

Priprava novih derivata 2-aminobenzimidazola kao potencijalnih biološki aktivnih spojeva

Jambriško, Donata

Undergraduate thesis / Završni 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:149:299707>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Donata Jambriško

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Donata Jambriško

**Priprava novih derivata 2-aminobenzimidazola kao
potencijalnih biološki aktivnih spojeva**

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada:

Prof. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT

Članovi ispitnog povjerenstva:

Prof. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT

Dr. sc. Maja Cindrić, poslijedoktorandica, FKIT

Dr. sc. Lidija Furač, viši predavač, FKIT

Zagreb, rujan 2018.

Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Marijani Hranjec na predloženoj temi, uloženom vremenu, strpljenju, razumijevanju, stručnom vodstvu i pomoći pruženoj tijekom izrade i pisanja završnog rada.

Također se zahvaljujem poslijedoktorandici dr. sc. Maji Cindrić na ukazanom strpljenju i savjetima tijekom izrade eksperimentalnog dijela.

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji na pruženoj potpori tijekom cijelog školovanja.

SAŽETAK

Priprava novih derivata 2-aminobenzimidazola kao potencijalnih biološki aktivnih spojeva

U okviru ovog rada provedena je sinteza novih metoksi derivata *N*-metilbenzimidazolil supstituiranih benzamida **17-19** i njihovih cijano derivata **20-22**. Ciljani spojevi priređeni su klasičnim reakcijama organske sinteze. Sinteza prekursora 2-amino-5-cijano-1-metilbenzimidazola **10** potpomognuta je mikrovalovima polazeći od 4-klor-3-nitrobenzonitrila **7**. Kondenzacijom odgovarajućih supstituiranih benzoil-klorida **14, 15 i 16** s odgovarajućim 2-amino-*N*-metilbenzimidazolom **6**, odnosno **10** priređeni su metoksi supstituirani benzamidi **19-22**. Strukture priređenih trimetoksiderivata **19 i 22** potvrđene su ¹H NMR i ¹³C NMR spektroskopijom. Nastanak metoksi **17, 20** i dimetoksi **18, 21** derivata potvrđen je masenom spektrometrijom, no izoliranje istih nije bilo uspješno.

Ključne riječi: benzamidi, benzimidazoli, organska sinteza, ¹H NMR i ¹³C NMR spektroskopija, masena spektrometrija

Summary

Synthesis of novel 2-aminobenzimidazole derivatives as potential biologically active compounds

In this work, the synthesis of novel methoxy *N*-methylbenzimidazolyl substituted benzamides **17-19** and their cyano derivatives **20-22** has been carried out. Targeted compounds were prepared by classic organic synthesis reactions. Synthesis of the main precursor, namely 2-amino-5-cyano-1-methylbenzimidazole **10** was endorsed by microwaves starting from 4-chloro-3-nitrobenzotrile **7**. The condensation of the corresponding substituted benzoyl-chlorides **14**, **15** and **16** with 2-amino-*N*-methylbenzimidazole **6** or 2-amino-5-cyano-1-methylbenzimidazole **10** gave methoxy-substituted benzamides **19-22**. The structures of the trimethoxy substituted derivatives **19** and **22** were confirmed by means of ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy. Despite the emergence of methoxy **17**, **20** and dimethoxy **18**, **21** derivatives was confirmed by mass spectrometry, the isolation of listed compounds has not been successful.

Key words: benzamides, benzimidazoles, organic synthesis, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy, mass spectrometry

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. Općenito o benzimidazolu	4
2.1.1.1. Protoniranje dušika.....	4
2.1.1.2. Elektrofилна aromatska supstitucija	5
2.1.1.3. Reakcije s nukleofilnim reagensima	5
2.1.1.4. Reakcije s bazama	6
2.1.1.5. Metiliranje (reakcije C-metiliranih derivata)	6
2.1.2. Sintaza benzimidazola	6
2.1.2.1. Sintaza prstena iz orto-heterosupstituiranih arena.....	6
2.1.2.2. Ostale metode	7
2.2 2-Aminobenzimidazoli u organskoj sintezi	8
2.2.1. Sintaza 2-aminobenzimidazola	8
2.2.1.1. Iz o-fenilendiamina.....	8
2.2.1.2. Iz o-supstituiranih nitrobenzena	9
2.2.1.3. Iz fenilhidrazina.....	10
2.2.1.4. Iz benzimidazola	11
2.2.1. Reakcije supstitucije	12
2.2.2.1. Alkiliranje.....	12
2.2.2.2. Aciliranje i benzoiliranje	13
2.2.2.3. Reakcije supstitucijske heterociklizacije.....	14
2.2.2.4. Elektrofилne reakcije	16
2.2.2.5. Reakcije s izotiocijantima i izocijanatima.....	17
2.2.2.7. Reakcije s nitrilima.....	20
2.2.2.8. Reakcije s alkenima i alkinima.....	21
2.2.2.9. Reakcije unakrsne kondenzacije	21
2.2.2.10. Ostale reakcije	22
2.2. Biološka aktivnost aril-supstituiranih 2-aminobenzimidazola i njihovih derivata	24
3. REZULTATI I RASPRAVA	28
3.1. Cilj rada	29

3.2. Sinteza priređenih spojeva.....	30
3.2.1. Sinteza metoksi-supstituiranih derivata benzoimidazolil-supstituiranih benzamida	30
3.2.1. Sinteza cijano-metoksi-supstituiranih derivata benzoimidazolil-supstituiranih benzamida	36
4. EKSPERIMENTALNI DIO	40
4.1. Opće napomene	41
4.2. Priprava 2-amino- <i>N</i> -metilbenzimidazola	42
4.2.1. Priprava <i>o</i> -nitroacetanilida	43
4.2.2. Priprava <i>N</i> -metil- <i>o</i> -nitroacetanilida	43
4.2.3. Priprava <i>N</i> -metil-2-nitroanilina	43
4.2.4. Priprava <i>N</i> -metil- <i>o</i> -fenilendiamina	44
4.2.5. Priprava 2-amino-1-metilbenzimidazola	44
4.3. Priprava 2-amino-5-cijano- <i>N</i> -metilbenzimidazola	45
4.3.1. Priprava 4-metilamino-3-nitrobenzoni-trila	46
4.3.2. Priprava 3-amino-4-metilbenzoni-trila	46
4.3.3. Priprava 2-amino-5-cijano-1-metilbenzimidazola	47
4.4. Priprava metoksi supstituiranih derivata <i>N</i> -(metil-benzoimidazolil)benzamida	48
4.4.1. Opći postupak priprave metoksi supstituiranih benzoil-klorida	49
4.4.2. Opći postupak Priprave metoksi supstituiranih derivata (<i>N</i> -metil-benzimidazolil)benzamida	49
5. ZAKLJUČAK.....	52
6. ŽIVOTOPIS.....	54
7. LITERATURA	56
8. PRILOZI	58

1.UVOD

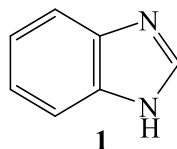
Karakteristike novo supstituiranih benzimidazola nadilaze dosadašnja saznanja o dušikovim heterocikličkim spojevima, a benzimidazolna jezgra ili modificirana benzimidazolna jezgra strukturni je dio biološki važnih molekulskih sustava poput nukleinskih kiselina, vitamina ili lijekova koji se koriste u medicini za liječenje. Njihova povoljna farmakološka svojstva i široki spektar raznolikih bioloških aktivnosti doprinose njihovoj značajnoj važnosti u medicinskoj kemiji. Benzimidazoli i njegovi derivati se tako primjerice koriste kao biljni fungicidi u poljoprivredi, dok se u veterinarskoj medicini koriste kao cjepiva ili antibiotici.

Jedan od najpoznatijih i najvažnijih derivata benzimidazola, 2-aminobenzimidazol i njegovi derivati, uz *in vitro* posjeduju i *in vivo* inhibicijsku aktivnost rasta različitih vrsta bakterija, virusa ili tumorskih stanica. Također, odlikuju se i protuupalnim svojstvima te su prepoznati kao jedne od najvažnijih strukturnih jedinica u medicinskoj kemiji.

2. OPĆI DIO

2.1. Općenito o benzimidazolu

Benzimidazol je aromatski heterociklički spoj, a njegova sinteza bazirana na reakcijama poliheterocikla zaokuplja pozornost farmaceutskih stručnjaka unatrag nekoliko desetljeća zbog činjenice da je važni farmakofor u medicinskoj kemiji i farmakologiji. Benzimidazol je biciklički spoj koji se sastoji od kondenziranog benzenskog prstena s imidazolnom jezgrom što mu u konačnici daje povlaštenu strukturu zahvaljujući kojoj posjeduje mnoga zanimljiva farmakološka svojstva. Jedan od važnijih primjera spoja koji u svojoj strukturi sadrži benzimidazolnu jezgru je *N*-ribozildimetilbenzimidazol, prisutan u prirodi, a služi kao kobaltov aksijalni ligand u molekuli Vitamina B₁₂.¹

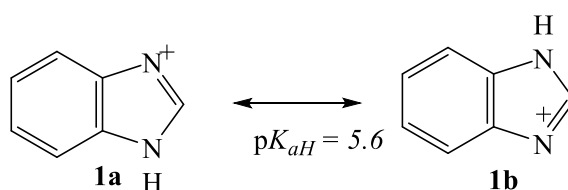


Slika 1. Struktura benzimidazola

2.1.1. Reakcije benzimidazola

2.1.1.1. Protoniranje dušika

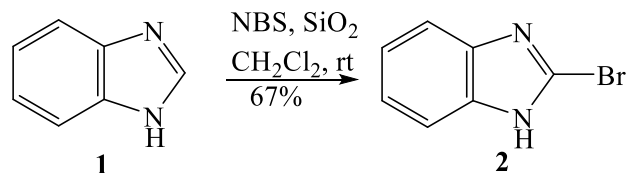
Benzimidazol je slabiji kao baza, a jači kao kiselina zbog protoniranja na dušiku koji nije dio aromatskog sustava. Taj trend se ponavlja i kod ostalih benzo-azola: biciklička struktura slabija je baza nego odgovarajući monociklički heterociklički spoj.²



Shema 1. Protoniranje benzimidazola

2.1.1.2. Elektofilna aromatska supstitucija

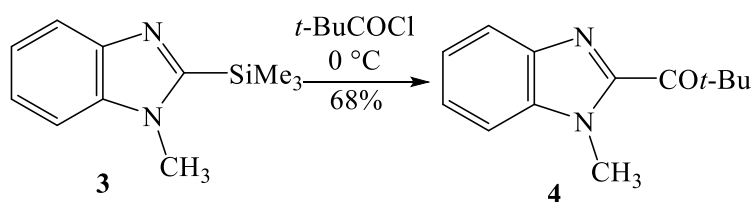
Do sada poznata supstitucija na C-atomu unutar heterocikličkog prstena benzimidazola je bromiranje benzimidazola u položaju 2 s *N*-bromsukcinimidom.



Shema 2. Elektofilna supstitucija imidazolnog prstena benzimidazola *N*-bromsukcinimidom

2-Brombenzimidazol može se dobiti reakcijom benzimidazol-2-tiola s bromom, no uglavnom se heteroaromatski halidi priređuju iz pripadajućih kisikovih heterocikala tretiranjem s tionil-kloridom ili fosforil-kloridom.

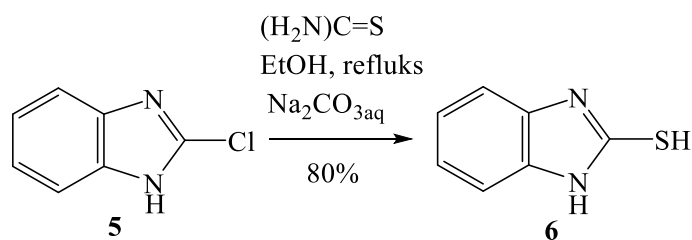
Kao reagens u elektrofilnoj supstituciji također se koristi sililni derivat benzimidazola.³



Shema 3. Elektofilna supstitucija imidazolnog prstena benzimidazola pomoću sililnog derivata

2.1.1.3. Reakcije s nukleofilnim reagensima

Jedini položaj u benzimidazolu u kojem nukleofil napada odlazeću skupinu je položaj C-2, a na shemi 4 prikazana je konverzija u tiol korištenjem tiouree kao nukleofila.⁴



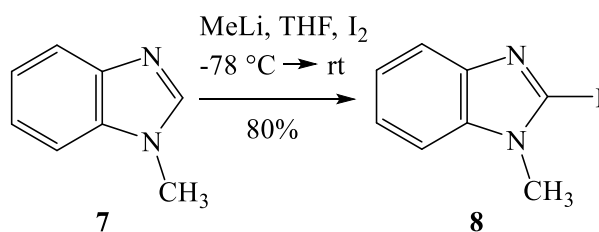
Shema 4. Nukleofilna adicija na imidazolni dio benzimidazola

2.1.1.4. Reakcije s bazama

Benzimidazol je podložan deprotoniranju *N*-vodika prilikom čega nastaje benzimidazolilni anion. Vrijednost pK_a benzimidazola jest 12,3. Reaktivno mjesto na benzimidazolnom anionu je deprotonirani dušik kojeg napada elektrofilni reagens uz upotrebu paladijevog ili bakrenog katalizatora.

2.1.1.5. Metiliranje (reakcije C-metiliranih derivata)

Benzimidazoli koji imaju zaštićeni dušikov atom su podložni litiranju na položaju C-2, što omogućuje reakciju s elektrofilima uvođenjem joda i silicija. 2-Litijbenzimidazol također reagira uspješno s jednostavnim esterima dajući pri tome odgovarajuće ketone.⁵

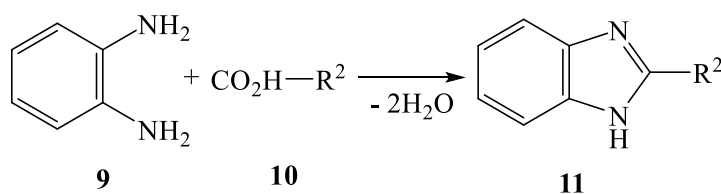


Shema 5. Halogeniranje metiliranih derivata benzimidazola

2.1.2. Sinteza benzimidazola

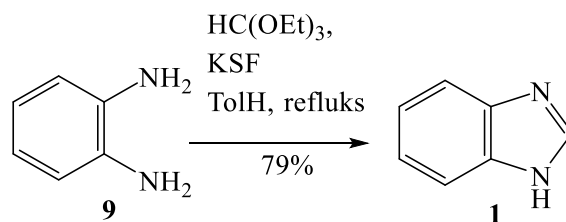
2.1.2.1. Sinteza prstena iz *orto*-heterosupstituiranih arena

Jedna od najvažnijih strategija sinteze benzimidazola jest umetanje ugljikovog atoma (budući C-2 atom benzimidazola) u prekursor koji sadrži heteroatome koji su međusobno u *orto*-položaju benzenskog prstena. Komponenta ključna za navedenu sintezu obično sadrži budući C-2 atom oksidacijskog stupnja karboksilne kiseline (+3). Karboksilna kiselina se zagrijava s *orto*-disupstituiranim benzenom kao primjerice *orto*-fenilendiaminom **9** prema shemi 6.



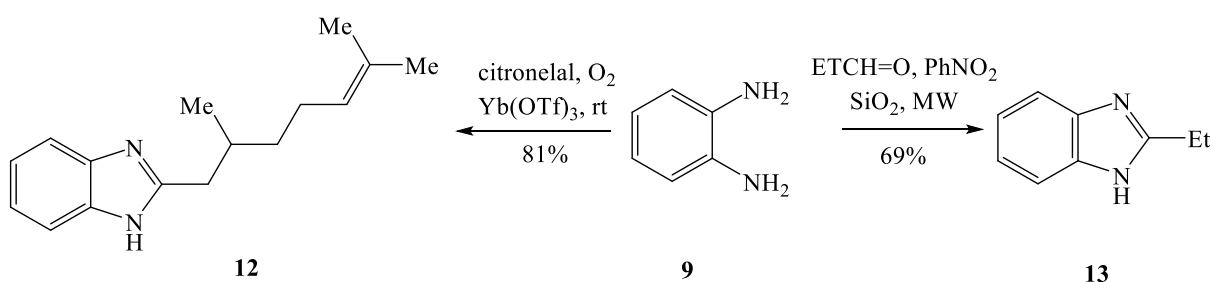
Shema 6. Sinteza benzimidazalnog prstena općenito

Imino-eter će reagirati na puno nižoj temperaturi,⁶ dok se imino-kloridi, generirani koristeći kiselinu *in situ*, trifenilfosfin i vrući ugljikov teteraklorid, također mogu upotrijebiti za sintezu benzimidazola.



Shema 7. Sinteza benzimidazola iz orto-aminoanilina

U sintezi benzimidazola se osim kiselina upotrebljavaju i aldehidi poput iterbijevog triflata (najbolji alifatski aldehyd) ili skandijevog triflata koji kataliziraju kondenzaciju, a time i oksidaciju dihidrobenzimidazolnog intermerijera. Također, poželjan je dodatak nitrobenzena kao oksidansa u reakcijsku smjesu.⁷ *ortho*-Nitroanilini se također mogu koristiti dodatkom redukcijskog sredstva u reakcijsku smjesu kao npr. vodika preko paladija ili natrijevog ditionita za *in situ* generiranje *ortho*-fenilendiamina.

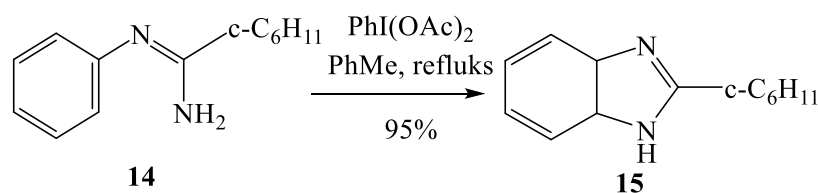


Shema 8. Upotreba iterbijevog triflata i nitrobenzena u sintezi benzimidazola

Postoje učinkoviti načini u kojima se kao polazni spojevi koriste komponente koje već imaju karboksilni dio ugrađen na oba heteroatoma: konverzija u bis (siloksi) derivate ili jednostavno zagrijavanjem s *p*-toluensulfonskom kiselinom.⁸

2.1.2.2. Ostale metode

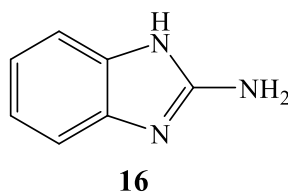
Jedna od glavnih alternativnih metoda sinteze benzimidazola je oksidativno zatvaranje prstena *N*-aril-amidina s jodobenzen-acetatom. Metoda je od velike važnosti jer ne zahtjeva upotrebu *o*-fenilendiamina kao početnog spoja zbog njegove izrazite toksičnosti.⁹



Shema 9. Oksidativno zatvaranje prstena s jodobenzen-acetatom

2.2 2-Aminobenzimidazoli u organskoj sintezi

2-Aminobenzimidazol jedan je od najpoznatijih dušikovih heterocikala u medicinskoj kemiji te je od velike istraživačke, farmaceutske i industrijske važnosti. Raznovrsna funkcionalnost proizlazi iz njegovih gvanidinskih ostataka koji čine 2-aminobenzimidazolnu jezgru izrazito pogodnom za mnogobrojne sinteze u organskoj kemiji.¹⁰



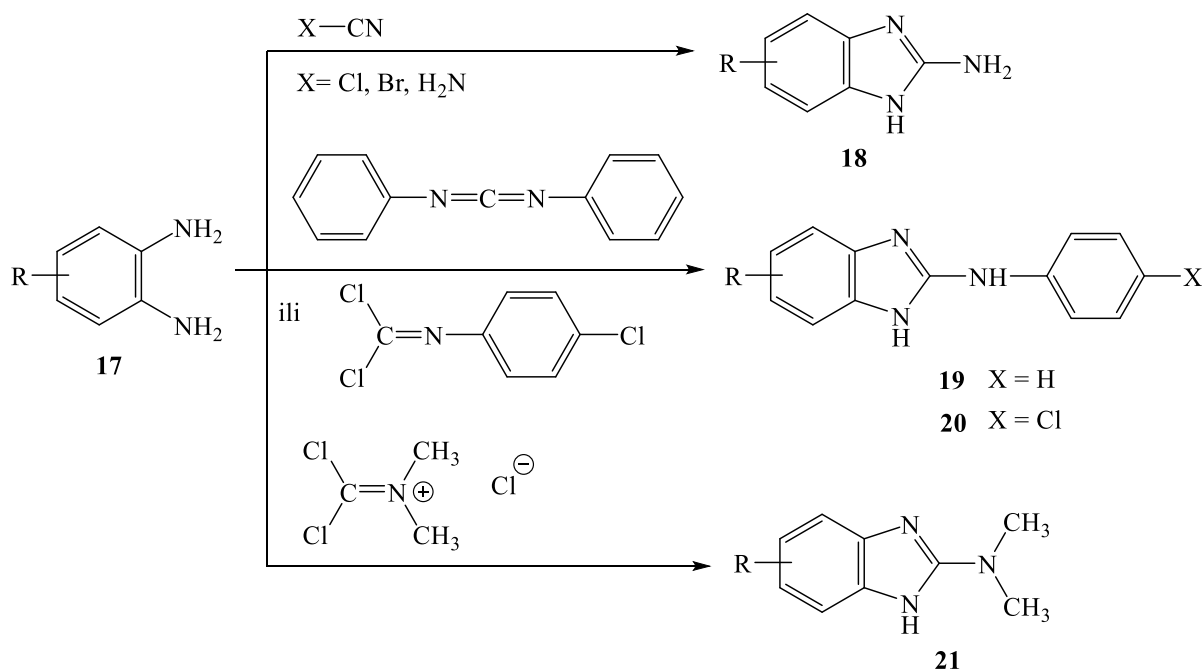
Slika 2. 2-Aminobenzimidazol

2.2.1. Sinteza 2-aminobenzimidizola

Najekonomičnija metoda kojom se može sintetizirati 2-aminobenzimidazol je tretiranje 2-supstituiranih anilina s različitim arilnim reagensima.

2.2.1.1. Iz *o*-fenilendiamina

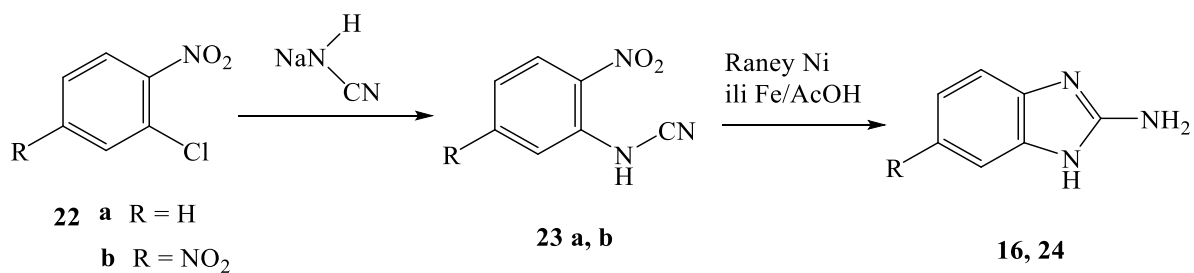
Kondenzacija *o*-fenilendiamina **17** s elektrofilnim reagensima smatra se jednom od najkorištenijih metoda kojom se može sintetizirati 2-aminobenzimidazol **16**. Odgovarajući *o*-fenilendiamin reagira s cijanogenovim bromidom dajući pri tome 2-aminobenzimidazol u visokom iskorištenju. Kisela reakcijska smjesa tretira se u alkalnim uvjetima (s natrijevim ili amonijevim hidroksidom) kako bi došlo do taloženja produkta. Unatoč širokoj primjeni ove metode, uspostavilo se da je generiranje cijanogenovog bromida *in situ* nakon čega slijedi reakcija s *o*-fenilendiaminom, izrazito pogodna metoda za sintezu 2-aminobenzimidazola. *o*-Fenilendiamin sličnim mehanizmom reagira još i s *N,N*-difenilkarbodiimidom i *p*-klorofenilkarbonimidoid-kloridom dajući 2-fenilaminobenzimidazol **19**,¹¹ odnosno 2-(*p*-klorofenil)aminobenzimidazol **20**. Zatim, se adicijom na *o*-fenilendiamin uz korištenje diklorovog reagensa dobiva 2-dialkilaminobenzimidazol **21**.



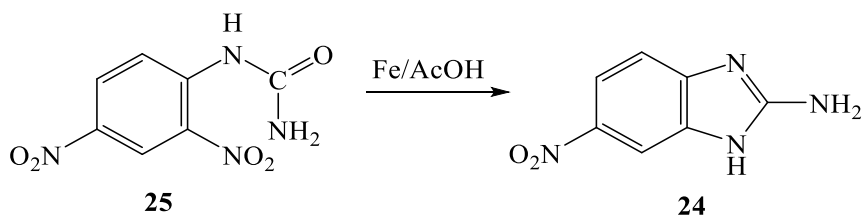
Shema 10. Sinteza 2-aminobenzimidazola iz *o*-fenilendiamina

2.2.1.2. Iz *o*-supstituiranih nitrobenzena

Hidrogeniranjem *o*-cijanaminonitrobenzena **23a**, dobivenog reakcijom *o*-kloronitrobenzena **22a** s natrijevim cijanamidom, dobiva se 2-aminobenzimidazol **16** uz korištenje Raney-Ni katalizatora. Miješanjem *N*-(2,5-dinitrofenil)cijanamida **25** na temperaturi refluksa sa željezom i octenom kiselinom, nakon 5-10 minuta nastaju 2-amino-5-nitrobenzimidazoli **24** u 55-80%-tnom iskorištenju.¹²

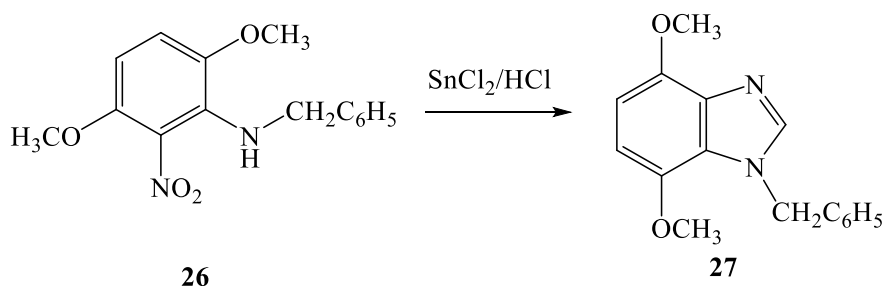


Shema 11. Sinteza 2-aminobenzimidazola iz *o*-supstituiranih nitrobenzena



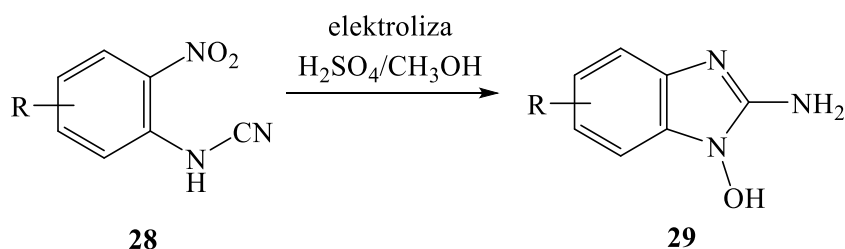
Shema 12. Alternativna metoda sinteze 2-amino-5-nitro-benzimidazola

Kako bi se povećalo iskorištenje sinteze iz *o*-supstituiranih nitrobenzena, 2-benzilamino-3-nitro-1,4-dimetoksibenzen **26** se zagrijava na 100 °C s kositrenim kloridom i klorovodičnom kiselinom dajući pri tome 1-benzil-4,7-dimetoksibenzimidazol **27**.



