ml anhidrida octene kiseline tako da temperatura ne prijeđe 35 °C. Nakon što je dodana sva količina 4-aminobenzonitrila suspenzija se miješa 1 sat. Zatim se ohladi u ledenoj kupelji i izlije na usitnjeni led. Nastali produkt se profiltrira i ispire hladnom vodom do neutralnog pH. Dobiveno je 5,40 g (80,3%) bijelog praškastog produkta. T.t. 202-206 °C. (T.t.lit. 205 °C).

#### **4.2.2. Priprava 4-acetamido-3-nitrobenzonitrila 3**

KNO<sub>3</sub> se otopi u 35 ml koncentrirane H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> uz hlađenje u ledenoj kupelji. Nakon što se sav KNO<sub>3</sub> otopio dodaje se polako 5,40 g (0,042 mol) 4-acetamidobenzonitrila **2** kroz 1 sat uz održavanje temperature ~ 0 °C. Suspenzija se na toj temperaturi miješa 3 sata nakon čega se izlije na usitnjeni led. Nastali produkt se profiltrira i dobro ispere hladnom vodom. Dobiven je žuti praškasti produkt.

#### **4.2.3. Priprava 4-amino-3-nitrobenzonitrila 4**

Prethodno dobiveni 4-acetamido-3-nitrobenzonitril **3** suspendira se u 53 ml 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> te se reakcijska smjesa zagrijava na temperaturi vrenja 3 sata. Nakon hlađenja nastali produkt se profiltrira i ispere malom količinom hladne vode. Dobiveno je 4,21 g (66,4%) žutog praškastog produkta. T.t. 159-161 °C. (T.t.lit. 160-161 °C).

#### **4.2.4. Opći postupak pripreme amidino supstituiranih 2-nitroanilin hidroklorida 6-9**

U suspenziju 4-amino-3-nitrobenzonitrila **4** u apsolutnom etanolu uvodi se plinoviti HCl uz održavanje temperature 0-5 °C do zasićenja reakcijske smjese. Suspenzija se miješa na sobnoj temperaturi do nestanka CN vrpce na ~ 2200 cm<sup>-1</sup> u IR spektru. Nastali iminoester se profiltrira, ispere apsolutnim dietileterom do neutralnog pH i suši pod sniženim tlakom. Suspenziji iminoestera u apsolutnom etanolu doda se odgovarajući amin. Po završetku reakcije nastali talog se profiltrira i ispere dietileterom.

#### **Priprava 4-(2-imidazolinil)-2-nitroanilin hidroklorida 6**

U suspenziju 2,70 g (0,017 mol) 4-amino-3-nitrobenzonitrila **4** u apsolutnom etanolu (80 ml) uvodi se plinoviti HCl uz održavanje temperature 0-5 °C do zasićenja reakcijske smjese. Suspenzija se miješa na sobnoj temperaturi 12 dana. Suspenziji 3,61 g (0,015 mol) nastalog iminoestera u apsolutnom etanolu (80 ml) doda se etilendiamin (0,051 mol, 3,43 ml) i reakcijska smjesa refluxira 24 sata. Nastali talog se profiltrira i ispere dietileterom. Dobiveno je 2,31 g (57,5%) žutog praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

#### **Priprava 4-amidino-2-nitroanilin hidroklorida 7**

U suspenziju 3,00 g (0,018 mol) 4-amino-3-nitrobenzoni-trila **4** u apsolutnom etanolu (80 ml) uvodi se plinoviti HCl uz održavanje temperature 0-5 °C do zasićenja reakcijske smjese. Suspenzija se miješa na sobnoj temperaturi 21 dan. U etanolnu suspenziju (80 ml) 4,00 g (0,016 mol) dobivenog iminoestera uvodi se plinoviti NH<sub>3</sub> uz održavanje temperature 0-5 °C do zasićenja reakcijske smjese koja se zatim miješa na sobnoj temperaturi 3 dana. Nastali talog se profiltrira i ispere dietileterom. Dobiveno je 3,43 g (86,0%) žutog praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 9,07 (šs, 4H, NH<sub>amidin</sub>), 8,63 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,15 (šs, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,85 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,3 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,17 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, H<sub>arom.</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 163,9, 149,5, 134,1, 130,1, 128,1, 119,9, 113,8.

#### **Priprava 4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinil)-2-nitroanilin hidroklorid 8**

U suspenziju 3,40 g (0,021 mol) 4-amino-3-nitrobenzoni-trila **4** u apsolutnom etanolu (80 ml) uvodi se plinoviti HCl uz održavanje temperature 0-5 °C do zasićenja reakcijske smjese. Suspenzija se miješa na sobnoj temperaturi 5 dana. Suspenziji 4,50 g (0,018 mol) nastalog iminoestera u apsolutnom etanolu (40 ml) doda se propilendiamin (0,037 mol, 3,09 ml) i reakcijska smjesa refluksira 24 sata. Nastali talog se profiltrira i ispere dietileterom. Dobiveno je 3,05 g (45,7%) žutog praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 9,97 (šs, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 8,50 (d, 1H, *J* = 2,2 Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,08 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,78 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,3 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 3,34 (t, 4H, *J* = 5,7 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,02 – 1,86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 159,4, 150,8, 135,4, 131,8, 128,7, 121,7, 116,6, 20,1 (3C).

#### **Priprava 4-(*N*-izopropilamidino)-2-nitroanilin hidroklorid 9**

U suspenziju 1,90 g (0,012 mol) 4-amino-3-nitrobenzoni-trila **4** u apsolutnom etanolu (80 ml) uvodi se plinoviti HCl uz održavanje temperature 0-5 °C do zasićenja reakcijske smjese. Suspenzija se miješa na sobnoj temperaturi 5 dana. Suspenziji 2,50 g (0,010 mol) nastalog iminoestera u apsolutnom etanolu (30 ml) doda se izopropilamin (0,031 mol, 2,50 ml) i reakcijska smjesa miješa se na sobnoj temperaturi 3 dana. Nastali talog se profiltrira i ispere dietileterom. Dobiveno je 2,38 g (79,1%) žutog praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 9,27 (s, 3H, NH<sub>amidin</sub>), 8,46 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,08 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,74 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,1 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,17 (d, 1H, *J* = 9,0

Hz, H<sub>arom.</sub>), 4,13 – 3,97 (m, 1H, CH), 1,26 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 160,4, 149,2, 134,6, 129,9, 127,9, 119,8, 115,3, 45,4, 21,8 (2C).

#### 4.2.5. Opći postupak pripreve amidino supstituiranih 1,2-fenilendiamina 10-13

Otopina amidina u metanolu katalitički se hidrogenira potrebnom količinom vodika uz 10% Pd/C. Katalizator se ukloni filtracijom, a otapalo uparavanjem pod sniženim tlakom.

##### Priprava 4-(2-imidazolinil)-1,2-fenilendiamin hidroklorida 10

Iz 2,30 g (9,5 mmol) **6** u 150 ml metanola i 0,23 g Pd/C dobiveno je 1,96 g (97,0%) svjetlosmeđeg praškastog produkta. T.t. 227-230 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 9,92 (šs, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 7,16 (dd, 1H,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,01 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,59 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H<sub>arom.</sub>), 5,83 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,89 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 4H, CH<sub>2</sub>).

##### Priprava 4-amidino-1,2-fenilendiamin hidroklorida 11

Iz 3,40 g (15,8 mmol) **6** u 150 ml metanola i 0,34 g Pd/C dobiveno je 2,39 g (81,6%) smeđeg praškastog produkta. T.t. 255-260 °C.

##### Priprava 4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinil)-1,2-fenilendiamin hidroklorid 12

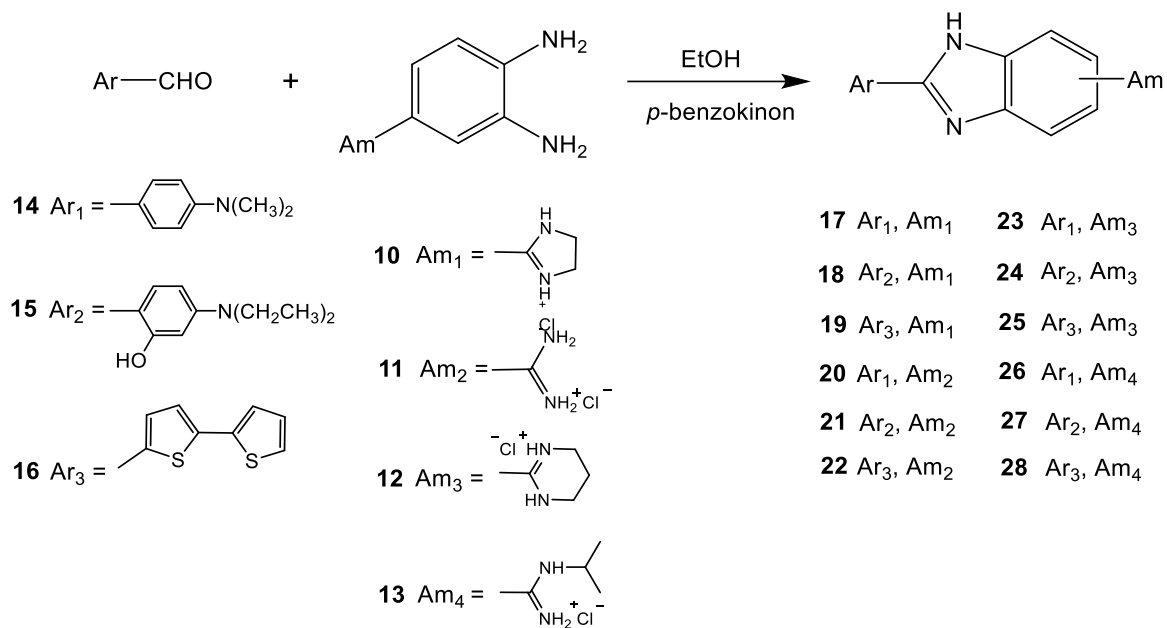
Iz 1,95 g (7,6 mmol) **8** u 150 ml metanola i 0,19 g Pd/C dobiveno je 1,36 g (78,9%) smeđeg praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 9,43 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 6,85 (dd, 1H,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 2,1$  Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,58 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H<sub>arom.</sub>), 5,49 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,35 (t, 4H,  $J = 5,5$  Hz, CH<sub>2</sub>), 1,95 – 1,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

##### Priprava 4-(*N*-izopropilamidino)-1,2-fenilendiamin hidroklorid 13

Iz 2,30 g (8,9 mmol) **6** u 150 ml metanola i 0,23 g Pd/C dobiveno je 1,68 g (82,8%) svjetlosmeđeg praškastog produkta. T.t. 233-235 °C.

### 4.3. Sinteza amidino supstituiranih benzimidazola 17-28



Shema 58.

#### 4.3.1. Opći postupak pripreve amidino supstituiranih benzimidazol hidroklorida 17-28

Otopini odgovarajućeg aldehida i amidina u apsolutnom etanolu doda se *p*-benzokinon te se reakcijska smjesa zagrijava na temperaturi refluksa 4 sata. Hlađenjem dobiveni talog se profiltrira i ispere dietileterom.

##### **Priprava 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-(2-imidazolil)benzimidazol hidroklorida 17**

Iz 0,100 g (0,67 mmol) 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehida **14**, 0,143 g (0,67 mmol) **10** i 0,072 g (0,67 mmol) *p*-benzokinona u 3,23 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,193 g (84,6%) svjetlosmeđeg praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 13,44 (šs, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 13,39 (šs, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 10,60 (s, 4H, NH<sub>amidin</sub>), 8,30 – 8,21 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>), 8,10 (s, 4H, H<sub>arom.</sub>), 7,81 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,79 – 7,61 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>), 6,85 (d, 4H, *J* = 9,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 4,01 (s, 8H, CH<sub>2</sub>), 3,02 (s, 12H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 166,0, 152,3, 128,7, 122,4, 116,3, 112,2, 44,7 (2C).

##### **Pokušaj pripreve 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-(2-imidazolil)benzimidazol hidroklorida 18**

0,100 g (0,52 mmol) 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzaldehida **15**, 0,110 g (0,52 mmol) **10** i 0,056 g (0,52 mmol) *p*-benzokinona u 2,5 ml apsolutnog etanola zagrijava se na temperaturi refluksa 4 sata. Nastali talog se profiltrira i ispere dietileterom međutim željeni produkt nije uspješno izoliran.

##### **Priprava 2-[2,2'-ditiofen]-5(6)-(2-imidazolil)benzimidazol hidroklorida 19**

Iz 0,100 g (0,51 mmol) (2,2'-ditiofen)-5-karbaldehida **16**, 0,108 g (0,51 mmol) **10** i 0,055 g (0,51 mmol) *p*-benzokinona u 2,5 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,055 g (26,6%) zelenog praškastog produkta. T.t. > 300 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 10,47 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 8,24 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,95 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,81 (s, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,64 (šs, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,49 (šs, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,17 (šs, 1H, H<sub>arom.</sub>), 4,04 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 165,9, 150,2, 140,7, 136,0, 130,8, 130,1, 129,2, 127,4, 125,9, 125,6, 123,1, 116,1, 44,8 (2C).

##### **Priprava 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-amidinobenzimidazol hidroklorida 20**

Iz 0,066 g (0,44 mmol) 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehida **14**, 0,100 g (0,44 mmol) **11** i 0,048 g (0,44 mmol) *p*-benzokinona u 2,12 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,059 g (37,4%) svjetlosmeđeg praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 13,43 (šs, 1H,  $\text{NH}_{\text{benzimidazol}}$ ), 9,32 (s, 2H,  $\text{NH}_{\text{amidin}}$ ), 9,06 (s, 2H,  $\text{NH}_{\text{amidin}}$ ), 8,10 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,07 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,69 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,63 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,86 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 3,02 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 166,66, 152,24, 128,68, 121,90, 120,86, 112,23, 40,23 (2C).

### **Priprava 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-amidinobenzimidazol hidroklorida 21**

Iz 0,077 g (0,44 mmol) 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzaldehida **15**, 0,100 g (0,44 mmol) **11** i 0,048 g (0,44 mmol) *p*-benzokinona u 2,12 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,118 g (67,0%) praškastog produkta. T.t. > 300 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 13,47 (šs, 2H,  $\text{NH}_{\text{benzimidazol}}$ , OH), 9,36 (s, 2H,  $\text{NH}_{\text{amidin}}$ ), 8,96 (s, 2H,  $\text{NH}_{\text{amidin}}$ ), 8,08 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,92 (d, 1H,  $J = 8,7$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,82 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,73 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,49 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,31 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 3,44 – 3,42 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1,15 (t, 6H,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### **Priprava 2-[2,2'-ditiofen]-5(6)-amidinobenzimidazol hidroklorida 22**

Iz 0,100 g (0,51 mmol) (2,2'-ditiofen)-5-karbaldehida **16**, 0,095 g (0,51 mmol) **11** i 0,055 g (0,51 mmol) *p*-benzokinona u 2,46 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,104 g (55,9%) zelenog praškastog produkta. T.t. > 300 °C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 13,97 (šs, 1H,  $\text{NH}_{\text{benzimidazol}}$ ), 13,89 (šs, 1H,  $\text{NH}_{\text{benzimidazol}}$ ), 9,36 (s, 4H,  $\text{NH}_{\text{amidin}}$ ), 9,07 (s, 4H,  $\text{NH}_{\text{amidin}}$ ), 8,16 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,01 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,83 – 7,63 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,63 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,62 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,48 – 7,46 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,17 – 7,15 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 166,5, 140,2, 136,1, 131,5, 129,8, 129,1, 127,2, 125,8, 125,5, 121,8.

### **Priprava 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-(1,4,5,6-terahidropirimidinil)benzimidazol hidroklorida 23**

Iz 0,100 g (0,67 mmol) 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehida **14**, 0,125 g (0,67 mmol) **12** i 0,072 g (0,67 mmol) *p*-benzokinona u 3,23 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,174 g (82,1%) tamnosmeđeg produkta. T.t. > 300 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 13,38 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{benzimidazol}}$ ), 9,95 (s, 2H,  $\text{NH}_{\text{amidin}}$ ), 8,10 (d, 2H,  $J = 7,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,95 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,68 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,52 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,85 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 3,52 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,02 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,01 (šs, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**Priprava 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksifenil]-5(6)-(1,4,5,6-terahidropirimidinil)benzimidazol hidroklorida 24**

Iz 0,100 g (0,52 mmol) 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzaldehida **15**, 0,097 g (0,52 mmol) **12** i 0,056 g (0,52 mmol) *p*-benzokinona u 2,51 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,122 g (65,6%) ljubičastog produkta. T.t. > 300 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 13,49 (s, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 13,38 (s, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 12,68 (s, 1H, OH), 12,60 (s, 1H, OH), 9,96 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 9,91 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 8,06 – 7,85 (m, 4H, H<sub>arom.</sub>), 7,83 – 7,62 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,56 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,40 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,21 (s, 2H, H<sub>arom.</sub>), 3,52 (s, 8H, CH<sub>2</sub>), 3,40 (šs, 8H, CH<sub>2</sub>), 2,01 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,14 (s, 12H, CH<sub>3</sub>).

**Priprava 2-[2,2'-ditiufen]-5(6)-(1,4,5,6-terahidropirimidinil)benzimidazol hidroklorida 25**

Iz 0,085 g (0,44 mmol) (2,2'-ditiufen)-5-karbaldehida **16**, 0,100 g (0,44 mmol) **12** i 0,048 g (0,44 mmol) *p*-benzokinona u 2,12 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,091 g (51,5%) tamnozelenog produkta. T.t. > 300 °C

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 14,12 (s, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 13,96 (s, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 10,01 (s, 4H, NH<sub>amidin</sub>), 8,05 (šs, 4H, H<sub>arom.</sub>), 7,78 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,71 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,62 (šs, 4H, H<sub>arom.</sub>), 7,47 (šs, 4H, H<sub>arom.</sub>), 7,16 (s, 2H, H<sub>arom.</sub>), 3,35 (s, 8H, CH<sub>2</sub>), 2,01 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 160,1, 160,0, 150,2, 149,5, 147,4, 143,7, 140,2, 140,0, 138,7, 136,2, 135,1, 131,6, 130,0, 129,7, 129,1, 127,2, 125,8, 125,5, 122,7, 122,4, 121,7, 119,1, 118,8, 112,2, 111,8, 18,4.

**Priprava 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-(N-izopropilamidino)benzimidazol hidroklorida 26**

Iz 0,100 g (0,67 mmol) 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehida **14**, 0,153 g (0,67 mmol) **13** i 0,072 g (0,67 mmol) *p*-benzokinona u 3,23 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,159 g (66,3%) svijetlosmeđeg produkta. T.t. > 300 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 13,46 (s, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 13,39 (s, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 9,48 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 9,37 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 9,01 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 8,11 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,99 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,85 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,71 (šs, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,64 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,51 (s, 2H, H<sub>arom.</sub>), 6,85 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 4,18 – 4,05 (m, 2H, CH), 3,02 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1,31 (d, 12H, *J* = 6,3 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 163,0, 156,1, 155,4, 152,2, 148,1, 144,1, 139,1, 135,1, 128,7, 128,5, 122,3, 122,1, 122,0, 118,8, 118,3, 116,9, 116,8, 112,2, 111,9, 111,4, 45,4, 21,8.

### **Priprava 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-(N-izopropilamidino)benzimidazol hidroklorida 27**

Iz 0,100 g (0,52 mmol) 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzaldehida **15**, 0,119 g (0,52 mmol) **13** i 0,056 g (0,52 mmol) *p*-benzokinona u 2,51 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,008 g (3,8%) tamnožutog produkta. T.t. 260-263 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 13,82 (šs, 4H, NH<sub>benzimidazol</sub>, OH), 9,65 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, NH<sub>amidin</sub>), 9,49 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 9,07 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 8,06 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,02 (s, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,83 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,49 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,39 (s, 2H, H<sub>arom.</sub>), 4,11 – 4,06 (m, 2H, CH), 3,54 – 3,35 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1,31 (d, 12H, *J* = 6,4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,16 (t, 12H, *J* = 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>).

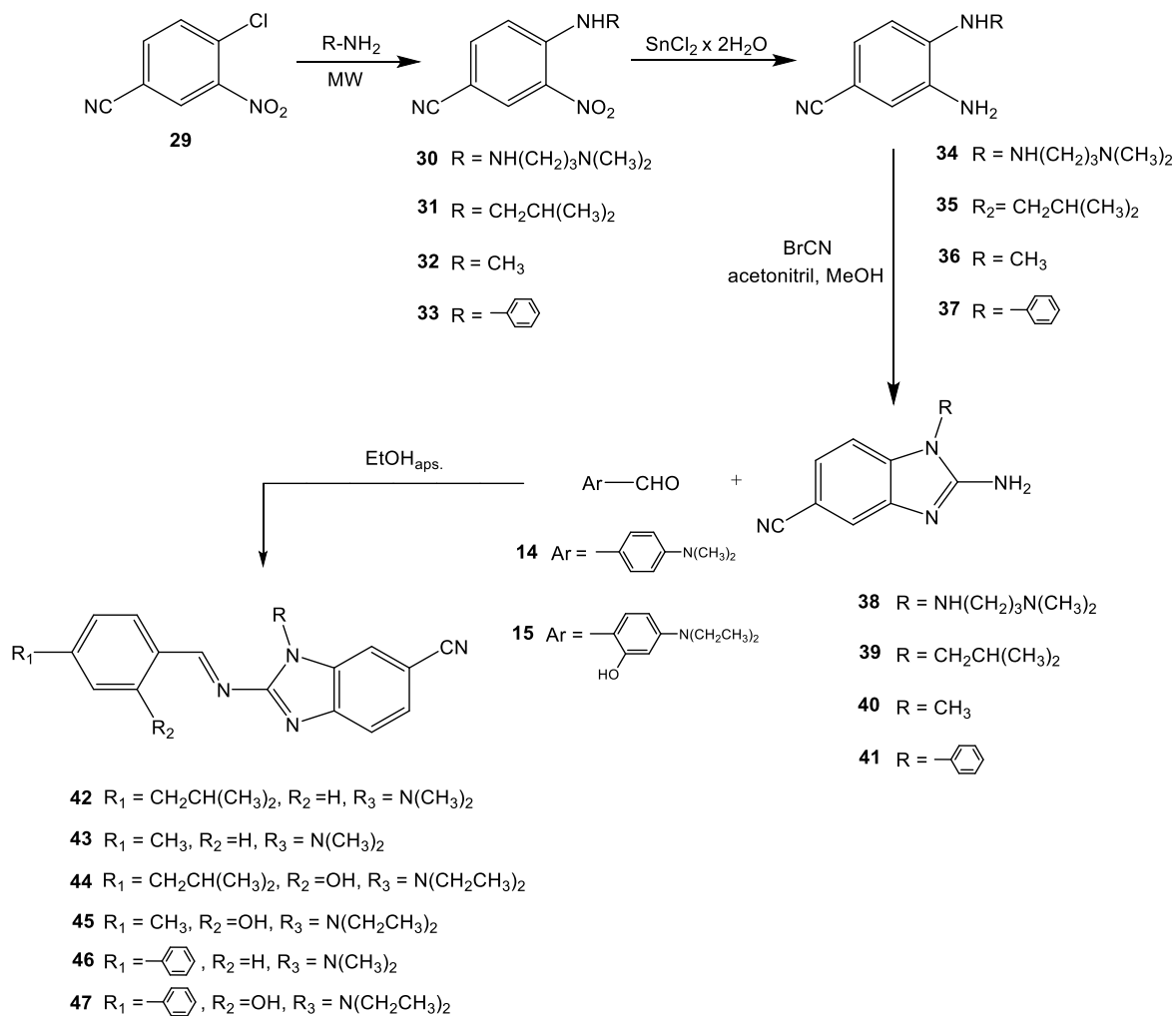
### **Priprava 2-[2,2'-ditiofen]-5(6)-(N-izopropilamidino)benzimidazol hidroklorida 28**

Iz 0,100 g (0,51 mmol) (2,2'-ditiofen)-5-karbaldehida **16**, 0,117 g (0,51 mmol) **13** i 0,055 g (0,51 mmol) *p*-benzokinona u 2,46 ml apsolutnog etanola dobiveno je 0,129 g (62,3%) svijetlozelenog produkta. T.t. > 300 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 14,12 (s, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 13,99 (s, 1H, NH<sub>benzimidazol</sub>), 9,57 – 9,40 (m, 4H, NH<sub>amidin</sub>), 9,04 (s, 2H, NH<sub>amidin</sub>), 8,09 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,04 (šs, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,91 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,84 – 7,69 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,63 – 7,53 (m, 4H, H<sub>arom.</sub>), 7,47 (d, 4H, *J* = 7,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,16 (s, 2H, H<sub>arom.</sub>), 4,11 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz, CH), 1,31 (d, 12H, *J* = 4,8 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 162,9, 162,8, 150,2, 149,5, 147,34, 143,5, 140,3, 140,0, 138,7, 136,1, 134,9, 131,6, 131,6, 130,0, 129,7, 129,1, 127,1, 125,7, 125,5, 123,4, 123,1, 123,1, 122,5, 119,5, 118,9, 112,4, 111,9, 45,5, 21,8.



#### 4.4. Sinteza Schiffovih baza benzimidazola 42-47



Shema 59.

#### 4.4.1. Priprava 4-[(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)amino]-3-nitrobenzonitrila 30

Spoj **30** priređen je sintezom potpomognutom mikrovalovima korištenjem MW zračenja snage 800 W i temperature 170 °C. U svaku od 4 kivete stavi se 0,50 g (2,74 mmol) 4-klor-3-nitrobenzonitrila **29**, acetonitril (10 ml) i suvišak 3-(dimetilamino)-1-propilamina (2,4 ml). Nakon 1,5 sati nastali produkt pročisti se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kao eluens. Dobiveno je 0,65 g (95,6%) narančastog uljastog produkta.

#### 4.4.2. Priprava 4-(*N*-izobutilamino)-3-nitrobenzonitrila 31

Spoj **31** priređen je sintezom potpomognutom mikrovalovima korištenjem MW zračenja snage 800 W i temperature 170 °C. U svaku od 6 kiveta stavi se 0,50 g (2,74 mmol) 4-klor-3-nitrobenzonitrila **29**, acetonitril (10 ml) i suvišak izobutilamina (1,90 ml). Nakon 2 sata nastali produkt pročisti se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kao eluens. Dobiveno je 0,56 g (93,1%) narančastog praškastog produkta. T.t. 99-101 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 8,62 (t, 1H, *J* = 5,5 Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,51 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,81 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,21 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, NH), 3,27 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,02 – 1,89 (m, 1H, CH), 0,95 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 147,1, 137,5, 131,9, 130,7, 118,2, 115,9, 96,2, 49,5, 27,2, 19,8 (2C).

#### 4.4.3. Priprava 4-(*N*-metilamino)-3-nitrobenzonitrila 32

Spoj **32** priređen je sintezom potpomognutom mikrovalovima korištenjem MW zračenja snage 800 W i temperature 170 °C. U svaku od 4 kivete stavi se 0,50 g (2,74 mmol) 4-klor-3-nitrobenzonitrila **29**, acetonitril (10 ml) i suvišak metilamina (2,60 ml). Nakon 2 sata mikrovalnog zračenja ohlađena reakcijska smjesa se pod sniženim tlakom upari na manji volumen, doda se mala količina metanola te se nastali talog profiltrira. Dobiveno je 0,35 g (70,9%) žutog kristaliničnog produkta. T.t. 173-179 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 8,63 (m, 1H, NH), 8,49 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,84 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 9,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,6 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,10 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz, H<sub>arom.</sub>), 3,00 (d, 3H, *J* = 5,0 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 148,0, 138,1, 132,2, 131,0, 118,8, 116,1, 96,5, 30,4.

#### 4.4.4. Priprava 4-(*N*-fenilamino)-3-nitrobenzonitrila 33

Spoj **33** priređen je sintezom potpomognutom mikrovalovima korištenjem MW zračenja snage 800 W i temperature 170 °C. U svaku od 5 kiveta stavi se 0,50 g (2,74 mmol) 4-klor-3-nitrobenzonitrila **29**, acetonitril (10 ml) i suvišak anilina (1,75 ml).

Nakon 2 sata mikrovalnog zračenja ohlađena reakcijska smjesa se pod sniženim tlakom upari na manji volumen, doda se mala količina metanola te se nastali talog profiltrira. Dobiveno je 0,53 g (81,9%) narančastog praškastog produkta. T.t. 131-135 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 9,90 (s, 1H, NH), 8,59 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,77 (dd, 1H,  $J_1 = 9,0$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,52 – 7,46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,38 – 7,32 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,09 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 145,6, 138,3, 138,02, 132,9, 132,3, 130,2 (2C), 127,0, 125,9 (2C), 118,4, 117,7, 99,0.

