

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

---

Jambriško, Donata

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:299707>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Donata Jambriško**

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Donata Jambriško

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

**ZAVRŠNI RAD**

**Voditelj rada:**

Prof. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT

**Članovi ispitnog povjerenstva:**

Prof. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT

Dr. sc. Maja Cindrić, poslijedoktorandica, FKIT

Dr. sc. Lidija Furač, viši predavač, FKIT

Zagreb, rujan 2018.

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

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

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

## SAŽETAK

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

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

**Ključne riječi:** benzamidi, benzimidazoli, organska sinteza, <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR spektroskopija, masena spektrometrija

## Summary

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

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

**Key words:** benzamides, benzimidazoles, organic synthesis, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, mass spectrometry

# SADRŽAJ

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

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



## **1.UVOD**

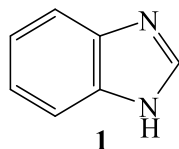
Karakteristike novo supstituiranih benzimidazola nadilaze dosadašnja saznanja o dušikovim heterocikličkim spojevima, a benzimidazolna jezgra ili modificirana benzimidazolna jezgra strukturni je dio biološki važnih molekulskih sustava poput nukleinskih kiselina, vitamina ili lijekova koji se koriste u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

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

## **2. OPĆI DIO**

## 2.1. Općenito o benzimidazolu

Benzimidazol je aromatski heterociklički spoj, a njegova sinteza bazirana na reakcijama poliheterocikla zaokuplja pozornost farmaceutskih stručnjaka unatrag nekoliko desetljeća zbog činjenice da je važni farmakofor u medicinskoj kemiji i farmakologiji. Benzimidazol je biciklički spoj koji se sastoji od kondenziranog benzenskog prstena s imidazolnom jezgrom što mu u konačnici daje povlaštenu strukturu zahvaljujući kojoj posjeduje mnoga zanimljiva farmakološka svojstva. Jedan od važnijih primjera spoja koji u svojoj strukturi sadrži benzimidazolnu jezgru je *N*-ribozildimetilbenzimidazol, prisutan u prirodi, a služi kao kobaltov aksijalni ligand u molekuli Vitamina B<sub>12</sub>.<sup>1</sup>

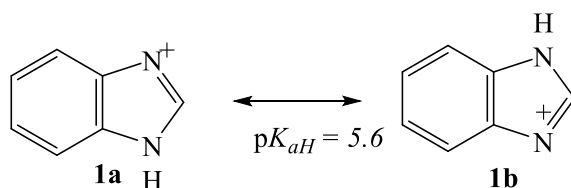


Slika 1. Struktura benzimidazola

### 2.1.1. Reakcije benzimidazola

#### 2.1.1.1. Protoniranje dušika

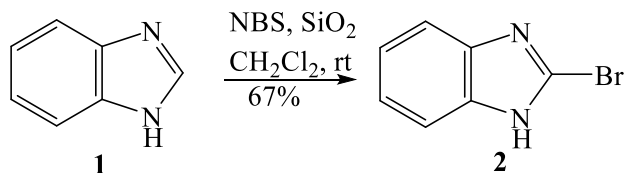
Benzimidazol je slabiji kao baza, a jači kao kiselina zbog protoniranja na dušiku koji nije dio aromatskog sustava. Taj trend se ponavlja i kod ostalih benzo-azola: biciklička struktura slabija je baza nego odgovarajući monociklički heterociklički spoj.<sup>2</sup>



Shema 1. Protoniranje benzimidazola

### 2.1.1.2. Elektofilna aromatska supstitucija

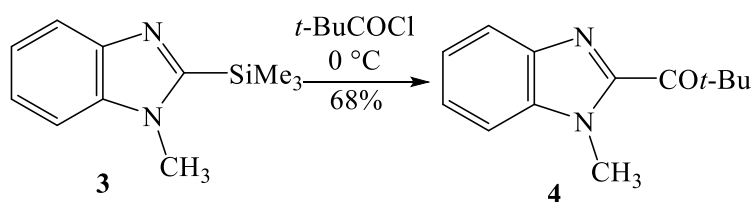
Do sada poznata supstitucija na C-atomu unutar heterocikličkog prstena benzimidazola je bromiranje benzimidazola u položaju 2 s *N*-bromsukcinimidom.



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

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

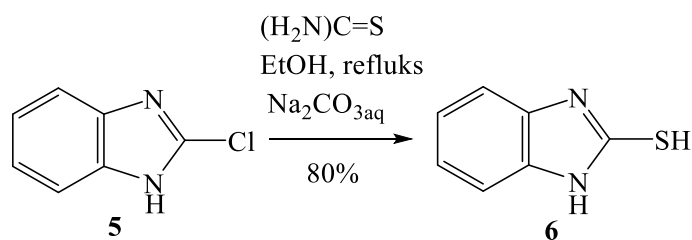
Kao reagens u elektrofilnoj supstituciji također se koristi sililni derivat benzimidazola.<sup>3</sup>



Shema 3. Elektofilna supstitucija imidazolnog prstena benzimidazola pomoću sililnog derivata

### 2.1.1.3. Reakcije s nukleofilnim reagensima

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



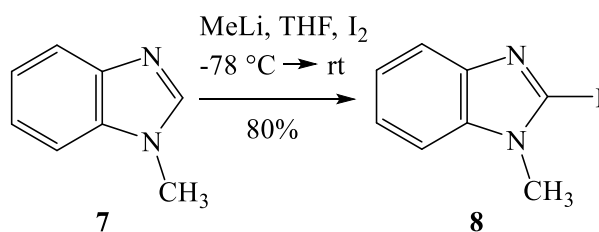
Shema 4. Nukleofilna adicija na imidazolni dio benzimidazola

#### 2.1.1.4. Reakcije s bazama

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

#### 2.1.1.5. Metiliranje (reakcije C-metiliranih derivata)

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

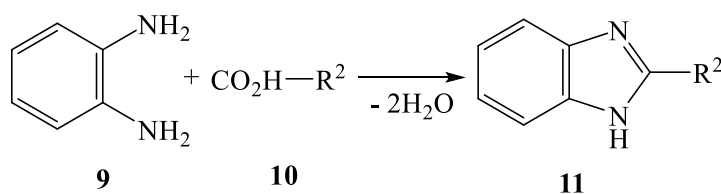


Shema 5. Halogeniranje metiliranih derivata benzimidazola

#### 2.1.2. Sinteza benzimidazola

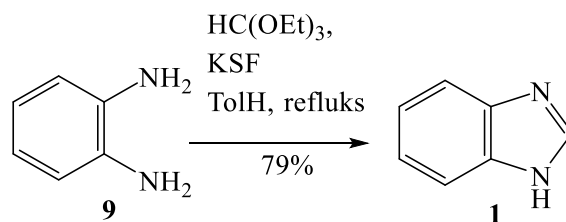
##### 2.1.2.1. Sinteza prstena iz *ortho*-heterosupstituiranih arena

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



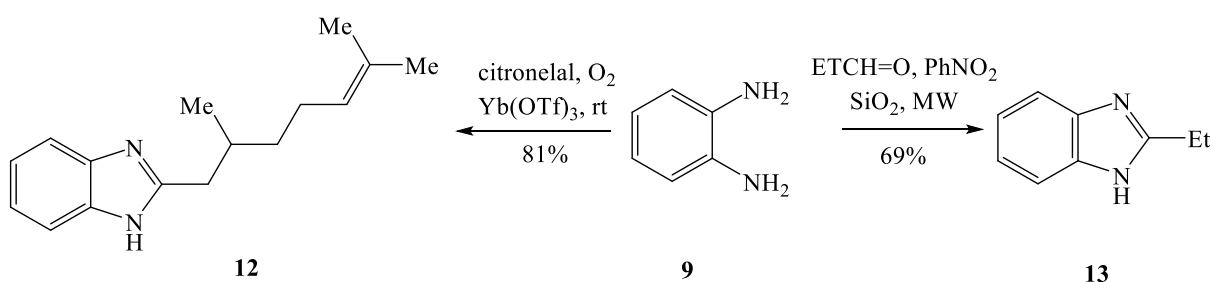
Shema 6. Sinteza benzimidazalnog prstena općenito

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



Shema 7. Sinteza benzimidazola iz orto-aminoanilina

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

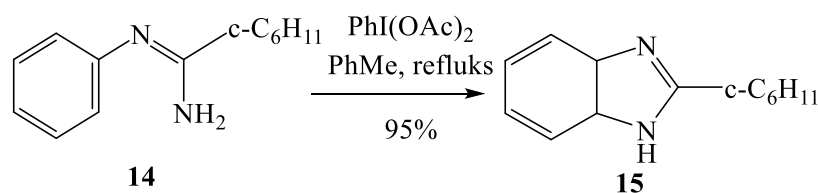


Shema 8. Upotreba iterbijevog triflata i nitrobenzena u sintezi benzimidazola

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

### 2.1.2.2. Ostale metode

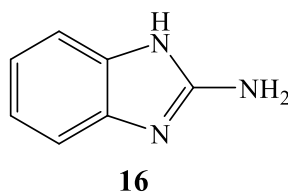
Jedna od glavnih alternativnih metoda sinteze benzimidazola je oksidativno zatvaranje prstena *N*-aril-amidina s jodobenzen-acetatom. Metoda je od velike važnosti jer ne zahtjeva upotrebu *o*-fenilendiamina kao početnog spoja zbog njegove izrazite toksičnosti.<sup>9</sup>



Shema 9. Oksidativno zatvaranje prstena s jodobenzen-acetatom

## 2.2 2-Aminobenzimidazoli u organskoj sintezi

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



Slika 2. 2-Aminobenzimidazol

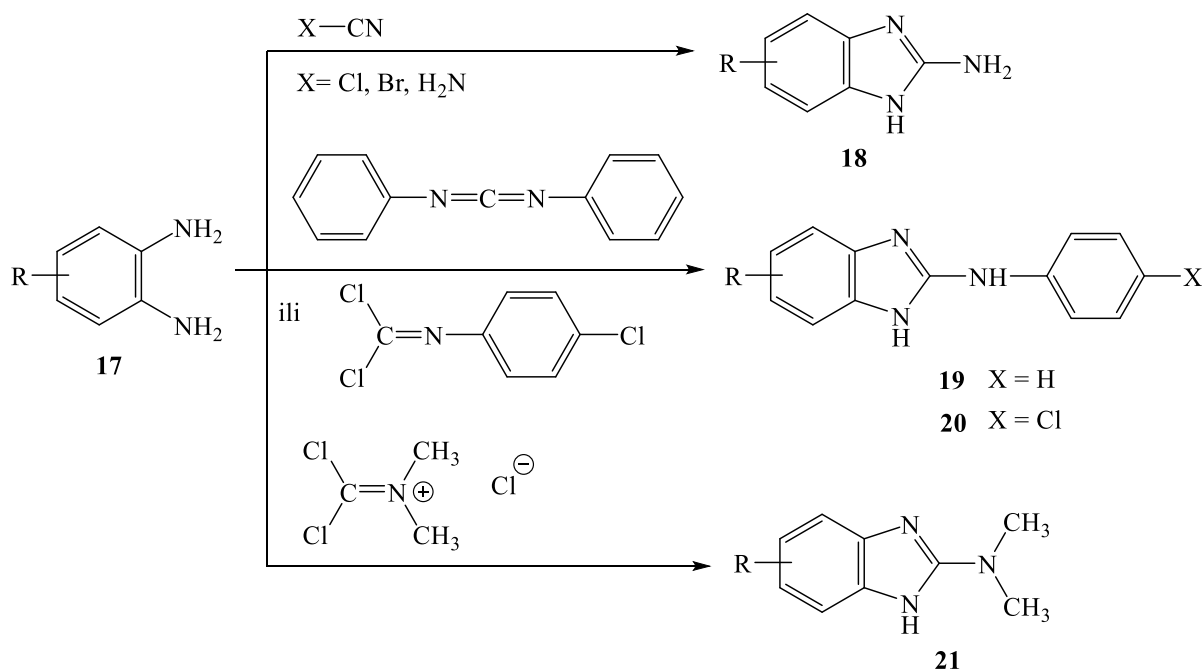
### 2.2.1. Sinteza 2-aminobenzimidizola

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

#### 2.2.1.1. Iz *o*-fenilendiamina

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

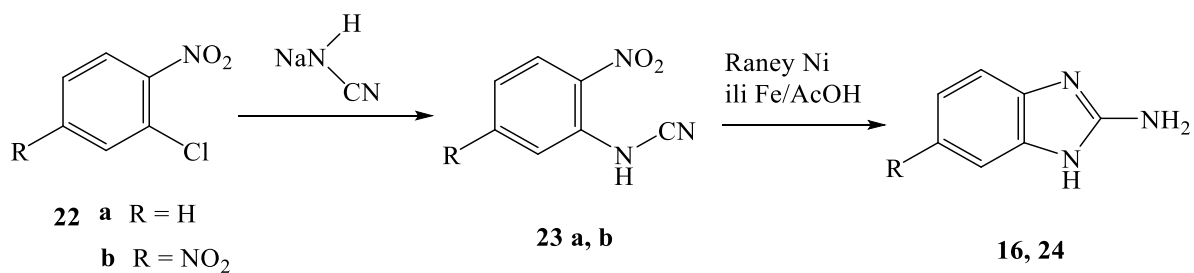




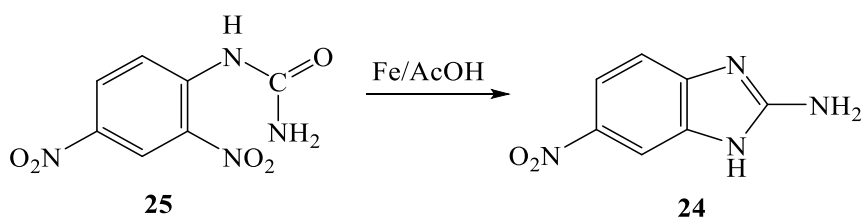
Shema 10. Sinteza 2-aminobenzimidazola iz *o*-fenilendiamina

### 2.2.1.2. Iz *o*-supstituiranih nitrobenzena

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

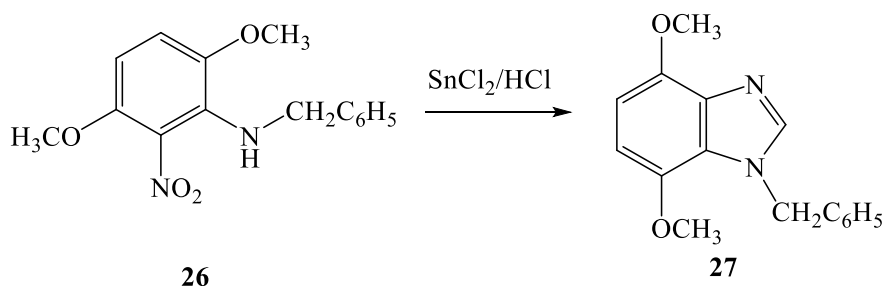


Shema 11. Sinteza 2-aminobenzimidazola iz *o*-supstituiranih nitrobenzena



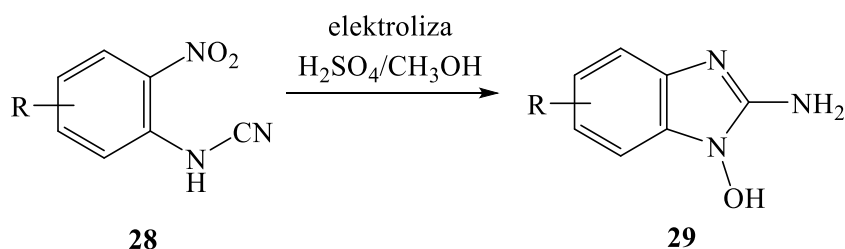
Shema 12. Alternativna metoda sinteze 2-amino-5-nitro-benzimidazola

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



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

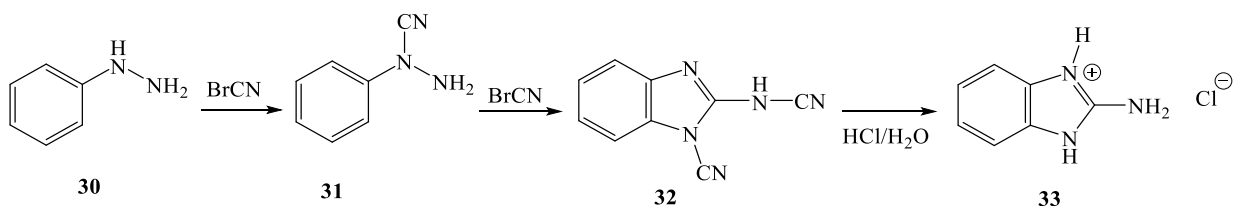
Mnogi 2-amino-1-hidroksi-5(6)-supstituirani benzimidazoli dobiveni su redukcijom 2-nitrofenilcijanamida **28** elektrokemijskim putem. U odgovarajućem procesu elektroliza se provodi pri 1000 mV i 25 °C u smjesi sumporne kiseline i metanola, dok su elektrode od žive i platine.<sup>13</sup>



Shema 14. Elektrokemijsko izlučivanje 2-aminobenzimidazolnog derivata

### 2.2.1.3. Iz fenilhidrazina

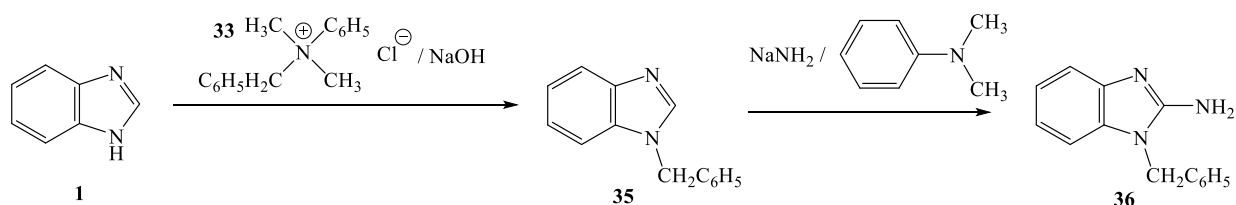
Fenilhidrazin **30** se tretira s cijanogenovim bromidom dajući njegov odgovarajući monocijano derivat **31** (1-fenilhidrazin-1-karbonitril) koji dalje reagira s istim kako bi se dobio 1-cijanamidobenzimidazol **32** koji u konačnici hidrolizira u razrijeđenoj klorovodičnoj kiselini u 2-aminobenzimidazol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



Shema 15. 2-Aminobenzimidazol iz fenilhidrazina

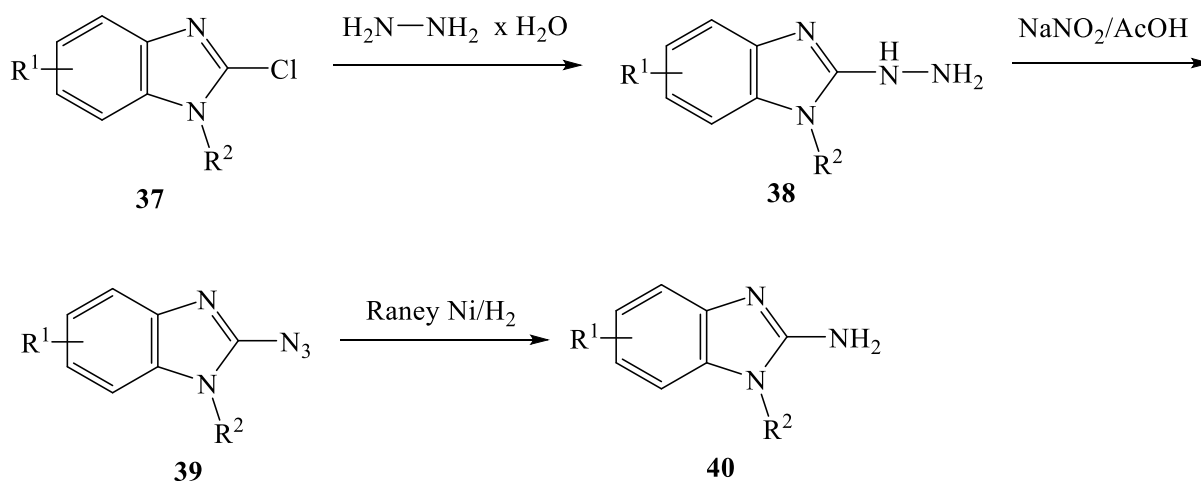
#### 2.2.1.4. Iz benzimidazola

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



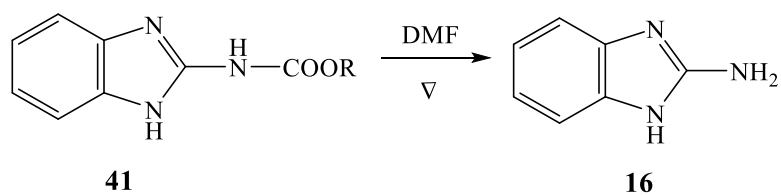
Shema 16. Sinteza 2-aminoderivata benzimidazola iz samog benzimidazola

