

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

Martina Piškori

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujari 2017.

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

Martina Piškor

Sinteza novih 4-fenil-1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina

ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić

Članovi ispitnog povjerenstva:

1. prof. dr. sc. Silvana Raić-Malić
2. izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević
3. izv. prof. dr. sc. Danijela Ašperger

Zagreb, rujan 2017.

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

Zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Silvani Raić-Malić što mi je omogućila izradu ovog rada i pomogla svojim iskustvom, znanjem i vodstvom.

Posebno se želim zahvaliti dr. sc. Andrijani Meščić na njezinom velikom doprinosu, osobito u području rada u laboratoriju, predanosti u ispravljanju ovog rada te na ljudskoj i stručnoj potpori, strpljenju bez kojih izrada ovog završnog rada ne bi bila moguća.

Zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi omogućili ovaj studij i bili velika podrška.

Na kraju želim zahvaliti svim članovima Zavoda za organsku kemiju Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije na ugodnoj atmosferi pri izradi eksperimentalnog dijela.

SAŽETAK RADA

Sinteza novih 4-fenil-1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina

Cilj ovog rada bila je regioselektivna sinteza 4-fenil-1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina (**3–6**, **11**, **12**) kao spojeva s potencijalnim antitumorskim djelovanjem. U tu svrhu iz 5-klorbenzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitrila (**1**) i njegovih 2-kloriranih i 2-fluoriranih derivata (**7**, **9**) sintetizirani su azidi benzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitrila **2**, **8** i **10**. 1,2,3-triazolni derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina **3–6**, **11** i **12** pripremljeni su reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije odgovarajućeg azida (**2**, **8**, **10**) i različitih terminalnih alkinâ uz Cu(I), kao katalizator, prema načelima 'klik' kemije. Kako bi se dobilo što bolje iskorištenje ciljanih spojeva, kod sinteze spojeva **4**, **5** i **6** korištena su dva sintetska puta. Prvi sintetski put uključuje reakciju prevođenja 5-klorbenzimidazo[1,2-a]kinolina-6-karbonitrila (**1**) u azid **2** i njegovu izolaciju te potom 'klik' reakciju azida **2** i odgovarajućih alkinâ u 1,4-disupstituirane 1,2,3-triazolne derivate benzimidazo[1,2-a]kinolina (**3–6**). Drugi sintetski put bila je tandemâ reakcija u kojoj se azid **2** nije izolirao nego je *in situ* reagirao s odgovarajućim terminalnim alkinima pri čemu su dobiveni 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina **4**, **5** i **6**. Reakcije su provedene pri povišenoj temperaturi, a produkti reakcija su izolirani kolonskom kromatografijom. Strukture svih sintetiziranih spojeva potvrđene su spektroskopijom ¹H i ¹³C NMR.

Ključne riječi: benzimidazo[1,2-a]kinolin, benzimidazol, 'klik' kemija, 1,2,3-triazoli, 1,3-dipolarna cikloadicija.

SUMMARY

Synthesis of new 4-alkyl-1,2,3-triazolyl substituted benzimidazo[1,2- a]quinolines

The aim of this work was the regioselective synthesis of novel 4-phenyl-1,2,3-triazolyl substituted benzimidazo[1,2-*a*]quinolines (**3–6**, **11**, **12**) with potential antitumor activity. For this purpose, 5-chlorobenzimidazo[1,2-*a*]quinoline-6-carbonitrile (**1**) and its 2-chloro and 2-fluoro derivatives (**7**, **9**) were converted to the corresponding azido derivatives of benzimidazo[1,2-*a*]quinoline **2**, **8** and **10**. 1,2,3-Triazole derivatives of benzimidazo[1,2-*a*]quinoline **3–6**, **11** and **12** were then prepared using 1,3-dipolar cycloaddition reaction of the corresponding azide derivative (**2**, **8**, **10**) and corresponding terminal alkynes with Cu(I), as a catalyst, following the concept of 'click' chemistry.

In order to obtain better overall yield of the target compounds, two synthetic pathways were used in the synthesis of compounds **4**, **5** and **6**. First pathway included the conversion of the 5-chlorobenzimidazo[1,2-*a*]quinoline-6-carbonitrile (**1**) to the azide **2**, its isolation and then a 'click' reaction of the azide **2** and the corresponding alkynes to form 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives of benzimidazo[1,2-*a*]quinoline (**3–6**). Second synthetic pathway was a tandem reaction in which the azido derivative **2** was not isolated, but *in situ* reacted with the corresponding terminal alkynes to afford, 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole derivatives of benzimidazo[1,2-*a*]quinoline **4**, **5** and **6**. The reactions were performed at reflux, and the reaction products were isolated by column chromatography. The structures of all compounds have been confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy.

Keywords: benzimidazo[1,2-*a*]quinoline, benzimidazoles, 'click' chemistry, 1,2,3-triazoles, 1,3-dipolar cycloaddition.

Popis kratica

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

TLC – tankoslojna kromatografija

UV (eng. ultraviolet) – ultraljubičasto zračenje

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Proces nastajanja novog lijeka.....	1
2. OPĆI DIO	3
2.1. Benzimidazoli.....	4
2.1.1. Struktura benzimidazola	4
2.1.2. Biološko djelovanje benzimidazola.....	5
2.1.3. Sinteza benzimidazo[1,2- <i>a</i>]kinolin.....	6
2.1.4. Biološko djelovanje benzimidazo [1,2- <i>a</i>]kinolina.....	7
2.2. 'Klik' kemija	8
2.3. 1,2,3-triazoli	9
2.3.1. Svojstva 1,2,3-triazola	10
2.3.2. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija.....	11
2.3.3. Mehanizam Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija.....	12
3. EKSPERIMENTALNI DIO	13
3.1. Opće napomene	14
3.2. Pregled sintetiziranih spojeva	15
3.3. Postupci za sintezu spojeva (3–6, 11, 12).....	17
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	21
4.1. Sinteze spojeva	22
4.2. Analiza spektara ¹ H NMR.....	25
5. ZAKLJUČCI.....	31
6. LITERATURA	33
7. PRILOZI.....	36
Prilog 1.....	37
Prilog 2.....	38
Prilog 3.....	39
Prilog 4.....	40
Prilog 5.....	41
8. ŽIVOTOPIS	42

1. UVOD

1.1. Proces nastajanja novog lijeka

Pronalazak lijeka vrlo je skup, dug i mukotrpan proces. Obično nakon sinteze ili izolacije supstancije koja je potencijalni lijek treba proći desetak godina do njezine primjene kao lijeka. Razvojni put se sastoji od pretkliničkog i kliničkog ispitivanja.

Pretkliničko ispitivanje može se podijeliti u nekoliko faza. Prva faza je sinteza ili izolacija neke kemijske supstancije i provodi se obično s unaprijed postavljenim pretpostavkama o tome što se želi sintetizirati ili izolirati iz neke biljke. Često se ispitivanja temelje na promjeni strukture već poznatog lijeka s ciljem dobivanja lijeka bolje terapijske kvalitete. U drugoj fazi provodi se ispitivanje djelovanja supstancije standardnim testovima na životinjama. Zadnja faza je kvalitativno ispitivanje koje se provodi samo na tvarima koje su pokazale biološku aktivnost. Takva ispitivanja uključuju praćenje biološke aktivnosti, kinetike te toksičnosti tvari.

U tim se ispitivanjima provode sve radnje potrebne za dobivanje informacija o resorpciji, biološkoj raspoloživosti lijeka, metabolizmu, eliminaciji, efikasnosti i jakost lijeka kako bi se upoznao njegov način djelovanja i toksičnost. Klinička ispitivanja provode se na ljudima i u četiri faze tijekom kojih se ispituje kinetika, djelotvornost, kvaliteta terapije te neželjeno djelovanje lijeka.¹

Mnogi se lijekovi primjenjuju tijekom duljeg razdoblja, a da ne dođe do smanjenja njihove učinkovitosti. U nekim se slučajevima, posebice pri liječenju zaraznih bolesti ili raka, primjećuje pad terapijskog učinka lijeka tijekom liječenja.

Povećanje učestalosti infekcija dovodi do brzog razvoja otpornosti bakterija na većinu poznatih antibiotika. Pojava rezistentnosti predstavlja sve veći problem u svijetu. Budući da nastaju mikrobiološki sojevi rezistentni na više lijekova, potreba za učinkovitom terapijom potaknula je istraživanje i sintezu novih antimikrobnih molekula. Isto tako povećanje broja ljudi oboljelih i umrlih od malignih bolesti potiče znanstvenike na razvoj novih antitumorskih lijekova čija zadaća je selektivno ubijanje ili inhibicija rasta neoplastičnih stanica bez utjecaja na zdrava tkiva.²

Budući da je klasična kemoterapija, koja koristi male molekule ili bioaktivne prirodne proizvode, i dalje glavno sredstvo liječenja tumora, posljednjih godina bilježi se ogroman rast novih heterocikličkih molekula s protutumorskom aktivnošću.

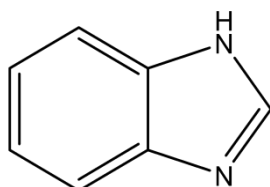
Benzimidazolna jezgra i njezini derivati ključne su jedinice mnogih heterocikličkih antikancerogenih lijekova zbog svoje sličnosti s purinskim bazama. Upravo ta

strukturna sličnost omogućava benzimidazolu vezanje na molekulu DNA. Osim po antitumorskom djelovanju benzimidazolni derivati poznati su po antifungalnom, antimikrobnom, antivirusnom i antioksidativnom djelovanju.³

2.OPĆI DIO

2.1. Benzimidazoli

Benzimidazol je biciklički aromatski spoj koji nastaje povezivanjem benzenskog i imidazolnog prstena (slika 1).⁴

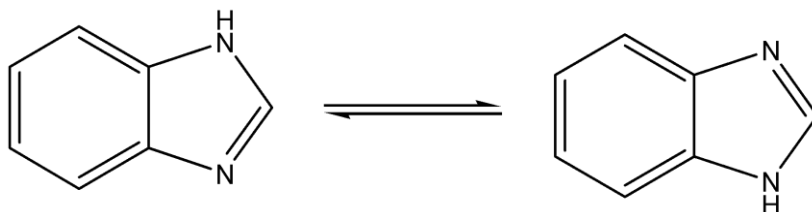


Slika 1. Benzimidazol

2.1.1. Struktura benzimidazola

U svojoj strukturi benzimidazol ima dva dušikova atoma od kojih jedan ima na sebe vezan vodikov atom te je njegov elektronski par dio aromatskog prstena. Taj dušikov atom može se alkilirati ili acilirati. Elektroni drugog dušikovog atoma nisu dio aromatske strukture, atom podlježe protoniranju u kiselom odnosno deprotoniranju u lužnatom mediju.⁵

Ovisno o položaju indiciranog vodika razlikujemo 1H i 3H tautomer (shema 1).⁶



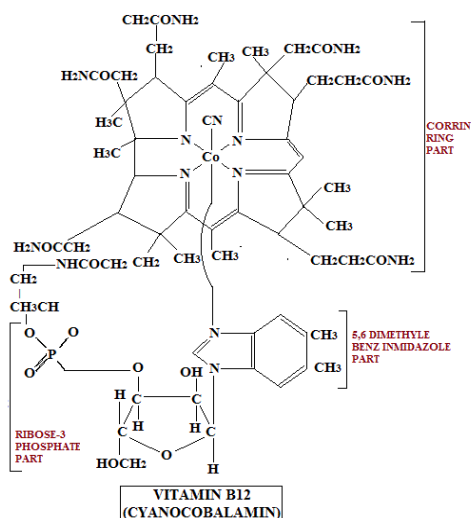
Shema 1. Dvije tautomerne strukture benzimidazolne jezgre

Benzimidazolna jezgra i njezini derivati sastavni su dio mnogih biološki aktivnih spojeva te imaju široku primjenu u medicinskoj kemiji.