Shema 13. Sinteza 1-benzil-4,7-dimetoksibenzimidazola

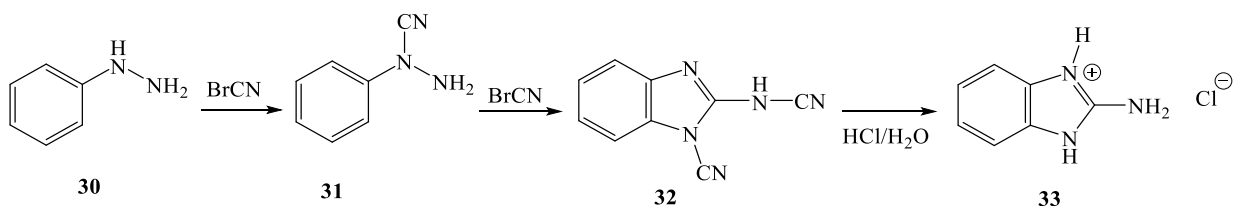
Mnogi 2-amino-1-hidroksi-5(6)-supstituirani benzimidazoli dobiveni su redukcijom 2-nitrofenilcijanamida **28** elektrokemijskim putem. U odgovarajućem procesu elektroliza se provodi pri 1000 mV i 25 °C u smjesi sumporne kiseline i metanola, dok su elektrode od žive i platine.¹³



Shema 14. Elektrokemijsko izlučivanje 2-aminobenzimidazolnog derivata

2.2.1.3. Iz fenilhidrazina

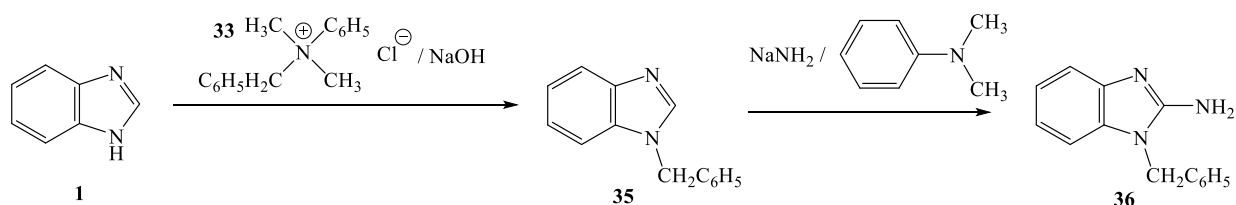
Fenilhidrazin **30** se tretira s cijanogenovim bromidom dajući njegov odgovarajući monocijano derivat **31** (1-fenilhidrazin-1-karbonitril) koji dalje reagira s istim kako bi se dobio 1-cijanamidobenzimidazol **32** koji u konačnici hidrolizira u razrijeđenoj klorovodičnoj kiselini u 2-aminobenzimidazol **16**.



Shema 15. 2-Aminobenzimidazol iz fenilhidrazina

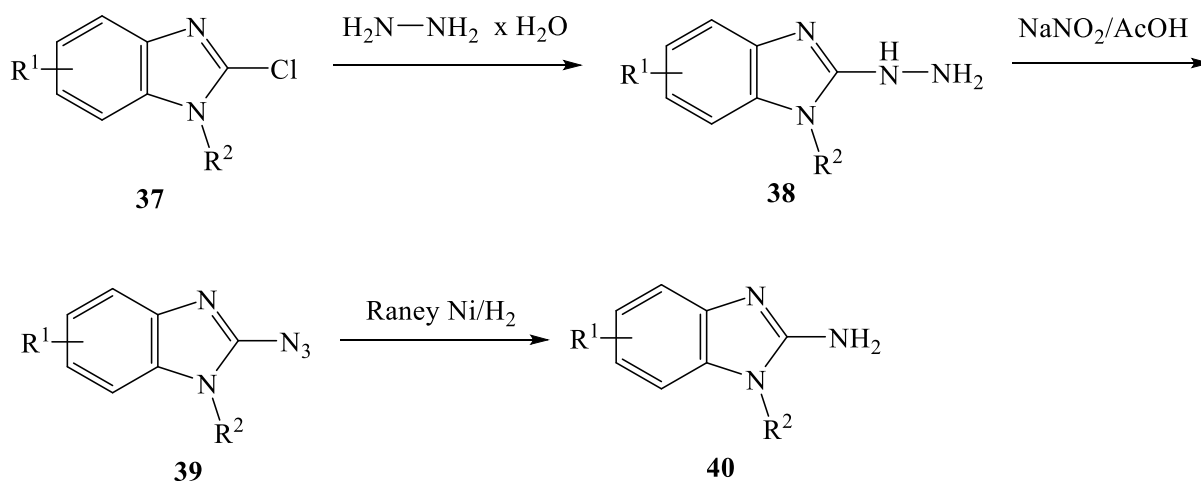
2.2.1.4. Iz benzimidazola

Prilikom zagrijavanja benzimidazola **1** s natrijevim hidroksidom i zasićenom otopinom *N*-benzil-*N*-fenildimetilamonijevog klorida **33** dobiva se 1-benzilbenzimidazol **35**. Iz daljnjeg zagrijavanja nastaje 2-amino-1-benzilbenzimidazol **36** u iskorištenju od 42%.



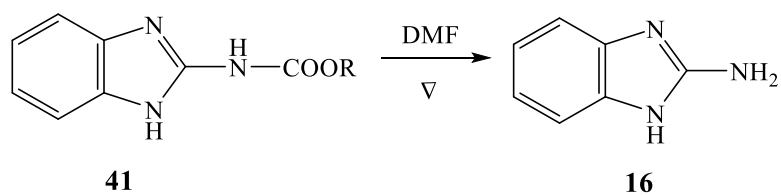
Shema 16. Sinteza 2-aminoderivata benzimidazola iz samog benzimidazola

Veliki broj supstituiranih 2-aminobenzimidazola se priređuje reakcijom 2-klorobenzimidazola **37** s hidrazinmonohidratom, prilikom čega nastaju intermedijeri 2-hidrazinbenzimidazol **38** i 2-azidobenzimidazol **39**.



Shema 17. Sinteza supstituiranih 2-aminobenzimidazola

Termalna dekarboksilacija alkilnih benzimidazol-2-karbamata **41** u *N,N*-dimetilformamidu daje 2-aminobenzimidazol **16** u visokom iskorištenju.¹⁴

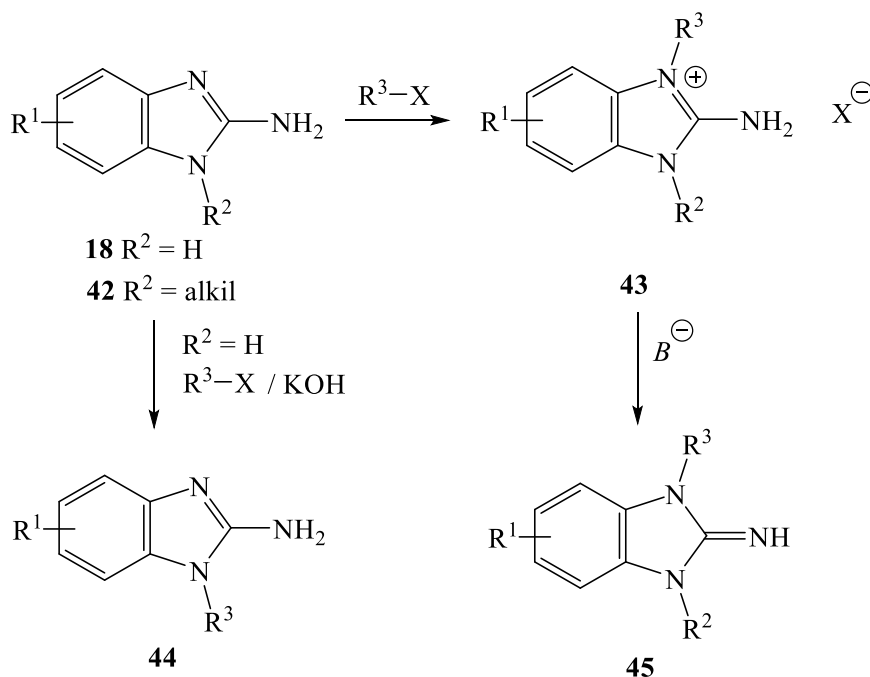


Shema 18. Termalna dekompozicija benzimidazol-karbamata

2.2.1. Reakcije supstitucije

2.2.2.1. Alkiliranje

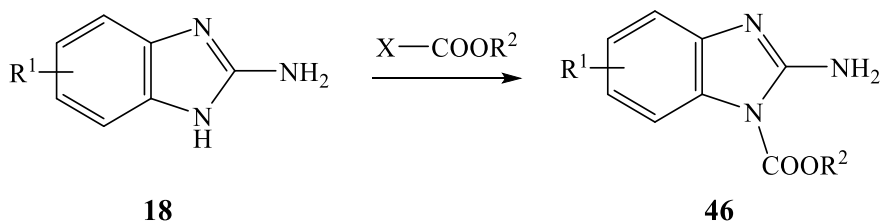
Alkiliranje i ariliranje 2-aminobenzimidazola **16** provodi se u položaju C-1 ili C-3 imidazolne jezgre što rezultira 1-supstituiranim-2-aminobenzimidazolima **18**, **42** i 1,3-disupstituiranim-2-aminobenzimidazolima **43**. Položaj C-atoma se supstituira ovisno o reaktivnosti alkilnog halida, koja se očituje iz reakcije njihovih odgovarajućih kvaternih soli s bazom. Nastajanje 1,3-dialkil-2-iminobenzimidazola **45** i 1-alkil-2-aminobenzimidazola **44** prikazano je shemi 19.



Shema 19. Alkiliranje 2-aminobenzimidazola

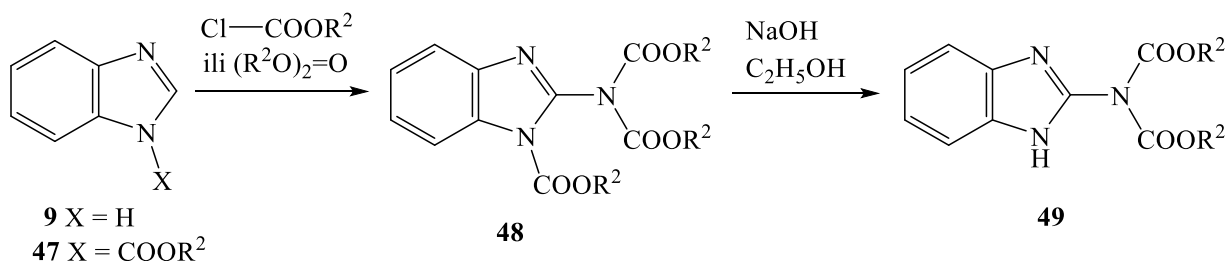
2.2.2.2. Aciliranje i benzoiliranje

Aciliranje 2-aminobenzimidazola s alkilnim karbohalidatima u suvišku daje benzimidazol-2-karbamate **46**. Koristeći alkilni karboklorat kao reagens *in situ*, postižu se znatno veća iskorištenja u odnosu na ostale halide.



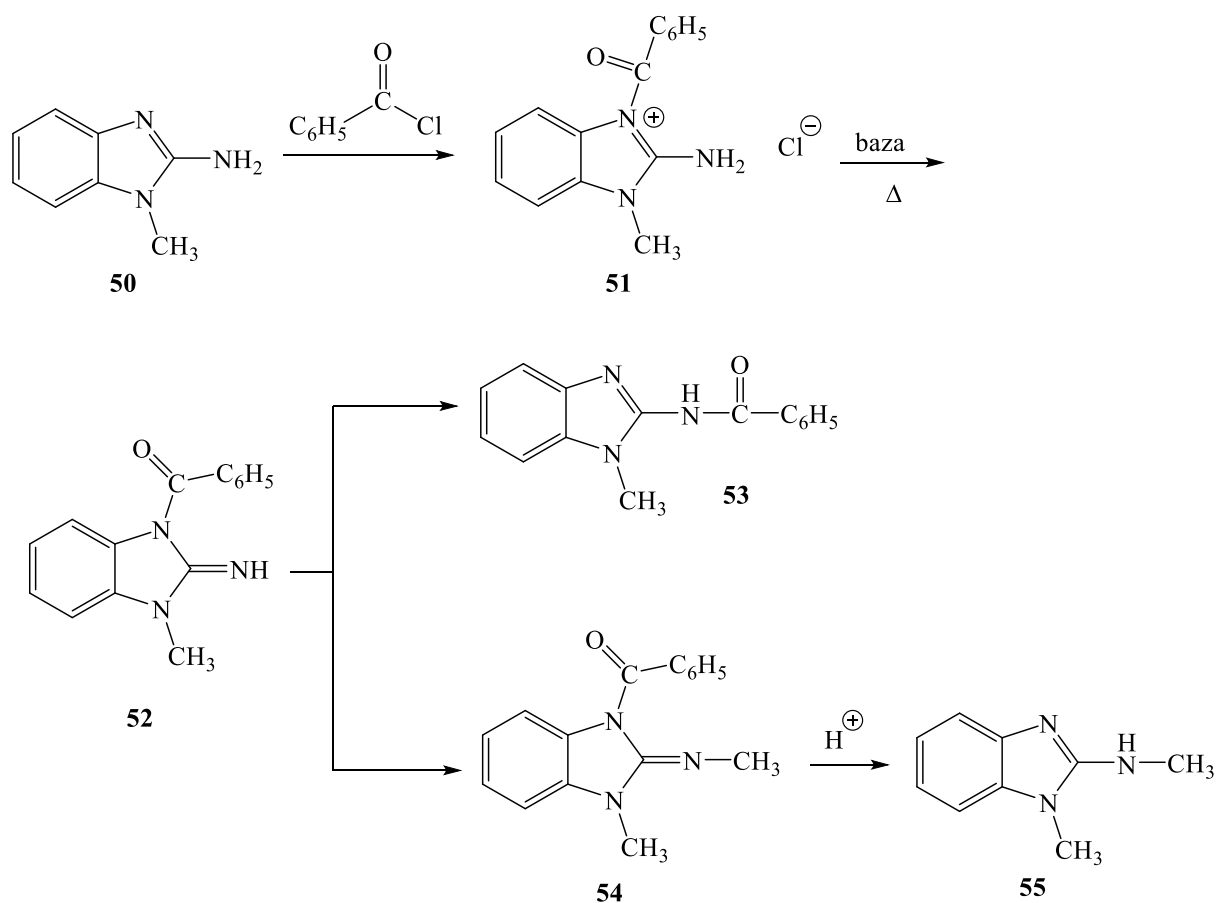
Shema 20. Aciliranje 2-aminobenzimidazola

Ukoliko se upotrebljava odgovarajuća količina alkilnog karbohalidata, dolazi do izolacije trikarboksilata **48** koji hidrolizira u etanolu dajući 2-(*N,N'*-dialkoksikarbonilamino)-benzimidazol **49**. Mnogi karbamati benzimidazola su priređeni kao potencijalni antiparazitski reagensi.¹⁵



Shema 21. Sinteza trikarboksilata 2-aminobenzimidazola i njegova hidroliza

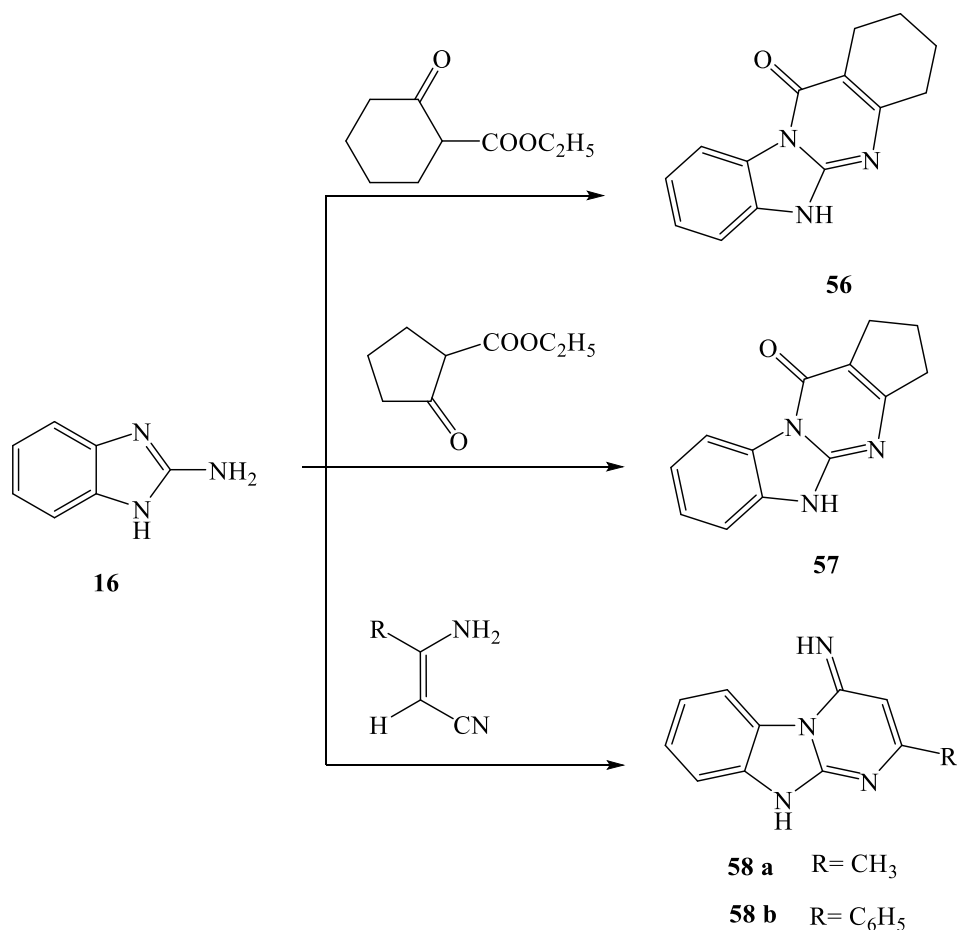
Benzoiliranje 2-aminobenzimidazola s benzoilnim kloridom provodi se u acetonu na sobnoj temperaturi kako bi nastao benzimidazoilni klorid **51** koji grijanjem u baznim uvjetima daje 2-benzoilamino-1-metilbenzimidazol **53**. Taj se produkt dobiva preko iminskog intermedijera **52**, kojeg indicira prisustvo 1-metilamino-2-metilbenzimidazola **55** u reakcijskoj smjesi.



Shema 22. Benzoiliranje 2-amino-1-metilbenzamidizola

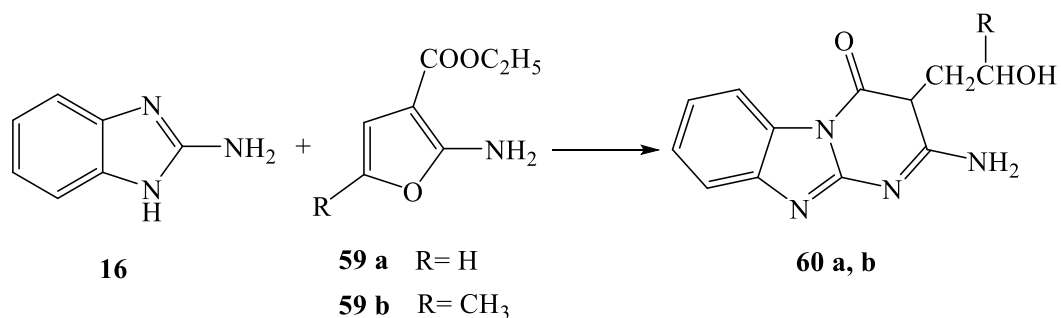
2.2.2.3. Reakcije supstitucijske heterociklizacije

Kondenzacijom etil-2-oksocikloheksankarboksilata, etil-2-oksociklopentan-karboksilata, β -aminocijanonitrila s 2-aminobenzimidazolom dobivaju se produkti s novonastalim heterocikličkim prstenom **56-58**.¹⁶



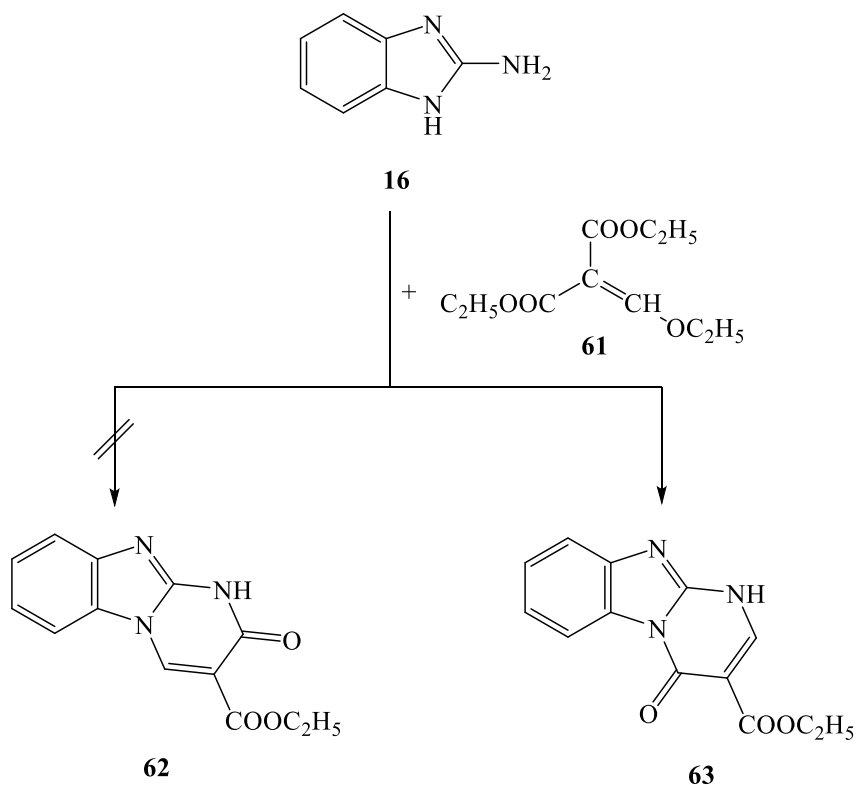
Shema 23. Supstitucijska heterociklizacija 2-aminobenzimidazola

Također, slična ciklokondenzacija primjenjuje se tretiranjem 2-aminobenzimidazola **16** s β -enaminoesterom **59a, b** dajući 2-amino-4-okso-3,4-dihidropirimido[1,2-*a*]benzimidazole **60a, b**.¹⁷



Shema 24. Ciklokondenzacija 2-aminobenzimidazola s β -enaminoesterom

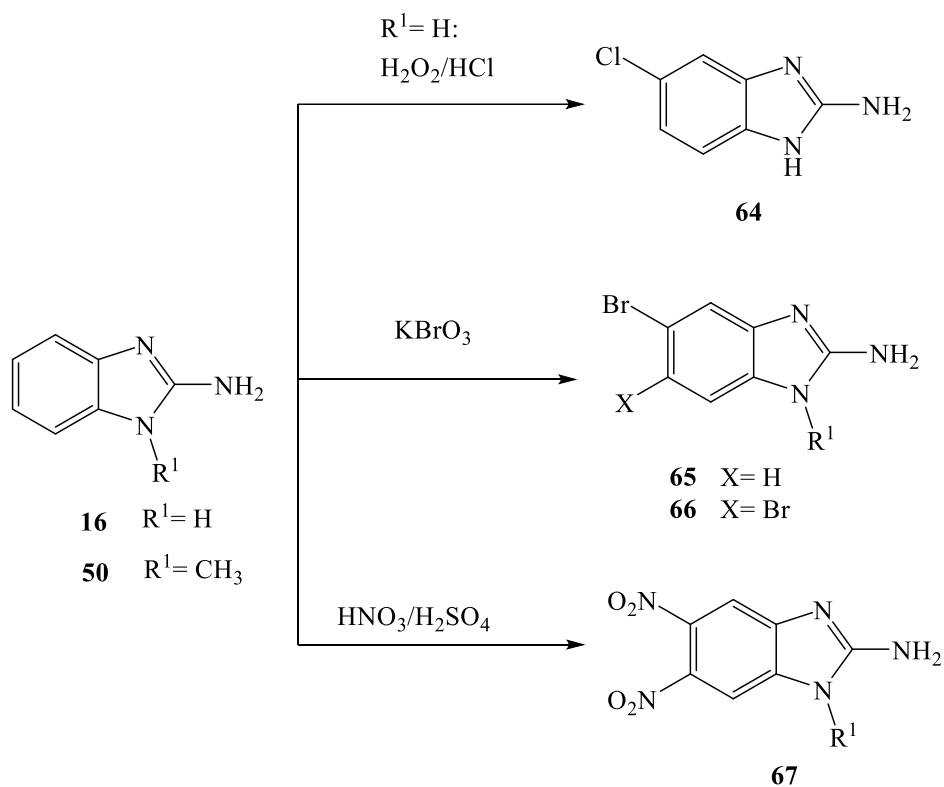
Reakcijom 2-aminobenzimidazola **16** s dietil-etoksimetilenemalonatom **61** ne nastaje očekivani produkt etil-2-okso-1,2-dihidropirimido[1,2-*a*]benzimidazol-3-karboksilat **62**, već njegov izomer **63**.