#### 4.4.5. Opći postupak pripreme amino derivata benzonitrila 34-37

Reakcijska smjesa odgovarajućeg nitro supstituiranog benzonitrila i  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  u smjesi metanola i  $\text{HCl}_{\text{konc.}}$  refluksira 0,5 sati. Smjesa se zatim upari do suha i doda odgovarajuća količina vode te se zaluži s 20% otopinom NaOH do pH 14. Nastali talog se profiltrira i ispere s vrućim etanolom.

#### Priprava 3-amino-4-[(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)amino]benzonitrila 34

Iz 2,90 g (0,012 mol) 4-[(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)amino]-3-nitrobenzonitrila **30** i 21,87 g (0,097 mol)  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  u smjesi 35 ml metanola i 53 ml  $\text{HCl}_{\text{konc.}}$  dobiveno je 1,20 g (47,1%) crnog uljastog produkta.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 6,91 (dd, 1H,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,76 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,44 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,45 (s, 1H, NH), 4,96 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,15 – 3,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,29 (t, 2H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,13 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,75 – 1,66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

#### Priprava 3-amino-4-(*N*-izobutilamino)benzonitrila 35

Iz 3,35 g (0,015 mol) 4-(*N*-izobutilamino)-3-nitrobenzonitrila **31** i 28,62 g (0,127 mol)  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  u smjesi 49 ml metanola i 49 ml  $\text{HCl}_{\text{konc.}}$  dobiveno je 2,26 g (78,1%) krem praškastog produkta.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 6,89 (dd, 1H,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,76 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,43 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,44 (šs, 1H, NH), 5,03 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,91 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,95 – 1,82 (m, 1H, CH), 0,94 (d, 6H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 140,6, 135,5, 123,2, 121,6, 115,1, 108,9, 96,6, 51,0, 27,4, 20,9(2C).

### **Priprava 3-amino-4-(*N*-metilamino)benzonitrila 36**

Iz 3,31 g (0,019 mol) 4-(*N*-metilamino)-3-nitrobenzonitrila **32** i 34,86 g (0,155 mol)  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  u smjesi 50,5 ml metanola i 50,5 ml  $\text{HCl}_{\text{konc.}}$  dobiveno je 1,61 g (58,8%) svjetlonarančastog praškastog produkta. T.t. 149-151 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 6,95 (dd, 1H,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,77 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,41 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,57 (d, 1H,  $J = 4,7$  Hz, NH), 4,89 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,77 (d, 3H,  $J = 4,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

### **Priprava 3-amino-4-(*N*-fenilamino)benzonitrila 37**

Iz 2,67 g (0,011 mol) 4-(*N*-fenilamino)-3-nitrobenzonitrila **33** i 21,03 g (0,093 mol)  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  u smjesi 30,5 ml metanola i 30,5 ml  $\text{HCl}_{\text{konc.}}$  dobiveno je 1,20 g (51,4%) svjetlonarančastog praškastog produkta. T.t. 149-151 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 7,52 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,30 – 7,23 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,09 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz, NH), 7,06 – 6,98 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,95 – 6,87 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,25 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

#### **4.4.6. Opći postupak priprave 2-amino-5-cijano-*N*-supstituiranih derivata**

##### **benzimidazola 38-41**

U smjesi metanola i vode otopi se odgovarajući benzonitril te se doda prethodno pripremljena otopina  $\text{BrCN}$  u acetonitrilu. Reakcijska smjesa se miješa 24 sata na sobnoj temperaturi. Zatim se doda aktivni ugljen, otopina se profiltrira i zaluži koncentriranom otopinom amonijaka do  $\text{pH} > 9$ . Nastali produkt se profiltrira i ispere malom količinom hladne vode.

##### **Pokušaj priprave 2-amino-5-cijano-*N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil]benzimidazola 38**

0,68 g (3,10 mmol) 3-amino-4-[(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)amino]benzonitrila **34** doda se u otopinu 7 ml metanola i 7 ml vode. 0,33 g (3,10 mmol)  $\text{BrCN}$  otopi se u 0,7 ml acetonitrila i doda u tikvicu. Reakcijska smjesa miješa se 24 sata na sobnoj temperaturi. Zatim se doda aktivni ugljen, otopina se profiltrira i zaluži koncentriranom otopinom amonijaka do  $\text{pH} > 9$ . Reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na manji volumen, prilikom čega dolazi do osmoljavanja. Željeni produkt nije izoliran.

##### **Priprava 2-amino-*N*-izobutil-5-cijano-benzimidazola 39**

0,50 g (2,60 mmol) 3-amino-4-(*N*-izobutilamino)benzonitrila **35** doda se u otopinu 5,78 ml metanola i 5,78 ml vode. 0,28 g (2,60 mmol)  $\text{BrCN}$  otopi se u 0,48 ml acetonitrila i doda u tikvicu. Nakon filtriranja dobiveno je 0,283 g (50,0%) bijelog praškastog produkta. T.t. 288-290 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 7,49 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,33 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,27 (dd, 1H,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 1,5$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,81 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,85 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,09 (dt, 1H,  $J_1 = 13,7$  Hz,  $J_2 = 6,9$  Hz, CH), 0,85 (d, 6H,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

#### **Priprava 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazola 40**

1,60 g (10,88 mmol) 3-amino-4-(*N*-metilamino)benzonitril **36** doda se u otopinu 34 ml metanola i 34 ml vode. 1,15 g (10,88 mmol) BrCN otopi se u 2,47 ml acetonitrila i doda u tikvicu. Nakon filtriranja dobiveno je 0,81 g (43,0%) bijelog praškastog produkta. T.t. 283-285 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 7,51 – 7,49 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,30 (d, 2H,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,82 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### **Priprava 2-amino-5-cijano-*N*-fenilbenzimidazola 41**

1,00 g (4,80 mmol) 3-amino-4-(*N*-fenilamino)benzonitril **37** doda se u otopinu 30 ml metanola i 30 ml vode. 0,52 g (4,80 mmol) BrCN otopi se u 0,89 ml acetonitrila i doda u tikvicu. Nakon filtriranja dobiveno je 0,517 g (46,2%) bijelog praškastog produkta. T.t. 239-240 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 7,67 – 7,61 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,57 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,52 – 7,49 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,28 (dd, 1H,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 1,5$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,92 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,70 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 156,7, 143,7, 138,9, 134,4, 130,7 (2C), 129,4, 127,4 (2C), 123,6, 120,9, 118,7, 108,9, 103,5.

#### **4.4.7. Opći postupak priprave Schiffovih baza benzimidazola 42-47**

Otopina odgovarajućeg aldehida i benzimidazola u apsolutnom etanolu zagrijava se na temperaturi refluksa. Hlađenjem dobiveni talog se profiltrira.

#### **Priprava *E*(*Z*)-2-(((4-*N,N*-dimetilamino)benzilidin)amino]-1-izobutil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-karbonitrila 42a,b**

Iz 0,100 g (0,47 mmol) 2-amino-*N*-izobutil-5-cijano-benzimidazola **39** i 0,070 g (0,47 mmol) 2-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehida **14** u 4 ml apsolutnog etanola nakon 24 sata dobiveno je 0,035g (21,9%) žutog praškastog produkta u obliku smjese dva izomera u omjeru 5 (**42a**) : 3 (**42b**). T.t. 283-285 °C.

**42a:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 9,28 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,03 (d, 1H,  $J = 1,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,94 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,74 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,69 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,57 (dd, 1H,  $J_1 = 8,3$ ,  $J_2 = 1,4$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,85 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 4,21 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,08 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,23 – 2,16 (m, 1H, CH), 0,89 (d, 6H,  $J = 6,7$  Hz,

CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 166,2, 159,0, 154,3, 141,6, 138,7, 132,6, 125,2, 122,7, 120,6, 112,1, 104,1, 49,8, 29,3, 20,3.

**42b:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 9,67 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,69 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,49 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,33 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,28 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8,1, *J*<sub>2</sub> = 1,4 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,84 – 6,78 (m, 3H, H<sub>arom.</sub>), 3,85 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,13 – 2,04 (m, 1H, CH), 0,86 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 190,3, 157,4, 143,2, 132,0, 121,2, 111,9, 111,5, 109,3, 102,4, 48,9, 28,4, 20,0.

### **Priprava 2-[(4-(*N,N*-dimetilamino)benzilidin)amino]-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-karbonitrila 43**

Iz 0,100 g (0,58 mmol) 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazola **40** i 0,087 g (0,58 mmol) 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehyda **14** u 3 ml apsolutnog etanola nakon 48 sati dobiveno je 0,047 g (26,7%) žutog praškastog produkta. T.t. 222-226 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 9,27 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,01 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,95 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,68 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,58 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8,3, *J*<sub>2</sub> = 1,4 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H<sub>arom.</sub>), 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 166,4, 158,9, 154,3, 141,7, 139,0, 132,8, 125,2, 122,9, 122,8, 122,6, 120,7, 118,2, 112,0, 111,6, 108,8, 104,1, 29,5 (2C), 29,1.

### **Pokušaj priprave 2-[(4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzilidin)amino]-1-izobutil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-karbonitrila 44**

Iz 0,150 g (0,70 mmol) 2-amino-*N*-izobutil-5-cijano-benzimidazola **39** i 0,135 g (0,70 mmol) 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzaldehyda **15** u 6 ml apsolutnog etanola nakon 48 sati nije izoliran željeni produkt, već početni reaktant 2-amino-*N*-izobutil-5-cijano-benzimidazol **39**.

### **Priprava 2-[(4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzilidin)amino]-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-karbonitril 45**

Iz 0,200 g (1,20 mmol) 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazola **40** i 0,224 g (1,20 mmol) 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzaldehyda **15** u 6 ml apsolutnog etanola nakon 48 sati dobivena je smjesa željenog produkta (80%) i početnog reaktanta 2-amino-5-cijano-*N*-(metilamino)benzimidazola **40** (17%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 12,41 (šs, 1H, OH), 9,37 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,99 (d, 1H, *J* = 1,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,68 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,61 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,57 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8,3, *J*<sub>2</sub> = 1,5 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,43 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 9,1, *J*<sub>2</sub> = 2,4 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,16 (d, 1H, *J* =

2,3 Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,45 (q, 4H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,15 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

#### **Priprava 2-[(4-(*N,N*-dimetilamino)benzilidin)amino]-1-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-karbonitril 46**

Iz 0,200 g ( 0,85 mmol) 2-amino-5-cijano-*N*-fenilbenzimidazola **41** i 0,127 g (0,85 mmol) 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldehyda **14** u 10 ml apsolutnog etanola nakon 48 sati dobivena je smjesa željenog produkta (78%) i početnog reaktanta 2-amino-5-cijano-*N*-fenilbenzimidazola **41** (20%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 9,29 (s, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,15 (d, 1H,  $J = 1,0$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,76 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,68 – 7,64 (m, 2H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,64 – 7,61 (m, 3H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,60 – 7,54 (m, 3H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,52 – 7,49 (m, 2H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,41 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,28 (dd, 1H,  $J_1 = 8,1$ ,  $J_2 = 1,6$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 6,93 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 6,79 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 6,69 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,05 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).

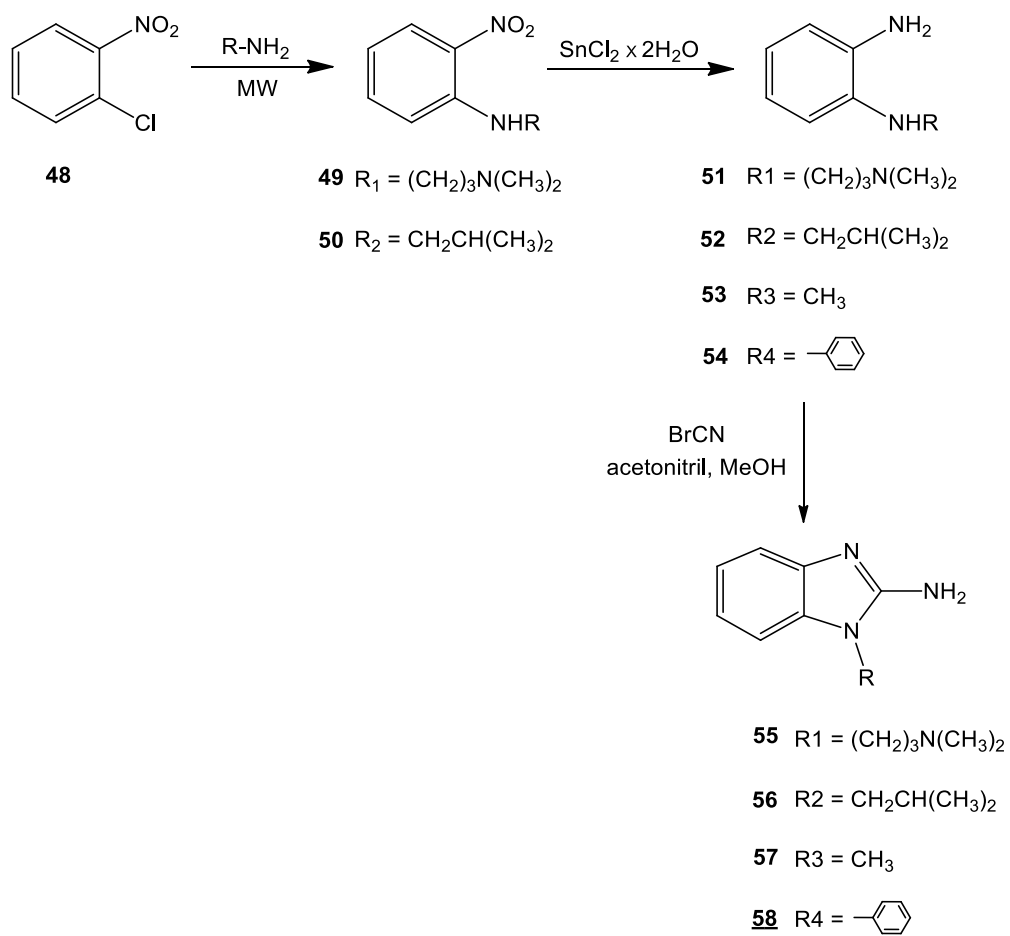
#### **Priprava 2-[(4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzilidin)amino]-1-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-karbonitrila 47**

Iz 0,200 g ( 0,85 mmol) 2-amino-5-cijano-*N*-fenilbenzimidazola **41** i 0,164 g (0,85 mmol) 4-(*N,N*-dietilamino)-2-hidroksibenzaldehyda **15** u 10 ml apsolutnog etanola nakon 48 sati dobiveno je 0,231 g (66,0%) žutog praškastog produkta. T.t. 111-114 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 12,28 (šs, 1H, OH), 9,37 (s, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,13 – 8,11 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,68 – 7,64 (m, 2H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,61 – 7,59 (m, 3H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,56 (dd, 1H,  $J_1 = 8,3$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,51 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,35 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 6,40 (dd, 1H,  $J_1 = 9,1$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 6,04 (d, 1H,  $J = 2,3$  Hz,  $H_{\text{arom.}}$ ), 3,44 – 3,39 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,11 (t, 6H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 165,8, 164,4, 156,8, 154,0, 142,0, 138,6, 136,4, 134,7, 130,3, 129,3, 127,8, 126,2, 122,9, 120,4, 111,5, 109,1, 105,9, 105,0, 96,9, 44,7 (2C), 13,0 (2C);

MS ( $m/z$ ): 410,3 ( $[\text{M}+1]^+$ )

#### 4.5. Sinteza *N*-supstuiranih derivata benzimidazola



Shema 60.



#### 4.5.1. Priprava *N*-(3-*N,N*-dimetilaminopropil)-2-nitroanilina **49**

Spoj **49** priređen je sintezom potpomognutom mikrovalovima korištenjem MW zračenja snage 800 W i temperature 170 °C. U svaku od 6 kiveta stavi se 0,50 g (3,17 mmol) 2-klor-nitrobenzena **48**, acetonitril (10 ml) i suvišak 3-(*N,N*-dimetilamino)-1-propilamina (4,0 ml). Nakon 1,5 sati nastali produkt pročisti se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kao eluens. Dobiveno je 0,61 g (92,0%) narančastog uljastog produkta.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 8,48 (t, 1H, *J* = 4,9 Hz, NH), 8,06 (dd, 1H, *J* = 8,6, 1,5 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,56 – 7,48 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,03 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,71 – 6,63 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 3,41 – 3,35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,39 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### 4.5.2. Priprava *N*-izobutil-2-nitroanilina **50**

Spoj **50** priređen je sintezom potpomognutom mikrovalovima korištenjem MW zračenja snage 800 W i temperature 170 °C. U svaku od 6 kiveta stavi se 0,50 g (3,17 mmol) 2-klor-nitrobenzena **48**, acetonitril (10 ml) i suvišak izobutilamina (3,15 ml). Nakon 2 sata nastali produkt pročisti se kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kao eluens. Dobiveno je 0,60 g (97,3%) narančastog uljastog produkta.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 8,19 (t, 1H, *J* = 6,3 Hz, NH), 8,07 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,6 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,57 – 7,49 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,06 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,70 – 6,65 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 3,19 (t, 2H, *J* = 8,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,02 – 1,87 (m, 1H, CH), 0,96 (d, 6H, *J* = 6,7 Hz, CH<sub>3</sub>).

#### 4.5.3. Priprava *N*-(3-*N,N*-dimetilaminopropil)-1,2-fenilendiamina **51**

Reakcijska smjesa 2,26 g (10,12 mmol) *N*-(3-*N,N*-dimetilaminopropil)-2-nitroanilina **49** i 19,00 g (84,00 mmol) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O u smjesi 31,2 ml metanola i 31,2 ml HCl<sub>konc.</sub> refluksira 0,5 sati. Smjesa se zatim upari do suha i doda 50 ml vode te se zaluži s 20% otopinom NaOH do pH 14. Nastali talog se profiltrira i ispere s vrućim etanolom. Dobiveno je 1,39 g (71,0%) crnog uljastog produkta.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 6,55 – 6,52 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 6,48 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,43 – 6,40 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 6,40 – 6,37 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 4,42 (s, 3H, NH, NH<sub>2</sub>), 3,02 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,33 – 2,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,14 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,73 – 1,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 136,7, 135,6, 118,1, 117,2, 114,5, 110,3, 110,2, 57,7, 45,7, 42,2, 27,2.

#### 4.5.4. Priprava *N*-izobutil-1,2-fenilendiamina **52**

Reakcijska smjesa 3,70 g (19,00 mmol) *N*-izobutil-2-nitroanilina **50** i 25,80 g (114,35 mmol)  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  u smjesi 50,0 ml metanola i 50,0 ml  $\text{HCl}_{\text{konc.}}$  refluksira 0,5 sati. Smjesa se zatim upari do suha i doda 50 ml vode te se zaluži s 20% otopinom NaOH do pH 14. Nastali talog se profiltrira i ispere s vrućim etanolom. Dobiveno je 1,80 g (57,7 %) crnog uljastog produkta.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 6,55 – 6,51 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,47 (dd, 1H,  $J_1 = 7,1$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,42 – 6,36 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 4,48 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,33 (t, 1H,  $J = 6,5$  Hz NH), 2,82 (t, 2H,  $J = 8,1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1,92 – 1,82 (m, 1H, CH), 0,94 (d, 6H,  $J = 8,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

#### 4.5.5. Opći postupak priprave *N*-supstituiranih derivata benzimidazola **55-58**

U smjesi metanola i vode otopi se odgovarajući *N*-supstituirani 1,2-fenilendiamin te se doda prethodno pripremljena otopina BrCN u acetonitrilu. Reakcijska smjesa se miješa 24 sata na sobnoj temperaturi. Zatim se doda aktivni ugljen, otopina se profiltrira i zaluži koncentriranom otopinom amonijaka do pH > 9. Nastali produkt se profiltrira i ispere malom količinom hladne vode.

#### Pokušaj priprave 2-amino-*N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil]benzimidazola **55**

1,5 g (7,76 mmol) *N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil]-1,2-fenilendiamina **51** doda se u otopinu 17 ml metanola i 17 ml vode. BrCN 0,82 g (7,76 mmol) otopi se u 1,5 ml acetonitrila i doda u tikvicu. Reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na manji volumen, prilikom čega dolazi do osmoljavanja. Željeni produkt nije izoliran.

#### Pokušaj priprave 2-amino-*N*-izobutilbenzimidazola **56**

0,951 g (5,80 mmol) *N*-izobutil-1,2-fenilendiamina **52** doda se u otopinu metanola 12,5 ml i vode 12,5 ml. 0,61 g BrCN (5,80 mmol) otopi se u 1,3 ml acetonitrila i doda u tikvicu. Reakcijska smjesa uparena je pod sniženim tlakom na manji volumen, prilikom čega dolazi do osmoljavanja. Željeni produkt nije izoliran.

#### Priprava 2-amino-*N*-metilbenzimidazola **57**

1 ml (8,80 mmol) *N*-metil-1,2-fenilendiamina **53** doda se u otopinu metanola 19 ml i vode 19 ml. BrCN 0,93 g (8,80 mmol) otopi se u 2 ml acetonitrila i doda u tikvicu. Dobiveno je 0,795 g (63,7%) smeđeg produkta. T.t. 235-238 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 8,64 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,53 – 7,47 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,42 – 7,37 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,31 – 7,25 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 3,65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 150,7, 131,5, 129,2, 124,0, 123,4, 111,9, 110,6, 29,6; MS (m/z): 148,1 ( $[\text{M}+1]^+$ )

### Priprava 2-amino-*N*-fenilbenzimidazola 58

1 g (5,40 mmol) *N*-fenil-1,2-fenilendiamina **54** doda se u otopinu metanola 12 ml i vode 12 ml. 0,57 g BrCN (5,40 mmol) otopi se u 1 ml acetonitrila i doda u tikvicu. Nastali produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH kao eluens. Dobiveno je 0,388 g (34,0%) ljubičastog uljastog produkta.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) (δ/ppm): 7,74 (šs, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,72 – 7,64 (m, 3H H<sub>arom.</sub>), 7,61 – 7,58 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,39 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,21 (td, 1H *J*<sub>1</sub> = 7,7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,10 (td, 1H, *J*<sub>1</sub> = 7,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,0 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,92 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H<sub>arom.</sub>).

## **5. ZAKLJUČAK**

- U ovom radu reakcijom kondenzacije odgovarajućih aldehida **15-16** i amidinskih prekursora **10-13** priređeni su sljedeći amidino derivati benzimidazola: 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-(2-imidazolil)benzimidazol hidroklorid **17**, 2-[2,2'-ditiofen]-5(6)-(2-imidazolil)benzimidazol hidroklorid **19**, 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-amidinobenzimidazol hidroklorid **20**, 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-amidinobenzimidazol hidroklorid **21**, 2-[2,2'-ditiofen]-5(6)-amidinobenzimidazol hidroklorid **22**, 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinil)benzimidazol hidroklorid **23**, 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinil)benzimidazol hidroklorid **24**, 2-[2,2'-ditiofen]-5(6)-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinil)benzimidazol hidroklorid **25**, 2-[4-*N,N*-dimetilamino(fenil)]-5(6)-(*N*-izopropilamidino)benzimidazol hidroklorid **26**, 2-[4-*N,N*-dietilamino-2-hidroksi(fenil)]-5(6)-(*N*-izopropilamidino)benzimidazol hidroklorid **27**, 2-[2,2'-ditiofen]-5(6)-(*N*-izopropilamidino)benzimidazol hidroklorid **28**.
- Amidinski prekursori 4-(2-imidazolil)-1,2-fenilendiamin hidroklorid **10**, 4-amidino-1,2-fenilendiamin hidroklorid **11**, 4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidinil)-1,2-fenilendiamin hidroklorid **12** i 4-(*N*-izopropilamidino)-1,2-fenilendiamin hidroklorid **13** priređeni su Pinnerovom reakcijom u dva stupnja iz 4-amino-3-nitrobenzonitrila **4**.
- 4-[(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)amino]-3-nitrobenzonitril **30**, 4-(*N*-izobutilamino)-3-nitrobenzonitril **31**, 4-(*N*-metilamino)-3-nitrobenzonitril **32** i 4-(*N*-fenilamino)-3-nitrobenzonitril **33** priređeni su reakcijom nekatalizirane aminacije potpomognutom mikrovalnim zračenjima iz 4-klor-3-nitrobenzonitrila **29**.
- Amino derivati benzonitrila **34-37** priređeni su redukcijom iz odgovarajućih nitro derivata benzonitrila **30-33**.
- 5-cijano-*N*-supstituirani derivati benzimidazola, 2-amino-*N*-izobutil-5-cijano-benzimidazol **39**, 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazol **40** i 2-amino-5-cijano-*N*-fenilbenzimidazol **41** priređeni su iz amino derivata benzonitrila **34-37**.
- Schiffove baze **42**, **43**, **47** priređene su reakcijom kondenzacije iz odgovarajućih aldehida **14,15** i dobivenih derivata benzimidazola **39-41**.
- Spoj **42** priređen je u obliku izomera.
- Spojevi **45** i **46** dobiveni su u obliku smjese ciljanih produkata i početnog reaktanta.
- Spoj **44** nije uspješni izoliran.

- Spojevi *N*-(*N,N*-dimetilaminopropil)-2-nitroanilin **49** i *N*-izobutil-2-nitroanilina **50** priređeni su reakcijama potpomognutim mikrovalnim zračenjem u acetonitrilu iz 2-klornitrobenzena **48**.
- *N*-izobutil-1,2-fenilendiamin **52** i *N*-(*N,N*-dimetilaminopropil)-1,2-fenilendiamin **51** dobiveni su redukcijom iz derivata nitroanilina **49** i **50**.
- *N*-supstituirani derivati benzimidazola 2-amino-*N*-fenilbenzimidazol **58** i 2-amino-*N*-metilbenzimidazol **57** dobiveni su iz derivata 1,2-fenilendiamina **53** i **54**.
- Spojevi 2-amino-*N*-[3-(*N,N*-dimetilamino)propil]benzimidazol **55** i 2-amino-*N*-izobutilbenzimidazol **56** nisu uspješno izolirani.
- Svim novopriređenim spojevima potvrđena je struktura primjenom  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopije te masene spektroskopije.

## **6. LITERATURA**

1. M. Demeunynck, C. Bailly, W. D. Wilson, In *DNA and RNA Binders*, Wiley-VCH, Weinheim, (2000).
2. M. Hranjec, M. Kralj, I. Piantandina, M. Sedić, I. Šuman, K. Paveloć, G. Karminski-Zimola, Part 3, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 5696-5711.
3. I. Racane, R. Stojković, V. Tralić-Kulenović, H. Cerić, M. Đaković, K. Ester, A. Mišir Krapan, M. Radić Stojković, *Eur. J. Med. Chem.* **86** (2014) 406-419
4. R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Elsevier Academic Press, Amsterdam, (2004).
5. W. D. Wilson, B. Nguyen, F. A. Tanious, A. Mathis, J. E. Hall, C. E. Stephens, D. W. Boykin, *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **5**, (2005), 389.
6. M. Demeunynck, C. Bailly, W. D. Wilson, *Small Molecule DNA and RNA Binders: From Synthesis to Nucleic Acid Complexes*, Wiley-VCH, Weinheim, (2003).
7. (a) J. A. Gaucher, M. Miocque, C. C. Fornoux, In *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Vol. 1; S. Patai, Ed.; John Wiley & Sons; New York, (1975) pp. 283-348. (b) G. V. Boyd, In *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Vol. 2; S. Patai, Rappoport, Z., Eds.; John Wiley & Sons; New York, (1991) pp. 367-424. (c) V.G. Granik, *Russ. Chem. Rev.* **52** (1983) 377. (d) P. J. Dunn, In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees, Eds.; Pergamon New York, (1995); Vol. 5, Chapter 5.19.
8. (a) M. W. Partridge, A. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1973) 453. (b) A. J. Hill, J. V. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 920. (c) G. Tsatsas, R. Delaby, A. Quevauviller, R. Damiens, O. Blanpin, *Ann. Pharm. Fr.* **14** (1956) 607. (d) G. Mandel, A. J. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **76** (1954) 3978.
9. L. Weintraub, S. R. Oles, N. Kalish, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 1679.
10. M. Kakimoto, S. Ogata, A. Mochizuki, Y. Imai, *Chem. Lett.* (1984) 821.
11. (a) A. Pinner, *Die Iminoäther und ihre Derivate*, Verlag, R. Oppenheim: Berlin, (1892). (b) R. Roger, D. G. Neilson, *Chem Rev.* **61** (1961) 179.
12. F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 412.
13. J.C. Grivas, A. Taurins, *Can. J. Chem.* **39** (1961) 761.
14. P. Oxley, M.W. Partridge, W. F. Short, *J. Chem. Soc.* (1947) 1110.
15. R. S. Garigipati, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1969.
16. G. Rousselet, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 6395.



