

# Priprava novih karbamata imidazol-2-aldoksima

---

**Martinko, Alen**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:203851>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-12**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Alen Martinko

# **PRIPRAVA NOVIH KARBAMATA IMIDAZOL-2-ALDOKSIMA**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku  
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
radi stjecanja akademskog zvanja  
magistra kemije

Zagreb, 2021.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc. Ines Primožič i neposrednim voditeljstvom Zlatana Spahića, mag.chem.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom *Aktivnošću i in silico usmjeren dizajn malih bioaktivnih molekula* (IP-2016-06-3775).



## Zahvale

*Prije svega hvala mentorici, prof. dr. sc. Ines Primožič, na pomoći i susretljivosti prilikom izrade ovog diplomskog rada te svim pruženim stručnim komentarima i savjetima.*

*Zahvaljujem se neposrednom voditelju Zlatanu Spahiću, mag. chem. na vodstvu pri izvođenju eksperimentalnog dijela rada. Posebno hvala na strpljenju, trudu, pruženim savjetima i odgovorima na svako pitanje. Također hvala kolegama iz labosa 318 na ugodnoj radnoj atmosferi.*

*Velika hvala svim kolegicama i kolegama zbog kojih je studij bio zabavniji, a ispiti su se lakše polagali.*

*Najveća hvala mami i sestri na podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom studija.*



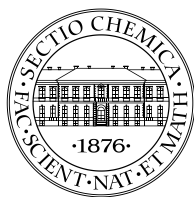
# Sadržaj

<b>SAŽETAK .....</b>	<b>IX</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XI</b>
<b>§ 1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Imidazol.....</b>	<b>3</b>
<i>2.1.1. Svojstva imidazola .....</i>	<i>3</i>
<b>2.2. Reakcije imidazola .....</b>	<b>6</b>
<i>2.2.1. Elektrofилна aromatska supstitucija .....</i>	<i>6</i>
<i>2.2.2. N-alkiliranje i N-aciliranje.....</i>	<i>7</i>
<i>2.2.3. Metalacija imidazola.....</i>	<i>9</i>
<b>2.3. Oksimi N-supstituiranih imidazola .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4. Karbamati oksima i njihova biološka aktivnost.....</b>	<b>12</b>
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1. Opće napomene.....</b>	<b>14</b>
<i>3.1.1. Instrumenti.....</i>	<i>14</i>
<b>3.2. Priprava 1-benzilimidazola (1) .....</b>	<b>15</b>
<b>3.3. Priprava 1-benzilimidazol-2-karbaldehida (2).....</b>	<b>15</b>
<b>3.4. Priprava 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (3).....</b>	<b>16</b>
<b>3.5. Priprava karbamata 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima .....</b>	<b>17</b>
<i>3.5.1. Opći postupak sinteze karbamata oksima u suhim uvjetima .....</i>	<i>17</i>
<i>3.5.2. Priprava O-(N,N,-dimetilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (4).....</i>	<i>17</i>
<i>3.5.3. Priprava O-(N,N-difenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (5).....</i>	<i>18</i>
<i>3.5.4. Priprava O-(N-fenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (6).....</i>	<i>18</i>
<b>3.6. Priprava O-(N-cikloheksil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (7).....</b>	<b>19</b>



---

<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA.....</b>	<b>20</b>
<b>4.1. Uvod .....</b>	<b>20</b>
<b>4.2. Sinteza 1-benzilimidazola (1).....</b>	<b>21</b>
<b>4.3. Sinteza 1-benzilimidazol-2-karbaldehida (2).....</b>	<b>21</b>
<b>4.4. Sinteza 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (3).....</b>	<b>22</b>
<b>4.5. Sinteza karbamata 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima .....</b>	<b>23</b>
<i>4.5.1. Sinteza O-(N,N,-dimetilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (4).....</i>	<i>23</i>
<i>4.5.2. Sinteza O-(N,N-difenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (5).....</i>	<i>24</i>
<i>4.5.3. Sinteza O-(N-fenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (6).....</i>	<i>25</i>
<i>4.5.4. Sinteza O-(N-cikloheksil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (7).....</i>	<i>27</i>
<b>§ 5. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>29</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA .....</b>	<b>30</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>31</b>
<b>§ 8. DODATAK .....</b>	<b>XV</b>
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XXVI</b>



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### PRIPRAVA NOVIH KARBAMATA IMIDAZOL-2-ALDOKSIMA

Alen Martinko

U okviru ovog rada opisani su načini priprave novih karbamata oksima 1-benzilimidazol-2-karbaldehida polazeći od 1H-imidazola. Sinteza 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima provedena je u dva koraka: prvo je benziliran dušikov atom imidazola na položaju jedan, a zatim formiliran ugljikov atom imidazola na položaju dva korištenjem *N,N*-dimetilformamida i *n*-butillitija kao baze. Aldehid je zatim preveden u aldoksim reakcijom s hidroksilamonijevim kloridom. Klasičnim reakcijama u otopini pripravljena su četiri karbamata oksima 1-benzilimidazol-2-karbaldehida koji dosad nisu opisani u literaturi. Za njihovu sintezu korišteni su odgovarajući izocijanati (fenil i cikloheksil) te *N,N*-disupstituirani karbamoil-kloridi (*N,N*-dimetil i *N,N*-difetil). Tijek reakcija praćen je tankoslojnom kromatografijom. Strukture novih spojeva potvrđene su metodama infracrvene spektroskopije te jednodimenzionalne spektroskopije nuklearne magnetske rezonancije ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ ).

(57 stranica, 44 slike, 0 tablica, 50 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: derivati imidazola, imidazol-2-aldoksim, izocijanati, karbamati, karbamoil-kloridi

Mentor: prof. dr. sc. Ines Primožič  
Neposredni voditelj: Zlatan Spahić, mag. chem.

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Ines Primožič
  2. prof. dr. sc. Biserka Prugovečki
  3. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
- Zamjena: doc. dr. sc. Željka Car

Datum diplomskog ispita: 22. listopada 2021.





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF NOVEL IMIDAZOLE-2-ALDOXIME CARBAMATES

Alen Martinko

Synthesis of novel oxime carbamates of 1-benzylimidazole, starting from 1H-imidazole, has been described within this diploma thesis. Synthesis of 1-benzylimidazole-2-carbaldehyde was carried out in two steps: imidazole was first benzylated at the nitrogen atom on position one and then formylation occurred on the carbon atom on position two using *N,N*-dimethylformamide and *n*-butyllithium as base. Aldehyde was then transformed into an aldoxime by reaction with hydroxylammonium chloride. Using classic reactions in solution, four novel oxime carbamates of 1-benzylimidazole-2-carbaldehyde were synthesised which had not yet been described in literature. Reagents used for their syntheses were isocyanates (phenyl and cyclohexyl) and *N,N*-disubstituted carbamoyl chlorides (*N,N*-dimethyl and *N,N*-diphenyl). Course of the reactions was monitored by thin-layer chromatography. Chemical structures of novel compounds were confirmed by infrared spectroscopy and one-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ ).

(57 pages, 44 figures, 0 tables, 50 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: carbamates, carbamoyl chlorides, imidazole-2-aldoxime, imidazole derivatives, isocyanates

Mentor: Dr. Ines Primožič, Professor  
Assistant mentor: Zlatan Spahić, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Professor
  2. Dr. Biserka Prugovečki, Professor
  3. Dr. Iva Juranović Cindrić, Professor
- Substitute: Dr. Željka Car, Assistant Professor

Date of exam: 22 October 2021

Alen Martinko

*Diplomski rad*

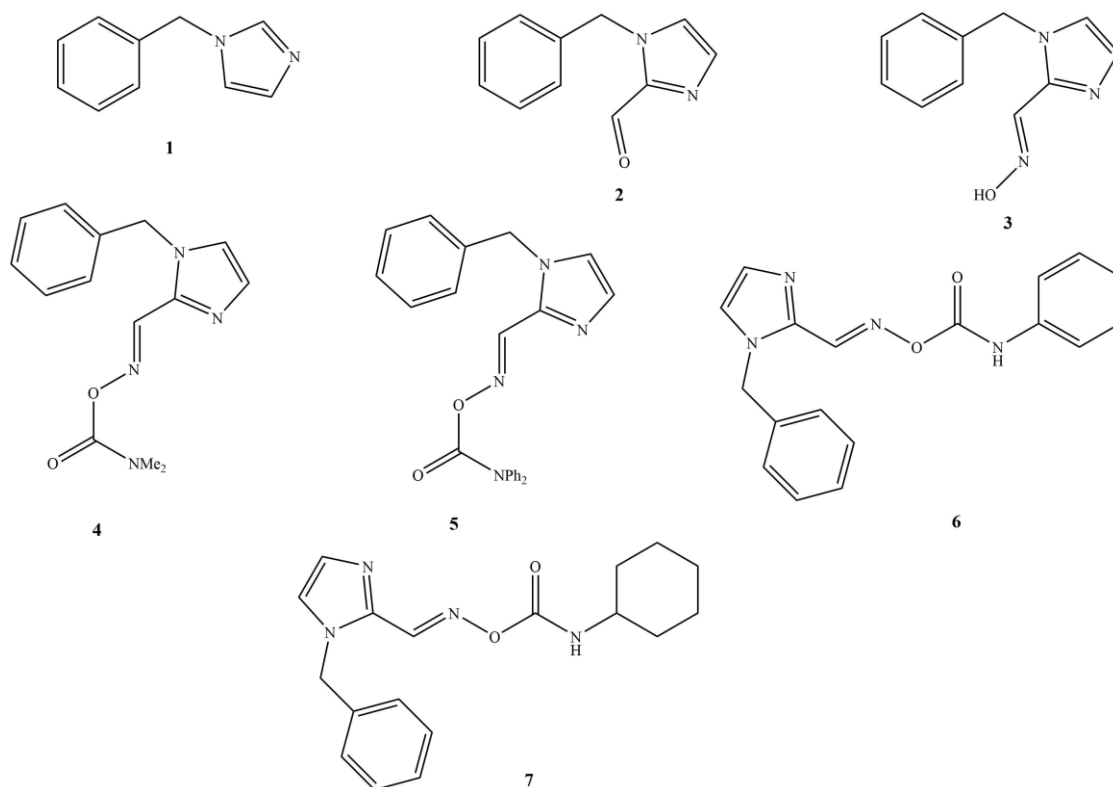


## § 1. UVOD

Sinteza heterocikličkih spojeva i njihovih derivata područje je od interesa brojnih istraživanja, posebice zbog njihove važnosti u farmaceutskoj industriji i poljoprivredi.

Imidazol je jedan od najvažnijih heterocikličkih spojeva u prirodi koji, između ostalog, čini bočni ogranak  $\alpha$ -aminokiseline histidina. Prirodni i sintetski spojevi s imidazolom kao strukturnim motivom izrazito su važni zbog svoje raznovrsne biološke aktivnosti.<sup>1</sup> Interes za sintezu derivata imidazola stoga je oduvijek bio velik, a istraživanje novih spojeva na bazi imidazola i testiranje njihovih bioloških aktivnosti još uvijek je aktivno, posebice u području medicinske kemije.<sup>2</sup>

Cilj ovog diplomskog rada bio je sintetizirati nove *O*-karbamoil-oksime imidazola (slika 1) počevši od nesupstituiranog imidazola na koji su postupno dodavani supstituenti. Prema metodama opisanim u literaturi sintetizirani su 1-benzilimidazol (**1**), 1-benzilimidazol-2-karbaldehid (**2**) i 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksim (**3**). Novosintetizirani *O*-karbamoil-oksimi (**4-7**) pripremljeni su prema postupcima opisanim u literaturi. Za izolaciju spojeva korištene su klasične analitičke metode. Svi spojevi identificirani su FTIR te <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektroskopijom.



Slika 1. Spojevi sintetizirani u okviru ovog diplomskog rada.

Poznato je da *N*-supstituirani imidazol-oksimi i njihove kvaterne soli pokazuju antibakterijsko djelovanje<sup>3,4</sup>, kao i to da se neki karbamoil-oksimi koriste kao insekticidi<sup>5-7</sup> duži niz godina. Međutim, *O*-karbamoil-oksimi heterocikličkih spojeva manje su istraženi stoga su spojevi pripremljeni kako bi se mogla dalje ispitivati njihova potencijalna biološka aktivnost.

## § 2. LITERATURNI PREGLED

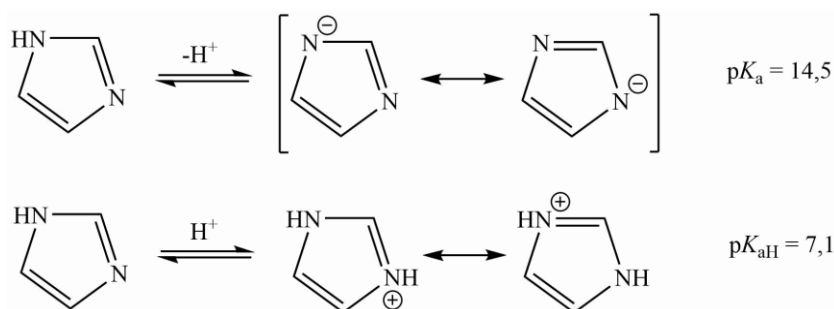
### 2.1. Imidazol

Aromatski, peteročlani prsten imidazola sadrži dva atoma dušika. U kemijskoj literaturi se često klasificiraju kao dušikov atom pirolnog tipa (ostvaruje vezu s atomom vodika) i piridinskog tipa (sadrži slobodni elektronski par u  $sp^2$  orbitali). Prisutan je u brojnim prirodnim organskim spojevima, od kojih su najznačajniji esencijalna  $\alpha$ -aminokiselina histidin te brojni alkaloidi gdje se nalazi i u strukturi benzimidazola i purina. Pronalazi široku primjenu u organskoj sintezi zbog svoje komercijalne dostupnosti, a zbog svoje prisutnosti u biološkim sustavima također se koristi u sintezi novih biološki aktivnih spojeva. Imidazol se kao strukturni motiv može pronaći u brojnim proizvodima dostupnim na tržištu, od kojih su najbitniji lijekovi. Derivati imidazola mogu pokazivati antifungalno i antibakterijsko<sup>8,9</sup>, antitumorsko<sup>10,11</sup> ili anthelmintičko<sup>12,13</sup> djelovanje. Sinteza i istraživanje novih spojeva imidazola korisna je upravo zbog širokog spektra bioloških aktivnosti koje mogu pokazivati.

#### 2.1.1. Svojstva imidazola

Imidazol pokazuje amfoterni karakter (slika 2), što je posebno važno svojstvo u reakcijama kataliziranim enzimima (npr. u katalitičkim trijadama brojnih hidrolitičkih enzima<sup>14,15</sup> neizostavan je upravo imidazol). Zbog dušikova atoma piridinskog tipa je bazičan ( $pK_{aH} = 7,1$ ), a dušikov atom pirolnog tipa pokazuje svojstvo slabe kiseline ( $pK_a = 14,5$ ).<sup>16</sup> Protoniranjem imidazola nastaje imidazolijev kation koji je stabilan zbog moguće delokalizacije pozitivnog naboja na oba atoma dušika. Deprotonacija imidazola daje imidazolilni anion u kojem je ponovo vidljiva delokalizacija negativnog naboja.

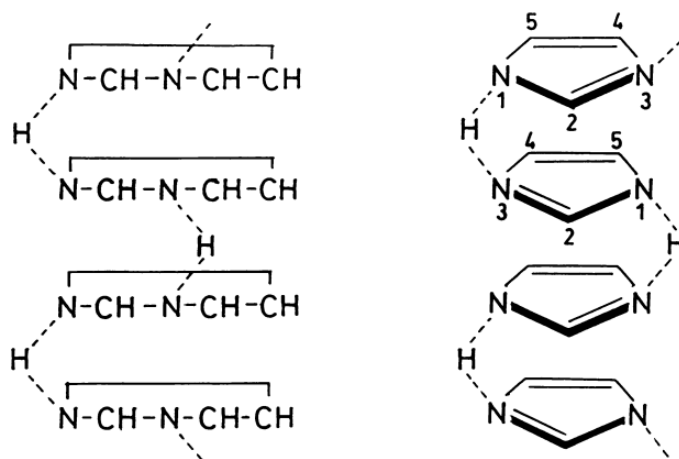




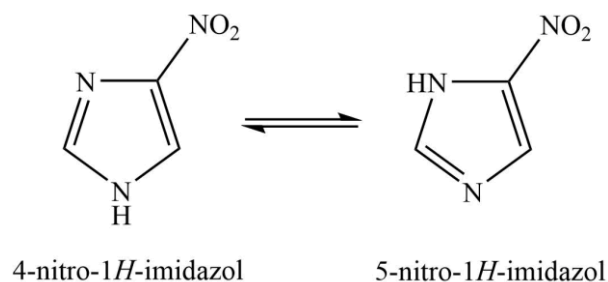
Slika 2. Kiselinsko-bazna svojstva imidazola

Osim na dušiku, deprotonacija se može provesti i na položaju C2 upotrebom vrlo jakih baza kao što je *n*-BuLi. Reakcije deprotonacije imidazola i njegovih derivata važne su jer se nastale nukleofilne vrste koriste u sintezi C2 derivata imidazola.

Također je poznato svojstvo međusobne asocijacije molekula 1*H*-imidazola zbog čega on i njegovi derivati pokazuju visoka tališta ili vrelišta. U nepolarnim otapalima uočen je posebno visok stupanj asocijacije<sup>17</sup> kod kojih linearni lanci mogu sadržavati i do 20 molekula imidazola. Osim u organskim otapalima, asocijacija molekula imidazola događa se i u vodi pri širokom rasponu vrijednosti pH<sup>18</sup>. Pretpostavlja se da je glavni razlog asocijacije stvaranje intermolekulskih vodikovih veza, s obzirom da imidazol sadrži atom donora i atom akceptora vodikove veze. Osim vodikovih veza, na asocijaciju vjerojatno utječe i mogućnost „slaganja“ imidazolnih prstena (engl. *π-stacking*) s obzirom na njihovu aromatičnost (slika 3).

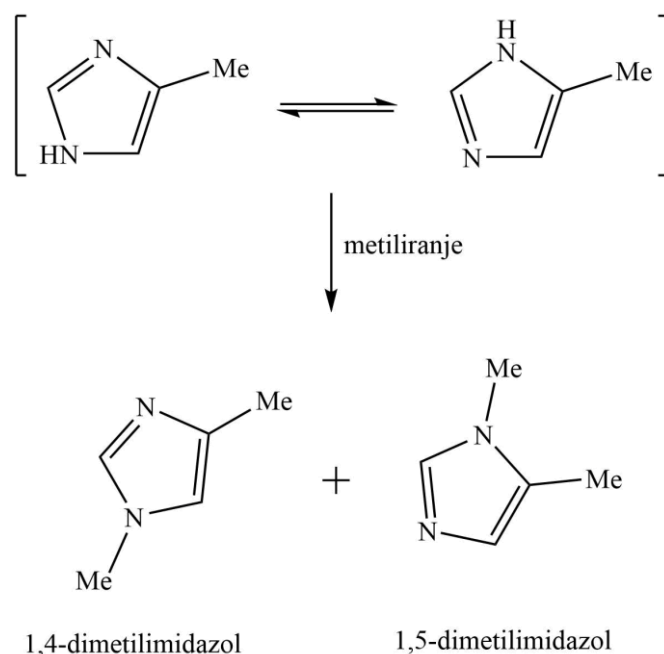
Slika 3. Predloženi modeli asocijacije molekula imidazola. Preuzeto iz Peral i Galego<sup>18</sup>

Imidazoli bez supstituenta na dušiku N1 mogu tautomerizirati. Tautomerizaciju je moguće uočiti na primjeru asimetrično supstituiranih 1*H*-imidazola sa supstituentom na položaju C4 ili C5 (primjer nitroimidazola, slika 4).



