

Novi hibridi benzazola i benzena premošteni akrilonitrilom: sinteza Pd-kataliziranim reakcijama i spektroskopska karakterizacija

Koprivnjak, Petra

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:149:845254>

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

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



FKITMCMXIX

Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Petra Koprivnjak

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Petra Koprivnjak

Novi hibridi benzazola i benzena premošteni akrilonitrilom: sinteza Pd-
kataliziranim reakcijama i spektroskopska karakterizacija

DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. Izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević
2. Dr. sc. Lidija Furač, viši predavač
3. Dr. sc. Nataša Perin, poslijedoktorand

Zagreb, rujan 2018.

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Tatjani Gazivoda Kraljević, na njenom stručnom vodstvu, konstruktivnim savjetima i nezamjenjivoj pomoći tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem mag. appl. chem. Ivani Sokol na pomoći, susretljivosti i mnogobrojnim savjetima koje mi je pružila pri izradi eksperimentalnog dijela i pisanja samog rada.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Marijani Hranjec i dr. sc. Nataši Perin na suradnji i ustupljenim spojevima koji su korišteni u eksperimentalnom dijelu ovog rada.

Zahvaljujem se i svim ostalim članovima Zavoda za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije na ugodnoj radnoj atmosferi te uzajamnoj pomoći.

Zahvaljujem se kolegicama Nikolini i Sanji na kolegijalnosti, ugodnom društvu i savjetima.

Zahvaljujem se svojim roditeljima, sestri, stricu, dečku i prijateljima na neizmjerljivoj podršci, razumijevanju i olakšavanju svakog teškog trenutka tijekom mog školovanja.

SAŽETAK

U ovom radu je opisana sinteza novih hibrida benzazola i benzena premoštenih akrilonitrilom te njihova strukturna karakterizacija $^1\text{H-NMR}$ spektroskopijom. Paladijem kataliziranom Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klor- odnosno 4-brombenzaldehida s terminalnim alkinima pripremljeni su 4-alkinilni derivati benzaldehida **1-3**, **5** i **7**. Stille-ovom reakcijom 4-klor- ili 4-brombenzaldehida s organokositrovim spojevima sintetizirani su spojevi **8** i **9** koji su nadalje reakcijom kondenzacije s 2-cijanometilbenzimidazolom prevedeni u hibride benzimidazola i 4-furil i 4-tienilbenzena premoštene akrilonitrilom **14** i **15**. Kondenzacijom priređenih 3-*O*-propargil-, 3-klormetil- i 3-azidometilbenzaldehida (**20**, **22** i **24**) s 2-cijanometilbenzimidazolom sintetizirani su konjugati s akrilonitrilnom poveznicom **21**, **23** i **25**. Spektroskopijom $^1\text{H-NMR}$ potvrđene su strukture svih novopripremljenih spojeva. Farmakološki učinci i moguće biološke mete sintetiziranih spojeva predviđeni su *in silico* analizom (PASS).

Ključne riječi: benzaldehid, benzimidazol, akrilonitril, Sonogashira-ina reakcija, Stille-ova reakcija

SUMMARY

This paper describes the synthesis of novel benzazoles and benzen hybrids bridged with acrylonitrile and their structural characterization by ^1H NMR spectroscopy. The palladium-catalyzed cross-coupling Sonogashira reaction of 4-chloro- or 4-bromobenzaldehyde with terminal alkynes, 4-alkynyl derivatives of benzaldehyde **1-3**, **5** and **7** were prepared. Stille reaction of 4-chloro- or 4-bromobenzaldehyde coupling with organostannanes gave compounds **8** and **9**, which were further converted by condensation reaction with (2-benzimidazolylmethyl)nitrile to hybrids of benzimidazole and 4-furyl i 4-thienylbenzene bridged by acrylonitrile **14** and **15**. Condensation reaction of prepared 3-*O*-propargyl-, 3-chloromethyl- and 3-azidomethylbenzaldehyde (**20**, **22** and **24**) with (2-benzimidazolylmethyl)nitrile gave conjugates with acrylonitrile linker **21**, **23** and **25**. Structures of novel compounds were confirmed by ^1H -NMR spectroscopy. Pharmacological effects and possible biological targets of synthesized compounds are predicted by *in silico* analysis (PASS).

Key words: benzaldehyde, benzimidazole, acrylonitrile, Sonogashira reaction, Stille reaction

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO.....	2
2.1 BENZAZOLI I NJEGOVI DERIVATI.....	2
2.2 KEMIJA BENZAZOLA	6
2.2.1 SINTEZA BENZAZOLA	9
2.2.2 SINTEZA BENZTIAZOLA.....	11
2.2.3 SINTEZA BENZIMIDAZOLA	12
2.3 BIOLOŠKO DJELOVANJE BENZAZOLA I NJEGOVIH DERIVATA	13
2.3.1 ANTITUMORSKO DJELOVANJE	13
2.3.2 ANTIVIRUSNO DJELOVANJE.....	15
2.3.3 ANTIBAKTERIJSKO I ANTIFUNGALNO DJELOVANJE.....	16
2.4 PALADIJEM KATALIZIRANE REAKCIJE	18
2.4.1 SONOGASHIRA-INA REAKCIJA.....	23
2.4.2. STILLE-OVA REAKCIJA	26
2.5 PREDVIĐANJE AKTIVNOSTI SPOJEVA <i>IN SILICO</i> ANALIZOM (PASS)....	28
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	30
3.1. OPĆE NAPOMENE.....	30
3.2 PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA.....	31
3.3 PRIPRAVA SPOJEVA	34
4. REZULTATI I RASPRAVA	41
4.1 SINTEZE SPOJEVA.....	41
4.2 STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA NOVOPRIPRAVLJENIH SPOJEVA ¹ H NMR SPEKTROSKOPIJOM.....	46
4.3 <i>IN SILICO</i> ANALIZA NOVOPRIPRAVLJENIH SPOJEVA.....	53
5. ZAKLJUČAK.....	63

6. LITERATURA	64
7. ŽIVOTOPIS	66

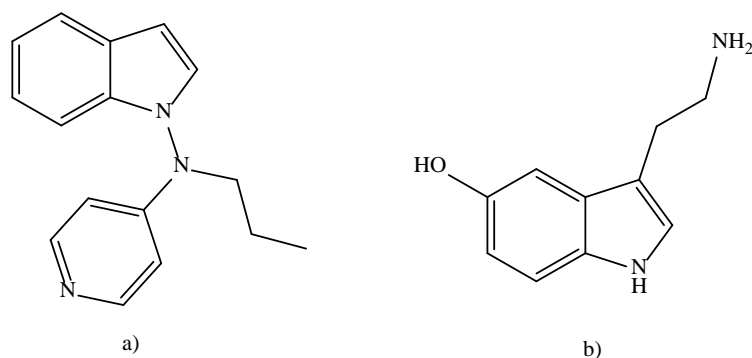
1. UVOD

Razvojem znanosti i tehnologije teži se svakodnevnom proučavanju i otkrivanju novih spojeva koji bi mogli biti ključni u otkrivanju novih lijekova i razvoju već postojećih. Upravo je to zadatak medicinske kemije koja kombinira kemiju i farmakologiju te otkriva, razvija i sintetizira kemijske agense koji mogu imati terapijska svojstva, a ispituje značajke i nuspojave već postojećih.¹

Razvoj novog lijeka započinje utvrđivanjem biološkog cilja odnosno receptora, dakle proteina, gena ili enzima koji bi mogao biti disfunkcionalan u biološkom procesu pacijenta. Time započinje proces koji traje otprilike 12 godina pa i više, a uključuje: otkrivanje mete, sintezu spojeva, optimizaciju, ispitivanja bioloških i kemijskih svojstava, predklinička i klinička ispitivanja, odobrenja za proizvodnju, proizvodnju, tržište itd. Ovaj proces osim što je dugotrajan i iznimno je skup.²

Hibridi benzena i benzazola, posebice bentiazoli i benzimidazoli pokazuju razna biološka djelovanja. Upravo bi oni mogli biti ključni u razvoju novih antitumorskih, antikancerogenih, antibakterijskih i mnogih drugih lijekova. Prvenstveno je važno optimirati sintetske metode za pripravu tih spojeva kako bi se dobilo što veće iskorištenje reakcija. Neke od mogućih reakcija su paladijem katalizirane reakcije poput Sonogashira-ine i Stille-ove reakcije unakrsnog povezivanja. Ove reakcije se vrlo često koriste u organskim sintezama zbog svoje jednostavne izvedbe.

Neki hibridi benzena i benzazola već su pronašli svoju primjenu u medicini. Jedan od njih je besipirdin koji se koristi u liječenju Alzheimerove bolesti (slika 1.a). Neurotransmiter serotonin (slika 1.b), tzv. hormon sreće također u svojoj strukturi ima benzazolni prsten.³

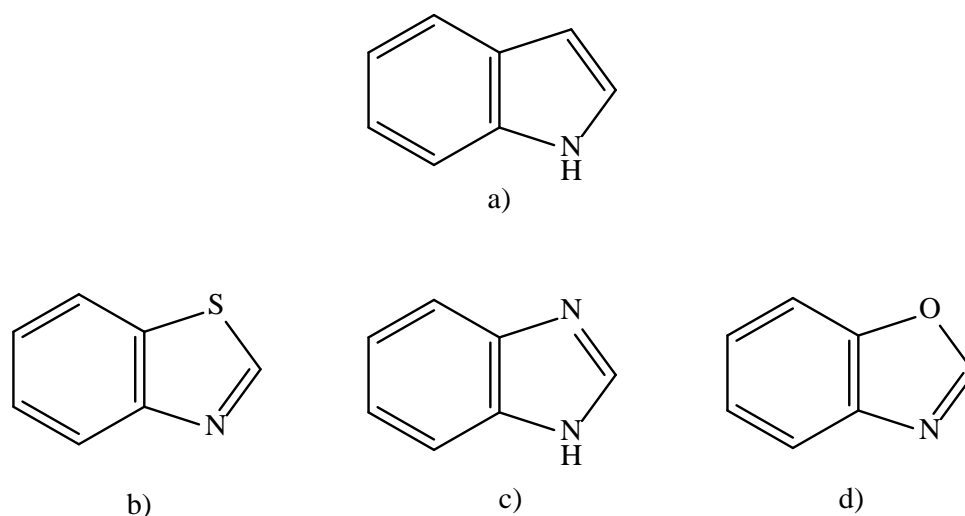


Slika 1. Strukture a) besipirdina i b) serotonina

2. OPĆI DIO

2.1 BENZAZOLI I NJEGOVI DERIVATI

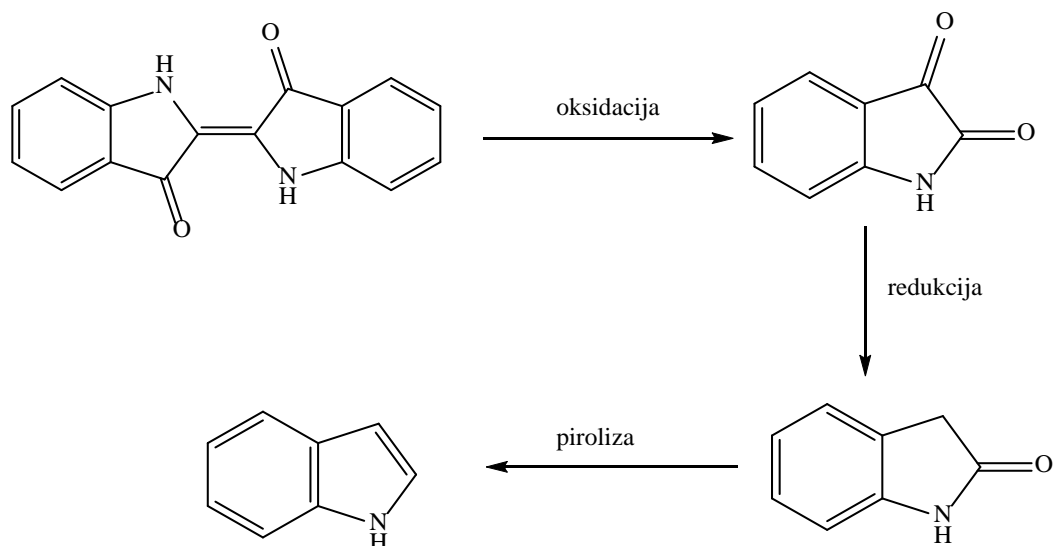
Benzazol (1-benzazol) pripada skupini indola, aromatskih heterocikličkih organskih spojeva molekulske formule C_8H_7N . Jedan je od najvažnijih bicikličkih heterocikla koji se sastoji od šesteročlanog benzenskog prstena na koji je fuzioniran peteročlani pirolni prsten. Supstituirani benzazoli koji imaju na položaju 3 još jedan heteroatom su benzotiazol, benzimidazol i benzoksazol (slika 2).⁴



Slika 2. Strukture: a) benzazola, b) benzotiazola, c) benzimidazola, d) benzoksazola

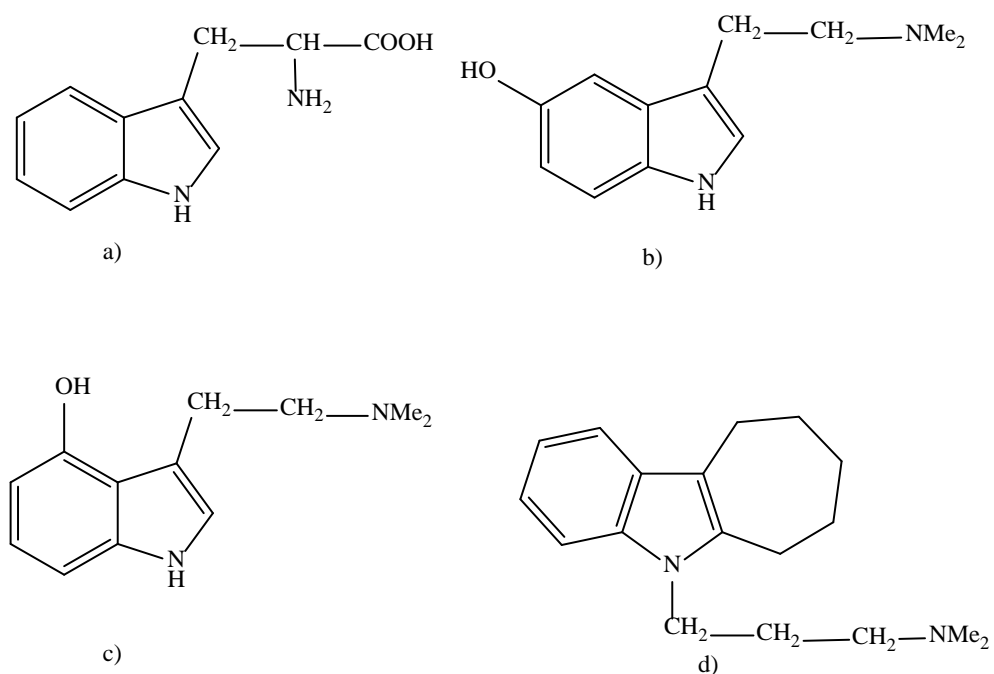
U prirodi benzazol proizvode bakterije degradacijom aminokiseline triptofana. Ima vrlo intenzivan miris, dok vrlo razrijeđen ima ugodan cvjetni miris te se koristi u industriji parfema. Nalazi se čak i u katranu. Na sobnoj temperaturi je bezbojna kristalinična krutina.⁴

Proučavanjem indigo bojila započinja i istraživanja o indolima. Izraz indol nastaje spajanjem riječi *indigo* i *oleum* zbog prvog izoliranog indola reakcijom indigo bojila s oleumom. Indoli se uglavnom ekstrahiraju iz katrana, a Adolf Baeyer 1886. je sintetizirao prvi indol pirolizom oksindola uz pomoć cinkove prašine. Oksindol je dobiven redukcijom isatina dobivenog oksidiranjem prirodno netopljivog tamnoplavog bojila zvanog indigo (shema 1).³



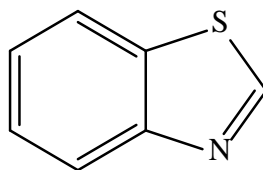
Shema 1. Dobivanje indola iz indiga

Neki od najpoznatijih derivata 1-benzazola su indoksil koji je polazni spoj za pripravu industrijske boje indigo, bufoteinin koji je otrov kod žaba krastača i izaziva gušenje i paralizu, psilocin koji je psihoaktivna supstanca u meksičkoj gljivi te protuupalni lijek iprindol (slika 3).



Slika 3. Strukture: a) triptofana, b) bufotenina, c) psilocina i d) iprindola

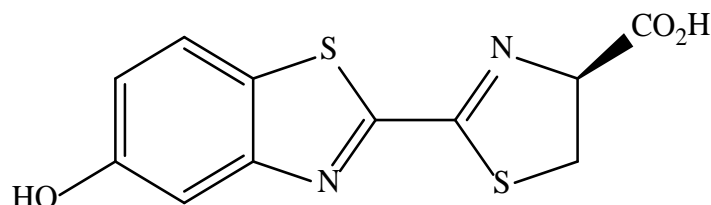
Benzotiazol je biciklički organski spoj molekulske formule C_7H_5NS . Sastoji se od benzenskog prstena na koji je kondenziran tiazol (slika 4).⁵



Slika 4. Struktura benzotiazola

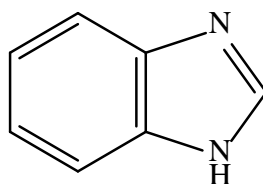
Benzotiazol je prvi put izoliran 1967. iz hlapljive komponente američke brusnice *Vaccinium macrocarpon*. Od tada se počinje izolirati i iz drugih izvora kao npr. žlijezde u repu crvenog jelena ili iz vina jer je otkriveno da je upravo benzotiazol jedan od hlapljivih sumpornih komponenata u vinu. Danas se koristi kao antiseptik, inhibitor korozije, u industriji gume za ubrzavanje procesa vulkanizacije te medicinskoj kemiji.⁶

Jedan od najpoznatijih derivata benzotiazola je luciferin. Luciferini su klasa bioloških pigmenata koji emitiraju svjetlost, a pronađeni su u organizmima koji imaju sposobnost bioluminiscencije. Izraz se odnosi na sve molekule koje emitiraju svjetlost i koriste luciferazu kao fotoprotein. Luciferin je 1957. god. uspješno izoliran iz krijesnica te je 1963. potvrđena njegova formula $C_{11}H_8N_2O_3S_2$ odnosno struktura prikazana na slici 5.⁶



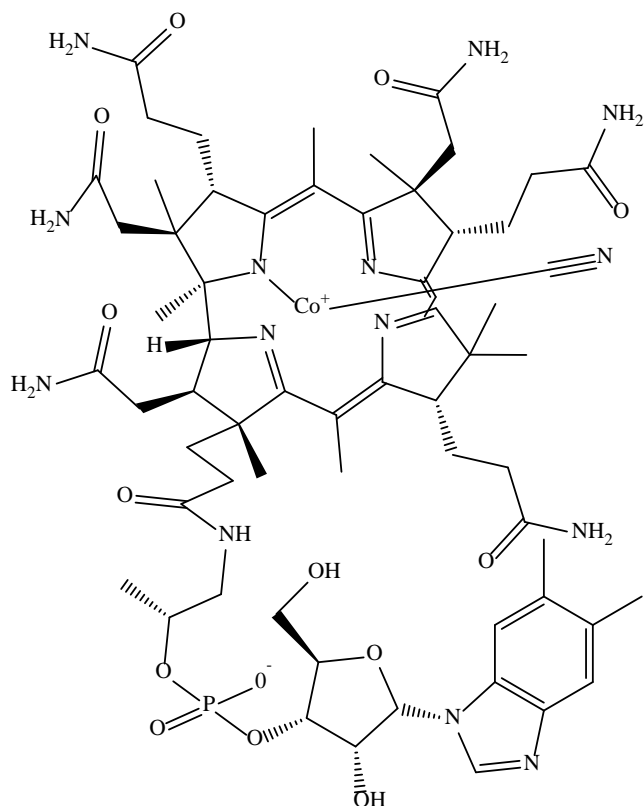
Slika 5. Luciferin

Benzimidazol je biciklički organski spoj molekulske formule $C_7H_6N_2$, a sastoji se od benzenskog prstena fuzioniranog s imidazolnim prstenom (slika 6).⁷

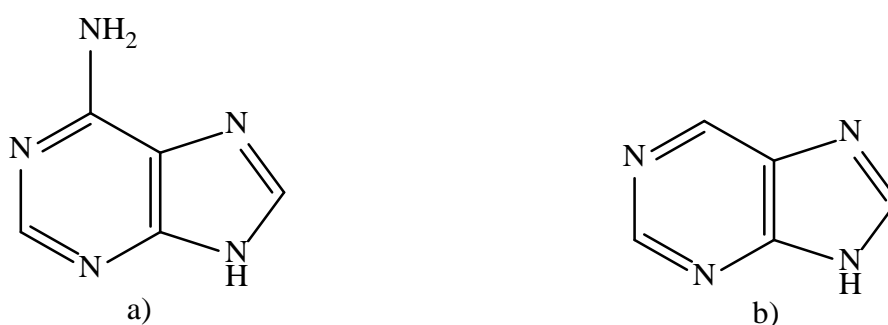


Slika 6. Struktura benzimidazola

Struktura je jedinica vitamina B12 (slika 7), a njegovi najpoznatiji derivati su adenin i purin odnosno dušične baze deoksiribonukleinskih (DNA) i ribonukleinskih (RNA) kiselina (slika 8).⁸



Slika 7. Struktura vitamina B12

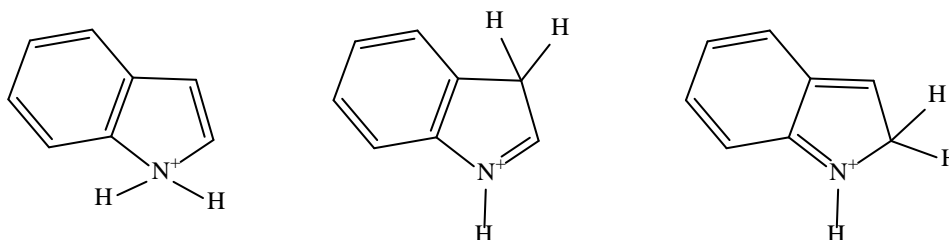


Slika 8. Strukture: a) adenina i b) purina

Svoju primjenu benzimidazol je pronašao u medicinskoj kemiji gdje je pokazao široki spektar djelovanja o kojima će biti više riječi kasnije.

