

Sinteza novih derivata benzimidazola Sonogashira- inom reakcijom i njihova spektroskopska karakterizacija

Barić, Sanja

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:163881>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-25**



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

Sanja Barić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Sanja Barić

Sinteza novih derivata benzimidazola Sonogashira-inom reakcijom i
njihova spektroskopska karakterizacija

DIPLOMSKI RAD

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

Članovi ispitne komisije: izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević
prof. dr. sc. Marijana Hranjec
izv. prof. dr. sc. Šime Ukić

Zagreb, srpanj 2018.

Zahvaljujem mentorici, izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević, na predloženoj temi, stručnom vodstvu, savjetima, susretljivosti, prenesenom znanju i pomoći prilikom izrade i pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem mag. appl. chem. Ivani Sokol, na pomoći, susretljivosti, strpljenju i savjetima pruženoj tijekom izrade kako eksperimentalnog dijela tako i pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem svim članovima Zavoda za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije na ugodnoj radnoj atmosferi, kolegijalnosti i pomoći koju su uvijek rado pružali. Posebno se zahvaljujem prof. dr. sc. Hranjec i dr. sc. Perin na suradnji i udjeljenim spojevima koji su korišteni za eksperimentalni dio ovoga rada.

Veliko hvala mojim roditeljima i sestri, kolegama i prijateljima, posebno Mariu, koji su mi pružali bezuvjetnu podršku tijekom cijelog školovanja.

SAŽETAK

U ovom radu opisana je sinteza novih derivata benzaldehida i benzimidazola Sonogashira-inom reakcijom, njihova spektroskopska karakterizacija spektroskopijom NMR i UV/Vis te *in silico* analiza. Sonogashira-inom reakcijom *p*-klor i *p*-brombenzaldehyda s odgovarajućim terminalnim alkinima uz Pd katalizator Pd(PPh₃)₄ i Pd₂Cl₂(PPh₃)₂ sintetizirani su *p*-alkinilni derivati benzaldehida **1-4** i **9-11**. Reakcijom kondenzacije *p*-klor i *p*-brombenzaldehyda s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom pripravljeni su derivati benzimidazola **12** i **13** kojih su nadalje Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja prevedeni u alkinilne derivate benzimidazola **14-18**. Reakcijom kondenzacije spojeva s hidroksimetilnim pobočnim lancem **21**, **26** i **28** s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom sintetizirani su derivati benzimidazola **23**, **27** i **29**. Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja spoja **29** s odgovarajućim terminalnim alkinima sintetizirani su spojevi **30** i **31**. Strukturna i spektroskopska karakterizacija sintetiziranih spojeva provedena je ¹H NMR i UV/Vis spektroskopijom, dok su biološka djelovanja i biološke mete predviđene *in silico* (PASS) analizom. *In silico* analiza spojeva ukazuje da spojevi s benzimidazolnom strukturom **12-18**, **23-24**, **27**, **29-31** pokazuju vjerojatnost aktivnosti da djeluju kao snažni antineoplastici za široki spektar karcinoma.

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

SUMMARY

This paper describes the synthesis of novel benzaldehyde and benzimidazole derivatives by Sonogashira cross-coupling reaction, their spectroscopic characterization by NMR and UV/VIS spectroscopy and *in silico* analysis. Sonogashira cross-coupling reaction of *p*-chloro and *p*-bromobenzaldehyde with appropriate terminal alkynes in the presence of Pd catalysts Pd(PPh₃)₄ and Pd₂Cl₂(PPh₃)₂ gave *p*-alkynyl benzaldehyde derivatives **1-4** and **9-11**. Condensation reaction of *p*-chloro and *p*-bromobenzaldehyde with 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile gave benzimidazole derivatives **12** and **13**, which were further converted into alkynyl benzimidazole derivatives **14-18** by Sonogashira cross-coupling reaction. Condensation reaction of compounds with hydroxymethyl side chain **21**, **26** and **28** and 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)acetonitrile gave benzimidazole derivatives **23**, **27** and **29**. Sonogashira cross-coupling reaction of compound **29** with appropriate terminal alkynes gave compounds **30** and **31**. Structural and spectroscopic characterization of novel compounds was carried out by ¹H NMR and UV/Vis spectroscopy, while biological activity and biological targets were predicted by *in silico* analysis (PASS). *In silico* analysis showed that compounds with benzimidazole scaffold **12-18**, **23-24**, **27**, **29-31** exhibit a powerful antineoplastic activity for a wide range of cancers.

Key words: benzaldehyde, benzimidazole, acrylonitrile, Sonogashira cross-coupling reaction

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OPĆI DIO.....	3
2.1. ALDEHIDI I BENZALDEHIDI.....	3
2.2. BENZIMIDAZOLI I NJIHOVI DERIVATI.....	13
2.3. PALADIJEM KATALIZIRANE REAKCIJE UNAKRSNOG POVEZIVANJA	26
2.4. KLIK KEMIJA	37
2.5. UV/VIS SPEKTROSKOPIJA	43
2.6. <i>IN SILICO</i> ANALIZA	45
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	46
3.1. OPĆE NAPOMENE	46
3.2. PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA.....	47
3.3. PRIPRAVA SPOJEVA.....	49
4. REZULTATI I RASPRAVA	61
4.1. SINTEZE SPOJEVA	61
4.2. STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA ¹ H NMR SPEKTROSKOPIJOM.....	67
4.3. SPEKTROSKOPSKA KARAKTERIZACIJA SPOJEVA UV/VIS SPEKTROSKOPIJOM	80
4.4. <i>IN SILICO</i> ANALIZA NOVOPRIPRAVLJENIH SPOJEVA	82
5. ZAKLJUČCI.....	91
6. LITERATURA.....	92
7. ŽIVOTOPIS	96

1. UVOD

Razvijanje strategija za stvaranje novih i učinkovitijih lijekova za liječenje ljudi jedan je od glavnih trendova istraživanja znanosti općenito. Ključnu ulogu u toj sferi istraživanja i djelovanja ima suvremena medicinska kemija koja se pojavila kao znanost 70-ih godina, a predstavlja kombinaciju organske kemije i molekularne medicine. Prema klasifikaciji Međunarodne unije čiste i primijenjene kemije (eng. *International Union of Pure and Applied Chemistry*), medicinska kemija definirana je kao područje kemijske znanosti koja se odnosi na identifikaciju, razvoj i proučavanje mehanizama bioloških aktivnih spojeva na molekularnoj razini. Najvažnija zadaća medicinske kemije jest razviti metode predviđanja tzv. obećavajućih spojeva, osiguravajući pri tom uravnoteženu sintezu i povećanje učinkovitosti potencijalnih lijekova, koristeći se optimiranjem struktura i suvremenim metodama probira. Iako je fokus djelovanja usmjeren na farmaceutike, interesi medicinske kemije prošireni su na proučavanje i sintezu metabolita farmaceutika i njima sličnih spojeva.¹

Farmaceutska industrija neprestano je primorana dizajnirati nove klase lijekova, budući da uzročnici bolesti (različiti mikroorganizmi, bakterije, gljivice) razvijaju sojeve koji postaju otporni na postojeće lijekove. Pojava rezistentnosti uzrokuje neophodnu sintezu novih klasa spojeva s barem jednako dobrim djelovanjem za predviđenu upotrebu, a ono što je cilj medicinskih kemičara jest razviti novi, manje toksičan lijek s većim učinkom u kraćem vremenu.²

Aldehidi i benzaldehidi su skupine spojeva koje se uvelike koriste za sintezu lijekova zbog širokog spektra svojstava. Aldehidi i acetali veliku važnost imaju u lijekovima s antiseptičkim svojstvima,³ dok se benzimidazoli i njihovi derivati koriste za sintezu lijekova s antimikrobnim, antiproliferativnim i antihelmintičkim učincima.² Važna klasa lijekova s kemoterapeutskim svojstvima su spojevi koji sadrže platinu - cisplatin, karboplatin i oksaliplatin, a koriste se u liječenju raka testisa, jajnika i debelog crijeva.⁴ Široki spektar bioloških aktivnosti pokazuju heterociklički sustavi s dušikovim atomom, poput indola, azaindola, kinolona, izokinolina te piperidinski analozi. Skelet piperidinskih analoga je tetrahidroizokinolinski, a nalazi se u noskapinu, lijeku s antitusivnim, antitumorskim i antiishemijskim svojstvima, te u solifenacinu, poznatom antimuskarinskom sredstvu.⁵

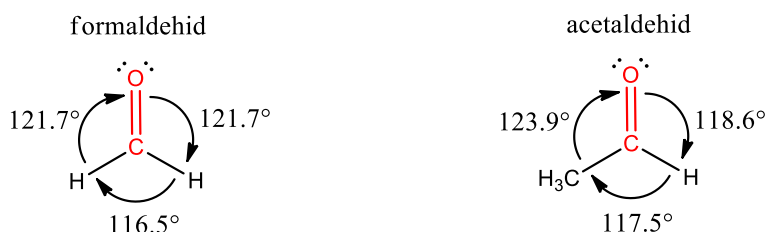
Zbog strukturne sličnosti benzimidazolne jezgre s biološki važnim molekulama poput adenina, gvanina, mokraćne kiseline, kofeina i drugih, ne iznenađuje činjenica da su benzimidazol i njegovi derivati biološki aktivne molekule.⁶ Raznovrsni supstituenti na benzimidazolnoj jezgri uzrokuju raznoliku biološku aktivnost, zbog čega je benzimidazolna jezgra prisutna u brojnim skupinama terapijskih sredstava. Tako se nalaze u antimikrobnim, antivirusnim, antitumorskim, protuupalnim i antiparazitnim lijekovima. Pokazuju antioksidativnu aktivnost, djeluju kao imunomodulatori, modulatori hormona i razine lipida, stimulatori su središnjeg živčanog sustava, djeluju kao antikoagulant, antidepresivi i antihipertenzivi.⁷

Kako se vrlo često radi o heterocikličkim, visoko konjugiranim spojevima, uz raznolika farmakološka djelovanja, ne čude i njihove spektroskopske karakteristike. Usprkos zanimljivim fotofizičkim i fluorescentnim svojstvima, spektroskopska svojstva derivata benzimidazola još su uvijek nedovoljno istražena.⁸ Oni se, kao i njihovi kompleksi, vrlo opsežno proučavaju i zbog mogućnosti interakcije kompleksa prijelaznih metala s nukleinskim kiselinama. Primjenjuju se kao kromofori s visokim koeficijentom ekscitacije, lako prilagodljivom valnom duljinom apsorpcije i fluorofornim svojstvima te su vrlo poželjni veliki planarni gradivni blokovi u supramolekularnoj kemiji.⁹

2. OPĆI DIO

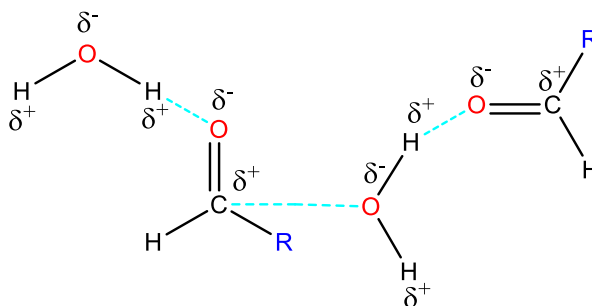
2.1. ALDEHIDI I BENZALDEHIDI

Aldehidi su ugljikovodični spojevi koji u svojoj strukturi sadrže polarnu karbonilnu skupinu (slika 1) zbog čega se zajedno s ketonima često nazivaju karbonilnim spojevima.¹⁰ Karbonilna se skupina u molekuli aldehida uvijek nalazi na kraju lanca, a¹¹ dvije najznačajnije karakteristike su njena geometrija i polarnost. Geometrija je koplanarna, veze na C atomu karbonilne skupine leže u istoj ravnini i kutevi između njih su oko 120° te variraju od spoja do spoja (slika 1).¹²



Slika 1. Karbonilna skupina i kutevi između veza na C atomu

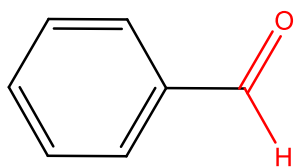
Temperature vrelišta aldehida više su od temperatura vrelišta etera ekvivalentne molekulske mase zbog prisutnih dipol-dipol privlačenja između molekula, ali im je točka vrelišta niža u odnosu na odgovarajuće alkohole zbog nemogućnosti stvaranja intermolekulskih vodikovih veza između dvije karbonilne skupine. Intermolekulske vodikove veze mogu tvoriti s molekulom vode (slika 2),¹¹ pri čemu karbonilni kisik aldehida tvori vodikovu vezu s protonom iz OH skupine vode.¹² Aldehidi s malim brojem ugljikovih atoma (5 i manje) su topljivi u vodi, a topljivost se smanjuje povećanjem lanca jer molekula aldehida postaje sve nepolarnija te je kao takva topljiva u nekom organskom otapalu.¹¹



Slika 2. Vodikove veze između molekula aldehida i molekula vode

Aldehidi se koriste u različite industrijske svrhe, a najznačajnima se smatra njihovo djelovanje na dva osjetila: miris i okus. U niskim koncentracijama, aldehidi poput heksanala, oktanala i dekanala mirišu na jabuku, limun, naranču, dok su aromatski aldehidi poput benzaldehida, vanilina, cinamaldehida i anisaldehida odgovorni za prirodne mirise badema, vanilije, cimeta i sl. Velika reaktivnost karbonilne skupine omogućava i mnoge druge industrijske uporabe, pa se aldehidi često koriste i kao prekursori u sintezi lijekova, iako ta velika reaktivnost uzrokuje i povećanu toksičnost u mikroorganizmima.¹³

Benzaldehid je aromatski aldehyd, koji u svojoj strukturi sadrži formilnu skupinu (slika 3). Bistra je bezbojno do žuta uljasta tekućina, karakterističnog mirisa na bademe, netopljiva u vodi. Lako se oksidira do benzojeve kiseline kad je izložen zraku. U tablici 1 prikazana su neka svojstva benzaldehida.¹⁴



Slika 3. Struktura benzaldehida

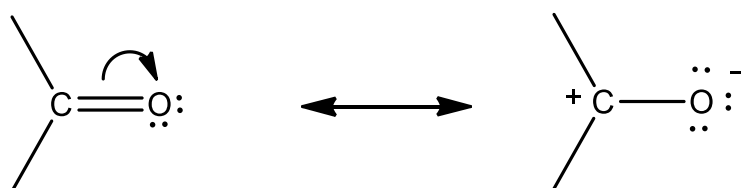
Tablica 1. Svojstva benzaldehida

Molna masa	106.124 g/mol
Vrelište	179 °C
Talište	-26 °C
Gustoća	1.046 pri 20 °C
Toplina izgaranja	-3525.0 kJ/mol
Toplina isparavanja	42.5 kJ/mol pri 179 °C

Benzaldehid se široko primjenjuje u kemijskoj industriji za sintezu različitih anilinskih boja, parfema, aroma, a u kozmetici se koristi kao denaturant. Trenutno se koristi u samo sedam kozmetičkih proizvoda, a najveća dopuštena koncentracija u parfemima je 0.5%.¹⁴ Mnogi aromatski aldehidi služe kao međuproducti u proizvodnji industrijskih kemikalija i lijekova. Tako se benzaldehid koristi za proizvodnju L-fenilacetilkarbinola, koji se smatra prethodnikom efedrina. Benzaldehid je uz vanilin najčešće korišteno sredstvo za aromu u različitim prehrambenim proizvodima.¹⁵ Pojavljuje se u brojnim biljkama (obitelj *Rosaceae*, rod *Prunus*) kao što su trešnje, suhe šljive i breskve, nalazi se u brojnim alkoholnim napitcima, mliječnim proizvodima, mesu, voću i povrću, kavi, čaju i začinima. Koristi se za obranu od raznih vrsta insekata, a jedan je i od nekoliko antibakterijskih spojeva nađen u određenim vrstama gljiva. Primarni produkt metabolizma benzaldehida jest benzojeva kiselina koja se iz organizma izlučuje urinom.¹⁴

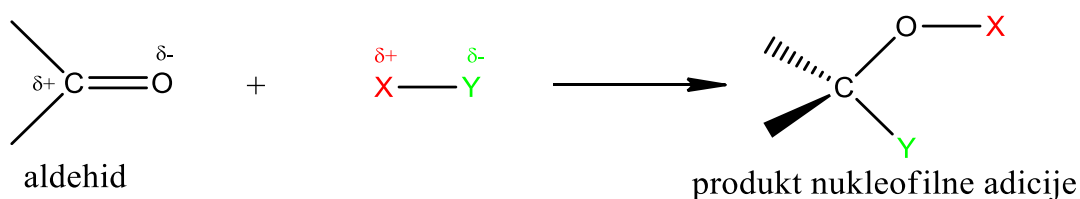
2.1.1. KEMIJA ALDEHIDA I BENZALDEHIDA

Atom ugljika karbonilne skupine je sp^2 hibridiziran i vezan je s elektronegativnijim kisikom dvostrukom vezom. Parcijalno pozitivni naboj ugljikovog atoma ima karakter karbokationa, elektrofilan je te podložan napadu nukleofila.¹² Kisikov atom karbonilne skupine je nukleofilan, bogat elektronima, pa lako stupa u reakcije s elektrofilima. Aldehidi stoga reagiraju reakcijama adicije nukleofila (Nu^-) i elektrofila (E^+) na dvostruku CO vezu.¹⁰ Polarni karakter posebno je naglašen rezonantnim strukturama (slika 4).¹²



Slika 4. Rezonantne strukture karbonilne skupine

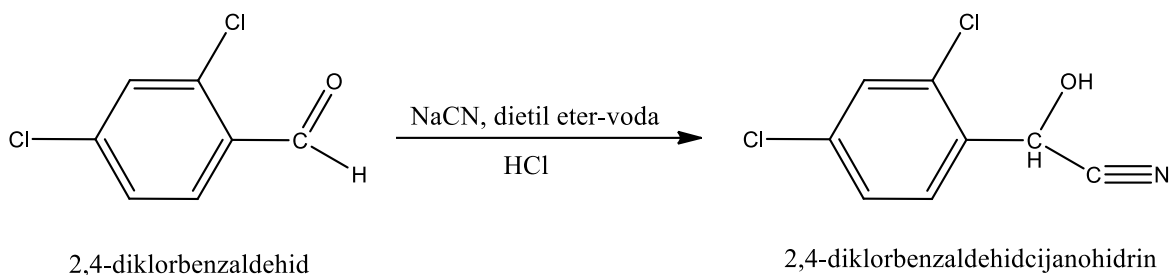
Najvažnije kemijsko svojstvo karbonilne skupine jesu već spomenute reakcije nukleofilne adicije (shema 1),¹² koje najčešće uključuju oba stupnja (i nukleofilnu adiciju i elektrofilnu adiciju na karbonilnu skupinu), a mogu se odvijati u bazičnim, neutralnim i kiselim uvjetima.¹⁰ Reakcije s Grinardovim i organolitijevim reagensima, te reakcije s litijevim aluminij hidridom i natrijevim bor hidridom su neke od najznačajnijih.¹² Tako adicijom alkohola na aldehyd nastaju hemiacetali i acetali, adicijom vode dioli, adicijom tiola tioacetali, adicijom hidrida ili organometalnih reagenasa nastaju alkoholi,¹⁰ reakcija s primarnim aminom daje imine, dok ona sa sekundarnim aminom daje enamine.¹²



Shema 1. Shematski prikaz reakcije nukleofilne adicije aldehyda

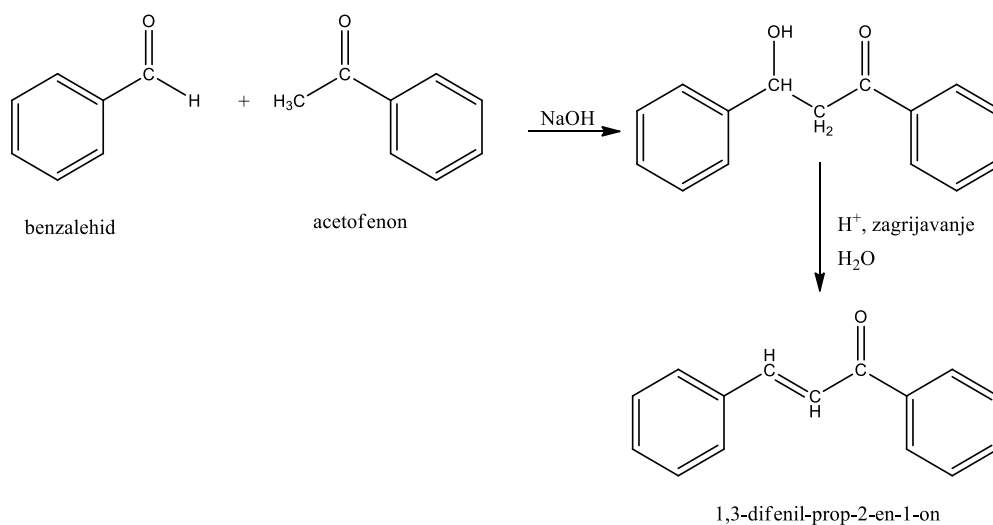
U reakcije adicije spada i cijandrina reakcija (shema 2) u kojoj se cijanovodik adira na karbonilnu skupinu, a kao produkt nastaje cijanhidrin koji na istom ugljikovom atomu sadrži i cijano i hidroksilnu skupinu.¹² Reakcija se odvija u dva koraka. Prvi korak uključuje nukleofilni napad cijanidnog iona na karbonilni ugljik pri čemu nastaje nestabilni međuprodukt alkoksid, koji kao jaka baza u drugom koraku odcjepljuje proton iz HCN (slaba kiselina) pri čemu nastaju cijanhidrin i novi cijanidni ion.¹⁰ Ova vrsta reakcije ima

veliki značaj u sintezi jer nastaje nova C-C veza, a cijano skupina produkta može se hidrolizom prevesti u karboksilnu kiselinu ili redukcijom u amin.¹²

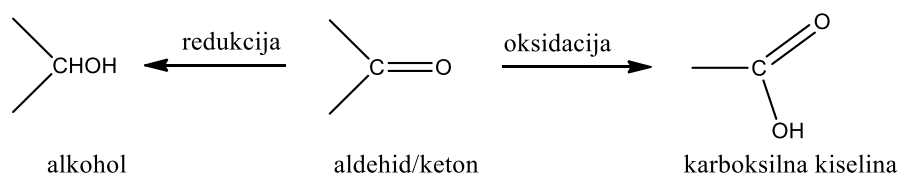


Shema 2. Sinteza cijanhidrina adicijom cijanovodika na benzaldehid

Reakcije kojima aldehidi često podliježu su reakcije aldolne kondenzacije te reakcije miješane aldolne kondenzacije. Miješane reakcije u slučaju kada su reagensi aromatske prirode (shema 3), uvijek uključuju dehidrataciju intermedijera, te daju produkt u kojem je dvostruka veza konjugirana na aromatski prsten i karbonilnu skupinu.¹² Shema 4 prikazuje reakciju oksidacije i redukcije aldehida. Redukcijom aldehida nastaje alkohol, a oksidacijom karboksilna kiselina.¹⁰

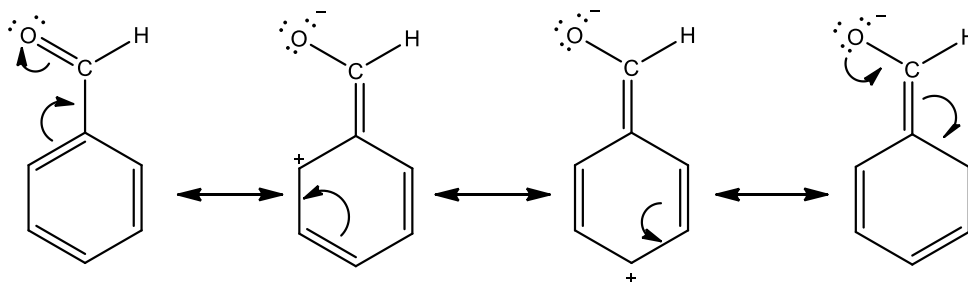


Shema 3. Mješovita aldolna kondenzacija benzaldehida i acetofenona



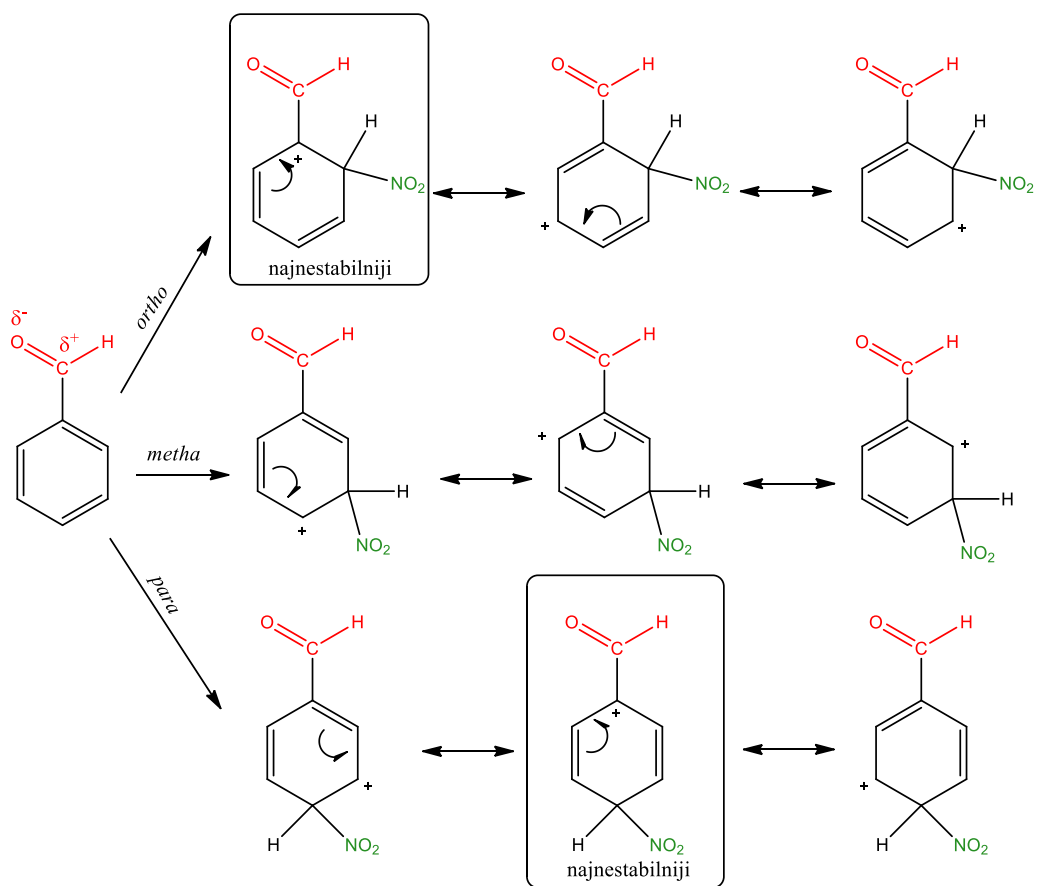
Shema 4. Reakcije oksidacije i redukcije aldehida

Kemijska reaktivnost benzaldehida i njegovih derivata jezgri slična je alifatskim aldehydima, ali je reaktivnost karbonilne skupine aromatskih aldehyda manja, jer su π elektroni uključeni u rezonancijski sustav aromatskog prstena (slika 5). Zbog toga benzaldehid tvori Schiffove baze s aminima, oksime s hidroksilaminom, hidrazone s fenilhidrazinom i acetale s alkoholima.¹⁶



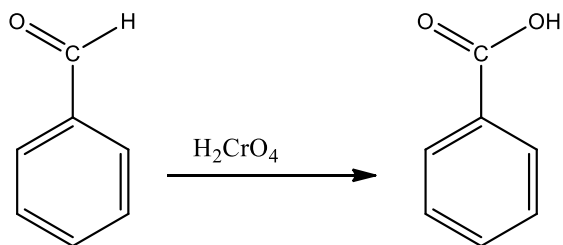
Slika 5. Rezonantne strukture benzaldehida

Važne reakcije kojima podliježu benzaldehidi su reakcije elektrofilne aromatske supstitucije. Karbonilna skupina kao supstituent na benzenskoj jezgri ima značajan utjecaj na reaktivnost te na usmjerenost reakcije. COH skupina je deaktivator, te *meta* dirigitirajući supstituent. Deaktivirajuća COH skupina, kao i ostali deaktivirajući supstituenti, odvlače elektrone s benzenskog prstena, te je posljedično prsten osiromašen elektronima, destabiliziraju karbokationski međuprodukt te povećavaju energiju aktivacije njegovog nastajanja. Odvlačenje elektrona uzrokovano je induktivnim učinkom (odvlačenje elektrona putem σ -veze zbog razlike elektronegativnosti benzenskog prstena i C atoma karbonilne skupine) te zbog učinka rezonancije (odvlačenje elektrona putem π -veze). Primjerice u reakciji nitriranja benzaldehida (shema 5) moguće je nastajanje tri karbokationska međuprodukta, a najstabilniji je *meta* međuprodukt. On posjeduje tri povoljne rezonantne strukture, dok *ortho* i *para* samo dvije, te za razliku od *ortho* i *para* međuprodukta nema rezonantnu strukturu s pozitivnim nabojem na C atomu benzena za kojeg je vezana aldehydna skupina čiji je C atom također parcijalno pozitivan. Zbog svega navedenog, *meta*-produkt nastaje u najvećem postotku i nastaje brže od *ortho* i *para* međuprodukata.¹⁷



Shema 5. Elektrofila aromatska supstitucija benzaldehida – reakcija nitriranja

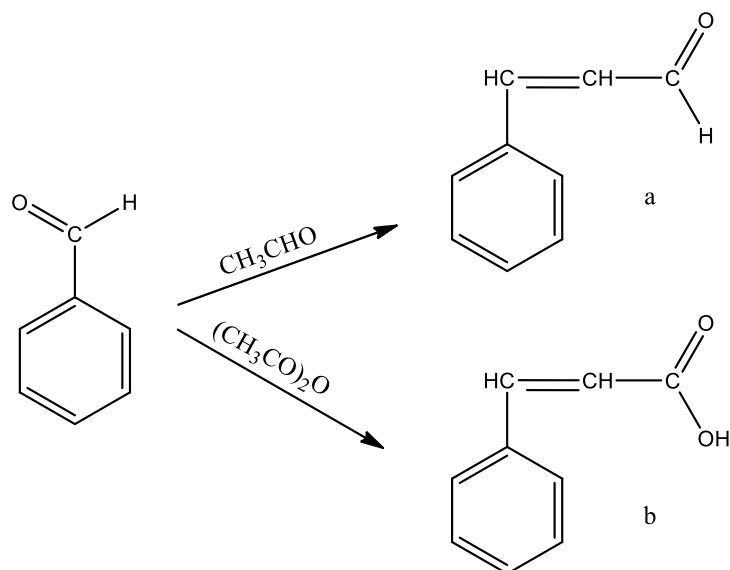
Benzaldehid je na zraku podložan autooksidaciji u kojem kao konačan produkt nastaje benzojeva kiselina. Autooksidacija je ubrzana uz prisustvo svjetlosti, dodatkom peroksida ili soli teških metala. Dušična kiselina, kromov(VI) oksid i druga oksidirajuća sredstva također oksidiraju benzaldehid do benzojeve kiseline (shema 6). Reakcijama redukcije odnosno reakcijama hidrogeniranja benzaldehida nastaju ovisno o reakcijskim uvjetima benzilni alkohol, dibenzil-eter, benzoin, stilben, toluen i drugi produkti.¹⁶



Shema 6. Reakcija oksidacije benzaldehida

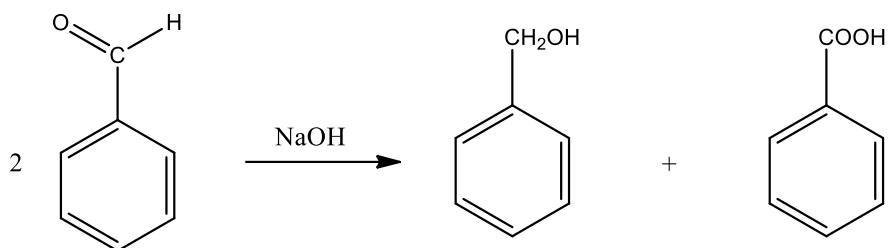
Benzaldehidi, poput alifatskih aldehida, sudjeluju i u reakcijama kondenzacije s brojnim organskim spojevima koji posjeduju aktivni vodikov atom. Tako Claisen-Schmidtovom kondenzacijom benzaldehida s acetaldehidom u prisustvu vodene alkalne

otopine nastaje cinamaldehyd (shema 7a), dok Perkinovom kondenzacijom benzaldehida s anhidridom octene kiseline uz natrijev ili kalijev acetat nastaje cimetna kiselina (shema 7b).¹⁶



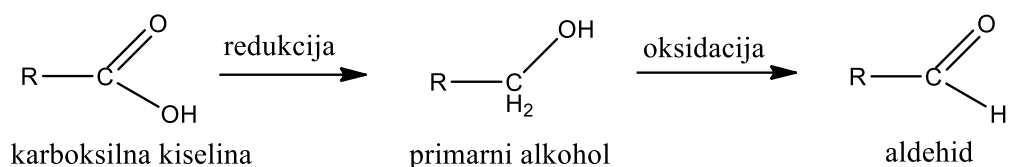
Shema 7. a) Claisen-Schmidtova kondenzacija; b) Perkinova kondenzacija

Cannizzarovom reakcijom, tipičnom reakcijom benzaldehida drugim aldehidom koji ima α vodikov atom, u prisustvu koncentriranog natrijevog ili kalijevog hidroksida, disproporcioniranjem nastaje benzojeva kiselina i benzilni alkohol (shema 8).¹⁶



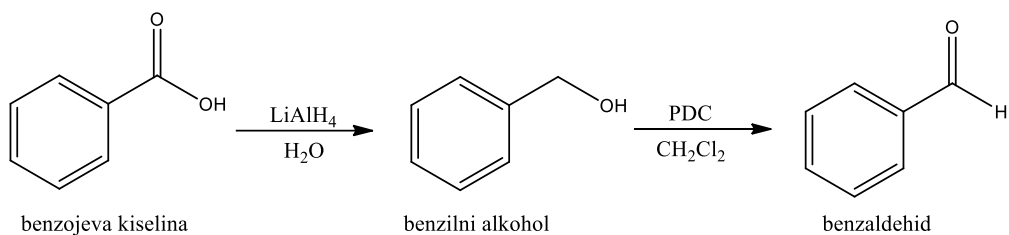
Shema 8. Cannizzarova reakcija

Aldehidi se mogu dobiti iz prirode, ali se i vrlo lako pripremaju u laboratoriju, oksidacijom ili redukcijom odgovarajućih spojeva. Oksidacija primarnih alkohola čest je način dobivanja aldehida, no budući da lako oksidiraju do karboksilnih kiselina, za reakciju je potrebno koristiti prikladne reagense. Iz navedenih razloga, kao najčešći oksidansi koriste se kromovi spojevi.¹⁰ Indirektan način dobivanja aldehida je redukcija karboksilne kiseline u primarni alkohol, te njegova oksidacija u aldehyd (shema 9).¹²