**Slika 4.** Tautomerni karakter asimetrično supstituiranih imidazola na primjeru 4(5)-nitro-1*H*-imidazola.

Daljni dokaz dviju tautomernih formi može se uočiti na primjeru 4(5)-metil-1*H*-imidazola (slika 5). Metiliranjem 4(5)-metil-1*H*-imidazola nastaje smjesa dvaju produkata – 1,5- i 1,4-dimetil-1*H*-imidazola. Ovaj rezultat upućuje da reakcija kreće iz dva različita tautomerna oblika metilimidazola. Udio pojedinog tautomernog oblika razlikuje se od spoja pa o tome ovisi i omjer produkata daljnjih reakcija koje se provode na imidazolu. Ipak, češće kao glavni produkt nastaju 1,4-disupstituirani imidazoli zbog manje steričke ometanosti dvaju supstituenta u odnosu na 1,5-disupstituirane imidazole. Budući da tautomerizacija može otežati sintezu ciljanih spojeva, prvi korak u sintezi derivata imidazola često je zaštita ili supstitucija pirolnog dušika.



**Slika 5.** Metiliranje 4(5)-metilimidazola kao dokaz dviju tautomernih formi imidazola.

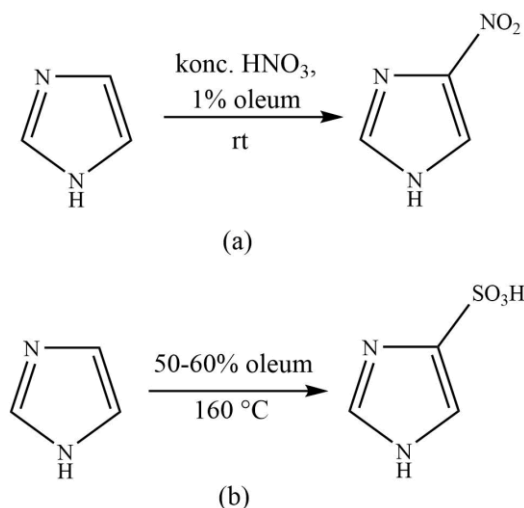
## 2.2. Reakcije imidazola

Imidazol može sudjelovati u velikom broju reakcija zbog različite reaktivnosti pojedinih atoma u prstenu. Tako se reakcije s imidazolom mogu provesti na atomima ugljika ili dušika.

### 2.2.1. Elektrofилna aromatska supstitucija

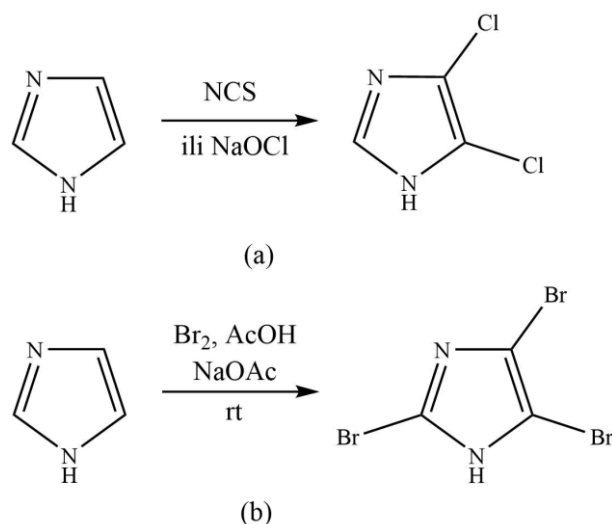
S obzirom na aromatičan karakter imidazola, moguće je provesti neke reakcije elektrofилne aromatske supstitucije.

Nitriranje<sup>19</sup> u klasičnim uvjetima (slika 6(a)) odvija se isključivo na položaju C4 i reakcija je kvantitativna. Na istom ugljikovom atomu odvija se i sulfoniranje<sup>20</sup> uz nastanak odgovarajuće sulfonske kiseline (slika 6(b)). S obzirom da se obje reakcije provode u kiselim uvjetima, u nukleofilnom napadu elektrofилne vrste sudjeluje imidazolijev kation.



**Slika 6.** Reakcije (a) nitriranja i (b) sulfoniranja imidazola

Halogeniranje imidazola<sup>21</sup> može se desiti na sva tri ugljikova atoma, uključujući i slabije reaktivan atom C2. Polihalogeniranje je vrlo teško zaustaviti, stoga (u slučaju nesupstituiranog imidazola) često nastaje i di- ili trisupstituirani produkt. Kloriranje (slika 7(a)) se obično provodi pomoću natrijeva hipoklorita ili *N*-klorosukcinimida (NCS), a glavni produkt reakcije je 4,5-diklorimidazol. Bromiranje (slika 7(b)) je moguće provesti na razne načine, npr. s otopinom broma u kloroformu, ili u octenoj kiselini ili s *N*-bromosukcinimidom (NBS) u dimetilformamidu (DMF). U reakciji bromiranja je posebno izraženo nastajanje 2,4,5-tribromimidazola, čak i pri blagim uvjetima pa je u sintezi monobromiranih imidazola često potrebno koristiti organolitijeve reagense za selektivnu supstituciju na položaju C2 ili C5.

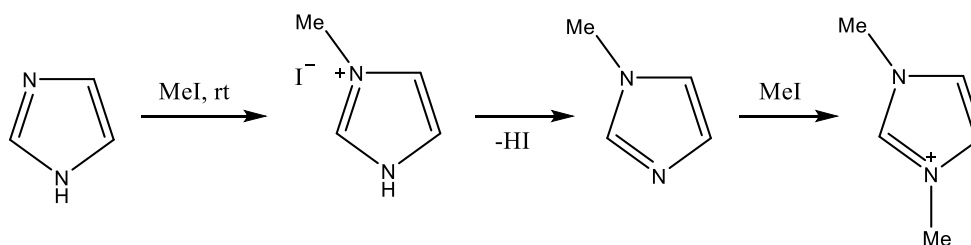


**Slika 7.** Metode (a) kloriranja i (b) bromiranja nesupstituiranog imidazola

Friedel-Craftsovo aciliranje i alkiliranje nije moguće provesti na imidazolu. S obzirom na njegov bazičan karakter, dolazi do stvaranja adukta s Lewisovim kiselinama korištenim u reakciji zbog čega se nukleofil deaktivira. Upotrebom organolitijevih reagensa (odlomak 2.2.3.) moguće je ipak uvesti alkilne ili acilne skupine na pojedine ugljikove atome.<sup>22</sup>

### 2.2.2. *N*-alkiliranje i *N*-aciliranje

Na atomima dušika moguće je provesti reakciju alkiliranja pomoću nekog od alkilirajućih reagensa. Alkiliranjem neutralne molekule imidazola pomoću alkil-halogenida nastaje 3-alkilimidazolijeva sol. Međutim, pri sobnoj temperaturi nastaje i 1,3-dialkilimidazol kao nusprodukt, jer neizreagirani imidazol u reakcijskoj smjesi djeluje kao baza koja može deprotonirati 3-alkilimidazolijevu sol na položaju N1 i potom reagirati s još jednim ekvivalentom alkil-halogenida (slika 8). Reakciju je moguće kontrolirati dodatkom ograničene količine alkil-halogenida.

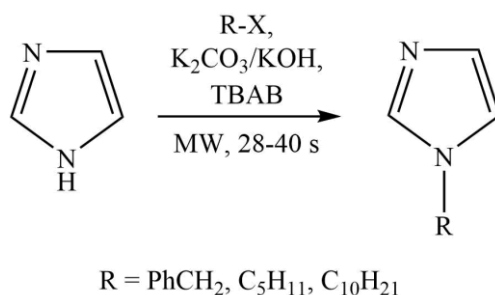


**Slika 8.** *N*-alkiliranje imidazola u klasičnim uvjetima.

Ukoliko je pak željeni produkt 1-alkilimidazol, reakcija se mora provesti uz prethodni dodatak baze. Klasične metode sinteze 1-alkilimidazola koriste KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, NaH i sl. kao

baze<sup>23</sup>. Nakon deprotoniranja reakcijskoj smjesi dodaje se izvor alkila, a kao najčešće korišteni spominju se alkil-halogenidi.<sup>24,25</sup>

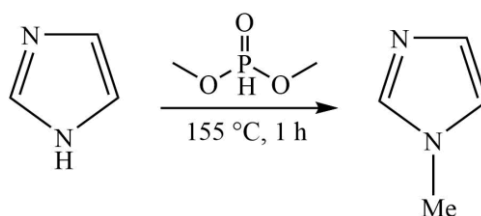
Novija metoda sinteze 1-alkilimidazola potpomognuta mikrovalnim zračenjem koju su proveli Bogdal i sur.<sup>26</sup> pokazala se vrlo brzom i učinkovitom (slika 9). Štoviše, reakciju su proveli u uvjetima bez otapala, na smjesi  $K_2CO_3/KOH$  kao adsorbensu. Uz odgovarajući azol i alkil-halogenid (u 50 %-tnom suvišku) dodana je i katalitička količina tetrabutilamonijeva bromida (TBAB). Na imidazol su u visokim iskorištenjima (73-89 %) vezane benzilna, pentilna, i decilna skupina.



**Slika 9.** N-alkiliranje imidazola potpomognuto mikrovalnim zračenjem.

Zanimljiv način deprotoniranja imidazola u uvjetima bez otapala je pomoću ultrazvučne kupelji.<sup>27</sup> Pritom je korišten TBAB kao katalizator i kalijev *tert*-butoksid kao baza. Nakon 15 minuta dodan je benzil-bromid. Produkt je dobiven uz visoko iskorištenje od 85 %, što pokazuje da navedena tehnika može poslužiti kao alternativna opcija u sintezi 1-benzilimidazola.

Uz klasične reakcije s alkil-halogenidima moguće su i reakcije N-alkiliranja koje koriste druge alkilirajuće reagense. Primjerice, Hayashi i sur.<sup>28</sup> predlažu dialkil-fosfite kao obećavajuće reagense za alkilaciju raznih heterocikličkih spojeva s dušikom (slika 10). Konkretno, u slučaju imidazola provedena je reakcija s dimetil-fosfitom. Zagrijavanjem reagensa i imidazola pri 155°C. Sintetiziran je 1-metilimidazol s iskorištenjem od 58 %.



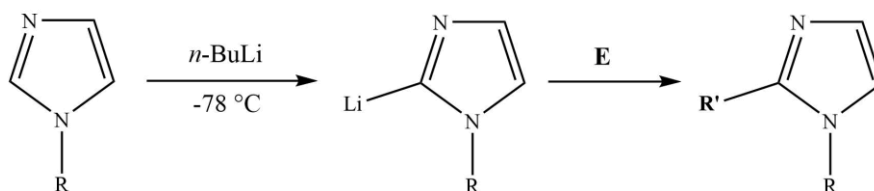
**Slika 10.** Sinteza 1-metilimidazola pomoću dimetil-fosfita

Aciliranje imidazola na nesupstituiranom dušiku N3 može se provesti s odgovarajućim izvorom acila<sup>20</sup> (npr. anhidrid ili acil-halogenid), ali se obavezno moraju osigurati suhi uvjeti zbog iznimne podložnosti produkta hidrolizi. Osim toga, glavni nedostaci navedene metode su

korištenje velikog suviška imidazola (najčešće dvostruki suvišak u odnosu na korišteni izvor acila) i nastanak soli zbog koje potrebna dodatna obrada produkta.

### 2.2.3. Metalacija imidazola

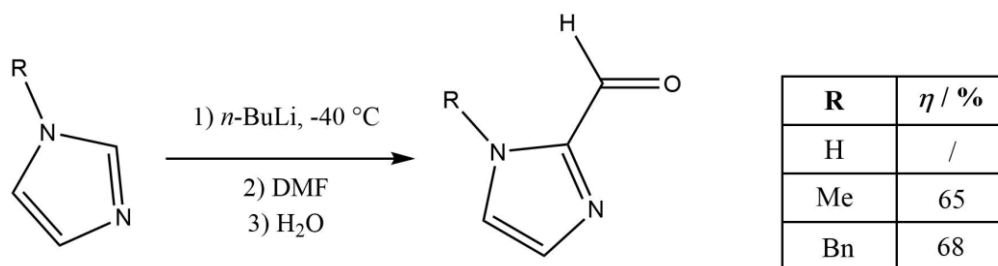
Uklanjanje protona s ugljikovih atoma imidazola zahtijeva korištenje nekog organolitijevog reagensa i izvođenje pri niskim temperaturama. Potrebno je prethodno zaštititi dušik N1 jer će se u protivnom na tom mjestu provesti deprotonacija. Ugljikovi atomi se prema reaktivnosti s organolitijevim reagensima mogu poredati kao  $C2 > C5 > C4$ , odnosno deprotonaciju je najlakše provesti na položaju C2 s obzirom da je najkiseliji.<sup>29</sup> Nastali anion može reagirati sa širokim rasponom elektrofila. Litijacija imidazola važan je međukorak u sintezi raznovrsnih derivata imidazola u brojnim znanstvenim radovima (shema 1).



E	-R'
DMF	-CHO
CO <sub>2</sub>	-COOH
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub> CHO	-CH(CH <sub>3</sub> )OH

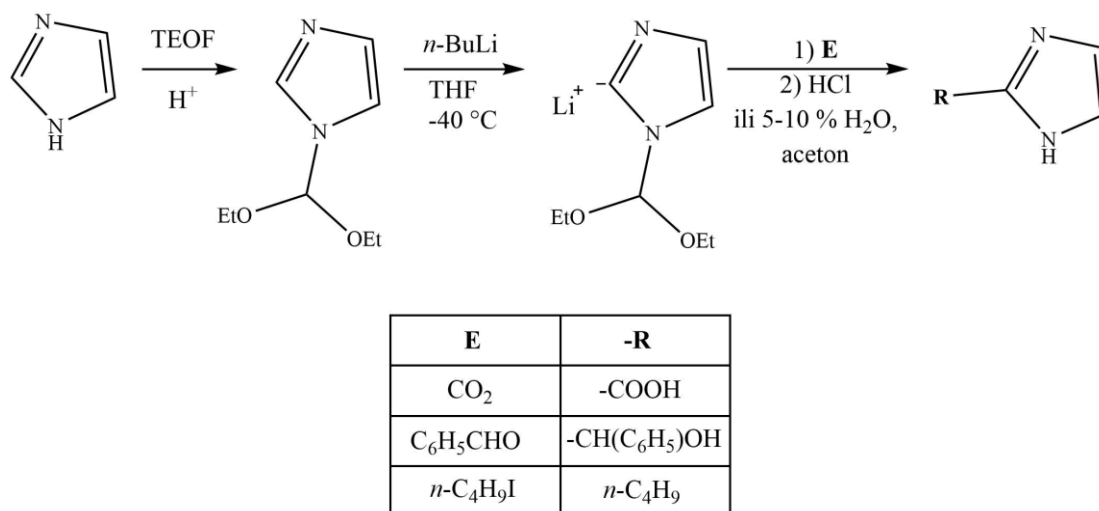
**Shema 1.** Monolitijacija imidazola i neki elektrofil.

Često korištenu metodu formiliranja imidazola prvi su opisali Iversen i Lund<sup>30</sup>, koji su iste uvjete koristili i u sintezi 2-tiazolkarbaldehida. Reakcija se provela na imidazolu i tiazolu te njihovim derivatima 1-benzil- i 1-metilimidazolu, odnosno 4-metil i 5-metiltiazolu. Pomoću *n*-butillitija u suhom eteru ili THF pri niskim temperaturama deprotoniran je ugljik C2, a kao formilirajući agens korišten je dimetilformamid (DMF) ili *N*-metilformanilid. Iskorištenja reakcija iznosila su između 54 i 68 %, što ovisi o polaznom imidazolu ili tiazolu. Primjerice, 1-benzilimidazol-2-karbaldehid sintetiziran je s dobrim iskorištenjem od 68 % (shema 2).



**Shema 2.** Sinteza imidazol-2-karbaldehida prema Iversenu i Lundu.<sup>30</sup>

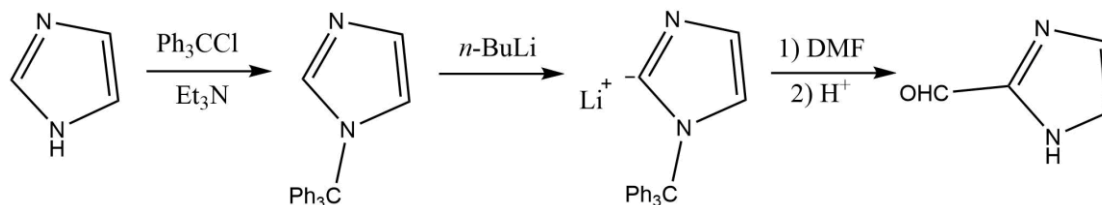
Ako se želi sintetizirati derivat imidazola bez supstituenta na dušiku, potrebna je zaštita na položaju N1. Primjerice, Curtis i Brown<sup>31</sup> sintetizirali su derivate 1*H*-imidazola uvođenjem dietoksimetilne zaštite (slika 11). Zaštitna skupina uvedena je pomoću trietil-ortoformata uz kiselu katalizu. Zatim je provedena litijacija s *n*-butillitijem u suhom THF pri -40 °C, a nakon toga dodani su razni elektrofilni. U svrhu uklanjanja zaštite prvo je dodan HCl, zatim je slijedila neutralizacija s NaHCO<sub>3</sub> te ekstrakcija s kloroformom). Kod produkata osjetljivih na kisele uvjete, zaštita je uklonjena hidrolizom u acetonu (5-10 % vode). Neki od spojeva koji su sintetizirani ovom metodom bili su: imidazol-2-karboksilna kiselina (iz krutog CO<sub>2</sub>), 60 %, 2-(*n*-butil)imidazol (iz *n*-butil-jodida), 84 %, i imidazol-2-ilfenilmetanol (iz benzaldehida), 77 %.



**Slika 11.** Sinteza C2 derivata 1*H*-imidazola uz dietoksimetilnu zaštitnu skupinu.

Kirk<sup>32</sup> je razvio metodu za uvođenje različitih skupina na položaj C2 koristeći tritilnu zaštitu na N1 (slika 12). Neke od provedenih reakcija bile su halogeniranje, metiliranje i formiliranje. Uklanjanje zaštitne skupine provedeno je hidrolizom u blago kiselim uvjetima. Metoda se pokazala posebno korisnom pri formiliranju kod kojeg je imidazol-2-karbaldehid koristeći DMF sintetiziran s odličnim 98 %-tnim iskorištenjem.

Osim opisanih zaštitnih skupina, mogu se koristiti [2-(trimetilsilil)etoksi]metilna (SEM)<sup>33</sup>, (dimetilamino)metilna<sup>34</sup> ili vinilna skupina.<sup>35</sup>

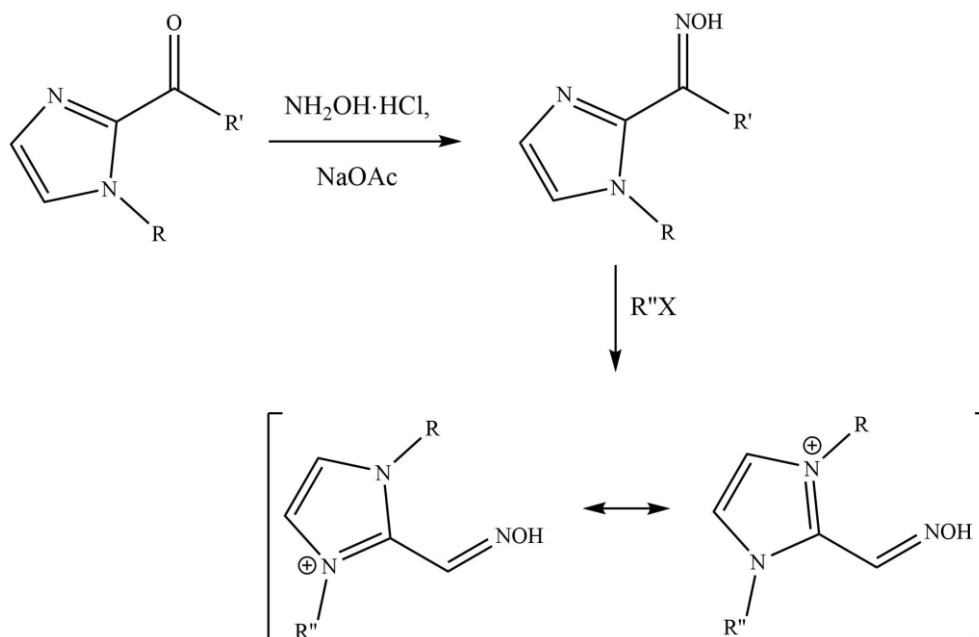


Slika 12. Sinteza 1H-imidazol-2-karbaldehida uz tritilnu zaštitnu skupinu.

