

# Sinteza i spektroskopska karakterizacija amido-supstituiranih pentacikličkih derivata benzimidazola

---

**Kos, Marija**

**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:149:636247>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-20**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Marija Kos**

**Sinteza i spektroskopska karakterizacija amido-  
supstituiranih pentacikličkih derivata benzimidazola**

**ZAVRŠNI RAD**

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

**Članovi ispitnog povjerenstva:**

1. prof. dr. sc. Marijana Hranjec, FKIT
2. dr. sc. Nataša Perin, poslijedoktorandica, FKIT
3. dr. sc. Mirjana Novak Stankov, poslijedoktorandica, FKIT

Zagreb, rujan 2018.

# SAŽETAK

## Sinteza i spektroskopska karakterizacija amido-supstituiranih pentacikličkih derivata benzimidazola

U okviru ovog rada provedena je sinteza amido supstituiranih pentacikličkih derivata benzimidazola pri čemu su novi spojevi priređeni klasičnim reakcijama organske i fotokemijske sinteze. Aciklički prekursori **3** i **11** dobiveni su reakcijom kondenzacije 2-cijanometilbenzimidazola **2** s kinolinkarbaldehydima **1** i **10**. U sljedećem stupnju sinteze provedene su ciklizacije kako bi se dobili glavni ciklički prekursori za ciljane derivate benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridina te benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridina. Spoj **4** dobiven je termičkom ciklizacijom u sulfolanu iz spoja **3** dok je spoj **12** priređen iz prekursora **11** fotokemijskom ciklizacijom osvjetljavanjem UV-Hg lampom od 400 W. Nadalje su iz cijano derivata **4** i **12** kiselo kataliziranom hidrolizom priređene odgovarajuće kiseline **5** i **13** koje su u reakciji s tionil-kloridom dale acilne kloride **6** te **14**. Tretiranjem s aminima uz suhi diklormetan iz acilnih klorida **6** i **14**, u završnom su koraku sintetizirani ciljani produkti **7-9** te **15**. Spoj **15** dobiven je i provođenjem „one pot“ sinteze direktno iz kiseline **13** uz male količine katalizatora DMF-a, tionil-klorid, toluen te izobutilamin. Dodatkom veće količine DMF-a dobiven je produkt **16**. Strukture priređenih produkata potvrđene su <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom, a uz to neki su spojevi okarakterizirani UV/Vis spektroskopijom te masenom spektrometrijom.

**Ključne riječi:** amidi, benzimidazoli, imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridini, imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridini, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopija

# SUMMARY

## Synthesis and spectroscopic characterization of amido substituted pentacyclic benzimidazole derivatives

This work presents the synthesis and spectroscopic characterization of amido substituted pentacyclic benzimidazole derivatives whereby the new compounds were prepared by conventional reactions of organic and photochemical synthesis. Acyclic precursors **3** and **11** were prepared by the condensation reaction of 2-cyanomethylbenzimidazole **2** with quinolinecarboxaldehydes **1** and **10**. In the next stage of synthesis, cyclization reactions were carried out in order to get the main cyclic precursors for target derivatives benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naphthyridine and benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naphthyridine. Precursor **4** was prepared by the thermal cyclization in sulfolane from precursor **3** while **12** was prepared from **11** by photochemical cyclization reaction with UV-Hg lamp of 400 W. Further more, from cyano derivatives **4** and **12** corresponding acids **5** and **13** were prepared by acid catalysed hydrolysis. Carboxylic acids **5** and **13** gave in the next step, in reaction with thionyl-chloride, acyl chlorides **6** and **14**. Treating acyl chlorides **6** and **14** with corresponding amines in dry dichloromethane were synthesized targeted products **7-9** and **15**. Compound **15** was also prepared by „one pot“ synthesis directly from carboxyl acid **13** and with small amount of DMF, thionyl-chloride, toluene and isobutylamine. By adding more DMF, product **16** was obtained. The structures of prepared compounds were confirmed by means of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, also some of them were characterized by UV/Vis spectroscopy and mass spectrometry.

**Key words:** amides, benzimidazoles, imidazo[1,2-*a*][1,8]naphthyridines, imidazo[1,2-*a*][1,5]naphthyridines,  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy

*Iznimno se zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Marijani Hranjec na svoj pomoći, usmjeravanju, davanju savjeta te naposljetku razumijevanju i strpljenju pružanom tijekom pisanja ovog rada.*

*Velika zahvala i poslijedoktorandici, dr. sc. Nataši Perin na ljubaznosti, korisnim savjetima, objašnjenjima i vodstvu tijekom provedbe eksperimentalnog dijela ali i prilikom pisanja završnog rada.*

*Također, zahvalila bih se i svojoj obitelji koja je bila uz mene cijelo vrijeme te mi pružala podršku tijekom svih godina školovanja.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. OPĆI DIO</b> .....	3
<b>2.1. Karakteristike amidne veze</b> .....	4
<b>2.2. Sintetske metode stvaranja amidne veze</b> .....	4
2.2.1. Aktivacija kiselina s acilnim kloridima.....	6
2.2.2. Nedostaci acilnih klorida.....	9
2.2.3. Aktivacija acilnim azidima.....	9
2.2.4. Aktivacija acilnim imidazolima.....	10
<b>2.3. Sinteza i biološka aktivnost derivata kinolina i benzimidazola</b> .....	11
<b>3. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	31
<b>3.1. Ciljevi rada</b> .....	32
<b>3.2. Sinteza ciljanih spojeva</b> .....	33
<b>4. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	49
<b>4.1. Opće napomene</b> .....	50
<b>4.2. Sinteza derivata benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-<i>a</i>][1,8]naftiridina</b> .....	51
<b>4.3. Sinteza derivata benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-<i>a</i>][1,5]naftiridina</b> .....	55
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	59
<b>6. LITERATURA</b> .....	61
<b>7. PRILOZI</b> .....	64
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	79

# **1. UVOD**

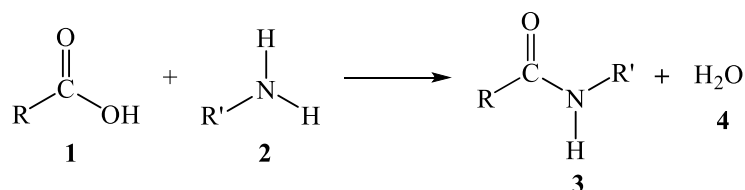
Spojevi s amidnom vezom od velikog su značaja u kemiji prirodnih i organskih spojeva jer imaju glavnu ulogu u biološkim organizmima. Njenu važnost nalazimo u samoj činjenici da povezuje aminokiseline koje izgrađuju proteine neophodne za odvijanje bioloških procesa, nalazimo je i u neurotransmiterima – molekulama važnim za prijenos živčanih impulsa od jednog neurona do drugog, vitaminima, hormonima, ali i brojnim alkaloidima vrlo rasprostranjenim u biljnom svijetu. Zbog navedenog značaja brojni farmaceutici imaju upravo amidnu skupinu u svojoj strukturi, a primjer su sve više proučavani derivati benzimidazola. Derivati benzimidazola strukturni su izosteri prirodnih nukleotida što im omogućava laku interakciju s biopolimerima živog sustava.<sup>1</sup> Spadaju u heterocikličke aromatske spojeve, radi čega su izrazito stabilni te čine glavninu strukture u antipsihoticima, analgeticima, antitumorskim lijekovima, antiviroticima, antipireticima te brojnim drugim lijekovima. Osim farmakoloških svojstava, zbog dobre otpornosti na različite uvjete, male mase, visoke čvrstoće, elastičnosti i dr. benzimidazoli i amidi široko se upotrebljavaju i u sintezi polimera. Neki od najpoznatijih poliamida su najlon i Kevlar (poli(imino-1,4-fenileniminoteraftaloil), materijal poznat po upotrebi u vojnoj industriji za zaštitu od metaka.



## **2. OPĆI DIO**

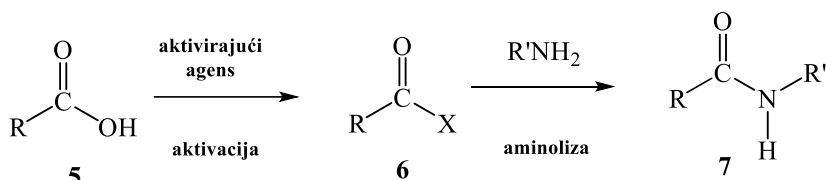
## 2.1. Karakteristike amidne veze

Amidna funkcionalna skupina jest važna sastavnica brojnih prirodnih spojeva, kao što su proteini, enzimi, antitijela, ali i sintetskih (različiti lijekovi i dr.). Amidna veza je kruta, planarna te sklona stvaranju vodikovih veza. Formira se između karbonilnog ugljikovog atoma i dušikovog atoma amino skupine u reakciji kondenzacije, pri čemu su kisikov atom, vezan na karbonilni ugljik i vodik, vezan na dušik u trans položaju.



**Shema 1.** Nastanak amidne veze

Reakcijom karboksilne kiseline s aminom nastaje prvo stabilna sol u kiselo-baznoj reakciji, pri čemu je ravnoteža na strani hidrolize pa nam za direktnu kondenzaciju treba povišena temperatura (160-180 °C).<sup>2</sup> Da bi se izbjegli problemi zbog prisutnosti drugih skupina u molekuli, potrebno je aktivirati kiselinu kao što je prikazano na Shemi 2., gdje je X elektron-odvlačeća skupina ili atom.



**Shema 2.** Aktivacija kiseline i aminoliza

Danas je razvijeno mnoštvo metoda za sintezu da bi povećali selektivnost, ekonomičnost, dobili produkt bez štetnih nusprodukata, veće iskorištenje, što je izrazito bitno za sve razvijenu farmaceutsku industriju.<sup>3</sup>

## 2.2. Sintetske metode stvaranja amidne veze

Više je načina kondenzacije derivata karboksilnih kiselina s aminima, a prvi je korak izbor reagensa za kondenzaciju koji će aktivirati kiselinu. Izbor može biti problematičan jer se na primjer u medicinskoj kemiji amidi često priređuju koristeći širok raspon supstrata s

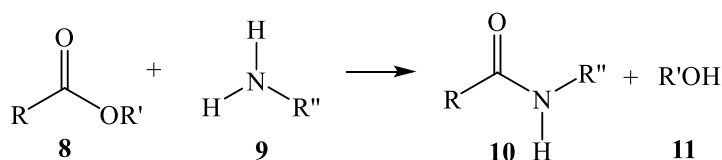
promjenjivom reaktivnošću (anilini, sekundarni amini, veliki supstrati, itd.) pa reagens za kondenzaciju mora pokrivati široko područje reaktivnosti.<sup>4</sup>

Nakon što se formira intermedijerno acilirajuće sredstvo, ono se može izolirati i podvrgnuti reakciji s aminom. Drugi način jest da se formira iz kiseline u posebnim koracima te potom odmah tretira s aminom, a treći način je generiranje acilirajućeg sredstva dodatkom reagensa za kondenzaciju, *in situ* iz kiseline prilikom čega je amin prisutan. Prilikom procesa nastanka amidne veze u sintezi proteina jedna od komplikacija do koje može doći je epimerizacija koja se javlja obično kroz oksazolinski intermedijer, a da bi procijenili njen opseg razvijeno je i nekoliko testova koje možemo provesti.

**Tablica 1.** Epimerizacijski testovi za procjenu reagensa za kondenzaciju kod sinteze aminokiselina

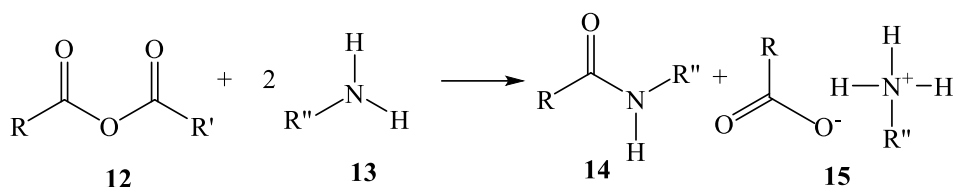
Autor	Kiselina	Amin	Metoda analize
Young <sup>5</sup>	Z-Leu-OH	H-Gly-OEt	Optička rotacija
Weinstein <sup>6</sup>	Ac-Phe-OH	H-Ala-OMe	NMR
Bodansky <sup>7</sup>	Ac- <i>iso</i> Leu-OH	H-Gly-OMe	Kiralni HPLC
Anteunis <sup>8</sup>	Z-Gly-Phe-OH	H-Val-OMe	HPLC ili NMR
Anderson <sup>9</sup>	Z-Gly-Phe-OH	H-Gly-OEt	Frakcijska kristalizacija
Izumiya <sup>10</sup>	Z-Gly-Ala-OH	H-Leu-OBz	Hidrogeniranje + HPLC

Osim iz karboksilnih kiselina, amidna se veza može dobiti iz estera uz katalizator, nukleofilnom adicijom i potom eliminacijom. Taj način se često primjenjuje u industriji. Loša karakteristika te reakcije je nastanak ekvivalenta alkohola što smanjuje efikasnost ukupne reakcije.



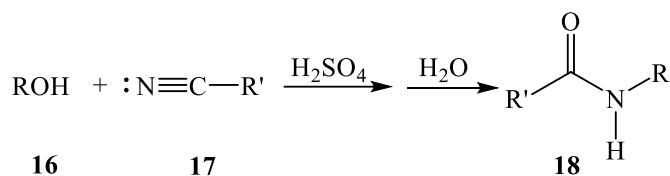
**Shema 3.** Konverzija estera u amid

Iz anhidrida kiselina dobiva se amid te amonijeva sol koja nakon zakiseljavanja prelazi u spoj s karboksilnom i amidnom skupinom.



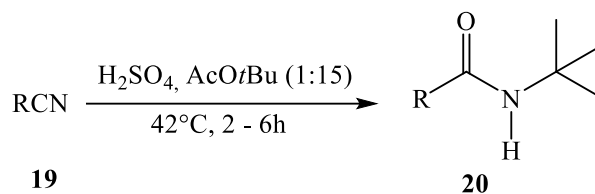
**Shema 4.** Amidi iz kiselinskih anhidrida

Manje značajna metoda je dobivanje amida zagrijavanjem suhog amonijevog karboksilata. Jedan od načina pripreme je i Ritterova reakcija alkohola ili alkena s nitrilom ili cijanovodikom. Reakcija obuhvaća formiranje karbokationa pod utjecajem jake sumporne kiseline, vezanje nitrila preko nepodijeljenog elektronskog para na dušiku te naposljetku nastanak amidne veze uz dodatak vode.



**Shema 5.** Ritterova reakcija

Modificirana Ritterova reakcija je efikasna metoda za konverziju alifatskih i aromatskih nitrila u odgovarajuće *N-tert*-butil amide.<sup>11</sup>

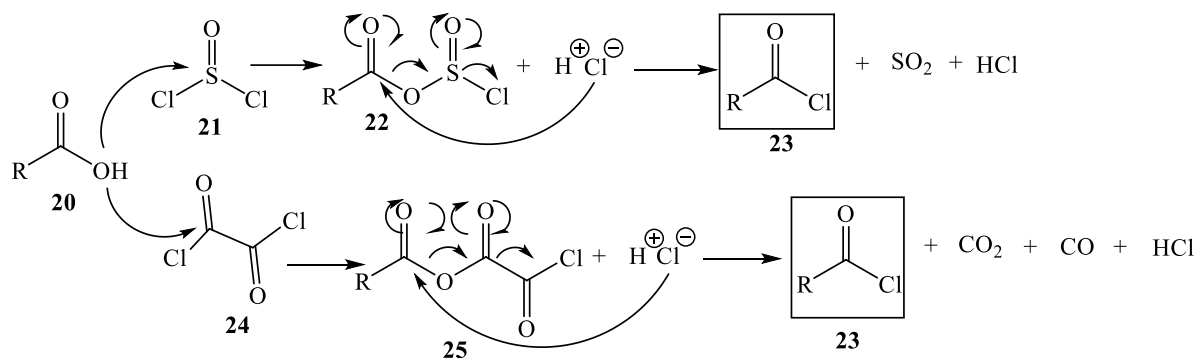


**Shema 6.** Modificirana Ritterova reakcija

Unatoč brojnim metodama, najviše se koristi sinteza amidne veze iz kiseline preko acil halida, a kao alternativa tradicionalnim metodama istražuje se i enzimski kataliza.

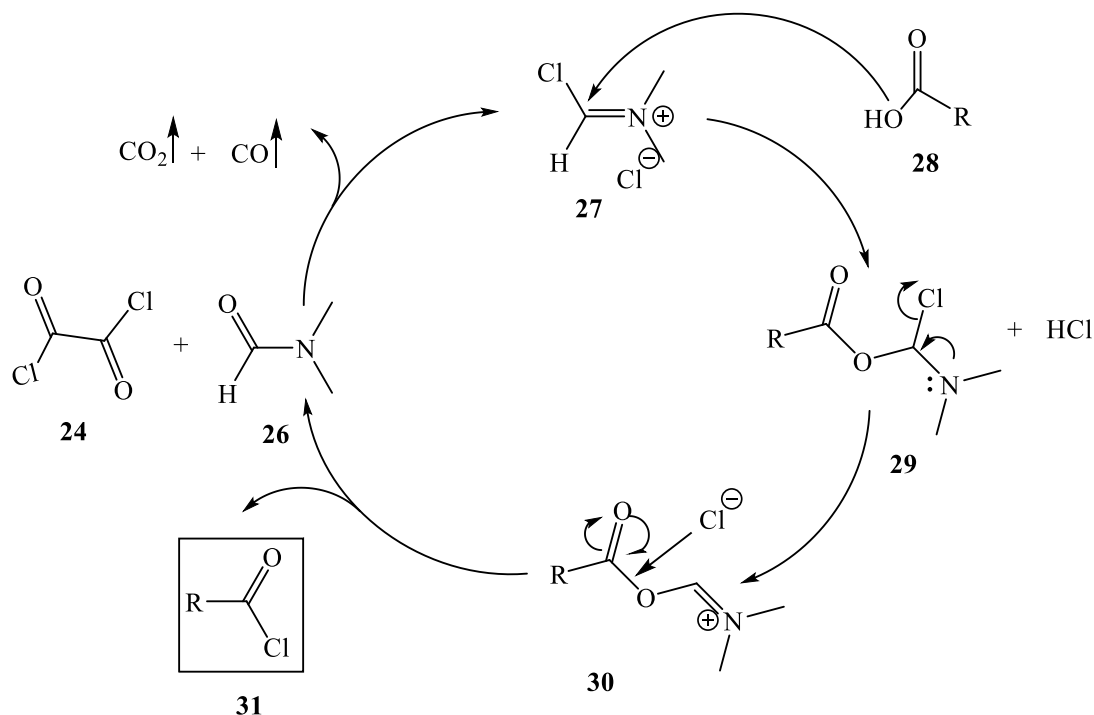
### 2.2.1. Aktivacija kiselina s acilnim kloridima

Sintezu prvog dipeptida (Gly-Gly) 1901. godine proveo je Fisher koristeći upravo acilne kloride za kondenzaciju.<sup>12</sup> Reagensi koji se danas najčešće koriste za generiranje acilnih klorida iz odgovarajućih kiselina su fosforov triklorid (PCl<sub>3</sub>), fosforoksi-klorid (POCl<sub>3</sub>), fosforov pentaklorid (PCl<sub>5</sub>) tionil-klorid (SOCl<sub>2</sub>) i oksalil-klorid (COCl<sub>2</sub>).



**Shema 7.** Mehanizam nastanka acil klorida pomoću tionil-klorida ili oksalil-klorida

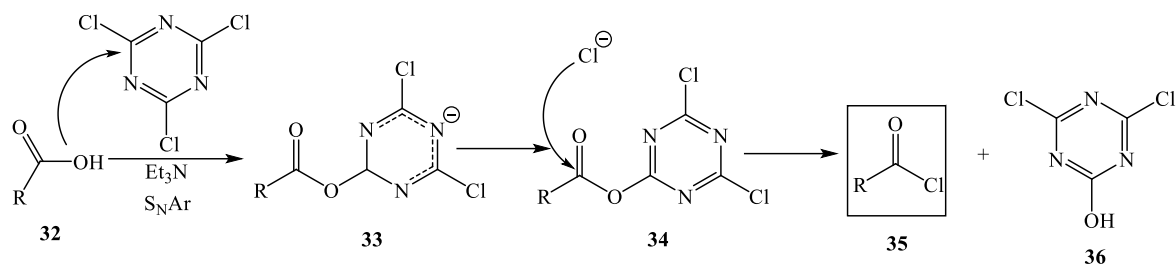
Kao katalizator uglavnom se dodaje kap *N,N*-dimetilformamida (DMF), a njegov katalitički ciklus prikazan je na Shemi 8.



**Shema 8.** Aktivacija uz DMF kao katalizator

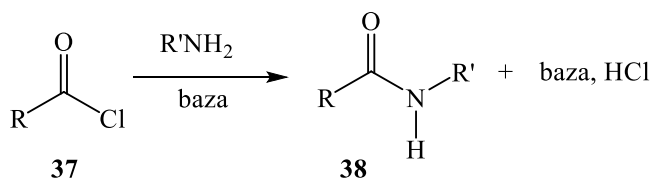
Negativna karakteristika upotrebe reagensa za kloriranje jest razvijanje klorovodika ili pak osjetljivost na kisele uvjete. Kao primjer možemo uzeti 2,4,6-triklor-1,3,5-triazin, koji u prisutnosti trietilamina kiselinu aktivira u acilni klorid tako da održava bazične uvjete tokom reakcije. Mehanizam uključuje aromatsku nukleofilnu supstituciju nakon čega u prvom koraku nastaje aktivirani ester, a zatim slijedi nukleofilni napad kloridnog aniona

koji rezultira nastankom acilnog klorida. Zahvaljujući brojnim prednostima 2,4,6-triklor-1,3,5-triazin ima široku upotrebu u pripravi amida.



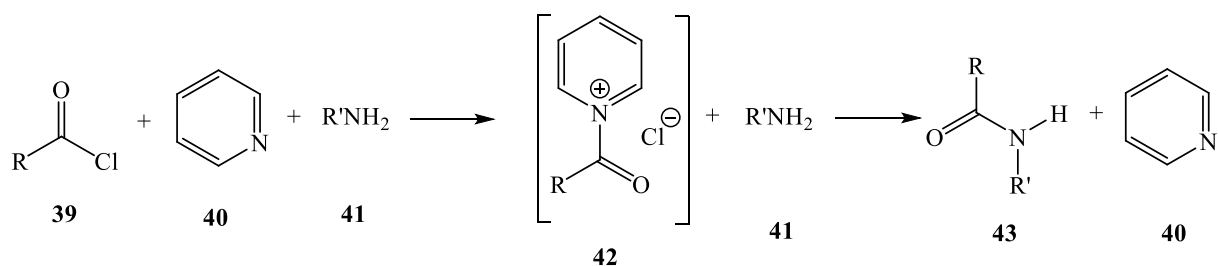
**Shema 9.** Stvaranje acil klorida upotrebom 2,4,6-triklor-1,3,5-triazina

Nakon formiranja acil klorida, tretiranjem sa aminom nastat će amidna veza. Reakcija se provodi u inertnom, suhom otapalu, uz dodatak baze radi sprečavanja nastanka nereaktivne soli te da zarobimo nastali HCl.



**Shema 10.** Formiranje amidne veze

Katalizatori su najčešće piridin (može se koristiti i kao otapalo) ili *N,N*-dimetilaminopiridin (DMAP).<sup>13</sup>

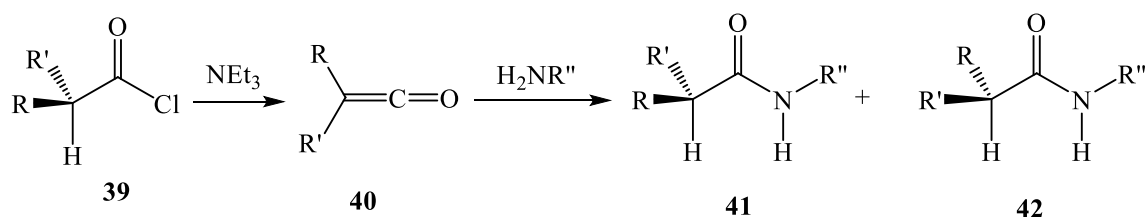


**Shema 11.** Reakcija katalizirana pirimidinom

Za neke spojeve moguća je upotreba metalnog katalizatora kao što je cink. Kondenzacija se tada provodi pri sobnoj temperaturi.

### 2.2.2. Nedostaci acilnih klorida

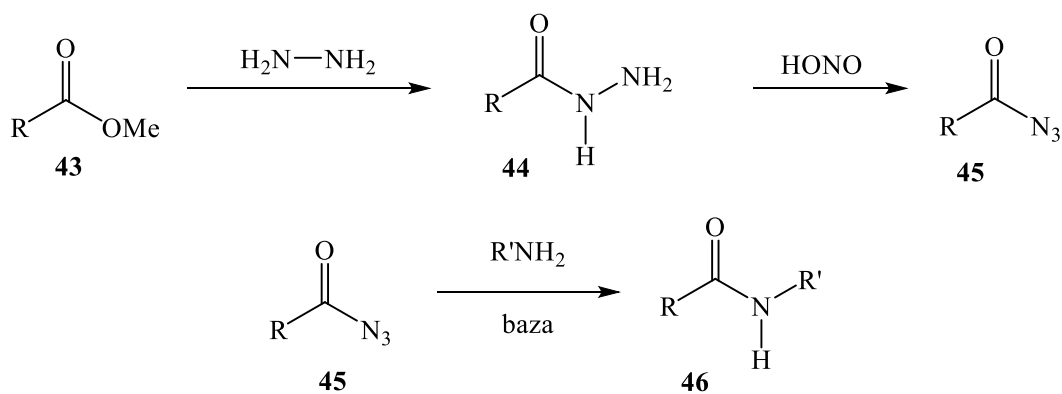
Zbog mogućnosti racemizacije, hidrolize, popratnih reakcija i mogućih odcjepljenja zaštitnih skupina, upotreba acilnih klorida u sintezi amida je ograničena. Tendencija racemizaciji kod bazičnih uvjeta može se prikazati standardom sintezom ketena.<sup>14</sup> Keteni nastanu kada acilni klorid koji ima  $\alpha$ -proton, reagira s trietilaminom ( $\text{NEt}_3$ ). Reakcija može dalje ići s nukleofilom što naposljetku vodi do nastanka racemične smjese produkta.



Shema 12. Racemizacija prikazana preko ketena

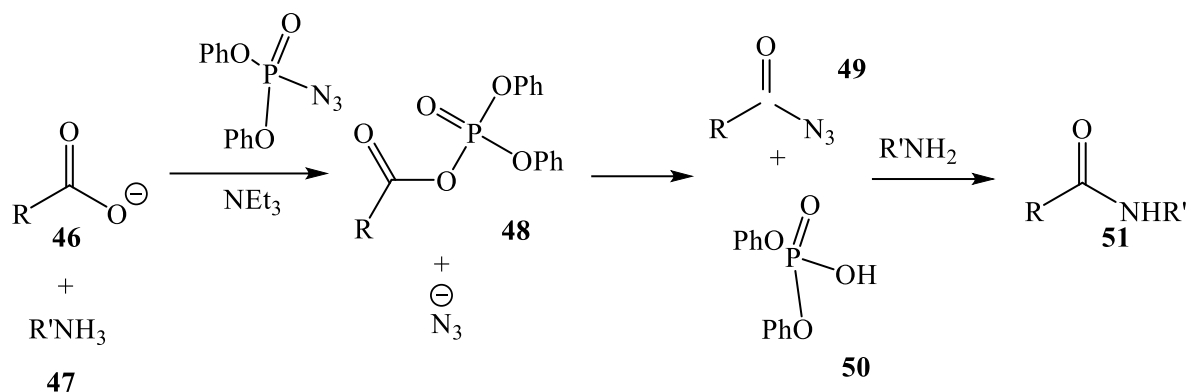
### 2.2.3. Aktivacija acilnim azidima

Priprema acilnih azida polazi iz odgovarajućih metilnih estera u dva koraka: u prvom dolazi do zamjene metoksi skupine s hidrazinom, a potom slijedi nitriranje.



Shema 13. Sinteza amida preko generiranja acilnih azida

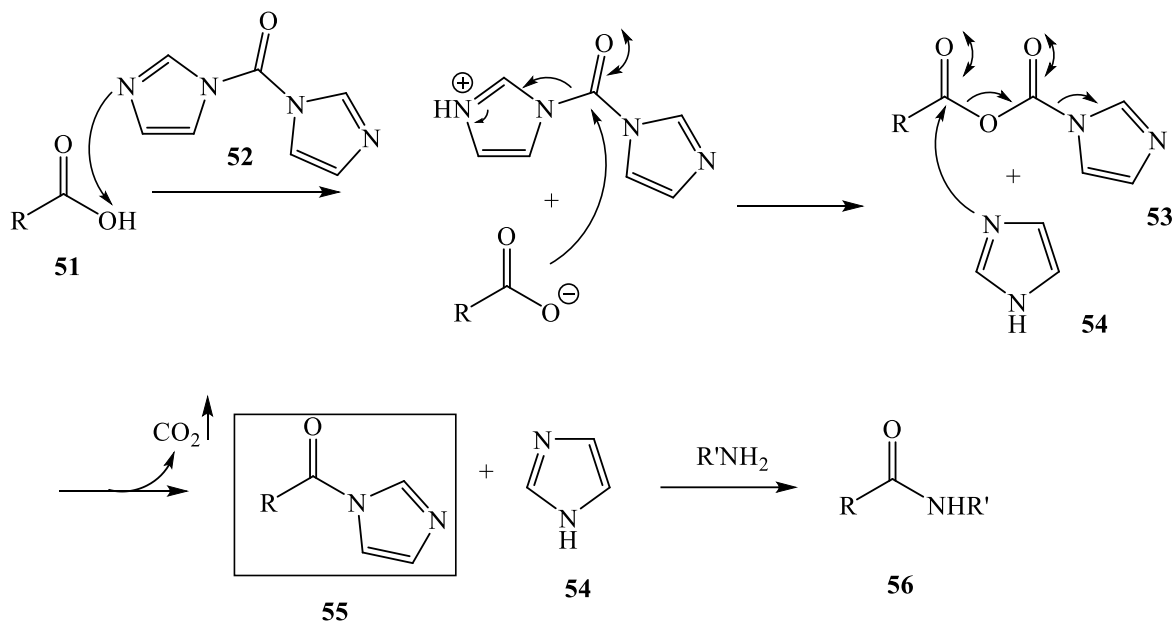
Prednost tih reakcija je da možemo gotovo u potpunosti izbjeći racemizaciju, no nedostatak je mogućnost Curtiusovog pregrađivanja koje vodi do nastanka izocijanata.<sup>15</sup> Uspješniji proces razvijen je uz upotrebu difenilfosforilnog azida (DPPA).



**Shema 14.** Priprava amida uz DPPA

### 2.2.4. Aktivacija acilnim imidazolima

Kao reagens kod aktivacije acilnim imidazolima često se upotrebljava karbonil-diimidazol (CDI). Prilikom provođenja reakcije dodatak baze nije potreban te se zato CDI učestalo koristi u kemiji peptida, dobivanju estera i tioestera.

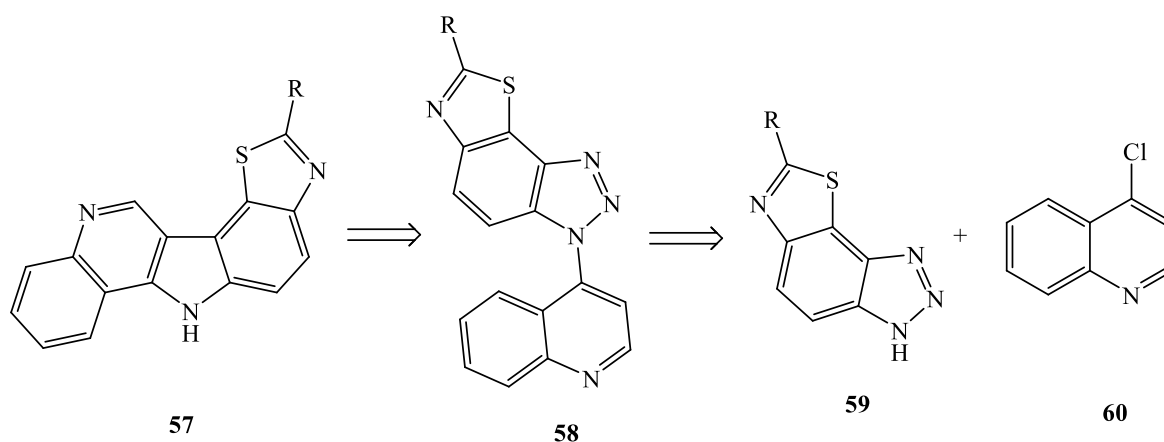


**Shema 15.** Priprava amida uz CDI



### 2.3. Sinteza i biološka aktivnost derivata kinolina i benzimidazola

Beauchard i suradnici sintetizirali su te istraživali antitumorsku aktivnost novih tiazoloindolo[3,2-*c*]kinolina i 8-supstituiranih-1*1H*-indolo[3,2-*c*]kinolina. Spojevi su priređeni Graebe-Ullmannovom termičkom ciklizacijom odgovarajućih *N*-ariliranih benzotriazola. Svi tiazolobenzotriazolnim intermedijerima ispitana je *in vitro* inhibicija dviju linija stanica raka dojke MCF-7 i MDA-MB-231. Također, proučavana je interakcija nosintetiziranih spojeva s DNA, mogućnost inhibicije topoizomeraze i citotoksičnost prema HL60 te HL60/MX2 stanicama leukemije kod ljudi.