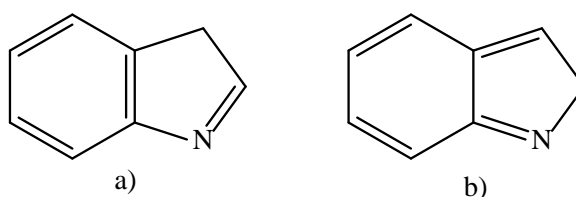
2.2 KEMIJA BENZAZOLA

Jezgra benzazola sadrži 10π elektrona koji su delokalizirani. Prema tome, to je sustav bogat elektronima. Elektroni na dušiku uključeni su u aromatski sekstet stoga je benzazol vrlo slaba baza. Protoniranje ove molekule zahtijeva kisele uvjete zbog njegove slabe bazičnosti. Protoniranjem se dobivaju tri moguća kationa prikazana na slici 9.³



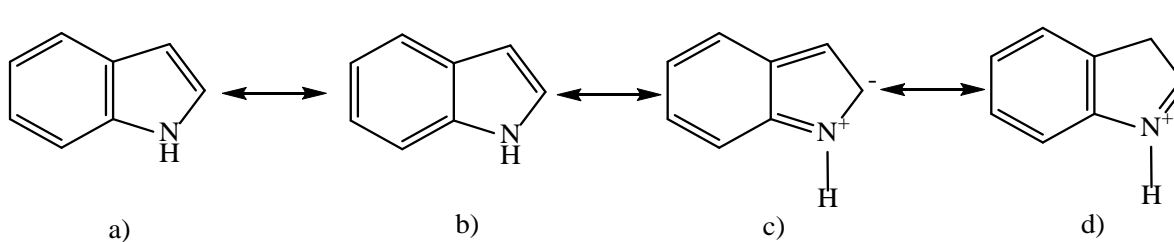
Slika 9. Kationski oblici benzazola

Tautomerni oblici indola nazivaju se indolenini, 3H-indolenin i 2H-indolenin (slika 10).⁹



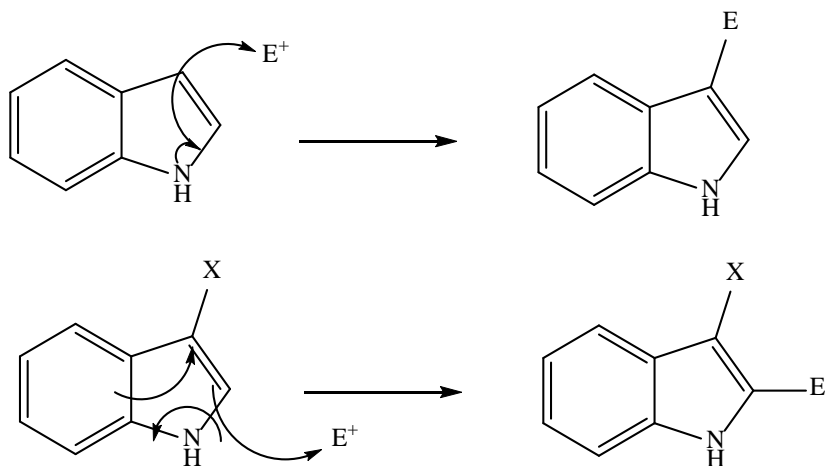
Slika 10. Strukture indolenina a) 3H-indolenin, b) 2H-indolenin

Indoli su planarne molekule s dva dušikova i osam ugljikovih atoma i konjugiranim sustavom od 10π elektrona. Rezonantne strukture indola prikazane su na slici 11. Strukture a, b i d, jedine su s 6π sustavom. Do elektrofilni napada dolazi na položaju 3 zbog velike gustoće elektrona što proizlazi iz izračuna gustoće π elektrona i teorije molekularskih orbitala.⁹



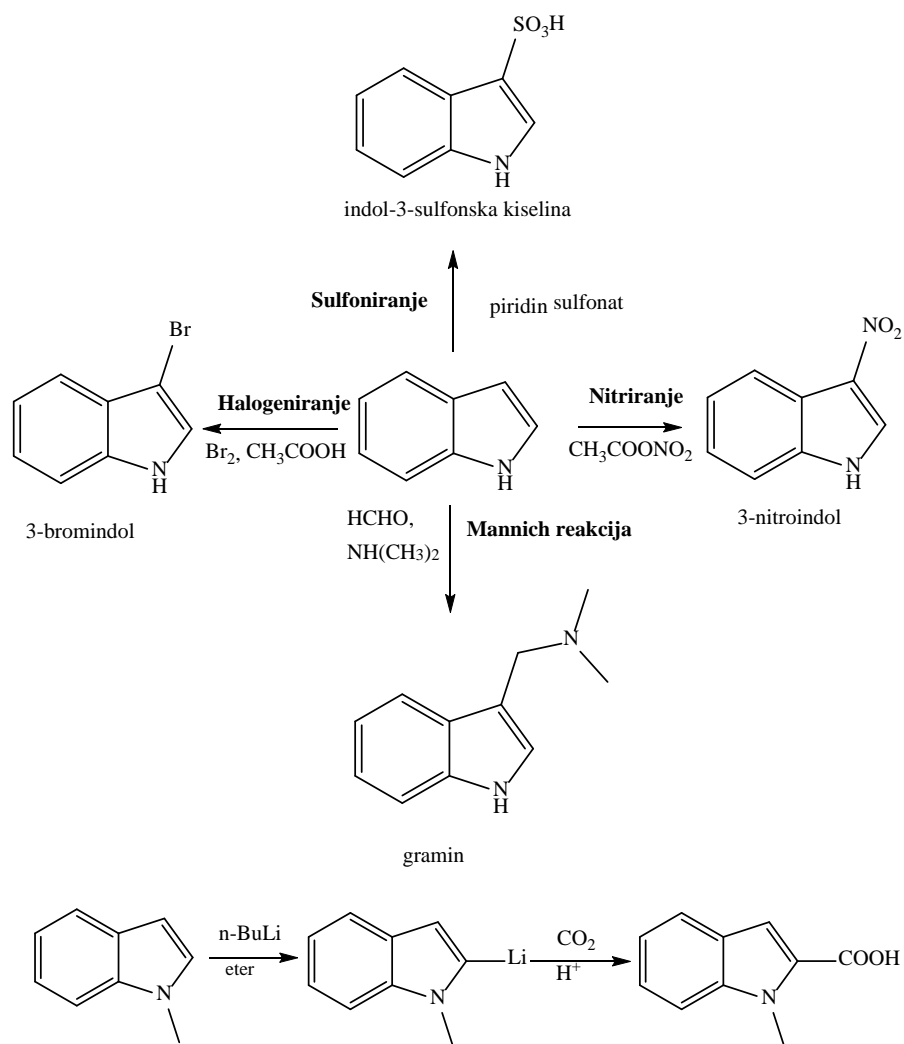
Slika 11. Rezonantne strukture indola

Indol najčešće podliježe elektrofilnoj supstituciji na položaju C-3 pirolne jezgre. Kada je položaj C-3 zauzet supstytutentom, različitim od H, položaj C-2 postaje najreaktivniji. Kada su položaji C-2 i C-3 zauzeti, do elektrofilne supstitucije dolazi na benzenskom prstenu (shema 2).³



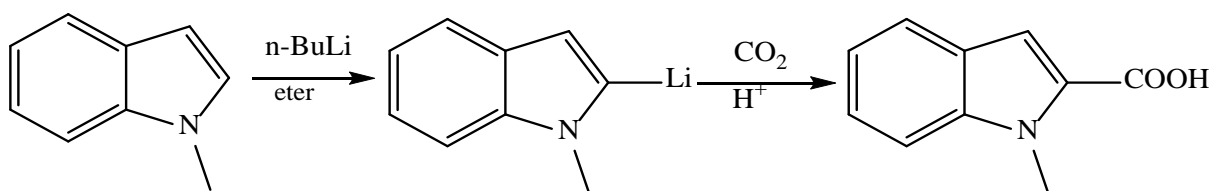
Shema 2. Elektrofilna supstitucija na indolu

Indoli su sami po sebi sustavi bogati π elektronima te stoga i podliježu elektrofilnoj supstituciji. Općenito se reakcija elektrofilne supstitucije odvija na položaju C-3, a ne C-2. Elektrofilni napad na položaj C-3 stvara karbokation koji ne narušava aromatičnost benzenskog prstena dok bi napadom na položaj C-2 nastao karbokation u kojem bi aromatičnost benzenskog prstena bila narušena. Reakcije elektrofilne supstitucije indola prikazane su na shemi 3.³



Schema 3. Reakcije elektrofilne supstitucije indola

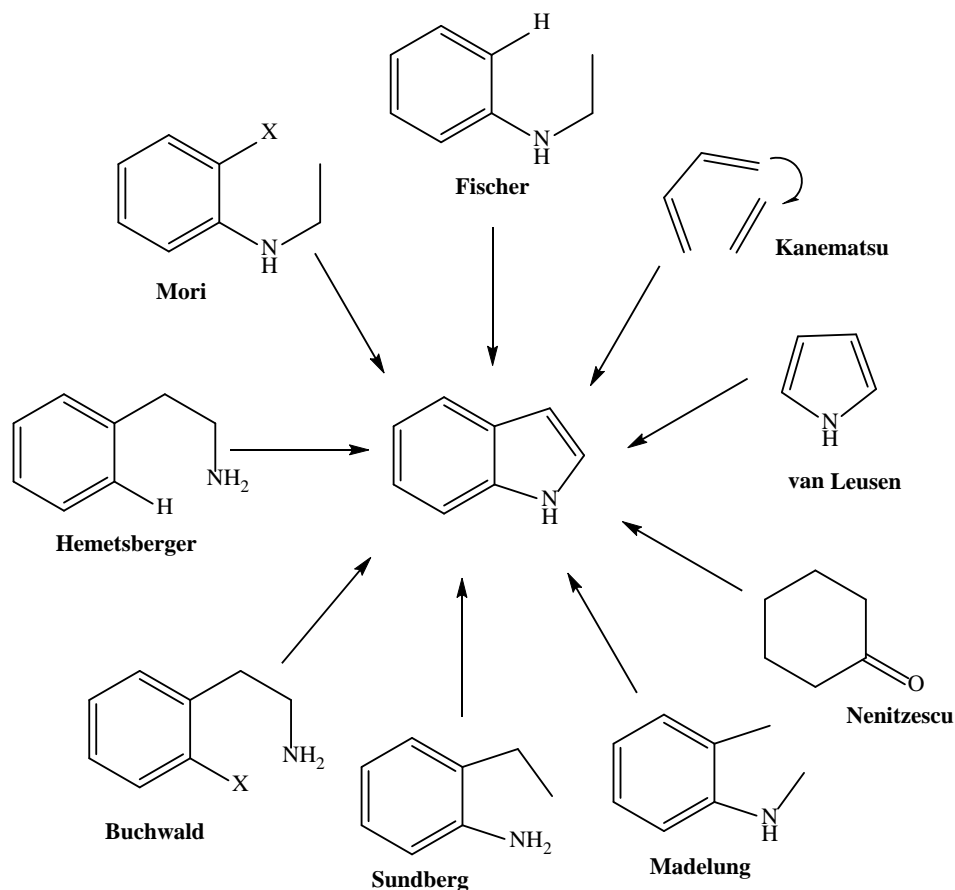
Također su moguće i reakcije nukleofilne supstitucije prikazane na shemi 4.



Schema 4. Reakcija nukleofilne susptucije indola

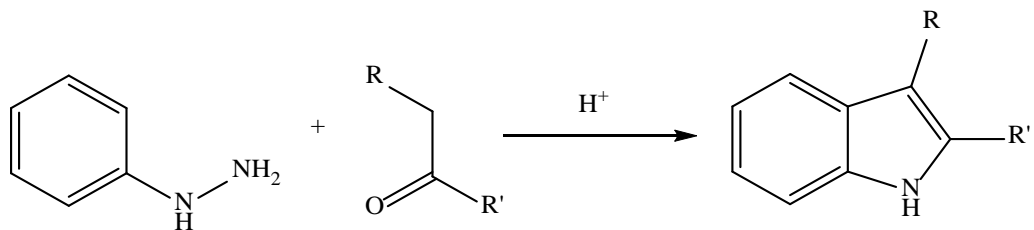
2.2.1 SINTEZA BENZAZOLA

Posljednjih nekoliko godina, 1-benzazoli pobuđuju sve veći interes kod znanstvenika koji razvijaju nove metode njihove sinteze. Na shemi 5 prikazane su neke od sinteza benzazolnog prstena.³



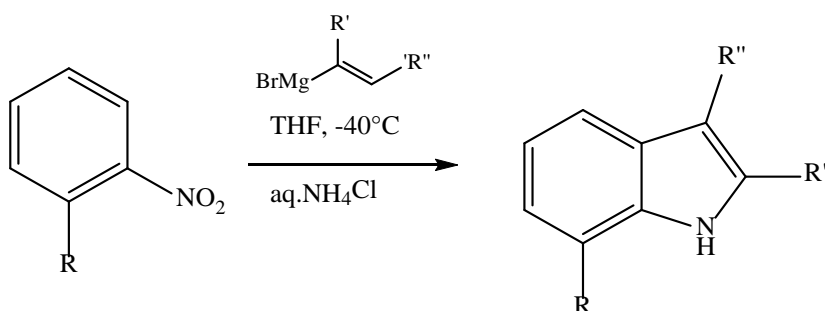
Shema 5. Sinteze 1-benzazolnog prstena

Fischerova sinteza uvedena je 1883. godine te se još uvijek najviše koristi i najprilagodljivija je metoda za pripravu 1-benzazola. Otkrio ju je Hermann Emil Fischer. Ona uključuje zagrijavanje fenilhidrazina s aldehidom ili ketonom u kiselom mediju pri čemu nastaje fenilhidrazon, koji gubitkom amonijaka daje indol ili 2- i 3-supstituirane indole (shema 6).³



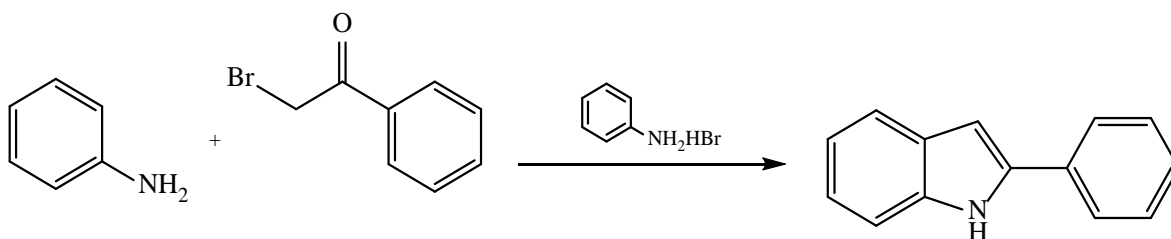
Shema 6. Fischerova sinteza indola

U Bartolijevoj sintezi, supstituirani indoli dobivaju se reakcijama *orto*- supstituiranih nitroarena s vinilnim Grignardovim reagensima (shema 7).³



Shema 7. Bartolijeva sinteza indolnog prstena

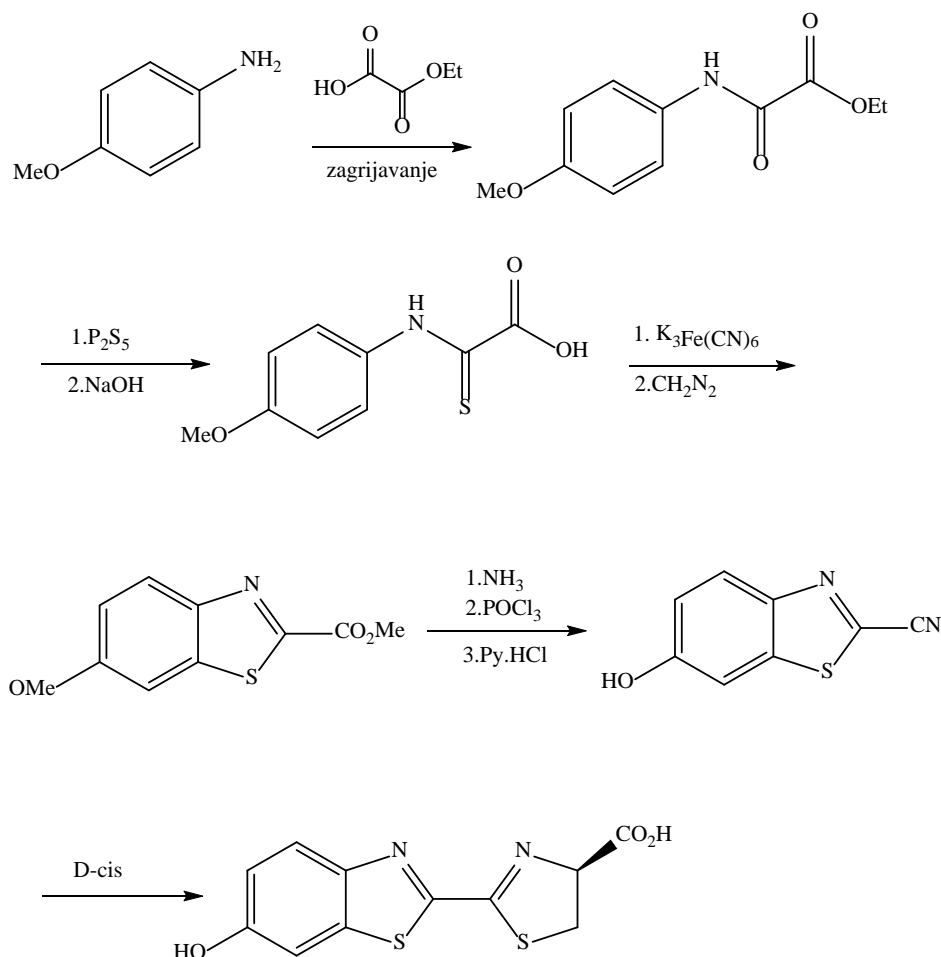
Bischler i suradnici 1892.godine uvode jednostavniju metodu dobivanja 2-arilindola iz α -bromacetofenona uz suvišak anilina (shema 8).³



Shema 8. Sinteza 2-arilindola iz α -bromacetofenona

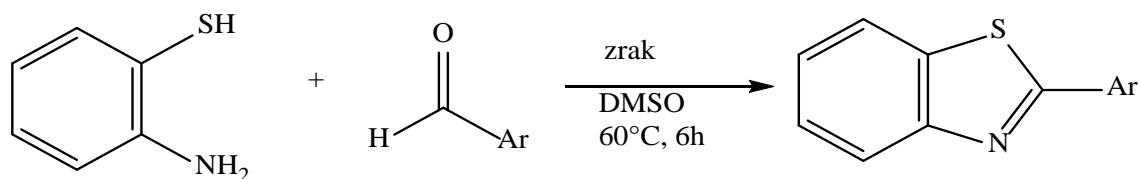
2.2.2 SINTEZA BENZTIAZOLA

Luciferin koji je derivat benzotiazola i prisutan u luminiscentnim organizmima, poput krijesnice koja svijetli kad se luciferin oksidira djelovanjem enzima luciferaze, može se primjerice sintetizirati u pet stupnjeva polazeći od *p*-metoksianilina (shema 9).⁶



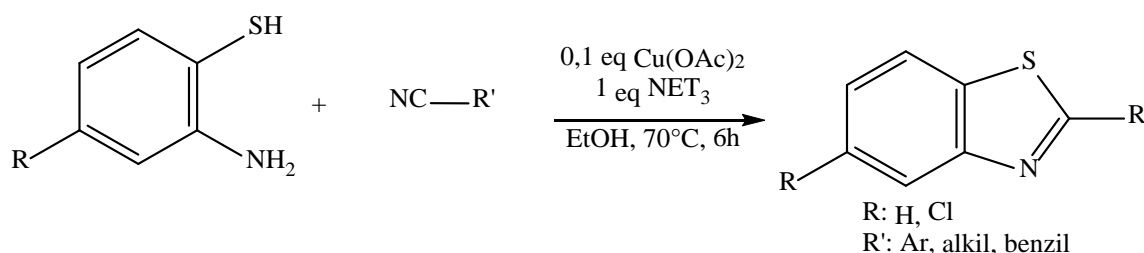
Shema 9. Sinteza luciferina

Izravna sinteza 2-arilbenzotiazola iz 2-aminotiofenola i arilnihaldehida u oksidacijskom sustavu zrak/DMSO je vrlo jednostavna, provodi se bez upotrebe katalizatora te se dobivaju željeni produkti (shema 10).¹⁰



Shema 10. Sinteza 2-arilbenzotiazola iz 2-aminotiofenola i arilnih aldehida

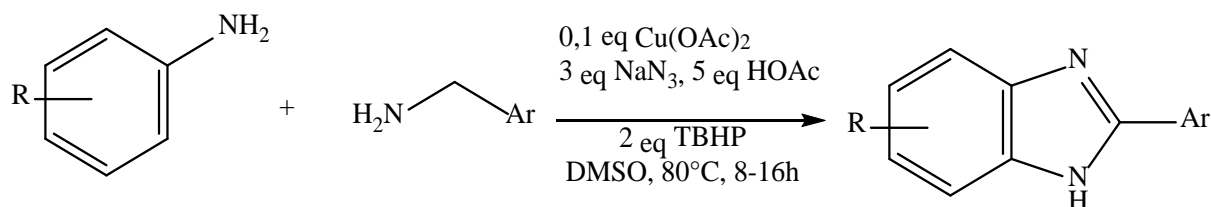
Bakrom katalizirana kondenzacija 2-aminobenzotiazola s nitrilima je učinkovita i povoljna za pripremu 2-supstituiranih benzotiazola, te je primjenjiva za široki spektar nitrila koji sadrže različite funkcionalne skupine (shema 11).¹⁰



Shema 11. Sinteza 2-aminobenzotiazola

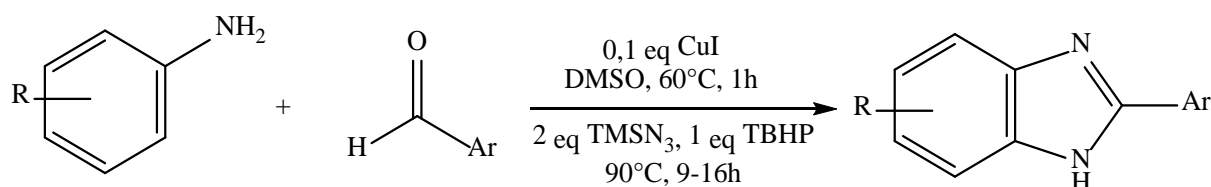
2.2.3 SINTEZA BENZIMIDAZOLA

Bakrom katalizirano unakrsno povezivanje anilina, primarnih alkilamina i natrijeva azida daje benzimidazole u prisustvu *tert*-butil-hidroperoksida (TBHP) pri povišenoj temperaturi (shema 12).¹¹