Shema 25. Nastajanje etil-2-okso-1,2-dihidropirimido[1,2-a]benzimidazol-3-karboksilata iz 2-aminobenzimidazola

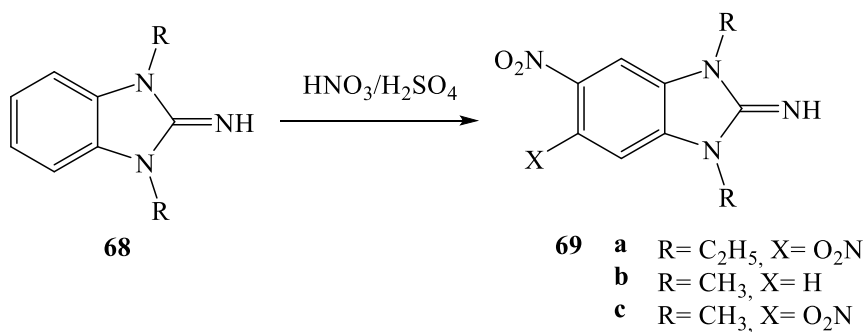
2.2.2.4. Elektrofilne reakcije

Nukleofilnom supstitucijom 2-aminobenzimidazola **16** s brojnim elektrofilnim reagensima se dobiva nekoliko 5,6-supstituiranih derivata benzimidazola. Tako se 2-amino-5-klorobenzimidazol **64** priprema reakcijom 2-aminobenzimidazola s vodikovim peroksidom i klorovodičnom kiselinom. U potonjoj reakciji na shemi 26 prikazano je nastajanje 5-bromo i 5,6-aminobenzimidazola **65**, **66** i 5,6-dinitro-2-aminobenzimidazola **67** bromiranjem, odnosno nitriranjem 1-alkil-2-aminobenzimidazola **50**.



Shema 26. Elektrofилна supsticija na 2-aminobenzimidazolu

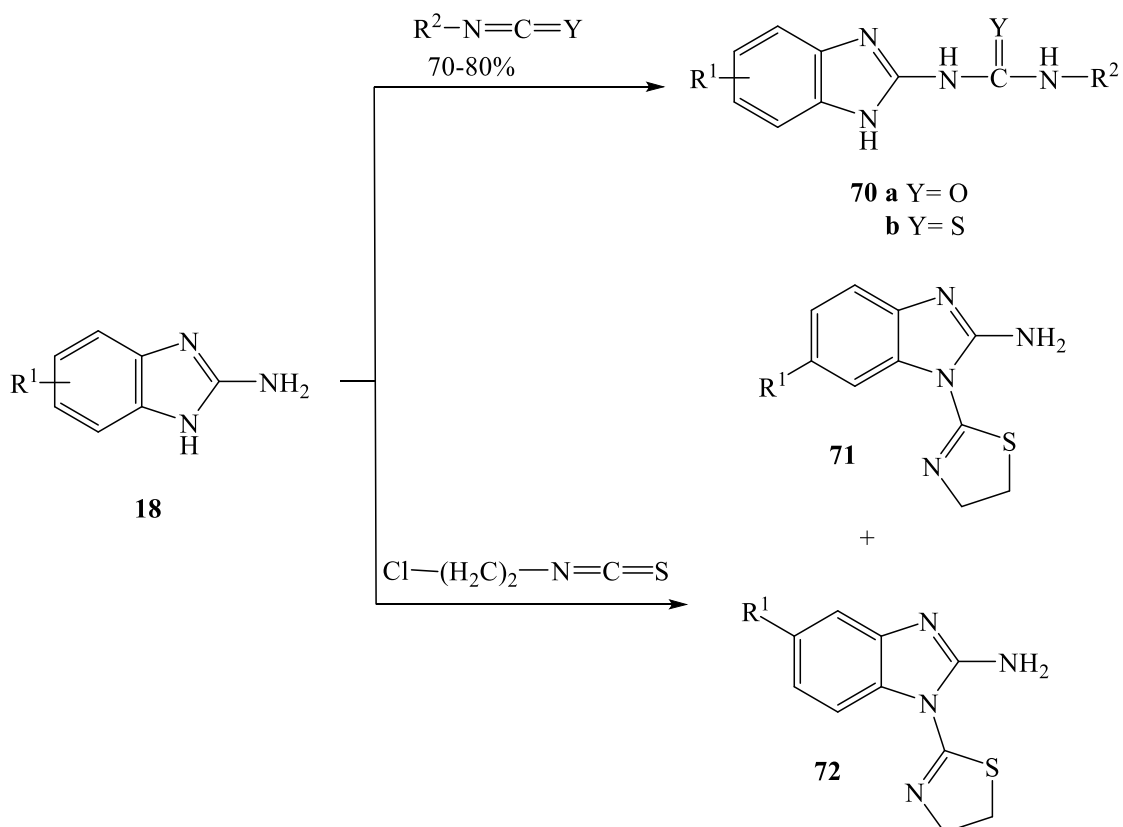
Nitriranje 1,3-dietil-2-iminobenzimidazola **68** daje odgovarajuće 2-imino derivate **69a, b, c**.¹⁸



Shema 27. Nitriranje 1,3-dietil-2-iminobenzimidazola

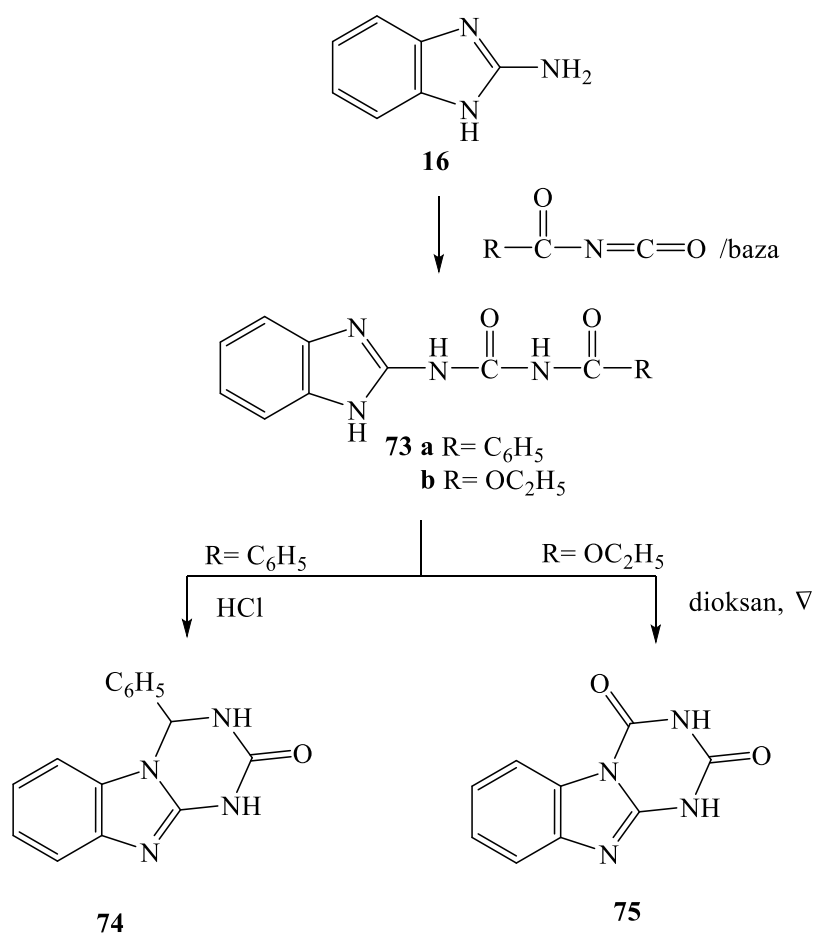
2.2.2.5. Reakcije s izotiocijantima i izocijanatima

2-Aminobenzimidazol **16** reagira s izotiocijantima i izocijanatima dajući uree **70a** i tiouree **70b**, no kad isti reagira s 2-kloroalkilnim izotiocijantom u prisustvu natrijevog hidrida nastaje smjesa 2-amino-1-(2-tiazolin-2-il)-5-supstituiranog **71** i odgovarajućeg 6-supstituiranog izomera **72**.



Shema 28. Reakcija 2-aminobenzimidazola s izocijanatima i izotiocijanatima

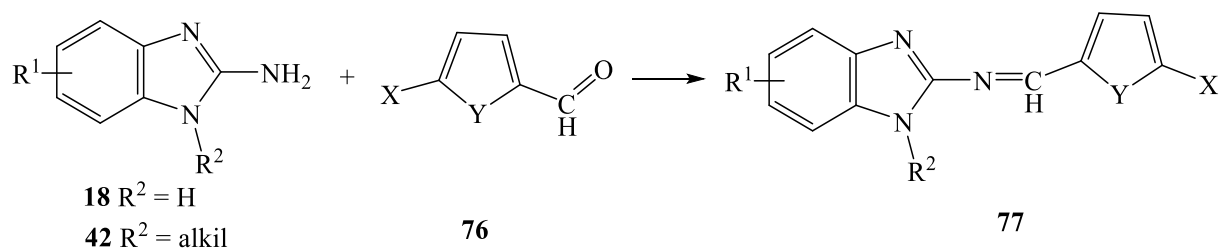
Bazom katalizirane reakcije 2-aminobenzimidazola **16** s benzoilnim ili etoksikarbonilnim izocijanatima nastavlja se preko adukata 2-(3-benzoilureido)- **73a** ili 2-(3-etoksikarbonilureido)-benzimidazola **73b** sve do okso- **74**, odnosno dioksobenzimidazo[1,2-*a*]-*s*-triazina **75**.¹⁹



Shema 29. Nastajanje dioksobenzimidazo[1,2-a]-s-triazina

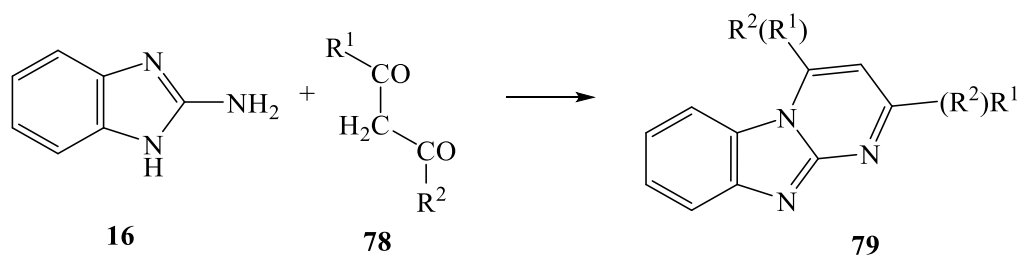
2.2.2.6. Reakcije s karbonilima

Brojni aldehidi i ketoni reagiraju s 2-aminobenzimidazolima pri čemu nastaju Schiffove baze koje posjeduju široki spektar bioloških aktivnosti. Tako 2-aminobenzimidazol **18**, **42** reagira 5-supstituiranim furfuralom ili 2-tiofenkarboksaldehidom **76** dajući 2-[(5-supstituirani furfurildien/tiofenildien)-amino]benzimidazole (azometine) **77**.



Shema 30. Reakcija 2-aminobenzimidazola i karbonilnog furfurala/tiofena

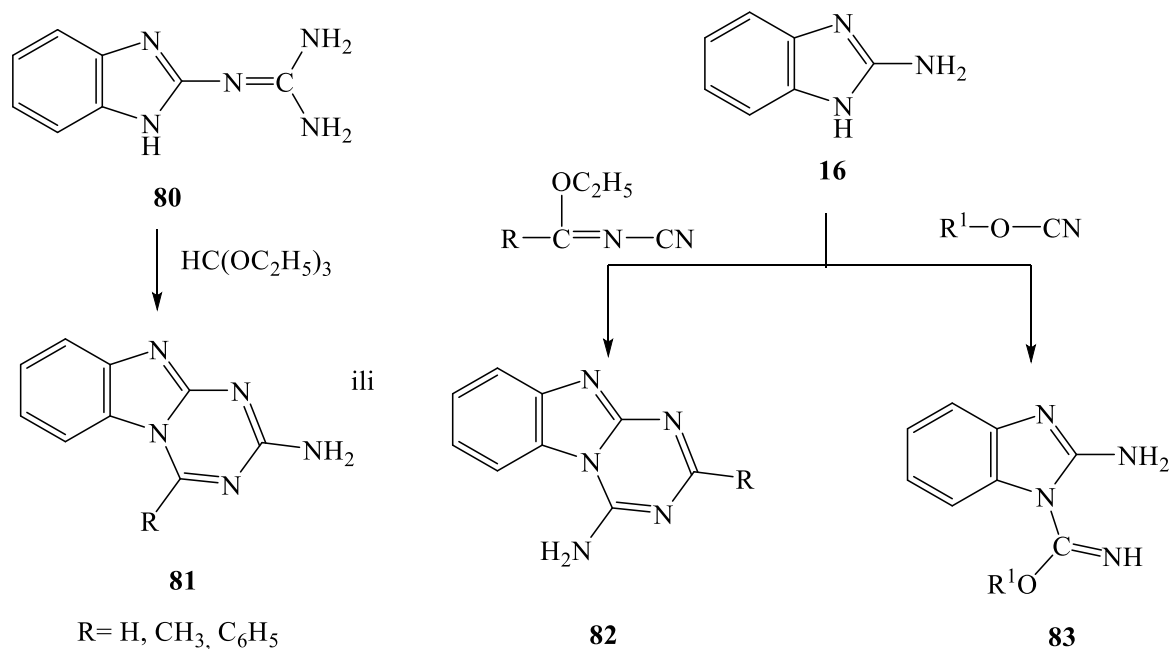
Brojni 2,4-nesimetrični dialkilni pimido[1,2-*a*]benzimidazoli kao potencijalni antibakterijski i antiaritmijski agensi mogu se pripremiti reakcijom β -diketona i 2-aminobenzimidazola **18**. Ostali heterociklički spojevi poput **79** dobivaju se tretiranjem 2-aminobenzimidazola s β -dikarbonilnim spojevima **78** prema shemi 31.²⁰



Shema 31. Dobivanje 2,4-nesimetričnih dialkilnih pimido[1,2-*a*]benzimidazola

2.2.2.7. Reakcije s nitrilima

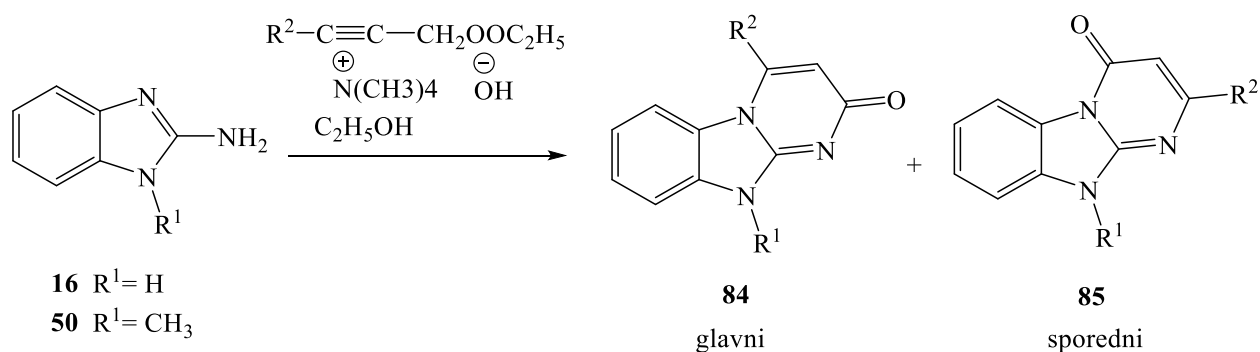
2-Aminobenzimidazol **16** reagira s cijanatima kako bi se dobili 1-supstituirani-2-aminobenzimidazoli, čije je zatvaranje prstena moguće s aldehidima i ketonima u kiselim, odnosno bazičnim uvjetima što daje triazinobenzimidazole **81**, **82**. Slično, tretiranjem 2-aminobenzimidazola **16** s *N*-cijanoformimidatima nastaju aminobenzimidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazini struktura prikazanih na shemi 32.²¹



Shema 32. Reakcija 2-aminobenzimidazola i nitrila

2.2.2.8. Reakcije s alkenima i alkinima

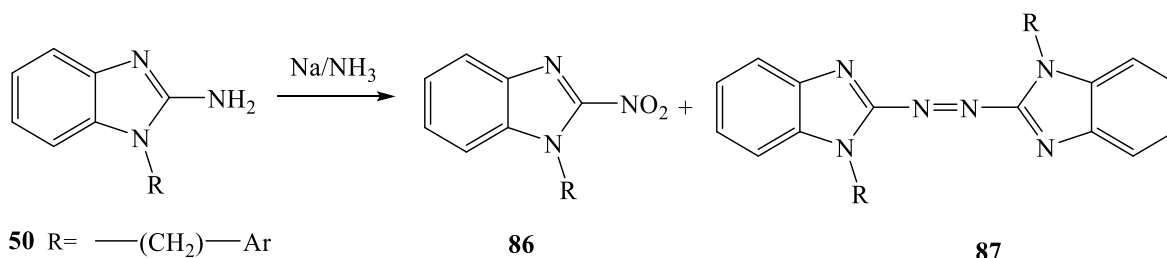
2-Aminobenzimidazol s propionatima daje smjesu 2-okso-2*H*,10*H*-pirimido[1,2-*a*]benzimidazola **84** i 4-okso-4*H*,10*H*-pirimido[1,2-*a*]benzimidazola **85**. Na shemi 33 je također prikazano dobivanje 1- i 1-etiliranih produkata ($\text{R}^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$) koji posjeduju potencijalna SŽS depresijska i prutuupalna svojstva.²²



Shema 33. Reakcija 2-aminobenzimidazola i propionata

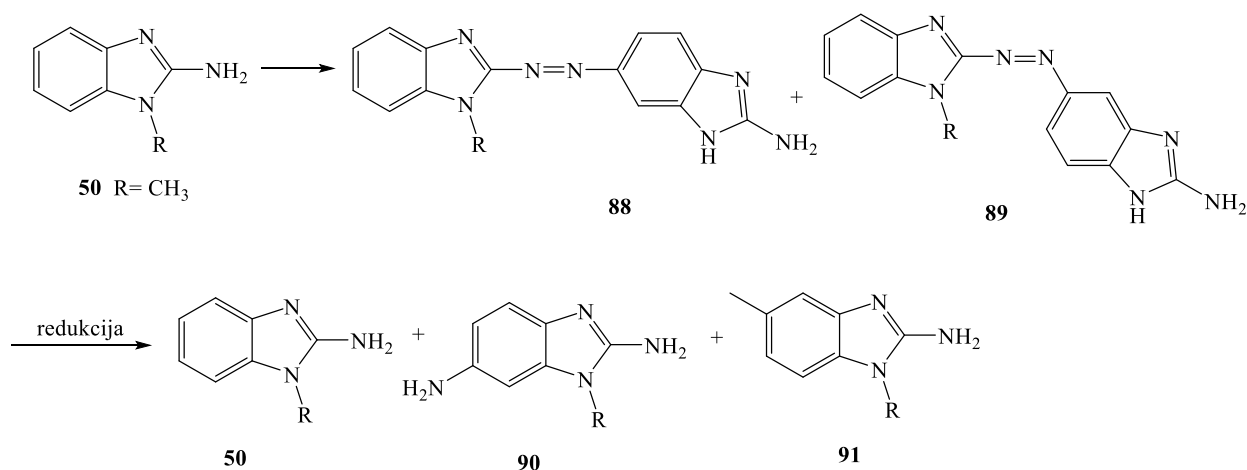
2.2.2.9. Reakcije unakrsne kondenzacije

Reakcijom 2-amino-1-alkilnih benzimidazola **50** i natrija u tekućem amonijaku dobiva se smjesa 2-nitrobenzimidazola **86** i 2,2'-azobenzimidazola **87** procesom autooksidacije.



Shema 34. Autooksidacija 2-amino-1-alkilnih benzimidazola

Ukoliko se 2-amino-1-alkil-supstituirani benzimidazoli **50** tretiraju s nitrozilsumpornom kiselinom ili sumpornom kiselinom u prisustvu fosforne kiseline pri niskoj temperaturi, nastaje smjesa koja sadrži 2,5'- **88** i 2,6'-azobenzimidazole **89**. Odgovarajući produkti nastaju u visokom iskorištenju te se isti mogu reducirati u spojeve **50**, **90**, **91** na slici 35.²³

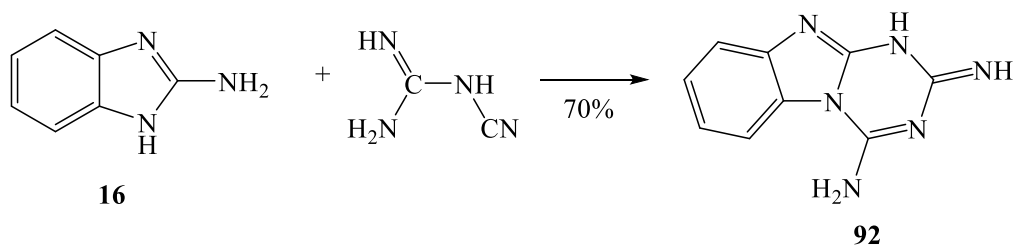


Shema 35. Priprava 2,5'- i 2,6'-azobenzimidazola iz 2-amino-1-alkil-supstituiranih derivata benzimidazola

2.2.2.10. Ostale reakcije

Laktamski acetali reagiraju s 2-aminobenzimidazolima dajući Schiffove od kojih mnoge posjeduju diuretična i protuupalna svojstva.²⁴ Ciklokondenzacija 2-aminobenzimidazola s 2,4,6-trifenilpirilium prekloratom daje 1,3-difenilpirimido(1,2-a)benzimidazolne preklorate koji se također mogu prirediti ciklizacijom 2-aminobenzimidazola s dibenzoilmetanom. Na sličan način priređuje se 1,3-dimetilpirimido(1,2-a)benzimidazolium perklorat djelovanjem 2,4-pentadienona na 2-

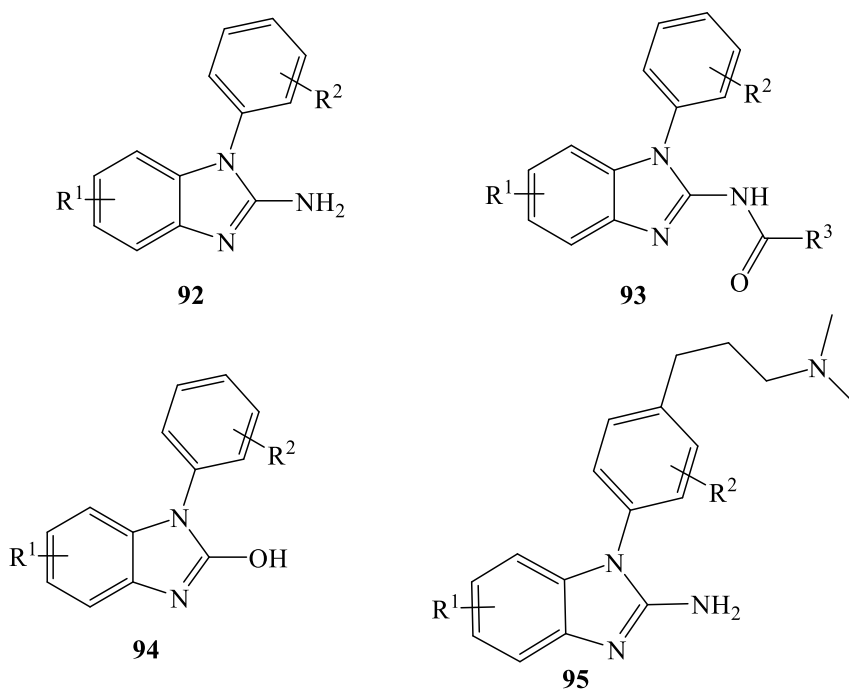
aminobenzimidazol. Sinteza triazinobenzimidazola **92** provodi se kondenzacijom 2-aminobenzimidazola **16** s dicianodiamidom.²⁵



Shema 36. Sinteza triazinobenzimidazola

2.2. Biološka aktivnost aril-supstituiranih 2-aminobenzimidazola i njihovih derivata

Ding Kejia, Annie Wang i suradnici opisali su pripravu *NI*-aril-supstituiranih benzimidazola kao liganada za prepoznavanje ribosomskog ulaznog veznog mjesta (IRES) RNA virusa hepatitisa C (HIV). Autori ovog istraživanja definirali su poddomenu Ila RNA HIV IRES kao metu za 2-aminobenzimidazolne virusne inhibitore translacije. 2-Aminobenzimidazoli inhibiraju IRES jedinicu stvarajući kompleks s Ila RNA metom čija je funkcija blokiranje inicijacijske faze translacije. Za praćenje tog selektivnog kompleksiranja u ligand razvijena je Förster-ova metoda (FRET) kojom se također mjeri njihov afinitet prema IRES poddomeni Ila RNA. Djelovanje benzimidazolnog virusnog inhibitora temelji se na njegovoj kokristalnoj strukturi u kompleksu s RNA markerom. Utvrđeni su odnosi strukturno-vezne aktivnosti aril-supstituiranih liganada benzimidazola koji su skladu s kristalnom strukturom translacijskog kompleksa inhibitora.²⁶

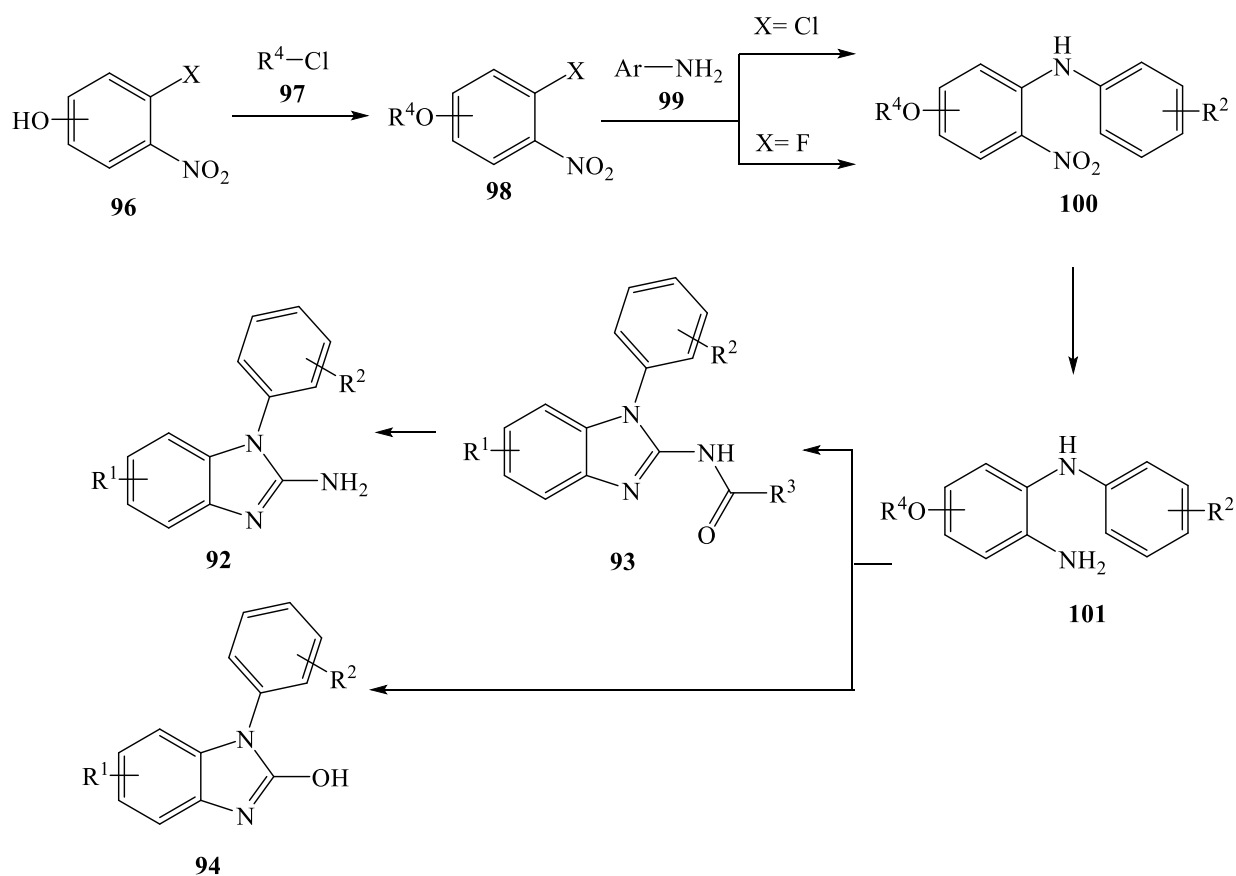


Slika 3. Derivati benzimidazola odgovorni za pronalaženje HIV IRES poddomene

U istraživanju je opisana sinteza i ispitivanje afiniteta nekoliko serija *NI*-aril-supstituiranih 2-aminobenzimidazola prema RNA molekuli, uključujući spojeve **92** i njihove 2-amidne derivate **93**. Razmatranjem aktivnost 2-hidroksibenzimidazolnih analoga **94**, bila je procijenjena važnost 2-amino-supstituiranih benzimidazola.

