

# Priprava 1,2-disupstituiranih derivata imidazola i benzimidazola

---

**Kolman, Robert Junior**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:217:360812>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Robert Junior Kolman

**PRIPRAVA 1,2-DISUPSTITUIRANIH  
DERIVATA IMIDAZOLA I  
BENZIMIDAZOLA**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistar kemije

Zagreb, 2019.

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

*Zahvaljujem se prof. dr. sc. Ines Primožič na pruženoj prilici, vodstvu, savjetima i pomoći prilikom izrade ovog rada, te ukazanom povjerenju.*

*Zahvaljujem se asistentu Zlatanu Spahiću na vodstvu tijekom eksperimentalnog dijela, te korisnim uvidima, raspravama i ugodnom radnom okruženju.*

*Zahvaljujem se djelatnicima Zavoda za organsku kemiju na susretljivosti, pomoći i savjetima.*

*Posebno se zahvaljujem dr. sc. Nikoli Cindri na pomoći pri izvođenju reakcija, raznim uputama i savjetima.*

*Zahvaljujem se dr. sc. Lidiji Brkljačić na susretljivosti i snimljenom MS spektru dimera.*

*Zahvaljujem se prijateljima i kolegama na podršci.*

*Najveća hvala obitelji na vjeri, razumijevanju i potpori kroz cijelo obrazovanje.*

## Sadržaj

<b>SAŽETAK.....</b>	<b>VI</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>§ 2. LITERATURNI PREGLED.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. IMIDAZOL I BENZIMIDAZOL .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. REAKCIJE IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA.....</b>	<b>5</b>
2.2.1. N-ALKILIRANJE .....	5
2.2.2. 2-LITIJACIJA I KARBONILIRANJE .....	8
2.2.3. REDUKCIJA KARBONILNE SKUPINE.....	11
2.2.3.1. REDUKTIVNA AMINACIJA .....	13
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. OPĆE NAPOMENE .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. PRIPRAVA N-SUPSTITUIRANOG IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA .....</b>	<b>17</b>
3.2.1. N-benzilimidazol (1) .....	17
3.2.2. N-metilbenzimidazol (2).....	18
<b>3.3. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBALDEHIDA.....</b>	<b>19</b>
3.3.1. <i>Opći postupak formiranja</i> .....	19
3.3.2. N-metilimidazol-2-karbaldehid (3).....	19
3.3.3. N-metilbenzimidazol-2-karbaldehid (4).....	19
<b>3.4. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBALDEHIDA.....</b>	<b>20</b>
3.4.1. 2-hidroksimetil-N-metilimidazol (5) .....	20
3.4.2. 2-hidroksimetil-N-metilbenzimidazol (6).....	20
<b>3.5. PRIPRAVA 2-BENZILAMINOMETIL-N-METILIMIDAZOLA (7).....</b>	<b>21</b>
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>23</b>
<b>4.1. UVOD.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2. PRIPRAVA N-SUPSTITUIRANOG IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA .....</b>	<b>23</b>
4.2.1. Priprava N-benzilimidazola (1).....	23
4.2.2. Priprava N-metilbenzimidazola (2) .....	24
<b>4.3. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBALDEHIDA.....</b>	<b>25</b>
4.3.1. Priprava N-metilimidazol-2-karbaldehida (3).....	25
4.3.2. Priprava N-metilbenzimidazol-2-karbaldehida (4) .....	25
<b>4.4. PRIPRAVA 2-HIDROKSIMETIL DERIVATA IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA .....</b>	<b>33</b>

---

4.4.1. Priprava 2-hidroksimetil-N-metilimidazola (5).....	33
4.4.2. Priprava 2-hidroksimetil-N-metilbenzimidazola (6).....	34
<b>4.5. PRIPRAVA 2-BENZILAMINOMETIL-N-METILIMIDAZOLA (7).....</b>	<b>35</b>
<b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>38</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....</b>	<b>39</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>40</b>
<b>§ 8. DODATAK.....</b>	<b>VIII</b>
<b>8.1. SPEKTRI (NMR (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (DEPT-Q)), IR) .....</b>	<b>viii</b>
8.1.1. N-benzilimidazol (1) .....	viii
8.1.2. N-metilbenzimidazol (2).....	ix
8.1.3. N-metilimidazol-2-karbaldehid (3).....	xi
8.1.4. N-metilbenzimidazol-2-karbaldehid (4).....	xii
8.1.5. 2-hidroksimetil-N-metilimidazol (5) .....	xiv
8.1.6. 2-hidroksimetil-N-metilbenzimidazol (6).....	xv
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XVIII</b>



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

Diplomski rad

## SAŽETAK

### PRIPRAVA 1,2-DISUPSTITUIRANIH IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA

Robert Junior Kolman

U okviru ovog rada opisana je priprava *N*-supstituiranih imidazolskih i benzimidazolskih derivata, te njihova supstitucija u položaju 2. *N*-metilimidazol preveden je u više reakcijskih koraka u *N*-metilimidazol-2-karbaldehid, koji je zatim reduciran u odgovarajući alkohol. Nadalje, iz pripravljenog karbaldehida imidazola sintetiziran je amin u reakciji s benzilaminom. Pripravljen je i *N*-benzilimidazol, *N*-metilbenzimidazol i njegov 2-karbaldehid te 2-hidroksimetilni derivat. Dodatno, opisana je reakcija analogna Čičibabinovoj aminaciji kao uzrok nastanka nusprodukata u reakciji karboniliranja *N*-metilbenzimidazola: 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazola i 2-butil-*N*-metilimidazola. Identifikacija i kontrola čistoće pripravljenih spojeva provedena je standardnim analitičkim postupcima, koji uključuju IR i NMR ( $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  (DEPT-Q)) spektroskopiju.

(41 + XVIII stranica, 47 slika, 0 tablica, 36 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: *N*-alkiliranje, aminacija, benzimidazol, Čičibabin, imidazol, karboniliranje, redukcija

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

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Ines Primožič
  2. prof. dr. sc. Predrag Novak
  3. doc dr. sc. Morana Dulić
- Zamjena: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Datum diplomskog ispita: 6. studenog 2019.



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

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF 1,2-DISUBSTITUTED IMIDAZOLES AND BENZIMIDAZOLES

Robert Junior Kolman

In the scope of this work the synthesis of *N*-substituted derivatives of imidazole and benzimidazole and their substitution at position 2 was described. *N*-methylimidazole was transformed by multiple reaction steps into *N*-methylimidazole-2-carbaldehyde, which was subsequently reduced to the corresponding alcohol. Furthermore, the obtained carbaldehyde was used in synthesis of an amino derivative, in reaction with benzyl-amine. Also, synthesis of *N*-benzylimidazole, as well as *N*-methylbenzimidazole, his 2-carboxaldehyde and 2-hydroxymethyl derivative was carried out. Additionally, reaction analogous to Chichibabin amination was described as the cause of byproduct formation in *N*-methylimidazole carbonylation reaction: 1,1'-dimethyl-2,2'-bibenzimidazole and 2-butyl-*N*-methylbenzimidazole. Identification and purity control was conducted with standard analytical methods, including IR, NMR (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C (DEPT-Q)) spectroscopy.

(41 + XVIII pages, 47 figures, 0 tables, 36 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: *N*-alkylation, amination, benzimidazole, Chichibabin, carbonylation, imidazole, reduction

Mentor: Dr. Ines Primožič, Full Professor

Assistant mentor: Zlatan Spahić, mag. chem.

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Full Professor
  2. Dr. Predrag Novak, Full Pofessor
  3. Dr. Morana Dulić, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Ivan Kodrin, Assistant Professor

Date of exam: November 6, 2019

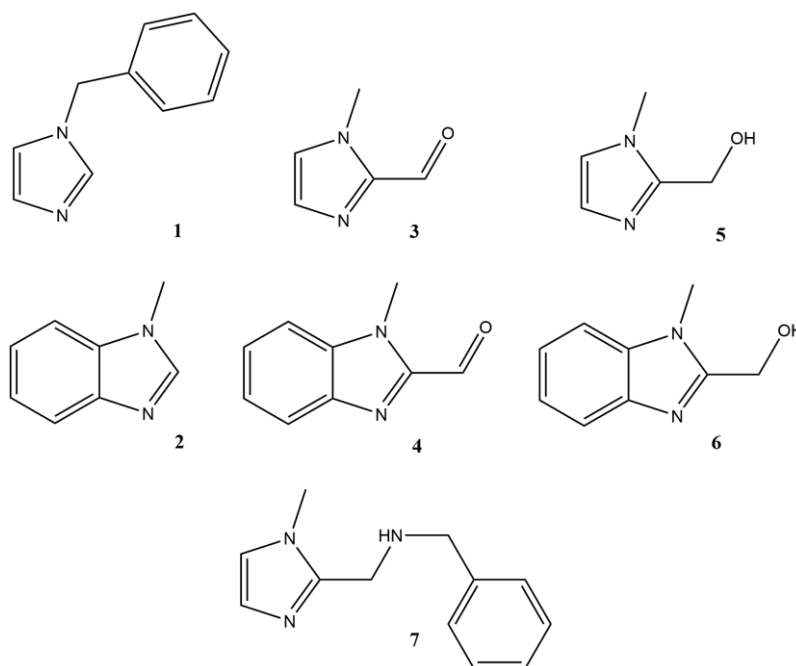


## § 1. UVOD

Imidazol i benzimidazol spadaju u skupinu aromatskih heterocikličkih spojeva s dušikom pod nazivom azoli, a karakteriziraju ih dva dušikova atoma u 1,3-odnosu u peteročlanom imidazolskom prstenu.<sup>1,2</sup>

Prisutni su u mnogim prirodnim spojevima, pa se tako imidazol može naći u bočnom ogranku aminokiseline histidina, ili njenom dekarboksiliranom derivatu histaminu, a analozi benzimidazola u purinskim dušičnim bazama nukleinskih kiselina i njihovim derivatima, kao što su enzimski kofaktori NAD i koenzim A.

Cilj ovog rada bila je priprava *N*-supstituiranih imidazolskih i benzimidazolskih derivata te njihova supstitucija u položaju 2 (slika 1).



Slika 1. Sintetizirani spojevi

Imidazolski i benzimidazolski derivati izabrani su zbog mogućnosti kvaternizacije, što rezultira stabilnim kvaternim amonijevim solima zbog delokalizacije pozitivnog naboja između atoma dušika u prstenu.<sup>3</sup>

*N*-metilimidazol-2-supstituirani derivati pripremljeni su analogno literaturno opisanim postupcima počevši od *N*-metilimidazola; *N*-metilimidazol preveden je u više reakcijskih

koraka u *N*-metilimidazol-2-karbaldehid,<sup>4-6</sup> koji je zatim reduciran u odgovarajući alkohol.<sup>7</sup> Nadalje, pripravljeni karbaldehid imidazola iskorišten je za sintezu amina u reakciji s benzilaminom.<sup>8</sup>

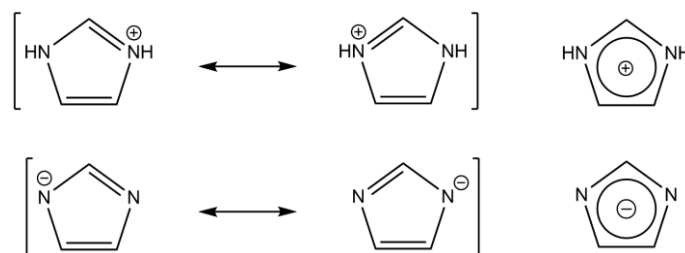
Pripravljen je i *N*-benzilimidazol,<sup>9</sup> *N*-metilbenzimidazol<sup>9</sup> i njegov 2-karbaldehid te 2-hidroksimetilni derivat.<sup>5-7</sup>

Identifikacija i kontrola čistoće pripravljenih spojeva provedena je standardnim analitičkim postupcima, koji uključuju IR i NMR (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C) spektroskopiju.

## § 2. LITERATURNI PREGLED

### 2.1. IMIDAZOL I BENZIMIDAZOL

Imidazol spada u skupinu peteročlanih aromatskih heterocikličkih spojeva s dušikom pod nazivom azoli. Karakteriziraju ga dva dušikova atoma: pirolnog tipa u položaju 1 i piridinskog tipa u položaju 3.  $sp^3$  hibridizacija pirolnog dušika omogućava delokalizaciju nepodijeljenog elektronskog para u prstenu, koji time uz elektronske parove dviju dvostrukih veza čini aromatski sekstet elektrona. Zbog delokalizacije naboja između dvaju dušika, njegovi kationski i anionski oblici vrlo su simetrični i stabilni (slika 2). To čini imidazol relativno dobrom kiselinom ( $pK_a = 14,5$ ) i dobrom bazom ( $pK_{aH} = 7,1$ ).<sup>1</sup>

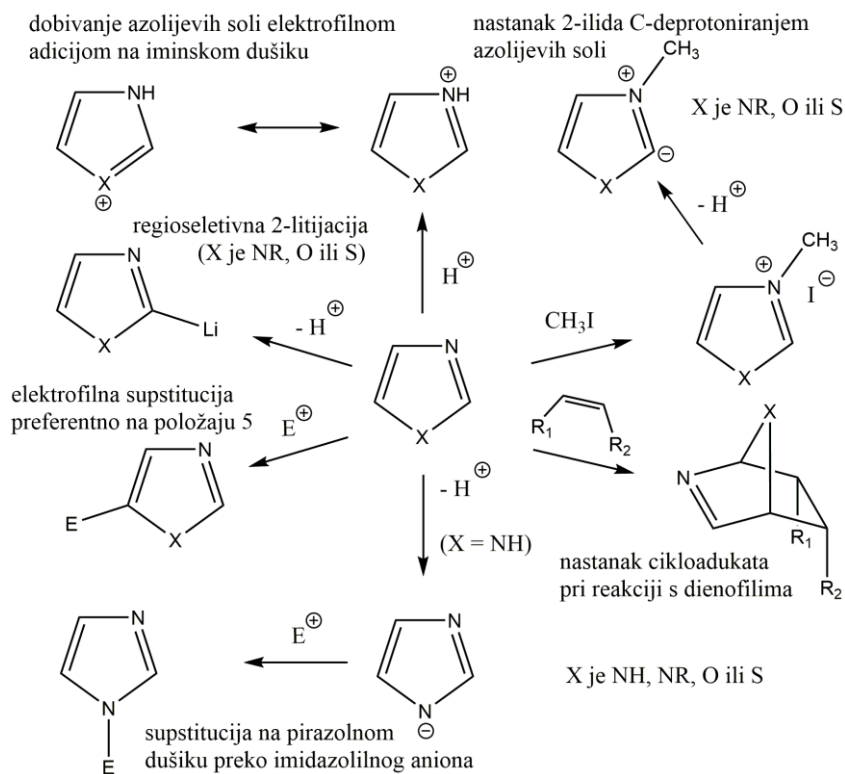


Slika 2. Kation i anion imidazola

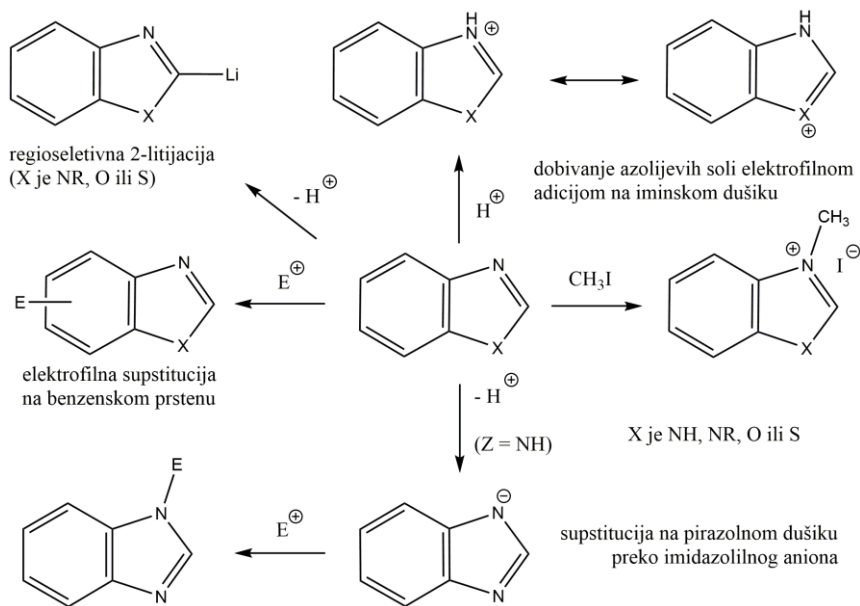
Među tipične reakcije imidazola ubrajaju se sljedeće: supstitucija na pirazolnom dušiku preko imidazolilnog aniona, regioselektivna 2-litijacija, nastanak azolijevih soli elektrofilnom adicijom na piridinskom dušiku, elektrofilna supstitucija u položaju 5, te cikloadicija (slika 3).<sup>10</sup>

Benzimidazol, kao i ostali benzazoli, ima benzenski prsten srašten na heterociklički. Zbog položaja dušika srašten je sa stranicom *d* imidazola. Benzenski prsten elektron-odvlačecim svojstvima utječe na kiselo-bazna svojstva imidazolnog prstena, čineći benzimidazol slabijom bazom ( $pK_{aH} = 5,6$ ), ali jačom kiselinom ( $pK_a = 12,8$ ) u odnosu na imidazol.<sup>2,11</sup>

Tipične reakcije benzimidazola analogne su onima imidazola, uz iznimke elektrofilne supstitucije, koja se odvija na položajima 4 i 6 benzenskog prstena, te izostanka reakcija cikloadicije i nastanka 2-ilida azolijevih soli (slika 3).<sup>12</sup> Dodatno, benzimidazol podliježe reakcijama nukleofilne supstitucije u položaju 2, kao što je Čičibabinova aminacija.<sup>13</sup>



Slika 3. Tipične reakcije azola



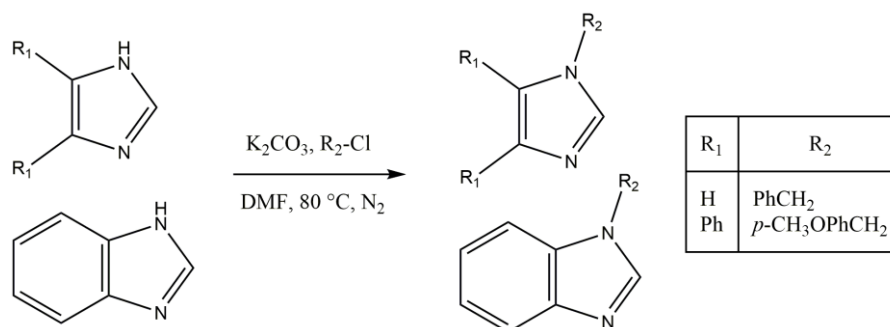
Slika 4. Tipične reakcije benz-1,3-azola

## 2.2. REAKCIJE IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA

### 2.2.1. N-ALKILIRANJE

*N*-alkiliranje se, kao što je prije navedeno, provodi preko (benz)imidazol-1-ilnog aniona, čijim napadom na elektrofil nastaje *N*-supstituirani derivat azola. Od klasičnih načina alkiliranja mogu se izdvojiti sljedeći:

Prema Milgrom *et al.*,<sup>6</sup> reakcijom imidazola, 4,5-difenilimidazola ili benzimidazola s benzil- ili *p*-metoksibenzil-kloridom uz  $K_2CO_3$  u suhom DMF-u i atmosferi dušika pri 80 °C, dobiveni su *N*-(*p*-metoksibenzil)imidazol, *N*-benzil- i *N*-(*p*-metoksibenzil)-4,5-difenilimidazol, te *N*-benzil- i *N*-(*p*-metoksibenzil)benzimidazol u dobrim do odličnim iskorištenjima (shema 1).



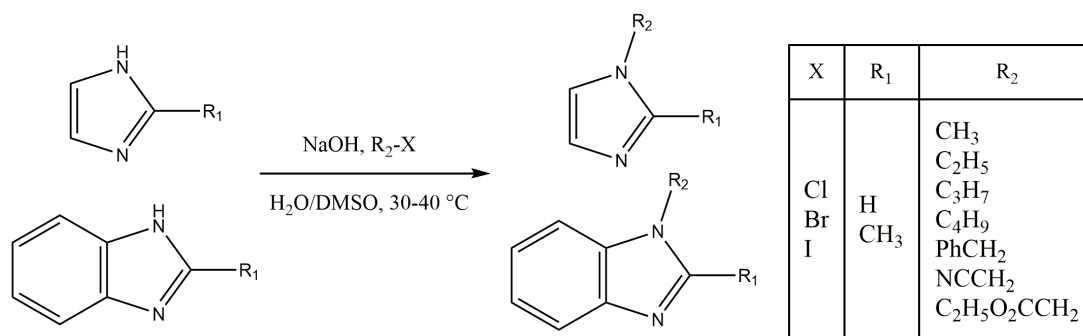
Shema 1. Alkiliranje imidazola i benzimidazola koristeći  $K_2CO_3$  kao bazu

Pilarski je proveo reakcije imidazola ili 2-metilimidazola, te benzimidazola ili 2-metilimidazola s metil-, etil, ili propil-jodidom, butil-bromidom, benzil-kloridom, kloracetonitrilom, ili etil-kloracetatom u kojima je kao baza korišten NaOH. Otapalo je bila voda ili DMSO, te se reakcija odvijala pri 30-40 °C. Dobiveni su *N*-metil- i *N*-benzilimidazol, *N*-etil-2-metilimidazol, *N*-metil-, *N*-etil-, *N*-propil-, *N*-butil-, *N*-benzil-, *N*-(cijanometil)- i *N*-karboetoksimetilbenzimidazol, te 1,2-dimetilbenzimidazol u dobrim do odličnim iskorištenjima (shema 2).<sup>14</sup>

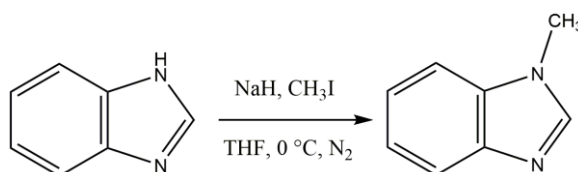
U novije vrijeme, Banerjee *et al.* nude natrijev hidrid kao bazu.<sup>9</sup> Reakcijom benzimidazola i metil-jodida uz natrijev hidrid u suhom THF-u i atmosferi dušika pri 0 °C dobiven je *N*-metilbenzimidazol u vrlo dobrom iskorištenju (shema 3).