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



Shema 17. Sinteza supstituiranih 2-aminobenzimidazola

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

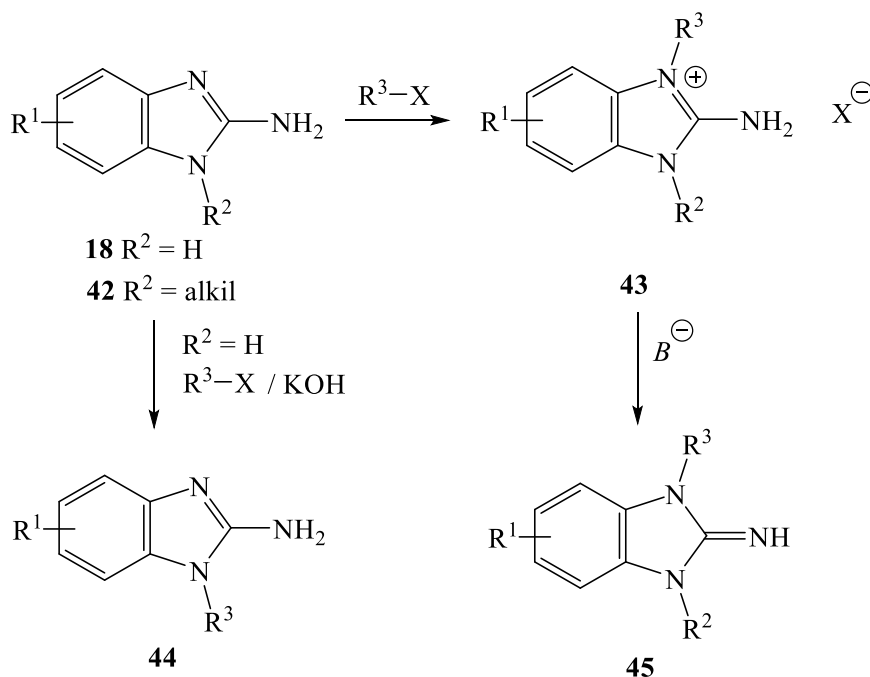


*Shema 18. Termalna dekompozicija benzimidazol-karbamata*

## 2.2.1. Reakcije supstitucije

### 2.2.2.1. Alkiliranje

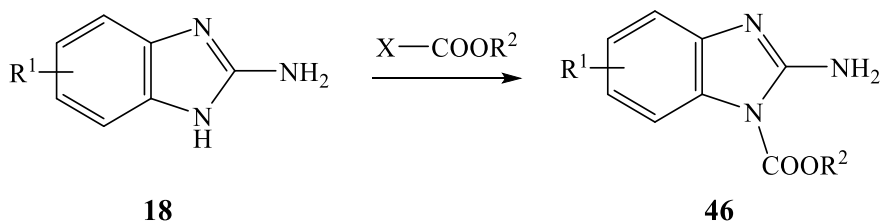
Alkiliranje i ariliranje 2-aminobenzimidazola **16** provodi se u položaju C-1 ili C-3 imidazolne jezgre što rezultira 1-supstituiranim-2-aminobenzimidazolima **18**, **42** i 1,3-disupstituiranim-2-aminobenzimidazolima **43**. Položaj C-atoma se supstituira ovisno o reaktivnosti alkilnog halida, koja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



*Shema 19. Alkiliranje 2-aminobenzimidazola*

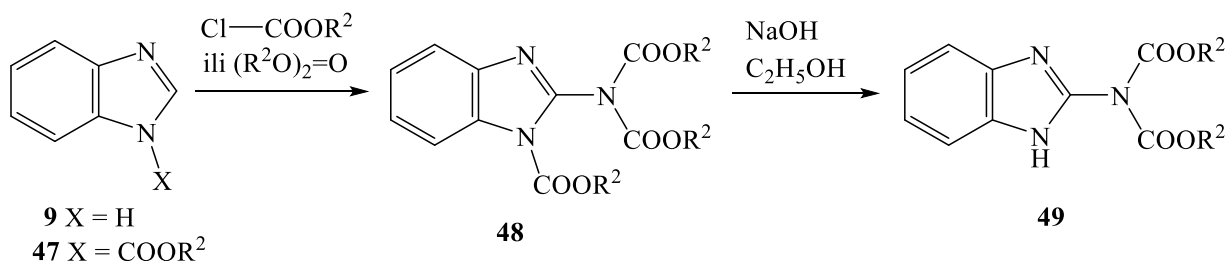
### 2.2.2.2. Aciliranje i benzoiliranje

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



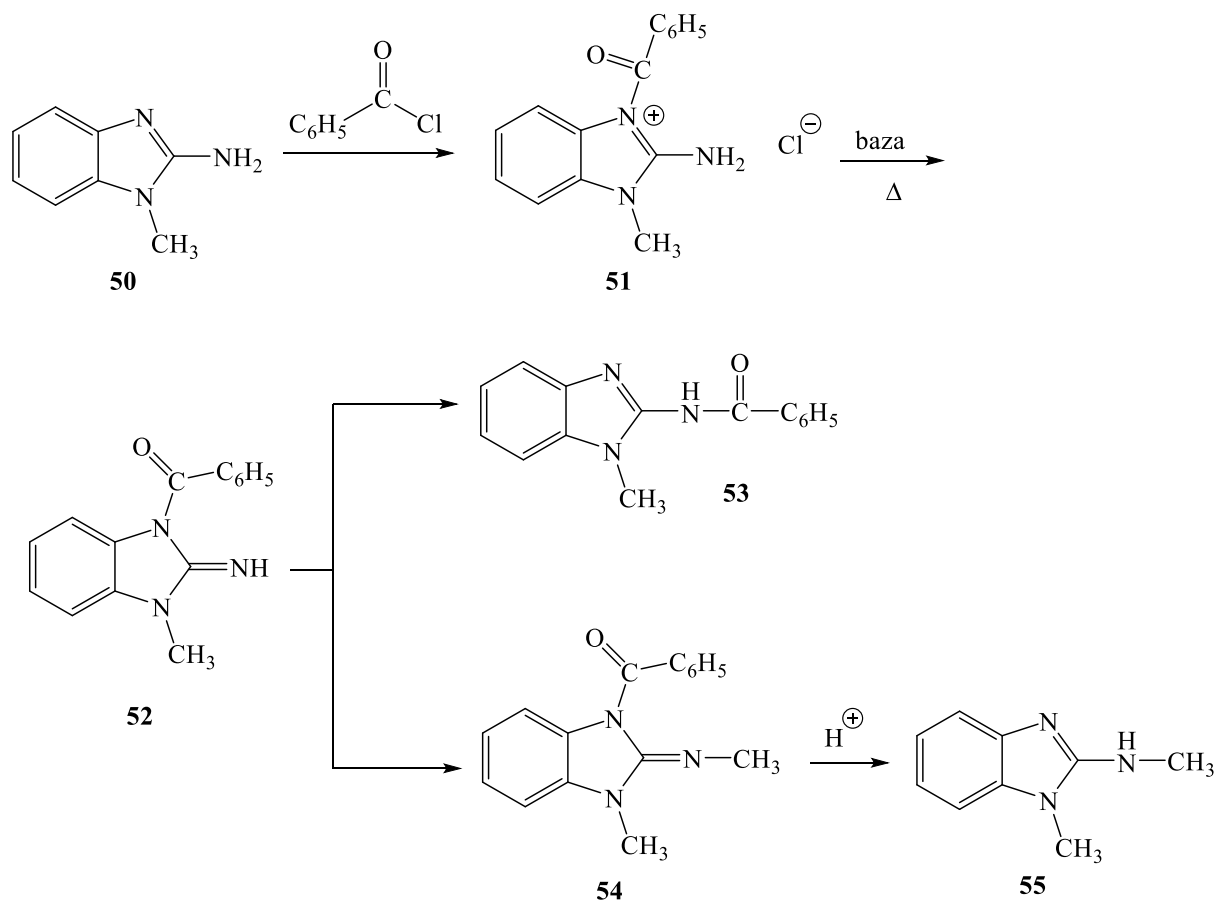
Shema 20. Aciliranje 2-aminobenzimidazola

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



Shema 21. Sinteza trikarboksilata 2-aminobenzimidazola i njegova hidroliza

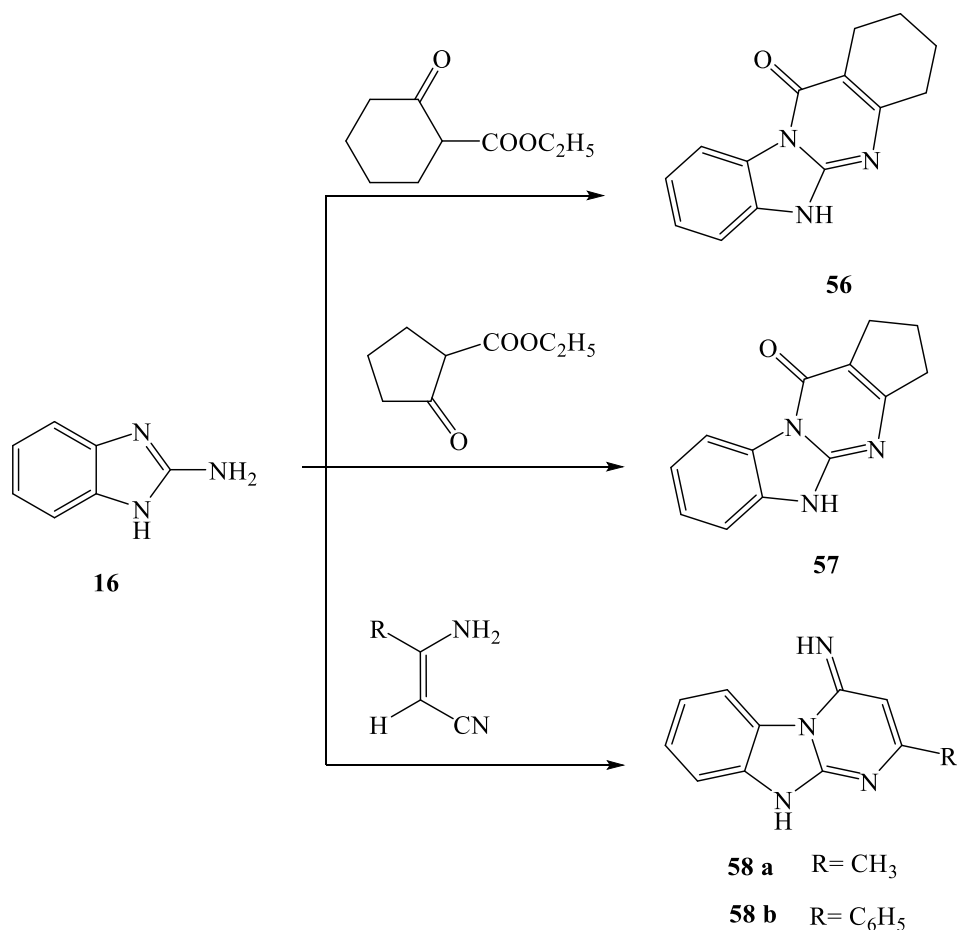
Benzoiliranje 2-aminobenzimidazola s benzoilnim kloridom provodi se u acetonu na sobnoj temperaturi kako bi nastao benzimidazoilni klorid **51** koji grijanjem u baznim uvjetima daje 2-benzoilamino-1-metilbenzimidazol **53**. Taj se produkt dobiva preko iminskog intermedijera **52**, kojeg indicira prisustvo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



Shema 22. Benzoiliranje 2-amino-1-metilbenzamidizola

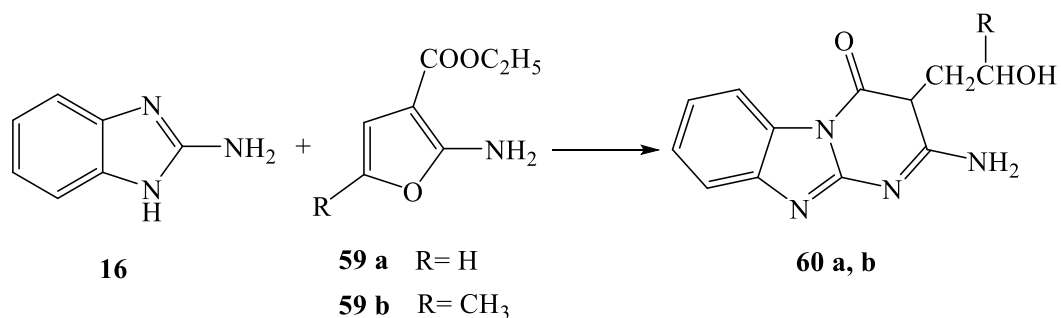
### 2.2.2.3. Reakcije supstitucijske heterociklizacije

Kondenzacijom etil-2-oksocikloheksankarboksilata, etil-2-oksociklopentan-karboksilata,  $\beta$ -aminocijanonitrila s 2-aminobenzimidazolom dobivaju se produkti s novonastalim heterocikličkim prstenom **56-58**.<sup>16</sup>



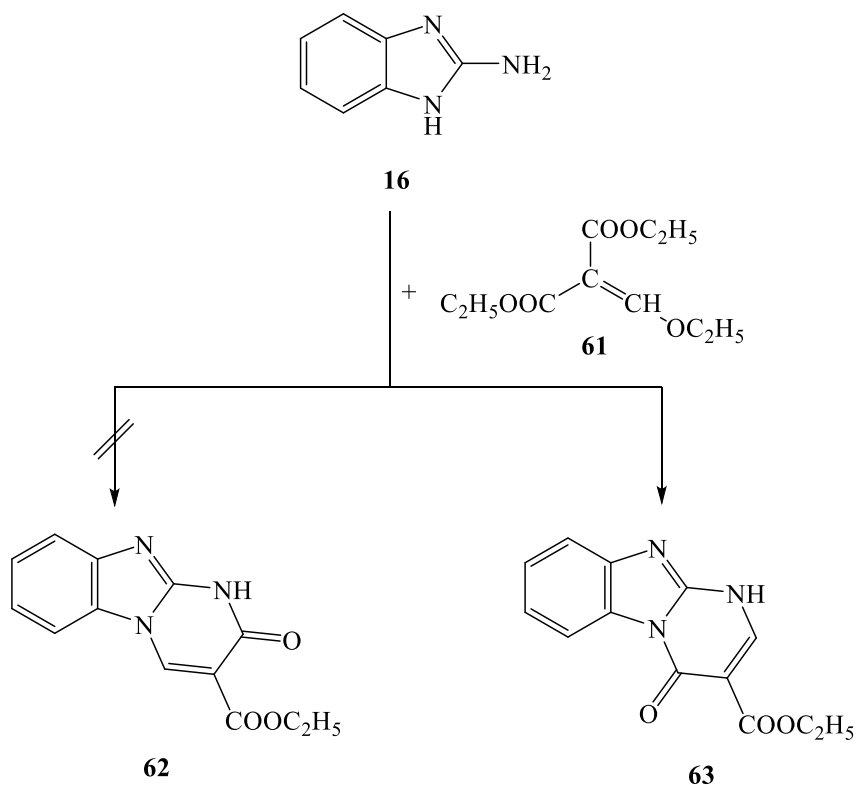
Shema 23. Supstitucijska heterociklizacija 2-aminobenzimidazola

Također, slična ciklokondenzacija primjenjuje se tretiranjem 2-aminobenzimidazola **16** s  $\beta$ -enaminoesterom **59 a, b** dajući 2-amino-4-okso-3,4-dihidropirimido[1,2-*a*]benzimidazole **60 a, b**.<sup>17</sup>



Shema 24. Ciklokondenzacija 2-aminobenzimidazola s  $\beta$ -enaminoesterom

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

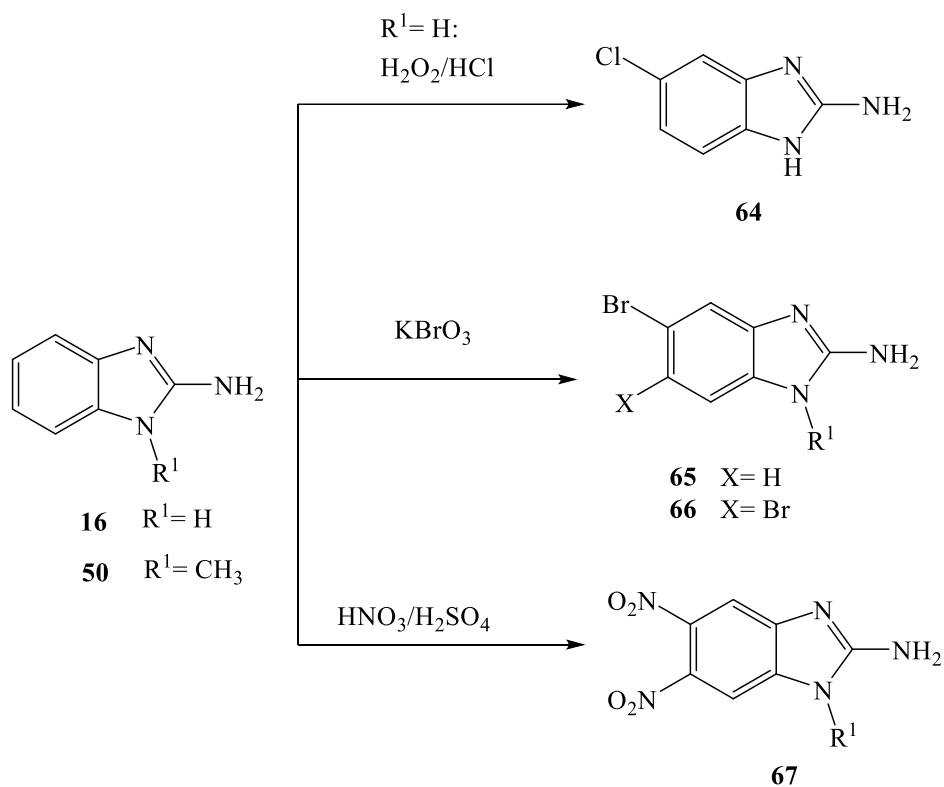


Shema 25. Nastajanje etil-2-okso-1,2-dihidropirimido[1,2-a]benzimidazol-3-karboksilata iz 2-aminobenzimidazola

#### 2.2.2.4. Elektrofilne reakcije

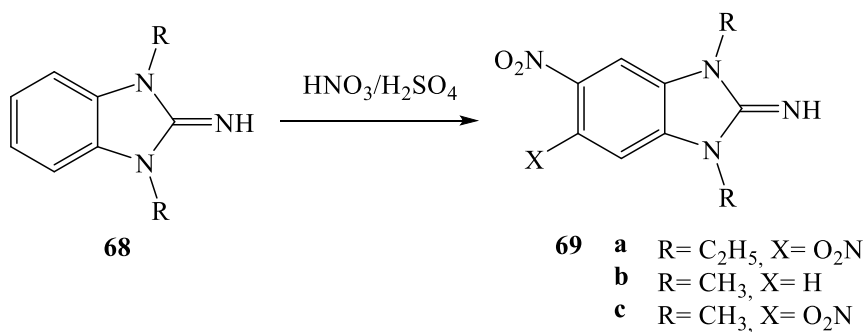
Nukleofilnom supstitucijom 2-aminobenzimidazola **16** s brojnim elektrofilnim reagensima se dobiva nekoliko 5,6-supstituiranih derivata benzimidazola. Tako se 2-amino-5-klorobenzimidazol **64** priprema reakcijom 2-aminobenzimidazola s vodikovim peroksidom i klorovodičnom kiselinom. U potonjoj reakciji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





Shema 26. Elektrofилна supsticija na 2-aminobenzimidazolu

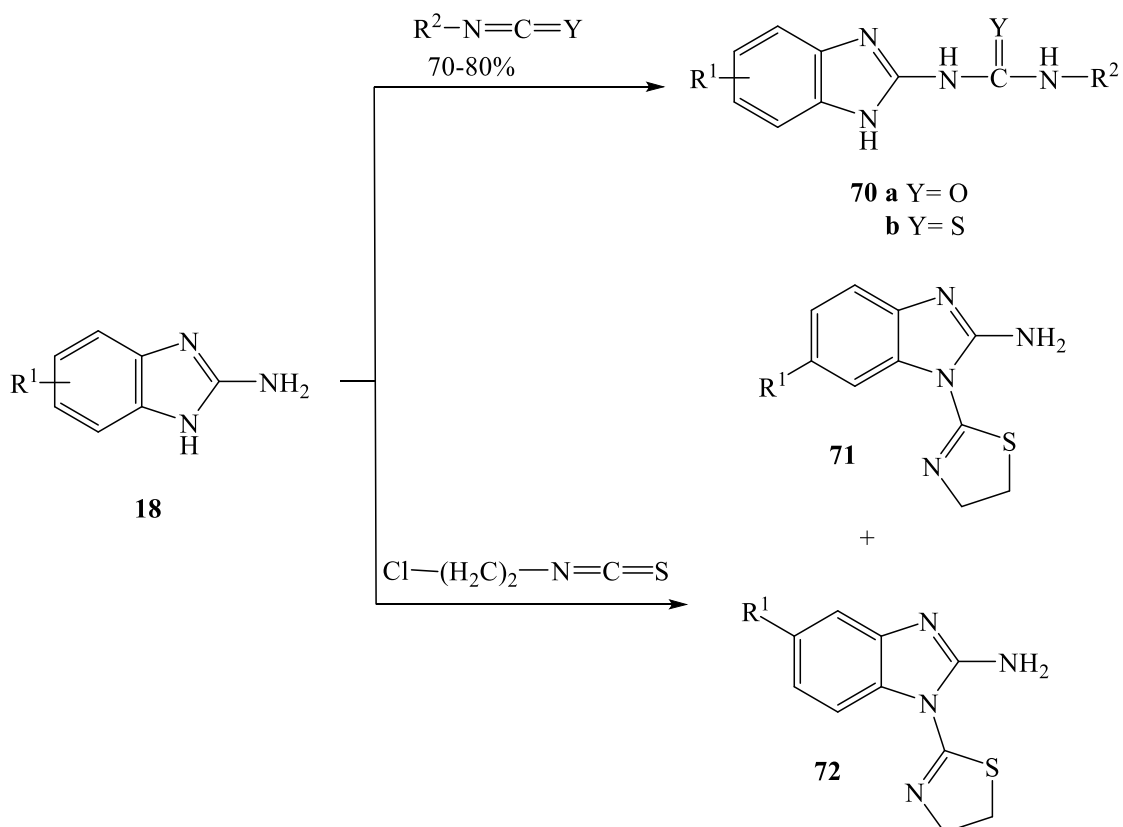
Nitriranje 1,3-dietil-2-iminobenzimidazola **68** daje odgovarajuće 2-imino derivate **69a, b, c**.<sup>18</sup>