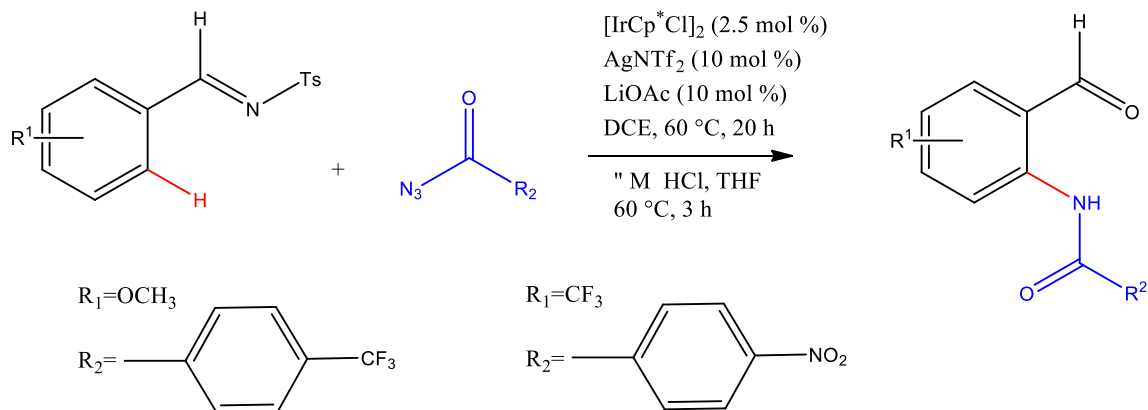
Shema 9. Dobivanje aldehida redukcijom karboksilne kiseline te oksidacijom dobivenog primarnog alkohola

Benzaldehidi se mogu dobiti ekstrakcijom iz bademovog ulja ili proizvesti iz amigdalina, cijanogenog glikozida iz voćnog zrna. Metodom mikrobne degradacije L-fenilalanina također se može dobiti benzaldehid i to bez toksičnih nusprodukata, dok je do 1993. godine najčešće korištena metoda bila kloriranje toluena u benzal-kloridu. Posljednje navedena metoda više nije u upotrebi zbog korištenja kloriranih organskih spojeva, te zbog kancerogenih svojstava intermedijera benzil-klorida.¹⁴ Benzaldehyde se može pripraviti i redukcijom benzojeve kiseline te oksidacijom dobivenog benzilnog alkohola (shema 10).¹²



Shema 10. Dobivanje benzaldehida redukcijom benzojeve kiseline te oksidacijom dobivenog benzilnog alkohola

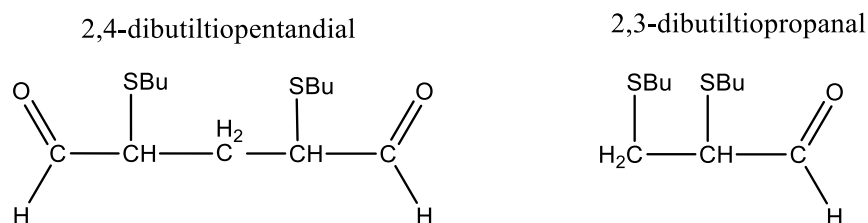
Derivati 2-aminobenzaldehida koji pokazuju snažnu protuupalnu aktivnost priređuju se reakcijom aldimina i *N*-acil azida (shema 11).¹⁸



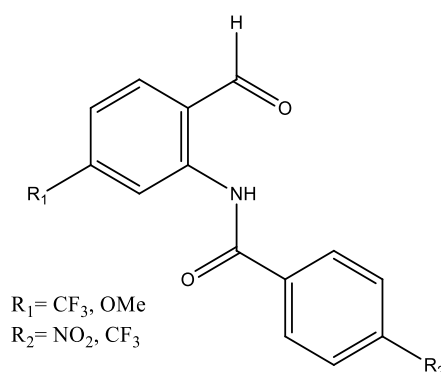
Shema 11. Sinteza 2-aminobenzaldehida

2.1.2. BIOLOŠKO DJELOVANJE BENZALDEHIDA

Razvoj mikroba koji su otporni na postojeće antiseptike potiču farmaceutsku industriju na stalan razvoj novih lijekova za dezinfekciju i sterilizaciju. Aldehidi su vrlo aktivni antiseptici, no posjeduju i mnoga druga biološka svojstva. Tako 2,4-dibutiltiopentandial i 2,3-dibutiltiopropanal pokazuju umjerenu antibakterijsku aktivnost protiv *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* (slika 6).³



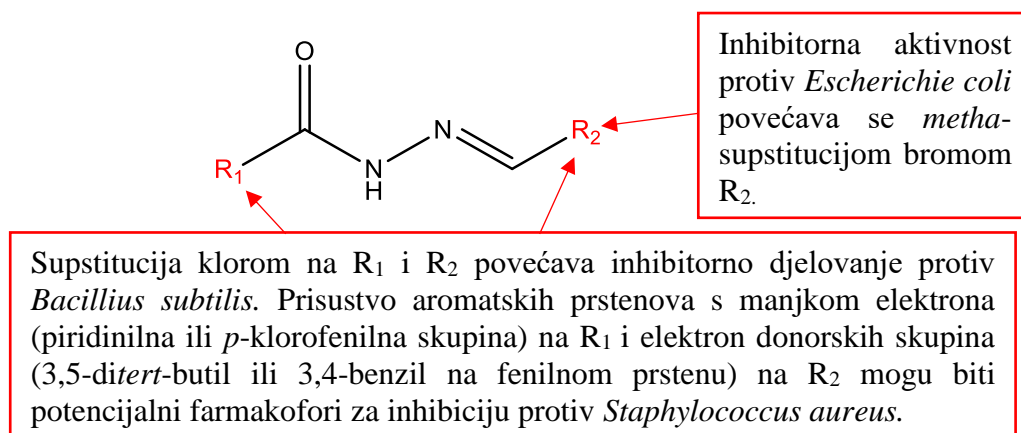
Veliki broj benzaldehida s amidnom skupinom u *ortho* položaju pokazuju protuupalnu aktivnost protiv interleukina (IL-1 β) te na faktor nekroze tumora- α (TNF- α), (slika 7).² Benzaldehidi također pokazuju antimikrobna svojstva, antispazmolitički učinak na glatke mišiće,¹⁴ insekticidno djelovanje protiv *G. mellonella*, te imaju snažno antioksidativno djelovanje.¹⁹

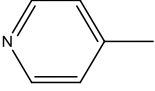
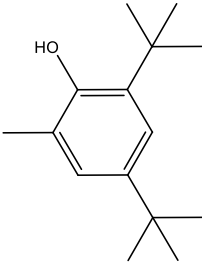
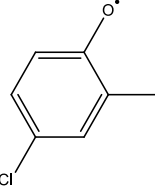
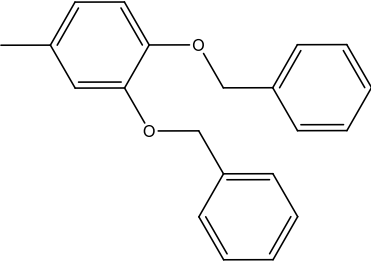
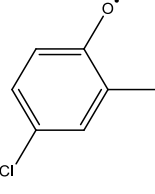
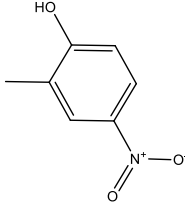
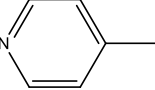
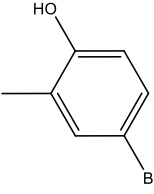


Slika 7. Derivati 2-aminobenzaldehida s protuupalnim djelovanjem te djelovanjem protiv TNF- α

Nizu benzaldehidnih Schiffovih baza baziranih na acilhidrazonskoj strukturi određena je aktivnost na *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis*. Dobiveni rezultati potvrdili su antibakterijsko djelovanje te se iz odnosa strukture i aktivnosti benzaldehidnih Schiffovih baza *in vitro* može uočiti da je reguliranje gena

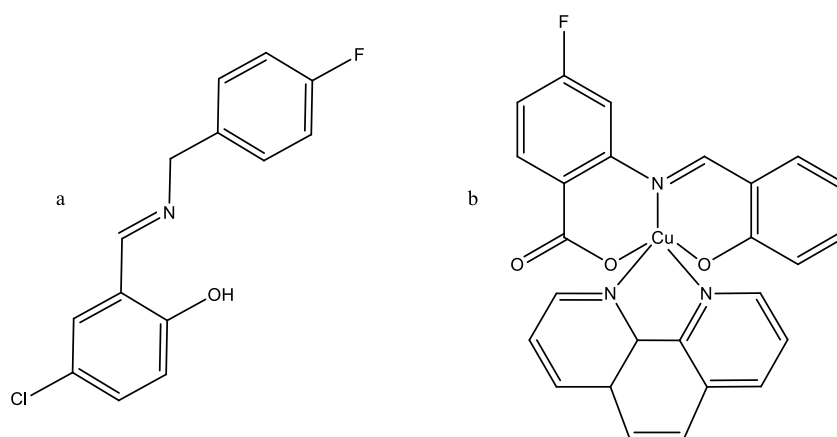
povezano s metabolizmom, hemolizom i širenjem zaraze. Ova skupina spojeva je temelj za razvoj novih potencijalnih antibakterijskih sredstava (slika 8).²⁰



R ₁	R ₂	ANTIBAKTERIJSKO DJELOVANJE
		<i>S. aureus</i>
		<i>S. aureus</i>
		<i>B. subtilis</i>
		<i>E. coli</i>

Slika 8. Odnos strukture i djelovanja spojeva na bazi acilhidrazonske Schiffove baze

Benzaldehid i njegovi derivati služe za pripremu brojnih spojeva s antimikrobnim i antikancerogenim svojstvima. Jedan od njih je (*E*)- 2-((fluorobenzilimino)-metil)-4-klor-fenol (slika 9a), spoj pripravljen iz 4-klor-salicilaldehida i primarnog amina, a pokazuje antimikrobnu aktivnost protiv *E. coli*, *S. aureus*, *A. niger* i *P. Fluorescence*.²¹ Bakrov(II) kompleks s 1,10-fenantrolinom i Schiffovom bazom dobivenom iz 2-amino-4-fluorbenzojeve kiseline i salicilaldehida (slika 9b) pokazuje antitumorsku aktivnost. Ovaj kompleks inhibira staničnu proliferaciju MDA-MB-231 stanica raka dojke, odnosno inhibira djelovanje proteosoma što inducira apoptozu MDA-MB-231 stanica raka dojke.²²

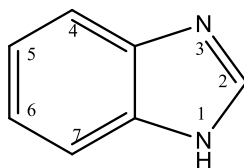


Slika 9. a) (*E*)- 2-((fluorobenzilimino)-metil)-4-klor-fenol s antimikrobnim djelovanjem; b) Bakrov(II) kompleks s antitumorskim djelovanjem

2.2. BENZIMIDAZOLI I NJIHOVI DERIVATI

2.2.1. KEMIJA BENZIMIDAZOLA

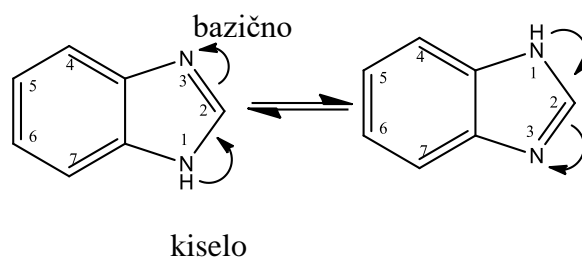
Benzimidazoli su heterociklički aromatski spojevi bicikličke strukture koji se sastoje od imidazolnog prstena kondenziranog na prsten benzena (slika 10). Ova važna skupina spojeva je pronašla primjenu u različitim područjima. Najveći interes za njihovo istraživanje uslijedio je nakon otkrića da je 5,6-dimetilbenzimidazol sastavni dio strukture vitamina B₁₂.²³



Slika 10. Struktura benzimidazola

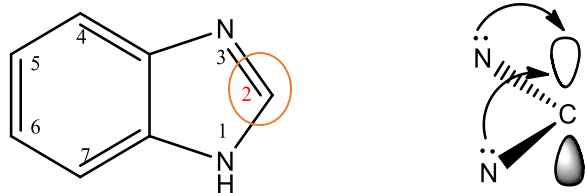
Benzimidazolni prsten sadrži dva atoma dušika koji su amfoterne prirode, tj. posjeduju i bazična i kisela svojstva. Vrlo je stabilan, bogat elektronima zbog čega se lako stvaraju razne interakcije s različitim terapijskim metama.²⁴

Atom vodika na *N1* atomu benzimidazola lako tautomerizira, pa benzimidazol dolazi u dva ekvivalentna tautomerna oblika (slika 11).²³



Slika 11. Tautomerne strukture benzimidazola

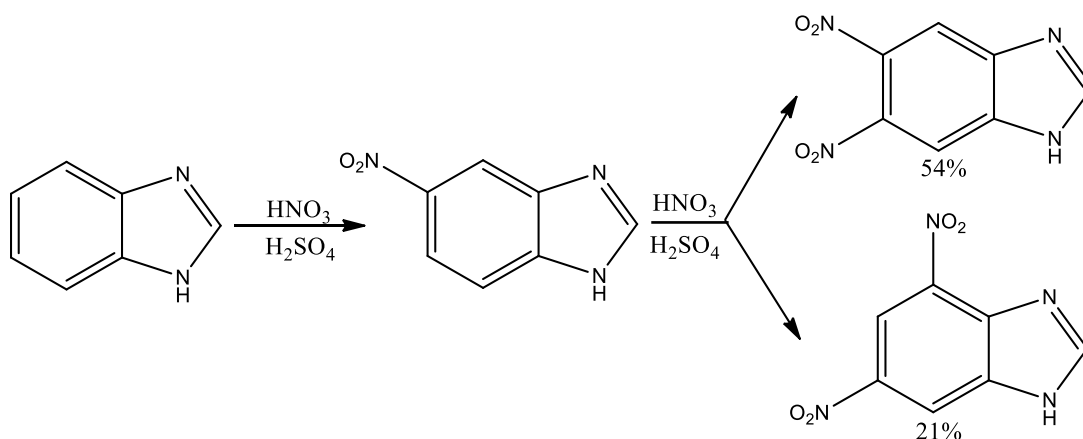
Derivati benzimidazola su bioaktivni heterociklički spojevi koji pokazuju niz bioloških aktivnosti.²⁵ Osim u biomedicinskim istraživanjima, benzimidazoli su pronašli primjenu u organokatalizi, organometalnoj kemiji i kemiji materijala. Razlozi proizlaze iz njihove molekulske strukture: imidazolni dio molekule je prekursor u sintezi *N*-heterocikličkih karbena (NHC), dok benzenski prsten predstavlja prikladno mjesto za dodatak supstituenata koji uzrokuju dodatne funkcionalnosti te modificiraju prostorne i elektronske karakteristike benzimidazola. Karbeni su izuzetno reaktivne čestice koje se sastoje od dvovalentnog ugljika i dva nevezna elektrona koji su kovalentno vezani na dvije susjedne skupine. Tipični karbeni postojani su vrlo kratko, nisu izolabilni i predstavljaju reaktivne međuprodukte. NHC su jedinstvena klasa skupine karbena, koji su za razliku od tipičnih karbena stabilni i izolabilni budući da je centar karbena (položaj 2 imidazolnog prstena) stabiliziran doniranjem elektrona sa susjednih dušikovih atoma (slika 12), što omogućuje postojanje NHC-a dulji vremenski period. NHC su singletni karbeni u čijem su osnovnom stanju elektroni sparni i zauzimaju σ orbitalu, dok p orbitala ostaje upražnjena pa joj susjedni supstituenti mogu donirati elektrone te tako stabilizirati centar karbena. Učinak doniranja elektrona je toliko jak da su NHC nukleofilni u većoj mjeri nego elektrofilni,⁶ a sve navedeno omogućava uporabu NHC-a kao liganada za komplekse prijelaznih metala. Najpoznatiji spoj benzimidazola u prirodi je *N*-ribozil-dimetilbenzimidazol, koji služi kao aksijalni ligand za kobalt u vitaminu B₁₂.²⁶



Slika 12. a) Benzimidzol kao NHC centar karbena; b) singletno stanje karbena

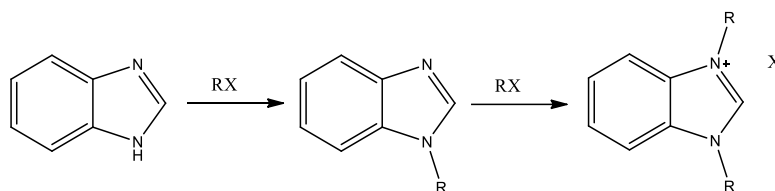
Najznačajnije reakcije benzimidazola su reakcije s elektrofilnim reagensima, reakcije metaliranja, reakcije s nukleofilnim reagensima, reakcije s reaktivnim intermedijarom, termičke i fotokemijske reakcije, reakcije oksidacije i redukcije te elektrocikličke reakcije.²⁷

Nesupstituirane benzimidazole elektrofil preferirano napada na položaju 5, a ukoliko supstituent na tom položaju ne utječe na naknadnu supstituciju, sljedeći se supstituent obično veže na položaj 6. Tako primjerice reakcijom nitriranja nastaje derivat benzimidazola s nitro skupinom u položaju 5, dok daljnjim nitriranjem nastaje smjesa 5,6-dinitro (54%) i 4,6-dinitro (21%) derivata (shema 12). Ako se na položaju 5 nalazi elektron-donorska skupina (amino ili hidroksilna skupina), sljedeći supstituent ulazi na položaj 4, dok elektron-privlačeci supstituent u tom slučaju novi supstituent usmjerava u položaj 6, odnosno 7.²⁷

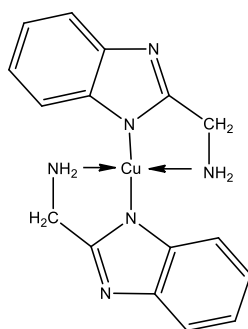


Shema 12. Reakcija nitriranja benzimidazola

Vrlo su značajne reakcije na *N1* i *N3* položaju benzimidazolnog prstena kao što su alkiliranje, aciliranje, Grinardove reakcije, Mannichove reakcije (shema 13) i reakcije stvaranja metalnih derivata benzimidazola (slika 13).²³



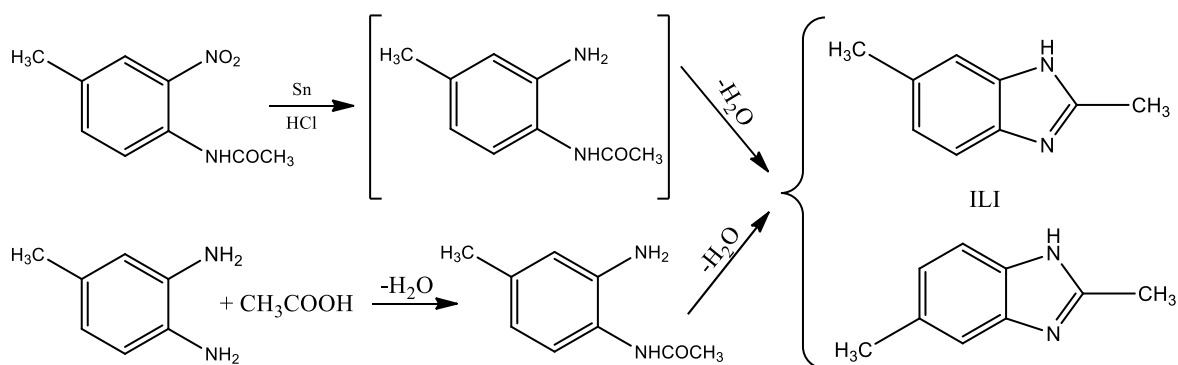
Shema 13. Reakcija alkiliranja benzimidazola



Slika 13. Kompleks bakra i 2-aminometilbenzimidazola

2.2.2. DOBIVANJE BENZIMIDAZOLA

Mnoge sintetske metode su razvijene i modificirane kako bi se dobili produkti u visokom iskorištenju i visoke čistoće. Prvi benzimidazol (2,5 ili 2,6-dimetilbenzimidazol) sintetiziran je 1872. Hoerbreckerovom reakcijom redukcije 4-metil-2-nitro-acetanilida (shema 14), dok je isti spoj, nekoliko godina kasnije dobiven Ladenburgovom sintezom, tj. refluxiranjem 3,4-diaminotoluena s octenom kiselinom (shema 14).⁷

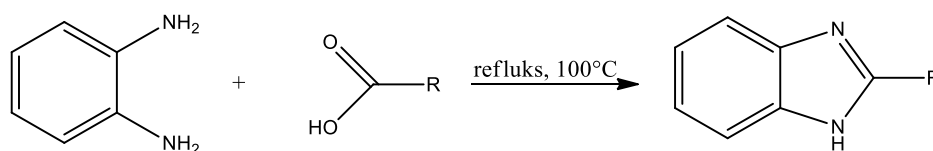


Shema 14. Hoerbreckerova i Ladenburgova sinteza benzimidazola

Od samih početaka, kao polazne tvari za sintezu benzimidazola koriste se derivati benzena koji sadrže funkcionalne skupine s dušikom koje su u *ortho* položaju. Sintetski putevi za dobivanje različitih benzimidazola obično sadrže dva stupnja: prvi je nastajanje benzenskog prstena koji sadrži željene supstituente i 1,2-diamino skupine, a drugi korak je zatvaranje 1,2-diaminobenzenskog derivata u imidazolni prsten. Ponekad je prilikom zatvaranja prstena potrebna njegova funkcionalizacija.²⁸

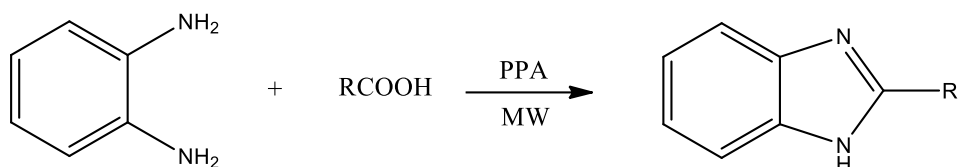
2.2.2.1. SINTEZA BENZIMIDAZOLA IZ *o*-ARILENDIAMINA

Postoje brojni načini sinteze benzimidazola i njegovih derivata. Sinteza iz *o*-arilendiamina s karboksilnim kiselinama i njenim derivatima čest je način pripreve benzimidazola,²⁷ pri čemu nastaju 2-supstituirani benzimidazoli (shema 15).²⁶



Shema 15. Sinteza 2-supstituiranog benzimidazola iz *o*-fenilendiamina i supstituirane karboksilne kiseline

Uglavnom se koristi Philipsova sinteza, u kojoj se karboksilna kiselina zagrijava s diaminom u vodenoj otopini klorovodične kiseline. Na ovaj se način pripravlja većina 2-alkilnih derivata benzimidazola, ali često ne uspijeva ili su iskorištenja vrlo mala kod pripreve 2-arilnih analoga. Otkrićem polifosforne kiseline (PPA) kao učinkovitog i prikladnog katalizatora, pripremljeni su 2-arilbenzimidazoli u iskorištenjima od 50% do 85%.²⁷ Sinteza benzimidazola uz katalitičku količinu PPA je jednostavna, jeftina i ekološki prihvatljiva, te ne zahtijeva korištenje otapala, a sintetizirani spojevi dobivaju se s dobrim iskorištenjima (shema 16).²⁹ Slabu reaktivnost mogu uzrokovati kiseline s velikim supstuentima zbog steričkih smetnji i smanjene elektrofilne reaktivnosti karboksilne kiseline.²⁷



16 a - R=H; I=64%

16 b - R=CH₃; I=75%

16 c - R=CH₂Cl; I=88%

16 d - R=CH₂CH₃; I=70%

16 e - R=CH₂CH₂CH₃; I=52%

16 f - R=CH₂CH₂CH₂CH₃; I=49%

16 g - R= CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃; I=56%

16 h - R=C₆H₅; I=78%

16 i - R=4-ClC₆H₄; I=72%

16 j - R=4-CH₃C₆H₄; I=69%

16 k - R=4-CH₃OC₆H₄; I=53%

16 l - R=2-HOC₆H₄; I=39%

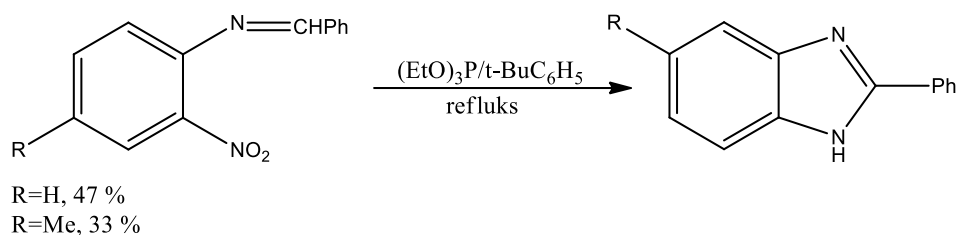
Shema 16. Sinteza 2-supstituiranog benzimidazola uz PPA kao katalizator

Reakcijom *o*-arilendiamina s tioesterom u vodenoj otopini etanola, pri sobnoj temperaturi i pH=8 pripravlja se esterski derivati 2-karbaminske kiseline u iskorištenju od 90%. Alhidi s *o*-arilendiaminima reakcijom kondenzacije u prisustvu oksidansa kao što je bakrov acetat (Weidenhagenova metoda), živin oksid ili kloranil daju benzimidazole, a dodatkom natrijeva bisulfita povećavaju se iskorištenja. Ove se reakcije provode u etanolu pri temperaturi refluksa, iskorištenja su zadovoljavajuća, ali postoji mogućnost odcjepljenja labilnih supstituenata.²⁷ Derivati benzimidazola mogu se sintetizirati iz anhidrida dikarboksilnih kiselina i diamina kondenzacijom bez otapala i direktnom sublimacijom (tzv. SSCDS metoda).³⁰

Benzimidazoli se mogu sintetizirati i reakcijom *o*-arilendiamina s isotioureom i srodnim spojevima, te mnogim drugim spojevima poput laktona, laktama, te β -ketoestera.²⁷

2.2.2.2. SINTEZA BENZIMIDAZOLA IZ *o*-SUPSTITUIRNIH DERIVATA *N*-BENZILIDENANILINA

Redukcija aromatskih nitro spojeva pomoću trietilfosfina i sličnih reagenasa jednostavan je i učinkovit način pripreme različitih heterocikličkih spojeva koji sadrže dušik. Tako se primjerice *N*-nitroanilin prevodi u 2-fenilbenzimidazol (shema 17) u znatno većim iskorištenjima u odnosu na ona dobivena primjenom klasične Weidenhagenove metode koja se provodi u prisustvu oksidansa bakrova acetata.²⁷

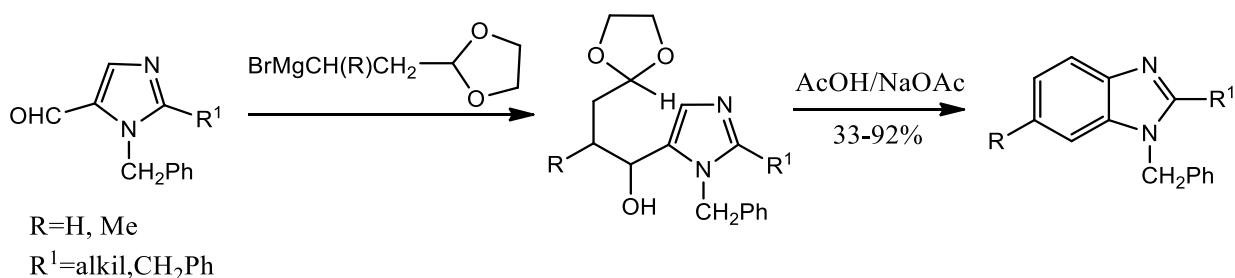


Shema 17. Sinteza derivata benzimidazola iz nitro spojeva

Dobra iskorištenja sinteze benzimidazola mogu se dobiti i zagrijavanjem *N*-benziliden-2-azidoanilina u 1,2-diklorbenzenu ili dimetilformamidu, te oksidacijom *N*-benziliden-*o*-fenilendiamina. Na oba načina pripremaju se spojevi s heterocikličkim supstituentom na položaju 2.²⁷

2.2.2.3. SINTEZA BENZIMIDAZOLA IZ HETEROCIKLIČKIH SPOJEVA

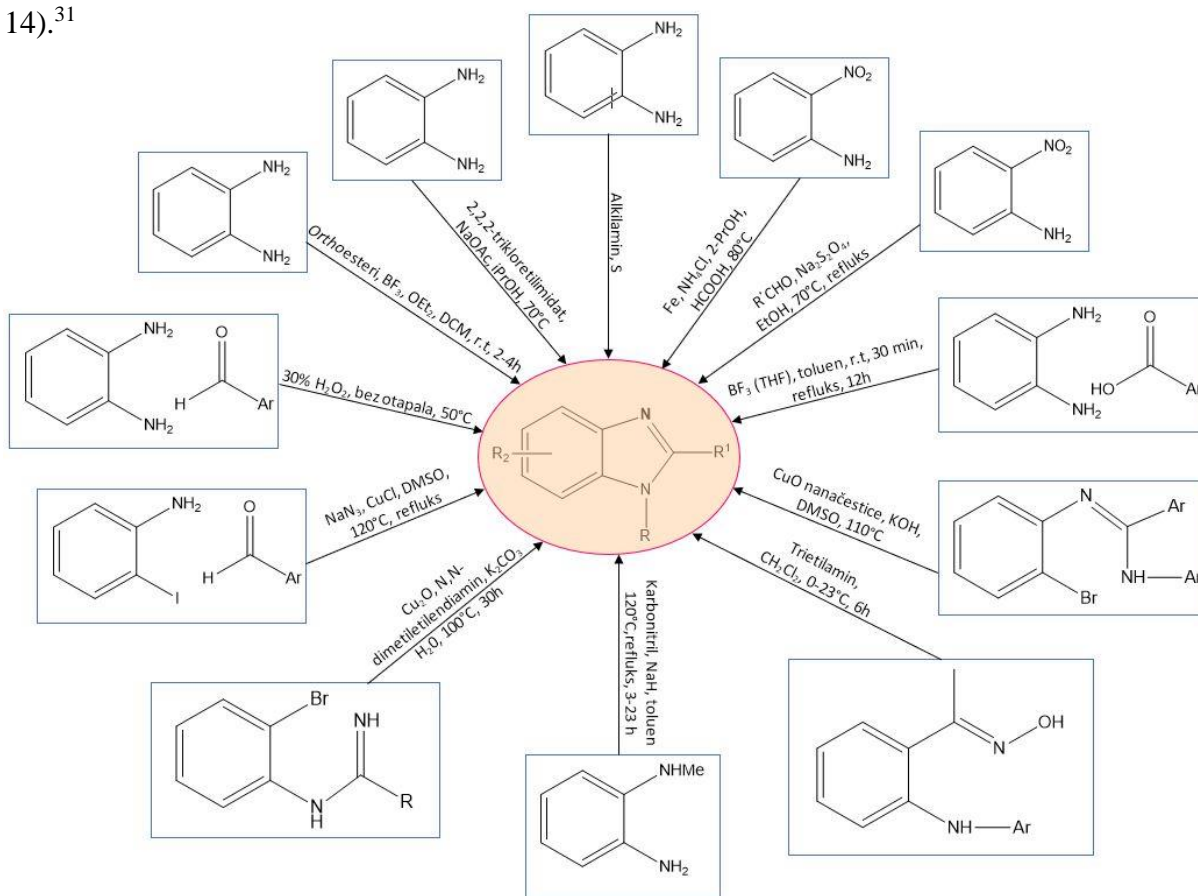
Za sintezu benzimidazola kao polazni spojevi mogu poslužiti i heterociklički spojevi. Radi se uglavnom o stabilnim tročlanim, peteročlanim, šesteročlanim i sedmeročlanim heterociklima. Sintaza s tročlanim prstenovima obuhvaća stvaranje karbena, odnosno odvija se preko intermedijera diazirina. Kao polazni peteročlani prstenovi koriste se imidazoli, indazoli, oksadiazoli, triazoli i tetrazoli. Tako derivati imidazol-5-karboksialdehida reagiraju s Grinardovim reagensima čime nastaju alkoholi, koji se potom hidrolizom acetala, elektrofilnom supstitucijom i aromatizacijom prevode u 1,2,6-trialkilbenzimidazole (shema 18).²⁷



Shema 18. Sinteza derivata benzimidazola iz derivata imidazola

Benzimidazoli mogu nastati i kao produkti fotolize indazola. U tom slučaju tijekom reakcije i njihovo iskorištenje značajno ovisi o supstituentu na heterocikličkom prstenu, dok se oksadiazoli u benzimidazole prevode pirolizom u vrlo dobrim iskorištenjima.²⁷

Razvijene su i brojne druge sintetske metodologije za pripremu benzimidazola (slika 14).³¹



Slika 14. Sintetske metodologije za pripremu benzimidazola

Nguyen i suradnici koristili su elementarni sumpor kao oksidacijsko sredstvo za sintezu benzimidazola iz alkilamina (Slika 14.-1). Hanan i suradnici sintetizirali su bicikličke 2*H*-benzimidazole iz aromatskih i heteroaromatskih 2-nitroamina, mravlje kiseline, uz dodatak praha željeza i amonijevog klorida primjenjujući “one pot” postupak (Slika 14.-2). Novu metodu za sintezu 2-supstituiranih *N*-H, *N*-alkil i *N*-arilbenzimidazola redukcijom *o*-nitroanilina u prisustvu aldehida i natrijeva ditionata (Slika 14.-3) razvili su Yang i suradnici. Cui i suradnici su također razvili metodu sinteze 2-supstituiranih benzimidazola iz 1,2-fenilendiamina i triaciloksiborana kao intermedijera, koji je dobiven iz karboksilne kiseline i borana-THF (Slika 14.-4). 2-Aminobenzimidazole sintetizirali su Saha i suradnici intramolekulskom ciklizacijom *o*-bromarilnih derivata koristeći nanočestice bakrova(I)oksida kao katalizatora (Slika 14.-5). Wray je potaknuo sintezu benzimidazolnog prstena iz anilinskih derivata pomoću baze trietilamina (Slika 14.-6). Sluiter i Christoffers su pripravili *N*-metilbenzimidazol koristeći karbonitril, *N*-metil-1,2-fenilendiamin i natrijev hidrid (Slika 14.-7). Ekološki prihvatljivu sintezu benzimidazola proveli su Peng i suradnici u vodi, uz dodatak bakrova(I)oksida, DMEDA i kalijeve

karbonata (Slika 14.-8). Kim i suradnici su sintetizirali derivate benzimidazola kondenzacijom i stvaranjem C-N veze iz 2-jodanilina i odgovarajućih ketona (Slika 14.-9). 2-Supstituirane benzimidazole sintetizirali su Bahrami i suradnici "one pot" kondenzacijom *o*-fenilendiamina s arilaldehidima koristeći vodikov peroksid i klorovodik u acetonitrilu (Slika 14.-10). Iz *o*-supstituiranih anilina s ortoesterima Bastug i suradnici dobili su benzoksazolne, benzotiazolne i benzimidazolne derivate (Slika 14.-11). Caron i suradnici proveli su sintezu benzimidazola i imidazopiridina koristeći 2,2,2-trikloretil imidate te natrijev acetat kao sredstvo za sporu ciklizaciju (Slika 14.-12).³¹