Također, Chen *et al.* razvili su metodu regioselektivnog alkiliranja sterički ometanog dušika 1,3-azola.<sup>15</sup> Provedene su reakcije raznih 6- i 2,6-supstituiranih purina, 7-supstituiranih benzimidazola i 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, 4-supstituiranih 3*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina, te 5-

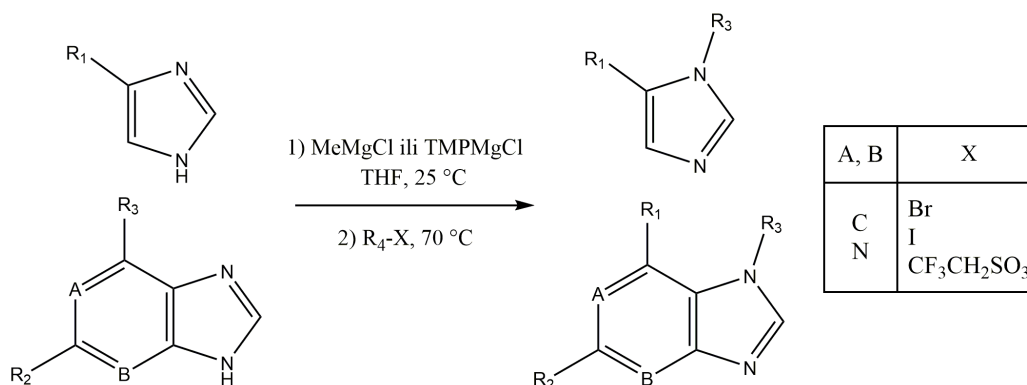
supstituiranih imidazola s raznim alkil-halogenidima i trifluormetil-2,2,2-trifluoetansulfonatom. Kao baza korišten je organometalni reagens MeMgCl, ili TMPMgCl u prisustvu osjetljivih skupina zbog nenukleofilne prirode. Reakcije su provedene u THF-u pri 25-70 °C. Dobiveni su odgovarajući sterički zahtjevniji  $N^7$ -supstituirani purini,  $N^1$ -metilbenzimidazoli i 1*H*-imidazo[4,5-*b*]purini,  $N^3$ -metil-3*H*-imidazo[4,5-*c*]purini, te  $N^1$ -supstituirani imidazoli, u slabim do odličnim iskorištenjima (shema 4).



Shema 2. Alkiliranje imidazola i benzimidazola koristeći NaOH kao bazu



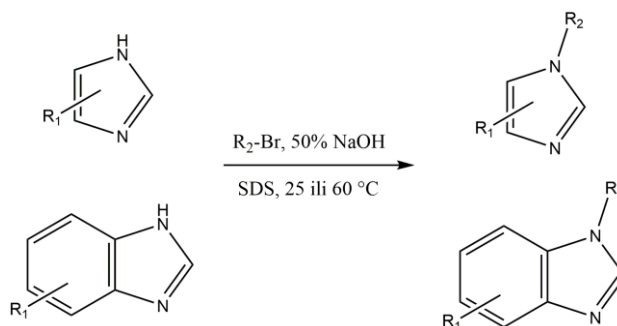
Shema 3. Metiliranje benzimidazola koristeći NaH kao bazu



Shema 4. Regioselektivno alkiliranje sterički ometanog dušika 1,3-azola

Nadalje, Chakraborty *et al.* predlažu reakciju u vodi uz natrijev dodecilsulfonat (SDS),<sup>16</sup> koji surfaktantskim djelovanjem povećava topljivost u vodi uglavnom netopivih organskih spojeva. Imidazol i benzimidazol, njihovi 2-supstituirani derivati, te 2,6-

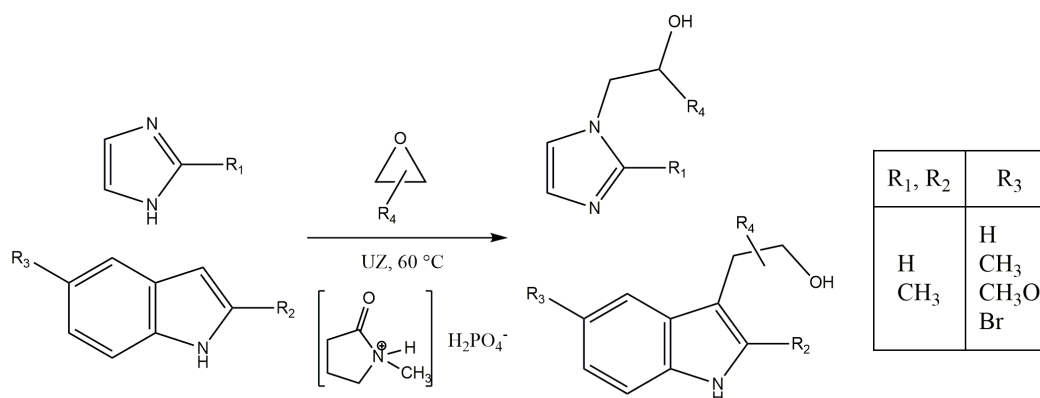
dimetilbenzimidazol i 2-supstituirani-4,5-difenilimidazoli supstituirani su različitim alkilnim skupinama, izvor kojih su bili odgovarajući bromidi. Reakcije su provedene uz 50%-tnu NaOH i SDS pri sobnoj temperaturi ili 60 °C. Odgovarajući *N*-supstituirani derivati dobiveni su u izvrsnim iskorištenjima (shema 5).



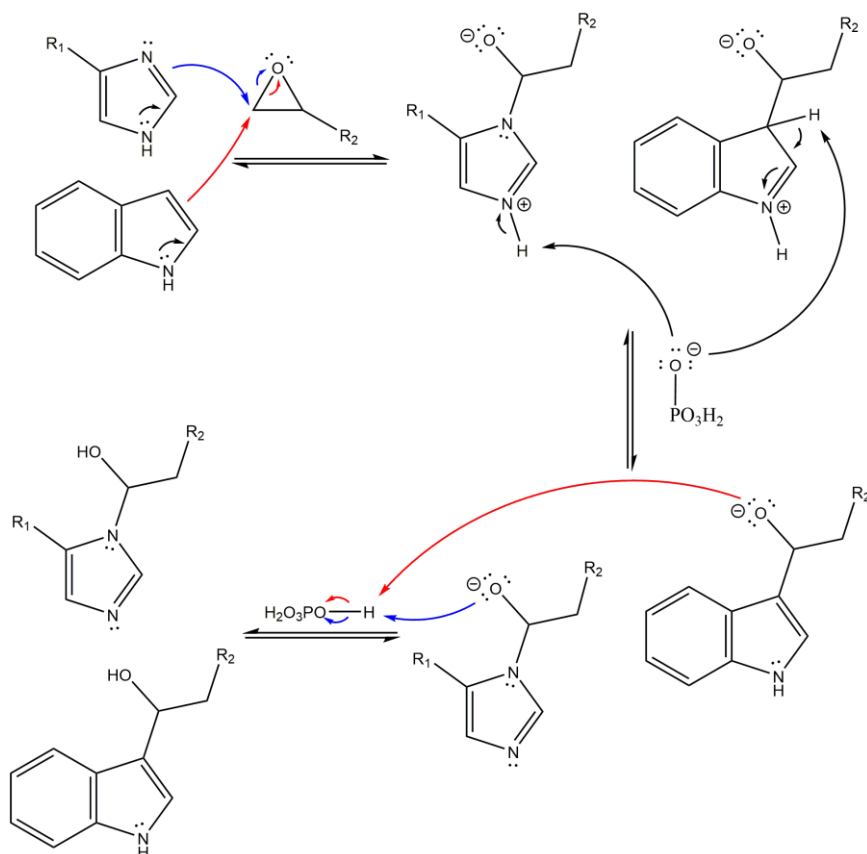
Shema 5. Alkiranje imidazola i benzimidazola u vodi uz dodatak SDS-a

Konačno, Zakeri *et al.* daju ionsku tekućinu *N*-metil-2-pirolidonijev dihidrogenfosfat ([H-NMP]<sup>+</sup>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>) za bazu u reakciji otvaranja epoksidnog prstena imidazolom ili indolom.<sup>17</sup> Provedene su reakcije imidazola, 2-metilimidazola, indola, te 2-metil-, 6-brom-, i 6-metoksi indola s fenil- i fenoksimetiloksiranom, te 7-oksabiciklo[4.1.0]heptanom. Reakcije su se odvijale u ultrazvučnoj kupelji pri 60 °C. Dobiveni su odgovarajući 3-supstituirani indoli te *N*-supstituirani imidazoli, pri čemu je kod feniloksirana napad išao na elektrofilniji benzilni ugljik, dok se kod alifatskih epoksida napad odvijao na manje sterički zahtjevnom ugljiku (shema 6).

Supstitucija u položaju 3, bilo ugljika indola ili N3 asimetrično supstituiranog imidazola, posljedica je nukleofilnog napada koji se odvija rezonantnim pomakom slobodnog elektronskog para dušika u položaj 3. Baza zatim uzima proton, te se elektronski par vraća na N1 indola, odnosno N3 imidazola. (shema 7).



Shema 6. Otvaranje epoksidnog prstena imidazolom i indolom



Shema 7. Mehanizam otvaranja epoksidnog prstena elektrofilnom aromatskom supstitucijom u položaju 3 indola i imidazola

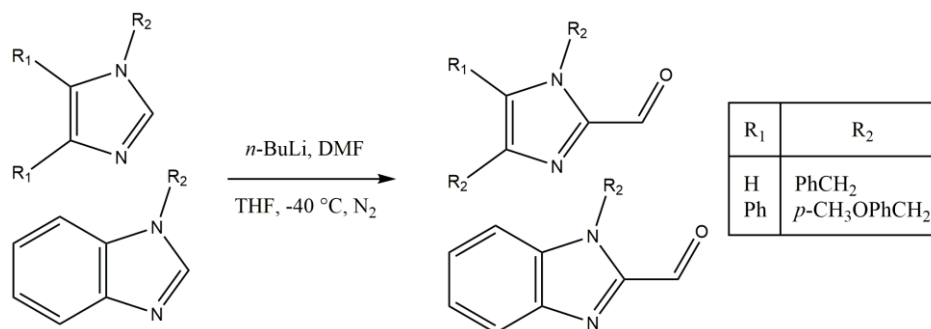
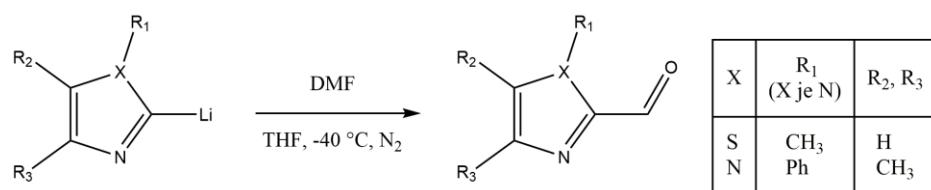
### 2.2.2. 2-LITIJACIJA I KARBONILIRANJE

Uvođenje aldehidne skupine u položaj 2 azola klasično se provodi preko produkta 2-litijacije, koji nastaje deprotoniranjem s organometalnim reagensima, kao što je *n*-butillitij. Nukleofilni napad nastalog (benz)imidazol-2-illitija na DMF kao izvor formilne skupine daje odgovarajući 2-karbaldehid.

Milgrom *et al.* daju standardan postupak: Reakcijom *N*-benzil- i *N*-(*p*-metoksibenzil)-imidazola, 4,5-difenilimidazola i benzimidazola s *n*-butillitijem i DMF-om, u THF-u i atmosferi dušika pri -40 °C dobiveni su odgovarajući 2-karbaldehidi u slabim do vrlo dobrim iskorištenjima (shema 8).<sup>6</sup>

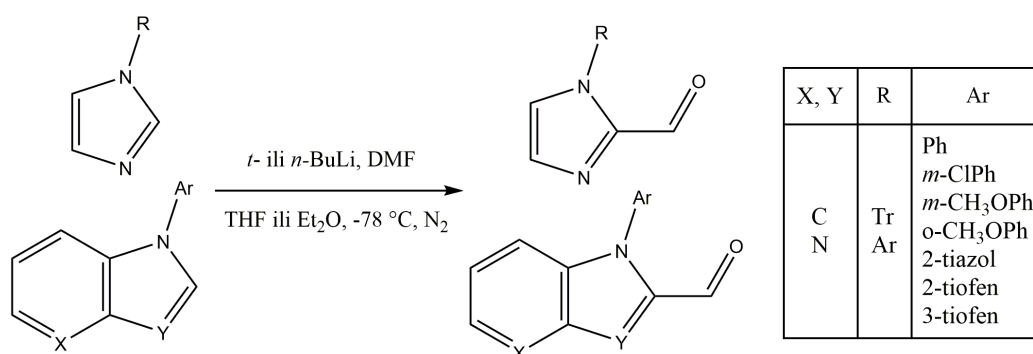
Nešto drugačiji postupak nude Iversen i Lund.<sup>5</sup> Tiazol-, 4-metiltiazol- i 5-metiltiazol-2-karbaldehid, te *N*-benzil- i *N*-metilimidazol-2-karbaldehid pripremljeni su reakcijom odgovarajućeg 2-litijeovog derivata s DMF-om. Reakcije su provedene u THF-u i atmosferi dušika pri -40 °C, te su produkti dobiveni u dobrim iskorištenjima (shema 9).



Shema 8. Karboniliranje *N*-supstituiranih imidazola i bezimidazola koristeći *n*-butillitij i DMF

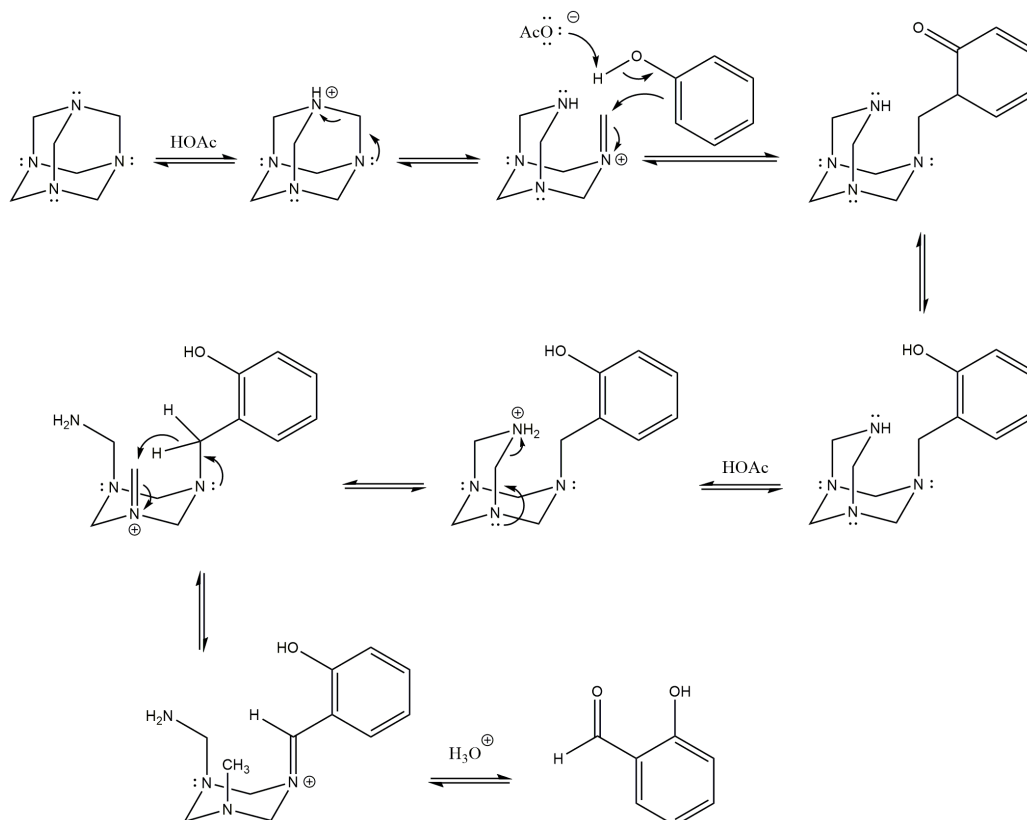
Shema 9. Karboniliranje 2-imidazolil- i 2-tiazolillitija koristeći DMF

Još jedna varijacija dolazi od Patanapongpibul *et al.*,<sup>18</sup> prilikom sinteze diarilpentadienona kao kemoterapeutika za rak prostate. *N*-tritolimidazol, te *N*-aril imidazoli, benzimidazoli i 1*H*-pirolo[3,2-*b*]piridini prevedeni su u odgovarajuće 2-karbaldehide reakcijom s *t*- ili *n*-butillitijem. Reakcije su provedene u THF-u ili dietil-eteru i atmosferi dušika pri -78 °C (shema 10). Aldehidi, dobiveni u slabim do dobrim iskorištenjima, su zatim korišteni u aldolnoj kondenzaciji s 1,3-bis(dietilfosfonato)acetonom kako bi se dobili ciljni spojevi.

Shema 10. Karboniliranje 1,3-azola koristeći *tert*- ili *n*-butillitij i DMF

Elchaninov *et al.* navode postupak formiliranja 2-(2-tienil)-6-metil-6*H*-imidazo[4,5-*g*][1,3]benzotiazola Duffovom reakcijom.<sup>19</sup> Radi se o elektrofilnoj aromatskoj supstituciji

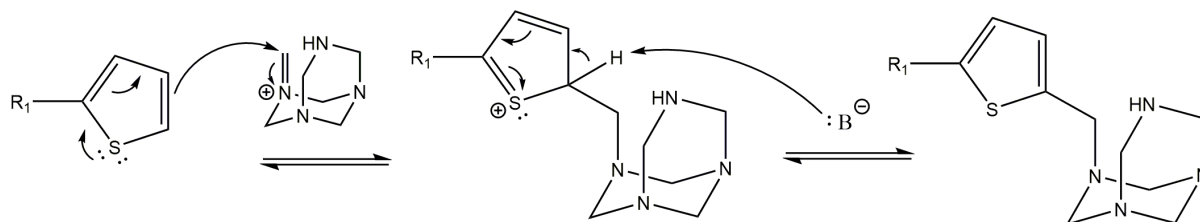
gdje karbonilni ugljik dolazi od metilenske skupine heksametilentetramina (HMTA). Reakcija započinje kiselinom kataliziranim nastankom iminijevog kationa, kojeg supstrat nukleofilno napada iz *ortho*- ili *para*-položaja u odnosu na elektron-donirajuću skupinu. Dalje se generira još jedan iminijev kation, iz kojeg prijenosom hidrida nastaje iminijev kation na supstratu, čijom se hidrolizom dobiva karbaldehid (shema 11).<sup>20</sup>



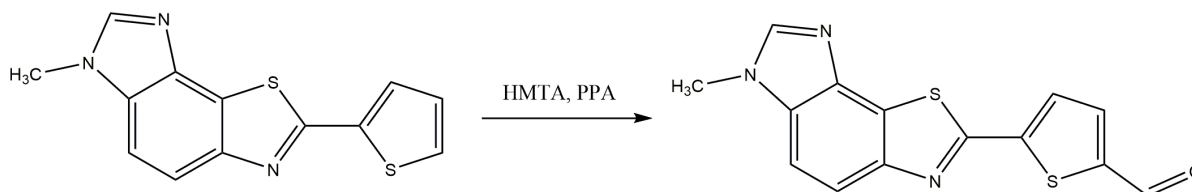
Shema 11. Mehanizam Duffove reakcije<sup>21</sup>

Kod azola, elektron-donirajuća skupina je heteroatom, te se nukleofilni napad odvija rezonantnim pomakom elektrona u položaj 2. Također, kako nije potrebno deprotonirati elektron-donirajuću skupinu kako bi do istoga došlo, konjugirana baza uzima proton s  $\alpha$ -ugljika, čime se elektronski par vraća na heteroatom, te se reakcija nastavlja analogno navedenim mehanizmom (shema 12).

Reakcijom 2-(2-tienil)-6-metil-6*H*-imidazo[4,5-*g*][1,3]benzotiazola uz HMTA i polifosfornu kiselinu (PPA) pripremljen je 2-formil-2-tienil derivat u dobrom iskorištenju (shema 13).

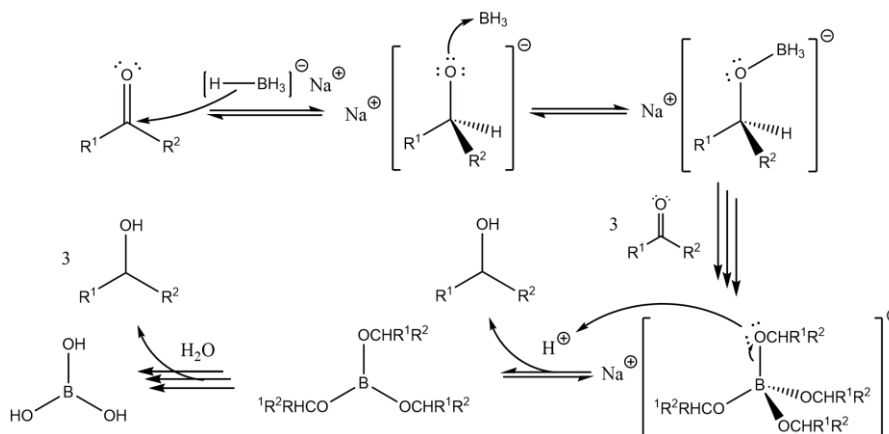


Shema 12. Nastanak metilenskog adukta Duffove reakcije na tiazolu

Shema 13. Formiliranje 2-(2-tienil)-6-metil-6*H*-imidazo[4,5-*g*][1,3]benzotiazola Duffovom reakcijom

### 2.2.3. REDUKCIJA KARBONILNE SKUPINE

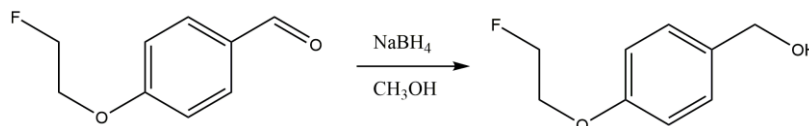
Redukcija karbonilne skupine odvija se nukleofilnim napadom hidridnog aniona na karbonilni ugljik. Kao izvori hidridnog aniona uobičajeno se koriste  $\text{NaBH}_4$ , i  $\text{LiAlH}_4$ , pri čemu metalni ion kao Lewisova kiselina aktivira karbonilnu skupinu za nukleofilni napad (shema 14).



Shema 14. Mehanizam redukcije karbonilne skupine natrijevim borhidridom

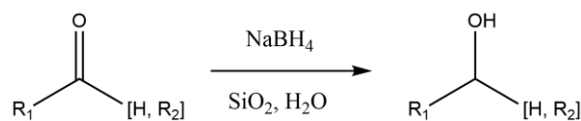
$\text{NaBH}_4$  se kao najslabiji od navedenih hidrida može koristiti u otapalima kao što su voda i etanol, te u prisutnosti brojnih funkcionalnih skupina. Zbog slabe reaktivnosti, reducira aldehide, ketone i acil-kloride.  $\text{LiAlH}_4$  s druge strane, jak je reagens koji s vodom burno reagira, te se reakcije provode u suhom dietil-eteru ili THF-u. No, zbog snažne reaktivnosti, uz aldehide, ketone i acil-kloride reducira i estere, amide, te karboksilne kiseline.<sup>22</sup>

Minakawa *et al.* ispitali su  $^{18}\text{F}$  obilježene 4-fenilpiperidin-4-karbonitrile kao radioligande.<sup>23</sup> Jedan od koraka u sintezi bila je redukcija 4-(2-fluoretoksi)benzaldehida. Reakcijom s  $\text{NaBH}_4$  u metanolu pri sobnoj temperaturi dobiven je odgovarajući benzilni alkohol u dobrom iskorištenju (shema 15).