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

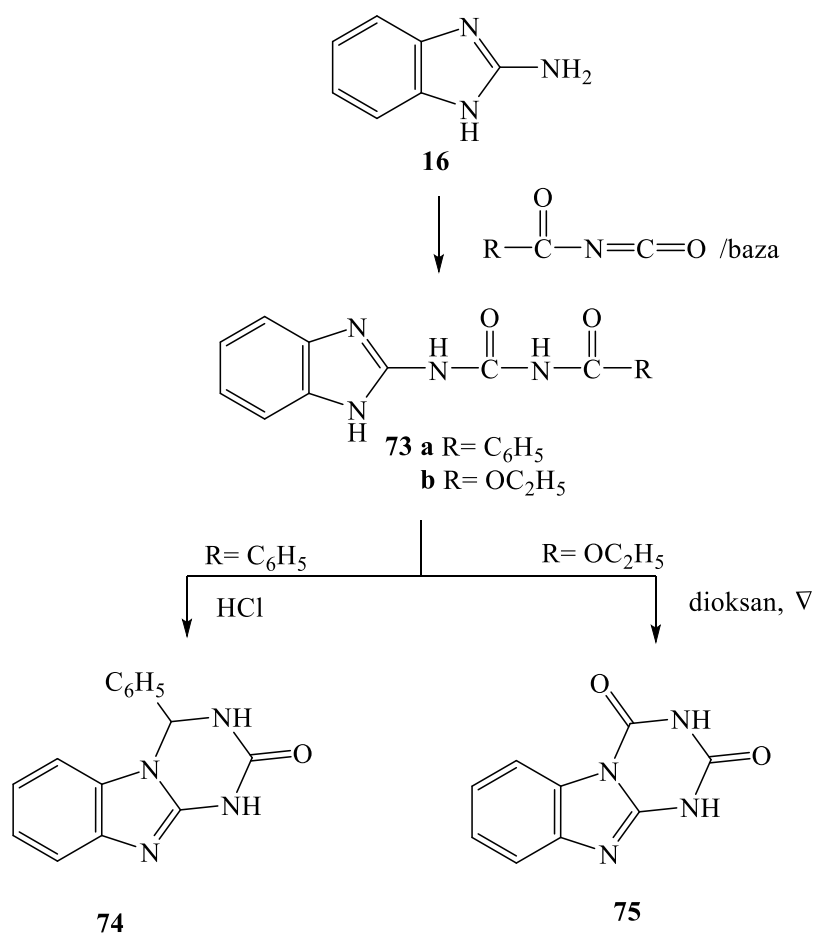
### 2.2.2.5. Reakcije s izotiocijantima i izocijanatima

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



Shema 28. Reakcija 2-aminobenzimidazola s izocijanatima i izotiocijanatima

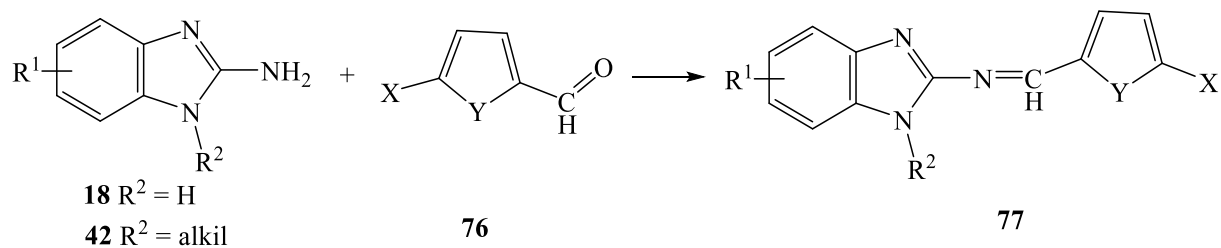
Bazom katalizirane reakcije 2-aminobenzimidazola **16** s benzoilnim ili etoksikarbonilnim izocijanatima nastavlja se preko adukata 2-(3-benzoilureido)- **73a** ili 2-(3-etoksikarbonilureido)-benzimidazola **73b** sve do okso- **74**, odnosno dioksobenzimidazo[1,2-*a*]-*s*-triazina **75**.<sup>19</sup>



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

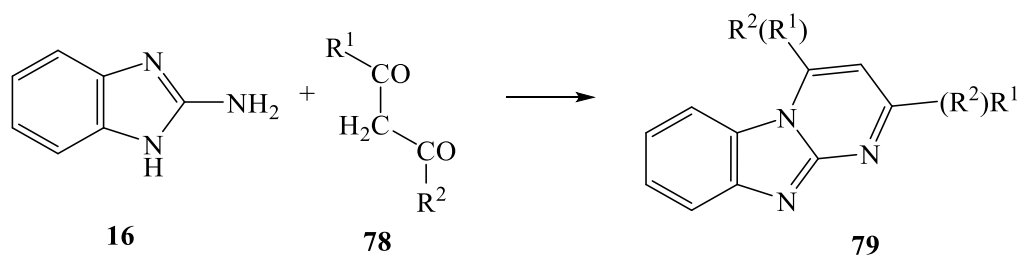
### 2.2.2.6. Reakcije s karbonilima

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



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

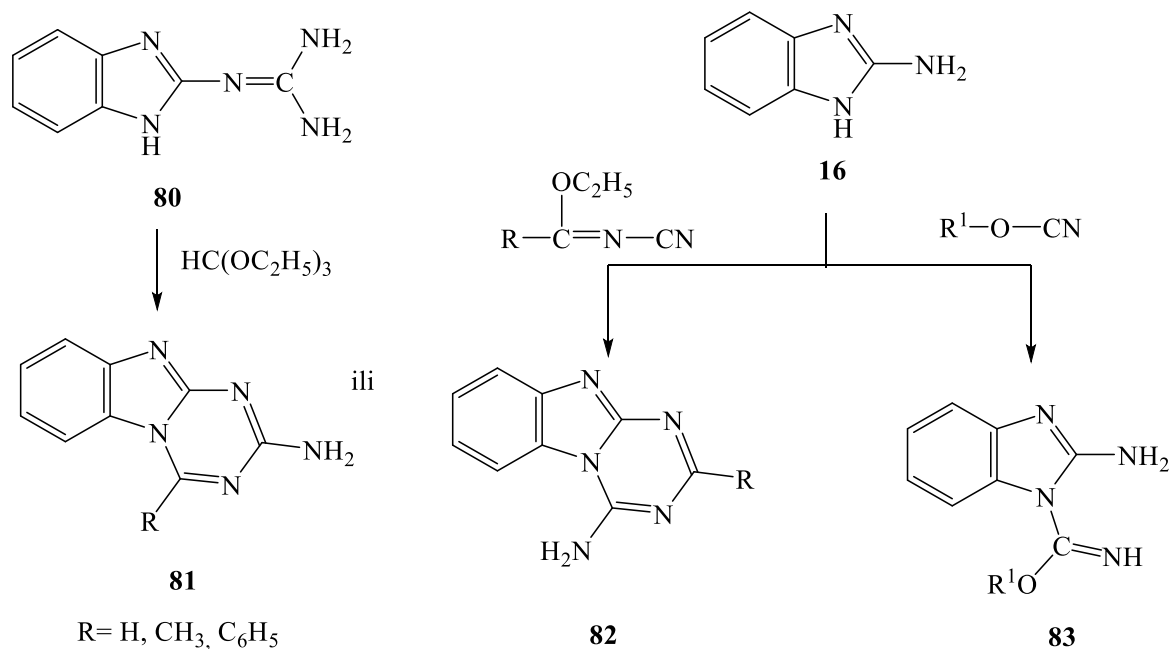
Brojni 2,4-nesimetrični dialkilni pimido[1,2-*a*]benzimidazoli kao potencijalni antibakterijski i antiaritmijski agensi mogu se pripremiti reakcijom  $\beta$ -diketona i 2-aminobenzimidazola **18**. Ostali heterociklički spojevi poput **79** dobivaju se tretiranjem 2-aminobenzimidazola s  $\beta$ -dikarbonilnim spojevima **78** prema shemi 31.<sup>20</sup>



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

#### 2.2.2.7. Reakcije s nitrilima

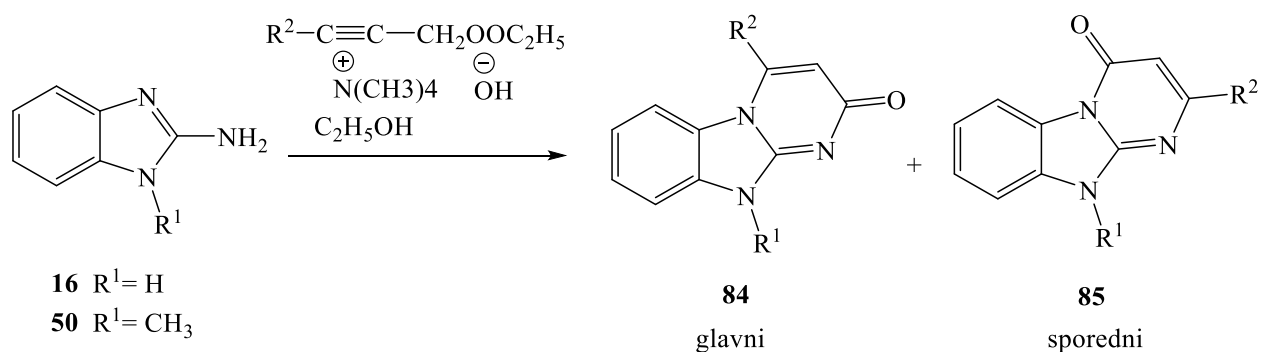
2-Aminobenzimidazol **16** reagira s cijanatima kako bi se dobili 1-supstituirani-2-aminobenzimidazoli, čije je zatvaranje prstena moguće s aldehidima i ketonima u kiselim, odnosno bazičnim uvjetima što daje triazinobenzimidazole **81**, **82**. Slično, tretiranjem 2-aminobenzimidazola **16** s *N*-cijanoformimidatima nastaju aminobenzimidazo[1,2-*a*]-1,3,5-triazini struktura prikazanih na shemi 32.<sup>21</sup>



*Shema 32. Reakcija 2-aminobenzimidazola i nitrila*

### 2.2.2.8. Reakcije s alkenima i alkinima

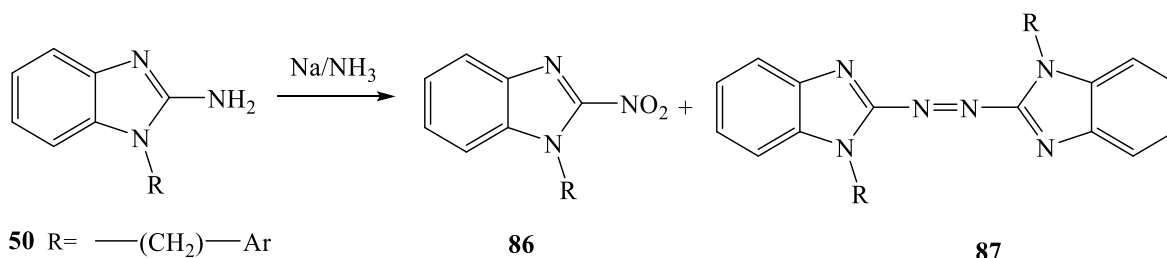
2-Aminobenzimidazol s propionatima daje smjesu 2-okso-2*H*,10*H*-pirimido[1,2-*a*]benzimidazola **84** i 4-okso-4*H*,10*H*-pirimido[1,2-*a*]benzimidazola **85**. Na shemi 33 je također prikazano dobivanje 1- i 1-etiliranih produkata ( $\text{R}^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ ) koji posjeduju potencijalna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



*Shema 33. Reakcija 2-aminobenzimidazola i propionata*

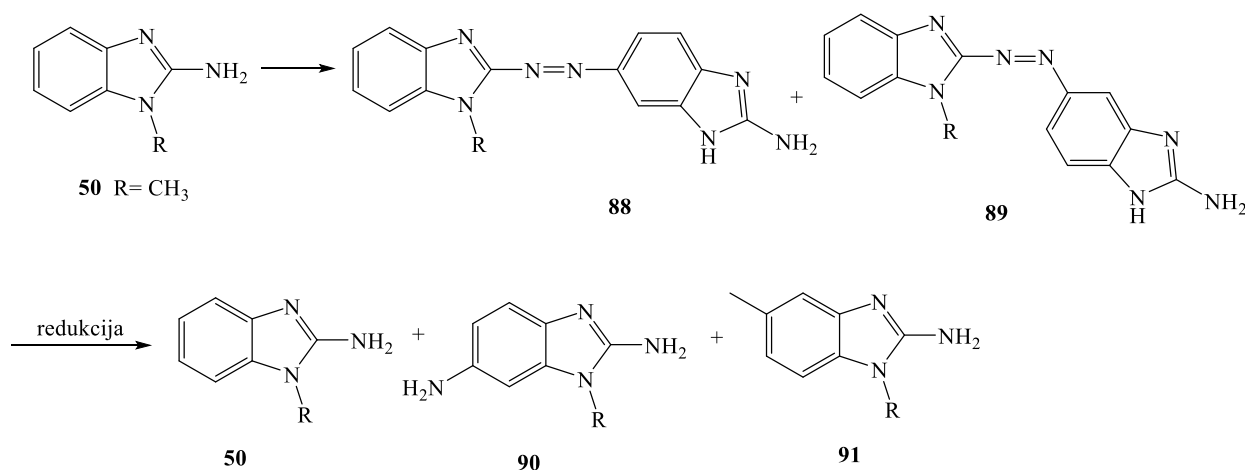
### 2.2.2.9. Reakcije unakrsne kondenzacije

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



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

Ukoliko se 2-amino-1-alkil-supstituirani benzimidazoli **50** tretiraju s nitrozilsumpornom kiselinom ili sumpornom kiselinom u prisustvu fosforne kiseline pri niskoj temperaturi, nastaje smjesa koja sadrži 2,5'- **88** i 2,6'-azobenzimidazole **89**. Odgovarajući produkti nastaju u visokom iskorištenju te se isti mogu reducirati u spojeve **50**, **90**, **91** na slici 35.<sup>23</sup>

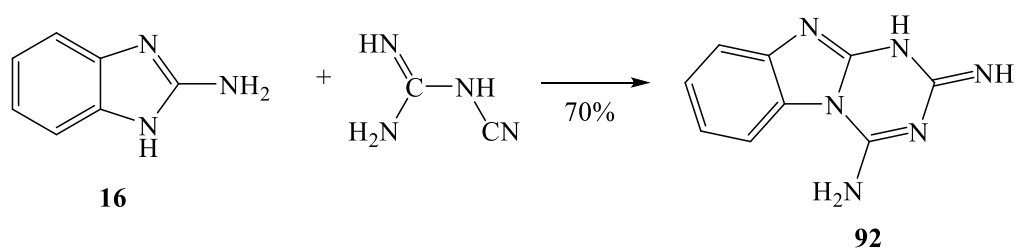


Shema 35. Priprava 2,5'- i 2,6'-azobenzimidazola iz 2-amino-1-alkil-supstituiranih derivata benzimidazola

### 2.2.2.10. Ostale reakcije

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

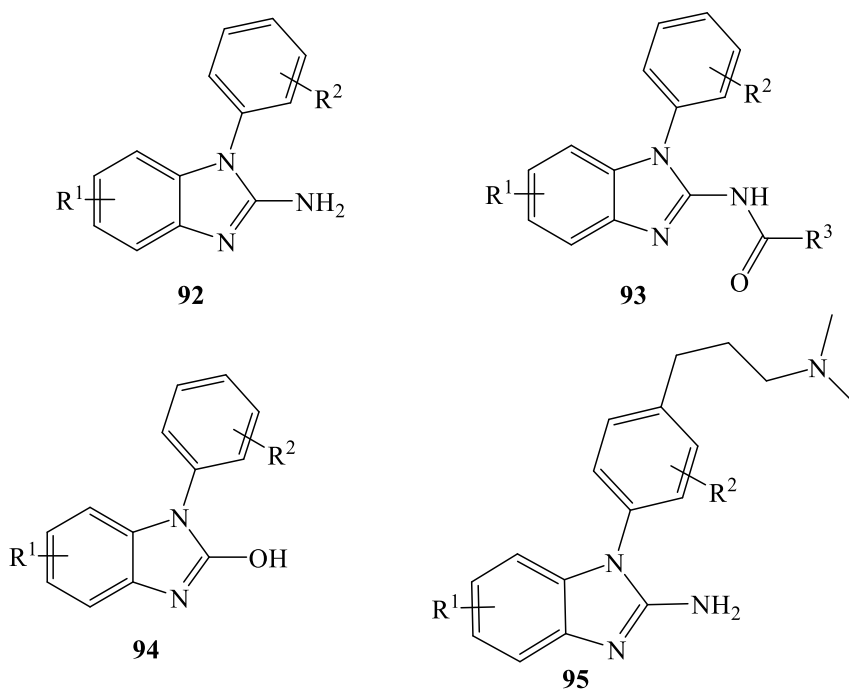
aminobenzimidazol. Sinteza triazinobenzimidazola **92** provodi se kondenzacijom 2-aminobenzimidazola **16** s dicianodiamidom.<sup>25</sup>



*Shema 36. Sinteza triazinobenzimidazola*

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

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



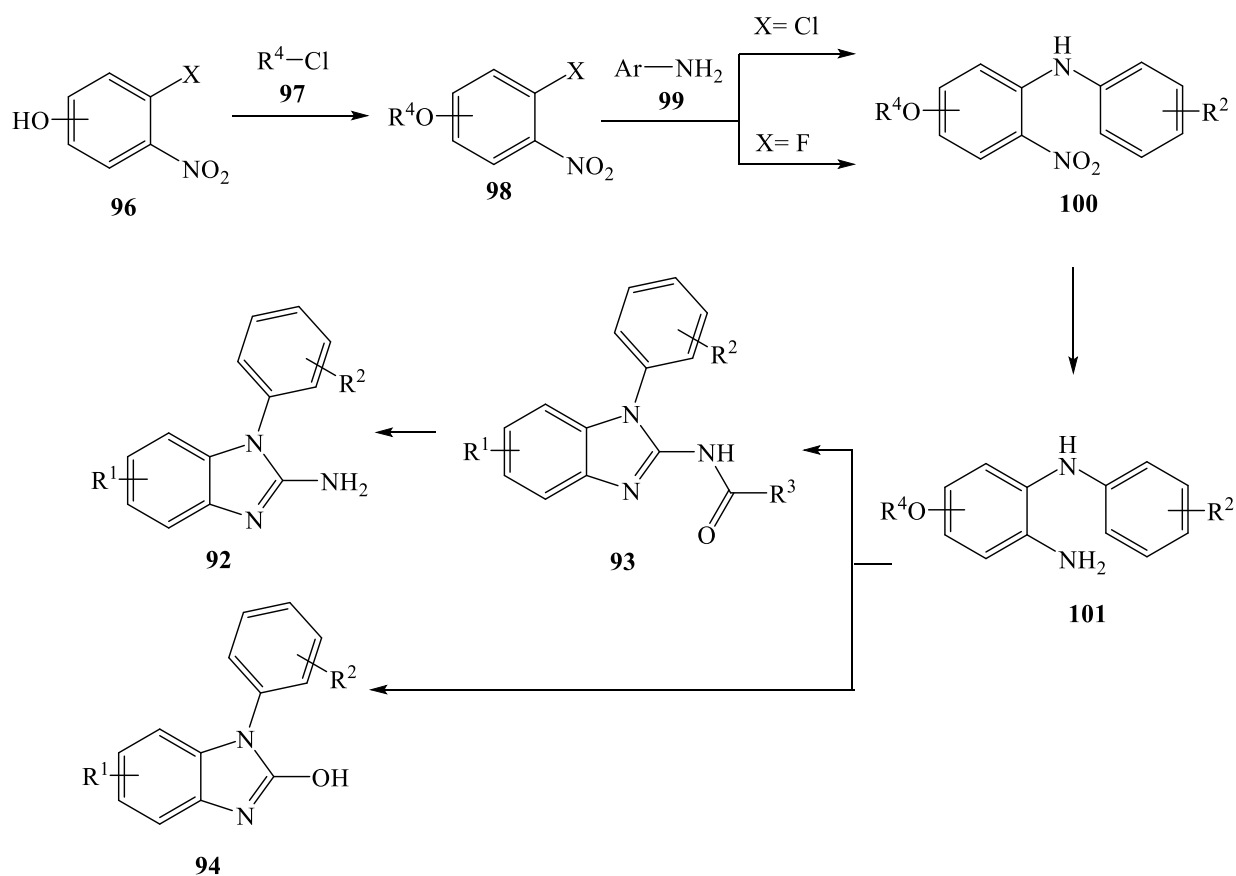
Slika 3. Derivati benzimidazola odgovorni za pronalaženje HIV IRES poddomene

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



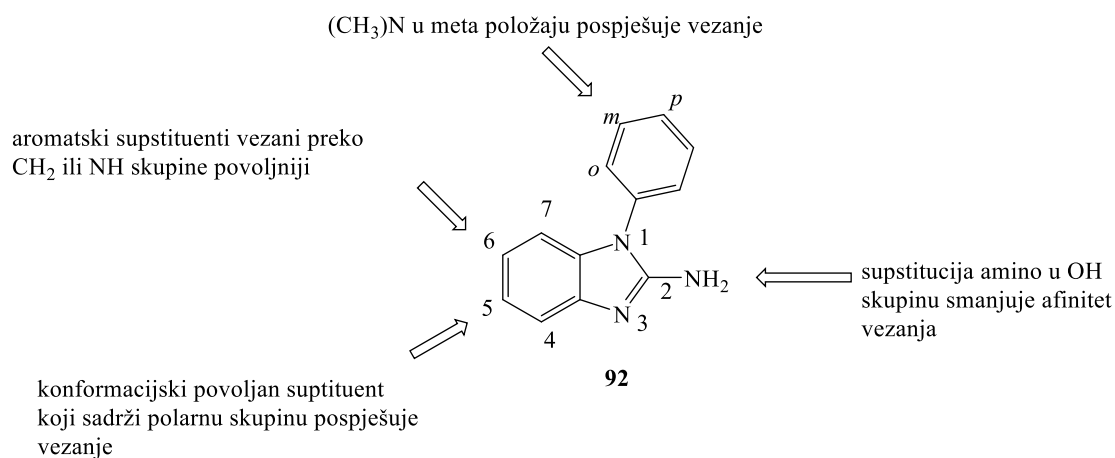
Istaknuta i uočena je također važnost *N,N*-dimetilaminopropil-supstituiranih spojeva **95** koji sadrže arilne supstituente na benzenskoj jezgri.