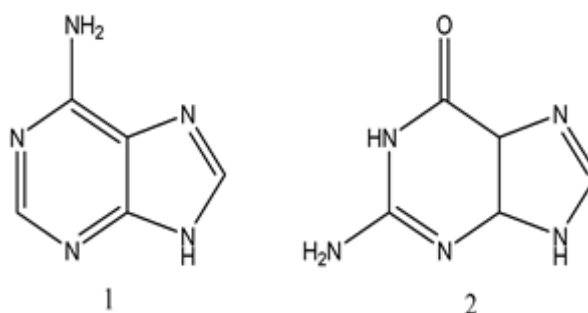
2.1.2. Biološko djelovanje benzimidazola

Benzimidazol se kao biološki aktivna tvar primjenjuje od sredine prošlog stoljeća kada je potvrđeno da je benzimidazolna struktura sastavni dio vitamina B12 i njegovih derivata (slika 2). Godine 1990, sintetizirani su različiti derivati benzimidazola sa supstituiranim fluorom, klorom, propilenom i tetrahidrokinolinom što je rezultiralo povećanjem stabilnosti spoja i poboljšanjem biološke aktivnosti.

Struktura benzimidazola slična je strukturi purinske baze nukleotida (slika 3). Upravo ta sličnost omogućava benzimidazolu interakciju s biomolekulama poput DNK, RNK i proteinima. To interakcijsko svojstvo koristi se u kemoterapiji.



Slika 2. Struktura vitamina B12



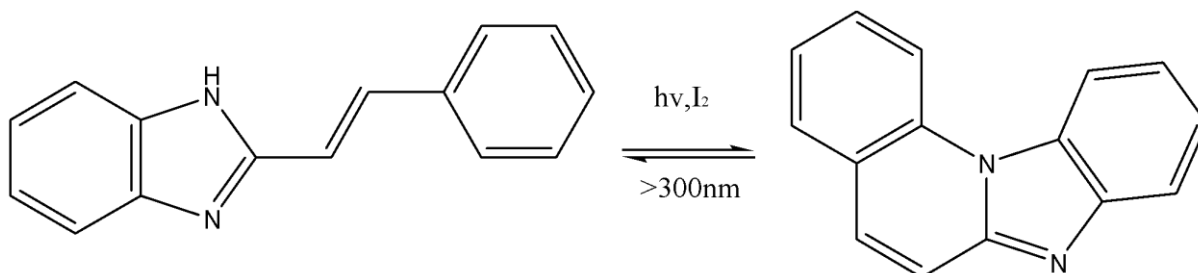
Slika 3. Purinske baze molekule DNA; adenin (1) i gvanina (2).

Najčešće korišteni agensi koji djeluju na molekulu DNK su: interkalatori, alkilirajući agensi ili oni koji se vežu u utore DNA. Interkalatori inhibiraju replikaciju molekule DNK umetanjem između parova dušikovih baza. Osim kao antitumorska sredstva, benzimidazoli se primjenjuju kao antibakterijska, antivirusna, antialergijska te kao antioksidativna sredstva.

Povećanjem konjugacije benzimidazola dolazi do poboljšanja antitumorskih svojstava tako spajanjem benzimidazola s drugim heterocikličkim molekulama nastaju visokokonjugirani planarni spojevi s poboljšanom biološkom aktivnošću. Visoki intenzitet fluorescencije konjugiranih derivata benzimidazola i njihova mogućnost interakcija s biomolekulama omogućavaju upotrebu tih spojeva za detektiranje biološki važnih molekula. Jedan od važnih derivata benzimidazola s proširenom konjugacijom je benzimidazo[1,2-*a*]kinolin.⁷

2.1.3. Sinteza benzimidazo[1,2-*a*]kinolina

Benzimidazo[1,2-*a*]kinolin sintetizirali su G. Cooper i W. J. Irwin reakcijom fotokemijske dehidrosilacije *trans*-2-stirilbenzimidazola osvjetljavanjem otopine metanola živinom UV lampom uz dodatak katalitičke količine joda (shema 2). *Cis* izomer osvjetljavanjem prelazi u *trans* i nakon toga ciklizira. Reakcija se provodi 88 h uz iskorištenje od 64%. To je jednostavan sintetski put kojim nastaju ciklički spojevi reakcijom *o*-C-atoma fenilne i *N*-atoma benzimidazolne jezgre.



Shema 2. Priprava benzimidazo[1,2-*a*]kinolina fotokemijskom dehidrociklizacijom

Godine 1939. isti je spoj sintetiziran iz 2-aminokinolina i pikrinske kiseline. Njemački znanstvenik D. Guenther je 1978. godine razvio i patentom zaštitio postupak direktne sinteze supstituiranih benzimidazo[1,2-*a*]kinolina. Kao reaktante D. Guenther koristio je 2-alkoksibenzaldehid i 2-fenilsulfonilmetilbenzimidazol uz piperidinijev acetat kao bazu. Prvi stupanj reakcije je adolna kondenzacija kojom nastaju odgovarajući derivati 2-stirilbenzimidazola. Taj međuprodukt se ne izdvaja nego ciklizira u *o*-diklorbenzenu pri čemu nastaje željeni produkt.⁸

2.1.4. Biološko djelovanje benzimidazo[1,2-a]kinolina

Derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina pokazuju značajno antitumorsko djelovanje. Detaljna biološka istraživanja pokazuju da su neki derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina slabiji interkalatori, međutim inhibiraju topoizomerazu II, enzim koji ima važnu ulogu tijekom transkripcije i translacije molekule DNK, stvaranju kromosoma i odvajanju sestrinskih kromatida.⁹

Sposobnost inhibicije enzima topoizomeraze uvelike ovisi o supstuentima; tako primjerice derivati s propenilnim lancem pokazuje najizraženije inhibicijsko djelovanje dok najslabije djelovanje pokazuju nitro derivati. Nadalje, pokazalo se da pozitivno nabijeni odnosno amidno ili amino supstituirani derivati pokazuju značajnu antitumorsku aktivnost. Amidno ili amino supstituirani analozi benzimidazo[1,2-a]kinolina interkaliraju između dušičnih baza dvolančane molekule DNK ili inhibiraju topoizomerazu I i II.⁸

Ti su ciklički derivati posebno zanimljivi zbog luminiscentnih svojstava te se mogu upotrebljavati kao organski luminofori, optički izbjeljivači, optičke elektrode, optičke i polimerne boje ili fluorescentne oznake u sekvenciranju DNK.⁹

2.2. 'Klik' kemija

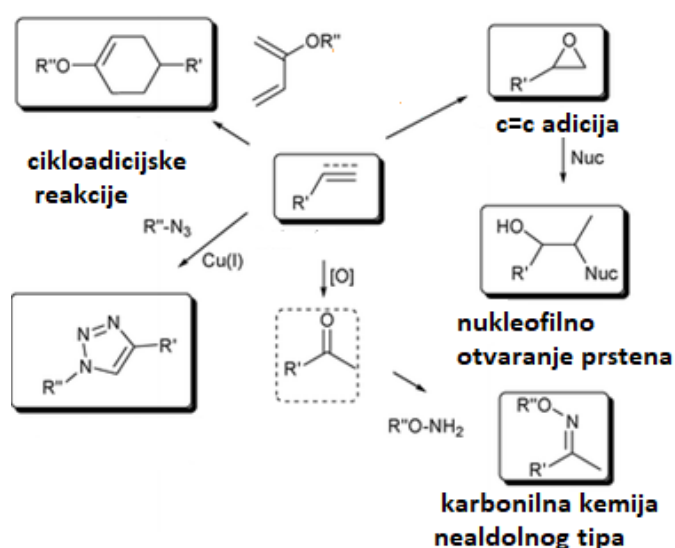
Unatoč mnogim uspjesima, tradicionalan način pronalaska lijekova bio je skup i dugotrajan. Stoga se javlja novi sintetski pristup koji je zadovoljavao zahtjeve suvremene kemije. 'Klik' kemija omogućava brzu i jednostavnu sintezu molekula s potencijalnom biološkom aktivnošću.¹⁰

Pojam 'klik' kemija prvi je upotrijebio američki znanstvenik K. B. Sharpless 2001. godine, a danas se smatra jednim od najpopularnijih pristupa u suvremenoj organskoj kemiji. Taj pojam objedinjuje velik broj kemijskih reakcija ugljik-heteroatom u kojima brzo nastaje produkt spajanjem manjih jedinica.

Reakcije 'klik' kemije moraju biti široke primjene, termodinamički povoljne, visokog iskorištenja, stereospecifične te jednostavne izvedbe. Provode se u lako uklonjivim i bezopasnim otapalima uključujući i vodu. Izolacija produkata je jednostavna i nije potrebna primjena kromatografskih metoda.¹¹

U idealnim slučajevima reaktanti moraju biti lako dostupni. U velikom broju 'klik' reakcija kao polazni spojevi koriste se alkini koji su lako dostupni u prirodi ili se dobivaju parnim krekiranjem u petrokemijskoj industriji.

Iako je zadovoljavanje kriterija 'klik' kemije zahtjevno, pronađeno je nekoliko reakcija koje se mogu svrstati u reakcije 'klik' kemije: nukleofilne supstitucije (otvaranjem epoksida, aziridina i sl.), adicije na C-C višestruke veze, dehidrosilacija, Michaelova adicija – Nu-H reaktanata te reakcije cikloadicije (1,3-dipolarna i Diels-Alderova) (slika 4).

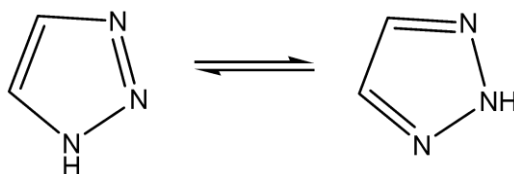


Slika 4. Primjeri reakcija 'klik' kemije

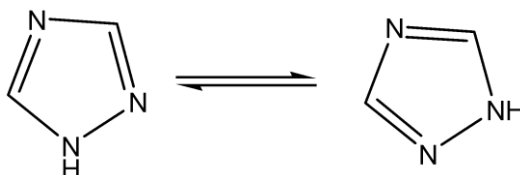
1,3-dipolarna cikloadicija alkina i azida katalizirana Cu(I) s ciljem dobivanja 1,2,3-triazolnog prstena zadovoljava sve zahtjeve 'klik' kemije i jedan je od najboljih primjera 'klik' reakcije. Reakcija je brza, stereospecifična i visokog iskorištenja, ne zahtijeva jake reakcijske uvjete ni upotrebu zaštitnih skupina. Može se provoditi u vodenom mediju. Ova gotovo savršena reakcija postala je sinonim 'klik' kemije. U kratkom razdoblju 'klik' kemija je utjecala na mnoga područja moderne organske kemije. Istraživanja na ovom području i dalje se razvijaju. 'Klik' reakcije ekološki su prihvatljive i zadovoljavaju načela 'zelene kemije'.¹¹

2.3. 1,2,3-triazoli

Triazoli su peteročlani heterociklički spojevi čiji se prsten sastoji od tri atoma dušika i dva atoma ugljika. Razlikujemo dva izomera triazola: 1,2,3-triazol i 1,2,4-triazol koji imaju različit raspored dušikovih atoma unutar triazolnog prstena. Svaki izomer sadrži dva tautomera koji se razlikuju s obzirom na položaj vodikovog atoma (shema 3, 4)



Shema 3. Dvije tautomerne strukture 1,2,3-triazolne jezgre



Shema 4. Dvije tautomerne strukture 1,2,4-triazolne jezgre

2.3.1. Svojstva 1,2,3-triazola

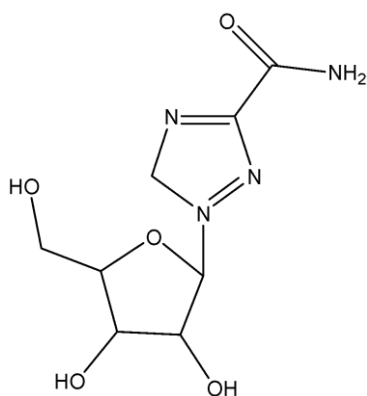
1,2,3-triazoli su stabilniji od drugih spojeva s tri susjedna dušikova atoma i prsten je termički stabilan na sobnoj temperaturi. Pri temperaturi od 500 °C dolazi do izlaska molekule dušika te nastaje tročlani aziridinski prsten.