Shema 15. Redukcija prekursora u sintezi radioliganada koristeći natrijev borhidrid u metanolu

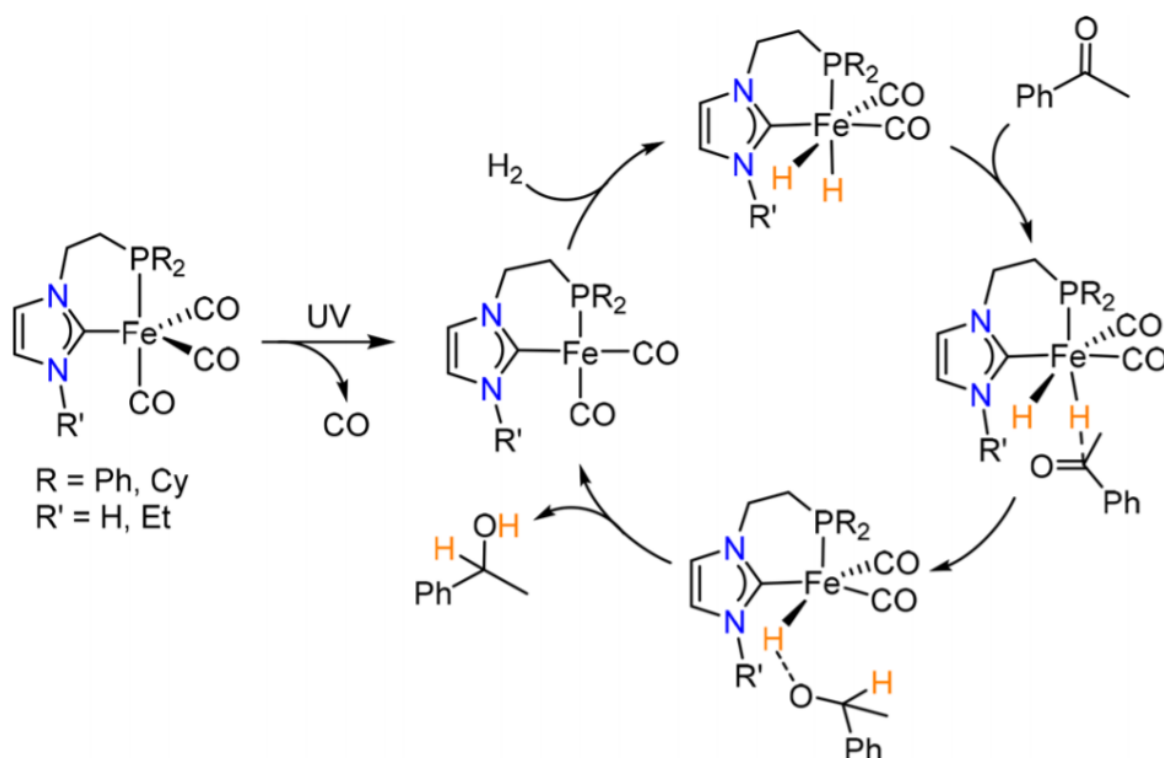
Zeynizadeh i Behyar nude metodu redukcije na krutoj fazi vlažnog silika gela.<sup>7</sup> Razni aromatski, alifatski i  $\alpha,\beta$ -nezasićeni aldehidi i ketoni, te  $\alpha$ -hidroksiketoni i  $\alpha$ -diketoni reducirani su u odgovarajuće alkohole s  $\text{NaBH}_4$  na vlažnom silika gelu ( $m(\text{H}_2\text{O}) = 30\% m(\text{SiO}_2)$ ) u izvrsnim iskorištenjima (shema 16). Nadalje, aldehidi su selektivno reducirani u prisutnosti ketona.



Shema 16. Redukcija aldehida i ketona na krutoj fazi vlažnog silika gela

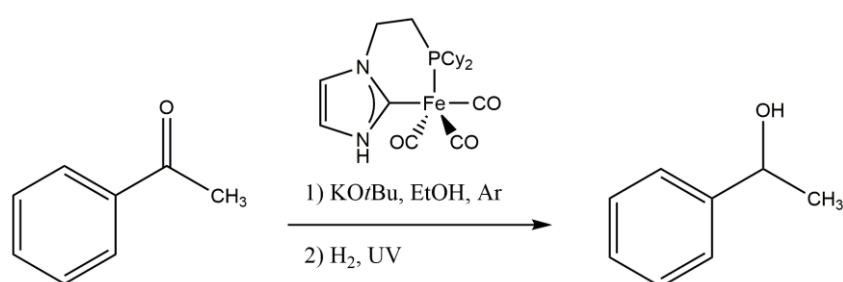
Također, redukcija se može provesti katalitičkim hidrogeniranjem uz metalni katalizator, primjer čega je nova metoda koju su razvili Mühlen *et al.*<sup>24</sup> Kao katalizator korišten je  $\text{Fe}(0)$  kompleks s  $N^3$ -(2-fosfinoetil)-1*H*-imidazol-2-ilidenom i ugljičnim monoksidom, koji obasjan UV svjetlom gubi jedan CO, što omogućava oksidativno vezanje  $\text{H}_2$  na metalni centar, dajući željezov (II) dihidridni kompleks. Hidridni ion tada se prenosi s katalizatora na supstrat, te se reduktivnom eliminacijom drugog hidrida dobiva produkt (shema 17).

Uspješnost reakcije ovisila je o  $N^1$ -supstituiranosti imidazola, supstituentima fosfinske skupine, te korištenom otapalu. Najboljim karbenom pokazao se onaj  $N^1$ -nesupstituiranog imidazola sa cikloheksil-disupstituiranom fosfinskom skupinom. Utjecaj vodika na položaju 1 vjerojatno je prepoznavanje supstrata preko vodikove veze s karbonilnom skupinom, a utjecaj cikloheksilnih skupina veća bazičnost fosfinskog donora u odnosu na fenilne. Kao najbolje otapalo pokazao se etanol.



Shema 17. Mehanizam redukcije karbonilne skupine uz željezov(0) kompleks s imidazolnim karbenima<sup>24</sup>

Acetofenon je reduciran vodikom uz opisani katalizator i kalijev *tert*-butoksid. Reakcija je provedena u etanolu pod UV svjetlom. Dobiven je 1-feniletanol u izvrsnom iskorištenju (shema 18).

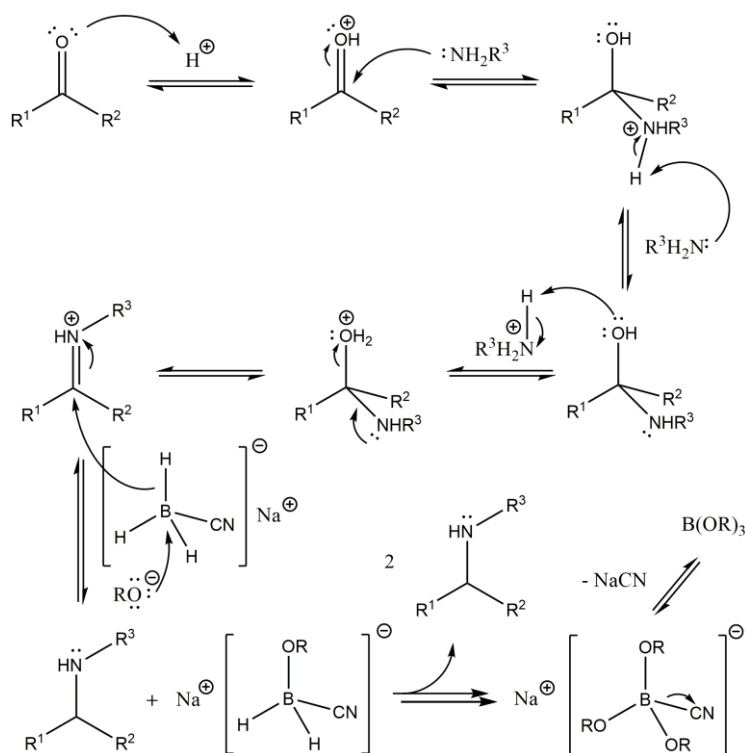


Shema 18. Redukcija acetofenona hidrogeniranjem uz katalizator s imidazolnim karbenom

### 2.2.3.1. REDUKTIVNA AMINACIJA

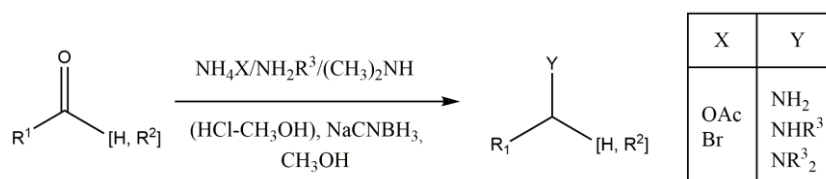
Priprava amina provodi se redukcijom imina dobivenog reakcijom aldehida ili ketona i primarnog ili sekundarnog amina, u postupku pod nazivom reduktivna aminacija. Razlog zašto se pribjegava ovakvom procesu jest nemogućnost kontroliranja izravne supstitucije na

dušiku amina; bilo s amonijakom, ili primarnim ili sekundarnim aminom, dolazi do višestruke supstitucije, čime u konačnici nastaje kvaterna amonijeva sol. Nastanak imina time je efikasan način kontrole reakcije, budući da iz jednog amina može nastati samo jedan imin. Nadalje, protoniranjem dobiveni iminijev kation može se selektivno reducirati u odgovarajući amin s  $\text{NaCNBH}_3$  (shema 19).<sup>8,25</sup>



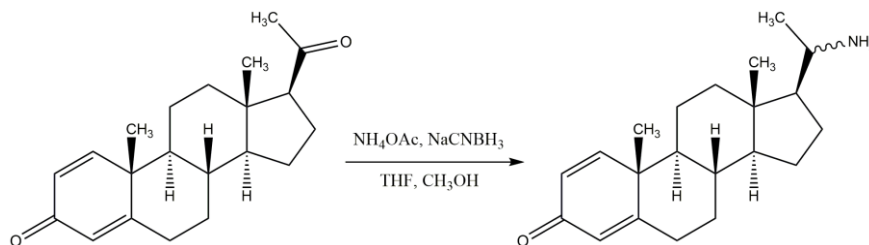
Shema 19. Mehanizam reduktivne aminacije

Borch *et al.* daju postupak pripreve primarnih, sekundarnih i tercijskih amina reakcijom raznih aldehida i ketona s amonijevim acetatom, te primarnim i sekundarnim aminima uz natrijev cijanoborhidrid.<sup>8</sup> Kao otapalo korišten je apsolutni metanol, a kao kiseli katalizator uz primarne i sekundarne amine dodana je otopina HCl u metanolu. Također, analogno su pripravljene aminokiseline Gly, Ala, Glu, Tyr, Trp, Phe iz odgovarajućih  $\alpha$ -keto karboksilnih kiselina i amonijevog bromida. Produkti su dobiveni u vrlo slabim do izvrsnim iskorištenjima (shema 20).



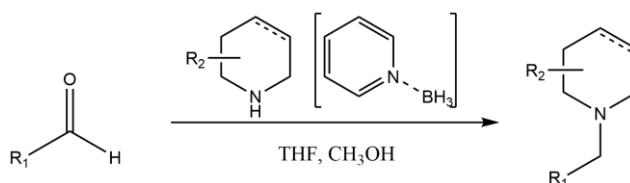
Shema 20. Reduktivna aminacija aldehida i ketona koristeći HCl u metanolu

U radu o regioselektivnim reakcijama 1,2-dehidroprogesterona koji objavljuju De *et al.*,<sup>26</sup> reakcijom s amonijevim acetatom i natrijevim cijanoborhidridom u smjesi suhog metanola i suhog THF dobiven je 2-aminopregna-1,4-dien-3-on u kvantitativnom iskorištenju (shema 21).



Shema 21. Reduktivna aminacija 1,2-dehidroprogesterona

Moormann nudi boran-piridin kao zamjenu za  $\text{NaCNBH}_3$  pri reduktivnoj aminaciji različito supstituiranih benzaldehida, piridin-, furan- i tiofen-karbaldehida, te cinamaldehida i heksanala, s 2-, 3- i 4-karboetoksipiperidinom, 3- i 4-hidroksipiridinom i 3,4-dehidropiperidinom.<sup>27</sup> Reakcijom piperidina i aldehida uz boran-piridin u etanolu dobiveni su *N*-alkilpiperidini u slabim do izvrsnim iskorištenjima (shema 22).



R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	X
	H CH <sub>3</sub>	O S

Shema 22. Reduktivna aminacija aldehida s piperidinima koristeći piridin-boran kompleks

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

### 3.1. OPĆE NAPOMENE

Svi reagensi i upotrebljavane kemikalije bili su ili analitičke čistoće ili prethodno pročišćavani postupcima navedenim u literaturi.

Tijek reakcija navedenih u ovom radu ispitivan je tankoslojnom kromatografijom na silikagelu (TLC Silica gel 60 F 254), odvajanje (izolacija) pojedinih spojeva po potrebi je izvedena kromatografijom na koloni uz stacionarnu fazu silikagel u sustavu različitih otapala (eluensa), a identifikacija i čistoća konačnih produkata ispitivana je IR spektrometrom,  $^{13}\text{C}$  te  $^1\text{H}$  NMR-om.

Pri kontroli tj. praćenju samih reakcija, mrlje na navedenom silikagelu su detektirane uz pomoć UV lampe ili u izoliranoj atmosferi joda.

$^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri su snimljeni pomoću NMR spektrometra *Bruker Avance III HD Ascend* pri 400 MHz ( $^1\text{H}$  NMR) te 100 MHz ( $^{13}\text{C}$  NMR) u deuteriranom metanolu, kloroformu ili DMSO- $d_6$  pri sobnoj temperaturi. Svi NMR spektri su vizualizirani u programu MestReNova 6.0.2-5475. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) su izraženi u dijelovima ppm (*parts per million*) u odnosu na unutarnji standard tetrametilsilan (TMS). Signali su označeni kao s=singlet; d=dublet; td = triplet dubleta; m=multiplet. Konstante sprege su izražene u Hertzima (Hz). Kratica Im- označava protone i ugljikove atome na imidazolskom prstenu, a Bn- označava protone i ugljikove atome benzilne skupine.

IR spektri su snimljeni na IR spektrometru *FTIR Perkin-Elmer Spectrum Two* te vizualizirani u programu SpectraGryph v1.0. Kruti uzorci su za snimanje pripremljeni u obliku KBr pastile, a tekući direktnim nanošenjem na pločice natrijeva klorida. Vrijednosti valnih brojeva su izražene u  $\text{cm}^{-1}$ .

Tališta dobivenih produkata su određena uređajem *Büchi Melting Point B-545* u otvorenim kapilarama i nisu korigirana.

Mehanokemijske sinteze spojeva su izvedene na kugličnom mlinu *IST 500* u posudicama za mljevenje od teflona s dvjema kuglicama u svakoj posudici uz frekvenciju mljevenja od 30 Hz, u različitim vremenskim intervalima u rasponu od 5 do 25 min.



MS spektri su snimljeni na HPLC-MS spektrometru *Agilent 1200 series, Agilent 6410* Laboratorija za biomimetičku kemiju, Zavoda za organsku kemiju i biokemiju na Institutu Ruđer Bošković.

## 3.2. PRIPRAVA *N*-SUPSTITUIRANOG IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA

### 3.2.1. *N*-benzilimidazol (**1**)

**Postupak A:** U dvogroj tikvici od 250 mL suspendiran je NaH (0,1 mol) u suhom THF (50 mL) pri 0°C uz miješanje. Dokapavan je imidazol (0,04 mol) otopljen (uz zagrijavanje i miješanje) u suhom THF (50 mL) pri 0°C kroz period od sat vremena. Nastala smjesa miješana je u atmosferi argona još sat vremena, a potom je dokapan benzil-bromid (0,04 mol) pri 0°C, te je ostavljeno miješati preko noći. Po završetku reakcije, suvišni NaH uništen je dodatkom metanola i otapalo upareno. Kruti ostatak otopljen je u 50 mL vode i smjesa profiltrirana, te ekstrahirana etil acetatom ili kloroformom (3 x 30 mL). Organski ekstrakt sušen je na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran te uparen. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu u sustavu kloroform : metanol = 9 : 1 dobiven je spoj **1**, žućkasta krutina (1,41 g, 61 %).

**Postupak B:** Imidazolu (0,02 mol) otopljenom u acetonitrilu (5 mL) dodani su benzil-bromid (0,02 mol) i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,02 mol). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi (72 sata). Po završetku reakcije, acetonitril je uparen. Kruti ostatak otopljen je u destiliranoj vodi (15 mL) i ekstrahiran diklormetanom (3 x 10 mL). Organski ekstrakt sušen je na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran i uparen. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu u sustavu otapala kloroform : metanol = 9 : 1 dobiven je spoj **1**, sivkasta krutina (0,6 g, 26 %). TSK, silikagel,  $R_f = 0,52$ , kloroform : metanol = 9 : 1;  $t_r = 72,2 - 75,2$  °C (lit.<sup>5</sup>  $t_r = 71 - 72$  °C) IR (KBr)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3086, 3069, 3027, 2966, 2941 (=C-H, C-H); 1603 (C=N); 1507, 1450, 1394, 1368 (C=C)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.75 (s, 1H, Im-H2), 7.39 – 7.32 (m, 2H, Bn-*m*), 7.32 – 7.27 (m, 1H, Bn-*p*), 7.27 – 7.22 (m, 2H, Bn-*o*), 7.18 (s, 1H, Im-H5), 6.91 (s, 1H, Im-H4), 5.19 (s, 2H; Bn-CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 137.83 (Bn-C1), 137.41 (Im-C2), 128.70 (Im-C4), 128.65 (Bn-*m*), 127.67 (Bn-*p*), 127.42 (Bn-*o*), 119.55 (Im-C5), 49.43 (Bn-CH<sub>2</sub>).

3.2.2. N-metilbenzimidazol (**2**)

**Postupak C:** U dvogroloj tikvici od 250 mL suspendiran je NaH (0,1 mol) u suhom THF (50 mL) pri 0°C uz miješanje. Dokapavan je benzimidazol (0,04 mol) otopljen (uz zagrijavanje i miješanje) u suhom THF (50 mL) pri 0°C kroz period od sat vremena. Nastala smjesa miješana je u atmosferi argona još sat vremena, a potom je dokapan benzil-bromid (0,04 mol) pri 0°C, te je ostavljeno miješati preko noći. Po završetku reakcije, suvišni NaH uništen je dodatkom metanola i otapalo upareno. Kruti ostatak otopljen je u 50 mL vode i smjesa profiltrirana, te ekstrahirana etil acetatom ili kloroformom (3 x 30 mL). Organski ekstrakt sušen je na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran te uparen. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu u sustavu kloroform : metanol = 9 : 1 dobiven je spoj **2**, žuta tekućina (4,57 g, 82%).

**Postupak D:** Benzimidazolu (0,02 mol) otopljenom u vodenoj otopini NaOH (7 mL, 50%) dodan je metil-jodid (0,05 mol) i DMSO (6 mL) uz miješanje. Nakon 20 minuta miješanja pri sobnoj temperaturi, miješanje je nastavljeno (1 sat) pri 40 °C. Po završetku reakcije, reakcijska je smjesa ekstrahirana dietil-eterom (3 x 10 mL). Organski ekstrakt ispran je s vodenom otopinom NaCl, sušen na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran i uparen. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu u gradijentu sustava otapala kloroform, kloroform : metanol = 9,5 : 0,5, 9 : 1 dobiven je spoj **2**, smeđa tekućina (0,39 g, 17%). TSK, silikagel,  $R_f$  = 0,43, kloroform : metanol = 9 : 1

**IR** (NaCl)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3087, 3054, 2944, 2909 (=C-H, C-H); 1616 (C=N); 1501, 1458, 1422, 1350 (C=C)

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : 8.17 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H, H5), 7.59 – 7.53 (m, 1H, H8), 7.27 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H, H7), 7.23 – 7.17 (m, 1H, H6), 3.84 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 143.61 (C4), 143.49 (C2), 134.50 (C9), 122.96 (C7), 122.12 (C6), 120.21 (C5), 109.35 (C8), 18.45 (N-CH<sub>3</sub>).

### 3.3. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBALDEHIDA

#### 3.3.1. Opći postupak formiliranja

Otopina odgovarajućeg *N*-metil supstituiranog azola (0,02 mol) u suhom THF (35 mL) ohlađena je na -60 °C (smjesa suhi led-aceton) u atmosferi dušika. Zatim je polagano, uz miješanje, dokapana otopina *n*-BuLi (1,6 mol dm<sup>-3</sup> u heksanu, 0,03 mol) kroz period od sat vremena. Reakcijska smjesa miješana je sat vremena na istoj temperaturi, a potom je polagano dokapan suhi DMF (0,07 mol). Smjesa je na toj temperaturi miješana 2 sata, a zatim je ostavljena da preko noći postepeno dostigne sobnu temperaturu. Reakcijskoj smjesi dodano je malo smrvljenog leda i oprezno dokapana vodena otopina HCl (3 mol dm<sup>-3</sup>, 20 mL). Nastala smjesa neutralizirana je zasićenom vodenom otopinom Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> do pH 8, te je uparen THF i preostala vodena otopina ekstrahirana kloroformom (3 x 50 mL). Organski ekstrakt sušen je na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran i uparen. Produkti su pročišćeni kromatografijom na stupcu.

#### 3.3.2. *N*-metilimidazol-2-karbaldehid (**3**)

Prema opisanom općem postupku formiliranja iz *N*-metilimidazola pripremljen je spoj **3**, žuta tekućina (1,34 g, 50%). TSK, silikagel,  $R_f = 0,40$ , diklormetan : metanol = 9,5 : 0,5  
**IR** (KBr)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3135, 3113, 2959 (=C-H, C-H); 2851 (C-H, aldehyd); 1688 (C=O); 1512 (C=N); 1485, 1411, 1384 (C=C)  
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/\text{ppm}$ : 9.82 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H, CHO), 7.28 (s, 1H, H5), 7.12 (s, 1H, H4), 4.03 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)  
**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta/\text{ppm}$  182.15 (CHO), 162.51 (C2), 131.48 (C5), 127.32 (C4), 34.95 (N-CH<sub>3</sub>).

#### 3.3.3. *N*-metilbenzimidazol-2-karbaldehid (**4**)

Prema opisanom općem postupku formiliranja iz spoja **2** pripremljen je spoj **4** sa onečišćenjem koje nije bilo moguće ukloniti kromatografijom, kao svijetlo smeđa krutina (0,015 g, 12%). TSK, silikagel,  $R_f = 0,43$ , etil acetat;  $t_r = 108 - 112$  °C (lit.<sup>28</sup>  $t_r = 114-116$  °C)  
**IR** (KBr)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3065, 3042, 2954 (=C-H, C-H); 2864 (C-H, aldehyd); 1697 (C=O); 1611 (C=N); 1486, 1462, 1420, 1358 (C=C)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 10.12 (s, 1H, CHO), 7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H5), 7.53 – 7.44 (m, 3H, H6,7,8), 4.16 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ /ppm: 185.06 (CHO), 142.71 (C2), 136.93 (C4), 136.21 (C9), 124.07 (C7), 122.32 (C6), 120.31 (C5), 110.62 (C8), 31.32 (N- $\text{CH}_3$ ).