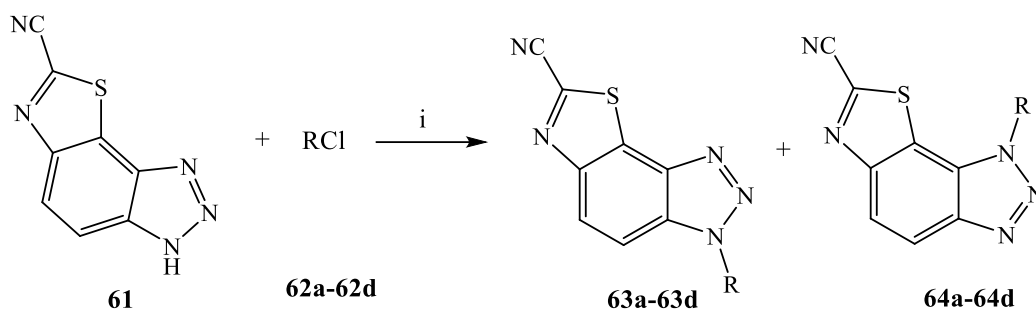


Shema 16. Retrosintetski put pripreve tiazoloindolokinolina **57**

Tiazoloindolokinolin **57** ima planarni heterociklički kromofor podložan za mogućnost ulazanja između parova baza DNA pa je interakcija prvo praćena apsorpcijskom spektroskopijom, a zatim se proučavao afinitet vezanja DNA mjerenjem temperature taljenja. Istraživana je i mogućnost inhibicije topoizomeraza I i II. Eksperiment je proveden korištenjem elektroforeze uz prisutnost etidijevog bromida. Naposljetku je ispitana i citotoksičnost prema stanicama leukemije HL60 i HL60/MX2. Rezultati su pokazali da spoj pokazuje interakciju s DNA, bez selektivnosti prema parovima baza, ne djeluje kao inhibitor topoizomeraza, no pokazuje citotoksičnu aktivnost prema ljudskim stanicama leukemije.

2-cijano-*N*-supstituirani benzotriazoli priređeni su pomoću mikrovalnog zračenja uz 2-cijanotiazolobenzotriazol **61** kao početni reaktant te dodatak jednog ekvivalenta 4-klorkinolina **62a**, 4-klor-2-metilkinolina **62b**, 2-klorkinolina **62c** ili 4-klorpiridina **62d** u minimalnoj količini toluena.

Reakcijom su dobivena dva izomera, a prevladava manje sterički ometani produkt.

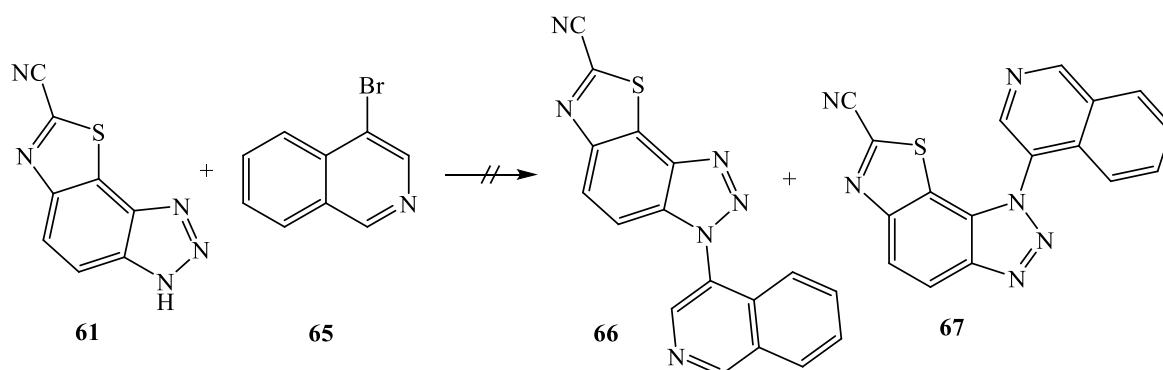


**Shema 17.** Mikrovalna sinteza 2-cijano-*N*-supstituiranih benzotriazola **63a-d** i **64a-d** (Tablica 2.); i) toluen, 160 °C, 1 h za **63a** i **64a**; piridin, 115 °C, 1.5 h za **63b** i **64b**, 45 min za **63c-d** i **64c-d**

**Tablica 2.** Popis supstituenata 2-cijano-*N*-supstituiranih benzotriazola **62a-d** i **63a-d**

<b>R</b>				
<b>Spoj</b>	<b>62a</b> <b>63a</b> <b>64a</b>	<b>62b</b> <b>63b</b> <b>64b</b>	<b>62c</b> <b>63c</b> <b>64c</b>	<b>62d</b> <b>63d</b> <b>64d</b>

Pokušaj sinteze izokinolinilbenzotriazola kondenzacijom **61** i 4-bromokinolina **65** pri visokoj temperaturi uz korištenje bakra ili paladija kao katalizatora nije bio uspješan.

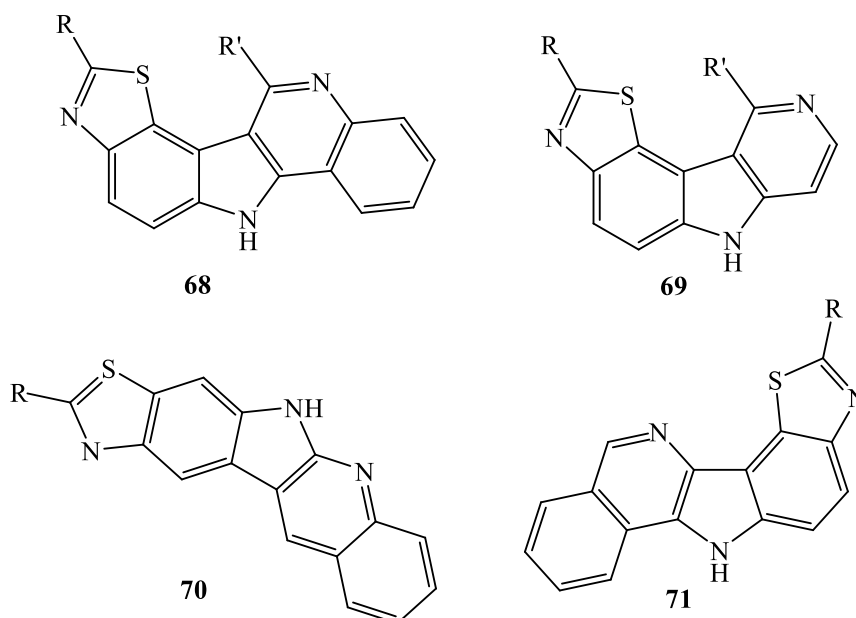


**Shema 18.** Kondenzacija tiazolobenzotriazola i 4-bromokinolina

Cijano skupina na položaju 2 benzotiazolnog prstena je jako reaktivna pa je s ciljem istraživanja citotoksične aktivnosti spojeva dobivenih iz takvih prekursora, provedena

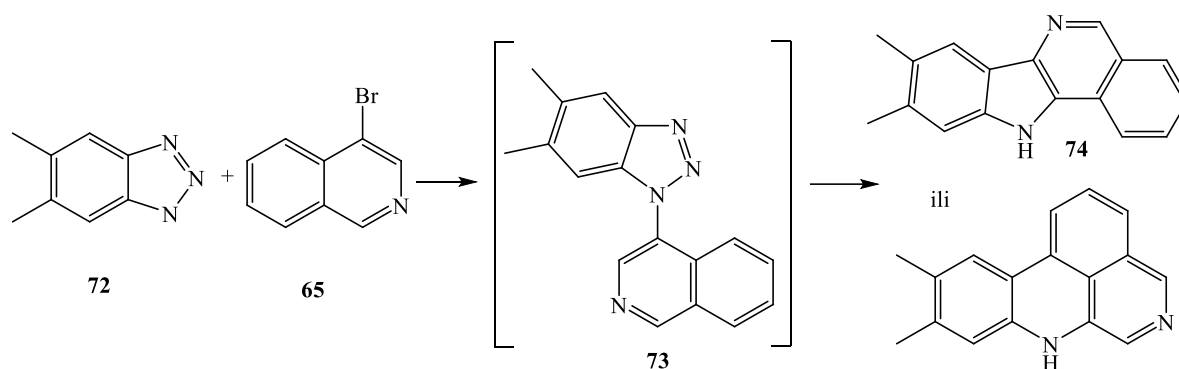
sinteza spojeva **68-70** čije su strukture prikazane na Slici 1. Kondenzacija etilendiamina s 2-cijanotiazolobenzotriazolima **63a-d** u etanolu je u prvom koraku bila uspješna, no priprava željenih produkata nije bila uspješna. Razlozi neuspješnoj sintezi mogu biti mikrovalno ozračivanje ili prisutnost pirofosforne kiseline. Neuspješna jest bila i sinteza derivata izokinolina **71**.

Novosintetiziranim derivatima tiazolobenzotriazola ispitivana je mogućnost inhibicije rasta staničnih linija raka dojke MCF-7 i MDA-MB-231. Većina molekula pokazala je srednju do jaku aktivnost pri 10  $\mu$ M prema obje stanične linije, pri čemu su MDA-MB-231 stanice bile malo otpornije, osim kod ispitivanja spoja **63c** i njegovog derivata dobivenog kondenzacijom s etilendiaminom.



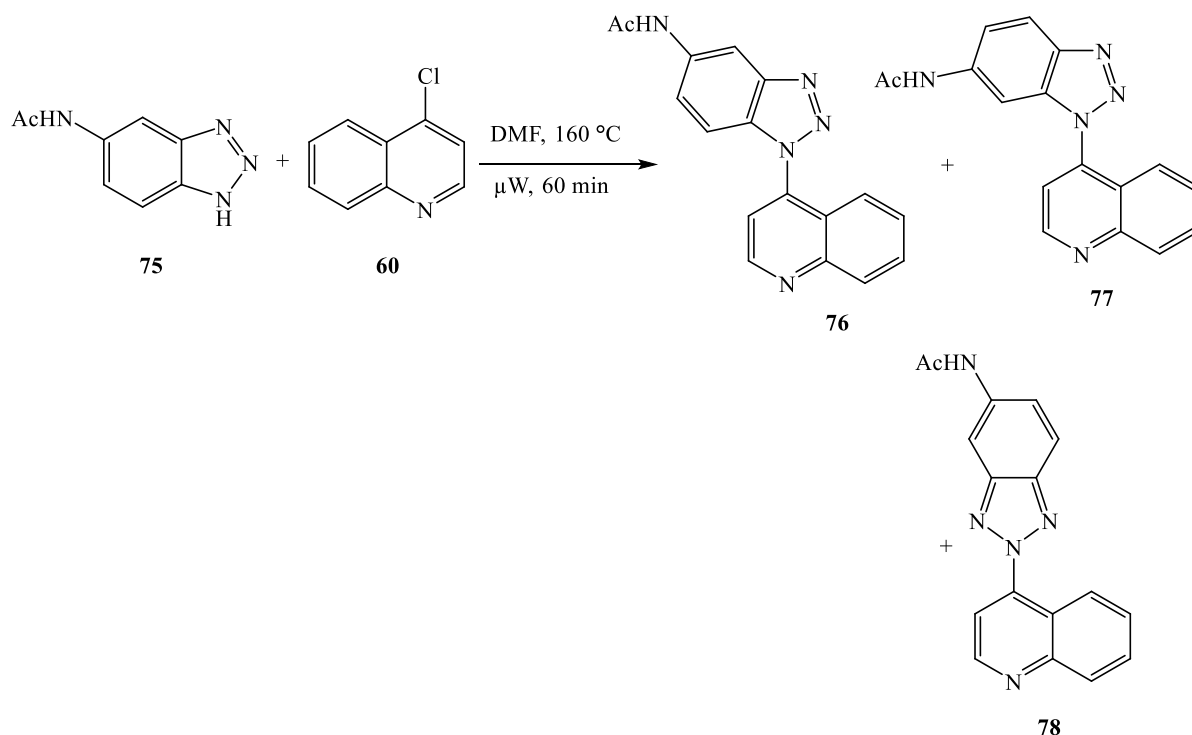
**Slika 1.** Strukture spojeva **68-71**

Sljedeća proučavana reakcija bila je priprava željenih spojeva iz simetričnog 5,6-dimetilbenzotriazola kao početnog reaktanta, a provedena je pomoću mikrovalnog zračenja u zatvorenom sustavu kroz 2 h. Naposljetku je uspješno izoliran produkt no samo u tragovima, u vrlo slabom iskorištenju.



**Shema 19.** Termička ciklizacija triazolobenzokinolina

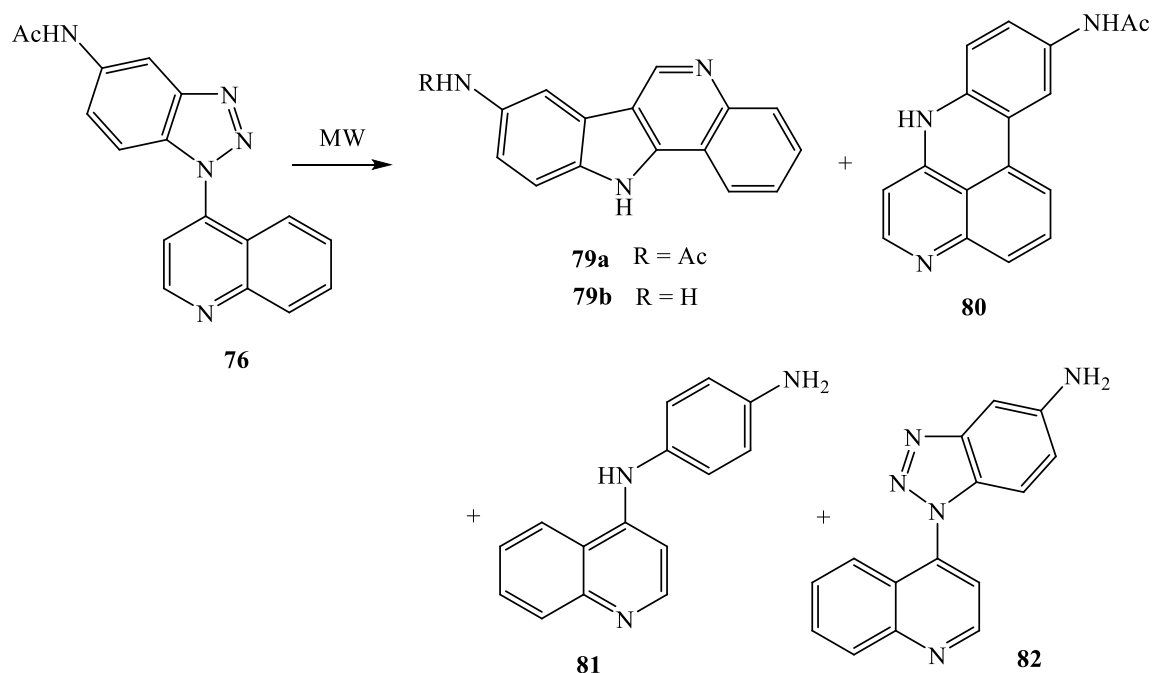
U sklopu istraživanja izoliran je i 7H-4,7-diazabenzode[2,1-b]antracen. Znanstvenici su prvotno ekvimolarnu smjesu acetamidobenzotriazola i 4-klorkinolina uz malo otapala podvrgnuli mikrovalnom ozračavanju nakon čega je nastala smjesa tri monoalkilirana derivata (**76**: 43 %, **77**: 30 %, **78**: 10 %) čije su strukture potvrdili spektroskopski, a prikazane su na Shemi 20.



**Shema 20.** Kondenzacija acetamidobenzotriazola s 4-klorkinolinom

Nakon toga provedena je ciklizacija spoja **76** također korištenjem mikrovalnog zračenja te je izoliran *N*-(7H-4,7-diazabenzode[2,1-b]antracen-10-il)acetamid **80** u iskorištenju od 35 %. Reakcija provedena miješanjem na temperaturi refluksa u neutralnom mediju (toluen), dala je složenu smjesu produkata iz koje je izolirana samo vrlo mala količina spoja **79a**. Zatim je provedena termoliza u vrućoj pirofosfornoj kiselini pri 250 °C što je dovelo do potpune

degradacije reaktanta unutar 5 minuta, dok je pri 200 °C kroz 3 minute reakcija bila nešto uspješnija te je dobiveno i 27 % 8-amino-1*H*-indolo[3,2-*c*]kinolina **79b**.<sup>16</sup>

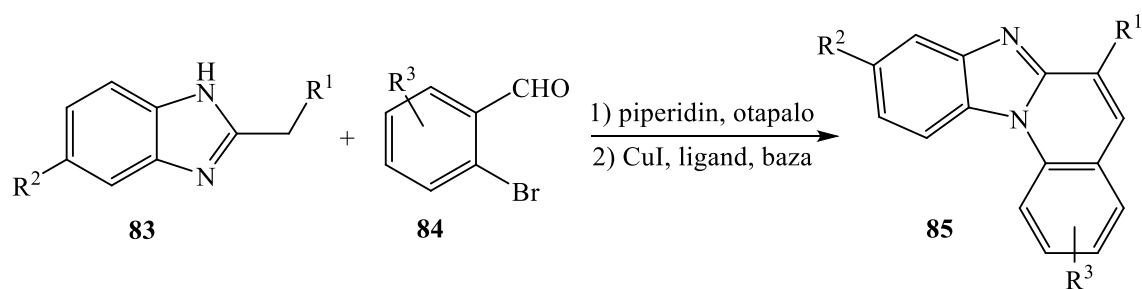


**Shema 21.** Termička ciklizacija *N*-1-aril-acetamidobenzotriazola

Spojevima **79b** i **80** ispitana je interakcija s DNA molekulom te su rezultati pokazali da najizraženiju interakciju te vezanje između parova baza pokazuju spojevi kako slijedi: **80** > **79b** > **57**. Priređeni spojevi ne inhibiraju aktivnost topoizomeraza I i II, a gotovo su jednako citotoksični prema stanicama leukemije HL60 i HL60/MX2. Spoj **80** pokazuje i značajnu inhibiciju rasta malignih stanica.

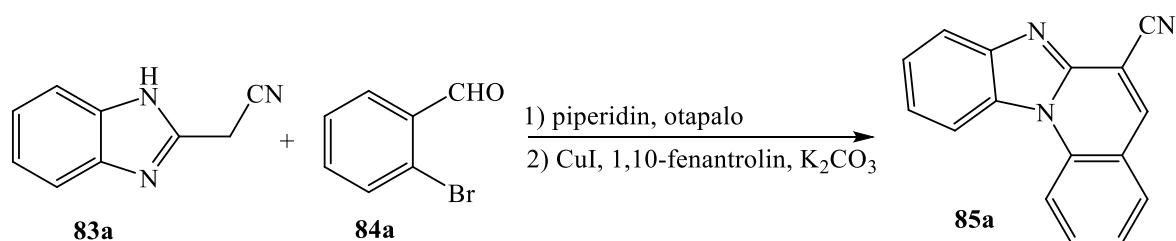
B. W. Zhou i njegov tim znanstvenika istraživali su "one-pot" sintezu supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina. Benzimidazo[1,2-*a*]kinolin je prvi put bio sintetiziran 1938. godine, kondenzacijom 2-aminokinolina s pikirinskom kiselinom<sup>17</sup>, a kasnije su sintetizirani i supstituirani benzimidazoli i njihovi derivati koji pokazuju širok spektar bioloških aktivnosti poput antibakterijske, antivirusne, antifungalne, antitumorske *itd.*

Polazeći od odgovarajućih benzimidazola i 2-brombenzaldehida dobiveni su po prvi puta, Knoevenagelovom kondenzacijom te zatim bakrom kataliziranom intramolekularnom Ullmannovom reakcijom, supstituirani benzimidazo[1,2-*a*]kinolini prema Shemi 22.



**Shema 22.** "One-pot" sinteza benzimidazo[1,2-*a*]kinolina

Reakcije su provedene uz korištenje različitih baza, liganada, otapala i temperatura kako bi se pronašli najpovoljniji uvjeti, a kao početni supstrati u istraživanju korišteni su 2-acetonitrilbenzimidazol **83a** (0,5 mmol) i 2-brombenzaldehyd **84a** (0,6 mmol). U prvom je koraku uz dodatak katalitičke količine piperidina (0,1 mmol) brzo došlo do kondenzacije pa je optimiran drugi sintetski korak. Za prvi slučaj korišteno je 0,05 mmol bakrovog(I) jodida kao katalizatora, 0,1 mmol liganda 1,10-fenantrolina i baze kalijevog karbonata 1 mmol, dok je otapalo (2 mL) bilo mijenjano. Dobiveni rezultati prikazni su u Tablici 3., a rezultati pokazuju da je dioksan najbolje otapalo jer je pri tome produkt dobiven u najvećem iskorištenju.



**Shema 23.** Sinteza cijano-supstutuiranog benzimidazo[1,2-*a*]kinolina

**Tablica 3.** Optimizacija reakcije korištenjem različitih otapala

Br.	Otapalo	Temperatura (°C)	Vrijeme (h)	Iskorištenje <sup>a</sup> (%)
1	THF	refluks	8	48
2	MeCN	refluks	8	56
3	Toluen	90	12	tragovi
4	Dioksan	90	8	84
5	DMSO	90	12	tragovi
6	DMF	90	8	20

<sup>a</sup>Iskorištenje produkta bazirano na **83a**.

Nakon toga bilo je potrebno procijeniti koji su ligand i baza najpovoljniji za reakciju pa je ponovno proveden eksperiment uz iste reakcijske uvjete te korištenje dioksana kao otapala. Rezultati prikazani u Tablici 4. pokazali su da je 1,10-fenantrolin najbolji ligand, a iskorištenje nije poraslo povišenjem temperature i vremena provođenja reakcije. Što se tiče izbora baze, kalijev i cezijev karbonat su dali najbolja i gotovo jednaka iskorištenja.

**Tablica 4.** Optimizacija reakcije promjenom korištenog liganda i baze

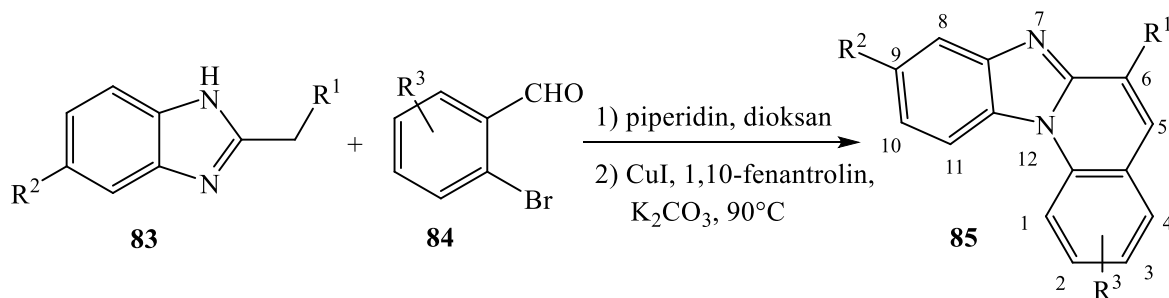
Br.	Ligand	Baza	Vrijeme (h)	Iskorištenje <sup>a</sup> (%)
1	L-prolin	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8	27
2	<i>N</i> -metilglicin	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8	20
3	<i>N,N</i> -dimetilglicin	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8	tragovi
4	1,10-fenantrolin	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8	84
5	1,10-fenantrolin	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	12	84 <sup>b</sup>
6	1,10-fenantrolin	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	8	79
7	1,10-fenantrolin	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8	83

<sup>a</sup>Iskorištenje produkta bazirano na **83a**.

<sup>b</sup>Intermolekularna kondenzacija je bila provedena na temperaturi refluksa.

Nakon optimizacije reakcije, reakcijski su uvjeti primijenjeni za sintezu supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina, a rezultati su sumirani u Tablici 5. Tijek reakcija je praćen TLC-pločicama, a strukture spojeva potvrđene su <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom.

**Tablica 5.** Rezultati pripreve supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina



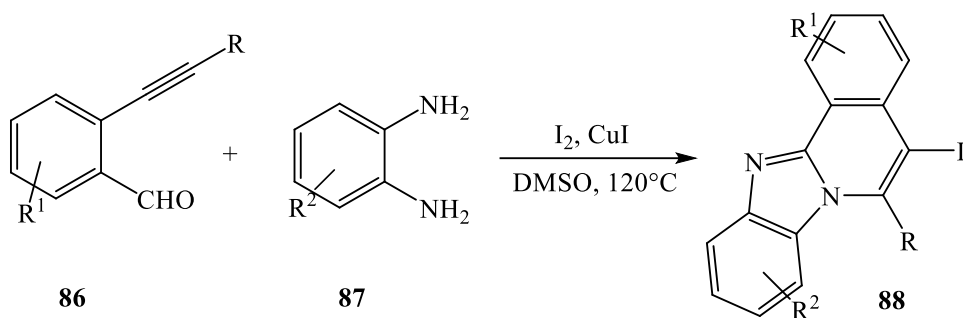
Supstrati						Produkt	
83	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	84	R <sup>3</sup>	85	R <sup>3</sup>	Iskorištenje <sup>a</sup> (%)
83a	CN	H	84a	H	85a	H	84
83a	CN	H	84b	5-OMe	85b	3-OMe	75
83a	CN	H	84c	4-Me	85c	2-Me	68
83a	CN	H	84d	5-OH	85d	3-OH	43
83a	CN	H	84e	5-Cl	85e	3-Cl	79
83b	CN	Me	84a	H	85f <sup>b</sup>	H	88
83c	CN	Cl	84a	H	85g	H	81
83b	CN	Me	84b	5-OMe	85h <sup>b</sup>	3-OMe	72
83d	CO <sub>2</sub> Et	H	84a	H	85i	H	40
83d	CO <sub>2</sub> Et	H	84f	4-Cl	85j	2-Cl	45
83d	CO <sub>2</sub> Et	H	84b	5-OMe	85k	3-OMe	20
83d	CO <sub>2</sub> Et	H	84e	5-Cl	85l	3-Cl	37

<sup>a</sup>Iskorištenje produkta bazirano na benzimidazolu.

<sup>b</sup>Produkt je dobiven kao smjesa izomera.

Predvođen H. C. Ouyangom, tim znanstvenika razvio je efikasni način dobivanja kondenziranih derivata jodizokinolina i benzimidazola, uključujući i strategiju tzv. jodociklizacije. Na istraživanje ih je potaknula sve veća važnost spomenutih derivata u medicinskoj kemiji zbog njihovih iznimnih bioloških aktivnosti poput anti-HIV-1, antitumorske, antimikrobne te antifungalne aktivnosti.<sup>18</sup> Prethodno su bila razvijena dva sintetska puta njihove pripreme: a) uvođenje supstituenata na već postojeći benzimidazolski prsten<sup>19</sup>, b) reakcija benzendiamina s 2-etinilbenzalhidom<sup>20</sup> ili derivatima piran-2-ona, no modifikacija tako sintetiziranih benzimidazo-izokinolina je dosta otežana. Istraživanje je bilo usmjereno na dobivanje kondenziranih derivata jodizokinolina i benzimidazola bakrom kataliziranom ciklizacijom različito supstituiranih 2-etinilbenzalhida i *o*-benzendiamina.

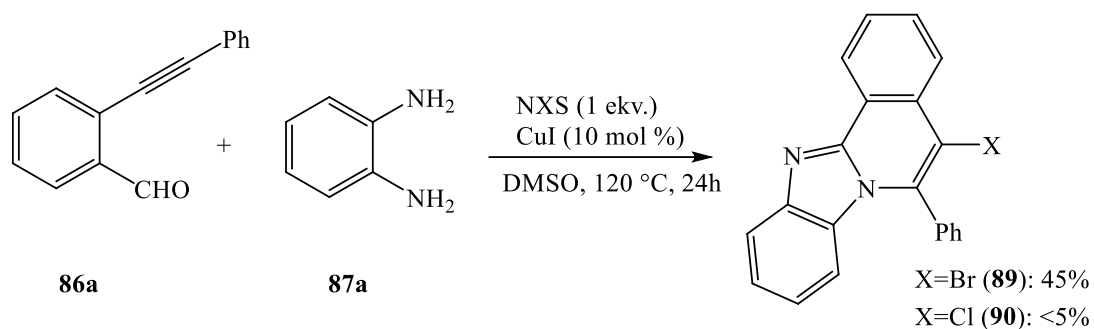




**Shema 24.** Sinteza derivata jodizokinolina i benzimidazola bakrom kataliziranom ciklizacijom

Da bi se optimirali reakcijski uvjeti, bilo je potrebno provesti dodatne testove. Uvjeti su ispitani na reakciji prikazanoj na Shemi 22. uz  $R = Ph$  te  $R^1, R^2 = H$ . U prisutnosti *N*-jodsukcinimida (NIS) u dimetilsulfoksidu (DMSO), pri 80 °C, nakon 20h izolirani je produkt dobiven samo u tragovima, no dodatkom 10 mol % bakovog (I) jodida (CuI) iskorištenje reakcije je značajno povećano na 51 %. Nadalje su provedene sinteze uz korištenje različitih kombinacija katalizatora od kojih su korišteni, osim CuI, bakov (II) klorid (CuCl<sub>2</sub>), bakov (I) bromid (CuBr), bakrov(I) oksid (Cu<sub>2</sub>O) te bakrov(II) trifluorometanosulfonat (Cu(OTf)<sub>2</sub>). Od otapala korišteni su toluen, acetonitril (CH<sub>3</sub>CN), dioksan, *N,N*-dimetilformamid (DMF), *N*-metil-2-pirolidon (NMP), dimetilacetamid (DMA) te 1,2-dikloretnan (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>), uz neke od navedenih reagensa poput NIS, joda (I<sub>2</sub>) ili jodovog klorid (ICl), a mijenjana je i temperatura. Rezultati su pokazali da je reakcija najefikasnija (iskorištenje od 75 %) pri množini početnih supstrata **86** i **87** ( $R = Ph, R^1$  i  $R^2 = H$ ) od 0,2 mmol uz korištenje katalizatora CuI (10 mol %), 2,5 ekvivalenta I<sub>2</sub> u 2 mL DMSO i temperaturi od 120 °C kroz 24 h. Nakon podešavanja reakcijskih uvjeta jodociklizacijom su pripremljeni brojni supstituirani derivati jodizokinolina i benzimidazola. Rezultati su pokazali da su elektron-donorske skupine poput metilne na diaminu **87** povoljne dok su diamini s elektron-odvlačećim skupinama poput klora ili trifluormetilne skupine dali produkte u slabijim iskorištenjima.

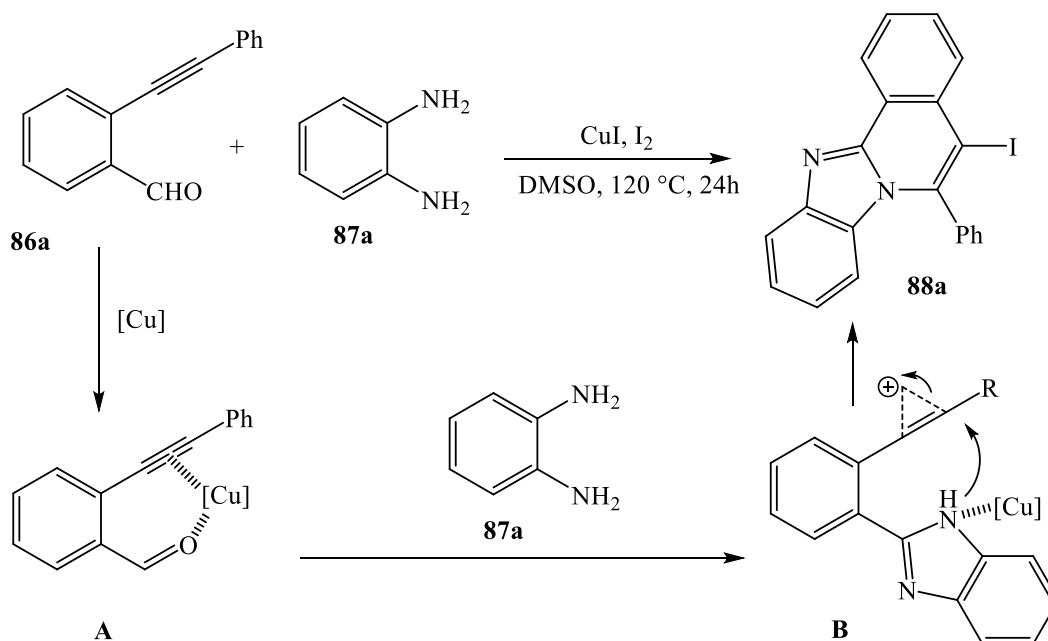
Ova istraživačka grupa je također ispitivala sintezu i drugih kondenziranih derivata haloizokinolina i benzimidazola pri čemu su koristili *N*-halosukcinimid, NXS ( $X = Br, Cl$ ). Eksperiment je pokazao da *N*-klorsukcinimid ne pokazuje gotovo nikakvu aktivnost.