### 2.3. Oksimi N-supstituiranih imidazola

U posljednjih 15-ak godina značajno je porastao interes za sintezu aldoksima imidazola zbog njihove biološke aktivnosti. Od posebne važnosti je njihova dobro poznata uloga kao reaktivatori kolinesteraza<sup>36-39</sup> koje su inhibirane organofosforovim spojevima prisutnim u živčanim bojnim otrovima i nekim pesticidima. Kvaterni imidazolijski oksimi i neutralni oksimi imidazola pokazuju tendenciju reaktivacije fosforiliranih kolinesteraza. U novije vrijeme također je uočeno da pokazuju antibakterijsko djelovanje prema nizu Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija.<sup>3,4</sup> U dobivanju aldoksima ili ketoksima imidazola koristi se klasična metoda sinteze iz odgovarajućeg aldehida ili ketona i hidrosilamonijeva klorida ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ), često uz dodatak  $\text{NaOAc}$  ili  $\text{NaHCO}_3$ , u polarnim protičnim otapalima. Kvaternizacija N-supstituiranih oksima imidazola može se postići dodatkom alkil-halogenida koji se veže na slobodni dušik N3 uz nastanak kvaterne soli (slika 13).<sup>3</sup>





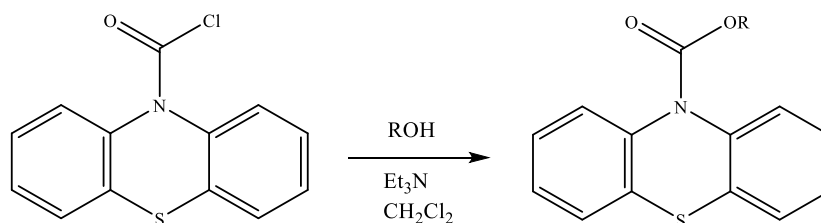
**Slika 13.** Sinteza imidazol-2-karbaldehid-oksima i njihova kvaternizacija (R = alkil; R' = H, alkil, aril; R'' = aril)

#### 2.4. Karbamati oksima i njihova biološka aktivnost

Oksimi se mogu koristiti kao polazni reagensi pri sintezi karbamata. Reakcija se većinom provodi s karbamoil-kloridima ili izocijanatima.<sup>40</sup> Dosadašnja istraživanja s karbamatnim derivatima oksima pokazuju obećavajuća svojstva inhibicije pojedinih hidrolitičkih enzima. Amid hidrolaza masnih kiselina (engl. *Fatty Acid Amide Hydrolase*, FAAH) sudjeluje u katabolizmu biološki aktivnih lipida koji sudjeluju u signalizaciji uključujući endokanabinoide, oleamid (*Z*-oktadec-9-enamid, lipid koji potiče spavanje) i *N*-aciletanolamine.<sup>41</sup> Endokanabinoidi su naročito zanimljivi jer pokazuju širok spektar aktivnosti koje uključuju analgetička, protuupalna i antidepresivna svojstva. FAAH je zaslužna za završetak signalnog puta zbog katalize raspada navedenih spojeva. Inhibiranje FAAH povećava koncentraciju amida masnih kiselina, što posljedično povećava i njihovu aktivnost. Karbamati oksima pokazali su se moćnim inhibitorima FAAH, što uvelike ovisi o njihovoj strukturi. Sit i sur.<sup>42</sup> utvrdili su da najveću aktivnost pokazuju lipofilniji spojevi, tj. spojevi s duljim lancem (C<sub>8</sub>-C<sub>11</sub>) alkoksidne skupine vezane na benzenski prsten u proučavanim strukturama. Kinetičke studije koje su proveli pokazale su kompetitivno i reverzibilno vezanje karbamata oksima. Inhibiciju FAAH karbamatima oksima također su proučavali Gattinoni i sur.<sup>40</sup> Sintetizirali su spojeve sa

svojstvima reverzibilnih inhibitora koji su također pokazivali visoku selektivnost prema enzimu u odnosu na prirodne supstrate, endokanabinoide.

Acetilkolinesteraza (AChE) i butirilkolinesteraza (BChE) kataliziraju hidrolizu kolinskih estera, primjerice acetilkolina. Reakcijom se regulira prijenos živčanog impulsa u kolinergičnim neuronima koji su dio središnjeg živčanog sustava. Kod neuroloških poremećaja kao što su demencija, Alzheimerova i Parkinsonova bolest inhibitori kolinesteraza se primjenjuju kao lijekovi, uključujući neke karbamate. Pritom je ključno svojstvo da se vežu reverzibilno ili pseudoireverzibilno, u protivnom dolazi do deaktivacije enzima. Primjerice, karbamatni derivati fenotiazina (slika 14) koje su pripravili Darvesh i sur.<sup>43</sup> pokazali su se kao dobri reverzibilni inhibitori BChE i pseudoireverzibilni inhibitori AChE. Autori predlažu da bi se hidrofobni karbamati fenotiazina mogli koristiti u razvoju lijekova protiv demencije.



**Slika 14.** Sinteza karbamatnih derivata supstituiranog fenotiazina kao inhibitora kolinesteraza.<sup>43</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. Opće napomene

Svi reagensi i otapala korišteni u radu bili su analitičke čistoće ili su prethodno pročišćeni prema klasičnim postupcima opisanim u literaturi.

Tijek reakcija praćen je kvalitativno tankoslojnom kromatografijom na silikagelu ili infracrvenom spektroskopijom. Za tankoslojnu kromatografiju korištene su aluminijske pločice *TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>* (proizvođač Merck). Za detekciju spojeva korištena je UV lampa i/ili izolirana atmosfera joda.

Izolacija komponenti pojedinih reakcijskih smjesa provedena je kromatografijom na stupcu silikagela.

#### 3.1.1. Instrumenti

U svrhu identifikacije spojeva korištene su tehnike infracrvene i NMR (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C) spektroskopije.

FTIR spektri snimljeni su tehnikom prigušene totalne refleksije (engl. *Attenuated total reflectance*, ATR) izravnim nanošenjem uzorka na nosač s unutarnjim refleksijskim elementom. Korišten je spektrometar *Perkin-Elmer Spectrum Two*. Vizualizacija spektara provedena je u programu *PerkinElmer Spectrum* (verzija 10.03.05). Valni brojevi ( $\tilde{\nu}$ ) izraženi su u  $\text{cm}^{-1}$ .

Spektri NMR snimljeni su pri sobnoj temperaturi pomoću spektrometra *Bruker Avance III HD Ascend*. Pri 400 MHz snimljeni su <sup>1</sup>H spektri, dok su <sup>13</sup>C spektri snimljeni pri 100 MHz. Uzorci su prethodno otopljeni u deuteriranim otapalima (DMSO-d<sub>6</sub> ili CDCl<sub>3</sub>). Za vizualizaciju spektara korišten je program *MestReNova* (verzija 14.2.1). Kemijski pomaci ( $\delta$ ) izraženi su u dijelovima po milijun (ppm), a konstante sprege *J* izražene su u hercima (Hz).

Za određivanje tališta produkata korišten je uređaj *Büchi Melting Point B-540*. Tališta su izmjerena dva puta u otvorenim kapilarama i nisu korigirana.

### 3.2. Priprava 1-benzilimidazola (1)

U okrugloj tikvici od 100 mL pripravi se suspenzija natrijeva hidrida (1,80g; 0,05 mol; 60 %-tna disperzija u mineralnom ulju) u suhom THF (25 mL). Suspenzija se uroni u ledenu kupelj i miješa u struji argona oko 30 minuta. Pomoću lijevka za dokapavanje polagano se dodaje imidazol (3,02 g; 0,04 mol) otopljen u manjem volumenu suhog THF. Po dodatku čitavog volumena otopine imidazola, reakcijska smjesa miješa se pri 0 °C narednih 60 minuta. Polagano se dokapa benzil-bromid (5,23 mL; 0,04 mol), a reakcijska smjesa se nastavi miješati pri 0 °C još 60 minuta. Nakon toga sadržaj tikvice se ostavi miješati preko noći. Idući dan doda se nekoliko kapi metanola. Ukoliko dolazi do pojave mjehurića, metanol se dodaje do izostanka njihove pojave. Potom se upari THF i u tikvicu se ulije oko 30 mL vode te se sadržaj tikvice ekstrahira kloroformom (4·15 mL). Organski ekstrakt osuši se na bezvodnom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, profiltrira i upari. Sirovi produkt nanosi se na stupac silikagela uz sustav otapala kloroform : metanol = 9 : 1 kao eluens. Uparavanjem čistih frakcija dobiven je spoj **1**, svjetložuta krutina (5,99 g, 85 %).

$t_f = 65,9-68,4^\circ\text{C}$  (lit.<sup>30</sup> 70-72 °C);

**IR** (ATR)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  : 3113,8 (=C-H), 3028,3 (C-H), 1505,6 (C=C<sub>ar</sub>), 1071,7

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 7,75 (s, 1H, H1), 7,38-7,25 (m, 5H, H4), 7,18 (s, 1H, H2), 6,91 (s, 1H, H3), 5,20 (s, 2H, H5)

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 137,90 (C1), 129,18 (C2), 129,14 (C3), 128,16 (C4), 127,90 (C5), 120,03 (C6), 49,92 (C7)

### 3.3. Priprava 1-benzilimidazol-2-karbaldehida (2)

Spoj **1** (2,30 g;  $1,5 \cdot 10^{-2}$  mol) otopljen je u suhom THF (20 mL) i kroz okruglu tikvicu je propuštan argon. Otopina je pomoću suhog leda ohlađena na -65 °C. Nakon postizanja željene temperature, oprezno je dokapana otopina *n*-BuLi (6,0 mL;  $1,5 \cdot 10^{-2}$  mol, 2,5 mol L<sup>-1</sup> u *n*-heksanu) tako da temperatura reakcijske ostane ispod -60 °C. Sadržaj tikvice nastavi se miješati idućih 60 minuta uz održavanje temperature. Pažljivo se dokapa otopina suhog DMF (1,2 mL;

$1,5 \cdot 10^{-2}$  mol) u suhom THF (4 mL). Sadržaj tikvice miješa se narednih 2 sata u suhom ledu, a zatim se ostavi da postigne sobnu temperaturu i ostavi miješati preko noći. Nakon uparavanja otapala doda se 25 mL kloroforma i sadržaj tikvice ohladi se na ledenoj kupelji. Zatim se doda hladna klorovodična kiselina (35 mL,  $5 \text{ mol L}^{-1}$ ) i smjesa se premjesti u lijevak za odjeljivanje pomoću kojeg se provede ekstrakcija organskog sloja klorovodičnom kiselinom (4·20 mL,  $5 \text{ mol L}^{-1}$ ). Spojeni vodeni ekstrakti neutraliziraju su zasićenom otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  do pH 7. Neutralizirana vodena otopina dalje se ekstrahira kloroformom (4·20 mL). Nakon sušenja na bezvodnom  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , organski ekstrakti su profiltrirani i upareno je otapalo. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela. Pokretna faza sastojala se od kloroforma i metanola uz gradijentno povećanje udjela metanola (2-5 %). S kromatografske kolone izoliran je produkt **2**, uljasta tekućina svjetlosmeđe boje (1,3 g, 49 %).

**IR** (ATR)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 2833,4 (C–H;  $\text{CH}_2$ ), 1676,4 (C=O), 1472,3, 1407,4

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 9,72 (s, 1H, H1), 7,77 (d,  $J = 1,0 \text{ Hz}$ , 1H, H2), 7,35-7,33 (m, 4H, H3), 7,22 (d,  $J = 1,9 \text{ Hz}$ , 1H, H4), 7,20 (m, 1H,  $J = 1,9$  i  $1,0 \text{ Hz}$ , H5), 5,61 (s, 2H, H6)

### 3.4. Priprava 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (3)

Spoj **2** (1,48 g;  $8,0 \cdot 10^{-3}$  mol) otopljen je u najmanjoj mogućoj količini EtOH. Otopini su uz miješanje dodani natrijev acetat (2,62 g;  $3,2 \cdot 10^{-2}$  mol) i hidrosilamonijev klorid (1,66 g;  $2,4 \cdot 10^{-2}$  mol). Sadržaj tikvice miješa se pri sobnoj temperaturi 2 h, a zatim ohladi na ledenoj kupelji najmanje 15 minuta i nastali talog profiltrira se preko sinter lijevka. Talog se jednom ispere manjom količinom etanola i tri puta hladnom vodom, a zatim osuši u eksikatoru. Sintetiziran je spoj **3**, krutina bijele boje (1,4 g, 86 %).

$t_f = 65,9\text{-}68,4^\circ\text{C}$  (lit.<sup>30</sup>  $70\text{-}72^\circ\text{C}$ )

**IR** (ATR)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3142,9 (=C–H), 1627,8 (C=N–OH), 1465,4-1427,5, 932,8

**$^1\text{H}$  NMR** ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 11,48 (s, 1H, H1), 8,07 (s, 1H, H2), 7,38-7,27 (m, 4H, H3), 7,15-7,13 (m, 2H, H4), 7,06 (s, 1H, H5), 5,54 (s, 2H, H6)

**$^{13}\text{C}$  NMR** ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 141,20 (C1), 139,86 (C2), 137,70 (C3), 129,24 (C4), 128,58 (C5), 127,45 (C6), 126,90 (C7), 123,87 (C8), 49,57 (C9)

### 3.5. Priprava karbamata 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima

#### 3.5.1. Opći postupak sinteze karbamata oksima u suhim uvjetima

U suhom THF pripremi se suspenzija NaH u atmosferi argona. Suspenzija je ohlađena na ledenoj kupelji i nakon 30 minuta miješanja dokapa se otopina spoja **3** u manjem volumenu suhog THF. Sadržaj tikvice miješa se na ledenoj kupelji 30 minuta, a nakon toga se doda odgovarajući karbamoil-klorid ili fenil-izocijanat. Reakcijska smjesa zatim se miješa idućih 60 minuta. Po završetku reakcije dodaje se nekoliko kapi MeOH. Ukoliko ne dolazi do stvaranja mjehurića, upari se THF. Zatim se ulije voda (15 mL) i sadržaj tikvice prebaci se u lijevak za odjeljivanje. Provede se ekstrakcija kloroformom (4·10 mL), organski ekstrakt se osuši na bezvodnom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i u konačnici odfiltrira. Nakon uparavanja kloroforma smjesi se dodaje *n*-heksan do nestanka obojenja taloga. Talog se zatim filtrira preko sinter lijevka i ispere još nekoliko puta *n*-heksanom.

#### 3.5.2. Priprava *O*-(*N,N*-dimetilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (**4**)

Prema navedenom općem postupku 3.5.1., iz NaH (45 mg; 1,9 mmol), spoja **3** (206 mg; 1,0 mmol) i *N,N*-dimetilkarbamoil-klorida (94 µL; 1,0 mmol) sintetiziran je spoj **4**, krutina bijele boje (111 mg, 41 %).

$$t_f = 105,3-106,5 \text{ }^\circ\text{C}$$

**IR** (ATR)  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> : 2955,6 (C–H; CH<sub>3</sub>), 1723,2 (C=O), 1624,6 (C=N–O), 1494,8-1439,6, 943,73

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm: 8,54 (s, 1H, H1), 7,6 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, H2), 7,38-7,27 (m, 5H, H3), 7,18 (d, *J* = 1,1 Hz 2H, H4), 5,58 (s, 2H, H5), 2,93 (s, 6H, H6)

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm: 129,03 (C1), 128,21 (C2), 128,09 (C3), 121,55 (C4), 49,81 (C5), 35,53 (C6)

### 3.5.3. Priprava *O*-(*N,N*-difenilkarbamoil)-*l*-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (**5**)

Prema navedenom općem postupku 3.5.1, iz 31,7 mg (1,4 mmol) NaH, 145 mg ( $7,2 \cdot 10^{-4}$  mol) spoja **3** i *N,N*-difenilkarbamoil-klorida (167 mg;  $7,2 \cdot 10^{-4}$  mol) sintetiziran je spoj **5**, krutina bijele boje (109 mg, 38 %).

$$t_f = 120,5-122,9 \text{ } ^\circ\text{C}$$

**IR** (ATR)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  : 1743,5 (C=O), 1494,8-1437, 955,39

**$^1\text{H}$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 8,24 (s, 1H, H1), 7,63 (d,  $J = 1,1$  Hz 1H, H2). 7,45-7,30 (m, 15H, H3), 7,19 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H, H4), 5,58 (s, 2H, H5)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 142,33 (C1), 137,58 (C2), 131,28 (C3), 129,68 (C4), 129,09 (C5), 128,26 (C6), 127,67 (C7), 127,31 (C8), 126,27 (C9), 117,16 (C10) 50,45 (C11)

### 3.5.4. Priprava *O*-(*N*-fenilkarbamoil)-*l*-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (**6**)

Prema opisanom općem postupku 3.5.1, iz NaH, spoja **3** i fenil-izocijanata dobiven je spoj **6**, krutina bijele boje (158 mg, 84 %).

$$t_f = 134,1-159,6 \text{ } ^\circ\text{C}$$

**IR** (ATR)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  : 3232,1 (N-H), 1760,6 (C=O), 1465,6-1425, 957,24

**$^1\text{H}$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 9,98 (s, 1H, H1), 8,51 (s, 1H, H2), 7,65 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H, H3), 7,55-7,24 (m, 9H, H4), 7,22 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H, H5), 7,06 (t,  $J = 7,74$  Hz, 1H, H6), 5,63 (s, 2H, H7)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (DMSO- $d_6$ )  $\delta/\text{ppm}$ : 140,31 (C1), 138,12 (C2), 129,67 (C3), 129,27-129,07 (C4), 127,96 (C5), 127,38 (C6), 124,39 (C7), 116,15 (C8), 114,35 (C9), 50,05 (C10)

### 3.6. Priprava *O*-(*N*-cikloheksil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima

(7)

Spoj **3** (151 mg;  $7,5 \cdot 10^{-4}$  mol) otopi se u najmanjoj mogućoj količini metanola, a zatim se uz miješanje doda trietilamin (156  $\mu$ L; 1,13 mmol). Sadržaj tikvice miješa se 60 minuta, a potom se dokapa cikloheksil-izocijanat u dvostrukom suvišku (144  $\mu$ L; 1,5 mmol). Reakcijska smjesa miješa se 3 dana. Nakon uparavanja metanola, smjesa se pročisti kromatografijom na stupcu. Provedeno je eluiranje kloroformom uz postepeno povećanje udjela metanola (2-5 %). Nakon uparavanja otapala dodano je još 10 mL MeOH te 100  $\mu$ L cikloheksil-izocijanata. Reakcija je ponovno pokrenuta i ostavljena na miješalici preko noći. Nastali talog profiltrira se preko sinter lijevka, a filtrat se upari. Nakon uparavanja, nečistoj krutini doda se dietil-eter do nestanka žute boje taloga. Nakon hlađenja preko noći u hladnjaku, talog se filtrira preko sinter lijevka i ispere još 3 puta dietil-eterom. Sintetizirani spoj **7** je bijela krutina (17 mg, 7 %).