### 3.4. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBALDEHIDA

#### 3.4.1. 2-hidroksimetil-N-metilimidazol (5)

U tikvicu (5 mL) sa  $\text{SiO}_2$  (0,100 g) dodana je voda (0,030 g), te je smjesa miješana kako bi se dobio vlažni  $\text{SiO}_2$  (0,130 g). Homogenoj smjesi dodan je spoj **3** (0,100 g, 0,9 mmol), nakon čega je smjesa miješana još 10 min. Potom je u smjesu dodan  $\text{NaBH}_4$  (0,017 g, 0,45 mmol) i smjesa miješana 5 min na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije, smjesa je ispirana smjesom metanol : diklormetan = 0,3 : 9,7 (3 x 6 mL) uz miješanje, do prestanka razvijanja vodika. Organski ekstrakt osušen je na bezvodnom  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , profiltriran i uparen. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu u sustavu otapala kloroform : metanol = 9 : 1 dobiven je spoj **5**, bijela krutina (0,091 g, 81%). TSK, silikagel,  $R_f = 0,24$ , kloroform : metanol = 9 : 1;  $t_r = 114 - 116$  °C (lit.<sup>29</sup>  $t_r = 116 - 119$  °C)

IR (KBr)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3437 (O-H); 3137, 3116, 2938 (=C-H, C-H); 1637 (C=N); 1499, 1450 (C=C); 1021 (C-OH)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$ /ppm: 7.06 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, H5), 6.75 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, H4), 5.27 (s, 1H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 4.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 3.64 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO)  $\delta$ /ppm: 147.30 (C2), 126.03 (C4), 121.85 (C5), 55.52 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 32.34 (N- $\text{CH}_3$ ).

#### 3.4.2. 2-hidroksimetil-N-metilbenzimidazol (6)

**Postupak E:** U tikvicu (5 mL) sa  $\text{SiO}_2$  (0,100 g) dodana je voda (0,030 g), te je smjesa miješana kako bi se dobio vlažni  $\text{SiO}_2$  (0,130 g). Homogenoj smjesi dodan je spoj **4** (0,100 g, 0,6 mmol), nakon čega je smjesa miješana još 10 min. Potom je u smjesu dodan  $\text{NaBH}_4$  (0,017 g, 0,3 mmol) i smjesa miješana 5 min na sobnoj temperaturi. Po završetku reakcije, smjesa je ispirana smjesom metanol : diklormetan = 0,3 : 9,7 (3 x 6 mL) uz miješanje, do

prestanka razvijanja vodika. Organski ekstrakt osušen je na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran i uparen. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu u sustavu otapala kloroform : metanol = 9 : 1 dobiven je spoj **6**, svijetlo smeđa krutina (0,031 g, 30 %).

**Postupak F:** U posudicu za mljevenje sa SiO<sub>2</sub> (0,030 g) dodana je voda (0,009 g), spoj **4** (0,050 g, 0,3 mmol) i NaBH<sub>4</sub> (0,006 g, 0,15 mmol), a u drugu posudicu za mljevenje NaCl (0,095 g). Reakcija se odvijala pri 30 Hz kroz period od 5 min, a potom još 20 min. Tijek reakcije praćen je IR-om. Po završetku reakcije, smjesa je otopljena u 20 mL smjese kloroform : metanol = 9 : 1 uz miješanje, profiltrirana, i otapalo upareno. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu u sustavu otapala kloroform : metanol = 9 : 1 dobiven je spoj **6**, svijetlo smeđa krutina (0,020 g, 39 %). TSK, silikagel,  $R_f = 0,45$ , kloroform : metanol = 9 : 1;  $t_t = 149-151$  °C (literaturna vrijednost nije dostupna)

**IR** (KBr)  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ : 3444 (O-H); 3056, 2959 (=C-H, C-H); 1615 (C=N); 1508, 1440, 1403, 1359 (C=C); 1031 (C-OH)

**<sup>1</sup>H NMR** (DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.52 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.28 – 7.21 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 7.21 – 7.14 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 5.60 (s, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.82 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : 153.96 (C<sub>2</sub>), 141.80 (C<sub>9</sub>), 136.07 (C<sub>4</sub>), 122.10 (C<sub>6</sub>), 121.37 (C<sub>7</sub>), 118.91 (C<sub>8</sub>), 109.91 (C<sub>5</sub>), 56.45 (CH<sub>2</sub>OH), 29.83 (N-CH<sub>3</sub>).

### 3.5. PRIPRAVA 2-BENZILAMINOMETIL-N-METILIMIDAZOLA (7)

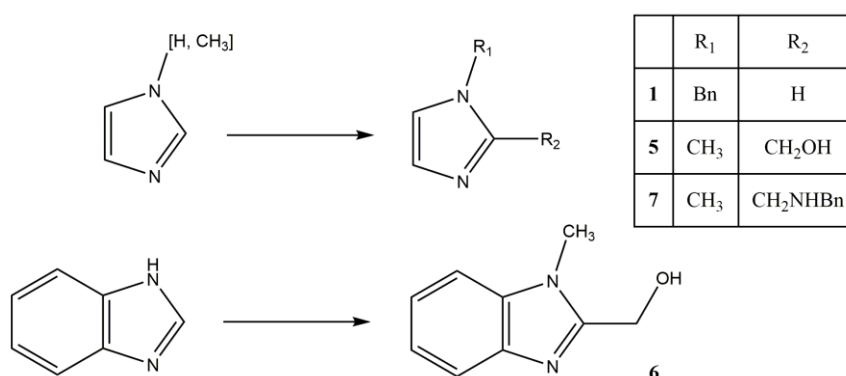
Otopini bezvodnog benzilamina (0,6 mL, 5,4 mmol) u 7,6 mL metanola dodana je otopina HCl-metanol (3 mol dm<sup>-3</sup>, 1,5 mL), spoj **3** (0,1 g, 0,9 mmol), te NaCNBH<sub>3</sub> (34 mg, 0,54 mmol). Smjesa je miješana na sobnoj temperaturi 72 sata. Po završetku reakcije, dodavan je koncentrirani HCl do pH <2 i uparen metanol. Ostatak je otopljen u 10 mL vode i ekstrahiran eterom (3 x 10 mL). Vodena otopina zalužena je krutim KOH na pH >10, zasićena s NaCl, te ekstrahirana eterom (5 x 10 mL). Organski ekstrakt sušen je na bezvodnom Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, profiltriran i uparen. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu u sustavu otapala kloroform : metanol = 9 : 1 dobiven je sirovi spoj **7**, žuta tekućina (0,064 g, 35 %). TSK, silikagel,  $R_f = 0,56$ , kloroform : metanol = 9 : 1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta/\text{ppm}$ : 7.37 – 7.31 (m, 8H, Bn-*o,m*), 7.30 – 7.27 (m, 2H, Bn-*p*), 7.15 – 7.11 (m, 1H, Im-H5), 6.94 (s, 1H, Im-H4), 4.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{NHBn}$ ), 4.01 (s, 2H, Bn- $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ).

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. UVOD

U okviru ovo rada opisana je priprava *N*-benzilimidazola (**1**), 2-hidroksimetil-*N*-metil derivata imidazola i benzimidazola (**5** i **6**), te 2-benzilaminometil-1-metilimidazola (**7**), shema 23.



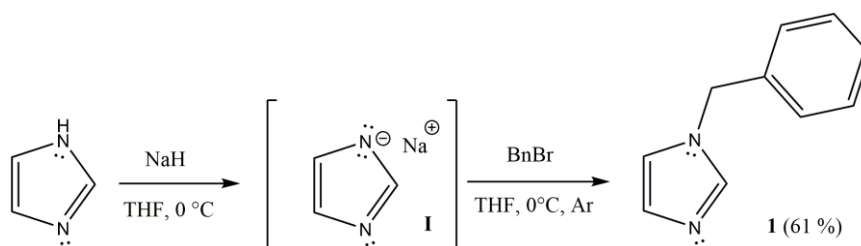
Shema 23. Priprava ciljnih spojeva

### 4.2. PRIPRAVA *N*-SUPSTITUIRANOG IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA

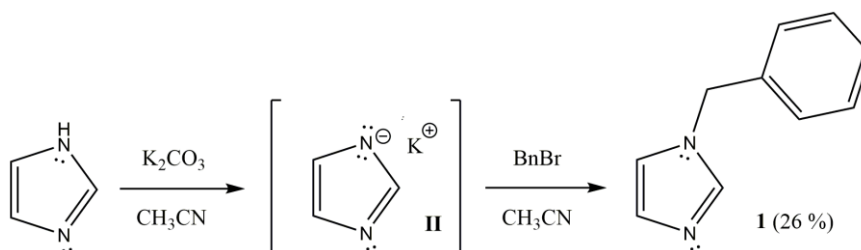
#### 4.2.1. Priprava *N*-benzilimidazola (**1**)

Reakcijom imidazola s natrijevim hidridom pri 0°C pripravljen je međuprodukt **I**, koji nije izoliran. Dodatkom benzil-bromida u atmosferi argona priređen je spoj **1**. Suvišni NaH uništen je dodatkom metanola i reakcijska smjesa ekstrahirana eterom. Pročišćavanjem smjese kromatografijom na stupcu dobiven je žućkasti, kruti spoj **1** u iskorištenju od 61% (postupak A, shema 24).

Spoj **1** također je pripravljen reakcijom u acetonitrilu pri sobnoj temperaturi, gdje je K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> korišten kao baza (postupak B). Dobivena je sivkasta krutina, uz znatno slabije iskorištenje od 26 % (shema 25). NMR-om je potvrđeno da se radi o istom spoju, no uz dodatne signale onečišćenja pri 3,2 i 4,2 ppm koji su vjerojatno uzrok samog obojenja. Uzrok slabog iskorištenja mogla bi biti slaba topljivost baze u acetonitrilu koji je bio korišten kao otapalo. Tretman ultrazvukom i povećanje volumena otapala ne utječu na otapanje baze.



Shema 24. Sinteza spoja **1** koristeći natrijev hidrid kao bazu (postupak A)

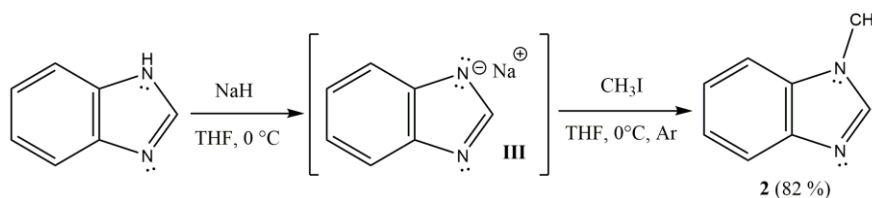


Shema 25. Sinteza spoja **1** koristeći kalijev karbonat kao bazu (postupak B)

U narednom vremenu spoj **1** biti će korišten u sintetskom putu analognom onome ostalih *N*-supstituiranih derivata azola, dakle prevesti će se u 2-karbaldehid, kako bi se u konačnici dobili 2-hidroksimetilni i 2-aminometilni derivat. Isti sintetski put provesti će se s *N*-benzilbenzimidazolom.

#### 4.2.2. Priprava *N*-metilbenzimidazola (**2**)

Reakcijom benzimidazola s natrijevim hidridom pri 0 °C pripravljen je međuprodukt **III**, koji nije izoliran. Dodatkom metil-jodida u atmosferi argona, priređen je spoj **2**. Suvišni NaH uništen je dodatkom metanola i reakcijska smjesa ekstrahirana etil-acetatom. Pročišćavanjem smjese kromatografijom na stupcu dobiven je žuti, tekući spoj **2** u iskorištenju od 82% (postupak C, shema 26).

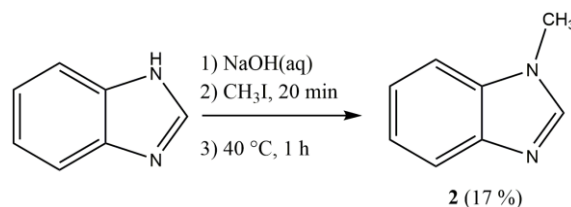


Shema 26. Sinteza spoja **2** koristeći natrijev hidrid kao bazu (postupak C)

Spoj **2** također je pripravljen dodatkom metil-jodida u otopinu benzimidazola u 50 %-tnoj NaOH (postupak D). Pročišćavanjem nastale smjese kromatografijom na stupcu dobiven



je smeđi, tekući spoj **4** u iskorištenju od 17 % (shema 27). Smeđa boja uzrokovana je alifatskim onečišćenjem, koje se također može vidjeti u spektrima čišćeg, žutog produkta, kao signal pri 1,24 ppm u  $^1\text{H}$  NMR (slika D4), te signali pri 18 i 58 ppm u  $^{13}\text{C}$  NMR (slika D5). Uzrok slabom iskorištenju mogla bi biti hidroliza  $\text{CH}_3\text{I}$ .



Shema 27. Sinteza spoja **2** koristeći natrijev hidroksid kao bazu (postupak D)

### 4.3. PRIPRAVA IMIDAZOLNOG I BENZIMIDAZOLNOG 2-KARBALDEHIDA

#### 4.3.1. Priprava *N*-metilimidazol-2-karbaldehida (**3**)

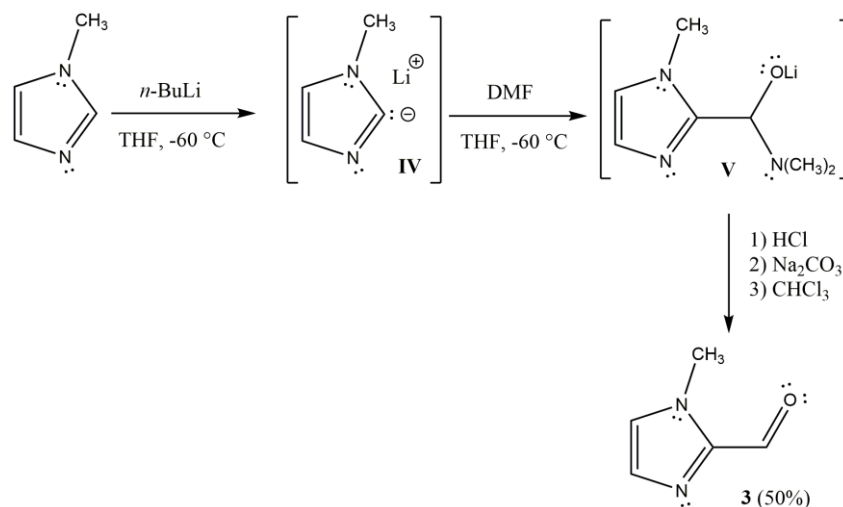
Reakcijom *N*-metilimidazola s *n*-butillitijem u atmosferi argona pri  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  priređen je međuprodukt **IV** *in situ*. Dodatkom dimetilformamida dobiven je tetraedarski međuprodukt **V**, čijom je hidrolizom vodenom otopinom HCl pripremljen spoj **3**. Reakcijska je smjesa neutralizirana otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , te ekstrahirana kloroformom. Pročišćavanjem smjese kromatografijom na stupcu dobiven je žuti, tekući spoj **3** u iskorištenju od 50% (shema 28).

#### 4.3.2. Priprava *N*-metilbenzimidazol-2-karbaldehida (**4**)

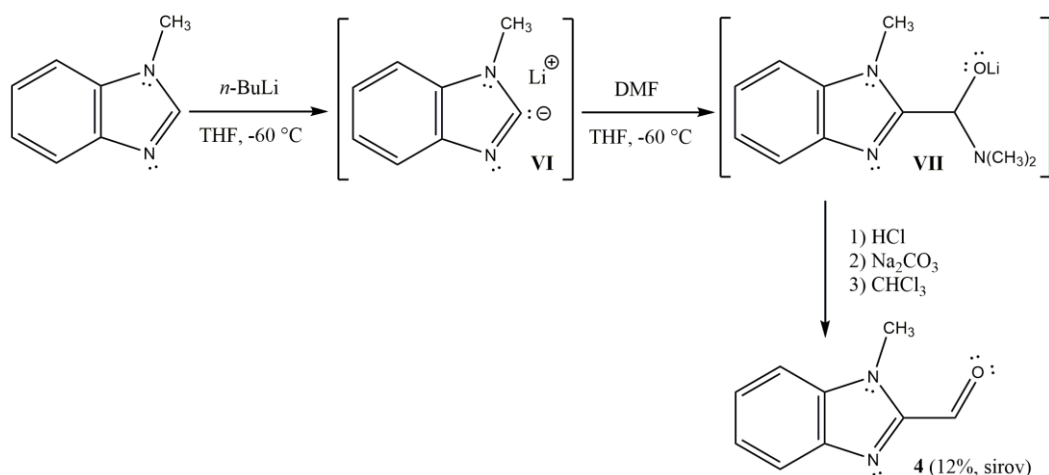
Reakcijom *N*-metilbenzimidazola s *n*-butillitijem u atmosferi argona pri  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  priređen je međuprodukt **VI** *in situ*. Dodatkom dimetilformamida dobiven je tetraedarski međuprodukt **VII**, čijom je hidrolizom vodenom otopinom HCl pripremljen spoj **4**. Reakcijska je smjesa neutralizirana zasićenom otopinom  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , te ekstrahirana kloroformom. TLC-om smjese detektirane su 4 komponente: dvije bliske pri vrhu, te po jedna pri sredini i pri dnu. Pročišćavanjem smjese kromatografijom na stupcu dobiven je svijetlo smeđi, kruti spoj **4** kao smjesa bliskih komponenata, u iskorištenju od 12 % (shema 29).

U sustavu diklormetan : metanol = 9,7 : 0,3 prvo gornja komponenta izlazi sama, a zatim u smjesi s drugom komponentom. U DMSO-u snimljeni  $^1\text{H}$  NMR spektar prve komponente, te smjese prve i druge pokazuju dva signala u području aldehidnih protona,

jedan pri 10, a drugi pri 9,7 ppm, s time da je kod prve komponente intenzivniji onaj pri 9,7, a kod smjese onaj pri 10 ppm.



Shema 28. Sinteza spoja **3**



Shema 29. Sinteza spoja **4**

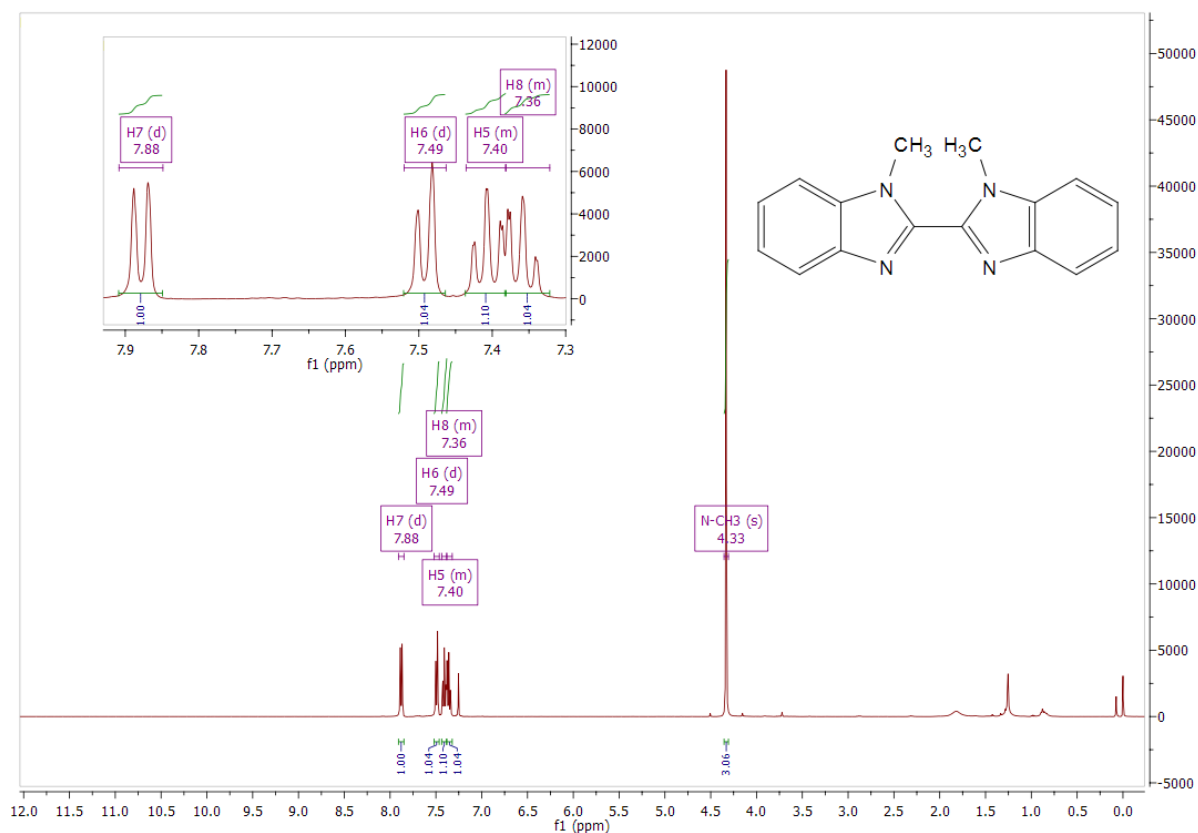
Usporedbom s literaturnim podacima,<sup>28</sup> utvrđeno je da pomak od 10 ppm odgovara alhidnom protonu spoja **4**. Spektri također pokazuju dva seta signala aromatskih i metilnih protona, kod kojih su odnosi intenziteta benzenskih protona u prvoj komponenti, odnosno smjesi analogni onima signala u području alhidnih protona, a odnosi intenziteta metilne skupine obrnuti. Nadalje, ni jedan spektar ne pokazuje proton na položaju 2 (pomak oko 8 ppm), što ukazuje na to da je i druga komponenta deprotonirana.

U deuteriranom kloroformu snimljeni <sup>1</sup>H NMR spektar smjese bliskih komponenata pokazuje jedan signal u području alhidnih protona pri 10 ppm, te također dodatni set

zasjenjenijih benzenskih, odnosno odsjenjenijih metilnih protona, manjih intenziteta, i ne pokazuje C2 proton (slika D13). Može se pretpostaviti da drugi set signala benzenskih i metilnih protona pripada nepolarnijem 2-supstituiranom *N*-metilbenzimidazolu.

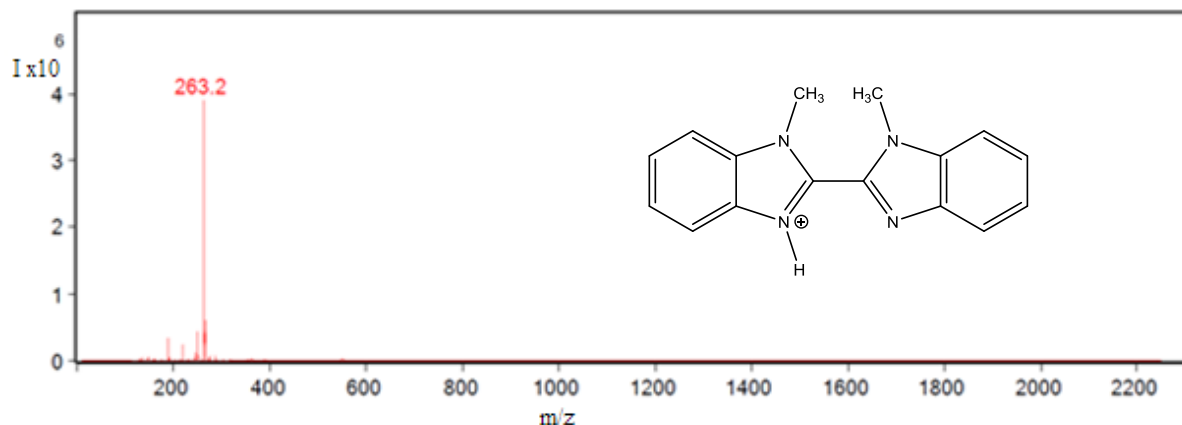
Pri određivanju tališta sirovog *N*-metilbenzimidazol-2-karbaldhida, samo dio uzorka rastalio se u rasponu 108-112 °C, što se otprilike podudara s literaturnom vrijednošću za aldehyd (114-116 °C).<sup>28</sup> Drugi dio ostao je krut i iznad 165 °C, te se može pripisati drugoj komponenti.