**Shema 25.** CuI-katalizirana sinteza derivata haloizokinolina i benzimidazola uz *N*-halosukcinimid

Provođenjem dodatnih, kontroliranih eksperimenata došli su do mogućeg mehanizma reakcije prikazanog na Shemi 26. te do zaključka da CuI ima dvije važne uloge:

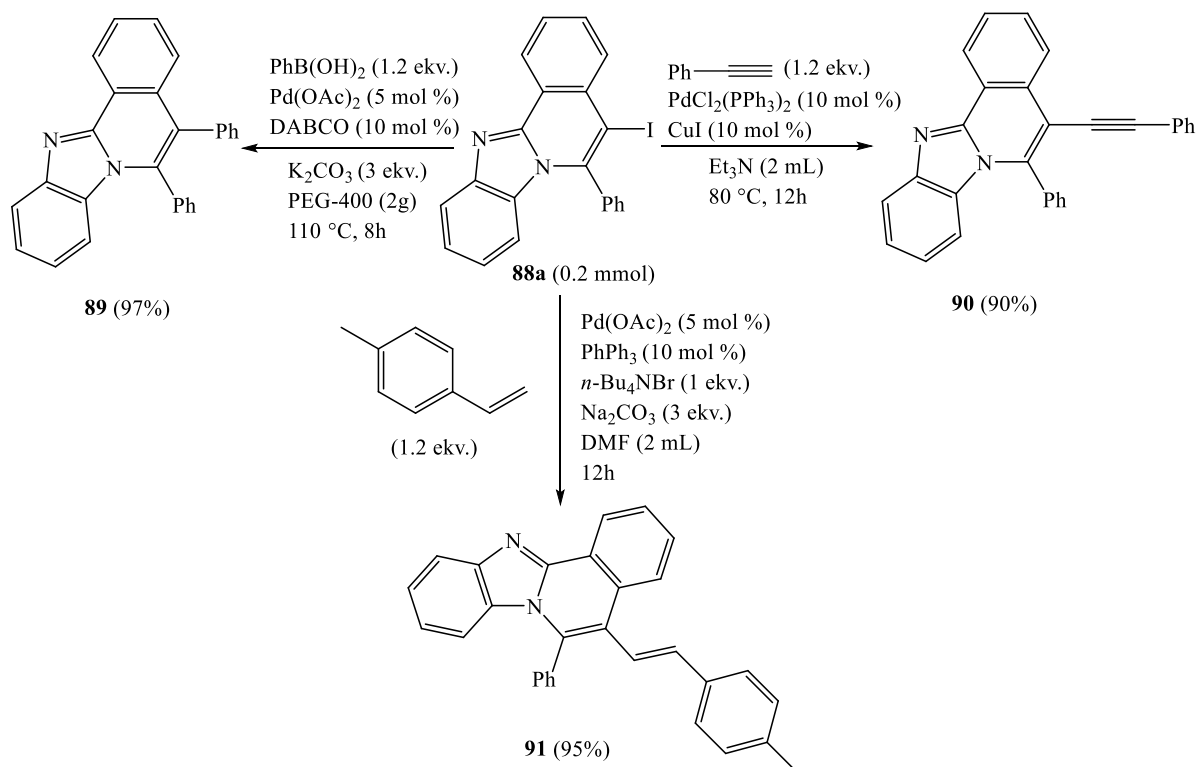
- katalizator i/ili promotor oksidacijske ciklizacije intermedijera A koji vodi do nastanka intermedijera B
- aktivira ugljik-ugljik trostruku vezu putem stvaranja kompleksa



**Shema 26.** Mogući reakcijski mehanizam

Također su još ispitivali da li dobiveni halosupstituirani produkt **88a** podliježe Suzuki-jevoj, Heck-ovoj ili Sonogashira-inoj reakciji.

Reakcije su dale produkte u visokim iskorištenjima, što je otvorilo mogućnosti za daljnja istraživanja posebice u otkrivanju novih lijekova.

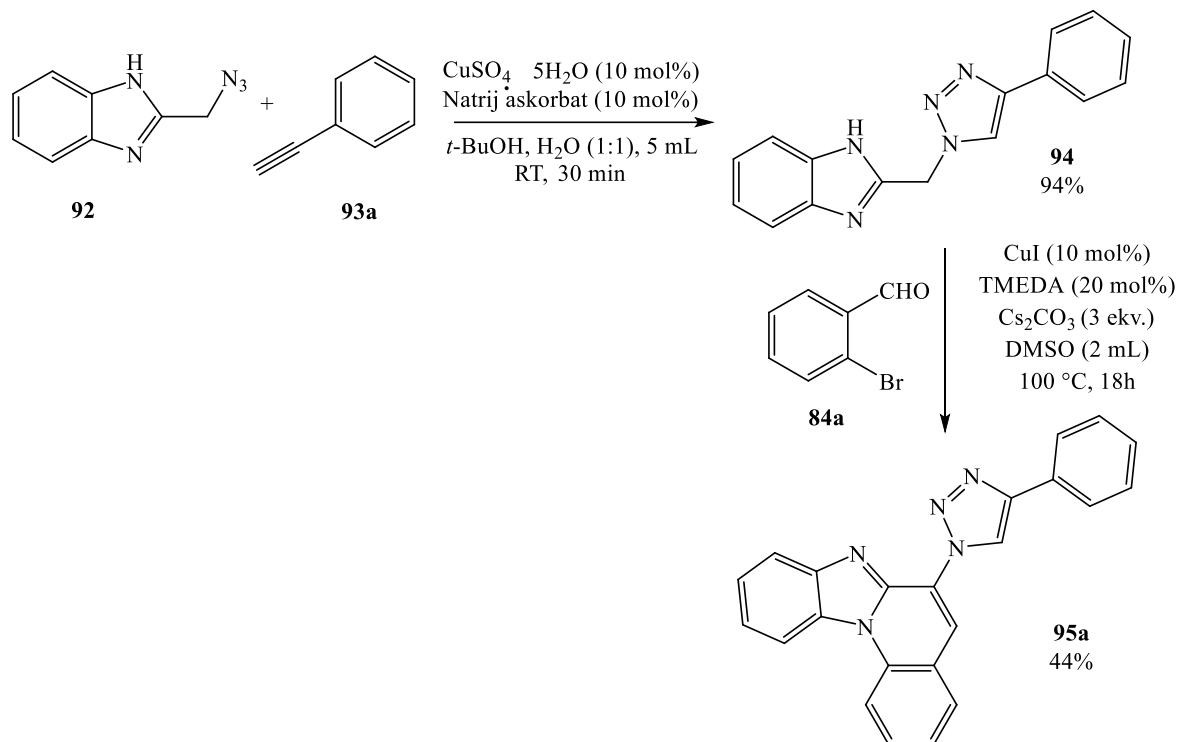


**Shema 27.** Primjena produkta **88a** u organskoj sintezi

H. N. Nagesh je sa suradnicima istraživao višekomponentne kaskadne reakcije te dvostruku ulogu bakra u sintezi spojeva koji sadrže 1,2,3-triazol vezan na benzimidazo[1,2-*a*]kinolin, a zatim su proučavali i fotofizikalna svojstva nosintetiziranih spojeva. Znanstvenici su za proučavanje odabrali navedene derivate jer spojevi koji sadrže upravo te heterocikličke komponente naširoko su primjenljivi u biološkim sustavima, kemiji materijala, kao fluorescentni senzori i dr. Višekomponentne reakcije poželjne su jer su u usporedbi s reakcijama u više koraka ekonomičnije, vremenski učinkovitije te ekološki prihvatljivije.

Na početku je provedena sinteza spoja **95a** koji ima 1,2,3-triazolni prsten vezan na benzimidazo[1,2-*a*]kinolin u dva koraka, kao što je prikazano na Shemi 28. U prvom koraku reaktanti su bili podvrgnuti [3+2] cikloadiciji, a nakon izolacije produkt **94** je tretiran u drugom koraku s 2-brombenzalhidom.

Obje reakcije provedene su u prisutnosti lako dostupnih bakrovih soli, a konačni produkt čiju su strukturu potvrdili <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom dobiven je u 44 %-tnom iskorištenju.

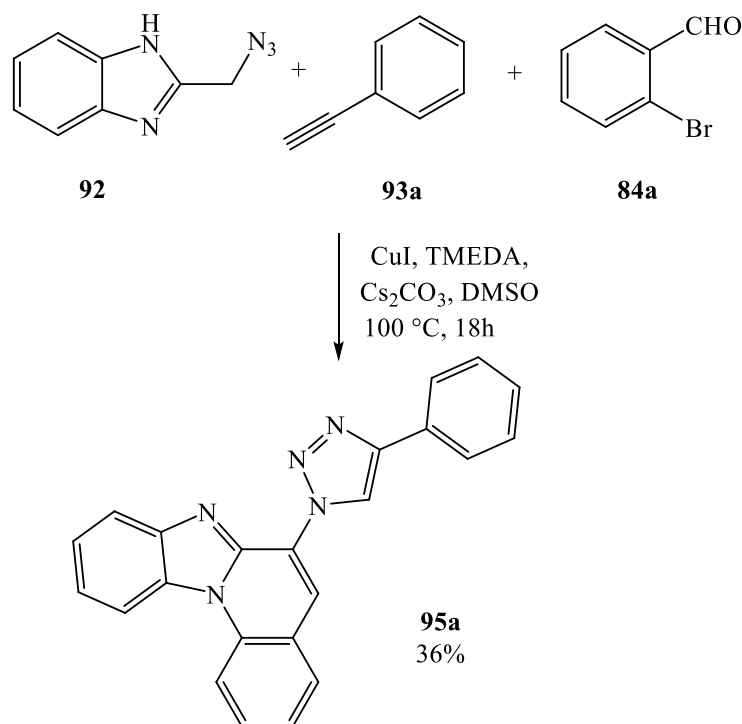


**Shema 28.** Sinteza ciljane molekule u dva koraka

Nadalje su pokušali provesti istu sintezu, ali u jednom stupnju kondenzacijom spojeva **92**, **93a** i **84a** uz bakar(I)-jodid (0,1 mmol), tetrametiletilendiamin (0,2 mmol), cezijev karbonat (3 mmol) u dimetilsulfoksidu, pri temperaturi od  $100^\circ\text{C}$  tijekom 18 h u atmosferi dušika. U jednom koraku stvorene su četiri nove veze; jedna C-C i tri C-N, a produkt je dobiven u iskorištenju od 36 % (shema 29).

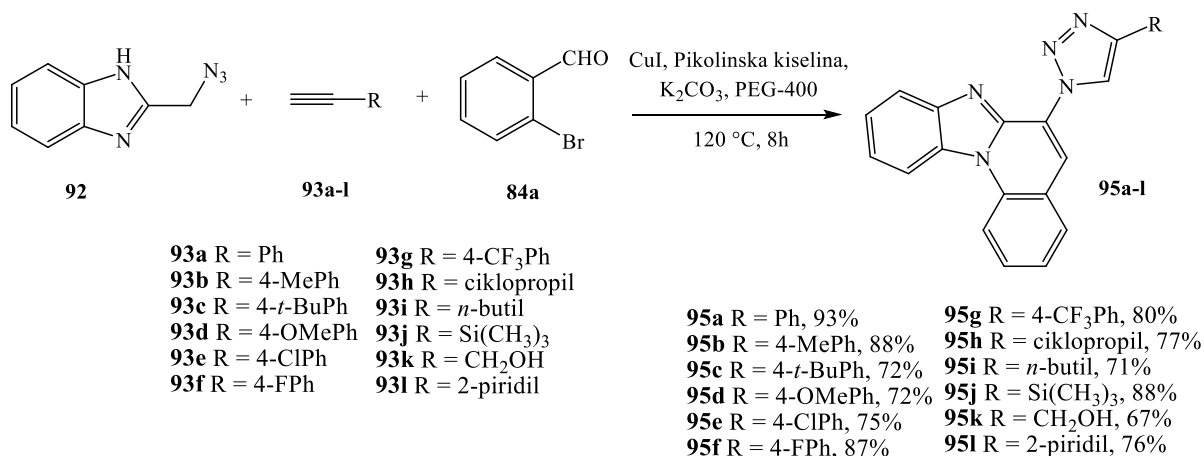
Nakon ohrabrujućih rezultata provedena je optimizacija reakcijskih uvjeta mijenjajući različite parametre kao što su katalizator, ligand, baza, otapalo, temperatura i vrijeme izvođenja reakcije.

Na temelju dobivenih iskorištenja utvrđeni su najpovoljniji uvjeti koji uključuju upotrebu katalizatora  $\text{CuI}$  (0,1 mmol), baze kalijevog karbonata (3 mmol), kao ligand najbolja se pokazala pikolinska kiselina (0,2 mmol) i otapalo polietilen glikol (2 mL) pri temperaturi od  $120^\circ\text{C}$  tokom 8 h uz 1 mmol svakog reaktanta. Pri navedenim reakcijskim uvjetima produkt je dobiven u iskorištenju od 93 %.



**Shema 29.** Sinteza ciljanog spoja kaskadnom reakcijom

Istraživanje je dalje bilo usmjereno na upotrebu različitih acetilena kao supstrata kako bi se sintetizirali različito supstituירani derivati spoja **95**, a dobiveni spojevi i njihova iskorisćenja prikazani su na Shemi 30.



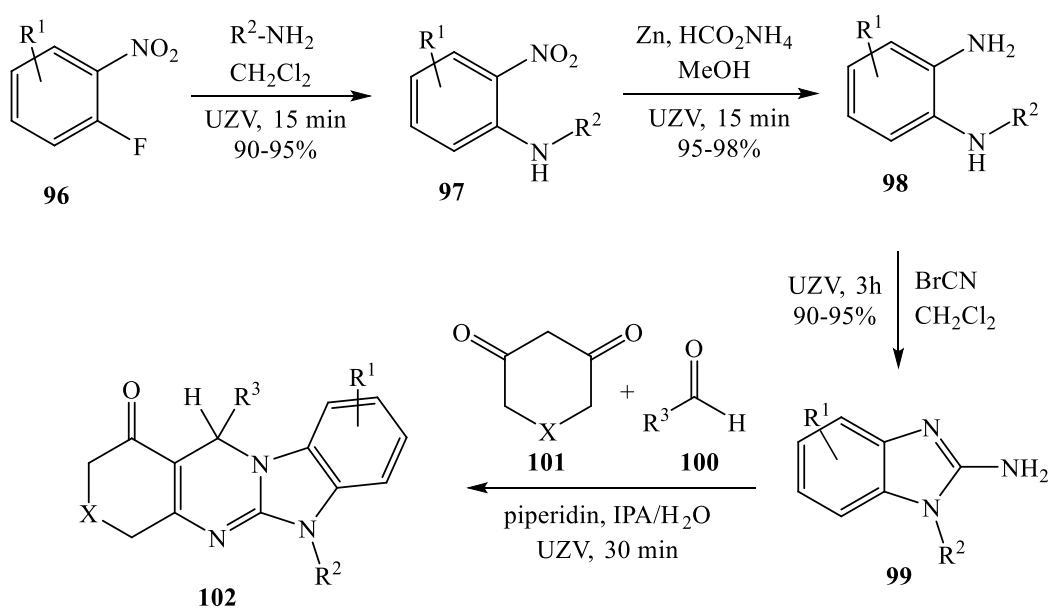
**Shema 30.** Sinteza derivata spoja **95** uz optimizirane uvjete

Iz dobivenih rezultata može se zaključiti da kaskadna reakcija dobro tolerira različite supstrate na 1,2,3-triazolnom prstenu dajući željene produkte u umjerenim do dobrim iskorištenjima.

Nakon toga priređeni su novi derivati spoja **95a** korištenjem različitih derivata benzaldehida tako da je došlo do promjena u strukturi glavnog produkta na kinolinskom prstenu. Manje iskorištenje postignuto je kada je kinolinski prsten u položaju C<sub>5</sub> supstituiran elektron-donorskom skupinom, kao što je metoksidna (64%), dok je supstitucija s elektron-odvlačećom skupinom, poput fluora, dala dosta veće iskorištenje (89 %). Naposljetku su provedene sinteze i s različito supstituiranim 2-azidometil-1*H*-benzimidazolima te su iskorištenja svih sintetiziranih derivata bila su dobra, neovisno koja skupina je supstituirana na benzimidazolnoj jezgri, što znači da elektronski efekt tu ne utječe na reakcijski profil.

Prema istraživanjima drugih znanstvenika molekule s benzimidazo[1,2-*a*]kinolinskom jezgrom dobri su fluorofori<sup>21,22</sup>, a vezanje 1,2,3-triazolnog prstena na nju dodatno povećava fotofizikalna svojstva<sup>23</sup> stoga su te značajke istraživane i na nosintetiziranim spojevima. Zahvaljujući visokim ekstincijskim koeficijentima (>150 nm) molekule bi mogle poslužiti u biologiji te za fluorescencijsku primjenu.

Znanstvenici predvođeni L. H. Chenom istraživali su mehanizam ultrazvučne sinteze benzimidazo[2,1-*b*]kinazolin-1(*H*)-ona. Spojevi su dobiveni trokomponentnim reakcijama 2-aminobenzimidazola, aromatskog aldehida te 1,3-diona u vodenoj otopini izopropanola i uz piperidin kao katalizator.

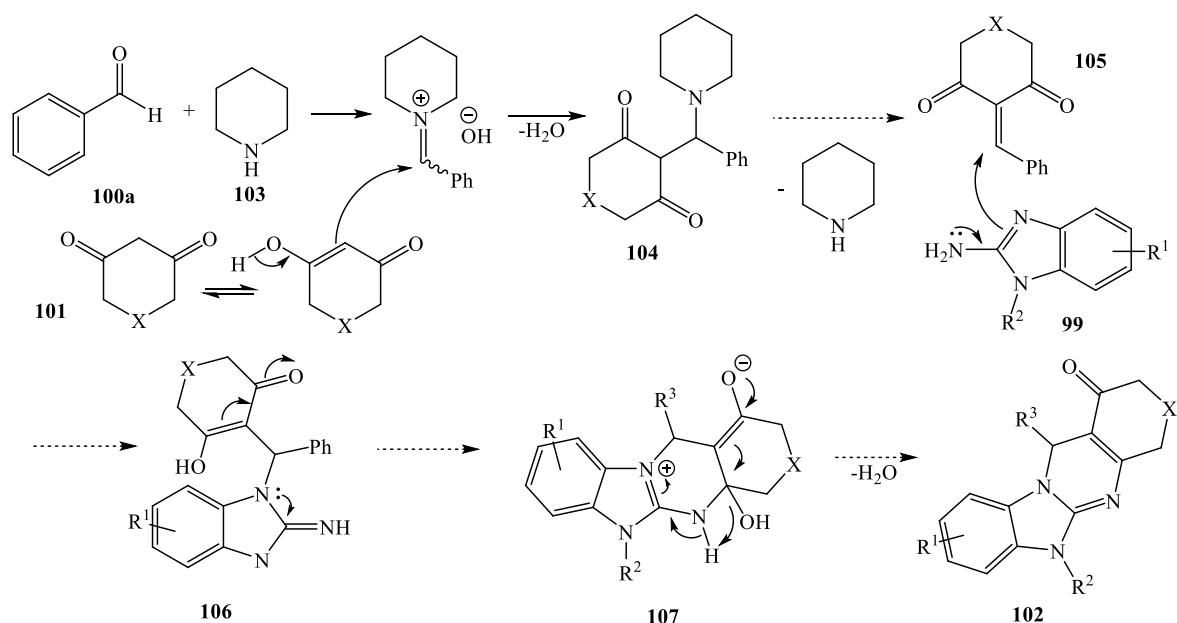


**Shema 31.** Ultrazvučna sinteza benzimidazo[2,1-*b*]kinazolin-1(*H*)-ona

Produkti su nastali putem aromatske nukleofilne supstitucije *o*-nitrofluoroarena s različitim aminima nakon čega je slijedila redukcija nitro skupine, što je uzrokovalo nastankomdiamina. Diamin je dalje podvrgnut ciklizaciji s brom-cijanidom te je nastao 2-aminobenzimidazol. Da bi reakcije bile vremenski kraće te dale bolja iskorištenja od onih dobivenih klasičnim zagrijavanjem, potpomognute su ultrazvučnim valovima.

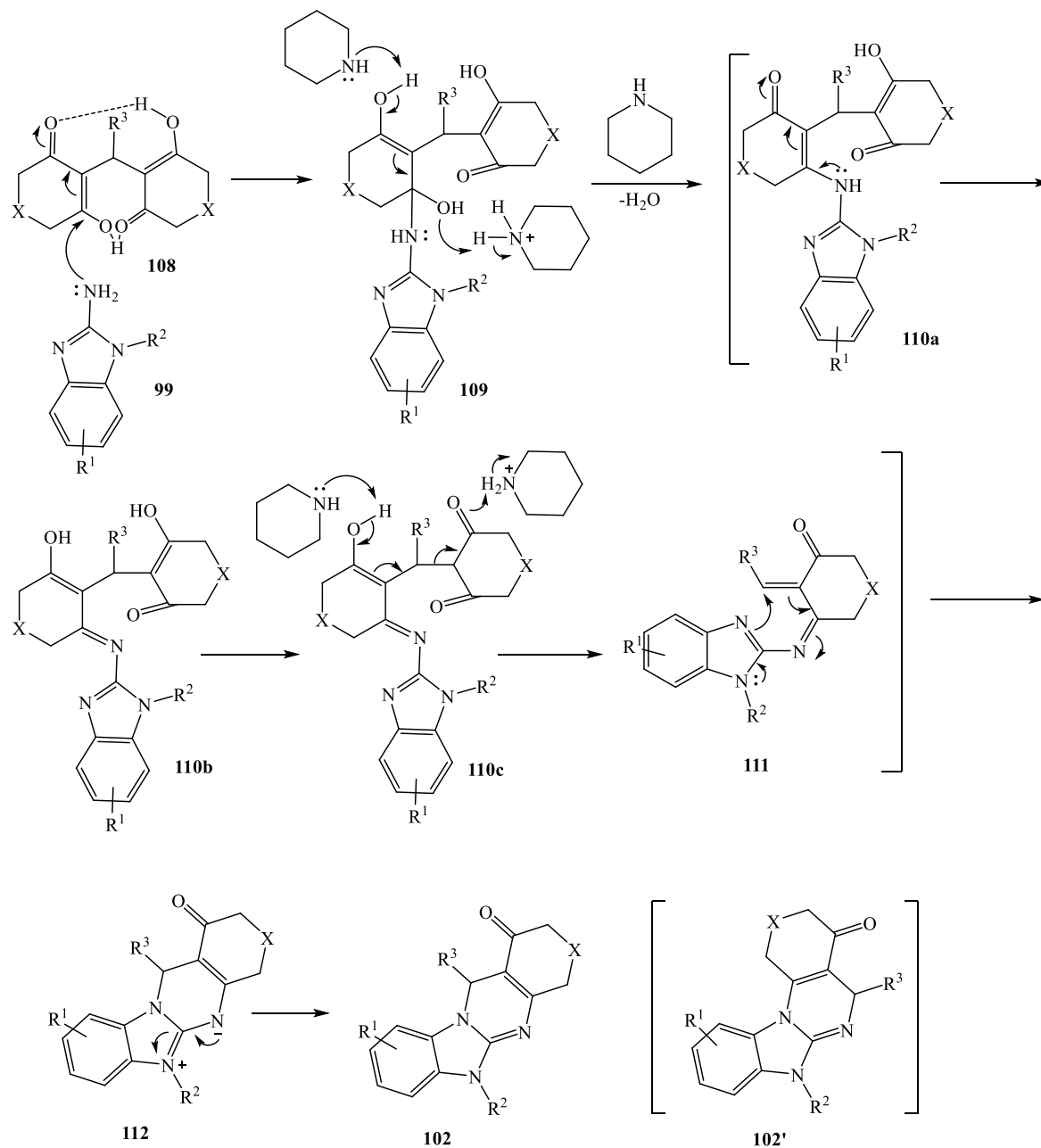
Nakon što su znanstvenici utvrdili da je najprihvatljivije otapalo za provođenje navedene višekomponentne reakcije vodena otopina izopropanola, a optimalno vrijeme ultrazvučnog ozračivanja 30 min, provedena je sinteza s različito supstituiranim supstratima **100**, **101** i **102**. Elektron-odvlačeći supstituent na benzaldehidu značajno povećava iskorištenje benzimidazokinazolinona (za  $R^1 = 5\text{-COOMe}$ ,  $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_9$ ,  $R^3 = p\text{-nitrofenil}$  X =  $\text{CMe}_2$ , iskorištenje je 92 %), dok elektron-donacijski supstituent ima suprotan efekt; daje produkt u niskom iskorištenju i reakcija je spora ( za  $R^1 = 5\text{-COOMe}$ ,  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ,  $R^3 = p\text{-metoksifenil}$ , X =  $\text{CMe}_2$ , iskorištenje je 16 %). Nisko iskorištenje rezultat je kompeticijske Cannizzarove reakcije kojom nastaju popratni produkti 4-metoksibenzilni alkohol i 4-metoksibenzojeva kiselina.

Do sada prihvaćeni mehanizam trokomponentne reakcije uključuje Knoevenagelovu kondenzaciju aldehida s 1,3-dikarbonilnim spojem uz piperidin koji pouspješuje prvi stupanj reakcije. U sljedećem koraku dolazi do nukleofilnog napada  $\text{sp}^2$  dušikovog atoma benzimidazola na  $\beta$ -ugljik enona **105** što vodi do nastajanja adukta **106**, a adukt zatim ciklizira i konačno dehidratacijom nastaje produkt **102**.



**Shema 32.** Naširoko prihvaćeni mehanizam višekomponentne reakcije

Pažljivim proučavanjem prvog stupnja reakcije, utvrđeno je da ne nastaje Knoevenagelov adukt **105** već je izoliran Michaelov adukt **108**, a njegova je struktura zatim potvrđena kristalnom rengenskom analizom.



**Shema 33.** Mehanizam trokomponentne reakcije preko Michaelovog adukta **108**

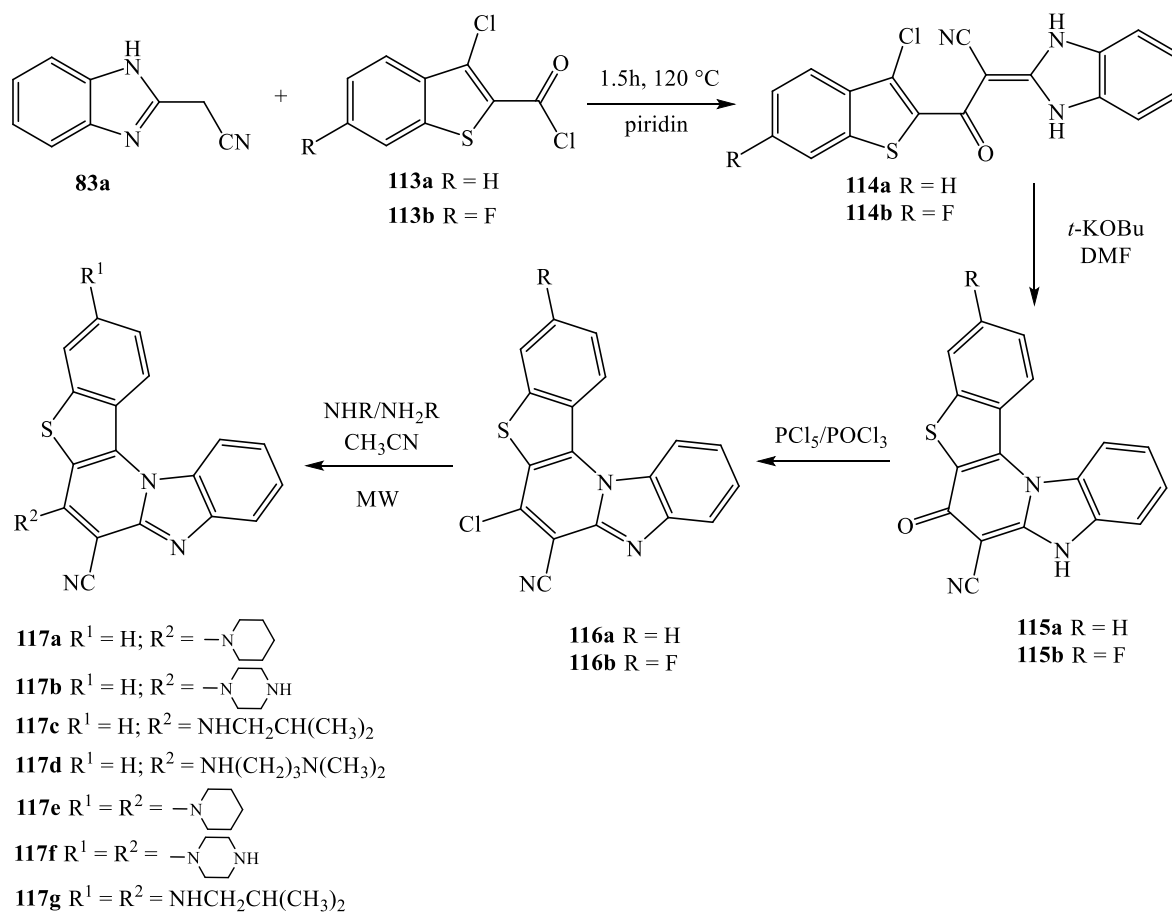
Knoevenagelov adukt uspješno je sintetiziran sporim dodatkom 5,5-dimetilcikloheksan-1,3-diona (1 ekv.) u otopinu etanola i 4-metoksibenzaldehida (1,2 ekv.) te uz ultrazvučnu aktivaciju u vremenu od 1h.



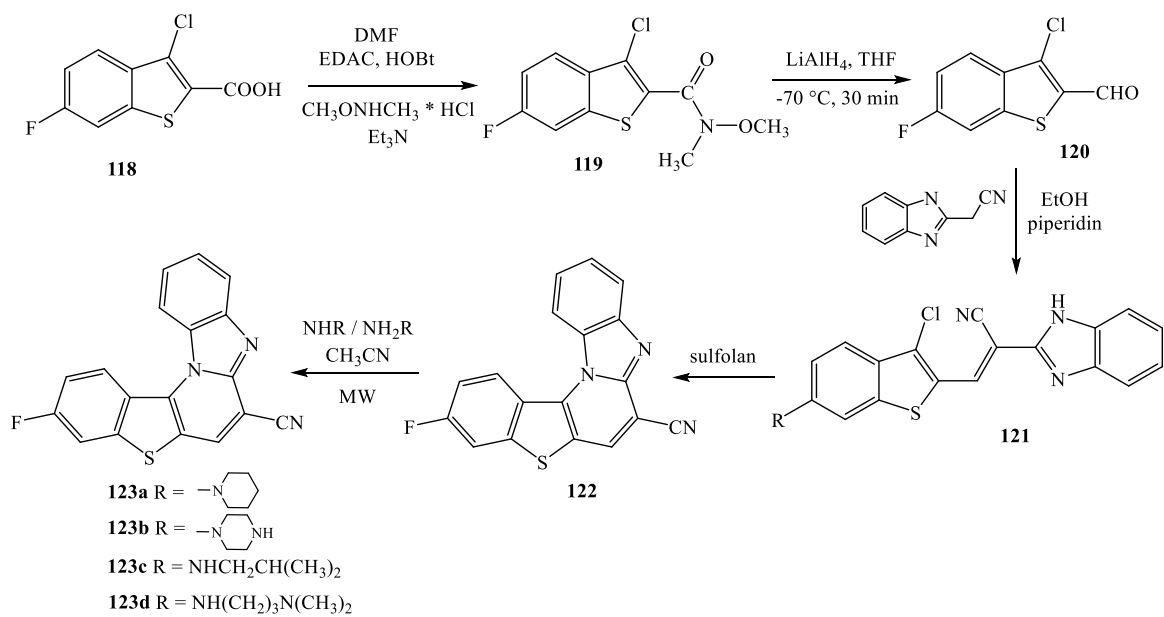
Nakon izolacije produkt je tretiran s različitim 2-aminobenzimidazolima pri istim reakcijskim uvjetima, no nijedna reakcija nije vodila do nastanka očekivanog spoja **102** što znači da ne dolazi do nukleofilne adicije kako je bilo prije pretpostavljeno. Kada je u idućem eksperimentu Michaelov adukt **108** podvrgnut istoj reakciji, dobiven je ciljani produkt **102**. Na temelju rezultata formiran je novi mehanizam reakcije koji uključuje regioselektivan nukleofilni napad primarne amino skupine 2-aminobenzimidazola na Michaelov adukt kao ključni korak. Do napada dolazi zahvaljujući aktiviranju enona zbog intermolekularnih vodikovih veza u aduktu. Nakon dehidratacije intermedijera **109** najprije nastaje enamion **110a**, a potom on prelazi u iminoenol **110b**. On dalje podliježe retro Michaelovoj reakciji preko keto tautomera **110c** da bi nastao diazatrien **111** i 1,3-diketon. **111** u idućem koraku migracijom 6 elektrona ciklizira te naposljetku nastaje produkt **102**. Novi mehanizam mogao bi voditi do razvijanja boljih strategija u sintezi biološki zanimljivih spojeva.