Otporni su na oksido-redukcijska djelovanja te kiselo-baznu hidrolizu. 1,2,3-triazoli imaju visoki dipolni moment što im omogućava stvaranje vodikovih veza, dipol-dipol te π - π interakcije. Posljedica tih interakcija jest dobra topljivost spojeva te mogućnost vezanja s različitim enzimima i receptorima u biološkom sustavu. Zbog tih svojstava 1,2,3-triazoli su vrlo važni biološki aktivni spojevi te su sastavni dio lijekova protiv gljivica, virusa, bakterija, a u novije vrijeme primjenjuju se kao antitumorska sredstva.¹²

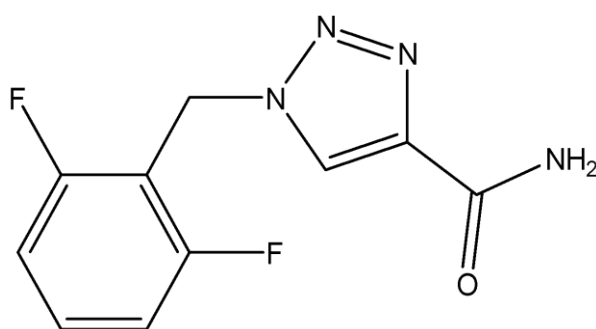
Istraživanje kondenziranih 1,2,3-triazolnih spojeva s ciljem pronalaska potencijalno biološki aktivnih tvari i dalje je u interesu brojnih istraživačkih grupa. Razvoju novih potencijalno biološki aktivnih derivata s ugrađenom strukturom triazolnog prstena posebno je doprinijelo otkriće ribavirina koji se primjenjuje u terapiji virusa hepatitisa C (slika 5).

Neki od potencijalnih lijekova koji su bazirani na 1,2,3-triazolnom prstenu su: karboksiamidotriazol (CAI), *tert*-butildimetilsililspiroaminoooksatioldioksid (TSAO), β -laktamski antibiotik tazobaktam, cefalosporin cefatrizin.¹³

Najpoznatiji lijek koji u svojoj strukturi ima kondenziranu 1,2,3-triazolnu jezgru je rufinamid (1-[2,6-difluorbenzil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboksiamid) koji se primjenjuje kod liječenja epilepsije (slika 6).¹⁴



Slika 5. Struktura ribavirina



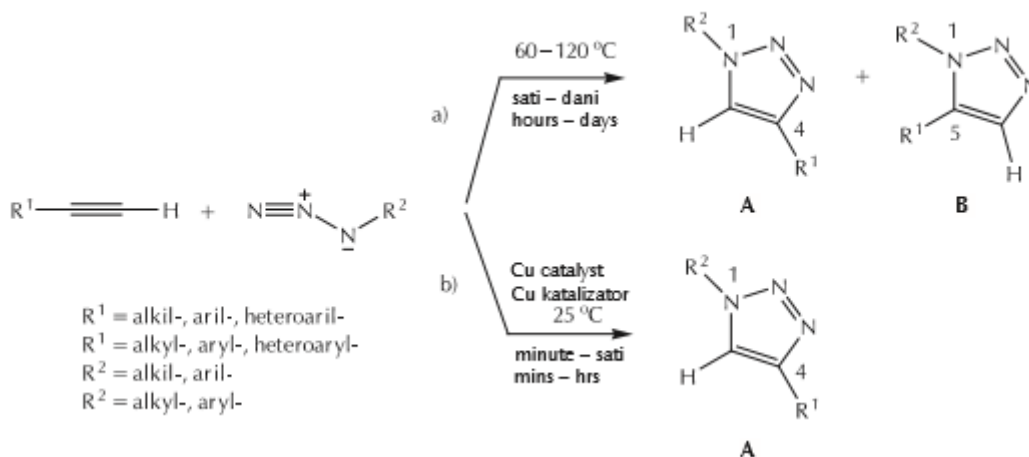
Slika 6. Struktura rufinamida

2.3.2. Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija

Najčešće korištena reakcija sinteze 1,2,3-triazolnog prstena je Huisgenova 1,3-dipolarna cikloadicija azida i terminalnih alkina. Alkin i azid vrlo su selektivni u reaktivnosti: inertni su prema većini funkcionalnih skupina i stabilni u velikom broju otapala, pri različitim temperaturama i pH vrijednostima. Prvi 1,2,3-triazol sintetiziran je 1893. godine iz fenilazida i acetilendikarboksilata. U termodinamičkom smislu reakcija je egzotermna ($\Delta H_o = -45$ do -55 kcal mol⁻¹) s vrlo velikom energijom aktivacije ($E_a = 26$ kcal mol⁻¹). Velika energija aktivacije značajno utječe na brzinu reakcije.

Bez prisustva katalizatora reakcija je izrazito spora, te je potrebno primijeniti jake reakcijske uvjete pri kojima nastaje smjesa regioizomera: 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol (A) i 1,5-disupstituirani 1,2,3-triazol (B) (slika 7a).

Međutim u prisutstvu Cu(I) koji se veže na terminalni alkin reakcija cikloadicije se ubrzava (10^7 puta), regioselektivna je i visokog iskorištenja. Produkt reakcije je izrazito stabilan 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazol (slika 7b).



Slika 7. 1,3-dipolarnacikloadicija bez katalizatora (a) i u prisutstvu katalizatora (b)

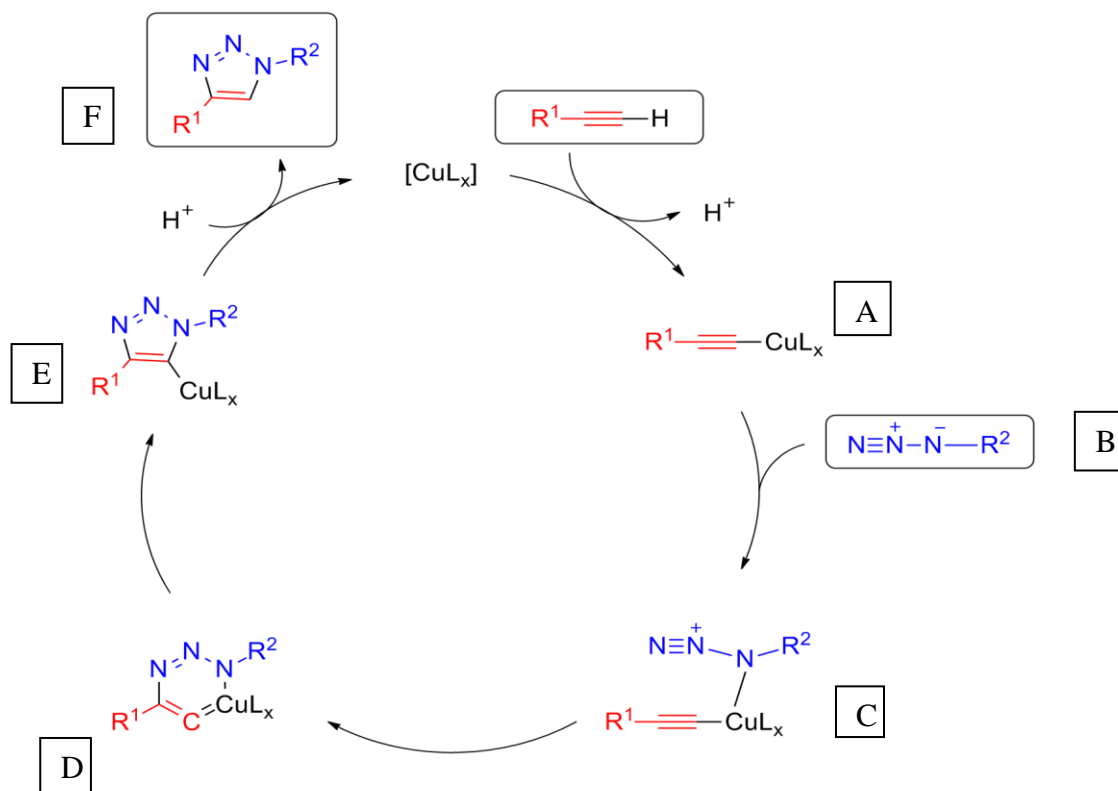
Nadalje, Cu(I) katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija može se provoditi u različitim otapalima (uključujući i vodu) te u prisutstvu različitih funkcionalnih skupina.

Ovisno o reakcijskim uvjetima izabire se i odgovarajući bakrov katalizator. U slučaju polarnih supstrata najčešće se primjenjuje vodeni medij te bakrov(II)sulfat uz odgovarajuće redukcijsko sredstvo (npr. askorbat).

Kao izvor bakra mogu poslužiti bakrove soli i kompleksi. Kompleksi bakra su pogodni u organskom mediju u kojem je topljivost bakra ograničena. Prilikom postupka izolacije i pročišćavanja produkta, koji se koriste za biološka ispitivanja, potrebno je ukloniti zaostale količine bakra. Bakar se uklanja filtracijom kroz kolonu punjenu $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$.¹⁵

2.3.3. Mehanizam Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije

U prvom stupnju reakcije Cu^+ koordinira π -elektrone alkina i nastaje π -kompleks bakra i alkina (**A**). Koordinirani bakar omogućava deprotoniranje slabom bazom i nastanak bakrovog acetilida (**B**). Kompleks bakrovog acetilida koordinira azid pri čemu nastaje intermedijar (**C**) koji se pregrađuje u šesteročlani prsten (**D**) koji u sebi ima bakar. U sljedećem stupnju nastaje bakrom supstituiran 1,2,3-triazolni prsten (**E**) koji se protoniranjem oslobađa bakra i nastaje produkt 1,4-supstituirani 1,2,3-triazol (**F**) (shema 5).



Shema 5. Mehanizam Huisgenove 1,3-dipolarne cikloadicije

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

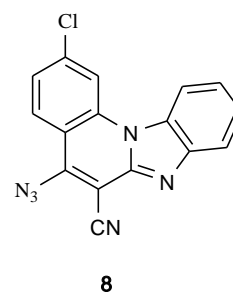
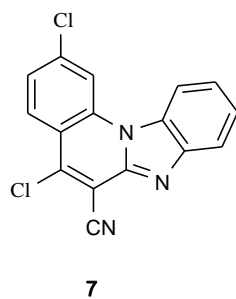
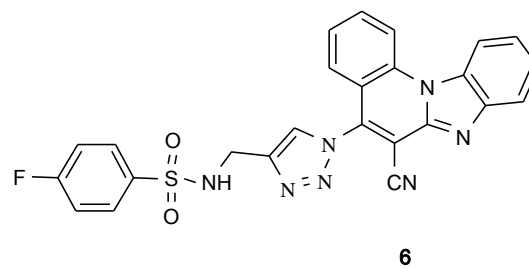
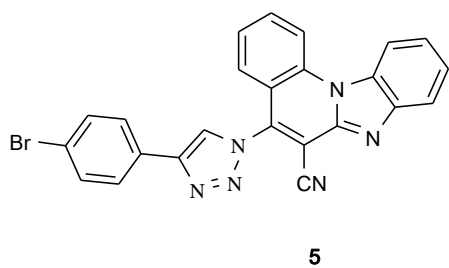
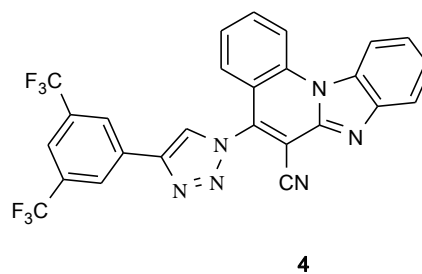
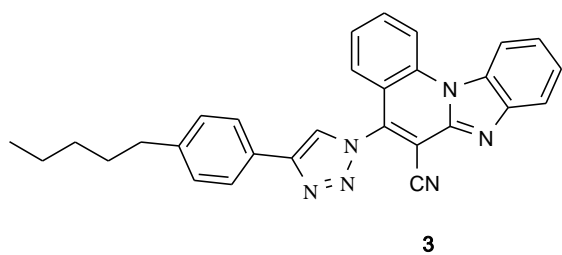
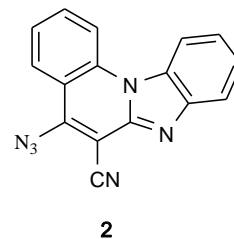
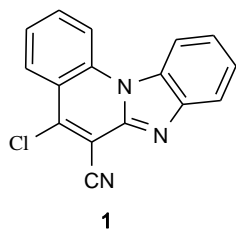
Sva otapala su sušena/pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekularnih sita veličine 3 Å. Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su ploče 60F-254 prevučene slojem silikagela *Merck*, a za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 i 366 nm.

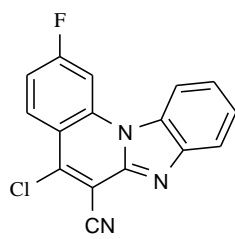
Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu (*Fluka*, 0,063-0,2 mm). Staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens korištena je odgovarajuća smjesa $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$.

