

Priprava kvaternih soli benzimidazolijevih N-Mannichovih baza. Kondenzacijske reakcije i nastava kemije

Žunić, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:217:518770>

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

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



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Hrvoje Žunić

**PRIPRAVA KVATERNIH SOLI
BENZIMIDAZOLIJEVIH N-MANNICHOVIH
BAZA**

Diplomski rad

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

Zagreb, 2017.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Vesne Petrović Peroković i neposrednim vodstvom dr. sc. Krešimira Baumanna te na Zavodu za opću i anorgansku kemiju pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Nenada Judaša. Predložen je Kemijskom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja magistra edukacije biologije i kemije.

Istraživački dio diplomskog rada izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom *Sinteza, strukturna analiza i biološka evaluacija peptidomimetika i glikokonjugata* (IP-2014-09-7899).

Zahvale

Iskrenu zahvalu dugujem mentorici izv. prof. dr. sc. Vesni Petrović Peroković na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu, pomoći te prilici za stjecanjem novih znanja tijekom izrade diplomskoga rada.

Veliko hvala mentoru metodičkog dijela diplomskoga rada, izv. prof. dr. sc. Nenadu Judašu na uloženom trudu i vremenu te mnogim savjetima tijekom izrade ovoga rada. Ponajprije iskrenu zahvalu dugujem zbog svih znanja i vještina koje sam stekao tijekom metodike nastave kemije koja me oblikovala kao budućeg nastavnika.

Posebnu zahvalu dugujem neposrednom voditelju dr. sc. Krešimiru Baumannu na nesebičnoj pomoći u svim koracima izrade diplomskoga rada, ugodnoj radnoj atmosferi, motivaciji te novome prijateljstvu.

Zahvaljujem i ostalim djelatnicima Zavoda za organsku kemiju te kolegicama Tei i Ani na pomoći i savjetima tijekom eksperimentalnog dijela ovoga rada i motivaciji pri radu u laboratoriju.

Veliko hvala svim kolegicama i kolegama, prijateljima i cimerima na pomoći, savjetima, druženjima i provodima. Posebno hvala Katarini, Danieli i Luciji koje su mi svojim prisustvom uljepšale i obogatile studentske dane. Kritičkoj prijateljici Dorici hvala na svojoj pomoći i savjetima, a Marini na dugim razgovorima i odlascima u slastu.

Najveća zahvala mojoj obitelji, što su uvijek vjerovali u mene i što su mi omogućili da ostvarim sve svoje ciljeve. Hvala im na bezuvjetnoj potpori i ljubavi koju su mi pružili.

Hrvoje Žunić

Sadržaj

SAŽETAK	X
ABSTRACT	XII
§ 1. UVOD	1
1.1. Cilja rada	2
§ 2. LITERATURNI PREGLED	3
2.1. Heterociklički spojevi	3
2.1.1. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost piridina.....	3
2.1.2. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost benzimidazola.....	7
2.2. Mannichova reakcija	10
2.3. Biološka aktivnost Mannichovih baza.....	12
2.3.1. Antibakterijska aktivnost.....	12
2.3.2. Antifungicidna aktivnost	13
2.4. Biološka aktivnost benzimidazolijevih N-Mannichovih baza	14
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	17
3.1. Materijali i metode.....	17
3.2. Priprava N-Mannichovih baza.....	19
3.2.1. Priprava N-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)piridin-3-ilkarboksamida (1)	19
3.2.2. Priprava 2-(N-(1H-benzimidazol-1-ilmetilamino)piridina (2)	20
3.2.3. Priprava N-(1H-imidazol-1-ilmetil)piridin-3-ilkarboksamida (3).....	21
3.3. Priprava kvaternih soli benzimidazolijevih N-Mannichovih baza	22
3.3.1. Priprava 3-metil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijevog jodida (4).....	22
3.3.2. Priprava 3-dodecil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijevog bromida (5).....	23
3.3.3. Priprava [1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]-3-tetradecilbenzimidazolijevog bromida (6)	24
3.3.4. Priprava 3-heksadecil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijevog bromida (7)	25
3.3.5. Priprava 2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-N-dodecilpiridinijevog bromida (8)	26
3.3.6. Priprava 2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-N-tetradecilpiridinijevog bromida (9).....	27
3.3.7. Priprava 2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-N-heksadecilpiridinijevog bromida (10)	28
§ 4. REZULTATI I RASPRAVA	29
4.1. Uvod	29
4.2. Priprava imidazolnih i benzimidazolnih N-Mannichovih baza (1-3)	30
4.3. Priprava kvaternih soli benzimidazolijevih N-Mannichovih baza	38
§ 5. ZAKLJUČAK	44

§ 6. KONDENZACIJSKE REAKCIJE I NASTAVA KEMIJE.....	46
6.1. Kondenzacijske reakcije.....	46
6.2. Aldolna kondenzacija	47
6.3. Kondenzacijske reakcije i nastava kemije	49
6.4. Kondenzacijske reakcije u udžbenicima.....	50
6.5. Objašnjenje nastavnoga sata.....	51
6.6. Tijek nastavnoga sata	53
§ 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	56
§ 8. LITERATURNI IZVORI.....	57
§ 9. DODATAK.....	XV
9.1. Radni listić za nastavni sat	xv
§ 10. ŽIVOTOPIS	XIX



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

PRIPRAVA KVATERNIH SOLI BENZIMIDAZOLIJEVIH *N*-MANNICHOVIH BAZA KONDENZACIJSKE REAKCIJE I NASTAVA KEMIJE

Hrvoje Žunić

U okviru istraživačkog dijela ovog diplomskog rada opisane su pripreme novih kvaternih soli *N*-Mannichovih baza (**5-10**). Sinteza samih *N*-Mannichovih baza (**1-3**) uključuje trikomponentnu otopinsku reakciju paraformaldehida, benzimidazola ili imidazola te nikotinamida odnosno *o*-aminopiridina. Produkti nastali kondenzacijskom reakcijom benzimidazola, paraformaldehida i nikotinamida ili *o*-aminopiridina, spojevi **1** i **2**, kvaternizirani su dodatkom halogenalkana dugih lanaca (1-bromdodekana, 1-bromtetradekana te 1-bromheksadekana) pri čemu su dobivene kvaterne soli **5-10**. Strukture i čistoće svih pripremljenih spojeva potvrđene su standardnim spektroskopskim analitičkim postupcima (IR, NMR, MS).

U metodičkom dijelu rada osmišljen je prijedlog nastavnog sata na temu „Kondenzacijske reakcije i nastava kemije“. Glavni problem ove nastavne teme jest da se učenici susreću s kondenzacijskim reakcijama u udžbenicima bez da su ih sami izveli. Prijedlog nastavnog sata temelji se na strategiji učenja otkrivanjem i sadrži pokus kojim se omogućuje da učenici uz pomoć nastavnika i uputa s radnog listića otkriju produkt kondenzacijske reakcije između acetona i benzaldehida.

(77 stranica, 41 slika, 24 sheme, 41 literaturni navod, 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: heterociklički spojevi, kondenzacijske reakcije, kvaterne soli, *N*-Mannichove baze, učenje otkrivanjem

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
Izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš
Neposredni voditelj: Dr. sc. Krešimir Baumann, poslijedoktorand

Ocjenitelji:

1. Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković
 2. Izv. prof. dr. sc. Nenad Judaš
 3. Doc. dr. sc. Mirela Sertić-Perić
- Zamjena: Prof. dr. sc. Mirjana Pavlica

Datum diplomskog ispita: 03. listopada 2017.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS OF QUATERNARY SALTS OF BENZIMIDAZOLIUM *N*-MANNICH BASES CONDENSATION REACTIONS AND TEACHING CHEMISTRY

Hrvoje Žunić

Within the research part of this thesis, the preparation methods of new quaternary salts of *N*-Mannich bases were described. The synthesis of all Mannich bases (**1-3**) includes a three-component „one-pot“ solvent synthesis combining paraformaldehyde, benzimidazole/imidazole and nicotinamide/*o*-aminopyridine. The final products, compounds **1** and **2**, which were prepared in condensation reactions using benzimidazole, paraformaldehyde and nicotinamide/*o*-aminopyridine, were used in quaternization reactions with appropriate alkyl halides (1-bromododecane, 1-bromotetradecane and 1-bromohexadecane). The structures and purity of all prepared compounds were characterized and determined by standard analytical methods (IR, NMR, MS).

In the methodical part of this thesis, a chemistry lesson on topic "Condensation reactions and chemistry class" was proposed. The main problem of this topic is that students meet condensation reactions in textbooks without doing the experiment in the lab. This lesson is based on the inquiry learning strategy and contains an experiment that allows students to synthesize the product of condensation reaction between acetone and benzaldehyde, with teachers guidance and worksheet instructions.

(77 pages, 41 figures, 24 schemes, 44 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: condensation reactions, heterocyclic compound, learning strategy, *N*-Mannich base, quaternary salts

Mentor: Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor
Dr. Nenad Judaš, Associate Professor

Assistant mentor: Dr. Krešimir Baumann

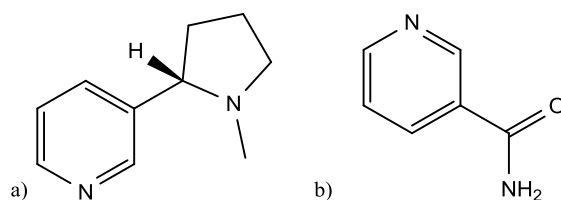
Reviewers:

1. Dr. Vesna Petrović Peroković, Associate Professor
 2. Dr. Nenad Judaš, Associate Professor
 3. Dr. Mirela Sertić-Perić, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Mirjana Pavlica, Full Professor

Date of exam: October 3rd, 2017

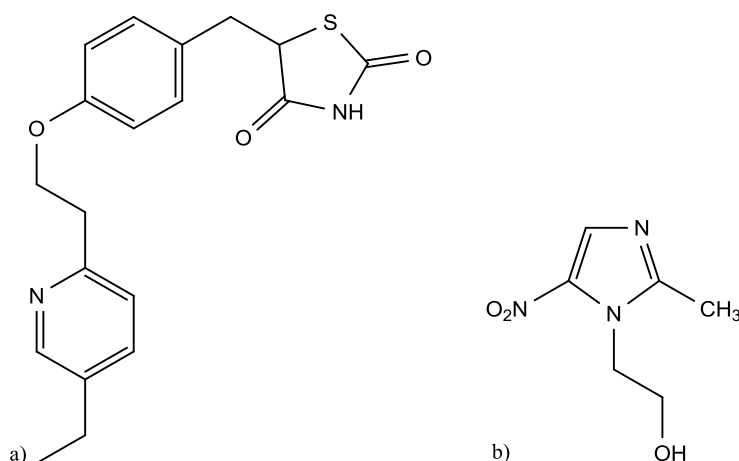
§ 1. UVOD

Alkaloidi su podskupina heterocikličkih spojeva široko rasprostranjenih u prirodi, pogotovo u biljnom svijetu. Većina alkaloida izaziva značajne fiziološke učinke te su ih zbog toga ljudi od davnina koristili za liječenje raznih bolesti. Jedan od najpoznatijih i strukturno jednostavnijih alkaloida jest nikotin (slika 1.a) zastupljen u lišću duhana gdje mu je maseni udio 1,5 % ukupne mase lista. Pripada u vrlo otrovne spojeve koji u malim količinama stimulira disanje, a u većim uzrokuje paralizu i smrt. Uz nikotin, derivat piridina sa značajnim fiziološkim učinkom jest nikotinamid (slika 1.b) koji čini jedan od oblika vitamina B₃.



Slika 1. Strukturne formule molekula: a) nikotina i b) nikotinamida

Osim u biološki aktivnim spojevima, heterociklički spojevi često su u sastavu sintetskih spojeva, naročito lijekova. Pokazuju širok raspon farmakološke aktivnosti poput antibakterijske, antivirusne, antifungicidne, protuupalne i analgetičke, a koriste se i u liječenju karcinoma te gastrointestinalnih i kardiovaskularnih bolesti. Među njima posebno se širokim spektrom aktivnosti ističe benzimidazol, no značajni su i imidazol te piridin.^{1,2,3} Piridin je primjerice sastavni dio lijeka komercijalnog naziva Actos[®] koji se koristi u liječenju dijabetesa tipa 2 (slika 2.a).⁴ Imidazol je, između ostalog, sastavni dio antibakterijskog protuupalnog lijeka Metronidazola[®] (slika 2.b), a benzimidazol je često u sastavu lijekova za liječenje gastrointestinalnih bolesti poput Nexiuma[®] i Aciphexa[®] koji su inhibitori protonskih pumpi i koriste se u liječenju žgaravice.⁵



Slika 2. Strukturne formule aktivnih komponenti lijekova: a) Actos[®] koji u strukturi sadrži piridin.⁴ i b) Metronidazol[®] koji u strukturi sadrži imidazol⁵

1.1. Cilja rada

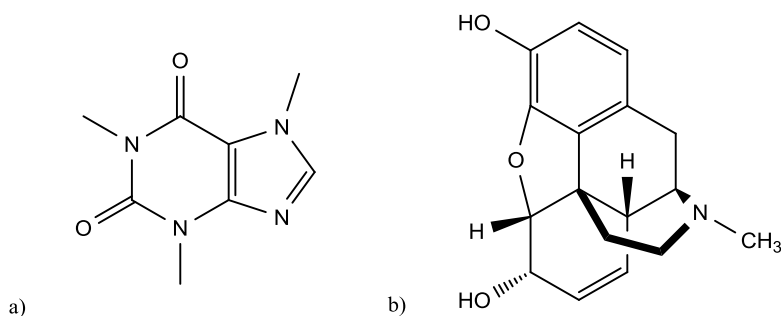
Cilj ovog rada jest priprava potencijalno biološki aktivnih kvaternih soli *N*-Mannichovih baza, spojeva **4-10**. Otopinskom sintezom u kojoj će se kao reaktanti kombinirati paraformaldehid, benzimidazol/imidazol te nikotinamid/*m*-aminopiridin pripremit će se tri *N*-Mannichove baze, spojevi **1-3**. Osim otopinske, ispitat će se i mogućnost mehanokemijske sinteze spoja **1**. Ovisno o prinosu produkata **1-3** nastalih kondenzacijskim reakcijama, provest će se reakcije kvaternizacije istih s halogenalkanima dugih lanaca (dodecil-bromidom, tetradecil-bromidom te heksadecil-bromidom) u svrhu priprave kvaternih soli *N*-Mannichovih baza, spojeva **4-10**.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Heterociklički spojevi

Heterociklički spojevi skupina su organskih spojeva koji u jednom ili više prstenova osim ugljikovih atoma sadrže i atome drugih kemijskih elemenata. Svi atomi prstena koji nisu ugljikovi atomi nazivaju se heteroatomima, a najčešći heteroatom je dušik. Osim dušika, sljedeći po važnosti su atomi kisika i sumpora. Dijelimo ih prema vrsti heteroatoma ili prema broju prstenova u strukturi. S obzirom na broj prstenova razlikujemo monocikličke spojeve, poput piridina i imidazola te policikličke spojeve kao što je benzimidazol.^{1,6}

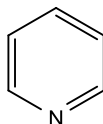
Heterocikličke spojeve u prirodi nalazimo kao dio strukture nukleinskih kiselina, vitamina te alkaloida u biljkama. Prisutnost jednog ili više dušikovih atoma u heterocikličkom sustavu određuje bazična svojstva alkaloida te im otuda potječe i naziv. Većina alkaloida već u malim količinama pokazuje izrazito fiziološko djelovanje na žive organizme, dok je njihova biološka uloga u biljkama uglavnom nepoznata. Neki od predstavnika ove skupine spojeva su nikotin (iz duhana, slika 1), kafein (iz kave, slika 3.a), morfin (iz maka, slika 3.b).⁷



Slika 3. Strukturne formule molekula a) kafeina i b) morfina

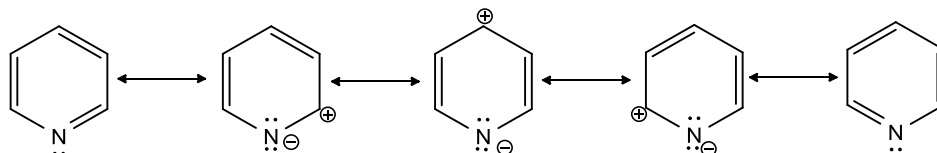
2.1.1. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost piridina

Piridin je analog benzena u čijoj je strukturi jedan atom ugljika zamijenjen atomom dušika (slika 4).⁶ Piridin je bezbojna tekućina intenzivna mirisa koji podsjeća na miris ribe. Naziv je dobio prema grčkoj riječi *pyr* što znači vatra zbog vrlo lake zapaljivosti. Topljiv je u vodi i svim organskim otapalima.



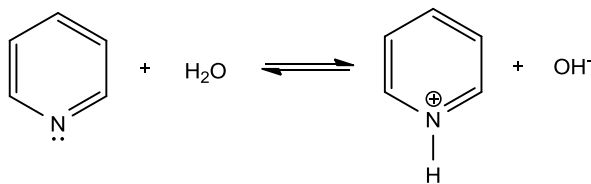
Slika 4. Strukturna formula molekule piridina

Ugljikovi atomi i dušikov atom molekule piridina su sp^2 hibridizirani. Nehibridizirane p orbitale čine ciklički π elektronski sustav sa šest delokaliziranih elektrona, a posljedica toga je planarna geometrija molekule piridina. Prisutnost kraće kovalentne veze između atoma ugljika i dušika uzrokuje odstupanje od pravilne heksagonske geometrije benzena. Nepodijeljeni elektronski par u sp^2 orbitali atoma dušika smješten u ravnini prstena nije dio 6π elektronskog sustava te je odgovoran za bazična svojstva piridina (shema 1).⁸



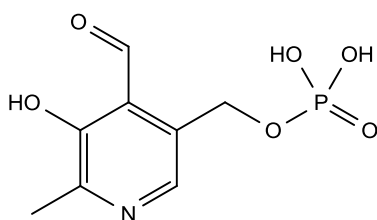
Shema 1. Rezonancijske strukture piridina

Zbog svoje bazičnosti, atom dušika molekule piridina se u vodenim i kiselim otopinama protonira pri čemu nastaje piridinijev kation (shema 2). Nastali kation je i dalje aromatičan jer je za vezanje protona korišten nepodijeljeni elektronski par atoma dušika. Vrijednost pK_b piridina iznosi 8,8 dok vrijednost pK_a njegove konjugirane kiseline iznosi 5,2.⁶

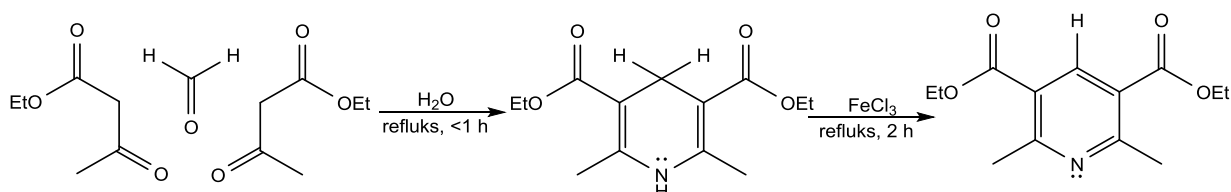


Shema 2. Protolitička reakcija piridina

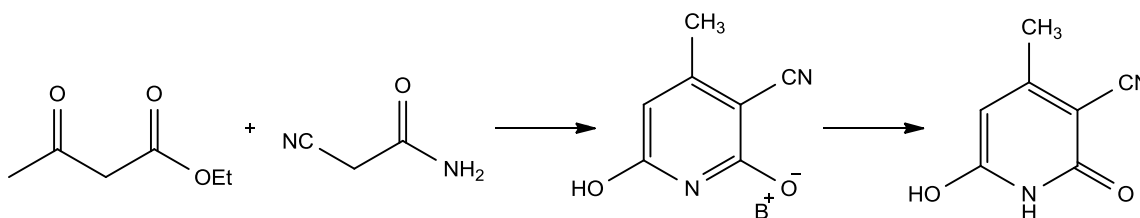
Iako zapaljiv i otrovan, piridin se često koristi kao otapalo, ali i kao prekursor u sintezi herbicida, fungicida, insekticida itd. U čistom obliku piridin u prirodi nije prisutan u velikim količinama, no njegovi su derivati važni strukturni fragmenti mnogih biomolekula poput alkaloida i vitamina B₆ (slika 5).⁸

Slika 5. Strukturna formula molekule vitamina B₆

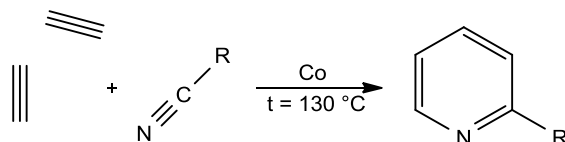
Reakcije sinteze piridina mogu se podijeliti u tri skupine reakcija: ciklokondenzacije, cikloadicije te transformacije prstenova drugih heterocikličkih sustava. Jedan od najčešćih primjera sinteze piridina ciklokondenzacijom jest Hantzschova sinteza (shema 3). Hantzschova sinteza uključuje kondenzaciju četiri komponente: dvije molekule β -dikarbonilnog spoja, aldehida i amonijaka pri čemu nastaje 1,4-dihidropiridin čijim dehidrogeniranjem nastaje piridin. Opisana reakcija korisna je za sintezu simetričnih derivata piridina.¹

Shema 3. Hantzschova sinteza piridina¹

Drugi način sinteze piridinskog prstena je Guareschijeva sinteza [3+3] cikloadicija. Na shemi 4 prikazana je kondenzacija etil-acetoacetata i cijanoacetamida. Iskorištenje reakcije povećava se provođenjem reakcije u prisutnosti piperidina ili kalijeva hidroksida te dodatkom kiseline na nastalu izoliranu sol.