2.2.3. BIOLOŠKO DJELOVANJE DERIVATA BENZIMIDAZOLA

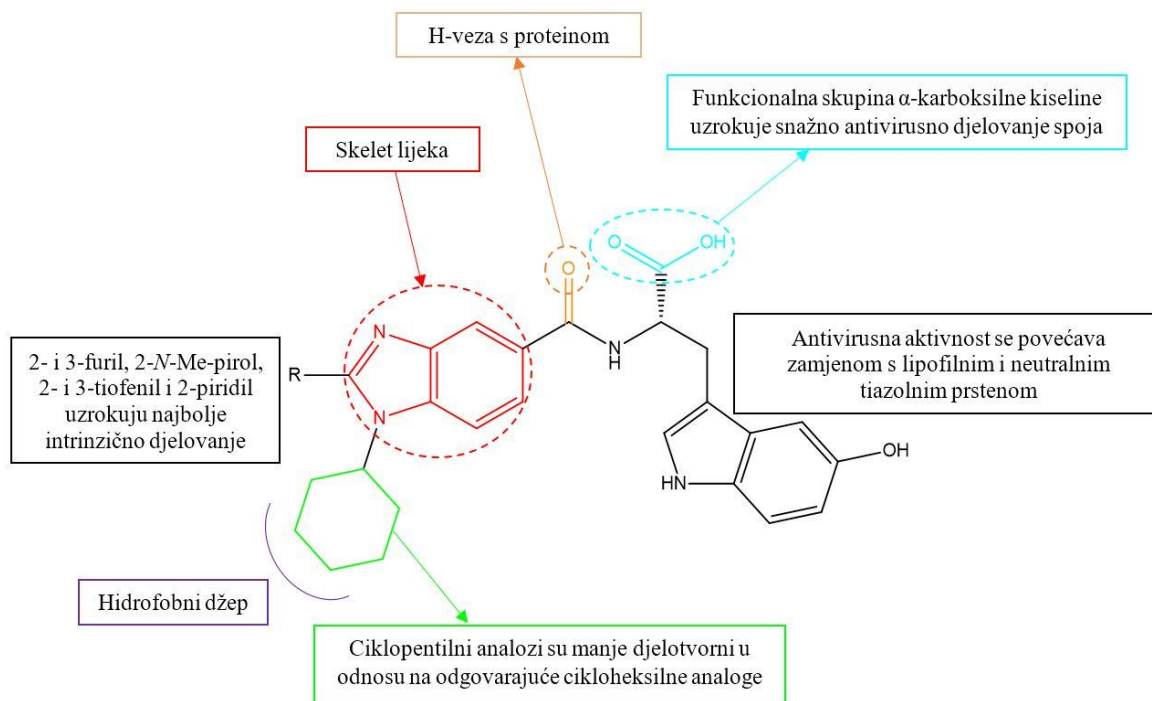
Heterociklički spojevi se uvelike istražuju u medicinskoj kemiji i imaju veliki značaj u otkrivanju novih bioaktivnih molekula. Posebice su značajni heterocikli koji u svojoj strukturi sadrže dušik, jer pokazuju široki raspon biološkog djelovanja zbog sličnosti s mnogim prirodnim i sintetskim molekulama s već poznatim biološkim aktivnostima. Stoga ne čudi činjenica da benzimidazol predstavlja važan farmakofor u medicinskoj kemiji te da se koristi u razvoju i otkriću novih lijekova. Strukturna obilježja, kao i elektronima bogata okolina omogućuje lijekovima koji sadrže benzimidazolni prsten vezanje za različite terapeutske mete.²⁴

Biološke aktivnosti benzimidazola uključuju različite mehanizme poput oksidativnog stresa, enzimskog djelovanja, mehanizme posredovane receptorom i sl.³¹ Derivati benzimidazola pokazuju antivirusno, antimikobakterijsko, protuuplano, antioksidativno i antikonvulzivno djelovanje. Također posjeduju antikancerogenu, antidijabetsku, antiprotozalnu, antimikrobnu,³¹ antiparazitnu, antihipertenzivnu i antifungalnu aktivnost,²⁴ te djeluju kao inhibitori enzima ADAMTS-5 i pokazuju antihelminsko, analgetsko, antipsihotično i antihistaminsko djelovanje³¹ i sprječavaju nastanak ulkusa.²⁴

Iako svih sedam položaja benzimidazolnog prstena mogu biti supstituirana različitim supstituentima, većina biološki aktivnih benzimidazolnih spojeva ima funkcionalne skupine na 1,2- i/ili 5- (ili 6-) položaju. Derivati benzimidazola s biološkom aktivnošću stoga su najčešće mono-, di- ili tri- supstituirani.⁷

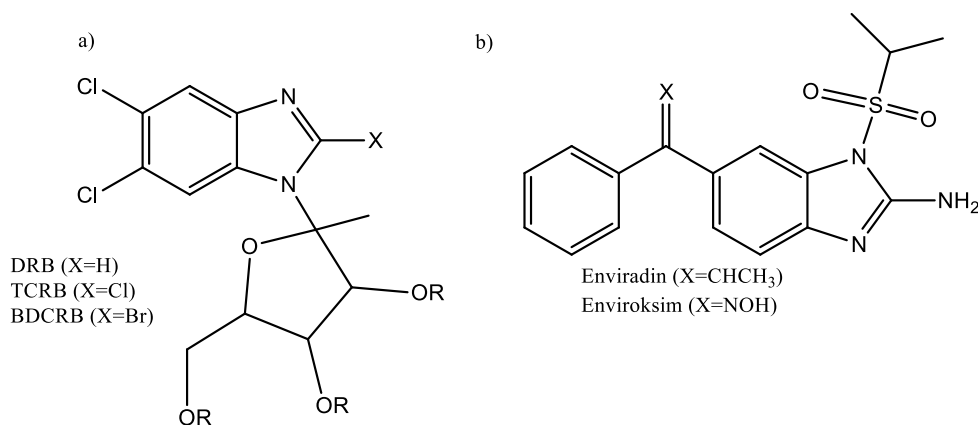
2.2.3.1. ANTIVIRUSNO DJELOVANJE BENZIMIDAZOLA

Benzimidazoli i njegovi derivati pokazuju antivirusno djelovanje preko interakcija s različitim enzimima virusa poput humanog citomegalovirusa (HCMV), humanog herpes simpleks virusa (HSV-1), virusa humane imunodeficijencije (HIV), hepatitis B i C (HBV i HCV) virusa i drugih. Odnos strukture i antivirusne aktivnosti (SAR) derivata benzimidazola koji inhibira HCV NS5B-polimerazu prikazan je na slici 15.³¹



Slika 15. Odnos strukture i djelovanja na inhibitor HCV NS5B-polimeraze

Brojni nukleozidni analozi benzimidazola sintetizirani su tijekom 1950.-1990. godina kao selektivni inhibitori HCMV, a najčešće istraživani skelet je bio 5,6-diklor-1-(β -D-ribofuranozil)benzimidazol (DRB) koji inhibira virusnu RNA blokiranjem RNA polimeraze II. Uvođenjem klora i broma na položaj 2 DRB-a, nastaju 2,5,6-triklor-1-(β -D-ribofuranozil)benzimidazol (TCRB) i 2-brom-5,6-diklor-1-(β -D-ribofuranozil)benzimidazol (BDCRB) (slika 16) čiji se terapijski učinak višestruko povećava. Nenukleozidni analozi ovih spojeva koji su u kliničkoj upotrebi su envirađin i enviroksim (slika 16) djeluju na široki spektar inhibitora RNA virusa.⁷

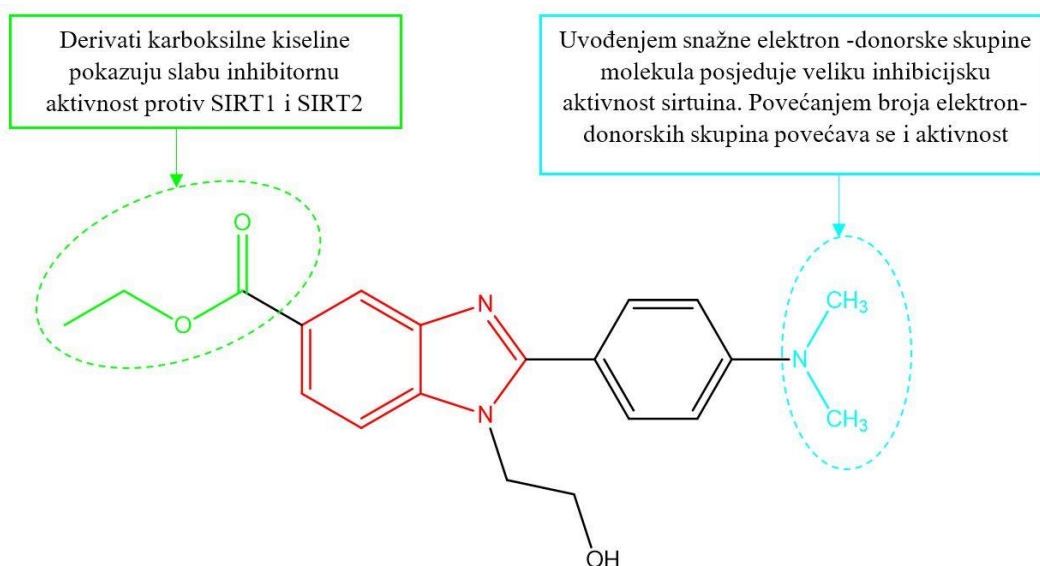


Slika 16. a) Derivati benzimidazola DRB, TCRB i BDCRB; b) enviradin i enviroksim

2.2.3.2. ANTITUMORSKO DJELOVANJE BENZIMIDAZOLA

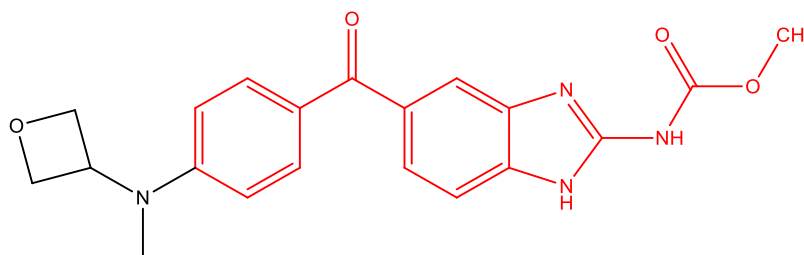
Karcinom je jedna od najozbiljnijih prijetnji ljudskom zdravlju. Brojni znanstvenici potaknuti tom činjenicom započeli su opsežna istraživanja ka razvoju učinkovitih antitumorskih agenasa, uključujući terapiju zračenja i kemoterapiju.²⁴ Različiti antitumorski lijekovi djeluju na različite karcinome različitim mehanizmima, a glavni nedostatak jest citotoksičnost za normalne stanice, tj. odsustvo selektivnosti na stanice tumora.⁷ Kako metastaze uzrokuju više od 90% smrtnosti svih bolesti karcinoma te vrlo slabo reagiraju na većinu terapija, uz već spomenuti problem neselektivnosti, razvila se potreba za razvojem novih terapeutika za liječenje uznapredovalih metastaziranih karcinoma.³²

Benzimidazol kao izoster purina ima važnu ulogu u molekulama koje se istražuju kao antikancerogena sredstva. Jedni od prvih spojeva s antikancerogenim djelovanjem su pirolo[1,2-*a*]benzimidazoli koji djeluju na cijepanje G i A baza te na reduktivno alkiliranje DNA.⁷ Odnos strukture i antitumorskog djelovanja derivata benzimidazola kao inhibitora sirtuina (SIRT1 i SIRT2) prikan je na slici 17. Testovi stanične citotoksičnosti prikazanog derivata benzimidazola pokazali su antitumorsko djelovanje protiv dvije različite stanične linije karcinoma dojke MCF-7 i MDA-MB-468.³¹



Slika 17. Derivat benzimidazola s dobrom inhibitornom aktivnošću na SIRT1 i SIRT2

Sintetizirani su brojni spojevi koji u svojoj strukturi sadrže benzimidazol, te su provedena njihova biološka ispitivanja. *In vitro* istraživanja derivata benzimidazola s oksetanskom i aminom skupinom uvedenom zbog povećanja topljivosti, pokazala su da derivat benzimidazola prikazan na slici 18 ima snažnu antitumorsku aktivnost protiv različitih vrsta karcinoma uključujući rak prostate, pluća i jajnika, dok su *in vivo* istraživanja na modelu miševa s visoko metastaziranim ljudskim karcinomom prostate pokazala da isti spoj značajno inhibira rast tumora i to bez primjetne toksičnosti. Kombinacija svojstava kao što su poboljšana topljivost (omogućava bolju dostavu lijeka do tumorskog tkiva) i inhibicija rasta stanica karcinoma mogle bi omogućiti liječenje uznapredovalih oblika karcinoma.³²

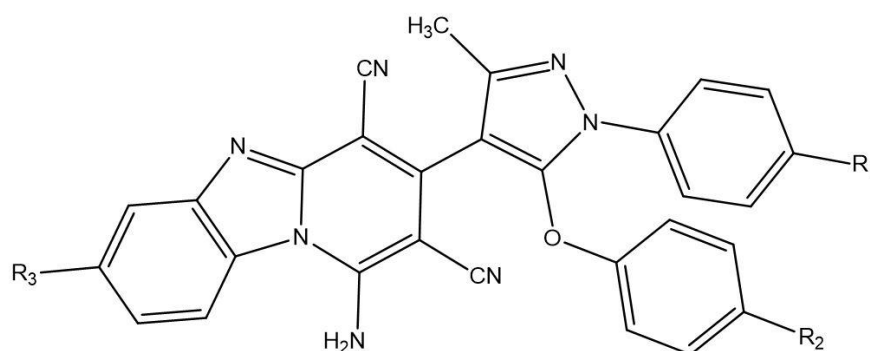


Slika 18. Derivat mebendazola s oksetanilnom skupinom

2.2.3.3. ANTIMIKROBNO DJELOVANJE BENZIMIDAZOLA

Antimikrobni agensi predstavljaju različite skupine kemijskih entiteta koji djeluju protiv različitih vrsta mikroba poput bakterija, protozoa, gljiva, crva i virusa. Iako u ovu skupinu spadaju virusi, oni se najčešće istražuju samostalno, tako da se pod pojmom antimikrobnih spojeva podrazumijevaju oni s antibakterijskim, antiprotozoalnim, antihelmintskim i/ili antifungalnim djelovanjem.⁷

Antimikrobno djelovanje ispitivano je na brojnim derivatima benzimidazola. Tako je pronađeno da 1-supstituirani benzimidazoli pokazuju slabu antimikrobnu aktivnost, dok oni supstituirani na položaju 1 i 2 pokazuju jako antimikrobno djelovanje.⁷ Derivatima azetidina-2-ona ispitivana je učinkovitost protiv *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* i *Aspergillus flavus*, a rezultati su pokazali da su spojevi učinkovitiji protiv gram pozitivnih bakterija. 4-amino i 2,4-diaminofenilsulfonilni derivati benzimidazola pokazuju antimikrobnu aktivnost na *E.coli*, dok različiti 10-(α -p-benzimidazolil-aminobenzil)fenotiazini pokazuju antifungalno djelovanje protiv *Fusarium solani*.²⁵ Derivati pirido[1,2-*a*] benzimidazola s arilokspirazolnom jezgrom prikazani na slici 19 također pokazuju antimikrobno djelovanje.³¹



Spojevi s $R_2=H/CH_3$ i $R_3=H$ imaju bolje djelovanje protiv Gram-pozitivnih bakterija *Bacillus subtilis* i *Streptococcus pneumonia*, kao i protiv Gram-negativnih bakterija *Salmonella typhi* i *Vibrio*

Spojevi s $R_2=Cl/OCH_3$ i $R_3=H/CH_3$ pokazuju djelovanje protiv Gram-pozitivnih bakterija *Clostridium tetani*, protiv Gram-negativnih bakterija *E.coli* i protiv gljivice *C.*

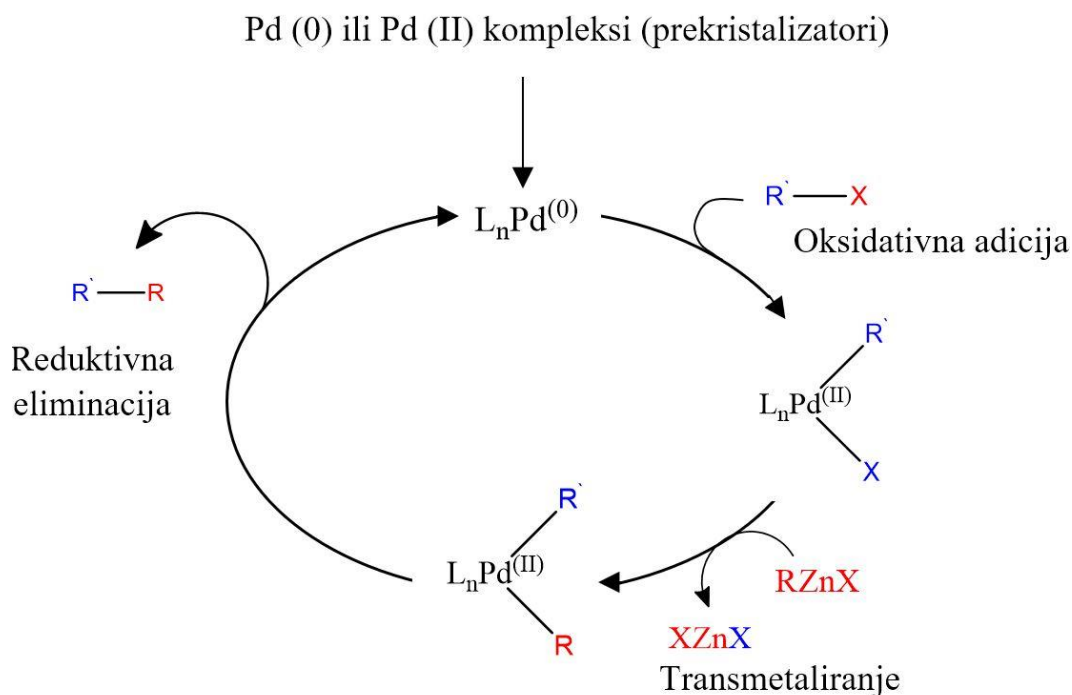
Slika 19. SAR pirido[1,2-*a*] benzimidazolnih derivata arilokspirazola

2.3. PALADIJEM KATALIZIRANE REAKCIJE UNAKRSNOG POVEZIVANJA

Metode za sintezu kompleksnih molekula kontinuirano se tijekom godina mijenjaju i poboljšavaju, a značajan napredak postignut je otkrićem strategije koja uključuje paralelnu sintezu prekursora i njihovo povezivanje.³³ Metalima katalizirane reakcije unakrsnog povezivanja između organskih elektrofila i organometalnih reagenasa vrlo su važan sintetski put kojima je zbog visoke razine sofisticiranosti moguće učinkovito sintetizirati široki raspon spojeva. Upravo raznolikost organometalnih reagenasa kao i veliki broj funkcionalnih skupina koje se mogu ugraditi u te reagense omogućuju unakrsno povezivanje prilikom sinteze. Stvaranje C-C veze ovakvim načinom omogućilo je slaganje kompleksnih molekulskih skeleta u različitim područjima koji uključuju sintezu prirodnih spojeva, medicinsku kemiju i kemijsku biologiju, razvoj industrijskih procesa, nanotehnologiju i drugo.³⁴

U mnogim se reakcijama povezivanja kao katalizatori koriste paladijevi spojevi. Razlozi korištenja paladija su njegova elektronegativnost koja uzrokuje relativno jaku Pd-H i Pd-C vezu, Pd(II) i Pd(0) oksidacijska stanja koja su neophodna u oksidativnoj adiciji, transmetaliranju i reduktivnoj eliminaciji, te manje poznati Pd(I), Pd(III) i Pd(IV) kompleksi. Uz to, paladij ima svojstvo da na sobnoj temperaturi apsorbira vodik tvoreći paladijev hidrid PdH_x (x<1), a jedinstveno svojstvo visoke moći apsorpcije ne uzrokuje smanjenje duktilnosti sve do visokih vrijednosti x. U neoptimiranim reakcijama obično se koristi 10-15 mol% paladija, dok se u optimiranim reakcijama koristi 0,1 mol% paladija.³⁵

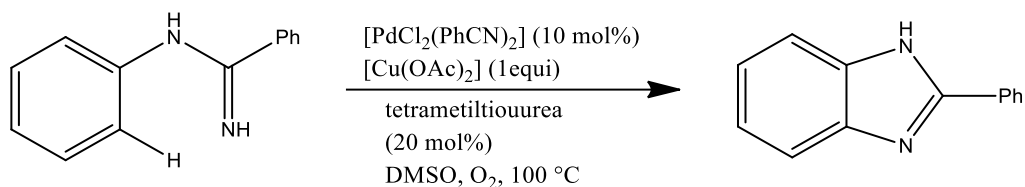
Mehanizam paladijem katalizirane reakcije prikazan je na slici 20. Sastoji se od četiri stupnja: 1. Preaktivacija katalizatora koja podrazumijeva reduciranje Pd(II) u Pd(0) prije ulaska u reakciju,³⁵ 2. oksidativna adicija na elektrofilnoj vezi ugljik-heteroatom u nižu valenciju prijelaznog metala³⁴ prilikom koje se stvara kompleks *cis*-paladija, koji brzo izomerizira u *trans*-paladij,³⁵ 3. transmetaliranje, odnosno izmjena heteroatoma odlazeće skupine nukleofilom i 4. reduktivna eliminacija kojom nastaje nova C-C veza. U reakcijama s C(sp³) elektrofilom oksidativna adicija je sporija, što je ekvivalentno nukleofilnoj supstituciji (S_N2) s Pd-kompleksom ili prirodnim radikalima Ni^{20,21} ili Fe^{22,23}, dok je oksidativna adicija sp ili sp² analoga brža.³⁴



Slika 20. Mehanizam paladijem kataliziranih reakcija povezivanja

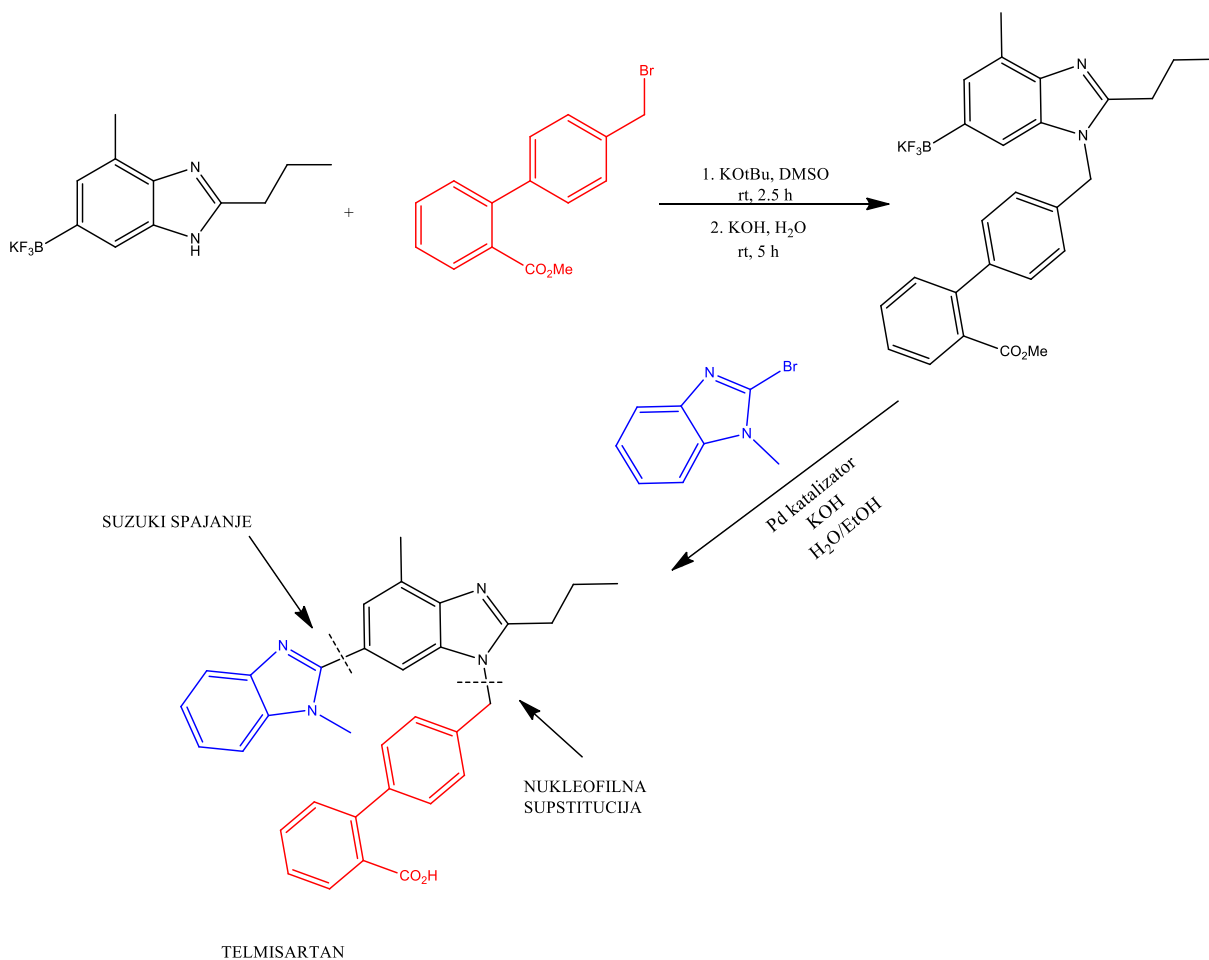
Ocem paladijem kataliziranih reakcija unakrsnog povezivanja smatra se profesor Richard Heck, iako su prije njegovog prvog objavljenog rada (Pd-katalizirane reakcije vinilne supstitucije s arilnim halidom) postojali neki radovi o organometalnom povezivanju.³³ Heckova je reakcija bila temelj iz kojeg su se razvile brojne organometalne reakcije unakrsnog povezivanja,³⁶ od kojih su najznačajnije Suzuki,³⁵ Suzuki-Miyaura-ina, Stille-ova, Kumada-ina, Negishi-jeva i Sonogashira-ina reakcija.³³ Sve su ove reakcije mehanistički slične,³⁶ ali u svakoj od njih koristi se drugi organometalni reagens. U Negishi-jevoj reakciji to je alkilcink, u Suzuki-Miyaura-inoj alkilbor, u Kumada-inoj alkilmagnezij, a u Stille-ovoj alkilkositar.³⁴

U nekim teorijskim istraživanjima proučavana je sinteza benzimidazola iz amidina pomoću $Cu(OAc)_2$ i $[PdCl_2(PhCN)_2]$. Između različitih katalizatora, učinkovitom se pokazala strategija sinteze benzimidazolnog skeleta bazirana na direktnoj Cu i Pd-kataliziranoj intramolekularnoj C-H aktivaciji *N*-arilamidina (shema 19).³⁷



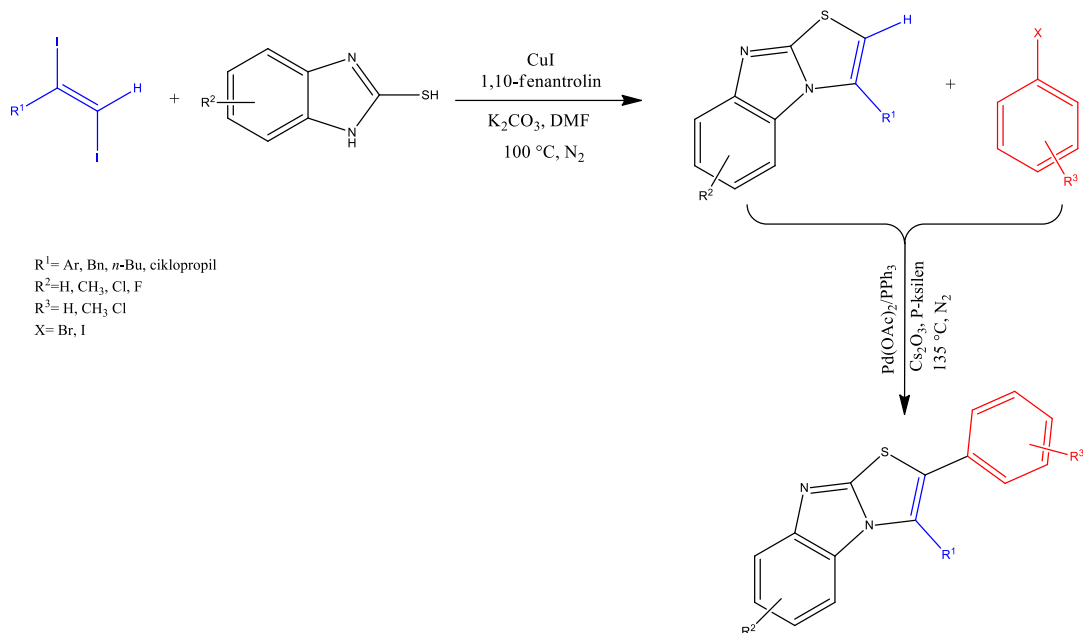
Shema 19. Cu- i Pd-katalizirana intramolekularna C-H aktivacija *N*-arilamidina

Osim što ih se može sintetizirati ovakvim vrstama reakcija, benzimidazoli kao reaktanti sudjeluju u reakcijama unakrsnog povezivanja s ciljem sinteze složenijih molekula. Tako primjerice u sintezi Telmisartana, antihipertenzivnog lijeka, koja uključuje kondenzaciju dva derivata benzimidazola te unakrsno povezivanje sa sintonom bifenil-2-karboksilnom kiselinom paladijem kataliziranom Suzuki reakcijom (shema 20).³⁸



Shema 20. Organometalna sinteza Telmisartana

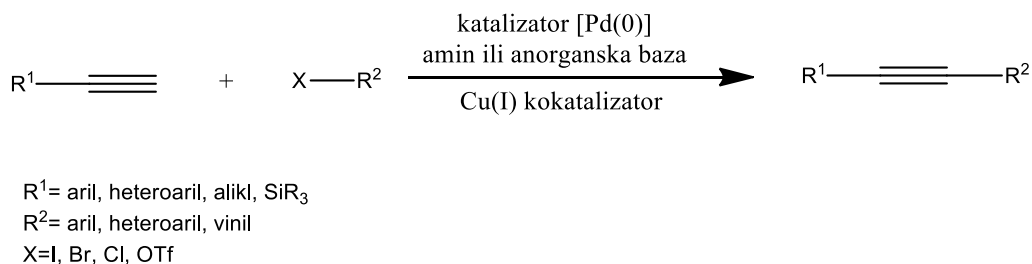
Cu i Pd katalizirane reakcije unakrsnog povezivanja od presudne su važnosti u organskoj kemiji. Uz nastanak C-C veze, Pd i Cu katalizatori vrlo učinkovito mogu katalizirati i nastajanje C-S, C-N i C-O veze. Primjer ovakve organometalne reakcije je sinteza derivata *N*-kondenziranih benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]tiazola (shema 21).³⁹



Shema 21. Sinteza *N*-kondenziranih benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*]tiazola

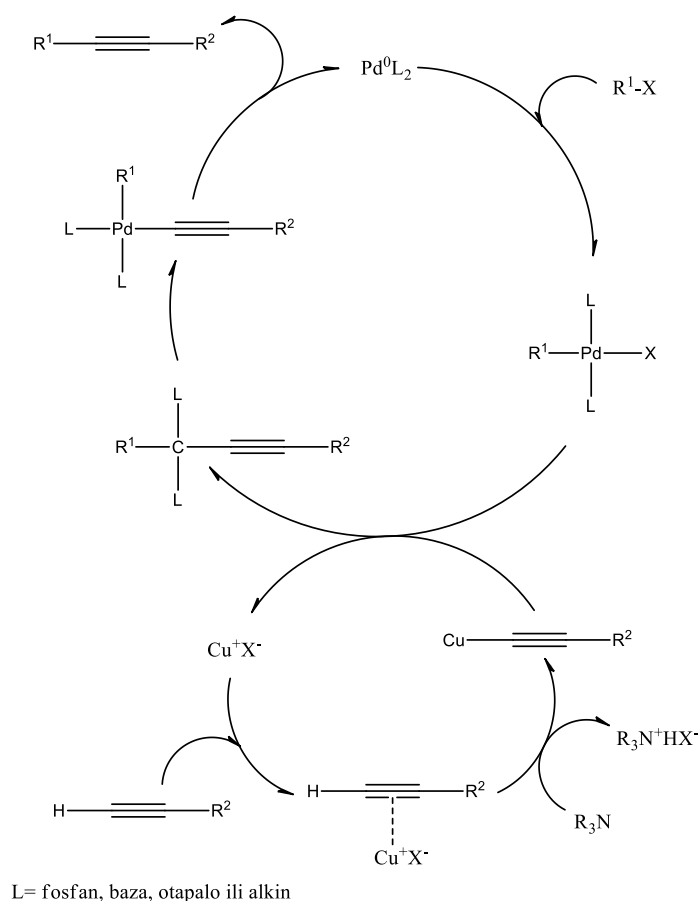
2.3.1. SONOGASHIRA-INA REAKCIJA

Sonogashira-ina reakcija je Pd katalizirana reakcija stvaranja C-C veze između terminalnog sp ugljika iz alkinu i sp^2 ugljika arilnog ili vinilnog halida (ili triflata).⁴⁰ Mizoroki-Heck-ova i Cassarova reakcija su reakcije koje su prethodile Sonogashira-inim reakcijama u kojima se za unakrsno povezivanje koristio samo Pd kao katalizator i visoka temperatura.⁴¹ Kombinacija djelovanja Pd katalizatora s bakrovim jodidom kao kokatalizatorom i aminskom bazom u Sonogashira-inim reakcijama (shema 22) omogućile su povezivanje na sobnoj temperaturi.³³



Shema 22. Sonogashira-ina reakcija

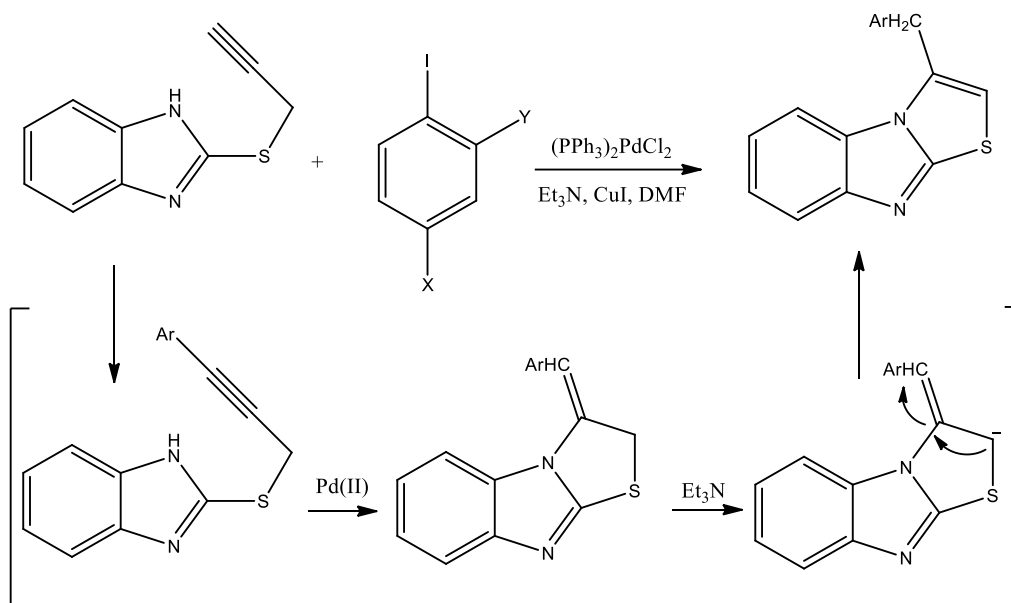
Mehanizam Pd/Cu kataliziranih Sonogashira-inih reakcija još uvijek nije u potpunosti razjašnjen upravo zbog kombiniranog djelovanja dvaju prisutnih metalnih katalizatora. Mehanizam je objašnjen preko dva neovisna katalitička ciklusa, (slika 21), paladijev ciklus u kojem nastaje C-C veza (ciklus A) i bakrov ciklus (ciklus B). Katalitički ciklus započinje stvaranjem $[\text{Pd}(0)\text{L}_2]$ kompleksa, koji oksidativnom adicijom arilnog ili vinilnog halida prelazi u $[\text{Pd}(\text{II})\text{R}^1\text{L}_2\text{X}]$ kompleks. To je ujedno i stupanj koji određuje brzinu reakcije. $[\text{Pd}(\text{II})\text{R}^1\text{L}_2\text{X}]$ adukt prelazi u $[\text{Pd}(\text{II})\text{L}_2\text{R}^1(\text{C}\equiv\text{CR}^2)]$ nakon transmetaliranja s bakrovim acetilidom koji nastaje u bakrovom ciklusu, a $[\text{Pd}(\text{II})\text{L}_2\text{R}^1(\text{C}\equiv\text{CR}^2)]$ kompleks potom otpušta unakrsno vezani produkt (konačni alkin) reduktivnom eliminacijom te regenerira katalitičku speciju $[\text{Pd}(0)\text{L}_2]$.⁴⁰