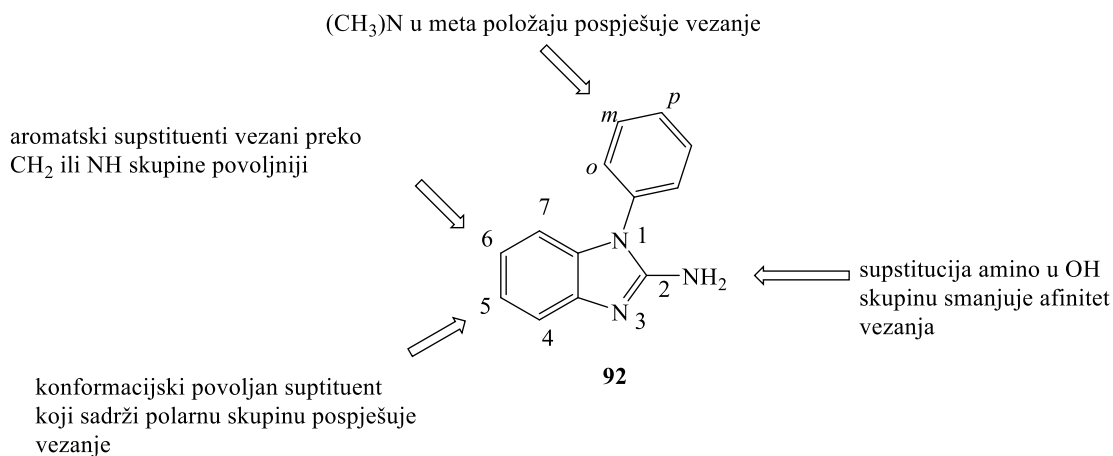
Istaknuta i uočena je također važnost *N,N*-dimetilaminopropil-supstituiranih spojeva **95** koji sadrže arilne supstituente na benzenskoj jezgri.

Sinteza derivata fenil-etera u seriji spojeva **92**, **93** i **94** provedena je preko poznatog intermedijera *N*-aril-supstituiranog *o*-fenilendiamina **101** čija se struktura prevodi u benzimidazolnu jezgru korištenjem izotiocijanata ili fosgena. Intermerijer **101** se priređuje iz halogenima supstituiranih nitrofenola u četiri reakcijska stupnja. Iz reaktanta **96** alkiliranjem nastaje fenil-eter, a njegov fenolni oblik ($R^4 = OH$) je dobiven kao *tert*-butildimetilsililni (TBDMS) derivat etera. Konačno, kondenzacijom s anilinom **99** dolazi do redukcije nitro skupine. Ciklizacija spoja **101** s acetilnim ili benzoilnim izotiocijanatom daje 2-amidne derivate **93** čijom hidrolizom nastaju spojevi **93**. No, ukoliko se spoj **101** tretira s fosgenom nastaju analozi spoja **94**.



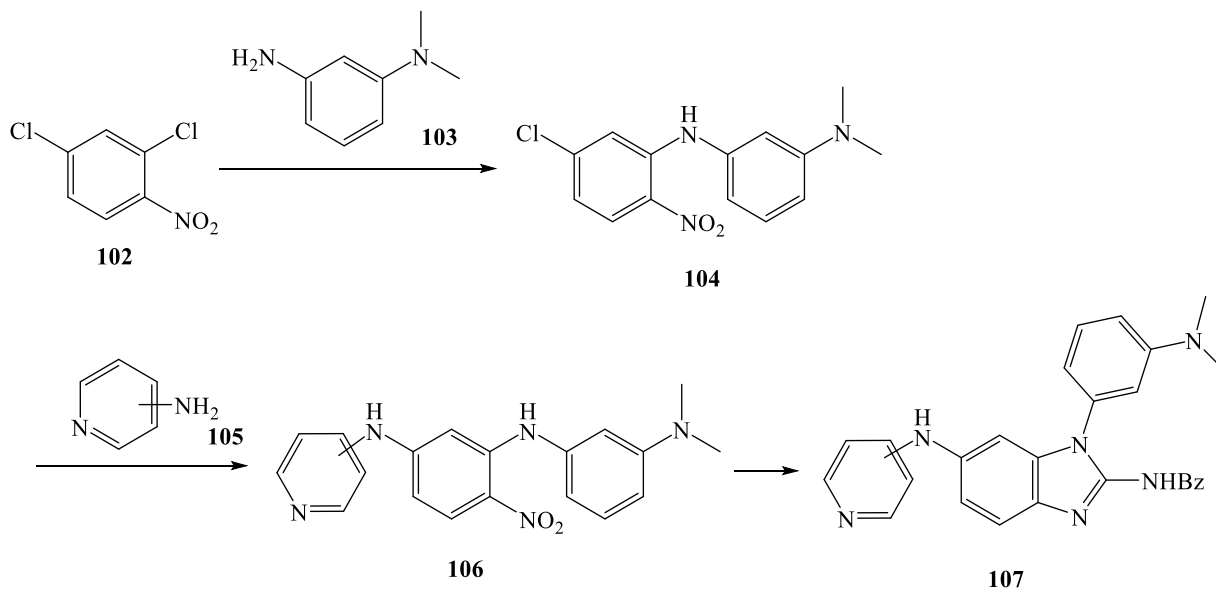
Shema 37. Sinteza spojeva **92**, **93** i **94**

Na slici 4 prikaza je odnos između strukture i aktivnosti, tj. afiniteta vezanja prema ligandu (SAR).



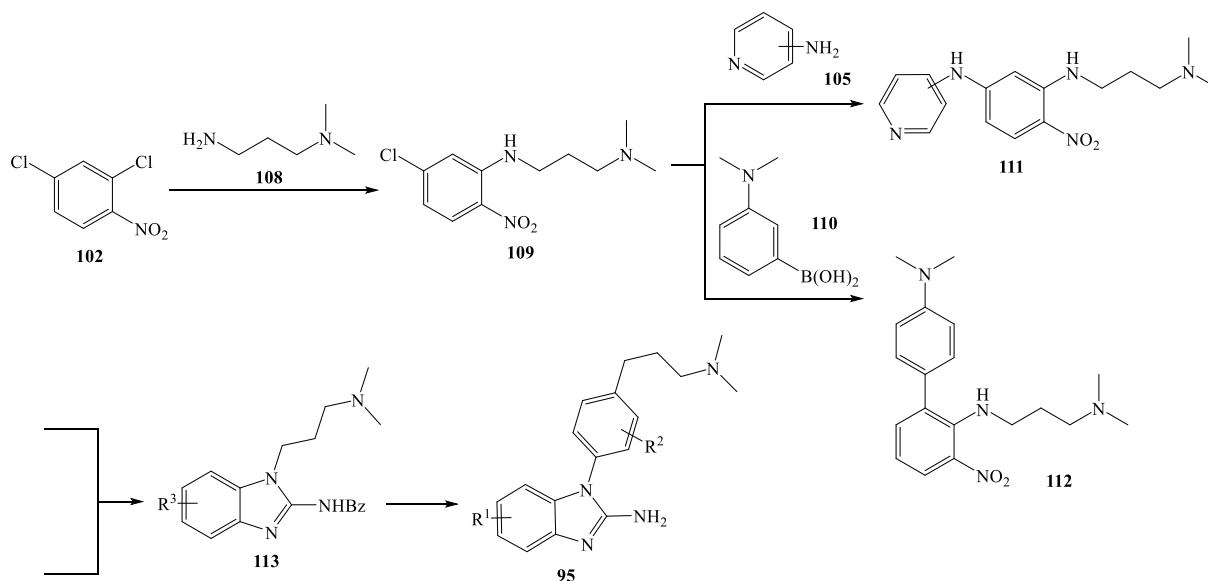
Slika 4. SAR studija 1-aril-2-aminobenzimidazola

Na shemi 38. prikazana je sinteza 1-aril-2-aminobenzimidazola **107** (analoga spoja **92**) iz 2,4-dikloronitrobenzena **102** i *N,N*-dimetilbenzen-1,3-diamina **103**. Spoj **103** se priprema redukcijom *N,N*-dimetil-3-nitroanilina vodikom pomoću paladijevog katalizatora. Reakcija se u cijelosti sastoji od tri koraka, a iskorištenje konačnog produkta **107** iznosi svega 27-56%.



Shema 38. Sintaza *N,N*-dimetilaminopropil-supstituiranih benzimidazola

N,N-dimetilaminopropil-supstituirani benzimidazoli također se priređuju iz disupstituiranih kloronitrobenzena koji se tretiraju s *N,N*-dimetilpropano-1,3-diaminom prema shemi 39.



Shema 39. Sinteza spoja **95**

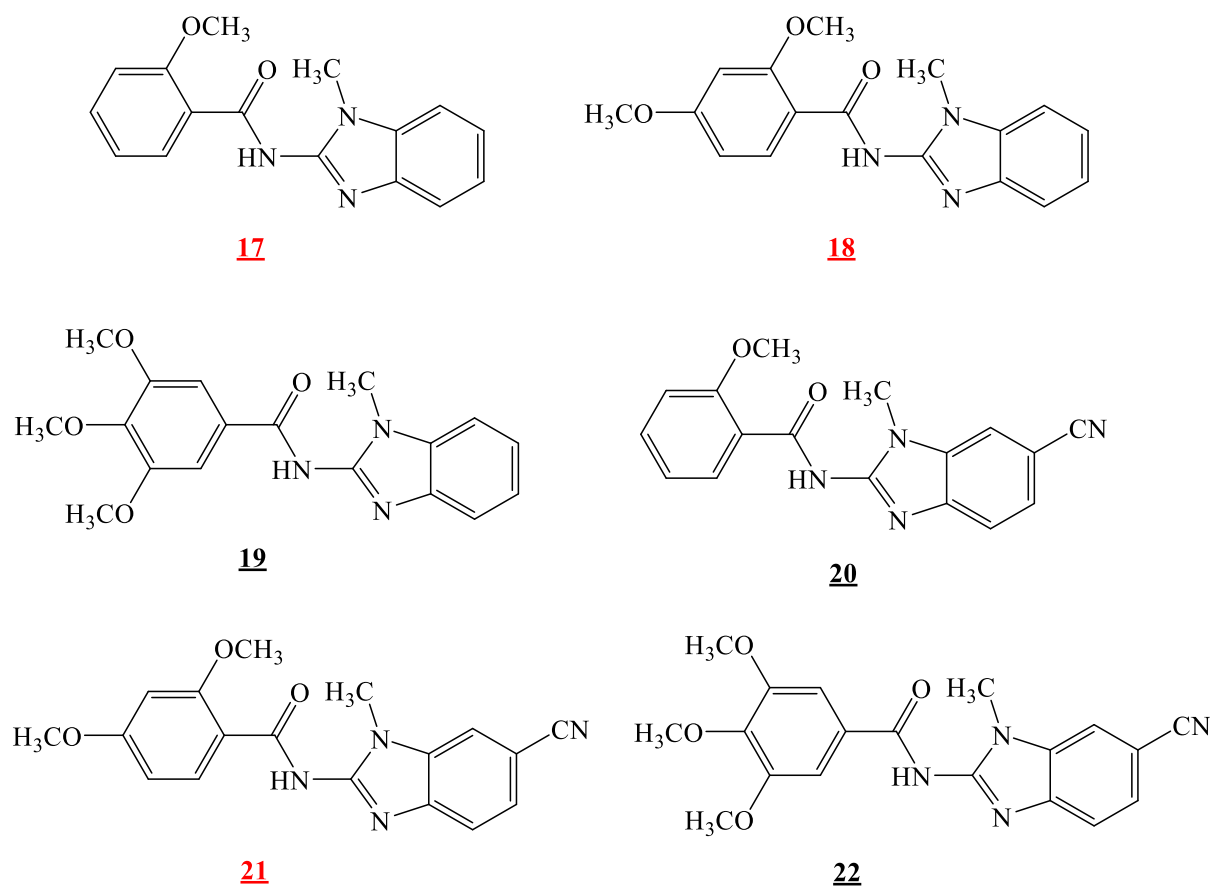
Uzorak koji u obliku liganda posjeduje odgovarajuću vezivnu aktivnost detektira se energijom fluorescencijske rezonancije (FRET metodom). Ligandi s najvećim afinitetom vezanja pokazuju efektivnu koncentraciju unutar vrijednosti 74-100 μM koje su niže od odgovarajućih vrijednosti tricikličkih benzimidazola. S obzirom na optimirane sintetske metode za pripremu serije spojeva **92-94**, u kombinaciji s jasnim SAR zaključcima istaknutim u ovom radu, autori su odlučili istražiti daljnju optimizaciju *N*1-aril-supstituiranih benzimidazola kao potencijalnih anti-HIV agensa.

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. Cilj rada

U ovom radu opisana je sinteza metoksi supstituiranih derivata benzoimidazolil-supstituiranih benzamida **17-19** te derivati cijano-1-metilnih benzo(*d*)imidazol-2-il)-metoksi supstituiranih benzamida **20-22**. Odgovarajući spojevi, prikazani na slici 5, priređeni su reakcijom kondenzacije glavnih prekursora 2-amino-*N*-metil-benzimidazola **6** i **10** te metoksi supstituiranih benzoil-klorida **14-16**.

Za sintezu ciljanih derivata benzimidazolil supstituiranih benzamida korištene su metode klasične organske sinteze, a sinteza njihovih cijano supstituiranih derivata potpomognuta je mikrovalovima. Strukture priređenih spojeva potvrđene su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom.

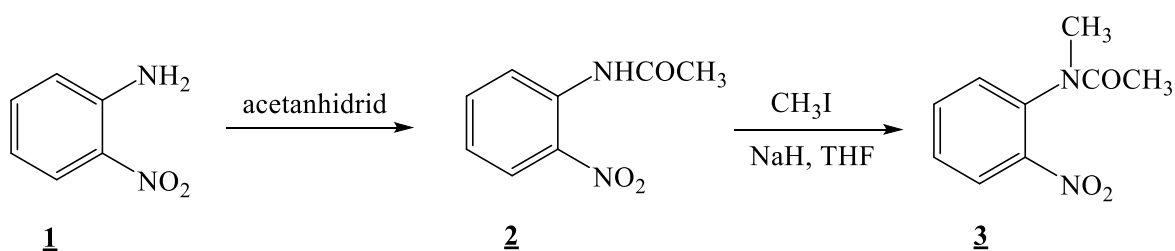


Slika 5. Strukture ciljnih molekula

3.2. Sinteza priredenih spojeva

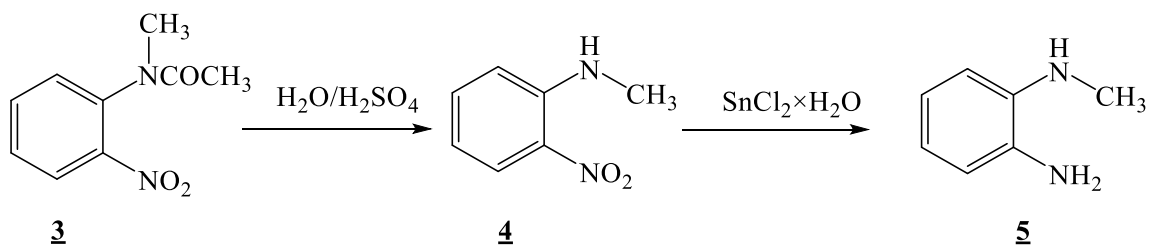
3.2.1. Sinteza metoksisupstituiranih derivata benzoimidazolilsupstituiranih benzamida 17-19

Za sintezu ciljanih molekula potrebno je bilo prvotno prirediti 2-amino-*N*-metilbenzimidazol **6** kao jedan od glavnih prekursora. Sinteza je provedena u 5 koraka, počevši od početnog reaktanta *o*-nitroanilina **1** koji u prvom koraku acetiliranjem prelazi u *o*-nitroacetanilid **2** u anhidridu octene kiseline. Zatim je provedeno metiliranje spoja **2** u THF-u s metil-jodidom pri čemu je dobiven *N*-metil-*o*-nitroacetanilid **3** u iskorištenju od 96% prema shemi 40.



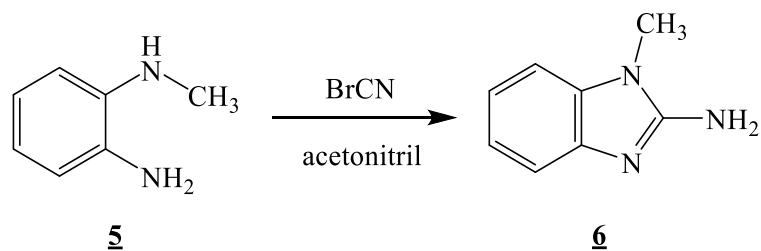
Shema 40. Priprava *N*-metil-*o*-nitroacetanilida **3**

N-metil-*o*-nitroacetanilid zatim kiselo-kataliziranom hidrolizomu smjesi vode i sumporne kiseline daje *N*-metil-2-nitroanilin **4** koji se potom reducira s $\text{SnCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ u kiselom mediju pri čemu nastaje *N*-metil-*o*-fenilendiamin **5** u iskorištenju od 15% prema shemi 41.



Shema 41. Priprava *N*-metil-*o*-fenidiamina **5**

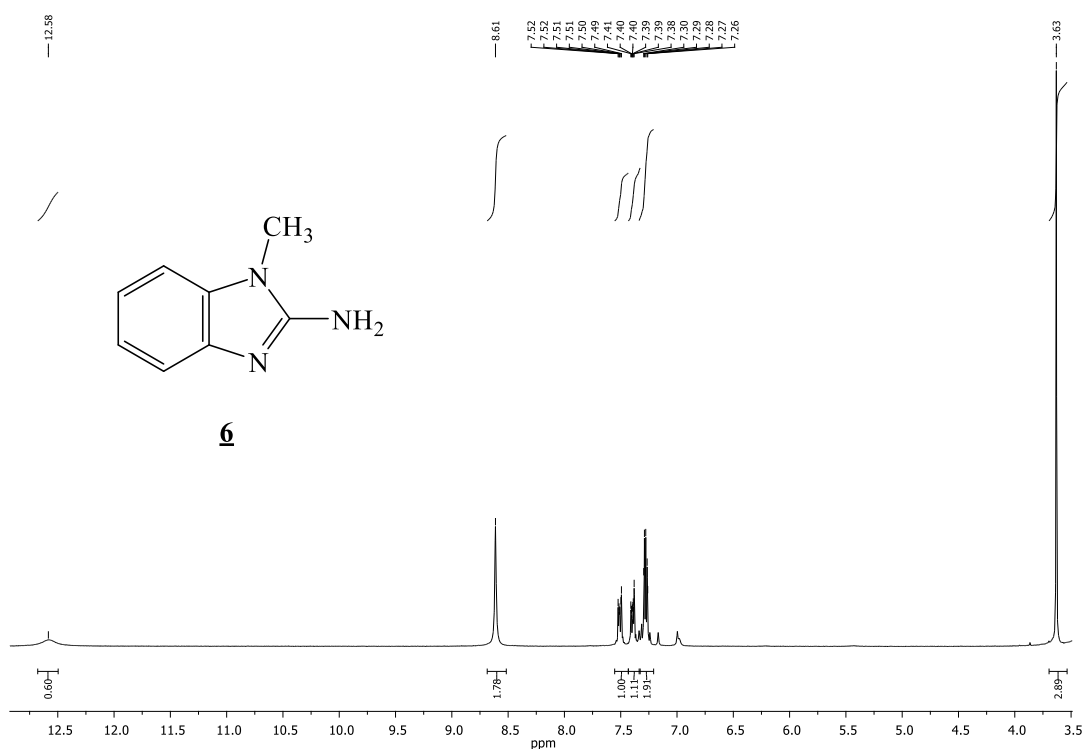
N-metil-*o*-fenidiamin **5** podliježe reakciji s BrCN -om u acetonitrilu pri čemu nastaje 2-amino-1-metilbenzimidazol **6** u iskorištenju od 6% prema shemi 42.



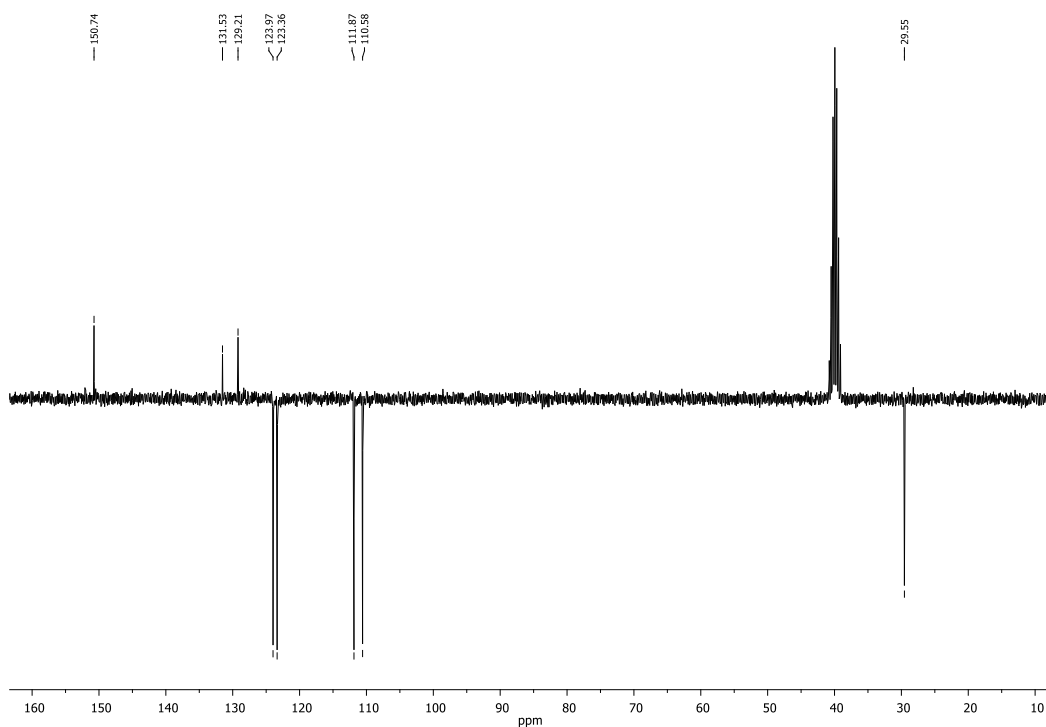
Shema 42. Priprava 2-amino-1-metilbenzimidazola 6

Struktura glavnog prekursora **6** za sintezu ciljanih molekula **17-19** potvrđena je ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijom. Na slici 6a prikazan je ^1H NMR spektar iz kojeg su jasno vidljiva dva dubleta aromatskih protona (7,52-7,26 ppm), široki singlet protona na dušiku (12,58 ppm), oštri singlet amino skupine (8,61 ppm) te u alifatskom dijelu singlet triju protona metilne skupine (3,63 ppm) vezane na benzimidazolnu jezgru. U ^{13}C NMR spektru, prikazanom na slici 6b, mogu se uočiti 3 signala koji odgovaraju kvaternim C atomima, 4 signala koji odgovaraju aromatskim CH skupinama te jedan karakterističan signal koji potvrđuje CH_3 skupinu u strukturi.

a) ^1H NMR spektar spoja **6**

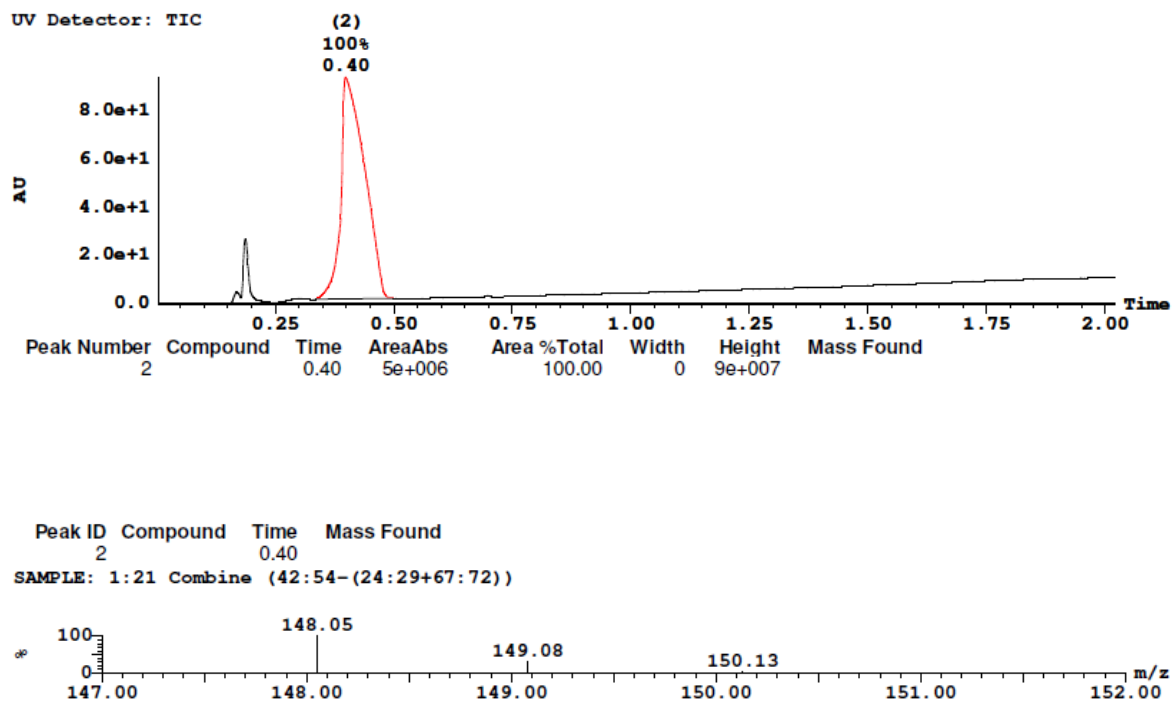


b) ^{13}C NMR spektar spoja **6**



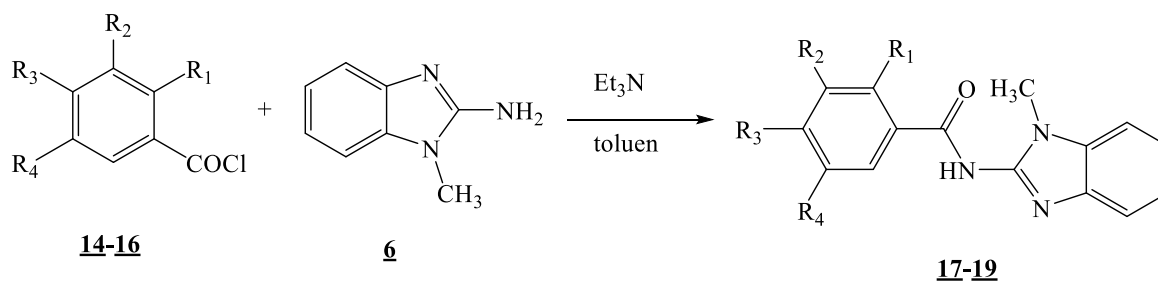
Slika 6. a) ^1H NMR spektar spoja **6**; b) ^{13}C NMR spektar spoja **6**

Dodatno je struktura spoja **6** potvrđena masenom spektrometrijom, a na slici 7 dani su kromatogram i maseni spektar.