Točke tališta sintetiziranih spojeva određene su na instrumentu Kofler (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

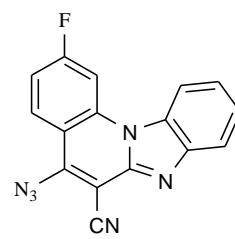
Spektri ^1H i ^{13}C NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u $\text{DMSO}-d_6$ i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u ^1H i ^{13}C NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema signalu tetrametilsilana na δ 0,0 ppm za ^1H i prema signalu DMSO δ 39.50 ppm za ^{13}C NMR. Pojedine rezonancije su pridružene na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i H-H konstante sprege.

3.2. Pregled sintetiziranih spojeva

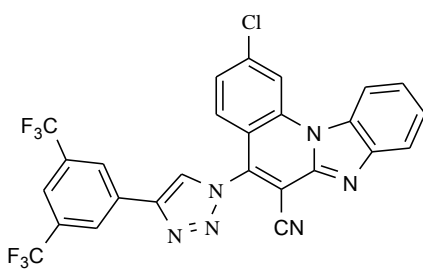




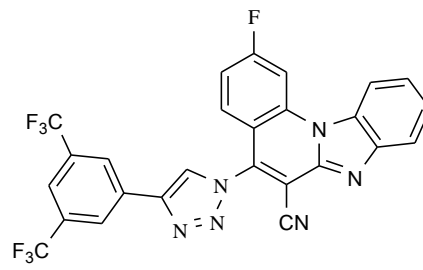
9



10



11



12

3.3. Postupci za sintezu spojeva (3–6, 11, 12)

5-azidobenzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitril (2)

U suspenziju 5-klorbenzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitrila (**1**) (200 mg, 0,720 mmol) u acetonitrilu (50 ml), dodan je natrijev azid (104,8 mg, 1,612 mmol, 2,24 eq). Reakcijska smjesa miješana je na temperaturi refluksa 1h. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak nakon uparavanja pročišćen je kolonskom kromatografijom na silikagelu (diklormetan : metanol = 50 : 1). Izoliran je smeđi praškasti spoj **2** (178,8 mg, 87%).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 145.09, 145.01, 144.11, 135.41, 134.45, 130.56, 130.05, 125.78, 125.20, 125.06, 123.38, 119.90, 116.91, 116.22, 114.63, 112.31 ppm.

5-(4-pentilfenil-1,2,3-triazol-1-il)benzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitril (3)

Suspenziji azidnog derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina (**2**) (100,0 mg, 0,352 mmol) u metanolu (5 ml) doda se $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5,1 mg, 0,028 mmol, 0,08 eq) i dokapa se 1-etinil-4-pentilbenzen (0,08 ml, 0,422 mmol, 1,2 eq). Reakcijska smjesa miješa se 1h na refluksu. Nakon završetka reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku i ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu i aluminijevom oksidu (diklormetan : metanol = 100 : 1). Izoliran je narančasti praškasti spoj **3** (114,1 mg, 71%, t.t= 245-247 °C)

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.72 (s, 3H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.35 (s, 2H), 0,89 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 147.24, 144.20, 142.96, 141.52, 137.09, 135.78, 134.66, 130,51, 128.80, 126.76, 126.33, 125.81, 125.56, 125.51, 124.42, 124.08, 120,52, 118.01, 116.44, 115.04, 112.01, 34.67, 30,58, 30,16, 21.67, 13.61 ppm.

5-(4-(3,5-di(trifluormetil)fenil-1,2,3-triazol-1-il))benzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitril (4)

Suspenciji azidnog derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina (**2**) (96,6 mg, 0,340 mmol) u metanolu (5 ml) doda se $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4,9 mg, 0,027 mmol, 0,08 eq) i dokapa se 1-etinil-3,5-di(trifluormetil)benzen (0,07 ml, 0,408 mmol, 1,2 eq). Reakcijska smjesa miješa se 45 min na refluku. Nakon završetka reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku i ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu i aluminijskom oksidu (diklormetan : metanol = 100 : 1). Izoliran je žuti praškasti spoj **4** (166,9 mg, 94 %, t.t > 250 °C).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 1H, H-triaz.), 9.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.95 – 8.82 (m, 1H), 8.76 (s, 2H, Ph-2', Ph-6'), 8.21 (s, 1H, Ph-4'), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 7.83 – 7.58 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 144.77, 144.30, 143.49, 141.22, 136.03, 134.96, 132.14, 131.89; 131.45; 131.01; 130,63 (q, Ph-3', Ph-5'), 130,64, 128.66; 125.04; 121.42; 117.87 (q, CF_3), 126.87–125.80, 124.66, 122.08 (Ph-4'), 120,71, 117.87, 116.71, 115.30, 112.24, 100,70 ppm.

5-(4-bromfenil-1,2,3-triazol-1-il)benzimidazo [1,2-a]kinolin-6-karbonitril (5)

Suspenciji azidnog derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina (**2**) (100 mg, 0,352 mmol) u metanolu (5 ml) doda se $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5,1 mg, 0,028 mmol, 0,08 eq) i dokapa se 1-brom-4-etinilbenzen (76,4 mg, 0,422 mmol, 1,2 eq). Reakcijska smjesa miješa se 1h na refluku. Nakon završetka reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku i ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu i aluminijskom oksidu (diklormetan : metanol = 100 : 1). Izoliran je žuti praškasti spoj **5** (110 mg, 67%, t.t= 243-245 °C).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H, H-triaz.), 9.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.92 – 8.83 (m, 1H), 8.27 – 8.05 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph'), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph'), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) ppm.

5-(4-(4-florbenzensulfonamid)metilen-1,2,3-triazol-1-il)benzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitril (6)

Suspenciji azidnog derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina (**2**) (50 mg, 0,176 mmol) u metanolu (2,5 ml) doda se $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2,6 mg, 0,014 mmol, 0,08 eq) i doda se 4-fluor-*N*-(2-propinil)benzensulfonamid (45,0 mg, 0,211 mmol, 1,2eq). Reakcijska smjesa miješa se 1h na refluksu. Nakon završetka reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku i ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu i aluminijskom oksidu (diklormetan : metanol = 100 : 1). Izoliran je žuti praškasti spoj **6** (60,4 mg, 69%, t.t > 250 °C).

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H, H-triaz.), 8.46 (s, 1H, NH), 8.14 (dd, J = 16.1, 8.2 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.82 – 7.65 (m, 3H), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H, CH_2) ppm.

5-(4-(3,5-di(trifluormetil)fenil-1,2,3-triazol-1-il))-2-klorbenzimidazo [1,2-a]kinolin-6-karbonitril (11)

Suspenciji azidnog derivata 2-klorbenzimidazo[1,2-a]kinolina (**8**) (59 mg, 0,186 mmol) u metanolu (5 ml) doda se $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2,7 mg, 0,015 mmol, 0,08 eq) i dokapa se 1-etinil-3,5-di(trifluormetil)benzen (0,04 ml, 0,223 mmol, 1,2 eq). Reakcijska smjesa miješa se 45 min na refluksu. Nakon završetka reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku i ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu i aluminijskom oksidu (diklormetan : metanol = 100 : 1). Izoliran je žuti praškasti spoj **11** (63,5 mg, 62 %, t.t > 250 °C).

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.75 (s, 1H, H-triaz.), 8.93 (s, 1H, H-5), 8.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 8.75 (s, 2H, Ph-2', Ph-4'), 8.22 (s, 1H, Ph-4'), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.85 – 7.55 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 144.83, 144.22, 143.66, 140,71, 139.77, 136.64, 132.09, 131.90; 131.46; 131.02; 130,58 (q, J = 33.3 Hz, Ph-3', Ph-5'), 130,45, 128.65; 125.04; 121.42; 117.80 (q, J = 273.1, CF_3), 128.25, 126.87, 126.23, 126.06 (d, J = 13.1 Hz), 124.96, 122.18-122.06 (m), 120,68, 116.87, 116.00, 115.47, 112.09, 100,81 ppm.

5-(4-(3,5-di(trifluorometil)fenil-1,2,3-triazol-1-il))-2-fluorbenzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitril (**12**)

Suspenziji azidnog derivata 2-fluorbenzimidazo[1,2-a]kinolina (**10**) (30 mg, 0,099 mmol) u metanolu (3 ml) doda se $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,4 mg, $7,94 \times 10^{-3}$ mmol, 0,08 eq) i dokapa se 1-etinil-3,5-di(trifluorometil)benzen (0,02 ml, 0,119 mmol, 1,2 eq). Reakcijska smjesa miješa se 45 min na refluku. Nakon završetka reakcije otapalo se upari pri sniženom tlaku i ostatak nakon uparavanja se pročisti kolonskom kromatografijom na silikagelu i aluminijevom oksidu (diklormetan : metanol = 100 : 1). Izoliran je žuti praškasti spoj **12** (49 mg, 92 %, t.t > 250 °C).

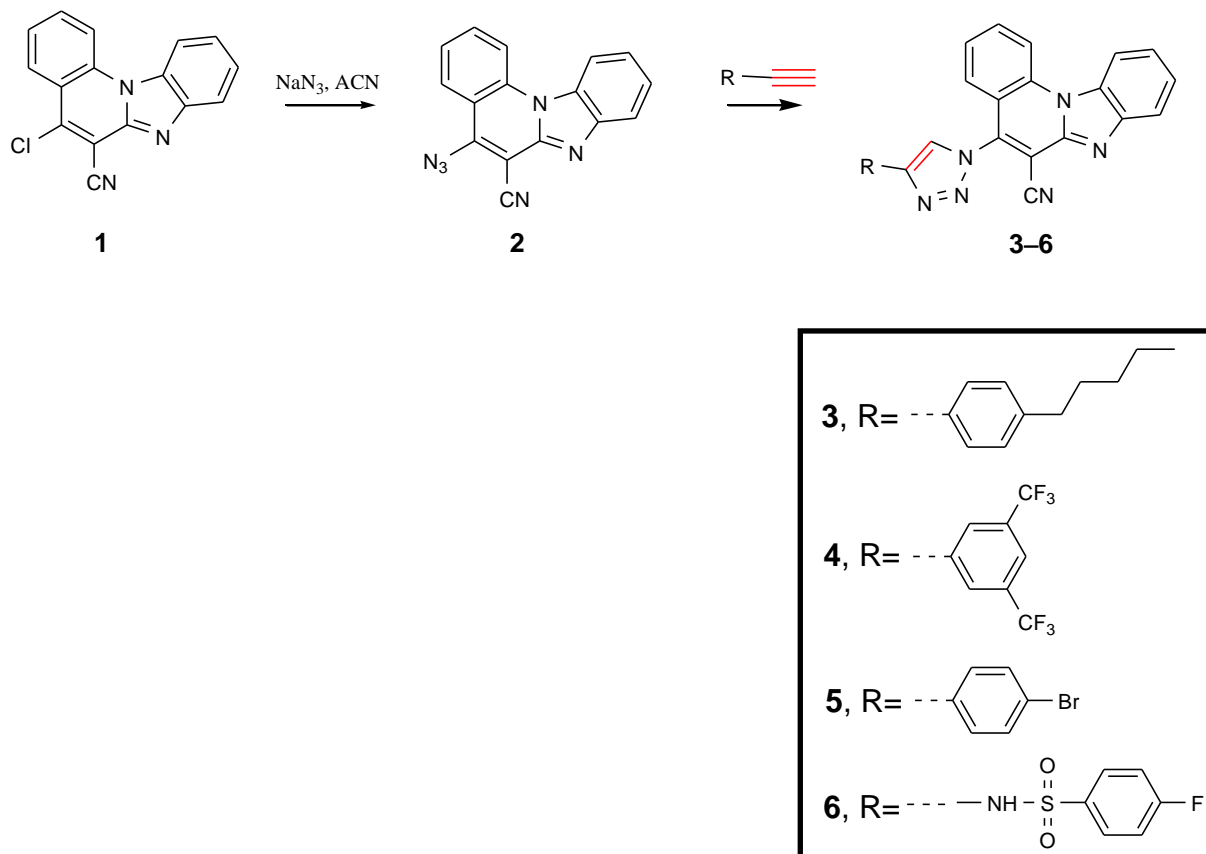
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 1H, H-triaz.), 8.99 – 8.89 (m, 1H), 8.83 (dd, $J = 10,4, 1.9$ Hz, 1H), 8.75 (s, 2H, Ph-2', Ph-6'), 8.22 (s, 1H, Ph-4'), 8.15 (dd, $J = 6.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.79 – 7.49 (m, 4H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 167.07; 163.68 (d, $J = 255.5$ Hz, C-4), 144.81, 144.23, 143.73, 140,89; 140,87 (d, $J = 1.5$ Hz, Ph-1'), 137.52; 137.36 (d, $J = 12.3$ Hz, C-6), 132.11, 131.88; 131.45; 131.01; 130,57 (q, $J = 33.0$ Hz, Ph-3', Ph-5'), 130,47, 129.72, 129.57 (d, $J = 11.1$ Hz, C-2), 128.65; 125.03; 121.42; 117.80 (q, $J = 273.0$ Hz, CF_3), 126.89, 126.16- 126.03 (m, Ph-2', Ph-6'), 124.76, 122.15-122.05 (m, Ph-4'), 120,62, 115.39, 114.96, 114.42; 114.11 (d, $J = 23.5$ Hz, C-5), 112.16, 104.13; 103.76 (d, $J = 27.8$ Hz, C-3), 99.90; 99.86 (d, $J = 3.0$ Hz, C-1) ppm.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Sinteze spojeva

Cilj ovog završnog rada bila je sinteza potencijalno biološki aktivnih 1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo[1,2-*a*]kinolina regioselektivnom reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije uz Cu(I) kao katalizator. Sintetizirani su 1,2,3-triazolni derivati benzimidazo[1,2-*a*]kinolina (**3–6**) s različitim supstytutentima u položaju C-4 triazolnog prstena (shema 6).