Shema 4. Guareschijeva sinteza piridina⁹

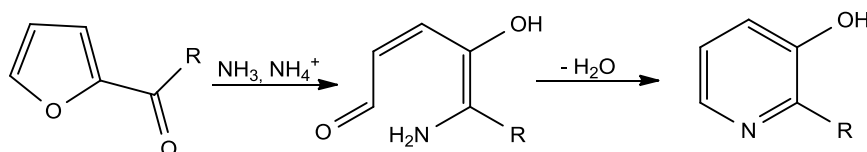
Sinteza piridina cikloadicijom podrazumijeva reakciju nitrila s dvije molekule alkina uz katalizator pri čemu nastaje 2-supstuirani piridin (shema 5).¹



Shema 5. Sinteza 2-supstuiranog piridina reakcijom cikloadicije¹

[4+2] cikloadicija još je jedan način sinteze piridina. Atom dušika u molekuli piridina potječe iz diena ili dienofila (imin ili nitril). Diels-Adlerovom reakcijom cikloadicije dien i dienofil daju derivat piridina.¹

Furani s acilnom i karboksilnom skupinom na poziciji 2 transformiraju se u 2-supstuirane 3-hidroksipiridine uporabom amonijaka u prisutnosti amonijevih soli (shema 6). Opisana reakcija primjer je sinteze piridina transformacijom prstena.¹



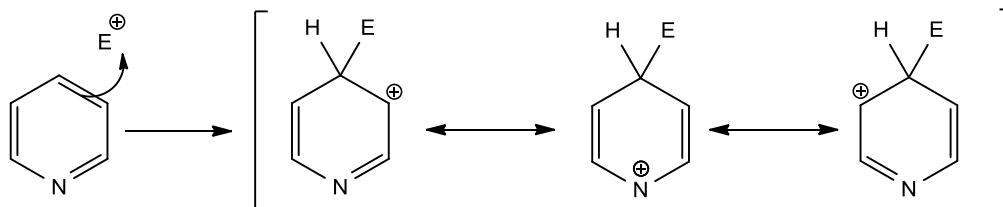
Shema 6. Sinteza 3-hidroksipiridina transformacijom furanskog prstena¹

Uzimajući u obzir elektronsku strukturu piridina, mogu se izvesti tri važne činjenice o reaktivnosti piridina:

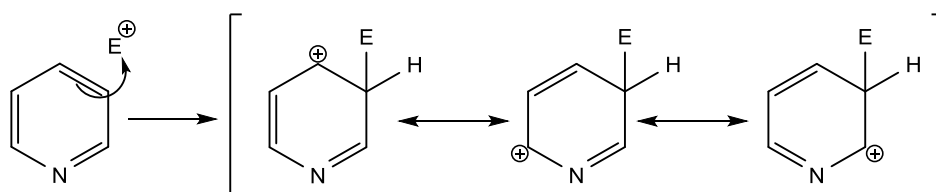
1. elektrofilni preferiraju napad na dušikov atom i na atome ugljika u *meta* položaju, dok nukleofili preferiraju napad na atome ugljika u *ortho* i *para* položaju
2. piridin slabije podliježe reakcijama elektrofilne supstitucije od benzena, ali kod reakcije nukleofilne supstitucije situacija je obrnuta
3. analogno benzenu, piridin podliježe reakcijama termokemijske i fotokemijske izomeracije.

Tvrđnje 1 i 2 mogu se potkrijepiti prikazom rezonancije međuprodukata u reakciji (shema 7). Kod elektrofilne supstitucije prisutnost atoma dušika destabilizira kation koji je

mogući međuprodukt naročito na *ortho* i *para* položajima. Ipak, na *meta* položaju moguća je elektrofilna supstitucija (shema 8).¹⁰



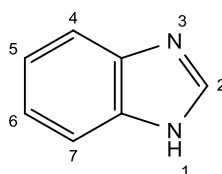
Shema 7. Rezonantne strukture kationa u slučaju elektrofilne supstitucije na *para* položaju piridinskog prstena¹



Shema 8. Rezonantne strukture kationa u slučaju elektrofilne supstitucije na *meta* položaju piridinskog prstena¹¹

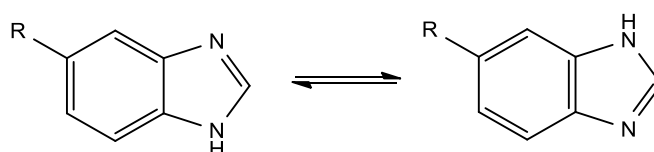
2.1.2. Struktura, svojstva, sinteza i reaktivnost benzimidazola

Benzimidazol je biciklički aromatski spoj (slika 6). Bezbojni kristali benzimidazola djelomično su topljivi u vodi, dok su u etanolu vrlo dobro topljivi. Kemijska struktura benzimidazola sadrži spojene prstenove benzena i imidazola koji dijele dva ugljikova atoma i kovalentnu vezu među njima.⁶ U strukturi benzimidazola nalaze se dva dušikova atoma. Atom dušika na položaju 1 je pirolnog tipa, a atom dušika na položaju 3 je piridinijskog tipa. Šest elektrona imidazola čini ciklički π elektronski sustav nehibridiziranih orbitala u kojem sudjeluje nevezni elektronski par na pirolnom dušikovom atomu (N1). Nevezni elektronski par na N3 atomu, poput onoga u piridinu, nalazi se u sp^2 orbitali koja je u ravnini prstena i nije dio 6π elektronskog sustava.¹



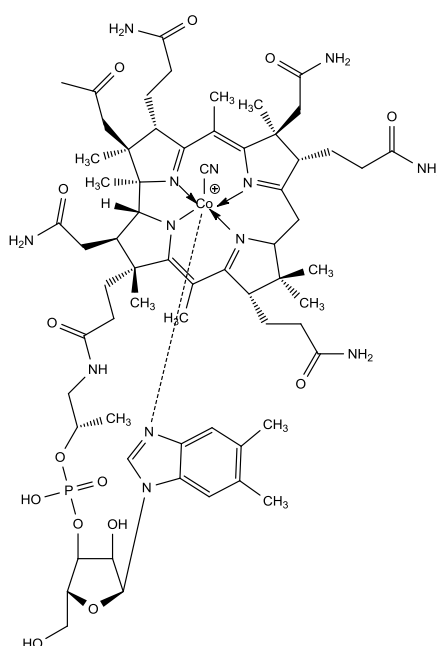
Slika 6. Strukturna formula molekule benzimidazola

U usporedbi s imidazolom čija pK_a vrijednost iznosi 6,9 benzimidazol je manje bazičan što potvrđuje njegova vrijednost pK_a koja iznosi 5,68. Veća kiselost benzimidazola u odnosu na imidazol proizlazi iz mogućnosti stabilizacije negativnoga naboja konjugirane kiseline kroz rezonantni efekt zbog prisutnosti benzenske jezgre u strukturi. Nasuprot tomu, pK_a vrijednost NH-skupine iznosi 12,75 što pokazuje da je NH-skupina kiselija. Poput imidazola, benzimidazol u otopini podliježe anularnoj tautomerizaciji naročito kod 5- i 6- supstituiranih derivata (shema 9).¹



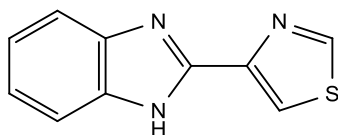
Shema 9. Anularna tautomerizacija 5(6)-supstituiranog benzimidazola¹

Benzimidazol se nalazi u mnogim prirodnim spojevima od kojih je najistaknutiji cijanokobalamin (slika 7). Cijanokobalamin sintetički je oblik vitamina B₁₂, a naziva se još i njegovim vitamerom zbog toga što ga ljudi i životinje mogu pretvoriti u bilo koji aktivni oblik vitamina B₁₂. U strukturi cijanokobalamina benzimidazol je dio *N*-ribozildimetilbenzimidazola, a služi kao aksijalni ligand atomu kobalta u vitaminu B₁₂.²



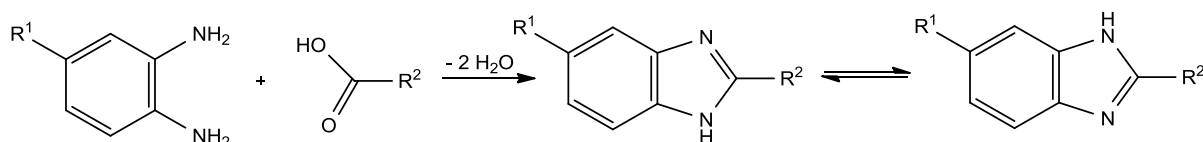
Slika 7. Strukturalna formula molekule vitamina B₁₂

Benzimidazol i njegovi derivati sintetizirani su zbog različitih farmakoloških učinaka, ponajprije zbog antibakterijske, antiparazitske, antitumorske, antiviralne i antifungicidne (slika 8) aktivnosti.²



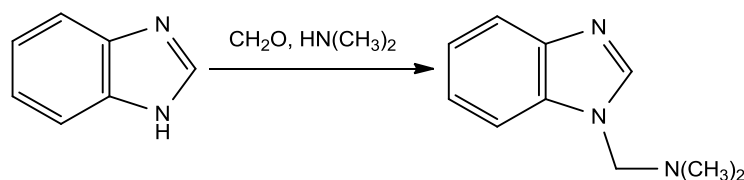
Slika 8. Strukturna formula molekule fungicida koji sadrži benzimidazol²

Uobičajena sinteza benzimidazola je ciklokondenzacija *o*-fenilendiamina ili supstituiranih *o*-fenilendiamina s karboksilnim kiselinama ili njihovim derivatima (shema 10).¹



Shema 10. Prikaz sinteze derivata benzimidazola ciklokondenzacijom¹

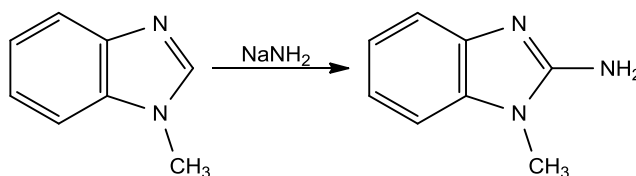
Reaktivnost benzimidazola slična je imidazolu. Reakcijom N1 supstituiranog benzimidazola i *n*-butillitija dolazi do nastanka kovalentne veze između atoma litija i ugljikova atoma na položaju 2. U neutralnom i lužnatom mediju benzimidazol podliježe alkiliranju u prisutnosti halogenalkana. Reakcijom benzimidazola, natrijeva hidroksida i bromalkana nastaju 1-alkilbenzimidazoli. Benzimidazol koji nije supstituiran na položaju 1 podliježe Mannichovoj reakciji do nastanka N1 supstituiranog produkta (shema 11).¹



Shema 11. Mannichova reakcija nesupstituiranog benzimidazola¹

Reakcije elektrofilne supstitucije najprije se zbivaju na ugljikovom atomu na položaju 5, a zatim na položaju 6 i 7 benzenskog dijela molekule. Nukleofili reagiraju s ugljikovim

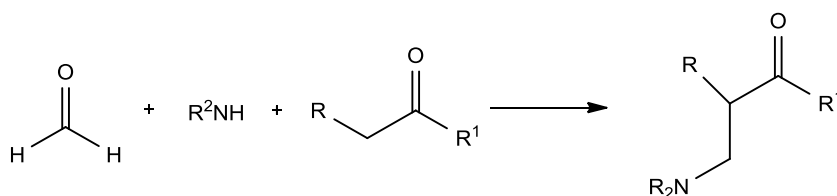
atomom na položaju 2, a reakcija je brža kod benzimidazola nego imidazola. U Čičibabinovoj reakciji 1-alkilbenzimidazol reagira s natrijevim amidom u ksilenu pri čemu nastaju 2-amino produkti (shema 12).¹



Shema 12. Čičibabinova reakcija¹

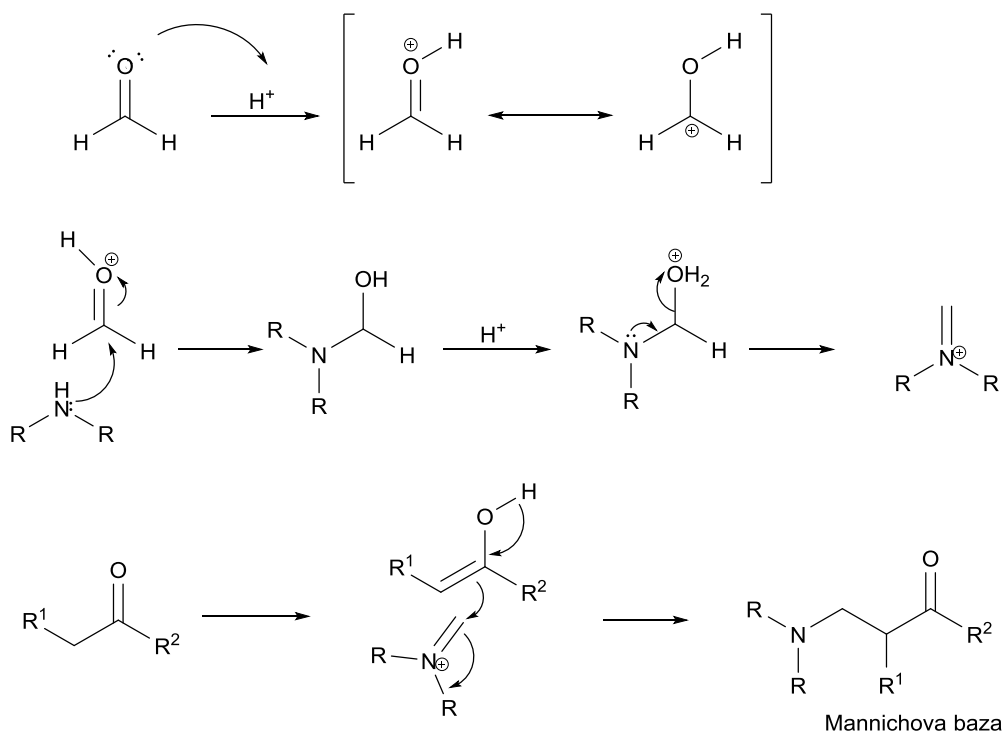
2.2. Mannichova reakcija

Mannichove baze su spojevi koji pripadaju skupini β -aminoketona. Nastaju kao krajnji produkti Mannichove reakcije. Mannichova reakcija (shema 13) je reakcija nukleofilne adicije u kojoj nastaje nova ugljik-ugljik kovalentna veza, a uključuje kondenzaciju triju komponenti: ketona s α -vodikovim atomom, primarnog ili sekundarnog amina te najčešće formaldehida (ili drugih aldehida).^{10,12}



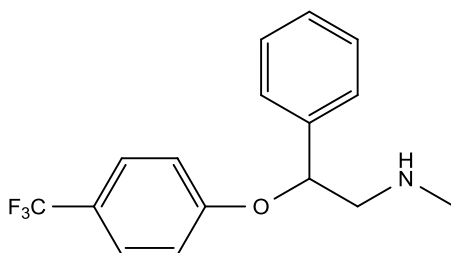
Shema 13. Shematski prikaz općenite Mannichove reakcije¹⁰

Ključan korak Mannichove reakcije (shema 14) jest zamjena α -vodikova atoma ketona, aminometilom ili supstituiranom aminometilnom skupinom. Ako u reakciji kondenzacije sudjeluje spoj koji sadrži α -vodikov atom na dva ili više različitih ugljikovih atoma, nastat će smjesa izomera.¹³



Shema 14. Opći mehanizam Mannichove reakcije

Mannichove baze važni su farmakofori i bioaktivni početni spojevi koji se koriste u sintezi različitih lijekova koji posjeduju aminoalkilni lanac. Primjeri medicinski važnih Mannichovih baza koje posjeduju aminoalkilni lanac su kokain, atropin, fluoksetin i drugi (slika 9). Poznato je da su Mannichove baze važne u razvoju sintetske farmaceutske industrije. One su izrazito reaktivne te se zbog toga lako mogu prevoditi u druge spojeve.¹⁰



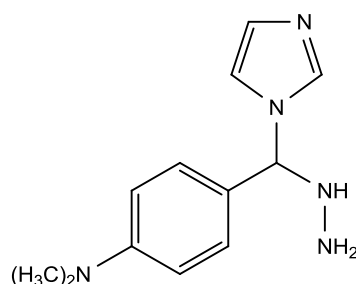
Slika 9. Strukturna formula medicinski važne Mannichove baze, antidepresiva fluoksetina komercijalno poznatog pod nazivom Prozac[®]

2.3. Biološka aktivnost Mannichovih baza

Poznato je da Mannichove baze posjeduju snažne protuupalne, antikancerogene, antibakterijske, antifungicidne, analgetičke, anti-HIV, antiviralne i druge aktivnosti. Osim zbog svoje biološke aktivnosti, Mannichove baze koriste se kao detergentski, smole, polimeri i površinski aktivne tvari. Mannichove baze i njihovi derivati međuproducti su u sintezi biološki aktivnih molekula. Upravo zbog svoje biološke aktivnosti Mannichove baze su dobile na važnosti u različitim granama industrije.¹⁰

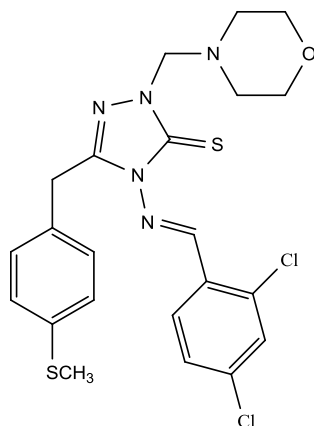
2.3.1. Antibakterijska aktivnost

Kumar i suradnici sintetizirali su šest različitih Mannichovih baza, a dobivenim produktima provjerena je antibakterijska aktivnost u uvjetima *in vitro*. Od šest produkata, 4-[hidrazinil(*1H*-imidazol-1-il)metil]-*N,N*-dimetilanilin (slika 10) jedini je pokazao visoku aktivnost protiv *Klebsiella pneumonia* u usporedbi sa standardom pri koncentraciji 100 µg/mL.¹⁴



Slika 10. Strukturna formula molekule 4-[hidrazinil(*1H*-imidazol-1-il)metil]-*N,N*-dimetilanilina

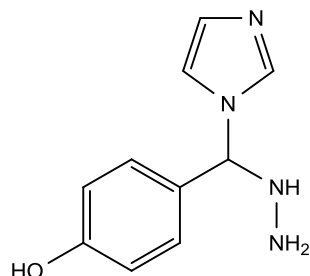
Niz Mannichovih baza sintetizirali su Ashok i suradnici 2007. godine. Sintetiziranim spojevima testirana je antibakterijsku aktivnost. 2,4-diklorini derivat (slika 11) pokazao je izvrsnu aktivnost protiv *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia* i *Escherichia coli*.¹²



Slika 11. Struktura 2,4-diklorfenilnog derivata¹²

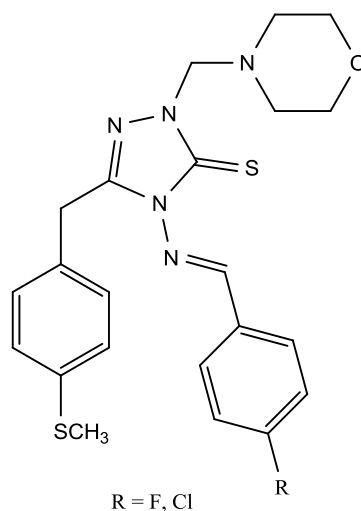
2.3.2. Antifungicidna aktivnost

Uz antibakterijsku aktivnost, Kumar i suradnici testirali su šest Mannichovih baza i na antifungicidno djelovanje. U uvjetima *in vitro* provjerena je antifungicidna aktivnost na četiri vrste gljivica: *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Mocrosporom auduinii* i *Cryptococcus neoformans*. Spojevi 1-[(4-klorofenil)(hidrazinil)metil]-1*H*-imidazol i 4-[hidrazinil(1*H*-imidazol-1-il)metil]fenol (slika 12) pokazali su izrazito veliku aktivnost protiv *Asperigillus niger* i *Candida albicans* u usporedbi sa standardom pri koncentraciji 100 µg/mL.¹⁴