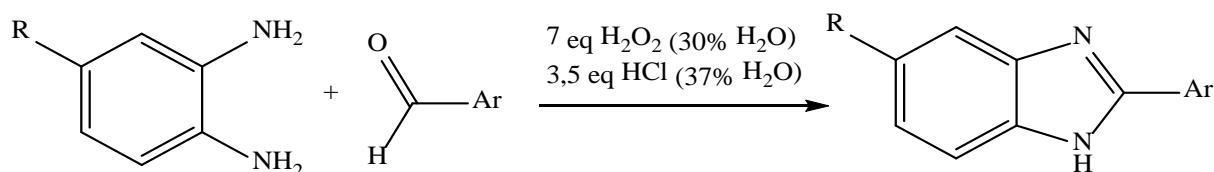
Shema 12. Sinteza derivata benzimidazola

Višekomponentnom reakcijom komercijalno dostupni arilnih amina, aldehida i azida nastaju benzimidazoli uz bakar kao katalizator (shema 13).¹¹



Shema 13. Sinteza derivata benzimidazola

Na shemi 14 prikazana je jednostavna i učinkovita metoda sinteze supstituiranih benzimidazola kondenzacijom *o*-fenilendiamina s arilnim aldehidom u prisustvu H₂O₂ i HCl u akrilonitrilu na sobnoj temperaturi.¹¹



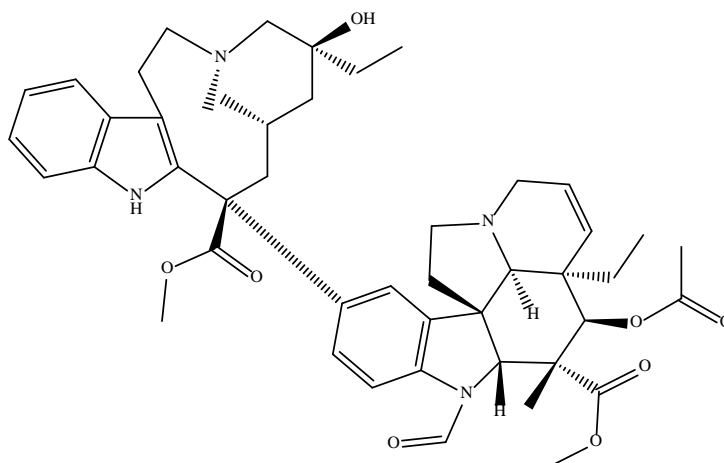
Shema 14. Sinteza derivata benzimidazola

2.3 BIOLOŠKO DJELOVANJE BENZAZOLA I NJEGOVIH DERIVATA

Dosadašnja istraživanja potvrdila su da 1-benzazoli i njegovi derivati, benziazoli te benzimidazoli, imaju razna biološka djelovanja: antibakterijska, antioksidativna, antitumorska, antivirusna, diuretska, anti-HIV, kardiovaskularna, protuupalna i analgetska.³

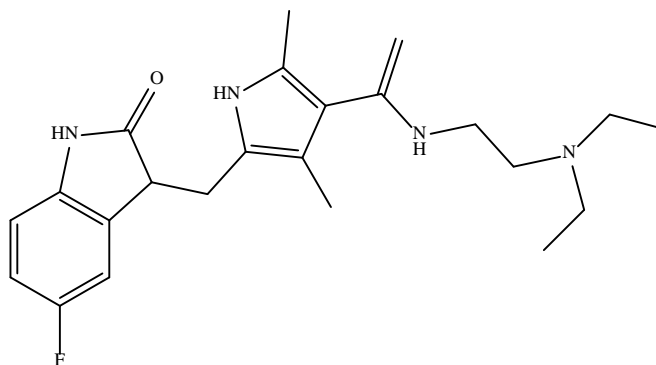
2.3.1 ANTITUMORSKO DJELOVANJE

Biološka istraživanja 1-benzazola i njegovih derivata pokazala su da spojevi iz ove klase spojeva pokazuju izraženo antitumorsko djelovanje.. Tako su primjerice odobreni za liječenje leukemije, limfoma, melanoma, raka dojke te raka pluća Vinkristin, Vinblastin, Vindezin i Vinorelbin, spojevi koji u svojoj strukturi sadrže benziazolni prsten. Njihovo antitumorsko djelovanje povezano je s inhibicijom polimerizacije tubula u tumorskim stanicama te se trenutno nalaze na popisu osnovnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO). Međutim, ti lijekovi su povezani s različitim nuspojavama uključujući kemoterapijski induciranu neuropatiju, mučninu, povraćanje, gubitak dlaka, depresije te gastrointestinalne probleme. Vinkristin (slika 12) je izoliran 1961. godine, a dvije godine kasnije postaje dio terapija za liječenje Hodgkinova i ne-Hodgkinova limfoma, akutne limfoblastične leukemije, nefroblastoma, limfoma B stanica, retinoblastoma, folikularnog limfoma, itd.¹²



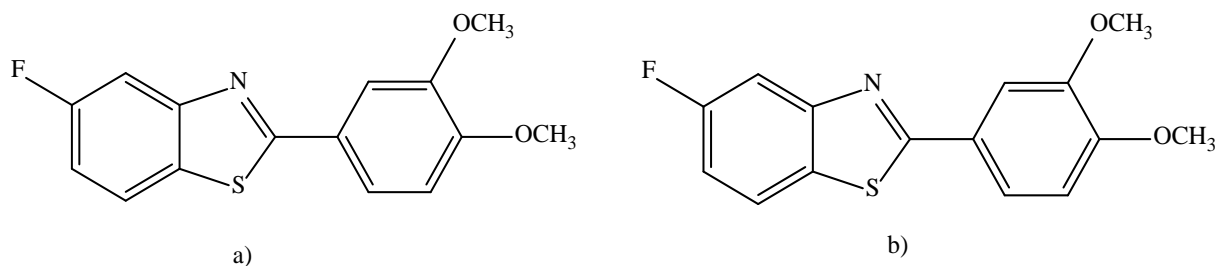
Slika 12. Struktura Vinkristina

Sunitinib (slika 13.) djeluje kao inhibitor receptora tirozin-kinaze (RTK), receptora faktora rasta trombocita i vaskularno endotelnog faktora rasta. Lijek je 2008. god. odobren za liječenje karcinoma bubrežnih stanica i gastrointestinalnog stromalnog tumora.¹²



Slika 13. Struktura Sunitiniba

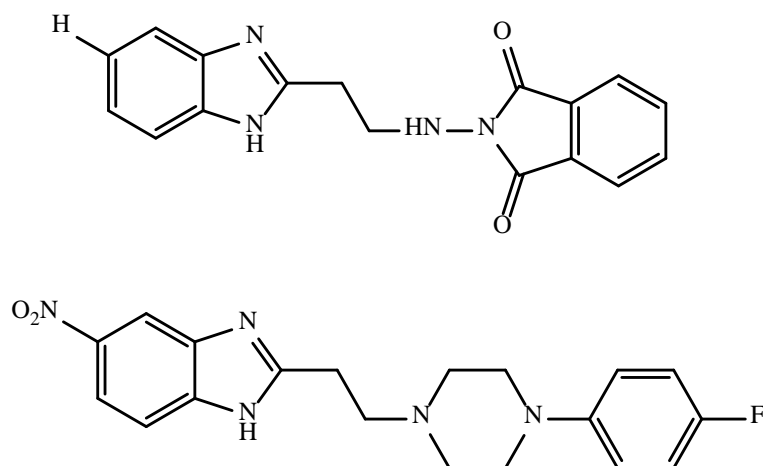
Benzotiazoli su privukli veliku pažnju zbog njihovog antitumorskog djelovanja te se danas istražuju njihove modifikacije kako bi se ta aktivnost poboljšala. Modifikacije su rezultirale sintezom brojnih derivata, a neki od njih su PMX 610 i CJM 126 (slika 14). PMX 610 (2-(3,4-dimetoksifenil)-5-fluorobenzotiazol) pokazao je antitumorsko djelovanje i selektivnost u ispitivanjima *in vitro* na staničnim linijama karcinoma debelog crijeva kod čovjeka. CJM 126 (2-(4-aminofenil)-benzotiazol) se pokazao kao dobar inhibitor tirozin-kinaze.¹³



Slika 14. a) PMX 610 (2-(3,4-dimetoksifenil)-5-fluorbenzotiazol),

b) CJM 126 (2-(4-aminofenil)benzotiazol)

Derivati benzimidazola također su se pokazali kao djelotvorni antitumorski agensi. Spojevi prikazani na slici 15. pokazali su izraženu aktivnost u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo* raka dojke, jetre i debelog crijeva.¹⁴



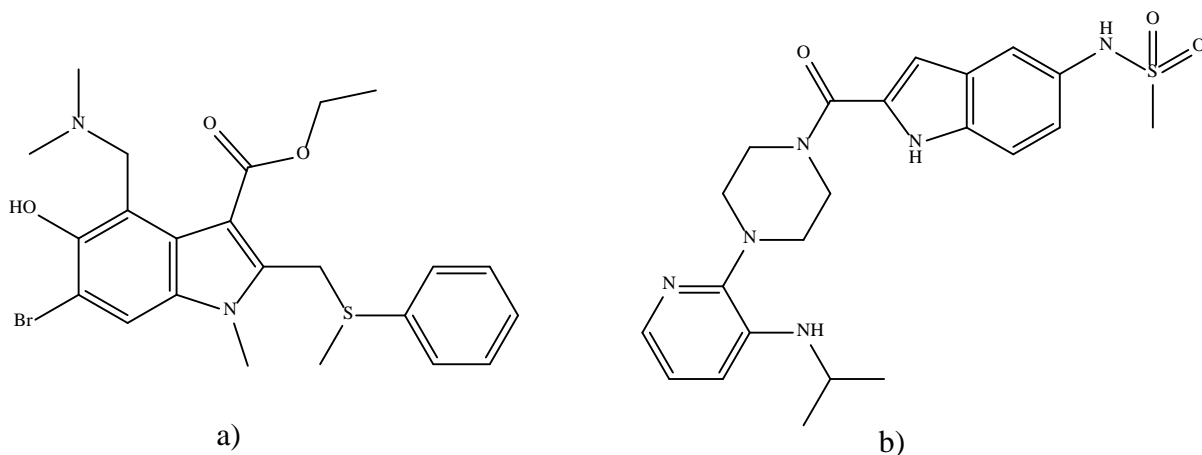
Slika 15. Derivati benzimidazola s antitumorskim djelovanjem

2.3.2 ANTIVIRUSNO DJELOVANJE

Bolesti izazvane virusima jedne su od najraširenijih, a najpoznatije su: prehlada, gripa, vodene kozice, herpes, gastroenteritis, virus humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis, ebola itd.¹²

Arbidol (slika 16.a) je antivirusni agens širokog spektra djelovanja. Pokazao je antivirusno djelovanje na razvijenim i nerazvijenim virusima sprječavanjem spajanja kapside virusa i membrane stanice domaćina. Dokazano je djelotvoran protiv gripe, respiratornih virusa, hepatitisa B i C, rinovirusa tipa 14, adenovirusa tipa 7 te brojnih drugih. Delavirdil (slika 16.b) je antiretrovirusni agens koji djeluje kao inhibitor nenukleozidne reverzne

transkriptaze (engl. *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, NNRTI) te se koristi u liječenju virusa humane imunodeficijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus*, HIV).¹²

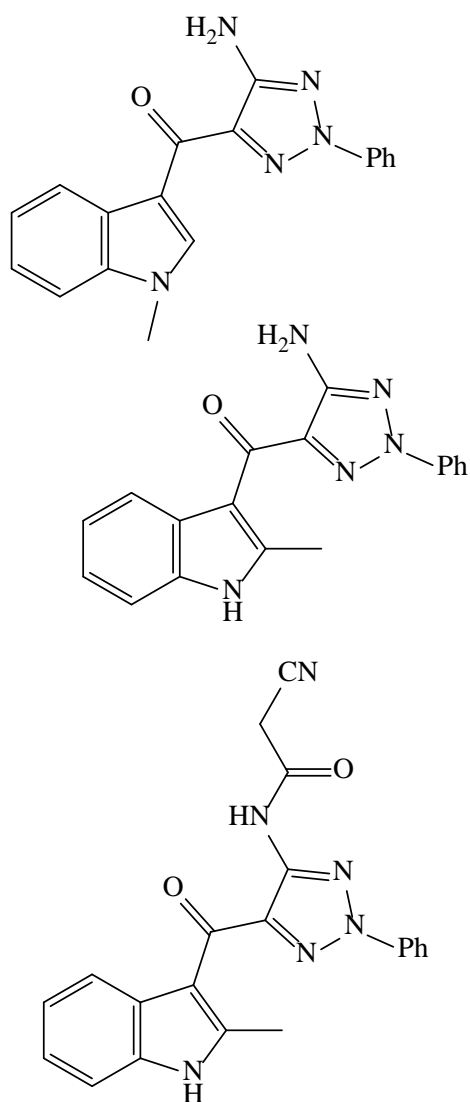


Slika 16. Strukture: a) Arbidola i b) Delavirdila

2.3.3 ANTIBAKTERIJSKO I ANTIFUNGALNO DJELOVANJE

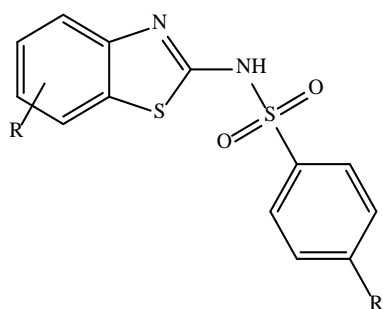
Bakterije i gljivice uzrokuju niz bakterijskih i gljivičnih oboljenja, a najpoznatiji uzročnici su: *Enterococcus*, *Aspidosperma*, *Plasmodium*, *Staphylococcus* i *Pseudomonas*.

Derivati 1-benzazola prikazani na slici 17. pokazali su izraženo djelovanje protiv različitih Gram pozitivnih bakterija (*Bacillus subtilis*), Gram negativnih bakterija (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*) te gljivica: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* i *Candida albicans*.¹²



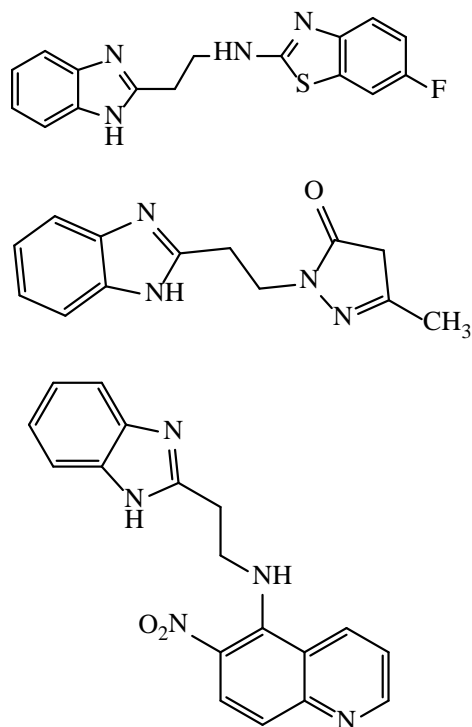
Slika 17. Derivati 1-benzazola s antibakterijskim i antifungalnim djelovanjem

Benzensulfonamidbenziazol (slika 18) pokazao je snažan antibakterijski učinak za Gram pozitivne bakterije, bacile, streptokoke i stafilokoke uključujući i one otporne na meticilin (lijek koji se upotrebljava za liječenje bolesti uzrokovane bakterijama *Staphylococcus*).¹⁵



Slika 18. Benzensulfonamidbenziazol

Izraženo antibakterijsko i antifungalno djelovanje pokazali su i derivati benzimidazola prikazani na slici 19, protiv Gram pozitivnih bakterija, *Bacillus cereus* i *Staphylococcus aureus* te patogenih gljivica *Candida albicans* i *Aspergillus fumigatus* 293.¹⁴



Slika 19. Derivati benzimidazola s antibakterijskim i antifungalnim djelovanjem

2.4 PALADIJEM KATALIZIRANE REAKCIJE

Organometalna kemija povezuje organsku i anorgansku kemiju. Spajanjem metalnog centra i organskog dijela, dobiva se nova molekula koja sadrži svojstva obje vrste. Istraživanja su započeta na elementima 1. i 2. te 13. i 18. skupine periodnog sustava elemenata. Veliki utjecaj u organskoj kemiji imali su organolitijevi, organomagnezijevi, organocinkovi i organoaluminijevi spojevi kao stabilni te reaktivni karbaanioni koji se mogu ponašati kao nukleofili ili jake baze, te su intenzivno istraživani i smatraju se važnim spojevima u organskoj kemiji 20. stoljeća.¹⁶

Kasnija istraživanja prijelaznih metala i razvoj organometalne kemije utječu na organsku kemiju, a posebice činjenica da pokazuju uobičajena katalitička svojstva. Ne samo da povećavaju selektivnost za već poznate reakcije već i otvaraju nove sintetske puteve odnosno mogu se primijeniti kod sinteza većih molekula. Katalizatori se koriste u vrlo malim

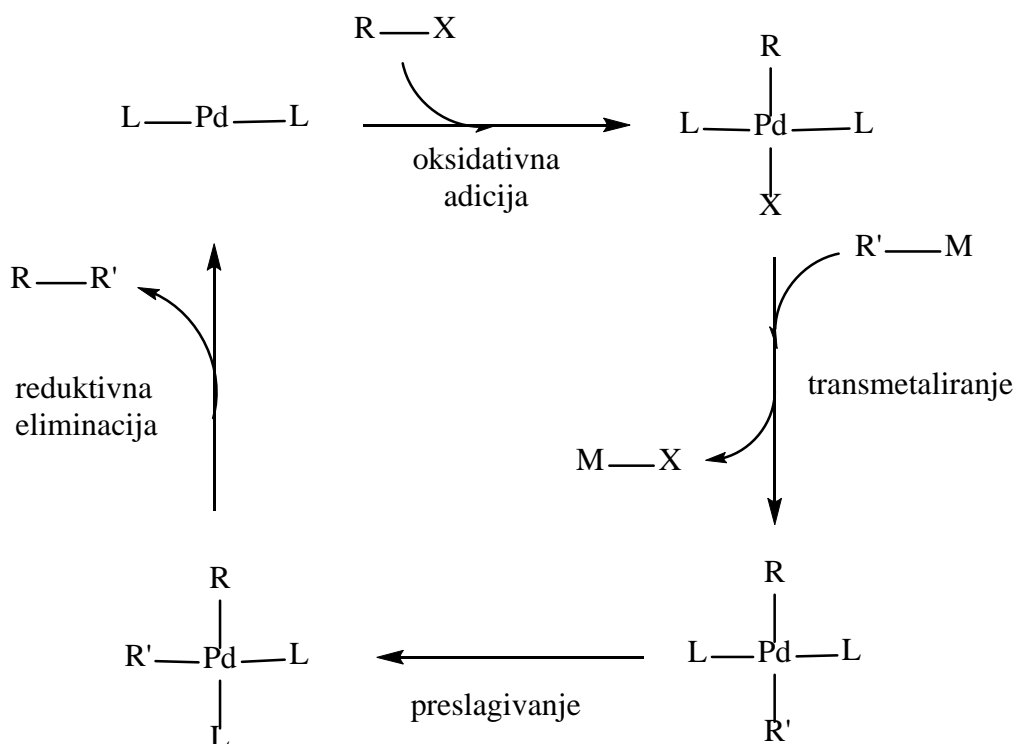
količinama i ne stvaraju nusprodukte koji su česti kod glavne grupe reagensa te time doprinose zelenoj kemiji.¹⁶

U organometalnu kemiju spadaju i paladijem katalizirane reakcije. Paladij je laki metal koji se u prirodi može naći u primarnim nalazištima platine odnosno u rudama bakra i nikla.¹⁷ Paladijevi katalizatori se naširoko primjenjuju u industriji te znanstvenim laboratorijima za stvaranje C-C i C-heteroatom veze. Na shemi 15 prikazana je osnovna shema paladijem kataliziranih reakcija.¹⁸



Shema 15. Paladijem katalizirana reakcija

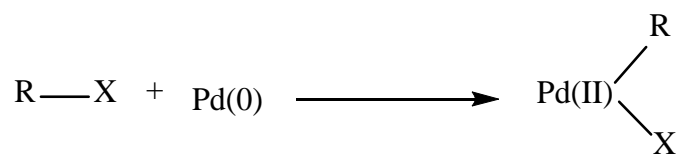
Do sada je razvijeno nekoliko metoda koje najčešće dobivaju imena prema znanstvenicima koji su ih prvi proveli: Suzuki–Miyaura, Stille, Negishi, Kumada, Hiyama, Sonogashira, Heck, Buchwald-Hartwig.. Sve reakcije slijede isti ili sličan mehanizam prikazan na shemi 16.¹⁸



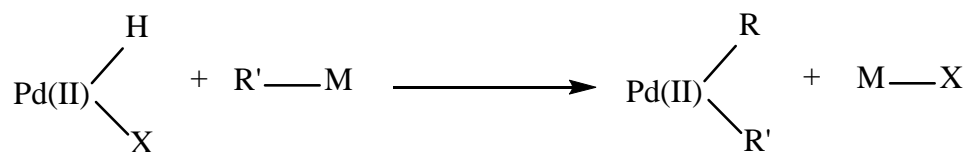
Shema 16. Mehanizam paladijem kataliziranih reakcija

Osnovne reakcije koje se odvijaju u paladijem kataliziranom ciklusu su:

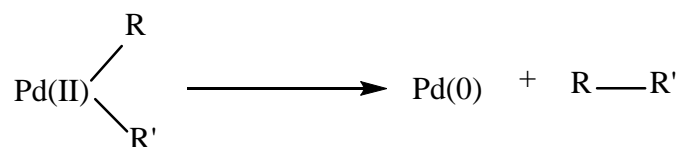
1. oksidativna adicija, u kojoj Pd(0) prelazi u Pd(II)¹⁹



2. transmetaliranje, uključuje izmjenu R-M veze s Pd-X vezom za formiranje Pd-R i M-X¹⁹

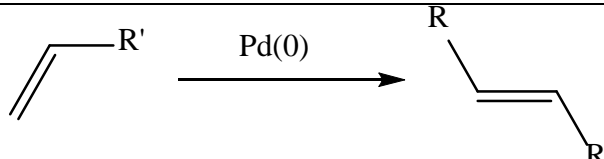
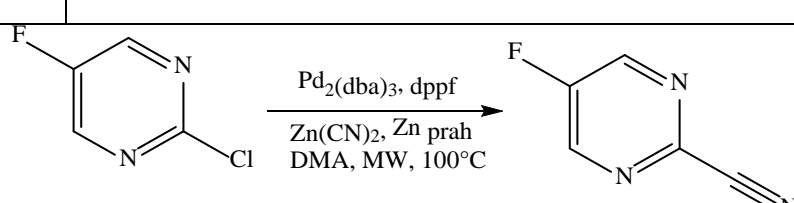


3. preslagivanje, da bi došlo do reduktivne eliminacije, ligandi trebaju biti u *cis* položaju te najčešće dolazi do *cis/trans* izomerizacije¹⁹
4. reduktivna eliminacija, stvaranje σ -veze između alkilnih skupina istovremenom redukcijom Pd(II) u Pd(0)¹⁹

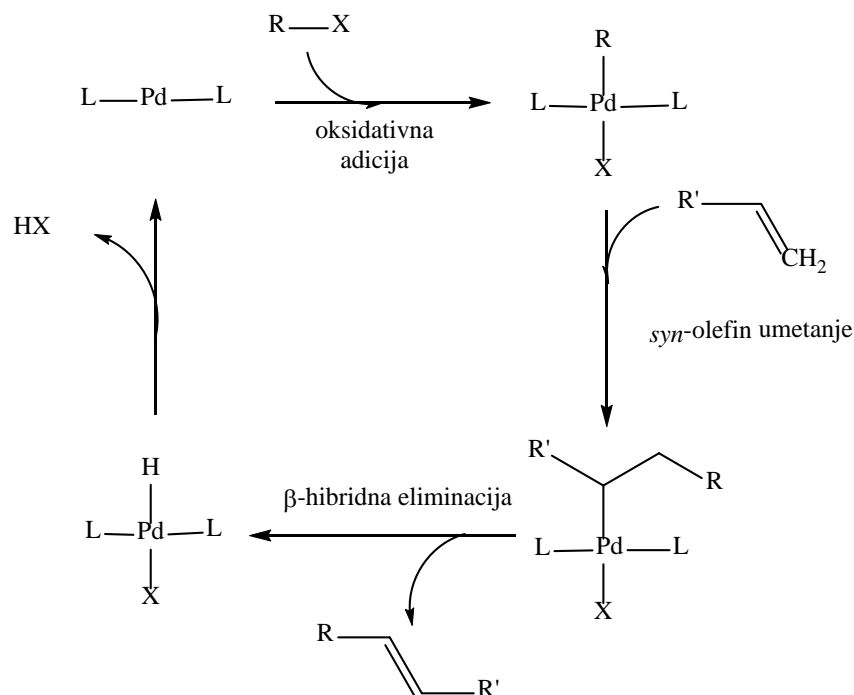


U tablici 1. prikazane su paladijem katalizirane reakcije, od kojih će Stille-ova i Sonogashira-ina biti detaljnije objašnjene.