17. J. H. Forsberg, V. T. Spaziano, T. M. Balasubramanian, G. K. Liu, S. A. Kinsley, C. A. Duckworth, J. J. Poteruca, P. S. Brown, J. L. Miller, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 1017.
18. A. Dondoni, G. J. Barbaro, *Chem. Soc., Chem. Commun.* (1975) 761.
19. R. Baati, V. Gouverneur, C. Mioskowski, *Synlett* (1999) 927.
20. R. C. Schnur, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 3726.
21. W. Hoeve, H. Wynberg, *Synth. Commun.* **24** (1994) 2215.
22. P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 2953.
23. J. Spychala, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 2841.
24. J. Eustache, A. Grob, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 2045.
25. D. Seyferth, R. C. Hui, *J. Org. Chem.*, **50** (1985) 1985.
26. R. Bonnett, *Chem. Rev.* **63** (6) (1963) 573-605.
27. H. Al-Muhaimeed, *J. Int. Med. Res* **25** (1997) 175-181.
28. S. Kurakata, K. Fujiwara, T. Fujita, 2001. 2000-JP4858 2001005402, 20000719.
29. D. Carcanague, Y. K. Shue, M. A. Wuonola, M. Uria-Nickelsen, C. Joubran, J. K. Abedi, J. Jones, T. C. Kuehler, *J. Med. Chem.* **45** (2002) 4300-4309.
30. M. Lezcano, W. Al-Soufi, M. Novo, E. Rodriguez-Nunez, J. V. Tato, J. Agric, *Food. Chem.* **50** (2002) 108-112.
31. N. M. Aghatabay, M. Somer, M. Senel, B. Dulger, F. Guzin, *Eur. J. Med. Chem.* **42** (2007) 1069-1075.
32. S. Demirayak, A. C. Karaburun, I. Kayagil, U. Ucucu, R. Beis, *Phosphorous Sulfur Silicon* **180** (2005) 1841-1848.
33. A. K. Tewari, A. Mishra, *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Inci. Med. Chem.* **45** (2006) 489-493.
34. V. Austel, K. Noll, W. Eberlin, J. Heider, J. Van Meel, W. Diederren, W. Haarmann, 1989, 87-3728244, 372844, 19870825.
35. J. M. Gardiner, C. R. Loyns, A. Burke, A. Khan, N. Mahmood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7** (1995) 1251-1254.
36. F. Hochrecker, *Ber.* **5** (1872) 920-926.
37. John B. Wright, *The chemistry of the Benzimidazoles*, Research Laboratories, The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, 1951.
38. C. P. Rathod, R. M. Rajurkar, S. S. Thonte, *Indo Am. J. Pharm Res.* **3** (2) (2013) 2323-2329.

39. M. Phillip, *J. Chem. Soc. C.* (1971) 1143-1145.
40. G. Hollan, L. Samuel, B. Ennis, R. Hinde, *J. Chem. Soc. C.* (1967) 20-26.
41. S. R. Rithe, R. S. Jagtap, S. S. Ubarhande, *RASA YAN J. Chem.* **8** (2) (2015) 213-217.
42. A. Saberi, *Iran. J. Sci. Technol.* **39A1** (2015) 7-10.
43. Y. Venkateswarlu, S. R. Kumar, P. Leelavathi, *Organ. Med. Chem. Lett.* **3** (7) (2013) 2-8.
44. S. Lin, L. Yang, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 4315-4319.
45. P. Sehyun, J. Jaehun, J.C.E. Eun, *J. Org. Chem.* (2014) 4148-4154.
- A. Mobinikhaledi, A. Hamta, M. Kalhor, M. Shariatzadeh, *Iran. J. Pharm. Res.* **13** (1) (2014) 95-101.
46. P. Sehyun, J. Jaehun, J.C.E. Eun, *J. Org. Chem.* (2014) 4148-4154.
47. P. Aniket, D. S. Shantanu, O.B. Anagha, P.S. Ajinkya, *Int. J. ChemTech Res.* **8** (2) (2015) 496-500.
48. S. D. Pardeshi, S. N. Thore, *Int. J. Chem. Phys. Sci.* **4** (2015) 300-307.
49. R. Karalusa, A. Campagnari, *Microbes Infect.* **2** (2000) 547.
50. S. P. W. De Vries, M. J. Eleveld, P. W. M. Hermans, H. J. Bootsma, *PLoS One* **8** (2013) e71293.
49. R. Karalusa, A. Campagnari, *Microbes Infect.* **2** (2000) 547.
50. S. P. W. De Vries, M. J. Eleveld, P. W. M. Hermans, H. J. Bootsma, *PLoS One* **8** (2013) e71293.
51. R. Iemura, T. Kawashima, T. Fukuda, K. Ito, G. Tsukamoto, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 1178.
52. M. Tonelli, F. Novelli, B. Tasso, I. Vazzana, A. Sparatore, V. Boido, F. Sparatore, P. La Colla, G. Sanna, G. Giliberti, B. Busonera, P. Farci, *Bioorg. Med. Chem.* **22** (2014) 4893.
53. Y. F. Li, G. F. Wang, P. L. He, W. G. Huang, F. H. Zhu, H. Y. Gao, W. Tang, Y. Luo, C. L. Feng, L. P. Shi, Y. D. Ren, W. Lu, J. P. Zuo, *J. Med. Chem.* **49** (2006) 4790.
54. Y. S. Tong, J. J. Bouska, P. A. Ellis, E. F. Johnson, J. Levenson, X. S. Liu, P. A. Marcotte, A. M. Olson, D. J. Osterling, M. Przytulinska, L. E. Rodriguez, Y. Shi, N. Soni, J. Stavropoulos, S. Thomas, C. K. Donawho, D. J. Frost, Y. Luo, V. L. Giranda, T. D. Penning, *J. Med. Chem.*, **52** (2009) 6803.

55. K. C. S. Achar, K. M. Hosamani, H. R. Seetharamareddy, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 2048.
56. T. Kálai, M. Balog, A. Szabó, G. Gulyás, J. Jekő, B. Sümegi, K. Hideg, *J. Med. Chem.* **52** (2009) 1619.
57. H. Göker, S. Özden, S. Yildiz, D. W. Boykin, *Eur. J. Med. Chem.* **40** (2005) 1062.
58. R. Morphy, Z. Ranković, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 6523.
59. B. Meunier, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008) 69.
60. S. M. Sondhi, J. Singh, A. Kumar, H. Jamal, P. P. Gupta, *Eur. J. Med. Chem.* **44** (2009) 1010.
61. K. Starčević, M. Kralj, K. Ester, I. Sabol, M. Grce, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *Bioorg. Med. Chem.* **15** (2007) 4419.
62. G. Cruciani, P. Crivori, P. A. Carrupt, B. Testa, *J. Mol. Struct. Theochem.* **17** (2000) 503.
62. J. R. Quinlan, *C4.5: Programs for Machine Learning*; Morgan Kaufmann Publishers, Inc.: San Mateo, CA, (1993).
64. H. Tsujimoto, N. Gotoh, T. Nishino, *J. Infect. Chemother.* **5** (1999) 196.
65. V. Lobo, A. Patil, A. Phatak, N. Chandra, *Pharmacogn. Rev.* **4** (2010) 118.
66. S. B. Nimse, D. Pal, *RSC Adv.* **5** (2015) 27986.
67. J. M. Matés, J. A. Segura, F. J. Alonso, J. Márquez, *Arch. Toxicol.* **86** (2012) 1649.
68. E. R. Stadtman, *Curr. Med. Chem.* **11** (2004) 1105.
69. N. Tailor, M. Sharma, *Mini Rev. Med. Chem.* **13** (2013) 280.
70. M. Hranjec, M. Kralj, I. Piantanida, M. Sedić, L. Šuman, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 5696.
71. K. Aksu, F. Topal, I. Gulcin, F. Tümer, S. Göksu, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **348** (2015) 446.
72. I. F. F. Benzie, J. J. Strain, *Anal. Biochem.* **70** (1996) 239.
73. M. Cindrić, I. Sović, I. Martin-Kleiner, M. Kralj, T. Mašek, M. Hranjec, K. Starčević, *Med. Chem. Res.* **26** (2017) 2024-2037.
74. M. Hranjec, M. Kralj, I. Piantanida, M. Sedić, L. Šuman, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 5696–5711.
75. K. Starčević, M. Kralj, K. Ester, I. Sabol, M. Grce, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *Bioorg Med Chem* **15** (2007) 4419.

76. K. Starčević, I. Čaleta, D. Cinčić, B. Kaitner, M. Kralj, K. Ester, G. Karminski-Zamola, *Heterocycles* **68** (2006) 2285.
77. K. Ester, M. Hranjec, I. Piantanida, I. Čaleta, J. Ivana, K. Pavelić, M. Kralj, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **52** (2009) 2482-2492.
78. M. Hranjec, I. Sović, I. Ratkaj, G. Pavlović, N. Ilić, L. Valjalo, K. Pavelić, S. Kraljević Pavelić, G. Karminski-Zamola, *Eur. J. Med. Chem.* **59** (2013) 111-119.
79. J. M. Matés, J. A. Segura, F. J. Alonso, J. Márquez, *Arch. Toxicol.* **86** (2012) 1649–1665.
80. S. Reuter, S. C. Gupta, M. M. Chaturvedi, B. B. Aggarwal, *Free Radic. Biol. Med.* **49** (2010) 1603–1616.
81. G. Y. Liou, P. Storz, *Free Radic. Res.* **44** (2010) 479–496.
82. M. Cindrić, S. Jambon, A. Harej, S. Depauw, M. H. David-Cordonnier, S. Kraljević Pavelić, G. Karminski-Zamola, M. Hranjec, *Eur. J. Med. Chem.* **136** (2017) 468-479.
83. M. Aleksić, B. Beroša, N. Nihili, L. Uzelac, I. Jarak, S. Depauw, M. H. David-Cordonnier, M. Kralj, S. Tomić, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **55** (2012) 5044-5060.
84. I. Jarak, M. Kralj, L. Šuman, G. Palović, J. Dogan, I. Piantanida, M. Žinić, K. Pavelić, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 2346-2360.

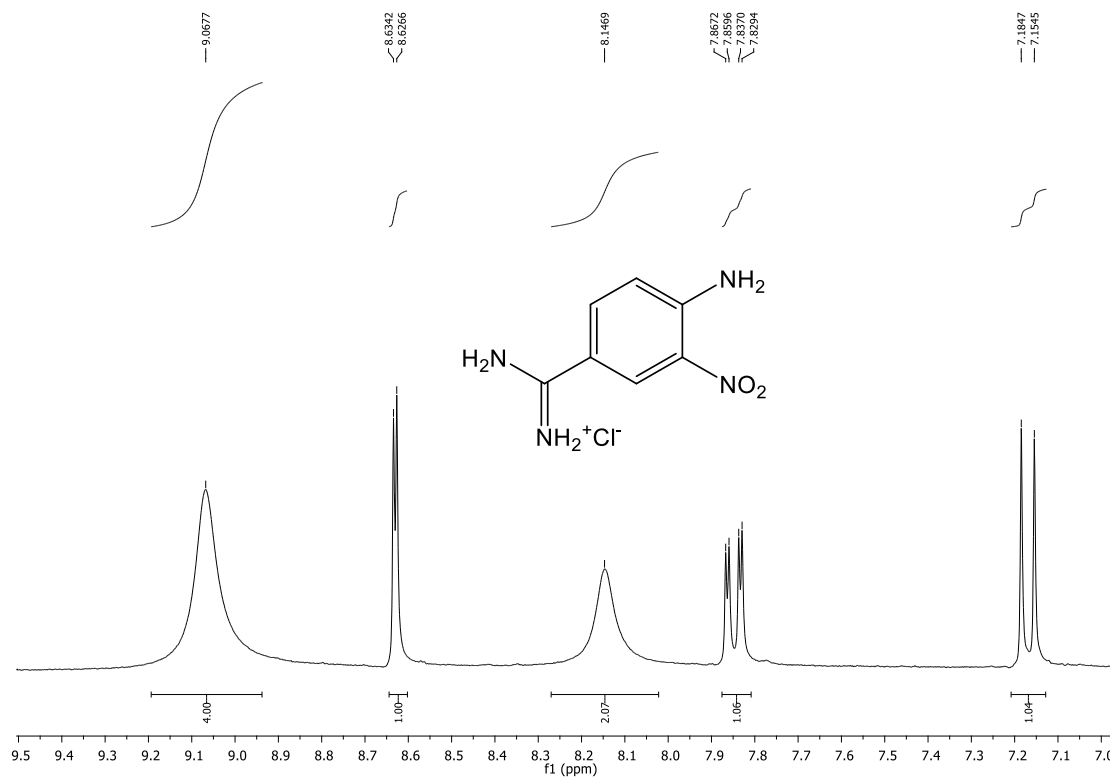
## **7. ŽIVOTOPIS**

**Emina Mehić** [REDACTED] gdje je završila OŠ Ante Kovačića u razdoblju od 2001.-2009. Nakon toga upisuje opću gimnaziju Lucijan Vranjanin u razdoblju od 2009.-2013. a 2013. godine upisuje Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (Fakultet) Sveučilišta u Zagrebu, studij Kemijsko inženjerstvo. Za vrijeme studija odradila je praksu u Pliva Hrvatska d.o.o. (TAPI kemija) i Končar D&ST d.d. (Ulazna kontrola transformatorskog ulja). Završni rad izradila je na Zavodu za elektrokemiju pod mentorstvom prof. dr. sc. Sanje Martinez pod naslovom *Određivanje sastavnica mjerne nesigurnosti i validacija korozijskog ispitivanja u slanoj komori*. 2016. upisala je diplomski studij Kemijskog inženjerstva na istom Fakultetu, modul Kemijske tehnologije i proizvodi. Član je odbojkaške ekipe Fakulteta, s kojom je osvojila treće mjesto u Zagrebačkoj sveučilišnoj ligi dvoranske odbojke 2015. godine te prvo mjesto u Zagrebačkoj sveučilišnoj ligi odbojke na pijesku 2017. i 2018. godine.

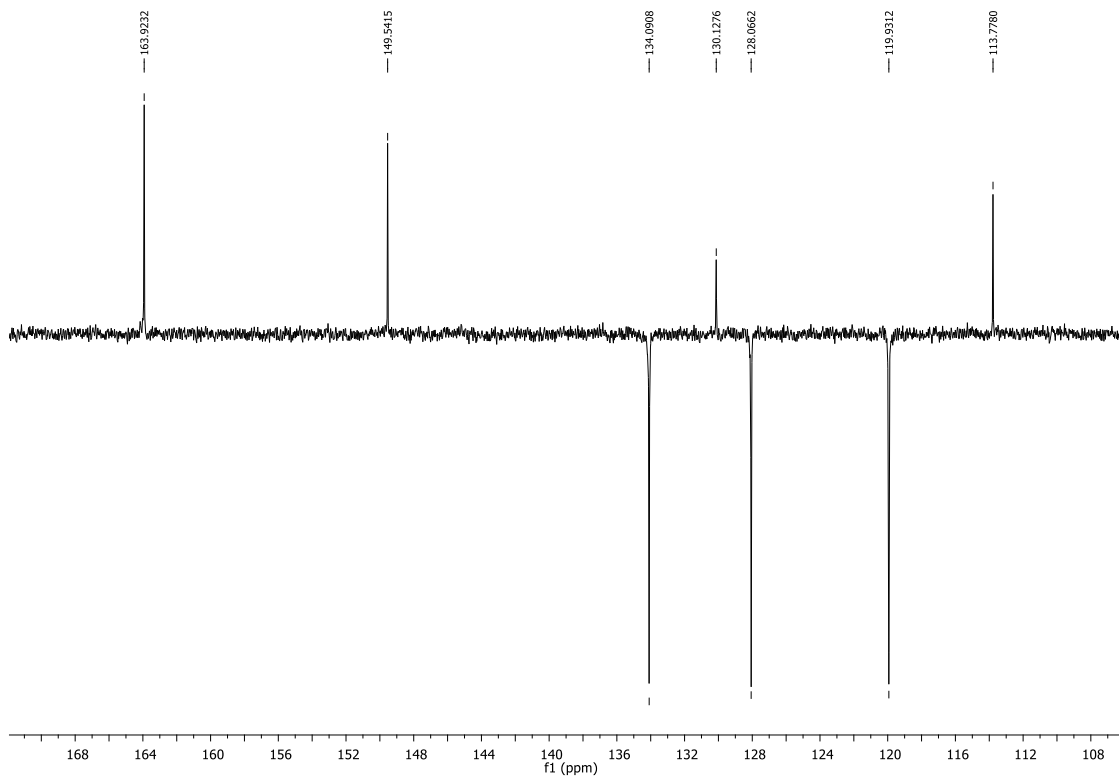
## **8. PRILOZI**

## Prilog 1.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **7**



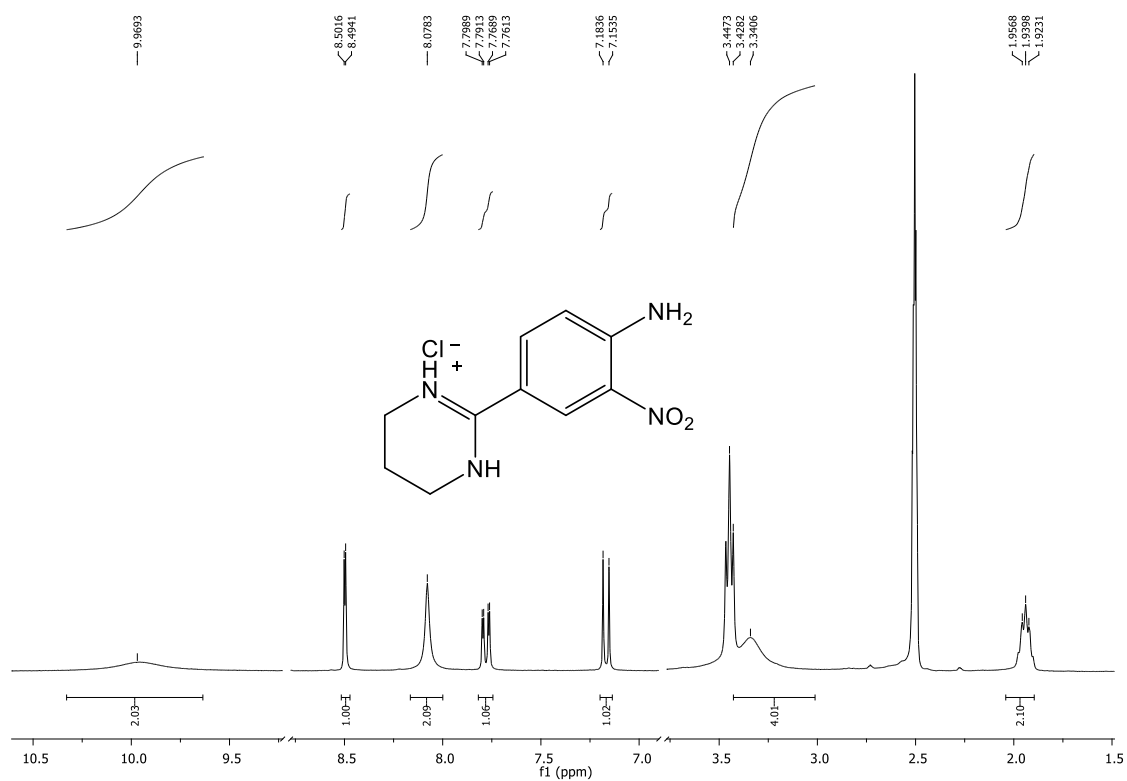
### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **7**



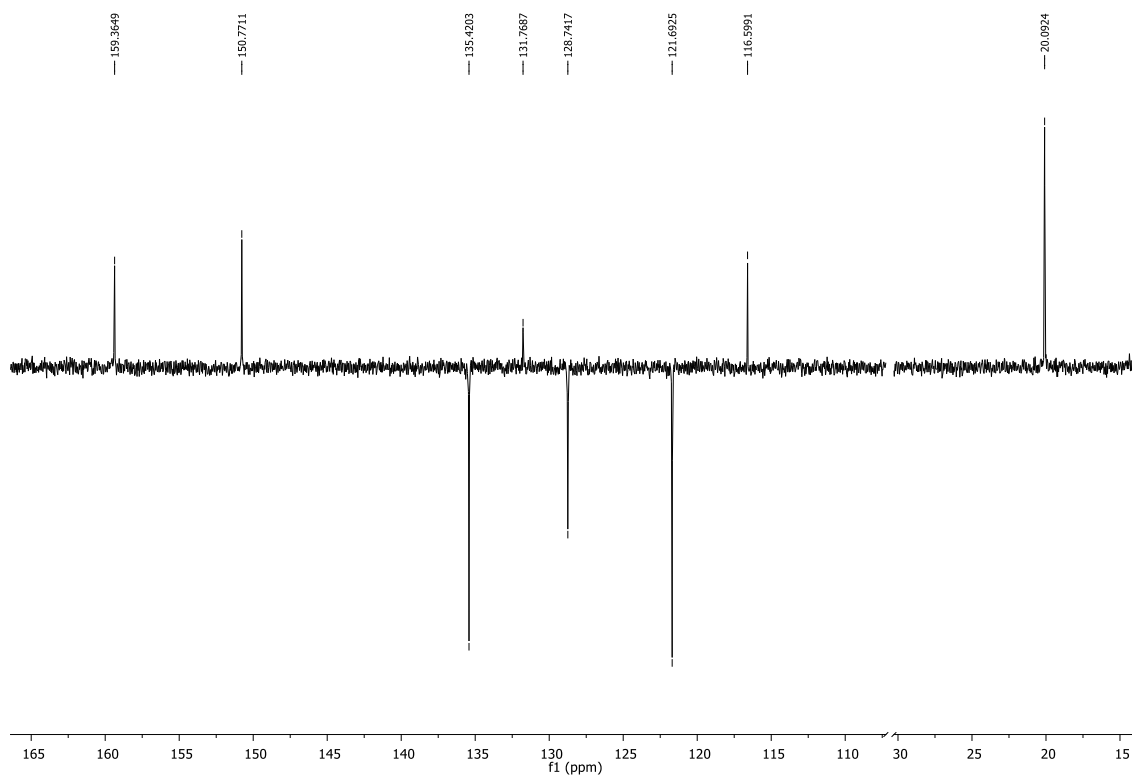


## Prilog 2.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **8**

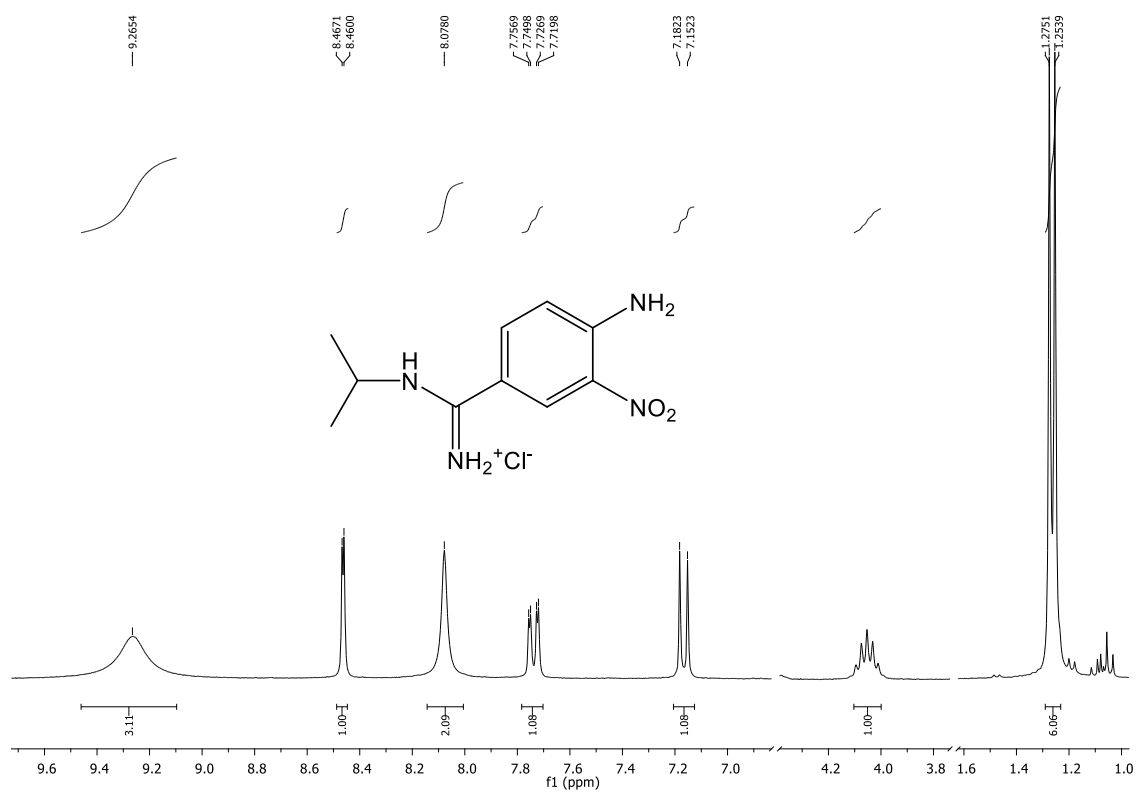


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **8**

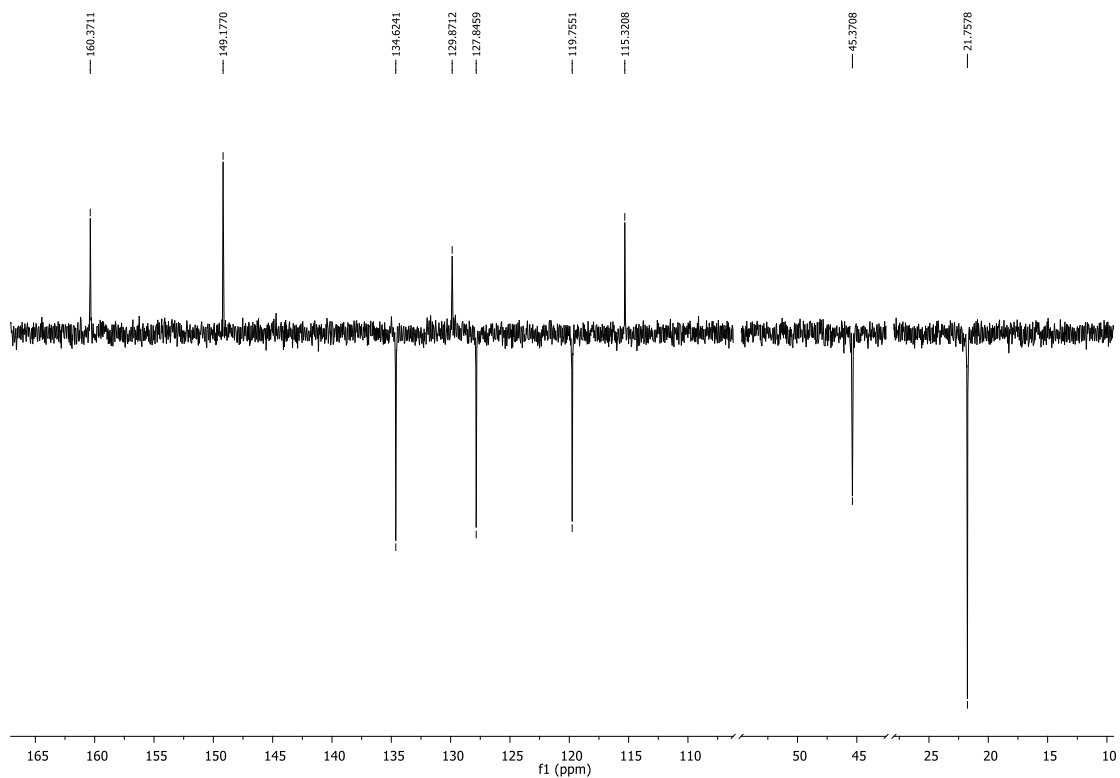


### Prilog 3.

#### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **9**

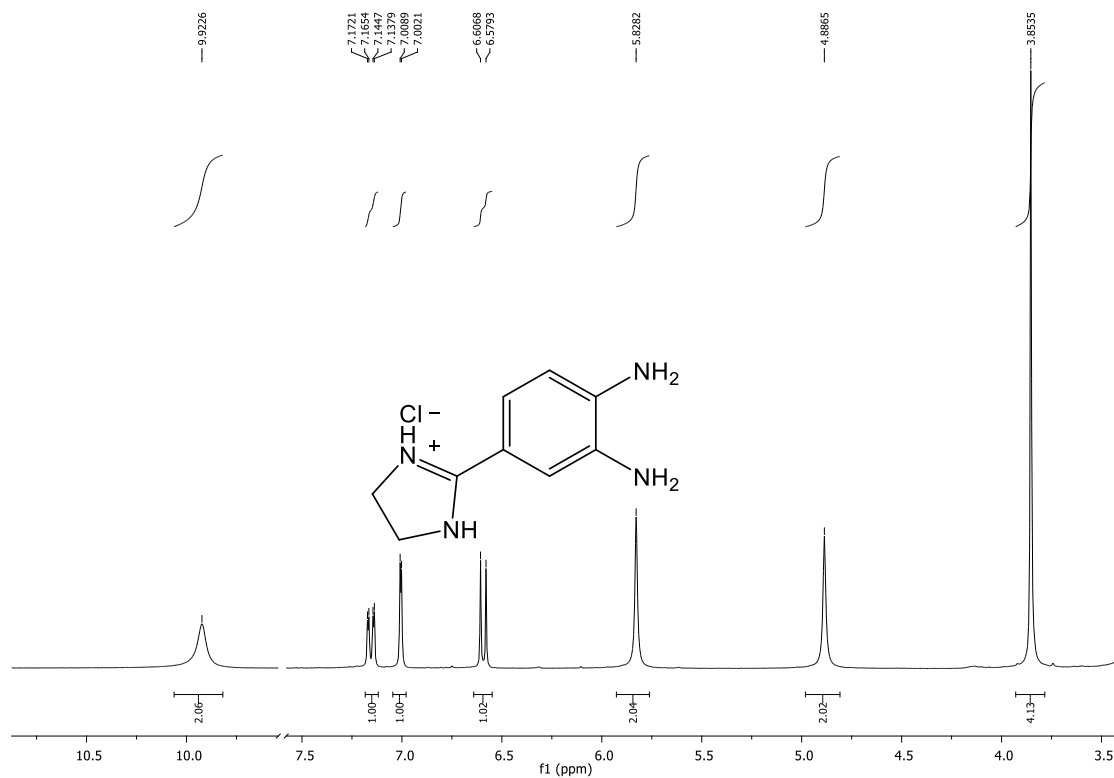


#### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **9**



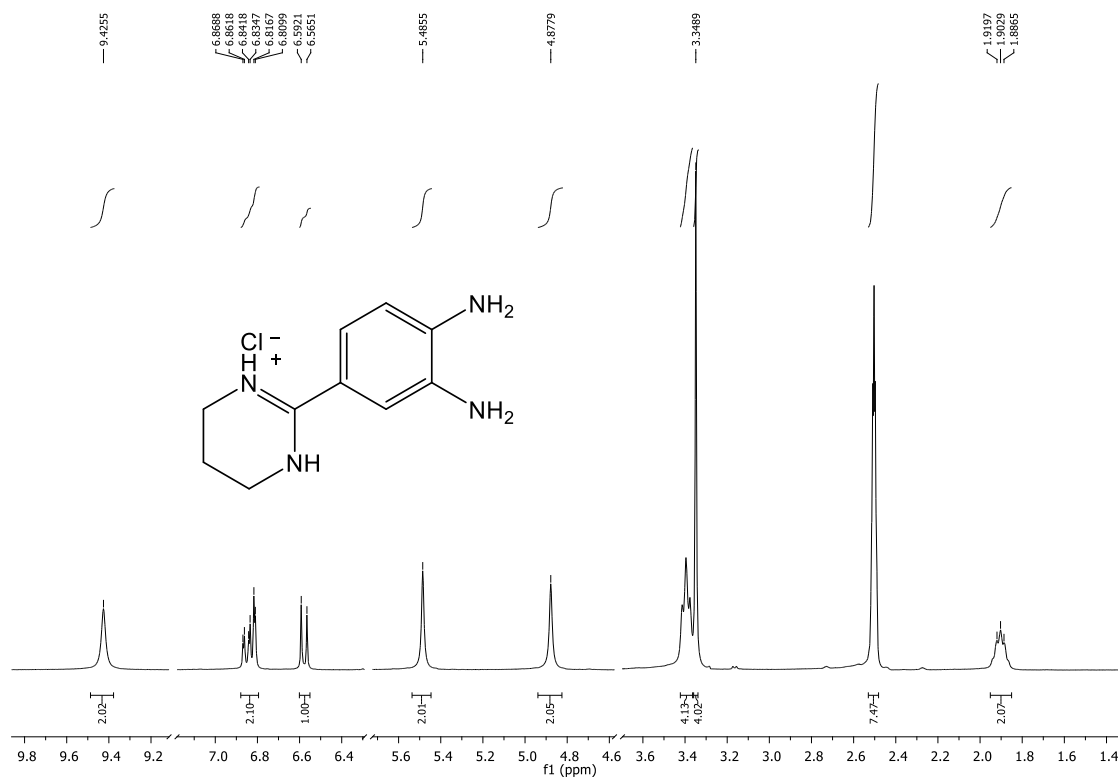
## Prilog 4.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 10