Slika 12. Strukturna formula 4-[hidrazinil(1*H*-imidazol-1-il)metil]fenola

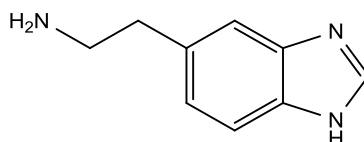
Spojevi, čije su strukture prikazane na slici 13, sintetizirani su kao dio istraživanja Ashoka i suradnika. Pokazali su izrazitu antifungicidnu aktivnosti protiv *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* i *Penicillium marneffeii*.¹²



Slika 13. Strukturna formula halogenfenilnih derivata s antifungicidnim učinkom

2.4. Biološka aktivnost benzimidazolijevih *N*-Mannichovih baza

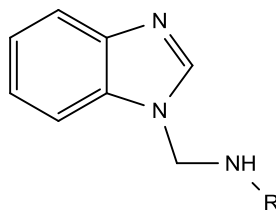
Benzimidazol i njegovi derivati široko su rasprostranjeni u prirodi te imaju iznimnu biološku aktivnost protiv različitih patogena. 5-(β -aminoetilni) derivat benzimidazola (slika 14) strukturno nalikuje histaminu, a uzrokuje povišenje krvnog tlaka. Uočeno je da je u odnosu na navedeni derivat, benzimidazol manje toksičan i ima neznatan učinak na krvni tlak.¹⁵



Slika 14. Strukturna formula molekule 5-(2-amonietyl)benzimidazola

Derivati benzimidazola sintetizirani su i evaluirani kao antimalarici. U većini spojeva dietilaminoalkilna skupina nalazi se na položaju 1 dok se drugi supstituenti nalaze na različitim položajima benzimidazola.¹⁵

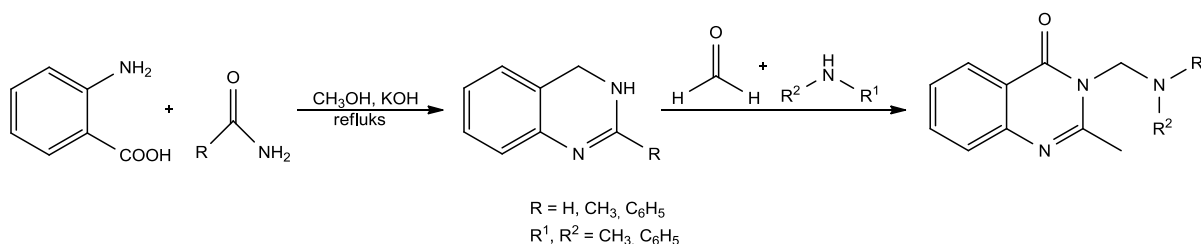
Selvam i suradnici su 2010. godine sintetizirali *N*-supstituirane derivate benzimidazola (slika 15) reakcijom formaldehida, benzimidazola i enolizirajućih ketona. Dobiveni derivati u uvjetima *in vitro* pokazali su antiviralno i anti-HIV djelovanje.¹⁶



R = sulfanilamid, sulfadiimidin, 2-aminopiridin, ftalimid, benzamid

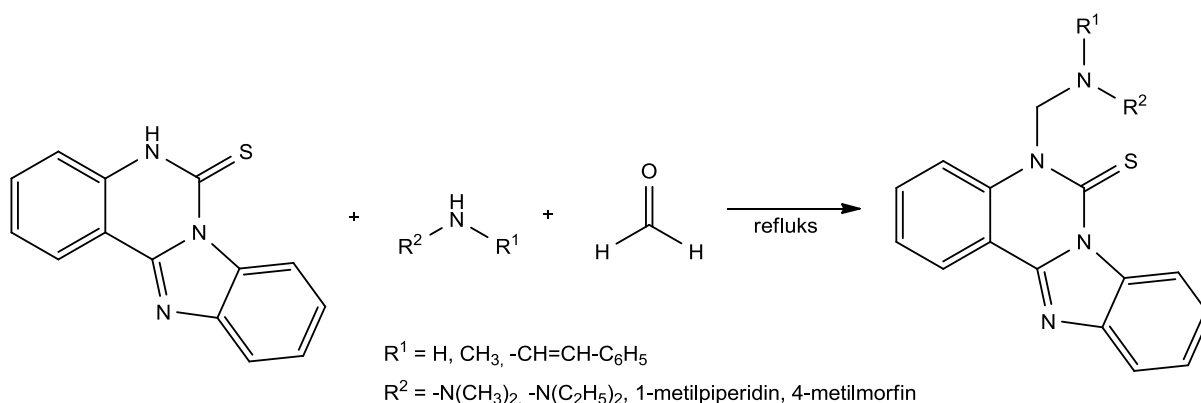
Slika 15. Strukturna formula *N*-supstituiranih derivata benzimidazola¹⁶

Mannichove Schiffove baze, derivate 2-fenilbenzimidazola (slika 16), sintetizirali su Misra i suradnici 2010. godine s ciljem ispitivanja njihovih bioloških aktivnosti. Antranilna kiselina pri tom reagira s alkilamidom uz refluks pri čemu nastaje 2-alkil-4(3*H*)-kinazolinon. Nastali produkt dalje ulazi u Mannichovu reakciju pri čemu reagira s formaldehidom i aminom. Dobiveni konačni produkti pokazali su dobro antimikrobno djelovanje.¹⁷



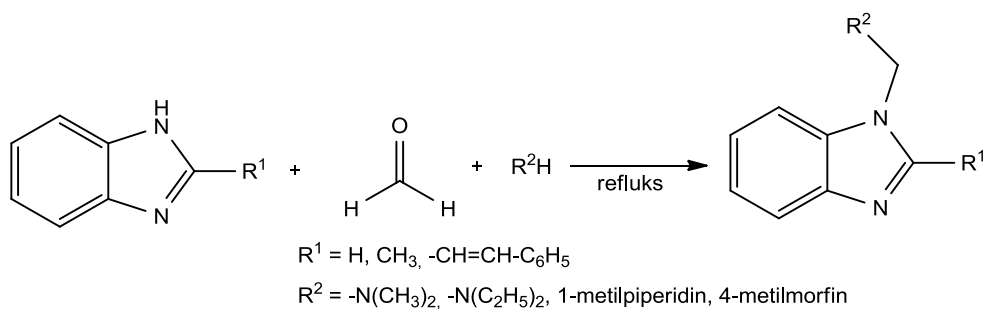
Slika 16. Reakcija dobivanja derivata 2-fenilbenzimidazola¹⁷

Benzimidazolijevе derivate Mannichovih baza 2010. godine sintetizirali su Saraswathi i suradnici reakcijama ciklizacije (slika 17). Svi dobiveni produkti pokazali su dobru biološku aktivnost.¹⁸



Slika 17. Sinteza *N*-Mannichovih baza benzimidazolijevih derivata¹⁸

Sintezu benzimidazolijevih *N*-Mannichovih baza proveli su također Jesudason i suradnici 2009. godine. Dobivenim produktima (slika 18) ispitano je protuupalno i analgetičko djelovanje, a neki od produkata pokazali su bolje djelovanje od komercijalno prisutnog paracetamola.¹⁹



Slika 18. Sinteza benzimidazolijevih *N*-Mannichovih baza¹⁹

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Materijali i metode

Kemikalije upotrijebljene u pripravi konačnih spojeva bile su analitičke čistoće. Spojevi benzimidazol (98 %, Fluka), nikotinamid (Fluka), paraformaldehid (Sigma Aldrich), 2-aminopiridin (Merck), dodecil-bromid (Sigma Aldrich), tetradecil-bromid (Sigma Aldrich), heksadecil-bromid (Sigma Aldrich) komercijalno su dostupni. Otapala su po potrebi sušena i pročišćavana uobičajenim postupcima opisanim u literaturi.²⁰

Tijek reakcija, identifikacija i kontrola čistoće pripremljenih spojeva ispitivane su uzlaznom tankoslojnom kromatografijom (TSK), infracrvenom spektroskopijom (IR), ¹H i ¹³C nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR) te spektrometrijom masa (MS).

Uzlazna tankoslojna kromatografija rađena je na pločicama silikagela (DC-Fertigplatten SIL G-25 / UV₂₅₄, Macherey-Nagel), a spojevi su detektirani UV-lampom koja zrači valnom duljinom od 254 nm ili reverzibilnom adicijom joda. Frakcije su uparavane na rotacijskom uparivaču (Büchi) uz podtlak vakuum pumpe (Büchi). Sustavi otapala upotrebljavani za TSK i kromatografiju na stupcu silikagela bili su:

A	kloroform (CHCl ₃) : metanol (CH ₃ OH)	(9 : 1)
B	kloroform (CHCl ₃) : metanol (CH ₃ OH)	(1 : 1)
C	kloroform (CHCl ₃) : acetonitril (CH ₃ CN)	(3 : 1)

IR spektri snimani su na *FTIR Perkin-Elmer Spectrum Two* spektrometru kao pastile kalijeva bromida u području 4000-400 cm⁻¹ uz spektralno razlučenje 4 cm⁻¹. Vrijednosti valnih brojeva izražene su u cm⁻¹.

NMR spektri (¹H i ¹³C) snimljeni su na spektrometru Bruker Advance III HD 400MHz/54mm Ascend u deuteriranim otapalima pri sobnoj temperaturi. Kemijski pomaci (δ) izraženi su u dijelovima na milijun (ppm) prema tetrametilsilanu (TMS, [(CH₃)₄Si]) kao unutrašnjem standardu ($\delta = 0,00$ ppm), a konstante sprezanja (J) izražene su u hercima (Hz). Multiplicitet signala označen je slovima s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet). Atomi heterocikla naznačeni su odgovarajućim indeksom (Py, BIm) i numerirani

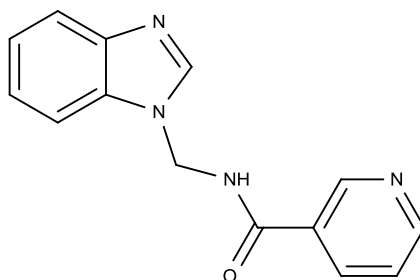
(primjerice C_{Py}-4 ili H_{BIm}-5). Ukoliko je primijećeno postojanje diastereotropnih protona, dodana im je oznaka a, b, c itd.

Određivanje molekuskog iona provedeno je na HPLC Agilent 1200 Series s DAD detektorom i spektrometrom mase s trostrukim kvadrupolom Agilent 6410. Kao način ionizacije korištena je ionizacija raspršenim elektronima (engl. *Electrospray Ionisation* - ESI).

3.2. Priprava *N*-Mannichovih baza

3.2.1. Priprava *N*-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)piridin-3-ilkarboksamida (**1**)

Nikotinamid (6,10 g, 0,05 mol), paraformaldehid (1,5 g, 0,05 mol) i benzimidazol (5,9 g, 0,05 mol) suspendirani su u toluenu (100 mL) te su u suspenziju dodane dvije kapi koncentrirane sumporne kiseline. Reakcijska smjesa refluksira se 48 sati. Voda koja nastaje tijekom reakcije uklanja se azeotropno korištenjem Dean-Starkova nastavka. Tijek reakcije praćen je TSK (silika-gel/staklo) u sustavu otapala **A**. Po završetku reakcije, hlađenjem iz reakcijske smjese izlučuju se bijeli kristali produkta. Nakon filtriranja pri sniženom tlaku, bijeli kristali su pročišćeni dvostrukom prekrystalizacijom iz metanola. Dobiven je spoj **1** (11,73 g, 93,0 %, slika 19).



Slika 19. Strukturna formula spoja **1**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3242 (N-H), 3056-3093 (C-H), 1654 (C=O), 1587 (C=N).

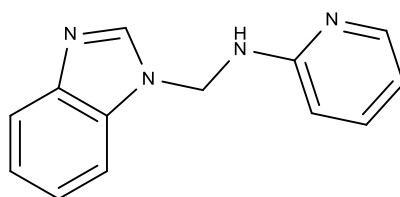
^1H NMR (MeOD) δ/ppm : 8,97-8,98 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{Py-2}}$), 8,66-8,67 (dd, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 8,30 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Py-4}}$), 8,21-8,24 (td, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 7,78-7,80 (d, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-4}}$), 7,66-7,68 (d, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-5}}$), 7,48-7,52 (m, 1H, $\text{H}_{\text{Py-5}}$), 7,28-7,36 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-5,6}}$), 5,86 (s, 2H, N- CH_2 -N).

^{13}C NMR (MeOD) δ/ppm : 166,69 (C=O), 151,79 ($\text{C}_{\text{Py-2}}$), 147,8 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 144,0 ($\text{C}_{\text{BIm-9}}$), 142,5 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 132,7 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 129,5 ($\text{C}_{\text{Py-3}}$), 123,7 i 123,2 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 122,5 ($\text{C}_{\text{Py-5}}$), 118,7 ($\text{C}_{\text{BIm-4}}$), 110,37 ($\text{C}_{\text{BIm-8}}$), 48,54 (N- CH_2 -N).

ESI-MS: m/z 275,1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (izračunato: 252,101 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$).

3.2.2. Priprava 2-(N-(1H-benzimidazol-1-ylmetilamino)piridina (2)

Smjesa 2-aminopiridina (3,1 g, 0,03 mol), paraformaldehida (1,24 g, 0,03 mol) i benzimidazola (3,9 g, 0,03 mol) refluksirana je u 50 mL etanola uz miješanje 5 sati. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silika-gela u sustavu otapala **B**. Po završetku reakcije i hlađenja na sobnu temperaturu, smjesi je dodana voda (25 mL). Istaloženi bijeli kristali odvojeni su filtriranjem pri sniženom tlaku i prekrizalizirani iz tehničkog etanola. Dobiven je spoj **2** (2,97 g, 44,1 %, slika 20).



Slika 20. Strukturna formula spoja **2**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3248 (N-H), 3089 (C-H), 1604 (C=N).

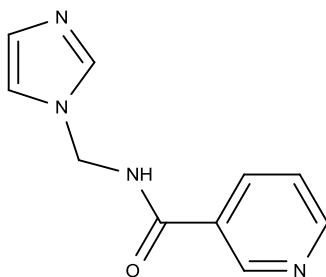
^1H NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 8,33 (s, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 8,09 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 7,79 (t, 2H, $\text{H}_{\text{Py-4,5}}$), 7,61 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-3}}$), 7,41 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-4}}$), 7,23 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-5}}$), 7,16 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-6}}$), 6,58 (m, 2H, $\text{NH}+\text{H}_{\text{BIm-7}}$), 5,78 (d, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-N}$).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 157,4 ($\text{C}_{\text{Py-2}}$), 147,9 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 144,9 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 143,9 ($\text{C}_{\text{BIm-9}}$), 137,7 ($\text{C}_{\text{Py-4}}$), 122,6 i 121,9 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 119,7 ($\text{C}_{\text{BIm-4}}$), 113,8 ($\text{C}_{\text{Py-5}}$), 111,5 ($\text{C}_{\text{BIm-7}}$), 109,3 ($\text{C}_{\text{Py-3}}$), 50,9 ($\text{N-CH}_2\text{-N}$).

ESI-MS: m/z 224,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (izračunato: 224,106).

3.2.3. Priprava N-(1H-imidazol-1-ilmetil)piridin-3-ilkarboksamida (**3**)

Nikotinamid (6,10 g, 0,05 mol), paraformaldehid (1,5 g, 0,05 mol) i imidazol (6,8 g, 0,05 mol) suspendirani su u toluenu (100 mL) te su u suspenziju dodane dvije kapi koncentrirane sumporne kiseline. Reakcijska smjesa refluksira se 48 sati. Voda koja nastaje tijekom reakcije uklanja se azeotropno Dean-Starkovim nastavkom. Tijek reakcije praćen je TSK (silika-gel/staklo) u sustavu otapala **A**. Po završetku reakcije, hlađenjem iz reakcijske smjese izlučuju se bijeli kristali produkta. Nakon filtracije pri sniženom tlaku, bijeli kristali su pročišćeni dvostrukom prekrizacijom iz metanola. Dobiven je spoj **3** (18,27 g, 90,8 %, slika 21).



Slika 21. Strukturna formula spoja **3**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3239 (N-H), 3060-3015 (C-H), 1648 (C=O), 1583 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 9,77 (m, 1H, NH-C=O), 9,0 (s, 1H, H_{Im-2}), 8,73 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (dq, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,47 (d, 2H, N-CH₂-N).

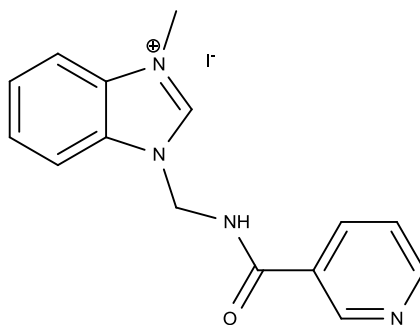
^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 165,9 (C=O), 152,9 (C_{Py-2}), 148,9 (C_{Py-6}), 137,8 (C_{Im-2}), 135,6 (C_{Py-4}), 129,2 (C_{Py-3}, C_{Im-4}), 124,1 (C_{Py-5}), 119,5 (C_{Im-5}), 50,4 (N-CH₂-N).

ESI-MS: m/z 202,1 [M+H]⁺ (izračunato: 202,085).

3.3. Priprava kvaternih soli benzimidazolijevih *N*-Mannichovih baza

3.3.1. Priprava 3-metil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijevog jodida (**4**)

Otopini spoja **1** (0,10 g, 0,4 mmol) u suhom DMF-u (1 mL) dodan je metil-jodid (30 μ L, 0,4 mmol). Reakcija je ostavljena stajati 24 h u mraku pri sobnoj temperaturi i bez miješanja. Nakon završetka reakcije, DMF je uparen na rotacijskom uparivaču, a dobivenom žutom talogu provjerena je čistoća TSK-om (silika-gel/staklo i aloks/Al) u sustavu otapala **A**. Dobiveni kristali dodatno su pročišćeni kromatografijom na stupcu silikagela gradijentnom promjenom otapala ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}$) kako bi se uklonio neizreagirani spoj **1**. Kolona je naposljetku isprana vodom. Frakcije su uparene na rotacijskom uparivaču. Dobiveni su žuti kristali spoja **4** (40,3 mg, 36,4 %, slika 22).



Slika 22. Strukturna formula spoja **4**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3247 (N-H), 3058-3091 (C-H), 1664 (C=O), 1577 (C=N).

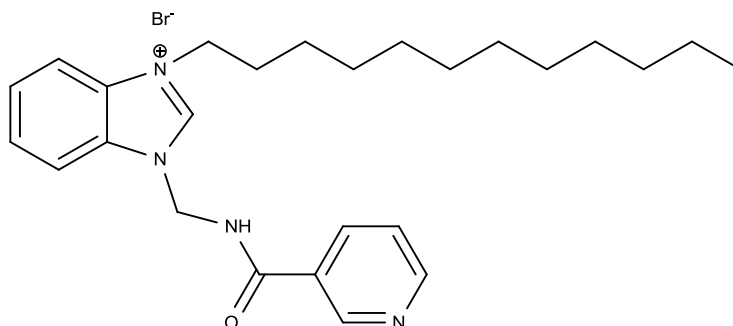
^1H NMR (MeOD) δ/ppm : 9,01 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Py-2}}$), 8,93 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 8,89 (s, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 8,76 (t, 1H, $\text{H}_{\text{Py-4}}$), 8,37 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-4,5}}$), 7,74 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-6,7}}$), 7,51 (t, 1H, $\text{H}_{\text{Py-5}}$), 5,9 (N- CH_2 -N), 4,78 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}^+$).

^{13}C NMR (MeOD) δ/ppm : 168,7 (C=O), 154,6 ($\text{C}_{\text{Py-2}}$), 149,3 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 139,1 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 136,9 ($\text{C}_{\text{Py-4}}$), 132,0 ($\text{C}_{\text{BIm-8,9}}$), 131,2 ($\text{C}_{\text{Py-3}}$), 127,3 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 125,1 ($\text{C}_{\text{Py-1}}$), 112,9 ($\text{C}_{\text{BIm-4,7}}$), 67,9 (N- CH_2 -N), 37,8 ($\text{CH}_3\text{-N}^+$).

ESI-MS: m/z 267,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (izračunato: 267,1).

3.3.2. Priprava 3-dodecil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijevog bromida (5)

Smjesa spoja **1** (0,05 g, 0,2 mmol), suhog DMFa (500 μ L) i dodecil-bromida (300 μ L, 1,25 mmol, 1,038 g cm^{-3}) zagrijavana je uz miješanje na 100 °C. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (silikagel/staklo) u sustavu otapala **A** i **B**. Nakon 48 sati reakcija je prekinuta, a DMF je uparen na rotacijskom uparivaču uz metanol kao kootapalo. Dobiven bijeli sirasti talog odfiltriran je i ispran eterom. Kristali su dodatno prekrizalizirani iz izopropanola te izdvojeni filtriranjem preko Hirschova lijevka (filter papir crna vrpca). Dobiveni kristali dodatno su pročišćeni kromatografijom na stupcu silikagela uporabom sustava otapala **C**, a zatim eluiranjem metanolom. Frakcije su uparene na rotacijskom uparivaču. Dobiveni su bijeli kristali, kvaterna sol, spoj **5** (76,8 mg, 87,2 %, slika 23).