$t_t = 132,1-133,9$  °C

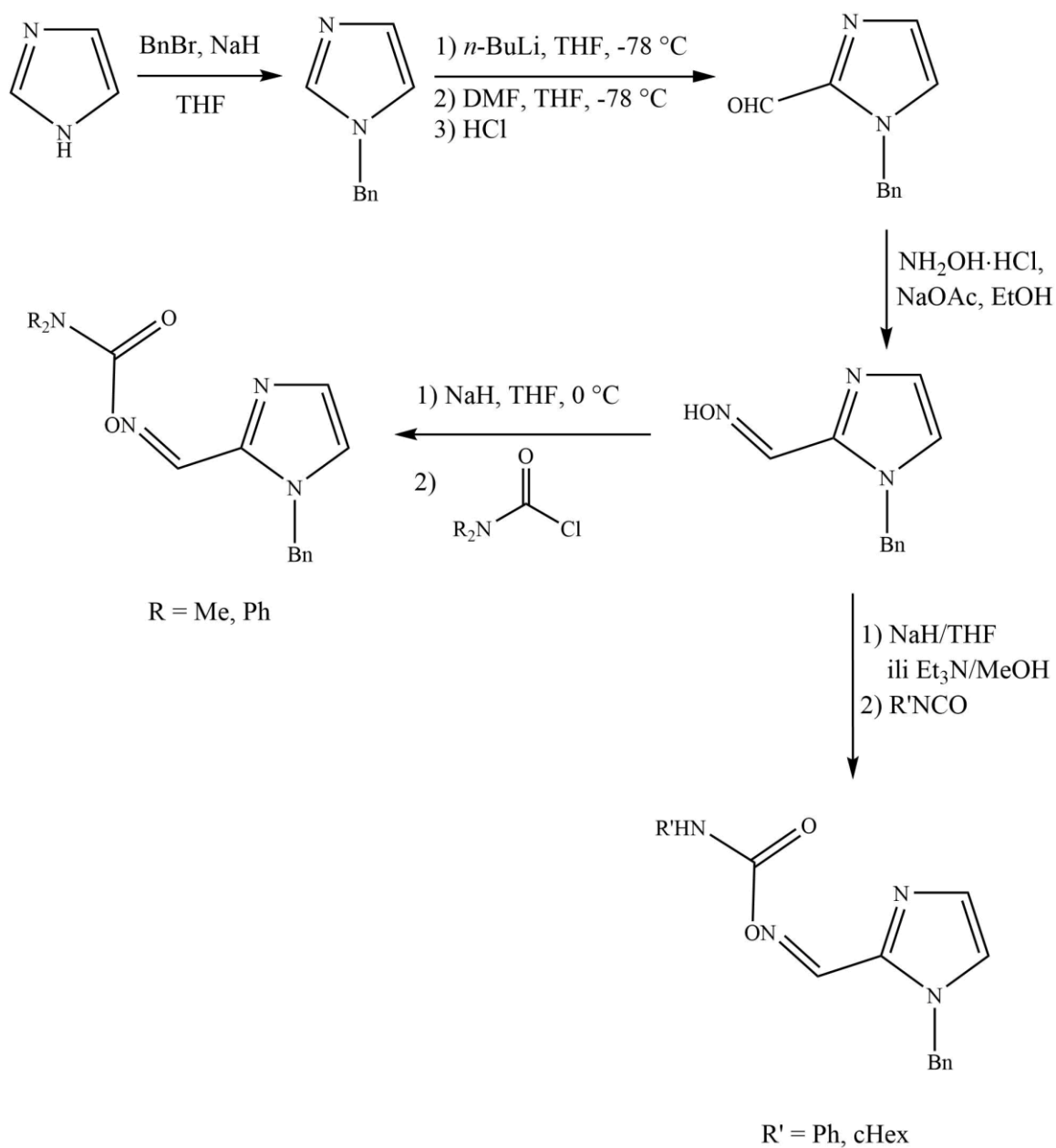
**IR** (ATR)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  : 3236 (N–H), 2935 (C–H; CH<sub>2</sub>), 1752,6 (C=O), 1451,8-1427,6, 1226, 940,15  
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 8,42 (s, 1H, H1), 7,36 (m, 4H, H2), 7,11 (m, 3H, H3), 5,55 (s, 2H, H4), 3,55 (m, 1H, H5), 1,64 (m, 5H, H6), 1,31 (m, 2H, H7), 1,11 (m, 1H, H8), 0,98 (m, 2H, H9)



## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Uvod

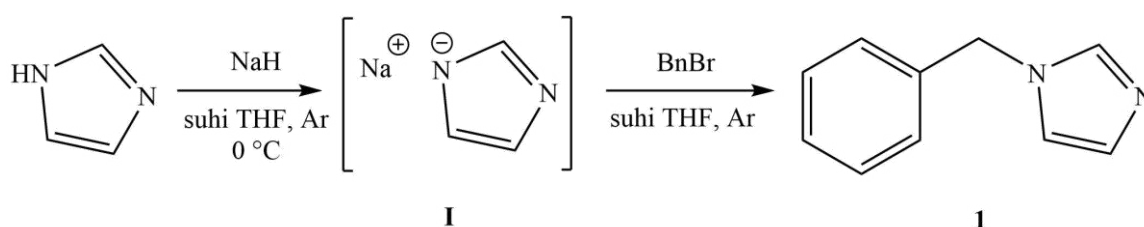
U ovom radu opisan je postupak sinteze karbamata 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima, počevši od nesupstituiranog imidazola, što je prikazano na shemi 3.



Shema 3. Postupak sinteze ciljnih karbamata.

## 4.2. Sinteza 1-benzilimidazola (1)

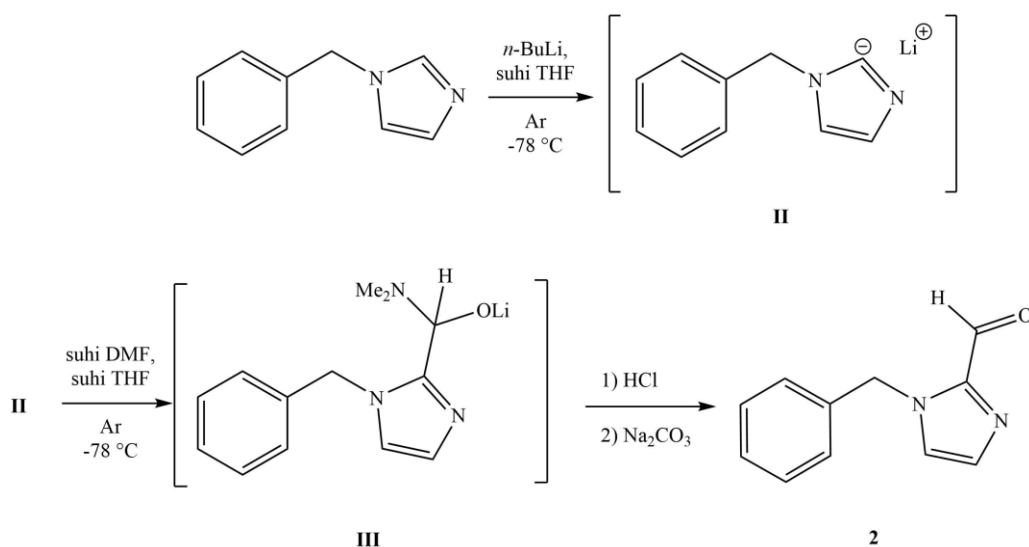
Prvi korak u sintezi 1-benzilimidazola (shema 4) obuhvaća deprotonaciju imidazola na položaju N1 natrijevim hidridom pri čemu nastaje imidazolilni anion (**I**). Međuprodukt **I** zatim nukleofilno napada dodani benzil-bromid uz nastanak produkta **1**. Po završetku reakcije metanol se dodaje kako bi se iz smjese uklonio neizreagirani NaH, a kao produkti te reakcije nastaju natrijev metoksid i vodik. Nakon ekstrakcije i pročišćavanja kromatografijom na stupcu izoliran je produkt **1** s vrlo dobrim iskorištenjem 85 %. Za usporedbu, to je veće iskorištenje u usporedbi s metodom koja koristi natrij u tekućem amonijaku kao bazu.<sup>44</sup>



Shema 4. Sinteza spoja **1**.

## 4.3. Sinteza 1-benzilimidazol-2-karbaldehida (2)

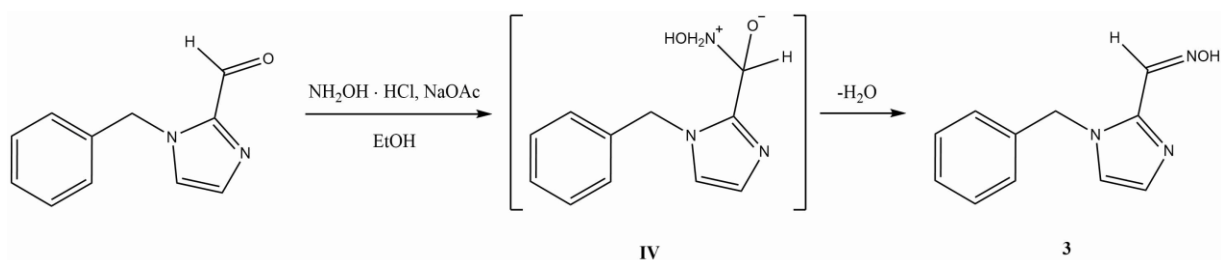
Priredeni spoj **1** deprotoniran je na položaju C2 upotrebom *n*-butillitija kao baze. Nastali anion **II** (shema 5) reagira s formilirajućim agensom, *N,N*-dimetilformamidom (DMF). Napadom karbonilne skupine DMF-a nastaje tetraedarski međuprodukt **III** koji se raspada na željeni produkt **2** i dimetilamin dodatkom klorovodične kiseline. Nakon kiselo-bazne ekstrakcije i pročišćavanja kromatografijom na stupcu sintetiziran je spoj **2** sa zadovoljavajućim iskorištenjem od 49 %. Korištena je metoda Iversena i Lunda<sup>30</sup> prema kojoj bi iskorištenje trebalo biti malo veće od 60 %. Međutim, veći broj čimbenika utječe na prinos ove reakcije uključujući varijacije u temperaturi reakcijske smjese, suhoću DMF i *n*-BuLi te uspješnost ekstrakcije. Također se ne može zanemariti mogućnost deprotonacije na mjestima C4 i C5, što je eventualno moglo dovesti do nastanka neželjenih produkata, iako su navedene nusreakcije sporije.



Shema 5. Sinteza spoja 2.

#### 4.4. Sinteza 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (3)

Sinteza spoja 3 može se provesti u blagim uvjetima s obzirom da je nastali aldehid lako podložan nukleofilnom napadu hidrosilamina. Stoga je dovoljno bilo reakciju provesti na sobnoj temperaturi u polarnom protičnom otapalu kao što je etanol. Napadom hidrosilamina nastaje nestabilni tetraedarski međuprodukt IV (shema 6) čijom dehidratacijom uz pomoć natrijeva acetata nastaje željeni oksim. Talog koji nastaje uglavnom uglavnom je bijele do svjetložute boje, što vjerojatno ovisi i o boji polaznog aldehida. Obojenje nije moguće u potpunosti ukloniti ispiranjem hladnom vodom, zbog čega se može naslutiti da se radi o alifatskim onečišćenjima. Ipak, nije uočena prisutnost nusprodukata nakon filtracije i ispiranja taloga, što je prvo provjereno TLC-om, a kasnije potvrđeno analizom snimljenog  $^1\text{H}$  NMR spektra. Stoga daljnje pročišćavanje produkta kromatografijom na stupcu nije bilo potrebno. Iskorištenje reakcije iznosi 79 %, što je u skladu s očekivanim vrlo dobrim vrijednostima za sintezu aldoksima *N*-supstituiranih imidazola.<sup>38</sup>



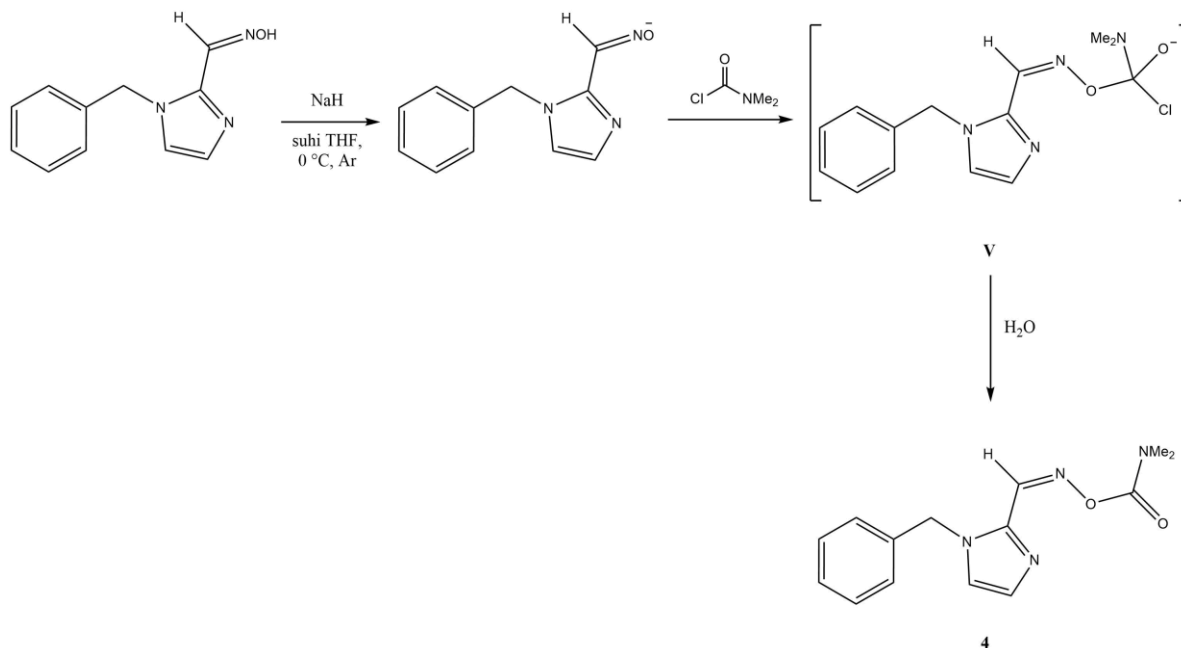
Shema 6. Sinteza spoja 3.

## 4.5. Sinteza karbamata 1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima

### 4.5.1. Sinteza *O*-(*N,N*-dimetilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (**4**)

Deprotonacijom OH skupine spoja **3** nastaje dobar nukleofil koji s lakoćom napada *N,N*-dimetilkarbamoil-klorid. Nestabilan tetraedarski međuprodukt **V** (shema 7) zatim se raspada na spoj **4** uz oslobađanje klorida. Nakon ekstrakcije i sušenja organskog ekstrakta te uparavanja kloroforma dobiven je sirovi produkt. Žućkasto obojenje produkta koje potječe od prisutnih nečistoća uklonjeno je otapanjem u *n*-heksanu i izoliran je čisti spoj **4** s prihvatljivim iskorištenjem od 41 %. Kao indikator čistoće produkta može poslužiti i mala razlika u temperaturama pri određivanju tališta (~1 °C). Kod ove reakcije uočeno je jako brzo nastajanje produkta. Već 10 minuta nakon dodatka karbamoil-klorida u reakcijsku smjesu uočeno je zamućenje sadržaja tikvice. TLC pločice reakcijske smjese također su pokazivale postepeno trošenje oksima. S obzirom da se reakcijska smjesa miješala svega 1 sat, može se prepostaviti da bi dulje provođenje reakcije rezultiralo i većim prinosom. Utjecaj temperature izvođenja reakcije također bi se mogao dalje istraživati (npr. utječe li refluksiranje reakcijske smjese na prinos).

Osim uvjeta opisanih u *Eksperimentalnom dijelu*, pokušano je provođenje reakcije u toluenu uz refluks i Et<sub>3</sub>N kao bazu. Nakon kromatografskog odvajanja (gradijentno ispiranje sustavom EtOAc : *n*-heksan = 2:3 do 1:1), nije identificiran traženi spoj **4**, a u većini frakcija nalazio se neizreagirani oksim. Postoji mogućnost da je baza sudjelovala u nukleofilnom napadu dimetilkarbamoil-klorida. Stoga važan čimbenik u sintezi ovog spoja, kao i spoja **5** je korištenje nenukleofilne baze kao što je natrijev hidrid jer su karbamoil-kloridi koji se koriste u sintezi vrlo podložni nukleofilnom napadu, ali posebno su podložni i hidrolizi stoga je osiguravanje suhih uvjeta od iznimne važnosti. Ako bi se koristila baza koja je ujedno nukleofil, vjerojatno bi postojala kompeticija između oksima i baze za nukleofilni napad na karbamoil-klorid zbog čega bi prinos reakcije bio manji.

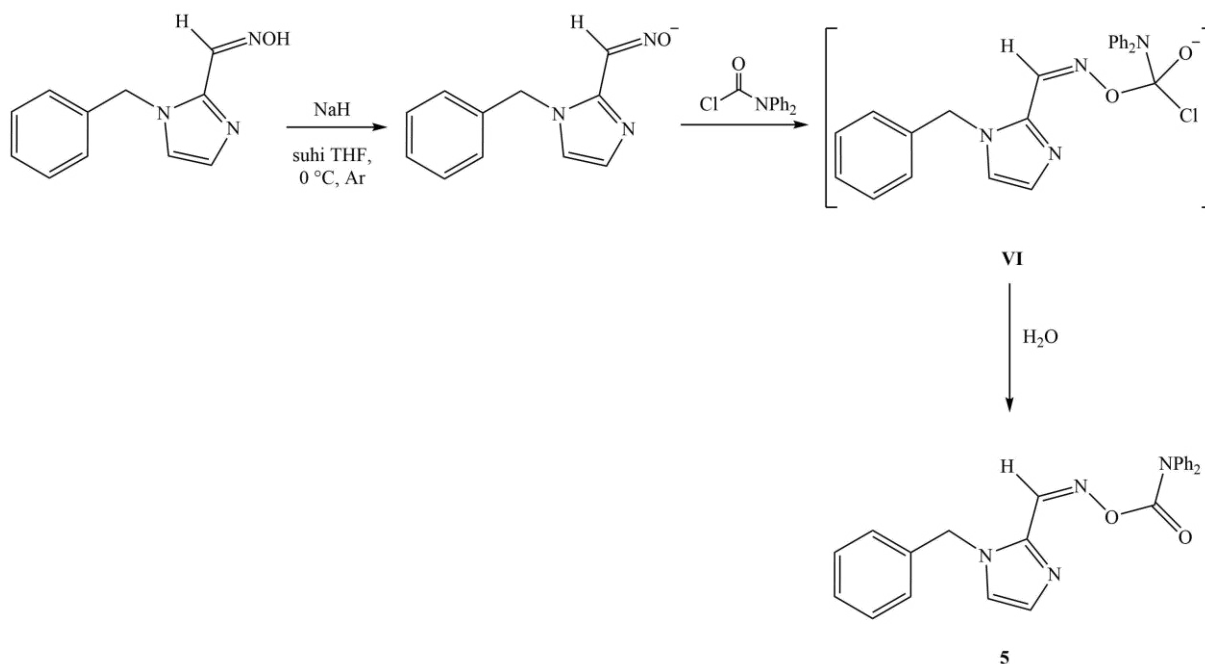


Shema 7. Sinteza spoja 4.