N. Perin je sa svojim timom znanstvenika sintetizirala benzimidazo[1,2-*a*]kinoline i benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]benzimidazole supstituirane amino lancima na različitim položajima te su spojevi zatim testirani na antitumorsku aktivnost, pomoću 2D i 3D testova, na humanim stanicama raka dojke. Procijenjen je i utjecaj fizikalno-kemijskih svojstava navedenih spojeva na inhibiciju rasta malignih stanica pomoću različitih statističkih metoda. Zbog strukturne sličnosti derivata benzimidazola s prirodnim nukleotidima, takvi spojevi imaju važnu ulogu u funkciji biološki važnih molekula te lako ulaze u interakciju s DNA, RNA i različitim proteinima.<sup>24</sup>

Novosintetizirani spojevi priređeni su počevši od 2-cijanometilbenzimidazola **83a** te benzo[*b*]tieno-2-karbonil-klorida **113a-b** ili 6-fluorobenzo[*b*]tieno-2-karboksaldehida **118**, kako je prikazano na Shemama 34. i 35. Reakcijom kondenzacije najprije su dobiveni akrilonitrili **114a-b** i **121**, a zatim je provedena njihova termička ciklizacija. U zadnjem koraku dobiveni su amino (**117a-d**, **123a-d**) i diamino (**117e-g**) supstituirani benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirido[1,2-*a*]benzimidazoli, nekataliziranom mikrovalnom aminacijom (800 W, 170 °C, 40 bar). Strukture novosintetiziranih spojeva potvrđene su <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom.

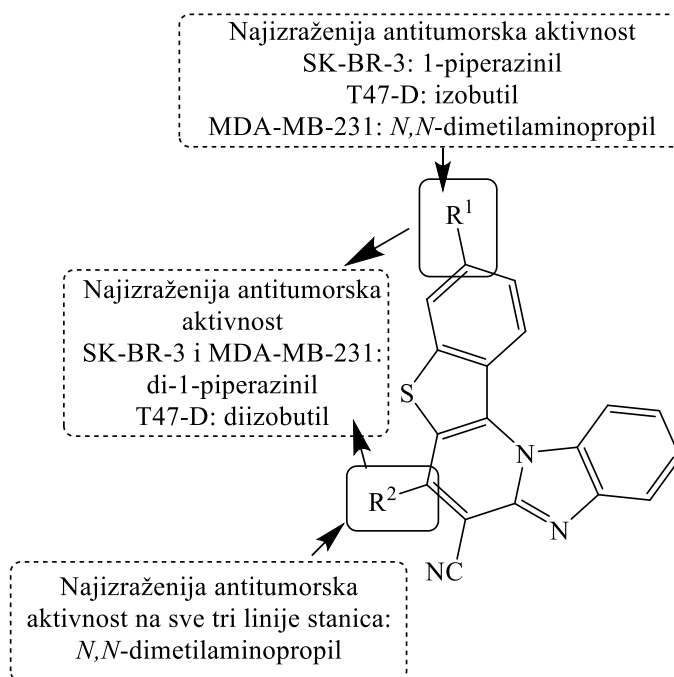


**Shema 34.** Sinteza 6-amino te 3,6-diamino supstituira<sup>n</sup>ih derivata **117a-g**



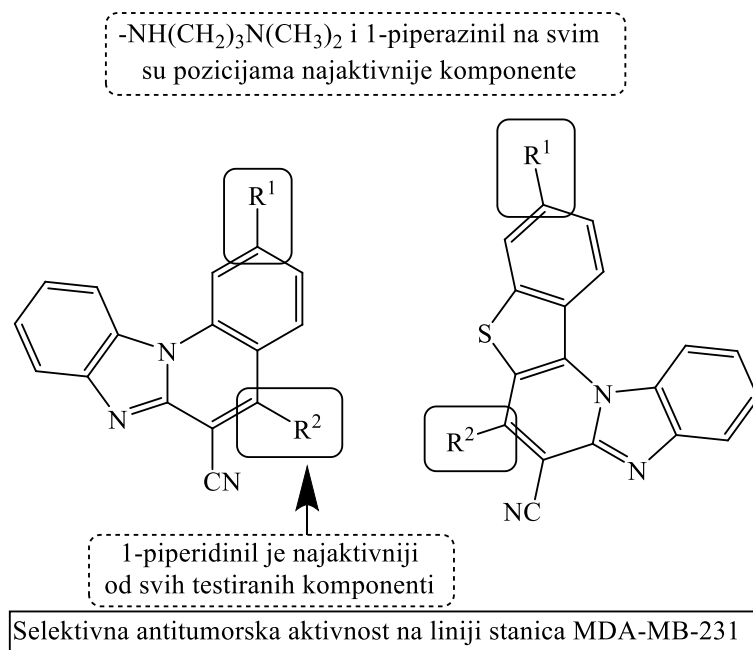
**Shema 35.** Sinteza 3-amino supstituira<sup>n</sup>ih derivata **123a-d**

Odnos struktura-aktivnost kod priređenij spojeva u 2D testovima pokazuje da je antitumorska aktivnost značajno ovisna o vrsti vezanog amino lanca kao i njegovoj poziciji na cikličkom skeletonu. Testovi su provedeni na tri stanične linije humanih karcinoma (SK-BR-3, MDA-MB-231 i T-47D), a rezultati su pokazali da spojevi **115-117** i **123** pokazuju izraženiju aktivnost na staničnoj liniji T-47D. Produkt **117a** supstituiran piperidinilom pokazao je aktivnost prema staničnoj liniji MDA-MB-231 za razliku od njegovih analoga **117e** i **123a** koji nisu bili aktivni. Također, primijećeno je da premještanjem amino lanca na poziciju 5 ili 6 i uvođenje novog ne dolazi do značajnog utjecaja na aktivnost. Nadalje, spoj **117d** pokazuje najizraženiju aktivnost na staničnoj liniji SK-BR-3, dok halogeno supstituirani derivati **116a** i **122** iskazuju značajnu selektivnost na T-47D.



**Slika 2.** Odnos struktura-aktivnost na amino supstituiranim benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirido[1,2-*a*]benzimidazolima **115-117** i **123** u 2D testu

Procjena antitumorske aktivnosti na 3D staničnom sustavu pokazala je da su pentaciklički derivati **117b**, **117d**, **117f** te **123b** i **123d** najaktivniji prema staničnoj liniji MDA-MB-231. Zamjena amino lanca s pozicije 3 na poziciju 6 malo je povećala aktivnost spoja. Prema staničnoj liniji SK-BR-3 svi spojevi osim **117d** nisu pokazivali nikakvu aktivnost. Isto tako, većina je bila inaktivna prilikom testiranja na T47-D.



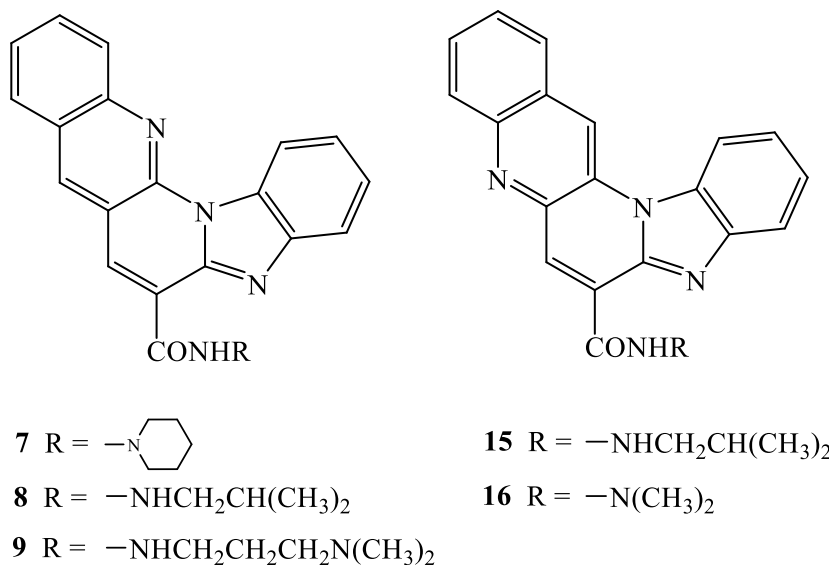
**Slika 3.** Odnos struktura-aktivnost na amino supstituiranim benzimidazo[1,2-*a*]kinolinima te benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirido[1,2-*a*]benzimidazolima **115-117** i **123** u 3D testu

Na kraju istraživanja tim znanstvenika pokušao je povezati fizikalno-kemijska svojstva spojeva s njihovom sposobnošću inhibicije rasta i širenja malignih stanica. Za sintetizirane spojeve određene su Chrom logD vrijednosti koje predstavljaju mjeru lipofilnosti te su izračunati brojni strukturni parametri, kao što su broj donora i akceptora vodikovih veza, molekularna masa, logP i logD vrijednosti te konstanta ionizacije (*pKa*). Navedeni parametri upotrebljeni su za proučavanje interakcije spojeva s molekulom DNA te njihov ulazak u stanice. Na temelju rezultata zaključeno je da će spojevi s *pKa* većom od 8, protonirani u fiziološkim uvjetima, najvjerojatnije pokazati antitumorsku aktivnost. Drugi faktor za svrstavanje spojeva jest vrijednost Chrom logD koja pokazuje da su bazični spojevi s vrijednošću manjom od 5 aktivni, dok oni s vrijednošću većom od 5 nisu. Izračuni su primijenjeni na 72 komponente od kojih je prema predviđanjima njih 64 bilo točno svrstano, što znači da je točnost proračuna 89 %. Takvi parametri mogli bi biti veoma korisni u budućnosti prilikom određivanja prioriteta kod sinteze novih spojeva, ali i za stvaranje virtualnih knjižnica.

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

### 3.1. Ciljevi rada

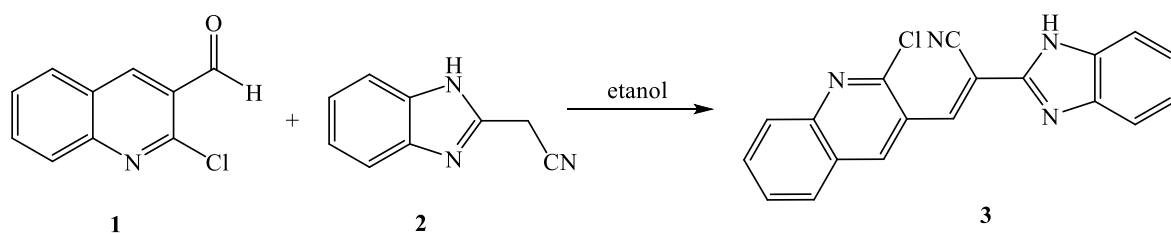
Zadatak ovog rada bila je sinteza novih amido-supstituiranih pentacikličkih derivata benzimidazola. Svi spojevi priređeni su uobičajenim metodama organske sintetske kemije te fotokemijskom sintezom. Glavni prekursori za sintezu amido-supstituiranih benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridina **7-9** te benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridina **15-16**, acilni-halogenidi, priređeni su iz odgovarajućih karboksilnih kiselina dobivenih kiselom hidrolizom karbonitrila. Struktura priređenih spojeva potvrđena je  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom, a neki su spojevi dodatno okarakterizirani masenom spektrometrijom ili UV/Vis spektroskopijom matičnih otopina priređenih u etanolu.



**Slika 4.** Strukture priređenih spojeva

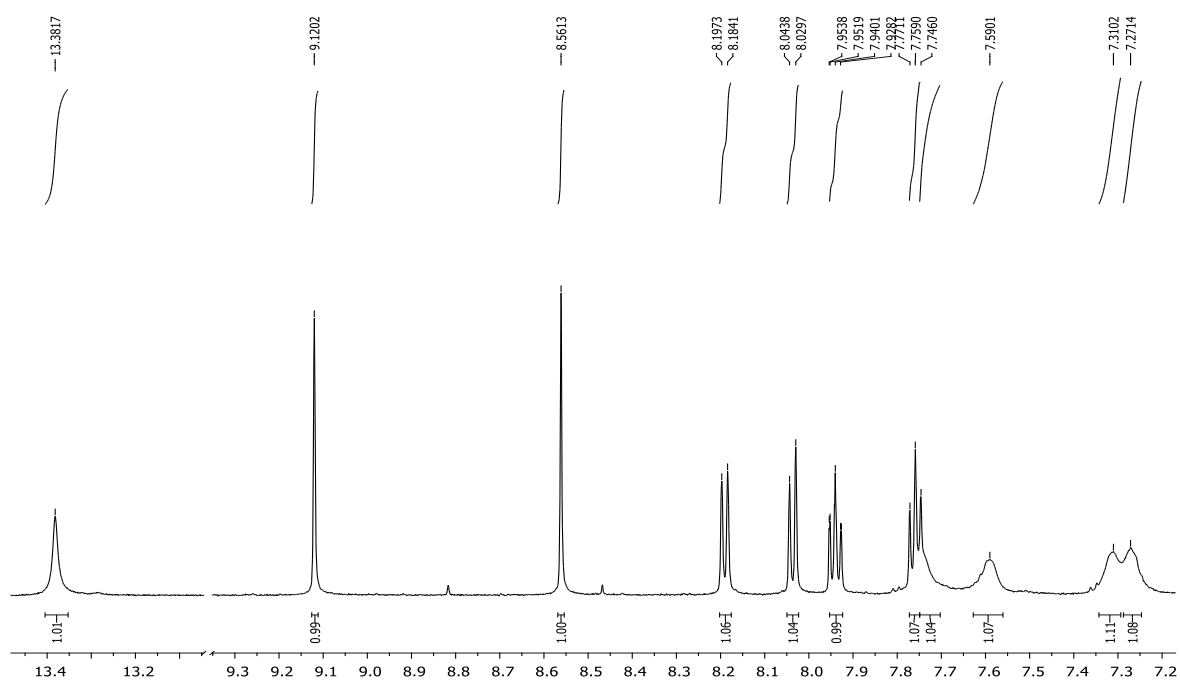
### 3.2. Sinteza ciljanih spojeva

Prvi korak u dobivanju ciljanih amido-supstituiranih pentacikličkih derivata benzimidazola jest priprava 2-(benzimidazol-2-il)-3-(2-klorkinolin-3-il)akrilonitrila **3** koji je priređen reakcijom kondenzacije 2-klor-3-kinolinkarbaldhida **1** te 2-cijanometilbenzimidazola **2** u etanolu, uz zagrijavanje. Na Shemi 36. prikazan je prvi stupanj sinteze čiji je produkt **3** dobiven u 86 % iskorištenju.<sup>25</sup>



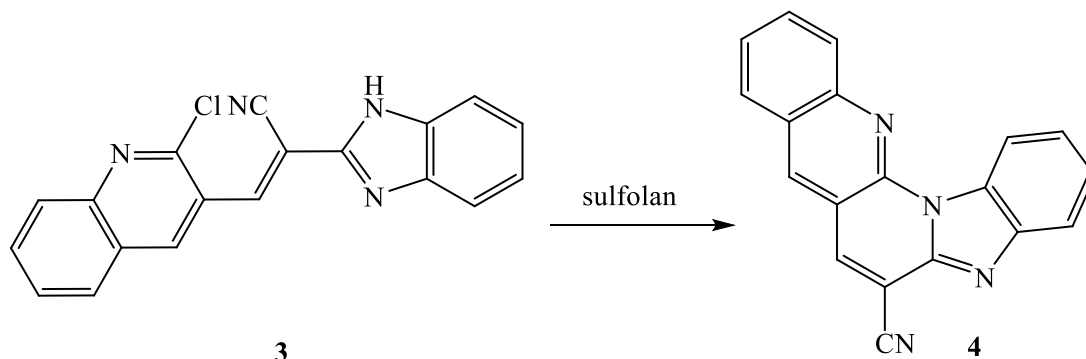
**Shema 36.** Priprava 2-(benzimidazol-2-il)-3-(2-klorkinolin-3-il)akrilonitrila **3**

Struktura spoja **3** potvrđena je  $^1\text{H}$  HMR i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom (Prilog 1) te se na Slici 5., u  $^1\text{H}$  HMR spektru može uočiti odgovarajući broj aromatskih protona u području 9,12–7,27 ppm i karakteristični signal na 13,38 ppm koji odgovara dušikovom protonu na benzimidazolnoj jezgri.



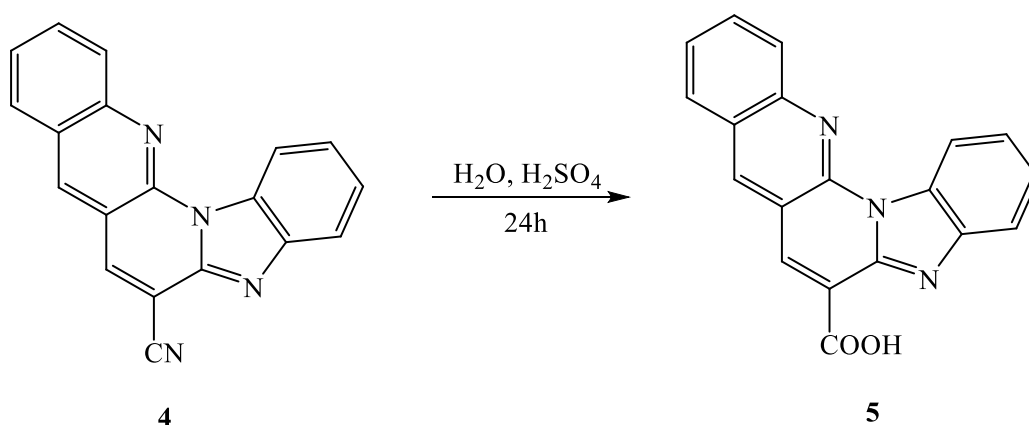
**Slika 5.**  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **3**

Zagrijavanjem prethodno pripremljenog spoja **3** u sulfolanu pri 280 °C dolazi do termičke ciklizacije i nastanka pentacikličkog prekursora benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karbonitrila **4** (99 %).



**Shema 37.** Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karbonitrila **4**

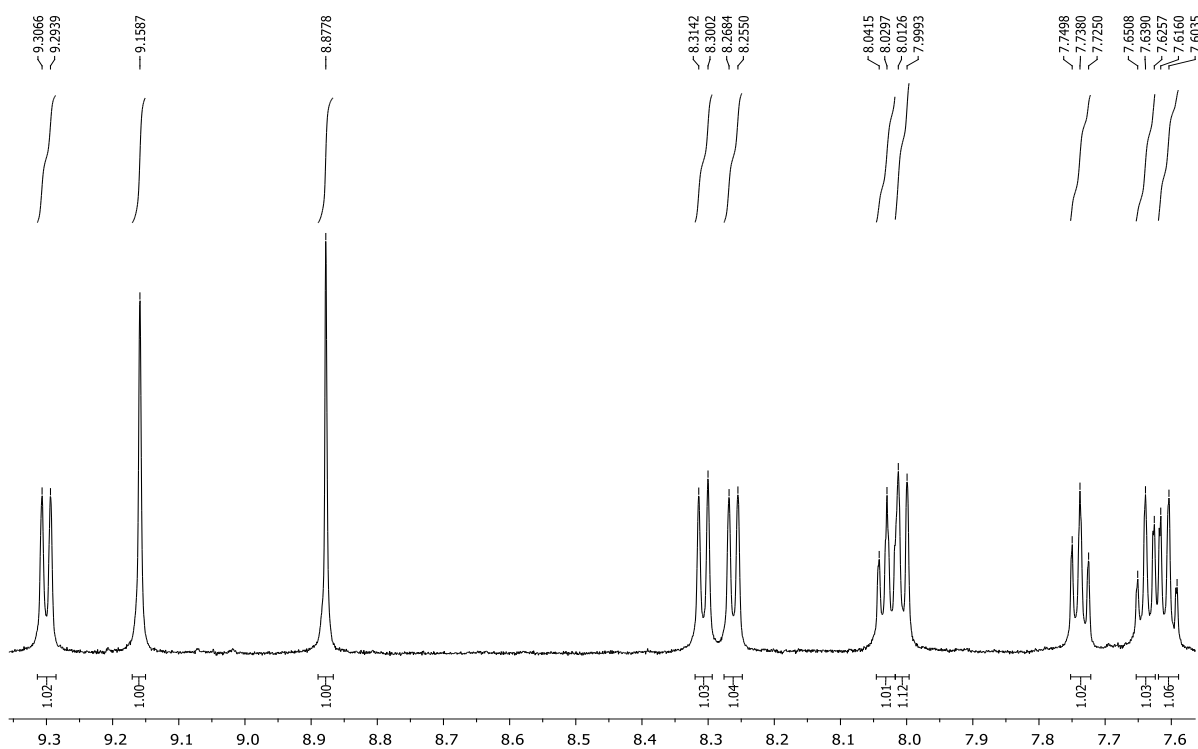
U idućem je koraku provedena hidroliza karbonitrila **4** u vodenoj otopini sumporne kiseline pri čemu je dobivena benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karboksilna kiselina **5** u visokom iskorištenju (99 %). Promjena u strukturi dokazana je <sup>1</sup>H NMR spektroskopijom te se na Slici 6. može vidjeti pod b) karakteristični široki signal za kiseli vodik na 4,62 ppm te signali aromatskih vodikovih atoma u nezasjenjenom području od 9,49-7,73 ppm, dok se pod a) mogu uočiti samo signali aromatskih protona između 9,30 te 7,60 ppm. Također, može se primijetiti da su zbog induktivnog efekta uzrokovanog prisutnošću kisikovog atoma u kiselini **5** signali pomaknuti u nešto niže polje u odnosu na signale spoja **4** koji u svojoj strukturi ima cijano skupinu.



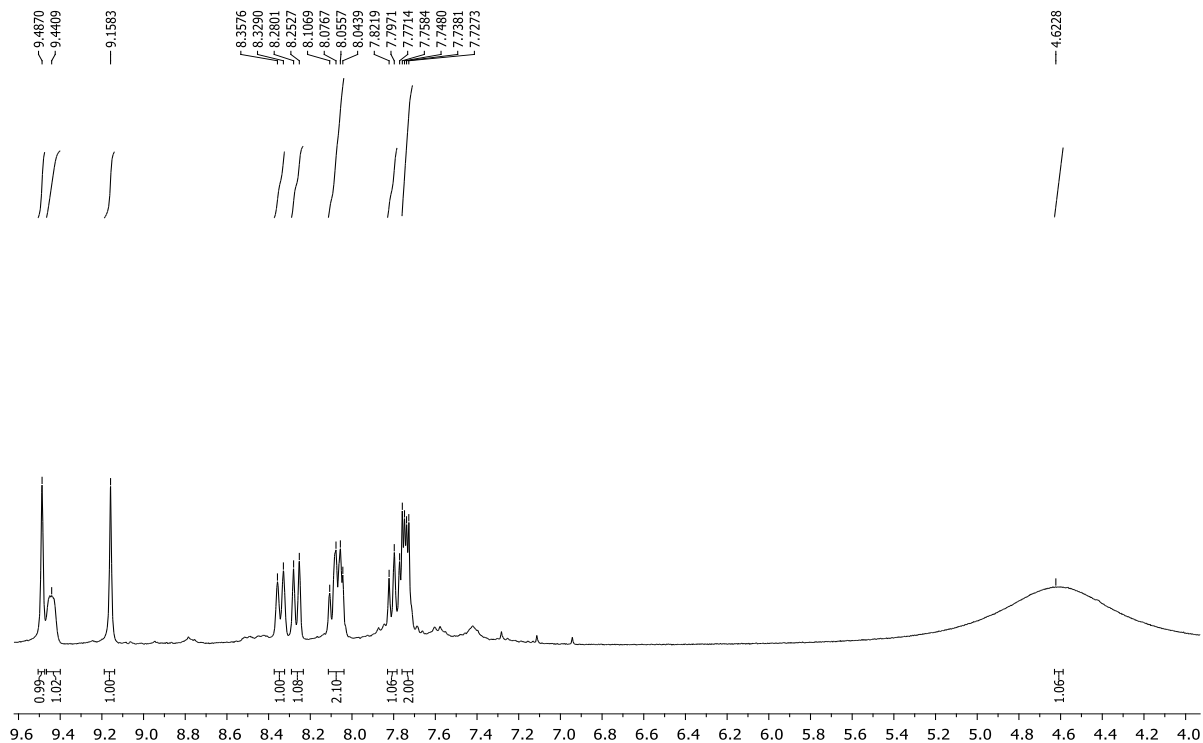
**Shema 38.** Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karboksilne kiseline **5**



a)

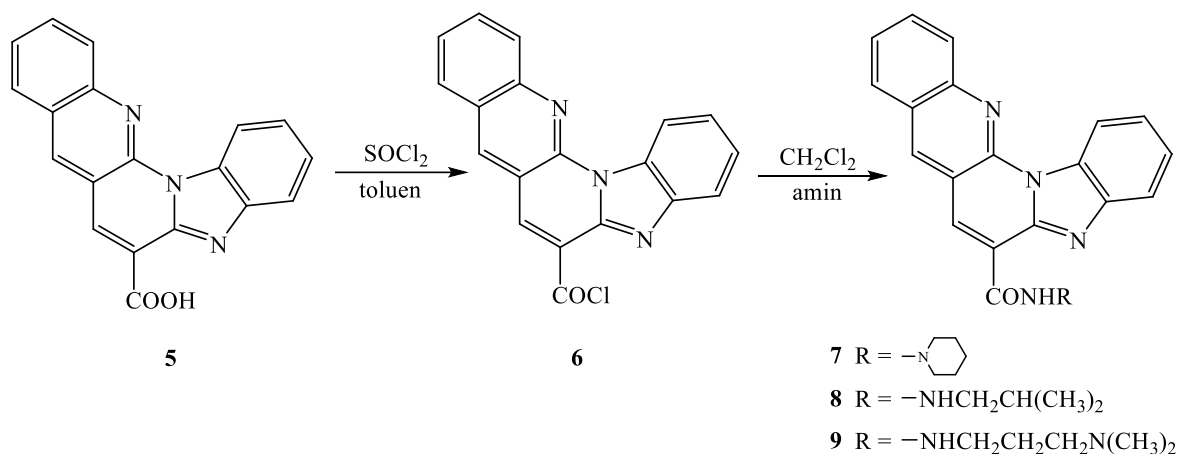


b)



**Slika 6.** a)  $^1\text{H}$  NMR spektar benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karbonitrila **4** i b)  $^1\text{H}$  NMR spektar benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karboksilne kiseline **5**

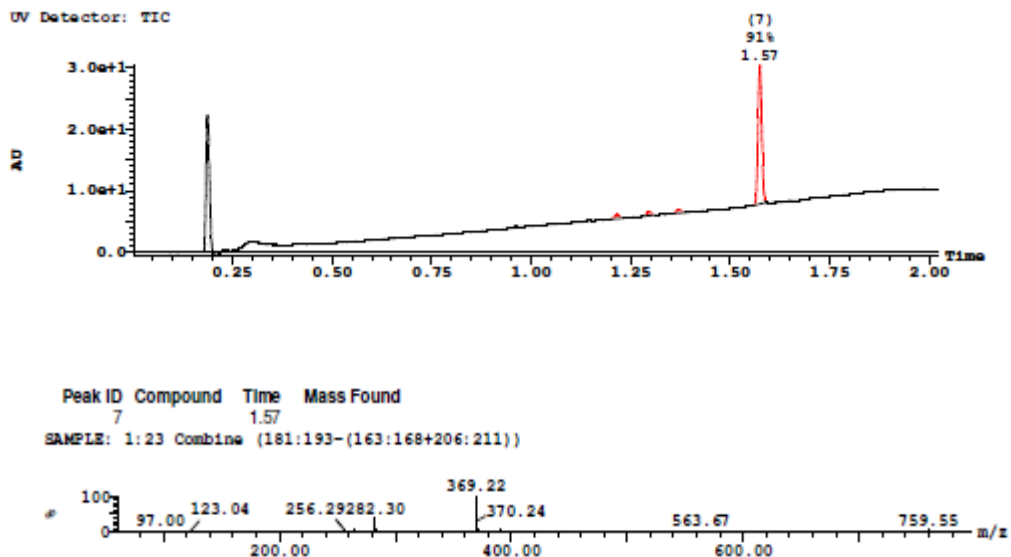
Priređena kiselina **5** zatim je aktivirana pomoću tionil-klorida u toluenu kao otapalu, reakcijom nukleofilne supstitucije, u benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karbonil-klorid **6** kako bi se potom dobiveni acilni klorid **6** tretiranjem s različitim aminima mogao prevesti u određene amido supstituirane spojeve **7-9**.<sup>26</sup>



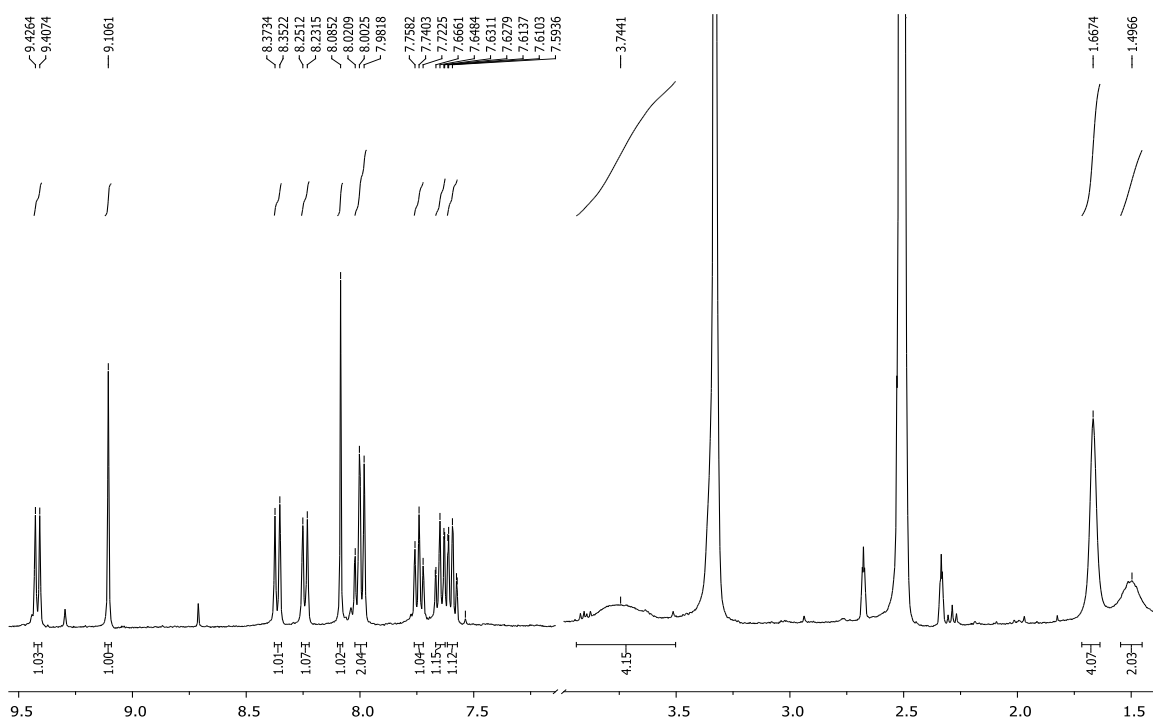
**Shema 39.** Priprava spojeva **6-9**

Željeni produkti **7-9** izolirani su primjenom kolonske kromatografije na silikagelu kao adsorbensu te uz sustav eluensa diklormetan/metanol, a dobivena iskorištenja iznose 9, 37 i 19 %. Strukture benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-il(piperidin-1-il)metanona **7** i *N*-(3-(dimetilamino)propil)benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksamida **9** potvrđene su <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom (Prilozi 4. i 6.) dok je *N*-izobutilbenzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksamid **8** bio slabo topljiv pa signali protona u NMR spektru nisu vidljivi no potvrda strukture vidljiva je na MS spektru te kromatogramu prikazanom na Slici 7. gdje se može uočiti odgovarajući molekularni pik koji odgovara molekularnoj masi spoja. Na Slici 8. na <sup>1</sup>H NMR spektru spoja **7** može se uočiti odgovarajući broj signala aromatskih protona u nezasjenjenom području od 9,42-7,59 ppm te u zasjenjenom dijelu spektra signali piperidina supstituiranog na pentacikličku jezgru. Signal za 4 protona na 3,74 ppm pripada vodicima vezanim na ugljikove atome koji su neposredno vezani na dušik, jer je pomaknut u niže polje u usporedbi sa signalom za druga 4 protona koji se nalazi na 1,67 ppm. Signal za dva najudaljenija protona od piperidinskog dušika posljedično se nalazi u najvišem polju na 1,50 ppm.