Slika 23. Strukturna formula spoja **5**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3245 (N-H), 3053-3093 (C-H), 2946, 1649 (C=O), 1587 (C=N).

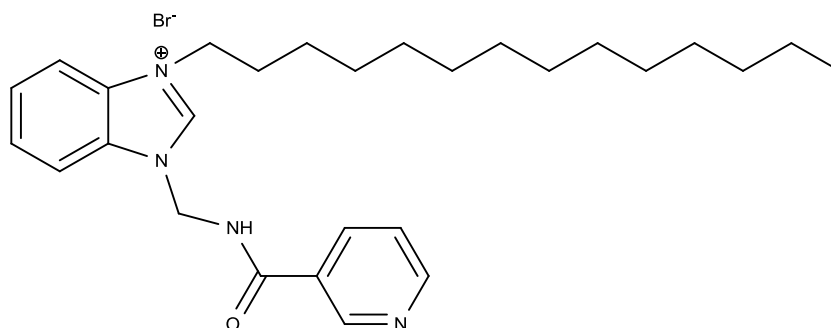
^1H NMR (MeOD) δ/ppm : 9,12 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Py-2}}$), 8,89 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 8,83 (s, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 8,75 (t, 1H, $\text{H}_{\text{Py-4}}$), 8,37 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-4,5}}$), 7,69 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-6,7}}$), 7,43 (t, 1H, $\text{H}_{\text{Py-5}}$), 5,6 ($\text{N-CH}_2\text{-N}$), 4,7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}^+$), 1,9 (m, 2H, CH_2), 1,29-1,27 (m, 18H, $\text{CH}_2 \times 9$), 0,83 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$).

^{13}C NMR (MeOD) δ/ppm : 167,7 (C=O), 156,3 ($\text{C}_{\text{Py-2}}$), 149,7 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 139,2 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 136,9 ($\text{C}_{\text{Py-4}}$), 132,0 ($\text{C}_{\text{BIm-8,9}}$), 130,9 ($\text{C}_{\text{Py-3}}$), 127,8 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 125,1 ($\text{C}_{\text{Py-1}}$), 111,9 ($\text{C}_{\text{BIm-4,7}}$), 66,9 ($\text{N-CH}_2\text{-N}$), 48,1 ($\text{CH}_2\text{-N}^+$), 29,6 ($\text{CH}_2\text{-C-N}^+$), 25,6 ($\text{CH}_2 \times 9$), 14,1 ($\text{CH}_3\text{-C}$).

ESI-MS: m/z 421,2 [$\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}$] i 455,3 [$\text{M}+2\text{CH}_3\text{OH}$] (izračunato: 421,29 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$).

3.3.3. Priprava [1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]-3-tetradecilbenzimidazolijevog bromida (6)

Spoj **1** (58,5 mg, 0,25 mmol) otopljen je u suhom DMF-u (500 μ L) te je potom dodan tetradecil-bromid (300 μ L, 1,10 mmol, 1,017 g cm^{-3}). Reakcijska smjesa zagrijava se 48 sati na 100 °C uz miješanje. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela u sustavu otapala **A**. Uparavanjem DMF-a na rotacijskom uparivaču uz metanol kao kootapalo po završetku reakcije dobiven je bijeli talog. Postupak obrade i pročišćavanja taloga analogan je onom opisanom u postupku 3.3.2. Dobiveni su bijeli kristali spoja **6**, kvaterna sol (61,1 mg, 58,6 %, slika 24).



Slika 24. Strukturna formula spoja **6**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3242 (N-H), 3056-3093 (C-H), 2965, 1650 (C=O), 1583 (C=N).

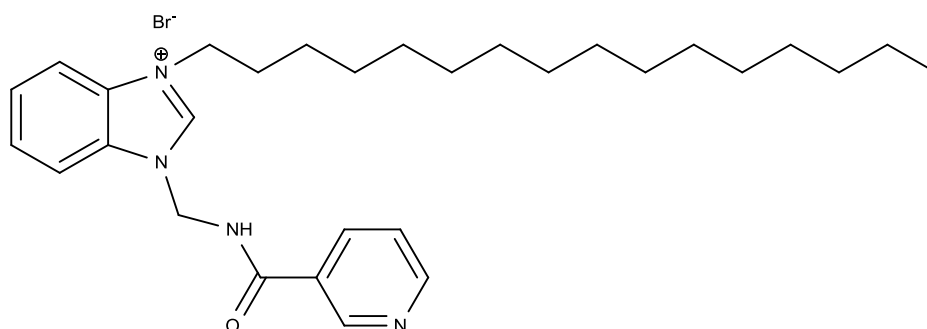
^1H NMR (MeOD) δ/ppm : 9,10 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Py-2}}$), 8,92 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 8,84 (s, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 8,78 (t, 1H, $\text{H}_{\text{Py-4}}$), 8,35 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-4,5}}$), 7,65 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-6,7}}$), 7,40 (t, 1H, $\text{H}_{\text{Py-5}}$), 6,12 (N- CH_2 -N), 5,8 (m, 2H, CH_2 - N^+), 1,77 (m, 2H, CH_2), 1,20 (m, 22H, $\text{CH}_2 \times 11$), 0,84 (t, 3H, CH_3 -C).

^{13}C NMR (MeOD) δ/ppm : 167,6 (C=O), 157,3 ($\text{C}_{\text{py-2}}$), 149,2 ($\text{C}_{\text{py-6}}$), 139,7 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 136,2 ($\text{C}_{\text{py-4}}$), 131,8 ($\text{C}_{\text{BIm-8,9}}$), 130,4 ($\text{C}_{\text{py-3}}$), 126,8 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 124,1 ($\text{C}_{\text{py-1}}$), 110,9 ($\text{C}_{\text{BIm-4,7}}$), 67,1 (N- CH_2 -N), 48,5 (CH_2 - N^+), 30,2 (CH_2 -C- N^+), 27,6 ($\text{CH}_2 \times 11$), 12,1 (CH_3 -C).

ESI-MS: m/z 449,3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (izračunato: 449,32).

3.3.4. Priprava 3-heksadecil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijevog bromida (7)

U otopinu spoja **1** (49,6 mg, 0,2 mmol) u suhom DMF-u (500 μL) dodan je heksadecil-bromid (300 μL , 0,98 mmol, 0,9991 g cm^{-3}). Reakcijska smjesa zagrijava se pri 100 $^{\circ}\text{C}$ uz miješanje. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (silikagel/staklo) u sustavu otapala **B**. Nakon 48 sati, reakcija je prekinuta, a DMF uparen uz azeotropno kootapalo. Postupak obrade i pročišćavanja taloga opisan je u postupku 3.3.2. Dobiveni su bijeli kristali spoja **7**, kvaternarna sol (77,7 mg, 82,6 %, slika 25).



Slika 25. Strukturna formula spoja **7**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3258 (N-H), 3062-3087 (C-H), 2956, 1647 (C=O), 1587 (C=N).

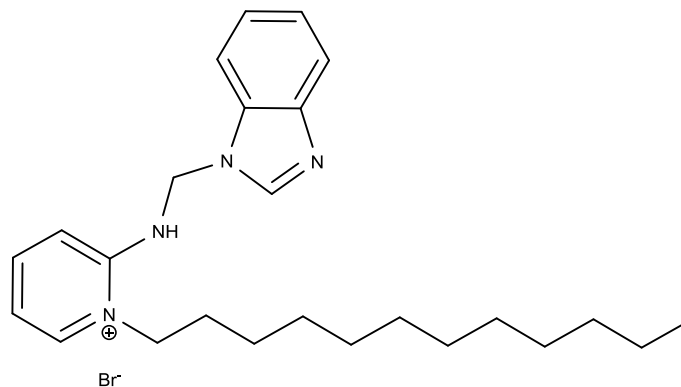
$^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ/ppm : 9,06 (s, 1H, $\text{H}_{\text{Py-2}}$), 8,99 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 8,81 (s, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 8,73 (t, 1H, $\text{H}_{\text{Py-4}}$), 8,4 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-4,5}}$), 7,77 (m, 2H, $\text{H}_{\text{BIm-6,7}}$), 7,45 (t, 1H, $\text{H}_{\text{Py-5}}$), 6,15 (N- CH_2 -N), 5,8 (m, 2H, CH_2 - N^+), 2,05 (m, 2H, CH_2), 1,40-1,27 (m, 26H, $\text{CH}_2 \times 13$), 0,9 (t, 3H, CH_3 -C).

$^{13}\text{C NMR}$ (MeOD) δ/ppm : 166,6 (C=O), 153,3 ($\text{C}_{\text{Py-2}}$), 149,1 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 141,7 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 135,7 ($\text{C}_{\text{Py-4}}$), 132,0 ($\text{C}_{\text{BIm-8,9}}$), 130,1 ($\text{C}_{\text{Py-3}}$), 127,8 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 124,3 ($\text{C}_{\text{Py-1}}$), 113,9 ($\text{C}_{\text{BIm-4,7}}$), 67,1 (N- CH_2 -N), 52,0 (CH_2 - N^+), 29,1 (CH_2 -C- N^+), 22,6 ($\text{CH}_2 \times 13$), 14,1 (CH_3 -C).

ESI-MS: m/z 477,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (izračunato: 477,36).

3.3.5. Priprava 2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-N-dodecilpiridinijevog bromida (8)

Prema postupku 3.3.2. iz spoja **2** (0,1019 g, 0,45 mmol) i dodecil-bromida (600 μL , 2,50 mmol, 1,038 g cm^{-3}) u suhom DMF-u (500 μL) pripravljen je spoj **8**, kvaterna sol, bijeli kristali (116,5 mg, 65,2 %, slika 26).



Slika 26. Strukturna formula spoja **8**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3195 (N-H), 3033-3091 (C-H), 2950, 1573 (C=N).

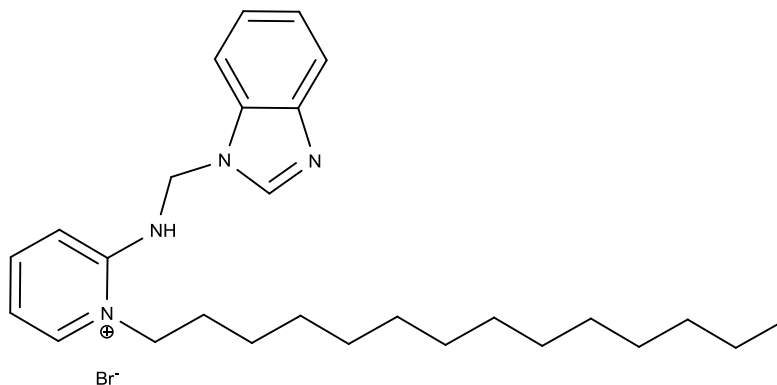
^1H NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 8,37 (s, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 8,02 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 7,89 (t, 2H, $\text{H}_{\text{Py-4,5}}$), 7,71 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-3}}$), 7,49 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-4}}$), 7,31 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-5}}$), 7,2 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-6}}$), 6,8 (m, 2H, $\text{NH}+\text{H}_{\text{BIm-7}}$), 5,98 (d, 2H, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$), 4,98 (t, 2H, CH_2-N^+), 1,3-1,26 (m, 20H, $\text{CH}_2 \times 10$), 0,88 (t, 3H, CH_3-C).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 157,4 ($\text{C}_{\text{Py-2}}$), 147,9 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 144,9 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 143,9 ($\text{C}_{\text{BIm-9}}$), 137,7 ($\text{C}_{\text{Py-4}}$), 122,6 i 121,9 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 119,7 ($\text{C}_{\text{BIm-4}}$), 113,8 ($\text{C}_{\text{Py-5}}$), 111,5 ($\text{C}_{\text{BIm-7}}$), 109,3 ($\text{C}_{\text{Py-3}}$), 62,0 ($\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$), 53,1 (CH_2-N^+), 23,6 ($\text{CH}_2 \times 10$), 17,8 (CH_3-C).

ESI-MS: m/z 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (izračunato: 393,3).

3.3.6. Priprava 2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-N-tetradecilpiridinijevog bromida (**9**)

Prema postupku 3.3.2. iz spoja **2** (0,1011 g, 0,45 mmol) i tetradecil-bromida (600 μL , 2,20 mmol, 1,0170 g cm^{-3}) u suhom DMF-u (500 μL) pripremljen je spoj **9**, kvaterna sol, bijeli kristali (158,4 mg, 83,3 %, slika 27).

Slika 27. Strukturna formula spoja **9**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3189 (N-H), 3031-3101 (C-H), 2940, 1583 (C=N).

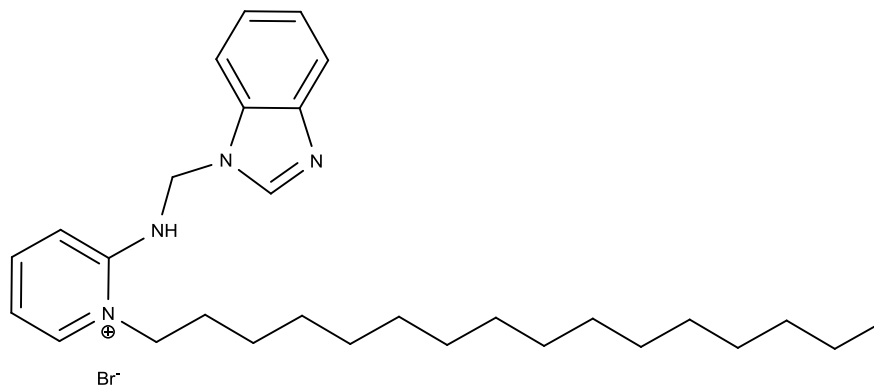
^1H NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 8,63 (s, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 8,29 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 7,9 (t, 2H, $\text{H}_{\text{Py-4,5}}$), 7,67 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-3}}$), 7,51 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-4}}$), 7,23 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-5}}$), 7,17 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-6}}$), 6,8 (m, 2H, $\text{NH}+\text{H}_{\text{BIm-7}}$), 5,8 (d, 2H, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$), 4,79 (t, 2H, CH_2-N^+), 1,31-1,29 (m, 24H, $\text{CH}_2 \times 12$), 0,83 (t, 3H, CH_3-C).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 157,4 ($\text{C}_{\text{Py-2}}$), 147,9 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 144,9 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 143,9 ($\text{C}_{\text{BIm-9}}$), 137,7 ($\text{C}_{\text{Py-4}}$), 122,6 i 121,9 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 119,7 ($\text{C}_{\text{BIm-4}}$), 113,8 ($\text{C}_{\text{Py-5}}$), 111,5 ($\text{C}_{\text{BIm-7}}$), 109,3 ($\text{C}_{\text{Py-3}}$), 67,3 ($\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$), 53,3 (CH_2-N^+), 29,6 ($\text{CH}_2 \times 12$), 14,8 (CH_3-C).

ESI-MS: m/z 421,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (izračunato: 421,3).

3.3.7. Priprava 2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-N-heksadecilpiridinijevog bromida (**10**)

Prema postupku 3.3.2. iz spoja **2** (0,1045 g, 0,45 mmol) i heksadecil-bromida (600 μL , 1,96 mmol, 0,9991 g cm^{-3}) u suhom DMF-u (500 μL) pripravljen je spoj **10**, kvaternarna sol, bijeli kristali (154,2 mg, 73,6 %, slika 28).



Slika 28. Strukturna formula spoja **10**

IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3194 (N-H), 3034-3091 (C-H), 2953, 1577 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 8,53 (s, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-2}}$), 8,19 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-6}}$), 7,7 (t, 2H, $\text{H}_{\text{Py-4,5}}$), 7,58 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Py-3}}$), 7,39 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-4}}$), 7,21 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-5}}$), 7,11 (t, 1H, $\text{H}_{\text{BIm-6}}$), 6,53 (m, 2H, $\text{NH}+\text{H}_{\text{BIm-7}}$), 5,5 (d, 2H, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$), 4,79 (t, 2H, CH_2-N^+), 1,31-1,29 (m, 24H, $\text{CH}_2 \times 12$), 0,83 (t, 3H, CH_3-C).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ/ppm : 157,4 ($\text{C}_{\text{Py-2}}$), 147,9 ($\text{C}_{\text{Py-6}}$), 144,9 ($\text{C}_{\text{BIm-2}}$), 143,9 ($\text{C}_{\text{BIm-9}}$), 137,7 ($\text{C}_{\text{Py-4}}$), 122,6 i 121,9 ($\text{C}_{\text{BIm-5,6}}$), 119,7 ($\text{C}_{\text{BIm-4}}$), 113,8 ($\text{C}_{\text{Py-5}}$), 111,5 ($\text{C}_{\text{BIm-7}}$), 109,3 ($\text{C}_{\text{Py-3}}$), 68,9 ($\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}$), 55,1 (CH_2-N^+), 29,3 ($\text{CH}_2 \times 12$), 14,1 (CH_3-C).

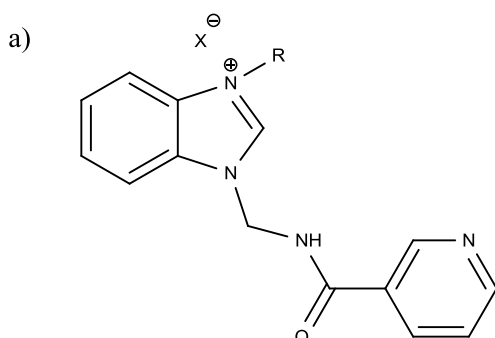
ESI-MS: m/z 449,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (izračunato: 449,36).

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

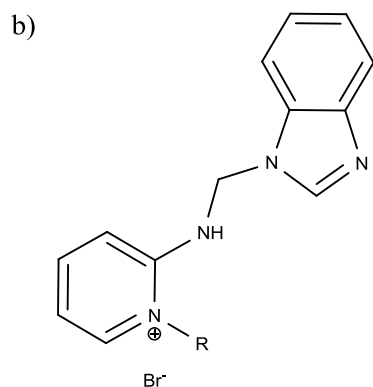
4.1. Uvod

Spojevi s amidnom vezom, kao i spojevi s heterocikličkom jezgrom (piridin, imidazol, benzimidazol), pokazuju različite vrste biološke aktivnosti. Same Mannichove baze koriste se kao antivirusni, antibiotici, antitumorski i citotoksični agensi. Svoju su uporabu našli i kao aditivi detergentima, kao površinske aktivne tvari te kao polimeri i nosači. Posjeduju protuupalno, analgetičko, antikonvulzivno i antioksidativno djelovanje. Spojevi s piridinskim prstenom vezanim za neki heterociklički sustav važni su u kemiji prirodnih organski spojeva i organskoj sintezi. Piridinijeve soli koriste se kao acilirajući agensi, *phase transfer* katalizatori, boje i kationski surfaktanti.

U dostupnoj literaturi opisana je priprava dvije benzimidazolne i jedne imidazolne *N*-Mannichove baze.²¹ Baze s benzimidazolnom jedinicom u strukturi dodatno su kvaternizirane alkil-bromidima dugih lanaca na položaju N3 benzimidazola (piridinijski tip N-atoma). Navedenu reakciju prvi je opisao ruski kemičar Nikolai Menšutkin. Menšutkinovom reakcijom terciarni se amin reakcijom s halogenalkanom prevodi u odgovarajuću kvaternu sol. U reakcijama kvaternizacija u ovome radu korišteni su (slika 29 a i 29 b): metil-jodid za optimizaciju postupka te dodecil-bromid (lauril-bromid, C₁₂H₂₅Br), tetradecil-bromid (miristol-bromid, C₁₄H₂₉Br) i heksadecil-bromid (cetil-bromid, C₁₆H₃₃Br).