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



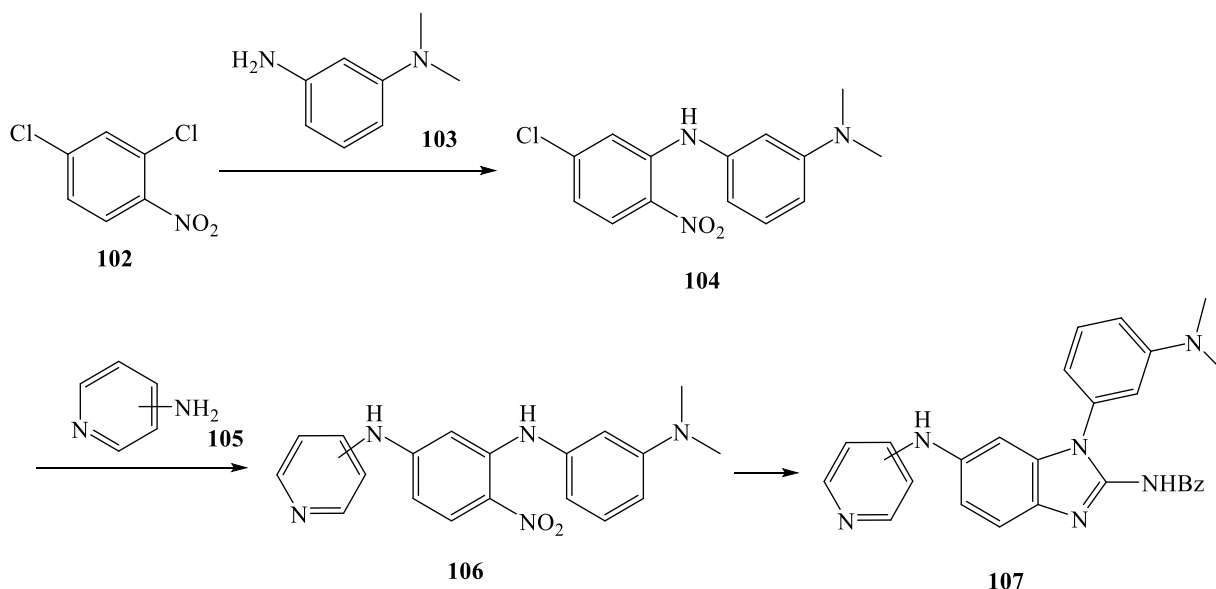
Shema 37. Sinteza spojeva **92**, **93** i **94**

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



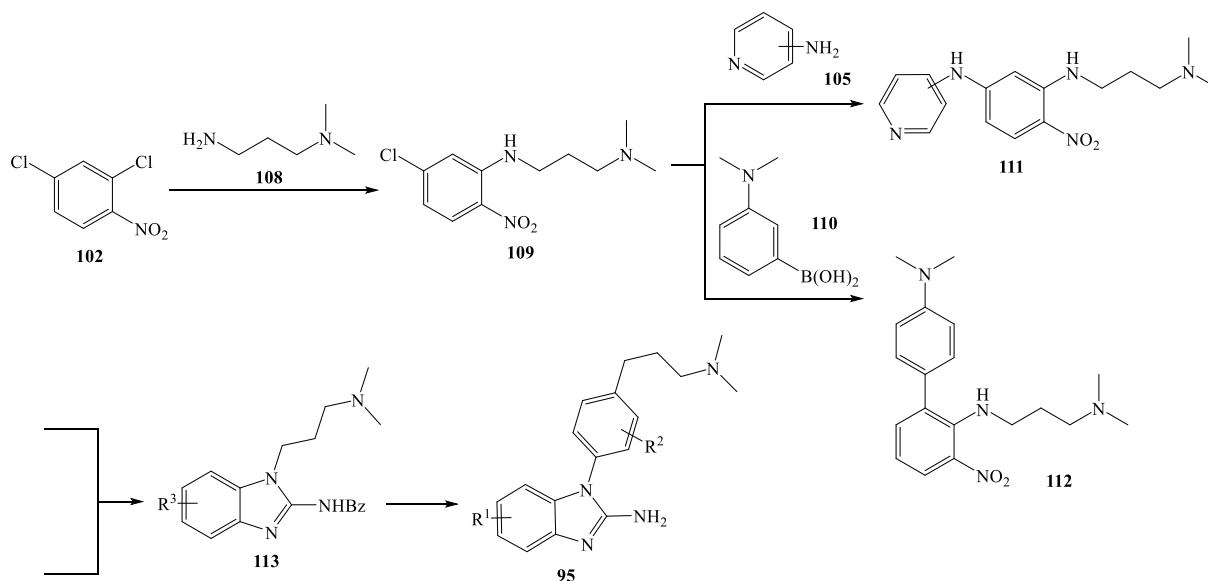
Slika 4. SAR studija 1-aril-2-aminobenzimidazola

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



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

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



Shema 39. Sinteza spoja 95

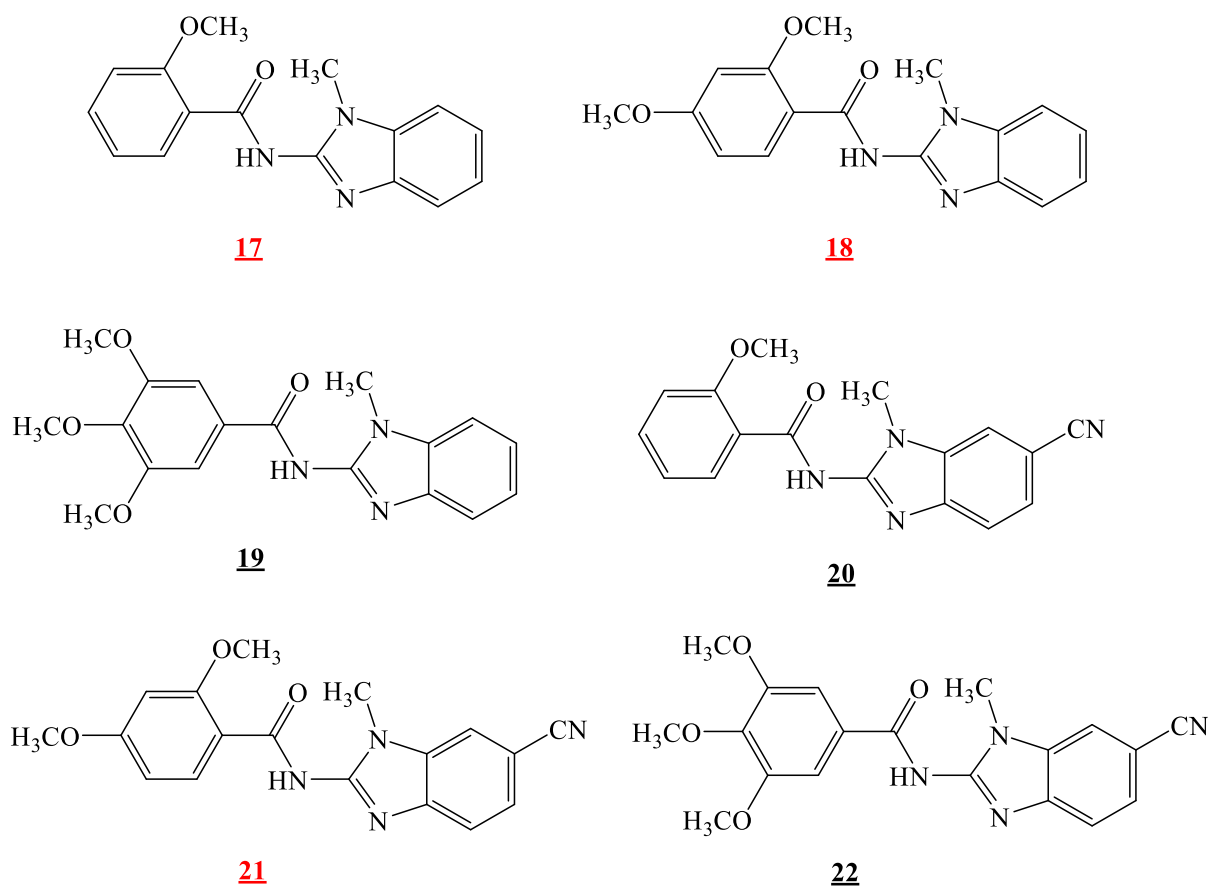
Uzorak koji u obliku liganda posjeduje odgovarajuću vezivnu aktivnost detektira se energijom fluorescencijske rezonancije (FRET metodom). Ligandi s najvećim afinitetom vezanja pokazuju efektivnu koncentraciju unutar vrijednosti 74-100  $\mu\text{M}$  koje su niže od odgovarajućih vrijednosti tricikličkih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

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

### 3.1. Cilj rada

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

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

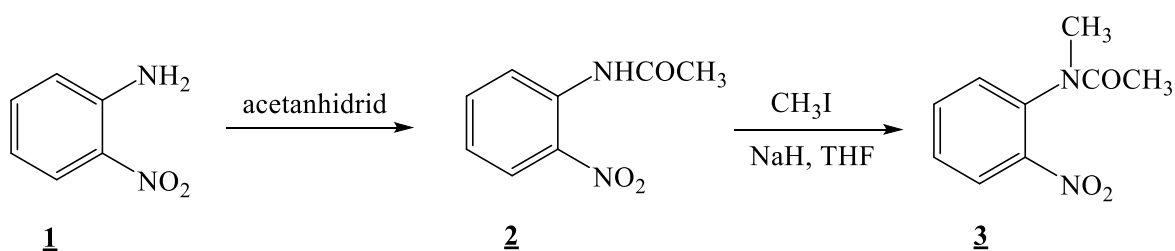


Slika 5. Strukture ciljnih molekula

## 3.2. Sinteza priredenih spojeva

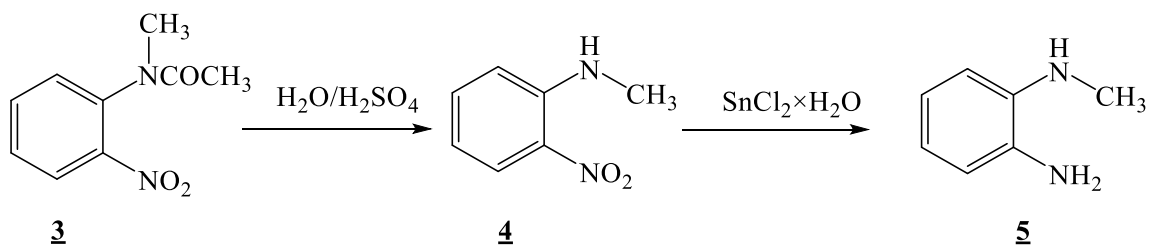
### 3.2.1. Sinteza metoksisupstituiranih derivata benzoimidazolilsupstituiranih benzamida 17-19

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



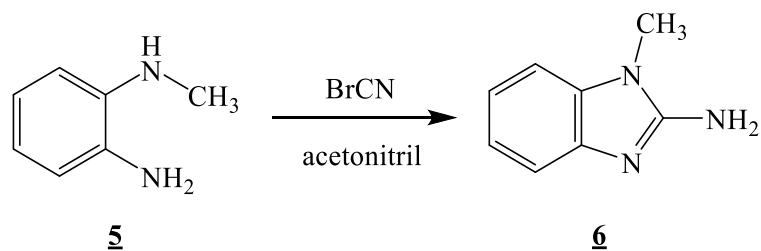
Shema 40. Priprava *N*-metil-*o*-nitroacetanilida **3**

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



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

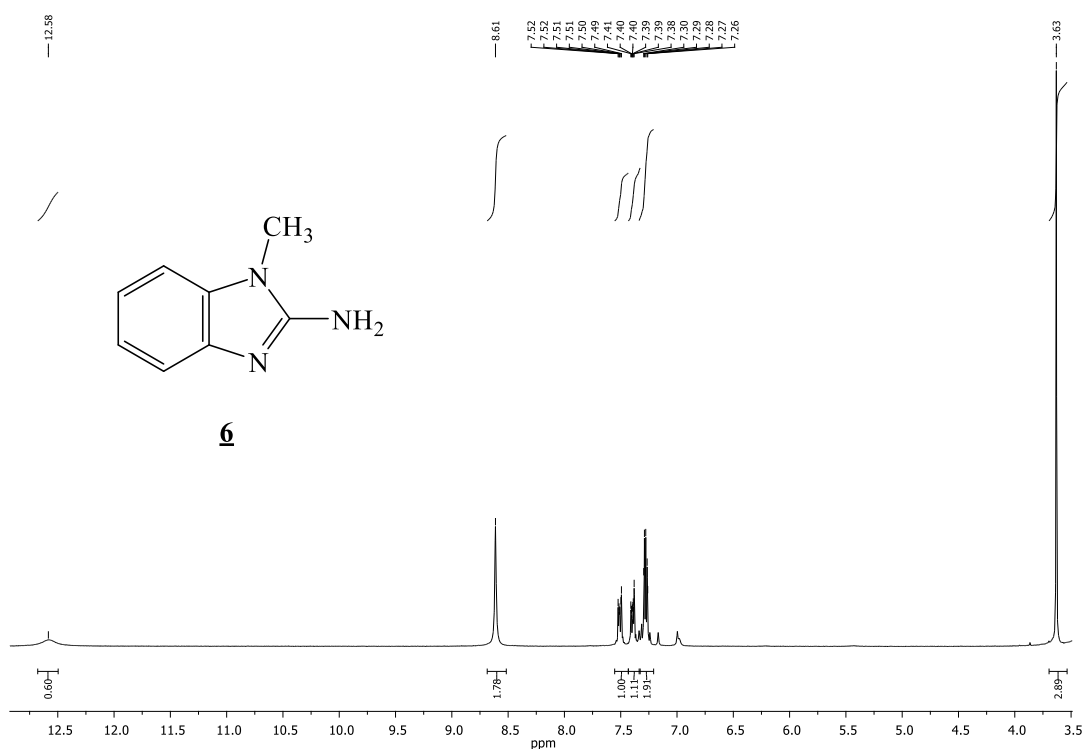
*N*-metil-*o*-fenidiamin **5** podliježe reakciji s  $\text{BrCN}$ -om u acetonitrilu pri čemu nastaje 2-amino-1-metilbenzimidazol **6** u iskorištenju od 6% prema shemi 42.



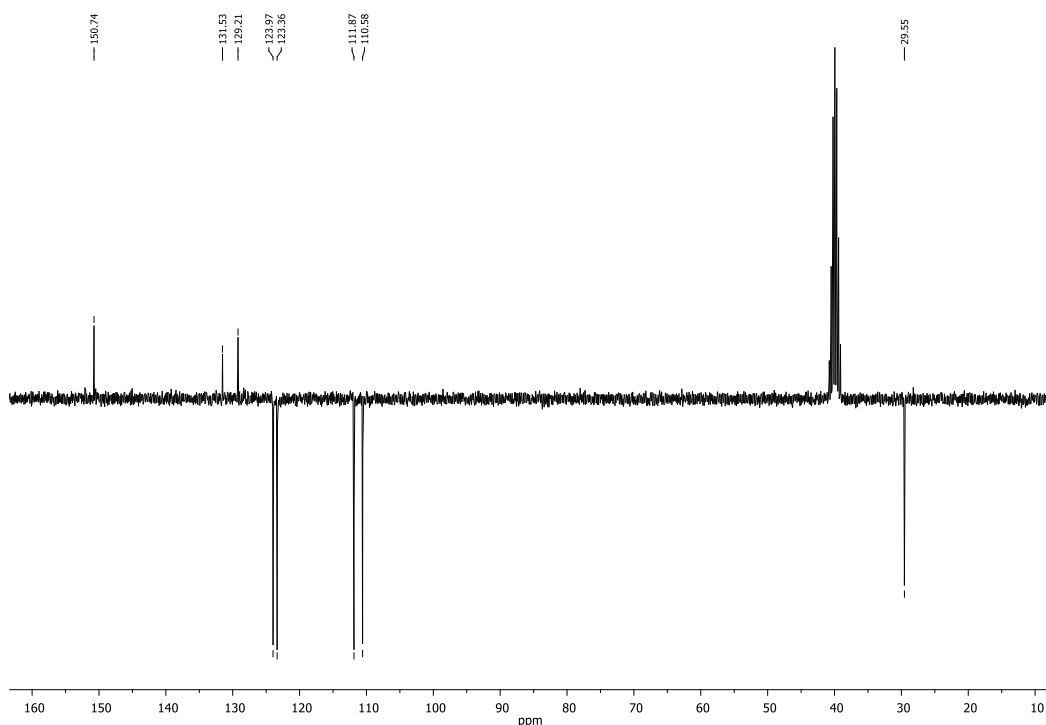
*Shema 42. Priprava 2-amino-1-metilbenzimidazola 6*

Struktura glavnog prekursora **6** za sintezu ciljanih molekula **17-19** potvrđena je  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom. Na slici 6a prikazan je  $^1\text{H}$  NMR spektar iz kojeg su jasno vidljiva dva dubleta aromatskih protona (7,52-7,26 ppm), široki singlet protona na dušiku (12,58 ppm), oštri singlet amino skupine (8,61 ppm) te u alifatskom dijelu singlet triju protona metilne skupine (3,63 ppm) vezane na benzimidazolnu jezgru. U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru, prikazanom na slici 6b, mogu se uočiti 3 signala koji odgovaraju kvaternim C atomima, 4 signala koji odgovaraju aromatskim CH skupinama te jedan karakterističan signal koji potvrđuje  $\text{CH}_3$  skupinu u strukturi.