Nakon redukcije spoja **4** u odgovarajući alkohol, mrlja prve komponente (nepolarni nusprodukt), ostala je pri istoj  $R_f$  vrijednosti, dakle vjerojatno nije reagirao. Mrlja druge komponente (aldehyd) više nije bila prisutna, a pojavila se nova, polarnija komponenta (alkohol). To je omogućilo izolaciju same prve komponente, te je prema izostanku protona na položaju 2 u  $^1\text{H}$  NMR spektru potvrđeno da se radi o 2-supstituiranom *N*-metilbenzimidazolu. Izostanak protona kojim bi se supstituent mogao identificirati ukazuje da bi se moglo raditi o dimeru **1'**, 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazolu, budući da zbog simetrije molekule protoni daju jedan set signala (slika 5).



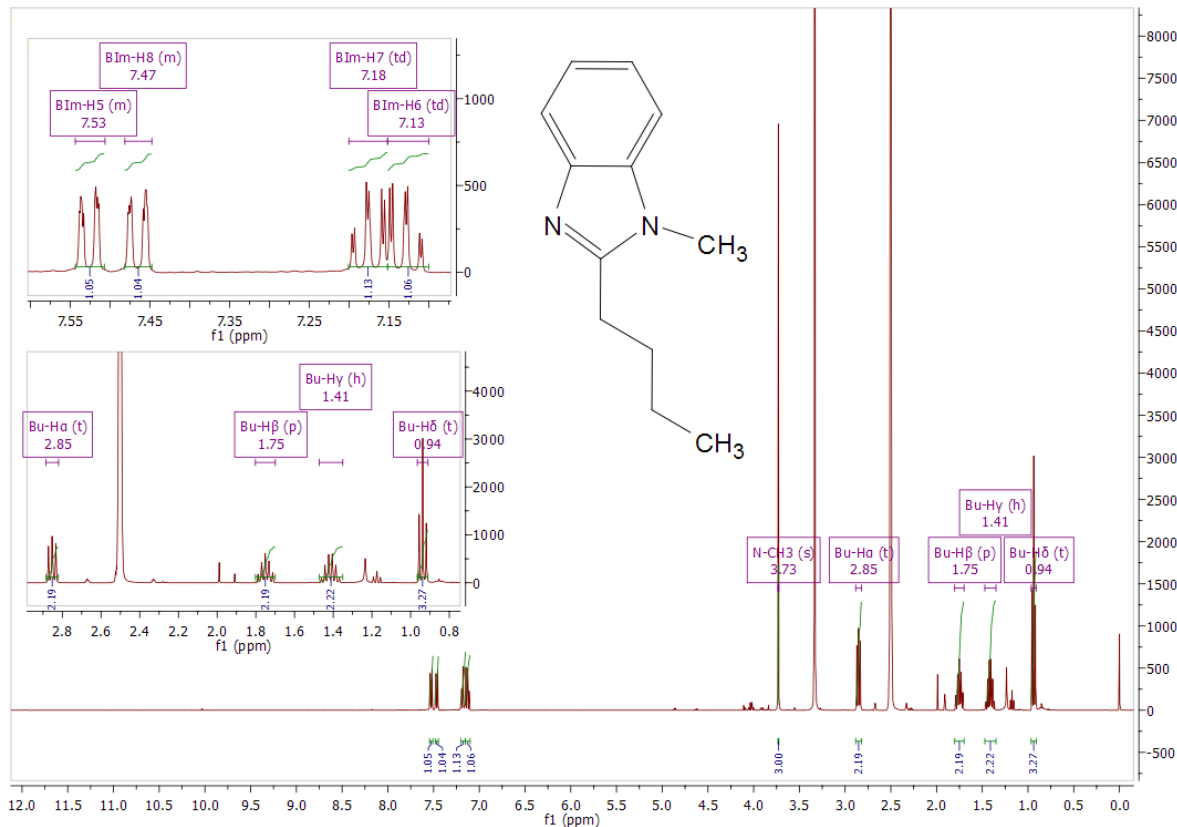
Slika 5.  $^1\text{H}$  NMR spektar 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazola

To se također podudara s krutim ostatkom pri određivanju tališta, budući da su tališta 2,2'-bibenzimidazola uglavnom veća od 360 °C,<sup>30</sup> a potvrđeno je masenom spektroskopijom. Masa molekulskog iona ( $[C_{16}H_{15}N_4]^+$ ) od 263,2 odgovara dvostrukoj masi monomera ( $[C_8H_7N_2]^+$ ; 131,1) s dodanim protonom (slika 6).



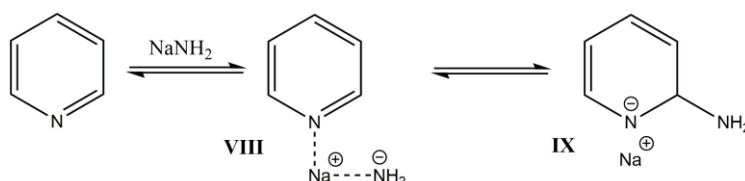
Slika 6. MS spektar 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazola

Treća komponenta reakcijske smjese karboniliranja je  $^1H$  NMR-om identificirana kao 2-butil-N-metilbenzimidazol (**2'**) (slika 7).



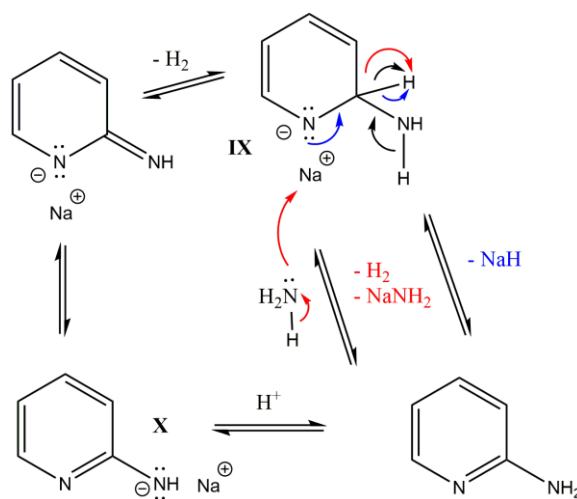
Slika 7.  $^1H$  NMR spektar 2-butil-N-metilbenzimidazola

Oba nusprodukta nastala su reakcijom analognom Čičibabinovoj aminaciji, kojom se djelovanjem natrijevog amida u tekućem amonijaku na piridin dobiva 2-aminopiridin. Reakcija započinje nastankom kompleksa **VIII**, kojem prethodi adsorpcija piridina na  $\text{NaNH}_2$  ako se u reakciji umjesto amonijaka koriste aprotična otapala u kojima on nije topljiv. Time se povećava parcijalni pozitivni naboj  $\alpha$ -ugljika i nukleofilni napad amidnog aniona usmjerava na položaj 2, dajući Meisenheimerov  $\sigma$ -međuprodukt **IX** (shema 30).<sup>31</sup>



Shema 30. Nastanak Meisenheimerovog kompleksa u Čičibabinovoj reakciji

Sljedeći korak izlazak je hidridnog aniona, za koji postoji nekoliko mogućih puteva. Eliminacija vodika pri čemu nastaje imin na položaju 2, koji tautomerizira u natrijev 2-piridinilamid (**X**), te reakcija završava njegovim protoniranjem; nastanak vodika i  $\text{NaNH}_2$  usklađenom eliminacijom hidrida s deprotoniranjem  $\text{NH}_3$ ; te eliminacijom  $\text{NaH}$ , pri čemu u oba slučaja nastaje produkt (shema 31).<sup>31,32</sup>



Shema 31. Načini eliminacije hidrida u Čičibabinovoj reakciji

Postoji nekoliko relevantnih faktora koji utječu na Čičibabinovu reakciju. Na prvom mjestu je bazičnost heterocikla: spojevi s  $\text{pK}_a$  vrijednosti u rasponu 5-8, a u koje spadaju piridini, kinolini, izokinolini, te benz- i naftimidazoli mogu se uspješno aminirati, dok kod ostalih do reakcije dolazi vrlo teško, ili čak ne uopće. Bazičnost spoja bitna je za nastanak

inicijalnog kompleksa s natrijevim amidom; ona utječe na sposobnost dušika da koordinira metalni ion, stoga mora biti dovoljno bazičan, no pretjerana bazičnost također povećava elektronsku gustoću na  $\alpha$  ugljiku, poništavajući efekt dobiven nastankom kompleksa. Drugi također za efikasnost reakcije bitni faktori su veličina parcijalnog pozitivnog naboja  $\alpha$  ugljika, polarizabilnost iminske veze samog spoja i lakoća aromatizacije  $\sigma$ -međuprodukta. Zanimljivo, najveće vrijednosti po svim točkama pripadaju upravo *N*-metilbenzimidazolu, te zbog toga vrlo lako, unutar nekoliko minuta daje produkt, dok su za reakciju s piridinom potrebna dva dana.<sup>33</sup>

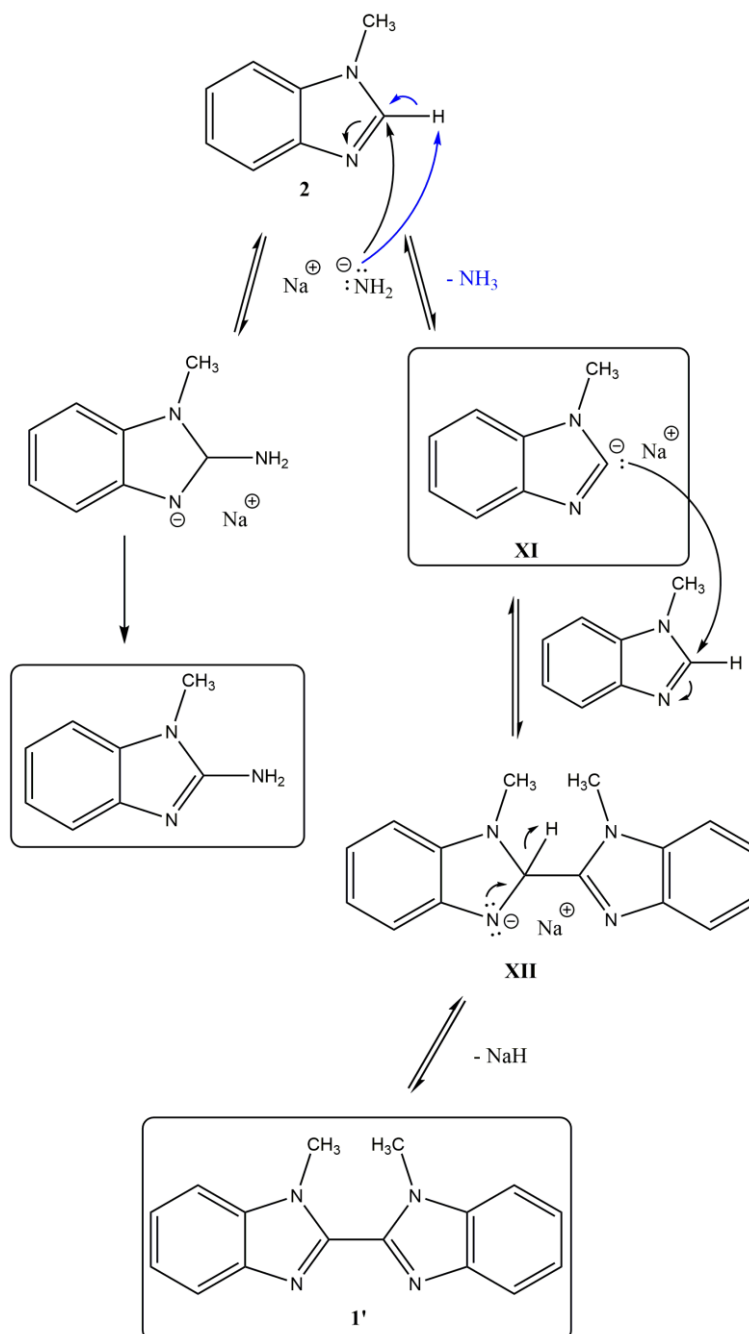
Još jedan ključan faktor je takozvana benzoanelacija, efekt gdje benzenski prsten kao elektron-odvlačeća skupina povećava parcijalni pozitivni naboj ugljika na položaju 2, te time omogućava eliminaciju hidrida. Najrelevantniji prikaz važnosti benzoanelacije jest činjenica da zbog nedostatka benzenskog prstena *N*-metilimidazol uopće ne daje produkt aminacije. Nadalje, polarnost korištenog otapala utječe na nastanak  $\sigma$ -međuprodukta: zbog velike dielektrične konstante ( $\epsilon = 25,4$ ), u tekućem amonijaku nastanak je vrlo brz čak i pri niskim temperaturama, dok se od ostalih otapala koriste THF, 1,2-dimetoksietan i tetralin.<sup>34</sup>

Konačni prikaz analogije jest nastanak nusprodukata u Čičibabinovoj aminaciji *N*-metilbenzimidazola: produkta metalacije na položaju 2 (**XI**), kao i međuprodukta **XII** preko kojeg eliminacijom NaH nastaje dimer **1'** (shema 32).<sup>13,35</sup>

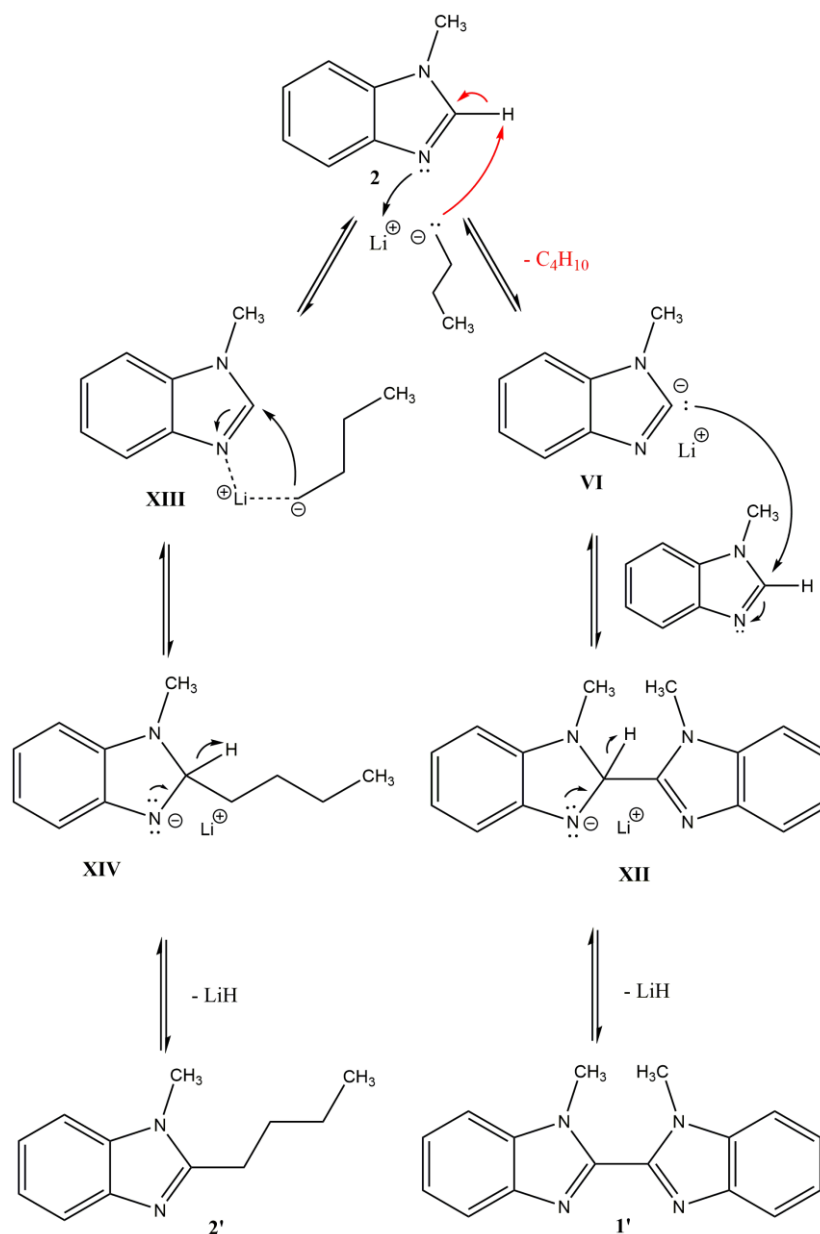
Uzimajući u obzir sve navedeno, vidljivo je da u prvom koraku reakcije karboniliranja može doći do analogne reakcije: reaktant je *N*-metilbenzimidazol, koji s lakoćom stupa u reakcije tipa Čičibabinove; korišteno otapalo je THF, a baza, *n*-butillitij također je kao i natrijev amid jaka baza i nukleofil. Time se dobiva sljedeći sustav reakcija: *n*-butillitij može deprotonirati reaktant na položaju 2, dajući produkt metalacije **VI**, ili koordinirati piridinski dušik imidazola, čime nastaje kompleks **XIII**. Nukleofilnim napadom butilnog aniona i eliminacijom LiH s međuprodukta **XIV** dobiva se 2-butil-*N*-metilbenzimidazol (**2'**). No, kako je litijev *N*-metilbenzimidazol-2-id (**VI**) dobar nukleofil, on također može napasti reaktant, čime analogno preko međuprodukta **XII** nastaje dimer **1'** (shema 33).

Reakcija karboniliranja *N*-metilimidazola dala je znatno bolje iskorištenje (50%) u odnosu na *N*-metilbenzimidazol (12%). Ovako nisko iskorištenje karboniliranja *N*-metilbenzimidazola može se objasniti većom količinom nastajanja nusprodukata, dimera **1'** i spoja **2'**, uslijed efekta benzoanelacije.

Stoga, reakcijski uvjeti koji su se činili nepovoljnima, kao što je miješanje reakcijske smjese samo 15 minuta nakon dodatka *n*-butillitija,<sup>6</sup> ili znatno razrijeđena reakcija u dietil-eteru,<sup>36</sup> gdje reaktant kristalizira na temperaturi od -60 °C pri kojoj se reakcija provodi, zapravo su bitni za izbjegavanje reakcije Čičibabinovog tipa. Time se smanjuje vjerojatnost nepoželjnih susreta (kratko vrijeme miješanja, razrjeđenje reakcijske smjese), ili čak otežava nastanak inicijalnog kompleksa (nepolarost otapala), a time i mogućnost nukleofilnog napada.



Shema 32. Čičibabinova reakcija i nastanak nusprodukta na *N*-metilbenzimidazolu



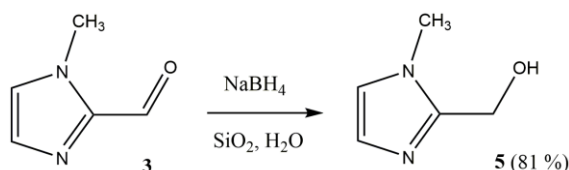
Shema 33. Nastanak nusprodukata u reakciji karboniranja *N*-metilbenzimidazola reakcijom analognom Čičibabinovoj aminaciji



#### 4.4. PRIPRAVA 2-HIDROKSIMETIL DERIVATA IMIDAZOLA I BENZIMIDAZOLA

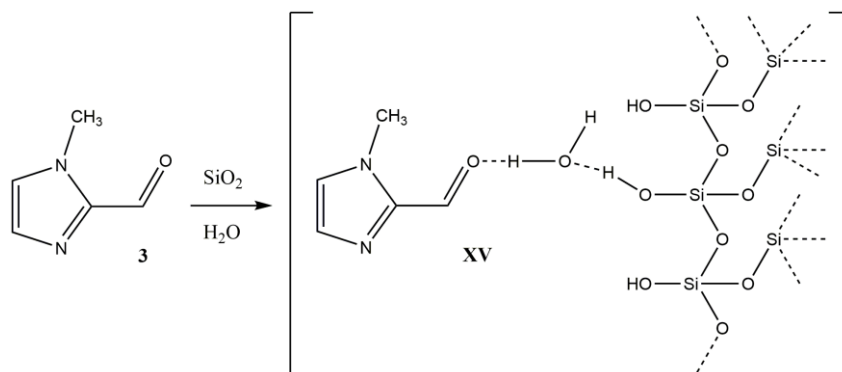
##### 4.4.1. Priprava 2-hidroksimetil-N-metilimidazola (5)

Reakcijom spoja **3** s  $\text{NaBH}_4$  na vlažnom  $\text{SiO}_2$  pripravljen je spoj **5**. Smjesa je ispirana sustavom diklormetan : metanol = 9,7 : 0,3 do prestanka razvijanja vodika. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu dobiven je bijeli, kruti spoj **5** u iskorištenju od 81% (shema 34).



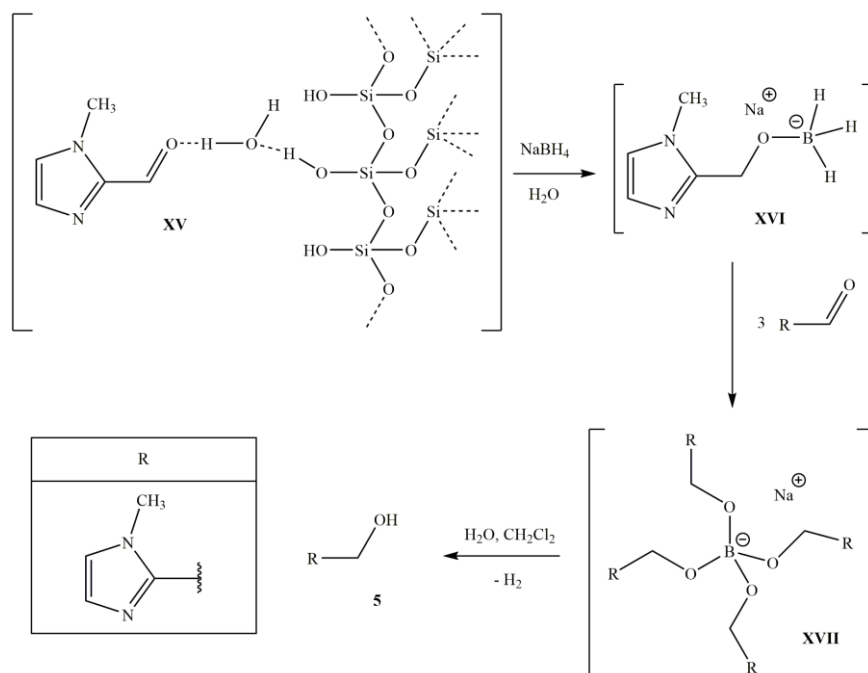
Shema 34. Sinteza spoja **5**

Efikasnost ovog postupka redukcije na krutoj fazi proizlazi iz nekoliko faktora: dvojaka uloga  $\text{SiO}_2$  kao adsorbensa i Lewisove kiseline povećava reaktivnu površinu između aldehida i  $\text{NaBH}_4$  njihovom adsorpcijom, te aktivira karbonilnu skupinu za nukleofilni napad (međuprodukt **XV**, shema 35).