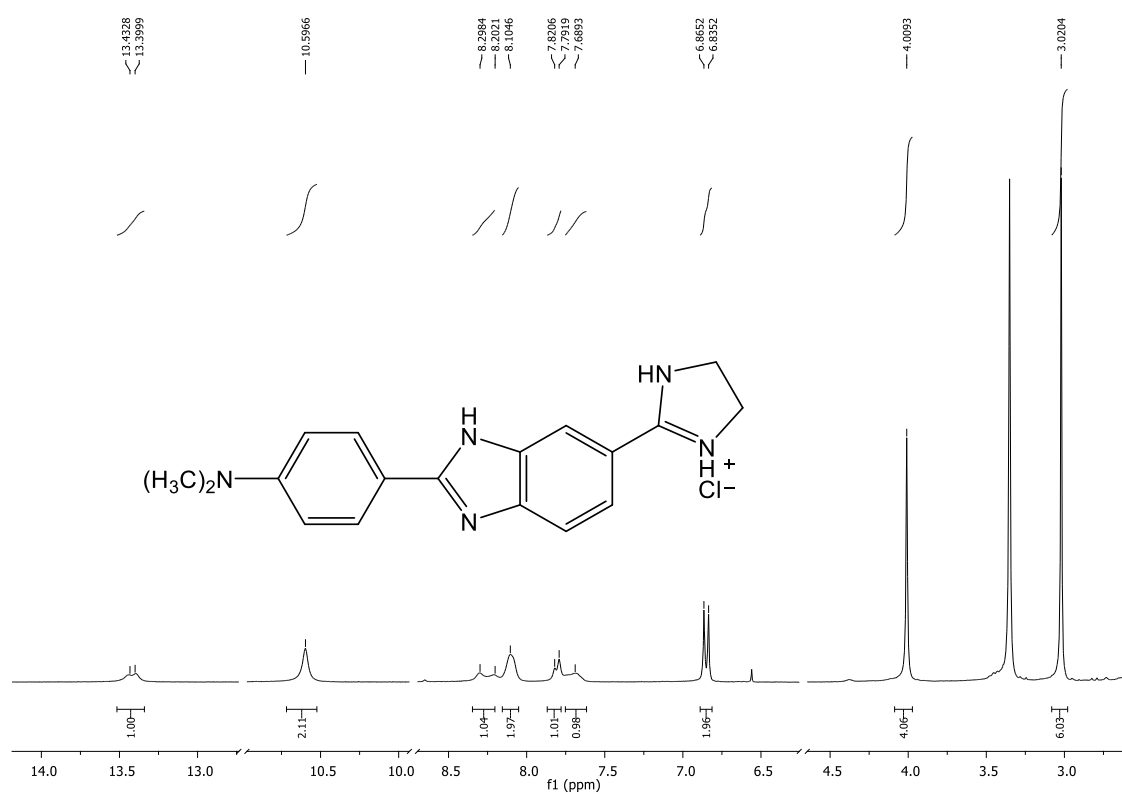
## Prilog 5.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 12

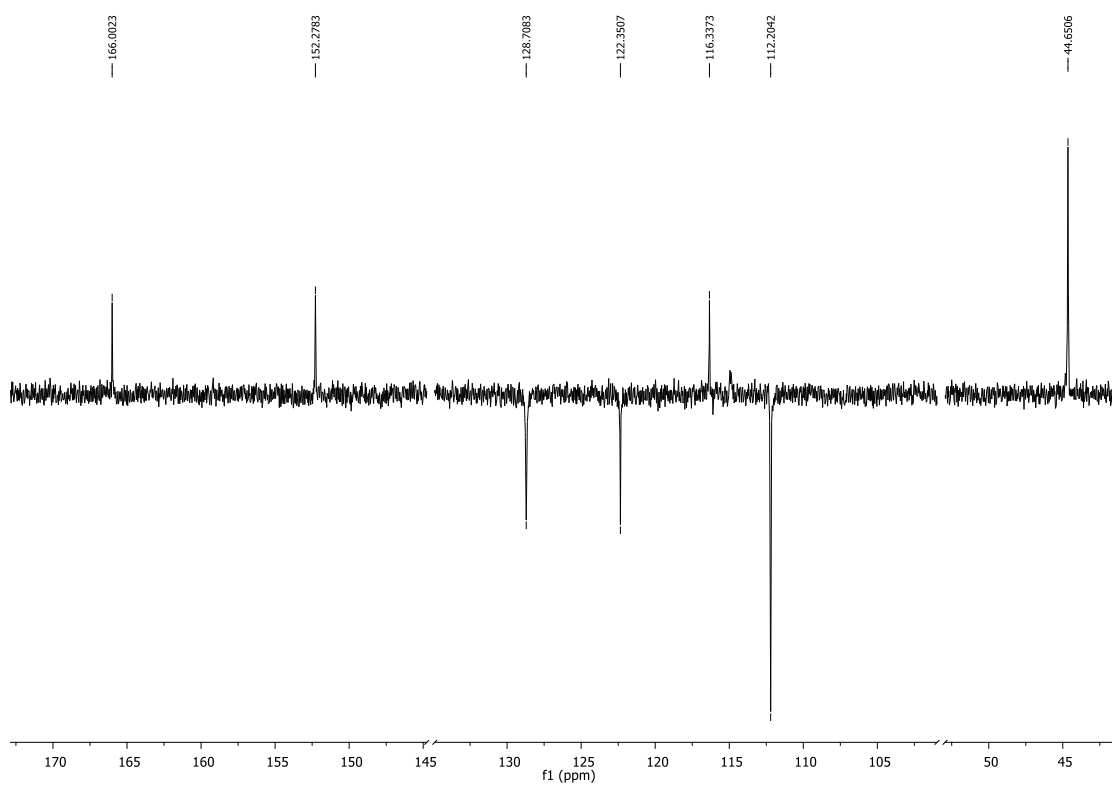


## Prilog 6.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 17

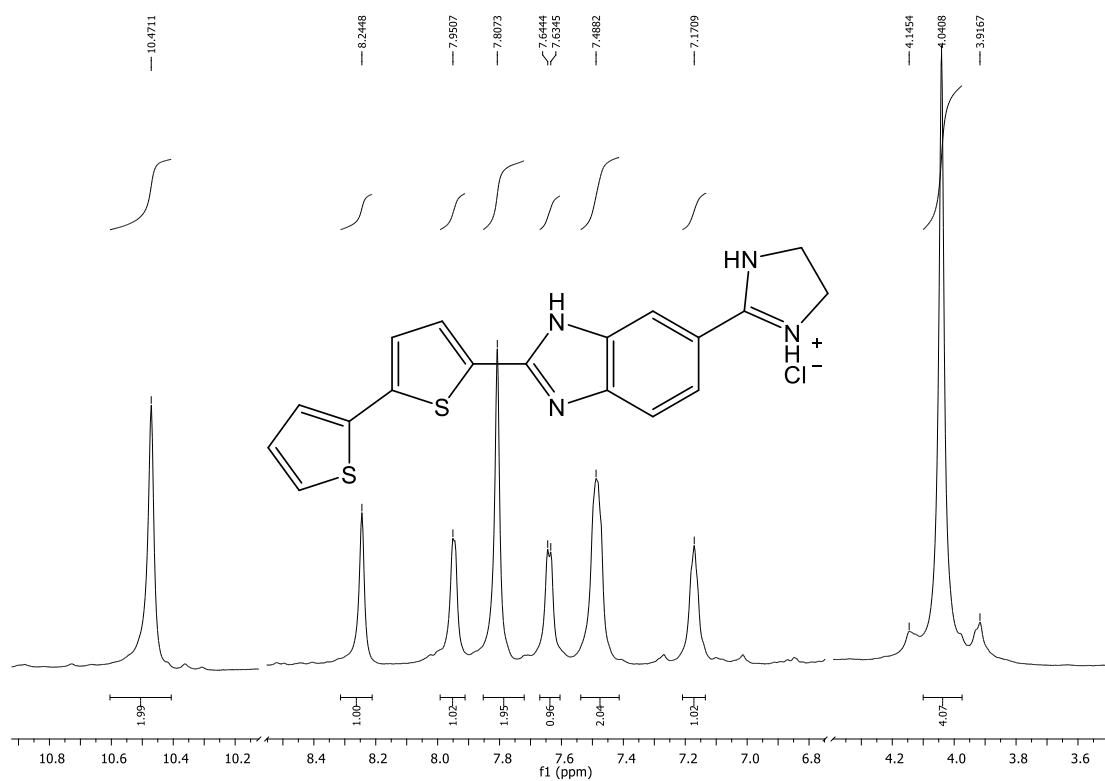


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja 17

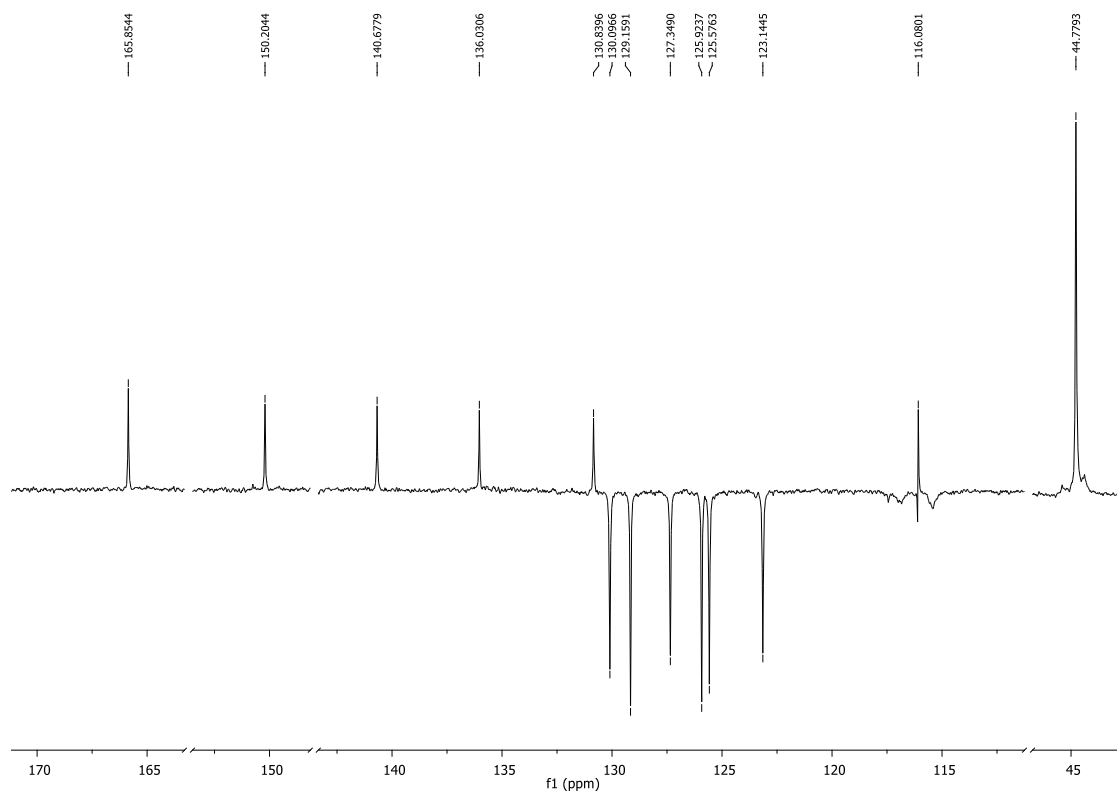


## Prilog 7.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **19**

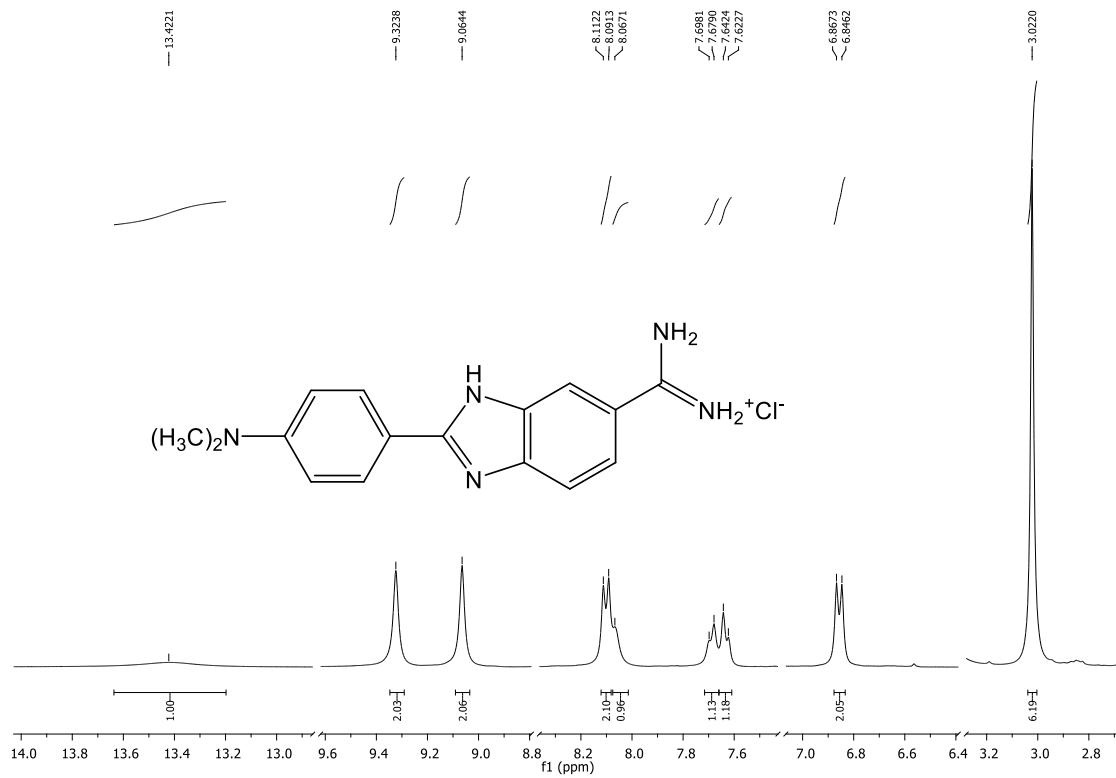


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **19**

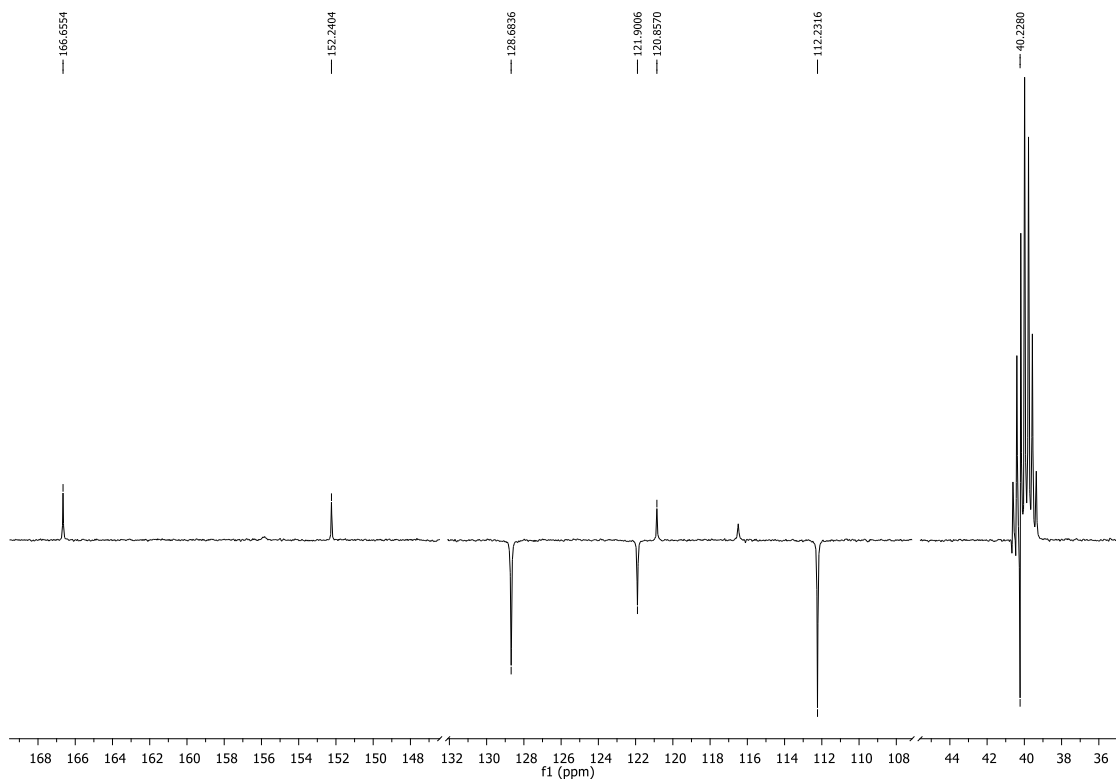


## Prilog 8.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **20**

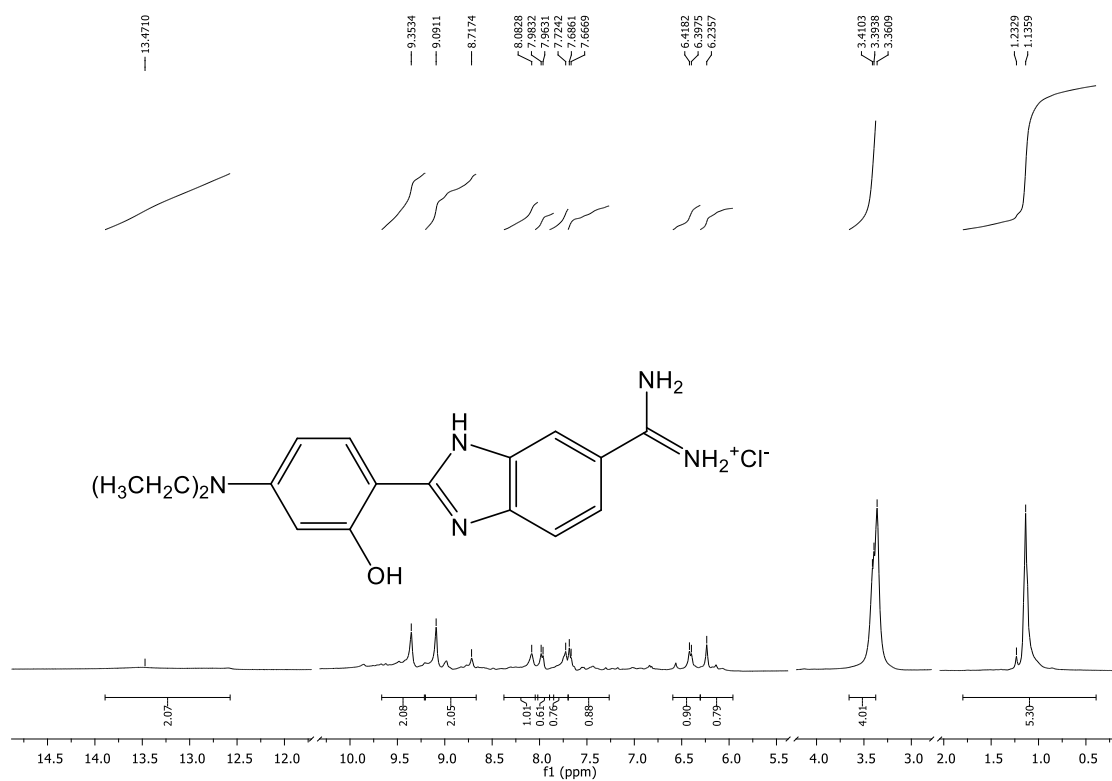


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **20**



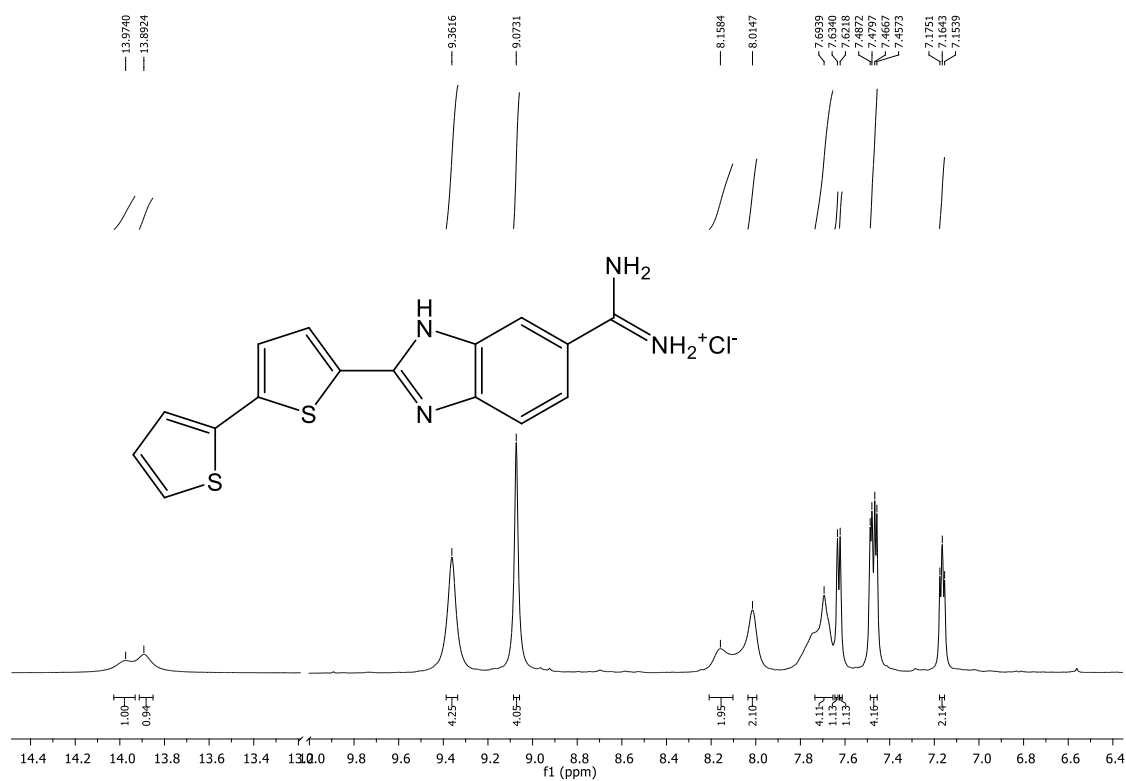
## Prilog 9.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **21**