*a)  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 6*

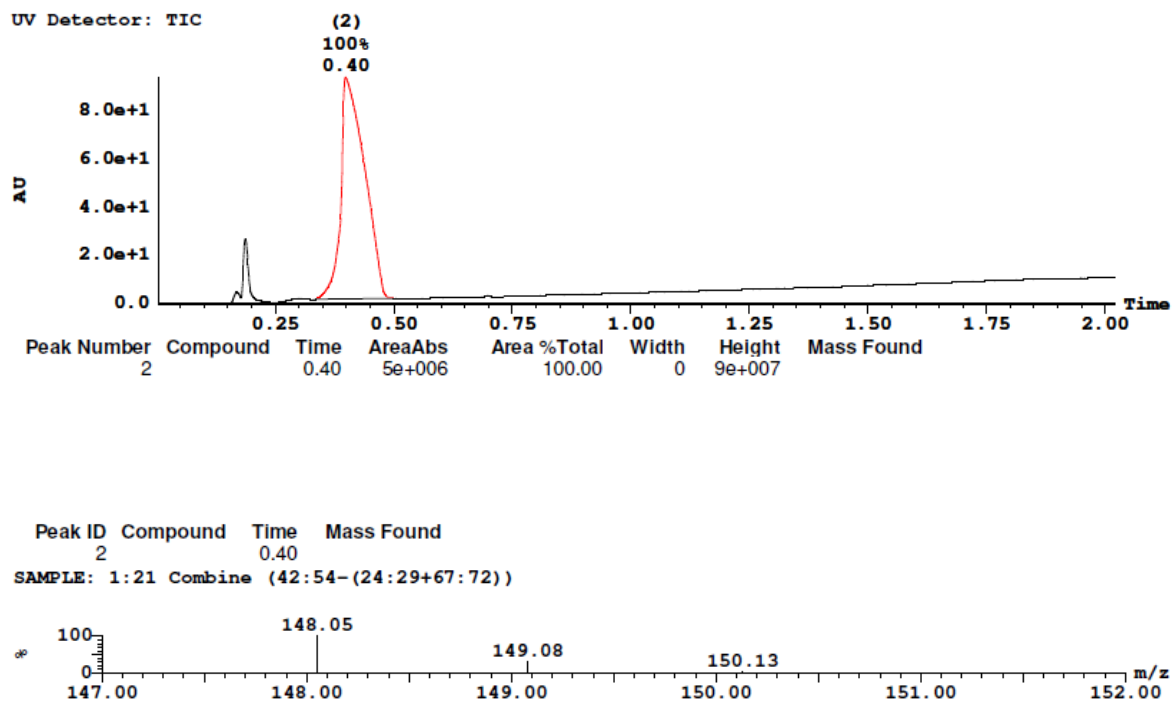


b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **6**



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

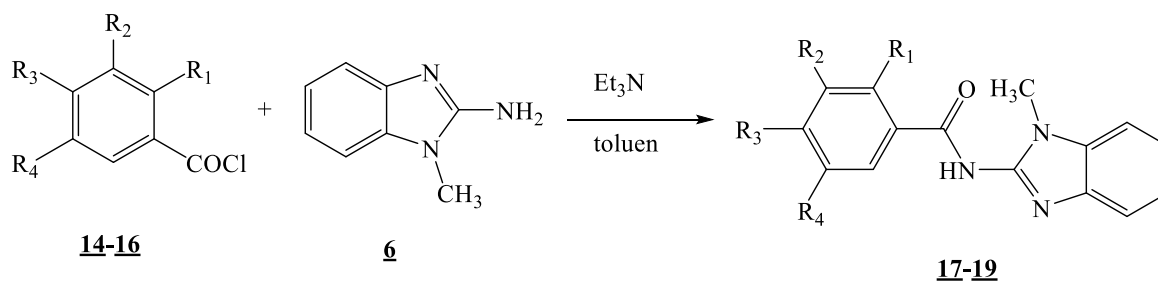
Dodatno je struktura spoja **6** potvrđena masenom spektrometrijom, a na slici 7 dani su kromatogram i maseni spektar.



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



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



**14** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H

**15** R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H

**16** R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>

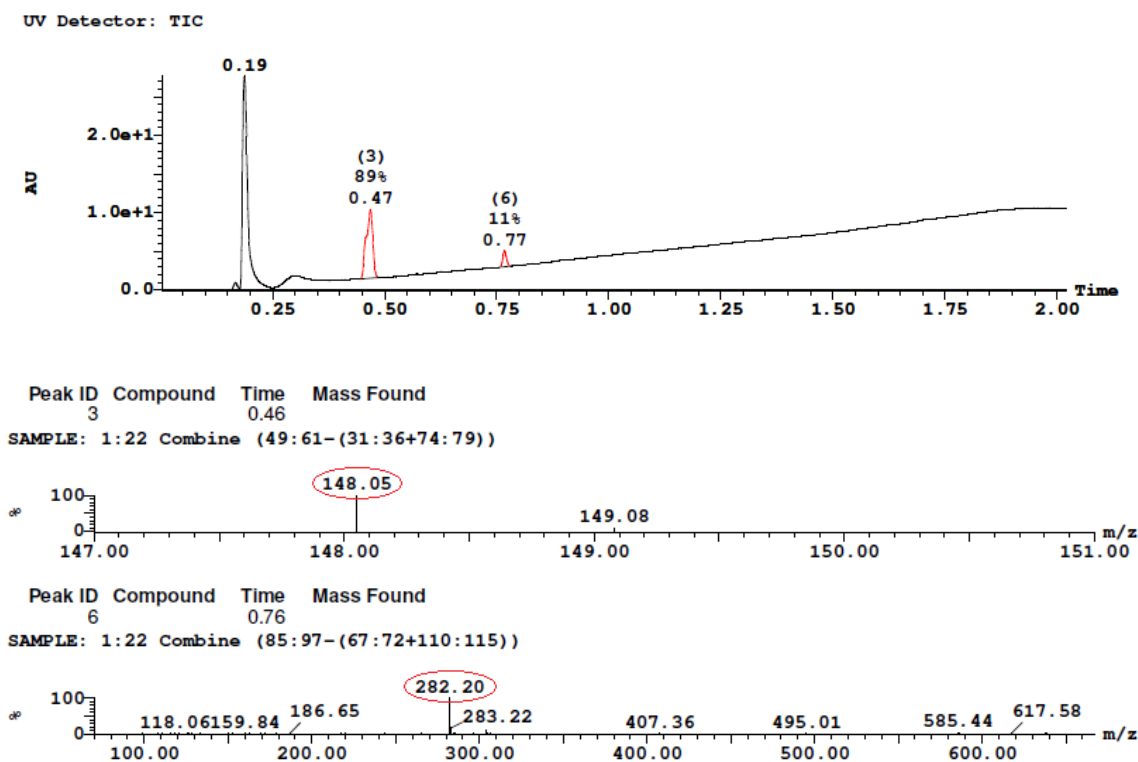
**17** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H

**18** R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H

**19** R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>

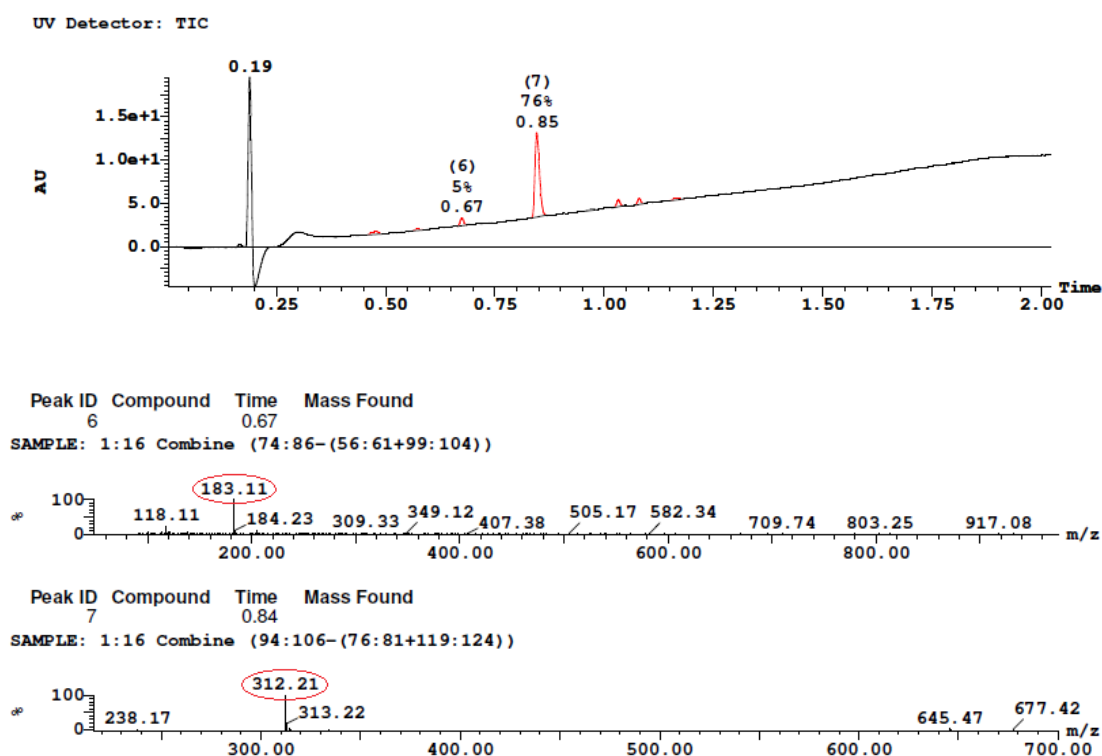
Shema 43. Priprava spojeva 17-19

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



Slika 8. Maseni kromatogram i MS spektar spoja 17

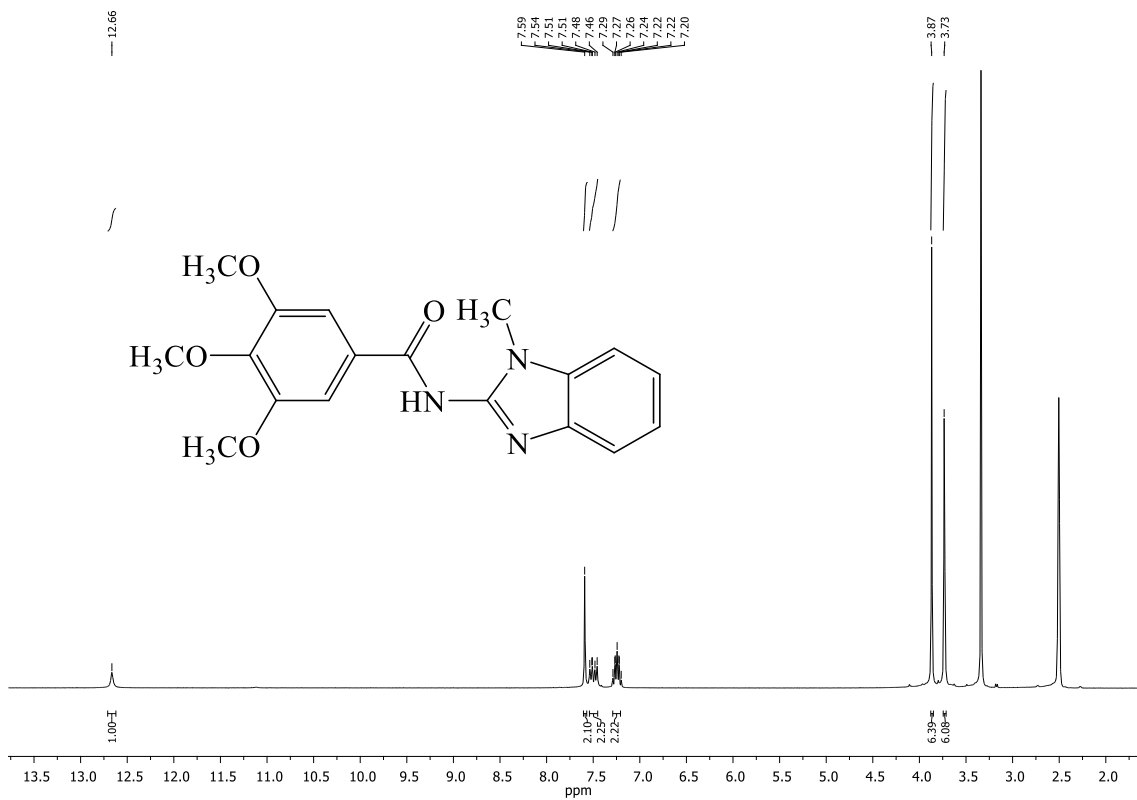
Na slici 9 prikazan je kromatogram i maseni spektar spoja **18** koji nastaje kao većinski produkt, no kolonskom kromatografijom nije uspješno izoliran.



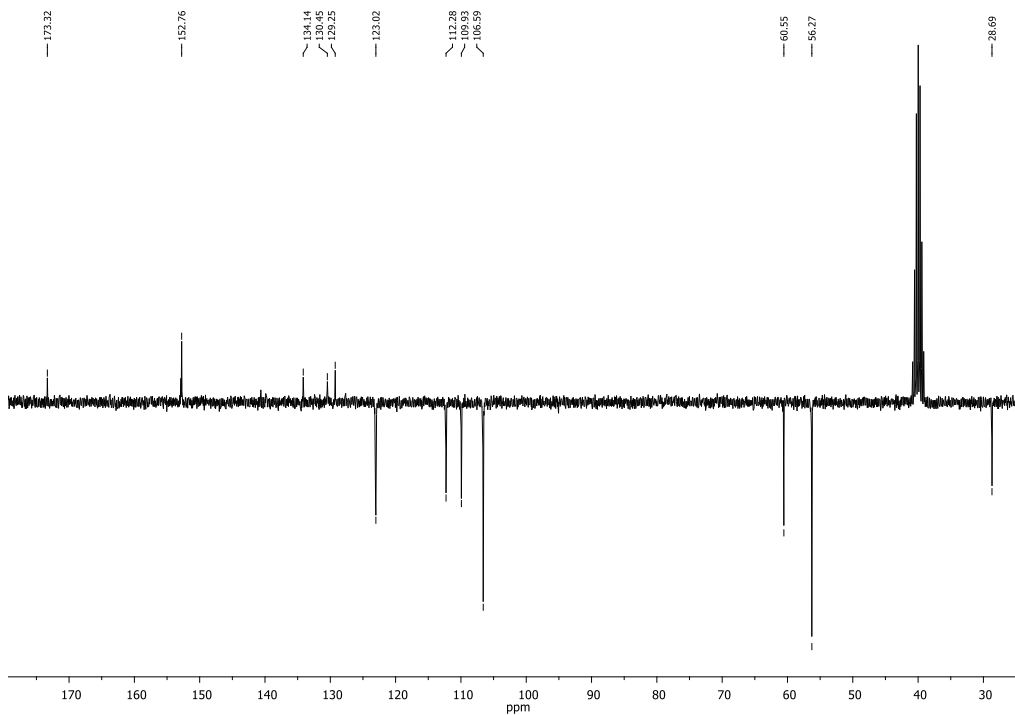
Slika 9. Maseni kromatogram i MS spektar spoja **18**

Struktura ciljne molekule **19** potvrđena je  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom, a odgovarajući spektri prikazani su na slici 10. U  $^1\text{H}$  NMR spektru prikazanom na slici 10a jasno je vidljiv singlet na 12,66 ppm koji odgovara protonu amidne skupine. Također, vidljivi su signali u aromatskom području od 7,59 do 7,20 ppm koji odgovaraju CH protonima na dvjema aromatskim jezgrama te dva singleta u alifatskom području na 3,87 i 3,73 ppm koji odgovaraju protonima  $\text{CH}_3$  skupine. Na slici 10b prikazan je  $^{13}\text{C}$  NMR spektar u kojem je vidljivo 6 kvaternih C atoma, 4 signala na 60,6, 56,3 (2C), i 28,7 ppm koji odgovaraju metoksi skupinama, dok ostali signali odgovaraju ugljikovim atomima CH skupina.

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



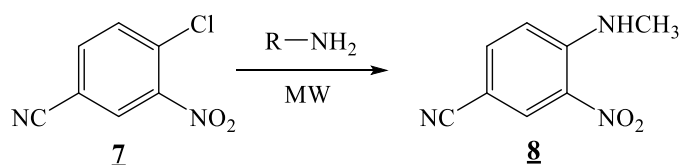
b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **19**



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

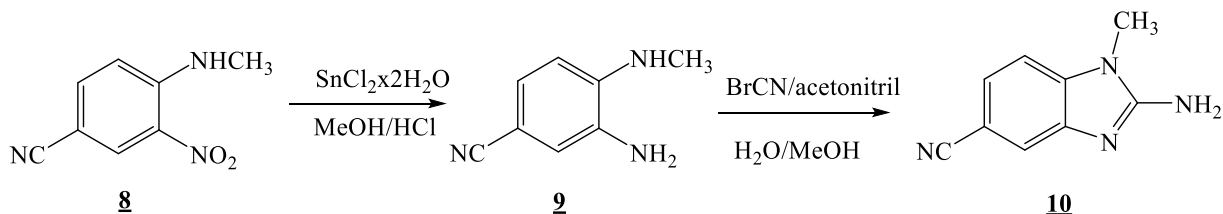
### 3.2.1. Sinteza cijano i metoksisupstituiranih derivata benzoimidazolilsupstituiranih benzamida 20-21

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



Shema 44. Priprava spoja **8**

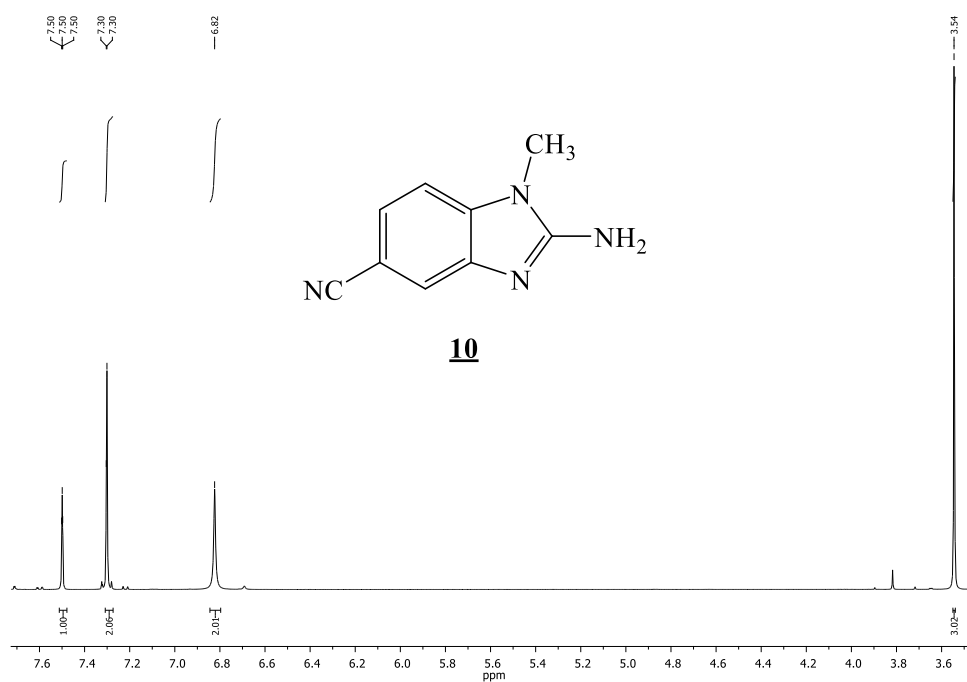
U drugom koraku se nastali spoj **8** reducira u 3-amino-4-metilbenzonitril **9** pomoću  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  u smjesi metanola i koncentrirane klorovodične kiseline. Konačno, u reakciji s cijanogen-bromidom u acetonitrilu zatvara se benzimidazolni prsten te nastaje spoj **10**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