Slika 21. Pretpostavljeni mehanizam bakrom-kokatalizirane Sonogashira-ine reakcije

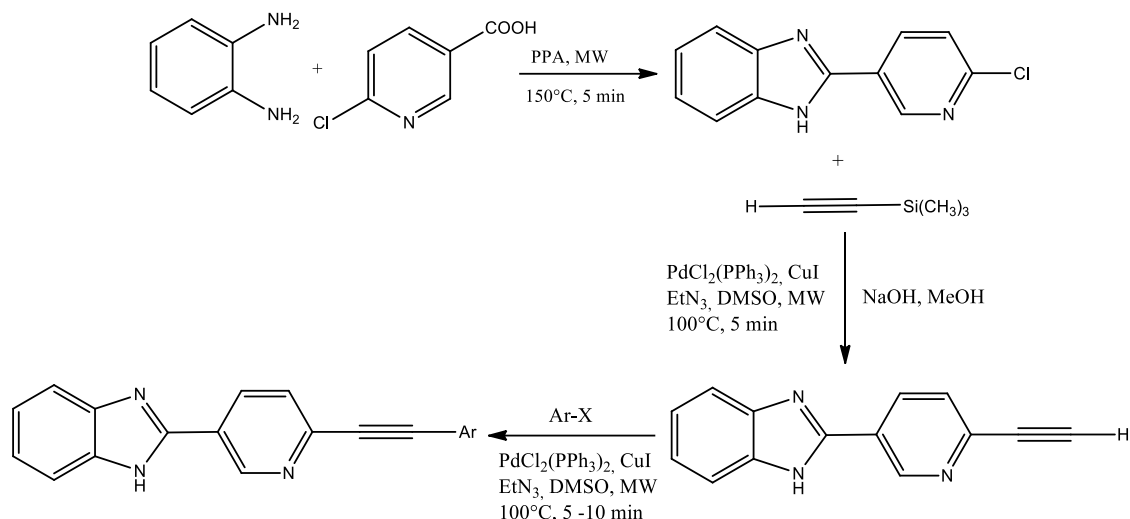
Sonogashira-ina (Sonogashira-Hagihara) reakcija se smatra najpopularnijim postupkom alkiniliranja arilinih ili alkenilnih halida,⁴¹ te dobrom sintetskom metodom za stvaranje sp^2 - sp ugljik-ugljik veze, zbog čega se vrlo često koristi za pripremljanje biološki aktivnih molekula, prirodnih produkata, vodljivih polimera i inženjerskih materijala općenito, kao i makrocikličkih molekula s acetilenskim vezama.⁴² Tako je primjerice na

shemi 23 prikazana sinteza 3-benzitiazol[3,2-*a*]benzimidazola. Reakcija se odvija u dva stupnja, a uključuje standardnu Sonogashira-inu reakciju i Pd(II) kataliziranu intermolekulsku ciklizaciju te potom bazom potaknutu aromatizaciju.⁴³



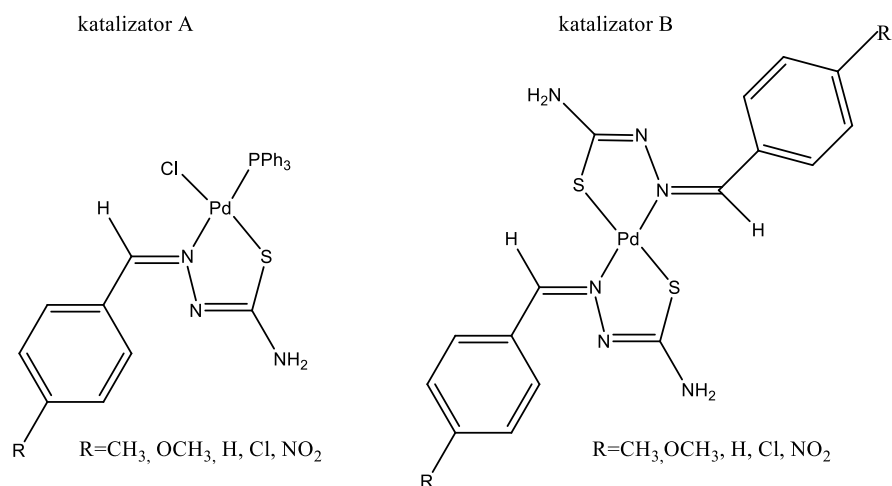
Shema 23. Priprava derivata benzimidazola Sonogashira-inom reakcijom

Brza i učinkovita metoda sinteze različitih derivata benzimidazola je Sonogashira-ina reakcija potpomognuta mikrovalovima, primjerice sinteza 2-[6-(ariletinil)piridin-3-il]-1*H*-benzimidazola. Prekursor je 2-(6-klorpiridin-3-il)-1*H*-benzimidazol dobiven reakcijom potpomugnom mikrovalovima, kondenzacijom *o*-fenilendiamina i 6-kloronikotinske kiseline uz PPA. Sonogashira-inom reakcijom prekursora s trimetilsililacetenom se potom sintetizira 2-[6-(etinil)piridin-3-il]-1*H*-benzimidazol, iz kojeg se ponovnom Sonogashira-inom reakcijom sintetizira 2-[6-(ariletinil)piridin-3-il]-1*H*-benzimidazol (shema 24). Prednost ove metode je izbjegavanje samokondenzacije međuprodukta 2-[6-(etinil)piridin-3-il]-1*H*-benzimidazola, čak i bez zaštite slobodne NH skupine na benzimidazolu, a također i kraće vrijeme reakcije i visoka iskorištenja.⁴⁴



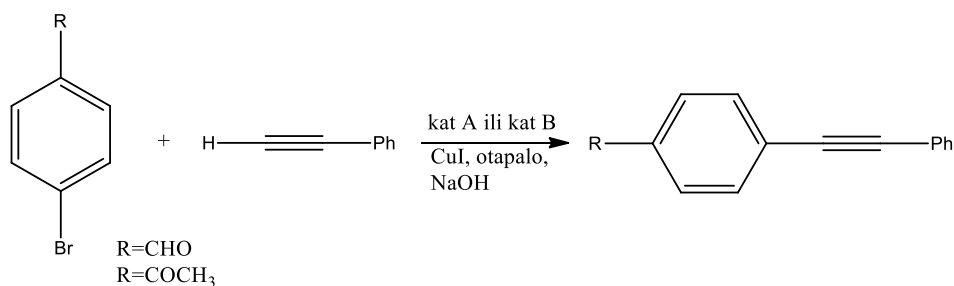
Shema 24. Sonogashira-ina reakcija potpomognuta mikrovalovima

Istraživanja su pokazala da se kao katalizatori u Sonogashira-inim reakcijama mogu koristiti kompleksi nastali povezivanjem 4-*R*-benzaldehydnog tiosemikarbazona i paladija (slika 22).⁴⁵



Slika 22. Kompleksi Pd-tiosemikarbazona kao katalizatori za reakcije unakrsnog povezivanja

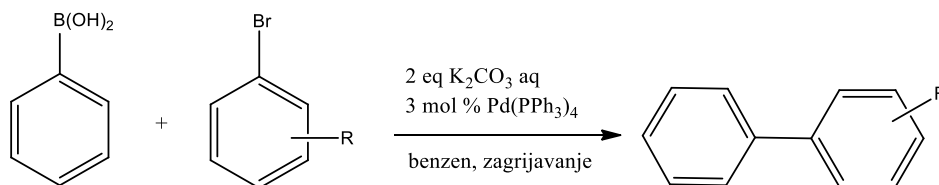
U Sonogashira-inoj reakciji *p*-brombenzaldehida s fenilacetenom u prisustvu katalizatora A ($R=OCH_3$) iskorištenje reakcije iznosi 76%, a u prisustvu katalizatora B ($R=OCH_3$) iskorištenje je 71%. Reakcijom *p*-bromacetofenona s fenilacetenom uz bilo koji od navedenih katalizatora dobiva se iskorištenje reakcije veće od 99% (shema 25).⁴⁵



Shema 25. Sonogshira-ina reakcija derivata benzaldehida u prisustvu Pd-tiosemikarbazonskih kompleksa kao katalizatora

2.3.2. SUZUKI-JEVA I SUZUKI-MIYAURA REAKCIJA

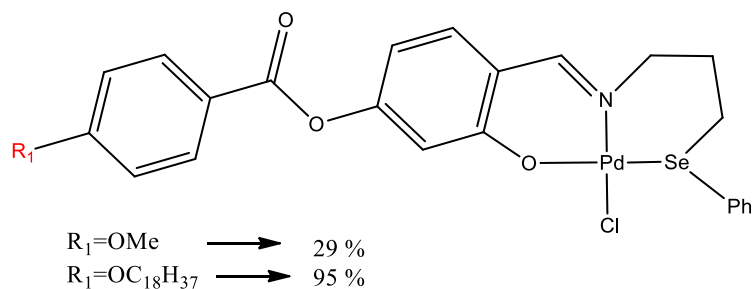
Godine 1981. Suzuki je otkrio novu Pd-kataliziranu reakciju unakrsnog spajanja bornih kiselina i aril halida, za što je primio i Nobelovu nagradu za kemiju 2010. godine. Prva objavljena Suzuki-jeva reakcija, paladijem katalizirana reakcija unakrsnog povezivanja između organoborne kiseline i halida, važna za sintezu biarila prikazana je na shemi 26. Razvoj ove metode uz arilne agense omogućio je primjenu i alkilnih, alkenilnih i alkinilnih spojeva, dok se kao vezujući agens umjesto borne kiseline mogu koristiti kalijev trifluorborat i organoborati ili boratni esteri, te neki pseudohalidi (npr. triflati).³⁵



Shema 26. Prva objavljena Suzuki-jeva reakcija

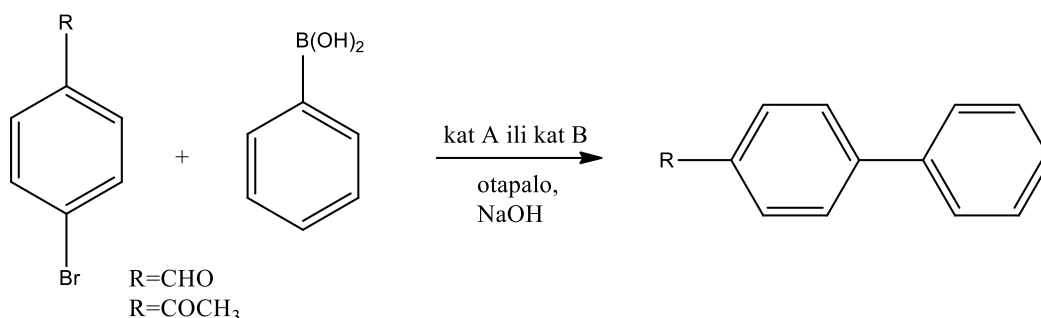
Zanimljiva je činjenica da su Suzuki i Miyaura istodobno došli do zaključka da organoborni spojevi (čak i organoborne kiseline i esteri) imaju dovoljnu sposobnost transmetaliranja različitih metala, poput srebra(I), magnezija(II), zinka(II), aluminijs(II), kositra(IV), bakra(I) i žive(II). U Suzuki-Miyaura-inim reakcijama koriste se jednostavni, ekološki prihvatljivi, te termički stabilni organoborovi spojevi. Kao i u ostalim reakcijama unakrsnog povezivanja, ova se reakcija sastoji od oksidativne adicije arilnih, alkenilnih ili alkilnih halida ili pseudohalida u niskovalentni kompleks metala, od transmetaliranja s alkilbornom komponentom te reduktivne eliminacije koja daje unakrsno povezan produkt i metalni kompleks potreban u novom katalitičkom ciklusu. U većini slučajeva, oksidativna adicija je stupanj koji određuje brzinu reakcije.³⁴ Unakrsno povezivanje arilnih halida i organoborne kiseline može biti katalizirano širokim spektrom paladijevih kompleksa s

različitim ligandima, a dokazano je da su u korelaciji duljina lanca liganda i katalitička učinkovitost te što je lanac dulji veće je iskorištenje reakcije (slika 23).³⁵



Slika 23. Pd katalizator s različitim duljinom lanaca

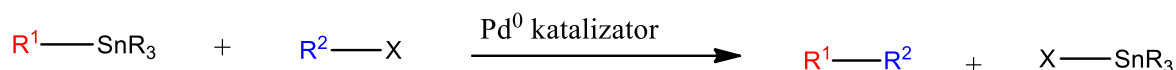
Suzuki-jevom reakcijom *p*-brombenzalhida s fenilbornom kiselinom u prisustvu katalizatora A ($R = \text{OCH}_3$) (slika 22) dobiven je produkt u visokom iskorištenju od 99%, a primjenom katalizatora B ($R = \text{OCH}_3$) 81%. Reakcijom *p*-bromacetofenona s fenilbornom kiselinom uz katalizator A ($R = \text{OCH}_3$) dobiveno je iskorištenje veće od 99%, a uz katalizator B 88% (shema 27). Oba katalizatora su okarakterizirana kao vrlo učinkoviti, no katalizator A pokazuje veću učinkovitost.⁴⁵



Shema 27. Suzuki-jeva reakcija derivata benzalheida uz Pd-tiosemikarbazonske komplekse kao katalizatore

2.3.3. STILLE-OVA REAKCIJA

Stille-ova reakcija je paladijem katalizirana reakcija organokositrovih spojeva i sp^2 hibridiziranih organskih halida (shema 28).³⁵ Ova organometalna reakcija unakrsnog spajanja je jedna od najčešćih metoda stvaranja nove C-C veze,³⁴ iako je njihova industrijska primjena ograničena zbog ostataka kositra u produktu i nusproduktima koje je potrebno adekvatno zbrinuti.³³ Uglavnom se koriste arilni ili alkenilni kositrovi spojevi kao vezujući reagensi, dok je alkilni dio uglavnom ograničen na metilnu skupinu koristeći SnMe_4 .³⁴

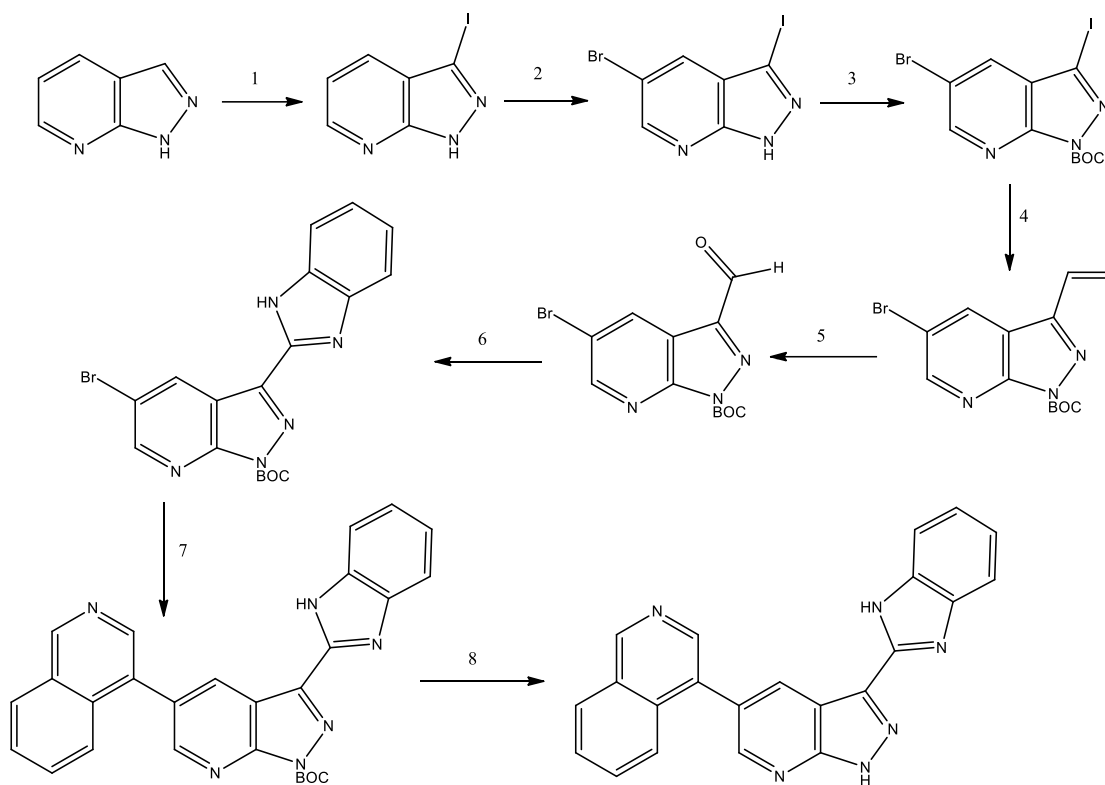


X= Cl, Br, I, CF₃SO₃⁻

R¹, R²= aril, alil, alkenil, alikinil

Shema 28. Stille-ova reakcija

Heterociklički spoj 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-5-izokinolin-4-ilpirazolo[1,2-*b*]piridin je potencijalni CDK1 inhibitor, a također se može koristiti za liječenje restenoze, psorijaze, retinopatije i alopecije. Ključan korak u sintezi ovog spoja je Stille-ova reakcija unakrsnog povezivanja te sumporom(0) inducirano nastajanje benzimidazola (shema 29). Sintaza započinje jodiranjem pirazolo[1,2-*b*]piridina, nakon čega dobiveni spoj reagira s bromom u octenoj kiselini te nastaje bromid koji je potom zaštićen BOC skupinom pri čemu tvori međuprodukt koji se veže s tributil(vinil)kositrom uz Pd(II) katalizator. Stille-ova reakcija (korak 4) uključuje i kontrolu temperature kako bi se spriječilo povezivanje tributil(vinil)kositra s brompiridinskim prstenom. Sljedeći je korak ozonoliza vinilne skupine. Produkt ozonolize se potom ciklizira s 1,2-fenilendiaminom uz sumpor(0) kako bi nastao benzimidazol. Biarilni spoj podliježe Stille-ovoj reakciji (korak 7) reagirajući s 4-(trimetilstanil)izokinolinom kako bi nastao triarilni spoj. U posljednjem koraku triarilnom spoju se uklanja zaštitna BOC skupina te se dobiva konačan produkt 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-5-izokinolin-4-ilpirazolo[1,2-*b*]piridin.⁴⁶



Shema 29. Sintaza 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-5-izokinolin-4-il-pirazolo[1,2-*b*]piridina

Reagensi i uvjeti: 1) I₂, NaOH, 1,4-dioksan, 40°C, 8h, 90%; 2) Br₂, octena kiselina, 100°C, 12h, 52%; 3) (BOC)₂O, DMAP, Et₃N, THF, 94%; 4) tributil(vinil)kositar, PdCl₂(PPh₃)₂, THF, 80°C, 12h, 70%; 5) ozon, Me₂S, CH₂Cl₂, -78°C, 50%; 6) S(0), 1,2-fenilendiamin, DMF, 90°C, 12h, 70%; 7) PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, 4-(trimetilstanil)izokinonin, 80°C, 12h, THF, 81%; 8) TFA, DCM, 38% ⁴⁶

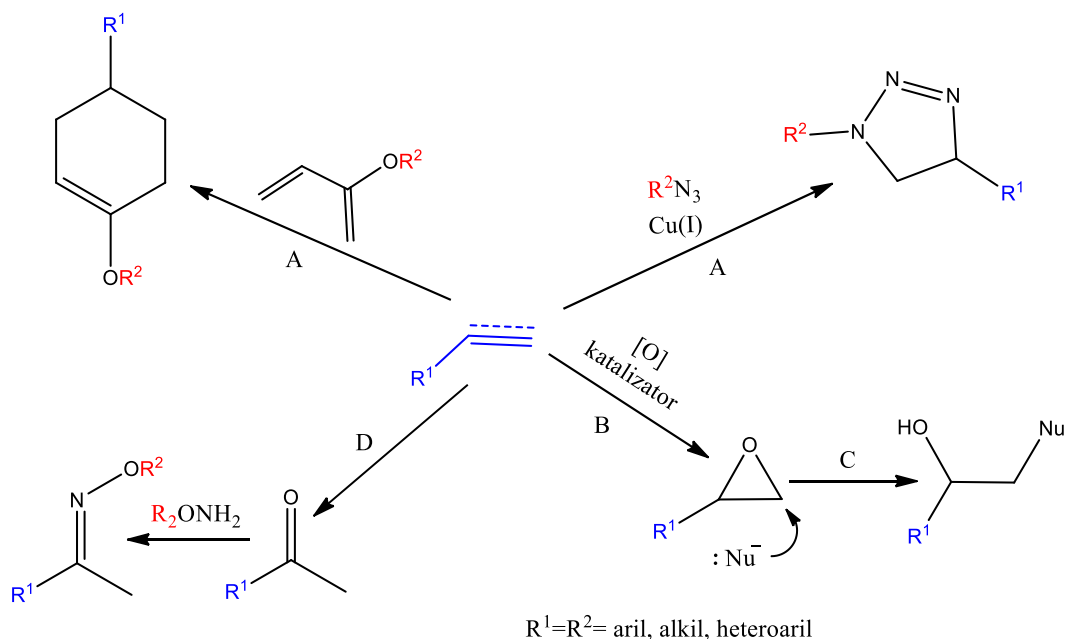
2.4. KLIK KEMIJA

Pojam klik kemije 2001. godine uveo je američki kemičar dr. Sharpless.⁴⁷ Klik kemija je novi, modularni pristup sintezi koji podrazumijeva praktične i pouzdane kemijske transformacije, a koje uključuju sintezu i povezivanje specifično dizajniranih gradivnih blokova koristeći nekoliko, gotovo savršenih kemijskih reakcija. Klik kemija ne mijenja postojeće metode, već ih nadopunjuje i proširuje, a njezina se primjena neprestano povećava u svim aspektima otkrića lijekova.⁴⁸ Temelji se na sintezi gradivnih blokova spajanjem manjih supstanci s heteroatomom (C-X-C),⁴⁹ a visoka energija gradivnih blokova potiče spontano i ireverzibilno vezanje s komplementarnim mjestom drugih blokova.⁴⁸ Klik reakcija mora zadovoljavati skup vrlo strogih kriterija kao što su modularnost reakcije, visoko iskorištenje reakcije, nastanak samo neštetnih nusprodukata koji se mogu odstraniti nekromatografskim metodama, stereospecifičnost, ali ne nužno i enantioselektivnost.⁴⁹ Reakcija mora biti primjenjiva za različite svrhe, mora imati jednostavne reakcijske uvjete,⁴⁷ mora se moći lako provesti, treba biti otporna na kisik ili vodu, te treba koristiti samo lako dostupne reagense.⁴⁸ Preferira se nekorištenje otapala, a ukoliko je otapalo neophodno, upotrebljava se voda. Produkt ne smije biti nestabilan, a ukoliko je potrebno, pročišćavanje se provodi jednostavnim metodama poput kristalizacije i destilacije.⁴⁷

Postoji niz reakcija koje se smatraju klik reakcijama, a idealni primjer predstavlja Huisgen-ova dipolarna cikloadicija terminalnih alkina i azida koja je pronašla raznoliku primjenu u različitim istraživačkim područjima poput makromolekulske i polimerne kemije te u farmaceutskim znanostima.⁴⁷

Klasifikacija klik reakcija uključuje (shema 30):

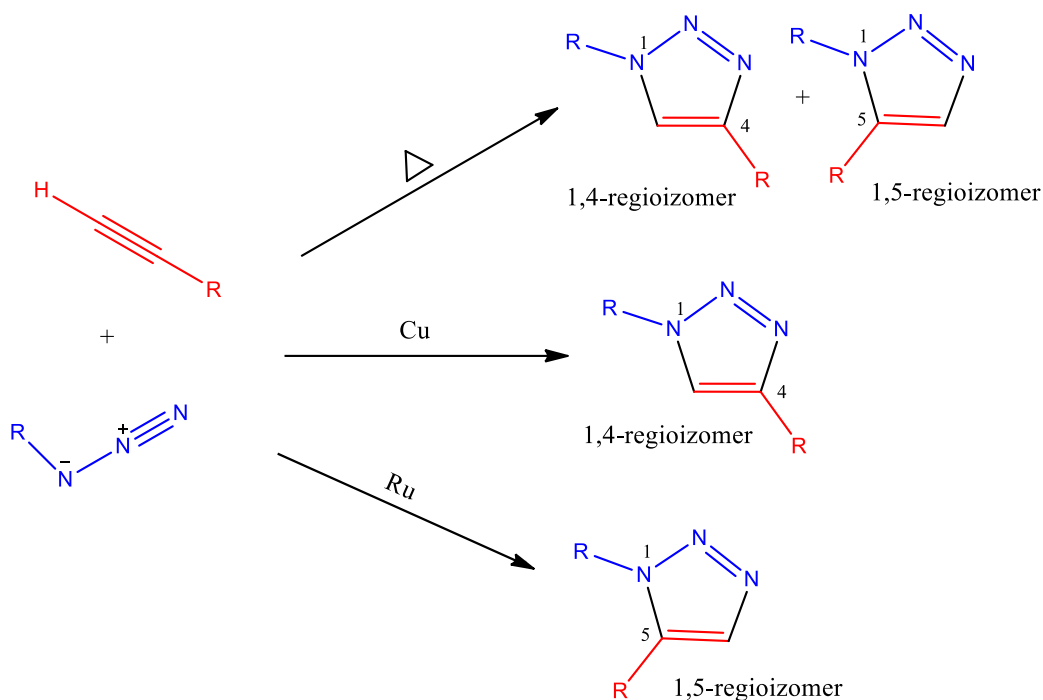
- Reakcije cikloadicije – 1,3-dipolarna cikloadicija i hetero-Diels-Alder-ova cikloadicija
- Adicija na ugljik-ugljik višestruku vezu – reakcije oksidacije (epoksidacija, dihidroksilacija, aziridinacija, adicija nitrozil- i sulfonilhalida, neke reakcije Michaelove adicije)
- Reakcije nukleofilnog otvaranja prstena – epoksidi, aziridini, ciklički sulfati, ciklički sulfamidati, aziridinijev ion i episulfonijev ion
- Karbonilna kemija nealdolnog tipa – stvaranje oksim etera, hidrazona i aromatskih heterocikala⁴⁸



Shema 30. Klik reakcije: A-reakcija cikloadicije; B-adicija na ugljik-ugljik višestruku vezu; C-reakcije nukleofilnog otvaranja prstena; D-reakcije nealdolnog tipa

Huisgen je prvi temeljito proučio sintezu 1,2,3-triazola, već spomenutom reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije alkina i azida, kojom kao produkt nastaju 1,4- i 1,5-disupstituirani triazolni regioizomeri (shema 22).⁵⁰ Brzina nekatalizirane reakcije je mala, a reakcija zahtijeva i visoke temperature.⁴⁷ Postoji nekoliko metodologija za poboljšanje reakcijskih uvjeta i kontrolu regioselektivnosti, a one uključuju primjenu prijelaznih metala.⁵⁰

Cu(I) katalizirana Huisgen-ova 1,3-dipolarna cikloadicija alkina i azida kao produkt daje 1,4-supstituirane 1,2,3-triazole (shema 31). To je regiospecifična reakcija, koja udovoljava svim uvjetima klik kemije. Može se provesti u različitim otapalima, u širokom temperaturnom intervalu te velikom rasponu pH. Reakcija ne zahtijeva visoke temperature, a produkt se pročišćava filtriranjem. Brzina katalizirane reakcije cikloadicije je 10^7 puta veća nego brzina nekatalizirane reakcije.⁴⁷ Ovakva bakrom katalizirana reakcija azid-alkin cikloadicija naziva se CuAAC (eng. *Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*). Rutenijem kataliziranom cikloadicijskom reakcijom nastaju 1,5-regioizomeri 1,2,3-triazola (shema 22).⁵⁰

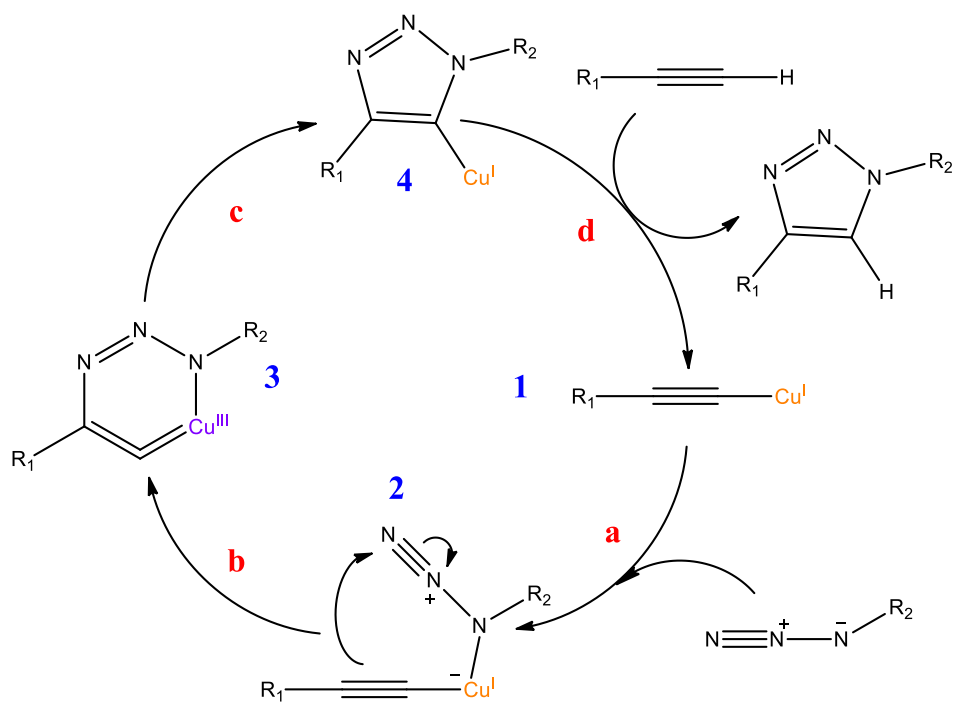


Shema 31. Regioselektivnost 1,3-dipolarne cikloadicije azida i alkina

2.4.1. MEHANIZAM CuAAC

Bakrom katalizirana azid-alkin cikloadicija (CuAAC) jedna je od najčešće primjenjivanih reakcija u organskoj kemiji. Ova je vrsta reakcije jednostavna za provođenje.⁵¹

Tri nužne komponente CuAAC reakcije su alkin, azid i bakar(I). Inicijalni mononuklearni mehanizam prikazan na shemi 32 predložili su Fokin, Sharpless i suradnici, a započinje stvaranjem bakrovog(I)acetilida. Koordiniranjem azida na bakar(I) pomoću alkiliranog dušika nastaje kompleks koji objedinjuje sve tri komponente (korak a). Nastajanjem prve C-N veze kompleks se prevodi u prsten s metalom (korak b). U ovom se koraku bakar oksidira iz oksidacijskog stanja +1 u +3, nakon čega dolazi do kontrakcije prstena i redukcije bakra(III) u bakar(I) i nastaje bakrov triazolid (korak c). Bakrov triazolid uzima proton od alkinu kako bi se završilo stvaranje triazola, te se oslobađa bakar kako bi nastao novi bakrov(I)acetilid koji ulazi u novi katalitički ciklus (korak d). Ovaj inicijalni mehanizam objašnjava reakcijsku ovisnost bakar(I), regiospecifičnost nastalog triazola te definira kakve interakcije bakar treba tvoriti s alkinom i azidom.⁵²



Shema 32. Inicijalni mononuklearni mehanizam CuAAC

Mehanističke studije CuAAC su u početku bile fokusirane na objašnjenje brzog stvaranja prstena s metalom i prve C-N veze (korak b). Ovom koraku prethodi stvaranje intermedijera 3 koje zahtijeva visoku energiju aktivacije zbog utjecaja sp hibridiziranog ugljika u šesteročlanom prstenu s metalom. Zbog toga su daljna istraživanja sugerirala uvođenje još jednog bakrovog iona u strukturu prstena s metalom radi smanjenja naprezanja u prstenu te snižavanja energije aktivacije pri stvaranju prstena s metalom. Dodatni bakar trebao bi se uvesti i na mjesto bakrovog(I)acetilida budući da ima tendenciju stvaranja σ i π veza u polimernim i klusterskim strukturama. Sve to dovelo je do binuklearnog mehanizma CuAAC, gdje reakciju inicira nastajanje σ , π -dibakrovog acetilida.⁵²

2.4.2. TRIAZOL KAO FARMAKOFOR

Strukturne modifikacije uvelike se koriste za dobivanje spojeva s poboljšanim biološkim svojstvima i smanjenom toksičnošću, a od posebnog je značaja modifikacija na farmakoforu triazola koja predstavlja učinkovit koncept u potrazi za novim triazolnim lijekovima.⁵³

Kako je već napomenuto, 1,3-dipolarna cikloadicijska reakcija se široko primjenjuje u sintezi heterocikličkih prstenova s raznolikim biološkim svojstvima i širokom primjenom.⁵⁴ CuAAC koristi se u različitim aspektima života i znanosti materijala, kao što su otkrivanje lijekova, biokonjugacija, znanost o polimerima i materijalima, uključujući i supramolekulsku kemiju. Uključuje i označavanje DNA, sintezu oligonukleotida, slaganje klastera i dendrimera te amfifilnih struktura.⁵⁵

Triazol, poznat kao pirodiazol je heterociklički peteročlani spoj s tri dušikova i dva ugljikova atoma. To je kristal bijele do svijetlo žute boje, slabog ali karakterističnog mirisa, topiv u vodi i alkoholu, vrelišta pri 260°C i tališta na 120°C. Triazol se pojavljuje u dva izomerna oblika: 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol (slika 24).⁵⁶