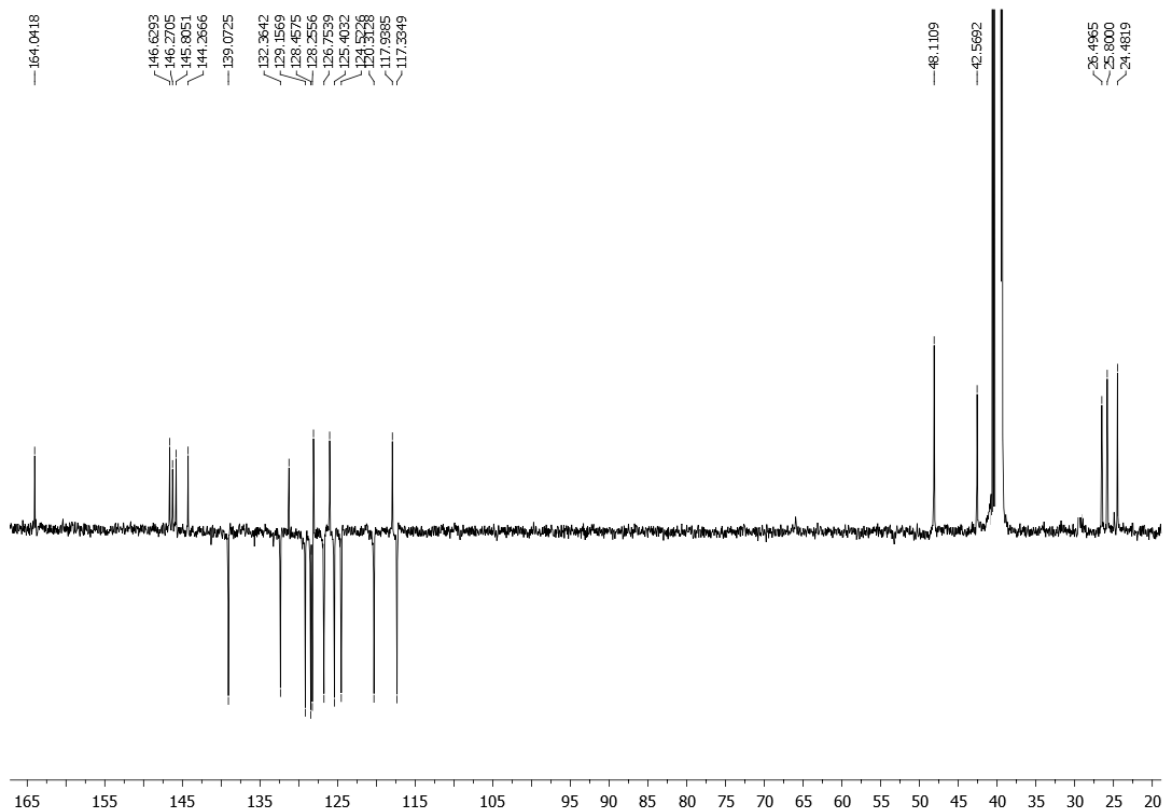
Na Slici 9. koja prikazuje  $^{13}\text{C}$  NMR spektar gdje se također uočavaju pripadajući signali za 5 ugljikovih atoma piperidinskog supstituenta u alifatskom dijelu, dok se ostatak nalazi u aromatskom području spektra.



**Slika 7.** Kromatogram i MS spektar *N*-izobutilbenzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksamida **8**

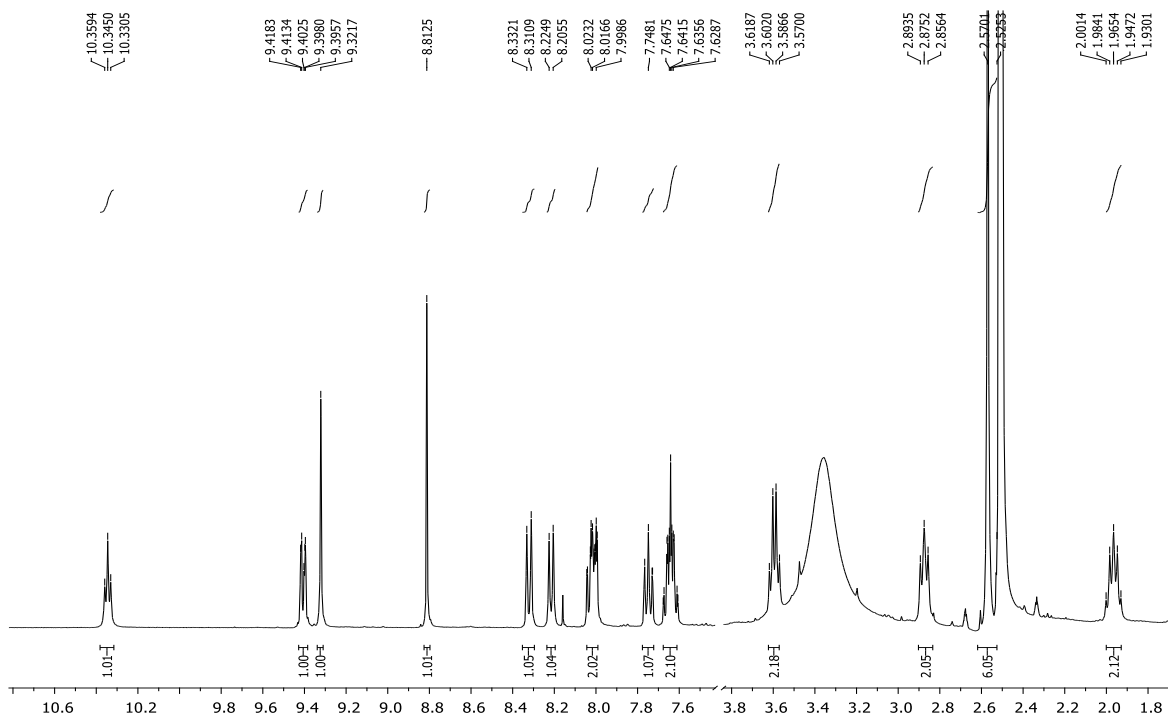


**Slika 8.**  $^1\text{H}$  NMR spektar benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-il(piperidin-1-il)metanona **7**



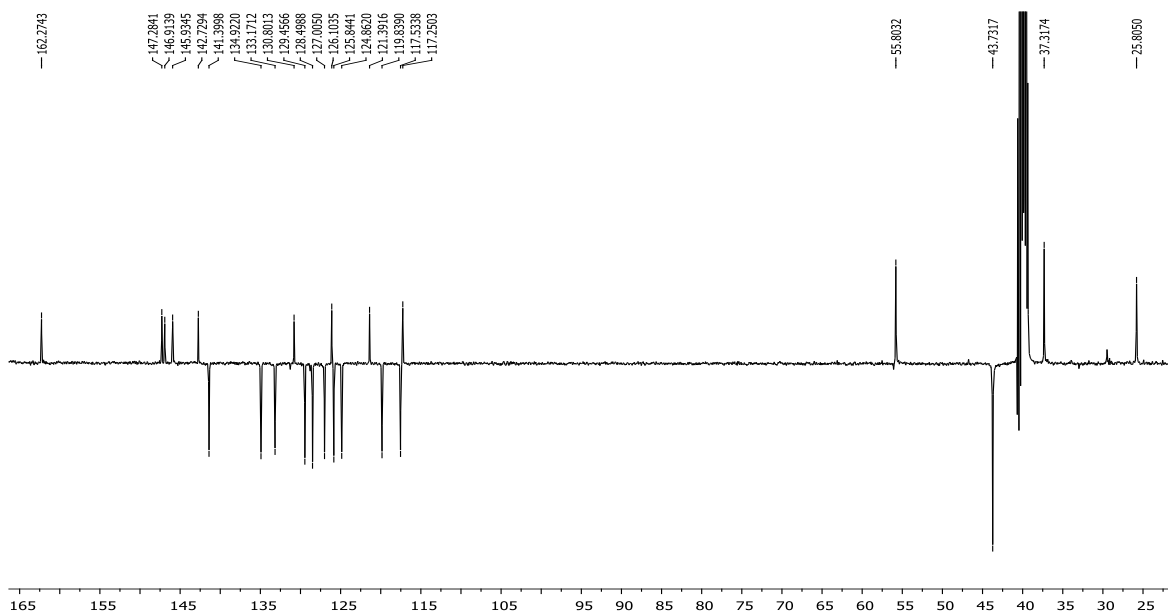
**Slika 9.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-il(piperidin-1-il)metanona **7**

$^1\text{H}$  NMR spektar spoja **9** (Slika 10.) prikazuje odgovarajući broj aromatskih protona u području 9,41-7,61 ppm, zatim na 10,34 ppm možemo uočiti triplet koji odgovara protonu vezanom na dušik, a u alifatskom području karakteristične signale supstituiranog *N,N*-dimetilaminopropil-1-amina; kvartet kod 3,59 ppm za protone ugljika neposredno vezanog na dušik, triplet na 2,88 i multiplet na 1,93 ppm karakteristični za  $\text{CH}_2$  skupine te široki singlet na 2,57 ppm koji predstavlja 6 protona metilnih skupina na dušiku.



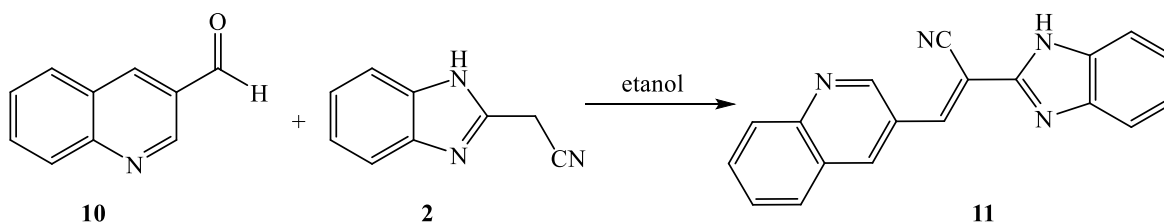
**Slika 10.**  $^1\text{H}$  NMR spektar *N*-(3-(dimetilamino)propil)benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksamida **9**

Na  $^{13}\text{C}$  NMR spektru spoja **9** prikazanom na Slici 11. vidljivi su signali kvaternih i aromatskih ugljikovih atoma te 4 signala u zasjenjenom području spektra koji pripadaju ugljicima amidnog supstituenta.



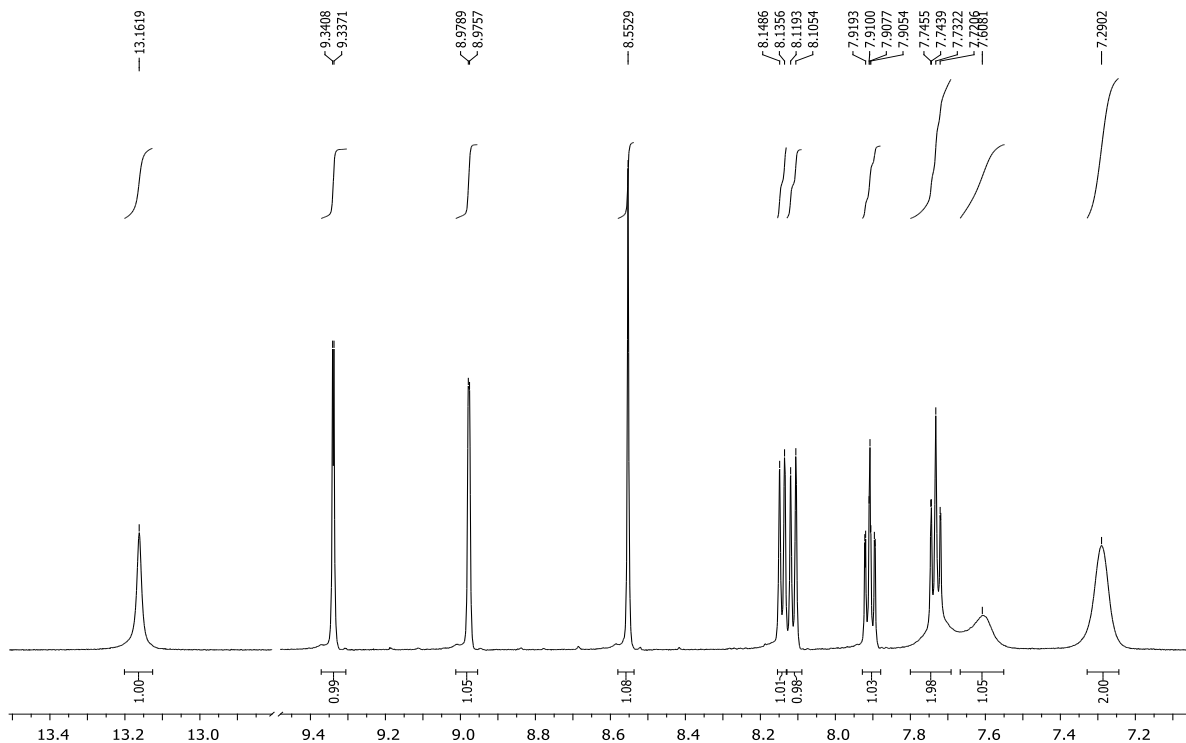
**Slika 11.**  $^{13}\text{C}$  NMR spektar *N*-(3-(dimetilamino)propil)benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksamida **9**

Iduća ciljana sinteza bila je sinteza derivata benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridina, a polazne molekule bile su kinolin-3-karbaldehid **10** te 2-cijanometilbenzimidazol **2** čijom je kondenzacijom u etanolu, uz dodatak piperidina pri povišenoj temperaturi dobiveno 83 % 2-(benzimidazol-2-il)-3-(kinolin-3-il)akrilonitrila **11**.



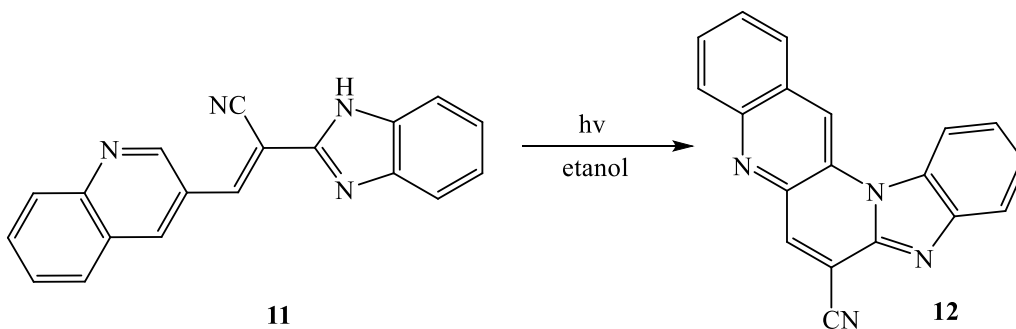
**Shema 40.** Priprava 2-(benzimidazol-2-il)-3-(kinolin-3-il)akrilonitrila **11**

Struktura dobivenog spoja **11** potvrđena je  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom. Na Slici 12. koja prikazuje  $^1\text{H}$  NMR spektar uočljiv je karakteristični singlet protona vezanog na benzimidazolni dušik na 13,16 ppm i set signala aromatskih protona u području od 9,34-7,29 ppm.



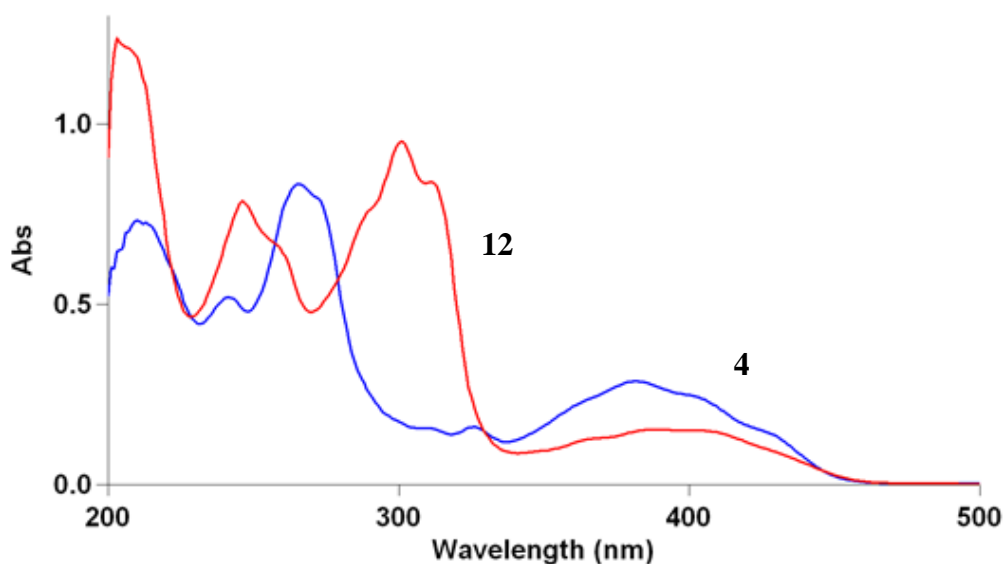
**Slika 12.**  $^1\text{H}$  NMR spektar 2-(benzimidazol-2-il)-3-(kinolin-3-il)akrilonitrila **11**

U sljedećem koraku akrilonitril **11** fotokemijskom je reakcijom ciklizacije u etanolu te uz dodatak joda kao katalizatora, preveden u benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonitril **12** (Shema 41.). Pri osvjetljavanju je korištena visokotlačna živina lampa snage 400 W dok je tijekom reakcije praćen UV/Vis spektroskopijom.<sup>27</sup>



**Shema 41.** Priprava benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonitrila **12**

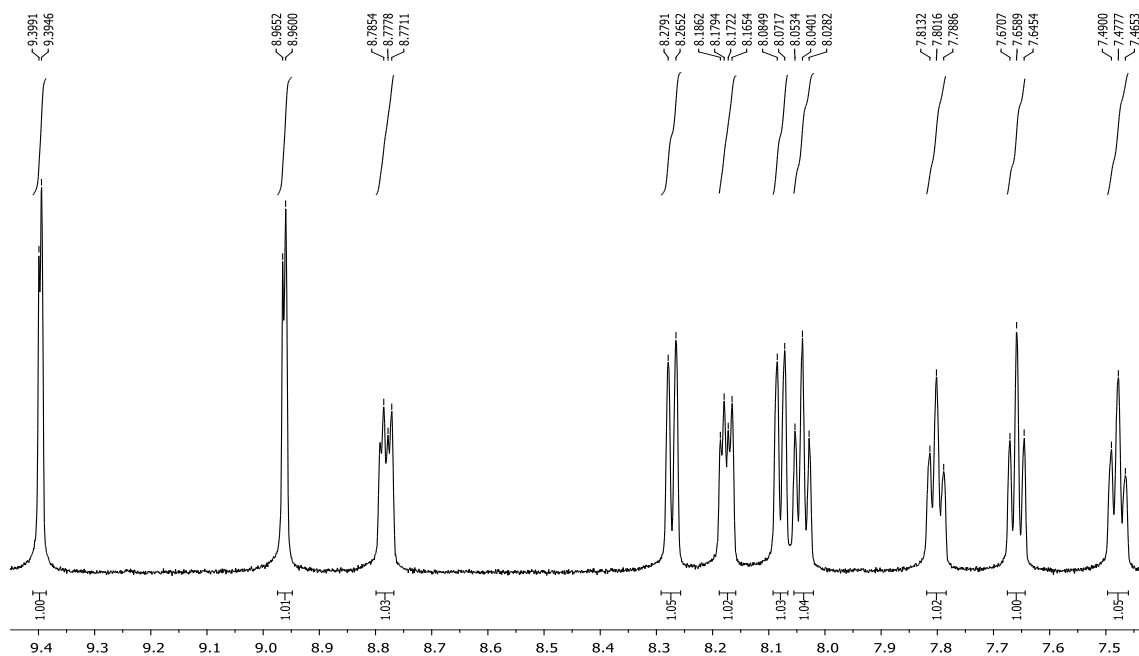
Na Slici 13. prikazan je usporedni UV/Vis spektar spojeva **4** i **12** koji se razlikuju samo u položaju jednog atoma dušika. Na spektru se može uočiti batokromni pomak maksimuma apsorbcije spoja **12** u odnosu na spoj **4** što znači da su pikovi maksimuma pomaknuti prema većim valnim duljinama. Također razlikuju se i vrijednosti maksimuma apsorbcije, što je isto tako potvrda da su nastala dva različita ciklička derivata.



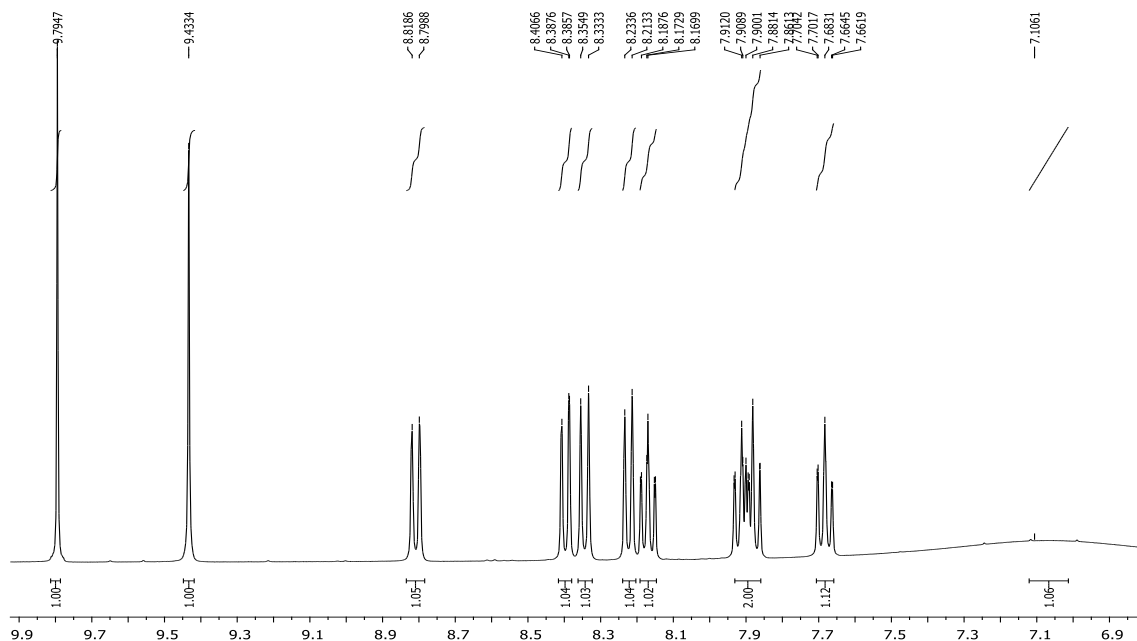
**Slika 13.** Kvalitativni UV/Vis spektar spojeva **4** i **12**

Benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksilna kiselina **13** priređena je u 68 %-tnom iskorištenju kiselim hidrolizom spoja **12** u vodenoj otopini sumporne kiseline uz zagrijavanje na temperaturi refluksa.

a)



b)

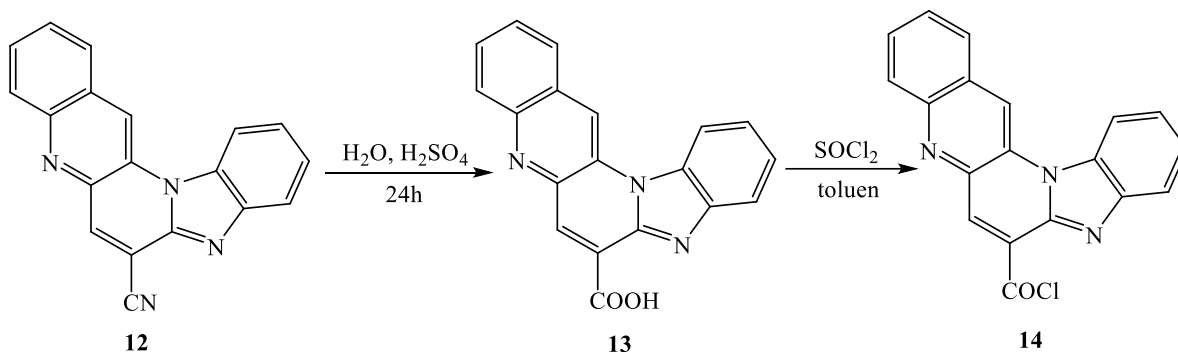


**Slika 14.**  $^1\text{H}$  NMR spektar a) benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonitrila **12** i b) benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksilne kiseline



Promjene u strukturi uočljive su u  $^1\text{H}$  NMR spektru spoja **12** prikazanog na Slici 14. a) koji sadrži samo karakteristične signale aromatskih protona u području od 9,40-7,48 ppm dok se u spektru kiseline **13** (Slika 14.b) uočava, osim signala u području 9,79-7,68 ppm, dodatan široki singlet na 7,12 ppm koji pripada kiselom vodiku karboksilne skupine.

Dodatkom tionil-klorida u toluenu kiseline **13** priređen je acilni halogenidni derivat **14** koji je poslužio kao glavni prekursor za sintezu željenih spojeva **15** i **16**.



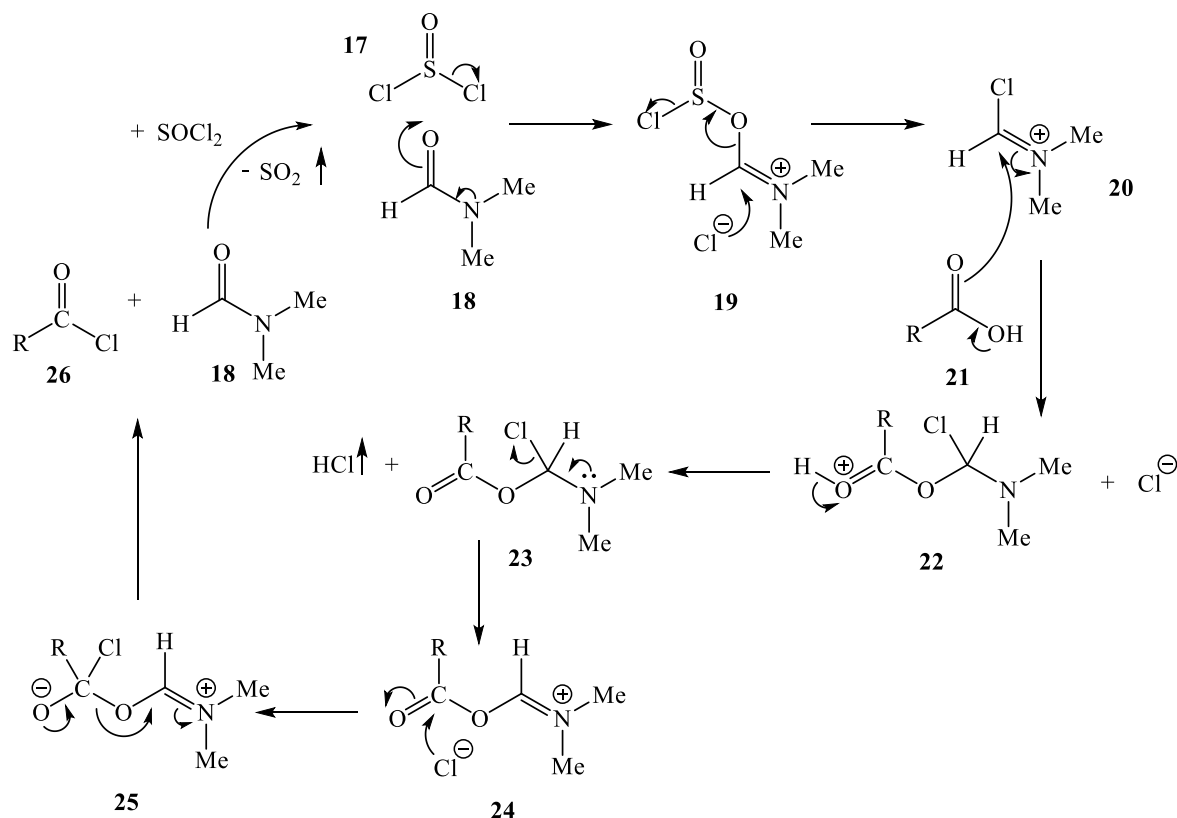
**Shema 42.** Priprava benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksilne kiseline **13** i benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonil klorida **14**

*N'*-izobutilbenzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksamid **15** pripremljen je na dva načina:

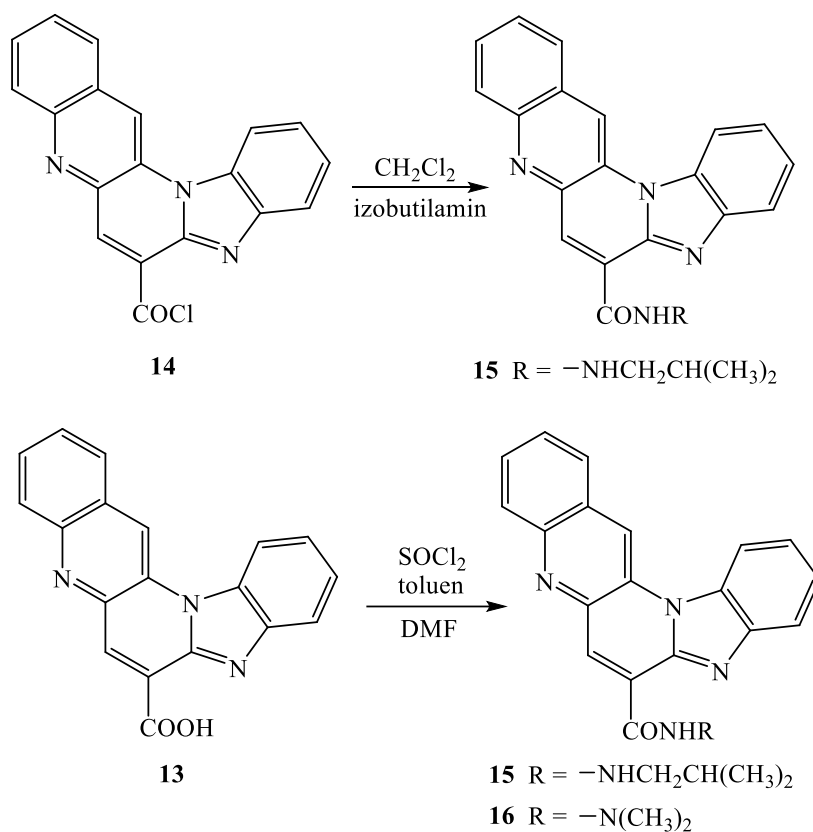
- U prvom slučaju spoj je dobiven dodatkom diklormetana te izobutilamina karbonilnom kloridu **14** nakon čega je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu uz sustav diklormetan/metanol kao eluens.
- U drugom slučaju provedena je „one pot“ sinteza<sup>28</sup> tako da su karboksilnoj kiselini **13** dodani toluen, tionil-klorid te malo dimetilformamida (DMF) kao katalizatora, a zatim je nakon miješanja reakcijske smjese direktno dodan izobutilamin. Po završetku reakcije produkt je također pročišćen kolonskom kromatografijom (18 %).

*N,N'*-dimetilbenzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksamid **16** dobiven je također „one pot“ sintezom iz spoja **13** te uz tionil klorid, toluen i dodatak veće količine DMF-a nego u slučaju dobivanja **15**. Smjesa je zagrijavana na temperaturi refluksa, a naposljetku je produkt pročišćen kolonskom kromatografijom uz sustav diklormetan/metanol kao eluens u iskorištenju od 48 %.