#### 4.5.2. Sinteza *O*-(*N,N*-difenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (5)

Mehanizam reakcije analogan je onome u sintezi spoja **4**, tj. nukleofilnim napadom deprotoniranog oksima nastaje međuprodukt **VI** (shema 8) koji se raspada na produkt **5**. Nakon obrade reakcijske smjese ekstrakcijom i uparavanja organskog ekstrakta, otopljene su nečistoće iz taloga u *n*-heksanu. Onečišćenje je bilo krupnije stoga je bila potrebna velika količina heksana kako bi se uspješno uklonilo. Nakon filtracije, čisti bijeli talog spoja **5** dobiven je u 38 %-tnom iskorištenju. Za razliku od sinteze s *N,N*-dimetilkarbamoil-kloridom, reakcija s *N,N*-difenilkarbamoil-kloridom ne napreduje toliko brzo sudeći po TLC pločicama reakcijske smjese razvijenim u intervalima od 10 min, jer se intenzitet mrlje koja odgovara spoju **3** u 90 minuta nije značajno promijenio. Stoga je reakcijska smjesa ostavljena na magnetskoj miješalici preko noći. Unatoč dužem provođenju reakcije prinos je nešto manji u usporedbi sa sintezom spoja **4**. Također je bila potrebna veća količina *n*-heksana kako bi se uspješno uklonilo žućkasto obojenje taloga, što je vjerojatno povezano s većom molarnom masom *N,N*-difenilkarbamoil-klorida pa je masa onečišćenja veća. Kao i kod sinteze spoja **4**, isprobana je provedba reakcije s  $\text{Et}_3\text{N}$  u toluenu uz refluks, ali ni u ovom slučaju nije dobiven željeni produkt. Kromatografsko odvajanje ( $\text{EtOAc} : n\text{-heksan} = 3 : 7$ ) pokazalo je da smjesa sadrži jednu frakciju koja bi mogla odgovarati *N,N*-difenilaminu prema  $^1\text{H}$  NMR spektru. Poznato je da *N,N*-difenilkarbamoil-klorid može reagirati s vodom<sup>45</sup> pri čemu nastaje prvo nastaje vrlo

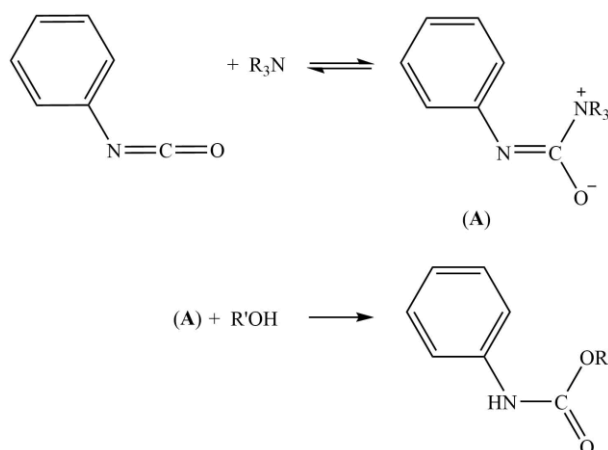
nestabilna *N,N*-difenilkarbaminska kiselina koja se brzo raspada na *N,N*-difenilamin i CO<sub>2</sub>. *N,N*-difenilamin je dobro topljiv u organskim otapalima i djelomično topljiv u vodi, što bi moglo objasniti žućkasto obojenje taloga koje je uklonjeno otapanjem u *n*-heksanu. Johnson i Giron<sup>46</sup> ustanovili su da *N,N*-difenilkarbamoil-klorid relativno sporo reagira s hidroksidnim ionima stoga se taj čimbenik može razmatrati kao potencijalni razlog nižem iskorištenju ove reakcije ako se opažanje poopći na hidroksilnu skupinu oksima.



Shema 8. Sinteza spoja 5.

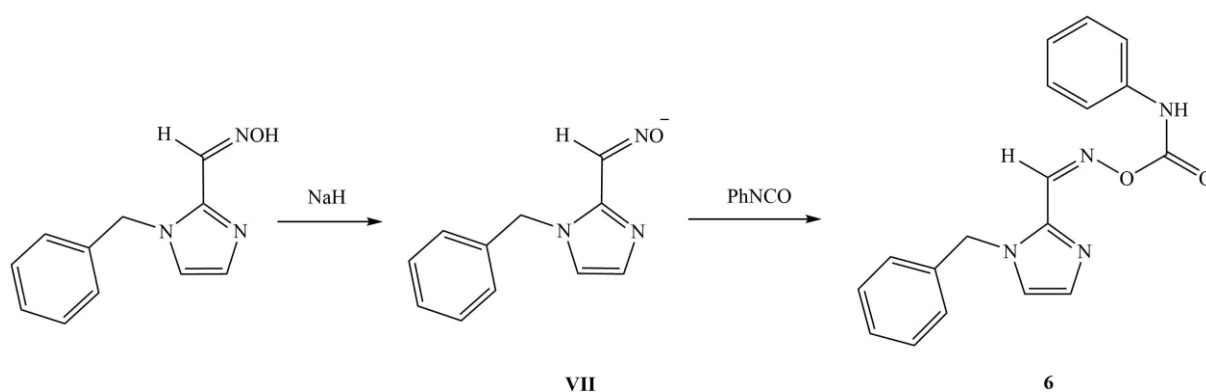
#### 4.5.3. Sinteza *O*-(*N*-fenilkarbamoil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (6)

Smatra se da izocijanati općenito lako stupaju u reakcije sa spojevima s hidroksilnom skupinom (shema 9). Mehanizam reakcije aril-izocijanata s alkoholima uz baznu katalizu, koji su predložili Baker i sur.,<sup>47</sup> a kasnije istražili Flynn i Nenortas,<sup>48</sup> pokazuje kako trietilamin sudjeluje u napadu izocijanatne skupine, a ne u deprotonaciji hidroksilne skupine prije nukleofilnog napada. Međuprodukt koji brzo nastaje sadrži dobru izlaznu skupinu pa alkohol lako može izvršiti nukleofilni napad.



**Shema 9.** Mehanizam reakcije izocijanata s alkoholima uz baznu katalizu prema Flynnu i Nenortas.<sup>48</sup>

Također je poznato da fenil-izocijanat stupa u reakciju s oksimima pri čemu je nastajanje karbamata u nekim slučajevima iznimno brzo (svega 2 minute pri sobnoj temperaturi).<sup>49</sup> S obzirom da je u sintezi spoja **6** kao baza korišten natrijev hidrid, a ne trietilamin, mehanizam reakcije vjerojatno polazi iz deprotoniranog oksima koji napada izocijanatnu skupinu, što je prikazano na shemi 10. Nakon ekstrakcije i otapanja onečišćenja te neizreagiranog izocijanata u talogu *n*-heksanom, spoj **6** sintetiziran je s 84 %-tnim iskorištenjem. Očigledno je da spoj sadrži nečistoće s obzirom na širok raspon temperature taljenja pri određivanju tališta. Trietilamin se često spominje kao katalizator reakcija oksima sa spojevima s hidroksilnim skupinama pa bi daljnje istraživanje utjecaja trietilamina i njegove koncentracije na prinos ove reakcije moglo biti korisno. Osim toga, fenil-izocijanat je relativno reaktivan prema nukleofilima s obzirom da se elektronski par na dušiku može delokalizirati preko aromatskog prstena, čime se dodatno povećava pozitivan naboj na ugljiku izocijanatne skupine, čineći ga elektrofilnijim.



**Shema 10.** Sinteza spoja **6**.

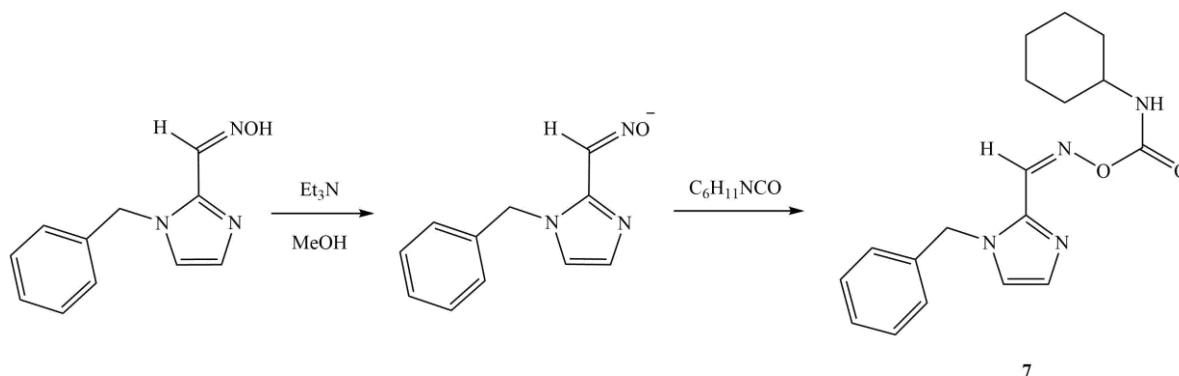
#### 4.5.4. Sinteza *O*-(*N*-cikloheksil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (7)

Od svih provedenih reakcija, sinteza s cikloheksil-izocijanatom pokazala se najzahtjevnijom.

U prvim isprobanim reakcijskim uvjetima kao baza korišten je natrijev hidrid u suhom THF pri 0 °C. Vrijeme provođenja reakcije u ovim uvjetima iznosilo je 1-4, sata jer je na TLC pločicama uočeno da s duljim trajanjem reakcije količina potencijalnog produkta opada, dok se intenzitet mrlje neizreagirano oksima povećava. Ovo opažanje moglo bi upućivati na reverzibilnost reakcije pri navedenim uvjetima. S obzirom da u reakciji nije nastao vidljiv talog, već samo lagano zamućenje sadržaja okrugle tikvice, pokušana je kromatografska izolacija komponenti smjese. Kromatografska kolona ispirana je sljedećim eluensima: čisti DCM, kloroform ili 2-5 % MeOH u CHCl<sub>3</sub>. Unatoč dobrim odvajanjima komponenti, <sup>1</sup>H NMR spektri frakcija od interesa nisu odgovarali željenom produktu, što se lako moglo uočiti po izostanku signala u regiji alifatskih protona koji bi odgovarali cikloheksanskom prstenu. U jednom slučaju kad se reakcija provodila 2 sata, a kao eluens je pri kromatografskom odvajanju korišten čisti CHCl<sub>3</sub>, izolirano je svega 5 mg komponente za koju se utvrdilo da odgovara spoju 7. Zbog ishoda spomenutih sinteza, bilo je potrebno promijeniti reakcijske uvjete. Promijenjeni su i baza i otapalo, a reakcija je provedena pri sobnoj temperaturi. Provjerom tijekom reakcije IR spektroskopijom već nakon 4 sata uočen je izostanak karakteristične, intenzivne vrpce istežanja izocijanatne skupine, stoga je reakcijskoj smjesi dodano još 0,5 ekvivalenta cikloheksil-izocijanata. Međutim, nakon obrade reakcijske smjese broj protona u NMR spektrima komponenata bio je ili veći ili manji od očekivanog. U smjesi s manjkom protona nije uočen signal aldoksima pri  $\delta \sim 11,5$  ppm, dok je isti signal bio vidljiv u drugoj smjesi. Stoga je ponovo pokrenuta reakcija s tom komponentom smjese (pod pretpostavkom da se u njoj nalaze neizreagirani spoj 3, željeni produkt i neizreagirani cikloheksil-izocijanat), a uz to je dodan još otprilike jedan ekvivalent (100  $\mu$ L) cikloheksil-izocijanata. Reakcijom je nastao bijeli talog čiji <sup>1</sup>H NMR spektar ne odgovara traženom produktu pa je provjeren sastav filtrata. Unatoč manjim nečistoćama vidljivim u spektru, NMR spektar filtrata pokazao se obećavajućim, odnosno vidljivi su signali koji odgovaraju cikloheksilnoj skupini (0,9-2 ppm). Nakon uparavanja uočeno je žuto obojenje taloga, što je potvrda prisutnih nečistoća. Žuto obojenje nestalo je otapanjem u eteru, a istaložen je vrlo fin, bijeli prah koji odgovara spoju 7. Masa dobivenog taloga od 17 mg bila je dovoljna za snimanje IR i NMR spektra te određivanje tališta. NMR spektar, ali i mali raspon temperatura pri određivanju tališta ( $\sim 1,8$  °C) pokazali su da spoj ne sadrži nečistoće u značajnim količinama. U IR spektru izostaje vrpca istežanja izocijanata, a



vidljiva je i karakteristična vrpca istežanja karbonilne skupine što dodatno potvrđuje da u talogu nema onečišćenja od cikloheksil-izocijanata. Zanimljivo je da se na TLC pločicama moglo uočiti relativno brzo nestajanje oksima iz reakcijske smjese (već nakon 1 sata). Međutim nakon odvajanja komponente smjese za koju se smatralo da odgovara produktu nisu uočeni signali u alifatskoj regiji, što ukazuje na izostanak cikloheksenskog prstena u strukturi spoja. Nakon dugotrajne izolacije spoj **7** dobiven je u vrlo niskom iskorištenju od 7 %. S obzirom na vrlo nisko iskorištenje ove reakcije, bilo bi poželjno optimizirati uvjete sinteze navedenog spoja, ali i njegove izolacije. Poznato je kako alifatski izocijanati pokazuju najslabiju reaktivnost prema nukleofilima od svih izocijanata<sup>50</sup> jer se elektronski par na dušiku ne može delokalizirati preko alifatskog lanca ili prstena, što čini ugljikov atom izocijanatne skupine lošijim elektrofilom. Navedeno svojstvo također se može razmatrati kao djelomični razlog niskog iskorištenja. Osim toga, koncentracija trietilamina u reakcijskoj smjesi mogla bi imati utjecaj na formiranje željenog produkta, ukoliko se reakcija odvija prema mehanizmu spomenutom u odlomku 4.5.3.



Shema 11. Sinteza spoja **7**.

## § 5. ZAKLJUČAK

Provedene su sinteze dva nova *O*-dialkylkarbamoi-oksima 1-benzilimidazola (*O*-(*N,N*-dimetilkarbamoi)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (**4**) i *O*-(*N,N*-difenilkarbamoi)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (**5**)) te dva *O*-alkylkarbamoi-oksima 1-benzilimidazola (*O*-(*N*-fenilkarbamoi)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (**6**) i *O*-(*N*-cikloheksil)-1-benzilimidazol-2-karbaldehid-oksima (**7**)). Karbamati su sintetizirani iz odgovarajućih karmaboi-klorida i izocijanata postupcima opisanim u literaturi. Strukture novih spojeva potvrđene su FTIR i NMR spektroskopijom. Sudeći prema iskorištenjima provedenih reakcija, karbamoi-kloridi pokazali su se kao bolji reagensi za sintezu u usporedbi s izocijanatima. S obzirom na niže prinose provedenih reakcija, mogli bi se proučavati utjecaji raznih katalizatora na ishod kemijske reakcije, kao i korištenje alternativnih reakcijskih uvjeta za sintezu karbamata.

Zbog dosadašnjih saznanja o svojstvima karbamata i derivata imidazola, sintetizirani spojevi mogli bi se dalje primijeniti u *in silico* ili *in vitro* istraživanjima radi određivanja njihovih bioloških aktivnosti i mehanizma djelovanja. Od posebnog interesa moglo bi biti istraživanje njihovog djelovanja kao inhibitora kolinesteraza ili hidrolaza amida masnih kiselina.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ac	acetil
AChE	acetilkolinesteraza
ATR	prigušena totalna refleksija (engl. <i>Attenuated total reflectance</i> )
BChE	butirilkolinesteraza
Bn	benzil
Bu	butil
cHex	cikloheksil
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
E	elektrofil
Et	etil
FAAH	amid hidrolaza masnih kiselina (engl. <i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i> )
FTIR	inracrvena spektroskopija s Fourierovom transformacijom
Me	metil
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NCS	<i>N</i> -klorsukcinimid
Ph	fenil
TBAB	tetrabutilamonijev bromid
TEOF	trietil-ortoformat
THF	tetrahidrofuran
TLC	tankoslojna kromatografija (engl. <i>Thin-Layer Chromatography</i> )