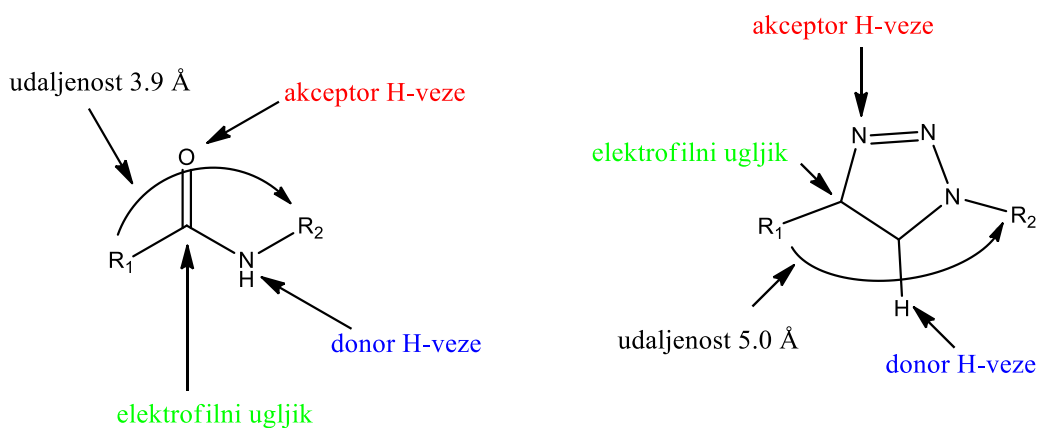


Slika 24. Izomerni oblici triazola: 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol

Triazoli i njegovi derivati pokazuju antimikrobno, protuupalno, analgetsko, antiepileptično, antivirusno, antikancerogeno, antineoplastično, antihipertenzivno, antimalarijsko, antioksidativno i antidijabetsko djelovanje. Djeluju kao lokalni anestetici, antihistaminici, antidepresivi, koriste se u liječenju anksioznosti, tuberkuloze, Parkinsonove bolesti, gojaznosti i djeluju kao imunomodulatorno sredstvo.⁵⁶

1,2,3-triazole ne nalazimo u prirodi, no sintetski pripravljene molekule s 1,2,3-triazolnom jezgrom pokazuju različite biološke aktivnosti. Imaju veliku uporabu u medicinskoj kemiji, a posebni značaj zauzima primjena 1,2,3-triazola kao farmakofora. Brojna istraživanja pokazala su da je triazolni prsten temelj brojnih kompleksnih molekula, a tzv. Jednostavna klik kemija izvrsno je primjenjiva za selektivne modifikacije enzima, virusa i stanica.⁵⁵ Radi se o vrlo stabilnom aromatskom sustavu, otpornom prema kiselinama i bazama, otpornom na oksidacijske i redukcijske uvjete, a karakterizira ga i relativna otpornost na metaboličku razgradnju. 1,2,3-triazoli također imaju veliki dipolni moment i aktivno sudjeluju u stvaranju vodikove veze te dipol-dipol interakcijama,⁵⁴ zbog čega se smatraju atraktivnim poveznicama, što je vrlo važno za vezivanje s biomolekularnim metama i otapanje.⁵⁵ Navedene značajke pokazuju veliku sličnost 1,4-

disupstituiranog triazola sa Z-amidnom vezom (slika 25): karbonilni kisik u amidnoj vezi i dušik N-3 u triazolu imaju slobodni elektronski par, polarizirana C-H veza na položaju 5 u triazolu i N-H veza u amidu su donori vodikove veze dok je karbonilni ugljik amida i C-4 ugljik triazola elektrofilan i polariziran.⁵⁴

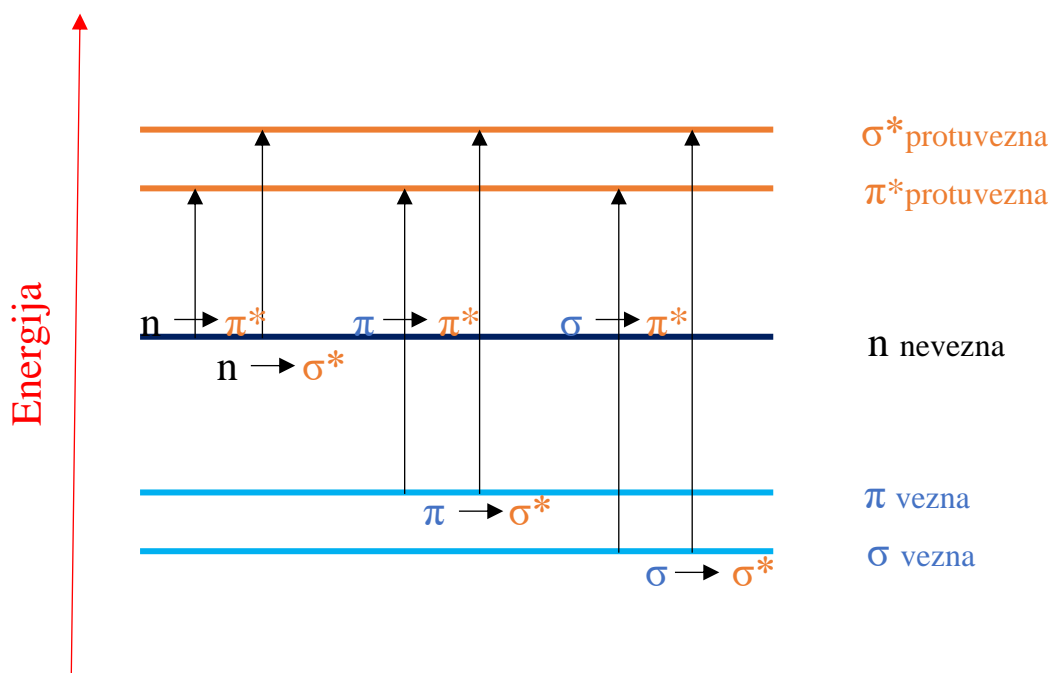


Slika 25. Strukturna sličnost Z-amidne veze i 1,4-disupstituiranog 1,2,3-triazola

2.5. UV/VIS SPEKTROSKOPIJA

Molekulska ultraljubičasta i vidljiva apsorpcijska spektroskopija se uglavnom primjenjuje za kvalitativnu analizu, a smatra se najčešće upotrebljavanom metodom u kemijskim i kliničkim laboratorijima. ApSORPCIJA ultraljubičastog i vidljivog zračenja prikazuje se kao jedna ili više apsorpcijskih vrpca, od kojih je svaka građena od velikog broja blizu smještenih linija. Svaka linija predstavlja prijelaz elektrona iz osnovnog u jedno od mnoštvo vibracijskih i rotacijskih energijskih stanja povezanih sa svakim pobuđenim elektronskim energijskim prijelazom. Veliki broj vibracijskih i rotacijskih energijskih stanja te neznatna razlika njihovih energija, razlog su velikog broja linija u vrpca, s isto tako minimalnim razmakom među njima.⁵⁷ Ultraljubičasti (UV) i vidljivi (VIS) dio elektromagnetskog zračenja nalazi se u rasponu od 190 nm do 800 nm, u kojem su mnoge organske molekule i funkcionalne skupine transparentne. Prolaskom kontinuiranog zračenja kroz transparentni materijal, dio se zračenja apsorpira, tj. dolazi do prelaska atoma ili molekule iz osnovnog nižeg energijskog stanja u pobuđeno stanje, stanje više energije. Energija apsorpcije, odnosno apsorbirano elektromagnetsko zračenje jednako je energijskoj razlici ekscitiranog i osnovnog stanja.⁵⁸

Za većinu molekula, orbitala najmanje energije jest σ orbitala koja odgovara σ vezi. π orbitala se nalazi iznad σ -vezine orbitale, dok je n-nevezna orbitala više energije od π orbitale. Protuvezne orbitale σ^* i π^* su orbitale najviše energije (slika 26).⁵⁸



Slika 26. Dijagram energijskih nivoa i prijelaza elektrona

Za apsorpciju UV i VIS zračenja u organskim molekulama zaslužni su podijeljeni elektroni (izravno sudjeluju u stvaranju veze) i nepodijeljeni elektroni (uglavnom smješteni oko atoma kao što su kisik, dušik, halogeni elementi). U molekulama s dvostrukim i trostrukim vezama elektroni su relativno slabo vezani, lako se pobuđuju, a njihovi apsorpcijski maksimumi nalaze se u dostupnom UV području (za razliku od jednostrukih veza gdje je za pobuđivanje elektrona potrebna energija kod valnih duljina ispod 180 nm).⁵⁷

Nezasićene funkcionalne skupine organskih molekula koje su zaslužne za apsorpciju nazivaju se kromoforima.⁵⁷ Ako u kromoforu dođe do strukturnih promjena, energija i intenzitet apsorpcije će se promijeniti, dodavanje supstituenata također može utjecati na položaj i intenzitet apsorpcije. Supstituenti koji povećavaju intenzitet apsorpcije, a moguće i valnu duljinu, nazivaju se auksokromima. Auksokromi obično sadrže metilnu, hidriksilnu, alkoksidnu, halogenu i amino skupinu. Ostali supstituenti mogu uzrokovati pomak apsorpcijskog maksimuma: 1. batokromni (crveni pomak) - pomak prema nižim energijama i većim valnim duljinama; 2. hipsokromni pomak (plavi pomak) - pomak prema višim energijama i manjim valnim duljinama; 3. hiperkromni pomak - porast intenziteta i 4. hipokromni pomak – smanjenje intenziteta.⁵⁸

Povezanost između energije i valne duljine objedinjena je Lambert-Beer-ovim zakonom $\log \frac{I_0}{I} = A = \varepsilon \cdot c \cdot b$.

$\frac{I_0}{I}$ - omjer intenziteta svjetlosti koji ostaje na uzorku i onoga koji s uzorka odlazi

A – apsorbanca

c – molarna koncentracija otopine

b – duljina kivete

ε – molarni ekstincijski koeficijent⁵⁸

2.6. *IN SILICO* ANALIZA

Proteklih nekoliko desetljeća proces otkrivanja lijekova uvelike se promijenio. Javila se potreba za automatiziranim sustavima pomoću kojih se u početnim fazama otkrivanja lijeka, u kratkom vremenu mogu odabrati spojevi koji su potencijalni lijekovi.⁵⁹

Alternativni istraživački modeli, tzv. *in silico* pristupi, posljednjih desetljeća uvelike pomažu u optimiziranju i razvijanju novih *in vivo* i *in vitro* strategija za istraživanje novih lijekova i terapijskih rješenja. Očekuje se da će njihovim razvojem, virtualna biomedicinska istraživanja dovesti do promjenama u farmaceutskim istraživanjima (optimiziranje procesa za razvoj lijeka, smanjenje broja pokusa na životinjama te otvoren put prema personaliziranoj medicini).⁶⁰

In silico PASS analiza (eng. *prediction of activity spectra for substances*) je računalni sustav koji omogućuje simultano predviđanje širokog spektra aktivnosti supstance.⁵⁹ U kombinaciji s *in vivo* i *in vitro* podacima može precizno modelirati i validirati široki raspon primjena kao što su dizajniranje i optimiziranje liganada, karakterizacija fundamentalnih farmakoloških svojstava molekula poput apsorpcije, distribucije, metabolizma, izlučivanja i toksičnosti i sl.⁶⁰ Također predviđa farmakološke učinke (i glavne i nuučinke), mehanizme djelovanja, mutagenost, kancerogenost, teratogenost i embriotoksičnost, te može razlikovati lijek od nusprodukta.⁵⁹

Spektar aktivnosti molekule određenih pomoću PASS-a temelji se na SAR-u (odnos između strukture i aktivnosti) tzv. trening seta koji sadrži više od 30000 spojeva s više od 500 vrsta bioloških djelovanja. Ispitivanom spoju mogu se predvidjeti sve one aktivnosti koje su uključene u trening setu PASS sustava, a uspješnost predviđanja PASS-om iznosi 86%.⁵⁹

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. OPĆE NAPOMENE

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

Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), koja je provedena na pločama 60F-254 presvučenim slojem silikagela *Merck* u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenti korištena je UV-svjetlost valne duljine 254 nm i 365 nm.

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

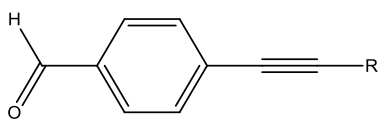
Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu Fluka (0,063-0,2 nm). Staklene kolone punjene su pod utjecajem gravitacije, a kao eluens je korišten čisti diklormetan, smjesa diklormetan : metanol, petrol-eter : dietil-eter, n-heksan : etil-acetat i petrol-eter : etil-acetat u odgovarajućem omjeru.

Ekstrakcija na čvrstoj fazi provedena je na kratkoj koloni punjenoj silikagelom Fluka (0,063-0,2 nm).

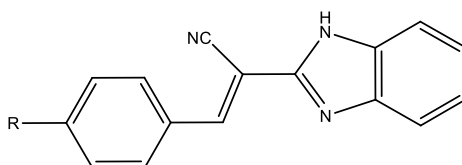
Spektri $^1\text{H-NMR}$ su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 300 i 600 MHz i Bruker Avance III HD 400 MHz. Svi su uzorci otopljeni u $\text{DMSO-}d_6$ i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci (δ) u $^1\text{H-NMR}$ spektru izraženi su u jedinicimama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS, $\delta=0,0$ ppm), a konstanta sprege (J) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su temeljem njihovih kemijskih pomaka, intenziteta i multipliciteta signala, te konstanti sprege H-H.

UV/Vis spektri snimljeni su na Varian Cary 50 spektrofotometru, a korištene su kvarcne kivete promjera 0,5 cm i volumena 3 cm².

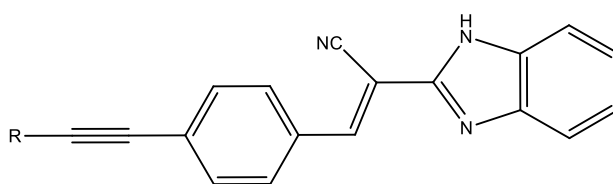
3.2. PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA



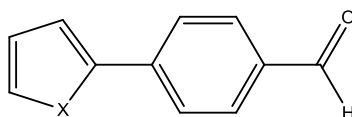
Spoj	1	2	3	4	9	10	11
R							



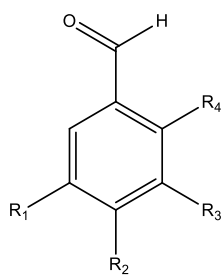
spoj	12	13
R	Cl	Br



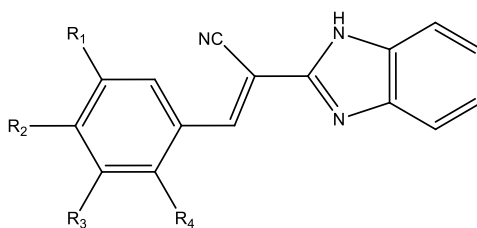
spoj	14	15	16	17	18
R					



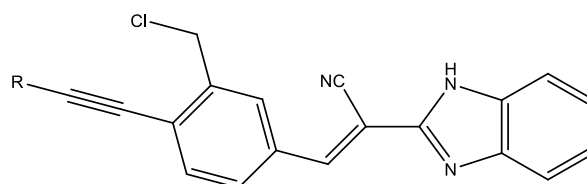
spoj	19	20
X	O	S



spoj	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
21	H	H		H
22	H	Cl		H
25	H	H		H
26		H	H	OH
28	H	Cl		H



spoj	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
23	H	H		H
24	H	H		H
27		H	H	OH
29		Cl	H	H



spoj	30	31
R		

3.3. PRIPRAVA SPOJEVA

3.3.1. 4-((4-pentilfenil)etnil)benzaldehyd (1)

METODA A: Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,71 mmol), 1-etnil-4-pentilbenzena (1,07 mmol; 0,21 mL), bakrovog (I) jodida (26,89 mg; 0,14 mmol), *N,N*-diizopropiletilamina (0,25 mL; 1,42 mmol) i diklorbis(trifenilfosfin)paladija (49,93 mg; 0,071 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je 10 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a sirovi produkt pročišćavan kromatografijom na koloni (CH₂Cl₂) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj **1** koji kristalizira (123,8 mg; 63,2 %; T_f=69-71°C).

METODA B: Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,71 mmol), 1-etnil-4-pentilbenzena (1,07 mmol; 0,21 mL), bakrovog (I) jodida (26,89 mg; 0,14 mmol), trietilamina (0,2 mL; 1,42 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (82,21 mg; 0,071 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a sirovi produkt pročišćavan kromatografijom na koloni (petroleter) te ekstrakcijom na čvrstoj fazi (petroleter) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj **1** koji kristalizira (154,8 mg; 79,0 %; T_f=69-71°C).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,83 (s, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 4H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,63 – 2,56 (m, 2H), 1,56 (dt, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 1,31 – 1,19 (m, 4H), 0,85 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).

3.3.2. 4-(feniletinil)benzaldehyd (2)

Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,71 mmol), fenilacetilena (1,07 mmol; 0,12 mL), bakrovog (I) jodida (26,89 mg; 0,14 mmol), *N,N*-diizopropiletilamina (0,25 mL; 1,42 mmol) i diklorbis(trifenilfosfin)paladija (49,93 mg; 0,071 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a sirovi produkt pročišćavan kromatografijom na koloni (CH₂Cl₂) pri čemu je dobivena smeđa krutina spoja **2** (21,3 mg; 14,1 %; T_f=83-85°C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,48 – 7,45 (m, 2H), 7,41 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H).

3.3.3. 4-(4-fenilbut-1-in-1-il)benzaldehyd (3)

METODA A: Reakcijska smjesa *p*-brombenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,54 mmol), 4-fenil-but-1-ina (0,81 mmol; 0,11 mL), bakrovog(I) jodida (20,43 mg; 0,11 mmol), *N,N*-diizopropiletilamina (0,19 mL; 1,08 mmol) i diklorbis(trifenilfosfin)paladija (37,94 mg; 0,054 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je 10 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a sirovi produkt pročišćavan kromatografijom na koloni (CH₂Cl₂) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj koji kristalizira **3** (52,3 mg; 41,3 %, *T*_t=59-61°C).

METODA B: Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,71 mmol), 4-fenil-but-1-ina (1,07 mmol; 0,16 mL), bakrovog (I) jodida (26,89 mg; 0,14 mmol), trietilamina (0,2 mL; 1,42 mmol) i tetrakis (trifenilfosfin)paladija (82,21 mg; 0,071 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 90 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Sirovi produkt najprije je pročišćavan kromatografijom na koloni (n-heksan/etil-acetat=10/2), a potom je provedena ekstrakcija na čvrstoj fazi (n-heksan; n-heksan/etil-acetat=50/1) pri čemu je dobiven smeđi uljasti spoj koji kristalizira **3** (121,0 mg; 72,6 %; *T*_t=59-61°C).

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 1H), 7,29-7,26 (m, 4H), 7,25 – 7,18 (m, 5H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

3.3.4. 4-((2-metoksifenil)etinil)benzaldehyd (4)

Reakcijska smjesa *p*-brombenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,54 mmol), 2-etinilanisola (0,81 mmol; 0,11 mL), bakrovog (I) jodida (20,43 mg; 0,11 mmol), *N,N*-diizopropiletilamina (0,19 mL; 1,08 mmol) i diklorbis(trifenilfosfin)paladija (37,94 mg; 0,054 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je 10 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Tijek reakcije praćen je TLC-

om. Sirovi produkt je pročišćavan kromatografijom na koloni najprije u sustavu (petroleter/etil-acetat=10/1), a potom u sustavu (n-heksan/etil-acetat=70/1) pri čemu je izoliran uljasti spoj **4** (64,1 mg; 58,1 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,86 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,54 (dd, $J = 13,4, 8,3$ Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,99 (td, $J = 7,5, 0,8$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

3.3.5. 4-(4-hidroksibut-1-in-1-il)benzaldehyd (5)

Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,71 mmol), but-3-in-1-ola (1,07 mmol; 0,081 mL), bakrovog (I) jodida (26,89 mg; 0,14 mmol), *N,N*-diizopropiletilamina (0,25 mL; 1,42 mmol) i diklorbis(trifenilfosfin)paladija (49,93 mg; 0,071 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je 10 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Spoj **5** nije dobiven, što je utvrđeno spektroskopijom ¹H-NMR.

3.3.6. 4-(3-hidroksibut-1-in-1-il)benzaldehyd (6)

Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,71 mmol), but-3-in-2-ola (1,07 mmol; 0,083 mL), bakrovog (I) jodida (26,89 mg; 0,14 mmol), *N,N*-diizopropiletilamina (0,25 mL; 1,42 mmol) i diklorbis(trifenilfosfin)paladija (49,93 mg; 0,071 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je 10 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Spoj **6** nije dobiven, što je utvrđeno spektroskopijom ¹H-NMR.

3.3.7. 4-(hept-1-in-1-il)benzaldehyd (7)

Reakcijska smjesa *p*-brombenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,54 mmol), heptina (0,81 mmol; 0,11 mL), bakrovog (I) jodida (20,43 mg; 0,11 mmol), *N,N*-diizopropiletilamina (0,19 mL; 1,08 mmol) i diklorbis(trifenilfosfin)paladija (37,94 mg; 0,054 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je 10 minuta u struji argona,

a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a sirovi produkt pročišćivan kromatografijom na koloni (CH₂Cl₂). Spoj **7** nije izoliran što je utvrđeno spektroskopijom ¹H-NMR.

3.3.8. 4-(5-hidroksipent-1-in-1-il)benzaldehyd (8)

Reakcijska smjesa *p*-brombenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,54 mmol), pent-4-il-1-ola (0,81 mmol; 0,075 mL), bakrovog (I) jodida (20,43 mg; 0,11 mmol), *N,N*-diizopropiletilamina (0,19 mL; 1,08 mmol) i diklorbis(trifenilfosfin) paladija (37,94 mg; 0,054 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je 10 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Spoj **8** nije dobiven, što je utvrđeno spektroskopijom ¹H-NMR.

3.3.9. 4-(piridin-2-iletinil)benzaldehyd (9)

Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,71 mmol), 2-etinilpiridina (1,07 mmol; 0,11 mL), bakrovog (I) jodida (26,89 mg; 0,14 mmol), trietilamina (0,2 mL; 1,42 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (82,21 mg; 0,071 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 90 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Sirovi produkt pročišćavan je preparativnom kromatografijom (etil-acetat). Dobivena je crna krutina spoja **9** (73,1 mg; 49,6 %; T_i=77-80 °C).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,67 – 7,48 (m, 5H).

3.3.10. 4-(non-1-in-1-il)benzaldehyd (10)

Reakcijska smjesa *p*-brombenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (1 g; 5,4 mmol), nonina (8,11 mmol; 1,36 mL), bakrovog (I) jodida (204,3 mg; 1,08 mmol), trietilamina (1,51 mL; 10,81 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (624,6 mg; 0,54 mmol)

u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a sirovi produkt pročišćavan kromatografijom na koloni (CH₂Cl₂/MeOH=10/1) pri čemu je dobivena narančasta krutina spoja **10** (153,9 mg; 12,5 %; T_t=123-126 °C).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 1,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,27 (m, 8H), 0,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

3.3.11. 4-(*p*-toliletinil)benzaldehyd (**11**)

Reakcijska smjesa *p*-brombenzaldehyda prethodno osušenog na uljnoj pumpi (100 mg; 0,54 mmol), 4-etiniltoluena (0,81 mmol; 0,11 mL), bakrovog (I) jodida (20,43 mg; 0,11 mmol), trietilamina (0,15 mL; 1,08 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (62,46 mg; 0,054 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Sirovi produkt pročišćavan je kromatografijom na koloni (petroleter/dietileter=10/1), filtriranjem te ekstrakcijom na čvrstoj fazi (petroleter) pri čemu je dobivena smeđa krutina spoja **11** (92,2 mg; 77,5 %; T_t=191-193 °C).

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,85 – 7,57 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 2,39 (s, 3H).

3.3.12. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-klorfenil)akrilonitril (**12**)

Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda (100 mg; 0,71 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila (111,7 mg; 0,71 mmol) u etanolu (4 mL) i uz dodanu kap piperidina zagrijavana je na temperaturi refluksa 24 h. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nastali talog odfiltriran je preko sinter lijevka. Filtrat je potom uparen i pročišćen kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=100/1) te je izolirana je žuta krutina spoja **12** (8,6 mg; 4,3 %; T_t>275 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

3.3.13. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-bromfenil)akrilonitril (13)

Reakcijska smjesa *p*-brombenzaldehida (100 mg; 0,54 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila (84,9 mg; 0,54 mmol) u etanolu (4 mL) i uz dodanu kap piperidina zagrijavana je na temperaturi refluksa 24 h. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nastali talog odfiltriran je preko sinter lijevka. Filtrat je potom uparen i pročišćen kolonskom kromatografijom (CH₂Cl₂/MeOH=200/1) te je izolirana narančasta krutina spoja **13** (15,8 mg; 9,1 %; T_f>275 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (s, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,69 – 7,58 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H).

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

Reakcijska smjesa 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-bromfenil)akrilonitrila (100 mg; 0,31 mmol), fenilacetilena (0,46 mmol; 0,052 mL), bakrovog (I) jodida (11,66 mg; 0,062 mmol), trietilamina (0,086 mL; 0,62 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (35,65 mg; 0,031 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno, a dobivena smjesa najprije je pročišćavana ekstrakcijom (CH₂Cl₂/H₂O), a potom je provedena kolonska kromatografija (CH₂Cl₂/MeOH=200/1). Dobivena je žuto-smeđa krutina spoja **14** (73,4 mg; 69,1 %; T_f=88-90 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,63 (t, *J* = 1,5 Hz, 3H), 7,62 (t, *J* = 1,9 Hz, 3H), 7,50 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 1,7 Hz, 2H), 7,45 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,44 (t, *J* = 1,7 Hz, 2H).

3.3.15. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-hept-1-in-1-il)fenil)akrilonitril (15)

Reakcijska smjesa 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-bromfenil)akrilonitrila (100 mg; 0,39 mmol), heptina (0,46 mmol; 0,062 mL), bakrovog (I) jodida (11,66 mg; 0,062 mmol), trietilamina (0,086 mL; 0,62 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (35,65 mg; 0,031 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom

još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Dobivena je tamno smeđa krutina spoja **15** (93,1 mg; 89,2 %; $T_f=210-213$ °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,96 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,67 – 7,49 (m, 4H), 2,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H), 1,35 – 1,20 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

3.3.16. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-((4-bromfenil)etnil)fenil)akrilonitril (16)

Reakcijska smjesa 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-bromfenil)akrilonitrila (70 mg; 0,22 mmol), 1-brom-4-etnilbenzena (58,64 mg; 0,32 mmol), bakrovog (I) jodida (8,16 mg; 0,043 mmol), trietilamina (0,06 mL; 0,43 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (24,95 mg; 0,022 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena ekstrakcijom na čvrstoj fazi (CH_2Cl_2). Dobiven je smeđi uljasti spoj **16** (46,2 mg; 52,1 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,33 – 8,27 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,68 – 7,49 (m, 10H), 4,11 (q, $J = 5,2$ Hz, 1H).

3.3.17. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-*p*-toliletinil)fenil)akrilonitril (17)

Reakcijska smjesa 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-bromfenil)akrilonitrila (70 mg; 0,22 mmol), 4-etniltoluena (0,32 mmol; 0,042 mL), bakrovog (I) jodida (8,16 mg; 0,043 mmol), trietilamina (0,06 mL; 0,43 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (24,95 mg, 0,022 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena ekstrakcijom na čvrstoj fazi (CH_2Cl_2). Dobivena je žuto-naračasta krutina spoja **17** (56,3 mg; 75,3%; $T_f=177-179$ °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,65 – 7,51 (m, 5H), 7,28 (dt, $J = 15,2, 7,0$ Hz, 4H), 1,24 (s, 3H).

3.3.18. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-((3,5-difluorfenil)etnil)fenil)akrilonitril (**18**)

Reakcijska smjesa 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-bromfenil)akrilonitrila (60 mg; 0,19 mmol), 1-etnil-3,5-difluorbenzena (0,28 mmol; 0,034 mL), bakrovog (I) jodida (7 mg; 0,037 mmol), trietilamina (0,052 mL; 0,37 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (21,39 mg; 0,019 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena ekstrakcijom na čvrstoj fazi (CH_2Cl_2). Dobivena je smeđa krutina spoj **18** (51,9 mg; 73,8%; $T_f=152-154$ °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,33 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 39,0, 8,6$ Hz, 5H), 7,67 – 7,51 (m, 4H), 7,28 (s, 3H), 4,11 (s, 2H).

3.3.19. 2-(furan-2-il)benzaldehyd (**19**)

Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda (37,95 mg; 0,27 mmol), 2-(tributilstani)furana (0,88 mL, 2,7 mmol), diklorbis(trifenilfosfin)paladija (18,95 mg; 0,027 mmol) u tetrahidrofuranu (15 mL) refluksirana je 18 h. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je profiltrirana i pročišćena kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=40/1$). Izolirana je žuta tekućina spoja **19** koja kristalizira (2,6 mg; 5,6 %).

3.3.20. 2-(tiofen-2-il)benzaldehyd (**20**)

Reakcijska smjesa *p*-klorbenzaldehyda (37,95 mg; 0,27 mmol), 2-(tributilstani)tiofena (0,88 mL, 2,7 mmol), diklorbis(trifenilfosfin)paladija (18,95 mg; 0,027 mmol) u tetrahidrofuranu (15 mL) refluksirana je 18 h. Nakon završetka reakcije, reakcijska smjesa je profiltrirana te pročišćena kolonskom kromatografijom ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=40/1$) i ekstrakcijom na čvrstoj fazi (CH_2Cl_2). Izolirana je žuta tekućina spoja **20** (3,46 mg; 6,8 %).

3.3.21. 3-(hidroksimetil)benzaldehyd (21)

Benzaldehyd (9,34 mL; 0,09 mol) i formaldehyd (8,5 mL; 0,11 mol) dodani su u 0,42M vodenu otopinu kalijeva hidroksida (139 mL). Reakcijska smjesa miješana je 73 h na 70 °C. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Dobivena je bijela krutina spoja **21** (3,6 g; 29,4 %; $T_f > 275$ °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 3H), 4,62 (s, 2H).

3.3.22. 4-klor-3-(hidroksimetil)benzaldehyd (22)

p-klorbenzaldehyd 98.5% (1 g; 7,11 mmol) i formaldehyd (0,67 mL, 8.69 mmol) dodani su u 0,42 M vodenu otopinu kalijeva hidroksida (11 mL). Reakcijska smjesa miješana je 73 h na 70 °C. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, dobivena smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom (petroleter/etil-acetat=6/4). Dobiven je smeđi kristalinični spoj **22** (84,7 mg; 7,0 %; $T_f > 275$ °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,34 (s, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 1,91 (s, 2H).

3.3.23. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(3-(hidroksimetil)fenil)akrilonitril (23)

Reakcijska smjesa 3-(hidroksimetil)benzaldehyda (200 mg; 1,47 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila (230,8 mg; 1,47 mmol), u etanolu (4 mL) i uz dodanu kap piperidina zagrijavana je na temperaturi refluksa 24 h. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nastali talog odfiltriran je preko sinter lijevka, ispran etanolom i osušen pri čemu je izoliran žuti kristalinični spoj **23** (32,0 mg; 7,9 %, $T_f > 275$ °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,92 (s, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 5H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,88 (s, 2H).

3.3.24. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(3-((prop-2-in-1-iloksi)metil)fenil) akrilonitril (**24**)

Reakcijska smjesa 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(3-(hidroksimetil)fenil) akrilonitrila (20 mg; 0,078 mmol) i kalijevog karbonata (35,35 mg; 0,26 mmol) u acetonitrilu (10 mL) zagrijavana je na temperaturi refluksa 30 minuta, nakon čega je dodan propargil-bromid (0,01 mL; 0,078 mmol). Reakcijska smjesa je na temperaturi refluksa miješana još 5 h, a zatim je preko noći miješana na sobnoj temperaturi. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno, a sirova smjesa pročišćena kromatografijom na koloni (petroleter/etil-acetat=6/4). Izoliran je smeđi smolasti spoj **24** (4,7 mg; 20,3 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,04 (s, 1H), 7,78 – 7,62 (m, 5H), 7,44 – 7,36 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,19-4,22 (m, 2H), 4,15 – 4,11 (m, 2H), 3,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

3.3.25. 3-(klormetil)benzaldehyd (**25**)

Reakcijska smjesa klorovodične kiseline (150 mL), formaldehida 37% u vodi (10,8 mL) i benzaldehida (15 mL) je miješana na sobnoj temperaturi 24 h. Nakon završetka reakcije reakcijska smjesa je ekstrahirana diklormetanom. Vodeni sloj je potom uparen i izoliran žuti kristalinični spoj **25** (44,4 mg; 42,9 %; *T*_f>275 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,01 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H).

3.3.26. 5-(klormetil)-2-hidroksibenzaldehid (**26**)

Reakcijska smjesa klorovodčne kiseline (150 mL), formaldehida 37% u vodi (10,8 mL) i salicilaldehida (15 mL; 141,39 mmol). je miješana na sobnoj temperaturi 24 h. Dobiveni talog je odfiltriran i ispran dietileterom, te prekrizaliziran n-heksana. Izoliran je bijeli kristalinični spoj **26** (9,2 g; 38,0 %; *T*_f=51-53 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,27 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H).

3.3.27. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-(klormetil)-2-hidroksifenil)akrilonitril (27)

Reakcijska smjesa 5-(klormetil)-2-hidroksibenzaldehida **26** (200 mg; 1,17 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila (184,2 mg; 1,17 mmol) u etanolu (4 mL) i uz dodanu kap piperidina zagrijavana je na temperaturi refluksa 24 h. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nastali talog odfiltriran je preko sinter lijevka, ispran etanolom i osušen pri čemu je izoliran narančasti kristalinični spoj **27** (153,2 mg; 42,3 %, $T_m > 275$ °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 6,0, 3,0$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H).

3.3.28. 4-klor-3-(klormetil)benzaldehyd (28)

Reakcijska smjesa klorovodične kiseline (8,49 mL), formaldehida 37% u vodi (0,61 mL) i *p*-klorbenzaldehyda (1 g; 7,11 mmol) je miješana na sobnoj temperaturi 24 h. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon uparavanja otapala izoliran je spoj **28** (433,3 mg; 35,7 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,97 – 7,84 (m, 2H), 4,13 (s, 2H).

3.3.29. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-klor-3-(klormetil)fenil)akrilonitril (29)

Reakcijska smjesa 4-klor-3-(klormetil)benzaldehyda (200 mg; 1,06 mmol) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila (166,2 mg; 1,06 mmol) u etanolu i uz kap piperidina zagrijavana je na temperaturi refluksa 24 h. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nastali talog odfiltriran je preko sinter lijevka, ispran etanolom i osušen pri čemu je izolirana narančasta krutina spoja **29** (189,9 mg; 54,7 %, $T_m = 240-243$ °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,70 (dd, $J = 11,0, 4,2$ Hz, 3H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (dt, $J = 15,2, 6,7$ Hz, 2H), 4,22 (s, 2H).

3.3.30. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(3-(klormetil)-4-(*p*-toliletinil)fenil) akrilonitril (30)

Reakcijska smjesa 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-klor-3-(klorometil)fenil) akrilonitrila (70 mg; 0,21 mmol), *p*-tolilacetilena (0,32 mmol; 0,042 mL), bakrovog (I) jodida (8,07 mg; 0,043 mmol), trietilamina (0,059 mL; 0,43 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (24,66 mg; 0,021 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena ekstrakcijom na čvrstoj fazi (CH₂Cl₂). Dobivena je bijela krutina spoja **30** (13,7 mg; 15,7 %; T_f=168-170°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,67 (dd, *J* = 5,0, 1,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 4H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

3.3.31. -(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(3-(klormetil)-4-((3,5-difluorfenil)etnil)fenil)akrilonitril (31)

Reakcijska smjesa 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-klor-3-(klormetil)fenil) akrilonitrila (70 mg; 0,21 mmol), 1-etinil-3,5-difluorbenzena (0,32 mmol; 0,039 mL), bakrovog (I) jodida (8,07 mg; 0,043 mmol), trietilamina (0,059 mL; 0,43 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladija (24,66 mg; 0,021 mmol) u dimetilformamidu (10 mL) miješana je 120 minuta u struji argona, a potom još 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je TLC-om. Nakon završetka reakcije, otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a reakcijska smjesa pročišćena ekstrakcijom na čvrstoj fazi (CH₂Cl₂). Dobivena je smeđa krutina spoja **31** (38,6 mg; 42,2 %; 98-100°C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 4H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 3,74 (s, 2H).