Konverzija karboksilnih kiselina uz  $\text{SOCl}_2$  u karboksilne kloride često je katalizirana DMF-om, a mehanizam nastajanja prikazan je na Shemi 43. U prvom koraku  $\text{SOCl}_2$  i DMF daju Vilsmeier-Haackov reagens **20**, a zatim slijedi napad karboksilne kiseline na iminski ugljik nastalog reagensa. U reakciji nukleofilne supstitucije izlazeća skupina jest klor, a nastali produkt **24** je *N*-metilirani miješani anhidrid karboksilne i imidoformijatne kiseline. U završnom koraku miješani anhidrid acilira prethodno otpušteni kloridni ion te nastaje, uz regeneraciju DMF-a, kiselinski klorid.<sup>29</sup>



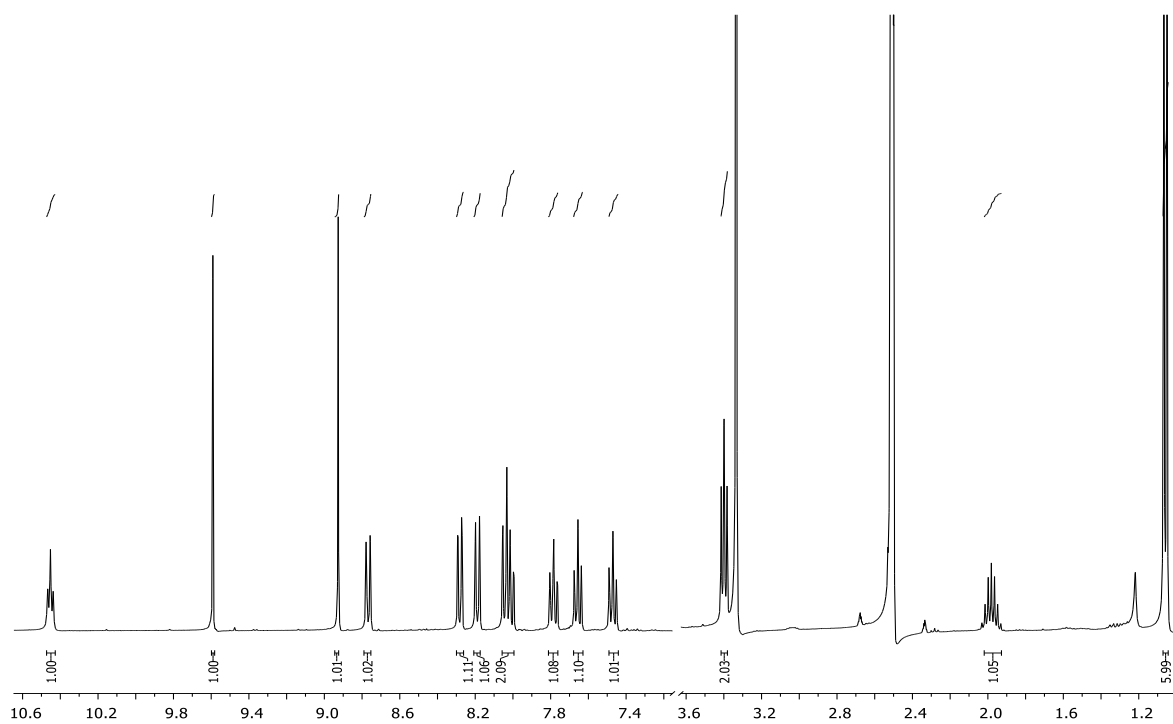
**Shema 43.** Mehanizam DMF-om kataliziranog nastanka karboksilnog klorida iz karboksilne kiseline i  $\text{SOCl}_2$



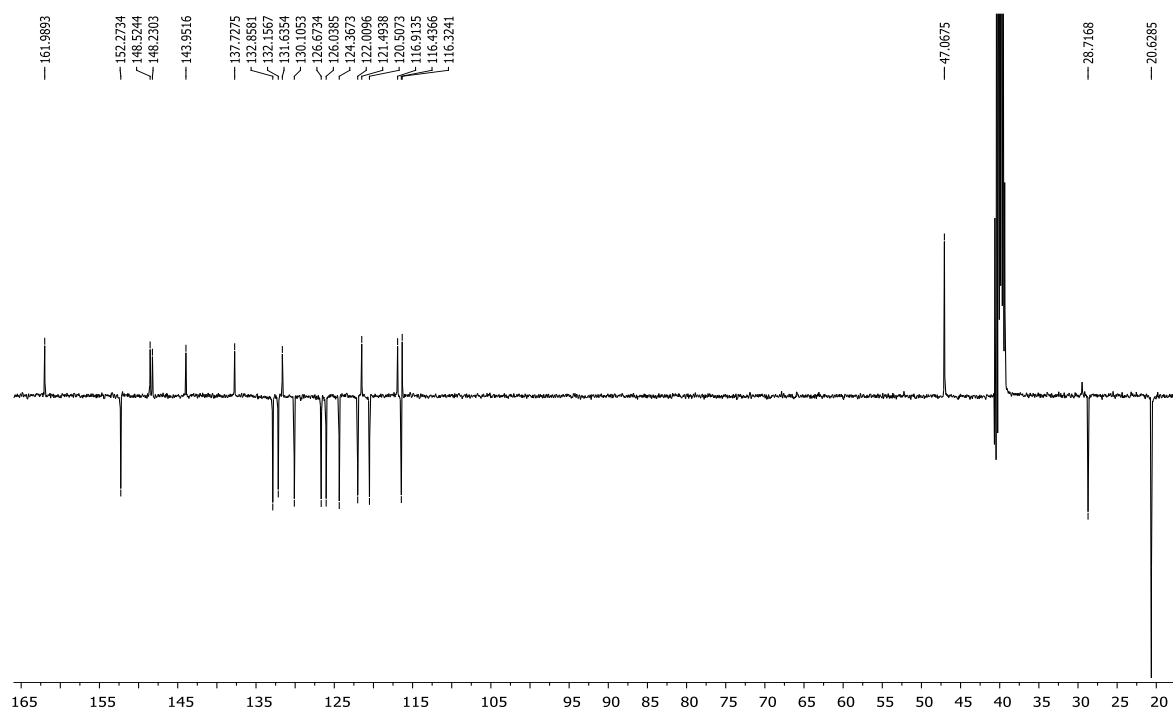
**Shema 44.** Priprava spojeva **15** i **16**

Strukture oba spoja dokazane su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom, a snimljeni su i njihovi MS spektri s pripadajućim kromatogramima. Na Slici 15. prikazani su spektri spoja **15** te se u  $^1\text{H}$  NMR-u može uočiti signal za vodikov atom vezan na dušik na 10,45 ppm zatim niz signala aromatskih protona u području od 9,59-7,47 ppm i signali amidnog supstituenta u alifatskom dijelu; na 3,39 ppm triplet  $\text{CH}_2$  skupine, u području između 2,09 i 1,99 ppm multiplet  $\text{CH}$  skupine te na 1,06 ppm dublet karakterističan za 6 protona dviju  $\text{CH}_3$  skupina. U  $^{13}\text{C}$  NMR-u mogu se primijetiti, osim signala za ugljike u aromatskom području, i tri signala u desnom dijelu spektra koji pripadaju izobutilnom supstituentu. Na NMR spektrima spoja **16** prikazanim na Slici 16. pod a) vidljivi su signali aromatskih protona u području 9,46-7,47 ppm te dva signala  $\text{CH}_3$  skupina na 3,16 i 2,99 ppm dok se pod b) mogu uočiti također signali ugljikovih atoma u aromatskom području i dva signala ugljika metilnih skupina u zasjenjenom području spektra. Na Slici 16. c) prikazan je MS spektar i kromatogram na kojem se može uočiti molekularni pik koji odgovara masi spoja.

a)

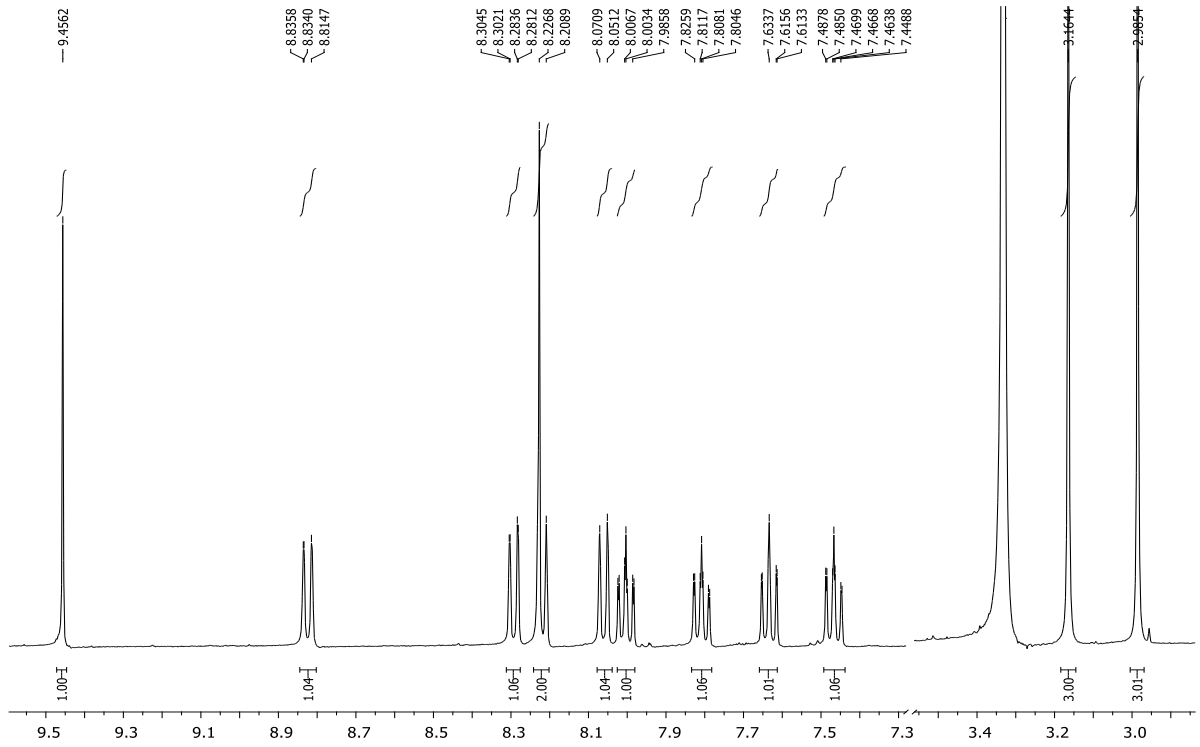


b)

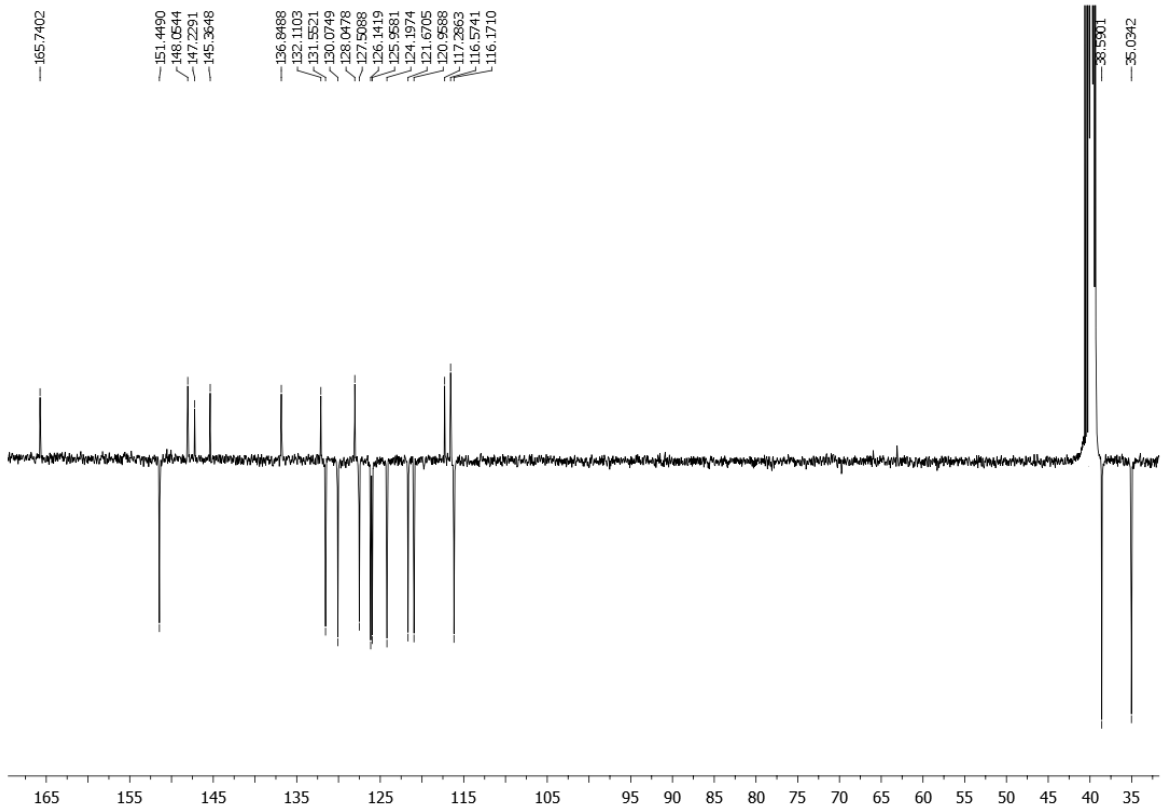


**Slika 15.** a)  $^1\text{H}$  NMR spektar i b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar  $N'$ -izobutilbenzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,5]naftiridin-7-karbonsamida **15**

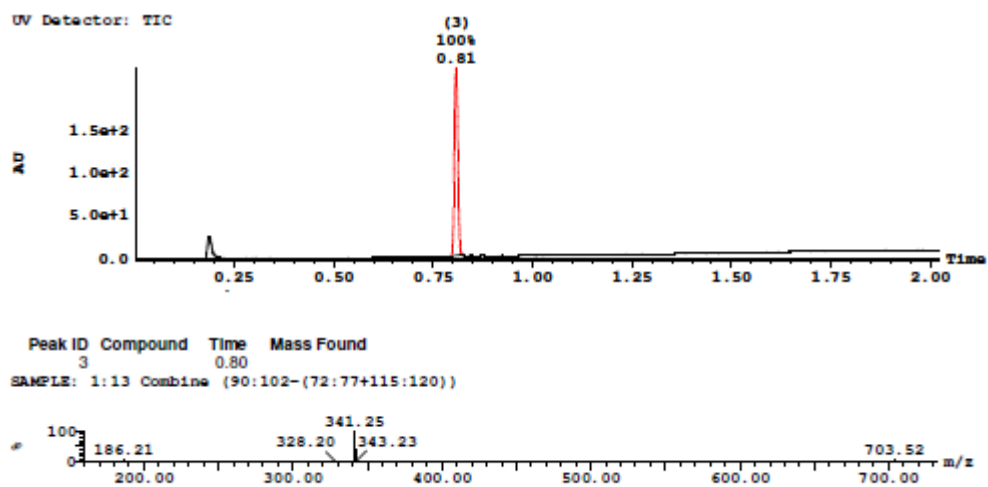
a)



b)



c)



**Slika 16.** a)  $^1\text{H}$  NMR spektar b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar i c) MS spektar i kromatogram  $N',N'$ -dimetilbenzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksamida **16**

## **4. EKSPERIMENTALNI DIO**

## 4.1. Opće napomene

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

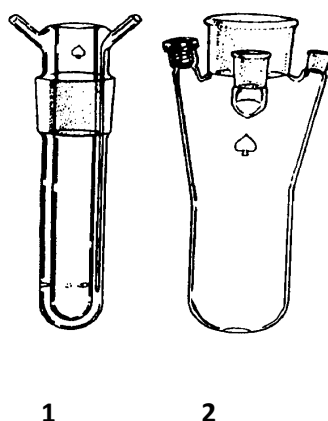
Tališta priređenih spojeva određena su na SMP11 Bibby i Büchi 535 aparatu te nisu korigirana.

UV/Vis spektri snimljeni su na Varian Cary 50 spektrofotometru. Korištena je kvarcna kiveta promjera 0,5 cm te volumena  $3\text{ cm}^3$ .

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

Svi spojevi provjeravani su tankoslojnom kromatografijom (TLC) prilikom čega su upotrebljene pločice presvučene silikagelom Merck 60F-254, a detektirani su pod UV svjetlom (254 i 366 nm).

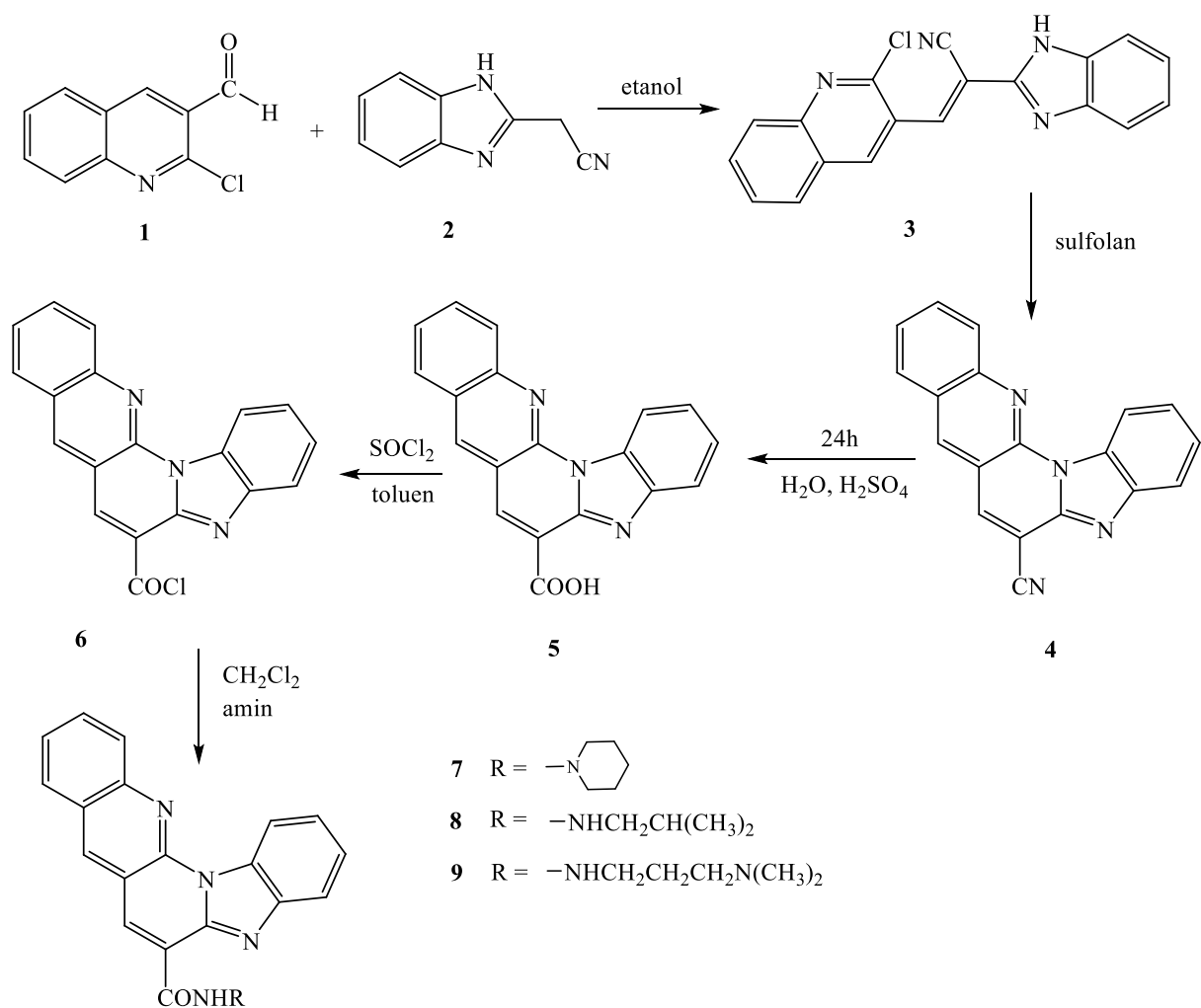
Fotokemijske reakcije provedene su u reaktoru s unutarnjim osvjetljavanjem (imerzijski reaktor) kod kojeg je izvor svjetla uronjen u reakcijsku otopinu, a sastoji se od imerzijskog dijela, koji se uranja u reakcijsku smjesu i reakcijske posude. Izrađen je od pyrexa, a između njegovih dvostrukih stijenki cirkulira rashladna voda. Kao izvor svjetlosti korištena je visokotlačna živina lampa od 400 W.



**Slika 15.** Reaktor s unutarnjim osvjetljavanjem: 1-imerzijski dio, 2-reakcijska posuda



## 4.2. Sinteza derivata benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridina



**Shema 45.** Sinteza derivata benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridina

#### 4.2.1. Priprava 2-(benzimidazol-2-il)-3-(2-klorkinolin-3-il)akrilonitrila **3**

U okruglu tikvicu od 50 mL stavi se 300 mg (1,56 mmol) 2-klor-3-kinolinkarbaldehida **1** i 246 mg (1,56 mmol) 2-cijanometilbenzimidazola **2**, 6 mL suhog etanola te naposljetku par kapi piperidina. Reakcijska smjesa stavi se zagrijavati na temperaturu refluksa 2 h. Po završetku reakcije ohlađena se smjesa profiltrira. Dobiveno je 445 mg (86,24 %) narančastog praškastog produkta. T.t. 294-297 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO): δ/ppm = 13,38 (s, 1H, NH<sub>benzimid.</sub>), 9,12 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,56 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,75 (šs, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,59 (šs, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,31 (šs, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,27 (šs, 1H, H<sub>arom.</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO): δ/ppm = 147,1, 145,2, 145,1, 143,2, 141,0, 140,4, 133,4, 130,8, 129,3, 128,0, 126,8, 125,4, 125,3, 124,6, 119,9, 116,8, 116,3, 115,0, 102,3.

#### 4.2.2. Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karbonitrila **4**

Benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karbonitril **4** priređen je zagrijavanjem otopine 2-(benzimidazol-2-il)-3-(2-klorkinolin-3-il)akrilonitrila **3** (445 mg, 1,35 mmol) u sulfolanu (2,5 mL) 0,25 h na 280 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese doda se voda, a nastali talog se profiltrira. Dobiveno je 393 mg (99,49 %) žutog praškastog produkta. T.t. 291-293 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO): δ/ppm = 9,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 9,16 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,88 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,04 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,60 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ/ppm = 147,6, 143,8, 141,4, 140,8, 133,8, 131,2, 129,8, 128,4, 127,2, 125,8, 125,8, 125,0, 120,4, 117,3, 116,8, 115,5, 102,8.

#### 4.2.3. Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksilne kiseline **5**

U okruglu tikvicu stavi se 420 mg (1,43 mmol) benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karbonitrila te mu se doda 2,39 mL otopine sumporne kiseline i 1,70 mL vode. Reakcijska smjesa refluksira 24 h, a zatim se ohlađena izlije na led i nastali talog

profiltrira. Dobiveno je 428 mg (99,79 %) tamno žutog, praškastog produkta. T.t. 287-290 °C

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta/\text{ppm} = 9,49$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 9,46 (šs, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 9,16 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,34 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,27 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,11 – 8,04 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,79 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,78 - 7,73 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 4,62 (šs,  $1\text{H}_{\text{COOH}}$ ).

#### 4.2.4. Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karbonil klorida 6

U okruglu tikvicu doda se benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karboksilna kiselina **5**, 0,58 mL  $\text{SOCl}_2$  i 15 mL suhog toluena. Reakcijska smjesa zagrijava se na temperaturi refluksa 22 h. Po završetku reakcije otopina se upari pod sniženim tlakom i nekoliko puta ispiri s toluenom. Dobiven je žuti praškasti produkta.

#### 4.2.5. Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-il(piperidin-1-il) metanona 7

U okruglu tikvicu stavi se 214 mg (0,65 mmol) benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karbonil klorida **6** (spoj prethodno nije bio očišćen), 20 mL suhog diklormetana te 0,191 mL piperidina, nakon čega se reakcijska smjesa razbistri te ostavi još 2 h miješati na sobnoj temperaturi. Nastali produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu uz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  kao eluens, pri čemu je dobiveno 22,4 mg (8,89 %) tamno žutog kristaliničnog produkta. T.t. 258-261 °C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm} = 9,42$  (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 9,11 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,24 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,09 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,02 – 7,98 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,74 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,64 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,59 (t,  $J = 7,58$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 3,74 (šs, 4H), 1,67 (s, 4H), 1,50 (šs, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm} = 164,0$ , 146,6, 146,3, 145,8, 144,3, 138,7, 132,4, 131,3, 129,0, 128,4, 128,1, 128,1, 126,8, 126,0, 125,4, 124,5, 120,3, 117,9, 117,3, 48,1, 42,6, 26,5, 25,8, 24,5.

#### 4.2.6. Priprava N-izobutilbenzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karboksamida 8

U okruglu tikvicu stavi se 190 mg (0,57 mmol) benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,8]naftiridin-6-karbonil klorida **6**, 20 mL suhog diklormetana te 0,170 mL

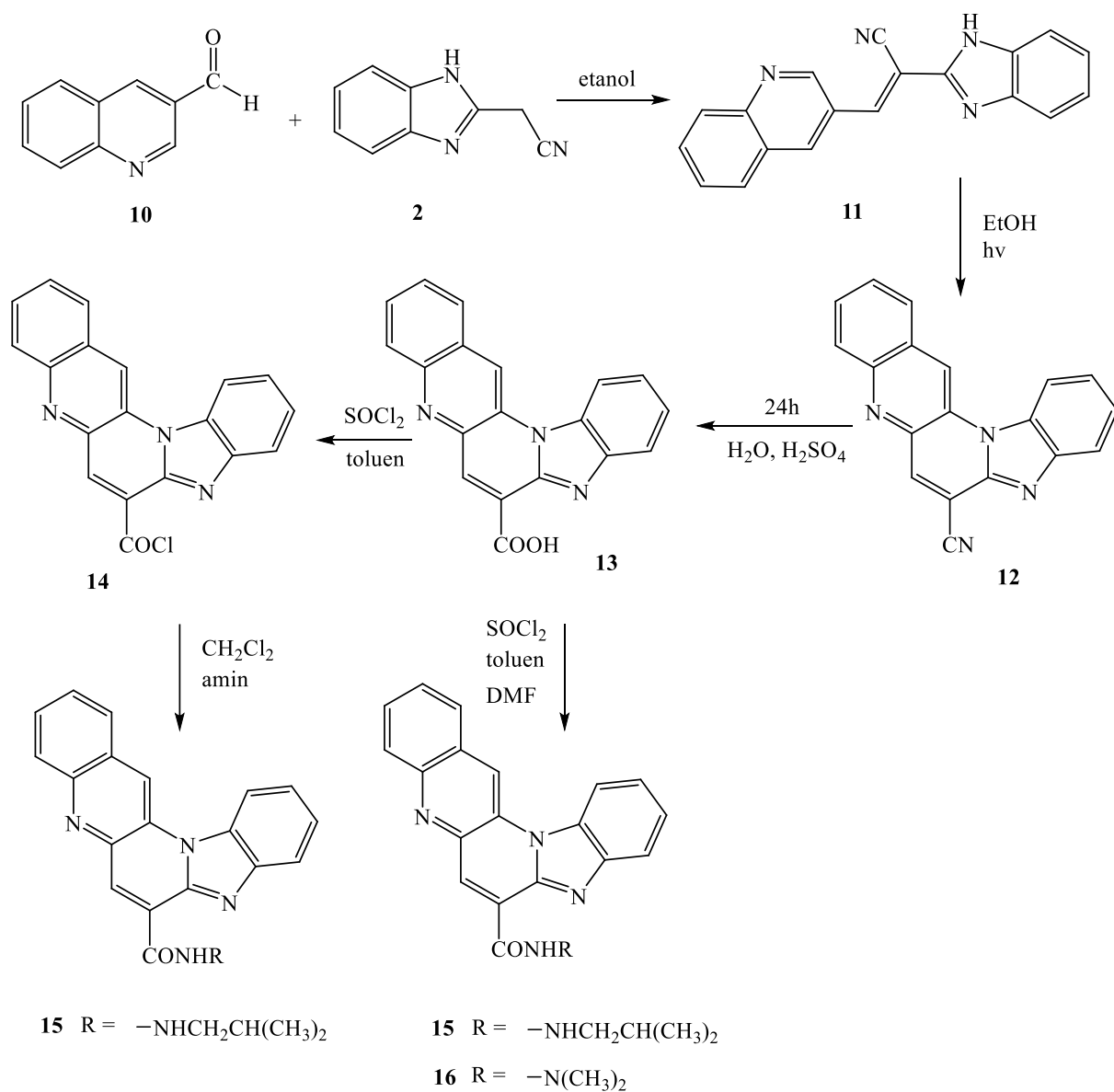
izobutilamina, nakon čega se reakcijska smjesa razbistri i ostavi miješati na sobnoj temperaturi 2 h. Nastali produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH kao eluens te je dobiveno 79,9 mg (37,49 %) žutog praškastog produkta. T.t. 257-260 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ/ppm = slabo topljivo

#### 4.2.7. Priprava *N*-(3-(dimetilamino)propil)benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksamida **9**

U okruglu tikvicu se doda 190 mg (0,57 mmol) benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karbonil klorida **6**, 20 ml suhog diklormetana i 0,192 mL *N,N*-dimetilaminopropil-1-amina. Reakcijska smjesa se miješa na sobnoj temperaturi 2 h. Nastali produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu uz CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH kao eluens te je dobiveno 44,1 mg (19,36 %) narančastog praškastog produkta. T.t. 208-212 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ/ppm = 10,34 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, H<sub>NH</sub>), 9,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 9,32 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,81 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,04 – 7,99 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,74 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,68 – 7,61 (m, 2H, H<sub>arom.</sub>), 3,59 (q, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>), 2,57 (šs, 6H, H<sub>CH<sub>3</sub></sub>), 2,00 – 1,93 (m, 2H, H<sub>CH<sub>2</sub></sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ/ppm = 162,3, 147,3, 146,9, 145,9, 142,7, 141,4, 134,9, 133,2, 130,8, 129,5, 128,5, 127,0, 126,1, 125,8, 124,9, 121,4, 119,8, 117,6, 117,3, 55,8, 43,9, 37,3, 25,8.

### 4.3. Sinteza derivata benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,5]naftiridina



**Shema 46.** Sinteza derivata benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,5]naftiridina

#### 4.3.1. Priprava 2-(benzimidazol-2-il)-3-(kinolin-3-il)akrilonitrila 11

U okruglu tikvicu stavi se 300 mg (1,91 mmol) kinolin-3-karbaldehida **10**, 300 mg (1,91 mmol) 2-cijanometilbenzimidazola **2**, 6 mL suhog etanola te par kapi piperidina. Reakcijska se smjesa zagrijava na temperaturi refluksa 2 h, a zatim se hlađenjem nastali talog profiltrira. Dobiveno je 468 mg (82,69 %) žutog praškastog produkta. T.t. 290-292 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO):  $\delta$ /ppm = 13,16 (s, 1H, NH<sub>benzimid.</sub>), 9,34 (d,  $J = 2,22$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,98 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,55 (s, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,14 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,11 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,91 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,73 (t,  $J = 7,98$  Hz, 2H, H<sub>arom.</sub>), 7,61 (šs, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,29 (šs, 2H, H<sub>arom.</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 150,9, 148,5, 147,5, 142,6, 137,0, 132,2, 129,7, 129,3, 128,3, 127,3, 126,8, 124,4, 123,0, 119,9, 116,5, 112,2, 105,0.

#### **4.3.2 Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonitrila **12****

350 mg (1,18 mmol) 2-(benzimidazol-2-il)-3-(kinolin-3-il)akrilonitrila **11** otopi se u 350 mL etanola, uz zagrijavanje te se potom doda par kristalića joda. Nakon hlađenja, otopina se profiltrira i ulije u posudu te se osvjetljava visokotlačnom živinom lampom snage 400 W 4 h. Nakon završetka reakcije ciklizacije otopina se upari na mali volumen i ohladi. Nakon filtracije dobiveno je 250 mg (71,92 %) žutog praškastog produkta. T.t. 243-246 °C

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 9,40 (d,  $J = 2,71$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,96 (d,  $J = 3,12$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,80 – 8,77 (m, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,27 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,18 (dd,  $J_1 = 8,4$ ,  $J_2 = 4,1$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,08 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 8,04 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,80 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,66 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>), 7,48 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H<sub>arom.</sub>); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO)  $\delta$ /ppm = 150,7, 148,5, 146,8, 144,6, 138,6, 138,0, 132,5, 131,8, 129,6, 126,3, 125,9, 124,1, 121,8, 120,6, 116,4, 115,9, 115,2, 115,1, 101,9.

#### **4.3.3. Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksilne kiseline **13****

U okrugloj tikvici otopi se 400 mg (1,36 mmol) benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonitrila **12** u smjesi 2,29 mL vode i 1,62 mL koncentrirane sumporne kiseline. Reakcijska smjesa zagrijava se na temperaturi refluksa 24 h. Nakon

zagrijavanja u smjesu se doda led te se talog profiltrira. Dobiveno je 278 mg (68,14 %) žutog praškastog produkta. T.t. 290-291 °C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm} = 9,79$  (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 9,43 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,81 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,34 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,22 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,17 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,93 – 7,86 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,68 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,12 (šs, 1H,  $\text{H}_{\text{COOH}}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm} = 164,3, 152,0, 148,8, 145,0, 139,6, 138,4, 135,1, 134,0, 130,3, 123,0, 129,3, 127,1, 124,9, 124,4, 117,5, 117,3, 117,0, 116,8, 116,5$ .

#### **4.3.4. Priprava benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonil klorida 14**

U okruglu tikvicu stavi se 200 mg (0,67 mmol) benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksilne kiseline **13**, 100 mL suhog toluena te 0,484 mL  $\text{SOCl}_2$ . Reakcijska se smjesa ostavi zagrijavati na temperaturi refluksa 24 h. Po završetku reakcije reakcijska smjesa se upari pod sniženim tlakom do suha, uz ispiranje toluenom nekoliko puta. Dobiven je žuti praškasti produkt koji nije naknadno pročišćen.

#### **4.3.5. Priprava *N'*-izobutilbenzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksamida 15**

##### 1) Način dobivanja:

U okruglu tikvicu doda se benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonil klorid **14** (reaktant prethodno nije bio pročišćen), 20 mL suhog diklor metan te 0,340 mL izobutilamina nakon čega se reakcijska smjesa ostavi miješati 1h. Nastali produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu uz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  kao eluens te je dobiven žuti praškasti produkt mase 2 mg. T.t. 166-175 °C

##### 2) Način dobivanja:

U okruglu tikvicu doda se 70 mg (0,23 mmol) benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksilne kiseline **13**, 100 mL suhog toluena, 0,034 mL  $\text{SOCl}_2$  te 0,036 mL DMF-a. Reakcijska se smjesa miješa 0,17 h te se potom doda 0,073 mL izobutilamina. Nakon dodatka amina smjesa se zagrijava pri 50 °C, a zatim pri 120 °C. Dobiveno je 14,1 mg (17,74 %) žutog praškastog produkta. T.t. 166-175 °C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$  = 10,45 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{NH}}$ ), 9,59 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,93 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,77 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,28 (dd,  $J_1$  = 8,4,  $J_2$  = 0,9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,19 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,06 – 7,99 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,78 (t,  $J$  = 8,3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,66 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,47 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 3,39 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{CH}_2}$ ), 2,01 - 1,99 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{CH}}$ ), 1,06 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 6H,  $\text{H}_{\text{CH}_3}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$  = 162,0, 152,3, 148,5, 148,2, 144,0, 137,7, 132,9, 132,2, 131,6, 130,1, 126,7, 126,0, 124,4, 122,0, 121,5, 120,5, 116,9, 116,3, 116,3, 47,1, 29,1, 20,6.

#### 4.3.6. Priprava *N',N'*-dimetilbenzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksamida 16

U okruglu tikvicu doda se 200 mg (0,67 mmol) benzo[*g*]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksilne kiseline **13**, 100 mL suhog toluena, 0,484 mL  $\text{SOCl}_2$  te 1 mL DMF-a. Reakcijska se smjesa se zagrijava na temperaturi refluksa 24 h, a dobiveni produkt se zatim uparava do suha uz ispiranje toluenom par puta. Nastali produkt pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu uz  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  kao eluens te je dobiven blijedo žuti praškasti produkt mase 108,7 mg (47,95 %). T.t. 166-175 °C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$  = 9,46 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,83 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,29 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,23 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,22 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,06 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,00 (t,  $J$  = 8,3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,81 (t,  $J$  = 8,3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,63 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,47 (t,  $J$  = 8,4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 3,16 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{CH}_3}$ ), 2,99 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{CH}_3}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta/\text{ppm}$  = 165,7, 151,5, 148,1, 147,2, 145,4, 136,9, 132,1, 131,6, 130,1, 128,1, 127,5, 126,1, 126,0, 124,2, 121,7, 121,0, 117,3, 116,6, 116,2, 38,6, 35,0.