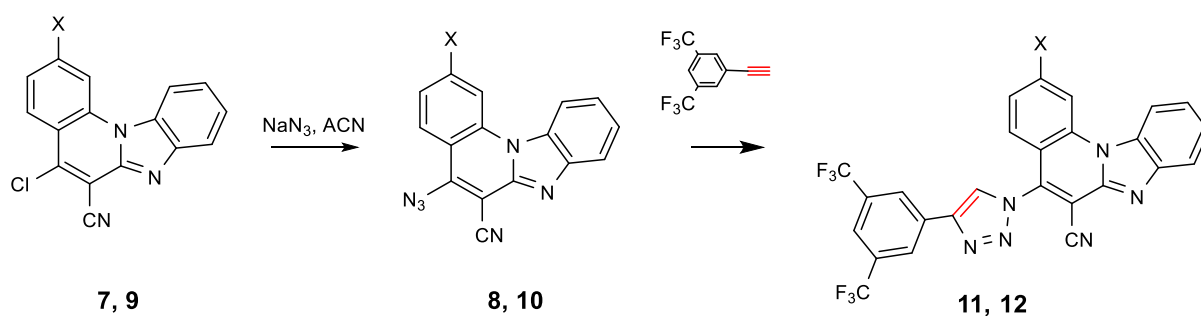


Shema 6. Sinteza 1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitrila

Prvi stupanj bilo je prevođenje 5-klorbenzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitrila (**1**) u azidni derivat (**2**). Nakon toga 5-azidobenzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitril (**2**) reagirao je s terminalnim alkinima pri čemu su nastali spojevi **3–6** s triazolnim prstenom supstituiranim u položaju 4. Ovisno o vrsti terminalnog alkina dobiveni su različito supstituirani derivati benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitrila.

Nadalje, iste reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije provedene su s 2-kloriranim i 2-fluoriranim derivatima benzimidazo[1,2-*a*]kinolin-6-karbonitrila (shema 7). Spojevi **7** i

9 u usporedbi sa spojem **1** sadrže halogeni atom vezan na položaj 2 benzimidazo[1,2-*a*]kinolinskog prstena.



7, X= Cl

8 , X= Cl

11, X= Cl

9, X= F

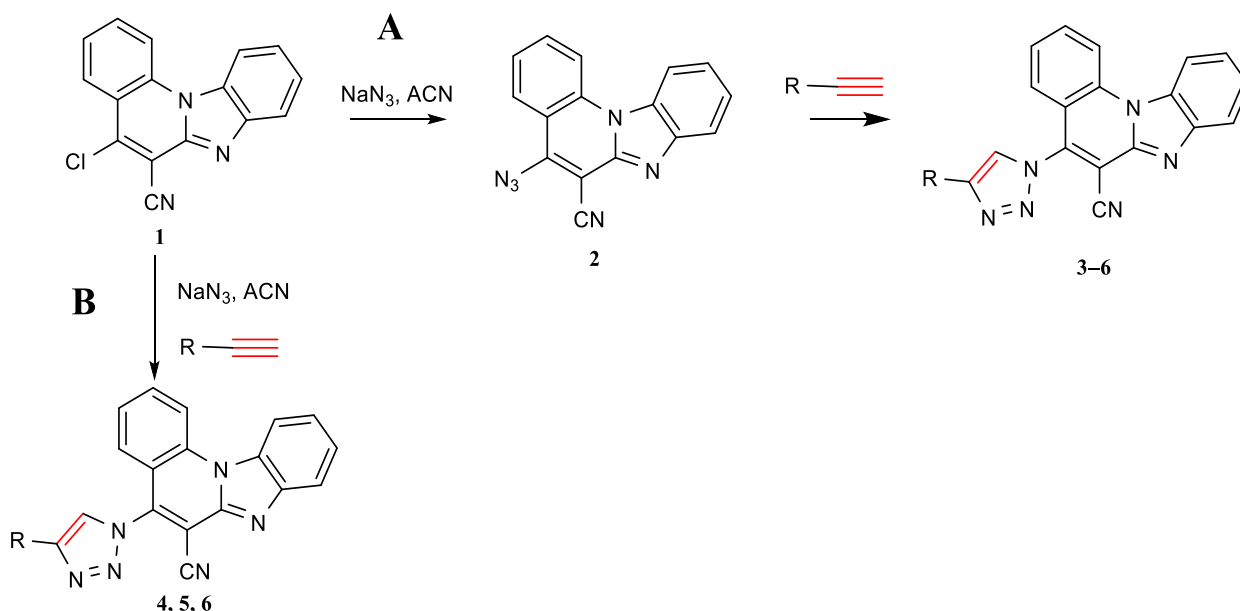
10, X= F

12, X= F

*Shema 7. Sinteza 1,2,3-triazolnih 2-fluoriranih i 2-kloriranih derivata benzimidazo [1,2-*a*]kinolin-6-karbonitrila (**11,12**)*

U prvom stupnju 2-klorirani i 2-fluorirani derivati **7** i **8** prevedeni su u reakciji s natrijevim azidom u azide **9** i **10** koji su u reakciji s terminalnim alkinom dali spojeve **11** i **12** s 1,2,3-triazolnim prstenom supstituiranim u položaju 4 s 3,5-ditrifluormetilfenilnom skupinom.

Kako bi se dobilo što bolje iskorištenje ciljanih spojeva, kod sinteze spojeva **4**, **5** i **6** korištena su dva sintetska puta (shema 8) .



Shema 8. Dva sintetska puta za dobivanje 1,4-disupstituiranih 1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo[1,2-a]kinolina **4**, **5** i **6**

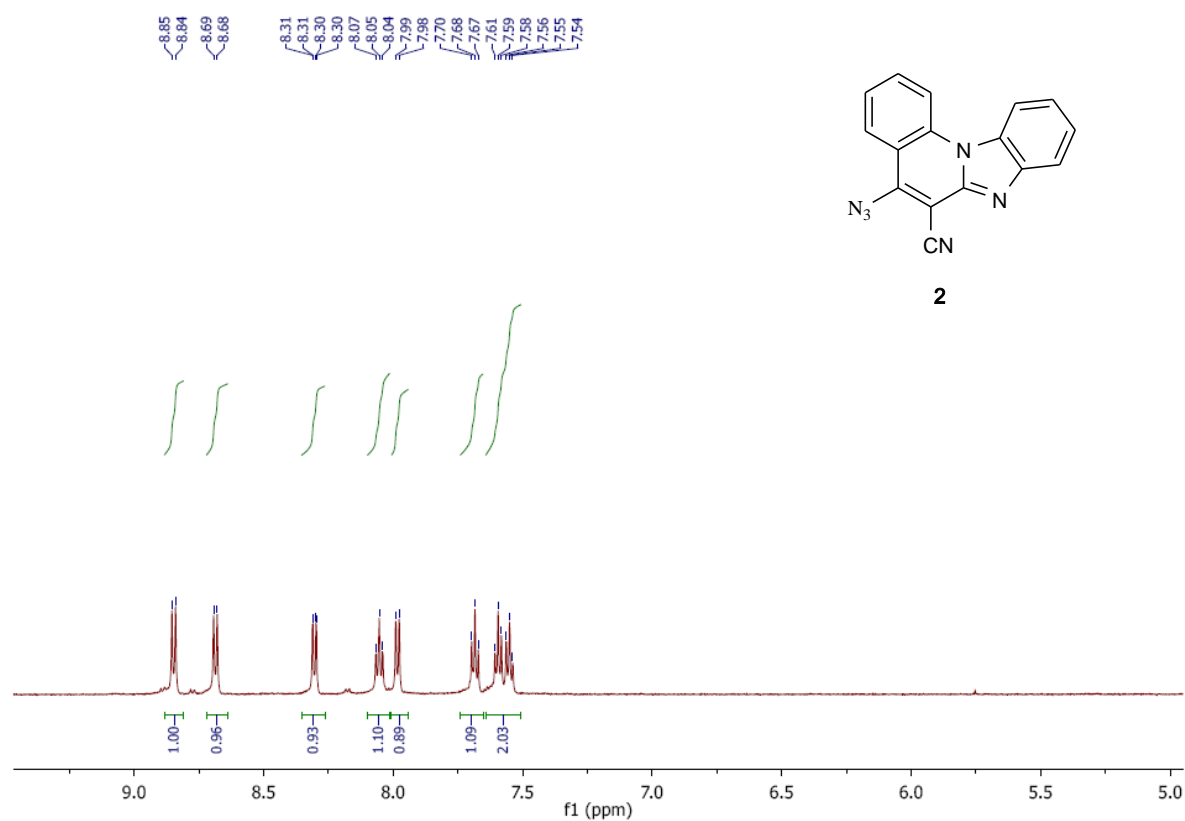
Prvi sintetski put **A** uključuje reakciju prevođenja 5-klorbenzimidazo[1,2-a]kinolina-6-karbonitrila (**1**) u azid (**2**) i njegovu izolaciju te potom 'klik' reakciju azida (**2**) i odgovarajućih alkinu u 1,4-disupstituirane 1,2,3-triazolne derivate benzimidazo[1,2-a]kinolina (**3–6**). Drugi sintetski put **B** je tandemska reakcija u kojoj se azid (**2**) nije izolirao nego je nastao *in situ* i reagirao s odgovarajućim terminalnim alkinima pri čemu su dobiveni 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazolni derivati benzimidazo[1,2-a]kinolina **4**, **5** i **6**.

Iako su izolirani azidni derivati (**2**, **8** i **10**) termički nestabilni, reakcije provedene uz izolaciju azidnih derivata pokazale su bolje iskorištenje od tandemskih reakcija koje su provedene *in situ*.

Reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije katalizirane su s Cu(I) a, kao izvor Cu(I) u ovom završnom radu korišten je bakrov(II)acetat uz metanol kao redukcijsko sredstvo.