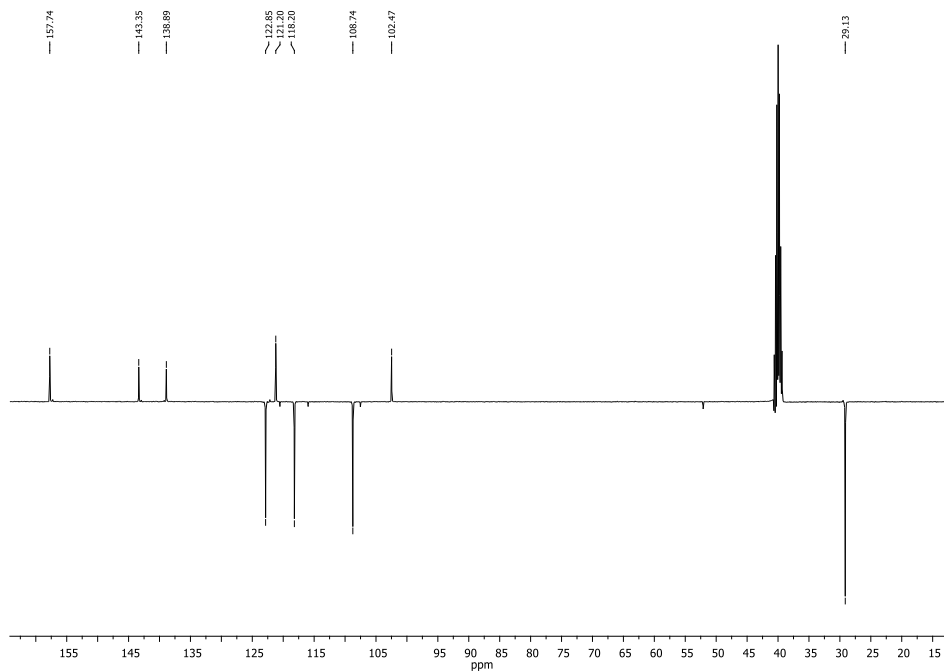
Shema 45. Priprava spoja **10**

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

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

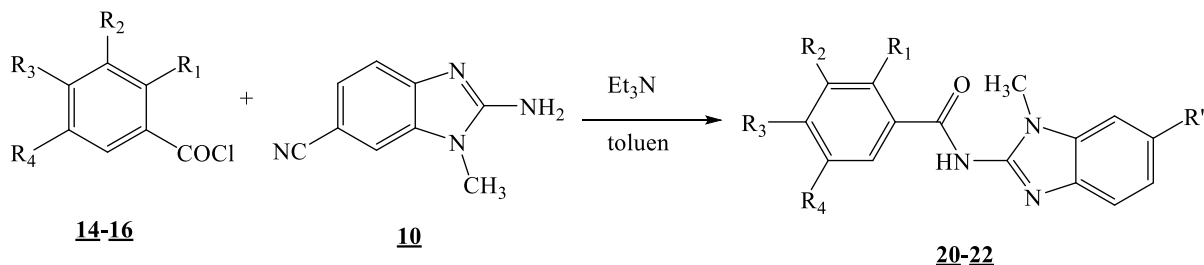


b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **10**



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

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



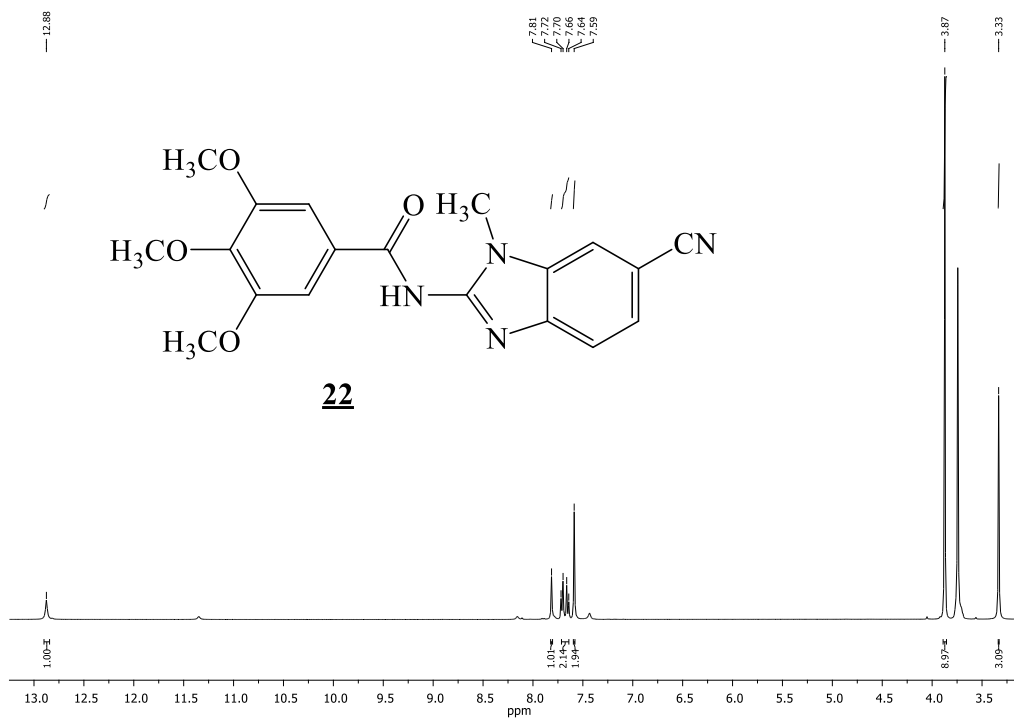
**14** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H  
**15** R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H  
**16** R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>

**20** R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H; R' = CN  
**21** R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H; R' = CN  
**22** R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>; R' = CN

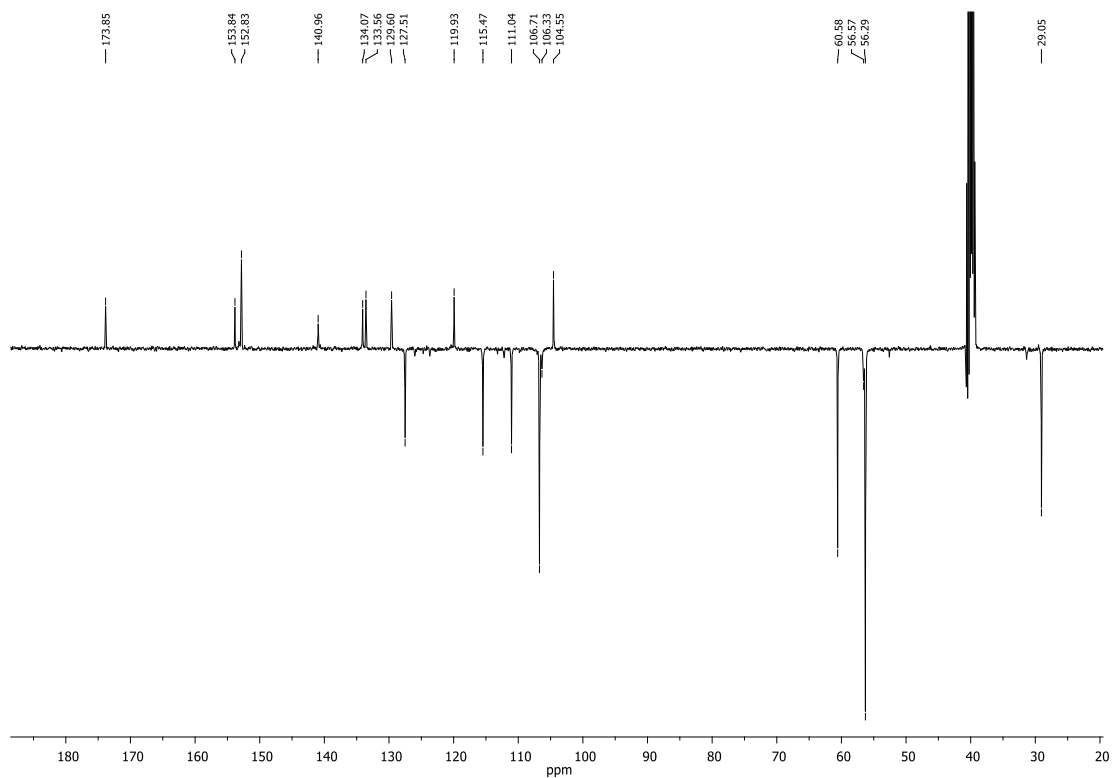
*Shema 46. Priprava spojeva 20-22*

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

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



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



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

## **4.EKSPERIMENTALNI DIO**



## 4.1. Opće napomene

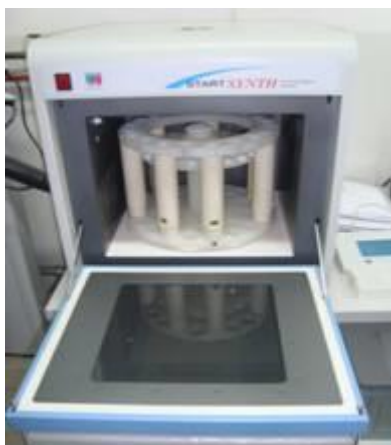
Tališta priređenih spojeva određena su na SMP11 Bibby te KoflerMikroheiztisch aparatu i nisu korigirana.

UV spektri snimljeni su na spektrofotometru VarianCary 50, a korištena je kvarcna kiveta promjera 1 cm i volumena 3 cm<sup>-3</sup>.

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

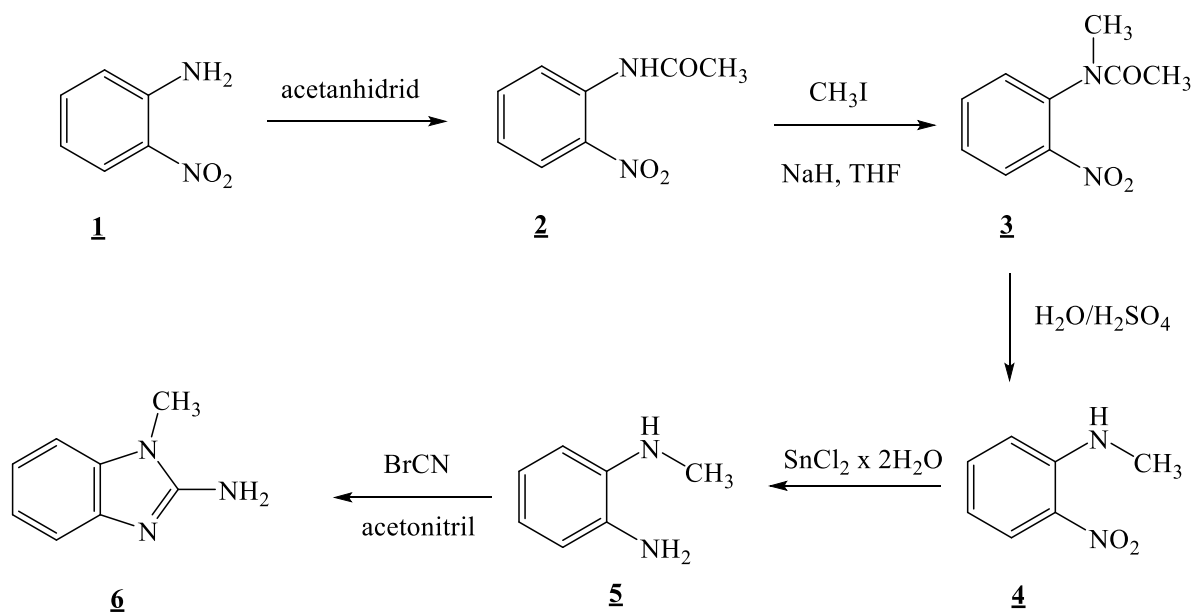
Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silikagelom 0,063 – 0,2 nm (Kemika, Merck).

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



*Slika 13. Mikrovalni reaktor*

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



Shema 47.

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

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

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

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

U tikvicu s okruglim dnom stavi se 2,30 g (0,013 mol) *o*-nitroacetanilida **2** i doda se 34,5 mL THF te je nakon par minuta dodano 1,02 g (0,042 mol) NaH. Nakon 10 minuta miješanja doda se 1,6 mL (0,001 mol) CH<sub>3</sub>I. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi preko noći, a nakon što je reakcija gotova, upari se do suha. Nastali talog se ispire s eterom, a žuta otopina etera se kasnije upari do suha. Spoj je pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kao eluens. Dobiveno je 2,2 g (96%) žutog uljastog produkta.

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

U tikvicu s okruglim dnom stavi se 1,83 g (0,009 mol) *N*-metil-*o*-nitroacetanilida **3** u koji se doda pripremljena 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (13,47 mL vode + 0,81 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sub>konc.</sub>). Reakcijska smjesa refluxira 3 h. Smjesa se ekstrahira s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a zatim se organski sloj ekstrahira dva puta s po 10 mL 10% NaHCO<sub>3</sub>. Spoj je pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kao eluens. Dobiveno je 0,275 g (18%) narančastog uljastog produkta.

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

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

0,275 g (1,81 mmol) *N*-metil-2-nitroanilina **4** stavi se u okruglu tikvicu te se doda otopina 3,37 g (0,015 mol)  $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$  u smjesi 3,29 mL  $\text{HCl}_{\text{konc.}}$  i 3,29 mL MeOH. Reakcijska smjesa refluksira 0,5 h. Reakcijska smjesa se zatim upari do suha i doda se 50 mL vode te se dobro zaluži s 20% otopinom NaOH do pH 14. Dobiveni bijeli talog se profiltrira te se ispiri s etanolom. Dobiveno je 0,094 g (15%) crnog uljastog produkta.

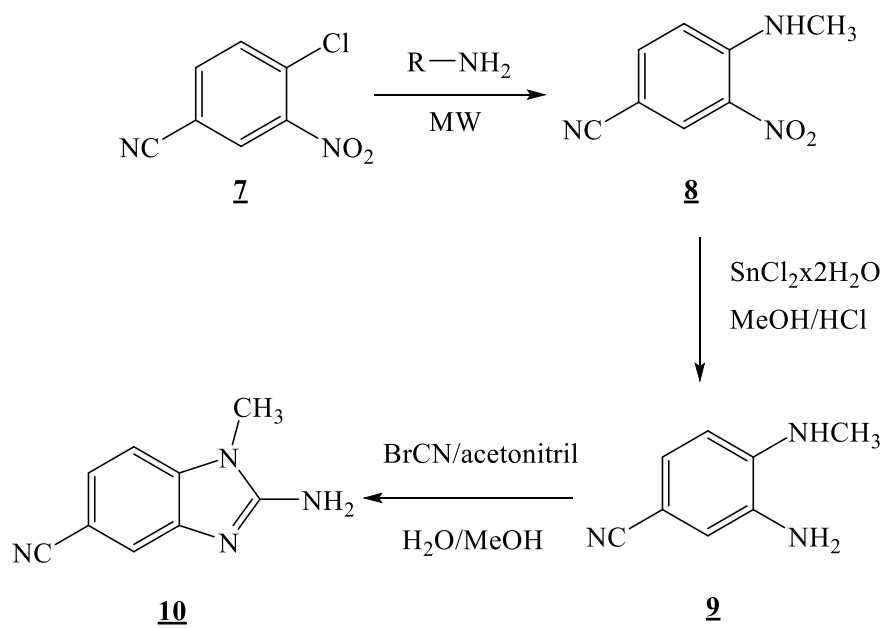
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 6,53 (dd, 1H,  $J_1 = 4,0$  Hz,  $J_2 = 1,4$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6,52 (d, 1H,  $J = 2,7$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6,50 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6,41 (q, 1H,  $J_1 = 7,4$  Hz,  $J_2 = 1,1$  Hz, NH), 6,37 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 4,39 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

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

U okrugloj tikvici otopi se 1 mL (0,009 mol) *N*-metil-*o*-fenilendiamina **5** u smjesi vode (19 mL) i metanola (19 mL) te se doda 0,93 g (0,009 mol) BrCN-a otopljenog u 2 mL acetonitrila. Reakcijska smjesa se miješa 24 sata na sobnoj temperaturi. Zatim se doda aktivni ugljen, otopina se profiltrira i zaluži s  $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{konc}}$  do pH 9. Smjesa je uparena na mali volumen, a nastali je talog profiltriran. Dobiveno je 0,08 g (6%) ružičastog kristaliničnog produkta.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 12,58 (šs, 1H,  $\text{NH}^+$ ), 8,61 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,55 – 7,43 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7,43 – 7,33 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7,34 – 7,21 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 3,63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 150,7, 131,5, 129,2, 123,9, 123,4, 111,9, 110,6, 29,6; MS ( $m/z$ ): 148,1 ( $[\text{M}+1]^+$ ).

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



Shema 48.

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

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

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 8,64 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz,  $H_{\text{arom}}$ ), 8,49 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $H_{\text{arom}}$ ), 7,84 (dd, 1H,  $J_1 = 9,1$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz,  $H_{\text{arom}}$ ), 7,10 (q, 1H,  $J = 9,1$  Hz, NH), 3,00 (d, 3H,  $J = 5,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 148,0, 138,1, 132,2, 131,2, 118,8, 116,1, 96,5, 30,3.

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

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

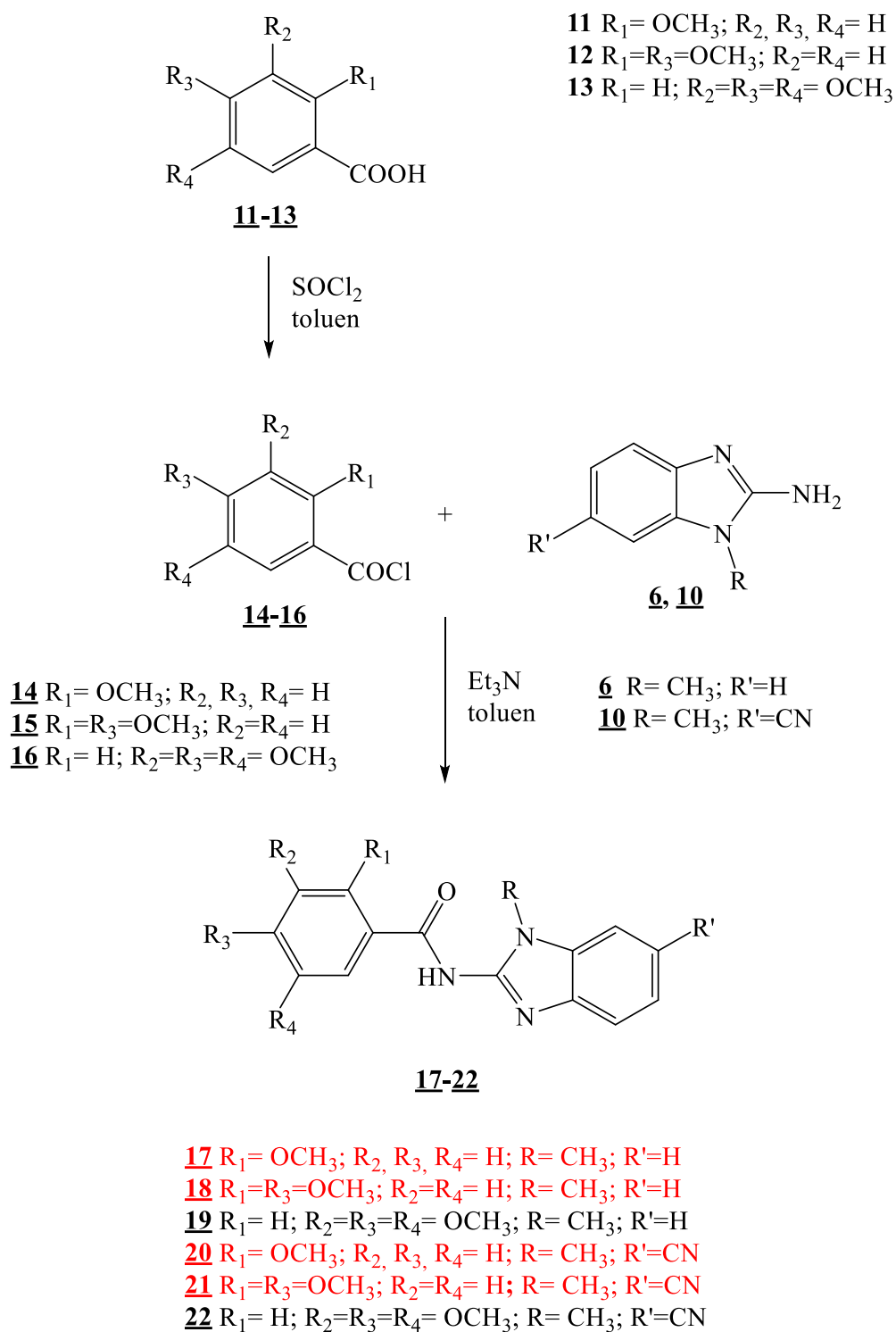
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 6,95 (dd, 1H,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz,  $H_{\text{arom}}$ ), 6,77 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $H_{\text{arom}}$ ), 6,41 (d, 1H,  $J = 8,2$  Hz,  $H_{\text{arom}}$ ), 5,57 (q, 1H,  $J = 4,7$  Hz, NH), 4,89 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,77 (d, 3H,  $J = 4,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 141,6, 135,6, 123,5, 121,6, 114,9, 108,5, 96,9, 29,9.

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

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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 7,51 – 7,48 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7,30 (d, 1H,  $J = 1,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7,30 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6,82 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 157,7, 143,4, 138,9, 122,9, 121,2, 118,2, 108,7, 102,5, 29,1; MS (m/z): 282,2 ( $[\text{M}+1]^+$ ).

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



Shema 49.



#### 4.4.1. Opći postupak pripreme metoksi supstituiranih benzoil-klorida 14-16

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

##### Priprava 2-metoksibenzoil-klorida 14

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

##### Priprava 2,4-dimetoksibenzoil-klorida 15

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

##### Priprava 3,4,5-trimetoksibenzoil-klorida 16

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

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

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

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

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

MS (m/z): 282,2 ([M+1]<sup>+</sup>).

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

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

MS (m/z): 312,2 ([M+1]<sup>+</sup>).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 12,88 (šs, 1H, NH<sub>amid</sub>), 7,81 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7,71 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, H<sub>arom</sub>), 7,65 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H<sub>arom</sub>), 7,59 (s, 2H, H<sub>arom</sub>), 7,59 (s, 2H, H<sub>arom</sub>), 3,87 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,33 (s, 6H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 173,8, 153,8, 152, 140,9, 134,1, 133,5, 129,6, 127,5, 119,9, 115,5, 111,0, 106,7, 106,3 (2C), 104,5, 60,6, 56,3 (2C), 29,1.