## **5. ZAKLJUČAK**

- U ovom radu priređeni su sljedeći spojevi: benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-il(piperidin-1-il)metanon **7**, *N*-izobutilbenzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksamid **8**, *N*-(3-(dimetilamino)propil)benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karboksamid **9**, *N'*-izobutilbenzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksamida **15** i *N,N'*-dimetilbenzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karboksamida **16**.
- Aciklički prekursori 2-(benzimidazol-2-il)-3-(2-klorkinolin-3-il)akrilonitril **3** i 2-(benzimidazol-2-il)-3-(kinolin-3-il)akrilonitril **11** sintetizirani su reakcijama kondenzacije 2-cijanometilbenzimidazola **2** s kinolinkarbaldehidima **1** i **10**.
- Ciklički prekursor benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6-karbonitril **4** sintetiziran je reakcijom termičke ciklizacije iz acikličkog prekursora **3** zagrijavanjem u sulfolanu na 280 °C, dok je benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridin-7-karbonitril **12** sintetiziran fotokemijskom ciklizacijom u etanolu osvjetljavanjem visokotlačnom živinom lampom od 400 W.
- Tijek fotokemijske ciklizacije praćen je UV/Vis spektroskopijom.
- Kiselo kataliziranom hidrolizom iz odgovarajućih karbonirila **4** i **12** pripremljene su karboksilne kiseline **5** i **13**.
- Tretiranjem s tionil-kloridom, uz toluen kao otapalo dobiveni su, iz karboksilnih kiselina **5** i **13**, acilni halogenidi **6** i **14**.
- Amido-supstituirani derivati benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,8]naftiridina **7-9** te derivat benzo[g]benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*][1,5]naftiridina **15** dobiveni su iz acilnih klorida **6** i **14** te odgovarajućih amina reakcijom provedenom u suhom diklormetanu
- Derivati **15** i **16** pripremljeni su „one pot“ sintezom iz karboksilne kiseline **13**, kataliziranom dimetilformamidom koji je u slučaju dobivanja **15** dodan u maloj količini uz tionil-klorid, toluen te izobutilamin, dok je kod sinteze derivata **16** dodan u većoj količini jer nije dodan amin.
- Strukture novosintetiziranih spojeva potvrđene su <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom, a nekim je spojevima struktura još dodatno potvrđena i masenom spektrometrijom.

## **6. LITERATURA**

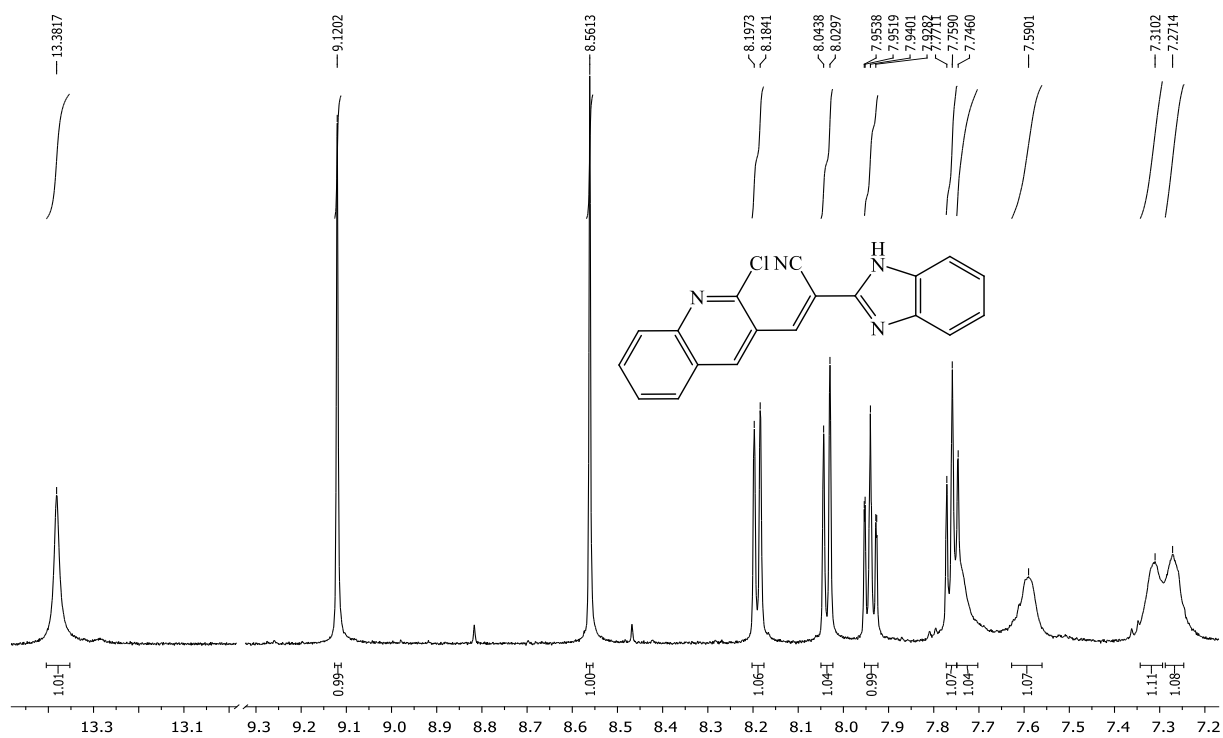
1. N. Balasubramanian, S. Deepika, K. Pradeep, *Med. Chem. Res.* **21** (2011) 269-283.
2. B. S. Jursic, Z. Zdravkovski, *Synth. Commun.* **23** (1993) 2761–2770.
3. C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **61** (2005) 10827–10828.
4. E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **38** (2009) 606–631.
5. M. W. Williams, G. T. Young, *J. Chem. Soc.* (1963) 881–889.
6. B. Weinstein, A. E. Pritchard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** (1972) 1015–1020.
7. A. Bodanszky, L. E. Conklin, *Chem. Commun.* (1967) 773–774.
8. C. Van der Auwera, S. Van Damme, M. J. O. Anteunis, *Int. J. Pept. Protein Res.* **29** (1987) 464–471.
9. G. W. Anderson, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 2902–2903.
10. N. Izumiya, M. Muraoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **91** (1969) 2391–2392.
11. K. L. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **44** (2003) 1453-1455.
12. E. Fischer and E. Fourneau, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34** (1901) 2688–2877.
13. U. Ragnarsson, L. Grehn, *Acc. Chem. Res.* **31** (1998) 494–501.
14. F. I. Luknitskii, B. A. Vovsi, *Usp. Khim.* **38** (1969) 1072–1088.
15. T. J. Curtius, *Prakt. Chem.* [2] **50** (1894) 275.
16. L. He, H.-X. Chang, T.-C. Chou, N. Savaraj, C. C. Cheng, *Eur. J. Med. Chem.* **38** (2003) 101–107.
17. G. Morgan, J. Stewart, *J. Chem. Soc.* (1938) 1292.
18. S. M. Rida, S. S. M. El-Hawash, H. T. Y. Fahmy, A. A. Hazzaa, M. M. M.El-Meligy, *Arch. Pharmacol. Res.* **29** (2006) 826.
19. R. Pratap, V. J. Ram, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 5039.
20. G. Dyker, W. Stirner, G. Henkel, *Eur. J. Org. Chem.* **8** (2000) 1433.
21. M. Hranjec, E. Horak, M. Tireli, G. Pavlovic, G. Karminski-Zamola, *Dyes Pigm.* **95** (2012) 644.
22. N. Perin, M. Hranjec, G. Pavlovic, G. Karminski-Zamola, *Dyes Pigm.* **91** (2011) 79.
23. J. J. Shie, Y.-C. Liu, Y.-M. Lee, C. Lim, J.-M. Fang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **28** (2014) 9953.
24. K. Shah, S. Chhabra, S.K. Shrivastava, P. Mishra, Benzimidazole: a promising pharmacophore, *Med. Chem. Res.* **22** (2013) 5077e5104.
25. N. Perin, L. Uzelac, I. Piantanida, G. Karminski-Zamola, M. Kralj, M. Hranjec, *Bioorg. Med. Chem.* **19** (2011) 6329–6339.

26. N. Perin, J. Alić, S. Liekens, A. Van Aerschot, P. Vervaeke, B. Gadakh, M. Hranjec, *New J. Chem.* **42** (2018) 1144-0546.
27. N. Perin, M. Hranjec, G. Pavlović, G. Karminski-Zamola, *Dyes and Pigments* **91** (2011) 79–88.
28. A. Leggio, E. L. Belsito, G. De Luca, M. L. Di Gioia, V. Leotta, E. Romio, C. Siciliano, A. Liguori, *RSC Adv.* **6** (2016) 34468-34475.
29. R. Bruckner, *Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms*, Harcourt/Academic, San Diego **239** (2002).

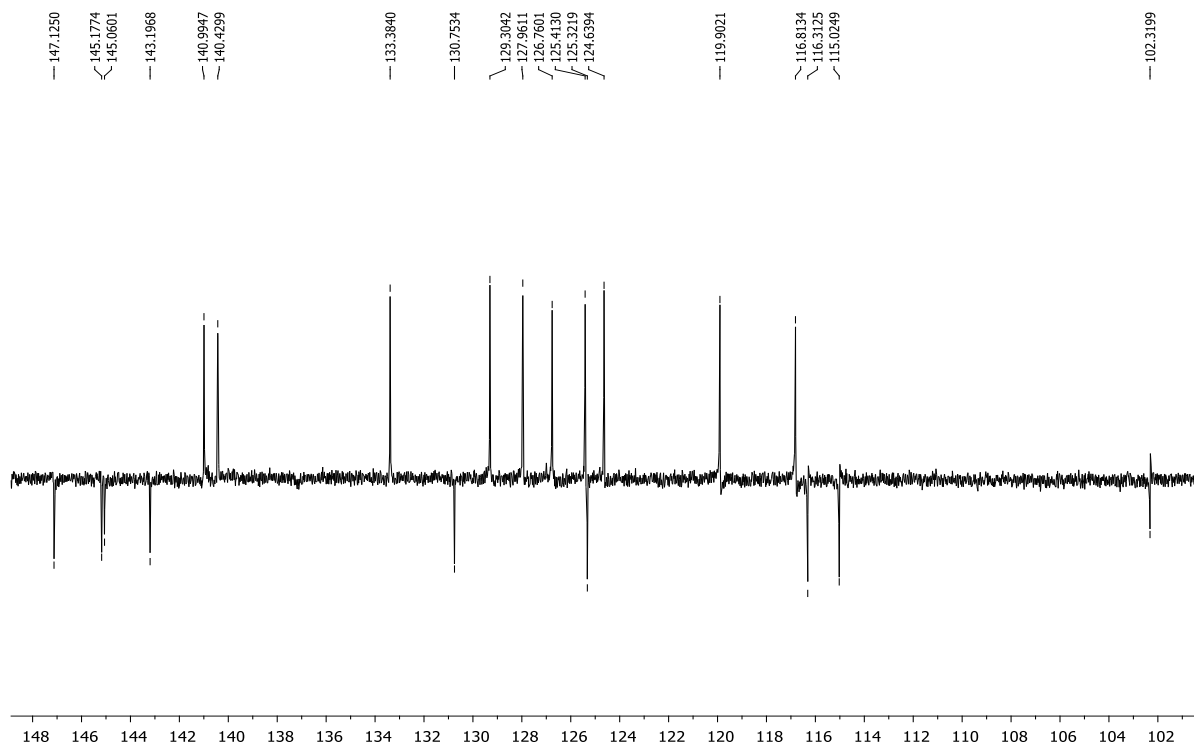
## **7. PRILOZI**

## Prilog 1.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 3

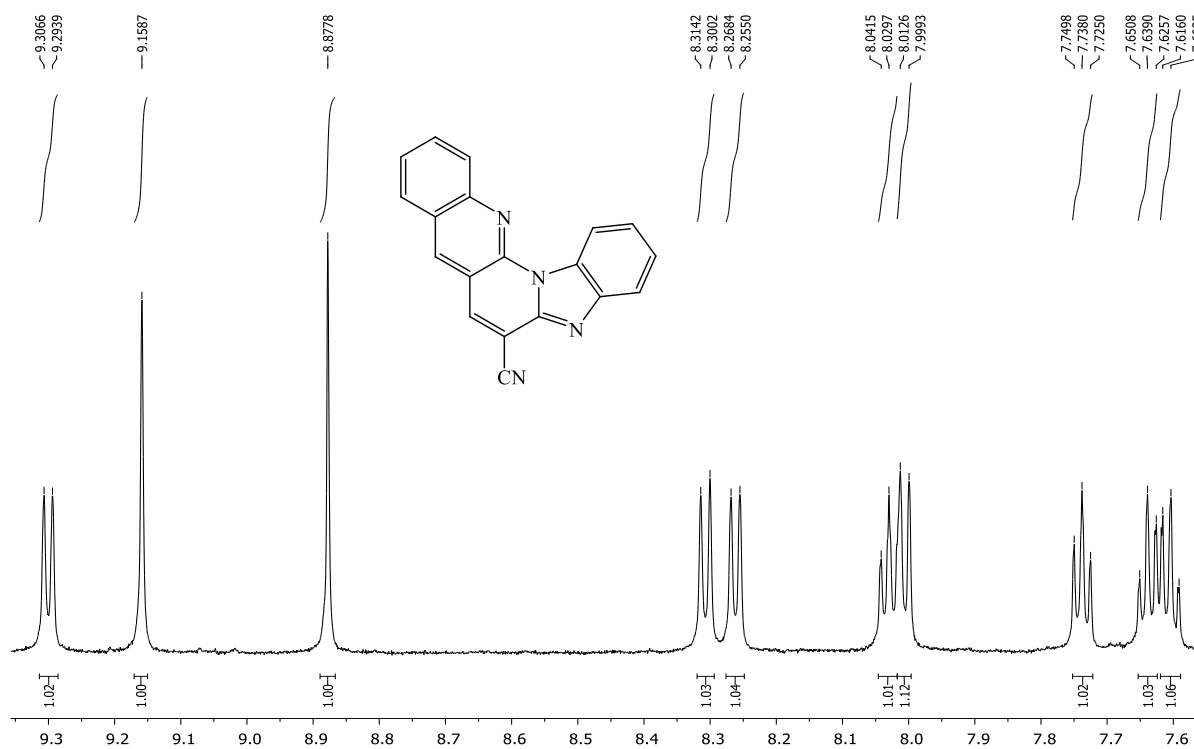


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja 3

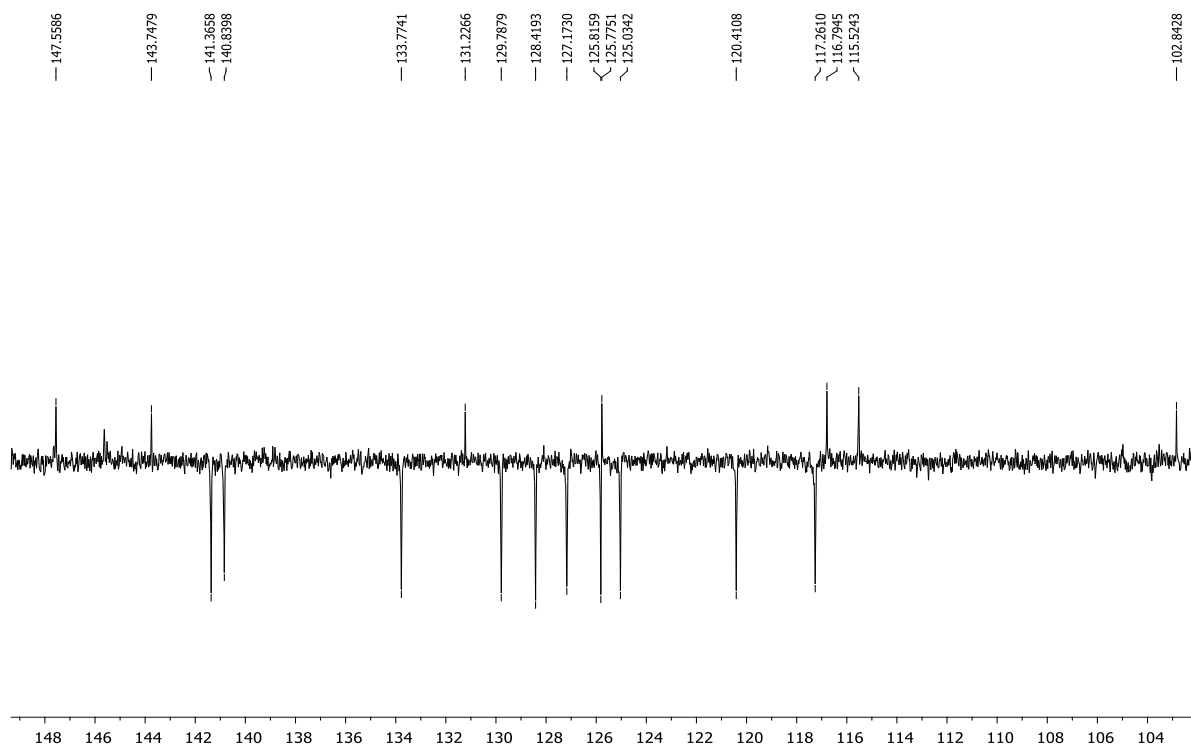


## Prilog 2.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 4



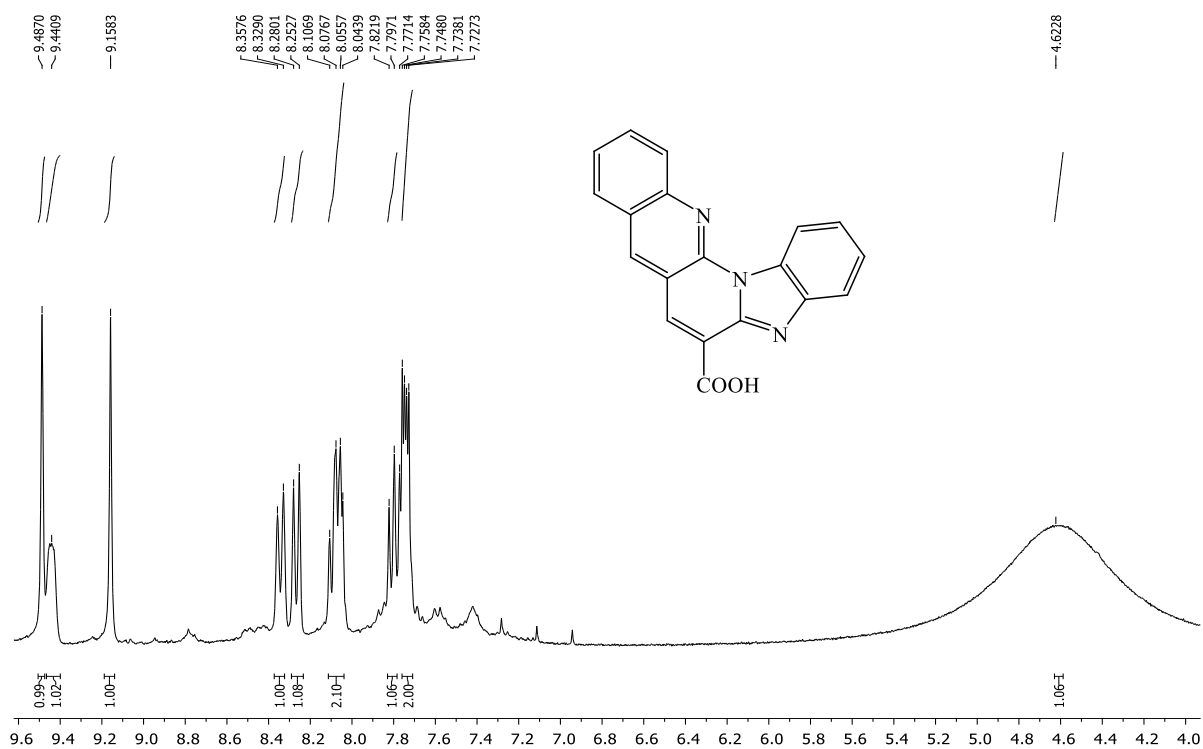
### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja 4





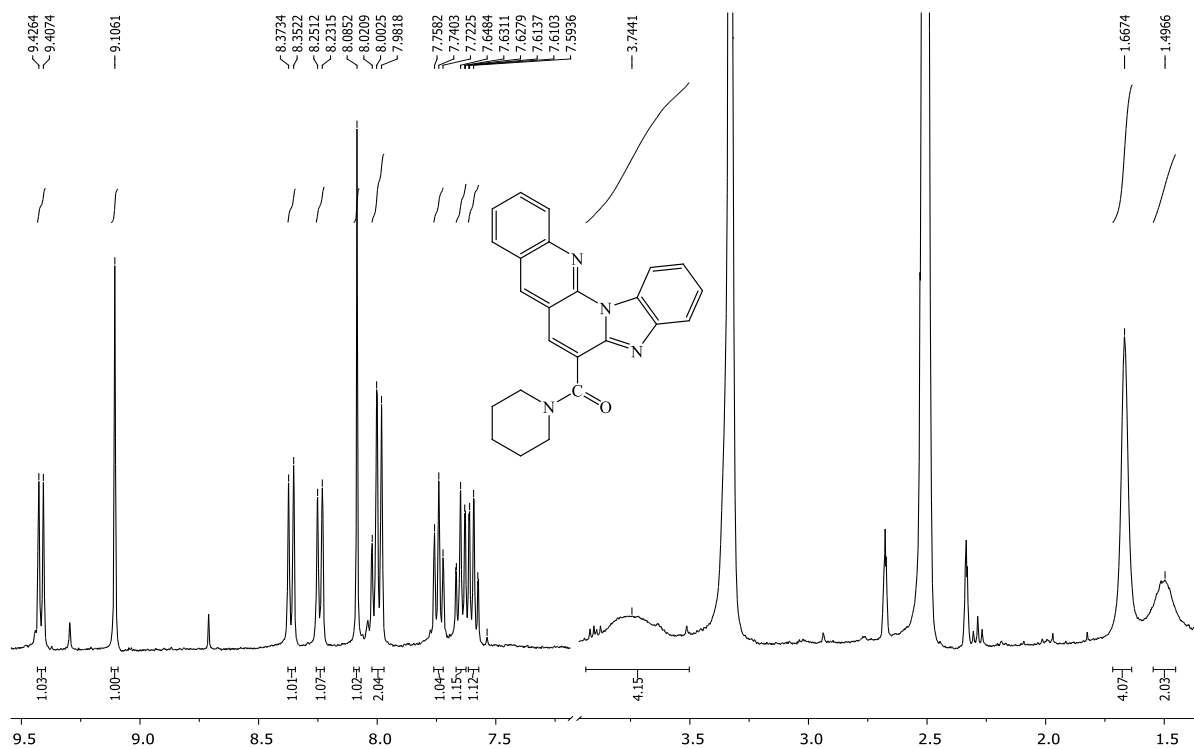
**Prilog 3.**

**<sup>1</sup>H NMR spektar spoja 5**

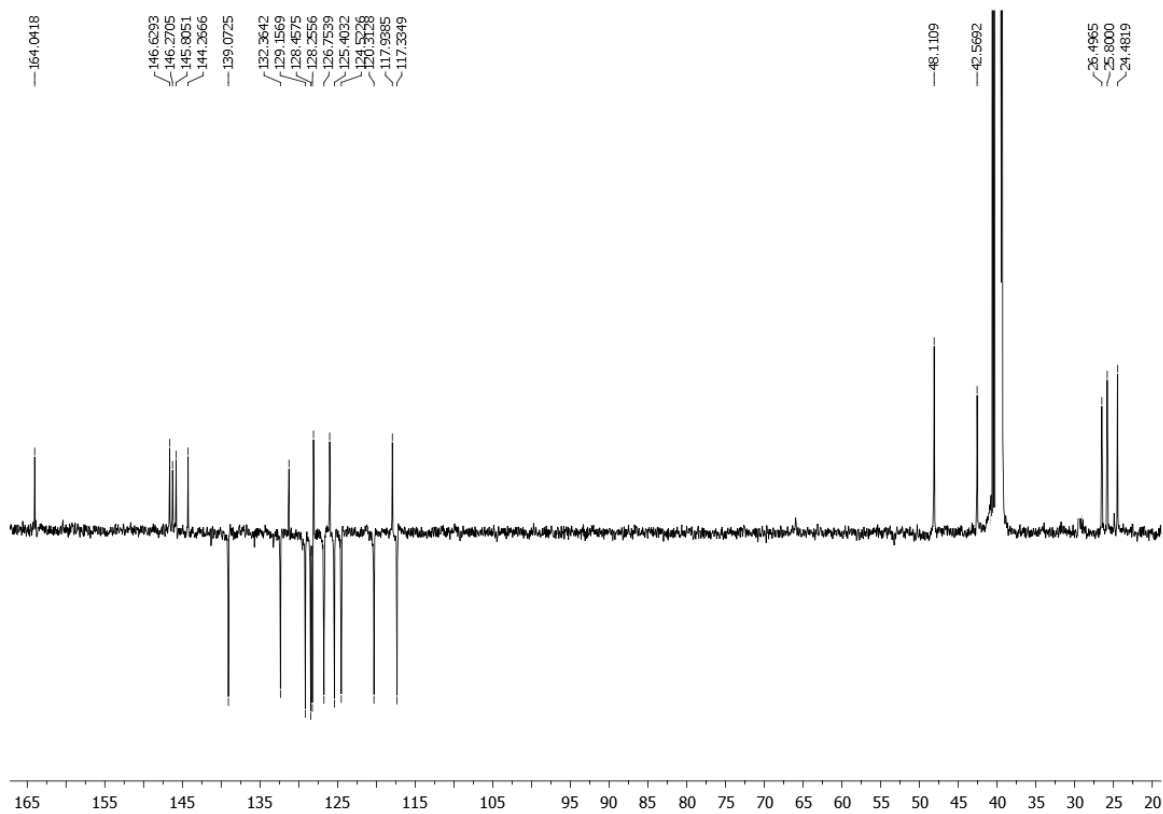


## Prilog 4.

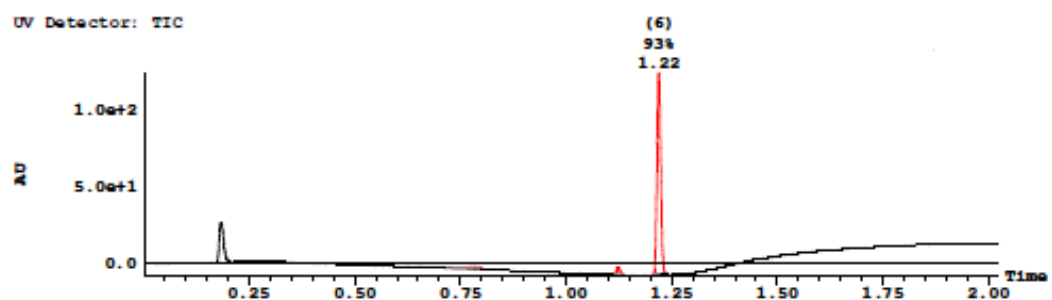
### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 7



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



c) kromatogram i MS spektar spoja 7



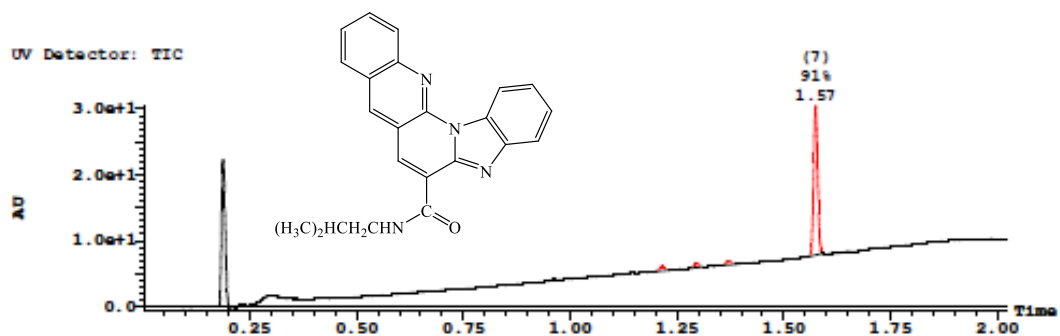
Peak ID	Compound	Time	Mass Found
6		1.22	

SAMPLE: 1:20 Combine (139:151-(121:126+164:169))



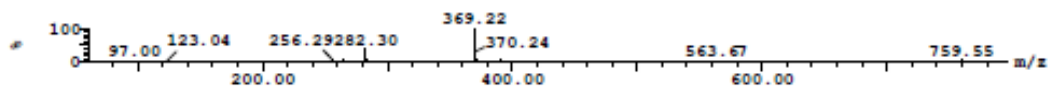
Prilog 5.