Tablica 1. Paladijem katalizirane reakcije

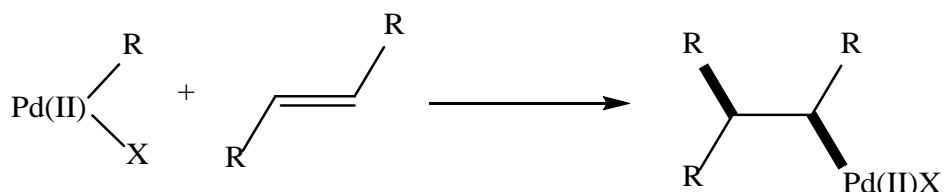
R—X +	$\text{R}'\text{—B(OR)}_2 \xrightarrow[\text{baza}]{\text{Pd(0)}} \text{R—R}'$	Suzuki-Miyaura
	$\text{R}'\text{—SnR}''_3 \xrightarrow{\text{Pd(0)}} \text{R—R}'$	Stille
	$\text{R}'\text{—ZnX} \xrightarrow{\text{Pd(0)}} \text{R—R}'$	Negishi
	$\text{R}'\text{—MgX} \xrightarrow{\text{Pd(0)}} \text{R—R}'$	Kumada
	$\text{R}'\text{—SiR}''_3 \xrightarrow[\text{baza}]{\text{Pd(0)}} \text{R—R}'$	Hiyama
	$\text{R}'\text{—}\equiv\equiv\text{R} \xrightarrow[\text{baza}]{\text{Pd(0)}} \text{R—}\equiv\equiv\text{R}'$	Sonogashira
		Heck
	$\xrightarrow[\text{baza}]{\text{Pd(0)}} \begin{array}{c} \text{R}'' \quad \text{R}' \\ \quad \diagdown \quad / \\ \quad \text{N} \\ \quad \\ \quad \text{R} \end{array}$	Buchwald-Hartwig
	$\xrightarrow[\text{CO, Nu, baza}]{\text{Pd(0)}} \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R—C} \\ \backslash \\ \text{Nu} \end{array}$	karboniliranje
	uvodjenje cijano skupine	

Suzuki-Miyaura-ina reakcija uključuje unakrsno povezivanje organohalida s organoborovim spojevima. Negishi-jevo spajanje koristi organocinkove spojeve kao početne reagense za vezanje s organohalidima. Unakrsno spajanje organohalida s Grignardovim reagensom naziva se Kumada-ina reakcija. Organosilani se mogu vezati s organohalidima u Hiyama-ini uvjetima. Heck-ova reakcija jedina nema isti katalitički ciklus, naime nakon oksidativne adicije slijede *syn*-umetanje olefina te β -hibridna eliminacija kao što je prikazano na shemi 36.¹⁸

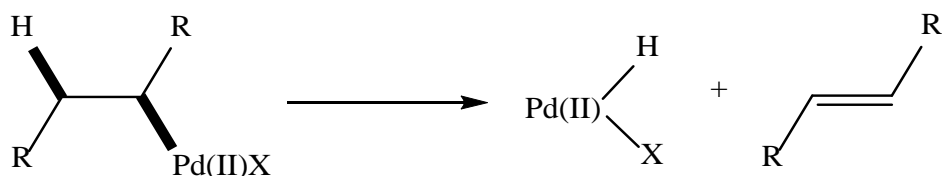


Shema 17. Mehanizam Heck-ove reakcije

Syn-umetanje olefina je umetanje Pd-C ili Pd-heteroatom veze preko alkena pri čemu ne dolazi do promjena u oksidacijskom stupnju metala.¹⁹



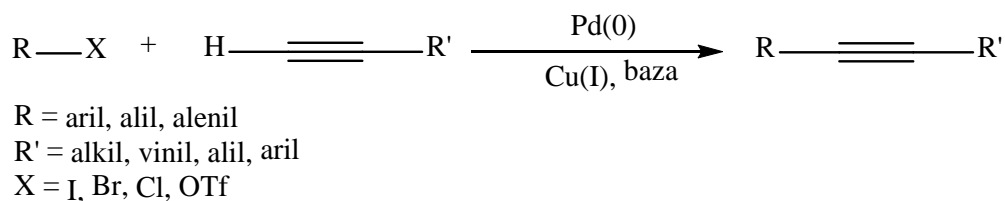
β -hibridna eliminacija je ustvari *syn*-eliminacija vodikova atoma i Pd(II) iz paladij-alkil kompleksa kod kojeg također ne dolazi do promjena u oksidacijskom stupnju.¹⁹



Buchwald i Hartwig nezavisno su objavili studiju o paladijevom katalitičkom spajanju aril-halida s amino nukleofilima u prisustvu stehiometrijske količine baze. Kao i kod većine reakcija stvaranja C-C veze preko paladija, paladijem katalizirano karboniliranje također je uspješno s brojnim funkcionalnim skupinama, što reakciji daje značajnu prednost pred uobičajenim organolitijevim i Grignardovim sintezama arilaldehida, kiselina, estera i amida. Paladijem katalizirano uvođenje cijano skupine na aromatski halid, bolja je alternativa Rosemund-Von Braun sinteze koja zahtijeva oštre reakcijske uvjete te je iznimno zahtjevna.¹⁹

2.4.1 SONOGASHIRA-INA REAKCIJA

Jedna od najpoznatijih i najpopularnijih metoda unakrsnog povezivanja vinilnog ili arilnog halida s terminalnim alkinom naziva se Sonogashira-ina reakcija. Uobičajeno se provodi u prisustvu paladija kao katalizatora, ko-katalizatora, bakra te amina koji služi kao baza (shema 18).²⁰

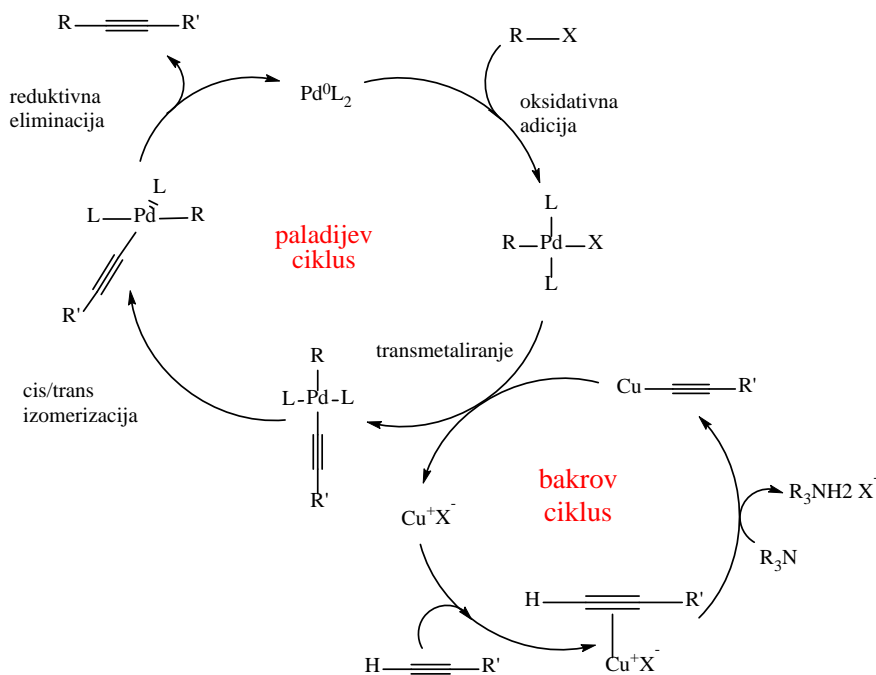


Shema 18. Sonogashira-ina reakcija

Svoju popularnost i široku primjenu zahvaljuje upravo svojim vrlo blagim reakcijskim uvjetima. Naime, provodi se pri sobnoj temperaturi. Reakcije koje su prethodile Sonogashira-inoj, Heck, Diek²¹ i Cassar²² reakcije zahtijevale su vrlo visoke temperature, oko 100°C. 1975. god. Kenkichi Sonogashira, Yasuo Tohda i Nobue Hagihara objavljuju studiju o unakrsnom spajanju jodbenzena i acetilena u prisustvu Pd(Ph₃)₄Cl₂ i bakrovog jodida. Korištenje Cu⁺ kao ko-katalizatora rezultiralo je povećanjem reaktivnosti reagensa te se stoga reakcija mogla odvijati pri sobnoj temperaturi. Također je važno naglasiti kako se reakcija mora provoditi u inertnoj atmosferi argona ili dušika. Naime, paladij vrlo lako reagira s kisikom iz zraka te može doći do njegove oksidacije te on neće katalizirati reakciju. Daljnja

istraživanja reakcije usmjerena su na poboljšanje uvjeta reakcije, dizajn katalizatora te razumijevanje samog mehanizma koji još uvijek nije u potpunosti razjašnjen.²⁰

Pretpostavljeni mehanizam Sonogashira-ine reakcije uključuje dva ciklusa zbog korištenja dva katalizatora, tj. svaki katalizator ima svoj ciklus kao što je prikazano na shemi 19.²⁰



Shema 19. Mehanizam Sonogashira-ine reakcije

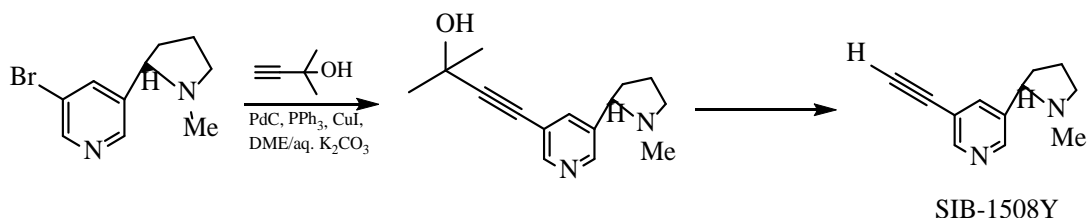
Bakrov katalitički ciklus temelji se na pretpostavkama jer još uvijek nije poznato koji međuprodukti nastaju i kako. Bakar olakšava pripremu terminalnog alkina za nastajanje završnog produkta reakcije. Terminalni alkin reagira s Cu^+X^- te nastaje kompleks. Amin služi kao baza, odnosno ima ulogu akceptora vodika iz kompleksa. R_3N nije dovoljno jaka baza da sama primi taj vodik te kompleksira s Cu^+X^- kako bi vodik postao kiseliji. Tada amin može primiti vodik te tako nastaje novi kompleks. Ugljik iz tog kompleksa može se vezati s bakrom te tako nastaje spoj koji reagira u paladijevom ciklusu. Paladijev ciklus započinje od PdL_2 koji potiče oksidativnu adiciju s arilnim halidom te nastaje spoj odnosno, dolazi do vezanja arila i halogenog elementa za atom paladija. Nakon toga slijedi transmetaliranje, ugljik se pomiče prema metalnoj grupi koja ima elektronegativnost sličnu njemu. S obzirom da elektronegativnost ugljika iznosi 2,5, bakra 1,8, a paladija 2,4. dolazi do vezivanja ugljika na paladij. U ovom koraku nastaje kompleks u kojem su ligandi vezani za paladij u *trans* položaju. Kako bi došlo do reduktivne eliminacije prvo mora doći do *cis/trans* izomerizacije.

U tom posljednjem stupnju, reduktivne eliminacije, dolazi do stvaranja veze između arila i alkina, a paladij se regenerira.²⁰

Kao što je već ranije navedeno, Sonogashira-ina reakcija provodi se u prisustvu paladija koji ima ulogu katalizatora i bakra kao ko-katalizatora. Najčešće korišteni paladijevi katalizatori su $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ i $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, a kao ko-katalizator bakrov jodid, CuI .²⁰

Usprkos tome što je vrlo popularna metoda, postoje i određeni nedostaci. Bakrove soli koje se koriste ekološki su neprihvatljive te ih je teško regenerirati iz smjese. To je i jedan od razloga zašto znanstvenici pokušavaju unaprijediti Sonogashira-inu reakciju bez korištenja bakra. Nažalost i te reakcije su ekološki nepovoljne. Kod njih se također koriste velike količine amina, koji služi kao baza te je potvrđeno da komercijalno dostupni paladijevi katalizatori u sebi već sadrže bakrove soli u tragovima, npr. PdCl_2 .²⁰

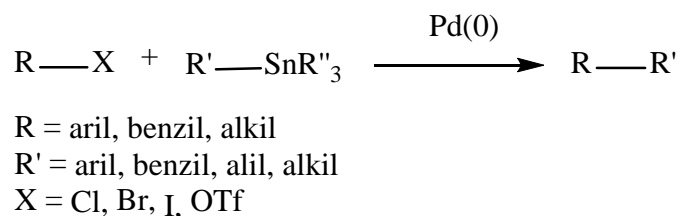
Sonogashira-ina reakcija pronašla je široku primjenu u organskoj kemiji, farmaceutskoj industriji te proizvodnji materijala. Jedan od primjera reakcije u proizvodnji lijekova je sinteza SIB-1508Y, Altiniclina, koji je pokazao veliku učinkovitost kod liječenja Parkinsonove i Alzheimerove bolesti, Touretteova sindroma, shizofrenije i poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD).²³ Na shemi 20 prikazana je sinteza SIB-1508Y.



Shema 20. Sinteza SIB-1508Y

2.4.2. STILLE-OVA REAKCIJA

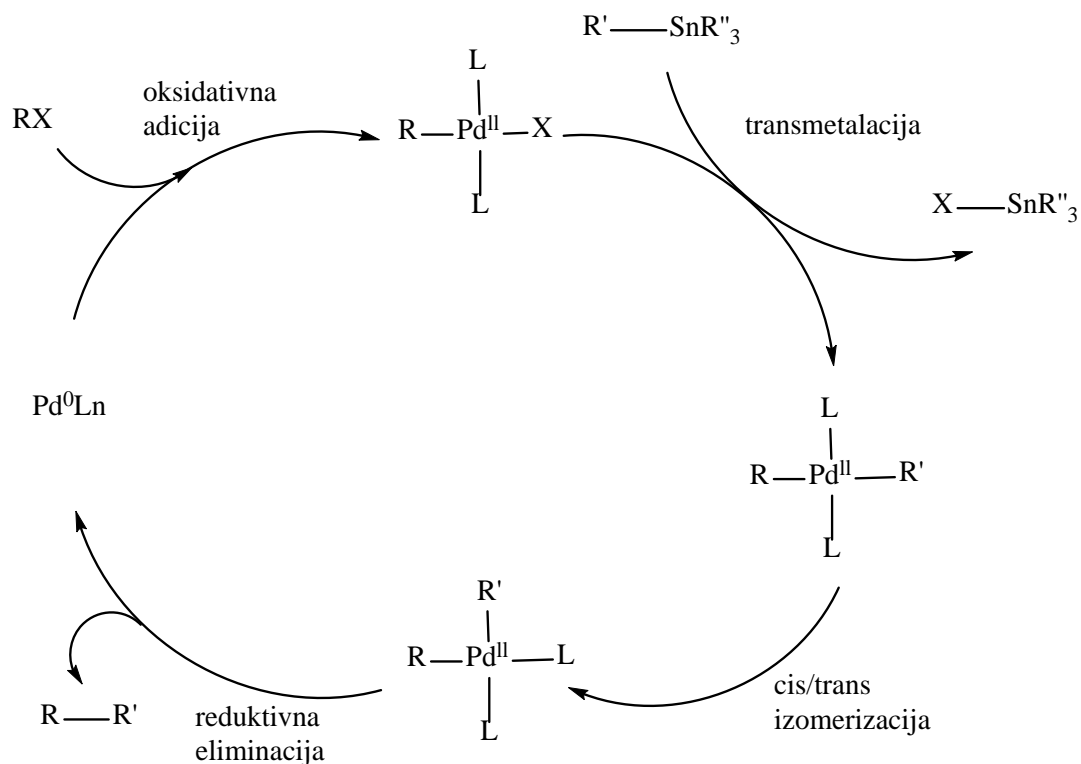
Paladijem katalizirana reakcija koja se široko koristi u organskim sintezama, a uključuje povezivanje organskog halida s organokositrovim spojevima naziva se Stille-ova reakcija (shema 21).²⁴



Shema 21. Stille-ova reakcija

Prethodnicima Stille-ovih reakcija smatraju se Eaborn i Migita koji su proučavali organokositrove spojeve. Migita je razvio već postojeće reakcije spajanja acilklorida s organokositrovim spojevima pri nastajanju ketona, te su uspješno provedene reakcije arilnih i acilnih halida s alkilkositrovim spojevima i to pri niskim temperaturama. Stille tada uspijeva provesti vlastitu metodu koristeći brojne alkilne kositrove spojeve, a 1978. god. objavljuje studiju o uspješnom spajanju mnogih alkilnih kositrovih spojeva s brojnim acilnim i arilnim halidima uz paladijev katalizator.²⁴

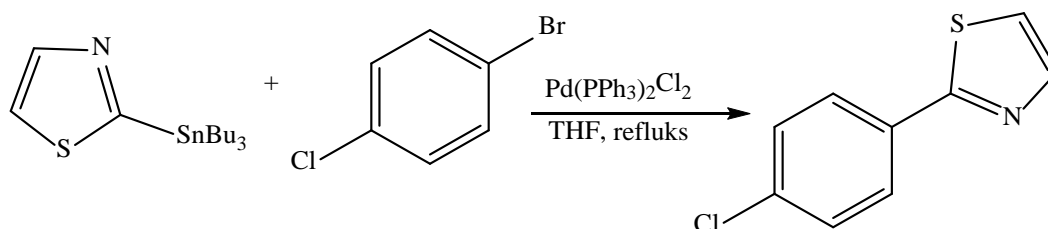
Stilleova reakcija je vrlo često korištena metoda zato što su organokositrovi spojevi stabilni na zraku, komercijalno dostupni i jednostavni za korištenje. Od katalizatora koristi samo paladij i to najčešće u obliku Pd(PPh₃)₄ ili Pd(dba)₂.²⁴ Na shemi 22 prikazan je mehanizam reakcije.



Shema 22. Mehanizam Stille-ove reakcije

Alkilni halid stupa u oksidativnu adiciju s paladijem, pri čemu se alkilna skupina i halogen vežu na paladij. U stupnju transmetaliranja, organokositrov spoj tvori prsten s paladijem dok se veže s halogenim elementom. Kako bi došlo do reduktivne eliminacije, alkilne skupine moraju biti u *cis* položaju. Zbog toga prvo dolazi do *cis/trans* izomerizacije. Zatim slijedi reduktivna eliminacija, odnosno paladij se odvaja i regenerira, alkili se vežu σ -vezom te nastaje konačni produkt.²⁴

Na shemi 23. prikazana je Stille-ova reakcija 2-tributilkositrovog 1,3-tiazola i *p*-klorbrombenzena katalizirana $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ pri čemu nastaj 2-(4-klorofenil)tiazol.



Shema 23. Primjer Stille-ove reakcije

Stille-ova reakcija je pronašla svoju primjenu u sintezi mnogih spojeva, antibiotika i antitumorskih lijekova unatoč tome što su organokositrovi spojevi toksični i opasni za zdravlje ljudi. Među spojevima koji se sintetiziraju u farmaceutskoj industriji su manzamin A, ircinal A, oksalomicin te mnogi drugi.²⁴

2.5. PREDVIĐANJE AKTIVNOSTI SPOJEVA IN SILICO ANALIZOM (PASS)

Uvođenje novih lijekova je dugotrajan i skup proces, stoga se nastoji optimirati i ubrzati taj proces razvijanjem novih metoda istraživanja *in vivo*, *in vitro* i *in silico*.²⁷ *In vivo* metode se odnose na istraživanja koja se provode u živom organizmu. Istraživanja *in vivo* uključuju ispitivanja na životinjama te klinička ispitivanja. Suprotno ovom izrazu je *in vitro* čiji je doslovni prijevod s latinskog u staklu, a odnosi se na izvođenje eksperimenata u kontroliranim laboratorijskim uvjetima izvan živog organizma. Posljednjih desetljeća, sve veći značaj dobivaju alternativni modeli istraživanja takozvani *in silico* pristupi koji koriste računala. Slijedeći uobičajene biološke termine *in vivo* i *in vitro*, *in silico* se odnosi na izvođenje eksperimenata koristeći računalo. Smatra se da izraz *in silico* dolazi od kemijskog elementa silicija koji je ključna komponenta kompjuterskih čipova. Termin *in silico* prvi put koristi matematičar Pedro Miramontes 1989. god. u svom izvješću: *DNA and RNA Physicochemical Constraints, Cellular Automata and Molecular Evolution*. On izraz *in silico* upotrebljava za karakterizaciju bioloških eksperimenata provedenih na računalu.²⁸

Biološki spektar aktivnosti (engl. *Biological Activity Spectrum*, BAS) je intrinzično svojstvo spoja koje predstavlja različite farmakološke učinke, fiziološke i biokemijske mehanizme djelovanja te specifične toksičnosti (mutagenost, kancerogenost, teratogenost i embriotoksičnost). Aktivnost uvelike ovisi o strukturi spoja. Biološki aktivne tvari imaju terapeutsko djelovanje koje se manifestira kao nuspojava, a neke od glavnih bioloških aktivnosti spojeva postaju vidljive tijekom predkliničkih istraživanja, neke tijekom kliničkih ispitivanja, a ostale se javljaju nakon što lijek dođe na tržište.²⁹

Predviđanje spektra aktivnosti spojeva (engl. *Prediction of Activity Spectra for Substances*, PASS), djelo je ruskog Instituta za biomedicinsku kemiju V.N. Orechovich. To je *on-line* servis kojim se može predvidjeti biološka aktivnost spoja na temelju njegove strukture, te sadrži bazu podataka o odnosima strukture i aktivnosti spojeva poznatih

bioloških aktivnosti u okviru *training seta* na više od 250 000 spojeva.²⁹ Baza se kontinuirano obrađuje i proširuje.³⁰ PASS ima sposobnost predvidjeti 3678 farmakoloških učinaka, mehanizama te posebnih toksičnosti molekula uključujući: mutagenost, kancerogenost, teratogenost i embriotoksičnost.