Shema 35. Aktivacija karbonilne skupine aldehida adsorpcijom na vlažni silika gel

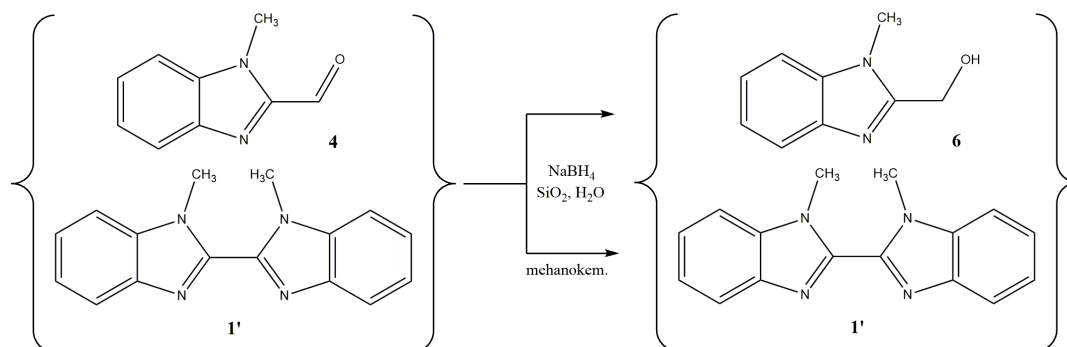
Drugi bitan faktor dvojaka je uloga vode u otapanju i disperziji  $\text{NaBH}_4$  po površini  $\text{SiO}_2$ , što pospješuje nastanak boratnih međuprodukata **XVI** i **XVII**, te hidrolizu međuprodukta **XVII**, povećavajući brzinu reakcije redukcije (shema 36).<sup>7</sup>



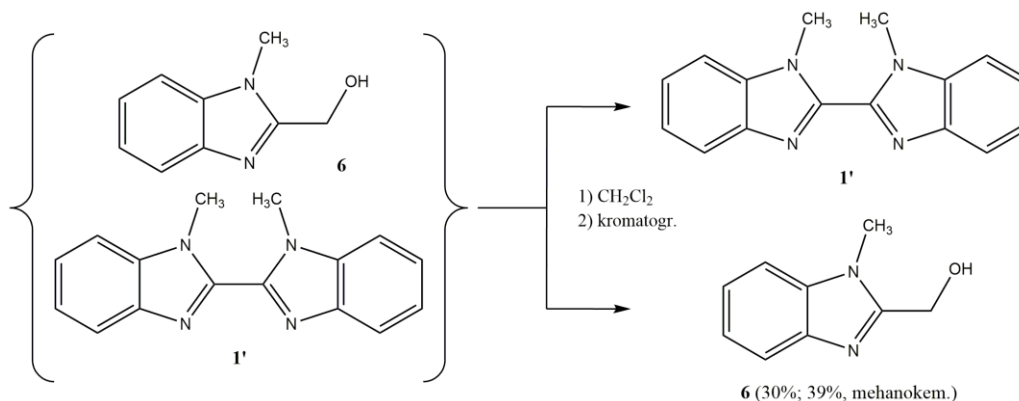
Shema 36. Nukleofilni napad hidrida na aktiviranu karbonilnu skupinu i hidroliza boratnog međuprodukta

#### 4.4.2. Priprava 2-hidroksimetil-N-metilbenzimidazola (6)

Reakcijom spoja 4 s  $\text{NaBH}_4$  na vlažnom  $\text{SiO}_2$  pripremljen je spoj 6; reakcija je provedena u tikvici te mehanokemijski (shema 37). Smjesa je ispirana sustavom diklormetan : metanol = 9,7 : 0,3 do prestanka razvijanja vodika. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu prvo izlazi 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazol, nusprodukt reakcije karboniliranja, izoliran kao smeđa krutina, a zatim spoj 6, dobiven kao svijetlo smeđa krutina u iskorištenju od 30% u tikvici, odnosno 39% mehanokemijskim postupkom (shema 38).



Shema 37. Sinteza spoja 6



Shema 38. Odjeljivanje spoja **6** od dimera **1'**, nusprodukta reakcije karboniliranja

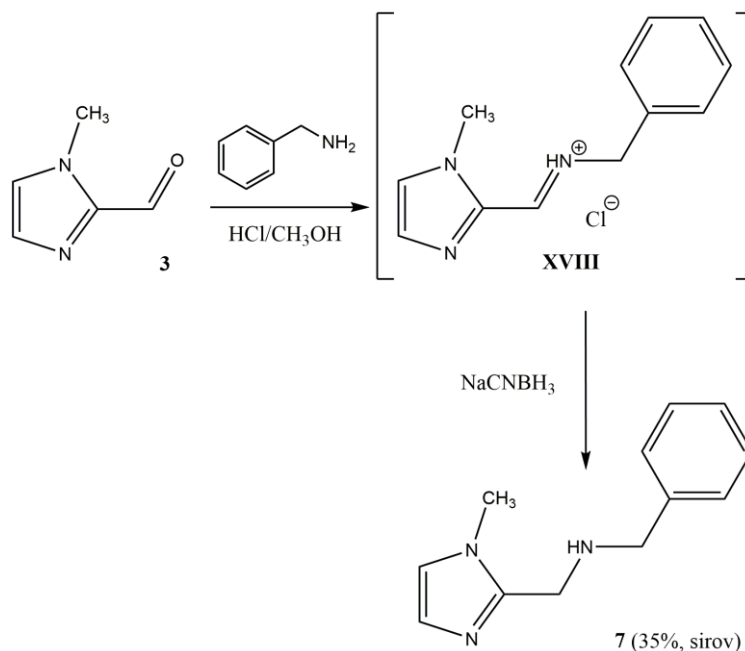
Slabo iskorištenje reakcije vjerojatno je uglavnom posljedica nečistog reaktanta, zbog čega je stvarna količina polaznog aldehida bila manja, a time i teoretska masa produkta.

#### 4.5. PRIPRAVA 2-BENZILAMINOMETIL-*N*-METILIMIDAZOLA (7)

Reakcijom spoja **3** i benzil-amina uz NaCNBH<sub>3</sub> i otopinu HCl u metanolu pripremljen je spoj **7**. Karbonilna skupina protoniranjem se aktivira za nukleofilni napad amina, čime nastaje iminijev međuprodukt **XVIII**, kojeg NaCNBH<sub>3</sub> selektivno reducira. Reakcijska smjesa zakiseljena je koncentriranom HCl kako bi se uništio preostali NaCNBH<sub>3</sub> i ekstrahirana eterom. Vodeni sloj neutraliziran je krutim KOH, te ponovno ekstrahirana eterom. Pročišćavanjem kromatografijom na stupcu dobiven je nečisti spoj **7** kao žuta tekućina, u iskorištenju od 35% (shema 39).

<sup>1</sup>H NMR spektrom sirovog produkta utvrđena je prisutnost neizreagiranog aldehida prema signalu aldehydnog protona, te dvije metilne skupine, od kojih odsjenjenija pripada aldehidu, i neizreagiranog benzilamina iz dvostrukih vrijednosti integrala fenilnih protona i signalima pri 8,43 i 3,82 ppm koji odgovaraju aminskim odnosno metilenskim protonima u spektru benzil-amina (8,32 i 3,71 ppm). Iz odnosa intenziteta signala metilnih skupina vidljivo je da se aldehid i produkt nalaze u otprilike jednakim količinama u smjesi. Iz toga, te integrala fenilnih protona, može se zaključiti da se tri komponente u smjesi nalaze u otprilike jednakom omjeru (slika 8).

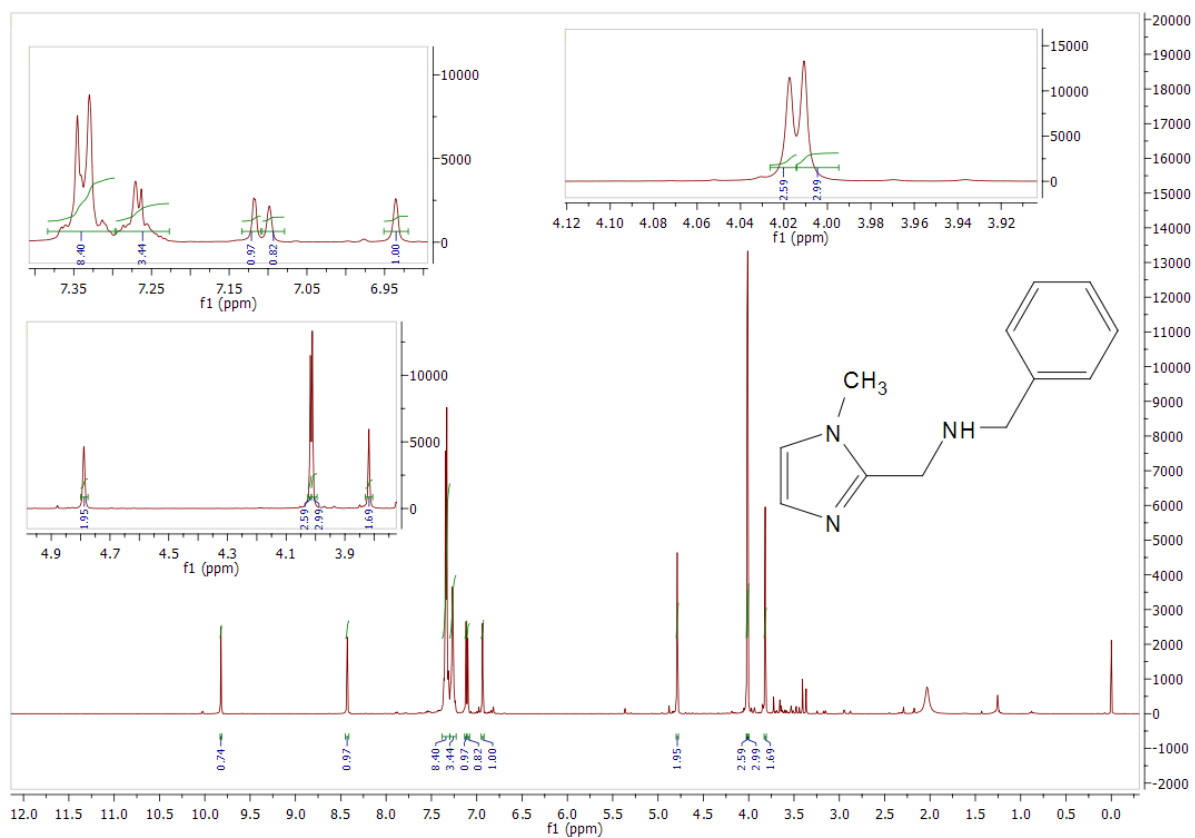
Pregledom literature utvrđeno je da optimalni pH raspon za nastanak iminijevog kationa iznosi 6-8, iako su također uspješno provedene reakcije u rasponu 4-10, te da ispod pH 3 dolazi do hidrolize cijanoborhidridnog aniona.



Shema 39. Reduktivna aminacija spoja 7 benzil-aminom

Osim toga, jedino ograničenje je količina protona potrebna za formiranje iminijevog kationa budući da se troši u reakciji, čime se povećava pH.<sup>8</sup> Stoga, ekvimolarna količina kiseline vjerojatno nije bila dovoljna. Nadalje, reakcijska je smjesa u 7,9 mL metanola sadržavala 1,5 mL otopine HCl-a u metanolu koncentracije 3 mol dm<sup>-3</sup>, dakle pH je vjerojatno bio znatno niži od 3, te nastanak iminijevih kationa nije bio potpun, a od onih koji su nastali nisu svi reducirani.

Dakle, kako bi se poboljšala efikasnost reakcije, trebalo bi podesiti količinu kiseline i kiselost reakcijske smjese, ili provesti reakciju bez kiseline, budući da aromatski prsten odvlači elektronsku gustoću s karbonilnog ugljika, čineći ga podložnijim nukleofilnom napadu amina.

Slika 8.  $^1\text{H}$  NMR spektar sirovog produkta reduktivne aminacije

## § 5. ZAKLJUČAK

Pripravljani su 1,2-disupstituirani derivati imidazola i benzimidazola, te *N*-benzilimidazol. *N*-metilbenzimidazol, dobiven *N*-alkiliranjem iz benzimidazola, i *N*-metilimidazol prevedeni su karboniliranjem u odgovarajuće 2-karbaldehide, te reducirani u odgovarajuće alkohole. Također, iz imidazolnog aldehida pripremljen je nečisti amin reduktivnom aminacijom s benzil-aminom.

Nastanak 2-butil-1-metilbenzimidazola i 1,1'-dimetil-2,2'-bibenzimidazola kao nusprodukata reakcije karboniliranja *N*-metilbenzimidazola, objašnjen je reakcijom analognom Čičibabinovoj aminaciji. Eliminaciju hidridnog iona omogućava smanjenje elektronske gustoće na položaju 2 elektron-odvlačćim svojstvima benzenskog prstena, efekt poznat kao benzoanelacija. Sukladno, zbog odsutnosti benzenskog prstena pri karboniliranju imidazola ne dolazi do takve reakcije.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Ac	acetil
Ala	alanin
Bn	benzil
Bu	butil
Cy	cikloheksil
DEPT-Q	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer - Quarternary</i>
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil sulfoksid
$\epsilon$	dielektrična konstanta
Glu	glutamat
Gly	glicin
H-NMP	<i>N</i> -metil-2-pirolidonij
HMTA	heksametilentetramin
Im	imidazol
IR	infracrveno
<i>K</i>	konstanta ravnoteže
lit.	literaturno
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	metil
MS	masena spektroskopija
NAD	nikotinamidadenindinukletid
NMR	nuklearna magnetska rezonancija
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	fenil
Phe	fenilalanin
PPA	polifosforna kiselina
ppm	<i>parts per million</i>
$R_f$	faktor zaostajanja
SDS	natrijev dodecilsulfonat
<i>t</i>	<i>tert</i>
Tr	tritol
THF	tetrahidrofuran
Trp	triptofan
TMP	2,2',6,6'-tetrametilpiperidin
TMS	tetrametilsilan
TSK	tankoslojna kromatografija
Tyr	tirozin
UV	ultraljubičasto
UZ	ultrazvuk

## § 7. LITERATURNI IZVORI

1. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2. izdanje, Oxford University Press, New York, 2001, str. 1165.
2. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5. izdanje, Wiley & Sons, West Sussex, 2010, str. 503.
3. A. B. Rudine, M. G. Walter, C. C. Wamser, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 4292–4295.
4. P. Fournari, P. de Cointet, E. Laviron, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **6** (1968) 2438–2446.
5. P. Iversen, H. Lund, *Acta Chem. Scand.* **20** (1966) 2649–2657.
6. L. R. Milgrom, P. J. F. Dempsey, G. Yahioğlu, *Tetrahedron* **52** (1996) 9877–9890.
7. B. Zeynizadeh, T. Behyar, *J. Braz. Chem. Soc.* **16** (2005), 1200–1209.
8. R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 2897–2904.
9. M. Banerjee, R. Karri, A. Chalana, R. Das, R. K. Rai, K. S. Rawat, B. Pathak, G. Roy, *Chem. Eur. J.* **23** (2017), 5696–5707
10. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5. izdanje, Wiley & Sons, West Sussex, 2010, str. 455.
11. H. Walba, R. W. Isensee, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 2789–2791.
12. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5. izdanje, Wiley & Sons, West Sussex, 2010, str. 458.
13. C. D. Hadole, J. D. Rajput, R. S. Bendre, *Organic Chem. Curr. Res.* **7** (2018)
14. B. Pilarski, *Liebigs Ann. Chem.* **1983** (1983) 1078–1080.
15. S. Chen, R. F. Graceffa, A. A. Boezio, *Org. Lett.* **18** (2016) 16–19.
16. A. Chakraborty, S. Debnath, T. Ghosh, D. K. Maiti, S. Majumdar, *Tetrahedron* **74** (2018) 5932–5941.
17. M. Zakeri, M. M. Nasef, E. Abouzari-Lotf, H. Haghi, *Res. Chem. Intermed.* **41** (2015) 10097–10108.
18. M. Patanapongpibul, C. Zhang, G. Chen, S. Guo, Q. Zhang, S. Zheng, G. Wang, Q.-H. Chen, *Bioorg. Med. Chem.* **26** (2018) 4751–4760.
19. M. M. Elchaninov, E. V. Pyatnitsyna, *Russ. J. Gen. Chem.* **87** (2017) 420–424.
20. Y. Ogata, A. Kawasaki, F. Suigura, *Tetrahedron* **24** (1968) 5001–5010

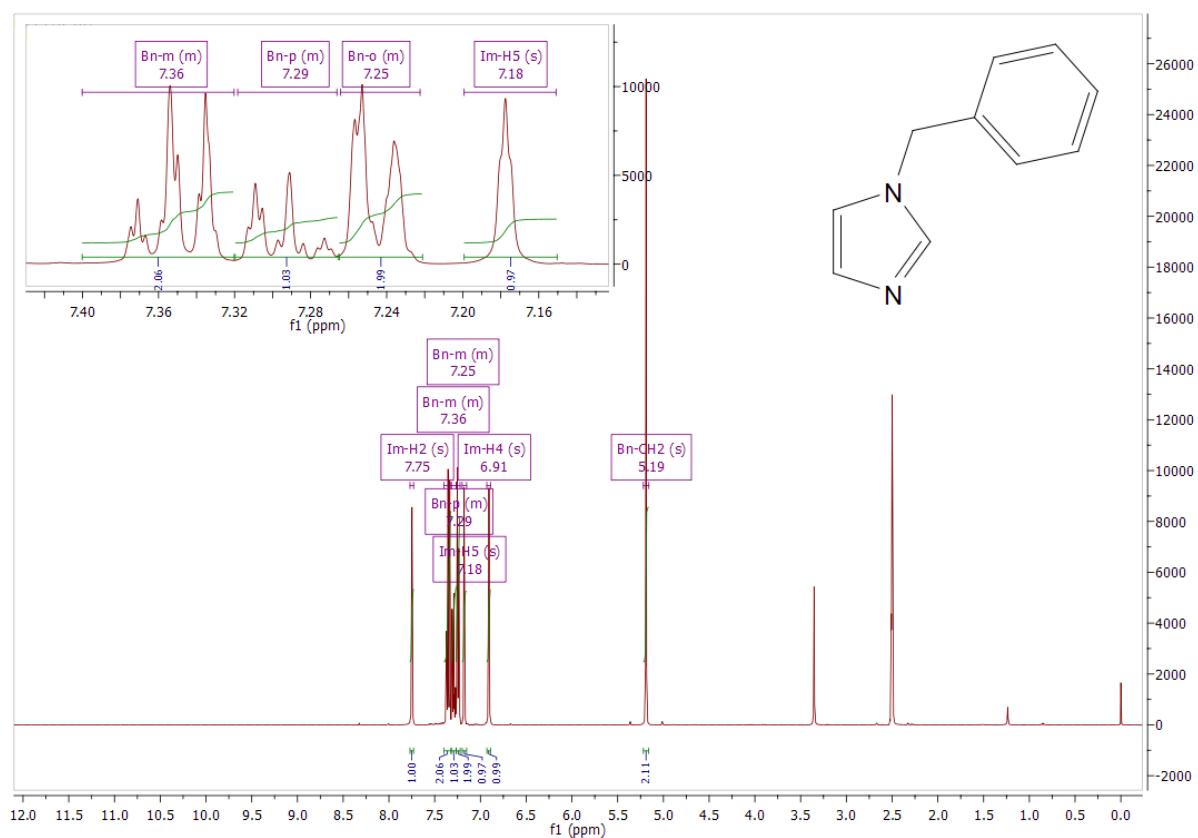


21. M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6. izdanje, Wiley & Sons, Hoboken, 2007, str. 726-727.
22. S. H. Pine, J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond, *Organska Kemija*, 2. promijenjeno izdanje, Školska Knjiga, Zagreb, 1984., str. 257-258, 335.
23. N. Minakawa, A. Matsuda, Z. Xia, L. I. Wiebe, E. E. Knaus, *J. Labelled Compd. Rad.* **38** (1996) 809-824.
24. C. Mühlen, J. Linde, L. Rakers, T. T. Y. Tan, F. Kampert, F. Glorius, F. E. Hahn, *Organometallics* **38** (2019) 2417-2421.
25. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2. izdanje, Oxford University Press, New York, 2001, str. 353-355.
26. D. De, M. Seth, A. P. Baduri, *Steroids* **56** (1991) 189-194.
27. A. E. Moormann, *Synthetic Commun.* **23** (1993) 789-795.
28. K. Baumann, *Priprava novih heterocikličkih oksima i njihova učinkovitost pri reaktivaciji fosforiliranih kolinesteraza*, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, str. 58.
29. [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_US\\_CB0758105.aspx](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB0758105.aspx) (datum pristupa 3. listopada 2019.)
30. G. Holan, E. L. Samuel, B. C. Ennis, R. W. Hinde, *J. Chem. Soc. (C)* **1** (1967) 20-25.
31. C. K. McGill, A. Rappa u A. R. Katritzky (ur.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 44, Academic Press, San Diego, 1988, str. 2-4.
32. C. K. McGill, A. Rappa u A. R. Katritzky (ur.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 44, Academic Press, San Diego, 1988, str. 7-8.
33. C. K. McGill, A. Rappa u A. R. Katritzky (ur.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 44, Academic Press, San Diego, 1988, str. 15-17.
34. C. K. McGill, A. Rappa u A. R. Katritzky (ur.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 44, Academic Press, San Diego, 1988, str. 20-21.
35. C. K. McGill, A. Rappa u A. R. Katritzky (ur.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 44, Academic Press, San Diego, 1988, str. 5-6.
36. K. Baumann, *Priprava novih heterocikličkih oksima i njihova učinkovitost pri reaktivaciji fosforiliranih kolinesteraza*, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2014, str. 54.