Oznaka spoja	R	X ⁻
4	CH ₃ -	I
5	C ₁₂ H ₂₅ -	Br
6	C ₁₄ H ₂₉ -	Br
7	C ₁₆ H ₃₃ -	Br



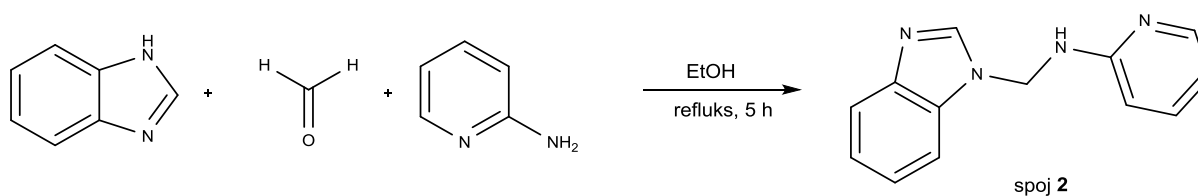
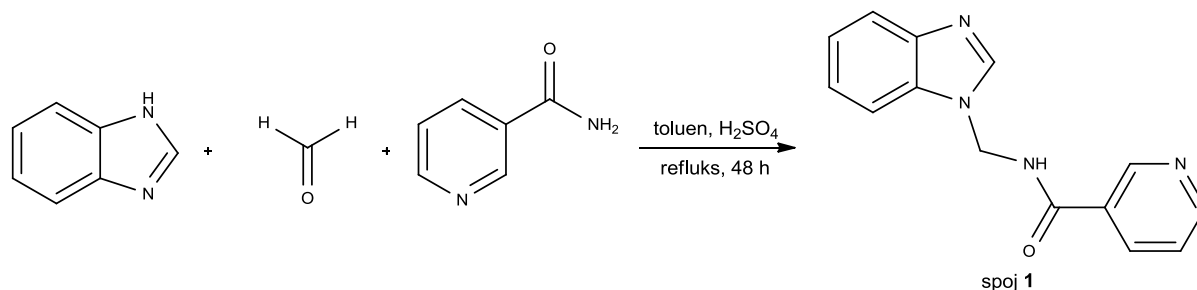
Oznaka spoja	R	X ⁻
8	C ₁₂ H ₂₅ -	Br
9	C ₁₄ H ₂₉ -	Br
10	C ₁₆ H ₃₃ -	Br

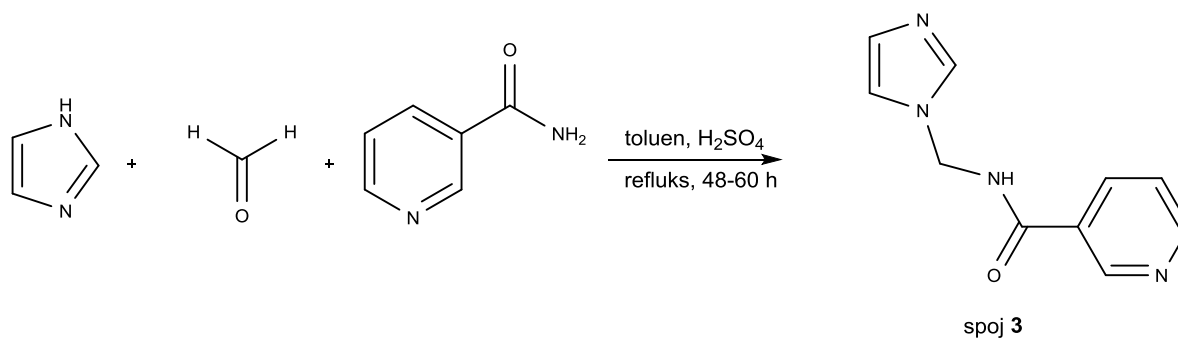
Slika 29. Strukturne formule sintetiziranih kvaternih soli:

a) spojevi **4, 5, 6** i **7** i b) spojevi **8, 9, 10**

4.2. Priprava imidazolijskih i benzimidazolijskih *N*-Mannichovih baza (1-3)

Spojevi **1-3** (*N*-Mannichove baze) pripravljeni su trikomponentnim „one-pot“ kondenzacijskim reakcijama imidazola/benzimidazola, paraformaldehida i nikotinamida/2-aminopiridina prema literaturno opisanim postupcima (shema 15).²¹

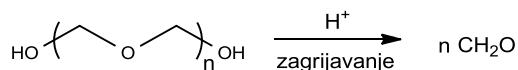




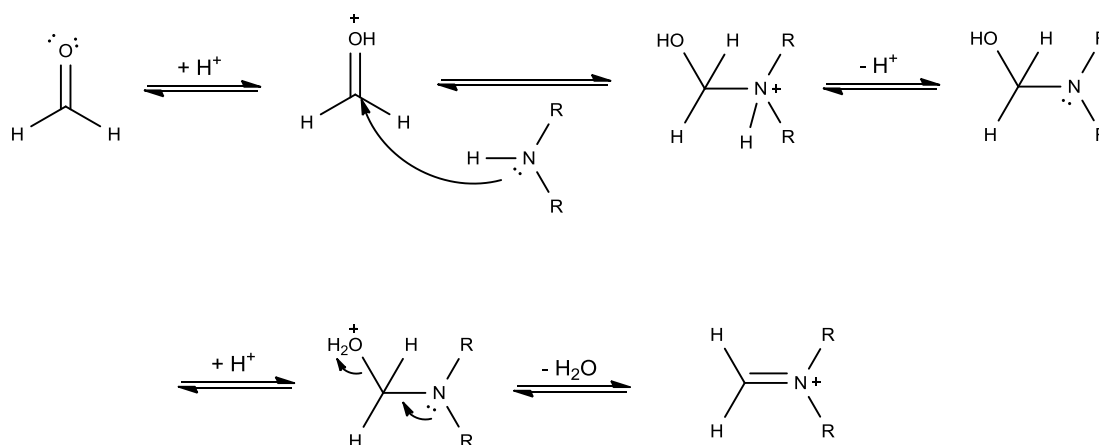
Spoj	η / %
1	93
2	44
3	91

Shema 15. Prikaz sinteze spojeva 1-3

Priprava odgovarajućeg benzimidazolnog (1) tj. imidazolnog (3) piridinkarboksamida provedena je u refluksirajućem toluenu uz dodatak dvije kapi koncentrirane sumporne kiseline. U reakciji je korišten paraformaldehid iz čije se strukture dodatkom jake kiseline se oslobađaju tri aktivne molekule formaldehida (shema 16) koje sudjeluju u reakciji kondenzacije i nastanku iminijeve soli (shema 17).

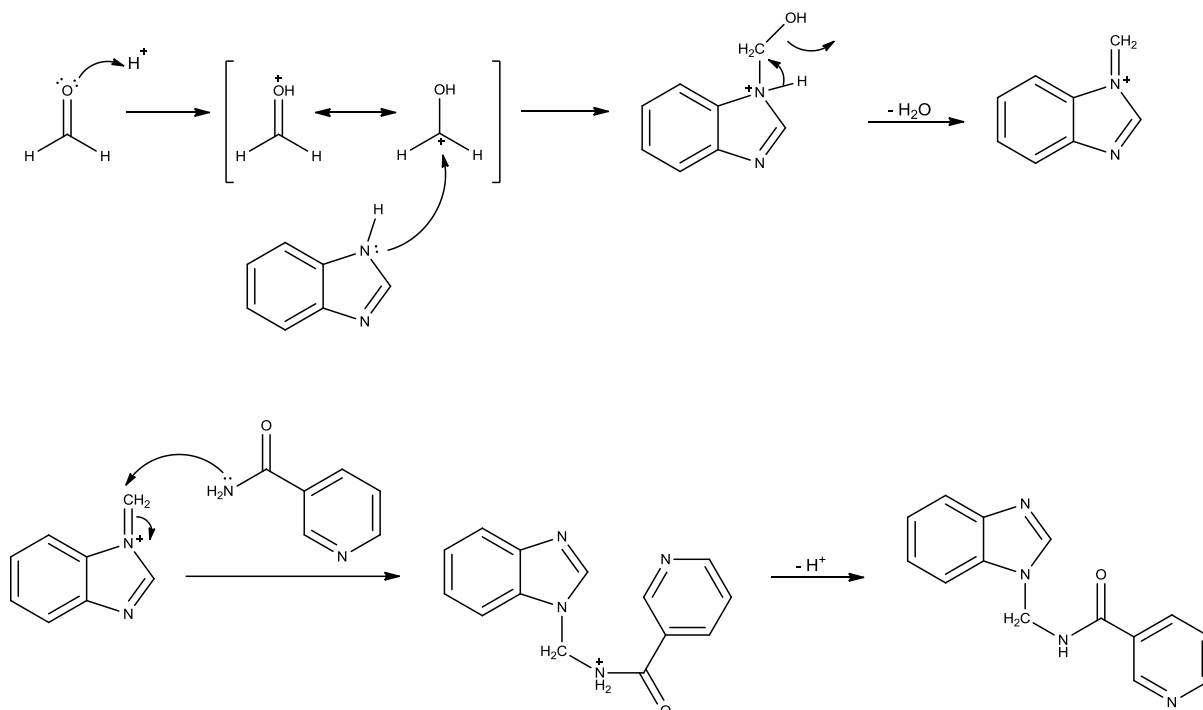


Shema 16. Oslobađanje formaldehida iz strukture paraformaldehyda



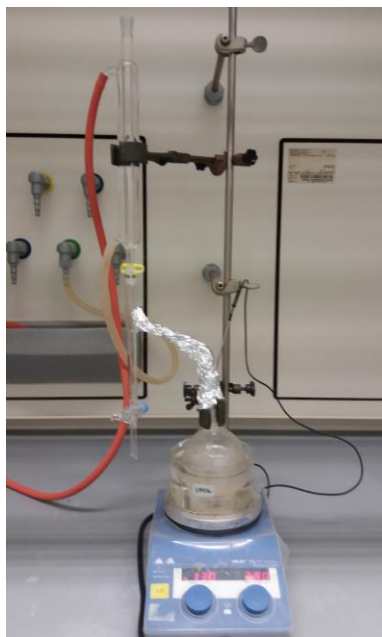
Shema 17. Mehanizam nastanka iminijeve soli

Prvi korak u mehanizmu Mannichove reakcije je nukleofilni napad pirolnog dušikova atoma imidazola/benzimidazola na elektrofilni C-atom formaldehida i nastanak iminijeve soli uz izdvajanje molekule vode. U sljedećem koraku, N-atom amidne skupine nikotinamida napada metilensku skupinu iminijeve soli, a potom slijedi deprotoniranje te nastanak odgovarajućeg karboksamida (shema 18).



Shema 18. Reakcijski mehanizam nastanka spoja 1

Voda koja nastaje kao nusprodukt reakcije uklanja se azeotropnom destilacijom s toluenom uz pomoć Dean-Starkovog nastavka (slika 30). Smjesa vode i toluena predstavlja azeotrop nižeg vrelišta ($84,1\text{ }^\circ\text{C}$) u odnosu na vrelišta komponenti smjese ($100\text{ }^\circ\text{C}$ za vodu i $111\text{ }^\circ\text{C}$ za toluen).



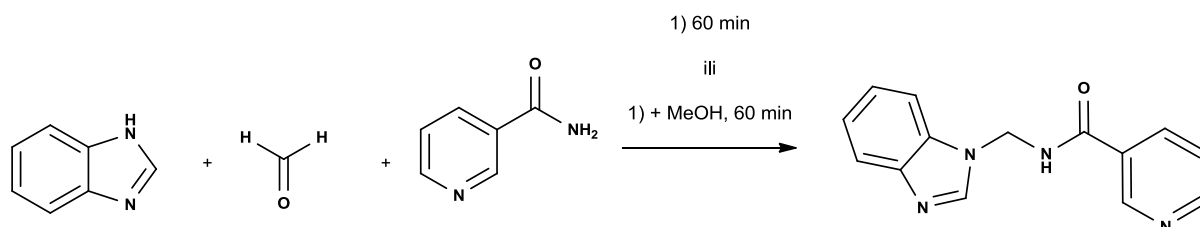
Slika 30. Aparatura za azeotropno ukljanjanje vode s Dean-Starkovim nastavkom

Problem koji se povremeno javlja prilikom provođenja ove reakcije jest sublimacija paraformaldehida, odnosno nastalog formaldehida, te njegova kondenzacija i kristalizacija na hladnijim dijelovima aparature (hladilo, Dean-Starkov nastavak). Također, izazov su i pročišćavanje samog produkta te njegova problematična topljivost u acetonu.

Po završetku reakcije, hlađenjem iz reakcijske smjese, dolazi do taloženja bijelih kristala produkta **1-3**. Produkti su pročišćeni uzastopnim prekrizacijama iz metanola (spojevi **1** i **3**) ili etanola (spoj **2**).

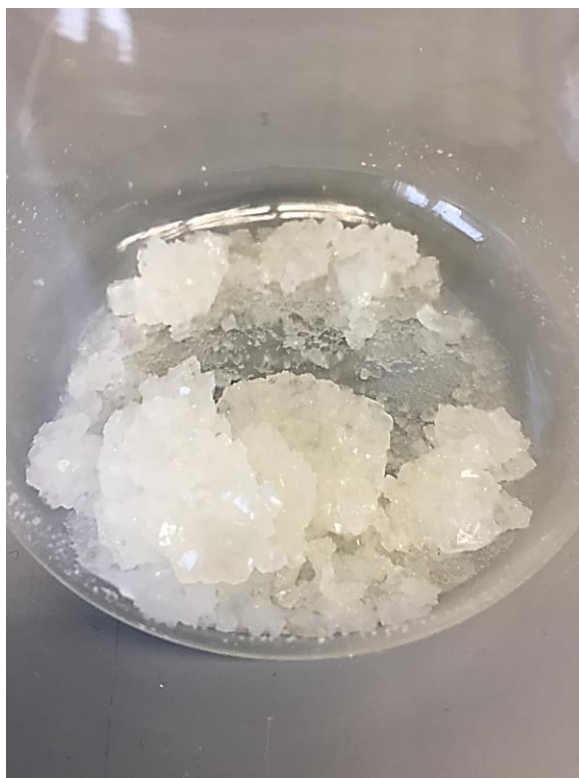
Struktura spojeva **1-3** određena je i potvrđena iz ^1H i ^{13}C NMR spektara. Iz slike 31.a (^1H NMR spektar spoja **1**) jasno se vide signali i asignacije svih H-atoma izuzev vodika vezanog na dušikov atoma amidne veze zbog izmjene s deuterijem deuteriranog otapala (u ovom slučaju CD_3OD).

Provedena je mehanokemijska sinteza spoja **1** bez otapala i s dodatkom otapala (engl. *liquid assisted grinding*, LAG). U oba slučaja produkt je detektiran TSK-om nakon 60 minuta mljevenja u mlinu, ali je izolacija od ostataka neizreagiranih reaktanata bila otežana. Odabir je u konačnici pao na otopinsku sintezu.



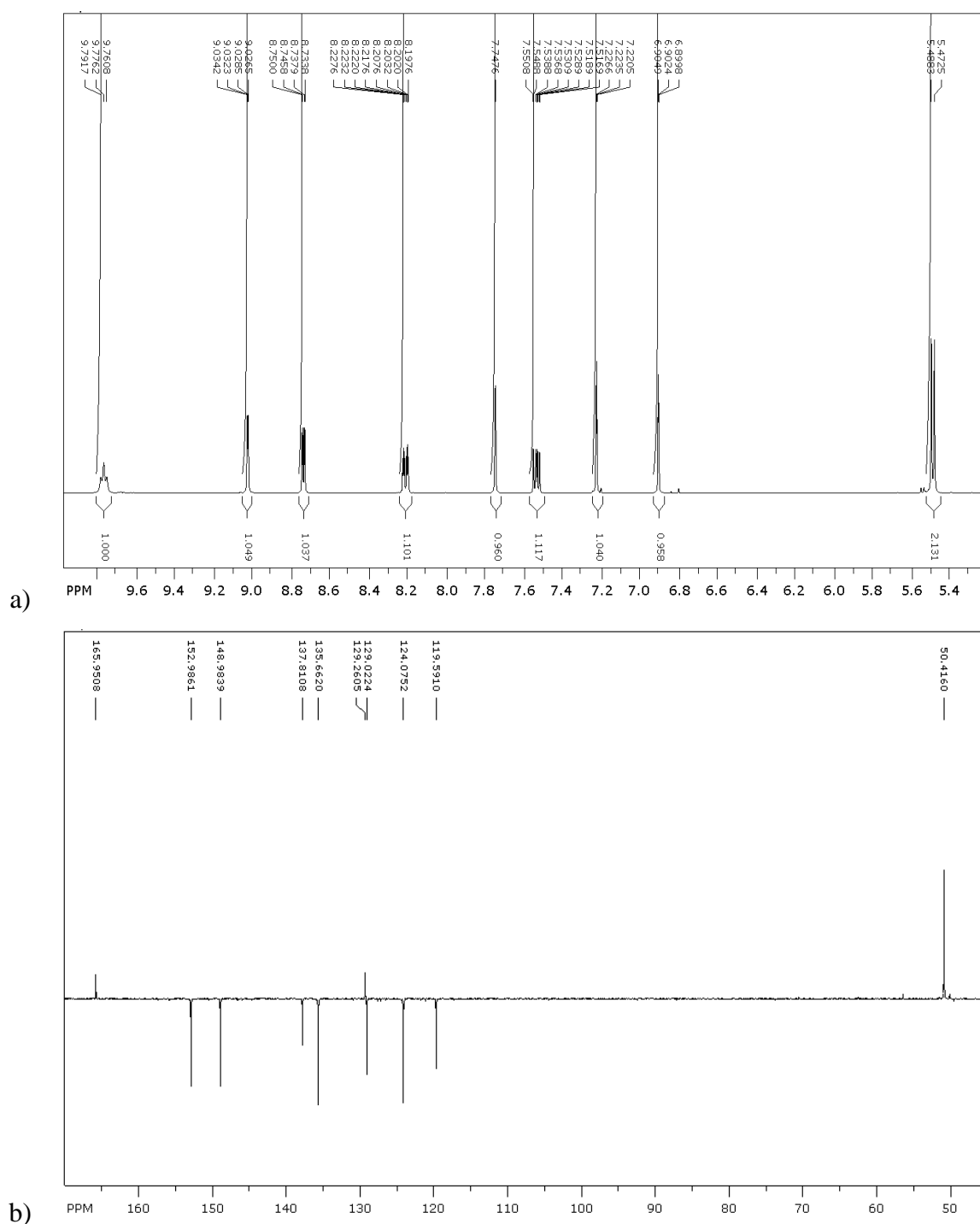
Shema 19. Prikaz mehanokemijske sinteze spoja **1**

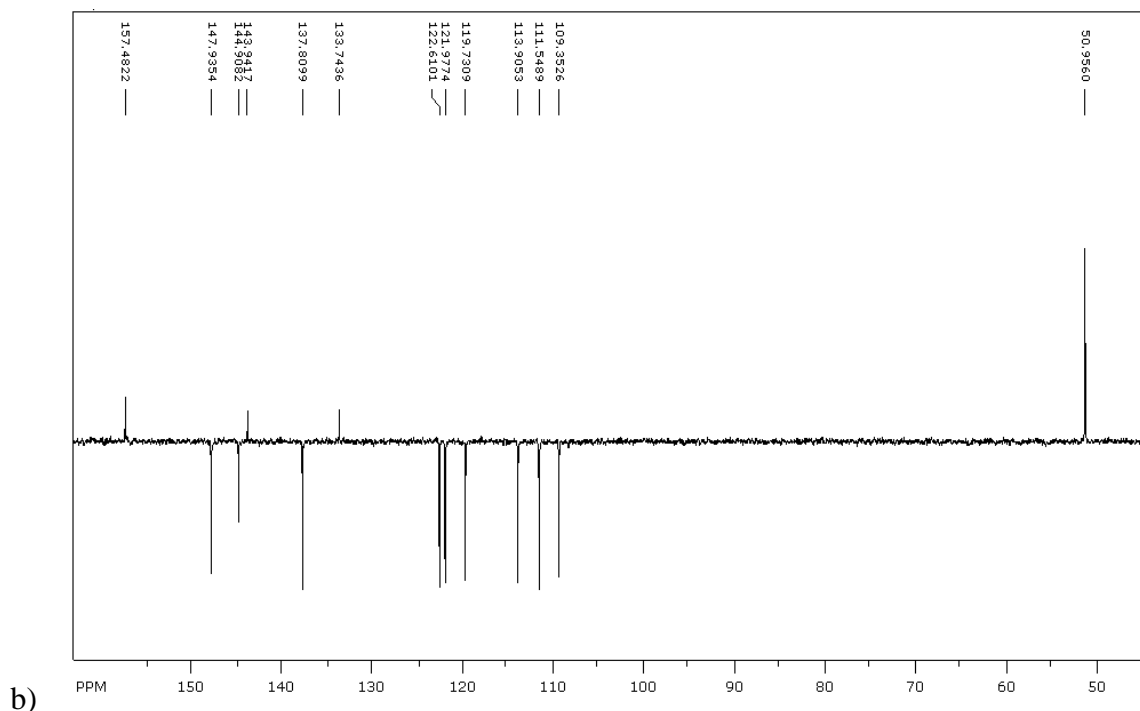
U klasičnoj sintezi spoja **3** javili su se slični problemi kao i u pripravi spoja **1** (sublimacija paraformaldehida i kristalizacija u Dean-Starkovu nastavku i hladilu, topljivost produkta i otežana kristalizacija). Nakon dva tjedna stajanja na hladnom došlo je do kristalizacije produkta **3** iz reakcijske smjese (slika 32).



Slika 32. Uzorak spoja **3**

Struktura spoja **3** određena je i potvrđena iz ^1H i ^{13}C NMR spektara (slike 33.a i 33.b). Iz slike 33.a jasno se vide signali i asignacije svih H-atoma.