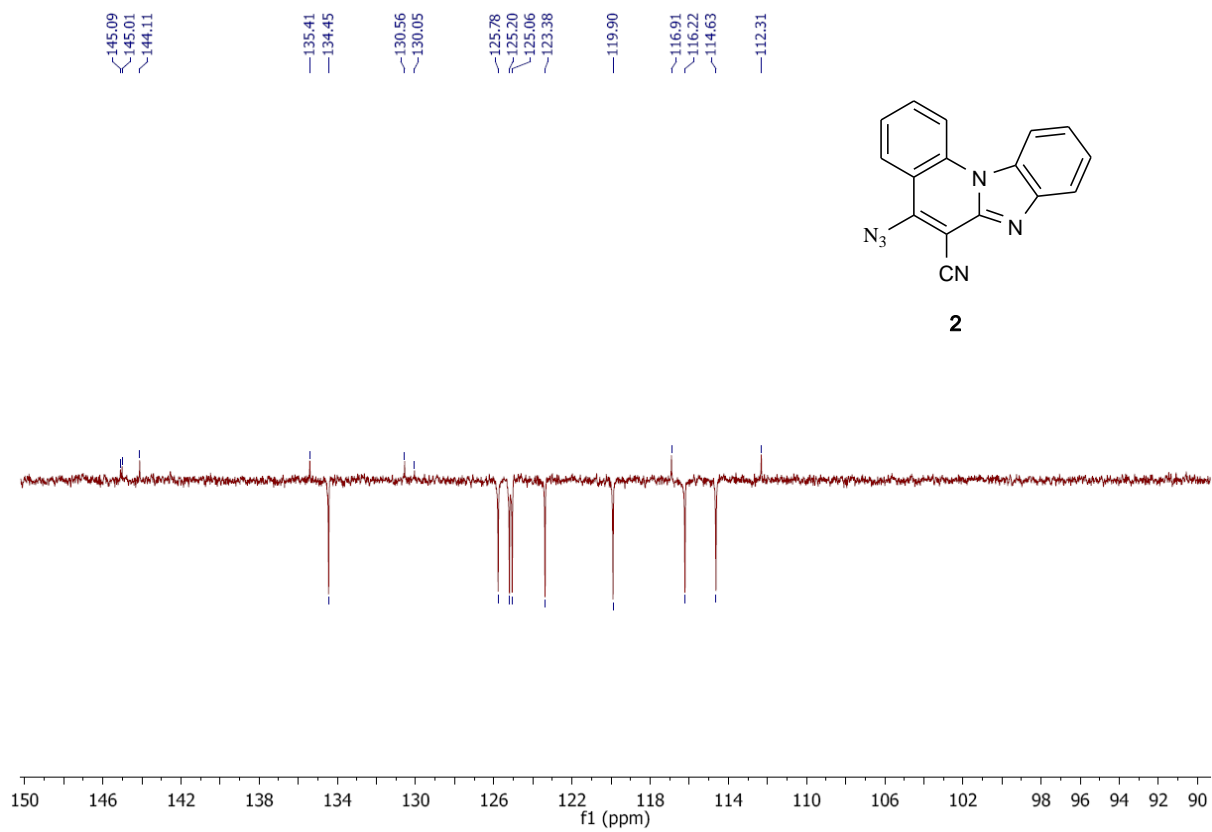
4.2. Analiza spektara ^1H NMR

Analizom spektara ^1H i ^{13}C NMR spojeva (**3-6**, **11**, **12**) na temelju karakterističnih signala određenih skupina potvrđene su strukture dobivenih spojeva.

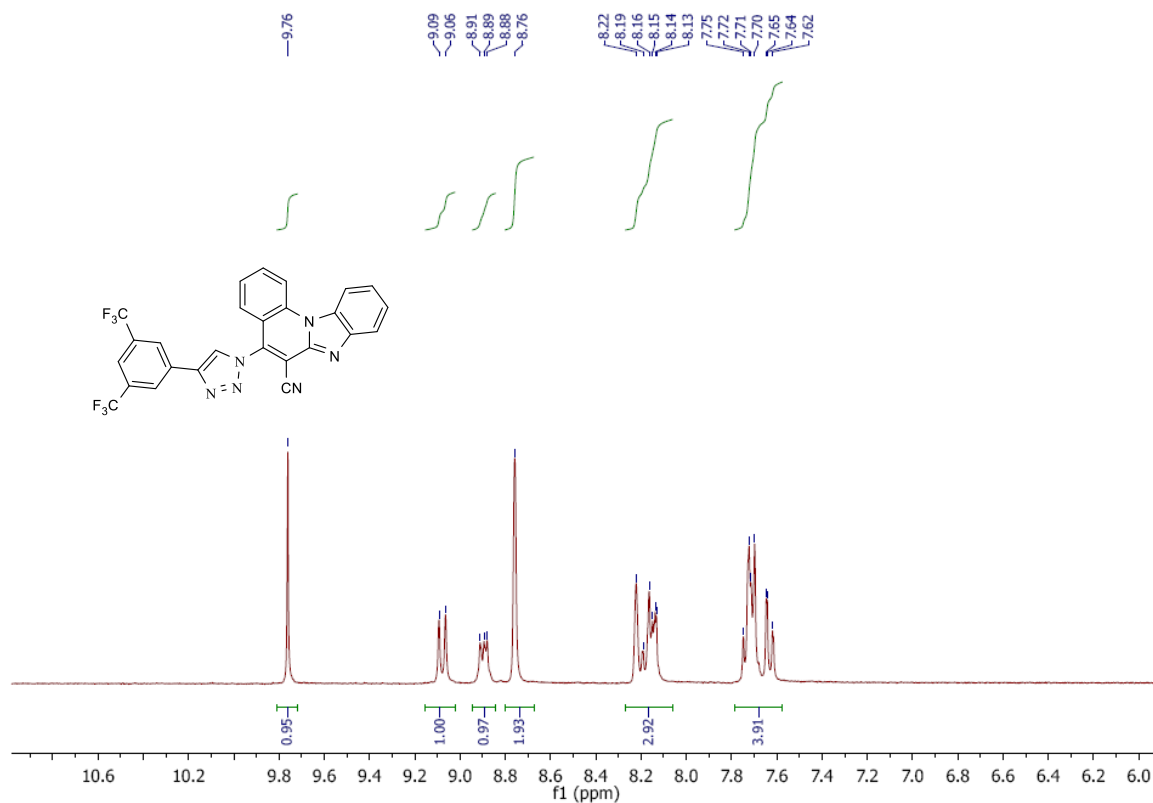


Slika 8. Spektar ^1H NMR spoja **2**.

Iz spektra ^1H NMR spoja **2** vidljivo je ukupno 8 signala (4 dubleta i 4 tripleta) u području od 7,5–8,85 ppm. Sprezanja kao i broj protona odgovaraju pretpostavljenoj strukturi spoja **2**. Sukladno tome, iz spektra ^{13}C NMR spoja **2** (slika 9) vidljivo je ukupno 16 signala (8 signala kvarternih C atoma i 8 signala neparnih CH atoma).



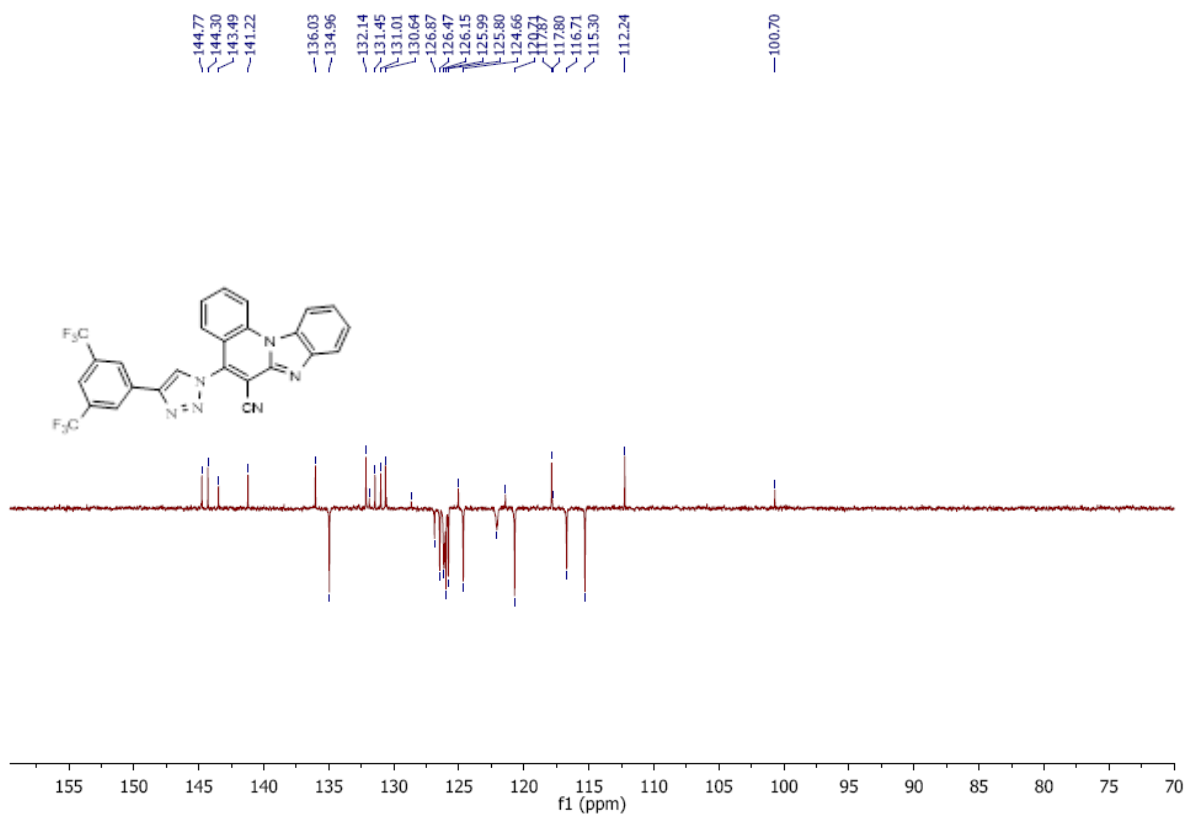
Slika 9. ^{13}C NMR spoja **2**.



Slika 10. Spektar ^1H NMR spoja **4**.

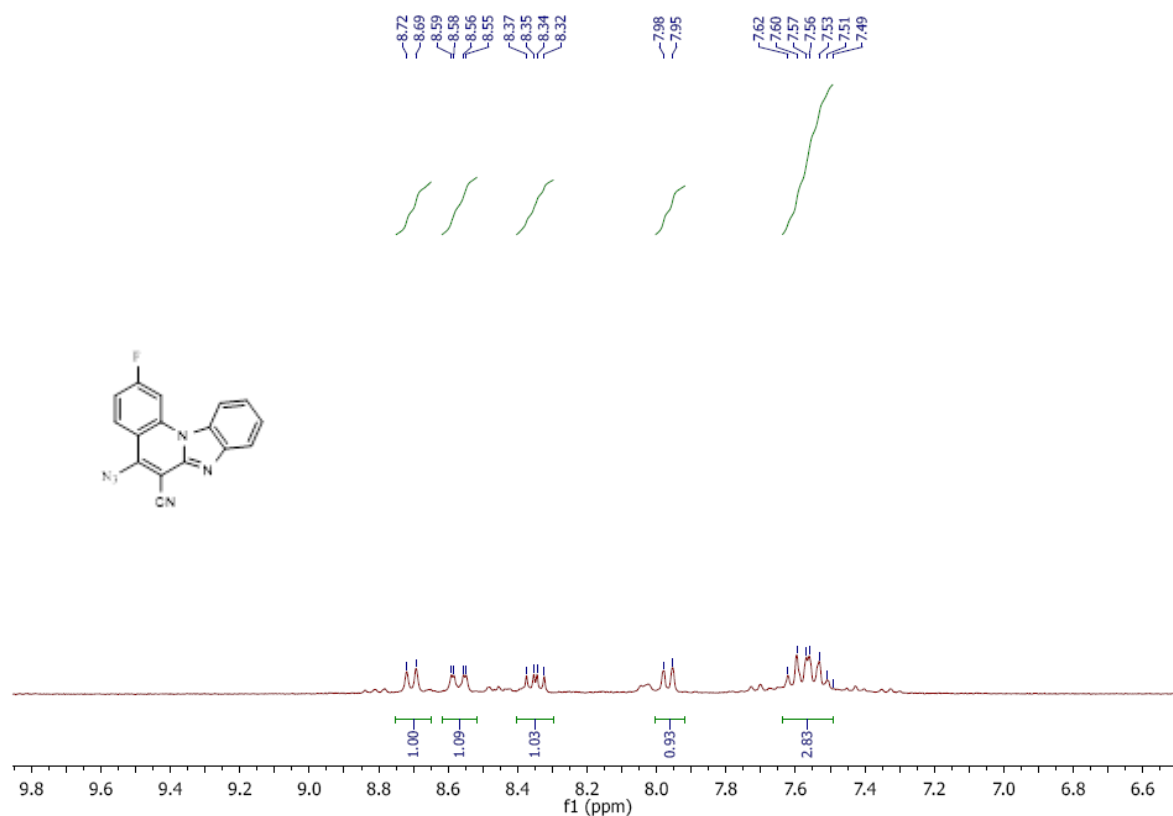
Iz spektra ^1H NMR spoja **4** vidljivo je ukupno jedanaest signala. U području od 7,5-9,1 ppm nalaze se signali aromatskih protona benzimidazo[1,2-a]kinolina. Singlet na 9,76 ppm ukazuje na prisutnost 1,2,3-triazolnog prstena. Singleti na 8,76 i 8,22 ppm ukazuju na protone fenilnog supstituenta.

Struktura spoja **4** dodatno je potvrđena na temelju spektra ^{13}C NMR spektra prikazanog na slici 11.