Slika 7. Maseni kromatogram i maseni spektar spoja **6**

Daljnjom kondenzacijom 2-amino-1-metilbenzimidazola **6** s odgovarajućim metoksi supstituiranim benzoil-kloridima **14-16** u apsolutnom toluenu uz trietilamin priređen je spoj **19** u iskorištenju od 11% prema shemi 43.



14 R₁ = OCH₃; R₂, R₃, R₄ = H

15 R₁ = R₃ = OCH₃; R₂ = R₄ = H

16 R₁ = H; R₂ = R₃ = R₄ = OCH₃

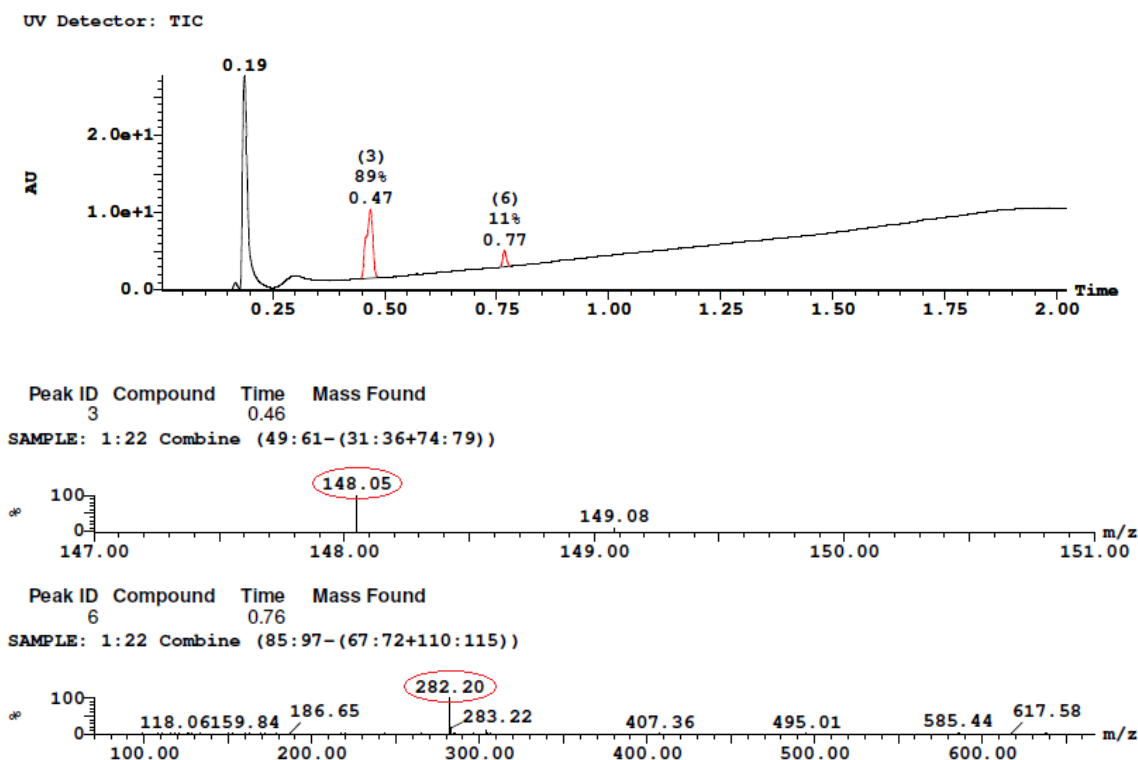
17 R₁ = OCH₃; R₂, R₃, R₄ = H

18 R₁ = R₃ = OCH₃; R₂ = R₄ = H

19 R₁ = H; R₂ = R₃ = R₄ = OCH₃

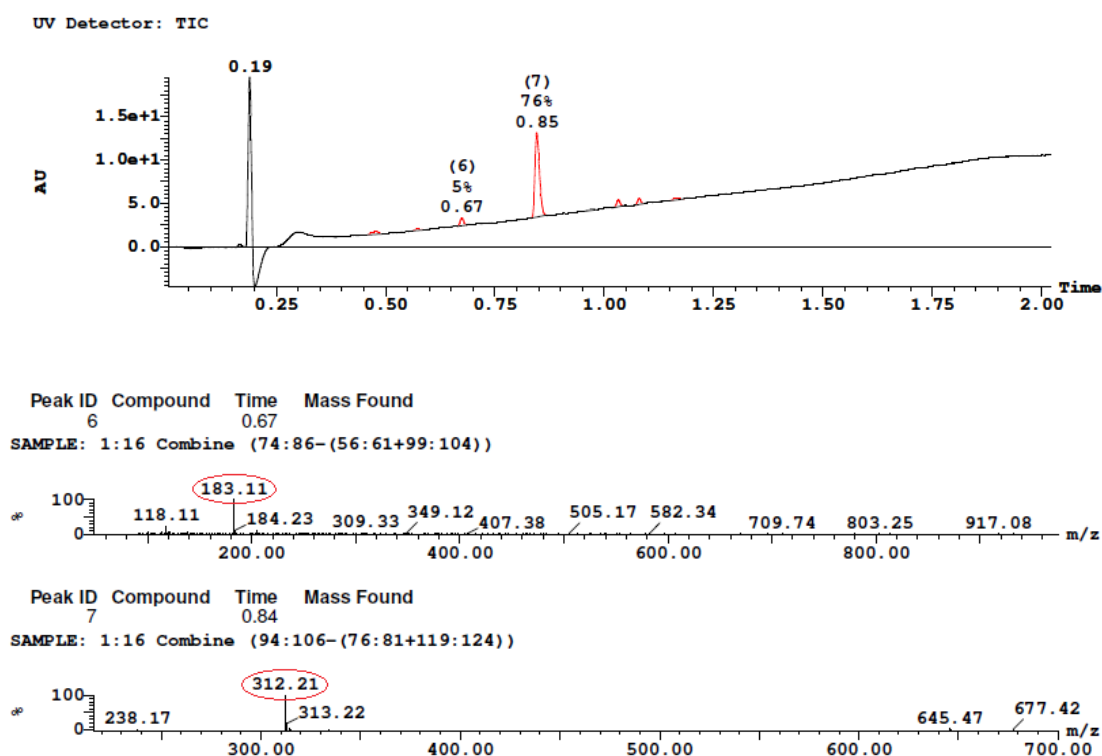
Shema 43. Priprava spojeva 17-19

Spojevi **17** i **18** nisu uspješno izolirani, no iz masenog spektra (Slika 8 i 9) vidljivo je da spojevi nastaju. Na slici 8 vidljivo je da spoj **17** nastaje u veoma niskom iskorištenju (11%), a uz njega zaostaje i početni spoj **6** (89%).



Slika 8. Maseni kromatogram i MS spektar spoja 17

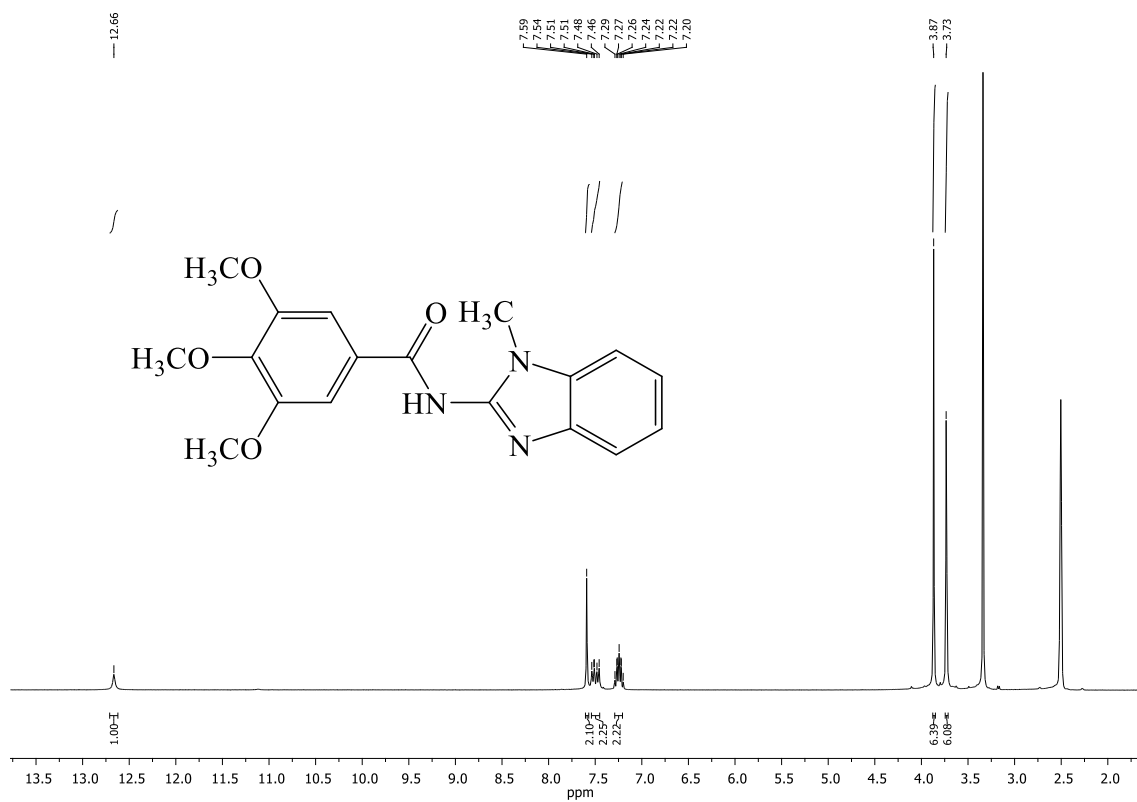
Na slici 9 prikazan je kromatogram i maseni spektar spoja **18** koji nastaje kao većinski produkt, no kolonskom kromatografijom nije uspješno izoliran.



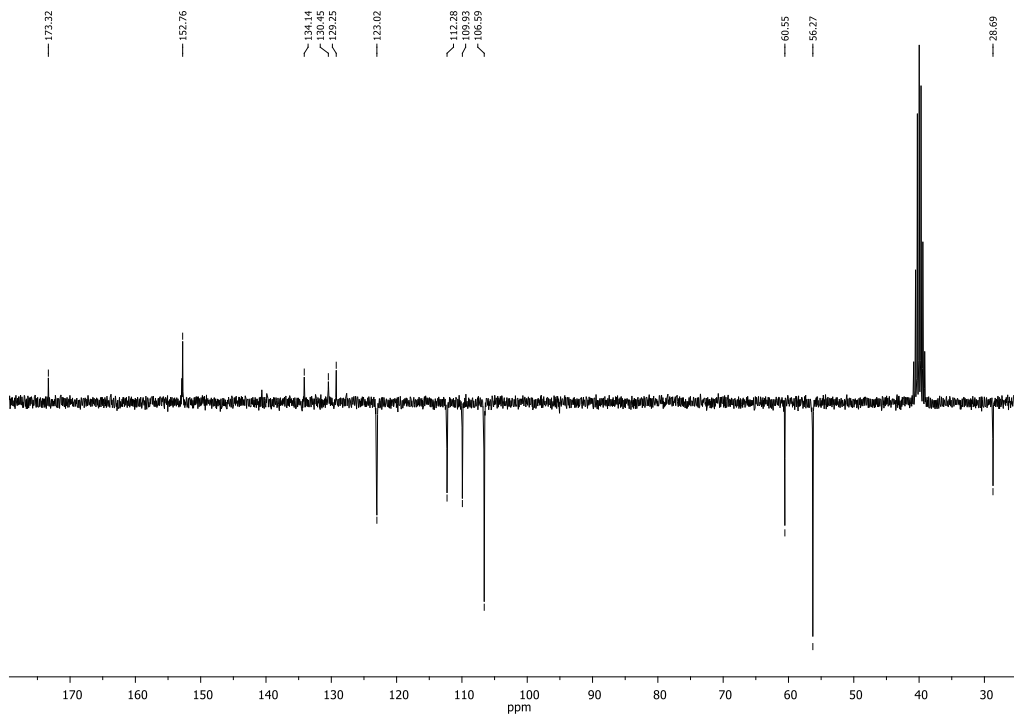
Slika 9. Maseni kromatogram i MS spektar spoja **18**

Struktura ciljne molekule **19** potvrđena je ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijom, a odgovarajući spektri prikazani su na slici 10. U ^1H NMR spektru prikazanom na slici 10a jasno je vidljiv singlet na 12,66 ppm koji odgovara protonu amidne skupine. Također, vidljivi su signali u aromatskom području od 7,59 do 7,20 ppm koji odgovaraju CH protonima na dvjema aromatskim jezgrama te dva singleta u alifatskom području na 3,87 i 3,73 ppm koji odgovaraju protonima CH_3 skupine. Na slici 10b prikazan je ^{13}C NMR spektar u kojem je vidljivo 6 kvaternih C atoma, 4 signala na 60,6, 56,3 (2C), i 28,7 ppm koji odgovaraju metoksi skupinama, dok ostali signali odgovaraju ugljikovim atomima CH skupina.

a) ^1H NMR spektar spoja **19**



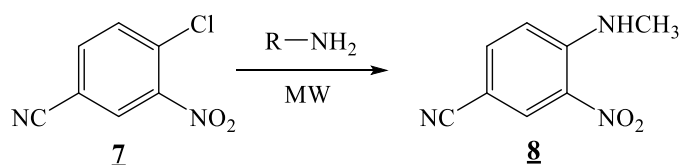
b) ^{13}C NMR spektar spoja **19**



Slika 10. a) ^1H NMR spektar spoja **19**; b) ^{13}C NMR spektar spoja **19**

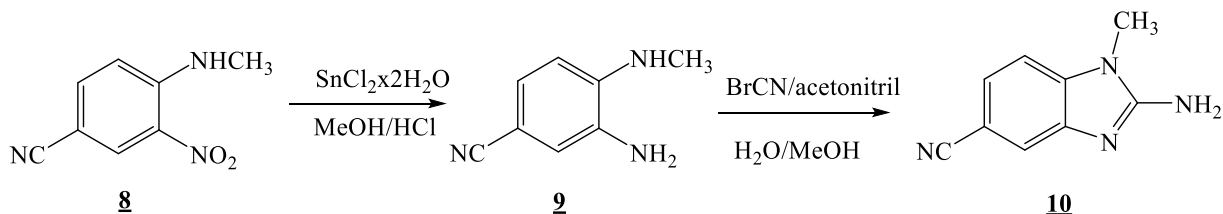
3.2.1. Sinteza cijano i metoksisupstituiranih derivata benzoimidazolilsupstituiranih benzamida 20-21

Za sintezu ciljanih molekula bilo je potrebno prvotno sintetizirati 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazol **10** kao glavni prekursor. Sinteza je provedena u 3 sintetska koraka počevši od 4-klor-3-nitrobenzonitrila **7** koji je u reakciji nekatalizirane aminacije prevedenu 4-metilamino-3-nitrobenzonitril **8** korištenjem metilamina. Reakcija je provedena prema shemi 44 u mikrovalnom multifunkcijskom reaktoru Milestone Start Synth u kvarcnim posudama korištenjem snage od 800 W na temperaturi 170 °C.



Shema 44. Priprava spoja **8**

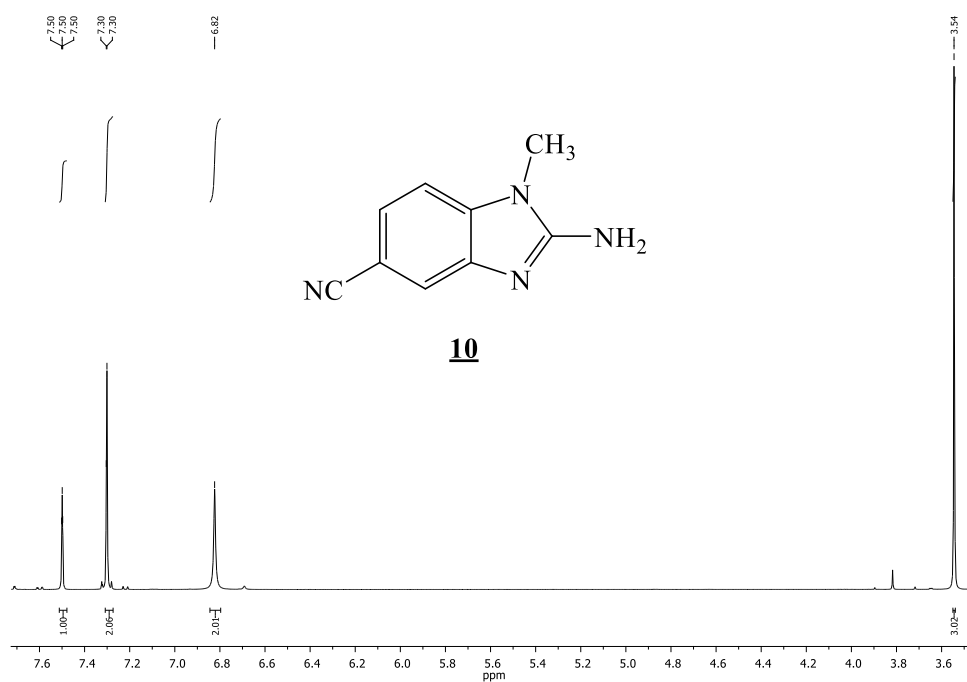
U drugom koraku se nastali spoj **8** reducira u 3-amino-4-metilbenzonitril **9** pomoću $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ u smjesi metanola i koncentrirane klorovodične kiseline. Konačno, u reakciji s cijanogen-bromidom u acetonitrilu zatvara se benzoimidazolni prsten te nastaje spoj **10** u iskorištenju od 43% prema shemi 45.



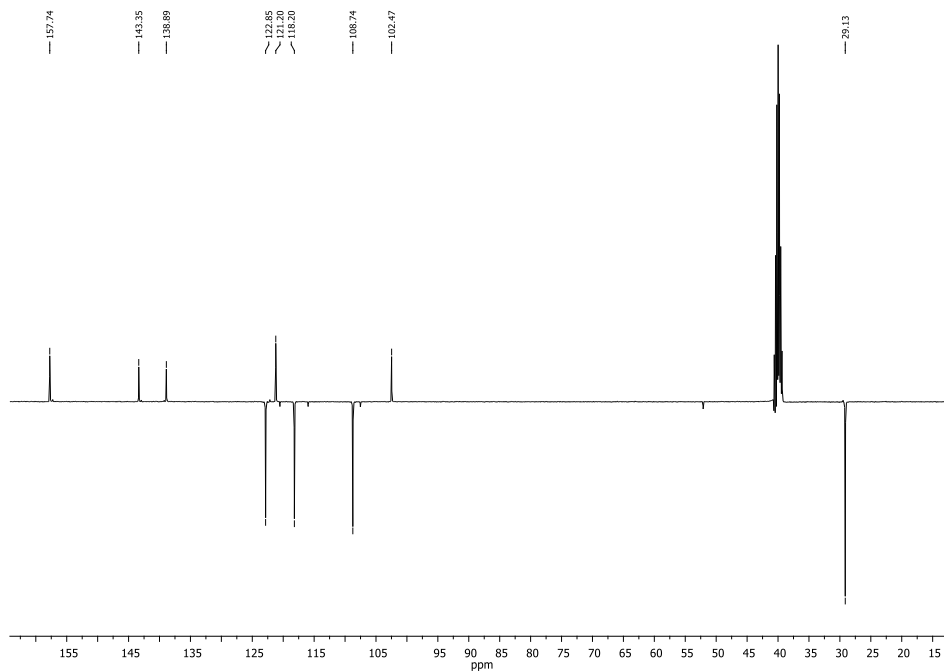
Shema 45. Priprava spoja **10**

Struktura spoja potvrđena je ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijom (slika 11). Na slici 11a prikazan je ^1H NMR spektar na kojem su vidljiva 2 signala koji odgovaraju aromatskim protonima na 7,51-7,48 i 7,30 ppm, oštri singlet protona amino skupine na 6,82 ppm, te singlet protona metilne skupine na 3,54 ppm. Dodatnu potvrdu strukture dao je ^{13}C NMR spektar (slika 11b) u kojem se može uočiti signali koji odgovaraju kvaternim C-atomima, a u alifatskom dijelu spektra metilne skupine na 29,1 ppm.

a) ^1H NMR spektar spoja **10**

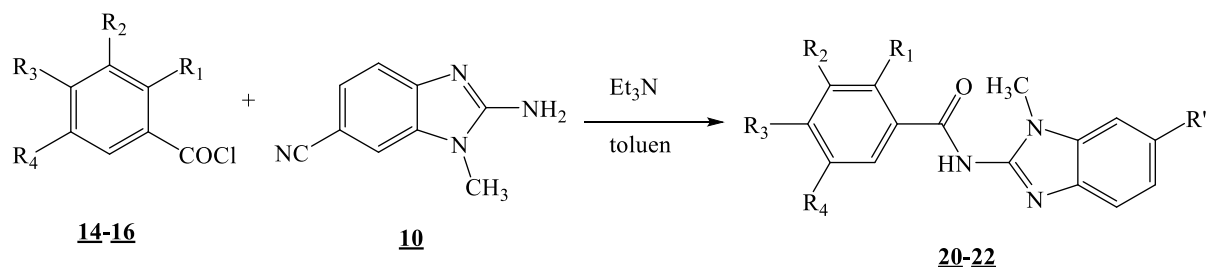


b) ^{13}C NMR spektar spoja **10**



Slika 11. a) ^1H NMR spektar spoja **10**; b) ^{13}C NMR spektar spoja **10**

Daljnjom kondenzacijom 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazola **10** s odgovarajućim metoksi supstituiranim benzoil-kloridima **14-16** u apsolutnom toluenu uz trietilamin sintetiziran je spoj **22** u iskorištenju od 92% prema shemi 46.