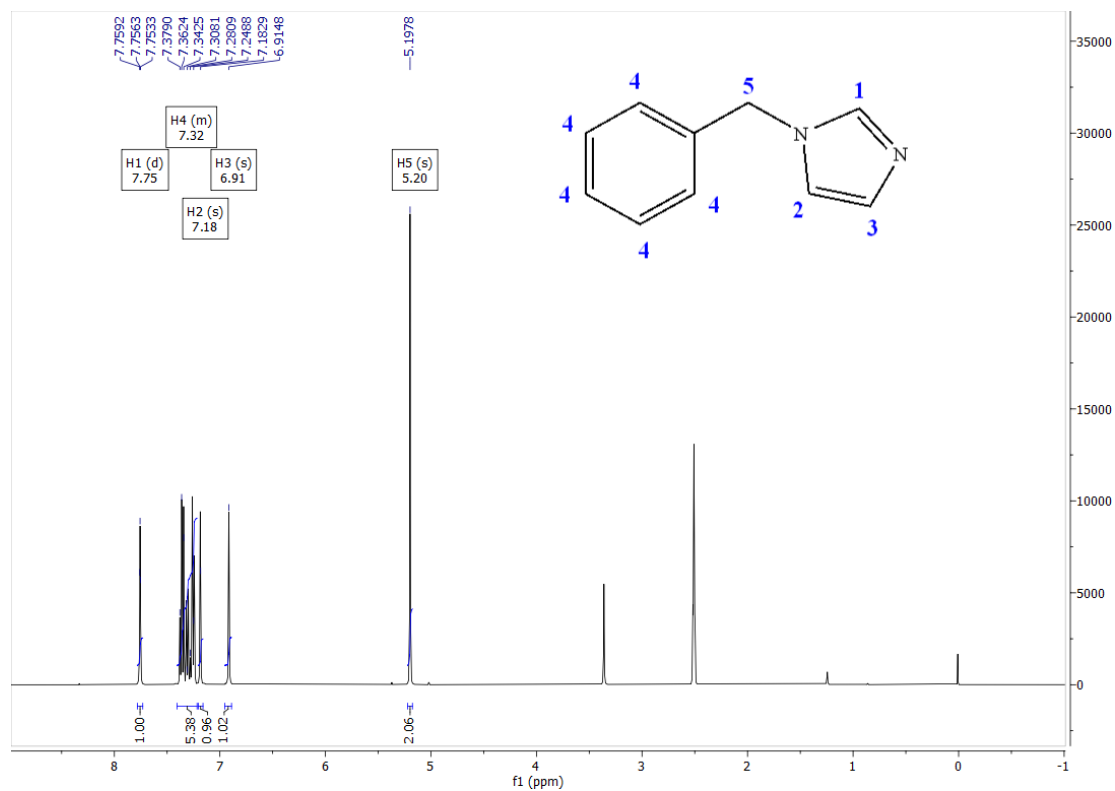
## § 7. LITERATURNI IZVORI

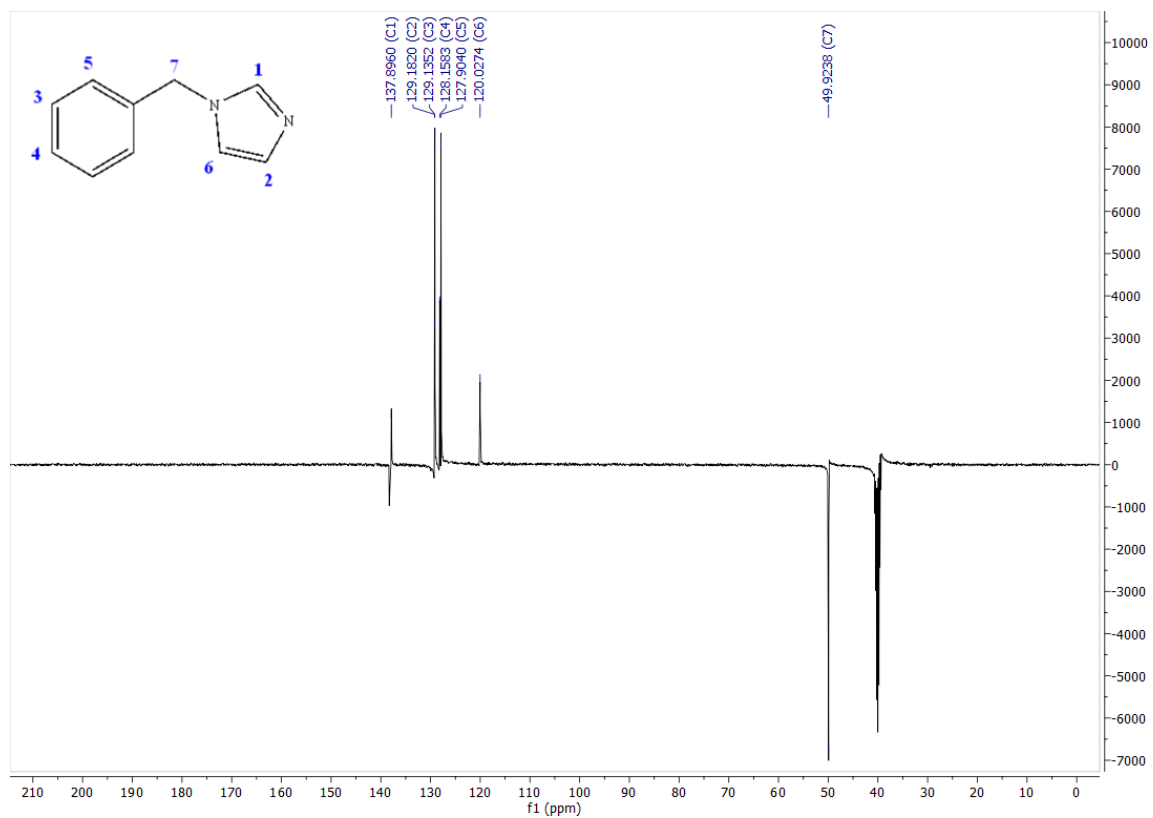
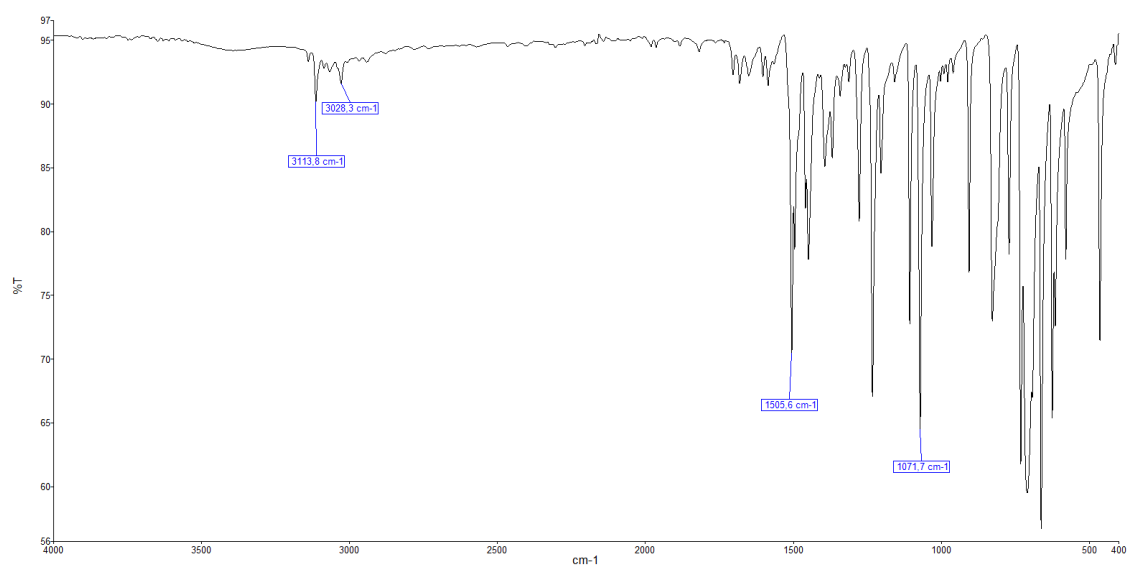
1. A. Verma, S. Joshi, D. Singh, *J. Chem.* **2013** (2013) 1–12.
2. M. Gaba, C. Mohan, *Med. Chem. Res.* **25** (2016) 173–210.
3. R. Odžak, M. Skočibušić, A. Maravić, *Bioorg. Med. Chem.* **21** (2013) 7499–7506.
4. M. Skočibušić, R. Odžak, A. Ramić, T. Smolić, T. Hrenar, I. Primožič, *Molecules* **23** (2018) 1212.
5. R. W. Addor, *J. Agric. Food Chem.* **13** (1965) 207–209.
6. V. C. Moser, *Aldicarb, Encyclopedia of Toxicology*, Elsevier, 2014, str. 123–125.
7. D. A. Eastmond, S. Balakrishnan, *Genotoxicity of Pesticides, Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*, Elsevier, 2010, str. 357–380.
8. L. De Luca, *Curr. Med. Chem.* **13** (2006) 1–23.
9. C. Liu, C. Shi, F. Mao, Y. Xu, J. Liu, B. Wei, J. Zhu, M. Xiang, J. Li, *Molecules* **19** (2014) 15653–15672.
10. I. Ali, M. N. Lone, H. Y. Aboul-Enein, *Med. Chem. Commun.* **8** (2017) 1742–1773.
11. G. V. M. Sharma, A. Ramesh, A. Singh, G. Srikanth, V. Jayaram, D. Duscharla, J. H. Jun, R. Ummanni, S. V. Malhotra, *Med. Chem. Commun.* **5** (2014) 1751–1760.
12. S. Dutta, *Acta Pharmaceutica* **60** (2010) 229–235.
13. R. Dahiya, A. Kumar, *J. Chem.* **5** (2008).
14. L. Brady, A. M. Brzozowski, Z. S. Derewenda, E. Dodson, G. Dodson, S. Tolley, J. P. Turkenburg, L. Christiansen, B. Huge-Jensen, L. Norskov, L. Thim, U. Menge, *Nature* **343** (1990) 767–770.
15. J. D. Schrag, Y. Li, S. Wu, M. Cygler, *Nature* **351** (1991) 761–764.
16. H. Walba, R. W. Isensee, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 2789–2791.
17. K. Hofmann, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives.*, John Wiley & Sons, Hoboken, 1953.
18. F. Peral, E. Gallego, *J. Mol. Struct.* **415** (1997) 187–196.
19. M. W. Austin, J. R. Blackborow, J. H. Ridd, B. V. Smith, *J. Chem. Soc.* (1965) 1051.
20. M. R. Grimmett, *Imidazoles and their Benzo Derivatives: (ii) Reactivity, Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, 1984, str. 373–456.

21. M. R. Grimmett, *Halogenation of Heterocycles: I. Five-Membered Rings, Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, 1993, str. 291–411.
22. A. R. Katritzky, J. N. Lam, S. Sengupta, G. W. Rewcastle, *Some New Strategies for Protection, Activation and Direction in Lithiation Chemistry, Progress in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, 1989, str. 1–29.
23. M. R. Grimmett, *Imidazoles, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier, 1996, str. 106.
24. H.-G. Schulte, J. L. Narum, M. R. Johnson, *Process for preparing 1-alkylimidazoles*, U.S. Patent 5011934A, 1991.
25. S. Khabnadideh, Z. Rezaei, A. Khalafi-Nezhad, R. Bahrinajafi, R. Mohamadi, A. A. Farrokhrooz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13** (2003) 2863–2865.
26. D. Bogdal, J. Pielichowski, K. Jaskot, *Heterocycles* **45** (1997) 715.
27. O. Mó, M. Yáñez, M. V. Roux, P. Jiménez, J. Z. Dávalos, M. A. V. Ribeiro da Silva, M. das D. M. C. Ribeiro da Silva, M. A. R. Matos, L. M. P. F. Amaral, A. Sánchez-Migallón, P. Cabildo, R. Claramunt, J. Elguero, J. F. Liebman, *J. Phys. Chem. A* **103** (1999) 9336–9344.
28. M. Hayashi, K. Yamauchi, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **50** (1977) 1510–1512.
29. B. Iddon, B. Iddon, R. I. Ngochindo, *Heterocycles* **38** (1994) 2487.
30. P. E. Iversen, H. Lund, *Acta Chem. Scand.* **20** (1966) 2649–2657.
31. N. J. Curtis, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 4038–4040.
32. K. L. Kirk, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 4381–4383.
33. J. P. Whitten, D. P. Matthews, J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 1891–1894.
34. A. R. Katritzky, G. W. Rewcastle, W. Q. Fan, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 5685–5689.
35. D. J. Hartley, B. Iddon, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 4647–4650.
36. C. D. Bedford, R. N. Harris, R. A. Howd, A. Miller, H. W. Nolen, R. A. Kenley, *J. Med. Chem.* **27** (1984) 1431–1438.
37. R. K. Sit, Z. Radić, V. Gerardi, L. Zhang, E. Garcia, M. Katalinić, G. Amitai, Z. Kovarik, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, P. Taylor, *J. Biol. Chem.* **286** (2011) 19422–19430.
38. R. K. Sit, V. V. Fokin, G. Amitai, K. B. Sharpless, P. Taylor, Z. Radić, *J. Med. Chem.* **57** (2014) 1378–1389.

39. R. Sharma, K. Upadhyaya, B. Gupta, K. K. Ghosh, R. P. Tripathi, K. Musilek, K. Kuca, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **80** (2020) 103454.
40. S. Gattinoni, C. D. Simone, S. Dallavalle, F. Fezza, R. Nannei, N. Battista, P. Minetti, G. Quattrociochi, A. Caprioli, F. Borsini, W. Cabri, S. Penco, L. Merlini, M. Maccarrone, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20** (2010) 4406–4411.
41. R. K. P. Tripathi, *Eur. J. Med. Chem.* **188** (2020) 111953.
42. S. Y. Sit, C. M. Conway, K. Xie, R. Bertekap, C. Bourin, K. D. Burris, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20** (2010) 1272–1277.
43. S. Darvesh, K. V. Darvesh, R. S. McDonald, D. Mataija, R. Walsh, S. Mothana, O. Lockridge, E. Martin, *J. Med. Chem.* **51** (2008) 4200–4212.
44. A. M. Roe, *J. Chem. Soc.* (1963) 2195.
45. M. J. D'Souza, D. N. Kevill, T. W. Bentley, A. C. Devaney, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 1632–1637.
46. S. L. Johnson, H. M. Giron, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 1383–1388.
47. J. W. Baker, J. Gaunt, *J. Chem. Soc.* **0** (1949) 19–24.
48. K. G. Flynn, D. R. Nenortas, *J. Org. Chem.* **28** (1963) 3527–3530.
49. R. F. Hudson, H. Dj-Forudian, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1978) 12.
50. Shoichiro. Ozaki, *Chem. Rev.* **72** (1972) 457–496.

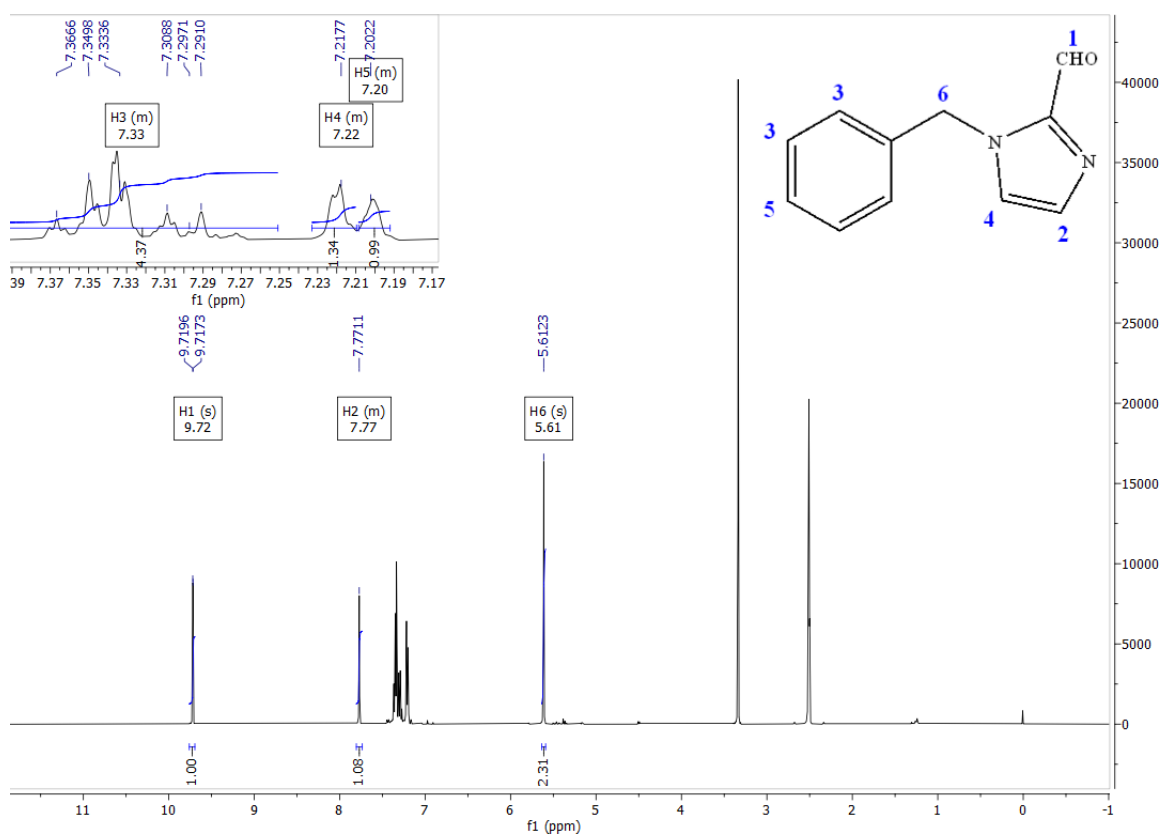
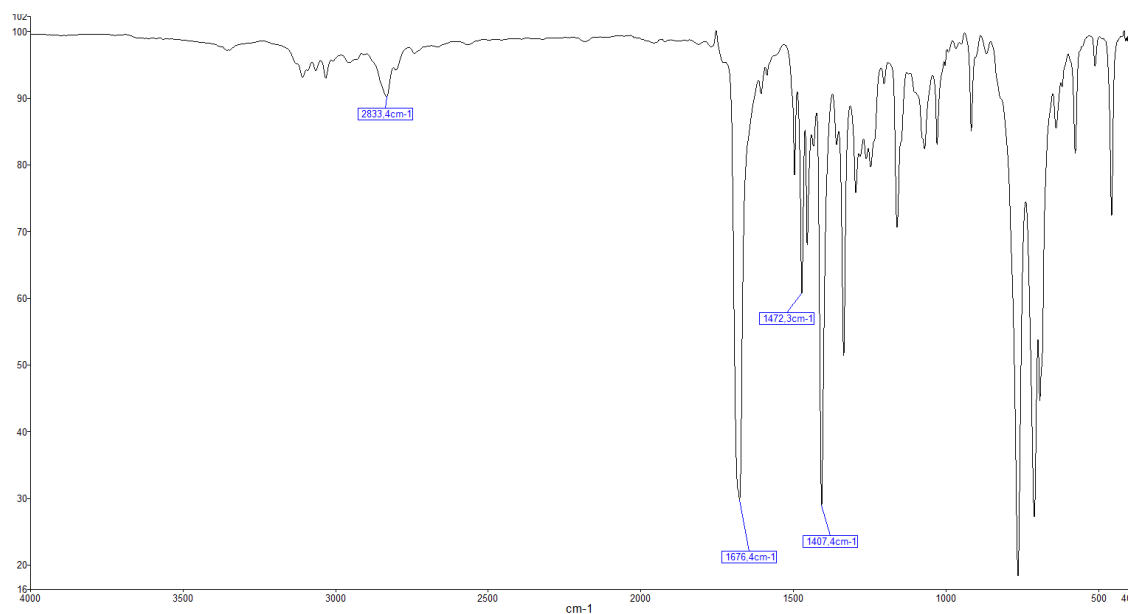
## § 8. DODATAK

Slika D1.  $^1\text{H}$  NMR spoja **1** u  $\text{DMSO-d}_6$ .

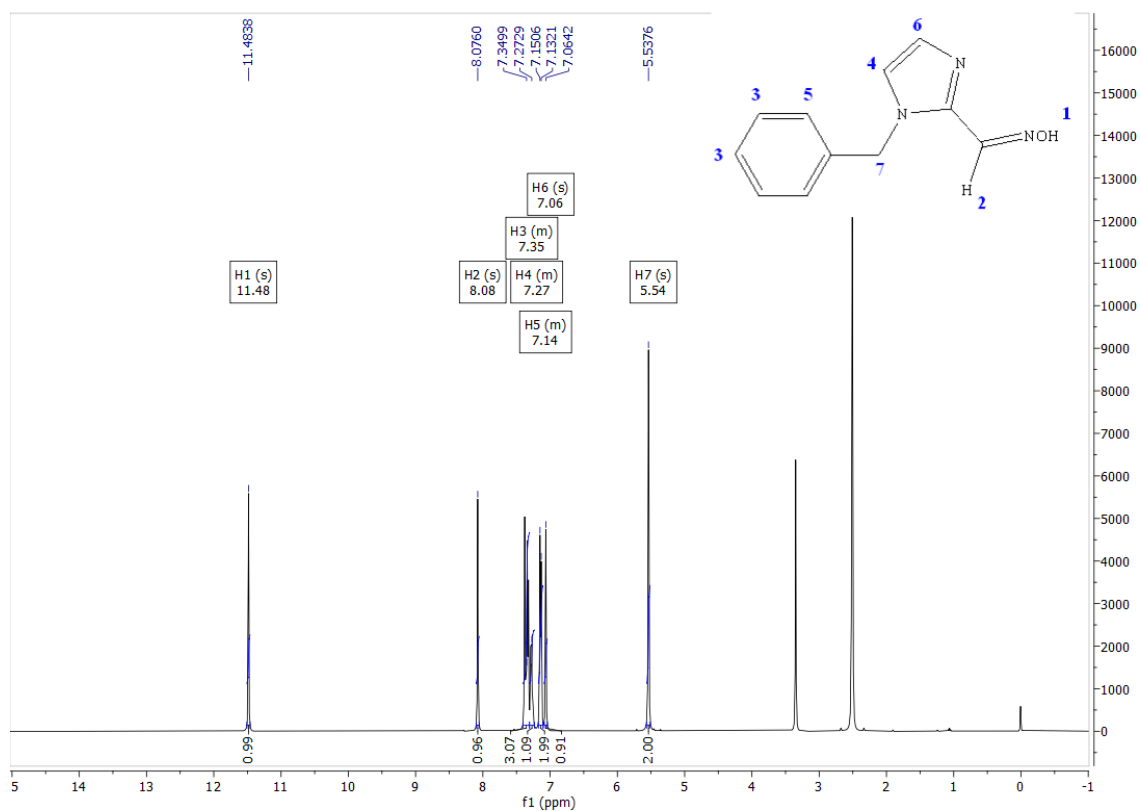
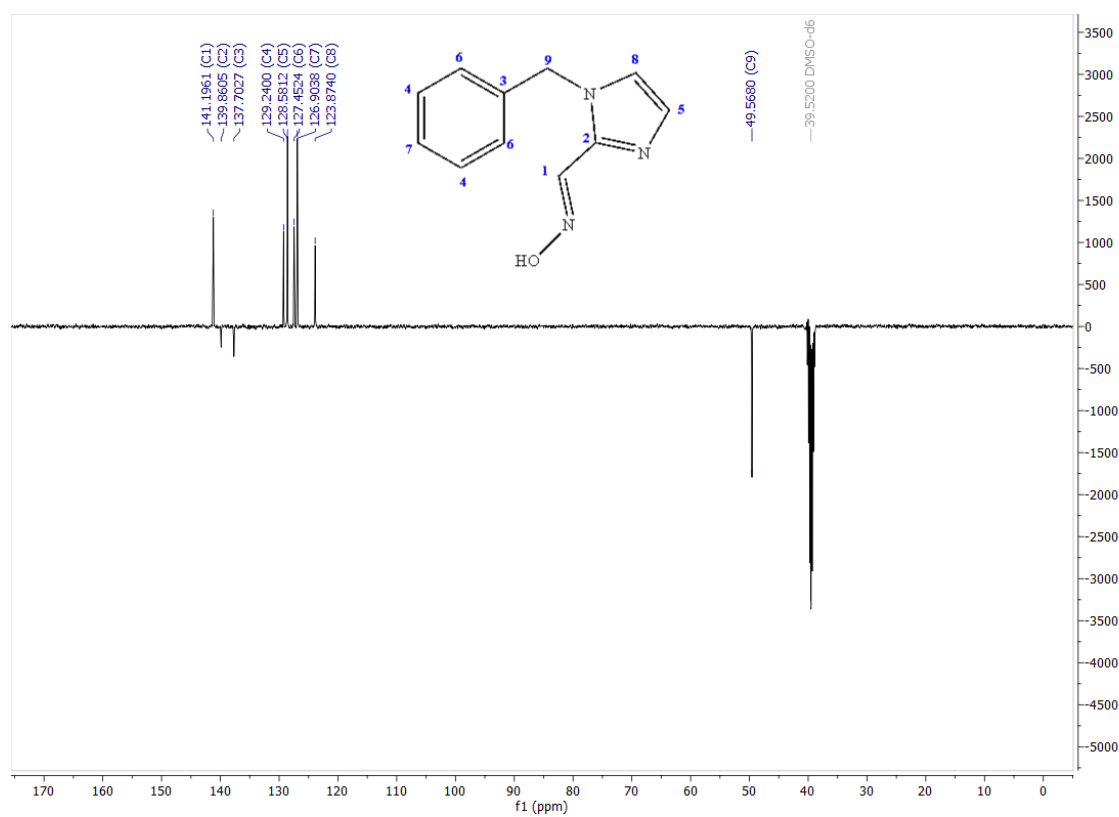
Slika D2.  $^{13}\text{C}$  spektar spoja 1 u  $\text{DMSO-d}_6$ .