3.3.32. 4-azidobenzaldehid (32)

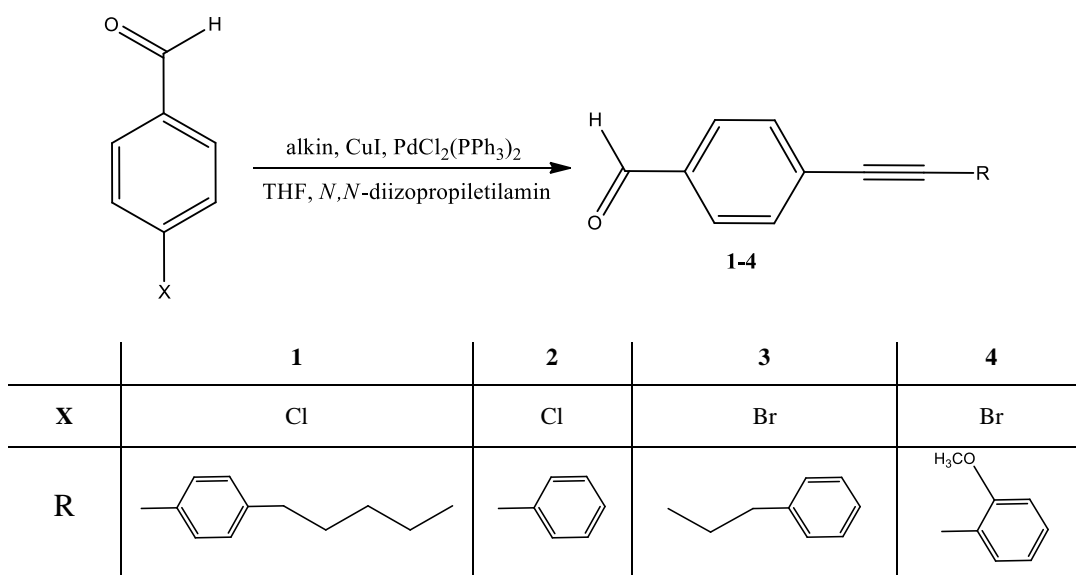
Reakcijska smjesa *p*-brombenzaldehyda (100 mg; 0,54 mmol) u dimetilformamidu (3 mL) i natrijevog azida (123 mg; 1,89 mmol) je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC-om), a otapalo je upareno pod sniženim tlakom. Spoj **32** nije dobiven, što je utvrđeno spektroskopijom ¹H-NMR.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. SINTEZE SPOJEVA

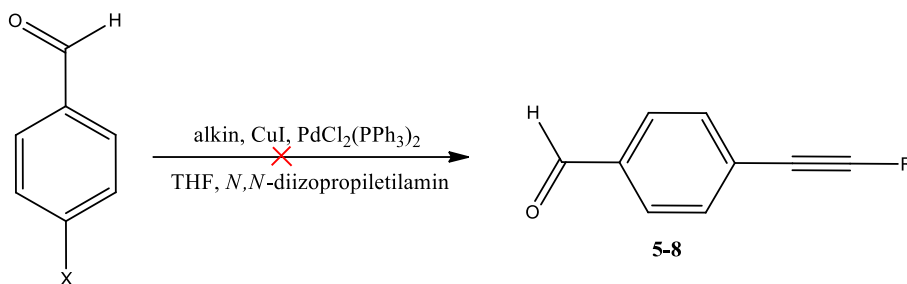
U ovom radu su sintetizirani derivati benzaldehida i benzimidazola paladijem kataliziranim reakcijama unakrsnog povezivanja. Sonogashira-inom reakcijom *p*-klor ili *p*-brom benzaldehida s odgovarajućim terminalnim alkinima uvedeni su različiti alifatski i aromatski alkinski supstituenti u *p*-položaj benzaldehida, dok su Stille-ovom reakcijom u *p*-položaj uvedeni furanski odnosno tiofenski prsten. Sonogashira-inom reakcijom *p*-klorfenilnih derivata benzimidazola s odgovarajućim terminalnim alkinima uvedeni su različiti alifatski i aromatski alkinski supstituenti u *p*-položaj fenilnog supstituenta benzimidazola.

Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja *p*-klorbenzaldehyda s odgovarajućim alkinom (1-etinil-4-pentilbenzenom i fenilacetenom), odnosno *p*-brombenzaldehyda s odgovarajućim alkinom (4-fenilbut-1-inom i 2-etinilanisolom) uz diklorbis(trifenilfosfin)paladij PdCl₂(PPh₃)₂ kao katalizator, bakrov(I) jodid CuI kao kokatalizator, *N,N*-diizopropiletilamin kao bazu u THF-u, pripremljeni su spojevi **1-4** (shema 1).



Shema 1. Sonogashira-ina reakcija sinteze spojeva **1-4**

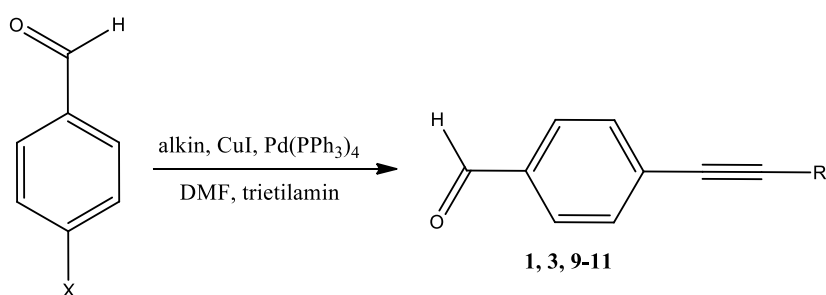
U istim reakcijskim uvjetima Sonogashira-ine reakcije *p*-klorbenzaldehida s but-3-in-1-olom i but-3-in-2-olom, odnosno reakcijom *p*-brombenzaldehida s heptinom i pent-4-in-1-olom, nisu dobiveni željeni produkti (shema 2).



	5	6	7	8
X	Cl	Cl	Br	Br
R				

Shema 2. Neuspjela Sonogashira-ina reakcija sinteze spojeva **5-8**

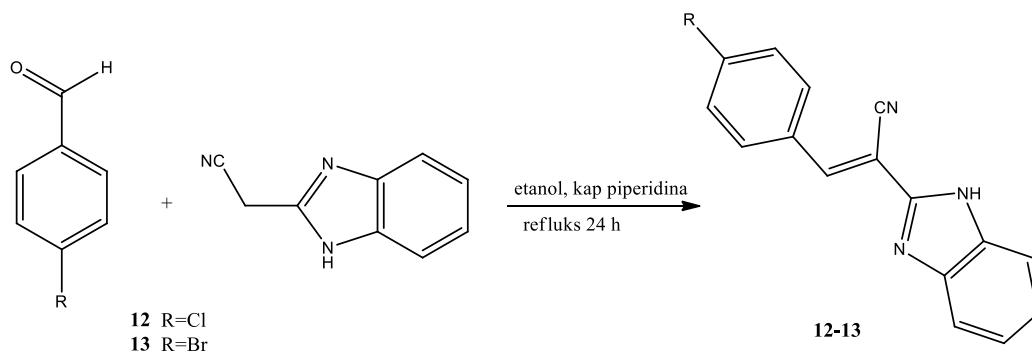
Sonogashira-ine reakcije *p*-klor i *p*-brombenzaldehida s odgovarajućim terminalnim alkinima provedene su i uz $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ kao katalizator. Reakcijom povezivanja *p*-klorbenzaldehida i odgovarajućeg alkina (1-etinil-4-pentilbenzena, 4-fenil-but-1-ina i 2-etinilpiridina), kao i *p*-brombenzaldehida s noninom i 4-etiniltoluenom u DMF-u uz tetrakis(trifenilfosfin)paladij ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) kao katalizator, bakrov(I) jodid (CuI) kao kokatalizator i trietilamin (Et_3N) kao bazu pri sobnoj temperaturi pripremljeni su spojevi **1**, **3** i **9-11** (shema 3).



	1	3	9	10	11
X	Cl	Cl	Cl	Br	Br
R					

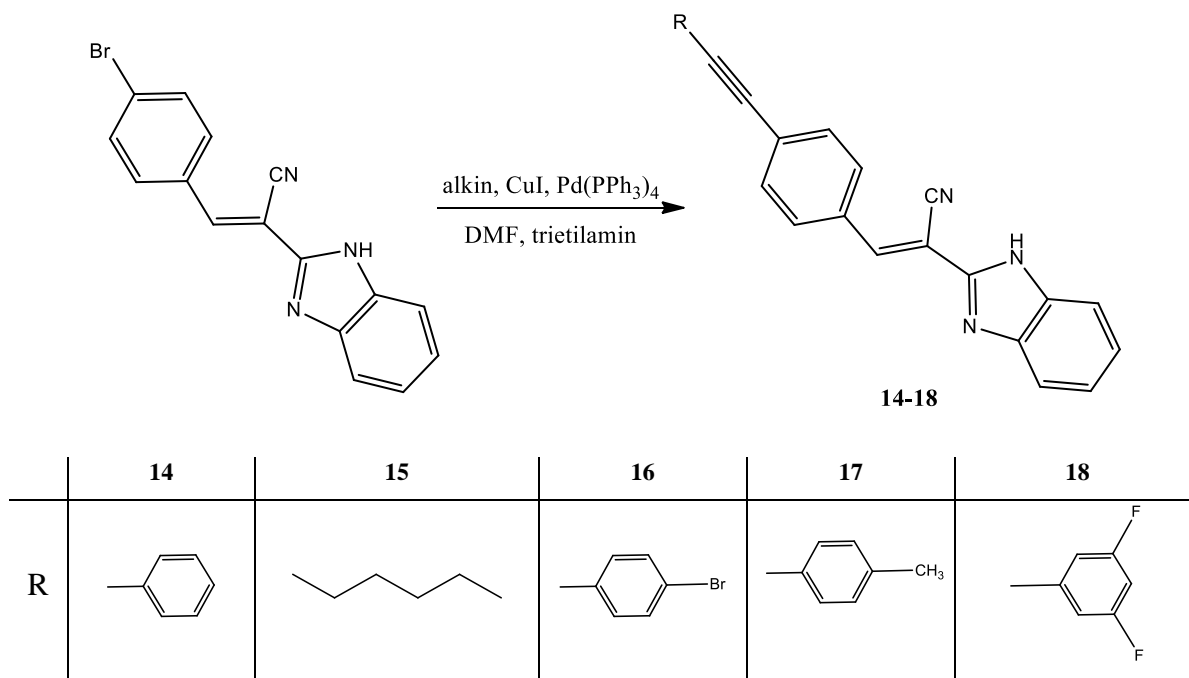
Shema 3. Sonogashira-ina reakcija sinteze spojeva **1, 3, 9-11**

Reakcijom kondenzacije *p*-klor, odnosno *p*-brombenzaldehida s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom u etanolu i piperidinu pripremljeni su ključni prekursori za Sonogashira-inu reakciju, 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-klorfenil)akrilonitril (**12**) i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-bromfenil)akrilonitril (**13**) (shema 4).



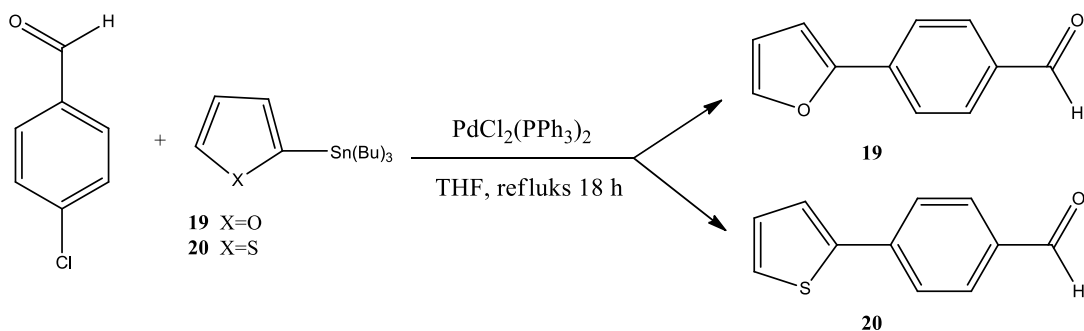
Shema 4. Reakcije kondenzacije spojeva **12** i **13**

Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-bromfenil)akrilonitrila s odgovarajućim alkinom (fenilacetenom, heptinom, 1-brom-4-etinilbenzenom, 4-etiniltoluenom i 1-etinil-3,5-difluorbenzenom u prisutnosti Pd-katalizatora tetrakis(trifenilfosfin)paladija (Pd(PPh₃)₄), kokatalizatora bakrovog(I) jodida (CuI) i trietilamina (Et₃N) sintetizirani su spojevi **14-18** (shema 5).



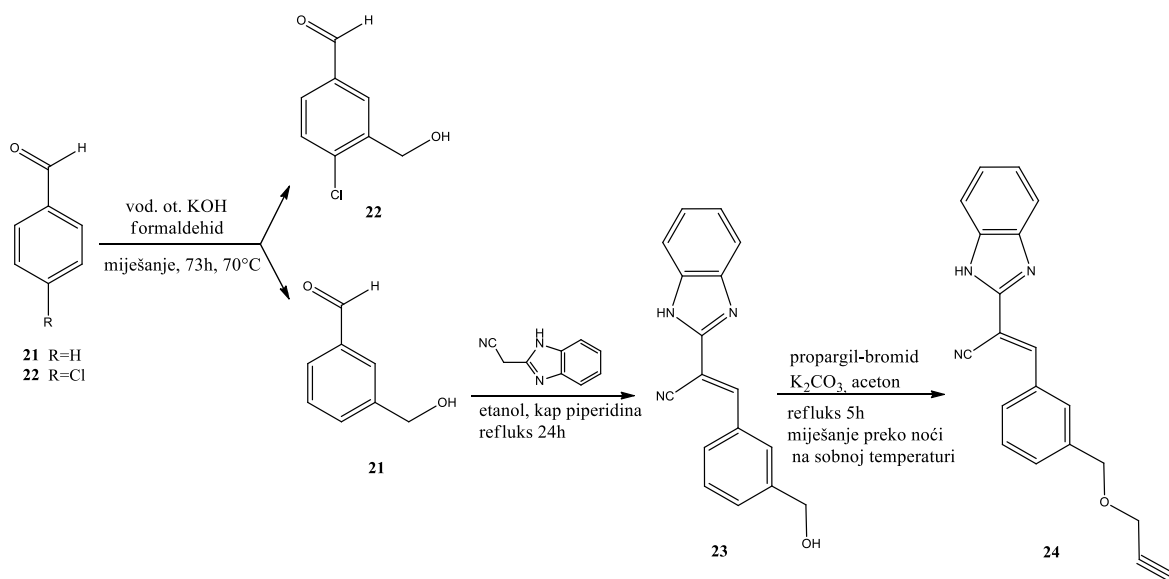
Shema 5. Sonogashira-ina reakcija sinteze spojeva **14-18**

Stille-ovom reakcijom unakrsnog povezivanja *p*-klorbenzaldehyda s odgovarajućim organokositrovim spojevima (2-(tributilstanil)furanom i 2-(tributilstanil)tiofenom) uz katalizator PdCl₂(PPh₃)₄ u THF-u u položaj 4 benzaldehyda pripravljeni su spojevi **19** i **20** s uvedenim furanskim odnosno tiofenskim prsten, no iskorištenja reakcija su vrlo mala (shema 6).



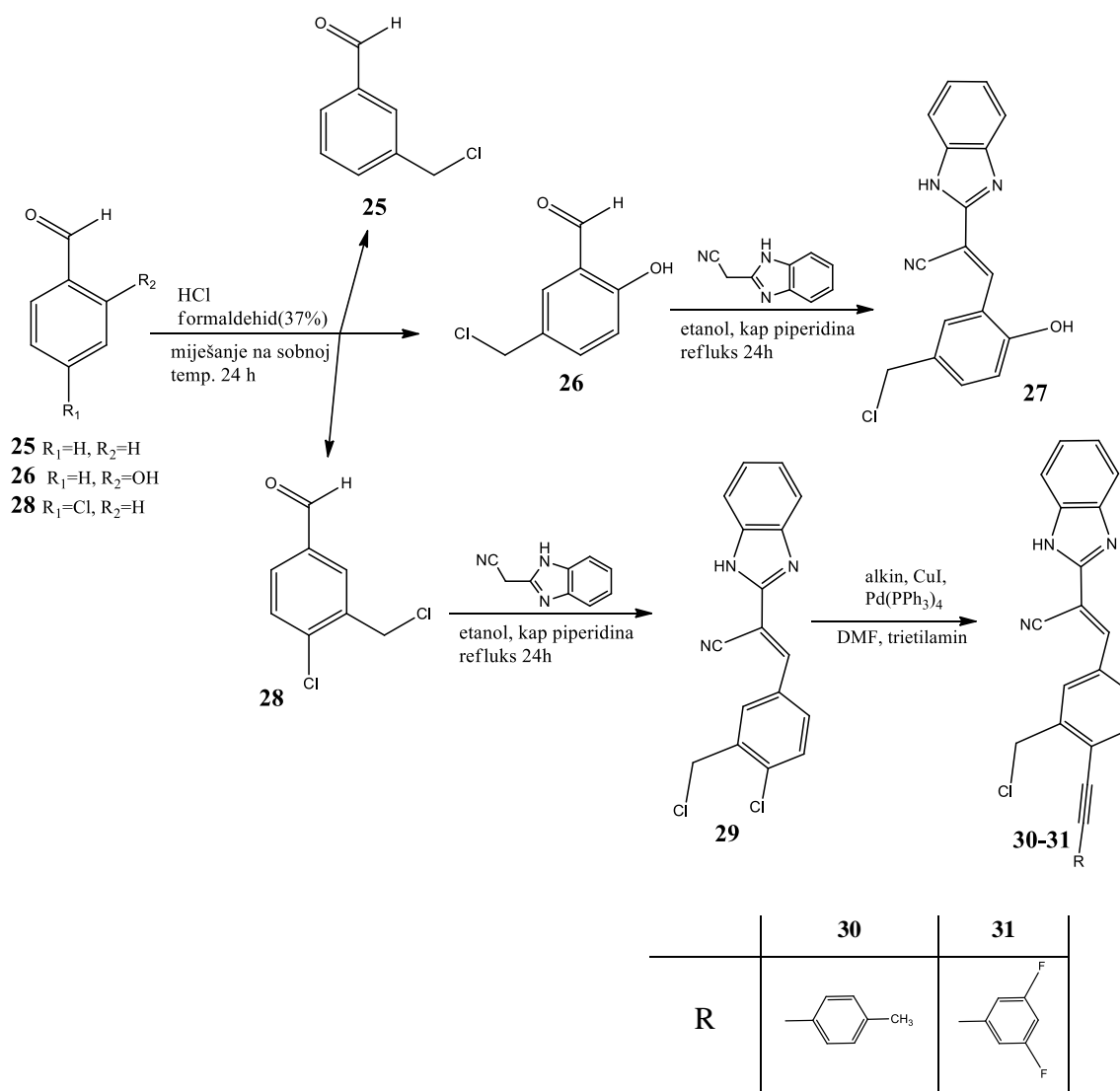
Shema 6. Stille-ova reakcija sinteze spojeva **19** i **20**

Sinteza 3-(hidroksimetil)benzaldehyda (**21**) i 3-(hidroksimetil)-4-klorbenzaldehyda (**22**) provedena je u prisustvu formaldehyda i vodene otopine kalijeva hidroksida. Potom je reakcijom kondenzacije spoj **21** preveden s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom u etanolu uz piperidin kao katalizator u spoj **23**. Reakcijom dobivenog 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(3-(hidroksimetil)fenil)akrilonitrila (**23**) s propargil-bromidom u acetonitrilu i bazom K₂CO₃ sintetiziran je 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(3-((prop-2-in-1-iloksi)metil)fenil) akrilonitril **24** (shema 7).



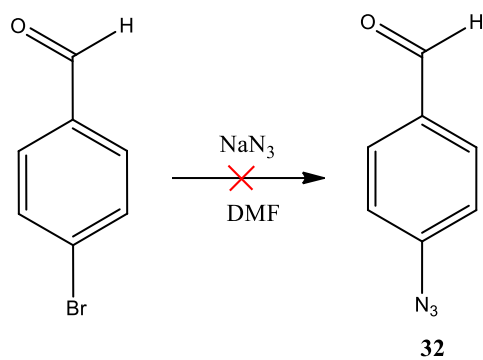
Shema 7. Sinteza spojeva **21-24**

Reakcijom benzaldehida (**25**), salicilaldehida (**26**) i *p*-klorbenzaldehida (**28**) i formaldehida (37%) u prisustvu klorovodične kiseline, u *meta*-položaj benzaldehidnih derivata uvedena je klormetilna skupina. Dobiveni spojevi 4-klor-3-(klormetil)benzaldehyd (**28**) i 5-(klormetil)-2-hidroksibenzaldehyd (**26**) potom su reakcijom kondenzacije s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom u etanolu i prisustvu piperidina kao katalizatora prevedeni u 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(4-klor-3-(klormetil)fenil)akrilonitril (**29**), odnosno 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-(klormetil)-2-hidroksifenil)akrilonitril (**27**). Paladijem kataliziranom Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja spoja **29** s *p*-tolilacetilenom, odnosno s 1-etinil-3,5-difluorbenzenom u dimetilformamidu, u prisutnosti tetrakis(trifenilfosfin)paladija (Pd(PPh₃)₄) kao katalizatora, bakrovog(I) jodida (CuI) kao kokatalizatora i baze trietilamina (Et₃N) sintetizirani su spojevi **30** i **31** (shema 8).



Shema 8. Sinteza spojeva **25-31**

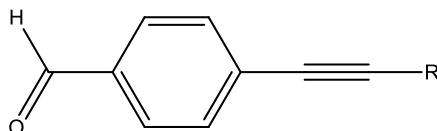
4-azidobenzaldehid (**32**) nije uspješno sintetiziran reakcijom *p*-brombenzaldehyda i natrijeva azida (NaN_3) u dimetilformamidu (shema 9).



Shema 9. Neuspješna sinteza 4-azidobenzaldehyda

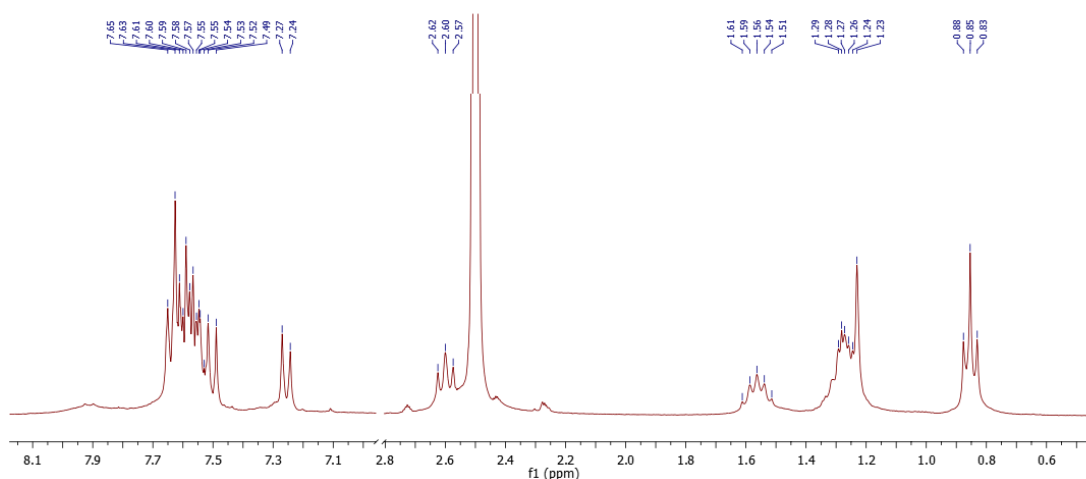
4.2. STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA ^1H NMR SPEKTROSKOPIJOM

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



spoj	1	2	3	4	9	10	11
R							

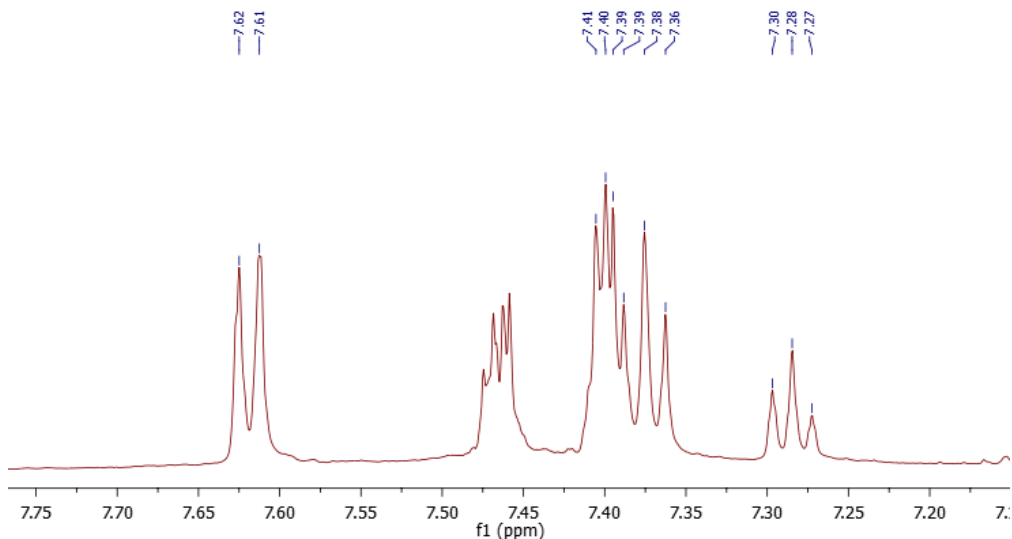
Spektri ^1H NMR spojeva **1-4** i **9-11** pokazuju pored signala za protone benzaldehida i signale za protone supstituenata uvedene u *p*-položaj Sonogashira-inom reakcijom. U ^1H NMR spektru spoja **1** (slika 1) prisutni su sljedeći signali: singlet intenziteta 1H na 9,83 ppm za aldehidni proton, u aromatskom dijelu spektra multiplet intenziteta 4H na 7,67–7,54 ppm za protone benzaldehidnog prstena, dubleti intenziteta 2H na 7,50 ppm i 7,26 ppm za protone uvedenog benzenskog prstena, te u alifatskom dijelu spektra triplet intenziteta 2H na 2,60 ppm za H-1", pentet intenziteta 2H na 1,56 ppm za H-2", multiplet intenziteta 4H na 1,26 ppm za H-3",4" i triplet na 0,85 ppm intenziteta 3H za CH_3 .



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

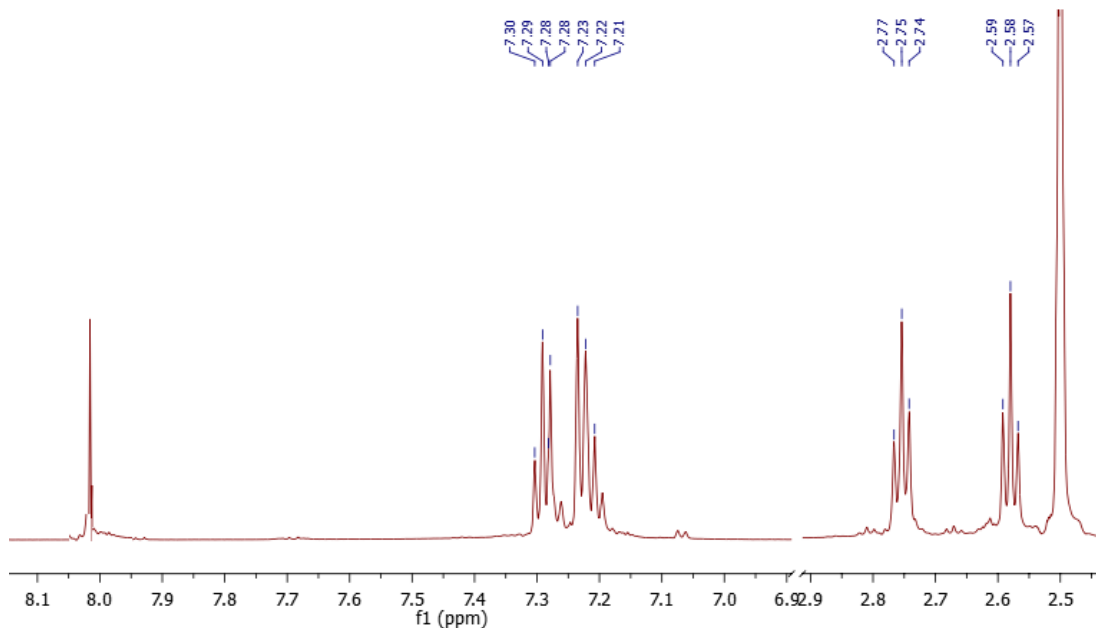
^1H NMR spektar spoja **2** (slika 2) pokazuje singlet za aldehidni proton na 8,64 ppm i u aromatskom dijelu spektra uz signale za benzenski prsten benzaldehida dodatne signale

intenziteta 2 H na 7,48 – 7,45 ppm za H-1", multiplet intenziteta 2H na 7,41 – 7,39 za H-2" i triplet intenziteta 1H na 7,28 ppm za H-3", čime je potvrđeno uvođenje feniletilnog supstituenta u *para* položaj benzaldehida.



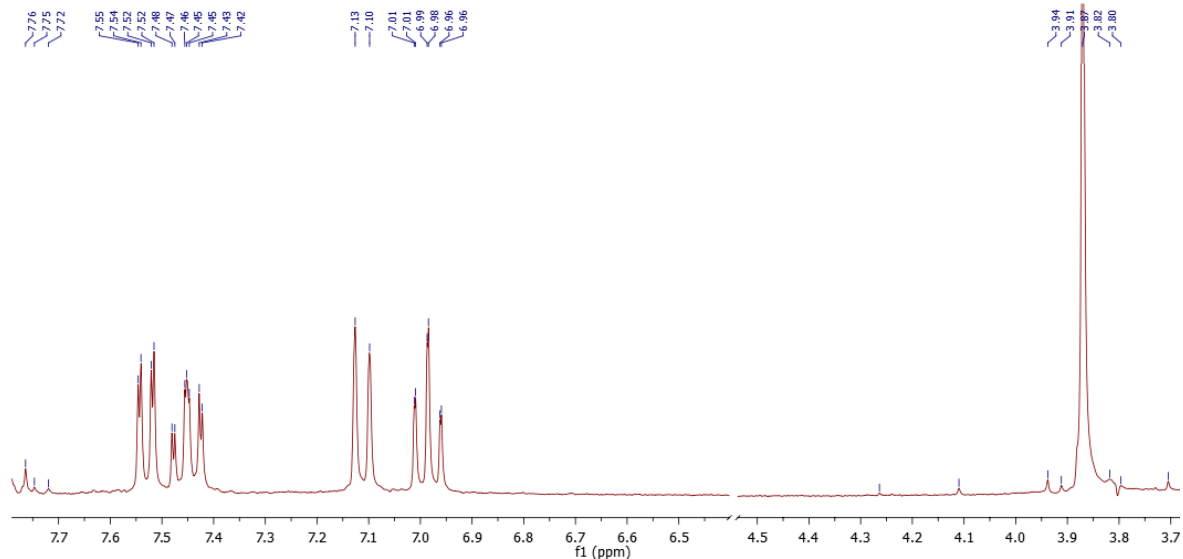
Slika 2. ^1H NMR spektar spoja **2**

^1H NMR spektar spoja **3** (slika 3) pokazuje u aromatskom dijelu pored singleta za aldehidni proton na 8,01 ppm, multipleta intenziteta 4H za protone benzaldehidnog prstena na 7,29-7,26 ppm i dodatni multiplet intenziteta 5H na 7,25–7,18 ppm za H-3"-5", te u alifatskom dijelu spektra triplete intenziteta 2H na 2,75 ppm i 2,58 ppm za H-1" i H-2".



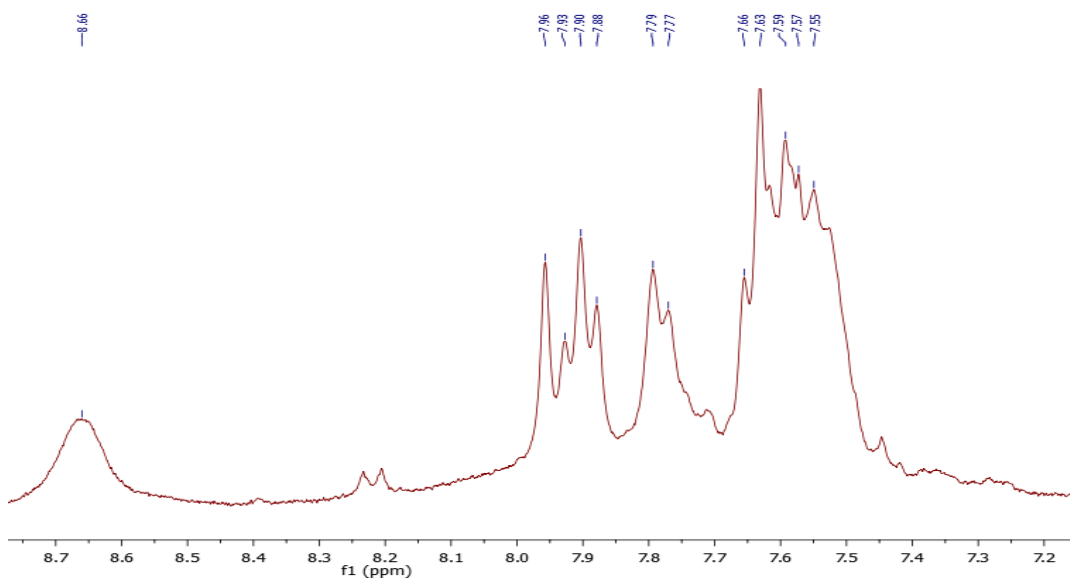
Slika 3. ^1H NMR spektar spoja **3**

U ^1H NMR spektru spoja **4** (slika 4) pored signala za protone benzaldehida prisutni su i dodatni signali u aromatskom dijelu spektra intenziteta 4H, te u alifatskom dijelu spektra singlet intenziteta 3H za protone metoksi skupine.