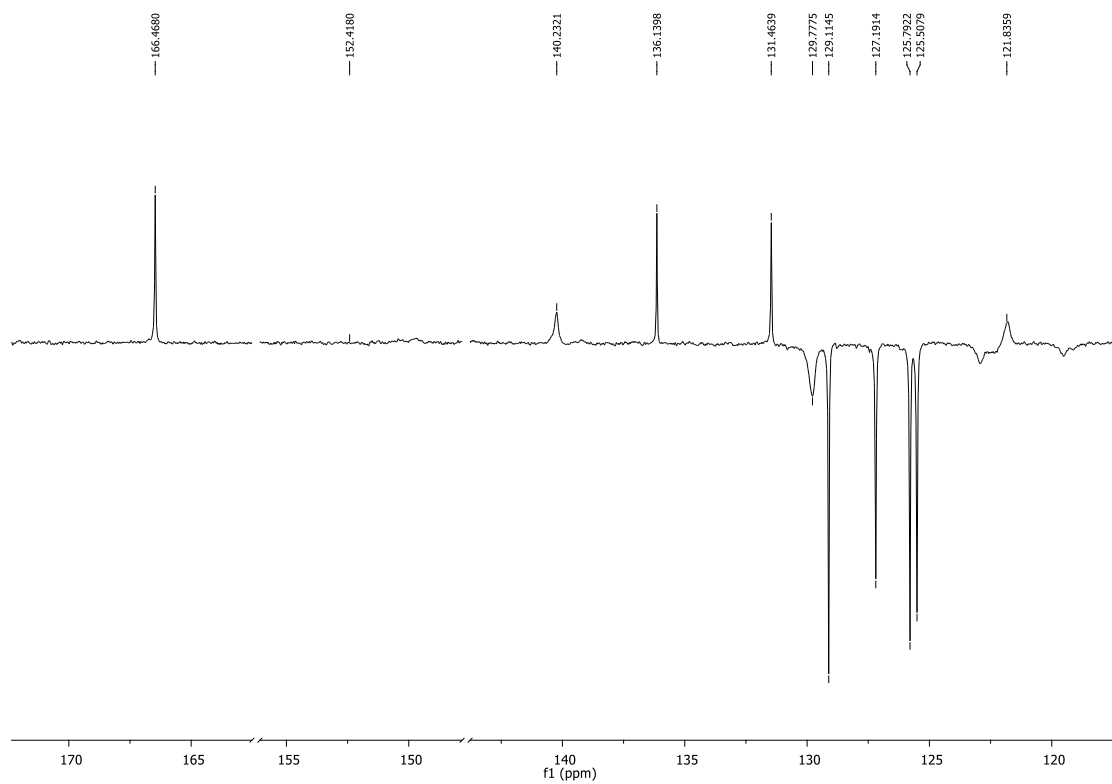


## Prilog 10.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **22**



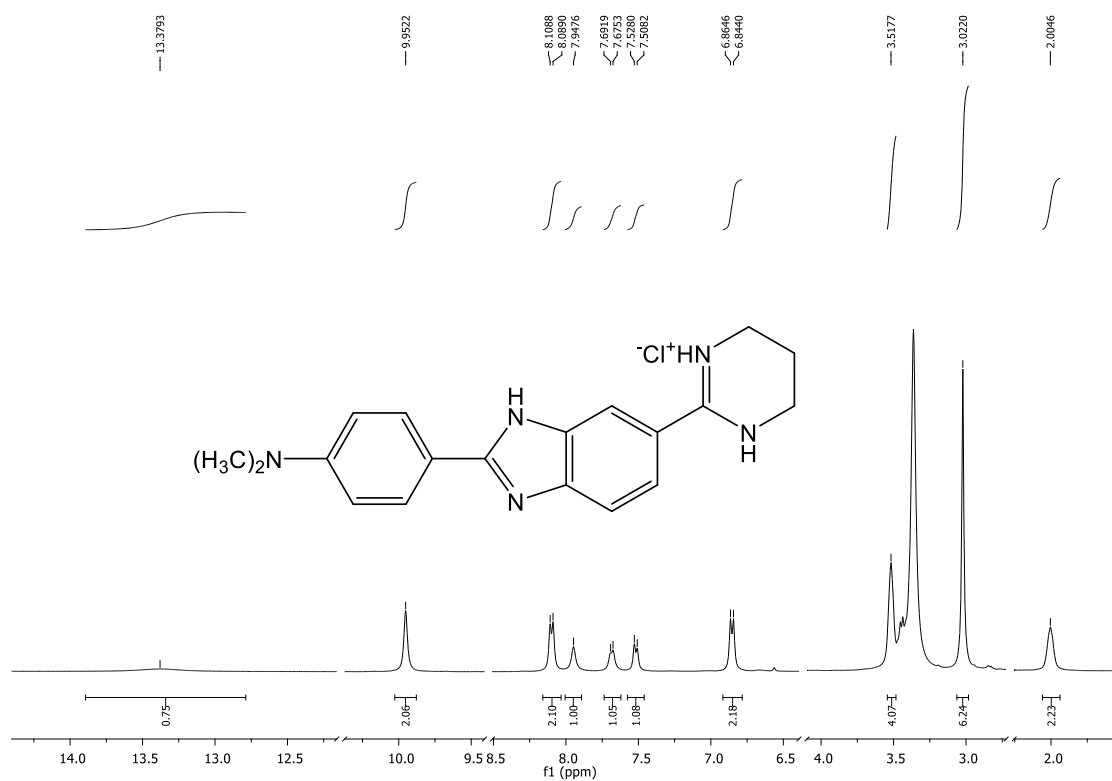
### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **22**





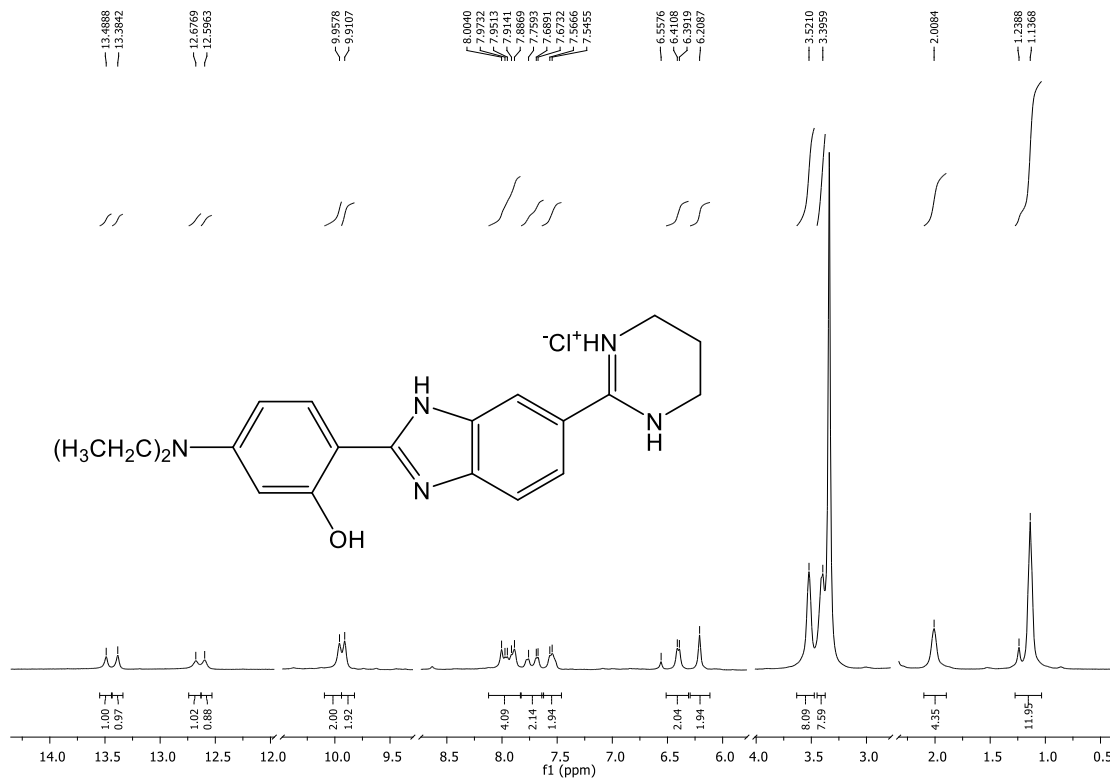
## Prilog 11.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **23**



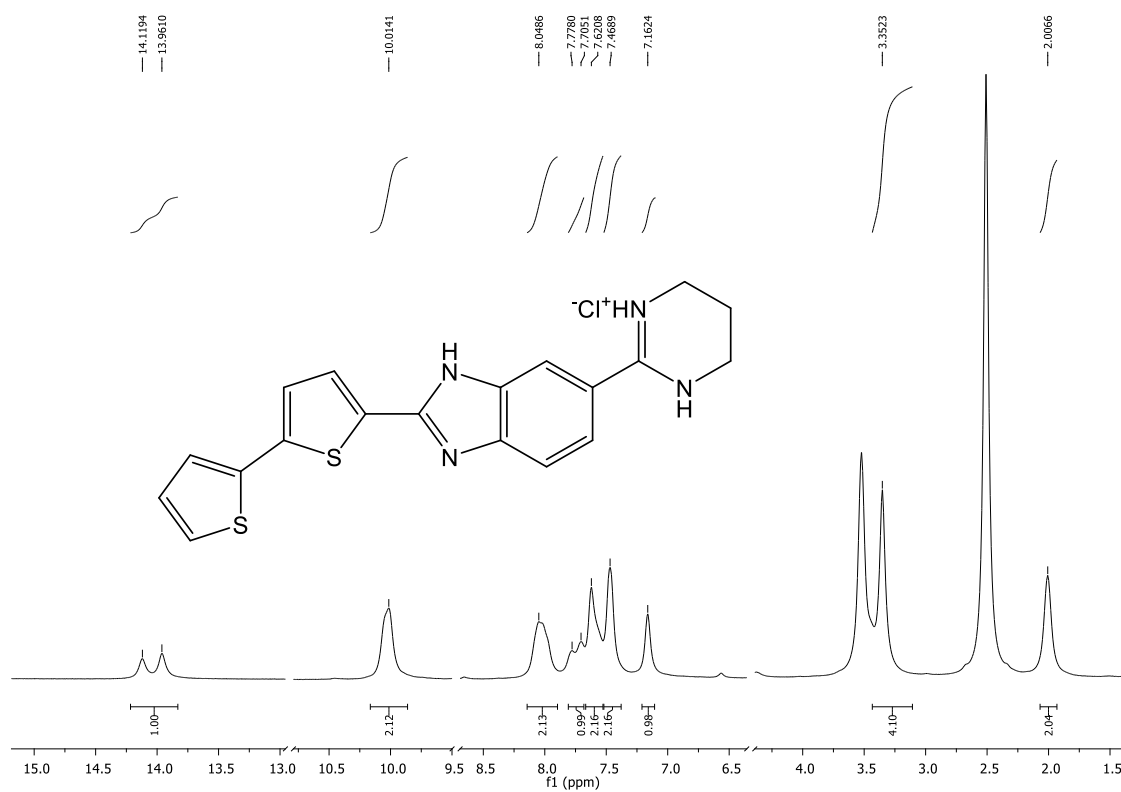
## Prilog 12.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **24**

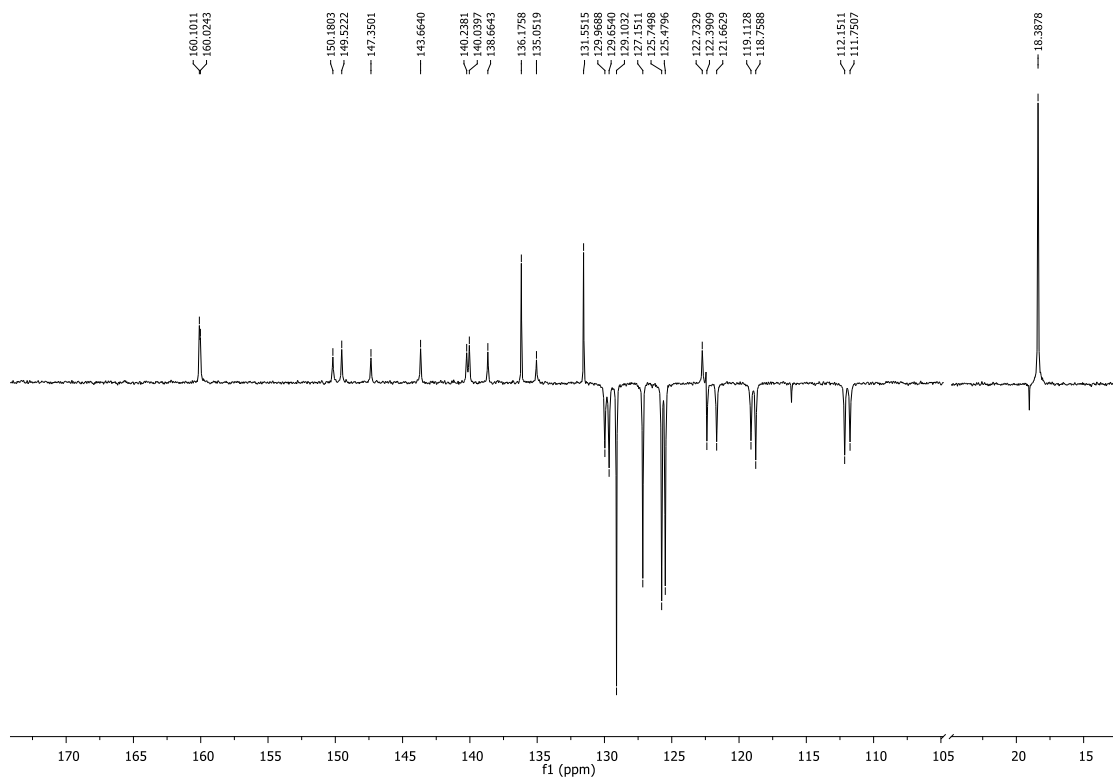


### Prilog 13.

#### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **25**

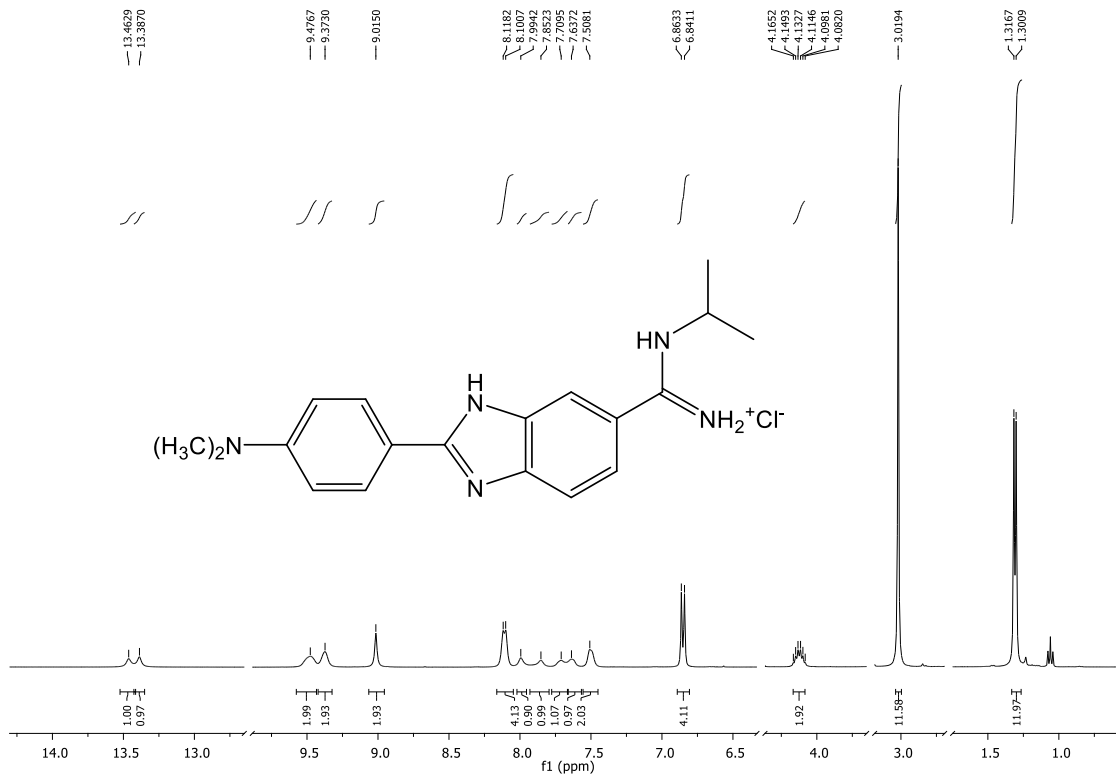


#### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **25**

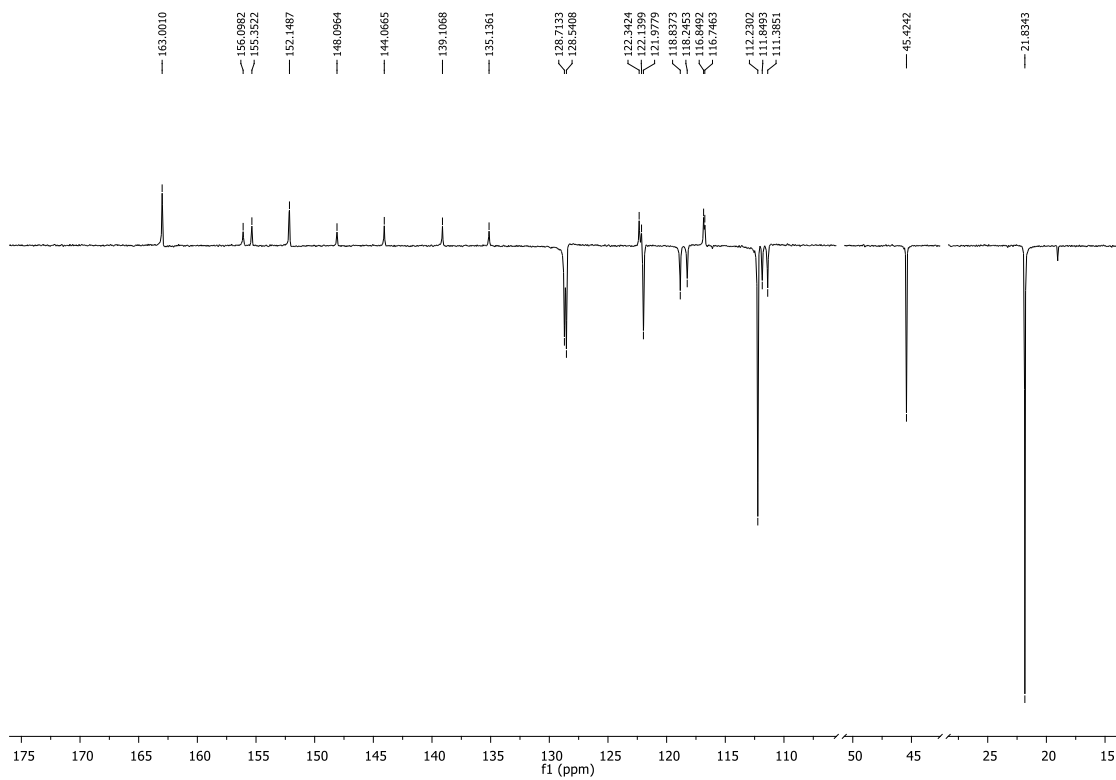


## Prilog 14.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **26**

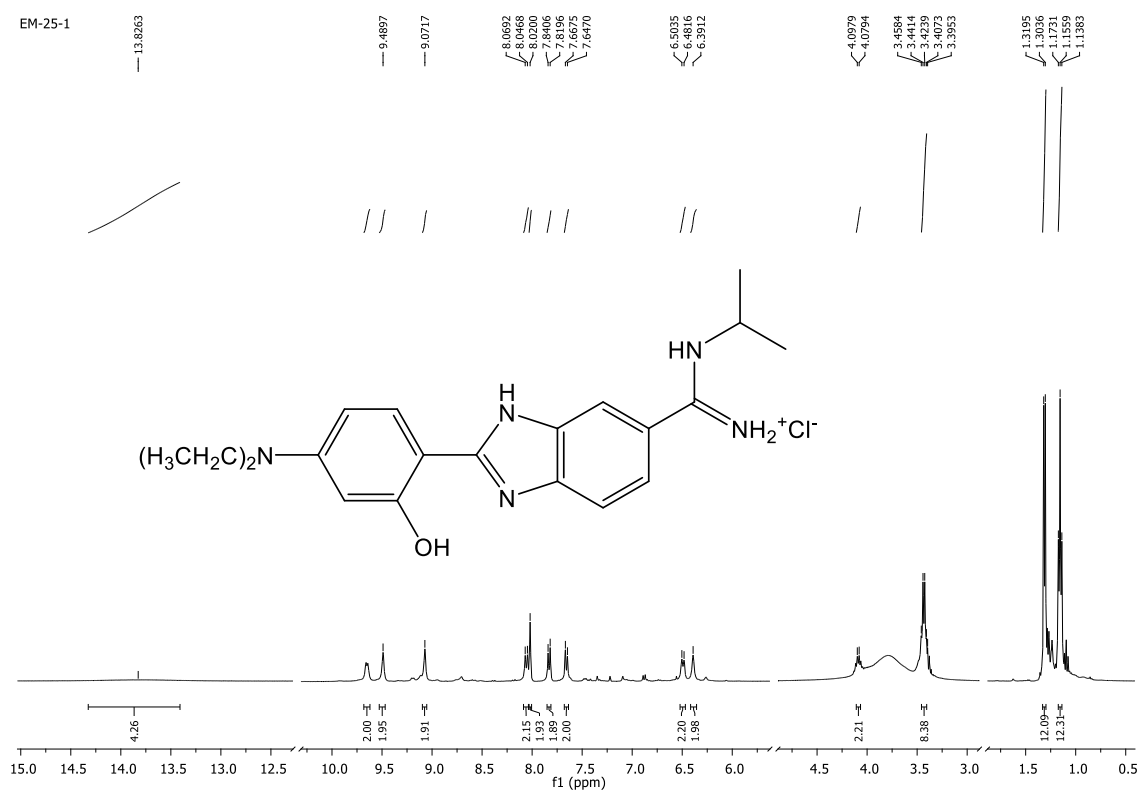


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **26**



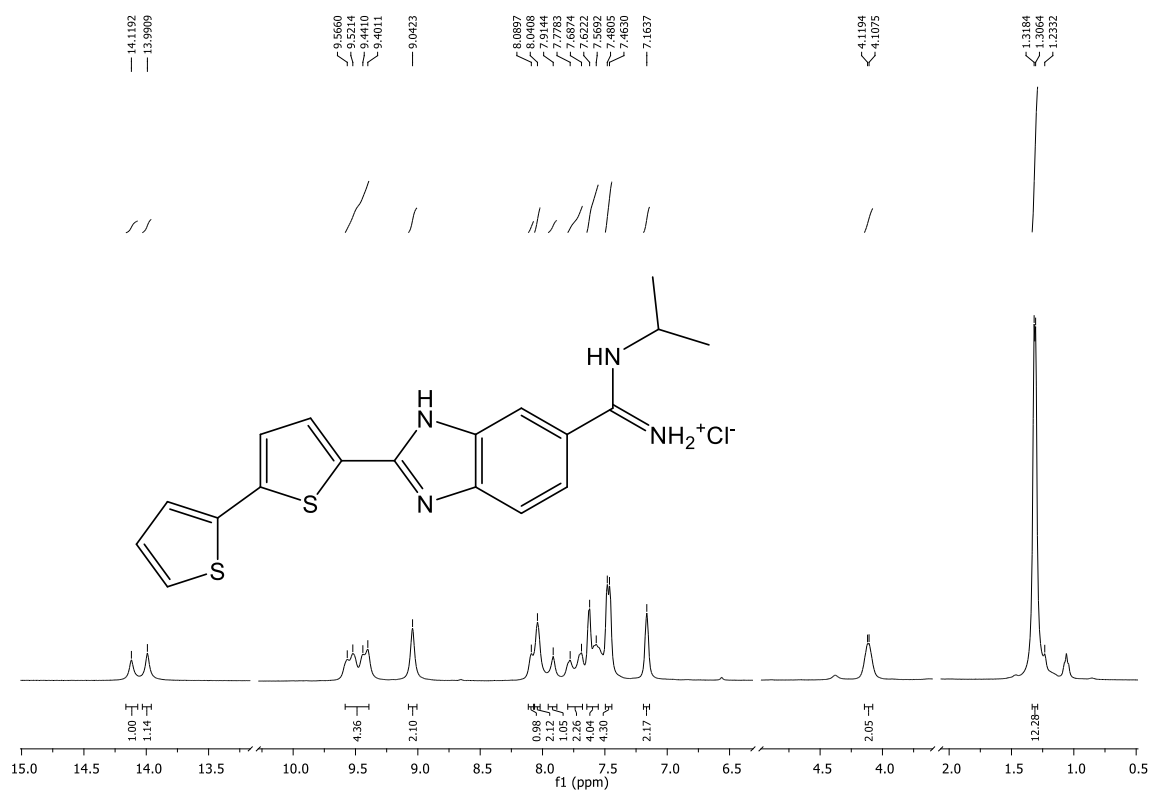
# Prilog 15.