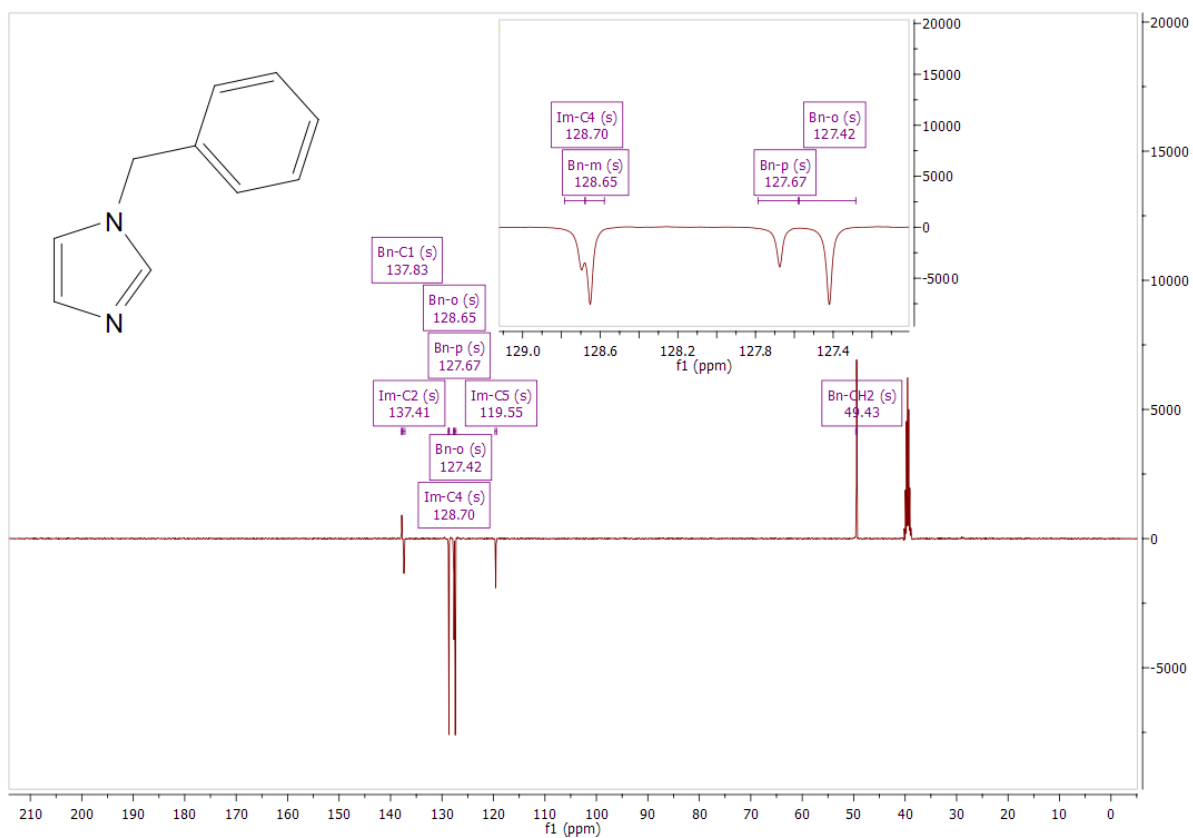
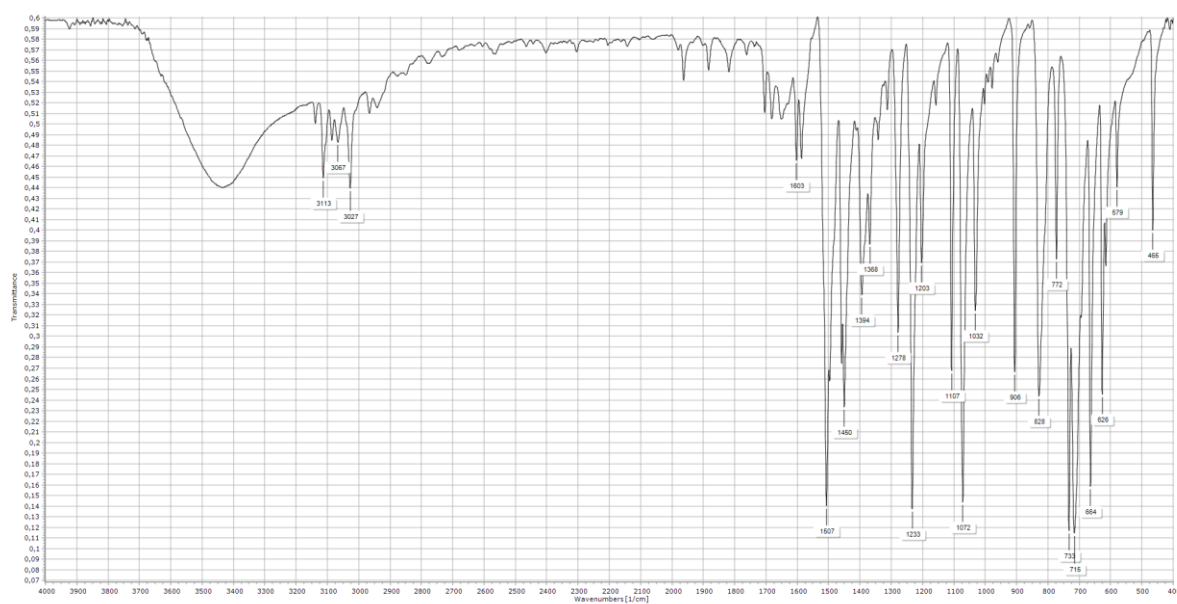
## § 8. DODATAK

### 8.1. SPEKTRI ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ (DEPT-Q)), IR)

#### 8.1.1. N-benzilimidazol (*1*)

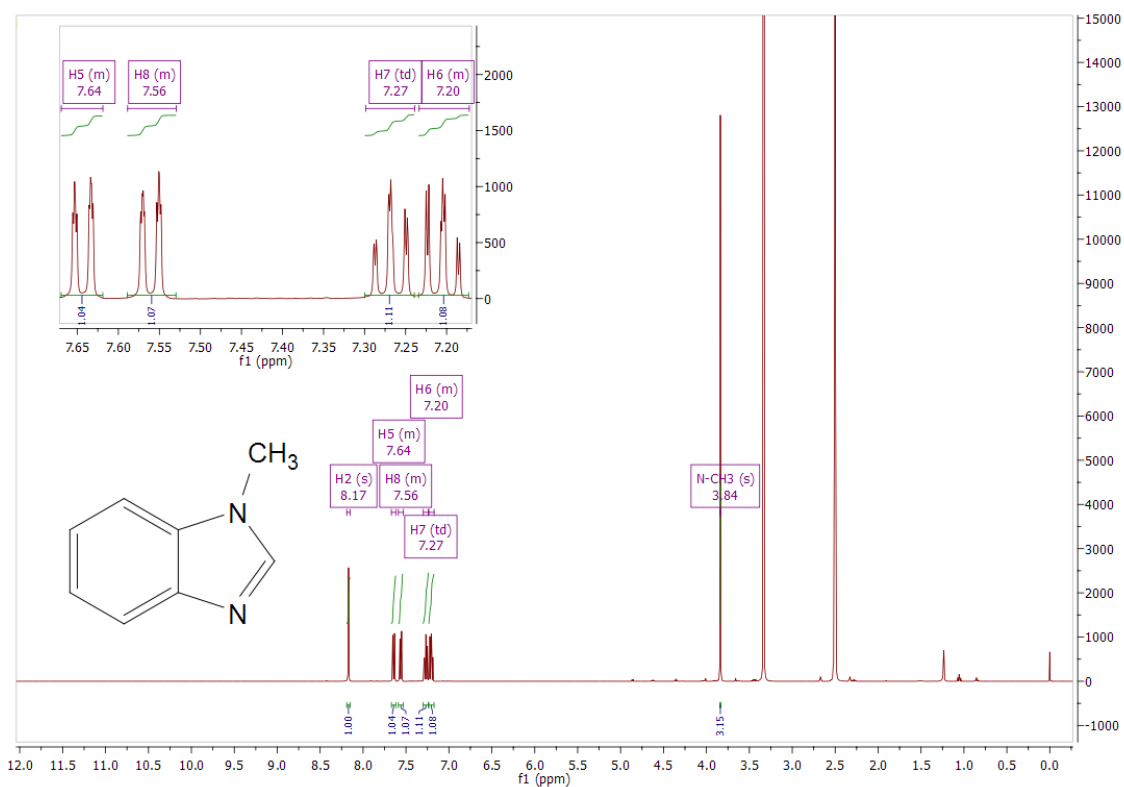
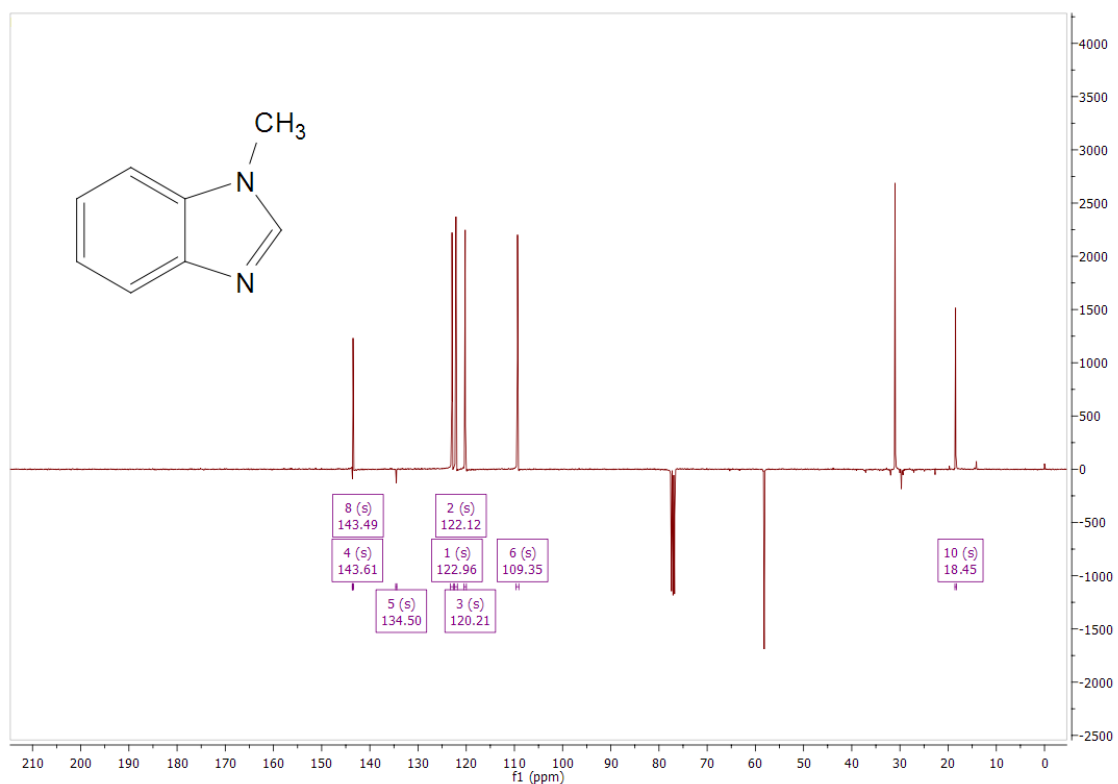


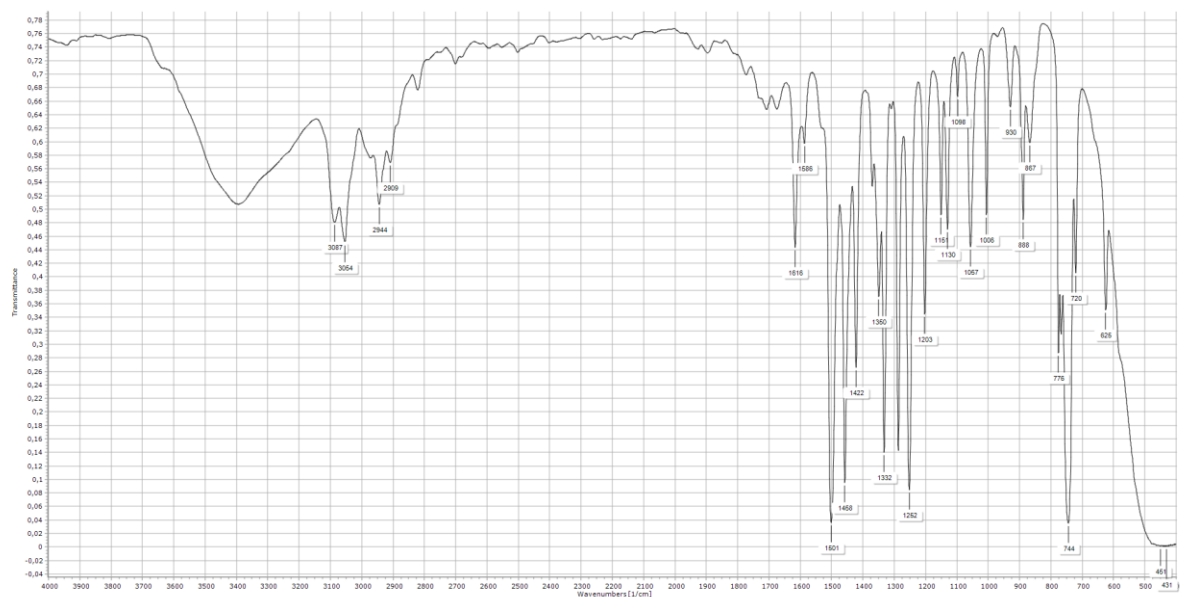
Slika D1.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja **1**

Slika D2.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 1

Slika D3. IR spektar spoja 1

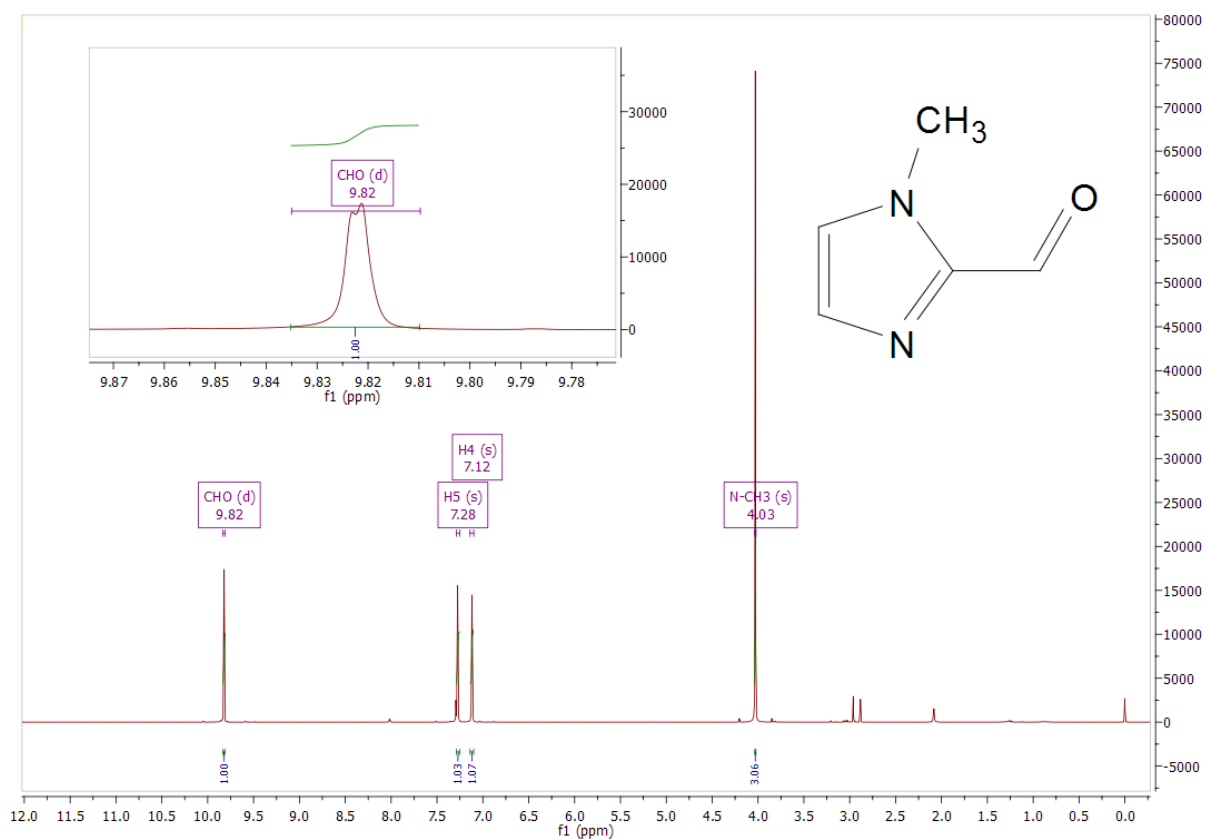
## 8.1.2. N-metilbenzimidazol (2)

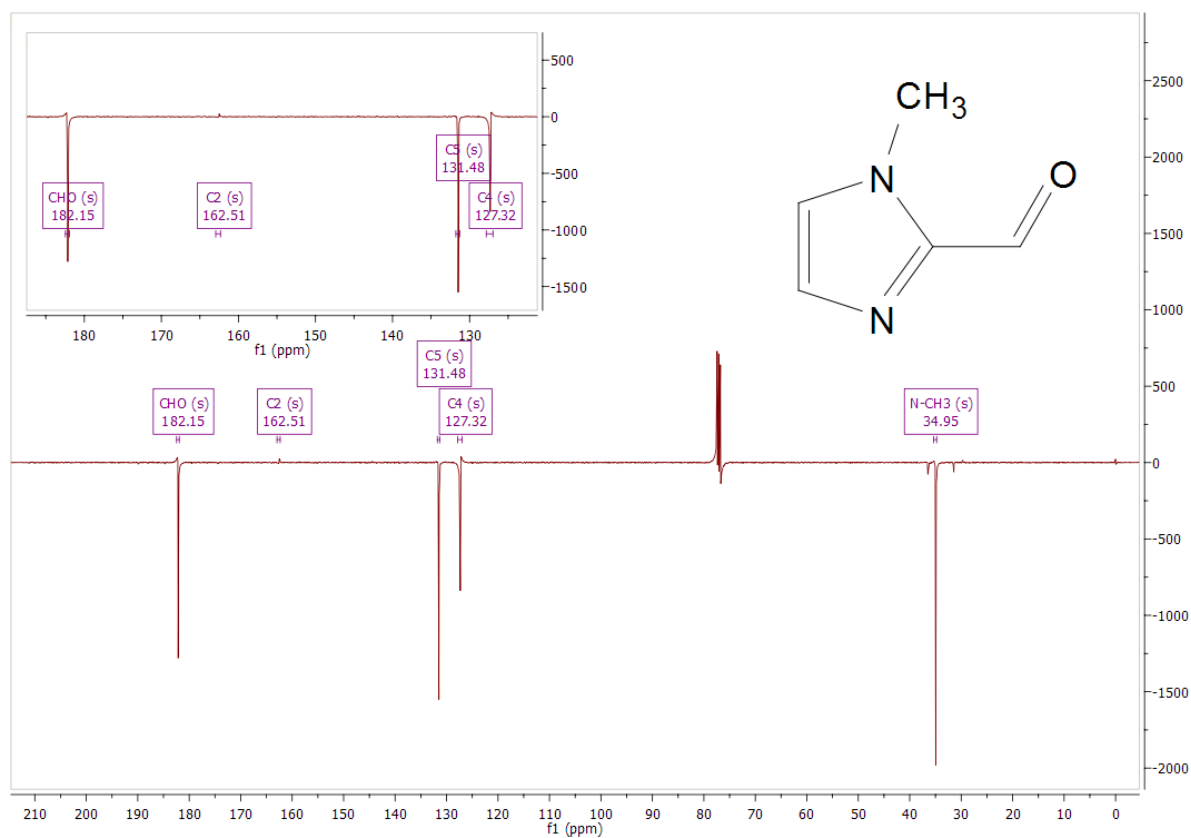
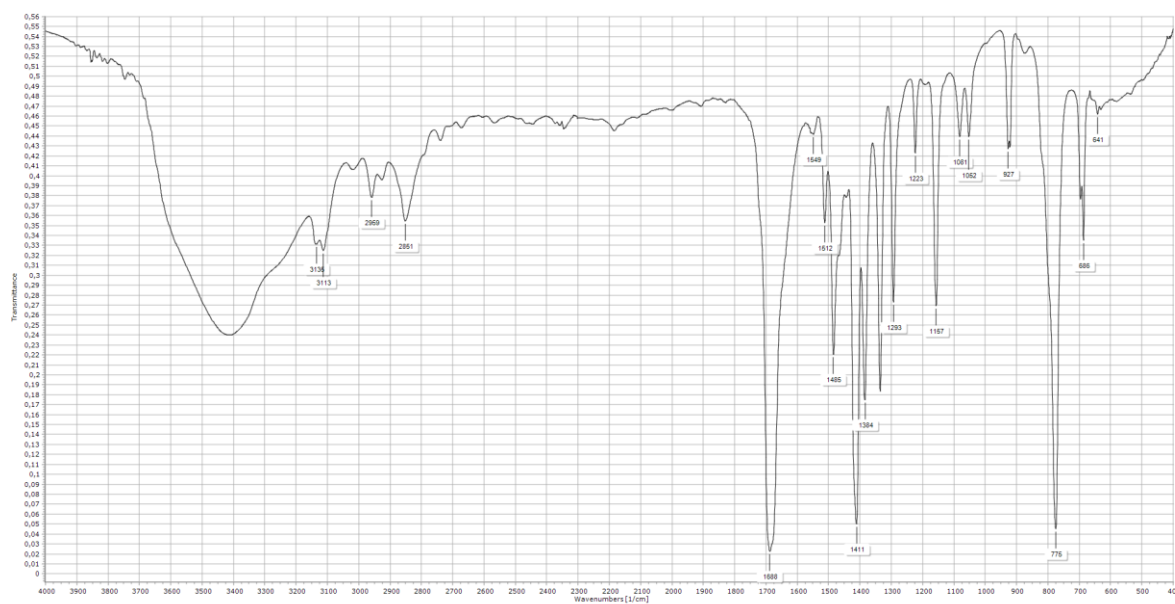
Slika D4.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 2Slika D5.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 2