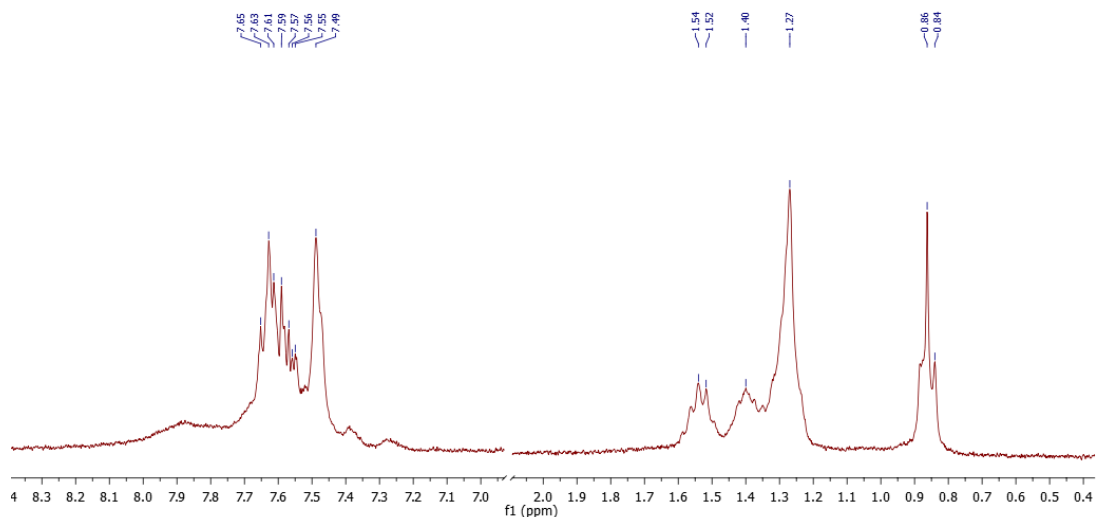
Slika 4. ^1H NMR spektar spoja **4**

^1H NMR spektar spoja **9** (slika 5) u usporedbi sa signalima za benzaldehid pokazuje dodatne signale u aromatskom dijelu spektra intenziteta 4H, čime je potvrđeno uvođenje piridinskog supstituenta.

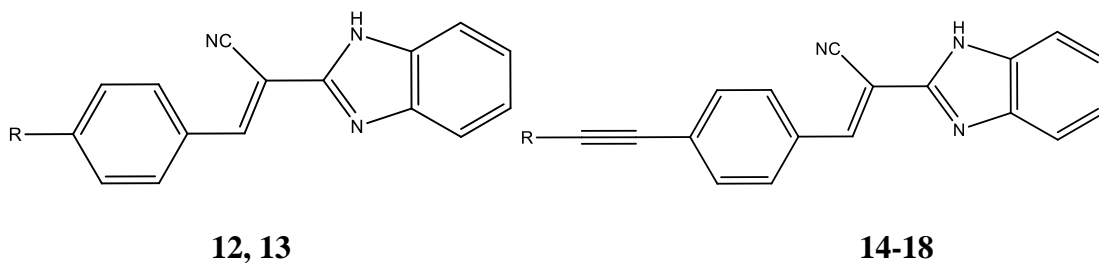


Slika 5. ^1H NMR spektar spoja **9**

U ^1H NMR spektru spoja **10** (slika 6) osim signala za protone benzaldehida u aromatskom dijelu spektra, prisutni su i dodatni signali u alifatskom dijelu spektra (dublet intenziteta 2H na 1,53 ppm za H-1'', multiplet intenziteta 2H na 1,40 ppm za H-2'', multiplet intenziteta 8H na 1,27 za H-3''-H-6'' i triplet intenziteta 3H na 0,85 ppm za CH_3) čime je potvrđeno uvođenje alifalnog supstituenta Sonogashira-inom reakcijom.

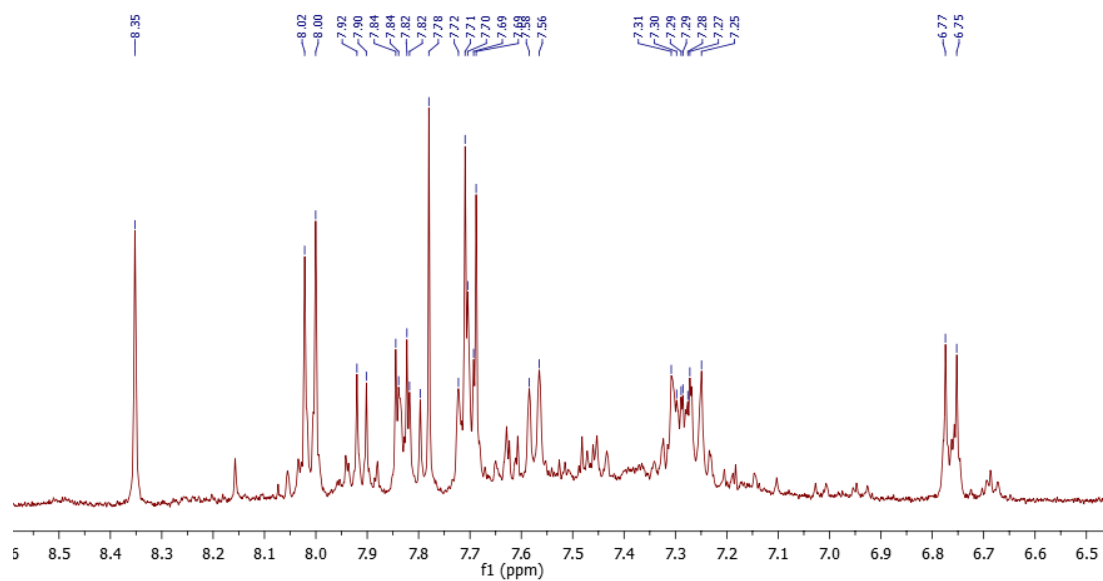


Slika 6. ^1H NMR spektar spoja **10**



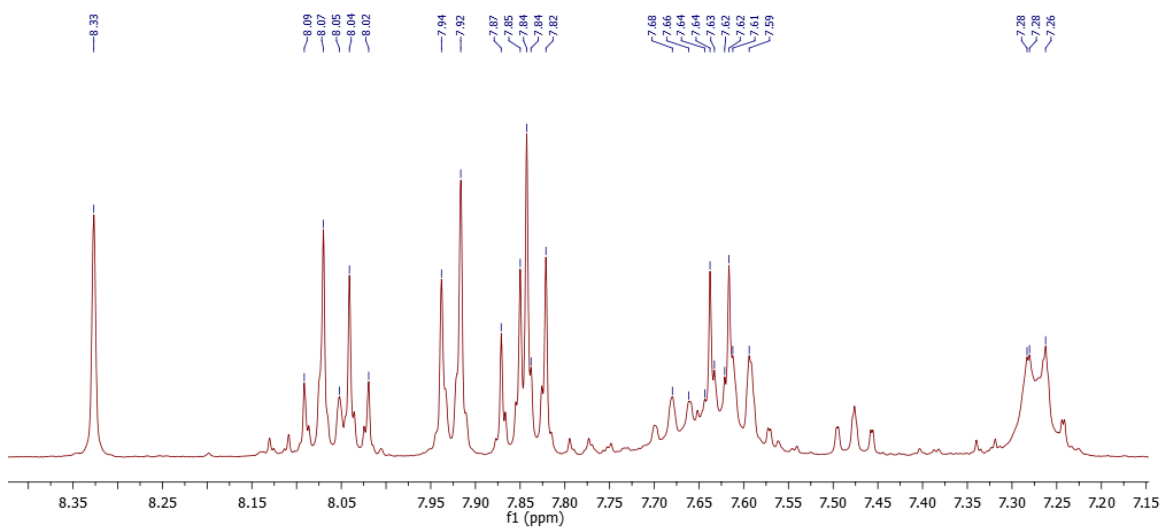
spoj	12	13	14	15	16	17	18
R	Cl	Br					

U ^1H NMR spektrima spojeva **14-18** prisutni su u usporedbi sa spektrima početnih 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(4-halo)fenil)akrilonitrila (slike 7 i 8) dodatni signali u alifatskom ili aromatskom dijelu spektra koji odgovaraju uvedenim supstituentima u *para* položaj 3-fenilnog prstena.



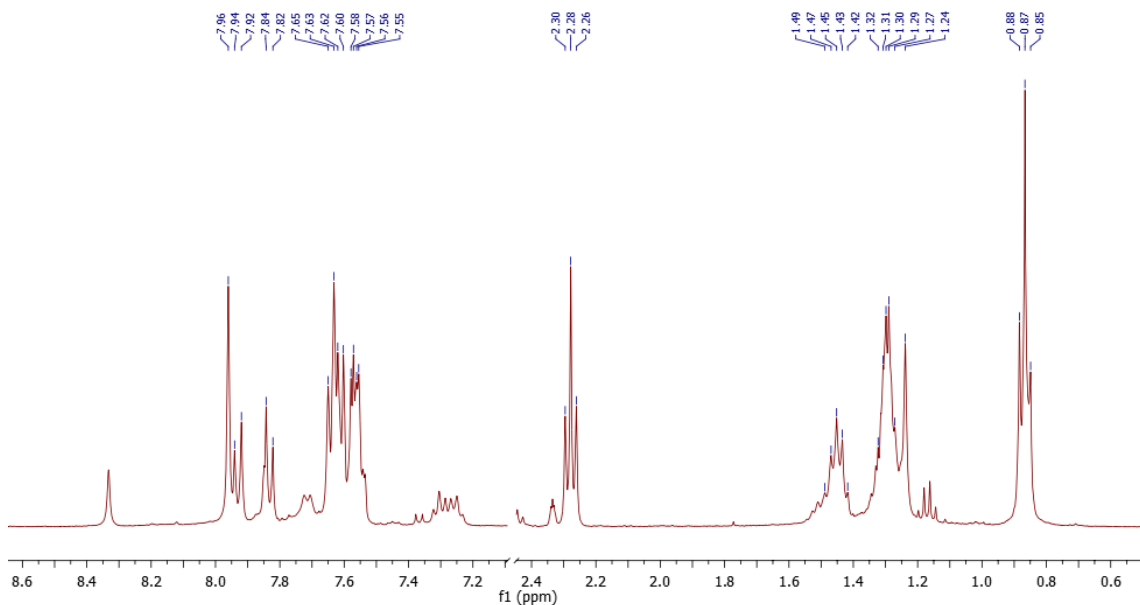
Slika

Slika 7. ^1H NMR spektar spoja **12**



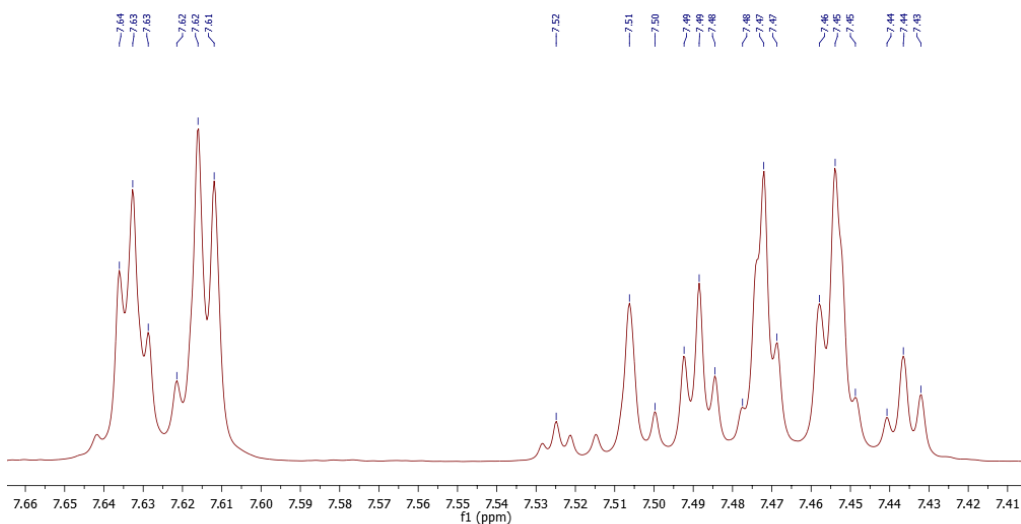
Slika 8. ^1H NMR spektar spoja **13**

Tako primjerice ^1H NMR spektar spoja **15** (slika 9) pored signala za protone 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-fenil)akrilonitrila sadrži u alifatskom dijelu spektra i signale za protone uvedenog heptinskog supstituenta (triplet intenziteta 2H na 2,28 ppm za H-1", multiplet intenziteta 2H na 1,52 – 1,39 ppm za H-2", multiplet intenziteta 4H na 1,35 – 1,20 ppm za H-3", 4" i triplet intenziteta 3H na 0,87 ppm za protone metilne skupine.

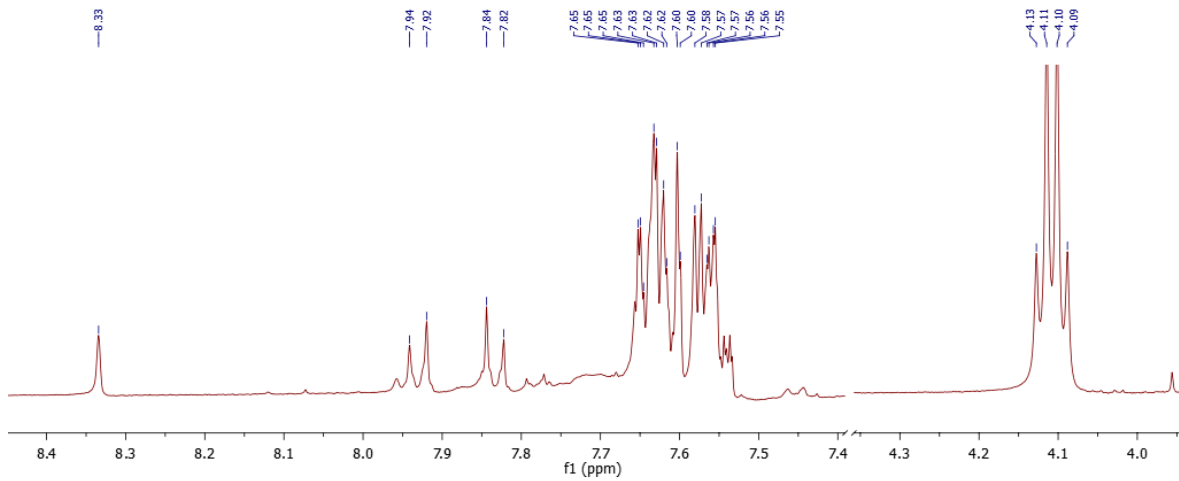


Slika 9. ^1H NMR spektar spoja **15**

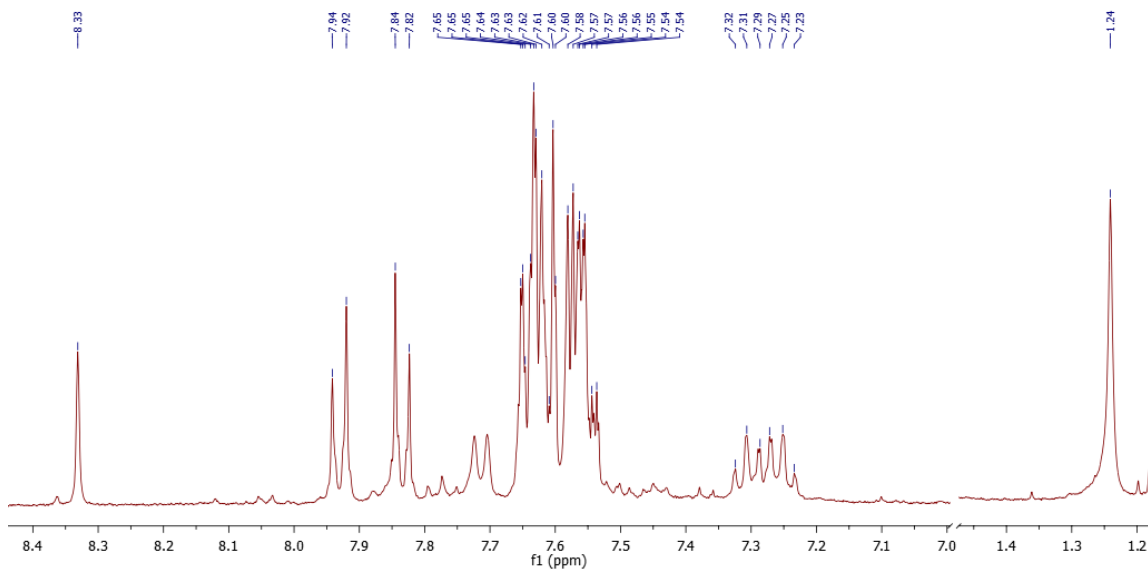
U ^1H NMR spektrima primjerice spojeva **14** i **16-18** (slike 10-13) pored signala za protone 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-fenilakrilonitrila prisutni su u aromatskom dijelu spektra i dodatni signali za protone uvedenih arilnih supstituenata.



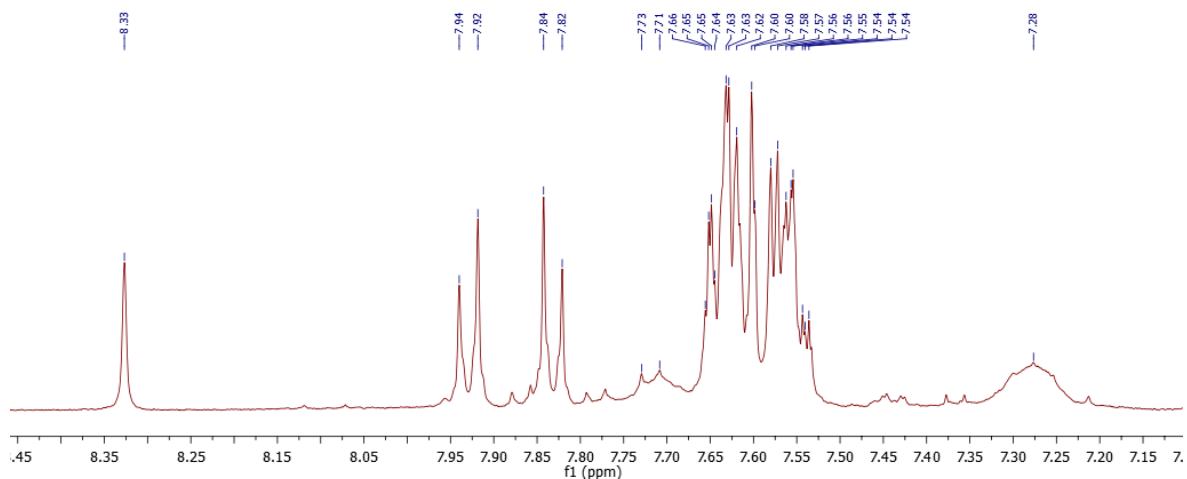
Slika 10. ^1H NMR spektar spoja **14**



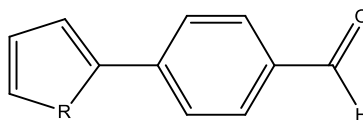
Slika 11. ^1H NMR spektar spoja **16**



Slika 12. ^1H NMR spektar spoja **17**

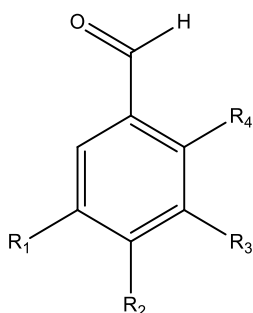


Slika 13. ^1H NMR spektar spoja **18**



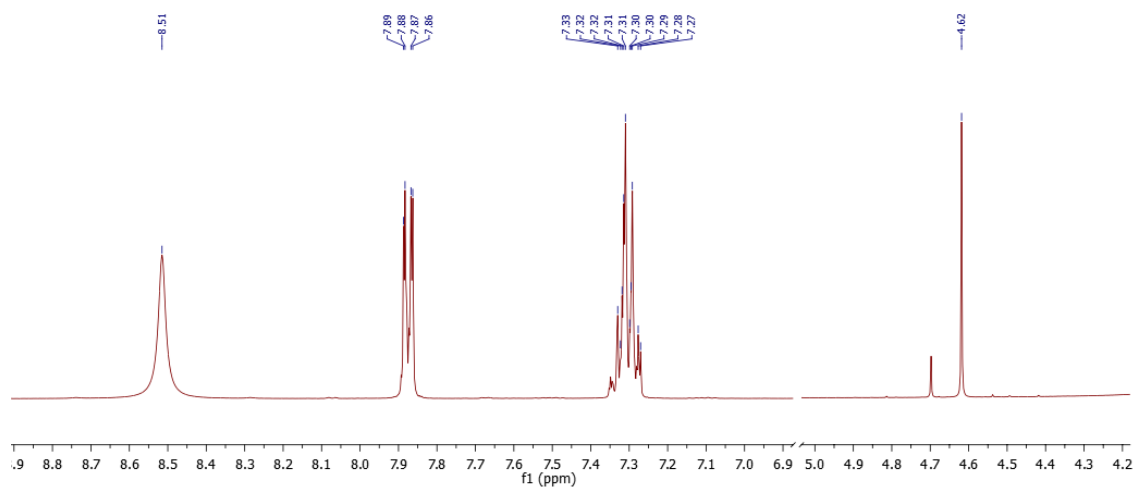
spoj	19	20
X	O	S

Usporedbom ^1H NMR spektara spojeva **19** i **20** sa spektrom *p*-Br-benzaldehida može se zaključiti da je u *para* položaj uveden furanski, odnosno tiofenski prsten budući da su u aromatskom dijelu spektra prisutni dodatni signali intenziteta 3H na 6,5-6,9 ppm.

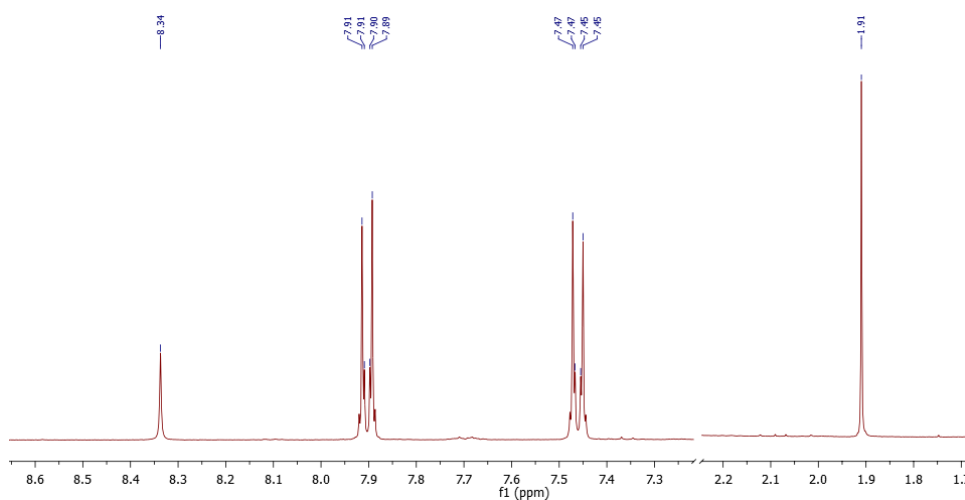


spoj	R₁	R₂	R₃	R₄
21	H	H		H
22	H	Cl		H
25	H	H		H
26		H	H	OH
28	H	Cl		H

U ^1H NMR spektru spojeva **21** i **22** (slike 14 i 15) prisutni su pored signala za protone benzaldehida i singlet intenziteta 2H na 4,62 ppm, odnosno 1,91 ppm za metilenske protone uvedenog hidroksimetilnog supstituenta u *meta* položaj benzaldehidnog prstena.

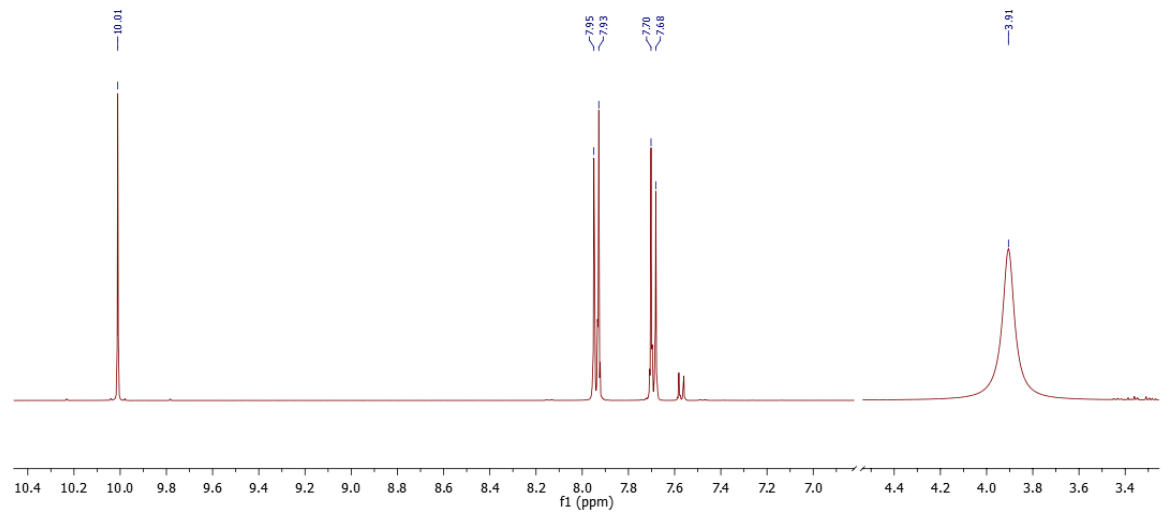


Slika 14. ^1H NMR spektar spoja **21**

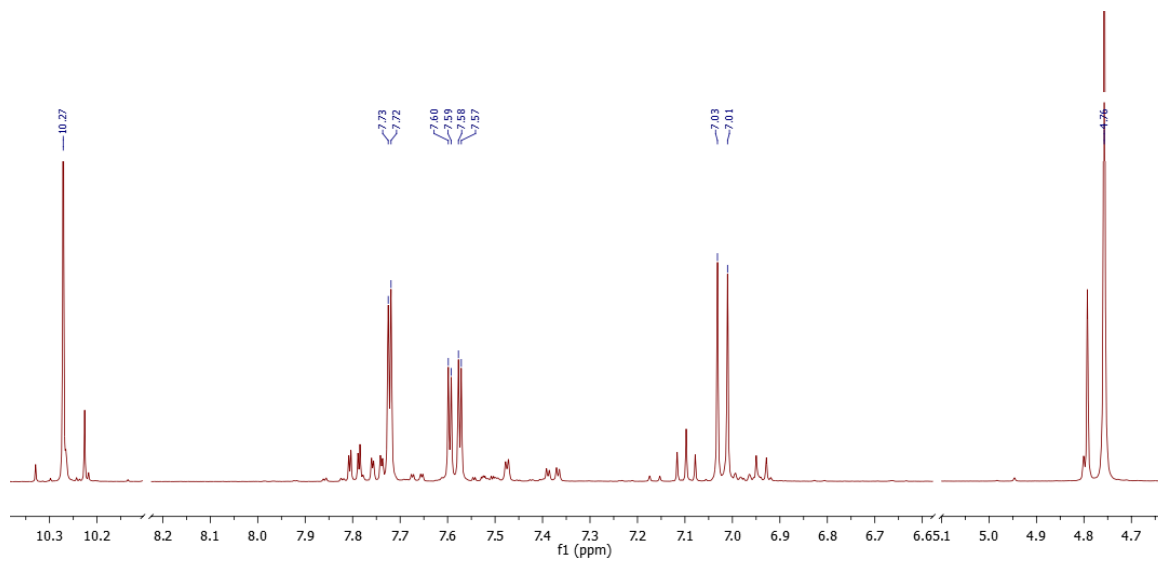


Slika 15. ^1H NMR spektar spoja **22**

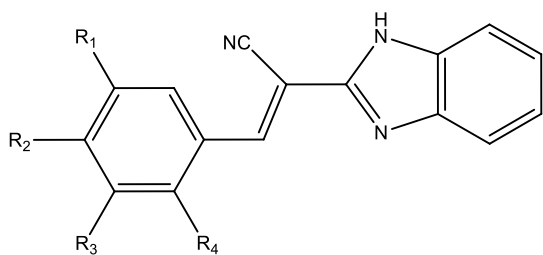
Strukture spojeva **25** i **26** (slike 16 i 17) potvrđene su prisustvom dodatnih signala intenziteta 2H na ~4 ppm u ^1H NMR spektru u usporedbi sa spektrom benzaldehida.

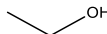
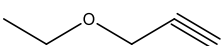




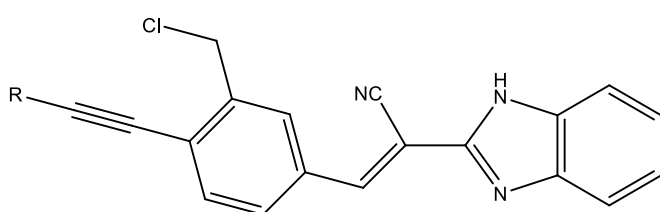
Slika 16. ^1H NMR spektar spoja **25**

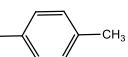
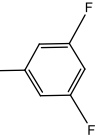


Slika 17. ^1H NMR spektar spoja **26**

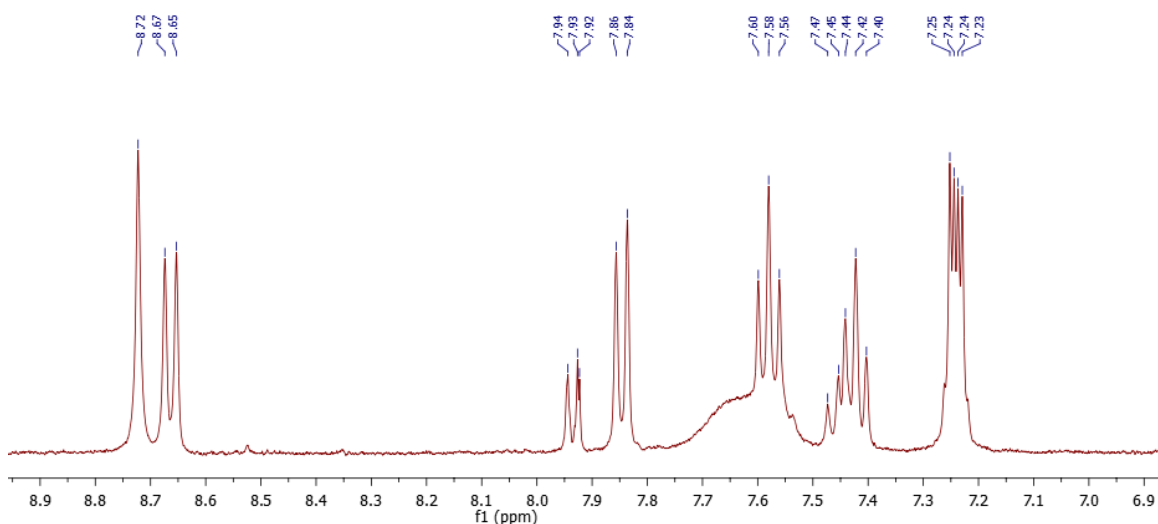


spoj	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
23	H	H		H
24	H	H		H
27		H	H	OH
29		Cl	H	H



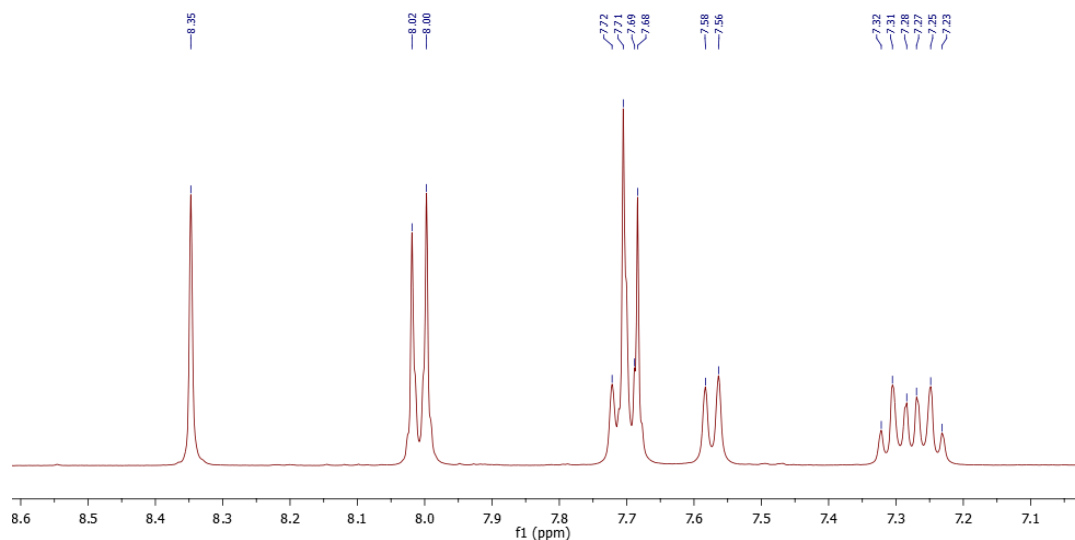
spoj	30	31
R		

U ¹H NMR spektru spojeva **23** i **27** (slika 18) prisutni su pored signala benzimidazalnog prstena i dodatni signali za protone benzenskog prstena u aromatskom dijelu spektra te singlet intenziteta 2H za metilenske protone hidrosimetilnog, odnosno klormetilnog supstituenta na 4,02 ppm čime je potvrđena kondenzacija spojeva **21** i **26** i 2-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila.



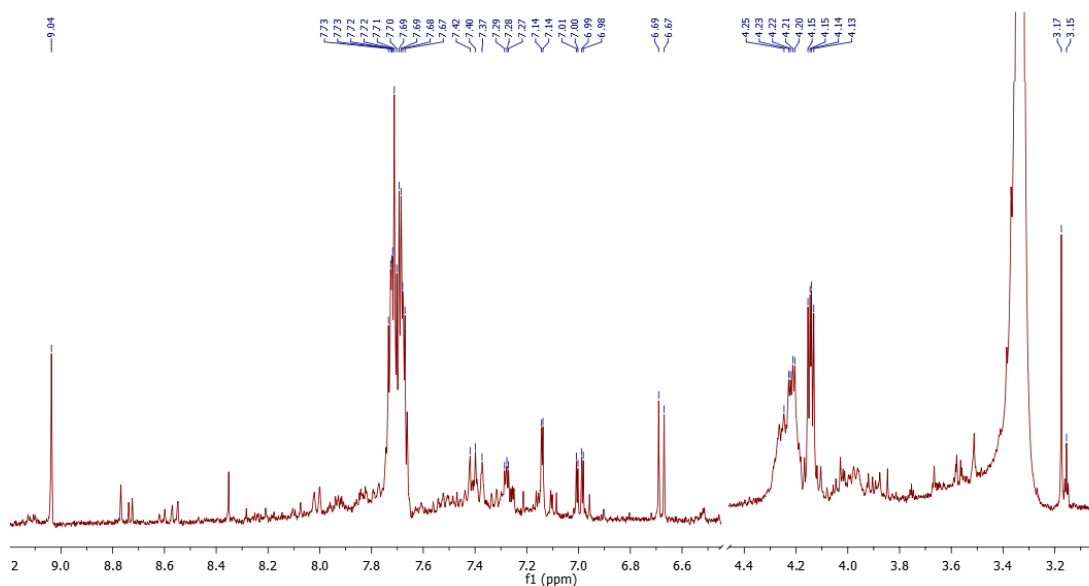
Slika 18. ¹H NMR spektar spoja **27**

^1H NMR spektar spoja **29** (slika 19) pokazuje pored signala benzimidazalnog prstena i dodatne signale intenziteta 3H za protone benzenskog prstena u aromatskom dijelu spektra te singlet intenziteta 2H za metilenske protone klormetilnog supstituenta na 4,22 ppm čime je potvrđena kondenzacija spoja **28** i 2-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila.