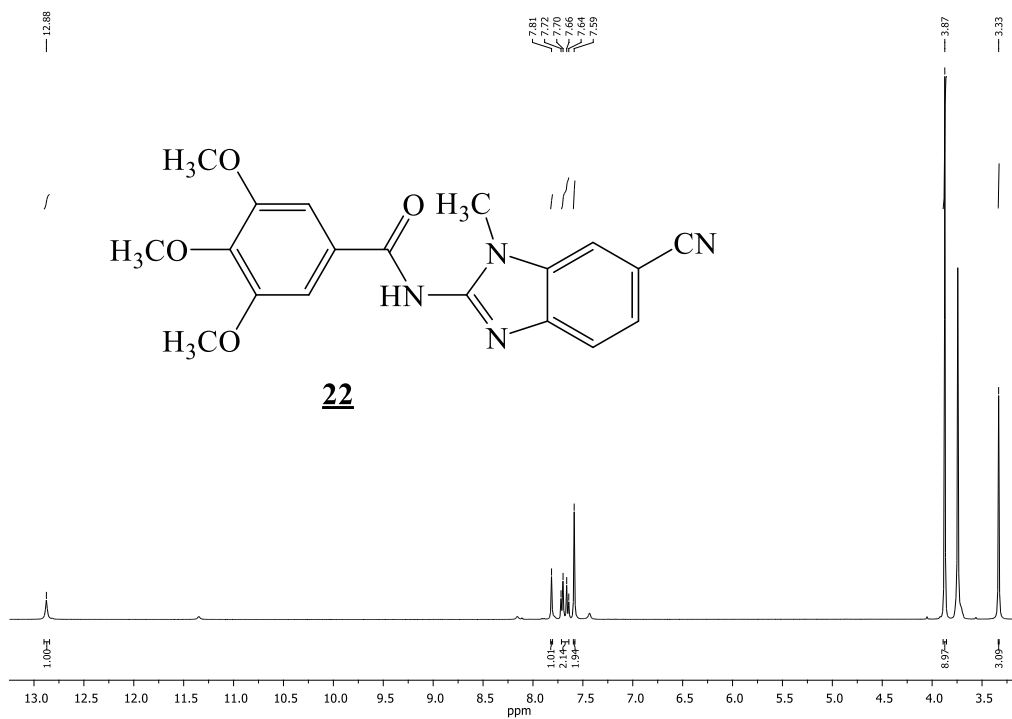
14 R₁ = OCH₃; R₂, R₃, R₄ = H
15 R₁ = R₃ = OCH₃; R₂ = R₄ = H
16 R₁ = H; R₂ = R₃ = R₄ = OCH₃

20 R₁ = OCH₃; R₂, R₃, R₄ = H; R' = CN
21 R₁ = R₃ = OCH₃; R₂ = R₄ = H; R' = CN
22 R₁ = H; R₂ = R₃ = R₄ = OCH₃; R' = CN

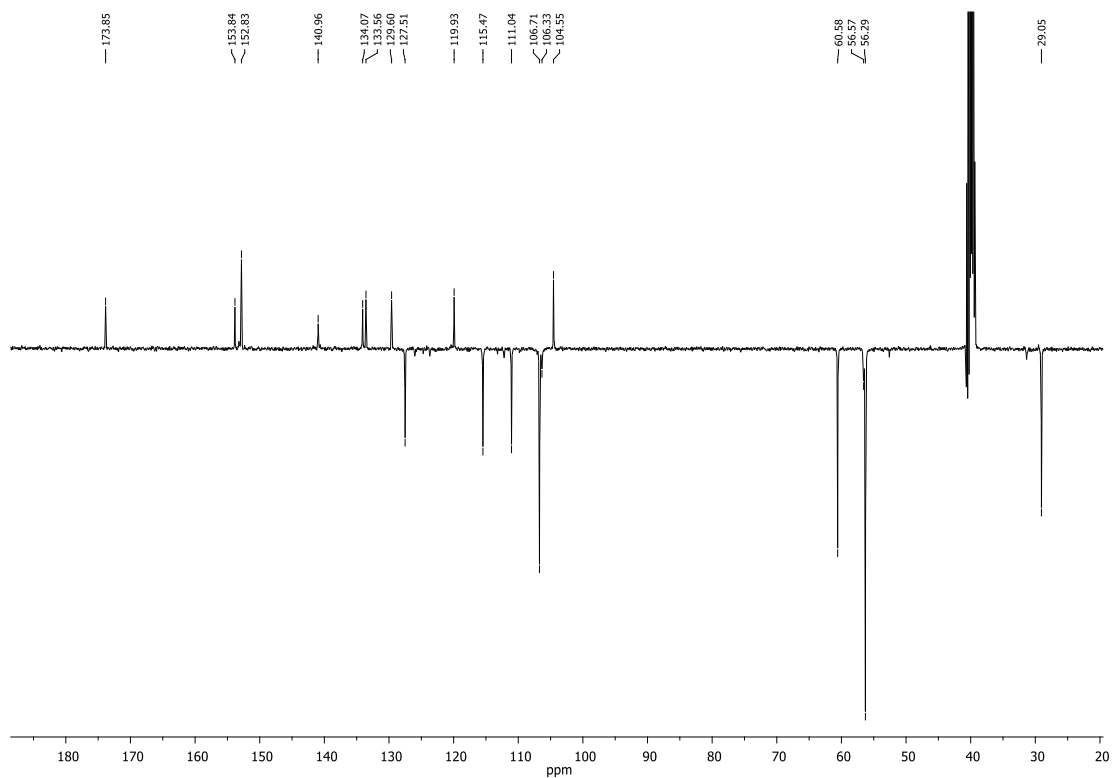
Shema 46. Priprava spojeva 20-22

Spojevi **20** i **21** sintetizirani su obliku smjese s početnim reaktantima te isti nisu uspješno pročišćeni. Struktura spoja **22** potvrđena je ¹H NMR i ¹³C NMR spektroskopijom (slika 12). U ¹H NMR spektru prikazanom na slici 12a vidljiv je široki singlet kao karakterističan signal koji odgovara amidnom protonu na 12,88 ppm te signali u aromatskom području koji odgovaraju protonima na benzenskoj i benzimidazolnoj jezgri od 7,81-7,59 ppm. U alifatskom dijelu spektra vidljiva su dva oštra singleta koji odgovaraju broju protona metilne i metoksi skupine na 3,87 i 3,33 ppm. U ¹³C NMR spektru prikazanom na slici 12b može se uočiti odgovarajući broj signala kvaternih ugljikovih atoma. Također, vidljivi su i signali za C-atom metoksi skupina na 56,3 i 60,6 ppm i C atom metilne skupine na 29,1 ppm.

a) ^1H NMR spektar spoja **22**



b) ^{13}C NMR spektar spoja **22**



Slika 12. a) ^1H NMR spektar spoja **22**; b) ^{13}C NMR spektar spoja **22**

4.EKSPERIMENTALNI DIO

4.1. Opće napomene

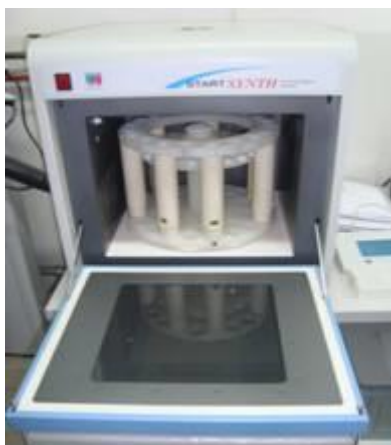
Tališta priređenih spojeva određena su na SMP11 Bibby te KoflerMikroheiztisch aparatu i nisu korigirana.

UV spektri snimljeni su na spektrofotometru VarianCary 50, a korištena je kvarcna kiveta promjera 1 cm i volumena 3 cm⁻³.

¹H i ¹³C NMR spektri snimljeni su na spektrometrima Bruker AV600 i Bruker AV300. ¹H NMR spektri snimani su pri 300 i 600 MHz, dok su ¹³C spektri snimani pri 75 i 150 MHz. Svi NMR spektri snimani su u DMSO-*d*₆ kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao interni standard. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u ppm vrijednostima, a konstante sprege (*J*) u Hz.

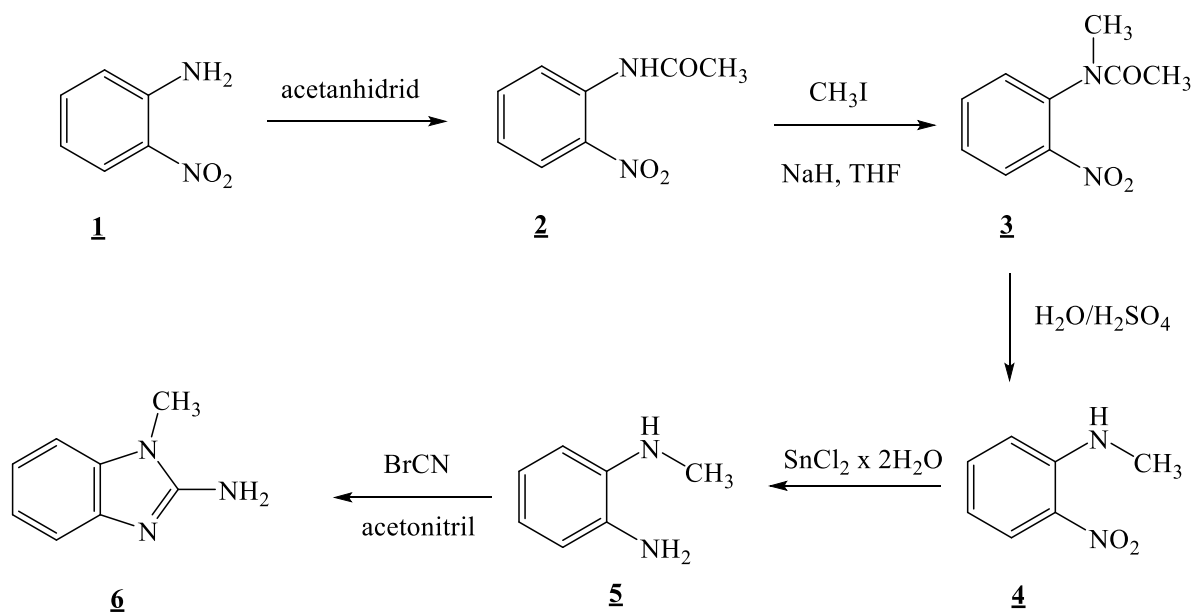
Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom 0,063 – 0,2 nm (Kemika, Merck).

Reakcije potpomognute mikrovalnim zračenjem provedene su u Milestone Start Synth mikrovalnom reaktoru (slika 13) u kvarcnim posudama (40 bar).



Slika 13. Mikrovalni reaktor

4.2 Priprava 2-amino-*N*-metilbenzimidazola



Shema 47.

4.2.1. Priprava *o*-nitroacetanilida **2**

5 mL anhidrida octene kiseline ohladi se na 10–15 °C te mu se u obrocima dodaje 2,00 g (0,014 mol) *o*-nitroanilina **1**. Reakcijska smjesa se ostavi miješati na sobnoj temperaturi preko noći. Nastali produkt se profiltrira i ispere hladnom vodom. Dobiveno je 2,30 g (88%) žutog kristaliničnog produkta.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 10,26 (s, 1H, NH_{amid}), 7,93 (dd, 1H, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, H_{arom}), 7,70 – 7,66 (m, 1H, H_{arom}), 7,62 (dd, 1H, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, H_{arom}), 7,37 – 7,33 (m, 1H, H_{arom}), 2,07 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 168,9, 143,0, 134,3, 131,6, 125,7, 125,5, 125,2, 23,7.

4.2.2. Priprava *N*-metil-*o*-nitroacetanilida **3**

U tikvicu s okruglim dnom stavi se 2,30 g (0,013 mol) *o*-nitroacetanilida **2** i doda se 34,5 mL THF te je nakon par minuta dodano 1,02 g (0,042 mol) NaH. Nakon 10 minuta miješanja doda se 1,6 mL (0,001 mol) CH₃I. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći, a nakon što je reakcija gotova, upari se do suha. Nastali talog se ispire s eterom, a žuta otopina etera se kasnije upari do suha. Spoj je pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH₂Cl₂ kao eluens. Dobiveno je 2,2 g (96%) žutog uljastog produkta.

4.2.3. Priprava *N*-metil-2-nitroanilina **4**

U tikvicu s okruglim dnom stavi se 1,83 g (0,009 mol) *N*-metil-*o*-nitroacetanilida **3** u koji se doda pripremljena 2N H₂SO₄ (13,47 mL vode + 0,81 mL H₂SO₄_{konc.}). Reakcijska smjesa refluxira 3 h. Smjesa se ekstrahira s CH₂Cl₂, a zatim se organski sloj ekstrahira dva puta s po 10 mL 10% NaHCO₃. Spoj je pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH₂Cl₂ kao eluens. Dobiveno je 0,275 g (18%) narančastog uljastog produkta.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 8,16 (šs, 1H, NH), 8,06 (dd, 1H, $J_1 = 8,6$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, H_{arom}), 7,59 – 7,51 (m, 1H, H_{arom}), 6,98 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, H_{arom}), 6,68 (m, 1H, $J_1 = 8,3$ Hz, $J_2 = 6,9$ Hz, $J_3 = 1,2$ Hz, H_{arom}), 2,96 (d, 3H, $J = 5,0$ Hz, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 146,4, 137,1, 126,6, 115,4, 114,7, 30,1.

4.2.4. Priprava *N*-metil-*o*-fenilendiamina **5**

0,275 g (1,81 mmol) *N*-metil-2-nitroanilina **4** stavi se u okruglu tikvicu te se doda otopina 3,37 g (0,015 mol) SnCl₂·2H₂O u smjesi 3,29 mL HCl_{konc.} i 3,29 mL MeOH. Reakcijska smjesa refluksira 0,5 h. Reakcijska smjesa se zatim upari do suha i doda se 50 mL vode te se dobro zaluzi s 20% otopinom NaOH do pH 14. Dobiveni bijeli talog se profiltrira te se ispiri s etanolom. Dobiveno je 0,094 g (15%) crnog uljastog produkta.

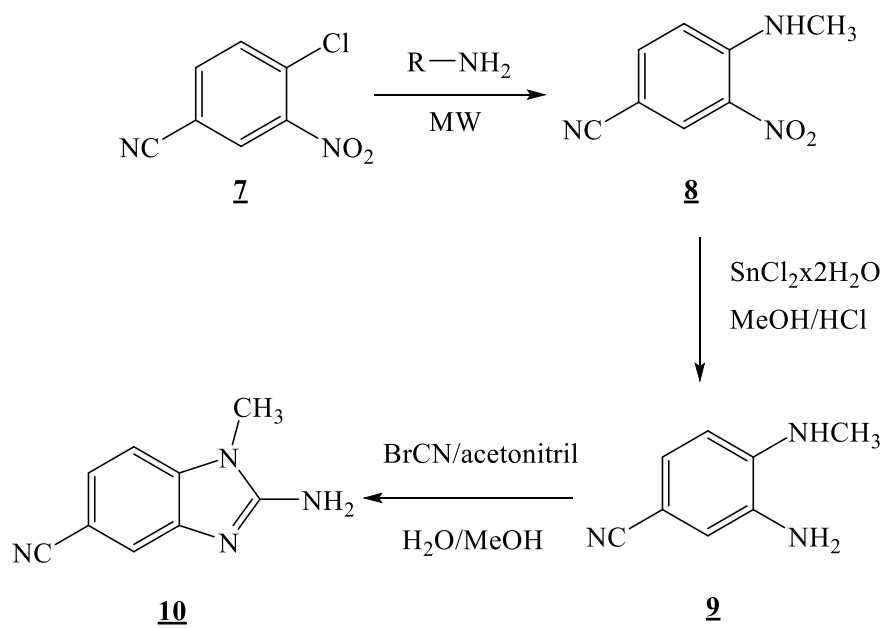
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 6,53 (dd, 1H, *J*₁ = 4,0 Hz, *J*₂ = 1,4 Hz, H_{arom}), 6,52 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, H_{arom}), 6,50 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, H_{arom}), 6,41 (q, 1H, *J*₁ = 7,4 Hz, *J*₂ = 1,1 Hz, NH), 6,37 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H_{arom}), 4,39 (s, 2H, NH₂), 2,69 (s, 3H, CH₃).

4.2.5. Priprava 2-amino-1-metilbenzimidazola **6**

U okrugloj tikvici otopi se 1 mL (0,009 mol) *N*-metil-*o*-fenilendiamina **5** u smjesi vode (19 mL) i metanola (19 mL) te se doda 0,93 g (0,009 mol) BrCN-a otopljenog u 2 mL acetonitrila. Reakcijska smjesa se miješa 24 sata na sobnoj temperaturi. Zatim se doda aktivni ugljen, otopina se profiltrira i zaluzi s NH₄OH_{konc.} do pH 9. Smjesa je uparena na mali volumen, a nastali je talog profiltriran. Dobiveno je 0,08 g (6%) ružičastog kristaliničnog produkta.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 12,58 (šs, 1H, NH⁺), 8,61 (s, 2H, NH₂), 7,55 – 7,43 (m, 1H, H_{arom}), 7,43 – 7,33 (m, 1H, H_{arom}), 7,34 – 7,21 (m, 2H, H_{arom}), 3,63 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 150,7, 131,5, 129,2, 123,9, 123,4, 111,9, 110,6, 29,6; MS (m/z): 148,1 ([M+1]⁺).

4.3. Priprava 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazola



Shema 48.

4.3.1. Priprava 4-metilamino-3-nitrobenzonitrila **8**

Spoj **8** priređen je sintezom potpomognutom mikrovalovima korištenjem zračenja snage 800 W i temperature 170 °C. U svaku od 8 kiveta stavi se 0,50 g (0,003 mol) 4-klor-3-nitrobenzonitrila **7**, 10 mL acetonitrila i 2,6 mL metilamina. Nakon 2 sata mikrovalnog zračenja, ohlađena reakcijska smjesa se pod sniženim tlakom upari na manji volumen, doda se mala količina metanola te se nastali talog profiltrira. Dobiveno je 3,31 g (85%) narančastog kristaliničnog produkta. $T_t = 173-179\text{ °C}$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (δ/ppm): 8,64 (d, 1H, $J = 4,4\text{ Hz}$, H_{arom}), 8,49 (d, 1H, $J = 2,0\text{ Hz}$, H_{arom}), 7,84 (dd, 1H, $J_1 = 9,1\text{ Hz}$, $J_2 = 1,6\text{ Hz}$, H_{arom}), 7,10 (q, 1H, $J = 9,1\text{ Hz}$, NH), 3,00 (d, 3H, $J = 5,0\text{ Hz}$, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) (δ/ppm): 148,0, 138,1, 132,2, 131,2, 118,8, 116,1, 96,5, 30,3.

4.3.2. Priprava 3-amino-4-metilbenzonitrila **9**

3,31 g 4-metilamino-3-nitrobenzonitrila **8** stavi se u okruglu tikvicu te se doda 34,86 g (0,18 mol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ u smjesi s 50,5 mL metanola i 50,5 mL HCl-a. Reakcijska smjesa refluxira 1 h. Smjesa se zatim upari do suha i doda se 70 mL vode te se zaluži s 20%-tnom otopinom NaOH do pH 14. Nastali bijeli talog se profiltrira, ispere se s vrućim etanolom i profiltrira. Dobiveno je 1,61 g (60%) svijetlo narančastog praškastog produkta. $T_t = 149-151\text{ °C}$

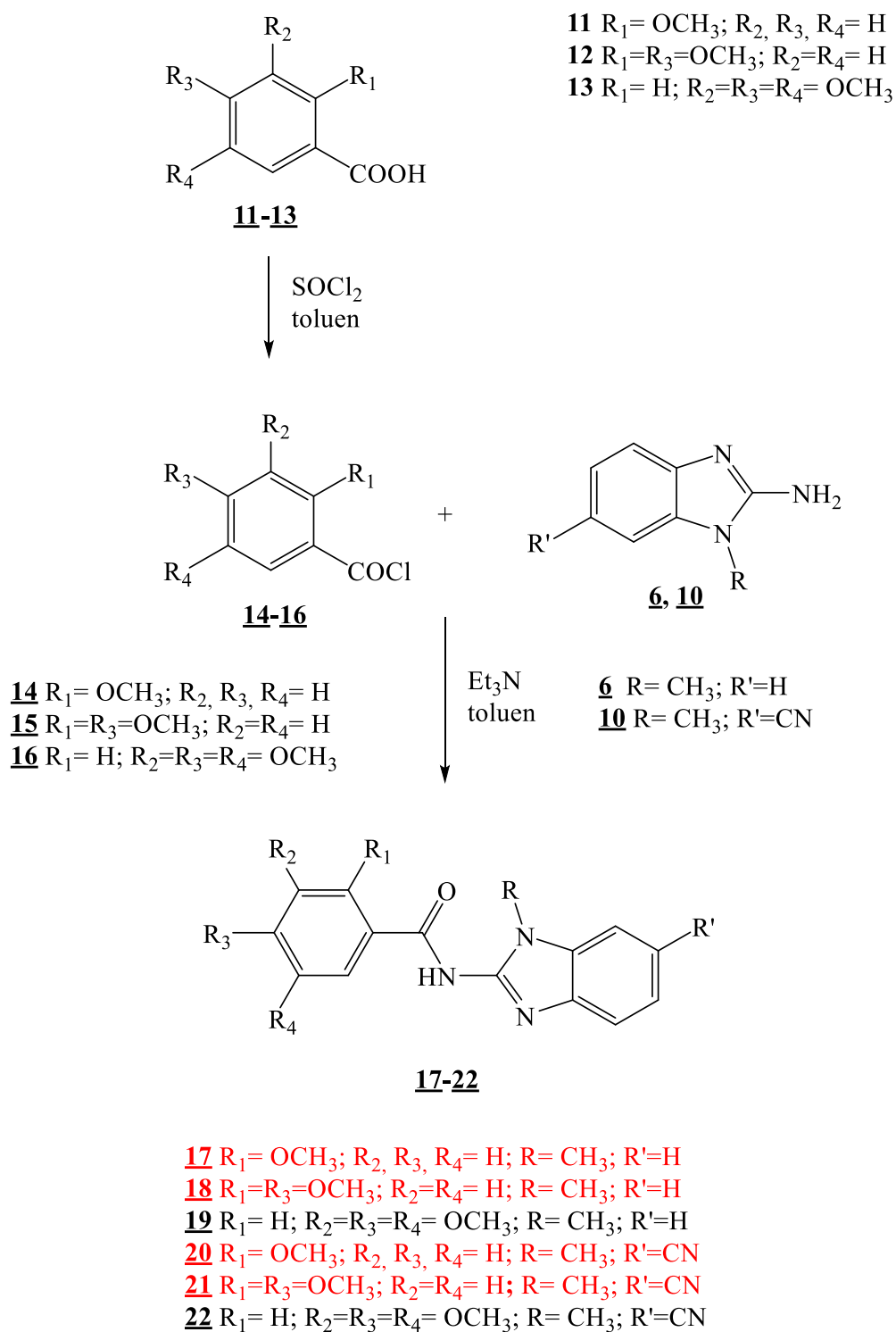
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) (δ/ppm): 6,95 (dd, 1H, $J_1 = 8,1\text{ Hz}$, $J_2 = 1,9\text{ Hz}$, H_{arom}), 6,77 (d, 1H, $J = 2,0\text{ Hz}$, H_{arom}), 6,41 (d, 1H, $J = 8,2\text{ Hz}$, H_{arom}), 5,57 (q, 1H, $J = 4,7\text{ Hz}$, NH), 4,89 (s, 2H, NH_2), 2,77 (d, 3H, $J = 4,9\text{ Hz}$, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) (δ/ppm): 141,6, 135,6, 123,5, 121,6, 114,9, 108,5, 96,9, 29,9.

4.3.3. Priprava 2-amino-5-cijano-1-metilbenzimidazola 10

U okrugloj tikvici otopi se 1,60 g (0,01 mol) 4-metilamino-3-aminobenzonitrila **9** u smjesi vode (34 mL) i metanola (34 mL) te se doda 1,15 g (0,011 mol) BrCN-a otopljenog u 2,47 mL acetonitrila. Smjesa se miješa preko noći na sobnoj temperaturi. Zatim se doda aktivni ugljen, otopina se profiltrira i zaluži s $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{konc}}$ do pH 9. Smjesa je uparena na mali volumen, a nastali je talog profiltriran. Dobiveno je 0,81 g (43%) ružičastog kristaliničnog produkta.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ/ppm): 7,51 – 7,48 (m, 1H, H_{arom}), 7,30 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H_{arom}), 7,30 (s, 1H, H_{arom}), 6,82 (s, 2H, NH_2), 3,54 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ/ppm): 157,7, 143,4, 138,9, 122,9, 121,2, 118,2, 108,7, 102,5, 29,1; MS (m/z): 282,2 ($[\text{M}+1]^+$).

4.4. Priprava metoksi supstituiranih derivata *N*-(metil- benzimidazolil)-benzamid 17-22



Shema 49.

4.4.1. Opći postupak pripreve metoksi supstituiranih benzoil-klorida 14-16

Otopini odgovarajuće kiseline u apsolutnom toluenu doda se tionil-klorid. Reakcijska smjesa zatim se 18 sati zagrijava na temperaturi vrenja. Suvišak tionil-klorida ukloni se destilacijom pod sniženim tlakom, a dobiveni produkt se ispere nekoliko puta s apsolutnim toluenom.

Priprava 2-metoksibenzoil-klorida 14

5,0 g (0,033 mol) **11**u apsolutnom toluenu (25 mL) i tionil-klorid (23,4 mL, 0,321 mol) zagrijava se na temperaturi vrenja 18 sati. Dobiveno je 5,54 g (98%) crvenog uljastog produkta.

Priprava 2,4-dimetoksibenzoil-klorida 15

4,70 g (0,026 mol) **12** u apsolutnom toluenu (23,5 mL) i tionil-klorid (18,8 mL, 0,258 mol) zagrijava se na temperaturi vrenja 18 sati. Dobiveno je 4,20 g (81%) tamnocrvenog kristaliničnog produkta.

Priprava 3,4,5-trimetoksibenzoil-klorida 16

5,0 g (0,024 mol) **13** u apsolutnom toluenu (25 mL) i tionil-klorid (17,1 mL, 0,235 mol) zagrijava se na temperaturi vrenja 18 sati. Dobiveno je 5,40 g (98%) svjetlosmeđeg kristaliničnog produkta.

4.4.2. Opći postupak pripreve metoksi supstituiranih derivata (*N*-metil-benzimidazolil)benzamida 17-22

Otopini odgovarajućeg klorida u apsolutnom toluenu doda se odgovarajući 2-aminobenzimidazol i trietilamin te se reakcijska smjesa zagrijava 24 sata. Dobiveni produkt se profiltrira, ispere razrijeđenom otopinom HCl i vodom te prekrizalizira iz odgovarajućeg otapala.

Pokušaj pripreve 2-metoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)benzamida 17

0,20 g (0,001 mol) **14** u apsolutnom toluenu (32 mL), 0,27 g (0,001 mol) **6** i trietilamin (0,24 mL, 0,002 mol) zagrijava se na temperaturi vrenja preko noći. Hlađenjem dobiveni talog je profiltriran, međutim željeni produkt nije izoliran.

MS (m/z): 282,2 ([M+1]⁺).

Pokušaj priprave 2,4-dimetoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benzamida 18

0,12 g (0,61 mmol) **15** u apsolutnom toluenu (14 mL), 0,10 g (6,07 mmol) **6** i trietilamin (0,19 mL, 2,34 mmol) zagrijava se na temperaturi vrenja preko noći. Hlađenjem nastali talog je profiltriran i pročišćen kolonskom kromatografijom uz CH₂Cl₂ kao eluens, međutim željeni produkt nije uspješno izoliran.

MS (m/z): 312,2 ([M+1]⁺).