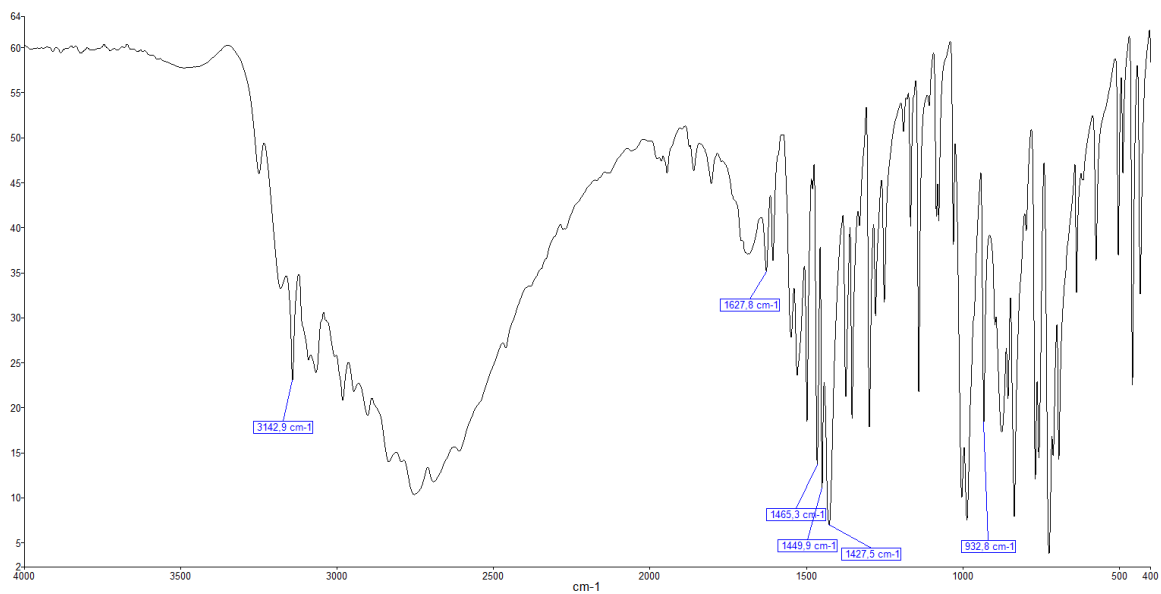
Slika D3. IR spektar spoja 1.



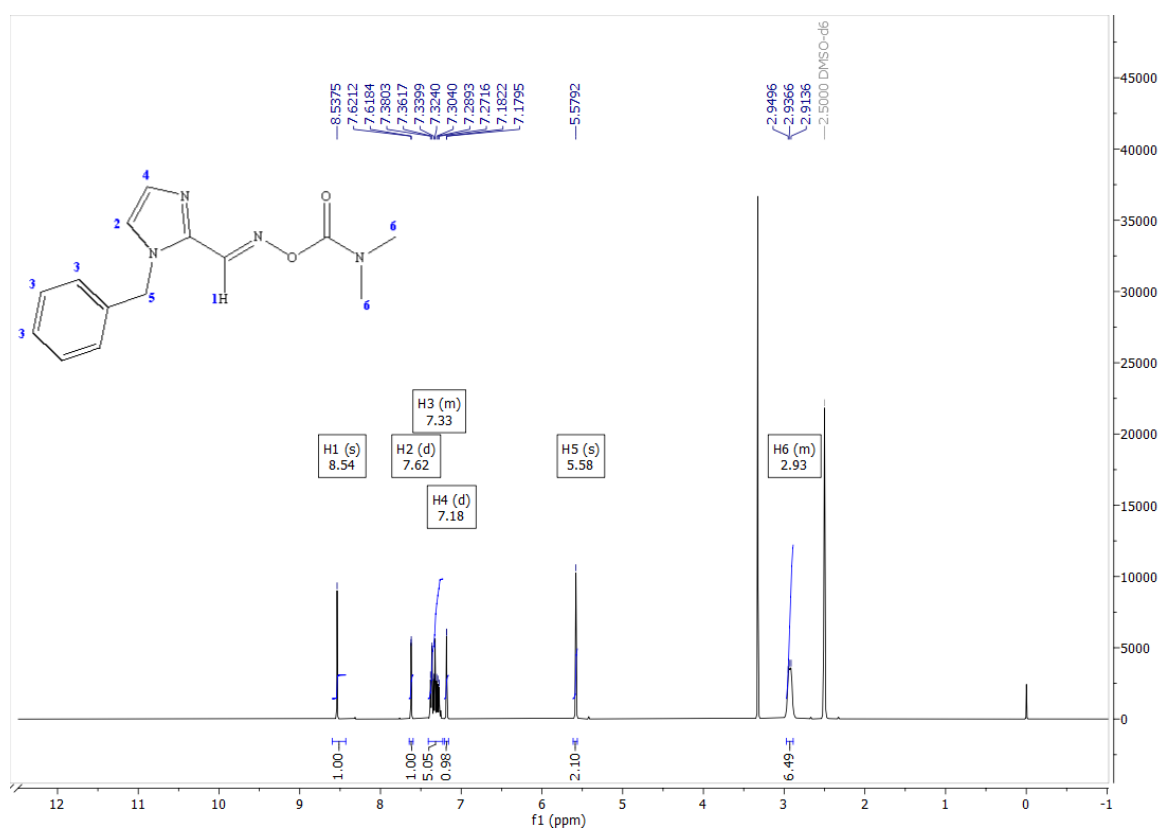
Slika D4.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 2.

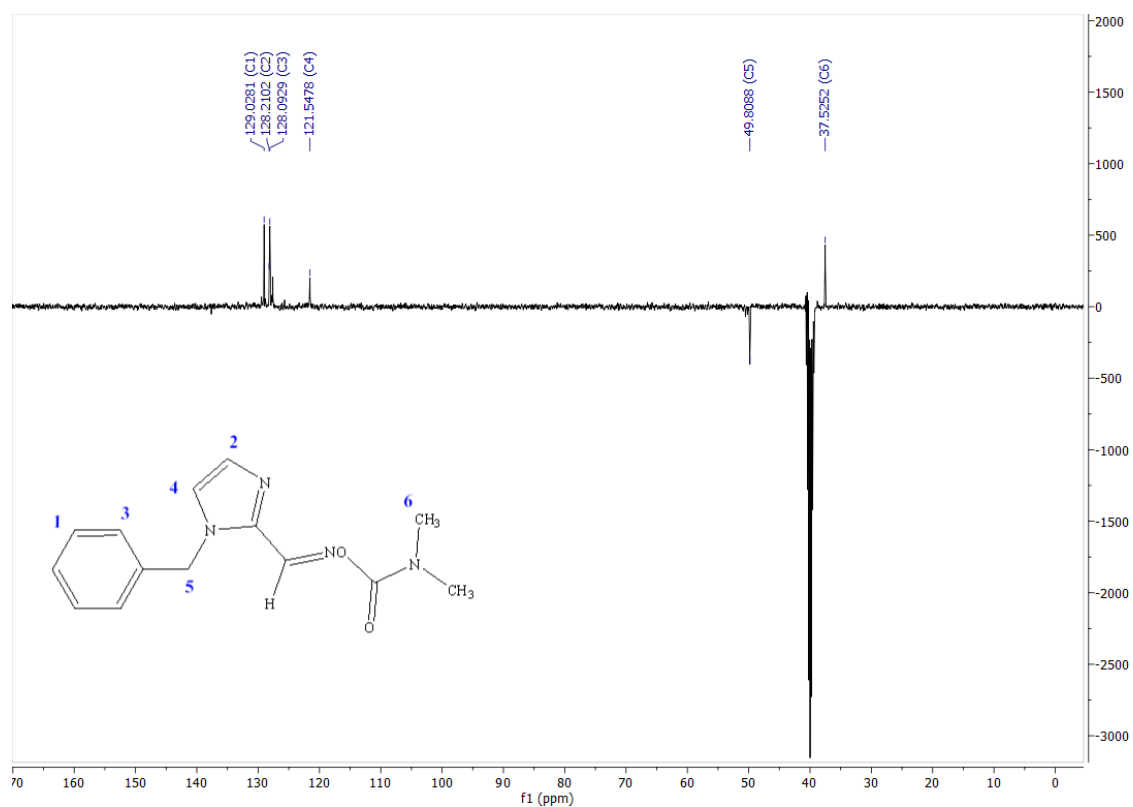
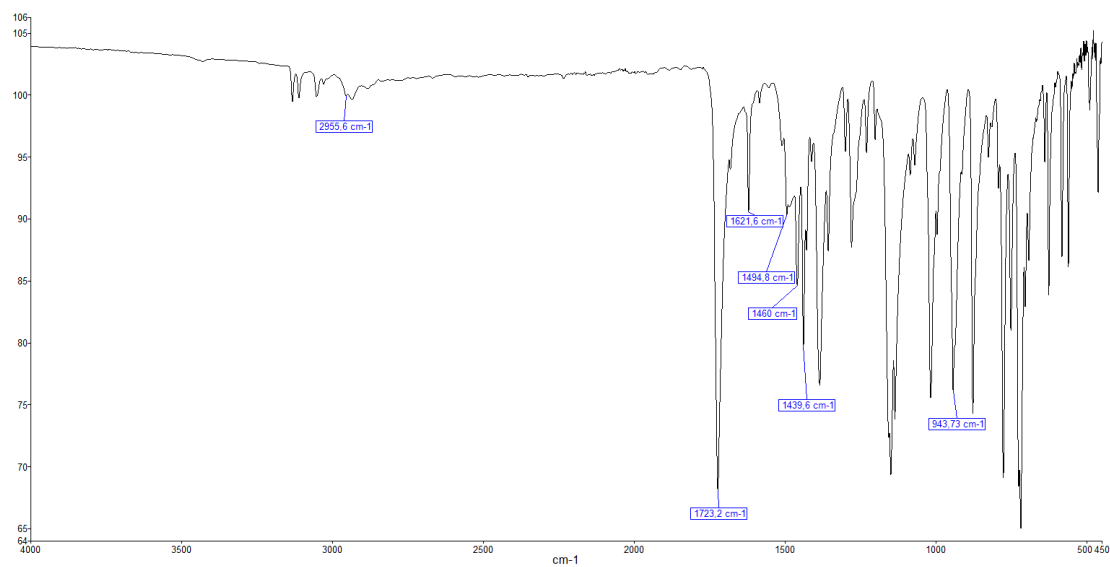
Slika D5. IR spektar spoja 2.

Slika D6. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 3 u DMSO-d<sub>6</sub>.Slika D7. <sup>13</sup>C spektar spoja 3.

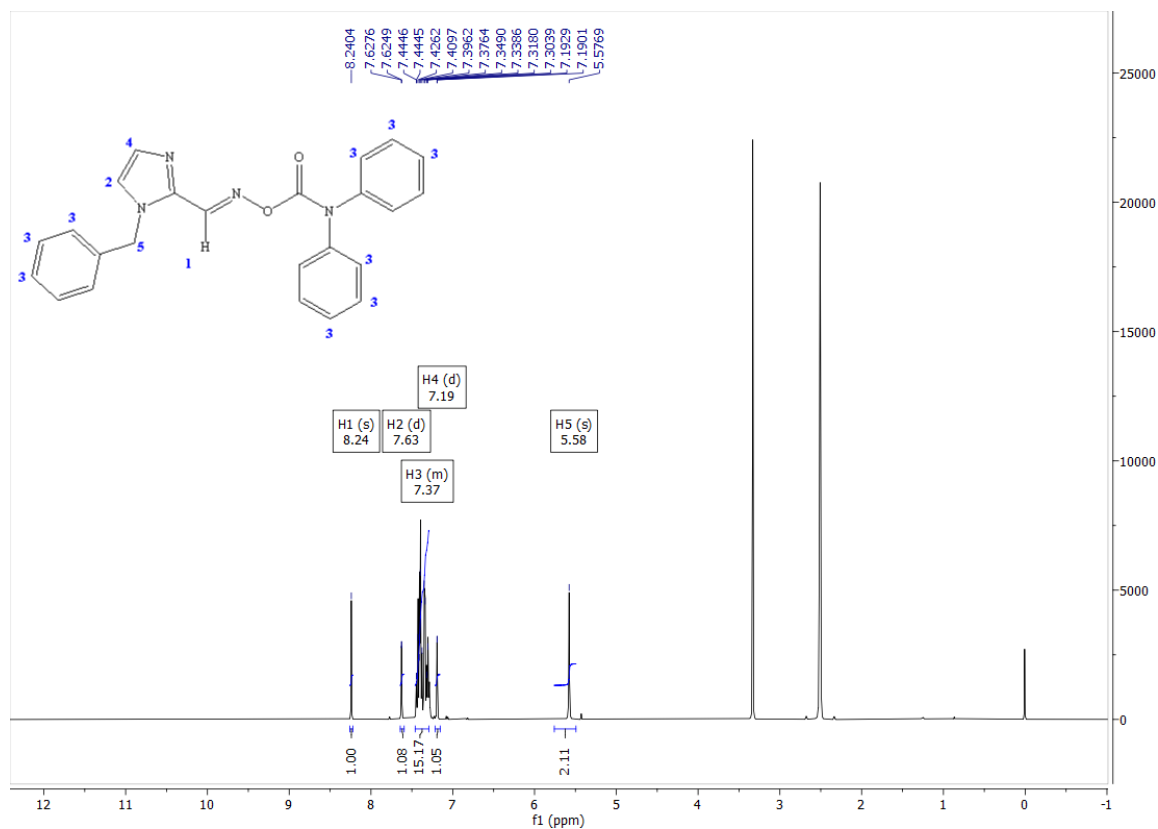


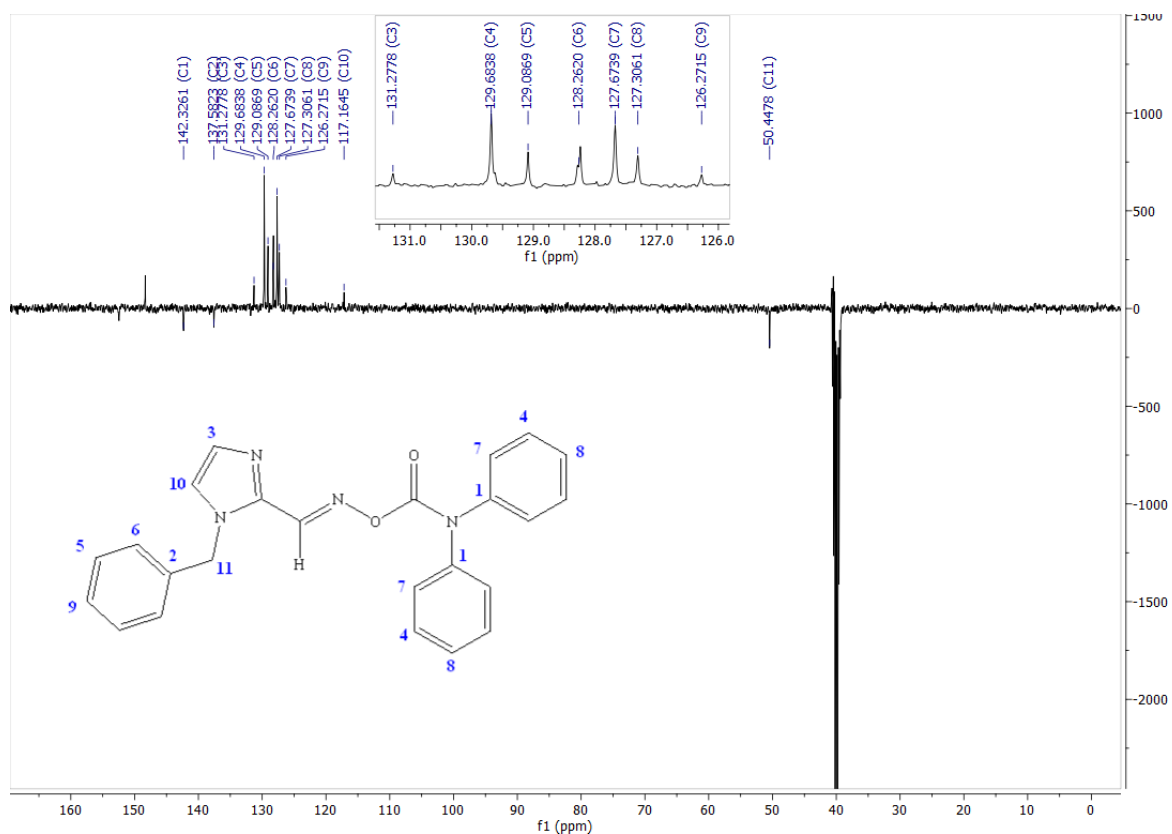
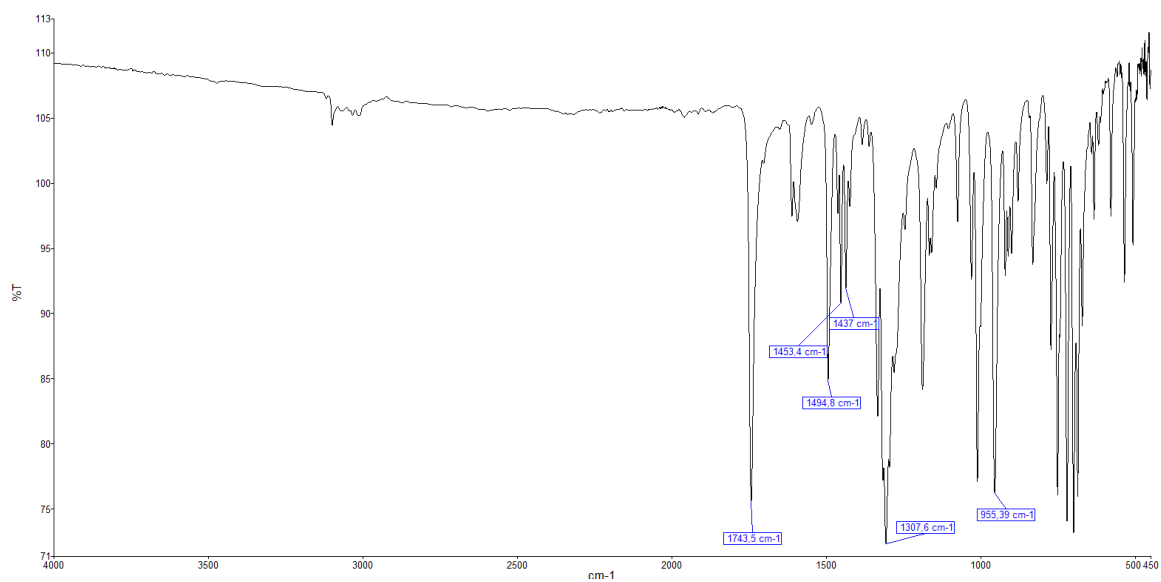
Slika D8. IR spektar spoja 3.