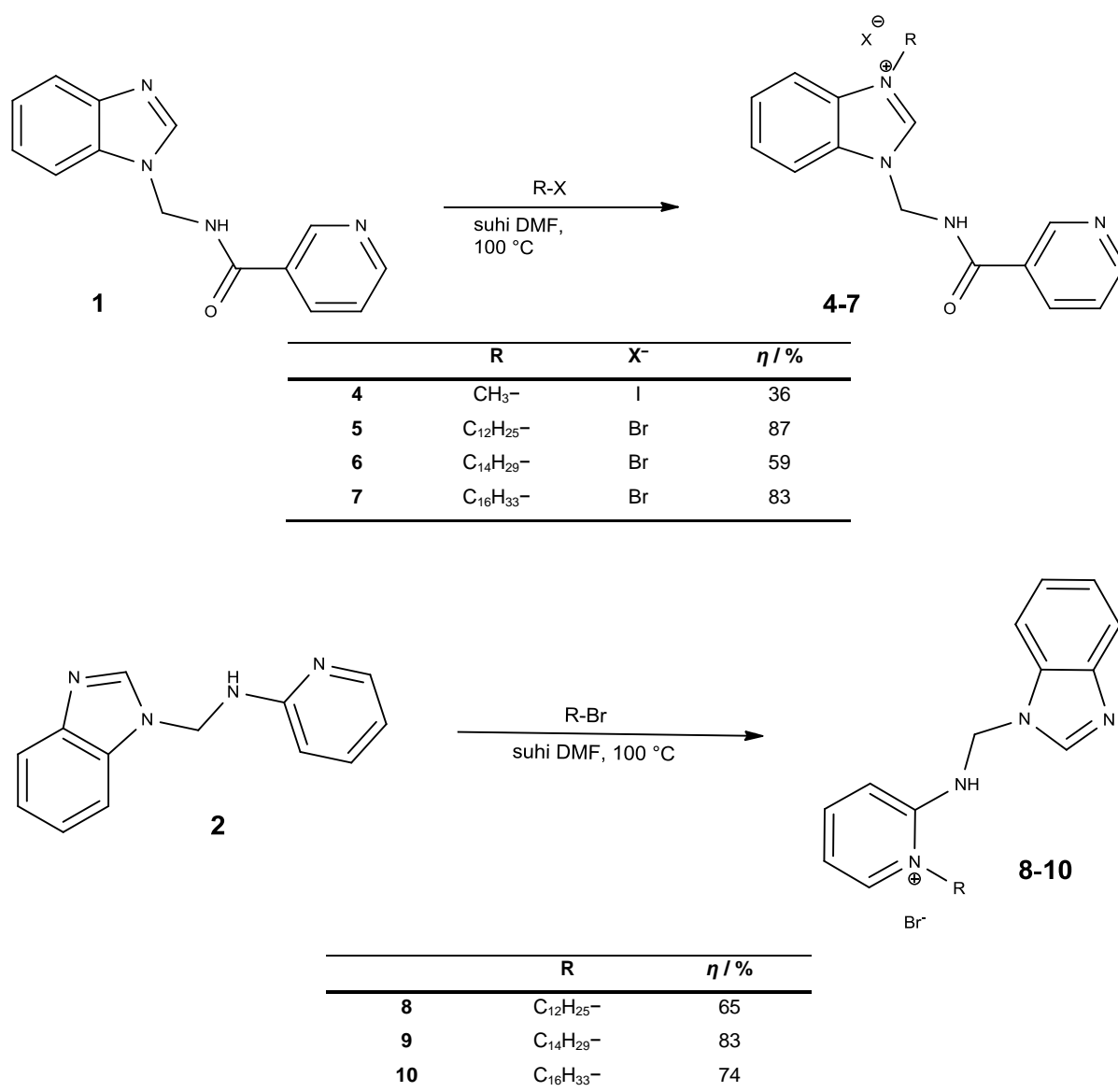


Slika 34. NMR spektri spoja 2: a) ^1H NMR i b) ^{13}C NMR

4.3. Priprava kvaternih soli benzimidazolijevih *N*-Mannichovih baza

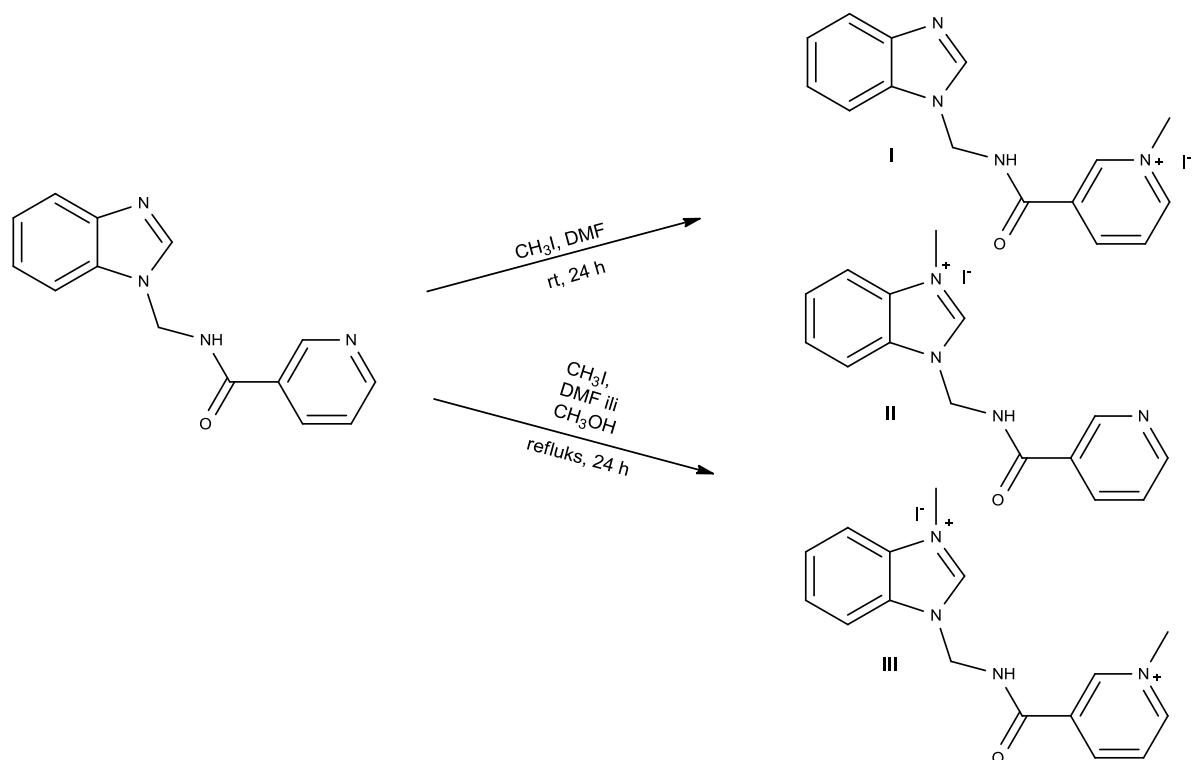
U literaturi je poznato da se kvaternerne amonijeve soli pripremaju Menšutkinovom reakcijom iz odgovarajućeg tercijarnog amina i alkil/aril halogenida pri povišenim temperaturama u polarnom aprotičnom otapalu kao što je aceton.²³ Zbog slabe topljivosti amonijevih soli u takvim otapalima dolazi do njihova taloženja što dodatno olakšava obradu reakcijske smjese.

S obzirom na to da *N*-Mannichove baze benzimidazola (spojevi **1** i **2**) nisu dobro topljive u acetonu, čak i uz zagrijavanje, reakcije kvaternizacije provedene su u polarnom aprotičnom dimetilformamidu uz zagrijavanje (shema 21).



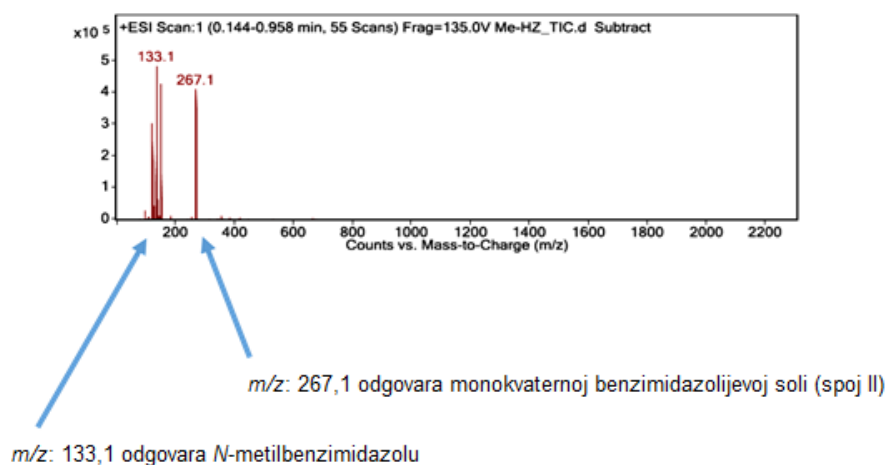
Shema 21. Priprava odgovarajućih kvaternih soli benzimidazolijskih *N*-Mannichovih baza (**4-10**)

Reakcija kvaternizacije spoja **1** s metil-jodidom korištena je kao bi se optimizirali reakcijski uvjeti. S obzirom da je u kemijskoj strukturi spoja **1** prisutno više atoma dušika, u teoriji su moguća tri produkta reakcije kvaternizacije. Na shemi 22 prikazan je nastanak tri moguća produkta: monokvaterne piridinijeve soli (spoj **I**), monokvaterne benzimidazolijske soli (spoj **II**) te biskvaterne soli (spoj **III**).

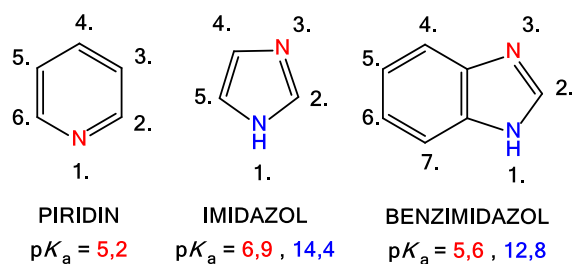


Shema 22. Mogući produkti kvaternizacije spoja **1** metil-jodidom

Molekulskom spektroskopijom detektiran je molekulski ion spoja **4** (m/z 267,1) što odgovara monokvaternoj piridinijevoj (**I**) ili benzimidazolijevoj (**II**) soli (slika 35). Kako spoj **1** sadrži jaku elektron-odvlačeću skupinu (CONH) u *meta*-položaju piridinskog prstena, deaktivira se dušikov atom piridina. Opisana deaktivacija atoma dušika u piridinu uzrokuje da se kvaternizacija usmjerava na nukleofilniji N3 položaj benzimidazola ($pK_a = 5,6$, slika 36) rezultirajući nastankom benzimidazolijeve soli **II**.

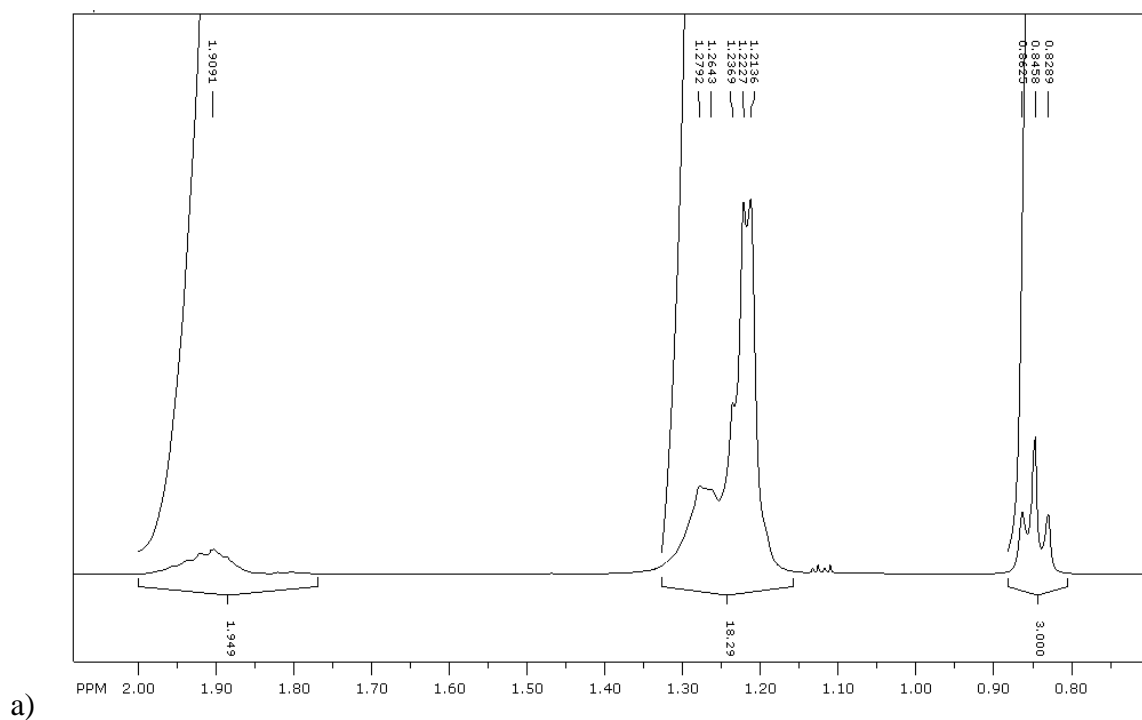


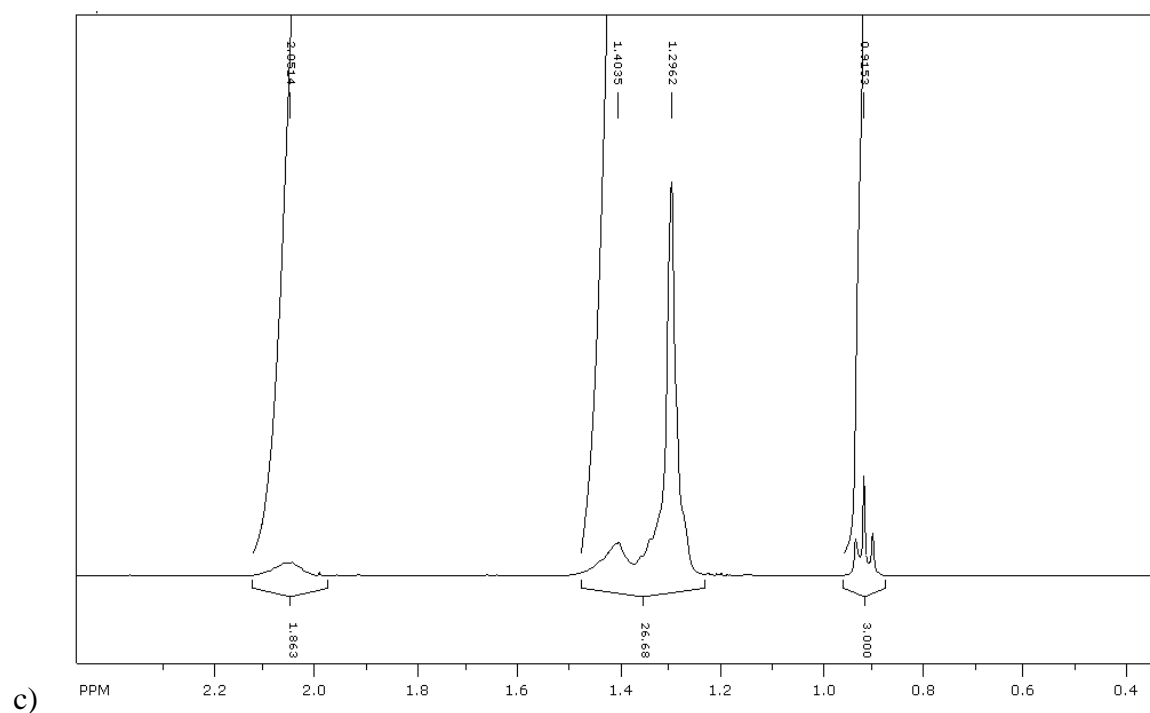
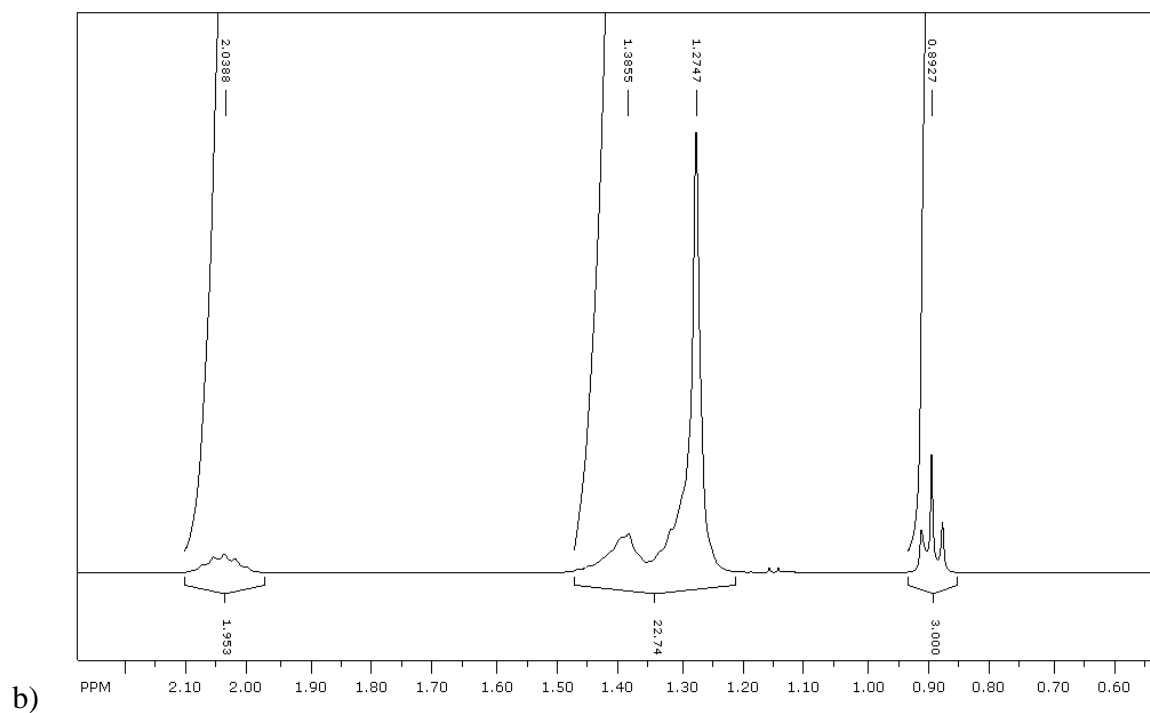
Slika 35. Maseni spektar spoja **4**



Slika 36. Strukture korištenih heterocikličkih spojeva s pripadnim pK_a vrijednostima

Strukture spojeva (**4-10**) određene su i potvrđene na temelju ^1H NMR i ^{13}C NMR spektara. Iz ^1H NMR spektara spojeva **5-7** (slika 37.a, 37.b i 37.c) jasno se vide signali i asignacije alkilnih H-atoma.





Slika 37. ^1H NMR spektri: a) dodecilnih protona spoja **5**, b) tetradecilnih protona spoja **6** i c) heksadecilnih protona spoja **7**

Spojevi **8**, **9** i **10** pripremljeni su reakcijom kvaternizacije spoja **2** s odabranim halogenalkanima dugih lanaca (shema 21, str. 39). Reakcije kvaternizacije provedene su u

suhom dimetilformamidu uz zagrijavanje. Literaturni podaci nalažu kvaternizaciju ishodišnoga spoja **2** u acetonu, ali otapanje u navedenom otapalu nije postignuto niti uz zagrijavanje.²³ Budući da su reakcije kvaternizacije provedene u DMF-u, dobivene kvaterne soli nisu se pojavile kao talog jer su u DMF-u dobro topljive. Iz toga je razloga, po završetku reakcije, DMF uparen na rotacijskom uparivaču. Dobiveni uljasti ostatak nakon uparavanja pročišćen je kromatografijom na stupcu silika-gela uz gradijentnu promjenu otapala ($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}$) kako bi se uklonili neizreagirani reaktanti. Kolona je naposljetku isprana metanolom kako bi se kvaterna sol odvojila od stupca silika-gela. Uparavanjem frakcija dobiveni su čisti kristali spojeva **8**, **9** i **10**.

Budući da spoj **2** u strukturi ne sadrži elektron-odvlačeću (CONH) skupinu, ne dolazi do deaktivacije dušikova atoma u strukturi piridina te se kvaternizira atom dušika piridina. Nedostatak elektron-odvlačeće skupine u strukturi spoja **2**, kao i slična pK_a vrijednost atoma dušika piridina i benzimidazola (piridinijskog tipa, N3 položaj), uzrokuje pojavu konkurentne reakcije kvaternizacije atoma dušika benzimidazola što smanjuje prinos ukupne reakcije.