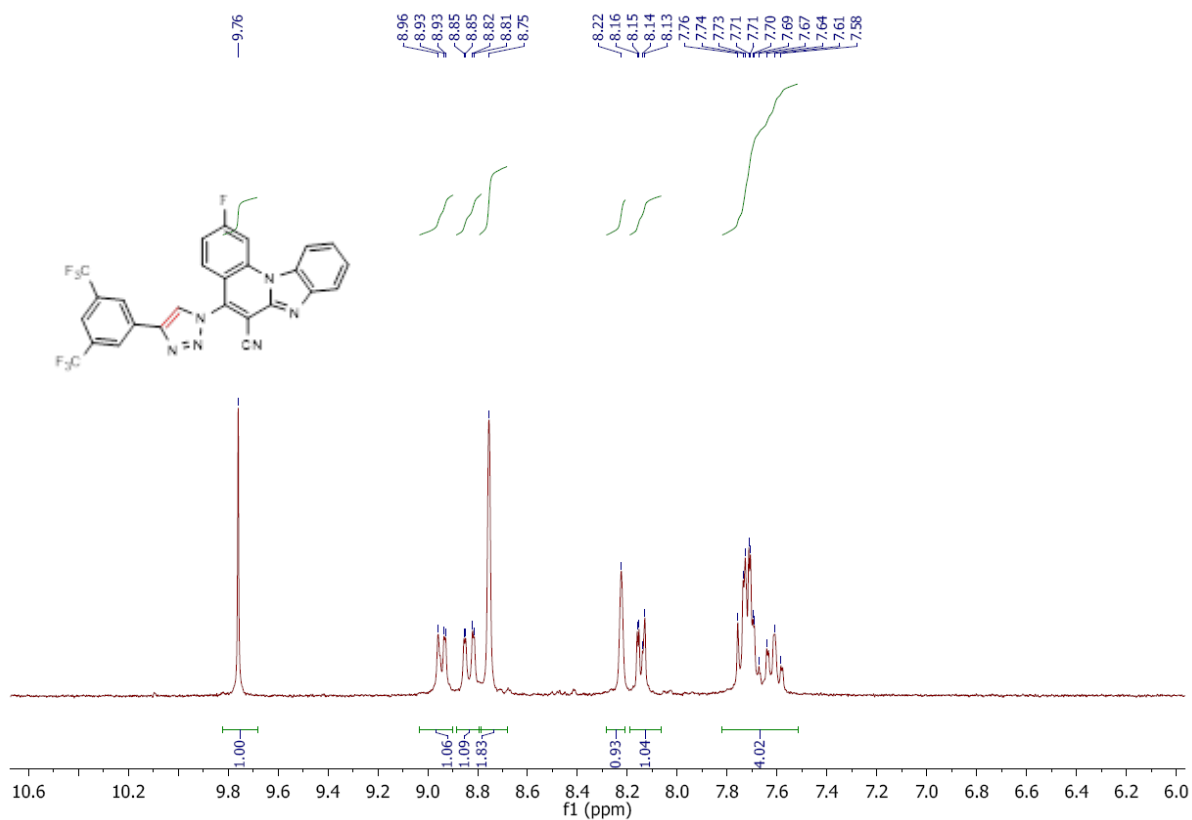
Slika 11. ^{13}C NMR spoja 3.

U spektru ^{13}C NMR jasno se vide cijepanja ugljikovih atoma sa fluorom tako se kvartet za CF_3 atome nalazi na 128,66, 123,04, 121,42 i 117,87 ppm s konstantom sprege od 273 Hz. Kvartet za atome Ph-3 i Ph-5 nalazi se na 131,89, 131,45, 131,01 i 130,63 s konstatnom sprege od 33 Hz.



Slika 12. Spektar ^1H NMR spoja **10**.

Spoj **10** u usporedbi sa spojem **2** sadrži atom fluora vezan na položaj 2 benzimidazo[1,2-*a*]kinolinskog prstena. Iz spektra ^1H NMR vidljivo je sedam signala (4 dubleta, 2 tripleta, 1 singlet) koji pripadaju protonima benzimidazo[1,2-*a*]kinolinskog prstena. U usporedbi sa spektrom ^1H NMR spoja **2** vidimo jedan signal manje te karakteristična cijepanja protona u blizini fluora koja potvrđuju prisutnost fluora u molekuli.



Slika 13. Spektar ¹H NMR spoja 12

U odnosu na spektar ¹H NMR spoja 4, u spektru spoja 12 nalazi se jedan signal manje te se primjećuju karakteristična cijepanja protona koji se nalaze u blizini fluora koja ukazuju na prisutnost fluora u položaju dva benzimidazo[1,2-a]kinolinskog prstena. U području od 7.5–9.1 ppm nalaze se signali aromatskih protona benzimidazo[1,2-a]kinolina. Singlet na 9.76 ppm, ukazuje na prisutnost 1,2,3-triazolnog prstena. Singleti na 8,75 i 8,22 ppm ukazuju na protone fenilnog supstituenta.

5. ZAKLJUČCI

5. Zaključci

- Uspješno je provedena sinteza azidnih derivata benzimidazo [1,2-*a*]kinolina (**2**, **8** i **10**) kao intermedijara u reakciji dobivanja 4-fenil-1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo [1,2-*a*]kinolina.
- Spojevi **3–6** s aromatskim supstituentima u položaju C-4 triazolnog prstena uspješno su sintetizirani iz spoja **2** reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije kataliziranom bakrom.
- 4-(3,5-di(trifluormetil)fenil)-1,2,3-triazolni derivati benzimidazo [1,2-*a*]kinolina **11** i **12** s halogenim supstituentima u položaju 2 pripremljeni su 'klik' reakcijom odgovarajućih azidnih derivata (spoj **8** za dobivanje spoja **11** i spoj **10** za dobivanje spoja **12**) i alkina pomoću bakrovog acetata u metanolu
- Strukture novopripremljenih spojeva potvrđene su spektrima ¹H- i ¹³C-NMR.
- Provedena je i tandemna reakcija za dobivanje spojeva **4**, **5** i **6** koja zbog malog iskorištenja nije pogodna za sintezu 4-fenil-1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo [1,2-*a*]kinolina.
- Ispitivanja antitumorske aktivnosti novosintetiziranih 4-fenil-1,2,3-triazolnih derivata benzimidazo [1,2-*a*]kinolina (**3–6**, **11**, **12**) su u tijeku.

6. LITERATURA

6. Literatura:

1. Dmitrije Atanacković; Anton Simonić. Opća farmakologija, Školska knjiga, **1987**. 113–115.
2. Ramanpreet Walia; Munshi Hidayatullah; Syeda Farha Naaz, Khalid Iqbal. Benzimidazole derivatives – an overview. *Eur. J. Pharmacol.*, **2011**. 565–567.
3. Nataša Perin; Lidija Uzelac; Ivo Piantanida; Grace Karminski-Zamola; Marijeta Kralj; Marijana Hranjec. Novel biologically active nitro and amino substituted benzimidazo [1,2 -a]quinolines. *J. Med. Chem.* **2007**. 6329–6330.
4. Balasubramanian Narasimhan; Deepika Sharma; Pradeep Kumar. Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety. *Med. Chem. Res.*, **2012**. 270–273.
5. Thomas Gilchrist. Heterocyclic chemistry (3rd Edition). 2–5.
6. Tatjana Gazivoda Kraljević. Predavanje Kemija heterocikla.
7. Marijana Hranjec; Marijeta Kralj; Ivo Piantanida; Mirela Sedić; Lidija Šuman; Krešimir Pavelic and Grace Karminski-Zamola. Novel Cyano- and Amidino-Substituted Derivatives of Styryl-2-Benzimidazoles and Benzimidazo[1,2-a]quinolines. Synthesis, Photochemical Synthesis, DNA Binding, and Antitumor Evaluation. *J. Med. Chem.*, **2007**. 5696–5697.
8. Marijana Hranjec; Grace Karminski-Zamola. Ciklički derivati benzimidazola i njihovo antitumorsko djelovanje. *Kem. Ind.*, **2008**. 299–304.
9. Marijana Hranjec; Gordana Pavlović; Grace Karminski-Zamola. Crystal structure and synthesis of benzimidazole substituted acrylonitriles and benzimidazo[1, 2 -a]quinolines. *Struct Chem* , **2009**. 91–92.
10. Hartmuth Christian Kolb ; Barry Sharpless. The growing impact of click chemistry on drug discovery *Hartmuth. DDT*, **2003**. 1129–1131.
11. John Moses; Adam Moorhouse. The growing applications of click chemistry. *RSC*, **2007**. 1249–1261.
12. Saqlain Haider, Mohammad Sarwar Alam, Hinna Hamid 1,2,3-Triazoles: scaffold with medicinal significance. *NCBI*, **2014**. 1–4.
13. Sandip Agalave; Maujan; Suleman Vandana; S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *An Asian Journal*, **2011**. 2696–2718.
14. Shahin Hakimian; Andrea Cheng-Hakimian; Gail Anderson; John Miler. Rufinamide: a new anti-epileptic medication. *NCBI*, **2007**. 1931–1933.

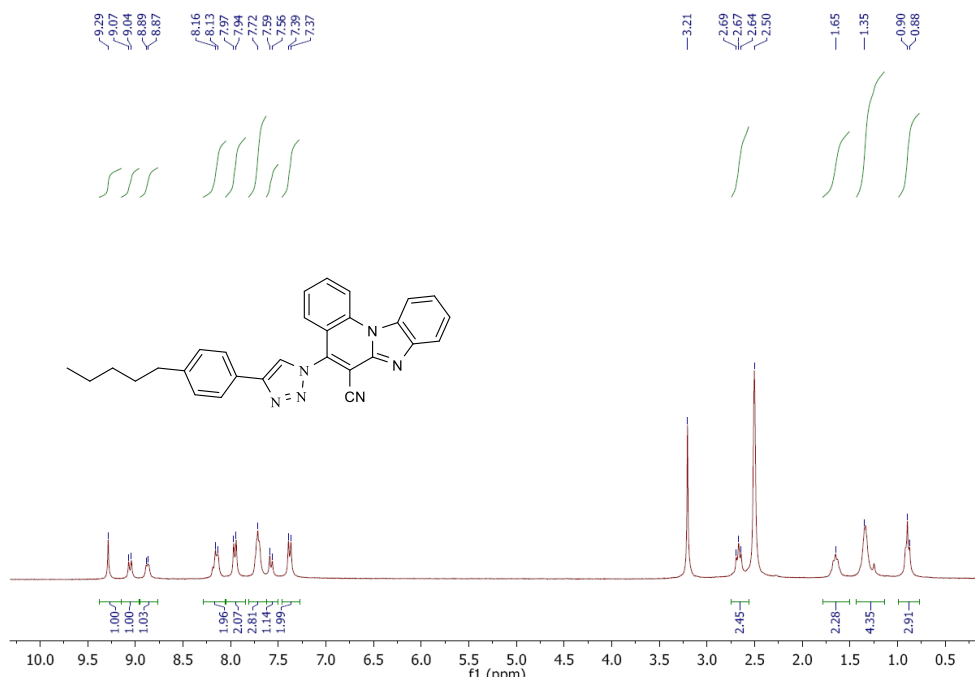
15. Lutz Jean-Francois. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azides and Alkynes. *GDCh*, **2007**. 2018-2020.

7. PRILOZI

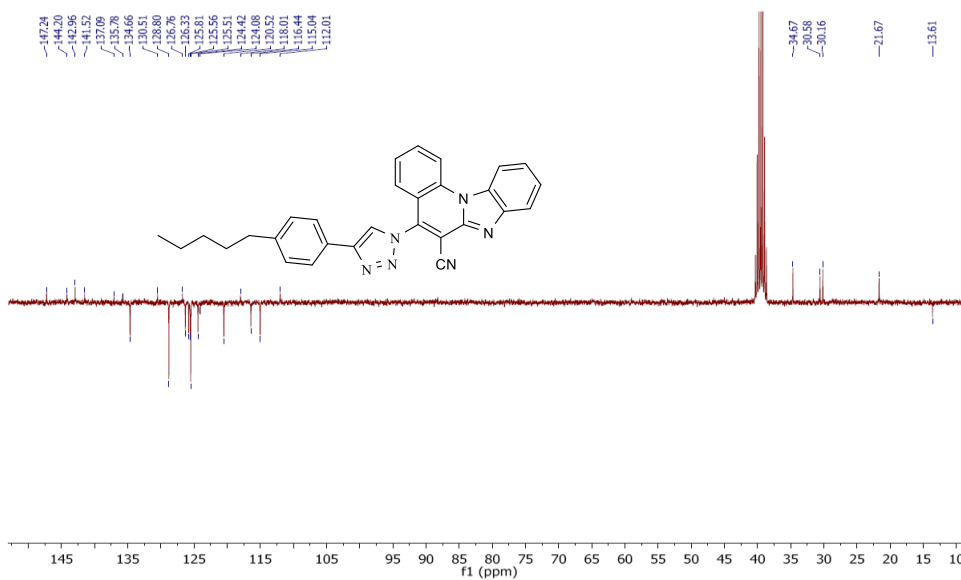
7. Prilozi

Prilog 1

a) Spektar $^1\text{H-NMR}$ spoja 3.