Priprava 3,4,5-trimetoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benzamida 19

0,15 g (0,65 mmol) **16** u apsolutnom toluenu (30,8 mL), 0,10 g (0,006 mol) **6** i trietilamin (0,19 mL, 0,002 mol) zagrijava se na temperaturi vrenja 24 h. Hlađenjem nastali talog je profiltriran i dobiveno je 0,053 g (11%) produkta. T_f = 236-241 °C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 12,66 (s, 1H, NH_{amid}), 7,59 (s, 2H, H_{arom}), 7,52 (d, 1H, J = 8,19 Hz, H_{arom}), 7,47 (d, 1H, J = 8,16 Hz, H_{arom}), 7,29-7,20 (m, 2H, H_{arom}), 3,87 (s, 6H, CH₃), 3,73 (s, 6H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ/ppm): 173,3, 152,8 (2C), 134,1, 130,4, 129,2, 123,0 (2C), 112,3, 109,9, 106,6 (2C), 60,6, 56,3 (2C), 28,7; MS (m/z): 342,2 ([M+1]⁺).

Pokušaj priprave *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-metoksibenzamida 20

0,20 g (1,00 mmol) **14** u apsolutnom toluenu (30,8 mL), 0,20 g (1,00 mmol) **10** i trietilamin (0,19 mL, 2,00 mmol) zagrijava se na temperaturi vrenja 24 h. Hlađenjem dobiveni talog je profiltriran, međutim željeni produkt nije izoliran.

Pokušaj priprave *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,4-dimetoksi-benzamida 21

0,20 g (0,001 mol) **15** u apsolutnom toluenu (30,8 mL), 0,20 g (0,001 mol) **10** i trietilamin (0,19 mL, 0,001 mol) zagrijava se na temperaturi vrenja preko noći. Talog je profiltriran. Dobiveno je 0,33 g (83%) svjetlosmeđeg kristaliničnog produkta.

Priprava *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3,4,5-trimetoksibenzamida 22

0,27 g (0,001 mol) **16** u apsolutnom toluenu (30,8 mL), 0,20 g (0,001 mol) **10** i trietilamin (0,19 mL, 0,002 mol) zagrijava se na temperaturi vrenja 24 h. Hlađenjem dobiveni talog je profiltriran i dobiveno je 0,39 g (92%) produkta. $T_f > 300\text{ }^\circ\text{C}$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 12,88 (šs, 1H, NH_{amid}), 7,81 (s, 1H, H_{arom}), 7,71 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H_{arom}), 7,65 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H_{arom}), 7,59 (s, 2H, H_{arom}), 7,59 (s, 2H, H_{arom}), 3,87 (s, 6H, CH₃), 3,33 (s, 6H, CH₃); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) (δ /ppm): 173,8, 153,8, 152, 140,9, 134,1, 133,5, 129,6, 127,5, 119,9, 115,5, 111,0, 106,7, 106,3 (2C), 104,5, 60,6, 56,3 (2C), 29,1.

5. ZAKLJUČAK

- U ovom radu priređeni su sljedeći spojevi: 2-amino-1-metilbenzimidazol **6**, 2-amino-5-cijano-1-metilbenzimidazol **10**, 2-metoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benzamid **17**, 2,4-dimetoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benzamid **18**, 3,4,5-trimetoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benzamid **19**, *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-metoksibenzamid **20**, *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2,4-dimetoksibenzamid **21**, *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3,4,5-trimetoksibenzamid **22**.
- Sinteza 2-amino-*N*-metilbenzimidazola **6** provedena je počevši iz *o*-nitroanilina **1**.
- Sinteza 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazola **10** provedena je nekataliziranom aminacijom potpomognutom mikrovalovima.
- Benzoil-kloridi **14-16** priređeni su reakcijom tionil-klorida s odgovarajućim karboksilnim kiselinama u apsolutnom toluenu.
- Sinteza metoksi supstituiranih derivata (*N*-metil-benzimidazolil)benzamida **19** i **22** provedena je reakcijom kondenzacije odgovarajućeg benzoil-klorida **16** i 2-amino-*N*-metilbenzimidazola **6**, odnosno 2-amino-5-cijano-*N*-metilbenzimidazola **10**.
- Sinteza metoksi supstituiranih (*N*-metil-benzimidazolil)benzamida **17** i **18** te njihovih cijano derivata **20** i **21** u apsolutnom toluenu nije bila uspješna.
- Tijek nekih reakcija praćen je UV/Vid spektroskopijom.
- Struktura priređenih spojeva potvrđena je ¹H NMR i ¹³C NMR spektroskopijom te masenom spektrometrijom.

6. ŽIVOTOPIS

Donata Jambriško [REDACTED] Osnovnu školu završila je u Varaždinu, nakon čega je upisala Prvu gimnaziju Varaždin, dvojezični smjer. 2015. godine upisuje preddiplomski studij Primijenjene kemije na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu praksu odradila je u Euroinspektu Croatiakontrola, u laboratoriju za ispitivanje zdravstvene ispravnosti hrane te u R&D laboratoriju PLIVE. Tijekom preddiplomskog studija boravila je 2 tjedna na tečaju Green Solvents u Toulouse-u, u Francuskoj, u sklopu Instituta National Polytechnique de Toulouse – Ecole Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques Et Technologiques (INP-ENSIACET).

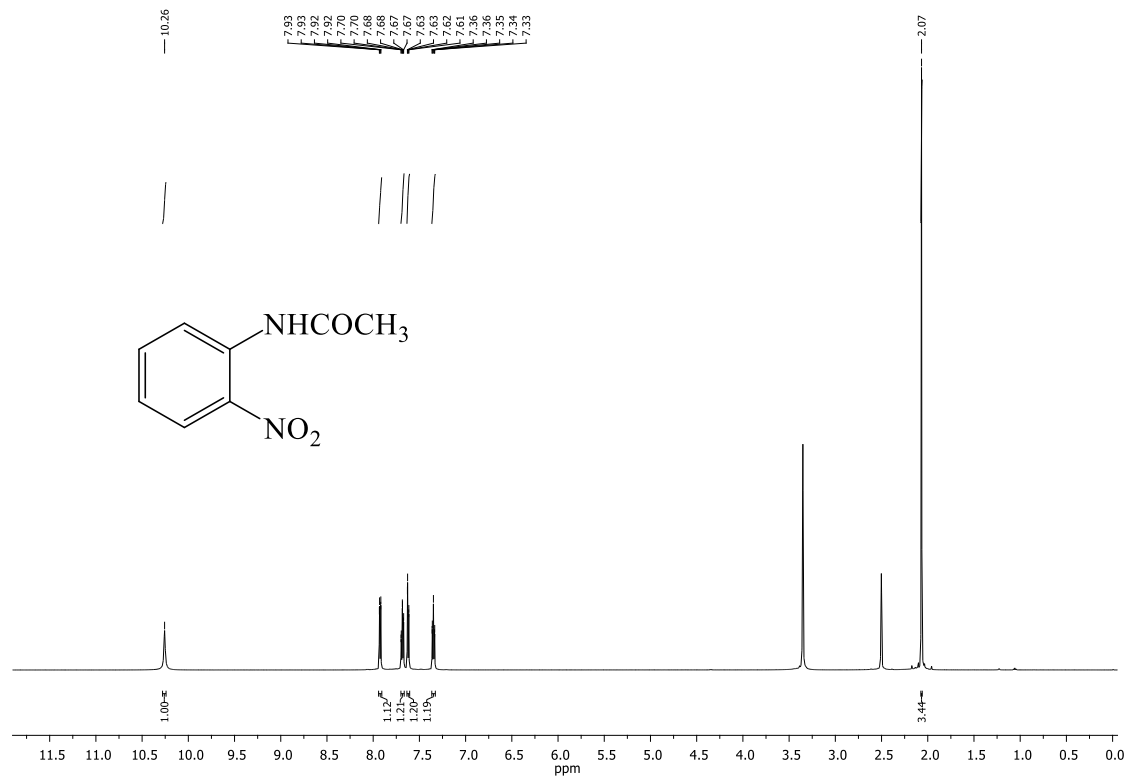
7. LITERATURA

1. R. Walia, Md. Hedaitullah, K. Iqbal and HS. Lamba, *An overview. International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* **1** (2011) 565-574.
2. M. Cheung, A. Bolor, J. A. Stafford, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 4093-4095.
3. P. Jutzi, U. Gilge, *J. Heterocycl. Chem.* **20** (1983) 1011-1014.
4. D. Harrison, J. T. Ralph, *J. Chem. Soc.*(1965) 3132-3136.
5. K. Asakawa, J. J. Dannenberg, K. J.Fitch, S. S.Hall, C. Kadowaki, S. Karady, S. Kii, K. Maeda, B. F. Marcune, T. Mase, R. A. Miller, R. A. Reamerand, D. M. Tschaen, *Tetrahedron Lett.* **45** (2005) 5081-5095.
6. D. Villemin, M. Hammadi, B. Martin, *Synth. Commun.* **26** (1996) 2895-2909.
7. A. Beu-Alloum, S. Bakkas, M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 454-455.
8. D. Rigo, D. Valligny, S. Taisne, D. Couturier, *Synth. Commun.* **18** (1988) 167-171.
9. C. A. Ramsden, H. L. Rose, *J. Chem. Soc.* **27** (1995) 614-615.
10. P. N. J. Leonard Curtin, K. M. Beck, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (1947) 19463-19467.
11. A. Keller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **24** (1891) 2498-2501.
12. J. Schult, H. Tanneberg, H. Matschiner, *Z. Chem.* **20** (1980) 436-437.
13. H. Schilling, K. Trautner, P. Gallien, H. Matschiner, *German Patent (DDRP)* **96** (1982) 142855-149520.
14. H. L.Yale, J. A. Bristol, *U. S. Patent*, **86** (1978) 500-505.
15. W. Daum, P. E. Frohberger, *German Patent (DOS)*, **80** (1974) 82978p.
16. A. Antaki, V. Petrow, *J. Chem. Soc.* **73** (1951) 551-555.
17. M. H. Einagdi, H.Wamhoff, *Chem. Lett.* **23** (1982) 419.
18. M. Yutilov, *Materialy 4-Oi Nauchn. Konf. Aspirantov* (1962) 100-110.
19. L. Capuano, H. J. Schrepfer, M. E. Jaeschke, H. Porschen, *Chem. Ber.* **107** (1974) 1568–1578.
20. W. Ried, W. Muller, *J. Prakt. Chem.* **8** (1959) 132-133.
21. I. Latezari, S. Nabahi, *J. Heterocycl. Chem.* **17** (1980) 1745–1749.
22. T. Denzel, H. Hoehn, *U. S. Patent* **490** (1978) 151-183.
23. S. N. Kolodyaznaya, A. M. Simonov, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **25** (1967) 83-186.
24. P. Ahuja et al., *Indian. J. Chem.* **7** (1971) 419-840.
25. A. Kreutberger, A. Tantawy, *Chem. Ber.* **111** (1978) 1670–1676.
26. P. P. Seth, A. Miyaji, E. A. Jefferson, K. A. Sannes-Lowery, S. A. Osgood, S. S Propp et al, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 7075-7079.

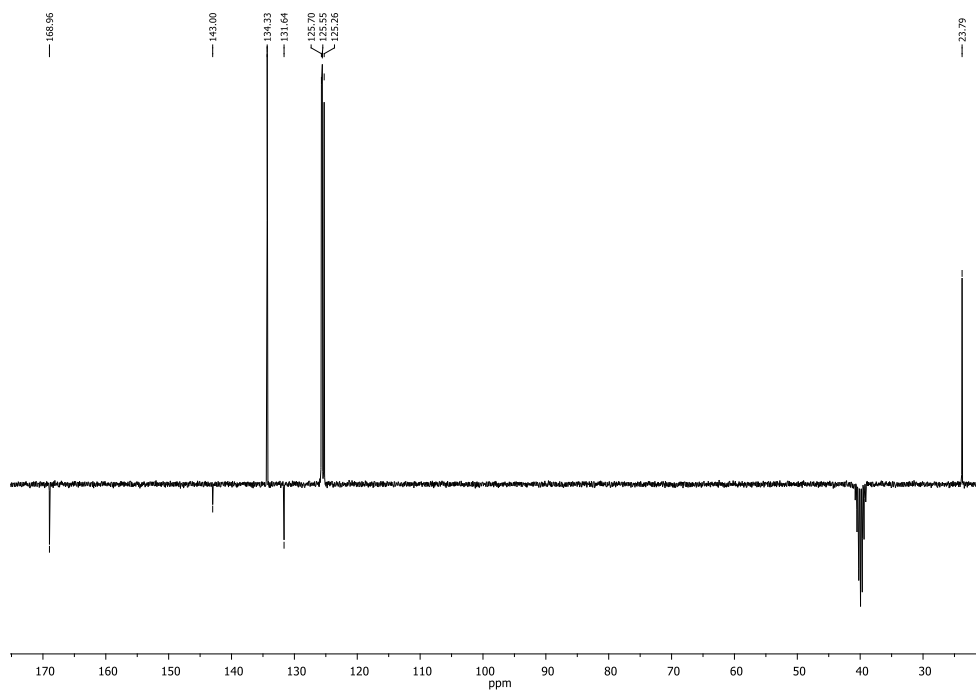
8. PRILOZI

Prilog 1.

a) ^1H NMR spektar *o*-nitroacetanilida **2**

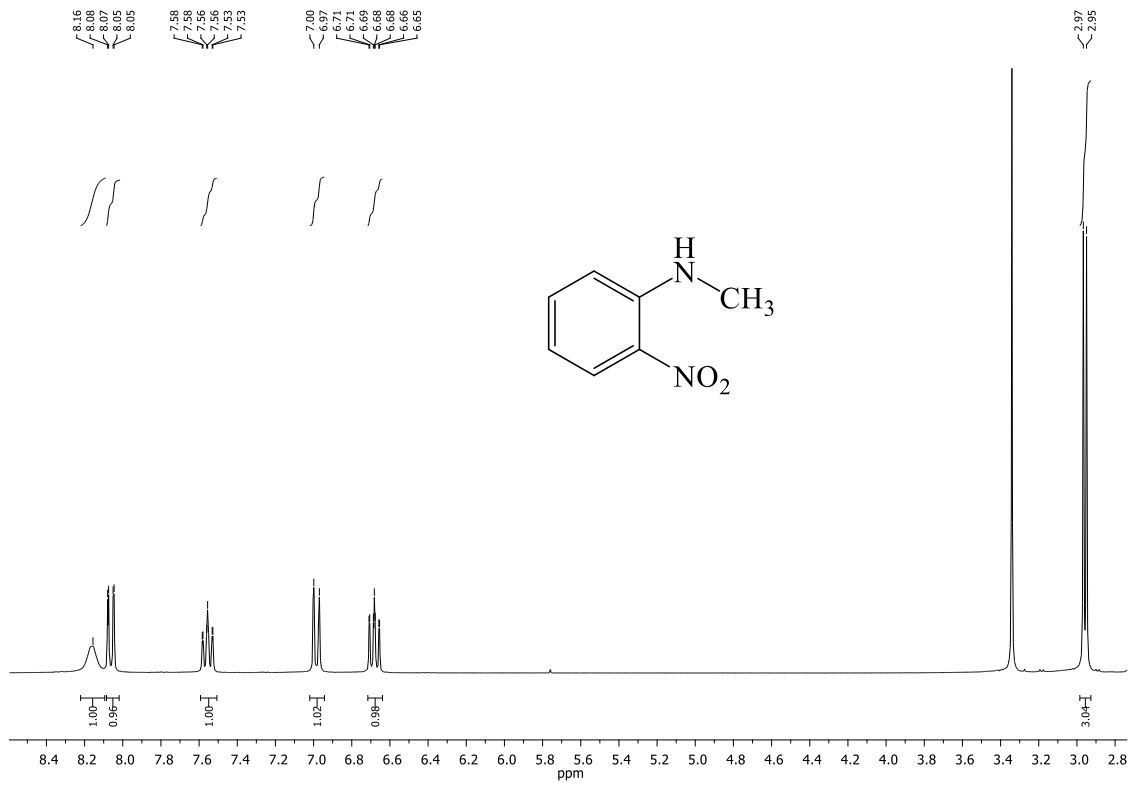


b) ^{13}C NMR spektar *o*-nitroacetanilida **2**

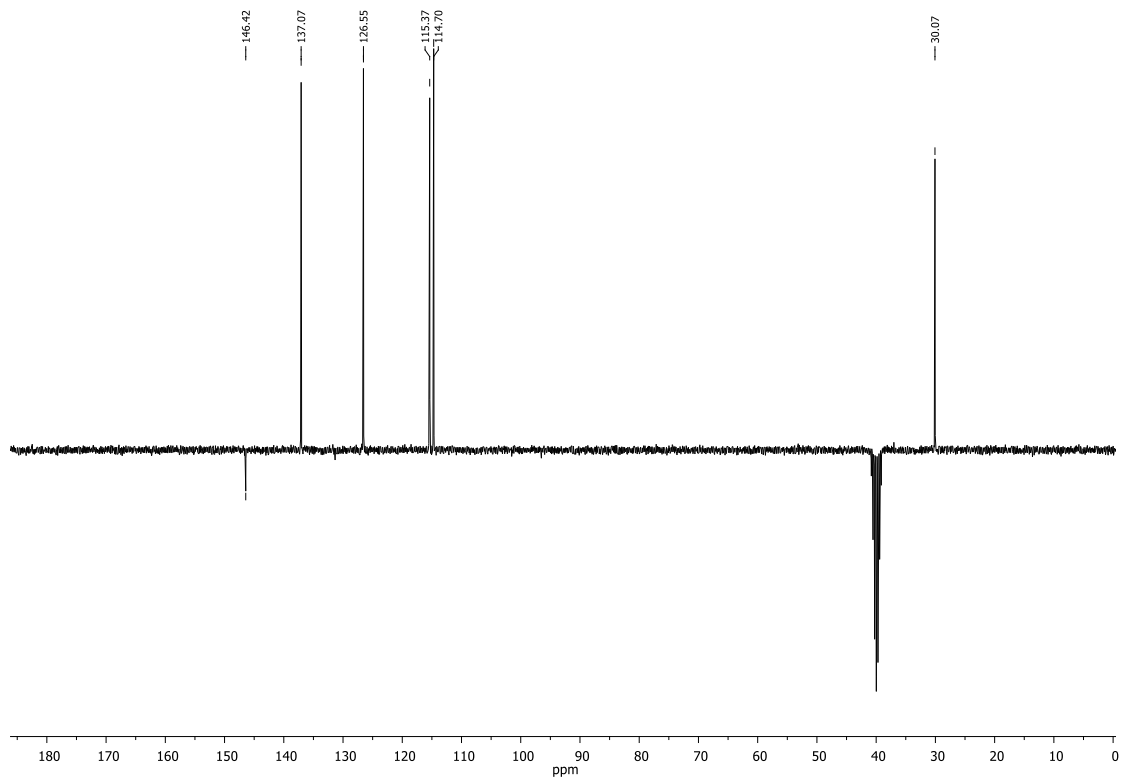


Prilog 2.

a) ^1H NMR spektar *N*-metil-2-nitroanilina **4**

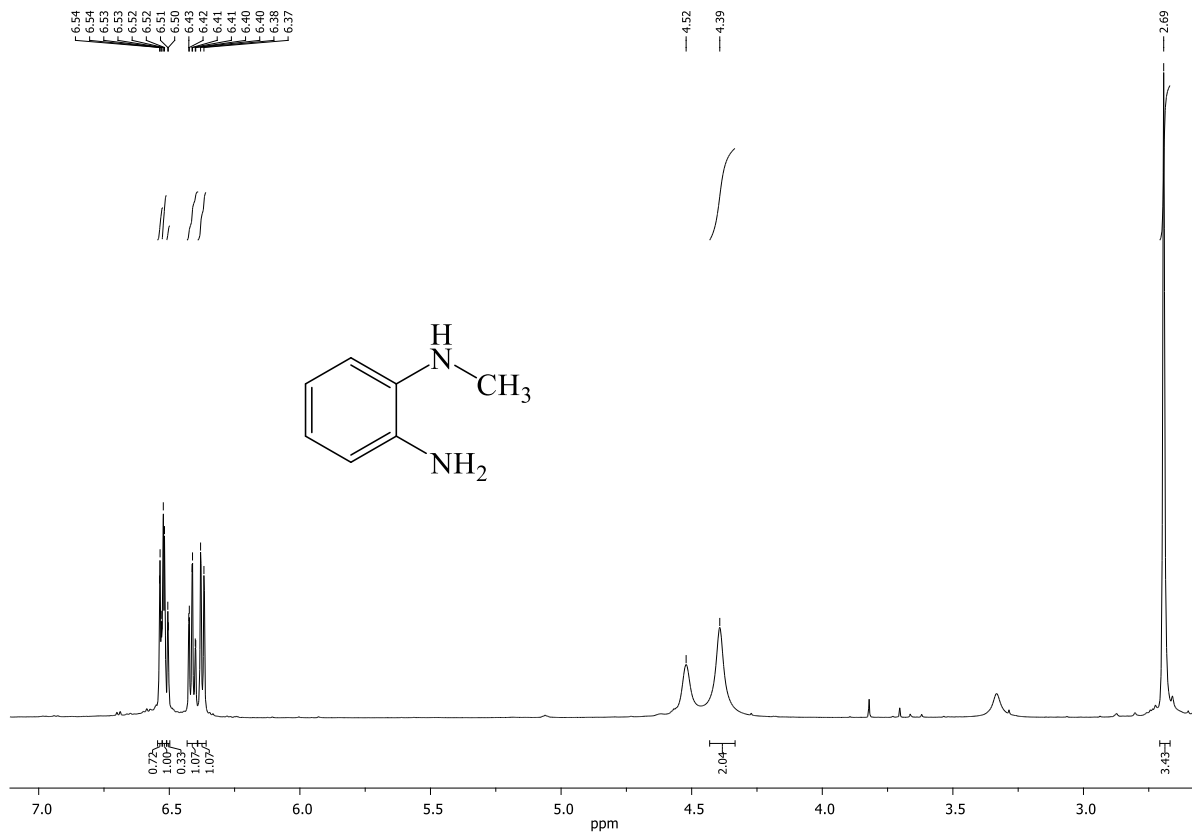


b) ^{13}C NMR spektar *N*-metil-2-nitroanilina **4**



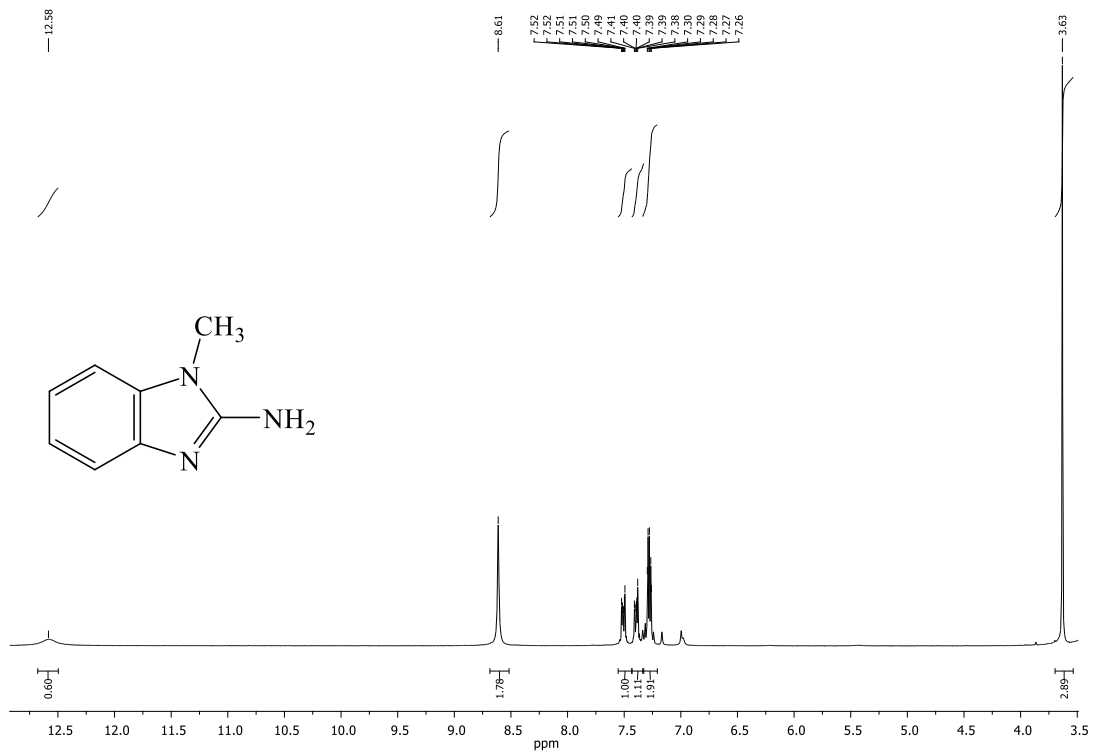
Prilog 3.

a) ^1H NMR spektar *N*-metil-*o*-fenilendiamina **5**

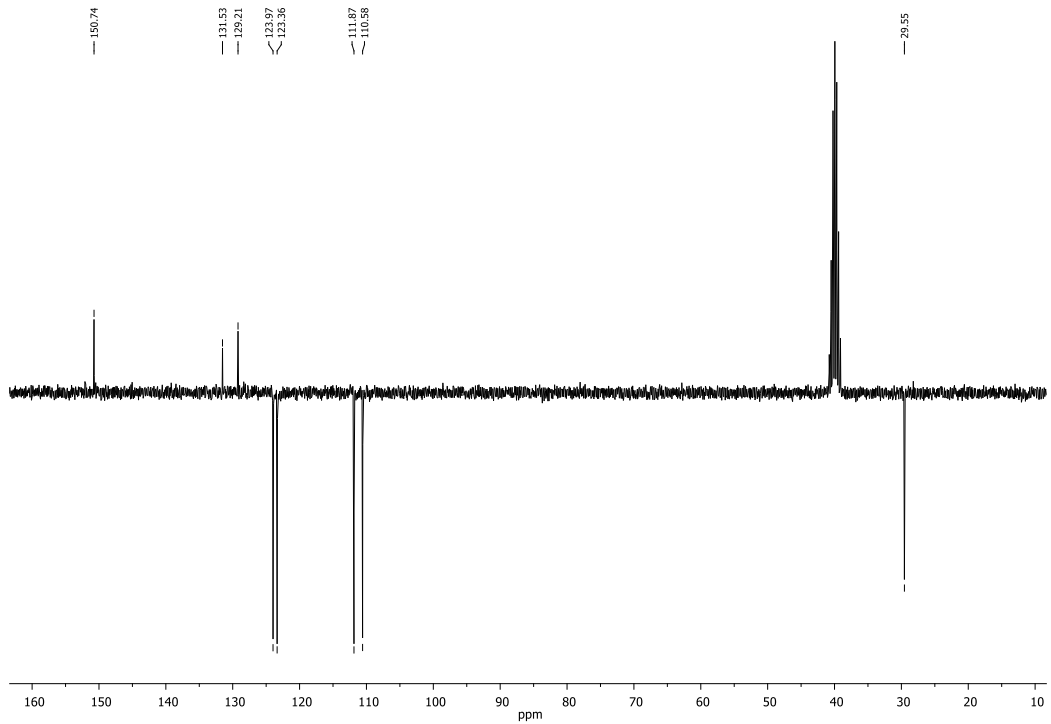


Prilog 4.