Kromatogram i MS spektar spoja 8



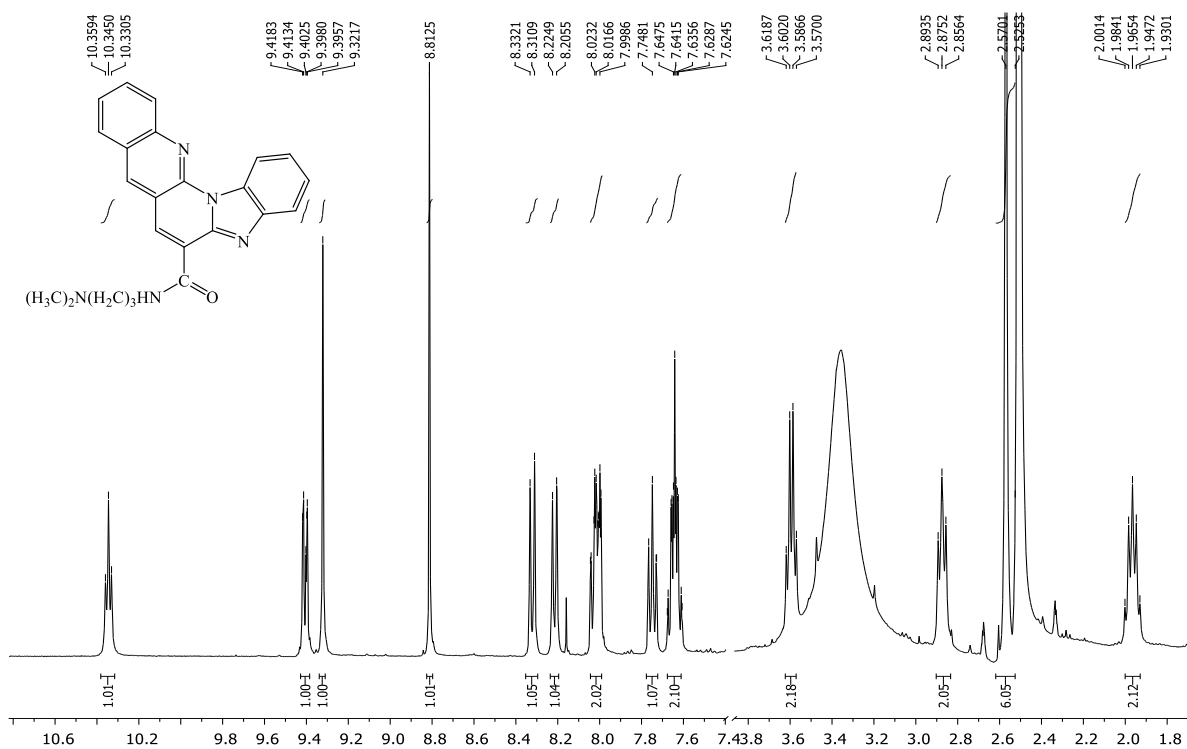
Peak ID	Compound	Time	Mass Found
7		1.57	

SAMPLE: 1:23 Combine (181:193-(163:168+206:211))

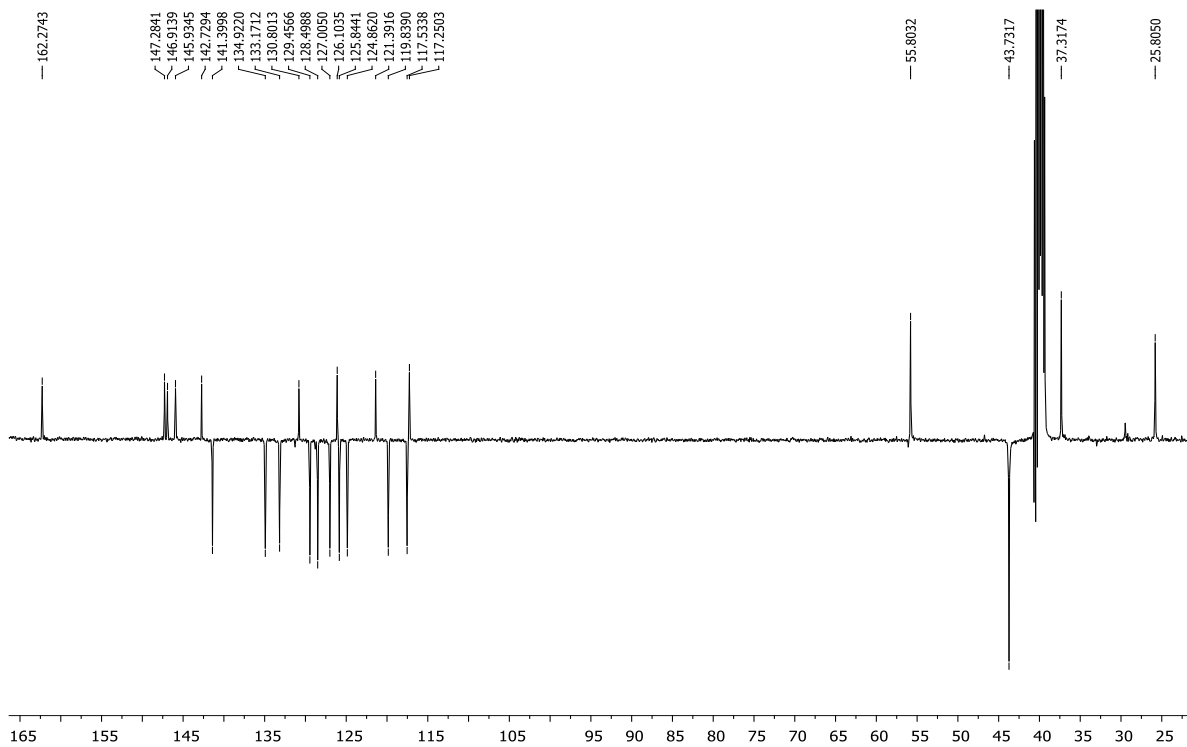


**Prilog 6.**

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

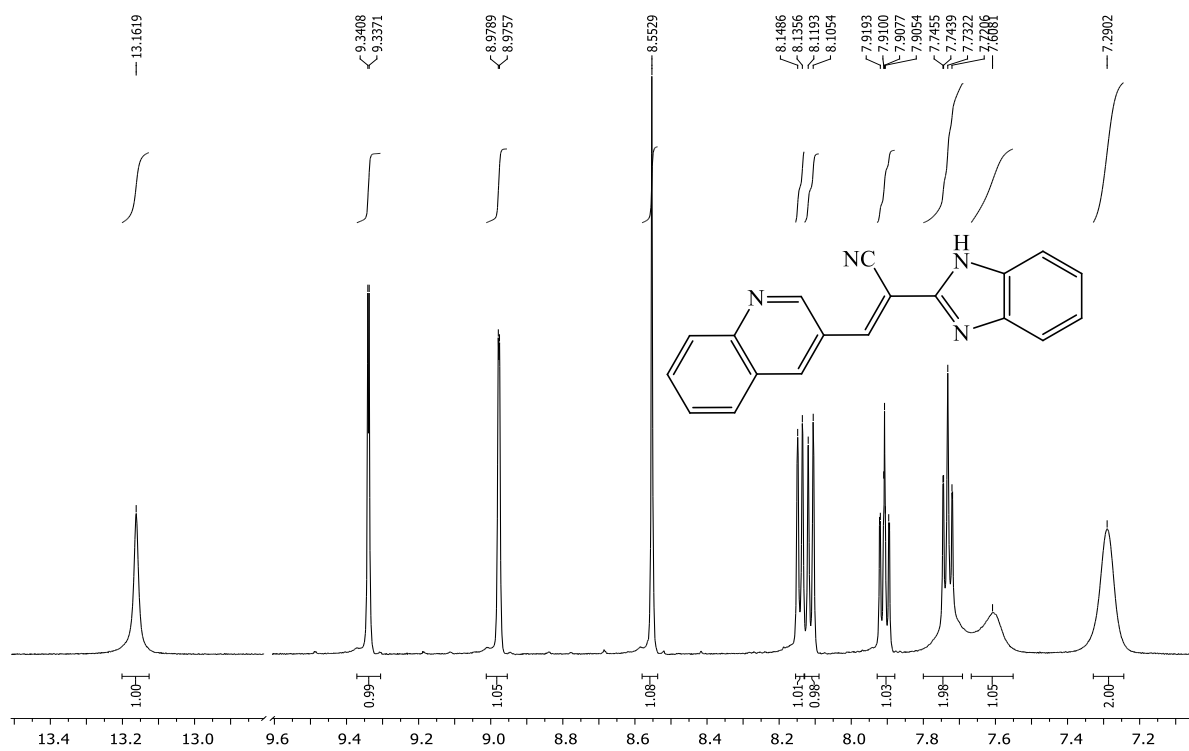


**b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 9**

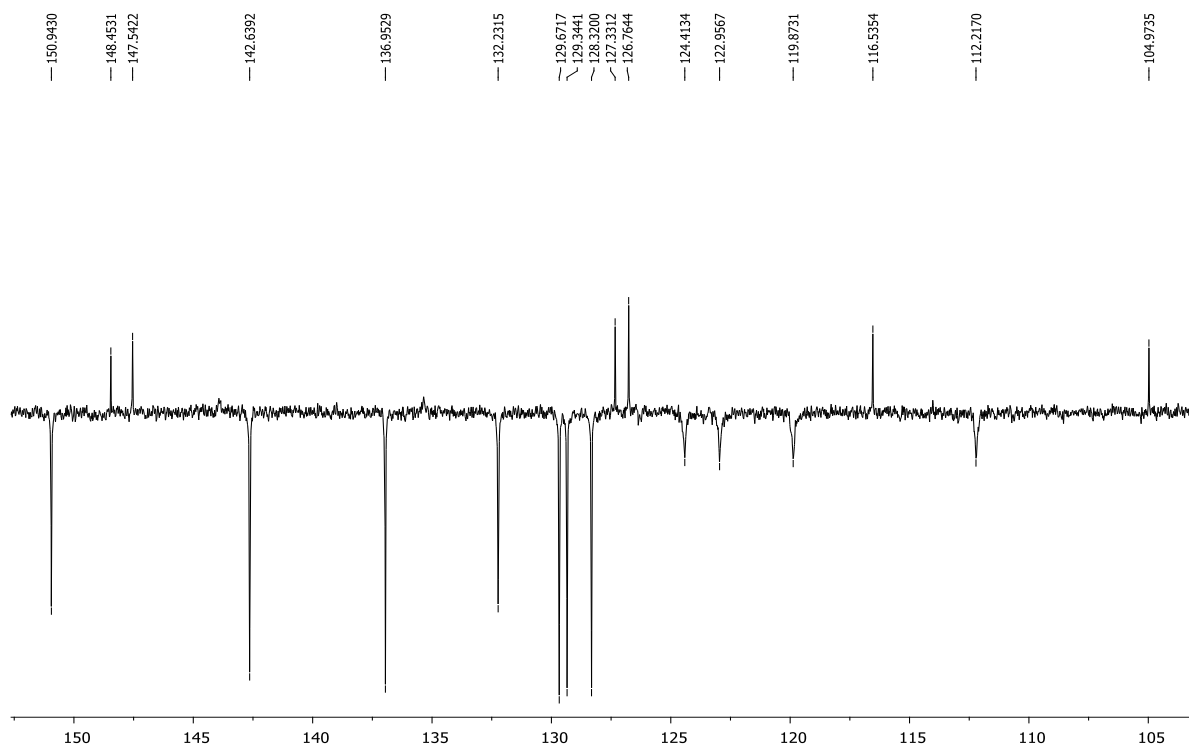


## Prilog 7.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **11**

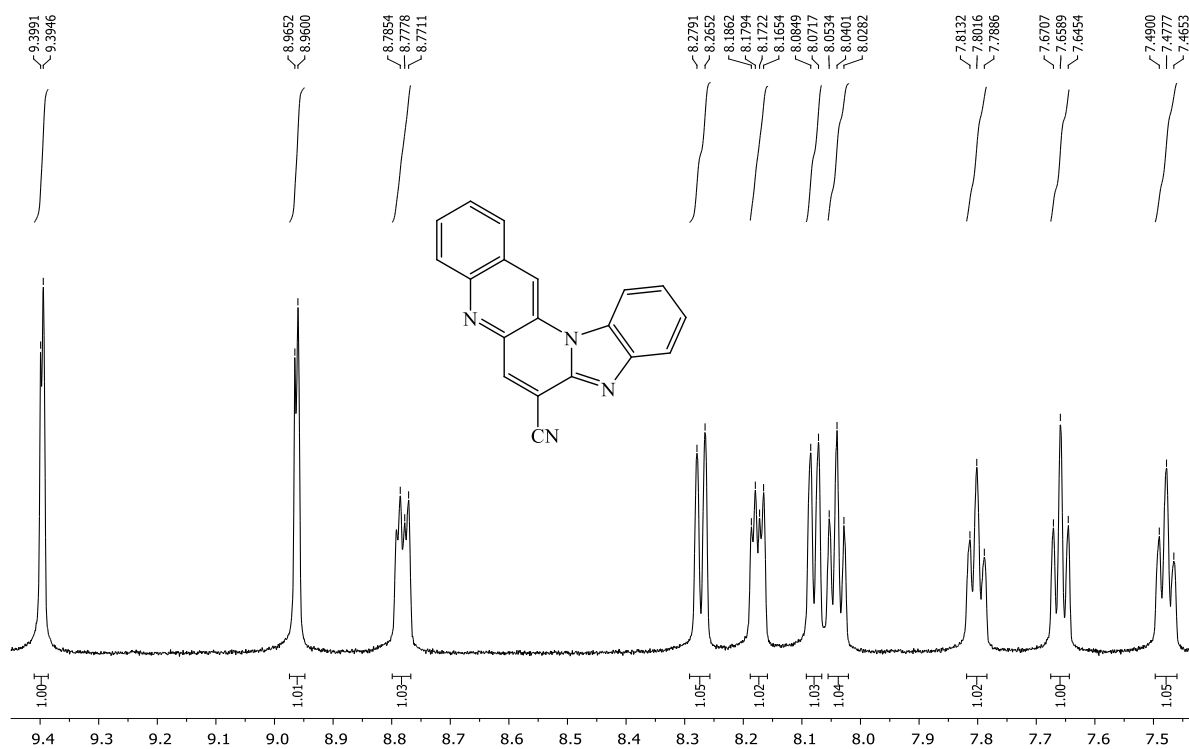


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **11**

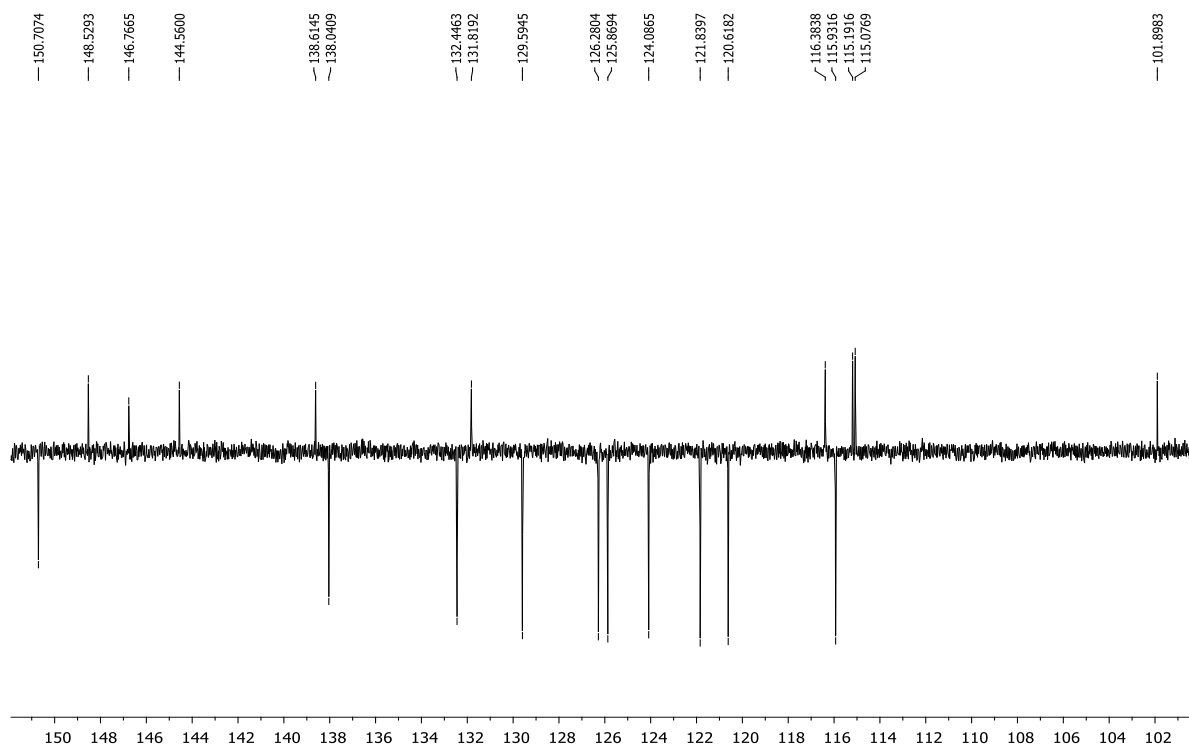


## Prilog 8.

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

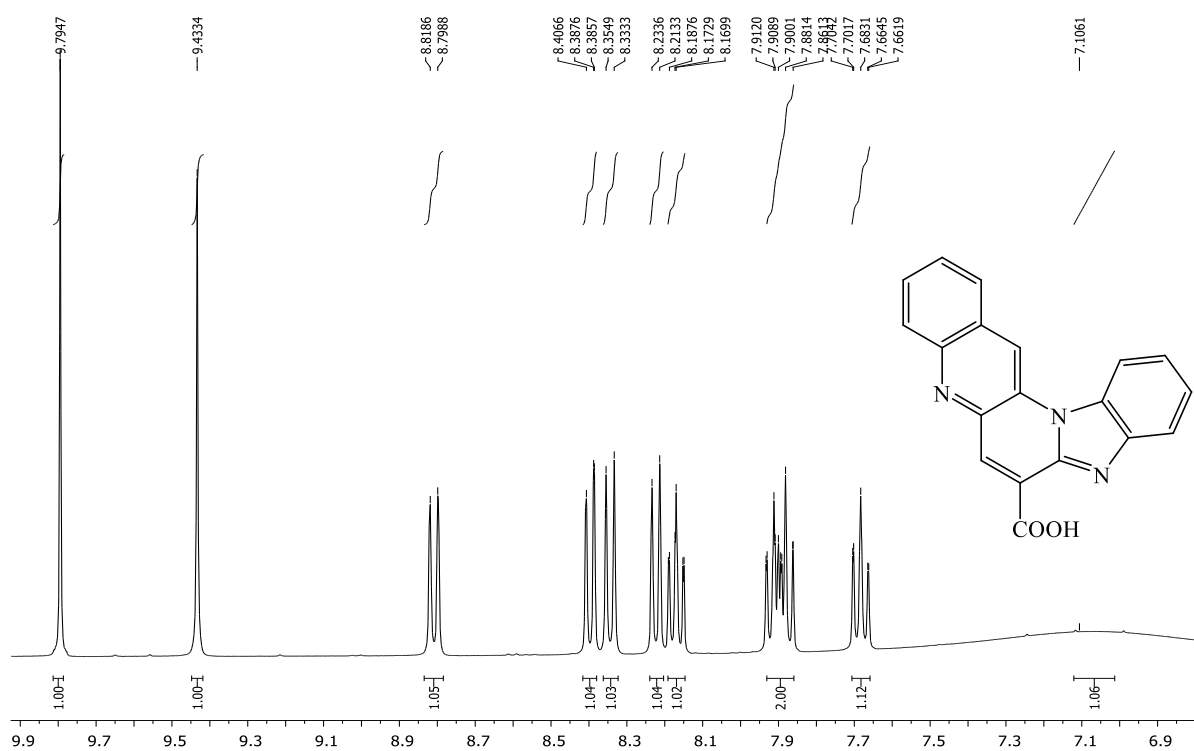


### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **12**

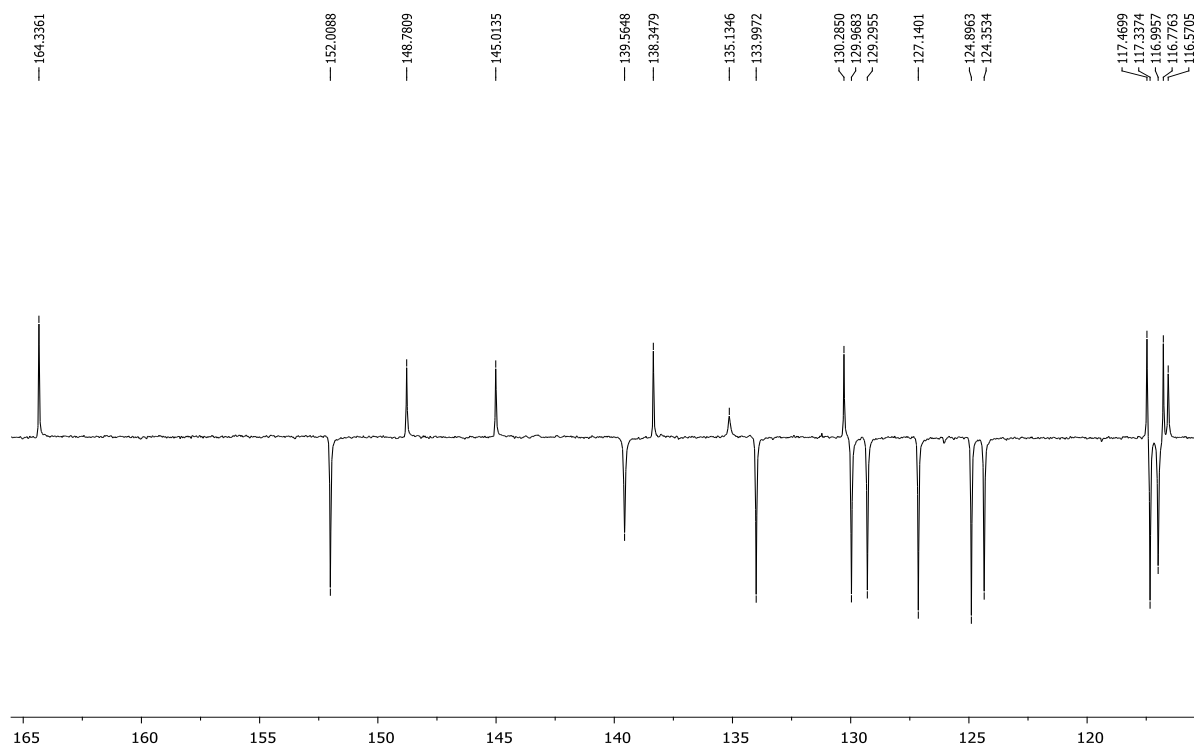


## Prilog 9.

### a) $^1\text{H}$ NMR spektar spoja **13**



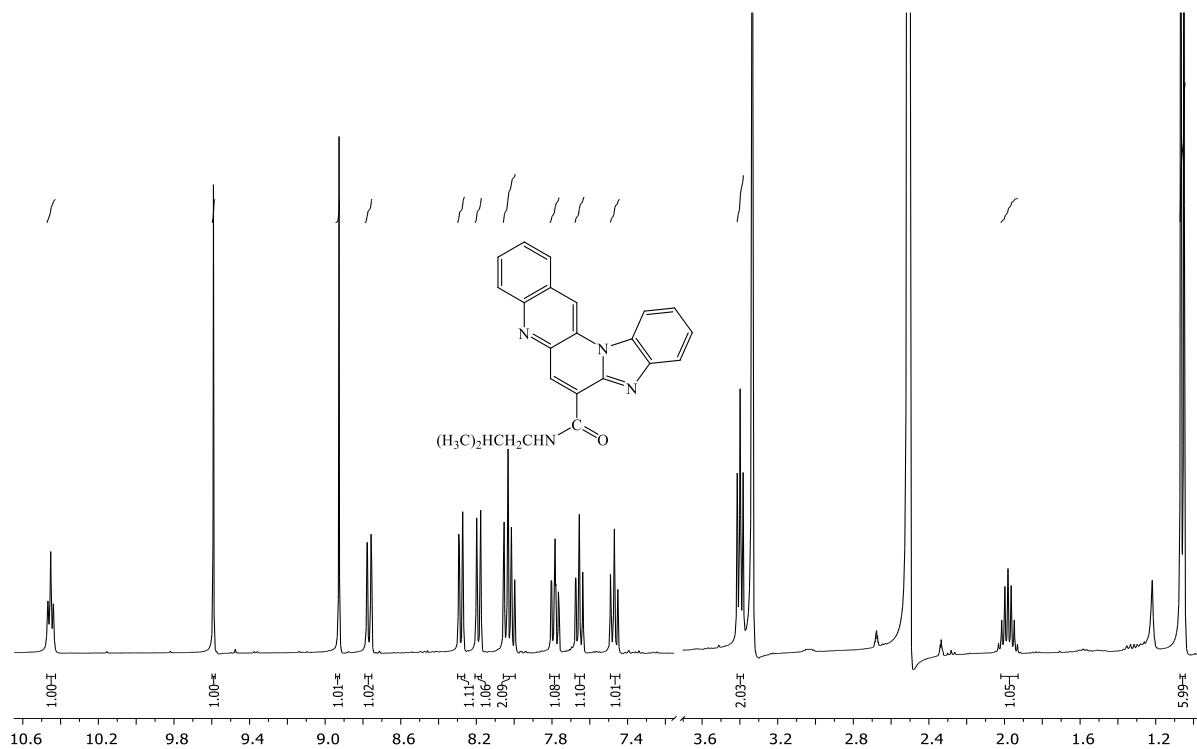
### b) $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja **13**



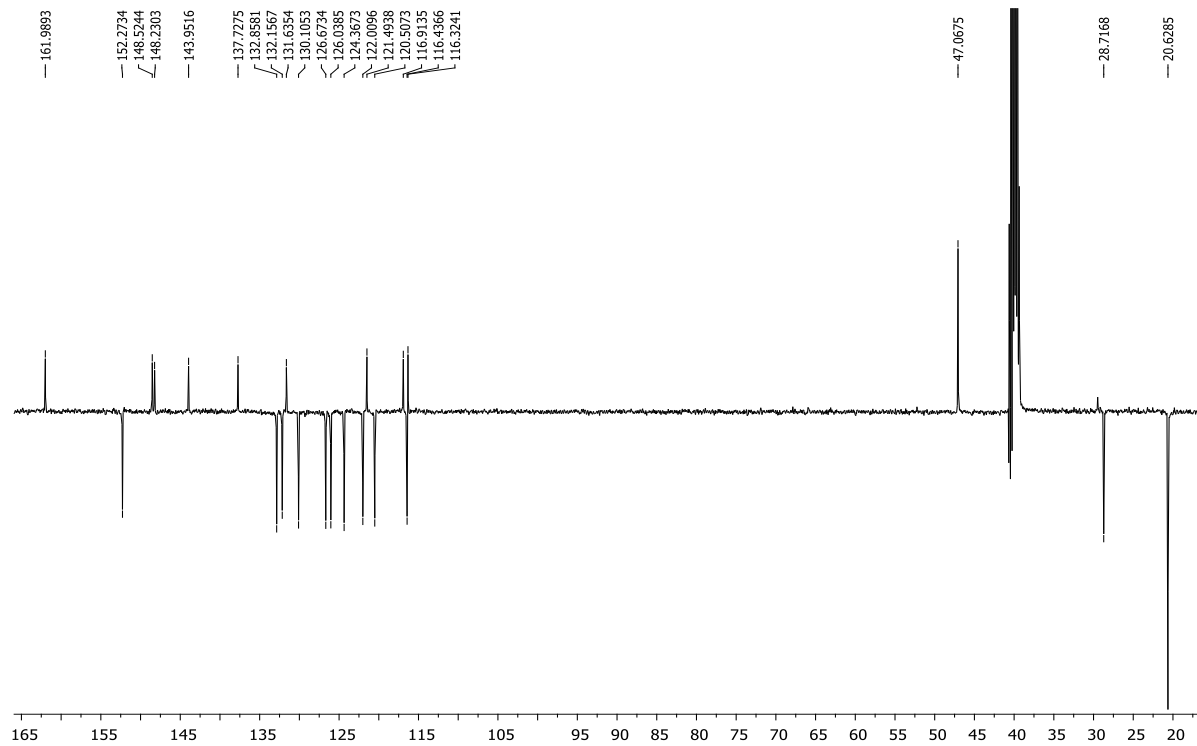


Prilog 10.

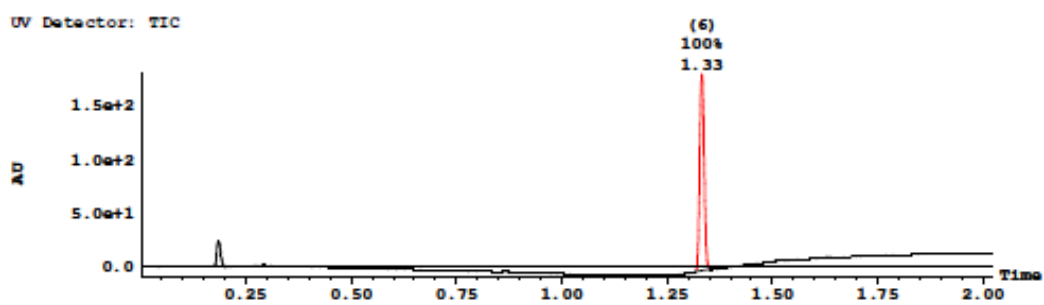
a)  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **15**



b)  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja **15**

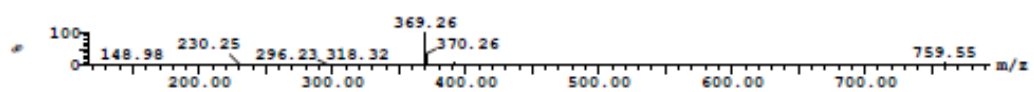


c) kromatogram i MS spektar spoja 15



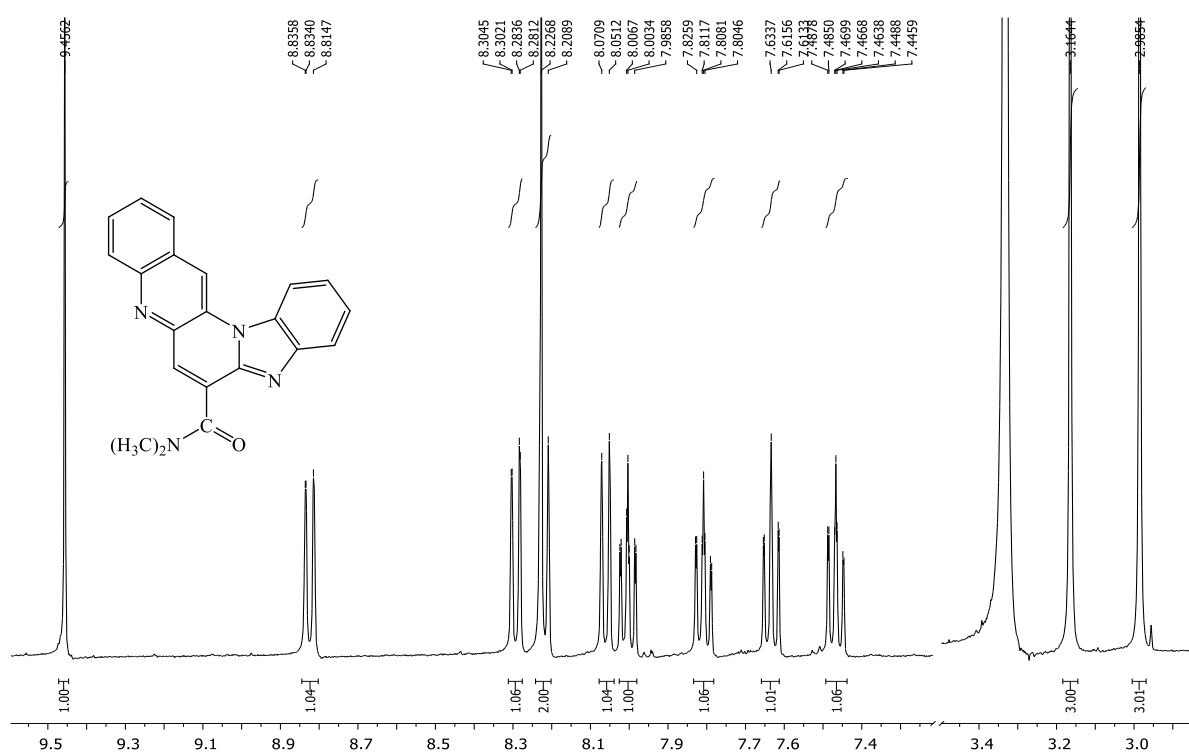
Peak ID	Compound	Time	Mass Found
6		1.32	

SAMPLE: 1:22 Combine (152:164-(134:139+177:182))

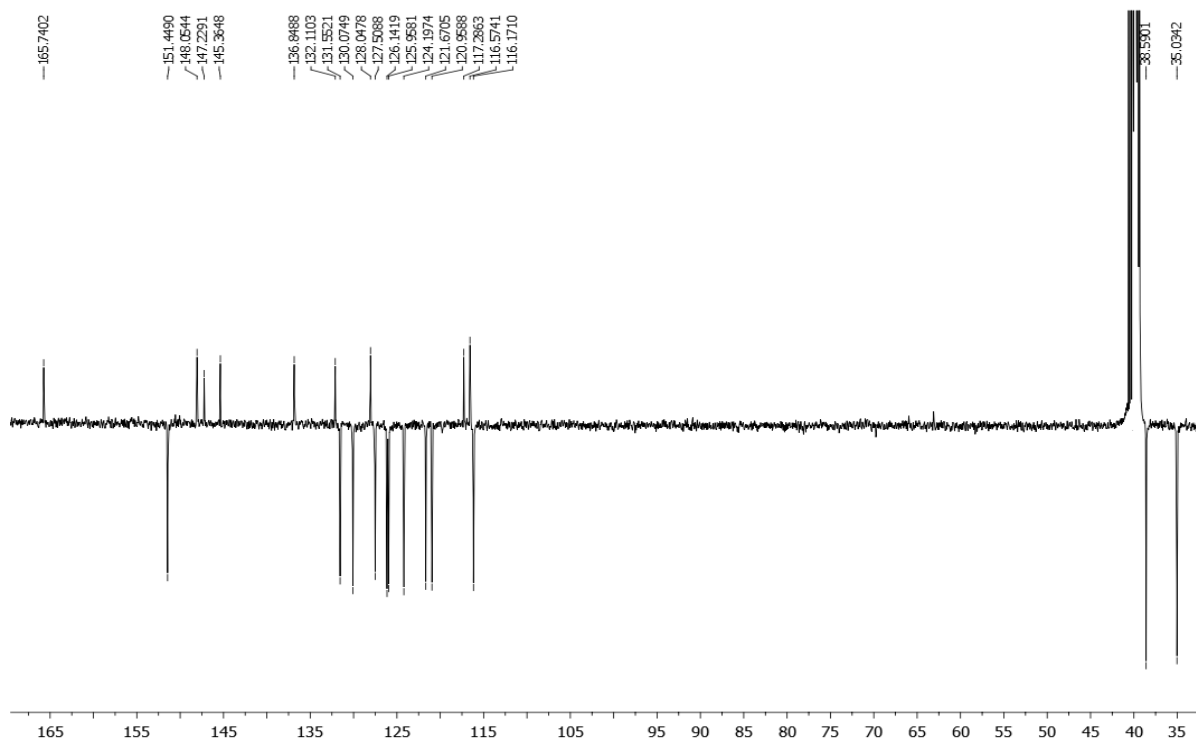


## Prilog 11.

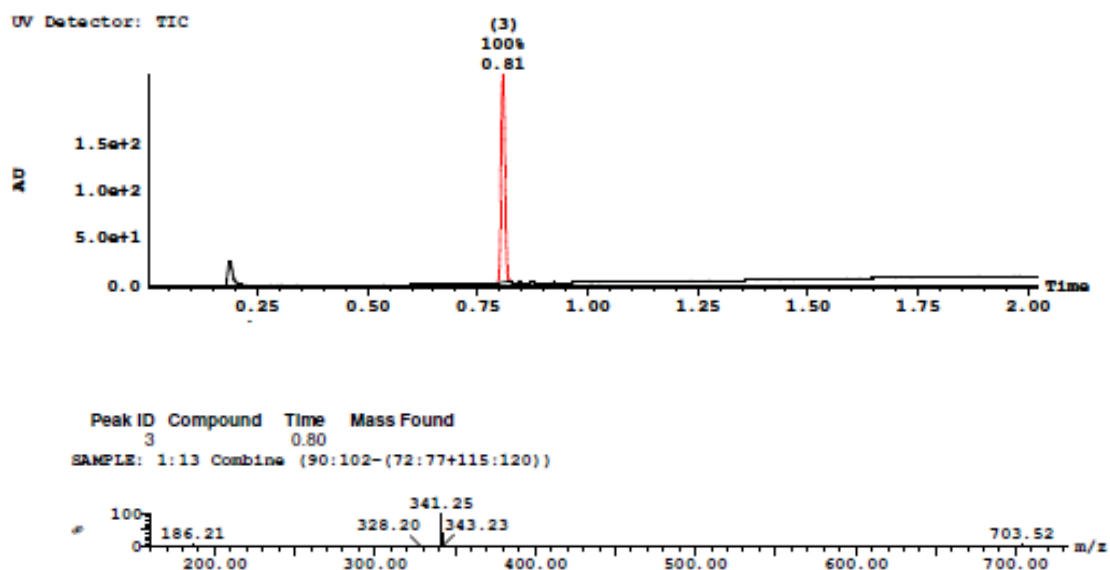
### a) $^1\text{H}$ NMR spektr spoja 16



### b) $^{13}\text{C}$ NMR spoja 16



c) kromatogram i MS spektar spoja **16**



## **8. ŽIVOTOPIS**