Slika D9. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 4 u DMSO-d<sub>6</sub>.

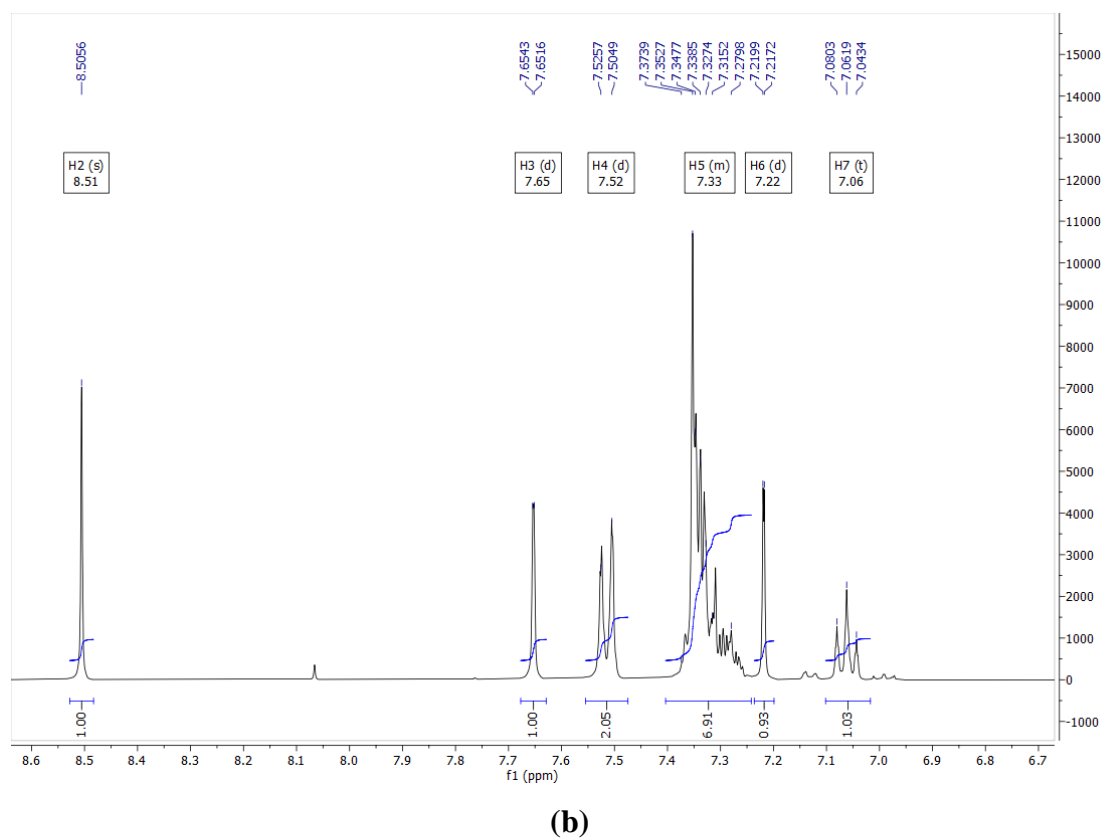
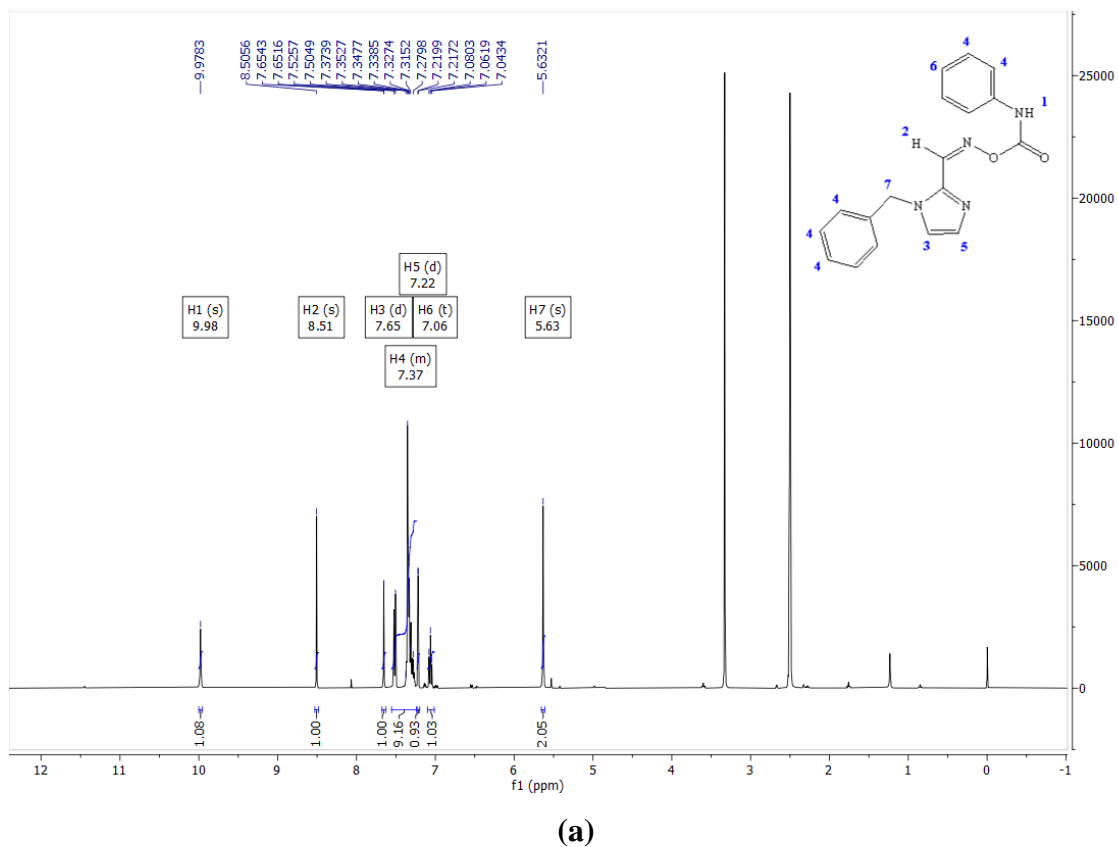
Slika D10.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 4 u  $\text{DMSO-d}_6$ .

Slika D11. IR spektar spoja 4.

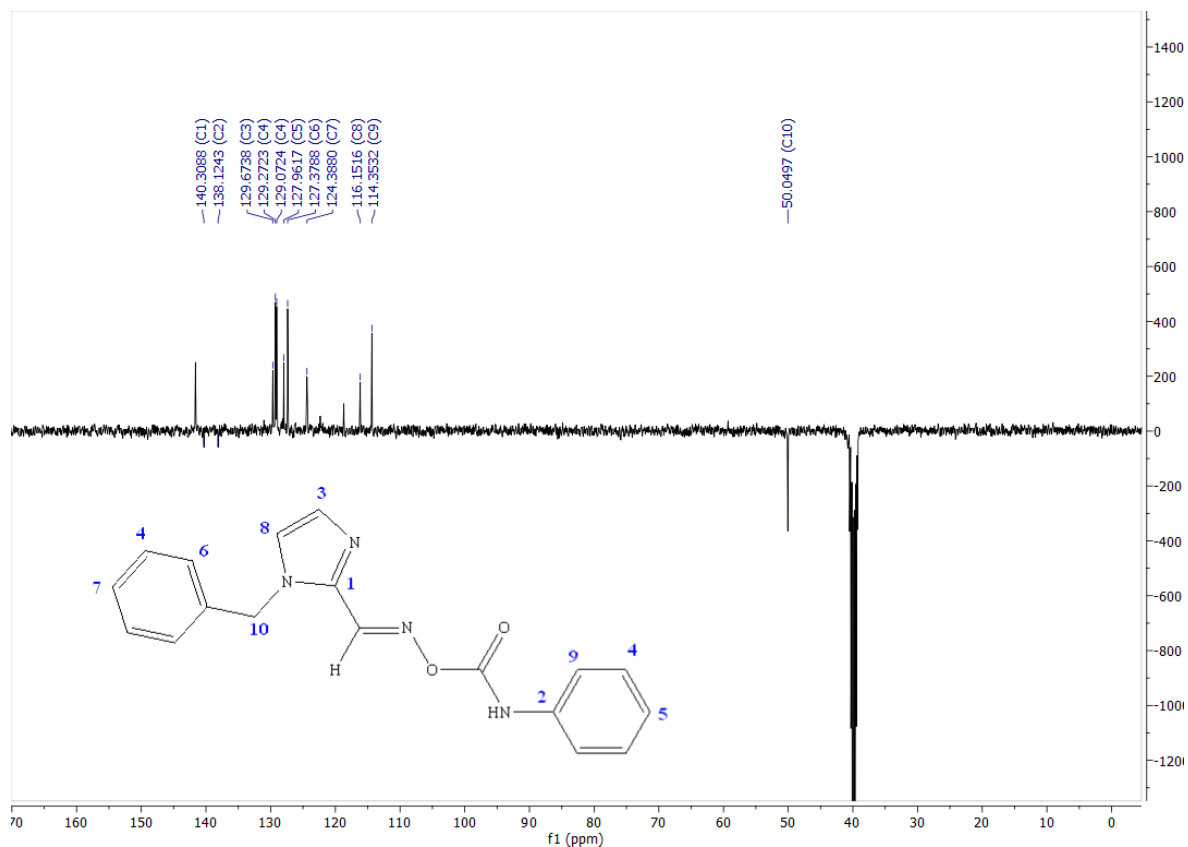
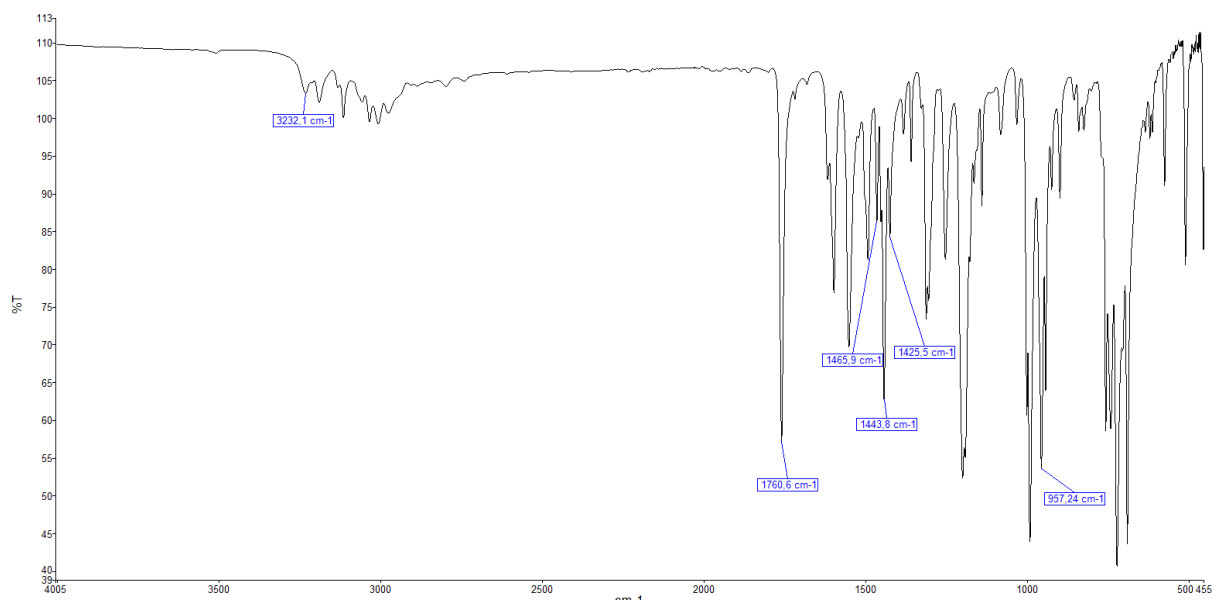
Slika D12.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **5** u  $\text{DMSO-d}_6$ .

Slika D13. <sup>13</sup>C spektar spoja 5 u DMSO-d<sub>6</sub>.

Slika D14. IR spektar spoja 5.

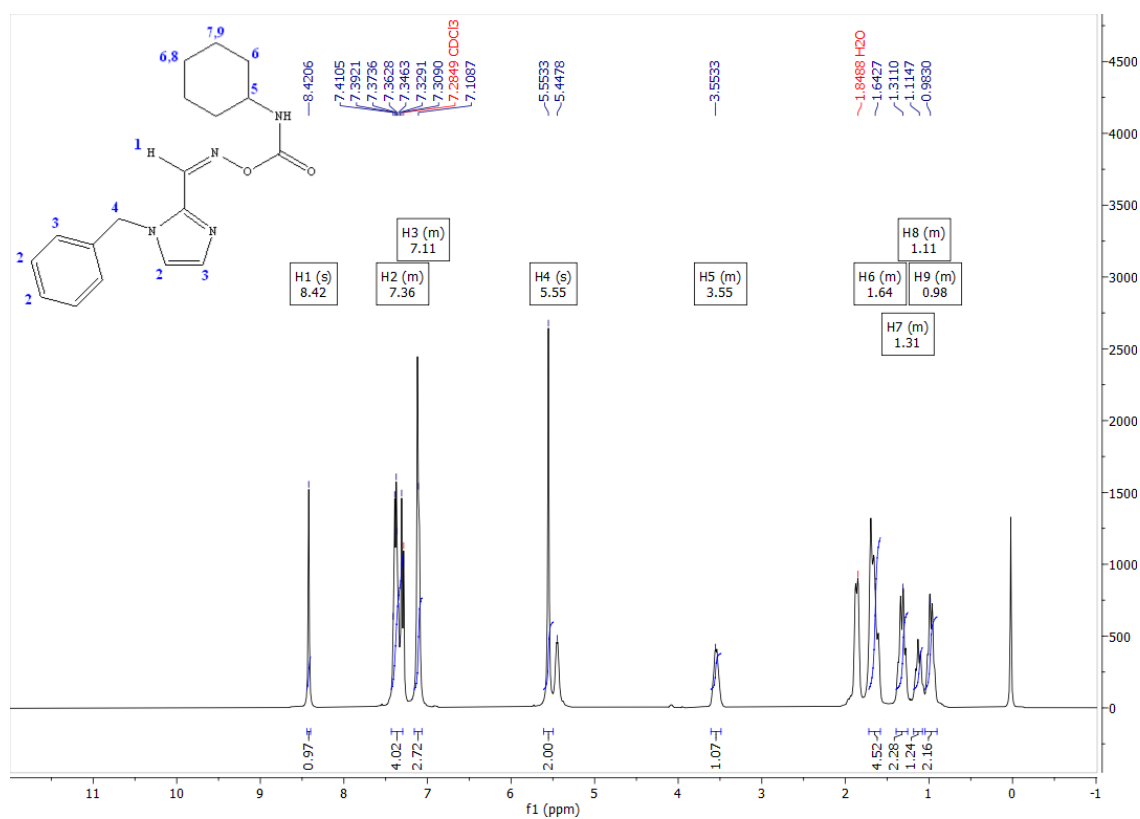
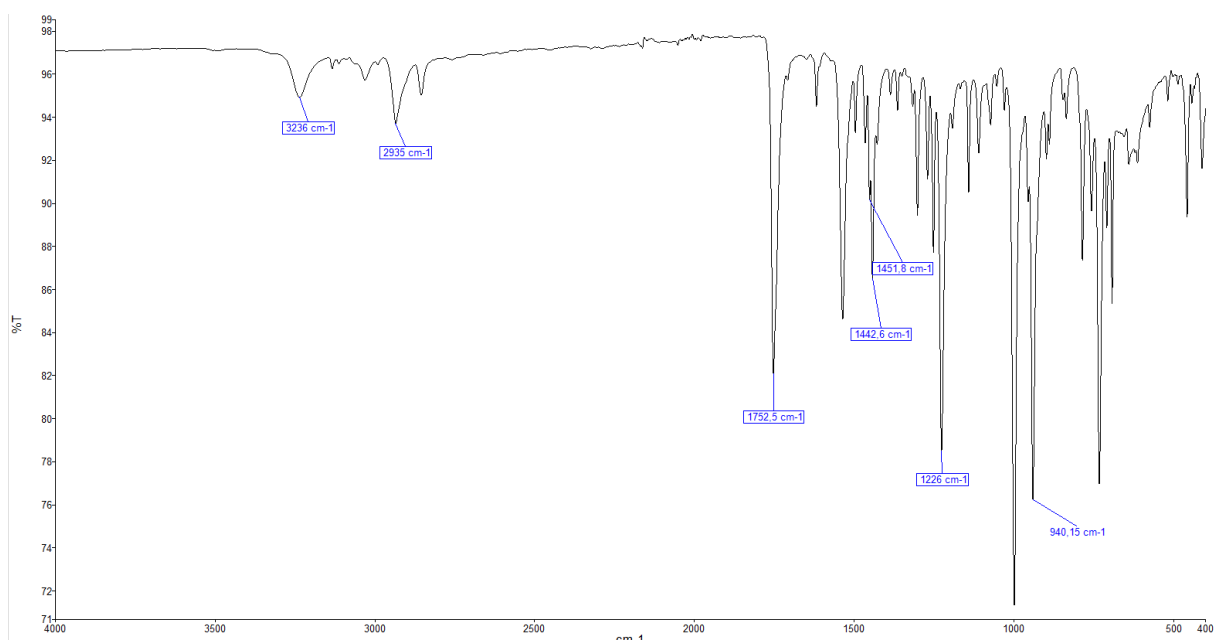


Slika D15. (a)  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **6** u  $\text{DMSO-d}_6$ , (b) uvećani prikaz područja aromatskih protona.

Slika D16.  $^{13}\text{C}$  spektar spoja 6 u  $\text{DMSO-d}_6$ .

Slika D17. IR spektar spoja 6.



Slika D18. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 7 (CDCl<sub>3</sub>).

Slika D19. IR spektar spoja 7.

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Alen Martinko

Datum rođenja: 13. 9. 1996.

Mjesto rođenja: Zabok, Republika Hrvatska

### Obrazovanje

2003–2011 Osnovna škola Ksavera Šandora Gjalskog, Zabok

2011–2013 Gimnazija A. G. Matoša, Zabok

2013–2015 Gimnazija „Fran Galović“, Koprivnica

2015–2019 Sveučilišni preddiplomski studij Kemija, Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet

### Priopćenje na znanstvenom skupu

Z. Spahić, A. Martinko, T. Hrenar, I. Primožič: Synthesis and characterization of novel hibride carbamates, 27. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera s međunarodnim sudjelovanjem, Veli Lošinj, Hrvatska, 5.-8. 10. 2021. (poster).