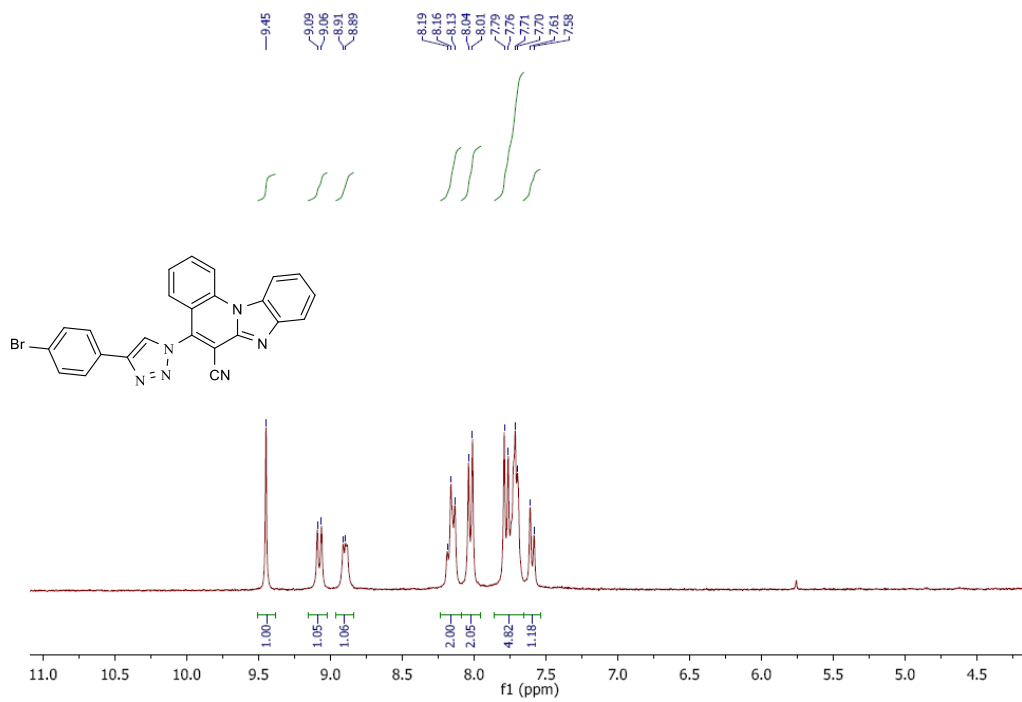


b) Spektar $^{13}\text{C-NMR}$ spoja 3.



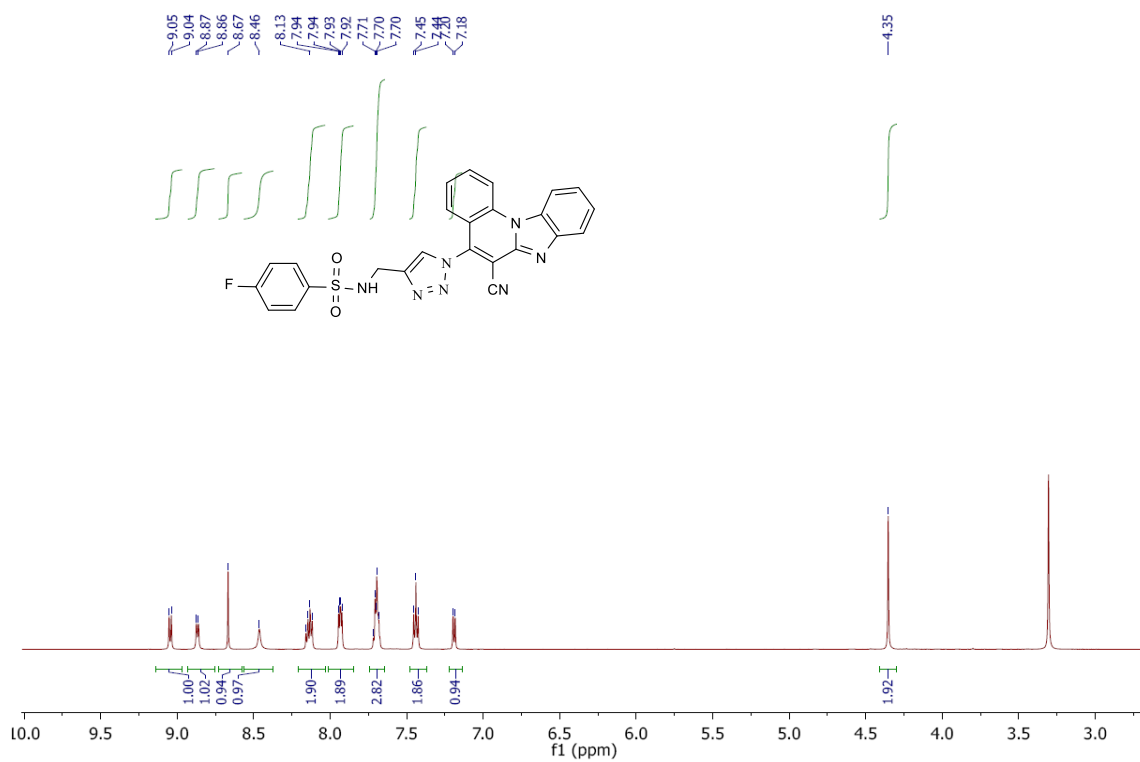
Prilog 2

a) Spektar $^1\text{H-NMR}$ spoja 5



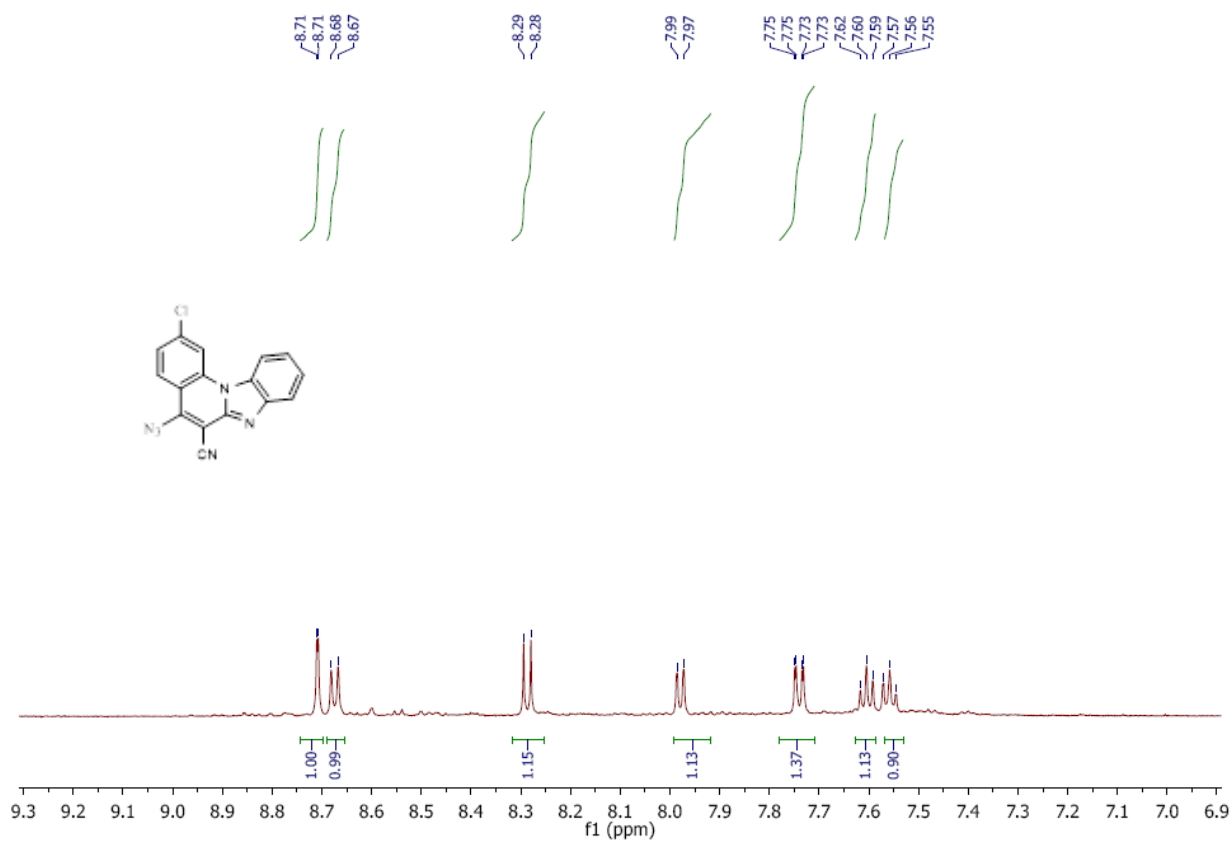
Prilog 3

a) Spektar $^1\text{H-NMR}$ spoja 6



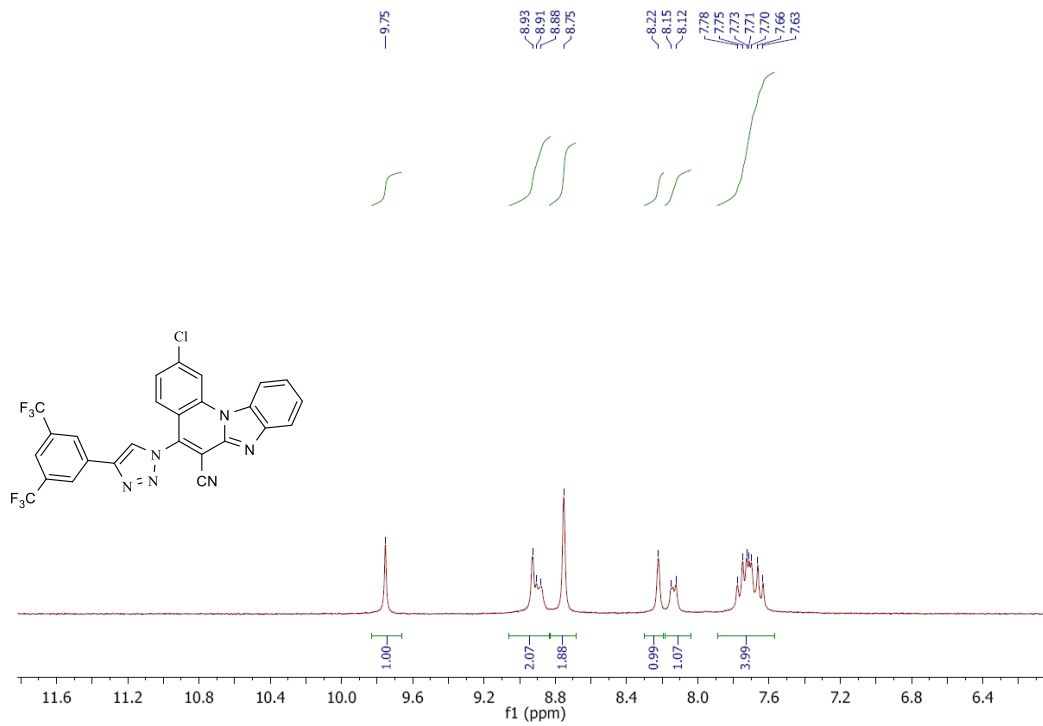
Prilog 4

a) Spektar $^1\text{H-NMR}$ spoja **8**



Prilog 5

a) Spektar $^1\text{H-NMR}$ spoja 11



8. ŽIVOTOPIS

Zovem se Martina Piškor, rođena sam u Varaždinu 12. rujna 1995. godine. Osnovnu školu završila sam u Novom Marofu, a potom sam upisala Graditeljsku prirodoslovnu i rudarsku školu Varaždin, smjer prirodoslovna gimnazija. Maturirala sam 2014. godine te iste godine upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Primijenjena kemija. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja odradila sam stručnu praksu u Plivi, u Laboratoriju za kontrolu kvalitete.