## a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **27**

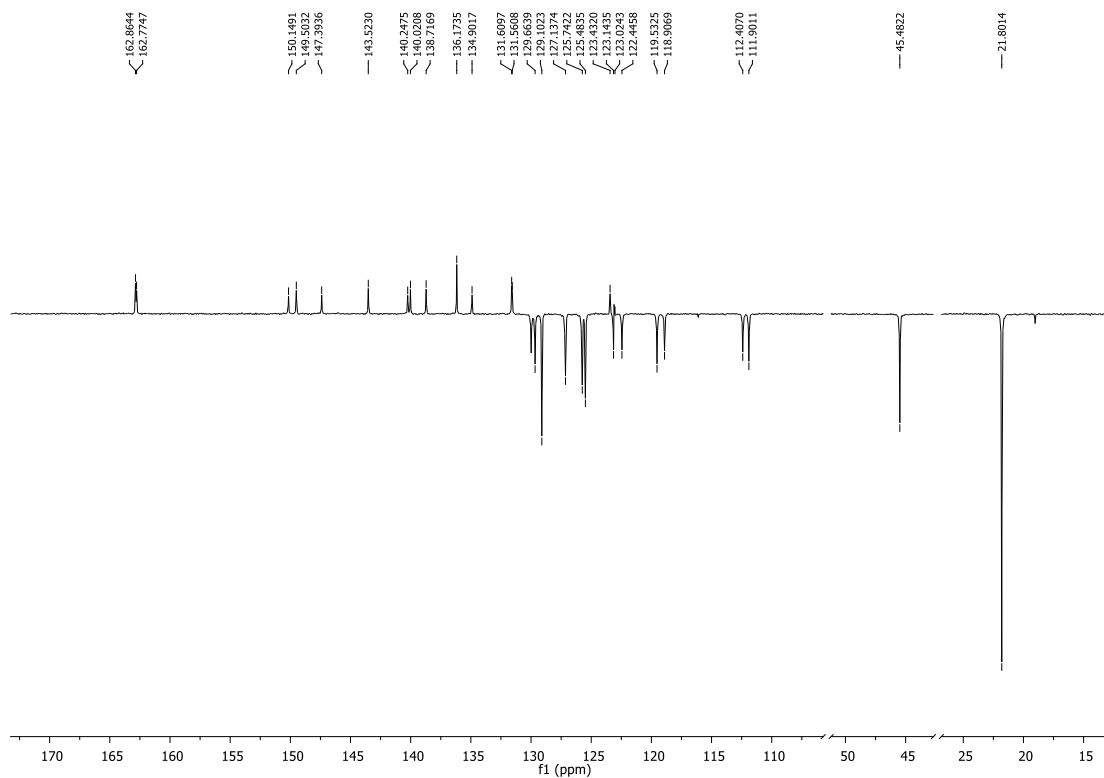


## Prilog 16.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 28

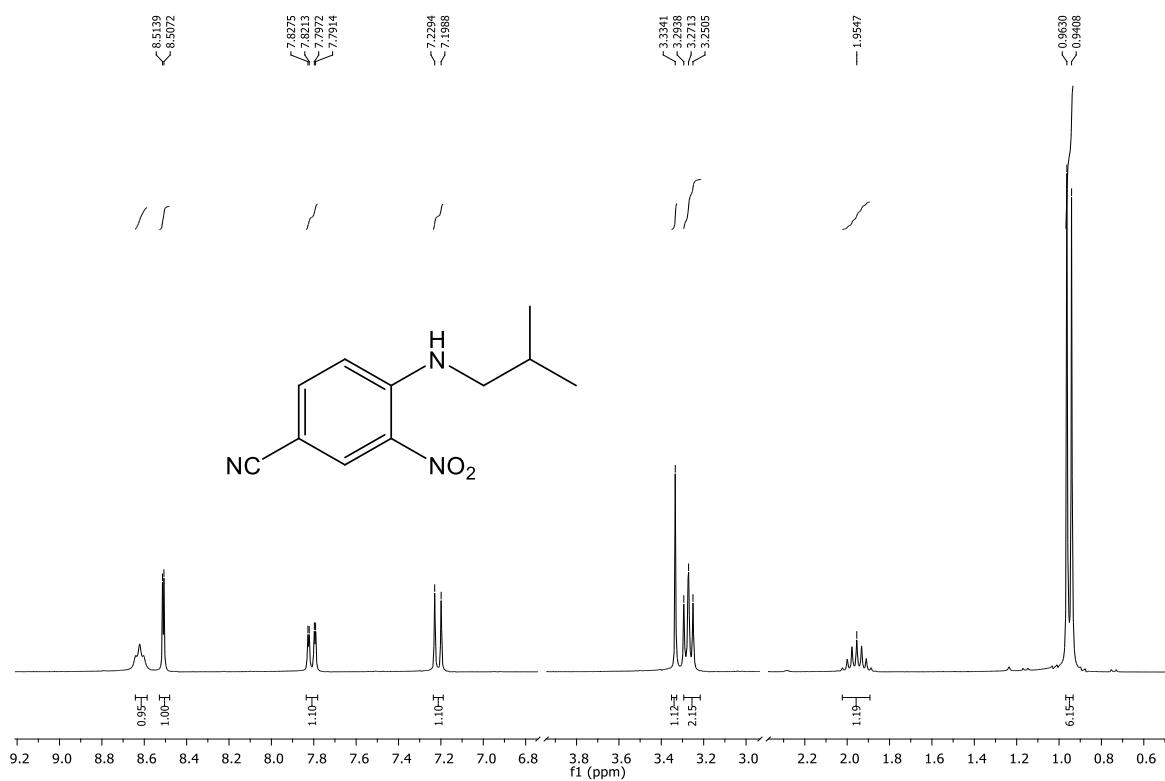


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja 28

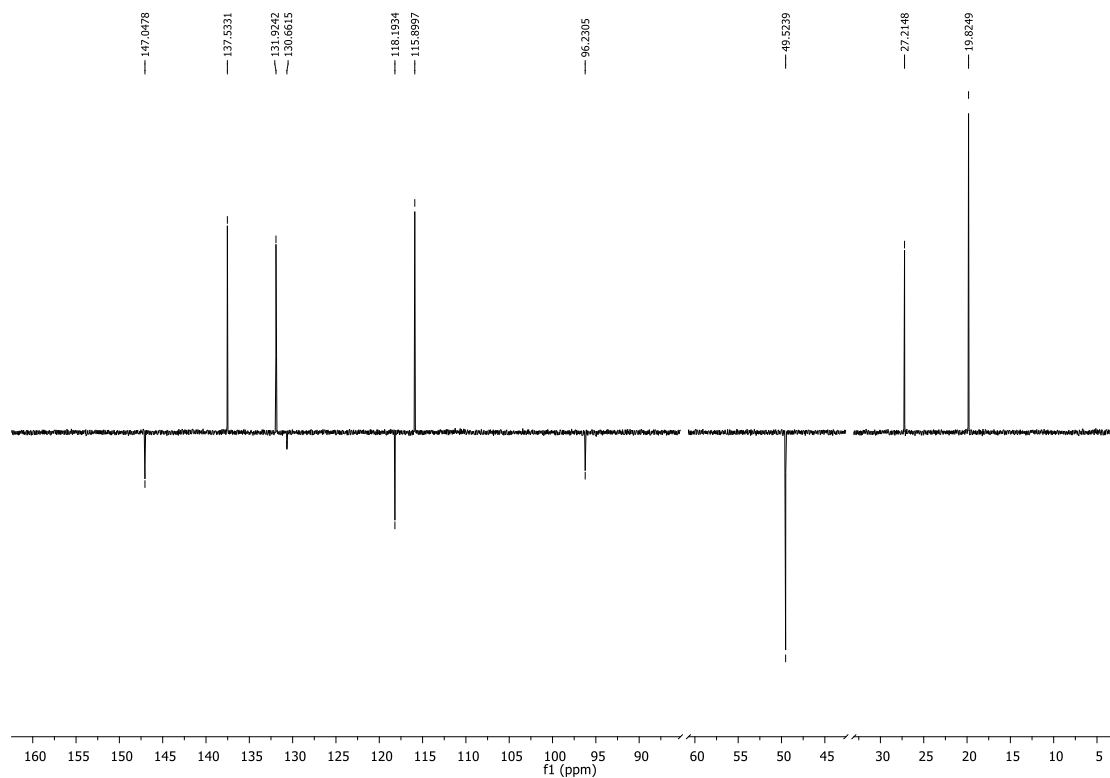


## Prilog 17.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **31**

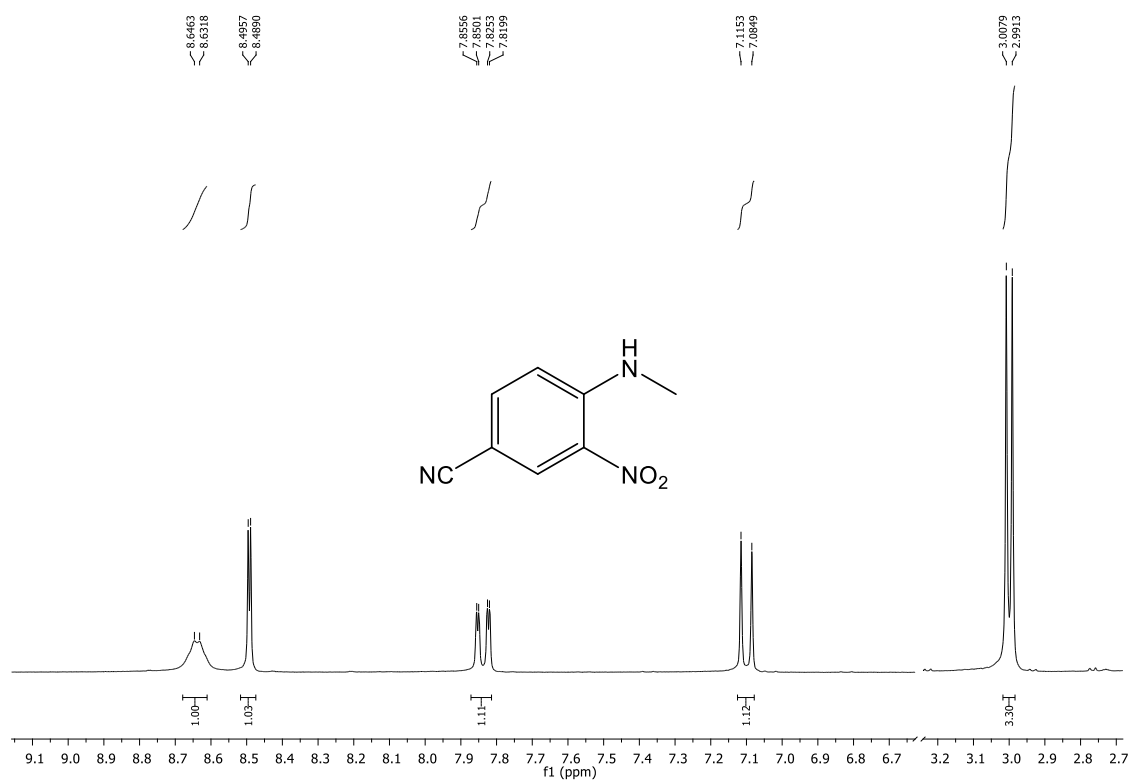


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **31**

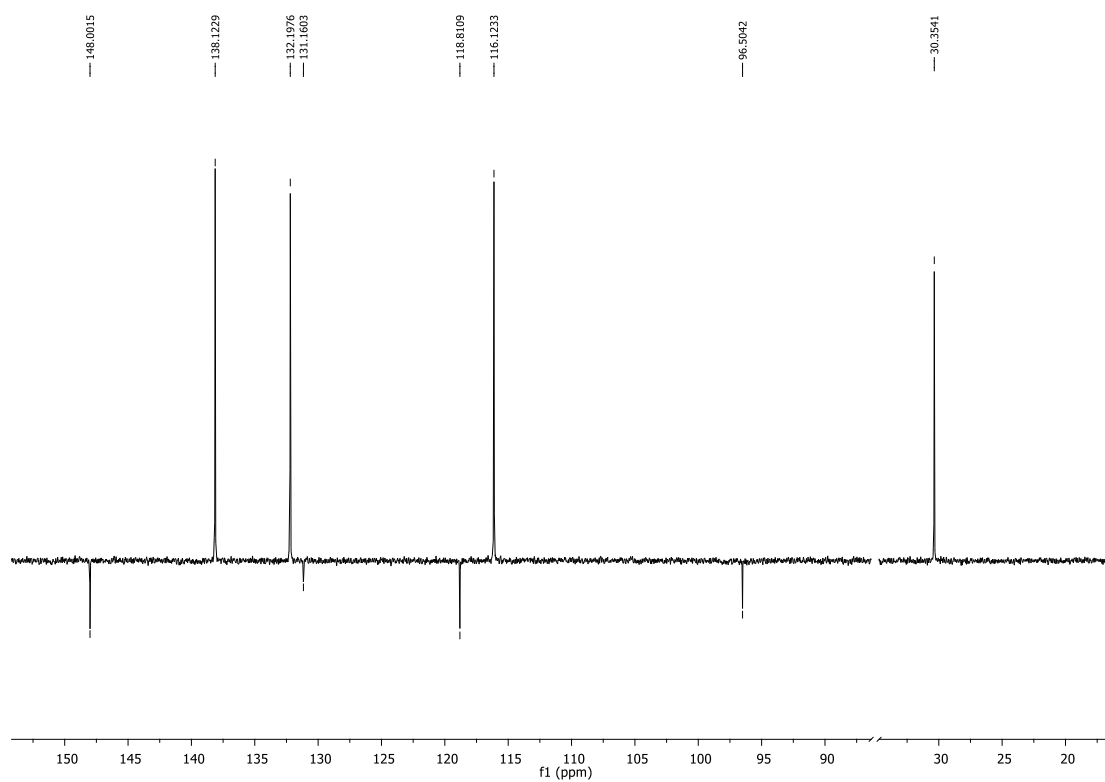


## Prilog 18.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **32**

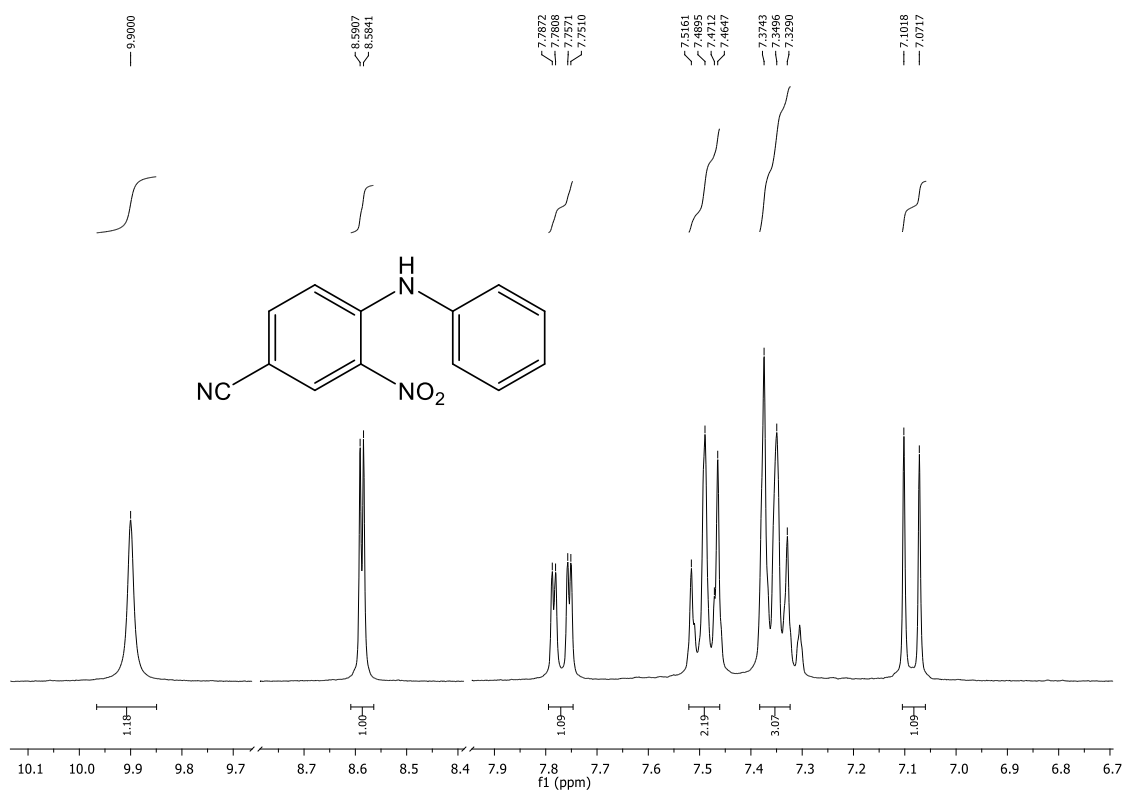


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **32**

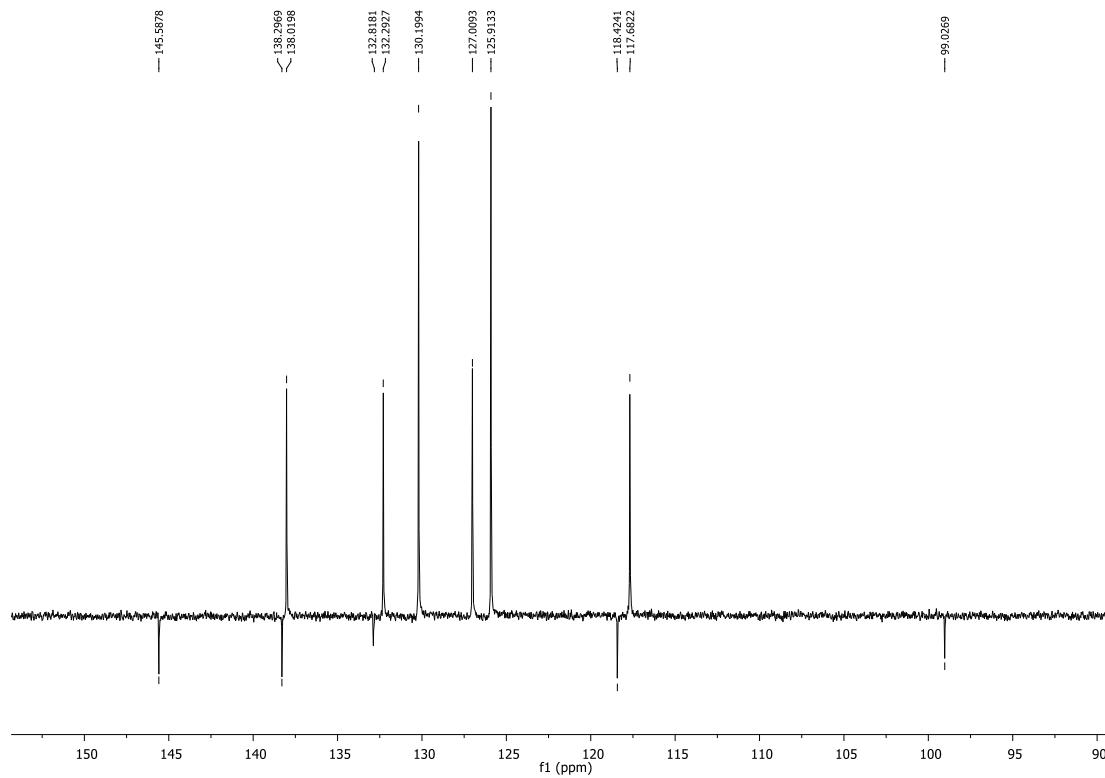


## Prilog 19.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **33**



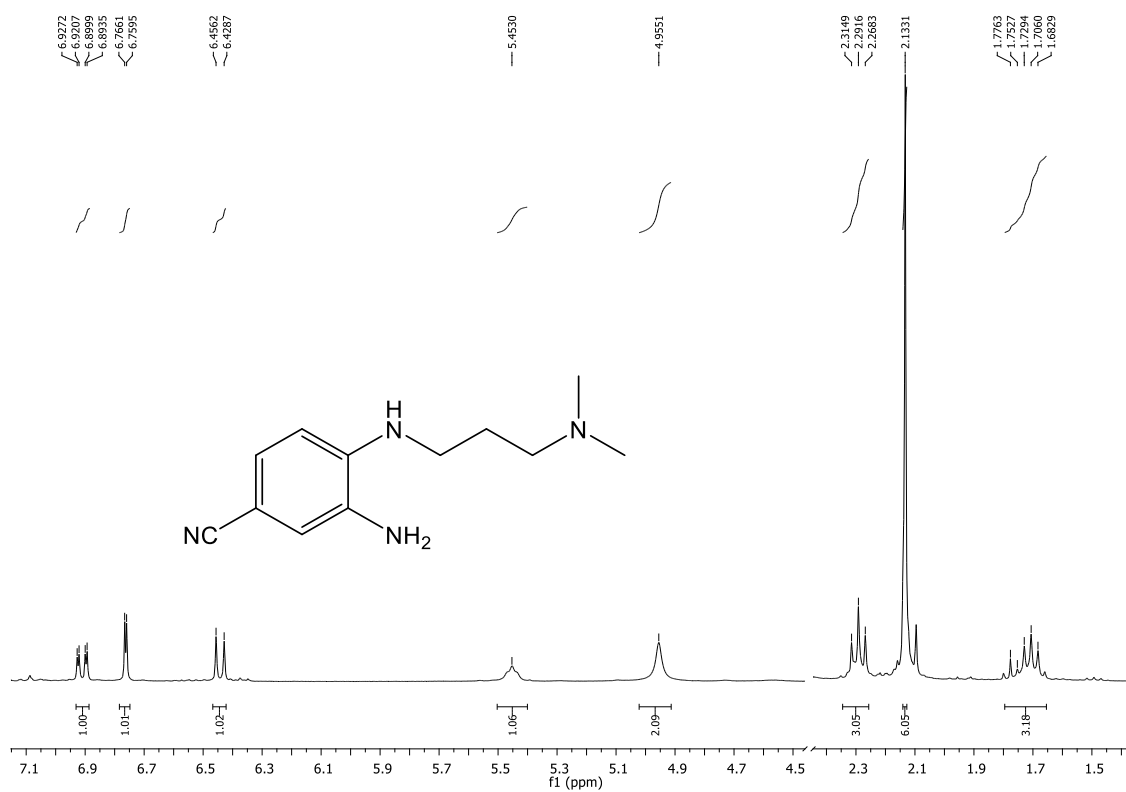
### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **33**





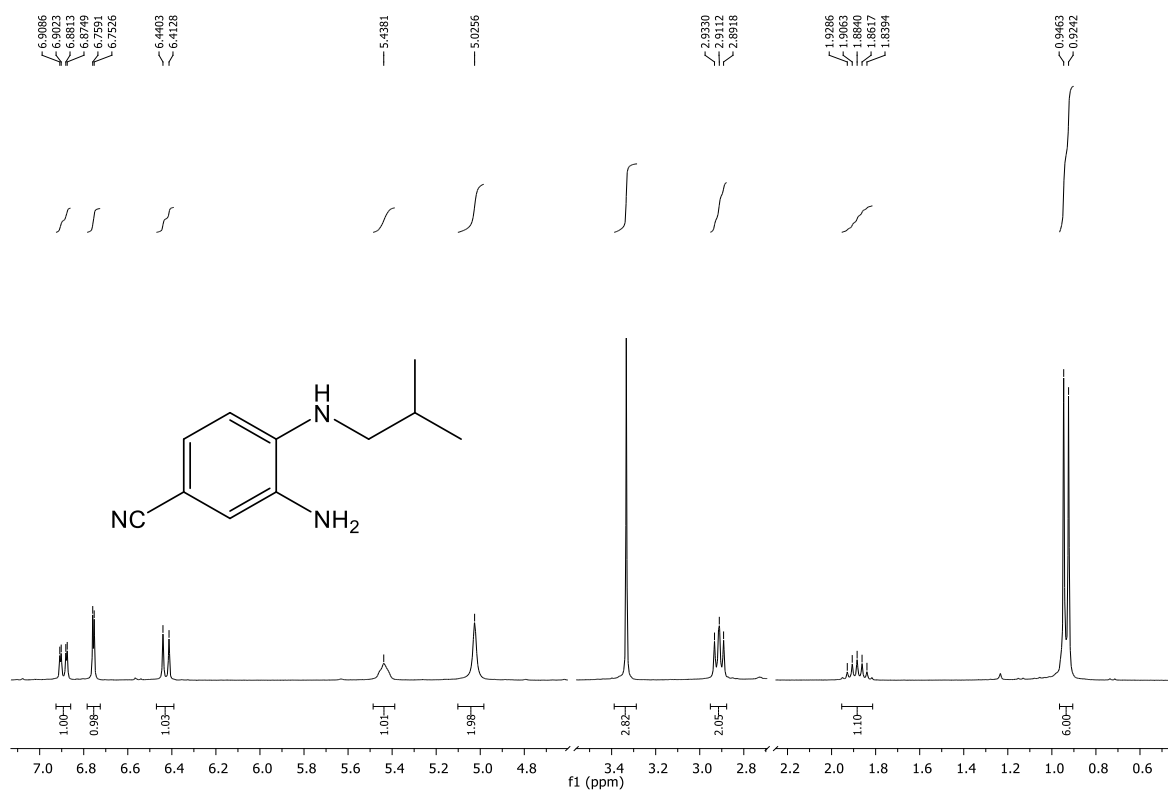
## Prilog 20.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **34**

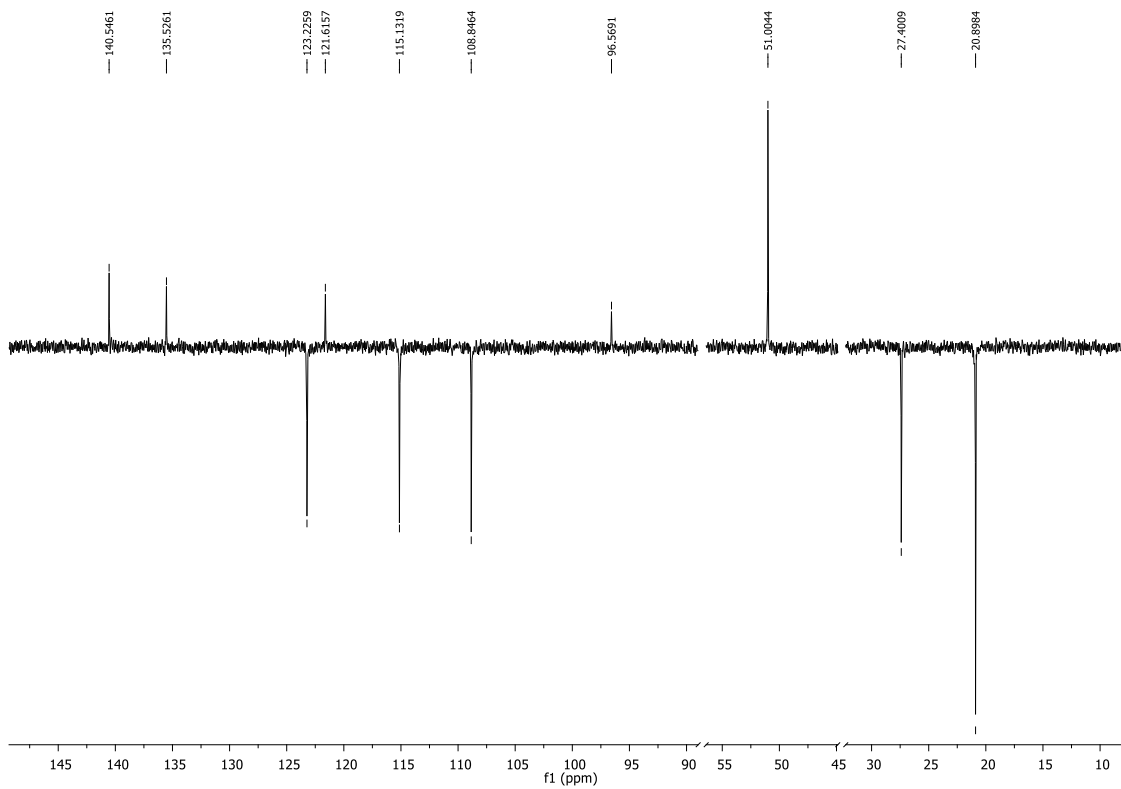


## Prilog 21.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **35**

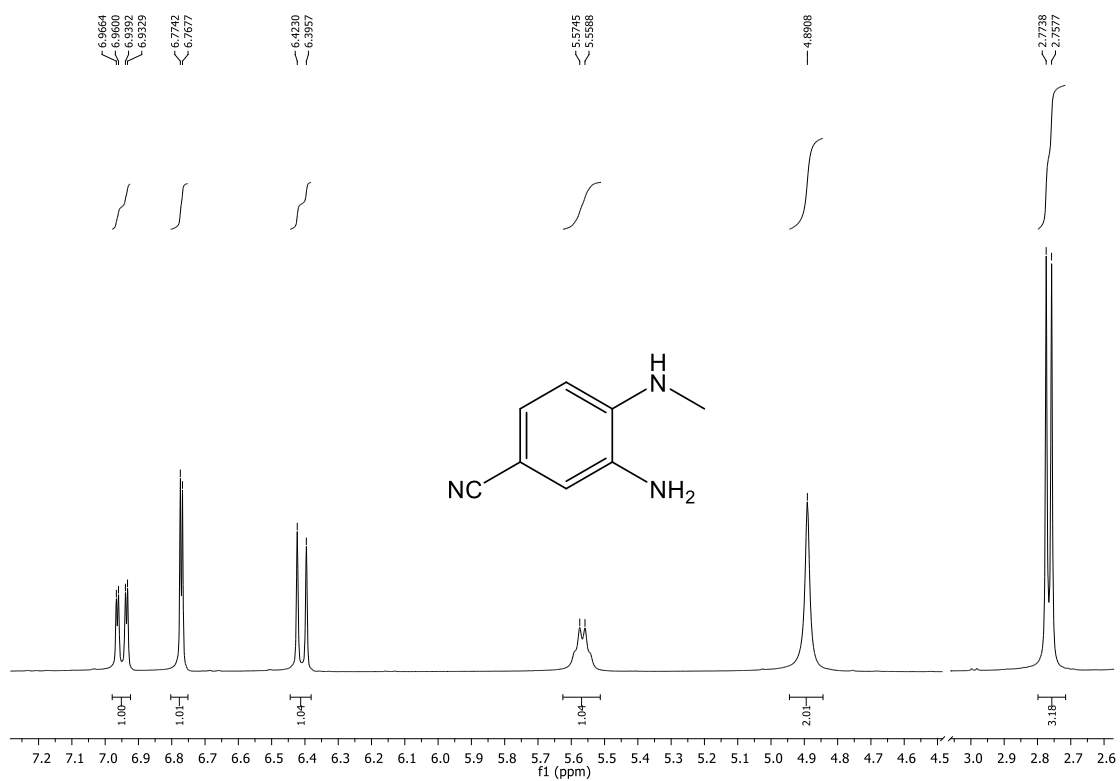


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **35**



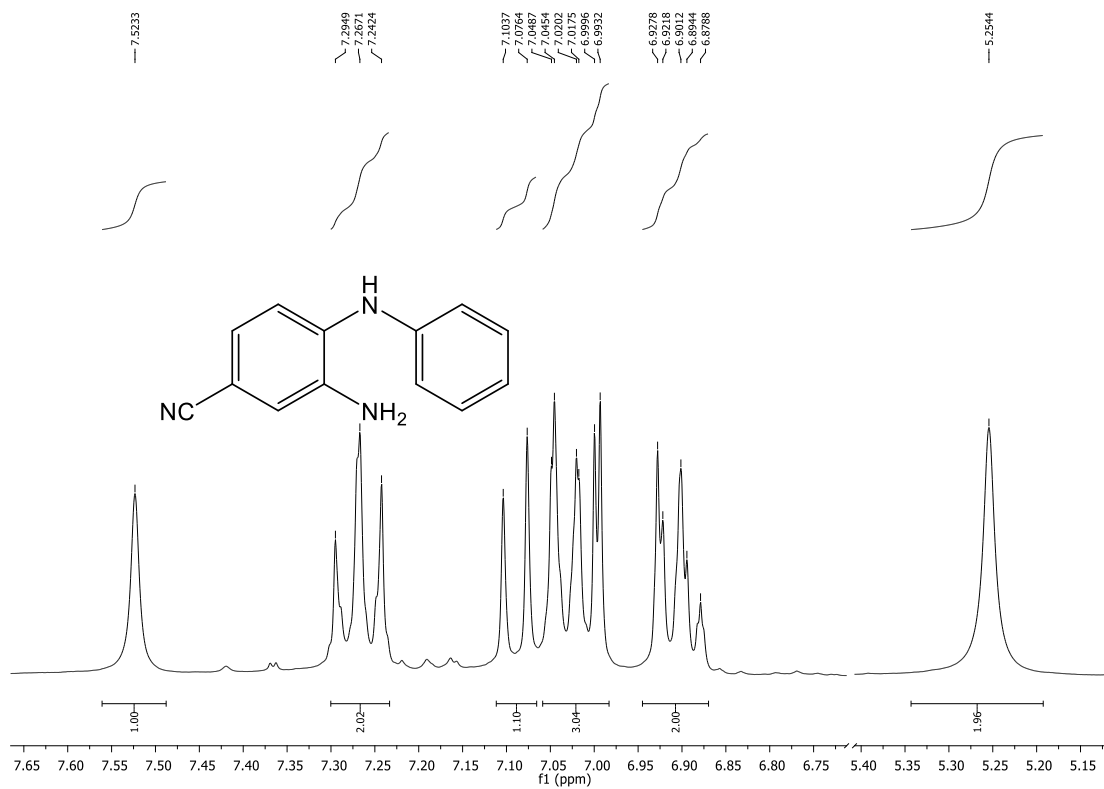
## Prilog 22.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **36**