Aktivnost molekula predviđa se usporedbom strukture novog spoja sa strukturom poznatog, biološki aktivnog spoja, koji postoji u bazi podataka. Algoritam procjene spektra aktivnosti temelji se na Bayesianovom pristupu, a procjenjuje predviđeni spektar aktivnosti kao moguću aktivnost (P_a) i moguću ne-aktivnost (P_i). Vrijednosti P_a i P_i variraju od 0 do 1 te vrijedi: $P_a + P_i \neq 1$. Prosječna točnost predviđanja iznosi oko 95%, a ona ovisi o informacijama spektra biološkog djelovanja za svaki spoj.²⁹

Prednosti PASS metode su predviđanje na temelju 2D strukture molekule koju korisnik može sam učitati ili nacrtati unutar samog programa te vrlo brzo dobivanje rezultata.²⁹

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. OPĆE NAPOMENE

Sva korištena otapala sušena su i pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem iznad molekulskih sita veličine 3Å.

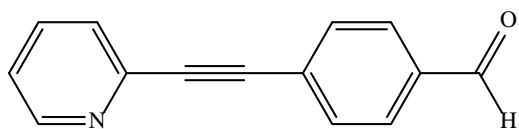
Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), koja je provedena na pločama 60F-254 presvučenim slojem silikagela Merck u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV-svjetlost valne duljine 254 nm.

Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu Fluka (0,063-0,2 nm), a staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije te je kao eluens korištena smjesa otapala diklormetan : metanol, n-heksan : etil-acetat u odgovarajućem omjeru te čisti diklormetan i n-heksan.

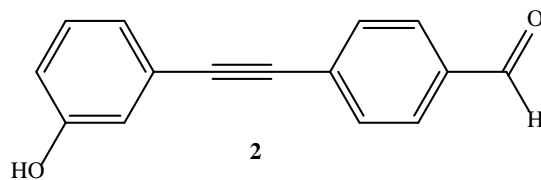
Točke tališta određene su na instrumentu Kofler micro hot-stage (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

Spektri $^1\text{H-NMR}$ snimljeni su na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz. Svi uzorci otopljeni su u DMSO- d_6 i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci (δ) u $^1\text{H-NMR}$ spektrima izraženi su u jedinicama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS, $\delta=0,0$ ppm), a konstante sprege (J) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprege H-H.

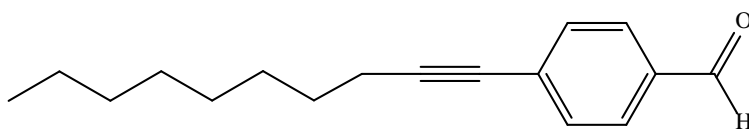
1.2 PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA



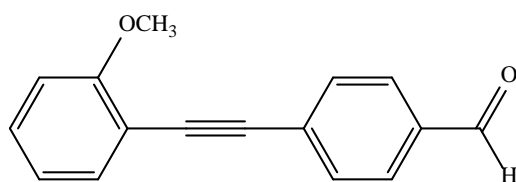
1



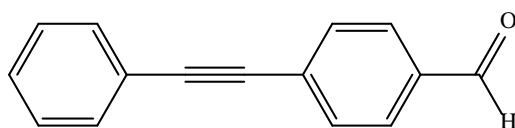
2



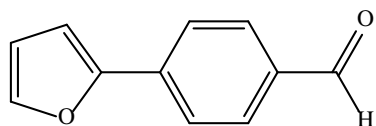
3



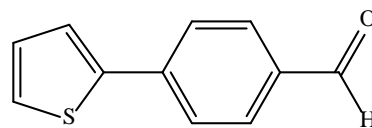
6



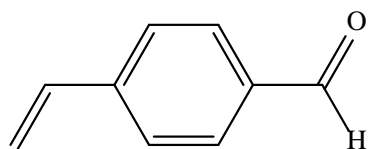
7



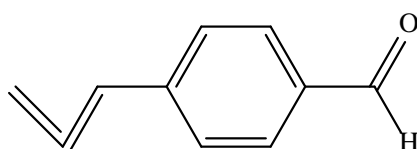
8



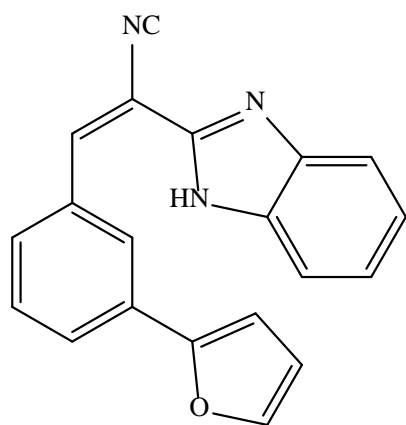
9



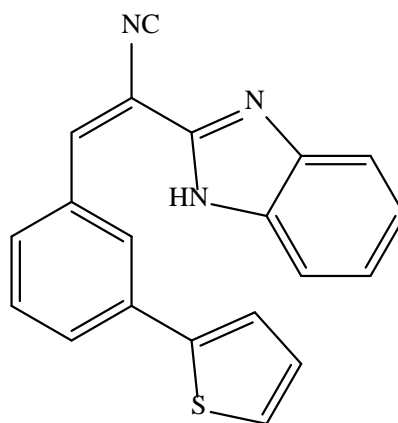
10



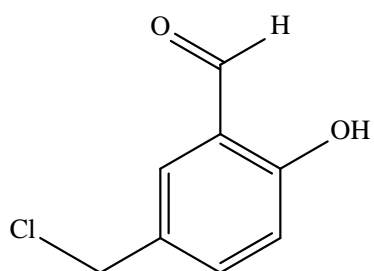
11



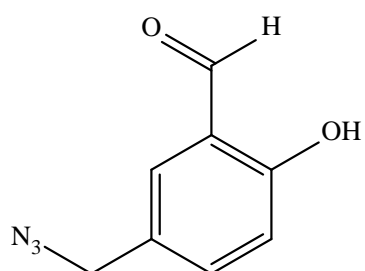
14



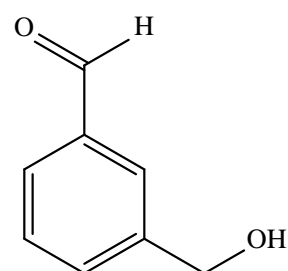
15



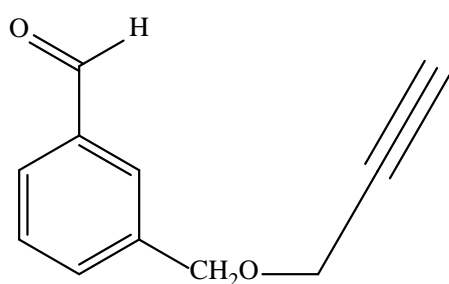
16



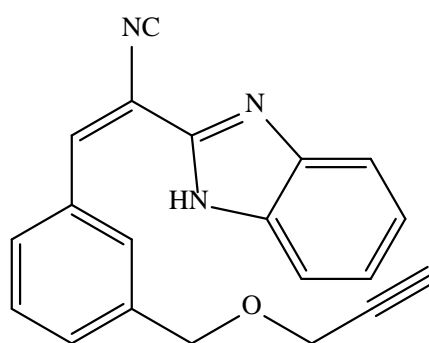
17



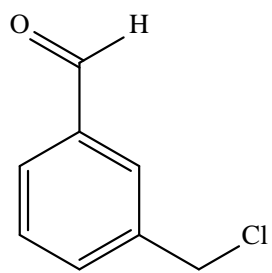
19



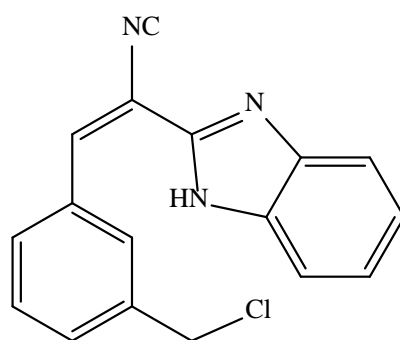
20



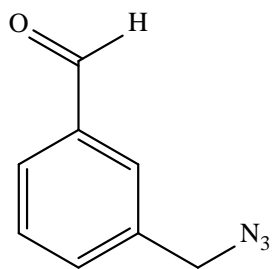
21



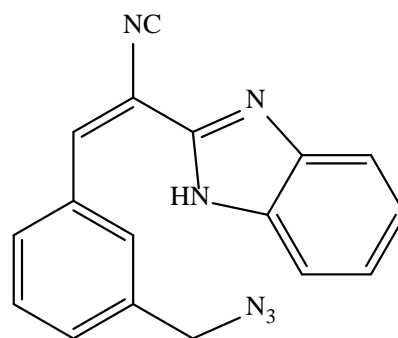
22



23



24



25

3.3 PRIPRAVA SPOJEVA

3.3.1 4-(piridin-2-etinil)benzaldehyd (1)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (100 mg; 71,1 mmol), diizopropiletilamina (DIEA, 0,248 mL; 1,42 mmol), 2-etinilpiridina (0,11 mL; 1,067 mmol), tetrakistrifenilfosfin paladija (PPh₃)₄Pd (82 mg; 711 mmol) i CuI (27 mg; 14,2 mmol) u DMF-u (10 mL) je miješana 1 h pri sobnoj temperaturi u struji argona te preko noći na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂, zatim CH₂Cl₂/MeOH=50:1) pri čemu je dobiven je crni uljasti spoj **1** (103,5 mg; 70,25%).

3.3.2 4-((3-hidroksifenil)etinil)benzaldehyd (2)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (100 mg; 71,1 mmol), diizopropiletilamina (DIEA, 0,248 mL; 1,42 mmol), 3-hidroksifenilacetilena (0,123 mL; 1,067 mmol), tetrakistrifenilfosfin paladija (PPh₃)₄Pd (82 mg; 711 mmol) i CuI (27 mg; 14,2 mmol) u DMF-u (10 mL) je miješana 1 h pri sobnoj temperaturi u struji argona te preko noći na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:MeOH =50:1). Dobiven je žuti uljasti spoj **2** (19,2 mg; 12,15%).

3.3.3 4-(non-1-in-1-il)benzaldehyd (3)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-brombenzaldehyda (100 mg; 54 mmol), diizopropiletilamina (DIEA, 0,188 mL; 1,08 mmol), nonina (0,136 mL; 81 mmol), tetrakistrifenilfosfin paladija (PPh₃)₄Pd (62 mg; 540,5 mmol) i CuI (21 mg; 14,2 mmol) u DMF-u (10 mL) je miješana 1 h pri sobnoj temperaturi u struji argona te preko noći na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂). Dobiven je crvenkasti kruti spoj **3** (43,1 mg; 32,90%; T_f = 150-152°C).

3.3.4 4-((3,5-difluorofenil)etinil)benzaldehyd (4)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-brombenzaldehyda (100 mg; 54 mmol), diizopropiletilamina (DIEA, 0,188 mL; 1,08 mmol), 1-etinil-3,5-difluorobenzena (0,099 mL; 81 mmol), tetrakistrifenilfosfin paladija (PPh₃)₄Pd (62 mg; 540,5 mmol) i CuI (21 mg; 14,2 mmol) u DMF-u (10 mL) je miješana 1 h pri sobnoj temperaturi u struji argona te preko noći

na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 :MeOH =20:1). Spoj **4** nije izoliran.

3.3.5 4-(hept-1-in-1-il)benzaldehyd (5)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (100 mg; 71,1 mmol), trietilamina (0,199 mL; 1,42 mmol), heptina (0,143 mL; 1,067 mmol), tetrakistrifenilfosfin paladija (PPh_3)₄Pd (82 mg; 711 mmol) i CuI (27 mg; 14,2 mmol) u DMF-u (10 mL) je miješana 1 h pri sobnoj temperaturi u struji argona te preko noći na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2 :MeOH =50:1). Spoj **5** nije izoliran.

3.3.6 4-((2-metoksifenil)etnil)benzaldehyd (6)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (100 mg; 71,1 mmol), trietilamina (0,199 mL; 1,42 mmol), 2-etnilanisola (0,190 mL; 1,42 mmol), tetrakistrifenilfosfin paladija (PPh_3)₄Pd (82 mg; 711 mmol) i CuI (27 mg; 14,2 mmol) u DMF-u (10 mL) je miješana 1 h pri sobnoj temperaturi u struji argona te preko noći na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2). Zatim su provedene dvije filtracije pri sniženom tlaku te ekstrakcija čvrstom fazom (C_6H_{12} :EtOAc =10:1). Dobiven je crni kristalast spoj **6** (146 mg; 86,86%; $T_f = 91-93^\circ\text{C}$).

3.3.7 4-(feniletinil)benzaldehyd (7)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-brombenzaldehyda (100 mg; 54 mmol), diizopropiletilamina (DIEA, 0,188 mL; 1,08 mmol), fenilacetilena (0,091 mL; 81 mmol), diklorbistrifenilfosfinpaladija $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (38 mg; 540,5 mmol) i CuI (21 mg; 10,81 mmol) u THF-u (10 mL) je miješana 1 h pri sobnoj temperaturi u struji argona te preko noći na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH_2Cl_2). Dobiven je crvenkasto smeđi kruti spoj **7** (88,5 mg; 79,39%; $T_f = 89-92^\circ\text{C}$).

3.3.8 4-(furan-2-il)benzaldehyd (8)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-brombenzaldehyda (50 mg; 0,27 mmol), 2-(tributilstanil)furana (0,877 mL; 2,7 mmol) i diklorbistrifenilfosfin paladija $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (19

mg; 0,027 mmol) u THF-u (15 mL) refluksirana je 18h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa je zatim odfiltrirana pri sniženom tlaku. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena ekstrakcijom na čvrstoj fazi (CH₂Cl₂:MeOH =40:1). Dobiven je crni uljasti spoj **8** (42 mg; 90,34%).

3.3.9 4-(tiofen-2-il)benzaldehyd (9)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-brombenzaldehyda (50 mg; 0,27 mmol), 2-(tributilstanil)tiofena (0,884 mL; 2,7 mmol) i diklorbistrifenilfosfin paladija PdCl₂(PPh₃)₂ (19 mg; 0,027 mmol) u THF-u (15 mL) refluksirana je 18h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa je zatim odfiltrirana pri sniženom tlaku. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena ekstrakcijom na čvrstoj fazi (CH₂Cl₂:MeOH =40:1). Dobiven je crni uljasti spoj **9** (43 mg; 84,6%).

3.3.10 4-vinilbenzaldehyd (10)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-brombenzaldehyda (500 mg; 0,27 mmol), tributilvinilstanana (0,814 mL; 2,7 mmol) i diklorbistrifenilfosfin paladija PdCl₂(PPh₃)₂ (19 mg; 0,027 mmol) u THF-u (15 mL) refluksirana je 20h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa je odfiltrirana pri sniženom tlaku, a otapalo upareno. Dobiven je crni uljasti spoj **10** (34 mg; 95,28%).

3.3.11 4-(propa-1,2-dien-1-il)benzaldehyd (11)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-brombenzaldehyda (500 mg; 0,27 mmol), tributilalenilstanana (1 mL; 2,7 mmol) i diklorbistrifenilfosfin paladija PdCl₂(PPh₃)₂ (19 mg; 0,027 mmol) u THF-u (15 mL) refluksirana je 20h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa je odfiltrirana pri sniženom tlaku, a otapalo upareno. Dobiven je crni uljasti spoj **11** (38,1 mg; 97,9%).

3.3.12 4-(feniletinil)benzaldehyd (12)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (38 mg; 0,27 mmol), tributil(feniletinil)stanana (0,996 mL; 2,7 mmol) i diklorbistrifenilfosfin paladija PdCl₂(PPh₃)₂ (19 mg; 0,027 mmol) u THF-u (15 mL) refluksirana je 22h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa je odfiltrirana pri sniženom tlaku. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (C₆H₁₂). Spoj **12** nije izoliran.

3.3.13 4-(propin-1-in-1-il)benzaldehyd (13)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (38 mg; 0,27 mmol), tributil(1-propinil)stanana (0,864 mL; 2,7 mmol) i diklorbistrifenilfosfin paladija PdCl₂(PPh₃)₂ (19 mg; 0,027 mmol) u THF-u (15 mL) refluksirana je 22h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Spoj **13** nije izoliran.

3.3.14 (*E*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-furan-2-il)fenil)akrilonitril (14)

Reakcijska smjesa spoja **8** (250 mg; 1,45 mmol), 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitrila (228 mg; 1,45 mmol) i jedne kapi piperidina u apsolutnom etanolu (8 mL) refluksirana je 2h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Ohlađena smjesa je odfiltrirana. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂=100:1). Dobiven je žuto narančasti kruti spoj **14** (353,18 mg; 25,55%; T_t>270°C).

3.3.15 (*E*)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-tiofen-2-il)fenil)akrilonitril (15)

Reakcijska smjesa spoja **9** (350 mg; 1,859 mmol), 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitril (292 mg; 1,859 mmol) i jedne kapi piperidina u apsolutnom etanolu (8 mL) refluksirana je 2h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Ohlađena smjesa je odfiltrirana. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂=100:1). Dobiven je crveni uljasti spoj **15** (870 mg; 17,25%).

3.3.16 5-(klorometil)-2-hidroksibenzaldehyd (16)

U dobro izmiješanu smjesu koncentrirane klorovodične kiseline (10 mL) i vodene otopine formaldehyda (10,8 mL; 37%) dodan je salicilaldehyd (15 mL; 141,39 mmol). Reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 24h. Reakcijska smjesa je odfiltrirana, a talog ispran dietileterom. Filtrat je uparen, a dobiveni spoj pročišćen prekrizacijom iz n-heksana. Dobivena je bijela krutina spoja **16** (3513,8 mg; 14,62%; T_t = 72-76°C).

3.3.17 5-azidometilsalicilaldehyd (17)

Reakcijska smjesa spoja **16** (1 g; 5,862 mmol) i natrijeva azida NaN₃ (1365 mg; 21 mmol) u DMF-u (15 mL) je miješana 24h pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena

kolonskom kromatografijom (C₆H₁₂:EtOAc=5:1). Dobiven je narančasti uljasti spoj **17** (50 mg; 0,48%).

3.3.18 3-(klorometil)benzaldehyd (18)

U dobro izmiješanu smjesu klorovodične kiseline (150 mL) i vodene otopine formaldehida (10,8 mL; 37%) dodan je benzaldehid (15 mL) te je reakcija miješana pri sobnoj temperaturi 24h. Zatim je u smjesu dodana trećina svih sastojaka te je nastavljeno miješanje uz zagrijavanje (4h, 60-70°C). Tijek reakcije praćen je TLC-om. Spoj **18** nije izoliran.

3.3.19 3-hidroksimetilbenzaldehyd (19)

Benzaldehid (3,115 mL; 90 mmol) i formaldehid (2,832 mL; 110 mmol) dodani su u vodenu otopinu kalijevog hidroksida (4,85 mL; 420 mmol) te je reakcijska smjesa miješana 48h na 70°C. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Dobiven je bijeli kruti spoj **19** (2900 mg; 4,72%; T_f = 119-122°C).

3.3.20 3-((prop-2-in-1-iloksi)metil)benzaldehyd (20)

METODA A: Reakcijska smjesa spoja **19** (100 mg; 70,3 mmol) i K₂CO₃ (25 mg; 4,22 mmol) u apsolutnom acetonu (10 mL) je refluksirana 30 min. Dodan je propargil bromid (0,092 mL; 70,3 mmol) te je smjesa ostavljena na refluksu još 5h, a zatim samo na miješanju. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Otapalo je upareno, a dobiveni spoj **20** otopljen u diklormetanu te je provedena ekstrakcija vodom. Organski sloj je stavljen na sušenje preko MgSO₄ 30 min. Nakon sušenja, spoj **20** filtriran je kroz naborani filter papir. Dobiven je narančast uljast spoj **20** (12 mg; 9,8%).

METODA B: Reakcijska smjesa spoja **19** (1000 mg; 7,345 mmol) i K₂CO₃ (6000 mg; 44 mmol) u apsolutnom acetonu (10 mL) je refluksirana 30 min. Dodan je propargil bromid (0,962 mL; 7,345 mmol) te je smjesa ostavljena na refluksu još 5h, a zatim samo na miješanju. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa je odfiltrirana pri sniženom tlaku te otapalo upareno. Dobiven je narančast uljast spoj **20** (222,4 mg; 17,39%).

METODA C: Reakcijska smjesa spoja **19** (1000 mg; 7,329 mmol) i K₂CO₃ (3313 mg; 24 mmol) u apsolutnom etanolu (10 mL) je refluksirana 30 min. Dodan je propargil bromid (0,962 mL; 7,345 mmol) te je smjesa ostavljena na refluksu još 5h, a zatim samo na miješanju. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa

je odfiltrirana pri sniženom tlaku. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂). Dobiven je narančast uljast spoj **20** (10 mg; 0,078%).

3.3.21 (Z)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(3-((prop-2-in-1-iloksi)metil)fenil)akrilonitril (21)

Reakcijska smjesa spoja **20** (200 mg; 1,148 mmol), 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)akrilonitril (180 mg; 1,148 mmol) i jedne kapi piperidina u apsolutnom etanolu (8 mL) refluksirana je 2h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Ohlađena smjesa je odfiltrirana. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:MeOH=50:1). Dobiven je tamno crveni uljasti spoj **21** (137 mg; 38,11%).