§ 5. ZAKLJUČAK

- Mannichovom reakcijom iz nikotinamida, paraformaldehida i benzimidazola uz dodatak koncentrirane sumporne kiseline pripremljen je *N*-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetil)piridin-3-ilkarboksamid, spoj **1**.
- Reakcijom 3-aminopiridina, paraformaldehida i benzimidazola uz dodatak koncentrirane sumporne kiseline Mannichovom reakcijom nastaje 2-(*N*-(1*H*-benzimidazol-1-ilmetilamino)piridin, spoj **2**.
- *N*-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)piridin-3-ilkarboksamid (spoj **3**) pripremljen je Mannichovom reakcijom iz nikotinamida, paraformaldehida i imidazola u kiselim reakcijskim uvjetima (koncentrirana sumporna kiselina).
- Reakcijom kvaternizacije spoja **1** s odabranim halogenalkanima pripremljene su i pročišćene kvaternerne soli u kojima je kvaterniziran atom dušika u benzimidazolu. Dobiveni su spojevi **4-7**:
3-metil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijev jodid (**4**),
3-dodecil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijev bromid (**5**),
[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]-3-tetradecilbenzimidazolijev bromid (**6**) i
3-heksadecil-[1-(piridin-3-ilkarboksamido)metil]benzimidazolijev bromid (**7**).
- Reakcijom kvaternizacije spoja **2** s odabranim halogenalkanima pripremljene su i pročišćene kvaternerne soli u kojima je kvaterniziran atom dušika u piridinu. Dobiveni su spojevi **8-10**:
2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-*N*-dodecilpiridinijev bromid (**8**),
2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-*N*-tetradecilpiridinijev bromid (**9**) i
2-(benzimidazol-1-ilmetilamino)-*N*-heksadecilpiridinijev bromid (**10**).

KONDENZACIJSKE REAKCIJE I NASTAVA KEMIJE

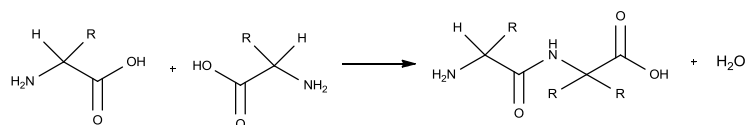
Metodički dio diplomskoga rada

§ 6. KONDENZACIJSKE REAKCIJE I NASTAVA KEMIJE

6.1. Kondenzacijske reakcije

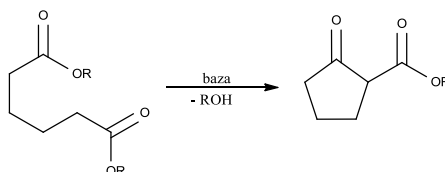
Kondenzacijske reakcije kemijske su reakcije u kojima se dvije molekule spajaju u jednu veću molekulu. Do kemijske reakcije dolazi između dvaju dijelova molekula, a najčešće je to između funkcijskih skupina.²⁴ Neke od najčešćih molekula koje se izdvajaju tijekom reakcija kondenzacije su molekule vode, octene kiseline, klorovodika ili metanola.⁶

Reakcije kondenzacije mogu se podijeliti u dvije skupine s obzirom na broj molekula koje sudjeluju u kemijskoj reakciji. Prema tome, razlikujemo intermolekulske i intramolekulske reakcije kondenzacije. Intermolekulska kondenzacija podrazumijeva kemijsku reakciju između dvije molekule, dok intramolekulska podrazumijeva kemijsku reakciju između dva dijela iste molekule. Primjer intermolekulske kondenzacije je nastanak peptidne veze u molekulama proteina (slika 38). Peptidna veza nastaje između dvaju molekula aminokiselina uz izdvajanje molekule vode.⁶



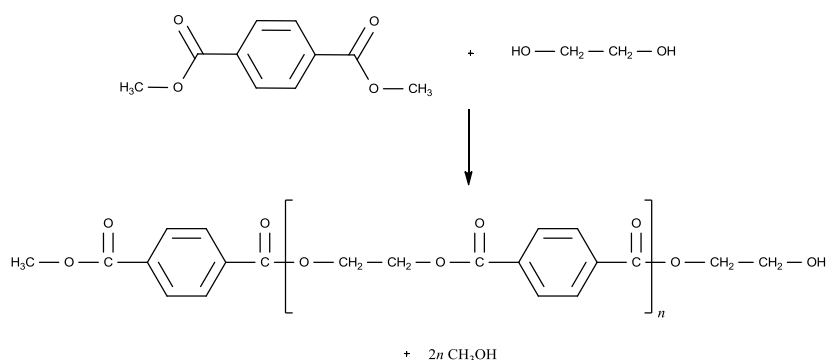
Slika 38. Shematski prikaz intermolekulske kondenzacije prilikom nastanka peptidne veze

Tijekom intramolekulske kondenzacije često dolazi do stvaranja prstenova zbog čega je taj tip kemijske reakcije dobra polazna točka za sintezu peteročlanih i šesteročlanih prstenova. Dieckmannova ciklizacija (slika 39) primjer je intramolekulske kondenzacije kojom iz molekula diestera nakon kemijske reakcije nastaje molekula β-ketoestera uz izdvajanje molekule alkohola.⁶



Slika 39. Shematski prikaz Dieckmannove ciklizacije

Reakcija polimerizacije jedan je od najčešćih oblika kondenzacijskih reakcija. Dvije molekule monomera međusobno reagiraju pri čemu nastaje dimer uz izdvajanje male molekule. Opisana reakcija ponavlja se dok se ne sintetizira željeni polimer s točno određenim brojem monomernih jedinica. Sinteza poliestera (slika 40) jedna je od industrijski najvažnijih reakcija. Poliester se zbog svoga hidrofobnog svojstva koristi u proizvodnji kišobrana, kabanica i drugih odjevnih predmeta čija je uloga zaštita od vode. Osim odjevnih predmeta, poliester se koristi u proizvodnji filtera, sintetskih krvnih žila, jedara i dr.

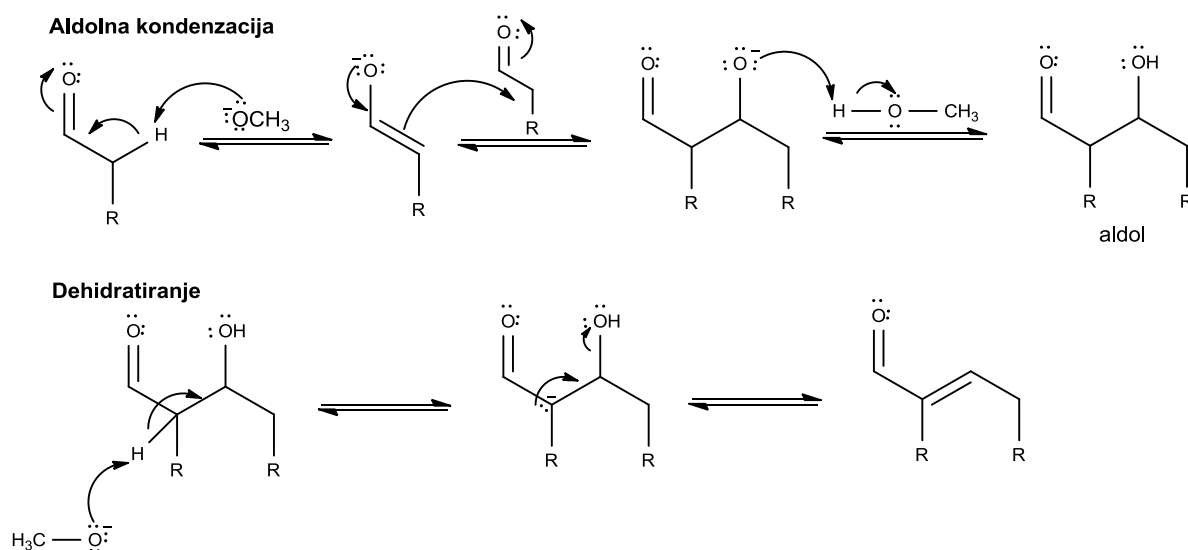


Slika 40. Sinteza poliestera⁶

Kondenzacijske reakcije u kojima nastaju molekule vode ravnotežne su reakcije. Dodavanje molekula vode u reakcijski sustav uzrokuje raspad produkta kondenzacije, odnosno dolazi do njegove hidrolize.

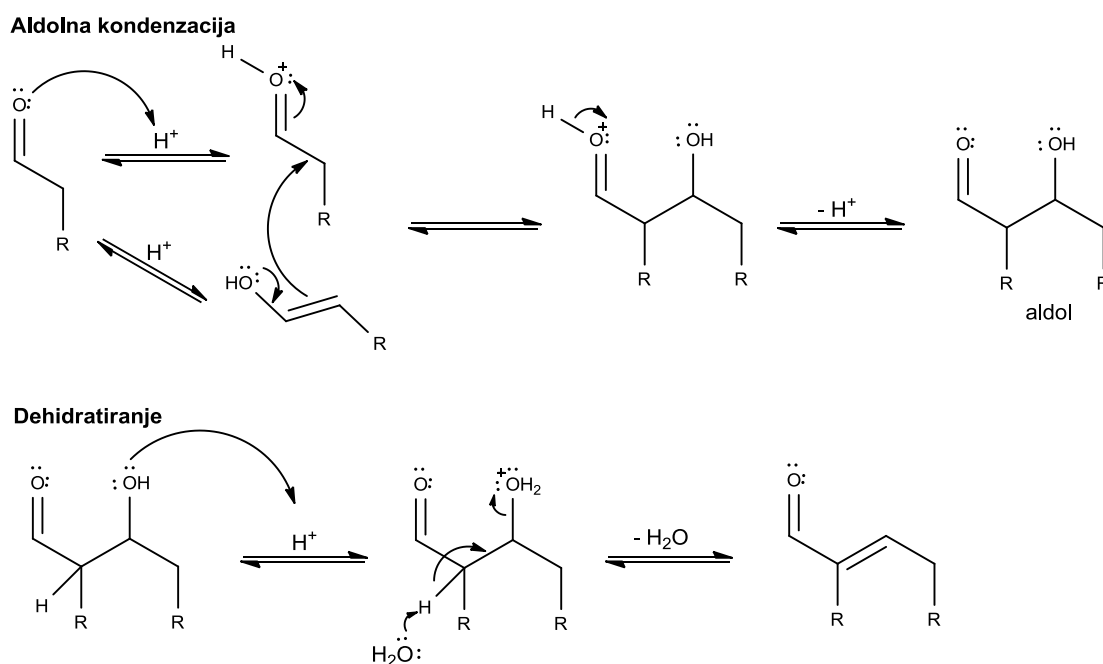
6.2. Aldolna kondenzacija

Reakcije kondenzacije jedne su od najvažnijih reakcija karbonilnih spojeva u kojima nastaju enolati.⁶ Aldolna kondenzacija aldehida i ketona izrazito je korisna reakcija jer se njome u organskoj kemiji osigurava stvaranje kovalentne veze između dva atoma ugljika.²² Reakciju su neovisno jedan o drugom otkrili Charles-Adolph Wurtz i Aleksandar Porfirjevič Borodin 1872. godine. Naziv *aldolna* odabran je zato što produkt reakcije sadrži aldehidnu (nastavak -al) i hidroksilnu skupinu (nastavak -ol). Završetak reakcije osigurava se dehidratiranjem aldolnoga produkta.²¹ Navedena reakcija može se provoditi u kiselim ili lužnatim uvjetima. Aldolna kondenzacija u lužnatim uvjetima (shema 23, str. 47) zbiva se nukleofilnom adicijom enolata (jak nukleofil) na karbonilnu skupinu. Protoniranjem nastalog aldolnog produkta uz zagrijavanje nastaje α,β -nezasićeni keton ili aldehid.²⁵



Shema 23. Reakcijski mehanizam aldolne kondenzacije u lužnatim uvjetima⁶

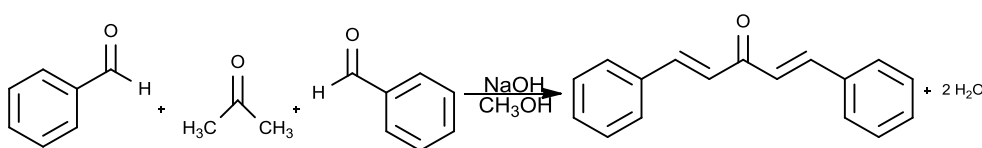
Osim u lužnatim uvjetima, aldolna kondenzacija može se provesti u kiselim uvjetima (shema 24). Ketoni su slabi nukleofili pa reagiraju s aktiviranim (protoniranim) karbonilnim skupinama kao enolati. Enolat se veže za ugljikov atom protonirane karbonilne skupine aldehida. Tako nastaje reakcijski međuprodukt, a njegovim deprotoniranjem i konačni produkt reakcije – aldol. Dehidratiranjem aldolnog produkta nastaje α,β -nezasićeni keton ili aldehid.⁶



Shema 24. Reakcijski mehanizam aldolne kondenzacije u lužnatim uvjetima⁶

Aldolna kondenzacija povrativa je kemijska reakcija u kojoj se uspostavlja kemijska ravnoteža između reaktanata i produkata.

Claisen-Schmidtova kondenzacija oblik je aldolne kondenzacije u kojoj aldehid ili keton reagira s aromatskim karbonilnim spojem koji u strukturi ne posjeduje α -vodikov atom. Reakcija je nazvana prema znanstvenicima Raineru Ludwigu Claisenu i Gustavu Schmidtu koji su istraživali navedeni tip kemijske reakcije. Claisen i Schmidt neovisno su jedan o drugome objavili rezultate istraživanja na spomenutu temu 1880. i 1881. godine.^{6,26} Primjer Claisen-Schmidtove kondenzacije jest sinteza dibenzalacetona (slika 41).



Slika 41. Jednadžba kemijske reakcije sinteze dibenzalacetona

Reakcije aldolne kondenzacije od velike su važnosti u organskoj sintetskoj kemiji, sintezi lijekova, imunosupresiva, tetraciklina te antifungicida Amphotericina B.²⁶

Osim u kemijskoj industriji, reakcije aldolne kondenzacije prisutne su i u biološkim procesima. Razgradnja glukoze u stanicama procesom glikolize obuhvaća nekoliko enzimski kataliziranih aldolnih reakcija.²⁷

6.3. Kondenzacijske reakcije i nastava kemije

Pojam kondenzacijskih reakcija u osnovnim školama se prema planu i programu ne uvodi niti upotrebljava. U sedmome razredu kondenzacijske reakcije mogu se koristiti kao složeniji primjeri u nastavnim temama *Kemijske reakcije i očuvanje mase* te *Kemijske reakcije i energija*. Pri tome učenicima ne treba naglašavati da su navedeni primjeri zapravo kondenzacijske reakcije. U osmome razredu kondenzacijske reakcije zastupljene se prilikom poučavanja organske kemije. Nastavna tema *Esteri* tema je u kojoj je temeljna kemijska reakcija esterifikacije zapravo reakcija kondenzacije iako se vrsta kemijske reakcije ne napominje. Osim reakcije esterifikacije, naglasak se stavlja i na povratnu reakciju hidrolize kako bi učenici spoznali uspostavljanje kemijske ravnoteže u takvome reakcijskom sustavu. Od učenika se nastavnim planom i programom očekuje priprava jednostavnijih estera, zapis pripadajuće jednadžbe kemijske reakcije te imenovanje produkata. Isti tip kondenzacijske

reakcije opisan je u nastavnoj temi *Masti i ulja*, iako se naglasak stavlja na kemijsku strukturu masti i ulja kao estera, a ne na samu kemijsku reakciju sinteze. Tema *Aminokiseline i bjelančevine* obuhvaća povezivanje molekula aminokiselina peptidnom vezom, ali za učenike je važno samo da prepoznaju peptidnu vezu, ne i da znaju kako nastaje. Kroz temu *Plastične mase* ne navode se kemijske reakcije kondenzacija kojima navedeni spojevi nastaju, već se govori o strukturi, svojstvima, usporedbi prirodnih i umjetnih polimera te njihovoj primjeni.²⁸

Nastavnim planom i programom za gimnazije nije naznačeno uvođenje pojma kondenzacijskih reakcija kao takvog, ali taj oblik kemijskih reakcija zatupljen je u nastavi. U drugome razredu gimnazije kondenzacijske reakcije mogu se koristiti kao primjeri u nastavnoj cjelini *Ravnotežni sustavi*. Kondenzacijske reakcije prikladne su za navedenu cjelinu jer ih često karakterizira povratna reakcija hidrolize. Na opisanome primjeru, koji se može prikazati pokusom, učenici donose zaključke o povrativim promjenama te Le Chatelierovu načelu. Najveća uporaba kondenzacijskih reakcija je prilikom obrade nastavnih sadržaja organske kemije u četvrtome razredu. Kondenzacijske reakcije mogu se poučavati kao dio nastavnih tema *Esteri, Masti i ulja, Aminokiseline i bjelančevine* te *Plastične mase*. Navedene nastavne teme istovjetne su onima u osnovnoj školi, no u gimnaziji učenici prilikom učenja o određenoj skupini spojeva primjenjuju različita prethodno stečena znanja prilikom donošenja novih zaključaka.²⁹

6.4. Kondenzacijske reakcije u udžbenicima

Pregledom udžbenika^{30,31,32} iz kemije za sedmi razred osnovnih škola vidljivo je da se kondenzacijske reakcije ne spominju niti kao pojam niti kao primjer. Neprisutnost kondenzacijskih reakcija u navedenim udžbenicima očekivana je jer nastavnim planom i program nije predviđeno njihovo poučavanje.

Udžbenici^{33,34} kemije za osmi razred osnovnih škola bogatiji su sadržajima vezanima za kondenzacijske reakcije, iako se pojam izravno ne spominje. Nastavne cjeline unutar kojih su zastupljeni primjeri kondenzacijskih reakcija su *Organski spojevi s kisikom, Biološki važni spojevi* te *Značajni sintetički spojevi*. *Esteri* su prva nastavna tema u kojoj se učenici upoznaju s primjerom kondenzacijskih reakcija, esterifikacijom. U udžbenicima se navodi općeniti prikaz reakcije potkrijepljen primjerom jednadžbe kemijske reakcije nastajanja etil-etanoata uz izdvajanje molekule vode. Uz primjer kemijske reakcije navodi se napomena da se reakcija esterifikacije izvodi s bezvodnim i koncentriranim kemikalijama. Na taj način autori su uveli

hidrolizu kao povratnu reakciju. Autori udžbenika predlažu pokus pripreme etil-etanoata iako su prije samoga pokusa učenicima već napisali jednadžbu kemijske reakcije pripreme navedenoga estera. Nakon pokusa se navodi primjena estera u svakodnevnome životu na primjeru dinamita i aspirina. U nastavnim temama *Masti i ulja* te *Aminokiseline i bjelančevine* autori navode opće prikaze dobivanja odgovarajućih kemijskih spojeva te njihovu primjenu. Unutar teme *Plastične mase* ne navodi se opći prikaz kemijske reakcije, već se navode primjeri plastičnih masa (polietilen, PVC, teflon i drugi.) i njihova primjena.

Srednjoškolski udžbenici³⁵⁻³⁹ za opće gimnazije za prve, druge i treće razrede ne navode pojam i primjere kondenzacijskih reakcije. One se ponovno spominju u četvrtome razredu prilikom poučavanja kemije ugljikovih spojeva. Pregledom udžbenika^{40,41} kondenzacijske reakcije spominju se u istim nastavnim temama kao i u osnovnoj školi prilikom poučavanja organske kemije. U nastavnoj temi *Esteri* koriste se isti primjeri dobivanja etil-acetata kojega prati i pokus njegova dobivanja. Autori oba udžbenika navode primjer polimerizacije mliječne kiseline u polimliječnu kiselinu kao novi primjer kondenzacijskih reakcija. Nastavne teme *Masti i ulja*, *Aminokiseline i bjelančevine* te *Plastične mase* obuhvaćaju iste primjere spojeva i njihove primjene kao udžbenici za osnovne škole. Razlika je u tome što je veći naglasak stavljen na reakcije sinteze odgovarajućih spojeva.

6.5. Objašnjenje nastavnoga sata

Kondenzacijske reakcije imaju veliku primjenu u sintezi lijekova, odjevnih i zaštitnih predmeta te su često dijelovi osnovnih biokemijskih putova i ciklusa unutar stanice. Zbog iznimne uporabe u svakodnevnome životu, važno je detaljnije upoznati se s kondenzacijskim reakcijama.

Pokus: Miješanje acetona, benzaldehida, metanola i natrijeve lužine u epruveti uz snažno mućkanje. Filtriranje dobivenoga sadržaja, ispiranje vodom i sušenje taloga na zraku. Analiza taloga i dokazivanje nastaloga produkta tankoslojnom kromatografijom na staklenoj pločici sa silikagelom u sustavu otapala kloroform : metanol (9 : 1).

Pribor: epruveta, dva čepa, stativ, klema, mufa, gumena pločica, okrugla klema, lijevak, Erlenmeyerova tikvica od 50 mL, stakleni štapić, četiri plastične bočice s kapalicom, menzura, pločica silikagela, tri kapilare, olovka, ravnalo, UV-lampa

Kemikalije: aceton, benzaldehid, metanol, natrijeva lužina ($w = 10\%$), destilirana voda, kloroform, smjesa otapala kloroform : metanol (9 : 1)

Ključna opažanja tijekom pokusa: Mućkanjem reaktanata boja otopine postupno se mijenja od svijetložute do narančaste. Nakon mućkanja nastaje žuti pahuljasti talog. Analizom dobivenoga taloga tankoslojnom kromatografijom vidljivo je da je produkt onečišćen reaktantom.