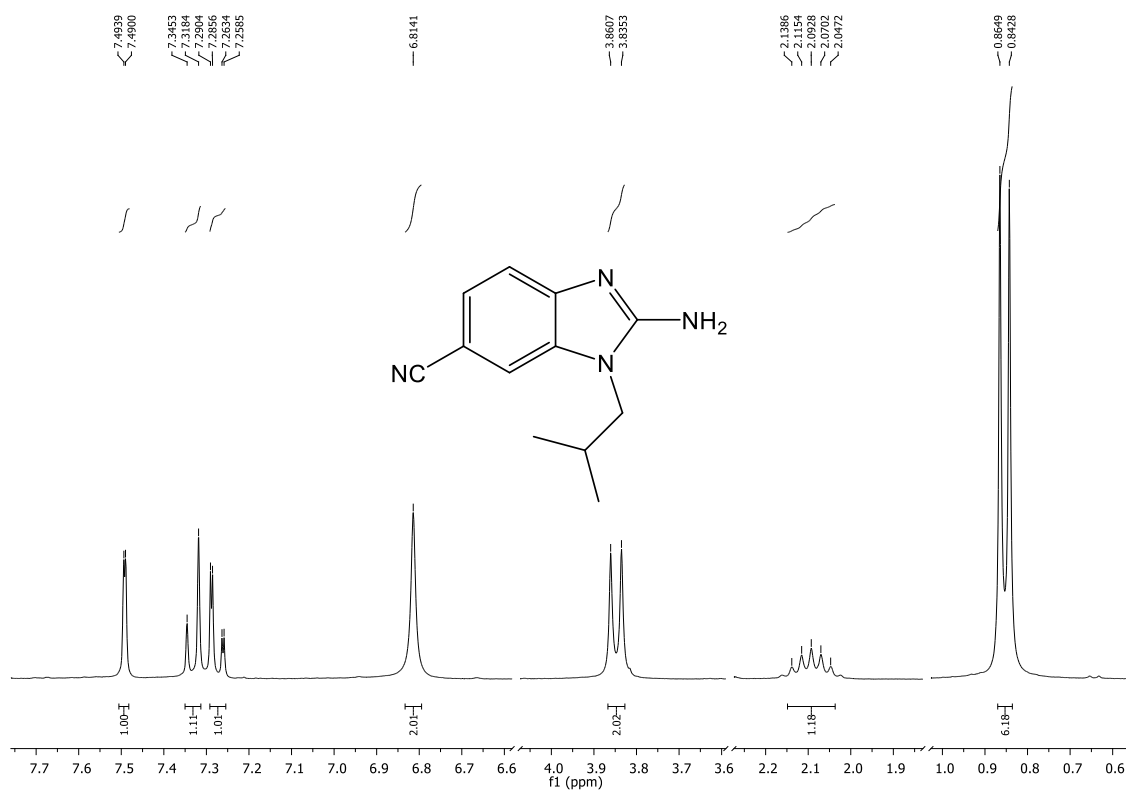
## Prilog 23.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **37**



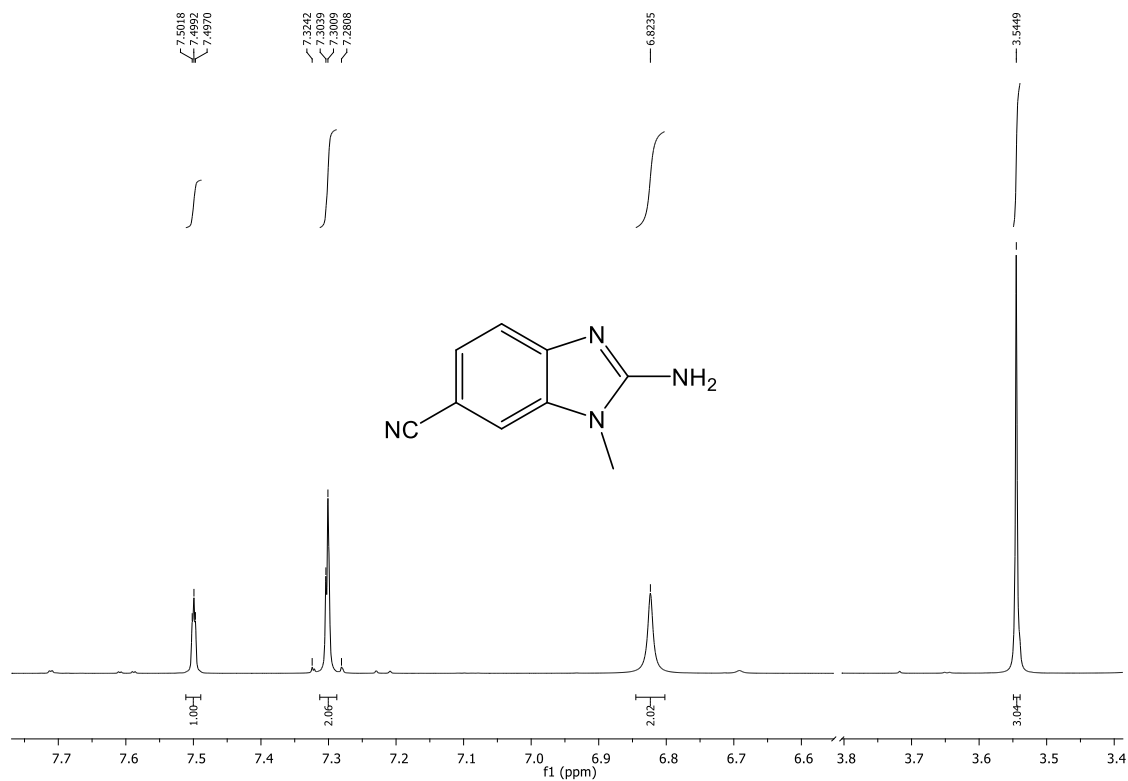
## Prilog 24.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **39**



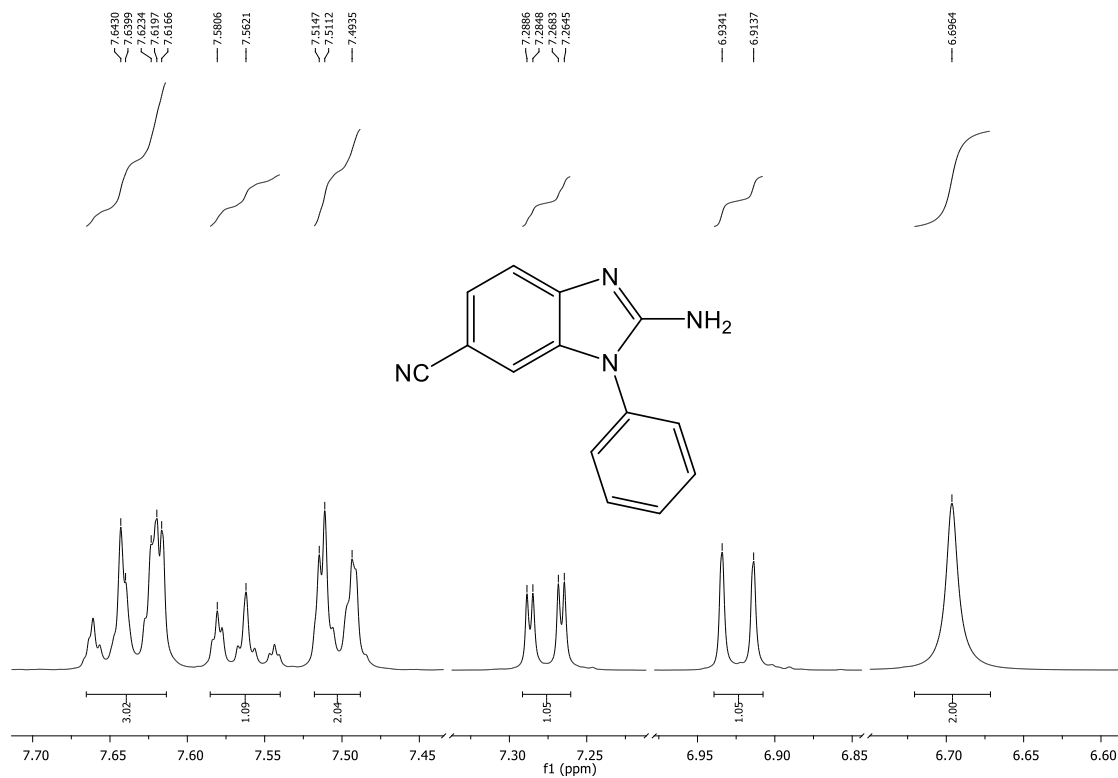
## Prilog 25.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **40**

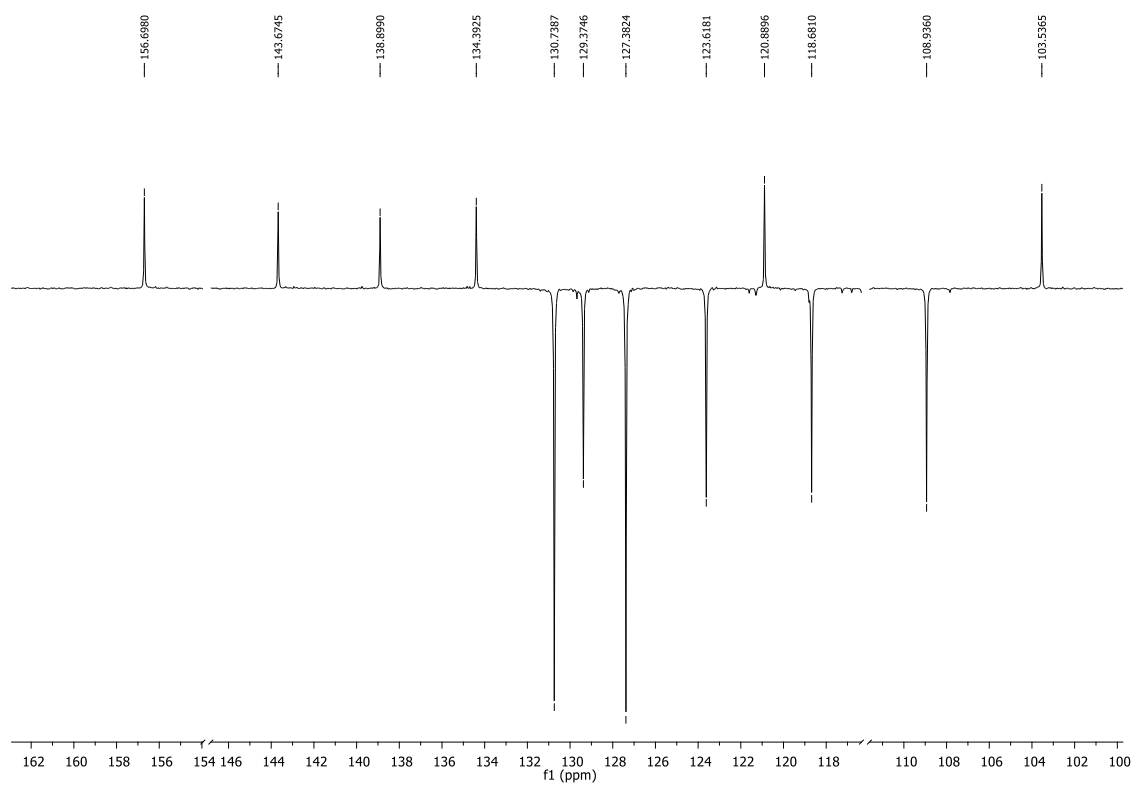


## Prilog 26.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **41**

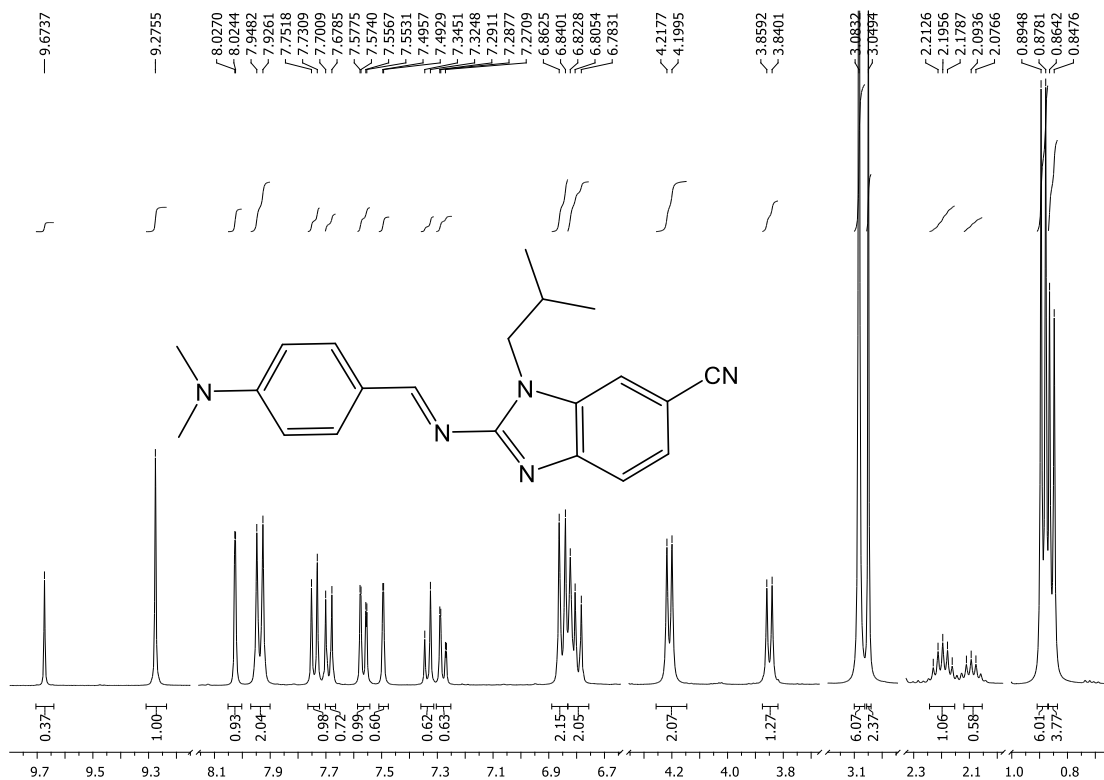


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **41**

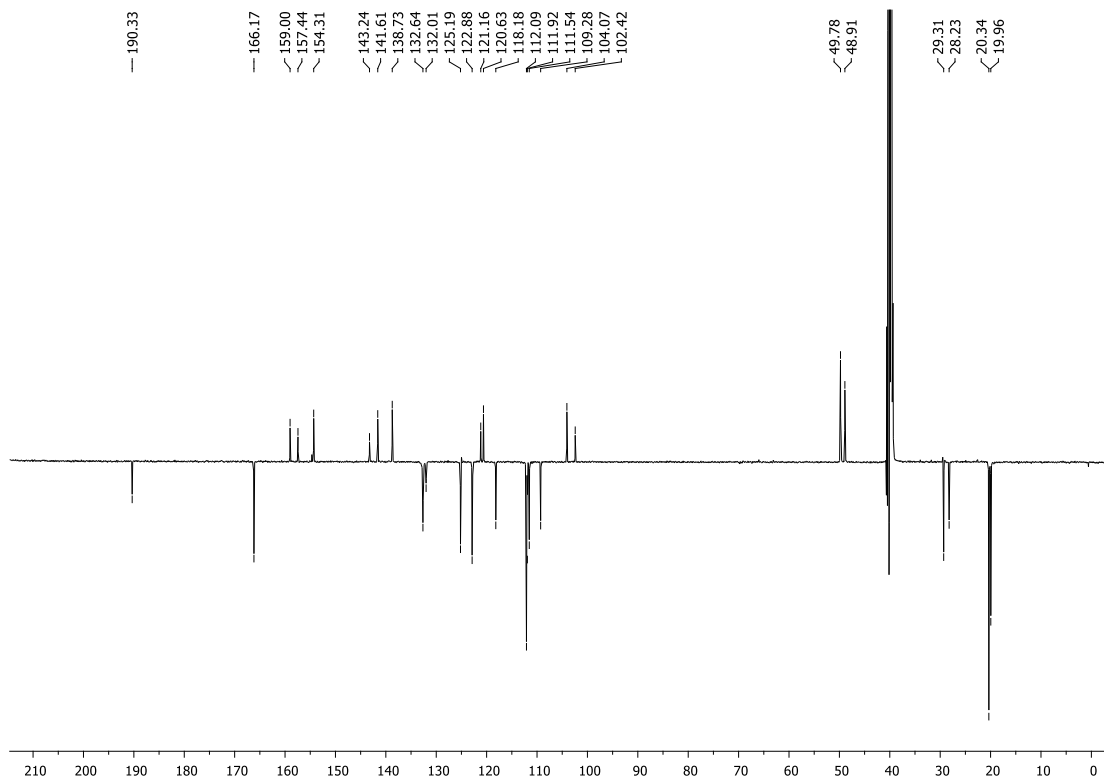


**Prilog 27.**

**a)  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **42****

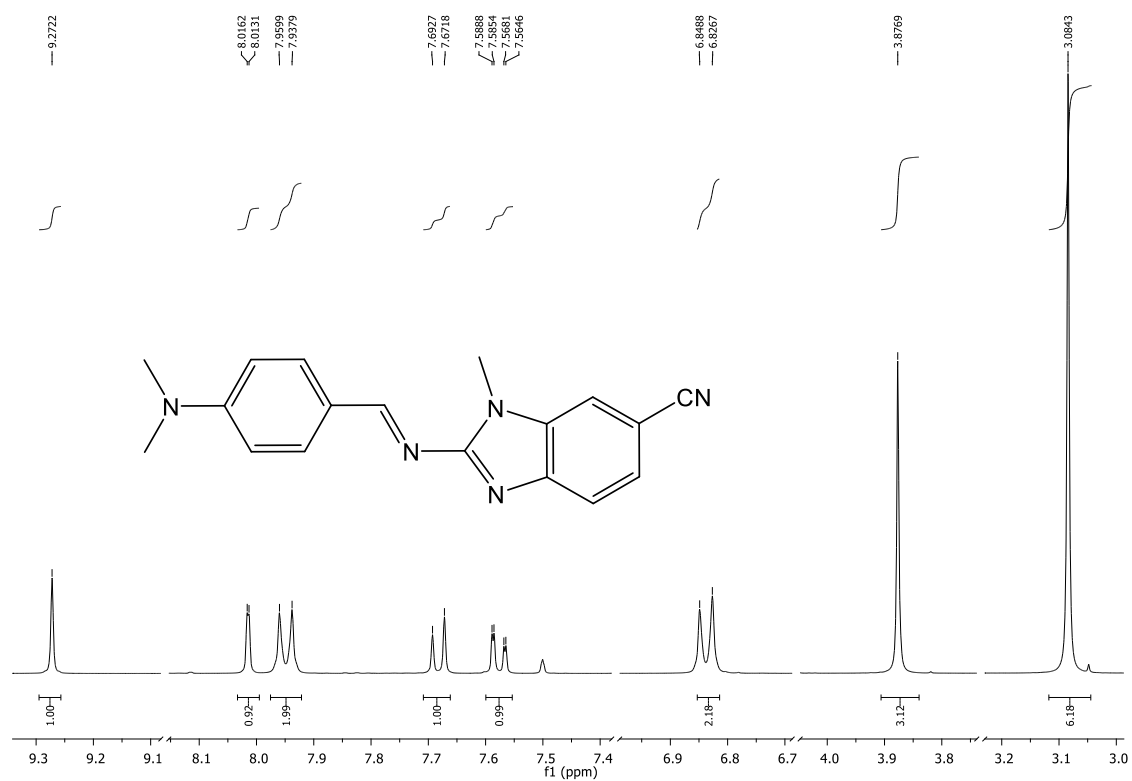


**b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **42****

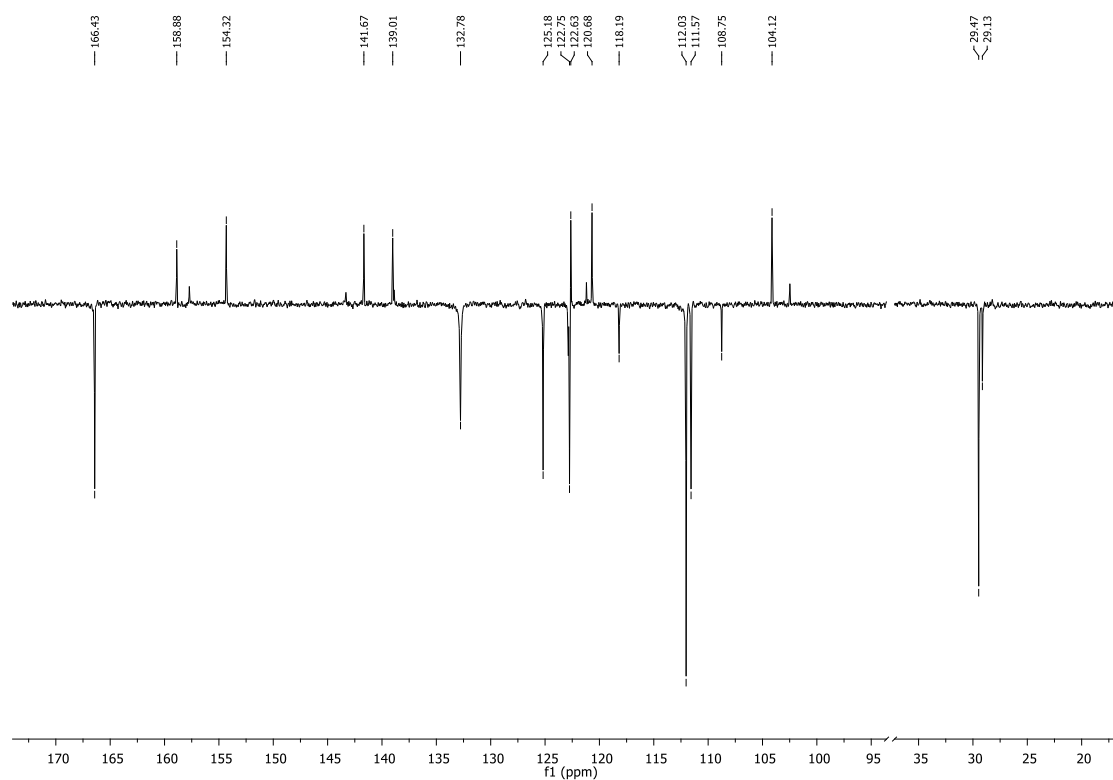


## Prilog 28.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **43**

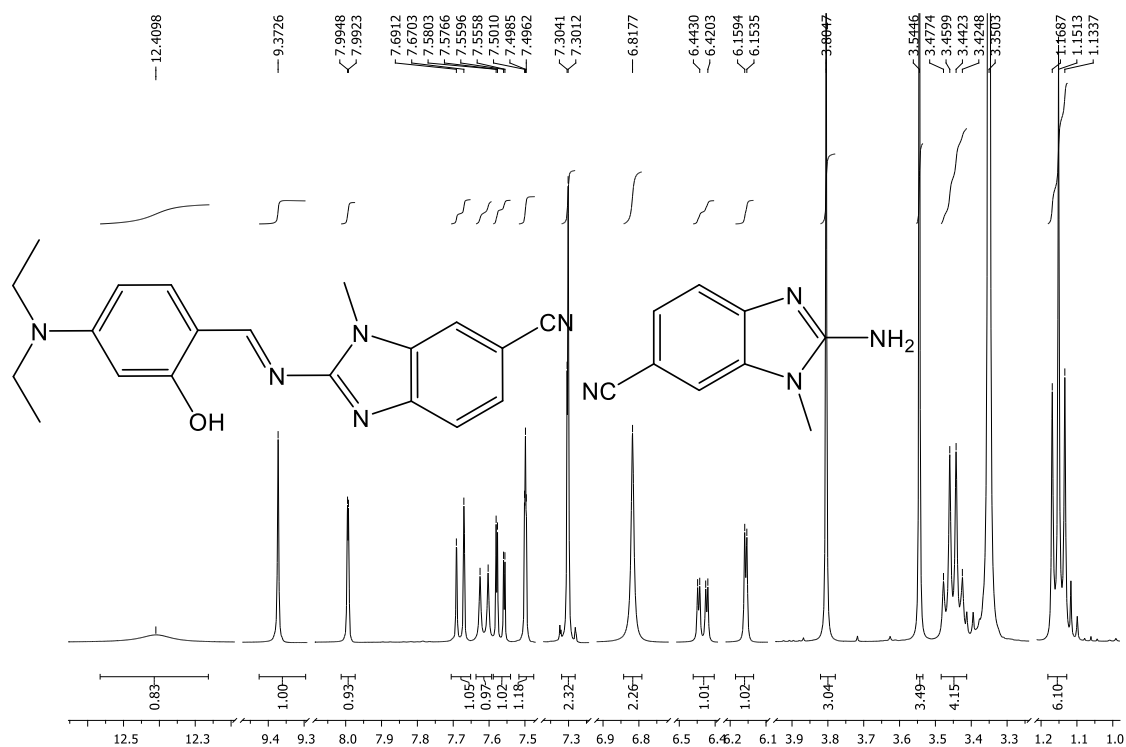


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **43**

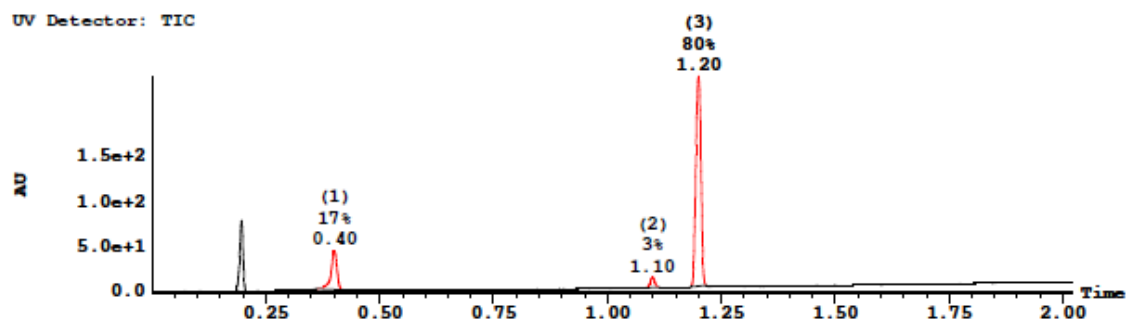


## Prilog 29.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **45**

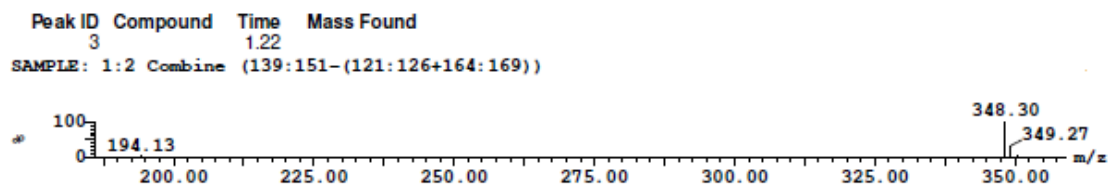
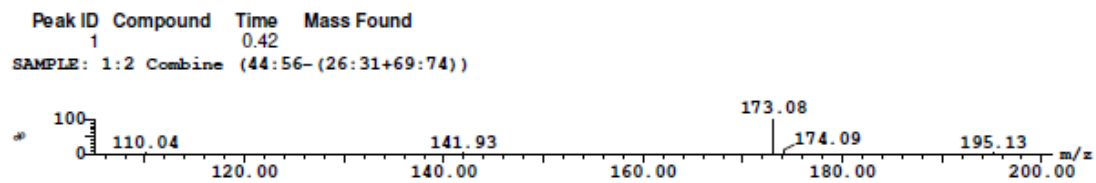


### b) Maseni kromatogram smjese produkta **45** i početnog reaktanta **40**.



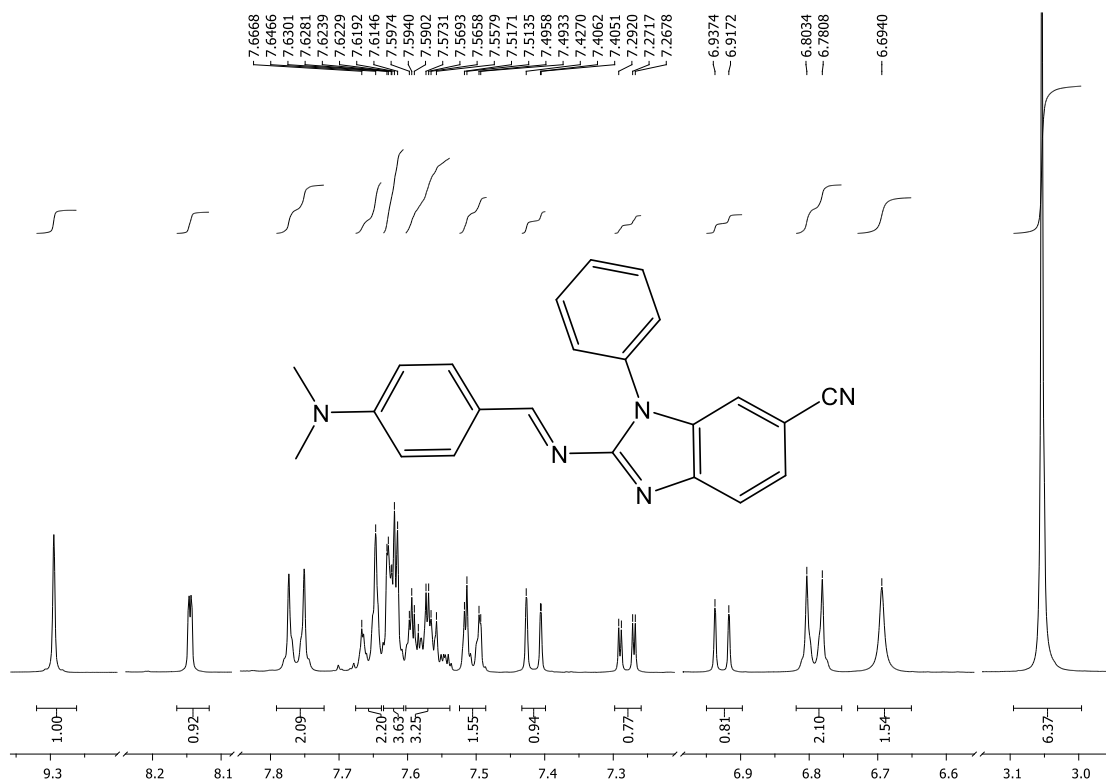


c) Maseni spektar početnog reaktanta **40** i smjese produkta **45**.