3.3.22 3-(klorometil)benzaldehyd (22)

Spoj **19** (3 g; 21 mmol) otopljen je u SOCl₂ (5 mL; 69,3 mmol) te je smjesa miješana na temperaturi refluksa 60 minuta. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Dobivena je žuto-narančasta krutina spoja **22** (68,5g; 25,3%; T_t >270°C).

3.3.23 (Z)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(3-(klorometil)fenil)akrilonitril (23)

Reakcijska smjesa spoja **22** (500 mg; 3,234 mmol), 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)akrilonitril (508 mg; 3,234 mmol) i jedne kapi piperidina u apsolutnom etanolu (8 mL) refluksirana je 2h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Ohlađena smjesa je odfiltrirana. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:MeOH=100:1). Dobiven je narančasti kristalast spoj **23** (163,7 mg; 17,27%; T_t = 185-188°C).

3.3.24 3-(azidometil)benzaldehyd (24)

Reakcijska smjesa spoja **22** (700 mg; 4,528 mmol) i natrijeva azida NaN₃ (1040 mg; 16 mmol) u DMF-u (15 mL) je miješana 4 dana pri sobnoj temperaturi. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Dobiven je žuto-narančasti kruti spoj **24** (39 mg; 94%; T_t >270°C).

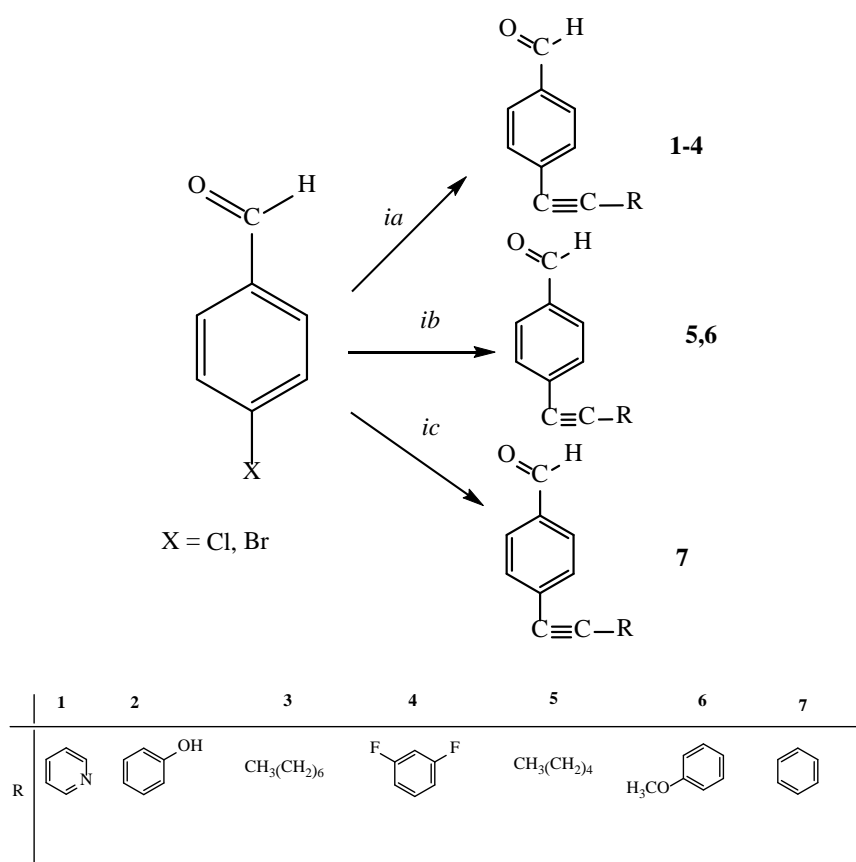
3.3.25 (Z)-3-(3-(azidometil)fenil)-2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)akrilonitril (25)

Reakcijska smjesa spoja **24** (500 mg; 3,102 mmol), 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitril (487 mg; 3,102 mmol) i jedne kapi piperidina u apsolutnom etanolu (8 mL) refluksirana je 2h. Tijek reakcije je praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Ohlađena smjesa je odfiltrirana. Otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂:MeOH=100:1). Dobiven je žuto narančasti kruti spoj **25** (381 mg; 40,90%; T_t>270°C).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 SINTEZE SPOJEVA

Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klorbenzaldehida odnosno 4-brombenzaldehida s terminalnim alkinom (2-etinilpiridinom, 3-hidroksifenilacetilenom, noninom, 1-etinil-3,5-difluorbenzenom) uz tetrakistrifenilfosfin paladij ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) kao katalizator, bakrov jodid (CuI) kao kokatalizator i diizopropiletilamin (DIPEA) kao bazu u DMF-u uveden je supstituent s etinskom prenosnicom u položaj C-4 benzaldehidnog prstena pri čemu su sintetizirani spojevi **1-3** dok spoj **4** nije izoliran (shema 1).

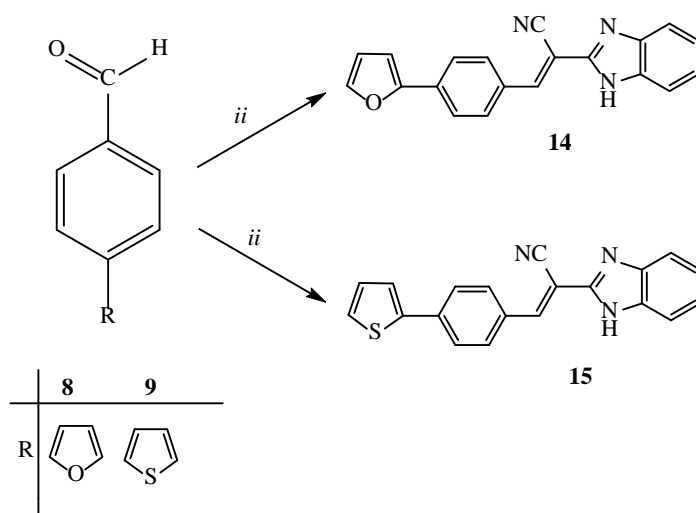
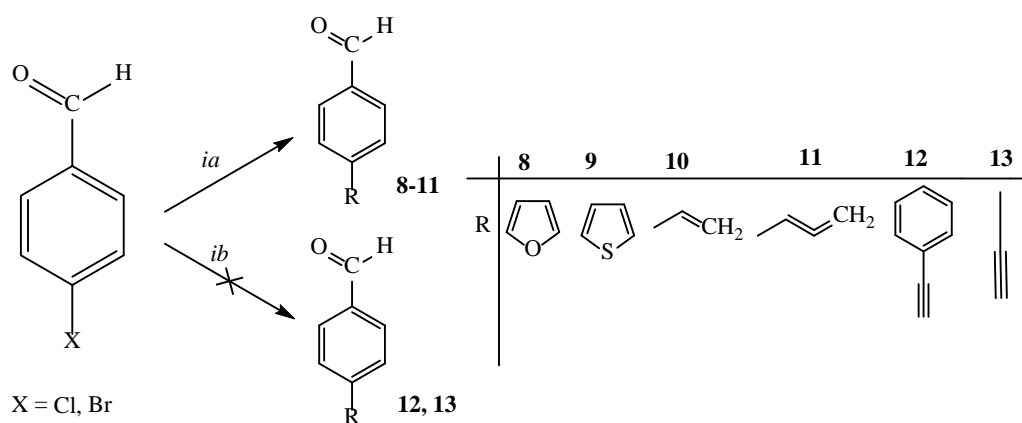


Shema 1. Reagensi i uvjeti: (ia) terminalni alkin/DIPEA/ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / CuI /DMF/miješanje 45 min/ Ar /miješanje preko noći na sobnoj temperaturi; (ib) terminalni alkin/trietilamin/ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / CuI /DMF/miješanje 1h/Ar / /miješanje preko noći na sobnoj temperaturi; (ic) terminalni alkin/DIPEA/ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / CuI /THF/miješanje 45 min./ Ar / /miješanje preko noći na sobnoj temperaturi

Istom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klorbenzaldehida s terminalnim alkinom (heptinom i 2-etinilanisolom) uz tetrakistrifenilfosfin paladij ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) kao katalizator,

bakrov jodid (CuI) kao kokatalizator i trietilamin kao bazu u DMF-u uveden je supstituent s etinskom prenosnicom u položaj C-4 benzaldehidnog prstena pri čemu je sintetiziran spoj **6**. Pri istim reakcijskim uvjetima spoj **5** nije izoliran što je potvrđeno ^1H NMR spektroskopijom. Istim postupkom unakrsnog povezivanja 4-brombenzaldehyda s terminalnim alkinom (fenilacetenom) uz diklorbistrifenilfosfin paladij ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) kao katalizator, bakrov jodid (CuI) kao kokatalizator i diizopropiletilamin (DIPEA) kao bazu u THF-u sintetiziran je spoj **7** (shema 1).

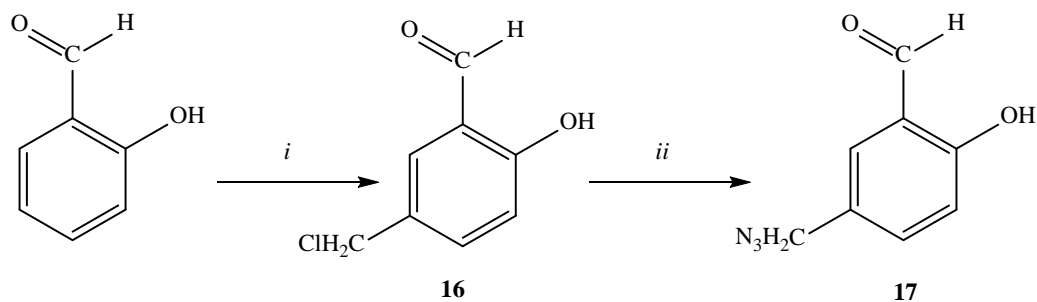
Stille-ovom reakcijom (shema 2) unakrsnog spajanja 4-klorbenzaldehyda odnosno 4-brombenzaldehyda s organokositrovim spojevima (2-(tributilstanil)furanom, 2-(tributilstanil)tiofenom, tributil(vinil)stananom i alenitributilstananom) sintetizirani su spojevi **8-11**. Reakcijama organokositrovih spojeva tributil(1-propinil)stanana i tributil(feniletinil)stanana s 4-klorbenzaldehydom nisu sintetizirani ciljani derivati (**13** i **12**).



Shema 2. Reagensi i uvjeti: (i) stanani/ $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ /THF/refluks 18h; (ii) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)akrilonitril/etanol p.a./piperidin/refluks 2h/hlađenje preko noći

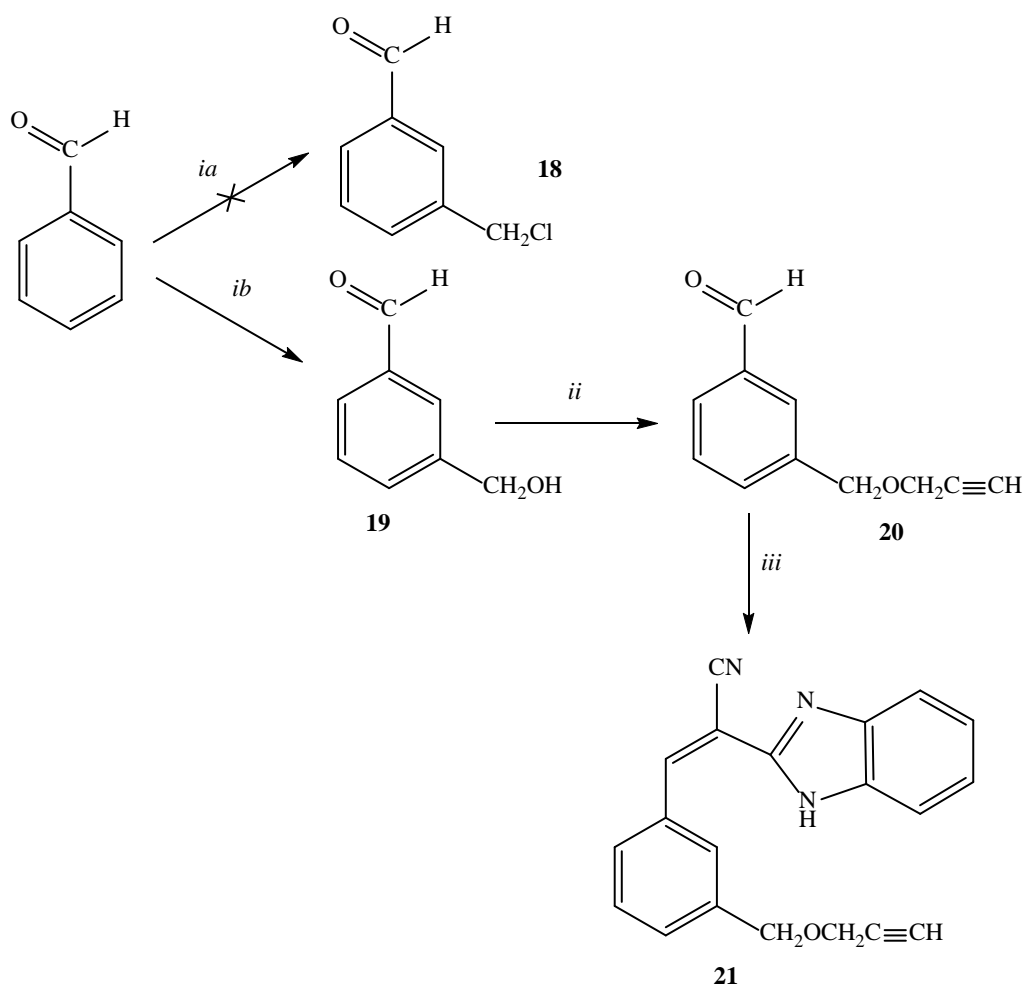
Reakcijom kondenzacije spojeva **8** i **9** s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitrilom u acetonu i uz prisustvo piperidina sintetizirani su hibridi benzimidazola i *p*-supstituiranog benzena premošteni akrilonitrilom (**14** i **15**) (shema 2).

Reakcijom konc. klorovodične kiseline (HCl), formaldehida (HCHO) i salicilaldehida pripravljen je 5-klormetilsalicilaldehid (**16**) koji je nadalje reakcijom s natrijevim azidom (NaN₃) u DMF-u preveden u 5-azidometilsalicilaldehid (**17**) (shema 3).



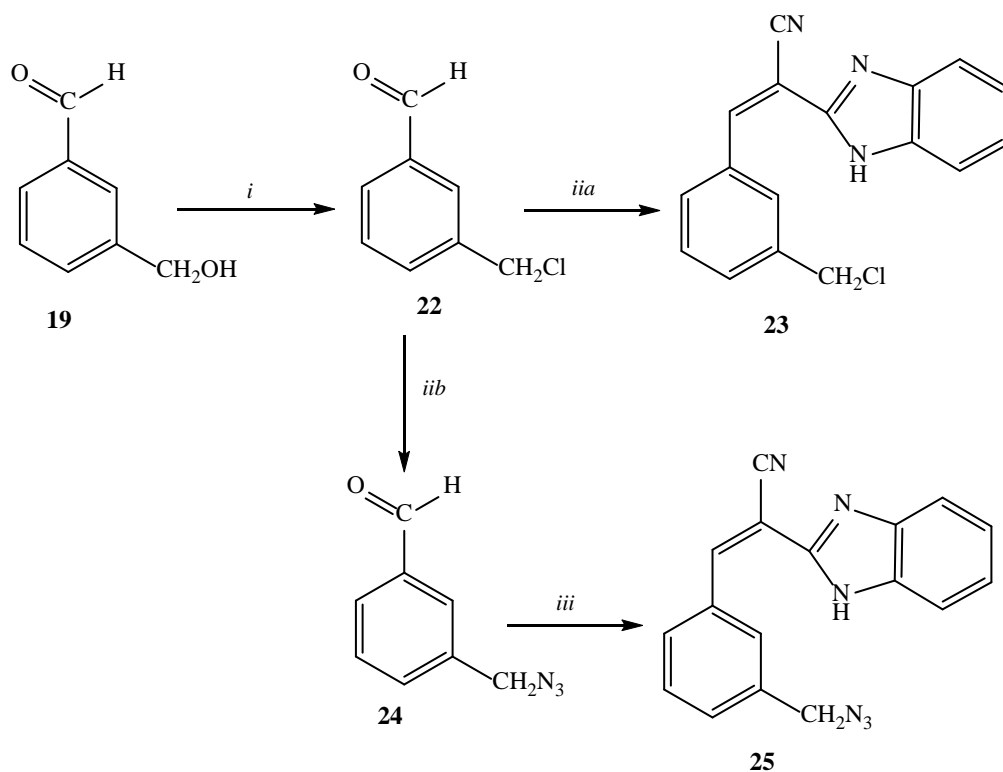
Shema 3. Reagensi i uvjeti: (i) HCl/HCHO/miješanje na sobnoj temperaturi 24h; (ii) NaN₃/DMF/miješanje na sobnoj temperaturi 24h

Reakcijom benzaldehida, konc. klorovodične kiseline (HCl) i formaldehida (HCHO) nije uveden klormetilni supstituent u *m*-položaj benzaldehida (**18**) (shema 4). Reakcijom formaldehida (HCHO), konc. klorovodične kiseline (HCl) i vodene otopine kalijeva hidroksida (KOH) pripravljen je 3-hidroksimetilbenzaldehyd (**19**), koji je nadalje preveden u propargilirani derivat **20**. Reakcijom kondenzacije spoja **20** s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitrilom u etanolu uz dodatak piperidina sintetiziran je hibrid benzimidazola i *m*-supstituiranog benzena premošten akrilonitrilom **21** (shema 4).



Shema 4. Reagensi i uvjeti: (*ia*) HCl/HCHO/miješanje na sobnoj temperaturi 24h/miješanje 4h na 70°C; (*ib*) HCHO/KOH/miješanje 48h na 70°C; (*ii*) K₂CO₃/aceton p.a./refluks 30 minuta/propargil bromid/refluks 5h/miješanje na sobnoj temperaturi 48h; (*iii*) 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitril/etanol p.a./piperidin/refluks 2h/hlađenje preko noći

Kloriranjem 3-hidroksimetilbenzaldehida (**19**) s tionil-kloridom (SOCl₂) je sintetiziran klormetilni derivat benzaldehida **22** koji je nadalje reakcijom kondenzacije s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitrilom u etanolu uz dodatak piperidina preveden u hibridni derivat akrilonitrila **23** (shema 5). Reakcijom spoja **22** s natrijevim azidom (NaN₃) u DMF-u pripravljen je azidni derivat **24** koji je zatim reakcijom kondenzacije s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitrilom u etanolu uz dodatak piperidina preveden u hibrid benzimidazola i supstituiranog benzena premošten akrilonitrilom **25** (shema 5.).

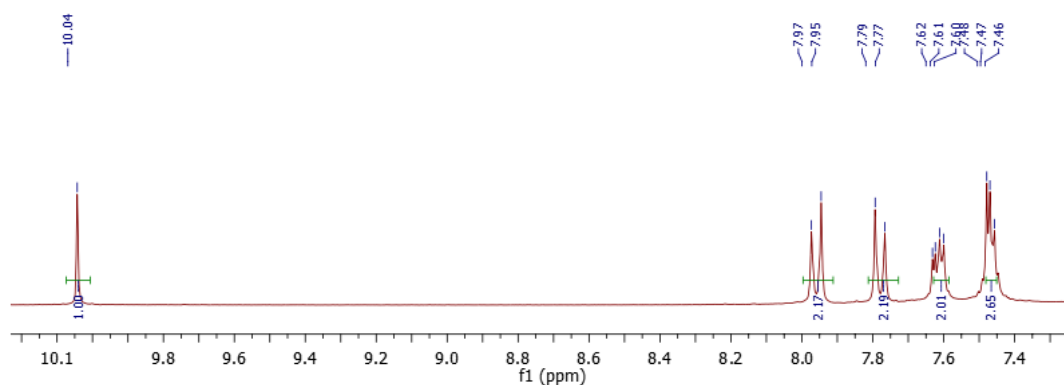


Shema 5. Reagensi i uvjeti: (i) SOCl₂/refluks 1h; (iia) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)akrilonitril/etanol p.a./piperidin/refluks 2h/hlađenje preko noći; (iib) NaN₃/DMF/miješanje na sobnoj temperaturi 4 dana; (iii) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)akrilonitril/etanol p.a./piperidin/refluks 2h/hlađenje preko noći

4.2 STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA NOVOPRIPRAVLJENIH SPOJEVA ^1H NMR SPEKTROSKOPIJOM

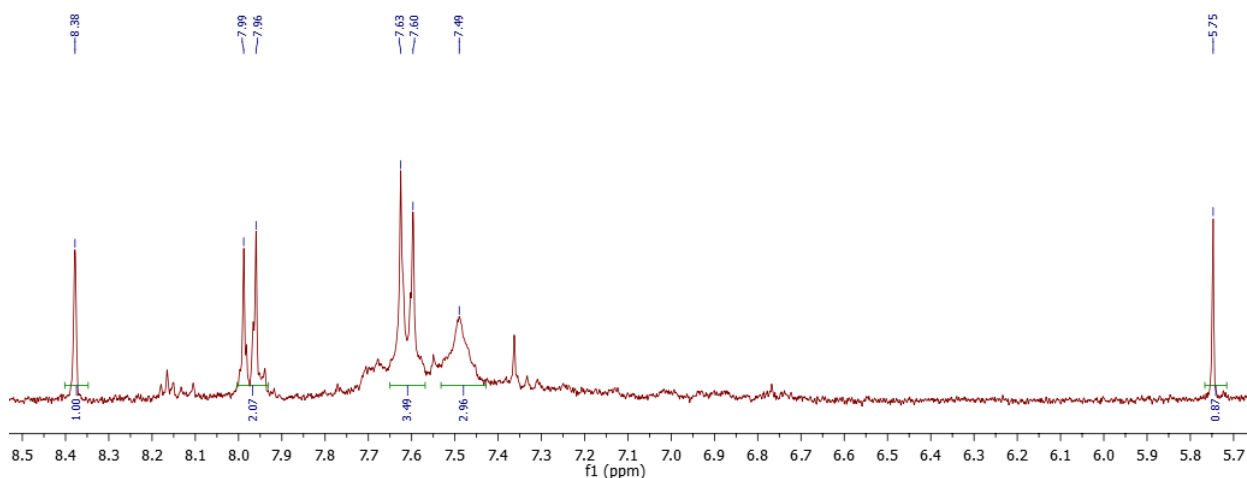
Asigniranje ^1H NMR spektara provedeno je na osnovu kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega.