Slika D6. IR spektar spoja 2

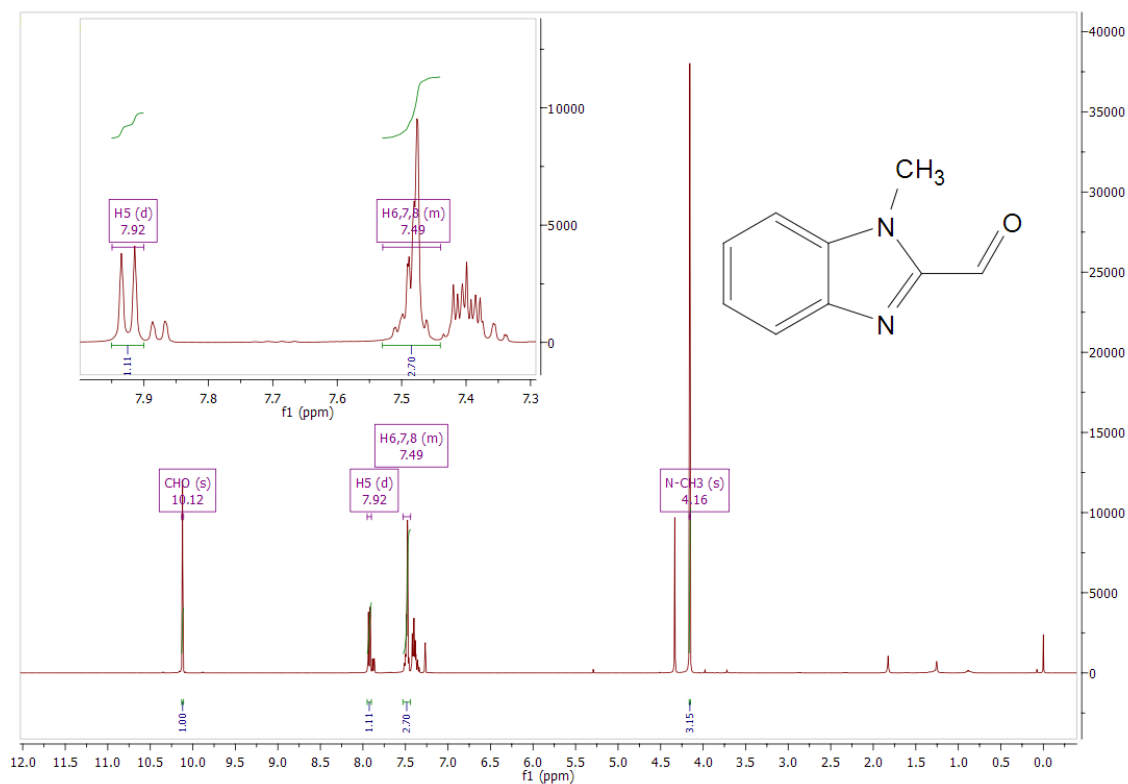
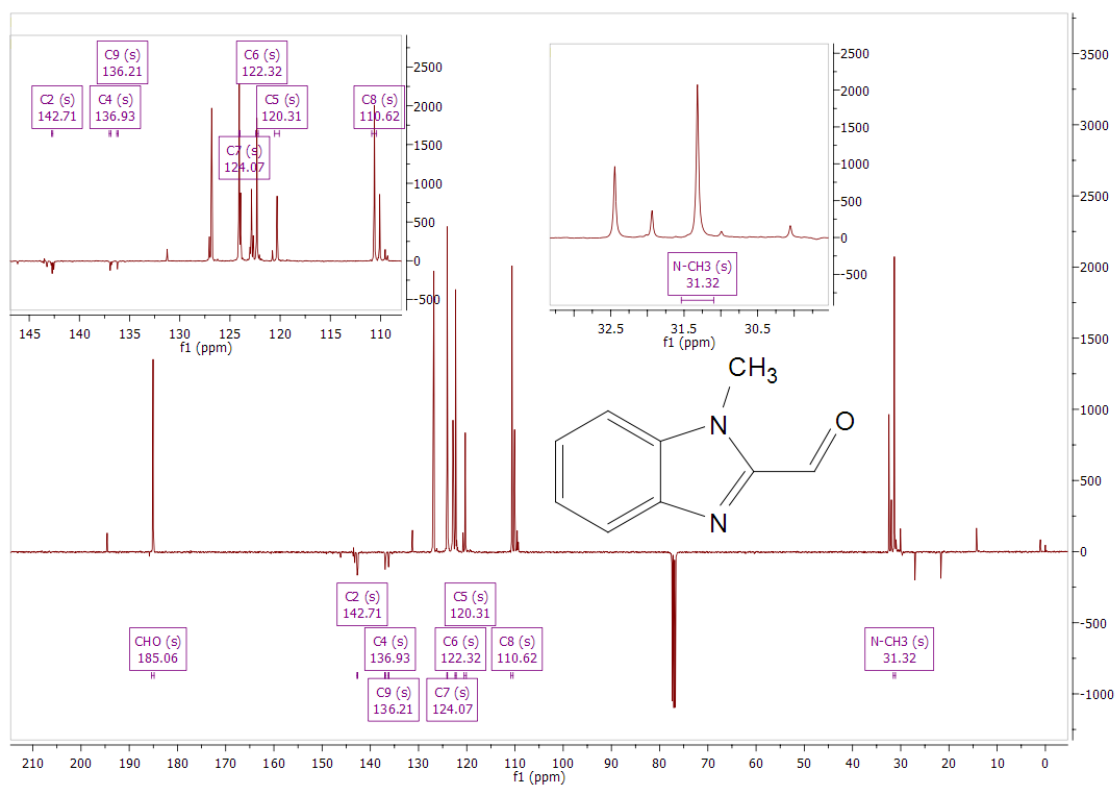
## 8.1.3. N-metilimidazol-2-karbaldehid (3)

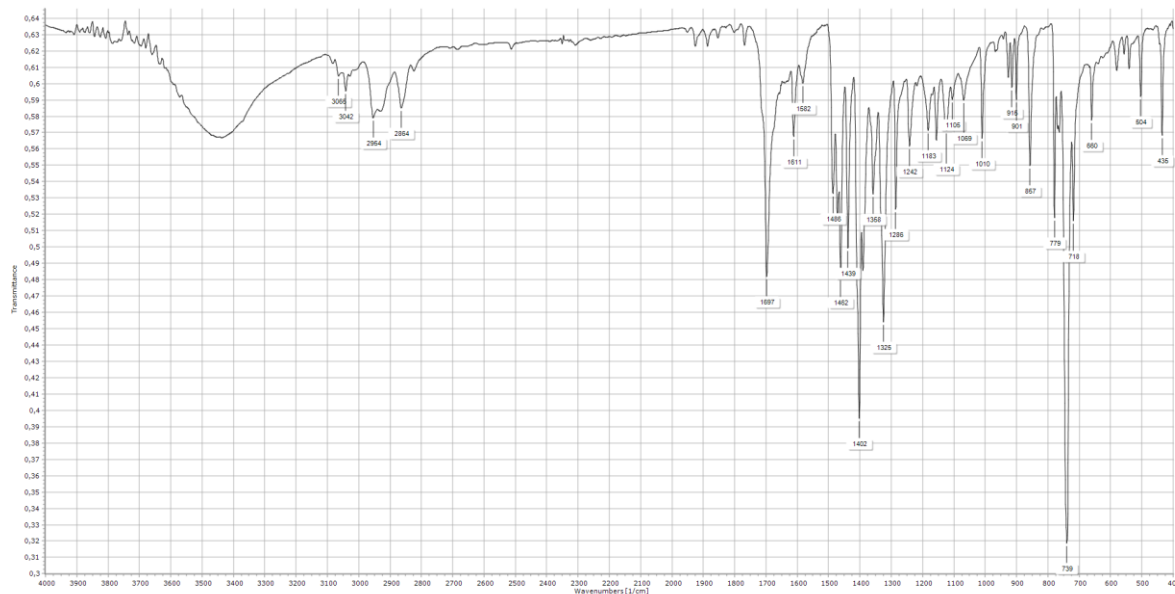
Slika D7. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 3

Slika D8.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 3

Slika D9. IR spektar spoja 3

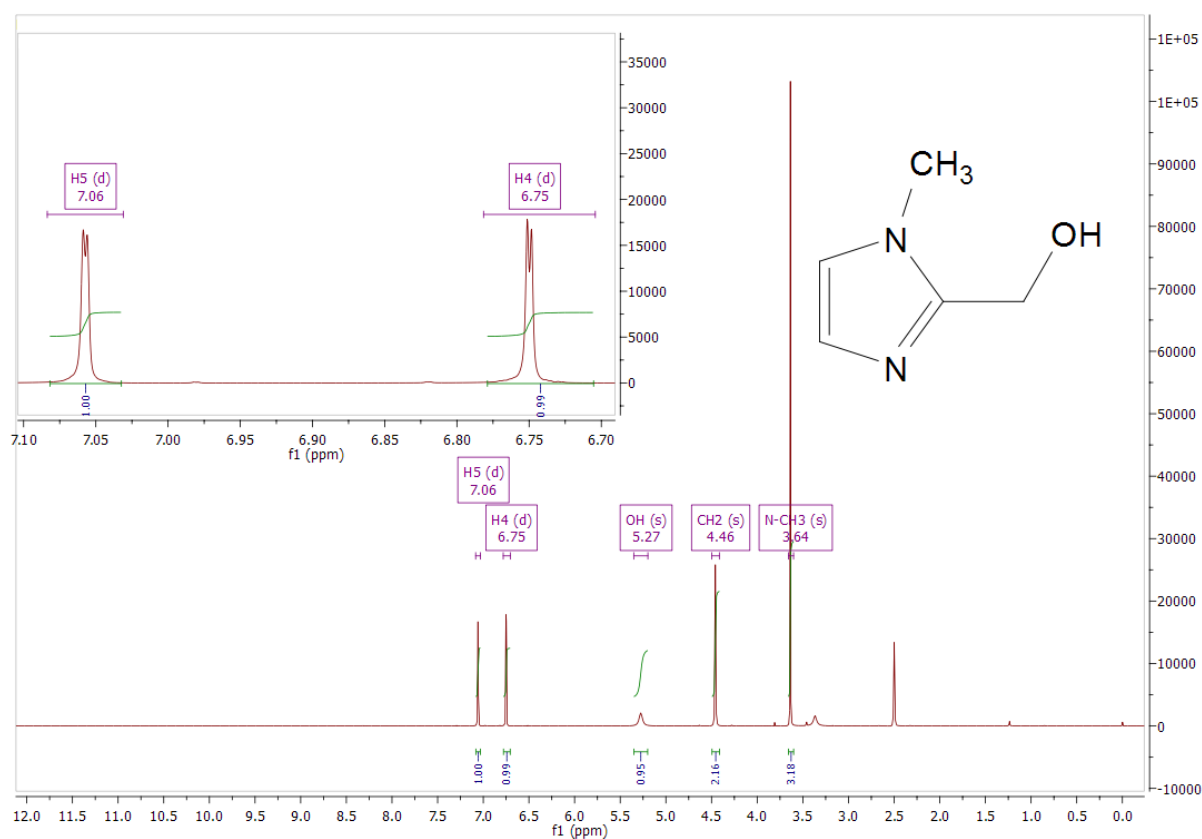
#### 8.1.4. N-metilbenzimidazol-2-karbaldehyd (4)

Slika D10.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 4Slika D11.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 4

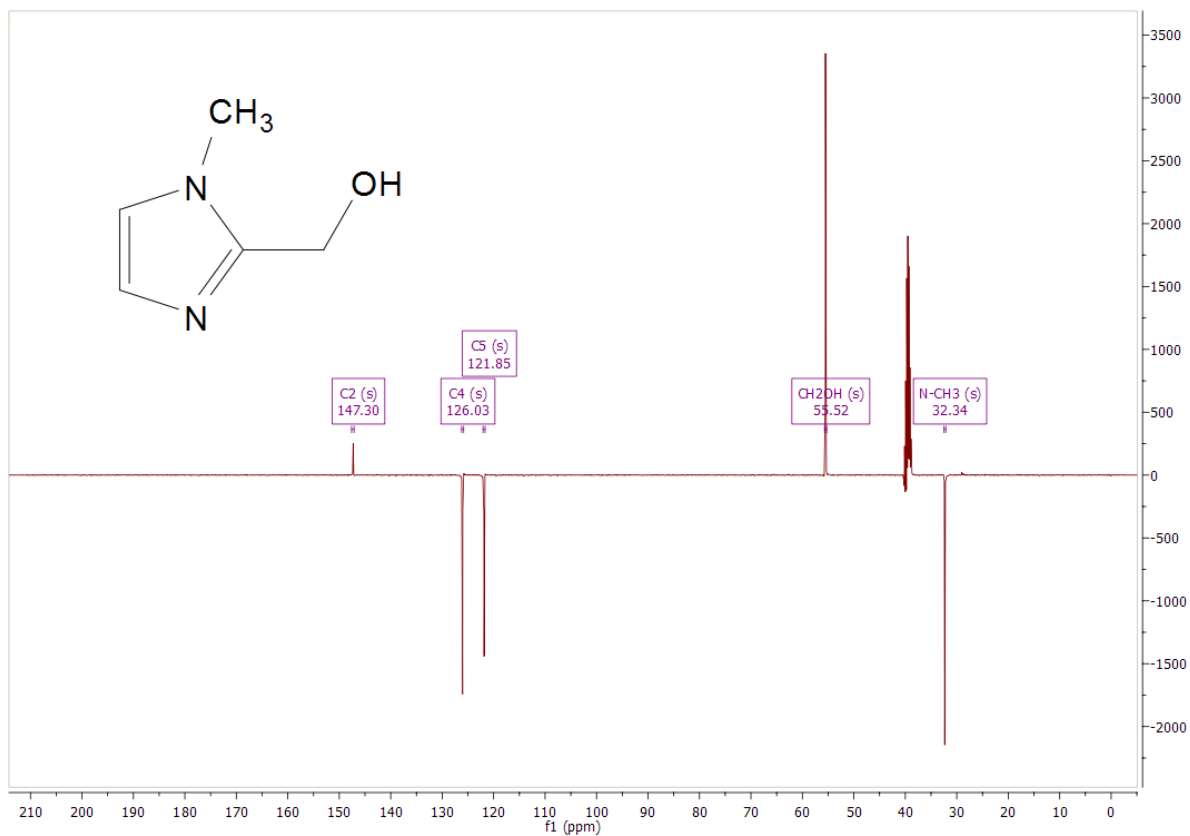
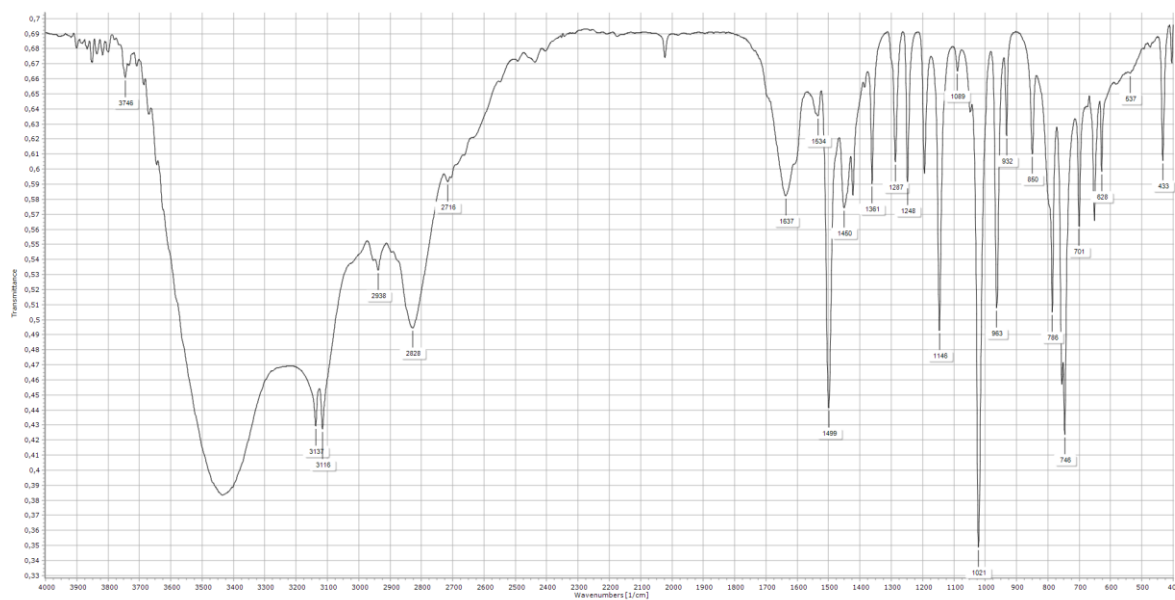


Slika D12. IR spektar spoja 4

## 8.1.5. 2-hidroksimetil-N-metilimidazol (5)

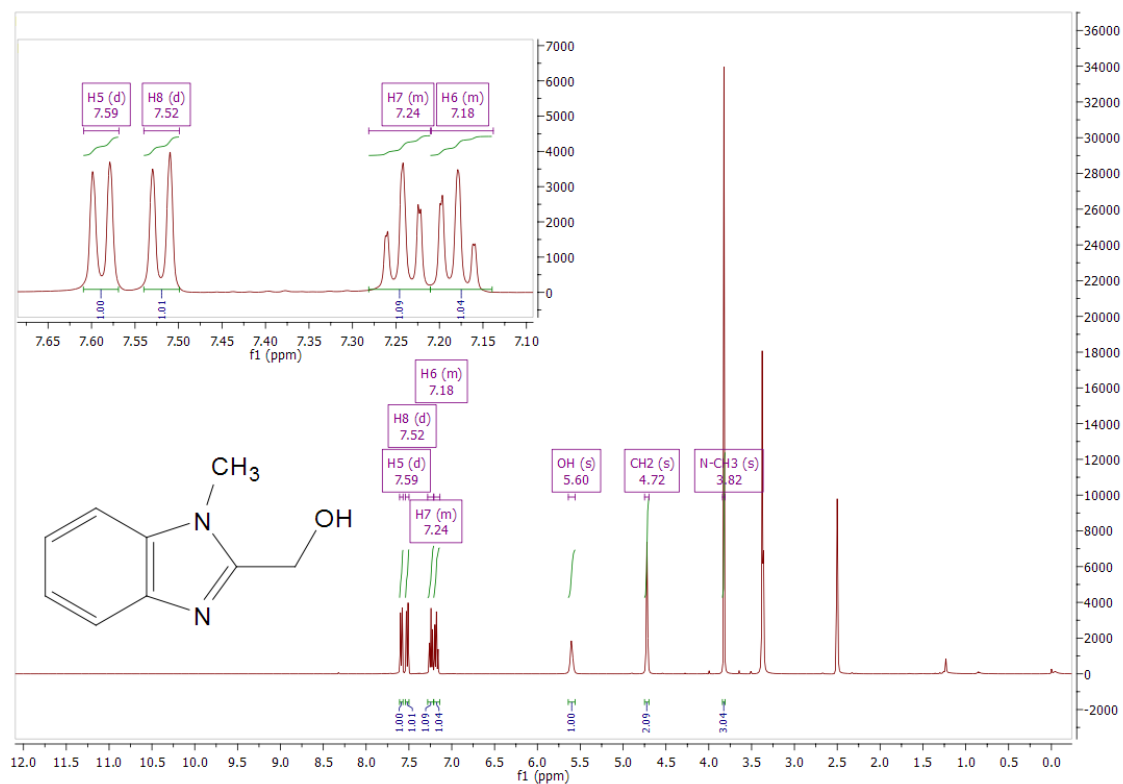
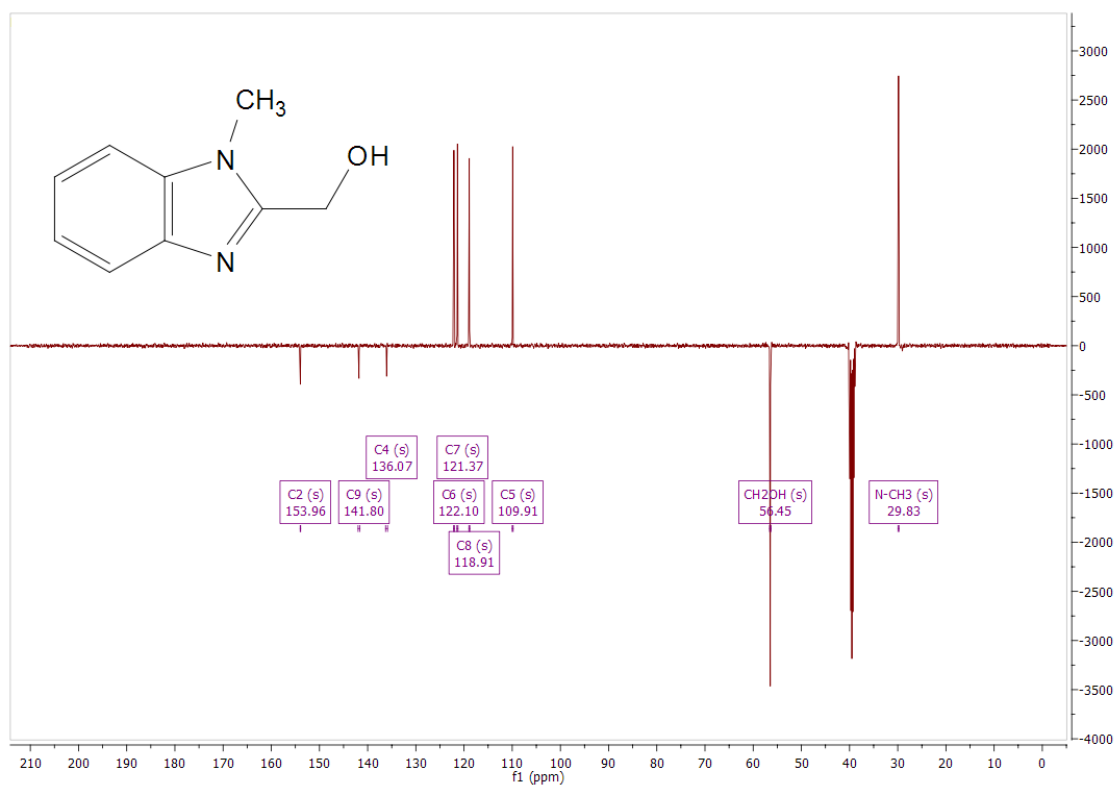
Slika D13. <sup>1</sup>H NMR spektar spoja 5

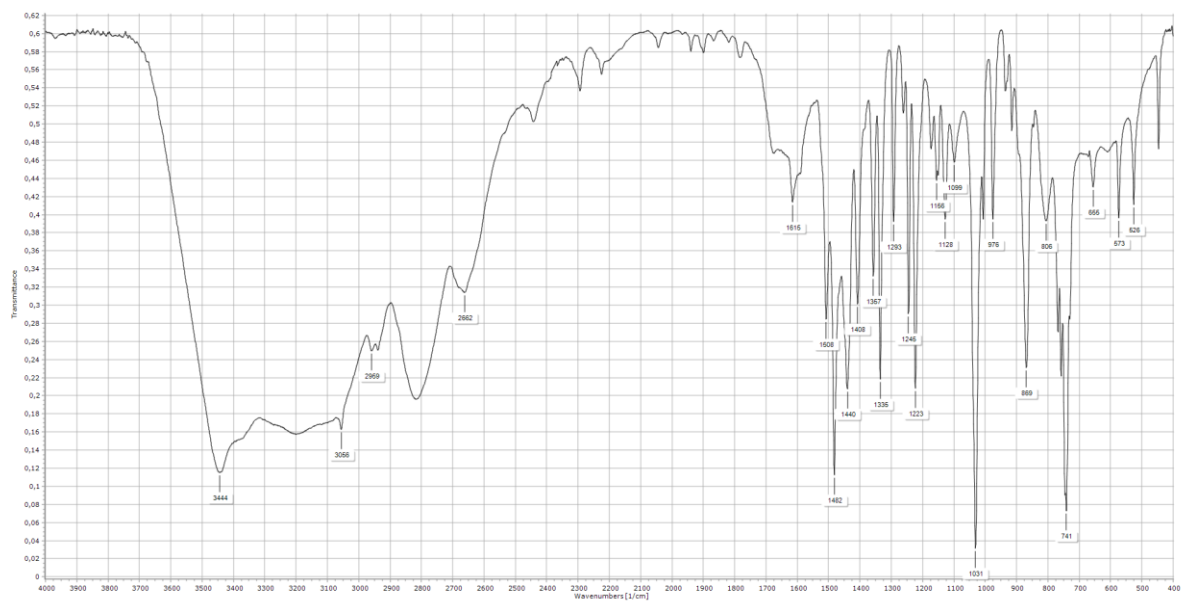


Slika D14.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 5

Slika D15. IR spektar spoja 5

### 8.1.6. 2-hidroksimetil-N-metilbenzimidazol (6)

D16.  $^1\text{H}$  NMR spektar spoja 6D17.  $^{13}\text{C}$  NMR spektar spoja 6



Slika D18. IR spektar spoja 6

## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Robert Junior Kolman

Datum rođenja: 17. prosinca 1994.

Mjesto rođenja: Zagreb

### Obrazovanje

2002–2010 OŠ Matko Laginja, Zagreb

2010–2014 Prirodoslovna škola Vladimira Preloga, Zagreb

2014–2017 Preddiplomski sveučilišni studij Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2017. Dan i noć na PMF-u

2019. Dan i noć na PMF-u