## **5. ZAKLJUČAK**

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

## **6. ŽIVOTOPIS**

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

## **7. LITERATURA**

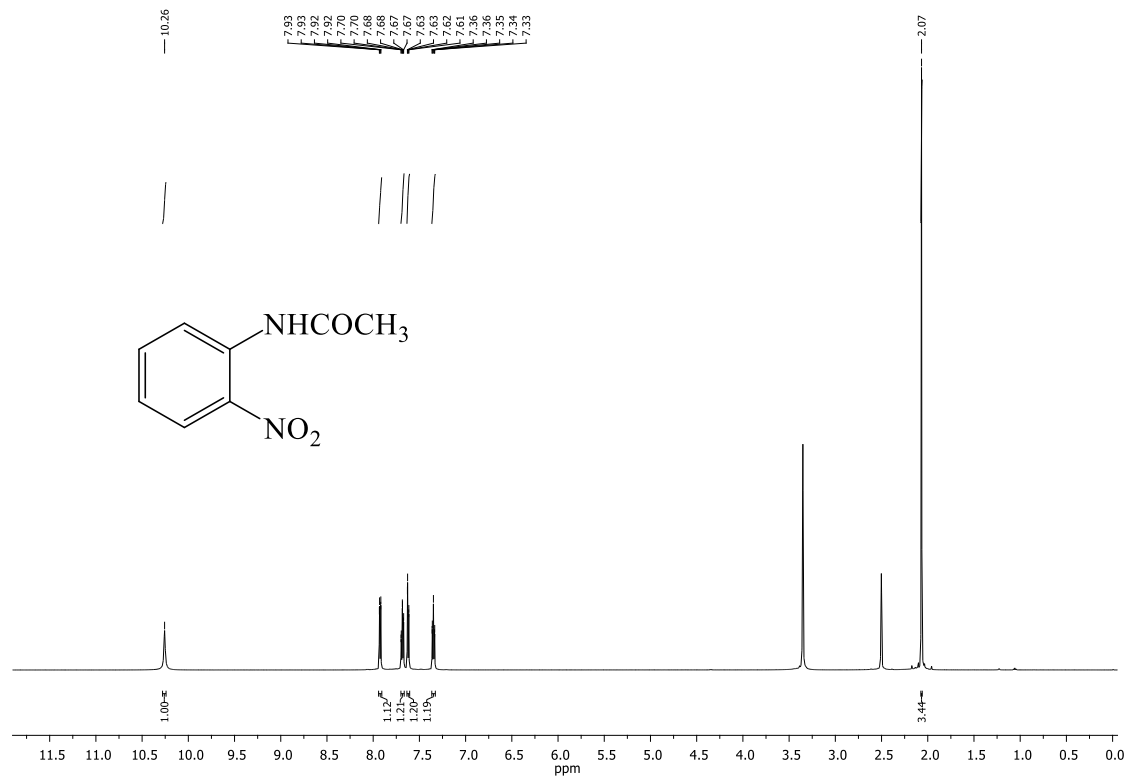


1. R. Walia, Md. Hedaitullah, K. Iqbal and HS. Lamba, *An overview. International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* **1** (2011) 565-574.
2. M. Cheung, A. Bolor, J. A. Stafford, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 4093-4095.
3. P. Jutzi, U. Gilge, *J. Heterocycl. Chem.* **20** (1983) 1011-1014.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

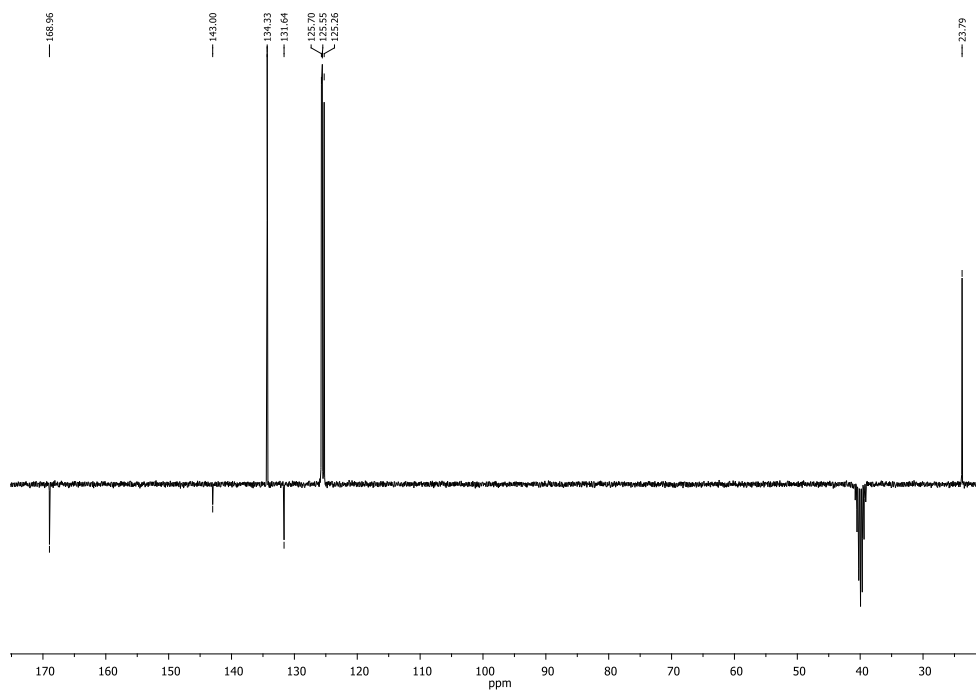
## **8. PRILOZI**

## Prilog 1.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar *o*-nitroacetanilida **2**

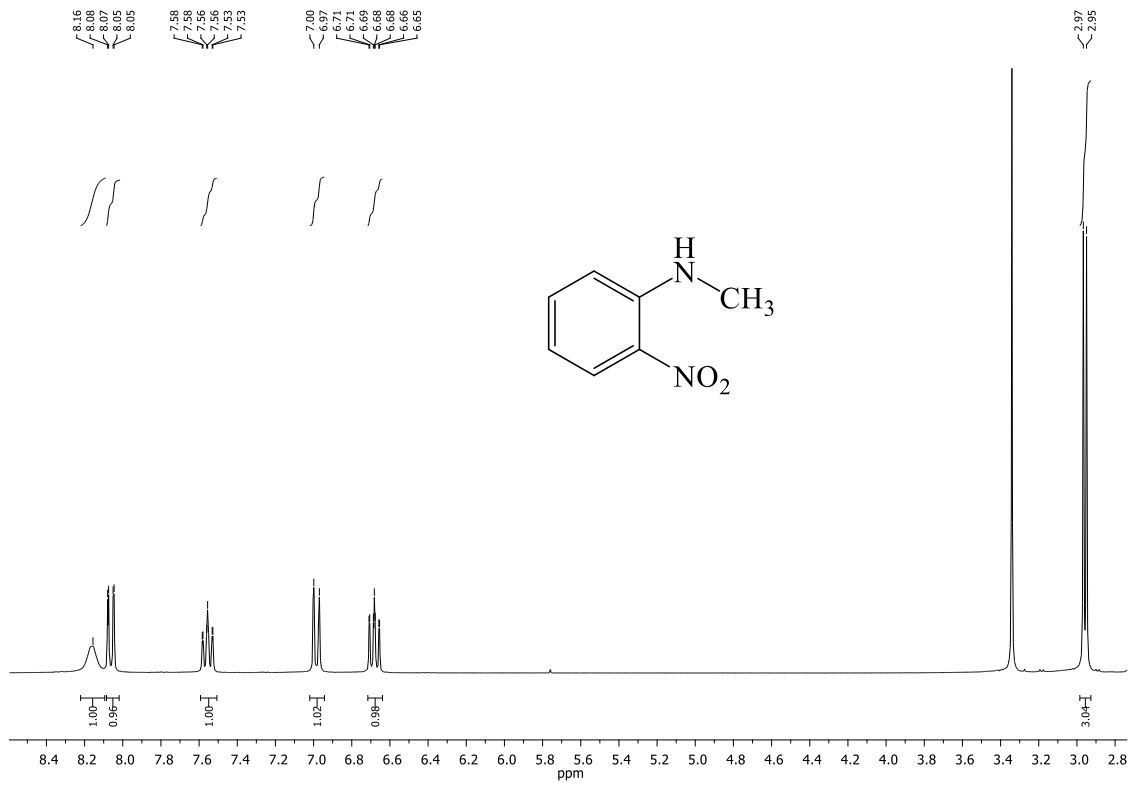


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar *o*-nitroacetanilida **2**

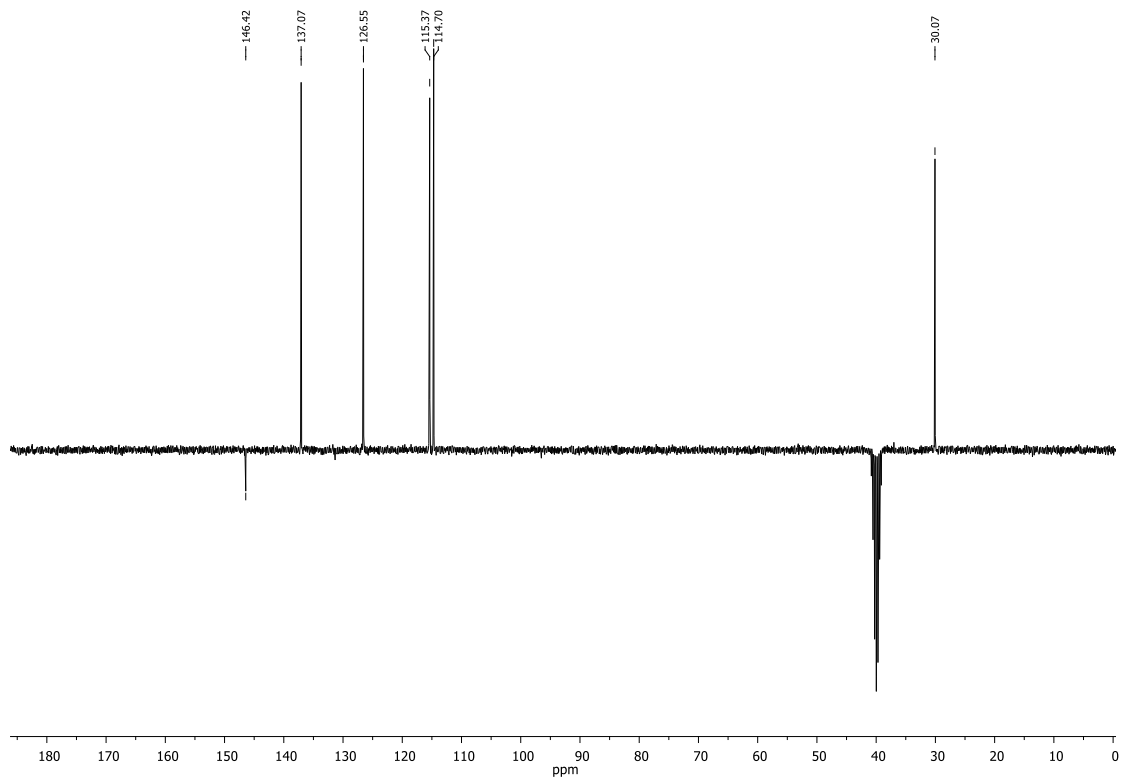


## Prilog 2.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar *N*-metil-2-nitroanilina **4**

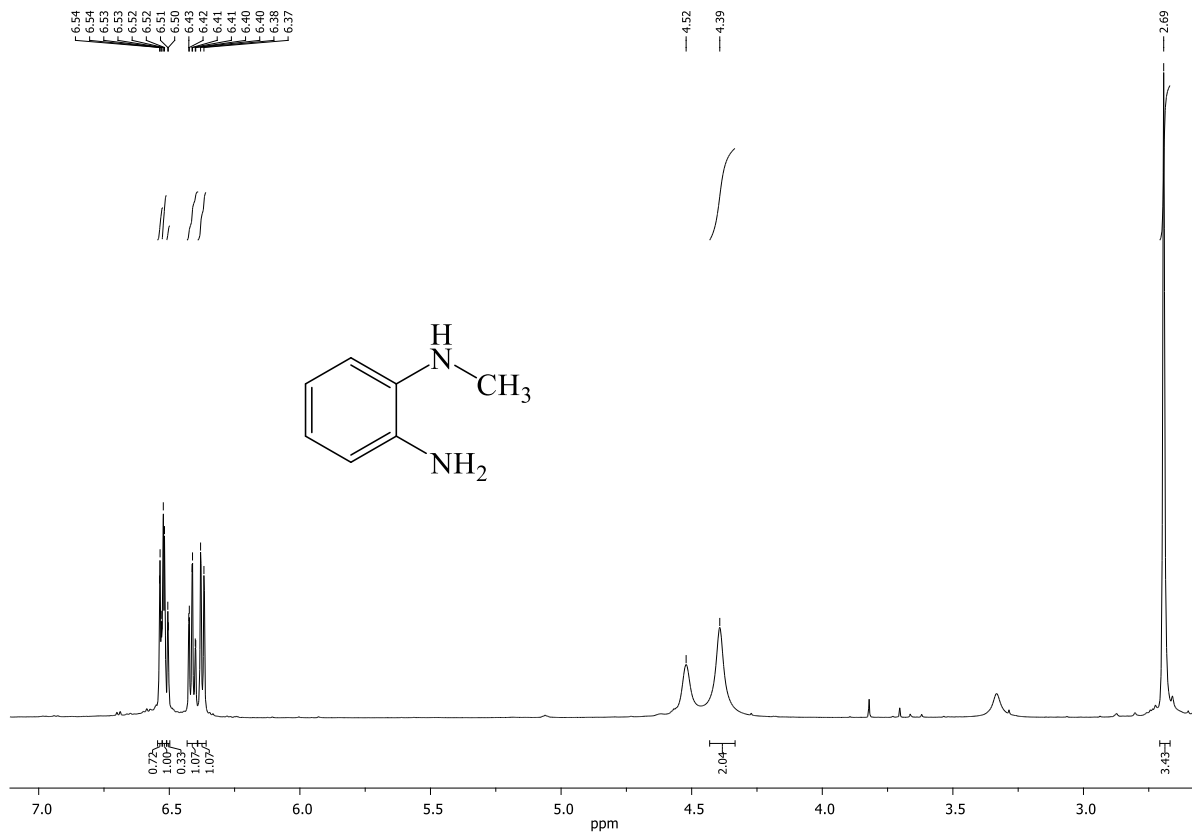


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar *N*-metil-2-nitroanilina **4**



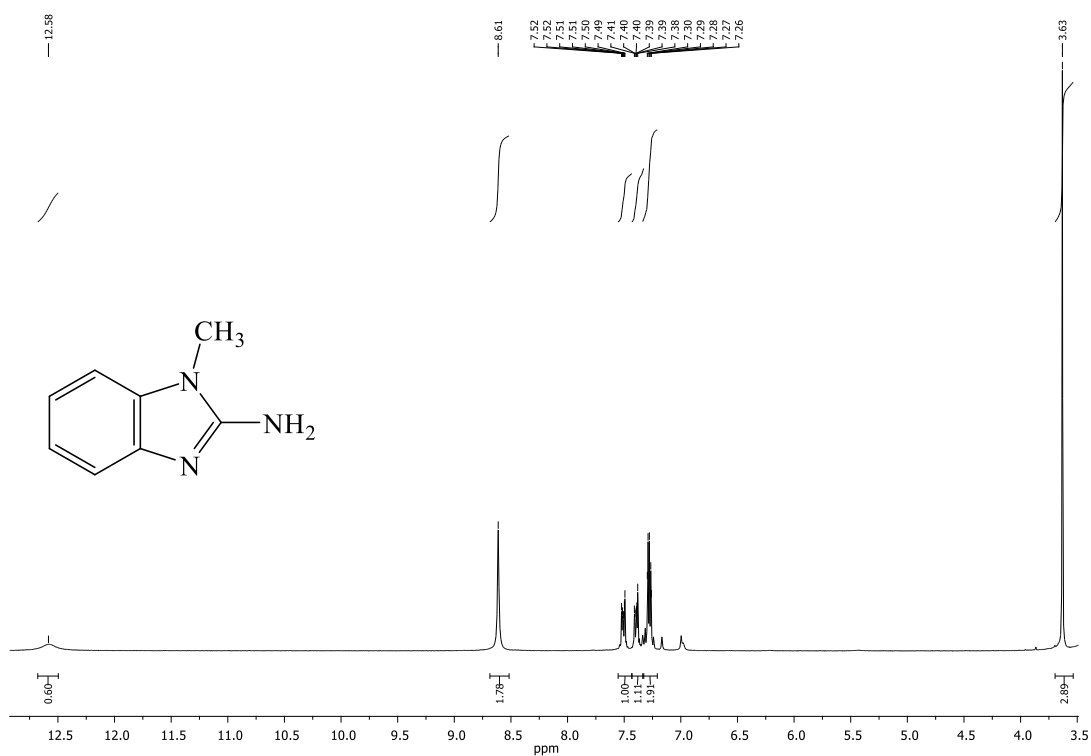
### Prilog 3.

#### a) $^1\text{H}$ NMR spektar *N*-metil-*o*-fenilendiamina **5**

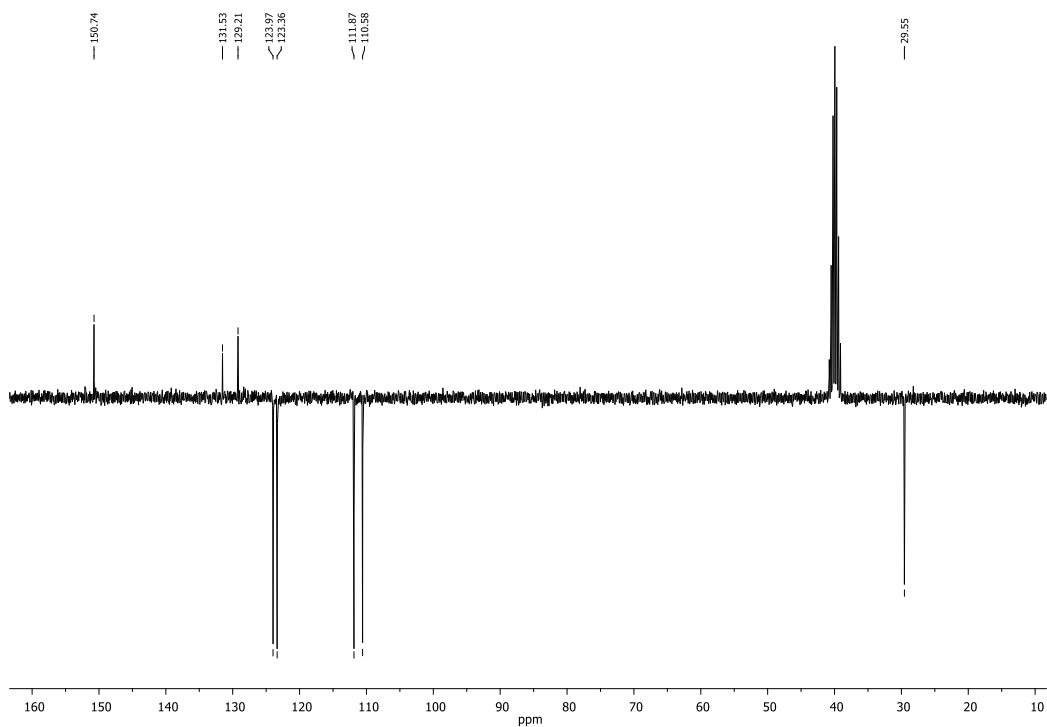


## Prilog 4.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar 2-amino-1-metilbenzimidazola **6**

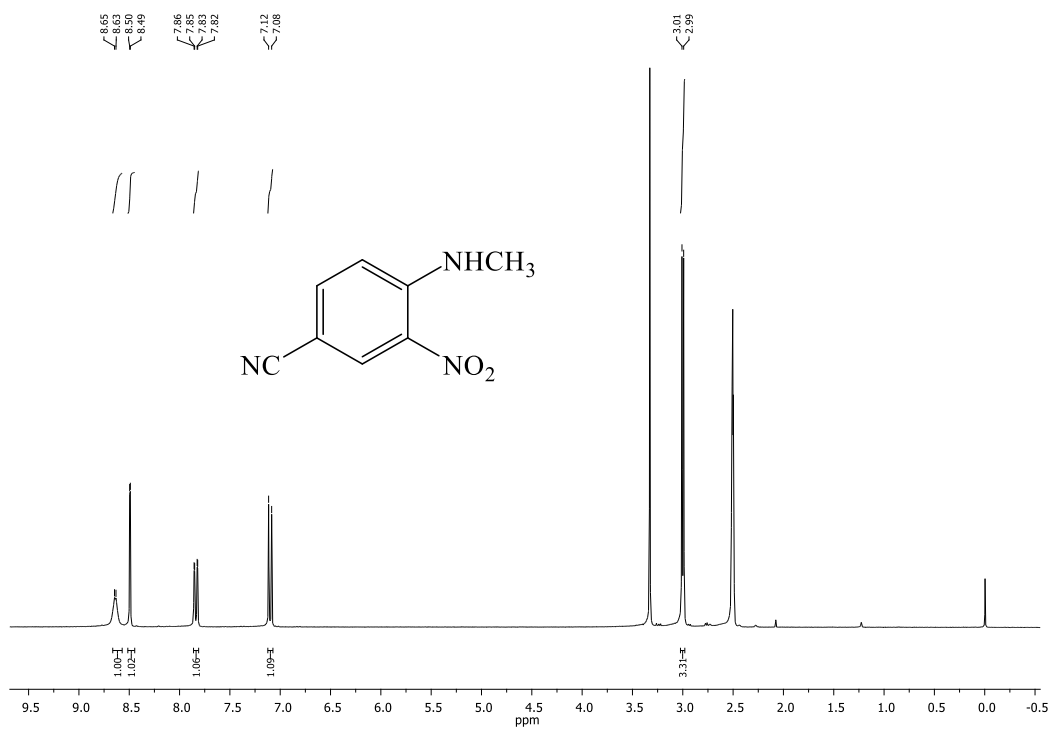


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar 2-amino-1-metilbenzimidazola **6**