a) ^1H NMR spektar 2-amino-1-metilbenzimidazola **6**

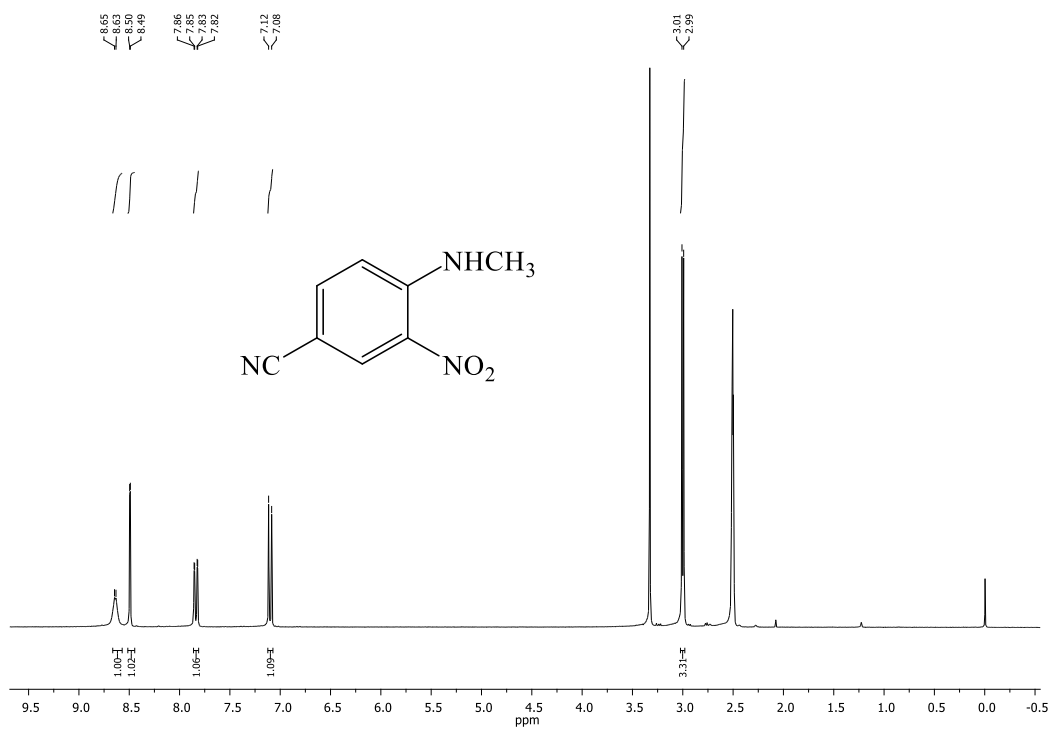


b) ^{13}C NMR spektar 2-amino-1-metilbenzimidazola **6**

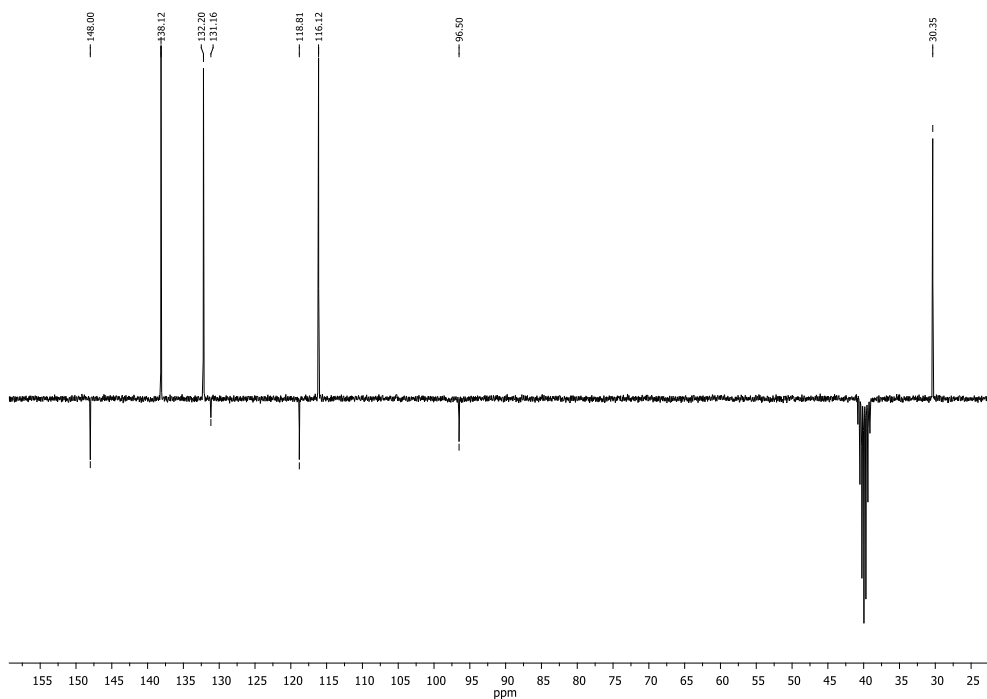


Prilog 5.

a) ^1H NMR spektar 4-metilamino-3-nitrobenzonitrila **8**

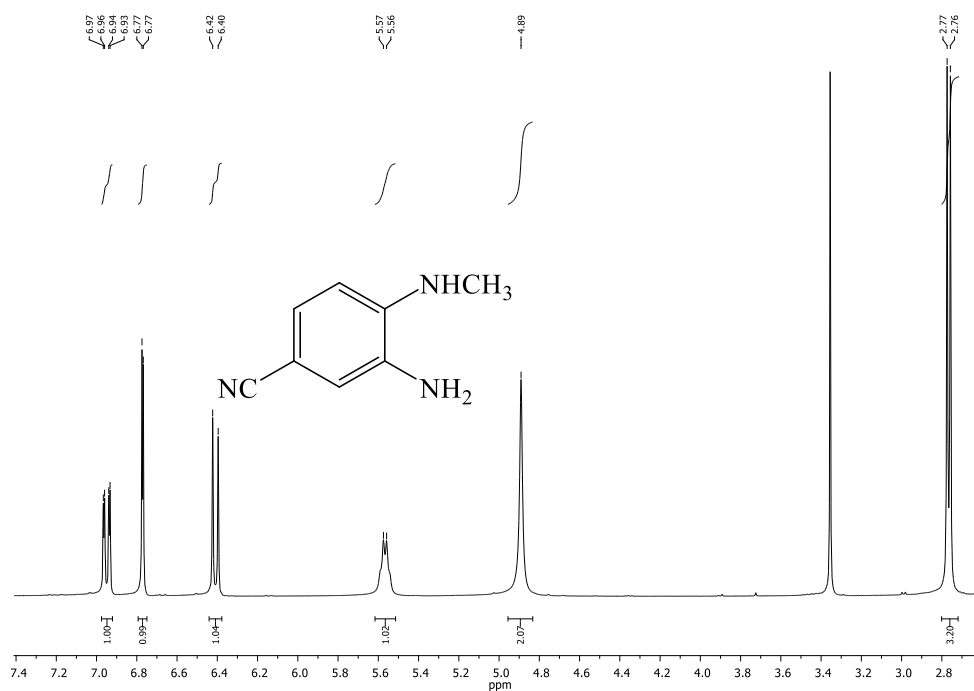


b) ^{13}C NMR spektar 4-metilamino-3-nitrobenzonitrila **8**

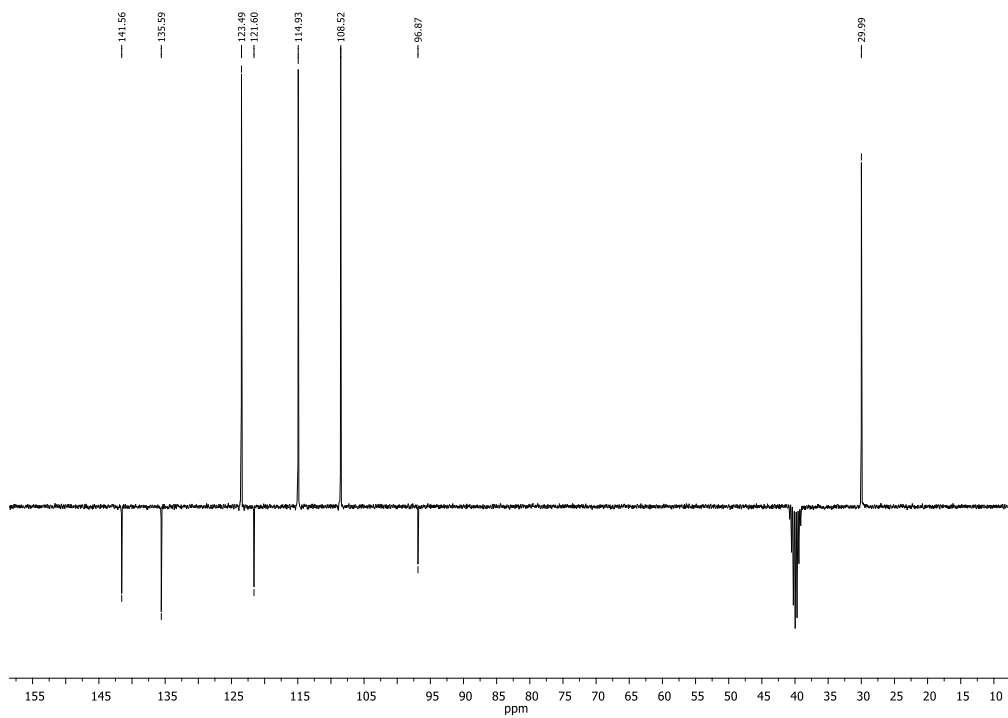


Prilog 6.

a) ^1H NMR spektar 3-amino-4-metilbenzonitrila **9**

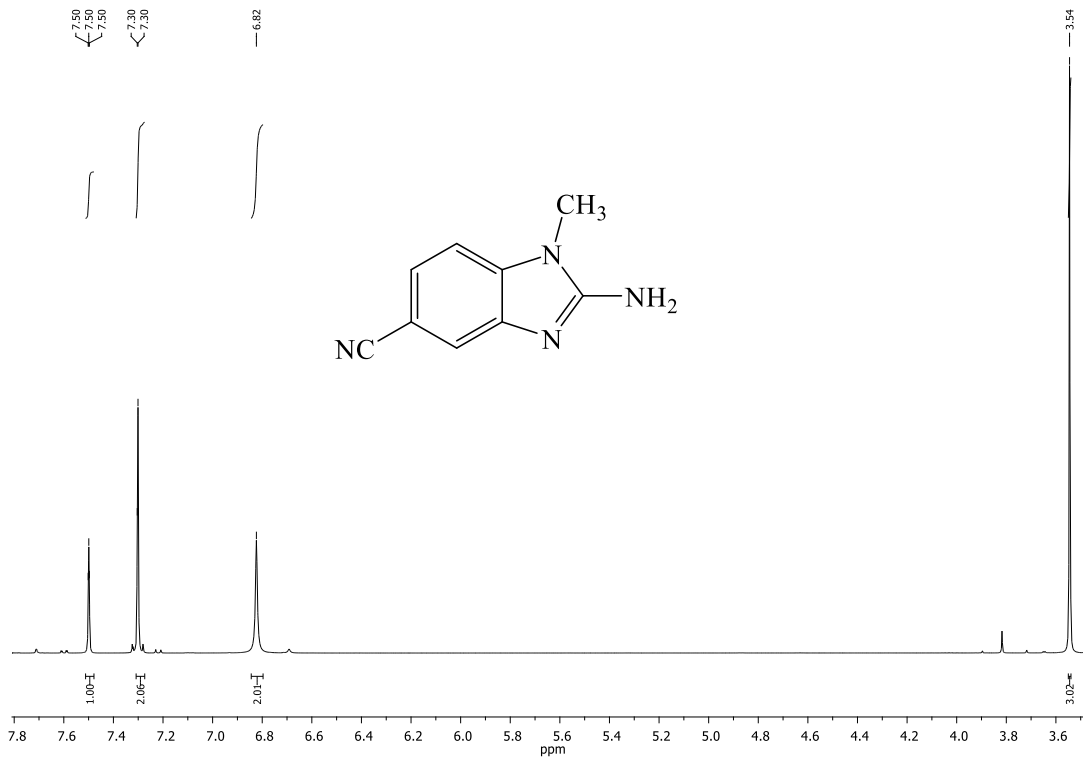


b) ^{13}C NMR spektar 3-amino-4-metilbenzonitrila **9**

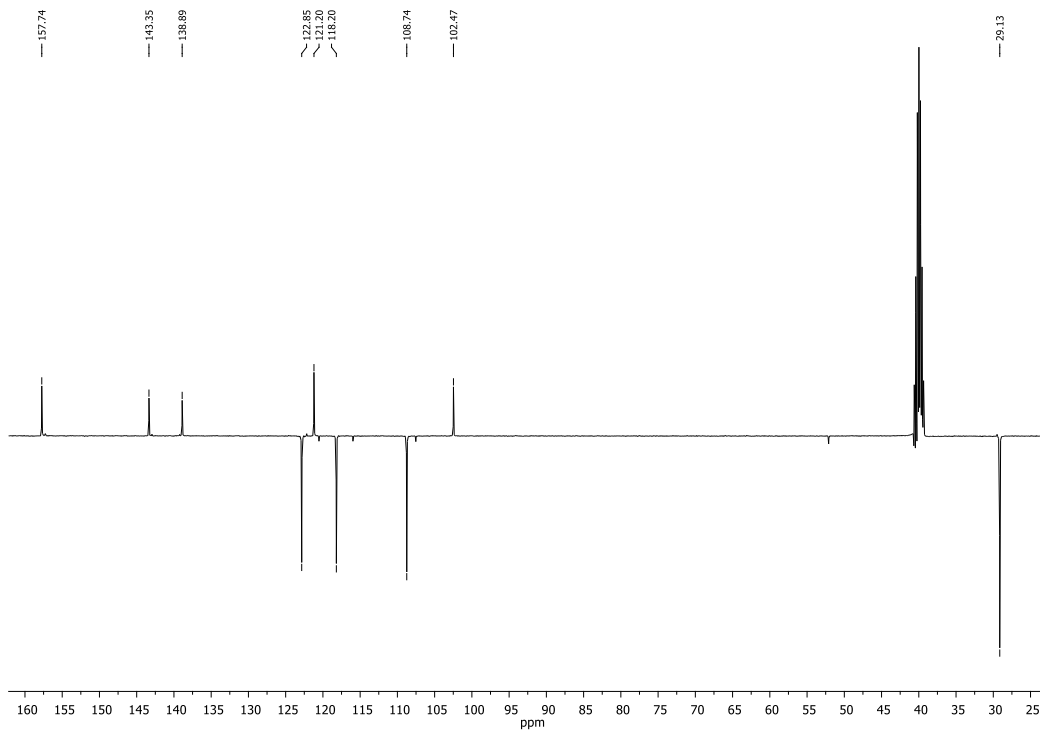


Prilog 7.

a) ^1H NMR spektar 2-amino-5-cijano-1-metilbenzimidazola **10**

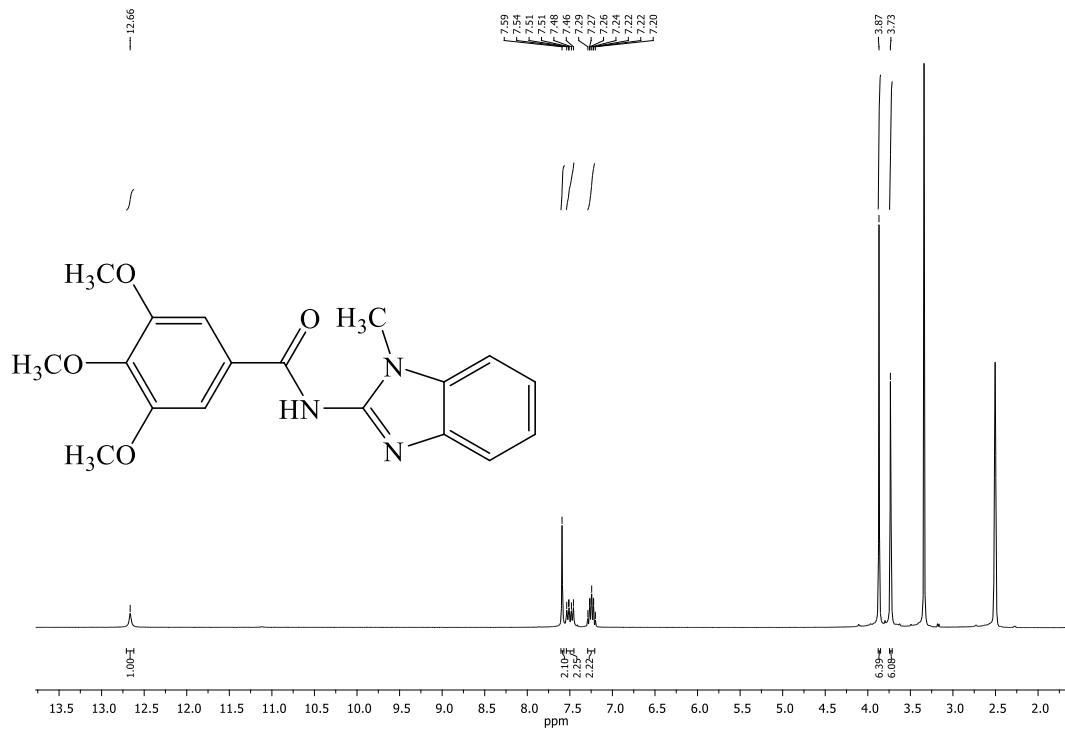


b) ^{13}C NMR spektar 2-amino-5-cijano-1-metilbenzimidazola **10**

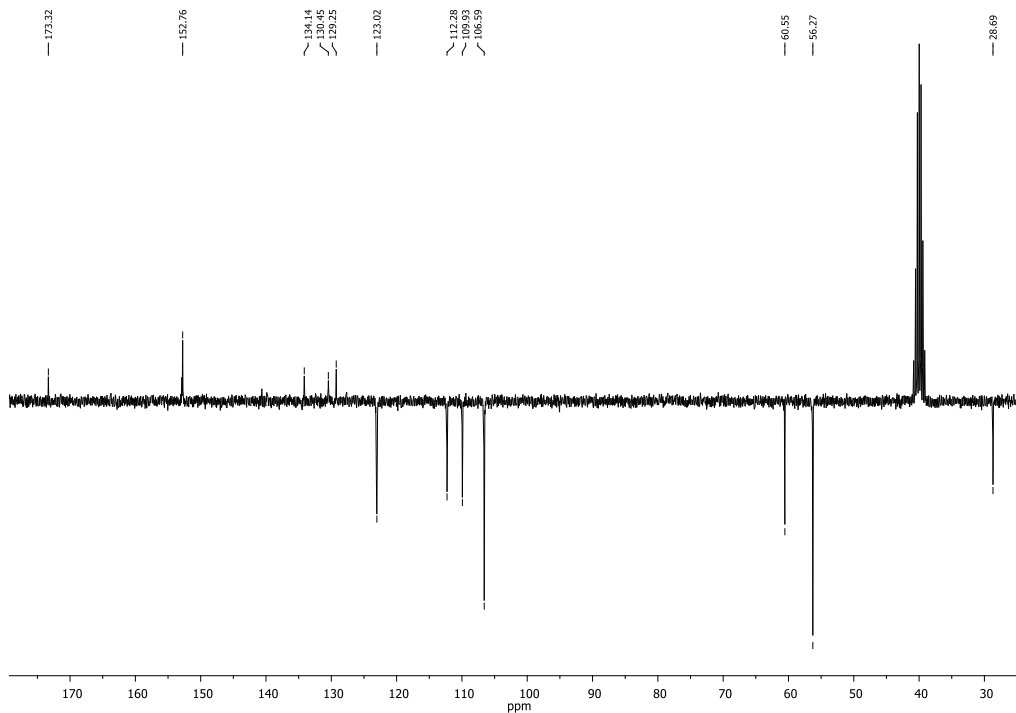


Prilog 8.

a) ^1H NMR spektar 3,4,5-trimetoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benzamida **19**

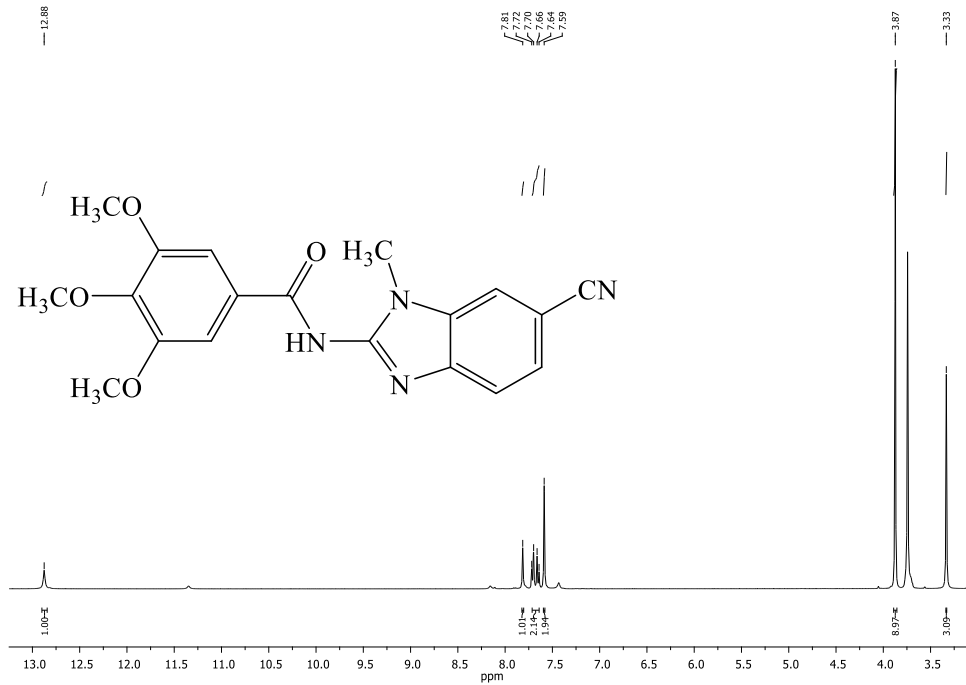


b) ^{13}C NMR spektar 3,4,5-trimetoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benzamida **19**

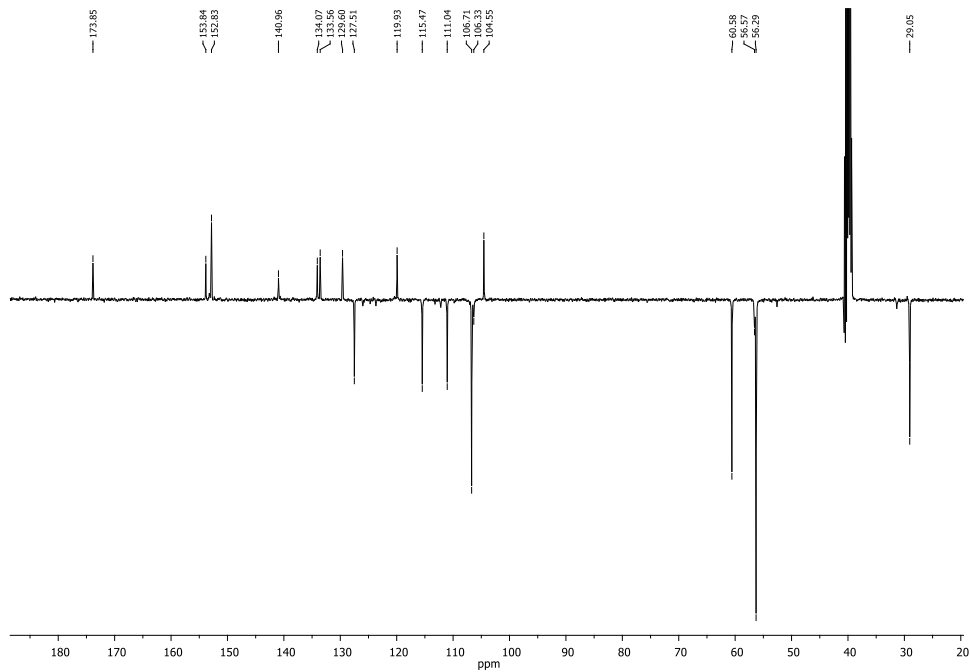


Prilog 9.

a) ^1H NMR spektar *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3,4,5-trimetoksi-benzamida **22**

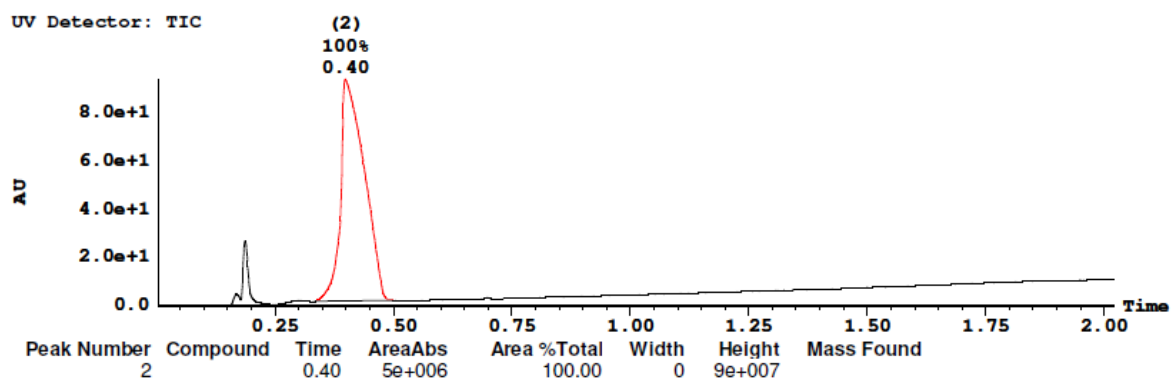


b) ^{13}C NMR spektar *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3,4,5-trimetoksi-benzamida **22**



Prilog 10.

a) Maseni spektar 2-amino-1-metilbenzimidazola **6**



Prilog 11.

a) Maseni spektar 3,4,5-trimetoksi-*N*-(1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)benzamida **19**