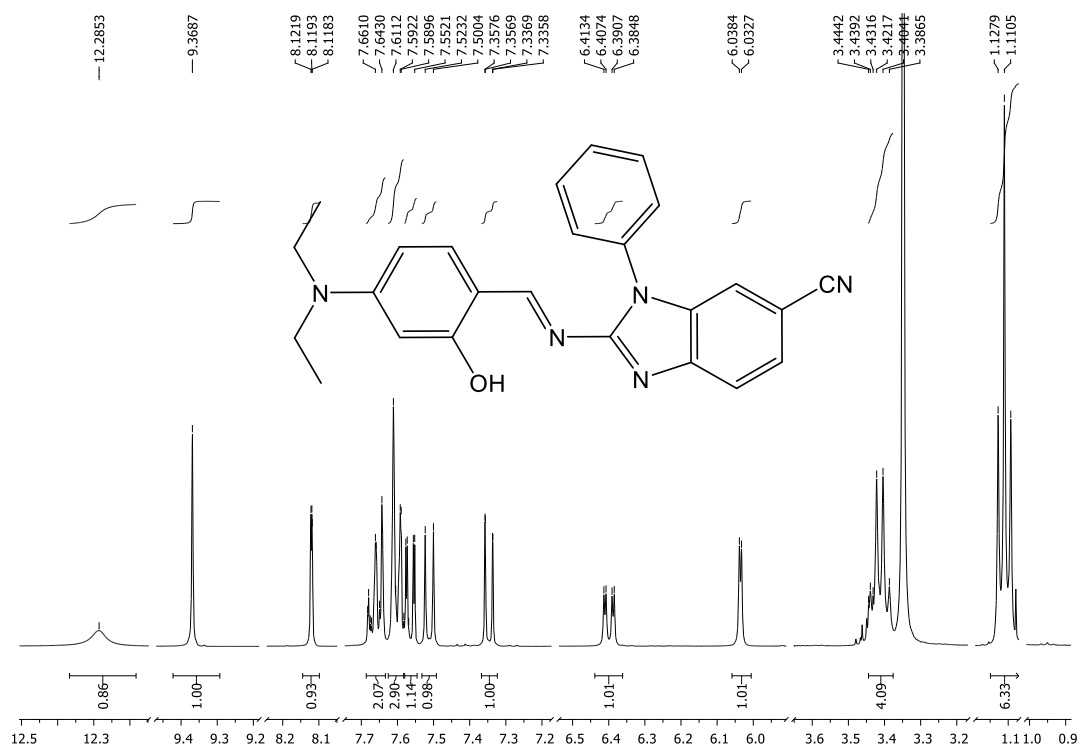
### Prilog 30.

a)  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **46**

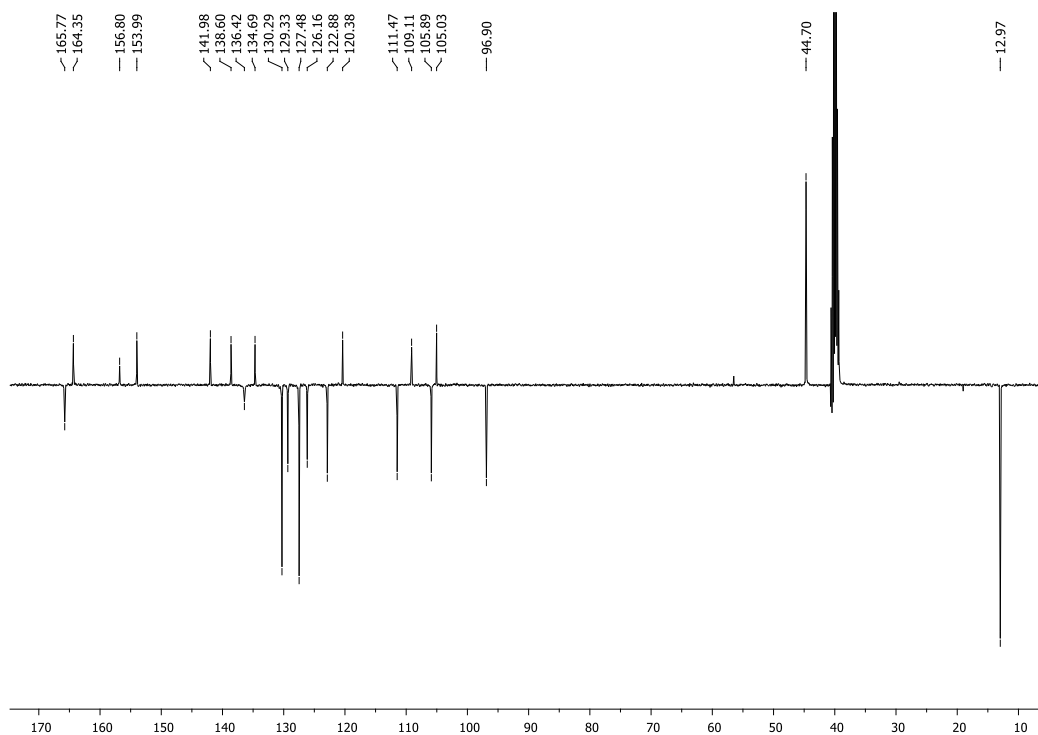


## Prilog 31.

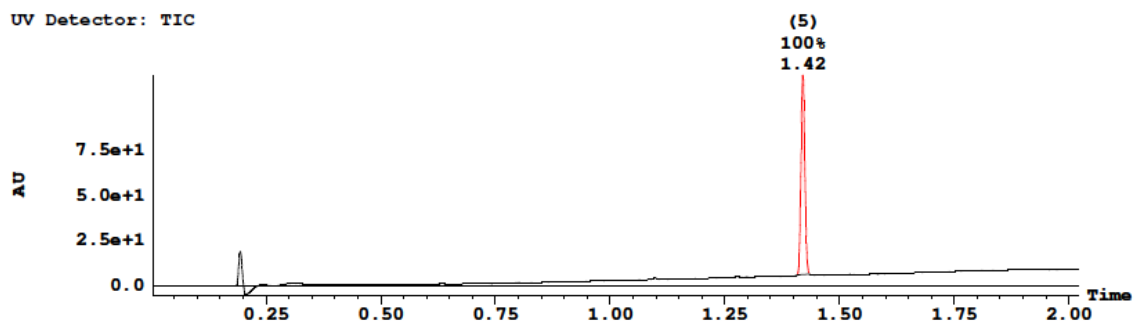
### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **47**



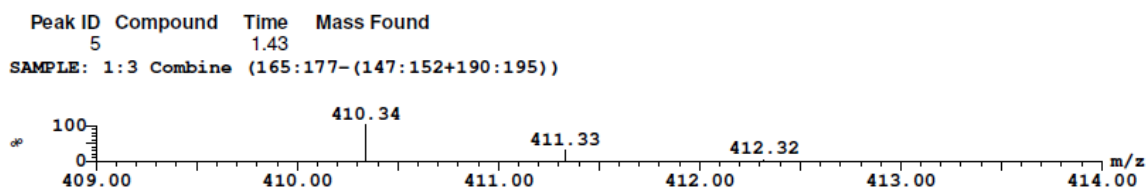
### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **47**



c) Maseni kromatogram spoja **47**.

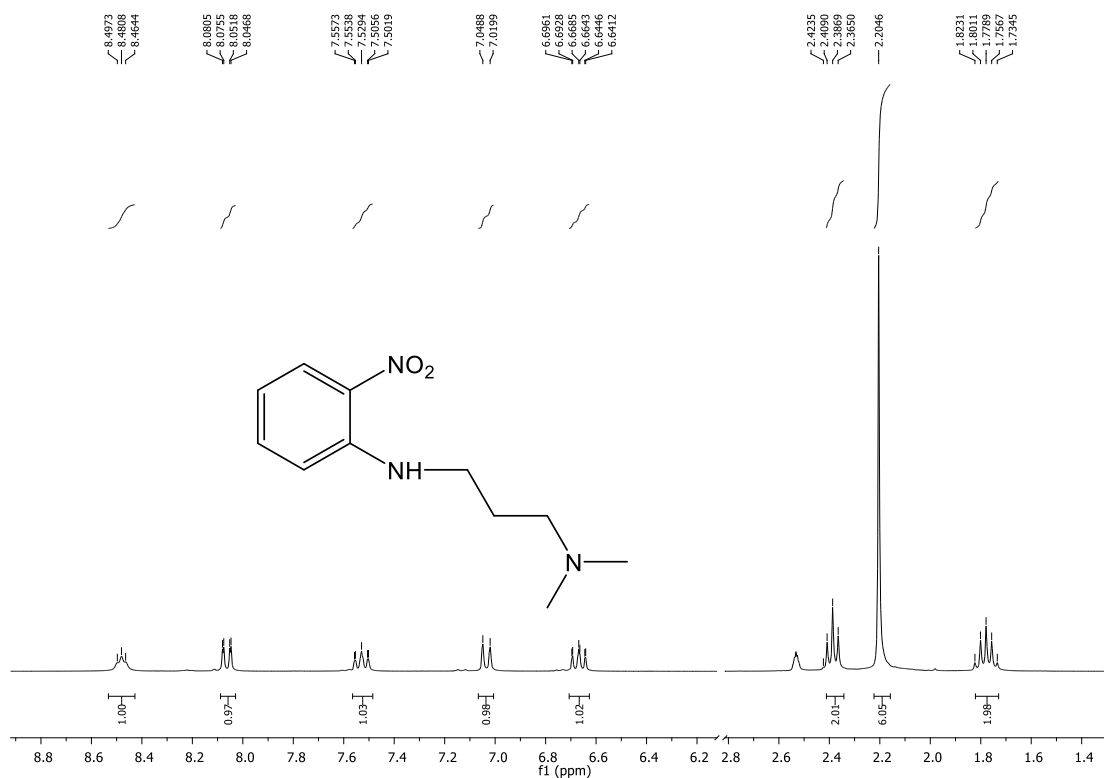


d) Maseni kromatogram spoja **47**.



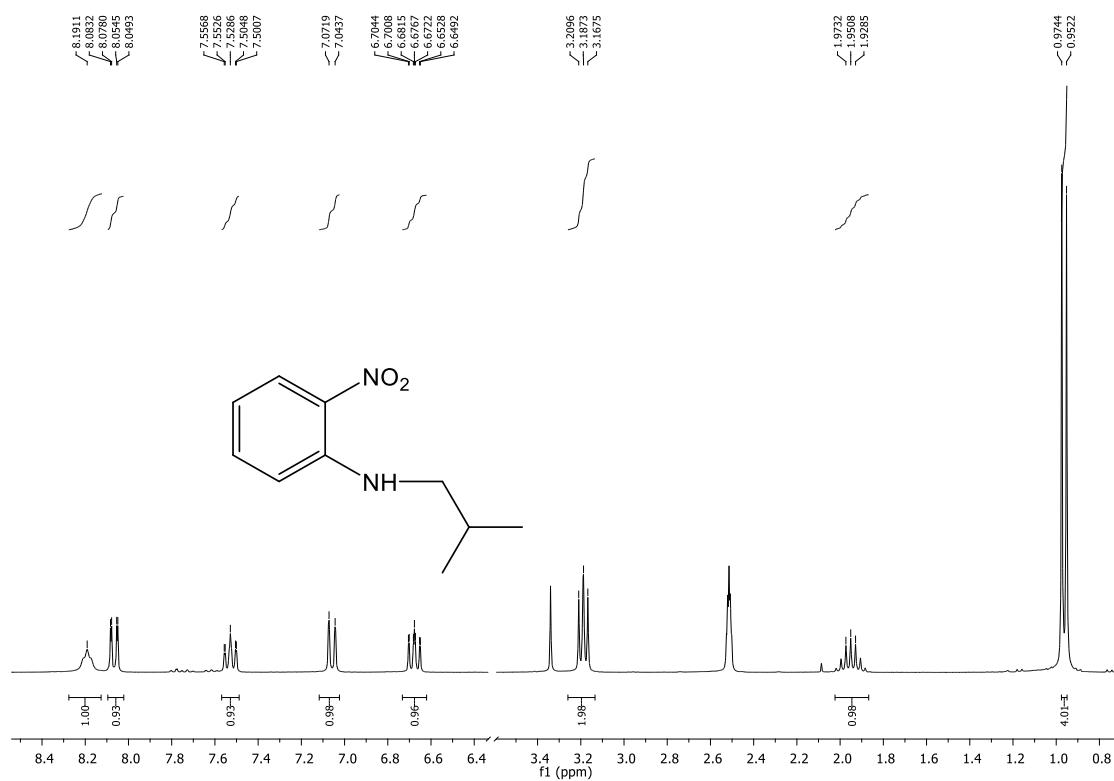
## Prilog 32.

a)  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **49**



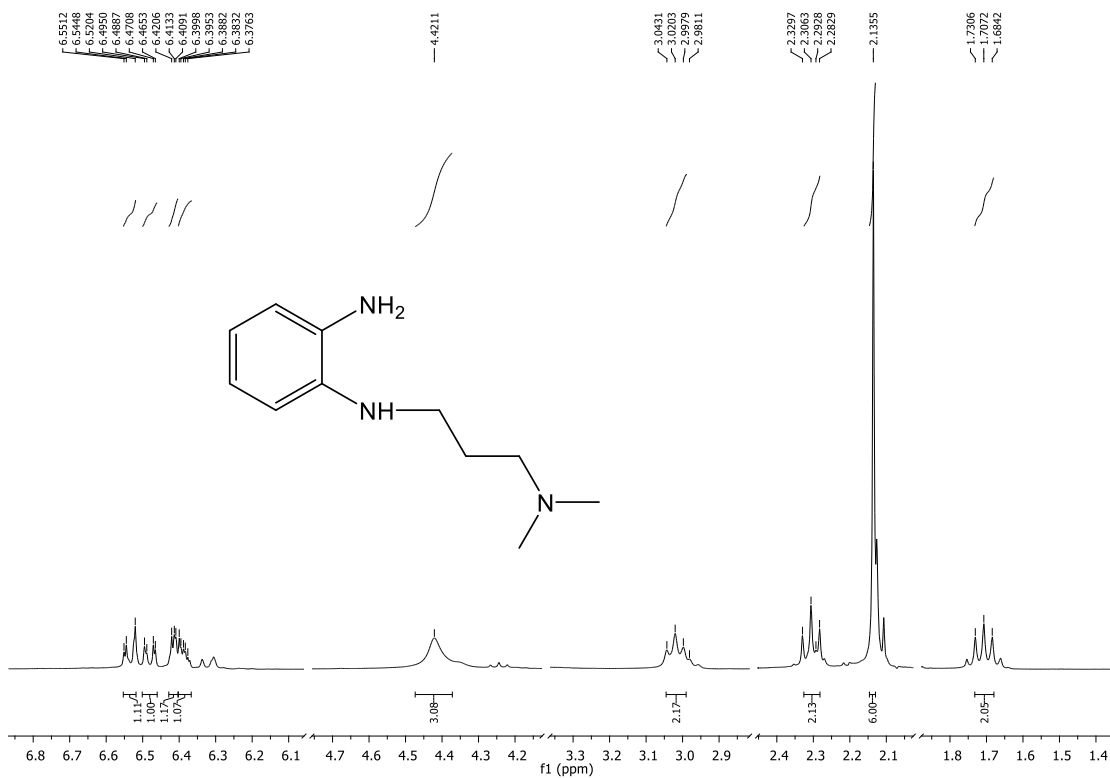
# Prilog 33.

## a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **50**

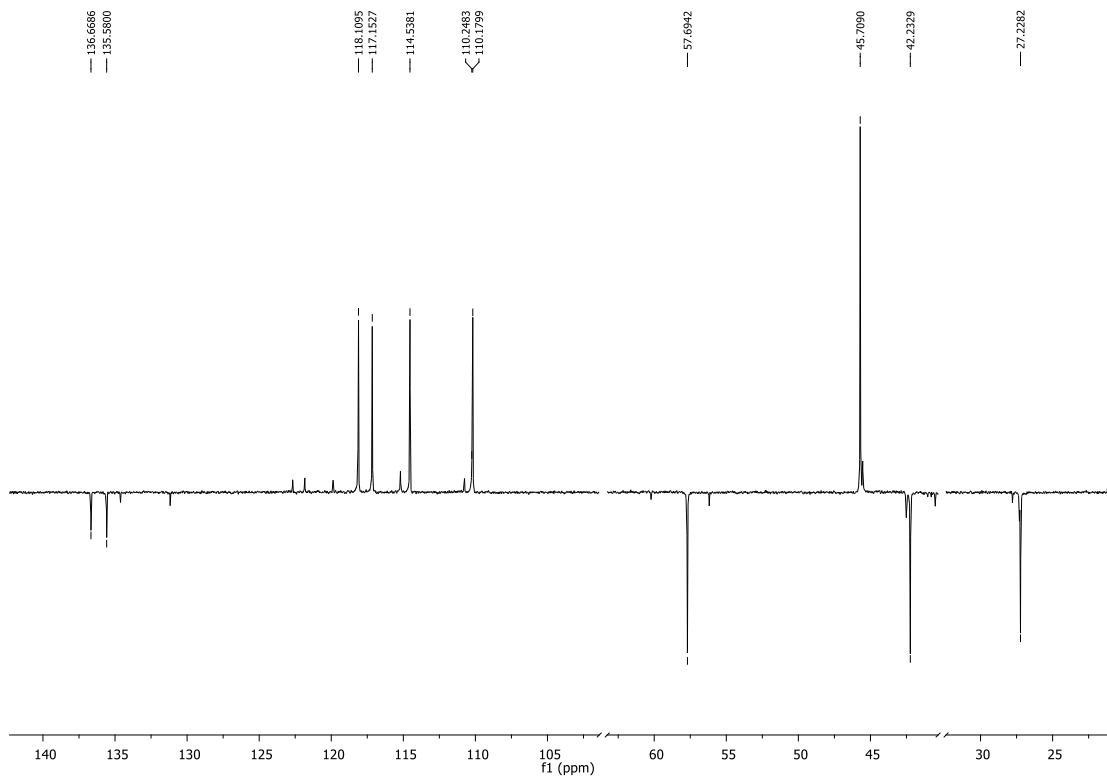


## Prilog 34.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **51**

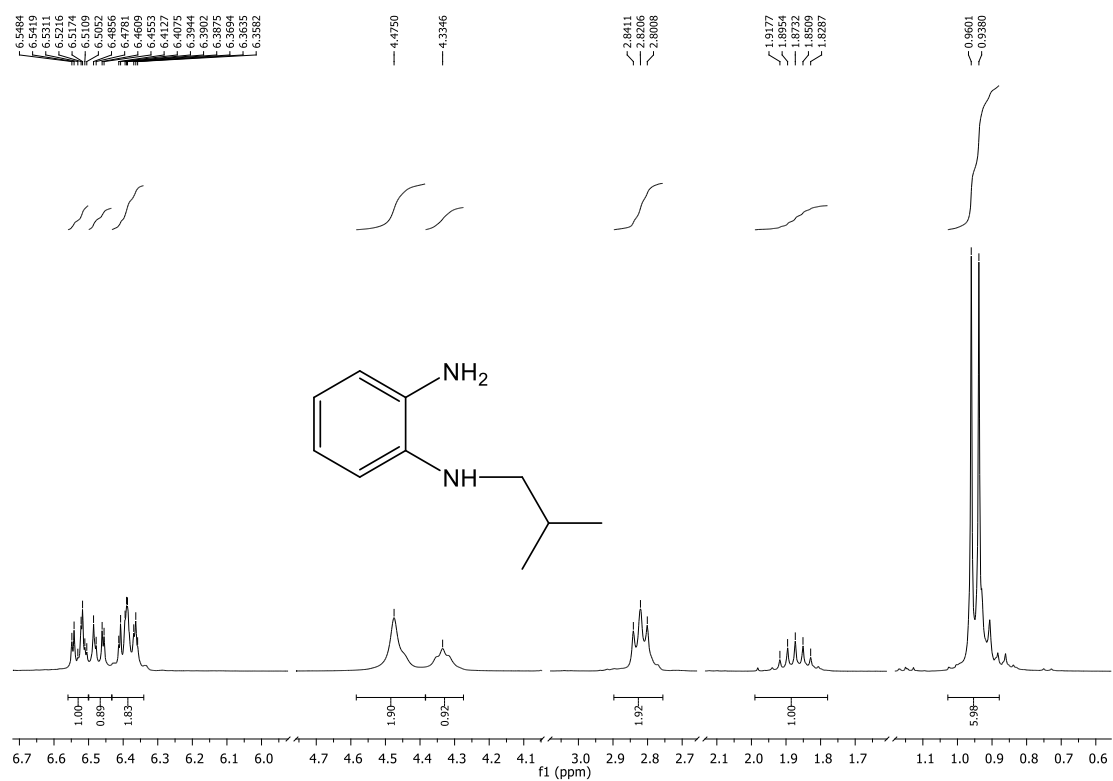


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **51**



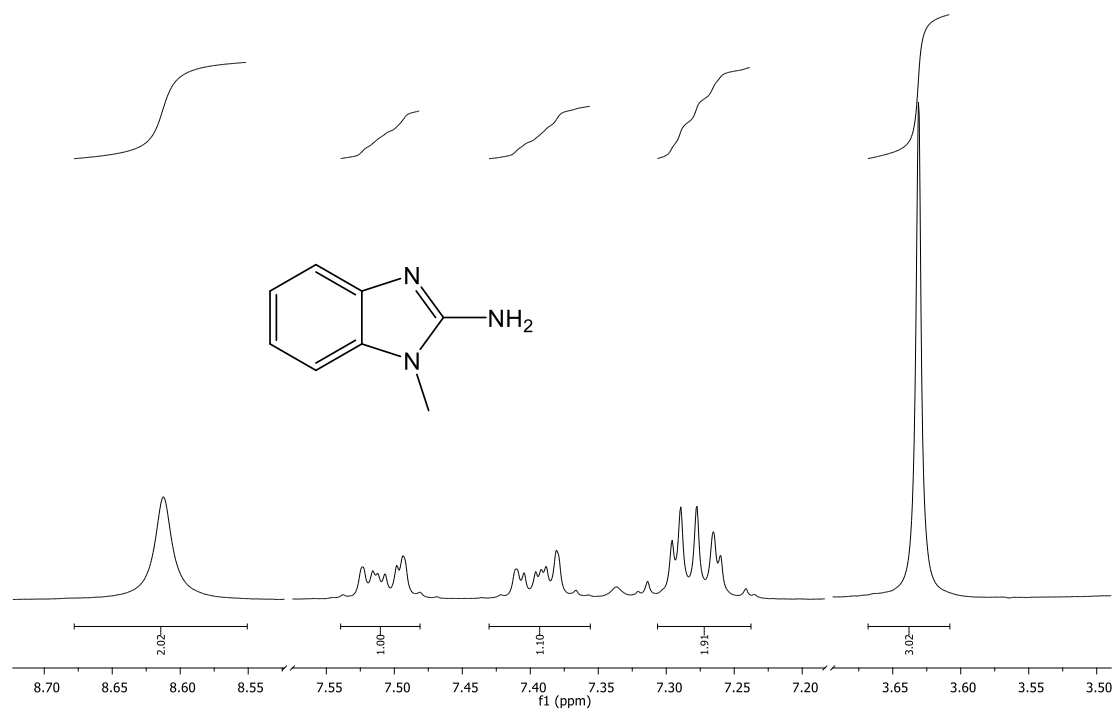
# Prilog 35.

## a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **52**

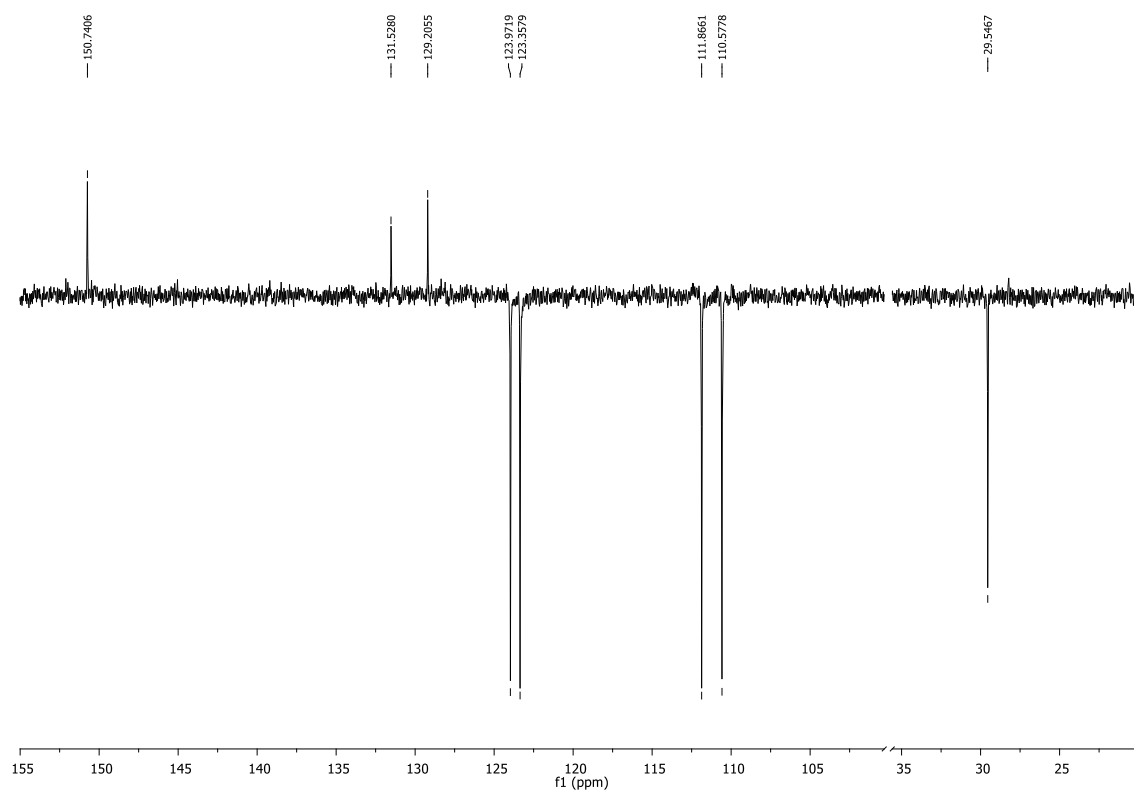


## Prilog 36.

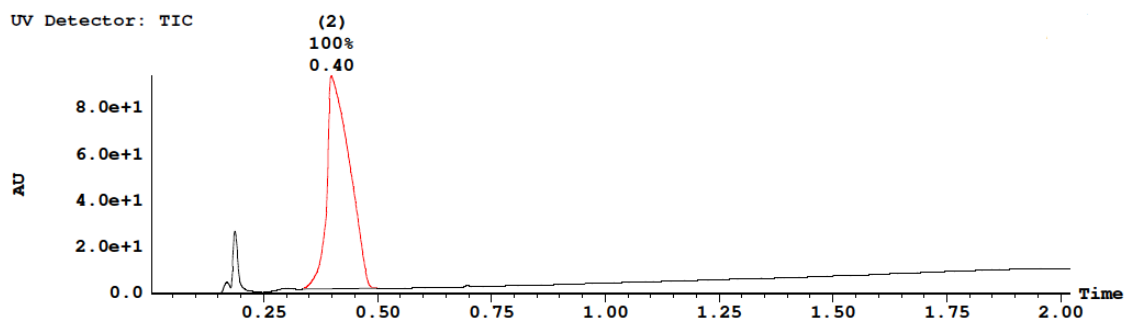
a)  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **57**



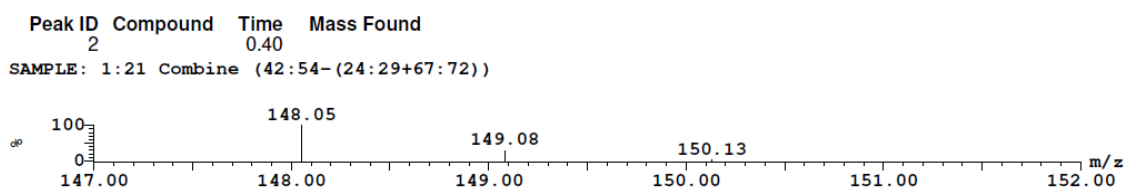
b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **57**



c) Maseni kromatogram spoja 57.



d) Maseni spektar spoja 57.



### Prilog 37.

a)  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 58