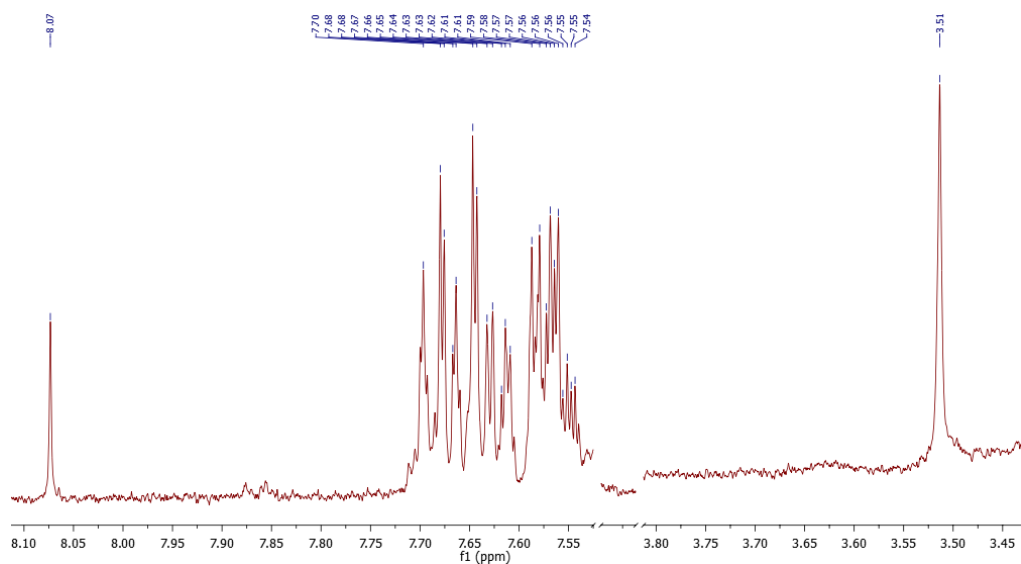
Slika 19. ^1H NMR spektar spoja **29**

Usporedbom ^1H NMR spektara spojeva **23** i **24** (slika 20) mogu se uočiti tri dodatna signala u alifatskom dijelu spektra: dva multipleta za metilenske protone intenziteta 2H i triplet intenziteta 1H čime je potvrđeno da je reakcijom *O*-alkiliranja pripremljen spoj **24** s propargilnim supstituentom.



Slika 20. ^1H NMR spektar spoja **24**

U ^1H NMR spektrima spojeva **30** (slika 21) i **31** prisutni su pored signala početnog spoja **29** i dodatni signali u aromatskom dijelu spektra čime je potvrđeno unakrsno povezivanje Sonogashira-inom reakcijom s odgovarajućim terminalnim alkinima.

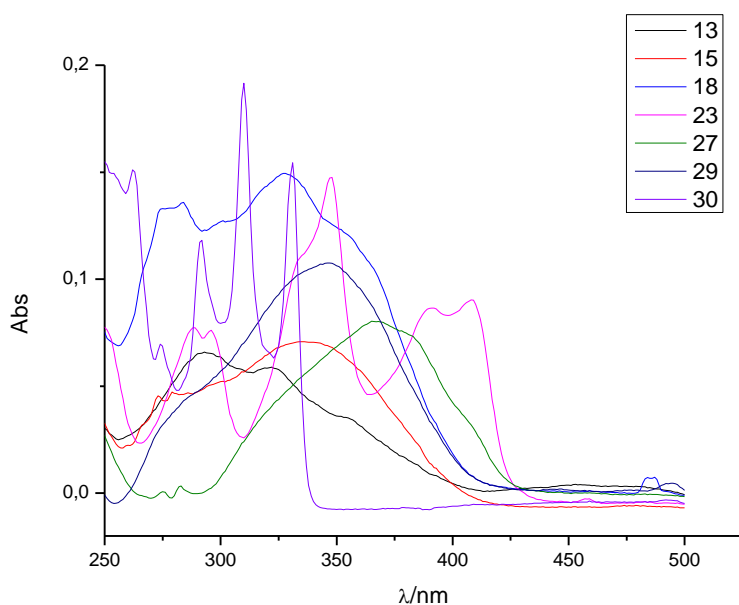


Slika 21. ^1H NMR spektar spoja **30**

4.3. SPEKTROSKOPSKA KARAKTERIZACIJA SPOJEVA UV/VIS SPEKTROSKOPIJOM

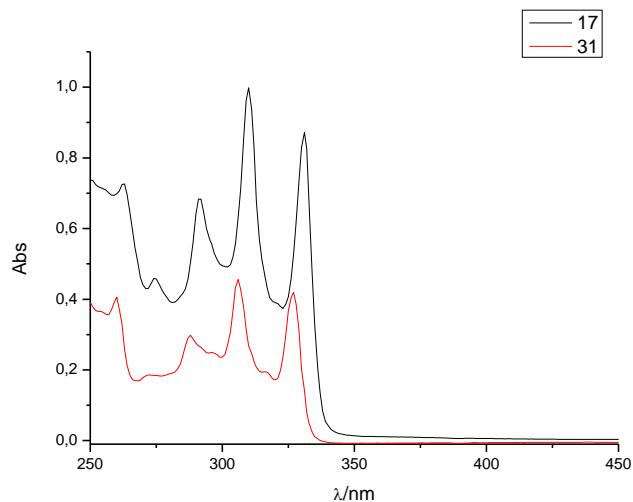
Sintetizirani spojevi **13**, **15**, **17-18**, **23**, **27** i **29-31** spektroskopski su okarakterizirani UV/Vis spektroskopijom te su im određeni maksimumi apsorpcije i valne duljine emisije (λ), kao i molarni ekstinkcijski koeficijenti (ϵ) (slika 22 i 23). Matične otopine ispitivanih spojeva priređene su u metanolu, dok su UV/Vis spektri svih ispitivanih spojeva snimljeni kod koncentracije $2,0 \times 10^{-5}$ moldm⁻³ u metanolu.

Spoj **30** (slika 22) ima tri apsorpcijska maksimuma na 290 nm, 310 nm i 330 nm, ujedno i najvišu apsorbanciju na valnoj duljini od 310 nm u odnosu na navedene spojeve. Tri apsorpcijska maksimuma pokazuje i spoj **23**, pri višim valnim duljinama u odnosu na **30** (batokromni pomak). Spoj **13**, apsorpcijski maksimum ima na 293 nm, te se uočava batokromni i hiperkromni pomak spojeva **15**, **18**, **27** i **29** u odnosu na spoj **13**.



Slika 22. UV/VIS spektri spojeva **13**, **15**, **18**, **23**, **27** i **29-30**

Spojevi **17** i **31** također imaju tri apsorpcijska maksimuma, **17** na 292 nm, 310 nm i 331 nm, dok **31** apsorpcijske maksimume pokazuje na 287 nm, 306 nm i 327 nm. Uočava se batokromni i hiperkromni pomak spoja **17** u odnosu na spoj **31**.



Slika 23. UV/VIS spektri spojeva **17** i **31**

Tablica 1. UV/VIS podatci za spojeve **13**, **15**, **17-18**, **23**, **27**, **29-31**

Spoj	λ/nm	Abs	$\epsilon(\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$
13	293	0,06597	26646,256
15	336	0,07080	18430,780
17	292	0,68311	189154,83
	310	0,99826	276420,65
	331	0,87172	241381,41
18	329	0,14899	80900,280
23	289	0,07725	30141,636
	348	0,14748	57544,188
	392	0,08653	33762,535
27	365	0,08032	17102,097
29	344	0,10738	21352,370
30	292	0,11814	56686,883
	310	0,19158	91925,454
	331	0,15438	74075,851
31	287	0,29099	103980,70
	306	0,45559	162797,93
	327	0,41976	149994,64

4.4. IN SILICO ANALIZA NOVOPRIPRAVLJENIH SPOJEVA

Predviđanja biološkog djelovanja te potencijalnih bioloških meta sintetiziranih spojeva prikazani su u tablicama 2 do 15. Analiza je napravljena on line web-servisom PASS (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>) [28.06.2018.]. Predviđanje se temelji na indentifikaciji strukturnih svojstava karakterističnih za aktivne molekule.

Spektar bioloških djelovanja svih sintetiziranih spojeva predviđen PASS-om prikazan je kao aktivnost s vjerojatnošću "da su aktivni" (Pa) i "da su inaktivni" (Pi). Za najvjerojatnije predviđanje određenog biološkog djelovanja, aktivnost Pa treba biti što veća, a inaktivnost Pi što manja.

Tablica 2. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve 1 i 2

		1		2	
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,900	0,005	Antiekcematik	0,918	0,004	Antiekcematik
0,819	0,005	CYP2A supstrat	0,882	0,003	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat-transaminaze
0,814	0,011	Inhibitor taurin-dehidrogenaze	0,876	0,005	Inhibitor aldehid-oksidge
0,803	0,001	Supstrat aldehid-dehidrogenaze 2	0,861	0,002	Inhibitor nitrilaze
0,815	0,017	CYP2J	0,856	0,000	Supstrat aldehid-dehidrogenaze 1
0,800	0,005	CYP2A6 supstrat	0,869	0,016	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze
0,809	0,015	Inhibitor šećerne fosfataze	0,855	0,002	Inhibitor aril-alkohol-dehidrogenaze
0,798	0,008	CYP2B6 supstrat	0,862	0,017	Inhibitor aspulvinon-dimetilaliltransferaze
0,793	0,003	Inhibitor ciklomaltodekstrinaze	0,840	0,005	Inhibitor monodehidroaskorbat-reduktaze (NADH)
0,808	0,030	Inhibitor ubikinol-citokrom-c reduktaze	0,840	0,005	CYP2A supstrat

Tablica 3. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve 3 i 4

		3		4	
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,802	0,029	Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfotransferaze	0,874	0,014	Inhibitor aspulvinon-dimetilaliltransferaze
0,741	0,007	Inhibitor fosfataze	0,859	0,006	Inhibitor aldehid-oksidge
0,753	0,038	Inhibitor testosteron 17beta-dehidrogenaze (NADP+)	0,859	0,009	Antiekcematik
0,731	0,021	Inhibitor glutamil-endorpeptidaze II	0,851	0,002	Inhibitor aminomukonat-semialdehid dehidrogenaze
0,716	0,008	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat-transaminaze	0,782	0,002	Inhibitor aril-alkohol dehidrogenaze
0,753	0,047	Inhibitor aspulvinon-dimetilaliltransferaze	0,788	0,013	Inhibitor feruloil esteraze
0,738	0,034	Antiekcematik	0,781	0,007	CYP2A supstrat
0,703	0,002	Supstrat aldehid-dehidrogenaze 2	0,774	0,006	CYP2A6 supstrat
0,685	0,004	Inhibitor nitrilaze	0,794	0,031	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze
0,688	0,007	Inhibitor N-formilmetionil-peptidaze	0,721	0,012	CYP2B6 supstrat

Tablica 4. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve 9 i 10

		9		10	
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,893	0,004	CYP2A6 supstrat	0,848	0,010	Inhibitor šećerne fosfataze
0,890	0,004	CYP2A supstrat	0,826	0,015	CYP2J supstrat
0,826	0,003	Inhibitor nitrilaze	0,823	0,014	Antiekcematik
0,807	0,004	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat-transaminaze	0,795	0,005	Inhibitor glukonat-5-dehidrogenaze
0,813	0,016	Antiekcematik	0,786	0,010	Inhibitor aldehid-oksidge
0,788	0,007	Inhibitor monodehidroaskorbat-reduktaze (NADH)	0,775	0,002	Supstrat aldehid-dehidrogenaze 2
0,786	0,008	CYP2B6 supstrat	0,779	0,009	Inhibitor karboksipeptidaze Tag
0,755	0,007	CYP2C8 supstrat	0,795	0,031	Inhibitor CDP-glicerol

					glicerofosfotransferaze
0,750	0,016	Inhibitor dehidro-L-gulonat-dekarboksilaze	0,768	0,006	Inhibitor retinilpalmitat-hidrolaze
0,731	0,003	Inhibitor aril-alkohol-dehidrogenaze	0,782	0,020	Inhibitor alkenilglicerofosfokolin-hidrolaze

Tablica 5. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **11** i **12**

		11				12	
Pa	Pi	aktivnost		Pa	Pi	aktivnost	
0,919	0,004	Antiekcematik		0,898	0,001	Antineoplastik (karcinom gušterače)	
0,878	0,002	Inhibitor aril-alkohol-dehidrogenaze		0,788	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)	
0,854	0,005	Inhibitor glutamil-endopeptidaze II		0,694	0,027	Antineoplastik	
0,858	0,018	Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfotransferaze		0,672	0,007	Antineoplastik (karcinom dojke)	
0,841	0,003	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat-transaminaze		0,650	0,016	Inhibitor inzulizina	
0,840	0,007	Inhibitor aldehid-oksidade		0,580	0,030	Inhibitor gastrina	
0,808	0,005	CYP2A6 supstrat		0,598	0,056	Moždani antiishemik	
0,807	0,006	CYP2A supstrat		0,562	0,034	Inhibitor klorid-peroksidaze	
0,815	0,022	Inhibitor testosteron-17beta-dehidrogenaze (NADP+)		0,530	0,011	Antagonist neuropeptida Y2	
0,797	0,007	Inhibitor 2-hidroksimukonat-semialdehid-hidrolaze		0,508	0,004	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)	

Tablica 6. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **13** i **14**

		13				14	
Pa	Pi	aktivnost		Pa	Pi	aktivnost	
0,912	0,001	Antineoplastik (karcinom gušterače)		0,915	0,001	Antineoplastik (karcinom gušterače)	
0,825	0,003	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)		0,820	0,003	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)	
0,772	0,015	Antineoplastik		0,826	0,013	Antiekcematik	

0,741	0,005	Antineoplastik (karcinom dojke)	0,785	0,014	Antineoplastik
0,715	0,007	Inhibitor proteina povezan s centromerom	0,717	0,005	Antineoplastik (karcinom dojke)
0,610	0,023	Inhibitor inzulizina	0,535	0,004	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)
0,577	0,019	Pojačivač ekspresije HMGCS2	0,544	0,037	Inhibitor inzulizina
0,536	0,004	Antineoplastik	0,516	0,021	Antipsoriatik
0,525	0,003	Antineoplastik (karcinom mjehura)	0,498	0,005	Antineoplastik
0,551	0,038	Inhibitor feruloil-esteraze	0,507	0,013	Antineoplastik (karcinom pluća)

Tablica 7. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **15** i **16**

		15			16
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,846	0,002	Antineoplastik (karcinom gušterače)	0,887	0,001	Antineoplastik (karcinom gušterače)
0,727	0,037	Antiekcematik	0,760	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)
0,644	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)	0,749	0,019	Antineoplastik
0,605	0,010	Antineoplastik (karcinom dojke)	0,752	0,030	Antiekcematik
0,597	0,046	Antineoplastik	0,695	0,005	Antineoplastik (karcinom dojke)
0,525	0,054	Inhibitor gastrina	0,560	0,021	Inhibitor proteina povezan s centromerom
0,458	0,005	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)	0,508	0,006	ErbB-1 antagonist
0,465	0,029	Antipsoriatik	0,505	0,005	Antineoplastik
0,397	0,024	Antineoplastik (karcinom pluća)	0,493	0,005	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)
0,382	0,009	Antineoplastik	0,484	0,003	Antineoplastik (karcinom mjehura)

Tablica 8. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **17** i **18**

		17			18
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,883	0,001	Antineoplastik (karcinom gušterače)	0,867	0,002	Antineoplastik (karcinom gušterače)
0,836	0,012	Antiekcematik	0,736	0,034	Antiekcematik
0,761	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)	0,681	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)
0,746	0,019	Antineoplastik	0,695	0,027	Antineoplastik
0,668	0,007	Antineoplastik (karcinom dojke)	0,592	0,011	Antineoplastik (karcinom dojke)
0,596	0,026	Inhibitor inzulizina	0,571	0,070	Moždani antiishemik
0,573	0,032	Inhibitor gastrina	0,486	0,005	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)
0,502	0,004	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)	0,460	0,030	Antipsoriatik
0,502	0,023	Antipsoriatik	0,423	0,007	Antineoplastik
0,480	0,003	Antineoplastik (karcinom mjehura)	0,378	0,004	Antineoplastik (karcinom mjehura)

Tablica 9. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **19** i **20**

		19			20
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,912	0,002	CYP2A6 inhibitor	0,930	0,002	Inhibitor komplementa faktora D
0,899	0,004	Inhibitor aldehyd-oksidge	0,896	0,002	CYP2A6 inhibitor
0,887	0,004	CYP2A supstrat	0,896	0,004	Inhibitor monodehidro askorbat- reduktaze (NADH)
0,867	0,004	CYP2A6 supstrat	0,835	0,009	Antagonist anafilatoksin receptora
0,854	0,003	Inhibitor alkohol- dehidrogenaze (NADP+)	0,831	0,008	Inhibitor aldehyd- oksidge
0,810	0,001	CYP2A5 inhibitor	0,797	0,035	Inhibitor aspulvinon- dimetilaliltransferaze
0,794	0,004	Inhibitor fosfataze	0,749	0,042	Inhibitor CDP- glicerol- glicerofosfotransferaze
0,793	0,003	Inhibitor GABA aminotransferaze	0,712	0,011	CYP2C9 supstrat
0,789	0,002	CYP2A3 supstrat	0,711	0,011	Inhibitor fosfataze
0,789	0,007	Inhibitor monodehidroaskorbat- reduktaze (NADH)	0,721	0,030	Inhibitor glikozil- fosfatidilinozitol- fosfolipaze D

Tablica 10. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **21** i **22**

		21			22
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,952	0,001	Inhibitor benzoat-4-monooksigenaze	0,919	0,002	Inhibitor benzoat-4-monooksigenaze
0,903	0,002	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat transaminaze	0,879	0,002	Inhibitor aril-alkohol dehidrogenaze
0,893	0,011	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze	0,852	0,019	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze
0,877	0,006	Inhibitor šećerne fosfatase	0,816	0,002	Inhibitor aminomukonat-semialhid dehidrogenaze
0,876	0,004	Inhibitor monodehidroaskorabat-reduktaze (NADH)	0,819	0,005	Inhibitor 5-O-(4-kumaroil)-D-kinat-3'-monooksigenaze
0,859	0,004	CYP2E1 supstrat	0,815	0,004	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat-transaminaze
0,854	0,004	CYP2E supstrat	0,811	0,005	CYP2E1 supstrat
0,848	0,005	Inhibitor pululanaze	0,807	0,005	CYP2E supstrat
0,840	0,002	Inhibitor aril-alkohol-dehidrogenaze	0,826	0,025	U lijekovima za liječenje fobijskih poremećaja
0,848	0,011	Inhibitor alkenilglicerofosfokolin hidrolaze	0,805	0,015	Inhibitor šećerne fosfatase

Tablica 11. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **23** i **24**

		23			24
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,873	0,001	Antineoplastik (karcinom gušterače)	0,838	0,002	Antineoplastik (karcinom gušterače)
0,771	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)	0,711	0,024	Antineoplastik
0,732	0,021	Antineoplastik	0,618	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)
0,652	0,007	Antineoplastik (karcinom dojke)	0,605	0,010	Antineoplastik (karcinom dojke)
0,589	0,034	Citoprotektant	0,454	0,005	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)

0,565	0,036	Inhibitor gastrina	0,416	0,004	Antineoplastik (karcinom mjehura)
0,489	0,005	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)	0,403	0,008	Antineoplastik
0,498	0,014	Antineoplastik (karcinom pluća)	0,359	0,029	Antineoplastik (karcinom pluća)
0,514	0,045	Antivirotik (Picornavirus)	0,317	0,003	inhibitor beta-katenina
0,534	0,088	Moždani antiishemik	0,333	0,023	Inhibitor dihidroorotaze

Tablica 12. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **25** i **26**

		25			26
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,906	0,004	CYP2A supstrat	0,891	0,004	Respiratorni analeptik
0,896	0,004	CYP2A6 supstrat	0,856	0,018	Inhibitor CDP-glicerol glicerofosfotransferaze
0,847	0,005	CYP2B6 supstrat	0,831	0,005	CYP2A supstrat
0,824	0,002	Inhibitor aril-alkohol dehidrogenaze	0,821	0,005	CYP2A6 supstrat
0,828	0,024	Inhibitor CDP-glicerol-glicerofosfotransferaze	0,830	0,025	Inhibitor aspulvinon-dimetilaliltransferaze
0,808	0,005	CYP2E supstrat	0,805	0,005	Analeptik
0,804	0,004	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat-transaminaze	0,794	0,004	Inhibitor aspartat-fenilpiruvat-transaminaze
0,801	0,005	CYP2C8 supstrat	0,773	0,009	CYP2B6 supstrat
0,796	0,000	Supstrat aldehid-dehidrogenaza 1	0,758	0,005	CYP2E supstrat
0,798	0,010	Inhibitor glutamil-endopeptidaze II	0,732	0,008	Inhibitor fosfataze

Tablica 13. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **27** i **28**

		27			28
Pa	Pi	aktivnost	Pa	Pi	aktivnost
0,837	0,002	Antineoplastik (karcinom gušterače)	0,928	0,003	CYP2A supstrat
0,771	0,015	Antineoplastik	0,923	0,003	CYP2A6 supstrat
0,693	0,006	Antineoplastik (karcinom dojke)	0,885	0,002	Inhibitor aril-alkohol-dehidrogenaze
0,656	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom dojke)	0,877	0,004	CYP2E supstrat
0,444	0,006	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)	0,875	0,004	CYP2B6 supstrat

0,425	0,020	Antineoplastik (karcinom pluća)	0,838	0,005	CYP1A2 supstrat
0,436	0,051	Pojačivač ekspresije APOA1	0,828	0,005	CYP2B supstrat
0,405	0,072	Inhibitor beta-glukuronidaze	0,821	0,002	Inhibitor aminomukonat-semialdehid-dehidrogenaze
0,341	0,011	Antineoplastik	0,823	0,008	CYP2C supstrat
0,403	0,086	Inhibitor inzulizina	0,804	0,001	Inhibitor benzaldehid-dehidrogenaze (NAD+)

Tablica 14. Najvjerojatnije ljudske i biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spojeve **29** i **30**

		29		30	
Pa	Pi	aktivnost		Pa	Pi
0,866	0,002	Antineoplastik (karcinom gušterače)		0,834	0,002
0,764	0,016	Antineoplastik		0,756	0,018
0,724	0,004	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)		0,733	0,035
0,698	0,005	Antineoplastik (karcinom dojke)		0,601	0,005
0,463	0,005	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)		0,602	0,010
0,445	0,018	Antineoplastik (karcinom pluća)		0,447	0,033
0,456	0,065	Inhibitor inzulizina		0,405	0,007
0,378	0,009	Antineoplastik		0,361	0,002
0,482	0,117	Moždani antiishemik		0,345	0,032
0,336	0,004	Antineoplastik (karcinom mjehura)		0,306	0,014

Tablica 15. Najvjerojatnije ljudske i virusne biološke mete i učinci predviđeni PASS-om za spoj **31**

		31	
Pa	Pi	aktivnost	
0,826	0,002	Antineoplastik (karcinom gušterače)	
0,716	0,023	Antineoplastik	
0,538	0,015	Antineoplastik (karcinom	

		dojke)
0,521	0,005	Antineoplastik (makrocelularni karcinom pluća)
0,576	0,097	Antiekcematik
0,415	0,040	Antipsoriatik
0,379	0,008	Antineoplastik (karcinom pločastih stanica)
0,350	0,002	Beta-katenin inhibitor
0,291	0,015	Antineoplastik
0,243	0,017	Antineoplastik (karcinom mjehura)

Rezultati *PASS* analize ukazuju da svi spojevi s benzimidazolnom jezgrom (**12-18**, **23-24**, **27** i **29-31**) djeluju kao snažni antineoplastici. Potencijalni su agensi za liječenje širokog spektra karcinoma, uključujući karcinom dojke, pluća, mjehura, pločastih stanica i drugih. Navedeni spojevi posebice veliku aktivnost pokazuju za karcinom gušterače. Od svih spojeva posebno se ističu spojevi **13** i **14** za koje je predviđeno *PASS*-om da djeluju kao antineoplastici za karcinom gušterače s vrijednosti P_a iznad 0,91.

Za benzaldehidne derivate **1**, **2** i **11** *PASS* analiza je pokazala da djeluju kao snažni antiekcematici ($P_a > 0,90$), iako tu aktivnost u velikoj mjeri pokazuju i spojevi **3-4**, **15-16** i **30** ($P_a > 0,72$), dok spojevi **25** i **28** pokazuju veliku vjerojatnost aktivnosti kao supstrati CYP2A2 ($P_a > 0,90$). Faktor vjerojatne aktivnosti iznad 0,9 pokazuju i spoj **19** i **28** kao supstrati CYP2A6. Spoj **20** pokazao je snažno inhibitorno djelovanje komplementa faktora D ($P_a = 0,93$), za spojeve **21** ($P_a = 0,95$) i **22** ($P_a = 0,92$) predviđeno je da djeluju kao inhibitori benzoat-4-monooksigenaze, a spoj **26** kao respiratorni analeptik ($P_a = 0,89$).

Vrijednosti faktora inaktivnosti male su kod svih sintetiziranih spojeva za sve predviđene biološke aktivnosti.

5. ZAKLJUČCI

- Sonogashira-inom reakcijom *p*-klor i *p*-brombenzaldehida s odgovarajućim terminalnim alkinima uz Pd katalizator Pd(PPh₃)₄ i Pd₂Cl₂(PPh₃)₂ sintetizirani su *p*-alkinilni derivati benzaldehida **1-4** i **9-11**.
- Reakcijom kondenzacije *p*-klor, odnosno *p*-brombenzaldehida s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom pripremljeni su derivati benzimidazola **12** i **13** kojih su nadalje Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja prevedeni u alkinilne derivate benzimidazola **14-18**.
- Stille-ovom reakcijom *p*-klorbenzaldehida s organokositrovim spojevima (2-(tributilstani)l) furanom i 2-(tributilstani)l) tiofenom) pripremljeni su spojevi **19** i **20**.
- Hidroksimetilni pobočni lanac uveden je u *meta* položaj benzaldehidnog prstena reakcijom odgovarajućih derivata benzaldehida s formaldehidom u vodenoj otopini kalijeva hidroksida pri čemu su pripremljeni spojevi **21** i **22**.
- Reakcijom kondenzacije spoja **21** i 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrila sintetiziran je derivat benzimidazola **23** koji je reakcijom propargiliranja preveden u propargilirani derivat **24**.
- U *meta* položaj benzaldehidnih derivata u prisustvu klorovodične kiseline uvedena je klormetilna skupina te su pripremljeni spojevi **25**, **26** i **28**, koji su nadalje reakcijom kondenzacije s 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)acetonitrilom provedeni u derivate benzimidazola **27** i **29**.
- Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja spoj **29** s odgovarajućim terminalnim alkinima sintetizirani su spojevi **30** i **31**.
- Strukture svih novosintetiziranih spojeva potvrđene su ¹H NMR spektroskopijom
- Spojevi **13**, **15-18**, **23**, **24**, **27** i **29-31** okarakterizirani su UV/Vis spektroskopijom, te su im određeni apsorpcijski maksimumi, valne duljine te ekstinkcijski koeficijenti.
- *In silico* (PASS) analiza spojeva ukazuje da spojevi s benzimidazolnom strukturom **12-18**, **23-24**, **27**, **29-31** pokazuju vjerojatnost aktivnosti da djeluju kao snažni antineoplastici za široki spektar karcinoma.

6. LITERATURA

1. S. O. Bachurin, N. S. Zefirov, *Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2010, **80**, 279-284
2. N. C. Desai, D. Panday, D. Vaja, *Med. Chem. Res.*, 2018, **27**, 52-60
3. N. A. Keiko, L. G. Stepanova, E. A. Kleptsova, G. P. Vdovina, T. F. Odegova, *Pharm. Chem. J.*, 2009, **43**, 502-504
4. L. Kelland, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2007, **16**, 1009-1021
5. A. S. Capilla, R. Soucek, L. Grau, M. Romero, J. Rubio-Martinez, D. H. Caignard, M. D. Pujol, *European Journal of Medical Chemistry*, 2018, **145**, 51-63
6. S. Tai-Hsiang Chao, 2008, Texas Scholar Works, University of Texas Libraries, 23.06.2018. 11:30
7. Y. Bansal, O. Silakari, *Bioorg. Med. Chem*, 2012, **20**, 6208-6236
8. Y. Ge, P. Wei, T. Wang, X. Cao, D. Zhang, F. Li, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, **254**, 314-320
9. B. Jedrzejewska, B. Osmiatowski, R. Zalesny, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2016, **15**, 117-128
10. S. H. Pine, 1994, *Organska kemija*, Školska knjiga, Zagreb
11. K. J. Denniston, J. J. Topping, R. L. Caret, 2007, *General, Organic and Biochemistry*, Mc Graw Hill, New York
12. F. A. Carey, 2003, *Organic chemistry*, Mc Graw Hill, New York
13. A. M. Kunjapur, K. L. J. Prather, *Appl. Environ. Microbiol.*, 2015, **81**, 1892-1901
14. American College of Toxicology, *International Journal of Toxicology*, 2006, **25**, 11-27
15. A. M. Kunjapur, Y. Tarasova, K. L. J. Prather, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 11644-11654
16. F. Brühne, E. Wright, *Ullmann`s encycyclopedia of industrial chemistry*, 2011, **5**, 223-235

17. J. McMurry, 2014, *Osnove organske kemije*, prijevod na Hrvatski jezik, Zrinski d.d., Čakovec
18. S. Kim, P. Chakrasali, H. Sun Suh, N. Kumar Mishra, T. Kim, S. Hoon Han, H. Sik Kim, B. Mu Lee, S. Bong Han, I. Su Kim, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 7555-7563
19. I. Ullah et al., *Journal of Microbiology*, 2015, **53**, 127-133
20. L. Xia, Y.-F. Xia, L.-R. Huang, X. Xiao, H.-Y. Lou, T.-J. Liu, W.-D. Pan, H. Luo, *European Journal of Medical Chemistry*, 2015, **97**, 83-93
21. L. Shi, H.-M. Ge, S.-H. Tan, H.-Q. Li, Y.-C. Song, H.-L. Zhu, R.-X. Tan, *European Journal of Medical Chemistry*, 2006, **42**, 558-564
22. X. Li, C.-F. Bi, Y.-H. Fan, X. Zhang, X.-M. Meng, L.-S. Cui, *Inorganic, Chemistry Communications*, 2014, **50**, 35-41
23. J. B. Wright, 1951, *The chemistry of the benzimidazoles*, Research Laboratories, The Upjon Company, Kalamazoo, Michigan
24. K. Anand, S. Wakode, *Interantional Journal od Chemical Studies*, 2017, **5**, 350-362
25. Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumber, *Arabian Journal of Chemistry*, 2012, **10**, 157-173
26. B. N. B. Vaidehi, K. G. Deepika, *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, 2012, **3**, 26-31
27. P. N. Preston, 1981, *Benzimidazles*, John Wiley and Sons, Ltd
28. B. Basu, B. Mandal, *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, 2015, 209-256
29. J. Lu, B. Yang, Y. Bai, *An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 2006, **32**, 3703-3709
30. M. Mamada, C. Perez-Bolivar, D. Kumaki, N. A. Esipenko, S. Tokito, P. Anzenbacher Jr, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 1-13
31. G. Yadav, S. Ganguly, *European Journal of Medical Chemistry*, 2015, **97**, 419-443
32. J. E. Cheong, M. Zaffagni, I. Chung, Y. Xu, Y. Wang, F. E. Jernigan, B. R. Zetter, L. Sun, *European Journal of Medical Chemistry*, 2018, **144**, 372-385

33. C. Barnard, *Platinum Metals Rev.*, 2008, **52**, 38-45
34. R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 1417-1492
35. M. Sahu, P. Sapkale, *International Journal of Pharmaceuticals and Chemistry Sciences*, 2013, **2**, 1159-1170
36. R. Kobetić, N. Biliškov, *Kem. Ind.*, 2007, **56**, 391-402
37. J. Li, H. Gu, C. Wu, L. Du, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 16769-16779
38. A. D. Martin, A. R. Siamaki, K. Belecki, B. F. Gupton, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 1915-1919
39. G. Shen, B. Yang, X. Huang, Y. Hou, H. Gao, J. Cui, C. Cui, T. Zhang, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 3798-3805
40. R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5084-5121
41. R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 874-922
42. B.-N. Lin, S.-H. Huang, W.-Y. Wu, C.-Y. Mou, F.-Y. Tsai, *Molecules*, 2010, **15**, 9157-9173
43. M. M. Heravi, S. Sadjadi, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 7761-7775
44. C. N. Raut, R. B. Mane, S. M. Bagul, R. A. Janrao, P. P. Mahulikar, *Arkivoc Journal*, 2009, 105-114
45. P. Paul, S. Datta, S. Halder, R. Acharyya, F. Basuli, R. J. Butcher, S.-M. Peng, G.-H. Lee, A. Castineiras, M. G. B. Drew, S. Bhattacharya, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2011, **344**, 62-73
46. S. Huang, R. Lin, Y. Yu, Y. Lu, P. J. Connolly, G. Chiu, S. Li, S. L. Emanuel, S. A. Middleton, *Bioorganica and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, **17**, 1243-1245
47. V. S. Shinde, D. B. Lene, V. V. Parkale, *International Journal of Science and Technology Research*, 2015, **4**, 821-823
48. H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, 2003, **8**, 1128-1137
49. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004-2021
50. J. Totobenazara, A. J. Burke, *Tetrahedron Letters*, 2015, **56**, 2853-2859

51. R. Berg, B. F. Straub, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 2715-2750
52. L. Zhu, C. J. Brassard, X. Zhang, P. M. Guha, R. J. Clark, *Chem. Rec.*, 2016, **16**, 1501-1517
53. V. Prachayasittikul, R. Pingaew, N. Anuwongcharoen, A. Worachartcheewan, C. Nantasenamat, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul, *Springer Plus*, 2015, **4**, 571
54. A. Lauria, R. Delisi, F. Mingoia, A. Terenzi, A. Martorana, G. Barone, A. M. Almerico, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, **2014**, 3289-3306
55. S. G. Agalave, S. R. Maujan, V. S. Pore, *Chem. Asian. J.*, 2011, **6**, 2696-718
56. R. Kharb, P. C. Sharma, M. S. Yar, *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 2011, **26**, 1-21
57. D. A. Skoog, D. M. West, F. J. Holler, 1999, *Osnove analitičke kemije*, Školska knjiga, Zagreb
58. D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, 1979, *Introduction to spectroscopy*, Thomson Brooks Cole, Washington
59. S. Anzali, G. Barnickel, B. Cezanne, M. Krug, D. Filimonov, V. Poroikov, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 2432-2437
60. H. R. Nori, R. Spanagel, *In silico pharmacology*, 2013, **1**, 1

7. ŽIVOTOPIS

Zovem se Sanja Barić [REDACTED] Osnovnu školu završila sam 2005. u Karlovcu, a iste godine započela sam srednjoškolsko obrazovanje u Gimnaziji Karlovac, smjer Opća gimnazija. Maturirala sam 2009. godine i iste godine upisala Stručni studij strojarstva na Veleučilištu u Karlovcu. Titulu bacc. ing. mech. stekla sam 2013. godine te sam iste godine upisala preddiplomski studij na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Primijenjena kemija i Specijalistički diplomski stručni studij strojarstva. Prediplomski studij Primijenjene kemije završila sam 2016. i stekla titulu univ. bacc. appl. Chem., te sam iste godine upisala diplomski studij smjer Primijenjena organska kemija. Specijalistički diplomski studij strojarstva završila sam u veljači 2018.