Spektri ^1H -NMR spojeva **1-3**, **6** i **7** pokazuju pored signala za protone benzaldehida i dodatne signale u aromatskom i/ili alifatskom dijelu spektra čime je potvrđeno uvođenje alkinilnih supstituenata u *p*-položaj benzaldehida Sonogashira-inom reakcijom. ^1H NMR spektar spoja **1** (slika 1) pokazuje signale: δ/ppm 10,04 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 2H).



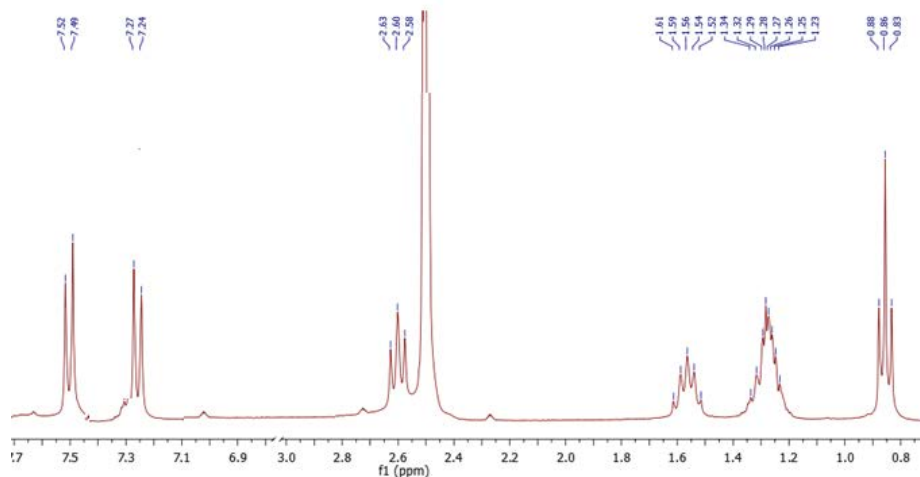
Slika 1. ^1H -NMR spektar spoja **1**

U ^1H -NMR spektru spoja **2** (slika 2) prisutni su u usporedbi sa spektrom benzaldehida dodatni signali u aromatskom dijelu spektra: δ/ppm 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,49 (s, 3H), 5,75 (s, 1H).



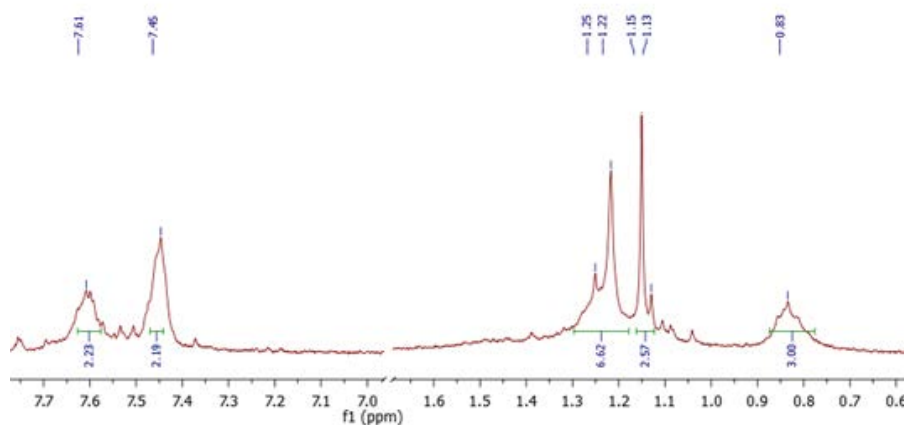
Slika 2. ^1H -NMR spektar spoja **2**

^1H -NMR spektar spoja **3** (slika 3) pokazuje pored signala u aromatskom dijelu spektra za protone benzenskog prstena benzaldehida u alifatskom dijelu spektra dodatne signale za uvedeni noniski supstituent: δ/ppm 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,56 (dt, $J = 14,5; 7,3$ Hz, 2H), 1,37 – 1,16 (m, 6H), 0,86 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).



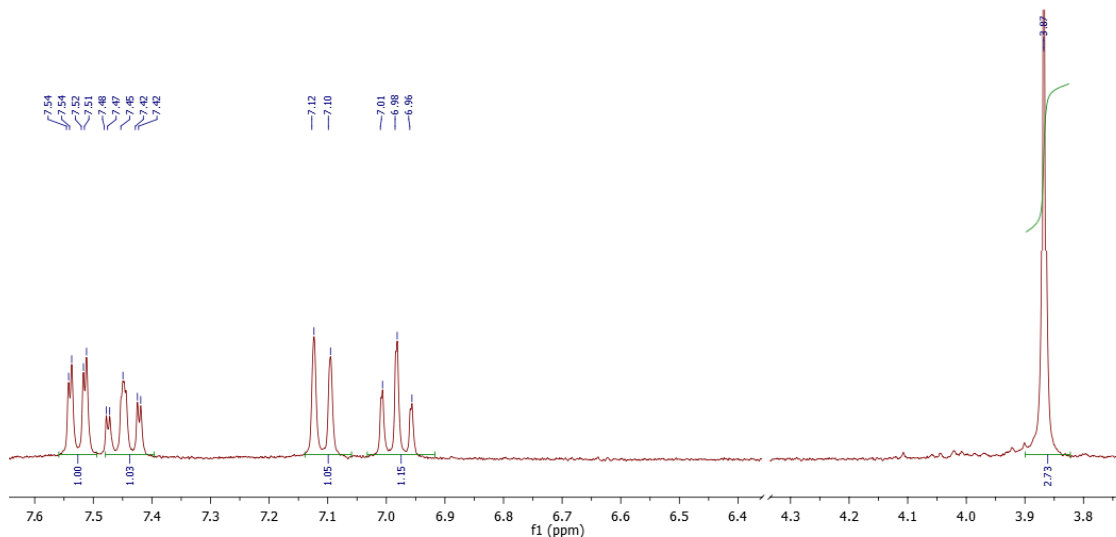
Slika 3. ^1H -NMR spektar spoja **3**

U ^1H -NMR spektru spoja **5** (slika 4) pored signala u aromatskom dijelu spektra za protone benzenskog prstena benzaldehida u alifatskom dijelu spektra prisutni su dodatni signali za uvedeni heptinski supstituent: δ/ppm 7,61 (m, 2H) i 7,45 (m, 2H) za protone benzenskog prstena, 1,23 (d, $J = 9,6$ Hz, 6H) i 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H) za metilenske protone, te 0,83 (t, $J = 8,1$ Hz, 3H) za metilne protone CH_3 .



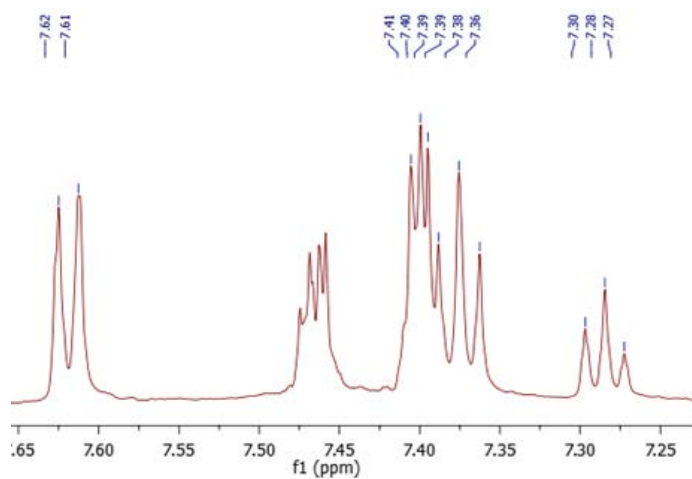
Slika 4. ^1H -NMR spektar spoja **5**

$^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **6** (slika 5) sadrži pored signala u aromatskom dijelu spektra za protone benzenskog prstena benzaldehida i signale za uvedeni fenilni supstituent, te u alifatskom dijelu spektra signal za protone metoksi skupine: δ/ppm 7,53 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).



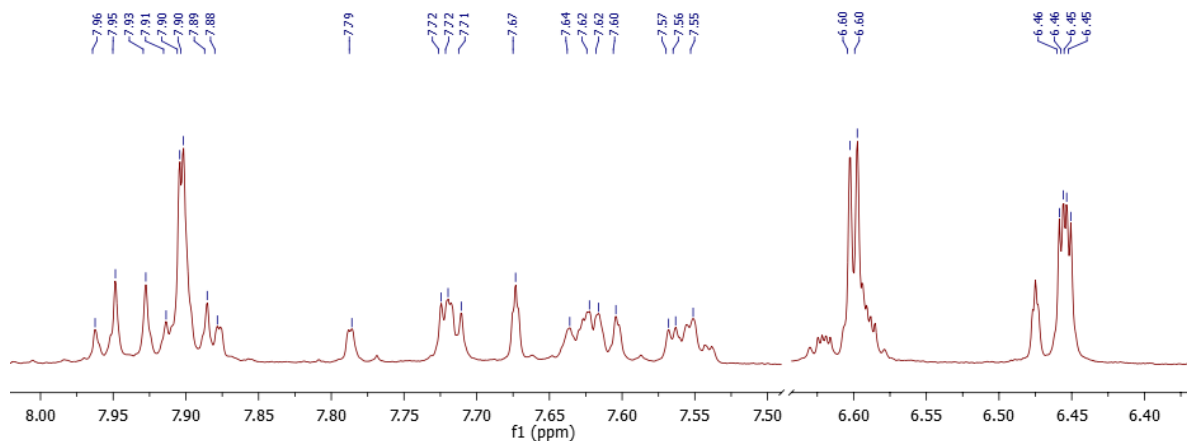
Slika 5. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **6**

$^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **7** (slika 6) pokazuje dodatne signale u aromatskom dijelu spektra za uvedeni fenilni supstituent: δ/ppm 7,46 (m, 2H), 7,40 (m, 2H) i 7,28 (t, 1H) čime je potvrđeno uvođenje feniletinilnog supstituenta u *para* položaj salicilaldehida.



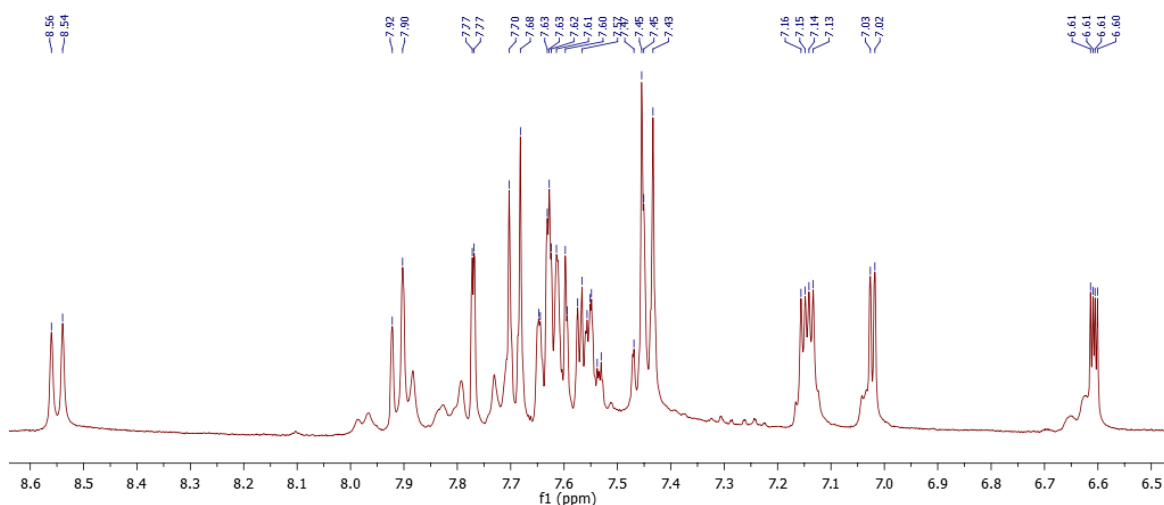
Slika 6. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **7**

U $^1\text{H-NMR}$ spektrima spojeva **8** (slika 7) i **9** prisutni su osim signala za protone benzenskog prstena u aromatskom dijelu spectra i dodatni signali za protone furanskog, odnosno tiofenskog supstituenta: δ/ppm 7,92 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 6,45 (dd, $J = 3,0; 1,7$ Hz, 1H).



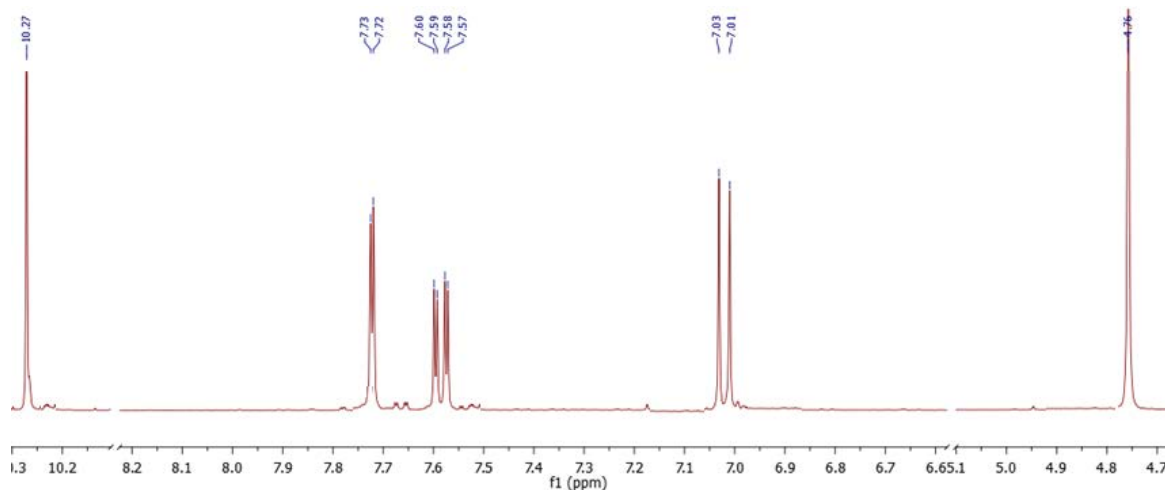
Slika 7. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **8**

U $^1\text{H-NMR}$ spektrima hibrida benzimidazola i *p*-furil (**14**) ili *p*-tienil (**15**) benzena premoštenog akrilonitrilom prisutni su osim signala za protone početnih spojeva **8** i **9** i dodatni signali za protone benzimidazola te vinilni proton akrilonitrila. $^1\text{H NMR}$ spektar spoja **14** (slika 8) pokazuje sljedeće signale: δ/ppm 8,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,14 (dd, $J = 6,0; 3,1$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 3,4; 1,8$ Hz, 1H).



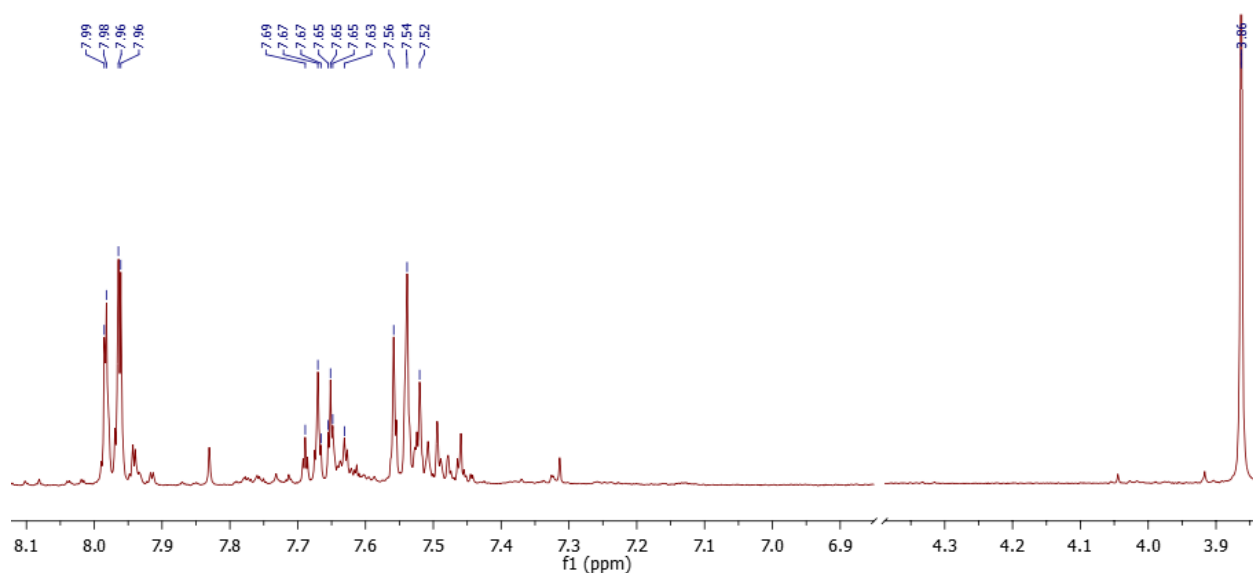
Slika 8. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **14**

$^1\text{H-NMR}$ spektar 5-klormetilsalicilaldehida (**16**, slika 9) sadrži pored signala za protone benzaldehida i dodatni signal za metilenske protone na 4,76 ppm uvedenog klormetilnog supstituenta u položaj 5.



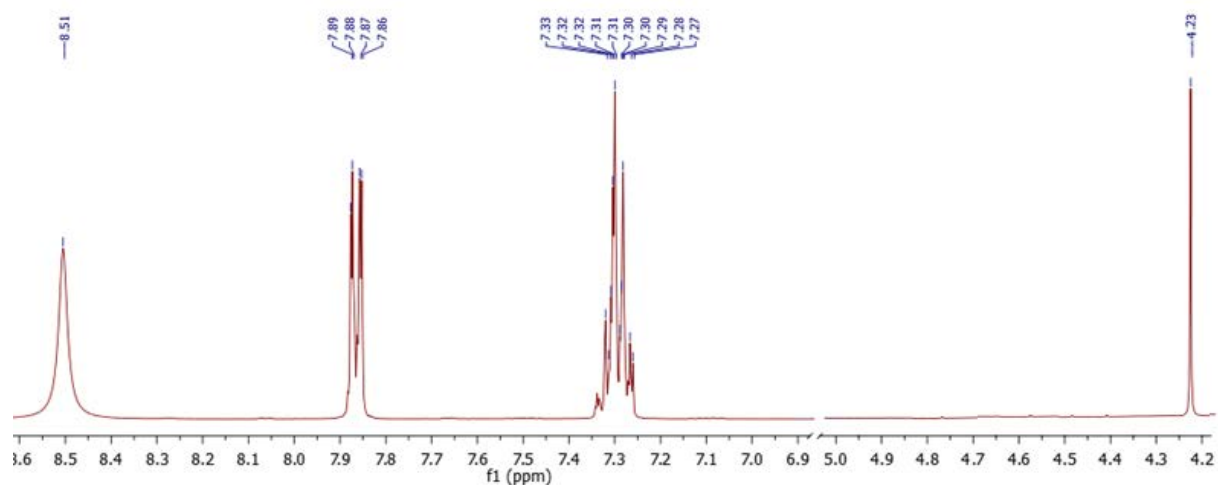
Slika 9. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **16**

U $^1\text{H-NMR}$ spektru 5-azidometilsalicilaldehida (**17**, slika 10) signali za protone u aromatskom dijelu spektra pomaknuti su prema nižim poljima, dok je signal za metilenske protone azidometilnog supstituenta pomaknut u više polje u usporedbi sa spektrom spoja **16**.



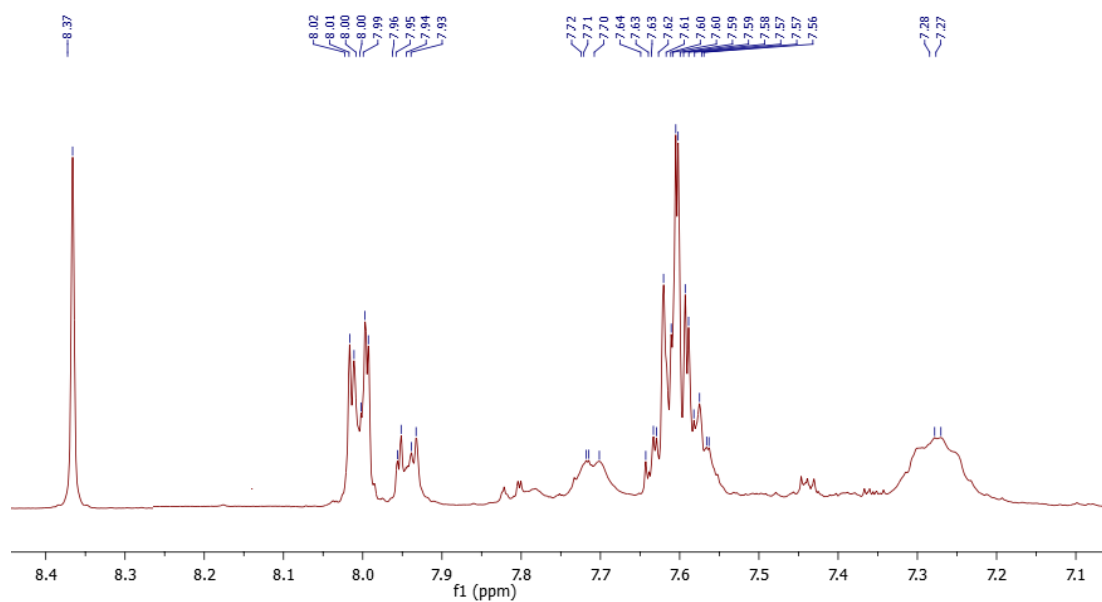
Slika 10. $^1\text{H-NMR}$ spektar spoja **17**

^1H -NMR spektru 3-hidroksimetilbenzalehida (**19**, slika 11) pored signala za protone benzalehida u aromatskom dijelu spektra prisutan je i signal za metilenske protone hidroksimetilnog supstituenta na 4,23 ppm.