Glavni nastavni cilj: Učenici trebaju kondenzacijskom reakcijom sintetizirati dibenzalaceton te tankoslojnom kromatografijom analizirati dobiveni produkt.

Razred: IV. razred srednje škole, gimnazija, opći smjer

Oblik rada: grupni rad, demonstracija

Nastavna cjelina: Organski spojevi s kisikom

Nastavna tema: Svojstva aldehida i ketona

Prethodno potrebna znanja, vještine i sposobnosti:

rukovati priborom i kemikalijama

objasniti porijeklo boje tvari

koristiti filtraciju kao metodu razdvajanja taloga od tekućine

razlikovati aldehidnu od ketonske funkcijske skupine

nacrtati strukturne formule aldehida i ketona na temelju zadanoga kemijskog naziva

koristiti pravila organske nomenklature prilikom imenovanja kemijskih spojeva

analizirati mehanizam kemijske reakcije

razlikovati elektrofil od nukleofila

povezati sustav konjugiranih dvostrukih veza sa stabilnošću kemijskoga spoja

napisati jednadžbu kemijske reakcije

objasniti ideje na kojima se temelji tankoslojna kromatografija

analizirati kromatogram dobiven tankoslojnom kromatografijom

izračunati koeficijent razdvajanja za pojedini uzorak na kromatogramu

navesti metode pročišćavanja uzoraka

Procjena opasnosti i rizika: Opasnost od razbijanja staklenih dijelova aparature. Natrijeva lužina nagrizajuće je sredstvo. Kloroform i metanol su otrovni.

Kemija i svakodnevni život: Učenici će za domaću zadaću proučiti uporabu kondenzacijskih reakcija u svakodnevnom životu i industriji te navesti primjere kondenzacijskih reakcija u biološkim sustavima.

Povezane nastavne jedinice (pokusi): Nakon pokusa može slijediti komentiranje uporabe dobivenoga produkta kao sredstva za zaštitu od Sunčeva zračenja. Za provjeru navedenoga svojstva koristi se UV-lampa kojom se potvrđuje apsorpcija UV-zračenja. Ovaj pokus koristi se kao polazna točka za razumijevanje kondenzacijskih reakcija. Stečena znanja o kondenzacijskim reakcijama mogu se primijeniti u nastavnoj temi *Esteri* prilikom proučavanja dobivanja estera procesom esterifikacije. Uz to, ovim pokusom učenici će ovladati laboratorijskim postupcima koji će im koristiti u daljnjem praktičnom radu.

6.6. Tijek nastavnoga sata

Učenici su podijeljeni u grupe. Na početku sata učenici se pripremaju za izvođenje pokusa, utvrđuju imaju li sav potreban pribor i kemikalije te proučavaju postupak. Nakon što su utvrdili da imaju potreban pribor i kemikalije, učenici izvode pokus. Svaka grupa na klupi ima pribor za izvođenje pokusa 1 i radne listiće. Stativ, klemu, mufu i epruvetu u kojoj će se zbivati reakcija učenicima će dati nastavnik.

Učenici prvo promatraju uzorke kemikalija koje će koristiti u pokusu i bilježe opažanja. Prije provođenja kemijske reakcije, nastavnik od učenika očekuje da mu navedu mjere opreza kojih se trebaju pridržavati. Učenici u epruvetu dodaju aceton (2 kapi), benzaldehid (1 mL) i metanol (10 mL). U nastalu otopinu učenici dodaju natrijevu lužinu te

snažno mućkaju sadržaj epruvete tijekom tri minute uz povremeno otvaranje čepa. Po završetku reakcije učenici filtriraju dobiveni sadržaj, ispiru talog vodom te ga suše na zraku. Nakon svakoga odrađenog koraka bilježe opažanja.

Za vrijeme sušenja taloga na zraku učenici rješavaju zadatke iz radnoga listića. Rješavajući radni listić trebaju koristiti prethodno stečena znanja te nacrtati strukturne formule acetona i benzaldehida. Navedene kemijske spojeve trebaju imenovati prema pravilima IUPAC-nomenklature. Nakon toga slijede zadaci u kojima učenici trebaju objasniti postupke koje su provodili. Trebaju zaključiti zašto je bilo potrebno povremeno otvaranje čepa tijekom mućkanja epruvete te zašto se kristali nakon filtriranja ispiru vodom.

Nakon što su riješili navedene zadatke, učenici suhe kristale prebacuju staklenim štapićem u Erlenmeyerovu tikvicu od 50 mL i bilježe opažanja o izgledu kristala nakon sušenja. Učenici zatim rješavaju zadatak koji obuhvaća analizu reakcijskoga mehanizma. Promatranjem sheme reakcijskoga mehanizma učenici zaključuju o ulozi pojedinih kemijskih vrsta, tipovima kemijskih reakcija te konjugiranome sustavu dvostrukih veza kao čimbeniku stabilizacije.

Proučavanjem reakcijskoga mehanizma učenici zaključuju o kemijskoj strukturi dobivenoga produkta, crtaju njegovu strukturnu formulu te ga imenuju prema pravilima IUPAC-nomenklature. Nakon otkrivene strukture produkta, kemijsku reakciju koja se zbivala u epruveti učenici prikazuju jednadžbom kemijske reakcije.

U drugome dijelu nastavnoga sata slijedi analiza kristala i dokazivanje dobivenoga produkta tankoslojnom kromatografijom na pločici silikagela. Tankoslojnu kromatografiju izvodi nastavnik kao demonstracijski pokus. Pribor i kemikalije nalaze se na stolu za demonstraciju, a uzorak koji će analizirati nastavnik uzima od jedne grupe.

Nastavnik demonstrira učenicima nanošenje uzoraka na pločicu silikagela pridržavajući se uputa navedenih na radnom listiću. Učenici na radni listić skiciraju izgled pločice pod UV-lampom prije razvijanja pločice. Pločica se razvija u sustavu otapala kloroform : metanol (9 : 1). Za vrijeme razvijanja pločice učenici skiciraju sustav za razvijanje pločice. Nastavnik razgovora s učenicima i od učenika traži objašnjenje pokusa tankoslojne kromatografije. Nakon razvijanja pločice učenici skiciraju izgled pločice pod UV-lampom te računaju koeficijent razdvajanja za produkt. Uspoređivanjem slika pločica prije i nakon kromatografije, učenici zaključuju o čistoći dobivenoga produkta te predlažu metode pročišćavanja.

Na kraju nastavnoga sata učenici zaključuju o uporabi produkta kao sredstva za zaštitu od Sunčeva zračenja zbog njegova svojstva apsorpcije UV-zračenja.

§ 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

DMF	dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
TSK	tankoslojna kromatografija

§ 8. LITERATURNI IZVORI

1. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2nd Edt., Wiley-Vch Verlag GmbH & Co, KgaA, 2003.
2. Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder, *Arab. J. Chem.* **10** (2012) 157-173.
3. K. Baumann, Priprava novih heterocikličkih oksima i njihova učinkovitost pri reaktivaciji fosforiliranih kolinesteraza, Doktorski rad, 2014.
4. E. F. V. Scriven, *Pyridines: from lab to production*, 1st Edt., Oxford, 2013.
5. K. Florey, *Analytical profiles of drug substances*, Academic press, New Brunswick, 1976.
6. L. G. Wade, Jr., *Organic chemistry*, 8th Edt., Boston, Pearson, 2013.
7. V. Petrović Peroković et. al., *Praktikum iz organske kemije*, Zavod za organsku kemiju, 2004.
8. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5th edition, 2005.
9. G. R. Newkome, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyridine and its derivatives*, Part Five, 1984.
10. S. Bala, N. Sharma, A. Kajal, S. Kamboj, V. Saini, *Int. J. Med. Chem.* **2014** (2014) 1-15.
11. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic chemistry*, 2nd Edt., Oxford, 2012.
12. M. Ashok, B. S. Holla, B. Poojary, *Eur. J. Med. Chem.* **42** (2007) 1095-1101.
13. R. Adams, W. E. Bachmann, L. F. Fieser, J. R. Johnson, H. R. Snyder, *Organic Reactions*, Volume I
14. R. K. S. Kumar, A. Idhayadhulla, A. J. A. Nasser, *Orbital Elec. J. Chem.* **3** (2011) 32-38.
15. M. Rehman, M. Imran, M. Arif, M. Farooq, *World Applied Programming* **3** (2013) 558-564.
16. P. Selvam, D. Ram Lakra, C. Pannecouque, *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **1** (2010) 105-119.
17. P. S. Misra, P. Shanmugasundaram, R. Chaudhary, M. V. Aanandhi, *Rasayan J. Chem.* **3** (2010) 51-54.
18. M. Saraswathi, R. M. Rohini, N. Nayeem, *Pak. J. Pharm. Sci.* **23** (2010) 459-462.

19. E. P. Jesudason, S. K. Sridhar, E. J. Padma, P. Shanmugapandiyan, M. Inayathullah, V. Arul, D. Selvaraj, R. Jayakumar, *Eur. J. of Med. Chem.* **44** (2009) 2307-2312.
20. B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5. Izd., Longman Scientific & Technical, Harlow, 1989.
21. J. Pernak, J. Rogoza, *ARKIVOC* **6** (2000) 889-904.
22. J. Pernak, B. Mrowczynski, J. Weglewski, *Synthesis* **12** (1994) 1415-1417.
23. M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Edition, 2007., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey
24. IUPAC Gold Book, Compendium of Chemical Terminology, 2014.
25. B. A. Hathaway, *J. Chem. Educ.* 1987, 64(4), 367.
26. T. Crowley, *Mechanism and Uses of Aldol Condensations*, 2007.
27. L. Stryer, J. M. Berg, J. L. Tymoczko, *Biochemistry*, 6th Edt., New York, 2007.
28. Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa, *Nastavni plan i program za osnovnu školu*, Zagreb, 2013.
29. Nacionalni centar za vanjsko vrednovanje obrazovanja
http://dokumenti.ncvvo.hr/Nastavni_plan/gimnazije/obvezni/kemija.pdf
(datum pristupa 24. 8. 2017.)
30. Draginja Mrvoš-Sermek, Maja Kovačević, Davor Barić, *Kemija 7*, udžbenik za sedmi razred osnovne škole, ALFA, Zagreb, 2011.
31. Albina Battistutti-Pecha, Željko Mrklić, Maja Petković, Nikolina Štiglić, *U svijetu kemije 7*, udžbenik za sedmi razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2015.
32. Elvira Kovač-Andrić, Nikolina Štiglić, Ana Lopac Groš, *Kemija 7*, udžbenik za sedmi razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2015.
33. Draginja Mrvoš-Sermek, Nikolina Ribarić, *Kemija 8*, udžbenik kemije za osmi razred osnovne škole, ALFA, Zagreb, 2014.
34. Roko Vladušić, Miroslav Pernar, Sanda Šimičić, *Kemija 8*, udžbenik kemija za osmi razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2015.
35. Zora Popović, Ljiljana Kovačević, *Kemija 1*, udžbenik iz kemije za prvi razred gimnazije, ALFA, Zagreb, 2014.
36. Aleksandra Habuš, Vera Tomašić, Snježana Liber, *Opća kemija 1*, udžbenik kemije za prvi razred gimnazije, Profil, Zagreb, 2015.

37. Gordana Pavlović, Ljiljana Kovačević, *Kemija 2*, udžbenik iz kemije za drugi razred gimnazije, ALFA, Zagreb, 2015.
38. Aleksandra Habuš, Dubravka Stričević, Snježana Liber, *Opća kemija 2*, udžbenik kemije za drugi razred gimnazije, Profil, Zagreb, 2015.
39. Aleksandra Habuš, Dubravka Stričević, Vera Tomašić, *Anorganska kemija*, udžbenik za treći razred gimnazije, Profil, Zagreb, 2014.
40. Vesna Petrović Peroković, Ivan Halasz, Dubravka Turčinović, *Kemija ugljikovih spojeva*, udžbenik kemije u četvrtom razredu gimnazije, Školska knjiga, Zagreb, 2014.
41. Blanka Sever, Dubravka Stričević, *Temelji organske kemije*, udžbenik za četvrti razred gimnazije, Profil, Zagreb, 2014.

§ 9. DODATAK

9.1. Radni listić za nastavni sat

POKUS 1. ŽUTA ZIMA

Pribor: epruveta, dva čepa, stativ, klema, mufa, gumena pločica, okrugla klema, lijevak, Erlenmeyerova tikvica od 50 mL, stakleni štapić, četiri plastične bočice s kapalicom, menzura

Kemikalije: aceton, benzaldehid, metanol, natrijeva lužina ($w = 10\%$), destilirana voda

KORAK 1 Promotri uzorke acetona i benzaldehida. **Zabilježi opažanja.**

aceton: _____
bezbojna bistra tekućina, intenzivan miris

benzaldehyd: _____
bezbojna bistra tekućina, uljasta, miris po bademima

KORAK 2 U epruvetu dodaj dvije kapi acetona, 1 mL benzaldehida i 10 mL metanola. **Zabilježi opažanja.**

Nastala je bezbojna bistra otopina.

KORAK 3 U dobivenu otopinu dodaj natrijevu lužinu. Začepi epruvetu i snažno mućkaj sadržaj tri minute uz povremeno otvaranje čepa. **Zabilježi opažanja.**

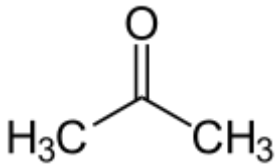
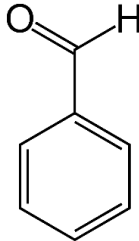
Boja otopine postupno se mijenja od svijetložute do narančaste. Nakon mućkanja stvara se žuti pahuljasti talog.

KORAK 4 Profiltriraj dobiveni sadržaj. Talog na filter-papiru isperi tri puta s po 2 mL vode i ostavi sušiti na zraku. **Zabilježi opažanja.**

Na filter papiru zaostaju žuti pahuljasti kristali, a matičnica je bijela i zamućena.

ZADATAK 1

a) Nacrtaj strukturne formule acetona i benzaldehida.

aceton	benzaldehyd
	

b) Navedene kemijske spojeve nazovi prema pravilima IUPAC nomenklature.

aceton: _____
propanon (dimetil-keton)

benzaldehyd: _____
benzenkarbaldehyd

ZADATAK 2 Zašto se tijekom mućkanja povremeno otvara čep epruvete?

Zbog izjednačavanja tlakova. Aceton i benzaldehyd hlapljive su tekućine.

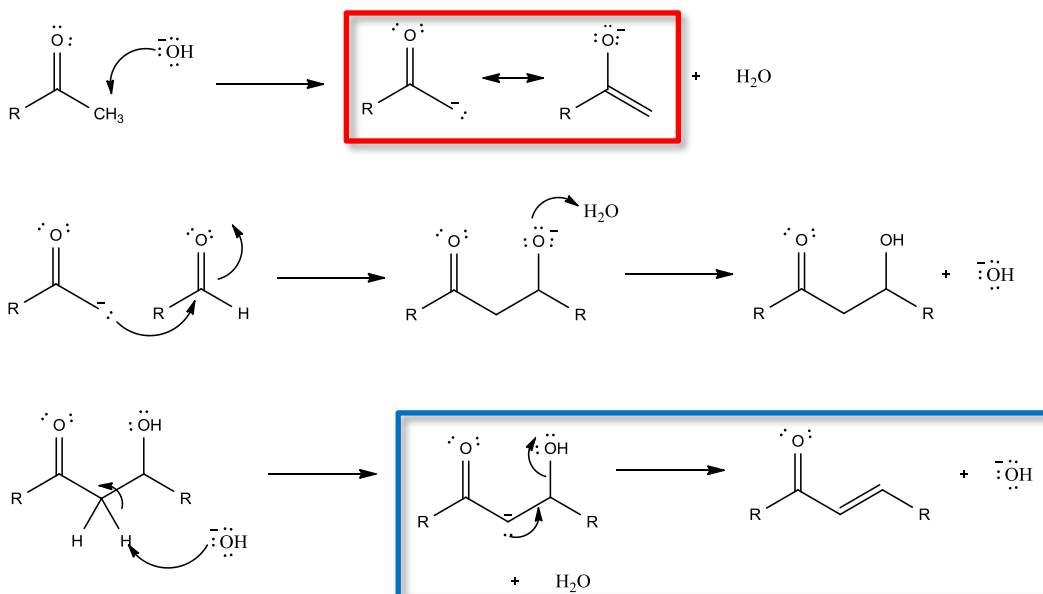
ZADATAK 3 Zašto kristale nakon filtriranja ispiremo vodom?

Da bismo uklonili aceton i benzaldehyd koji nisu reagirali. Aceton i benzaldehyd topljivi su u vodi, a dobiveni kristali nisu.

KORAK 5 Kristale nakon sušenja prebaci u Erlenmeyerovu tikvicu pomoću staklenoga štapića. Zabilježi opažanja.

Dobiveni su žuti pahuljasti kristali.

ZADATAK 5 Na slici je prikazan mehanizam reakcije. Promotri sliku i riješi zadatke.



a) Koja je uloga hidroksidnoga iona u prvome reakcijskom koraku?

Hidroksidni ion deprotonira molekulu acetona pri čemu nastaje enolat.

b) Koja je uloga kemijske vrste u crvenome pravokutniku?

Enolat je nukleofil.

c) Kako nazivamo ovu vrstu kemijske reakcije?

Nukleofilna adicija.

d) Kako nazivamo kemijsku reakciju u plavome pravokutniku?

Eliminacija.

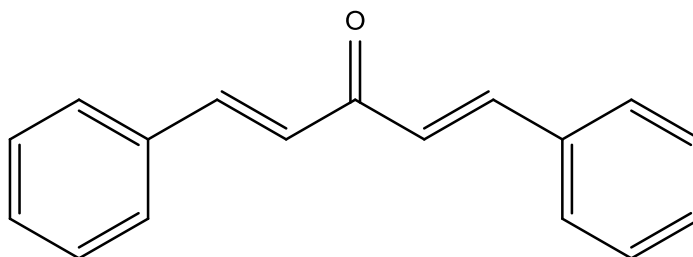
e) U kakvom su odnosu dvostruka veza C=C i dvostruka veza C=O produkta u plavome pravokutniku?

Konjugirane su.

f) Na temelju odgovora iz pitanja e) zaključi zašto spontano dolazi do reakcije u plavome pravokutniku?

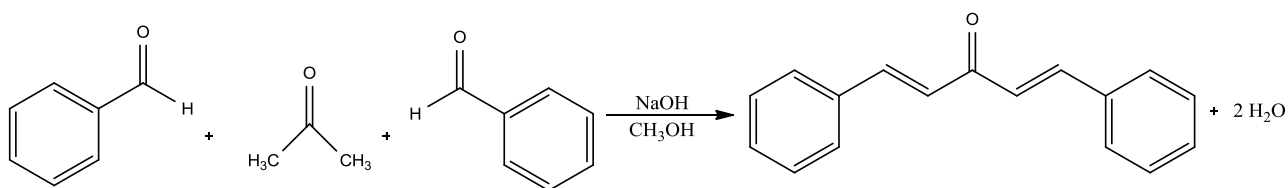
Zato što nastaje stabilniji produkt.

g) Napiši strukturnu formulu i kemijski naziv konačnoga produkta reakcije.



kemijski naziv: dibenzalaceton (1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-on)

ZADATAK 6 Napiši sumarnu jednadžbu kemijske reakcije.



POKUS 2. TANKOSLOJNA KROMATOGRAFIJA (DEMONSTRACIJSKI POKUS)

Pribor: pločica silikagela, tri kapilare, olovka, ravnalo, UV-lampa

Kemikalije: aceton, benzaldehid, produkt iz pokusa 1, kloroform, smjesa otapala kloroform : metanol (9 : 1)

KORAK 1 Na pločicu silikagela olovkom se ucrtta startna linija. Označe se zone uzorka koristeći oznake **A** (aceton), **B** (benzaldehyd) i **P** (produkt).

KORAK 2 Mala količina produkta iz pokusa 1 otopi se u kloroformu.

KORAK 3 Pomoću kapilara, uzorci acetona, benzaldehida i produkta prenesu se na pločicu silikagela.

KORAK 4 Pločica se razvije u sustavu otapala kloroform : metanol (9 : 1). Nakon razvijanja označi se fronta otapala, a pločica se osuši. Nakon sušenja pogleda se pod UV-lampom i označe položaji uzoraka.

ZADATAK 1 Skiciraj sustav za razvijanje pločice.

ZADATAK 2 Skiciraj izgled pločice prije i nakon razvijanja.

ZADATAK 3 Izračunaj koeficijent razdvajanja za produkt iz pokusa 1.

ZADATAK 4 Na koji način se dobiveni kristali mogu dodatno pročistiti?

Prekristalizacija, kromatografija na stupcu silikagela. tankoslojna kromatografija

§ 10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Hrvoje Žunić

Datum rođenja: 12. lipnja 1993.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2000.–2008. Osnovna škola Novska, Novska

2008.–2012. Srednja škola Novska, Novska

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2016. Noć biologije