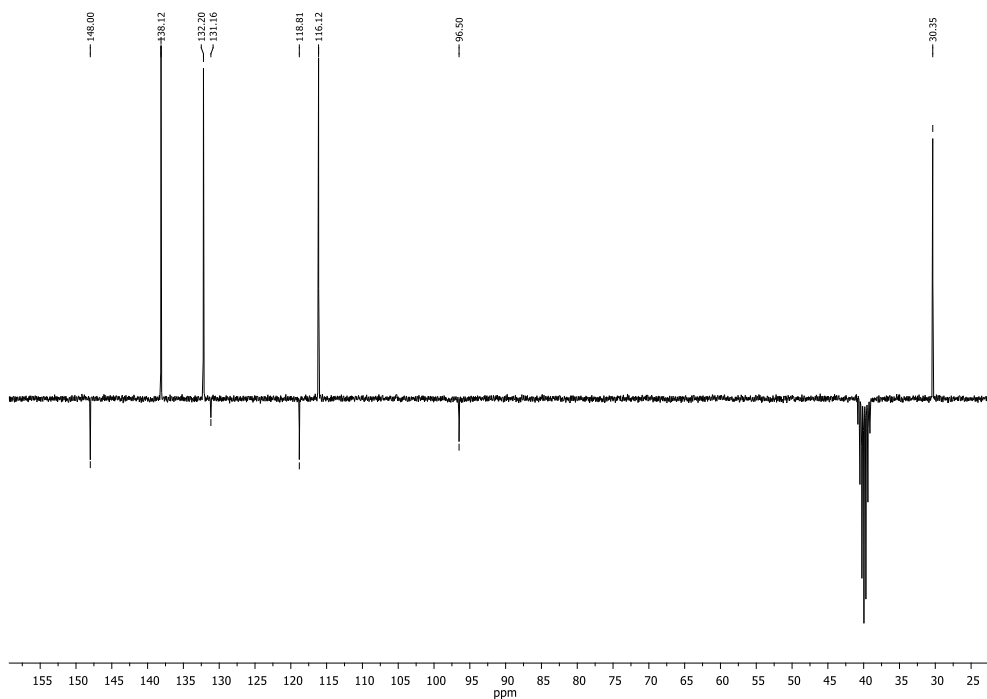


## Prilog 5.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar 4-metilamino-3-nitrobenzonitrila **8**

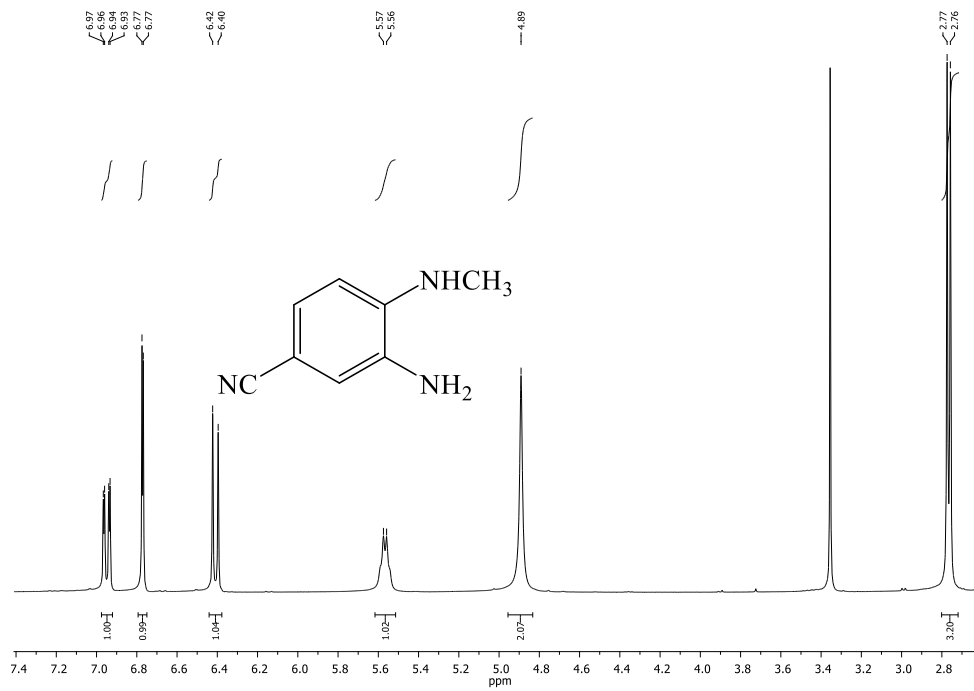


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar 4-metilamino-3-nitrobenzonitrila **8**

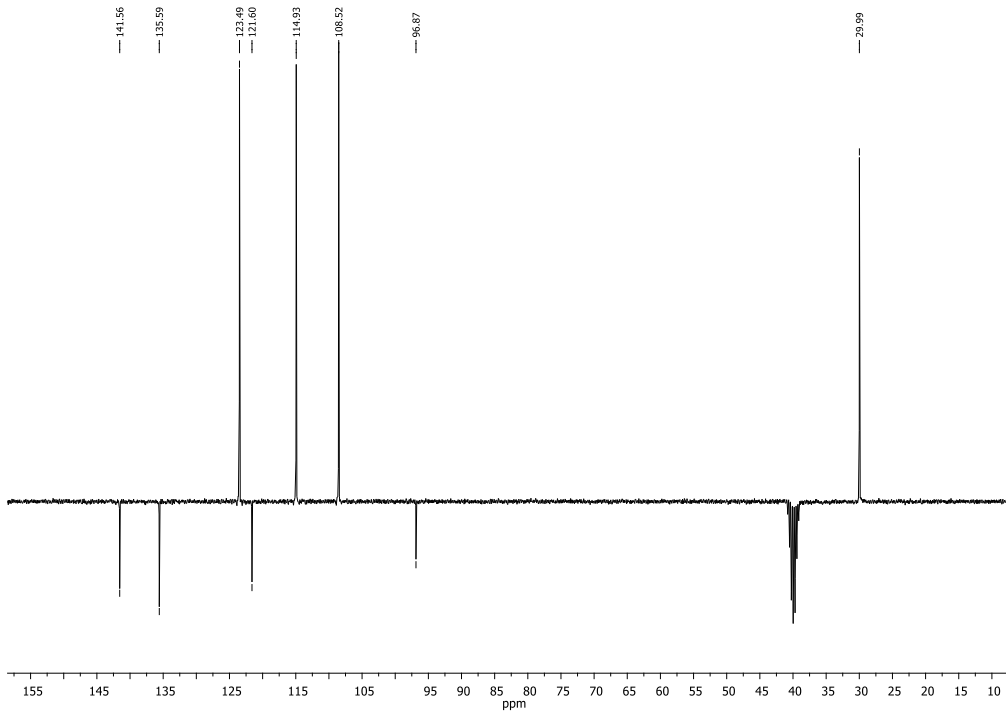


## Prilog 6.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar 3-amino-4-metilbenzonitrila **9**



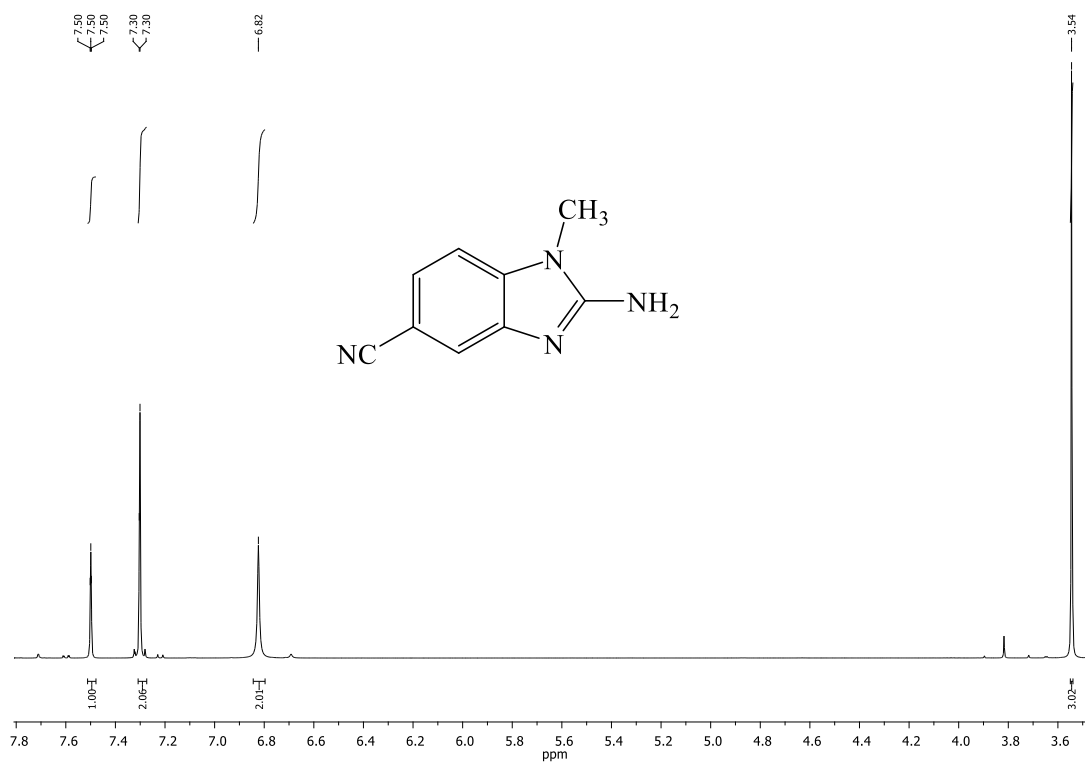
### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar 3-amino-4-metilbenzonitrila **9**



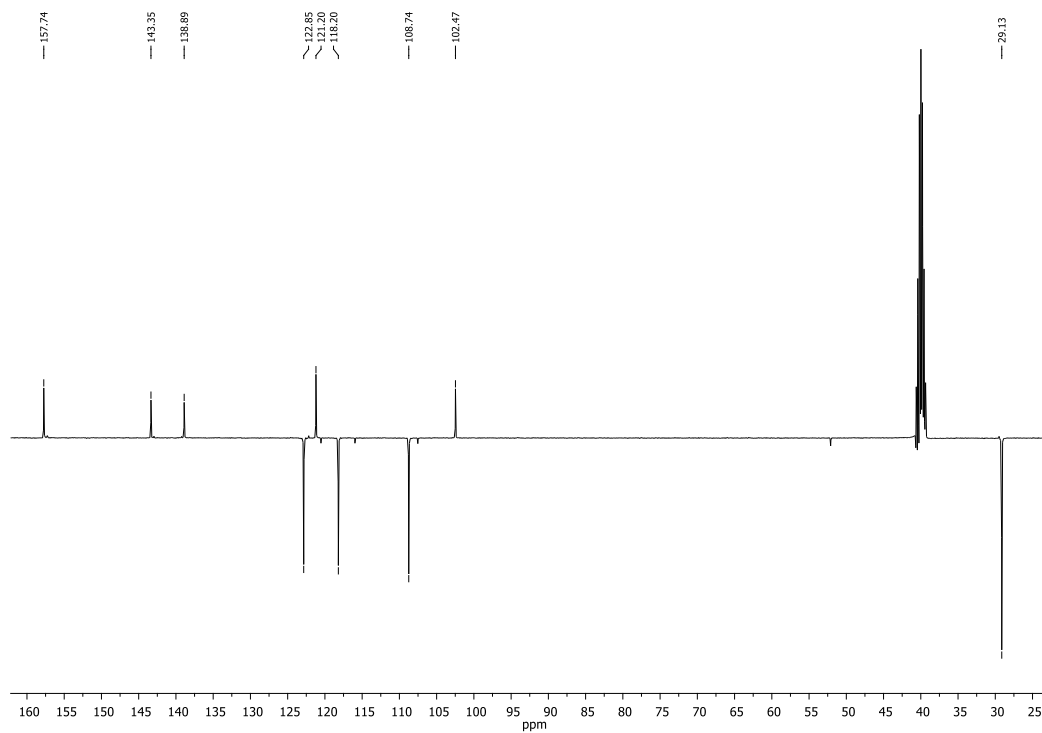


## Prilog 7.

a)  $^1\text{H}$  NMR spektar 2-amino-5-cijano-1-metilbenzimidazola **10**

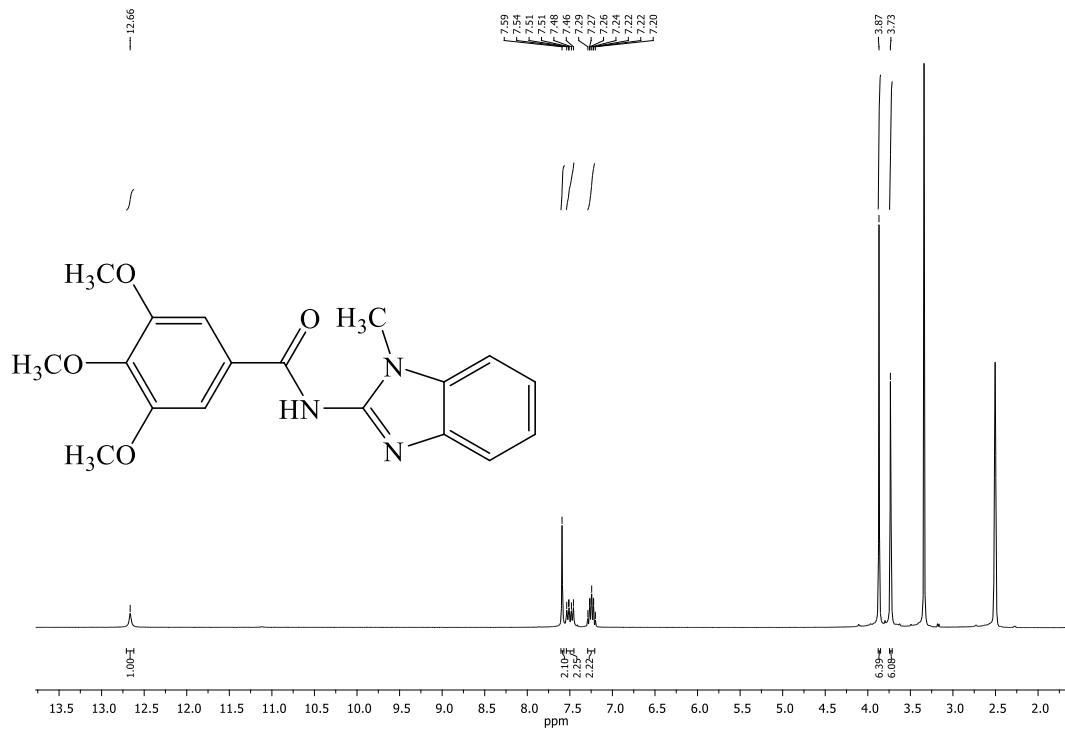


b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar 2-amino-5-cijano-1-metilbenzimidazola **10**

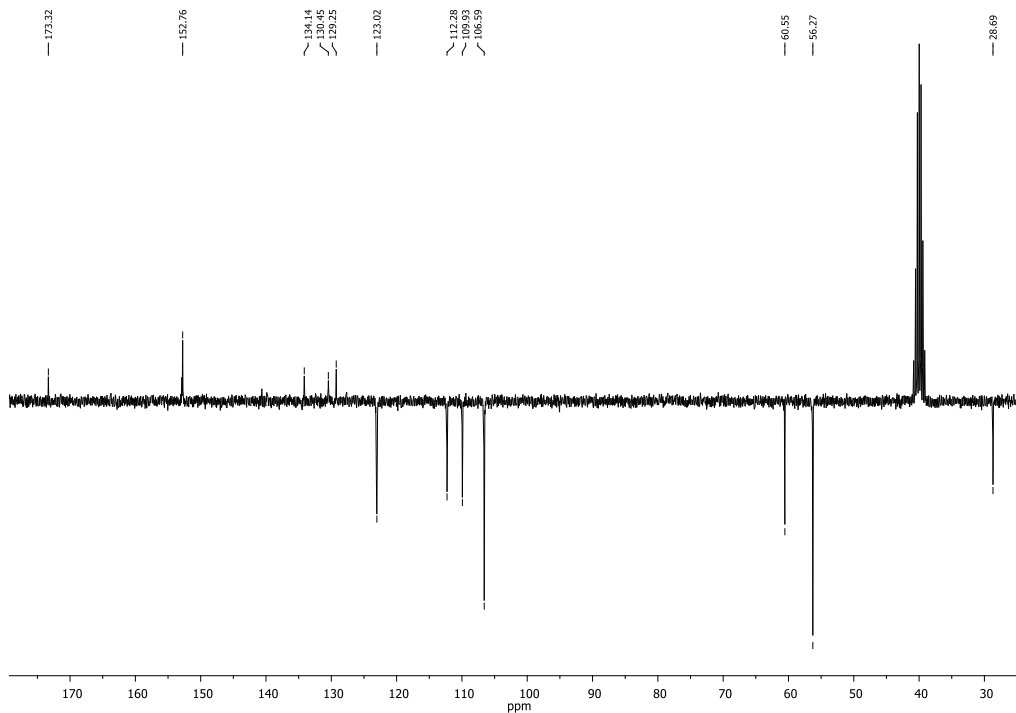


## Prilog 8.

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



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

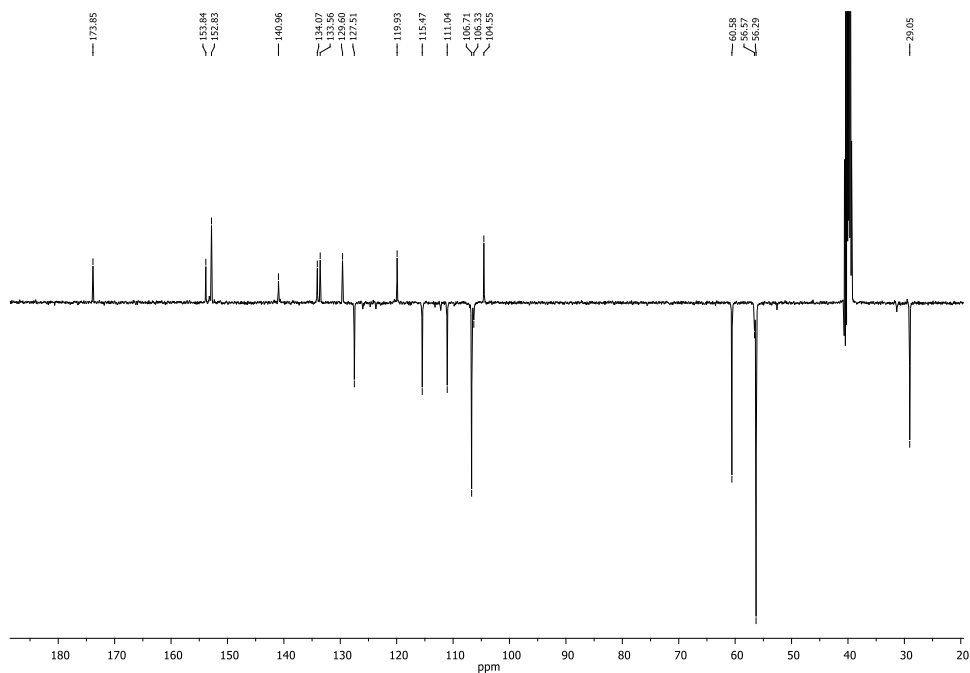


## Prilog 9.

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

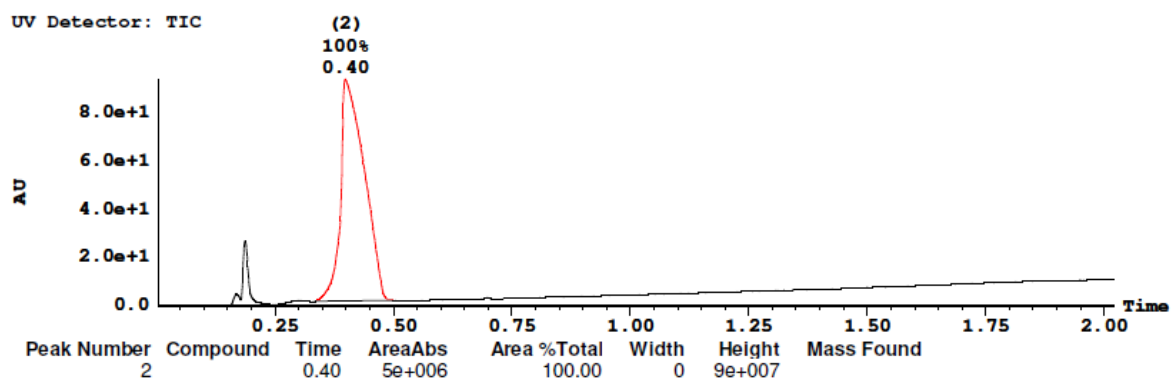


b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar *N*-(6-cijano-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3,4,5-trimetoksi-benzamida **22**



## Prilog 10.

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



## Prilog 11.

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