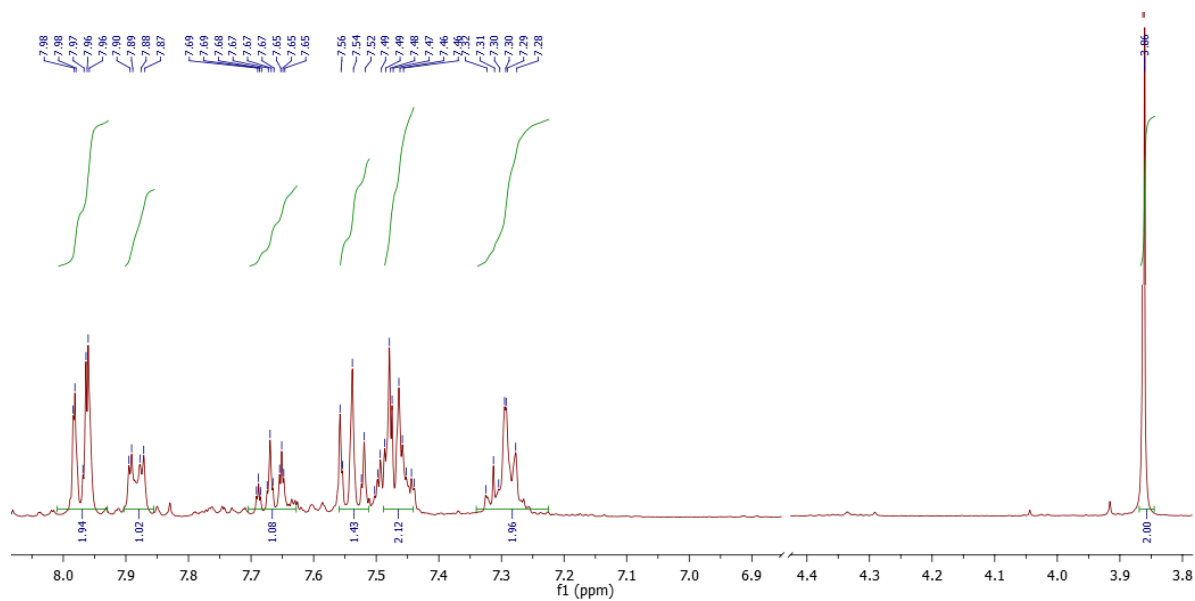
Slika 11. ^1H -NMR spektar spoja **19**

U ^1H -NMR spektrima spojeva **23** (slika 12) i **25** (slika 13) prisutni su u aromatskom dijelu spektra pored signala za protone benzalehida i dodatni signali za protone benzimidazolnog prstena.



Slika 12. ^1H -NMR spektar spoja **23**

^1H -NMR spektar spoja **25** (slika 13) pokazuje signale: δ/ppm 7,96 (m, 2H), 7,88 (dd, $J = 7,4$; 2,1 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (ddd, $J = 9,9$; 5,0; 2,5 Hz, 2H), 7,29 (dd, $J = 5,9$; 4,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H).



Slika 13. ^1H -NMR spektar spoja **25**

4.3 *IN SILICO* ANALIZA NOVOPRIPRAVLJENIH SPOJEVA

Predviđanja vjerojatnih bioloških meta i farmakoloških djelovanja (Tablice 1-9) izrađene su web-servisom PASS (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php> [14.9.2018.]) koji se temelji na identifikaciji substrukturnih značajki tipičnih za aktivne molekule.

Spektar bioloških djelovanja sintetiziranih spojeva predviđen PASS-om prikazan je u tablicama kao aktivnost s vjerojatnošću "da su aktivni" (Pa) i "da su neaktivni" (Pi). Najvjerojatnija predviđena aktivnost treba imati što veću vrijednost Pa i što manju vrijednost Pi. Aktivnosti su prikazane po redoslijedu Pa-Pi te su vjerojatnije aktivnosti u tablici pri vrhu.

3-(hidroksimetil)benzaldehyd (**19**) pokazao je najveću vjerojatnost aktivnosti na biološku metu, i to kao inhibitor benzoat-4-monooksigenaze, s faktorom Pa = 0,952. 4-(feniletinil)benzaldehyd (**7**) pokazao je najveću vjerojatnost aktivnosti kao antiekcematik (Pa = 0,918).

Od svih novopripravljenih spojeva, najveću vjerojatnost aktivnosti na neku biološku metu pokazali su hibridi benzimidazola i *p*-fural(tienil)benzena premošteni akrilonitrilom, te je predviđeno da je spoj **14** inhibitor inzulina i **15** inhibitor komplementa faktora D, Pa = 0,734 i Pi = 0,005 odnosno Pi = 0,014. Najveća vjerojatnost farmakološke aktivnosti uočena je kod spoja **14**, s faktorom vjerojatne aktivnosti Pa = 0,674, u zaštiti krvnih žila.

Tablica 1. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzaldehida dobivene Sonogashira-inom reakcijom (1-3)

Aktivnost spoja 1	Pa_1	Pi_1	Aktivnost spoja 2	Pa_2	Pi_2	Aktivnost spoja 3	Pa_3	Pi_3
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inducira CYP2A6	0,893	0,004	Inhibitor aldehid oskidaze	0,941	0,003	Inhibitor šećer-fosfataze	0,848	0,010
Inducira CYP2A	0,890	0,004	Inhibitor katehol 1,2-dioksidaze	0,897	0,002	Inducira CYP2J	0,826	0,015
Inhibitor nitrilaze	0,826	0,003	Inhibitor benzoat 4-monooksigenaze	0,887	0,002	Inhibitor glukonat-5-dehidrogenaze	0,795	0,005
Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,807	0,004	Inducira CYP2A	0,881	0,004	Inhibitor aldehid oskidaza	0,786	0,010
Inhibitor monodehidroaskorbat reduktaze (NADH)	0,788	0,007	Inducira CYP2A6	0,876	0,004	Inducira aldehid dehidrogenazu 2	0,775	0,002
Inducira CYP2B6	0,786	0,008	Inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze	0,882	0,012	Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfotransferaze	0,795	0,031
Inducira CYP2C8	0,755	0,007	Inhibitor aldehid oskidaze	0,941	0,003	Inhibitor alkenilglicerofosfokolin hidrolaze	0,782	0,020
Inhibitor dehidro-L-gulonat dekarboksilaze	0,750	0,016	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,838	0,005	Inhibitor kinoksina	0,781	0,025
Inhibitor aril-alkohol dehidrogenaze	0,731	0,003	Inhibitor monodehidroaskorbat reduktaze (NADH)	0,862	0,003	Inhibitor Saccharopepsina	0,781	0,025
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Antiekcematik	0,813	0,016	Antiekcematik	0,873	0,007	Antiekcematik	0,823	0,014
			Liječenje seboreje	0,763	0,026	Liječenje fobija	0,742	0,057

Tablica 2. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzaldehida dobivene Sonogashira-inom reakcijom (6-7)

Aktivnost spoja 6	Pa_6	Pi_6	Aktivnost spoja 7	Pa_7	Pi_7
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor aspulvinon dimetililtransferaze	0,874	0,014	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,882	0,003
Inhibitor aldehid oskidaze	0,859	0,006	Inhibitor aldehid oskidaze	0,876	0,005
Inducira CYP2A	0,781	0,007	Inhibitor nitrilaze	0,861	0,002
Inducira CYP2A6	0,774	0,006	Inducira aldehid dehidrogenazu 1	0,856	0,000
Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfotransferaze	0,794	0,031	Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfotransferaze	0,869	0,016
Inducira CYP2B6	0,721	0,012	Inhibitor aril-alkohol dehidrogenaze	0,855	0,002
Inducira CYP2C8	0,717	0,009	Inhibitor aspulvinon dimetililtransferaze	0,862	0,017
Inhibitor klordekon reduktaze	0,724	0,035	Inhibitor monodehidroaskorbat reduktaze (NADH)	0,840	0,005
Inhibitor glukonat-2-dehidrogenaze	0,716	0,048	Inducira CYP2A	0,840	0,005
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Antiekcematik	0,859	0,009	Antiekcematik	0,918	0,004
			Liječenje fobija	0,811	0,029

Tablica 3. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzaldehida dobivene Stille-ovom reakcijom (8, 9)

Aktivnost spoja 8	Pa_8	Pi_8	Aktivnost spoja 9	Pa_9	Pi_9
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor CYP2A6	0,912	0,002	Inhibitor komplementa faktora D	0,930	0,002
Inducira CYP2A	0,887	0,004	Inhibitor CYP2A6	0,896	0,002
Inducira CYP2A6	0,867	0,004	Inhibitor monodehidroaskorbat reduktaze (NADH)	0,896	0,004
Inhibitor monodehidroaskorbat reduktaze (NADH)	0,789	0,007	Antagonist receptora anapilatoxina	0,835	0,009
Inhibitor CYP2A5	0,810	0,001	Inhibitor aldehid oskidaze	0,831	0,008
Inhibitor fosfataze	0,794	0,004	Inhibitor aspulvinon dimetililtransferaze	0,797	0,035
Inhibitor GABA aminotransferaze	0,793	0,003	Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfotransferaze	0,749	0,042
CYP2A3 supstrat	0,789	0,002	Inducira CYP2C9	0,712	0,011
Inhibitor histidin kinaze	0,755	0,005	Inhibitor fosfataze	0,711	0,011
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Zaštita krvnih žila	0,786	0,005			

Tablica 4. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzaldehida dobivene Sonogashira-inom reakcijom (10, 11)

Aktivnost spoja 10	Pa_10	Pi_10	Aktivnost spoja 11	Pa_11	Pi_11
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inducira CYP2E1	0,940	0,003	Inhibitor GABA aminotransferaze	0,741	0,006
Inducira CYP2A	0,939	0,003	Inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze	0,843	0,003
Inducira CYP2E	0,939	0,003	Inducira CYP2A	0,843	0,022
Inducira CYP2A6	0,932	0,003	Inducira aldehyd dehidrogenazu 1	0,800	0,006
Inhibitor glukonat 2-dehidrogenaze	0,908	0,004	Inducira CYP2A6	0,782	0,000
Inducira CYP1A2	0,903	0,004	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,785	0,006
Inducira CYP2B	0,901	0,004	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,773	0,005
Inducira CYP2B6	0,899	0,004	Inhibitor feruloil esteraze	0,798	0,030
Inducira CYP1A1	0,887	0,004	Inhibitor klorid peroksidaze	0,780	0,014
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Karminativ	0,773	0,004	Karminativ	0,702	0,006
Liječenje fobija	0,730	0,062			

Tablica 5. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za početni spoj 3-hidroksimetilbenzaldehyd (**19**) te njegov propargilirani 3-((prop-2-in-1-iloksi)metil)benzaldehyd (**20**) i klorirani 3-(klormetil)benzaldehyd (**22**) derivat

Aktivnost spoja 19	Pa_19	Pi_19	Aktivnost spoja 20	Pa_20	Pi_20	Aktivnost spoja 22	Pa_22	Pi_22
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor benzoat 4-monooksigenaze	0,952	0,001	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfottransferaze	0,781	0,034	Inducira CYP2A	0,906	0,004
Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,903	0,002	Inhibitor GABA aminotransferaze	0,708	0,004	Inducira CYP2A6	0,896	0,004
Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfottransferaze	0,893	0,011	Inhibitor fosfataze	0,691	0,015	Inducira CYP2B6	0,847	0,005
Inhibitor monodehidroaskorbat reduktaze (NADH)	0,876	0,004	Inhibitor aldehid oksidaze	0,626	0,015	Inhibitor aril-alkohol dehidrogenaze	0,824	0,002
Inducira CYP2E1	0,859	0,004	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,668	0,012	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfottransferaze	0,828	0,024
Inducira CYP2E	0,854	0,004	Inhibitor šećer fosfataze	0,659	0,042	Inducira CYP2E	0,808	0,005
Inhibitor pululanaze	0,848	0,005	Inducira CYP2A6	0,692	0,018	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,804	0,004
Inhibitor aril-alkohol dehidrogenaze	0,840	0,002				Inducira CYP2C8	0,801	0,005
Inhibitor alkenilglicerofosfokolin hidrolaze	0,848	0,011				Inducira aldehid dehidrogenazu 1	0,796	0,000
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Liječenje fobija	0,781	0,041	Opći anestetik	0,729	0,005	Respiratorni analeptik	0,769	0,010
			Respiratorni analeptik	0,617	0,005	Liječenje fobija	0,743	0,057

Tablica 6. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za početni spoj 5-(klorometil)-2-hidroksibenzaldehid (**16**)

Aktivnost spoja 16	Pa_16	Pi_16
<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfotransferaze	0,856	0,018
Inducira CYP2A	0,831	0,005
Inducira CYP2A6	0,821	0,005
Inhibitor aspulvinon dimetililtransferaze	0,830	0,025
Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaza	0,794	0,004
Inducira CYP2B6	0,773	0,009
Inducira CYP2E	0,758	0,005
Inhibitor fosfataze	0,732	0,008
Inducira CYP2C8	0,731	0,009
<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Respiratorni analeptik	0,891	0,004
Analeptik	0,805	0,005

Tablica 7. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za azidne derivate 5-azidometilsalicilaldehid (**17**) i 3-(azidometil)benzaldehyd (**24**)

Aktivnost spoja 17	Pa_17	Pi_17	Aktivnost spoja 24	Pa_24	Pi_24
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Agonist apoptoze	0,850	0,005	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,777	0,035
Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,822	0,025	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,721	0,008
Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,707	0,008	Inhibitor fosfataze	0,687	0,016
Inhibitor fosfataze	0,689	0,015	Inhibitor nitrilaze	0,662	0,004
Inhibitor aspulvinon dimetilaliltransferaze	0,724	0,056	Inducira aldehyd dehidrogenazu 1	0,622	0,001
Inhibitor GABA aminotransferaze	0,622	0,008	Inhibitor HIV-1 integraze	0,601	0,002
Inhibitor malat dehidrogenaze	0,618	0,011	Inducira aldehyd dehidrogenazu	0,595	0,001
Inhibitor beta glukuronidaze	0,598	0,014	Inducira CYP2A6	0,607	0,017
HIV-1 integrase inhibitor	0,579	0,003	Inhibitor GABA aminotransferaze	0,598	0,009
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Acetilholin	0,595	0,025			

Tablica 8. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za hibride benzimidazola premoštenih akrilonitrilom (14, 15)

Aktivnost spoja 14	Pa_14	Pi_14	Aktivnost spoja 15	Pa_15	Pi_15
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Inhibitor inzulina	0,734	0,005	Inhibitor komplement factora D	0,734	0,014
Inducira CYP2F1	0,604	0,013	Antagonist receptor anafilatoksina	0,581	0,044
Inhibitor histidin kinaze	0,550	0,021	Inducira CYP2C10	0,482	0,012
Inducira CYP2A11	0,467	0,020	Inhibitor preuzimanja neurotransmitera	0,470	0,074
Inhibitor beta glukuronidaze	0,475	0,047	Antagonist apoptoze	0,308	0,026
Agonist receptor aril ugljikovodika	0,429	0,008	Stimulant oslobađanja adrenalina	0,392	0,012
Antagonist neuropeptida Y2	0,442	0,022			
Inhibitor fokalne adhezije kinaze 2	0,419	0,023			
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Zaštita krvnih žila	0,674	0,013	Liječenje mišićne distrofije	0,393	0,115
Pojačivač ekspresije HMGCS2	0,574	0,020	Antineoplastik (rak gušterače)	0,302	0,026
			Liječenje amiotrofične lateralne skleroze	0,339	0,036
			Antivirusno (Picornavirus)	0,366	0,053

Tablica 9. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za derivate benzimidazola premoštene akrilonitrilom (21, 23, 25)

Aktivnost spoja 21	Pa_21	Pi_21	Aktivnost spoja 23	Pa_23	Pi_23	Aktivnost spoja 25	Pa_25	Pi_25
<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>			<i>Biološka meta</i>		
Antagonist apoptoze	0,283	0,041	Inhibitor klorid peroksidaze	0,496	0,054	Inhibitor beta glukuronidaze	0,502	0,038
Inhibitor dihidropirimidin dehidrogenaze	0,209	0,035	Inhibitor glutamil endopeptidaze II	0,456	0,118	Stimulant kaspaze 8	0,394	0,019
Antagonist receptor fibrinogena	0,319	0,124	Inhibitor omptina	0,440	0,105	Inhibitor integraze HIV-1	0,337	0,004
Antagonist ErbB-1	0,208	0,028	Antagonist receptora α -6- β -3- β -4- α -5 nikotina	0,463	0,144	Inducira CYP2C3	0,296	0,037
Inhibitor beta-katenina	0,225	0,049	Inhibitor tioredoksina	0,383	0,112	Stimulant angiogeneze	0,294	0,044
Inhibitor proteina transaktivatora transkripcije	0,242	0,066	Inhibitor HMG CoA sintaze	0,279	0,010	Inhibitor klorid peroksidaze	0,363	0,128
Inducira SULT1E1	0,212	0,017	Stimulant funkcije bubrega	0,435	0,142			
<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>			<i>Farmakološko djelovanje</i>		
Antineoplastik	0,404	0,103	Antineoplastik	0,528	0,063	Antivirusno djelovanje	0,368	0,038
Liječenje osteoporoze	0,250	0,052	Antineoplastik (karcinom jajnika)	0,303	0,018	Antimikobakterijsko	0,370	0,048
Antineoplastik (rak gušterače)	0,264	0,090	Antineoplastik (rak gušterače)	0,320	0,046	Antibakterijsko	0,334	0,048
						Antivirusno (HIV)	0,252	0,015

5. ZAKLJUČAK

- Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klorbenzaldehida odnosno 4-brombenzaldehida s odgovarajućim terminalnim alkinom sintetizirani su 4-alkinilni derivati benzaldehida **1-3**, **6** i **7**.
- Stille-ovom reakcijom unakrsnog spajanja 4-klorbenzaldehida odnosno 4-brombenzaldehida s odgovarajućim organostananim pripravljene su 4-supstituirani derivati benzaldehida **8-11**.
- Hibridi benzimidazola i *p*-supstituiranog benzena premošteni akrilonitrilom (**14** i **15**) priređeni su reakcijom kondenzacije spojeva **8** i **9** s 5-cijanometilbenzimidazolom.
- 5-klormetilsalicilaldehid (**16**) je sintetiziran reakcijom salicilaldehida, klorovodične kiseline i formaldehida.
- Reakcijom formaldehida, konc. klorovodične kiseline i vodene otopine kalijeva hidroksida pripremljen je 3-hidroksimetilbenzaldehyd (**19**) koji je nadalje preveden u propargilirani derivat (**20**) i reakcijom kloriranja s SOCl_2 u 3-klormetilbenzaldehyd (**22**).
- Azidni derivati benzaldehida **17** i **24** pripremljeni su reakcijom spojeva **16** i **22** s natrijevim azidom.
- Reakcijama kondenzacije spojeva **20**, **22** i **24** s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)akrilonitrilom dobiveni su hibridi benzazola i benzena premošteni akrilonitrilom **21**, **23** i **25**.
- Strukture sintetiziranih spojeva potvrđene su ^1H NMR spektroskopijom.
- Predviđanja vjerojatnih bioloških meta i farmakoloških djelovanja izrađene su web-servisom PASS. 3-(hidroksimetil)benzaldehyd (**19**) pokazao je najveću vjerojatnost aktivnosti kao inhibitor benzoat-4-monooksigenaze. 4-(feniletinil)benzaldehyd (**7**) pokazao je najveću vjerojatnost aktivnosti kao antiokcematik. Od svih novopripremljenih spojeva, najveću vjerojatnost aktivnosti pokazali su spojevi **14** i **15**, (**14** kao inhibitor inzulina i **15** kao inhibitor komplementa faktora D). Najveća vjerojatnost farmakološke aktivnosti uočena je kod spoja **14**, u zaštiti krvnih žila.

6. LITERATURA

1. <https://www.thoughtco.com/definition-of-medicinal-chemistry-605881>
(pristup 19.srpnja 2018)
2. Mohs, R. C., Greig, N. H., Drug discovery and development: Role of basic biological research, Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, **3** (2017) 1
3. <http://shodhganga.inflibnet.ac.in/bitstream/10603/139017/7/07%20introduction.pdf>
(pristup 15.srpnja 2018.)
4. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/indole#section=Chemical-and-Physical-Properties> (pristup 15.srpnja 2018.)
5. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/benzothiazole#section=Top>
(pristup 10.srpnja 2018.)
6. Le Bozec, L., Moody, C. J., Naturally Occuring Nitrogen-Sulfur Compounds. The Benzothiazole alkaloids, Aust. J. Chem., **62** (2009) 639-640
7. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/benzimidazole#section=Top>
(pristup 10.srpnja 2018.)
8. Carey, F. A., Organic Chemistry, McGraw-Hill Companies, Inc., (5. izdanje) (2003) 461, 565-567
9. Bansal, R. K., Heterocyclic Chemistry, New Age International (P) Ltd, (3. izdanje) (1999) 273
10. <https://www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/benzofused/benzothiazoles.shtm> (pristup 10.srpnja 2018.)
11. <https://www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/benzofused/benzimidazoles.shtm> (pristup 10.srpnja 2018.)
12. Chadha, N., Om, S., Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view, European Journal of Medicinal Chemistry, **134** (2017) 160-165
13. Noolvi, M. N., Patel, H. M., Kaur, M., Benzothiazoles: Search for anticancer agents, European Journal of Medicinal Chemistry, **54** (2012) 447-448
14. El-Gohary, N.S., Shaaban, M.I., Synthesis and biological evaluation of a new series of benzimidazole derivatives as antimicrobial, antiquorum-sensing and antitumor agents, European Journal of Medicinal Chemistry, **131** (2017) 1-8

15. Rouf, A., Tanyeli, C., Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **97** (2015) 911-920
16. Crabtree, R.H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, A John Wiley And Sons Inc., (4. izdanje) (2005) 1
17. Filipović, I., Lipanović, S., *Opća i anorganska kemija II. dio*, Školska knjiga, Zagreb, (6. izdanje) (1987) 1049-1052
18. *Palladium- Catalysed Coupling Chemistry*, Fischer Scientific, Acros organics, 1-13
19. Li, J. J., Gribble, G.W., *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, Elsevier Ltd., **26** (2. izdanje) (2007) 1-2
20. [https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Inorganic_Chemistry\)/Catalysis/Catalyst_Examples/Sonogashira_Coupling](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Inorganic_Chemistry)/Catalysis/Catalyst_Examples/Sonogashira_Coupling) (pristup 5. srpnja 2018.)
21. Dieck, H., Heck, F., Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives, *J. Organomet. Chem.*, **93** (1975) 259
22. Cassar, L., Synthesis of aryl- and vinyl- substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes, *J. Organomet. Chem.*, **93** (1975) 253
23. King, A.O., Yasuda, N., Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals, *Topics Organomet Chem*, **6** (2004) 228
24. [https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Inorganic_Chemistry\)/Catalysis/Catalyst_Examples/Stille_Coupling](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Inorganic_Chemistry)/Catalysis/Catalyst_Examples/Stille_Coupling) (pristup 8. srpnja 2018.)
25. <https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/spectrpy/uv-vis/spectrum.htm> (pristup 19. srpnja 2018.)
26. <https://teaching.shu.ac.uk/hwb/chemistry/tutorials/molspec/uvvisab1.htm#> (pristup 19. srpnja 2018.)
27. Noori, H.R., Spanagel, R., In silico pharmacology: drug design and discovery's gate to the future, *In Silico Pharmacology*, **1** (2013) 1
28. https://mpkb.org/home/patients/assessing_literature/in_vitro_studies (pristup 3. srpnja 2018.)
29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3117574/> (pristup 3. srpnja 2018.)
30. <http://genexplain.com/pass/#section0> (pristup 3. srpnja 2018.)

